表 2.7.4.7-63　　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臨床試験で発現した有害事象：国内統合

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323) n	(%)
Total[a]		292	(90.4)
血液およびリンパ系障害		5	(1.5)
	貧血	4	(1.2)
	鉄欠乏性貧血	1	(0.3)
心臓障害		9	(2.8)
	狭心症	1	(0.3)
	第一度房室ブロック	2	(0.6)
	右脚ブロック	1	(0.3)
	うっ血性心不全	1	(0.3)
	低心拍出量症候群	1	(0.3)
	動悸	1	(0.3)
	上室性期外収縮	1	(0.3)
	心室性期外収縮	2	(0.6)
先天性、家族性および遺伝性障害		1	(0.3)
	弯足	1	(0.3)
耳および迷路障害		1	(0.3)
	回転性めまい	1	(0.3)
内分泌障害		3	(0.9)
	高プロラクチン血症	3	(0.9)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
眼障害		17	(5.3)
	眼瞼炎	2	(0.6)
	霰粒腫	1	(0.3)
	ドライアイ	5	(1.5)
	眼脂	3	(0.9)
	眼の炎症	1	(0.3)
	黄斑変性	1	(0.3)
	眼充血	4	(1.2)
胃腸障害		95	(29.4)
	腹部不快感	2	(0.6)
	腹痛	2	(0.6)
	便秘	23	(7.1)
	齲歯	4	(1.2)
	下痢	13	(4.0)
	口内乾燥	1	(0.3)
	嚥下障害	4	(1.2)
	胃潰瘍	1	(0.3)
	胃食道逆流性疾患	2	(0.6)
	歯肉痛	1	(0.3)
	血便排泄	1	(0.3)
	痔核	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323) n	(%)
胃腸障害	裂孔ヘルニア	1	(0.3)
	口唇乾燥	1	(0.3)
	口唇腫脹	1	(0.3)
	口腔内出血	1	(0.3)
	悪心	4	(1.2)
	直腸炎	1	(0.3)
	直腸脱	1	(0.3)
	流涎過多	28	(8.7)
	口内炎	3	(0.9)
	歯の脱落	3	(0.9)
	歯痛	1	(0.3)
	上部消化管出血	1	(0.3)
	嘔吐	9	(2.8)
	心窩部不快感	1	(0.3)
	肛門びらん	3	(0.9)
	虚血性小腸炎	1	(0.3)
	肛門失禁	1	(0.3)
	肛門紅斑	2	(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		78	(24.1)
	無力症	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323) n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	胸部不快感	1	(0.3)
	活動性低下	2	(0.6)
	顔面痛	1	(0.3)
	疲労	2	(0.6)
	歩行障害	28	(8.7)
	歩行不能	1	(0.3)
	空腹	1	(0.3)
	倦怠感	2	(0.6)
	浮腫	7	(2.2)
	末梢性浮腫	6	(1.9)
	発熱	27	(8.4)
	腫脹	1	(0.3)
	末梢腫脹	5	(1.5)
	心臓死	1	(0.3)
	体調不良	1	(0.3)
	炎症	1	(0.3)
	歩行速度低下	2	(0.6)
肝胆道系障害		9	(2.8)
	肝機能異常	6	(1.9)
	脂肪肝	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
肝胆道系障害	肝腫瘤	1	(0.3)
	薬物性肝障害	1	(0.3)
感染症および寄生虫症		88	(27.2)
	体部白癬	1	(0.3)
	気管支炎	4	(1.2)
	蜂巣炎	4	(1.2)
	結膜炎	9	(2.8)
	膀胱炎	4	(1.2)
	爪の皮膚糸状菌症	1	(0.3)
	真菌感染	1	(0.3)
	胃腸炎	1	(0.3)
	帯状疱疹	4	(1.2)
	インフルエンザ	1	(0.3)
	上咽頭炎	13	(4.0)
	爪囲炎	1	(0.3)
	咽頭炎	2	(0.6)
	肺炎	6	(1.9)
	誤嚥性肺炎	10	(3.1)
	鼻炎	1	(0.3)
	足部白癬	3	(0.9)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
感染症および寄生虫症	上気道感染	1	(0.3)
	尿路感染	15	(4.6)
	皮膚細菌感染	1	(0.3)
	皮膚カンジダ	1	(0.3)
	ブドウ球菌感染	1	(0.3)
	感染性腸炎	2	(0.6)
	白癬感染	3	(0.9)
	細菌感染	1	(0.3)
	細菌性結膜炎	2	(0.6)
	気道感染	1	(0.3)
	口腔ヘルペス	1	(0.3)
	顔面白癬	1	(0.3)
	外尿道口炎	1	(0.3)
	ＣＯＶＩＤ－１９	7	(2.2)
	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症		89	(27.6)
	転倒	33	(10.2)
	大腿骨頚部骨折	3	(0.9)
	大腿骨骨折	4	(1.2)
	仙骨骨折	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	頭部損傷	1	(0.3)
	損傷	1	(0.3)
	靱帯捻挫	2	(0.6)
	橈骨骨折	1	(0.3)
	肋骨骨折	1	(0.3)
	引っかき傷	2	(0.6)
	脊椎圧迫骨折	1	(0.3)
	頚椎部脊髄損傷	1	(0.3)
	皮下血腫	5	(1.5)
	硬膜下血腫	1	(0.3)
	硬膜下出血	1	(0.3)
	頚椎骨折	1	(0.3)
	挫傷	29	(9.0)
	創傷	9	(2.8)
	外傷性出血	1	(0.3)
	熱傷	1	(0.3)
	口唇損傷	1	(0.3)
	皮膚裂傷	6	(1.9)
	骨盤骨折	1	(0.3)
	皮膚擦過傷	24	(7.4)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	爪損傷	2	(0.6)
	皮膚創傷	2	(0.6)
	眼挫傷	4	(1.2)
	皮膚圧痕	1	(0.3)
	眼瞼擦過傷	1	(0.3)
臨床検査		53	(16.4)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
	血中アルブミン減少	3	(0.9)
	血中コレステロール減少	1	(0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	(4.0)
	血中インスリン増加	3	(0.9)
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	(0.9)
	血中カリウム減少	2	(0.6)
	血圧低下	2	(0.6)
	血圧上昇	3	(0.9)
	血中プロラクチン増加	5	(1.5)
	癌胎児性抗原増加	1	(0.3)
	心電図ＱＴ延長	3	(0.9)
	フィブリンＤダイマー増加	1	(0.3)
	尿中ブドウ糖	2	(0.6)

		Brexpiprazole (N=323)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	高比重リポ蛋白減少	1	(0.3)
	好中球数増加	1	(0.3)
	総蛋白減少	2	(0.6)
	尿蛋白	1	(0.3)
	プロトロンビン時間延長	1	(0.3)
	体重減少	17	(5.3)
	体重増加	4	(1.2)
	白血球数増加	4	(1.2)
	心電図異常Ｔ波	2	(0.6)
	尿潜血陽性	5	(1.5)
	尿中蛋白陽性	4	(1.2)
	心筋虚血の心電図所見	1	(0.3)
	尿中ウロビリノーゲン	1	(0.3)
	肝酵素上昇	2	(0.6)
	喀痰異常	1	(0.3)
	便潜血陽性	1	(0.3)
	尿検査異常	1	(0.3)
代謝および栄養障害		55	(17.0)
	脱水	8	(2.5)
	耐糖能障害	2	(0.6)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
代謝および栄養障害	高カルシウム血症	1	(0.3)
	高血糖	4	(1.2)
	高尿酸血症	3	(0.9)
	低アルブミン血症	2	(0.6)
	低血糖	2	(0.6)
	低カリウム血症	6	(1.9)
	低ナトリウム血症	3	(0.9)
	低蛋白血症	2	(0.6)
	食欲亢進	1	(0.3)
	食欲減退	26	(8.0)
	ビタミンＢ群欠乏	1	(0.3)
	高脂血症	1	(0.3)
	高クレアチニン血症	1	(0.3)
	過小食	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		79	(24.5)
	関節痛	10	(3.1)
	背部痛	17	(5.3)
	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1	(0.3)
	側腹部痛	1	(0.3)
	関節腫脹	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	脊柱後弯症	1	(0.3)
	筋固縮	35	(10.8)
	筋力低下	6	(1.9)
	筋骨格痛	1	(0.3)
	筋肉痛	2	(0.6)
	頚部痛	1	(0.3)
	変形性関節症	2	(0.6)
	四肢痛	5	(1.5)
	顎痛	1	(0.3)
	姿勢異常	3	(0.9)
	横紋筋融解症	1	(0.3)
	滑液嚢腫	1	(0.3)
	顎関節症候群	1	(0.3)
	四肢拘縮	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		4	(1.2)
	乳癌	2	(0.6)
	脂肪腫	1	(0.3)
	肺転移	1	(0.3)
	遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
神経系障害		164	(50.8)
	アカシジア	8	(2.5)
	意識変容状態	1	(0.3)
	運動緩慢	36	(11.1)
	脳梗塞	1	(0.3)
	歯車様固縮	1	(0.3)
	認知症	1	(0.3)
	浮動性めまい	5	(1.5)
	ジスキネジア	8	(2.5)
	構音障害	2	(0.6)
	ジストニア	13	(4.0)
	錐体外路障害	19	(5.9)
	頭痛	11	(3.4)
	感覚鈍麻	1	(0.3)
	第３脳神経麻痺	1	(0.3)
	意識消失	2	(0.6)
	悪性症候群	1	(0.3)
	正常圧水頭症	1	(0.3)
	パーキンソニズム	17	(5.3)
	失神寸前の状態	1	(0.3)
	橈骨神経麻痺	2	(0.6)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
神経系障害	坐骨神経痛	1	(0.3)
	鎮静	3	(0.9)
	痙攣発作	3	(0.9)
	傾眠	51	(15.8)
	失神	2	(0.6)
	遅発性ジスキネジア	1	(0.3)
	振戦	17	(5.3)
	肋間神経痛	1	(0.3)
	起立障害	2	(0.6)
	パーキンソン歩行	5	(1.5)
	認知障害	1	(0.3)
	パーキンソン病	1	(0.3)
	認知障害発作	1	(0.3)
	鎮静合併症	30	(9.3)
	不規則睡眠覚醒リズム障害	1	(0.3)
精神障害		67	(20.7)
	激越	10	(3.1)
	不安	2	(0.6)
	無感情	2	(0.6)
	譫妄	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
精神障害	妄想	1	(0.3)
	抑うつ気分	1	(0.3)
	うつ病	1	(0.3)
	感情の貧困	1	(0.3)
	幻覚	1	(0.3)
	頭を激しくぶっつける	1	(0.3)
	不眠症	51	(15.8)
	易刺激性	1	(0.3)
	異食症	1	(0.3)
	落ち着きのなさ	2	(0.6)
	せっかち	1	(0.3)
	無為	1	(0.3)
	身体症状症	1	(0.3)
腎および尿路障害		21	(6.5)
	血尿	2	(0.6)
	水腎症	1	(0.3)
	緊張性膀胱	2	(0.6)
	排尿異常	1	(0.3)
	夜間頻尿	2	(0.6)
	乏尿	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
腎および尿路障害	頻尿	1	(0.3)
	蛋白尿	1	(0.3)
	切迫性尿失禁	1	(0.3)
	尿失禁	5	(1.5)
	尿閉	4	(1.2)
	急性腎障害	1	(0.3)
生殖系および乳房障害		9	(2.8)
	萎縮性外陰腟炎	1	(0.3)
	亀頭包皮炎	1	(0.3)
	子宮頚部上皮異形成	1	(0.3)
	陰部そう痒症	2	(0.6)
	腟分泌物	1	(0.3)
	性器紅斑	3	(0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		14	(4.3)
	誤嚥	1	(0.3)
	喘息	1	(0.3)
	咳嗽	4	(1.2)
	鼻出血	1	(0.3)
	低酸素症	1	(0.3)
	気胸	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻漏	2	(0.6)
	睡眠時無呼吸症候群	1	(0.3)
	喀痰増加	1	(0.3)
	上気道の炎症	3	(0.9)
皮膚および皮下組織障害		78	(24.1)
	血管浮腫	1	(0.3)
	水疱	2	(0.6)
	褥瘡性潰瘍	8	(2.5)
	皮膚炎	1	(0.3)
	アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)
	接触皮膚炎	4	(1.2)
	おむつ皮膚炎	1	(0.3)
	薬疹	2	(0.6)
	皮膚乾燥	7	(2.2)
	湿疹	9	(2.8)
	皮脂欠乏性湿疹	5	(1.5)
	貨幣状湿疹	1	(0.3)
	紅斑	14	(4.3)
	皮下出血	5	(1.5)
	多汗症	2	(0.6)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
皮膚および皮下組織障害	過角化	2	(0.6)
	陥入爪	3	(0.9)
	爪甲剥離症	2	(0.6)
	そう痒症	8	(2.5)
	紫斑	2	(0.6)
	発疹	1	(0.3)
	丘疹性皮疹	1	(0.3)
	小水疱性皮疹	1	(0.3)
	痂皮	1	(0.3)
	脂漏性皮膚炎	2	(0.6)
	皮膚びらん	9	(2.8)
	皮膚剥脱	11	(3.4)
	皮膚亀裂	1	(0.3)
	皮膚潰瘍	1	(0.3)
	表皮融解	1	(0.3)
	皮膚腫脹	1	(0.3)
	皮膚出血	1	(0.3)
外科および内科処置		3	(0.9)
	耳垢除去	1	(0.3)
	脱水予防	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
外科および内科処置	爪手術	1	(0.3)
血管障害		12	(3.7)
	チアノーゼ	1	(0.3)
	高血圧	2	(0.6)
	低血圧	2	(0.6)
	起立性低血圧	1	(0.3)
	内出血	6	(1.9)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.3-04：Table_S1＞

表 2.7.4.7-64　　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臨床試験で発現した副作用：国内統合

		Brexpiprazole (N=323)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
Total[a]		186	(57.6)
血液およびリンパ系障害		2	(0.6)
	貧血	2	(0.6)
心臓障害		5	(1.5)
	第一度房室ブロック	2	(0.6)
	右脚ブロック	1	(0.3)
	動悸	1	(0.3)
	心室性期外収縮	1	(0.3)
耳および迷路障害		1	(0.3)
	回転性めまい	1	(0.3)
内分泌障害		3	(0.9)
	高プロラクチン血症	3	(0.9)
胃腸障害		42	(13.0)
	便秘	10	(3.1)
	口内乾燥	1	(0.3)
	嚥下障害	4	(1.2)
	悪心	3	(0.9)
	流涎過多	26	(8.0)
	嘔吐	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態		34	(10.5)
	活動性低下	2	(0.6)
	疲労	2	(0.6)
	歩行障害	26	(8.0)
	歩行不能	1	(0.3)
	倦怠感	1	(0.3)
	浮腫	1	(0.3)
	歩行速度低下	2	(0.6)
肝胆道系障害		7	(2.2)
	肝機能異常	6	(1.9)
	薬物性肝障害	1	(0.3)
感染症および寄生虫症		4	(1.2)
	肺炎	2	(0.6)
	誤嚥性肺炎	2	(0.6)
傷害、中毒および処置合併症		4	(1.2)
	転倒	3	(0.9)
	大腿骨頚部骨折	1	(0.3)
	大腿骨骨折	1	(0.3)
臨床検査		27	(8.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	(3.1)
	血中インスリン増加	2	(0.6)

		Brexpiprazole (N=323)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.6)
	血圧上昇	1	(0.3)
	血中プロラクチン増加	5	(1.5)
	心電図ＱＴ延長	3	(0.9)
	プロトロンビン時間延長	1	(0.3)
	体重減少	6	(1.9)
	体重増加	4	(1.2)
	心電図異常Ｔ波	1	(0.3)
	尿潜血陽性	1	(0.3)
	尿中蛋白陽性	4	(1.2)
	肝酵素上昇	2	(0.6)
	便潜血陽性	1	(0.3)
代謝および栄養障害		28	(8.7)
	脱水	2	(0.6)
	高血糖	3	(0.9)
	高尿酸血症	1	(0.3)
	低カリウム血症	3	(0.9)
	低ナトリウム血症	1	(0.3)
	食欲亢進	1	(0.3)
	食欲減退	18	(5.6)

		Brexpiprazole (N=323)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
代謝および栄養障害	高脂血症	1	(0.3)
	過小食	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害		37	(11.5)
	脊柱後弯症	1	(0.3)
	筋固縮	32	(9.9)
	筋力低下	2	(0.6)
	姿勢異常	3	(0.9)
	横紋筋融解症	1	(0.3)
神経系障害		138	(42.7)
	アカシジア	6	(1.9)
	意識変容状態	1	(0.3)
	運動緩慢	36	(11.1)
	浮動性めまい	3	(0.9)
	ジスキネジア	6	(1.9)
	構音障害	1	(0.3)
	ジストニア	13	(4.0)
	錐体外路障害	17	(5.3)
	頭痛	2	(0.6)
	感覚鈍麻	1	(0.3)
	悪性症候群	1	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=323)	
		n	(%)
神経系障害	パーキンソニズム	17	(5.3)
	鎮静	3	(0.9)
	傾眠	49	(15.2)
	失神	1	(0.3)
	遅発性ジスキネジア	1	(0.3)
	振戦	14	(4.3)
	起立障害	2	(0.6)
	パーキンソン歩行	5	(1.5)
	認知障害	1	(0.3)
	鎮静合併症	29	(9.0)
精神障害		22	(6.8)
	激越	2	(0.6)
	不安	1	(0.3)
	無感情	1	(0.3)
	妄想	1	(0.3)
	抑うつ気分	1	(0.3)
	感情の貧困	1	(0.3)
	幻覚	1	(0.3)
	不眠症	13	(4.0)
	易刺激性	1	(0.3)

		Brexpiprazole (N=323)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
精神障害	落ち着きのなさ	2	(0.6)
	せっかち	1	(0.3)
腎および尿路障害		8	(2.5)
	緊張性膀胱	2	(0.6)
	排尿異常	1	(0.3)
	夜間頻尿	1	(0.3)
	切迫性尿失禁	1	(0.3)
	尿失禁	3	(0.9)
皮膚および皮下組織障害		3	(0.9)
	薬疹	1	(0.3)
	多汗症	1	(0.3)
	小水疱性皮疹	1	(0.3)
血管障害		1	(0.3)
	高血圧	1	(0.3)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.3-04：Table_S2＞

表 2.7.4.7-65　　統合失調症患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験で発現した有害事象

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
Total[a]		456	(78.9)
血液およびリンパ系障害		4	(0.7)
	貧血	1	(0.2)
	好酸球増加症	1	(0.2)
	鉄欠乏性貧血	1	(0.2)
	白血球増加症	1	(0.2)
心臓障害		17	(2.9)
	不整脈	1	(0.2)
	第一度房室ブロック	1	(0.2)
	徐脈	1	(0.2)
	右脚ブロック	1	(0.2)
	ＱＴ延長症候群	1	(0.2)
	動悸	4	(0.7)
	洞性徐脈	5	(0.9)
	上室性期外収縮	1	(0.2)
	頻脈	2	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
心臓障害	心室性期外収縮	1	(0.2)
耳および迷路障害		7	(1.2)
	耳鳴	2	(0.3)
	回転性めまい	4	(0.7)
	耳垢栓塞	1	(0.2)
	外耳痛	1	(0.2)
内分泌障害		11	(1.9)
	副腎皮質機能亢進症	1	(0.2)
	高プロラクチン血症	8	(1.4)
	甲状腺機能低下症	2	(0.3)
眼障害		20	(3.5)
	眼精疲労	2	(0.3)
	眼瞼炎	2	(0.3)
	白内障	1	(0.2)
	アレルギー性結膜炎	2	(0.3)
	ドライアイ	2	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
眼障害	眼痛	1	(0.2)
	眼瞼下垂	1	(0.2)
	緑内障	1	(0.2)
	角膜炎	1	(0.2)
	眼球回転発作	2	(0.3)
	網膜静脈閉塞	1	(0.2)
	視力障害	1	(0.2)
	結膜充血	1	(0.2)
	衝動性眼球運動	1	(0.2)
	瞬目過多	1	(0.2)
胃腸障害		176	(30.4)
	腹部不快感	11	(1.9)
	腹部膨満	1	(0.2)
	腹痛	8	(1.4)
	上腹部痛	11	(1.9)
	裂肛	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
胃腸障害	痔瘻	1	(0.2)
	口角口唇炎	3	(0.5)
	口唇炎	1	(0.2)
	慢性胃炎	1	(0.2)
	便秘	40	(6.9)
	齲歯	22	(3.8)
	下痢	27	(4.7)
	消化不良	4	(0.7)
	嚥下障害	1	(0.2)
	腸炎	1	(0.2)
	出血性胃潰瘍	1	(0.2)
	胃炎	4	(0.7)
	びらん性胃炎	1	(0.2)
	胃食道逆流性疾患	2	(0.3)
	胃腸出血	1	(0.2)
	歯肉出血	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
胃腸障害	歯肉痛	2	(0.3)
	歯肉腫脹	1	(0.2)
	吐血	1	(0.2)
	血便排泄	1	(0.2)
	痔核	4	(0.7)
	過敏性腸症候群	1	(0.2)
	口唇乾燥	1	(0.2)
	悪心	29	(5.0)
	歯周病	1	(0.2)
	直腸炎	1	(0.2)
	流涎過多	9	(1.6)
	口内炎	8	(1.4)
	歯痛	9	(1.6)
	嘔吐	30	(5.2)
	口唇のひび割れ	1	(0.2)
	痔出血	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
胃腸障害	根尖肉芽腫	1	(0.2)
	肛門失禁	1	(0.2)
	歯の知覚過敏	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		45	(7.8)
	石灰沈着症	1	(0.2)
	胸痛	3	(0.5)
	不快感	1	(0.2)
	疲労	3	(0.5)
	異常感	1	(0.2)
	熱感	1	(0.2)
	歩行障害	4	(0.7)
	倦怠感	10	(1.7)
	浮腫	1	(0.2)
	末梢性浮腫	2	(0.3)
	発熱	14	(2.4)
	口渇	6	(1.0)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位紅斑	1	(0.2)
	末梢腫脹	3	(0.5)
肝胆道系障害		13	(2.2)
	肝機能異常	9	(1.6)
	脂肪肝	1	(0.2)
	高ビリルビン血症	2	(0.3)
	肝障害	1	(0.2)
免疫系障害		6	(1.0)
	季節性アレルギー	5	(0.9)
	節足動物刺傷アレルギー	1	(0.2)
感染症および寄生虫症		164	(28.4)
	気管支炎	7	(1.2)
	蜂巣炎	1	(0.2)
	結膜炎	10	(1.7)
	ウイルス性結膜炎	1	(0.2)
	膀胱炎	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
感染症および寄生虫症	感染性皮膚炎	1	(0.2)
	爪の皮膚糸状菌症	2	(0.3)
	せつ	1	(0.2)
	胃腸炎	7	(1.2)
	ウイルス性胃腸炎	1	(0.2)
	歯肉炎	3	(0.5)
	帯状疱疹	1	(0.2)
	麦粒腫	3	(0.5)
	インフルエンザ	12	(2.1)
	無菌性髄膜炎	1	(0.2)
	上咽頭炎	108	(18.7)
	外耳炎	4	(0.7)
	中耳炎	1	(0.2)
	爪囲炎	2	(0.3)
	歯周炎	1	(0.2)
	咽頭炎	2	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
感染症および寄生虫症	副鼻腔炎	1	(0.2)
	皮下組織膿瘍	1	(0.2)
	足部白癬	11	(1.9)
	上気道感染	2	(0.3)
	尿道炎	1	(0.2)
	尿路感染	2	(0.3)
	外陰部腟カンジダ症	1	(0.2)
	歯肉膿瘍	1	(0.2)
	皮膚細菌感染	1	(0.2)
	感染性小腸結腸炎	1	(0.2)
	白癬感染	2	(0.3)
	レンサ球菌感染	1	(0.2)
	細菌性結膜炎	2	(0.3)
	ウイルス性腸炎	1	(0.2)
	化膿	1	(0.2)
	口腔ヘルペス	2	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
感染症および寄生虫症	感染性皮膚嚢腫	1	(0.2)
	カンジダ感染	1	(0.2)
	大腸感染	1	(0.2)
傷害、中毒および処置合併症		65	(11.2)
	節足動物咬傷	1	(0.2)
	節足動物刺傷	3	(0.5)
	鎖骨骨折	1	(0.2)
	外傷性難聴	1	(0.2)
	転倒	2	(0.3)
	足骨折	1	(0.2)
	手骨折	1	(0.2)
	頭部損傷	1	(0.2)
	企図的過量投与	1	(0.2)
	靭帯捻挫	4	(0.7)
	過量投与	1	(0.2)
	橈骨骨折	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	23	(4.0)
	創傷出血	1	(0.2)
	熱傷	4	(0.7)
	皮膚裂傷	4	(0.7)
	靭帯損傷	1	(0.2)
	歯牙破折	5	(0.9)
	皮膚擦過傷	10	(1.7)
	熱中症	3	(0.5)
	爪損傷	1	(0.2)
	外傷後頚部症候群	1	(0.2)
	眼挫傷	2	(0.3)
	閉鎖性眼球損傷	1	(0.2)
臨床検査		112	(19.4)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2	(0.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.9)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.5)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
臨床検査	血中ビリルビン増加	1	(0.2)
	血中コルチコトロピン減少	1	(0.2)
	血中コルチコトロピン増加	2	(0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23	(4.0)
	血中ブドウ糖増加	1	(0.2)
	血中インスリン増加	3	(0.5)
	血中カリウム減少	1	(0.2)
	血中カリウム増加	1	(0.2)
	血圧上昇	6	(1.0)
	血中プロラクチン減少	2	(0.3)
	血中プロラクチン増加	18	(3.1)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	(0.5)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4	(0.7)
	血中トリグリセリド増加	3	(0.5)
	血中尿酸増加	3	(0.5)
	心電図異常	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
臨床検査	心電図ＱＴ延長	9	(1.6)
	脳波異常	1	(0.2)
	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.3)
	肝機能検査異常	1	(0.2)
	リンパ球数減少	1	(0.2)
	好中球数増加	1	(0.2)
	血小板数減少	2	(0.3)
	体重減少	7	(1.2)
	体重増加	22	(3.8)
	白血球数減少	2	(0.3)
	白血球数増加	6	(1.0)
	尿潜血陽性	2	(0.3)
	遊離サイロキシン減少	2	(0.3)
	遊離サイロキシン増加	1	(0.2)
	尿中ケトン体陽性	1	(0.2)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
代謝および栄養障害		29	(5.0)
	脱水	5	(0.9)
	糖尿病	1	(0.2)
	高カリウム血症	2	(0.3)
	高トリグリセリド血症	1	(0.2)
	高尿酸血症	2	(0.3)
	低カリウム血症	1	(0.2)
	低ナトリウム血症	1	(0.2)
	食欲亢進	3	(0.5)
	脂質異常症	1	(0.2)
	高インスリン血症	1	(0.2)
	食欲減退	13	(2.2)
	２型糖尿病	1	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害		67	(11.6)
	関節痛	12	(2.1)
	関節炎	2	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	24	(4.2)
	骨痛	1	(0.2)
	腱付着部症	1	(0.2)
	筋膜炎	1	(0.2)
	側腹部痛	1	(0.2)
	筋固縮	3	(0.5)
	筋痙縮	4	(0.7)
	筋肉痛	8	(1.4)
	頚部痛	4	(0.7)
	骨炎	1	(0.2)
	四肢痛	13	(2.2)
	顎痛	1	(0.2)
	仙骨痛	1	(0.2)
	椎間板突出	1	(0.2)
	筋骨格硬直	2	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		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）	子宮平滑筋腫	1	(0.2)
神経系障害		166	(28.7)
	アカシジア	40	(6.9)
	運動緩慢	3	(0.5)
	浮動性めまい	19	(3.3)
	体位性めまい	3	(0.5)
	構語障害	1	(0.2)
	味覚不全	1	(0.2)
	ジスキネジア	6	(1.0)
	構音障害	1	(0.2)
	ジストニア	1	(0.2)
	錐体外路障害	19	(3.3)
	頭部不快感	1	(0.2)
	頭痛	45	(7.8)
	知覚過敏	1	(0.2)
	過眠症	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
神経系障害	筋緊張亢進	1	(0.2)
	感覚鈍麻	2	(0.3)
	意識消失	1	(0.2)
	記憶障害	1	(0.2)
	片頭痛	1	(0.2)
	パーキンソニズム	7	(1.2)
	精神運動亢進	2	(0.3)
	傾眠	22	(3.8)
	振戦	21	(3.6)
	パーキンソン歩行	1	(0.2)
	頭部動揺	1	(0.2)
	鎮静合併症	3	(0.5)
精神障害		187	(32.4)
	不安	5	(0.9)
	強迫行為	1	(0.2)
	妄想	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
精神障害	遺尿	1	(0.2)
	幻覚	1	(0.2)
	幻聴	2	(0.3)
	頭を激しくぶっつける	1	(0.2)
	衝動行為	1	(0.2)
	不眠症	32	(5.5)
	故意の自傷行為	7	(1.2)
	リビドー減退	1	(0.2)
	中期不眠症	1	(0.2)
	落ち着きのなさ	1	(0.2)
	統合失調症	143	(24.7)
	睡眠障害	1	(0.2)
	自殺念慮	8	(1.4)
	抜毛癖	1	(0.2)
	無為	1	(0.2)
	精神症状	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
精神障害	早朝覚醒型不眠症	3	(0.5)
腎および尿路障害		11	(1.9)
	排尿困難	3	(0.5)
	血尿	2	(0.3)
	緊張性膀胱	2	(0.3)
	頻尿	1	(0.2)
	多尿	1	(0.2)
	尿閉	2	(0.3)
生殖系および乳房障害		20	(3.5)
	月経困難症	6	(1.0)
	性器発疹	1	(0.2)
	性器潰瘍形成	1	(0.2)
	血精液症	1	(0.2)
	月経中間期出血	2	(0.3)
	月経障害	1	(0.2)
	不規則月経	3	(0.5)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
生殖系および乳房障害	陰部そう痒症	1	(0.2)
	子宮脱	1	(0.2)
	外陰部出血	1	(0.2)
	外陰腟痛	2	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		34	(5.9)
	窒息	1	(0.2)
	誤嚥	1	(0.2)
	喘息	3	(0.5)
	息詰まり感	2	(0.3)
	咳嗽	2	(0.3)
	呼吸困難	1	(0.2)
	鼻出血	5	(0.9)
	肺塞栓症	1	(0.2)
	アレルギー性鼻炎	3	(0.5)
	鼻漏	1	(0.2)
	扁桃肥大	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症	7	(1.2)
	アレルギー性気管支炎	1	(0.2)
	口腔咽頭痛	7	(1.2)
皮膚および皮下組織障害		85	(14.7)
	ざ瘡	8	(1.4)
	水疱	3	(0.5)
	皮膚嚢腫	2	(0.3)
	皮膚炎	2	(0.3)
	アトピー性皮膚炎	1	(0.2)
	接触皮膚炎	5	(0.9)
	おむつ皮膚炎	1	(0.2)
	皮膚乾燥	6	(1.0)
	異汗性湿疹	2	(0.3)
	湿疹	18	(3.1)
	皮脂欠乏性湿疹	1	(0.2)
	紅斑	4	(0.7)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
皮膚および皮下組織障害	皮下出血	2	(0.3)
	過角化	7	(1.2)
	そう痒症	8	(1.4)
	発疹	9	(1.6)
	脂漏性皮膚炎	6	(1.0)
	皮膚びらん	5	(0.9)
	皮膚亀裂	5	(0.9)
	皮膚刺激	1	(0.2)
	皮膚潰瘍	1	(0.2)
	蕁麻疹	2	(0.3)
	逆むけ	1	(0.2)
	皮脂欠乏症	2	(0.3)
社会環境		1	(0.2)
	性的活動亢進	1	(0.2)
外科および内科処置		2	(0.3)
	歯肉手術	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578)	
		n	(%)
外科および内科処置	爪手術	1	(0.2)
血管障害		14	(2.4)
	高血圧	9	(1.6)
	低血圧	1	(0.2)
	起立性低血圧	2	(0.3)
	深部静脈血栓症	1	(0.2)
	出血	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.3-04：Table_S5＞

表 2.7.4.7-66　　統合失調症患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験で発現した副作用

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
Total[a]		233	(40.3)
血液およびリンパ系障害		2	(0.3)
	貧血	1	(0.2)
	鉄欠乏性貧血	1	(0.2)
心臓障害		7	(1.2)
	不整脈	1	(0.2)
	徐脈	1	(0.2)
	右脚ブロック	1	(0.2)
	動悸	1	(0.2)
	洞性徐脈	1	(0.2)
	頻脈	1	(0.2)
	心室性期外収縮	1	(0.2)
耳および迷路障害		3	(0.5)
	耳鳴	1	(0.2)
	回転性めまい	2	(0.3)
内分泌障害		10	(1.7)
	副腎皮質機能亢進症	1	(0.2)
	高プロラクチン血症	7	(1.2)
	甲状腺機能低下症	2	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
眼障害		4	(0.7)
	ドライアイ	1	(0.2)
	眼瞼下垂	1	(0.2)
	眼球回転発作	1	(0.2)
	瞬目過多	1	(0.2)
胃腸障害		34	(5.9)
	腹部不快感	1	(0.2)
	腹痛	1	(0.2)
	裂肛	1	(0.2)
	慢性胃炎	1	(0.2)
	便秘	9	(1.6)
	下痢	3	(0.5)
	胃炎	1	(0.2)
	胃食道逆流性疾患	1	(0.2)
	歯肉腫脹	1	(0.2)
	悪心	9	(1.6)
	流涎過多	6	(1.0)
	嘔吐	4	(0.7)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態		18	(3.1)
	不快感	1	(0.2)
	疲労	2	(0.3)
	歩行障害	3	(0.5)
	倦怠感	8	(1.4)
	口渇	4	(0.7)
肝胆道系障害		8	(1.4)
	肝機能異常	4	(0.7)
	脂肪肝	1	(0.2)
	高ビリルビン血症	2	(0.3)
	肝障害	1	(0.2)
感染症および寄生虫症		3	(0.5)
	結膜炎	1	(0.2)
	感染性皮膚炎	1	(0.2)
	外陰部腟カンジダ症	1	(0.2)
臨床検査		67	(11.6)
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	(0.2)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.5)

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.5)
	血中ビリルビン増加	1	(0.2)
	血中コルチコトロピン減少	1	(0.2)
	血中コルチコトロピン増加	2	(0.3)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(0.7)
	血中ブドウ糖増加	1	(0.2)
	血中インスリン増加	3	(0.5)
	血圧上昇	2	(0.3)
	血中プロラクチン減少	1	(0.2)
	血中プロラクチン増加	16	(2.8)
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	3	(0.5)
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	4	(0.7)
	血中トリグリセリド増加	1	(0.2)
	血中尿酸増加	1	(0.2)
	心電図ＱＴ延長	3	(0.5)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.3)
	肝機能検査異常	1	(0.2)
	好中球数増加	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
臨床検査	血小板数減少	1	(0.2)
	体重減少	4	(0.7)
	体重増加	16	(2.8)
	白血球数減少	2	(0.3)
	白血球数増加	2	(0.3)
	尿潜血陽性	2	(0.3)
	遊離サイロキシン減少	1	(0.2)
	遊離サイロキシン増加	1	(0.2)
代謝および栄養障害		16	(2.8)
	糖尿病	1	(0.2)
	高カリウム血症	1	(0.2)
	高トリグリセリド血症	1	(0.2)
	高尿酸血症	1	(0.2)
	低ナトリウム血症	1	(0.2)
	食欲亢進	2	(0.3)
	脂質異常症	1	(0.2)
	高インスリン血症	1	(0.2)
	食欲減退	8	(1.4)
	２型糖尿病	1	(0.2)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
筋骨格系および結合組織障害		9	(1.6)
	筋固縮	3	(0.5)
	筋肉痛	3	(0.5)
	頚部痛	1	(0.2)
	四肢痛	1	(0.2)
	筋骨格硬直	1	(0.2)
神経系障害		110	(19.0)
	アカシジア	33	(5.7)
	運動緩慢	3	(0.5)
	浮動性めまい	7	(1.2)
	体位性めまい	3	(0.5)
	ジスキネジア	6	(1.0)
	ジストニア	1	(0.2)
	錐体外路障害	16	(2.8)
	頭部不快感	1	(0.2)
	頭痛	10	(1.7)
	過眠症	1	(0.2)
	パーキンソニズム	5	(0.9)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
神経系障害	傾眠	16	(2.8)
	振戦	21	(3.6)
	パーキンソン歩行	1	(0.2)
	頭部動揺	1	(0.2)
	鎮静合併症	1	(0.2)
精神障害		50	(8.7)
	不安	1	(0.2)
	幻聴	1	(0.2)
	衝動行為	1	(0.2)
	不眠症	14	(2.4)
	中期不眠症	1	(0.2)
	落ち着きのなさ	1	(0.2)
	統合失調症	34	(5.9)
	睡眠障害	1	(0.2)
	自殺念慮	1	(0.2)
	抜毛癖	1	(0.2)
	無為	1	(0.2)
	早朝覚醒型不眠症	2	(0.3)

System Organ Class	Preferred Term	Brexpiprazole (N=578) n	(%)
腎および尿路障害		2	(0.3)
	頻尿	1	(0.2)
	尿閉	1	(0.2)
生殖系および乳房障害		4	(0.7)
	月経困難症	1	(0.2)
	不規則月経	2	(0.3)
	陰部そう痒症	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	(0.7)
	息詰まり感	1	(0.2)
	咳嗽	1	(0.2)
	鼻出血	1	(0.2)
	肺塞栓症	1	(0.2)
皮膚および皮下組織障害		7	(1.2)
	ざ瘡	2	(0.3)
	異汗性湿疹	1	(0.2)
	紅斑	1	(0.2)
	そう痒症	1	(0.2)
	発疹	2	(0.3)
	逆むけ	1	(0.2)

		Brexpiprazole (N=578)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)
血管障害		5	(0.9)
	高血圧	3	(0.5)
	起立性低血圧	1	(0.2)
	深部静脈血栓症	1	(0.2)

All adverse events which started after start of Brexpiprazole treatment.

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

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

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

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

＜資料番号 5.3.5.3-04：Table_S6＞

表 2.7.4.7-67　　各疾患の患者を対象としたブレクスピプラゾールの短期試験で発現した有害事象

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL	86	76.8	126	84.6	212	81.2	110	73.8	155	62	182	74	337	67.9	144	59	81	70.4	79	69.3	74	65.5	234	68.4	89	76.7
血液およびリンパ系障害	1	0.9	2	1.3	3	1.1	1	0.7	4	1.6	4	1.6	8	1.6	3	1.2	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
貧血	1	0.9	1	0.7	2	0.8	1	0.7	2	0.8	3	1.2	5	1	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2	1.8	4	2.7	6	2.3	6	4	4	1.6	8	3.3	12	2.4	8	3.3	2	1.7	5	4.4	1	0.9	8	2.3	4	3.4
狭心症	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	1	0.4	3	1.2	4	0.8	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
左脚ブロック	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
うっ血性心不全	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈狭窄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
QT延長症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
低心拍出量症候群	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	2	0.8	3	0.6	4	1.6	0	0	2	1.8	0	0	2	0.6	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	2	1.3	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	3	1.2	4	0.8	1	0.4	0	0	2	1.8	0	0	2	0.6	1	0.9
心室性期外収縮	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
弯足	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	1	0.7	1	0.4	2	1.3	4	1.6	3	1.2	7	1.4	4	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
感音性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
耳漏	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	1	0.4	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳閉	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内耳障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1	0.9	1	0.7	2	0.8	2	1.3	3	1.2	13	5.3	16	3.2	4	1.6	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	1	0.9
高プロラクチン血症	1	0.9	1	0.7	2	0.8	2	1.3	3	1.2	13	5.3	16	3.2	3	1.2	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	1	0.9
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
男性化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	3	2.7	8	5.4	11	4.2	8	5.4	1	0.4	8	3.3	9	1.8	2	0.8	4	3.5	2	1.8	3	2.7	9	2.6	6	5.2
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	1	0.9
眼瞼炎	0	0	2	1.3	2	0.8	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
霰粒腫	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	1	0.9	2	1.3	3	1.1	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
眼脂	0	0	2	1.3	2	0.8	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の炎症	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
近視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	2	1.3	2	0.8	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.7
眼球回転発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
光視症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
結膜充血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
衝動性眼球運動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瞬目過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
胃腸障害	22	19.6	42	28.2	64	24.5	24	16.1	26	10.4	38	15.4	64	12.9	28	11.5	28	24.3	31	27.2	31	27.4	90	26.3	29	25
腹部不快感	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	1	0.4	2	0.8	3	0.6	1	0.4	0	0	3	2.6	1	0.9	4	1.2	2	1.7
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹痛	2	1.8	0	0	2	0.8	1	0.7	1	0.4	1	0.4	2	0.4	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	2	1.3	1	0.4	0	0	1	0.2	2	0.8	2	1.7	2	1.8	3	2.7	7	2	1	0.9
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6	1	0.9
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	5	4.5	6	4	11	4.2	3	2	5	2	9	3.7	14	2.8	5	2	8	7	8	7	7	6.2	23	6.7	9	7.8
齲歯	1	0.9	2	1.3	3	1.1	1	0.7	3	1.2	4	1.6	7	1.4	1	0.4	6	5.2	0	0	4	3.5	10	2.9	1	0.9
下痢	3	2.7	6	4	9	3.4	8	5.4	6	2.4	7	2.8	13	2.6	7	2.9	4	3.5	3	2.6	6	5.3	13	3.8	2	1.7
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
嚥下障害	0	0	4	2.7	4	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
変色便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6	0	0
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
歯肉痛	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
血便排泄	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
メレナ	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	2	1.8	1	0.7	3	1.1	0	0	1	0.4	8	3.3	9	1.8	6	2.5	4	3.5	6	5.3	3	2.7	13	3.8	2	1.7
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸炎	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸脱	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
唾液変性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1	0.9	18	12.1	19	7.3	1	0.7	2	0.8	6	2.4	8	1.6	1	0.4	1	0.9	3	2.6	1	0.9	5	1.5	0	0
口内炎	1	0.9	1	0.7	2	0.8	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.2	3	1.2	2	1.7	1	0.9	1	0.9	4	1.2	3	2.6
歯の脱落	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	1	0.7	2	0.8	1	0.4	3	0.6	1	0.4	2	1.7	2	1.8	1	0.9	5	1.5	3	2.6
上部消化管出血	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	3	2.7	3	2	6	2.3	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	7	6.1	5	4.4	8	7.1	20	5.8	4	3.4
異所性胃粘膜	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
アルコール性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門ぴらん	2	1.8	0	0	2	0.8	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
肛門紅斑	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20	17.9	29	19.5	49	18.8	17	11.4	24	9.6	16	6.5	40	8.1	11	4.5	3	2.6	7	6.1	8	7.1	18	5.3	6	5.2
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	1	0.4	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤離脱症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	2	0.8	1	0.4	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
歩行障害	5	4.5	15	10.1	20	7.7	1	0.7	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
歩行不能	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
空腹	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.4	7	2.8	8	1.6	2	0.8	1	0.9	2	1.8	2	1.8	5	1.5	1	0.9
浮腫	1	0.9	2	1.3	3	1.1	1	0.7	2	0.8	0	0	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2	1.8	2	1.3	4	1.5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	9	8	11	7.4	20	7.7	8	5.4	7	2.8	1	0.4	8	1.6	6	2.5	2	1.7	2	1.8	3	2.7	7	2	3	2.6
腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1.6	2	0.8	6	1.2	1	0.4	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9
注入部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
腋窩痛	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
心臓死	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注入部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ワクチン接種部位反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
異物感	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位腫脹	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行速度低下	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	2	1.8	1	0.7	3	1.1	3	2	5	2	10	4.1	15	3	6	2.5	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	3	2.6
肝機能異常	1	0.9	1	0.7	2	0.8	3	2	3	1.2	8	3.3	11	2.2	6	2.5	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	2	1.7
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.8	4	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
肝腫瘤	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫反応	0	0	0	0	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	20	17.9	28	18.8	48	18.4	22	14.8	30	12	31	12.6	61	12.3	36	14.8	23	20	14	12.3	14	12.4	51	14.9	18	15.5
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	1	0.9
蜂巣炎	3	2.7	1	0.7	4	1.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
結膜炎	1	0.9	4	2.7	5	1.9	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	1	0.9	2	1.8	1	0.9	4	1.2	0	0
膀胱炎	0	0	2	1.3	2	0.8	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
真菌感染	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	3	2	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	2	0.8	2	0.8	4	0.8	1	0.4	0	0	2	1.8	0	0	2	0.6	0	0
上咽頭炎	2	1.8	2	1.3	4	1.5	3	2	20	8	16	6.5	36	7.3	24	9.8	12	10.4	8	7	10	8.8	30	8.8	11	9.5

