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 アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの概要 7
2.5.1.2 アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに現在使用されている主な治療法 7
2.5.1.3 ブレクスピプラゾールの薬理学的分類 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 日本人 AD アジテーション患者と日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者との血漿中ブレクスピプラゾール薬物動態濃度の比較 13
2.5.3.2 内因性要因及び外因性要因の影響 14
2.5.4 有効性の概括評価 15
2.5.4.1 有効性を評価した試験のデザイン 16
2.5.4.2 対象集団 18
2.5.4.3 主要評価項目の解析方法 18
2.5.4.4 解析対象集団 19
2.5.4.5 被験者の内訳 19
2.5.4.6 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 20
2.5.4.7 臨床成績 20
2.5.4.7.1 主要評価項目 20
2.5.4.7.2 その他の評価項目 22
2.5.4.7.3 部分集団での有効性 26
2.5.4.8 推奨用法・用量 26
2.5.4.8.1 推奨用法 26
2.5.4.8.2 推奨用量 27

2.5.4.9　効果の持続及び耐薬性 29
2.5.5 安全性の概括評価 30
2.5.5.1　安全性評価の概略 30
2.5.5.1.1　安全性評価に用いた試験 30
2.5.5.1.2　安全性の評価 30
2.5.5.2　曝露状況及び被験者集団の特徴 31
2.5.5.2.1　曝露状況 31
2.5.5.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性 32
2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象 33
2.5.5.4　死亡，重篤な有害事象，投与中止又は減量に至った有害事象 34
2.5.5.4.1　死亡 34
2.5.5.4.2　重篤な有害事象 34
2.5.5.4.3　投与中止又は減量に至った有害事象 35
2.5.5.5　投与量と有害事象の関連性 36
2.5.5.6　長期投与時の安全性 36
2.5.5.7　注目すべき有害事象 37
2.5.5.7.1　錐体外路症状 37
2.5.5.7.2　事故及び損傷関連有害事象 38
2.5.5.7.3　脳血管関連有害事象 39
2.5.5.7.4　心血管関連有害事象 39
2.5.5.7.5　体重に及ぼす影響 40
2.5.5.7.6　過鎮静関連有害事象 41
2.5.5.7.7　肺炎関連有害事象 41
2.5.5.7.8　その他の注目すべき有害事象 42
2.5.5.8　臨床検査値，バイタルサイン，心電図検査，その他の観察項目 43
2.5.5.8.1　臨床検査値 43
2.5.5.8.2　バイタルサイン 43
2.5.5.8.3　心電図検査 43
2.5.5.8.4　その他の観察項目 44
2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下での安全性 44
2.5.5.9.1　内因性要因 44
2.5.5.9.2　肝機能障害，腎機能障害 44
2.5.5.9.3　他の適応症との比較 44

2.5.5.9.4　外因性要因 45
2.5.5.9.5　薬物相互作用 45
2.5.5.9.6　妊婦，授乳婦 45
2.5.5.9.7　過量投与 45
2.5.5.9.8　離脱症状及び反跳現象 46
2.5.5.9.9　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 46
2.5.5.10　世界での市販後使用成績 46
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1　治療の背景 47
2.5.6.1.1　疾患又は症状 47
2.5.6.1.2　現行の治療 47
2.5.6.2　ベネフィット 48
2.5.6.3　リスク 50
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 56
2.5.6.5　補遺 58
2.5.7 参考文献 59

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
AD	Alzheimer’s dementia　アルツハイマー型認知症
ADCS-ADL	Alzheimer’s Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living
ADL	Activities of daily living　日常生活動作
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
BARS	Barnes Akathisia Rating Scale　Barnes アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
BPSD	Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia　認知症の行動・心理症状
CGI-I	Clinical Global Impression - Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CI	Confidence interval　信頼区間
CMAI	Cohen-Mansfield Agitation Inventory
CMH	Cochran Mantel Haenszel　コクラン・マンテル・ヘンツェル
COVID-19	Coronavirus disease-2019　新型コロナウイルス感染症
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
eGFR	Estimated glomerular filtration rate 推算糸球体濾過量
EM	Extensive metabolizer　通常代謝型
FAS	Full analysis set　最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
IM	Intermediate metabolizer　中間代謝型
IPA	International Psychogeriatric Association　国際老年精神医学会
LOCF	Last observation carried forward
LS Mean	Least square mean　最小二乗平均
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J　医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集日本語版
MDD	Major depressive disorder　大うつ病性障害
MMRM	Mixed models for repeated measures
MMSE	Mini-Mental State Examination　簡易知能試験
NPI	Neuropsychiatric Inventory
NPI-D	Neuropsychiatric Inventory - Caregiver Distress Scale
NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version
NPI-NH-OD	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version - Occupational Disruptiveness
OC	Observed cases
OD	Orally disintegrating 口腔内崩壊

略号	省略していない表現
PK	Pharmacokinetic(s) 薬物動態
PM	Poor metabolizer　低代謝型
PPK	Population pharmacokinetic(s) 母集団薬物動態
PSUR	Periodic safety update report　定期的安全性最新報告
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2　重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差
S-STS	Sheehan Suicidality Tracking Scale

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　アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの概要

近年，高齢者人口の増加に伴い，認知症患者数も増加の一途を辿っている。国内の 65 歳以上の認知症患者数は 2012 年に 462 万人（高齢者の約 7 人に 1 人）であったが，2025 年には約 650～700 万人（高齢者の 5 人に 1 人）まで増加すると考えられており，高齢社会の日本では認知症との「共生」や「予防」を目指した取組みが重要視されている [1]。

アルツハイマー型認知症（AD）は認知症の中で最も多い [1]。AD 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（BPSD）からなる [2]。BPSD は認知機能障害を基盤に，身体的要因，環境的要因，心理的要因などの影響を受けて，多様な症状を呈する。認知症疾患診療ガイドライン 2017 では，BPSD の行動症状は「活動亢進が関わる症状」に分類され，徘徊などの異常行動や脱抑制，易刺激性，焦燥性興奮，及び暴言・暴力などの攻撃性を含むとされている [2]。

アジテーションは BPSD に含まれ，AD 患者の 40%～80%程度に認められる症状である [3,4]。IPA のワーキンググループでは，アジテーションを 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している [5,6]。

アジテーションは認知機能低下 [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] と関連することが報告されている。加えて，家族や介護者への負担 [2,10,11]，介護時間や観察時間の増加 [12]，早期の施設入所 [7,13,14]，ヘルスケアコストの増加 [15]と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。

2.5.1.2　アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに現在使用されている主な治療法

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）では，アジテーションを含む BPSD 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優先的に行うこと，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を推奨している [2,16]。また，認知症疾患診療ガイドライン 2017 では薬物療法を優先して行うべき例外的状況にも言及しており，その 1 つに自分自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性が挙げられている [2]。使用する薬剤としては，同ガイドライン [2,16] にて，リスペリドン，アリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬，抑肝散，チアプリド，カルバマゼピンなどの気分安定薬，セルトラリン，エスシタロプラム，トラゾドンなどの抗うつ薬が推奨されている。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，いずれも適応外使用である。ガイドライン [2,16] で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，過鎮静，転倒や骨折，脳血管障害，心血管障害，低カリウム血症，及びアレルギー反応などの発現リスクが高まる場合があることから [2,17,18,19]，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

ると考えられる。

非定型抗精神病薬は，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いる[2,16]。向精神病薬を処方された AD 患者の約 21%に抗精神病薬が処方されていたとの報告[20,21]やかかりつけ医の半数以上が BPSD に対して抗精神病薬を処方していたとの報告[16]があること，クエチアピン，ハロペリドール，ペロスピロン及びリスペリドンについて，保険適応外使用となるが，「原則として，器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合，当該使用事例を審査上認める」との通知が 2011 年 9 月に厚生労働省から出されている[16,17]ことから，薬物療法を必要とする AD アジテーション患者にとって，抗精神病薬は重要な治療選択肢の 1 つとなっている。

以上，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る。

2.5.1.3　ブレクスピプラゾールの薬理学的分類

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る。ドパミン D_2 受容体，セロトニン 5-HT_{1A} 受容体，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びアドレナリン $\alpha_{1B/2c}$ 受容体に対して高い親和性を有し，ドパミン D_2 受容体及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対しては部分アゴニスト，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びアドレナリン $\alpha_{1B/2c}$ 受容体に対してはアンタゴニストとして作用する。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。海外では，米国を含む 60 以上の国又は地域で統合失調症や大うつ病性障害の補助療法の効能又は効果で承認されている（2024 年 6 月時点）。AD アジテーションの効能又は効果については，米国（2023 年 5 月承認）をはじめ，カナダ（2024 年 1 月承認），フィリピンで承認されている（2024 年 6 月現在）。

2.5.1.4　開発を支持する科学的根拠

アジテーションは，前頭前野及び扁桃体を含む重要な脳領域の異常が，セロトニン神経系の欠損及びドパミン神経系の調節不全を伴うノルアドレナリンの活動亢進を引き起こすことで生じていると示唆されている[22,23,24,25]。

ブレクスピプラゾールは，セロトニン - ドパミン アクティビティ モデュレーターとしてセロトニン - 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 つの検証試験から，有効性と良好な安全性が示された。

以上より，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションを改善し，良好な安全性プロファイルを示す AD アジテーション治療薬になる可能性があると考え，国内での臨床試験を開始することとした。

2.5.1.5　臨床試験計画

ブレクスピプラゾールの AD アジテーションを有する患者（以降，AD アジテーション患者）を対象に実施した臨床試験一覧を表 2.5.1.5-1 に示した。

ブレクスピプラゾールの AD アジテーション患者を対象とした臨床開発は海外で先行して開始した。海外では，はじめに AD アジテーション患者を対象に 2 つのプラセボ対照二重盲検試験［331-12-283 試験（以降，283 試験）及び 331-12-284 試験（以降，284 試験）］を実施した。283 試験は固定用量（ブレクスピプラゾール 1 mg，2 mg，プラセボ）で，284 試験は可変用量（ブレクスピプラゾール 0.5～2 mg，プラセボ）で実施し，両試験ともに 1 日 1 回の経口投与で，治験薬の投与期間は 12 週間とした。主要評価項目はいずれの試験も CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量とした。283 試験では，ブレクスピプラゾール 2 mg 群でプラセボ群と比較し，統計学的に有意な改善が認められた。284 試験のブレクスピプラゾール群（0.5～2 mg）では，CMAI 合計スコアで統計学的に有意な差は認められなかったものの，プラセボ群を上回る改善が認められた。これら 2 試験で得られた結果をベースライン評価時の症状に着目して分析した結果，CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）に関する基準（2.7.3.1.2.2(2)(a)参照）を満たす被験者のサブグループ（以降，CMAI Factor 1 サブグループ）の事後解析では，CMAI 合計スコアの変化量で，283 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 284 試験のブレクスピプラゾール群（0.5～2 mg）のいずれも，主解析の結果と比較してより大きなプラセボ群との差が認められた。これらの結果から，283 試験及び 284 試験では経時的に薬効として測定可能な変化を評価することが難しいアジテーションが不十分な患者が一部組入れられた可能性が考えられた。事後解析を含む 283 試験及び 284 試験の結果を基に，FDA と Type C 会議を実施し，AD アジテーション患者に対するブレクスピプラゾールの薬効を適切に評価するためには十分なアジテーションを有する患者を対象患者として試験を実施する必要があるとの協議結果が得られた。また，FDA から 2 mg/日より高用量の情報を得ることも推奨された。これらの協議結果を踏まえて，ベースライン時に十分なアジテーションを有する患者を組入れるための基準を新たに設定し，3 試験目のプラセボ対照二重盲検試験である 331-14-213 試験（以降，213 試験）を固定用量（ブレクスピプラゾール 2 mg，3 mg，プラセボ），12 週間投与で計画した。

日本では，AD アジテーション患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験［331-102-00088 試験（以降，88 試験）］，及びその継続投与試験［331-102-00184（以降，184 試験）］を計画し，開始した。これまでに日本人の 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試験を実施しておらず，日本人患者での用量反応情報がないことから，88 試験を第 II/III 相試験と位置づけ，ブレクスピプラゾールのプラセボに対する優越性の検証，安全性の検討，及び至適用量の確認を目的に実施した。ブレクスピプラゾールの用量は，定常状態時のブレクスピプラゾールの薬物動態が国内外で類似しており，人種による影響も認められなかったことから［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD2.7.2.3.6.2，2.7.2.3.8.2 参照］，283 試験及び 284 試験の結果を参考に，日本人患者でも至適用量となる可能性がある 2 mg，及び日本人患者での用量反応情報を得るための 1 mg の 2 用量を選択し，固定用量で実施した。対象患者は，213 試験と同様に十分なアジテーションを有する患者を対象とした。主要評価項目は海外試験と同様に CMAI 合計スコアを用い，10 週間の投与期間で評価した。184 試験では，88 試験の 10 週間の治療期完了例を対

象に，さらに 14 週間ブレクスピプラゾールを投与し，最大 24 週間投与した際の安全性を評価することとした。

海外では，3 試験のプラセボ対照試験に加えて，213 試験の継続投与試験である 331-201-00182 試験（以降，182 試験），283 試験又は 284 試験を完了した被験者を対象とした安全性観察試験である 331-13-211 試験（以降，211 試験）を実施した。182 試験では，213 試験の 12 週間の治療期完了例を対象に，さらに 12 週間ブレクスピプラゾールを投与した際の安全性を評価した。211 試験では治験薬の投与は行わず，安全性の観察のみ実施した。

本申請では，AD アジテーション患者を対象に，国内で実施した 88 試験及び 184 試験を評価資料，海外で実施した 5 試験を参考資料として提示することとした。

表 2.5.1.5-1　　AD アジテーション患者を対象に実施した臨床試験一覧

国内/海外	相	試験略名	試験番号	投与量 [a]	資料区分（資料番号）
国内	II/III	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	331-102-00088	1 mg, 2 mg	評価資料（5.3.5.1-01）
海外	III	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	331-12-283	0.5 mg[b], 1 mg, 2 mg	参考資料（5.3.5.1-02）
海外	III	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験	331-14-213	2 mg, 3 mg	参考資料（5.3.5.1-03）
海外	III	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象とした可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験	331-12-284	0.5～2 mg	参考資料（5.3.5.1-04）
国内	III	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象とした継続投与試験	331-102-00184	1～2 mg	評価資料（5.3.5.2-01）
海外	III	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象とした継続投与試験	331-201-00182	2～3 mg	参考資料（5.3.5.2-02）
海外	III	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象とした安全性観察試験	331-13-211	治験薬の投与なし	参考資料（5.3.5.2-03）

[a] 1 日 1 回経口投与でのブレクスピプラゾールの維持用量

[b] 0.5 mg 群は有効性解析対象から除外した。

2.5.1.6　規制当局による助言

AD アジテーション患者を対象とした，[redacted]試験，及び[redacted]試験の[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]）及び医薬品[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

本邦では，レキサルティ錠（市販製剤普通錠）1 mg 及び 2 mg，並びにレキサルティ OD 錠（市販製剤 OD 錠）0.5 mg，1 mg 及び 2 mg の製造販売が既に承認されている。今回の承認申請は市販製剤普通錠及び市販製剤 OD 錠に対する効能追加を目的としている。新たな生物薬剤学の臨床試験は実施していないが，評価試験であるアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象として国内で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（331-102-00088 試験）において，臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠を使用しており，本製剤と既存の臨床試験用製剤／市販製剤間の生物学的同等性を確認した。

331-102-00088 試験では，臨床試験用製剤 0.5 mg，1 mg 及び 2 mg 普通錠を使用しており，そのうちの臨床試験用製剤 1 mg 及び 2 mg 普通錠は市販製剤普通錠及び市販製剤 OD 錠との生物学的同等性を確認済みである。今回新たに使用した臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠と既存の臨床試験用製剤／市販製剤間の生物学的同等性を確認する目的で，臨床試験用製剤 0.5 mg 普通錠と臨床試験用製剤 1 mg 普通錠の溶出試験を「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い実施した。その結果，両製剤の溶出挙動は同等と判定され，生物学的に同等とみなされた。臨床試験用製剤普通錠及び市販製剤の普通錠／OD 錠の生物学的同等性の概略を図 2.5.2-1 に示す。



図 2.5.2-1　　本邦市販製剤と臨床試験用製剤の生物学的同等性の概要

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

薬物濃度測定を行った試験の一覧を表 2.5.3-1 に，PPK モデルの外部検証については表 2.5.3-2 に示した。

本申請において新たな臨床薬理試験は実施していないが，AD に伴うアジテーションを有する患者（以降，AD アジテーション患者）を対象として国内で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験［331-102-00088 試験（以降，88 試験）］で血漿中ブレクスピプラゾール濃度を測定した。

日本人 AD アジテーション患者（88 試験）と日本人統合失調症患者（331-10-002 試験）の患者背景が異なることから，初回申請時の PPK モデル（日本人統合失調症患者及び日本人健康成人データで構築）［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.8.1 参照］を用いて，日本人 AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度及び共変量データによる外部検証法を実施した。

表 2.5.3-1　　薬物濃度測定を行った試験の一覧表

分類	試験番号	資料番号	試験デザイン	対象	用量[a]	実施国
有効性及び安全性試験	331-102-00088	5.3.5.1-01	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	日本人 AD アジテーション患者	1 mg, 2 mg	日本
	331-12-283	5.3.5.1-02	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	AD アジテーション患者	0.5 mg, 1 mg, 2 mg	米国など
	331-14-213	5.3.5.1-03	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	AD アジテーション患者	2 mg, 3 mg	米国など
	331-12-284	5.3.5.1-04	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較	AD アジテーション患者	0.5～2 mg[b]	米国など

