

レキササルティ錠 1 mg

レキササルティ錠 2 mg

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

に係る

医薬品リスク管理計画書

大塚製薬株式会社

## レキサルティに係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	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	有効成分	ブレクスピプラゾール
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	87 117
提出年月日		2024年9月24日	

1.1. 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	自殺行動・自殺念慮	該当なし
痙攣発作	低血糖	
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)	衝動制御障害	
悪性症候群	誤嚥性肺炎	
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		
1.2. 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
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)
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)
製造販売後データベース調査〔低血糖〕 (統合失調症)
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)
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)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

## ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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)
患者及び患者家族向け資材の作成, 配布 (うつ病・うつ状態)
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)
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)
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)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名： 大塚製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	①②2018年1月19日 ③④⑤2021年8月17日	薬効分類	87117
再審査期間	<統合失調症>8年 <うつ病・うつ状態>4年 <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>4 年	承認番号	①23000AMX00010000 ②23000AMX00011000 ③30300AMX00429000 ④30300AMX00430000 ⑤30300AMX00431000
国際誕生日	2015年7月10日		
販売名	①レキサルティ錠 1 mg ②レキサルティ錠 2 mg ③レキサルティ OD 錠 0.5 mg ④レキサルティ OD 錠 1 mg ⑤レキサルティ OD 錠 2 mg		
有効成分	ブレクスピプラゾール		
含量及び剤形	①1錠中にブレクスピプラゾールとして 1 mg を含有する淡黄色フィルムコーティング錠 ②1錠中にブレクスピプラゾールとして 2 mg を含有する淡緑色フィルムコーティング錠 ③1錠中にブレクスピプラゾールとして 0.5 mg を含有する淡赤色の素錠 ④1錠中にブレクスピプラゾールとして 1 mg を含有する淡黄色の素錠 ⑤1錠中にブレクスピプラゾールとして 2 mg を含有する緑色の素錠		
用法及び用量	<統合失調症> 通常, 成人にはブレクスピプラゾールとして 1日1回 1 mg から投与を開始した後, 4日以上の間隔をあけて増量し, 1日1回 2 mg を経口投与する。 <うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)> 通常, 成人にはブレクスピプラゾールとして 1日1回 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 2mg に増量することができる。		

	<p>&lt;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&gt;</p> <p>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，<u>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。</u></p>
効能又は効果	<p>○統合失調症</p> <p>○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）</p> <p>○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</p>
承認条件	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。</p>
備考	<p>2023年12月22日に「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能又は効果を追加する承認事項一部変更承認を取得</p> <p>2024年9月24日に「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」の効能又は効果を追加する承認事項一部変更承認を取得</p>

変更の履歴

前回提出日：

2024年2月26日

変更内容の概要：

①「品目の概要」の「再審査期間」，「用法及び用量」及び「効能又は効果」の項に「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」について追記した。

②「1.1 安全性検討事項」において，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臨床試験の結果を追記した。重要な潜在的リスクに「誤嚥性肺炎」を追加した。また，「アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア」及び「誤嚥性肺炎」について，追加の医薬品安全性監視活動として一般使用成績調査（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），追加のリスク最小化活動として医療従事者／患者及び介護者向け資材（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）を追加した。

③「2 医薬品安全性監視計画の概要」，「4 リスク最小化計画の概要」，「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」，及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」において，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），一般使用成績調査，医療従事者／患者及び介護者向け資材について追記した。

④「2 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4 リスク最小化計画の概要」市販直後調査（うつ病・うつ状態）に関する記載を削除した。（軽微な変更）

⑤「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」市販直後調査（うつ病・うつ状態）の実施状況及び報告書の作成予定日を変更した。（軽微な変更）

