New Products

認知症患者への神経遮断剤ブレクスピプラゾール

害は他の神経遮断剤と同じ

薬のチェック編集委員会

Web資料２
臨床試験における死亡の増加について

2026年9月10日

薬のチェック編集委員会

ブレクスピプラゾール審査報告書[7]より

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	❶本剤 1 mg 群	9[redacted]歳男性	心臓死	77（最終投与後 6 日）	NOT RELATED	高度	－	死亡
		❷本剤 1 mg 群	8[redacted]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[redacted]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	❸本剤 0.5 mg 群	7[redacted]歳[redacted]性	脳炎	52（最終投与後 2 日）	NOT RELATED	高度	用量維持	死亡
		❹本剤 0.5 mg 群	8[redacted]歳[redacted]性	頭蓋内出血	30（最終投与後 22 日）	UNLIKELY RELATED	高度	用量維持	死亡
		❺本剤 1 mg 群	6[redacted]歳[redacted]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
		❻本剤 1 mg 群	7[redacted]歳[redacted]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
		❼本剤 2 mg 群	8[redacted]歳[redacted]性	AD	90（最終投与後 4 日）	NOT RELATED	高度	用量維持	死亡
	213 試験	❽本剤 3 mg 群	7[redacted]歳[redacted]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[redacted]歳[redacted]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	❾本剤 1mg 群	7[redacted]歳男性	誤嚥性肺炎	12	RELATED	中等度	投与中止	回復
				肝腫瘤	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[redacted]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	❿本剤 0.5-2 mg 群	8[redacted]歳[redacted]性	硬膜下血種	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[redacted]歳[redacted]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

プラセボ❶

海外の死亡例：FDA資料[17]より

⓫284試験、Br 0.5mg使用時、77歳女性、13日肝障害で中止。22日試験から脱落。死亡状況確認の際に110日目に膵臓がんで死亡していたことが判明した。

日本の死亡例（審査報告書[7]より）

❶ 9[redacted]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。**コメント：終了後でも絶食状態ではBrの血中濃度が高まり致死性不整脈死は起こりうる。**

❷ 8[redacted]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。

コメント：椅子から転落時に錐体外路症状が出ていたのに中止せず、その後14日間使用していたので錐体外路症状は悪化しているはず。中止翌日に錐体外路症状が回復し嚥下に問題なしは極めて不自然。中止前から嚥下障害があり誤嚥性肺炎が始まっていたと考えるのが自然。

❾ 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）の死亡が 1 mg 群の 1 例（7[redacted]歳，男性）に認められた。被験者は，治験期間終了から 48 日後（最終投与から 76 日後）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により死亡した。死亡と治験薬の関連性はなしと判断された（資料番号 5.3.5.1-01，14.3.2 参照）。

コメント：誤嚥性肺炎後の後遺症で衰弱死

海外の死亡例：FDA資料[17]より

Table 57: Summary of Deaths Across the AAD Development Program

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-12-283/ [redacted] (b) (6)	BREX 0.5 mg (0.5 mg/day)	76/ Male/ White	50	52	Acute purulent meningo-encephalitis	Past medical history: benign prostatic hyperplasia, chronic cardiac failure, hypertension, myocardial ischemia, arteriosclerotic retinopathy, cataract, anemia, type 2 diabetes On Day 43, the subject was reportedly active with no impairment in psychological functions. On Day 51, staff observed that the subject was weaker and stayed in bed all the time. The subject received the study medication up to Day 50 and withdrew from the trial for personal reasons. On Day 52, the subject was diagnosed with bilateral pneumonia with developments of stagnation and signs of heart failure and subsequently died. Per the clinical post-mortem epicrisis, the subject's condition deteriorated as a result of acute purulent meningoencephalitis.	Possible Given the subject's past medical history of chronic heart failure, it is unclear whether brexpiprazole was related to the exacerbation of congestive heart failure, which indirectly led to respiratory pneumonia. The subject may have also been immunocompromised due to type 2 diabetes. The findings of bacterial meningitis could be attributed to possible bacteremia; however, it is unclear whether the bacterial source was due to pneumonia.

❸
肺炎⁺化膿性髄膜脳炎

コメント⇒

中止翌日、両側肺炎と心不全で死亡。
剖検で化膿性髄膜炎があった。

両側肺炎は、直接の死因の一つでよいと考える。少なくとも重大な関与があったことは否定できない。

海外の死亡例：FDA資料[17]より

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-12-283/ (b) (6)	BREX 0.5 mg (0.5 mg/day)	87/ Female/ White	8	35	Intracranial hemorrhage	Past medical history: spinal column stenosis, rhinitis, arthropathy, gastroesophageal reflux disease, diverticulum, hypertension, hypercholesterolemia, back pain, pyrexia, constipation, subarachnoid hemorrhage, dementia, and congestive heart failure On Day 8, the aide at the assisted living facility reported that she was about to leave the subject's room when the subject blocked her way and verbally quarreled with her. According to the subject, the staff member pushed the subject causing her to fall on the floor, hitting the back of her head. The subject was admitted to the hospital and followed up by a neurologist on Day 9 for neurobehavior symptoms. The subject discontinued the study medication due to the event, which the investigators considered resolved on Day 14. On Day 30, the subject was admitted to the hospital due to irregular pulse, decreased level of consciousness, irregular breathing, and unstable blood pressure. CT scan revealed a large-left side intracranial hemorrhage with hematoma. The subject later died on Day 35 due to the event. The autopsy confirmed a diagnosis of AD and revelated a massive subarachnoid hemorrhage, with no obvious skin bruises, hematoma, or skull fracture.	Unlikely Although the case report indicated that the subject hit the back of her head, follow-up assessments by a neurologist did not suggest any signs or symptoms of head trauma. It is unlikely that the fall resulted in an intracranial bleed 22 days later. Autopsy results also confirmed that there were no obvious skin bruises, hematoma, or skull fractures that were consistent with head trauma. Notably, the subject had a history of a subarachnoid hemorrhage several years prior to this event.

