

審議結果報告書

令和6年9月3日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] レキサルティ錠 1 mg、同錠 2 mg、同OD錠0.5mg、同OD錠 1 mg、
同OD錠 2 mg
[一般名] ブレクスピプラゾール
[申請者名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年10月31日

[審議結果]

令和6年8月26日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。本品目の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和6年8月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①レキサルティ錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同 OD 錠 0.5 mg、④同 OD 錠 1 mg、⑤同 OD 錠 2 mg
- [一般名] ブレクスピプラゾール
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和5年10月31日
- [剤形・含量] ①②1錠中にブレクスピプラゾール 1 又は 2 mg を含有するフィルムコーティング錠
③④⑤1錠中にブレクスピプラゾール 0.5、1 又は 2 mg を含有する口腔内崩壊錠
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

・統合失調症

・うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

・アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和5年12月22日付けで変更）

[用法及び用量]

＜統合失調症＞

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1 mg から投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2 mg を経口投与する。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgを経口投与する。なお、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、1日量2mgに増量することができる。

<アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動>

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5mgから投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1mgを経口投与する。なお、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、1日1回2mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和5年12月22日付けで変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和6年6月21日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名] ①レキサルティ錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同 OD 錠 0.5 mg、④同 OD 錠 1 mg、⑤同 OD 錠 2 mg

[一般名] ブレクスピプラゾール

[申請者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 令和5年10月31日

[剤形・含量] ①②1錠中にブレクスピプラゾール 1 又は 2 mg を含有するフィルムコーティング錠
③④⑤1錠中にブレクスピプラゾール 0.5、1 又は 2 mg を含有する口腔内崩壊錠

[申請時の効能・効果]

統合失調症

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション（攻撃的行動及び発言、非攻撃的行動の亢進、焦燥を伴う言動等）

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

統合失調症

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から投与を開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション（攻撃的行動及び発言、非攻撃的行動の亢進、焦燥を伴う言動等）

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 0.5 mg から投与を開始し、1 週間以上の間隔をあけて 1 日 1 回 1 mg に増量した後、さらに 1 週間以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。なお、患者の症状及び忍容性に依じて 1 日量 2 mg を超えない範囲で適宜増減する。

（下線部追加）

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等..... 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略..... 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略. 4

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

認知症の症候は、認知機能の障害と、それに伴う行動・心理症状（BPSD）からなる。

BPSD は認知機能障害を基盤に、身体的要因、環境的要因、心理的要因等の影響により出現し、焦燥性興奮、攻撃性、脱抑制等の行動面の症状及び不安、うつ、幻覚・妄想をはじめとする心理症状がある（「認知症疾患診療ガイドライン 2017」（医学書院; 2017: p23-4））。アルツハイマー型認知症（AD）に伴う Agitation は、BPSD の一部であり、国際老年精神医学会（IPA）では、情動的な苦痛（Emotional distress）を示す兆候が観察又は推測される、過活動（Excessive motor activity）、攻撃的発言（Verbal aggression）、攻撃的行動（Physical aggression）のうち少なくとも一つ以上の症状を有し、他の精神疾患や生活環境だけに起因して生じるものではなく、患者の日常生活、社会生活、人間関係のいずれかに支障を来した状態と定義されている（Int Psychogeriatr 2015; 27: 7-17）。AD 患者の 40～80% に Agitation が認められると報告されている（Psychiatry Clin Neurosci 2005; 59: 274-9、J Geriatr Psychiatry Neurol 2003; 16: 94-9）。

本薬は、申請者により創製された非定型抗精神病薬であり、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体及びドパミン D₂ 受容体に対する部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対するアンタゴニスト作用、並びにアドレナリン α_{1B} 及び α_{2C} 受容体に対するアンタゴニスト作用を有する。本邦では、本薬は 2018 年 1 月に統合失調症に係る効能・効果で承認され、2023 年 12 月にうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）に係る効能・効果で承認されている。

海外では、本薬は、米国で 2015 年に統合失調症及び大うつ病性障害の補助療法の効能・効果で承認されて以降、2024 年 6 月現在、米国及び欧州を含む 60 以上の国又は地域で承認されており、AD に伴う Agitation に対しては、米国で 2023 年 5 月に承認され、2024 年 6 月現在、カナダ及びフィリピンも含めて 3 カ国で承認されている。

本邦では、2018 年 8 月より本申請に係る国内臨床試験が開始され、今般、当該国内臨床試験成績に基づき、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、AD に伴う Agitation の発症にはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体、アドレナリン α₁ 受容体等の関与が示唆されており（Ageing Res Rev 2018; 43: 99-107、Neurosci Biobehav Rev 2013; 37: 1363-79 等）、これらの各作用に関する試験成績は「非臨床薬理試験に関する資料」として本剤の初回承認時に評価済みであるとされ（平成 29 年 11 月 16 日付け「レキサルティ錠 1 mg 他」審査報告書）、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであることから、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）及び国内継続投与試験（184 試験）では臨床試験用製剤（0.5 mg 錠、1 mg 錠及び 2 mg 錠）が用いられ、臨床試験用製剤の 1 mg 錠及び 2 mg 錠については、いずれも市販製剤の生物学的同等性は既に評価済みであり（平成 29 年 11 月 16 日付け「レキサルティ錠 1 mg 他」審査報告書）、臨床試験用製剤の 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠間は、溶出試験により生物学的同等性が確認されている。

本申請で提出された国内臨床試験における血漿中本薬濃度は、初回承認時と同一の LC-MS/MS（定量下限: 0.5 ng/mL）を用いて測定された。なお、以下の記載において、本剤の投与量はブレクスピプラゾールとしての量を示す。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-102-00088 試験）

AD に伴う Agitation を有する患者（薬物動態評価例数：185 例）を対象に、本剤を 1 日 1 回 10 週間経口投与したときの薬物動態が検討された。本剤の開始用量は 0.5 mg、増量間隔は 1 週間とされ、本剤 1 mg 群は 2 週目に 1 mg に、本剤 2 mg 群は 2 週目に 1 mg、3 週目に 2 mg に増量することとされた。

本剤投与 10 週間後における投与後 20～28 時間（トラフ付近）での血漿中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、本剤 1 mg 群（33 例）で 64.94 ± 44.01 ng/mL 及び本剤 2 mg 群（46 例）で 118.8 ± 76.86 ng/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、AD に伴う Agitation を有する患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明した。

日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（331-07-002 試験）並びに統合失調症患者を対象とした第Ⅰ相試験（331-10-001 試験）及び第Ⅱ/Ⅲ相試験（331-10-002 試験）の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて構築した PPK モデル（平成 29 年 11 月 16 日付け「レキサルティ錠 1 mg 他」審査報告書）を用いて検討した。なお、既存の PPK モデルでは、CL/F の有意な共変量として年齢、eGFR 及び CYP2D6 遺伝子型が検出されている。

既存の PPK モデルに AD に伴う Agitation を有する患者における国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）の血漿中本薬濃度のデータをあてはめた結果、各種診断プロットの結果ではデータ分布に偏りはなく、既存の PPK モデルにより AD に伴う Agitation を有する患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を記述できた。

ただし、AD に伴う Agitation を有する患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）において確認された血漿中本薬濃度（6.2.1 参照）は、統合失調症及び大うつ病性障害患者における血漿中本薬濃度（平成 29 年 11 月 16 日付け「レキサルティ錠 1 mg 他」審査報告書及び令和 5 年 11 月 28 日付け「レキサルティ錠 1 mg 他」）と比較してやや高い傾向にあり、臨床試験に組み入れられた AD に伴う Agitation を有する患者では、統合失調症及び大うつ病性障害患者と比べて、高年齢であり、eGFR が低い傾向にあったことにより曝露量が高くなったと考えられる。データセットに AD に伴う Agitation を有する患者の

データを組み込み、既存の PPK モデルを用いてシミュレーションを実施した結果、年齢及び eGFR の本剤の薬物動態に及ぼす影響は大きくないと考えられた。

なお、88 試験で得られた安全性の結果を踏まえると（7.R.3 参照）、本剤投与により認められた有害事象は、現行の添付文書で注意喚起されている事象であり、既承認効能・効果と比べ血漿中本薬濃度がやや高い傾向にあるものの、安全性プロファイルに大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、AD に伴う Agitation を有する患者における血漿中本薬濃度は、既承認効能・効果の患者で得られている血漿中本薬濃度と比較してやや高い傾向にあったが、対象となる患者集団の年齢、腎機能の違いによるものであり、安全性プロファイルに大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられること等も踏まえると、臨床的に問題となる差ではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 1 に示す臨床試験が提出された。

表 1 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	88 試験 5.3.5.1-01	II/III	AD に伴う Agitation を有する日本人患者	410	プラセボ又は本剤 1 若しくは 2 mg を 1 日 1 回 10 週間経口投与 本剤の開始用量は 0.5 mg とされ、維持用量（1 mg 又は 2 mg）に達するまで、2 週目に 1 mg 及び 3 週目に 2 mg に増量	有効性 安全性 薬物動態
		184 試験 5.3.5.2-01	III (継続投与)		164	本剤 1 又は 2 mg を 1 日 1 回 14 週間経口投与 本剤の開始用量は 0.5 mg とされ、2 週目に 1 mg 増量後は、患者の状態に応じて 3 週目に 2 mg に増量	安全性 有効性

7.1 国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-102-00088 試験<2018 年 8 月～2023 年 5 月>）

AD と診断¹⁾され、IPA の定義による Agitation（表 2）を有し、非薬物療法を施行しても十分な効果が認められない等の理由から薬物療法が必要と判断された患者（目標症例数 407 例：プラセボ群 148 例、本剤 1 mg 群 111 例、本剤 2 mg 群 148 例²⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 120 施設で実施された（薬物動態については 6.2.1 参照）。

1) DSM-5 で「アルツハイマー病による認知症」と診断され、かつ National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association（NINCDS-ADRDA）の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断された患者

2) 海外第 III 相試験（331-12-283 試験）の結果に基づき、主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 10 週間後の変化量」について、群間差を -5.35、標準偏差を 15.06 と想定し、有意水準両側 0.05 としたプラセボ群と本剤各用量群との比較の検定における検出力を 80%以上確保できること、至適用量となる可能性があると考えられる本剤 2 mg 群とプラセボ群の比較のために割付比を変更してより十分な検出力を確保することとし、本剤 2 mg 群：本剤 1 mg 群：プラセボ群の割付比を 4：3：4 とした例数 148 例、111 例、148 例（合計 407 例）が目標症例数として設定された。なお、各群の目標症例数でのプラセボ群との比較における検出力は本剤 2 mg 群 86.1%、本剤 1 mg 群 80.5%であった。

表 2 IPA による Agitation の定義 (Int Psychogeriatr 2015; 27: 7-17)

<p>A The patient meets criteria for a cognitive impairment or dementia syndrome (e.g. AD, FTD, DLB, vascular dementia, other dementias, a pre-dementia cognitive impairment syndrome such as mild cognitive impairment or other cognitive disorder).</p> <p>B The patient exhibits at least one of the following behaviors that are associated with observed or inferred evidence of emotional distress (e.g. rapid changes in mood, irritability, outbursts). The behavior has been persistent or frequently recurrent for a minimum of two weeks' and represents a change from the patient's usual behavior.</p> <p>(a) Excessive motor activity (examples include: pacing, rocking, gesturing, pointing fingers, restlessness, performing repetitious mannerisms).</p> <p>(b) Verbal aggression (e.g. yelling, speaking in an excessively loud voice, using profanity, screaming, shouting).</p> <p>(c) Physical aggression (e.g. grabbing, shoving, pushing, resisting, hitting others, kicking objects or people, scratching, biting, throwing objects, hitting self, slamming doors, tearing things, and destroying property).</p> <p>C Behaviors are severe enough to produce excess disability, which in the clinician's opinion is beyond that due to the cognitive impairment and including at least one of the following:</p> <p>(a) Significant impairment in interpersonal relationships.</p> <p>(b) Significant impairment in other aspects of social functioning.</p> <p>(c) Significant impairment in ability to perform or participate in daily living activities.</p> <p>D While co-morbid conditions may be present, the agitation is not attributable solely to another psychiatric disorder, suboptimal care conditions, medical condition, or the physiological effects of a substance.</p>

主な選択基準は、スクリーニング検査及びベースライン評価の前 2 週間以上にわたって Agitation の持続又は頻繁な再発が認められ、ベースライン評価の 3 週間以上前から治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで同一医療機関への入院、同一施設への入所又は在宅での介護が予定され、評価に必要な患者情報を適切に収集可能な介護者がいる、かつ自足歩行又は補助器具を使った移動が可能な 55 歳以上 90 歳以下の患者とされ、以下の①～③を満たすこととされた (①スクリーニング検査時の MMSE 合計スコアが 1 点以上 22 点以下、②スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI/NPI-NH 検査³⁾の興奮 (Agitation/Aggression) の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上⁴⁾、③ベースライン評価の過去 2 週間に IPA の定義 (表 2) による攻撃的発言又は攻撃的行動が 3 回以上認められる)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回 10 週間経口投与することとされ、本剤の開始用量は 0.5 mg、増量間隔は 1 週間とされ、本剤 1 mg 群は 2 週目に 1 mg に、本剤 2 mg 群は 2 週目に 1 mg 及び 3 週目に 2 mg に増量することとされた。なお、抗精神病薬は併用禁止とされ、抗認知症薬 (コリンエステラーゼ阻害薬及びメマンチン) は、ベースライン評価の 3 カ月以上前から用法・用量が一定であれば継続して使用可能とし、治験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまで用法・用量を変更しないこととされた。

無作為化⁵⁾され治験薬が投与された 410 例 (プラセボ群 149 例、本剤 1 mg 群 112 例、本剤 2 mg 群 149 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団とされ、ベースライン及び投与開始後に 1 度でも CMAI 合計スコア⁶⁾ (7.R.1.1 参照) が得られた 403 例 (147 例、108 例、148 例) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 109 例 (33 例、29 例、47 例) であり、主な中止理由は、有害事象 77 例 (25 例、14 例、38 例)、医師の判断 9 例 (3 例、4 例、2 例) 等であった。