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	1	0.9
中耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
爪囲炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	2	0.8	2	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	2	0.8	4	1.6	6	1.2	3	1.2	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
肺炎	1	0.9	1	0.7	2	0.8	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
誤嚥性肺炎	2	1.8	2	1.3	4	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
足部白癬	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2.6	1	0.9	0	0	4	1.2	1	0.9
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	4	3.6	6	4	10	3.8	5	3.4	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	2	1.7
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
皮膚細菌感染	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性腸炎	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	1	0.9
クラミジア感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性結膜炎	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	0	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス眼感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	1	0.9
顔面白癬	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
ウイルス性耳下腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細菌性外陰膣炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID－19	2	1.8	5	3.4	7	2.7	2	1.3	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID－19肺炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	22	19.6	32	21.5	54	20.7	39	26.2	4	1.6	5	2	9	1.8	6	2.5	9	7.8	8	7	10	8.8	27	7.9	6	5.2
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9
転倒	9	8	14	9.4	23	8.8	9	6	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
大腿骨頚部骨折	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仙骨骨折	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
頭部損傷	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	0	0	0	0	2	1.8	2	0.6	0	0
過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
肋骨骨折	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
引っかき傷	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎部脊髄損傷	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	0	0	2	1.3	2	0.8	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下出血	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎骨折	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	9	8	9	6	18	6.9	19	12.8	0	0	1	0.4	1	0.2	2	0.8	4	3.5	3	2.6	5	4.4	12	3.5	2	1.7
創傷出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
創傷	0	0	2	1.3	2	0.8	5	3.4	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	1	0.9	2	1.3	3	1.1	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	2	1.7
骨盤骨折	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	2	1.3	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	2	1.7	0	0	1	0.9	3	0.9	0	0
骨亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	4	3.6	8	5.4	12	4.6	9	6	0	0	0	0	0	0	1	0.4	2	1.7	0	0	2	1.8	4	1.2	1	0.9
処置によるめまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱中症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪損傷	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷後点状表皮内出血	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚創傷	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	3	2.7	0	0	3	1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
皮膚圧痕	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後発熱	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼擦過傷	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	11	9.8	23	15.4	34	13	17	11.4	52	20.8	64	26	116	23.4	42	17.2	14	12.2	17	14.9	17	15	48	14	22	19
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1	0.7	8	3.2	7	2.8	15	3	4	1.6	1	0.9	1	0.9	2	1.8	4	1.2	1	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1	0.7	6	2.4	4	1.6	10	2	3	1.2	1	0.9	1	0.9	1	0.9	3	0.9	1	0.9
血中アルブミン減少	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
血中コレステロール減少	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コルチコトロピン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	3	2.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2.7	6	4	9	3.4	0	0	2	0.8	9	3.7	11	2.2	5	2	3	2.6	2	1.8	2	1.8	7	2	2	1.7
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	4	1.6	1	0.4	5	1	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
血中インスリン増加	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	5	2	6	2.4	11	2.2	1	0.4	2	1.7	1	0.9	0	0	3	0.9	1	0.9
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
血中カリウム減少	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
血圧低下	1	0.9	0	0	1	0.4	2	1.3	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血圧上昇	0	0	2	1.3	2	0.8	1	0.7	2	0.8	1	0.4	3	0.6	1	0.4	0	0	2	1.8	2	1.8	4	1.2	0	0
血中プロラクチン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9
血中プロラクチン増加	2	1.8	3	2	5	1.9	1	0.7	6	2.4	15	6.1	21	4.2	6	2.5	1	0.9	3	2.6	7	6.2	11	3.2	3	2.6
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	2	1.7	0	0	0	0	2	0.6	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	1	0.9
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	3	1.2	0	0	2	1.8	0	0	2	0.6	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	2	0.8	3	0.6	2	0.8	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	1	0.9
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
コルチゾール増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
心電図QT延長	0	0	2	1.3	2	0.8	1	0.7	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	1	0.9	1	0.9	2	1.8	4	1.2	3	2.6
脳波異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
フィブリンDダイマー増加	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	6	2.4	3	1.2	9	1.8	3	1.2	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9
尿中ブドウ糖	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
好中球数増加	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6	1	0.9
総蛋白減少	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿蛋白	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間延長	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
体重減少	5	4.5	5	3.4	10	3.8	5	3.4	3	1.2	2	0.8	5	1	4	1.6	2	1.7	1	0.9	1	0.9	4	1.2	1	0.9
体重増加	0	0	1	0.7	1	0.4	2	1.3	18	7.2	19	7.7	37	7.5	6	2.5	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
白血球数増加	1	0.9	2	1.3	3	1.1	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	2	1.8	2	0.6	3	2.6
心電図異常T波	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿潜血陽性	2	1.8	2	1.3	4	1.5	3	2	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	2	1.7
尿中蛋白陽性	1	0.9	2	1.3	3	1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
遊離サイロキシン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.7
心筋虚血の心電図所見	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喀痰異常	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿検査異常	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウエスト周囲径増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.2	4	1.6	7	1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SARS－CoV－2検査陽性	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	14	12.5	17	11.4	31	11.9	9	6	16	6.4	22	8.9	38	7.7	14	5.7	2	1.7	3	2.6	2	1.8	7	2	4	3.4
脱水	2	1.8	4	2.7	6	2.3	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耐糖能障害	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.8	4	0.8	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	3	1.2	3	0.6	4	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	2	1.7
過食	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	1	0.4	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	2	0.8	4	1.6	6	1.2	4	1.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1	0.9	3	2	4	1.5	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
低ナトリウム血症	1	0.9	0	0	1	0.4	4	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低蛋白血症	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.2	6	2.4	9	1.8	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インスリン抵抗性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.2	4	1.6	7	1.4	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高インスリン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質代謝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
栄養障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	7	6.3	8	5.4	15	5.7	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.9	2	1.8	1	0.9	4	1.2	1	0.9
ビタミンB群欠乏	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	1	0.4	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2型糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	21	18.8	32	21.5	53	20.3	11	7.4	11	4.4	15	6.1	26	5.2	13	5.3	10	8.7	8	7	8	7.1	26	7.6	5	4.3
関節痛	2	1.8	5	3.4	7	2.7	3	2	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	4	3.5	1	0.9	0	0	5	1.5	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	6	5.4	6	4	12	4.6	3	2	2	0.8	5	2	7	1.4	4	1.6	3	2.6	1	0.9	3	2.7	7	2	1	0.9
骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節強直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊柱後弯症	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	9	8	16	10.7	25	9.6	1	0.7	3	1.2	5	2	8	1.6	1	0.4	2	1.7	0	0	0	0	2	0.6	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	2	1.8	3	0.9	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
筋力低下	1	0.9	3	2	4	1.5	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	2	1.7
頚部痛	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.4	2	0.8	3	0.6	1	0.4	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
変形性関節症	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	3	2.7	2	1.3	5	1.9	0	0	2	0.8	0	0	2	0.4	0	0	2	1.7	1	0.9	1	0.9	4	1.2	2	1.7
姿勢異常	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
仙骨痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	2	0.8	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	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	1	0.7	2	0.8	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳癌	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺転移	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房外パジェット病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	35	31.3	67	45	102	39.1	24	16.1	46	18.4	95	38.6	141	28.4	40	16.4	19	16.5	22	19.3	22	19.5	63	18.4	23	19.8
アカシジア	0	0	1	0.7	1	0.4	4	2.7	15	6	60	24.4	75	15.1	3	1.2	2	1.7	4	3.5	6	5.3	12	3.5	8	6.9
意識変容状態	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動緩慢	8	7.1	20	13.4	28	10.7	0	0	2	0.8	3	1.2	5	1	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
脳梗塞	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯車様固縮	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知症	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1	0.9	3	2	4	1.5	3	2	4	1.6	5	2	9	1.8	6	2.5	0	0	5	4.4	3	2.7	8	2.3	1	0.9
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	1	0.4	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	0	0
よだれ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
ジスキネジア	1	0.9	3	2	4	1.5	4	2.7	3	1.2	3	1.2	6	1.2	0	0	0	0	0	0	2	1.8	2	0.6	2	1.7
構音障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジストニア	7	6.3	4	2.7	11	4.2	1	0.7	3	1.2	1	0.4	4	0.8	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	4	3.6	7	4.7	11	4.2	1	0.7	1	0.4	11	4.5	12	2.4	2	0.8	1	0.9	2	1.8	4	3.5	7	2	2	1.7
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	3	2.7	4	2.7	7	2.7	3	2	6	2.4	3	1.2	9	1.8	11	4.5	8	7	9	7.9	3	2.7	20	5.8	5	4.3
知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第3脳神経麻痺	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
意識消失	0	0	2	1.3	2	0.8	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性症候群	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
正常圧水頭症	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	5	4.5	5	3.4	10	3.8	0	0	1	0.4	2	0.8	3	0.6	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.8	2	0.6	1	0.9
橈骨神経麻痺	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
傾眠	9	8	24	16.1	33	12.6	3	2	3	1.2	8	3.3	11	2.2	6	2.5	2	1.7	3	2.6	0	0	5	1.5	1	0.9
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	5	4.5	6	4	11	4.2	3	2	16	6.4	12	4.9	28	5.6	9	3.7	3	2.6	3	2.6	1	0.9	7	2	3	2.6
硬膜下ヒグローマ	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋間神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立障害	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咬舌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
パーキンソン歩行	2	1.8	3	2	5	1.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
固有感覚の欠如	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソン病	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立不耐性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
認知障害発作	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静合併症	3	2.7	11	7.4	14	5.4	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則睡眠覚醒リズム障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	19	17	24	16.1	43	16.5	41	27.5	24	9.6	27	11	51	10.3	17	7	29	25.2	20	17.5	31	27.4	80	23.4	40	34.5
急性ストレス反応	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	3	2.7	4	2.7	7	2.7	18	12.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
うつ病	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	2	0.8	4	1.6	6	1.2	3	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感情の貧困	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
幻覚	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
頭を激しくぶっつける	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
入眠時幻覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軽躁	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002											
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)			
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
不眠症	16	14.3	18	12.1	34	13	22	14.8	9	3.6	12	4.9	21	4.2	8	3.3	3	2.6	1	0.9	3	2.7	7	2	3	2.6		
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	1	0.9	1	0.9	0	0	2	0.6	0	0		
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	1	0.4	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9		
躁病	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
中期不眠症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	23.5	18	15.8	27	23.9	72	21.1	33	28.4		
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	2	0.8	4	0.8	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	2	1.7		
抜毛癖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0		
無為	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.2	4	1.6	7	1.4	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
精神症状	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0		
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
知覚変容発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
偽幻覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9		
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
心因性偽失神	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
レム睡眠行動障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
身体症状症	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
神経精神症状	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
腎および尿路障害	2	1.8	7	4.7	9	3.4	3	2	1	0.4	4	1.6	5	1	0	0	1	0.9	1	0.9	4	3.5	6	1.8	2	1.7		
尿路結石	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9		
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	1	0.9		
血尿	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	2	1.8	2	0.6	0	0		
緊張性膀胱	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
夜間頻尿	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
乏尿	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
頻尿	1	0.9	0	0	1	0.4	2	1.3	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0		
多尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0		
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
尿失禁	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
尿閉	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0		
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
生殖系および乳房障害	2	1.8	3	2	5	1.9	4	2.7	1	0.4	2	0.8	3	0.6	1	0.4	1	0.9	1	0.9	5	4.4	7	2	3	2.6		
萎縮性外陰腟炎	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
亀頭包皮炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	2	1.8	3	0.9	2	1.7		
性器潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0		
不規則月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0		
陰部そう痒症	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
性機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002											
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)			
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
腟分泌物	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
性器紅斑	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
性器出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
乳汁分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
外陰部出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0		
月経前痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9		
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.9	6	4	7	2.7	4	2.7	6	2.4	12	4.9	18	3.6	7	2.9	2	1.7	6	5.3	3	2.7	11	3.2	4	3.4		
窒息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0		
喘息	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
息詰まり感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0		
咳嗽	0	0	3	2	3	1.1	1	0.7	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0		
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	2	0.8	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	2	1.7		
低酸素症	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0		
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	2	0.8	4	1.6	6	1.2	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0		
鼻漏	0	0	2	1.3	2	0.8	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0		
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
上気道の炎症	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	1	0.9		
痰貯留	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.2	3	0.6	4	1.6	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9		
皮膚および皮下組織障害	26	23.2	22	14.8	48	18.4	30	20.1	9	3.6	7	2.8	16	3.2	9	3.7	11	9.6	8	7	15	13.3	34	9.9	15	12.9		
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	1	0.4	2	1.7	0	0	1	0.9	3	0.9	0	0		
水疱	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0		
褥瘡性潰瘍	0	0	3	2	3	1.1	4	2.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	1	0.9		
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	2	1.3	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	1	0.9		
アレルギー性皮膚炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
接触皮膚炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	0	0		
おむつ皮膚炎	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
皮膚乾燥	2	1.8	1	0.7	3	1.1	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	1	0.9		
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	1	0.9		
湿疹	4	3.6	2	1.3	6	2.3	4	2.7	1	0.4	2	0.8	3	0.6	2	0.8	2	1.7	3	2.6	1	0.9	6	1.8	3	2.6		
皮脂欠乏性湿疹	1	0.9	2	1.3	3	1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
貨幣状湿疹	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
紅斑	5	4.5	6	4	11	4.2	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.8	0	0	2	0.6	0	0		
皮下出血	2	1.8	3	2	5	1.9	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0		
多汗症	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	3	1.2	2	0.8	5	1	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
過角化	1	0.9	1	0.7	2	0.8	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	3	2.7	4	1.2	1	0.9		
陥入爪	2	1.8	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	3	1.2	4	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
掌蹠角皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
痒疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
そう痒症	2	1.8	3	2	5	1.9	3	2	1	0.4	0	0	1	0.2	1	0.4	0	0	1	0.9	2	1.8	3	0.9	3	2.6
紫斑	2	1.8	0	0	2	0.8	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	2	1.8	4	1.2	0	0
丘疹性皮疹	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
脂漏性皮膚炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
皮膚びらん	2	1.8	5	3.4	7	2.7	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.7	0	0	1	0.9	3	0.9	0	0
皮膚剥脱	4	3.6	2	1.3	6	2.3	7	4.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
皮膚亀裂	1	0.9	0	0	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	1	0.9
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮融解	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
皮膚出血	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
老人性乾皮症	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
性的活動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
外科および内科処置	2	1.8	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
脱水予防	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
爪手術	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
血管障害	2	1.8	5	3.4	7	2.7	6	4	9	3.6	7	2.8	16	3.2	2	0.8	0	0	1	0.9	1	0.9	2	0.6	1	0.9
チアノーゼ	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	2	1.3	2	0.8	1	0.7	8	3.2	6	2.4	14	2.8	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	1	0.9
低血圧	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内出血	2	1.8	0	0	2	0.8	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
製品の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器破損	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器物理的性状の問題	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

表 2.7.4.7-68　　各疾患の患者を対象としたブレクスピプラゾールの短期試験で発現した重篤な有害事象

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL	7	6.3	9	6	16	6.1	7	4.7	3	1.2	3	1.2	6	1.2	2	0.8	8	7	5	4.4	5	4.4	18	5.3	5	4.3
血液およびリンパ系障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
貧血	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
アルコール性膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓死	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝腫瘤	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	0.4	0	0	1	0.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	2	1.8	2	1.3	4	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	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	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨盤骨折	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
脳波異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳癌	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳房外パジェット病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	0.9	3	2	4	1.5	3	2	1	0.4	1	0.4	2	0.4	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アカシジア	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
第3脳神経麻痺	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1	0.9	0	0	1	0.4	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	8	7	5	4.4	4	3.5	17	5	5	4.3
激越	1	0.9	0	0	1	0.4	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	6.1	5	4.4	4	3.5	16	4.7	5	4.3
精神症状	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
窒息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

表 2.7.4.7-69　　各疾患の患者を対象としたブレクスピプラゾールの短期試験で発現した投与中止に至った有害事象

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL	14	12.5	38	25.5	52	19.9	25	16.8	2	0.8	18	7.3	20	4	3	1.2	19	16.5	12	10.5	17	15	48	14	20	17.2
血液およびリンパ系障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	1	0.9
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	0.9	8	5.4	9	3.4	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	3	2	3	1.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
流涎過多	1	0.9	3	2	4	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.9	6	4	7	2.7	1	0.7	0	0	3	1.2	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	0	0	4	2.7	4	1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行不能	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.2	3	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2	1.8	2	1.3	4	1.5	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID－19	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	3	2	3	1.1	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頚椎部脊髄損傷	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
創傷	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
心電図QT延長	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1	0.9	2	1.3	3	1.1	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	1	0.9	2	1.3	3	1.1	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.9	5	3.4	6	2.3	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	1	0.9	3	2	4	1.5	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
姿勢異常	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳癌	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	8	7.1	24	16.1	32	12.3	7	4.7	1	0.4	9	3.7	10	2	0	0	0	0	1	0.9	3	2.7	4	1.2	1	0.9
アカシジア	0	0	1	0.7	1	0.4	2	1.3	0	0	6	2.4	6	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動緩慢	1	0.9	4	2.7	5	1.9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1	0.9	0	0	1	0.4	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	1	0.9	0	0	1	0.3	0	0
よだれ	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジストニア	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	2	1.8	3	2	5	1.9	1	0.7	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	1	0.9	1	0.3	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.8	2	0.6	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9
傾眠	2	1.8	5	3.4	7	2.7	2	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	2	1.8	2	1.3	4	1.5	0	0	0	0	2	0.8	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立障害	1	0.9	1	0.7	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソン病	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静合併症	1	0.9	9	6	10	3.8	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	2	1.8	3	2	5	1.9	13	8.7	1	0.4	4	1.6	5	1	2	0.8	19	16.5	10	8.8	14	12.4	43	12.6	16	13.8
激越	2	1.8	3	2	5	1.9	13	8.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	1	0.4	1	0.9	0	0	1	0.9	2	0.6	0	0
躁病	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.4	2	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	14.8	10	8.8	13	11.5	40	11.7	16	13.8
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.9	0	0	0	0	1	0.3	0	0
知覚変容発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00088								331-102-00058								331-10-002									
SYSTEM ORGAN CLASS	BREX 1 mg (N=112)		BREX 2 mg (N=149)		BREX ALL (N=261)		PLACEBO (N=149)		BREX 1 mg (N=250)		BREX 2 mg (N=246)		BREX ALL (N=496)		PLACEBO (N=244)		BREX 1 mg (N=115)		BREX 2 mg (N=114)		BREX 4 mg (N=113)		BREX ALL (N=342)		PLACEBO (N=116)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
腎および尿路障害	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.4	1	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1	0.7	1	0.4	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1	0.7	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	1	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

表 2.7.4.7-70　　各疾患の患者を対象としたブレクスピプラゾールの継続試験で発現した有害事象

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL	92	90.2	56	90.3	148	90.2	201	93.1	30	96.8	231	93.5	79	80.6	156	85.2	235	83.6
血液およびリンパ系障害	1	1	1	1.6	2	1.2	5	2.3	0	0	5	2	0	0	3	1.6	3	1.1
貧血	1	1	1	1.6	2	1.2	4	1.9	0	0	4	1.6	0	0	1	0.5	1	0.4
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
心臓障害	2	2	1	1.6	3	1.8	3	1.4	3	9.7	6	2.4	1	1	5	2.7	6	2.1
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
徐脈	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
動悸	0	0	1	1.6	1	0.6	2	0.9	3	9.7	5	2	1	1	1	0.5	2	0.7
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.6	3	1.1
上室性期外収縮	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	7	3.2	0	0	7	2.8	1	1	3	1.6	4	1.4
耳管開放	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	4	1.9	0	0	4	1.6	0	0	2	1.1	2	0.7
外耳道びらん	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
外耳痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
内分泌障害	0	0	1	1.6	1	0.6	13	6	1	3.2	14	5.7	2	2	7	3.8	9	3.2
副腎皮質機能亢進症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
高プロラクチン血症	0	0	1	1.6	1	0.6	11	5.1	0	0	11	4.5	1	1	5	2.7	6	2.1
甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
低プロラクチン血症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	1	1	1	0.5	2	0.7
原発性性腺機能低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
眼障害	2	2	4	6.5	6	3.7	5	2.3	2	6.5	7	2.8	3	3.1	6	3.3	9	3.2
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
白内障	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
ドライアイ	0	0	2	3.2	2	1.2	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	1	0.5	2	0.7
眼脂	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	3.2	2	0.8	0	0	0	0	0	0
緑内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
黄斑変性	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	21	20.6	14	22.6	35	21.3	58	26.9	5	16.1	63	25.5	25	25.5	54	29.5	79	28.1
腹部不快感	1	1	0	0	1	0.6	4	1.9	0	0	4	1.6	3	3.1	3	1.6	6	2.1
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	3	1.4	0	0	3	1.2	0	0	1	0.5	1	0.4
腹痛	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	3	3.1	5	2.7	8	2.8
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	3	1.6	4	1.4
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
痔瘻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	1	0.5	1	0.4
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
慢性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
大腸炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
便秘	8	7.8	3	4.8	11	6.7	11	5.1	3	9.7	14	5.7	4	4.1	9	4.9	13	4.6
齲歯	0	0	1	1.6	1	0.6	7	3.2	0	0	7	2.8	4	4.1	7	3.8	11	3.9
下痢	2	2	2	3.2	4	2.4	12	5.6	0	0	12	4.9	3	3.1	10	5.5	13	4.6
口内乾燥	0	0	1	1.6	1	0.6	2	0.9	1	3.2	3	1.2	0	0	0	0	0	0
十二指腸穿孔	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0.5	3	1.1
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
胃炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	2	1.1	2	0.7
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	2	0	0	2	1.2	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	2	1.1	2	0.7
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
舌痛	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
痔核	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0.5	3	1.1
血栓性痔核	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	0	0	0	3	1.4	0	0	3	1.2	0	0	1	0.5	1	0.4
口唇腫脹	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腰ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	1	1.6	1	0.6	12	5.6	0	0	12	4.9	2	2	8	4.4	10	3.6
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
歯周病	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
直腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
流涎過多	6	5.9	4	6.5	10	6.1	4	1.9	1	3.2	5	2	2	2	2	1.1	4	1.4
口内炎	0	0	1	1.6	1	0.6	2	0.9	0	0	2	0.8	3	3.1	1	0.5	4	1.4
歯の脱落	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2.2	4	1.4
嘔吐	1	1	2	3.2	3	1.8	2	0.9	0	0	2	0.8	2	2	5	2.7	7	2.5
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
心窩部不快感	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
根尖肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
肛門びらん	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性小腸炎	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
軟便	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
歯嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	18	17.6	13	21	31	18.9	30	13.9	8	25.8	38	15.4	6	6.1	14	7.7	20	7.1
無力症	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
石灰沈着症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
死亡	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
活動性低下	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
顔面痛	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	4	1.9	2	6.5	6	2.4	1	1	2	1.1	3	1.1
異常感	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
歩行障害	7	6.9	3	4.8	10	6.1	0	0	1	3.2	1	0.4	1	1	2	1.1	3	1.1
倦怠感	1	1	0	0	1	0.6	13	6	2	6.5	15	6.1	0	0	1	0.5	1	0.4
浮腫	1	1	3	4.8	4	2.4	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
発熱	4	3.9	4	6.5	8	4.9	3	1.4	0	0	3	1.2	3	3.1	4	2.2	7	2.5
腫脹	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	6	2.8	2	6.5	8	3.2	0	0	2	1.1	2	0.7
末梢腫脹	1	1	3	4.8	4	2.4	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
体調不良	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	5	4.9	1	1.6	6	3.7	6	2.8	0	0	6	2.4	4	4.1	7	3.8	11	3.9
肝機能異常	3	2.9	1	1.6	4	2.4	4	1.9	0	0	4	1.6	3	3.1	4	2.2	7	2.5
脂肪肝	1	1	0	0	1	0.6	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	1	0.5	1	0.4
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
肝障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
薬物性肝障害	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	2	2	4	2.2	6	2.1
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	1	1	4	2.2	5	1.8
節足動物刺傷アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
感染症および寄生虫症	27	26.5	17	27.4	44	26.8	68	31.5	7	22.6	75	30.4	28	28.6	66	36.1	94	33.5
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
アデノウイルス結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
体部白癬	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	2	2	1	1.6	3	1.8	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	4	2.2	4	1.4
結膜炎	2	2	2	3.2	4	2.4	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	3	1.6	4	1.4
ウイルス性結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
膀胱炎	2	2	0	0	2	1.2	4	1.9	0	0	4	1.6	0	0	1	0.5	1	0.4
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
胃腸炎	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	4	2.2	5	1.8
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.1	2	0.7
帯状疱疹	1	1	2	3.2	3	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
HIV感染	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	3	1.6	3	1.1

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	7	3.2	0	0	7	2.8	0	0	9	4.9	9	3.2
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
上咽頭炎	5	4.9	4	6.5	9	5.5	47	21.8	5	16.1	52	21.1	19	19.4	46	25.1	65	23.1
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0.7
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
歯周炎	0	0	0	0	0	0	4	1.9	0	0	4	1.6	1	1	0	0	1	0.4
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
肺炎	2	2	2	3.2	4	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	3	2.9	3	4.8	6	3.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯髄炎	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
足部白癬	0	0	2	3.2	2	1.2	0	0	0	0	0	0	3	3.1	3	1.6	6	2.1
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
尿道炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
尿路感染	3	2.9	2	3.2	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
皮膚細菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
感染性腸炎	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白癬感染	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
細菌感染	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
レンサ球菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
化膿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
気道感染	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
大腸感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
外尿道口炎	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	26	25.5	18	29	44	26.8	13	6	2	6.5	15	6.1	12	12.2	25	13.7	37	13.2
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
節足動物刺傷	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	2	1.1	2	0.7
鎖骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
外傷性難聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
転倒	12	11.8	4	6.5	16	9.8	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
大腿骨頚部骨折	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	1	1	3	4.8	4	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
足骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
骨折	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
熱疲労	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
損傷	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
靱帯捻挫	1	1	0	0	1	0.6	2	0.9	1	3.2	3	1.2	0	0	2	1.1	2	0.7
橈骨骨折	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
引っかき傷	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	1	1	2	3.2	3	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	8	7.8	5	8.1	13	7.9	2	0.9	1	3.2	3	1.2	3	3.1	7	3.8	10	3.6
創傷	3	2.9	4	6.5	7	4.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷性出血	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2.2	4	1.4
口唇損傷	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	3	4.8	3	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靱帯損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
歯牙破折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
皮膚擦過傷	11	10.8	2	3.2	13	7.9	0	0	0	0	0	0	4	4.1	2	1.1	6	2.1
熱中症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1.1	3	1.1
爪損傷	2	2	0	0	2	1.2	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
皮膚創傷	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
半月板損傷	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
閉鎖性眼球損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
眼瞼擦過傷	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	12	11.8	10	16.1	22	13.4	115	53.2	8	25.8	123	49.8	21	21.4	40	21.9	61	21.7
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	2	1.1	2	0.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	9	4.2	0	0	9	3.6	1	1	0	0	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1	1.6	1	0.6	6	2.8	0	0	6	2.4	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血中アルブミン減少	0	0	2	3.2	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール減少	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血中コルチコトロピン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
血中コルチコトロピン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	3	4.8	4	2.4	4	1.9	1	3.2	5	2	4	4.1	9	4.9	13	4.6
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
血中インスリン異常	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
血中インスリン増加	0	0	1	1.6	1	0.6	5	2.3	0	0	5	2	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血中カリウム異常	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
血圧低下	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
血中プロラクチン減少	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
血中プロラクチン増加	0	0	0	0	0	0	9	4.2	0	0	9	3.6	0	0	6	3.3	6	2.1
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.1	2	0.7
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	8	3.7	0	0	8	3.2	1	1	0	0	1	0.4
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血中尿酸減少	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	4	1.9	0	0	4	1.6	0	0	2	1.1	2	0.7
癌胎児性抗原増加	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図QT延長	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	2	2	2	1.1	4	1.4
心電図T波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	4	1.9	1	3.2	5	2	1	1	0	0	1	0.4
尿中ブドウ糖	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
脂質異常	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
尿pH上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
総蛋白減少	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
体重減少	5	4.9	2	3.2	7	4.3	7	3.2	0	0	7	2.8	1	1	2	1.1	3	1.1
体重増加	1	1	2	3.2	3	1.8	78	36.1	4	12.9	82	33.2	10	10.2	9	4.9	19	6.8
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	2	1.1	2	0.7
白血球数増加	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	2	1.1	3	1.1
心電図異常T波	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿潜血陽性	1	1	0	0	1	0.6	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	2	2	0	0	2	1.2	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシン減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
尿中ケトン体陽性	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	1	0.5	1	0.4
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
肝酵素上昇	0	0	2	3.2	2	1.2	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
便潜血陽性	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウエスト周囲径増加	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	14	13.7	11	17.7	25	15.2	36	16.7	3	9.7	39	15.8	6	6.1	13	7.1	19	6.8
脱水	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	2	2	2	1.1	4	1.4
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
耐糖能障害	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
高血糖	2	2	0	0	2	1.2	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
過食	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
高尿酸血症	2	2	0	0	2	1.2	4	1.9	0	0	4	1.6	0	0	2	1.1	2	0.7
低アルブミン血症	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血糖	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	3	2.9	0	0	3	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
低蛋白血症	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	1	1.6	1	0.6	17	7.9	1	3.2	18	7.3	1	1	1	0.5	2	0.7
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	3	1.4	0	0	3	1.2	0	0	1	0.5	1	0.4
高インスリン血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
高インスリン症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
食欲減退	5	4.9	6	9.7	11	6.7	3	1.4	1	3.2	4	1.6	2	2	5	2.7	7	2.5
高脂血症	1	1	0	0	1	0.6	4	1.9	1	3.2	5	2	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過小食	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
2型糖尿病	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害	22	21.6	8	12.9	30	18.3	19	8.8	3	9.7	22	8.9	10	10.2	31	16.9	41	14.6
関節痛	3	2.9	0	0	3	1.8	5	2.3	0	0	5	2	0	0	6	3.3	6	2.1
関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
背部痛	3	2.9	2	3.2	5	3	6	2.8	1	3.2	7	2.8	4	4.1	13	7.1	17	6
筋膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
側腹部痛	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
関節腫脹	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	10	9.8	4	6.5	14	8.5	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
筋力低下	1	1	1	1.6	2	1.2	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	1	1	1	1.6	2	1.2	1	0.5	1	3.2	2	0.8	4	4.1	2	1.1	6	2.1
頚部痛	0	0	0	0	0	0	2	0.9	1	3.2	3	1.2	0	0	3	1.6	3	1.1
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3.1	6	3.3	9	3.2
顎痛	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
姿勢異常	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
四肢拘縮	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脊椎すべり症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2	3.2	2	1.2	3	1.4	0	0	3	1.2	1	1	0	0	1	0.4
結腸癌	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節転移	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
神経系障害	46	45.1	31	50	77	47	107	49.5	25	80.6	132	53.4	27	27.6	64	35	91	32.4
アカシジア	5	4.9	2	3.2	7	4.3	46	21.3	12	38.7	58	23.5	8	8.2	16	8.7	24	8.5
前向性健忘	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
運動緩慢	10	9.8	3	4.8	13	7.9	3	1.4	3	9.7	6	2.4	1	1	1	0.5	2	0.7
概日リズム睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	1	1.6	1	0.6	9	4.2	2	6.5	11	4.5	4	4.1	4	2.2	8	2.8
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	1	0.5	1	0.4
構語障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
味覚不全	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	3	2.9	1	1.6	4	2.4	7	3.2	4	12.9	11	4.5	2	2	2	1.1	4	1.4
構音障害	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
ジストニア	3	2.9	2	3.2	5	3	5	2.3	3	9.7	8	3.2	1	1	0	0	1	0.4
錐体外路障害	3	2.9	6	9.7	9	5.5	12	5.6	4	12.9	16	6.5	0	0	8	4.4	8	2.8
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	1	0.5	1	0.4
頭痛	1	1	2	3.2	3	1.8	22	10.2	1	3.2	23	9.3	3	3.1	19	10.4	22	7.8
過眠症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
感覚鈍麻	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	2	1.1	2	0.7
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	4	3.9	3	4.8	7	4.3	1	0.5	2	6.5	3	1.2	1	1	3	1.6	4	1.4
失神寸前の状態	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	2	2	1	1.6	3	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	2	3.2	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	13	12.7	7	11.3	20	12.2	24	11.1	2	6.5	26	10.5	3	3.1	13	7.1	16	5.7
失神	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
遅発性ジスキネジア	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	4	3.9	3	4.8	7	4.3	15	6.9	6	19.4	21	8.5	8	8.2	4	2.2	12	4.3
肋間神経痛	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
パーキンソン歩行	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
頭部動揺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
鎮静合併症	7	6.9	9	14.5	16	9.8	0	0	0	0	0	0	3	3.1	0	0	3	1.1
精神障害	11	10.8	13	21	24	14.6	57	26.4	7	22.6	64	25.9	35	35.7	61	33.3	96	34.2
激越	2	2	1	1.6	3	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	5	2.3	0	0	5	2	0	0	5	2.7	5	1.8
無感情	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
強迫行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
譫妄	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
妄想	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	10	4.6	1	3.2	11	4.5	0	0	0	0	0	0
遺尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
幻聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0.7
衝動行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
不眠症	5	4.9	12	19.4	17	10.4	22	10.2	2	6.5	24	9.7	2	2	15	8.2	17	6
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3.1	2	1.1	5	1.8
易刺激性	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
気力低下	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
異食症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	2	3.2	2	1.2	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	26.5	37	20.2	63	22.4
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	8	3.7	0	0	8	3.2	0	0	1	0.5	1	0.4
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3.1	4	2.2	7	2.5
せっかち	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
無為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0	10	4.6	4	12.9	14	5.7	0	0	0	0	0	0
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	3.2	2	0.8	0	0	3	1.6	3	1.1
離人感・現実感消失障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
注意欠如・多動性障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	9	8.8	3	4.8	12	7.3	3	1.4	2	6.5	5	2	0	0	4	2.2	4	1.4
出血性膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
水腎症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.1	2	0.7
排尿異常	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性蛋白尿症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	2	0.9	1	3.2	3	1.2	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
切迫性尿失禁	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	3	2.9	1	1.6	4	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
尿閉	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
急性腎障害	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2	2	2	3.2	4	2.4	5	2.3	0	0	5	2	4	4.1	9	4.9	13	4.6
子宮頚部上皮異形成	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	2	2	1	0.5	3	1.1
性器発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
血精液症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
月経中間期出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.1	2	0.7
閉経期症状	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
不規則月経	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	2	1.1	2	0.7
陰部そう痒症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
子宮脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
外陰腟不快感	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
性器紅斑	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
重度月経出血	0	0	0	0	0	0	2	0.9	0	0	2	0.8	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	3.9	2	3.2	6	3.7	5	2.3	3	9.7	8	3.2	6	6.1	14	7.7	20	7.1
誤嚥	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.6	3	1.1
息詰まり感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
咳嗽	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1.1	3	1.1
気胸	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	0	2	0.9	1	3.2	3	1.2	1	1	0	0	1	0.4
喀痰増加	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1.6	5	1.8
アレルギー性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
咳喘息	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	3.2	2	0.8	2	2	3	1.6	5	1.8
皮膚および皮下組織障害	22	21.6	13	21	35	21.3	16	7.4	3	9.7	19	7.7	20	20.4	26	14.2	46	16.4
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	2	2	2	1.1	4	1.4
円形脱毛症	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
血管浮腫	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
褥瘡性潰瘍	4	3.9	1	1.6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
皮膚炎	1	1	0	0	1	0.6	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
接触皮膚炎	0	0	3	4.8	3	1.8	0	0	1	3.2	1	0.4	1	1	2	1.1	3	1.1
おむつ皮膚炎	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
薬疹	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3	2.9	1	1.6	4	2.4	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1.6	4	1.4
異汗性湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
湿疹	1	1	1	1.6	2	1.2	2	0.9	1	3.2	3	1.2	6	6.1	5	2.7	11	3.9
皮脂欠乏性湿疹	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
紅斑	1	1	2	3.2	3	1.8	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
皮下出血	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	1	0.5	1	0.4
多汗症	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.6	3	1.1
陥入爪	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	1	1	1.6	2	1.2	5	2.3	0	0	5	2	0	0	2	1.1	2	0.7
発疹	0	0	1	1.6	1	0.6	3	1.4	0	0	3	1.2	3	3.1	2	1.1	5	1.8
小水疱性皮疹	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痂皮	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	3	3.1	2	1.1	5	1.8
皮膚びらん	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	0.7
皮膚剥脱	4	3.9	1	1.6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	3	1.6	3	1.1
皮膚刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
皮膚潰瘍	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	2	1.1	2	0.7
皮膚腫脹	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆むけ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
皮脂欠乏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
外科および内科処置	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
耳垢除去	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
歯肉手術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
血管障害	1	1	4	6.5	5	3	10	4.6	2	6.5	12	4.9	3	3.1	6	3.3	9	3.2
高血圧	0	0	0	0	0	0	4	1.9	2	6.5	6	2.4	1	1	5	2.7	6	2.1
低血圧	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	3	1.4	0	0	3	1.2	1	1	1	0.5	2	0.7
末梢循環不良	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
内出血	1	1	3	4.8	4	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

表 2.7.4.7-71　　各疾患の患者を対象としたブレクスピプラゾールの継続試験で発現した重篤な有害事象

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL	7	6.9	5	8.1	12	7.3	8	3.7	1	3.2	9	3.6	18	18.4	19	10.4	37	13.2
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
十二指腸穿孔	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0	0	2	1.2	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
歩行障害	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2	2	3	4.8	5	3	3	1.4	0	0	3	1.2	1	1	0	0	1	0.4
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
HIV感染	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
肺炎	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	1	1	2	3.2	3	1.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3	2.9	1	1.6	4	2.4	1	0.5	0	0	1	0.4	2	2	0	0	2	0.7
大腿骨頚部骨折	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
熱中症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
臨床検査	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
リンパ節転移	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
遠隔転移を伴う膵癌	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺の悪性新生物	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
神経系障害	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	2	1.1	3	1.1
アカシジア	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0.5	2	0.7
運動緩慢	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.4
精神障害	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	1	3.2	2	0.8	13	13.3	17	9.3	30	10.7
激越	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	13.3	17	9.3	30	10.7
大うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

表 2.7.4.7-72　　各疾患の患者を対象としたブレクスピプラゾールの継続試験で発現した投与中止に至った有害事象

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
TOTAL	19	18.6	14	22.6	33	20.1	48	22.2	18	58.1	66	26.7	23	23.5	20	10.9	43	15.3
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
羞明	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	1	1	2	3.2	3	1.8	2	0.9	0	0	2	0.8	1	1	0	0	1	0.4
便秘	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸穿孔	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
悪心	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
流涎過多	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	3.9	1	1.6	5	3	4	1.9	4	12.9	8	3.2	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	2	6.5	2	0.8	0	0	0	0	0	0
異常感	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
歩行障害	3	2.9	1	1.6	4	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	3	1.4	2	6.5	5	2	0	0	0	0	0	0
発熱	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	3	2.9	0	0	3	1.8	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
肝機能異常	2	2	0	0	2	1.2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
薬物性肝障害	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1	1	4	6.5	5	3	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HIV感染	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
肺炎	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	2	3.2	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4	3.9	2	3.2	6	3.7	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
転倒	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨頚部骨折	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨骨折	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4
硬膜下血腫	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
臨床検査	1	1	0	0	1	0.6	7	3.2	1	3.2	8	3.2	1	1	0	0	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図QT延長	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	1	1	0	0	1	0.4
体重増加	0	0	0	0	0	0	6	2.8	1	3.2	7	2.8	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2	3.2	2	1.2	4	1.9	1	3.2	5	2	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	3	1.4	1	3.2	4	1.6	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	1	1.6	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
過小食	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4	3.9	1	1.6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	3	2.9	1	1.6	4	2.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
結腸癌	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
神経系障害	8	7.8	9	14.5	17	10.4	21	9.7	12	38.7	33	13.4	1	1	3	1.6	4	1.4
アカシジア	0	0	2	3.2	2	1.2	4	1.9	6	19.4	10	4	1	1	2	1.1	3	1.1
運動緩慢	3	2.9	1	1.6	4	2.4	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
概日リズム睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
ジスキネジア	0	0	0	0	0	0	3	1.4	1	3.2	4	1.6	0	0	0	0	0	0
ジストニア	2	2	2	3.2	4	2.4	2	0.9	1	3.2	3	1.2	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	0	0	2	3.2	2	1.2	3	1.4	2	6.5	5	2	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1	1.6	1	0.6	5	2.3	0	0	5	2	0	0	1	0.5	1	0.4
失神	1	1	0	0	1	0.6	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
振戦	2	2	0	0	2	1.2	1	0.5	1	3.2	2	0.8	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
鎮静合併症	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1	1	1	1.6	2	1.2	13	6	4	12.9	17	6.9	18	18.4	17	9.3	35	12.5
激越	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	3	1.4	0	0	3	1.2	0	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	3	1.4	1	3.2	4	1.6	0	0	0	0	0	0
不眠症	0	0	1	1.6	1	0.6	3	1.4	1	3.2	4	1.6	1	1	1	0.5	2	0.7
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0.4

	331-102-00184						331-102-00059						331-10-003					
SYSTEM ORGAN CLASS	ROLLOVER BREX (N=102)		ROLLOVER PLACEBO (N=62)		TOTAL (N=164)		ROLLOVER (N=216)		NEW (N=31)		TOTAL (N=247)		ROLLOVER (N=98)		NEW (N=183)		TOTAL (N=281)	
PREFERRED TERM	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
気力低下	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
統合失調症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	16.3	16	8.7	32	11.4
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
大うつ病	0	0	0	0	0	0	3	1.4	2	6.5	5	2	0	0	0	0	0	0
注意欠如・多動性障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2	3.2	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
誤嚥	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気胸	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1	1	1.6	2	1.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬疹	1	1	0	0	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	1	1.6	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	3.2	2	0.8	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.2	1	0.4	0	0	0	0	0	0
動脈閉塞性疾患	0	0	0	0	0	0	1	0.5	0	0	1	0.4	0	0	0	0	0	0

Adverse events are coded in MedDRA v25.0.

2.7.4.8　参考文献

該当なし。

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

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 章の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 章の参考文献

該当なし

2.7.5.3 2.7.3 章の参考文献

2.7.3.7 参考文献を参照

2.7.5.4 2.7.4 章の参考文献

該当なし

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

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 生物薬剤学試験 9
2.7.6.2 臨床薬物動態試験 9
2.7.6.3 臨床薬力学試験 9
2.7.6.4 有効性及び安全性試験 10
2.7.6.4.1 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】 10
2.7.6.4.2 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たプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-12-283 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【参考資料】 55
2.7.6.4.3 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たプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-14-213 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【参考資料】 100
2.7.6.4.4 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た可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-12-284 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】 130
2.7.6.4.5 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た継続投与試験（日本人：331-102-00184 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】 164
2.7.6.4.6 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た継続投与試験（外国人：331-201-00182 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【参考資料】 202
2.7.6.4.7 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た安全性観察試験（外国人：331-13-211 試験，添付資料番号 5.3.5.2-03）【参考資料】 222

略号一覧

略号	省略していない表現
AA	Agitation/Aggression
ACTH	Adrenocorticotropic hormone　副腎皮質刺激ホルモン
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
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
BL	Baseline　ベースライン
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-E	Clinical Global Impression - Efficacy
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
COVID-19	Coronavirus disease 2019　新型コロナウイルス感染症
CT	Computed tomography　コンピューター断層撮影
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale　薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-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
EM	Extensive metabolize　通常代謝型
EPS	Extrapyramidal symptoms　錐体外路症状
ET	Early termination　早期中止
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5 level health questionnaire　EQ-5D の 5 項目質問票
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
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
HDL	High-density lipoprotein　高比重リポ蛋白
HIV	Human immunodeficiency virus　ヒト免疫不全ウイルス
IM	Intermediate metabolizer　中間代謝型
IMP	Investigational medicinal product　治験薬
INR	International normalized ratio　国際標準化比
IPA	International Psychogeriatric Association　国際老年精神医学会
LDL	Low-density lipoprotein　低比重リポ蛋白
LOCF	Last observation carried forward
LS Mean	Least square mean　最小二乗平均
Max	Maximum　最大値

略号	省略していない表現
Min	Minimum　最小値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
MMRM	Mixed models for repeated measures
MMSE	Mini-Mental State Examination　簡易知能試験
M-NCAS	Modified Nursing Care Assessment Scale
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
NOSGER	Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-4A	Neuropsychiatric Inventory - 4A cluster
NPI-4D	Neuropsychiatric Inventory - 4D cluster
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory - Caregiver Distress Scale
NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version
NPI-NH-AA	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version - Agitation/Aggression
NPI-NH-OD	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version - Occupational Disruptiveness
NPI/NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory/Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version
OC	Observed cases
PM	Poor metabolizer　低代謝型
PT	Prothrombin time　プロトロンビン時間
QoL-AD	Quality of Life in Alzheimer's Disease
QTc	QT corrected for heart rate　心拍数補正 QT
QTcB	QT corrected for heart rate by Bazett's formula　Bazett 式による補正 QT
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
QTcN	QT corrected for heart rate by 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
RUD	Resource Utilisation in Dementia Questionnaire
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2　重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
SOC	System organ class　器官別大分類
S-STS	Sheehan Suicidality Tracking Scale
TEAE	Treatment-emergent adverse event　治験薬投与開始後に発現した有害事象
TSH	Thyroid-stimulating hormone　甲状腺刺激ホルモン
yrs	years　歳（年齢の単位）

2.7.6　個々の試験のまとめ

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

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

表 2.7.6-1　　臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 添付資料番号 実施地域 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。

2.7.6.1　生物薬剤学試験

該当試験なし。

2.7.6.2　臨床薬物動態試験

該当試験なし。

2.7.6.3　臨床薬力学試験

該当試験なし。

2.7.6.4　有効性及び安全性試験

2.7.6.4.1　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】

2.7.6.4.1.1　試験方法の概略

試験の目的：

薬物治療が必要な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，ブレクスピプラゾールを 10 週間投与した際の，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を検証する。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。

試験デザイン：

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

試験デザインを図 2.7.6.4.1-1 に示した。

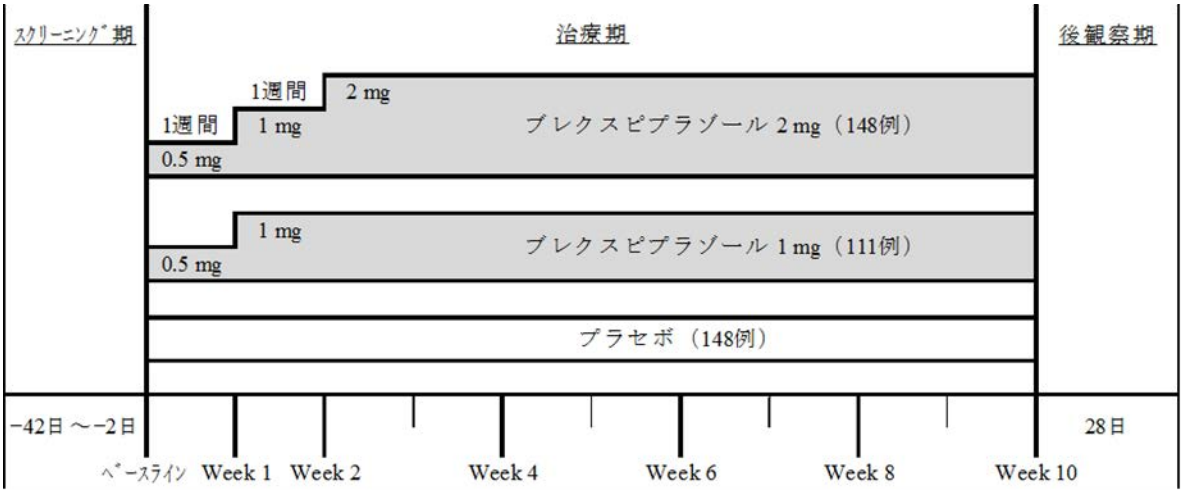


図 2.7.6.4.1-1　治験デザイン

184 試験に移行して治験薬投与を開始した被験者は後観察を実施しないこととした。
＜資料番号 5.3.5.1-01：図 9.1-1＞

対象：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

選択基準：

- 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する。
- 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

- 同意取得時の年齢が 55 歳以上，90 歳以下の患者
- 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。
- 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。
- 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
- スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH（入院患者又は施設入所患者），又は NPI（在宅介護患者）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
- 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」[1] に従う。
- 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」[1] 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，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
- 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
- アルツハイマー型認知症に伴う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
- 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

[1] Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. International Psychogeriatrics. 2015;27:7-17.

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

主な除外基準：

- 以下に代表されるアルツハイマー型認知症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
  - ヒト免疫不全ウイルス感染による認知症
  - 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
- 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
- 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（「主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定」参照）ことに注意する。
- 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
- 以下のいずれかに合致する患者
  - 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。

- 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。
- 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
- New York Heart Association 心機能分類 III 度以上の心不全患者
- 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。
- 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。
- 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
- 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
- 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
  - S-STS の Question 1a，7，8，9，10，12 のいずれかで 2 点以上の患者
- 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
- 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
- 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
- 過去に，アルツハイマー型認知症に伴う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。
- 投与開始前 6 ヵ月以内に，アルツハイマー型認知症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
- 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

使用薬剤：

<u>被験薬</u>

ブレクスピプラゾール錠 0.5 mg，1 mg，2 mg

対照薬

プラセボ錠

用量及び投与方法：

治験薬を 1 日 1 回 1 錠，10 週間，経口投与した。各投与群のブレクスピプラゾール用量を表 2.7.6.4.1-1 に示した。治験薬投与と食事の時間的関係は問わなかったが，可能な限り一定の時刻に服薬させた。なお，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した。

表 2.7.6.4.1-1　　治験薬の投与量

投与群	Day 1～Day 7	Day 8～Day 14	Day 15～Day 70
ブレクスピプラゾール 2 mg 群	0.5 mg	1 mg	2 mg
ブレクスピプラゾール 1 mg 群	0.5 mg	1 mg	1 mg
プラセボ群	0 mg	0 mg	0 mg

Week 1（Day 8）評価後に 1 mg，Week 2（Day 15）評価後に 2 mg に増量した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.4.1-1＞

投与期間：

10 週間

目標被験者数：

ブレクスピプラゾール 1 mg 群 111 例，2 mg 群 148 例，プラセボ群 148 例

目標被験者数の設定根拠：

ブレクスピプラゾール 1 mg 群が 2 mg 群と同程度の有効性がある場合に，プラセボ群に対する優越性も検証できるように，プラセボ群とブレクスピプラゾール 1 mg 群の比較で 80%以上の検出力を確保することとした。さらに，至適用量となる可能性があると考えられるブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較に対しては割付比を変更してより十分な検出力を確保することとした。海外で実施した 331-12-283 試験の結果より，本治験での CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量のブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の差を−5.35，ブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の群間差の SE とベースラインの被験者数から算出した SD を 15.06 と仮定した。ブレクスピプラゾール 2 mg 群，1 mg 群，及びプラセボ群の被験者数を，それぞれ 148 例，111 例，148 例と設定する（割付比として 4：3：4）と，両側有意水準 5%の検定でブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較では 86.1%の検出力を，ブレクスピプラゾール 1 mg 群とプラセボ群の比較では 80.5%の検出力を確保することができる。そのためブレクスピプラゾール 2 mg 群，1 mg 群，及びプラセボ群の被験者数を，それぞれ 148 例，111 例，148 例と設定した（割付比として 4：3：4）。

主な併用薬又は併用療法の規定：

表 2.7.6.4.1-2 に示す薬剤は規定する制限下で，ベースライン評価から，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまでの使用を可能とした。以下の制限を遵守できない場合，治験薬投与開始前日までに中止した。

表 2.7.6.4.1-2　　使用制限薬

薬剤の種類	制限事項
抗認知症薬	ベースライン評価前 3 ヵ月以上，用法・用量が一定であれば継続して使用可能としたが，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで用法・用量は一定とした。
麻薬性鎮痛薬	アジテーションに対しての使用でない場合（疼痛管理や抜歯など），ベースライン評価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使用は可能とした。
β 遮断薬	• 精神疾患以外の合併症治療（心血管系疾患など） 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・用量が一定であれば継続して使用可能としたが，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了する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した）。 • 治験薬投与後に発現した有害事象である錐体外路症状の治療 治療薬の投与が必要な場合，プロプラノロールとして 60 mg/日までの用量で使用可能とした。有効性及び安全性評価前 12 時間以内の使用は禁止した。
睡眠薬	• 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），ラメルテオン ベースライン評価前 30 日以上，用法・用量が一定であれば継続して使用可能としたが，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了する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した）。有効性及び安全性評価前 8 時間以内の使用は禁止した。 • 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 治療薬の投与が必要な場合，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）使用可能とした。有効性及び安全性評価前 8 時間以内の使用は禁止した。

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.4.7.2-1＞

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定

表 2.7.6.4.1-3 に示す薬剤は，ブレクスピプラゾールを除き，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで使用を禁止した。ブレクスピプラゾールは後観察終了時まで使用を禁止した。

認知症に対する非薬物療法として，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たその他の非薬物療法は，ベースライン評価から，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで，新たな開始は禁止とした。

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は，ベースライン評価から，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで，摂取を禁止した。

表 2.7.6.4.1-3　　使用禁止薬

薬剤の種類	ベースライン評価前の使用禁止期間	備考
抗精神病薬 • クロザピン • 持続性注射剤 • ブレクスピプラゾール • 上記以外の抗精神病薬	30 日 1.5 サイクル 過去 1 回でも投与 7 日	ブレクスピプラゾールのみ後観察終了時まで使用禁止
抗うつ薬	7 日	—
気分安定薬	7 日	—
精神刺激薬	7 日	—
アジテーションに対する麻薬性鎮痛薬	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	7 日	—
アドレナリン	7 日	—
抗てんかん薬	7 日	—
抗パーキンソン薬	7 日	—
バレニクリン	7 日	—
ベンゾジアゼピン系薬剤	7 日	—
ベルソムラ	7 日	—
レンボレキサント	7 日	—
錐体外路症状に対する治療薬（β 遮断薬）	7 日	治験薬投与後に発現した有害事象により投与が必要な場合，使用制限薬の規定に従い，使用を許容した。
CYP2D6 阻害薬，CYP3A4 阻害薬及び誘導薬	7 日	—

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 9.4.7.1-1＞

評価項目：

有効性

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

副次的評価項目：CMAI サブスケール（Aggressive Behavior，Physically Non-aggressive Behavior，Verbally Agitated Behavior）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 10 の変化量，Week 10 での CGI-I スコア

探索的評価項目：NPI/NPI-NH 合計スコア，NPI/NPI-NH 個別スコア，NPI-D 合計スコア，NPI-D 個別スコア，NPI-NH-OD 合計スコア，NPI-NH-OD 個別スコア，Week 10 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%以上改善及び 30%以上改善した被験者の割合），Week 10 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）

薬物動態

ブレクスピプラゾールの血漿中濃度

ファーマコゲノミクス

CYP2D6 遺伝子検査

安全性

有害事象，身体所見，臨床検査，バイタルサイン，体重，12 誘導心電図検査，妊娠検査，DIEPSS，AIMS，BARS，S-STS

その他

ADCS-ADL，MMSE，EQ-5D-5L

解析方法：

有効性

主要評価項目の主要な解析は，FAS を対象に OC データセットを用いて MMRM 解析により行った。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，ブレクスピプラゾール 1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 5%で行うこととした。

治験実施医療機関：

日本 120 施設

治験期間：

2018 年 8 月 20 日～2023 年 5 月 15 日

2.7.6.4.1.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.1-4 に，中止理由を表 2.7.6.4.1-5 に示した。

本治験の同意取得例は全体で 727 例であった。スクリーニング検査で適格と判断された 410 例が無作為化され，そのうちブレクスピプラゾール 1 mg 群は 112 例，2 mg 群は 149 例，プラセボ群は 149 例であった。

無作為化されたすべての被験者に治験薬が投与され，完了例の割合はブレクスピプラゾール 1 mg 群で 74.1%（83/112 例），2 mg 群で 68.5%（102/149 例），プラセボ群で 77.9%（116/149 例）であった。主な中止理由はいずれの投与群も有害事象で，各投与群での被験者の割合はブレクスピプラゾール 1 mg 群で 12.5%（14/112 例），2 mg 群で 25.5%（38/149 例），プラセボ群で 16.8%（25/149 例）であった。

表 2.7.6.4.1-4　　被験者の内訳（組入れられた被験者）

Number of Subjects	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)[a]	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)[a]	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)[a]	Placebo (N = 149) n	(%)[a]	Total (N = 410) n	(%)[a]
Informed Consent Obtained									727	
Randomized	112	(100.0)	149	(100.0)	261	(100.0)	149	(100.0)	410	(100.0)
Treated	112	(100.0)	149	(100.0)	261	(100.0)	149	(100.0)	410	(100.0)
Completed	83	(74.1)	102	(68.5)	185	(70.9)	116	(77.9)	301	(73.4)
Discontinued	29	(25.9)	47	(31.5)	76	(29.1)	33	(22.1)	109	(26.6)
Analyzed for Safety[b]	112	(100.0)	149	(100.0)	261	(100.0)	149	(100.0)	410	(100.0)
Analyzed for Efficacy[c]	108	(96.4)	148	(99.3)	256	(98.1)	147	(98.7)	403	(98.3)
Analyzed for Pharmacokinetic[d]	82	(73.2)	103	(69.1)	185	(70.9)	0	(0.0)	185	(45.1)

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

[b] Subjects receiving at least one dose of study medication are included in the safety analysis.