❹
中断後、くも膜下出血

経過のまとめ
8日　口論後⇒転倒（後頭部打撲）
　　→入院、ブレクスピプラゾール中止
14日　軽快
30日　不整脈、意識レベル低下、CTで
　　左頭蓋内出血、血腫
35日　死亡。剖検で大量のくも膜下出血
　　（皮下出血や血腫、頭蓋骨折はなし）

剤のチェックコメント：
くも膜下出血に対する転倒後の後頭部打撲の影響は、報告医も記載しているように、ほぼ否定できる。
転倒22日後に意識レベル低下で血腫のように見えたのは、剖検で確認されたくも膜下出血による出血が大量であったためであろう。神経遮断剤ブレクスピプラゾールの使用中断後の離脱期（中止後22日目）に、くも膜下出血が発症したこと、神経遮断剤使用中は、脳梗塞発症リスクが高まることから、神経遮断剤中断後の離脱性出血をきたした可能性が疑われる。（機序の詳細はスライド27以降参照）。

海外の死亡例：FDA資料[17]より

❺

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-12-283/ (b) (6)	BREX 1 mg (1 mg/day)	66/ Female/ White	85	152	Airway obstruction	Past medical history: arteriosclerotic retinopathy, arteriosclerosis, chronic heart failure, hypertension, myocardial ischemia On Study Day 110, the subject choked on an orange, after which asphyxia, sudden respiratory arrest, and asystole occurred. The subject was admitted to the intensive care unit after spontaneous breathing was normalized. On Day 112, the subject underwent a tracheostomy and on Day 113, received two plasma blood transfusions. The subject continued to remain on mechanical breathing support. On Day 152, the subject experienced a sudden respiratory arrest and asystole and died subsequently. The cause of death was development of extensive ischemic cerebral infarction due to post-resuscitation illness with brain lesion, in conjunction with post-aspiration bilateral interstitial pneumonia.	Unlikely The subject experienced sudden respiratory arrest after choking on an orange 25 days after discontinuing treatment. Given that the half-life of brexpiprazole is approximately 90 hours, the subject would not have had any detectable level of brexpiprazole in the systemic circulation. The subject was also receiving treatment with chlorprothixene, a typical antipsychotic associated with anticholinergic effects. Because elderly subjects with AD are known to have trouble swallowing, the event of choking could be confounded due to the underlying disease or use of other concomitant medications.

ブレクスピプラゾール85日で服用終了
110日　嚥下障害・誤嚥→オレンジ窒息・心肺停止
　　自発呼吸回復後ICU入院
112日　気管切開、人工換気
　　（この時点で誤嚥性肺炎か？）
152日　呼吸停止・心停止
　　蘇生後広範囲脳梗塞＋
　　誤嚥性両側間質性肺炎

剤のチェックコメント⇒
心肺停止後に自発呼吸が回復したが、2日後に気管切開が必要になった、との経過は、不自然だが死亡時に両側の誤嚥性肺炎があったとことである。一旦自発呼吸は戻ったが、誤嚥性肺炎のために呼吸困難となり気管切開・人工換気処置がなされたとの経過ならば、ありうる。いずれにしても112日に気管切開・　人工換気を開始していなければ、この時点で死亡していたはずである。

海外の死亡例：FDA資料[17]より

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
❻ 331-12-283/ (b) (6)	BREX 1 mg (1 mg/day)	78/ Male/ White	65	78	Aspiration pneumonia	Past medical history: cataract, glaucoma, cholecystectomy, depression, encephalopathy, hypertension, peripheral vascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, prostate cancer, right carotid artery stenosis, small intestinal obstruction, benign neoplasm of testis, small intestinal resection On Day 60, the subject experienced pyrexia (101°F) and brought to the ED for agitation. Chest x-ray showed no infiltrates and CT scan of abdomen revealed atelectasis at the lung base. A urine drug screen test was positive for benzodiazepines. On Day 63, pyrexia resolved, and subject was discharged. Upon arrival to a psychiatric facility, the subject developed a fever of 102°F and was sent back to the ED due to possible aspiration during initial transport. On Day 65, the subject discontinued the study medication. On Day 73, the subject transferred to hospice care and noted to have aspiration pneumonia, hypoxic respiratory failure, and ventilator-dependent respiratory failure with dysphagia. On Day 78, the subject was pulseless and pronounced deceased.	Unlikely The initial onset of a possible respiratory infection is confounded by the subject's past medical history of chronic obstructive pulmonary disease and use of benzodiazepines (possible decreased respiratory drive). However, the subject remained on the study drug for another 5 days. At the time of subject transport, the event of aspiration was likely due to the unresolved respiratory condition.

誤嚥性肺炎そのもの

❼アルツハイマー型認知症により死亡したとされた86歳の例

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-12-283/ (b) (6)	BREX 2 mg (2 mg/day)	86/ Female/ White	86	95	End-stage AD	Past medical history: hypertension, anemia, hypothyroidism, constipation, depression, gastroesophageal reflux disease, glaucoma, anxiety The subject completed study product per protocol on Day 86. On Day 90, the subject experience a gradual decline in overall health status. The subject experienced weight loss on Day 70 and refused food on Day 78. She further experienced uncontrolled dehydration and hypertension due to refusal of study medication and subsequently died on Day 95. There was no autopsy report.	Unlikely Based on the case narrative, the cause of death was likely related to natural disease progression. Evaluation of laboratory tests, vital signs, and ECG did not reveal any safety concerns. The subjects uncontrolled dehydration and hypertension was a result of refusing any additional treatment.

