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

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

2.5 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 5
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 うつ病の概要 7
2.5.1.2 うつ病の治療及び現状 7
2.5.1.3 ブレクスピプラゾールの科学的背景 8
2.5.1.4 開発を支持する科学的根拠 8
2.5.1.5 臨床試験計画 9
2.5.1.6 規制当局による助言 10
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12
2.5.3.1 薬物相互作用 12
2.5.3.1.1 ブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす併用薬の影響 12
2.5.3.1.2 併用薬の薬物動態に及ぼすブレクスピプラゾールの影響 13
2.5.3.2 疾病間及び人種間における血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較 13
2.5.3.2.1 大うつ病性障害患者と統合失調症患者との血漿中ブレクスピプラゾール濃度比較 13
2.5.3.2.2 大うつ病性障害患者における日本人と外国人との血漿中ブレクスピプラゾール濃度の比較 13
2.5.3.3 その他の内因性要因及び外因性要因 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 15
2.5.4.2 試験の概要 16
2.5.4.2.1 対象患者 16
2.5.4.2.2 試験デザイン 16
2.5.4.2.3 評価項目 17
2.5.4.2.4 解析対象集団 18
2.5.4.2.5 評価項目の解析方法 18
2.5.4.3 被験者の内訳 18
2.5.4.3.1 プラセボ対照二重盲検試験 18
2.5.4.3.2 長期投与試験 19

2.5.4.4 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 19
2.5.4.4.1 プラセボ対照二重盲検試験 19
2.5.4.4.2 長期投与試験 20
2.5.4.5 有効性成績 20
2.5.4.5.1 プラセボ対照二重盲検試験 20
2.5.4.5.2 長期投与試験 25
2.5.4.6 部分集団解析 26
2.5.4.7 推奨用法・用量 27
2.5.4.7.1 用法 27
2.5.4.7.2 用量 27
2.5.4.8 効果の持続 28
2.5.5 安全性の概括評価 29
2.5.5.1 安全性評価の概略 29
2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験 29
2.5.5.1.2 安全性の評価 29
2.5.5.2 被験者集団の特徴及び曝露状況 30
2.5.5.2.1 曝露状況 30
2.5.5.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性 31
2.5.5.3 比較的よくみられる有害事象 31
2.5.5.4 死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象 32
2.5.5.4.1 死亡 32
2.5.5.4.2 その他の重篤な有害事象 32
2.5.5.4.3 投与中止に至った有害事象 33
2.5.5.5 投与期間と有害事象との関連 33
2.5.5.6 他の適応症で報告されている有害事象との比較 34
2.5.5.7 注目すべき有害事象 34
2.5.5.7.1 錐体外路症状 34
2.5.5.7.2 悪性症候群，横紋筋融解症，CK値の上昇 35
2.5.5.7.3 痙攣関連有害事象 35
2.5.5.7.4 起立性障害 36
2.5.5.7.5 自殺・自殺企図 36
2.5.5.7.6 過鎮静関連有害事象 36
2.5.5.7.7 過敏性症状関連有害事象 37
2.5.5.7.8 静脈血栓症関連有害事象 37

2.5.5.7.9 血液障害関連有害事象 37
2.5.5.7.10 糖，脂質代謝に及ぼす影響 38
2.5.5.7.11 体重に及ぼす影響 38
2.5.5.7.12 QT延長 39
2.5.5.7.13 躁転関連有害事象 39
2.5.5.7.14 プロラクチンの上昇 40
2.5.5.8 臨床検査，バイタルサイン，心電図検査の評価結果 40
2.5.5.8.1 臨床検査 40
2.5.5.8.2 バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温） 41
2.5.5.8.3 心電図検査 41
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下での安全性 41
2.5.5.9.1 内因性要因 41
2.5.5.9.2 高齢者 41
2.5.5.10 薬物相互作用 42
2.5.5.11 妊婦，授乳婦 42
2.5.5.12 安全性に関するその他の事項 43
2.5.5.12.1 過量投与 43
2.5.5.12.2 依存性又は乱用を誘発する可能性 43
2.5.5.12.3 離脱症状及び反跳現象 43
2.5.5.12.4 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 44
2.5.5.13 世界での市販後使用経験 44
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 45
2.5.6.1 治療の背景 45
2.5.6.1.1 疾患又は症状 45
2.5.6.1.2 現行の治療 45
2.5.6.2 ベネフィット 45
2.5.6.3 リスク 47
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 48
2.5.6.5 補遺 49
2.5.7 参考文献 50

略号一覧

略号	省略していない表現
5-HT	5-Hydroxytryptamine　5-ヒドロキシトリプタミン，セロトニン
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
AUC	Area under the concentration-time curve　濃度 - 時間曲線下面積
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale　Barnesアカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
CGI-I	Clinical Global Impression - Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CI	Confidence interval　信頼区間
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum (peak) concentration of the drug　最高濃度
CR	Controlled release　放出制御
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale　コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common technical document　コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450　チトクロームP450
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale　薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition　精神疾患の診断・統計マニュアル 第5版
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition　精神疾患の診断・統計マニュアル 第4版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision　精神疾患の診断・統計マニュアル 第4版新訂版
EM	Extensive metabolizer　通常代謝型
FAS	Full analysis set　最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression　ハミルトンうつ病評価尺度
IM	Intermediate metabolizer　中間代謝型
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MADRS-S	The Montgomery Åsberg Depression Rating Scale Self-assessment　自己記入式MADRS質問票
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
MMRM	Mixed-model repeated measures
OC	Observed cases
OD	Orally disintegrating　口腔内崩壊
PBPK	Physiologically-based pharmacokinetics　生理学的薬物速度論
PSUR	Periodic safety update report　定期的安全性最新報告
QTc	QT corrected for heart rate　心拍数補正QT間隔（時間）
QTcF	QT corrected for heart rate by Fridericia’s formula　Fridericia式による補正QT間隔
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angusの錐体外路症状評価尺度
SCS	Summary of Clinical Safety Supporting Documentation　安全性パッケージ
SD	Standard deviation　標準偏差
SDS	Sheehan Disability Scale
SE	Standard error　標準誤差
SNRI	Serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor　セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

略号	省略していない表現
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor　選択的セロトニン再取り込み阻害薬
T3/T4	Triiodothyronine/levothyroxine　トリヨードサイロニン/レボチロキシン
XR	Extended-release　持続放出

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　うつ病の概要

うつ病は，抑うつ気分，興味・喜びの喪失等を主症状とし，しばしば慢性の経過をたどり患者に大きな苦痛や負担を与える疾患である。うつ病の患者では，日常生活や社会生活が損なわれ，寛解とならない限り社会機能の低下が続く[1]。厚生労働省の患者調査では，国内のうつ病総患者数は平成11年では約24万人であったが，平成26年の調査では約73万人，平成29年の調査では約96万人[2]と，近年急激に増加している。また，国内の疫学調査では，DSM-IV診断による大うつ病性障害の生涯有病率は5.7%，12ヵ月有病率は2.7%と報告されており，精神疾患の中では高い有病率となっている[3]。

うつ病は自殺の重要な危険因子とされ，心理学的剖検調査によると自殺者の60%～70%がうつ病の診断に当てはまるとの報告がある[4]。日本での自殺者数は2012年以降減少傾向にあるものの，2021年でも2万人を超えており[5]，他の先進諸国と比較し依然高い水準となっている[6]。厚生労働省は，2009年のうつ病での休業や失業，自殺などによる経済的損失が，約2兆7千億円にのぼるとの推計を公表しており[7]，うつ病による自殺や社会機能の低下は大きな社会問題となっている。そのため，うつ病治療は社会的に重要な役割を担っている。

2.5.1.2　うつ病の治療及び現状

日本うつ病学会治療ガイドライン[8]によると，中等症及び重症の大うつ病性障害に対する中心的治療は抗うつ薬による薬物療法であり，新規抗うつ薬であるSSRI，SNRI，ミルタザピンを第一選択薬とすることが一般的である。しかしながら，これらの抗うつ薬を用いた治療による寛解率は30%～40%程度である[9]。第一選択薬による治療に成功しない場合は，有害作用が臨床上問題とならない範囲で十分量まで増量を行い，十分量まで増やしてから4週間程度を目安に投与し，それでもほとんど反応がない場合には薬物変更を，一部の抑うつ症状に改善が認められるがそれ以上の改善が認められない場合（部分反応）には，増強療法が推奨されている。

増強療法としてはリチウム，トリヨードサイロニン/レボチロキシン（T3/T4），ラモトリギン，バルプロ酸，カルバマゼピン及び非定型抗精神病薬などがある。リチウムの増強療法は，三環系抗うつ薬との併用についての報告は多数あるものの，SSRI，SNRIとの併用のデータは少ない。また，リチウムの有害作用に関するメタ解析[10]では腎機能障害，甲状腺機能低下症，血中カルシウム濃度上昇，副甲状腺機能亢進症が特に注意すべき有害作用であることが報告されており，これらの有害作用に特に留意する必要がある。T3/T4を用いた増強療法についても，主剤が三環系抗うつ薬である場合の報告がほとんどである。ラモトリギン，バルプロ酸，カルバマゼピンによる増強療法についても，有効性が十分に検証されているわけではない。なお，リチウム，T3/T4，ラモトリギン，バルプロ酸，カルバマゼピンによる増強療法は，いずれもうつ病に対して適応を取得していない。

非定型抗精神病薬によるドパミン神経系を介した増強療法については，アリピプラゾールが日本で唯一大うつ病性障害患者に対する補助療法の適応症を取得した抗精神病薬であり，国内外で

実施された複数の二重盲検試験において，アリピプラゾールの有効性が検証されている。しかしながら，アカシジアなどの有害事象が原因で長期間服薬することができない患者が一定数存在しており，アリピプラゾールを用いた補助療法の治療上の課題として残されている。

2.5.1.3　ブレクスピプラゾールの科学的背景

ブレクスピプラゾールは，大塚製薬株式会社によって合成された非定型抗精神病薬であり，セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用，セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用，ドパミンD_2受容体部分アゴニスト作用，アドレナリンα_{1B}受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリンα_{2C}受容体アンタゴニスト作用を有する薬剤である。日本では統合失調症の効能又は効果で2018年1月に承認されている。

米国では2015年に統合失調症及び大うつ病性障害の補助療法（Adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of major depressive disorder）の効能又は効果で承認されている。大うつ病性障害の補助療法については，現在では米国を含む28の国又は地域で承認されている（2022年12月時点）。

2.5.1.4　開発を支持する科学的根拠

うつ病の発症機序の1つとして脳内モノアミン（セロトニン，ノルアドレナリン，ドパミン）の神経伝達低下によるとされるモノアミン仮説が考えられている。各神経系の関与として，セロトニン系は「ゆううつ感」や「不安」などに，ノルアドレナリン系は「手がつかない」「根気がない」「興味がない」などに，ドパミン系は「喜びがない」「生きがいがない」「おっくう感」などに，それぞれ関与するといわれている（図 2.5.1.4-1）[11]。そのため，大うつ病性障害の薬物治療を考えた場合，セロトニン系，ノルアドレナリン系，ドパミン系への作用機序を有する薬剤が最も合理的と考えられる。現在，大うつ病性障害で第一選択薬として用いられるSSRI，SNRIは反応率が50%～60%であるとされている[12]。SSRI，SNRIはセロトニン系，ノルアドレナリン系への賦活作用は有するものの，ドパミン系賦活作用は弱いため，「生きがいがない」「おっくう感」など意欲に係わる症状に対し十分な改善が認められず，結果として職場復帰できないなどの問題が生じていると言われている[11]。SSRI，SNRIの次の選択肢である増強療法のうち，ドパミン系を介した増強療法としてアリピプラゾールが日本で唯一適応を取得した抗精神病薬であるが，アカシジアなどが治療上の課題として残されている。ブレクスピプラゾールはアリピプラゾールと比較してドパミンD_2受容体に対する固有活性が最適化され，セロトニン及びノルアドレナリン受容体に対する作用が強化されており，セロトニン系，ノルアドレナリン系に加えてドパミン系への作用が望めることから，既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者に対し，優れた治療効果を発揮する安全性プロファイルが良好な薬剤として，新たな治療選択肢になりうると考える。

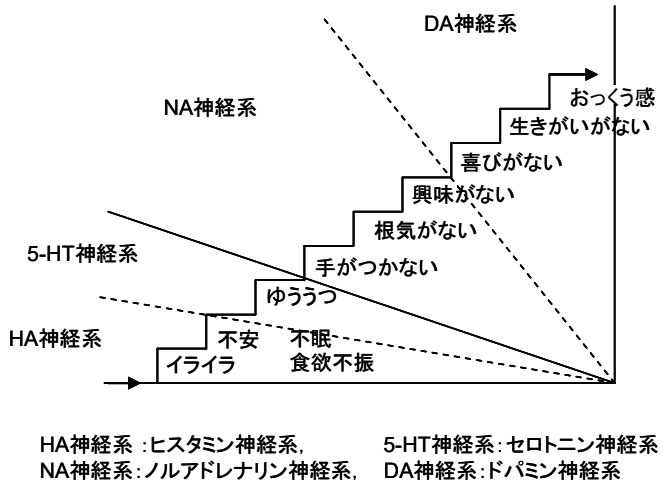


図 2.5.1.4-1　　うつ病の回復過程に沿った神経系の関与

うつ病治療におけるドパミンの役割．図1より[11]

2.5.1.5　臨床試験計画

米国を中心とした海外で実施した大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験で，大うつ病性障害の補助療法としてブレクスピプラゾールの有効性及び安全性が確認され，2015年に米国で大うつ病性障害の補助療法の効能又は効果が承認されている。

