

日本標準商品分類番号

871179

薬価基準収載

医薬品リスク管理計画対象製品

医薬品リスク管理計画
(RMP)

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

適正使用ガイド

うつ病・うつ状態^{*}に、 レキサルティを適正に 使用していただくために

^{*}レキサルティの効能又は効果(うつ病)
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)

監修 関西医科大学医学部 精神神経科学講座 主任教授 加藤 正樹 先生



抗精神病薬

レキサルティ[®]

REXULTI[®]〈ブレクスピプラゾール製剤〉

劇薬、処方箋医薬品^(注)

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

OD錠0.5mg

OD錠1mg

OD錠2mg

薬価基準収載

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。]
- 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。]

- 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]

- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

うつ病・うつ状態*の患者にレキサルティを投与する際の注意点のうち、特に重要な点について、以下に記載します。

詳細については本冊子の該当する項を確認してください。

* 既存治療で十分な効果が認められない場合に限る

注意事項のポイント

- 本剤の対象患者は、既存の抗うつ薬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うつ病・うつ状態の患者です。(p.6)
- 本剤は、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)、SNRI(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投与します。(p.7)
- 本剤は、通常、成人にはブレクスピブラゾールとして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。(p.6～7)
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2mgへの増量の可否を慎重に判断してください。本剤2mgへの増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に本剤2mgへの増量の可否をご検討ください。
[臨床試験において、本剤1mg群と2mg群で有効性は同程度であり、本剤2mg群では本剤1mg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ます。]
- 本剤2mg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してください。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。また、増量後は、6週間を目処に本剤2mg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でください。(p.26～30)
注) 副作用への対処方法については、該当ページをご参照ください。
- 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してください。(p.31)

本冊子の該当する箇所、又はインタビューフォームをご確認いただくとともに、患者さんのモニタリングを確実に行之、有害事象の発現に十分ご注意くださいよう、お願いいたします。

目次

1 はじめに	4
2 臨床的位置づけ	5
3 効能又は効果と用法及び用量、効能又は効果と用法及び用量に関連する注意	6
4 禁忌	9
5 重要な基本的注意	10
6 特定の背景を有する患者に関する注意	14
7 国内プラセボ対照二重盲検試験及び国内長期投与試験の臨床成績	18
8 重大な副作用	23
9 安全性に関する注意事項	26
10 本剤の維持投与に関して	31
11 薬物相互作用	32
12 その他	33

1 | はじめに

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。

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有用性及び忍容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、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D₂受容体及びセロトニン5-HT_{1A}受容体に対して結合して部分アゴニストとして働き、セロトニン5-HT_{2A}受容体、アドレナリン α_{1B} 及びアドレナリン α_{2C} 受容体に対しても結合してアンタゴニストとして働きます。ブレクスピプラゾールは、高いセロトニン系及びアドレナリン系への作用、またドパミンD₂受容体に対する刺激作用を弱めた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アリピプラゾールと異なります。

わが国では、統合失調症の患者を対象とした臨床試験(BRIGHT試験)を2011年12月より開始し、有用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0.5mg・OD錠1mg・OD錠2mg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、SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)又はSNRI(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る)」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。

なお、レキサルティ錠1mg・錠2mgは2024年3月に販売を中止しました(経過措置期間満了日:2025年3月31日)。

本冊子2ページに記載の通り、本剤のご使用にあたっては、いくつか注意事項のポイントがございます。本冊子は、その注意事項についてまとめたものです。本剤をご使用いただく前に必ず最新の電子添文に加えて本冊子をご精読の上、安全確保にご留意いただくようお願いいたします。

2 | 臨床的位置づけ

「日本うつ病学会治療ガイドラインⅡ. うつ病(DSM-5)/大うつ病性障害2016(以下、うつ病治療ガイドライン)」によると、中等症及び重症の大うつ病性障害に対する中心的治療は抗うつ薬による薬物療法であり、第一選択薬としては、SSRI、SNRI、ミルタザピンが挙げられていますが、これらの抗うつ薬を用いた治療による寛解率は30%~40%程度です(精神経誌 2003; 105: 1318)。第一選択薬による治療に成功しない場合は、有害作用が臨床上問題とならない範囲で十分量まで増量を行い、十分量まで増やしてから4週間程度を目安に投与し、それでもほとんど反応がない場合には薬剤変更を、一部の抑うつ症状に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。

