

# 市販直後調査

2024年9月～2025年3月

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

2024年9月改訂（第11版）

日本標準商品分類番号

871179

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

	抗精神病薬
劇薬 処方箋医薬品	<b>レキサルティ®錠1mg</b> <b>レキサルティ®錠2mg</b> <b>レキサルティ®OD錠0.5mg</b> <b>レキサルティ®OD錠1mg</b> <b>レキサルティ®OD錠2mg</b>
	ブレクスピプラゾール錠 REXULTI® tablets REXULTI® OD tablets

剤形	レキサルティ錠1mg・2mg レキサルティOD錠0.5mg・1mg・2mg	フィルムコーティング錠 口腔内崩壊錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	レキサルティOD錠0.5mg レキサルティ錠1mg・OD錠1mg レキサルティ錠2mg・OD錠2mg	: 1錠中ブレクスピプラゾール0.5mg : 1錠中ブレクスピプラゾール1mg : 1錠中ブレクスピプラゾール2mg
一般名	和名：ブレクスピプラゾール（JAN） 洋名：Brexipiprazole（JAN）	
製造販売承認年月日	レキサルティ錠1mg・2mg レキサルティOD錠0.5mg・1mg・2mg	: 2018年1月19日 : 2021年8月17日
薬価基準収載・ 販売開始年月日	レキサルティ錠1mg・2mg レキサルティOD錠0.5mg・1mg・2mg	: 2018年4月18日 : 2021年11月25日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a>	

本IFは2024年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	17

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………37
2. 薬理作用……………37

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………45
2. 薬物速度論的パラメータ……………48
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………49
4. 吸収……………49
5. 分布……………49
6. 代謝……………50
7. 排泄……………51
8. トランスポーターに関する情報……………51
9. 透析等による除去率……………51
10. 特定の背景を有する患者……………51
11. その他……………52

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………53
2. 禁忌内容とその理由……………53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………53
5. 重要な基本的注意とその理由……………54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………57
7. 相互作用……………59
8. 副作用……………62
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………72
10. 過量投与……………72
11. 適用上の注意……………73
12. その他の注意……………73

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………75
2. 毒性試験……………75

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………78
2. 有効期間……………78
3. 包装状態での貯法……………78
4. 取扱い上の注意……………78
5. 患者向け資材……………78
6. 同一成分・同効薬……………78
7. 国際誕生年月日……………78
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………78

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	79
11. 再審査期間	79
12. 投薬期間制限に関する情報	79
13. 各種コード	79
14. 保険給付上の注意	80

## **XI. 文献**

1. 引用文献	81
2. その他の参考文献	82

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	83
2. 海外における臨床支援情報	88

## **XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	91
2. その他の関連資料	91

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

レキサルティの有効成分であるブレクスピプラゾールは、2006年に大塚製薬株式会社により見出された、新しいタイプの抗精神病薬です。

統合失調症の治療目標は、中核症状である幻覚、妄想症状の改善ですが、維持期では薬物治療による再発防止と合わせて、社会機能や Quality of Life (QOL) に視点を置いた治療が必要とされています。その際に重要となるのが、服薬アドヒアランスと薬剤の安全性・忍容性であり、統合失調症の治療においては、確かな治療効果とともに、安全性・忍容性が高く、主観的評価を損なわない、長期間服薬可能な薬剤が求められています。統合失調症の薬物療法は第一世代抗精神病薬（定型抗精神病薬）より錐体外路症状等（EPS）等の副作用が比較的軽減された第二世代抗精神病薬（非定型抗精神病薬）が主に使用されています。しかし、非定型抗精神病薬においても、EPS の発現に加え、体重増加、高脂血症や糖尿病などの代謝性障害など新たな副作用の発現も見られたことから、大塚製薬では、それらの課題を解決するため、従来のドパミンアンタゴニストとは異なるドパミン部分アゴニスト作用を持つアリピプラゾールを開発・上市しました。

その後、大塚製薬はアリピプラゾールを含めた現在使用可能な抗精神病薬より優れた安全性・忍容性プロファイルを有し、より有用性の高い新規化合物の合成及び開発を目的とした研究活動を行い、新規抗精神病薬ブレクスピプラゾールを見出しました。ブレクスピプラゾールは、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体及びセロトニン 5HT<sub>1A</sub> 受容体に結合して部分アゴニストとして働き、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体、アドレナリン α<sub>B</sub> 受容体及びアドレナリン α<sub>1c</sub> 受容体に対しても結合してアンタゴニストとして作用します。ブレクスピプラゾールはアリピプラゾールに比べ、よりセロトニン系及びアドレナリン系への作用を示すこと、またドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対する刺激作用を弱め機能的アンタゴニストにしたこと、すなわち固有活性が低い部分アゴニストであるという点で大きく異なります。ブレクスピプラゾールの薬理学的な特性から、統合失調症の治療において、体重増加、高脂血症や糖尿病などの代謝性障害、またアカシジアを含む EPS の軽減、陽性症状・陰性症状・認知機能障害を改善することが期待されます。

わが国では、統合失調症の患者を対象とした臨床試験を 2011 年 12 月より開始し、有効性が確認されたことから、2018 年 1 月に「統合失調症」の効能又は効果でレキサルティ錠 1mg・錠 2mg の製造販売承認を取得しました。また、統合失調症治療においては服薬アドヒアランスの低下がしばしば課題となるため、患者の服薬負担の軽減、あるいは医療現場の要望に対応するために、レキサルティ OD 錠 0.5 mg・OD 錠 1 mg・OD 錠 2 mg の製造販売承認を 2021 年 8 月に取得しました。

その後、抗うつ薬治療に反応不十分な大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤併用下での有用性が確認されたことから 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り)」の効能又は効果が追加されました。

そして、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国内臨床試験において有用性が確認されたことから、2024 年 9 月に「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動」の効能又は効果が追加されました。レキサルティは、国内において本適応を有するはじめての治療薬となります。

## 2. 製品の治療学的特性

### ① 作用機序など

ドパミン D2 受容体及びセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対して部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対してアンタゴニスト作用、アドレナリン α<sub>1B</sub> 及びアドレナリン α<sub>2C</sub> 受容体に対してアンタゴニスト作用を有する抗精神病薬です (25 頁参照)。

### ② 統合失調症

- ・急性期再発の統合失調症患者における精神病症状を改善しました (15、16 頁参照)。
- ・統合失調症患者における精神病症状の改善は 52 週にわたり維持されました (21 頁参照)。
- ・用法及び用量は、通常、1 日 1 回 1mg から開始し、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2mg を経口投与します。

### ③ 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)

- ・抗うつ薬治療に反応不十分な大うつ病性障害患者の抗うつ薬併用下における 6 週目の MADRS 合計スコアを改善しました (18 頁参照)。
- ・抗うつ薬治療に反応不十分な大うつ病性障害患者の抗うつ薬併用下 (継続例) における MADRS 合計スコアは 52 週にわたり維持されました (24 頁参照)。
- ・用法及び用量は、通常、1 日 1 回 1mg を経口投与します。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1 日量 2mg に増量することができます。

### ④ アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動

- ・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の投与 10 週後の CMAI 合計スコア<sup>注)</sup>を改善しました。(26 頁参照)

注) CMAI を用いて、アジテーションに関する 29 項目 (つばを吐く (食事中を含む)、悪態をつく・言語的攻撃、たたく (自分をたたく場合も含む)、ける、人や物につかみかかる、押す、物を投げる、叫ぶ、かむ、ひっかく、自傷他害 (タバコ、熱湯など)、物品損壊・器物破損、徘徊する・目的なく歩き回る、不適切な着衣・脱衣、別の場所に行こうとする (室外や屋外へ出ようとする)、物を不適切に取り扱う、何度も同じ行為を繰り返す、全般的な落ち着きのなさ、注目や助けを不当なほど要求し続ける、文章や質問の繰り返し、不満を訴える、拒絶症等) のそれぞれの発現頻度をスコア化して評価

- ・10 週間の治療を完了した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における CMAI 合計スコアはさらに 14 週間にわたり維持されました。(33 頁参照)

・用法及び用量は、通常、1 日 1 回 0.5 mg から投与を開始した後、1 週間以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 1 mg を経口投与します。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1 日 1 回 2 mg に増量することができますが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行います。

### ⑤ 副作用の概要

重大な副作用として悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、痙攣、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症があらわれることがあります。主な副作用としては、アカシジア、体重増加などが報告されています。(「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」、「VIII. 8. (2)その他の副作用」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

患者さんの服薬を考慮した口腔内崩壊錠を開発しました。

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無 (統合失調症) 有 (うつ病・うつ状態) 有 (アルツハイマー型 認知症に伴う焦燥感、 易刺激性、興奮に起因 する、過活動又は攻撃 的言動)	(うつ病・うつ状態) ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド ・患者及び患者家族向け資材：レキサルティ を服用されるうつ病患者さんにご家族の方へ Q&A (アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺 激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言 動) ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド ・患者及び介護者向け資材：レキサルティを 服用されるアルツハイマー型認知症の方とご 家族・介護者の方へ Q&A (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

## (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

## 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア、痙攣発作、脂質異常症（トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール）、悪性症候群、麻痺性イレウス、横紋筋融解症、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、無顆粒球症・白血球減少、肺塞栓症・深部静脈血栓症	自殺行動・自殺念慮、低血糖、衝動制御障害、誤嚥性肺炎	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全監視計画
通常の医薬品安全監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・製造販売後データベース調査〔高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡〕（統合失調症）</li> <li>・製造販売後データベース調査〔無顆粒球症・白血球減少〕（統合失調症）</li> <li>・製造販売後データベース調査〔低血糖〕（統合失調症）</li> <li>・市販直後調査（うつ病・うつ状態）</li> <li>・市販直後調査（アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動）</li> <li>・一般使用成績調査（アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動）</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づく最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査による情報提供（うつ病・うつ状態）</li> <li>・医療従事者向け資材：適正使用ガイドの作成、配布（うつ病・うつ状態）</li> <li>・患者及び患者家族向け資材の作成、配布（うつ病・うつ状態）</li> <li>・市販直後調査による情報提供（アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動）</li> <li>・医療従事者向け資材：適正使用ガイドの作成、配布（アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動）</li> <li>・患者及び介護者向け資材の作成、配布（アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動）</li> </ul>

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

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

#### (2) 洋名

REXULTI® tablets 1 mg、REXULTI® tablets 2 mg  
REXULTI® OD tablets 0.5 mg、REXULTI® OD tablets 1 mg、REXULTI® OD tablets 2 mg

#### (3) 名称の由来

「レックス」はラテン語で「王」を、「レクスルト」は「医療者・患者が期待する結果」を意味することから作成された造語です。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ブレクスピプラゾール（JAN）

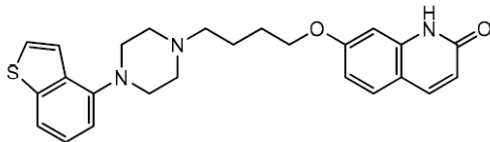
#### (2) 洋名（命名法）

Brexpiprazole（JAN、INN）

#### (3) ステム（stem）

フェニルピペラジン系向精神薬：-piprazole

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

$C_{25}H_{27}N_3O_2S$   
433.57

### 5. 化学名（命名法）又は本質

7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-34712、OPC-331、Lu AF41156

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色（ほとんど白色を含む）の結晶又は結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

*N*-メチルピロリドンに溶けやすく、*N,N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

ブレクスピプラゾールに吸湿性はない。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 183°C（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa = 7.8

#### (6) 分配係数

分配後の緩衝液の pH	分配係数 (1-オクタノール/緩衝液)
2.06	1.78
3.13	4.78
4.24	40.9
5.24	349
6.11	2340
7.06	> 2400
8.05	> 2400
9.91	> 2400

#### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C 65%RH	二重ポリエチレン袋/ ファイバードラム	60箇月	変化なし
加速試験	40°C 75%RH		6箇月	
苛酷試験	温度	50°C	褐色ガラス瓶（気密）	変化なし
	湿度	25°C 90%RH		
	温湿度	40°C 75%RH	ガラス容器（開放）	
光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・50 μW/cm <sup>2</sup> )	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆った)	600時間	微黄色への着色が認められた以外に変化なし

測定項目：性状、確認試験、融点、類縁物質、水分、含量等

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 〔確認試験法〕

①紫外可視吸光度測定法

②赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

#### 〔定量法〕

液体クロマトグラフィー
















## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

錠剤

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
レキサルティ錠 1 mg	淡黄色のフィルムコーティング錠	  	6.1	2.7	約 93
レキサルティ錠 2 mg	淡緑色のフィルムコーティング錠	  	6.1	2.7	約 93
レキサルティ OD 錠 0.5 mg	淡赤色の素錠	  	6	2.7	約 90
レキサルティ OD 錠 1 mg	淡黄色の素錠	  	6	2.7	約 90
レキサルティ OD 錠 2 mg	緑色の素錠	  	6	2.7	約 90

におい

レキサルティ錠 1 mg・錠 2 mg : においはない。

レキサルティ OD 錠 0.5 mg・OD 錠 1 mg・OD 錠 2 mg : においはない。

## (3) 識別コード

レキサルティ錠 1 mg : BRX 1

レキサルティ錠 2 mg : BRX 2

## (4) 製剤の物性

該当資料なし

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

## 〔製剤の組成〕

販売名	有効成分	添加剤
レキサルティ錠 1 mg	1 錠中プレクスピ ラゾール 1 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロ ピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、 酸化チタン、黄色三二酸化鉄
レキサルティ錠 2 mg	1 錠中プレクスピ ラゾール 2 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロ ピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、 酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄
レキサルティOD錠 0.5 mg	1 錠中プレクスピ ラゾール 0.5 mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセ ルロース、部分アルファー化デンプン、スクラロース、三二酸化鉄、 トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン 酸マグネシウム
レキサルティOD錠 1 mg	1 錠中プレクスピ ラゾール 1 mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセ ルロース、部分アルファー化デンプン、スクラロース、黄色三二酸 化鉄、トウモロコシデンプン、フマル酸ステアリルナトリウム、ス テアリン酸マグネシウム
レキサルティOD錠 2 mg	1 錠中プレクスピ ラゾール 2 mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセ ルロース、部分アルファー化デンプン、スクラロース、黄色三二酸 化鉄、青色 2 号アルミニウムレーキ、トウモロコシデンプン、フマ ル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

## 〔レキサルティ錠 1 mg・2 mg の安定性〕

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	①PTP ②ポリエチレン瓶 <sup>a)</sup>	36 箇月	①分解物増加（規格内）、水分増加、崩壊時間短縮 ②分解物増加（規格内）
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	①分解物増加（規格内）、水分増加、崩壊時間短縮 ②分解物増加（規格内）
苛酷試験	温度	50℃	無包装	3 箇月	①分解物増加（規格内）、水分減少 ②分解物増加（規格内）
	湿度	40℃ 75%RH		3 箇月	水分増加、崩壊時間短縮
	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・50 μW/cm <sup>2</sup> )		180 万 lx・h / 300 W・h/m <sup>2</sup>	変化なし
使用時試験		25℃ 80%RH		3 箇月	水分増加、硬度低下 <sup>b)</sup> 、崩壊時間短縮

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度、水分等

a) ポリエチレン瓶は 0.25 mg 錠及び 4 mg 錠を用いたブラケットティング法により実施した。

なお、本邦では 0.25 mg 錠及び 4 mg 錠の製造販売承認は取得していない。

b) 1 箇月後から 30%以上の硬度低下を示したため、「硬度低下」と記載した。低下したが、保存期間中は 2.0 kg 重以上を維持した。

## 〔レキサルティ OD 錠 0.5 mg・1 mg・2 mg の安定性〕

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	①PTP／アルミピロー ②ポリエチレン瓶（乾燥剤入り）	36 箇月	①分解物増加（規格内） ②分解物増加（規格内）
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	①分解物増加（規格内） ②分解物増加（規格内）
苛酷試験	温度	50℃	無包装	3 箇月	①分解物増加（規格内） ②分解物増加（規格内）
	湿度	30℃ 75%RH		6 箇月	①水分増加、硬度低下 <sup>a)</sup> ②水分増加
	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・400 μW/cm <sup>2</sup> )		120 万 lx・h / 200 W・h/m <sup>2</sup>	分解物増加（規格内）

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度、水分等

a) 1 箇月後から 30%以上の硬度低下を示したため、「硬度低下」と記載した。低下したが、保存期間中は 2.0 kg 重以上を維持した。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈レキササルティ錠 1 mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

プラスチックボトル：500錠（バラ）

〈レキササルティ錠 2 mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

プラスチックボトル：500錠（バラ）

〈レキササルティ OD錠 0.5 mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

プラスチックボトル：500錠（バラ、乾燥剤入り）

〈レキササルティ OD錠 1 mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

プラスチックボトル：500錠（バラ、乾燥剤入り）

〈レキササルティ OD錠 2 mg〉

PTP：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）

プラスチックボトル：500錠（バラ、乾燥剤入り）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

レキササルティ錠 1 mg レキササルティ錠 2 mg	PTP		ポリプロピレン、アルミ箔
	プラスチックボトル	キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	ポリエチレンをポリプロピレンで両面コート
		ボトル	ポリエチレン
レキササルティ OD錠 0.5 mg レキササルティ OD錠 1 mg レキササルティ OD錠 2 mg	アルミピロー		ポリエチレン、アルミ箔
	PTP		ポリプロピレン、アルミ箔
	プラスチックボトル	キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	ポリエチレン(ゲル容器を兼ねる)
		ボトル	ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 統合失調症
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
- アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動  
 （解説）アルツハイマー型認知症と診断された患者のうち、焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動が見られる患者が本剤の投与の対象となります。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

〈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）〉

- 5.1 本剤の併用は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤による副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で、その適否を慎重に判断すること。
- 5.2 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.9-8.12、9.1.6、15.1.3 参照]

（解説）

- 5.1 本剤の効能又は効果である「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」に関する注意事項です。

本剤は、過去の治療において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）等による適切な治療を複数回行っても、十分な効果の得られない場合に限り、SSRI、SNRI等と併用して使用してください。国内臨床試験では、今回の大うつ病エピソードに対して1～3回までの適切な抗うつ薬治療に反応が不十分であった大うつ病性障害患者（DSM-5分類）のうち、本試験の抗うつ薬治療期においても新たな抗うつ薬\*に反応が不十分であった患者を対象に、二重盲検期にて本剤の有効性の検証及び安全性の検討が行われています。

うつ病治療ガイドラインにおいて、第一選択薬を有害作用が臨床上問題とならない範囲で分量まで増量後、ほとんど反応がない場合には薬剤変更を、一部改善が認められるがそれ以上の改善が認められない場合には、増強療法が推奨されています。

\*：同意取得時に使用していた適切な抗うつ薬とは異なる抗うつ薬

- 5.2 本剤の効能又は効果である「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」に関する注意事項です。

米国食品医薬品局（FDA）により、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）を含めた抗うつ剤について検討を行った結果、24歳以下の患者において、抗うつ剤を投与された患者とプラセボを投与された患者を比較すると、自殺念慮や自殺企図等の自殺関連事象の発現リスクが増加することが示唆されたとの報告があります。本剤を選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用して投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮してください。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII. 12. (1)臨床使用に基づく情報」の解説もご参照ください。

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

- 5.3 高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの海外報告がある。また、本剤の国内プラセボ対照試験において、治験薬投与との関連性は明らかではないが死亡例が本剤群のみで報告されている。本剤の投与にあたっては上記リスクを十分に考慮し、臨床試験における有効性及び安全性の結果等を熟知した上で、慎重に患者を選択すること。また、本剤投与中は患者の状態を注意深く観察すること。[15.1.2、17.1.5 参照]

- 5.4 本剤の投与は、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。
- 5.5 アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患に伴う過活動又は攻撃的言動に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。
- 5.6 患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等を行い、過活動又は攻撃的言動がアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因したものであることを確認すること。
- 5.7 非薬物的介入では十分な効果が認められない場合に限り、非薬物的介入に加えて本剤を投与すること。
- 5.8 臨床試験では、国際老年精神医学会の定義に基づくアジテーション患者が対象とされた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に組み入れられた患者の臨床症状、試験結果等を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5 参照]

(解説)

- 5.3～5.8 本剤の効能又は効果である「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動」に関する注意事項です。
- 5.3 外国において、高齢認知症患者では、抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの報告があることを理解した上で本剤投与の適否を慎重に判断し、本剤投与中も注意深く患者の状態を観察してください。
- 5.4 「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、認知症を専門とする医師による診断と治療方針を踏まえて使用されることが推奨されています。また、診療を継続する中で、必要に応じて認知症を専門とする医師や疾患医療センターとの医療連携を図ることが推奨されています。
- 本剤の投与は、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動に関する病態、診断、治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行ってください。
- 5.5 国内臨床試験ではアルツハイマー型認知症に限定し、国際老年精神医学会のアジテーションの定義を満たすアジテーションを有する患者を対象に実施したことに基づく注意事項です。
- 5.6 アルツハイマー型認知症に伴う過活動、攻撃的言動の背景には、多くの場合そこに至る理由があります。患者及び家族・介護者からの自他覚症状の聴取等によりその理由を検討し、過活動又は攻撃的言動がアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因したものであることを確認してください。
- 5.7 「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、BPSD に対する治療は非薬物療法を第一選択として優先的に行い、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ます。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のひとつに「自分自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性」が挙げられています。
- 以上の内容を参考に、本剤の投与を検討してください。
- 5.8 国内臨床試験ではアルツハイマー型認知症に限定し、国際老年精神医学会のアジテーションの定義を満たすアジテーションを有する患者を対象に実施したことに基づく注意事項です。
- 臨床成績の項を参照し、国内臨床試験に組み入れられた患者の臨床症状、試験結果等を十分に理解した上で適応患者の選択を行ってください。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### ○統合失調症

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

##### ○うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1 日量 2 mg に増量することができる。

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

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mg から投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日1回2 mg に増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

○統合失調症

国内第Ⅱ／Ⅲ相試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(「V. 5. (4) 1) ①」の項参照)

○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)

国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(短期試験: プラセボ対照二重盲検比較試験)及び長期投与試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(「V. 5. (4) 1) ②」及び「V. 5. (4) 2) ②」の項参照)

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

国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)及び継続投与試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。(「V. 5. (4) 1) ③」及び「V. 5. (4) 2) ③」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈統合失調症〉

7.1 本剤の1日量4 mg を超える用量での安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

レキサルティ錠1 mg・2 mg

7.2 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。0.5 mg を投与する場合はレキサルティ OD 錠0.5 mg を使用すること。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.1 参照]

レキサルティ OD 錠0.5 mg・1 mg・2 mg

7.2 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.1 参照]

(参考)

強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回1 mg を1日1回
中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者	
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回1 mg を2日に1回 又は 1回0.5 mg を1日1回
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用	

(解説)

7.1 国内の臨床試験では、プラセボ対照試験、長期投与試験いずれも本剤4 mg までの投与となっており、本剤4 mg を超える用量での使用成績は、国内、海外いずれの臨床試験においても限られた例数であることから、安全性は確立されていないことを周知するために設定しました。

7.2 生理学的薬物速度論モデル解析を用いたシミュレーションより、中程度以上の CYP2D6 阻害剤や中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用した場合、あるいは CYP2D6 活性が欠損した患者（Poor Metabolizer）の場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定しました。「VII. 1. (4) ③」もご参照ください。

くうつ病・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）

7.3 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤又はミルタザピンと併用すること。[本剤単独投与での有効性は確認されていない。] [17.1.4 参照]

7.4 本剤投与による副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状等）を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。[11.1.2、17.1.4 参照]

7.5 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤 2 mg への増量の可否を慎重に判断すること。本剤 2 mg への増量を考慮する場合には、本剤 1 mg 投与開始後 6 週間を目処に本剤 2 mg への増量の可否を検討すること。[臨床試験において、本剤 1 mg 群と 2 mg 群で有効性は同程度であり、本剤 2 mg 群では本剤 1 mg 群と比べアカシジア等の錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。] [17.1.4 参照]

7.6 本剤 2 mg への増量後はより頻回に患者の症状を観察し、錐体外路症状等の副作用の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、増量後は、6 週間を目処に本剤 2 mg の投与継続の可否を検討し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないこと。

レキサルティ錠 1 mg・2 mg

7.7 本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び中程度以上の CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。0.5 mg を投与する場合はレキサルティ OD 錠 0.5 mg を使用すること。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.4 参照]

レキサルティ OD 錠 0.5 mg・1 mg・2 mg

7.7 本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び中程度以上の CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.4 参照]

(参考)

	1 日 1 回 1 mg に相当する用法及び用量	1 日 1 回 2 mg に相当する用法及び用量
強い CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回	1 回 1 mg を 2 日に 1 回 又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用		

(解説)

7.3 承認時までのうつ病・うつ状態を対象とした国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はありません。本剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み

阻害剤又はミルタザピンと併用して使用してください。「V. 5. (4) 1) ②」及び「V. 5. (4) 2) ②」もご参照ください。

7.4、7.5、7.6 うつ病・うつ状態を対象とした国内臨床試験では、本剤 1 mg 群と 2 mg 群で有効性は同程度であったこと、アカシジア等の発現割合は投与量の増加に伴い高くなったことから、本剤の投与量、投与期間及び増量後の投与継続の必要性の検討は慎重に行う必要があると考え設定しました。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)では主要評価項目である MADRS (Montgomery Åsberg Depression Rating Scale) 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で  $-6.7 \pm 0.47$  (最小二乗平均値  $\pm$  SE、以下同様)、本剤 1 mg 群で  $-8.5 \pm 0.47$  [プラセボ群との群間差 (95%信頼区間)、p 値:  $-1.7$  ( $-3.0, -0.4$ )、 $p = 0.0089$ ]、本剤 2 mg 群で  $-8.2 \pm 0.47$  [プラセボ群との群間差 (95%信頼区間)、p 値:  $-1.4$  ( $-2.7, -0.1$ )、 $p = 0.0312$ ] であり、プラセボ群と比較して本剤 1 mg 群及び 2 mg 群いずれも統計学的に有意な改善が認められました。また、アカシジアを含む錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群で 14.8%、2mg 群で 36.6%、プラセボ群で 7.4%でした。

長期投与により遅発性ジスキネジアが発現する可能性があり、また、加齢はリスク因子とされています。本剤の投与量・投与期間を必要最小限としてください。

「V. 5. (4) 1) ②」及び「V. 5. (4) 2) ②」もご参照ください。

7.7 生理学的薬物速度論モデル解析を用いたシミュレーションより、中程度以上の CYP2D6 阻害剤や中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用した場合、あるいは CYP2D6 活性が欠損した患者 (Poor Metabolizer) の場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定しました。「VII. 1. (4) ③」もご参照ください。

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

7.8 本剤投与による副作用 (アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等) を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。[11.1.2、17.1.5 参照]

7.9 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤 2 mg への増量の要否を慎重に判断すること。[臨床試験において、本剤 1 mg 群と 2 mg 群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤 2 mg 群では本剤 1 mg 群と比べ錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。] [17.1.5 参照]

7.10 本剤 2 mg への増量後はより頻回に患者の症状を観察し、副作用 (アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等) の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.2、17.1.5 参照]

7.11 投与開始 10 週間後までを目途に本剤投与により効果が認められない場合、本剤の投与を中止し治療法を再考すること。投与開始 10 週間後までの患者の状態に基づき投与継続を判断した場合であっても、副作用 (アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等) のリスクを考慮して、本剤を漫然と投与せず投与期間は必要最小限とすること。なお、本剤の 24 週間を超える継続投与の安全性は確立していない。[11.1.2、17.1.5 参照]

#### レキサルティ錠 1 mg・2 mg

7.12 0.5 mg の投与に際してはレキサルティ OD 錠 0.5 mg を使用すること。

7.13 本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤 (キニジン、パロキセチン等) 及び/又は中程度以上の CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.5 参照]

#### レキサルティ OD 錠 0.5mg・1 mg・2 mg

7.12 本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤 (キニジン、パロキセチン等) 及び/又は中程度以上の CYP3A 阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、

以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.5 参照]

(参考)

**レキサルティ錠 1 mg・2 mg**

	1日1回1mg に相当する用法及び用量	1日1回2mg に相当する用法及び用量
強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤のいずれかを併用	1回1mgを2日に1回又は1回0.5mgを1日1回	1回1mgを1日1回
中程度の CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者		
強い CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1回0.5mgを2日に1回	1回1mgを2日に1回又は1回0.5mgを1日1回
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用		

**レキサルティ OD 錠 0.5mg・1 mg・2 mg**

	1日1回1mg に相当する用法及び用量	1日1回2mg に相当する用法及び用量
強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤のいずれかを併用	1回0.5mgを1日1回	1回1mgを1日1回
中程度の CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者		
強い CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1回0.5mgを2日に1回	1回0.5mgを1日1回
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用		