[a] 1 日 1 回経口投与でのブレクスピプラゾールの維持用量

[b] 331-12-284 試験でのブレクスピプラゾールは可変用量（0.5～2 mg）

表 2.5.3-2　　PPK モデルの外部検証

分類	試験番号	資料番号	対象データ
PPK モデルの外部検証	331-102-0004J	5.3.3.5-01	日本人 AD アジテーション患者 [a] 日本人統合失調症患者 [b] 日本人健康成人 [b]

[a] 331-102-00088 試験

[b] レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）時の PPK 解析で用いたデータ（統合失調症患者：331-10-001 及び 331-10-002 試験，健康成人：331-07-002 試験）

2.5.3.1　日本人 AD アジテーション患者と日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者との血漿中ブレクスピプラゾール薬物動態濃度の比較

ブレクスピプラゾールの国内における既承認効能・効果は統合失調症とうつ病・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）である。日本人 AD アジテーション患者，日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を比較した。濃度データは，88 試験（日本人 AD アジテーション患者），331-10-002 試験（日本人統合失調症患者）及び日本人 MDD 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）から，これらの試験間で共通の用量であるブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg の各投与群の結果を用いた。

患者背景因子の疾患間の比較において，日本人 AD アジテーション患者は，他の疾患と比較して女性の割合が高く，年齢が高かった。また，体重及び eGFR が低かった。日本人統合失調症患者と日本人 MDD 患者との比較では，統合失調症患者と比べて日本人 MDD 患者での女性の割合がわずかに低かったが，それ以外の患者背景因子に大きな違いはなかった（2.7.2.3.2 参照）。

定常状態時の血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度の比較では，日本人 AD アジテーション患者の血漿中濃度は，他の疾患と比べて平均値及び中央値で見ると全体的に高い傾向にあった（平均値で 1.5～2.2 倍，中央値で 1.3～1.8 倍）。日本人統合失調症患者に対する日本人 MDD 患者の比較では，大きな違いは認められなかった（平均値で 0.7 倍，中央値で 0.8 倍）。

一方，既存 PPK モデルの外部検証の結果では，日本人 AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度を既存 PPK モデルで精度よく記述できた（2.7.2.3.1 参照）。既存 PPK モデルの見かけの全身クリアランスの有意な共変量として年齢，eGFR 及び CYP2D6 遺伝子型が含まれる。疾患間の患者背景因子の比較で年齢及び eGFR の分布に違いがあったことから，血漿中ブレクスピプラゾール濃度の疾患間での差異に年齢と eGFR が影響していることが示唆され，疾患の影響ではないことが考えられた（2.7.2.3.2 参照）。

なお，88 試験で得られた安全性の結果は，日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者の安全性の結果と比べて，傾眠，運動緩慢及び不眠症の発現割合が高かったものの，いずれも既知の事象であり，現行の添付文書で注意喚起されている事象であった。88 試験の治療期を完了した患者を対象とした継続試験（331-102-00184 試験）で得られた安全性の結果では，他の疾患と比べて明らかな違いは認められなかった（2.5.5.9.3 及び 2.7.4.5.1.7 (2)参照）。

以上より，日本人 AD アジテーション患者の血漿中ブレクスピプラゾール濃度は，日本人統合失調症患者及び日本人 MDD 患者に比べてやや高い傾向にあったが，これは年齢及び腎機能の違いに起因するものであり，前述の疾患間の安全性の比較結果を踏まえると，この血漿中薬物濃度

の差は臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

2.5.3.2　内因性要因及び外因性要因の影響

他の疾患と比較して，日本人 AD アジテーション患者で分布が異なった年齢及び eGFR は，既存 PPK モデルにおけるブレクスピプラゾールの CL/F に対する有意な共変量であったが，シミュレーションの結果から，年齢及び eGFR のブレクスピプラゾールの PK に対する影響の程度は大きくないと考えられた（2.7.2.3.1 及び 2.7.2.3.2 参照）。また，日本人 AD アジテーション患者と他の疾患の血漿中ブレクスピプラゾールトラフ濃度の比較において，ブレクスピプラゾールの PK に対する疾患の影響はないと考えた（2.7.2.3.2 参照）。年齢及び eGFR 以外の内因性要因（性別，体重，CYP2D6 遺伝子多型及び肝機能低下）及び外因性要因（喫煙，食事及び薬物相互作用）の日本人 AD アジテーション患者におけるブレクスピプラゾールの PK への影響は，統合失調症患者におけるこれらの要因の影響と同様と考えられた［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 参照］。

2.5.4　有効性の概括評価

AD に伴うアジテーション（以降，AD アジテーション）に対するブレクスピプラゾールの有効性を評価した試験を表 2.5.4-1 に示した。

AD アジテーションを有する患者（以降，AD アジテーション患者）を対象として国内で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の 331-102-00088 試験（以降，88 試験）及びその継続試験の 331-102-00184 試験（以降，184 試験）の成績を評価資料とし，これらの成績を用いて，AD アジテーションに対するブレクスピプラゾールの有効性を評価した。また，国内で実施した 2 試験で得られた有効性評価結果を支持するために，AD アジテーション患者を対象として海外で実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 3 試験［331-12-283 試験（以降，283 試験），331-14-213 試験（以降，213 試験），331-12-284 試験（以降，284 試験）］及び 213 試験からの継続試験である 331-201-00182 試験（以降，182 試験）の成績を参考資料とした。

有効性の概括評価では，AD アジテーション患者を対象としてブレクスピプラゾールを固定用量で投与した際の有効性を評価した国内実施の 88 試験，海外実施の 283 試験，及び 213 試験の成績を中心に評価した。88 試験及び 213 試験では，ブレクスピプラゾールによる改善効果を適切に評価するために十分なアジテーションを有する患者を対象とした。88 試験の結果と比較するため，283 試験の主要評価項目及び副次的評価項目（88 試験で副次的評価項目に設定された項目のみ）は，事後解析として実施された十分なアジテーションを有する被験者［以降，CMAI Factor 1 サブグループ，2.7.3.1.5.2(1)(a)参照］の結果を示した。また，213 試験は事後解析として実施された用量ごとの結果を示した。なお，主要評価項目は，治験実施計画書で計画した有効性解析対象集団での主解析結果も示した。継続試験である 184 試験及び 182 試験の成績は 2.5.4.9 で概括評価した。

ブレクスピプラゾールを可変用量で投与した際の有効性を評価した海外実施の 284 試験は，試験の概要及び結果の要約を 2.7.3 に示した。

表 2.5.4-1　　有効性評価に用いた試験

試験略名 （試験番号） 資料区分 資料番号	試験デザイン	用量 [a]	投与期間	有効性解析対象例数
国内試験				
88 試験 （331-102-00088） 評価資料 5.3.5.1-01	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	1 mg，2 mg （固定用量）	10 週間	1 mg 群 108 例 2 mg 群 148 例 プラセボ群 147 例
184 試験 （331-102-00184） 評価資料 5.3.5.2-01	多施設共同，非盲検，非対照，継続	1～2 mg （可変用量）	14 週間	ブレクスピプラゾール群継続例 96 例 [b] プラセボ群継続例 60 例 [c]
海外試験				
283 試験 （331-12-283） 参考資料 5.3.5.1-02	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	0.5 mg[d]， 1 mg，2 mg （固定用量）	12 週間	1 mg 群 135 例 2 mg 群 138 例 プラセボ群 131 例
213 試験 （331-14-213） 参考資料 5.3.5.1-03	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	2 mg，3 mg （固定用量）	12 週間	2 mg 群 73 例 3 mg 群 153 例 プラセボ群 116 例
284 試験 （331-12-284） 参考資料 5.3.5.1-04	多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	0.5～2 mg （可変用量）	12 週間	ブレクスピプラゾール群 132 例 プラセボ群 137 例
182 試験 （331-201-00182） 参考資料 5.3.5.2-02	多施設共同，非対照，継続	2～3 mg （可変用量）	12 週間	ブレクスピプラゾール群継続例 159 例 [e] プラセボ群継続例 95 例 [f]

[a] 1 日 1 回経口投与でのブレクスピプラゾールの維持用量
[b] 88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群からの継続例
[c] 88 試験のプラセボ群からの継続例
[d] 0.5 mg 群 20 例は有効性解析対象から除外した。
[e] 213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群からの継続例
[f] 213 試験のプラセボ群からの継続例

2.5.4.1　有効性を評価した試験のデザイン

国内で実施した 88 試験は，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。被験者の投与群への割付け比は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群に 3：4：4 とした。治験薬を 1 日 1 回経口投与した。1 mg 群及び 2 mg 群は，ブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始し，1 週ごとに増量した。治験薬投与期間は最大用量の 2 mg へ到達後 8 週間投与する合計 10 週間とした。主要評価項目は，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量とした。CMAI は，認知症疾患診療ガイドライン 2017[2] で推奨され

ている BPSD の評価尺度の 1 つであり，世界的にもアジテーションの評価に対して使用されており [26,27]，AD アジテーションに対する有効性を評価するための尺度として最適であると考え，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目に設定した。CMAI では具体的なアジテーションの頻度を評価した。CGI-S スコア及び CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインからの Week 10 の変化量並びに Week 10 の CGI-I スコアを副次的評価項目，Week 10 の CMAI 反応率，Week 10 の CGI-I 反応率，NPI，NPI-NH，NPI/NPI-NH，NPI-D，NPI-NH-OD，及び NPI/NPI-NH-Distress を探索的評価項目とした。在宅被験者は NPI 及び NPI-D，入院及び施設入所被験者は NPI-NH 及び NPI-NH-OD で評価し，在宅，入院，及び施設入所被験者の評価結果を合わせて NPI/NPI-NH 及び NPI/NPI-NH-Distress とした。

国内で実施した 184 試験は，88 試験の治療期を完了した患者を対象とした多施設共同，非盲検，非対照，継続試験であった。治験薬を 1 日 1 回経口投与し，治験薬投与期間は 14 週間とした。88 試験と同様に，ブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始し，1 週ごとに増量した。治験責任又は分担医師が安全性の観点から 2 mg への増量が困難と判断した場合，1 mg での用量維持を可能とした。Day 15 以降は，治験責任又は分担医師の判断により，1 mg 又は 2 mg のいずれかの用量で調整可能とした。主要評価項目及び副次的評価項目は設定していないが，CMAI 反応率及び CGI-I 反応率を除き，88 試験と同様の評価項目を有効性評価項目に設定し，探索的に評価した。

海外で実施した 283 試験及び 213 試験は，88 試験と同様の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験であった。被験者の投与群への割付け比は，283 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群，2 mg 群，及びプラセボ群に 1：1：1，213 試験ではブレクスピプラゾール群及びプラセボ群に 2：1（ブレクスピプラゾール群では 2 mg 群及び 3 mg 群に 1：2）とした。283 試験では，試験開始時は，0.5 mg 群を含む 4 群の試験デザインであったが，ブレクスピプラゾールのほかの適応症を対象とした完了した試験からの新しい情報及び高齢者の直近の薬物動態データに基づいて，治験依頼者は 1 mg/日未満の用量が有効である可能性は低いと結論付け，治験実施計画書改訂 3 で 0.5 mg 群を除いた 3 群の試験デザインに変更された。283 試験及び 213 試験では，治験薬を 1 日 1 回経口投与した。283 試験では，1 mg 群及び 2 mg 群は Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.25 mg で投与開始し，Day 4 に 0.5 mg に，Day 15 に 1 mg に増量し，2 mg 群は Day 29 に 2 mg に増量した。213 試験では，88 試験と同様に，ブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始して 1 週ごとに増量し，3 mg 群では Day 29 に 3 mg に増量した。治験薬投与期間は，283 試験では最大用量の 2 mg へ到達後 8 週間投与する，213 試験では最大用量の 3 mg へ到達後 8 週間投与する合計 12 週間とした。283 試験及び 213 試験の主要評価項目は，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量とした。これら 2 試験の有効性評価項目のうち，88 試験と同じ評価項目を本申請の評価に用いることとした。

海外で実施した 182 試験は，多施設共同，非対照，継続試験であった。治験薬を 1 日 1 回経口投与し，治験薬投与期間は 12 週間とした。213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群から移行した被験者は，213 試験でのブレクスピプラゾールの用量と同用量で投与開始した。

プラセボ群から移行した被験者は，213 試験と同様に，Day 1 にブレクスピプラゾール錠を 0.5 mg で投与開始して 1 週ごとに増量した。すべての被験者の目標用量は 2 mg 又は 3 mg とし，2 mg への減量は Week 4 以降に 1 回，3 mg への増量は Week 6 のみに 1 回可能とした。213 試験で被験者が投与された治験薬の盲検性を維持するために，182 試験でのブレクスピプラゾールの用量は盲検化した。主要評価項目及び副次的評価項目は設定していないが，CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアを有効性評価項目に設定し，探索的に評価した。

2.5.4.2　　対象集団

88 試験，283 試験，及び 213 試験のいずれの試験も，55 歳以上 90 歳以下の薬物治療が必要な AD アジテーション患者を対象とした。

88 試験では，スクリーニング検査及びベースライン評価の前それぞれ 2 週間以上にわたって持続又は頻繁に再発していて，日常生活に影響のあるアジテーションを有し，スクリーニング検査及びベースライン評価時の NPI 又は NPI-NH の Agitation/Aggression の頻度と重症度の積によるスコアが 4 点以上で，ベースライン評価の前 2 週間に攻撃的発言又は攻撃的行動が 3 回以上認められる患者を対象とした。また，治験薬投与開始前にアジテーション症状の改善（CGI-S の 2 段階以上の改善）が認められない患者を対象とした。88 試験では，283 試験及び 284 試験の CMAI Factor 1 サブグループの事後解析結果を踏まえて，ブレクスピプラゾールによる改善効果を適切に評価するために十分なアジテーションを有する患者を対象とするため，アジテーションの定義に IPA の定義「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」[5] を使用し，IPA で定義される攻撃的発言及び攻撃的行動に関する基準を選択基準に設定した。

88 試験，283 試験，及び 213 試験では，AD の診断基準，MMSE 合計スコア，アジテーションの定義や程度の基準，治験薬投与開始前のアジテーションの改善の有無，体重又は BMI，糖尿病を合併している場合の基準に相違があったものの，有効性結果を比較するうえで影響を及ぼす相違はなかったと考えた（2.7.3.3.1.1 参照）。なお，283 試験の計画時には IPA の定義 [5] は報告されていなかった。

国内で実施した継続試験の 184 試験では 88 試験の治療期を完了した患者を，海外で実施した継続試験の 182 試験では 213 試験の治療期を完了した患者を対象とした。

2.5.4.3　　主要評価項目の解析方法

88 試験では，主要評価項目である CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，OC データセットを用いて MMRM に基づき解析した。モデルには，投与群，時期，診療区分，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，ベースラインと時期の交互作用を共変量として含め，誤差分散共分散構造は unstructured とした。自由度の近似には Kenward-Roger の方法を用いた。群間比較は，Week 10 の各ブレクスピプラゾール群とプラセボ群の最小二乗平均の差に基づいた。プラセボ群に対する各ブレクスピプラゾール群との 2 つの比較によって生じる検定の多重性の調整は，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。初めにブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較を行い，両側有意水準 5%で有意であった場合のみ，1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 5%で行うこととした。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。

283 試験及び 213 試験では，主要評価項目である CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，OC データセットを用いて，88 試験と同様に MMRM に基づき解析した。主要な解析は，283 試験ではブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較，1 mg 群とプラセボ群の比較とし，固定順序法を用いて，88 試験と同様に検定した。213 試験ではブレクスピプラゾール群（2 mg 群及び 3 mg 群）とプラセボ群を比較した。また，213 試験では，探索的に 2 mg 群及びプラセボ群のみを含めた MMRM，3 mg 群及びプラセボ群のみを含めた MMRM での解析を行い，事後解析にて 2 mg 群，3 mg 群，及びプラセボ群の 3 群を含めた MMRM での解析も行った。283 試験では，事後解析にて，CMAI Factor 1 サブグループで同様に MMRM に基づき解析した。

184 試験では，CMAI 合計スコアの各時期及び最終評価時（LOCF）の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。また，184 試験の有効性解析対象集団のうち，88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群からの継続例（以降，ブレクスピプラゾール群継続例）を対象に，88 試験及び 184 試験の各時期の CMAI 合計スコアの実測値及び 88 試験のベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。182 試験では，184 試験と同様に CMAI 合計スコアの各時期及び最終評価時（LOCF）の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。

2.5.4.4　解析対象集団

88 試験では，無作為化されて治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び投与開始後に 1 つ以上の CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を FAS と定義し，有効性の主要解析は FAS を対象とした。184 試験では，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 CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団と定義した。283 試験及び 213 試験では，無作為化されて治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及びその後の評価時点に 1 つ以上の CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団とした。283 試験では，ブレクスピプラゾール 0.5 mg 群に割付けられた被験者は有効性の解析から除外した。182 試験では，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及びその後の評価時点に 1 つ以上の CMAI 合計スコアが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団と定義した。

2.5.4.5　被験者の内訳

88 試験では，無作為化された被験者（410 例）のうち，73.4%（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 74.1%，2 mg 群 68.5%，プラセボ群 77.9%）が治験を完了した。治験を中止した被験者の最も多かった中止理由は有害事象であった。

283 試験では，無作為化された被験者（433 例）のうち，87.1%（0.5 mg 群 65.0%，1 mg 群 88.3%，2 mg 群 87.1%，プラセボ群 89.0%）が治験を完了した。213 試験では，無作為化された被験者（345 例）のうち，87.5%（2 mg 群 90.7%，3 mg 群 85.0%，プラセボ群 88.9%）が治験を完了した。88 試験と同様に，いずれの試験も，治験を中止した被験者の最も多かった中止理由は有害事象であった（2.7.3.3.1.2 参照）。