日本でも大うつ病性障害の補助療法に対する効能追加を目的とし，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）を計画した。331-102-00058試験は，大うつ病性障害患者を対象とし，SSRI又はSNRI併用下で補助療法として用いるブレクスピプラゾールの用量と有効性を検証することを主目的とした，プラセボ対照，無作為化，多施設共同，二重盲検，並行群間比較試験である。331-102-00058試験は，海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）を参考に計画し，対象患者，試験デザイン，併用する抗うつ薬（SSRI又はSNRI），主要評価項目など試験の概要はほぼ同じとした。331-102-00059試験は，331-102-00058試験からの継続例及び新規例を対象に，SSRI，SNRI又はミルタザピン（新規例のみ）併用下で補助療法として用いるブレクスピプラゾールの長期安全性及び有効性を検討することを目的とした，多施設共同，非盲検試験である。331-102-00059試験も，海外で実施した長期投与試験（331-10-238）を参考に計画した。

海外の大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験では，大うつ病性障害の診断基準にDSM-IV-TRを用いていた。国内試験では，大うつ病性障害の診断基準にDSM-5を用いたものの，DSM-IV-TRからDSM-5の改訂では，大うつ病性障害の診断基準そのものに変更はなかったことから，国内外とも試験で用いた大うつ病性障害の診断基準は同様であった。

本申請では国内で実施した331-102-00058試験及び331-102-00059試験を評価試験とし，海外で実施した大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験の有効性及び安全性データは本申請の参考として提示することとした。

2.5.1.6　規制当局による助言

大うつ病性障害患者を対象として，ブレクスピプラゾール補助療法の有効性及び安全性を検討する[redacted]試験（[redacted]）及び[redacted]試験（[redacted]）の[redacted]は，医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（[redacted]）を行い，助言を受けた後に実施した。相談記録は1.13.2に添付した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

今回の承認申請はレキサルティ錠及びOD錠に対する効能追加を目的としており，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

薬物動態評価を行った試験の一覧を表 2.5.3-1に示した。また，ブレクスピプラゾールと抗うつ薬併用時の薬物相互作用を検討するために生理学的薬物速度論（PBPK）解析を実施し，表 2.5.3-2に示した。

表 2.5.3-1　　薬物動態評価を行った試験の一覧

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

表 2.5.3-2　　生理学的薬物速度論解析

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

2.5.3.1　薬物相互作用

2.5.3.1.1　ブレクスピプラゾールの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

ブレクスピプラゾールの代謝には主にCYP2D6及びCYP3A4が寄与し，国内で併用される抗うつ薬の多くはCYP2D6阻害又はCYP3A4阻害作用を有する。そのためブレクスピプラゾール及び各抗うつ薬のPBPKモデルを用いて，抗うつ薬併用時のブレクスピプラゾールの薬物動態に対する影響を検討した。

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

較した結果，パロキセチン又はフルオキセチン併用による安全性の重大な懸念は認められず（2.7.4.5.3参照），米国添付文書では大うつ病性障害患者にパロキセチンやフルオキセチンなどの強いCYP2D6阻害作用を有する抗うつ薬を併用する際，ブレクスピプラゾールの用量を調整することなく投与可能と規定されている。

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

2.5.3.1.2　併用薬の薬物動態に及ぼすブレクスピプラゾールの影響

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

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

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

大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び統合失調症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の定常状態における投与後6時間未満（ピーク付近）及び投与後20-28時間（トラフ付近）の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した結果，大うつ病性障害患者と統合失調症患者の間で血漿中ブレクスピプラゾール濃度は同様に分布しており，大きな違いは無かった（2.7.2.3.3.1参照）。また大うつ病性障害患者を含めた海外の母集団薬物動態解析の結果より，ポピュレーション（健康成人，統合失調症患者及び大うつ病性障害患者）はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されなかった［レキサルティ錠1 mg他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.2参照］。

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

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

大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び海外プラセボ対照二重盲検試験（331-10-227及び331-10-228）の定常状態における投与後6時間未満（ピーク付近）及び投与後20-28時間（トラフ付近）の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した結果，日本人と外国人との間で血漿中ブレクスピプラゾール濃度は同様に分布しており，大きな

違いは無かった（2.7.2.3.3.2参照）。また大うつ病性障害患者を含めた海外の母集団薬物動態解析の結果より，人種はブレクスピプラゾールの薬物動態に対する変動要因として検出されなかった［レキサルティ錠1 mg他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.2参照］。

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

2.5.3.3　その他の内因性要因及び外因性要因

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

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

2.5.4　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

大うつ病性障害患者を対象とし，補助療法として用いるブレクスピプラゾールの有効性を検討した。有効性を評価した試験は国内試験2試験及び海外試験10試験であり，これらの試験を表2.5.4.1-1に示した。

有効性の評価資料は，国内で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）の2試験である。海外で実施した10試験は参考資料とし，国内試験の計画時に参考としたプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）及び長期投与試験（331-10-238）の4試験を主たる参考試験と位置付けた。国内試験及び主たる参考試験の結果を用いてブレクスピプラゾール補助療法の有効性を検討した。

プラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282），プラセボ対照二重盲検維持試験（14570A），第II相プラセボ対照二重盲検試験（331-08-211，331-09-222），高齢患者対象長期投与試験（16160A），第II相長期投与試験（331-08-212）の6試験はその他の参考試験とし，試験の概略及び結果の要約は2.7.3に記載した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた試験の一覧

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

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

[a] ブレクスピプラゾールの投与量

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

[c] 試験実施中に安全性情報が十分集積されたため26週間に変更された。

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

2.5.4.2 試験の概要

2.5.4.2.1 対象患者

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）は，DSM-5分類で，「大うつ病性障害，単一エピソード」又は「大うつ病性障害，反復エピソード」の診断基準に合致し，今回の大うつ病エピソードで適切な抗うつ薬治療を1～3回行い，いずれの治療においても反応が不十分である患者を対象とした。年齢は同意取得時に20歳以上65歳未満，スクリーニング時の評価でHAM-D17項目合計スコアが18点以上であることとした。

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

海外試験では大うつ病性障害の診断基準はDSM-IV-TRを用いた。DSM-IV-TRからDSM-5の改訂では大うつ病性障害の診断基準そのものに変更はなかったことから，国内外とも試験で用いた大うつ病性障害の診断基準は同様であった。

2.5.4.2.2 試験デザイン

(1) プラセボ対照二重盲検試験

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

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

下で上乗せ投与した。Phase Aで，抗うつ薬への反応が認められた被験者は，6週間のPhase A+へ移行し，Phase Aで使用した抗うつ薬と単盲検下のプラセボ錠を1日1回投与した。

海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）のPhase Bでは，331-10-227試験はブレクスピプラゾール1 mg群，3 mg群，プラセボ群の3群，331-10-228試験及び331-13-214試験では2 mg群，プラセボ群の2群に無作為割付けされた。その他の試験デザインは331-102-00058試験とほぼ同様であった。

(2) 長期投与試験

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

ブレクスピプラゾールは最初の1週間は1 mg/日とし，以降は2 mg/日を52週後まで投与した。併用する抗うつ薬は，継続例は，331-102-00058試験で使用していた抗うつ薬の最終の用法・用量を固定し，治療期を通じて継続投与した。新規例は，同意取得時点で使用していた抗うつ薬1剤の同意取得時点の用法・用量を固定し，治療期を通じて継続投与した。治験期間中，抗うつ薬は治験責任又は分担医師の判断により承認用量の範囲内で用量の増減は可能としたが，ブレクスピプラゾールを増量する1週後時点では用量を変更しないこととした。

海外の長期投与試験（331-10-238）は，用量は0.5～3 mg/日の可変用量で投与した。投与期間は，治験開始時は52週間であったが，試験実施中に安全性情報が十分集積されたため26週間に変更された。

2.5.4.2.3 評価項目

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の主要評価項目はMADRS合計スコアのベースライン（Phase A 8週後，以下ベースライン）からPhase B 6週後の平均変化量とした。MADRSはうつ病の評価尺度として世界的に使用されており，大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験で汎用されていることから，主要評価項目として設定した。

副次的評価項目はPhase B 6週後のMADRS反応率，MADRS寛解率，CGI-I改善率，及びベースラインからPhase B 6週後のCGI-Sの平均変化量，HAM-D17項目合計スコアの平均変化量，SDS平均スコアの平均変化量，MADRS-S合計スコアの平均変化量とした。なお，MADRS反応率はベースラインからPhase B 6週後にMADRS合計スコアが50%以上減少した被験者の割合，MADRS寛解率はベースラインからPhase B 6週後にMADRS合計スコアが50%以上減少し，かつMADRS合計スコアが10点以下になった被験者の割合，CGI-I改善率はPhase B 6週後にCGI-Iが1又は2になった被験者の割合と定義した。

海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）も主要評価項目は331-102-00058試験と同じであり，副次的評価項目もほぼ同様であった。

長期投与試験（331-102-00059）の主な有効性評価はMADRS合計スコアの平均変化量とした。海外の長期投与試験（331-10-238）の主な有効性評価はCGI-Sであった。

2.5.4.2.4　　解析対象集団

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

海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）も有効性解析対象集団の定義は331-102-00058試験と同様であった。331-10-227試験及び331-10-228試験では，当初Phase A 8週後の評価結果のみに基づきPhase Bへの移行を判断していたが，試験実施中にPhase A期間を通しての評価結果に基づきPhase Bへの移行を判断できるように移行基準を改訂した（Amendment 3）。米国申請時には有効性解析対象集団に加えて，Amendment 3の移行基準に合致した解析集団を追加し，解析結果を提出した。FDAではAmendment 3の有効性解析結果を考慮して承認審査が行われたこと，国内の331-102-00058試験ではAmendment 3と同様にPhase A期間を通しての評価結果に基づきPhase Bへの移行基準を設定していたことから，331-10-227試験及び331-10-228試験はAmendment 3の有効性解析対象集団の結果を用いて有効性を検討した（2.7.3.1.3.3参照）。

長期投与試験（331-102-00059）では，治験薬を1回以上投与され，ベースライン及び投与開始後に1つ以上のMADRS合計スコアが得られた被験者を「有効性の解析対象集団」とした。なお，GCP違反例は除外とした。海外の長期投与試験（331-10-238）も同様に治験薬を1回以上投与され，投与開始後に1つ以上のCGI-Sが得られた被験者を「有効性の解析対象集団」とした。

2.5.4.2.5　　評価項目の解析方法

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の主要評価項目の主たる解析はFASを対象にOCデータセットを用いてMMRM解析を行った。MMRMから算出された各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群との最小二乗平均の差に基づき統計的仮説を検証した。プラセボ群に対する各ブレクスピプラゾール群の2つの比較によって生じる検定の多重性の調整は，固定順序法を用いて行い，全体の第1種の過誤確率を制御した。はじめにブレクスピプラゾール2 mg群とプラセボ群の比較を行い，両側有意水準5%で有意であった場合のみ，1 mg群とプラセボ群の比較を両側有意水準5%で行った。時期ごとに各投与群の最小二乗平均及び各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側95%信頼区間を求めた。

海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の主要評価項目の解析方法も331-102-00058試験と同様にMMRM解析を用いた。

長期投与試験（331-102-00059）ではMADRS合計スコア，海外の長期投与試験（331-10-238）ではCGI-Sの各時期及び最終評価時の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。

2.5.4.3　　被験者の内訳

2.5.4.3.1　　プラセボ対照二重盲検試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，無作為割付けされた740例（ブレクスピプ

ラゾール1 mg群250例，2 mg群246例，プラセボ群244例）の全例に治験薬が1回以上投与された。FASは736例であった（1 mg群248例，2 mg群245例，プラセボ群243例）。93.1%の被験者が6週間のPhase Bを完了し（1 mg群238例，2 mg群219例，プラセボ群232例），6.9%の被験者が中止に至った（1 mg群12例，2 mg群27例，プラセボ群12例）。中止例の割合は2 mg群で高かった。最も多かった中止理由は，1 mg群では被験者の同意撤回（5例，2.0%），2 mg群では有害事象（18例，7.3%），プラセボ群ではプロトコールの逸脱（5例，2.0%）であった（表 2.7.3.3.1-1，表 2.7.3.3.1-2参照）。

海外のプラセボ対照二重盲検試験では，331-10-227試験のAmendment 3の基準に基づく被験者では635例（1 mg群212例，3 mg群217例，プラセボ群206例），331-10-228試験のAmendment 3の基準に基づく被験者では354例（2 mg群176例，プラセボ群178例），331-13-214試験では394例（2 mg群192例，プラセボ群202例）が無作為割付けされた。3試験とも90%以上の被験者が治験を完了した（表 2.7.3.6-4参照）。

2.5.4.3.2　　長期投与試験

長期投与試験（331-102-00059）では，全体で248例に治験薬が投与され，有効性解析対象及び安全性解析対象はいずれも247例であった。安全性解析対象例のうち138例（55.9%）が治験を完了し，109例（44.1%）が中止した。全体で最も多かった中止理由は有害事象で66例（26.7%）であった。継続例では216例に治験薬が投与され，有効性解析対象及び安全性解析対象はいずれも216例であった。安全性解析対象例のうち，132例（61.1%）が治験を完了し，84例（38.9%）が中止した。継続例で最も多かった中止理由は有害事象で48例（22.2%）であった。新規例では32例に治験薬が投与され，有効性解析対象及び安全性解析対象はいずれも31例であった。安全性解析対象例のうち，6例（19.4%）が治験を完了し，25例（80.6%）が中止した。新規例で最も多かった中止理由は有害事象で18例（58.1%）であった（表 2.7.3.3.1-3，表 2.7.3.3.1-4参照）。