矛盾

訳：対象者は86日目に、プロトコルに従って**試験剤の使用が完了**した。90日目、対象者の全身状態の緩やかな悪化が認められた。対象者には**70日目に体重減少が、78日目には食事の拒否が認められた。しかしさらに、試験剤の服用を拒否したことに起因するコントロール不能な脱水および高血圧を呈し、**その後95日目に死亡した。剖検報告書は作成されなかった。**剤のチェックコメント⇒** ブレクスピプラゾール服用中の「**70日目に体重減少が、78日目には食事の拒否**が認められ」、さらに「コントロール不能な脱水」が進行したにもかかわらずブレクスピプラゾールを中止せずに続行し、84日で中止のところ2日後の86日目に終了。**神経遮断剤では、錐体外路症状などが明瞭でなくとも食事摂取減少から低体重や脱水、低体温になることがあるため、この経過はブレクスピプラゾールによった可能性は否定できない。**

海外の死亡例：FDA資料[17]より

❽肺炎後衰弱死

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-14-213/ (b) (6)	BREX 3 mg (2 mg/day)	78/ Male/ White	28	51	Heart failure	Past medical history: no medical history records On Day 28, the subject experienced hallucinations and withdrew from the study. On Day 32, the subject was diagnosed with pneumonia. On Day 51, the subject was cachectic and experienced a cardiac failure. Autopsy reports indicated coronary atherosclerosis.	Unlikely Although it is unclear whether the subject had any ongoing or previous cardiac conditions, coronary atherosclerosis (as identified at autopsy) could contribute to worsening heart function. The subject was also receiving concomitant levofloxacin which has also been associated with increased risk of cardiac arrhythmias (e.g., QT prolongation)

28日　幻覚　試験脱落
32日　肺炎
51日　悪液質・心不全
　　剖検で冠動脈粥状硬化

コメント
中止直後に肺炎。その予後の記載がないが、
心不全とされた。剖検でのatherosclerosis
は死因にはならない。
少なくとも死因に肺炎が関与していること
は否定できない。

❾　誤嚥性肺炎後の後遺症で衰弱死

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[redacted] 歳男性	誤嚥性肺炎	12	RELATED	中等度	投与中止	回復
				肝腫瘤	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。					

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）の死亡が 1 mg 群の 1 例（7[redacted] 歳，男性）に認められた。被験者は，治験期間終了から 48 日後（最終投与から 76 日後）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により死亡した。死亡と治験薬の関連性はなしと判断された（資料番号 5.3.5.1-01，14.3.2 参照）。

死亡に至る重篤な有害事象が、試験期間内に発症した。
誤嚥性肺炎が回復後も、誤嚥性肺炎罹患時の重篤状態が関係して身体機能の低下と長期臥床が起こることはよくある。誤嚥性肺炎後の後遺症と推察されるので、誤嚥性肺炎罹患が死亡に至る有害事象であったと考える。
上記まとめの表より発症日は12日目である。措置欄に投与中止とあるので、12日目をもってブレクスピプラゾールは中止されたと考えられる。日は不明だが、その日にBrは中止されたと考えられる。

海外の死亡例：FDA資料[17]より

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-12-284/ (b) (6)*	BREX 0.5 to 2 mg (2 mg/day)	80/ Male/ White	42	74	Vascular encephalopathy/ Brain edema	Past medical history: prostatic adenoma, retinal vascular disorder, aortic arteriosclerosis, myocardial ischemia, psoriasis, pneumonectasia, hypostatic bilateral pneumonia On Day 43, the subject was transported to a regional hospital and underwent a CT scan that confirmed a subdural hematoma. Based on the Investigator's report, there was no recent trauma, fall, or head injury. The event resolved on Day 54 and the subject was discharged on Day 55. On Day 74 (32 days after treatment discontinuation), the subject experienced vascular encephalopathy and brain edema.	Unlikely Although there were reports of head trauma, it is unclear whether the preceding event of subdural hematoma was related to the study medication. However, the subdural hematoma was successfully treated with surgery. The subject's underlying medical history for stage III dyscirculatory encephalopathy could have contributed to the resulting brain edema and the fatal AE. The subject discontinued study treatment 32 days prior to the fatal AE. Given that the half-life of brexpiprazole is approximately 90 hours, the subject would not have had any detectable level of brexpiprazole in the systemic circulation.

⑩

43日　CTで硬膜下血腫
　　外傷、転倒などなし
　　Br中止
55日　軽快退院
74日　血管性脳症+脳浮腫　で死亡

コメント：
　日本の審査報告書には、
「硬膜下血腫に続発した脳浮腫を伴う血管性脳症のために、後観察期終了後２日に死亡」とある。
死因が「硬膜下血腫」であることは明らか。

海外の死亡例：FDA資料[17]より

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-12-284/ (b) (6)*	BREX 0.5 to 2 mg (0.5 mg)	77/ Female/ White	13	110	Pancreatic cancer	Past medical history: postmenopause, anxiety, Sjogren's syndrome On Day 7, the subject experienced a non-serious AE of increased hepatic enzymes that led to study drug discontinuation (last dose on Day 13). On Day 22, the Investigator discontinued the subject from the trial due to the AE. During the follow-up mortality assessment, the subject's caregiver indicated that the subject died 3 months after exiting the study (97 days after the last dose of medication).	Unlikely Non-clinical and clinical data collected from prior studies suggest that brexpiprazole is not carcinogenic. There is no additional information to assess whether the subject had pancreatic cancer at the time of study drug initiation.