有効性について、主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 10 週後の変化量」は表 3 のとおりであり、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

3) AD に伴う周辺症状の頻度を 1～4 の 4 段階 (1: 週に 1 度未満、2: ほとんど週に 1 度、3: 週に数回だが毎日ではない、4: 1 日 1 度以上) で、重症度を 1～3 の 3 段階 (1: 軽度、2: 中等度、3: 重度) で評価し、頻度と重症度を乗じて算出される評価尺度

4) 頻度が「ほとんど週に 1 度 (2 点)」で重症度が「中等度 (2 点)」の患者や、頻度が「1 日 1 度以上 (4 点)」で重症度が「軽度 (1 点)」の患者等

5) 診療区分 (入院、外来)、抗精神病薬の前治療の有無、及びベースライン評価時の CMAI 合計スコア (56 未満、56 以上) を因子として動的割付けが実施された。

6) 過去 2 週間における、Agitation 症状 29 項目の頻度を各項目 1～7 点で評価する評価尺度。合計スコアは 29～203 点となる。

表3 CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与10週後の変化量 (FAS)

投与群	CMAI 合計スコア ^{a)}		ベースラインから 投与10週後の変化量 ^{b) c)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	p値 ^{c) d)}
	ベースライン	投与開始10週後			
プラセボ群	62.7 ± 11.7 (147)	53.6 ± 13.3 (116)	-8.0 ± 1.03		
本剤1mg群	62.1 ± 11.3 (108)	50.3 ± 14.4 (83)	-11.7 ± 1.20	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175
本剤2mg群	64.1 ± 12.9 (148)	47.5 ± 13.4 (104)	-15.2 ± 1.05	-7.2 [-10.0, -4.3]	<0.0001

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)

b) 調整済み平均値±標準誤差

c) 投与群、時期、診療区分 (入院、外来)、前治療抗精神病薬の有無及び投与群と時期の交互作用を要因、ベースライン値、ベースライン値と時期の交互作用を共変量として含め、誤差分散共分散構造は unstructured とした MMRM による解析

d) 有意水準両側 0.05、プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は固定順序法 (本剤2mg群とプラセボ群の比較を実施し、有意であった場合のみ、本剤1mg群とプラセボ群の比較を実施する) により制御

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況は、表4のとおりであった。

表4 すべての有害事象及びいずれかの群で5%以上に認められた有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (149例)	本剤1mg群 (112例)	本剤2mg群 (149例)
すべての有害事象	110 (73.8)	86 (76.8)	126 (84.6)
いずれかの群で5%以上に認められた有害事象			
傾眠	3 (2.0)	9 (8.0)	24 (16.1)
運動緩慢	0	8 (7.1)	20 (13.4)
不眠症	22 (14.8)	16 (14.3)	18 (12.1)
流涎過多	1 (0.7)	1 (0.9)	18 (12.1)
筋固縮	1 (0.7)	9 (8.0)	16 (10.7)
歩行障害	1 (0.7)	5 (4.5)	15 (10.1)
転倒	9 (6.0)	9 (8.0)	14 (9.4)
発熱	8 (5.4)	9 (8.0)	11 (7.4)
鎮静合併症	2 (1.3)	3 (2.7)	11 (7.4)
挫傷	19 (12.8)	9 (8.0)	9 (6.0)
食欲減退	1 (0.7)	7 (6.3)	8 (5.4)
皮膚擦過傷	9 (6.0)	4 (3.6)	8 (5.4)
背部痛	3 (2.0)	6 (5.4)	6 (4.0)
下痢	8 (5.4)	3 (2.7)	6 (4.0)
激越	18 (12.1)	3 (2.7)	4 (2.7)
ジストニア	1 (0.7)	7 (6.3)	4 (2.7)

発現例数 (発現割合 (%))

死亡は、プラセボ群では認められず、本剤1mg群の2例 (心臓死、誤嚥性肺炎各1例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治験期間終了後 (重篤な有害事象のフォローアップ中) に本剤1mg群の1例で死亡 (加齢と誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下及び長期臥床を原因とした衰弱) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群 4.7% (7/149例: 激越2例、便秘・低ナトリウム血症・大腿骨骨折、アカシジア、くも膜下出血、肺炎、脳梗塞・精神症状各1例)、本剤1mg群 4.5% (5/112例: 第3脳神経麻痺、大腿骨頸部骨折、激越、誤嚥性肺炎・肝腫瘍⁷⁾、乳癌各1例)、本剤2mg群 6.0% (9/149例: 誤嚥性肺炎2例、脳梗塞、貧血、乳癌、痙攣発作、錐体外路障害、激越・骨盤骨折、大腿骨頸部骨折各1例) に認められ、このうち本剤1mg群の2例 (大腿骨頸部骨折、誤嚥性肺炎) 及び本剤2mg群の錐体外路障害1例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、表5のとおりであった。

7) 加齢と誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下及び長期臥床を原因とした衰弱により死亡した症例

表5 投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

プラセボ群 16.8% (25/149 例)	激越 9 例、激越 ^{a)} 3 例、アカシジア ^{a)} 2 例、創傷・激越 ^{a)} ・転倒 ^{a)} 、高プロラクチン血症 ^{a)} ・甲状腺機能低下症 ^{a)} ・肝機能異常 ^{a)} 、食欲減退 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} 、疲労、大腿骨骨折、心電図 QT 延長 ^{a)} 、脳梗塞、錐体外路障害 ^{a)} 、鎮静合併症 ^{a)} 、発疹 ^{a)} 各 1 例
本剤 1 mg 群 12.5% (14/112 例)	錐体外路障害 ^{a)} ・激越各 2 例、振戦 ^{a)} ・筋固縮 ^{a)} ・運動緩慢 ^{a)} ・歩行不能 ^{a)} 、浮動性めまい ^{a)} ・ジストニア ^{a)} 、傾眠 ^{a)} ・振戦 ^{a)} ・流涎過多 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} 、肺炎、誤嚥性肺炎 ^{a)} 、食欲減退 ^{a)} 、乳癌、起立障害 ^{a)} 、鎮静合併症 ^{a)} 各 1 例
本剤 2 mg 群 25.5% (38/149 例)	鎮静合併症 ^{a)} 7 例、傾眠 ^{a)} 3 例、激越 2 例、錐体外路障害 ^{a)} 2 例、運動緩慢 ^{a)} ・振戦 ^{a)} ・流涎過多 ^{a)} ・筋固縮 ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} ・起立障害 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} ・食欲減退 ^{a)} ・嚥下障害 ^{a)} 、筋固縮 ^{a)} ・運動緩慢 ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} 、鎮静合併症 ^{a)} ・姿勢異常 ^{a)} 、肛門失禁・尿失禁、嚥下障害 ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} ・食欲減退 ^{a)} ・錐体外路障害 ^{a)} 、アレルギー性皮膚炎・皮脂欠乏性湿疹、振戦 ^{a)} ・筋固縮 ^{a)} ・流涎過多 ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} ・運動緩慢 ^{a)} ・筋力低下 ^{a)} ・鎮静合併症 ^{a)} 、傾眠 ^{a)} ・嚥下障害 ^{a)} ・運動緩慢 ^{a)} ・浮腫、激越 ^{a)} 、貧血、下痢、発熱、誤嚥性肺炎、COVID-19、転倒 ^{a)} 、大腿骨頸部骨折、頸椎部脊髄損傷、アカシジア ^{a)} 、ジストニア ^{a)} 、パーキンソン病、流涎過多 ^{a)} 各 1 例

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

7.2 国内継続投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 331-102-00184 試験<2018 年 11 月～2022 年 1 月>）

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）を完了した被験者（目標症例数 157 例）を対象に、本剤を 14 週間投与した際の安全性等を検討するため、非盲検非対照試験が国内 77 施設で実施された。88 試験完了後、最大 10 日間のスクリーニング期を経て治験薬が投与された。

用法・用量は、本剤を 1 日 1 回 14 週間経口投与することとされ、本剤の開始用量は 0.5 mg、増量間隔は 1 週間とされ、2 週目に 1 mg に増量後は、患者の状態に応じて 3 週目に 2 mg に増量することとされた。なお、投与開始 2 週目以降は、医師の判断により本剤 1 mg 又は 2 mg のいずれかの用量で調整を可能とし、本剤 1 mg よりも低い用量への減量が必要となる場合は治験が中止された。また、抗認知症薬は、88 試験から用法・用量が一定の場合は、継続可能とされた。

治験薬が投与された 164 例（88 試験プラセボ群からの継続例（プラセボ/本剤群）62 例、本剤群からの継続例（本剤継続群）102 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされ、ベースライン及び投与開始後に 1 度も CMAI 合計スコアが得られなかった被験者 8 例（2 例、6 例）を除いた 156 例（60 例、96 例）が有効性解析対象集団とされた。中止例は 47 例（18 例、29 例）であり、主な中止理由は有害事象 33 例（14 例、19 例）、医師の判断 5 例（1 例、4 例）等であった。

安全性について、すべての有害事象及びいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6 すべての有害事象及びいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ/本剤群 (62 例)	本剤継続群 (102 例)	全集団 (164 例)
すべての有害事象	56 (90.3)	92 (90.2)	148 (90.2)
いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象			
傾眠	7 (11.3)	13 (12.7)	20 (12.2)
不眠症	12 (19.4)	5 (4.9)	17 (10.4)
転倒	4 (6.5)	12 (11.8)	16 (9.8)
鎮静合併症	9 (14.5)	7 (6.9)	16 (9.8)
筋固縮	4 (6.5)	10 (9.8)	14 (8.5)
皮膚擦過傷	2 (3.2)	11 (10.8)	13 (7.9)
運動緩慢	3 (4.8)	10 (9.8)	13 (7.9)
挫傷	5 (8.1)	8 (7.8)	13 (7.9)
便秘	3 (4.8)	8 (7.8)	11 (6.7)
食欲減退	6 (9.7)	5 (4.9)	11 (6.7)
歩行障害	3 (4.8)	7 (6.9)	10 (6.1)
流涎過多	4 (6.5)	6 (5.9)	10 (6.1)
上咽頭炎	4 (6.5)	5 (4.9)	9 (5.5)
錐体外路障害	6 (9.7)	3 (2.9)	9 (5.5)
発熱	4 (6.5)	4 (3.9)	8 (4.9)
創傷	4 (6.5)	3 (2.9)	7 (4.3)

発現例数（発現割合（%））

死亡は、プラセボ/本剤群の1例（遠隔転移を伴う膵癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、治験期間終了後（重篤な有害事象のフォローアップ中）にプラセボ/本剤群の1例で死亡（加齢及び誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下と衰弱）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ/本剤群 6.5%（4/62例：誤嚥性肺炎2例、肺炎・気胸、大腿骨骨折各1例）、本剤継続群 6.9%（7/102例：筋固縮・運動緩慢・歩行障害・アカシジア、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加・歩行障害、大腿骨頸部骨折・誤嚥性肺炎、肺炎、大腿骨骨折、硬膜下血腫、激越各1例）に認められた。

治験期間中に投与中止に至った有害事象は、表7のとおりであった。

表7 投与中止に至った有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

プラセボ/本剤群 22.6% (14/62例)	錐体外路障害 ^{a)} 2例、運動緩慢 ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} ・ジストニア ^{a)} ・筋固縮 ^{a)} ・誤嚥・転倒・気管支炎、過小食 ^{a)} ・ジストニア ^{a)} 、アカシジア ^{a)} ・流涎過多 ^{a)} 、肺炎 ^{a)} ・気胸、緊張性膀胱 ^{a)} ・不眠症 ^{a)} ・アカシジア ^{a)} 、食欲減退 ^{a)} ・便秘 ^{a)} ・悪心 ^{a)} ・傾眠 ^{a)} 、誤嚥性肺炎 ^{a)} 、誤嚥性肺炎、大腿骨骨折、パーキンソン病 ^{a)} 、鎮静合併症 ^{a)} 、多汗症 ^{a)} 各1例
本剤継続群 18.6% (19/102例)	振戦 ^{a)} ・筋固縮 ^{a)} 、運動緩慢 ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} 、歩行障害 ^{a)} ・筋固縮 ^{a)} ・運動緩慢 ^{a)} 、流涎過多 ^{a)} ・運動緩慢 ^{a)} ・ジストニア ^{a)} ・転倒、薬物性肝障害 ^{a)} ・横紋筋融解症 ^{a)} 、鎮静合併症 ^{a)} ・肝機能異常 ^{a)} 、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加 ^{a)} ・歩行障害 ^{a)} 、膀胱炎 ^{a)} ・尿閉、筋固縮 ^{a)} 、ジストニア ^{a)} 、肝機能異常 ^{a)} 、振戦 ^{a)} 、発熱、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、硬膜下血腫、失神 ^{a)} 、激越、薬疹 ^{a)} 各1例

a) 治験薬との因果関係が否定されない事象

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の試験計画の適切性について

7.R.1.1 主要評価項目及び評価期間について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88試験）における主要評価項目及び評価期間の設定根拠について以下のように説明した。

主要評価項目の指標として用いたCMAIは、「認知症疾患診療ガイドライン2017」で推奨されているBPSDの評価尺度の1つであり、かつ海外においてAgitationの発現頻度を評価する尺度として用いられており（Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13: 991-8、J Gerontol B Psychol Sci 2000; 55: 180-6）、表8に示す29項目について過去2週間の頻度を7段階⁸⁾で評価する尺度として、スコアの合計により評価する。

