

レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 2 部 (モジュール 2) : CTD の概要 (サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	6
2.5 臨床に関する概括評価	10
2.5.1 製品開発の根拠	10
2.5.1.1 統合失調症の臨床的側面と病態生理学的側面	10
2.5.1.2 統合失調症の治療及び現状	10
2.5.1.3 本剤の科学的背景	11
2.5.1.4 開発計画及び国内臨床データパッケージ	12
2.5.1.4.1 海外での開発計画及び承認状況	12
2.5.1.4.2 国内開発計画	13
2.5.1.4.3 国内臨床データパッケージの概略	14
2.5.1.5 規制当局による助言及び承認申請の妥当性	16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	19
2.5.2.1 バイオアベイラビリティ	19
2.5.2.2 生物学的同等性試験	20
2.5.2.3 食事の影響	20
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	21
2.5.3.1 吸収, 分布, 代謝, 排泄	23
2.5.3.1.1 吸収	23
2.5.3.1.2 分布	23
2.5.3.1.3 代謝	23
2.5.3.1.4 排泄	24
2.5.3.2 内因性要因の影響	24
2.5.3.2.1 年齢及び性別の影響	24
2.5.3.2.2 人種の影響	25
2.5.3.2.3 喫煙の影響	25
2.5.3.2.4 体重の影響	25
2.5.3.2.5 CYP2D6 遺伝子多型の影響	25
2.5.3.2.6 肝機能低下の影響	26
2.5.3.2.7 腎機能低下の影響	26
2.5.3.3 外因性要因の影響	26
2.5.3.3.1 食事の影響	26

2.5.3.3.2	薬物相互作用	26
2.5.3.4	薬力学的作用	28
2.5.3.4.1	受容体占有率	28
2.5.3.4.2	QTc 間隔に対する影響	28
2.5.3.4.3	睡眠に及ぼす影響	29
2.5.4	有効性の概括評価	30
2.5.4.1	有効性評価に用いた臨床試験	30
2.5.4.2	有効性評価試験の概要	31
2.5.4.2.1	主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の概要	31
2.5.4.2.2	長期投与試験 (331-10-003) の概要	33
2.5.4.2.3	再発予防検討試験 (331-10-232) の概要	33
2.5.4.3	有効性成績	33
2.5.4.3.1	主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の有効性成績	34
2.5.4.3.2	長期投与試験 (331-10-003) の有効性成績	37
2.5.4.3.3	再発予防検討試験 (331-10-232) の有効性成績	37
2.5.4.4	部分集団の有効性結果	38
2.5.4.5	推奨用法・用量	39
2.5.4.5.1	推奨用法	39
2.5.4.5.2	開始用量・維持用量	39
2.5.4.6	特殊な患者集団での検討	42
2.5.4.7	効果の持続性	42
2.5.4.8	有効性の結論	43
2.5.5	安全性の概括評価	45
2.5.5.1	安全性評価の概略	45
2.5.5.1.1	安全性評価に用いた試験	45
2.5.5.1.2	安全性の評価	46
2.5.5.2	被験者集団の特徴及び曝露状況	48
2.5.5.2.1	人口統計学的特性及びその他の特性	48
2.5.5.2.2	曝露状況	48
2.5.5.3	比較的良好にみられる有害事象	49
2.5.5.4	重篤な有害事象	50
2.5.5.4.1	死亡	50

2.5.5.4.2	その他の重篤な有害事象	51
2.5.5.5	投与中止, 又は減量に至った有害事象	52
2.5.5.6	投与量と有害事象との関連性	53
2.5.5.7	長期投与時の安全性	53
2.5.5.8	薬理作用又は原疾患に関連する特徴的な有害事象	54
2.5.5.8.1	錐体外路系有害事象	54
2.5.5.8.2	不眠症	56
2.5.5.8.3	悪心, 嘔吐	56
2.5.5.8.4	悪性症候群, CPK, 横紋筋融解症	57
2.5.5.8.5	自殺, 自殺企図関連有害事象	58
2.5.5.8.6	痙攣関連有害事象	59
2.5.5.8.7	過鎮静関連有害事象	59
2.5.5.8.8	過敏性症状関連有害事象	60
2.5.5.8.9	静脈血栓症	60
2.5.5.8.10	無顆粒球症, 好中球減少症, 白血球減少症	61
2.5.5.8.11	プロラクチンの上昇	61
2.5.5.8.12	糖, 脂質代謝に及ぼす影響	62
2.5.5.8.13	体重	64
2.5.5.8.14	起立性低血圧, 浮動性めまい, 失神	64
2.5.5.8.15	QT 延長	65
2.5.5.9	臨床検査, バイタルサイン, 心電図検査の評価結果	66
2.5.5.9.1	臨床検査	66
2.5.5.9.2	バイタルサイン (血圧, 心拍数)	66
2.5.5.9.3	心電図検査	67
2.5.5.10	特別な患者集団及び状況下での安全性	67
2.5.5.10.1	内因性要因	67
2.5.5.10.2	高齢者	67
2.5.5.10.3	肝機能障害	68
2.5.5.10.4	腎機能障害	68
2.5.5.11	薬物相互作用	68
2.5.5.12	妊婦, 授乳婦	68
2.5.5.13	安全性に関するその他の事項	69
2.5.5.13.1	過量投与	69
2.5.5.13.2	依存性又は乱用を誘発する可能性	69
2.5.5.13.3	離脱症状及び反跳現象	69

2.5.5.13.4	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	70
2.5.5.14	世界での市販後使用経験	70
2.5.5.15	日本人と外国人の安全性成績の比較	70
2.5.5.16	安全性の結論	71
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	73
2.5.6.1	ベネフィット	73
2.5.6.2	リスク	74
2.5.6.3	ベネフィットとリスクから評価する臨床的位置づけ	76
2.5.7	参考文献	78

略号一覧

略号	省略していない表現
5-HT _{1A}	5-hydroxytryptamine 1A 5-HT _{1A} 受容体
5-HT _{2A}	5-hydroxytryptamine 2A 5-HT _{2A} 受容体
AIMS	abnormal involuntary movements scale 異常不随意運動評価尺度
AUC	area under the concentration-time curve 血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _∞	area under the concentration-time curve from time zero to infinity 投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{∞,u}	unbound area under the concentration-time curve from time zero to infinity 投与後 0 時間から無限大時間までの遊離型分析物の血漿中薬物濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{t,u}	unbound area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの遊離型分析物の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _τ	area under the concentration-time curve during the dosing interval at steady state 定常状態時の投与間隔(τ)の血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BA	bioavailability
BARS	Barnes akathisia rating scale Barnes アカシジア評価尺度
BE	bioequivalence
BCRP	breast cancer resistance protein 乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index 肥満度指数
BPRS	brief psychiatric rating scale 簡易精神症状評価尺度
BSEP	bile salt export pump 胆汁酸排泄ポンプ
CGI-I	clinical global impression - global improvement 全般印象評価尺度 - 改善度
CGI-S	clinical global impression - severity of illness 全般印象評価尺度 - 重症度
CI	confidence interval 信頼区間
CL/F	apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration 血管外投与時の血漿全身クリアランス
CL _{cr}	creatinine clearance クレアチニンクリアランス
CL _u /F	apparent unbound clearance of drug from plasma after extravascular administration 血管外投与時の遊離型分析物の血漿全身クリアランス
C _{max}	maximum (peak) plasma concentration of the drug 最高血漿中濃度
C _{max,u}	unbound maximum (peak) plasma concentration of the drug 遊離型分析物の最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
C-SSRS	Columbia suicide severity rating scale コロンビア自殺評価スケール
CYP	cytochrome P450 チトクローム P450
D ₂ /D ₃	dopamine D ₂ / dopamine D ₃ ドパミン D ₂ /D ₃ 受容体

略号	省略していない表現
DIEPSS	drug induced extra-pyramidal symptoms scale 薬原性錐体外路症状評価尺度
DOI	(±)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine
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版用語修正版）
EM	extensive metabolizer 通常代謝型
EPS	extrapyramidal syndrome 錐体外路症候群
EU	European Union 欧州連合
F	absolute bioavailability 絶対的バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration 米国食品医薬品局
FMO	flavin-containing monooxygenase フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GAF	global assessment of functioning scale 機能の全体的評価尺度
[I]	inhibitor concentration 阻害薬濃度
IC ₅₀	concentration of drug producing 50% inhibition 薬物の生成が50%抑制される濃度
IM	intermediate metabolizer 中間代謝型
ISS	integrated summary of safety
K _i	inhibition constant 阻害定数
LOCF	last observation carried forward 最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
MATE1	multidrug and toxin extrusion 1
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion protein 2
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities ICH 国際医薬用語集
MDR1	multidrug resistance 1 多剤耐性タンパク質 1
MMRM	mixed model repeated measures 反復測定データ解析法
OAT	organic anion transporter 1 有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
OC	observed case 観察された症例
OCT	organic cation transporter 有機カチオントランスポーター
OPDC	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.
PANSS	positive and negative syndrome scale 陽性・陰性症状評価尺度
PEC	PANSS excited component
PET	positron emission tomography 陽電子放射型断層撮影（法）
PM	poor metabolizer 低代謝型
PSP	personal and social performance scale 個人的・社会的機能遂行度尺度
QOL	quality of life 生活の質
QTc	corrected QT interval 補正 QT 間隔

略号	省略していない表現
QTcB	QT interval as corrected by Bazett's formula Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval as corrected by Fridericia's formula Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcI	individually corrected QT interval 被験者ごとに補正した QT 間隔
SAS	Simpson-Angus scale シンプソン アンガス評価尺度
SCI-PANSS	structured clinical interview for PANSS 陽性・陰性症状評価尺度に対する構造化面接
SDAM	serotonin dopamine activity modulator
TDI	time-dependent inhibition 時間依存的阻害
$t_{\max}$	time to maximum (peak) plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間
V_c/F	apparent volume of the central compartment 中央コンパートメントの見かけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 統合失調症の臨床的側面と病態生理学的側面

2011 年、厚生労働省は、地域医療の基本方針となる医療計画に盛り込むべき疾病として指定してきたがん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病の四疾病に、新たに精神疾患を加えて「五疾病」とし、精神疾患を重点的な取り組みが必要な疾患と位置づけた。精神疾患のうち、統合失調症は国内での総患者数は約 22 万人（平成 23 年患者調査、厚生労働省）¹、世界での有病率は 0.5%程度とされ²、ありふれた疾患といわれているが、患者の就労の難しさから労働生産力が奪われるという点で社会的損失の大きい疾患でもある。

統合失調症は慢性の経過をたどりやすく、幻覚、妄想に代表される陽性症状と感情鈍麻や自発性欠如、社会的引きこもりに代表される陰性症状がある。更に昨今は、陽性症状、陰性症状と並んで注意、記憶、遂行あるいは実行機能の低下などの認知機能障害も統合失調症の中核症状として注目されるようになってきた³。このように多岐に渡る症状や障害は、患者毎、また急性期や維持期の各期においても異なり、非常に複雑な疾患である。幻覚、妄想、精神運動性興奮が顕著である急性期においては衝動や陽性症状を制御し、維持期においては症状の再燃・再発を防ぎ、軽快した状態を維持し、認知機能を改善あるいは障害することなく治療を進めることが必要となる⁴。

統合失調症の原因としては多くの仮説が提唱されており、基礎医学、精神医学、薬学、分子遺伝学、精神心理学など幅広い分野にわたって研究が続けられているが、いまだに完全には解明されていない。最も有力な仮説は神経伝達物質の一種であるドパミンによる伝達の異常亢進とするもので、ドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用を有する抗精神病薬を中心とする薬物療法が主たる治療法となっている⁵。また、ドパミンの放出を抑制する働きを持っているセロトニンも、統合失調症の症状に大きく関わっていると考えられている。近年、広く治療に用いられている第二世代抗精神病薬（非定型抗精神病薬）の主要な薬理作用の一つであるセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用は、Meltzer らの提唱するセロトニン仮説⁶の中核を成す薬理作用であり、ドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用に伴う錐体外路症状（EPS）を軽減するとともに、陰性症状を改善すると考えられている⁷。

2.5.1.2 統合失調症の治療及び現状

統合失調症の薬物療法は、1950 年代のクロルプロマジン、ハロペリドールの臨床使用に始まり、その後、次々と開発された第一世代抗精神病薬（定型抗精神病薬）がその主軸となったが、現在では統合失調症の国際的なガイドライン^{8,9,10,11,12}において、副作用が比較的軽減された非定型抗精神病薬が主に推奨されている。本邦においても、精神医学講座担当者会議監修の統合失調症治療ガイドライン¹³や日本神経精神薬理学会による統合失調症薬物治療ガイドライン¹⁴で非定型抗精神病薬が主に推奨されている。

しかしながら、非定型抗精神病薬においても、いまだ EPS は発現することが知られている。アカシジアなどの EPS は、患者にとって極めて不快な副作用であるだけでなく、その症状緩和のために用いられる抗コリン剤による二次的な認知機能低下などの副作用をもたらすおそれもある。

また EPS は二次性に陰性症状と抑うつ症状を増悪させる可能性もある¹⁵。更に非定型抗精神病薬では、体重増加、高脂血症や糖尿病などの代謝性障害など新たな副作用の発現もみられ、解決すべき課題が残されている¹⁶。平成 26 年度の国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」において薬剤貢献度が 50%以上であるにも関わらず、治療満足度が 50%未満の疾患の一つに統合失調症があげられており、統合失調症は治療における薬剤の貢献度は高いものの、治療の満足度は十分ではないことが示されている¹⁷。

急性期治療における課題は、幻覚、妄想とそれに伴う混乱や興奮の改善であるが、統合失調症は慢性の経過をとることが多く、薬物治療を継続し、安定した症状を維持しつつ再発や悪化を防ぎ、社会生活にとって必要な機能・QOL に視点を置いた治療へと移行する必要がある¹⁸。その場合に重要となるのが、アドヒアランスと薬剤の安全性・忍容性の問題である。統合失調症では、病識の欠如や認知機能障害、更には副作用の問題のため、薬物治療のアドヒアランスを得にくいことが知られている¹⁹。Byerly らが行った統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした経口剤のアドヒアランスを調査した試験では、電氣的デバイスを用い服薬記録するシステムでアドヒアランス不良と判断された患者は 57%であった²⁰。アドヒアランスに影響を与える副作用は、客観的に観察される運動系の副作用より、主観的な副作用（例えば、アカシジアやディスフォリアなど）であると言われている²¹。また、米国のアドヒアランス研究の専門家を対象としたエキスパートコンセンサスガイドラインによると、体重増加、過鎮静及びアカシジアは、アドヒアランスに特に影響を与えるリスク要因と考えられている²²。アドヒアランスの低下は、再発率、入院リスク及び自殺リスクを増加させるとの指摘があり^{23,24,25,26}、加えて 1 年間の治療予後に影響を与える大きな因子の一つとも言われている²⁷。患者の機能・QOL の観点では、安定した症状を維持しながら認知機能や社会機能を回復することが課題となるが、急性期治療で用いられた主剤の抗精神病薬に過鎮静などの副作用がある場合、維持期においては患者の機能・QOL に好ましくなく、主剤の変更を考慮する必要があるが出てくる。主剤の切り換えは決して容易ではなく、時に再発・悪化の経過をたどることもある²⁸。以上のことより、統合失調症の治療において、確かな治療効果とともに、アドヒアランスに影響を与える因子をできるだけ取り除き、切り換えを必要としない長期間服薬可能な安全性・忍容性の高い薬剤が求められている。

2.5.1.3 本剤の科学的背景

2011 年、大塚製薬株式会社は、現在使用可能な抗精神病薬より優れた安全性・忍容性プロファイルを有し、より有効性の高い新規化合物の合成及び開発を目的とした研究活動の結果、セロトニン-ドパミン アクティビティ モデュレーター (SDAM) であるブレクスピプラゾールを新たに見出した。

ブレクスピプラゾールは、多種類のモノアミン受容体への結合親和性及び機能性を有している。そして、ブレクスピプラゾールは、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に強く結合して部分アゴニストとして働き、また、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体にはアンタゴニストとして働き、セロトニン-ドパミン神経系を調節する作用を有している。また、アドレナリン α_{1B} 及び α_{2C} 受容体に対しても強く結合し、アンタゴニストとして作用する。そして、これらの受容体に対する結合親和性がほぼ同等である。ブレクスピプラゾールは、アリピプラゾールと比べてドパミン D₂ 受容体に対する刺激作用が弱い、すなわち固有活性が低い部分アゴニストである点に加え、セロ

トニン系受容体への結合能が高いという点で大きく異なり、強力なセロトニン系への作用を示す。

ブレクスピプラゾールの抗精神病薬としての可能性を *in vivo* 試験にて評価したところ、ブレクスピプラゾールは、抗精神病様作用を予測するモデルであるラットにおけるアポモルヒネ誘発自発運動量亢進、アポモルヒネ誘発常同行動、及び条件回避反応を抑制し、その効果はアリピプラゾールよりも強力であった。加えて、ブレクスピプラゾールはラット DOI 誘発首振り行動を用量依存的に抑制した。このことはセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト性を示しており、この効果もアリピプラゾールよりも強力であった。更に、アリピプラゾールと比ベドパミン D₂ 受容体に対する固有活性が小さく、かつより強力な抗精神病様効果を示すにもかかわらず、ブレクスピプラゾールの抗精神病様作用に対するカタレプシー惹起作用の用量比は、アリピプラゾールとほぼ同等であり、リスペリドンよりも大きいことが確認された。このことは、ブレクスピプラゾールが EPS を発現させる可能性が低いことを示唆している。また、統合失調症の認知機能障害の動物モデルと考えられている亜慢性フェンシクリジン誘発持続的認知機能障害モデルを用いて、ブレクスピプラゾールの認知機能障害に対する治療効果を検討したところ、ブレクスピプラゾールは有意な改善効果を示し、その効果にはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用の関与が示唆された。

以上のことから、ブレクスピプラゾールはドパミン D₂ 受容体に対する固有活性をアリピプラゾールよりも低くしたことや、陰性症状・抑うつ症状の改善、EPS の軽減及び認知機能の改善への関与が示唆されているセロトニン系への作用⁷を強力にしたことにより、統合失調症の治療において、アカシジアを含む EPS を発現させることなく、陽性症状・陰性症状・認知機能障害を改善することが示唆される。また、ドパミン D₂ 受容体を刺激する作用に起因すると考えられる悪心・嘔吐及び興奮・易刺激性といった有害事象の軽減や、抑うつ症状の改善が期待できる。更に、ブレクスピプラゾールのアドレナリン α_{1A} 受容体及びヒスタミン H₁ 受容体への結合親和性は、ドパミン D₂ 受容体への結合親和性と比べて相対的に弱く、過鎮静などの有害事象を引き起こすことなく、適度な静穏効果が期待できる。加えて、ブレクスピプラゾールの H₁ 受容体に対する相対的に低い結合親和性は、臨床上問題になる副作用であるヒスタミン H₁ 受容体に関連する体重増加を誘発する可能性が低いことも示唆している。

以上より、ブレクスピプラゾールは、統合失調症の治療において、陽性症状、陰性症状、及び認知機能障害を改善し、アカシジアを含む EPS、過鎮静、体重増加などアドヒアランスに影響を与える副作用が少ない薬剤であると考えられ、急性期から維持期を通して服薬可能な抗精神病薬として、再発・再燃を予防し、社会生活にとって必要な機能・QOL の改善に寄与することが期待される。

2.5.1.4 開発計画及び国内臨床データパッケージ

本剤の統合失調症に対する主な臨床試験は 20 年 月 日時点で総括報告書が未完成なものも含めると国内外で 15 試験であり、その内訳は臨床薬理試験 5 試験、プラセボ対照二重盲検試験 5 試験、長期投与試験 5 試験である（表 2.5.1-1 参照）。

2.5.1.4.1 海外での開発計画及び承認状況

海外では、統合失調症を対象とした第 I 相反復投与試験（331-08-205）、第 II 相用量検討試験

(331-07-203) 終了後、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) を実施した。なお、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231) においては日本人が少数含まれている。加えて再発予防検討試験 (331-10-232) 、可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A) を実施した。長期投与試験は再発予防検討試験 (331-10-232) に加えて、第Ⅱ相用量検討試験 (331-07-203) からの長期投与試験 (331-08-210) 、第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230, 331-10-231) 及び再発予防検討試験 (331-10-232) からの長期投与試験 (331-10-237) 、可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A) からの長期投与試験 (14644B) の 4 試験が実施されている。上述した試験のうち 20 年 月 日時点で総括報告書が未完成である試験は、長期投与試験の 2 試験 (331-10-237, 14644B) である。なお、米国においては、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) で本剤の統合失調症に対する有効性・安全性が確認され、臨床推奨用量 2～4 mg で 2015 年 7 月 FDA に承認されている。 においては現在、申請準備中である。

2.5.1.4.2 国内開発計画

国内では、20 年に健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相単回投与試験 (331-07-002) を実施し、ブレクスピプラゾールの 0.2～4 mg の単回投与時の安全性を確認した。20 年に統合失調症患者を対象とした国内第Ⅰ相反復投与試験 (331-10-001) を実施し、ブレクスピプラゾールの 1, 4, 6 mg の反復投与時の薬物動態及び安全性を確認した。国内外の統合失調症患者を対象とした第Ⅰ相反復投与試験 (331-08-205 及び 331-10-001) の成績を比較した結果、薬物動態及び安全性について大きな差は認められなかったことから、当初、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) は、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230) をブリッジング対象試験として、海外データを外挿するブリッジング戦略に基づく国内開発計画とした。

国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) 実施後、国内外の治験成績及び追加解析結果を基に行った医薬品申請前相談 (#) で独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、総合機構) から示された助言を踏まえ、海外臨床試験成績における本剤の有効性及び安全性の情報を利用しながら国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) を検証的試験と位置付けた臨床データパッケージに変更した。

また、本剤の長期投与時の日本人の安全性を検討するため、平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」を参考に国内長期投与試験 (331-10-003) を実施した。統合失調症は慢性疾患であり、高齢になっても薬剤を服薬する必要があることから、国内長期投与試験 (331-10-003) では、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) からの継続例に加え、65 歳以上の高齢者を含む新規例も対象とし、高齢者における安全性も確認した。

表 2.5.1-1 統合失調症を対象とした臨床試験一覧

国内/ 海外	治験の種類	治験の略名	試験番号	資料の 区分
国内	臨床薬理試験	統合失調症患者を対象とした反復投与試験	331-10-001	評価資料
海外		統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした反復投与試験	331-08-205	参考資料
海外		統合失調症患者を対象とした睡眠への影響試験	331-08-209	参考資料
海外		統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした QTc 試験	331-10-242	評価資料
海外		統合失調症患者を対象とした PET 試験	331-09-219	参考資料
国内	プラセボ対照 二重盲検試験	統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	331-10-002	評価資料
海外		統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	331-10-230	評価資料
海外		統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	331-10-231	評価資料
海外		統合失調症患者を対象とした用量検討試験	331-07-203	参考資料
海外		統合失調症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	14644A	参考資料
国内	長期投与試験	統合失調症患者を対象とした長期投与試験	331-10-003	評価資料
海外		統合失調症患者を対象とした長期投与試験	331-08-210	参考資料
海外		統合失調症患者を対象とした長期投与試験※	331-10-237	参考資料
海外		統合失調症患者を対象とした長期投与試験※	14644B	参考資料
海外	再発予防試験	統合失調症患者を対象とした再発予防検討試験	331-10-232	参考資料

※一部の安全性データのみ含めた。

2.5.1.4.3 国内臨床データパッケージの概略

本申請概要では、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002)、国内長期投与試験 (331-10-003)、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) を統合失調症に対する有効性、安全性を検討する主な評価資料として位置付けた。また、臨床薬理試験のうち、日本人を対象として国内で実施された 2 試験 (331-07-002, 331-10-001) 及び海外で実施された統合失調症患者での QTc 試験である 331-10-242 試験も評価資料と位置づけた。海外長期投与試験を含むその他の統合失調症患者を対象とした 9 試験は、ブレクスピプラゾールの有効性及び安全性を評価する上で参考になると判断し、参考資料として示すこととした。臨床データパッケージの概略を [図 2.5.1-1](#) に示した。

〔健康成人・その他を対象とした海外試験〕	
臨床薬理試験	
単回投与時の薬物動態, マスバランス, 食事の影響試験 (331-07-201)	
反復投与試験 (331-08-206)	
年齢と性別の薬物動態への影響試験 (331-10-244)	
肝機能障害患者での薬物動態試験 (331-09-225)	
腎機能障害患者での薬物動態試験 (331-09-226)	
オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (331-10-240)	
CYP阻害剤又はCYP基質又はP-糖蛋白基質併用投与による薬物相互作用試験 (331-08-207)	
CYP阻害剤併用投与による薬物相互作用試験 (331-08-208)	
リファンピシン併用投与による薬物相互作用試験 (331-09-224)	
活性炭併用投与による薬物相互作用試験 (331-10-239)	
ロスバスタチン併用投与による薬物相互作用試験 (331-12-207)	
PET試験 (331-07-202)	

〔統合失調症を対象とした海外試験〕	
臨床薬理試験	
反復投与試験 (331-08-205)	
QTc試験 (331-10-242)	
睡眠への影響試験 (331-08-209)	
PET試験 (331-09-219)	

第Ⅱ/Ⅲ相試験	
用量検討試験 (331-07-203)	
プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230)	
プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231)	
可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A)	

長期投与試験	
長期投与試験 (331-08-210)	
長期投与試験 (331-10-237) [※]	
長期投与試験 (14644B) [※]	

再発予防試験	
再発予防試験 (331-10-232)	

〔健康成人・その他を対象とした国内試験〕	
臨床薬理試験	
単回投与試験(331-07-002)	

〔統合失調症を対象とした国内試験〕	
臨床薬理試験	
反復投与試験 (331-10-001)	

第Ⅱ/Ⅲ相試験	
プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002)	

長期投与試験	
長期投与試験 (331-10-003)	

図 2.5.1-1 臨床データパッケージの概略

※一部の安全性データのみ含めた。

2.5.1.5 規制当局による助言及び承認申請の妥当性

国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002；以下、国内用量検討試験）の実施に先立ち、平成2■年■月■日に総合機構と医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（#■），平成2■年■月■日に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（#■），平成2■年■月■日に医薬品追加相談（#■）を行った（1.13.02 参照）。

医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談及び医薬品第Ⅱ相試験終了後相談で受けた助言を基に、プラセボを対照とし検証的試験と位置づけた、国内用量検討試験と長期投与試験（331-10-003）を計画した。国内用量検討試験は、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230）をブリッジング対象試験として、海外データを外挿するブリッジング戦略に基づく国内開発計画とした。国内用量検討試験の用量は、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230）と同様に、プラセボ、1 mg、2 mg 及び 4 mg を設定し、プラセボに対する有効性の検証を目的として実施することとした。国内用量検討試験の1群あたりの症例数は110例、試験全体として440例を目標症例数として設定した。