2.5.4.6　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

88 試験，283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ），及び 213 試験の人口統計学的特性及び疾患の特性は，各試験の投与群間で大きく異ならなかった。283 試験の CMAI Factor 1 サブグループは 1 mg 群 113 例，2 mg 群 127 例，プラセボ群 114 例であり，有効性解析対象集団のほとんどの被験者（87.6%）が含まれた。283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの人口統計学的特性は有効性解析対象集団と比較して大きく異ならなかったが，CMAI Factor 1 サブグループのベースラインの CMAI 合計スコア及び CGI-S スコアは有効性解析対象集団と比較して高く，アジテーションの重症度は有効性解析対象集団と比較して高かった。

これら 3 試験の各投与群の平均年齢は，283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ：73.6～74.2 歳）及び 213 試験（73.0～74.6 歳）と比較して 88 試験（79.3～80.5 歳）で高かった。性別は，283 試験 CMAI Factor 1 サブグループのプラセボ群でわずかに男性（50.9%）が多かったことを除き，いずれの試験のいずれの投与群も女性（51.3%～70.9%）が多かった。平均体重は 283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ：68.7～69.2 kg）及び 213 試験（70.2～71.3 kg）と比較して 88 試験（47.82～48.32 kg）で低く，平均 BMI は 283 試験（CMAI Factor 1 サブグループ：25.2～25.4 kg/m^2）及び 213 試験（26.1～26.6 kg/m^2）と比較して 88 試験（20.59～21.05 kg/m^2）で低かった。

各投与群の AD アジテーションの罹病期間（アジテーションの初回発現からベースライン評価時までの期間，平均値）は，88 試験では 22.7～25.7 ヵ月，283 試験では 18.1～21.6 ヵ月（有効性解析対象集団），213 試験では 21.5～25.2 ヵ月であった。各投与群のベースラインの CMAI 合計スコア（平均値）は，88 試験では 62.1～64.1，283 試験では 72.6～75.2（CMAI Factor 1 サブグループ），213 試験では 78.6～81.2 であった（2.7.3.3.1.3 参照）。

2.5.4.7　臨床成績

88 試験の結果と比較するために，283 試験では，88 試験の主要評価項目及び副次的評価項目に設定した項目，すなわち，CMAI 合計スコア，CGI-S スコア，及び CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアのベースラインからの変化量並びに CGI-I スコアは，88 試験と同様の AD アジテーションの基準を満たす CMAI Factor 1 サブグループの事後解析結果を，それ以外の項目は有効性解析対象集団での解析結果を評価した。213 試験では，用量ごとの事後解析結果を評価した。

2.5.4.7.1　主要評価項目

88 試験では，主要評価項目の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。1 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，1 mg 群では−3.7［（−6.8，−0.7），p = 0.0175］，2 mg 群では−7.2［（−10.0，−4.3），p < 0.0001］であった。2 mg 群では，プラセボ群との群間差の点推定値が 1 mg 群より大きく，より大きな改善が認められた（表 2.5.4.7.1-1）。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループ及び 213 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群，213 試験の 2 mg 群，及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められた。各投与群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p 値］は，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群で−5.35［（−9.19，−1.50），p = 0.0066］，213 試験の 2 mg 群で−5.28［（−9.77，−0.78），p = 0.0216］，3 mg 群で−5.35［（−9.09，−1.60），p = 0.0053］であった（2.7.3.3.2.1 参照）。

CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量は，88 試験ではブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともに Week 2 より減少が認められ，1 mg 群では Week 8 から，2 mg 群では Week 4 からプラセボ群と比較して改善が認められた（図 2.5.4.7.1-1）。プラセボ群との差の点推定値は，Week 4 以降，1 mg 群より 2 mg 群で大きかった。また，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群，213 試験の 2 mg 群，及び 3 mg 群で，Week 8 からプラセボ群と比較して CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の改善が認められた。いずれも投与期間終了までその改善が継続した（2.7.3.3.2.1 参照）。

なお，治験実施計画書で計画した 283 試験及び 213 試験の有効性解析対象集団での主解析の結果では，283 試験の 2 mg 群及び 213 試験のブレクスピプラゾール群（2 mg 群及び 3 mg 群）で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（283 試験 2 mg 群 p = 0.0404，213 試験ブレクスピプラゾール群 p = 0.0026，2.7.3.2.2.1，2.7.3.2.2.2 参照）。

88 試験の主要評価項目の結果から日本人患者の AD アジテーションに対するブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg の改善効果を確認できた。2 mg での改善効果は 1 mg より大きく，より早期に認められた。283 試験及び 213 試験の結果は，88 試験の結果を支持する結果であった。

表 2.5.4.7.1-1　CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量［88 試験（FAS）］

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

MMRM method with model terms: treatment, visit, baseline, medical care category, prior antipsychotics, treatment by visit and baseline by visit interaction.

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

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1，CT-5.2＞

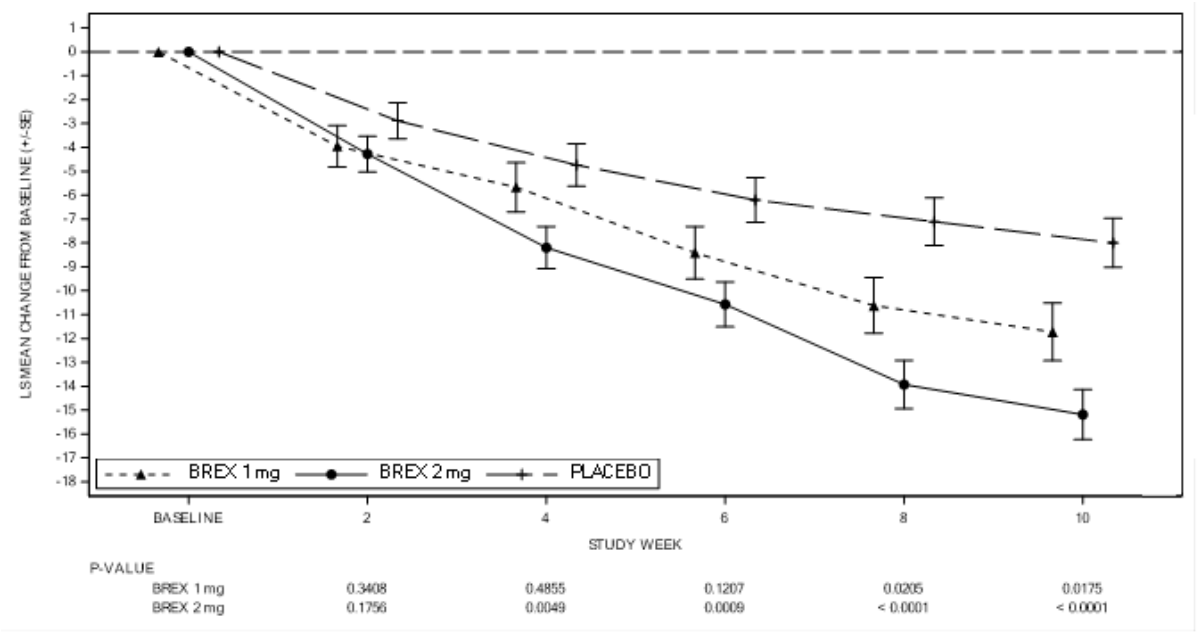


図 2.5.4.7.1-1　　CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量の推移［88 試験（FAS）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：CF-1＞

2.5.4.7.2　　その他の評価項目

88 試験の副次的評価項目の結果からも AD アジテーションに対するブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg の改善効果が示された。2 mg の改善効果はいずれの副次的評価項目でも 1 mg より大きかった（表 2.5.4.7.2-1）。また，探索的評価項目の結果からも 1 mg 及び 2 mg の改善効果が示された。副次的評価項目及び探索的評価項目の結果は，主要評価項目の結果を支持する結果であった。同様の評価項目の 283 試験及び 213 試験の結果も，88 試験の結果を支持する結果であった。

表 2.5.4.7.2-1　　副次的評価項目の結果［88 試験（FAS）］

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

	Brexpiprazole 1 mg (N = 108)	Brexpiprazole 2 mg (N = 148)	Placebo (N = 147)
CGI-I Score, CMH, LOCF	N = 108	N = 147	N = 147
Week 10			
Mean	3.1	2.6	3.5
SD	1.3	1.2	1.4
Treatment Difference Versus Placebo			
Difference[a]	−0.5	−0.9	
95% CI[a]	−0.8, −0.1	−1.2, −0.6	
P-value[a]	0.0052	<0.0001	
CMAI Subscale, MMRM	N = 108	N = 148	N = 147
Aggressive Behavior (CMAI Factor 1)			
Baseline			
Mean	20.7	22.6	21.7
SD	6.4	6.3	6.7
Change From Baseline at Week 10			
LS Mean	−4.1	−5.8	−2.5
SE	0.51	0.45	0.44
Treatment Difference Versus Placebo			
Difference[a]	−1.6	−3.4	
95% CI[a]	−2.9, −0.3	−4.6, −2.1	
P-value[a]	0.0158	<0.0001	
Physically Non-aggressive Behavior (CMAI Factor 2)			
Baseline			
Mean	20.1	19.6	19.8
SD	6.5	7.6	6.4
Change From Baseline at Week 10			
LS Mean	−3.8	−4.5	−3.1
SE	0.54	0.47	0.46
Treatment Difference Versus Placebo			
Difference[a]	−0.7	−1.4	
95% CI[a]	−2.1, 0.7	−2.6, −0.1	
P-value[a]	0.3160	0.0345	
Verbally Agitated Behavior (CMAI Factor 3)			
Baseline			
Mean	11.8	12.3	11.9
SD	4.4	4.8	4.7
Change From Baseline at Week 10			
LS Mean	−3.1	−3.6	−1.8
SE	0.34	0.30	0.29
Treatment Difference Versus Placebo			
Difference[a]	−1.3	−1.8	
95% CI[a]	−2.2, −0.4	−2.6, −1.0	
P-value[a]	0.0038	<0.0001	

[a] MMRM analysis for CMAI subscale score (aggressive behavior), CMAI subscale score (physically non-aggressive behavior), CMAI subscale score (verbally agitated behavior) and CGI-S, CMH Row Mean Scores differ test for CGI-I. Treatment difference = difference in LS mean changes for MMRM, and adjusted mean difference for CMH row mean scores differ test.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.1＞

2.5.4.7.2.1　CGI-S スコアのベースラインからの変化量

88 試験では，CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。2 mg 群では，プラセボ群との群間差の点推定値が 1 mg 群より大きく，より大きな改善が認められた。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループ及び 213 試験では，CGI-S スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群及び 213 試験の 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，213 試験の 2 mg 群で数値的に改善した（2.7.3.3.2.2 参照）。

2.5.4.7.2.2　CGI-I スコア

88 試験では，Week 10（LOCF）での CGI-I スコアは，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。2 mg 群では，プラセボ群との群間差の点推定値が 1 mg 群より大きく，より大きな改善が認められた。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループ及び 213 試験では，Week 12（LOCF）での CGI-I スコアは，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群，213 試験の 2 mg 群，及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められた（2.7.3.3.2.3 参照）。

2.5.4.7.2.3　CMAI サブスケールスコアのベースラインからの変化量

88 試験では，CMAI サブスケールの Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，2 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，1 mg 群で数値的に改善した。Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。2 mg 群では，いずれの CMAI サブスケールもプラセボ群との変化量の群間差の点推定値が 1 mg 群より大きく，より大きな改善が認められた。

283 試験の CMAI Factor 1 サブグループ及び 213 試験では，Aggressive Behavior（CMAI Factor 1）スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，213 試験の 2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群で数値的に改善した。Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群及び 213 試験の 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，213 試験の 2 mg 群で数値的に改善した。Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 2 mg 群及び 213 試験の 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，283 試験の CMAI Factor 1 サブグループの 1 mg 群及び 213 試験の 2 mg 群で数値的に改善した（2.7.3.3.2.4 参照）。

2.5.4.7.2.4　CMAI 反応率

88 試験では，Week 10（LOCF）での CMAI 反応率［CMAI 合計スコアのベースラインスコア

から 20%以上改善した被験者の割合（以降，20%以上改善）］は，2 mg 群でプラセボ群と比較して高く，1 mg 群で数値的に高かった。CMAI 反応率［CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 30%以上改善した被験者の割合（以降，30%以上改善）］は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して高かった。Week 10（LOCF）での CMAI 反応率（20%以上改善）及び CMAI 反応率（30%以上改善）のプラセボ群との群間差は 2 mg 群で 1 mg 群より大きかった。

283 試験（有効性解析対象集団）及び 213 試験では，Week 12（LOCF）での CMAI 反応率（20%以上改善）及び CMAI 反応率（30%以上改善）は，213 試験の 2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して高く，283 試験の 2 mg 群で数値的に高かった。CMAI 反応率（CMAI 合計スコアのベースラインスコアから 40%以上改善した被験者の割合）は，283 試験（有効性解析対象集団）の 2 mg 群及び 213 試験の 3 mg 群でプラセボ群と比較して高く，283 試験（有効性解析対象集団）の 1 mg 群及び 213 試験の 2 mg 群で数値的に高かった（2.7.3.3.2.5 参照）。

2.5.4.7.2.5　CGI-I 反応率

88 試験では，Week 10（LOCF）での CGI-I 反応率（CGI-I スコアが 1 又は 2 であった被験者の割合）は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群でプラセボ群と比較して高く，1 mg 群で数値的に高かった。Week 10（LOCF）での CGI-I 反応率のプラセボ群との群間差は 2 mg 群で 1 mg 群より大きかった。

283 試験（有効性解析対象集団）及び 213 試験では，Week 12（LOCF）での CGI-I 反応率は，283 試験（有効性解析対象集団）のブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と同程度であったが，213 試験の 2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して高かった（2.7.3.3.2.6 参照）。

2.5.4.7.2.6　NPI，NPI-NH，NPI/NPI-NH

在宅被験者，入院及び施設入所被験者の NPI 又は NPI-NH の評価結果を合わせて NPI/NPI-NH とした。

88 試験では，NPI/NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，1 mg 群で数値的に改善した。NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。NPI/NPI-NH 合計スコア及び Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 10 の変化量のプラセボ群との群間差の点推定値は，2 mg 群で 1 mg 群より大きく，より大きな改善が認められた。

283 試験（有効性解析対象集団）及び 213 試験では，NPI/NPI-NH 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，283 試験（有効性解析対象集団）の 1 mg 群及び 2 mg 群で数値的に改善した。NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，213 試験の 3 mg 群でプラセボと比較して改善が認められ，283 試験（有効性解析対象集団）の 1 mg 群，2 mg 群，及び 213 試験の 2 mg 群で数値的に改善した（2.7.3.3.2.7 参照）。

2.5.4.7.2.7　NPI-D，NPI-NH-OD，NPI/NPI-NH-Distress

88 試験では，在宅被験者，入院及び施設入所被験者の評価結果を合わせた NPI/NPI-NH-Distress 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，1 mg 群で数値的に改善した。NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して改善が認められた。NPI/NPI-NH-Distress 合計スコア及び Agitation/Aggression スコアのベースラインから Week 10 の変化量のプラセボ群との群間差の点推定値は，2 mg 群で 1 mg 群より大きく，より大きな改善が認められた。

283 試験（有効性解析対象集団）及び 213 試験では，入院又は施設入所被験者の NPI-NH-OD 合計スコアのベースラインから Week 12 の変化量は，213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 3 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，283 試験（有効性解析対象集団）の 1 mg 群及び 2 mg 群で数値的に改善した（2.7.3.3.2.8 参照）。

2.5.4.7.3　部分集団での有効性

88 試験，283 試験（有効性解析対象集団），及び 213 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 又は Week 12 の変化量を，年齢［65 歳未満（213 試験では 55 歳以上 65 歳未満），65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上］，性別，体重（中央値以下，中央値超），診療区分［（外来，入院），88 試験のみ］，ベースラインの CMAI 合計スコア（中央値以下，中央値超），前治療抗精神病薬の有無，抗認知症治療薬の併用の有無の部分集団別に解析した。

88 試験では，65 歳未満の集団を除くいずれの集団でも，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量はプラセボ群より大きく，有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められなかった。65 歳未満の集団は被験者数が少なく，有効性に影響を及ぼす因子を検討するには限界があると考えた。283 試験（有効性解析対象集団）及び 213 試験でも，有効性に大きな影響を及ぼす因子は認められなかった（2.7.3.3.3 参照）。

2.5.4.8　推奨用法・用量

AD アジテーション患者に対するブレクスピプラゾールの推奨用法は 1 日 1 回経口投与とし，推奨用量は，維持用量を 1 mg 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 へ増量できることとした。0.5 mg から投与を開始し，1 週間以上の間隔をあけて 1 mg へ増量することとした。2 mg への増量は，1 週間以上の間隔をあけて行うこととした。

米国では，AD アジテーション患者に対してブレクスピプラゾールの推奨目標用量 2 mg（最大推奨用量 3 mg）を 1 日 1 回経口投与する用法・用量で承認されている。1 日 1 回経口投与で，推奨開始用量の 0.5 mg から開始し，1 週後に 1 mg へ，その 1 週後に 2 mg へ増量する。

2.5.4.8.1　推奨用法

定常状態時のブレクスピプラゾール薬物動態は国内外で類似しており，人種による影響も認められなかったことから［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.2，2.7.2.3.8.2 参照］，1 日 1 回経口投与とした 283 試験及び 284 試験の結果を参考にして，88 試験の用法は 1 日 1 回経口投与とした。88 試験の結果，ブレクスピプラゾールの有効性が認められ，忍容性は良好