(解説)

7.8、7.9、7.10 アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の結果から、投与10週間における CMAI 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤1mg群及び2mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められました。本剤2mg群は1mg群に比べて改善効果が大きく、効果発現も早いことが示されたものの、錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が認められました。加えて、「認知症疾患診療ガイドライン2017」には「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」と記載されています。さらに、「かかりつけ医のための

BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン（第 2 版）」では抗精神病薬の使い方として「症状を完全に消退させるまで増量するのではなく、QOL 確保の観点から非薬物療法の併用のもと維持用量を検討する」及び「副作用を認めたら速やかに減量もしくは中止を検討する」と記載されています。以上より、臨床試験の結果を熟知した上で、患者の症状及び忍容性に応じて 2mg への増量を検討する必要があると考え設定しました。「V. 5. (4) 1) ③」及び「V. 5. (4) 2) ③」もご参照ください。

7.11 アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション患者を対象とした国内第 II / III 相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）の結果から、投与 10 週間における CMAI 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められました。一方で、「認知症疾患診療ガイドライン 2017」には「有効性が認められても漫然と服用させず、症状の改善に合わせて適宜減薬、もしくは休薬するなど副作用の低減を心がけるべきである」と記載されています。また、同ガイドラインには「向精神薬を開始した場合は継続的に効果と副作用を評価し、不利益が利益を上回ると考えられる場合は、薬物中止で精神症状が再燃する可能性に注意しつつ、薬物の減量中止を検討する」との記述もあることから、本剤投与により症状の改善が認められた場合であっても、効果と副作用を評価し、必要最小限の投与期間となるよう、患者ごとに本剤の中止時期を検討する必要があると考え設定しました。なお、アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション患者を対象とした国内第 II / III 相試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）及び継続投与試験の結果から、本剤を 24 週間投与した際の安全性に重大な問題は認められず、継続投与時の忍容性は良好であることが確認されていますが、本剤の 24 週間を超える継続投与の安全性は確立していません。「V. 5. (4) 1) ③」及び「V. 5. (4) 2) ③」もご参照ください。

#### レキサルティ錠 1 mg・2 mg

7.12 0.5 mg の規格が市販されていないため設定しました。

7.13 生理学的薬物速度論モデル解析を用いたシミュレーションより、中程度以上の CYP2D6 阻害剤や中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用した場合、あるいは CYP2D6 活性が欠損した患者（Poor Metabolizer）の場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定しました。「VII. 1. (4) ③」もご参照ください。

#### レキサルティ OD 錠 0.5 mg・1 mg・2 mg

7.12 生理学的薬物速度論モデル解析を用いたシミュレーションより、中程度以上の CYP2D6 阻害剤や中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用した場合、あるいは CYP2D6 活性が欠損した患者（Poor Metabolizer）の場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあることから設定しました。「VII. 1. (4) ③」もご参照ください。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施地域)	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第 I 相試験 (国内)	健康成人 (58 例)	安全性、忍容性及び薬物動態 (単回投与、0.2 mg~6mg)	◎	1
	統合失調症患者 (21 例)	安全性及び薬物動態 (14 日間反復投与、1 mg、4mg、6 mg)	◎	2
第 I 相試験 (海外)	統合失調症患者又は統合失調感情障害患者	QTcに及ぼす影響 (11日間反復投与、4mg、12mg)	◎	3
第 II / III 相試験 (国内)	統合失調症 (458 例)	有効性及び安全性 (短期試験：プラセボ対照二重盲検比較、6週間)	◎	4
第 II / III 相試験 (国内)	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) (740 例)	有効性及び安全性 (短期試験：プラセボ対照二重盲検比較、6週間)	◎	5
第 II / III 相試験 (国内)	アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動 (410 例)	有効性及び安全性 (プラセボ対照二重盲検比較、10週間)	◎	6

第Ⅲ相試験 (海外)	統合失調症 (674 例)	有効性、安全性及び忍容性 (短期試験：プラセボ対照二重盲検比較、6 週間)	◎	11
	統合失調症 (636 例)	有効性、安全性及び忍容性 (短期試験：プラセボ対照二重盲検比較、6 週間)	◎	12
長期投与試験 (国内)	統合失調症 (306 例)	安全性及び有効性 (長期試験、52 週間)	◎	8
	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) (247 例)	安全性及び有効性 (長期試験、52 週間)	◎	9
継続投与試験 (国内)	アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動 (164 例)	安全性及び有効性 (継続投与試験、14 週間)	◎	10

## (2) 臨床薬理試験

### ① 単回投与試験<sup>1)</sup>

健康成人男性 58 例を対象としたブレクスピプラゾールの単回投与試験 (0.2~6 mg 又はプラセボ) を実施したところ、死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められず、有害事象による中止例もなかった。6 mg 群でステップアップの中止基準に該当する有害事象が発現し、次ステップへの移行は行われなかった。ブレクスピプラゾール 4 mg までの用量で安全性が確認された。

社内資料：国内単回投与試験

### ② 反復投与試験<sup>2)</sup>

統合失調症患者 21 例を対象としたブレクスピプラゾールの反復投与試験 (1、4、又は 6 mg を 1 日 1 回 14 日間) を実施したところ、ブレクスピプラゾールの忍容性が確認された。

社内資料：統合失調症を対象とした国内反復投与試験

### ③ QT/QTc 評価試験<sup>3)</sup>

統合失調症／統合失調感情障害患者を対象として、4 mg 又は 12 mg の用量におけるブレクスピプラゾールの QTc 間隔に及ぼす影響を評価した試験では、補正した QT 間隔 (QTcI 及び QTcF) のベースラインからの変化量から、QTc 間隔の延長は認められなかった。また、QTc の用量依存的なカテゴリカル変化は認められず、ブレクスピプラゾール投与前からの 60 ms 以上の QTcI 又は QTcF の変化、及び 500 ms を超える初発 QTcI 又は QTcF を示した被験者は認められなかった。更に、QTcI 及び QTcF に対する血漿中ブレクスピプラゾール濃度増加の臨床的及び統計的に有意な影響は認められなかった。

社内資料：QT/QTc 評価試験

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

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

うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)：通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合限り、1 日量 2 mg に増量することができる。

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動：通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 0.5 mg から投与を開始した後、1 週間以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合限り、1 日 1 回 2 mg に増量することができるが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

①統合失調症〔国内第Ⅱ/Ⅲ相試験〕<sup>4)</sup>

目的	統合失調症患者を対象に、プラセボを比較対照としてブレクスピプラゾールの4、2、1 mgの有効性及び安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照比較
対象	統合失調症患者（合計458例：1 mg群115例、2 mg群114例、4 mg群113例、プラセボ群116例）
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 同意取得時に18歳以上65歳未満で、DSM-IV-TR診断基準に基づき統合失調症と診断され、それがM.I.N.I.(Mini International Neuropsychiatric Interview)で確認された患者</li> <li>2) 同意取得時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者、又は入院が必要であると判断された患者（ベースライン時点で入院期間が22日未満であること、ただし社会的理由による入院期間は除く）</li> <li>3) 精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ、スクリーニング時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・BPRS 総スコアが40以上</li> <li>・BPRSの4項目（幻覚による行動、不自然な思考内容、概念の統合障害、猜疑心）のうち2項目以上が4（中等度）以上</li> <li>・CGI-Sスコアが4（中等症）以上</li> </ul> </li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 統合失調症の初回エピソードを呈していると判断される患者</li> <li>2) ベースライン時のBPRS総スコアがスクリーニング時から30%以上減少した患者</li> <li>3) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された患者、クロザピン使用歴のある患者</li> <li>4) DSM-IV-TRのI軸診断において、統合失調症以外の疾患と診断された患者、パーソナリティ障害、又は精神遅滞と診断された患者</li> <li>5) 臨床的に問題となる神経系、肝臓、腎臓、代謝系、血液系、免疫系、心血管系、肺、又は消化器系の疾患を有する患者</li> <li>6) 同意取得前60日以内に電気痙攣療法（ECT）を受けた患者</li> </ol>
用法・用量	<p>ブレクスピプラゾール1錠又はプラセボ1錠を、1日1回6週間経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・1 mg群では、投与期間を通じて、ブレクスピプラゾール1 mg/日を投与した。</li> <li>・2 mg群では、ブレクスピプラゾール1 mg/日をDay1からDay4までの4日間投与し、Day5以降2 mg/日を投与した。</li> <li>・4 mg群では、ブレクスピプラゾール1 mg/日をDay1からDay4までの4日間、2 mg/日をDay5からDay7までの3日間投与し、Day8以降、4 mg/日を投与した。</li> </ul>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PANSS 総スコアのベースラインからWeek6の変化量</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CGI-SスコアのベースラインからWeek6の変化量</li> <li>・Week6でのCGI-Iスコア</li> <li>・PANSS 陽性尺度スコアのベースラインからWeek6の変化量</li> <li>・PANSS 陰性尺度スコアのベースラインからWeek6の変化量</li> <li>・PANSS Marder FactorスコアのベースラインからWeek6の変化量</li> <li>・PECスコアのベースラインからWeek6の変化量</li> <li>・Week6での反応率[Week6に、ベースラインからPANSS総スコアが30%以上減少、又はCGI-Iスコアが1（著明改善）又は2（中等度改善）]</li> <li>・中止率（効果不十分による中止）</li> </ul>
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ウエスト周囲径、体重、12誘導心電図、DIEPSS、AIMS、BARS、C-SSRS

## 【結果】

## ＜主要評価項目＞

PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プレクスピプラゾール 2 mg 群でプラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (p=0.0124、MMRM 解析)。

投与群	ベースラインの PANSS 総スコア		投与 6 週後		変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>	
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	最小二乗平均値± 標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	113	97.19 ± 19.27	70	81.74 ± 22.23	-7.63 ± 2.11	—	—
本剤 1 mg/日群	112	99.26 ± 20.64	73	86.64 ± 23.27	-8.26 ± 2.10	-0.63 [-6.50, 5.24]	— <sup>c)</sup>
本剤 2 mg/日群	113	96.55 ± 19.20	81	77.42 ± 20.73	-14.95 ± 2.00	-7.32 [-13.04, -1.59]	0.0124
本剤 4 mg/日群	109	96.39 ± 15.73	68	79.12 ± 21.52	-11.49 ± 2.10	-3.86 [-9.71, 2.00]	0.1959

- a) 固定効果を投与群、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造を Unstructured とした MMRM 解析に基づく。
- b) 検定の多重性は、本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準 0.05 で行い、有意だった場合に、本剤 2 mg/日群とプラセボ群、本剤 4 mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準 0.05 で行う方法で調整された。なお、本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差 [95% 信頼区間] は -5.59 [-10.62, -0.55]、p 値は 0.0298 であった。
- c) 本剤 4 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤 1 mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

## ＜副次的評価項目＞

- CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量  
CGI-S スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群の -0.57 に対し、2 mg 群で -0.85、4 mg 群で -0.62 であった (2 mg 群 p=0.0727、4 mg 群 p=0.7316)。
- Week 6 での CGI-I スコア  
Week 6 での CGI-I スコア (平均値) は、プラセボ群の 3.83 に対し、2 mg 群で 3.49、4 mg 群で 3.78 であった (2 mg 群 p=0.0884、4 mg 群 p=0.7891)。
- PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量  
PANSS 陽性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の -3.69 に対し、2 mg 群で -4.32、4 mg 群で -3.15 であった (2 mg 群 p=0.4814、4 mg 群 p=0.5506)。
- PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量  
PANSS 陰性尺度スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の -1.20 に対し、2 mg 群で -3.48、4 mg 群で -3.24 であり、2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群よりも改善した (2 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -2.28, p=0.0028、4 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -2.04, p=0.0087)。
- PANSS Marder Factor スコアのベースラインから Week 6 の変化量  
陽性症状スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の -3.62 に対し、2 mg 群で -4.83、4 mg 群で -3.36 であった (2 mg 群 p=0.1959、4 mg 群 p=0.7895)。陰性症状スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の -1.30 に対し、2 mg 群で -3.87、4 mg 群で -3.84 であり、2 mg 群及び 4 mg 群はプラセボ群よりも改善した (2 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -2.57, p=0.0013、4 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -2.54, p=0.0019)。思考解体スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の -1.11 に対し、2 mg 群で -2.80、4 mg 群で -1.93 であり、2 mg 群はプラセボ群よりも改善した (最小二乗平均値の差 = -1.69, p=0.0126、4 mg 群: p=0.2334)。制御されない敵意/興奮スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の -0.85 に対し、2 mg 群で -1.55、4 mg 群で -1.28 であった (2 mg 群 p=0.1398、4 mg 群 p=0.3707)。不安/抑うつスコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の -1.66 に対し、2 mg 群で -2.39、4 mg 群で -1.93 であった (2 mg 群 p=0.0910、4 mg 群 p=0.5318)。
- PEC スコアのベースラインから Week 6 の変化量

PEC スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、プラセボ群の-1.14 に対し、2 mg 群で -2.08、4 mg 群で-1.58 であった (2 mg 群 p=0.0946、4 mg 群 p=0.4432)。

• Week 6 での反応率

Week 6 での反応率は、プラセボ群の 20.35% (23/113 例) に対し、2 mg 群で 25.66% (29/113 例)、4 mg 群で 24.77% (27/109 例) であった (2 mg 群 p=0.3430、4 mg 群 p=0.4310)。

• 中止率 (効果不十分による中止)

効果不十分による中止率は、プラセボ群の 6.19% (7/113 例) に対し、2 mg 群で 7.96% (9/113 例)、4 mg 群で 8.26% (9/109 例) であった (2 mg 群 p=0.6040、4 mg 群 p=0.5525)。

<安全性>

安全性では、発現した副作用の発現割合は、1 mg 群で 24.3% (28/115 例)、2 mg 群で 22.8% (26/114 例)、4 mg 群で 29.2% (33/113 例)、プラセボ群で 34.5% (40/116 例) であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した副作用は、血中プロラクチン増加 (4 mg 群 6.2%、7/113 例、プラセボ群 1.7%、2/116 例) であった。副作用のほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び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、2 mg 群及び 4 mg 群でプラセボ群と大きく変わらなかった。

錐体外路系有害事象の発現割合は、1 mg 群で 7.0%、2 mg 群で 8.8%、4 mg 群で 15.0%、プラセボ群で 14.7%であった。アカシジアの発現割合は、1 mg 群で 1.7%、2 mg 群で 3.5%、4 mg 群で 5.3%、プラセボ群で 6.9%であり、いずれの群でも重症度はほとんど軽度であった。ブレクスピプラゾール各投与群で重篤と判断された、又は投与中止に至ったアカシジアは発現しなかった。

また、ブレクスピプラゾール各投与群及びプラセボ群のいずれも、臨床的に意味のある臨床検査値、バイタルサイン、体重、心電図の顕著な変化は認められなかった。

【評価基準】

PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale (陽性・陰性症状評価尺度)

統合失調症の状態像を総合的に偏りなく把握するための評価尺度であり、陽性尺度 7 項目、陰性尺度 7 項目及び総合精神病理評価尺度 16 項目の計 30 項目からなる。各項目は 1 (症状なし) から 7 (最重度) の 7 段階で評価される。

社内資料：統合失調症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験

注意：本剤の承認されている統合失調症の用法及び用量は、「通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1mg から開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2mg を経口投与する。」です。

②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) 短期試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)<sup>5)</sup>

目的	抗うつ剤 (SSRI 又は SNRI) の単剤治療で反応不十分な大うつ病性障害患者を対象に、プラセボと比較して、抗うつ剤 (SSRI 又は SNRI) 併用下で補助療法として用いるブレクスピプラゾールの用量と有効性を検証する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、固定用量、並行群間、プラセボ対照比較
対象	DSM-5 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード」、「大うつ病性障害、反復性エピソード」に該当する患者 (合計 740 例 : 1 mg 群 250 例、2 mg 群 246 例、プラセボ群 244 例)
主な選択基準	(1)スクリーニング時 1) 外来患者又は同意取得時点で入院しているものの、抗うつ剤治療期 (Phase A) 登録前に外来へ移行できる患者 2) 20 歳以上 65 歳未満 (同意取得時点) の男性及び女性 3) DSM-5 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード」、「大うつ病性障害、反

	<p>復性エピソード」と診断され、現在のエピソードが8週間以上継続している患者</p> <p>4) 今回の大うつ病エピソードにおいて、適切な抗うつ剤治療を1~3回行い、いずれの治療においても反応が不十分である患者</p> <p>5) スクリーニング期の評価において、HAM-D17項目合計スコアが18点以上の患者</p> <p>(2)抗うつ剤治療期 (Phase A) 開始時点</p> <p>1) 外来患者</p> <p>2) 抗うつ剤治療期 (Phase A) 開始時点の評価において、HAM-D17項目合計スコアが18点以上の被験者</p> <p>(3) 二重盲検期 (Phase B) 開始時点 (移行基準)</p> <p>1) 抗うつ剤治療期 (Phase A) 8週後において、HAM-D17項目合計スコアが14点以上の被験者</p> <p>2) 抗うつ剤治療期 (Phase A) 開始時点と比較して、抗うつ剤治療期 (Phase A) 8週後における HAM-D17 項目合計スコアの減少率が50%未満の被験者</p> <p>3) 抗うつ剤治療期 (Phase A) を通し、常に CGI-I のスコアが3 (軽度改善) ~7 (重度悪化) の被験者</p>
主な除外基準	<p>(1)スクリーニング時</p> <p>1) 今回の大うつ病エピソードにおいて</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・4回以上の適切な抗うつ剤治療を行っても反応が不十分であった患者</li> <li>・抗精神病薬、精神刺激薬による治療が行われた患者 (ただし、スルピリドをうつ病・うつ状態又は胃・十二指腸潰瘍に使用した場合は除く)</li> <li>・幻覚、妄想、又は気分不一致な精神病性の特徴が認められる患者</li> </ul> <p>2) スクリーニング時の HAM-D の自殺項目 (No.11) のスコアが3点以上の患者、C-SSRS の質問4又は5への回答が「はい」であった患者、又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した患者</p> <p>(2)抗うつ剤治療期 (Phase A) 開始時点</p> <p>1) 今回の大うつ病エピソードにより、スクリーニング期間中に新たに入院が必要となった被験者</p> <p>2) 抗うつ剤治療期 (Phase A) 開始時点の HAM-D の自殺項目 (No.11) のスコアが3点以上の患者、C-SSRS の質問4又は5への回答が「はい」であった患者、又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した患者</p>
用法・用量	<p>治験薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ブレクスピプラゾール 1 mg 群：ブレクスピプラゾール 1 mg を1日1回、1錠、経口投与した。</li> <li>・ブレクスピプラゾール 2 mg 群：ブレクスピプラゾール 1 mg/日で投与を開始し、1週後の観察・検査・評価まではブレクスピプラゾール 1 mg 錠を1日1回、1錠、経口投与した。1週後の観察・検査・評価の後には、ブレクスピプラゾール 2 mg 錠を1日1回、1錠、経口投与した。</li> <li>・プラセボ群：プラセボ錠を1日1回、1錠、経口投与した。</li> </ul> <p>市販の抗うつ剤</p> <p>抗うつ剤治療期 (Phase A) で使用した抗うつ剤 (SSRI 又は SNRI) の最終用法・用量を固定して継続投与し、用法・用量及び薬剤の変更は行わなかった。</p> <p>投与期間：6週間</p>

有効性評価項目	主要評価項目： ・二重盲検期（Phase B）6週後の MADRS 合計スコアのベースライン [抗うつ剤治療期（Phase A）8週後] からの平均変化量 副次的評価項目： ・二重盲検期（Phase B）6週後の MADRS 反応率 ・二重盲検期（Phase B）6週後の MADRS 寛解率 ・二重盲検期（Phase B）6週後の CGI-I 改善率 ・二重盲検期（Phase B）6週後の CGI-S の平均変化量 ・二重盲検期（Phase B）6週後の HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量 ・二重盲検期（Phase B）6週後の SDS 平均スコアの平均変化量 ・二重盲検期（Phase B）6週後の MADRS-S 合計スコアの平均変化量
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン [体温、収縮期血圧及び拡張期血圧・脈拍数（仰臥位、座位、立位）]、身体所見、ウエスト周囲径、体重、12誘導心電図検査、妊娠検査、C-SSRS、DIEPSS、AIMS、BARS

## 【結果】

## ＜主要評価項目＞

投与6週後における Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 合計スコアのベースラインからの変化量は、プレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (1 mg 群  $p=0.0089$ 、2 mg 群  $p=0.0312$ 、MMRM 解析)。

投与群	ベースラインの MADRS 合計スコア		投与6週後		変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	243	27.3 ± 6.2	233	20.5 ± 9.2	-6.7 ± 0.47	—	—
本剤 1 mg/日群	248	26.7 ± 6.4	237	18.3 ± 8.8	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
本剤 2 mg/日群	245	26.9 ± 6.9	218	18.8 ± 9.0	-8.2 ± 0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]	0.0312

a) 固定効果を投与群、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造を Unstructured とした MMRM 解析に基づく。

b) 検定の多重性は、固定順序法を用いて調整した。はじめに本剤 2 mg 群とプラセボ群の比較を行い、両側有意水準 0.05 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 0.05 で行った。

## &lt;副次的評価項目&gt;

## • MADRS 反応率

Phase B 6 週後の MADRS 反応率は、プラセボ群の 18.9% (46/243 例) に対し、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 24.5% (60/245 例) であった ( $p = 0.1364$ )。ブレクスピプラゾール 1 mg 群は 25.4% (63/248 例) であった ( $p = 0.0844$ )。

## • MADRS 寛解率

Phase B 6 週後の MADRS 寛解率は、プラセボ群の 13.6% (33/243 例) に対し、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 17.6% (43/245 例) であった ( $p = 0.2265$ )。ブレクスピプラゾール 1 mg 群は 17.7% (44/248 例) であった ( $p = 0.2048$ )。

## • CGI-I 改善率

Phase B 6 週後の CGI-I 改善率は、プラセボ群の 29.6% (72/243 例) に対し、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 35.1% (86/245 例) であった ( $p = 0.1964$ )。ブレクスピプラゾール 1 mg 群は 35.1% (87/248 例) であった ( $p = 0.1969$ )。

## • CGI-S の平均変化量

Phase B 6 週後の CGI-S のベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均  $\pm$  SE) は、プラセボ群の  $-0.6 \pm 0.05$  に対し、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で  $-0.8 \pm 0.05$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-0.2$ 、95%CI :  $-0.3 \sim 0.0$ 、 $p = 0.0292$ )。ブレクスピプラゾール 1 mg 群は  $-0.7 \pm 0.05$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-0.1$ 、95%CI :  $-0.3 \sim 0.0$ 、 $p = 0.0976$ )。

## • HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量

Phase B 6 週後の HAM-D17 項目合計スコアのベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均  $\pm$  SE) は、プラセボ群の  $-5.3 \pm 0.35$  に対し、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で  $-5.6 \pm 0.35$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-0.3$ 、95%CI :  $-1.3 \sim 0.6$ 、 $p = 0.4914$ )。ブレクスピプラゾール 1 mg 群は  $-6.3 \pm 0.34$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-1.0$ 、95%CI :  $-2.0 \sim -0.1$ 、 $p = 0.0330$ )。

## • SDS 平均スコアの平均変化量

Phase B 6 週後の SDS 平均スコアのベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均  $\pm$  SE) は、プラセボ群の  $-0.64 \pm 0.115$  に対し、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で  $-1.12 \pm 0.118$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-0.48$ 、95%CI :  $-0.80 \sim -0.15$ 、 $p = 0.0038$ )。ブレクスピプラゾール 1 mg 群は  $-1.13 \pm 0.114$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-0.49$ 、95%CI :  $-0.81 \sim -0.17$ 、 $p = 0.0026$ )。

## • MADRS-S 合計スコアの平均変化量

Phase B 6 週後の MADRS-S 合計スコアのベースラインからの平均変化量 (最小二乗平均  $\pm$  SE) は、プラセボ群の  $-1.47 \pm 0.200$  に対し、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で  $-1.87 \pm 0.203$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-0.41$ 、95%CI :  $-0.97 \sim 0.15$ 、 $p = 0.1543$ )。ブレクスピプラゾール 1 mg 群は  $-2.46 \pm 0.199$  であった (最小二乗平均値の差 =  $-0.99$ 、95%CI :  $-1.55 \sim -0.44$ 、 $p = 0.0005$ )。

## &lt;併用抗うつ剤別の投与 6 週後における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量&gt;

併用抗うつ剤別の投与 6 週後における MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。

併用抗うつ剤	投与群	ベースラインの MADRS 合計スコア <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b),c)</sup>	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>d)</sup>
デュロキセチン	プラセボ群	27.6 $\pm$ 6.0 (39)	-7.4 $\pm$ 1.26	—
	本剤 1 mg/日群	26.6 $\pm$ 7.0 (44)	-9.1 $\pm$ 1.18	-1.6 [-5.0, 1.8]
	本剤 2 mg/日群	27.2 $\pm$ 6.3 (47)	-7.9 $\pm$ 1.15	-0.5 [-3.8, 2.9]
エスシタロプラム	プラセボ群	26.7 $\pm$ 5.8 (69)	-7.4 $\pm$ 0.91	—
	本剤 1 mg/日群	27.4 $\pm$ 6.9 (81)	-8.1 $\pm$ 0.84	-0.7 [-3.2, 1.7]
	本剤 2 mg/日群	26.1 $\pm$ 6.7 (77)	-8.0 $\pm$ 0.89	-0.6 [-3.1, 1.9]

併用抗うつ剤	投与群	ベースラインの MADRS 合計スコア <sup>a)</sup>	変化量 <sup>b), c)</sup>	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] <sup>c)</sup>
フルボキサミン	プラセボ群	26.8 ± 7.2 (10)	-10.0 ± 2.50	—
	本剤 1 mg/日群	26.9 ± 8.3 (9)	-8.6 ± 2.76	1.3 [-6.4, 9.0]
	本剤 2 mg/日群	29.1 ± 6.2 (9)	-3.1 ± 2.63	6.8 [-0.7, 14.4]
ミルナシبران	プラセボ群	28.8 ± 6.5 (8)	-2.2 ± 2.98	—
	本剤 1 mg/日群	28.6 ± 5.8 (5)	-5.7 ± 3.69	-3.5 [-13.4, 6.3]
	本剤 2 mg/日群	19.0 ± 3.4 (5)	-11.2 ± 4.62	-9.0 [-21.6, 3.6]
パロキセチン	プラセボ群	27.7 ± 5.1 (15)	-7.2 ± 1.74	—
	本剤 1 mg/日群	25.4 ± 6.5 (11)	-8.3 ± 2.03	-1.2 [-6.7, 4.3]
	本剤 2 mg/日群	26.6 ± 6.1 (12)	-6.7 ± 1.93	0.5 [-4.8, 5.8]
セルトラリン	プラセボ群	27.9 ± 6.4 (72)	-5.6 ± 0.76	—
	本剤 1 mg/日群	26.6 ± 6.1 (77)	-8.0 ± 0.74	-2.4 [-4.5, -0.3]
	本剤 2 mg/日群	26.2 ± 6.7 (77)	-8.5 ± 0.74	-2.9 [-5.0, -0.7]
ベンラファキシン	プラセボ群	26.6 ± 7.1 (30)	-7.3 ± 1.46	—
	本剤 1 mg/日群	24.5 ± 3.5 (21)	-10.0 ± 1.82	-2.7 [-7.2, 1.9]
	本剤 2 mg/日群	34.1 ± 6.0 (18)	-10.4 ± 2.13	-3.1 [-8.4, 2.2]

a) 平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 算出せず

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 固定効果を投与群、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造を Unstructured とした MMRM 解析に基づく。

### <安全性>

安全性では、発現した副作用の発現割合は、1 mg 群で 33.6% (84/250 例)、2 mg 群で 52.4% (129/246 例)、プラセボ群で 22.5% (55/244 例) であった。いずれかのプレクスピプラゾール群で 5%以上、かつ、プラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した副作用は、アカシジア [1 mg 群 6.0% (15/250 例)、2 mg 群 23.6% (58/246 例)、プラセボ群 1.2% (3/244 例)]、体重増加 [1 mg 群 5.6% (14/250 例)、2 mg 群 6.5% (16/246 例)、プラセボ群 1.6% (4/244 例)]、血中プロラクチン増加 [1 mg 群 2.4% (6/250 例)、2 mg 群 5.3% (13/246 例)、プラセボ群 1.2% (3/244 例)]、振戦 [1 mg 群 5.6% (14/250 例)、2 mg 群 4.5% (11/246 例)、プラセボ群 2.5% (6/244 例)] であった。副作用のほとんどが軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象の発現割合は、1 mg 群で 1.2% (3/250 例)、2 mg 群で 1.2% (3/246 例)、プラセボ群で 0.8% (2/244 例) であり、1 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と大きく変わらなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は、1 mg 群で 0.8% (2/250 例)、2 mg 群で 7.3% (18/246 例)、プラセボ群で 1.2% (3/244 例) であった。