以上の内容について平成2■年■月■日に医薬品追加相談を行い以下の助言を得た。

- 1) ■が■に■され、■する■が■ことを■として、■、■（331-10-230、331-10-231）の■を■とし、■に基づいて■を■し、■することは許容可能と考える。
- 2) ■は、■における■及び■が■される■であり、当該■に基づいて、■における■を■することが適切と考える。
- 3) ■（331-10-002）、■（331-10-230）、■（331-10-231）の■における■が得られること。

以上より、一般的な臨床評価方法として受け入れられている PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とし、用量検討試験として、プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）及び長期投与試験（331-10-003）を実施した。なお、国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）と海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230）の用量反応関係の類似は、主要評価項目である6週時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を用いて評価することとし、ブリッジングの成立条件は、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230）の結果と同様に、国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）において、4 mg のプラセボに対する優越性が確認されること及び2 mg がプラセボより数値的に優っていることとした。また、両試験で有効性に影響を与える因子に違いが認められた場合など、必要に応じて、用量反応関係の類似性に関する追加解析を実施することとした。（資料番号 5.3.5.1-01、16.1.9 Statistical Analysis Plan 参照）

プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の結果、ブレクスピプラゾール 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性は示されたが、4 mg 群に優越性は認められず、優越性が認められた用量は3試験（331-10-002、331-10-230 及び 331-10-231）で異なっていた。国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）で、4 mg 群でプラセボに対する優越性が認められず、海外試験と結果が異なった

要因について探索したところ、プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の4 mg 群には、2 mg 群及びプラセボ群に比べ、前治療抗精神病薬の多剤大量投与例が多く割付けられており、また、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230 及び 331-10-231）では、多剤大量投与例はほとんどエントリーされていなかった。このことから、前治療抗精神病薬の多剤大量投与が4 mg 群で有効性の認められなかった要因と考え、多剤大量投与していない症例（非多剤投与例）を対象に追加解析を行った。国内外3試験（331-10-002, 331-10-230 及び 331-10-231）で非多剤投与例を対象に検討した結果、ブレクスピプラゾールの有効性は3試験で類似し、プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の4 mg 群でも、プラセボ群に比較して有効性が示唆された（ $P < 0.05$, MMRM）。また、プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の安全性の結果は、2つの海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230 及び 331-10-231）結果と類似しており、2 mg 群及び4 mg 群ともに忍容性は良好であった。

一方、本剤の1～4 mg を1日1回、長期投与した際の安全性と有効性を検討した国内長期投与試験（331-10-003）では、本剤の1～4 mg/日の安全性及び忍容性が示され、また、有効性は長期にわたって維持された。更に、本剤を4 mg/日へ増量して効果の認められた被験者が一定数存在することが確認された。

これらの治験成績及び追加解析結果を基に行った医薬品申請前相談（#XXXXXXXXXX）で総合機構から示された助言を踏まえ、海外臨床試験成績における本剤の有効性及び安全性の情報を利用して国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）を検証的試験と位置付けた臨床データパッケージに変更した。なお、内因性及び外因性民族的要因が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、（1）診断基準及び治療環境、（2）薬物動態、（3）被験者背景の観点で検討した。

（1）診断基準及び治療環境

国内外主要3試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）では、統合失調症の診断基準として、試験開始時に国際的に汎用されていたDSM-IV-TRを用いて試験を実施したことより、診断基準に試験間の差はなかったと考えられる。治療方法としては、国内外いずれのガイドラインでも統合失調症の治療は薬物療法が中心であり、非定型抗精神病薬が主に推奨されている。国内及び米国で市販されている非定型抗精神病薬の用法・用量は、国内と米国で開始用量、維持用量もしくは最大用量が異なる非定型抗精神病薬が存在するものの、国内外で承認用量に大きな差はないと考えられる。以上のことより、国内外の診断基準及び治療環境に大きな差異はないと考えられた。

（2）薬物動態（代謝酵素の遺伝子多型及び人種の影響）

ブレクスピプラゾールの代謝には主にCYP3A4及びCYP2D6が寄与することが示された（2.7.2.3.3 参照）。CYP3A4の遺伝子多型は複数認められているが²⁹、CYP3A4が寄与する薬物代謝に民族差は無いことが報告されている³⁰。一方、CYP2D6については多数の遺伝子多型が認められている²⁹。国内外の母集団薬物動態解析の結果より、CYP2D6遺伝子多型がブレクスピプラゾール曝露の共変量として同定され、日本人ではCYP2D6中間代謝型（IM型）の被験者が通常代謝型（EM型）の被験者と比較し56%高い曝露量（AUC_t）を示し、外国人ではCYP2D6低代謝型（PM型）の被験者がEM型の被験者と比較して47%高い曝露量（AUC_t）を示した（2.7.2.3.6.5 参照）。このように、CYP2D6遺伝子型の差異による曝露量の差異は日本人及び外国人いずれに

においても約 1.5 倍程度と大きくなかった。さらに、国内外の臨床試験の CYP2D6 遺伝子型が IM 型あるいは PM 型の被験者の安全性データからは、ブレクスピプラゾールの用量調整を必要とする安全性上の懸念は認められなかった(資料番号 5.3.5.1-01, Table14.1.1.3-46 及び資料番号 5.3.5.3-02, 17.2.6 参照) ことから、CYP2D6 遺伝子多型の影響は臨床的に大きなものではないと考えられた。また、統合失調症患者にブレクスピプラゾールを反復投与した際の定常状態での C_{max} 及び AUC_t の平均値を国内外で比較したところ、日本人と外国人で類似しており(図 2.7.2.3-1 参照)、海外の母集団薬物動態解析の結果からも、人種はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されなかった(2.7.2.3.8.2 参照)。

以上のことより、CYP2D6 遺伝子多型及び人種がブレクスピプラゾールの薬物動態に与える影響は大きくないと考えられた。

(3) 被験者背景

国内外の主要 3 試験(331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)では、同様の選択・除外基準を設定した。各試験の被験者背景(性別、年齢、人種、民族、BMI、統合失調症の初発年齢、ベースライン時の PANSS 総スコア及び CGI-S スコア)を比較したところ、これら 3 試験の対象集団は、性別、人種、民族、BMI を除いて大きな相違は認められなかった。性別、人種、BMI は部分集団の有効性結果の比較より、有効性に顕著な影響を与える因子ではないと考えられた(2.7.3.3.3.1 参照)。また、性別、人種(海外のみ)、BMI に関する部分集団間で有害事象の発現状況について検討したところ、これらの因子が安全性に顕著な影響を与える因子ではないと考えられた(2.7.4.5.1 参照) ことから、被験者背景が本剤の有効性及び安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考えられた。

上記のように、内因性及び外因性要因について検討した結果、国内外の統合失調症に対する診断基準及び治療に用いられる抗精神病薬の種類、用法・用量等の治療環境といった外因性要因、国内外の臨床試験でのブレクスピプラゾールの薬物動態及び被験者背景といった内因性要因に大きな差異は認められなかった。したがって、海外臨床試験成績の有効性及び安全性を利用し、国内プラセボ対照二重盲検試験を検証的試験と位置付けた臨床データパッケージで申請することは可能と判断し、承認申請に至った。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内第Ⅰ相単回投与試験（331-07-002）では 0.05 mg, 0.25 mg, 1 mg 及び 5 mg 錠が用いられ、統合失調症患者を対象とした反復投与試験（331-10-001）では 1 mg 及び 5 mg 錠を用いた。国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）では 1 mg, 2 mg 及び 4 mg 錠, 国内長期投与試験（331-10-003）では 1 mg 錠を用いた。また、評価資料として用いた海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230 及び 331-10-231）では 0.25 mg, 1 mg, 2 mg 及び 4 mg 錠を使用した。3 mg 錠については、日本人少数例が組み入れられた海外長期投与試験（331-10-237, 参考資料）で使用された。

本剤は、米国においては臨床推奨用量 2～4 mg で 2015 年 7 月 FDA に承認されている。一方、国内では申請時用法・用量において維持用量を 2 mg としており、日本と米国で用量が異なっている。したがって、ブレクスピプラゾールの市販予定製剤は、日本では 1 mg 及び 2 mg のフィルムコーティング錠であるが、米国の市販製剤は 1 mg 及び 2 mg に加えて 3 mg 及び 4 mg のフィルムコーティング錠も含まれている。しかしながら、これまで生物学的同等性については 3 mg 及び 4 mg 錠も含めて検討されてきたこと、また治験用製剤については 3 mg 及び 4 mg 錠を含めて、開発期間を通して使用された錠剤はすべて同じ製法によるものであることを踏まえ、本項においても、国内の市販予定製剤の 1 mg 及び 2 mg 錠に加えて、海外の市販製剤 3 mg 及び 4 mg 錠、及び治験用製剤 1, 2, 3 及び 4 mg 錠を含めた生物学的同等性を説明することとした。

市販予定製剤の 1 及び 2 mg 錠、海外市販製剤 3 及び 4 mg 錠は、それぞれ治験用製剤 1, 2, 3 及び 4 mg 錠に対する [REDACTED] と [REDACTED] を変更した製剤である。

生物薬剤学の臨床試験として実施した試験の一覧を表 2.5.2-1 に示す。

表 2.5.2-1 生物薬剤学の臨床試験一覧表

分類	試験番号	添付資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
BA 試験	331-10-241	5.3.1.1-01	静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人	米国
BE 試験	331-10-243	5.3.1.2-01	市販用錠剤（3 mg, 2 mg）と治験用錠剤（1 mg）の生物学的同等性試験	健康成人	米国
	331-13-209	5.3.1.2-03	市販用錠剤（3 mg）と治験用錠剤（3 mg）の生物学的同等性試験	健康成人	米国
	331-10-245	5.3.1.2-02	含量違いの市販用錠剤（1 mg, 4 mg）の生物学的同等性試験	健康成人	米国
食事 の影 響試 験	331-07-201 Arm 3	5.3.3.1-02	治験用錠剤での食事の影響の予備検討試験	健康成人	米国
	331-10-246	5.3.1.1-02	市販用錠剤での食事の影響試験	健康成人	米国

2.5.2.1 バイオアベイラビリティ

ブレクスピプラゾール静注液 0.25 mg と錠剤 2 mg の絶対的バイオアベイラビリティ試験（331-10-241）において、ブレクスピプラゾール錠を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビ

リティは 102%であった。

2.5.2.2 生物学的同等性試験

国内の臨床試験に用いた治験用製剤及び市販予定製剤に関して、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について」以下、含量違いガイドライン）」及び「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの一部改正について」以下、処方変更ガイドライン）」に準じて生物学的同等性を検討した。

1 mg 錠及び 2 mg 錠の治験用製剤 - 市販予定製剤間並びに 4 mg 錠の治験用製剤 - 海外市販製剤間は、処方変更ガイドラインにおける溶出挙動の同等性判定基準に適合した。また、ブレクスピプラゾールの薬物動態は用量比例性を示し（2.7.2.3.5.2 参照）、含量違いの市販予定製剤（1 mg 錠 × 4）と海外市販製剤（4 mg 錠 × 1）の生物学的同等性試験（331-10-245）、市販用製剤（3 mg 錠 / 2 mg 錠）と治験用製剤（1 mg 錠 × 3 / 1 mg 錠 × 2）の生物学的同等性試験（331-10-243）で生物学的同等性が示された。更に、海外市販製剤（3 mg 錠）と治験用製剤（3 mg 錠）の生物学的同等性試験（331-13-209）においても、生物学的同等性が示された。これらのことより、ブレクスピプラゾールの市販用製剤と治験用製剤間、及び含量違いの市販用製剤間はいずれも生物学的に同等であると判断された。

2.5.2.3 食事の影響

ブレクスピプラゾール錠剤の経口投与後の薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響を検討する目的で、ブレクスピプラゾール治験用製剤（1 mg 錠 2 錠）を用いた食事の影響の予備検討試験（331-07-201 Arm 3）及び市販用製剤（4 mg 錠）を用いた食事の影響試験（331-10-246）を実施した。食事はブレクスピプラゾール錠剤の薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、ブレクスピプラゾール錠剤は食事摂取の有無を考慮することなく投与することができると考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料試験としてたん白結合、代謝及び薬物相互作用を検討する *in vitro* 試験を実施した。ヒト生体試料を用いた試験の一覧を表 2.5.3-1 に示した。

表 2.5.3-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

分類	報告書 番号	添付資料 番号	主要目的
血清たん白結合	019405	4.2.2.3-04	ブレクスピプラゾールの血清たん白結合
	023510	4.2.2.3-05	DM-3411の血清たん白結合
結合血清蛋白	022036	5.3.2.1-01	ブレクスピプラゾールの結合血清蛋白
アルブミン分子上の結合サイト	027656	5.3.2.1-02	ブレクスピプラゾールのアルブミン分子上の結合サイト
代謝プロファイル	019521	4.2.2.4-01	ブレクスピプラゾールの代謝プロファイル（肝臓S9）
	019635	5.3.2.2-01	
	019018	4.2.2.4-02	ブレクスピプラゾールの代謝プロファイル（CYP発現系）
代謝酵素の同定	021400	4.2.2.4-03	ブレクスピプラゾールの代謝に関与する酵素（CYP）
	020893	4.2.2.4-04	ブレクスピプラゾールの代謝に関与する酵素（FMO）
CYP阻害作用	020858	5.3.2.2-02	ブレクスピプラゾールのCYP阻害作用
	024600	5.3.2.2-03	DM-3411のCYP阻害作用
	021328	5.3.2.2-04	ブレクスピプラゾールのCYP阻害作用（TDI）
CYP誘導作用	022783	5.3.2.2-05	ブレクスピプラゾールのCYP誘導作用（CYP1A2, 3A4/5）
	029149	5.3.2.2-06	ブレクスピプラゾールのCYP誘導作用（CYP2B6）
トランスポーター 基質特性	022491	5.3.2.2-07	ブレクスピプラゾールのトランスポーター（MDR1）基質特性
	028953	5.3.2.2-08	ブレクスピプラゾールのトランスポーター（BCRP）基質特性
	028954	5.3.2.2-09	ブレクスピプラゾールのトランスポーター（OATP1B1, OATP1B3 及びOCT1）基質特性
トランスポーター 阻害作用	022491	5.3.2.2-07	ブレクスピプラゾールのトランスポーター（MDR1）阻害作用
	028953	5.3.2.2-08	ブレクスピプラゾールのトランスポーター（BCRP）及びDM-3411 のトランスポーター（MDR1, BCRP）阻害作用
	028954	5.3.2.2-09	ブレクスピプラゾール及びDM-3411のトランスポーター（OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3）阻害作用
	028790	5.3.2.2-10	ブレクスピプラゾール及びDM-3411のトランスポーター（BSEP） 阻害作用
	029151	5.3.2.2-11	ブレクスピプラゾール及びDM-3411のトランスポーター （MATE1, MATE2-K）阻害作用

ブレクスピプラゾールの臨床薬理試験は国内及び海外で計 21 試験が実施された。また、国内外それぞれで母集団薬物動態解析が実施された。表 2.5.3-2 にその内訳を示した。

表 2.5.3-2 臨床薬理試験の一覧

分類	試験番号	添付資料 番号	試験名略称	対象被験者	実施国
健康成人を 対象とした 薬物動態試 験	331-07-002	5.3.3.1-01	単回投与試験	健康成人	日本
	331-07-201 Arm 1	5.3.3.1-02	単回投与時の薬物動態試験	健康成人	米国
	331-07-201 Arm 2	5.3.3.1-02	マスバランス試験	健康成人	米国
	331-08-206	5.3.3.1-03	反復投与試験	健康成人	米国
患者を対象 とした薬物 動態試験	331-10-001	5.3.3.2-01	統合失調症患者を対象とした反復投 与試験	統合失調症患者	日本
	331-08-205	5.3.3.2-02	統合失調症患者又は統合失調感情障 害患者を対象とした反復投与試験	統合失調症患者又は 統合失調感情障害患 者	米国
内因性要因 を検討した 薬物動態試 験	331-10-244	5.3.3.3-01	年齢及び性別の薬物動態への影響	非高齢者及び高齢者	米国
	331-09-225	5.3.3.3-02	肝機能障害患者での薬物動態試験	肝機能正常被験者及 び肝障害患者	米国
	331-09-226	5.3.3.3-03	腎機能障害患者での薬物動態試験	腎機能正常被験者及 び腎障害患者	米国
外因性要因 を検討した 薬物動態試 験	331-10-240	5.3.3.4-01	オメプラゾールとの薬物相互作用試 験	健康成人	米国
	331-08-207	5.3.3.4-02	CYP 阻害剤又は CYP 基質又は P 糖蛋 白基質併用投与による薬物相互作用 試験	健康成人	米国
	331-08-208	5.3.3.4-03	CYP 阻害剤併用投与による薬物相互 作用試験	健康成人	米国
	331-12-207	5.3.3.4-06	ロスバスタチン併用投与による薬物 相互作用試験	健康成人	米国
	331-09-224	5.3.3.4-04	リファンピシン併用投与による薬物 相互作用試験	健康成人	米国
	331-10-239	5.3.3.4-05	活性炭併用投与による薬物相互作用 試験	健康成人	米国
薬力学試験	331-07-202	5.3.4.1-01	PET 試験	健康成人	米国
	331-10-242	5.3.4.2-01	統合失調症患者又は統合失調感情障 害患者を対象とした QT/QTc 評価試験	統合失調症患者又は 統合失調感情障害患 者	米国
	331-08-209	5.3.4.2-02	統合失調症患者を対象とした睡眠へ の影響試験	統合失調症患者	米国
	331-09-219	5.3.4.2-03	統合失調症患者を対象とした PET 試 験	統合失調症患者	米国
母集団薬物 動態解析	331-15-003	5.3.3.5-01	日本人を対象とした母集団薬物動態 解析	健康成人及び統合失 調症患者	日本
	331-12-208	5.3.3.5-02	大うつ病性障害患者及び統合失調症 患者を対象とした母集団薬物動態解 析及び曝露一応答解析	大うつ病性障害患者 及び統合失調症患者	米国

2.5.3.1 吸収, 分布, 代謝, 排泄

2.5.3.1.1 吸収

ブレクスピプラゾールの国内における単回経口投与試験 (0.2~6 mg) の $t_{\max}$ の中央値は 3~7 時間 (331-07-002), 海外における単回経口投与試験の統合解析 (0.2~8 mg) での $t_{\max}$ の中央値は 4 時間であり (表 2.7.2.5-2 参照), 経口投与後速やかに体内へ吸収された。ブレクスピプラゾール 2 mg の単回経口投与後での絶対的バイオアベイラビリティ (F) は 102% であり, 高いバイオアベイラビリティを有していた (2.5.2.1 参照)。

ブレクスピプラゾールの水溶解性は pH に依存する [酸性で高く, 中性及びアルカリ性で低い (CTD 2.3.S.1.3 参照)]。しかし, ブレクスピプラゾールとオメプラゾールとの併用はブレクスピプラゾールの吸収に影響しなかったことから (331-10-240), ブレクスピプラゾールは胃内 pH の上昇を考慮することなく投与可能であることが示唆された。

2.5.3.1.2 分布

ブレクスピプラゾール (0.25 mg) 静脈内投与での分布容積は 1.56 L/kg であり, 体液以外の他の組織へも移行することが推察された (2.7.1.2.2 参照)。ブレクスピプラゾールは高い血清たん白結合率 (99.8%) を示した。血清における主結合蛋白はアルブミン及び α_1 -酸性糖蛋白であり, アルブミン分子上のジギトキシン結合サイト (サイト III) に一部が結合すると考えられた。DM-3411 も高い血清たん白結合率 (95.5%以上) を示した (2.7.2.2.1.1 参照)。

2.5.3.1.3 代謝

ブレクスピプラゾールと肝 S9 の反応により DM-3411, MOP-54522, DM-3404, OPC-54050, OPC-3952 及び SFO-34318 が生成した。ブレクスピプラゾールの代謝には主に CYP3A4 と CYP2D6 が関与し, FMO3 も部分的に寄与していると考えられた (図 2.5.3-1)。その他に CYP1A1, CYP2B6 及び CYP2C19 もわずかに関与した (2.7.2.2.1.2 参照)。

相互作用試験の結果では, CYP3A4 及び CYP2D6 がブレクスピプラゾールの代謝に主に寄与することが示された。ブレクスピプラゾールの全身クリアランスに対する CYP3A4 及び CYP2D6 の代謝経路の寄与は, それぞれ 46.7% 及び 43.3% と推定され, 残り 10% は同定された他の CYP 酵素 (例えば, CYP1A1, CYP2B6 及び CYP2C19) に起因すると考えられた (331-08-208)。ブレクスピプラゾール及び代謝物 DM-3411 (ブレクスピプラゾール曝露量の 20% 超) が単回及び反復投与後の血漿中に認められる主な化合物であった (表 2.7.2.5-6 参照)。

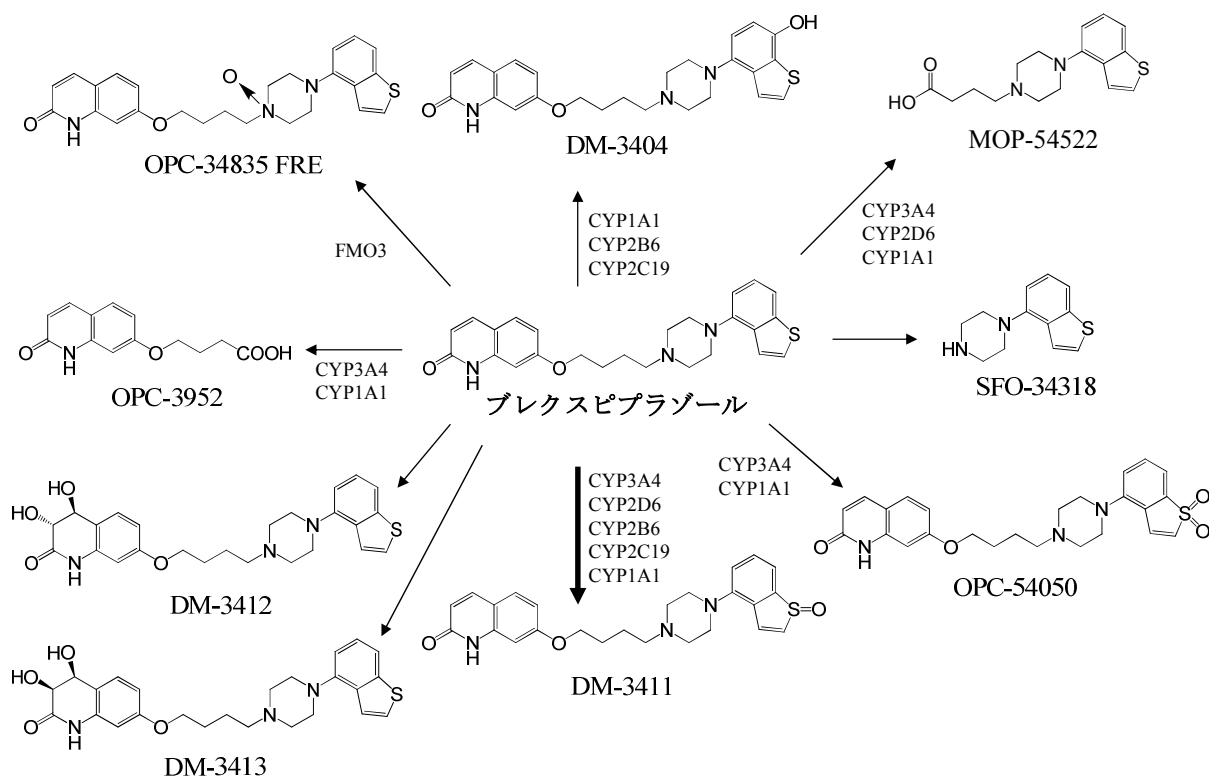


図 2.5.3-1 ブレクスピプラゾールの推定代謝経路と代謝酵素

DM-3412 及び DM-3413 は鏡像異性体を含む。

<資料番号 4.2.2.4-01~04, 5.3.2.2-01, 5.3.3.1-02, -03, 5.3.3.2-02 より作成>

2.5.3.1.4 排泄

^{14}C -ブレクスピプラゾール (2 mg) 経口投与後、糞中及び尿中の総放射能の平均累積排泄率は、ブレクスピプラゾール投与量のそれぞれ 46.0%, 24.6% であり (合計 71.1%)、未変化体ブレクスピプラゾールの糞中及び尿中の排泄率は、投与量のそれぞれ 14.0% 及び 1% 未満であった (331-07-201, Arm 2)。

2.5.3.2 内因性要因の影響

2.5.3.2.1 年齢及び性別の影響

高齢者 (≥ 65 歳) 及び非高齢者 (18~45 歳) の 2 群にブレクスピプラゾール 2 mg を単回投与したときのブレクスピプラゾール曝露量 ($C_{\max}$, AUC_{∞}) は両群で類似していた (331-10-244)。

国内の母集団薬物動態解析の結果では、ブレクスピプラゾールの見かけの血漿全身クリアランス (CL/F) の統計的に有意な共変量のひとつとして年齢が同定され、母集団の 5 及び 95 パーセンタイルでの年齢 (22 及び 63 歳) の影響はそれぞれ 21% 及び -11.3% であった (2.7.2.3.8.1 参照)。また、海外の母集団薬物動態解析の結果では、年齢がブレクスピプラゾールの中央コンパートメントの見かけの分布容積 (V_d/F) の共変量として同定され、母集団の 5 及び 95 パーセンタイルでの年齢 (23 及び 61 歳) の影響はそれぞれ -19% 及び 14% となった (2.7.2.3.8.2 参照)。これらの国内外母集団薬物動態解析の結果から年齢によるブレクスピプラゾールの薬物動態の変動の差は

大きくないと考えられた。

男性及び女性（年齢により層別化：18～45 歳，≥ 65 歳）の各群にブレクスピプラゾール 2 mg を単回投与したとき，女性では非高齢者及び高齢者の両群で，男性よりもブレクスピプラゾール曝露量（ C_{max} ， AUC_{∞} ）が約 50%高かったが，体重補正した平均の CL/F では女性と男性で同程度であった（331-10-244）。海外の母集団薬物動態解析の結果より，女性が男性よりも V_d/F で 22% 小さく， CL/F で 20%低かった（これは AUC の推定値で 25%高いことに相当）（2.7.2.3.8.2 参照）。国内の母集団薬物動態解析結果からは性差は統計的に有意な共変量としては検出されなかった（2.7.2.3.8.1 参照）。331-10-244 試験及び海外の母集団薬物動態解析の結果より，女性と男性間のブレクスピプラゾールの曝露量の見かけ上の差の一部は体格の差で説明可能であった。また，国内外の臨床試験に参加した男性及び女性の被験者において，安全性データからは用量調整を必要とするような安全性上の問題は認められなかったことより（2.7.4.5.1），性別の影響は臨床的に大きなものではないと考えられた。

2.5.3.2.2 人種の影響

統合失調症患者でのブレクスピプラゾール反復投与後（1，4 及び 6 mg）の定常状態でのブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，国内反復投与試験（331-10-001）と海外統合解析結果との実測値の比較からも日本人と外国人で類似していた（図 2.7.2.3-1 参照）。また，海外の母集団薬物動態解析の結果より，人種はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されなかった（2.7.2.3.8.2 参照）。