海外の長期投与試験（331-10-238）では，全体で2944例が組入れられた。そのうち2938例（99.8%）に治験薬が投与され，1895例（64.4%）が治験を完了し，1049例（35.6%）が治験を中止した。最も多かった中止理由は被験者の同意撤回（344例，11.7%）であった。試験開始時の投与期間は52週間であったが，試験実施中に26週間に変更されており，投与期間変更前は，1547例が組入れられ，723例（46.7%）が治験を完了し，824例（53.3%）が治験を中止した。投与期間変更後は，1397例が組入れられ，1172例（83.9%）が治験を完了し，225例（16.1%）が治験を中止した（資料番号5.3.5.2-02，CT-1.1.1～1.1.3及びCT-2.1.1参照）。

2.5.4.4　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

2.5.4.4.1　　プラセボ対照二重盲検試験

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の各投与群の平均年齢は39.8～40.9歳，ベースラインの体重の平均値は64.19～66.30 kg，BMIの平均値は23.43～23.81 kg/m^{2}であった。性別は，男性の割合が53.2%～58.4%であり，投与群間で人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いはなかった。今回の大うつ病エピソードの罹病期間の平均値は12.2～13.5ヵ月であった。DSM-5診断名は反復エピソードが60.0%～62.6%であり，いずれの群も反復エピソードが多かった。今回の

大うつ病エピソードに対する適切な抗うつ薬治療回数はいずれの群も1回が最も多かった。DSM-5に基づく重症度別では中等度が79.4%～81.9%であり，いずれの群も中等度が最も多かった。Phase Bベースラインの各スコアの平均値は，MADRS合計スコアは26.7～27.3，HAM-D17項目合計スコアは20.5～21.2，CGI-Sは4.1～4.2であった。ベースラインの精神医学的評価に投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.3.3.1-5，表 2.7.3.3.1-6参照）。

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

海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）では，3試験の人口統計学的及び他の基準値の特性，精神医学的病歴，ベースラインの精神医学的評価は類似しており，試験間で大きな違いはなかった（表 2.7.3.6-6，表 2.7.3.6-7，表 2.7.3.6-8参照）。

2.5.4.4.2　長期投与試験

長期投与試験（331-102-00059）では，全体で平均年齢は44.4歳，体重の平均値は65.66 kg，BMIの平均値は23.74 kg/m^{2}であった。性別は，男性の割合が59.1%であった。今回の大うつ病エピソードの罹病期間の平均値は12.4ヵ月であった。DSM-5診断名は反復エピソードが66.0%と多く，DSM-5に基づく重症度別では中等度が78.5%と最も多かった。本試験のベースラインでの各スコアの平均値は，MADRS合計スコアは20.1，HAM-D17項目合計スコアは15.7，CGI-Sは3.6であった。

継続例では，平均年齢が40.7歳，男性は61.6%であった。新規例では，平均年齢が70.3歳，性別は男性が41.9%，女性が58.1%であり女性がやや多かった。本試験のベースラインでの各スコアの平均値は，MADRS合計スコアは継続例では19.9，新規例では22.2，HAM-D17項目合計スコアは継続例では15.6，新規例では16.5，CGI-Sは継続例では3.5，新規例では3.8であった。継続例ではプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）で症状が改善した被験者も含まれているため，本試験のベースラインでの各スコアの平均値は，継続例の方が新規例よりも低かった（表 2.7.3.3.1-7，表 2.7.3.3.1-8参照）。

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

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

2.5.4.5　有効性成績

2.5.4.5.1　プラセボ対照二重盲検試験

2.5.4.5.1.1　主要評価項目

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，主要評価項目であるMADRS合計スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール2 mg群で−8.2 ± 0.47（最小二乗平均値 ± SE，以下同様），プラセボ群で−6.7 ± 0.47であり，プラセボ群と比較して2 mg群で統計学的に有意な改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p値，−1.4

（−2.7，−0.1）p = 0.0312］。また，1 mg群のMADRS合計スコアの平均変化量は−8.5 ± 0.47であり，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた［プラセボ群との群間差（95%信頼区間）p値，−1.7（−3.0，−0.4）p = 0.0089］（表 2.5.4.5-1参照）。

MADRS合計スコアの時期別平均変化量は，2 mg群及び1 mg群ともにプラセボ群と比較してPhase B 2週後と早期から改善が認められ，その効果は6週後まで継続することが確認された（図 2.5.4.5-1参照）。

MADRSの各項目でみると，プラセボ群と比較して2 mg群で改善が認められた項目は「1．外見に表出される悲しみ」，「2．言葉で表現された悲しみ」，「5．食欲減退」，「7．制止」，「10．自殺思考」であり，1 mg群で改善が認められた項目は「2．言葉で表現された悲しみ」，「5．食欲減退」，「7．制止」，「8．感情を持てないこと」であった。ブレクスピプラゾールはうつ病の中核となる精神症状の多くに有効であることが示された（表 2.7.3.3.2-3参照）。

表 2.5.4.5-1　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）のMADRS合計スコアのPhase B 6週後の平均変化量- MMRM（FAS）

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

[a] MMRM analysis for MADRS total. Treatment difference = difference in LS mean changes for MMRM.

＜資料番号5.3.5.1-01：CT-5.1.1＞

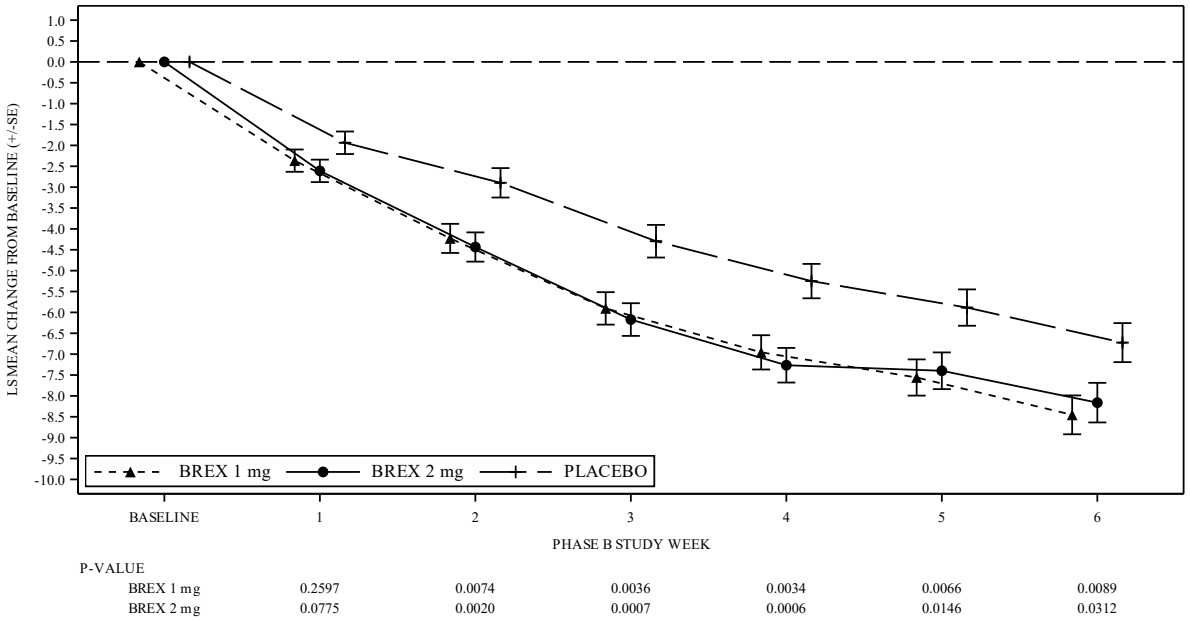


図 2.5.4.5-1　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）のMADRS合計スコアの平均変化量 - MMRM（FAS）

＜資料番号5.3.5.1-01：CF-1＞

海外のプラセボ対照二重盲検試験では，331-10-227試験の3 mg群，331-10-228試験の2 mg群及び331-13-214試験の2 mg群でプラセボ群と比較して改善が認められた（331-10-227試験：$p = 0.0079$，331-10-228試験：$p = 0.0002$，331-13-214試験：$p = 0.0074$）。331-10-227試験の1 mg群ではプラセボ群と比較して改善傾向が認められた（$p = 0.0737$）（表 2.7.3.3.2-1参照）。331-10-228試験ではブレクスピプラゾールの効果は，投与1週後と早期から認められ，その効果は投与6週後まで継続することが確認された。

以上より，ブレクスピプラゾールは大うつ病性障害患者の補助療法として有効であることが確認された。またブレクスピプラゾールの効果は投与後早期から認められた。

2.5.4.5.1.2　副次的評価項目

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）での副次的評価項目の結果を表 2.5.4.5-2に示した。

Phase B 6週後のMADRS反応率及び寛解率はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール2 mg群及び1 mg群ともに高かった。MADRS反応率及び寛解率は，主要評価項目で認められたうつ症状の改善効果を支持する結果であった。

Phase B 6週後のCGI-I改善率は，プラセボ群と比較して2 mg群及び1 mg群ともに高かった。また，CGI-Sのベースライン からPhase B 6週後の平均変化量はプラセボ群と比較して2 mg群及び1 mg群ともに大きかった。治験責任又は分担医師の印象に基づく評価であるCGI-I及びCGI-Sでもうつ症状の改善傾向が示され，主要評価項目の結果を支持するものであった。

HAM-D17項目合計スコアのベースライン からPhase B 6週後の平均変化量はプラセボ群と比較して2 mg群及び1 mg群ともに大きかった。身体症状及び精神症状を含めたうつ症状を広範囲に評

価するHAM-Dの結果からも，主要評価項目で認められたうつ症状の改善効果が支持された。

SDS平均スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量はプラセボ群と比較して2 mg群及び1 mg群ともに大きく，両ブレクスピプラゾール群でプラセボ群と差が認められた。SDSは仕事/学業，社会生活，家庭内のコミュニケーションや役割の日常生活の機能を評価し，社会機能を示す指標であることから，ブレクスピプラゾール補助療法は社会機能の改善効果を有することが示された。

MADRS-S合計スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量はプラセボ群と比較して2 mg群及び1 mg群ともに大きかった。MSDRS-Sはうつ症状を自己評価するものであることから，ブレクスピプラゾール補助療法によりうつ症状の改善効果を，医師だけでなく患者自身が実感できていることが示唆された。

表 2.5.4.5-2　　プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の副次的評価項目の結果（FAS）

Variable	Brexpiprazole 1 mg (N = 248)		Brexpiprazole 2 mg (N = 245)		Placebo (N = 243)	
MADRS Response Rate, LOCF	N = 248		N = 245		N = 243	
Proportion (%) of Responders at Week 6	63	(25.4%)	60	(24.5%)	46	(18.9%)
Diff (95% CI)[b]	6.5	(-0.8, 13.8)	5.6	(-1.7, 12.9)		
P-Value[a]	0.0844		0.1364			
MADRS Remission Rate, LOCF	N = 248		N = 245		N = 243	
Proportion (%) of Remitters at Week 6	44	(17.7%)	43	(17.6%)	33	(13.6%)
Diff (95% CI)[b]	4.2	(-2.3, 10.6)	4.0	(-2.5, 10.4)		
P-Value[a]	0.2048		0.2265			
CGI-I Improvement Rate, LOCF	N = 248		N = 245		N = 243	
Proportion (%) of Responders at Week 6	87	(35.1%)	86	(35.1%)	72	(29.6%)
Diff (95% CI)[b]	5.5	(-2.8, 13.7)	5.5	(-2.8, 13.8)		
P-Value[a]	0.1969		0.1964			
CGI-S Score, MMRM	N = 248		N = 245		N = 243	
Mean at Baseline (SD)	4.1	(0.6)	4.2	(0.6)	4.1	(0.6)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-0.7	(0.05)	-0.8	(0.05)	-0.6	(0.05)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.1	(-0.3, 0.0)	-0.2	(-0.3, 0.0)		
P-Value[a]	0.0976		0.0292			
HAM-D17 Total Score, ANCOVA, LOCF	N = 247		N = 245		N = 243	
Mean at Baseline (SD)	20.5	(4.0)	20.8	(3.9)	21.2	(3.7)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-6.3	(0.34)	-5.6	(0.35)	-5.3	(0.35)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-1.0	(-2.0, -0.1)	-0.3	(-1.3, 0.6)		
P-Value[a]	0.0330		0.4914			
SDS Mean Score, MMRM	N = 240		N = 234		N = 241	
Mean at Baseline (SD)	5.38	(2.16)	5.62	(2.07)	5.62	(2.11)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-1.13	(0.114)	-1.12	(0.118)	-0.64	(0.115)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.49	(-0.81, -0.17)	-0.48	(-0.80, -0.15)		
P-Value[a]	0.0026		0.0038			
MADRS-S Total Score, MMRM	N = 248		N = 245		N = 243	
Mean at Baseline (SD)	10.60	(4.19)	10.90	(4.59)	11.01	(4.28)
LS Mean Change at Week 6 (SE)	-2.46	(0.199)	-1.87	(0.203)	-1.47	(0.200)
Treatment Difference (95% CI)[a]	-0.99	(-1.55, -0.44)	-0.41	(-0.97, 0.15)		
P-Value[a]	0.0005		0.1543			

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

[b] Diff: Brexpiprazole − Placebo

＜資料番号5.3.5.1-01：CT-5.1.1＞

海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）ではいずれの試験でも，MADRS反応率，MADRS寛解率，CGI-I改善率，CGI-S，HAM-D17項目合計スコア，SDS平均スコアの結果はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で改善傾向を示した（2.7.3.3.2参照）。

2.5.4.5.2　　長期投与試験

長期投与試験（331-102-00059）での主な有効性評価項目であるMADRS合計スコアの平均変化量の推移図を図 2.5.4.5-2に示した。

全体（247例）でのベースラインのMADRS合計スコアの平均値は20.1 ± 8.9（平均値 ± SD，以下同様）であった。ベースラインからの平均変化量は，8週後（226例）で−3.4 ± 6.8となり，24週後（167例）で−5.0 ± 8.2，52週後（138例）で−7.3 ± 8.7と安定して推移した。