[c] Randomized and received at least one dose of study medication and had a baseline and one postbaseline CMAI evaluation.

[d] Subjects who have been treated with brexpiprazole and for whom plasma drug concentration data have been obtained.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 10.1-1＞

表 2.7.6.4.1-5　　中止理由（無作為化された被験者）

Number of Subjects	Brexpiprazole 1 mg (N = 112) n	(%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149) n	(%)	Total Brexpiprazole (N = 261) n	(%)	Placebo (N = 149) n	(%)	Total (N = 410) n	(%)
Randomized	112	(100.0)	149	(100.0)	261	(100.0)	149	(100.0)	410	(100.0)
Completed	83	(74.1)	102	(68.5)	185	(70.9)	116	(77.9)	301	(73.4)
Discontinued	29	(25.9)	47	(31.5)	76	(29.1)	33	(22.1)	109	(26.6)
Adverse Event	14	(12.5)	38	(25.5)	52	(19.9)	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)	0	(0.0)
Withdrawal by Subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by Legal Representative	2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)	4	(1.0)
Withdrawal by Care Giver	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.7)	3	(0.7)
Non-compliance with Study Drug	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)	2	(0.5)
Protocol Deviation	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)	4	(1.0)
Lack of Efficacy	2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)	4	(1.0)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Physician Decision	4	(3.6)	2	(1.3)	6	(2.3)	3	(2.0)	9	(2.2)
Other	3	(2.7)	2	(1.3)	5	(1.9)	1	(0.7)	6	(1.5)

Percentages are based on the number of randomized subjects.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 10.1-2＞

(2) 解析したデータセット

以下の解析対象集団を定義した。

- FAS 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を対象とした。
- 薬物動態の解析対象集団は，ブレクスピプラゾールが投与され，Not analyzed 又は Not determined 以外の血漿中薬物濃度の測定結果が得られた被験者を対象とした。
- 安全性解析対象集団は，無作為化されて治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。

有効性の解析には「FAS」を，薬物動態の解析には「薬物動態の解析対象集団」を，安全性の解析には「安全性解析対象集団」を用いた。FAS には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，薬物動態の解析対象集団にはブレクスピプラゾール 1 mg 群 82 例，2 mg 群 103 例，安全性解析対象集団には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 例が採用された（表 2.7.6.4.1-4 参照）。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.1-6 に，疾患の特性を表 2.7.6.4.1-7 に示した。

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった。全体での平均年齢は 80.1 歳（範囲：59～90 歳）であり，75 歳以上が 81.9%と多く，65 歳以上 75 歳未満が 14.4%，65 歳未満が 3.7%であった。性別は男性（36.2%）よりも女性（63.8%）が多かった。平均体重は 48.02 kg，平均 BMI は 20.77 kg/m^2 であった。

被験者の疾患の特性は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった。ベースライン評価時の CMAI 合計スコア（平均値）はブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 62.1，64.1，62.7（以降同順），CGI-S スコア（平均値）は 4.5，4.6，4.6，NPI/NPI-NH 合計スコア（平均値）は 36.8，37.3，38.1，NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression のスコア（平均値）は 7.3，7.6，7.6 であった。アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの平均罹病期間（アジテーションの発症時期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 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 22.7 ヵ月，25.1 ヵ月，25.7 ヵ月であった。ベースライン評価時の診療区分別の被験者の割合は，入院被験者が最も多く，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 69.4%，68.9%，69.4%，在宅被験者がそれぞれ 24.1%，23.6%，22.4%，施設入所被験者がそれぞれ 6.5%，7.4%，8.2%であった。前治療抗精神病薬の有無別では，「有」の被験者の割合が多く，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 65.7%，65.5%，66.7%，「無」の被験者の割合はそれぞれ 34.3%，34.5%，33.3%であった。ベースライン評価時の MMSE スコア（平均値）はブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，プラセボ群でそれぞれ 11.7，11.5，10.6 であり，併用抗認知症薬の有無別では，「有」の被験者の割合はそれぞれ 56.5%，62.8%，53.7%，「無」の被験者の割合はそれぞれ 43.5%，37.2%，46.3%であった。

表 2.7.6.4.1-6　　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

Demographic Characteristics		BREX 1 mg (N = 108)	BREX 2 mg (N = 148)	Total BREX (N = 256)	Placebo (N = 147)	Total (N = 403)
Age (yrs)	N	108	148	256	147	403
	Mean	79.3	80.2	79.8	80.5	80.1
	SD	7.4	6.4	6.8	6.5	6.7
	Median	81.0	81.0	81.0	82.0	81.0
	Min	60	59	59	59	59
	Max	90	90	90	90	90
Age in Categories (< 80, ≥ 80)	< 80 n (%)	47 (43.5)	57 (38.5)	104 (40.6)	54 (36.7)	158 (39.2)
	≥ 80 n (%)	61 (56.5)	91 (61.5)	152 (59.4)	93 (63.3)	245 (60.8)
Age in Categories (< 65, ≥ 65 - < 75, ≥ 75)	< 65 n (%)	7 (6.5)	4 (2.7)	11 (4.3)	4 (2.7)	15 (3.7)
	≥ 65 - < 75 n (%)	18 (16.7)	20 (13.5)	38 (14.8)	20 (13.6)	58 (14.4)
	≥ 75 n (%)	83 (76.9)	124 (83.8)	207 (80.9)	123 (83.7)	330 (81.9)
Sex	Male n (%)	41 (38.0)	43 (29.1)	84 (32.8)	62 (42.2)	146 (36.2)
	Female n (%)	67 (62.0)	105 (70.9)	172 (67.2)	85 (57.8)	257 (63.8)
Height (cm)	N	108	148	256	147	403
	Mean	152.01	151.41	151.66	152.15	151.84
	SD	9.64	8.51	8.99	8.37	8.76
	Median	150.15	150.05	150.10	151.60	150.60
	Min	129.0	132.5	129.0	133.5	129.0
	Max	176.6	175.0	176.6	174.2	176.6
Weight (kg)	N	108	148	256	147	403
	Mean	47.88	48.32	48.13	47.82	48.02
	SD	9.78	9.45	9.58	8.60	9.22
	Median	47.25	47.80	47.45	47.20	47.40
	Min	31.0	30.1	30.1	30.1	30.1
	Max	82.1	85.1	85.1	79.3	85.1
BMI (kg/m^2)	N	108	148	256	147	403
	Mean	20.65	21.05	20.88	20.59	20.77
	SD	3.28	3.53	3.42	2.80	3.21
	Median	20.47	20.82	20.64	20.45	20.49
	Min	13.7	13.5	13.5	14.7	13.5
	Max	28.9	32.4	32.4	30.2	32.4
Medical History	Absent n (%)	50 (46.3)	79 (53.4)	129 (50.4)	76 (51.7)	205 (50.9)
	Present n (%)	58 (53.7)	69 (46.6)	127 (49.6)	71 (48.3)	198 (49.1)
Complications	Absent n (%)	8 (7.4)	6 (4.1)	14 (5.5)	6 (4.1)	20 (5.0)
	Present n (%)	100 (92.6)	142 (95.9)	242 (94.5)	141 (95.9)	383 (95.0)

Demographic Characteristics		BREX 1 mg (N = 108)	BREX 2 mg (N = 148)	Total BREX (N = 256)	Placebo (N = 147)	Total (N = 403)
CYP2D6 Metabolism Status	EM n (%)	82 (75.9)	110 (74.3)	192 (75.0)	-	-
	IM n (%)	22 (20.4)	30 (20.3)	52 (20.3)	-	-
	PM n (%)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	-	-
	Unknown n (%)	3 (2.8)	7 (4.7)	10 (3.9)	-	-

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 11.2-1＞

表 2.7.6.4.1-7　　疾患の特性（FAS）

Category	Sub Category		BREX 1 mg (N = 108)	BREX 2 mg (N = 148)	Total BREX (N = 256)	Placebo (N = 147)	Total (N = 403)
Duration	Alzheimer's Disease (months)[a]	N	105	143	248	143	391
		Mean	65.6	66.0	65.8	61.2	64.1
		SD	45.1	40.0	42.1	39.9	41.3
		Median	55.9	61.6	57.9	54.6	56.8
		Min	5	3	3	6	3
		Max	279	228	279	284	284
	Agitation From Alzheimer's Disease (months)[a]	N	108	146	254	146	400
		Mean	22.7	25.1	24.1	25.7	24.7
		SD	23.2	25.2	24.4	27.2	25.4
		Median	15.5	16.6	16.3	16.4	16.3
		Min	1	1	1	1	1
		Max	146	106	146	169	169
NPI/NPI-NH	Total Score	N	108	148	256	147	403
		Mean	36.8	37.3	37.1	38.1	37.5
		SD	17.3	19.1	18.3	17.4	18.0
		Median	33.5	34.0	34.0	37.0	35.0
		Min	12	7	7	6	6
		Max	93	113	113	88	113
	Agitation/ Aggression Score	N	108	148	256	147	403
		Mean	7.3	7.6	7.5	7.6	7.5
		SD	2.6	2.6	2.6	2.5	2.6
		Median	6.0	8.0	8.0	8.0	8.0
		Min	4	4	4	4	4
		Max	12	12	12	12	12

Category	Sub Category		BREX 1 mg (N = 108)	BREX 2 mg (N = 148)	Total BREX (N = 256)	Placebo (N = 147)	Total (N = 403)
CGI-S	Score	N	108	148	256	147	403
		Mean	4.5	4.6	4.6	4.6	4.6
		SD	0.8	0.9	0.9	1.0	0.9
		Median	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
		Min	3	3	3	3	3
		Max	7	7	7	7	7
CMAI	Total Score	N	108	148	256	147	403
		Mean	62.1	64.1	63.3	62.7	63.1
		SD	11.3	12.9	12.3	11.7	12.0
		Median	61.0	64.0	62.0	60.0	61.0
		Min	41	39	39	43	39
		Max	104	104	104	107	107
MMSE	Total Score	N	108	146	254	147	401
		Mean	11.7	11.5	11.6	10.6	11.2
		SD	6.5	6.3	6.4	6.3	6.3
		Median	12.0	12.0	12.0	11.0	11.0
		Min	1	1	1	1	1
		Max	22	22	22	22	22
Medical Care Category		Hospital n (%)	75 (69.4)	102 (68.9)	177 (69.1)	102 (69.4)	279 (69.2)
		Care Facility n (%)	7 (6.5)	11 (7.4)	18 (7.0)	12 (8.2)	30 (7.4)
		Home n (%)	26 (24.1)	35 (23.6)	61 (23.8)	33 (22.4)	94 (23.3)
Prior Medications (Antipsychotic)		No n (%)	37 (34.3)	51 (34.5)	88 (34.4)	49 (33.3)	137 (34.0)
		Yes n (%)	71 (65.7)	97 (65.5)	168 (65.6)	98 (66.7)	266 (66.0)
Prior Medications (Other Than Antipsychotic)		No n (%)	61 (56.5)	84 (56.8)	145 (56.6)	78 (53.1)	223 (55.3)
		Yes n (%)	47 (43.5)	64 (43.2)	111 (43.4)	69 (46.9)	180 (44.7)
Concomitant Medications (Antidementia Drug)		No n (%)	47 (43.5)	55 (37.2)	102 (39.8)	68 (46.3)	170 (42.2)
		Yes n (%)	61 (56.5)	93 (62.8)	154 (60.2)	79 (53.7)	233 (57.8)

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：表 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) 主要評価項目

CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量を表 2.7.6.4.1-8 に示した。また，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.4.1-2 に示した。

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，以降同様）はブレクスピプラゾール 2 mg 群で−15.2 ± 1.05，プラセボ群で−8.0 ± 1.03 であり，2 mg 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［最小二乗平均値の差 = −7.2（95%信頼区間：−10.0，−4.3），p < 0.0001］。ブレクスピプラゾール 1 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−11.7 ± 1.20 であり，1 mg 群で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［最小二乗平均値の差 = −3.7（95%信頼区間：−6.8，−0.7），p = 0.0175］。CMAI 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，ブレクスピプラゾール 1 mg 群より 2 mg 群のほうが大きかった。

時期別の CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）では，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg ともに Week 2 より減少が認められ，2 mg 群では Week 4，6，8 及び 10 で，1 mg 群では Week 8 及び 10 で，プラセボ群と比較して改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.2 参照）。

表 2.7.6.4.1-8　　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量（FAS）

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 108)		Brexpiprazole 2 mg (N = 148)		Placebo (N = 147)	
CMAI Total Score, MMRM	N = 108		N = 148		N = 147	
Mean at Baseline (SD)	62.1	(11.3)	64.1	(12.9)	62.7	(11.7)
LS Mean Change at Week 10 (SE)	-11.7	(1.20)	-15.2	(1.05)	-8.0	(1.03)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-3.7	(-6.8, -0.7)	-7.2	(-10.0, -4.3)		
P-value[a]	0.0175		< 0.0001			

[a] MMRM analysis for CMAI total.

Treatment difference = Difference in LS mean changes for MMRM.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.1.1-1＞

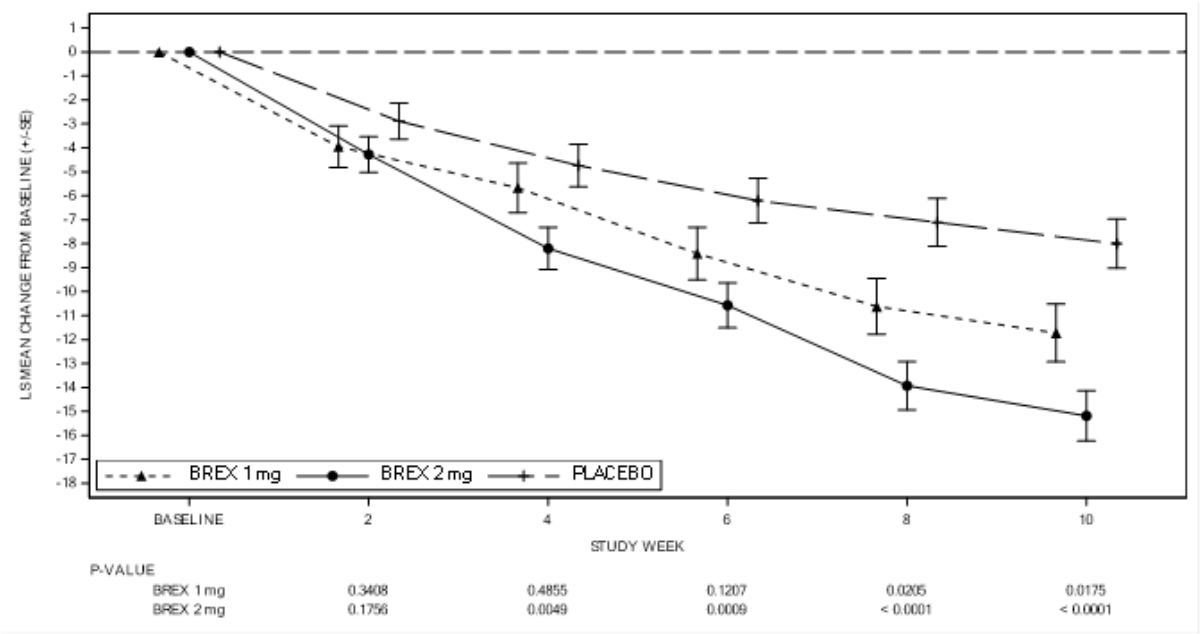


図 2.7.6.4.1-2　　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移−MMRM 解析（FAS）

＜資料番号 5.3.5.1-01：図 11.4.1.1-1＞

(b)　副次的評価項目

i)　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

CMAI サブスケールスコアのベースラインから Week 10 の変化量を表 2.7.6.4.1-9 に示した。

Aggressive Behavior 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 2 mg 群で−5.8 ± 0.45，1 mg 群で−4.1 ± 0.51，プラセボ群で−2.5 ± 0.44 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−3.4（95%信頼区間：−4.6，−2.1，p < 0.0001），1 mg 群で−1.6（95%信頼区間：−2.9，−0.3，p = 0.0158）であった。

Physically Non-aggressive Behavior 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 2 mg 群で−4.5 ± 0.47，1 mg 群で−3.8 ± 0.54，プラセボ群で−3.1 ± 0.46 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.4（95%信頼区間：−2.6，−0.1，p = 0.0345），1 mg 群で−0.7（95%信頼区間：−2.1，0.7，p = 0.3160）であった。

Verbally Agitated Behavior 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 2 mg 群で−3.6 ± 0.30，1 mg 群で−3.1 ± 0.34，プラセボ群で−1.8 ± 0.29 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.8（95%信頼区間：−2.6，−1.0，p < 0.0001），1 mg 群で−1.3（95%信頼区間：−2.2，−0.4，p = 0.0038）であった。

表 2.7.6.4.1-9　　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（FAS）

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 108)		Brexpiprazole 2 mg (N = 148)		Placebo (N = 147)	
CMAI Subscale Score (Aggressive Behavior), MMRM	N = 108		N = 148		N = 147	
Mean at Baseline (SD)	20.7	(6.4)	22.6	(6.3)	21.7	(6.7)
LS Mean Change at Week 10 (SE)	-4.1	(0.51)	-5.8	(0.45)	-2.5	(0.44)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.6	(-2.9, -0.3)	-3.4	(-4.6, -2.1)		
P-value[a]	0.0158		< 0.0001			
CMAI Subscale Score (Physically Nonaggressive Behavior), MMRM	N = 108		N = 148		N = 147	
Mean at Baseline (SD)	20.1	(6.5)	19.6	(7.6)	19.8	(6.4)
LS Mean Change at Week 10 (SE)	-3.8	(0.54)	-4.5	(0.47)	-3.1	(0.46)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.7	(-2.1, 0.7)	-1.4	(-2.6, -0.1)		
P-value[a]	0.3160		0.0345			
CMAI Subscale Score (Verbally Agitated Behavior), MMRM	N = 108		N = 148		N = 147	
Mean at Baseline (SD)	11.8	(4.4)	12.3	(4.8)	11.9	(4.7)
LS Mean Change at Week 10 (SE)	-3.1	(0.34)	-3.6	(0.30)	-1.8	(0.29)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.3	(-2.2, -0.4)	-1.8	(-2.6, -1.0)		
P-value[a]	0.0038		< 0.0001			

[a] MMRM analysis for CMAI subscale score (aggressive behavior), CMAI subscale score (physically nonaggressive behavior), CMAI subscale score (verbally agitated behavior).

Treatment difference = Difference in LS mean changes for MMRM.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.1.2.1-1＞

ii)　CGI-S 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の Week 10 の変化量を表 2.7.6.4.1-10 に示した。

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 2 mg 群で−1.4 ± 0.09，1 mg 群で−1.0 ± 0.10，プラセボ群で−0.6 ± 0.09 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−0.8（95% CI：−1.0，−0.5，p < 0.0001），1 mg 群で−0.3（95%信頼区間：−0.6，−0.1，p = 0.0083）であった。

表 2.7.6.4.1-10　　CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量（FAS）

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 108)		Brexpiprazole 2 mg (N = 148)		Placebo (N = 147)	
CGI-S Score, MMRM	N = 108		N = 147		N = 147	
Mean at Baseline (SD)	4.5	(0.8)	4.6	(0.9)	4.6	(1.0)
LS Mean Change at Week 10 (SE)	-1.0	(0.10)	-1.4	(0.09)	-0.6	(0.09)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.3	(-0.6, -0.1)	-0.8	(-1.0, -0.5)		
P-value[a]	0.0083		< 0.0001			

[a] MMRM analysis for CGI-S.

Treatment difference = Difference in LS mean changes for MMRM.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.1.2.2-1＞

iii)　Week 10 での CGI-I スコア

LOCF データセットの Week 10 での CGI-I スコアを表 2.7.6.4.1-11 に示した。

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 2 mg 群で 2.6 ± 1.2，1 mg 群で 3.1 ± 1.3，プラセボ群で 3.5 ± 1.4 であった。プラセボ群との平均値の差（CMH Row Mean Scores 検定に基づく）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−0.9（95%信頼区間：−1.2，−0.6，$p < 0.0001$），1 mg 群で−0.5（95%信頼区間：−0.8，−0.1，$p = 0.0052$）であった。

OC データセットを用いた解析結果は，LOCF データセットと同様であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.5.2 参照）。

表 2.7.6.4.1-11　　Week 10 での CGI-I スコア（FAS）

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 108)		Brexpiprazole 2 mg (N = 148)		Placebo (N = 147)	
CGI-I Score, CMH, LOCF	N = 108		N = 147		N = 147	
Mean at Week 10 (SD)	3.1	(1.3)	2.6	(1.2)	3.5	(1.4)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.5	(-0.8, -0.1)	-0.9	(-1.2, -0.6)		
P-value[a]	0.0052		< 0.0001			

[a] CMH row mean scores differ test for CGI-I.

Treatment difference = Adjusted mean difference for CMH row mean scores differ test.

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 11.4.1.2.3-1＞

(c)　探索的評価項目

i)　NPI/NPI-NH

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 2 mg 群で−17.3 ± 1.47，1 mg 群で−10.0 ± 1.67，プラセボ群で−8.8 ± 1.42 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−8.4（95%信頼区間：−12.4，−4.5，$p < 0.0001$），1 mg 群で−1.2（95%信頼区間：−5.4，−3.1，$p = 0.5891$）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.1 参照）。

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 2 mg 群で−4.4 ± 0.30，1 mg 群で−3.4 ± 0.34，プラセボ群で−2.1 ± 0.29 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−2.3（95%信頼区間：−3.1，−1.5，p < 0.0001），1 mg 群で−1.3（95%信頼区間：−2.2，−0.5，p = 0.0026）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.2 参照）。

ii) NPI/NPI-NH-Distress

NPI-D 及び NPI-NH-OD を合わせて NPI/NPI-NH-Distress として解析した。

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 2 mg 群で−7.3 ± 0.62，1 mg 群で−4.5 ± 0.70，プラセボ群で−3.4 ± 0.59 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−3.9（95%信頼区間：−5.6，−2.3，p < 0.0001），1 mg 群で−1.1（95%信頼区間：−2.9，0.7，p = 0.2292）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.3 参照）。

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 2 mg 群で−1.7 ± 0.12，1 mg 群で−1.3 ± 0.14，プラセボ群で−0.7 ± 0.12 であった。プラセボ群との変化量（最小二乗平均値）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で−1.0（95%信頼区間：−1.4，−0.7，p < 0.0001），1 mg 群で−0.6（95%信頼区間：−1.0，−0.2，p = 0.0009）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.6.4 参照）。

iii) Week 10 での CMAI 反応率

Week 10（LOCF）での CMAI 反応率（CMAI 合計スコアがベースラインスコアから 20%以上改善した被験者の割合）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 52.0%（77/148 例），1 mg 群で 43.5%（47/108 例），プラセボ群で 36.1%（53/147 例）であった。プラセボ群との CMAI 反応率（CMAI 合計スコアがベースラインスコアから 20%以上改善した被験者の割合）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 16.1%（95%信頼区間：5.0%，27.3%，p = 0.0053），1 mg 群で 8.6%（95%信頼区間：−3.2%，20.5%，p = 0.1560）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.9.1 参照）。

Week 10（LOCF）での CMAI 反応率（CMAI 合計スコアがベースラインスコアから 30%以上改善した被験者の割合）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 34.5%（51/148 例），1 mg 群で 25.0%（27/108 例），プラセボ群で 11.6%（17/147 例）であった。プラセボ群との CMAI 反応率（CMAI 合計スコアがベースラインスコアから 30%以上改善した被験者の割合）の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 23.1%（95%信頼区間：13.9%，32.3%，p < 0.0001），1 mg 群で 14.2%（95%信頼区間：4.8%，23.6%，p = 0.0025）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.9.1 参照）。

OC データセットを用いた解析結果は，LOCF データセットと同様であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.9.2 参照）。

iv) Week 10 での CGI-I 反応率

Week 10（LOCF）での CGI-I 反応率は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 50.3%（74/147 例），1 mg 群で 32.4%（35/108 例），プラセボ群で 22.4%（33/147 例）であった。プラセボ群との CGI-I 反応率の差は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 28.0%（95%信頼区間：17.4%，38.6%，$p < 0.0001$），1 mg 群で 10.3%（95%信頼区間：−0.8%，21.4%，$p = 0.0665$）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.10.1 参照）。

OC データセットを用いた解析結果は，LOCF データセットと同様であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-5.10.2 参照）。

(5) 薬物動態

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（資料番号 5.3.5.1-01，PKF-1，PKF-2，PKT-1，PKT-2 参照）。

(6) ファーマコゲノミクス

CYP2D6 表現型ごとの平均血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，1 mg 群及び 2 mg 群のいずれにおいても，EM 型に比べて IM 型の被験者で高い傾向を示した（資料番号 5.3.5.1-01，PKF-3，PKF-4，PKT-3，PKT-4 参照）。

(7) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4.1-12 に示した。

ブレクスピプラゾールの投与は 1 mg 群，2 mg 群ともに 0.5 mg から開始し，1 週後に 1 mg，2 mg 群では 2 週後に 2 mg に到達する漸増法を用いた。治験薬を投与された被験者（漸増期の中止例を含む）は，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 例であった。治験薬の平均投与日数 ± SD（漸増期を含む）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（資料番号 5.3.5.1-01，CT-7.2 参照），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 日以上であった。

表 2.7.6.4.1-12　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
Days of Exposure	n	(%)	n	(%)	n	(%)	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)

	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)		Brexpiprazole 2 mg (N = 149)		Total Brexpiprazole (N = 261)		Placebo (N = 149)	
Days of Exposure	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
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)

Exposure is calculated as study drug end date - study drug start date + 1.

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 12.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.1-18 に，ブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群で発現割合が 2%以上，かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象を表 2.7.6.4.1-13 に示した。

治験薬投与後に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 群で 76.8%（86/112 例），2 mg 群で 84.6%（126/149 例），プラセボ群で 73.8%（110/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した有害事象は，傾眠，運動緩慢，不眠症，流涎過多，筋固縮，歩行障害，転倒，発熱，鎮静合併症，挫傷，食欲減退，皮膚擦過傷，背部痛，ジストニアであった。このうち，いずれかのブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比べて発現割合が 2 倍以上であった有害事象は，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］，運動緩慢［7.1%（8/112 例），13.4%（20/149 例），0.0%（0/149 例）］，流涎過多［0.9%（1/112 例），12.1%（18/149 例），0.7%（1/149 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）］，鎮静合併症［2.7%（3/112 例），7.4%（11/149 例），1.3%（2/149 例）］，食欲減退［6.3%（7/112 例），5.4%（8/149 例），0.7%（1/149 例）］，背部痛［5.4%（6/112 例），4.0%（6/149 例），2.0%（3/149 例）］，ジストニア［6.3%（7/112 例），2.7%（4/149 例），0.7%（1/149 例）］であった。

本治験での有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。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）。

表 2.7.6.4.1-13　ブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群で発現割合が 2%以上，かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
	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)

		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	(%)
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 system organ class code and preferred term 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：表 12.2.2.1-1＞

(c) 治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

本治験では有害事象の治験薬との関連性を「関連性あり」，「関連性なし」の 2 分類で判定し，治験薬との関連性がある有害事象を副作用と定義した。

すべての副作用を表 2.7.6.4.1-19 に，ブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群で発現割合が 2%以上，かつプラセボ群より発現割合が高い副作用を表 2.7.6.4.1-14 に示した。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 33.0%（37/112 例），2 mg 群で 51.0%（76/149 例），プラセボ群で 22.8%（34/149 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）］，流涎過多［0.9%（1/112 例），11.4%（17/149 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）］，鎮静合併症［1.8%（2/112 例），7.4%（11/149 例），0.7%（1/149 例）］，ジストニア［6.3%（7/112 例），2.7%（4/149 例），0.7%（1/149 例）］であり，これらの副作用はすべて，いずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群と比べて発現割合が 2 倍以上であった。

副作用のほとんどは，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.3.2 参照）。

表 2.7.6.4.1-14　ブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群で発現割合が 2%以上，かつプラセボ群より発現割合が高い副作用（安全性解析対象集団）

		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]		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)
	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 system organ class code and preferred term 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：表 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

治験期間中に発現した有害事象により，ブレクスピプラゾール 1 mg 群の 2 例が死亡した。死亡に至った有害事象は，心臓死，誤嚥性肺炎であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.4.1 参照）。

死亡した 2 例のうち 1 例は 9[redacted] 歳男性で，投与開始 77 日目（投与終了 6 日後）に心臓死が認められた。心臓死と治験薬との関連性はないと判断された。もう 1 例は 8[redacted] 歳男性で，投与開始 33 日目（投与終了 6 日後）に誤嚥性肺炎（非重篤）を発現後，投与開始 55 日目（投与終了 28 日後）に誤嚥性肺炎（重篤）により死亡した。誤嚥性肺炎と治験薬との関連性はないと判断された。死亡一覧表及び叙述は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.1，Section 14.3.1 参照）。

なお，治験期間終了後に，重篤な有害事象をフォローアップ中であった 1 例が，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。死亡と治験薬との関連性はないと判断された（ブレクスピプラゾール 1 mg 群，資料番号 5.3.5.1-01，Section 14.3.2 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.1-15 に示した。また，死亡以外の重篤な有害事象一覧表及び叙述を総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.2，Section 14.3.2 参照）。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 6.3%（7/112 例），2 mg 群で 6.0%（9/149 例），プラセボ群で 4.7%（7/149 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であり，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 2/112 例（1.8%），2 mg 群 2/149 例（1.3%）に認められた。ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な副作用は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群の大腿骨頚部骨折 1 例，誤嚥性肺炎 1 例，2 mg 群の錐体外路障害 1 例であり，このうち錐体外路障害を発現した 1 例を除き，いずれも回復又は軽快した。

表 2.7.6.4.1-15　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
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 system organ class code and preferred term 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：表 12.3.1.2-1＞

(e) 投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.1-16 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 12.5%（14/112 例），2 mg 群で 25.5%（38/149 例），プラセボ群で 16.8%（25/149 例）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，鎮静合併症［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 0.9%（1/112 例），2 mg 群 6.0%（9/149 例），プラセボ群 0.7%（1/149 例），以降同順］，傾眠［1.8%（2/112 例），3.4%（5/149 例），1.3%（2/149 例）］，運動緩慢［0.9%（1/112 例），2.7%（4/149 例），0.0%（0/149 例）］，歩行障害［0.0%（0/112 例），2.7%（4/149 例），0.0%（0/149 例）］，激越［1.8%（2/112 例），2.0%（3/149 例），8.7%（13/149 例）］，錐体外路障害［1.8%（2/112 例），2.0%（3/149 例），0.7%（1/149 例）］，流涎過多［0.9%（1/112 例），2.0%（3/149 例），0.0%（0/149 例）］，筋固縮［0.9%（1/112 例），2.0%（3/149 例），0.0%（0/149 例）］，嚥下障害［0.0%（0/112 例），2.0%（3/149 例），0.0%（0/149 例）］であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは回復又は軽快した。

表 2.7.6.4.1-16　治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

		Brexpiprazole 1 mg (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)

		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	(%)
	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)
	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)

		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	(%)
	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)
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 system organ class code and preferred term 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：表 12.3.1.3-1＞

(f)　特に注目すべき有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.6.4.1-17 に示した。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 25.9%（29/112 例），2 mg 群で 32.2%（48/149 例），プラセボ群で 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 5%以上に発現した錐体外路症状関連有害事象は，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），以降同順］，流涎過多［0.9%（1/112 例），12.1%（18/149 例），0.7%（1/149 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）］，ジストニア［6.3%（7/112 例），2.7%（4/149 例），0.7%（1/149 例）］であった。高度な錐体外路症状関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群に歩行障害が 1 例，姿勢異常が 1 例，錐体外路障害が 1 例認められた。ブレクスピプラゾール 2 mg 群に発現した錐体外路障害 1 例及びプラセボ群に発現したアカシジア 1 例は重篤で，その他はいずれも非重篤であった。治験薬の投与中止に至った錐体外路症状関連有害事象は，運動緩慢（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1 例，2 mg 群 4 例，プラセボ群 0 例，以降同順），歩行障害（0 例，4 例，0 例），錐体外路障害（2 例，3 例，1 例），流涎過多（1 例，3 例，0 例），筋固縮（1 例，3 例，0 例），振戦（2 例，2

例，0 例），ジストニア（1 例，1 例，0 例），アカシジア（0 例，1 例，2 例），姿勢異常（0 例，1 例，0 例），パーキンソン病（0 例，1 例，0 例），歩行不能（1 例，0 例，0 例）であった。治験薬の投与中止に至った錐体外路症状関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群の 1 例に発現した歩行障害，筋固縮，及び運動緩慢，2 mg 群の 1 例に発現した流涎過多，歩行障害，筋固縮，運動緩慢，及び振戦，並びにプラセボ群の 1 例に発現した錐体外路障害を除き，いずれも投与中止後に回復又は軽快した（資料番号 5.3.5.1-01，CT-9.4.1 参照）。

DIEPSS 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量（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 ± 0.22，2 mg 群で 1.6 ± 0.19，プラセボ群で 0.0 ± 0.19 であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.1 参照）。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（最小二乗平均値）は，いずれの投与群でも 1 以下であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-13.2，CT-13.3 参照）。

表 2.7.6.4.1-17　　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
	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 system organ class code and preferred term 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：表 12.3.1.4.1.1-1＞

ii) 事故及び損傷関連有害事象

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 群で 19.6%（22/112 例），2 mg 群で 21.5%（32/149 例），プラセボ群で 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 5%以上に発現した事故及び損傷関連有害事象は，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］，挫傷［8.0%（9/112 例），6.0%（9/149 例），12.8%（19/149 例）］，皮膚擦過傷［3.6%（4/112 例），5.4%（8/149 例），6.0%（9/149 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.2 参照）。

iii) 脳血管関連有害事象

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 群で 0.0%（0/112 例），2 mg 群で 1.3%（2/149 例），プラセボ群で 2.0%（3/149 例）であった。いずれのブレクスピプラゾール群でも 5%以上に発現した脳血管関連有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.3 参照）。

iv) 心血管関連有害事象

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 群で 4.5%（5/112 例），2 mg 群で 7.4%（11/149 例），プラセボ群で 3.4%（5/149 例）であった。いずれのブレクスピプラゾール群でも 5%以上に発現した心血管関連有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.4 参照）。

v) 過鎮静関連有害事象

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 群で 9.8%（11/112 例），2 mg 群で 22.8%（34/149 例），プラセボ群で 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 5%以上に発現した過鎮静関連有害事象は，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］，鎮静合併症［2.7%（3/112 例），7.4%（11/149 例），1.3%（2/149 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-8.9.16 参照）。

vi) 肺炎関連有害事象

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 群で 5.4%（6/112 例），2 mg 群で 8.1%（12/149 例），プラセボ群で 3.4%（5/149 例）であった。いずれのブレクスピプラゾール群でも 5%以上に発現した肺炎関連有害事象は認められなかった（資料番号

5.3.5.1-01，CT-8.9.19 参照）。

(g)　臨床検査

生化学検査項目，血液学的検査項目，尿検査項目，及びインスリンでは，いずれも治験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.5 参照）。

プロラクチン値は女性で最終評価時点にベースラインより上昇した。女性でのベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 5.102 µg/L，2 mg 群で 6.745 µg/L，プラセボ群で 0.695 µg/L であった。男性でのベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 0.349 µg/L，2 mg 群で −2.411 µg/L，プラセボ群で 0.263 µg/L であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.1.4 参照）。

臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準に合致した被験者の割合が，いずれかのブレクスピプラゾール群で 10%以上であった項目は，空腹時血糖値の上昇［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］，プロラクチン値の上昇［19.0%（19/100 例），13.8%（18/130 例），15.0%（19/127 例）］，男性でのヘモグロビン値の低下［17.6%（6/34 例），12.5%（4/32 例），9.6%（5/52 例）］，男性でのヘマトクリット値の低下［17.1%（7/41 例），11.4%（5/44 例），9.7%（6/62 例）］，女性での空腹時 HDL コレステロール値の低下［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値の上昇［15.8%（6/38 例），8.3%（4/48 例），9.8%（5/51 例）］，男性での空腹時 HDL コレステロール値の低下［14.3%（2/14 例），0.0%（0/11 例），20.0%（4/20 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.3.1 参照）。

本治験では，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群のいずれの群でも Hy’s Law の基準に該当する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.4.1 参照）。

臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められた被験者の割合が，いずれかのブレクスピプラゾール群で 10%以上であった項目は，基準値上限の 1 倍超であり，女性ではブレクスピプラゾール 1 mg 群 10.0%（7/70 例），2 mg 群 7.8%（8/103 例），プラセボ群 1.2%（1/85 例）（以降同順），男性では 24.4%（10/41 例），15.9%（7/44 例），22.6%（14/62 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.5.1 参照）。

脂質代謝関連のパラメータの変動の基準に合致した被験者の割合が，いずれかのブレクスピプラゾール群で 10%以上であった項目は，空腹時コレステロールの正常からボーダーライン/高値に変化［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），以降同順］，及びボーダーラインから高値に変化［20.0%（2/10 例），17.6%（3/17 例），16.7%（3/18 例）］，空腹時 LDL コレステロールの正常からボーダーライン/高値に変化［30.8%（4/13 例），31.6%（6/19 例），23.8%（5/21 例）］，及びボーダーラインから高値に変化［14.3%（3/21 例），16.7%（4/24 例），12.5%（3/24 例）］，空腹時トリグリセリドの正常からボーダーライン/高値/超高値に変化［13.9%（5/36 例），7.0%（3/43

例），6.7%（3/45 例）］であった。また，ベースラインから空腹時コレステロールが 40 mg/dL 以上増加した被験者の割合は 1 mg 群 10.8%（4/37 例），2 mg 群 10.9%（5/46 例），プラセボ群 6.1%（3/49 例），空腹時 LDL コレステロールが 30 mg/dL 以上増加した被験者の割合は 1 mg 群 10.8%（4/37 例），2 mg 群 15.2%（7/46 例），プラセボ群 6.1%（3/49 例），空腹時トリグリセリドが 50 mg/dL 以上増加した被験者の割合は 1 mg 群 10.8%（4/37 例），2 mg 群 4.3%（2/46 例），プラセボ群 8.2%（4/49 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.6.1 参照）。

空腹時血糖の変動の基準に合致した被験者の割合が，いずれかのブレクスピプラゾール群で 10%以上であった項目は，軽度高値から高値に変化［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 18.2%（2/11 例），2 mg 群 25.0%（3/12 例），プラセボ群 0.0%（0/13 例）］であった。ベースラインから空腹時血糖が 10 mg/dL 以上増加した被験者の割合は，1 mg 群 21.6%（8/37 例），2 mg 群 23.4%（11/47 例），18.4%（9/49 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-10.7.1 参照）。

(h)　バイタルサイン及び体重

i)　バイタルサイン

バイタルサイン（血圧，脈拍数）では，治験期間を通して変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.1 参照）。

臨床的に重要と考えられるバイタルサインの変動が認められた被験者の割合が，いずれかのブレクスピプラゾール群で 10%以上であった項目はなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.2 参照）。

ii)　体重

体重は，治験期間を通して変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。また，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.4 参照）。

臨床的に重要と考えられる体重の変動が認められた被験者の割合は，7%以上の体重増加がブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.9%（3/104 例），2 mg 群で 6.2%（9/145 例），プラセボ群で 2.8%（4/145 例），7%以上の体重減少が 1 mg 群で 4.8%（5/104 例），2 mg 群で 4.1%（6/145 例），プラセボ群で 2.8%（4/145 例）であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-11.6 参照）。

(i)　12 誘導心電図

心電図パラメータは，いずれの項目も治験期間を通して変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.1 参照）。また，心電図の正異判定がベースラインに正常で，最終評価時点に異常であった被験者数は少なかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.2 参照）。ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群で大きな違いは認められなかった。

QTc が投与開始後に 500 msec を超えた被験者は，QTcB でブレクスピプラゾール 1 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例，プラセボ群 0 例，QTcN で 1 mg 群 0 例，2 mg 群 1 例，プラセボ群 0 例であり，QTcF では該当する被験者はいなかった。また，ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は，QTcB でブレクスピプラゾール 1 mg 群 1 例，2 mg 群 1 例，プラセボ群 2 例，QTcF 及び QTcN では 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群のいずれも各 1 例認められた（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.3 参照）。

臨床的に重要と考えられる心電図検査の基準に合致した被験者の割合は，いずれの項目でも各投与群で 10%未満であった。臨床的に重要と考えられる心電図検査の基準に合致した項目は，QTcF（女性：470 msec 超）［ブレクスピプラゾール 1 mg 群 1.4%（1/71 例），2 mg 群 4.8%（5/104 例），プラセボ群 2.3%（2/86 例），以降同順］，QTcF（男性：450 msec 超）［7.3%（3/41 例），2.3%（1/44 例），4.9%（3/61 例）］，QRS（120 msec 以上，かつ 20 msec 以上延長）［1.8%（2/112 例），1.4%（2/148 例），0.7%（1/147 例）］，PR（200 msec 以上，かつ 50 msec 以上延長）［0.9%（1/111 例），0.0%（0/147 例），0.7%（1/146 例）］，心拍数（50 回/分以下，かつ 15 回/分以上減少）［0.0%（0/112 例），0.7%（1/148 例），0.7%（1/147 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-12.4 参照）。

(j)　その他の評価項目

i)　ADCS-ADL

ADCS-ADL スコアのベースラインから最終評価時の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−0.6 ± 0.52，2 mg 群で−0.8 ± 0.46，プラセボ群で 0.7 ± 0.44 で，いずれの投与群でも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-15.1 参照）。

ii)　MMSE

MMSE スコアのベースラインから最終評価時の変化量（最小二乗平均値 ± SE）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で−0.7 ± 0.34，2 mg 群で−0.3 ± 0.30，プラセボ群で 0.0 ± 0.29 で，いずれの投与群でも小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-01，CT-15.2 参照）。

(8)　結論

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ブレクスピプラゾール 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回 10 週間投与した結果，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg のアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対する有効性が示された。また，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg を 1 日 1 回 10 週間投与した際の安全性に大きな問題はなく，忍容性は良好であった。

2.7.6.4.1.3　付録

表 2.7.6.4.1-18　有害事象（安全性解析対象集団）

		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)
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)
心臓障害		2	(1.8)	4	(2.7)	6	(2.3)	6	(4.0)
	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)
	徐脈	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	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)
先天性、家族性および遺伝性障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	弯足	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)
	耳痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	耳漏	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
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)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
眼障害		3	(2.7)	8	(5.4)	11	(4.2)	8	(5.4)
	眼瞼炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	霰粒腫	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	結膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	ドライアイ	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
	眼脂	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	眼の炎症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	眼充血	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	2	(1.3)
	光視症	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)

		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	(%)
胃腸障害		22	(19.6)	42	(28.2)	64	(24.5)	24	(16.1)
	腹部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腹痛	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.7)
	上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	口角口唇炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	慢性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	便秘	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	3	(2.0)
	齲歯	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
	下痢	3	(2.7)	6	(4.0)	9	(3.4)	8	(5.4)
	口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	嚥下障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	胃潰瘍	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歯肉痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歯肉腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	血便排泄	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痔核	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	裂孔ヘルニア	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口唇乾燥	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	メレナ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	口腔内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	悪心	2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	0	(0.0)
	直腸炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	直腸脱	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	流涎過多	1	(0.9)	18	(12.1)	19	(7.3)	1	(0.7)
	口内炎	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
	歯の脱落	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	歯痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	上部消化管出血	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	嘔吐	3	(2.7)	3	(2.0)	6	(2.3)	1	(0.7)
	痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	消化管運動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	肛門びらん	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.7)
	軟便	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	肛門失禁	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肛門紅斑	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
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)
	胸部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	疲労	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	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)
	空腹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	倦怠感	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

		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	(%)
	浮腫	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	1	(0.7)
	末梢性浮腫	2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	3	(2.0)
	発熱	9	(8.0)	11	(7.4)	20	(7.7)	8	(5.4)
	腫脹	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)
	腋窩痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	末梢腫脹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心臓死	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	注入部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	血管穿刺部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	カテーテル留置部位肉芽腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	歩行速度低下	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
肝胆道系障害		2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	3	(2.0)
	肝機能異常	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	3	(2.0)
	肝腫瘤	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
免疫系障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	免疫反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
感染症および寄生虫症		20	(17.9)	28	(18.8)	48	(18.4)	22	(14.8)
	気管支炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	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)
	膀胱炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	2	(1.3)
	爪の皮膚糸状菌症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	真菌感染	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
	帯状疱疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	インフルエンザ	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	上咽頭炎	2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	3	(2.0)
	爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歯周炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	咽頭炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	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)
	腎盂腎炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	鼻炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	足部白癬	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	上気道感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿路感染	4	(3.6)	6	(4.0)	10	(3.8)	5	(3.4)
	皮膚細菌感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚カンジダ	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ブドウ球菌感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

		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	(%)
	感染性腸炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	白癬感染	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	細菌性結膜炎	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	顔面白癬	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	感染性皮膚嚢腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	細菌性外陰腟炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	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)
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)
	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)
	靱帯捻挫	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)
	皮下血腫	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	2	(1.3)
	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)
	熱中症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	爪損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	外傷後点状表皮内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	皮膚創傷	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	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)
	処置後発熱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	眼瞼擦過傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

		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	(%)
臨床検査		11	(9.8)	23	(15.4)	34	(13.0)	17	(11.4)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	血中アルブミン減少	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)
	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)
	血中インスリン増加	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	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)
	血中プロラクチン増加	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	1	(0.7)
	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	フィブリンＤダイマー増加	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿中ブドウ糖	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高比重リポ蛋白減少	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	好中球数増加	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	総蛋白減少	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿蛋白	0	(0.0)	1	(0.7)	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)
	体重減少	5	(4.5)	5	(3.4)	10	(3.8)	5	(3.4)
	体重増加	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	2	(1.3)
	白血球数増加	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	0	(0.0)
	心電図異常Ｔ波	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿潜血陽性	2	(1.8)	2	(1.3)	4	(1.5)	3	(2.0)
	尿中蛋白陽性	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	0	(0.0)
	心筋虚血の心電図所見	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿中ウロビリノーゲン	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	喀痰異常	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿検査異常	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)

		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	(%)
	ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
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)
	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)
	高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	高尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	低アルブミン血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	低血糖	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	低カリウム血症	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	1	(0.7)
	低ナトリウム血症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	4	(2.7)
	低蛋白血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	食欲減退	7	(6.3)	8	(5.4)	15	(5.7)	1	(0.7)
	ビタミンＢ群欠乏	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		21	(18.8)	32	(21.5)	53	(20.3)	11	(7.4)
	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)
	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脊柱後弯症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	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)
	頚部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	変形性関節症	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	骨粗鬆症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	四肢痛	3	(2.7)	2	(1.3)	5	(1.9)	0	(0.0)
	姿勢異常	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	滑液嚢腫	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
	乳癌	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	肺転移	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脂漏性角化症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