2.5.3.2.3 喫煙の影響

CYP 発現系酵素を用いた試験の結果より，ブレクスピプラゾールは CYP1A2 の基質ではなかった（2.7.2.2.1.2 参照）。このことから，CYP1A2 を誘導することが知られる喫煙は，ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータに影響しないことが推察された。

2.5.3.2.4 体重の影響

海外の母集団薬物動態解析の結果より，体重はブレクスピプラゾールの V_d/F に統計的に有意な共変量として同定されたが，母集団の 5 及び 95 パーセンタイルでの体重（53.5 及び 118.6 kg）の影響は-11%及び 14%であり（2.7.2.3.8.2 参照），体重の影響は大きくはないと考えられた。

2.5.3.2.5 CYP2D6 遺伝子多型の影響

国内外の母集団薬物動態解析の結果より，CYP2D6 遺伝子多型がブレクスピプラゾール曝露の共変量として同定され，日本人では CYP2D6 中間代謝型（IM 型）の被験者が通常代謝型（EM 型）の被験者と比較して 56%高い曝露量（ AUC_{τ} ）を示した（2.7.2.3.8.1 参照）。外国人では CYP2D6 低代謝型（PM 型）の被験者が EM 型の被験者と比較して 47%高い曝露量（ AUC_{τ} ）を示した（2.7.2.3.8.2 参照）。しかし，国内外の臨床試験に参加した IM 型及び PM 型の被験者において，安全性データからは用量調整を必要とするような安全性上の問題は認められなかったことより（2.7.4.5.1 参照），CYP2D6 遺伝子多型の影響は臨床的に大きなものではないと考えられた。

2.5.3.2.6 肝機能低下の影響

in vitro でのブレクスピプラゾールの血漿蛋白結合率は肝機能障害被験者（軽度、中等度及び高度）と肝機能正常被験者（肝機能障害被験者と年齢、性別、体重が一致）で同様であった（血漿蛋白結合率：99%以上、331-09-225）。肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者（軽度、中等度及び高度）の遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ（ $C_{\max,u}$ 、 $AUC_{\infty,u}$ ）の幾何平均値の比より、正常被験者と比較して軽度、中等度及び高度肝機能障害被験者の各重症度群の $AUC_{\infty,u}$ はそれぞれ 26%, 73%, 4% 高く、 $C_{\max,u}$ はそれぞれ 10%, 15%, 47% 低かった（331-09-225）。

肝機能障害被験者の重症度（軽度、中等度及び高度）ごとの遊離型ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータの個別値及び平均値（標準偏差）の値を各群の肝機能正常被験者と比較したとき、各群内で肝機能障害被験者と正常被験者とで $AUC_{t,u}$ 及び CL_u/F の全体の分布は類似した。このことより、用量調整の必要はないと考えられた（2.7.2.3.6.6 参照）。

2.5.3.2.7 腎機能低下の影響

in vitro でのブレクスピプラゾールの血漿蛋白結合率は高度腎機能障害被験者（ $CL_{cr} < 30$ mL/min）と腎機能正常被験者（腎機能障害被験者と年齢、性別、体重が一致）とで同様であった（血漿蛋白結合率：99%以上、331-09-226）。腎機能正常被験者と比べて、高度腎機能障害被験者の血漿中遊離型ブレクスピプラゾールの曝露量が高かった（ $AUC_{t,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ の幾何平均値の比がそれぞれ 1.5, 1.7）。一方、ブレクスピプラゾールの $C_{\max}$ は同様であった（331-09-226）。腎機能正常被験者に比べて AUC_{∞} が高い要因の一つとして、高度腎機能障害による CYP 酵素活性の低下に伴う肝クリアランスの低下が示唆された。また、海外の母集団薬物動態解析の結果より、軽度及び中等度の腎障害被験者のブレクスピプラゾールの曝露量は、腎機能正常被験者と比較してそれぞれ 5%, 13% 高くなることが予想されたが、この差は小さかった（2.7.2.3.6.7 参照）。

以上より、高度腎障害被験者（ $CL_{cr} < 30$ mL/min）において AUC が増加するおそれがあるため注意が必要であるが、ブレクスピプラゾールは低用量（1 mg/日）から投与開始し、患者毎に症状を観察しながら増量するため患者の安全性は確保できると考えられた。

2.5.3.3 外因性要因の影響

2.5.3.3.1 食事の影響

ブレクスピプラゾールの薬物動態に対する食事の影響を検討する目的で、食事の影響の予備検討試験（331-07-201 Arm 3）及び食事の影響試験（331-10-246）を実施した（2.7.1.2.4 参照）。食事はブレクスピプラゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかったことから、ブレクスピプラゾールは食事摂取の有無を考慮することなく投与することができると考えられた（2.7.1.3.3 参照）。

2.5.3.3.2 薬物相互作用

2.5.3.3.2.1 ブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータに及ぼす他の薬剤の影響

ブレクスピプラゾール（2 mg）単回投与 1 時間後に活性炭/ソルビトール（50 g / 240 mL）を単回投与したときのブレクスピプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} を他の臨床薬理試験のブレクスピプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC_{∞} と比較したとき、それぞれ 5～23% 及び 31～46% 低い値であった

(331-10-239)。このことより、活性炭及びソルビトールの投与がブレクスピプラゾールの過量投与時に役立つ可能性が示唆された。

ブレクスピプラゾールの代謝には主に CYP3A4 と CYP2D6 が寄与する (2.7.2.2.1.2 参照)。ブレクスピプラゾール (2 mg) と強い CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール, 200 mg, 1 日 2 回) 又は強い CYP2D6 阻害剤 (キニジン, 324 mg, 1 日 1 回) との併用により、ブレクスピプラゾール単独投与時と比較してブレクスピプラゾールの C_{max} に変化はなく、 AUC_{∞} が約 2 倍に増加した (331-08-208)。海外の母集団薬物動態解析の結果より、CYP2D6 通常代謝型 (EM 型) の被験者に対してブレクスピプラゾールと CYP2D6 阻害剤である抗うつ薬 (パロキセチン及びフルオキセチン) との 1 日 1 回併用投与では、ブレクスピプラゾールと他の抗うつ薬との併用と比較して 53% 高い AUC_t の推定値を示した (331-12-208)。国内外の臨床試験の安全性データにおいて、CYP2D6 PM 型被験者の有害事象の発現率は他の遺伝子型の被験者と比べて差はなく、331-08-205 及び 331-10-242 試験においてブレクスピプラゾールは 12 mg/日までの安全性及び忍容性が確認されている (2.7.4.5.1 参照)。

海外の母集団薬物動態解析の結果より、強い CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤の両方とブレクスピプラゾールとの併用 (二重阻害)、又は PM 型の被験者への強い CYP3A4 阻害剤の投与により、ブレクスピプラゾールの曝露量 (AUC_t) はそれぞれ 5.1 倍及び 4.8 倍に増加することが推定された。ブレクスピプラゾールを 3 mg/日以上で投与する場合、安全性及び忍容性が確認されている 12 mg/日の曝露量を超えるおそれがあるので、強い CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤が同時に投与されることが予想される場合、又は PM 型の患者に CYP3A4 阻害剤が投与されることが予想される場合は、ブレクスピプラゾールを減量するなど考慮する必要があると考えられた。

ブレクスピプラゾールと強い CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン, 600 mg, 1 日 1 回) との併用により、ブレクスピプラゾール単独投与と比べて C_{max} 及び AUC_{∞} のそれぞれで 31%, 73% 低い値となった (331-09-224)。このことから、強い CYP3A4 誘導剤とブレクスピプラゾールの併用はブレクスピプラゾールの作用を減弱するおそれがあることが示唆された。

ブレクスピプラゾールと強い CYP2B6 阻害剤 (チクロピジン, 250 mg, 1 日 2 回) との併用はブレクスピプラゾールの薬物動態に影響しなかった (331-08-208)。このことより、ブレクスピプラゾールと CYP2B6 阻害剤との併用時にはブレクスピプラゾールの用量調整の必要はないことが示唆された。

ブレクスピプラゾールは排出トランスポーター (MDR1 及び BCRP) 及び取り込みトランスポーター (OATP1B1, OATP1B3 及び OCT1) の基質ではないことから (2.7.2.2.1.4 参照)、併用薬剤による薬物輸送阻害に基づく影響を受ける可能性は低いと考えられた。

2.5.3.3.2.2 他の薬剤の薬物動態パラメータに及ぼすブレクスピプラゾールの影響

CYP 分子種に対するブレクスピプラゾール及び DM-3411 の阻害能は、いずれの分子種でも $[I]/K_i < 0.1$ となり (表 2.7.2.3-1 参照)、ブレクスピプラゾール及び主要代謝物は併用薬剤に対して CYP 阻害に基づく相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

in vitro 試験でブレクスピプラゾールは CYP3A4 に対して時間依存性的不活性化 (TDI) の可能性が認められたが (2.7.2.2.1.3 参照)、相互作用試験の結果、ブレクスピプラゾール 2 mg 投与 (1 日

1 回, 11 日間) は CYP3A4 の基質 (ロバスタチン) , CYP2D6 の基質 (デキストロメトर्फアン) 又は CYP2B6 の基質 (ブプロピオン) の薬物動態パラメータに影響を及ぼさなかった (331-08-207) 。このことから、ブレクスピプラゾールは併用薬剤に対して CYP 阻害に基づく相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

トランスポーターに対するブレクスピプラゾール及び DM-3411 の阻害能を *in vitro* で評価し (表 2.7.2.3-2 参照) , BCRP に対するブレクスピプラゾールの阻害 ($[I]_1/IC_{50} > 0.1$, $[I]_2/IC_{50} > 10$) による相互作用の可能性が示唆された。しかし、BCRP トランスポーター (基質としてロバスタチンを使用) に対するブレクスピプラゾールの影響を評価した相互作用試験の結果より、ブレクスピプラゾールは BCRP トランスポーターの阻害剤ではなかった (331-12-207) 。更に、ブレクスピプラゾール 2 mg (1 日 1 回, 11 日間) の投与は MDR1 (基質としてフェキソフェナジンを使用) に影響しなかった (331-08-207) 。これらのことから、ブレクスピプラゾールは併用薬剤に対して薬物輸送阻害に基づく相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.5.3.4 薬力学的作用

2.5.3.4.1 受容体占有率

健康成人を対象に実施されたブレクスピプラゾール単回投与 (0.25~6 mg) での PET イメージングを用いたブレクスピプラゾールの線条体ドパミン D₂/D₃ 受容体占有率を検討した試験において、ブレクスピプラゾールの血漿中濃度が 60 ng/mL に達すると D₂/D₃ 受容体占有率が 80%以上となることが推定された (331-07-202) 。

統合失調症患者を対象として実施されたブレクスピプラゾール反復投与 (1, 4 mg) での PET イメージングを用いたブレクスピプラゾールの脳内ドパミン D₂ 受容体, ドパミン D₃ 受容体, セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体, 並びにセロトニントランスポーターの占有率を検討した。ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体占有率, 並びにセロトニン 5-HT_{2A} 受容体占有率は, 1 mg/日投与群と比較して 4 mg/日投与群で高い値であり, 用量及び曝露量増加に伴う明らかな受容体占有率の増加が認められた。また, ドパミン D₃ 及び D₂ 受容体占有率の結果より, ブレクスピプラゾールはドパミン D₃ 受容体に比べてドパミン D₂ 受容体へ強く結合することが示唆された (331-09-219) 。

2.5.3.4.2 QTc 間隔に対する影響

統合失調症/統合失調感情障害患者を対象に実施された QT/QTc 評価試験の結果より, 補正した QT 間隔 (QTcI 及び QTcF) のベースラインからの変化量から, QTc 間隔の延長は認められなかった。また, QTc の用量依存的なカテゴリーカル変化は認められず, ブレクスピプラゾール投与前からの 60 ms 以上の QTcI 又は QTcF 変化, 及び 500 ms を超える初発 QTcI 又は QTcF を示した被験者は認められなかった。さらに, QTcI 及び QTcF に対する血漿中ブレクスピプラゾール濃度増加の臨床的及び統計的に有意な影響は認められなかった (331-10-242) 。また, ブレクスピプラゾールの薬物動態は日本人と外国人で類似し, 人種の影響は認められなかったことから (2.7.2.3.6.2 参照) , 海外 QT/QTc 評価試験の結果は利用可能と考えられる。

なお, 国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) で検討された QTc 間隔のカテゴリーカル解

析の結果においても、いずれの QTc パラメータにも QTc 間隔の延長は認められなかった (2.7.4.4.2 参照)。

2.5.3.4.3 睡眠に及ぼす影響

症状の安定した成人の統合失調症患者を対象とした PSG 試験でのブレクスピプラゾールとアリピプラゾールの結果の比較より、客観的睡眠パラメータについてブレクスピプラゾール 4 mg とアリピプラゾール 20 mg の間に統計学的に有意な差は認められなかった。入眠潜時の短縮が一貫して両投与群で認められ、睡眠開始後の覚醒時間の延長が治験期間を通して両投与群で認められた。一方、両投与群とも、徐波睡眠時間、全睡眠時間、睡眠開始後の覚醒回数、睡眠効率には一定の効果は認められなかった。また、睡眠構造の各段階の割合及び睡眠日誌による主観的睡眠パラメータでは、ブレクスピプラゾール及びアリピプラゾールの間で統計学的に有意な差は認められなかった (331-08-209)。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

ブレクスピプラゾールの統合失調症に対する有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示した。

ブレクスピプラゾールの有効性を評価するための試験として、国内ではプラセボ対照二重盲検試験 1 試験 (331-10-002) 及び長期投与試験 1 試験 (331-10-003) を実施した。海外ではプラセボ対照二重盲検試験 2 試験 (331-10-230, 331-10-231), 再発予防検討試験 1 試験 (331-10-232), 用量検討試験 1 試験 (331-07-203), 可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 1 試験 (14644A) を実施した。

国内 331-10-002 試験は、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と類似したデザインとし、日本人統合失調症患者を対象にブレクスピプラゾールの有効性及び安全性を評価した。これらプラセボ対照二重盲検試験の 3 試験及び国内の長期投与試験 (331-10-003) を有効性の評価資料とした。

表 2.5.4-1 統合失調症患者を対象にした有効性評価試験一覧

評価/参考 資料番号	国内/ 海外	試験略名 (試験番号)	投与量 ^a	投与 期間 ^b	有効性解析対象例数
評価資料 5.3.5.1-01	国内	プラセボ対照二重 盲検試験 (331-10-002)	1 mg 2 mg 4 mg	6週間	1 mg 群 : 112 例 2 mg 群 : 113 例 4 mg 群 : 109 例 プラセボ群 : 113 例
評価資料 5.3.5.1-02	海外	プラセボ対照二重 盲検試験 (331-10-230)	1 mg 2 mg 4 mg	6週間	1 mg 群 : 117 例 2 mg 群 : 179 例 4 mg 群 : 181 例 プラセボ群 : 180 例
評価資料 5.3.5.1-03	海外	プラセボ対照二重 盲検試験 (331-10-231) ^c	0.25 mg 2 mg 4 mg	6週間	0.25 mg 群 : 87 例 2 mg 群 : 180 例 4 mg 群 : 178 例 プラセボ群 : 178 例
評価資料 5.3.5.2-01	国内	長期投与試験 (331-10-003)	1 ~ 4 mg	52週間	第2期(治療期) : 279 例
参考資料 5.3.5.1-04	海外	再発予防検討試験 (331-10-232)	1 ~ 4 mg	52週間	ブレクスピプラゾール群 : 96 例 プラセボ群 : 104 例
参考資料 5.3.5.1-05	海外	用量検討試験 (331-07-203)	0.25 mg (固定用量) 1.0 ± 0.5 mg 2.5 ± 0.5 mg 5.0 ± 1.0 mg	6週間	0.25 mg 群 : 41 例 1.0 ± 0.5 mg 群 : 88 例 2.5 ± 0.5 mg 群 : 90 例 5.0 ± 1.0 mg 群 : 92 例 プラセボ群 : 93 例 アリピプラゾール 15 ± 5 mg 群 : 50 例
参考資料 5.3.5.1-06	海外	可変用量でのプラ セボ対照二重盲検 試験 (14644A)	2 ~ 4 mg (可変用量)	6週間	ブレクスピプラゾール群 : 150 例 プラセボ群 : 159 例 クエチアピン群 : 150 例

^a : ブレクスピプラゾールの投与量 ^b : 二重盲検期又は治療期 ^c : 日本人 19 名を含む

2.5.4.2 有効性評価試験の概要

2.5.4.2.1 主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）の概要

国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）及び海外プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230, 331-10-231）を主なプラセボ対照二重盲検試験とした。

2.5.4.2.1.1 試験デザイン及び方法

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）は、いずれもスクリーニング期、治療期、後観察期から構成された、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。

投与群は、国内 331-10-002 試験及び海外 331-10-230 試験で 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群、海外 331-10-231 試験で 0.25 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群のいずれも 4 群であり、治療期の投与期間はいずれも 6 週間であった。

治療期の Day 1（ベースライン）から Day 7（Week 1）を漸増期間とした。国内 331-10-002 試験及び海外 331-10-230 試験において、1 mg 群ではブレクスピプラゾール 1 mg/日を 6 週間投与し、2 mg 群では 1 mg/日を 4 日間、2 mg/日を Day 5 から Week 6 まで投与し、4 mg 群では 1 mg/日を 4 日間、2 mg/日を Day 5 から Day 7 まで 3 日間、4 mg/日を Day 8 から Week 6 まで投与した。海外 331-10-231 試験では、低用量が 1 mg ではなく、0.25 mg であったこと以外は国内 331-10-002 試験及び海外 331-10-230 試験と同じ用法・用量であった。

2.5.4.2.1.2 対象集団

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）では、年齢が 18 歳以上 65 歳未満（331-10-230 試験及び 331-10-231 試験では 65 歳以下）で、DSM-IV-TR に基づき統合失調症と診断された患者を対象とした。急性再発の統合失調症患者を特定するために、同意取得時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者で、精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ、スクリーニング時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者とした。

- BPRS 総スコアが 40 以上,
- BPRS の 4 項目（幻覚による行動、不自然な思考内容、概念の統合障害、猜疑心）のうち 2 項目以上が 4（中等度）以上,
- CGI-S スコアが 4（中等症）以上の患者

これら 3 試験の選択・除外基準は、HbA1c の基準値を除いて同様であった（2.7.3.1.2.1 (2)参照, 表 2.7.3.6-3 参照）。

これら 3 試験の平均年齢は 38.4～44.3 歳、統合失調症の平均初発年齢は 25.6～27.8 歳であり、ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値は 95～97.3, CGI-S の平均値は 4.7 又は 4.9 であった。一方、性別は国内試験では男女の割合は同程度で、海外 2 試験では男性が多く、BMI は国内試験では海外 2 試験と比較し低かった。人種及び民族の分布は国内試験と海外 2 試験で異なっていた。

これら 3 試験の対象集団は、性別、BMI、人種、民族を除いて、大きな相違は認められなかった（表 2.7.3.3.1-1 参照）。

2.5.4.2.1.3 評価項目及び評価方法

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）の主要評価項目は、いずれも PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量とした。PANSS は、統合失調症の精神状態を全般的に把握することを目的として作成された評価尺度である^{31,32}。PANSS は、世界的に用いられ信頼性と妥当性が十分に担保されており^{32,33}、国内の抗精神病薬の臨床試験でも標準的な評価方法として頻繁に使用されている。いずれの試験でも信頼度を高めるために、トレーニングを受け認定された治験担当医師が SCI-PANSS（構造化面接）を用いて評価した。

いずれの試験も PSP 以外の副次評価項目は同じであった。海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では PSP も評価したが、国内 331-10-002 試験では PSP を評価しなかった。また、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では CGI-S を Key secondary endpoint と設定したが、国内 331-10-002 試験では Key secondary endpoint を設定しなかった。

2.5.4.2.1.4 統計解析方法

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量の主たる解析はいずれの試験も MMRM を用いて行った。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験の MMRM 解析では、固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用とし、分散共分散構造を Unstructured とした。国内 331-10-002 試験では、1 施設あたりの被験者数が少なくなると考えられたことから、固定効果に施設を含まないモデルで MMRM 解析を行った。

いずれの試験も、主たる比較は、2 mg 群とプラセボ群との比較、及び 4 mg 群とプラセボ群との比較とし、検定の多重性は、ステップワイズ法（グローバル検定後に対比較に移行する検定方法）により調整した。はじめに、2 mg 群と 4 mg 群の平均効果とプラセボ群との比較を有意水準 0.05 で行い、このグローバル検定が有意だった場合に、2 mg 群とプラセボ群の比較、及び 4 mg 群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準 0.05 で行うこととした。

海外 331-10-230 試験の 1 mg 群とプラセボ群との比較は、多重性を考慮し、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量及び key secondary endpoint として設定した CGI-S のベースラインからの変化量について 2 mg 群及び 4 mg 群が共に有意であった場合にのみ、有意水準 0.05 で行うこととした。海外 331-10-231 試験の 0.25 mg 群は探索的な低用量群として設定したことから、0.25 mg 群とプラセボ群の比較では多重性の調整は行わなかった。国内 331-10-002 試験の 1 mg 群とプラセボ群との比較では、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について 2 mg 群及び 4 mg 群が共に有意であった場合にのみ、有意水準 0.05 で行うこととした。

MMRM 解析により、各投与群の最小二乗平均値、最小二乗平均値の投与群間の差、差の 95%CI、及びプラセボとの比較の p 値を算出した。

なお、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、スポンサーである OPDC（Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.）が、主要評価項目の主たる解析方法は LOCF データを用いた共分散分析モデルによる解析から MMRM 解析、多重性の調整方法は Hochberg 法

からステップワイズ法に変更した。国内 331-10-002 試験は、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と同様の解析方法及び多重性の調整方法で評価するために変更した (2.7.3.1.2.1(5)(b)i)参照)。

2.5.4.2.2 長期投与試験 (331-10-003) の概要

国内で実施した長期投与試験 (331-10-003) は、プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) から継続例及び 65 歳以上の高齢者を含む新規例を対象とした非盲検試験である。

331-10-002 試験で 6 週間の治療期を完了した被験者、又は Week 4 評価以降に中止し、中止時とその前の規定観察時の CGI-I が 5 (軽度悪化) 以上であった被験者は、331-10-003 試験の第 2 期 (治療期) へ移行できることとした。新規例は第 1 期 (切替え期) にブレクスピプラゾール 1 mg/日 で投与を開始し、4 週間のうちに 2 mg/日へ増量し、前治療抗精神病薬からブレクスピプラゾール単剤投与へ切り替えた。第 2 期 (治療期) は 52 週間で、開始用量は 2 mg/日、CGI-I 評価を用い、治験担当医師の判断により、1 mg/日ずつ 4 mg/日まで増量した。忍容性に応じて最低 1 mg/日まで 1 mg/日ずつ減量してもよいこととした。有効性は 331-10-002 試験同様、PANSS 及び CGI を用いて評価した。

2.5.4.2.3 再発予防検討試験 (331-10-232) の概要

海外で実施した再発予防検討試験 (331-10-232) は、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であり、精神症状の再発・悪化に対する予防効果を検討した。本試験の対象は、ブレクスピプラゾール 1~4 mg/日 で 4 週間以上症状が安定化している統合失調症患者とした (安定化の基準は 2.7.3.1.2.3 参照)。

ブレクスピプラゾール 1 mg/日 で投与開始し、前治療抗精神病薬からブレクスピプラゾール 1~4 mg/日へ切り替えた (切替え期: 1~4 週間)。1 mg/日以上 の忍容性が確認された被験者は、単盲検期 (12~36 週間) にブレクスピプラゾール 1~4 mg/日 を投与された。4 週間以上安定していることを確認された被験者は、ブレクスピプラゾール又はプラセボに割付けられ、治療期に単盲検期の最終投与量を 52 週間投与された。用量変更は 1 回可能で、変更後 1 回は元の用量に戻すことができることとした。

主要評価項目は、無作為化割付から精神症状の再発・悪化までの時間であった (再発・悪化の定義は 2.7.3.1.2.3 参照)。副次的評価項目は、再発・悪化基準に該当した被験者の割合、安定化基準に該当した被験者の割合、中止までの時間、及び PANSS, CGI, PSP, GAF を用いた評価項目であった。その他、CogState cognitive test battery を用いて認知機能の評価した。

2.5.4.3 有効性成績

ブレクスピプラゾールの有効性を主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) の結果、有効性の長期維持を長期投与試験 (331-10-003) の結果、及びブレクスピプラゾールの精神症状の悪化・再発に対する予防効果を再発予防検討試験 (331-10-232) の結果より示した。

2.5.4.3.1 主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）の有効性成績

2.5.4.3.1.1 主要評価項目

主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を群間比較した結果を表 2.5.4-2 に示した。

いずれの試験でも、2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果は、プラセボ群と比較して、有意な差が認められたことから、2 mg 群とプラセボ群、4 mg 群とプラセボ群を比較した。

国内 331-10-002 試験で、PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量（最小二乗平均値、以下同様）は、1 mg 群で-8.26, 2 mg 群で-14.95, 4 mg 群で-11.49, プラセボ群で-7.63 であった。プラセボ群と比較して 2 mg 群では統計学的に有意な減少が認められた（最小二乗平均値の差 = -7.32, $p = 0.0124$, MMRM）。一方、4 mg 群でプラセボ群に対する有意な差は認められなかったが、その変化量はプラセボ群と比較して数値的に大きかった（最小二乗平均値の差 = -3.86, $p = 0.1959$, MMRM）。

海外 331-10-230 試験で、PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、1 mg 群で-16.90, 2 mg 群で-16.61, 4 mg 群で-20.00, プラセボ群で-13.53 であった。プラセボ群と比較して 4 mg 群では統計学的に有意な減少が認められた（最小二乗平均値の差 = -6.47, $p = 0.0022$, MMRM）。一方、2 mg 群でプラセボ群に対する有意な差は認められなかったが、その変化量はプラセボ群と比較して数値的に大きかった（最小二乗平均値の差 = -3.08, $p = 0.1448$, MMRM）。

海外 331-10-231 試験では、PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、0.25 mg 群で-14.90, 2 mg 群で-20.73, 4 mg 群で-19.65, プラセボ群で-12.01 であった。プラセボ群と比較して 2 mg 群及び 4 mg 群では統計学的に有意な減少が認められた（2 mg 群：最小二乗平均値の差 = -8.72, $p < 0.0001$, 4 mg 群：最小二乗平均値の差 = -7.64, $p = 0.0006$, MMRM）。

以上、統合失調症の精神状態を全般的に把握する PANSS 総スコアで改善が認められ、統合失調症の精神症状に対するブレクスピプラゾールの有効性が確認された。

表 2.5.4-2 主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）における PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量（OC）