変更理由：

①～③「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」の効能追加承認取得に係る内容を反映したため。

④～⑤「うつ病・うつ状態」の効能に対する市販直後調査を終了したため。

# 1 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジア	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における錐体外路症状関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内で実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験（以下、国内短期試験）ではブレクスピプラゾール群で 12.0%（41/342）及びプラセボ群で 15.5%（18/116）であり、国内長期非盲検試験では 20.3%（57/281）であった。</p> <p>海外で実施したプラセボ対照二重盲検試験で構成した短期試験 2 試験の統合解析結果（以下、海外短期試験）ではブレクスピプラゾール群で 12.2%（115/942）及びプラセボ群で 9.8%（36/368）であり、長期非盲検継続投与試験 2 試験の統合解析結果（以下、海外長期非盲検試験）では、10.7%（113/1059）であった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における錐体外路症状関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内で実施した、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）またはセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）併用下の、短期のプラセボ対照二重盲検試験（以下、国内短期試験）ではブレクスピプラゾール群で 25.6%（127/496）及びプラセボ群で 7.4%（18/244）であり、国内長期非盲検試験では 39.7%（98/247）であった。このうちアカシジアは、国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 15.1%（75/496）及びプラセボ群で 1.2%（3/244）であり、国内長期非盲検試験では 23.5%（58/247）であった。</p> <p><u>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臨床試験における錐体外路症状関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</u></p> <p><u>国内で実施した短期のプラセボ対照二重盲検試験（以下、国内短期試験）ではブレクスピプラゾール群で 29.5%（77/261）及びプラセボ群で 7.4%（11/149）であり、国内長期非盲検試験では 30.5%（50/164）であった。</u></p> <p>加えて、海外製造販売後において遅発性ジスキネジアを含む重篤な錐体外路症状関連の有害事象が認められている。さらに、ブレクスピプラゾールは D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストであるが、機能的には D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を示す。ドパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有する薬剤は錐体外路症状を惹起することが知られている。</p> <p>また、遅発性ジスキネジアが発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ <u>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</u></li></ul> <p><u>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）</u></p>

	<p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下におけるアカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジアに関する事象の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、「電子添文」）の「効能又は効果に関連する注意」、「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動（うつ病・うつ状態）として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向けの資材の作成，配布</li> <li>2. 患者及び患者家族向け資材の作成，配布</li> </ol> </li> <li>・ <u>追加のリスク最小化活動（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）として，以下を実施する。</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>医療従事者向けの資材の作成，配布</u></li> <li>2. <u>患者及び介護者向け資材の作成，配布</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>アカシジアを含む錐体外路症状・遅発性ジスキネジアの発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
痙攣発作	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における痙攣関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で0% (0/342) 及びプラセボ群で0.9% (1/116) であり，国内長期非盲検試験では0% (0/281) であった。</p> <p>海外短期試験ではブレクスピプラゾール群で0.1% (1/942) 及びプラセボ群で0.3% (1/368) であり，海外長期非盲検試験では0.2% (2/1059) であった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における痙攣関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の，国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で0.2% (1/496) 及びプラセボ群で0% (0/244) であり，国内長期非盲検試験では0% (0/247) であった。</p> <p><u>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臨床試験における痙攣関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</u></p> <p><u>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で0.8% (2/261) 及びプラセボ群で0% (0/149) であり，国内長期非盲検試験では1.2% (2/164) であった。</u></p> <p>加えて，海外製造販売後において重篤な痙攣関連の有害事象が認められている。</p> <p>さらに，一般に抗精神病薬は痙攣閾値を低下させると知られているため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における痙攣発作に関する事象の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>痙攣の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>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）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における脂質異常症関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.6% (2/342) 及びプラセボ群で 0% (0/116) であり，国内長期非盲検試験では 1.4% (4/281) であった。</p> <p>海外短期試験では，ブレクスピプラゾール群で 0.5% (5/942) 及びプラセボ群で 0% (0/368) であり，海外長期非盲検試験では 0.9% (10/1059) であった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における脂質異常症関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の，国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 4.4% (22/496) 及びプラセボ群で 2.5% (6/244) であり，国内長期非盲検試験では 8.5% (21/247) であった。</p> <p>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臨床試験における脂質異常症関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p><u>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.4% (1/261) 及びプラセボ群で 0.7% (1/149) であり，国内長期非盲検試験では 1.8% (3/164) であった。</u></p> <p>加えて，海外製造販売後において重篤な脂質異常症の有害事象が認められている。</p> <p>さらに，非定型抗精神病薬では体重増加，肥満，耐糖能異常及び脂質代謝異常のリスクが高まると知られている。</p> <p>また，統合失調症患者では食生活の乱れや運動不足等の生活上の因子により脂質異常症の発現リスクが増加している可能性があるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における脂質異常症に関する事象の発現状況を把握し，副作用の発現におい</p>