		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	(%)
神経系障害		35	(31.3)	67	(45.0)	102	(39.1)	24	(16.1)
	アカシジア	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	4	(2.7)
	意識変容状態	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	運動緩慢	8	(7.1)	20	(13.4)	28	(10.7)	0	(0.0)
	脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	歯車様固縮	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	認知症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	浮動性めまい	1	(0.9)	3	(2.0)	4	(1.5)	3	(2.0)
	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)
	頭痛	3	(2.7)	4	(2.7)	7	(2.7)	3	(2.0)
	第３脳神経麻痺	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	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)
	正常圧水頭症	1	(0.9)	0	(0.0)	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)
	橈骨神経麻痺	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	坐骨神経痛	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)
	傾眠	9	(8.0)	24	(16.1)	33	(12.6)	3	(2.0)
	くも膜下出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	失神	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	振戦	5	(4.5)	6	(4.0)	11	(4.2)	3	(2.0)
	硬膜下ヒグローマ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	起立障害	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	パーキンソン歩行	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	0	(0.0)
	認知障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	パーキンソン病	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)
	鎮静合併症	3	(2.7)	11	(7.4)	14	(5.4)	2	(1.3)
	不規則睡眠覚醒リズム障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
精神障害		19	(17.0)	24	(16.1)	43	(16.5)	41	(27.5)
	激越	3	(2.7)	4	(2.7)	7	(2.7)	18	(12.1)
	不安	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	譫妄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	うつ病	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	感情の貧困	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	幻覚	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭を激しくぶっつける	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	不眠症	16	(14.3)	18	(12.1)	34	(13.0)	22	(14.8)

		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	(%)
	中期不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	無為	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	精神症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	レム睡眠行動障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	身体症状症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	神経精神症状	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害		2	(1.8)	7	(4.7)	9	(3.4)	3	(2.0)
	血尿	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	夜間頻尿	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	乏尿	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頻尿	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.3)
	尿失禁	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿閉	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
生殖系および乳房障害		2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	4	(2.7)
	萎縮性外陰腟炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	亀頭包皮炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	陰部そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	腟分泌物	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	性器紅斑	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	(0.9)	6	(4.0)	7	(2.7)	4	(2.7)
	喘息	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	慢性気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	咳嗽	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	1	(0.7)
	低酸素症	1	(0.9)	0	(0.0)	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)
	鼻漏	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	睡眠時無呼吸症候群	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	上気道の炎症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	痰貯留	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
	水疱	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	4	(2.7)
	皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	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)
	おむつ皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	皮膚乾燥	2	(1.8)	1	(0.7)	3	(1.1)	1	(0.7)

		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	(%)
	湿疹	4	(3.6)	2	(1.3)	6	(2.3)	4	(2.7)
	皮脂欠乏性湿疹	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	0	(0.0)
	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)
	皮下出血	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	2	(1.3)
	多汗症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	過角化	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
	陥入爪	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	そう痒症	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	3	(2.0)
	紫斑	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(2.0)
	発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	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)
	皮膚亀裂	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	表皮融解	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	皮脂欠乏症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	皮膚出血	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	老人性乾皮症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.0)
外科および内科処置		2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	脱水予防	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	爪手術	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害		2	(1.8)	5	(3.4)	7	(2.7)	6	(4.0)
	チアノーゼ	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	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)
	起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	末梢冷感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	内出血	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(0.8)	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 system organ class code and preferred term 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-8.2.1＞

表 2.7.6.4.1-19　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

		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]		37	(33.0)	76	(51.0)	113	(43.3)	34	(22.8)
心臓障害		0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	2	(1.3)
	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)
	上室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
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)
	甲状腺機能低下症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
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)
	嚥下障害	0	(0.0)	4	(2.7)	4	(1.5)	0	(0.0)
	悪心	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	流涎過多	1	(0.9)	17	(11.4)	18	(6.9)	0	(0.0)
	嘔吐	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	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)
	疲労	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歩行障害	5	(4.5)	14	(9.4)	19	(7.3)	1	(0.7)
	歩行不能	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歩行速度低下	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
肝胆道系障害		1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	2	(1.3)
	肝機能異常	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	2	(1.3)
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)	1	(0.7)	2	(0.8)	3	(2.0)
	転倒	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	3	(2.0)
	大腿骨頚部骨折	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

		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	(%)
臨床検査		5	(4.5)	12	(8.1)	17	(6.5)	7	(4.7)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	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)
	血中インスリン増加	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	0	(0.0)
	血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	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)
	心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	1	(0.7)
	プロトロンビン時間延長	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	体重減少	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	2	(1.3)
	体重増加	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	心電図異常Ｔ波	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	尿中蛋白陽性	1	(0.9)	2	(1.3)	3	(1.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害		5	(4.5)	9	(6.0)	14	(5.4)	3	(2.0)
	脱水	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高血糖	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	高尿酸血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	低カリウム血症	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	低ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	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)
	脊柱後弯症	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋固縮	8	(7.1)	15	(10.1)	23	(8.8)	1	(0.7)
	筋力低下	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	姿勢異常	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
神経系障害		28	(25.0)	57	(38.3)	85	(32.6)	12	(8.1)
	アカシジア	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	3	(2.0)
	意識変容状態	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	運動緩慢	8	(7.1)	20	(13.4)	28	(10.7)	0	(0.0)

		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	(%)
	歯車様固縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	浮動性めまい	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	1	(0.7)
	ジスキネジア	0	(0.0)	3	(2.0)	3	(1.1)	3	(2.0)
	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)
	頭痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	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)
	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)
	起立障害	1	(0.9)	1	(0.7)	2	(0.8)	0	(0.0)
	パーキンソン歩行	2	(1.8)	3	(2.0)	5	(1.9)	0	(0.0)
	認知障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鎮静合併症	2	(1.8)	11	(7.4)	13	(5.0)	1	(0.7)
精神障害		3	(2.7)	7	(4.7)	10	(3.8)	10	(6.7)
	激越	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(0.8)	6	(4.0)
	不安	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	感情の貧困	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	幻覚	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	不眠症	3	(2.7)	2	(1.3)	5	(1.9)	4	(2.7)
	中期不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	1	(0.7)
	緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害		0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
	そう痒症	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)
血管障害		0	(0.0)	1	(0.7)	1	(0.4)	0	(0.0)
	高血圧	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 system organ class code and preferred term 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-8.2.2＞

2.7.6.4.2　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たプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-12-283 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）【参考資料】

2.7.6.4.2.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的

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，ブレクスピプラゾールの 2 固定用量（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

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，ブレクスピプラゾールの 2 固定用量（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。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照

試験デザインを図 2.7.6.4.2-1 に示した。

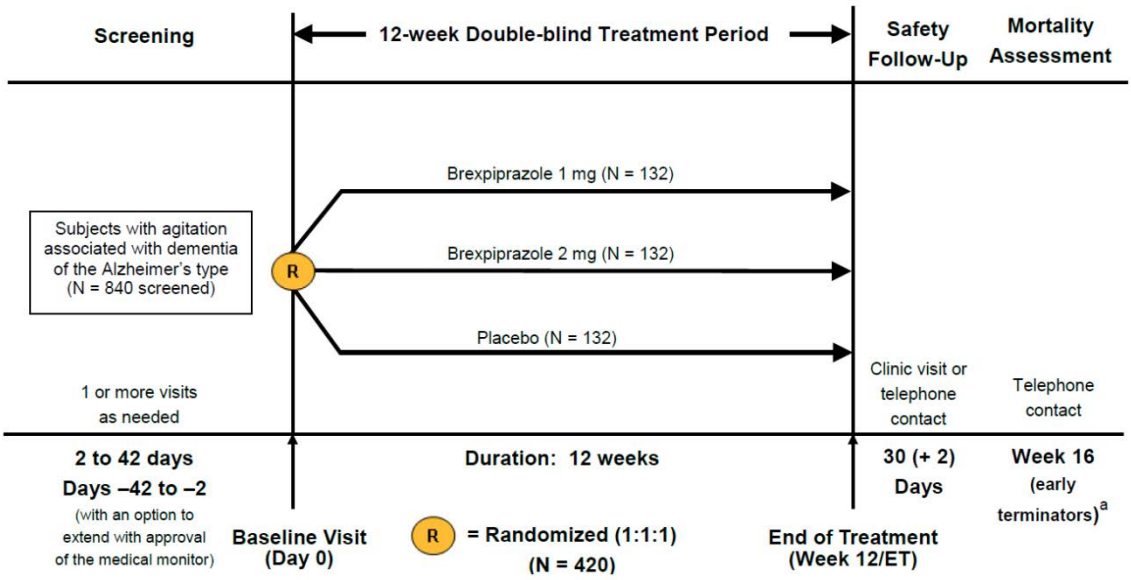


図 2.7.6.4.2-1　　試験デザイン

Note: Based on new information from completed studies in other indications and recent pharmacokinetic data in elderly subjects, the sponsor concluded that doses lower than 1 mg/day were unlikely to be efficacious. Per protocol amendment 3 dated [redacted] 20[redacted], the 0.5 mg arm was removed from the trial.

Note: At the time of protocol amendment 3, 20 subjects had been randomized into the trial under the original protocol and protocol amendments 1 and 2. To minimize the impact of dropping the 0.5-mg treatment group and to keep the integrity of the trial, the total number of subjects planned to be randomized was approximately 420 (ie, subjects from the 0.5-mg treatment group were not included in the efficacy analyses); 433 subjects were randomized.

[a] For all subjects who were terminated early from the trial for any reason, the caregiver was contacted by telephone at

Week 16 to collect follow-up information on mortality status.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 9.1-1＞

対象：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

主な選択基準：

- 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。
- 同意取得時の年齢が 55 歳以上，90 歳以下の男女の患者
- 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
- 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。
- NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断された患者
- 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果でアルツハイマー型認知症と診断された患者
- スクリーニング検査及びベースライン評価時の MMSE スコアが 5 点以上，22 点以下の患者
- スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH（施設に入所している患者）又は NPI/NPI-NH（施設に入所していない患者）の AA の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上の患者
- 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

主な除外基準：

- 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，アルツハイマー型認知症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
- 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果で，アルツハイマー型認知症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
- 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
- アルツハイマー型認知症に伴う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
- 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
- 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。

- 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，他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，無作為割付け前 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。

- 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
- 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

使用薬剤：

被験薬

ブレクスピプラゾール錠 0.25 mg，0.5 mg，1 mg，2 mg

対照薬

プラセボ錠

用量及び投与方法：

被験者を以下の 3 つの群のいずれかに 1：1：1 の比で無作為割付けした。

- ブレクスピプラゾール 1 mg 群
- ブレクスピプラゾール 2 mg 群
- プラセボ群

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用量は漸増とし，開始用量は 0.25 mg とした。ブレクスピプラゾール 1 mg 群では，Day 1～Day 3 は 0.25 mg，Day 4～Day 14 は 0.5 mg，Day 15～Week 12（最終投与日）は 1 mg を投与した。ブレクスピプラゾール 2 mg 群では，Day 1～Day 3 は 0.25 mg，Day 4～Day 14 は 0.5 mg，Day 15～Day 28 は 1 mg，Day 29～Week 12（最終投与日）は 2 mg を投与した。投与中の用量に忍容性が認められなかった被験者は，漸減を許容せず，試験を中止することとした。

投与期間：

12 週間

目標被験者数：

420 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数は，治療効果として CMAI 合計スコアのベースライン（Day 0）から二重盲検期の終了時（Week 12）の変化量が 6.5（SD：16.5）であるときに両側有意水準 5%の検定で 85%の検出力が確保できるということに基づき，各群の無作為割付け例数を 117 例と算出した（ブレクスピプラゾール 1 mg 群，ブレクスピプラゾール 2 mg 群及びプラセボ群の割付け比は 1：1：1）。評価不能例を約 10%とすると，各群の無作為割付け例数は 132 例となる。

本治験は，当初，ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群を含む 4 群で計画されていたが，治験実施計画書の改訂 3 でブレクスピプラゾール 0.5 mg 群が削除された。しかし，改訂 3 の時点で，既に約 20 例が改訂前の計画で無作為割付けされることが予定されていた。ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群は有効性の評価対象ではないことから，当該群の削除による影響を最小化して本治験の完全性を維持するために，無作為割付け例数を合計約 420 例とした。

420 例の評価可能例を確保するため，治験期間中に随時，盲検下で評価不能例数を監視した。

主な併用薬又は併用療法の規定：

経口ベンゾジアゼピン系薬剤（ロラゼパム，オキサゼパム）は，治験実施計画書の規定に従い，使用を可能とした（資料番号 5.3.5.1-02，Section 16.1.1，Table 4.1-3 参照）。

アルツハイマー型認知症治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬，メマンチン，他の向知性薬）は，基礎疾患の状態変化による医学的指示である場合を除き，無作為割付け前 90 日間の用量は一定として，治験期間中は同用量を維持して，使用を可能とした。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

アルツハイマー型認知症治療薬，抗精神病薬，クロザピン，抗精神病薬の持続性注射剤，抗うつ薬，気分安定薬，抗痙攣薬，短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬，オピオイド鎮痛薬，錐体外路症状に対する抗コリン薬，プロプラノロール，バレニクリン，高血圧及び高コレステロール血症などの治療薬並びに抗血小板薬，中枢神経系に影響を及ぼすサプリメント及びハーブ（セントジョーンズワート，オメガ 3 脂肪酸，カバ，GABA など），CYP2D6 阻害薬並びに CYP3A4 阻害薬及び誘導薬は，治験実施計画書の規定に従い，使用を制限又は禁止した（資料番号 5.3.5.1-02，Section 16.1.1，Table 4.1-1，Table 4.1-2 参照）。それ以外の向精神薬は，治験薬の初回投与の 24 時間前から使用を禁止した。

評価項目：

<u>有効性</u>

主要評価項目：CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

重要な副次的評価項目：アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量

その他の副次的評価項目：

- CMAI サブスケールスコア（Aggressive Behavior，Physically Non-aggressive Behavior，Verbally Agitated Behavior）のベースラインから Week 12 の変化量
- NPI-NH スコアのベースラインから Week 12 の変化量
  - NPI-NH 合計スコア
  - NPI-NH-AA スコア
- Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア

探索的評価項目：

- CMAI 合計スコアのベースラインから二重盲検期の各評価時点（Week 12 を除く）の変化量
- CMAI サブスケールスコアのベースラインから二重盲検期の各評価時点の変化量

- Aggressive Behavior
- Physically Non-aggressive Behavior
- Verbally Agitated Behavior
- Hiding and Hoarding Things

- NPI に関する項目のベースラインから二重盲検期の各評価時点の変化量
  - NPI 合計スコア
  - NPI-4A スコア
  - NPI-4D スコア
  - Psychosis サブスケールスコア（Delusions and Hallucinations）
  - NPI 個別スコア（AA，Anxiety，Irritability/Lability）
  - NPI-NH-OD スコア（個別スコア及び合計スコア，施設入所被験者のみ）
  - NPI/NPI-NH-D スコア（個別スコア及び合計スコア，施設入所被験者以外）
- 二重盲検期の各評価時点での CGI-I スコア
- 二重盲検期の各評価時点での CGI-E スコア（アジテーションに関する治療効果と副作用の重症度の比）
- 二重盲検期の各評価時点での CMAI 反応率（CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 40%以上改善，30%以上改善及び 20%以上改善した被験者の割合）
- 二重盲検期の各評価時点での 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）
- 二重盲検期の各評価時点での CGI-E 反応率（CGI-E スコアが 2，3，又は 4 であった被験者の割合）

<u>探索的アウトカム</u>

- M-NCAS の Attitude の合計スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量（施設入所被験者のみ）
- QoL-AD スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量
- NOSGER スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量（施設入所被験者のみ）
- NOSGER dimension スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量（施設入所被験者のみ）
- RUD スコアのベースラインから Week 12 の変化量

<u>薬物動態</u>

ブレクスピプラゾール及びその主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度

<u>安全性</u>

- 有害事象
- 身体所見及び神経学的所見

- バイタルサイン
- 体重，BMI，腹囲
- 臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査）［プロラクチン，凝固パラメータ（PT，APTT，INR），HbA1c，コルチゾール，ACTH，TSH を含む］
- 12 誘導心電図
- 錐体外路症状（SAS，AIMS，BARS）
- 自殺傾向（S-STS）
- 認知機能（MMSE）

解析方法：

主要評価項目は CMAI 合計スコアのベースライン（Day 0）から二重盲検期の終了時（Week 12）の変化量とした。主要な解析は，MMRM を用いたブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較，ブレクスピプラゾール 1 mg 群とプラセボ群の比較とした。これらの比較の帰無仮説は，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量に各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間で差がないとした。各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の 2 つの比較を行うにあたり，試験全体としての両側有意水準 5%を維持するために，検定は固定順序法を用いて行うこととした。すなわち，はじめにブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較を行い，両側有意水準 5%で有意であった場合のみ，ブレクスピプラゾール 1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 5%で行うこととした。

主要な解析は，有効性解析対象集団を対象に OC データセットを用いて MMRM 解析により行った。CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量（Week 2，4，6，8，10，及び 12）を従属変数とし，誤差分散共分散構造は unstructured とした。モデルには，投与群（ブレクスピプラゾール 1 mg 群，ブレクスピプラゾール 2 mg 群，プラセボ群），実施施設，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。Week 12 の各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の主要な比較は，最小二乗平均の差として推定した。

治験実施医療機関：

クロアチア，ドイツ，セルビア，スペイン，ロシア，ウクライナ，米国の 81 施設

治験期間：

2013 年 7 月 11 日～2017 年 3 月 15 日

2.7.6.4.2.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.2-1 に，中止例の内訳を表 2.7.6.4.2-2 に示した。

本治験では 690 例がスクリーニングされ，433 例が無作為割付けされた（ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群 20 例，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 137 例，ブレクスピプラゾール 2 mg 群 140 例，プラセボ群 136 例）。プラセボ群の 1 例を除くすべての被験者に治験薬が 1 回以上投与された。

無作為割付けされた集団（433 例）のうち，56 例（12.9%）が治験を中止した。主な中止理由は，有害事象［28 例（6.5%）］及び同意撤回［19 例（4.4%）］であった。

表 2.7.6.4.2-1　　被験者の内訳（無作為割付けされた集団）

	BREX 0.5 mg (N = 20)	**BREX 1 mg (N = 137)**	**BREX 2 mg (N = 140)**	**PLACEBO (N = 136)**	**TOTAL (N = 433)**
Number of Subjects	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**
Screened					690
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)
Analyzed for Safety[b]	20 (100.0)	137 (100.0)	140 (100.0)	135 (99.3)	432 (99.8)
Analyzed for Efficacy[c]	20 (100.0)	135 (98.5)	138 (98.6)	131 (96.3)	424 (97.9)

Note: The 0.5-mg dose arm was removed based on protocol amendment 3. These 20 subjects were excluded from the efficacy sample but descriptive statistics were calculated for all efficacy variables.

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

[b] Randomized subjects who received at least one dose of double-blind IMP were analyzed for safety.

[c] Randomized subjects who received at least one dose of IMP and had one postbaseline CMAI assessment.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 10.1-1＞

表 2.7.6.4.2-2　　中止例の内訳（無作為割付けされた集団）

	BREX 0.5 mg (N = 20)	BREX 1 mg (N = 137)	BREX 2 mg (N = 140)	PLACEBO (N = 136)	TOTAL (N = 433)
Number of Subjects	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**
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)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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 Was Withdrawn From Participation by The Investigator	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (0.7)
Subject Withdrew Consent to Participate	2 (10.0)	4 (2.9)	8 (5.7)	5 (3.7)	19 (4.4)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)

Note: The 0.5 mg dose was removed based on protocol amendment 3.

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

無作為割付けされたすべての被験者を無作為割付けされた集団とした。治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。無作為割付けされた集団のうち，ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群に割付けられた被験者を除き，治験薬を 1 回以上投与され，CMAI 合計スコアのベースライン値及びその後の評価時点で 1 つ以上の値が得られた被験者を有効性解析対象集団とした。

無作為割付けされた集団は 433 例，安全性解析対象集団は 432 例，有効性解析対象集団は 404 例であった（表 2.7.6.4.2-1 参照）。有効性解析対象集団の内訳は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 135 例，ブレクスピプラゾール 2 mg 群 138 例，プラセボ群 131 例であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.2-3 に，疾患の特性を表 2.7.6.4.2-4 に示した。

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性は，全群で同様であった。平均年齢は 73.9 歳（範囲：51～90 歳）であり，75 歳以上が 53.8%を占めた。性別は男性（44.8%）よりも女性（55.2%）が多く，人種は白人が最も多く，96.3%を占めた。体重，BMI，及び腹囲は，全群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-3.1.1 参照）。

ベースライン評価時の疾患の特性は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，ブレクスピプラゾール 2 mg 群，プラセボ群で同様であった。施設入所被験者の割合は約 60%～65%を占め，全体集団におけるベースライン評価時の CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアは類似していた（全体集団の平均値はそれぞれ 70.9 点及び 4.5 点であった）。

アルツハイマー型認知症に伴う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，全体で 19.6 ヵ月間，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 18.3 ヵ月間，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 21.5 ヵ月間，プラセボ群で 19.5 ヵ月間であった。薬物治療を必要とする最近のアジテーションの発現からベースライン評価時までの期間（平均値）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 7.0 ヵ月間，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 9.3 ヵ月間，プラセボ群で 4.7 ヵ月間であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-3.2.4.1 参照）。

治験薬の投与前に，全被験者の 85.4%（ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 87.6%，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 82.9%，プラセボ群で 87.4%）が 1 剤以上のアルツハイマー型認知症の治療薬を使用しており，全被験者の 79.6%（ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 81.0%，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 78.6%，プラセボ群で 81.5%）が 1 剤以上のアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療薬を使用していた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-4.2.1，CT-4.2.4 参照）。

表 2.7.6.4.2-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付けされた集団）

Demographic Characteristic	BREX 0.5mg (N=20)	BREX 1mg (N=137)	BREX 2mg (N=140)	PLACEBO (N=136)	TOTAL (N=433)
Age (yrs)					
n	20	137	140	136	433
Mean	73.9	73.8	73.7	74.1	73.9
Median	75.5	76.0	74.5	75.0	75.0
SD	9.1	8.8	8.1	8.0	8.3
Min,Max	56,87	51,89	55,89	58,90	51,90
Age Group [n (%)]					
< 65	5 (25.0%)	24 (17.5%)	22 (15.7%)	21 (15.4%)	72 (16.6%)
≥ 65 < 75	4 (20.0%)	35 (25.5%)	48 (34.3%)	41 (30.1%)	128 (29.6%)
≥ 75	11 (55.0%)	78 (56.9%)	70 (50.0%)	74 (54.4%)	233 (53.8%)
Sex [n (%)]					
Male	8 (40.0%)	59 (43.1%)	61 (43.6%)	66 (48.5%)	194 (44.8%)
Female	12 (60.0%)	78 (56.9%)	79 (56.4%)	70 (51.5%)	239 (55.2%)
Race [n (%)]					
White	20 (100.0%)	134 (97.8%)	133 (95.0%)	130 (95.6%)	417 (96.3%)
Black or African American	0 (0.0%)	2 (1.5%)	5 (3.6%)	5 (3.7%)	12 (2.8%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (1.4%)	1 (0.7%)	4 (0.9%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ethnicity [n (%)]					
Hispanic or Latino	1 (5.0%)	24 (17.5%)	23 (16.4%)	23 (16.9%)	71 (16.4%)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0%)	112 (81.8%)	117 (83.6%)	112 (82.4%)	360 (83.1%)
Unknown	0 (0.0%)	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)	2 (0.5%)
Height (cm)					
n	20	137	140	135	432
Mean	163.8	165.4	164.8	164.5	164.8
Median	162.0	166.0	165.0	164.0	165.0
SD	8.4	9.2	10.2	10.2	9.8
Min,Max	152.0,178.0	143.0,184.0	132.0,186.0	140.0,192.0	132.0,192.0
Weight (kg)					
n	20	137	140	135	432
Mean	66.5	69.4	68.4	68.5	68.7
Median	65.1	68.0	68.7	66.5	67.0
SD	12.4	14.5	14.1	13.4	13.9
Min,Max	46.5,91.4	42.3,125.0	39.3,106.2	44.5,120.2	39.3,125.0

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.4.2-4　　疾患の特性（無作為割付けされた集団）

Parameter	BREX 0.5 mg (N = 20)	BREX 1 mg (N = 137)	BREX 2 mg (N = 140)	PLACEBO (N = 136)	TOTAL (N = 433)
CMAI Total Score					
Mean (SD)	64.4 (21.7)	70.7 (15.8)	71 (16.5)	72 (17.7)	70.9 (17)
Min, Max	40, 112	35, 104	36, 140	39, 134	35, 140
CGI Severity Score					
Mean (SD)	4.5 (0.6)	4.5 (0.6)	4.5 (0.7)	4.5 (0.7)	4.5 (0.7)
Min, Max	4, 6	3, 6	3, 6	3, 6	3, 6
Institutionalized (community) [n(%)]					
	20 (100.0)	89 (65.0)	86 (61.4)	88 (64.7)	283 (65.4)
Noninstitutionalized (family) [n(%)]					
	0(0.0)	48 (35.0)	54 (38.6)	48 (35.3)	150 (34.6)
Time Since Diagnosis of Alzheimer's Disease (months)					
Mean (SD)	27.8 (25.7)	36.7 (40.7)	31.3 (30.4)	32.3 (35.9)	33.2 (35.5)
Min, Max	3, 95	0, 233	0, 209	0, 218	0, 233
Time Since Onset of First Episode of Agitation (months)					
Mean (SD)	15.8 (17.1)	18.3 (21.5)	21.5 (24.7)	19.5 (20.6)	19.6 (22.2)
Min, Max	2, 62	0, 170	0, 209	1, 118	0, 209

Note: The 0.5 mg dose was removed based on protocol amendment 3.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.2.1-1＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.2-5 に示した。

CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量で，ブレクスピプラゾール 2 mg 群のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−3.77（95%信頼区間：−7.38，−0.17，p = 0.0404）であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群にはプラセボ群を上回る改善は認められず，プラセボ群との差は 0.23（95%信頼区間：−3.40，3.86，p = 0.9015）であった。

表 2.7.6.4.2-5　　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 1 mg	BREX 2 mg	PLACEBO
CMAI Total Score	N = 134	N = 138	N = 131
Baseline Mean (SD)	70.49 (15.95)	70.99 (16.56)	72.24 (17.85)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-17.6 (1.33)	-21.6 (1.32)	-17.8 (1.34)
Treatment Difference (95% CI)[a]	0.23 (-3.40, 3.86)	-3.77 (-7.38, -0.17)	-
P-value[a]	0.9015	0.0404	-

Note: Only 1 mg, 2 mg, and placebo were included in the MMRM model for comparison.
[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.
＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.1.1-1＞

(b)　重要な副次的評価項目

アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.2-6 に示した。

アジテーションに関連した CGI-S 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 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，変化量の最小二乗平均は数値的に大きかった。プラセボ群との差は−0.16（95%信頼区間：−0.39，0.06，p = 0.1566）であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群ではプラセボ群を上回る改善は認められず，プラセボ群との差は 0.09（95%信頼区間：−0.14，0.32，p = 0.4440）であった。

表 2.7.6.4.2-6　　アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 1 mg	BREX 2 mg	PLACEBO
CGI-S Score	N = 134	N = 138	N = 131
Baseline Mean (SD)	4.53 (0.62)	4.51 (0.70)	4.50 (0.66)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-1.02 (0.08)	-1.27 (0.08)	-1.11 (0.08)
Treatment Difference (95% CI)[a]	0.09 (-0.14, 0.32)	-0.16 (-0.39, 0.06)	-
P-value[a]	0.4440	0.1566	-

Note: Only 1 mg, 2 mg, and placebo were included in the MMRM model for comparison.

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　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 サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.2-7 に示した。

Verbally Agitated Behavior は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められた。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−1.26（95%信頼区間：−2.29，−0.24，名目上の p = 0.0153）であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群ではプラセボ群との差は小さく，−0.28（95%信頼区間：−1.30，0.75，p = 0.5980）であった。

Aggressive Behavior は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められ，変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.97（95%信頼区間：−2.29，0.35，p = 0.1477）であった。Physically Non-aggressive Behavior も，ブレクスピプラゾール 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められ，変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−1.18（95%信頼区間：−2.57，0.20，p = 0.0945）であった。

Aggressive Behavior 及び Physically Non-aggressive Behavior のいずれも，ブレクスピプラゾール 1 mg 群ではプラセボ群との差は小さく，変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差はそれぞれ，0.02（95%信頼区間：−1.31，1.34，p = 0.9814），0.42（95%信頼区間：−0.97，1.81，p = 0.5506）であった。

表 2.7.6.4.2-7　　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（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 1 mg	BREX 2 mg	PLACEBO
Factor 1 (Aggressive Behavior)	N = 134	N = 138	N = 131
Baseline Mean (SD)	22.53 (8.49)	22.89 (8.38)	23.68 (8.93)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-6.58 (0.50)	-7.57 (0.49)	-6.59 (0.50)
Treatment Difference (95% CI)[a]	0.02 (-1.31, 1.34)	-0.97 (-2.29, 0.35)	-
P-value[a]	0.9814	0.1477	-
Factor 2 (Physically Non-aggressive Behavior)	N = 134	N = 138	N = 131
Baseline Mean (SD)	21.93 (6.45)	21.33 (6.52)	21.44 (6.55)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-5.31 (0.51)	-6.92 (0.51)	-5.74 (0.51)
Treatment Difference (95% CI)[a]	0.42 (-0.97, 1.81)	-1.18 (-2.57, 0.20)	-
P-value[a]	0.5506	0.0945	-
Factor 3 (Verbally Agitated Behavior)	N = 134	N = 138	N = 131
Baseline Mean (SD)	13.70 (5.30)	14.22 (5.13)	14.76 (5.83)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-3.46 (0.38)	-4.45 (0.37)	-3.19 (0.38)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.28 (-1.30, 0.75)	-1.26 (-2.29, -0.24)	-
P-value[a]	0.5980	0.0153	-

Note: Only 1 mg, 2 mg, and placebo were included in the MMRM model for comparison.

Note: Hiding and hoarding behavior was analyzed with these factors, but this behavior was not 1 of the 3 distinct CMAI-defined agitation syndromes and thus was not included in the table.

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

ii)　NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.2-8 に示した。

NPI-NH 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 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められた。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−1.77（95%信頼区間：−4.99，1.45，p = 0.2810）であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群ではプラセボ群との差は小さく，−0.25（95%信頼区間：−3.48，2.98，p = 0.8802）であった。

表 2.7.6.4.2-8　　NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 1 mg	BREX 2 mg	PLACEBO
NPI-NH 12-item Total Score	N = 134	N = 138	N = 130
Baseline Mean (SD)	36.30 (12.73)	35.99 (15.49)	37.57 (16.57)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-16.6 (1.19)	-18.1 (1.18)	-16.3 (1.20)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.25 (-3.48, 2.98)	-1.77 (-4.99, 1.45)	-
P-value[a]	0.8802	0.2810	-

Note: Only 1 mg, 2 mg, and placebo were included in the MMRM model for comparison.

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iii) NPI-NH-AA スコアのベースラインから Week 12 の変化量

NPI-NH-AA スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.2-9 に示した。

NPI-NH-AA 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 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められた。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.55（95%信頼区間：−1.25，0.15，p = 0.1222）であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群ではプラセボ群との差は小さく，−0.10（95%信頼区間：−0.80，0.60，p = 0.7823）であった。

表 2.7.6.4.2-9　NPI-NH-AA スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 1 mg	BREX 2 mg	PLACEBO
NPI-NH Agitation/Aggression Score	N = 134	N = 138	N = 131
Baseline Mean (SD)	7.31 (1.91)	7.25 (1.94)	7.81 (2.18)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-3.78 (0.26)	-4.23 (0.25)	-3.68 (0.26)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.10 (-0.80, 0.60)	-0.55 (-1.25, 0.15)	-
P-value[a]	0.7823	0.1222	-

Note: Only 1 mg, 2 mg, and placebo were included in the MMRM model for comparison.

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.3-1＞

iv) Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア

Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコアを表 2.7.6.4.2-10 に示した。

Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコアは，ブレクスピプラゾール 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められた。平均値のプラセボ群との差は−0.21（95%信頼区間：−0.49，0.06，p = 0.1311）であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群ではプラセボ群との差は小さく，0.05（95%信頼区間：−0.24，0.33，p = 0.7499）であった。

表 2.7.6.4.2-10　Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア（LOCF）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 1 mg	BREX 2 mg	PLACEBO
CGI-I Score (Week 12)	N = 135	N = 138	N = 131
Mean at Week 12 (SD)	2.88 (1.26)	2.58 (1.17)	2.81 (1.11)
Treatment Difference (95% CI)[a]	0.05 (-0.24, 0.33)	-0.21 (-0.49, 0.06)	-
P-value[a]	0.7499	0.1311	-

Note: Only 1 mg, 2 mg, and placebo were included in the LOCF model for comparison.

[a] p-value and treatment difference (CI) were derived from CMH row mean scores statistics controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 11.4.1.2.2.4-1＞

(d) 探索的評価項目

i) CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移

CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移を図 2.7.6.4.2-2 に示した。

CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群ではプラセボ群と比べて，Week 4，6，8，10，及び 12 で変化量が大きかった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群とプラセボ群の比較では，各評価時点の推移に大きな違いは認められなかった。

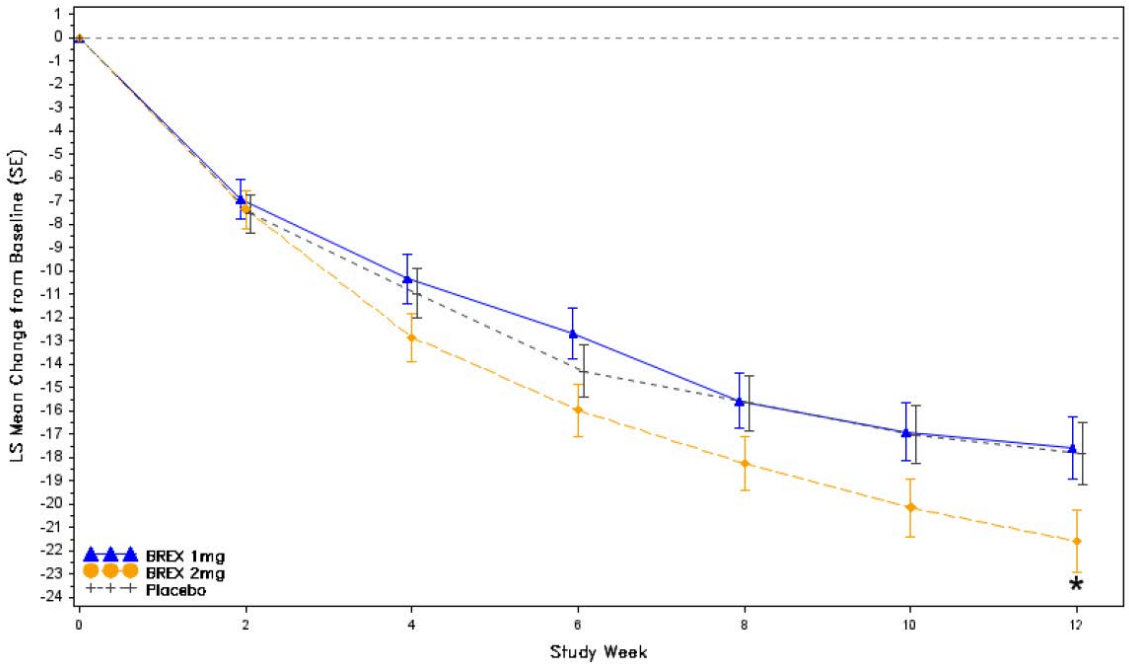


図 2.7.6.4.2-2　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移（MMRM）（有効性解析対象集団）

*p < 0.05
Note: Error bars are LS Mean ± 1 SE
＜資料番号 5.3.5.1-02：Figure 11.4.1.1.2-1＞

ii) CMAI 反応率

Week 12 での CMAI 反応率（CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 40%以上改善した被験者の割合）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群ではプラセボ群と比べて高く，反応率の比（ブレクスピプラゾール 2 mg 群/プラセボ群）は 2.13（95%信頼区間：1.27，3.57，p = 0.0028）であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-5.8.1 参照）。

(5) 薬物動態

本治験で観察された血漿中ブレクスピプラゾール濃度及び血漿中 DM-3411 濃度は，ほかのブレクスピプラゾール試験で観察されたものと同様であった（資料番号 5.3.5.1-02, Figure 11.5.2.3.1-1，Figure 11.5.2.3.2-1 参照）。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4.2-11 に示した。

297 例にブレクスピプラゾールが投与された（ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群 20 例，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 137 例，ブレクスピプラゾール 2 mg 群 140 例）。ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群のほとんどの被験者が投与期間 12 週間以上であった。

ブレクスピプラゾール群でのブレクスピプラゾールの 1 日投与量の平均値は，1.10 mg であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-7.2.1 参照）。

表 2.7.6.4.2-11　　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	BREX 0.5 mg (N = 20)	**BREX 1 mg (N = 137)**	**BREX 2 mg (N = 140)**	**PLACEBO (N = 135)**	**TOTAL (N = 432)**
Duration of Exposure					
0 WEEK	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 WEEK	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.5)	3 (0.7)
2 WEEKS	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	1 (0.7)	5 (1.2)
3 WEEKS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.2)
4 WEEKS	1 (5.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.5)	5 (1.2)
5 WEEKS	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (1.2)
6 WEEKS	1 (5.0)	2 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.9)
7 WEEKS	2 (10.0)	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (3.0)	10 (2.3)
8 WEEKS	1 (5.0)	3 (2.2)	6 (4.3)	1 (0.7)	11 (2.5)
9 WEEKS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (0.7)
10 WEEKS	1 (5.0)	4 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	6 (1.4)
11 WEEKS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.5)
12 WEEKS	9 (45.0)	83 (60.6)	88 (62.9)	91 (67.4)	271 (62.7)
> 12 WEEKS	4 (20.0)	38 (27.7)	35 (25.0)	29 (21.5)	106 (24.5)
Any Exposure	20 (100.0)	137 (100.0)	140 (100.0)	135 (100.0)	432 (100.0)

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.2-17 に，ブレクスピプラゾールのいずれかの群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象を表 2.7.6.4.2-12 に示した。

有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 49.0%（77/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 65.0%（91/140 例），プラセボ群で 45.9%（62/135 例）に発現した。ブレクスピプラゾールのいずれかの群で 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 群及び 0.5 mg 群 7.6%（12/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群 9.3%

（13/140 例），プラセボ群 8.1%（11/135 例），以降同順］，不眠症［4.5%（7/157 例），5.7%（8/140 例），4.4%（6/135 例）］，浮動性めまい［0.6%（1/157 例），5.7%（8/140 例），3.0%（4/135 例）］，尿路感染［1.9%（3/157 例），5.0%（7/140 例），1.5%（2/135 例）］であった。

本治験での有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。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 5.3.5.1-02，CT-8.2.3 参照）。

表 2.7.6.4.2-12 中，全ブレクスピプラゾール群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群での発現割合の 2 倍超の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.4.2-12　　ブレクスピプラゾールのいずれかの群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole ≤ 1 mg** **(N = 157)** **n (%)**	**Brexpiprazole 2 mg** **(N = 140)** **n (%)**	**All Brexpiprazole** **(N = 297)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 135)** **n (%)**
At least one TEAE[a]	37 (23.6)	55 (39.3)	92 (31.0)	32 (23.7)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	0 (0.0)
貧血	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	1 (0.7)
第一度房室ブロック	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	1 (0.7)
胃腸障害	4 (2.5)	10 (7.1)	14 (4.7)	4 (3.0)
上腹部痛	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	2 (1.5)
便秘	2 (1.3)	5 (3.6)	7 (2.4)	1 (0.7)
悪心	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	2 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)
発熱	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	8 (5.1)	9 (6.4)	17 (5.7)	4 (3.0)
鼻咽頭炎	5 (3.2)	2 (1.4)	7 (2.4)	2 (1.5)
尿路感染	3 (1.9)	7 (5.0)	10 (3.4)	2 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	2 (1.5)
転倒	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	2 (1.5)
臨床検査	4 (2.5)	2 (1.4)	6 (2.0)	1 (0.7)
心電図ＱＴ延長	4 (2.5)	2 (1.4)	6 (2.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	6 (4.3)	7 (2.4)	4 (3.0)
食欲減退	1 (0.6)	6 (4.3)	7 (2.4)	4 (3.0)
神経系障害	14 (8 9)	21 (15.0)	35 (11.8)	14 (10.4)
浮動性めまい	1 (0.6)	8 (5.7)	9 (3.0)	4 (3.0)
頭痛	12 (7 6)	13 (9.3)	25 (8.4)	11 (8.1)
傾眠	2 (1.3)	4 (2.9)	6 (2.0)	1 (0.7)
精神障害	12 (7 6)	14 (10.0)	26 (8.8)	10 (7.4)
激越	5 (3.2)	5 (3.6)	10 (3.4)	4 (3.0)
不眠症	7 (4.5)	8 (5.7)	15 (5.1)	6 (4.4)
精神運動制止遅滞	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

Brexpiprazole ≤ 1 mg：ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.2.2.1-1＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

本治験では，有害事象の治験薬との関連性を related，possibly related，unlikely related，not related の 4 分類で判定し，そのうち related 及び possibly related と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）と定義した。

すべての副作用を表 2.7.6.4.2-18 に，いずれかの群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.6.4.2-13 に示した。

副作用は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 21.0%（33/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 28.6%（40/140 例），プラセボ群で 17.8%（24/135 例）に発現した。ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2%以上に発現した副作用は，頭痛［ブレクスピプラゾール 2 mg 群 4.3%（6/140 例），プラセボ群 5.9%（8/135 例），以降同順］，食欲減退［3.6%（5/140 例），2.2%（3/135 例）］，浮動性めまい［3.6%（5/140 例），1.5%（2/135 例）］，不眠症［3.6%（5/140 例），3.7%（5/135 例）］，傾眠［2.9%（4/140 例），0.7%（1/135 例）］，第一度房室ブロック［2.1%（3/140 例），0.7%（1/135 例）］，悪心［2.1%（3/140 例），0.0%（0/135 例）］，精神運動制止遅滞［2.1%（3/140 例），0.0%（0/135 例）］であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 2%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 群及び 0.5 mg 群 4.5%（7/157 例），プラセボ群 5.9%（8/135 例），以降同順］，不眠症［2.5%（4/157 例），3.7%（5/135 例）］であった。副作用のほとんどは，軽度又は中等度であり，回復した（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.3.2，Section 16.2.7 参照）。

表 2.7.6.4.2-13　　いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole ≤ 1 mg** **(N = 157)** **n (%)**	**Brexpiprazole 2 mg** **(N = 140)** **n (%)**	**All Brexpiprazole** **(N = 297)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 135)** **n (%)**
At least one TEAE[a]	33 (21.0)	40 (28.6)	73 (24.6)	24 (17.8)
心臓障害	4 (2.5)	6 (4.3)	10 (3.4)	1 (0.7)
第一度房室ブロック	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	1 (0.7)
胃腸障害	3 (1.9)	8 (5.7)	11 (3.7)	1 (0.7)
悪心	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.8)	4 (2.9)	10 (3.4)	3 (2.2)
臨床検査	10 (6.4)	2 (1.4)	12 (4.0)	4 (3.0)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	8 (5.7)	10 (3.4)	4 (3.0)
食欲減退	1 (0.6)	5 (3.6)	6 (2.0)	3 (2.2)
神経系障害	13 (8.3)	18 (12.9)	31 (10.4)	12 (8.9)
浮動性めまい	1 (0.6)	5 (3.6)	6 (2.0)	2 (1.5)
頭痛	7 (4.5)	6 (4.3)	13 (4.4)	8 (5.9)
傾眠	2 (1.3)	4 (2.9)	6 (2.0)	1 (0.7)
精神障害	8 (5.1)	11 (7.9)	19 (6.4)	7 (5.2)
不眠症	4 (2.5)	5 (3.6)	9 (3.0)	5 (3.7)
精神運動制止遅滞	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

Brexpiprazole ≤ 1 mg：ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

治療期及び後観察期に，死亡に至った有害事象が 5 例に認められた（ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群 2 例，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 2 例，ブレクスピプラゾール 2 mg 群 1 例）（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.4，CT-9.1 参照）。

死亡に至った有害事象は，ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群では頭蓋内出血（高度）及び急性化膿性髄膜脳炎（基本語：脳炎）（高度），ブレクスピプラゾール 1 mg 群では誤嚥性肺炎（中等度）及び気道閉塞（基本語：閉塞性気道障害）（高度），ブレクスピプラゾール 2 mg 群では末期のアルツハイマー型認知症（高度）であり，いずれも治験薬との関連性は unlikely related 又は not related であった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.2-14 に示した。

重篤な有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 10.2%（16/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 9.3%（13/140 例），プラセボ群で 5.2%（7/135 例）に認められた。

高度の重篤な有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 5.7%（9/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 5.0%（7/140 例），プラセボ群で 2.2%（3/135 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.5.2 参照）。

全ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，尿路感染［ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群 0.0%（0/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群 2.9%（4/140 例），プラセボ群 0.7%（1/135 例），以降同様］，アルツハイマー型認知症［0.6%（1/157 例），0.7%（1/140 例），0.0%（0/135 例）］，激越［1.3%（2/157 例），0.7%（1/140 例），0.0%（0/135 例）］，慢性閉塞性肺疾患［0.6%（1/157 例），0.7%（1/140 例），0.0%（0/135 例）］であった。

表 2.7.6.4.2-14　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole ≤ 1 mg** **(N = 157)** **n (%)**	**Brexpiprazole 2 mg** **(N = 140)** **n (%)**	**All Brexpiprazole** **(N = 297)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 135)** **n (%)**
At least one TEAE[a]	16 (10.2)	13 (9.3)	29 (9.8)	7 (5.2)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
小球性貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	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 (0.3)	0 (0.0)
発熱	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	4 (2.5)	4 (2.9)	8 (2.7)	2 (1.5)
細菌性敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	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)	1 (0.3)	0 (0.0)
脳炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
尿路感染	0 (0.0)	4 (2.9)	4 (1.3)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.7)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
上腕骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	5 (3.2)	2 (1.4)	7 (2.4)	3 (2.2)
脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
てんかん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ラクナ梗塞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
失神	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
精神障害	4 (2.5)	2 (1.4)	6 (2.0)	1 (0.7)
異常行動	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
激越	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
故意の自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.9)	2 (1.4)	5 (1.7)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

Brexpiprazole ≤ 1 mg：ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.2-15 に示した。

投与中止に至った有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 8.9%（14/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 4.3%（6/140 例），プラセボ群で 5.2%（7/135 例）に認められた。2 例以上に認められ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 1 mg 群及び 0.5 mg 群 1.9%（3/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群 0.7%（1/140 例），プラセボ群 0.7%（1/135 例）］，心電図 QT 延長［ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群 1.3%（2/157 例）］であった。

表 2.7.6.4.2-15　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole ≤ 1 mg** **(N = 157)** **n (%)**	**Brexpiprazole 2 mg** **(N = 140)** **n (%)**	**All Brexpiprazole** **(N = 297)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 135)** **n (%)**
At least one TEAE[a]	14 (8.9)	6 (4.3)	20 (6.7)	7 (5.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
歩行障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.7)
血中重炭酸塩増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
心電図ＱＴ延長	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
栄養補給障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	4 (2.5)	3 (2.1)	7 (2.4)	1 (0.7)
平衡障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
てんかん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
錐体外路障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
ラクナ梗塞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
精神障害	6 (3.8)	1 (0.7)	7 (2.4)	3 (2.2)
異常行動	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
激越	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)	1 (0.7)
妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
不眠症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
故意の自傷行為	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 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

Brexpiprazole ≤ 1 mg：ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群

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

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.3-1＞

(f)　特に注目すべき有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.6.4.2-16 に示した。

錐体外路症状関連有害事象として報告された事象の主な錐体外路症状カテゴリーは，Dystonic Event，Parkinsonian Event であった。主な事象（基本語）は，筋痙縮，筋緊張亢進，振戦であり，いずれも軽度又は中等度であり，1 件の振戦の事象を除き，すべての事象は回復した（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.3，Section 16.2.7 参照）。

表 2.7.6.4.2-16　　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

EPS Category MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
At least one TEAE[a]	5 (3.2)	9 (6.4)	14 (4.7)	3 (2.2)
Akathisia Events				
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
Dyskinetic Events				
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Dystonic Events				
筋痙縮	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
Parkinsonian Events				
運動緩慢	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
筋緊張亢進	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.7)
運動低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
振戦	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.7)

MedDRA Version 19.0

Brexpiprazole ≤ 1 mg：ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群

[a] Subjects with AEs in multiple EPS categories were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-02：Table 12.3.1.4.1-1＞

ii) QT 間隔延長関連有害事象

本治験では，QT 間隔延長関連有害事象の発現は少なかった。心電図 QT 延長は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 2.5%（4/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 1.4%（2/140 例），プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.8.1 参照）。事象はいずれも軽度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.3 参照）。

iii) 起立性障害関連有害事象

起立性障害関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 1.9%（3/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 6.4%（9/140 例），プラセボ群で 3.7%（5/135 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.8.2 参照）。最も多く認められた事象は浮動性めまいであり，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 0.6%（1/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 5.7%（8/140 例），プラセボ群で 3.0%（4/135 例）に認められた。起立性低血圧は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 0.6%（1/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 0.7%（1/140 例）に認められた。失神は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 0.6%（1/157 例），プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた。事象はいずれも軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.3 参照）。

iv) 過鎮静関連有害事象

鎮静は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 0.7%（1/140 例）に認められた（表 2.7.6.4.2-17 参照）。傾眠は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 1.3%（2/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2.9%（4/140 例），プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた。事象はいずれも軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.3 参照）。

v) 事故及び損傷関連有害事象

事故及び損傷関連有害事象は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 3.2%（5/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2.1%（3/140 例），プラセボ群で 1.5%（2/135 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.8.3 参照）。最も多く認められた事象は転倒であり，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 1.3%（2/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2.1%（3/140 例），プラセボ群で 1.5%（2/135 例）に認められた。裂傷は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 1.3%（2/157 例）に認められた。挫傷，上腕骨骨折は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で各 0.6%（1/157 例）に認められた。膝蓋骨骨折は，プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた。事象はいずれも軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.3 参照）。1 例が転倒による頭蓋内出血のため死亡に至った（2.7.6.4.2.2(6)(d)i)参照）。

vi) 心血管関連有害事象

心血管イベントは，不整脈，虚血性心疾患，心不全に分類される。不整脈は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 4.5%（7/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 4.3%