増強療法としてはリチウム、トリヨードサイロニン/レボチロキシン(T3/T4)、ラモトリギン、バルプロ酸、カルバマゼピン及び非定型抗精神病薬が挙げられます。非定型抗精神病薬以外は、SSRI、SNRIとの併用のデータが少ない等で有効性が十分に検証されているわけではありません。非定型抗精神病薬(AAP)による増強療法としては、本邦ではアリピプラゾール及び本剤が承認されています。

ただし AAP使用による体重増加、耐糖能異常、高脂血症、高プロラクチン血症、性機能障害、アカシジアや遅発性ジスキネジアなどの錐体外路症状、悪性症候群、QT延長といった有害作用のリスクを慎重に考慮し、安易な併用は控えるべきとされています。

一般的に双極性障害や統合失調症よりも少量で使用するとされています。

また、American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder 2010(以下、APA)など、海外のガイドラインではAAPの増強療法としての位置づけはどちらかといえば慎重とされています。その理由として、APAは薬剤別に個別なエビデンスを挙げた上で、AAPの増強とプラセボ増強を比較した試験のメタ解析の結果、有害作用による脱落率は4倍に及んだことに言及されています。また他の増強戦略に比べてコストが高いことから、有害作用を上回るほどの有効性があるのか考慮すべきだとされています。いつまでAAPの増強を続けるべきか、というのは重要な臨床上の疑問ではありますが、ほとんど研究がありません。つまりAAPを長期間使用することの臨床上の是非は明らかではありません。

こうしたことから、AAPによる増強よりも、三環形抗うつ薬単剤への変更やリチウムの増強療法が優先されるべきとされています。

本剤は、アリピプラゾールと同様に、うつ病・うつ状態の患者に対して、抗うつ薬であるSSRI、SNRI等の既存治療で十分な効果が認められず、非定型抗精神病薬による抗うつ効果の増強療法を選択する場合の治療選択肢の一つに位置づけられます。

なお、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)や他の治療も考慮した上で本剤を用いた抗うつ効果の増強療法の適否を慎重に検討してください。

3 | 効能又は効果と用法及び用量、効能又は効果と用法及び

製品電子添文

レキサルティ電子添文 2024年9月改訂(第5版)

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

＜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。

解説

国内臨床試験^{1,2)}では、今回の大うつ病エピソードに対して適切な抗うつ薬治療2～4回[※]で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者(DSM-5分類)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十分量まで増量後、ほとんど反応がない場合には薬剤変更、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。

※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患者を対象に、本試験の抗うつ薬治療期において同意取得時に使用していた抗うつ薬とは異なるSSRI又はSNRIを承認用法及び用量で8週間投与し、これらの抗うつ薬治療でも反応が不十分であることを前方視的に確認しました。

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]

6. 用法及び用量(一部抜粋)

＜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1mg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。

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

＜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）＞

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]

解説

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^{1,2)}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。

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2mgへの増量の要否を慎重に判断すること。本剤2mgへの増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に本剤2mgへの増量の要否を検討すること。[臨床試験において、本剤1mg群と2mg群で有効性は同程度であり、本剤2mg群では本剤1mg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2mg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2mgの投与継続の要否を検討し、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。

解説

国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾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 ± 0.47 (最小二乗平均値 $\pm$ SE、以下同様)、本剤1mg群で -8.5 ± 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2mg群で -8.2 ± 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1mg群及び2mg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1mg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。

厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア、平成21年5月(令和4年2月改定)

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

3 | 効能又は効果と用法及び用量、効能又は効果と用法及び用量に関連する注意

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		

解説

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。

4 | 禁忌

製品電子添文

レキサルティ電子添文 2024年9月改訂 (第5版)

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 α_1 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β 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 β 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^{1,2)}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。