⓫

肝障害でBr、試験中止、結果的にすい臓がん

7日：　肝機能障害
13日　Br中止
22日　肝障害悪化のため試験から脱落
110日　追跡調査における死亡状況の確認の際、
　　介護者からこの日の死亡が報告された。

Source: Clinical Reviewer-created using Applicant's subject case narratives from individual Clinical Study Reports
*The subject was included in table listing even though the death event occurred 2 days after the 30-day follow-up period
Note: The clinical reviewer's causality assessment was based on the World Health Organization standardized case causality assessment criteria.

海外の死亡例：FDA資料[17]より

Placebo

Protocol/ Subject ID	Randomized Treatment (last dose)	Age/ Gender/ Race	Study Day of Last Dose	Study Day of Death	Fatal Adverse Event	Summary Narrative	Direct Causality Assessment
331-12-284/ (b) (6)	PLACEBO	86/ Male/ White	74	76	Pneumonia	Past medical history: anxiety, bladder catheterization, benign prostatic hyperplasia, urine retention The subject was bedbound due to hip pain after a fall in (b) (6) and experience recurrent urinary infections. On Day 71, nursing staff noticed respiratory symptoms with occasional dyspnea and coughing. On Day 72, the general provider diagnosed respiratory insufficiency due to pneumonia. On Day 74, the subject started wheezing and had difficulties with breathing. On Day 76, the subject died of respiratory insufficiency due to pneumonia.	Not related Subject received placebo during the treatment period.

プラセボ❶

アルツハイマー型認知症のagitationに対するブレクスピプラゾールのRCTのシステマティックレビューとメタ解析

Brexpiprazole for agitation in alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fernandes JVA, Ramos JVO, Vilar LADS, Holanda MMA.Indian J Psychiatry. 2025 Sep;67(9):852-861. doi: 10.4103/indianjpsychiatry_197_25. Epub 2025 Sep 16.PMID: 41019272

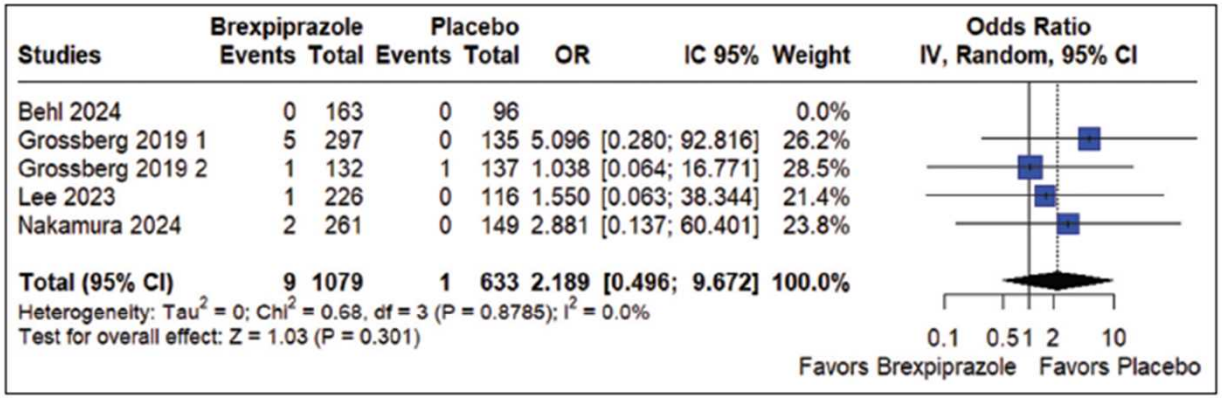


Figure 5: Forest Plot of all-cause mortality

higher for brexpiprazole compared to placebo [OR: 1.289; 95% CI: 1.025, 1.622; I^2 = 16.9%; P = 0.030, Figure 6], particularly at 2 mg [OR: 1.554; 95% CI: 1.045, 2.312; I^2 = 47.7%; P = 0.030, Figure 6], whereas the 0.5–1 mg dose

コメント⇒このシステマティックレビューとメタ解析は著しく死亡の危険度を過小評価している。

理由１：試験期間内に死亡に至る重篤な有害事象が発症し、試験期間外に死亡した例が除外されている。

理由２：どちらかの群に死亡例のある4件のRCT中、プラセボ群に０を含む試験が３件あり、オッズ比の点推定値とP値は、いずれも過小評価である。

理由３：試験期間中ブレクスピプラゾール群の脱落がプラセボ群よりも多いが、それが考慮されていない。

理由４：死亡率差（超過死亡率）が計算されていない。

超過死亡率（死亡率差）および死亡率比の計算方法の方針

1．Days of exposureのリストを元に、Life Table Method （LTM)により、各群の総曝露人日を計算し、12週曝露毎における死亡率差を海外と日本の試験別に計算し、メタ解析を実施する。

2．曝露終了後の観察期間内に、死亡に至る重篤有害事象が発症した例を死亡例（死亡に至る重篤有害事象発症例を含む死亡例）として算定する。死亡日が観察期間内のほか、観察期間外の死亡例も含むことを意味する。

3．曝露終了後の観察期間内とは、海外では曝露終了後30日以内、日本では28日以内である。

4．海外試験と日本の試験の死亡率比は、日本の試験のプラセボ群の死亡例が 0 であるため通常のリスク比のメタ解析ができないため、分母を人日で用いたPetoオッズ比およびそのP値で近似し、P値の感度分析として、Fixed effects (conditional maximum likelihood)によるExact Fisher two sided を用いる。