なお、88試験及び国内継続投与試験（184試験）では、CMAIでの評価に関する訓練用資材を用いたトレーニングを受講した評価者（治験担当医師又は心理士）がCMAIを評価することとし、評価者が情報を収集することとなる介護者等には、介護者による被験者の観察手法、被験者日誌の記載方法、評価時の評価者向けへの情報提供方法に関するトレーニングを行うこととした。その上で、試験期間を通して各被験者に対し同一評価者により評価することとされていたことから、CMAIを用いた有効性評価の均質性は担保されていたと考える。

8) 1:1度もなかった、2:週1回未満、3:週に1~2回、4:週に数回、5:1日に1~2回、6:1日に数回、7:1時間に数回

表 8 CMAI の各項目

Aggressive behavior (Factor 1)	Physically non-aggressive behavior (Factor 2)	Verbally agitated behavior (Factor 3)	その他
<ul style="list-style-type: none"> ・つばを吐く（食事中を含む） ・悪態をつく、あるいは言語的攻撃 ・たたく（自分をたたく場合も含む） ・ける ・人や物につかみかかる ・押す ・物を投げる ・叫ぶ ・かむ ・ひっかく ・自傷他害（タバコ、熱湯など） ・物品損壊、器物破損 	<ul style="list-style-type: none"> ・徘徊する、目的なく歩き回る ・不適切な着衣、脱衣 ・別の場所に行こうとする（室内や屋外へ出ようとする） ・物を不適切に取り扱う ・何度も同じ行為を繰り返す ・全般的な落ち着きのなさ 	<ul style="list-style-type: none"> ・注目や助けを不当なほど要求し続ける ・文章や質問の繰り返し ・不満を訴える ・拒絶症 	<ul style="list-style-type: none"> ・物を隠す ・物を貯めこむ ・奇声を発する（不気味な笑いや泣き叫び） ・わざと倒れる ・不適切な物を飲食する ・言語的な性的言い寄り ・身体的な性的言い寄りや性器の露出

文献（Am J Geriatr Psychiatry 2005; 13: 991-8）に基づく分類。「その他」に示す各行動は、IPA の Agitation の定義に含まれておらず、Agitation ではなく認知症に基づく症状と考えられる行動や、Agitation の特定因子ではないとされている。

評価期間については、先行して実施された海外第Ⅲ相試験（331-12-283 試験）において、本剤 2 mg まで増量した後、8 週間投与することにより、主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 12 週後の変化量」について、プラセボ群に対する本剤 2 mg 群の優越性が検証されたことから、88 試験では、本剤 0.5 mg から投与開始し 2 mg までの漸増期間（2 週間）及び 2 mg 増量後の投与期間（8 週間）を考慮して、10 週間と設定した。

機構は、CMAI は Agitation の発現頻度を評価する指標であり重症度を評価する指標ではないこと、薬剤の有効性を評価する上では Factor 1～3 とその他の各評価項目における行動内容の各スコアを同等に扱うことが妥当であるか不明であること、及び CMAI Instruction Manual⁹⁾では、すべてのカテゴリーの合計スコアを算出することは有用ではない旨が記載されていることを踏まえ、CMAI 合計スコアの変化量で評価することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

Agitation は患者毎に行動が多様であり、患者の生活環境も一様ではないことから、Agitation の各行動が日常生活に及ぼす影響は患者毎に異なる。そのため、薬剤の薬効を評価する上で、CMAI の各評価項目における行動内容の各スコアを同等に扱うことが妥当であるかは不明と考える。一方、CMAI の各項目をまとめて評価する合計スコアについては、CMAI 合計スコアが低い集団と比較して、CMAI 合計スコアが高い集団で Agitation の重症度（CGI-S スコアによる評価）が高いとの報告¹⁰⁾もある。したがって、CMAI 合計スコアを用いて有効性を評価した。

なお、事後的解析ではあるが、88 試験において、CMAI 合計スコアの変化量と副次評価項目に設定した CGI-S スコアの変化量が関連したことを確認した。

機構は、88 試験の主要評価項目を「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 10 週後の変化量」としたことは理解できる。ただし、CMAI 合計スコアは Agitation の様々な症状をまとめた評価であること、発現頻度のみを考慮したものであり重症度は考慮されていないことを踏まえ、本剤の Agitation に対する有効性の評価においては、CMAI 合計スコアを用いた主要評価項目の結果に加え、CMAI のサブスケール（Factor 1～3）別の結果及び副次評価項目の結果も踏まえて検討する（7.R.2 参照）。

9) Instruction manual for the CMAI (The Research Institute of the Hebrew Home of Greater Washington; 1991)

https://www.dementiaresearch.org.au/wp-content/uploads/2016/06/CMAI_Manual.pdf

10) <https://qsqa.library.queensu.ca/server/api/core/bitstreams/4c0d32f1-ff7d-4822-a138-52e627084f47/content>

7.R.1.2 対象患者について

機構は、88 試験において IPA の定義に基づき Agitation を有する患者であることに加えて、NPI/NPI-NH での興奮 (Agitation/Aggression) の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上、かつ IPA の定義による攻撃的発言及び攻撃的行動が 3 回以上認められる患者とした根拠及びその適切性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

NPI/NPI-NH の各項目について、臨床的に重要な基準はスコアが 4 点以上であり、日常診療において治療介入の必要性を判断する上で指標になるとの報告がある (JAMA 2002; 288: 1475-83) ことから、本剤の国内外の臨床試験では NPI/NPI-NH の興奮 (Agitation/Aggression) の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上であることを選択基準の一つとして設定した。

AD に伴う Agitation を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (331-12-283 試験) では、プラセボ又は本剤 (1 又は 2 mg) を 1 日 1 回 12 週間経口投与し、主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 12 週後の変化量」について、本剤 2 mg 群のみでプラセボ群に対する優越性が検証された。一方、AD に伴う Agitation を有する患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (331-12-284 試験) では、プラセボ又は本剤 0.5~2 mg¹¹⁾の範囲で 1 日 1 回 12 週間経口投与し、主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 12 週後の変化量」について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されなかった。

283 試験及び 284 試験から有効性に影響を及ぼす因子を事後的に検討した結果、「CMAI Factor1 の基準を満たす被験者¹²⁾」の部分集団では、本薬群とプラセボ群との差が大きくなる傾向が認められた。一般的に、CMAI サブスケールの Aggressive Behavior (CMAI Factor1) に含まれる攻撃性を伴う症状は、介護者負担の最も大きい症状の 1 つであることが報告されている (Curr Psychiatry Rep 2017; 19: 64 等)。したがって、88 試験の計画にあたっては、プラセボ群との比較において適切に本剤の有効性を評価するために、選択基準の一つとして、攻撃性を伴う症状を有することを条件とすることが適切と考えた。

ただし、CMAI スコアを選択基準に設けた場合、症例登録時に CMAI スコアに対して評価者バイアスが生じないよう盲検化する必要があるが、選択基準を盲検化することは困難と考えた。CMAI を使用せずに十分な頻度の Agitation を有する患者を対象とできるように、CMAI factor 1 (Aggressive behavior) と同様の症状を含んでいる IPA の定義 (B (b) Verbal aggression (攻撃的発言) 及び (c) Physical aggression (攻撃的行動)) を用いることとし、IPA で定義される攻撃的発言及び攻撃的行動がベースライン評価の前の 2 週間で 3 回以上認められる患者を選択基準として設定することとした。

なお、その他の選択基準及び除外基準は、既往歴、合併症の除外基準が異なることを除き、283 試験及び 284 試験と同様であった。

機構は、以下のように考える。

283 試験及び 284 試験の結果等を踏まえ、88 試験において、IPA の定義に基づき Agitation を有する患者を適切に選択し、NPI/NPI-NH の興奮 (Agitation/Aggression) の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点

11) 本剤の開始用量は 0.25 mg とされ、4~14 日目に 0.5 mg、15~28 日目に 1 mg、29 日目以降は 2 mg を 1 日 1 回に増量することとされた。1 mg 到達後は、適宜治験責任医師の臨床的判断により増減することとされた。

12) 以下のいずれかを満たすこととされた。

- 1 項目以上の Aggressive behavior が 1 週間に数回
- 2 項目以上の Aggressive behavior が 1 週間に 1 回又は 2 回
- 3 項目以上の Aggressive behavior が 1 週間に 1 回未満
- 2 項目の Aggressive behavior が 1 週間に 1 回未満かつ 1 項目の Aggressive behavior が 1 週間に 1 回又は 2 回

以上、かつ IPA の定義の攻撃的発言及び攻撃的行動が 3 回以上認められる患者を対象としたことは理解できる。ただし、本剤の有効性の評価にあたって、88 試験では非攻撃的な症状を有する患者を組み入れる規定がないことを踏まえ、本剤の有効性が非攻撃性の症状を含めた Agitation の様々な症状に対して期待できるのか、検討する必要がある (7.R.2 参照)。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の AD に伴う Agitation を有する患者における有効性について、以下のように説明した。

国内第 II/III 相試験 (88 試験) において、主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 10 週後の変化量」について、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が検証された (7.1 表 3)。

なお、88 試験の中止割合は、プラセボ群 22.1% (33/149 例)、本剤 1 mg 群 25.9% (29/112 例) 及び本剤 2 mg 群 31.5% (47/149 例) であった。主要解析である MMRM に基づく解析は、欠測値に対して Missing At Random (MAR) を仮定していることから、感度分析として、欠測値について Missing Not At Random (MNAR) を仮定した解析 (Tipping Point Analysis) を行った結果、プラセボ群と比較して本剤各群の有効性が示唆され (表 9)、主要解析の結果と概ね同様であったことから、中止例の発現状況が有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低く、主要解析の結果の頑健性が示された。

表 9 88 試験の主要評価項目の感度分析 (Tipping Point Analysis) の結果

ペナルティ (MAR からのシフト)	本剤 1 mg 群		本剤 2 mg 群	
	プラセボ群との群間差 [95%CI]	p 値	プラセボ群との群間差 [95%CI]	p 値
主要解析: MMRM	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175	-7.2 [-10.0, -4.3]	< 0.0001
感度分析: MNAR-MI ^{a)} (60%)	-3.1 [-6.2, -0.1]	0.0443	-6.0 [-8.9, -3.2]	< 0.0001
感度分析: MNAR-MI ^{a)} (70%)	-3.1 [-6.1, 0.0]	0.0508	-5.8 [-8.7, -3.0]	< 0.0001
感度分析: MNAR-MI ^{a)} (200%)	-2.0 [-5.2, 1.3]	0.2323	-3.1 [-6.1, -0.1]	0.0451

a) 各本剤群における全ての理由による中止について中止後の欠測値に MNAR を仮定し、各本剤群のデータに基づく補完モデルを用いて補完した (補完回数 100 回) 後、中止後の補完値にペナルティ (主要解析において MMRM を用い推定された群間差×k、k は 0~200% とされた) を加えた。その上で、主要解析と同じ MMRM を用いた解析を実施し、結果を統合し、投与 10 週までの変化量の各本剤群とプラセボ群の群間差の推定値とその 95%CI 及び p 値を算出した。表中には、有効性の結論が覆る (p 値が 0.05 を超える) 時の k 及び最大の k としたときの結果が掲示されている。

また、CMAI 合計スコアのベースラインから各時点の変化量は、表 10 のとおりであり、本剤 1 mg 群では本剤投与開始 8 週間後から、本剤 2 mg 群では本剤投与開始 4 週間後からプラセボ群と比較して改善する傾向が認められた。

表 10 各評価時点の CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量 (88 試験、FAS)

評価時点	投与群	CMAI 合計スコア ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{b)}
ベースライン	プラセボ群	62.7 ± 11.7 (147)	
	本剤 1 mg 群	62.1 ± 11.3 (108)	
	本剤 2 mg 群	64.1 ± 12.9 (148)	
2 週後	プラセボ群	59.6 ± 12.6 (147)	-2.9 ± 0.75 (147)
	本剤 1 mg 群	58.0 ± 13.1 (108)	-3.9 ± 0.87 (108)
	本剤 2 mg 群	59.4 ± 13.6 (148)	-4.3 ± 0.75 (148)
4 週後	プラセボ群	57.3 ± 13.5 (138)	-4.7 ± 0.89 (138)
	本剤 1 mg 群	55.7 ± 12.4 (99)	-5.7 ± 1.03 (99)
	本剤 2 mg 群	55.0 ± 13.1 (138)	-8.2 ± 0.88 (138)
6 週後	プラセボ群	55.8 ± 13.0 (127)	-6.2 ± 0.94 (127)
	本剤 1 mg 群	53.2 ± 12.8 (91)	-8.4 ± 1.10 (91)
	本剤 2 mg 群	52.2 ± 13.8 (128)	-10.6 ± 0.94 (128)
8 週後	プラセボ群	54.9 ± 14.8 (120)	-7.1 ± 1.00 (120)
	本剤 1 mg 群	51.1 ± 13.0 (88)	-10.6 ± 1.16 (88)
	本剤 2 mg 群	48.7 ± 12.8 (109)	-13.9 ± 1.01 (109)
10 週後	プラセボ群	53.6 ± 13.3 (116)	-8.0 ± 1.03 (116)
	本剤 1 mg 群	50.3 ± 14.4 (83)	-11.7 ± 1.20 (83)
	本剤 2 mg 群	47.5 ± 13.4 (104)	-15.2 ± 1.05 (104)

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

主な患者背景別の「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 10 週後の変化量」は表 11 のとおりであった。

表 11 背景因子別の CMAI 合計スコアのベースラインから 10 週後の変化量 (88 試験、FAS)