（6/140 例），プラセボ群で 3.0%（4/135 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.8.4 参照）。第一度房室ブロックは，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 0.6%（1/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2.1%（3/140 例），プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた。心電図 QT 延長は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 2.5%（4/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 1.4%（2/140 例），プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた。洞性徐脈は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 0.6%（1/157 例），プラセボ群で 1.5%（2/135 例）に認められた。左脚ブロックは，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 0.6%（1/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 0.7%（1/140 例），プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた。右脚ブロックは，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 0.7%（1/140 例）に認められた。上室性期外収縮，心室性期外収縮は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で各 0.6%（1/157 例）に認められた。虚血性心疾患（心筋虚血），心不全（肺水腫）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で各 0.7%（1/140 例）に認められた。

vii) 脳血管関連有害事象

脳血管関連有害事象の発現は少なかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.8.5 参照）。脳血管発作，頭蓋内出血，ラクナ梗塞は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で各 0.6%（1/157 例）に認められた。一過性脳虚血発作は，プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に認められた。頭蓋内出血の重症度は高度であり，ブレクスピプラゾール群に認められた他の 2 つの事象は軽度であった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.3 参照）。

viii) 自殺関連有害事象

S-STS に基づく自殺念慮及び行動は，ブレクスピプラゾールのいずれの群でも報告は少なかった。プラセボ群で 0.7%（1/135 例）に軽度の自殺念慮の有害事象が認められたが，治験薬との関連性はなしと判断され，投与中止には至らず，回復した。自殺企図は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-8.2.3，Section 16.2.7 参照）。

(g) 臨床検査

臨床的に意味のある ALT 及び AST は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群のみで 3 例に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.4.1.3.1.1-1 参照）。この 3 例の被験者は，肝障害に関連した検査異常の可能性があったが，重篤な肝機能検査値の異常はなく，投与中止には至らなかった（資料番号 5.3.5.1-02，CT-9.2，CT-9.3 参照）。肝機能パラメータの変化はいずれも，臨床的に意味はないと考えられた。

プロラクチンの変化量は小さく，臨床的に意味はないと考えられた（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.4.1.1.4-1 参照）。

(h) バイタルサイン及び体重

i) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群とで意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.1-1 参照）。投

与中止に至ったバイタルサインに関する有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02, CT-9.3 参照）。

ii)　体重

いずれかの来院時の臨床的関連の可能性がある体重増加（7%以上の増加）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 1.9%（3/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2.1%（3/140 例），プラセボ群で 0.7%（1/134 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-02，CT-11.2.2 参照）。いずれかの来院時の体重減少（7%以上の減少）は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群で 3.8%（6/157 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 2.9%（4/140 例），プラセボ群で 4.5%（6/134 例）に認められた。

ベースラインから最終来院時の体重の変化量の平均値は，すべての群で小さく，変化量は −0.3〜0.2 kg であった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.5.1-1 参照）。

(i)　心電図検査

心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群とで意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-02，Table 12.5.3-1 参照）。

(7)　結論

- 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 の変化量で，ブレクスピプラゾール 2 mg 投与によりアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを改善する効果が認められた。ブレクスピプラゾール 1 mg 投与では，主要評価項目及び重要な副次的評価項目のいずれも，プラセボを上回る改善は認められなかった。
- 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に対するブレクスピプラゾール 2 mg，1 mg，0.5 mg の 1 日 1 回投与の安全性及び忍容性が認められた。

2.7.6.4.2.3　付録

表 2.7.6.4.2-17　　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Adverse Event** **(MedDRA Preferred Term)**	**Brexpiprazole ≤ 1 mg** **(N = 157)** **n (%)**	**Brexpiprazole 2 mg** **(N = 140)** **n (%)**	**All Brexpiprazole** **(N = 297)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 135)** **n (%)**
Subject with Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	77 (49.0)	91 (65.0)	168 (56.6)	62 (45.9)
血液およびリンパ系障害	3 (1.9)	6 (4.3)	9 (3.0)	0 (0.0)
貧血	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
小球性貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
単球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球増加症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	5 (3.2)	6 (4.3)	11 (3.7)	3 (2.2)
第一度房室ブロック	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	1 (0.7)
左脚ブロック	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
右脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.5)
上室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
耳垢分泌過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
高プロラクチン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
眼障害	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	2 (1.5)
白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
結膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
眼脂	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
視力障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (7.6)	18 (12.9)	30 (10.1)	10 (7.4)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
上腹部痛	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	2 (1.5)
便秘	2 (1.3)	5 (3.6)	7 (2.4)	1 (0.7)
下痢	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)	3 (2.2)
口内乾燥	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.3)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
出血性十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
悪心	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	2 (1.5)
膵炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (7.0)	9 (6.4)	20 (6.7)	5 (3.7)
無力症	3 (1.9)	3 (2.1)	6 (2.0)	3 (2.2)
疲労	3 (1.9)	2 (1.4)	5 (1.7)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
高熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
末梢性浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
末梢腫脹	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
発熱	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)
全身性炎症反応症候群	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
免疫系障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
アレルギー性浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
季節性アレルギー	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	17 (10.8)	19 (13.6)	36 (12.1)	13 (9.6)
膿瘍	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
細菌性敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
脳炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
インフルエンザ	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	5 (3.2)	2 (1.4)	7 (2.4)	2 (1.5)
肺炎	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.5)
急性腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.5)
鼻炎	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.7)
ロッキー山紅斑熱	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
上気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.5)
尿路感染	3 (1.9)	7 (5.0)	10 (3.4)	2 (1.5)
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (4.5)	3 (2.1)	10 (3.4)	3 (2.2)
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
転倒	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)	2 (1.5)
上腕骨骨折	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
裂傷	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
膝蓋骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
処置後甲状腺機能低下症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
皮膚擦過傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	17 (10.8)	13 (9.3)	30 (10.1)	10 (7.4)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
血中重炭酸塩増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中コレステロール減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.9)	1 (0.7)	4 (1.3)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.5)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中インスリン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中インスリン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中尿素増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
心電図ＱＴ延長	4 (2.5)	2 (1.4)	6 (2.0)	1 (0.7)
心電図ＳＴ部分異常	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図Ｔ波振幅減少	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
糸球体濾過率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
血小板数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
プロトロンビン時間延長	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.5)
体重増加	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.7)
白血球数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	5 (3.2)	10 (7.1)	15 (5.1)	8 (5.9)
食欲減退	1 (0.6)	6 (4.3)	7 (2.4)	4 (3.0)
糖尿病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
拒食	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
脂質異常症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
栄養補給障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
高脂血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
食欲亢進	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.7)
ビタミンＢ１２欠乏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.9)	5 (3.6)	8 (2.7)	6 (4.4)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.5)
背部痛	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.7)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋痙縮	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
四肢痛	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	25 (15.9)	32 (22.9)	57 (19.2)	21 (15.6)
失語症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
失声症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
平衡障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
運動緩慢	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
脳血管発作	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
認知障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
アルツハイマー型認知症	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.6)	8 (5.7)	9 (3.0)	4 (3.0)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
味覚異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
てんかん	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
頭痛	12 (7.6)	13 (9.3)	25 (8.4)	11 (8.1)
筋緊張亢進	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.7)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
運動低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
ラクナ梗塞	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
小発作てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
傾眠	2 (1.3)	4 (2.9)	6 (2.0)	1 (0.7)
失神	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
振戦	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.7)
精神障害	19 (12.1)	17 (12.1)	36 (12.1)	14 (10.4)
異常行動	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
激越	5 (3.2)	5 (3.6)	10 (3.4)	4 (3.0)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
不安	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
無感情	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
精神緩慢	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
妄想	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
遺尿	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
自慰過剰	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
不眠症	7 (4.5)	8 (5.7)	15 (5.1)	6 (4.4)
故意の自傷行為	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
妄想症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
精神運動制止遅滞	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
自殺念慮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.7)
多尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
良性前立腺肥大症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.1)	8 (5.7)	16 (5.4)	3 (2.2)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
鼻出血	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
低酸素症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
鼻閉	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)
閉塞性気道障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
誤嚥性肺炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
肺水腫	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
呼吸障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
鼻漏	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (1.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (5.1)	3 (2.1)	11 (3.7)	3 (2.2)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
斑状出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
紅斑	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (1.5)
発疹	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	0 (0.0)
脂漏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚変色	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
皮膚刺激	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚反応	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
顔面腫脹	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	6 (3.8)	3 (2.1)	9 (3.0)	6 (4.4)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
高血圧	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (2.2)
高血圧クリーゼ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.5)
起立性低血圧	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
末梢冷感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

Brexpiprazole ≤ 1 mg：ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群

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 SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.2.2＞

表 2.7.6.4.2-18　　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Adverse Event** **(MedDRA Preferred Term)**	**Brexpiprazole ≤ 1 mg** **(N = 157)** **n (%)**	**Brexpiprazole 2 mg** **(N = 140)** **n (%)**	**All Brexpiprazole** **(N = 297)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 135)** **n (%)**
Subject with Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	33 (21.0)	40 (28.6)	73 (24.6)	24 (17.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
単球減少症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
心臓障害	4 (2.5)	6 (4.3)	10 (3.4)	1 (0.7)
第一度房室ブロック	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	1 (0.7)
左脚ブロック	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
右脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
心筋虚血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
頻脈	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
高プロラクチン血症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
霧視	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
胃腸障害	3 (1.9)	8 (5.7)	11 (3.7)	1 (0.7)
上腹部痛	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	1 (0.7)
口内乾燥	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
悪心	1 (0.6)	3 (2.1)	4 (1.3)	0 (0.0)
流涎過多	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.8)	4 (2.9)	10 (3.4)	3 (2.2)
無力症	3 (1.9)	2 (1.4)	5 (1.7)	2 (1.5)
疲労	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
歩行障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
鼻炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
転倒	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	10 (6.4)	2 (1.4)	12 (4.0)	4 (3.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中コレステロール減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	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)
血中インスリン減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血小板数減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
体重増加	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.7)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
代謝および栄養障害	2 (1.3)	8 (5.7)	10 (3.4)	4 (3.0)
食欲減退	1 (0.6)	5 (3.6)	6 (2.0)	3 (2.2)
栄養補給障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
食欲亢進	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.5)
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
関節硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
筋痙縮	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
神経系障害	13 (8.3)	18 (12.9)	31 (10.4)	12 (8.9)
失語症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
運動緩慢	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
認知障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.6)	5 (3.6)	6 (2.0)	2 (1.5)
構語障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
味覚異常	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
錐体外路障害	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
頭痛	7 (4.5)	6 (4.3)	13 (4.4)	8 (5.9)
筋緊張亢進	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
運動低下	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
パーキンソニズム	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
傾眠	2 (1.3)	4 (2.9)	6 (2.0)	1 (0.7)
振戦	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.7)
精神障害	8 (5.1)	11 (7.9)	19 (6.4)	7 (5.2)
激越	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
不安	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
無感情	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole ≤ 1 mg (N = 157) n (%)	Brexpiprazole 2 mg (N = 140) n (%)	All Brexpiprazole (N = 297) n (%)	Placebo (N = 135) n (%)
精神緩慢	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
失見当識	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
遺尿	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
初期不眠症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
不眠症	4 (2.5)	5 (3.6)	9 (3.0)	5 (3.7)
妄想症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
精神運動制止遅滞	0 (0.0)	3 (2.1)	3 (1.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
多尿	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.6)	2 (1.4)	3 (1.0)	2 (1.5)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.5)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
末梢冷感	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.0

Brexpiprazole ≤ 1 mg：ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 0.5 mg 群

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 SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-02：CT-8.3.1＞

2.7.6.4.3　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たプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-14-213 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）【参考資料】

2.7.6.4.3.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的

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，ブレクスピプラゾールの有効性をプラセボと比較して確認する。

副次目的

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，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。

試験デザイン：

多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照

試験デザインを図 2.7.6.4.3-1 に示した。

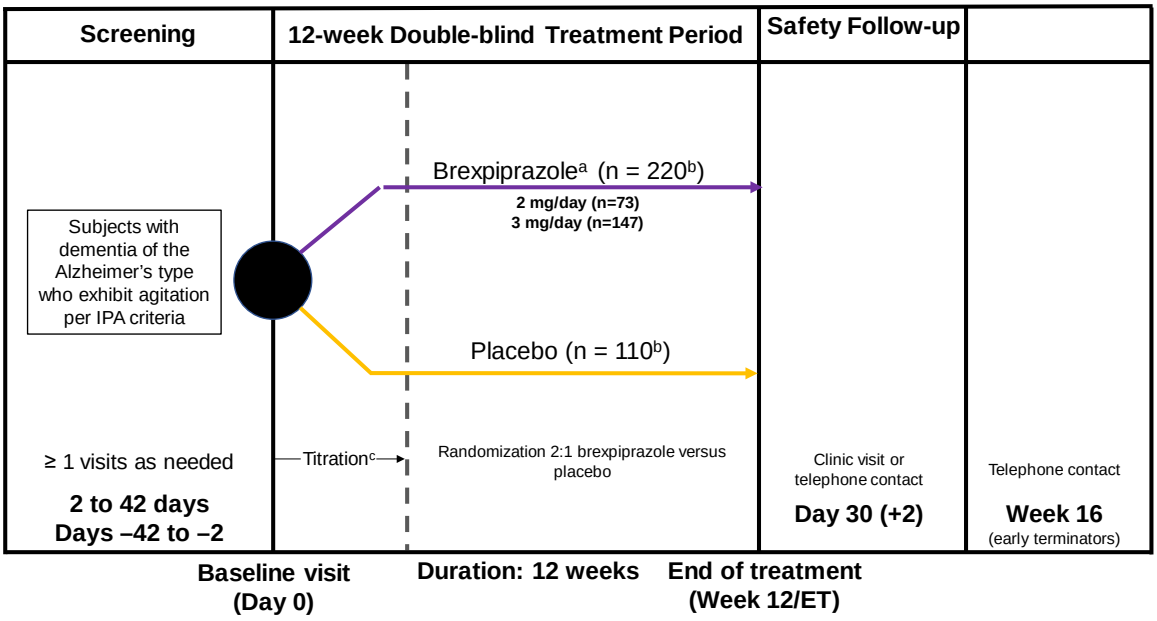


図 2.7.6.4.3-1　　試験デザイン

Note: Number of subjects (n) refer to planned enrollment.

[a] Within the brexpiprazole arm, subjects were further randomized in a 1:2 ratio to 2 mg/day or 3 mg/day.

[b] The trial had a two-stage group-sequential design with the planned maximum sample size of approximately 330 subjects for the final analysis if the trial did not stop at the interim analysis (on the first group of 255 subjects).

[c] Titration: Starting at 0.5 mg/day, and reaching 2 mg/day on Day 15, and 3 mg/day on Day 29.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 9.1-1＞

対象：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

主な選択基準：

- 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。
- 同意取得時の年齢が 55 歳以上，90 歳以下の男女の患者
- 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
- 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）がいること。
- NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断された患者
- IPA の「provisional definition of agitation」に該当するアジテーションを有する患者
- 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果でアルツハイマー型認知症と診断された患者
- スクリーニング検査及びベースライン評価時の MMSE スコアが 5 点以上，22 点以下の患者
- スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH（施設に入所している患者）又は NPI/NPI-NH（施設に入所していない患者）の AA の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上の患者
- 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
- 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［hitting（including self），kicking，scratching，grabbing，pushing，hurting self or others，throwing things，cursing or verbal aggression，spitting，tearing things or destroying property，screaming，biting］で以下のいずれかを満たす患者。

1) 1 項目以上の Aggressive Behavior が 1 週間に数回
2) 2 項目以上の Aggressive Behavior が 1 週間に 1 又は 2 回
3) 3 項目以上の Aggressive Behavior が 1 週間に 1 回未満

主な除外基準：

- 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，アルツハイマー型認知症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
- 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果で，アルツハイマー型認知症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

- 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
- アルツハイマー型認知症に伴う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
- 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
- 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。
  - 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，他に特定されない双極性障害
  - 大うつ病性障害
    なお，大うつ病性障害の既往を有する患者のうち登録時に無症候性の患者，無作為割付け前 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，無作為割付け前 30 日間の抗うつ薬の投与を禁止した。
- 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
- スクリーニング検査前 90 日以内に，7 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
- 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
- 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

使用薬剤：

被験薬

ブレクスピプラゾール錠：0.5 mg，1 mg，2 mg，3 mg

対照薬

プラセボ錠

用量及び投与方法：

被験者を以下の 2 つの群のいずれかに 2：1 の比で無作為割付けした。

- ブレクスピプラゾール群（さらに，ブレクスピプラゾール 2 mg 群又はブレクスピプラゾール 3 mg 群に 1：2 の比で無作為割付け）
- プラセボ群

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用量は漸増とした。ブレクスピプラゾール 2 mg 群では，Day 1～Day 7 は 0.5 mg，Day 8～Day 14 は 1 mg，Day 15～Week 12（最終投与日）は 2 mg を投与した。ブレクスピプラゾール 3 mg 群では，Day 1～Day 7 は 0.5 mg，Day 8～Day 14 は 1 mg，Day 15～Day 28 は 2 mg，Day 29～Week 12（最終投与日）は 3 mg を投与した。投与中の用量に忍容性が認められなかった被験者は，漸減を許容せず，試験

を中止することとした。

投与期間：

12 週間

目標被験者数：

330 例

目標被験者数の設定根拠：

当初の被験者数は，治療効果として CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量が 6.5（SD：16.5）であるときに両側有意水準 5%の検定で 89%の検出力が確保できるということに基づき，合計約 300 例と算出した（ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群の割付け比は 2：1）。ブレクスピプラゾールとプラセボの治療効果の差が 6.5 という仮定は，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た 2 つの完了した第 III 相試験（331-12-283 試験及び 331-12-284 試験）で用いた仮定と同じである。

331-12-283 試験及び 331-12-284 試験での脱落割合が 12%～13%であったこと，並びに特定の 1 施設で遵守不十分であったことを考慮し，目標の検出力を維持するために少なくとも 30 例の追加が必要であることから，被験者数は約 330 例とした（ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群の割付け比は 2：1）。ブレクスピプラゾール 2 mg 群及びブレクスピプラゾール 3 mg 群のプラセボ群に対する有効性，安全性，及び忍容性を探索的に検討するために，ブレクスピプラゾール群では，被験者はさらにブレクスピプラゾール 2 mg 群又はブレクスピプラゾール 3 mg 群に 1：2 の比で無作為割付けされた。

最初の約 255 例の被験者が 12 週間の投与を完了した時点又は中止した時点で中間解析を行うこととした。2 ステージの群逐次解析による検定の多重性を調整するため，保守的な Bonferroni 法を用いることとした。すなわち，中間解析での両側有意水準は 1.5%とし，最終解析での両側有意水準は残りの 3.5%とした。2 ステージの群逐次検定で 87%の検出力が確保できる。

主な併用薬又は併用療法の規定：

経口ベンゾジアゼピン系薬剤（ロラゼパム，オキサゼパム）は，治験実施計画書の規定に従い，使用を可能とした（資料番号 5.3.5.1-03，Section 16.1.1，Table 4.1-3 参照）。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

アルツハイマー型認知症治療薬，抗精神病薬，クロザピン，抗精神病薬の持続性注射剤，抗うつ薬，気分安定薬，抗痙攣薬，短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬，オピオイド鎮痛薬，錐体外路症状に対する抗コリン薬，プロプラノロール，バレニクリン，高血圧及び高コレステロール血症などの治療薬並びに抗血小板薬，中枢神経系に影響を及ぼすサプリメント及びハーブ（セントジョーンズワート，オメガ 3 脂肪酸，カバ，GABA など），CYP2D6 阻害薬並びに CYP3A4 阻害薬及び誘導薬は，治験実施計画書の規定に従い，使用を制限又は禁止した（資料番号 5.3.5.1-03，Section 16.1.1，Table 4.1-1，Table 4.1-2 参照）。それ以外の向精神薬は，治験薬の初回投与の 24 時間前から使用を禁止した。

評価項目：

有効性

主要評価項目：CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

重要な副次的評価項目：アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量

その他の副次的評価項目：

- CMAI サブスケールスコア（Aggressive Behavior，Physically Non-aggressive Behavior，Verbally Agitated Behavior）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二重盲検期の各評価時点の変化量
- CGI-S スコアのベースラインから二重盲検期の各評価時点の変化量
- 二重盲検期の各評価時点での CGI-I スコア
- 二重盲検期の各評価時点での CMAI 反応率（CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 40%以上改善，30%以上改善及び 20%以上改善した被験者の割合）
- 二重盲検期の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
- 二重盲検期の各評価時点での 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）

探索的評価項目：

- NPI-NH スコアのベースラインから各評価時点の変化量
  - 12 項目合計スコア
  - 個別スコア
- NPI-NH-OD スコア（個別スコア及び合計スコア，施設入所被験者のみ）のベースラインから Week 12 の変化量
- NPI-D スコア（個別スコア及び合計スコア，施設入所被験者以外）のベースラインから Week 12 の変化量

<u>薬物動態</u>

- ブレクスピプラゾールの血漿中濃度

<u>安全性</u>

- 有害事象
- 身体所見及び神経学的所見
- バイタルサイン
- 体重，BMI，腹囲
- 臨床検査
- 12 誘導心電図
- 錐体外路症状（SAS，AIMS，BARS）
- 自殺傾向（S-STS）
- 認知機能（MMSE）

解析方法：

主要評価項目は CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量とした。主要な解析は，MMRM を用いたブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）とプラセボ群の比較とした。帰無仮説は，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量にブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）とプラセボ群の間で差がないとした。

主要な解析は，有効性解析対象集団を対象に OC データセットを用いて MMRM 解析により行った。CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量（Week 2，4，6，8，10，及び 12）を従属変数とし，誤差分散共分散構造は unstructured とした。モデルには，投与群，実施施設，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。Week 12 のブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）とプラセボ群の主要な比較は，最小二乗平均の差として推定した。

本治験では，約 255 例の被験者が 12 週間の投与を完了した時点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計画していた。2 ステージの群逐次解析の全体の第 1 種の過誤を 5%にするため，保守的な Bonferroni 法を用いて，中間解析での両側有意水準は 1.5%とし，最終解析での両側有意水準は 3.5%とした。

さらに，事後解析として，すべての有効性評価項目（主要，副次的，探索的）でブレクスピプラゾール 2 mg 群，ブレクスピプラゾール 3 mg 群，及びプラセボ群の 3 群での解析を行った。主要評価項目と同じ MMRM を用いて，ブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較，ブレクスピプラゾール 3 mg 群とプラセボ群の比較を行った。

治験実施医療機関：

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，米国の 123 施設

治験期間：

2018 年 5 月 16 日～2022 年 6 月 1 日

2.7.6.4.3.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.3-1 に，中止例の内訳を表 2.7.6.4.3-2 に，それぞれ示した。

本治験では 900 例がスクリーニングされ，345 例が無作為割付けされた（ブレクスピプラゾール 2 mg 群 75 例，ブレクスピプラゾール 3 mg 群 153 例，プラセボ群 117 例）。3 例（ブレクスピプラゾール 2 mg 群 2 例及びプラセボ群 1 例）を除くすべての被験者に治験薬が 1 回以上投与された。

無作為割付けされた集団（345 例）のうち，43 例（12.5%）が治験を中止した。主な中止理由は，有害事象［17 例（4.9%）：ブレクスピプラゾール 2 mg 群 1 例（1.3%），ブレクスピプラゾール 3 mg 群 11 例（7.2%），及びプラセボ群 5 例（4.3%）］であった。

表 2.7.6.4.3-1　　被験者の内訳（無作為割付けされた集団）

	BREX 2 mg (N = 75)	BREX 3 mg (N = 153)	BREX 2 and 3 mg (N = 228)	PLACEBO (N = 117)	TOTAL (N = 345)
Number of Subjects	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**
Screened					900
Randomized	75 (100.0)	153 (100.0)	228 (100.0)	117 (100.0)	345 (100.0)
Treated	73 (97.3)	153 (100.0)	226 (99.1)	116 (99.1)	342 (99.1)
Completed	68 (90.7)	130 (85.0)	198 (86.8)	104 (88.9)	302 (87.5)
Discontinued	7 (9.3)	23 (15.0)	30 (13.2)	13 (11.1)	43 (12.5)
Analyzed For Safety[b]	73 (97.3)	153 (100.0)	226 (99.1)	116 (99.1)	342 (99.1)
Analyzed For Efficacy[c]	73 (97.3)	153 (100.0)	226 (99.1)	116 (99.1)	342 (99.1)

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

[b] Randomized subjects who received at least one dose of double-blind IMP were analyzed for safety.

[c] Randomized and received at least one dose of double blind study medication and had a baseline and one postbaseline CMAI Total Score.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 10.1-1＞

表 2.7.6.4.3-2　　中止例の内訳（無作為割付けされた集団）

	BREX 2 mg (N = 75)	BREX 3 mg (N = 153)	BREX 2 and 3 mg (N = 228)	PLACEBO (N = 117)	TOTAL (N = 345)
Number of Subjects	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**	**n (%)[a]**
Randomized	75 (100.0)	153 (100.0)	228 (100.0)	117 (100.0)	345 (100.0)
Completed	68 (90.7)	130 (85.0)	198 (86.8)	104 (88.9)	302 (87.5)
Discontinued	7 (9.3)	23 (15.0)	30 (13.2)	13 (11.1)	43 (12.5)
Lost To Follow-Up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
Adverse Events	1 (1.3)	11 (7.2)	12 (5.3)	5 (4.3)	17 (4.9)
Site Terminated By Sponsor	1 (1.3)	3 (2.0)	4 (1.8)	2 (1.7)	6 (1.7)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Withdrew Consent To Participate	5 (6.7)	5 (3.3)	10 (4.4)	3 (2.6)	13 (3.8)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack Of Efficacy	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated By Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	2 (1.7)	4 (1.2)
Covid-19 Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Related To Covid-19	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	2 (1.7)	4 (1.2)

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

無作為割付けされたすべての被験者を無作為割付けされた集団とした。治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。無作為割付けされた集団のうち，治験薬を 1 回以上投与され，CMAI 合計スコアのベースライン値及びその後の評価時点で 1 つ以上の値が得られた被験者を有効性解析対象集団とした。

無作為割付けされた集団は 345 例，安全性解析対象集団は 342 例，有効性解析対象集団は 342 例であった（表 2.7.6.4.3-1 参照）。安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の内訳はいずれも，ブレクスピプラゾール 2 mg 群 73 例，ブレクスピプラゾール 3 mg 群 153 例，プラセボ群 116 例であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.3-3 に，疾患の特性を表 2.7.6.4.3-4 に示した。

人口統計学的及びベースラインの特性は，全群で同様であった。平均年齢は 74.0 歳であり，半数（49.6%）の被験者が 75 歳以上であった。全体で，女性（56.5%）及び白人（95.4%）の割合が高かった。平均体重，BMI，及び腹囲は，全群で同程度であった。

ベースライン評価時の疾患の特性は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群，ブレクスピプラゾール 3 mg 群，及びプラセボ群で全体的に同様であった。アルツハイマー病診断からベースライン評価時までの期間（平均値）は 35.8 ヵ月間，アルツハイマー型認知症に伴う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 23.3 ヵ月間であった。アジテーションに対する薬物治療開始からベースライン評価時までの期間（平均値）は，ブレクスピプラゾール群で 10.0 ヵ月間，プラセボ群で 8.9 ヵ月間であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-3.2.4 参照）。

ベースライン評価時の CMAI 合計スコアの平均値（SD）は 80.0（17.0），アジテーションに関連した CGI-S スコアは 4.7（0.7）であった。ベースライン評価時の CMAI 合計スコア，CGI-S スコア，CMAI サブスケールスコア，及びその他の有効性評価項目の平均値は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-3.3.1 参照）。ベースライン評価時の MMSE スコアでは，半数以上（55.9%）の被験者が中程度の認知障害，20.6%の被験者が高度の認知障害を示した。

治験薬の投与前に，全被験者の 83.9%が 1 剤以上のアルツハイマー型認知症の治療薬を使用しており（ブレクスピプラゾール 2 mg 群 80.8%，ブレクスピプラゾール 3 mg 群 86.3%，及びプラセボ群 82.8%），全被験者の 64.9%が 1 剤以上のアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療薬を使用していた（ブレクスピプラゾール 2 mg 群 69.9%，ブレクスピプラゾール 3 mg 群 62.7%，及びプラセボ群 64.7%）（資料番号 5.3.5.1-03，CT-4.2.1，CT-4.2.4 参照）。

表 2.7.6.4.3-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付けされた集団）

Demographic Characteristic	BREX 2 mg (N = 75)	BREX 3 mg (N = 153)	BREX 2 and 3 mg (N = 228)	PLACEBO (N = 117)	TOTAL (N = 345)
Age (yrs)					
n	75	153	228	117	345
Mean (SD)	74.3 (7.3)	74.6 (8.0)	74.5 (7.7)	73.0 (7.0)	74.0 (7.5)
Median	75.0	75.0	75.0	73.0	74.0
Min, Max	57, 88	56, 90	56, 90	58, 88	56, 90
Age Group [n (%)]					
< 65　n (%)	8 (10.7%)	16 (10.5%)	24 (10.5%)	13 (11.1%)	37 (10.7%)
≥ 65 < 75　n (%)	29 (38.7%)	54 (35.3%)	83 (36.4%)	54 (46.2%)	137 (39.7%)
≥ 75　n (%)	38 (50.7%)	83 (54.2%)	121 (53.1%)	50 (42.7%)	171 (49.6%)
Sex [n (%)]					
Male　n (%)	32 (42.7%)	61 (39.9%)	93 (40.8%)	57 (48.7%)	150 (43.5%)
Female　n (%)	43 (57.3%)	92 (60.1%)	135 (59.2%)	60 (51.3%)	195 (56.5%)
Height (cm)					
n	75	153	228	117	345
Mean (SD)	163.0 (9.9)	163.9 (10.7)	163.6 (10.4)	164.1 (10.1)	163.8 (10.3)
Median	162.5	162.5	162.5	165.0	163.0
Min, Max	138.0, 183.0	143.0, 191.0	138.0, 191.0	128.5, 188.0	128.5, 191.0
Weight (kg)					
n	75	153	228	117	345
Mean (SD)	70.9 (15.5)	70.2 (15.5)	70.5 (15.5)	71.3 (13.8)	70.8 (14.9)
Median	68.6	69.3	69.3	69.2	69.3
Min, Max	43.1, 113.4	39.6, 134.0	39.6, 134.0	42.0, 114.0	39.6, 134.0
Body Mass Index (kg/m2)					
n	75	153	228	117	345
Mean (SD)	26.6 (4.7)	26.1 (4.7)	26.3 (4.7)	26.6 (4.8)	26.4 (4.7)
Median	26.1	25.6	26.0	25.8	26.0
Min, Max	18.6, 41.5	18.7, 43.0	18.6, 43.0	18.6, 39.8	18.6, 43.0
Waist Circumference (cm)					
n	75	153	228	117	345
Mean (SD)	90.7 (14.5)	92.3 (14.8)	91.8 (14.7)	92.7 (13.5)	92.1 (14.3)
Median	91.4	91.4	91.4	91.4	91.4
Min, Max	52.0, 121.9	60.0, 132.0	52.0, 132.0	61.0, 128.0	52.0, 132.0
Race [n (%)]					
White　n (%)	70 (93.3%)	144 (94.1%)	214 (93.9%)	115 (98.3%)	329 (95.4%)
Black or African American n (%)	5 (6.7%)	6 (3.9%)	11 (4.8%)	1 (0.9%)	12 (3.5%)
American Indian or Alaska Native　n (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian　n (%)	0 (0.0%)	3 (2.0%)	3 (1.3%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
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%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Demographic Characteristic	BREX 2 mg (N = 75)	BREX 3 mg (N = 153)	BREX 2 and 3 mg (N = 228)	PLACEBO (N = 117)	TOTAL (N = 345)
Ethnicity [n (%)]					
Hispanic or Latino	25 (33.3%)	46 (30.1%)	71 (31.1%)	37 (31.6%)	108 (31.3%)
Not Hispanic or Latino	50 (66.7%)	107 (69.9%)	157 (68.9%)	80 (68.4%)	237 (68.7%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.4.3-4　　疾患の特性（無作為割付けされた集団）

Parameter	BREX 2 mg (N = 75)	BREX 3 mg (N = 153)	BREX 2 and 3 mg (N = 228)	PLACEBO (N = 117)	TOTAL (N = 345)
CMAI Total Score					
Mean (SD)	78.6 (15.5)	81.2 (17.2)	80.4 (16.7)	79.4 (17.6)	80.0 (17.0)
Min, Max	45, 120	46, 128	45, 128	45, 129	45, 129
CGI Severity Score					
Mean (SD)	4.6 (0.7)	4.7 (0.6)	4.7 (0.7)	4.7 (0.7)	4.7 (0.7)
Min, Max	2, 6	4, 6	2, 6	3, 6	2, 6
MMSE (Severity) N(%)					
Mild (> 18)	16 (21.3)	37 (24.2)	53 (23.2)	28 (23.9)	81 (23.5)
Moderate (13-18)	48 (64.0)	79 (51.6)	127 (55.7)	66 (56.4)	193 (55.9)
Severe (≤ 12)	11 (14.7)	37 (24.2)	48 (21.1)	23 (19.7)	71 (20.6)
Time Since Diagnosis of Alzheimer's Disease (months)					
Mean (SD)	34.5 (38.9)	37.8 (36.0)	36.7 (36.9)	34.1 (31.4)	35.8 (35.1)
Min, Max	0.0, 244.3	0.0, 215.3	0.0, 244.3	0.0, 165.9	0.0, 244.3
Time Since Onset of First Episode of Agitation Associated With Alzheimer's Dementia (months)					
Mean (SD)	22.1 (24.4)	25.2 (23.1)	24.2 (23.5)	21.5 (20.5)	23.3 (22.6)
Min, Max	0.7, 146.9	0.7, 137.3	0.7, 146.9	-1.2, 153.7	-1.2, 153.7

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.2.1-1＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-5 に，変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移を図 2.7.6.4.3-2 に示した。

CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量で，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−5.32，95%信頼区間：−8.77，−1.87，p = 0.0026）。

ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）の CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の評価時点ごとの最小二乗平均値は，Week 6 からプラセボ群との間で差が認められ，Week 8（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−5.08，95%信頼区間：−8.12，−2.05，p = 0.0011），Week 10（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−6.47，95%信頼区間：

−9.54，−3.40，p < 0.0001），及び Week 12（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −5.32，95%信頼区間：−8.77，−1.87，p = 0.0026）でプラセボ群と比べて統計学的に有意な改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.2.1 参照）。

表 2.7.6.4.3-5　　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
CMAI Total Score	N = 225	N = 116
Baseline Mean (SD)	80.55 (16.64)	79.17 (17.52)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-22.6 (1.08)	-17.3 (1.44)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-5.32 (-8.77, -1.87)	-
P-value [a]	0.0026	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.1.1-1＞

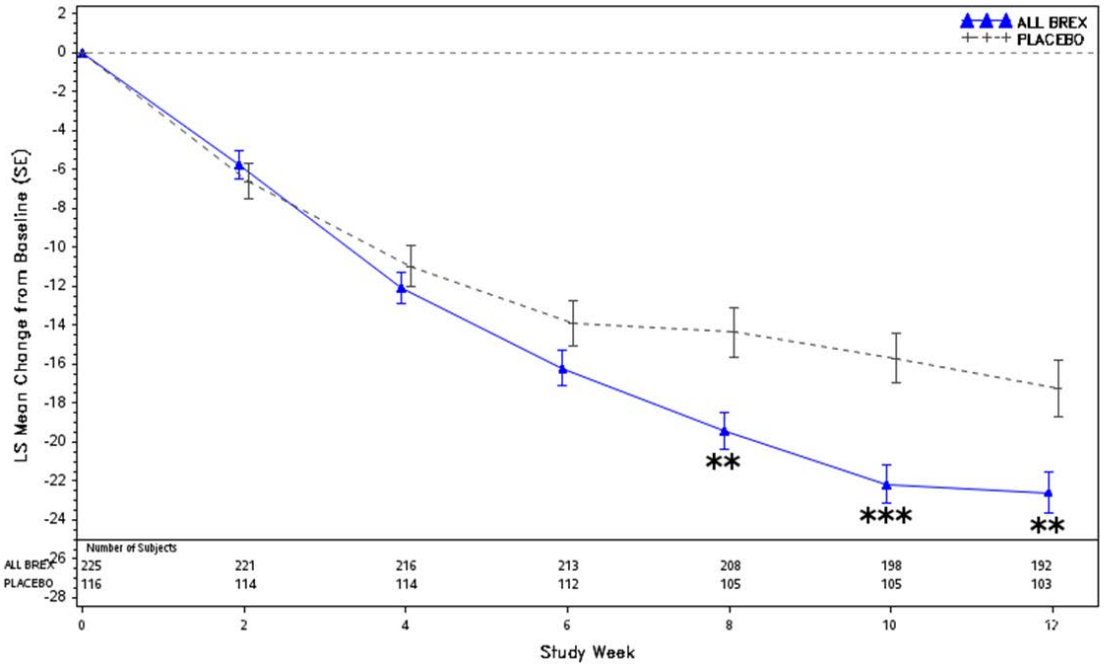


図 2.7.6.4.3-2　　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移（MMRM）（有効性解析対象集団）

**P-value < 0.01, ***P-value < 0.001.
Note: Error bars are LS Mean +/- 1 SE.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Figure 11.4.1.1.2-1＞

(b)　重要な副次的評価項目

アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-6 に示した。

アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量で，ブレクス

ピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）のプラセボ群に対する統計学的に有意な改善が認められた（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−0.27，95%信頼区間：−0.47，−0.07，p = 0.0078）。

表 2.7.6.4.3-6　　アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
CGI-S Score	N = 225	N = 116
Baseline Mean (SD)	4.71 (0.66)	4.71 (0.69)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-1.20 (0.06)	-0.93 (0.08)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.27 (-0.47, -0.07)	-
P-value[a]	0.0078	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　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 サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-7 に示した。

CMAI サブスケールの Aggressive Behavior，Physically Nonaggressive Behavior，及び Verbally Agitated Behavior 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（2 mg 群 ＋3 mg 群）ではプラセボ群と比べて改善が認められた（Aggressive Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−1.95，95%信頼区間：−3.28，−0.63，p = 0.0040，Physically Nonaggressive Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−1.41，95%信頼区間：−2.68，−0.14，p = 0.0296，Verbally Agitated Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−1.24，95%信頼区間：−2.21，−0.28，p = 0.0113）。

表 2.7.6.4.3-7　　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（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
Factor 1 (Aggressive Behavior)	N = 225	N = 116
Baseline Mean (SD)	26.31 (7.29)	26.53 (8.69)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-9.09 (0.42)	-7.13 (0.56)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.95 (-3.28, -0.63)	-
P-value[a]	0.0040	-
Factor 2 (Physically Nonaggressive Behavior)	N = 225	N = 116
Baseline Mean (SD)	23.79 (7.28)	23.24 (7.42)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-6.45 (0.40)	-5.04 (0.53)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.41 (-2.68, -0.14)	-
P-value[a]	0.0296	-

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
Factor 3 (Verbally Agitated Behavior)	N = 225	N = 116
Baseline Mean (SD)	16.93 (4.67)	16.34 (5.56)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-4.39 (0.31)	-3.14 (0.40)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.24 (-2.21, -0.28)	-
P-value[a]	0.0113	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

ii) Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア

Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコアを表 2.7.6.4.3-8 に示した。

Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコアは，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）ではプラセボ群と比べて改善が認められた（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−0.33，95%信頼区間：−0.57，−0.09，p = 0.0070）。

表 2.7.6.4.3-8　Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア（LOCF）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
CGI-I Score (Week 12)	N = 225	N = 116
Mean at Week 12 (SD)	2.66 (1.09)	2.97 (1.12)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.33 (-0.57, -0.09)	-
P-value[a]	0.0070	-

[a] Comparison between treatment groups was carried out using the CMH Row Mean Score Differ Test controlling for trial site.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iii) CMAI 反応率

CMAI 反応率（CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 40%以上改善，30%以上改善，及び 20%以上改善した被験者の割合）は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）ではプラセボ群と比べて高かった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.8.1，CT-5.8.2 参照）。

iv) CGI-I 反応率

アジテーションに関連した 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群（2 mg 群 ＋3 mg 群）ではプラセボ群と比べて高かった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-5.7.1，CT-5.7.2 参照）。

(d) 探索的評価項目

i) NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-9 に示した。

NPI-NH 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（2 mg 群 ＋3 mg 群）ではプラセボ群と比べて改善が認められた（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−4.60，95%信頼区間：−7.33，−1.88，p = 0.0010）。

表 2.7.6.4.3-9　　NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
NPI-NH 12-item Total Score	N = 215	N = 111
Baseline Mean (SD)	37.66 (17.83)	36.63 (17.24)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-17.3 (0.93)	-12.7 (1.16)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-4.60 (-7.33, -1.88)	-
P-value[a]	0.0010	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.
＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.3.2-1＞

ii)　NPI-NH 個別スコアのベースラインから Week 12 の変化量

NPI-NH 個別スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-10 に示した。

NPI-NH 個別スコア（AA スコア，Anxiety スコア，及び Irritability/Lability 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（2 mg 群 ＋3 mg 群）ではプラセボ群と比べて数値的に大きな改善が認められた（AA スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−0.54，95%信頼区間：−1.13，0.05，p = 0.0746，Anxiety スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−0.56，95%信頼区間：−1.02，−0.10，p = 0.0183，Irritability/Lability スコアの変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 ＝−0.94，95%信頼区間：−1.51，−0.37，p = 0.0013）。

表 2.7.6.4.3-10　　NPI-NH 個別スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
Agitation/Aggression Score	N = 217	N = 112
Baseline Mean (SD)	7.72 (2.15)	7.51 (2.15)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-3.60 (0.20)	-3.06 (0.25)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.54 (-1.13, 0.05)	-
P-value[a]	0.0746	-
Anxiety Score	N = 216	N = 111
Baseline Mean (SD)	3.86 (2.96)	4.07 (3.26)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-1.84 (0.15)	-1.28 (0.20)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.56 (-1.02, -0.10)	-
P-value[a]	0.0183	-

Variable	BREX 2 and 3 mg	PLACEBO
Irritability/Lability Score	N = 217	N = 112
Baseline Mean (SD)	5.76 (3.10)	5.71 (3.34)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-2.84 (0.19)	-1.90 (0.24)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.94 (-1.51, -0.37)	-
P-value[a]	0.0013	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-5.5.3＞

(e) 事後解析結果

i) 投与群別の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

投与群別の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-11 に示した。

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 2 mg 群（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −5.28，95%信頼区間：−9.77，−0.78，p = 0.0216）及び 3 mg 群（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −5.35，95%信頼区間：−9.09，−1.60，p = 0.0053）のいずれも，プラセボ群と比べて大きかった。

ブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 3 mg 群とも Week 8 の平均変化量はプラセボ群と比べて大きな改善が認められ（2 mg 群：変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −5.85，95%信頼区間：−9.82，−1.89，p = 0.0040，3 mg 群：変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −4.68，95%信頼区間：−7.97，−1.39，p = 0.0055），Week 12 まで維持された（資料番号 5.3.5.1-03，Figure 11.4.1.4.2-1，STAT-CT-5.2.1 参照）。

表 2.7.6.4.3-11　投与群別の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 mg	BREX 3 mg	PLACEBO
CMAI Total Score	N = 73	N = 152	N = 116
Baseline Mean (SD)	79.07 (15.24)	81.26 (17.28)	79.17 (17.52)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-22.5 (1.83)	-22.6 (1.31)	-17.3 (1.45)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-5.28 (-9.77, -0.78)	-5.35 (-9.09, -1.60)	-
P-value[a]	0.0216	0.0053	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.4.1-1＞

ii) 投与群別のアジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量

投与群別のアジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-12 に示した。

アジテーションに関連した CGI-S 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 3 mg 群ではプラセボ群と比べて大きな改善が認められ（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −0.29，95%信頼区間：−0.51，−0.08，p = 0.0084），ブレクスピプラゾール 2 mg 群ではプラセボ群と比べて数値的に大きな改善が認められた（変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −0.23，95%信頼区間：−0.49，0.03，p = 0.0810）。

表 2.7.6.4.3-12　投与群別のアジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 mg	BREX 3 mg	PLACEBO
CGI-S Score	N = 73	N = 152	N = 116
Baseline Mean (SD)	4.64 (0.69)	4.74 (0.65)	4.71 (0.69)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-1.16 (0.11)	-1.22 (0.07)	-0.93 (0.08)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.23 (-0.49, 0.03)	-0.29 (-0.51, -0.08)	-
P-value[a]	0.0810	0.0084	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.4.4-1＞

iii)　投与群別の 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

投与群別の CMAI サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.3-13 に示した。

CMAI サブスケールの Aggressive Behavior，Physically Nonaggressive Behavior，及び Verbally Agitated Behavior 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 2 mg 群（Aggressive Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −2.21，95%信頼区間：−3.94，−0.49，p = 0.0122，Physically Nonaggressive Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −1.10，95%信頼区間：−2.75，0.55，p = 0.1920，Verbally Agitated Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −1.11，95%信頼区間：−2.36，0.14，p = 0.0824）及び 3 mg 群（Aggressive Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −1.83，95%信頼区間：−3.27，−0.40，p = 0.0125，Physically Nonaggressive Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −1.56，95%信頼区間：−2.94，−0.19，p = 0.0262，Verbally Agitated Behavior の変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差 = −1.31，95%信頼区間：−2.35，−0.26，p = 0.0143）のいずれも，プラセボ群と比べて数値的に大きな改善が認められた。

表 2.7.6.4.3-13　投与群別の 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（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 2 mg	BREX 3 mg	PLACEBO
Factor 1 (Aggressive Behavior)	N = 73	N = 152	N = 116
Baseline Mean (SD)	26.47 (6.34)	26.23 (7.73)	26.53 (8.69)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-9.35 (0.71)	-8.97 (0.51)	-7.14 (0.56)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-2.21 (-3.94, -0.49)	-1.83 (-3.27, -0.40)	-
P-value[a]	0.0122	0.0125	-

Variable	BREX 2 mg	BREX 3 mg	PLACEBO
Factor 2 (Physically Nonaggressive Behavior)	N = 73	N = 152	N = 116
Baseline Mean (SD)	22.86 (6.91)	24.24 (7.43)	23.24 (7.42)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-6.14 (0.67)	-6.60 (0.48)	-5.04 (0.53)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.10 (-2.75, 0.55)	-1.56 (-2.94, -0.19)	-
P-value[a]	0.1920	0.0262	-
Factor 3 (Verbally Agitated Behavior)	N = 73	N = 152	N = 116
Baseline Mean (SD)	17.05 (4.32)	16.87 (4.84)	16.34 (5.56)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-4.25 (0.51)	-4.45 (0.37)	-3.14 (0.40)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.11 (-2.36, 0.14)	-1.31 (-2.35, -0.26)	-
P-value[a]	0.0824	0.0143	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 11.4.1.4.3-1＞

(5) 薬物動態

血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，ブレクスピプラゾール 2 mg 又は 3 mg の固定用量で 1 日 1 回経口投与した場合を想定した過去のシミュレーションデータと同程度であった。採取，分析された検体から得られたブレクスピプラゾール濃度に基づいて，ブレクスピプラゾールを投与された被験者では，大部分（79.6%）の被験者が服薬遵守状況を正確に自己申告していたことが確認された。

(6) ファーマコゲノミクス

分析し表現型が報告された 84 例のうち，3 例が CYP2D6 の ultra-rapid metabolizer，3 例が intermediate metabolizer，37 例が normal metabolizer，5 例が poor metabolizer であった。36 例の表現型は，不確定又は不明であった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 11.5.5-1 参照）。

(7) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4.3-14 に示した。

226 例にブレクスピプラゾールが投与された。安全性解析対象集団のほとんどの被験者は 12 週間以上の治験薬（ブレクスピプラゾール又はプラセボ）の投与を受けていた。

表 2.7.6.4.3-14　　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	BREX 2 mg (N = 73)	BREX 3 mg (N = 153)	PLACEBO (N = 116)	TOTAL (N = 342)
Duration of Exposure	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
0 Week	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 Week	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
2 Weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 Weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

	BREX 2 mg (N = 73)	BREX 3 mg (N = 153)	PLACEBO (N = 116)	TOTAL (N = 342)
4 Weeks	0 (0.0)	4 (2.6)	2 (1.7)	6 (1.8)
5 Weeks	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6 Weeks	1 (1.4)	3 (2.0)	3 (2.6)	7 (2.0)
7 Weeks	1 (1.4)	2 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.5)
8 Weeks	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.6)
9 Weeks	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (0.9)	4 (1.2)
10 Weeks	1 (1.4)	4 (2.6)	2 (1.7)	7 (2.0)
11 Weeks	2 (2.7)	2 (1.3)	1 (0.9)	5 (1.5)
12 Weeks	48 (65.8)	86 (56.2)	76 (65.5)	210 (61.4)
> 12 Weeks	19 (26.0)	47 (30.7)	29 (25.0)	95 (27.8)
Any exposure	73 (100.0)	153 (100.0)	116 (100.0)	342 (100.0)

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.1-1＞

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.3-20 に，ブレクスピプラゾールのいずれかの群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象を表 2.7.6.4.3-15 に示した。