上記の方針を立てた。

日本の試験の
曝露期間当初の
リスク人数

申請資料概要
臨床全　285/718

表 2.7.4.7-7　　治験薬の投与期間：88 試験

	Brexpiprazole 1 mg (N = 112)	Brexpiprazole 2 mg (N = 149)	Total Brexpiprazole (N = 261)	Placebo (N = 149)
Days of exposure (days)				
N	112	149	261	149
Mean	59.7	59.7	59.7	61.0
SD	20.2	18.1	19.0	18.9
Median	70.0	70.0	70.0	70.0
Min	4	1	1	2
Max	78	77	78	77
Days of exposure, n (%)				
1 - 7 days	3 (2.7)	1 (0.7)	4 (1.5)	2 (1.3)
8 - 14 days	5 (4.5)	4 (2.7)	9 (3.4)	6 (4.0)
15 - 21 days	4 (3.6)	5 (3.4)	9 (3.4)	3 (2.0)
22 - 28 days	4 (3.6)	6 (4.0)	10 (3.8)	9 (6.0)
29 - 35 days	5 (4.5)	3 (2.0)	8 (3.1)	3 (2.0)
36 - 42 days	1 (0.9)	10 (6.7)	11 (4.2)	3 (2.0)
43 - 49 days	1 (0.9)	10 (6.7)	11 (4.2)	3 (2.0)
50 - 56 days	3 (2.7)	4 (2.7)	7 (2.7)	4 (2.7)
57 - 63 days	1 (0.9)	1 (0.7)	2 (0.8)	0 (0.0)
64 - 70 days	72 (64.3)	86 (57.7)	158 (60.5)	92 (61.7)
> 70 days	13 (11.6)	19 (12.8)	32 (12.3)	24 (16.1)
≥ 7 days	111 (99.1)	148 (99.3)	259 (99.2)	148 (99.3)
≥ 14 days	107 (95.5)	145 (97.3)	252 (96.6)	145 (97.3)
≥ 28 days	98 (87.5)	135 (90.6)	233 (89.3)	133 (89.3)
≥ 42 days	90 (80.4)	127 (85.2)	217 (83.1)	123 (82.6)
≥ 56 days	87(77.7)	108 (72.5)	195 (74.7)	117 (78.5)
≥ 70 days	64 (57.1)	79 (53.0)	143 (54.8)	94 (63.1)
Any exposure	112 (100.0)	149 (100.0)	261(100.0)	149 (100.0)

Note: Exposure is calculated as study drug end date - study drug start date + 1.

Note: Percentages are based on the number of subjects in treatment group.

＜資料番号 5.3.5.1-01：CT-7.1, CT-7.2＞

海外併合の曝露期間
当初のリスク人数

申請資料概要
臨床全　291/718

表 2.7.4.7-10　治験薬の投与期間：海外統合

	Brex ≤ 1 mg (N = 157)	Brex 2 and 3 mg (N = 366)	Brex 0.5–2 mg (N = 132)	All Brex (N = 655)	Placebo (N = 388)	Total (N = 1043)
Treatment duration (days)						
N	157	366	132	655	388	1043
Mean (SD)	78.4 (15.6)	79.8 (13.9)	79.3 (15.6)	79.4 (14.7)	80 (13.7)	79.6 (14.3)
Min, Max	4, 88	7, 92	5, 89	4, 92	1, 94	1, 94
Treatment duration, n (%)						
≥ 1 day	157 (100.0)	366 (100.0)	132 (100.0)	655 (100.0)	388 (100.0)	1043 (100.0)
≥ 7 days	156 (99.4)	366 (100.0)	131 (99.2)	653 (99.7)	386 (99.5)	1039 (99.6)
≥ 14 days	155 (98.7)	364 (99.5)	130 (98.5)	649 (99.1)	382 (98.5)	1031 (98.8)
≥ 21 days	155 (98.7)	362 (98.9)	128 (97.0)	645 (98.5)	382 (98.5)	1027 (98.5)
≥ 28 days	154 (98.1)	357 (97.5)	128 (97.0)	639 (97.6)	379 (97.7)	1018 (97.6)
≥ 35 days	151 (96.2)	354 (96.7)	126 (95.5)	631 (96.3)	377 (97.2)	1008 (96.6)
≥ 42 days	149 (94.9)	349 (95.4)	125 (94.7)	623 (95.1)	376 (96.9)	999 (95.8)
≥ 49 days	144 (91.7)	346 (94.5)	123 (93.2)	613 (93.6)	368 (94.8)	981 (94.1)
≥ 56 days	139 (88.5)	339 (92.6)	121 (91.7)	599 (91.5)	364 (93.8)	963 (92.3)
≥ 63 days	139 (88.5)	333 (91.0)	121 (91.7)	593 (90.5)	358 (92.3)	951 (91.2)
≥ 70 days	136 (86.6)	329 (89.9)	120 (90.9)	585 (89.3)	356 (91.8)	941 (90.2)
≥ 77 days	134 (85.4)	325 (88.8)	118 (89.4)	577 (88.1)	344 (88.7)	921 (88.3)
≥ 84 days	114 (72.6)	245 (66.9)	89 (67.4)	448 (68.4)	268 (69.1)	716 (68.6)
Any exposure	157 (100.0)	366 (100.0)	132 (100.0)	655 (100.0)	388 (100.0)	1043 (100.0)

Note: Duration of exposure = (last IMP date – first IMP date) + 1.