	投与群	CMAI 合計スコア ^{a)}		ベースラインから投与 10 週後の変化量 ^{b)}	
		ベースライン	投与開始 10 週後		
年齢	65 歳未満	プラセボ群	73.3 ± 22.7 (4)	53.7 ± 7.0 (3)	-10.1 ± 8.2 (3)
		本剤 1 mg 群	62.4 ± 8.8 (7)	60.0 ± 15.9 (6)	-4.9 ± 6.3 (6)
		本剤 2 mg 群	67.8 ± 12.7 (4)	50.0 ± 11.8 (3)	-10.6 ± 7.7 (3)
	65 歳以上 75 歳未満	プラセボ群	63.5 ± 9.8 (20)	55.4 ± 12.6 (17)	-7.9 ± 3.0 (17)
		本剤 1 mg 群	65.3 ± 14.0 (18)	57.5 ± 19.9 (15)	-9.6 ± 3.2 (15)
		本剤 2 mg 群	67.1 ± 14.2 (20)	54.2 ± 18.4 (16)	-13.6 ± 3.1 (16)
	75 歳以上	プラセボ群	62.3 ± 11.5 (123)	53.2 ± 13.6 (96)	-7.8 ± 1.1 (96)
		本剤 1 mg 群	61.3 ± 10.9 (83)	47.7 ± 11.7 (62)	-13.0 ± 1.4 (62)
		本剤 2 mg 群	63.5 ± 12.7 (124)	46.2 ± 12.1 (85)	-15.5 ± 1.1 (85)
ベースラインの CMAI 合計スコア	中央値 ^{c)} 以下	プラセボ群	54.4 ± 5.0 (80)	46.7 ± 9.0 (65)	-6.7 ± 1.0 (65)
		本剤 1 mg 群	53.9 ± 5.3 (58)	46.0 ± 9.2 (41)	-7.5 ± 1.2 (41)
		本剤 2 mg 群	52.2 ± 5.4 (64)	40.7 ± 9.2 (47)	-10.5 ± 1.2 (47)
	中央値 ^{c)} 超	プラセボ群	72.6 ± 9.5 (67)	62.3 ± 12.6 (51)	-9.0 ± 1.9 (51)
		本剤 1 mg 群	71.5 ± 8.8 (50)	54.6 ± 17.1 (42)	-16.3 ± 2.1 (42)
		本剤 2 mg 群	73.2 ± 8.8 (84)	53.2 ± 13.8 (57)	-19.6 ± 1.7 (57)
介護者の種別	病院の スタッフ	プラセボ群	61.1 ± 10.4 (102)	51.5 ± 11.8 (76)	-9.3 ± 1.2 (76)
		本剤 1 mg 群	63.3 ± 11.2 (75)	48.5 ± 12.8 (57)	-13.9 ± 1.4 (57)
		本剤 2 mg 群	63.1 ± 12.5 (102)	45.1 ± 11.7 (68)	-16.7 ± 1.3 (68)
	介護施設の スタッフ	プラセボ群	61.3 ± 12.7 (12)	56.8 ± 20.1 (11)	-0.6 ± 3.8 (11)
		本剤 1 mg 群	59.3 ± 14.4 (7)	70.0 ± 41.0 (3)	-16.8 ± 5.6 (3)
		本剤 2 mg 群	63.0 ± 10.0 (11)	46.6 ± 11.5 (8)	-13.7 ± 3.9 (8)
	家族	プラセボ群	68.2 ± 13.7 (33)	57.7 ± 13.1 (29)	-8.4 ± 2.0 (29)
		本剤 1 mg 群	59.3 ± 10.5 (26)	52.4 ± 11.7 (23)	-8.5 ± 2.2 (23)
		本剤 2 mg 群	68.0 ± 14.2 (34)	54.4 ± 16.0 (27)	-13.7 ± 1.9 (27)
抗精神病薬 治療歴	なし	プラセボ群	62.5 ± 11.8 (49)	51.7 ± 14.6 (43)	-9.1 ± 1.7 (43)
		本剤 1 mg 群	62.0 ± 11.3 (37)	50.8 ± 18.2 (30)	-13.2 ± 2.0 (30)
		本剤 2 mg 群	63.7 ± 12.9 (51)	47.3 ± 11.7 (37)	-16.6 ± 1.7 (37)
	あり	プラセボ群	62.8 ± 11.7 (98)	54.7 ± 12.4 (73)	-7.5 ± 1.3 (73)
		本剤 1 mg 群	62.1 ± 11.4 (71)	50.1 ± 11.8 (53)	-11.2 ± 1.6 (53)
		本剤 2 mg 群	64.4 ± 12.9 (97)	47.7 ± 14.4 (67)	-14.5 ± 1.4 (67)

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

c) FAS の全体の中央値：61.0

65 歳未満の被験者数は限られており結果の解釈には限界があるが、65 歳以上 75 歳未満の被験者と 75 歳以上の被験者において、有効性が明らかに異なる傾向はなく、65 歳未満の集団を除くいずれの部分集団において、本剤群の CMAI 合計スコアの変化量はプラセボ群より大きい傾向であった。

主な副次評価項目について、「CGI-S スコア¹³⁾のベースラインから治験薬投与 10 週後の変化量」は、プラセボ群 -0.6 ± 0.09 、本剤 1 mg 群 -1.0 ± 0.10 及び本剤 2 mg 群 -1.4 ± 0.09 (最小二乗平均値 \pm 標準誤差) であり、プラセボ群と比較して本剤各群で改善傾向が認められた。

機構は、88 試験には、IPA の定義の B (b) Verbal aggression (攻撃的発言) 及び (c) Physical aggression (攻撃的行動) が認められた攻撃的な症状を有する患者を組み入れる規定がある一方で、B (a) Excessive motor activity (過度の運動行動) の症状に該当するような非攻撃的な症状を有する患者を組み入れる規定がないことを踏まえ、非攻撃性の症状を含めた Agitation の様々な症状に対して有効性が期待できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

88 試験に組み入れられた被験者について、CMAI Factor 1~3 の基準¹⁴⁾を用いてベースライン時にそれぞれの行動特性を有した被験者の割合を確認した結果、CMAI Factor 1 が 94.8% (382/403 例: プラセボ群 140/147 例、本剤 1 mg 群 99/108 例、本剤 2 mg 群 143/148 例、以下同順)、Factor 2 が 86.4% (348/403 例: 132/147 例、94/108 例、122/148 例) 及び Factor 3 が 69.0% (278/403 例: 98/147 例、79/108 例、101/148 例) であり、多くの被験者が CMAI Factor 1 だけでなく、Factor 2 や Factor 3 の非攻撃的な症状の行動特性を有していた。その上で、88 試験における CMAI の Factor 別での有効性は表 12 のとおりであり、Aggressive behavior (Factor 1)、Physically non-aggressive behavior (Factor 2) 及び Verbally agitated behavior (Factor 3) は本剤 1 mg 群より本剤 2 mg 群で改善が大きい傾向が認められた。

表 12 CMAI Factor 別の CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量 (88 試験、FAS)

	投与群	CMAI 合計スコア ^{a)}		ベースラインから 投与 10 週後の変化量 ^{b)}
		ベースライン	投与開始 10 週後	
Factor 1 (Aggressive behavior)	プラセボ群	21.7 \pm 6.7 (147)	18.8 \pm 6.8 (116)	-2.5 \pm 0.4 (116)
	本剤 1 mg 群	20.7 \pm 6.4 (108)	16.9 \pm 6.0 (83)	-4.1 \pm 0.5 (83)
	本剤 2 mg 群	22.6 \pm 6.3 (148)	15.8 \pm 4.6 (104)	-5.8 \pm 0.5 (104)
Factor 2 (Physically non-aggressive behavior)	プラセボ群	19.8 \pm 6.4 (147)	16.3 \pm 6.8 (116)	-3.1 \pm 0.5 (116)
	本剤 1 mg 群	20.1 \pm 6.5 (108)	16.0 \pm 7.3 (83)	-3.8 \pm 0.5 (83)
	本剤 2 mg 群	19.6 \pm 7.6 (148)	15.0 \pm 7.3 (104)	-4.5 \pm 0.5 (104)
Factor 3 (Verbally agitated behavior)	プラセボ群	11.9 \pm 4.7 (147)	9.8 \pm 4.3 (116)	-1.8 \pm 0.3 (116)
	本剤 1 mg 群	11.8 \pm 4.4 (108)	8.7 \pm 4.5 (83)	-3.1 \pm 0.3 (83)
	本剤 2 mg 群	12.3 \pm 4.8 (148)	8.4 \pm 3.9 (104)	-3.6 \pm 0.3 (104)

a) 平均値 \pm 標準偏差 (評価例数)

b) 最小二乗平均値 \pm 標準誤差 (評価例数)

13) AD に伴う Agitation の重症度を 8 段階 (0: 判定不能、1: 正常、2: 疾患の存在が否定できない程度、3: 軽症、4: 中等症、5: 重症、6: 非常に重症、7: 極めて重症) で評価

14) CMAI Factor 2 及び 3 の基準は、以下のいずれかを満たすこととされた。CMAI Factor 1 の基準は、脚注 12 参照。

<CMAI Factor 2 (Physically non-aggressive behavior) >

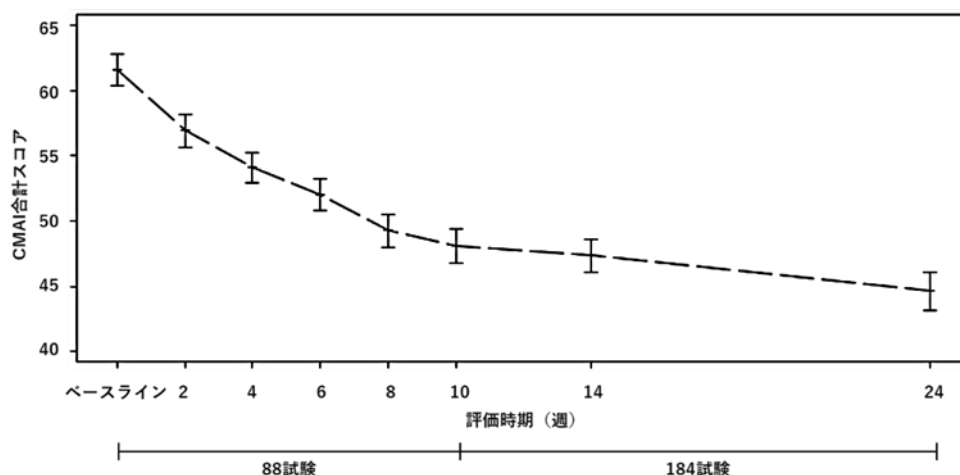
- 1 項目以上の Physically non-aggressive behavior が 1 日に 1 回又は 2 回
- 2 項目以上の Physically non-aggressive behavior が 1 週間に数回
- 3 項目以上の Physically non-aggressive behavior が 1 週間に 1 回又は 2 回
- 4 項目以上の Physically non-aggressive behavior が 1 週間に 1 回未満

<CMAI Factor 3 (Verbally agitated behavior) >

- 1 項目以上の Verbally agitated behavior が 1 日に 1 回又は 2 回
- 2 項目以上の Verbally agitated behavior が 1 週間に数回
- 3 項目以上の Verbally agitated behavior が 1 週間に 1 回又は 2 回
- 4 項目以上の Verbally agitated behavior が 1 週間に 1 回未満

以上より、88 試験の結果から、主要評価項目についてプラセボ群に対する本剤 1 mg 群及び本剤 2 mg 群の有効性が検証され、副次評価項目等の結果は主要評価項目の結果を支持するものであったこと等から、本剤の AD に伴う Agitation を有する患者に対する有効性が示された。

また、88 試験の本剤群から 184 試験に移行した被験者（本剤継続群）における、88 試験開始時からの CMAI 合計スコアの推移は図 1 のとおりであり、10 週以降も試験期間を通して有効性が維持する傾向が認められた。



評価時点	ベースライン	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	14 週	24 週
評価例数	96	96	96	96	96	96	96	73

図 1 184 試験の本剤継続群における CMAI 合計スコアの推移 (平均値±標準偏差)

機構は、以下のように考える。

88 試験の主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 10 週後の変化量」において、本剤 1 mg 群及び本剤 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。88 試験では中止割合が比較的高く、かつ群間で中止割合の差異が認められたが、欠測値の取扱いの仮定を変更した感度分析の結果、主要解析の結果の頑健性が確認できたことから、当該試験において中止例の発現が有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低い。

患者背景別の有効性については、一部の集団では症例数が限られていることに留意が必要であるものの、特定の集団で有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

また、副次評価項目である「CGI-S スコアのベースラインから治験薬投与 10 週後の変化量」について、プラセボ群と比較して本剤各群で改善傾向が認められた。さらに、88 試験では、選択基準で攻撃性を伴う症状を有することを条件としたが (7.R.1.2 参照)、多くの被験者が非攻撃的な症状の行動特性も有しており、全体集団において CMAI Factor 1 だけでなく、CMAI Factor 2 及び CMAI Factor 3 のスコアも本剤群でプラセボ群と比較して改善する傾向が認められたことから、攻撃的な症状に限らず、非攻撃的な症状に対する本剤の有効性も期待できる。

なお、88 試験の本剤群から 184 試験に移行した被験者（本剤継続群）において、24 週まで CMAI 合計スコアが維持する傾向にあったことを確認した。

以上より、国内臨床試験 (88 試験) から、AD に伴う Agitation を有する日本人患者に対する本剤の有効性は示されたと判断する。

7.R.3 安全性について

機構は、本剤の作用機序、ADに伴うAgitationを有する患者を対象とした臨床試験成績等から特に注意すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

7.R.3.1 臨床試験で認められた死亡例について

機構は、認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者への非定型抗精神病薬¹⁵⁾の投与により、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった旨の報告（JAMA 2005; 293: 2462）があること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88試験）では本剤投与群のみで死亡例が認められたことから、ADに伴うAgitationを有する患者における死亡リスクについて、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