Trial		Baseline	Change from Baseline	Treatment	Difference Versus Placebo	
Treatment Group	N	Mean (SD)	LS Mean (SE) ^a	LSMD ^{a,b}	95% CI ^a	P-value ^{a,c}
331-10-002						
Brexpiprazole 1 mg	112	99.26 (20.64)	-8.26 (2.10)	-0.63	(-6.50, 5.24)	0.8330
Brexpiprazole 2 mg	113	96.55 (19.20)	-14.95 (2.00)	-7.32	(-13.04, -1.59)	0.0124
Brexpiprazole 4 mg	109	96.39 (15.73)	-11.49 (2.10)	-3.86	(-9.71, 2.00)	0.1959
Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-5.59	(-10.62, -0.55)	0.0298
Placebo	113	97.19 (19.27)	-7.63 (2.11)	-	-	-
331-10-230						
Brexpiprazole 1 mg	117	93.17 (12.74)	-16.90 (1.86)	-3.37	(-8.06, 1.32)	0.1588
Brexpiprazole 2 mg	179	96.30 (12.91)	-16.61 (1.49)	-3.08	(-7.23, 1.07)	0.1448
Brexpiprazole 4 mg	181	94.99 (12.38)	-20.00 (1.48)	-6.47	(-10.6, -2.35)	0.0022
Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-4.78	(-8.37, -1.18)	0.0093
Placebo	180	94.63 (12.84)	-13.53 (1.52)	-	-	-
331-10-231						
Brexpiprazole 0.25 mg	87	93.61 (11.53)	-14.90 (2.23)	-2.89	(-8.27, 2.49)	0.2910
Brexpiprazole 2 mg	180	95.85 (13.75)	-20.73 (1.55)	-8.72	(-13.1, -4.37)	<0.0001
Brexpiprazole 4 mg	178	94.70 (12.06)	-19.65 (1.54)	-7.64	(-12.0, -3.30)	0.0006
Average Effect (2 mg & 4 mg)	-	-	-	-8.18	(-12.0, -4.40)	<0.0001
Placebo	178	95.69 (11.46)	-12.01 (1.60)	-	-	-

^a: 固定効果を施設、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン及びベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造を unstructured とした MMRM 解析を用いて算出した（331-10-002 試験は固定効果の因子に施設を含まないモデルで解析した）。

^b: ブレクスピプラゾール群のプラセボ群に対する最小二乗平均値の差

^c: 多重性の調整方法: 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し、このグローバル検定が有意だった場合のみ、2 mg 群とプラセボ群、4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。

<表 2.7.3.3.2-1>

時期別では、国内 331-10-002 試験で PANSS 総スコアは、2 mg 群で Week 3 にプラセボ群と比較して改善を示し（ $p = 0.0247$, MMRM）、それ以降も治療期（Week 4 から Week 6）を通じて改善を示した（ $p < 0.05$, MMRM）。4 mg 群では、Week 4 にプラセボ群と比較して改善を示した（ $p = 0.0300$, MMRM）。なお、2 mg 群及び 4 mg 群ともにすべての評価時点で、プラセボ群と比較して PANSS 総スコアは数値的に減少した（図 2.7.3.2.1-1, 表 2.7.3.6-37 参照）。

海外 331-10-230 試験では、4 mg 群で Week 1 及び Week 3 以降 Week 6 までプラセボ群と比較して改善を示し（ $p < 0.05$, MMRM）、4 mg 群の Week 2 及び 2 mg 群のいずれの時期もプラセボ群と比較して数値的に減少した（図 2.7.3.2.1-2, 表 2.7.3.6-38 参照）。

海外 331-10-231 試験では、2 mg 群で Week 1 以降、4 mg 群で Week 2 以降それぞれ Week 6 までプラセボ群と比較して改善を示した（ $p < 0.05$, MMRM）（図 2.7.3.2.1-3, 表 2.7.3.6-39 参照）。

2.5.4.3.1.2 副次評価項目

(1) PANSS 陽性及び陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量

PANSS 陽性尺度スコアは、国内 331-10-002 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少し、

4 mg 群はプラセボ群との最小二乗平均値の差が 0.54 であった。海外 331-10-230 試験の 4 mg 群、331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM) , 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した (表 2.7.3.3.2-2 参照)。

PANSS 陰性尺度スコアは, 国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善した (2 mg 群 : $p = 0.0028$, 4 mg 群 : $p = 0.0087$, MMRM) 。海外 331-10-230 試験の 4 mg 群, 海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM) , 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した (表 2.7.3.3.2-3 参照)。

以上, PANSS の下位尺度である陽性及び陰性尺度スコアの改善が認められ, 統合失調症の陽性症状及び陰性症状に対するブレクスピプラゾールの有効性が確認された。

(2) PEC スコアのベースラインから Week 6 の変化量

PEC スコアは, 国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。海外 331-10-230 試験の 4 mg 群, 海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM) , 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した (表 2.7.3.3.2-4 参照)。

以上, 興奮, 敵意, 緊張, 非協調性, 衝動制御の障害を評価した PEC スコアの改善が認められ, 統合失調症の興奮状態に対するブレクスピプラゾールの有効性が確認された。

(3) PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 の変化量

PANSS Marder Factor スコアを用いて, 陽性症状, 陰性症状, 思考解体, 制御されない敵意/興奮, 不安/抑うつを評価した。

国内 331-10-002 試験では, 2 mg 群及び 4 mg 群の陰性症状, 2 mg 群の思考解体の各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM) 。海外 331-10-230 試験では, 4 mg 群の陰性症状, 思考解体, 制御されない敵意/興奮, 2 mg 群及び 4 mg 群の不安/抑うつの各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM) 。海外 331-10-231 試験では, 2 mg 群及び 4 mg 群の陽性症状, 陰性症状, 思考解体, 制御されない敵意/興奮の各スコアがプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, MMRM) (表 2.7.3.6-42, 表 2.7.3.6-43, 表 2.7.3.6-44, 表 2.7.3.6-45, 表 2.7.3.6-46 参照)。

以上, 急性期に問題となる制御されない敵意/興奮, 維持期に問題となる陰性症状に対するブレクスピプラゾールの有効性が確認された。

(4) CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量及び Week 6 での CGI-I スコア

CGI-S スコアは, 国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。海外 331-10-230 試験の 4 mg 群, 海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM) , 海外 331-10-230 試験の 2 mg 群はプラセボ群より数値的に減少した (表 2.7.3.3.2-5 参照)。

Week 6 での CGI-I スコアは, 国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群より数値的に減少した。海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群よりも改善した ($p < 0.05$, CMH 検定) (表 2.7.3.3.2-6 参照)。

以上、ブレクスピプラゾールの有効性は、治験担当医師の印象に基づく評価でも確認された。

(5) Week 6 での反応率

Week 6 での反応率は、国内 331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群より数値的に高かった。331-10-230 試験の 4 mg 群、海外 331-10-231 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群よりも高く ($p < 0.05$, CMH 検定)、海外 331-10-230 試験の 2 mg 群はプラセボ群より数値的に高かった (表 2.7.3.6-47 参照)。

以上、PANSS 又は CGI-I のいずれかが改善し、精神症状が改善傾向を示した被験者が多かったことが示された。

(6) PSP スコア

PSP は個人的・社会的機能遂行度を評価するための尺度であり、セルフケア、社会的に有用な活動、個人的・社会的関係、不穏な・攻撃的な行動の 4 領域の重症度評価に基づいて、総スコアの評価を行った。国内 331-10-002 試験では PSP の評価を実施しなかったため、海外試験の結果のみ示した。

Week 6 の PSP スコアは、331-10-230 試験の 4 mg 群、331-10-231 試験の 2 mg 群がプラセボ群よりも改善し ($p < 0.05$, MMRM)、331-10-230 試験の 2 mg 群、331-10-231 試験の 4 mg 群はプラセボ群より数値的に増加した (表 2.7.3.6-48 参照)。

以上、社会的機能に対するブレクスピプラゾールの有効性が示唆された。

2.5.4.3.2 長期投与試験 (331-10-003) の有効性成績

ブレクスピプラゾール 1~4 mg を 52 週間投与した結果、PANSS 総スコア (平均値、以下同様) の第 2 期ベースラインは新規例で 66.93 であり、第 2 期ベースラインからの変化量 (OC) は Week 24 に -5.31 となり、その後 Week 52 まで -7.01~-5.86 の範囲で安定して推移し、Week 52 の変化量 (LOCF) は -3.11 であった。継続例の PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインは 83.24 であり、第 2 期ベースラインからの変化量 (OC) は Week 24 に -7.20 となり、その後 Week 52 まで -9.93~-5.84 の範囲で安定して推移し、Week 52 の変化量 (LOCF) は -2.58 であった (表 2.7.3.6-40、表 2.7.3.6-41 参照)。

ブレクスピプラゾールの長期投与により効果が維持された。

2.5.4.3.3 再発予防検討試験 (331-10-232) の有効性成績

再発・悪化の基準に合致した被験者数は、ブレクスピプラゾール群で 96 例中 13 例 (13.54%)、プラセボ群で 104 例中 40 例 (38.46%) であった。再発・悪化までの時間は、ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と比較して有意に長かった ($p < 0.0001$, log-rank 検定)。投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルから算出したブレクスピプラゾール群に対するプラセボ群のハザード比は 3.420 であり (95%CI = 1.825, 6.411)、ブレクスピプラゾール群に対しプラセボ群は、再発・悪化のリスクが 3.420 倍高いことが示された (図 2.7.3.2.3-1、表 2.7.3.2.3-1 参照)。

PSP スコア、GAF スコア及び CogState Composite スコアは、LOCF を用いた解析でプラセボ群よりもブレクスピプラゾール群で改善を示した (資料番号 5.3.5.1-04 : Table 11.4.1.3.7-1、

Table 11.4.1.3.8-1, Table 11.4.1.4.1-2 参照)。

ブレクスピプラゾールの再発予防効果が確認でき、社会機能及び認知機能に対する効果が示唆された。

2.5.4.4 部分集団の有効性結果

主なプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002, 331-10-230, 331-10-231) において、主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を部分集団で解析した。

国内 331-10-002 試験では、年齢 (18 歳以上 55 歳未満, 55 歳以上), 性別, BMI (25 kg/m² 未満, 25 kg/m² 以上), ベースライン時の PANSS 総スコア (80 未満, 80 以上 100 未満, 100 以上 120 未満, 120 以上), 治療期のベンゾジアゼピン類 (ロラゼパム, ジアゼパム) 併用の有無, 治療期の非ベンゾジアゼピン系睡眠補助薬 (ゾルピデム, ゾピクロン, エスゾピクロン) 併用の有無について検討した。被験者数が少ない部分集団を除いて、これらの因子は 2 mg 群及び 4 mg 群の有効性に顕著な影響を及ぼさないと考えられた (表 2.7.3.6-49 参照)。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では、年齢 (55 歳未満, 55 歳以上), 性別, 人種 (白人, 白人以外), 地域 (アジア, 欧州, 北米等) について検討した。331-10-231 試験の年齢では 55 歳以上の 2 mg 群, 331-10-230 試験の人種では白人の 2 mg 群で PANSS 総スコアの変化量のプラセボ群との差が小さい傾向が認められたが、それぞれ他方の試験では同様の傾向は認められなかったことより、有効性に顕著な影響を与える因子とは考えられなかった。その他はいずれの部分集団でもプラセボ群より 2 mg 群及び 4 mg 群で PANSS 総スコアの減少が大きく、有効性に顕著な影響を与える因子は認められなかった (表 2.7.3.6-50, 表 2.7.3.6-51, 表 2.7.3.6-52, 表 2.7.3.6-53 参照)。

以上より、事前に規定したいずれの因子もブレクスピプラゾールの有効性に影響を与えないと考えられたことから、いずれの部分集団でも同様の有効性が期待できると考えた。しかし、国内 331-10-002 試験ではブレクスピプラゾール 4 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されなかったことから、事前に規定した因子以外に有効性に影響を与えた因子が存在すると考えた。

今回の再発エピソードの症状改善、又は症状コントロールのために抗精神病薬が高用量投与されていた被験者は、抗精神病薬が複数投与されていることが多かった。これら多剤大量投与例ではウォッシュアウトの影響を受けやすいこと、多剤大量投与となった原因によって減量後の経過が異なることなど、薬効評価の妨げとなる様々な要因が混在し、一貫した結論を導くのが難しく薬効評価に適さない集団と考えられる。

ブレクスピプラゾールの国内 331-10-002 試験は先行する海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と結果を比較するため、これらの試験と同じ選択・除外基準で実施した。海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では前治療抗精神病薬の多剤大量投与例の具体的な数値基準を除外基準として設定しなかった。しかしながら、試験実施の結果、海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験では多剤大量投与例がほとんど存在しなかったのに対し (資料番号 5.3.5.3-04, CTD 9.1-4 参照), 国内 331-10-002 試験では多剤大量投与例が一部組み入れられていた。前治療抗精神病薬の数及び投与量について検討した結果、抗精神病薬の多剤大量投与を受けていた被験者が 4 mg 群で 12 例 (11.0%) と他の投与群に比べて多く存在することが判明した (資料番号 5.3.5.3-04, CTD 9.1-3 参照)。そこで、多剤大量投与に関する部分集団解析を行い、ブレ

クスピプラゾールの有効性に影響を与えたかどうか検討した。

海外 331-10-230 試験では多剤大量投与例は 0 例, 海外 331-10-231 試験は 4 mg 群に 4 例 (2.2%), プラセボ群に 2 例 (1.1%) とほとんど存在せず (資料番号 5.3.5.3-04, CTD 9.1-4 参照), 有効性に影響を与えなかった。一方, 国内 331-10-002 試験では, 多剤大量投与例が 4 mg 群に 12 例 (11.0%) と多く存在し, 前治療抗精神病薬の多剤大量投与が 4 mg の有効性評価に影響を及ぼしていると考えられた。非多剤大量投与例で 4 mg 群は PANSS 総スコアの減少が認められ ($P < 0.05$), 有効性が示唆された (表 2.7.3.3.3-1 参照)。国内 331-10-002 試験の 4 mg 群のプラセボ群との群間差は海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験と類似していた (表 2.7.3.3.3-2 参照)。

2.5.4.5 推奨用法・用量

2.5.4.5.1 推奨用法

食事の影響試験 (331-07-201, Arm 3) 及び市販用錠剤での食事の影響試験 (331-10-246) の結果, 食事はブレクスピプラゾールの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた (2.7.2.3.7.1 参照)。国内で実施した健康成人を対象とした単回投与試験 (331-07-002) 及び統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (331-10-001) の結果より, 国内外の臨床試験はいずれも, 食事摂取の有無を考慮せず, 1 日 1 回経口投与する用法で実施した。その結果, ブレクスピプラゾールの有効性及び安全性が確認された。

以上, 薬物動態, 有効性及び安全性の結果から, ブレクスピプラゾールは食事に関係なく 1 日 1 回投与することが妥当であると判断した。

2.5.4.5.2 開始用量・維持用量

国内外の臨床試験で薬物動態に大きな差は認められなかったことから (2.7.2.2.4 参照), 海外で実施された用量検討試験 (331-07-203, 2.7.6.5.5 参照) 及び受容体占有率試験 (331-07-202, 2.7.2.3.9.1 参照) の結果を参考に, 国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の用量を 1~4 mg と設定した。

また, 多くの抗精神病薬では, 投与初期に有害事象が発現することがあるので, 低用量から開始することが推奨されている¹³。国内 331-10-002 試験ではブレクスピプラゾール投与群はすべて 1 mg から投与を開始し, 忍容性に問題ないことを確認しながら規定された用量まで増量することとした。

よって, 国内 331-10-002 試験の用量を次のように設定した。1 mg 群はブレクスピプラゾール 1 mg/日を 6 週間投与し, 2 mg 群は 1 mg/日を 4 日間, 2 mg/日を Day 5 から Week 6 まで投与し, 4 mg 群は 1 mg/日を 4 日間, 2 mg/日を Day 5 から Day 7 まで 3 日間, 4 mg/日を Day 8 から Week 6 まで投与した。

国内 331-10-002 試験の用法・用量は, 海外 331-10-231 試験の低用量が 0.25 mg/日であることを除き, 海外 331-10-230 試験及び 331-10-231 の用法・用量と同じであった。

2.5.4.5.2.1 開始用量

国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の開始用量は 1 mg/日であり, 投与開始から 4 日

間はすべてのブレクスピプラゾール投与群で1 mg/日を投与するデザインとした。

1 mg 群での有害事象の発現割合はプラセボ群と比較し大きな差は認められなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合、有害事象により投与中止となった被験者の割合も1 mg 群とプラセボ群で大きな差は認められなかった。更に、高度な事象を発現した被験者の割合も1 mg 群とプラセボ群で同程度であり、1 mg/日の忍容性は良好であると考えられた（資料番号 5.3.5.1-01、表 12.2.1-1 参照）。

以上より、開始用量を1 mg/日とすることは妥当であると考えた。

2.5.4.5.2.2 維持用量

国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.5.4-2 に示した。2 mg 群と 4 mg 群の平均効果はプラセボ群と比較して有意差が認められたことから、2 mg 群とプラセボ群、4 mg 群とプラセボ群を比較した。PANSS 総スコアは、2 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な減少が認められた（最小二乗平均値の差 = -7.32, $p = 0.0124$, MMRM）。

国内長期投与試験（331-10-003）では、ブレクスピプラゾール 1~4 mg を 52 週間投与した。平均用量、最頻用量及び最終用量が 2 mg であった被験者の新規例及び継続例のいずれも長期投与により効果が維持された（2.5.4.7 参照）。

海外 331-10-231 試験でも 2 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた。

以上より、維持用量を 2 mg/日とすることは妥当であると考えた。

2.5.4.5.2.3 2 mg を超える用量の有効性及び安全性

(1) 主なプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002, 331-10-230, 331-10-231）の 4 mg 群の有効性

国内 331-10-002 試験の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量を表 2.5.4-2 に示した。4 mg 群では統計学的に有意な差が認められなかったが、4 mg 群の PANSS 総スコアがプラセボ群より数値的に減少した。2.5.4.4 に記載したとおり、多剤大量投与に関する部分集団解析を行った結果、非多剤大量投与例で 4 mg 群の有効性が示唆された。

海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験のいずれも 4 mg 群ではプラセボ群に対する有意な差が認められた（表 2.5.4-2）。

(2) 国内長期投与試験（331-10-003）で 3 mg 又は 4 mg を投与された被験者の割合及びその有効性

国内 331-10-003 試験では、ブレクスピプラゾール 1~4 mg を 52 週間投与した。平均用量、最頻用量、最終用量が 3 mg/日又は 4 mg/日であった被験者の割合は、新規例及び継続例のいずれも約 70%であった（資料番号 5.3.5.2-01, Table 14.1.1.3-72, Table 14.1.1.3-8 参照）。国内 331-10-003 試験では、来院毎に「CGI-I の評価が 3（軽度改善）から 7（重度悪化）で忍容性に問題ないと治験担当医師が判断した場合、1 mg/日の増量を行う」という増量基準に従い実施したため、高い用量を投与された被験者が多くなったと考えられたが、効果を維持するために 3 mg/日又 4 mg/

日を必要とする被験者は一定の割合で存在した。新規例、継続例ともに、平均用量別、最頻用量別、及び最終用量別のいずれにおいても、3 mg/日又は4 mg/日で長期投与時の有効性が維持された(表 2.7.3.6-54 及び表 2.7.3.6-55, 表 2.7.3.6-56 及び表 2.7.3.6-57, 表 2.7.3.6-58 及び表 2.7.3.6-59 参照)。また、平均用量、最頻用量、及び最終用量が3 mg/日又は4 mg/日であった被験者は、第2期ベースラインのPANSS総スコアが高い傾向が認められた。これは、ベースラインでの精神症状の重症度が高い被験者ほど増量基準に合致し、増量されたことを反映しており、重症度の高い被験者では、ブレクスピプラゾールの高い用量を投与する必要があると判断された被験者が多いことを示唆していた。

4 mg/日へ増量した後にPANSS総スコアが第2期ベースラインから20%以上改善した被験者の割合は、新規例及び継続例ともに約20%であり(表 2.7.3.4.2-1 参照)、4 mg/日へ増量して効果が認められた被験者が一定数存在することが確認された。

(3) 主なプラセボ対照二重盲検試験(331-10-002, 331-10-230, 331-10-231)の4 mg群の安全性

国内331-10-002試験で発現した有害事象の発現割合は4 mg群65.5%(74/113例)、2 mg群69.3%(79/114例)、プラセボ群76.7%(89/116例)であった。4 mg群の高度と判定された有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は、2 mg群、プラセボ群とそれぞれ比較し、いずれも5%以上の違いはなく、同程度であった(資料番号5.3.5.1-01, 表12.2.1-1 参照)。

海外331-10-230試験で発現した有害事象の発現割合は、4 mg群63.0%(116/184例)、2 mg群58.6%(109/186例)、プラセボ群55.4%(102/184例)であった。海外331-10-231試験で発現した有害事象の発現割合は、4 mg群56.7%(102/180例)、2 mg群56.6%(103/182例)、プラセボ群62.0%(114/184例)であった。いずれの試験でも、4 mg群の高度と判定された有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現割合は、2 mg群、プラセボ群とそれぞれ比較し同程度又は低かった(2.7.6.5.2.3(5)(b)(d)(e), 2.7.6.5.3.3(5)(b)(d)(e) 参照)。

以上の結果より、ブレクスピプラゾール4 mgの安全性に大きな懸念点がないことが示された。

(4) 国内長期投与試験(331-10-003)の3 mg/日又は4 mg/日の安全性

国内331-10-003試験で長期投与に伴って発現割合が大きく上昇する有害事象や、長期投与により新たに高い割合で発現する有害事象は認められず、発現したほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。また、死亡例は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、ほとんどが原疾患の悪化に関連する事象であり、その他に高い割合で発現する事象はなかった(資料番号5.3.5.2-01, 表12.2.1-1, 表12.2.2.1-2, Table 14.1.1.3-17, Table 14.1.1.3-39, Table 14.1.1.3-40, Table 14.1.1.3-72, Table 14.1.1.3-73, 資料番号5.3.5.3-04, CTD 4.1-4 参照)。ブレクスピプラゾール3 mg/日又は4 mg/日を長期投与した場合の安全性に大きな懸念点がないことが示され、長期投与時の安全性プロファイルは良好であると考えられた。

(5) まとめ

国内長期投与試験(331-10-003)では、効果を維持するために3 mg/日又は4 mg/日を必要とする被験者が一定の割合で存在し、平均用量別、最頻用量別、及び最終用量別のいずれにおいても、

3 mg/日又は4 mg/日で長期投与時の有効性が維持された。4 mg/日へ増量した後 PANSS 総スコアが第2期ベースラインから20%以上改善した被験者が一定数存在した。また、重症度の高い被験者ではブレクスピプラゾールの高い用量を投与する必要があると判断された被験者が多いことが示唆された。これらのことより、ブレクスピプラゾールは患者の状態に応じて増量することで、より長期にわたる効果の維持に貢献できると考えた。

国内331-10-002試験で4 mg群では有意差が認められなかったが、非多剤大量投与例の解析では4 mg群の有効性が示唆され、海外331-10-230試験及び海外331-10-231試験のいずれも4 mg群のプラセボ群に対する有意な差が認められたことから、多剤大量投与を受けていない患者において、ブレクスピプラゾール4 mg/日の有効性が期待される。

ブレクスピプラゾール4 mg/日までの安全性は国内外の臨床試験で大きな懸念点がなかった。

以上の有効性及び安全性の観点から、ブレクスピプラゾール2 mg/日の効果が不十分である場合、患者の状態に応じて医師の判断により4 mg/日まで増量することが可能と判断した。

2.5.4.6 特殊な患者集団での検討

国内長期投与試験(331-10-003 試験)では、第2期(治療期)の解析対象例に65歳以上の被験者が29例(新規例)含まれていた。52週投与完了率は高齢者と新規例全体とで同程度であった(資料番号5.3.5.3-04, CTD 1.1-4 参照)。PANSS 総スコアの第2期ベースラインからWeek 52の変化量も高齢者と新規例全体で大きな違いはなかった(資料番号5.3.5.3-04, CTD 2.1-2 参照)。高齢者においてもブレクスピプラゾールの長期投与により効果が維持された。

高齢者の平均投与量は、新規例全体と大きく変わらなかった(資料番号5.3.5.3-04, CTD 1.1-5 参照)。高齢者の有害事象発現割合、重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象は、新規例全体と大きな違いはなかった(資料番号5.3.5.2-01, Table 14.1.1.3-70, Table 14.1.1.3-39, Table 14.1.1.3-40 参照)。

以上より、高齢者に投与する際には、生理機能が低下している可能性があるなどの一般的な注意をする必要はあるが、ブレクスピプラゾールの用量調整は必要としないと考えられた。

2.5.4.7 効果の持続性

国内長期投与試験(331-10-003)の新規例は、第1期(切替え期)で前治療抗精神病薬からブレクスピプラゾール2 mg/日の単剤投与へ切替え、第2期(治療期)へ移行した。継続例はプラセボ対照二重盲検試験(331-10-002)で6週間の治療期を完了した被験者、又はWeek 4評価以降に中止し、中止時とその前の規定観察時のCGI-Iが5(軽度悪化)以上であった被験者であり、331-10-003試験の第2期へ直接移行した。

平均用量2 mg/日、最頻用量2 mg/日、及び最終用量2 mg/日の新規例は長期投与後も効果が維持された。平均用量2 mg/日、最頻用量2 mg/日、及び最終用量2 mg/日の継続例は、331-10-002試験の終了後に継続可能であった被験者が331-10-003試験へ移行し、移行後も精神症状の効果が維持することが確認された(表2.7.3.6-54～表2.7.3.6-59 参照)。

1～4 mgを投与された新規例及び継続例では、精神症状の治療効果が長期にわたって維持されることが確認された(表2.7.3.6-40及び表2.7.3.6-41 参照)。

以上より、ブレクスピプラゾールの1～4 mg/日、及び維持用量と考える2 mg/日を長期投与する

ことによって有効性の減弱は認められず、効果が維持されることが示された。

2.5.4.8 有効性の結論

統合失調症患者を対象として実施された国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）及び長期投与試験（331-10-003），海外プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230，331-10-231）及び再発予防検討試験（331-10-232）の結果よりブレクスピプラゾールの有効性を評価した結果、ブレクスピプラゾールは以下の特徴を有すると考えられた。