Note: Treatment groups consist of Brex ≤ 1 mg consisting of 0.5 mg/day and 1 mg/day arms in Trial 331-12-283; Brex 0.5–2 mg arm in Trial 331-12-284; Brex 2 and 3 mg/day arms in Trials 331-12-283 and 331-14-213; and placebo arms in Trials 331-12-283, 331-12-284, and 331-14-213.

＜資料番号 5.3.5.3-02：Table 2.7.4.1.2.1-1＞

FDR　Breafing document （最終）

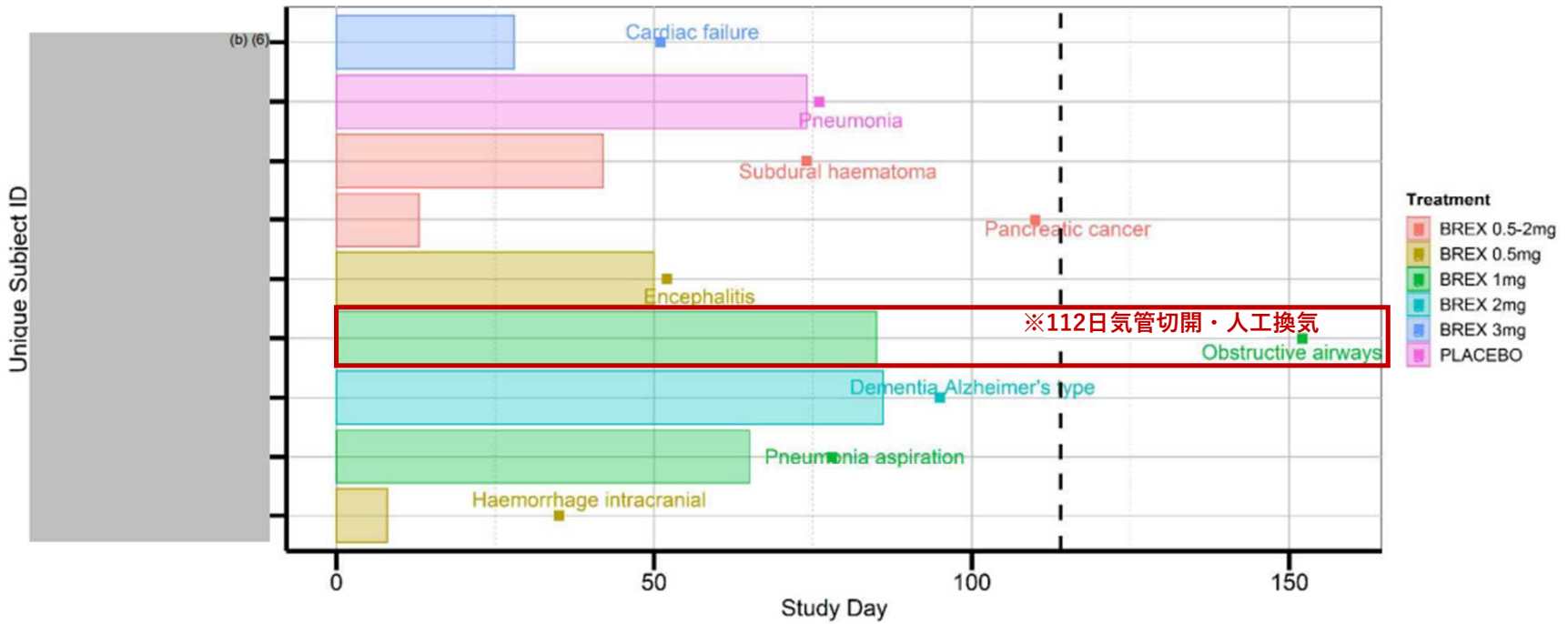
Table 58: Mortality Analysis of Deaths Across All 12-Week Phase 3 Studies for AAD

Study ID	Treatment	Sample Size	Deaths Observed in the Intended Period of Observation + 30 Days Follow-up Analysis (114 days)		All Observed Deaths Analysis (152 days)	
			Deaths	Exposure Days	Deaths	Exposure Days
(b) (6)	BREX	297	4	33662	5	44796
	PLACEBO	135	0	15390	0	20520
	BREX	132	2*	15004	2*	19944
	PLACEBO	137	1	15580	1	20748
	BREX	226	1	25701	1	34251
	PLACEBO	116	0	13224	0	17632
Total	BREX	655	7	74,367	8	98,991
	PLACEBO	388	1	44,194	1	58,900
IRR (95% CI)			4.16 (0.51, 33.83)		4.75 (0.59, 38.08)	

Source: Reviewer-created using Applicant's Summary of Clinical Safety and adae.xpt dataset
Abbreviations: BREX = brexpiprazole; CI = confidence interval; IRR = incident rate ratio (also referred to as mortality risk)
Note: IRR calculated using Poisson mixed-effect model with treatment as a fixed effect, an offset for log Person-Year, and a normally distr buted random intercept term for study

297*(7*12+30)=33858　33858-33662=196　これはちょうど死亡者の死亡から114日までの合計日数。
135*(7*12+30)=15390 Exposure day15390 と一致→脱落を全く考慮していない
なので、FDAの死亡率比（IRR)の値：4.16～1.75も過小評価である。

Figure 28: Time of Death Events Relative to Study Treatment Duration



Source: Reviewer-created using Summary of Clinical Safety adae.xpt dataset
Note: Shaded region represents duration of study treatment. Points represent time of fatal AE/outcome. Vertical dashed line represents the intended period of observation up to the Week 16 mortality assessment (I.e.,114 days).