88試験、国内継続投与試験（184試験）、海外臨床試験（283試験、284試験、213試験、211試験¹⁶⁾試験における死亡例の詳細は表13のとおりであった。

表13 国内外の臨床試験における死亡例

試験	投与群	年齢・性	有害事象名	発現日	治験薬との因果関係 ^{a)}	臨床的重症度	措置	転帰	
治験期間中に認められた死亡									
国内	88試験	本剤1mg群	9歳男性	心臓死	77 (最終投与後6日)	NOT RELATED	高度	—	死亡
		本剤1mg群	8歳男性	誤嚥性肺炎	55 (最終投与後28日)	NOT RELATED	高度	—	死亡
	184試験	プラセボ/本剤群	8歳女性	遠隔転移を伴う膵癌	59 (最終投与後3日)	NOT RELATED	高度	—	死亡
海外	283試験	本剤0.5mg群	7歳女性	脳炎	52 (最終投与後2日)	NOT RELATED	高度	用量維持	死亡
		本剤0.5mg群	8歳女性	頭蓋内出血	30 (最終投与後22日)	UNLIKELY RELATED	高度	用量維持	死亡
		本剤1mg群	6歳女性	閉塞性気道障害	110 (最終投与後25日)	NOT RELATED	高度	用量維持	死亡
		本剤1mg群	7歳女性	誤嚥性肺炎	63 (最終投与後-3日)	NOT RELATED	中等度	投与中止	死亡
		本剤2mg群	8歳女性	AD	90 (最終投与後4日)	NOT RELATED	高度	用量維持	死亡
	213試験	本剤3mg群	7歳女性	心不全	51 (最終投与後23日)	NOT RELATED	高度	—	死亡
	284試験	プラセボ群	8歳女性	肺炎	72 (最終投与後-2日)	NOT RELATED	高度	用量維持	死亡
治験期間終了後に死亡した被験者の治験期間中の重篤な有害事象と死亡の詳細									
国内	88試験	本剤1mg群	7歳男性	誤嚥性肺炎	12	RELATED	中等度	投与中止	回復
				肝腫瘍	15	NOT RELATED	軽度	用量維持	未回復
				治験期間終了後48日（最終投与後76日）に加齢と誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下及び長期臥床を原因とした衰弱死。死亡と治験薬との因果関係はなし。					
184試験	プラセボ/本剤群	8歳男性	誤嚥性肺炎	58	RELATED	中等度	投与中止	回復	
			治験期間終了後9日（最終投与後37日）に加齢及び誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下と老衰により死亡。死亡と治験薬との因果関係はなし。						
海外	284試験	本剤0.5-2mg群	8歳女性	硬膜下血腫	43	NOT RELATED	高度	投与中止	回復
				硬膜下血腫に続発した脳浮腫を伴う血管性脳症のため、後観察期終了後2日に死亡。これらの3事象と治験薬との因果関係はなし。					
211試験	未投与	7歳女性	脳血管発作	159	NOT RELATED	高度	—	死亡	
			211試験の先行試験において治験薬として本剤が投与。脳血管発作により死亡。						

a) 治験薬と有害事象の因果関係は「Related」、「Possibly related」、「Unlikely related」又は「Not related」の4分類で判断された。

国内臨床試験（88試験及び184試験）で治験期間中に認められた死亡例3例の詳細は以下のとおりで

15)本剤は当時未発売のため含まれていない。

16) 283試験及び284試験を完了した被験者の長期安全性観察試験であり、211試験では治験薬の投与はない。

ある。

9歳男性は、治験薬投与開始から71日後に投与を完了し、その6日後に心臓死（心臓関連の突然死）により死亡した。治験薬投与期間中の心電図及びバイタルサインに異常所見はなく、治験期間を通して重要な不整脈は認められておらず、本剤投与終了後に発現した心臓死であること、また関連は低いと考えられるもののトラゾドン塩酸塩が投与されていたことも踏まえ、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

8歳男性は、治験薬投与開始13日目に居眠りによる椅子からの転落で自力移動ができなくなり、本剤投与前後でのADに伴うAgitationの症状の比較ができなくなったため、投与27日目に治験薬の投与が中止された。投与開始14日目に中等度の錐体外路障害が発現したが、投与中止の翌日には回復し、その翌日には嚥下機能に問題ないことが確認された。その後、投与中止から6日後に誤嚥性肺炎が発現したが、治験担当医師により、誤嚥性肺炎は椅子から転落後の日常生活動作の減少や加齢に伴う嚥下機能の障害によるものと考えられるとされ、治験薬との因果関係は否定された。

8歳女性は、投与終了3日後に遠隔転移を伴う腓膵を発現し、投与終了35日後に死亡した。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

また、海外臨床試験（283試験及び213試験）の本剤群で治験期間中に認められた死亡例6例の詳細は下記のとおりである。

7歳性は、治験薬投与開始50日目に被験者の都合により投与中止した。その2日後に肺炎、心不全及び心停止の徴候が認められ、死亡した。死後解剖により、被験者の状態は急性化膿性髄膜炎により悪化したと判断された。慢性心不全の既往歴があり、治験薬投与によりうっ血性心不全が悪化し、それにより間接的に肺炎を引き起こした可能性が考えられる。細菌性髄膜炎の所見は菌血症の可能性が考えられたが、原因となる菌が肺炎によるものかどうかは不明とされ、治験薬との因果関係は否定された。

8歳性は、治験薬投与開始8日目に転倒し、後頭部を負傷した。介護施設スタッフに押されたとの主張及びneurobehavior symptomsのため、9日目に精神科医の診療を受診し、治験薬を中止した。14日目に症状の消失が確認されたが、30日目に不整脈、意識レベルの低下、不規則な呼吸、不安定な血圧、血腫を伴う大きな左側頭蓋内出血が認められ、35日目に死亡した。剖検の結果、ADと診断され、くも膜下出血が確認されたが、明らかな皮膚打撲、血腫、頭蓋骨骨折は認められなかった、治験薬との因果関係は否定された。

6歳性は、治験薬投与開始110日目に、食物を喉に詰まらせ、その後窒息し、呼吸停止、失神した。自発呼吸が正常化した後、呼吸補助の管理がなされ、112日目に気管切開、113日目に2回の血漿輸血がなされた。152日目に呼吸停止と失神を起こし、その後死亡した。死因は蘇生後の脳病変による広範な虚血性脳梗塞の発症と、吸引後の両側性間質性肺炎とされた。被験者は抗精神病薬クロルプロチキセンによる治療を受けており、また、ADの高齢被験者には嚥下障害があることが知られているため、治験薬との因果関係は否定された。

7歳性は、治験薬投与開始60日目に、高熱、興奮が認められ緊急搬送された。CTにより肺底部の無気肺が認められ、また、尿中ベンゾジアゼピン陽性であった。63日目に発熱は消失したが、再度発熱が認められ、誤嚥の可能性が示唆された。65日目に治験薬の投与が中止された。73日目に誤嚥性肺炎、低酸素性呼吸不全、嚥下障害を伴う人工呼吸器依存性呼吸不全が認められ、78日目に死亡した。慢性閉塞性肺疾患の既往歴とベンゾジアゼピン系薬剤の使用歴による呼吸器感染症の可能性が示唆され、治験薬との因果関係は否定された。

8 歳 性は、治験薬投与開始 86 日目に治験実施計画書の規定に準じて治験薬の投与を終了した。90 日目に全身状態が徐々に低下し、95 日目に死亡した。臨床検査、バイタルサイン、心電図に異常はなく、死因は自然な疾患進行によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。

7 歳 性は、治験薬投与開始 28 日目に幻覚が認められ、治験を中止した。32 日目に肺炎と診断され、51 日目に悪液質による心不全が認められ、死亡した。解剖の結果、冠動脈アテローム性動脈硬化症が認められた。冠動脈アテローム性動脈硬化症が心機能の悪化に寄与している可能性があり、レボフロキサシンを併用していたことも踏まえ、治験薬との因果関係は否定された。

88 試験における本剤群の死亡リスクを、前向きコホート研究 J-CATIA (Alzheimers Dement 2016; 12: 823-30) の高齢日本人 AD 患者における抗精神病薬投与中の死亡リスクと比較した。J-CATIA は、高齢日本人 AD 患者の抗精神病薬投与中における死亡リスクを抗精神病薬非投与群と比較し評価した研究であり、88 試験の結果と J-CATIA の抗精神病薬非投与群における死亡リスクとの比較は、本剤の死亡リスクを検討する上で有用であると考えた。なお、J-CATIA は、10079 例の患者を登録時の抗精神病薬使用状況に基づき、抗精神病薬投与群と抗精神病薬非投与群の 2 群に分けて 3 回の定点調査(登録時、10 週、24 週)を実施し、0~10 週(10 週後)及び 11~24 週(24 週後)の死亡割合を分析しており、その結果、死亡割合は 10 週後では抗精神病薬投与群 1.3% (63/4873 例)、抗精神病薬非投与群 1.1% (53/4898 例)、24 週後では抗精神病薬投与群 2.0% (94/4591 例)、抗精神病薬非投与群 1.9% (86/4608 例)であり、いずれの期間でも投与群と非投与群の死亡割合に違いは認められていない。88 試験における本剤 1 mg 群及び本剤 2 mg 群を併合した本剤群全体の死亡率(治験期間終了後の死亡例も含む)は 1.1% (3/261 例)であり、J-CATIA での抗精神病薬非投与群の 10 週時点での死亡率である 1.1% (53/4898 例)と同様であることから、88 試験の本剤群の死亡リスクは、J-CATIA の抗精神病薬非投与群の死亡リスクと同程度と考えられた。

また、88 試験の治験薬投与前のスクリーニング期間中に死亡率は 1.1% (8/727 例)であり、J-CATIA の抗精神病薬非投与群の死亡リスクと同程度と考えられた。死亡に至った有害事象は、肺炎 3 例(誤嚥性肺炎 2 例、肺炎による呼吸不全 1 例)、循環器疾患 2 例(心不全、心筋梗塞各 1 例)であった。727 例のスクリーニング期間の平均値は 3 週間と短期間の観察にも関わらず、8 例の死亡が確認されており、本治験で対象とした高齢の AD 患者は死亡リスクが高く、死亡に至った有害事象の内容から、特に誤嚥性肺炎による死亡や心臓死の発症リスクが高い患者集団であったと考える。

したがって、本剤投与により AD に伴う Agitation を有する患者の死亡リスクが増加するとは考えられず、88 試験等で認められた本剤投与時の死亡リスクは許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験で認められた死亡例は、いずれも治験担当医師により本剤が直接の死因と判断されていない。次段落に記載の内容も踏まえ、本剤の投与に際して、医師は、年齢や状態等、症例ごとのリスクを考慮の上で、本剤の投与の可否の慎重な判断及び投与中止の要否の継続的な検討が重要である。

抗精神病薬投与による死亡リスクについては、既に国内及び海外の添付文書でクラスラベリングによる注意喚起が行われている。本剤の米国の添付文書では AD に伴う Agitation に係る適応取得前は BOX WARNING として「Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at increased risk of death. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis」とされていたが、AD に伴う Agitation の承認審査において、『Over the course of the 12-week treatment period,

there was a clear imbalance of deaths, with a higher incidence and relative risk ratio among subjects receiving brexpiprazole vs. placebo. However, the low overall incidence relative to the Agency's previous meta-analysis findings and lack of drug-related causality in the individual death narratives leads to uncertainty regarding the true risk of brexpiprazole use in the intended population. Still, because the use of antipsychotics to treat psychosis and agitation has been associated with higher mortality in elderly patients, including brexpiprazole, the Boxed Warning should remain to adequately inform healthcare providers, patients, and caregivers.』と判断され、BOX WARNING として「Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at increased risk of death. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease.」とされており、また、AD に伴う Agitation に係る効能・効果は未承認の、欧州における本剤の添付文書では Special warnings and precautions for use として「Brexpiprazole has not been studied in elderly patients with dementia and is not recommended for the treatment of elderly patients with dementia due to increased risk of overall mortality.」とされている。本邦では、2018 年 1 月の初回承認時より、本剤の添付文書において、他の抗精神病薬と同様に、「その他の注意」の項で「外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。」と注意喚起されているが、以下の点等を踏まえ、本剤投与によるベネフィットリスクバランスを十分に理解した上で、各患者の症状等を十分確認して本剤投与の適否及び投与中止の要否の継続的な検討を行えるよう、改めて注意喚起を検討する必要があると考える。

- 既に添付文書で注意喚起しているように、外国での 17 の臨床試験の解析結果や疫学調査で、高齢の認知症患者において抗精神病薬による死亡リスクの上昇があり、AD に伴う Agitation を有する患者は、主に認知症を有している高齢であることから、患者の多くが、死亡リスクが高い集団であること。
 - 本剤投与により AD に伴う Agitation を有する患者の死亡リスクが増加することを示す明確なエビデンスは得られていない。その一方で、国内臨床試験において本剤群のみで認められた死亡例については、治験担当医師により因果関係はないと判断されているが、本剤投与時の誤嚥性肺炎が遠因となり死亡が引き起こされている可能性が疑われる症例も認められること等を踏まえると、外国での 17 の臨床試験の解析結果や疫学調査によって認められた死亡リスクが否定されるものではないこと。
 - 抗精神病薬を投与している高齢の認知症患者で死亡例が増加する一因として、過鎮静や転倒、嚥下障害に付随する誤嚥性肺炎、心血管系イベントが生じて死亡に至るという点を踏まえると、本剤投与にあたっては国内臨床試験で誤嚥性肺炎や突然死等の死亡例が報告されていることを理解した上で、AD に伴う Agitation に対する本剤投与の適否を慎重に判断する必要があると考えること。
 - 本剤投与後は過鎮静や転倒、嚥下障害に付随する誤嚥性肺炎、心血管系イベント等、患者の症状や様態の変化に留意し、継続的に投与中止の要否を慎重に判断する必要があると考えること。
- 本剤投与後の死亡に関するさらなる注意喚起の必要性及びその内容については、専門協議で議論する。