有害事象は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）で 40.7%（92/226 例），プラセボ群で 31.0%（36/116 例）に発現した。ブレクスピプラゾール 2 mg 群と 3 mg 群の有害事象の発現割合は同程度であった［ブレクスピプラゾール 2 mg 群：38.4%（28/73 例），ブレクスピプラゾール 3 mg 群：41.8%（64/153 例）］（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.2.1-1 参照）。

ブレクスピプラゾールのいずれかの群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象は認められなかった。

ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）で発現割合の高かった有害事象は，頭痛［6.6%（15/226 例）］，傾眠［3.5%（8/226 例）］，上咽頭炎［3.1%（7/226 例）］，及び浮動性めまい［2.7%（6/226 例）］であった（表 2.7.6.4.3-20 参照）。

本治験での有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。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 5.3.5.1-03，CT-8.2.3 参照）。

表 2.7.6.4.3-15　ブレクスピプラゾールのいずれかの群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)
胃腸障害	3 (4.1)	2 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.9)
下痢	3 (4.1)	2 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	5 (3.3)	5 (2.2)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	5 (3.3)	5 (2.2)	0 (0.0)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)
感染症および寄生虫症	3 (4.1)	9 (5.9)	12 (5.3)	3 (2.6)
上咽頭炎	3 (4.1)	4 (2.6)	7 (3.1)	2 (1.7)
尿路感染	0 (0.0)	5 (3.3)	5 (2.2)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7)	2 (1.3)	4 (1.8)	2 (1.7)
転倒	2 (2.7)	2 (1.3)	4 (1.8)	2 (1.7)
臨床検査	2 (2.7)	2 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.9)
血圧上昇	2 (2.7)	2 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.9)
神経系障害	4 (5.5)	10 (6.5)	14 (6.2)	3 (2.6)
浮動性めまい	1 (1.4)	5 (3.3)	6 (2.7)	2 (1.7)
傾眠	3 (4.1)	5 (3.3)	8 (3.5)	1 (0.9)

MedDRA Version 25.0

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.2.2.1-1＞

(c) 治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

本治験では，有害事象の治験薬との関連性を related，not related の 2 分類で判定し，そのうち related と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）と定義した。

副作用を表 2.7.6.4.3-16 に示した。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）で 14.2%（32/226 例），プラセボ群で 6.0%（7/116 例）であった。ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）で 2%以上に発現した副作用は，傾眠のみであった［ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）2.7%（6/226 例），プラセボ群 0.9%（1/116 例）］。

副作用のほとんどは，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.3.2 参照）。

表 2.7.6.4.3-16　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)
At least one TEAE[a]	7 (9.6)	25 (16.3)	32 (14.2)	7 (6.0)
胃腸障害	1 (1.4)	5 (3.3)	6 (2.7)	2 (1.7)
便秘	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
流涎過多	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	0 (0.0)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.4)	3 (2.0)	4 (1.8)	2 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.9)
心電図ＱＴ延長	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
姿勢異常	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	4 (5.5)	13 (8.5)	17 (7.5)	2 (1.7)
アカシジア	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.8)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)
運動低下	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鎮静	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	2 (2.7)	4 (2.6)	6 (2.7)	1 (0.9)
振戦	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	1 (0.9)
錯乱状態	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)
睡眠障害	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)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA Version 25.0

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験では，ブレクスピプラゾール 3 mg 群で 1 例の死亡（治験薬中止から 23 日後）が認められた。当該被験者は，心不全（治験責任医師により治験薬との関連性なしと判断）により死亡した（資料番号 5.3.5.1-03，CT-9.1 参照）。治験薬は幻覚のため中止された。被験者の年齢（7[redacted] 歳）及び剖検による冠動脈硬化の所見が心停止を引き起こした要因として考えられた。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.3-17 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（2 mg 群 + 3 mg 群）で 2.7%（6/226 例），プラセボ群で 2.6%（3/116 例）であり，同程度であった。ブレクスピプラゾール 2 mg 群では重篤な有害事象は認められず，ブレクスピプラゾール 3 mg 群での重篤な有害事象の発現割合は 3.9%（6/153 例）であった。

全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，尿路感染［ブレクスピプラゾール 3 mg 群：1.3%（2/153 例）］及び股関節部骨折［ブレクスピプラゾール 3 mg 群：0.7%（1/153 例），プラセボ群：0.9%（1/116 例）］であった。

高度の重篤な有害事象は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群では認められず，ブレクスピプラゾール 3 mg 群で 2.6%（4/153 例），プラセボ群で 0.9%（1/116 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.5.2 参照）。

表 2.7.6.4.3-17　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)**	**Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)**	**Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)**	**Placebo (N = 116) n (%)**
At least one TEAE[a]	0 (0.0)	6 (3.9)	6 (2.7)	3 (2.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	4 (2.6)	4 (1.8)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	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 (0.9)
転倒	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
悪液質	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA Version 25.0

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.3-18 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群（2 mg 群 ＋3 mg 群）で 5.3%（12/226 例）［ブレクスピプラゾール 2 mg 群：1.4%（1/73 例），ブレクスピプラゾール 3 mg 群：7.2%（11/153 例）］，プラセボ群で 4.3%（5/116 例）であった。全体での発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，無力症及び SARS-CoV-2 検査陽性［各 0.6%（各 2/342 例）］であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.6.1 参照）。

表 2.7.6.4.3-18　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **MedDRA Preferred Term**	**Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)**	**Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)**	**Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)**	**Placebo (N = 116) n (%)**
At least one TEAE[a]	1 (1.4)	11 (7.2)	12 (5.3)	5 (4.3)
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	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
無力症	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.4)	2 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (1.4)	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)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	2 (1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
血圧上昇	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)	2 (1.7)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
アカシジア	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)
精神障害	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	2 (1.7)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
呼吸障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

MedDRA Version 25.0

[a] Subjects with TEAEs in multiple SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.3-1＞

(f) 特に注目すべき有害事象

i) 錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.6.4.3-19 に示した。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，全体的に低かった。錐体外路症状関連有害事象はすべてブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）で発現し，アカシジア，錐体外路障害，及び振戦［ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）で各 0.9%（各 2/226 例）］，運動低下及び筋固縮［各 0.4%（各 1/226 例）］であった。ブレクスピプラゾール 3 mg 群で発現した 1 例のアカシジアは高度な有害事象として投与中止に至ったが，その他の有害事象はすべて，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.3，CT-8.6.1 参照）。

SAS，AIMS，BARS の合計スコアの変化量は，いずれも小さかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-13.1～CT-13.3 参照）。

表 2.7.6.4.3-19　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)
At least one TEAE[a]	2 (2.7)	6 (3.9)	8 (3.5)	0 (0.0)
EPS - Akathisia Events	1 (1.4)	3 (2.0)	4 (1.8)	0 (0.0)
アカシジア	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)
錐体外路障害	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	Brexpiprazole 2 and 3 mg (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)
EPS - Parkinsonian Events	1 (1.4)	3 (2.0)	4 (1.8)	0 (0.0)
運動低下	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
筋固縮	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)

MedDRA Version 25.0

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

＜資料番号 5.3.5.1-03：Table 12.3.1.4.1-1＞

ii) 起立性障害関連有害事象

起立性障害関連有害事象では浮動性めまいのみが認められ，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）で 2.7%（6/226 例），プラセボ群で 1.7%（2/116 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.8.2 参照）。ブレクスピプラゾール 3 mg 群で発現した浮動性めまいの 1 例は中等度であったが，その他の有害事象は軽度であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.3 参照）。

iii) 事故及び損傷関連有害事象

事故及び損傷関連有害事象のうち，最も発現割合の高かった事象は転倒であり，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）で 1.8%（4/226 例），プラセボ群で 1.7%（2/116 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.8.3 参照）。ブレクスピプラゾール 3 mg 群で発現した股関節部骨折の 1 例は高度であったが，その他の有害事象は軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.3 参照）。

iv) QT 間隔延長関連有害事象

QT 間隔延長関連有害事象は，心電図 QT 延長がブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）で 0.4%（1/226 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.8.1 参照）。当該被験者の QT 間隔（補正）は Week 12 に 466 msec であり，治験薬との関連性はありと判断され，重症度は軽度であり，軽快した。当該事象による治験薬の用量変更はなかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.2.3 参照）。

v) 自殺関連有害事象

S-STS に基づく自殺念慮及び行動は本治験で報告されず，自殺に関連する有害事象を発現した被験者は認められなかった（表 2.7.6.4.3-20 参照）。

vi) MMSE

MMSE 合計スコアの変化量は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 + 3 mg 群）とプラセボ群のいずれも，12 週間でわずかな増加であったことから，投与期間中の認知機能障害はないことが示唆された（資料番号 5.3.5.1-03，CT-13.4 参照）。

(g)　臨床検査

ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）では，臨床的に意味のある ALT の異常が 0.5%（1/216 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.4.2.3.1.1-1 参照）。プラセボ群では，臨床的に意味のある ALT，AST，及びビリルビンの異常が，4 例［それぞれ 0.9%（1/112 例），0.9%（1/112 例），及び 1.9%（2/107 例）］に認められた。重篤であると判断された肝酵素検査結果に関連する有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.1-03，CT-8.5.1 参照）。

代謝パラメータの平均値のベースラインからの変化量は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.4.2.1.1.2-1 参照）。いずれの項目も変化量はわずかであった。

臨床的に意味のある代謝症候群は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）で 5.7%（9/157 例），プラセボ群で 2.3%（2/86 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.4.2.3.1.2-2 参照）。

(h)　バイタルサイン及び体重

バイタルサインは，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）とプラセボ群で意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.1-1 参照）。

起立性低血圧の基準に該当するバイタルサインを示した被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.1-2 参照）。

体重に関するパラメータ（体重，BMI，腹囲）は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）とプラセボ群で臨床的に意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.5.1-1 参照）。

(i)　心電図検査

心電図検査は，ブレクスピプラゾール群（2 mg 群 ＋3 mg 群）とプラセボ群で意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-03，Table 12.5.3-1 参照）。

(8)　結論

- ブレクスピプラゾール 2 mg 又は 3 mg の投与により，アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの統計学的に有意な改善が認められた。ブレクスピプラゾール 2 mg 又は 3 mg の投与により，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 の変化量及び重要な副次的評価項目であるアジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量で，プラセボに対して統計学的に有意な改善が認められた。
- 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に対するブレクスピプラゾール 2 mg 又は 3 mg の投与は，安全かつ忍容性は良好であった。ブレクスピプラゾール 3 mg 群で 1 例の死亡が認められたが，治験薬との関連性なしと判断された。新たな安全性のシグナルは認められず，本治験の安全性の結果はブレクスピプラゾールの最新の安全性プロファイルと一致していた。

2.7.6.4.3.3　付録

表 2.7.6.4.3-20　　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Adverse Event** **(MedDRA Preferred Term)**	**Brexpiprazole 2 mg** **(N = 73)** **n (%)**	**Brexpiprazole 3 mg** **(N = 153)** **n (%)**	**All Brexpiprazole** **(N = 226)** **n (%)**	**Placebo** **(N = 116)** **n (%)**	**Total** **(N = 342)** **n (%)**
Subject with Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	28 (38.4)	64 (41.8)	92 (40.7)	36 (31.0)	128 (37.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
心臓障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	3 (2.6)	4 (1.2)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.6)
心不全	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
胃腸障害	5 (6.8)	14 (9.2)	19 (8.4)	5 (4.3)	24 (7.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
便秘	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
下痢	3 (4.1)	2 (1.3)	5 (2.2)	1 (0.9)	6 (1.8)
口内乾燥	1 (1.4)	2 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼡径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.6)
流涎過多	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
嘔吐	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.4)	6 (3.9)	7 (3.1)	0 (0.0)	7 (2.0)
無力症	0 (0.0)	5 (3.3)	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
疲労	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
発熱	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	All Brexpiprazole (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)	Total (N = 342) n (%)
感染症および寄生虫症	6 (8.2)	18 (11.8)	24 (10.6)	4 (3.4)	28 (8.2)
急性副鼻腔炎	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
気管支炎	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
結膜炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
膀胱炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
上咽頭炎	3 (4.1)	4 (2.6)	7 (3.1)	2 (1.7)	9 (2.6)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
肺炎	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
ウイルス性気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
歯感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿路感染	0 (0.0)	5 (3.3)	5 (2.2)	1 (0.9)	6 (1.8)
ウイルス感染	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.7)	4 (2.6)	6 (2.7)	4 (3.4)	10 (2.9)
殿部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
挫傷	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.9)
転倒	2 (2.7)	2 (1.3)	4 (1.8)	2 (1.7)	6 (1.8)
頭部損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
熱傷	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
創傷	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	4 (5.5)	11 (7.2)	15 (6.6)	5 (4.3)	20 (5.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	All Brexpiprazole (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)	Total (N = 342) n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	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)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
血圧上昇	2 (2.7)	2 (1.3)	4 (1.8)	1 (0.9)	5 (1.5)
心電図ＱＴ延長	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.6)
体重減少	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	1 (0.9)	3 (0.9)
体重増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (1.4)	2 (1.3)	3 (1.3)	2 (1.7)	5 (1.5)
悪液質	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (0.6)
脱水	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
食欲亢進	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
代謝性アシドーシス	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.7)	4 (2.6)	6 (2.7)	3 (2.6)	9 (2.6)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
背部痛	1 (1.4)	2 (1.3)	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
筋固縮	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
姿勢異常	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
横紋筋融解症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	11 (15.1)	24 (15.7)	35 (15.5)	10 (8.6)	45 (13.2)
アカシジア	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
浮動性めまい	1 (1.4)	5 (3.3)	6 (2.7)	2 (1.7)	8 (2.3)
錐体外路障害	1 (1.4)	1 (0.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	All Brexpiprazole (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)	Total (N = 342) n (%)
頭痛	5 (6.8)	10 (6.5)	15 (6.6)	8 (6.9)	23 (6.7)
運動低下	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
鎮静	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	3 (4.1)	5 (3.3)	8 (3.5)	1 (0.9)	9 (2.6)
振戦	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
精神障害	2 (2.7)	9 (5.9)	11 (4.9)	5 (4.3)	16 (4.7)
激越	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	2 (1.7)	3 (0.9)
錯乱状態	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
うつ病	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
幻覚	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
不眠症	1 (1.4)	3 (2.0)	4 (1.8)	2 (1.7)	6 (1.8)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	5 (3.3)	5 (2.2)	0 (0.0)	5 (1.5)
急性腎障害	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
血尿	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿失禁	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿閉	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	5 (3.3)	5 (2.2)	1 (0.9)	6 (1.8)
咳嗽	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
呼吸障害	0 (0.0)	3 (2.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
脱毛症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
血管障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.9)	2 (0.6)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.3)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 2 mg (N = 73) n (%)	Brexpiprazole 3 mg (N = 153) n (%)	All Brexpiprazole (N = 226) n (%)	Placebo (N = 116) n (%)	Total (N = 342) n (%)
高血圧クリーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.3)

MedDRA Version 25.0

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.

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 SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-03：CT-8.2.2＞

2.7.6.4.4　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た可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（外国人：331-12-284 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）【参考資料】

2.7.6.4.4.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的

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，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

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，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

試験デザインを図 2.7.6.4.4-1 に示した。

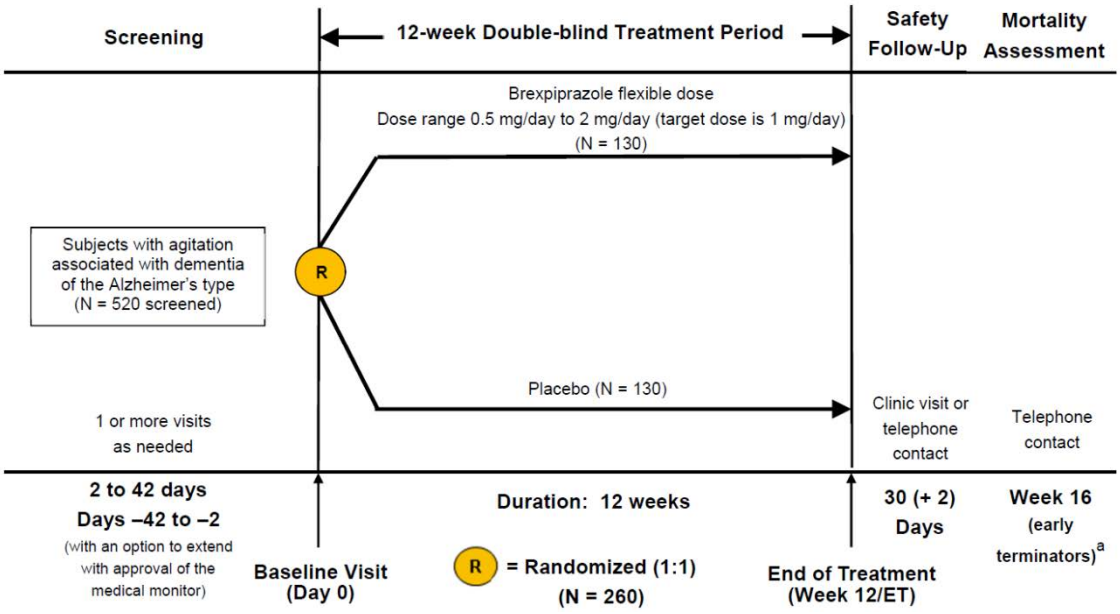


図 2.7.6.4.4-1　試験デザイン

[a] For all subjects who were terminated early from the trial for any reason, the caregiver was contacted by telephone at Week 16 to collect follow-up information on mortality status.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 9.1-1＞

対象：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

主な選択基準：

- 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。
- 同意取得時の年齢が 55 歳以上，90 歳以下の男女の患者
- 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
- 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。
- NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断された患者
- 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果でアルツハイマー型認知症と診断された患者
- スクリーニング検査及びベースライン評価時の MMSE スコアが 5 点以上，22 点以下の患者
- スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI-NH（施設に入所している患者）又は NPI/NPI-NH（施設に入所していない患者）の AA の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上の患者
- 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

主な除外基準：

- 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，アルツハイマー型認知症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
- 認知症の症状発現後の脳の MRI 又は CT 検査結果で，アルツハイマー型認知症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
- 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
- アルツハイマー型認知症に伴う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
- 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
- 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。
  - 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，他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，無作為割付け前 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。

- 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
- 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

使用薬剤：

被験薬

ブレクスピプラゾール錠：0.25 mg，0.5 mg，1 mg，2 mg

対照薬

プラセボ錠

用量及び投与方法：

被験者を以下の 2 つの群のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けした。

- ブレクスピプラゾール群
- プラセボ群

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用量は漸増とし，開始用量は 0.25 mg とした。Day 1～Day 3 は 0.25 mg，Day 4～Day 14 は 0.5 mg，Day 15～Day 28 は 1 mg，Day 29 以降は 2 mg を投与することとした。なお，1 mg に到達後は，治験責任医師の臨床的判断により 0.5 mg への減量，1 mg への再増量を許容した。Week 4（Day 29）に，治験責任医師は 2 mg への増量について判断した。増量及び減量は，Week 4 以降随時許容した。ブレクスピプラゾール 0.5 mg（又はプラセボ）で忍容性が認められなかった被験者は，試験を中止することとした。

投与期間：

12 週間

目標被験者数：

260 例

目標被験者数の設定根拠：

被験者数は，治療効果として CMAI 合計スコアのベースライン（Day 0）から二重盲検期の終了時（Week 12）の変化量が 6.5（SD：16.5）であるときに両側有意水準 5%の検定で 85%の検出力が確保できるということに基づき，各群の無作為割付け例数を 117 例と算出した（ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群の割付け比は 1：1）。評価不能例を 10%とすると，各群の無作為割付け例数は 130 例，全被験者数は 260 例となる。

主な併用薬又は併用療法の規定：

経口ベンゾジアゼピン系薬剤（ロラゼパム，オキサゼパム）は，治験実施計画書の規定に従い，使用を可能とした（資料番号 5.3.5.1-04，Section 16.1.1，Table 4.1-3 参照）。

アルツハイマー型認知症治療薬（コリンエステラーゼ阻害薬，メマンチン，他の向知性薬）は，基礎疾患の状態変化による医学的指示である場合を除き，無作為割付け前 90 日間の用量は

一定として，治験期間中は同用量を維持して，使用を可能とした。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

アルツハイマー型認知症治療薬，抗精神病薬，クロザピン，抗精神病薬の持続性注射剤，抗うつ薬，気分安定薬，抗痙攣薬，短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬，オピオイド鎮痛薬，錐体外路症状に対する抗コリン薬，プロプラノロール，バレニクリン，高血圧及び高コレステロール血症などの治療薬並びに抗血小板薬，中枢神経系に影響を及ぼすサプリメント及びハーブ（セントジョーンズワート，オメガ 3 脂肪酸，カバ，GABA など），CYP2D6 阻害薬並びに CYP3A4 阻害薬及び誘導薬は，治験実施計画書の規定に従い，使用を制限又は禁止した（資料番号 5.3.5.1-04，Section 16.1.1，Table 4.1-1，Table 4.1-2 参照）。それ以外の向精神薬は，治験薬の初回投与の 24 時間前から使用を禁止した。

評価項目：

有効性

主要評価項目：CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

重要な副次的評価項目：アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量

その他の副次的評価項目：

- CMAI サブスケールスコア（Aggressive Behavior，Physically Non-aggressive Behavior，Verbally Agitated Behavior）のベースラインから Week 12 の変化量
- NPI-NH スコアのベースラインから Week 12 の変化量
  - NPI-NH 合計スコア
  - NPI-NH-AA スコア
- Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア

探索的評価項目：

- CMAI 合計スコアのベースラインから二重盲検期の各評価時点（Week 12 を除く）の変化量
- CMAI サブスケールスコアのベースラインから二重盲検期の各評価時点の変化量
  - Aggressive Behavior
  - Physically Non-aggressive Behavior
  - Verbally Agitated Behavior
  - Hiding and Hoarding Things
- NPI に関する項目のベースラインから二重盲検期の各評価時点の変化量
  - NPI 合計スコア
  - NPI-4A スコア
  - NPI-4D スコア
  - Psychosis サブスケールスコア（Delusions and Hallucinations）
  - NPI 個別スコア（AA，Anxiety，Irritability/Lability）

- NPI-NH-OD スコア（個別スコア及び合計スコア，施設入所被験者のみ）
- NPI/NPI-NH-D スコア（個別スコア及び合計スコア，施設入所被験者以外）

- 二重盲検期の各評価時点での CGI-I スコア
- 二重盲検期の各評価時点での CGI-E スコア（アジテーションに関する治療効果と副作用の重症度の比）
- 二重盲検期の各評価時点での CMAI 反応率（CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 40%以上改善，30%以上改善及び 20%以上改善した被験者の割合）
- 二重盲検期の各評価時点での 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）
- 二重盲検期の各評価時点での CGI-E 反応率（CGI-E スコアが 2，3，又は 4 であった被験者の割合）

探索的アウトカム

- M-NCAS の Attitude の合計スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量（施設入所被験者のみ）
- QoL-AD スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量
- NOSGER スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量（施設入所被験者のみ）
- NOSGER dimension スコアのベースラインから Week 6 及び Week 12 の変化量（施設入所被験者のみ）
- RUD スコアのベースラインから Week 12 の変化量

薬物動態

ブレクスピプラゾール及びその主要代謝物 DM-3411 の血漿中濃度

安全性

- 有害事象
- 身体所見及び神経学的所見
- バイタルサイン
- 体重，BMI，腹囲
- 臨床検査（血液学的検査，生化学検査，尿検査）［プロラクチン，凝固パラメータ（PT，APTT，INR），HbA1c，コルチゾール，ACTH，TSH を含む］
- 12 誘導心電図
- 錐体外路症状（SAS，AIMS，BARS）
- 自殺傾向（S-STS）
- 認知機能（MMSE）

解析方法：

主要評価項目は CMAI 合計スコアのベースライン（Day 0）から二重盲検期の終了時

（Week 12）の変化量とした。主要な解析は，MMRM を用いたブレクスピプラゾール群（可変用量）とプラセボ群の比較とした。帰無仮説は，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量にブレクスピプラゾール群とプラセボ群の間で差がないとした。比較は両側有意水準 5%で行った。

主要な解析は，有効性解析対象集団を対象に OC データセットを用いて MMRM 解析により行った。CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量（Week 2，4，6，8，10，及び 12）を従属変数とし，誤差分散共分散構造は unstructured とした。モデルには，投与群（ブレクスピプラゾール群，プラセボ群），実施施設，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。Week 12 のブレクスピプラゾール群とプラセボ群の主要な比較は，最小二乗平均の差として推定した。

治験実施医療機関：

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，米国の 62 施設

治験期間：

2013 年 10 月 28 日～2017 年 3 月 30 日

2.7.6.4.4.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.4-1 に，中止例の内訳を表 2.7.6.4.4-2 に示した。

本治験では 394 例がスクリーニングされ，270 例が無作為割付けされた（ブレクスピプラゾール群 133 例，プラセボ群 137 例）。ブレクスピプラゾール群の 1 例を除くすべての被験者に治験薬が 1 回以上投与された。

無作為割付けされた集団（270 例）のうち，32 例（11.9%）が治験を中止した。主な中止理由は，有害事象［11 例（4.1%）］及び同意撤回［10 例（3.7%）］であった。

表 2.7.6.4.4-1　　被験者の内訳（無作為割付けされた集団）

	BREX 0.5-2 mg (N = 133)	**PLACEBO (N = 137)**	**TOTAL (N = 270)**
Number of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Screened			394
Randomized	133 (100.0)	137 (100.0)	270 (100.0)
Completed	117 (88.0)	121 (88.3)	238 (88.1)
Discontinued	16 (12.0)	16 (11.7)	32 (11.9)
Analyzed for Safety[a]	132 (99.2)	137 (100.0)	269 (99.6)
Analyzed for Efficacy[b]	132 (99.2)	137 (100.0)	269 (99.6)

[a] Randomized subjects who received at least one dose of double-blind IMP were analyzed for safety.

[b] Randomized subject who received at least one dose of double-blind IMP and had a valid CMAI baseline and postbaseline assessment.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 10.1-1＞

表 2.7.6.4.4-2　　中止例の内訳（無作為割付けされた集団）

	BREX 0.5-2 mg (N = 133)	PLACEBO (N = 137)	TOTAL (N = 270)
Number of Subjects	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Randomized	133 (100.0)	137 (100.0)	270 (100.0)
Completed	117 (88.0)	121 (88.3)	238 (88.1)
Discontinued	16 (12.0)	16 (11.7)	32 (11.9)
Lost To Follow-Up	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
Adverse Events	9 (6.8)	2 (1.5)	11 (4.1)
Subject Met Withdrawal Criteria	0 (0.0)	4 (2.9)	4 (1.5)
Subject Was Withdrawn From Participation By The Investigator	1 (0.8)	4 (2.9)	5 (1.9)
Subject Withdrew Consent To Participate	5 (3.8)	5 (3.6)	10 (3.7)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

無作為割付けされたすべての被験者を無作為割付けされた集団とした。治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とした。無作為割付けされた集団のうち，治験薬を 1 回以上投与され，CMAI 合計スコアのベースライン値及びその後の評価時点で 1 つ以上の値が得られた被験者を有効性解析対象集団とした。

無作為割付けされた集団は 270 例，安全性解析対象集団は 269 例，有効性解析対象集団は 269 例であった（表 2.7.6.4.4-1 参照）。有効性解析対象集団の内訳は，ブレクスピプラゾール群 132 例，プラセボ群 137 例であった。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.4-3 に，疾患の特性を表 2.7.6.4.4-4 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で同様であった。平均年齢は 73.8 歳（範囲：55～90 歳）であり，75 歳以上が 48.9%を占めた。性別は男性（37.0%）よりも女性（63.0%）が多く，人種は白人が最も多く，95.2%を占めた。体重，BMI，及び腹囲は，両群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-3.1.1 参照）。

ベースライン評価時の疾患の特性は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で同様であった。被験者の 54.8%は，施設入所者であった。CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアは，両群で同程度であった。NPI-NH（合計スコア，AA スコア），CMAI サブスケールスコア（Aggressive Behavior，Physically Non-aggressive Behavior，Verbally Agitated Behavior）及びアジテーションに関連した CGI-I スコアも，両群で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-3.3.1 参照）。アルツハイマー型認知症の診断からの期間及びアジテーションの初回発現からの期間は，両群で同程度であった。

ベースライン評価前に，前治療薬として，全被験者の 88.8%（ブレクスピプラゾール群で 90.2%，プラセボ群で 87.6%）が 1 剤以上のアルツハイマー型認知症の治療薬を使用しており，全被験者の 66.5%（ブレクスピプラゾール群で 66.7%，プラセボ群で 66.4%）が 1 剤以上のアル

ツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療薬を使用していた（資料番号 5.3.5.1-04, CT-4.2.1，CT-4.2.4 参照）。

表 2.7.6.4.4-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為割付けされた集団）

Demographic Characteristic	BREX 0.5-2mg (N=133)	PLACEBO (N=137)	TOTAL (N=270)
Age (yrs)			
n	133	137	270
Mean	73.5	74.0	73.8
Median	74.0	75.0	74.0
SD	8.5	7.8	8.1
Min,Max	55,89	56,90	55,90
Age Group [n (%)]			
< 65	24 (18.0%)	19 (13.9%)	43 (15.9%)
≥ 65 < 75	46 (34.6%)	49 (35.8%)	95 (35.2%)
≥ 75	63 (47.4%)	69 (50.4%)	132 (48.9%)
Sex [n (%)]			
Male	51 (38.3%)	49 (35.8%)	100 (37.0%)
Female	82 (61.7%)	88 (64.2%)	170 (63.0%)
Race [n (%)]			
White	128 (96.2%)	129 (94.2%)	257 (95.2%)
Black or African American	4 (3.0%)	5 (3.6%)	9 (3.3%)
American Indian or Alaska Native	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Asian	0 (0.0%)	3 (2.2%)	3 (1.1%)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Other	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Ethnicity [n (%)]			
Hispanic or Latino	6 (4.5%)	9 (6.6%)	15 (5.6%)
Not Hispanic or Latino	125 (94.0%)	128 (93.4%)	253 (93.7%)
Unknown	2 (1.5%)	0 (0.0%)	2 (0.7%)
Height (cm)			
n	132	137	269
Mean	163.9	163.4	163.7
Median	164.0	164.0	164.0
SD	9.7	9.5	9.6
Min,Max	135.0,183.0	140.0,185.0	135.0,185.0
Weight (kg)			
n	132	137	269
Mean	68.6	69.1	68.8
Median	66.3	68.2	67.8
SD	14.8	14.9	14.8
Min,Max	40.5,131.8	41.8,118.0	40.5,131.8

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.2-1＞

表 2.7.6.4.4-4　　疾患の特性（無作為割付けされた集団）

Parameter	BREX 0.5-2mg (N=133)	PLACEBO (N=137)	TOTAL (N=270)
CMAI Total Score			
Mean (SD)	71.4 (16.7)	68.5 (15.9)	69.9 (16.4)
Min,Max	37, 115	36, 117	36, 117
CGI Severity Score			
Mean (SD)	4.5 (0.8)	4.5 (0.7)	4.5 (0.8)
Min,Max	3, 6	3, 7	3, 7
MMSE (severity) [n (%)]			
Mild (>18)	28 (21.1)	34 (24.8)	62 (23.0)
Moderate (13-18)	64 (48.1)	65 (47.4)	129 (47.8)
Severe (≤12)	41 (30.8)	38 (27.7)	79 (29.3)
Institutionalized (community) [n (%)]			
	73 (54.9)	75 (54.7)	148 (54.8)
Noninstitutionalized (family) [n (%)]			
	60 (45.1)	62 (45.3)	122 (45.2)
Time Since Diagnosis of Alzheimer's Disease (months)			
Mean (SD)	28.2 (28.3)	32.1 (27.2)	30.1 (27.7)
Min,Max	0, 183	0, 136	0, 183
Time Since Onset of First Episode of Agitation Associated With Alzheimer's Disease (months)			
Mean (SD)	19.7 (23.4)	17.5 (19.8)	18.6 (21.6)
Min,Max	0, 183	1, 105	0, 183

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.2.1-1＞

(4)　有効性

(a)　主要評価項目

CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.4-5 に示した。

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べて，数値的に大きな改善が認められた。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−2.34（95%信頼区間：−5.49，0.82，p = 0.1454）であった。

表 2.7.6.4.4-5　　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 0.5 to 2 mg	PLACEBO
CMAI Total Score	N = 131	N = 135
Baseline Mean (SD)	71.52 (16.84)	68.59 (16.01)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-18.9 (1.17)	-16.5 (1.13)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-2.34 (-5.49, 0.82)	-
P-value[a]	0.1454	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit, and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.1.1-1＞

(b)　重要な副次的評価項目

アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.4-6 に示した。

アジテーションに関連した CGI-S 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べて，数値的に大きな改善が認められた。変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.31（95%信頼区間：−0.55，−0.06，p = 0.0164）であった。

表 2.7.6.4.4-6　　アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	**BREX 0.5 to 2 mg**	**PLACEBO**
CGI-S score, as related to agitation,	N = 131	N = 135
Baseline Mean (SD)	4.54 (0.77)	4.51 (0.74)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-1.32 (0.09)	-1.02 (0.09)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.31 (-0.55, -0.06)	-
P-value[a]	0.0164	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.1.1-1＞

(c)　その他の副次的評価項目

i)　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 サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.4-7 に示した。

CMAI サブスケールスコアのベースラインから Week 12 の変化量は，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められた。Aggressive Behavior では，変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−1.09（95%信頼区間：−2.24，0.05，p = 0.0609）であった。Physically Non-aggressive Behavior では，変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.35（95%信頼区間：−1.51，0.81，p = 0.5515）であった。Verbally Agitated Behavior では，変化量の最小二乗平均のプラセボ群との差は−0.69（95%信頼区間：−1.59，0.21，p = 0.1344）であった。

表 2.7.6.4.4-7　　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（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 0.5 to 2 mg	PLACEBO
Factor 1 (Aggressive Behavior)	N = 131	N = 135
Baseline Mean (SD)	23.84 (9.20)	22.22 (7.69)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-7.22 (0.43)	-6.13 (0.42)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.09 (-2.24, 0.05)	-
P-value[a]	0.0609	-
Factor 2 (Physically Non-aggressive Behavior)	N = 131	N = 135
Baseline Mean (SD)	20.65 (7.10)	19.72 (7.15)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-5.52 (0.43)	-5.17 (0.42)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.35 (-1.51, 0.81)	-
P-value[a]	0.5515	-
Factor 3 (Verbally Agitated Behavior)	N = 131	N = 135
Baseline Mean (SD)	15.40 (4.85)	14.76 (5.50)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-4.23 (0.34)	-3.54 (0.33)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.69 (-1.59, 0.21)	-
P-value[a]	0.1344	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.1-1＞

ii)　NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量

NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.4-8 に示した。

NPI-NH 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べて，数値的に大きな改善が認められた。

表 2.7.6.4.4-8　　NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 0.5 to 2 mg	PLACEBO
NPI-NH 12-item Total Score	N = 131	N = 135
Baseline Mean (SD)	37.18 (14.10)	34.70 (14.82)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-15.3 (1.17)	-13.1 (1.14)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-2.20 (-5.37, 0.98)	-
P-value[a]	0.1738	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.2-1＞

iii)　NPI-NH-AA スコアのベースラインから Week 12 の変化量

NPI-NH-AA スコアのベースラインから Week 12 の変化量を表 2.7.6.4.4-9 に示した。

NPI-NH-AA 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べて，数値的に大きな改善が認められた。

表 2.7.6.4.4-9　　NPI-NH-AA スコアのベースラインから Week 12 の変化量（MMRM）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 0.5 to 2 mg	PLACEBO
NPI-NH Agitation/Aggression Score	N = 131	N = 135
Baseline Mean (SD)	7.53 (1.89)	7.43 (1.82)
LS Mean (SE) Change at Week 12	-4.07 (0.23)	-3.19 (0.23)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.87 (-1.50, -0.24)	-
P-value[a]	0.0068	-

[a] MMRM method with model terms: treatment, trial site, visit, treatment by visit and baseline by visit interaction.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.3-1＞

iv)　Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア

Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコアを表 2.7.6.4.4-10 に示した。

Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコアは，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められた。

表 2.7.6.4.4-10　　Week 12 でのアジテーションに関連した CGI-I スコア（LOCF）（有効性解析対象集団）

Variable	BREX 0.5 to 2 mg	PLACEBO
CGI-I Score (Week 12)	N = 132	N = 137
Mean at Week 12 (SD)	2.56 (0.97)	2.94 (1.19)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.39 (-0.65, -0.13)	-
P-value[a]	0.0034	-

[a] p-value and treatment difference (CI) were derived from CMH row mean scores statistics.
＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 11.4.1.2.2.4-1＞

(d)　探索的評価項目

i)　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移

CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移を図 2.7.6.4.4-2 に示した。

プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で CMAI 合計スコアの数値的に大きな改善が認められた Week 6 以降のすべての時点で，ブレクスピプラゾール群での CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群と差が認められた。

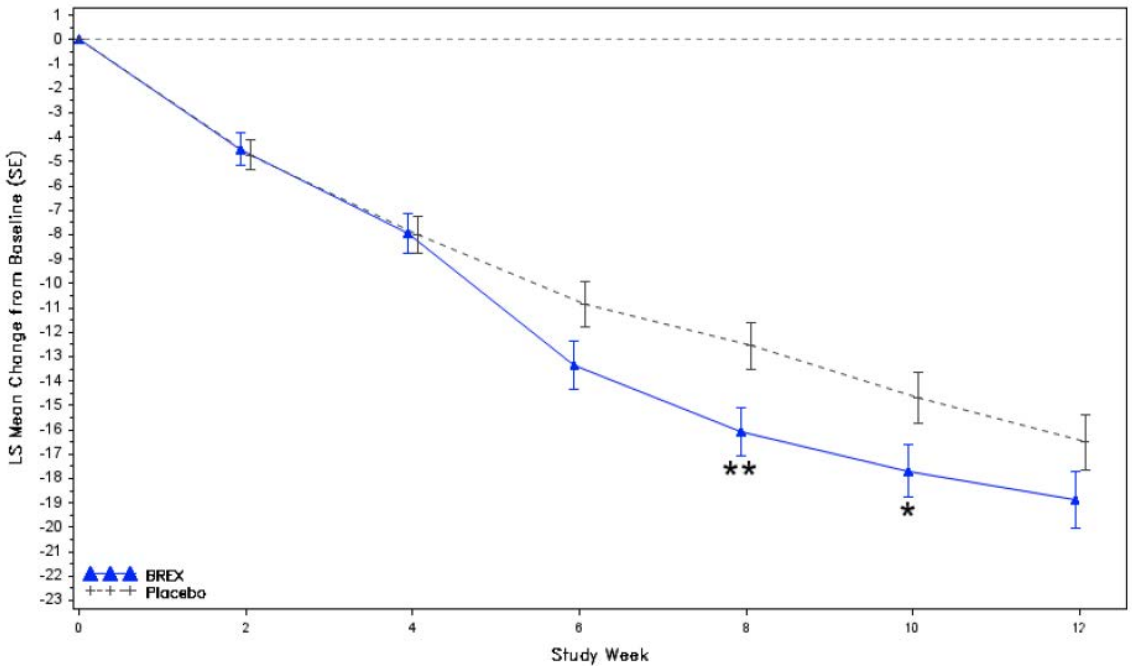


図 2.7.6.4.4-2　　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の Week 12 までの評価時点ごとの推移（MMRM）（有効性解析対象集団）

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

Note:　Error bars are LS Mean +/- 1 SE.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Figure 11.4.1.1.2-1＞

ii)　CMAI 反応率

CMAI 反応率（CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 40%以上改善，30%以上改善及び 20%以上改善した被験者の割合）は，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比べて，数値的に高かった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.8.1，CT-5.8.2 参照）。

iii)　CGI-I 反応率

アジテーションに関連した CGI-I 反応率は，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比べて，数値的に高かった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-5.9.1，CT-5.9.2 参照）。

(e)　部分集団解析

本治験は可変用量（0.5～2 mg）での試験であり，ブレクスピプラゾール 2 mg の有効性を直接評価できなかったため，ブレクスピプラゾール 2 mg の有効性を探索するために，用量解析を事後解析で行った。

Week 4 に 2 mg まで漸増した被験者の集団では，主要評価項目及び重要な副次的評価項目のいずれも，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認められた（資料番号 5.3.5.1-04，Table 11.4.1.5.1.1-1，Table 11.4.1.5.1.1-2 参照）。

最頻用量が 2 mg 以上であった被験者の集団では，主要評価項目及び重要な副次的評価項目のいずれも，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と比べて，数値的に大きな改善が認めら

れた（資料番号 5.3.5.1-04，Table 11.4.1.5.1.2-1，Table 11.4.1.5.1.2-2 参照）。

主要評価項目及び重要な副次的評価項目のいずれも，全体集団と比べて部分集団でのブレクスピプラゾール群とプラセボ群の差は大きかった。

(5) 薬物動態

本治験で観察された血漿中ブレクスピプラゾール濃度及び血漿中 DM-3411 濃度は，ほかの試験で観察されたものと同様であった。

(6) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4.4-11 に示した。

132 例にブレクスピプラゾールが投与された。ブレクスピプラゾール群及びプラセボ群のほとんどの被験者が投与期間 12 週間以上であった。

ブレクスピプラゾール群でのブレクスピプラゾールの 1 日投与量の平均値は，1.19 mg であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-7.2.1 参照）。

表 2.7.6.4.4-11　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	BREX 0.5-2 mg (N = 132)	**PLACEBO (N = 137)**	**TOTAL (N = 269)**
Duration of Exposure	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
0 Week	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 Week	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
2 Weeks	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
3 Weeks	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
4 Weeks	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
5 Weeks	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
6 Weeks	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
7 Weeks	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
8 Weeks	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
9 Weeks	0 (0.0)	3 (2.2)	3 (1.1)
10 Weeks	1 (0.8)	6 (4.4)	7 (2.6)
11 Weeks	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)
12 Weeks	92 (69.7)	97 (70.8)	189 (70.3)
> 12 Weeks	26 (19.7)	22 (16.1)	48 (17.8)
Any Exposure	132 (100.0)	137 (100.0)	269 (100.0)

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.4-17 に，ブレクスピプラゾール群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象を表 2.7.6.4.4-12 に示した。

有害事象は，ブレクスピプラゾール群で 56.8%（75/132 例），プラセボ群で 58.4%（80/137 例）に発現した。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群 7.6%（10/132 例），プラセボ群 12.4%（17/137 例），以降同順］，傾眠

［6.1%（8/132 例），3.6%（5/137 例）］であった。ブレクスピプラゾール群での発現割合が5%以上かつプラセボ群での発現割合の 2 倍超の有害事象は認められなかった。ブレクスピプラゾール群での発現割合が 5%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象は，傾眠［6.1%（8/132 例），3.6%（5/137 例）］のみであった。

本治験での有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。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 5.3.5.1-04，CT-8.2.3 参照）。

表 2.7.6.4.4-12　ブレクスピプラゾール群での発現割合が 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高い有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
At least one TEAE[a]	38 (28.8)	23 (16.8)	61 (22.7)
胃腸障害	8 (6.1)	8 (5.8)	16 (5.9)
上腹部痛	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)
下痢	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
悪心	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)
感染症および寄生虫症	7 (5.3)	2 (1.5)	9 (3.3)
肺炎	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.9)
気道感染	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
臨床検査	6 (4.5)	1 (0.7)	7 (2.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
体重増加	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
代謝および栄養障害	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
食欲亢進	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
神経系障害	13 (9.8)	6 (4.4)	19 (7.1)
アカシジア	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
痙攣発作	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
傾眠	8 (6.1)	5 (3.6)	13 (4.8)
精神障害	9 (6.8)	7 (5.1)	16 (5.9)
激越	5 (3.8)	4 (2.9)	9 (3.3)
不眠症	5 (3.8)	3 (2.2)	8 (3.0)
腎および尿路障害	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
尿失禁	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)
咳嗽	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)

MedDRA Version 19.0

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.2.2.1-1＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

本治験では，有害事象の治験薬との関連性を related，possibly related，unlikely related，not related の 4 分類で判定し，そのうち related 及び possibly related と判定された有害事象を治験薬

との関連性がある有害事象（副作用）と定義した。

すべての副作用を表 2.7.6.4.4-18 に，いずれかの群で 2%以上に発現した副作用を表 2.7.6.4.4-13 に示した。

副作用は，ブレクスピプラゾール群で 31.1%（41/132 例），プラセボ群で 21.9%（30/137 例）に発現した。ブレクスピプラゾール群で 2%以上に発現した副作用は，傾眠［ブレクスピプラゾール群 6.1%（8/132 例），プラセボ群 2.2%（3/137 例），以降同順］，悪心［3.0%（4/132 例），0.0%（0/137 例）］，食欲亢進［2.3%（3/132 例），0.0%（0/137 例）］，アカシジア［2.3%（3/132 例），0.7%（1/137 例）］，浮動性めまい［2.3%（3/132 例），4.4%（6/137 例）］，頭痛［2.3%（3/132 例），3.6%（5/137 例）］，痙攣発作［2.3%（3/132 例），0.0%（0/137 例）］，不眠症［2.3%（3/132 例），0.7%（1/137 例）］であった。副作用のほとんどは，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.3.2 参照）。

表 2.7.6.4.4-13　いずれかの群で 2%以上に発現した治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)
At least one TEAE[a]	41 (31.1)	30 (21.9)
胃腸障害	6 (4.5)	1 (0.7)
悪心	4 (3.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.5)	4 (2.9)
臨床検査	10 (7.6)	6 (4.4)
代謝および栄養障害	5 (3.8)	2 (1.5)
食欲亢進	3 (2.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.0)	2 (1.5)
神経系障害	23 (17.4)	15 (10.9)
アカシジア	3 (2.3)	1 (0.7)
浮動性めまい	3 (2.3)	6 (4.4)
頭痛	3 (2.3)	5 (3.6)
痙攣発作	3 (2.3)	0 (0.0)
傾眠	8 (6.1)	3 (2.2)
振戦	2 (1.5)	4 (2.9)
精神障害	6 (4.5)	3 (2.2)
不眠症	3 (2.3)	1 (0.7)

MedDRA Version 19.0

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.2.2.2-1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験での死亡率は低く，治療期及び後観察期にブレクスピプラゾール群では死亡は認め

られなかった。治験中に，プラセボ群の 1 例が高度の肺炎により死亡した（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.4，CT-9.1 参照）。治験終了後に，ブレクスピプラゾール群の 2 例が死亡した。1 例は，重篤な有害事象である硬膜下血腫に伴う血管性脳症及び脳浮腫により死亡した。もう 1 例は，膵癌により死亡した。当該被験者は，治療期に有害事象として複数の肝酵素の増加及び悪化が認められ，治験薬の投与中止に至ったが，肝酵素は治験薬の初回投与前に既に高値であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連性は not related であった。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.4-14 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は低く，ブレクスピプラゾール群［5.3%（7/132 例）］とプラセボ群［4.4%（6/137 例）］で同程度であった。多く認められた重篤な有害事象の SOC は，神経系障害［ブレクスピプラゾール群 3.0%（4/132 例），プラセボ群 0.7%（1/137 例），以降同順］，傷害、中毒および処置合併症［0.8%（1/132 例），1.5%（2/137 例）］であった。重篤な心障害は認められず，血管障害（高血圧クリーゼ）はブレクスピプラゾール群の 1 例のみに認められた。

高度の重篤な有害事象は，ブレクスピプラゾール群で 4.5%（6/132 例），プラセボ群で 3.6%（5/137 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.5.2 参照）。

ブレクスピプラゾール群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，痙攣発作［ブレクスピプラゾール群 1.5%（2/132 例），プラセボ群 0.0%（0/137 例）］であった。

表 2.7.6.4.4-14　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
At least one TEAE[a]	7 (5.3)	6 (4.4)	13 (4.8)
胃腸障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
肺炎	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
脱水	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
成長障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
神経系障害	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.9)
意識消失	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神寸前の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣発作	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
失神	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
労作性呼吸困難	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
高血圧クリーゼ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 19.0

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.4-15 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現割合は概して低かったが，プラセボ群［0.7%（1/137 例）］と比べてブレクスピプラゾール群［6.8%（9/132 例）］での発現割合が高かった。最も多く認められた投与中止に至った有害事象は，痙攣発作であった［ブレクスピプラゾール群 2.3%（3/132 例），プラセボ群 0.0%（0/137 例）］。そのほかに 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.4.4-15　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
At least one TEAE[a]	9 (6.8)	1 (0.7)	10 (3.7)
心臓障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
心房細動	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身健康状態低下	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
痙攣発作	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
精神障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
激越	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血管障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
高血圧クリーゼ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

MedDRA Version 19.0

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

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.3.1.3-1＞

(f)　特に注目すべき有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.6.4.4-16 に示した。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は低かった。主な錐体外路症状関連有害事象は，振戦，アカシジア，筋固縮であり，発現割合は両群で同程度であった。重篤度はいずれも非重篤であった（表 2.7.6.4.4-14 参照）。重症度はブレクスピプラゾール群での 1 件のアカシジア（高度）を除き，すべて軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.2.3 参照）。投与中止に至った錐体外路症状関連有害事象は認められなかった（表 2.7.6.4.4-15 参照）。

表 2.7.6.4.4-16　　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

EPS Category MedDRA Preferred Term	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
At least one TEAE[a]	11 (8.3)	8 (5.8)	19 (7.1)
Akathisia Events			
アカシジア	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
Dyskinetic Events			
ジスキネジア	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
Dystonic Events			
筋固縮	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
Parkinsonian Events			
無動	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
錐体外路障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
運動低下	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
パーキンソニズム	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
振戦	3 (2.3)	5 (3.6)	8 (3.0)