- 国内 331-10-002 試験で、統合失調症の精神状態を全般的に把握できる PANSS を用いて評価した結果、プラセボ群と比較して 2 mg 群では統計学的に有意な減少が認められた（最小二乗平均値の差 = -7.32, $p = 0.0124$, MMRM）。海外 331-10-231 試験でもプラセボ群と比較して 2 mg 群で統計学的に有意な減少が認められた（最小二乗平均値の差 = -8.72, $p < 0.0001$ ）。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与により、統合失調症の精神状態が改善した。
- ブレクスピプラゾール 2 mg 投与により、国内 331-10-002 試験で、PANSS の下位尺度である陽性尺度スコアの数値的な減少及び陰性尺度スコアの改善が認められた。海外 331-10-231 試験では、陽性尺度及び陰性尺度スコアの改善が認められた。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与により、統合失調症の陽性症状及び陰性症状に対する有効性が確認された。
- ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与により、国内 331-10-002 試験で、興奮、敵意、緊張、非協調性、衝動制御の障害を評価した PEC スコアの数値的な減少が認められた。海外 331-10-231 試験でも PEC スコアの改善が認められた。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与により、統合失調症の興奮状態に対する有効性が確認された。
- ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与により、国内 331-10-002 試験で、PANSS Marder Factor スコアの陰性症状及び思考解体の改善が認められた。海外 331-10-230 試験では、不安/抑うつ、海外 331-10-231 試験では陽性症状、陰性症状、思考解体、制御されない敵意/興奮の改善が認められた。
- ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与により、国内 331-10-002 試験で CGI-S 及び CGI-I スコアの数値的な減少が認められた。海外 331-10-231 試験でも CGI-S 及び CGI-I スコアの改善が認められた。ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与により、治験担当医師の印象に基づく評価である CGI-S 及び CGI-I スコアでも有効性が確認された。
- ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与により、国内 331-10-002 試験で PANSS 総スコアの数値的な改善が示され、多剤大量投与に関する部分集団解析では非多剤大量投与例で 4 mg/日の有効性が示唆された。海外 331-10-230 試験及び海外 331-10-231 試験ではプラセボ群と比較して 4 mg 群で統計学的に有意な減少が認められた（331-10-230 試験：最小二乗平均値の差 = -6.47, $p = 0.0022$, 331-10-231 試験：最小二乗平均値の差 = -7.64, $p = 0.0006$, MMRM）。
- 国内 331-10-003 試験でブレクスピプラゾール 1～4 mg/日及び維持用量と考える 2 mg/日の長期投与により、効果が維持することが確認された。

- 国内 331-10-003 試験で効果を維持するために 4 mg/日を必要とする被験者が一定の割合で存在し、4 mg/日へ増量した後 PANSS 総スコアがベースラインから 20%以上改善した被験者が一定数存在したこと、重症度の高い被験者ではブレクスピプラゾールの高い用量を投与する必要があると判断された被験者が多いことが示唆された。
- 国内 331-10-003 試験で 65 歳以上の高齢者患者にも 65 歳未満の被験者と同様に効果があることが確認された。
- 海外 331-10-232 試験で再発悪化までの時間を検討した結果、再発予防効果が確認された。
- 海外 331-10-232 試験で PSP スコア、GAF スコアの結果から社会的機能に対する効果、Cogstate Composite スコアの結果から認知機能に対する効果が示唆された。

以上の結果より、ブレクスピプラゾールは 1 日 1 回 1 mg から投与を開始し、維持用量を 2 mg とし、患者の状態に応じて医師の判断により 4 mg まで増量することが可能と判断した。

統合失調症患者がしばしば経験する急性期での陽性症状や興奮状態、維持期にかけて問題となる陰性症状といった臨床上の様々な問題症状に対して、ブレクスピプラゾールの効果が認められた。また、統合失調症患者は生涯にわたって薬物治療を続ける必要がある。ブレクスピプラゾールは長期にわたって効果を維持し、社会機能及び認知機能を改善する薬剤であることが示唆された。更に、症例数が限られてはいるが、65 歳以上の高齢者に対する効果も示された。

これらのことから、ブレクスピプラゾールは、長期にわたって薬物治療を続ける必要がある統合失調症患者にとって有益な治療薬の選択肢の一つになり得ると期待される。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概略

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験

ブレクスピプラゾールの安全性評価は、国内実施の 4 試験並びに、海外で実施した試験のうち、20 年 月 日時点で総括報告書が完成している 27 試験、及び 20 年 月 日時点で治験は完了しているが総括報告書が未完成である長期非盲検継続投与試験 2 試験の計 33 試験の安全性成績に基づいて行った。国内実施の 4 試験は、統合失調症患者を対象とした試験が 3 試験、健康成人を対象とした試験が 1 試験である。海外実施の 29 試験は、統合失調症患者を対象とした試験が 12 試験、健康成人を対象とした試験が 15 試験、肝機能障害患者を対象とした試験が 1 試験、腎機能障害患者を対象とした試験が 1 試験である。国内外で統合失調症患者を対象に実施した 15 試験の要約を表 2.5.5-1 に示した。安全性評価に用いたすべての試験の一覧表は、表 2.7.4.1.1-1 及び表 2.7.4.1.1-2 に示した。

表 2.5.5-1 ブレクスピプラゾールの安全性評価に用いた統合失調症患者対象試験

Japan					
Short-term, controlled trial		Long-term, open-label trial		Clinical pharmacology trial	
Trial	Treatment groups	Trial	Treatment group (Dose range)	Trial	Treatment groups
331-10-002	1 mg brexpiprazole 2 mg brexpiprazole 4 mg brexpiprazole Placebo	331-10-003 (parent trial: 331-10-002, plus de novo subjects	Brexpiprazole (1 to 4 mg)	331-10-001	1 mg brexpiprazole 4 mg brexpiprazole 6 mg brexpiprazole

表 2.5.5-1 ブレクスピプラゾールの安全性評価に用いた統合失調症患者対象試験（続き）

Overseas			
Short-term, controlled trials		Long-term, open-label trials	
Trials	Treatment groups	Trials	Treatment groups (Dose range)
331-07-203	0.25 mg brexpiprazole 1.0 mg ± 0.5 mg brexpiprazole 2.5 mg ± 0.5 mg brexpiprazole 5.0 mg ± 1.0 mg brexpiprazole 15 ± 5 mg aripiprazole Placebo	331-08-210 (parent trial: 331-07-203)	Brexpiprazole (1 to 6 mg)
331-10-230	1 mg brexpiprazole 2 mg brexpiprazole 4 mg brexpiprazole Placebo	331-10-237 ^a (parent trials: 331-10-232, 331-10-230 and 331-10-231, plus de novo subjects)	Brexpiprazole (1 to 4 mg)
331-10-231	0.25 mg brexpiprazole 2 mg brexpiprazole 4 mg brexpiprazole Placebo	14644B ^a	Brexpiprazole (1 to 4 mg)
14644A	2 to 4 mg brexpiprazole 300 to 800 mg quetiapine Placebo	Long-term, controlled trials	
Clinical pharmacology trials		Trials	Treatment groups
Trials	Dose of brexpiprazole	331-10-232	1 to 4 mg brexpiprazole Placebo
331-08-205	1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg		
331-08-209	2, 3, 4 mg		
331-09-219	1, 4 mg		
331-10-242	4, 12 mg		

^a : 20 年 月 日時点で総括報告書未完成。

2.5.5.1.2 安全性の評価

本概括評価では、国内外で統合失調症患者を対象に実施した短期プラセボ対照二重盲検試験 4 試験 (331-10-002, 331-07-203, 331-10-230, 331-10-231) 及び長期試験 3 試験 (331-10-003, 331-08-210, 331-10-237) の安全性成績を主要な結果として示した。その他の試験の安全性成績は、2.7.4 及び 2.7.6 に示した。これらの試験では、主に有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温、以下同様）、体重、心電図検査、AIMS、BARS、DIEPSS（海外は SAS）及び C-SSRS で安全性を評価した。実施した結果から得られたデータを、国内試験では短期プラセボ対照二重盲検試験 1 試験（331-10-002、以下、国内短期試験）及び長期試験 1 試験（331-10-003、以下、国内長期試験）をそれぞれ単独に解析した。海外試験では短期プラセボ対照二重盲検試験 3 試験（331-07-203, 331-10-230, 331-10-231、以下、海外短期統合）、及び長期試験 2 試験（331-08-210,

331-10-237, 以下, 海外長期統合) で, それぞれに統合解析した。また, 海外の短期プラセボ対照二重盲検試験 3 試験のうち, 固定用量で実施した 2 試験 (331-10-230, 331-10-231) でも統合解析した (以下, 海外短期固定用量統合)。各データセットでの安全性解析対象を表 2.5.5-2 に示した。海外試験の統合解析結果は, 米国で初回申請資料として提出した安全性データパッケージ (Integrated Summary of Safety, 以下, ISS, 資料番号 5.3.5.3-02, 20 年 月 日カットオフ) から抜粋して示した。また海外長期統合ではデータセットに米国初回申請時点で進行中の 331-10-237 試験を含むことから, 米国初回申請の 120-day safety update (資料番号 5.3.5.3-03, 20 年 月 日カットオフ, 以下, 120-day safety update) のデータも示した。国内外のいずれの試験でも, 治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。

表 2.5.5-2 ブレクスピプラゾールの安全性評価に用いた統合失調症患者対象試験の主なデータセット

Japan			
Short-term, controlled trials		Long-term, open-label trials	
Trial	Treatment groups	Trial	Treatment group
331-10-002	1 mg brexpiprazole (115) 2 mg brexpiprazole (114) 4 mg brexpiprazole (113) Placebo (116)	331-10-003	Brexpiprazole (281) ^a
Overseas			
Short-term, controlled trials		Long-term, open-label trials	
Trials	Treatment group	Trials	Treatment group
331-07-203	< 2 mg brexpiprazole (341)	331-08-210	Brexpiprazole (813) ^c
331-10-230	2-4 mg brexpiprazole (822)	(parent trial: 331-07-203)	
331-10-231	> 4 mg brexpiprazole (93)	Ongoing ^b	
All brexpiprazole (1256)		331-10-237	
Placebo (463)		(parent trials: 331-10-230 or 331-10-231, plus de novo subjects)	
Fixed-dose, short-term, controlled trials			
Trials	Treatment groups		
331-10-230	0.25 mg brexpiprazole (90)		
331-10-231	1 mg brexpiprazole (120)		
	2 mg brexpiprazole (368)		
	4 mg brexpiprazole (364)		
	Placebo (368)		

Treatment groups の () 内は安全性解析対象例数。

^a : 第 2 期 (治療期) の安全性解析対象例数。

^b : 米国初回申請時点で進行中。20 年 月 日時点で総括報告書未完成。

^c : 120-day safety update の解析対象は 814 例。

2.5.5.2 被験者集団の特徴及び曝露状況

2.5.5.2.1 人口統計学的特性及びその他の特性

国内短期試験では、人口統計学的特性及びその他の特性はブレクスピプラゾール 1 mg 群, 2 mg 群, 4 mg 群, ブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群の各群間で顕著な違いは認められなかった。ブレクスピプラゾール各用量群, 全体及びプラセボ群の平均年齢は 44.1~45.0 歳で, 72.4%~78.3%の被験者が 55 歳未満であった。性別では男性が 44.0%~53.0%であった。統合失調症初発時期の平均年齢は 27.3~28.7 歳であった [2.7.4.1.3.1 (1) (a) 参照]。国内長期試験では, 組み入れられた被験者の平均年齢は 44.4 歳で, 74.8%の被験者が 55 歳未満であった。また, 10.3%の被験者が 65 歳以上であった。性別では男性が 46.1%であった [2.7.4.1.3.1 (2) (a) 参照]。国内短期試験及び国内長期試験のいずれも, 被験者集団に注目すべき特徴は認められなかった。

海外短期統合では, ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群, ブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群の平均年齢は 38.8~39.4 歳で, 約 80%の被験者が 50 歳未満であった。60%以上が白人かつ男性であった。統合失調症初発時期の平均年齢は 26.3~26.5 歳であった [2.7.4.1.3.1 (1) (b) 参照]。海外長期統合では, 全被験者の平均年齢は 40.2 歳で, 75.8%の被験者が 50 歳未満であった。61%以上が白人かつ男性であった [2.7.4.1.3.1 (2) (b) 参照]。海外短期統合及び海外長期統合のいずれも, 被験者集団に着目すべき特徴は認められなかった。

2.5.5.2.2 曝露状況

国内短期試験では 342 例にブレクスピプラゾールが投与され, Subject-years of exposure は 30.9 であった [2.7.4.1.2 (1) (a) 参照]。国内長期試験で 281 例にブレクスピプラゾールが投与され, Subject-years of exposure は 181.6 であった。また, 169 例が 26 週間 (6 ヶ月間) 以上, 130 例が 52 週間 (1 年間) 以上, ブレクスピプラゾールを投与された [2.7.4.1.2 (2) (a) 参照]。国内短期試験ではブレクスピプラゾール 1 mg を使用していた被験者が 115 例, 2 mg を使用していた被験者が 114 例, 4 mg を使用していた被験者が 113 例であった [2.7.4.1.2 (1) (a) 参照]。国内長期試験は 1~4 mg の可変用量で実施し, 1 日平均投与量は 3.08 ± 0.81 mg であった。最頻用量は 2~4 mg の範囲にあった被験者が 96.1%, 最終用量では 2~4 mg であった被験者が 95.0%であった [2.7.4.1.2 (2) (a) 参照]。

海外短期統合では, 1256 例にブレクスピプラゾールが投与され, Subject-years of exposure は 104.9 であった [2.7.4.1.2 (1) (b) 参照]。海外長期統合では, ISS のカットオフ時点では 813 例にブレクスピプラゾールが投与され, Subject-years of exposure は 436.9 であった。また, 415 例が長期継続投与試験開始後 26 週間 (6 ヶ月間) 以上, 213 例が 52 週間 (1 年間) 以上, ブレクスピプラゾールを投与された [2.7.4.1.2 (2) (b) 参照]。海外短期統合では, 米国での承認用量である 2~4 mg を 822 例が使用していた [2.7.4.1.2 (1) (b) 参照]。可変用量で実施した海外長期統合の 1 日平均投与量は 3.0 mg で, 2~4 mg の範囲に最頻用量が含まれていた被験者が 98%であった。なお, 海外長期統合の 120-day safety update のカットオフ時点では, 814 例にブレクスピプラゾールが投与され, Subject-years of exposure は 469.4 であった。294 例が 52 週間 (1 年間) 以上投与され, 1 日平均投与量は 3.0 mg であった [2.7.4.1.2 (2) (b) 参照]。

2.5.5.3 比較的良好にみられる有害事象

国内試験は MedDRA/J version 16.0 で、海外試験は MedDRA version 16.0 で有害事象を読替えた。

国内短期試験で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 115 例で 70.4%，2 mg 群 114 例で 69.3%，4 mg 群 113 例で 65.5%，ブレクスピプラゾール全体 342 例で 68.4%，プラセボ群 116 例で 76.7%であった。ブレクスピプラゾール各用量群の発現割合はプラセボ群と比べて約 6%～約 10%低かった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度で、高度と判定された事象は原疾患の悪化によると考えられる器官別大分類で精神障害に分類される事象が多かった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した高度な有害事象の発現割合は、プラセボ群と比べて同じ又は約 1%～約 2%低かった。

ブレクスピプラゾール各用量群で 5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した事象は、1 mg 群の齲歯（1 mg 群 5.2%，プラセボ群 0.9%），2 mg 群の悪心（2 mg 群 5.3%，プラセボ群 1.7%），4 mg 群の嘔吐（4 mg 群 7.1%，プラセボ群 3.4%，以下同様），血中プロラクチン増加（6.2%，2.6%），下痢（5.3%，1.7%）であった。血中プロラクチン増加はブレクスピプラゾールの用量増加に伴って発現割合が 2 倍以上高くなっていったが、1 mg 群の発現割合はプラセボ群より約 2%低く、2 mg 群ではプラセボ群と同じ発現割合であった。各用量群で 5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した事象はいずれも軽度又は中等度で、重篤と判断された又は投与中止に至った事象はなかった。そのほか、各用量群でプラセボ群より 5%以上高い割合で発現した有害事象はなかった。国内短期試験で発現した副作用の発現割合は 1 mg 群 24.3%，2 mg 群 22.8%，4 mg 群 29.2%，全体 25.4%，プラセボ群 34.5%であった。ブレクスピプラゾール各用量群でプラセボ群より 5%以上高い割合で発現した副作用はなかった [2.7.4.2.1.1 (1) (a)～(4) (a) 参照]。

国内長期試験の全被験者 281 例で発現した有害事象の発現割合は 83.6%であった。発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度で、高度と判定された事象のうち 2 例以上に発現した事象は統合失調症 11 例（3.9%）であった。国内長期試験の全被験者で 5%以上に発現した事象は、鼻咽頭炎（23.1%），統合失調症（22.4%），アカシジア（8.5%），頭痛（7.8%），体重増加（6.8%），背部痛（6.0%），不眠症（6.0%），傾眠（5.7%）であった。アカシジアを含むいずれの事象も投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。国内長期試験で発現した副作用の発現割合は 47.3%であった。5%以上に発現した副作用はアカシジア 7.8%，統合失調症 5.3%，体重増加 5.0%であった。2%以上 5%未満に発現した副作用は、振戦 4.3%，傾眠 3.9%，錐体外路障害 2.5%，不眠症 2.5%，高プロラクチン血症 2.1%であった [2.7.4.2.1.1 (1) (b)～(5) i 参照]。

海外短期統合で発現した有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群 822 例で 59.2%，ブレクスピプラゾール全体 1256 例で 60.6%，プラセボ群 463 例で 61.1%であった。発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度で、高度と判定された事象は原疾患の悪化によると考えられる器官別大分類で精神障害に分類される事象が多かった。海外短期統合の 2-4 mg 群及び全体では、5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した事象はなかった。2-4 mg 群及び全体で 5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも割合が高かった事象はアカシジアのみであった（2-4 mg 群 5.7%，全体 5.8%，プラセボ群 4.5%）。海外短期統合で発現した副作用の発現割合は、2-4 mg 群 35.2%，全体 36.5%，プラセボ群 32.2%であった。2%以上、かつプラセボ群よりも発現割合の高かった副作用は、2-4 mg 群ではアカシジア（2-4 mg 群 5.4%，プラセボ群 4.1%，

以下同様)、体重増加(4.0%, 1.7%), 悪心(2.8%, 2.2%), 振戦(2.6%, 0.9%)であった。全体では、アカシジア(全体 5.6%, プラセボ群 4.1%, 以下同様)、体重増加(4.0%, 1.7%), 悪心(2.8%, 2.2%), 振戦(2.6%, 0.9%), 鎮静(2.1%, 0.2%), 傾眠(2.0%, 1.5%)であった[2.7.4.2.1.1 (1) (a)~(4) (a) 参照]。

海外長期統合の全被験者 813 例で発現した有害事象の発現割合は、59.1%であった。発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度で、高度と判定された事象は原疾患の悪化によると考えられる器官別大分類で精神障害に分類される事象が多かった。海外長期統合の全被験者で 5%以上に発現した事象は、統合失調症(12.2%), 不眠症(9.1%), 体重増加(7.4%), 頭痛(5.8%), 激越(5.3%), アカシジア(5.0%)であった。アカシジアを含むいずれの事象も投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。海外長期統合で発現した副作用の発現割合は、32.7%であった。5%以上に発現した副作用は体重増加 7.0%であった。2%以上 5%未満に発現した副作用は、アカシジア 4.8%, 不眠症 4.1%, 統合失調症 2.1%, 振戦 2.1%, 頭痛 2.0%であった[2.7.4.2.1.1 (1) (b)~(5) ii 参照]。

海外では 5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した事象はなく、国内では 2 mg の悪心、4 mg 群の嘔吐、血中プロラクチン増加、下痢が 5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した。しかし、いずれも軽度又は中等度であり、重篤と判断された又は投与中止に至った事象はなく、ブレクスピプラゾールの臨床使用上で重大な影響を及ぼすものではないと考える。また、国内外共に発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、臨床上で特別な注意喚起を必要とする高度な有害事象はないと考える。

2.5.5.4 重篤な有害事象

2.5.5.4.1 死亡

国内短期試験では 4 mg 群の 1 例で死亡が認められた。被験者は 52 歳女性で、死亡に至った有害事象は窒息であった。窒息は投与後に発現した。自殺による窒息ではなく、アルコール多量摂取後の嘔吐物による窒息であった。治験薬との関連性は Not related であった。その他、国内で実施した試験では死亡例は認められなかった。海外短期統合、海外長期統合、海外で統合失調症を対象に実施した試験で認められた死亡は、8 例(331-07-203 試験 1 例、331-10-237 試験 6 例、331-10-232 試験 1 例)であった。331-07-203 試験の 1 例は MedDRA 基本語で死亡であり、死亡の要因となった事象が特定されなかった。331-10-237 試験の 6 例の内訳は、腹膜炎と穿孔性胃潰瘍の 2 事象が 1 例、敗血症性ショック、心不全、自殺既遂、冠動脈疾患、子宮癌がそれぞれ 1 例であった。331-10-232 試験の 1 例は Phase B(単盲検期)で認められ、死亡の要因となった事象は殺人の被害者になったことによる銃創であった。国内外共に、死亡に至った有害事象は、すべて治験薬との関連性が否定されている(2.7.4.2.1.2 参照)。

ブレクスピプラゾールが投与された統合失調症患者で報告された死亡の要因となった有害事象は、器官別大分類に偏りがなく、すべて異なる事象で一貫した特徴はなかった。また、それぞれの被験者が投与されていたブレクスピプラゾール投与量にも偏りはなかった。ブレクスピプラゾールが特定の死亡リスクを高めることはなく、臨床使用にあたって特記すべき懸念事項はないと考える。

2.5.5.4.2 その他の重篤な有害事象

国内短期試験で発現した重篤な有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群 115 例で 7.0%、2 mg 群 114 例で 4.4%、4 mg 群 113 例で 4.4%、全体 342 例で 5.3%、プラセボ群 116 例では 4.3%であった。ブレクスピプラゾール各用量群で最も発現割合の高かった器官別大分類は、いずれの用量群も精神障害であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、いずれの用量群も統合失調症であり、1 mg 群で 6.1%、2 mg 群で 4.4%、4 mg 群で 3.5%に発現した。これらの発現割合はプラセボ群 4.3%と同程度又は低かった。そのほかの重篤な有害事象はすべて 1 例のみの発現であった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した重篤な有害事象のうち、治験薬との関連性が **Related** と判断された事象は、統合失調症 16 例のうちの 6 例（1 mg 群 2 例、2 mg 群 1 例、4 mg 群 3 例）であった。

国内長期試験の全被験者で発現した重篤な有害事象の発現割合は、13.2%であった。最も発現割合の高かった器官別大分類は精神障害で、発現した事象はすべて統合失調症であった（30 例）。統合失調症以外で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、脱水 2 例、アカシジア 2 例であった。治験薬との関連性が **Related** と判断された事象は、統合失調症 8 例、アカシジア 2 例、錐体外路障害 1 例であった。また、国内長期試験のうち、投与中の抗精神病薬から漸増漸減法によりブレクスピプラゾールへ切替えを行う、第 1 期（切替え期、以下、国内長期試験の第 1 期）の 208 例では 3.4%に重篤な有害事象が発現した。最も発現割合の高かった器官別大分類は、精神障害で、すべて統合失調症であった（5 例）。その他、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。治験薬との関連性が **Related** と判断された事象は、統合失調症、悪心、嘔吐がそれぞれ 1 例であった。

海外短期統合で発現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 2-4 mg 群で 2.3%、ブレクスピプラゾール全体で 2.6%、プラセボ群で 4.3%であった。ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、主に器官別大分類で精神障害に分類される事象であり、統合失調症 15 例（1.2%）、精神病性障害 7 例（0.6%）、「統合失調症、妄想型」2 例（0.2%）であった。これら 3 事象の発現割合は、プラセボ群と比べて同程度又は低かった。ブレクスピプラゾール全体で発現した重篤な有害事象のうち、**Related** 又は **Possibly related** と判断された事象が 5 例あり、統合失調症 3 例、横紋筋融解症 1 例、浮動性めまい 1 例であった。

海外長期統合の全被験者で発現した重篤な有害事象の発現割合は、120-day safety update のカットオフ時点で 13.9%であった。最も発現割合が高かった事象は、原疾患に起因すると考えられる精神障害に分類される事象であった。精神障害に分類されない事象は、ほとんどが 1 例のみの発現であった。精神障害に分類される事象のうち、統合失調症は 78 例に発現し、そのうち 3 例が治験薬の関連性を **Related** と判断された。その他に治験薬との関連性が **Related** 又は **Possibly related** と判断された事象は、アカシジア 2 例、不安 1 例、心不全 1 例、精神病性障害 1 例であった。

海外で実施したその他の統合失調症患者を対象とした試験では、2 例以上に発現した重篤な有害事象のほとんどが、原疾患である統合失調症に関連すると考えられる、器官別大分類で精神障害に分類される事象であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

ブレクスピプラゾールが投与された被験者で発現した重篤な有害事象は、そのほとんどが原疾患である統合失調症に起因すると考えられる事象であり、発現割合もプラセボ群と同程度又は低かった。また、国内短期試験の結果から、ブレクスピプラゾール用量と重篤な有害事象発現との

明確な関連性はないと考える。これらのことから、添付文書等を用いた注意喚起により、ブレクスピプラゾールの安全性のリスクを最小限に抑えることは可能であるとする。

2.5.5.5 投与中止、又は減量に至った有害事象

国内短期試験で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群 115 例で 16.5%、2 mg 群 114 例で 10.5%、4 mg 群 113 例で 15.0%、全体 342 例で 14.0%、プラセボ群 116 例では 17.2%であった。ブレクスピプラゾール各用量群で最も発現割合の高かった器官別大分類は、いずれの用量群も精神障害であった。最も発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は、いずれの用量群も統合失調症であり、1 mg 群で 14.8%、2 mg 群で 8.8%、4 mg 群で 11.5%に発現した。1 mg 群と 4 mg 群ではプラセボ群 13.8%と 5%以上の違いはなかったが、2 mg 群では 5%低かった。そのほかブレクスピプラゾール各用量群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、4 mg 群の精神運動亢進 2 例であった。

国内長期試験の全被験者で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は 15.3%であり、最も発現割合の高かった器官別大分類は、精神障害 12.5%であった。国内長期試験の全被験者で最も発現割合の高かった投与中止に至った有害事象は統合失調症 11.4%であった。また、国内長期試験の第 1 期では投与中止に至った有害事象が 2.9%に発現し、最も発現割合の高かった事象は、統合失調症 1.9%であった。

国内長期試験の全被験者で発現した減量に至った有害事象の発現割合は 19.9%で、最も発現割合の高かった事象はアカシジア 3.2%であった。国内長期試験の第 1 期では減量に至った有害事象が 5.3%に発現し、最も発現割合の高かった事象は錐体外路障害 1.0%、倦怠感 1.0%であった。

海外短期統合で発現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 2-4 mg 群で 7.4%、ブレクスピプラゾール全体で 8.1%、プラセボ群で 12.7%であった。発現割合の高かった事象は、原疾患である統合失調症に起因すると考えられる、器官別大分類で精神障害に分類される事象であり、2-4 mg 群 5.4%、全体 5.8%、プラセボ群 9.5%に発現した。全体で 2 例以上に発現した事象は、統合失調症、精神病性障害、激越、幻覚であった。

海外長期統合の全被験者で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は、120-day safety update のカットオフ時点で 16.3%であり、最も発現割合の高かった器官別大分類は、精神障害 13.3%であった。精神障害に分類される事象のうち、最も発現割合の高かった事象は統合失調症 10.1%であった。

海外で実施したその他の統合失調症患者を対象とした試験では、2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象のほとんどが、原疾患である統合失調症に関連すると考えられる、器官別大分類で精神障害に分類される事象であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

ブレクスピプラゾールを投与された被験者で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は、国内短期試験及び海外短期統合共にプラセボ群と比べて同程度又は低く、そのほとんどが原疾患である統合失調症から予測できる事象であった。また、国内短期試験の結果から、ブレクスピプラゾール用量と投与中止に至った有害事象発現との明確な関連性はないと考える。これらのことから、添付文書等を用いた注意喚起により、ブレクスピプラゾールの安全性のリスクを最小限に抑えることは可能であるとする。