7.R.3.2 錐体外路症状について

申請者は、錐体外路症状関連の有害事象について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）及び国内継続投与試験（184 試験）における錐体外路症状関連の有害事象¹⁷⁾の発現割合は表 14 のとおりであった。88 試験において、プラセボ群と比較して本剤各群で錐体外路症状関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められ、本剤 1 mg 群と比較して本剤 2 mg 群で発現割合が高かったが、本剤 2 mg 群の 3 例（歩行障害、姿勢異常、錐体外路障害各 1 例）を除き、重症度は軽度又は中等度であった。184 試験では、本剤継続群で認められた振戦及び歩行障害・アカシジア（各 1 例）の重症度は高度であった。

表 14 錐体外路症状関連の有害事象（88 試験及び 184 試験、安全性解析対象集団）

	88 試験			184 試験		
	プラセボ群 (149 例)	本剤 1 mg 群 (112 例)	本剤 2 mg 群 (149 例)	プラセボ/本剤群 (62 例)	本剤継続群 (102 例)	全集団 (164 例)
錐体外路症状関連の有害事象	11 (7.4)	29 (25.9)	48 (32.2)	21 (33.9)	29 (28.4)	50 (30.5)
重篤な有害事象	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0	5 (4.9)	5 (3.0)
投与中止に至った有害事象	3 (2.0)	5 (4.5)	13 (8.7)	7 (11.3)	8 (7.8)	15 (9.1)
いずれかの本剤群で 2% 以上に認められた有害事象						
運動緩慢	0	8 (7.1)	20 (13.4)	3 (4.8)	10 (9.8)	13 (7.9)
流涎過多	1 (0.7)	1 (0.9)	18 (12.1)	4 (6.5)	6 (5.9)	10 (6.1)
筋固縮	1 (0.7)	9 (8.0)	16 (10.7)	4 (6.5)	10 (9.8)	14 (8.5)
歩行障害	1 (0.7)	5 (4.5)	15 (10.1)	3 (4.8)	7 (6.9)	10 (6.1)
錐体外路障害	1 (0.7)	4 (3.6)	7 (4.7)	6 (9.7)	3 (2.9)	9 (5.5)
振戦	3 (2.0)	5 (4.5)	6 (4.0)	3 (4.8)	4 (3.9)	7 (4.3)
パーキンソニズム	0	5 (4.5)	5 (3.4)	3 (4.8)	4 (3.9)	7 (4.3)
ジストニア	1 (0.7)	7 (6.3)	4 (2.7)	2 (3.2)	3 (2.9)	5 (3.0)
パーキンソン歩行	0	2 (1.8)	3 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (0.6)
ジスキネジア	4 (2.7)	1 (0.9)	3 (2.0)	1 (1.6)	3 (2.9)	4 (2.4)
アカシジア	4 (2.7)	0	1 (0.7)	2 (3.2)	5 (4.9)	7 (4.3)
落ち着きのなさ	0	0	0	2 (3.2)	0	2 (1.2)

発現例数（発現割合（%））

重篤な有害事象は、88 試験のプラセボ群 1 例（アカシジア）、本剤 2 mg 群 1 例（錐体外路障害）、184 試験の本剤継続群 2 例（筋固縮・運動緩慢・歩行障害・アカシジア、歩行障害各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、88 試験の本剤 2 mg 群の 1 例（錐体外路障害）及び 184 試験の本剤継続群 1 例（筋固縮・運動緩慢・歩行障害・アカシジア）は治験薬の投与終了後に認められた。

投与中止に至った有害事象は、88 試験のプラセボ群 3 例（アカシジア 2 例、錐体外路障害 1 例）、本剤 1 mg 群 5 例（錐体外路障害 2 例、振戦・筋固縮・運動緩慢・歩行不能、ジストニア、振戦・流涎過多各 1 例）、本剤 2 mg 群 13 例（錐体外路障害 2 例、運動緩慢・振戦・流涎過多・筋固縮、歩行障害、筋固縮・運動緩慢・歩行障害、姿勢異常、歩行障害・錐体外路障害、振戦・筋固縮・流涎過多・歩行障害・運動緩慢、運動緩慢、アカシジア、ジストニア、パーキンソン病、流涎過多各 1 例）であり、プラセボ群の錐体外路障害 1 例及び本剤 2 mg 群の歩行障害・筋固縮・運動緩慢、流涎過多・歩行障害・筋固縮・運動緩慢・振戦各 1 例を除き、転帰は回復又は軽快した。184 試験ではプラセボ/本剤群 7 例（錐体外路障害 2 例、運動緩慢・歩行障害・ジストニア・筋固縮、ジストニア、アカシジア・流涎過多、アカシジア、パーキンソニズム各 1 例）及び本剤継続群 8 例（振戦・筋固縮、運動緩慢・歩行障害、歩行障害・筋固縮・運動緩慢、流涎過多・運動緩慢・ジストニア、歩行障害、筋固縮、ジストニア、振戦各 1 例）に

17) MedDRA SMQ「錐体外路症候群」（狭域又は広域）に含まれる事象及び以下の事象

不器用、ファンブル、項部硬直、ミオトニー、固定姿勢保持困難、本態性振戦、企図振戦、ミオクローヌス、構語障害、構音障害、舌の麻痺、注視麻痺、眉間反射異常、下肢静止不能症候群、筋拘縮、周期性四肢運動障害、瞬目過多、流涎過多、ハンチントン病、唾液変性、頭部動揺

認められ、プラセボ/本剤群の1例（ジストニア）及び本剤継続群の1例（歩行障害・筋固縮・運動緩慢）を除き、転帰は回復又は軽快した。

現行の本剤の添付文書で錐体外路障害について注意喚起しているように、ADに伴うAgitationを有する患者においても本剤投与時には薬理作用に基づく錐体外路症状関連事象の発現に注意が必要であり、定期的に患者の症状を観察し、これらの事象が認められた場合には本剤投与に関するリスクとベネフィットを考慮して減量又は中止等の適切な処置を行う必要がある。

機構は、以下のように考える。

臨床試験で認められた錐体外路症状関連の有害事象について、致死的な転帰に至る事象ではないものの、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く認められ、重篤な有害事象も認められた。既承認効能・効果における安全対策と同様に、添付文書において錐体外路障害関連の有害事象に対する注意喚起をする等の適切な対応を講じる必要がある。

7.R.3.3 過鎮静関連の有害事象及び転倒を含む事故及び損傷関連の有害事象について

申請者は、過鎮静関連の有害事象及び転倒を含む事故及び損傷関連の有害事象の発現状況について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88試験）及び国内継続投与試験（184試験）における過鎮静関連の有害事象¹⁸⁾は表15のとおりであった。88試験において、プラセボ群と比較して本剤各群で過鎮静関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向が認められ、本剤1mg群と比較して本剤2mg群で発現割合が高かったが、ほとんどが軽度又は中等度の事象であった。88試験の本剤2mg群で認められた鎮静合併症2例及び傾眠1例の重症度は高度であったが、傾眠を除き、転帰は回復であった。重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、88試験の本剤1mg群3例（傾眠2例及び鎮静合併症1例）及び本剤2mg群14例（鎮静合併症9例及び傾眠5例）、184試験のプラセボ/本剤群2例（鎮静合併症及び傾眠各1例）及び本剤継続群1例（鎮静合併症）に認められ、88試験の本剤2mgの傾眠1例及び184試験のプラセボ/本剤群の1例（傾眠）及び本剤継続群の1例（鎮静合併症）を除き、軽快又は回復した。

表15 過鎮静関連の有害事象（88試験及び184試験、安全性解析対象集団）

	88試験			184試験		
	プラセボ群 (149例)	本剤1mg群 (112例)	本剤2mg群 (149例)	プラセボ/本剤群 (62例)	本剤継続群 (102例)	全集団 (164例)
過鎮静関連の有害事象	6 (4.0)	11 (9.8)	34 (22.8)	17 (27.4)	22 (21.6)	39 (23.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	4 (2.7)	3 (2.7)	14 (9.4)	2 (3.2)	1 (1.0)	3 (1.8)
いずれかの本剤群で2%以上に認められた有害事象						
傾眠	3 (2.0)	9 (8.0)	24 (16.1)	7 (11.3)	13 (12.7)	20 (12.2)
鎮静合併症	2 (1.3)	3 (2.7)	11 (7.4)	9 (14.5)	7 (6.9)	16 (9.8)
鎮静	0	0	0	1 (1.6)	2 (2.0)	3 (1.8)

発現例数（発現割合（%））

現行の本剤の添付文書では、本剤投与中の過鎮静の懸念があることから、自動車運転等の危険を伴う機械の操作に従事させない旨を注意喚起しており、ADに伴うAgitationを有する患者においても同様に対応することで臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

18) MedDRA PT で次に該当する事象：疲労、過眠症、倦怠感、鎮静、傾眠、鎮静合併症

また、88 試験における転倒を含む事故及び損傷関連の有害事象¹⁹⁾の発現状況は、表 16 のとおりであった。88 試験において、転倒及び転倒を含む事故及び損傷関連の有害事象の発現割合はプラセボ群と本剤各群で同程度であった。重篤な有害事象は、88 試験のプラセボ群 1 例（大腿骨骨折）、本剤 1 mg 群 1 例（大腿骨頸部骨折）及び本剤 2 mg 群 2 例（大腿骨頸部骨折、骨盤骨折各 1 例）、184 試験のプラセボ/本剤群 1 例（大腿骨骨折）及び本剤継続群 3 例（大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、硬膜下血腫各 1 例）に認められ、184 試験の本剤継続群 2 例（大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折）を除き、転帰は軽快又は回復であった。

投与中止に至った有害事象は、88 試験のプラセボ群 2 例（創傷・転倒、大腿骨骨折各 1 例）、本剤 2 mg 群 3 例（転倒、大腿骨頸部骨折、頸椎部脊髄損傷各 1 例）、184 試験のプラセボ/本剤群 2 例（転倒、大腿骨骨折各 1 例）及び本剤継続群 4 例（転倒、硬膜下血腫、大腿骨骨折、大腿骨頸部骨折各 1 例）に認められたが、88 試験の本剤 2 mg 群の 1 例（頸椎部脊髄損傷）及び 184 試験の本剤継続群の 2 例（大腿骨骨折、大腿骨頸部骨折各 1 例）を除き、転帰は軽快又は回復であった。

表 16 転倒を含む事故及び損傷関連の有害事象（88 試験及び 184 試験、安全性解析対象集団）

	88 試験			184 試験		
	プラセボ群 (149 例)	本剤 1 mg 群 (112 例)	本剤 2 mg 群 (149 例)	プラセボ/本剤群 (62 例)	本剤継続群 (102 例)	全集団 (164 例)
転倒	9 (6.0)	9 (8.0)	14 (9.4)	4 (6.5)	12 (11.8)	16 (9.8)
転倒を含む事故及び 損傷関連の有害事象	36 (24.2)	22 (19.6)	32 (21.5)	17 (27.4)	25 (24.5)	42 (25.6)
重篤な有害事象	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (1.3)	1 (1.6)	3 (2.9)	4 (2.4)
投与中止に至った 有害事象	2 (1.3)	0	3 (2.0)	2 (3.2)	4 (3.9)	6 (3.7)

発現例数（発現割合（%））

有害事象「転倒」が認められた被験者における、患者背景別の発現状況を比較した結果、年齢により差異が認められたが、抗精神病薬による前治療の有無、抗精神病薬併用の有無、AD の罹患期間等、その他の患者背景による影響は認められなかった。

年齢別の有害事象「転倒」について、88 試験で「転倒」が認められた被験者 32 例（プラセボ群 9 例、本剤 1 mg 群 9 例及び本剤 2 mg 群 14 例）及び 184 試験で「転倒」が認められた被験者 16 例（プラセボ/本剤群 4 例及び本剤継続群 12 例）のうち、2 例（88 試験のプラセボ群 1 例及び 184 試験のプラセボ/本剤群 1 例）を除き、75 歳以上であった。88 試験では、「転倒」の発現割合はプラセボ群と本剤群で同程度であり、プラセボ群においても 75 歳以上の被験者の割合が高かったことから、「転倒」は本剤投与によらず高齢患者で発現しやすい事象と考える。

本剤投与が有害事象「転倒」の発現状況に及ぼす影響は特段認められなかったが、「認知症診療ガイドライン 2017」等では、抗精神病薬投与による転倒及び骨折のリスクが記載されており、本剤の米国添付文書においてクラスラベリングで抗精神病薬において傾眠等が生じる可能性があり、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがある旨等が注意喚起されていること、本剤の投与対象となる認知症の高齢者は転倒及び骨折リスクが高く、その後の患者の状態に重大な影響が及ぶリスクが高い集団であることを踏まえ、本剤の添付文書で転倒及び骨折リスクについて注意喚起することが適切と考える。

機構は、臨床試験で認められた過鎮静関連の有害事象及び転倒を含む事故及び損傷関連の有害事象について、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高く認められる傾向はなかったものの、AD を伴う Agitation を有する患者の多くは転倒のリスクが高くなる傾向にある高齢者であること、一般的に抗精神

19) MedDRA SMQ 「事故および損傷 (SMQ) /Accidents and injuries (SMQ)」（狭域又は広域）に含まれる PT

病薬投与により傾眠等が生じ、転倒及び骨折のリスクが高いとされていること等を踏まえると、添付文書において新たに転倒等の注意喚起をする等の適切な対応を講じる必要がある。

7.R.3.4 誤嚥性肺炎について

申請者は、誤嚥性肺炎について、以下のように説明した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）における誤嚥性肺炎は、プラセボ群 0%（0/149 例）、本剤 1 mg 群 1.8%（2/112 例）及び本剤 2 mg 群 1.3%（2/149 例）であり、本剤群のみで認められた。本剤 1 mg 群の 1 例は死亡に至ったが、治験薬との因果関係はなしと判断された。死亡以外の重篤な誤嚥性肺炎は本剤 1 mg 群 1 例及び本剤 2 mg 群 2 例に認められ、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った誤嚥性肺炎の有害事象は、本剤 1 mg 群及び本剤 2 mg 群各 1 例に認められ、いずれも転帰は回復であった。