錐体外路症状関連有害事象の発現割合は、1 mg 群で 14.8% (37/250 例)、2 mg 群で 36.6% (90/246 例)、プラセボ群で 7.4% (18/244 例) であった。アカシジアの発現割合は、1 mg 群で 6.0% (15/250 例)、2 mg 群で 24.4% (60/246 例)、プラセボ群で 1.2% (3/244 例) であり、いずれの群でも重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。

また、プレクスピプラゾール各投与群及びプラセボ群のいずれも、臨床的に意味のある臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータの顕著な変化は認められなかった。

### 【評価基準】

MADRS: Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度)

うつ病の重症度を評価する、全 10 項目からなる評価尺度。抑うつ症状の改善を敏感に反映させられるよう身体症状の影響を極力除外して、精神症状を中心とした抑うつ症状と無快感症を

重視している点の特徴。

SDS : Sheehan Disability Scale (簡易自己評価式障害尺度)

精神的問題から生じる日常生活機能障害の程度や QOL (Quality of Life、生活の質) を、患者自身が自己評価する自記式評価尺度。

HAM-D : Hamilton Depression Scale (ハミルトンうつ病評価尺度)

1960 年に Hamilton によって発表されたうつ病の重症度を評価するための尺度。うつ病の重症度をあらわす 17 項目 (項目 1~17) で構成された主要 17 項目版とこれに追加の 4 項目 (項目 18~21) を加えた 21 項目版が主に用いられている。

社内資料 : うつ病・うつ状態に対する短期試験

③アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動 : 第 II / III 相試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)<sup>6)</sup>

目的	薬物治療が必要な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、10 週間投与した際の、プ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の検証を行う。また、プレクスピプラゾールの安全性を検討し、至適用量を確認する。
試験デザイン	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
対象	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション患者 (合計 410 例 : 1 mg 群 112 例、2 mg 群 149 例、プラセボ群 149 例)
主な選択基準	<p>1) 以下の診断基準をいずれも満たす患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・DSM-5 で「アルツハイマー病による認知症」と診断</li> <li>・NINCDS-ADRDA の診断基準で「Probable Alzheimer's Disease」と診断</li> </ul> <p>2) 同意取得時の年齢が 55 歳以上、90 歳以下の患者</p> <p>3) ベースライン評価日の 3 週間以上前から試験薬投与終了時又は中止時の検査が終了するまでの間、以下の同じ環境で経過観察が可能な患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・同一医療機関への入院を予定している患者</li> <li>・同一施設への入所を予定している患者</li> <li>・継続して、在宅での介護を予定している患者</li> </ul> <p>なお、デイケア及びデイサービスを受けている場合、上記期間の間、同じ施設に同じ頻度での通所を予定している患者とする。</p> <p>4) 評価に必要な患者情報を適切に集められる介護者がいる患者 (主たる介護者は、少なくとも週 4 日、4 時間/日以上被験者の様子を観察することとする)。なお、在宅介護患者では、独居ではなく特定の介護者と同居している必要がある。</p> <p>5) スクリーニング検査時の MMSE の合計スコアが 1 点以上、22 点以下の患者</p> <p>6) 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る、日常生活に影響のあるアジテーションを有する患者。なお、アジテーションの定義は IPA の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders<sup>7)</sup>」に従う。</p> <p>7) 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。攻撃的発言及び攻撃的行動の事例は IPA の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」で定義される以下の症状を含む。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・攻撃的発言 (Verbal aggression) : yelling, speaking in an excessively loud voice, using profanity, screaming, shouting など</li> <li>・攻撃的行動 (Physical aggression) : grabbing, shoving, pushing, resisting, hitting others, kicking objects or people, scratching, biting, throwing objects, hitting self, slamming doors, tearing things, destroying property など</li> </ul> <p>8) アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対して、非薬物療法を実施しても十分な効果が認められないなど、薬物療法が必要と判断された患者</p>
主な除外基準	1) アルツハイマー型認知症以外の認知症又は記憶障害を合併している患者

	<p>2) DSM-5 に基づき、スクリーニング検査日の 30 日前からベースライン評価時までにはせん妄と診断された患者</p> <p>3) DSM-5 に基づき、以下と診断された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・統合失調症スペクトラム障害及び他の精神病性障害群</li> <li>・双極性障害及び関連障害群</li> <li>・大うつ病性障害</li> </ul> <p>なお、大うつ病性障害と診断された患者のうち、スクリーニング検査前 30 日以内に症状が認められていない安定した患者を除く。</p> <p>4) 神経、肝臓、腎臓、代謝、免疫、血液、心血管、肺、又は消化器で臨床的に重要な異常を有する患者</p> <p>5) スクリーニング検査又はベースライン評価時の体重が 30 kg 未満の患者</p> <p>6) 寝たきりとなり、排泄、食事、着替えのすべてで介助を要する患者</p>
用法・用量	<p>ブレクスピプラゾール 1 錠又はプラセボ 1 錠を、1 日 1 回 10 週間経口投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ブレクスピプラゾール 1 mg 群：ブレクスピプラゾール 0.5 mg/日を Day1 から Day7 までの 7 日間投与し、Day8 以降 1 mg/日投与した。</li> <li>・ブレクスピプラゾール 2 mg 群：ブレクスピプラゾール 0.5 mg/日を Day1 から Day7 までの 7 日間、1 mg/日を Day8 から Day14 までの 7 日間投与し、Day15 以降 2 mg/日を投与した。</li> </ul>
有効性評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量</li> </ul> <p>副次的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・CMAI サブスケール (Aggressive Behavior、Physically Non-aggressive Behavior、Verbally Agitated Behavior) のベースラインから Week 10 の変化量</li> <li>・CGI-S のベースラインから Week 10 の変化量</li> <li>・Week 10 での CGI-I</li> </ul>
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン (血圧、脈拍数)、身体所見、体重、12 誘導心電図検査、妊娠検査、DIEPSS、AIMS、BARS、S-STIS

## 【結果】

## &lt;主要評価項目&gt;

投与 10 週後における CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (1 mg 群  $p=0.0175$ 、2 mg 群  $p<0.0001$ 、MMRM 解析)

投与群	ベースラインの CMAI 合計スコア		投与 10 週後		変化量 <sup>a)</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差		群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	147	62.7 ± 11.7	116	53.6 ± 13.3	-8.0 ± 1.03	—	—
本剤 1 mg/日群	108	62.1 ± 11.3	83	50.3 ± 14.4	-11.7 ± 1.20	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175
本剤 2 mg/日群	148	64.1 ± 12.9	104	47.5 ± 13.4	-15.2 ± 1.05	-7.2 [-10.0, -4.3]	<0.0001

a) 固定効果を投与群、時期、診療区分 (入院、外来)、前治療抗精神病薬の有無、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、誤差分散共分散構造を Unstructured とした MMRM 解析に基づく。

b) 検定の多重性は、本剤 2 mg/日群とプラセボ群の検定を有意水準 0.05 で行い、有意だった場合に、本剤 1 mg/日群とプラセボ群の比較を有意水準 0.05 で行う方法で調整された。

<副次的評価項目>

- CMAI サブスケール (Aggressive Behavior、Physically Non-aggressive Behavior、Verbally Agitated Behavior) のベースラインから Week 10 の変化量

Aggressive Behavior スコアのベースラインから Week 10 の変化量 (最小二乗平均値 ± SE) はブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-5.8 \pm 0.45$ 、1 mg 群で $-4.1 \pm 0.51$ 、プラセボ群で $-2.5 \pm 0.44$ であった。プラセボ群との変化量 (最小二乗平均値) の差は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-3.4$  (95%信頼区間:  $-4.6$ 、 $-2.1$ 、 $p < 0.0001$ )、1 mg 群で $-1.6$  (95%信頼区間:  $-2.9$ 、 $-0.3$ 、 $p = 0.0158$ ) であった。

Physically Non-aggressive Behavior スコアのベースラインから Week 10 の変化量 (最小二乗平均値 ± SE) はブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-4.5 \pm 0.47$ 、1 mg 群で $-3.8 \pm 0.54$ 、プラセボ群で $-3.1 \pm 0.46$  であった。プラセボ群との変化量 (最小二乗平均値) の差は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-1.4$  (95%信頼区間:  $-2.6$ 、 $-0.1$ 、 $p = 0.0345$ )、1 mg 群で $-0.7$  (95%信頼区間:  $-2.1$ 、 $0.7$ 、 $p = 0.3160$ ) であった。

Verbally Agitated Behavior スコアのベースラインから Week 10 の変化量 (最小二乗平均値 ± SE) はブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-3.6 \pm 0.30$ 、1 mg 群で $-3.1 \pm 0.34$ 、プラセボ群で $-1.8 \pm 0.29$  であった。プラセボ群との変化量 (最小二乗平均値) の差は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-1.8$  (95%信頼区間:  $-2.6$ 、 $-1.0$ 、 $p < 0.0001$ )、1 mg 群で $-1.3$  (95%信頼区間:  $-2.2$ 、 $-0.4$ 、 $p = 0.0038$ ) であった。
- CGI-S のベースラインから Week 10 の変化量

CGI-S スコアのベースラインから Week 10 の変化量 (最小二乗平均値 ± SE) はブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-1.4 \pm 0.09$ 、1 mg 群で $-1.0 \pm 0.10$ 、プラセボ群で $-0.6 \pm 0.09$  であった。プラセボ群との変化量 (最小二乗平均値) の差は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-0.8$  (95% CI:  $-1.0$ 、 $-0.5$ 、 $p < 0.0001$ )、1 mg 群で $-0.3$  (95%信頼区間:  $-0.6$ 、 $-0.1$ 、 $p = 0.0083$ ) であった。
- Week 10 での CGI-I

Week 10 (LOCF) での CGI-I スコア (平均値 ± SD) はブレクスピプラゾール 2 mg 群で  $2.6 \pm 1.2$ 、1 mg 群で  $3.1 \pm 1.3$ 、プラセボ群で  $3.5 \pm 1.4$  であった。プラセボ群との平均値の差 (CMH Row Mean Scores 検定に基づく) は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で $-0.9$  (95%信頼区間:  $-1.2$ 、 $-0.6$ 、 $p < 0.0001$ )、1 mg 群で $-0.5$  (95%信頼区間:  $-0.8$ 、 $-0.1$ 、 $p = 0.0052$ ) であった。

<安全性>

安全性では、発現した副作用の発現割合は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 33.0% (37/112 例)、2 mg 群で 51.0% (76/149 例)、プラセボ群で 22.8% (34/149 例) 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 [ブレクスピプラゾール 1 mg 群 8.0% (9/112 例)、2 mg 群 15.4% (23/149 例)、プラセボ群 2.0% (3/149 例)、以降同順]、運動緩慢 [7.1% (8/112 例)、13.4% (20/149 例)、0.0% (0/149 例)]、流涎過多 [0.9% (1/112 例)、11.4% (17/149 例)、0.0% (0/149 例)]、筋固縮 [7.1% (8/112 例)、10.1% (15/149 例)、0.7% (1/149 例)]、歩行障害 [4.5% (5/112 例)、9.4% (14/149 例)、0.7% (1/149 例)]、鎮静合併症 [1.8% (2/112 例)、7.4% (11/149 例)、0.7% (1/149 例)]、ジストニア [6.3% (7/112 例)、2.7% (4/149 例)、0.7% (1/149 例)] であり、これらの副作用はすべて、いずれのブレクスピプラゾール群でもプラセボ群と比べて発現割合が 2 倍以上であった。副作用のほとんどが軽度又は中等度であった。

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 群で 6.3% (7/112 例)、2mg 群で 6.0% (9/149 例)、プラセボ群で 4.7% (7/149 例) 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であり、ブレクスピプラゾール 1 mg 群 2/112 例 (1.8%)、2 mg 群 2/149 例 (1.3%) に認められた。

治験期間中に発現した有害事象により、ブレクスピプラゾール 1 mg 群の 2 例が死亡した。死亡に至った有害事象は、心臓死、誤嚥性肺炎であった。死亡した 2 例のうち 1 例は 90 歳男性で、投

与開始 77 日目（投与終了 6 日後）に心臓死が認められた。心臓死と治験薬との関連性はないと判断された。もう 1 例は 80 歳男性で、投与開始 33 日目（投与終了 6 日後）に誤嚥性肺炎（非重篤）を発現後、投与開始 55 日目（投与終了 28 日後）に誤嚥性肺炎（重篤）により死亡した。誤嚥性肺炎と治験薬との関連性はないと判断された。なお、治験期間終了後に、重篤な有害事象をフォローアップ中であった 1 例が、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。死亡と治験薬との関連性はないと判断された。

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 群で 12.5% (14/112 例)、2 mg 群で 25.5% (38/149 例)、プラセボ群で 16.8% (25/149 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは回復又は軽快した。

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 群で 25.9% (29/112 例)、2 mg 群で 32.2% (48/149 例)、プラセボ群で 7.4% (11/149 例) であった。いずれかのブレクスピプラゾール群で 5% 以上に発現した錐体外路症状関連有害事象は、運動緩慢 [ブレクスピプラゾール 1 mg 群 7.1% (8/112 例)、2 mg 群 13.4% (20/149 例)、プラセボ群 0.0% (0/149 例)、以降同順]、流涎過多 [0.9% (1/112 例)、12.1% (18/149 例)、0.7% (1/149 例)]、筋固縮 [8.0% (9/112 例)、10.7% (16/149 例)、0.7% (1/149 例)]、歩行障害 [4.5% (5/112 例)、10.1% (15/149 例)、0.7% (1/149 例)]、ジストニア [6.3% (7/112 例)、2.7% (4/149 例)、0.7% (1/149 例)] であった。高度な錐体外路症状関連有害事象は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群に歩行障害が 1 例、姿勢異常が 1 例、錐体外路障害が 1 例認められた。ブレクスピプラゾール 2 mg 群に発現した錐体外路障害 1 例及びプラセボ群に発現したアカシジア 1 例は重篤で、その他はいずれも非重篤であった。

また、ブレクスピプラゾール各投与群及びプラセボ群のいずれも、臨床的に意味のある臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータの顕著な変化は認められなかった。

#### 【評価基準】

##### CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory

CMAI は、具体的なアジテーションの頻度を評価する尺度であり、29 項目（つばを吐く（食事中を含む）、悪態をつく・言語的攻撃、たたく（自分をたたく場合も含む）、ける、人や物につかみかかる、押す、物を投げる、叫ぶ、かむ、ひっかく、自傷他害（タバコ、熱湯など）、物品損壊・器物破損、徘徊する・目的なく歩き回る、不適切な着衣・脱衣、別の場所に行こうとする（室外や屋外へ出ようとする）、物を不適切に取り扱う、何度も同じ行為を繰り返す、全般的な落ち着きのなさ、注目や助けを不当なほど要求し続ける、文章や質問の繰り返し、不満を訴える、拒絶症等）のアジテーションの過去 2 週間の頻度を 7 段階で評価する尺度である。

社内資料：アジテーション患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験

## 2) 安全性試験

①統合失調症〔長期投与試験〕<sup>8)</sup>

目的	統合失調症患者を対象に、プレクスピプラゾールを長期投与した際の安全性、有効性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検
対象	統合失調症患者（合計 306 例：新規例 208 例、国内プラセボ対照二重盲検試験からの継続例 98 例）
主な選択基準	国内第 II/III 相試験からの継続例 国内第 II/III 相試験において 6 週間の治療期を完了した被験者、又は国内第 II/III 相試験の Week4 評価以降に中止し、以下の基準を満たした被験者（同意の撤回による中止例は除く） ・中止時とその前の規定 Visit の CGI-I が 5（軽度悪化）以上 新規例（スクリーニング期） 1) 同意取得時に 18 歳以上で、DSM-IV-TR 診断基準に基づき統合失調症と診断された患者 2) 経口抗精神病薬治療（クロザピンを除く）による治療を受け、抗精神病薬による維持療法が必要と判断され、プレクスピプラゾールの単剤治療が可能と考えられる外来患者
主な除外基準	国内第 II/III 相試験からの継続例 1) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された被験者、クロザピン使用歴のある被験者 2) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された被験者、クロザピン使用歴のある患者 3) DSM-IV-TR の I 軸診断において、統合失調症以外の疾患と診断された被験者、パーソナリティ障害、又は精神遅滞と診断された患者 4) 同意取得前 60 日以内に電気痙攣療法（ECT）を受けた被験者 新規例 1) 統合失調症の初回エピソードを呈していると判断される患者 2) 抗精神病薬に対して抵抗性/難治性と判断された被験者、クロザピン使用歴のある患者 3) DSM-IV-TR の I 軸診断において、統合失調症以外の疾患と診断された被験者、パーソナリティ障害、又は精神遅滞と診断された患者 4) 臨床的に問題となる神経系、肝臓、腎臓、代謝系、血液系、免疫系、心血管系、肺、又は消化器系の疾患を有する患者
投与方法・投与期間	第 1 期（切替え期：新規例のみ、4 週間） 投与中の抗精神病薬から漸増漸減法によりプレクスピプラゾールへ切替えを行った。プレクスピプラゾールは 1 日 1 回 4 週間経口投与した。 治験責任又は分担医師は、第 1 期 Week 4 にプレクスピプラゾールの単剤投与 2 mg/日が可能であれば、個々の被験者に応じて、4 週間の漸増漸減期間の用量（プレクスピプラゾール、他の抗精神病薬）を調整可能とした。 第 2 期（治療期、52 週間） プレクスピプラゾールを 1 日 1 回経口投与した。用量は 2 mg/日から開始し、本治験で定めた増量基準に従い増量した。忍容性に問題があると治験責任又は分担医師が判断した場合、1 mg ずつ減量した。1 mg/日が忍容できない被験者は治験を中止した。治験責任又は分担医師の判断により臨床的に妥当であり、増量基準を満たす場合、減量後に再度増量できることとした。
評価項目	<有効性> 第 1 期（切替え期：新規例のみ） ・PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 ・CGI-S スコアのベースラインからの変化量 第 2 期（治療期） ・PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 ・CGI-S スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 ・CGI-I スコア ・PANSS 陽性尺度スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 ・PANSS 陰性尺度スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 ・反応率 [Week 52 に、第 2 期ベースラインから PANSS 総スコアが 30%以上減少、又は CGI-I スコアが 1（著明改善）又は 2（中等度改善）] ・中止率（効果不十分による中止） ・PANSS Marder Factor スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 ・PEC スコアの第 2 期ベースラインからの変化量 <安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン、ウエスト周囲径、体重、12 誘導心電図、DIEPSS、AIMS、BARS、C-SSRS

## 【結果】

## &lt;有効性&gt;

国内プラセボ対照二重盲検試験からの継続例及び新たに組み入れられた統合失調症患者（新規例、65歳以上の高齢者を含む）を対象に実施した非盲検試験において、プレクスピプラゾール 1~4 mg を 1 日 1 回 52 週間投与したとき、PANSS 総スコアの推移は下表のとおりであった。

## 〔PANSS 総スコアの推移 (FAS、OC)〕

	継続例(プラセボ群 <sup>a)</sup> )	継続例(本剤群 <sup>a)</sup> )	新規例
切替え期開始時			69.62 ± 21.90(201)
切替え期 4 週			67.17 ± 20.88(189)
治療期開始時	82.52 ± 22.29(27)	83.51 ± 22.21(70)	66.93 ± 20.42(182)
4 週	74.19 ± 20.87(21)	79.57 ± 22.59(60)	64.30 ± 20.20(169)
8 週	74.12 ± 24.17(17)	75.30 ± 23.32(53)	62.77 ± 20.07(154)
12 週	71.50 ± 18.72(16)	73.80 ± 23.84(46)	62.58 ± 19.92(146)
24 週	66.50 ± 18.28(14)	69.86 ± 23.87(37)	60.93 ± 19.56(123)
40 週	59.20 ± 14.31(10)	67.66 ± 24.09(32)	59.66 ± 18.70(116)
52 週	62.33 ± 12.03(9)	68.16 ± 25.72(32)	58.86 ± 19.23(109)
最終評価時 (LOCF)	77.56 ± 24.14(27)	81.86 ± 25.81(70)	63.82 ± 22.61(182)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国内プラセボ対照二重盲検試験における投与群

## &lt;安全性&gt;

安全性上で重大な問題は認められず、長期投与時の忍容性は良好であった。

社内資料：統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験

注意：本剤の承認されている統合失調症の用法・用量は、「通常、成人にはプレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。」です。

②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） 長期投与試験<sup>9)</sup>

目的	うつ病・うつ状態に対する短期試験（二重盲検試験） <sup>5)</sup> から継続投与される大うつ病性障害被験者（以下、継続例）、及び新たに組み入れられる 65 歳以上の大うつ病性障害患者（以下、新規例）を対象に、市販の抗うつ剤（継続例：SSRI 又は SNRI、新規例：SSRI、SNRI、又はミルタザピン）併用下で補助療法として用いるプレクスピプラゾールの長期投与における安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、固定用量
対象	DSM-5 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード」、「大うつ病性障害、反復性エピソード」に該当する患者（合計 247 例：継続例 216 例、新規例 31 例）
主な選択基準	<p>継続例</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 外来患者</li> <li>2) 二重盲検試験の二重盲検期（Phase B）を完了し、二重盲検試験の二重盲検期（Phase B）6 週後を起点として 28 日以内に治療期を開始できる被験者</li> <li>3) DSM-5 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード」、「大うつ病性障害、反復エピソード」と診断された被験者</li> </ol> <p>新規例</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 外来患者</li> <li>2) 65 歳以上（同意取得時点）の男性及び女性</li> <li>3) DSM-5 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード」、「大うつ病性障害、反復エピソード」と診断され、現在のエピソードが 8 週間以上継続している患者</li> <li>4) 今回の大うつ病エピソードにおいて、適切な抗うつ剤治療を 1~3 回行い、いずれの治療においても反応が不十分である患者</li> <li>5) 同意取得時点、SSRI、SNRI、又はミルタザピンで治療中の患者</li> </ol>

主な除外基準	<p>継続例</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 二重盲検試験の抗うつ剤治療期 (Phase A) 以降に症状が躁転した被験者</li> <li>2) 二重盲検試験において選択基準に合致しない、又は除外基準に抵触していることが判明した被験者</li> <li>3) 二重盲検試験において治験薬の著しい服薬不遵守があった被験者 (規定来院間の治験薬の服薬率が 65%未満の被験者)</li> <li>4) 二重盲検試験の抗うつ剤治療期 (Phase A) 以降に、今回の大うつ病エピソードにより入院した被験者</li> <li>5) ベースライン時の MADRS 項目 No.10「自殺思考」のスコアが「5」以上と評価された被験者、HAM-D の自殺項目 (No.11) のスコアが 3 点以上の被験者、C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への回答が「はい」であった被験者、又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した被験者</li> </ol> <p>新規例</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 今回の大うつ病エピソードにおいて <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 4 回以上の適切な抗うつ剤治療を行っても反応が不十分であった患者</li> <li>・ 抗精神病薬、精神刺激薬による治療が行われた患者 (ただし、スルピリドをうつ病・うつ状態又は胃・十二指腸潰瘍に使用した場合は除く)</li> <li>・ 幻覚、妄想、又は気分不一致な精神病的特徴が認められる患者</li> </ul> </li> <li>2) スクリーニング時又はベースライン時に C-SSRS の質問 4 又は質問 5 への回答が「はい」であった患者、又は現在の精神症状や過去の病歴から治験期間中の自殺の危険性が高いと治験責任医師等が判断した患者</li> </ol>
投与方法・投与期間	<p>治験薬</p> <p>継続例、新規例ともに、1 mg/日で投与を開始し、1 週後の観察・検査・評価まではプレクスピプラゾール 1 mg 錠を 1 日 1 回、1 錠、経口投与した。1 週後の観察・検査・評価の後には、プレクスピプラゾール 2 mg 錠を 1 日 1 回、1 錠、経口投与した。2 mg の忍容性に問題がある場合には治験を中止した。</p> <p>市販の抗うつ剤</p> <p>継続例には、二重盲検試験で使用していた抗うつ剤 (SSRI 又は SNRI) の最終の用法・用量を固定のうえ、治療期を通じて継続投与した。新規例には、同意取得時点で使用していた抗うつ剤 (SSRI、SNRI、又はミルタザピン) 1 剤の同意取得時点の用法・用量を固定のうえ、治療期を通じて継続投与した。なお、治験期間中、治験責任医師等の判断により、承認用量の範囲内で用量の増減は可能としたが、プレクスピプラゾールを増量する 1 週間時点では用量を変更しないこととした。</p> <p>投与期間：52 週</p>
評価項目	<p>&lt;有効性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量</li> <li>・ MADRS 反応率</li> <li>・ MADRS 寛解率</li> <li>・ CGI-I 改善率</li> <li>・ CGI-S のベースラインからの平均変化量</li> <li>・ HAM-D17 項目合計スコアのベースラインからの平均変化量</li> <li>・ SDS 平均スコアのベースラインからの平均変化量</li> </ul> <p>&lt;安全性&gt;</p> <p>有害事象、臨床検査、バイタルサイン [体温、収縮期血圧及び拡張期血圧・脈拍数 (仰臥位、座位、立位)]、身体所見、ウエスト周囲径、体重、BMI、12 誘導心電図、C-SSRS、DIEPSS、AIMS、BARS</p> <p>&lt;その他&gt;</p> <p>EQ-5D-5L の各項目のベースラインからの平均変化量</p>

## 【結果】

## &lt;有効性&gt;

二重盲検試験からの継続例 216 例及び新たに組み入れられた 65 歳以上の大うつ病性障害患者 31 例 (新規例) の計 247 例を対象に実施した非盲検試験において、抗うつ剤 (継続例: SSRI 又は SNRI、新規例: SSRI、SNRI 又はミルタザピン) 併用下で、プレクスピプラゾール 2 mg を 1 日 1 回 52 週間投与した時、MADRS 合計スコアの推移は下表のとおりであった。

## 〔MADRS 合計スコアの推移 (FAS、OC)〕

	全体	継続例	新規例 (65 歳以上の高齢者)
ベースライン	20.1 ± 8.9(247)	19.9 ± 8.8(216)	22.2 ± 9.9(31)
4 週	16.5 ± 9.0(239)	16.6 ± 8.5(209)	15.3 ± 12.2(30)
8 週	16.6 ± 9.5(226)	16.6 ± 9.0(202)	16.2 ± 13.2(24)
12 週	16.2 ± 9.0(211)	16.1 ± 9.0(193)	16.6 ± 9.4(18)
24 週	15.7 ± 9.3(167)	15.7 ± 9.3(160)	16.0 ± 10.1(7)
40 週	15.0 ± 9.6(145)	14.9 ± 9.6(139)	16.7 ± 9.4(6)
52 週	13.3 ± 9.6(138)	13.2 ± 9.7(132)	15.3 ± 9.3(6)
最終評価時 (LOCF)	15.5 ± 10.1(247)	15.0 ± 9.8(216)	19.5 ± 11.3(31)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

## &lt;安全性&gt;

安全性上で重大な問題は認められず、長期投与時の忍容性は良好であった。

社内資料：うつ病・うつ状態に対する長期投与試験

③アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動：  
継続投与試験<sup>10)</sup>

目的	第Ⅱ/Ⅲ相試験の治療期を完了した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、プレクスピプラゾールを 14 週間投与した際のプレクスピプラゾール 1 mg 及び 2 mg の安全性を検討する。また、プレクスピプラゾール継続投与時の有効性についても探索的に検討する。
治験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検
対象	アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション患者 (合計 164 例：第Ⅱ/Ⅲ相試験のプレクスピプラゾール群からの継続例 102 例、プラセボ群からの継続例 62 例)
主な選択基準	1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験の 10 週間の治療期を完了し、Week 10 評価時のすべての観察・検査・評価を終了した患者 2) 評価に必要な患者情報を適切に集められる介護者がいる患者 (主たる介護者は、少なくとも週 4 日、4 時間/日以上被験者の様子を観察することとする)。なお、在宅介護患者では、独居ではなく特定の介護者と同居している必要がある。
主な除外基準	1) 第Ⅱ/Ⅲ相試験で、治験責任又は分担医師により治験薬との「関連性はある」と判断された重篤な有害事象が発現した患者 2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験で、せん妄が認められた患者 3) 第Ⅱ/Ⅲ相試験で、神経、肝臓、腎臓、代謝、免疫、血液、心血管、肺、又は消化器で臨床的に重要な異常を有する患者
用法・用量	プレクスピプラゾール 1 錠を、1 日 1 回 14 週間経口投与した。 用量は、プレクスピプラゾール 0.5 mg/日を Day1 から Day7 までの 7 日間、1 mg/日を Day8 から Day14 までの 7 日間投与し、Day15 以降 2 mg/日を投与した。なお、Day15 評価後の被験者の状態に基づき、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する場合、1 mg での用量維持を可能とした。また、Day 15 以降は、治験責任又は分担医師が必要と判断する場合は 1 mg 又は 2 mg のいずれかの用量で調整を可能とした。
評価項目	<有効性> ・ CMAI 合計スコア ・ CGI-S ・ CGI-I ・ NPI/NPINH 合計スコア、個別スコア ・ NPI-D 合計スコア、個別スコア ・ NPI-NH-OD 合計スコア、個別スコア