であった（2.7.6.4.1 参照）。88 試験と同様に 1 日 1 回経口投与とした 184 試験の結果も忍容性は良好であった（2.7.6.4.5 参照）。

以上より，ブレクスピプラゾールの用法を 1 日 1 回経口投与とすることは妥当であると考える。

2.5.4.8.2　推奨用量

2.5.4.8.2.1　開始用量

283 試験及び 284 試験でブレクスピプラゾールの開始用量 0.25 mg の安全性に大きな懸念がないことが確認されていた。213 試験では最小有効用量と考えていた 2 mg に早期に到達できるようブレクスピプラゾールの開始用量を 0.5 mg として実施した。

88 試験のブレクスピプラゾール開始用量は 213 試験と同様の 0.5 mg とした。薬物治療が必要な AD アジテーション患者の中には患者本人や他者を危険にさらす原因となる攻撃性を呈する患者が存在することから，至適用量と考えていた 2 mg まで早期に到達させる必要があると考えた。開始用量 0.5 mg はブレクスピプラゾールの統合失調症患者に対する開始用量 1 mg の 1/2 量であり，認知症疾患診療ガイドライン 2017[2] で高齢認知症患者への薬物療法での注意点及び原則として記載されている「投与薬物は，その種類によっては若年者の 1/2～1/4 量といった少量で開始することを検討する」にも合致すると考えた。88 試験の結果，ブレクスピプラゾール開始用量を 0.5 mg とした際の安全性に大きな問題は認められず，忍容性は良好であった。開始用量 0.5 mg の投与期間である投与 7 日までの有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体（ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群）とプラセボ群を比較して大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.8.1 参照）。投与 7 日までに発現した重篤な有害事象を発現した被験者はブレクスピプラゾール全体（261 例）で 1 例のみであり，発現した事象は大腿骨頚部骨折で，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された（資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.2 参照）。有害事象によって投与 7 日までに投与中止に至った被験者は，ブレクスピプラゾール全体（261 例）で 1 例，プラセボ群（149 例）で 1 例であり，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で同程度であった。いずれの被験者も，発現した事象は錐体外路障害であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.3, SMED-1 参照）。

以上より，ブレクスピプラゾールの開始用量を 0.5 mg とすることは妥当であると考える。

2.5.4.8.2.2　維持用量

ブレクスピプラゾールの薬物動態は人種による影響が認められなかったことから［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.3.6.2，2.7.2.3.8.2 参照］，283 試験及び 284 試験の結果に基づいて 88 試験でのブレクスピプラゾールの維持用量を設定した。283 試験では，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量で，ブレクスピプラゾール 2 mg 群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。このことから，日本人患者で 2 mg は至適用量となる可能性があると考えた。一方，283 試験の 1 mg 群にはプラセボ群を上回る改善は認められなかったが，284 試験の事後解析（CMAI Factor 1 サブグループでの解析）では，可変用量（0.5～2 mg）で投与したブレクスピプラゾール群はプラセボ群を上回る改善が認められ，2 mg より低い用量で効

果が認められる可能性が示唆された。これら 2 試験の結果から，88 試験では，至適用量となる可能性があると考えた 2 mg 及び日本人患者での用量反応情報を得るための 1 mg の 2 用量を設定しプラセボに対する優越性を検証した。また，治験薬投与期間は，海外試験と同様に最大用量の 2 mg へ到達後 8 週間投与することとし，合計 10 週間とした。

88 試験の結果，ブレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg のプラセボに対する優越性が認められ，1 mg より 2 mg での改善効果が大きく，また，いずれの用量でも安全性に大きな問題は認められず，忍容性は良好であった。主要評価項目の CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた（1 mg 群 $p = 0.0175$，2 mg 群 $p < 0.0001$）。2 mg 群では，プラセボ群との群間差の点推定値が 1 mg 群より大きく，より大きな改善が認められた。1 mg 群及び 2 mg 群ともに Week 2 から CMAI 合計スコアの減少が認められ，CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量は 1 mg 群では Week 8 から，2 mg 群では Week 4 からプラセボ群と比較して改善が認められた。プラセボ群との群間差の点推定値は，2 mg へ増量後の最初の CMAI の評価である Week 4 以降に 1 mg 群より 2 mg 群で大きく，2 mg への増量によって，より早期に治療効果が得られることが示された（2.7.3.3.2.1 参照）。さらに，介護者負担を評価する NPI/NPI-NH-Distress 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量のプラセボ群との群間差の点推定値は 1 mg 群より 2 mg 群で大きく，NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアも同様の傾向が認められた（2.7.3.3.2.8 参照）。ブレクスピプラゾール 2 mg は 1 mg よりも臨床的により大きなベネフィットが得られると考える。88 試験での有害事象の発現割合は，プラセボ群（73.8%）と比較して 1 mg 群（76.8%）で同程度，2 mg 群（84.6%）で高かったが，有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった（資料番号 5.3.5.1-01：CT-8.3.1 参照）。投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（16.8%）と比較して 1 mg 群（12.5%）で同程度，2 mg 群（25.5%）で高かったものの，投与中止後に多くの事象は回復又は軽快した（表 2.7.4.2.1.4-1，資料番号 5.3.5.1-01：CT-9.3 参照）。重篤な有害事象の発現割合は，1 mg 群（6.3%）及び 2 mg 群（6.0%）のいずれもプラセボ群（4.7%）と比較して大きく異ならなかった（表 2.7.4.2.1.3-1 参照）。また，ブレクスピプラゾール投与による死亡リスクの増加は認められず（2.7.4.2.1.2 参照），認知症患者への非定型抗精神病薬の投与による主な死因として報告されている[28]脳血管障害，心血管障害，及び肺炎に関する有害事象でも安全性上の大きな懸念は認められなかった［2.7.4.2.1.5(3)，2.7.4.2.1.5(4)，2.7.4.2.1.5(18)参照］。さらに，ADCS-ADL 及び MMSE で臨床的に意味のある変化は認められず，ブレクスピプラゾールの投与により ADL や認知機能が悪化する可能性は示唆されなかった（2.7.4.4.3，2.7.4.4.4 参照）。

以上より，アジテーションに対する改善効果の大きさ，効果発現時期の早さ，及び介護者負担の軽減の観点からブレクスピプラゾール 2 mg は 1 mg と比較して臨床的により大きなベネフィットを得られ，1 mg 及び 2 mg のいずれも忍容性が良好で安全性上の重大な懸念は認められなかった。一方，184 試験のプラセボ群継続例で最頻投与量が 1 mg であった被験者の割合は 40.3%，最終投与量が 1 mg であった被験者の割合は 54.8%であったこと，88 試験の CMAI 反応率（20%以上改善，30%以上改善）及び CGI-I 反応率の結果から 1 mg 群でも本剤に反応した被験者が一定割合存在したことから，実臨床では 1 mg を通常用量とする患者が存在することが推測された（資

料番号 5.3.5.2-01：CT-7.4，2.7.3.3.2.5，2.7.3.3.2.6 参照）。また，認知症疾患診療ガイドライン 2017[2] では，高齢認知症患者では有害事象が生じやすく，その一因として薬物反応性の個人差が大きいとの記載がある。これらのことを考慮すると，推奨用量は維持用量を 1 mg とすること並びに患者の症状及び忍容性に応じて 2 mg へ増量することが妥当であると考えた。

88 試験及び 184 試験ではブレクスピプラゾールの投与は 0.5 mg から開始し，1 週後に 1 mg，2 週後に 2 mg に到達する漸増法を用いたことから，増量は 1 週間以上の間隔をあけることが妥当であると考えた。

2.5.4.9　効果の持続及び耐薬性

国内で実施した 88 試験からの継続試験である 184 試験及び海外で実施した 213 試験からの継続試験である 182 試験の結果から，ブレクスピプラゾールの効果の持続及び耐薬性を評価した。

184 試験のブレクスピプラゾール群継続例は，88 試験で 10 週間，184 試験で 14 週間の合計 24 週間，ブレクスピプラゾール（維持用量 1 mg/日又は 2 mg/日）を投与された。184 試験では，ブレクスピプラゾール群継続例 102 例が治験薬を投与され，このうち 71.6%が治験を完了，28.4%が治験を中止した。ブレクスピプラゾール群継続例の人口統計学的特性及び AD アジテーションの罹病期間は，88 試験のブレクスピプラゾール全体（ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群）と比較して大きく異ならなかった。ブレクスピプラゾール群継続例の CMAI 合計スコアは，88 試験のベースラインから Week 24 まで減少し，効果は持続した（2.7.3.5.1 参照）。

213 試験のブレクスピプラゾール群からの継続例（以降，ブレクスピプラゾール群継続例）は，213 試験で 12 週間，182 試験で 12 週間の合計 24 週間，ブレクスピプラゾール（維持用量 2 mg/日又は 3 mg/日）を投与された。182 試験では，ブレクスピプラゾール群継続例 163 例が治験薬を投与され，このうち 87.1%が治験を完了，12.9%が治験を中止した。ブレクスピプラゾール群継続例の人口統計学的特性は，213 試験のブレクスピプラゾール群と比較して大きく異ならなかった。213 試験では，ブレクスピプラゾール群の CMAI 合計スコアは Week 12 まで減少しており，ブレクスピプラゾール群継続例は，182 試験の Week 12 まで継続して減少した（2.7.3.5.2 参照）。

以上より，ブレクスピプラゾールの 24 週間投与で，ブレクスピプラゾールの効果は持続し，耐薬性は認められなかった。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の概略

2.5.5.1.1　安全性評価に用いた試験

AD アジテーションに対するブレクスピプラゾールの安全性は，国内で実施した 2 試験（88 試験，184 試験）及び海外で実施した 5 試験（283 試験，213 試験，284 試験，182 試験，211 試験）の安全性成績に基づいて評価した。本概括評価では，国内試験の安全性成績を主要な結果として評価し，海外試験の安全性成績は参考データとして評価した。283 試験及び 284 試験の継続観察試験であり治験薬を投与しない 211 試験の安全性成績は 2.7.4 に示した。

2.5.5.1.2　安全性の評価

国内試験の安全性成績は，88 試験及び 184 試験をそれぞれ単独に解析して評価した。長期投与時の安全性評価では，88 試験と 184 試験の統合解析（以降，国内統合）の結果を示し，他の適応症との比較では，88 試験及び 184 試験それぞれの成績と国内統合の結果の両方で評価した。海外試験はプラセボ対照二重盲検試験（283 試験，213 試験，284 試験）を統合解析（以降，海外統合）して評価し，213 試験からの継続試験である 182 試験は単独に解析して評価した。固定用量での比較試験である 283 試験及び 213 試験の統合解析（以降，海外固定用量統合）の各用量群の有害事象は，投与量と有害事象の関連評価の参考とした。海外統合及び海外固定用量統合の安全性成績には，FDA へ提出した Summary of clinical safety supporting documentation のデータを使用した。182 試験の安全性成績は，最終の総括報告書のデータを使用した。

安全性は，国内試験では有害事象，臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数），心電図検査，体重，DIEPSS，AIMS，BARS，S-STS，ADCS-ADL，及び MMSE で評価した。海外統合及び 182 試験では国内試験と同様の内容を評価したが，バイタルサインは血圧及び心拍数を測定し，DIEPSS は用いず SAS を用いた。

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，以下を注目すべき有害事象として評価した。なお，海外統合及び 182 試験の注目すべき有害事象は，国内試験と同じ定義で再集計した。

錐体外路症状関連有害事象，事故及び損傷関連有害事象，脳血管関連有害事象，心血管関連有害事象，糖代謝関連有害事象，脂質代謝関連有害事象，体重関連有害事象，血液障害関連有害事象，過敏性症状関連有害事象，悪性症候群関連有害事象，起立性障害関連有害事象，プロラクチン上昇関連有害事象，QT 間隔延長関連有害事象，横紋筋融解症関連有害事象，痙攣関連有害事象，過鎮静関連有害事象，自殺及び自殺企図関連有害事象，静脈血栓症関連有害事象，肺炎関連有害事象（定義：資料番号 5.3.5.1-01 16.1.9 付録 4 参照）。

いずれの評価でも，有害事象名は MedDRA/J version 25.0 を用いて読替えた。

国内試験及び海外試験ともに，治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。各データセットの安全性解析対象例数を表 2.5.5.1.2-1 に示した。

表 2.5.5.1.2-1　　各データセットの安全性解析対象

データセット	試験番号	投与期間	安全性解析対象（例）
国内試験			
88 試験	331-102-00088	10 週間	ブレクスピプラゾール 1 mg 群：112 ブレクスピプラゾール 2 mg 群：149 ブレクスピプラゾール全体：261 プラセボ群：149
184 試験	331-102-00184	14 週間	ブレクスピプラゾール群継続例 [a]：102 プラセボ群継続例 [b]：62 全体：164
国内統合	331-102-00088 331-102-00184	計 24 週間	ブレクスピプラゾール投与例 [c]：323 （ブレクスピプラゾール継続投与例 [d]：102）
海外試験			
海外統合	331-12-283 331-12-284 331-14-213	12 週間	ブレクスピプラゾール ≤1 mg 群 [e]：157 ブレクスピプラゾール 2 and 3 mg 群 [f]：366 ブレクスピプラゾール 0.5～2 mg 群 [g]：132 ブレクスピプラゾール全体：655 プラセボ群：388
海外固定用量統合	331-12-283 331-14-213	12 週間	ブレクスピプラゾール 1 mg 群 [h]：137 ブレクスピプラゾール 2 mg 群 [i]：213 ブレクスピプラゾール 3 mg 群 [j]：153 ブレクスピプラゾール全体：503 プラセボ群：251
182 試験	331-201-00182	12 週間	ブレクスピプラゾール群継続例 [k]：163 プラセボ群継続例 [l]：96 全体：259

[a] 88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群から 184 試験に移行した被験者

[b] 88 試験のプラセボ群から 184 試験に移行した被験者

[c] 88 試験又は 184 試験でブレクスピプラゾールを 1 回でも投与された被験者。他の適応症で報告されている有害事象との比較での評価対象とした。

[d] 88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群から 184 試験に移行し，ブレクスピプラゾールを継続投与された被験者。長期投与時（計 24 週間）の有害事象の評価対象とした。

[e] 283 試験のブレクスピプラゾール 0.5 mg 群及び 1 mg 群

[f] 283 試験のブレクスピプラゾール 2 mg，213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群，及び 3 mg 群

[g] 284 試験のブレクスピプラゾール群（可変用量）

[h] 283 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群

[i] 283 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群

[j] 213 試験のブレクスピプラゾール 3 mg 群

[k] 213 試験のブレクスピプラゾール 2 mg 群又は 3 mg 群から 182 試験に移行した被験者

[l] 213 試験のプラセボ群から 182 試験に移行した被験者

2.5.5.2　曝露状況及び被験者集団の特徴

2.5.5.2.1　曝露状況

88 試験で治験薬を投与された 410 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 112 例，2 mg 群 149 例，プラセボ群 149 例）のうち，治験を完了した被験者はブレクスピプラゾール 1 mg 群 83 例（74.1%），2 mg 群 102 例（68.5%），プラセボ群 116 例（77.9%）であった。いずれの投与群で

もほとんどの被験者（72.5%～78.5%）が治験薬を 56 日（8 週間）以上投与された。184 試験で治験薬を投与された 164 例（ブレクスピプラゾール群継続例 102 例，プラセボ群継続例 62 例）のうち，治験を完了した被験者はブレクスピプラゾール群継続例 73 例（71.6%），プラセボ群継続例 44 例（71.0%）であった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれも，ほとんどの被験者（それぞれ 74.5%，72.6%）が治験薬を 84 日（12 週間）以上投与された。用量調整が可能な 184 試験での最頻用量は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれも，過半数の被験者が 2 mg であった。1 日平均投与量 ± SD はそれぞれ 1.42 ± 0.40 mg，1.45 ± 0.35 mg であった。

海外統合で治験薬を投与された 1043 例（ブレクスピプラゾール全体 655 例，プラセボ群 388 例）のうち，治験を完了した被験者はブレクスピプラゾール全体 571 例（86.8%），プラセボ群 346 例（88.9%）であった。最も多い治験中止理由は，有害事象であった。ブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群のいずれも，ほとんどの被験者（約 88%）が治験薬を 77 日（11 週間）以上投与された。ブレクスピプラゾール全体では，最頻用量は 2 mg であった被験者が多かった（43.1%）。182 試験で治験薬を投与された 259 例（ブレクスピプラゾール群継続例 163 例，プラセボ群継続例 96 例）のうち，治験を完了した被験者は，ブレクスピプラゾール群継続例 142 例（87.1%），プラセボ群継続例 87 例（90.6%）であった。最も多い治験中止理由は，有害事象であった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれも，ほとんどの被験者（約 87%）が治験薬を 12 週間以上投与された。用量調整が可能な 182 試験での最終投与時の 1 日平均投与量 ± SD は，ブレクスピプラゾール群継続例 2.6 ± 0.4 mg，プラセボ群継続例 2.0 ± 0.3 mg であった（2.7.4.1.2 参照）。

2.5.5.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性

88 試験の人口統計学的特性及びその他の特性に，群間で特記すべき違いはなかった。各投与群の平均年齢は 79.3～80.3 歳で，性別は女性が多かった（58.4%～70.5%）。AD アジテーションの平均罹病期間（初回発現からベースライン評価時までの期間）は 22.8～25.5 ヵ月であった。診療区分は入院が多く（67.9%～69.1%），前治療抗精神病薬を使用していた被験者の割合は 65.2%～66.4%であった。184 試験では，平均年齢はブレクスピプラゾール群継続例 79.0 歳，プラセボ群継続例 80.2 歳であった。性別はブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，半数以上が女性であった（それぞれ 63.7%，58.1%）。AD アジテーションの平均罹病期間（初回発現からベースライン評価時までの期間）はそれぞれ 27.1 ヵ月，26.7 ヵ月であった。診療区分は入院が多く（それぞれ 67.6%，61.3%），前治療抗精神病薬を使用していた被験者の割合はそれぞれ 66.7%，58.1%であった。国内試験の被験者集団に，注目すべき特徴は認められなかった。