	<p>て、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>脂質異常症の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>悪性症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における悪性症候群関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 9.1% (31/342) 及びプラセボ群で 10.3% (12/116) であり、国内長期非盲検試験では 16.7% (47/281) であった。</p> <p>海外短期試験ではブレクスピプラゾール群で 7.9% (74/942) 及びプラセボ群で 5.2% (19/368) であり、海外長期非盲検試験では 6.5% (69/1059) であった。なお、いずれの試験においても、悪性症候群の発現はなかった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験において悪性症候群関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の、国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 20.2% (100/496) 及びプラセボ群で 13.1% (32/244) であり、国内長期非盲検試験では 31.6% (78/247) であった。なお、いずれの試験においても、悪性症候群の発現はなかった。</p> <p><u>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臨床試験における悪性症候群関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</u></p> <p><u>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 37.2% (97/261) 及びプラセボ群で 14.1% (21/149) であり、国内長期非盲検試験では 34.1% (56/164) であった。そのうち、悪性症候群の発現は国内短期試験ブレクスピプラゾール群で 0.4% (1/261) のみであった。</u></p> <p>一方、海外製造販売後において重篤な悪性症候群関連の有害事象が認められている。さらに、悪性症候群は、抗精神病薬投与により発現することが知られている。また、発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の実態下における悪性症候群に関する事象の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<p>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>悪性症候群の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>麻痺性イレウス</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験において麻痺性イレウス関連の有害事象は発現しなかった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における麻痺性イレウス関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の、国内短期試験では発現せず、国内長期非盲検試験では 0.4% (1/247) であった。</p> <p><u>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臨床試験における麻痺性イレウス関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</u></p> <p><u>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0% (0/261) 及びプラセボ群で 0.7% (1/149) であり、国内長期非盲検試験では 0% (0/164) であった。</u></p> <p>一方、海外製造販売後において重篤な麻痺性イレウス関連の有害事象が認められている。さらに、抗精神病薬では麻痺性イレウスのリスクが高まると知られている。</p> <p>また、発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・ 通常の医薬品安全性監視活動</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における麻痺性イレウスの発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>麻痺性イレウスの発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における横紋筋融解症が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内臨床試験では発現せず、海外短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.1% (1/942) 及</p>

	<p>びプラセボ群で 0% (0/368) であり、海外長期非盲検試験では 0% (0/1059) であった。抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験において横紋筋融解症は発現しなかった。</p> <p><u>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臨床試験における横紋筋融解症が以下に示した発現割合で報告されている。</u></p> <p><u>国内短期試験では発現せず、国内長期非盲検試験では 0.6% (1/164) であった。</u></p> <p>加えて、海外製造販売後において重篤な横紋筋融解症の有害事象が認められている。さらに、抗精神病薬では横紋筋融解症のリスクが高まると知られている。</p> <p>また、発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における横紋筋融解症の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における高血糖関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.3% (1/342) 及びプラセボ群で 2.6% (3/116) であり、国内長期非盲検試験では 1.1% (3/281) であった。</p> <p>海外短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.5% (5/942) 及びプラセボ群で 0.8% (3/368) であり、海外長期非盲検試験では 2.0% (21/1059) であった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における高血糖関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の、国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 2.6% (13/496) 及びプラセボ群で 3.3% (8/244) であり、国内長期非盲検試験では 3.2% (8/247) であった。</p> <p><u>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臨床試験における高血糖関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</u></p> <p><u>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 1.1% (3/261) 及びプラセボ群で 0.7% (1/149) であり、国内長期非盲検試験では 1.8% (3/164) であった。</u></p> <p>加えて、海外製造販売後において重篤な糖尿病性ケトアシドーシスの有害事象が認められ</p>