継続例（216例）でのベースラインのMADRS合計スコアの平均値は19.9 ± 8.8であった。ベースラインからの平均変化量は8週後（202例）で−3.1 ± 6.5となり，24週後（160例）で−4.7 ± 8.0，52週後（132例）で−7.1 ± 8.7と安定して推移した。新規例（31例）でのベースラインのMADRS合計スコアの平均値は22.2 ± 9.9であった。ベースラインからの平均変化量は，2週後（31例）に−7.4 ± 7.4，8週後（24例）に−5.8 ± 8.4，16週後（14例）に−7.4 ± 9.8，24週後（7例）に−11.6 ± 9.3となり，28週以降の平均変化量は−9.8〜−13.3と一定の範囲で安定して推移した。

その他の評価項目でも，全体，継続例及び新規例のいずれの集団でみても，ブレクスピプラゾール投与後にスコアの改善が認められ，その後も投与期間を通して一定の範囲で安定して推移しており，主な有効性評価項目の結果を支持するものであった。

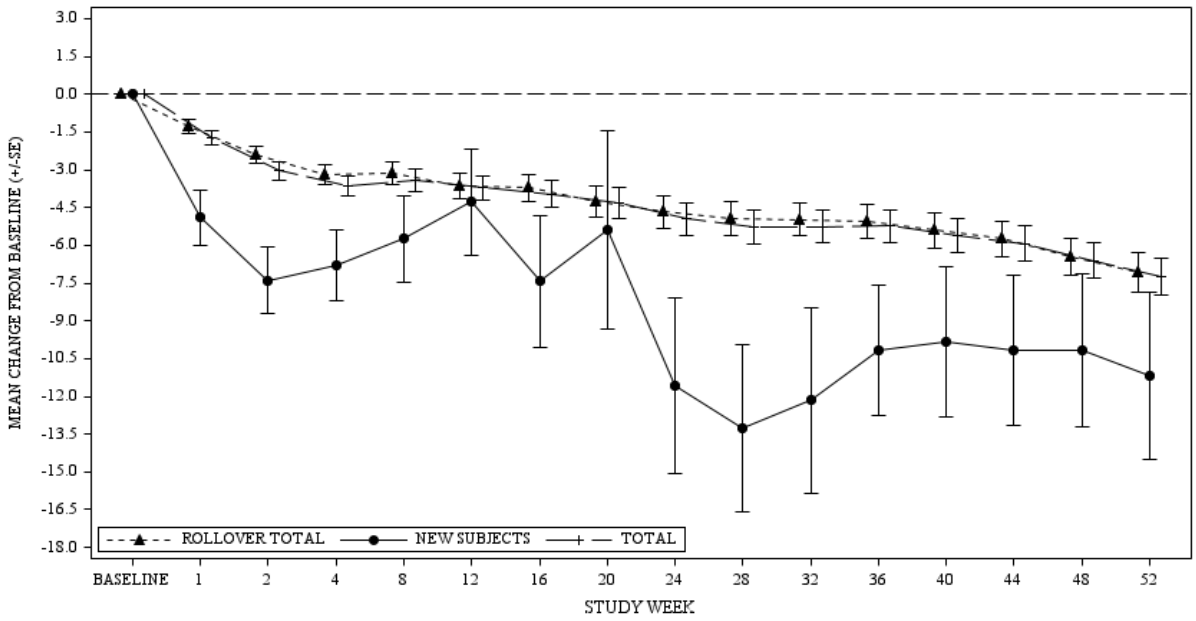


図 2.5.4.5-2　　長期投与試験（331-102-00059）のMADRS合計スコアの平均変化量（有効性の解析対象集団）

＜資料番号5.3.5.3-02：Figure-E1＞

海外の長期投与試験（331-10-238）では，全体でのCGI-Sのベースラインからの平均変化量は，26週後（2106例）で−0.61 ± 0.99，52週後（770例）で−1.05 ± 1.05であった。本試験には，移行前の先行試験（331-10-227試験，331-10-228試験，331-12-282試験）で症状が改善した被験者も含まれているが，長期投与により継続的な症状の改善が認められた。

2.5.4.6　部分集団解析

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の部分集団での有効性への影響を検討するため，MADRS合計スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量を部分集団［必須併用薬（デュロキセチン，エスシタロプラム，フルボキサミン，ミルナシプラン，パロキセチン，セルトラリン，ベンラファキシン），性別，年齢（< 55，≥ 55），適切な抗うつ薬治療回数（1，2，3），DSM-5診断名（単一エピソード，反復エピソード），大うつ病エピソード回数（1，2，≥ 3），今回のエピソードの罹病期間（月）（≤ 中央値，> 中央値），MADRS合計スコアのベースライン（≤ 中央値，> 中央値），Phase Bの超短時間型の催眠鎮静剤の併用（有，無），体重（≤ 中央値，> 中央値），BMI（≤ 中央値，> 中央値），CYP2D6表現型（IM，EM）］で解析した。

必須併用薬別にみると，例数が比較的少なかったフルボキサミン及びパロキセチンと併用した場合を除き，いずれの抗うつ薬（SSRI又はSNRI）を併用した場合でも，MADRS合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きかった。性別では，男性及び女性のいずれの集団でもMADRS合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きく，年齢別でも同様であった。精神病歴については，適切な抗うつ薬治療回数，DSM-5診断名，大うつ病エピソード回数，今回のエピソードの罹病期間，MADRS合計スコアのベースラインのいずれの部分集団でもMADRS合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きかった。その他のいずれの部分集団でも，MADRS合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較して両ブレクスピプラゾール群ともに大きかった（表 2.7.3.3.3-1参照）。

海外のプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）では性別，人種（白人，白人以外），年齢（< 55，≥ 55），必須併用薬（エスシタロプラム，フルオキセチン，パロキセチンCR，セルトラリン，ベンラファキシンXR，デュロキセチン），国（米国，米国以外），地域（北米，欧州），大うつ病エピソード回数（1，2，≥ 3），今回のエピソードの罹病期間（≤ 中央値，> 中央値），MADRS合計スコアのベースライン（≤ 中央値，> 中央値）の部分集団での有効性を，MADRS合計スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量を用いて検討した。その結果，プラセボ群と比較して改善が認められた331-10-227試験のブレクスピプラゾール3 mg群，331-10-228試験及び331-13-214試験の2 mg群ではほとんどの部分集団でMADRS合計スコアのベースラインからの平均変化量はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で大きかった（表 2.7.3.6-12参照）。

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

2.5.4.7　推奨用法・用量

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

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

2.5.4.7.1　用法

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）では，用法は1日1回経口投与で実施した。その結果，有効性及び安全性が確認できたことから，用法は1日1回経口投与とすることが妥当と考えた。

2.5.4.7.2　用量

海外の大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験では，開始用量は0.5 mg/日又は1 mg/日で実施され，いずれの開始用量でも安全性に違いは認められなかったことから，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，ブレクスピプラゾール1 mg群及び2 mg群ともに開始用量は1 mg/日とした。331-102-00058試験の投与7日までの有害事象の発現割合は1 mg群及び2 mg群ともにプラセボ群と比較して大きな違いは認められなかった。また，1 mg群及び2 mg群で投与7日までに投与中止に至った有害事象を発現した被験者は，2 mg群の2例のみであったことから，開始用量として1 mg/日の忍容性は良好であった。

海外の大うつ病性障害患者を対象とした複数の臨床試験でブレクスピプラゾール2 mg/日の有効性が検証されており，米国では2 mg/日が推奨用量として承認されていることから，331-102-00058試験では2 mg群を設定し試験を実施した。その結果，主要評価項目であるMADRS合計スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量で，2 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められ（$p = 0.0312$），ブレクスピプラゾール2 mg/日投与での有効性が検証された。

ブレクスピプラゾール1 mg/日は，海外の大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験では有効性が検証されていない用量ではあるものの，日本人での最小有効用量かどうか確認することを目的とし，331-102-00058試験では1 mg群を設定し試験を実施した。その結果，主要評価項目であるMADRS合計スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量で，1 mg群はプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（$p = 0.0089$）。よって，日本人の大うつ病性障害患者に対して，ブレクスピプラゾール1 mg/日は有効であることが示された。

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

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

2.5.4.8　効果の持続

長期投与試験（331-102-00059）の全体（247例）でのベースラインのMADRS合計スコアの平均値は20.1 ± 8.9（平均値 ± SD，以下同様）であり，ベースラインからの平均変化量を時期別にみると，8週後（226例）で−3.4 ± 6.8となり，24週後（167例）で−5.0 ± 8.2，52週後（138例）で−7.3 ± 8.7と安定して推移した。

また，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）のブレクスピプラゾール1 mg群及び2 mg群から331-102-00059試験に移行した被験者のうち，331-102-00058試験でのMADRS反応例及びMADRS寛解例を対象に，331-102-00059試験での効果の持続を検討した。反応例41例では，MADRS合計スコアは331-102-00058試験のベースラインで25.2 ± 6.7（平均値 ± SD，以下同様），Phase B 6週後では8.9 ± 3.8となった。331-102-00059試験に移行後の平均値は6.9～10.0で安定して推移した。寛解例27例では，MADRS合計スコアは331-102-00058試験のベースラインで22.6 ± 5.9，Phase B 6週後では6.8 ± 2.6となった。331-102-00059試験に移行後の平均値は6.1～8.0で安定して推移した。331-102-00058試験で認められた効果が，331-102-00059試験移行後も52週後まで維持されていることが示された（2.7.3.3.2.4参照）。

2.5.5　安全性の概括評価

ブレクスピプラゾールの大うつ病性障害の補助療法としての安全性は，大うつ病性障害患者を対象に国内で実施した2試験（評価資料）及び海外で実施した12試験（参考資料）の計14試験の安全性成績に基づき評価した。

国内で実施した2試験は，短期のプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期非盲検試験（331-102-00059）である。海外で実施した12試験は，短期のプラセボ対照二重盲検試験5試験（331-08-211，331-09-222，331-10-227，331-10-228，331-13-214）及びプラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282），プラセボ対照二重盲検維持試験（14570A），長期非盲検試験2試験（331-08-212，331-10-238），及び高齢患者対象長期試験（16160A），臨床薬理試験2試験（331-09-221，331-12-291）である。

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

本概括評価では，有効性及び安全性を評価した国内試験2試験（331-102-00058，331-102-00059）及び海外試験9試験（331-08-211，331-09-222，331-10-227，331-10-228，331-12-282，331-13-214，331-08-212，331-10-238，16160A）の安全性成績を示した。安全性評価に用いた試験の詳細は表2.7.4.1.1-1に示した。プラセボ対照二重盲検維持試験（14570A）及び臨床薬理試験2試験の安全性成績は2.7.4及び2.7.6に示した。これらの3試験で特記すべき安全性上の懸念は認められなかった。

国内試験2試験のデータは統合せず，各試験の安全性成績を主要な結果として本概括評価で示した。海外試験9試験の成績は，カナダ保険省に提出した「Summary of Clinical Safety Supporting Documentation」（以下，SCS，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日データカットオフ）から統合解析及び長期高齢者のデータを参考資料として使用した。統合解析の対象としたすべての安全性成績はデータカットオフ時点で得られていたため，最終試験成績を用いた再解析は実施しなかった。SCSでは，プラセボ対照二重盲検試験5試験（331-08-211，331-09-222，331-10-227，331-10-228，331-13-214）及びプラセボ及び実薬対照二重盲検試験（331-12-282），及び長期試験2試験（331-08-212，331-10-238）をそれぞれ統合解析した（以下，海外短期統合，海外長期統合）。また，海外のプラセボ対照二重盲検試験のうち，固定用量で実施した3試験（331-10-227，331-10-228，331-13-214）の成績も統合解析した（以下，海外短期固定用量統合）。本概括評価で提示した海外試験の成績は，海外短期統合及び海外長期統合の結果とし，海外短期固定用量統合の詳細な成績は2.7.4に示した。

2.5.5.1.2　安全性の評価

安全性を評価した試験では，主に有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温），体重，BMI，ウエスト周囲径，心電図検査，AIMS，BARS，DIEPSS（海外ではSAS）及びC-SSRSで安全性を評価した。また，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た注目すべき有害事象を定義し，大うつ病性障害患者にブレクスピプラゾールを投与した際のリスクを検討した。

大うつ病性障害患者を対象とした本概括評価で示した安全性の解析対象例数を表 2.5.5.1-1に示した。

表 2.5.5.1-1　　安全性の解析対象例数

データセット （試験番号）	投与期間	安全性解析対象例数	
		ブレクスピプラゾール	プラセボ
国内試験			
短期試験 （331-102-00058）	6週間	1 mg群：250例 2 mg群：246例	244例
長期試験 （331-102-00059）	52週間	全体：247例 継続例：216例 新規高齢者：31例	-
海外試験			
短期統合 （331-08-211，331-09-222，331-10-227，331-10-228，331-12-282[a]，331-13-214）	6週間	< 1 mg：182例 1-3 mg：1338例[e] 全体：1520例[e]	1132例[e] クエチアピン 100例
短期固定用量統合 （331-10-227，331-10-228，331-13-214）	6週間	1 mg：226例 2 mg：380例 3 mg：229例 全体：835例	613例
長期統合 （331-08-212[b]，331-10-238[c]：ongoing[d]）	52週間	全体[f]：2240例	-
高齢者長期 （16160A）	26週間	1-3 mg：132例	-

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

[b] 治験実施計画書Amendment 2以降に組入れられた被験者。

[c] 治験実施計画書Amendment 3までに組入れられた被験者。

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

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

[f] ブレクスピプラゾールの用量は0.25～3.0 mg/日。

＜表2.7.4.1.1-2，表2.7.4.1.1-3より作成＞

2.5.5.2　被験者集団の特徴及び曝露状況

2.5.5.2.1　曝露状況

国内短期試験では，ブレクスピプラゾール1 mg群に250例，2 mg群に246例，プラセボ群に244例が割付けられ，いずれの群でも約90%以上の被験者が36日以上治験薬を投与された。国内長期試験ではブレクスピプラゾール全体247例のうち，半数を超える被験者がブレクスピプラゾール2 mgを337日以上（48週超）投与された。