海外統合の人口統計学的特性及びその他の特性に，群間で特記すべき違いはなかった。平均年齢はブレクスピプラゾール全体 74.0 歳，プラセボ群 73.7 歳であった。両群ともに，ほとんどの被験者（95%以上）が白人で，女性が多かった（56.0%～58.7%）。AD アジテーションの平均罹病期間（初回発現からベースライン評価時までの期間）はブレクスピプラゾール全体 21.2 ヵ月，プラセボ群 19.4 ヵ月であった。182 試験では，平均年齢はブレクスピプラゾール群継続例 74.8 歳，プラセボ群継続例 73.4 歳であった。ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例のいずれも，ほとんどの被験者（94%以上）が白人であった。性別はブレクスピプラゾール群継続

例では女性の方が多く（60.7%），プラセボ群継続例では男性の方がわずかに多かった（52.1%）（2.7.4.1.3.1 参照）。

2.5.5.3　比較的よくみられる有害事象

88 試験での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 76.8%（86/112 例），2 mg 群 84.6%（126/149 例），プラセボ群 73.8%（110/149 例）であり，副作用の発現割合は，それぞれ 33.0%，51.0%，22.8%であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 5%以上かつ発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象は，傾眠，運動緩慢，流涎過多，筋固縮，歩行障害，鎮静合併症，食欲減退，背部痛，及びジストニアであった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上に発現した副作用は，傾眠，運動緩慢，筋固縮，歩行障害，流涎過多，ジストニア，及び鎮静合併症であり，いずれの事象も発現割合はプラセボ群の 2 倍以上であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象の発現割合は投与群間で同程度であった（6.7%～10.1%）。

184 試験での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 90.2%（92/102 例），プラセボ群継続例 90.3%（56/62 例）であり，副作用の発現割合は，それぞれ 51.0%，67.7%であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した有害事象は，便秘，流涎過多，歩行障害，転倒，挫傷，皮膚擦過傷，筋固縮，運動緩慢，傾眠，及び鎮静合併症であり，プラセボ群継続例で 5%以上に発現した有害事象は，流涎過多，発熱，上咽頭炎，転倒，挫傷，創傷，食欲減退，筋固縮，錐体外路障害，傾眠，鎮静合併症，及び不眠症であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 5%以上に発現した副作用は，運動緩慢，筋固縮，歩行障害，傾眠，及び鎮静合併症であり，プラセボ群継続例で 5%以上に発現した副作用は，流涎過多，食欲減退，筋固縮，錐体外路障害，傾眠，鎮静合併症，及び不眠症であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象の発現割合はそれぞれ 5.9%，9.7%であった。

海外統合での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 51.1%（335/655 例），プラセボ群 45.9%（178/388 例）であり，副作用の発現割合は，それぞれ 22.3%，15.7%であった。ブレクスピプラゾール全体で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった事象は，不眠症，傾眠，上咽頭炎，及び尿路感染であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 5.8%，プラセボ群 4.1%であった。ブレクスピプラゾール全体で 2%以上に発現した副作用は，傾眠，頭痛，浮動性めまい，及び不眠症であり，いずれの事象もブレクスピプラゾール全体での発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかった。

182 試験での有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 25.2%（41/163 例），プラセボ群継続例 27.1%（26/96 例）であり，副作用の発現割合は，それぞれ 8.0%，8.3%であった。ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は，上咽頭炎，頭痛，転倒，激越，浮動性めまい，傾眠，及び低血圧であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象の発現割合はブレクスピプラゾール群継続例 3.1%であった。ブレクスピプラゾール群継続例又はプラセボ群継続例で 2%以上に発現した副作用はプラセボ群継続例の低血圧であった（2.7.4.2.1.1 参照）。

88 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 群は同

程度で，2 mg 群は高かった。国内試験で比較的よくみられた事象の多くは，錐体外路症状や鎮静関連の事象であった。海外試験では，国内試験と比較して有害事象の発現割合が低かった。

2.5.5.4　死亡，重篤な有害事象，投与中止又は減量に至った有害事象

2.5.5.4.1　死亡

88 試験では治験期間中の死亡がブレクスピプラゾール全体の 0.8%（2/261 例）に認められた。死亡した被験者はいずれもブレクスピプラゾール 1 mg 群であり，2 mg 群での死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象は，心臓死及び誤嚥性肺炎（各 1 例）であり，それぞれ Day 77（最終投与から 6 日後），Day 55（最終投与から 28 日後）に死亡した。184 試験では治験期間中の死亡が全体の 0.6%（1/164 例）に認められた。死亡した被験者はプラセボ群継続例であり，ブレクスピプラゾール群継続例での死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象は遠隔転移を伴う膵癌であり，被験者は Day 91（最終投与から 35 日後）に死亡した。治験薬との因果関係は，いずれも関連性なしと判断された。また，集計には含まれないが，治験期間終了後（重篤な有害事象のフォローアップ中）に 88 試験ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 184 試験プラセボ群継続例（各 1 例）で死亡が認められた。ブレクスピプラゾール 1 mg 群の 1 例は，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治験期間終了から 48 日後（最終投与から 76 日後）に死亡した。プラセボ群継続例の 1 例は，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治験期間終了から 9 日後（最終投与から 37 日後）に死亡した。いずれの死亡も，治験薬との関連性はなしと判断された。

海外統合では治験期間中にブレクスピプラゾール全体 0.9%（6/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）で死亡が認められた。ブレクスピプラゾール全体 6 例の死亡に至った有害事象は，脳炎，頭蓋内出血，閉塞性気道障害，誤嚥性肺炎，アルツハイマー型認知症，及び心不全（各 1 例）であり，治験薬との因果関係はいずれも Not related 又は Unlikely related であった。これらの死亡以外に，ブレクスピプラゾール群 1 例が治験期間中に発現した重篤な有害事象である硬膜下血腫の続発事象によって後観察期終了から 2 日後に死亡した（集計には含まれない）。治験薬との因果関係は Not related であった。182 試験では死亡は認められなかった（2.7.4.2.1.2 参照）。

いずれの試験でも治験期間中の死亡割合は低く，死亡に至った事象に偏りはなかった。死亡に至った事象と治験薬との因果関係は，いずれも関連性なしと判断された。

2.5.5.4.2　重篤な有害事象

88 試験での重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 6.3%（7/112 例），2 mg 群 6.0%（9/149 例），プラセボ群 4.7%（7/149 例）であった。重篤な副作用の発現割合はいずれの投与群も 2%未満であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は誤嚥性肺炎（1 mg 群及び 2 mg 群で各 2 例）のみであった。このうち 1 mg 群の 1 例は治験薬との因果関係が関連性ありと判断され投与中止に至ったが，回復した。

184 試験での重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 6.9%（7/102 例），プラセボ群継続例 8.1%（5/62 例）であり，重篤な副作用の発現割合はそれぞれ 2.0%，3.2%であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は歩行障害

（2 例）のみであった。歩行障害と治験薬との因果関係はいずれも関連性ありと判断され，1 例は未回復，1 例は回復したが後遺症ありであった。

海外統合での重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 6.4%（42/655 例），プラセボ群 4.1%（16/388 例）であった。いずれの事象も発現割合は 1%未満で，ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった重篤な有害事象は，尿路感染（ブレクスピプラゾール全体 0.9%，プラセボ群 0.3%）であった。尿路感染のほかに，ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，激越（3 例），肺炎，転倒，アルツハイマー型認知症，痙攣発作，及び慢性閉塞性肺疾患（各 2 例）であった。このうち，治験薬との因果関係が Related 又は Possibly related と判断された重篤な副作用は，痙攣発作（2 例）及び激越（1 例）であった。

182 試験での重篤な有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.7%（6/163 例）であり，プラセボ群継続例では重篤な有害事象は認められなかった。2 例以上に発現した重篤な有害事象は転倒（3 例）であり，治験薬との因果関係はいずれも Not related であった（2.7.4.2.1.3 参照）。

88 試験での重篤な有害事象の発現割合に，投与群間で大きな違いはなかった。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での重篤な有害事象の発現割合は，先行試験ブレクスピプラゾール群と同程度であった。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。海外試験での発現割合は，国内試験と同程度であった。

2.5.5.4.3　　投与中止又は減量に至った有害事象

88 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 12.5%（14/112 例），2 mg 群 25.5%（38/149 例），プラセボ群 16.8%（25/149 例）であった。1 mg 群では，いずれの事象も発現割合は 2%未満であった。2 mg 群で 2%以上に発現した事象は鎮静合併症，傾眠，運動緩慢，歩行障害，錐体外路障害，激越，流涎過多，筋固縮，及び嚥下障害であり，激越を除き，発現割合はプラセボ群と比較して高かった。2 mg 群で最も発現割合が高かった事象は鎮静合併症（6.0%）であった。投与中止に至った事象の多くは軽快又は回復した。

184 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 18.6%（19/102 例），プラセボ群継続例 22.6%（14/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は，歩行障害，筋固縮，運動緩慢，肝機能異常，ジストニア，及び振戦であり，最も発現割合が高かった事象は歩行障害，筋固縮，及び運動緩慢（各 2.9%）であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は，誤嚥性肺炎，アカシジア，ジストニア，及び錐体外路障害（各 3.2%）であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 30.4%（31/102 例），プラセボ群継続例 45.2%（28/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は，流涎過多，歩行障害，体重減少，食欲減退，筋固縮，運動緩慢，錐体外路障害，鎮静，傾眠，及び鎮静合併症であり，このうち 5%以上に発現した事象は傾眠（7.8%）と鎮静合併症（5.9%）であった。プラセボ群継続例で 2%以上に発現した事象は，流涎過多，食欲減退，パーキンソニズム，傾眠，鎮静合併症，不眠症，及び落ち着きのなさであり，このうち 5%以上に発現した事象は鎮静合併症（11.3%）と傾眠（8.1%）であった。投与中止又は減量に至った事象の多くは軽快又は回復した。

海外統合での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体6.3%（41/655 例），プラセボ群 3.4%（13/388 例）であった。いずれの事象も発現割合は 1%未満で，ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，激越（ブレクスピプラゾール全体 0.6%，プラセボ群 0.8%）であった。

182 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 4.3%（7/163 例），プラセボ群継続例 5.2%（5/96 例）であった。いずれの事象も発現割合は 2%未満で，ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，無力症及び転倒（各 2 例）であった（2.7.4.2.1.4 参照）。

88 試験で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 群は同程度で 2 mg 群は高かったが，投与中止に至った事象の多くは軽快又は回復した。184 試験で投与中止又は減量に至った事象も，多くは軽快又は回復した。海外試験では投与中止に至った事象の発現割合は低く，2%以上に発現した事象はなかった。

2.5.5.5　投与量と有害事象の関連性

88 試験の各投与群の有害事象の発現割合は，有害事象全体でブレクスピプラゾール 1 mg 群 76.8%，2 mg 群 84.6%，プラセボ群 73.8%（以降同順），高度な有害事象で 7.1%，10.1%，6.7%，重篤な有害事象で 6.3%，6.0%，4.7%，治験薬の投与中止に至った有害事象で 12.5%，25.5%，16.8%であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 5%以上かつ発現割合がプラセボ群の 2 倍以上であった有害事象のうち，歩行障害，流涎過多，傾眠，及び鎮静合併症は 2 mg 群での発現割合が 1 mg の 2 倍以上であった（2.7.4.2.1.1 参照）。これらの事象のほとんどは軽度又は中等度で，重篤な事象はなく，投与中止に至った事象の多くは軽快又は回復したことから，これらの事象が臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと考える。

海外固定用量統合の各投与群の有害事象の発現割合は，有害事象全体でブレクスピプラゾール 1 mg 群 47.4%，2 mg 群 55.9%，3 mg 群 41.8%，プラセボ群 39.0%（以降同順），高度な有害事象で 5.1%，6.1%，3.9%，3.2%，重篤な有害事象で 8.0%，6.1%，3.9%，4.0%，投与中止に至った有害事象で 7.3%，3.3%，7.2%，4.8%であった（2.7.4.2.1.1 (6)参照）。海外固定用量統合では，有害事象の発現が用量依存的に増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.6　長期投与時の安全性

国内統合のブレクスピプラゾール継続投与例（88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群から 184 試験に移行し，ブレクスピプラゾールを計 24 週間投与された被験者）で有害事象の発現割合が最も高かった初回発現時期は Day 15～28 であった［20.6%（21/102）例］。投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向のある有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1 (5)(c)参照）。計 24 週間投与したときの有害事象の発現状況から，長期投与時に特に留意すべき安全性の懸念はないと考える。

2.5.5.7　注目すべき有害事象

2.5.5.7.1　錐体外路症状

88 試験での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 25.9%（29/112 例），2 mg 群 32.2%（48/149 例），プラセボ群 7.4%（11/149 例）（以降同順）であった。プラセボ群より発現割合が高い事象のうち最も発現割合が高かった事象は，1 mg 群は筋固縮（8.0%，10.7%，0.7%），2 mg 群は運動緩慢（7.1%，13.4%，0.0%）であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象は歩行障害，錐体外路障害，及び姿勢異常（2 mg 群各 1 例）であり，錐体外路障害を除き，いずれも回復した。ブレクスピプラゾール群で発現した重篤な事象は高度な錐体外路障害のみであった。投与中止に至った事象は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 2 mg 群で多く発現した（1 mg 群 5 例，2 mg 群 13 例，プラセボ群 3 例）が，ほとんどの被験者は軽快又は回復した。アカシジアの発現割合はブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群で 1%未満であり，いずれもプラセボ群と比較して低かった。遅発性ジスキネジアの発現は認められなかった。

184 試験での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 28.4%（29/102 例），プラセボ群継続例 33.9%（21/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で最も発現割合が高かった事象は，筋固縮及び運動緩慢（各 9.8%）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象は振戦，歩行障害，及びアカシジア（各 1 例）であった。重篤な事象は歩行障害（2 例），アカシジア，筋固縮，及び運動緩慢（各 1 例）であった。高度又は重篤な事象のうち，歩行障害，アカシジア，筋固縮，及び運動緩慢は同一の被験者に発現し，いずれも未回復であった。その他の高度又は重篤な事象は回復した（後遺症ありを含む）。投与中止に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 8 例，プラセボ群継続例 7 例に認められ，減量に至った事象はそれぞれ 11 例，8 例に認められたが，ほとんどの被験者は軽快又は回復した（後遺症ありを含む）。アカシジアの発現割合はそれぞれ 4.9%，3.2%で，ブレクスピプラゾール群継続例のアカシジアは，いずれも治験薬投与終了後に発現した。遅発性ジスキネジアが治験薬投与終了後にブレクスピプラゾール群継続例 1 例で認められ，軽度かつ非重篤で未回復であった。

海外統合での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 6.3%（41/655 例），プラセボ群 3.1%（12/388 例）であった。いずれの事象も発現割合は 2%未満で，ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は振戦（ブレクスピプラゾール全体 1.2%，プラセボ群 1.5%）であった。事象のほとんどは軽度又は中等度で，ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に認められた高度な事象はアカシジア（2 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した重篤な事象は精神運動亢進（1 例）であった。投与中止に至った事象で，ブレクスピプラゾール全体の 2 例以上に発現した事象はなかった。ブレクスピプラゾール全体で発現した高度，重篤，又は投与中止に至った事象のほとんどは回復した。アカシジアの発現割合はブレクスピプラゾール全体で 1%未満であり，遅発性ジスキネジアの発現は認められなかった。

182 試験での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 4.9%（8/163 例），プラセボ群継続例 5.2%（5/96 例）であった。いずれの事象も発現割合は 2%未満であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した事象は，運動緩慢，よだれ，及

び振戦（各 2 例）であり，これらの事象のプラセボ群継続例での発現は 1 又は 0 例であった。高度又は重篤な事象は認められなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現した投与中止に至った事象は，パーキンソニズムを除き，いずれも回復した。アカシジア及び遅発性ジスキネジアの発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (1)参照）。

88 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ものの，高度又は重篤な事象を発現した被験者は限られており，投与中止に至った被験者のほとんどは軽快又は回復した。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での発現割合が 88 試験ブレクスピプラゾール群より明らかに高い傾向は認められなかった。海外試験での発現割合は低かった。

2.5.5.7.2　事故及び損傷関連有害事象

88 試験での事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 19.6%（22/112 例），2 mg 群 21.5%（32/149 例），プラセボ群 24.2%（36/149 例）（以降同順）であった。プラセボ群より発現割合が高い事象のうち最も発現割合が高かった事象は，1 mg 群及び 2 mg 群ともに転倒（8.0%，9.4%，6.0%）であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象は 1 mg 群 1 例，2 mg 群 3 例に認められた。重篤な事象はそれぞれ 1 例，2 例に認められ，投与中止に至った事象は 2 mg 群 3 例に認められた。高度，重篤，又は投与中止に至った事象のうち，いずれかのブレクスピプラゾール群で 2 例以上に発現した事象はなかった。

184 試験での事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 24.5%（25/102 例），プラセボ群継続例 27.4%（17/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で最も発現割合が高かった事象は転倒（11.8%）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であった。高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象のうち，ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した事象はなかった。

海外統合での事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 2.9%（19/655 例），プラセボ群 4.6%（18/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は転倒（ブレクスピプラゾール全体 1.7%，プラセボ群 2.6%）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した転倒（2 例）は，いずれも重篤かつ投与中止に至った。その他の高度，重篤，又は投与中止に至った事象のうち，ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した事象はなかった。

182 試験での事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.1%（5/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2 例以上に発現した事象は転倒（5 例）のみであり，3 例は高度かつ重篤，このうち 2 例は投与中止に至った。大腿骨骨折及び股関節部骨折（各 1 例）も高度かつ重篤で，大腿骨骨折は投与中止に至った（2.7.4.2.1.5 (2)参照）。