	<p>ている。</p> <p>さらに、非定型抗精神病薬では体重増加、肥満、耐糖能異常及び脂質代謝異常のリスクが高まると知られている。</p> <p>また、発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 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> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡について、本剤との因果関係は明らかであるものの、既存の非定型抗精神病薬との発現頻度の差異については不明な点が残る。したがって、本剤と既存の非定型抗精神病薬における高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発現頻度を比較するため、本剤及び既存の非定型抗精神病薬の使用と当該事象の発現に関する情報が取得可能と想定される医療情報データベースを用いて、製造販売後データベース調査を実施する。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
無顆粒球症・白血球減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における白血球減少関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0% (0/342) 及びプラセボ群で 0.9% (1/116, 有害事象の種類：好中球数減少, 白血球数減少) であり, 国内長期非盲検試験では 1.1% (3/281, 有害事象の種類：白血球数減少, リンパ球数減少) であった。</p> <p>海外短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.1% (1/942, 有害事象の種類：好中球数減少) 及びプラセボ群で 0.3% (1/368, 有害事象の種類：好中球減少症) であり, 海外長期非盲検試験では 0.3% (3/1059 有害事象の種類：白血球減少症, 単球減少症, 好中球減少症, 顆粒球数減少) であった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における白血球減少関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の, 国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.4% (2/496) 及びプラセボ群で 0% (0/244) であり, 国内長期非盲検試験では 0.4% (1/247) であった。</p> <p>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臨床試験において白血球</p>

	<p>減少関連有害事象は発現しなかった。  加えて、海外製造販売後において重篤な白血球減少関連有害事象が認められている。  また、発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。  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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>無顆粒球症・白血球減少について、本剤との因果関係は明らかであるものの、既存の非定型抗精神病薬との発現頻度の差異については不明な点が残る。したがって、本剤と既存の非定型抗精神病薬における無顆粒球症・白血球減少の発現頻度を比較するため、本剤及び既存の非定型抗精神病薬の使用と当該事象の発現に関する情報が取得可能と想定される医療情報データベースを用いて、製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>無顆粒球症・白血球減少の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>
	<p>肺塞栓症・深部静脈血栓症</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験において静脈塞栓症に関連する有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で0.3%（1/342）及びプラセボ群で0%（0/116）であり、国内長期非盲検試験では0%（0/281）であった。</p> <p>海外短期試験ではブレクスピプラゾール群で0.2%（2/942）及びプラセボ群で0%（0/368）であり、海外長期非盲検試験では0.1%（1/1059）であった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験において静脈塞栓症に関連する有害事象は発現しなかった。</p> <p><u>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臨床試験において静脈血栓症に関連する有害事象は発現しなかった。</u></p> <p>加えて、海外製造販売後において重篤な静脈塞栓症に関連する有害事象が認められている。さらに、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知られている。また、発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p>

<p>使用実態下における肺塞栓症・深部静脈血栓症に関する事象の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>肺塞栓症・深部静脈血栓症の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>自殺行動・自殺念慮</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における自殺関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 1.2% (4/342) 及びプラセボ群で 1.7% (2/116) であり、国内長期非盲検試験では 4.3% (12/281) であった。</p> <p>海外短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.3% (3/942) 及びプラセボ群で 0.3% (1/368) であり、海外長期非盲検試験では 0.8% (8/1059) であった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における自殺関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の、国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.4% (2/496) 及びプラセボ群で 0% (0/244) であり、国内長期非盲検試験では 0% (0/247) であった。</p> <p>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臨床試験において自殺関連有害事象は発現しなかった。</p> <p>また、統合失調症患者においては自殺関連有害事象の発現率は一般より高いとされており、抗精神病薬投与中は高リスク患者に厳重な管理が必要であるため。</p>	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>使用実態下における自殺行動・自殺念慮の発現状況を把握し、また、積極的に自殺関連情報収集を行い、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直す。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「効能又は効果に関連する注意」，「重要</li> </ul>	