MedDRA Version 19.0

[a] Subjects with AEs in multiple EPS categories were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-04：Table 12.3.1.4.1-1＞

ii)　QT 間隔延長関連有害事象

QT 間隔延長関連有害事象は，心電図 QT 延長がブレクスピプラゾール群で 0.8%（1/132 例），プラセボ群で 0.7%（1/137 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.8.1 参照）。これらの事象はいずれも軽度であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.2.3 参照）。

iii)　起立性障害関連有害事象

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［6.1%（8/132 例）］とプラセボ群［6.6%（9/137 例）］で同程度であった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.8.2 参照）。

iv)　事故及び損傷関連有害事象

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［1.5%（2/132 例）］と比べてプラセボ群［7.3%（10/137 例）］で高かった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.8.3 参照）。

v)　心血管関連有害事象

心血管関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群で 5.3%（7/132 例），プラセボ群で 2.9%（4/137 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.8.4 参照）。

vi)　脳血管関連有害事象

脳血管関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群で 0.8%（1/132 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.8.5 参照）。

vii) 自殺関連有害事象

S-STS に基づく自殺念慮及び行動は，ブレクスピプラゾール群での報告は少なかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-13.7，CT-13.8 参照）。自殺関連有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-8.2.2 参照）。

(g) 臨床検査

臨床的関連の可能性がある ALT 及び AST の異常は，ブレクスピプラゾール群で 0.8%（1/132 例），プラセボ群で 1.5%（2/137 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.4.1.3.1.1-1 参照）。また，5 例（ブレクスピプラゾール群 2 例，プラセボ群 3 例）は，肝障害に関連した検査異常の可能性があった（資料番号 5.3.5.1-04，CT-10.5.1，CT-10.5.2 参照）。肝機能検査異常はいずれも非重篤であった（表 2.7.6.4.4-14 参照）。ブレクスピプラゾール群の 2 例は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため，治験薬の投与中止に至った（表 2.7.6.4.4-15 参照）。

代謝パラメータ（血糖，HDL コレステロール，LDL コレステロール，コレステロール，トリグリセリド）の変化量の平均値は小さく，群間で臨床的に意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.4.1.1.1.2-1 参照）。

プロラクチンのベースラインからの変化量の平均値は，女性と男性のいずれも，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で同程度であり，これらの変化は，臨床的に意味はないと考えられた（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.4.1.1.4-1 参照）。

(h) バイタルサイン及び体重

i) バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群とで意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.1-1 参照）。

ii) 体重

体重増加の有害事象の発現割合は両群とも低く，ブレクスピプラゾール群で 2.3%（3/132 例），プラセボ群で 0.7%（1/137 例）に認められた。体重減少の有害事象は，ブレクスピプラゾール群で 0.8%（1/132 例），プラセボ群で 2.2%（3/137 例）に認められた（表 2.7.6.4.4-17 参照）。いずれの事象も非重篤であり，投与中止に至らなかった（表 2.7.6.4.4-14，表 2.7.6.4.4-15 参照）。7%以上の体重増加の発現割合は，両群で同程度であった［ブレクスピプラゾール群 1.5%（2/132 例），プラセボ群 1.5%（2/137 例）］。7%以上の体重減少は，ブレクスピプラゾール群では認められず，プラセボ群で 2.9%（4/137 例）に認められた（資料番号 5.3.5.1-04，CT-11.2.2 参照）。ベースラインから最終来院時の体重の変化量の平均値は，両群とも小さく，ブレクスピプラゾール群で 0.2 kg，プラセボ群で−0.1 kg であった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.5.1-1 参照）。

(i)　心電図検査

心電図パラメータのベースラインからの変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群とで意味のある差は認められなかった（資料番号 5.3.5.1-04，Table 12.5.3-1 参照）。

(7)　結論

- ブレクスピプラゾールの可変用量（0.5～2 mg）による投与は，アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを改善した。プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で CMAI 合計スコアの数値的に大きな改善が認められた Week 6 以降のすべての時点で，ブレクスピプラゾール群での CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，プラセボ群と差が認められ，数値的に大きな改善が認められた。
- 主要評価項目及び重要な副次的評価項目について，部分集団（Week 4 に 2 mg まで漸増した被験者，治験期間中の最頻用量が 2 mg 以上であった被験者）での事後解析を行った。その結果，いずれの評価項目も，ブレクスピプラゾール群ではプラセボ群と差が認められ，全体集団と比べてその差は大きかった。
- 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に対するブレクスピプラゾールの可変用量（0.5～2 mg）による投与の安全性及び忍容性が認められた。

2.7.6.4.4.3　付録

表 2.7.6.4.4-17　　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
Subject with Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	75 (56.8)	80 (58.4)	155 (57.6)
血液およびリンパ系障害	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)
貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
白血球増加症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
心臓障害	6 (4.5)	3 (2.2)	9 (3.3)
狭心症	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
心房細動	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
第一度房室ブロック	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
左脚ブロック	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
洞性徐脈	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
耳および迷路障害	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
耳痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
耳垢分泌過多	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
耳鳴	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
胃腸障害	15 (11.4)	14 (10.2)	29 (10.8)
腹痛	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
上腹部痛	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)
肛門失禁	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
便秘	1 (0.8)	4 (2.9)	5 (1.9)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
下痢	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
口内乾燥	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
消化不良	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
悪心	4 (3.0)	3 (2.2)	7 (2.6)
歯周病	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
流涎過多	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.5)	7 (5.1)	13 (4.8)
歩行不能	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
無力症	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
疲労	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
全身健康状態低下	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
空腹	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
高熱	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
倦怠感	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
疼痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
末梢腫脹	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
胆石症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
複合アレルギー	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
感染症および寄生虫症	23 (17.4)	27 (19.7)	50 (18.6)
回虫症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
結膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
膀胱炎	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
憩室炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
精巣上体炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
丹毒	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
下気道感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
鼻咽頭炎	4 (3.0)	6 (4.4)	10 (3.7)
爪囲炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺炎	4 (3.0)	1 (0.7)	5 (1.9)
腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
レンサ球菌性膿皮症	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
膿尿	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
気道感染	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
ウイルス性気道感染	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
鼻炎	0 (0.0)	6 (4.4)	6 (2.2)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
気管気管支炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道感染	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (2.2)
尿路感染	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (1.9)
ウイルス感染	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.0)	10 (7.3)	14 (5.2)
挫傷	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
擦過傷	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
転倒	2 (1.5)	6 (4.4)	8 (3.0)
大腿骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
頭部損傷	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
股関節部骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
裂傷	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
肋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
硬膜下血腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	17 (12.9)	11 (8.0)	28 (10.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中コルチゾール増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中インスリン減少	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中リン減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中カリウム減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中ナトリウム増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
血中尿素増加	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
心電図ＳＴ部分下降	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
心電図２相性Ｔ波	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
心拍数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球数増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重減少	1 (0.8)	3 (2.2)	4 (1.5)
体重増加	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
代謝および栄養障害	5 (3.8)	7 (5.1)	12 (4.5)
食欲減退	3 (2.3)	4 (2.9)	7 (2.6)
脱水	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
成長障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
葉酸欠乏	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
食欲亢進	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	9 (6.8)	10 (7.3)	19 (7.1)
関節痛	2 (1.5)	5 (3.6)	7 (2.6)
関節障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
関節腫脹	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
筋固縮	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
筋骨格痛	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
筋肉痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頚部痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
変形性関節症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
顎痛	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
神経系障害	35 (26.5)	33 (24.1)	68 (25.3)
アカシジア	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
無動	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
浮動性めまい	6 (4.5)	7 (5.1)	13 (4.8)
ジスキネジア	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
錐体外路障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭部不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭痛	10 (7.6)	17 (12.4)	27 (10.0)
運動低下	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
筋緊張低下	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
意識消失	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腰仙部神経根障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
パーキンソニズム	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
睡眠の質低下	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
失神寸前の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
鎮静	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣発作	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
傾眠	8 (6.1)	5 (3.6)	13 (4.8)
失神	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
振戦	3 (2.3)	5 (3.6)	8 (3.0)
精神障害	16 (12.1)	12 (8.8)	28 (10.4)
激越	5 (3.8)	4 (2.9)	9 (3.3)
不安	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
無感情	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
精神緩慢	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
妄想	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
抑うつ気分	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
幻覚	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
錯覚	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
不眠症	5 (3.8)	3 (2.2)	8 (3.0)
易刺激性	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神運動制止遅滞	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神病性障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	5 (3.8)	4 (2.9)	9 (3.3)
血尿	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
頻尿	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
尿失禁	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
尿閉	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.5)	7 (5.1)	13 (4.8)
誤嚥	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
咳嗽	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
労作性呼吸困難	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻出血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
鼻閉	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
気道うっ血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.3)	3 (2.2)	6 (2.2)
接触性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
間擦疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性皮疹	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
皮膚潰瘍	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
外科および内科処置	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
胃腸潰瘍予防	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血管障害	4 (3.0)	6 (4.4)	10 (3.7)
血腫	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
充血	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
高血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
高血圧クリーゼ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)

MedDRA Version 19.0

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.

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 SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.2.2＞

表 2.7.6.4.4-18　　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
Subject with Any Treatment Emergent Adverse Events[a]	41 (31.1)	30 (21.9)	71 (26.4)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
白血球増加症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
心臓障害	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
左脚ブロック	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
洞性徐脈	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
上室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
胃腸障害	6 (4.5)	1 (0.7)	7 (2.6)
上腹部痛	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
便秘	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
下痢	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
口内乾燥	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心	4 (3.0)	0 (0.0)	4 (1.5)
流涎過多	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (2.2)
無力症	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
疲労	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
全身健康状態低下	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
空腹	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
倦怠感	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
転倒	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
臨床検査	10 (7.6)	6 (4.4)	16 (5.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0 8)	0 (0 0)	1 (0 4)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中コルチゾール増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中インスリン減少	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中リン減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
心拍数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球数増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
体重減少	1 (0.8)	1 (0.7)	2 (0.7)
体重増加	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
代謝および栄養障害	5 (3.8)	2 (1.5)	7 (2.6)
食欲減退	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (1.5)
食欲亢進	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.0)	2 (1.5)	6 (2.2)
関節痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
筋固縮	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Brexpiprazole 0.5-2 mg (N = 132) n (%)	Placebo (N = 137) n (%)	Total (N = 269) n (%)
神経系障害	23 (17.4)	15 (10.9)	38 (14.1)
アカシジア	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
浮動性めまい	3 (2.3)	6 (4.4)	9 (3.3)
ジスキネジア	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
錐体外路障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
頭痛	3 (2.3)	5 (3.6)	8 (3.0)
運動低下	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
意識消失	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
パーキンソニズム	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
鎮静	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
痙攣発作	3 (2.3)	0 (0.0)	3 (1.1)
傾眠	8 (6.1)	3 (2.2)	11 (4.1)
振戦	2 (1.5)	4 (2.9)	6 (2.2)
精神障害	6 (4.5)	3 (2.2)	9 (3.3)
激越	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
不安	0 (0.0)	2 (1.5)	2 (0.7)
精神緩慢	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
抑うつ気分	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
不眠症	3 (2.3)	1 (0.7)	4 (1.5)
腎および尿路障害	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
尿失禁	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
血管障害	1 (0.8)	2 (1.5)	3 (1.1)
高血圧クリーゼ	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)

MedDRA Version 19.0

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.

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 SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.1-04：CT-8.3.1＞

2.7.6.4.5　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た継続投与試験（日本人：331-102-00184 試験，添付資料番号 5.3.5.2-01）【評価資料】

2.7.6.4.5.1　試験方法の概略

試験の目的：

331-102-00088 試験（以降，88 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を対象として，ブレクスピプラゾールを 14 週間投与した際のブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg 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。

試験デザイン：

多施設共同，非対照，非盲検

試験デザインを図 2.7.6.4.5-1 に示した。

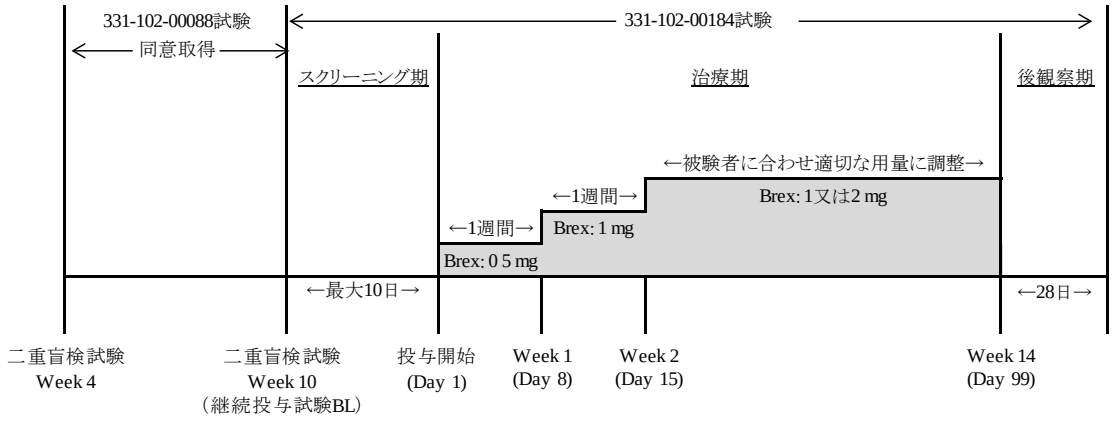


図 2.7.6.4.5-1　　試験デザイン

二重盲検試験：331-102-00088 試験，継続投与試験：331-102-00184 試験
＜資料番号 5.3.5.2-01：図 9.1-1＞

対象：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

選択基準：

- 患者（又は代諾者）及び介護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する。
- 88 試験の 10 週間の治療期を完了し，Week 10 評価時のすべての観察・検査・評価を終了した患者
- 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/日以上患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。

- 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

主な除外基準：

- 88 試験で，治験責任又は分担医師により治験薬との「関連性はある」と判断された重篤な有害事象が発現した患者
- 88 試験で，せん妄が認められた患者
- 88 試験で，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が認められた患者
- 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
- 88 試験で，脳卒中，一過性脳虚血発作，肺塞栓が認められた患者
- 88 試験で，不整脈又は虚血性心疾患で薬物治療が行われた患者。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。
- 88 試験で，悪性症候群，遅発性ジスキネジア，麻痺性イレウス，横紋筋融解症が認められた患者
- 88 試験で，てんかんなどの痙攣性疾患が認められた患者。
  ただし，熱性痙攣，外傷性，アルコール離脱性などを除く。
- 88 試験で実施した 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
  - S-STS の Question 1a，7，8，9，10，12 のいずれかで 2 点以上の患者
- 88 試験で，レキサルティ®の添付文書で記載されている禁忌に該当することが確認された患者
  - 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

使用薬剤：

ブレクスピプラゾール錠 0.5 mg，1 mg，2 mg

用量及び投与方法：

ブレクスピプラゾールを 1 日 1 回 1 錠，14 週間，経口投与した。

0.5 mg から投与開始し，Week 1（Day 8）評価後に 1 mg，Week 2（Day 15）評価後に 2 mg に増量した。ただし，治験責任又は分担医師が安全性の観点から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。Week 2（Day 15）以降は，治験責任又は分担医師が必要と判断した場合は 1 mg 又は 2 mg のいずれかの用量で調整を可能とした。

投与期間：

14 週間

目標被験者数：

157 例

目標被験者数の設定根拠：

本治験では，88 試験のブレクスピプラゾール群完了例で，10 週を超えて継続投与する被験者として 100 例集積することを目標とした。なお，88 試験では，1 mg 群：2 mg 群：プラセボ群 = 3：4：4 の割合で割付けを行うことから，プラセボ群からの移行例を考慮し，目標例数として 157 例を組入れることとした。

主な併用薬又は併用療法の規定：

表 2.7.6.4.5-1 に示す薬剤は規定する制限下で 88 試験の Week 10 評価終了時以降，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまでの使用を可能とした。

表 2.7.6.4.5-1　　使用制限薬

薬剤の種類	制限事項
抗認知症薬	用法・用量が一定であれば 88 試験から継続して使用可能とした。
麻薬性鎮痛薬	アジテーションに対しての使用でない場合（疼痛管理や抜歯など），使用は可能とした。
β 遮断薬	• 精神疾患以外の合併症治療（心血管系疾患など） 用法・用量が一定であれば 88 試験から継続して使用可能とした（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した）。 • 治験薬投与後に発現した有害事象である錐体外路症状の治療 治療薬の投与が必要な場合，プロプラノロールとして 60 mg/日までの用量で使用可能とした。
睡眠薬	• 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），ラメルテオン 用法・用量が一定であれば 88 試験から継続して使用可能とした（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した）。 • 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 治療薬の投与が必要な場合，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）使用可能とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 9.4.7.2-1＞

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

表 2.7.6.4.5-2 に示す薬剤は，ブレクスピプラゾールを除き，88 試験の Week 10 評価日以降，治

験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで使用を禁止した。ブレクスピプラゾールは後観察終了時まで使用を禁止した。

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は，88 試験の Week 10 評価終了時以降，治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで，摂取を禁止した。

表 2.7.6.4.5-2　　使用禁止薬

薬剤の種類	備考
抗精神病薬 • クロザピン • 持続性注射剤 • ブレクスピプラゾール • 上記以外の抗精神病薬	ブレクスピプラゾールのみ後観察終了時まで使用禁止
抗うつ薬	—
気分安定薬	—
精神刺激薬	—
アジテーションに対する麻薬性鎮痛薬	—
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	—
アドレナリン	—
抗てんかん薬	—
抗パーキンソン薬	—
バレニクリン	—
ベンゾジアゼピン系薬剤	—
ベルソムラ	—
レンボレキサント	—
錐体外路症状に対する治療薬（β 遮断薬）	治験薬投与後に発現した有害事象により投与が必要な場合，使用制限薬の規定に従い，使用を許容した。
CYP2D6 阻害薬，CYP3A4 阻害薬及び誘導薬	—

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 9.4.7.1-1＞

評価項目：

有効性

CMAI 合計スコア，CGI-S，CGI-I，NPI/NPI-NH 合計スコア，NPI/NPI-NH 個別スコア，NPI-D 合計スコア，NPI-D 個別スコア，NPI-NH-OD 合計スコア，NPI-NH-OD 個別スコア

安全性

有害事象，臨床検査，12 誘導心電図検査，バイタルサイン，体重，身体所見，妊娠検査，DIEPSS，AIMS，BARS，S-STS

その他

ADCS-ADL，MMSE

解析方法：

安全性

治験薬投与開始後に発現した有害事象の発現割合を求めた。各評価項目の測定値について，各時期及び最終評価時（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。

治験実施医療機関：

日本 77 施設

治験期間：

2018 年 11 月 9 日～2022 年 1 月 5 日

2.7.6.4.5.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.5-3 に，中止理由を表 2.7.6.4.5-4 に示した。

本治験の同意取得例は全体で 183 例であった。治験薬が投与された被験者は全体で 164 例，そのうち 88 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）は 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）は 62 例であった。

治験薬が投与された被験者での完了例の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例で 71.6%（73/102 例），プラセボ群継続例で 71.0%（44/62 例）であった。主な中止理由は有害事象で，その被験者の割合は，ブレクスピプラゾール群継続例で 18.6%（19/102 例），プラセボ群継続例で 22.6%（14/62 例）であった。

表 2.7.6.4.5-3　　被験者の内訳（組入れられた被験者）

	Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
Number of Subjects	n	(%)[a]	n	(%)[a]	n	(%)[a]
Informed Consent Obtained	116		67		183	
Treated	102	(100.0)	62	(100.0)	164	(100.0)
Completed	73	(71.6)	44	(71.0)	117	(71.3)
Discontinued	29	(28.4)	18	(29.0)	47	(28.7)
Analyzed for Safety[b]	102	(100.0)	62	(100.0)	164	(100.0)
Analyzed for Efficacy[c]	96	(94.1)	60	(96.8)	156	(95.1)

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

[b] Subjects receiving at least one dose of study medication are included in the safety analysis.

[c] Received at least one dose of study medication and had a baseline and one post baseline CMAI evaluation.

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 10.1-1＞

表 2.7.6.4.5-4　　中止理由（安全性解析対象集団）

Number of Subjects	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Investigational Medicinal Product Administered	102	(100.0)	62	(100.0)	164	(100.0)
Completed	73	(71.6)	44	(71.0)	117	(71.3)
Discontinued	29	(28.4)	18	(29.0)	47	(28.7)
Adverse Event	19	(18.6)	14	(22.6)	33	(20.1)
Bedridden All Day and Required Full Assistance for Excretion, Meals and Change of Clothes	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
Withdrawal by Subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Withdrawal by Legal Representative	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
Withdrawal by Care Giver	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Non-compliance With Study Drug	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Protocol Deviation	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
Lack of Efficacy	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
Pregnancy	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Study Terminated by Sponsor	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Physician Decision	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
Other	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)

Percentages are based on the number of treated subjects in treatment group.
＜資料番号 5.3.5.2-01：表 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

安全性解析対象集団は，本治験の治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とした。有効性解析対象集団は，本治験の治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び投与開始後に 1 つ以上の CMAI 合計スコアが得られた被験者を対象とした。

安全性解析対象集団にはブレクスピプラゾール群継続例 102 例及びプラセボ群継続例 62 例，有効性解析対象集団にはブレクスピプラゾール群継続例 96 例及びプラセボ群継続例 60 例が採用された（表 2.7.6.4.5-3 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.5-5 に，疾患の特性を表 2.7.6.4.5-6 に示した。

被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性では，平均年齢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それぞれ 79.0 歳（範囲：60～90 歳）及び 80.2 歳（範囲：60～90 歳）（以降同順）であり，75 歳以上の被験者の割合は 78.4%及び 79.0%であった。性別は男性（36.3%及び 41.9%）よりも女性（63.7%及び 58.1%）が多かった。平均体重は 48.88 kg 及び 48.55 kg，平均 BMI は 20.86 kg/m^2 及び 20.76 kg/m^2 であった。

被験者の疾患の特性では，本治験ベースライン評価時の CMAI 合計スコア（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でそれぞれ 48.5 及び 52.9（以降同順），CGI-S スコア（平均値）はそれぞれ 3.3 及び 3.9 であった。本治験ベースライン評価時の診療区

分別の被験者の割合は，入院被験者が最も多く，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それぞれ 67.6%及び 61.3%，在宅被験者が 29.4%及び 27.4%，施設入所被験者が 2.9%及び 11.3%であった。アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの平均罹病期間（アジテーションの発症時期から 88 試験の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及びプラセボ群継続例でそれぞれ 27.1 ヵ月間及び 26.7 ヵ月間であった。

表 2.7.6.4.5-5　　人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

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
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

Demographic Characteristics		Rollover Brexpiprazole (N = 102)	Rollover Placebo (N = 62)	Rollover Total (N = 164)
	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：表 11.2-1＞

表 2.7.6.4.5-6　　疾患の特性（安全性解析対象集団）

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
CGI-S[c]	Score	N	102	62	164
		Mean	3.3	3.9	3.5
		SD	0.9	1.0	1.0
		Median	3.0	4.0	3.0
		Min	1	2	1
		Max	5	6	6
CMAI[c]	Total Score	N	102	62	164
		Mean	48.5	52.9	50.2
		SD	13.0	13.1	13.2
		Median	48.0	52.0	49.0
		Min	29	31	29
		Max	107	101	107
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)

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：表 11.2-2＞

(4) 有効性

(a) CMAI

CMAI 合計スコアの実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.5-7 に示した。

CMAI 合計スコア（平均値 ± SD，以降同様）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，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，Week 14 の変化量（LOCF）は−6.4 ± 9.3 であった。

表 2.7.6.4.5-7　CMAI 合計スコアの実測値及びベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

									Change From Baseline					
								Baseline						
Visit[a]	Treatment Group	N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Mean	Med	SD	Min	Max
Baseline	Rollover BREX	96	48.1	47.5	12.7	29	107							
	Rollover Placebo	60	52.9	52.0	13.2	31	101							
	Rollover Total	156	49.9	49.0	13.1	29	107							
Week 4	Rollover BREX	96	47.3	47.0	12.5	29	82	96	48.1	-0.7	-1.0	7.7	-25	30
	Rollover Placebo	60	49.1	45.0	12.8	31	83	60	52.9	-3.8	-3.0	9.0	-32	25
	Rollover Total	156	48.0	46.0	12.6	29	83	156	49.9	-1.9	-2.0	8.3	-32	30
Week 14	Rollover BREX	73	44.6	42.0	12.5	29	83	73	48.1	-3.5	-2.0	8.4	-24	20
	Rollover Placebo	44	45.6	41.5	12.6	30	81	44	53.2	-7.6	-6.5	9.4	-32	8
	Rollover Total	117	45.0	42.0	12.5	29	83	117	50.0	-5.0	-4.0	9.0	-32	20
Week 14 (LOCF)	Rollover BREX	96	45.5	43.0	12.8	29	83	96	48.1	-2.5	-2.0	9.9	-24	47
	Rollover Placebo	60	46.5	42.5	12.8	29	81	60	52.9	-6.4	-5.5	9.3	-32	12
	Rollover Total	156	45.9	43.0	12.8	29	83	156	49.9	-4.0	-3.0	9.8	-32	47

[a] Week 14 (LOCF) = last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.4.1.1-1＞

(b) CGI-S

CGI-S スコアの実測値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.5-8 に示した。

CGI-S スコア（平均値 ± SD，以降同様）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，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，Week 14 の変化量（LOCF）は−0.7 ± 1.1 であった。

表 2.7.6.4.5-8　　CGI-S スコアの実測値及びベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

								Change From Baseline						
								Baseline						
Visit[a]	Treatment Group	N	Mean	Med	SD	Min	Max	N	Mean	Mean	Med	SD	Min	Max
Baseline	Rollover BREX	96	3.2	3.0	0.9	1	5							
	Rollover Placebo	60	3.9	4.0	1.0	2	6							
	Rollover Total	156	3.5	3.0	1.0	1	6							
Week 2	Rollover BREX	96	3.3	3.0	0.9	1	5	96	3.2	0.0	0.0	0.5	-1	2
	Rollover Placebo	60	3.8	4.0	1.0	2	6	60	3.9	-0.1	0.0	0.5	-2	1
	Rollover Total	156	3.5	3.0	1.0	1	6	156	3.5	0.0	0.0	0.5	-2	2
Week 4	Rollover BREX	96	3.2	3.0	0.9	1	6	96	3.2	0.0	0.0	0.7	-2	2
	Rollover Placebo	60	3.6	3.0	1.0	1	6	60	3.9	-0.3	0.0	0.9	-3	2
	Rollover Total	156	3.3	3.0	1.0	1	6	156	3.5	-0.1	0.0	0.8	-3	2
Week 6	Rollover BREX	89	3.2	3.0	0.8	1	6	89	3.3	-0.1	0.0	0.7	-2	2
	Rollover Placebo	54	3.4	3.0	1.0	1	6	54	3.9	-0.4	0.0	1.0	-3	2
	Rollover Total	143	3.3	3.0	0.9	1	6	143	3.5	-0.2	0.0	0.9	-3	2
Week 10	Rollover BREX	77	3.2	3.0	0.9	1	6	77	3.3	-0.1	0.0	0.7	-2	2
	Rollover Placebo	48	3.2	3.0	1.1	1	6	48	3.8	-0.6	0.0	1.0	-4	1
	Rollover Total	125	3.2	3.0	0.9	1	6	125	3.5	-0.3	0.0	0.9	-4	2
Week 14	Rollover BREX	73	3.0	3.0	0.8	1	5	73	3.3	-0.3	0.0	0.7	-2	1
	Rollover Placebo	44	3.0	3.0	1.0	1	5	44	3.8	-0.8	-1.0	1.1	-5	1
	Rollover Total	117	3.0	3.0	0.9	1	5	117	3.5	-0.5	0.0	0.9	-5	1
Week 14 (LOCF)	Rollover BREX	96	3.1	3.0	0.9	1	5	96	3.2	-0.2	0.0	0.8	-2	2
	Rollover Placebo	60	3.1	3.0	1.1	1	6	60	3.9	-0.7	0.0	1.1	-5	1
	Rollover TOTAL	156	3.1	3.0	1.0	1	6	156	3.5	-0.4	0.0	1.0	-5	2

[a] Week 14 (LOCF) = last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.4.1.2-1＞

(c)　CGI-I

CGI-I スコアを表 2.7.6.4.5-9 にした。

Week 14（LOCF）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。

表 2.7.6.4.5-9　　CGI-I スコア（有効性解析対象集団）

Visit[a]	Treatment Group	N	Mean	Med	SD	Min	Max
Week 2	Rollover BREX	96	3.4	4.0	1.0	1	6
	Rollover Placebo	60	3.4	3.5	0.8	1	5
	Rollover Total	156	3.4	4.0	1.0	1	6
Week 4	Rollover BREX	96	3.2	3.0	1.2	1	6
	Rollover Placebo	60	3.2	3.0	1.1	1	7
	Rollover Total	156	3.2	3.0	1.2	1	7
Week 6	Rollover BREX	89	3.1	3.0	1.2	1	7
	Rollover Placebo	54	3.2	3.0	1.3	1	7
	Rollover Total	143	3.1	3.0	1.2	1	7
Week 10	Rollover BREX	77	3.1	3.0	1.0	1	6
	Rollover Placebo	48	2.9	3.0	1.2	1	6
	Rollover Total	125	3.0	3.0	1.1	1	6
Week 14	Rollover BREX	73	2.9	3.0	1.0	1	5
	Rollover Placebo	44	2.6	3.0	1.1	1	5
	Rollover Total	117	2.8	3.0	1.1	1	5
Week 14 (LOCF)	Rollover BREX	96	3.1	3.0	1.2	1	7
	Rollover Placebo	60	2.7	3.0	1.1	1	6
	Rollover Total	156	2.9	3.0	1.2	1	7

[a] Week 14 (LOCF) = last post-baseline evaluation.

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 11.4.1.3-1＞

(d)　NPI/NPI-NH

NPI/NPI-NH 合計スコア（平均値 ± SD，以降同様）は，ブレクスピプラゾール群継続例では，ベースラインで 22.8 ± 17.7，Week 14 の変化量（LOCF）は−2.5 ± 13.4 であった。プラセボ群継続例では，ベースラインで 26.5 ± 16.5，Week 14 の変化量（LOCF）は−5.6 ± 13.3 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.5.1 参照）。

NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアは，ブレクスピプラゾール群継続例では，ベースラインで 3.7 ± 3.4，Week 14 の変化量（LOCF）は−0.4 ± 2.8 であった。プラセボ群継続例では，ベースラインで 5.5 ± 3.4，Week 14 の変化量（LOCF）は−2.8 ± 3.6 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.5.2 参照）。

(e)　NPI/NPI-NH-Distress

NPI-D 及び NPI-NH-OD を合わせて NPI/NPI-NH-Distress として解析した。

NPI/NPI-NH-Distress 合計スコア（平均値 ± SD，以降同様）は，ブレクスピプラゾール群継続例では，ベースラインで 9.2 ± 7.2，Week 14 の変化量（LOCF）は−0.5 ± 5.3 であった。プラセボ群継続例では，ベースラインで 11.9 ± 7.2，Week 14 の変化量（LOCF）は−2.8 ± 5.4 であっ

た（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.5.3 参照）。

NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアは，ブレクスピプラゾール群継続例では，ベースラインで 1.8 ± 1.4，Week 14 の変化量（LOCF）は−0.2 ± 1.2 であった。プラセボ群継続例では，ベースラインで 2.7 ± 1.1，Week 14 の変化量（LOCF）は−1.2 ± 1.3 であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-5.5.4 参照）。

(5) 安全性

(a) 治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4.5-10 に示した。

ブレクスピプラゾール群継続例の 102 例及びプラセボ群継続例の 62 例（以降同順）にブレクスピプラゾールが投与された。平均投与日数は 82.5 日及び 83.4 日（資料番号 5.3.5.2-01，CT-7.2 参照），治験薬投与期間は 74.5%及び 72.6%が 84 日以上であった。

1 日平均投与量は，1.42 mg 及び 1.45 mg であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-7.3 参照）。最頻投与量が 0.5 mg であった被験者は 4.9%及び 3.2%，1 mg であった被験者は 42.2%及び 40.3%，2 mg であった被験者は 52.9%及び 56.5%であった。最終投与量が 0.5 mg であった被験者は 2.0%及び 1.6%，1 mg であった被験者は 45.1%及び 54.8%，2 mg であった被験者は 52.9%及び 43.5%であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-7.4 参照）。

表 2.7.6.4.5-10　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

	Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
Days of Exposure	n	(%)	n	(%)	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)

Days of Exposure	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
≥ 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)

Exposure is calculated as study drug end date - study drug start date + 1.

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

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 12.1-1＞

(b) 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.5-17 に，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で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.4.5-11 に示した。

本治験の治験薬投与後に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で 90.2%（92/102 例）及びプラセボ群継続例で 90.3%（56/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 10%以上に発現した有害事象は，傾眠［12.7%（13/102 例）］，転倒［11.8%（12/102 例）］，皮膚擦過傷［10.8%（11/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 10%以上に発現した有害事象は，不眠症［19.4%（12/62 例）］，鎮静合併症［14.5%（9/62 例）］，傾眠［11.3%（7/62 例）］であった。

本治験での有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。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 5.3.5.2-01，CT-8.3.1 参照）。

表 2.7.6.4.5-11　ブレクスピプラゾール群継続例，プラセボ群継続例，又は全体で発現割合が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) 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)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	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)
	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)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	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)
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 system organ class code and preferred term 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：表 12.2.2-1＞

(c) 治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

本治験では有害事象の治験薬との関連性を「関連性あり」，「関連性なし」の 2 分類で判定し，治験薬との関連性がある有害事象を副作用と定義した。

すべての副作用を表 2.7.6.4.5-18 に，ブレクスピプラゾール群継続例，プラセボ群継続例，又は全体で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.6.4.5-12 に示した。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例で 51.0%（52/102 例）及びプラセボ群継続例で 67.7%（42/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 10%以上に発現した副作用は傾眠［11.8%（12/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 10%以上に発現した副作用は，鎮静合併症［14.5%（9/62 例）］，傾眠［11.3%（7/62 例）］，不眠症［11.3%（7/62

例）］であった。

副作用のほとんどは，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.3.2 参照）。

表 2.7.6.4.5-12　ブレクスピプラゾール群継続例，プラセボ群継続例，又は全体で発現割合が 2%以上の副作用（安全性解析対象集団）

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	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)
	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 system organ class code and preferred term 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：表 12.2.2-2＞

(d) 死亡，その他の重篤な有害事象

i) 死亡

治験期間中に発現した有害事象により，プラセボ群継続例の 1 例が死亡した。死亡に至った有害事象は，遠隔転移を伴う膵癌であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.4.1 参照）。

被験者は 8[redacted] 歳女性で，本治験で発現した有害事象（悪心，傾眠，食欲減退，及び便秘）により投与開始 56 日目（Day 56）に治験薬投与を中止した。投与終了 3 日後（Day 59）に遠隔転移を伴う膵癌が認められ，投与終了 35 日後（Day 91）に死亡した。遠隔転移を伴う膵癌と治験薬との関連性はないと判断された。死亡一覧表及び叙述は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.1，Section 14.3.1 参照）。

なお，治験期間終了後に，重篤な有害事象をフォローアップ中であった 1 例が，加齢及び誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下と衰弱により死亡した。死亡と治験薬との関連性はないと判断された（プラセボ群継続例，資料番号 5.3.5.2-01，Section 14.3.2 参照）。

ii) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.5-13 に示した。また，重篤な有害事象一覧表及び叙述は治験総括報告書に示した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.2，Section 14.3.2 参照）。

重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例で 6.9%（7/102 例），プラセボ群継続例で 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 例以上に発現した重篤な有害事象は歩行障害［2/102 例（2.0%）］，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［2/62 例（3.2%）］であった。重篤な副作用及びその転帰は，ブレクスピプラゾール群継続例の 1 例に発現した筋固縮，運動緩慢，歩行障害及びアカシジアがいずれも未回復，ブレクスピプラゾール群継続例の 1 例に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加が回復及び歩行障害が回復したが後遺症あり，プラセボ群継続例の 1 例に発現した誤嚥性肺炎が回復，並びにプラセボ群継続例の 1 例に発現した肺炎が回復であった。

表 2.7.6.4.5-13　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

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 system organ class code and preferred term 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：表 12.3.1.2-1＞

(e)　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.5-14 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例で 18.6%（19/102 例），プラセボ群継続例で 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%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，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）］，プラセボ群継続例で 2%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，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。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは回復又は軽快した。

表 2.7.6.4.5-14　　治験薬の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	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)
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)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
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)
	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 system organ class code and preferred term 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：表 12.3.1.3-1＞

(f)　治験薬の減量に至った有害事象

治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.6.4.5-15 に示した。

治験薬の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で 30.4%（31/102 例），プラセボ群継続例で 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%以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象は，傾眠，鎮静合併症，運動緩慢，流涎過多，筋固縮，歩行障害，体重減少，食欲減退，錐体外路障害，鎮静であり，このうち発現割合が 5%以上だった事象は，傾眠［7.8%（8/102 例）］，鎮静合併症［5.9%（6/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象は，鎮静合併症，傾眠，流涎過多，食欲減退，パーキンソニズム，不眠症，落ち着きのなさであり，このうち発現割合が 5%以上だった事象は，鎮静合併症［11.3%（7/62 例）］，傾眠［8.1%（5/62 例）］であった。治験薬の減量に至った有害事象の多くは回復又は軽快した。

表 2.7.6.4.5-15　　治験薬の減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）

		Rollover Brexpiprazole (N = 102)		Rollover Placebo (N = 62)		Rollover Total (N = 164)	
System Organ Class	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	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)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) 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		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)
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 system organ class code and preferred term 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：表 12.3.1.4-1＞

(g) 特に注目すべき有害事象

i) 錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.6.4.5-16 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で 28.4%（29/102 例），プラセボ群継続例で 33.9%（21/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した錐体外路症状関連有害事象は，筋固縮及び運動緩慢［各 9.8%（10/102 例）］，歩行障害［6.9%（7/102 例）］，流涎過多［5.9%（6/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 5%以上に発現した錐体外路症状関連有害事象は，錐体外路障害［9.7%（6/62 例）］，流涎過多及び筋固縮［各 6.5%（4/62 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-01，

CT-8.10.1 参照）。高度な錐体外路症状関連有害事象はブレクスピプラゾール群継続例 2 例で認められ，1 例に振戦，別の 1 例にアカシジア及び歩行障害が認められた。重篤な錐体外路症状関連有害事象はブレクスピプラゾール群継続例 2 例で認められ，1 例に筋固縮，運動緩慢，歩行障害，及びアカシジア，別の 1 例に歩行障害が認められた。治験薬の投与中止に至った錐体外路症状関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では歩行障害，筋固縮，及び運動緩慢（各 3 例），ジストニア及び振戦（各 2 例），流涎過多（1 例），プラセボ群継続例ではアカシジア，ジストニア，及び錐体外路障害（各 2 例），流涎過多，歩行障害，筋固縮，運動緩慢，及びパーキンソニズム（各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った錐体外路症状関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例の 1 例に発現した歩行障害，筋固縮，及び運動緩慢，プラセボ群継続例の 1 例に発現したジストニアを除き，治験薬の投与中止後に回復（後遺症ありを含む）又は軽快した（資料番号 5.3.5.2-01，CT-9.5.1 参照）。

DIEPSS 合計スコアのベースラインから Week 14（LOCF）の変化量（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（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.1 参照）。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 Week 14（LOCF）の変化量（平均値）は，いずれも 1 以下であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-13.2，CT-13.3 参照）。

表 2.7.6.4.5-16　　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) 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)
	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 system organ class code and preferred term 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：表 12.3.1.5.1.1-1＞

ii)　事故及び損傷関連有害事象

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で 24.5%（25/102 例），プラセボ群継続例で 27.4%（17/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した事故及び損傷関連有害事象は，転倒［11.8%（12/102 例）］，皮膚擦過傷［10.8%（11/102 例）］，挫傷［7.8%（8/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 5%以上に発現した事故及び損傷関連有害事象は，挫傷［8.1%（5/62 例）］，転倒及び創傷［各 6.5%（4/62 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.2 参照）。

iii)　脳血管関連有害事象

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群継続例で 1.0%（1/102 例），プラセボ群継続例で 0.0%（0/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれでも 5%以上に発現した脳血管関連有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.3 参照）。

iv)　心血管関連有害事象

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で 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及びプラセボ群継続例のいずれでも 5%以上に発現した心血管関連有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.4 参照）。

v)　過鎮静関連有害事象

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で 21.6%（22/102 例），プラセボ群継続例で 27.4%（17/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した過鎮静関連有害事象は，傾眠［12.7%（13/102 例）］，鎮静合併症［6.9%（7/102 例）］であった。プラセボ群継続例で 5%以上に発現した過鎮静関連有害事象は，鎮静合併症［14.5%（9/62 例）］，傾眠［11.3%（7/62 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.16 参照）。

vi)　肺炎関連有害事象

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で 5.9%（6/102 例），プラセボ群継続例で 8.1%（5/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれでも 5%以上に発現した肺炎関連有害事象はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-8.10.19 参照）。

(h)　臨床検査

生化学検査項目，血液学的検査項目，尿検査項目，及びインスリンで，いずれも治験期間を通して，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.1，CT-10.1.2，CT-10.1.3，CT-10.1.5 参照）。

女性では，ベースラインのプロラクチン値の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例 16.468 μg/L，プラセボ群継続例 9.744 μg/L であった。ベースラインから Week 14（LOCF）の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例では−0.537 μg/L，プラセボ群継続例では 8.348 μg/L であった。男性では，ベースラインのプロラクチン値の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例 11.008 μg/L，プラセボ群継続例 11.139 μg/L であった。ベースラインから Week 14（LOCF）の変化量の平均値は，ブレクスピプラゾール群継続例では−0.368 μg/L，プラセボ群継続例では−0.421 μg/L であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.1.4 参照）。

臨床的に重要と考えられる臨床検査値の基準に合致した被験者の割合が，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%以上であった項目は，プロラクチン値の上昇［ブレ

クスピプラゾール群継続例 8.2%（7/85 例），プラセボ群継続例 20.4%（11/54 例），以降同順］，男性でのヘマトクリット値の低下［10.8%（4/37 例），23.1%（6/26 例）］，男性でのヘモグロビン値の低下［16.7%（5/30 例），20.8%（5/24 例）］，カルシウム値の低下［4.9%（5/102 例），12.9%（8/62 例）］，空腹時血糖値の上昇［26.3%（10/38 例），38.9%（7/18 例）］，男性での空腹時 HDL コレステロール値の低下［17.6%（3/17 例），42.9%（3/7 例）］，女性での空腹時 HDL コレステロール値の低下［11.8%（2/17 例），33.3%（3/9 例）］，空腹時トリグリセリド値の上昇［13.2%（5/38 例），13.3%（2/15 例）］であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.3.1 参照）。

本治験では，Hy’s Law の基準に該当する被験者は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.4.1 参照）。

臨床的に重要なプロラクチンの変動が認められた被験者の割合が，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%以上であった項目は，男性での，基準値上限の 1 倍超であり，ブレクスピプラゾール群継続例 10.8%（4/37 例），プラセボ群継続例 26.9%（7/26 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.5.1 参照）。

脂質代謝関連のパラメータの変動の基準に合致した被験者の割合が，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%以上であった項目は，空腹時コレステロールのボーダーラインから高値に変化［ブレクスピプラゾール群継続例 13.3%（2/15 例），プラセボ群継続例 16.7%（1/6 例），以降同順］，及び正常からボーダーライン/高値に変化［5.6%（1/18 例），16.7%（1/6 例）］，空腹時 LDL コレステロールのボーダーラインから高値に変化［9.5%（2/21 例），14.3%（1/7 例）］，及び正常からボーダーライン/高値に変化［18.2%（2/11 例），40.0%（2/5 例）］，空腹時 HDL コレステロールの正常から低値に変化［11.8%（4/34 例），23.1%（3/13 例）］，空腹時トリグリセリドのボーダーラインから高値に変化［16.7%（1/6 例），66.7%（2/3 例）］，正常/ボーダーラインから高値に変化［7.9%（3/38 例），21.4%（3/14 例）］，及び正常からボーダーライン/高値/超高値に変化［15.6%（5/32 例），9.1%（1/11 例）］であった。また，ベースラインから空腹時 HDL コレステロールが 20 mg/dL 以上減少した被験者の割合は 10.5%（4/38 例）及び 18.8%（3/16 例），空腹時トリグリセリドが 50 mg/dL 以上増加した被験者の割合は 10.5%（4/38 例）及び 25.0%（4/16 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.6.1 参照）。

空腹時血糖の変動の基準に合致した被験者の割合が，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%以上であった項目は，軽度高値から高値に変化［ブレクスピプラゾール群継続例 33.3%（2/6 例），プラセボ群継続例 66.7%（2/3 例），以降同順］，正常/軽度高値から高値に変化［5.1%（2/39 例），18.8%（3/16 例）］であった。また，ベースラインから空腹時血糖が 10 mg/dL 以上増加した被験者の割合は 30.8%（12/39 例）及び 37.5%（6/16 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-10.7.1 参照）。

(i)　バイタルサイン及び体重

i)　バイタルサイン

バイタルサイン（血圧，脈拍数）では，いずれも治験期間を通して変化量は小さく，臨床

的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.1 参照）。臨床的に重要と考えられるバイタルサインの基準に合致した被験者の割合が，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%以上であった項目はなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.2 参照）。

ii) 体重

体重は，治験期間を通して変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.4 参照）。

臨床的に重要と考えられる体重の変動が認められた被験者の割合は，7%以上の増加がブレクスピプラゾール群継続例で 7.1%（7/99 例），プラセボ群継続例で 9.7%（6/62 例），7%以上の減少がブレクスピプラゾール群継続例で 10.1%（10/99 例），プラセボ群継続例で 8.1%（5/62 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-11.6 参照）。

(j) 12 誘導心電図検査

心電図パラメータは，いずれも治験期間を通して変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.1 参照）。心電図の正異判定がベースラインに正常で，最終評価時点に異常であった被験者数は少なかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.2 参照）。

QTc が投与開始後に 500 msec を超えた被験者はいなかった。また，ベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.3 参照）。

臨床的に重要と考えられる心電図検査の基準に合致した項目は，ブレクスピプラゾール群継続例では心拍数（50 回/分以下，かつ 15 回/分以上減少），QRS（120 msec 以上，かつ 20 msec 以上延長），QTcF（女性：470 msec 超）（各 1 例），プラセボ群継続例では QTcF（男性：450 msec 超）（1 例）であった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-12.4 参照）。

(k) その他の評価項目

i) ADCS-ADL

ADCS-ADL 合計スコアのベースラインから Week 14（LOCF）の変化量はブレクスピプラゾール群継続例で−2.6，プラセボ群継続例で−1.6 と小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-15.1 参照）。

ii) MMSE

MMSE 合計スコアのベースラインから Week 14（LOCF）の変化量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−0.8 と小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01，CT-15.2 参照）。

(6) 結論

88 試験の 10 週間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を対象として，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，治

療効果が維持され，安全性に重大な影響を与える可能性を示唆する結果はなく，忍容性は良好であった。

2.7.6.4.5.3　付録

表 2.7.6.4.5-17　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
Total[a]		92	(90.2)	56	(90.3)	148	(90.2)
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)
心臓障害		2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	動悸	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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)
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)
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)
	眼脂	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	黄斑変性	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	眼充血	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
胃腸障害		21	(20.6)	14	(22.6)	35	(21.3)
	腹部不快感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	便秘	8	(7.8)	3	(4.8)	11	(6.7)
	齲歯	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	下痢	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	胃食道逆流性疾患	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	痔核	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	口唇腫脹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	口腔内出血	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	悪心	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	流涎過多	6	(5.9)	4	(6.5)	10	(6.1)
	口内炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	歯の脱落	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	歯痛	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	嘔吐	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	心窩部不快感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	肛門びらん	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	虚血性小腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
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)
	無力症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	活動性低下	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	顔面痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	歩行障害	7	(6.9)	3	(4.8)	10	(6.1)
	倦怠感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	浮腫	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	末梢性浮腫	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	発熱	4	(3.9)	4	(6.5)	8	(4.9)
	腫脹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	末梢腫脹	1	(1.0)	3	(4.8)	4	(2.4)
	体調不良	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	炎症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
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)
	脂肪肝	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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		27	(26.5)	17	(27.4)	44	(26.8)
	体部白癬	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	気管支炎	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	結膜炎	2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	膀胱炎	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	胃腸炎	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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)
	尿路感染	3	(2.9)	2	(3.2)	5	(3.0)
	感染性腸炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	白癬感染	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	細菌感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	気道感染	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	口腔ヘルペス	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	外尿道口炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
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)
	靱帯捻挫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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)
	皮下血腫	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	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)
	皮膚創傷	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	眼挫傷	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	眼瞼擦過傷	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
臨床検査		12	(11.8)	10	(16.1)	22	(13.4)
	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	(1.6)	1	(0.6)
	血中アルブミン減少	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	血中コレステロール減少	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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)
	血中インスリン増加	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	血中カリウム減少	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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)
	癌胎児性抗原増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	心電図ＱＴ延長	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	尿中ブドウ糖	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	総蛋白減少	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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)
	白血球数増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	心電図異常Ｔ波	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	尿潜血陽性	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	尿中蛋白陽性	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	便潜血陽性	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害		14	(13.7)	11	(17.7)	25	(15.2)
	脱水	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	耐糖能障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	高カルシウム血症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	高血糖	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	高尿酸血症	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	低アルブミン血症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	低カリウム血症	3	(2.9)	0	(0.0)	3	(1.8)
	低ナトリウム血症	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	低蛋白血症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	食欲亢進	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	食欲減退	5	(4.9)	6	(9.7)	11	(6.7)
	高脂血症	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)
	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		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)
	側腹部痛	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	関節腫脹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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)
	筋骨格痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	筋肉痛	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	顎痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	姿勢異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	横紋筋融解症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	顎関節症候群	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	四肢拘縮	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)	2	(3.2)	2	(1.2)
	脂肪腫	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		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)
	浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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)
	頭痛	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	感覚鈍麻	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	パーキンソニズム	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	失神寸前の状態	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	鎮静	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	痙攣発作	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	傾眠	13	(12.7)	7	(11.3)	20	(12.2)
	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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)
	肋間神経痛	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	パーキンソン歩行	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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)
	激越	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	無感情	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	譫妄	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	妄想	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	抑うつ気分	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	不眠症	5	(4.9)	12	(19.4)	17	(10.4)
	易刺激性	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	異食症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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		9	(8.8)	3	(4.8)	12	(7.3)
	水腎症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	排尿異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	夜間頻尿	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	蛋白尿	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	切迫性尿失禁	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	尿失禁	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	尿閉	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	急性腎障害	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
生殖系および乳房障害		2	(2.0)	2	(3.2)	4	(2.4)
	子宮頚部上皮異形成	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	陰部そう痒症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	性器紅斑	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4	(3.9)	2	(3.2)	6	(3.7)
	誤嚥	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	咳嗽	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	気胸	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	喀痰増加	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	上気道の炎症	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
皮膚および皮下組織障害		22	(21.6)	13	(21.0)	35	(21.3)
	血管浮腫	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	水疱	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	褥瘡性潰瘍	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	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)
	おむつ皮膚炎	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	薬疹	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	皮膚乾燥	3	(2.9)	1	(1.6)	4	(2.4)
	湿疹	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	皮脂欠乏性湿疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	紅斑	1	(1.0)	2	(3.2)	3	(1.8)
	多汗症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	陥入爪	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	爪甲剥離症	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	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)
	痂皮	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(1.6)	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)
	皮膚潰瘍	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	皮膚腫脹	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
外科および内科処置		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	耳垢除去	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
血管障害		1	(1.0)	4	(6.5)	5	(3.0)
	低血圧	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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 system organ class code and preferred term 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-8.2.1＞

