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）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

アルツハイマー型認知症（AD）は認知症の中で最も多く[1]，その症状は認知機能障害とそれに伴う認知症の行動・心理症状からなる[2]。アジテーションは，AD患者の40%～80%程度に認められる行動症状であり[3,4]，国際老年精神医学会ではExcessive motor activity，Verbal aggression，Physical aggressionのうち少なくとも1つ以上の症状からなり，他の精神疾患や生活環境等だけによって引き起こされたものではなく，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[5,6]。アジテーションが認知機能低下[7]，日常生活動作[8]や機能[7]の低下，重度ADへの進行[9]，死亡[9]，家族や介護者への負担[2,10,11]，ヘルスケアコストの増加[12]などに関連するとの報告もあり，アジテーションの発現は患者，介護者，医療資源にとって深刻な問題であるといえる。

アジテーションの治療には薬物療法と非薬物療法があり，非薬物療法を第一選択として，非薬物療法で十分な効果が認め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[2,13]。また，自分自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性が認められるなどの場合には薬物療法を優先して行うべきとされている[2]。しかしながら，国内でADに伴うアジテーション（以降，ADアジテーション）を効能又は効果として承認された薬剤はなく，適応外で使用せざるを得ない状況である。また，国内のガイドライン[2,13]で使用が推奨されている薬剤であっても有効性に対する科学的根拠が不十分である場合や高齢者に投与した際，死亡，認知機能低下，脳血管障害，心血管障害など様々な有害事象の発現リスクが高まる場合があることから[2,14,15,16]，十分なエビデンスに基づき，有効性が確認され，標準的な用法及び用量や使用上の注意が整備された薬剤が必要である。抗精神病薬は，幻覚・妄想，焦燥性興奮，暴力や不穏，睡眠障害，徘徊及び性的脱抑制などアジテーションを含む多種多様な症状への効果が期待されており[2,13]薬物療法を必要とするADアジテーション患者にとって重要な治療選択肢の1つとなっている。

このように，抗精神病薬による治療が必要な患者が存在しているものの，国内でADアジテーションを効能又は効果として承認された薬剤がないことから，ADアジテーションに対して有効かつ安全に使用できる治療薬を開発することは，重要なアンメットメディカルニーズであると考えた。

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セロトニン - ドパミン アクティビティ モデュレーターと呼ばれる非定型抗精神病薬であり，日本では2018年1月に統合失調症，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）の効能又は効果で承認されている。ブレクスピプラゾールは，セロトニン - ドパミン神経系を調節するとともに，アドレナリン受容体に対しても親和性を有しており，ADアジテーションに対する詳細な作用機序は不明であるが，これらの複合的な作用を介して症状を改善することが期待される。国内に先行して海外で実施されたADアジテーション患者を対象としたブレクスピプラゾールの2つの検証試験の結果から，有効性と良好な安全性が示されおり，ADアジテーションに対する有用な治療薬になる可能性があると考え，国内での臨床開発を開始した。

今回，国内で実施した2つの臨床試験の結果から，ADアジテーションに対するブレクスピプラゾールの良好なベネフィット・リスクプロファイルが示されたことから，これまで治療薬がなかったADアジテーションのアンメットメディカルニーズに貢献できると考え，製造販売承認事項

一部変更承認申請を行うこととした。

1 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所．知ることからはじめよう こころの情報サイト 精神保健研究所70周年記念事業［Internet］．東京：国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター；2023年4月3日［2023年6月27日接続］．接続先：https://kokoro.ncnp.go.jp/disease.php?@uid=WwE9LLpYbVZTIDMI

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

3 Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H. Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients. Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:274-9.

4 Tractenberg RE, Weiner MF, Patterson MB, Teri L, Thal LJ. Comorbidity of psychopathological domains in community-dwelling persons with Alzheimer's disease. J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003;16:94-9.

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

6 Sano M, Cummings J, Auer S, Bergh S, Fischer CE, Gerritsen D, et al. Agitation in cognitive disorders: Progress in the International Psychogeriatric Association consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatr. 2023;1-13.

7 Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, Albert M, Hadjigeorgiou G, Dubois B, et al. Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease. Arch Neurol. 2007;64:1755-61.

8 D'Onofrio G, Sancarlo D, Panza F, Copetti M, Cascavilla L, Paris F, et al. Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients. Curr Alzheimer Res. 2012;9:759-71.

9 Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. Am J Psychiatry. 2015;172:460-5.

10 Cheng ST. Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis. Curr Psychiatry Rep. 2017;19:64.

11 Hiyoshi-Taniguchi K, Becker CB, Kinoshita A. What Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Affect Caregiver Burnout?. Clin Gerontol. 2018;41:249-54.

12 Morris S, Patel N, Baio G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Omar RZ, et al. Monetary costs of agitation in older adults with Alzheimer's disease in the UK: prospective cohort study. BMJ Open. 2015;5:e007382.

13 認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究班．かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神病使用ガイドライン（第2版）．

14 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編．高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015．東京：日本老年医学会；2015.

15 U.S. Food and Drug Administration. FDA public health advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances.

16 Kuehn BM. FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. JAMA. 2005;293:2462.