海外短期統合では，ブレクスピプラゾール1-3 mg群1338例，プラセボ群1132例に治験薬が投与され，42日以上治験薬を投与された被験者の割合は，1-3 mg群及びプラセボ群で同様であった。

海外長期統合ではブレクスピプラゾール全体2240例のうち，1304例が26週間（6ヵ月間）以上，1122例が38週間（9ヵ月間）以上，1002例が52週間（1年）以上，治験薬を投与された。1日平均用量は1.5 ± 0.7 mgであり，最頻用量が1 mg又は2 mgの被験者を合わせると全体の半数を超えていた。最終用量の割合は1，2，3 mgで同様であった（2.7.4.1.2.1，2.7.4.1.2.2参照）。

2.5.5.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性

国内短期試験において，安全性解析対象例740例全体の約90%の被験者が55歳未満であり，各投与群の平均年齢は39.9～40.9歳であった。また男女比では，男性の占める割合が全体の55.9%であった。大うつ病性障害の平均初発年齢は35.0歳，今回のエピソードの罹病期間の中央値は7.0ヵ月であった。DSM-5診断名は単一エピソードが38.6%，反復エピソードが61.4%であった。ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で人口統計学的特性及びその他の特性に大きな違いはなかった。国内長期試験では，ブレクスピプラゾール全体247例の平均年齢は44.4歳で，男性の割合は全体の59.1%であった。大うつ病性障害の平均初発年齢は38.7歳，今回のエピソードの罹病期間の中央値は6.0ヵ月であった。DSM-5診断名は単一エピソードが34.0%，反復エピソードが66.0%であった。国内試験のいずれでも，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1-3 mg群及びプラセボ群の平均年齢は43.7～44.3歳で，約60%の被験者が50歳未満であった。80%以上が白人で，70%弱が女性であった。大うつ病性障害の平均初発年齢は32.5～33.0歳であった。海外長期統合では，ブレクスピプラゾール全体の平均年齢は44.7歳で，約60%の被験者が50歳未満であった。80%以上が白人で，70%弱が女性であった。海外短期統合及び長期統合の被験者集団は類似していた（2.7.4.1.3参照）。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

国内短期試験での有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール1 mg群では同程度で，2 mg群では高く（1 mg群：62.0%，2 mg群：74.0%，プラセボ群：59.0%，以下同順），副作用の発現割合は，いずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群より高かった（33.6%，52.4%，22.5%）。いずれかのブレクスピプラゾール群で5%以上，かつプラセボ群の2倍以上の割合で発現した事象は，1 mg群では体重増加及びアカシジア，2 mg群ではアカシジア，体重増加，血中プロラクチン増加，及び高プロラクチン血症であった。アカシジア，血中プロラクチン増加，高プロラクチン血症は，1 mg群よりも2 mg群で発現割合が高かった。

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体での有害事象及び副作用の発現割合は，93.5%及び72.1%であった。発現割合が高かった有害事象は，体重増加（33.2%），アカシジア（23.5%），上咽頭炎（21.1%）であった。その他にブレクスピプラゾール全体で5%以上に発現した有害事象は，傾眠，不眠症，頭痛，振戦，食欲亢進，錐体外路障害，倦怠感，便秘，大うつ病であった。

海外短期統合での有害事象及び副作用の発現割合は，ブレクスピプラゾール1-3 mg群でプラセボ群より高かった（有害事象：1-3 mg群61.4%，プラセボ群52.7%，副作用：1-3 mg群43.5%，プラセボ群30.3%）。1-3 mg群の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，体重増加及びアカシジアであった。海外短期固定用量統合では，各用量群の有害事象発現割合に明確な用量に依存した傾向は認められなかったが，アカシジアに関しては，用量依存的な発現割合の増加が認められた。

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体での有害事象及び副作用の発現割合は，82.5%及び68.4%であった。10%以上に発現した有害事象は，体重増加（24.5%）及びアカシジア（10.3%）であった（2.7.4.2.1.1参照）。

国内外のブレクスピプラゾール投与例に共通して比較的よくみられた有害事象は，体重増加及びアカシジアであり，これらの発現に留意が必要と考えられるものの，国内外ともに重症度は軽度又は中等度の事象がほとんどであった。

2.5.5.4　死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象

2.5.5.4.1　死亡

国内短期試験及び海外短期統合で死亡例は認められなかった。国内長期試験で，4[redacted]歳男性1例の死亡（MedDRA基本語：死亡）が認められたが，死亡の要因となった事象は特定されなかった。死亡は治験薬投与中止後に発現し，治験薬との関連性はなしであった。

海外長期統合で認められた死亡は，5例（海外長期統合：331-08-212試験1例，331-10-238試験4例）であった。331-08-212試験の1例は遠隔転移を伴う悪性黒色腫，331-10-238試験の4例の内訳は，自殺既遂2例，穿孔性胃潰瘍，腹膜炎，肺塞栓症が各1例であった（穿孔性胃潰瘍，腹膜炎は同一被験者に発現）。海外長期統合で報告された死亡の要因となった有害事象は，多くが既往症や合併症，家族歴に起因した事象や偶発的に起こった事象と考えられ，自殺既遂の1例を除き，治験薬との関連性は否定された（2.7.4.2.1.2参照）。

したがって，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各用量群とプラセボ群で同程度であり，低かった。2例以上に発現した事象はなく，すべての事象で転帰は回復又は軽快であった。副作用と判断された事象はなかった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体の3.6%に重篤な有害事象が発現したが，2例以上に発現した事象はなかった。副作用と判断された事象はジスキネジア及び大うつ病が各1例で，ジスキネジアは治験薬の増量後に発現したこと，大うつ病は治験薬が増強因子となったことが否定できなかったことから判断された。ジスキネジア及び大うつ病のいずれも，転帰は回復であった。

海外短期統合で発現した重篤な有害事象の発現割合は，1-3 mg群及びプラセボ群で同程度であり，低かった。2例以上に認められた事象はなく，副作用と判断されたのは1-3 mg群で発現した失神のみであった。失神による治験薬に対する処置はなく，転帰は回復したが後遺症ありであった。海外長期統合では，ブレクスピプラゾール全体の3.4%に重篤な有害事象が発現した。発現割合が高かった重篤な有害事象は，うつ病及び自殺企図であったが，いずれも1%未満の発現であった。副作用と判断されたのは，心電図QT延長，心室機能不全，2型糖尿病，抑うつ症状，痙攣発作，自然流産，非心臓性胸痛，自殺念慮，自殺既遂，錐体外路障害，自殺企図，膵炎が各1例であった（2.7.4.2.1.3参照）。

国内外の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発現割合は，プラセボ群

と同程度で低く，ブレクスピプラゾールの用量と重篤な有害事象発現に明確な関連性はないと考えられる。国内外の長期試験では重篤な有害事象の発現割合は低かった。ブレクスピプラゾール投与時の重篤な有害事象の種類に特定の傾向は認められなかった。

2.5.5.4.3　投与中止に至った有害事象

国内短期試験では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール1 mg群では同程度で，2 mg群で高かった（1 mg群：0.8%，2 mg群：7.3%，プラセボ群：1.2%）。2例以上に発現した事象は，2 mg群でのアカシジア（2.4%），倦怠感（1.2%）並びに錐体外路障害及び振戦（各0.8%）で，転帰は多くの事象で回復又は軽快であった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体では，投与中止に至った有害事象が26.7%に発現し，最も発現割合が高かった事象はアカシジア（4.0%），次いで体重増加（2.8%）で，転帰は多くの事象で回復又は軽快であった。

海外短期統合では，投与中止に至った有害事象の発現割合は，1-3 mg群でプラセボ群より高かったものの全体的に低かった（1-3 mg群：2.5%，プラセボ群：0.7%）。いずれの事象も発現割合は1%未満で，最も発現割合が高かった事象はアカシジア（0.5%）であった。海外長期統合のブレクスピプラゾール全体では，投与中止に至った有害事象が14.6%に発現し，最も発現割合が高かった事象は体重増加（3.8%），次いでうつ病（1.2%）であった。その他の事象はいずれも発現割合は1%未満であった（2.7.4.2.1.4参照）。

国内短期試験の2 mg群及び海外短期統合の1-3 mg群で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して高かったものの，最も発現割合が高かった事象でも2.5%を超えなかった。国内長期試験及び海外長期統合のブレクスピプラゾール全体で5%を超えて発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

2.5.5.5　投与期間と有害事象との関連

国内短期試験のブレクスピプラゾール各用量群で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は，投与1～7日目であった。いずれの用量群でも全期間での有害事象発現例のうち，投与初期（投与14日まで）の発現例数が半数を超えていた。投与初期で最も発現割合が高かった有害事象は1 mg群では振戦，2 mg群ではアカシジアであった。各用量群で投与終了後に新たに発現した有害事象で，2例以上に発現した事象はなかった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体での初回発現時期別の有害事象の発現割合は，投与1～56日目は14.9%～19.2%，投与57～364日目は0%～7.3%で推移し，投与365日目以降は0%であり，投与29～56日目が最も高かった。いずれの事象も投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった。ブレクスピプラゾール全体で投与終了後に新たに発現した有害事象で，2例以上に発現した事象はなかった。比較的よくみられた事象であるアカシジアと体重増加に着目すると，アカシジアの多くは投与84日目までに発現しており，かつ半数以上は投与28日目までに発現していた。体重増加は投与29～56日目及び投与57～84日目の発現が多かった。いずれも投与期間の長期化に伴い，発現割合が上昇することはなかった。海外長期統合の結果でも，投与期間に伴って発現割合が高くなる傾向はなかった（2.7.4.2.1.1(4)参照）。

以上のように，ブレクスピプラゾールを投与して初回に発現する有害事象は，投与初期に多か

った。また，投与期間に伴い発現割合が大幅に上昇する事象もないことから，長期投与時に特に留意すべき安全性上の懸念はないと考える。

2.5.5.6　他の適応症で報告されている有害事象との比較

大うつ病性障害患者を対象とした国内試験のブレクスピプラゾール群で5%以上に発現した有害事象について，統合失調症患者を対象とした国内臨床試験のブレクスピプラゾール群で発現した有害事象と比較した。統合失調症患者と比較して大うつ病性障害患者で発現割合が5%以上高かった事象はアカシジア及び体重増加のみであった。アカシジアと体重増加のいずれも重篤な事象は発現せず，重症度はほとんどが軽度又は中等度で，投与中止に至った事象も多くで回復又は軽快が確認された。なお，いずれの事象も，既に添付文書にて注意喚起されている。大うつ病性障害患者に対して注意喚起を必要とする新たな懸念はないと考えられた（2.7.4.2.1.1(3)，2.7.4.2.1.1(9)，2.7.4.2.1.4，2.7.4.2.1.5(1)(b)，2.7.4.2.1.5(12)参照）。

2.5.5.7　注目すべき有害事象

2.5.5.7.1　錐体外路症状

国内短期試験での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール各用量群で高かった。重篤と判断された事象は発現しなかった。ブレクスピプラゾール各用量群で重症度が高度と判定された事象は，アカシジアが3例（1 mg群1例及び2 mg群2例）及び振戦が1例（2 mg群）であった。2例以上に発現した投与中止に至った事象は，2 mg群でのアカシジア6例，錐体外路障害及び振戦各2例であった。各用量群で5%以上かつプラセボ群の2倍以上の発現割合であった事象はアカシジアで，1 mg群より2 mg群で発現割合が高かった。アカシジアの初回発現時期は投与初期が多く［1 mg群：投与1～7日目，2 mg群：投与8～14日目（増量後1週以内に相当）］，投与終了後には発現しなかった。

国内長期試験のブレクスピプラゾール全体の39.7%に，錐体外路症状関連有害事象が発現した。最も発現割合が高かった事象はアカシジアで，重症度が高度と判定された4例が含まれた。アカシジア以外の事象の重症度は，すべて軽度又は中等度であった。ジスキネジア1例が重篤と判断され投与中止に至ったが，回復が確認された。ブレクスピプラゾール全体の2%以上の被験者に認められた投与中止に至った事象は，アカシジア（4.0%）及び錐体外路障害（2.0%）であった。アカシジアの多くは投与84日目までに発現しており，かつ半数以上は投与28日目までに発現していた。投与中止に至った事象の多くで回復が確認された。

海外短期統合での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して1-3 mg群で高く，1-3 mg群で5%以上かつプラセボ群の2倍以上の発現割合であった事象はアカシジアのみであった。重篤と判断された事象はなく，1-3 mg群で重症度が高度と判定された事象は，アカシジア，錐体外路障害，振戦，落ち着きのなさが各1例であった。1-3 mg群で発現した投与中止に至った事象で，発現割合が1%を超えた事象はなかった。1-3 mg群で発現したアカシジアは，1例を除き重症度は軽度又は中等度で，投与中止に至った事象もすべて回復が確認された。海外短期固定用量統合では，アカシジアの発現割合に用量依存性が認められた。

海外長期統合のブレクスピプラゾール全体の25.5%に，錐体外路症状関連有害事象が発現し

た。重篤な事象は錐体外路障害1例であった。高度な事象及び投与中止に至った有害事象で，ブレクスピプラゾール全体での発現割合が1%を超える事象はなく，最も発現割合が高かったアカシジアでも，高度な事象は0.3%，投与中止に至った事象は0.9%であった。アカシジアの初回発現時期は，投与8週までが最も多かった。