2.5.5.6 投与量と有害事象との関連性

国内短期試験で安全性を検討したブレクスピプラゾール 2 mg 群で 5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した事象は、悪心のみであった（2 mg 群 5.3%、プラセボ群 1.7%、以下同様）。2 mg 群で発現した悪心は中等度が 1 例であった以外はすべて軽度であり、重篤と判断された、又は投与中止に至ったものはなかった。また、有害事象全体の発現割合は、2 mg 群 69.3%、プラセボ群 76.7%と 2 mg 群で低かった。重篤と判断された有害事象の発現割合はプラセボ群と 2 mg 群とで同程度であったが（4.4%、4.3%）、高度と判定された有害事象の発現割合（6.1%、7.8%）、及び投与中止に至った有害事象の発現割合（10.5%、17.2%）は 2 mg 群で低かった。ブレクスピプラゾール 4 mg 群では、嘔吐、血中プロラクチン増加、下痢が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した（嘔吐：4 mg 群 7.1%、プラセボ群 3.4%、以下同様、血中プロラクチン増加：6.2%、2.6%、下痢：5.3%、1.7%）。このうち、血中プロラクチン増加では用量の増加と共に発現割合が高くなる傾向が認められたが（1 mg 群 0.9%、2 mg 群 2.6%、4 mg 群 6.2%、プラセボ群 2.6%）、1 mg 群の発現割合はプラセボ群より約 2%低く、2 mg 群ではプラセボ群と同じ発現割合であった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した血中プロラクチン増加はすべて軽度で、いずれも重篤ではなく、投与中止にも至らなかった。また、プロラクチン値の上昇が関係する乳汁漏出症などの有害事象は発現しなかった。

4 mg 群で発現した有害事象の割合を 2 mg 群と比べると、有害事象全体（2 mg 群：69.3%、4 mg 群：65.5%、以下同様）、高度と判定された有害事象（6.1%、7.1%）、重篤と判断された有害事象（4.4%、4.4%）、投与中止に至った有害事象（10.5%、15.0%）のいずれも、群間で 5%以上の違いはなかった。

国内短期試験でブレクスピプラゾール 2 mg と 4 mg を投与した結果から、ブレクスピプラゾール用量に伴って有害事象の発現割合、重症度、重篤度、及び投与中止に至った有害事象の割合が高くなる又は悪化する傾向は認められなかった。

国内長期試験では、平均用量 2～4 mg 及び最頻用量 2～4 mg のいずれかの投与時に 5%以上に発現した有害事象のうち、平均用量又は最頻用量の大きさに伴って発現割合が 2 倍以上高くなった事象はなかった。

海外短期統合では、発現割合が 5%以上、かつプラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した有害事象はなかった。海外短期統合で発現した事象はほとんどが軽度又は中等度で、海外短期固定用量統合の結果から、ブレクスピプラゾール用量と高度と判定された有害事象の発現割合との間に明確な関連性は認められなかった。ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、高度と判定された有害事象の発現割合はブレクスピプラゾールの用量増加に伴って低くなった（0.25 mg 群 10.0%、1 mg 群 5.0%、2 mg 群 4.3%、4 mg 群 3.8%）[2.7.4.2.1.1 (1)～(4), (6), 2.7.4.2.1.3, 2.7.4.2.1.4 参照]。

国内外の結果から、4 mg までの範囲内では、用量に関連して注意喚起を必要とする安全性上の懸念はないと考える。

2.5.5.7 長期投与時の安全性

国内試験統合（国内短期試験及び国内長期試験のデータを統合、以下同様）では、投与 6 週よりあとから投与 12 週以前での発現時期別有害事象の発現割合が 24.9%と最も高く、投与期間に伴

って発現割合が高くなる傾向はなかった。また、投与 6 週以前には発現せず、投与 6 週よりあとに初めて発現し、かつ発現割合が 2%以上であった有害事象はなかった。

海外長期統合では投与 8 週までの発現時期別有害事象の発現割合が 37.6%と最も高く、投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。ブレクスピプラゾールを 1 年まで投与することにより、新たに発現した臨床的に注目すべき有害事象はなく、特定の事象の発現割合が顕著に高くなることもなかった [2.7.4.2.1.1 (5) 参照]。

申請までに実施した治験では 1 年という限定された投与期間ではあるが、ブレクスピプラゾール 4 mg までの長期投与により、安全性上の懸念が大きくなる、又は新たに生じることはないと考ええる。

2.5.5.8 薬理作用又は原疾患に関連する特徴的な有害事象

統合失調症患者にブレクスピプラゾールを投与した際のリスクを特定するため、ブレクスピプラゾールの薬理作用に関連すると考えられる事象、対象被験者の原疾患又は内因性要因に関連すると考えられる事象、他の抗精神病薬などで注目されている事象、及び潜在的リスクを考慮して特徴的な有害事象を分析した。

2.5.5.8.1 錐体外路系有害事象

国内短期試験での錐体外路系有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群 7.0%, 2 mg 群 8.8%, 4 mg 群 15.0%, 全体 10.2%, プラセボ群 14.7%であった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現割合が高かった錐体外路系有害事象分類は、1 mg 群、2 mg 群ではパーキンソン症状、4 mg 群ではアカシジア症状であった。アカシジア症状では 1 mg 群 1.7%, 2 mg 群 3.5%, 4 mg 群 7.1%と、ブレクスピプラゾールの用量増加に伴って発現割合が 2 倍以上高くなったが、いずれの用量群でも発現割合はプラセボ群 7.8%と比べて同程度又は低かった。パーキンソン症状の発現割合は 1 mg 群 5.2%, 2 mg 群 6.1%, 4 mg 群 4.4%であり、ブレクスピプラゾールの用量との関連性は明らかではなかった。ブレクスピプラゾール各用量群で高度と判定された錐体外路系有害事象は発現せず、重篤と判断された事象も発現しなかった。投与中止に至った錐体外路系有害事象は、4 mg 群で 3 例に発現し、内訳は精神運動亢進 2 例、錐体外路障害 1 例であった。発現した錐体外路系有害事象に対して薬剤又は療法の処置を行った被験者の割合は、1 mg 群 50.0%, 2 mg 群 70.0%, 4 mg 群 52.9%であった。プラセボ群では 41.2%であった。

事象別でのアカシジアの発現割合は 1 mg 群 1.7%, 2 mg 群 3.5%, 4 mg 群 5.3%, 全体 3.5%, プラセボ群 6.9%であった。重症度は、1 mg 群の 1 例が中等度であったことを除き、すべて軽度であった。重篤と判断された、又は投与中止に至ったアカシジアはいずれの用量群でも発現しなかった。転帰別では、未回復が 1 mg と 2 mg 群にそれぞれ 1 例あったことを除き、すべて軽快（回復途中）又は回復であった。アカシジアに対して処置薬が使用された被験者は 1 mg 群 1 例、2 mg 群 3 例、4 mg 群 3 例であり、ブレクスピプラゾール全体でアカシジアを発現した 12 例中 7 例に使用された。ブレクスピプラゾール各用量群で発現したアカシジアはほとんどが投与 21 日以前に発現し、以降はいずれの群でも発現割合が高くなることはなかった。

国内長期試験の全被験者での錐体外路系有害事象の発現割合は 18.1%であり、国内短期試験のブレクスピプラゾール全体 10.2%より高かった。国内長期試験の全被験者で発現割合が最も高か

った錐体外路系有害事象分類はパーキンソン症状 9.6%で、次いでアカシジア症状 8.5%であった。国内長期試験の全被験者で発現した錐体外路系有害事象は、ほとんどは軽度又は中等度であった。重篤と判断されたアカシジアが 2 例に、錐体外路障害が 1 例に発現した。いずれも軽快（回復途上）又は回復が確認された。また、重篤と判断されたアカシジア 2 例に中等度のアカシジア 1 例を加えた合計 3 例が、投与中止に至った。国内長期試験の全被験者で発現したアカシジアの半数以上は投与後 4 週までに発現しており、投与期間に伴って発現割合が高くなることはなかった。

海外短期統合での錐体外路系有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 12.2%，ブレクスピプラゾール全体 12.1%，プラセボ群 9.7%であった。ブレクスピプラゾール全体では錐体外路系有害事象分類のうち、アカシジア症状の発現割合が 6.2%と最も高く、次いでパーキンソン症状 5.1%であった。2-4 mg 群も全体と同様であった。ブレクスピプラゾール全体で高度と判定された錐体外路系有害事象は 0.2%に発現し、内訳はミオクローヌス、精神運動亢進、アカシジアがそれぞれ 1 例であった。プラセボ群では高度と判定された事象は発現しなかった。ブレクスピプラゾール全体で重篤と判断された錐体外路系有害事象は発現せず、投与中止に至った錐体外路系有害事象は、ブレクスピプラゾール全体で 3 例に発現した。アカシジアの発現割合は 2-4 mg 群 5.7%，全体 5.8%，プラセボ群 4.5%であった。ブレクスピプラゾール全体で発現したアカシジアの重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、転帰もほとんどが回復であった。

海外短期固定用量統合の各群でのアカシジア症状の発現割合は、ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群で 0.0%，1 mg 群で 5.0%，2 mg 群で 5.2%，4 mg 群で 7.1%，プラセボ群で 4.9%であり、アカシジア症状の発現とブレクスピプラゾールの用量との関連性は明らかではなかった。パーキンソン症状の発現割合は、ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群で 3.3%，1 mg 群で 1.7%，2 mg 群で 3.8%，4 mg 群で 6.0%，プラセボ群で 2.2%であった。0.25～4 mg の範囲では、用量と発現割合との関係性は明らかではなかった。そのほかの分類別錐体外路系有害事象は、いずれの用量群でも 2%未満の発現割合であり、用量間で注目すべき違いはなかった。

海外長期統合の全被験者での錐体外路系有害事象の発現割合は 9.7%であり、海外短期統合のブレクスピプラゾール全体 12.1%と同程度であった。海外長期統合の全被験者でのアカシジア症状の発現割合は 5.0%であった。海外長期統合の全被験者で発現した錐体外路系有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。重篤と判断された錐体外路系有害事象は 2 例（いずれもアカシジア）に発現し、この 2 例に加えて 5 例が錐体外路系有害事象の発現により投与中止に至った [2.7.4.2.1.5 (1) (a), 2.7.4.2.1.5 (1) (b) 参照]。

国内の短期及び長期試験、並びに海外の短期統合及び長期統合では、ブレクスピプラゾール投与後に遅発性ジスキネジーは発現しなかった。ブレクスピプラゾール 1～4 mg 投与により発現した錐体外路系有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して同程度又は低かった。また、国内外共にアカシジアの発現割合もプラセボ群と比較して同程度又は低かった。国内長期試験では投与後 4 週までの早期にアカシジアが発現し、投与期間に伴って発現割合が高くなることもなかった。高度又は重篤に至る錐体外路系有害事象、アカシジアの発現は極めてまれであり、中止に至った例も少ないことから、錐体外路系有害事象、アカシジアの発現後に適切な処置をすることにより、安全性に及ぼす影響を小さくできると考える。

2.5.5.8.2 不眠症

国内短期試験で発現した不眠症の発現割合は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 2.6%, 2 mg 群で 0.9%, 4 mg 群で 2.7%, 全体で 2.0%, プラセボ群で 2.6%であった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した不眠症は、高度が 0 例, 中等度が 1 mg 群 2 例, 4 mg 群 1 例であり, 軽度が 4 例であった。重篤と判断された不眠症は発現せず, 投与中止に至った不眠症が 1 mg 群と 4 mg 群で各 0.9%に発現した。

国内長期試験の全被験者で発現した不眠症の発現割合は 6.0%であり, 国内短期試験のブレクスピプラゾール全体 2.0%より高かった。また, 国内長期試験の全被験者では早朝覚醒型不眠症が 1.1%に発現した。重症度は, 早朝覚醒型不眠症 1 例が中等度であった以外はすべて軽度で, 重篤と判断された事象は発現せず, 投与中止に至った不眠症が 0.7%に発現した。

海外短期統合で発現した不眠症の発現割合は, ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群 11.3%, ブレクスピプラゾール全体 11.2%で, いずれもプラセボ群 13.2%と同程度であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した不眠症の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり, 重篤と判断された, 又は投与中止に至った不眠症も発現しなかった。

海外長期統合の全被験者で発現した不眠症の発現割合は 9.1%であり, 海外短期統合と同程度であった。重症度はすべて軽度又は中等度で, 重篤と判断された不眠症は発現せず, 投与中止に至った不眠症が 0.3%に発現した [2.7.4.2.1.5 (2) 参照]。

国内及び海外試験でブレクスピプラゾール投与により発現した不眠症の発現割合は 2.0%~11.2%であったが, プラセボ群と同程度又は低い割合であり, 長期投与によって割合が顕著に高くなることもなかった。また, ブレクスピプラゾールの用量との明確な関連性も認められなかった。投与中止に至った不眠症が発現したが 1.0%未満であり, 重篤と判断された不眠症は発現しなかった。このため, ブレクスピプラゾールの安全性に及ぼす影響は小さいと考える。

2.5.5.8.3 悪心, 嘔吐

国内短期試験で発現した悪心の発現割合は, ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 3.5%, 2 mg 群で 5.3%, 4 mg 群で 2.7%, 全体で 3.8%, プラセボ群で 1.7%であった。嘔吐の発現割合は, 1 mg 群で 6.1%, 2 mg 群で 4.4%, 4 mg 群で 7.1%, 全体で 5.8%, プラセボ群で 3.4%であった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した悪心は 2 mg 群 1 例が中等度であったことを除き, すべて軽度で, 嘔吐は 2 mg 群及び 4 mg でそれぞれ 1 例が中等度であったことを除き, すべて軽度であった。重篤と判断された悪心, 嘔吐はなく, 投与中止に至った事象もなかった。

国内長期試験の全被験者で発現した悪心, 嘔吐の発現割合は, それぞれ 3.6%, 2.5%であり, 国内短期試験のブレクスピプラゾール全体と比べて同程度又は低かった。国内長期試験の全被験者で発現した悪心, 嘔吐の重症度はいずれもすべて軽度で, 重篤と判断された悪心, 嘔吐はなく, 投与中止に至った事象もなかった。国内長期試験の第 1 期では, 重篤と判断された悪心 1 例, 嘔吐 1 例が同一被験者で発現したが, 投与中止には至らず, 発現日翌日に回復が認められた。

海外短期統合で発現した悪心, 嘔吐の発現割合は, ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群でそれぞれ 3.6%, 2.1%, ブレクスピプラゾール全体でそれぞれ 3.5%, 2.1%, プラセボ群ではいずれも 3.5%と, 悪心, 嘔吐共にブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で同程度の発現であった。ブレクス

ピプラゾール全体で発現した悪心、嘔吐はいずれもほとんどが軽度で、投与中止に至った嘔吐が1例に認められたが、重篤と判断された悪心、嘔吐はなかった。

海外長期統合の全被験者で発現した悪心、嘔吐の発現割合は、それぞれ1.6%、0.9%であり、いずれも海外短期統合の発現割合より低かった。海外長期統合の全被験者で発現した悪心、嘔吐はいずれの事象もほとんどが軽度であり、重篤と判断された、又は投与中止に至った悪心、嘔吐はなかった[2.7.4.2.1.5 (3) 参照]。

国内及び海外試験でブレクスピプラゾール投与により発現した悪心、嘔吐の発現割合は0.9%～7.1%であったが、プラセボ群と比べて5%未満の違いであり、長期投与によって割合が高くなることもなかった。また、いずれの事象もブレクスピプラゾールの用量との明確な関連性も認められなかった。国内及び海外試験の結果から、ブレクスピプラゾール投与により悪心、嘔吐が発現する割合は低く、発現した場合でも重篤化する可能性は低いと考える。

2.5.5.8.4 悪性症候群, CPK, 横紋筋融解症

国内短期試験では、悪性症候群、横紋筋融解症共に発現しなかった。国内短期試験のベースライン時のCPKの中央値はブレクスピプラゾール各用量群、全体、プラセボ群で同程度であった。ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値はプラセボ群で高値であったが、中央値では顕著な違いはなかった。いずれの群の変化も、臨床的に意味のある変化ではなかった。また、CPK値が基準値上限の3倍を超えた被験者の割合はブレクスピプラゾール1mg群で5.4%、2mg群で2.7%、4mg群で1.8%、全体で3.3%、プラセボ群で2.7%であり、各群間で顕著な違いはなかった。ほとんどの被験者で、上昇は一時的なものであった。ブレクスピプラゾール用量とCPKの上昇との間に明確な関連性は認められなかった。

国内長期試験では、悪性症候群、横紋筋融解症共に発現しなかった。国内長期試験の全被験者では、CPKの第2期ベースラインから最終評価時までの平均変化量が-17.6 U/Lであった。CPK値が基準値上限の3倍を超えた被験者の割合は6.5%であった。CPK値が1000 U/Lを超えた被験者のほとんどが、一時的な上昇であり、投与期間とCPKの上昇との関連性は明らかではなかった。

海外短期統合では、CPKのベースライン平均値及びベースラインから最終評価時までの変化量の平均値共に、ブレクスピプラゾール2-4mg群、ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群とで同程度であり、いずれの群でも、臨床的に意味のあるCPKの変化は認められなかった。また、CPK値が基準値上限の3倍を超えた被験者の割合はブレクスピプラゾール全体で8.6%、プラセボ群で5.3%であり、ブレクスピプラゾール全体で高かった。しかし、ブレクスピプラゾール全体で認められたCPKの上昇は一時的なものであった。海外短期統合では悪性症候群は発現しなかったが、横紋筋融解症が3例に発現し、いずれも重篤と判断され、2例は投与中止に至った。この3例ではCPKの上昇が認められたが、悪性症候群に伴う発熱はなく、心拍数異常、血圧異常、又は血尿に関連する有害事象のいずれも認められなかった。更に、激しい運動をしていたこと、又はベースライン時からCPK値が高値であったことが確認されている。

海外長期統合では、悪性症候群、横紋筋融解症共に発現しなかった。海外長期統合の全被験者では、CPKのベースラインから最終評価時までの平均変化量が-9.08 U/Lであり、投与後に減少していた。CPK値が基準値上限の3倍を超えた被験者の割合は10.4%であった。CPK値が1000 U/Lを超えた被験者のほとんどが、一時的な上昇であり、投与期間とCPKの上昇との関連性は明らか

ではなかった [2.7.4.2.1.5 (4), (5) 参照]。

ブレクスピプラゾール投与により海外で横紋筋融解症が 3 例に発現したが、悪性症候群は発現しなかった。海外では基準値上限の 3 倍を超える CPK の上昇を示した被験者の割合がプラセボ群より高かったが、多くが一過性であった。国内では、悪性症候群、横紋筋融解症共に発現せず、基準値上限の 3 倍を超える CPK の上昇を示した被験者の割合もプラセボ群と顕著な違いはなかった。これらのことから、一時的に CPK が上昇した場合でも、適切な処置により回復が可能であり、悪性症候群を伴う可能性は極めて低いと考える。

2.5.5.8.5 自殺、自殺企図関連有害事象

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1.7%、2 mg 群で 0.9%、4 mg 群で 0.9%、全体で 1.2%、プラセボ群で 1.7%に自殺、自殺企図関連有害事象が発現した。事象の内訳は、自殺念慮がブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1 例、4 mg 群で 1 例、プラセボ群で 2 例、故意の自傷行為が 2 mg 群で 1 例、自傷行動が 1 mg 群で 1 例であった。重症度はすべて軽度で、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象もなかった。自殺、自殺企図関連有害事象とブレクスピプラゾールの用量との間に明確な関連性は認められなかった。C-SSRS 評価結果では、ブレクスピプラゾール 4 mg 群の 1 例で投与後に「自殺行動」が認められたが、自殺、自殺企図関連有害事象を発現しなかった。

国内長期試験の全被験者では、4.3%に自殺、自殺企図関連有害事象が発現した。事象の内訳は自殺念慮、自傷行動、故意の自傷行為で、最も発現割合が高かった事象は自殺念慮 2.5%であった。自傷行動 1 例が中等度と判定された以外は、すべて軽度であった。重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った自傷行動が 1 例に発現した。転帰は回復で、治験薬との関連性は Not related であった。C-SSRS 評価結果では、「自殺行動」は認められなかった。

海外短期統合では、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 0.1%、ブレクスピプラゾール全体で 0.2%、プラセボ群で 0.2%に自殺、自殺企図関連有害事象が発現した。事象の内訳は、故意の自傷行為がブレクスピプラゾール 2 mg 未満群 (1 mg 投与時) に 1 例、自殺念慮が 2 mg 未満群 (1 mg 投与時)、2-4 mg 群 (4 mg 投与時)、及びプラセボ群にそれぞれ 1 例であった。2-4 mg 群で発現した自殺念慮は重篤と判断された事象で、治験薬との関連性は Possibly related であった。治験薬の用量は変更せずに投与を継続し、転帰は回復であった。そのほかの事象は、重篤ではなく、投与中止にも至らなかった。海外短期統合の C-SSRS 評価結果では、ブレクスピプラゾール 2 mg 群 1 例、プラセボ群 1 例に「自殺行動」が認められたが、いずれの被験者も自殺、自殺企図関連有害事象を発現しなかった。

海外長期統合の全被験者では、ISS のカットオフ時点で 0.6%に自殺、自殺企図関連有害事象が発現した。発現した事象はすべて自殺念慮であり、高度と判定された事象はなかった。重篤と判断された自殺念慮が 1 例に発現したが、用量は変更せずに投与を継続し、転帰は回復であった。その後、120-day safety update のカットオフ時点で自殺既遂が 1 例に発現したが、治験薬との関連性は Not Related であった。また、ISS のカットオフ時点では投与中止に至った自殺念慮が 1 例に発現したが、中止後に回復した。海外長期統合の全被験者では、C-SSRS 評価結果で 0.5%に「自殺行動」が認められた。しかし、「自殺行動」のうち、自殺に対する意識が高いとされている「自殺企図」及び「中断された自殺企図」は認められず、「中断した自殺企図」が 1 例、「予備行動」

が 3 例に認められた。この 4 例のいずれにも自殺、自殺企図関連有害事象は発現しなかった。120-day safety update のカットオフ時点で自殺既遂を発現した被験者では、ISS のカットオフ時点で「自殺行動」又は「自殺念慮」のいずれも認められなかった [2.7.4.2.1.5 (6) 参照]。

国内試験では、自殺、自殺企図関連有害事象が 0.9%~4.3%の割合で発現したが、プラセボ群と同程度であり、重篤と判断された事象は発現しなかった。投与中止に至った事象が国内長期試験で 1 例に発現したが、転帰は回復で、治験薬との関連性は Not related であった。海外長期統合では自殺既遂が 1 例に発現したが、治験薬との関連性は Not Related であった。ブレクスピプラゾール投与により自殺、自殺企図関連有害事象が発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.8.6 痙攣関連有害事象

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール全体で痙攣関連有害事象は発現しなかった。

国内長期試験では、痙攣関連有害事象は発現しなかった。

海外短期統合では、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 1 例、ブレクスピプラゾール全体でも 1 例に痙攣が発現し、プラセボ群では 1 例に大発作痙攣が発現した。2-4 mg 群で発現した痙攣は 4 mg 投与時の発現で、重篤ではなく、軽度と判定された、投与中止に至った事象であった。事象は回復が確認された。

海外長期統合の全被験者では、1 例に痙攣が発現した。本事象は重篤ではなく、軽度と判定された、投与中止に至った事象であった。事象は回復が確認された [2.7.4.2.1.5 (7) 参照]。

国内試験ではブレクスピプラゾール投与後に痙攣関連有害事象は発現しなかった。海外ではブレクスピプラゾール投与後に痙攣が発現したもののプラセボ群と同程度であり、投与中止に至ったものの、回復が確認されている。また、投与量に伴って割合が高くなることもなかった。このため、ブレクスピプラゾール投与により痙攣関連有害事象が発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.8.7 過鎮静関連有害事象

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 1.7%, 2 mg 群で 2.6%, 4 mg 群で 0.0%, 全体で 1.5%, プラセボ群で 0.9%に過鎮静関連有害事象が発現した。発現した事象はすべて軽度の傾眠で、いずれの群でも重篤と判断された、又は投与中止に至った傾眠はなかった。また、ブレクスピプラゾール用量と発現割合との関連性は明らかではなかった。

国内長期試験の全被験者では、7.1%に過鎮静関連有害事象が発現した。発現した事象は傾眠 5.7%, 鎮静 1.1%, 過眠症 0.4%であった。傾眠の 2 例が中等度と判定された以外は、すべて軽度であった。重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った傾眠が 1 例に発現した。

海外短期統合では、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 4.9%, ブレクスピプラゾール全体で 4.9%, プラセボ群で 3.2%に過鎮静関連有害事象が発現した。また、海外短期固定用量統合では、ブレクスピプラゾール 4 mg 群で過鎮静関連有害事象の発現割合が 6.0%であったが、0.25 mg 群で 1.1%, 1 mg 群で 3.3%, 2 mg 群で 3.3 %であり、用量と発現割合との関連性は明らかではなかった。また、プラセボ群の発現割合は 3.5%であった。海外短期統合及び海外短期固定用量統合のいずれでも重篤と判断された過鎮静関連有害事象はなく、投与中止に至った事象もなかった。

海外長期統合の全被験者では、3.1%に過鎮静関連有害事象が発現した。発現した事象は傾眠 2.2%, 鎮静 0.9%であった。重篤と判断された中等度の傾眠が 1 例に発現したが、用量の変更はな

く、回復が確認された。投与中止に至った事象はなかった [2.7.4.2.1.5 (8) 参照]。

国内及び海外試験の結果から、ブレクスピプラゾール投与により過鎮静関連有害事象の発現が認められたが、発現割合はプラセボ群と同程度又は低く、発現した場合でも重篤に至る可能性は低いと考える。

2.5.5.8.8 過敏性症状関連有害事象

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 0.9%、2 mg 群で 0.9%、4 mg 群で 1.8%、全体で 1.2%、プラセボ群で 0.9%に、過敏性症状関連有害事象が発現した。アナフィラキシー反応は発現せず、発現した事象はすべて発疹であった。発現した発疹はすべて軽度で、重篤と判断されたものはなく、投与中止に至ったものもなかった。また、用量と発現割合との関連性は明らかではなかった。

国内長期試験の全被験者では、2.5%に過敏性症状関連有害事象が発現した。アナフィラキシー反応は発現せず、発疹 1.8%、蕁麻疹 0.7%が発現した。発現した事象はすべて軽度で、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象もなかった。

海外短期統合では、アナフィラキシー反応は発現しなかった。過敏性症状関連有害事象は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 2.1%、ブレクスピプラゾール全体で 2.0%、プラセボ群で 0.9%に発現した。ブレクスピプラゾール全体で発現した過敏性症状関連有害事象は、発疹 1.8%、蕁麻疹 0.2%、顔面腫脹 0.1%であった。発現した過敏性症状関連有害事象はすべて軽度又は中等度で、重篤と判断された事象はなかった。投与中止に至った事象は 2 mg 未満群で発疹 1 例、プラセボ群で発疹 1 例が発現した。