	<p>&lt;安全性&gt; 有害事象、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、身体所見、体重、12 誘導心電図検査、妊娠検査、DIEPSS、AIMS、BARS、S-STIS</p>
--	--

## 【結果】

## &lt;有効性&gt;

第Ⅱ/Ⅲ相試験の治療期を完了した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【合計 164 例：第Ⅱ/Ⅲ相試験のブレクスピプラゾール群からの継続例（ブレクスピプラゾール群継続例）102 例、プラセボ群からの継続例（プラセボ群継続例）62 例】を対象に実施した非盲検試験において、ブレクスピプラゾールを 14 週間投与した際の CMAI 合計スコアの推移は下表のとおりであった。

## 〔CMAI 合計スコアの推移（FAS、OC）〕

	ブレクスピプラゾール群継続例	プラセボ群継続例	全体
ベースライン	48.1 ± 12.7(96)	52.9 ± 13.2(60)	49.9 ± 13.1(156)
4 週	47.3 ± 12.5(96)	49.1 ± 12.8(60)	48.0 ± 12.6(156)
14 週	44.6 ± 12.5(73)	45.6 ± 12.6(44)	45.0 ± 12.5(117)
最終評価時（LOCF）	45.5 ± 12.8(96)	46.5 ± 12.8(60)	45.9 ± 12.8(156)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

## &lt;安全性&gt;

安全性上で重大な問題は認められず、継続投与時の忍容性は良好であった。

社内資料：アジテーション患者を対象とした国内継続投与試験

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

一般使用成績調査（アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動）（実施予定）

調査の目的	アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動を対象に、日常診療下における本剤投与後の安全性を確認する。併せて有効性に関する情報も収集する。
安全性検討事項	アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア、誤嚥性肺炎
調査方式	中央登録方式
症例数	目標症例数：200 例（安全性解析対象症例として）

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

## (7) その他

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（外国人による成績）

- ・統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 1 mg、2 mg、4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間投与した。投与 6 週間後における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。本剤 4 mg 群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた（4 mg 群  $p=0.0022$ 、MMRM 解析）<sup>1)</sup>。

## 〔投与 6 週間後における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（FAS、MMRM 解析）〕

投与群	ベースラインの PANSS 総スコア		投与 6 週間後		変化量 <sup>a)</sup> 最小二乗平均値±標準誤差	プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差		群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	180	94.63 ± 12.84	119	77.40 ± 21.10	-13.53 ± 1.52	—	—
本剤 1 mg/日群	117	93.17 ± 12.74	81	71.56 ± 16.75	-16.90 ± 1.86	-3.37 [-8.06, 1.32]	— <sup>c)</sup>
本剤 2 mg/日群	179	96.30 ± 12.91	130	76.37 ± 17.56	-16.61 ± 1.49	-3.08 [-7.23, 1.07]	0.1448
本剤 4 mg/日群	181	94.99 ± 12.38	128	71.55 ± 15.94	-20.00 ± 1.48	-6.47 [-10.6, -2.35]	0.0022

a) 固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造を Unstructured とした MMRM 解析に基づく。

b) 検定の多重性は、本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準 0.05 で行い、有意だった場合に、本剤 2 mg/日群とプラセボ群、本剤 4 mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準 0.05 で行う方法で調整された。なお、本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差 [95% 信頼区間] は -4.78 [-8.37, -1.18]、p 値は 0.0093 であった。

c) 本剤 2 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤 1 mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

社内資料：統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験 1

- ・統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本剤 0.25 mg、2 mg、4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 6 週間投与した。投与 6 週間における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであった。本剤 2 mg 群及び 4 mg 群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (2 mg 群  $p < 0.0001$ 、4 mg 群  $p = 0.0006$ 、MMRM 解析)<sup>12)</sup>。

〔投与 6 週間における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、MMRM 解析)〕

投与群	ベースラインの PANSS 総スコア		投与 6 週間後		変化量 <sup>a)</sup>	プラセボ群との対比較 <sup>a)</sup>	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>b)</sup>
プラセボ群	178	95.69 ± 11.46	108	75.15 ± 18.73	-12.01 ± 1.60	—	—
本剤 0.25mg/日群	87	93.61 ± 11.53	56	71.64 ± 17.60	-14.90 ± 2.23	-2.89 [-8.27, 2.49]	—
本剤 2 mg/日群	180	95.85 ± 13.75	123	70.70 ± 18.53	-20.73 ± 1.55	-8.72 [-13.1, -4.37]	<0.0001
本剤 4 mg/日群	178	94.70 ± 12.06	121	70.45 ± 18.17	-19.65 ± 1.54	-7.64 [-12.0, -3.30]	0.0006

a) 固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造を Unstructured とした MMRM 解析に基づく。

b) 検定の多重性は、本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準 0.05 で行い、有意だった場合に、本剤 2 mg/日群とプラセボ群、本剤 4 mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準 0.05 で行う方法で調整された。なお、本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差 [95% 信頼区間] は -8.18 [-12.0, -4.40]、 $p < 0.0001$  であった。

社内資料：統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験 2

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

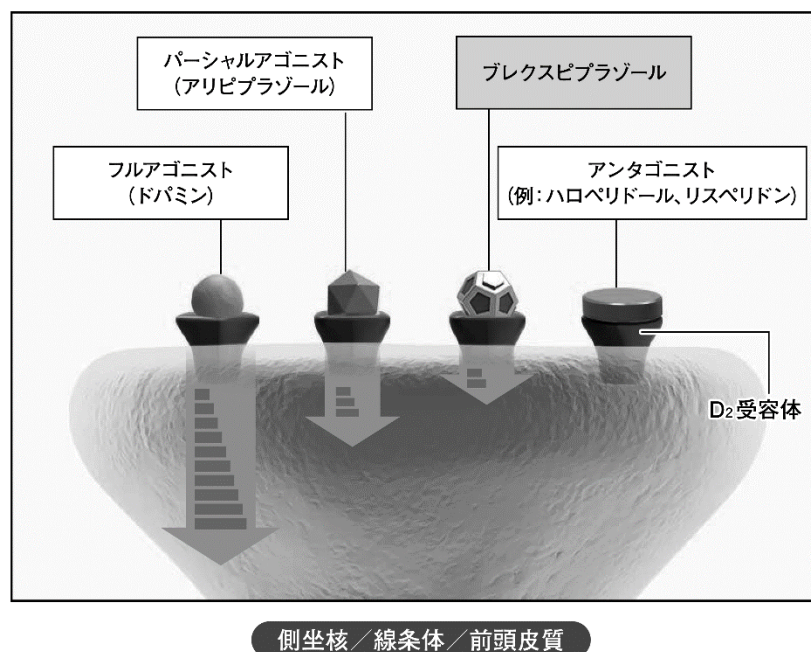
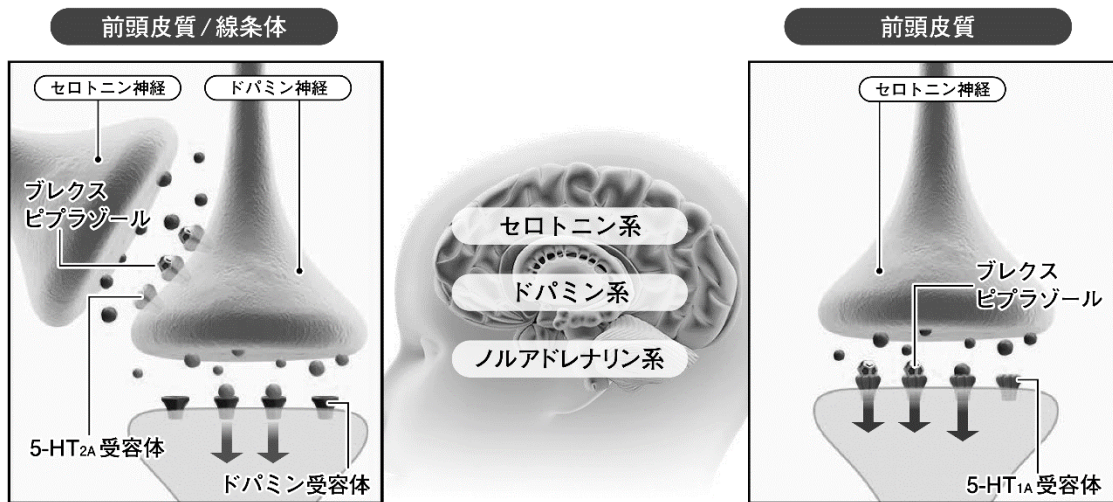
アリピプラゾール、アセナピンマレイン酸塩、パリペリドン、ハロペリドール、リスベリドン、オランザピン、クエチアピソフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、クロザピン、タンドスピロンクエン酸塩等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ブレクスピプラゾールは、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト作用、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用、アドレナリン α<sub>B</sub> 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α<sub>2C</sub> 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。



## (2) 薬効を裏付ける試験成績

①受容体親和性<sup>13)</sup>

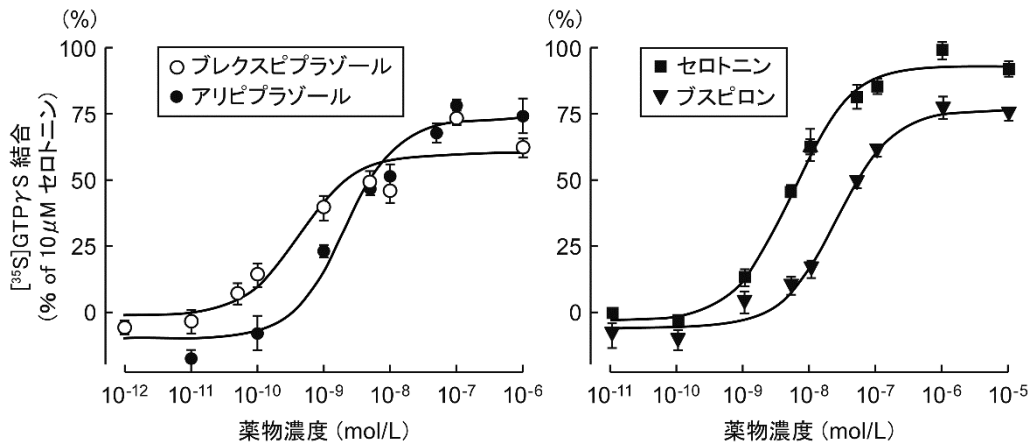
ブレクスピプラゾールは、*in vitro* 受容体結合試験で、組換え型ヒトセロトニン 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2A</sub>、ヒトドパミン D<sub>2L</sub>及びヒトアドレナリン α<sub>1B</sub>、α<sub>2C</sub>受容体に対して非常に高い結合親和性を示した。更に、ヒトセロトニン 5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>7</sub>、ヒトドパミン D<sub>3</sub>及びヒトアドレナリン α<sub>1A</sub>、α<sub>1D</sub>受容体にも高い結合親和性を示した。一方、ヒトセロトニン 5-HT<sub>2C</sub>、ヒトドパミン D<sub>4</sub>及びヒトヒスタミン H<sub>1</sub>受容体には中程度の結合親和性 (K<sub>i</sub>= 5-100 nmol/L) を示した。ヒトムスカリン M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>受容体に対する結合親和性は低かった。

受容体	由来	結合親和性 K <sub>i</sub> 値(nmol/L)
セロトニン系		
5-HT <sub>1A</sub>	ヒトセロトニン5-HT <sub>1A</sub> 受容体	0.12
5-HT <sub>2A</sub>	ヒトセロトニン5-HT <sub>2A</sub> 受容体	0.47
5-HT <sub>2B</sub>	ヒトセロトニン5-HT <sub>2B</sub> 受容体	1.9
5-HT <sub>2C</sub>	ヒトセロトニン5-HT <sub>2C</sub> 受容体	34
5-HT <sub>7</sub>	ヒトセロトニン5-HT <sub>7</sub> 受容体	3.7
ドパミン系		
D <sub>2L</sub>	ヒトドパミンD <sub>2L</sub> 受容体	0.30
D <sub>3</sub>	ヒトドパミンD <sub>3</sub> 受容体	1.1
D <sub>4</sub>	ヒトドパミンD <sub>4</sub> 受容体	6.3
ノルアドレナリン系		
α <sub>1A</sub>	ヒトアドレナリンα <sub>1A</sub> 受容体	3.8
α <sub>1B</sub>	ヒトアドレナリン α <sub>1B</sub> 受容体	0.17
α <sub>1D</sub>	ヒトアドレナリン α <sub>1D</sub> 受容体	2.6
α <sub>2C</sub>	ヒトアドレナリン α <sub>2C</sub> 受容体	0.59
ヒスタミン系		
H <sub>1</sub>	ヒトヒスタミン H <sub>1</sub> 受容体	19
アセチルコリン系		
M <sub>1</sub>	ヒトムスカリンM <sub>1</sub> 受容体	>1,000‡
M <sub>2</sub>	ヒトムスカリンM <sub>2</sub> 受容体	>1,000‡

データは K<sub>i</sub> 値(nmol/L)で示す。K<sub>i</sub> 値が低いほど高い結合親和性を示す。  
‡ 1,000 以上の K<sub>i</sub> 値は結合親和性がほとんどないことを表している。

②セロトニン 5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニスト作用i) 組換え型ヒトセロトニン 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対する作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

ブレクスピプラゾールのセロトニン 5-HT<sub>1A</sub>受容体に対するアゴニスト作用を、組換え型ヒトセロトニン 5-HT<sub>1A</sub>受容体発現細胞を用いて GTPγS 結合を指標に検討した。ブレクスピプラゾールはヒトセロトニン 5-HT<sub>1A</sub>受容体発現細胞の細胞膜への<sup>35</sup>S]GTPγS 結合量を濃度依存的に増加させた。また、各薬物の固有活性の指標となる G 蛋白質への<sup>35</sup>S]GTPγS の最大結合量 (E<sub>max</sub>) をセロトニン 10 μmol/L 添加時の結合量に対する%として算出したところ、ブレクスピプラゾールの E<sub>max</sub> 値は 60%、アリピプラゾールは 73%であった。ブレクスピプラゾール(100 nmol/L)の作用は、選択的セロトニン 5-HT<sub>1A</sub>受容体アンタゴニストである WAY10,635 により完全に拮抗された。この結果より、ブレクスピプラゾールは、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニストであることが示された。

〔GTP $\gamma$ S 結合を指標としたセロトニン 5-HT $_1A$  受容体アゴニスト作用〕平均  $\pm$  標準誤差 (n = 3)ii) 背側縫線核セロトニン神経及び海馬 CA3 錐体神経細胞への作用(ラット)<sup>14)</sup>

ブレクスピプラゾールのラットへの静脈内投与は、セロトニン神経の起始核である背側縫線核のセロトニン神経のスパイク発火を抑制し、この効果は選択的セロトニン 5-HT $_1A$  アンタゴニスト WAY100,635 によって拮抗された。また、セロトニン神経終末であるラット海馬 CA3 錐体神経細胞へのマイクロイオントフォレシス法によるブレクスピプラゾール投与は、この神経細胞の神経発火を抑制し、この効果は WAY100,635 によって拮抗された。これらの試験結果より、ブレクスピプラゾールはシナプス前 5-HT $_1A$  受容体及びシナプス後 5-HT $_1A$  受容体に対してアゴニスト作用を示すことが示唆された。

③セロトニン 5-HT $_2A$  受容体アンタゴニスト作用i) 組換え型ヒトセロトニン 5-HT $_2A$  受容体に対する作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

ブレクスピプラゾールのセロトニン 5-HT $_2A$  受容体に対するアンタゴニスト作用を、組換え型ヒトセロトニン 5-HT $_2A$  受容体発現細胞を用いて、イノシトールリン酸 (IP $_1$ ) 産生を指標に検討した。ブレクスピプラゾールは、ヒト 5-HT $_2A$  受容体発現細胞におけるセロトニン誘発 IP $_1$  産生に対して強力な拮抗作用を示し、その IC $_{50}$  値は 68 nmol/L であった。なお、1  $\mu$  mol/L の濃度までの検討で、アゴニスト性は認められなかった。

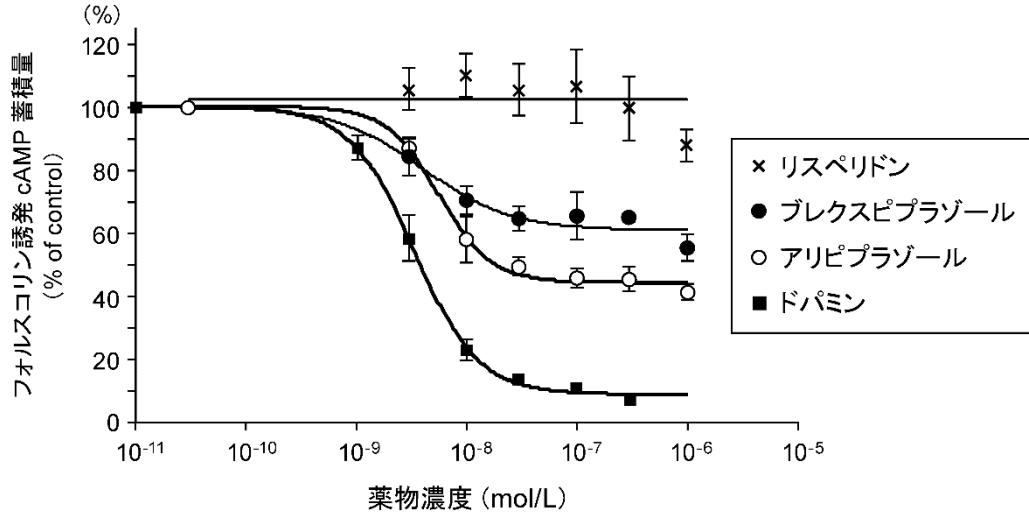
ii) 2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI) 誘発首振り行動に対する作用 (ラット)<sup>15)</sup>

セロトニン 5-HT $_2A$  受容体アンタゴニスト作用を反映すると考えられるセロトニン 5-HT $_2$  受容体アゴニストである DOI によるラットの首振り行動に対するブレクスピプラゾールの作用を検討した。ブレクスピプラゾールは首振り行動を抑制し、その効果はアリピプラゾールよりも強力であった。

	ED $_{50}$ 値 (mg/kg、経口投与)	
	ブレクスピプラゾール	アリピプラゾール
DOI誘発首振り行動抑制 (ラット)	4.7	21

ED $_{50}$  = 50%の反応を惹起する用量④ドパミン D $_2$  受容体部分アゴニスト作用i) 組換え型ヒトドパミン D $_{2L}$  受容体に対する作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

ブレクスピプラゾールのドパミン受容体に対するアゴニスト作用を、組換え型ヒト D $_{2L}$  受容体発現細胞を用いて、フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積を指標に検討した。ブレクスピプラゾールは、フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積を部分的に抑制し、EC $_{50}$  値は 4.0 nmol/L であり、E $_{max}$  はアリピプラゾールよりも低い値であった(それぞれドパミンの最大反応に対して 43%と 61%)。リスペリドンは、cAMP の蓄積に対して効果をほとんど示さなかった。以上の結果より、ブレクスピプラゾールは、アリピプラゾールより固有活性の小さいドパミン D $_{2L}$  受容体部分アゴニストとして作用することが示された。

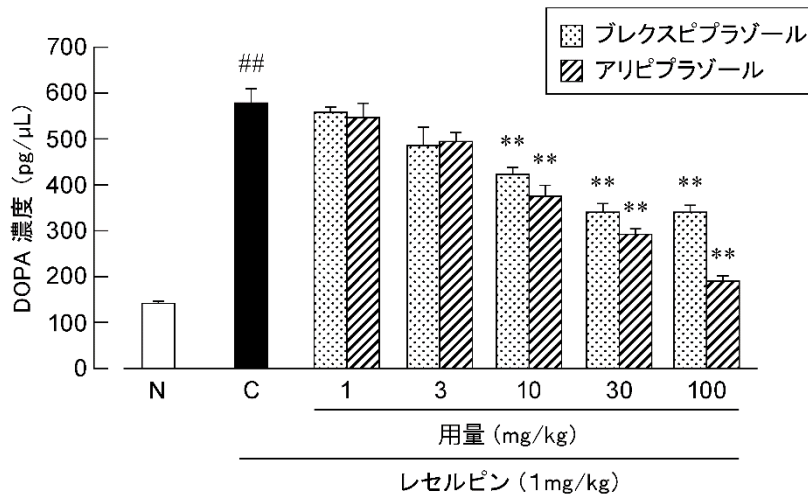


〔cAMP蓄積を指標としたドパミン D<sub>2</sub>受容体アゴニスト作用〕

平均値±標準偏差 (n = 3)

ii) ドパミン生合成を制御するドパミン自己受容体に対する作用 (ラット)<sup>13)</sup>

レセルピン及び 3-ヒドロキシベンジルヒドラジン二塩酸塩 (NSD-1015) で処理したラットを用いて、ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) の蓄積に対する抑制効果を指標に、ラット線条体シナプス前ドパミン自己受容体に対するアゴニスト活性を検討した。ブレクスピプラゾール (1・100mg/kg、経口投与) は、用量依存的にレセルピン誘発 DOPA 蓄積を抑制し、その最大抑制率 (55%) は、アリピプラゾール (89%) よりも弱かった。これらの結果は、ブレクスピプラゾールの D<sub>2</sub> 受容体に対する固有活性がアリピプラゾールより小さいことを示しており、上記の *in vitro* の結果と一致する。



〔ラット線条体におけるレセルピン誘発 DOPA 蓄積に対する作用〕

平均値±標準誤差 (n = 6)

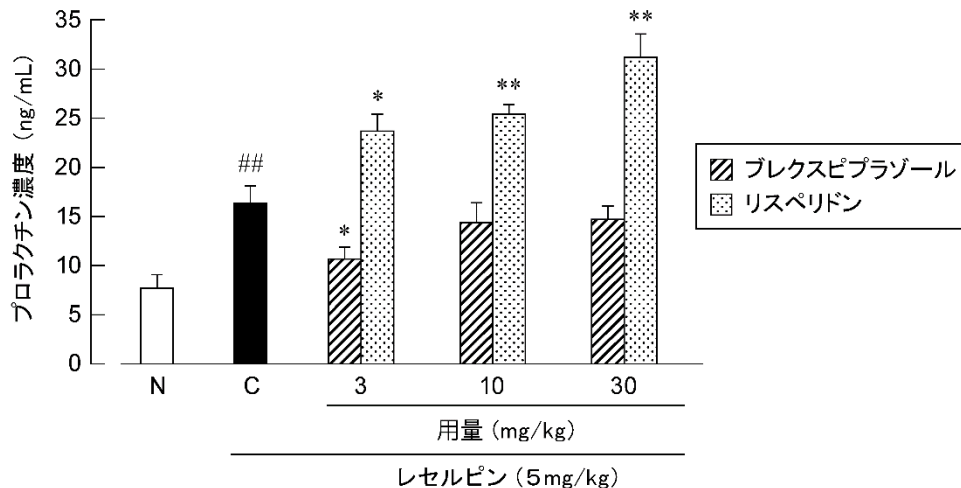
N = 正常群、C = コントロール (レセルピン投与) 群

##p < 0.01 対正常群 (両側 t 検定)

\*p < 0.05、\*\*p < 0.01 対コントロール群 (薬剤ごとに両側 Dunnett 検定)

iii) レセルピン誘発高プロラクチン血症に対する作用 (ラット) <sup>13)</sup>

ドパミンは、下垂体前葉細胞の D<sub>2</sub> 受容体を刺激することによってプロラクチンの遊離を恒常的に抑制している。ラットにレセルピンを投与すると、脳内ドパミン神経終末のドパミンが枯渇することによって下垂体前葉でのプロラクチン遊離抑制が解除され、高プロラクチン血症が惹起される。D<sub>2</sub> 受容体に対するアゴニスト性を評価するため、このレセルピン誘発高プロラクチン血症に対するブレクスピプラゾール (3 - 30 mg/kg、経口投与) の効果を検討した。ブレクスピプラゾールは、3 mg/kg の用量で有意にプロラクチン濃度を減少させ、10 及び 30 mg/kg においてもプロラクチン濃度を上昇させなかった。対照的に、D<sub>2</sub> 受容体アンタゴニストであるリスペリドンは、プロラクチン濃度を用量依存的かつ有意に増加させた。このような両薬剤の違いは、下垂体前葉の D<sub>2</sub> 受容体に対するブレクスピプラゾールの部分アゴニスト作用に起因すると考えられる。



## 〔ラットにおけるレセルピン誘発高プロラクチン血症に対する作用〕

平均値±標準誤差 (n = 8)

N = 正常群、C = コントロール (レセルピン投与) 群

##p < 0.01 対正常群 (両側 t 検定)

\*p < 0.05、\*\*p < 0.01 対コントロール群 (薬剤ごとに両側 Dunnett 検定)

⑤ アドレナリン α<sub>1B</sub> 受容体及び α<sub>2C</sub> 受容体アンタゴニスト作用 (*in vitro*) <sup>13)</sup>

ブレクスピプラゾールのアドレナリン α<sub>1B</sub> 受容体及び α<sub>2C</sub> 受容体に対する機能性を、組換え型ヒトアドレナリン α<sub>1B</sub> 受容体発現細胞及び α<sub>2C</sub> 受容体発現細胞を用いて検討した。ブレクスピプラゾールは α<sub>1B</sub> 受容体及び α<sub>2C</sub> 受容体に対してアンタゴニストとして作用し、その IC<sub>50</sub> 値は各々 9.4 及び 280 nmol/L であった。なお、α<sub>1B</sub> 受容体については 1 μmol/L、α<sub>2C</sub> 受容体については 10 μmol/L の濃度までの検討で、アゴニスト性は認められなかった。

## ⑥統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

ブレクスピプラゾールは、陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、ラット及びサルにおいて抗アポモルヒネ作用を示した。また、認知機能障害の指標である新奇物体認識試験及び注意セットシフティング試験におけるフェンシクリジン (PCP) により誘発される障害を改善した。

i) ラット条件回避反応 (ラット)<sup>15)</sup>

ブレクスピプラゾールは、用量依存的かつ有意に条件回避反応を抑制した。アリピプラゾール及びリスペリドンも用量依存的かつ有意に条件回避反応を抑制したが、ブレクスピプラゾールの抑制作用はアリピプラゾールより強く、リスペリドンと同等であった。ブレクスピプラゾールは、検討した用量では逃避失敗には影響しなかった。

行動	動物種	化合物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg、経口投与)
条件回避反応	ラット	ブレクスピプラゾール	6.0
		アリピプラゾール	23
		リスペリドン	3.3

ED<sub>50</sub> = 50%の反応を惹起する用量

ii) 抗アポモルヒネ作用 (ラット及びサル)<sup>15)</sup>

ラットにおいて、ブレクスピプラゾールは、用量依存的かつ有意にアポモルヒネ誘発自発運動量亢進および常同行動を抑制した。ブレクスピプラゾールの抑制作用はアリピプラゾールより強力であった。