国内外でブレクスピプラゾールを投与された大うつ病性障害患者では，遅発性ジスキネジアは発現しなかった（2.7.4.2.1.5(1)参照）。

国内外で実施した短期試験の結果より，ブレクスピプラゾール各用量群での錐体外路症状関連有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して高く，特にアカシジアの発現割合がプラセボ群と比較して高かった。錐体外路症状関連有害事象の重症度は，多くが軽度又は中等度で，ブレクスピプラゾールの投与による重篤な錐体外路症状関連有害事象及びアカシジアの発現の可能性は極めてまれと考える。アカシジアは投与初期に発現を認めることが多く，投与期間に伴って発現割合が高くなることはなく，投与中止に至ったアカシジアの多くで回復が確認された。ブレクスピプラゾールの投与により，アカシジアを含む錐体外路症状関連有害事象の発現には注意が必要だが，適切な処置をすることで対処可能であり，臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

2.5.5.7.2　悪性症候群，横紋筋融解症，CK値の上昇

国内外でブレクスピプラゾールを投与された大うつ病性障害患者では，悪性症候群及び横紋筋融解症は発現せず，臨床的に意味のあるCK値の変化も認められなかった。

国内短期試験で認められた悪性症候群関連有害事象では，重篤な事象はなく，高度な振戦が2 mg群の1例のみで認められた。投与中止に至った有害事象はいずれも2 mg群で，振戦及び錐体外路障害（各2例）及び筋固縮（1例）であった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体での悪性症候群関連有害事象の発現割合は31.6%で，5%以上の被験者に発現した事象は，錐体外路症状関連有害事象にも含まれる振戦及び錐体外路障害であった。重篤なジスキネジアが1例で認められたが，重症度が高度な事象はなく，投与中止に至った事象で5%以上に発現した事象はなかった。国内臨床試験で発現した横紋筋融解症関連有害事象では，重篤及び高度な事象，及び投与中止に至った事象はなかった。

海外短期及び長期統合で認められた悪性症候群関連有害事象では，海外長期統合で重篤な錐体外路障害が1例のみで認められたものの，高度又は投与中止に至った事象はわずかであった。横紋筋融解症関連有害事象は，高度な事象はわずかで，重篤及び投与中止に至った事象はなかった（2.7.4.2.1.5(2)，2.7.4.2.1.5(3)参照）。

国内外でブレクスピプラゾール投与により，悪性症候群及び横紋筋融解症は発現しなかった。臨床的に意味のあるCK値の変化も認められず，ブレクスピプラゾールの投与により，悪性症候群及び横紋筋融解症が発現する可能性は極めて低いと考える。

2.5.5.7.3　痙攣関連有害事象

国内短期試験では，2 mg群の1例に重篤な軽度のてんかんが発現した。治験薬の最終投与後に発現したことから，治験薬との関連性はなしと判断された。転帰は回復であった。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1-3 mg群の1例に重篤な高度のてんかんが発現し

た。治験薬の最終投与後16日目に発現したことから，治験薬との関連性はなしと判断された。海外長期統合ではナルコレプシーと痙攣発作が各1例で発現し，痙攣発作は重篤かつ高度と判断された。本事象は投与中止に至った有害事象であったが，投与中止後に回復が確認された（2.7.4.2.1.5(4)参照）。

国内外での痙攣関連有害事象の発現状況から，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。

2.5.5.7.4　起立性障害

国内外の短期試験では，ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で投与後に起立性低血圧の基準に該当した被験者の割合は同様であった。国内外の長期試験では，同基準に該当した被験者は少なかった。起立性障害関連有害事象の発現状況をみると，国内外の短期試験でのブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で発現割合に大きな違いはなく，国内外の長期試験全体での発現割合は，6.0%～6.9%であった。いずれのブレクスピプラゾール群でも，最も発現割合が高かった事象は浮動性めまいで，発現割合は5%を超えなかった。重篤と判断された事象は，海外短期統合の1-3 mg群での失神1例及び海外長期統合のブレクスピプラゾール全体での浮動性めまい1例のみであった。高度と判定された事象や投与中止に至った事象も認められたものの，その発現割合は低かった（2.7.4.2.1.5(5)参照）。

2.5.5.7.5　自殺・自殺企図

国内短期試験では，1 mg群に企図的過量投与及び故意の自傷行為が各1例発現した。企図的過量投与は重篤な事象であった。高度な事象はなく，いずれも治験薬の投与終了後に発現し，治験薬との関連性は否定された。C-SSRSの評価では，2 mg群の1例で後観察期に「自殺行動」が認められたが，自殺・自殺企図関連有害事象とは判断されなかった。国内長期試験では，自殺・自殺企図関連有害事象は発現せず，C-SSRSの評価でも「自殺行動」は認められなかった。

海外短期統合の自殺・自殺企図関連有害事象の発現割合は，1-3 mg群とプラセボ群で同様であった。1-3 mg群では，自殺念慮が2例，企図的過量投与が1例で認められ，プラセボ群では故意の自傷行為が1例で認められた。いずれの事象も非重篤で，高度な事象や投与中止に至った事象ではなかった。C-SSRSの評価では，1-3 mg群の1例で「自殺行動」が認められた。海外長期統合のブレクスピプラゾール全体での自殺・自殺企図関連有害事象の発現割合は低かった。重篤と判断された事象として，自殺企図，自殺念慮，企図的過量投与，自殺既遂，希死念慮を有するうつ病，故意の自傷行為が認められたものの，自殺既遂を除き回復が確認された。投与中止に至った事象もすべて回復が確認された。C-SSRSの評価で，「自殺行動」を認めた15例中14例が自殺・自殺企図関連有害事象を発現していた（2.7.4.2.1.5(6)参照）。

大うつ病性障害患者にブレクスピプラゾールを投与することにより，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。

2.5.5.7.6　過鎮静関連有害事象

国内短期試験での過鎮静関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で大きな違いはなく，重篤と判断された事象もなかった。最も発現割合が高かった事象は，

いずれの群でも傾眠であった。投与中止に至った事象は2 mgの倦怠感が3例で，そのうちの2例の重症度が高度であった。国内長期試験では，ブレクスピプラゾール全体の18.2%に過鎮静関連有害事象が発現し，発現割合が高かった事象は傾眠（10.5%），次いで倦怠感（6.1%）であった。重篤及び高度な事象はなく，投与中止に至った事象もほとんどが回復した。

海外短期統合1-3 mg群の8.0%，プラセボ群の3.8%に過鎮静関連有害事象が発現した。各投与群で5%以上に発現した事象はなく，重篤と判断された事象もなかった。高度な事象はわずかで，投与中止に至った事象は1-3 mg群のみで認められたが，すべての事象で投与中止後に回復が確認された。海外長期統合では，ブレクスピプラゾール全体の21.5%に過鎮静関連有害事象が発現し，発現割合が高かった事象は傾眠（9.2%），次いで疲労（9.1%）であった。重篤と判断された事象はなく，高度な事象及び投与中止に至った事象の発現割合も低かった（2.7.4.2.1.5(7)参照）。

2.5.5.7.7　過敏性症状関連有害事象

国内外の短期試験での過敏性症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で大きな違いはなく，国内外の長期試験のブレクスピプラゾール全体での発現割合は，4.2%～8.9%であった。いずれのブレクスピプラゾール群でも，発現割合が2%を超えた事象はなかった。海外長期統合で認められた喘息2例が重篤と判断された。投与中止に至った事象は海外長期統合のみで認められ，斑状丘疹状皮疹1例を除き，投与中止後に回復した（2.7.4.2.1.5(8)参照）。ブレクスピプラゾールの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いと考える。

2.5.5.7.8　静脈血栓症関連有害事象

ブレクスピプラゾール投与例のうち，静脈血栓症関連有害事象は海外長期統合でのみ発現した。海外長期統合のブレクスピプラゾール全体で，肺塞栓症（0.2%）及び網膜静脈塞栓症（0.1%未満）が発現し，すべての事象が重篤と判断された。いずれの事象も各被験者の合併症や直近の手術に起因するものとされ，治験薬との関連性はなしと判断された（2.7.4.2.1.5(9)参照）。ブレクスピプラゾールの投与により静脈血栓症関連有害事象が発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.7.9　血液障害関連有害事象

国内外のブレクスピプラゾール投与例での血液障害関連有害事象の発現割合は低く，無顆粒球症の発現もなかった。個々の事象をみても，国内外の短期試験のブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で発現割合に差は認められず，長期投与でも発現割合が2.0%を超える事象はなかった。重篤と判断された事象や重症度が高度な事象もわずかであった（2.7.4.2.1.5(10)参照）。臨床的に重要な臨床検査値の変動はわずかで，国内外の短期試験では，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とプラセボ群で大きな違いはなかった。国内外の長期試験では，変動が認められた被験者の割合は5.0%以下であった（2.7.4.3.3.2参照）。ブレクスピプラゾールの投与により，血液障害関連有害事象が発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.7.10　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変化量や臨床的に重要な検査値の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール各用量群とプラセボ群で注目すべき違いはなかった。ブレクスピプラゾール各用量群で発現した糖代謝関連有害事象の発現割合は3%程度，脂質代謝関連有害事象の発現割合は4%～6%程度であった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体では，臨床的に重要な検査値の変動を認めた被験者の割合が5%以上であった項目も認められたものの，糖，脂質代謝パラメータの変化量は臨床的に意味のあるものではなかった。糖代謝関連有害事象及び脂質代謝関連有害事象の発現割合は，それぞれ3.2%及び8.9%であった。脂質代謝関連有害事象で最も発現割合が高かった事象は，血中トリグリセリド増加（3.2%）であった。国内臨床試験のブレクスピプラゾール投与例でメタボリックシンドロームの基準に合致した被験者は少なかった。

海外短期統合では，糖，脂質代謝関連パラメータの変化量や臨床的に重要な検査値の変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール1-3 mg群とプラセボ群で大きな違いはなかった。糖代謝関連及び脂質代謝関連有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも2.0%未満であった。メタボリックシンドロームの基準に合致した被験者の割合は，1-3 mg群及びプラセボ群で同様であった。海外長期統合のブレクスピプラゾール全体では，臨床的に重要な検査値の変動を認めた被験者の割合が5%以上であった項目も認められたものの，糖，脂質代謝関連パラメータの変化量は臨床的に意味のあるものではなかった。ブレクスピプラゾール全体での糖代謝関連有害事象及び脂質代謝関連有害事象の発現割合は，それぞれ3.0%及び2.4%であった。メタボリックシンドロームの基準に合致した被験者は3.1%で，いずれの被験者も1時点のみで合致していた（2.7.4.2.1.5(11)，2.7.4.3.4参照）。

ブレクスピプラゾール投与による糖，脂質代謝パラメータへの影響は小さかった。糖，脂質代謝関連有害事象の発現割合も特定の事象で高くなることはなかった。メタボリックシンドロームの基準に合致した被験者も少なかった。以上より，ブレクスピプラゾール投与により糖，脂質代謝に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

2.5.5.7.11　体重に及ぼす影響

国内短期試験では，体重の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は，1 mg群が2.01 kg，2 mg群が2.15 kg，プラセボ群が0.36 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，ブレクスピプラゾール各用量群でプラセボ群より高かったが，BMIカテゴリ別にみると最も割合が高かったカテゴリは標準以下であった。体重関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール各用量群でプラセボ群より高かったものの，重篤及び高度と判定された事象はなく，投与中止に至った事象もなかった。発現した有害事象のほとんどが体重増加であった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体では，体重の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は3.27 kgで，投与52週後では，4.15 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44.5%であり，BMIカテゴリ別にみると，最も割合が高かったカテゴリは標準以下であった。体重関連有害事象の発現割合は33.6%で，ほとんどが体重増加であった（33.2%）。なお，投与中止に至った事象はすべて体重増加であったが，その割合は2.8%と限ら

れており，重篤及び高度と判定された事象もなかった。

海外短期統合では，体重のベースラインからの変化量の平均値は，投与6週後及び最終評価時ともに，プラセボ群と比較して全体で大きかった。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，ブレクスピプラゾール全体でプラセボ群より高かった。体重関連有害事象の発現割合は，1-3 mg群でプラセボ群より高かったものの，重篤又は投与中止に至った事象はなかった。海外長期統合のブレクスピプラゾール全体では，体重のベースラインからの変化量の平均値は，投与52週後で3.2 kg，最終評価時で2.6 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29.3%であった。体重関連有害事象の発現割合は24.6%で，ほとんどが体重増加であった（24.5%）。投与中止に至った事象はすべて体重増加であったが，その割合は3.8%と限られていた（2.7.4.2.1.5(12)参照）。

国内外の試験結果から，ブレクスピプラゾールを長期投与された被験者で体重関連有害事象の発現割合が高く，7%以上の体重増加が認められた被験者が多かった。国内試験で7%以上の体重増加を認めた被験者をBMIカテゴリ別にみると，最も割合が高かったカテゴリは短期・長期試験ともに標準以下であった。投与中止に至った事象は国内外の短期試験では認められず，国内外の長期試験ではすべて体重増加であったものの，その割合は限られていた。体重増加によるアドヒアランスの低下を防ぐため，本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し，体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し，必要に応じて適切な処置が必要と考える。なお，本注意喚起は既に現行の添付文書に記載している。

2.5.5.7.12　QT延長

国内短期試験では，QTcFがベースラインから60 msec超増加した被験者は認められなかった。QT延長関連有害事象の発現割合も，各用量群とプラセボ群で同程度であり，低かった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体では，QTcFがベースラインから60 msec超増加した被験者は認められなかった。QT延長関連有害事象は2例のみで発現した。

海外短期統合では，QTcFがベースラインから60 msec超増加した被験者の割合及びQT延長関連有害事象の発現割合は，1-3 mg群とプラセボ群で同程度であり，低かった。QTcFが60 msec超増加した被験者のうち，1-3 mg群の1例で有害事象（心電図QT延長）が認められた。1-3 mg群の1例で重篤な失神が発現した。海外長期統合のブレクスピプラゾール全体で500 msecを超えるQTcFの延長が1例に認められた。QTcFがベースラインから60 msec超増加した被験者の割合は1%未満で，いずれの被験者もQT延長関連有害事象は発現しなかった。ブレクスピプラゾール全体でのQT延長関連有害事象の発現割合は低かった。重篤な心電図QT延長が発現し，投与中止に至ったものの，回復が確認された（2.7.4.2.1.5(13)参照）。