海外長期統合では、アナフィラキシー反応は発現しなかった。過敏性症状関連有害事象は、海外長期統合の全被験者で 0.7%に発現した。発現した事象は、すべて発疹であった。発現した事象はすべて軽度又は中等度で、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象もなかった [2.7.4.2.1.5 (9) 参照]。

また、331-08-205 試験では、ブレクスピプラゾール 12 mg 群で 1 例に重篤と判断された薬物過敏症が発現した。治験薬との関連性は Related と判断された。当該被験者は Day 2 に投与を中止し、当該事象は発現から 1 日以内に回復した [2.7.6.3.5.3 (d) 参照]。

国内及び海外試験の結果から、ブレクスピプラゾール投与により過敏性症状関連有害事象の発現が認められたが、発現割合はプラセボ群と同程度又は低かった。また、ブレクスピプラゾール 1~4 mg の投与により重篤なアナフィラキシー反応は発現しなかった。海外試験では 12 mg 投与時に重篤な薬物過敏症が発現したが、投与を中止することにより 1 日以内に回復している。よって、ブレクスピプラゾール投与により過敏性症状関連有害事象が発現する可能性は低く、ブレクスピプラゾール投与後に過敏性症状が発現した場合でも、適切な処置により安全性が確保できると考える。

2.5.5.8.9 静脈血栓症

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 1 例に、深部静脈血栓症、肺塞栓症の 2 事象が発現した。いずれの事象も他事象の発現で投与を中止したのちの発現であった。肺塞栓症は高度と判定されたが、深部静脈血栓症は軽度で、いずれも重篤と判断された事象ではなく、回復

が確認された。

国内長期試験では、血栓症又は塞栓症に関連する有害事象は発現しなかった。

海外短期統合及び海外長期統合のいずれでも、血栓症又は塞栓症に関連する有害事象は発現しなかった [2.7.4.2.1.5 (10) 参照]。

国内で深部静脈血栓症、肺塞栓症が発現したが、いずれもブレクスピプラゾール投与中止後の発現であった。また、いずれも重篤と判断された事象ではなかった。国内及び海外試験の結果から、ブレクスピプラゾール投与による静脈血栓症発現の可能性は低いと考える。

2.5.5.8.10 無顆粒球症，好中球減少症，白血球減少症

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール各用量群で白血球減少症に関連する有害事象は発現しなかった。

国内長期試験の全被験者では、1.1%に白血球減少症に関連する有害事象が発現した。発現した事象は白血球数減少 0.7%，リンパ球数減少 0.4%であった。いずれも軽度で、重篤と判断された事象ではなく、減量又は投与中止に至った事象でもなかった。また、臨床的に重要な臨床検査値の変動では、白血球数の減少が 1.4%に認められた [2.7.4.3.3.2 (3) 参照]。

海外短期統合では、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 0.1%，ブレクスピプラゾール全体で 0.2%，プラセボ群で 0.4%に白血球減少症に関連する有害事象が発現した。ブレクスピプラゾール全体では 3 例で臨床的に重要な好中球数減少が認められたが、いずれも回復が認められている。このうち、ブレクスピプラゾール 2 mg 未満群の 1 例では無顆粒球症が発現したが、投与後に好中球の低下が 1 回認められたのみであり、重篤と判断された事象ではなく、回復が確認された。ブレクスピプラゾール全体で発現した事象は、いずれも軽度又は中等度で、重篤ではなく、投与中止にも至らなかった [2.7.4.2.1.5 (11) 参照]。また、臨床的に重要な臨床検査値の変動では、ブレクスピプラゾール全体、プラセボ群のいずれも、変動が認められた被験者の割合は低かった [2.7.4.3.3.2 (2) 参照]。

海外長期統合の全被験者では、0.4%に白血球減少症に関連する有害事象が発現した。1 例に白血球減少症，好中球減少症の 2 件が発現したが、いずれも軽度又は中等度で、治験薬の用量変更又は投与中止に至らなかった。無顆粒球症は発現しなかった [2.7.4.2.1.5 (11) 参照]。また、臨床的に重要な臨床検査値の変動では、好中球（絶対数）の減少が 0.9%，白血球数の減少が 1.1%に認められたが、ほとんどの被験者で投与期間中の変動は 1 回のみであった [2.7.4.3.3.2 (4) 参照]。

国内及び海外試験の結果から、ブレクスピプラゾール投与により、白血球減少症に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.8.11 プロラクチンの上昇

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール各用量群，全体及びプラセボ群のいずれも，女性で最終評価時にプロラクチン値が上昇した。男性では 1 mg 群で上昇したことを除き，低下した。しかしいずれの群でも顕著な変化ではなかった。臨床的に重要なプロラクチンの上昇が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール各用量群及び全体でプラセボ群と比較して男女共に同程度又は低かった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の 2 倍超であった被験者の割合は，男女共にブレクスピプラゾール各用量群及び全体と，プラセボ群で同程度であった。3 倍超であった

被験者は、女性ではブレクスピプラゾール各用量群で認められ、男性ではブレクスピプラゾール各用量群及びプラセボ群で認められた。被験者の割合に群間で顕著な違いはなく、ブレクスピプラゾール各用量群で3倍超の値が認められた被験者では、投与後に1回のみ、又は投与終了後に上昇している被験者が多かった。プロラクチン値の上昇とブレクスピプラゾール用量との間に明確な関連性は認められなかった。プロラクチン関連有害事象は、ブレクスピプラゾール各用量群、全体及びプラセボ群で同程度の発現割合で、プロラクチン関連有害事象のうち2例以上に発現した事象は、いずれの群も血中プロラクチン増加であった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した血中プロラクチン増加はすべて軽度で、いずれも重篤ではなく、投与中止にも至らなかった。

国内長期試験の全被験者では、男女共に、最終評価時のプロラクチンの平均変化量は小さく、臨床上で特に注目すべき変化ではなかった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の3倍超であった被験者は男女合わせて5例に認められた。3倍超であった被験者のうち4例では、投与後に1回の上昇であった。国内長期試験の全被験者で発現したプロラクチン関連有害事象の発現割合は4.6%で、1%以上に発現したのは、血中プロラクチン増加2.1%、高プロラクチン血症2.1%であった。

海外短期統合では、ブレクスピプラゾール2-4 mg群、ブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群で、いずれも男女共に最終評価時にプロラクチン値が減少した。いずれの群でも平均変化量は小さく、臨床上で特に注目すべき変化ではなかった。女性では、臨床的に重要なプロラクチンの上昇が認められた被験者の割合がプラセボ群と比べてブレクスピプラゾール2-4 mg群及び全体で高かったが（2-4 mg群：15.1%、全体：14.6%、プラセボ群：5.5%、以下同様）、男性では同程度であった（12.9%、9.7%、9.5%）。投与後にプロラクチン値が基準値上限の2倍超又は3倍超であった被験者の割合は、いずれも男女共に2-4 mg群及び全体と、プラセボ群で同程度であった。海外短期統合では2-4 mg群、全体及びプラセボ群のいずれも、プロラクチン関連有害事象の発現割合は1%未満であった。

海外長期統合の全被験者では、男女共に、最終評価時のプロラクチンの平均変化量は小さく、臨床上で特に注目すべき変化ではなかった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の3倍超であった被験者が男女合わせて20例に認められたが、このうち17例では、投与後に1回の上昇であった。海外長期統合の全被験者で発現したプロラクチン関連有害事象の発現割合は1%未満であった〔2.7.4.2.1.5 (12) 参照〕。

国内及び海外試験の結果から、ブレクスピプラゾール投与はプロラクチンの上昇に多大な影響を及ぼさず、ブレクスピプラゾールの安全性に及ぼす影響は小さいと考える。

2.5.5.8.12 糖、脂質代謝に及ぼす影響

国内短期試験では、糖、脂質代謝関連パラメータの平均変化量は、ブレクスピプラゾール各用量群、全体、及びプラセボ群のいずれの群でも小さく、群間で注目すべき顕著な違いはなかった。また、ブレクスピプラゾール各用量群で発現した糖関連有害事象又は脂質関連有害事象の発現割合は、いずれも2%未満であり、ブレクスピプラゾールの用量と発現割合との間に明らかな関連性は認められなかった〔2.7.4.2.1.5 (13) 参照〕。国内短期試験では、メタボリックシンドロームの4項目の基準のうち、肥満の項目に該当し、かつ他の3項目のうち2項目以上の基準に該当した被験者は、ブレクスピプラゾール各用量群及びプラセボ群のいずれでも認められなかった。メタボ

リックシンドロームの4項目の基準のうち、該当した被験者の割合が最も高かったのは、1 mg 群及び全体ではトリグリセライドの基準（1 mg 群 18.7%、全体 15.8%）、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群では、仰臥位血圧の基準であった（2 mg 群 11.8%、4 mg 群 19.0%、プラセボ群 15.9%）[2.7.4.3.4 (1) 参照]。各基準に該当した被験者の割合は、ブレクスピプラゾール各用量群、全体及びプラセボ群で同程度であった。また、ブレクスピプラゾール用量と明確な関連性は認められなかった。

国内長期試験では、糖、脂質代謝関連パラメータのうち、空腹時血糖及び空腹時トリグリセリドの平均変化量が国内短期試験の全体と比べて大きかったが（空腹時血糖、国内長期試験：6.4 mg/dL、国内短期試験の全体：-0.8 mg/dL、以下同様、空腹時トリグリセリド、4.7 mg/dL、-3.5 mg/dL）、いずれも臨床的に意味のある変化ではなかった。その他のパラメータはブレクスピプラゾール各用量群、全体及びプラセボ群で同程度であった。また、国内長期試験の全被験者で発現した糖関連有害事象の発現割合は 1%未満、脂質関連有害事象の発現割合は 1.1%であった [2.7.4.2.1.5 (13) 参照]。国内長期試験の全被験者でメタボリックシンドロームの4項目の基準のうち、肥満の項目に該当し、かつ他の3項目のうち2項目の基準に該当した被験者の割合は 1.8%であった。基準に該当したすべての被験者は、投与期間中に継続して基準に該当していたのではなく、1回のみの現象であった。メタボリックシンドロームの各基準のうち、該当した被験者の割合が最も高かった項目は、トリグリセライド及び HDL コレステロールの基準（22.3%）であった [2.7.4.3.4 (3) 参照]。

海外短期統合では、糖、脂質代謝関連パラメータの平均変化量は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群、ブレクスピプラゾール全体、及びプラセボ群のいずれの群でも小さく、群間で注目すべき顕著な違いはなかった。また、ブレクスピプラゾール全体で発現した糖関連有害事象又は脂質関連有害事象の発現割合は、いずれも 1%未満であり、ブレクスピプラゾールの用量と発現割合との間に明らかな関連性は認められなかった [2.7.4.2.1.5 (13) 参照]。メタボリックシンドロームの基準を同時に3つ以上満たした被験者の割合は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 1.2%、ブレクスピプラゾール全体で 1.2%、プラセボ群で 0.8%であった。ブレクスピプラゾール全体では、投与期間中に継続して基準を満たしていたのではなく、ほとんどの被験者で 1回のみの現象であった [2.7.4.3.4 (2) 参照]。メタボリックシンドロームの5項目の基準のうち、該当した被験者の割合が最も高かった項目は、トリグリセライドの基準であり、割合は 2-4 mg 群、全体、プラセボ群で同程度であった。

海外長期統合では、糖、脂質代謝関連パラメータのうち空腹時血糖の平均変化量が海外短期統合の 2-4 mg 群及び全体と比べて大きかったが（海外長期統合：2.52 mg/dL、海外短期統合の 2-4 mg 群：1.09 mg/dL、海外短期統合の全体：1.37 mg/dL）、臨床的に意味のある変化ではなく、その他のパラメータは同程度であった。また、海外長期統合で発現した糖関連有害事象の発現割合は 2%未満、脂質関連有害事象の発現割合は 1%未満であった [2.7.4.2.1.5 (13) 参照]。海外長期統合の全被験者で、メタボリックシンドロームの5項目の基準のうち同時に3項目以上に該当した被験者の割合は 3.2%であり、ほとんどの被験者で 1回のみの現象であった。各基準のうち、該当した被験者の割合が最も高かった項目は、トリグリセライドであった [2.7.4.3.4 (4) 参照]。

国内及び海外試験の結果から、ブレクスピプラゾール投与により、糖、又は脂質パラメータに及ぼす影響は小さかった。また、関連する有害事象を発現する可能性も低かった。国内外の長期

試験ではメタボリックシンドロームの基準に該当する被験者が 2%～3%程度に認められたがほとんどの被験者で 1 回のみの現象であった。以上のことから、ブレクスピプラゾール投与が糖、又は脂質代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

2.5.5.8.13 体重

国内短期試験では、体重の最終評価時の平均変化量 (LOCF) は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群が -0.7 kg, 2 mg 群が 0.0 kg, 4 mg 群が -0.5 kg, 全体が -0.4 kg, プラセボ群が -1.2 kg であった。投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、1 mg 群で 4.3%, 2 mg 群で 5.3%, 4 mg 群で 2.7%, 全体で 4.1%, プラセボ群で 0.9%であった。また、体重増加関連有害事象は 2 mg 群で 1 例に発現し、事象は軽度の体重増加であった。重篤と判断された事象ではなく、投与中止に至った事象でもなかった。ブレクスピプラゾールの用量と体重変化との間に明確な関連性は認められなかった。

国内長期試験の全被験者では、体重の最終評価時の平均変化量 (LOCF) は、0.93 kg, Week 52 まで終了した被験者では、1.61 kg であった。また、投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は 24.2%であった。有害事象である体重増加は 6.8%に発現したが、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象も認められなかった。国内長期試験で Week 52 の集計対象となった被験者 150 例では、15 kg 超の体重変化を示した被験者が 2.0%に認められた。

海外短期統合では、体重の最終評価時の平均変化量 (LOCF) は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群が 1.2 kg, ブレクスピプラゾール全体が 1.1 kg, プラセボ群が 0.2 kg であった。海外短期固定用量統合では、Week 6 での体重の平均変化量は、0.25 mg 群が 0.9 kg, 1 mg 群が 1.2 kg, 2 mg 群が 1.7 kg, 4 mg 群が 1.4 kg, プラセボ群が 0.4 kg であった。投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は、2-4 mg 群で 10.4%, 全体で 9.9%, プラセボ群で 4.8%であった。また、体重増加関連有害事象の発現割合は 2-4 mg 群で 4.6%, 全体で 4.7%, プラセボ群で 1.9%であった。しかし、体重増加関連有害事象の発現により投与中止に至った被験者は認められなかった。

海外長期統合の全被験者では、体重の最終評価時の平均変化量 (LOCF) は、1.1 kg, Week 52 まで終了した被験者では、2.0 kg であった。また、投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は 19.6%であった。体重増加関連有害事象の発現割合は 7.5%で、投与中止に至った被験者が 0.6%に認められた。海外長期統合で、52 週間以上投与された被験者 213 例では、15 kg 超の体重変化を示した被験者が 6.6%に認められた [2.7.4.2.1.5 (14) 参照]。

国内及び海外試験の結果から、短期投与に比べて長期投与で、投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合が高かった。しかし、体重増加の発現により治験薬の投与中止に至った被験者は国内では認められず、海外でもその割合は 1%未満であることから、体重が要因で投与継続が困難となり、アドヒアランスが低下する可能性は低いと考える。

2.5.5.8.14 起立性低血圧、浮動性めまい、失神

国内短期試験では、起立性低血圧に該当する検査値の変動で、ブレクスピプラゾール各用量群及び全体とプラセボ群との間に臨床的に意味のある違いはなかった。起立性低血圧、浮動性めまい、失神に関連する有害事象は 1 mg 群で 0.0%, 2 mg 群で 5.3%, 4 mg 群で 3.5%, 全体で 2.9%, プラセボ群で 0.9%であった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した事象はほとんどが浮動性

めまいであった。浮動性めまいは2 mg 群1例が中等度と判定され、投与中止に至ったことを除き、すべて軽度で、重篤と判断された事象はなかった。ブレクスピプラゾールの用量との明確な関連性は認められなかった。

国内長期試験の全被験者では、起立性低血圧に該当する変動が認められた被験者の割合は3.2%であり、ほとんどの被験者で変動が認められたのは投与後の1回のみであった。起立性低血圧、浮動性めまい、失神に関連する有害事象は3.9%に発現したが、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象もなかった。

海外短期統合では、起立性低血圧に該当する検査値の変動で、ブレクスピプラゾール2-4 mg 群及びブレクスピプラゾール全体とプラセボ群との間に臨床的に意味のある違いはなかった。起立性低血圧、浮動性めまい、失神に関連する有害事象はブレクスピプラゾール2-4 mg 群で2.3%、ブレクスピプラゾール全体で2.8%、プラセボ群で1.9%であり、ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で同程度であった。ブレクスピプラゾール全体では、重篤と判断され、投与中止に至った浮動性めまいが1例に発現し、投与中止に至った高度の失神が1例に発現した。

海外長期統合の全被験者では、起立性低血圧に該当する変動が認められた被験者の割合は0.6%であり、いずれの被験者でも変動が認められたのは投与後の1回のみであった。起立性低血圧、浮動性めまい、失神に関連する有害事象は1.4%に発現したが、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象もなかった〔2.7.4.2.1.5 (15) 参照〕。

国内及び海外の試験結果から、ブレクスピプラゾール投与により、起立性低血圧、浮動性めまい、失神に関連する有害事象が発現した割合は低い、自動車運転時、機械操作時での影響が考えられることから、添付文書等では注意喚起を要する必要があると考える。

2.5.5.8.15 QT 延長

国内短期試験では、QTc カテゴリカル解析の結果、ブレクスピプラゾール全体で500 msecを超えるQTcF又はQTcBの延長は認められなかった。QTcBのベースラインからの変化が60 msec超であった被験者はブレクスピプラゾール4 mg 群及びプラセボ群共に0.9%に認められたが、QTcFの60 msec超の変化はプラセボ群にのみ0.9%に認められた。QT延長関連有害事象の発現割合は、1 mg 群で1.7%、2 mg 群で0.9%、4 mg 群で1.8%、全体で1.5%、プラセボ群で2.6%に発現した。発現した事象は1 mg 群で発現したQT延長症候群1例を除き、すべて心電図QT延長であった。重症度は軽度又は中等度で、重篤と判断されたQT延長関連有害事象はなく、投与中止に至った事象もなかった。ブレクスピプラゾール用量との間に明確な関連性は認められなかった。

国内長期試験の全被験者では、500 msecを超えるQTcF又はQTcBの延長は認められなかった。QTcFのベースラインからの変化が60 msec超であった被験者が1例に、QTcBのベースラインからの変化が60 msec超であった被験者が3例に認められた。この3例のうち1例はQTcFで60 msec超の変化が認められた被験者と同一被験者であった。また、別の1例では心電図QT延長の発現により投与中止に至った。国内長期試験の全被験者で発現したQT延長関連有害事象の発現割合は1.4%であった。発現した事象はいずれも心電図QT延長で、軽度又は中等度であり、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象が1例であった。

海外短期統合では、QTc カテゴリカル解析の結果、ブレクスピプラゾール全体で500 msecを超えるQTcFの延長は認められなかった。QTcFのベースラインからの変化が60 msec超であった被

験者の割合は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群が 0.1%、ブレクスピプラゾール全体が 0.2%、プラセボ群が 0.0%であった。しかし、ブレクスピプラゾール全体で QTcF のベースラインからの変化が 60 msec 超の被験者では、QTc 延長の有害事象は発現しなかった。QT 延長関連有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群で 0.4%、ブレクスピプラゾール全体で 0.5%、プラセボ群で 0.6%であった。

海外長期統合の全被験者では、500 msec を超える QTcF の延長が 1 例に認められ、QTcF のベースラインからの変化が 60 msec 超であった被験者は 3 例に認められた。このうちの 1 例は、心電図 QT 延長を発現した。海外長期統合の全被験者で発現した QT 延長関連有害事象の発現割合は 0.4%であった。発現した事象はいずれも心電図 QT 延長で、軽度又は中等度であり、重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象が 1 例であった [2.7.4.2.1.5 (16) 参照]。

QTc 試験 (331-10-242) で、モキシフロキサシン及びプラセボを対照薬とし、二重盲検で実施した結果、ブレクスピプラゾール 4 mg 又は 12 mg の投与では、QTc の延長は認められなかった (2.7.6.4.2 参照)。

国内及び海外の試験結果から、ブレクスピプラゾール投与による QTc 延長に関しては、特記すべき安全性上の懸念はないと考える。

2.5.5.9 臨床検査、バイタルサイン、心電図検査の評価結果

2.5.5.9.1 臨床検査

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール各用量群及び全体のいずれも投与後に臨床検査値の顕著な変化は認められず、プラセボ群と比べて特記すべき違いはなかった。

国内長期試験の全被験者では、投与後の臨床検査値の変化はいずれも小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

海外短期統合では、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群、及びブレクスピプラゾール全体のいずれも投与後の臨床検査値の変化は小さく、プラセボ群と同程度であった。

海外長期統合の全被験者では、投与後の臨床検査値の変化はいずれも小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった (2.7.4.3 参照)。

また、国内及び海外試験のいずれでも、Hy's Law の基準に該当する被験者は認められなかった。

2.5.5.9.2 バイタルサイン (血圧、心拍数)

国内短期試験では、ブレクスピプラゾール各用量群及び全体のいずれも投与後にバイタルサインの顕著な変化は認められず、プラセボ群と比べて特記すべき違いはなかった (2.7.4.4.1.1 参照)。臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は、ブレクスピプラゾール各用量群及び全体のいずれも 5%未満であり、プラセボ群と顕著な違いはなかった (2.7.4.4.1.2 参照)。

国内長期試験の全被験者では、投与後のバイタルサインの変化はいずれも小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった (2.7.4.4.1.1 参照)。臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は、仰臥位の拡張期血圧低下、立位の収縮期血圧低下で 5%以上であったが (それぞれ、6.1%、5.4%)、いずれも国内短期試験のブレクスピプラゾール全体と同程度であった (2.7.4.4.1.2 参照)。

海外短期統合では、投与後のバイタルサインの変化はブレクスピプラゾール 2-4 mg 群、及びブレクスピプラゾール全体のいずれも小さく、プラセボ群と同程度であった（2.7.4.4.1.1 参照）。臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群、ブレクスピプラゾール全体、及びプラセボ群のいずれも 1.5%以下であり、各群で同程度であった（2.7.4.4.1.2 参照）。

海外長期統合の全被験者では、投与後のバイタルサインの変化はいずれも小さく、臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.4.4.1.1 参照）。臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合は、海外短期統合のブレクスピプラゾール全体と同程度であった（2.7.4.4.1.2 参照）。

2.5.5.9.3 心電図検査

国内短期試験では、投与後の心電図パラメータの変化は、ブレクスピプラゾール各用量群、全体、及びプラセボ群のいずれも小さく、ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群の間に特記すべき違いはなかった。QTcF の投与後の平均変化量も各群間で同程度であった。臨床的に重要な心電図所見の変化が認められた被験者の割合は、いずれの項目もブレクスピプラゾール各用量群、全体、及びプラセボ群で同程度であった。

国内長期試験では、投与後の心電図パラメータの変化はいずれも小さく、国内短期試験のブレクスピプラゾール全体と同様に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床的に重要な心電図所見の変化では、ST-T 波変化のうち QTcB の延長（450 msec 以上）が認められた被験者の割合が最も高く、21.0%であった。

海外短期統合では、投与後の心電図パラメータの変化は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群、ブレクスピプラゾール全体、及びプラセボ群のいずれも小さく、ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群の間に臨床的に意味のある違いは認められなかった。QTcF の投与後の平均変化量も各群間で同程度であった。

海外長期統合では、海外短期統合と同様の結果であった（2.7.4.4.2 参照）。

2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.10.1 内因性要因

内因性要因として、年齢（55 歳未満と 55 歳以上）、性別、人種、BMI について有害事象の発現状況を検討した。なお、BMI 別有害事象は国内短期及び長期のデータで検討した（2.7.4.5.1, 2.7.4.5.1.1, 2.7.4.5.1.2 参照）。

国内及び海外試験の層別解析結果から、有害事象発現への影響を示唆する結果は認められず、年齢、性別、人種、BMI はブレクスピプラゾールの安全性に影響を及ぼさないと考える。

2.5.5.10.2 高齢者

国内短期試験、海外短期統合及び海外長期統合では 65 歳以上の被験者は組み入れられなかった。国内長期試験では、安全性解析対象 281 例のうち、65 歳以上の被験者が 29 例であった。国内長期試験の結果、高齢者（65 歳以上）と非高齢者（65 歳未満）で有害事象の発現割合は同程度であ

り、各事象の発現状況に臨床的に意味のある違いは認められなかった〔2.7.4.2.1.1 (7) 参照〕。また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現状況でも同様であった(2.7.4.5.1.1 参照)。国内長期試験で得られた結果からは、高齢者で安全性上重大な影響を及ぼす可能性のある懸念事項はなかった。

2.5.5.10.3 肝機能障害

海外で実施した肝機能障害を有する被験者を対象としてブレクスピプラゾールの薬物動態を検討した試験(331-09-225)では、程度の異なる肝機能障害を有する被験者 22 例にブレクスピプラゾール 2 mg を単回投与し、8 日間の薬物動態を検討した。薬物動態に及ぼす影響の結果の詳細は、2.7.2.3.6.6 に記載した。肝機能障害群で最も発現割合が高かった有害事象は頭痛 13.6%であり、肝機能正常群の発現割合 17.4%と同程度であった。死亡例は認められず、その他の重篤と判断された有害事象、投与中止に至った有害事象も発現しなかった(2.7.4.5.1.4 参照)。

限られた被験者数での結果ではあるが、肝機能障害患者へのブレクスピプラゾール 2 mg 投与の忍容性は良好であった。肝機能障害患者でのブレクスピプラゾールの安全性に重大な問題はないと考える。

2.5.5.10.4 腎機能障害

海外で実施した腎機能障害を有する被験者を対象としてブレクスピプラゾールの薬物動態を検討した試験(331-09-226)では、CL_{cr}が 30 mL/min 未満の高度の腎機能障害を有する被験者 10 例にブレクスピプラゾール 3 mg を単回投与し、8 日間の薬物動態を検討した。薬物動態に及ぼす影響の結果の詳細は、2.7.2.3.6.7 に記載した。腎機能障害群で 2 例以上に発現した有害事象は、傾眠 3 例、起立性低血圧 2 例であった。死亡例は認められず、その他の重篤と判断された有害事象、投与中止に至った有害事象も発現しなかった(2.7.4.5.1.5 参照)。

限られた被験者数での結果ではあるが、腎機能正常群と腎機能障害群とで有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。腎機能障害患者でのブレクスピプラゾールの安全性に重大な問題はないと考える。

2.5.5.11 薬物相互作用

ブレクスピプラゾールとの薬物相互作用を検討するため、海外で健康成人を対象に 6 試験を実施した。検討した薬剤は計 11 種類で、内訳は CYP 阻害薬であるケトコナゾール、チクロピジン、及びキニジン、CYP 基質であるロバスタチン、ロスバスタチン、ブプロピオン、及びデキストロメトルフアン、P-糖蛋白基質であるフェキシソフェナジン、CYP 誘導薬であるリファンピシン、その他の薬剤としてオメプラゾール及び活性炭である。薬物動態に及ぼす影響の結果の詳細は、2.7.2.3.7.2 に記載した。ブレクスピプラゾールとこれらの薬剤との併用時の忍容性は良好であり、安全性に関する重大な又は予測できない結果は認められなかったことから、安全性上の懸念は少ないと考える(2.7.4.5.3 参照)。