また、サルにおいて、ブレクスピプラゾールは、用量依存的にアポモルヒネ誘発瞬目回数亢進を抑制した。

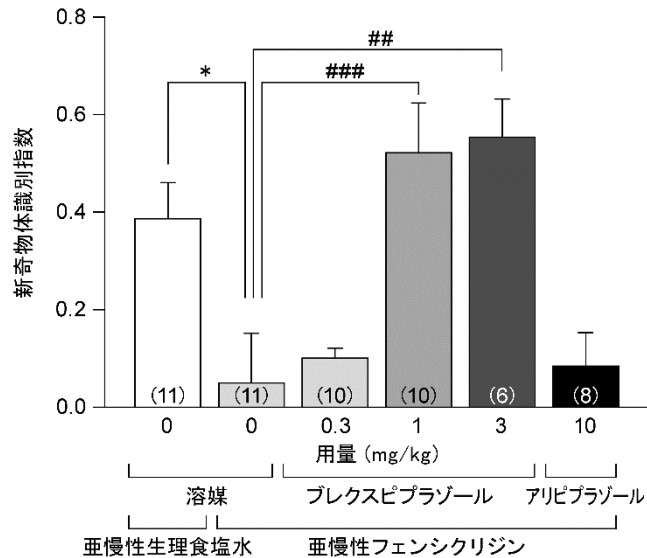
行動	動物種	化合物	ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg、経口)
アポモルヒネ誘発自発運動量亢進 (0.25 mg/kg、皮下投与)	ラット	ブレクスピプラゾール	2.3
		アリピプラゾール	3.2
アポモルヒネ誘発常同行動 (0.7 mg/kg、皮下投与)	ラット	ブレクスピプラゾール	2.9
		アリピプラゾール	6.1
アポモルヒネ誘発瞬目回数亢進 (0.16 mg/kg、筋肉内投与)	サル	ブレクスピプラゾール	0.03

ED<sub>50</sub>=50%の反応を惹起する用量

iii) 亜慢性 PCP 処置ラットにおける新奇物体認識試験 (ラット)<sup>15)</sup>

新奇物体認識試験において、ブレクスピプラゾール (1 及び 3 mg/kg、経口投与) は、亜慢性 PCP 処置誘発識別指数低下を回復したが、低用量 (0.3 mg/kg) では効果を示さなかった。一方、アリピプラゾール (10 mg/kg、経口投与) は、識別指数に影響しなかった。なお、鎮静や意欲喪失の指標となる総探索行動時間に対しては、これらの化合物は影響しなかった。

5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト M100,907 は亜慢性 PCP 処置誘発障害を回復させ、ブレクスピプラゾールの効果は 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アンタゴニスト WAY100,635 を併用することで減弱した。これらの結果より、5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分アゴニスト作用と 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト作用の両方が、ブレクスピプラゾールの認知機能障害改善効果に寄与することが示唆された。



## 〔慢性PCP処置ラットの新奇物体認識試験における効果〕

平均値±標準誤差、( )内は例数

新奇物体識別指数は、新奇物体探索時間と馴れた物体の探索時間の差を総探索時間で除して算出する。

\* p<0.05、## p<0.01、### p<0.001 (Bonferroni で補正した unpaired t 検定)

iv) 慢性PCP処置マウスにおける注意セットシフティング試験 (マウス) <sup>15)</sup>

注意セットシフティング試験において、ブレクスピプラゾール (1 mg/kg、経口投与) は、慢性PCP処置により誘発される学習による弁別機能の障害を有意に改善した。アリピプラゾール (10 mg/kg、経口投与) は効果を示さなかった。

⑦カタレプシー惹起作用 <sup>15)</sup>

ラットにおけるブレクスピプラゾールのアポモルヒネ誘発自発運動量亢進及び常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用の ED<sub>50</sub> 値の用量比は各々8.7及び6.9であった。ブレクスピプラゾールの用量比はアリピプラゾールと同程度で、リスペリドンと比較して大きかった。

化合物	カタレプシー ED <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	抗アポモルヒネ作用との比	
		自発運動量亢進 a)	常同行動 b)
ブレクスピプラゾール	20	8.7	6.9
アリピプラゾール	42	13	6.9
リスペリドン	6.6	ND	1.4

ED<sub>50</sub> = 50%の反応を惹起する用量、ND = 未検討

a) カタレプシー安全係数 = [カタレプシー惹起作用(ED<sub>50</sub>)] / [アポモルヒネ誘発自発運動亢進抑制作用(ED<sub>50</sub>)]

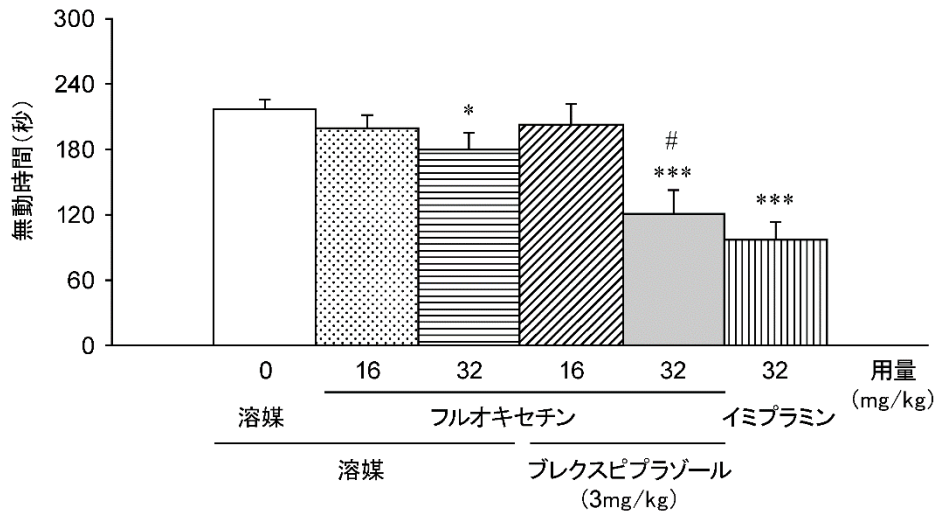
b) カタレプシー安全係数 = [カタレプシー惹起作用(ED<sub>50</sub>)] / [アポモルヒネ誘発常同行動抑制作用(ED<sub>50</sub>)]

⑧抗うつ剤の効果に及ぼす影響 <sup>16)</sup>

ラット強制水泳試験において、ブレクスピプラゾールは選択的セロトニン再取り込み阻害剤であるフルオキセチンとの併用により、抗うつ様作用の指標とされる無動時間をフルオキセチン単独投与と比べ有意に減少させた。また、マウス慢性緩和ストレスモデルにおいて、フルオキセチンへのブレクスピプラゾールの併用投与は、フルオキセチン単独投与に比べ、被毛の状態(コートステート)および巣作り行動を改善した。

## i) 強制水泳試験 (ラット)

抗うつ様効果の評価に用いられる強制水泳試験において、ブレクスピプラゾール (0.3、1及び3 mg/kg、経口投与) の単独投与は抗うつ様作用の指標とされる無動時間に対する効果は示さなかったが、ブレクスピプラゾール (3 mg/kg、経口投与) は、フルオキセチン (32 mg/kg、腹腔内投与) との併用により、フルオキセチンの無動時間短縮効果を有意かつ顕著に増強した。



〔ラット強制水泳試験における無動時間に対するフルオキセチンとの併用効果〕

平均値± 標準誤差 (n = 10)

\*p < 0.05、\*\*\*p < 0.001 対 溶媒+溶媒群 (対応のない t 検定)

#p < 0.05 対 溶媒+フルオキセチン 32 mg/kg 群 (対応のない t 検定)

ii) 慢性緩和ストレスモデル (マウス)

慢性緩和ストレスモデルにおいて、ストレス負荷開始 3 週目から 8 週目までのフルオキセチン投与 (10 mg/kg/日、腹腔内) は、ストレス負荷によるコートステートの悪化を段階的に改善した。ブレクスピプラゾール (0.1 mg/kg、経口、1 日 2 回) の併用投与は、フルオキセチン単独投与のコートステートに対する改善効果をさらに増強した。また、ストレス負荷開始 7 週目 (薬物投与後 4 週目) において、ブレクスピプラゾール及びフルオキセチンの併用投与群 (各々 0.1 及び 10 mg/kg) は、溶媒群に対して巣材導入 5 時間後の巣作り行動を有意に改善した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

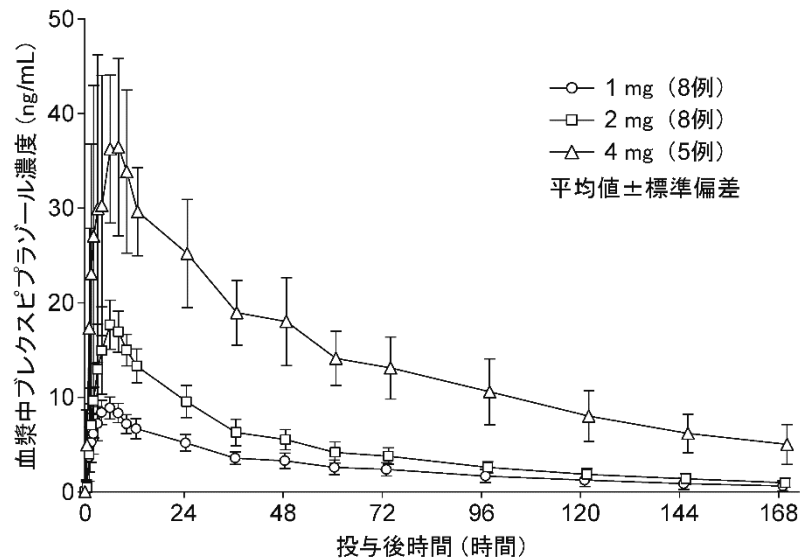
## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

①単回投与（普通錠）<sup>1)</sup>

健康成人に本剤 1 mg、2 mg 及び 4 mg を空腹時単回経口投与した時、消失半減期は 53～67 時間であった。



〔健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移〕

## 〔ブレクスピプラゾール単回投与時の薬物動態パラメータ〕

投与量	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1 mg	8	6.00 (2.0～6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2 mg	8	6.00 (4.0～8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4 mg	5	6.00 (3.0～8.0)	37.29 ± 9.77	2860 ± 725.2	66.58 ± 17.81

(平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub>のみ中央値(最小値～最大値))

②単回投与（普通錠と OD 錠）<sup>17)</sup>

健康成人にブレクスピプラゾール 2 mg（OD 錠又は普通錠）をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを以下に示す。C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>t</sub> の幾何平均比の 90% 信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、OD 錠と普通錠は生物学的に同等であった。

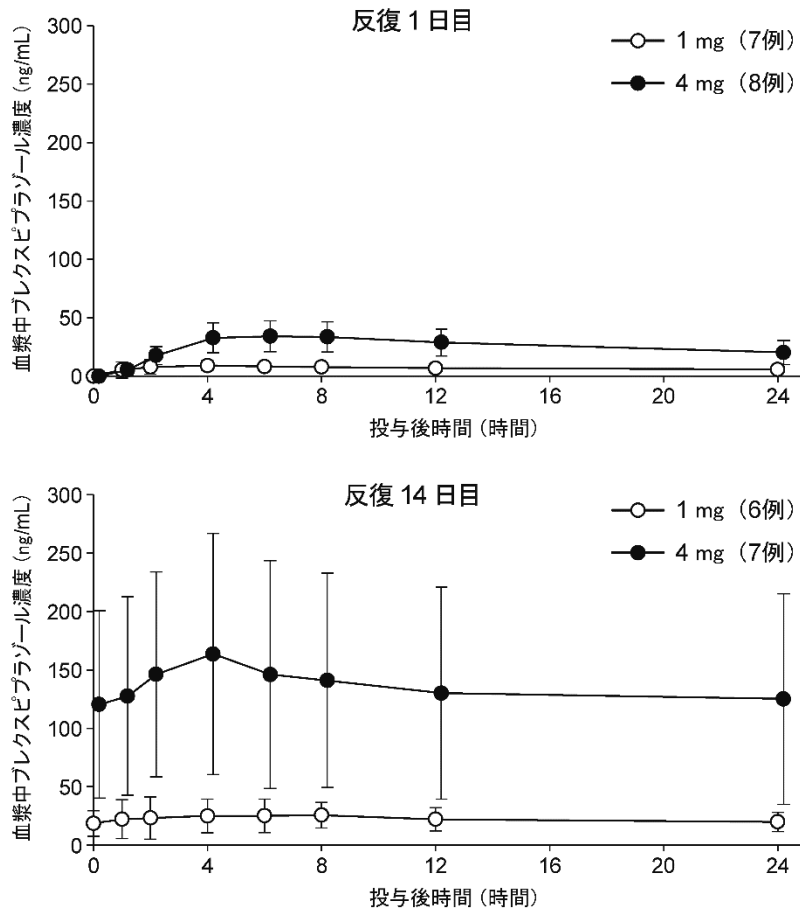
## 〔ブレクスピプラゾール 2mg 単回投与時の薬物動態パラメータ〕

剤形	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
普通錠 2 mg	19	4.00 (1.00～8.00)	23.31 ± 4.722	1250 ± 592	62.2 ± 19.3
OD 錠 2 mg (水なし)	19	5.00 (3.00～8.00)	24.24 ± 6.090	1340 ± 629	59.3 ± 18.5
OD 錠 2 mg (水あり)	19	4.00 (2.00～8.00)	23.75 ± 5.320	1260 ± 615	62.9 ± 20.4 <sup>a)</sup>

(平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub>のみ中央値(最小値～最大値)、a) 18 例)

③反復投与<sup>2)</sup>

統合失調症患者に本剤 1 mg 及び 4 mg を食後 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した時、未変化体の血漿中濃度は投与 10 日で定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期はそれぞれ 92 時間及び 71 時間であった。



〔統合失調症患者におけるブレクスピプラゾール反復投与 1 日目及び 14 日目の血漿中濃度推移〕

〔ブレクスピプラゾール反復投与時の薬物動態パラメータ〕

	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
<b>1 mg</b>					
反復投与 1 日目	7	4.10 (1.3~8.0)	10.24 ± 4.95	159.5 ± 67.11	—
反復投与 14 日目	6	5.00 (2.0~7.9)	29.30 ± 15.08	537.0 ± 263.5	91.85 ± 47.63
<b>4 mg</b>					
反復投与 1 日目	8	6.00 (4.0~8.3)	37.03 ± 13.50	601.4 ± 197.2	—
反復投与 14 日目	7	4.00 (1.8~4.3)	164.63 ± 101.96	3238 ± 2184	70.63 ± 26.90

(平均値 ± 標準偏差、t<sub>max</sub>のみ中央値(最小値~最大値)、—:算出せず)

③用量比例性<sup>2)</sup>

本剤を反復投与した時の薬物動態パラメータをパワーモデルで検討した結果、未変化体の薬物動態は用量比例性を示し、蓄積性は認められなかった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。  
 統合失調症：通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2mg を経口投与する。  
 うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）：通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1 日量 2 mg に増量することができる。

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動：通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mgから投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1 mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日1回2 mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### ① 食事の影響（外国人による成績）<sup>18)</sup>

健康成人に本剤4 mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、ブレクスピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった。

#### ② 併用薬の影響（外国人による成績）

##### i) ケトコナゾール<sup>19)</sup>

健康成人において、CYP3Aの阻害作用を有するケトコナゾール400 mgとブレクスピプラゾール2 mgの併用により、ブレクスピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ19%及び97%増加した（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。

##### ii) キニジン<sup>19)</sup>

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン324 mgとブレクスピプラゾール2 mgの併用により、ブレクスピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ11%及び94%増加した（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。

##### iii) リファンピシン<sup>20)</sup>

健康成人において、CYP3Aの誘導作用を有するリファンピシン600 mgとブレクスピプラゾール4 mgの併用投与により、ブレクスピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ31%及び73%低下した（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。

##### iv) 活性炭<sup>21)</sup>

健康成人において、ブレクスピプラゾール2 mg投与1時間後の活性炭（経口活性炭/ソルビトール50 g/240 mL）投与で、ブレクスピプラゾールのC<sub>max</sub>は約5～23%、AUCは約31～46%低下した（「VIII. 13. 過量投与」の項参照）。

##### v) チクロピジン<sup>22)</sup>

健康成人において、CYP2B6の阻害作用を有するチクロピジン500 mgとブレクスピプラゾール2 mgの併用により、ブレクスピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ16%及び39%増加した。

##### vi) ロバスタチン<sup>22)</sup>

健康成人において、CYP3Aの基質であるロバスタチン80 mgとブレクスピプラゾール2 mgの併用により、ロバスタチンのC<sub>max</sub>及びAUCの変化は5%以下であった。

##### vii) デキストロメトर्फアン<sup>22)</sup>

健康成人において、CYP2D6の基質であるデキストロメトर्फアン30 mgとブレクスピプラゾール2 mgの併用により、デキストロメトर्फアンの代謝比（代謝物に対する未変化体の尿中排泄量の比）の変化は4%未満であった。

##### viii) フェキソフェナジン<sup>22)</sup>

健康成人において、MDR1の基質であるフェキソフェナジン60 mgとブレクスピプラゾール2 mgの併用により、フェキソフェナジンのC<sub>max</sub>及びAUCの変化は6%以下であった。

##### ix) ププロピオン<sup>22)</sup>

健康成人において、CYP2B6の基質であるププロピオン150 mgとブレクスピプラゾール2 mgの併用により、ププロピオンのC<sub>max</sub>及びAUCの変化は3%以下であった。

##### x) ロスバスタチン<sup>23)</sup>

健康成人において、BCRPトランスポーターの基質であるロスバスタチン10 mgとブレクスピプラゾール6 mgの併用により、ロスバスタチンのC<sub>max</sub>は24%低下、AUCは10%増加した。

##### xi) オメプラゾール<sup>24)</sup>

健康成人において、胃酸分泌抑制作用を有するオメプラゾール 40 mg とブレクスピプラゾール 4 mg の併用により、ブレクスピプラゾールの  $C_{max}$  は 2% 低下、AUC は 22% 増加した。

③生理学的薬物速度論的モデルによるシミュレーション<sup>25)</sup>

ブレクスピプラゾール 2 mg と中程度以上の CYP2D6 阻害剤及び/又は中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用投与した場合、CYP2D6 PM 患者にブレクスピプラゾール 2 mg を単独投与又はブレクスピプラゾール 2 mg と中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用投与した場合のブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比（曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール 2 mg を単独投与したときに対する比）を推定した結果は、以下のとおりであった。

〔生理学的薬物速度論モデルにより推定したブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比〕

	ブレクスピプラゾールの曝露量上昇比 <sup>a)</sup>	
	$C_{max}$	AUC
CYP2D6 PM 患者がブレクスピプラゾールとケトコナゾール <sup>b)</sup> を併用	1.27	5.53
ブレクスピプラゾールとキニジン <sup>d)</sup> 及びケトコナゾール <sup>b)</sup> を併用	1.26	4.97
CYP2D6 PM 患者がブレクスピプラゾールとエリスロマイシン <sup>e)</sup> を併用	1.23	3.72
ブレクスピプラゾールとキニジン <sup>d)</sup> 及びエリスロマイシン <sup>e)</sup> を併用	1.24	3.80
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン <sup>e)</sup> 及びケトコナゾール <sup>b)</sup> を併用	1.23	3.65
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン <sup>e)</sup> 及びエリスロマイシン <sup>e)</sup> を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキセチン <sup>d)</sup> を併用	1.16	2.25
ブレクスピプラゾールとケトコナゾール <sup>b)</sup> を併用	1.19	2.07
CYP2D6 PM 患者にブレクスピプラゾールを投与	1.06	2.03
ブレクスピプラゾールとキニジン <sup>d)</sup> を併用	1.16	1.90
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン <sup>e)</sup> を併用	1.05	1.56
ブレクスピプラゾールとエリスロマイシン <sup>e)</sup> を併用	1.12	1.72

a) 曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール単独投与した時の  $C_{max}$  及び AUC の推定値に対する幾何平均比

b) 強い CYP3A 阻害剤

c) 中程度の CYP3A 阻害剤

d) 強い CYP2D6 阻害剤

e) 中程度の CYP2D6 阻害剤

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>26)</sup>

「VII. 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス<sup>26)</sup>

母集団薬物動態解析で推定した見かけの全身クリアランスは、CYP2D6 遺伝子多型が EM 型で 1.15 L/h、IM 型で 0.74 L/h であった。

### (5) 分布容積<sup>26)</sup>

母集団薬物動態解析で推定した中央コンパートメントの見かけの分布容積は 63.0 L、末梢コンパートメントの見かけの分布容積は 24.6 L であった。

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法<sup>26)</sup>

一つの吸収コンパートメントと二つの移行コンパートメントを移行速度定数で繋いだ吸収モデルを含む 2-コンパートメントモデルを用いて母集団薬物動態解析から推定した。

#### (2) パラメータ変動要因<sup>26)、27)</sup>

統合失調症患者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態に影響を及ぼす因子を検討する目的で、3 試験（単回投与試験、反復投与試験及び国内第 II/III 相試験）より、日本人統合失調症患者 352 例及び日本人健康成人 46 例から得られた計 2374 点のブレクスピプラゾール血漿中濃度データに対して非線形混合効果モデル（NONMEM®）を用いて母集団薬物動態解析を実施した。解析には一つの吸収コンパートメントと二つの移行コンパートメントを移行速度定数で繋いだ吸収モデルを含む 2-コンパートメントモデルを用い、薬物動態パラメータ〔移行速度定数、見かけの全身クリアランス（CL/F）、中央コンパートメントの見かけの分布容積（Vc/F）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（Vp/F）及び見かけのコンパートメント間移行クリアランス（Q/F）〕を推定した。有意な共変量として、CL/F に年齢、eGFR 及び CYP2D6 遺伝子型が同定され、Vc/F には共変量は検出されなかった。

CL/F に対する年齢と eGFR の影響は、解析対象の年齢又は eGFR の 5 及び 95 パーセンタイルの変化に対して AUC で 20%未満の変動であり、年齢と eGFR による影響は小さいと考えられた。CYP2D6 遺伝子型の影響は、CYP2D6 IM 型の AUC で CYP2D6 EM 型に比べて 56%高くなることが推定された。

なお、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のブレクスピプラゾール血漿中濃度も同モデルで精度よく記述できた。

### 4. 吸収

吸収部位：消化管

バイオアベイラビリティ：健康成人における本剤 2 mg 経口単回投与時の絶対的生物学的利用率は 102%であった<sup>28)</sup>。

腸肝循環：雄性ラットに<sup>14</sup>Cブレクスピプラゾールを単回経口投与した時、胆汁中に排泄された放射能の約 36.8%は再吸収された後、腸肝循環によって胆汁中に 36.0%、尿中に 0.8%排泄された<sup>29)</sup>。

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性<sup>30)</sup>

外国人の健康成人を対象にブレクスピプラゾールを単回経口投与し、PET を用いて線条体ドパミン D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> 受容体占有率を測定したところ、受容体の占有が認められており、ブレクスピプラゾールは血液－脳関門を通過すると考えられた。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性<sup>31)</sup>

妊娠ラットに<sup>14</sup>Cブレクスピプラゾールを単回経口投与した時、胎児中放射能濃度は母体の血液中濃度と同程度か低い値を示し、ブレクスピプラゾールは血液－胎盤関門を通過すると考えられた。

#### (3) 乳汁への移行性<sup>31)</sup>

<sup>14</sup>Cブレクスピプラゾールを授乳中ラットに単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は血液中放射能濃度の 0.7 - 1.7 倍の値を示し、ブレクスピプラゾールは乳汁中に分泌されると考えられた。

#### (4) 髄液への移行性<sup>32)</sup>

<sup>14</sup>Cブレクスピプラゾールを雌雄ラットに単回経口投与した時、脳脊髄液放射能濃度は血液中濃度より低い値を示した。

#### (5) その他の組織への移行性<sup>32)</sup>

雌雄ラットに<sup>14</sup>Cブレクスピプラゾールを単回経口投与した時、全ての組織に広範な放射能の分布が認められ、小脳、脳脊髄液、眼球及び大腿骨以外は血液放射能濃度より高い組織内濃度を示した。ハ

ーダー腺、脂肪及び大腸以外のほとんどの組織で投与後 4 時間までに最高となり、投与後 168 時間までにほとんどの組織から消失した。

#### (6) 血漿蛋白結合率

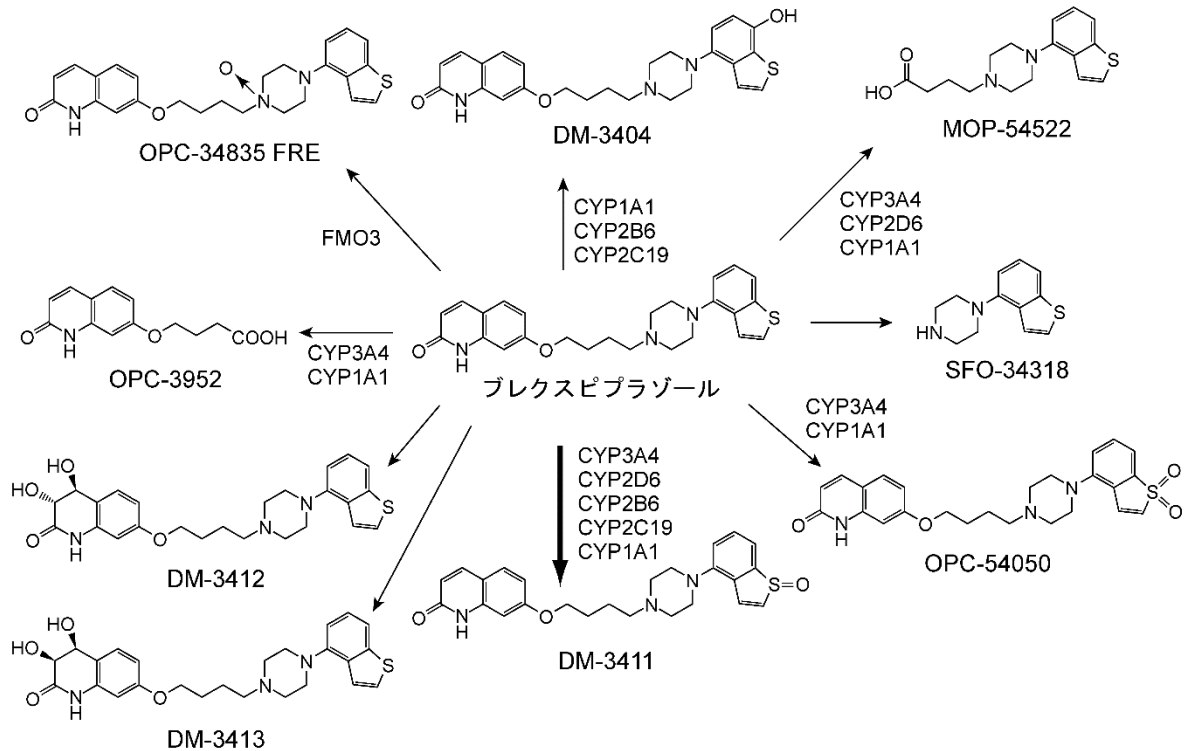
*In vitro* 試験における<sup>[14C]</sup>ブレクスピプラゾールの血清蛋白結合率は 99.8%であった。(平衡透析法：<sup>[14C]</sup>ブレクスピプラゾール 0.5 及び 5 μg/mL)<sup>33)</sup>

腎又は肝機能障害被験者の血漿蛋白結合率は 99%以上であった。(平衡透析法：<sup>[14C]</sup>ブレクスピプラゾール 25~500 ng/mL)<sup>34, 35)</sup>

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝され、主として S 原子の酸化反応を受けて主要代謝物 DM-3411 が生成する<sup>36)</sup>。



#### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 と CYP2D6 によって S 原子の酸化や水酸化を受け、CYP3A4 によって N-脱アルキル化や O-脱アルキル化を受ける (*in vitro*)<sup>36)</sup>。

<参考>CYP 阻害について

*In vitro* 試験の結果より、ブレクスピプラゾール及び DM-3411 は、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して阻害作用を示したが<sup>37)</sup>、血漿中濃度を加味すると、阻害は弱いと考えられた。さらに、臨床試験の結果より、ブレクスピプラゾールは CYP2B6、CYP2D6 及び CYP3A4 の基質に対して影響を与えなかった<sup>22)</sup>。他の CYP (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8 及び CYP2E1) に対しては、阻害作用は認められなかった ( $IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$ )<sup>37)</sup>。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. 吸収」の項参照

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ブレクスピプラゾールの主要代謝物 DM-3411 は、ブレクスピプラゾールと類似したヒト受容体結合親和性プロファイルを有するものの、ブレクスピプラゾールより親和性が低かった<sup>38)</sup>。また、この代謝物の脳移行性は低く、ブレクスピプラゾールの中樞作用への寄与は小さいと考えられる<sup>39)</sup>。投与 14 日目では未変化体に対する DM-3411 の AUC の割合は 23~41%であった<sup>40)</sup> (外国人による成績)。

## 7. 排泄

尿中及び糞中

健康成人に  $^{14}\text{C}$ -ブレクスピプラゾール 2 mg を単回経口投与した時、投与後 480 時間までの糞中及び尿中の放射能はそれぞれ 46.0%、24.6%であり、未変化体の糞中及び尿中の排泄率はそれぞれ 14.0%及び 1%未満であった<sup>41)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* 試験の結果<sup>42)</sup> より、ブレクスピプラゾール及び DM-3411 は、MDR1、BCRP に対して阻害作用を示したが、臨床試験の結果<sup>22,23)</sup> より、ブレクスピプラゾールは MDR1 及び BCRP の基質に対して影響を与えなかった。