	<p>な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>自殺行動・自殺念慮の発現に関する情報を医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>低血糖</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>統合失調症を対象とした国内外の主な臨床試験における低血糖関連有害事象は発現しなかった。</p> <p>抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験における低血糖関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</p> <p>SSRI または SNRI 併用下の，国内短期試験では発現せず，国内長期非盲検試験では 0.4% (1/247) であった。</p> <p><u>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臨床試験における低血糖関連有害事象が以下に示した発現割合で報告されている。</u></p> <p><u>国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 0.8% (2/261) 及びプラセボ群で 0% (0/149) であり，国内長期非盲検試験では 0% (0/164) であった。</u></p> <p>海外製造販売後において本剤との因果関係が否定できない非重篤な低血糖関連有害事象が認められている。他の非定型抗精神病薬では低血糖について注意喚起されている。また，低血糖は，重篤化した場合に重大な転帰をたどる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 製造販売後データベース調査〔低血糖〕（統合失調症）</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤と低血糖との関連性の評価にあたり，比較対照を設定した調査を行う必要がある。そのため，本剤及び既存の非定型抗精神病薬の使用と当該事象の発現に関する情報が取得可能と想定される医療情報データベースを用いて，製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点において，本剤投与による低血糖の発現リスクについては明確ではないため，電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の低血糖の発現状況に応じて，注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p>衝動制御障害</p>	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：  本剤はドパミン D2, D3 受容体部分アゴニスト作用を有しており，衝動制御障害と中枢におけるドパミン受容体活性化との関連性が示唆されている。また，本剤の海外製造販売後及び類薬（アリピプラゾール）の製造販売後において，薬剤との関連性が否定できない病的賭博（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報告されている。衝動制御障害は，原疾患の精神症状と区別がつきにくく，患者及びその家族が注意することが重要であるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>  ・ 通常の医薬品安全性監視活動  <b>【選択理由】</b>  使用実態下における衝動制御障害の副作用発現状況を把握するため。発現頻度の増加傾向等，新たな安全性の懸念が認められた場合には，医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動等の内容を見直すこととする。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>  ・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「重要な基本的注意」の項，並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。  <b>【選択理由】</b>  衝動制御障害の副作用発現に関して医療関係者に情報提供を行い，適正使用の推進を図るため。</p>
<p><u>誤嚥性肺炎</u></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：  統合失調症及び抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害を対象とした国内臨床試験において，誤嚥性肺炎は発現しなかった。  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臨床試験において誤嚥性肺炎が以下に示した発現割合で報告されている。  国内短期試験ではブレクスピプラゾール群で 1.5% (4/261，転帰死亡 1 例を含む) 及びプラセボ群で 0% (0/149) であり，国内長期非盲検試験で 3.7% (6/164) であった。  また，特に高齢患者において誤嚥性肺炎が発現した場合には重大な転帰をたどる可能性があるため。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>  ・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u>  ・ <u>追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</u>  <u>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）</u>  <b>【選択理由】</b></p>

<p>使用実態下における誤嚥性肺炎の発現状況を把握し、副作用の発現において、著しい頻度の増加傾向または予測できない転帰の集積等、新たな安全性の懸念が認められた場合、医薬品安全性監視活動の内容を見直す。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動（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）として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向けの資材の作成，配布</li> <li>2. 患者及び介護者向け資材の作成，配布</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>誤嚥性肺炎に関する情報を医療従事者並びに患者及び介護者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報
該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

該当なし
------

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
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）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡</p> <p><b>【目的】</b> 統合失調症患者を対象に本剤処方後の高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発現頻度と、類薬処方後の高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発現頻度を比較することで、使用実態下における本剤の使用と高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発現リスクを評価する。</p> <p><b>【実施計画】</b> データベース：MID-NET データ期間：2017年4月～2024年1月 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：統合失調症患者 曝露群：本剤の処方を受けた患者 対照群：本剤以外の非定型抗精神病薬（注射剤及びテープ剤を除く）の処方を受けた患者 想定症例数：組み入れ基準を満たし、除外基準に該当しない症例数 アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名、治療薬処方、検査項目</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> ・調査の方法： 本剤における高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡の発現リスクを評価するためには、対照群を設定した調査の実施が妥当であると考えた。そのため、本剤及び対照群の処方情報やアウトカム定義に必要な情報の取得が可能であり、また、その発現頻度を十分に評価できる規模の調査が可能な医療情報データベースを用いて製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b> ・安全性定期報告時：中間解析及び検討を行い、中間報告書を作成する。 ・再審査申請時：安全性情報について最終的な検討を行い、最終報告書を作成する。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡について、得られた結果を踏まえ、電子添文の改訂の要否やリスク最小化策の策定の要否について検討を行う。</p>	