2.5.5.12 妊婦、授乳婦

非臨床試験では、ウサギで胎児体重減少及び骨化遅延が確認され、ラットではブレクスピプラ

ゾールの乳汁中への排泄が確認された。国内短期試験及び国内長期試験では、妊娠は認められなかった。海外試験では、海外長期統合（331-10-237 試験）で 1 例、再発予防検討試験（331-10-232）の Phase A（切替え期）でブレクスピプラゾール 1-4 mg 群に 1 例、Phase C（治療期）でブレクスピプラゾール群 1 例、プラセボ群 1 例の合計 4 例に妊娠が確認された。いずれの被験者も治験薬の投与を中止した。331-10-232 試験でブレクスピプラゾールを投与されていた 2 例は、中止後に連絡がとれなくなったために経過が不明であるが、海外長期統合でブレクスピプラゾールを投与されていた 1 例は 120-day safety update のカットオフ時点で正常な出産であったことが確認された。

ブレクスピプラゾールの生殖能に及ぼす影響、ヒトでの出産への影響、又は妊婦及び授乳婦を介した胎児及び乳児に及ぼす影響は明らかではないことから（2.7.4.5.4 参照）、妊娠又は授乳中の女性、又は妊娠している可能性のある女性では、母体又は胎児などでリスクが生じる可能性に対しベネフィットが上回った場合にのみブレクスピプラゾールを使用すべきである。

2.5.5.13 安全性に関するその他の事項

2.5.5.13.1 過量投与

統合失調症患者を対象として実施した試験の結果から、12 mg/日までの反復投与で良好な忍容性が確認された。国内短期試験及び国内長期試験では、それぞれの治験実施計画書で規定した用量を超えた使用が報告されたが、過量投与により発現した、重篤と判断された事象はなかった。海外長期統合では、331-10-237 試験の 1 例が 54 mg（2 mg 錠を 27 錠）を使用し、重篤と判断された幻聴を発現した。規定用量を超える用量を使用した理由は不明であるが、幻聴は投与中止後に回復が確認された（2.7.4.5.5 参照）。

ブレクスピプラゾール経口投与後 1 時間に活性炭/ソルビトール 50 g/240 mL を単回経口摂取したときのブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC の平均値はそれぞれ約 5%～23%及び約 31%～46%減少した（2.7.2.2.6.6 参照）。しかし、過量投与に対する治療的処置として有効であるという十分な情報は得られていない。

2.5.5.13.2 依存性又は乱用を誘発する可能性

ラット及びサルを用いて薬物依存性を検討した非臨床試験の結果から、ブレクスピプラゾールでは弁別刺激効果を有することが認められたが、強化効果は認められなかった。また、ラットを用いた身体依存性試験では、身体依存性を示唆するような退薬症候は認められなかったことから、ブレクスピプラゾールでは身体依存性はないと考える（2.7.4.5.6 参照）。

一方、薬物依存性を検討するための臨床試験は実施していないことから、非臨床結果のみの限定的な結果からでは市販後の薬物誤用、流用又は乱用の状況を予測することは困難であると考えられる。

2.5.5.13.3 離脱症状及び反跳現象

国内外で実施した臨床試験では、ブレクスピプラゾールの離脱症状及び反跳現象を観察することを目的とした試験は実施していないが、国内短期試験及び国内長期試験、並びに海外短期統合及び海外長期統合では、投与終了後 30 日まで安全性を評価した。ただし、ブレクスピプラゾール

の投与が終了した後は、他の薬剤の使用を制限しなかった。

国内短期試験で、投与終了後 30 日調査期間に発現した有害事象は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 32.2%，2 mg 群で 36.0%，4 mg 群で 38.9%，全体で 35.7%，プラセボ群で 44.0%であった。各用量群，全体，及びプラセボ群で最も発現割合が高かった事象は統合失調症で、ブレクスピプラゾール各用量群及び全体では 6.2%～7.9%に、プラセボ群では 8.6%に発現した。

国内長期試験の全被験者で投与終了後 30 日調査期間に発現した有害事象は 31.7%で、最も発現割合が高かったのは統合失調症 6.8%であった。

海外短期統合で、投与終了後 30 日調査期間に発現した有害事象は、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群 10.8%，ブレクスピプラゾール全体 9.9%，プラセボ群 12.9%であり、2-4 mg 群，全体で最も発現割合が高かったのは統合失調症（それぞれ 1.4%，1.3%）であった。

海外長期統合の全被験者で投与終了後 30 日調査期間に発現した有害事象は 5.9%で、最も発現割合が高かったのは統合失調症 1.5%であった（2.7.4.5.7 参照）。

また、国内外のいずれでも、薬剤離脱症候群などの薬剤離脱に関連する有害事象は発現しなかった。

国内及び海外で実施した試験結果から、離脱症状及び反跳現象を示す結果は認められず、投与終了後に生じる安全性上の問題はないと考える。

2.5.5.13.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ブレクスピプラゾールの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について観察する目的の試験は実施していない。統合失調症患者を対象に実施した治験では、自動車運転又は機械操作に影響を及ぼす可能性のある、起立性低血圧、浮動性めまい、失神、鎮静、傾眠などの有害事象が発現した（2.7.4.5.8 参照）。このため、ブレクスピプラゾールを服用し、自動車運転又は機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象を発現した患者では、発現した有害事象が回復するまで、意識の低下が重篤な障害や死亡事故につながるような、自動車運転や機械操作などに従事させないように注意喚起する必要がある。

2.5.5.14 世界での市販後使用経験

米国では 2014 年 7 月 11 日に統合失調症及び大うつ病補助療法を適応症として FDA に申請し、翌年 7 月 10 日に両適応症に対して承認を取得した。2015 年 4 月 18 日から 2016 年 4 月 17 日までの間に販売されたブレクスピプラゾール錠剤の使用患者数は、約 442.6 人年と推計した。2015 年 7 月 10 日から 2016 年 4 月 17 日までの間で収集された重篤な副作用は、206 件であった。このうち最も多く収集された事象は、自殺念慮 20 件であった。2016 年 4 月 17 日までに得られた知見では、特記すべき安全性のリスクは認められていない（2.7.4.6 参照）。

2.5.5.15 日本人と外国人の安全性成績の比較

国内で統合失調症患者を対象に実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験である 331-10-002 試験、並びに海外で統合失調症患者を対象に実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験である 331-10-230 試験及び 331-10-231 試験の安全性成績を基に、日本人と外国人での安全性の類似性及び 3 試験の安全性の類似性を検討した。類似性の検討は、各試験の 2 mg 群と 4 mg 群に着目した。

3 試験でブレクスピプラゾール 2 mg, 4 mg を投与された被験者の曝露状況に顕著な違いはなく、人口統計学的特性及びその他の特性では性別、BMI に 3 試験間で異なる傾向が認められたが、安全性の類似性を検討する上で顕著な影響を及ぼすものではなかった。

ブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 4 mg 群の有害事象全体の発現割合は 331-10-002 試験で 331-10-230 試験及び 331-10-231 試験と比較して同程度又は高かったが、331-10-002 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群はいずれもプラセボ群と比較して低い発現割合であり、有害事象全体の発現状況は 3 試験間で明確な違いはないと考える。副作用の発現状況も同様であった。基本語別有害事象では、3 試験間で発現割合が異なる事象が散見されたが、いずれの事象も各試験のプラセボ群と比較して低い発現割合であり、日本人又は日本人以外で特異的に高い発現割合で発現する事象はなかった。重症度別有害事象では、高度と判定された有害事象の発現割合に 3 試験間で顕著な違いはなく、3 試験の 2 mg 群及び 4 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して低い発現割合であった。重篤な有害事象、及び投与中止に至った有害事象では、3 試験のいずれも統合失調症が最も高い発現割合で発現したが、いずれの試験でも 2 mg 群及び 4 mg 群の発現割合はプラセボ群より低かった。

これらのことから海外で実施した 331-10-230 試験及び 331-10-231 試験と、国内で実施した 331-10-002 試験の安全性プロファイルは類似していると判断した。以上のことより、国内試験の結果に加えて、同様のデザインで実施した海外の 2 試験の結果を用いて、本剤の安全性を包括的に検討することは可能と判断した（2.7.4.5.1.3 参照）。

2.5.5.16 安全性の結論

国内外で実施した合計 33 試験の安全性成績によりブレクスピプラゾールの安全性を評価した結果、ブレクスピプラゾールは以下の特徴を有すると考える。

- 国内で実施した短期プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）では、ブレクスピプラゾール 1～4 mg 投与後に 5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群の 2 倍以上の発現割合であった事象は 2 mg 群の悪心、4 mg 群の嘔吐、血中プロラクチン増加、下痢であったが、いずれも軽度又は中等度で、重篤と判断された又は投与中止に至った事象ではなく、安全性上の懸念は少ない。
- 海外で実施した短期試験のデータを統合して検討した結果、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群及び全体では、5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した有害事象はなく、安全性上の懸念は少ない。
- 国内外共に、発現した事象のほとんどが軽度又は中等度であり、重篤に至る可能性は低い。
- ブレクスピプラゾール用量に伴って有害事象発現割合、重症度及び重篤度に及ぼす影響が増大することはない。
- ブレクスピプラゾール 1～4 mg を長期投与しても高度な有害事象の発現割合が高くなることはないため、忍容性は良好である。
- アドヒアランスに影響すると考えられる、体重増加、鎮静、アカシジアの発現割合はプラセボ群と比較して同程度又は低かった。
- ブレクスピプラゾール投与後の臨床検査値、バイタルサイン、心電図の変化は小さい。52 週間の投与後には、体重は数値的に増加したが、体重増加が要因で投与中止に至ることは

ほとんどないため、アドヒアランスに大きな影響を与えることなく継続投与が可能である。

- ブレクスピプラゾールの安全性は性別，年齢などの背景因子によって影響を受けない。
- 腎機能異常，肝機能異常を有する患者に対して投与可能であり，安全性の懸念は少ない。
- 安全性管理上，特に留意すべき重大な問題はなく，安全性のリスクを最小限に抑えることは可能であると考ええる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 統合失調症の急性期の症状を改善する

統合失調症の急性再発により入院を要する患者を対象に、国内ではプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）、海外ではプラセボ対照二重盲検試験 2 試験（331-10-230, 331-10-231）を実施した。主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、国内 331-10-002 試験では、プラセボ群と比較して 2 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ（ $p = 0.0124$, MMRM）、4 mg では統計学的に有意な改善は認められなかったが、PANSS 総スコアの減少はプラセボ群より数値的に大きかった。海外 331-10-230 試験では、プラセボ群と比較して 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ（ $p = 0.0022$, MMRM）、2 mg 群では統計学的に有意な改善は認められなかったが、PANSS 総スコアの減少はプラセボ群より数値的に大きかった。海外 331-10-231 試験ではプラセボ群と比較して、2 mg 群及び 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$, MMRM）。

国内 331-10-002 試験の 4 mg 群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかったが、多剤大量投与に関する部分集団解析結果から 4 mg 群の非多剤投与例で有効性が示唆された（ $P < 0.05$, MMRM）。

以上より、ブレクスピプラゾールは統合失調症の急性期における精神症状の改善効果を有することが確認された。

(2) 長期投与においても有効性を維持し、安全で有用である

国内で実施した長期投与試験（331-10-003）において、新規例の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（OC）は、Week 24 に-5.31 となり、その後 Week 52 まで-7.01~-5.86 の範囲で安定して推移した。継続例でも Week 24 に-7.20 となり、その後 Week 52 まで-9.93~-5.84 の範囲で安定して推移し、長期に渡る効果の維持を確認した。ブレクスピプラゾール（1~4 mg/日）の長期投与により顕著に発現割合が高くなる有害事象はなく、忍容性は良好であると考えられた。

統合失調症は、慢性的経過をとる疾患であり、服薬を継続することが、必要とされている。病識の欠如、抗精神病薬による体重増加、鎮静、アカシジアなどによりアドヒアランスが低下し、服薬の中断を招くとされる^{19,21}。ブレクスピプラゾールの長期投与における有効性の維持、高い安全性が確認されたことから、長期的に服薬を継続する必要がある統合失調症患者にとって有用な薬剤であると考えられる。

(3) 高齢者においても有用な薬剤である

国内 331-10-003 試験の 65 歳以上の高齢者における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は新規例全体と大きな違いはなく、52 週投与完了率も新規例全体と同程度であり、高齢者においても長期に渡って有効性を維持することを確認した。なお、65 歳以上の高齢者における平均投与量は 2.94 mg であり、新規例全体における平均投与量である 3.11 mg と大きな違いはな

かった。有害事象の発現割合や種類は非高齢者と同様であり、特に高齢者で注意すべき事象は認められなかった。

統合失調症は進行する疾患と考えられており、生涯に渡って薬物治療が必要であり、高齢になっても薬物を服薬する必要がある。ブレクスピプラゾールは高齢の統合失調症患者に対しても長期に渡って服用できる有用な薬剤であることが示唆された。

(4) 再発予防効果が期待される

海外で実施した再発予防検討試験（331-10-232）において、再発・悪化までの時間を検討した結果、ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して精神症状の再発・悪化までの時間は、有意に長かった（ $p < 0.0001$, log-rank 検定）。ブレクスピプラゾール群に対しプラセボ群は、精神症状の再発・悪化のリスクが 3.42 倍高いことが示された。

統合失調症は、慢性的経過をとる疾患であり、服薬を継続することが最も有効な再発防止手段と考えられる。また、再発を繰り返すたびに慢性的に精神症状が残存し寛解が得られにくくなるとの報告もあり³⁴、外国人を対象とした海外臨床試験において、ブレクスピプラゾールは再発予防効果が確認できたことから統合失調症の長期的な治療のマネジメントにも貢献することが期待できる。

2.5.6.2 リスク

(1) 有害事象発現割合

国内 331-10-002 試験のブレクスピプラゾールの各用量群で 5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した有害事象は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群の齲歯 5.2%（プラセボ群 0.9%）、2 mg 群の悪心 5.3%（プラセボ群 1.7%）、4 mg 群の嘔吐 7.1%（プラセボ群 3.4%）、血中プロラクチン増加 6.2%（プラセボ群 2.6%）、下痢 5.3%（プラセボ群 1.7%）であった。血中プロラクチン増加はブレクスピプラゾールの用量増加に伴って発現割合が 2 倍以上高くなっていったが、1 mg 群の発現割合はプラセボ群より約 2%低く、2 mg 群ではプラセボと同じ発現割合であった。ブレクスピプラゾールのいずれかの用量群で、プラセボ群よりも 5%以上発現割合が高かった事象はなかった。

海外の短期統合（表 2.5.5-1 参照）のブレクスピプラゾール 2-4 mg 群において、5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも 2 倍以上の割合で発現した事象はなかった。また、2-4 mg 群で、5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボよりも発現割合の高かった事象はアカシジア 5.7%（プラセボ群 4.5%）のみであった。海外短期統合のブレクスピプラゾール 2-4 mg 群において 2%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した事象は体重増加 4.6%（プラセボ群 1.9%）、振戦 2.7%（プラセボ群 1.1%）、鎮静 2.3%（プラセボ群 0.6%）であった。

また、国内外の短期試験データで、抗精神病薬投与により認められる代表的な有害事象である錐体外路系の有害事象、不眠症、過鎮静、糖関連、脂質代謝関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群と同程度であった。

以上のことから、ブレクスピプラゾール投与により特に留意すべき安全性上の重大な懸念事項

はなく、安全性リスクは低いと考える。しかし、抗精神病薬の服薬アドヒアランスに影響を与えるリスク要因として考えられる体重増加、鎮静、アカシジアについて考察する。さらに国内 331-10-002 試験において、ブレクスピプラゾールの各用量群で 5%以上に発現した有害事象のうち、血中プロラクチン増加は、ブレクスピプラゾールの用量の増加に伴って発現割合が 2 倍以上高くなったことからプロラクチンの上昇について考察する。

(2) 体重増加

国内 331-10-002 試験で、体重増加関連の有害事象はブレクスピプラゾール 2 mg 群の 1 例のみの発現だった。海外短期統合のブレクスピプラゾール 2-4 mg 群では、体重増加関連の発現割合はプラセボより高かったが、5%未満であった。国内 331-10-003 試験における体重増加関連の発現割合は 6.8%、海外長期統合（表 2.5.5-1 参照）では 7.5%であった。体重の最終評価時の平均変化量（LOCF）は、国内 331-10-002 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群が-0.7 kg、2 mg 群が 0.0 kg、4 mg 群が-0.5 kg、プラセボ群が-1.2kg であった。海外短期統合のブレクスピプラゾール 2-4 mg 群では 1.2 kg、プラセボ群が 0.2 kg、国内 331-10-003 試験では、0.93 kg、海外長期統合では、1.1 kg であった。国内及び海外試験の結果から、短期投与に比べて長期投与で、投与後に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合が高かった [2.5.5.8.13 参照]。しかし、体重増加の発現により治験薬の投与中止に至った被験者は国内試験及び海外短期統合では認められず、海外長期統合でその割合は 1%未満であることから、体重増加が要因で投与継続が困難となり、アドヒアランスが低下する可能性は低いと考える。

(3) 鎮静

国内外の短期試験において、過鎮静関連有害事象は、ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で同程度の発現割合であった。重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った事象もなかった [2.5.5.8.7 参照]。国内 331-10-003 試験における過鎮静関連有害事象のうち 1%以上に発現したのは、傾眠 5.7%、鎮静 1.1%であった。重篤と判断された事象はなく、投与中止に至った傾眠が 1 例に発現した。海外長期統合における過鎮静関連有害事象のうち 1%以上に発現したのは、傾眠 2.2%であった。重篤と判断された中等度の傾眠が 1 例に発現したが、用量の変更はなく、回復が確認された。投与中止に至った事象はなかった。

ブレクスピプラゾール投与により過鎮静関連有害事象の発現は認められたが、発現割合はプラセボ群と同程度又は低く、投与中止に至った被験者は国内で 1 例のみであり、海外では認められなかったことから、アドヒアランス低下に影響を与える可能性は低いと考える。

(4) アカシジア

国内 331-10-002 試験におけるブレクスピプラゾールいずれの用量群でもアカシジアの発現割合はプラセボ群 6.9%と比べて同程度又は低かった。海外短期統合におけるブレクスピプラゾール 2-4 mg 群のアカシジアの発現割合は、プラセボ群と同程度であった。国内外ともに重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。国内 331-10-003 試験におけるアカシジアの発現割合は 8.5%、海外長期統合では 5.0%であり、投与期間に伴って発現割合が高くなることはなかった。また、投与中止に至ったアカシジアは国内 331-10-002 試験では認められず、海外短期統合では 4 mg 超群で 1

例、国内 331-10-003 試験で 3 例、海外長期統合では 4 例に発現したが、いずれも回復した。高度又は重篤に至るアカシジアの発現は極めてまれであり、中止に至った例も少ないことから、アカシジアの発現後に適切な処置をすることにより、安全性に及ぼす影響を小さくできると考える。

(5) プロラクチンの上昇

国内外の試験で、プロラクチンの上昇に関連した有害事象として、血中プロラクチン増加と高プロラクチン血症が発現した。国内 331-10-002 試験で、血中プロラクチン増加の発現割合は、ブレクスピプラゾールの用量の増加に伴い、発現割合が高くなる傾向が認められたが(1 mg 群 0.9%, 2 mg 群 2.6%, 4 mg 群 6.2%, プラセボ群 2.6%)、1 mg 群の発現割合はプラセボ群より低く、2 mg 群ではプラセボ群と同じであった)。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した血中プロラクチン増加はすべて軽度で、投与中止にも至らなかった。高プロラクチン血症は、ブレクスピプラゾール 4 mg 群とプラセボ群のみに発現し、発現割合はいずれも 1%未満だった。海外短期統合のブレクスピプラゾール 2-4 mg 群では、プロラクチンの上昇に関連した有害事象として、血中プロラクチン増加と高プロラクチン血症が発現したが、いずれの発現割合も 1%未満であった。国内 331-10-003 試験におけるプロラクチンの上昇に関連した有害事象の発現割合は、血中プロラクチン増加 2.1%, 高プロラクチン血症 2.1%であった。海外長期統合でもプロラクチンの上昇に関連した有害事象として、血中プロラクチン増加と高プロラクチン血症が発現したが、いずれの発現割合も 1%未満であった。

プロラクチン値は国内 331-10-002 試験では、ブレクスピプラゾール各用量群、プラセボ群のいずれも、女性で最終評価時に上昇した。男性では 1 mg 群で上昇したことを除き、低下した。しかし、いずれも顕著な変化ではなく、臨床上で特に注目すべき変化ではなかった。臨床的に重要なプロラクチンの上昇(基準値上限の 1 倍超)が認められた被験者の割合は、ブレクスピプラゾール各用量群及びプラセボ群と比較して男女共に同程度又は低かった。海外短期統合では、ブレクスピプラゾール 2-4 mg 群、プラセボ群で、いずれも男女共に最終評価時にプロラクチン値が低下した。国内外の長期試験では、男女共に、最終評価時のプロラクチンの平均変化量は小さく、臨床上で特に注目すべき変化ではなかった。

ブレクスピプラゾール投与はプロラクチンの上昇に多大な影響を及ぼさず、ブレクスピプラゾールの安全性に及ぼす影響は小さいと考える。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクから評価する臨床的位置づけ

国内外の臨床試験において、ブレクスピプラゾールは統合失調症患者に対し、有効であることが確認され、海外では再発予防効果も確認された。

抗精神病薬の服薬アドヒアランスに影響を与えるリスク要因として考えられる体重増加、鎮静、アカシジアの有害事象の発現割合は低かった。また、ブレクスピプラゾールを長期投与した際の安全性に関して特段留意すべき事項はなく、65 歳以上の高齢者に投与した際の安全性についても、非高齢者と比較して大きな差は認められていない。ブレクスピプラゾールは長期にわたって抗精神病薬を服用する必要がある統合失調症患者にとって、良好な安全性プロファイルを持つ薬剤であると考えられる。

以上、ブレクスピプラゾールは検証された有効性に加え、再発のリスクを小さくする。また良

好な安全性プロファイルによるアドヒアランス向上が期待でき、急性期から維持期を通して服薬可能な薬剤である。このことから、統合失調症のゴールである社会復帰への寄与が期待でき、治療満足度の低い統合失調症の治療に貢献する薬剤である。

2.5.7 参考文献

- 1 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 23 年 患者調査 (疾病分類編). (資料番号 5.4-01)
- 2 McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76. (資料番号 5.4-02)
- 3 堀 輝, 吉村 玲児, 中村 純. 新規抗精神病薬は認知機能を改善させるか. *臨床精神薬理.* 2009 ; 12 : 2303-10. (資料番号 5.4-03)
- 4 稲田 健. 特集 統合失調症薬物療法のエッセンス 2.回復期～維持期における薬剤減量・中止の可否. *Prog Med.* 2009 ; 29 : 1281-4. (資料番号 5.4-04)
- 5 諸岡 良彦, 平井 憲次, 清水 高子. 化学的に見た dopamine, およびそのアゴニスト, アンタゴニストと受容体の相互作用. *臨床精神薬理.* 2009 ; 12 : 2353-71. (資料番号 5.4-05)
- 6 Meltzer HY, Nash JF. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev.* 1991;43:587-604. (資料番号 5.4-06)
- 7 徳田 久美子. 統合失調症治療薬の薬理作用. *日薬理誌.* 2006 ; 128 : 173-6. (資料番号 5.4-07)
- 8 Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association Practice Guidelines; Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004;1-114. (資料番号 5.4-08)
- 9 Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline watch (September 2009): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *American Psychiatric Association;*2009. (資料番号 5.4-09)
- 10 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012; 13: 318-78. (資料番号 5.4-10)
- 11 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14: 2-44. (資料番号 5.4-11)
- 12 Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(Suppl 12): 1-100. (資料番号 5.4-12)
- 13 精神医学講座担当者会議 監修, 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平 編. 統合失調症治療ガイドライン 第 2 版. 東京: 医学書院; 2009. p.47-120. (資料番号 5.4-13)
- 14 日本神経精神薬理学会 編. 統合失調症 薬物治療ガイドライン. 第 1 版. 東京: 医学書院; 2016. (資料番号 5.4-14)
- 15 大森 哲郎. III. 統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法 定型抗精神病薬の薬理・適応・臨床. *日本臨床.* 2013 ; 71 : 648-53. (資料番号 5.4-15)
- 16 Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93. (資料番号 5.4-16)
- 17 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」 (平成 26 年度) (資料番号 5.4-17)

- 18 押淵 英弘, 稲田 健, 石郷岡 純. 長期薬物療法のベネフィットとリスクを考える. 臨床精神薬理. 2014 ; 17 : 463-8. (資料番号 5.4-18)
- 19 Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry. 2003;64:1308-15. (資料番号 5.4-19)
- 20 Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. Psychiatr Serv. 2007;58:844-7. (資料番号 5.4-20)
- 21 中込 和幸. アドヒアランス低下につながる潜在的副作用. 臨床精神薬理. 2011 ; 14 : 688-703. (資料番号 5.4-21)
- 22 Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry. 2009;70 Suppl 4:1-46. (資料番号 5.4-22)
- 23 三澤 史斉. 統合失調症治療における部分アドヒアランス対策の重要性. 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1115-23. (資料番号 5.4-23)
- 24 Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. Med Care. 2002;40:630-9. (資料番号 5.4-24)
- 25 Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2004;55:886-91. (資料番号 5.4-25)
- 26 Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:423-4. (資料番号 5.4-26)
- 27 Schennach R, Obermeier M, Meyer S, Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2012;63:87-90. (資料番号 5.4-27)
- 28 澤 温, 川畑 俊貴, 藤田 潔, 渡邊 治夫, 白井 豊. 統合失調症急性期治療の薬物選択について. 臨床精神薬理. 2013 ; 16 : 565-79. (資料番号 5.4-28)
- 29 澤田 純一. ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 2008;126:34-50. (資料番号 5.4-29)
- 30 SP Myrand, K Sekiguchi, MZ Man, X Lin, R-Y Tzeng, C-H Teng, et al. Pharmacokinetics/Genotype Associations for Major Cytochrome P450 Enzymes in Native and First- and Third-generation Japanese Populations: Comparison With Korean, Chinese, and Caucasian Populations. Clinical pharmacology & Therapeutics. September 2008;84(3):347-361. (資料番号 5.4-30)
- 31 稲田 俊也, 岩本 邦弘. 観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド. 改訂版. 東京: 株式会社じほう ; 2011. p.128-9. (資料番号 5.4-31)
- 32 山田 寛, 増井 寛治, 菊本 弘次. 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 東京: 星和書店; 1991. (資料番号 5.4-32)
- 33 Stanley KR, Abraham F, Lewis OA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76. (資料番号 5.4-33)
- 34 Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998;24(1):75-85. (資料番号 5.4-34)