ブレクスピプラゾール及び DM-3411 は、*in vitro* 試験<sup>43)</sup> で OCT1、OCT2、OATP1B1、MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示したが、血漿中濃度を加味すると、阻害は弱いと考えられた。OAT1、OAT3、OATP1B3 及び BSEP 対する阻害作用は認められなかった ( $\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{mol/L}$ )。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

①腎障害（外国人による成績）<sup>34)</sup>

腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス 80 mL/min 超）及び高度腎障害被験者（クレアチニンクリアランス < 30 mL/min）に本剤 3 mg を空腹時単回経口投与した時のブレクスピプラゾールの薬物動態を比較した。遊離型ブレクスピプラゾールの  $\text{AUC}_{\infty}$  は腎機能正常被験者に比べて高度腎障害被験者で 1.7 倍であった。

〔高度腎障害被験者及び腎機能正常被験者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ〕

薬物動態パラメータ	高度腎障害被験者(10 例)	腎機能正常被験者(9 例)
$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	41.1 (16.5)	41.0 (13.2)
$t_{\text{max}}$ (h) <sup>a</sup>	4.00 (2.00-8.00)	4.00 (1.00-8.00)
$\text{AUC}_{\infty}$ (ng·h/mL)	3800 (1970) <sup>b</sup>	2050 (510) <sup>b</sup>
$t_{1/2,z}$ (h)	87.4 (28.9) <sup>b</sup>	71.7 (23.8) <sup>b</sup>

平均値（標準偏差）、a：中央値（最小値-最大値）、b：7 例

②肝障害（外国人による成績）<sup>35)</sup>

肝障害被験者（Child-Pugh A～C）に本剤 2 mg を空腹時単回経口投与した時、遊離型ブレクスピプラゾールで軽度あるいは中等度肝障害被験者は、肝機能正常被験者と比べて  $C_{\text{max}}$  で差はなく、AUC でそれぞれ 1.3 倍及び 1.7 倍であった。高度肝障害被験者は、 $C_{\text{max}}$  で 0.5 倍、AUC で差はなかった。

〔肝障害被験者（軽度、中等度及び高度）及び肝機能正常被験者におけるブレクスピプラゾールの薬物動態パラメータ〕

薬物動態パラメータ	軽度 <sup>a</sup>		中等度 <sup>a</sup>		高度 <sup>a</sup>	
	肝障害(8 例)	肝機能正常(8 例)	肝障害(8 例)	肝機能正常(8 例)	肝障害(6 例)	肝機能正常(6 例)
$C_{\text{max}}$ (ng/mL)	22.9 (7.60)	26.7 (9.09)	14.6 (4.63)	19.3 (4.98)	7.65 (2.69)	17.7 (7.38)
$t_{\text{max}}$ <sup>b</sup> (h)	3.50 (1.00-5.00)	3.50 (2.00-5.00)	4.50 (3.00-24.0)	4.50 (1.00-6.00)	5.00 (4.00-24.0)	5.00 (2.00-6.00)
$\text{AUC}_{\infty}$ (ng·h/mL)	1827 (1103) <sup>c</sup>	1393 (881) <sup>d</sup>	1960 (579) <sup>c</sup>	1345 (697) <sup>c</sup>	831 (234) <sup>e</sup>	788 (230) <sup>f</sup>
$t_{1/2,z}$ (h)	103 (51.1) <sup>c</sup>	64.7 (24.6) <sup>d</sup>	116 (25.8) <sup>c</sup>	64.2 (26.2) <sup>c</sup>	81.8 (17.1) <sup>e</sup>	51.4 (8.21) <sup>f</sup>

平均値（標準偏差）、a：軽度；Child-Pugh 分類 A、中等度；Child-Pugh 分類 B、高度；Child-Pugh 分類 C

b：中央値（最小値-最大値）、c：7 例、d：6 例、e：3 例、f：5 例

③高齢者（65 歳以上）、性別（外国人による成績）<sup>44)</sup>

健康な非高齢男女（18～45歳）及び高齢男女（65歳以上）に本剤2 mgを単回投与した時、非高齢者と高齢者間、及び男女間で本剤のC<sub>max</sub>及びAUCは類似した。

#### ④CYP2D6 遺伝子型別

- ・統合失調症患者

本剤1 mg及び4 mgを食後1日1回14日間反復投与した時のCYP2D6 遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer、IM: Intermediate Metabolizer)の薬物動態パラメータを表に示す<sup>2)</sup>。

〔ブレクスピプラゾール反復投与時のCYP2D6 遺伝子型別 (EM、IM) の薬物動態パラメータ〕

投与量	CYP2D6 遺伝子型	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1 mg	EM	5	4.10 (2.0～7.9)	31.96±15.21	584.9±261.0	74.44±23.69
	IM	1	7.70	16.01	294.2	179.2
4 mg	EM	4	3.00 (1.8～4.3)	87.10±23.53	1563±530.1	61.26±31.29
	IM	3	4.00 (3.9～4.1)	268.0±48.02	5470±900.5	83.33±17.42

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>のみ中央値（最小値～最大値）

- ・健康成人（外国人による成績）

本剤2 mgを空腹時単回投与した時のCYP2D6 遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer、PM: Poor Metabolizer)の薬物動態パラメータを表に示す<sup>19)</sup>。

〔ブレクスピプラゾール反復投与時のCYP2D6 遺伝子型別 (EM、PM) の薬物動態パラメータ〕

投与量	CYP2D6 遺伝子型	例数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
2 mg	EM	34	5.51 (1.0～8.0)	24.4±7.95	1629±858	62.0±20.2
	PM	6	5.52 (1.0～8.0)	29.2±6.63	3439±1477	79.9±11.7

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>のみ中央値（最小値～最大値）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりです。

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

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）：通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1 mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日量2 mgに増量することができる。

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動：通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mgから投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1 mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日1回2 mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

#### 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。]

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤は中枢神経抑制作用があるため、昏睡状態の患者に投与した場合、昏睡状態を悪化させるおそれがありますので、このような患者には、本剤の投与を避けてください。

##### 2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤は中枢神経抑制作用があるため、バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者に投与した場合、さらに中枢神経抑制作用が増強されますので、このような患者には、本剤の投与を避けてください。

##### 2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） [10.1 参照]

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤はアドレナリン $\alpha_1$ 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体刺激薬であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されますので、アドレナリンとの併用は避けてください。ただし、アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合はこの限りではありません。

##### 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として発疹 7/1,520 例(0.5%)、紅斑 1/1,520 例(0.1%)、丘疹性皮疹 1/1,520 例(0.1%)等が報告されています。また、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として発疹 1/601 例 (0.2%) が報告されています。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として薬疹 1/323 例 (0.3%) が報告されています。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

## 〈効能共通〉

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.2 本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.3、9.1.3、11.1.5 参照]
- 8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ 8.2 の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.2、9.1.3、11.1.5 参照]
- 8.4 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 投与初期、再投与時、増量時に $\alpha$ 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。

- 8.1 本剤は中枢神経抑制作用を有するため、傾眠や神経機能・運動機能の低下をきたす可能性があります。自動車の運転、高所での作業等危険を伴う機械操作の作業等には従事させないよう十分注意してください。

統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として傾眠 30/1,520 例(2.0%)、鎮静 16/1,520 例(1.1%)、過眠症 1/1,520 例(0.1%)が報告されています。また、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として傾眠 28/601 例(4.7%)が報告されています。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として傾眠 49/323 例 (15.2%)、鎮静 3/323 例 (0.9%)、鎮静合併症 29/323 例 (9.0%) が報告されています。

- 8.2 非定型抗精神病薬共通の注意事項です。

- 8.3 非定型抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤の投与にあたり、患者及びその家族に対し、高血糖の発現を早期に発見するため、以下の点を十分に説明、指導してください。

- ・本剤を含む非定型抗精神病薬の投与中は、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が発現するリスクがあること。
- ・口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状が認められた場合には、高血糖が発現している可能性が考えられること。
- ・上記の症状を認めた場合には、医師の診察を受けること。

- 8.4 レキサルティ使用中に特に賭博に対する激しい衝動を発現したり、このような衝動を制御できない可能性があることが外国の製造販売後の報告により示唆されています。賭博よりも頻度は低いですが、衝動的で強迫的な性質の制御不能な性行動、消費行動、暴食・過食などの他の衝動の報告もなされています。患者にはこのような行動が異常であるとの認識がないかもしれないので、処方医は患者や介護者に対して、レキサルティ使用中に、特に賭博の衝動、制御不能な性衝動、消費行動、暴食・過食やその他の衝動が新たに発現または増強しなかったかについて質問することが重要です。全てではありませんが、レキサルティの減量または中止により衝動が治まったと報告されている症例もあります。

衝動制御障害の認識がないままであると、これらの衝動により患者や他人に危害をもたらす可能性があります。レキサルティ使用中にこのような衝動を発現した場合は減量または中止を考慮してください。

- 8.5 体重増加があらわれた場合には、脂質異常症の発生等の合併症の影響も考えられるため、体重の推移等の経過を慎重に観察し、体重増加の原因精査などを実施し、必要に応じて適切な処置を行ってください。

統合失調症承認時までの国内外臨床試験において副作用として体重増加 47/1,520 例(3.1%)、血中トリグリセリド増加 2/1,520 例(0.1%)、高トリグリセリド血症 1/1,520 例(0.1%)、脂質異常症 1/1,520 例(0.1%)、脂肪肝 1/1,520 例(0.1%)が報告されています。また、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として体重増加 96/601 例(16.0%)、血中トリグリセリド増加 6/601 例(1.0%)、高トリグリセリド血症 2/601 例(0.3%)、脂質異常症 4/601 例(0.7%)、脂肪肝 2/601 例(0.3%)が報告されています。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として高脂血症 1/323 例 (0.3%)、体重増加 4/323 例 (1.2%) が報告されています。

- 8.6 抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤はアドレナリン  $\alpha_1$  受容体遮断作用により特に投与初期、再投与時、増量時に起立性低血圧を起こす可能性がありますので患者の状態を慎重に観察して下さい。

統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として浮動性めまい 21/1,520 例(1.4%)、起立性低血圧 3/1,520 例(0.2%)、低血圧 1/1,520 例(0.1%)が報告されています。また、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として浮動性めまい 13/601 例(2.2%)、起立性低血圧 2/601 例(0.3%)、低血圧 1/601 例(0.2%)が報告されています。なお、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として起立性低血圧、低血圧は報告されていません。

〈統合失調症、うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）〉

- 8.7 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

(解説)

抗精神病薬の副作用として錐体外路症状が知られています。錐体外路症状の一つとして、食道の運動障害を起こし、特に高齢者では、嚥下障害から誤嚥性肺炎に至る可能性があります。特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察してください。

〈統合失調症〉

- 8.8 興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤投与中に、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化した際には、他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行ってください。

統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、敵意・攻撃性等の副作用として激越 28/1,520 例(1.8%)、敵意 1/

1,520 例(0.1%)が報告されています。

〈うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）〉

- 8.9 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.2、8.10-8.12、9.1.6、15.1.3 参照]

- 8.10 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、これらの症状・行動を来した症例において、因果関係は明らかではないが、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[5.2、8.9、8.11、8.12、9.1.6、15.1.3 参照]

- 8.11 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.2、8.9、8.10、8.12、9.1.6、15.1.3 参照]
- 8.12 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.2、8.9-8.11、9.1.6、15.1.3 参照]

(解説)

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第0113002号(平成18年1月13日付)及び薬食安発第0508001号(平成21年5月8日付)]

- 8.9 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあります。薬物療法の開始早期及び投与量の変更時に、患者の状態や病態の変化に注意して、観察してください。
- 8.10 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)の投与されたうつ病・うつ状態を有する患者において、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等の症状があらわれることが報告されています。また、これらの副作用を発現した症例の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例が報告されています。患者の状態を観察しながら徐々に減量し中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 8.11 うつ病患者では処方された薬剤を自殺目的で大量服用する可能性があります。自殺傾向が認められる患者に本剤を投与する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめるよう注意してください。
- 8.12 自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について、患者及び患者の家族等にも十分に説明してください。自殺傾向等の行為を早期に発見し、早急に対応する必要がある場合もあることから、主治医と緊密に連絡を取り合うよう指導してください。

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

- 8.13 認知症患者では嚥下機能が低下している場合があり、本剤の投与により嚥下障害が発現又は悪化し誤嚥性肺炎に至るおそれがある。本剤投与中は患者の状態を注意深く観察し、嚥下障害の症状が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 8.14 認知症患者は転倒及び骨折のリスクが高いことが知られている。また、本剤を含む抗精神病薬により、傾眠、起立性低血圧、めまい、ふらつきが起こることがあり、転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため、十分に注意すること。

(解説)

8.13 認知症を有する高齢者では、加齢の影響や疾患の特性から嚥下機能が低下している場合があり、誤嚥性肺炎に至るおそれがあるため、患者の状態を注意深く観察してください。また、抗精神病薬共通の副作用として知られている、錐体外路症状の一つとして、食道の運動障害を起し嚥下障害から誤嚥性肺炎に至る可能性があります。嚥下障害の症状が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、嚥下障害等の副作用として嚥下障害 4/323 例(1.2%)、誤嚥性肺炎 2/323 例(0.6%)が報告されています。

8.14 認知症を有する高齢者では転倒及び骨折のリスクが高く、その後の状態に重大な影響を及ぼすおそれがあるため、十分に注意してください。

アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、転倒・骨折等の副作用として転倒 3/323 例(0.9%)、大腿骨頸部骨折 1/323 例(0.3%)、大腿骨骨折 1/323 例(0.3%)が報告されています。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 〈効能共通〉

## 9.1.1 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者

本剤の投与により血圧降下があらわれることがある。

## 9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させることがある。

## 9.1.3 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。[8.2、8.3、11.1.5 参照]

## 9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.8 参照]

## (解説)

## 9.1.1 抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤はアドレナリン $\alpha_1$ 受容体遮断作用により血圧降下を起こす可能性があります。循環器疾患（心筋梗塞又は虚血性心疾患の病歴、心不全又は伝導障害）、脳血管疾患、低血圧の患者又はこれらの既往歴のある患者には慎重に投与してください。

統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として起立性低血圧 3/1,520 例(0.2%)、低血圧 1/1,520 例(0.1%)が報告されています。また、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として起立性低血圧 2/601 例(0.3%)、低血圧 1/601 例(0.2%)が報告されています。なお、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として起立性低血圧、低血圧は報告されていません。

## 9.1.2 抗精神病薬共通の注意事項です。

抗精神病薬の投与による痙攣発作の発症機序は不明ですが、抗精神病薬が痙攣閾値を下げ痙攣発作を起こしやすくする可能性が高いことが知られています。

てんかん等の痙攣性疾患やその既往歴のある患者に本剤を投与する場合は痙攣発作が起こるおそれがありますので、慎重に投与してください。

## 9.1.3 非定型抗精神病薬共通の注意事項です。

糖尿病又はその既往歴・家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者については、血糖値の測定や症状等の観察を十分に行い、慎重に投与してください。

## 9.1.4 抗精神病薬共通の注意事項です。

抗精神病薬では肺塞栓症及び深部静脈血栓症のリスクが高まるとされているため、投与する場合に注意すべき患者の危険因子を記載しました。

## 〈統合失調症〉

## 9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

## (解説)

一般に統合失調症患者では、自殺企図や自殺念慮は注意すべき事象であり死亡に至る可能性があることから設定しました。自殺念慮又は自殺企図の既往を有する患者及び自殺念慮を有する患者には、慎重に投与してください。

統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として自殺念慮 2/1,520 例(0.1%)が報告されています。

## 〈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）〉

## 9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.2、8.9-8.12、15.1.3 参照]

**9.1.7 脳の器質的障害のある患者**

精神症状を増悪させることがある。

**9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者**

精神症状を増悪させることがある。

(解説)

9.1.6 自殺企図や自殺念慮は注意すべき事象であり死亡に至る可能性があることから設定しました。自殺念慮又は自殺企図の既往を有する患者及び自殺念慮を有する患者には、慎重に投与してください。

9.1.7 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 等の抗うつ剤共通の注意事項です。〔厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0508001 号 (平成 21 年 5 月 8 日付) 〕

脳の器質的障害のある患者では、抗うつ剤の投与により、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神症状を増悪させることがあるため、慎重に投与してください。

9.1.8 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 等の抗うつ剤共通の注意事項です。〔厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0508001 号 (平成 21 年 5 月 8 日付) 〕

衝動性が高い併存障害を有する患者では、抗うつ剤の投与により、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神症状を増悪させることがあるため、慎重に投与してください。

**(2) 腎機能障害患者****9.2 腎機能障害患者****9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者**

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.1 参照〕

(解説)

高度腎機能障害被験者に本剤 3 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者と比べて血漿中濃度が上昇することが報告されていることから設定しました。

「VII. 10. ①腎障害(外国人による成績)」の項もご参照ください。

**(3) 肝機能障害患者****9.3 肝機能障害患者****9.3.1 中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者**

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.2 参照〕

(解説)

肝機能障害被験者に本剤 2 mg を単回経口投与した臨床薬理試験の結果より、肝機能障害患者の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから設定しました。

「VII. 10. ②肝障害(外国人による成績)」の項もご参照ください。

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦****9.5 妊婦**

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投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

(解説)

非臨床安全性評価における生殖発生毒性試験並びに遺伝毒性試験の結果から、プレクスピプラゾールには催奇形性も遺伝毒性も認められませんでした。

妊娠中の投与に関する安全性は確立されていませんが、他の抗精神病薬において妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や

錐体外路症状があらわれたとの報告があります。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投与するようにしてください。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性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。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている<sup>31)</sup>。

#### (解説)

ラットにおいて、プレクスピプラゾールは乳汁に移行することが認められています。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させてください。

分娩後 12 日のラットに <sup>14</sup>C-プレクスピプラゾール (3 mg/kg) を単回経口投与したとき、血液中放射能の C<sub>max</sub> は 172.3 ng eq/mL、t<sub>max</sub> は 1.0 時間、AUC<sub>∞</sub> は 1575 ng eq·h/mL であった。

乳汁中の放射能は投与後 1.0 時間で C<sub>max</sub> (173.0 ng eq/mL) に達した。乳汁中の放射能は血液中濃度の 0.7 倍～1.7 倍であり、プレクスピプラゾール及びその由来成分の一部は乳汁に移行することが認められた<sup>31)</sup>。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

#### (解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、小児に対する安全性は確立していません。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3 参照]

#### (解説)

一般的に高齢者では肝・腎・心機能等の生理機能が低下し、併発症や他の薬剤治療下にあることも多いことから、慎重に投与してください。

「VII. 10. ⑥高齢者(65 歳以上)、性別(外国人による成績)」の項もご参照ください。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。[16.4 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く) ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ 受容体遮断作用により $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。

#### (解説)

本剤とアドレナリンの併用は、アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除き、避けてください。

本剤はアドレナリン  $\alpha_1$  受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン  $\alpha$ 、 $\beta$  受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの  $\beta$  受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増

強される可能性があります。

本剤とアドレナリンの薬物相互作用について検討したデータはありません。

## (2) 併用注意とその理由

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ 受容体遮断作用により $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。

(解説)

本剤はアドレナリン $\alpha_1$ 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性があります。本剤とアドレナリン含有歯科麻酔剤の併用にあたっては注意してください。

本剤とアドレナリンの薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。

(解説)

本剤は中枢神経抑制作用を有しているため、中枢神経抑制剤との併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性があります。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

本剤と中枢神経抑制剤の薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。

(解説)

本剤はアドレナリン $\alpha_1$ 受容体遮断作用を有しているため、起立性低血圧を起こす可能性があります。降圧剤と併用した場合、血圧降下作用が増強される可能性があります。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

本剤と降圧剤の薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。

(解説)

本剤はドパミン受容体遮断作用を有しているため、ドパミン作動薬と併用した場合、ドパミン作動作用が減弱される可能性があります。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて投与量の調節を考慮してください。

本剤とドパミン作動薬との薬物相互作用について検討したデータはありません。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。

(解説)

本剤は中枢神経抑制作用を有しているため、アルコールとの併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性があります。本剤を服用中の飲酒には注意してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [7.2、7.7、7.12 (OD錠) / 7.13 (普通錠)、16.7.2、16.7.5参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素 P450 分子種 CYP3A4 及び CYP2D6 によると考えられています。中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有するキニジン、パロキセチン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

キニジン：

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するキニジン 324 mg とブレクスピプラゾール 2 mg の併用により、ブレクスピプラゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 11% 及び 94% 増加した<sup>19)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [7.2、7.7、7.12 (OD錠) / 7.13 (普通錠)、16.7.1、16.7.5参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(解説)

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素 P450 分子種 CYP3A4 及び CYP2D6 によると考えられています。中程度以上の CYP3A 阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン、プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）、ボリコナゾール等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）：

健康成人において、CYP3A の阻害作用を有するケトコナゾール 400 mg とブレクスピプラゾール 2 mg の併用により、ブレクスピプラゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 19% 及び 97% 増加した<sup>19)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝代謝酵素（特に CYP3A）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等 [16.7.3参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

(解説)

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素 P450 分子種 CYP3A4 及び CYP2D6 によると考えられています。肝代謝酵素（特に CYP3A）誘導作用を有するカルバマゼピン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

リファンピシン：健康成人において、CYP3A の誘導作用を有するリファンピシン 600 mg とブレク

スピプラゾール 4 mg の併用投与により、プレクスピプラゾールの  $C_{max}$  及び AUC はそれぞれ 31% 及び 73% 低下した<sup>20)</sup>。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 悪性症候群（0.1%未満）

発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清 CK 上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。

##### (解説)

抗精神病薬に共通の注意事項です。

本剤の統合失調症及びうつ病・うつ状態の承認時までの国内外臨床試験において、副作用として悪性症候群は報告されていません。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として悪性症候群 1/323 例（0.3%）が報告されています。

悪性症候群は抗精神病薬による治療中に、発熱（38℃以上）、意識障害、錐体外路症状（筋強剛、振戦）、自律神経症状（発汗、頻脈、血圧異常、尿閉）等を呈する症候群です。多くの場合、抗精神病薬の投与開始後数時間から 2 週間以内に発症し（早期型）、1 カ月を越える発症（遅発型）は 5% 以下と少なく、発病率は 0.07～1.4%、死亡率は 10～20%との報告もあります。合併症としては、肺炎や腎不全等があります。発症機序は、抗精神病薬のドパミン  $D_2$  受容体遮断により起こるとされていますが、未だ不明です。

発症早期の治療が重要ですので、投与中に上記のような症状が発現した場合、状態によっては、投与を中止し、輸液、抗生物質、ダントロレンナトリウム水和物（骨格筋弛緩剤）の投与等の適切な処置を行ってください。また、全身の冷却や酸素吸入（呼吸不全のある場合）のほかドパミン作動薬が用いられることがあります。抗精神病薬の再投与については、回復してから数週間の休薬期間を経た後に、低力価薬物を低用量から使用することが望ましいと考えられています。

###### 11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.1%未満）

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。[7.4、7.8、7.10、7.11 参照]

##### (解説)

抗精神病薬に共通の注意事項です。

本剤の統合失調症及びうつ病・うつ状態の承認時までの国内外臨床試験において、副作用として遅発性ジスキネジアは報告されていません。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として遅発性ジスキネジア 1/323 例（0.3%）が報告されています。遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期投与を受けている患者にあらわれる持続的な不随意運動の総称で、顔面、口部、舌、顎、四肢、軀幹等に出現します。

発症時期は投薬後、数カ月から数年とされ、時には抗精神病薬の減量ないし休薬後に出現し、その一部は非可逆的です。

発症機序としては、ドパミン  $D_2$  受容体の持続的な遮断が続いた結果、ドパミン  $D_2$  受容体の感受性の亢進が起り発症すると考えられています。ドパミン系を中心とした種々の神経伝達物質が関与しているとも考えられています。

遅発性ジスキネジアの治療方法は確立していませんが、患者の状態に応じて減量あるいは投与中止、他の薬剤への変更等の処置が必要です。薬剤の中止が早期であればあるほど遅発性ジスキネジアの改善の可能性は高いとされています。

リスク因子として、高齢、アルコール歴、女性、気分障害、てんかん、頭部外傷などの器質的な脳病変、糖尿病、抗精神病薬の総投与量、抗精神病薬の治療開始早期の錐体外路症状の合併などがあります（Sethi KD, 2001, Soares-Weser K, et al. 2007）。また、高齢患者では3.2倍のリスク（Waln O, et al. 2013）とされており、加齢は確実なリスクですが性差や糖尿病については否定的な報告もあり一定の見解には至っていません。

#### 11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

（解説）

抗精神病薬に共通の注意事項です。

本剤の統合失調症、うつ病・うつ状態及びアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内外臨床試験において、副作用として麻痺性イレウスは報告されていません。製造販売後において麻痺性イレウスの報告があります（頻度不明）。抗精神病薬の投与中は、抗コリン性副作用のうち、慢性便秘が放置され、腸管の蠕動運動が抑制されることにより、腸管内容物の通過障害が起こり、食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状がみられることがあります。便秘を繰り返す患者には、X線の撮影や、腹部の触診、聴診上のグル音を確認してください。

腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止し、患者の状態に応じて保存的治療を行ってください。

#### 11.1.4 横紋筋融解症（0.1%未満）

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

（解説）

抗精神病薬に共通の注意事項です。

本剤の統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として横紋筋融解症は報告されていません。外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外の外国の臨床試験において横紋筋融解症の報告があります（頻度不明）。また、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として横紋筋融解症1/323例（0.3%）が報告されています。なお、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として横紋筋融解症は報告されていません。

自覚症状としては、四肢の脱力、腫脹、痛み、赤褐色尿（ミオグロビン尿）などがあります。検査所見としては、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の筋逸脱酵素の急激な上昇が認められます。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。発症機序は不明ですが、一般的に薬剤の筋への直接的障害と、薬剤により誘発された低K血症、痙攣発作などが原因で発症する二次的なものが考えられています。

また、悪性症候群の10～20%に合併して生じることもあります。

#### 11.1.5 高血糖（0.6%）、糖尿病性ケトアシドーシス（頻度不明）、糖尿病性昏睡（頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.3参照]

（解説）

非定型抗精神病薬に共通の注意事項です。

本剤の統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として2型糖尿病2/1,520例(0.1%)、糖尿病2/1,520例(0.1%)、血中ブドウ糖増加2/1,520例(0.1%)が報告されています。

外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外の外国の臨床試験において糖尿病性ケトアシドーシス

の報告があります。糖尿病性昏睡は報告されていません（頻度不明）。また、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として2型糖尿病 1/601例(0.2%)、血中ブドウ糖増加 6/601例(1.0%)、尿中ブドウ糖陽性 2/601例(0.3%)が報告されています。アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として高血糖 3/323例（0.9%）が報告されています。

#### 11.1.6 痙攣（0.1%未満）

（解説）

抗精神病薬に共通の注意事項です。

抗精神病薬の投与による痙攣発作の発症機序は不明ですが、抗精神病薬が痙攣閾値を下げ痙攣発作を起しやすくする可能性が高いことが知られています。

本剤の統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として痙攣 1/1,520例(0.1%)が報告されています。なお、うつ病・うつ状態及びアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として痙攣は報告されていません。

9.1.2の項の解説もご参照ください。

#### 11.1.7 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.2%）

（解説）

抗精神病薬に共通の注意事項です。

本剤の統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として白血球数減少 2/1,520例(0.1%)が報告されています。外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外の外国の臨床試験において副作用として無顆粒球症及び外国の製造販売後に重篤な白血球数減少及び好中球数減少が報告されています（頻度不明）。また、うつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験において、副作用として白血球減少症、好中球減少症、白血球数減少 各 1/601例(0.2%)が報告されています。なお、アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として無顆粒球症、白血球減少は報告されていません。

#### 11.1.8 肺塞栓症（0.1%未満）、深部静脈血栓症（0.1%未満）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

（解説）

抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤の統合失調症承認時までの国内外臨床試験において、副作用として肺塞栓症 1/1,520例(0.1%)、深部静脈血栓症 1/1,520例(0.1%)が報告されています。なお、うつ病・うつ状態及びアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の承認時までの国内臨床試験において、副作用として肺塞栓症、深部静脈血栓症は報告されていません。