中断から30日間を観察期間とすると、その間の死亡は。５人対１人
114日まで全員観察したとすると、その間の死亡は。7人対１人
156日まで全員観察したとすると、その間の死亡は。８人対１人

だが、早期中止例では重篤有害事象が生じたための中止であり、その後さらに重篤化して死亡に至ったと考えられるなら、死亡に至る重篤有害事象が期間内に発生した罹患率を求めることは意味がある。
なぜなら、使用された製剤がブレクスピプラゾールであると予想できる場合には、死亡例と判定されなくなる期間が来るまで、人工呼吸器を使ってでも、ともかく延命させる、ということが可能だからである。
実際、**海外283試験の死亡例❺**は曝露後27日に気管切開人工換気装置装着で試験開始152日目に死亡。

観察期間内に発生した「死亡例（死亡に至る重篤有害事象を含む）のまとめ」

１．海外では、観察期間内に発生した「死亡例（死亡に至る重篤有害事象を含む）は
ブレクスピプラゾール群８人、プラセボ群１人と考えられる。

２．日本のRCTでは、観察期間内に発生した「死亡例（死亡に至る重篤有害事象を含む）は
ブレクスピプラゾール群３人、プラセボ群０人と考えられる。

３．合計では、観察期間内に発生した「死亡例（死亡に至る重篤有害事象を含む）は
ブレクスピプラゾール群11人、プラセボ群１人と考えられる。

４．本質的には、曝露期間が害の元であるので、分母は、曝露期間をベースとした超過死亡率
をむしろ優先し、主解析とする。曝露期間＋その後の28～30日の観察期間をベースにす
る方法は、感度分析とする。

ブレクスピプラゾールRCTにおける超過死亡率

（死亡に至る重篤有害事象を含め、**曝露期間が分母**）

A. 10～12週間曝露した結果から推定した1年間曝露による超過死亡率の推定

	ブレクスピプラゾール			プラセボ			超過死亡率（/100人年）	死亡率比
	人年	死亡	死亡率/100人年	人年	死亡	死亡率/100人年		
海外	141.07	8	5.67	84.34	1	1.19	4.49	4.78
日本	42.19	3	7.11	24.53	0	0.00	7.11	∞

年間総合超過死亡率：5.12（95%CI: 1.15-9.10）/100人年、P=0.0114　I^2=0% NNTH= 20(95%CI: 11-87)

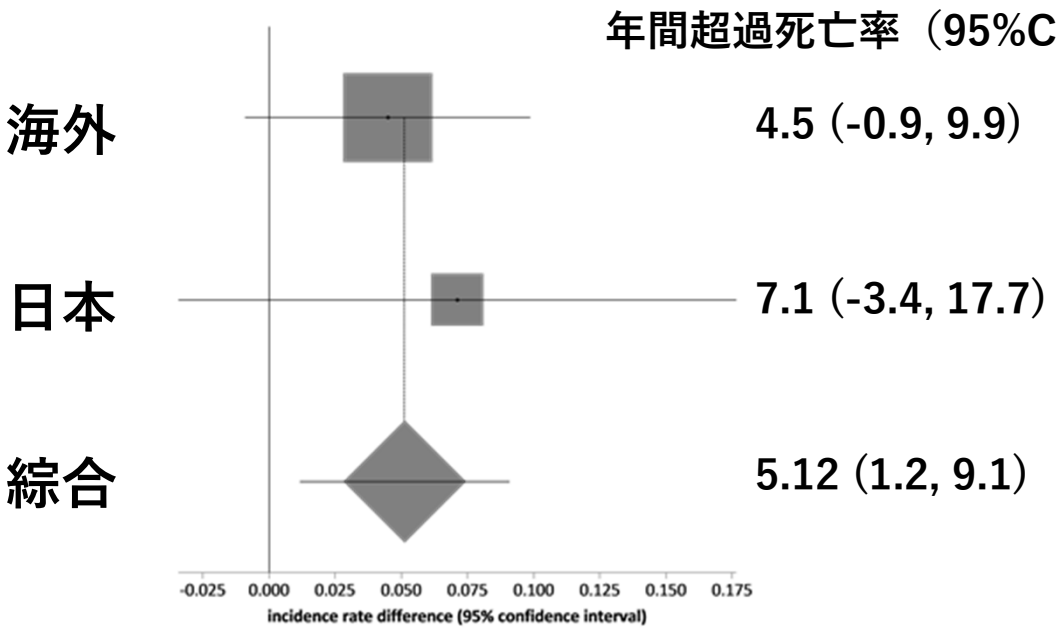
B.　12週間曝露による超過死亡率の推定

	ブレクスピプラゾール			プラセボ			12週間使用し30日観察中の超過死亡率（%）	死亡率比
	人日	死亡	死亡率（%）	人日	死亡	死亡率（%）		
海外	51,527	8	1.30	30,804	1	0.27	1.03	4.78
日本	15,411	3	1.64	8,960	0	0.00	1.64	∞

１2週間曝露後の超過死亡率：1.18%（95%CI: 0.27-2.09）、P=0.0114　I^2=0%、 NNTH= 85(95%CI: 48-377)