比較試験（88 試験，海外統合）での事故及び損傷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群で同程度又は低かった。継続試験（184 試験，182 試験）のブレクスピプラゾール群継続例での発現割合は，先行試験のブレクスピプラゾール群と同程度であった。いずれの試験でも，高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は限られていた。転倒は

国内外のブレクスピプラゾール群で共通して最も発現割合が高かったが，プラセボ群での発現割合との明らかな差は認められなかった。

2.5.5.7.3　　脳血管関連有害事象

88 試験での脳血管関連有害事象の発現割合はブレクスピプラゾール 1 mg 群 0.0%（0/112 例），2 mg 群 1.3%（2/149 例），プラセボ群 2.0%（3/149 例）であった。ブレクスピプラゾール 2 mg 群 2 例に発現した事象は高度かつ重篤な脳梗塞と軽度かつ非重篤な硬膜下出血であった。いずれも治験薬投与終了後に発現し，未回復であったが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。

184 試験での脳血管関連有害事象の発現は，ブレクスピプラゾール群継続例の硬膜下血腫 1 例（1.0%）のみであった。硬膜下血腫は高度かつ重篤で投与中止に至ったが回復し，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。

海外統合での脳血管関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 0.5%（3/655 例），プラセボ群 0.3%（1/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体では脳血管発作，頭蓋内出血，硬膜下血腫，及びラクナ梗塞が各 1 例に発現した。いずれも重篤で，頭蓋内出血及び硬膜下血腫は高度であり，硬膜下血腫及びラクナ梗塞は投与中止に至った。ほとんどの事象は回復し，頭蓋内出血は死亡に至ったが治験薬の因果関係は Unlikely related であった。

182 試験では脳血管障害関連有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (3)参照）。

いずれの試験でも脳血管関連有害事象の発現割合は低かった。高度かつ重篤で未回復の事象が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。

2.5.5.7.4　　心血管関連有害事象

88 試験での心血管関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 4.5%（5/112 例），2 mg 群 7.4%（11/149 例），プラセボ群 3.4%（5/149 例）（以降同順）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.7%，4.0%，0.0%）であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象は狭心症 1 例（1 mg 群）であった。高度な狭心症は治験薬投与終了後に発現し，未回復であったが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。ブレクスピプラゾール群で重篤又は投与中止に至った事象は認められなかった。

184 試験での心血管関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 3.9%（4/102 例），プラセボ群継続例で 4.8%（3/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現した事象はいずれも発現割合 2%未満であった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例）は重篤で投与中止に至ったが回復した。そのほかに，高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は認められなかった。

海外統合での心血管関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 5.2%（34/655 例），プラセボ群 2.3%（9/388 例）であった。いずれの事象も発現割合は 2%未満で，ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（ブレクスピプラゾール全体 1.4%，プラセボ群 0.0%）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した

事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び心不全（各 1 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で発現した重篤な事象は，肺水腫及び高度な心不全（各 1 例）であった。高度な血中クレアチンホスホキナーゼ増加は軽快し，重篤な肺水腫は回復した。心不全（高度，重篤）は死亡に至ったが治験薬との因果関係は Not related であった。投与中止に至った事象のうち，ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した事象は心電図 QT 延長（2 例）であり，いずれも回復した。

182 試験で認められた心血管関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例に発現した中等度かつ非重篤の心房細動 1 例のみであり，治験薬投与への影響はなかった（2.7.4.2.1.5 (4)参照）。

88 試験での心血管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 1 mg 群は同程度で，2 mg 群で高かったものの，2 mg 群では高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での発現割合は 88 試験ブレクスピプラゾール群より低かった。国内外のプレクスピプラゾール群で共通して最も発現割合が高かった事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，そのほかにプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で発現割合が明らかに高い事象はなかった。

2.5.5.7.5　体重に及ぼす影響

88 試験ではベースラインから最終評価時の体重の変化量の平均値は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床的に重要な体重増加（ベースラインから 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 1 mg 群 2.9%（3/104 例），2 mg 群 6.2%（9/145 例），プラセボ群 2.8%（4/145 例）であった。ブレクスピプラゾール群で認められた体重関連有害事象は，2 mg 群の体重増加 1 例のみであった。体重増加は軽度かつ非重篤で治験薬投与終了後の発現であった。

184 試験ではベースラインから最終評価時の体重の変化量の平均値は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床的に重要な体重増加（ベースラインから 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群継続例 7.1%（7/99 例），プラセボ群継続例 9.7%（6/62 例）であった。体重関連有害事象は，体重増加（ブレクスピプラゾール群継続例 1.0%，プラセボ群継続例 3.2%）のみであった。高度，重篤，投与中止，又は減量に至った事象は認められなかった。

海外統合では臨床的に意味のある体重の変化は認められなかった。臨床的に重要な体重増加（ベースラインから 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群 1.7%（11/649 例），プラセボ群 0.8%（3/382 例）であった。体重関連有害事象は体重増加（ブレクスピプラゾール全体 1.1%，プラセボ群 0.5%）のみであり，高度，重篤，又は投与中止に至った事象は認められなかった。

182 試験では臨床的に意味のある体重の変化は認められなかった。臨床的に重要な体重増加（ベースラインから 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群継続例 2.0%，プラセボ群継続例 4.3%であった。体重関連有害事象の発現は認められなかった（2.7.4.2.1.5 (6)参照）。

いずれの試験でも臨床的に意味のある体重の変化は認められなかった。88 試験のブレクスピプ

ラゾール 2 mg 群では臨床的に重要な体重増加が認められた被験者の割合がプラセボ群と比較して高かったが，有害事象として体重増加が認められた被験者は 1 例のみであった。AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与が体重に及ぼす影響は低いと考える。

2.5.5.7.6　　過鎮静関連有害事象

88 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 1 mg 群 9.8%（11/112 例），2 mg 群 22.8%（34/149 例），プラセボ群 4.0%（6/149 例）（以降同順）であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で発現割合 2%以上かつプラセボ群より発現割合が高かった事象は，傾眠（8.0%，16.1%，2.0%）及び鎮静合併症（2.7%，7.4%，1.3%）であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度で，高度な事象は鎮静合併症（2 mg 群 2 例）及び傾眠（2 mg 群 1 例）であり，鎮静合併症は回復した。重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象は，プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール 2 mg 群で多く発現した（1 mg 群 3 例，2 mg 群 14 例，プラセボ群 4 例）が，ほとんどの被験者は軽快又は回復した。

184 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群継続例 21.6%（22/102 例），プラセボ群継続例 27.4%（17/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は傾眠（12.7%），鎮静合併症（6.9%），及び鎮静（2.0%）であった。ブレクスピプラゾール群継続例では，高度又は重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った事象はブレクスピプラゾール群継続例 1 例，プラセボ群継続例 2 例と限られていた。治験薬の減量に至った事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 16 例，プラセボ群継続例 13 例に認められ，ほとんどの被験者は軽快又は回復した。

海外統合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全体 4.9%（32/655 例），プラセボ群 2.1%（8/388 例）であった。ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は傾眠（ブレクスピプラゾール全体 3.4%，プラセボ群 1.8%）であった。ブレクスピプラゾール全体で 2 例以上に発現した高度又は投与中止に至った事象はなく，重篤な事象は認められなかった。

182 試験で認められた過鎮静関連有害事象は，傾眠［ブレクスピプラゾール群継続例 2.5%（4/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）］のみであった。高度又は重篤な事象はなく，ブレクスピプラゾール群継続例で投与中止に至った傾眠 1 例は回復した（2.7.4.2.1.5 (15)参照）。

88 試験での過鎮静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ものの，高度な事象は限られ，重篤な事象は認められず，投与中止に至った被験者のほとんどは軽快又は回復した。184 試験ブレクスピプラゾール群継続例での発現割合が 88 試験ブレクスピプラゾール群よりも高くなる傾向は認められなかった。海外試験での発現割合は低かった。

2.5.5.7.7　　肺炎関連有害事象

88 試験での肺炎関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群 5.4%（6/112 例），2 mg 群 8.1%（12/149 例），プラセボ群 3.4%（5/149 例）であった。肺炎関連有害事象を発現した被験者のうち，1 mg 群では 6 例中 2 例，2 mg 群では 12 例中 6 例，プラセボ群では 5 例

中 3 例が COVID-19 に関連する事象（COVID-19，COVID-19 肺炎，SARS-CoV-2 検査陽性）を発現していた。COVID-19 に関連する事象のほかに，いずれかのブレクスピプラゾール群で 2%以上に発現した事象はなかった。事象のほとんどは軽度又は中等度で非重篤であったが，誤嚥性肺炎 4 例（1 mg 群 2 例，2 mg 群 2 例）はいずれも重篤であった。このうち 2 例が高度で，1 例（1 mg 群）は死亡に至ったが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。投与中止に至った 4 例は，前述の死亡に至った 1 例を除き，いずれも回復した。

184 試験での肺炎関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 5.9%（6/102 例），プラセボ群継続例 8.1%（5/62 例）であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 2%以上に発現した事象は，誤嚥性肺炎（2.9%）及び肺炎（2.0%）であった。ブレクスピプラゾール群継続例に発現した高度な事象は誤嚥性肺炎（1 例）で重篤であり，肺炎（1 例）も重篤であったが，いずれも回復した。投与中止又は減量に至った事象は，いずれも回復した。

海外統合での肺炎関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体 3.5%（23/655 例），プラセボ群 2.8%（11/388 例）であった。いずれの事象も発現割合は 2%未満で，ブレクスピプラゾール全体で最も発現割合が高かった事象は，肺炎（ブレクスピプラゾール全体 1.2%，プラセボ群 0.8%）であった。ブレクスピプラゾール全体で認められた高度な事象は肺炎（2 例）のみであり，1 例は重篤で未回復であった。誤嚥性肺炎，肺炎（中等度），低酸素症，及び COVID-19（各 1 例）も重篤で，誤嚥性肺炎は死亡に至ったが，そのほかはいずれも回復した。誤嚥性肺炎と治験薬の因果関係は Not related であった。投与中止に至った事象は，上記の誤嚥性肺炎を除き，いずれも回復した。

182 試験での肺炎関連有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例 1.2%（2/163 例），プラセボ群継続例 1.0%（1/96 例）であった。2 例以上に発現した事象はなかった。重篤な事象は認められず，高度又は投与中止に至った事象はいずれも回復した（2.7.4.2.1.5 (18)参照）。

88 試験での肺炎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 2 mg 群で高かった。いずれの投与群も，約半数は COVID-19 に関連した事象であった。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での発現割合が 88 試験ブレクスピプラゾール群よりも明らかに高くなる傾向は認められなかった。誤嚥性肺炎や肺炎は，複数の試験で共通して高度又は重篤な事象として認められたが，多くは回復した。海外試験での発現割合は低かった。

2.5.5.7.8　その他の注目すべき有害事象

その他の注目すべき有害事象として糖代謝関連有害事象，脂質代謝関連有害事象，血液障害関連有害事象，過敏性症状関連有害事象，悪性症候群関連有害事象，起立性障害関連有害事象，プロラクチン上昇関連有害事象，QT 間隔延長関連有害事象，横紋筋融解症関連有害事象，痙攣関連有害事象，自殺及び自殺企図関連有害事象，静脈血栓症関連有害事象を評価した。悪性症候群関連を除き，これらの事象の発現割合がプラセボ群と比べてブレクスピプラゾール群で明らかに高い傾向はいずれの試験でも認められなかった。悪性症候群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群で高かったが，多くは錐体外路症状に関連する事象であり，悪性症候群として報告された事象は限られていた（2.7.4.2.1.5 (5)，(7)～(14)，(16)，(17)参照）。その他の注目すべき有害事象に関して，特記すべき安全性上の懸念はないと考える。

2.5.5.8　臨床検査値，バイタルサイン，心電図検査，その他の観察項目

2.5.5.8.1　臨床検査値

88 試験では，いずれのブレクスピプラゾール群でも治験薬投与後の臨床検査値の顕著な変化は認められず，プラセボ群と比べて特記すべき違いはなかった。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，いずれのブレクスピプラゾール群でもほとんどの項目は 5%未満であった。5%以上で認められた変動とブレクスピプラゾールの用量との明確な関連性は認められなかった。

184 試験では，治験薬投与後の臨床検査値の変化は小さく，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は，ブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，ほとんどの項目で 5%未満であり，5%以上で変動が認められた項目は，88 試験と類似していた。

海外統合及び 182 試験でも，臨床的に意味のある変化は認められなかった。海外統合で臨床的に重要な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全体とプラセボ群で同程度であった。

肝機能関連パラメータが Hy’s Law の基準に合致する被験者は，いずれの試験でも認められなかった（2.7.4.3 参照）。

2.5.5.8.2　バイタルサイン

88 試験では，いずれのブレクスピプラゾール群でも治験薬投与後のバイタルサインの顕著な変化は認められず，プラセボ群と比べて特記すべき違いはなかった。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，いずれの投与群でも 5%未満であった。

184 試験では，治験薬投与後のバイタルサインの変化は小さく，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群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，ほとんどの項目で 5%未満であった。

海外統合及び 182 試験でも，臨床的に意味のある変化は認められなかった。海外統合で臨床的に重要な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全体とプラセボ群で同程度であった（2.7.4.4.1 参照）。

2.5.5.8.3　心電図検査

88 試験では，いずれのブレクスピプラゾール群でも治験薬投与後の心電図パラメータの顕著な変化は認められず，プラセボ群と比べて特記すべき違いはなかった。臨床的に重要な心電図パラメータの変化が認められた被験者の割合は，いずれのブレクスピプラゾール群でもほとんどの項目は 5%未満であり，5%以上で認められた変動は，プラセボ群での発現割合との明らかな差はなかった。

184 試験では，治験薬投与後の心電図パラメータの変化は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。臨床的に重要な心電図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群継続例及びプラセボ群継続例いずれも，5%未満であった。

海外統合及び 182 試験でも，臨床的に意味のある変化は認められなかった。海外統合で臨床的

に重要な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全体とプラセボ群で同程度であった（2.7.4.4.2 参照）。

2.5.5.8.4　その他の観察項目

ADCS-ADL 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，88 試験のいずれの投与群でも絶対値として 1 以下であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。184 試験での変化量の平均値は，88 試験よりわずかに大きかったが（ブレクスピプラゾール群継続例で−2.6，プラセボ群継続例で−1.6），変化量の中央値は−1.0 であり，臨床的に意味のある変化ではなかった（2.7.4.4.3 参照）。

MMSE 合計スコアのベースラインから最終評価時の変化量の平均値は，88 試験のいずれの投与群でも絶対値として 1 未満であり，臨床的に意味のある変化ではなかった。184 試験でも同様に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。海外統合及び 182 試験でも，臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.4.4.4 参照）。

ブレクスピプラゾールが AD アジテーション患者の ADL や認知機能に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

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

88 試験及び 184 試験の有害事象の発現状況を，性別，年齢別（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上，80 歳未満，80 歳以上），体重別（中央値以下，中央値超），CYP2D6 表現型別（EM，IM，PM，Unknown）で比較した結果，有害事象発現への影響を示唆する結果は認められなかった。いずれの内因性要因も，AD アジテーション患者でのブレクスピプラゾールの安全性に影響を及ぼさないと考える（2.7.4.5.1.1，2.7.4.5.1.2，2.7.4.5.1.3，2.7.4.5.1.4 参照）。

2.5.5.9.2　肝機能障害，腎機能障害

肝機能障害又は腎機能障害を評価する目的での AD アジテーション患者を対象とした臨床試験は実施していない。海外で実施された薬物動態試験の結果，肝機能障害や腎機能障害を有する被験者では血漿中薬物濃度が上昇するおそれが認められたことから，現行のブレクスピプラゾール添付文書では，中等度から重度の肝機能障害患者や重度の腎機能障害患者に本剤を投与する際は，患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起されている。AD アジテーション患者でも，同様の注意喚起が必要と考える（2.7.4.5.1.5，2.7.4.5.1.6 参照）。

2.5.5.9.3　他の適応症との比較

国内で既承認の統合失調症患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験で発現した有害事象を国内統合の結果で比較した結果，AD アジテーション患者を対象とした国内試験では，傾眠，運動緩慢，筋固縮，及び不眠症の発現割合が高かった（2.7.4.5.1. 7 (1)参照）。

統合失調症との比較を短期試験及び継続試験別でも行い，さらに，国内で既承認のうつ病・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）の承認申請のため MDD 患者を対象に実施したブレクスピプラゾールの臨床試験で発現した有害事象とも，短期試験及び継続試験別

に比較した。その結果，統合失調症患者及び MDD 患者と比べて，AD アジテーション患者を対象とした短期試験では，傾眠，運動緩慢，及び不眠症の発現割合が高かった。継続試験では，有害事象の発現状況に明らかな違いは認められなかった。短期試験及び継続試験のいずれでも，AD アジテーション患者での重篤又は投与中止に至った有害事象の発現割合が，他の適応症と比較して突出して高い傾向は認められなかった（2.7.4.5.1.7 (2)参照）。

他の適応症と比較して AD アジテーション患者で発現割合が高かった事象（傾眠，運動緩慢，筋固縮，不眠症）のほとんどは軽度又は中等度で，重篤な事象は限られており，投与中止に至った事象の多くは軽快又は回復した。いずれの事象も現行の添付文書で既に注意喚起されている。

2.5.5.9.4　　外因性要因

88 試験及び 184 試験の有害事象の発現状況を，診療区分（入院，外来），前治療抗精神病薬の有無，抗認知症薬の併用の有無，介護者の種別（病院スタッフ，介護施設スタッフ，家族，その他）で比較した結果，有害事象発現への影響を示唆する結果は認められなかった。いずれの外因性要因も，AD アジテーション患者でのブレクスピプラゾールの安全性に影響を及ぼさないと考える（2.7.4.5.2 参照）。