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

5 | 重要な基本的注意

製品電子添文

レキサルティ電子添文 2024年9月改訂(第5版)

8. 重要な基本的注意(一部抜粋)

<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に注意すること。

解説

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に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^{1,2)}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。

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]

解説

非定型抗精神病薬共通の注意事項です。

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]

解説

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。

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

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。

解説

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又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又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又は中止を考慮してください。

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。

解説

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^{1,2)}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。

1) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

8.6 投与初期、再投与時、増量時に α 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。

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 α_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^{1,2)}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。

<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)>

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。

<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)>

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]

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)]

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。

1) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

8.10 不安、焦躁、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]

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)]
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、焦躁、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 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]

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)]
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 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)]
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。

6 | 特定の背景を有する患者に関する注意

製品電子添文

レキサルティ電子添文 2024年9月改訂(第5版)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

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 血圧降下があらわれることがある。

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 α_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^{1,2)}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。

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。

解説

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 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]

解説

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を行い、慎重に投与してください。

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

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。

1) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)
2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

＜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]

解説

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 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。

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 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

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。

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30mL/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3mg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。

6 | 特定の背景を有する患者に関する注意

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2mg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。

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ならびに遺伝毒性試験の結果から、ブ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。

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。

解説

ラットにおいて、ブ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¹⁴C-ブレクスピプラゾール(3mg/kg)を単回経口投与したとき、血液中放射能のC_{max}は172.3ng eq/mL、t_{max}は1.0時間、AUC_∞は1,575ng eq・h/mLでした。

乳汁中の放射能は投与後1.0時間でC_{max}(173.0ng eq/mL)に達しました。乳汁中の放射能は血液中濃度の0.7倍～1.7倍であり、ブ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ました³⁾。

3) 社内資料：ラット乳汁移行性試験(承認時評価資料)

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。

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。

7 | 国内プラセボ対照二重盲検試験及び国内長期投与試験の

国内で実施した臨床試験の有効性及び安全性

プラセボ対照二重盲検試験(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)¹⁾

目的: 抗うつ薬[SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)又はSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)]の単独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、SSRI又はSNRI併用下^{*1}で補助療法として用いるレキサルティの用量と有効性を検証し、安全性を検討する。

※1 本試験において、併用された薬剤は以下のとおりである。
SSRI:フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム
SNRI:ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン

対象: 今回の大うつ病エピソードに対して適切な抗うつ薬治療2~4回^{*2}で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者(DSM-5分類)

※2 今回の大うつ病エピソードにおいて適切な抗うつ薬治療^aが1~3回あり、いずれの治療においても反応が不十分^bであった患者を対象に、本試験の抗うつ薬治療期において新たな抗うつ薬^cを承認用法及び用量で8週間投与し、これらの抗うつ薬治療でも反応が不十分であることを前方視的に確認した。

a: 抗うつ薬の承認用量による6週間以上の治療(併用療法の場合は3週間以上の治療)
b: うつ症状が完全に改善した状態を100%、全く改善しなかった状態を0%とした場合、「25%未満の改善」「25%から49%の改善」「50%から75%未満の改善」「75%以上の改善」の4つのうち、これまでの抗うつ薬治療による改善が「25%未満の改善」又は「25%から49%の改善」と患者が自己評価した状態。ただし、1~3回の適切な抗うつ薬治療のうち、少なくとも1回は6週間以上の治療(併用療法における3週間以上の治療のみでは不可)がなされた患者を対象とした。
c: 同意取得時に使用していた抗うつ薬とは異なるSSRI又はSNRI

概要: プラセボ対照、無作為化、多施設共同二重盲検並行群間比較試験

最長28日間のスクリーニング期、8週間の抗うつ薬治療期(Phase A)、6週間の二重盲検期(Phase B)又は6週間の抗うつ薬反応例治療継続期(Phase A+)及び30日間の後観察期から構成された。無作為化後の有効性解析対象は以下の通りである。
プラセボ群(243例)
レキサルティ1mg群(248例): 1mg/日で投与開始し、試験終了時まで継続投与
レキサルティ2mg群(245例): 1mg/日で投与開始し、1週間後に2mg/日に増量