国内外の試験結果より，ブレクスピプラゾール投与によるQT延長発現の可能性は低く，特記すべき安全性上の懸念はないと考える。

2.5.5.7.13　躁転関連有害事象

国内外のブレクスピプラゾール投与例での躁転関連有害事象の発現割合は低かった。国内長期試験では，躁転関連有害事象の発現はなかった。国内短期試験及び海外短期統合の1-3 mg群では，重篤又は高度な躁転関連有害事象は発現しなかった。海外長期統合では，重篤かつ高度な躁

病が1例に発現し，投与中止に至ったが回復が確認された（2.7.4.2.1.5(14)参照）。ブレクスピプラゾールの投与により，躁転関連有害事象が発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.7.14　プロラクチンの上昇

国内短期試験では，いずれの用量群でも女性では最終評価時にプロラクチン値が上昇し，男性ではわずかに上昇したが，いずれも最終評価時の平均値は基準値内であり臨床的に意味のある変化ではなかった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の2倍超又は3倍超に変動した被験者は少なかった。プロラクチン上昇関連有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して1 mg群は同程度であったものの，2 mg群では高かった。個々の事象では，血中プロラクチン増加及び高プロラクチン血症の発現割合が2 mg群で高かったが，重篤及び高度な事象はなく，投与中止に至った事象もなかった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体での最終評価時のプロラクチン値の変化は臨床的に意味のあるものではなく，投与後にプロラクチン値が基準値上限の2倍超に変動した被験者は少なく，3倍超に変動した被験者は認められなかった。プロラクチン上昇関連有害事象の発現割合は8.9%で，最も発現割合が高かったのは高プロラクチン血症（4.5%）であった。すべての事象が非重篤かつ軽度で，投与中止に至った事象もなかった。

海外短期統合では，1-3 mg群では男女ともに最終評価時にプロラクチン値が上昇し，その程度はプラセボ群よりも大きかったものの，ベースラインからの変化量は小さく臨床的に意味のある変化ではなかった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の2倍又は3倍超に変動した被験者の割合は，いずれの投与群でも低く，男女間での違いも認められなかった。プロラクチン上昇関連有害事象は，いずれの投与群でも2%以上の被験者に発現した事象はなかった。ブレクスピプラゾール投与例に重篤及び高度な事象は発現しなかった。1-3 mg群の1例が無オルガズム症により投与中止に至ったものの，回復が確認された。海外長期統合のブレクスピプラゾール全体での最終評価時のプロラクチン値の変化は臨床的に意味のあるものではなかった。投与後にプロラクチン値が基準値上限の2倍超又は3倍超に変動した被験者の割合は，低かった。プロラクチン上昇関連有害事象の発現割合は4.5%であった。重篤な事象は発現せず，高度な事象はわずかで，投与中止に至った事象のほとんどで回復が確認された（2.7.4.2.1.5(15)参照）。

ブレクスピプラゾール投与によりプロラクチン値の上昇に多大な影響を及ぼす可能性は低く，プロラクチン上昇関連有害事象の発現状況からもアドヒアランス低下につながる事象が発現する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.8　臨床検査，バイタルサイン，心電図検査の評価結果

本項では，国内試験の結果を中心に評価した。海外試験の結果で，国内試験と大きく異なる傾向や，安全性上の問題は認められなかった。

2.5.5.8.1　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のいずれも，最終評価時のベースラインからの変化量はいずれの項目でも小さく，プラセボ群と特記すべき違いはなかった。また，臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合は，いずれの臨床検査項目でも5%を超えたものはなかった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体では，臨床的に意味のある変化は

認められなかった。臨床的に重要な臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が5%以上であった項目は，尿蛋白の上昇であった。また，国内試験のいずれでも，Hy's Lawの基準に該当する被験者は認められなかった（2.7.4.3参照）。

ブレクスピプラゾールの短期及び長期投与で，臨床検査に安全性上の懸念はないと考えた。

2.5.5.8.2　　バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）

国内短期試験では，ブレクスピプラゾール各用量群のいずれも，最終評価時のベースラインからの変化量は小さく，プラセボ群と特記すべき違いはなかった。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。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体では，臨床的に意味のあるバイタルサインの変化は認められず，また臨床的に重要なバイタルサインの変動が認められた被験者の割合が5%を超える項目もなかった（2.7.4.4.1参照）。

ブレクスピプラゾールの短期及び長期投与で，バイタルサインに安全性上の懸念はないと考えた。

2.5.5.8.3　　心電図検査

国内短期試験では，いずれのブレクスピプラゾール用量群も，最終評価時のベースラインからの変化量は小さく，臨床的に重要な心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合は，ブレクスピプラゾール各用量群及びプラセボ群で同様であった。国内長期試験のブレクスピプラゾール全体では，臨床的に意味のある心電図パラメータの変化は認められなかった（2.7.4.4.2参照）。

ブレクスピプラゾールの短期及び長期投与で，心電図検査に安全性上の懸念はないと考えた。

2.5.5.9　　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.9.1　　内因性要因

年齢，性別，人種，CYP2D6表現型について有害事象の発現状況を検討した。国内及び海外のサブグループ解析の結果から，有害事象発現への影響を示唆する結果は認められず，いずれの要因も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られた。

2.5.5.9.2　　高齢者

65歳以上の被験者を組入れたのは，国内長期試験及び高齢患者を対象とした可変用量での海外長期投与試験（16160A）であった。

国内長期試験では，安全性解析対象247例のうち，65歳以上の被験者は31例であった。65歳以上の被験者の有害事象の発現割合は96.8%で，有害事象の重症度は，ほとんどが軽度又は中等度であった。発現割合が10%以上であった有害事象は，アカシジア（38.7%），振戦（19.4%），上咽頭炎（16.1%），及び体重増加，ジスキネジア，錐体外路障害及び大うつ病（各12.9%）であった。重篤な有害事象として高度な大うつ病が1例（3.2%）のみで発現し，治験薬の投与中止後に回復した。投与中止に至った有害事象は，アカシジア（6例）以外はいずれも2例以下での発現であった（2.7.4.5.1.1(1)参照）。

16160A試験の全高齢被験者での有害事象の発現割合は，77.3%であった。10%以上の被験者に認められた有害事象は，疲労（15.2%），及び落ち着きのなさ（12.9%）であった。急性心筋梗塞及び心筋断裂による死亡が1例に認められたが，後観察期に発現したことから治験薬との関連性はなしであった。重篤な有害事象は4.5%に認められたが，2例以上に認められた事象はなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は18.9%で，疲労，アカシジア及び振戦以外はいずれも2例以下での発現であった（2.7.4.5.1.1(2)参照）。

国内外の試験結果より，高齢者にブレクスピプラゾールを投与したときの特記すべき安全性上の懸念は認められなかった。高齢者は一般に生理機能が低下していることから，患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨の注意喚起が必要と考える。なお，本注意喚起は既に現行の添付文書に記載している。

2.5.5.10　薬物相互作用

国内外で実施した臨床試験では，必須併用薬として，強いCYP2D6阻害作用をもつ薬剤が選択肢に含まれていた（国内試験：パロキセチン，海外試験：パロキセチン及びフルオキセチン）。国内短期試験ではパロキセチン併用例が少なく評価に限界があるものの，パロキセチン併用例では，重篤な事象，重症度が高度な事象及び投与中止に至った事象はなかった。なお，アカシジアの発現割合はその他の抗うつ薬併用例と同程度であった。国内長期試験のパロキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例で認められた有害事象の発現割合又は種類に大きな違いはなかった。海外試験（短期統合，長期統合）のパロキセチン又はフルオキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例全体で認められた有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。海外短期固定用量統合で用量別の有害事象の発現割合を比較したところ，ブレクスピプラゾール2 mg群及び3 mg群でパロキセチン又はフルオキセチン併用例でアカシジアの発現割合が高かったものの，投与中止に至った例数はその他の抗うつ薬併用例と同程度であった（2.7.4.5.3参照）。なお，通常ブレクスピプラゾールと強いCYP2D6阻害作用をもつ薬剤を併用する際はブレクスピプラゾールの用量を調節しているが，海外では大うつ病性障害患者がブレクスピプラゾールと強いCYP2D6阻害作用をもつ抗うつ薬（パロキセチン，フルオキセチン等）を併用する場合のみ，用量調節は不要とされている（資料番号1.6参照）。国内の大うつ病性障害患者を対象とした試験で，これらの薬剤とブレクスピプラゾールを併用することによる安全性上の重大な懸念は認められなかったことから，現行のブレクスピプラゾール添付文書では，用量調節に関する注意喚起をしているものの，大うつ病性障害患者で強いCYP2D6阻害作用をもつ抗うつ薬を既に服用している場合は，海外と同様ブレクスピプラゾールの用量調節は不要と考える。

2.5.5.11　妊婦，授乳婦

非臨床試験では，妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。ラット及びウサギの妊娠期間中にブレクスピプラゾールを経口投与した結果，催奇形性及び発生毒性のいずれも認められなかった。ウサギでは胎児体重減少，骨化遅延が認められたが，ラットでは出生に影響を及ぼさなかった。また，ラット乳汁中へのブレクスピプラゾール排泄が確認された。国内短期試験では，Phase B期間中に2 mg群の2例で妊娠が認められ，うち1例の妊娠が投与終了198日後に異常妊娠（切迫早産）と判断された。国内長期試験では，妊娠は認められなかった。海外

統合解析の成績では，ブレクスピプラゾールを投与された大うつ病性障害患者のうち，データカットオフ時点で15例に血清妊娠検査陽性が報告された。15例の内訳は，短期統合で3例，長期統合で12例であった。15例のうちブレクスピプラゾール投与例は14例，1例はプラセボ投与例であった。データカットオフ時点で経過に関する情報が得られたのは12例であり，満期分娩6例，早産（妊娠36週）1例，自然流産3例，人口妊娠中絶2例と報告された。満期分娩6例に関しては，出産時にいずれの乳児も合併症はなく，追跡調査でも異常は報告されなかった。残り3例の妊娠の経過は，不明であった。なお，短期試験（331-10-227）で，1例のパートナーの妊娠が報告された（2.7.4.5.4参照）。

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，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。

2.5.5.12　安全性に関するその他の事項

2.5.5.12.1　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の良好な忍容性が確認され，また，大うつ病性患者を対象として実施した試験の結果から4 mg/日までの反復投与で良好な忍容性が確認された。

国内短期試験，海外短期統合，海外長期統合のブレクスピプラゾール投与例で企図的過量投与が報告されたものの，いずれもブレクスピプラゾール以外の薬剤の過量投与であった。国内長期試験では，過量投与の有害事象は発現しなかった。国内短期試験では2例で1日に4 mgの使用が，国内長期試験では1例で1日に6 mgの使用が報告されたが，過量投与によると考えられる有害事象は発現しなかった。海外短期統合の2例及び海外長期統合の8例では，1日に6 mgの使用が報告されたものの，12 mg/日を超えた使用は認められなかった（2.7.4.5.5参照）。

現行のブレクスピプラゾール添付文書には，過量投与に関する情報を既に記載している。

2.5.5.12.2　依存性又は乱用を誘発する可能性

国内及び海外ともに，薬物乱用を観察することを目的とした臨床試験は実施しておらず，国内試験の安全性解析対象例及び海外短期統合では，多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現は認められていない。海外長期統合では，多幸気分，アルコール乱用，薬物乱用が各1例（0.1%未満）に発現した。

なお，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の使用経験でも，ブレクスピプラゾールによる薬物乱用を示唆する新たな安全性情報は報告されていない（2.7.4.5.6参照）。

2.5.5.12.3　離脱症状及び反跳現象

国内及び海外ともに，大うつ病性障害患者を対象としてブレクスピプラゾールの離脱症状及び反跳現象を観察することを目的とした臨床試験は実施していない。国内試験（短期試験，長期試験）及び海外試験（短期試験，長期試験）では，投与終了後30日まで安全性を評価した。ただ

し，ブレクスピプラゾールの投与が終了した後は，他の薬剤の使用を制限しなかった。

国内短期試験及び長期試験で，投与終了後に発現した有害事象のうち，治験薬投与期間中には認められず投与終了後に2例以上に発現した事象は，いずれの投与群でも認められなかった。国内短期試験の2 mg群の1例で薬剤離脱症候群が認められたものの，治験薬との関連性はなしであった。国内長期試験では薬剤離脱症候群などの薬剤離脱に関する有害事象は発現しなかった。

海外短期統合で，投与終了後30日調査期間に発現した有害事象の割合は，ブレクスピプラゾール1-3 mg群で7.1%，プラセボ群で9.5%であり，1-3 mg群で最も発現割合が高かった事象は，うつ病（1.0%）であった。薬剤離脱症候群が1例認められたが，プラセボ投与例であった。

海外長期統合で，投与終了後30日調査期間に発現した有害事象の割合は，ブレクスピプラゾール全体で4.9%であり，最も発現割合が高かったのは不安及びうつ病（各0.5%）であった。薬剤離脱症候群が3例で認められたが，いずれも併用抗うつ薬の中止に伴うものであった。

なお，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの市販後の使用経験でも，ブレクスピプラゾールの離脱症状及び反跳現象を示唆する新たな安全性情報は報告されていない（2.7.4.5.7参照）。

2.5.5.12.4　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

国内外ともにブレクスピプラゾールの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を観察することを目的とした臨床試験は実施していない。大うつ病性障害患者を対象に実施した治験では，自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある過鎮静関連有害事象や起立性障害関連有害事象が発現した。このため，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意喚起する必要がある（2.7.4.5.8参照）。