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）

【安全性検討事項】

無顆粒球症・白血球減少

【目的】

統合失調症患者を対象に本剤処方後の無顆粒球症・白血球減少の発現頻度と、類薬処方後の無顆粒球症・白血球減少の発現頻度を比較することで、使用実態下における本剤の使用と無顆粒球症・白血球減少症の発現リスクを評価する。

【実施計画】

データベース：MID-NET

データ期間：2017年4月~2024年1月

調査デザイン：コホートデザイン

対象集団：統合失調症患者

曝露群：本剤の処方を受けた患者

対照群：本剤以外の非定型抗精神病薬（注射剤及びテープ剤を除く）の処方を受けた患者

想定症例数：組み入れ基準を満たし、除外基準に該当しない症例数

アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名、治療薬処方、検査項目

【実施計画の根拠】

・調査の方法：

本剤における無顆粒球症・白血球減少の発現リスクを評価するためには、対照群を設定した調査の実施が妥当であると考えた。そのため、本剤及び対照群の処方情報やアウトカム定義に必要な情報の取得が可能であり、また、その発現頻度を十分に評価できる規模の調査が可能な医療情報データベースを用いて製造販売後データベース調査を実施する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

・再審査申請時：安全性情報について最終的な検討を行い、最終報告書を作成する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

無顆粒球症・白血球減少について、得られた結果を踏まえ、電子添文の改訂の要否やリスク最小化策の策定の要否について検討を行う。

製造販売後データベース調査〔低血糖〕（統合失調症）

【安全性検討事項】

低血糖

【目的】

統合失調症患者を対象に本剤処方後の低血糖の発現頻度と、類薬処方後の低血糖の発現頻度を比較することで、使用実態下における本剤の使用と低血糖の発現との関連を評価する。

【実施計画】

データベース：MID-NET

データ期間：2017年4月~2024年1月

調査デザイン：コホートデザイン

	<p>対象集団：統合失調症患者  曝露群：本剤の処方を受けた患者  対照群：本剤以外の非定型抗精神病薬（注射剤及びテープ剤を除く）の処方を受けた患者  想定症例数：組み入れ基準を満たし、除外基準に該当しない症例数  アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名，治療薬処方，検査項目</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・調査の方法：</li> </ul> <p>本剤における低血糖の発現リスクを評価するためには，対照群を設定した調査の実施が妥当であると考えた。そのため，本剤及び対照群の処方情報やアウトカム定義に必要な情報の取得が可能であり，また，その発現頻度を十分に評価できる規模の調査が可能な医療情報データベースを用いて製造販売後データベース調査を実施する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・再審査申請時：安全性情報について最終的な検討を行い，最終報告書を作成する。</li> </ul> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>低血糖について，得られた結果を踏まえ，電子添文の改訂の可否やリスク最小化策の策定の可否について検討を行う。</p>
<u>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）</u>	
	<p>実施期間：<u>効能追加承認後から6ヵ月間</u>  最終評価・報告の予定時期：<u>調査終了から2ヵ月以内</u></p>
<u>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）</u>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p><u>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</u></p> <p><b>【目的】</b></p> <p><u>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。</u></p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施予定期間：<u>調査期間 2025年4月～2027年9月（2年6ヵ月間）</u>  <u>登録期間 2025年4月～2026年6月（1年3ヵ月間）</u></li> <li>・実施方法：<u>EDC システムを用いた中央登録方式にて実施する。</u></li> <li>・観察期間：<u>原則として投与開始から24週を観察期間とする。誤嚥性肺炎による投与中止の場合は本剤の最終投与日から4週間までの転帰を観察する。</u></li> <li>・目標症例数：<u>200例（安全性解析対象症例として）</u></li> </ul> <p><b>【実施計画の根拠】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期間：<u>国内臨床試験において多くの有害事象は2ヵ月以内に発現した。さらに，日常診療下での経過を十分に観察できる期間を考慮し，国内臨床試験での観察期間を踏まえ，観察期間を24週と設定した。</u></li> <li>・目標症例数：<u>国内短期試験において，誤嚥性肺炎が1.5%（4/261）発現した。閾値とな</u></li> </ul>