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		不眠、頭痛、傾眠、激越、浮動性めまい、鎮静	落ち着きのなさ、不安、悪夢、回転性めまい、体位性めまい、自殺念慮、精神病性障害、歯ざしり、異常な夢、チック、無為、平衡障害、敵意、錯感覚、妄想、幻覚、幻聴、耳鳴、睡眠障害、勃起不全、パニック障害、抜毛癖、頭部動揺、衝動行為、頭部不快感、易刺激性、リビドー減退、気力低下、躁病、感情不安定、無感情、意識変容状態、知覚変容発作、離人感、注意力障害、感覚鈍麻、失神、下肢静止不能症候群、起立障害、構音障害	
錐体外路症状	アカシジア	振戦、錐体外路障害、パーキンソン症候群、ジスキネジア、ジストニア、流涎、筋固縮、運動緩慢	筋骨格硬直、筋痙縮、精神運動亢進、眼球回転発作、嚥下障害	
循環器			高血圧、心電図 QT 延長、起立性低血圧、徐脈、頻脈、不整脈、動悸、心室性期外収縮、第一度房室ブロック、右脚ブロック、心電図 QRS 群延長、心電図異常 T 波、末梢循環不良、低血圧	
消化器		悪心、便秘、食欲亢進、食欲不振	口内乾燥、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、便潜血、歯肉痛、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛、胃腸障害、口腔内不快感、唾液変性、口渇、過食、過小食	
血液			白血球増加症、貧血、APTT 延長、血小板減少、血小板増加症、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン低下、好中球減少症、好中球増多、総蛋白減少、プロトロンビン時間延長	
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、遊離サイロキシン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加、低プロラクチン血症、性腺機能低下、乳汁分泌障害、血中インスリン異常	
泌尿器			尿潜血、尿閉、頻尿、蛋白尿、尿失禁、緊張性膀胱、排尿異常、尿中ケトン体陽性、血中尿素増加	
肝臓			肝障害、AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、 $\gamma$ -GTP 上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH 上昇、ALP 上昇	
過敏症			発疹、そう痒症、紅斑、湿疹、薬疹	
皮膚			皮膚炎、ざ瘡、逆むけ、皮膚乾燥、多汗症、寝汗	

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
代謝異常		CK 上昇	糖尿病、脂質異常症、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低リン血症、血中尿酸減少	
呼吸器			肺炎、誤嚥性肺炎、気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、呼吸困難、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血	上咽頭炎
眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、結膜炎、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、羞明	
筋骨格系			筋肉痛、背部痛、顎痛、筋攣縮、筋緊張、頸部痛、四肢痛、関節硬直、筋力低下、姿勢異常、大腿骨骨折、脊柱変形	
その他	体重増加	歩行障害	疲労、倦怠感、体重減少、ほてり、無力症、疼痛、不快感、灼熱感、性器出血、非心臓性胸痛、カンジダ症、真菌感染、悪寒、異常感、熱感、浮腫、異物感、脱水、活動性低下、転倒	体温調節障害

(解説)

国内の統合失調症患者を対象とした用量検討試験、長期投与試験と外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験 2 試験に加え、国内のうつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験、長期投与試験、国内のアルツハイマー型認知症に伴う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、継続投与試験の合計 8 試験で認められた副作用の発現状況、及び企業中核データシート (CCDS) に基づいて記載しています。

## ◆副作用頻度一覧表等

	統合失調症		うつ病・ うつ状態		アルツハイマー型 認知症に伴う アジテーション		全体	
	承認時		効能追加時		効能追加時			
調査症例数	1520		601		323		2444	
副作用発現症例数	542		349		186		1077	
副作用発現症例率（%）	35.7		58.1		57.6		44.1	
副作用名	副作用発現数（%）							
感染症および寄生虫症								
気管支炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
結膜炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
感染性皮膚炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.1)
誤嚥性肺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.1)
外陰部膣カンジダ症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
外陰膣真菌感染	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
血液およびリンパ系障害								
貧血	1	(0.1)	3	(0.5)	2	(0.6)	6	(0.2)
鉄欠乏性貧血	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
白血球増加症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
白血球減少症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
好中球減少症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
血小板増加症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
内分泌障害								
副腎皮質機能亢進症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
高プロラクチン血症	9	(0.6)	22	(3.7)	3	(0.9)	34	(1.4)
甲状腺機能亢進症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
低プロラクチン血症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
甲状腺機能低下症	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
原発性性腺機能低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
代謝および栄養障害								
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.1)
糖尿病	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
高コレステロール血症	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
高血糖	0	(0.0)	4	(0.7)	3	(0.9)	7	(0.3)
高カリウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
過食	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
高トリグリセリド血症	1	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.1)
高尿酸血症	1	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.3)	4	(0.2)
低カリウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)	3	(0.9)	4	(0.2)
低ナトリウム血症	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
低リン血症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
食欲亢進	7	(0.5)	24	(4.0)	1	(0.3)	32	(1.3)
脂質異常症	1	(0.1)	4	(0.7)	0	(0.0)	5	(0.2)
高インスリン血症	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
高インスリン症	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
食欲減退	13	(0.9)	1	(0.2)	18	(5.6)	32	(1.3)
高脂血症	0	(0.0)	5	(0.8)	1	(0.3)	6	(0.2)
過小食	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
2型糖尿病	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
精神障害								
異常な夢	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
激越	26	(1.7)	0	(0.0)	2	(0.6)	28	(1.1)
不安	4	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.3)	8	(0.3)
無感情	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
歯ぎしり	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
神経性過食症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
妄想	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	統合失調症		うつ病・ うつ状態		アルツハイマー型 認知症に伴う アジテーション		全体	
抑うつ気分	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
うつ病	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
感情の貧困	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
幻聴	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
敵意	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
軽躁	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
衝動行為	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
不眠症	65	(4.3)	22	(3.7)	13	(4.0)	100	(4.1)
易刺激性	2	(0.1)	1	(0.2)	1	(0.3)	4	(0.2)
リビドー減退	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
気力低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
躁病	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
中期不眠症	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
悪夢	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
パニック障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
落ち着きのなさ	9	(0.6)	2	(0.3)	2	(0.6)	13	(0.5)
統合失調症	46	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	46	(1.9)
睡眠障害	1	(0.1)	3	(0.5)	0	(0.0)	4	(0.2)
自殺念慮	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
チック	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
抜毛癖	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
せっかち	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
無為	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
感情不安定	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
大うつ病	0	(0.0)	6	(1.0)	0	(0.0)	6	(0.2)
精神病性障害	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
睡眠の質低下	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
知覚変容発作	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
早朝覚醒型不眠症	2	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.2)
離人感・現実感消失障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
神経系障害								
アカシジア	78	(5.1)	125	(20.8)	6	(1.9)	209	(8.6)
意識変容状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
運動緩慢	4	(0.3)	10	(1.7)	36	(11.1)	50	(2.0)
灼熱感	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
注意力障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
浮動性めまい	21	(1.4)	13	(2.2)	3	(0.9)	37	(1.5)
体位性めまい	3	(0.2)	1	(0.2)	0	(0.0)	4	(0.2)
よだれ	2	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	4	(0.2)
ジスキネジア	9	(0.6)	16	(2.7)	6	(1.9)	31	(1.3)
構音障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
ジストニア	4	(0.3)	11	(1.8)	13	(4.0)	28	(1.1)
錐体外路障害	28	(1.8)	26	(4.3)	17	(5.3)	71	(2.9)
頭部不快感	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
頭痛	68	(4.5)	6	(1.0)	2	(0.6)	76	(3.1)
過眠症	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
感覚鈍麻	0	(0.0)	2	(0.3)	1	(0.3)	3	(0.1)
悪性症候群	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
錯感覚	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
パーキンソニズム	8	(0.5)	6	(1.0)	17	(5.3)	31	(1.3)
精神運動亢進	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
鎮静	16	(1.1)	0	(0.0)	3	(0.9)	19	(0.8)
痙攣発作	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
傾眠	30	(2.0)	28	(4.7)	49	(15.2)	107	(4.4)
失神	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	2	(0.1)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	統合失調症	うつ病・ うつ状態	アルツハイマー型 認知症に伴う アジテーション	全体
遅発性ジスキネジア	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (<0.1)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
振戦	43 (2.8)	43 (7.2)	14 (4.3)	100 (4.1)
平衡障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
起立障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.1)
パーキンソン歩行	1 (0.1)	0 (0.0)	5 (1.5)	6 (0.2)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (<0.1)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
起立不耐性	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
頭部動揺	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口下顎ジストニア	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
鎮静合併症	1 (0.1)	0 (0.0)	29 (9.0)	30 (1.2)
<b>眼障害</b>				
眼瞼痙攣	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
ドライアイ	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼瞼下垂	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
流涙増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
眼球回転発作	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
羞明	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)
霧視	5 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.2)
瞬目過多	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
<b>耳および迷路障害</b>				
耳鳴	1 (0.1)	3 (0.5)	0 (0.0)	4 (0.2)
回転性めまい	3 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	5 (0.2)
<b>心臓障害</b>				
不整脈	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
第一度房室ブロック	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.6)	4 (0.2)
徐脈	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
右脚ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)
動悸	1 (0.1)	4 (0.7)	1 (0.3)	6 (0.2)
洞性徐脈	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
頻脈	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
心室性期外収縮	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.1)
<b>血管障害</b>				
潮紅	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
高血圧	7 (0.5)	9 (1.5)	1 (0.3)	17 (0.7)
低血圧	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
起立性低血圧	3 (0.2)	2 (0.3)	0 (0.0)	5 (0.2)
末梢循環不良	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
深部静脈血栓症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
ほてり	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
息詰まり感	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
咳嗽	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
呼吸困難	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
肺塞栓症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
<b>胃腸障害</b>				
腹部不快感	7 (0.5)	3 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.4)
腹部膨満	1 (0.1)	2 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.1)
腹痛	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
上腹部痛	5 (0.3)	2 (0.3)	0 (0.0)	7 (0.3)
裂肛	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	統合失調症		うつ病・ うつ状態		アルツハイマー型 認知症に伴う アジテーション		全体	
慢性胃炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
便秘	28	(1.8)	14	(2.3)	10	(3.1)	52	(2.1)
下痢	13	(0.9)	3	(0.5)	0	(0.0)	16	(0.7)
口内乾燥	14	(0.9)	1	(0.2)	1	(0.3)	16	(0.7)
消化不良	9	(0.6)	1	(0.2)	0	(0.0)	10	(0.4)
嚥下障害	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.2)	4	(0.2)
鼓腸	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
排便回数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
胃炎	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
胃食道逆流性疾患	4	(0.3)	1	(0.2)	0	(0.0)	5	(0.2)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
歯肉痛	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
歯肉腫脹	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
口唇乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
悪心	28	(1.8)	5	(0.8)	3	(0.9)	36	(1.5)
口腔内不快感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
唾液変性	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
流涎過多	7	(0.5)	11	(1.8)	26	(8.0)	44	(1.8)
嘔吐	12	(0.8)	1	(0.2)	1	(0.3)	14	(0.6)
肝胆道系障害								
肝機能異常	4	(0.3)	7	(1.2)	6	(1.9)	17	(0.7)
脂肪肝	1	(0.1)	2	(0.3)	0	(0.0)	3	(0.1)
高ビリルビン血症	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
肝障害	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
薬物性肝障害	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.1)
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
皮膚炎	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
皮膚乾燥	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
異汗性湿疹	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
湿疹	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
紅斑	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
多汗症	0	(0.0)	4	(0.7)	1	(0.3)	5	(0.2)
寝汗	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
そう痒症	3	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.1)
発疹	7	(0.5)	1	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.3)
丘疹性皮疹	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
小水疱性皮疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
逆むけ	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
関節硬直	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
脊柱後弯症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
筋固縮	6	(0.4)	9	(1.5)	32	(9.9)	47	(1.9)
筋痙縮	5	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.2)
筋攣縮	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
筋力低下	0	(0.0)	1	(0.2)	2	(0.6)	3	(0.1)
筋肉痛	4	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.2)
頸部痛	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
四肢痛	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
顎痛	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
姿勢異常	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	3	(0.1)
横紋筋融解症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
筋緊張	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
筋骨格硬直	7	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.3)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	統合失調症	うつ病・ うつ状態	アルツハイマー型 認知症に伴う アジテーション	全体
腎および尿路障害				
緊張性膀胱	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.1)
排尿異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (<0.1)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (<0.1)
起立性蛋白尿症	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
頻尿	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
切迫性尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (<0.1)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.1)
尿閉	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
生殖系および乳房障害				
月経困難症	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
不規則月経	2 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.1)
陰部そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
膣出血	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
乳汁分泌障害	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
勃起不全	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
重度月経出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	3 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
活動性低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.1)
不快感	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
疲労	12 (0.8)	4 (0.7)	2 (0.6)	18 (0.7)
異常感	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
熱感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歩行障害	3 (0.2)	3 (0.5)	26 (8.0)	32 (1.3)
歩行不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (<0.1)
倦怠感	8 (0.5)	14 (2.3)	1 (0.3)	23 (0.9)
浮腫	0 (0.0)	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.1)
疼痛	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.1)
口渇	4 (0.3)	6 (1.0)	0 (0.0)	10 (0.4)
異物感	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
非心臓性胸痛	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
歩行速度低下	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.1)
臨床検査				
活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)	13 (2.2)	0 (0.0)	17 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.4)	7 (1.2)	0 (0.0)	13 (0.5)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血中コルチコトロピン増加	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	15 (1.0)	8 (1.3)	10 (3.1)	33 (1.4)
血中ブドウ糖増加	2 (0.1)	6 (1.0)	0 (0.0)	8 (0.3)
血中インスリン異常	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.1)
血中インスリン増加	3 (0.2)	9 (1.5)	2 (0.6)	14 (0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.6)	4 (0.2)
拡張期血圧上昇	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (<0.1)
血圧上昇	3 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.3)	6 (0.2)
血中プロラクチン減少	1 (0.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
血中プロラクチン増加	16 (1.1)	26 (4.3)	5 (1.5)	47 (1.9)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.2)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	統合失調症		うつ病・ うつ状態		アルツハイマー型 認知症に伴う アジテーション		全体	
血中トリグリセリド増加	1	(0.1)	6	(1.0)	0	(0.0)	7	(0.3)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
血中尿酸減少	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
血中尿酸増加	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
心電図QRS群延長	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
心電図QT延長	4	(0.3)	2	(0.3)	3	(0.9)	9	(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.1)	6	(1.0)	0	(0.0)	8	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
ヘモグロビン減少	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
心拍数増加	1	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.1)
肝機能検査異常	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
好中球数減少	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
好中球数増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
血小板数減少	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
総蛋白減少	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
プロトロンビン時間延長	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
体重減少	5	(0.3)	1	(0.2)	6	(1.9)	12	(0.5)
体重増加	47	(3.1)	96	(16.0)	4	(1.2)	147	(6.0)
白血球数減少	2	(0.1)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(0.1)
白血球数増加	2	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.1)
心電図異常T波	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
尿潜血陽性	2	(0.1)	2	(0.3)	1	(0.3)	5	(0.2)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(1.2)	5	(0.2)
遊離サイロキシン減少	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
遊離サイロキシン増加	1	(0.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(<0.1)
尿中ケトン体陽性	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(<0.1)
肝酵素上昇	1	(0.1)	1	(0.2)	2	(0.6)	4	(0.2)
便潜血陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
ウエスト周囲径増加	0	(0.0)	2	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.1)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	8	(1.3)	0	(0.0)	8	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症								
転倒	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)	3	(0.1)
大腿骨頸部骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)
大腿骨骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(<0.1)

副作用発現数 (%) は、(副作用発現数/調査症例数) × 100で算出した。

MedDRA基本語による集計 (MedDRA Ver 25.0)

★ 上記の副作用の他にも国内単回投与試験、国内反復投与試験又は海外プラセボ対照二重盲検試験、経口剤での臨床試験又は自発報告等に基づく副作用も報告されていますので、電子添文をご参照ください。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 13. 過量投与

## 13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告で、最高 54 mg まで急性過量投与された成人において、幻聴等の症状が報告されている。

## 13.2 処置

活性炭の早期投与により C<sub>max</sub> 及び AUC が低下することが確認されているが、本剤の過量投与に対する治療的処置として有効であるかについては十分な情報が得られていない。また、本剤は血

漿蛋白質への結合率が高いことから、血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.4 参照]

(解説)

本剤を過量投与した際の症状及び講じるべき処置について注意喚起するために設定しました。

<参考>

活性炭：

健康成人において、プレクスピプラゾール 2mg 投与 1 時間後の活性炭（経口活性炭/ソルビトール 50g/240mL）投与で、プレクスピプラゾールの C<sub>max</sub> は約 5～23%、AUC は約 31～46%低下した。

## 11. 適用上の注意

レキサルティ錠 1mg・2mg

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

薬剤の交付時に、患者及びその家族へ、指導を行ってください。

本剤の包装には一部 PTP(Press Through Package)を使用しているため、日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

レキサルティ OD 錠 0.5mg・1mg・2mg

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

(解説)

14.1.1 薬剤の交付時に、患者及びその家族へ、指導を行ってください。

本剤の包装には一部 PTP(Press Through Package)を使用しているため、日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

14.1.2 本剤は、口腔粘膜からの吸収により効果の発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲みこむよう指導してください。

14.1.3 本剤を寝たままの状態では水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こす可能性があるため、寝たままの状態では、水なしで服用しないよう指導してください。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。[5.3 参照]

## くうつ病・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）

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した<sup>45)</sup>。[5.2、8.9-8.12、9.1.6 参照]

## (解説)

15.1.1 臨床試験にて、本剤使用後の原因不明の突然死が報告されています。抗精神病薬は頻脈、不整脈、心伝導系障害など、様々な心電図異常を生じさせることがよく知られています。突然死と関係が深いと思われるのは、急性房室ブロック(Adams-Stokes 症候群)、QTc 延長症候群、更にはそれが進行した場合の TdP (Torsade de pointes) です。近年では、抗精神病薬の心毒性の指標の一つとして QTc 延長がしばしば取り上げられるようになりました。QTc を延長させる薬物としては、抗精神病薬以外にもキニジン、プロカインアミド、三環系抗うつ剤、フレカイニド等が知られています。したがって、これらの薬物の併用にも注意してください。

15.1.2 米国食品医薬品局 (FDA) は、高齢認知症患者を対象とした 4 つの非定型抗精神病薬 (アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン) についての 17 の臨床試験の成績を解析し、薬剤投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6~1.7 倍高かったとの結果に基づき、2005 年 4 月に米国における全ての非定型抗精神病薬の添付文書等に注意喚起を記載するよう指示しました。死因は様々でしたが、主に心血管系 (心不全、突然死等) 又は感染症 (肺炎等) による死亡でした。また、FDA は、その後得られた同患者群における疫学調査<sup>46)、47)</sup>の結果に基づき、2008 年 6 月に米国における全ての定型及び非定型抗精神病薬の添付文書等に注意喚起を記載するよう指示しました。

この対応を受け、国内においてもすべての抗精神病薬で同様に注意喚起を記載することとしました。

15.1.3 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡 (平成 19 年 10 月 31 日付) ]

米国食品医薬品局 (FDA) は、SSRI 及び SNRI 等に加えて他の抗うつ剤、及び成人にも検討対象に、大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした短期プラセボ対照臨床試験の検討を行いました。その結果、プラセボを投与された患者と比較して、24歳以下の患者では抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現リスクが高くなることが示唆されました。

これらの検討結果に基づき、2007 年 5 月、FDA は米国で販売されている抗うつ剤の添付文書に 18~24 歳の患者に対する注意喚起を記載するよう指示を行いました。なお、25歳以上の患者における発現リスクの上昇は認められず、65歳以上においては発現のリスクは低下することが示唆されています。

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床使用に基づく情報

マウスのがん原性試験において、雌の 0.75 mg/kg/日以上で、乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。

## (解説)

非臨床試験における経口投与毒性試験の結果を記載しています。マウスのがん原性試験において、乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍 (いずれも雌の 0.75 mg/kg/日以上) の発生頻度の上昇が報告されています。これらの腫瘍はげっ歯類では高プロラクチン血症と関連した変化として良く知られています。しかし、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていません。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>48)</sup>

##### ① 中枢神経系に及ぼす影響

雄のSDラットにおける一般症状、行動及び体温に対して10 mg/kgの単回経口投与では影響はみられなかったが、30 mg/kg以上で警戒性、自発運動、触反応、四肢緊張度及び体幹緊張度の低下がみられ、鎮静、異常姿勢、カタレプシー、眼瞼下垂、軟便、陰囊の弛緩及び拡張並びに同側屈筋反射の消失がみられ、体温低下も認められた。100 mg/kgでは上記（軟便を除く）に加え、受動性亢進、振戦及び流涙もみられた。

##### ② 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

無麻酔の雄のビーグル犬において、1 mg/kgの単回経口投与では呼吸及び心血管系に影響はみられなかったが、3 mg/kg以上で血圧下降、30 mg/kgでQT間隔及びQT間隔補正值（QTc）の延長がみられた。SD雄ラットの摘出大動脈標本のフェニレフリン収縮の抑制が0.3 μmol/L以上でみられ、競合的拮抗作用を示したが（pA2値：6.91）、30 μmol/Lではフェニレフリンによる最大収縮を34%まで抑制した。ペントバルビタール麻酔下の雄のビーグル犬において、0.3及び3 mg/kgの静脈内持続投与で用量依存的にフェニレフリン昇圧反応を抑制した。ハロセン麻酔下の雄のビーグル犬において、0.3 mg/kgの静脈内持続投与では心室筋の再分極過程、有効不応期及び活動電位終末相に影響を及ぼさず、3 mg/kgで心室筋の再分極過程及び有効不応期を延長させたが、不整脈出現の指標と考えられる活動電位終末相を延長しなかった。また、hERGチャネル発現CHO-K1細胞（チャイニーズハムスター卵巣由来）のカリウム電流の抑制が0.01 μmol/L以上でみられ、IC<sub>50</sub>値は0.117 μmol/Lであった。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験<sup>49)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

雌雄のSDラット及び雌雄カニクイザルに本薬を単回投与したところ、概略の致死量は、SDラットでは、雄で2000 mg/kgより高く、雌で800から2000 mg/kgの間、カニクイザルでは、雌雄共に100 mg/kgより高いと考えられた。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### ① ラット

雌雄のSDラットを用いて13週間（雄：0、3、10、100及び300 mg/kg/日、雌：0、3、10、30及び100 mg/kg/日）及び26週間（雌雄：0、3、10、30及び100 mg/kg/日）の反復経口投与毒性試験を実施した。

雌雄の10 mg/kg/日以上で活動性低下、半閉眼又は閉眼等の症状が認められ、雄10 mg/kg/日以上及び雌30 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少及び低体温が認められた。雄3 mg/kg/日以上で乳腺の雌化、雌3及び10 mg/kg/日で体重増加、乳腺小葉過形成及び乳汁分泌、黄体肥大及び子宮上皮の粘液分泌が認められた。これらは、本薬の機能的なD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用に基づく血中プロラクチン濃度の増加に伴う変化と考えられ、本薬投与によるプロラクチン濃度の上昇は雌雄ラットで確認されている。30 mg/kg/日以上で前立腺、精囊及び精巣の精細管の萎縮が認められたが、摂餌量減少及び血中プロラクチンレベルの増加が関連したと考えられる。雄300 mg/kg/日以上、雌100 mg/kg/日以上で脳の病理組織変化（脱髄、稀突起膠細胞の壊死、白質及び灰白質の空胞化、嗅

球顆細胞の壊死、小脳プルキンエ細胞壊死)が認められたが、同用量では、重度の低体温(平均体温:30°C未満)及び死亡あるいは瀕死がみられた。本薬を1000 mg/kg/日投与した雄ラットでは脳と精巣の病変がみられたが、体温低下を抑制する飼育条件では脳病変は出現せず、精巣の病変も明瞭に軽減することが確認されたことから、これらの変化は体温低下に関連するものと考えられた。また、30 mg/kg/日以上雌雄で複数の器官(副腎、肺、肝臓及び脾臓等)に色素顆粒の沈着がみられた。本薬投与に関連した変化のほとんどが4週間あるいは13週間の休薬により消失あるいは減弱し、回復性を示した。26週間反復投与試験の無毒性量は雄が3 mg/kg/日、雌が10 mg/kg/日と推定された。

#### ②サル

雌雄のカニクイザルを用いて13週間(雌雄:0、1、3及び30 mg/kg/日)及び39週間(雌雄:0、1、3及び30 mg/kg/日)の反復経口投与毒性試験を実施した。

死亡及び瀕死が雄30 mg/kg/日及び雌3 mg/kg/日以上で認められた。薬理作用を介した活動性低下、半閉眼等の中枢症状が雌雄の1 mg/kg/日以上で認められた。3 mg/kg/日以上で血圧下降、30 mg/kg/日で体温低下及びQTc延長が雌雄の投与開始日に認められたが、これらの変化は投与期間中あるいは4週間の回復期間中に減弱あるいは消失した。39週間反復投与試験の無毒性量は雌雄とも1 mg/kg/日と推定された。

#### (3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では遺伝子突然変異は誘発されなかった。哺乳類培養細胞(マウスリンパ腫細胞)を用いた前進突然変異試験では、S9存在下3時間処理で、細胞毒性のみられる50及び70  $\mu$ mol/Lで変異原性が認められた。また、哺乳類培養細胞(CHO細胞)を用いた染色体異常試験では、S9非存在下3時間処理の50  $\mu$ mol/Lで構造異常の増加がみられた。S9存在下3時間処理では、70  $\mu$ mol/Lで構造異常がみられたが、再現性はなく不確定と判断された。一方、SDラットを用いた骨髄の小核試験では、雄では最高2000 mg/kg/日、雌では最高300 mg/kg/日までラット骨髄の多染性赤血球に小核を誘発しなかった。また、SDラットを用いた不定期DNA合成試験では、雄では最高2000 mg/kg/日、雌では最高300 mg/kg/日までラットの肝細胞に不定期DNA合成を誘発しなかった。

#### (4) がん原性試験

ICRマウスに0(水対照)、0(媒体対照)、0.75、2及び5 mg/kg/日を雄は91週目まで、雌は99週目まで反復経口投与して評価した。雌において、乳腺の腺癌及び下垂体前葉の腺腫が0.75 mg/kg/日以上、乳腺の腺扁平上皮癌が2 mg/kg/日以上でその発生率が増加したが、雄では本薬に関連した腫瘍性の変化はみられなかった。下垂体及び乳腺の増殖性変化は他の抗精神病薬でも報告があり、プロラクチン増加を介した病変と考えられた。

SDラットの雄には0(水対照)、0(媒体対照)、1、3及び10 mg/kg/日、雌には0(水対照)、0(媒体対照)、3、10及び30 mg/kg/日を104週間反復経口投与して評価したところ、雌雄とも腫瘍発生率の増加はみられなかった。

#### (5) 生殖発生毒性試験

##### ①ラットにおける雄の受胎能試験

雄のSDラットに0、3、10及び100 mg/kg/日を9週間経口投与し、無処置雌と交配させた。100 mg/kg/日で活動性低下、うずくまり、半閉眼、閉眼、流涙、体重低下及び摂餌量減少がみられたが、雄の受胎能に影響はみられなかった。以上のことから、無毒性量は一般毒性学的影響については10 mg/kg/日、生殖への影響については100 mg/kg/日と推定された。

##### ②ラットにおける雌の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌のSDラットに0、0.3、3及び30 mg/kg/日を2週間経口投与し、無処置雄と交配させた後、妊娠7日まで投与を継続した。30 mg/kg/日で活動性低下、半閉眼、閉眼、流涙がみられた。交配前には3 mg/kg/日以上で体重増加亢進及び摂餌量増加がみられ、妊娠期では、3 mg/kg/日以上で体重増加抑制、30 mg/kg/日で摂餌量減少がみられた。3 mg/kg/日以上で発情休止期の延長、軽度な雌受胎率の低下がみられ、30 mg/kg/日では軽度ながら交配期間の延長及び着床前死亡率の増加がみられた。

以上のことから、無毒性量は一般毒性学的影響及び生殖への影響については0.3 mg/kg/日、胚発生への影響については3 mg/kg/日と推定された。

③ラットの胚・胎児発生に関する試験

妊娠SDラットに0、3、10及び30 mg/kg/日を妊娠7日から妊娠17日にかけて経口投与した。母動物において、10 mg/kg/日以上で活動性低下、半閉眼及び閉眼、摂餌量の低値が、さらに、30 mg/kg/日では腹這い姿勢及び流涙、体重増加量の低値がみられた。胎児の生存性、形態形成及び成長には30 mg/kg/日まで影響はみられなかった。以上のことから、無毒性量は母動物の一般毒性学的影響については3 mg/kg/日、生殖及び発生への影響については30 mg/kg/日と推定された。