なお，現行のブレクスピプラゾール添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.5.5.13　世界での市販後使用経験

ブレクスピプラゾールの最初の承認は，2015年7月10日（国際誕生日）に，統合失調症の治療及び大うつ病性障害の補助療法を適応として米国で取得された。当該PSURの調査単位期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，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の全世界での販売データを基に約343,987.05人/年と推定した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの間に収集された重篤な副作用は，自発報告では522件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では138件であった。このうち，報告が多かった重篤な副作用は，自発報告では，遅発性ジスキネジアが55件，自殺念慮が18件，ジストニアが14件，悪性症候群が12件，幻聴及び痙攣発作が各11件，心電図QT延長が10件，市販後の非介入試験及びその他の情報源からの報告では，死亡が19件，自殺念慮が12件であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]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）。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

うつ病は，抑うつ気分，興味・喜びの喪失等を主症状とし，しばしば慢性の経過をたどり患者に大きな苦痛や負担を与える疾患である。うつ病の患者では，日常生活や社会生活が損なわれ，寛解とならない限り社会機能の低下が続く[1]。厚生労働省の患者調査では，国内のうつ病総患者数は近年急激に増加している。

うつ病は自殺の重要な危険因子とされ，心理学的剖検調査によると自殺者の60%～70%がうつ病の診断に当てはまるとの報告がある[4]。うつ病での休業や失業，自殺などによる経済的損失は，約2兆7千億円にのぼるとの報告もあり[7]，うつ病による自殺や社会機能の低下は大きな社会問題となっている。

2.5.6.1.2　現行の治療

日本うつ病学会治療ガイドライン[8]によると，中等症及び重症の大うつ病性障害に対する中心的治療は抗うつ薬による薬物療法であり，新規抗うつ薬であるSSRI，SNRI，ミルタザピンを第一選択薬とすることが一般的である。しかしながら，これらの抗うつ薬を用いた治療による寛解率は30%～40%程度である[9]。第一選択薬による治療に成功しない場合は，有害作用が臨床上問題とならない範囲で十分量まで増量を行い，十分量まで増やしてから4週間程度を目安に投与し，それでもほとんど反応がない場合には薬物変更を，一部の抑うつ症状に改善が認められるがそれ以上の改善が認められない場合には，増強療法が推奨されている。

増強療法としてはリチウム，T3/T4，ラモトリギン，バルプロ酸，カルバマゼピン及び非定型抗精神病薬などがある。非定型抗精神病薬以外は，SSRI，SNRIとの併用のデータが少ないなど有効性が十分に検証されているわけではなく，いずれもうつ病に対して適応を取得していない。

非定型抗精神病薬によるドパミン神経系を介した増強療法については，アリピプラゾールが日本で唯一大うつ病性障害患者に対する補助療法の適応症を取得した抗精神病薬である。しかしながら，アカシジアなどの有害事象が原因で長期間服薬することができない患者が一定数存在しており，アリピプラゾールを用いた補助療法の治療上の課題として残されている。

2.5.6.2　ベネフィット

大うつ病性障害患者を対象とした評価試験の成績からブレクスピプラゾール補助療法のベネフィットを以下の5つの項目とした。

(1)　うつ症状の改善効果

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，主要評価項目であるMADRS合計スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量は，ブレクスピプラゾール2 mg群及び1 mg群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（2 mg群：$p = 0.0312$，1 mg群：$p = 0.0089$）。

MADRSの各項目でみると，2 mg群及び1 mg群とも複数の項目でプラセボ群と比較して改善が認められ，ブレクスピプラゾールはうつ病の中核となる精神症状の多くに有効であることが示された。また，副次的評価項目であるMADRS反応率，MADRS寛解率，CGI-I改善率，CGI-S，HAM-D17項目合計スコア，MADRS-S合計スコアの結果も，主要評価項目で示された有効性を支持するものであった。

以上の結果から，抗うつ薬（SSRI又はSNRI）による適切な治療を行っても十分な効果が認められない大うつ病性障害患者に，ブレクスピプラゾール補助療法は有効であることが示された。

(2) 効果発現の早さ

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）でのMADRS合計スコアの時期別平均変化量は，ブレクスピプラゾール2 mg群及び1 mg群で投与2週後からプラセボ群と比較して改善が認められ，ブレクスピプラゾールの有効性は早期から発現することが示された。

抗うつ薬（SSRI又はSNRI）の十分な治療期間でも反応不十分であった患者は，次の治療での効果が早期に認められない場合，うつ病による苦痛は長期間に及ぶことになる。そのため，ブレクスピプラゾール補助療法の早い効果発現は患者の大きなメリットとなり得ると考える。

(3) 社会機能の改善効果

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，仕事/学業，社会生活及び家庭内のコミュニケーションや役割等の社会機能の障害の程度を評価するためSDSによる評価を実施した。SDS平均スコアのベースラインからPhase B 6週後の平均変化量で，ブレクスピプラゾール2 mg群及び1 mg群ともプラセボ群と比較して改善が認められた。

うつ病治療のゴールは，患者が社会復帰を遂げ，本来の社会生活，家庭生活を取り戻すことである。ブレクスピプラゾール補助療法はうつ症状の改善だけでなく，社会機能の改善にも貢献できることが示されたことから，社会復帰を目指す大うつ病性障害患者の有効な治療選択肢になり得ると考える。

(4) 長期投与時の有用性

長期投与試験（331-102-00059）の全体でMADRS合計スコアは，投与開始後に減少し，52週後まで安定して推移した。また，プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）でのブレクスピプラゾール1 mg群及び2 mg群から331-102-00059試験に移行した被験者のうち，331-102-00058試験でのMADRS反応例及びMADRS寛解例を対象に，331-102-00059試験での効果の持続を検討した。その結果，331-102-00058試験で認められた効果が，331-102-00059試験移行後も52週後まで維持されていることが示された。安全性についても，331-102-00059試験で投与期間に伴って発現割合が高くなる事象はなかった。

うつ病の治療は長期にわたる可能性もあるため，長期投与でも有効性及び安全性が確認されたブレクスピプラゾール補助療法は治療に有用であると考える。

(5) 開始用量での有効性

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）より，開始用量であるブレクスピプラゾール1 mg/日は，有効用量であることが示され，安全性も確認された。既存の抗うつ薬の中には副作用の軽減のため，有効用量よりも少量から投与を開始し，有効用量まで漸増が必要な薬剤もあるが，ブレクスピプラゾールは有効用量から投与することが可能である。

2.5.6.3 リスク

大うつ病性障害患者を対象とした評価試験の結果から，ブレクスピプラゾール投与時のリスクについて検討した。

(1) 有害事象全般

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）の有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して1 mg群は同程度，2 mg群で高かった。ブレクスピプラゾールのいずれかの用量群での発現割合が5%以上で，かつ発現割合がプラセボ群より2倍以上高かった有害事象はアカシジア，体重増加，血中プロラクチン増加，及び高プロラクチン血症であった。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あった。死亡は報告されず，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度で低かった。投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して1 mg群では同程度であり，2 mg群では高かったものの，投与中止することにより多くの事象は回復又は軽快していた。長期投与試験（331-102-00059）の全体では，最も発現割合が高かった有害事象は体重増加で，次いでアカシジアであった。死亡が1例認められたが，治験薬投与中止後に発現し，治験薬との関連性はなかった。重篤な有害事象の発現割合は低く，5%を超えて発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

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，安全性上のリスクは低いと考えるが，国内試験で発現割合が比較的高かったアカシジア及び体重増加を注視すべきリスクとして考察することとした。

(2) アカシジア

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）のアカシジアの発現割合は，ブレクスピプラゾール各用量群で，プラセボ群と比較して高く，1 mg群と2 mg群を比較すると，2 mg群の方が高かった（1 mg群：6.0%，2 mg群：24.4%，プラセボ群：1.2%）。ブレクスピプラゾール各用量群で発現したアカシジアのほとんどは軽度又は中等度であり，重篤と判断されたものはなく，投与中止に至ったものも多くで回復が確認された。長期投与試験（331-102-00059）の全体では，アカシジアの発現割合は23.5%（58/247例）であった。投与中止に至ったものは4.0%であり，多くは回復が確認された。

アカシジアの発現は投与初期が多く，投与期間に伴って発現割合が高くなることはなかった。重篤又は高度のアカシジアの発現割合は低く，投与中止に至ったアカシジアの多くで回復が確認されたことから，アカシジアの発現に注意し，発現後に適切な処置をすることで安全性に及ぼす影響を軽減できると考える。

現在，大うつ病性障害患者に対する補助療法として非定型抗精神病薬ではアリピプラゾール

が国内で唯一補助療法の適応を有しているが，アリピプラゾールではアカシジアの発現割合が高く治療上の問題とされている。アリピプラゾールの効能追加時に提出したプラセボ対照二重盲検試験（031-08-001）でのアカシジアの発現割合は，アリピプラゾール3 mg群で14.2%，3～15 mg群で36.6%［エビリファイ錠3 mg他（うつ病・うつ状態 効能追加承認）CTD2.5.5.8.1参照］であった。一方，ブレクスピプラゾールの331-102-00058試験でのアカシジアの発現割合は1 mg群で6.0%，2 mg群で24.4%であった。ブレクスピプラゾール1 mg群での発現割合はアリピプラゾール両群の発現割合より低く，ブレクスピプラゾール2 mg群での発現割合もアリピプラゾール3～15 mg群の発現割合を超えるものではなかった。

(3) 体重増加

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では，体重の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は1 mg群が2.01 kg，2 mg群が2.15 kg，プラセボ群が0.36 kgでありプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール各用量群で大きかった。投与後に7%以上の体重増加が認められた被験者の割合もプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール各用量群で高かった。有害事象として報告された体重増加の発現割合もプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール各用量群で高かったが，重篤及び高度と判定されたものはなく，投与中止に至ったものもなかった。長期投与試験（331-102-00059）の全体では，体重の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は3.27 kg，投与後に7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は44.5%であった。有害事象として体重増加は33.2%に発現したが，投与中止に至った被験者は2.8%と限られており，重篤及び高度と判定されたものはなかった。

体重増加によるアドヒアランスの低下を防ぐため，本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し，体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し，必要に応じて適切な処置を行う必要がある。

(4) リスクのまとめ

国内のプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）及び長期投与試験（331-102-00059）の結果より，特に留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく，また着目したリスクについても重症度はほとんどが軽度又は中等度で，投与中止に至った事象も多くで回復又は軽快が確認されており，既に添付文書で注意喚起されていることから安全性上のリスクは低いと考える。

また，大うつ病性障害患者を対象とした国内試験のブレクスピプラゾール群で5%以上に発現した有害事象を，統合失調症患者を対象とした国内臨床試験で発現した有害事象と比較した。統合失調症患者と比較して大うつ病性障害患者で発現割合が5%以上高かった事象は，既に添付文書で注意喚起されているアカシジア及び体重増加のみであり，ブレクスピプラゾールの安全性に新たな懸念はないと考えられた（2.5.5.6）。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内試験の結果から，ブレクスピプラゾール補助療法はうつ症状を改善し，その効果は投与後早期から認められることが示された。また，長期にわたる有効性も確認された。さらに社会機能の改善効果も認められ，社会復帰を目指す患者の有効な治療選択肢になる可能性が示唆されたこ

とから，ブレクスピプラゾール補助療法はSSRI又はSNRIで反応不十分な大うつ病性障害患者に対してベネフィットを有すると考える。一方，ブレクスピプラゾール投与時に特に留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく，アカシジア及び体重増加についても適切な処置により対応が可能であり，忍容性への影響は限定的であった。

以上，ブレクスピプラゾール補助療法のベネフィットはリスクを上回ると判断した。ブレクスピプラゾール補助療法は，SSRI又はSNRIで反応不十分な大うつ病性障害患者の新たな選択肢になると考える。

2.5.6.5　補遺

該当せず

2.5.7　参考文献

1 Lecrubier Y. How do you define remission?. Acta Psychiatr Scand. 2002;106(Suppl 415):7-11.（資料番号5.4-01）

2 厚生労働省．平成29年患者調査［internet］．2017年［2022年7月22日接続］．接続先：http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/index.html（資料番号5.4-02）

3 川上 憲人．精神疾患の有病率等に関する大規模疫学調査研究：世界精神保健日本調査セカンド 総合研究報告書．2016．（資料番号5.4-03）

4 高橋 祥友．気分障害と自殺．臨床精神医学．2000；29（8）：877-84．（資料番号5.4-04）

5 厚生労働省自殺対策推進室，警察庁生活安全局生活安全企画課．令和3年中における自殺の状況［internet］．2022年3月15日［2022年7月22日接続］．接続先：https://www.mhlw.go.jp/content/R3kakutei01.pdf（資料番号5.4-05）

6 World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative [internet]. 2014 Aug 17 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564779（資料番号5.4-06）

7 厚生労働省．自殺・うつ対策の経済的便益（自殺やうつによる社会的損失）［internet］．2010年9月7日［2022年7月22日接続］．接続先：http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000qvsy.html（資料番号5.4-07）

8 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会．うつ病治療ガイドライン．第2版．東京：医学書院；2017．（資料番号5.4-08）

9 井上 猛，北市 雄士，本田 稔，田中 輝明，鈴木 克治，中川 伸 ほか．SSRI・SNRIに治療抵抗性うつ病の治療方法に関する研究．精神経誌．2003；105：1318．（資料番号5.4-09）

10 McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379:721-8.（資料番号5.4-10）

11 上島 国利，渡部 芳徳，中山 和彦．うつ病治療におけるドパミンの役割．Prog Med. 2010；30：2371-8．（資料番号5.4-11）

12 吉野 相英．うつ病のアルゴリズム治療．精神経誌．2009；111（6）：692-9．（資料番号5.4-12）