<p>る発現割合を 1.5%，市販後の真の発現割合が閾値の 3 倍と仮定した場合，単群の仮説検定を有意水準両側 5%，検出力 80%で実施するために必要な症例数は 189 例であるため，安全性解析対象症例数を 200 例と設定した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b></p> <p>・ <u>最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で調査結果について最終的な検討を行い，最終報告書を作成する。</u></p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b></p> <p>・ <u>得られた結果を踏まえ，電子添文の改訂要否や追加の医薬品安全性監視活動／リスク最小化活動の変更要否を検討する。</u></p>
---

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし
------

### 4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
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）	
	<p>【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</p> <p>【目的】 医療関係者に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入時に MR 等が提供，説明し，本剤の適正使用を依頼する。</li> <li>• 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の提出時に，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，本資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これら資材の必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者及び患者家族向け資材の作成，配布（うつ病・うつ状態）	
	<p>【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</p> <p>【目的】 患者及び患者家族等に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 納入時に MR 等が提供，説明し，本剤の適正使用を依頼する。</li> <li>• 企業ホームページに掲載する。</li> </ul> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告の提出時に，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，本資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これら資材の必要性がないと判</p>

	<p>断される場合には、本情報提供の継続の要否について検討する。  報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>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）</p>	
	<p>実施期間：<u>効能追加承認後から6ヵ月間</u>  最終評価・報告の予定時期：<u>調査終了から2ヵ月以内</u></p>
<p>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）</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>  アカ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</p> <p><b>【目的】</b>  医療関係者に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>納入時に MR 等が提供，説明し，本剤の適正使用を依頼する。</u></li> <li>• <u>企業ホームページに掲載する。</u></li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b>  安全性定期報告の提出時に，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，本資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これら資材の必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。  報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p>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）</p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>  アカ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</p> <p><b>【目的】</b>  患者及び介護者等に対する注意喚起と本剤の適正使用を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>納入時に MR 等が提供，説明し，本剤の適正使用を依頼する。</u></li> <li>• <u>企業ホームページに掲載する。</u></li> </ul> <p><b>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</b>  安全性定期報告の提出時に，本剤の副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，本資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これら資材の必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。  報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

## 5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査(統合失調症)	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済（2018年12月提出）
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）	該当なし	安全性定期報告時及び再審査申請時	実施中	中間報告書 ：安全性定期報告時 最終報告書 ：再審査申請時
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）	該当なし	再審査申請時	実施中	最終報告書 ：再審査申請時
製造販売後データベース調査〔低血糖〕（統合失調症）	該当なし	再審査申請時	実施中	最終報告書 ：再審査申請時
市販直後調査（うつ病・うつ状態）	該当なし	効能追加承認時から6ヵ月後	終了	作成済（2024年8月提出）
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)	該当なし	効能追加承認時から6ヵ月後	効能追加承認時より実施予定	調査終了から2ヵ月以内
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)	検討中	安全性定期報告時及び最終報告書作成時	検討中	最終報告書作成時

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

## 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（統合失調症）	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査による情報提供（うつ病・うつ状態）	効能追加承認時から6ヵ月後	終了
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）	安全性定期報告時	実施中
患者及び患者家族向け資材の作成，配布（うつ病・うつ状態）	安全性定期報告時	実施中
市販直後調査による情報提供（ <u>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</u> ）	<u>効能追加承認時から6ヵ月後</u>	<u>効能追加承認時より実施予定</u>
医療従事者向け資材： <u>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）</u>	<u>安全性定期報告時</u>	<u>効能追加承認時より実施予定</u>
患者及び介護者向け資材の作成，配布（ <u>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</u> ）	<u>安全性定期報告時</u>	<u>効能追加承認時より実施予定</u>