国内継続投与試験（184 試験）における誤嚥性肺炎は、プラセボ/本剤群 4.8%（3/62 例）及び本剤継続群 2.9%（3/102 例）に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な誤嚥性肺炎は 3 例（プラセボ/本剤群 2 例、本剤継続群 1 例）に、投与中止に至った事象はプラセボ/本剤群 2 例に認められ、いずれも転帰は回復であった。

本剤投与開始後に誤嚥性肺炎を発現し、死亡又は死亡以外の重篤な有害事象が発現した症例は、88 試験において本剤 1 mg 群及び本剤 2 mg 群各 2 例並びに 184 試験 3 例であった。7 例全例ともに誤嚥性肺炎の既往と治験開始時の錐体外路障害の合併はなかった。7 例のうち、治験薬と関連が否定されなかった誤嚥性肺炎は、88 試験の本剤 1 mg 群 1 例及び 184 試験のプラセボ/本剤群 1 例の 2 例であり、2 例とも誤嚥性肺炎回復後に死亡に至ったが、いずれも治験薬と死亡との関連については否定されている（7.R.3.1 参照）。

以上より、国内の臨床試験成績において、本剤投与開始後に誤嚥性肺炎を発現し、その後死亡又は死亡以外の重篤な有害事象が認められたこと、AD 患者は比較的高年齢であり、かつ嚥下機能の低下による誤嚥性肺炎のリスクが高いこと、本剤を含む抗精神病薬は大脳基底核のドパミン D₂ 受容体の拮抗作用を有し、抗精神病薬の投与により嚥下・咳嗽反射が障害され、嚥下機能が低下し、誤嚥性肺炎を起こす可能性があることから（認知症ハンドブック第 2 版: 332-5 等）、本剤の添付文書において、AD を伴う Agitation を有する患者に対して本剤投与中は、患者の状態を注意深く観察し、嚥下障害の症状が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う旨を注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績等を踏まえると、AD を伴う Agitation 患者において、死亡や重篤な状態に至る誤嚥性肺炎が発現する可能性があることから、本剤の添付文書において注意喚起を行うとの申請者の対応は適切である。

機構は、提出された試験成績等に基づく、7.R.3.1～7.R.3.4 項における検討により、本剤の使用にあたっては、錐体外路症状、転倒関連の有害事象、誤嚥性肺炎等について注意を要するが、これらの事象も含めて適切な注意喚起の下で使用されることで、AD に伴う Agitation の日本人患者における本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

Agitation を含む BPSD に対する治療には、薬物療法と非薬物療法がある。自分自身や他者を危険にさらす攻撃性を伴う症状が認められる等の例外的な状況を除き、基本的には非薬物療法（グループ活動、音楽療法、タクティールケア、マッサージ等）を優先的に実施し、非薬物療法で十分な効果が得られない場合に薬物療法を検討することが推奨されている（「認知症疾患診療ガイドライン 2017」及び「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン（第 2 版）」（平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）））。

現時点で、本邦では AD に伴う Agitation を有する患者に対して適応を有している薬剤はないものの、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」では、薬物療法に用いる薬剤として、リスペリドン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬、セルトラリン、エスシタロプラム、トラゾドン等の抗うつ薬、抑肝散、カルバマゼピン、チアプリド等が挙げられている。いずれも臨床試験において有効性及び安全性は検証されていないが、向精神薬を処方された AD 患者の約 21% に抗精神病薬の処方²⁰⁾が確認されたとの報告（Int Psychogeriatr 2014; 27: 407-15 及び 417-8）等があることから、抗精神病薬による治療を必要とする患者が存在する。

本剤は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）及び国内継続投与試験（184 試験）において、AD に伴う Agitation を有する患者に対する有効性が示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）。ことから、非薬物療法で効果不十分又は非薬物療法では対応できない AD に伴う Agitation を有する患者に対する治療選択肢になると考える。

機構は、以下のように考える。

88 試験及び 184 試験において、本剤の AD に伴う Agitation を有する患者に対する有効性が示され（7.R.2 参照）、適切な注意喚起の下で使用されることで安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）。

本剤は、AD に伴う Agitation を有する患者に対して、非薬物療法で十分な効果が認められない場合の治療選択肢の一つとして医療現場に提供する意義はある。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、以下のように説明した。

IPA による定義（7.1 表 2 参照）を満たす Agitation を有する AD 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）及び国内継続投与試験（184 試験）において、本剤の有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性は許容可能と考えることから（7.R.3 参照）、本剤の適応対象を 88 試験及び 184 試験に準じた AD に伴う Agitation とすることが適切と考えた。

現在、国内の診療ガイドライン、診断基準、MedDRA 等で用いられている「Agitation」は、各日本語訳で含まれる症状の範囲が異なり、本邦における Agitation の解釈は統一されていない。したがって、適正使用の観点から、本剤の投与対象となる患者を明確にする必要があると考えた。

申請時の効能・効果は、「アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション」とした上で、CMAI Factor 1～3 の「Aggressive behavior」、「Physically non-aggressive behavior」及び「Verbally agitated behavior」を

20) 「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（平成 23 年 9 月 28 日付保医発 0928 第 1 号）」において、原則として、「リスペリドン、ケチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン」を「器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性」に対して使用した場合に当該使用例を審査上認める旨が通知されている。

参考に、「攻撃的行動及び発言」、「非攻撃的行動の亢進」及び「焦燥を伴う言動」の文言を検討した。しかしながら、医師によって Agitation の症状の認識に差が生じないように、より医療現場で理解しやすい、平易かつ具体的な記載とすることが適切と考えた。

そこで、IPA による定義の基準 B『The patient exhibits at least one of the following behaviors that are associated with observed or inferred evidence of emotional distress.』に着目し、Agitation の背景にある「emotional distress」（情動的苦痛）の症状の例として挙げられている「rapid changes in mood, irritability, outburst」並びに IPA による定義の基準 B に該当する行動として記載されている『(a) Excessive motor activity』、『(b) Verbal aggression』及び『(c) Physical aggression』を参考に、「アルツハイマー型認知症に伴う下記アジテーション 焦燥感、易刺激性、興奮による過活動及び攻撃的言動」とすることが適切と考えた。「焦燥感」、「易刺激性」及び「興奮」の用語は、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」において、BPSD における症状についての解説で用いられている用語であることから、医療現場に対してより理解しやすい表現であると考えた。

なお、IPA の定義に基づき、CMAI で評価される 29 項目の行動を参考に Agitation の具体的な症状を十分に理解した上で、AD に伴う Agitation を有する患者のみに投与するよう注意喚起することが必要と考えたことから、添付文書等において例示する。

機構は、以下のように考える。

88 試験及び 184 試験で対象とされた AD に伴う Agitation を有する患者に対し、本剤の有効性が示され（7.R.2 参照）、適切な注意喚起の下で使用されることで安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）ことから、臨床試験で対象とした患者に基づき、本剤の効能・効果を設定することは差し支えないと考える。

現時点では、本邦において「Agitation」の用語が示す症状に関する共通認識が医療現場に浸透しているとは言い難い状況であることを踏まえ、投与対象と考えられる患者の具体的な症状を明確にするとの申請者の方針は妥当と考える。用語については、申請者の検討を踏まえると、「焦燥感、易刺激性、興奮による過活動及び攻撃的言動」は、医療現場の医師が持つイメージに違いが生じる懸念は低いと考える。ただし、本剤の投与対象について臨床試験に基づいて添付文書等で具体的に注意喚起するとともに、関連学会等とも連携して、本剤の投与対象に関する医療現場への周知及び徹底をしていくことが重要である。

また、本剤の臨床的位置付けを踏まえると（7.R.4 参照）、本剤の添付文書において非薬物療法で効果不十分又は非薬物療法では対応できない場合に本剤を投与する旨を注意喚起する必要がある。本剤の臨床使用にあたっては、Agitation の症状を明確にする必要があることから、添付文書において具体的な Agitation の症状の情報を提供することで、適切な患者を選択できるようにすることは妥当と判断する。

なお、「アジテーション」との用語を効能・効果に含めることの適否等については、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、AD に伴う Agitation を有する患者における本剤の用法・用量について、以下のように説明した。

① 本剤の開始用量及び増量間隔について

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（88 試験）における本剤の用法・用量は、健康成人及び統合失調症患者を対象とし

た臨床試験成績から本剤の薬物動態に民族差は認められなかったこと（平成 29 年 11 月 16 日付け「レキサルティ錠 1 mg 他」審査報告書参照）等から、AD に伴う Agitation を有する患者を対象とした海外第 III 相試験（331-12-283 試験及び 331-12-284 試験）の結果を参考に設定した。

開始用量及び増量間隔について、283 試験及び 284 試験では、本剤の投与対象となる被験者集団の多くが高齢者と想定されたことから、安全性を考慮し、0.25 mg から投与開始し、4 日目に 0.5 mg、15 日目に 1 mg、29 日目に 2 mg に増量した結果、安全性は臨床的に問題となる傾向は認められなかった。283 試験及び 284 試験の結果を踏まえ、88 試験では、より早く 2 mg まで増量し治療効果を得るために、開始用量として 0.5 mg から投与開始し、安全性を確認した上で、7 日目に 1 mg、14 日目に 2 mg に増量することとした。

88 試験で認められた有害事象の初回発現時期は表 17 のとおりであり、投与初期（投与開始 1～7 日目：本剤各群の投与量 0.5 mg、投与開始 8～14 日目：本剤各群の投与量 1 mg）にプラセボ群に対して本剤各群で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。投与開始 7 日目までに本剤 0.5 mg 投与により重篤な有害事象を発現した被験者は 1 例（大腿骨頸部骨折）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。投与開始 7 日目までに投与中止に至った被験者は、本剤 0.5 mg 投与で 1 例（錐体外路障害）認められたが、プラセボ群でも 1 例（錐体外路障害）認められ、プラセボ群と比較して本剤各群で臨床的に問題となるような傾向はなかった。

表 17 本剤の国内臨床試験における有害事象の初回発現時期（88 試験：安全性解析対象集団）

	プラセボ群	本剤 1 mg 群	本剤 2 mg 群
全期間	110/149 例 (73.8)	86/112 例 (76.8)	126/149 例 (84.6)
1～7 日	30/149 例 (20.1)	25/112 例 (22.3)	35/149 例 (23.5)
8～14 日	22/147 例 (15.0)	18/109 例 (16.5)	17/148 例 (11.5)
15～21 日	14/141 例 (9.9)	15/104 例 (14.4)	20/144 例 (13.9)
22～28 日	13/138 例 (9.4)	7/100 例 (7.0)	10/139 例 (7.2)
29～35 日	6/129 例 (4.7)	4/96 例 (4.2)	11/133 例 (8.3)
36～42 日	7/126 例 (5.6)	4/91 例 (4.4)	7/130 例 (5.4)
43～49 日	4/123 例 (3.3)	5/90 例 (5.6)	15/120 例 (12.5)
50～56 日	0/120 例 (0)	1/89 例 (1.1)	2/110 例 (1.8)
57～63 日	4/116 例 (3.4)	2/86 例 (2.3)	4/106 例 (3.8)
64～70 日	2/116 例 (1.7)	1/85 例 (1.2)	1/105 例 (1.0)
70 日～	2/24 例 (8.3)	1/13 例 (7.7)	1/19 例 (5.3)

発現例数/評価例数（発現割合（%））

また、88 試験における主要評価項目である「CMAI 合計スコアのベースラインから治験薬投与 10 週目までの変化量」について、本剤 1 mg 群及び本剤 2 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証され、安全性について、両用量ともに大きな問題はなく忍容性も良好であったが、本剤 2 mg 群では本剤 1 mg 群と比較して投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった。

国内継続投与試験（184 試験）では、安全性の観点から本剤 2 mg への増量が困難と判断した場合は 1 mg を維持用量として投与することとし、2 mg 増量後に有害事象の発現又は症状の改善が認められ減量が可能と判断された場合は 1 mg に減量できる用法・用量で実施され、プラセボ/本剤群の被験者では、本剤 0.5～2 mg のうち、投与期間を通して本剤 1 mg が最も多く投与された被験者は 40.3%（25/62 例）であり、最終投与量が 1 mg であった被験者は 54.8%（34/62 例）であった。

以上を踏まえ、本剤の用量は、通常 1～2 mg として、患者の状態により 2 mg を超えない範囲で適宜増減できることとすることが適切と考えた。

増量間隔について、88 試験及び 184 試験に準じて、1 週間以上の間隔をあけることが妥当と考えた。

② 本剤の投与期間について

「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン（第 2 版）」では、抗精神病薬の長期使用をできるだけ避けることが推奨されている。また、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」においても、向精神薬を開始した場合は継続的に効果と副作用を評価し、不利益が利益を上回ると考えられる場合は、薬物治療の中止により精神症状が再燃する可能性に注意しつつ減量・中止を検討する旨、安全性に考慮し、症状の改善に合わせて適宜減薬もしくは休薬する旨等が推奨されている。

したがって、AD に伴う Agitation を有する患者に対する本剤の推奨される投与期間は、有効性及び安全性が確認された 88 試験及び 184 試験に準じて、最長で 24 週間と考える。

また、88 試験において、10 週間の投与により本剤の有効性が確認されたことから、約 10 週間投与しても効果が認められない場合は漫然と投与せず投与中止すべきであり、効果が認められた場合であっても副作用の発現によりリスクが上回る場合や、非薬物療法で対処が可能となった場合は症状の再燃に注意しつつ、投与中止を検討する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

88 試験及び 184 試験において、本剤の AD に伴う Agitation を有する患者に対する有効性が示され（7.R.2 参照）、適切な注意喚起の下で使用されることで安全性は許容可能と考えられた（7.R.3 参照）ことから、本薬の用法・用量を 88 試験及び 184 試験に準じて設定することは差し支えない。