④ウサギの胚・胎児発生に関する試験

妊娠New Zealand Whiteウサギに0、10、30及び150 mg/kg/日を妊娠6日から妊娠18日にかけて経口投与した。母動物において、30 mg/kg/日以上で軟便又は下痢、体重及び摂餌量の低値が、さらに150 mg/kg/日で活動性低下、半閉眼及び閉眼がみられ、流産の頻度が増加した。胎児には150 mg/kg/日まで催奇形性はみられなかったが、胎児体重低下、骨化遅延、内臓及び骨格変異の頻度増加が150 mg/kg/日でみられた。以上のことから、無毒性量は母動物の一般毒性学的影響については10 mg/kg/日、生殖及び発生への影響については30 mg/kg/日と推定された。

⑤ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠SDラットに0、3、10及び30 mg/kg/日を妊娠7日から授乳20日（離乳前日）にかけて経口投与した。母動物において、10 mg/kg/日以上で呼吸不整、活動性低下及び半閉眼がみられた。30 mg/kg/日で妊娠期及び授乳期に体重増加抑制及び摂餌量減少がみられ、さらに出生児捕集の欠如、出生児の冷感及び胃内の乳汁欠如から示唆される哺育の障害がみられた。出生児の出生時及び生後4日生存率の減少、出生時体重の低下、体重増加抑制及び耳介開展時期の遅延が30 mg/kg/日でみられた。次世代の交配では、30 mg/kg/日で黄体数の減少がみられた。以上のことから、無毒性量は母動物の一般毒性学的影響については3 mg/kg/日、母動物の生殖（妊娠維持、分娩、授乳を含む）及び次世代への影響については10 mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

①光安全性試験

*In vitro*の哺乳類細胞（BALB/3T3 clone A31 細胞）を用いた光毒性試験では、光照射による細胞増殖阻害がみられ、IC<sub>50</sub>値は2.021 µg/mLであった。一方、雌のICRマウス（白色）に単回経口投与、雌のB6D2F1マウス（有色）に3日間反復経口投与した光毒性試験では、20 mg/kg/日の致死量でも光毒性を示唆する皮膚反応はみられなかった。

②依存性試験

雄のSDラットに混餌投与後の期間において、退薬症候は認められず、身体依存性を誘発する作用はみられなかった。また、雄又は雌アカゲザルを用いた静脈内自己投与試験では、強化効果は認められず、精神依存性を誘発する作用はみられなかった。雄のSDラットに腹腔内投与したところ、弁別刺激効果を示唆するレバー押し行動が確認された。

③免疫毒性試験

雌雄のSDラットに最大30 mg/kg/日の用量で4週間反復経口投与し、ヒツジ赤血球特異的抗体産生に及ぼす影響を検討したが、免疫毒性はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：レキサルティ錠 1mg・錠 2mg、レキサルティ OD 錠 0.5mg・1mg・2mg  
 劇薬、処方箋医薬品 （注意—医師等の処方箋により使用すること）  
 有効成分：：ブレクスピプラゾール 劇薬

### 2. 有効期間

レキサルティ錠 1mg・錠 2mg：36 箇月  
 レキサルティ OD 錠 0.5mg・1mg・2mg：36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

レキサルティ OD 錠 0.5mg・1mg・2mg

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、湿度の影響を受けやすいので、使用の都度キャップをしっかり締めること。

20.3 錠剤表面に斑点がみられることがあるが、使用色素によるものであり、品質に影響はない。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

レキサルティを服用されるうつ病患者さんにご家族の方へ Q&A（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

レキサルティを服用されるアルツハイマー型認知症の方にご家族・介護者の方へ Q&A（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アリピプラゾール、アセナピンマレイン酸塩、パリペリドン、ハロペリドール、リスペリドン、オランザピン、クエチアピソフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩、ブロナンセリン、ルラシドン塩酸塩、クロザピン、タンドスピロンクエン酸塩等

### 7. 国際誕生年月日

2015年7月10日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レキサルティ錠1mg	2018年1月19日	23000AMX00010000	2018年4月18日	2018年4月18日

レキサルティ錠2mg	2018年1月19日	23000AMX00011000	2018年4月18日	2018年4月18日
レキサルティOD錠0.5mg	2021年8月17日	30300AMX00429000	2021年11月25日	2021年11月30日
レキサルティOD錠1mg	2021年8月17日	30300AMX00430000	2021年11月25日	2021年11月30日
レキサルティOD錠2mg	2021年8月17日	30300AMX00431000	2021年11月25日	2021年11月30日

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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） 2023年12月22日

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

2024年9月24日

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

	統合失調症	うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）	アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動
レキサルティ錠1mg	8年間 (2018年1月19日 ～2026年1月18日)	4年間 (2023年12月22日 ～2027年12月21日)	4年間 (2024年9月24日 ～2028年9月23日)
レキサルティ錠2mg			
レキサルティOD錠0.5mg	残余期間 (2021年8月17日 ～2026年1月18日)		
レキサルティOD錠1mg			
レキサルティOD錠2mg			

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
レキサルティ錠1mg	1179058F1020	1179058F1020	125854701	622585401
レキサルティ錠2mg	1179058F2027	1179058F2027	125853001	622585301
レキサルティOD錠0.5mg	1179058F3023	1179058F3023	128332701	622833201
レキサルティOD錠1mg	1179058F4020	1179058F4020	128333401	622833301
レキサルティOD錠2mg	1179058F5026	1179058F5026	128334101	622833401

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内単回投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 2) 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内反復投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) 社内資料：QT/QTc 評価試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.4）
- 4) 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5）
- 5) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する短期試験（2023年12月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 6) 社内資料：アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4）
- 7) Cummings, J. et al. : Int Psychogeriatr. 2015; 27(1): 7-17. (PMID: 25311499)
- 8) 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5）
- 9) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する長期投与試験（2023年12月22日承認、CTD2.7.6.2）
- 10) 社内資料：アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを対象とした国内継続投与試験（2024年9月24日承認、CTD2.7.6.4）
- 11) 社内資料：統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験 1（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5）
- 12) 社内資料：統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験 2（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.5）
- 13) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014; 350(3): 589-604. (PMID: 24947465)
- 14) Oosterhof, C. A. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014; 351(3): 585-595. (PMID: 25225185)
- 15) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014; 350(3): 605-614. (PMID: 24947464)
- 16) 社内資料：うつ症状関連の動物モデルにおける改善作用（2023年12月22日承認、CTD2.6.2.2）
- 17) 社内資料：OD 錠の生物学的同等性
- 18) 社内資料：食事の影響試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.2）
- 19) 社内資料：CYP 阻害剤併用投与による薬物相互作用試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 20) 社内資料：リファンピシン併用投与による薬物相互作用試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 21) 社内資料：活性炭併用投与による薬物相互作用試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 22) 社内資料：CYP 阻害剤又は CYP 基質又は MDR1 基質併用投与による薬物相互作用試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 23) 社内資料：ロスバスタチン併用投与による薬物相互作用試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 24) 社内資料：オメプラゾールとの薬物相互作用試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 25) 社内資料：生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析（2023年12月22日承認、CTD 2.7.2.3）
- 26) 社内資料：日本人の母集団薬物動態解析（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.3）
- 27) 社内資料：日本人の母集団薬物動態モデルの外部検証（2024年9月24日承認、CTD2.7.2.3）
- 28) 社内資料：静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.1.2）
- 29) 社内資料：ラット胆汁排泄及び腸肝循環試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.4.6）
- 30) 社内資料：健康成人を対象とした PET 試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.4）
- 31) 社内資料：ラット乳汁移行性試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.5.10）
- 32) 社内資料：ラット吸収、分布及び排泄試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.4.6）
- 33) 社内資料：蛋白結合試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 34) 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 35) 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3）
- 36) 社内資料：推定代謝経路（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 37) 社内資料：in vitro CYP 阻害及び誘導試験（2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2）
- 38) 社内資料：in vitro 代謝物の受容体結合親和性（2018年1月19日承認、CTD2.6.2.2）
- 39) 社内資料：ラット脳移行性試験（2018年1月19日承認、CTD2.6.4.5）
- 40) 社内資料：統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした反復投与試験（2018年1月19日

承認、CTD2.7.6.3)

- 41) 社内資料:単回投与時の薬物動態, マスバランス, 食事の影響試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 42) 社内資料: in vitro ABC トランスポーター輸送及び阻害試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 43) 社内資料: in vitro SLC トランスポーター輸送及び阻害試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 44) 社内資料: 年齢及び性別の薬物動態への影響(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 45) Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880. (PMID: 19671933)
- 46) Gill, S.S. et al. : Ann Intern Med. 2007; 146(11): 775-786. (PMID: 17548409)
- 47) Schneeweiss, S. et al. : CMAJ. 2007; 176(5): 627-632. (PMID: 17325327)
- 48) 社内資料: 安全性薬理試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.4)
- 49) 社内資料: 毒性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.6)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ブレクスピプラゾールは、欧米を含め 60 カ国以上で承認されている（2024 年 7 月現在）。主な外国での発売状況は以下のとおりである。

なお、日本における効能又は効果は、以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

〈効能又は効果〉

- 統合失調症
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
- アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動

発売国	販売名	販売会社	剤形	発売年月	効能・効果	用法・用量
米国	REXULTI	Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.	錠剤	2015 年 7 月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD) in adults</li> <li>・ Treatment of schizophrenia in adults and pediatric patients ages 13 years and older</li> <li>・ Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease</li> </ul>	A
デンマーク	RXULTI	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤	2019 年 4 月	Treatment of schizophrenia in adults	B
フィンランド	RXULTI	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤	2019 年 5 月	Treatment of schizophrenia in adults	B
オランダ	RXULTI	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤	2019 年 3 月	Treatment of schizophrenia in adults	B
ノルウェー	RXULTI	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.	錠剤	2019 年 4 月	Treatment of schizophrenia in adults	B
カナダ	REXULTI	Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.	錠剤	2017 年 4 月	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Treatment of schizophrenia in adults</li> <li>・ Adjunct to antidepressants for the treatment of major depressive disorder (MDD) in adult patients with an inadequate response to prior antidepressant treatments during the current episode</li> <li>・ Symptomatic management of agitation associated with Alzheimer's dementia (AAD) in patients with aggressive behaviour, unresponsive to non-pharmacological approaches</li> </ul>	C
オーストラリア	REXULTI	H. Lundbeck A/S	錠剤	2017 年 6 月	In adult patients for the treatment of schizophrenia	D

**A:**Administration Information

Administer REXULTI orally, once daily with or without food

Recommended Dosage for Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (Adults)

The recommended starting REXULTI dosage for the adjunctive treatment of MDD in adults is 0.5 mg or 1 mg orally once daily. Titrate to 1 mg once daily, then titrate to the target dosage of 2 mg once daily (based on the patient's clinical response and tolerability, increase the dosage at weekly intervals). The maximum recommended daily dosage is 3 mg. Periodically reassess to determine the continued need and appropriate dosage for treatment.

Recommended Dosage for Schizophrenia (Adults and Pediatric Patients 13 to 17 Years)Adults

The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of schizophrenia in adults is 1 mg orally once daily on Days 1 to 4. Titrate to 2 mg once daily on Day 5 through Day 7. On Day 8, the dosage can be increased to the maximum recommended daily dosage of 4 mg based on clinical response and tolerability.

The recommended target dosage is 2 mg to 4 mg once daily.

Pediatric Patients (13 to 17 years of age)

The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of schizophrenia in pediatric patients 13 to 17 years of age is 0.5 mg orally once daily on Days 1 to 4. On Days 5 through 7, titrate to 1 mg per day and on Day 8 titrate to 2 mg based on clinical response and tolerability. Weekly dose increases can be made in 1 mg increments. A recommended target dosage is 2 to 4 mg once daily. The maximum recommended daily dosage is 4 mg.

Recommended Dosage for Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease is 0.5 mg orally once daily on Days 1 to 7. Increase the dosage on Days 8 through 14 to 1 mg once daily, and on Day 15 to 2 mg once daily. The recommended target dose is 2 mg once daily. The dosage can be increased to the maximum recommended daily dosage of 3 mg once daily after at least 14 days, based on clinical response and tolerability.

**B:**

The recommended starting dose for brexpiprazole is 1 mg once daily on days 1 to 4.

The recommended target dose range is 2 mg to 4 mg once daily.

Based on the patient's clinical response and tolerability, the brexpiprazole dose can be titrated to 2 mg once daily on day 5 through day 7 and then to 4 mg on day 8.

The maximum recommended daily dose is 4 mg.

*Switching from other antipsychotics to brexpiprazole*

When switching from other antipsychotics to brexpiprazole, gradual cross-titration should be considered, with gradual discontinuation of the previous treatment while brexpiprazole treatment is initiated.

*Switching to other antipsychotics from brexpiprazole*

When switching to other antipsychotics from brexpiprazole, no gradual cross-titration is needed. The new antipsychotic should be initiated in its lowest dose while brexpiprazole is discontinued. It should be considered that plasma concentration of brexpiprazole will decline gradually and will be completely washed out in 1 to 2 weeks.

Method of administration

Oral use

The film-coated tablets can be taken with or without food.

**C:**Schizophrenia

The recommended starting dosage for REXULTI is 1 mg once daily on Days 1 to 4.

The recommended target REXULTI dosage is 2 mg to 4 mg once daily. In short-term fixed-dose clinical trials, the dose was titrated to 2 mg once daily on Day 5 through Day 7, then to 4 mg on Day 8. The maximum recommended daily dosage is 4 mg.

Patients should be treated with the lowest effective dose that provides optimal clinical response and tolerability.

Adjunctive Treatment in Major Depressive Disorder (MDD)

The dose range of 1 to 3 mg/day was evaluated as adjunctive treatment in clinical trials. No additional benefit was demonstrated at doses greater than 2 mg/day.

The required length of adjunctive treatment with REXULTI is not known. When prescribed as an adjunct to antidepressants in the treatment of MDD, REXULTI should be used for the shortest period of time that is clinically indicated.

The recommended starting dose for REXULTI as adjunctive treatment is 0.5 mg or 1 mg once daily.

Titrate to 1 mg once daily, then up to the recommended target dosage of 2 mg once daily. Dosage increases should occur at weekly intervals based on the patient's clinical response and tolerability. The maximum recommended dose is 2 mg once daily.

Agitation Associated with Alzheimer's Dementia (AAD)

Physicians are advised to assess the risks and benefits of the use of REXULTI in elderly patients with AAD, taking into account risk predictors for stroke or existing cardiovascular comorbidities in the individual patient.

Discontinuation should be considered if signs and symptoms of cerebrovascular adverse events occur.

The recommended starting dose for REXULTI is 0.5 mg once daily on Days 1 to 7.

Titrate to 1 mg once daily on Days 8 through 14, and to 2 mg once daily on Day 15. The recommended target dose is 2 mg once daily. After at least 14 days at 2 mg once daily, the dose can be increased to the maximum recommended dose of 3 mg daily, if clinically warranted.

The maximum recommended dose is 3 mg daily. To minimize the risk of adverse events, the lowest effective dose should be used.

#### D:

The recommended starting dose for REXULTI in the treatment of patients with schizophrenia is 1 mg once daily on Days 1 to 4.

The recommended target dose range is 2 mg to 4 mg once daily. Titrate to 2 mg once daily on Day 5, then to 4 mg on Day 8 based on the patient's clinical response and tolerability. The maximum recommended daily dosage is 4 mg.

*Maintenance treatment:* The recommended maintenance dose range is 2 mg/day to 4 mg/day. Periodically reassess to determine the continued need for maintenance treatment and appropriate dosage.

REXULTI can be given with or without food.

#### [米国における承認内容]

剤形・含量	錠剤：0.25、0.5、1、2、3、4 mg 錠
効能・効果	<p>REXULTI is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD) in adults</li> <li>• Treatment of schizophrenia in adults and pediatric patients ages 13 years and older</li> <li>• Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease</li> </ul> <p><u>Limitations of Use:</u> REXULTI is not indicated as an as needed ("prn") treatment for agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease.</p>
用法・用量	<p><u>Administration Information</u></p> <p>Administer REXULTI orally, once daily with or without food</p> <p><u>Recommended Dosage for Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (Adults)</u></p> <p>The recommended starting REXULTI dosage for the adjunctive treatment of MDD in adults is 0.5 mg or 1 mg orally once daily. Titrate to 1 mg once daily, then titrate to the target dosage of 2 mg once daily (based on the patient's clinical response and tolerability, increase the dosage at weekly intervals). The maximum recommended daily dosage is 3 mg. Periodically reassess to determine the continued need and appropriate dosage for treatment.</p> <p><u>Recommended Dosage for Schizophrenia (Adults and Pediatric Patients 13 to 17 Years)</u></p> <p><u>Adults</u></p> <p>The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of schizophrenia in adults is 1 mg orally once daily on Days 1 to 4. Titrate to 2 mg once daily on Day 5 through Day 7. On Day 8, the dosage can be increased to the maximum recommended daily dosage of 4 mg based on clinical response and tolerability. The recommended target dosage is 2 mg to 4 mg once daily.</p> <p><u>Pediatric Patients (13 to 17 years of age)</u></p> <p>The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of schizophrenia in pediatric patients 13 to 17 years of age is 0.5 mg orally once daily on Days 1 to 4. On Days 5 through 7, titrate to 1 mg per day and on Day 8 titrate to 2 mg based on clinical response and tolerability. Weekly dose increases can be made in 1 mg increments. A recommended target dosage is 2 to 4 mg once daily. The maximum recommended daily dosage is 4 mg.</p> <p><u>Recommended Dosage for Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease</u></p> <p>The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease is 0.5 mg orally once daily on Days 1 to 7. Increase the dosage on Days 8 through 14 to 1 mg once daily, and on Day 15 to 2 mg once daily. The recommended target dose is 2 mg once daily. The dosage can be increased to the maximum recommended daily dosage of 3 mg once daily after at least 14 days, based on clinical response and tolerability.</p> <p><u>Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment</u></p> <p>The maximum recommended dosage in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score <math>\geq 7</math>) is</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 mg orally once daily in patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, and</li> <li>3 mg orally once daily in patients with schizophrenia</li> </ul> <p><u>Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment</u></p>

The maximum recommended dosage in patients with creatinine clearance CrCl<60 mL/minute is

2 mg orally once daily in patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease and

3 mg orally once daily in patients with schizophrenia

**Dosage Modifications for CYP2D6 Poor Metabolizers and for Concomitant Use with CYP Inhibitors or Inducers**

Dosage modifications are recommended in patients who are known cytochrome P450 (CYP) 2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors, CYP2D6 inhibitors, or strong CYP3A4 inducers (see Table 1). If the concomitant drug is discontinued, adjust the REXULTI dosage to its original level. If the concomitant CYP3A4 inducer is discontinued, reduce the REXULTI dosage to the original level over 1 to 2 weeks.

Table 1: Dosage Modifications of REXULTI for CYP2D6 Poor Metabolizers and for Concomitant Use with CYP3A4 Inhibitors, CYP2D6 Inhibitors, or CYP3A4 Inducers

Factors	Adjusted REXULTI Dosage
<b>CYP2D6 Poor Metabolizers</b>	
CYP2D6 poor metabolizers	Administer half of the recommended dosage.
Known CYP2D6 poor metabolizers taking strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dosage.
<b>Patients Taking CYP2D6 Inhibitors and/or CYP3A4 Inhibitors</b>	
Strong CYP2D6 inhibitors*	Administer half of the recommended dosage.
Strong CYP3A4 inhibitors	Administer half of the recommended dosage.
Strong/moderate CYP2D6 inhibitors with strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dosage.
<b>Patients Taking CYP3A4 Inducers</b>	
Strong CYP3A4 inducers	Double the recommended dosage over 1 to 2 weeks.

\* In the clinical studies examining the use of REXULTI for the adjunctive treatment of MDD, dosage was not adjusted for strong CYP2D6 inhibitors (e.g., paroxetine, fluoxetine). Thus, CYP considerations, are already factored into general dosing recommendations, and REXULTI may be administered without dosage adjustment in patients with MDD.

更新日 2024年5月7日

**[欧州における承認内容]**

剤形・含量	錠剤：0.25、0.5、1、2、3、4 mg 錠
効能・効果	REXULTI is indicated for the treatment of schizophrenia in adults.
用法・用量	<p><b>Posology</b> The recommended starting dose for brexpiprazole is 1 mg once daily on days 1 to 4. The recommended target dose range is 2 mg to 4 mg once daily. Based on the patient's clinical response and tolerability, the brexpiprazole dose can be titrated to 2 mg once daily on day 5 through day 7 and then to 4 mg on day 8. The maximum recommended daily dose is 4 mg.</p> <p><b>Switching from other antipsychotics to brexpiprazole</b> When switching from other antipsychotics to brexpiprazole, gradual cross-titration should be considered, with gradual discontinuation of the previous treatment while brexpiprazole treatment is initiated.</p> <p><b>Switching to other antipsychotics from brexpiprazole</b> When switching to other antipsychotics from brexpiprazole, no gradual cross-titration is needed. The new antipsychotic should be initiated in its lowest dose while brexpiprazole is discontinued. It should be considered that plasma concentration of brexpiprazole will decline gradually and will be completely washed out in 1 to 2 weeks.</p> <p><b>Special populations</b></p> <p><b>Elderly</b> The safety and efficacy of brexpiprazole in the treatment of schizophrenia in patients aged 65 years and older have not been established. It is not possible to advise on a minimum effective/safe dose in this population.</p> <p><b>Renal impairment</b> The maximum recommended dose in patients with moderate to severe impaired renal function is reduced to 3 mg once daily.</p> <p><b>Hepatic impairment</b> The maximum recommended dose in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score <math>\geq 7</math>) is reduced to 3 mg once daily.</p> <p><b>CYP2D6 poor metabolisers</b> Dosing modifications to half the recommended doses is required for patients with known</p>

CYP2D6 poor metaboliser status. Further dosing modifications to a quarter of the recommended dose is required for known CYP2D6 poor metabolisers while taking strong or moderate CYP3A4 inhibitors.

*Dose adjustments due to interactions*

Dose adjustments should be made in patients taking concomitant strong CYP3A4 inhibitors/inducers or strong CYP2D6 inhibitors. If the CYP3A4 inhibitor/inducers or CYP2D6 inhibitor is withdrawn, the brexpiprazole dose may need to be returned to the dose used before the initiation of the concomitant therapy. In case of adverse reactions despite dose adjustments of RXULTI, the necessity of concomitant use of RXULTI and CYP2D6 or CYP3A4 inhibitor should be reassessed.

Table 1: Dose adjustments of RXULTI in patients who are CYP2D6 poor metabolisers and for concomitant use with CYP inhibitors

Factors	Adjusted dose
<b>CYP2D6 poor metabolizers</b>	
Known CYP2D6 poor metabolisers	Administer half of the recommended dose
Known CYP2D6 poor metabolisers taking strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dose
<b>Patients taking CYP2D6 inhibitors and/or CYP3A4 inhibitors</b>	
Strong CYP2D6 inhibitors	Administer half of the recommended dose
Strong CYP3A4 inhibitors	Administer half of the recommended dose
Strong/moderate CYP2D6 inhibitors with strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dose

*Patients taking strong CYP3A4 inducers*

If brexpiprazole is used concomitantly with strong CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin), in a patient stabilised on brexpiprazole it is necessary to titrate the daily dose of brexpiprazole stepwise up to double the recommended dose over the course of 1 to 2 weeks. Thereafter, if according to the clinical response, further dose adjustments are required, the dose may be increased up to a maximum of three times the recommended daily dose. Daily dose must not exceed 12 mg when brexpiprazole is used concomitantly with strong CYP3A4 inducers. Twice daily divided dosing of brexpiprazole is preferable, as once daily dosing results in high peak to trough fluctuation.

CYP3A4 inducers exert their effect in a time-dependent manner, and may take at least 2 weeks to reach maximal effect after introduction. Conversely, on discontinuation, CYP3A4 induction may take at least 2 weeks to decline.

*Paediatric population*

The safety and efficacy of brexpiprazole in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use

The film-coated tablets can be taken with or without food.

更新日 2023年6月14日

## 2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	米国の添付文書 (2024年5月7日)	<p><u>Risk Summary</u> Adequate and well-controlled studies have not been conducted with REXULTI in pregnant women to inform drug-associated risks. However, neonates whose mothers are exposed to antipsychotic drugs, like REXULTI, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms. In animal reproduction studies, no teratogenicity was observed with oral administration of brexpiprazole to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to 73 and 146 times, respectively, of maximum recommended human dose (MRHD) of 4 mg/day on a mg/m<sup>2</sup> basis. However, when pregnant rats were administered brexpiprazole during the period of organogenesis through lactation, the number of perinatal deaths of pups was increased at 73 times the MRHD. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <u>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</u> Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder, have been reported in neonates whose mothers were exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately.</p> <p><u>Lactation</u> <u>Risk Summary</u> Lactation studies have not been conducted to assess the presence of brexpiprazole in human milk, the effects of brexpiprazole on the breastfed infant, or the effects of brexpiprazole on milk production. Brexpiprazole is present in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REXULTI and any potential adverse effects on the breastfed infant from REXULTI or from the underlying maternal condition.</p>
	欧州の添付文書 (2023年6月14日)	<p><u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data from the use of brexpiprazole in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Brexpiprazole is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.</p> <p>Neonates exposed to antipsychotics, including brexpiprazole, during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder. Consequently, new-borns should be monitored carefully.</p> <p><u>Breast-feeding</u> It is unknown whether brexpiprazole/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of brexpiprazole/ metabolites in milk of rats. A risk to the new-borns/infants cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from brexpiprazole therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.</p>

<p>オーストラリアの分類 (2024年3月18日)</p>	<p><b><u>Use in Pregnancy (Category C)</u></b>  Safe use of REXULTI during pregnancy or lactation has not been established. Therefore, use of REXULTI in pregnancy, in nursing mothers, or in women of childbearing potential requires that the benefits of treatment be weighed against the possible risks to mother and child.  Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk of extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalisation.  The effect of REXULTI on labour and delivery in humans is unknown. Parturition in rats was not affected by brexpiprazole.</p> <p><b><u>Use in lactation</u></b>  Brexpiprazole and/or its metabolites was excreted in milk of rats during lactation, with milk levels about 1-2-fold maternal blood levels. It is not known whether brexpiprazole or its metabolites are excreted in human milk. Because of the potential for serious, potentially long-lived, adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug considering the risk of drug discontinuation to the mother.</p> <p>&lt;参考：分類の概要&gt;  <b>Category C</b>  Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.</p>
------------------------------------	--

小児	米国の添付文書 (2024年5月7日)	<p><u>Schizophrenia</u>          The safety and effectiveness of REXULTI for treatment of schizophrenia have been established in pediatric patients 13 years of age and older. Use of REXULTI in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with schizophrenia, pharmacokinetic data from adults and pediatric patients, and safety data in pediatric patients 13 to 17 years of age.</p> <p><u>Major Depressive Disorder</u>          Safety and effectiveness of REXULTI for treatment of major depressive disorder have not been established. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients.</p> <p><u>Irritability Associated with Autism Spectrum Disorder</u>          The safety and effectiveness of REXULTI for the treatment of irritability associated with autism spectrum disorder have not been established in pediatric patients. Effectiveness was not demonstrated, in an 8-week, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose clinical study conducted in 119 REXULTI-treated pediatric patients 5 to 17 years of age with irritability associated with autism spectrum disorder diagnosed by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition [DSM-5] criteria. In this study, somnolence (including sedation) occurred at a higher rate than reported in other REXULTI studies evaluating adults and elderly patients (16% in REXULTI-treated pediatric patients versus 5% for placebo). The mean increase in age-and-gender adjusted body weight z-score from baseline to last visit was 0.3 for REXULTI-treated patients versus 0.1 for placebo-treated patients. Increases in age-and-gender adjusted body weight z-score of at least 0.5 SD from baseline was higher in REXULTI-treated patients versus placebo (19% versus 5%).          Of the 119 patients from this study, 95 patients entered the open-label treatment study and received up to 26 weeks of daily treatment with brexpiprazole. During the open-label treatment period, 2% of patients discontinued due to weight increase. In patients previously treated with REXULTI for 8 weeks, the mean increase in weight from the open-label study baseline to last visit was 4.5 kg. and 26% of patients had an increase in age-and-gender-adjusted body weight z-score of at least 0.5 SD from baseline.</p>
	欧州の添付文書 (2023年6月14日)	<p>The safety and efficacy of brexpiprazole in children and adolescents aged less than 18 years have not been established. No data are available.</p>

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

#### <うつ病・うつ状態>

- ・医療従事者向け資料

適正使用ガイド

- ・患者向け資料

レキサルティを服用されるうつ病患者さんにご家族の方へ Q&A

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

- ・医療従事者向け資料

適正使用ガイド

- ・患者及び介護者向け資料

レキサルティを服用されるアルツハイマー型認知症の方にご家族・介護者の方へ Q&A

URL : <https://www.otsuka-elibrary.jp/>