表 2.7.6.4.5-18　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

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)
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)
心臓障害		0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	動悸	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)
胃腸障害		9	(8.8)	6	(9.7)	15	(9.1)
	便秘	4	(3.9)	1	(1.6)	5	(3.0)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	悪心	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	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)
	活動性低下	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	歩行障害	6	(5.9)	3	(4.8)	9	(5.5)
	倦怠感	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	浮腫	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
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)
	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)	2	(3.2)	3	(1.8)
	肺炎	1	(1.0)	1	(1.6)	2	(1.2)
	誤嚥性肺炎	0	(0.0)	1	(1.6)	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)
	大腿骨骨折	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
臨床検査		7	(6.9)	5	(8.1)	12	(7.3)
	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)
	血中インスリン増加	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	心電図ＱＴ延長	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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)

System Organ Class	Preferred Term	Rollover Brexpiprazole (N = 102) n	(%)	Rollover Placebo (N = 62) n	(%)	Rollover Total (N = 164) n	(%)
	尿潜血陽性	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	尿中蛋白陽性	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	2	(3.2)	2	(1.2)
	便潜血陽性	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害		7	(6.9)	7	(11.3)	14	(8.5)
	脱水	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	高血糖	2	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.2)
	低カリウム血症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	低ナトリウム血症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	食欲亢進	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	食欲減退	3	(2.9)	5	(8.1)	8	(4.9)
	高脂血症	1	(1.0)	0	(0.0)	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		10	(9.8)	5	(8.1)	15	(9.1)
	筋固縮	9	(8.8)	4	(6.5)	13	(7.9)
	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)
	横紋筋融解症	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
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)
	浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	ジスキネジア	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	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	2	(2.0)	6	(9.7)	8	(4.9)
	頭痛	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	感覚鈍麻	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	パーキンソニズム	4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	鎮静	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	傾眠	12	(11.8)	7	(11.3)	19	(11.6)
	失神	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	遅発性ジスキネジア	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	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)
	無感情	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	妄想	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	抑うつ気分	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	不眠症	1	(1.0)	7	(11.3)	8	(4.9)
	易刺激性	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	(%)
	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		4	(3.9)	3	(4.8)	7	(4.3)
	緊張性膀胱	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	排尿異常	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	夜間頻尿	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	切迫性尿失禁	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	尿失禁	2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
皮膚および皮下組織障害		2	(2.0)	1	(1.6)	3	(1.8)
	薬疹	1	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
	多汗症	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(0.6)
	小水疱性皮疹	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 system organ class code and preferred term 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-8.2.2＞

2.7.6.4.6　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た継続投与試験（外国人：331-201-00182 試験，添付資料番号 5.3.5.2-02）【参考資料】

2.7.6.4.6.1　試験方法の概略

試験の目的：

主目的

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，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

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，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，非対照

試験デザインを図 2.7.6.4.6-1 に示した。

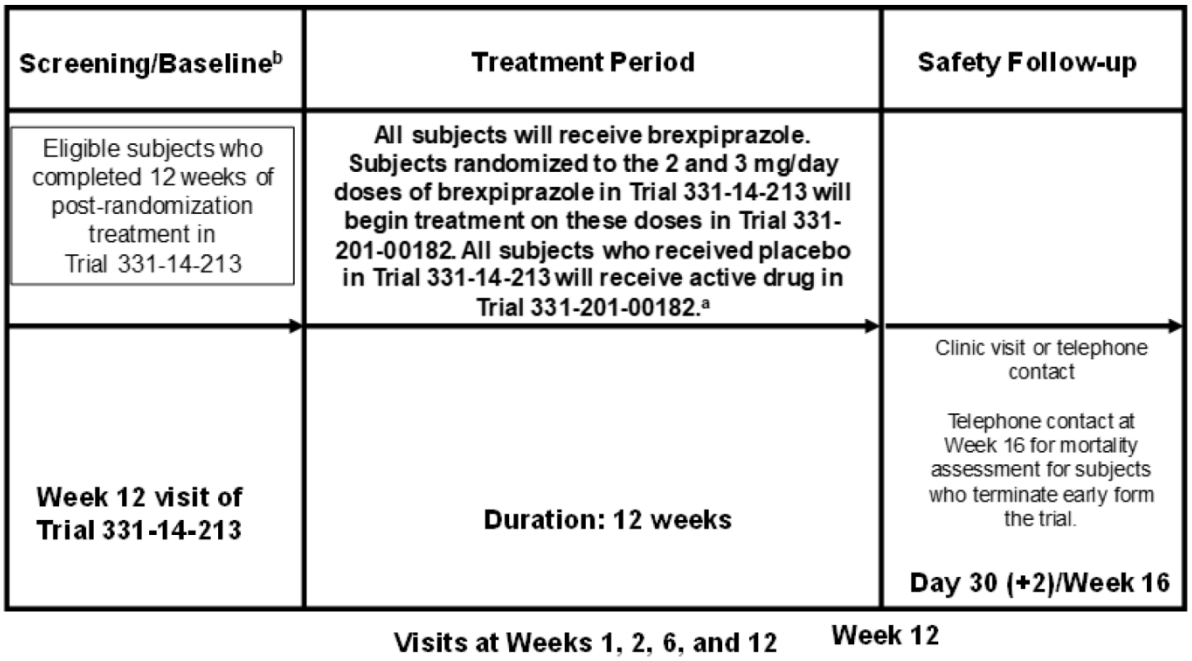


図 2.7.6.4.6-1　　試験デザイン

[a] Starting at Week 4, 1 dose decrease can occur at any time (scheduled or unscheduled visits) until the end of the trial. In addition, one dose increase can occur but only at the Week 6 scheduled visit. For subjects who may be offered entry into this trial as a result of early termination due to overwhelming efficacy from the 331-14-213 interim analysis, treatment in Trial 331-201-00182 will begin based on randomization and last visit completed in Trial 331-14-213. Subjects who received placebo in Trial 331-14-213 will receive active drug in Trial 331-201-00182. Subjects randomized to brexpiprazole and who completed the titration schedule in Trial 331-14-213 (ie, completed Week 4 visit in 331-14-213) will begin treatment on the same dose in this trial. Subjects randomized to brexpiprazole and who have not completed the titration schedule will restart drug in Trial 331-201-00182 dependent on the point in the titration scheme for Trial 331-14-213 that early termination occurred.

[b] For subjects who may be offered entry into this trial as a result of early termination of Trial 331-14-213 due to overwhelming efficacy from the interim analysis, the Screening/Baseline will occur at the last visit of the double-blind trial (ie, early termination visit of Trial 331-14-213).

＜資料番号 5.3.5.2-02：Appendix 16.1.1, Figure 3.1-1＞

対象：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

主な選択基準：

- 治験責任医師により，登録前に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。
- 二重盲検試験の 331-14-213 試験（以降，213 試験）の無作為割付け後 12 週間の治療期を完了した患者。ただし，213 試験の中間解析で有効性が示されたことにより治験が中止となった場合は，早期に中止した患者も登録可とした。
- 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）がいること。

除外基準：

- 治験責任医師，メディカルモニター，治験依頼者により治験参加に不適当と判断された患者
- 213 試験の参加時に治験実施計画書からの著しい逸脱があった患者。許容期間外の評価時来院や採血の実施漏れがたまにあるなどの軽微な逸脱の場合は，本治験への参加から除外しなかった。213 試験で，評価時来院スケジュール，治験の評価，投与レジメンの継続的な不遵守があった場合は著しい逸脱とみなし，本治験から除外した。治験責任医師が患者の適格性を確認できない場合は，メディカルモニターに連絡した。

使用薬剤：

ブレクスピプラゾール錠：0.5 mg，1 mg，2 mg，3 mg

用量及び投与方法：

213 試験の投与最終日の翌日から，治験薬を 1 日 1 回，12 週間，経口投与した。213 試験の盲検性を保持するため，本治験も盲検下で投与した。213 試験でブレクスピプラゾール（2 mg 又は 3 mg）を投与された被験者（以降，ブレクスピプラゾール群継続例）は，本治験の開始用量は同用量とした。ブレクスピプラゾール 2 mg 群の継続例は，Week 6 まで 2 mg，その後は Week 12 まで 2 mg 又は 3 mg を投与した。ブレクスピプラゾール 3 mg 群の継続例は，Week 4 まで 3 mg，その後は Week 12 まで 2 mg 又は 3 mg を投与した。213 試験でプラセボを投与された被験者（以降，プラセボ群継続例）は，Week 1 まで 0.5 mg，Week 2 まで 1 mg，Week 6 まで 2 mg，その後は Week 12 まで 2 mg 又は 3 mg を投与した。

すべての被験者の目標用量は 2 mg 又は 3 mg とした。治験中の用量調節は，減量は Week 4 以

降随時 1 回のみ許容，増量は Week 6 の 1 回のみ許容した。さらなる増量又は減量が必要となった被験者は，試験を中止することとした。

投与期間：

12 週間

目標被験者数：

該当なし

目標被験者数の設定根拠：

統計学的な検出力に基づく目標被験者数の設定は行わなかった。本治験の対象集団は，213 試験から移行した適格被験者から成る。

主な併用薬又は併用療法の規定：

該当なし

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

アルツハイマー型認知症治療薬，抗精神病薬，クロザピン，抗うつ薬，気分安定薬，抗痙攣薬，ベンゾジアゼピン系薬剤，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬，オピオイド鎮痛薬，錐体外路症状に対する抗コリン薬，プロプラノロール，バレニクリン，高血圧，及び高コレステロール血症などの治療薬並びに抗血小板薬，中枢神経系に影響を及ぼすサプリメント及びハーブ（セントジョーンズワート，オメガ 3 脂肪酸，カバ，GABA など），CYP2D6 阻害薬並びに CYP3A4 阻害薬及び誘導薬は，治験実施計画書の規定に従い，使用を制限又は禁止した（資料番号 5.3.5.2-02, Section 16.1.1，Table 4.1-1，Table 4.1-2 参照）。

評価項目：

主要評価項目

有害事象の発現割合及び重症度

有効性（探索的評価項目）

- CMAI 合計スコアのベースライン（本治験のブレクスピプラゾール初回投与前の最終測定時と定義）から Week 6，Week 12，最終来院時の変化量
- アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 6，Week 12，最終来院時の変化量

安全性

有害事象，身体所見及び神経学的所見，バイタルサイン，体重，BMI，腹囲，臨床検査［血液学的検査，生化学検査（プロラクチンを含む），尿検査，妊娠検査］，12 誘導心電図，錐体外路症状（SAS，AIMS，BARS），自殺傾向（S-STS），認知機能（MMSE）

解析方法：

すべての有害事象は，MedDRA の SOC 及び基本語により読替えた。以下に示す事象の発現割合を記述的に要約した。

- TEAE
- 重症度別 TEAE
- 治験薬との関連性がある TEAE（治験責任医師の判定による）
- 死亡に至った TEAE

- 重篤な TEAE
- 治験薬の中止に至った TEAE

TEAE は，本治験での治験薬投与開始後に発現した有害事象，及びベースライン評価時に報告されていた有害事象で重症度が増した有害事象，重篤となった有害事象，治験薬との関連性がありと判定された有害事象，死亡に至った有害事象，治験薬の中止に至った有害事象，治験薬の中断に至った有害事象，治験薬の減量に至った有害事象と定義した。

治験実施医療機関：

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，米国の 66 施設

治験期間：

2018 年 10 月 11 日～2022 年 9 月 19 日

2.7.6.4.6.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4.6-1 に，中止例の内訳を表 2.7.6.4.6-2 に，それぞれ示した。

本治験では 259 例が登録された。本治験開始前に，すべての被験者は 213 試験の二重盲検期を完了した。本治験に登録された 259 例のうち，ブレクスピプラゾール群継続例は 163 例，プラセボ群継続例は 96 例であった。

本治験では全体で 30 例（11.6%）が治験を中止し，そのうちブレクスピプラゾール群継続例は 21 例（12.9%），プラセボ群継続例は 9 例（9.4%）であった。全体の主な中止理由は，有害事象［13 例（5.0%）］，同意撤回［8 例（3.1%）］，及び治験依頼者による治験実施施設の終了［5 例（1.9%）］であった。

表 2.7.6.4.6-1　　被験者の内訳（登録された集団）

Number of Subjects	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)[a]	Prior Placebo (N = 96) n (%)[a]	Total (N = 259) n (%)[a]
Screened	-	-	259
Enrolled	163 (100.0)	96 (100.0)	259 (100.0)
Treated	163 (100.0)	96 (100.0)	259 (100.0)
Completed	142 (87.1)	87 (90.6)	229 (88.4)
Discontinued	21 (12.9)	9 (9.4)	30 (11.6)
Analyzed For Safety[b]	163 (100.0)	96 (100.0)	259 (100.0)
Analyzed For Efficacy[c]	159 (97.5)	95 (99.0)	254 (98.1)

[a] Percentages were based on the number of subjects in the Randomized Sample.

[b] Randomized subjects who received at least one dose of double-blind IMP were analyzed for safety.

[c] Randomized and received at least one dose of double-blind IMP and had a baseline and one postbaseline CMAI total score.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 10.1-1＞

表 2.7.6.4.6-2　　中止例の内訳（登録された集団）

Number of Subjects	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)[a]	Prior Placebo (N = 96) n (%)[a]	Total (N = 259) n (%)[a]
Enrolled	163 (100.0)	96 (100.0)	259 (100.0)
Completed	142 (87.1)	87 (90.6)	229 (88.4)
Discontinued	21 (12.9)	9 (9.4)	30 (11.6)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
Adverse Events	8 (4.9)	5 (5.2)	13 (5.0)
Site Terminated by Sponsor	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)
Subject Met Withdrawal Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Withdrawn from Participation by the Investigator	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Withdrew Consent to Participate	7 (4.3)	1 (1.0)	8 (3.1)
Protocol Deviation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of Efficacy	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
Trial Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
COVID-19 Related	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Related to COVID-19	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)

[a] Percentages are based on the number of subjects in the Randomized Sample.

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 10.1-2＞

(2)　解析したデータセット

本治験の同意説明文書に署名し，登録されたすべての被験者を登録された集団とした。本治験の同意説明文書に署名し，本治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を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団のうち，CMAI 合計スコアのベースライン値及びその後の評価時点で 1 つ以上の値が得られた被験者を有効性解析対象集団とした。

登録された集団は 259 例，安全性解析対象集団は 259 例，有効性解析対象集団は 254 例であった（表 2.7.6.4.6-1 参照）。安全性解析対象集団の内訳は，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。有効性解析対象集団の内訳は，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。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.6-3 に示した。

平均年齢は 74.3 歳（範囲：55～90 歳）であった。登録された 259 例のうち，114 例（44.0%）が男性，145 例（56.0%）が女性であった。平均 BMI は 26.6 kg/m^2（範囲：18.6～42.7 kg/m^2）であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-3.1.1 参照）。人種は白人（95.8%）が最も多かった。民族性はヒスパニック又はラテン系が 31.7%であった。

表 2.7.6.4.6-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（登録された集団）

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
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：Table 11.2-1＞

(4)　有効性

(a)　探索的評価項目

i)　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量

CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6-4 に示した。

213 試験での投与から予測されるとおり，ベースライン時の 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（57.3 ± 17.2）と比べて，プラセボ群継続例

（63.0 ± 18.1）で高かった。

Week 6 の CMAI 合計スコア（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のいずれも同程度であった。CMAI 合計スコアのベースラインから Week 6 の変化量（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例（−4.1 ± 10.0）（155 例）と比べて，プラセボ群継続例（−6.7 ± 11.7）（93 例）で大きかった。Week 12 の CMAI 合計スコア（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のいずれも同程度であった。CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例（−7.1 ± 12.3）（140 例）と比べて，プラセボ群継続例（−12.5 ± 14.6）（86 例）で大きかった。

CMAI 合計スコアのベースラインから最終来院時の変化量（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例（−6.7 ± 11.8）（158 例）と比べて，プラセボ群継続例（−11.7 ± 14.7）（95 例）で大きかった。

表 2.7.6.4.6-4　　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

Visit	Statistic	Prior Brexpiprazole	Prior Placebo	Total
Baseline	n	159	95	254
	Mean (SD)	57.3 (17.2)	63.0 (18.1)	59.4 (17.7)
	Median (Min, Max)	54.0 (29.0, 122.0)	63.0 (31.0, 124.0)	58.0 (29.0, 124.0)
Change from Baseline at Week 6	n	155	93	248
	Mean (SD)	–4.1 (10.0)	–6.7 (11.7)	–5.1 (10.7)
	Median (Min, Max)	–3.0 (–44.0, 25.0)	–5.0 (–37.0, 38.0)	–3.0 (–44.0, 38.0)
Change from Baseline at Week 12	n	140	86	226
	Mean (SD)	–7.1 (12.3)	–12.5 (14.6)	–9.1 (13.5)
	Median (Min, Max)	–5.0 (–52.0, 40.0)	–9.0 (–76.0, 23.0)	–6.0 (–76.0, 40.0)
Change from Baseline at Last Visit[a]	n	158	95	253
	Mean (SD)	–6.7 (11.8)	–11.7 (14.7)	–8.6 (13.2)
	Median (Min, Max)	–5.0 (–52.0, 40.0)	–8.0 (–76.0, 23.0)	–6.0 (–76.0, 40.0)

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-5.1.1＞

ii)　アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインからの変化量

アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.6-5 に示した。

ベースライン時のアジテーションに関連した CGI-S スコア（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例（3.5 ± 0.9）（159 例）と比べて，プラセボ群継続例（3.8 ± 1.0）（95 例）で高かった。アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例で（−0.5 ± 0.9）（141 例），プラセボ群継続例で（−0.8 ± 1.0）（85 例）であった。

アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインから最終来院時の変化量（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例（−0.4 ± 0.9）（158 例）と比べて，プラセボ群継続例（−0.7 ± 1.0）（95 例）で大きかった。

表 2.7.6.4.6-5　　アジテーションに関連した CGI-S スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）

Visit	Statistic	Prior Brexpiprazole	Prior Placebo	Total
Baseline	n	159	95	254
	Mean (SD)	3.5 (0.9)	3.8 (1.0)	3.6 (1.0)
	Median (Min, Max)	3.0 (1.0, 6.0)	4.0 (1.0, 6.0)	4.0 (1.0, 6.0)
Change from Baseline at Week 12	n	141	85	226
	Mean (SD)	–0.5 (0.9)	–0.8 (1.0)	–0.6 (0.9)
	Median (Min, Max)	0.0 (–3.0, 2.0)	–1.0 (–4.0, 1.0)	0.0 (–4.0, 2.0)
Change from Baseline at Last Visit	n	158	95	253
	Mean (SD)	–0.4 (0.9)	–0.7 (1.0)	–0.6 (0.9)
	Median (Min, Max)	0.0 (–3.0, 2.0)	–1.0 (–4.0, 1.0)	0.0 (–4.0, 2.0)

＜資料番号 5.3.5.2-02：C-5.2＞

(5)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4.6-6 に示した。

213 試験から移行した 259 例が，本治験でブレクスピプラゾールを 1 回以上投与された（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）。

213 試験でブレクスピプラゾール 2 mg 又は 3 mg を投与していた被験者は，本治験で同用量を継続した。213 試験でプラセボを投与していた被験者は，2 週間の漸増投与が行われ，その際，本治験及び 213 試験の治験薬の盲検性が維持されるように管理された。

142 例が 213 試験及び本治験で 24 週間のブレクスピプラゾール投与を完了し，213 試験でプラセボ投与の 84 例が本治験で 12 週間のブレクスピプラゾール投与を完了した。

表 2.7.6.4.6-6　　治験薬の曝露状況（安全性解析対象集団）

Duration of Exposure	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
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)

[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＞

(b)　有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.4.6-12 に，いずれかの群での発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.6.4.6-7 に示した。

有害事象（TEAE）の発現割合は全体で 25.9%であり，ブレクスピプラゾール群継続例（25.2%）と比較して，プラセボ群継続例（27.1%）で高かった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれもブレクスピプラゾールの忍容性は良好であった。

全体での発現割合が比較的高かった有害事象は，頭痛［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 3.1%（3/96 例），以降同順］，転倒［3.1%（5/163 例），1.0%（1/96 例）］，上咽頭炎［0.0%（0/163 例），5.2%（5/96 例）］，浮動性めまい，傾眠［各 2.5%（各 4/163 例），各 1.0%（各 1/96 例）］，及び激越［0.6%（1/163 例），3.1%（3/96 例）］であり，いずれも全体での発現割合は 5%未満であった。

本治験での有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。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 5.3.5.2-02，CT-8.2.3 参照）。

表 2.7.6.4.6-7　　いずれかの群での発現割合が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
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)

MedDRA Version 25.0
＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.2.2.1-1＞

(c)　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

本治験では，有害事象の治験薬との関連性を related，not related の 2 分類で判定し，そのうち related と判定された有害事象を治験薬との関連性がある有害事象（副作用）と定義した。

副作用を表 2.7.6.4.6-8 に示した。

副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例［8.0%（13/163 例）］とプラセボ群継続例［8.3%（8/96 例）］で同程度であった。

全体での発現割合が比較的高かった副作用は，傾眠［ブレクスピプラゾール群継続例 1.9%（3/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例），以降同順］，運動緩慢［1.2%（2/163 例），1.0%（1/96 例）］，低血圧［0.0%（0/163 例），2.1%（2/96 例）］，無力症，振戦［各 1.2%（各 2/163 例），各 0.0%（各 0/96 例）］，錐体外路障害，パーキンソニズム，及び不眠症［各 0.6%（各 1/163 例），各 1.0%（各 1/96 例）］であり，いずれも全体での発現割合は 2%未満であった。

副作用はすべて，軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.3.2 参照）。

表 2.7.6.4.6-8　　治験薬との関連性がある有害事象（副作用）（安全性解析対象集団）

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]	13 (8.0)	8 (8.3)	21 (8.1)
心臓障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
心房細動	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
無力症	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
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)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
転倒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
収縮期血圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
神経系障害	10 (6.1)	4 (4.2)	14 (5.4)
運動失調	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
運動緩慢	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
浮動性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
よだれ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
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)
パーキンソニズム	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
傾眠	3 (1.8)	1 (1.0)	4 (1.5)
振戦	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
精神障害	1 (0.6)	2 (2.1)	3 (1.2)
激越	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
不安	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
不眠症	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
精神運動制止遅滞	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)
血管障害	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.8)
低血圧	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.8)

MedDRA Version 25.0

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.3.1＞

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

本治験で死亡は報告されなかった。

ii)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象を表 2.7.6.4.6-9 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は全体的に低く，いずれの事象も治験責任医師により治験薬との関連性なしと判定された。重篤な有害事象はいずれもブレクスピプラゾール群継続例で認められた［3.7%（6/163 例）］。

2 例以上に認められた重篤な有害事象は，転倒［ブレクスピプラゾール群継続例 1.8%（3/163 例）］のみであった。

高度の重篤な有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例で 2.5%（4/163 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.5.2 参照）。

表 2.7.6.4.6-9　　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
At least 1 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)

MedDRA Version 25.0

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.3.1.2-1＞

(e)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.6-10 に示した。

全体で 88.4%（229/259 例）が本治験を完了した（表 2.7.6.4.6-1 参照）。投与中止に至った有害事象の発現割合は概して低く，ブレクスピプラゾール群継続例［4.3%（7/163 例）］とプラセボ群継続例［5.2%（5/96 例）］で同程度であった。全体での発現割合が比較的高かっ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］，転倒［1.2%（2/163 例），0.0%（0/96 例）］，及び錐体外路障害［0.6%（1/163 例），1.0%（1/96 例）］であった。ブレクスピプラゾール群継続例の 1 例は，無力症，頻回の転倒，及びパーキンソニズムのため，Day 35 に中止した（資料番

号 5.3.5.2-02，CT-9.3 参照）。

表 2.7.6.4.6-10　　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
At least 1 TEAE[a]	7 (4.3)	5 (5.2)	12 (4.6)
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)
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)

MedDRA Version 25.0

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.6.1＞

(f)　特に注目すべき有害事象

i)　錐体外路症状関連有害事象

錐体外路症状関連有害事象を表 2.7.6.4.6-11 に示した。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は全体的に低く（5%未満），ブレクスピプラゾール群継続例［4.9%（8/163 例）］とプラセボ群継続例［4.2%（4/96 例）］で同程度であった。発現割合が最も高かった錐体外路症状関連有害事象は運動緩慢であり，ブレクスピプラゾール群継続例の 1.2%（2/163 例），プラセボ群継続例の 1.0%（1/96 例）で認められた。分類別では，全体的に parkinsonian events の発現割合がほかの分類と比べて高く，これはプラセボ群継続例［2.1%（2/96 例）］と比べて，ブレクスピプラゾール群継続例［3.1%（5/163 例）］で発現割合がやや高かった。

SAS の合計スコア，AIMS の合計スコア，及び BARS の変化量は，いずれも小さかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.1～CT-6.3 参照）。

表 2.7.6.4.6-11　　錐体外路症状関連有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
At least 1 EPS-related TEAE[a]	8 (4.9)	4 (4.2)	12 (4.6)
Akathisia Events	2 (1.2)	2 (2.1)	4 (1.5)
錐体外路障害	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)
Dyskinetic Events	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
よだれ	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
Parkinsonian Events	5 (3.1)	2 (2.1)	7 (2.7)
運動緩慢	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
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)
振戦	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)

MedDRA Version 25.0

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

＜資料番号 5.3.5.2-02：Table 12.3.1.4.1-1＞

ii)　起立性障害関連有害事象

起立性障害関連有害事象は，全体で 3.1%（8/259 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.8.2 参照）。浮動性めまいは，ブレクスピプラゾール群継続例で 2.5%（4/163 例），プラセボ群継続例で 1.0%（1/96 例）に認められた。

このうち，重篤な有害事象はブレクスピプラゾール群継続例の 1 例で発現した中等度の失神であり，治験薬との関連性はなしと判定された。失神は翌日に回復し，当該事象による治験薬の用量変更はなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-9.2 参照）。

iii)　事故及び損傷関連有害事象

事故及び損傷関連有害事象（転倒を含む）は，全体で 2.3%（6/259 例），ブレクスピプラゾール群継続例で 3.1%（5/163 例），プラセボ群継続例で 1.0%（1/96 例）に認められた（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.8.3 参照）。

ブレクスピプラゾール群継続例の 3 例に重篤な転倒が発現した。いずれも治験薬との関連性はなしと判定され，後遺症ありで回復した（資料番号 5.3.5.2-02，CT-9.2 参照）。

iv)　QT 間隔延長関連有害事象

本治験で QT 間隔延長関連有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-8.8.1 参照）。

v)　自殺関連有害事象

自殺念慮及び行動は本治験で報告されず，自殺関連有害事象を発現した被験者は認められなかった（表 2.7.6.4.6-12 参照）。

vi)　MMSE

MMSE 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量（平均値 ± SD）は，ブレクスピプラゾール群継続例で−0.26 ± 2.44，プラセボ群継続例で 0.17 ± 2.24 であった。本治験中の MMSE 合計スコアの減少は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-02，CT-6.4 参照）。

(g)　臨床検査

臨床的に意味のあるプロラクチン高値は，ブレクスピプラゾール群継続例の 5.0%（7/163 例），プラセボ群継続例の 6.9%（6/96 例）で報告された（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.2.3 参照）。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男性各 1 例で，基準値上限の 3 倍超のプロラクチン高値が認められた（資料番号 5.3.5.2-02，CT-10.2.4 参照）。その他のプロラクチン高値は基準値上限の 1 倍超であった。

(h)　バイタルサイン

心拍数及び血圧のベースラインからの平均変化量は小さく，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同程度であった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 12.5.2-1 参照）。

(i)　心電図検査

本治験での QT 間隔の平均変化量は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれも極めて小さく，心電図異常の発現割合も低かった（資料番号 5.3.5.2-02，Table 12.5.3-1，Table 12.5.3-2 参照）。

(6)　結論

- 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に対するブレクスピプラゾールの長期投与（2 mg 又は 3 mg を最長 24 週間）は安全であり，忍容性も良好であった。本治験では新たな死亡は認められず，新たな安全性のシグナルも認められなかった。
- ブレクスピプラゾールの最長 24 週間投与（213 試験でのブレクスピプラゾール 2 mg，3 mg，又はプラセボの 12 週間投与及び本治験でのブレクスピプラゾールの 12 週間投与）により，アルツハイマー型認知症患者のアジテーションの改善が持続することが認められた。

2.7.6.4.6.3　付録

表 2.7.6.4.6-12　　有害事象（安全性解析対象集団）

System Organ Class **Adverse Event** **(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)
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	1 (1.0)	4 (1.5)
失血性貧血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
鉄欠乏性貧血	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
白血球減少症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
血小板減少症	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
心房細動	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
結膜充血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	8 (4.9)	4 (4.2)	12 (4.6)
便秘	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
下痢	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
消化不良	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
びらん性食道炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
痔核	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪心	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
食道食物嵌入	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
流涎過多	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
嘔吐	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
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)
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
慢性胆嚢炎	1 (0.6)	0 (0.0)	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	5 (3.1)	7 (7.3)	12 (4.6)
コロナウイルス感染	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
丹毒	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
上咽頭炎	0 (0.0)	5 (5.2)	5 (1.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
尿路感染	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.2)
創傷感染	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	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)
臨床検査	4 (2.5)	0 (0.0)	4 (1.5)
血圧上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
収縮期血圧上昇	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)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋固縮	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	23 (14.1)	9 (9.4)	32 (12.4)
運動失調	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
運動緩慢	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
頚髄神経根障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
浮動性めまい	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)
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)
頭痛	6 (3.7)	3 (3.1)	9 (3.5)
運動低下	1 (0.6)	0 (0.0)	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)
痙攣発作	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
傾眠	4 (2.5)	1 (1.0)	5 (1.9)
失神	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
振戦	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.8)
精神障害	3 (1.8)	6 (6.3)	9 (3.5)
激越	1 (0.6)	3 (3.1)	4 (1.5)
不安	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
うつ病	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
不眠症	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
故意の自傷行為	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
精神運動制止遅滞	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)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
萎縮性外陰腟炎	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
外陰腟そう痒症	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.1)	2 (2.1)	7 (2.7)
咳嗽	1 (0.6)	1 (1.0)	2 (0.8)
鼻出血	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N = 163) n (%)	Prior Placebo (N = 96) n (%)	Total (N = 259) n (%)
呼吸障害	2 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.2)
鼻漏	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
発疹	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.4)
血管障害	1 (0.6)	2 (2.1)	3 (1.2)
高血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
低血圧	0 (0.0)	2 (2.1)	2 (0.8)

MedDRA Version 25.0

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.

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 SOCs were counted only once towards the total.

＜資料番号 5.3.5.2-02：CT-8.2.2＞

2.7.6.4.7　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た安全性観察試験（外国人：331-13-211 試験，添付資料番号 5.3.5.2-03）【参考資料】

2.7.6.4.7.1　試験方法の概略

試験の目的：

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た先行する第 III 相試験［331-12-283 試験又は 331-12-284 試験（以降，先行試験）］でブレクスピプラゾール（0.5，1 又は 2 mg）又はプラセボが投与された被験者の投与終了後の安全性を評価する。

試験デザイン：

多施設共同，継続観察

試験デザインを図 2.7.6.4.7-1 に示した。

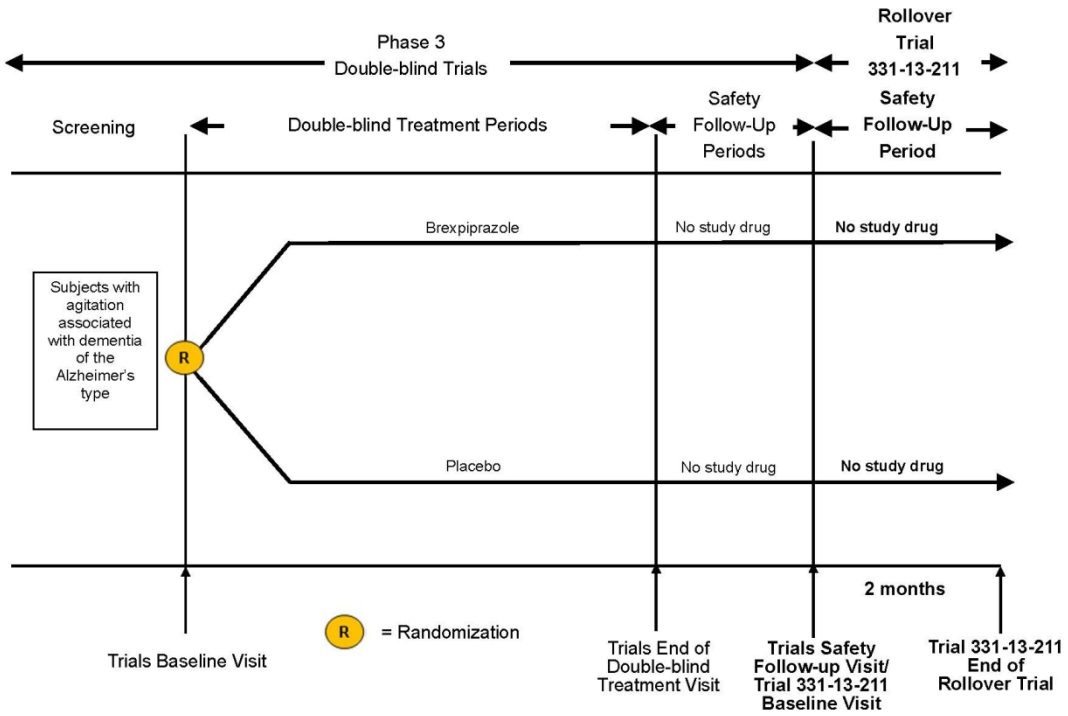


図 2.7.6.4.7-1　　試験デザイン

＜資料番号 5.3.5.2-03：Figure 2-1＞

対象：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

主な選択基準：

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た第 III 相試験（先行試験）で，二重盲検期のすべての評価時点での評価及び 30 日間の後観察期の評価を終了した男女の被験者を対象とした。治験責任医師は，登録前及び治験中に，被験者に同意能力があることを確認することとした。

施設に入所している被験者及び施設に入所していない被験者は，それぞれの要件を満たす特定の介護者がいることとした。

主な除外基準：

第 III 相試験（先行試験）で中止した被験者は，本治験の対象外とした。

使用薬剤：

該当なし

用量及び投与方法：

該当なし

投与期間：

該当なし

目標被験者数：

該当なし

目標被験者数の設定根拠：

本治験は，継続観察試験のため，検出力に基づく統計学的に必要な例数は算出しなかった。

主な併用薬又は併用療法の規定：

併用薬（アジテーションを治療するための薬剤を含む）及びアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを治療するための非薬理学的療法のいずれも制限しなかった。

主な併用禁止薬又は併用禁止療法の規定：

併用薬（アジテーションを治療するための薬剤を含む）及びアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを治療するための非薬理学的療法のいずれも制限しなかった。

評価項目：

<u>安全性</u>

- 有害事象，重篤な有害事象及び有害事象による治験中止の発現割合並びに重症度
- アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション悪化関連有害事象（基本語：激越，精神運動亢進）の発現割合及び重症度
- アルツハイマー型認知症に伴う認知機能悪化関連有害事象（基本語：認知障害，血管性認知障害）の発現割合及び重症度
- 新たに投与開始したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを治療するための併用薬
- 新たに投与開始したアルツハイマー型認知症に伴う認知障害を治療するための併用薬
- MMSE スコアのベースライン［第 III 相試験（先行試験）の二重盲検期の最終来院時の

MMSE スコア］から Month 2（又は中止時）の変化量の平均値

解析方法：

安全性の解析は，登録集団を対象に実施した。安全性の評価項目のベースラインは，本治験への登録前の最終評価時のデータと定義した。

すべての有害事象は，MedDRA Version 20.0 の SOC 及び基本語により読替えた。以下に示す事象の発現割合を要約した。

- 有害事象，重篤な有害事象及び有害事象による治験中止の発現割合並びに重症度
- アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション悪化関連有害事象の発現割合及び重症度
- アルツハイマー型認知症に伴う認知機能悪化関連有害事象の発現割合及び重症度

MMSE スコアのベースライン［第 III 相試験（先行試験）の二重盲検期の最終来院時］から Month 2（又は中止時）の変化量は，平均値，中央値，SD，最小値，及び最大値の記述統計量により要約した。

併用薬を記録し，以下に示す併用薬を評価した。

- 新たに投与開始したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを治療するための併用薬
- 新たに投与開始したアルツハイマー型認知症に伴う認知障害を治療するための併用薬

治験実施医療機関：

ブルガリア，カナダ，クロアチア，フランス，ドイツ，英国，ロシア，セルビア，スロベニア，スペイン，ウクライナ，米国の 87 施設

治験期間：

2014 年 7 月 5 日～2017 年 5 月 30 日

2.7.6.4.7.2　試験結果

(1)　被験者の内訳

本治験に 450 例が登録され，447 例（99.3%）が本治験を完了した。3 例（0.7%）が中止し，中止理由は追跡不能，有害事象（脳血管発作），同意撤回であった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-1，CT-2，DREAS-1 参照）。

(2)　解析したデータセット

本治験の同意文書に署名したすべての被験者を登録集団とした（同意文書への署名は，被験者本人のほか，保護者，法定代理人も各地域の法律に従い，可能とした）。

登録された 450 例すべての被験者を安全性の解析対象とした（資料番号 5.3.5.2-03，CT-1 参照）。

(3)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4.7-1 に示した。

人口統計学的及び他の基準値の特性は，先行試験でブレクスピプラゾール群に割付けられた

被験者群（以降，先行試験ブレクスピプラゾール群）と先行試験でプラセボ群に割付けられた被験者群（以降，先行試験プラセボ群）で同様であった。平均年齢は 74.1 歳（範囲：51～90 歳）であった。性別は女性（57.1%）が多く，人種は白人が最も多く，95.3%を占めた。平均身長は 164.5 cm，平均体重は 69.8 kg，平均 BMI は 25.7 kg/m^2 であった。

本治験に登録された被験者のベースライン評価時の MMSE スコアの平均値は，先行試験ブレクスピプラゾール群で 14.51（N = 260），先行試験プラセボ群で 15.37（N = 187）であった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-10 参照）。

表 2.7.6.4.7-1　　人口統計学的及び他の基準値の特性（登録集団）

BASELINE CHARACTERISTICS		PRIOR BREX (N=262)	PRIOR PLACEBO (N=188)	TOTAL (N=450)
AGE (YEAR)	N	262	188	450
	MEAN	74.1	74.0	74.1
	MEDIAN	75.0	75.0	75.0
	SD	8.3	7.8	8.1
	MIN,MAX	51,89	57,90	51,90
SEX	MALE n(%)	107 (40.8)	86 (45.7)	193 (42.9)
	FEMALE n(%)	155 (59.2)	102 (54.3)	257 (57.1)
HEIGHT (cm)	N	262	188	450
	MEAN	164.5	164.5	164.5
	MEDIAN	165.0	164.5	165.0
	SD	9.9	10.0	9.9
	MIN,MAX	132.0,185.0	140.0,192.0	132.0,192.0
WEIGHT (kg)	N	262	188	450
	MEAN	69.4	70.4	69.8
	MEDIAN	68.5	69.2	68.7
	SD	14.3	15.0	14.6
	MIN,MAX	39.3,134.1	44.5,121.8	39.3,134.1
BMI (kg/m^2)	N	262	188	450
	MEAN	25.5	26.0	25.7
	MEDIAN	25.2	25.5	25.3
	SD	4.2	5.0	4.5
	MIN,MAX	18.2,45.3	18.5,60.4	18.2,60.4
RACE	WHITE n(%)	250 (95.4)	179 (95.2)	429 (95.3)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN n(%)	9 (3.4)	7 (3.7)	16 (3.6)
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE n(%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ASIAN n(%)	3 (1.1)	2 (1.1)	5 (1.1)
	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(%)	37 (14.1)	24 (12.8)	61 (13.6)
	NOT HISPANIC OR LATINO n(%)	223 (85.1)	163 (86.7)	386 (85.8)
	UNKNOWN n(%)	2 (0.8)	1 (0.5)	3 (0.7)

＜資料番号 5.3.5.2-03：CT-3＞

(4)　安全性

(a)　治験薬の曝露状況

本治験では，治験薬は投与しなかった。

(b)　有害事象

有害事象を表 2.7.6.4.7-2 に示した。

有害事象は，先行試験ブレクスピプラゾール群で 21.8%（57/262 例），先行試験プラセボ群で 19.7%（37/188 例）に発現した。両群を通じて発現割合の高かった有害事象は，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］，激越［3.1%（8/262 例），2.7%（5/188 例）］，浮動性めまい［1.9%（5/262 例），0.5%（1/188 例）］，ウイルス性上気道感染［1.9%（5/262 例），0.5%（1/188 例）］，転倒［1.9%（5/262 例），0%（0/188 例）］であった。

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と先行試験プラセボ群で同程度であった。

本治験での有害事象の重症度は，3 段階（軽度，中等度，高度）で判定した。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 5.3.5.2-03，CT-8.2.3 参照）。

いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象は頭痛のみであり，頭痛はすべて非重篤であった（表 2.7.6.4.7-3 参照）。

表 2.7.6.4.7-2　　有害事象（登録集団）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N = 262) n (%)	Prior Placebo (N = 188) n (%)
Subject with Any Adverse Events[a]	57 (21.8)	37 (19.7)
心臓障害	1 (0.4)	0 (0.0)
狭心症	1 (0.4)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.4)	0 (0.0)
甲状腺腫瘤	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (2.3)	4 (2.1)
便秘	2 (0.8)	1 (0.5)
下痢	1 (0.4)	1 (0.5)
消化不良	2 (0.8)	0 (0.0)
悪心	1 (0.4)	1 (0.5)
流涎過多	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.1)	1 (0.5)
無力症	1 (0.4)	1 (0.5)
高熱	1 (0.4)	0 (0.0)
発熱	1 (0.4)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	11 (4.2)	10 (5.3)
気管支炎	1 (0.4)	1 (0.5)
細菌性結膜炎	0 (0.0)	2 (1.1)
憩室炎	1 (0.4)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.4)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (0.4)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.4)	1 (0.5)
歯髄炎	0 (0.0)	1 (0.5)
気道感染	2 (0.8)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0.0)	2 (1.1)
ウイルス性上気道感染	5 (1.9)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	8 (3.1)	3 (1.6)
挫傷	2 (0.8)	2 (1.1)
転倒	5 (1.9)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)
頭部損傷	1 (0.4)	0 (0.0)
関節損傷	1 (0.4)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.4)	0 (0.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (1.1)
糖尿病	0 (0.0)	1 (0.5)
高血糖	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8)	1 (0.5)
背部痛	2 (0.8)	0 (0.0)
滑膜炎	0 (0.0)	1 (0.5)

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N = 262) n (%)	Prior Placebo (N = 188) n (%)
神経系障害	22 (8.4)	11 (5.9)
アカシジア	1 (0.4)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.4)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (1.9)	1 (0.5)
頭痛	14 (5.3)	9 (4.8)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.5)
鎮静	1 (0.4)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.4)	0 (0.0)
精神障害	13 (5.0)	8 (4.3)
激越	8 (3.1)	5 (2.7)
不安	2 (0.8)	0 (0.0)
うつ病	1 (0.4)	0 (0.0)
不眠症	2 (0.8)	0 (0.0)
易刺激性	1 (0.4)	1 (0.5)
気分動揺	0 (0.0)	1 (0.5)
精神運動制止遅滞	1 (0.4)	0 (0.0)
精神病性障害	0 (0.0)	1 (0.5)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (0.5)
睡眠障害	0 (0.0)	1 (0.5)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (0.5)
尿失禁	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8)	3 (1.6)
慢性気管支炎	1 (0.4)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (0.5)
肺水腫	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻漏	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.8)	1 (0.5)
そう痒症	2 (0.8)	1 (0.5)
血管障害	3 (1.1)	0 (0.0)
高血圧	1 (0.4)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	0 (0.0)
末梢冷感	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA Version 20.0

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

＜資料番号 5.3.5.2-03：CT-8.2.2＞

(c) 治験薬との関連性がある有害事象（副作用）

先行試験で投与された治験薬との因果関係を判定することとした。治験薬との関連性がある有害事象は認められなかった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-8.3.1 参照）。

(d)　死亡，その他の重篤な有害事象

i)　死亡

死亡に至った有害事象は，1 例に認められた（資料番号 5.3.5.2-03，CT-8.4 参照）。当該被験者は，Day 17 に転倒により重篤な有害事象の大腿骨頚部骨折を発現し，Day 28 に回復した（後遺症あり）。当該被験者は，Day 45（先行試験での治験薬投与終了 75 日後）に別の重篤な有害事象の脳血管発作を発現し，死亡した。当該被験者は，331-12-284 試験でブレクスピプラゾールを投与されていた（資料番号 5.3.5.2-03，Section 3.3.1 参照）。

ii)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.7-3 に示した。

重篤な有害事象は，先行試験ブレクスピプラゾール群で 0.4%（1/262 例），先行試験プラセボ群で 0.5%（1/188 例）に発現した。

先行試験ブレクスピプラゾール群の 1 例は，大腿骨頚部骨折及び脳血管発作を発現した。詳細は「2.7.6.4.7.2(4)(d)i) 死亡」に示した。

先行試験プラセボ群の 1 例は，Day 8 に精神運動亢進を発現した。事象は Day 32 に消失した。当該被験者は，331-12-284 試験でプラセボを投与されていた（資料番号 5.3.5.2-03，Section 3.3.2 参照）。

このほか，別の被験者が非重篤な事象の肺水腫を発現した。当該被験者は，331-12-283 試験でブレクスピプラゾールを投与されており，事象は治験薬投与終了 56 日後に発現した。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，Section 3.3.2 参照）。

表 2.7.6.4.7-3　　重篤な有害事象（登録集団）

System Organ Class Adverse Event (MedDRA Preferred Term)	Prior Brexpiprazole (N = 262) n (%)	Prior Placebo (N = 188) n (%)
Subject with Any Adverse Events[a]	1 (0.4)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0 (0.0)
大腿骨頚部骨折	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.4)	1 (0.5)
脳血管発作	1 (0.4)	0 (0.0)
精神運動亢進	0 (0.0)	1 (0.5)

MedDRA Version 20.0

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

＜資料番号 5.3.5.2-03：CT-8.5.1＞

(e)　併用薬

併用薬（アジテーションを治療するための薬剤を含む）及びアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを治療するための非薬理学的療法のいずれも制限しなかった。新たに投与開始

した併用薬には，二重盲検第 III 相試験（先行試験）の最終評価時に投与しておらず，かつ本治験の Day 0（ベースライン評価日）に投与していた薬剤，及び Day 0 以降に投与開始した薬剤を含めた。

本治験中に新たに投与開始したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを治療するための併用薬はなかった（資料番号 5.3.5.2-03，PDATA-4.2 参照）。

本治験中に新たに投与開始したアジテーションを治療するための併用薬は，チオリダジン塩酸塩であった（資料番号 5.3.5.2-03，PDATA-4.2 参照）。

新たに投与開始したアルツハイマー型認知症に伴う認知障害を治療するための併用薬はなかった（資料番号 5.3.5.2-03，PDATA-4.2 参照）。本治験中に実施したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを治療するための非薬理学的療法（新たに開始したもの以外も含む）は，認知機能刺激ワークショップ（5 例），認知機能トレーニング（1 例），認知機能療法（1 例）であった（資料番号 5.3.5.2-03，PDATA-4.4 参照）。

(f)　MMSE

MMSE スコアの本治験のベースラインから Month 2（又は中止時）の変化量の平均値は，先行試験ブレクスピプラゾール群で−0.34（SD：2.12，範囲：−11.00～8.00），先行試験プラセボ群で−0.46（SD：2.17，範囲：−8.00～7.00）であった。2 ヵ月間の継続観察期間の MMSE スコアの変化量は両群で同程度であり，小さかった（資料番号 5.3.5.2-03，CT-10 参照）。

(5)　結論

2 ヵ月の継続観察である本治験で新たな安全性所見は認められなかった。