2.5.5.9.5　　薬物相互作用

ブレクスピプラゾールは，CYP 分子種又はトランスポーターを阻害又は誘導する可能性は低く，併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また，ブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 及び CYP2D6 によって代謝されるため，キニジン等の強い CYP2D6 阻害剤又はイトラコナゾール等の強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合，ブレクスピプラゾールの薬物動態が影響を受ける［レキサルティ錠 1 mg 他（初回承認）CTD 2.7.2.2.1 及び 2.7.2.3.7.2 参照］。現行のブレクスピプラゾール添付文書では CYP2D6 活性が欠損した患者へ使用する際や強い CYP2D6 阻害剤，強い CYP3A4 阻害剤を併用する際の血中濃度の上昇の懸念から，これらの使用条件下では用量調節するよう注意喚起されている。AD アジテーション患者でも同様の注意喚起が必要と考える。

2.5.5.9.6　　妊婦，授乳婦

AD アジテーション患者を対象とした国内外の試験では，妊娠は認められなかった。

妊婦又は授乳中の女性でのブレクスピプラゾールの安全な使用方法は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみブレクスピプラゾールを使用すべきである。非臨床試験（ラット）においてブレクスピプラゾールの乳汁移行が認められていることから，授乳中の女性に投与する場合には，治療上及び母乳栄養の有益性を考慮し授乳の継続又は中止を検討することが望ましい。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。

2.5.5.9.7　　過量投与

ブレクスピプラゾールの健康成人に対する最大耐量は，単回投与では 6 mg，1 日 1 回反復投与では 2 mg である。AD アジテーション患者での忍容性は，海外で 3 mg/日まで確認されている。

国内試験では治験実施計画書で規定した最大用量の 2 mg/日を超えた使用は報告されなかった。

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。

2.5.5.9.8　　離脱症状及び反跳現象

AD アジテーション患者を対象とした国内外の試験での治験薬投与終了後の安全性を，28 日間又は 30 日間の後観察（88 試験，184 試験，海外統合）及び 2 ヵ月間の観察試験（211 試験）で評価した結果，いずれの試験でも，離脱症状及び反跳現象に関して特筆すべき安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.5.7 参照）。また，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。

2.5.5.9.9　　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

AD アジテーション患者を対象とした国内外の試験で，自動車運転及び機械操作に影響を及ぼす可能性のある有害事象が認められた。AD 患者では自動車運転や機械操作の能力が低下していると考えられることからも，ブレクスピプラゾール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。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。

2.5.5.10　世界での市販後使用成績

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した。AD アジテーションを適応とした承認は，2023 年 5 月に米国で取得した。PSUR 第 [redacted] 版の調査期間（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）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] 日の販売データを基に約 418,998.79 人/年と推定した。当該 PSUR の調査期間に収集された重篤な副作用は，自発報告では 570 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 237 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 69 件，自殺念慮が 44 件，ジストニアが 20 件，幻聴が 19 件，眼球回転発作が 18 件，痙攣発作が 14 件，統合失調症が 12 件，心電図 QT 延長が 10 件であり，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，自殺念慮が 22 件，死亡が 20 件，統合失調症が 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

認知症患者数は近年増加の一途を辿っており，AD は認知症の中で最も多い[1]。AD 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（BPSD）からなる[2]。

アジテーションは BPSD に含まれ，AD 患者の 40%～80%程度に認められる症状である[3,4]。IPA ではアジテーションを 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している[5,6]。

アジテーションは認知機能低下[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]と関連することが報告されている。また，家族や介護者への負担[2,10,11]，介護時間や観察時間の増加[12]，早期の施設入所[7,13,14]，ヘルスケアコストの増加[15]と関連するとの報告もあり，アジテーションの発現は患者のみならず，介護者や医療資源にとって深刻な問題である。

2.5.6.1.2　現行の治療

アジテーションを含む BPSD 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優先的に行うこと，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[2,16]。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 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い。国内のガイドライン[2,16]で使用が推奨されている薬剤であってもいずれも適応外使用であり，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[2,17,18,19]，十分なエビデンスに基づく有効性が確認され，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と考えられる。

非定型抗精神病薬は，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いる[2,16]。向精神病薬を処方された AD 患者の約 21%に抗精神病薬が処方されていたとの報告[20,21]やかかりつけ医の半数以上が BPSD に対して抗精神病薬を処方していたとの報告[16]があること，クエチアピン，ハロペリドール，ペロスピロン及びリスペリドンについて，保険適応外使用となるが，「原則として，器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合，当該使用事例を審査上認める」との通知が厚生労働省から出されている[16,17]ことから，薬物療法を必要とする AD アジテーション患者にとって，抗精神病薬は重要な治療選択肢の 1 つとなっている。

以上，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る。

2.5.6.2　ベネフィット

AD アジテーション患者に対するブレクスピプラゾールの主要なベネフィットは，主として AD アジテーション患者を対象に国内で実施した評価試験 2 試験［331-102-00088 試験（以降，88 試験）及び 331-102-00184 試験（以降，184 試験）］の成績に基づいて検討し，以下の 4 項目とした。

- AD アジテーションの改善
- 効果発現の早さ
- 介護者の負担の軽減
- 24 週間の長期投与での効果の持続

(1)　AD アジテーションの改善

プラセボ対照二重盲検試験（88 試験）では，主要評価項目である CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量で，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 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（ブレクスピプラゾール 1 mg 群：$p = 0.0175$, 2 mg 群：$p < 0.0001$），その改善効果は 1 mg 群と比較して 2 mg 群で大きかった。CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアの評価でも，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）の 1 mg 群を除き，すべてのサブスケールで 1 mg 群，2 mg 群ともにプラセボ群と比較して改善が認められた。Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）の 1 mg 群でもプラセボ群と比較して数値的な改善が認められ，ブレクスピプラゾールが多種多様なアジテーションの症状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 CGI-S スコア及び CGI-I スコア，探索的評価項目である CMAI 反応率，CGI-I 反応率，NPI/NPI-NH 合計スコア及び NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアでも主要評価項目と同様の有効性が確認され，主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

なお，海外で実施した 331-14-213 試験（以降，213 試験）の有効性解析対象集団でのブレクスピプラゾール群及び 331-12-283 試験（以降，283 試験）の有効性解析対象集団のブレクスピプラゾール 2 mg 群でも，プラセボ群と比較して CMAI 合計スコアの統計学的に有意な改善が示された。また，213 試験の有効性解析対象集団のブレクスピプラゾール群ではすべての CMAI サブスケールで改善が認められた。海外試験の結果からもブレクスピプラゾールが多種多様なアジテーションの症状に有効であることが示された。

以上の結果から，ブレクスピプラゾールが AD アジテーションを改善すること，その効果は 1 mg 群と比較して 2 mg 群で大きいことが示された。また，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションの多種多様な症状に有効であることも示された。

(2)　効果発現の早さ

88 試験の CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量を時期別にみると，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともに Week 2 より CMAI 合計スコアの減少が認められ，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では Week 8 から，2 mg 群では Week 4 からプラセボ群と比較して改善が

認められた。2 mg へ増量後の最初の CMAI の評価である Week 4 以降に 1 mg 群と比較して 2 mg 群で大きな改善が認められ，2 mg への増量によって，より早期に治療効果が得られることが示された。

以上の結果から，ブレクスピプラゾールの投与では早期からの効果発現が期待できること，効果発現の時期は 1 mg 群と比較して 2 mg でより早期であることが示された。早期からアジテーションを改善することは，薬物療法を必要とする AD アジテーション患者にとってのベネフィットになり得ると考える。また，AD アジテーション患者のうち攻撃性の高い患者では，自分自身や他者を危険にさらす可能性があり，特に早い効果発現が求められることから，早期からの症状改善がより大きなベネフィットになると考える。

(3)　介護者の負担の軽減

88 試験では，NPI-D 及び NPI-NH-OD を合わせた NPI/NPI-NH-Distress を用いて，介護者の精神的負担又は職業負担度を評価した。

NPI/NPI-NH-Distress 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量では，ブレクスピプラゾール 2 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，1 mg 群では数値的に改善した。NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアでも，ベースラインから Week 10 の変化量で，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともにプラセボ群と比較して改善が認められた。これらの結果から，ブレクスピプラゾール投与により介護者負担が軽減することが示された。

アジテーションの発現は介護者への身体的及び精神的負担が大きく，ときには患者と介護者との関係性の崩壊に繋がるなど，問題視されている [29,30]。また，介護者の負担が増大することによって，患者の焦燥や攻撃行動が増加するともいわれている [30]。

ブレクスピプラゾールの投与により介護者負担が軽減することは，患者自身の症状の安定や患者と介護者の良好な関係性の維持に繋がり，より適切な介護に貢献できると考えられることから，ブレクスピプラゾールによるアジテーション治療の大きなベネフィットになり得ると考える。

(4)　24 週間の長期投与での効果の持続

184 試験のブレクスピプラゾール群継続例は 88 試験の 10 週間及び 184 試験の 14 週間で計 24 週間のブレクスピプラゾール投与を受けた。ブレクスピプラゾール群継続例の CMAI 合計スコアは 88 試験のベースラインから Week 24 まで減少し，改善効果が 24 週間持続することが示された。また投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなる傾向がある有害事象は認められず，忍容性は良好であると考えられた。

実臨床では 3 ヵ月を超えて抗精神病薬を投与される AD 患者が一定数存在する [31]。ブレクスピプラゾールの 24 週間投与での効果の持続及び良好な忍容性が確認されたことは，3 ヵ月を超えるブレクスピプラゾールの投与を必要とする AD アジテーション患者にとって有益な情報になり得ると考える。

(5)　主要なベネフィットのまとめ

ブレクスピプラゾールは AD アジテーションを有意に改善し，AD アジテーションの多種多様な症状に有効であった。改善効果は投与早期から認められた。また，アジテーションの発現により増大する介護者の負担も軽減した。さらに，24 週間の投与でも効果が減弱することなく維持された。

以上から，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションの治療に大いに貢献できると考える。

2.5.6.3　　リスク

88 試験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 群では同程度であり，2 mg 群では高かった。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。いずれかのブレクスピプラゾール群での発現割合が 5%以上で，かつ発現割合がプラセボ群より 2 倍以上であった事象は傾眠，運動緩慢，流涎過多，筋固縮，歩行障害，鎮静合併症，食欲減退，背部痛，及びジストニアであった。死亡はブレクスピプラゾール全体（ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群）の 2 例（0.8%）に認められた。死亡した 2 例はいずれもブレクスピプラゾール 1 mg 群であり，2 mg 群及びプラセボ群での死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象は心臓死及び誤嚥性肺炎で，いずれの事象も治験薬投与終了後に発現しており，治験薬との関連性はないと判断された。重篤な有害事象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と大きく異ならなかった。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，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では同程度であり，2 mg 群では高かったものの，事象の多くは回復又は軽快した。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例で認められた有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。ブレクスピプラゾール群継続例で 10%以上に発現した事象は傾眠，転倒，及び皮膚擦過傷であった。184 試験では全体で 1 例（0.6%）に死亡が認められた。死亡した 1 例はプラセボ群継続例であり，ブレクスピプラゾール群継続例では死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象は遠隔転移を伴う膵癌で，治験薬投与終了後に発現しており，治験薬との関連性はないと判断された。ブレクスピプラゾール群継続例での重篤な有害事象の発現割合は 88 試験のブレクスピプラゾール群での発現割合と大きな違いはなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で投与中止に至った有害事象の多くは回復又は軽快した。国内統合のブレクスピプラゾール継続投与例（88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群又は 2 mg 群から 184 試験に移行し，ブレクスピプラゾールを計 24 週間投与された被験者）での初回発現時期別有害事象の発現割合で，投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなる傾向がある有害事象は認められなかった。

以上の国内試験の結果から，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与により特筆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。しかし，高齢者への抗精神病薬投与は特に慎重に行う必要があることから，高齢認知症患者への非定型抗精神病薬の投与で注視すべき事象，ブレクスピプラゾールの臨床開発で広く認められている事象，抗精神病薬の投与で報告されている事象の中から，以下の 7 項目に着目し，国内試験の成績を分析することで，ブレクスピプラゾールの安全性と忍容性に与える影響を確認した。

- 死亡リスク
- 脳血管障害
- 心血管障害
- 肺炎
- 事故及び損傷
- 錐体外路症状
- 過鎮静

(1) 死亡リスク

外国で実施された認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象とした臨床試験をメタ解析した結果，典型的な 10 週間の試験での死亡割合は，プラセボ群が約 2.6%であったのに対して，他の非定型抗精神病薬投与群では約 4.5%であったとの報告がある [19]。ブレクスピプラゾールは非定型抗精神病薬であることから，AD アジテーション患者に対しても死亡リスクの評価が必要であると考え，着目した。

治験期間中の死亡割合は，88 試験ではブレクスピプラゾール全体で 0.8%（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 2 例，ブレクスピプラゾール 2 mg 群 0 例），プラセボ群で 0.0%（0 例）であった。184 試験では全体で 0.6%（ブレクスピプラゾール群継続例 0 例，プラセボ群継続例 1 例）に死亡が認められた。死亡に至った有害事象は心臓死，誤嚥性肺炎，遠隔転移を伴う膵癌であった。両試験の死亡例は限られており，いずれも治験薬投与終了後の死亡で，死亡に至った有害事象と治験薬との関連性はないと判断された。なお，治験期間終了後のフォローアップ期間中に，88 試験のブレクスピプラゾール 1 mg 群 1 例及び 184 試験のプラセボ群継続例 1 例が死亡した。ブレクスピプラゾール 1 mg 群の 1 例は，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。プラセボ群継続例の 1 例は，加齢及び誤嚥性肺炎回復後の身体機能の低下と衰弱により死亡した。いずれも死亡と治験薬との関連性はないと判断された。

以上，治験期間中に認められた両試験での死亡例は限られており，いずれも治験薬投与終了後に発現した事象による死亡であった。死亡に至った有害事象と治験薬との関連性はないと判断されており，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与による死亡リスクの増加は認められなかった。また，184 試験のブレクスピプラゾール群継続例で死亡は認められなかったことから，24 週間の長期投与による死亡リスクの増加も認められなかった。

(2) 脳血管障害

脳血管障害は，認知症患者への非定型抗精神病薬の投与による主な死因の 1 つであると報告されている [28] ことから着目した。

88 試験での脳血管関連有害事象の発現割合は，いずれの群でも低く，ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で大きな違いはなかった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群：0.0%（0 例），2 mg 群：1.3%（2 例），プラセボ群：2.0%（3 例）］。脳血管関連有害事象が認められたブレクスピプラゾール群の 2 例は，いずれも治験薬投与終了後の発現で，治験薬との関連性はないと判断

された。184 試験の脳血管関連有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例 1 例（1.0%）のみに発現した。当該事象は高度かつ重篤で投与中止に至ったが，治験薬との関連性はないと判断された。

以上，ブレクスピプラゾールを投与した被験者で発現した脳血管関連有害事象は少なく，88 試験ではブレクスピプラゾール群とプラセボ群で大きな違いがなかった。また，ブレクスピプラゾールを投与した被験者で発現した脳血管関連有害事象はいずれも治験薬との関連性はないと判断されており，特筆すべき血圧への影響も認められなかったことから，ブレクスピプラゾールの投与が AD アジテーション患者での脳血管障害の発現リスクに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(3) 心血管障害

心血管障害は，認知症患者への非定型抗精神病薬の投与による主な死因の 1 つであると報告されている [28] ことから着目した。

88 試験での心血管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 1 mg 群では同程度であり，2 mg 群では高かった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群：4.5%（5 例），2 mg 群：7.4%（11 例），プラセボ群：3.4%（5 例）］。2 mg 群で発現した事象の多くは血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6 例）であり，その他の事象は 2 例以下の発現であった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であり，重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。184 試験でのブレクスピプラゾール群継続例での心血管関連有害事象の発現割合は，3.9%（4 例）であり，88 試験のブレクスピプラゾール全体と比較して発現割合が高くなることはなかった。発現した事象はいずれも軽度又は中等度であった。重篤な事象はブレクスピプラゾール群継続例 1 例（1.0%）に発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみで，投与中止に至ったが回復した。

以上，心血管関連有害事象では，血中クレアチンホスホキナーゼ増加がブレクスピプラゾール 2 mg 群で比較的多く認められたものの，血中クレアチンホスホキナーゼ増加を含め，ブレクスピプラゾール群で認められた事象のほとんどは軽度又は中等度であり，重篤な事象及び投与中止に至った事象はなく，長期投与でリスクが高まる傾向も認められなかった。QT 間隔延長に関する有害事象の発現割合もブレクスピプラゾール群とプラセボ群で大きな差はなく，ブレクスピプラゾールを投与した被験者のバイタルサイン及び心電図パラメータで特筆すべき影響も認められなかったことから，ブレクスピプラゾールの投与が AD アジテーション患者での心血管障害の発現リスクに影響を及ぼす可能性は低いと考える。

(4) 肺炎

高齢者では，加齢による変化として嚥下機能の低下が認められる。抗精神病薬の投与により嚥下障害が認められる場合があることから，高齢者への抗精神病薬の投与では誤嚥性肺炎などに注意を払う必要があると考えた。また，肺炎などの感染症が認知症患者への非定型抗精神病薬の投与による主な死因の 1 つであるとの報告 [28] もあることから，肺炎に着目した。

88 試験での肺炎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 1 mg 群では同程度であり，2 mg 群では高かった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群：5.4%（6