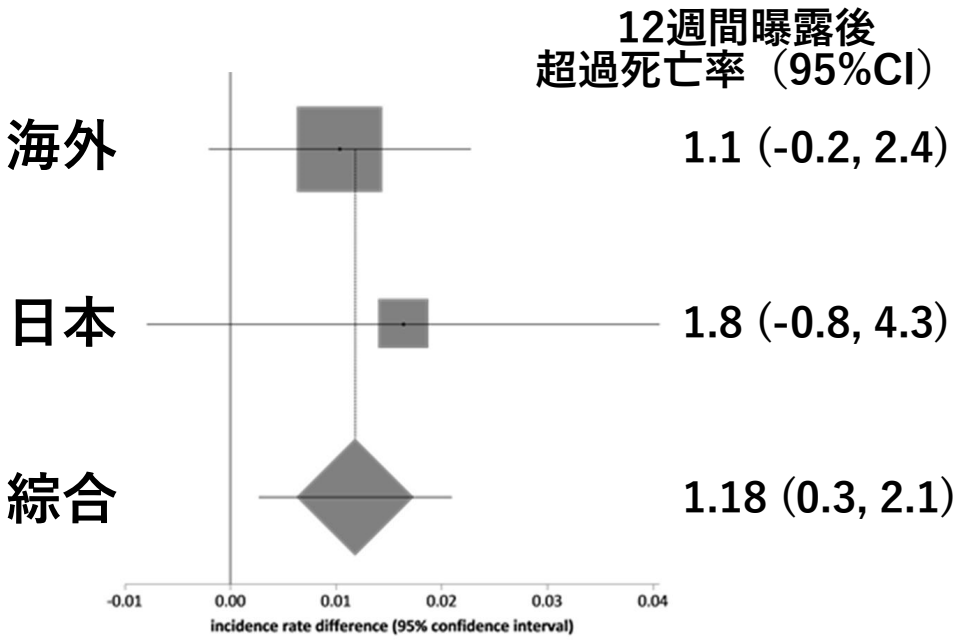
ブレクスピプラゾールRCTにおける超過死亡率
（死亡に至る重篤有害事象を含め、曝露期間が分母）

A.　年間の超過死亡率の推定



総合超過死亡率：5.12（95%CI: 1.15-9.10）/100人年
P=0.0114　I^2＝0% NNTH= 20(95%CI: 11-87)

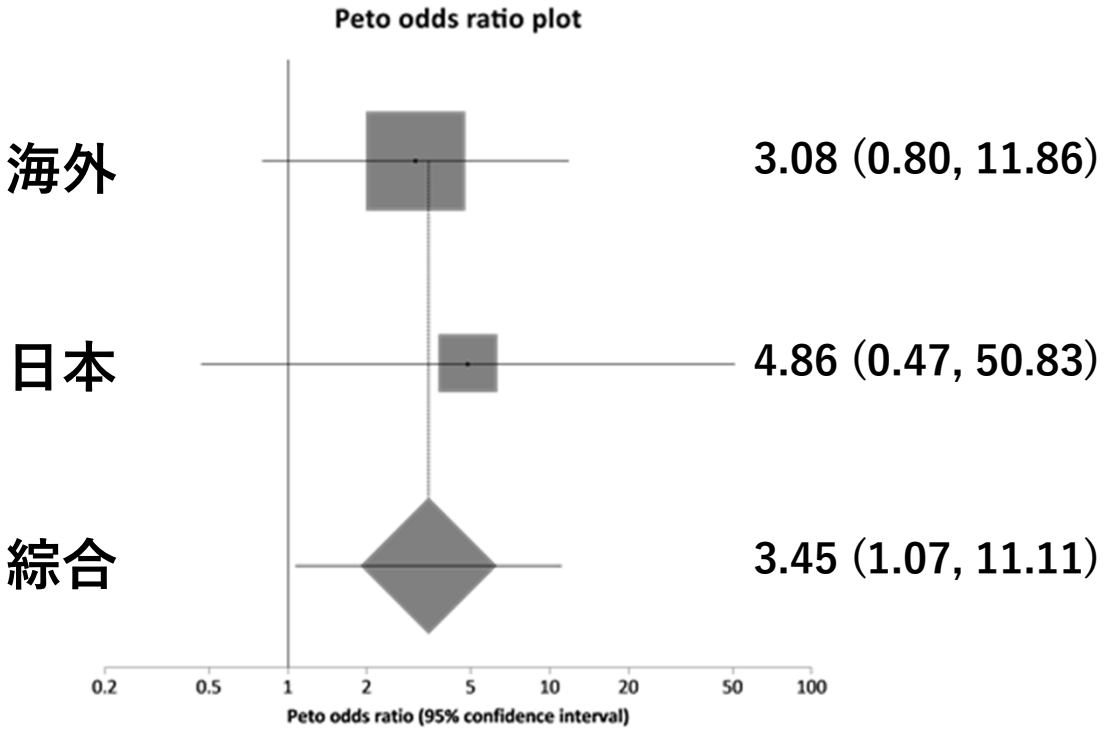
B.　12週間使用し30日間観察中における超過死亡率の推定



12週間曝露後の総合超過死亡率：1.18%（95%CI: 0.27-2.09）
P=0.0114　I^2＝0% NNTH= 85(95%CI: 48-377)

死亡率比は曝露人日を分母としたPeto オッズ比（Peto OR）メタ解析で近似した

（通常の罹患率比のメタ解析では、分子に０があると、欠損データとされる。そこで、人日という大きい数を分母にするとオッズ比は罹患率比に近似できるので、Peto法によるメタ解析(Peto OR）で罹患率のメタ解析を近似した。しかも、Peto ORは、分子に０がある場合でも、メタ解析が実施可能できる。ただし、試験群と対照群の分母が２倍以上の差がある場合には、Peto法は不正確になるとされるが、海外も日本も、1.67倍の違いなので、大きな誤差はでないと考えられる。ただし、比そのものはやや、低い目に出る）



Peto法により近似した
罹患率比のメタ解析結果＝
3.45 (95% CI ＝ 1.07-11.11)
P ＝ 0.0382、　I^2＝0%

感度分析
Fixed effects (Mantel-Haenszel, Robins-Breslow-Greenland)
Pooled OR = 4.54 (95% CI = 0.83-24.85)

Exact Fisher two sided P ＝ 0.0393