したがって、開始用量を 0.5 mg とし、少なくとも 1 週間の間隔をあけた上で、個々の被験者の安全性を確認して本剤の用量を 1 mg に増量すること、通常用量は、有効性が示され、かつ安全性に考慮した 1 mg とし、患者の状態に応じて 2 mg を上限として適宜増減することは適切と考える。

また、投与期間について、臨床試験成績及びガイドライン等の記載を踏まえ、症状の経過や安全性を確認し、安全性に懸念が認められた場合は、薬物治療の中止により精神症状が再燃する可能性に注意しつつ投与中止又は減量する必要がある。また、効果が認められた場合であっても、最長 24 週間までを目安とし、精神症状が再燃する可能性に注意しつつ漸減・中止する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。

AD に伴う Agitation を有する患者の多くは高齢者であり、本剤の現行の医薬品リスク管理計画（RMP）で設定されている重要な特定されたリスク「アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア」の一つである嚥下障害から発症する可能性のある誤嚥性肺炎については、特に高齢者で重篤な転帰をたどる可能性もあることから、本剤の市販後に使用実態下でこれらの事象に関する情報収集を行い、必要に応じて適切な安全対策を講じる必要がある。したがって、「アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア」を確認することを主な目的とした一般使用成績調査を実施する。目標症例数は、88 試験成績における、錐体外路症状の一つである嚥下障害から発症する可能性のある誤嚥性肺炎の発現状況を踏まえて 200 例とし、観察期間は 24 週間とする。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、嚥下障害から発症する誤嚥性肺炎が認められていること、高齢患者において誤嚥性肺炎は重篤な転帰に至る可能性があること等を踏まえると、嚥下障害及びアカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジアに関連する事象の発現状況を把握するとの申請者の方針は受入れ可能であ

る。なお、嚥下障害から生じうる誤嚥性肺炎についても、発現状況やその後の転帰について収集する必要がある。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の AD に伴う Agitation に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は AD に伴う Agitation に対する治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 8 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ①レキサルティ錠 1 mg、②同錠 2 mg、③同 OD 錠 0.5 mg、④同 OD 錠 1 mg、
⑤同 OD 錠 2 mg
[一 般 名] ブレクスピプラゾール
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 31 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

本剤の安全性について、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から概ね支持された。

「7.R.3.1 臨床試験で認められた死亡例について」について、専門協議では、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (88 試験) 成績、現行の添付文書における注意喚起、米国における注意喚起、抗精神病薬投与による死亡リスクに対する国内外の添付文書のクラスラベリングによる注意喚起等を踏まえた上で、本剤投与後の死亡に関するさらなる注意喚起の必要性及びその内容等について議論し、以下の意見が出された。

- AD に伴う Agitation 患者は、主に認知症を有している高齢者であることから、患者の多くが、死亡リスクが高い集団であることを踏まえると、現行の添付文書における「その他の注意」の項の注意喚起に加え、今回の効能に係る注意として、本剤投与によるベネフィットリスクバランスを十分に理解した上で、各患者の症状等を十分確認して本剤投与の適否及び投与中止の要否の継続的な検討を行うよう、添付文書で新たな注意喚起が必要であるとの機構の方針は妥当である。
- 米国では BOX WARNING として注意喚起されているが、現時点で得られている以下の情報を踏まえると、本邦においては、新たに「警告」として注意喚起するのではなく、「効能・効果に関連する注意」の項で、上記のような本剤投与の適否の検討にあたっての注意喚起を行うことが適切であり、製造販売後に得られる安全性等の情報に引き続き注視していくことが重要と考える。
 - 88 試験で本剤群のみで認められた死亡例については、治験担当医師により因果関係が否定されていること。
 - 類薬の抗精神病薬では、AD に伴う Agitation に係る効能・効果は未承認であるものの、医療現

場ではADに伴うAgitationと考えられる症状に対して投与されている状況²⁰⁾であり、本剤と同様に、クラスラベリングとして現行の添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起がなされている。現時点で、本剤が類薬の抗精神病薬よりADに伴うAgitationを有する患者の死亡リスクが増加することを示すエビデンスや、類薬の抗精神病薬も含めたクラスラベリングとして抗精神病薬投与による死亡リスクについての注意喚起レベルを上げる必要があることを示すエビデンスは得られていないこと。

- 米国では、ADに伴うAgitationに係る効能の承認取得前より、クラスラベリングとしてBOX WARNINGにおいて注意喚起されていたものであり、ADに伴うAgitationの患者を投与対象とするにあたって、新たなデータ等により死亡リスクが懸念されBOX WARNINGが適当と判断されたものではないこと。
- 「効能・効果に関連する注意」の項において本剤投与の適否の検討に関する注意喚起を加えるに際しては、本剤の現行の添付文書の「その他の注意」の項で注意喚起している内容に加え、88試験において、治験薬との因果関係が否定されているものの本剤群のみで死亡が認められたことも含めて注意喚起すべきである。

また、本剤及び類薬の抗精神病薬の現行の添付文書における「その他の注意」の項の注意喚起である「外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。」について、当該注意喚起は米国における抗精神病薬の添付文書での注意喚起として2005年に追記された「Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients.」の内容を踏まえて検討されたものである。今般、新たに「効能・効果に関連する注意」の項で注意喚起するに際し、「認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）を有する高齢患者」との記載に関して、専門委員から以下の意見が出された。

- 本邦において、類薬の抗精神病薬の添付文書で当該注意喚起がなされてから約20年経過し、現在の医療現場では、「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）」（平成27年度厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業））において「高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡率が1.6～1.7倍高くなる（米国食品医薬品局（FDA）、2005年及び2008年）」と記載されているように、高齢の認知症患者に抗精神病薬を投与した場合に死亡リスクが上昇すると理解されている。以上の医療現場の認識を踏まえると、「認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者」は適切な表現に変更することが望ましいが、その場合、現時点において「精神病症状」に置き換わる適切な表現として、認知症に関連する何らかの具体的な症状を記載することは難しい。医療現場では「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン（第2版）」を参照して、治療方針の決定や使用する薬剤の有効性及び安全性の理解を深めており、認知症患者に対して抗精神病薬を投与する場合にどのような患者に注意すべきなのかについても、当該ガイドラインの記載に基づいて理解している。なお、国内外での上記の注意喚起の追記以降も、高齢認知症患者への抗精神病薬投与による死亡リスクの上昇を示唆する報告はいくつかある（Pharmaceuticals (Basel) 2021; 14: 246、J Alzheimers Dis Rep 2018; 2: 1-26、Ann Intern Med. 2007; 146: 775-86等）。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、本剤及び類薬の抗精神病薬の現行の添付文書における「その他の注意」の注意喚起の文言は、「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン（第 2 版）」に合わせた内容とすることが適切と判断した。

機構は、以上の専門協議における議論等を踏まえ、以下のとおり、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項に AD に伴う Agitation に係る注意喚起を設定するとともに、「その他の注意」の項の注意喚起を整備するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果に関連する注意]

高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの海外報告がある。また、本剤の国内プラセボ対照試験において、治験薬投与との関連性は明らかではないが死亡例が本剤群のみで報告されている。本剤の投与にあたっては上記リスクを十分に考慮し、臨床試験における有効性及び安全性の結果等を熟知した上で、慎重に患者を選択すること。また、本剤投与中は患者の状態を注意深く観察すること。

[その他の注意]

外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）を有する高齢患者高齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

（現行の添付文書から下線部追加、取消線部削除）

1.2 効能・効果について

本剤の効能・効果について、審査報告（1）に記載した「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 欧米では Agitation の疾患名や概念は確立しているが、現時点で本邦では、認知症の診療にあたる精神科医であれば Agitation の症状に関して理解は進んでいるものの、医療現場に広く一般的に Agitation に関する共通認識が浸透しているとは言い難い状況であることを踏まえ、効能・効果を「アジテーション」と表記せず、投与対象となる患者の具体的な症状を明確にするとの機構の方針は妥当である。
- 過活動及び攻撃的言動は、他の精神疾患でも生じることから、本剤の投与対象は、アルツハイマー型認知症であり、かつ国際老年精神医学会（IPA）で定義されているように、焦燥感、易刺激性、興奮等の情動的な苦痛を背景として、過活動及び攻撃的言動があらわれていることを、本剤投与時に確認することが重要である。
- 本剤の添付文書において具体的な Agitation の症状の情報を提供することで、適切な患者を選択できるとの考えは理解するが、他の精神疾患又はアルツハイマー型認知症であっても焦燥感、易刺激性、興奮以外の原因により認められる症状が含まれていること、また単に症状を有することのみで本剤の投与対象とすべきではないと考えられる症状も含まれていること等から、安易に症状のみを例示

することは適切とはいえない。本剤の投与対象を明確にするために、臨床試験で対象とした IPA の基準に基づいて疾患の解説と合わせて具体的な症状を明示することが適切と考えるが、現時点で IPA の日本語訳版は作成されていない。したがって、添付文書の「効能・効果に関連する注意」の項において、臨床試験では IPA の定義に基づくアジテーション患者が対象とされた旨を注意喚起するとともに、添付文書の「臨床成績」において、臨床試験の有効性評価の指標として CMAI スコアを用いたことを説明した上で、CMAI の各項目を情報提供することが妥当である。

- 本剤が適正使用されるためには、病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで本剤による治療がなされることが重要である。また、医療現場では、医師以外の医療従事者への教育用ツールとして「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン（第 2 版）」を活用していることから、当該ガイドラインも参考に、添付文書における注意喚起だけでなく資料等を用いて、本剤の投与対象となる患者選択の判断、治療管理等について適切に情報提供する必要がある。

機構は、以上の「7.R.4 臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 効能・効果について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定すること、及び臨床試験の有効性評価の指標として用いた CMAI スコアの各項目を「臨床成績」の項で情報提供することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[効能・効果]

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動

[効能・効果に関連する注意]

- 本剤の投与は、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。
- アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患に伴う過活動又は攻撃的言動に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- 患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等を行い、過活動又は攻撃的言動がアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因したものであることを確認すること。
- 非薬物的介入では十分な効果が認められない場合に限り、非薬物的介入に加えて本剤を投与すること。
- 臨床試験では、国際老年精神医学会の定義に基づくアジテーション患者が対象とされた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に組み入れられた患者の臨床症状、試験結果等を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1.3 用法・用量について

本剤の用法・用量について、審査報告（1）に記載した「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤投与 10 週目を目途に有効性を評価して投与継続の可否を判断するとともに、効果が認められた場合であっても、安全性に留意して漫然と投与を継続しないよう留意すべきである。

機構は、以上の「7.R.6 用法・用量について」の検討及び専門協議での議論を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のように設定することを申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

[用法・用量]

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mgから投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1 mgを経口投与する。なお、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、1日1回2 mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 本剤投与による副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等）を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。
- ・ 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤2 mgへの増量の可否を慎重に判断すること。[臨床試験において、本剤1 mg群と2 mg群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤2 mg群では本剤1 mg群と比べ錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。]
- ・ 本剤2 mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し、副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等）の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- ・ 投与開始10週間後までを目途に本剤投与により効果が認められない場合、本剤の投与を中止し治療法を再考すること。投与開始10週間後までの患者の状態に基づき投与継続を判断した場合であっても、副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等）のリスクを考慮して、本剤を漫然と投与せず投与期間は必要最小限とすること。なお、本剤の24週間を超える継続投与の安全性は確立していない。

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後の検討事項について、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表17に示す安全性検討事項を設定すること、表18に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施すること、並びに表19に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 17 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア 痙攣発作 脂質異常症（トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール） 悪性症候群 麻痺性イレウス 横紋筋融解症 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 無顆粒球症・白血球減少 肺塞栓症・深部静脈血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺行動・自殺念慮 低血糖 衝動制御障害 誤嚥性肺炎 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

(下線部追加)

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資材の作成、配布 患者及び介護者向け資材の作成、提供

(全般の製造販売承認事項一部変更承認申請に係る項目)

表 19 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療下における本剤投与後の安全性等を確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に対して、新たに本剤を投与する患者
観察期間	24 週間
予定症例数	200 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、生年月又は年齢、身長、体重、アルツハイマー型認知症の罹患期間及びステージ、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の罹患期間、合併症、非薬物療法の有無等） 本剤の投与状況（投与量、投与経路、投与期間、投与量変更の有無及び変更理由、投与中止の有無及び中止理由） 併用薬の投与状況（薬剤名、投与理由、投与量、投与期間等） 有害事象（発現日、重篤性、本剤投与中止の原因、処置、転帰、本剤との因果関係等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

・統合失調症

・うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

・アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動

(下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和 5 年 12 月 22 日付けで変更)

[用法・用量]

<統合失調症>

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）＞

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgを経口投与する。なお、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、1日量2mgに増量することができる。

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動＞

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5mgから投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1mgを経口投与する。なお、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、1日1回2mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

（下線部追加、二重線部は本承認申請後の令和5年12月22日付けで変更）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AD	Alzheimer's dementia	アルツハイマー型認知症
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	認知症の行動・心理症状
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	—
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CL/F	Apparent clearance	見かけの全身クリアランス
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory	—
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IPA	International Psychogeriatric Association	国際老年精神医学会
MAR	Missing at random	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMSE	Mini-Mental State Examination	簡易知能試験
MMRM	Mixed-model repeated measures	混合効果モデル反復測定
MNAR	Missing-not-at-random	—
NPI	Neuropsychiatric Inventory	—
NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version	—
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
184 試験	—	国内継続投与試験 (331-102-00184 試験)
213 試験	—	海外第Ⅲ相試験 (331-14-213 試験)
283 試験	—	海外第Ⅲ相試験 (331-12-283 試験)
284 試験	—	海外第Ⅲ相試験 (331-12-284 試験)
88 試験	—	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (331-102-00088 試験)
本剤	—	レキササルティ錠 1 mg、同錠 2 mg、同 OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg
本薬	—	ブレクスピプラゾール