例），2 mg 群：8.1%（12 例），プラセボ群：3.4%（5 例）］が，プラセボ群を含むいずれの群でも約半数の被験者が COVID-19 に関連する事象（COVID-19，COVID-19 肺炎，SARS-CoV-2 検査陽性）を発現しており，COVID-19 に関連する事象を除くと，いずれの群でも肺炎関連有害事象を発現した被験者は少なかった。ブレクスピプラゾール群で発現した事象の多くは軽度又は中等度で，非重篤であったが，重篤な誤嚥性肺炎が 4 例に認められた。このうち 1 例は死亡に至ったが，治験薬との関連性はないと判断された。投与中止に至った事象は 4 例に認められた。重篤な事象及び投与中止に至った事象は，死亡に至った誤嚥性肺炎 1 例を除いて，いずれも回復した。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での肺炎関連有害事象の発現割合は，5.9%（6 例）であり，88 試験のブレクスピプラゾール全体での発現割合と大きく異ならなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度で，投与中止に至った事象はなく，重篤な事象 2 例はいずれも回復した。

以上，肺炎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 1 mg 群で同程度であり，2 mg 群では高かったものの，発現した事象の約半数は COVID-19 に関連する事象であった。ブレクスピプラゾール群に発現した事象の多くが軽度又は中等度であり，重篤な事象及び投与中止に至った事象は死亡に至った 1 例を除いて回復した。長期投与でリスクが高くなる傾向も認められなかったことから，ブレクスピプラゾールの投与が AD アジテーション患者での肺炎関連有害事象の発現リスクに影響を及ぼす可能性は低いと考える。ただし，誤嚥性肺炎発現後の死亡及び死亡以外の重篤な誤嚥性肺炎が認められたこと，AD 患者は加齢及び疾患特性から嚥下機能が低下し誤嚥性肺炎の発現リスクが高いと考えられること [32,33]，本剤を含む抗精神病薬の作用機序から嚥下機能の低下を起こす可能性があること [32,33] などから，誤嚥性肺炎の発現に注意し，嚥下障害など誤嚥性肺炎に至る症状が発現した場合には適切な処置を促すよう，添付文書に新たな注意喚起を記載する必要があると考える。

(5)　事故及び損傷

認知症患者は非認知症患者よりも転倒のリスクは約 8 倍，骨折のリスクは約 3 倍高いとの報告がある [2]。そこに抗精神病薬の投与でよく認められる錐体外路症状や過鎮静などが複合的に影響することで転倒のリスクが高まり，骨折，頭部外傷などに繋がる恐れがあると考えられたことから，事故及び損傷に着目した。

88 試験での事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，いずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群と明らかな差は認められなかった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群：19.6%（22 例），2 mg 群：21.5%（32 例），プラセボ群：24.2%（36 例）］。ブレクスピプラゾール群に発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であり，重篤な事象及び投与中止に至った事象は少なかった。ブレクスピプラゾール群で最も発現割合が高かった事象は転倒であったが，プラセボ群での発現割合と明らかな差は認められなかった。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での事故及び損傷関連有害事象の発現割合は，24.5%（25 例）であり，88 試験のブレクスピプラゾール全体及びプラセボ群での発現割合と大きな違いはなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であり，高度な事象，重篤な事象又は投与中止に至った事象が認められたのは数例のみであった。

以上，事故及び損傷関連有害事象の発現割合がブレクスピプラゾール群とプラセボ群で同程

度であったこと，ブレクスピプラゾールを投与した被験者に発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であったこと，長期投与でリスクが高まる傾向も認められなかったことから，ブレクスピプラゾールの投与が AD アジテーション患者での事故及び損傷等の発現リスクに影響を及ぼす可能性は低いと考える。しかしながら，本剤の投与対象である認知症患者は転倒や骨折のリスクが高く，発現後の状態に重大な影響が及ぶリスクの高い集団であること[2,32,34]，国内のガイドラインなどで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いること[2,32]，本剤の米国添付文書にてクラスラベリングで転倒に関連した注意喚起がなされていることなどを鑑み，添付文書に新たな注意喚起を記載し，十分な注意を促す必要があると考える。

(6)　錐体外路症状

抗精神病薬の投与により錐体外路症状が認められる場合がある。高齢認知症患者では，錐体外路症状から転倒，骨折などを引き起こす可能性があると考えられたことから着目した。

88 試験での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は，いずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群と比較して高かった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群：25.9%（29 例），2 mg 群：32.2%（48 例），プラセボ群：7.4%（11 例）］。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であった。ブレクスピプラゾール群に発現した重篤な事象は錐体外路障害 1 例のみであった。投与中止に至った事象はブレクスピプラゾール 2 mg 群で多く認められたが，ほとんどの被験者で回復又は軽快した。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は 28.4%（29 例）であり，88 試験のブレクスピプラゾール全体と比較して発現割合が高くなることはなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であり，高度な事象及び重篤な事象の発現は少なかった。ブレクスピプラゾール群継続例で有害事象により投与中止に至った被験者のほとんどで回復又は軽快が確認された。遅発性ジスキネジアは 184 試験のブレクスピプラゾール群継続例 1 例（1.0%）のみに発現した。

以上，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群で高かったものの，高度な事象及び重篤な事象は少なく，投与中止に至った被験者の多くで回復又は軽快が確認された。また，長期投与でリスクが高くなる傾向も認められなかったことから，錐体外路症状の発現が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。錐体外路症状については，現行の添付文書で注意喚起しており，錐体外路症状の発現に注意し，発現後に適切な処置をすることでリスク管理可能であると考える。

(7)　過鎮静

抗精神病薬の投与により過鎮静が認められる場合がある。過鎮静が生じると活動能力の著しい低下や傾眠状態を引き起こし，日常生活能力を低下させる。特に高齢認知症患者では過鎮静による活動性の低下から，認知機能低下の進行や肺炎など感染症，転倒などを引き起こす可能性があると考えられたことから，着目した。

88 試験の過鎮静関連有害事象の発現割合は，いずれのブレクスピプラゾール群もプラセボ群と比較して高かった［ブレクスピプラゾール 1 mg 群：9.8%（11 例），2 mg 群：22.8%（34 例），プラセボ群：4.0%（6 例）］。ブレクスピプラゾール群で発現した事象のほとんどは軽

度又は中等度であり，重篤な事象はなかった。投与中止に至った事象はブレクスピプラゾール 2 mg 群で多く認められたが，ほとんどの被験者で回復又は軽快した。184 試験のブレクスピプラゾール群継続例での過鎮静関連有害事象の発現割合は 21.6%（22 例）であり，88 試験のブレクスピプラゾール全体での発現割合と大きく異ならなかった。ブレクスピプラゾール群継続例で発現したいずれの事象も軽度又は中等度で，重篤な事象はなく，投与中止に至った事象の発現は 1 例のみであった。

以上，過鎮静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群で高かったものの，重篤な事象はなく，ほとんどは軽度又は中等度で，投与中止に至った被験者の多くで回復又は軽快が確認された。長期投与でリスクが高まる傾向も認められなかったことから，過鎮静関連有害事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。また，現行の添付文書でも注意喚起していることからリスク管理可能であると考える。

(8)　リスクのまとめ

前述のとおり，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与による死亡リスクの増加は認められなかった。認知症患者への非定型抗精神病薬投与による主な死因として報告されている [28]，脳血管障害，心血管障害，及び肺炎に関連する有害事象の発現が認められたが，発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であり，新たな懸念事項は認められなかった。事故及び損傷関連有害事象のリスクはプラセボ群と同程度であった。これらの結果から，ブレクスピプラゾールの投与が脳血管障害，心血管障害，肺炎，事故及び損傷に関連する有害事象の発現リスクに影響を及ぼす可能性は低いと考えた。しかしながら，誤嚥性肺炎，転倒及び骨折は，本剤の投与対象である AD アジテーション患者が高齢でリスクが高い集団であると考えられること，抗精神病薬の作用機序に起因して発現リスクが高まる可能性があること [2,32,33] などから，添付文書で新たな注意喚起が必要と考えた。錐体外路症状及び過鎮静に関連する有害事象の発現割合はプラセボ群と比較していずれのブレクスピプラゾール群でも高い傾向が認められたが，発現した事象のほとんどは軽度又は中等度であり，有害事象により投与中止に至った被験者のほとんどで回復又は軽快が確認された。長期投与でリスクが高まる傾向も認められなかったことから，これらの有害事象の発現が AD アジテーション患者で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられた。また，AD アジテーション患者を対象に実施した臨床試験で発現した有害事象と，国内で既承認の統合失調症及び MDD の患者を対象に実施した臨床試験で発現した有害事象を比較した結果，AD アジテーション患者を対象とした試験で発現割合が高かった事象は現行の添付文書で注意喚起されている傾眠，運動緩慢，筋固縮，及び不眠症であった。ほとんどは軽度又は中等度で，重篤な事象は限られており，投与中止に至った事象の多くは軽快又は回復していたことから，AD アジテーション患者で発現リスクが高くなることはないと考えられ，現行の添付文書でリスク管理は可能であり，新たに留意すべき重大な懸念事項はないと考えた。さらに，ADCS-ADL 及び MMSE の評価で臨床的に意味のある変化は認められず，ブレクスピプラゾール投与により AD アジテーション患者の認知機能や ADL が悪化する可能性は示唆されなかった。以上，AD アジテーション患者にブレクスピプラゾールを投与した際の安全性プロファイルは良好であると考える。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

AD アジテーションに対するブレクスピプラゾールのベネフィット・リスク評価の要約を表 2.5.6.4-1 に示した。

国内試験の結果から，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションを改善することが示された。アジテーション改善効果は本剤投与早期から認められ，24 週間投与でも維持された。また，AD アジテーションの発現で問題となる介護者の負担の軽減に繋がり，高いベネフィットを有すると考える。

一方，着目したリスクについては事象のほとんどが軽度又は中等度で，高度な事象及び重篤な事象は限られており，投与中止に至った事象の多くで回復又は軽快が確認された。死亡例も限られており，長期投与でリスクが高まる傾向も認められなかったことから，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えた。

以上，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与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は無作為化臨床試験成績を基に AD アジテーションの効能又は効果を取得した唯一の治療薬となり，抗精神病薬の中で第一選択薬として，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る。

表 2.5.6.4-1　　ベネフィット・リスク評価の要約

要因	エビデンスと不確実性	結論と理由
現在の 治療選択肢	• 日本で AD アジテーションを効能又は効果として承認された治療薬はない。 • 非定型抗精神病薬，抑肝散，気分安定薬，抗うつ薬などによる治療は，適応外使用であり，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に，死亡，認知機能低下，過鎮静，脳血管障害，心血管障害などの発現リスクが高まるとの報告がある。 • 適応外使用であっても抗精神病薬による治療を必要とする患者が存在する。	• 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。
ベネフィット	• 国内で実施したプラセボ対照二重盲検試験である 88 試験から以下の結果が得られた。 - 主要評価項目である CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量で，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともにプラセボ群と比較して統計学的に有意	• 88 試験及び 184 試験の結果から，ブレクスピプラゾールの投与は，投与早期から AD アジテーションを改善した。介護者の負担も軽減した。24 週間投与でも効果が維持され，AD アジテーションの治療に貢献できると考

	な改善が認められた。その改善効果は 1 mg 群と比較して 2 mg 群で大きかった。また，1 mg 群及び 2 mg 群とも Week 2 より CMAI 合計スコアは減少し，1 mg 群では Week 8 から，2 mg 群では Week 4 からプラセボ群と比較して改善が認められた。2 mg へ増量後の最初の CMAI の評価である Week 4 以降に 1 mg 群より 2 mg 群で大きく改善し，2 mg への増量によって，より早期に治療効果が得られることが示された。 - CMAI サブスケール［Aggressive Behavior （CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアの結果から，AD アジテーションの多種多様な症状に対する有効性が示された。 - 副次的評価項目である CGI-S 及び CGI-I，探索的評価項目である CMAI 反応率，CGI-I 反応率，NPI/NPI-NH 合計スコア，及び NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアでも主要評価項目と同様の有効性が確認された。 - NPI/NPI-NH-Distress 及び NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアの結果から，介護者負担を軽減することが示された。 • 184 試験の結果から，24 週間投与での長期的な効果の持続及び忍容性が確認された。	える。
リスクとリスク管理	• 死亡は 88 試験のブレクスピプラゾール全体で 2 例（0.8%），184 試験の全体で 1 例（0.6%）といずれの試験でも限	• 88 試験及び 184 試験の結果から，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾー

	られており，すべて治験薬投与終了後に発現した事象による死亡で，死亡に至った有害事象と治験薬との関連性はないと判断された。 • 脳血管障害，心血管障害，肺炎，事故及び損傷関連の有害事象の発現リスクに本剤投与が影響を及ぼす可能性は低いと考えた。 • 錐体外路症状及び過鎮静に関連する有害事象はプラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で発現割合が高かったが，発現した事象のほとんどは軽度又は中等度で，有害事象により投与中止に至った被験者のほとんどで回復又は軽快が確認された。長期投与でリスクが高まる傾向はなかった。 • AD アジテーション患者を対象に実施した臨床試験と国内既承認の統合失調症及び MDD の患者を対象に実施した臨床試験を比較した結果，AD アジテーション患者を対象とした試験で発現割合が高かった事象は現行の添付文書で既に注意喚起されている事象であった。 • ADCS-ADL 及び MMSE の評価で臨床的に意味のある変化は認められなかった。	ル投与で死亡リスクの増加は認められず，安全性プロファイルは良好であった。 • 着目したリスクが本剤投与により臨床上問題となる可能性は低かったものの，AD アジテーション患者での誤嚥性肺炎，転倒及び骨折の発現には十分な注意が必要と考え，添付文書に新たな注意喚起を記載する。

2.5.6.5 補遺

該当せず

2.5.7　参考文献

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（資料番号 5.4-01）

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. （資料番号 5.4-02）

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.（資料番号 5.4-03）

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.（資料番号 5.4-04）

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.（資料番号 5.4-05）

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.（資料番号 5.4-06）

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.（資料番号 5.4-07）

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.（資料番号 5.4-08）

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.（資料番号 5.4-09）

10 Cheng ST. Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis. Curr Psychiatry Rep. 2017;19:64.（資料番号 5.4-10）

11 Hiyoshi-Taniguchi K, Becker CB, Kinoshita A. What Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Affect Caregiver Burnout?. Clin Gerontol. 2018;41:249-54.（資料番号 5.4-11）

12 Okura T, Langa KM. Caregiver burden and neuropsychiatric symptoms in older adults with cognitive impairment: the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS). Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011;25:116-21.（資料番号 5.4-12）

13 Gilley DW, Bienias JL, Wilson RS, Bennett DA, Beck TL, Evans DA. Influence of behavioral symptoms on rates of institutionalization for persons with Alzheimer's disease. Psychol Med. 2004;34:1129-35.（資料番号 5.4-13）

14 Knapp M, Chua KC, Broadbent M, Chang CK, Fernandez JL, Milea D, et al. Predictors of care home and hospital admissions and their costs for older people with Alzheimer's disease: findings from a large London case register. BMJ Open. 2016;6:e013591.（資料番号 5.4-14）

15 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.（資料番号 5.4-15）

16 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）．（資料番号 5.4-16）

17 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．（資料番号 5.4-17）

18 U.S. Food and Drug Administration. FDA public health advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances.（資料番号 5.4-18）

19 Kuehn BM. FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. JAMA. 2005;293:2462.（資料番号 5.4-19）

20 Okumura Y, Togo T, Fujita J. Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010. Int Psychogeriatr. 2014;27:407-15.（資料番号 5.4-20）

21 Okumura Y, Togo T, Fujita J. Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010－Corrigendum. Int Psychogeriatr. 2014;27:417-8.（資料番号 5.4-21）

22 Gannon M, Wang Q. Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame. Brain Res. 2019;1702:12-6.（資料番号 5.4-22）

23 Lanctot KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. Alzheimers Dement (N Y). 2017;3:440-9.（資料番号 5.4-23）

24 Liu KY, Stringer AE, Reeves SJ, Howard RJ. The neurochemistry of agitation in Alzheimer's disease: a systematic review. Ageing Res Rev. 2018;43:99-107.（資料番号 5.4-24）

25 Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? Mol Aspects Med. 2015;43-44:25-37.（資料番号 5.4-25）

26 Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, et al. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13:991-8.（資料番号 5.4-26）

27 Schreiner AS, Yamamoto E, Shiotani H. Agitated behavior in elderly nursing home residents with dementia in Japan. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2000;55:180-6.（資料番号 5.4-27）

28 谷向 仁，武田 雅俊．抗精神病薬による高齢者の死亡率増加．精神科．2007；10：26-31.（資料番号 5.4-28）

29 社会福祉法人東北福祉会 認知症介護研究・研修仙台センター 編．専門職のための認知症の本人と家族が共に生きることを支える手引き 2,400 人の家族の声からつくる家族等介護者支援必携．東京：株式会社ワールドプランニング；2018．（資料番号 5.4-29）

30 アメリカ精神医学会．BPSD に対する抗精神病薬治療ガイドライン 認知症の焦燥や精神病症状に対して．新井平伊 監訳．東京：株式会社ワールドプランニング；2017．（資料番号 5.4-30）

[31] Arai H, Nakamura Y, Taguchi M, Kobayashi H, Yamauchi K, Schneider LS, et al. Mortality risk in current and new antipsychotic Alzheimer's disease users: Large scale Japanese study. Alzheimers Dement. 2016;12:823-30.（資料番号 5.4-31）

[32] 中島 健二，下濱 俊，冨本 秀和 ほか 編．認知症ハンドブック．第 2 版．東京：医学書院；2020．（資料番号 5.4-32）

[33] 前田 圭介 編．あなたも名医！最新知見を現場に活かす！誤嚥性肺炎 治療と予防の新常識．東京：日本医事新報社；2022．（資料番号 5.4-33）

[34] 日本認知症学会 編．認知症テキストブック．東京：中外医学社；2008．（資料番号 5.4-34）