評価: 主要評価項目(検証的な解析項目): 二重盲検期(Phase B)6週目における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

副次評価項目: 二重盲検期(Phase B)6週目におけるSDS(Sheehan Disability Scale)平均スコアのベースラインからの平均変化量など

安全性: 有害事象、アカシジアの重症度、BMI (Body Mass Index)別体重変動、DIEPSS(Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale)、AIMS(Abnormal Involuntary Movement Scale)、BARS(Barnes Akathisia Rating Scale)、自殺リスク評価[C-SSRS(Columbia-Suicide Severity Rating Scale)]など

▶表1 二重盲検期(Phase B)6週目におけるMADRS合計スコアのベースラインからの平均変化量(FAS)

投与群	MADRS合計スコア ^{a)}		変化量 ^{b,c)}	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{c)}	p値 ^{c,d)}
	ベースライン	最終評価時			
プラセボ群	27.3±6.2(243)	20.5±9.2(233)	-6.7±0.47	—	—
レキサルティ 1mg群	26.7±6.4(248)	18.3±8.8(237)	-8.5±0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
レキサルティ 2mg群	26.9±6.9(245)	18.8±9.0(218)	-8.2±0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]	0.0312

a) 平均値±標準偏差(評価例数)

b) 調整済み平均値±標準誤差

c) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用を要因、ベースラインのMADRS合計スコア、ベースラインのMADRS合計スコアと時点の交互作用を共変量として含むMMRM(相関構造:無構造)による解析

d) 有意水準両側5%、プラセボ群と本剤各用量群との比較における検定の多重性は2mg/日群、1mg/日群の順による固定順序法により考慮

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

▶表2 併用抗うつ薬別の投与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(FAS、MMRM)

併用抗うつ薬	投与群	ベースラインの MADRS 合計スコア ^{a)}	変化量 ^{b,c)}	プラセボ群との 群間差 [95%信頼区間] ^{c)}
デュロキセチン	プラセボ群	27.6±6.0(39)	-7.4±1.26	-
	レキサルティ1mg群	26.6±7.0(44)	-9.1±1.18	-1.6[-5.0, 1.8]
	レキサルティ2mg群	27.2±6.3(47)	-7.9±1.15	-0.5[-3.8, 2.9]
エシタロプラム	プラセボ群	26.7±5.8(69)	-7.4±0.91	-
	レキサルティ1mg群	27.4±6.9(81)	-8.1±0.84	-0.7[-3.2, 1.7]
	レキサルティ2mg群	26.1±6.7(77)	-8.0±0.89	-0.6[-3.1, 1.9]
フルボキサミン	プラセボ群	26.8±7.2(10)	-10.0±2.50	-
	レキサルティ1mg群	26.9±8.3(9)	-8.6±2.76	1.3[-6.4, 9.0]
	レキサルティ2mg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	-
	レキサルティ1mg群	28.6±5.8(5)	-5.7±3.69	-3.5[-13.4, 6.3]
	レキサルティ2mg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	-
	レキサルティ1mg群	25.4±6.5(11)	-8.3±2.03	-1.2[-6.7, 4.3]
	レキサルティ2mg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	-
	レキサルティ1mg群	26.6±6.1(77)	-8.0±0.74	-2.4[-4.5, -0.3]
	レキサルティ2mg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	-
	レキサルティ1mg群	24.5±3.5(21)	-10.0±1.82	-2.7[-7.2, 1.9]
	レキサルティ2mg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) 調整済み平均値±標準誤差
c) 投与群、時点、投与群と時点の交互作用を要因、ベースラインのMADRS合計スコア、ベースラインのMADRS合計スコアと時点の交互作用を共変量として含むMMRM(相関構造:無構造)による解析

6. 用法及び用量(一部抜粋)
(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、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回1mg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。

7 | 国内プラセボ対照二重盲検試験及び国内長期投与試験の臨床成績

▶表3 プラセボ対照二重盲検試験における有害事象

		プラセボ群 (n=244)	レキサルティ1mg群 (n=250)	レキサルティ2mg群 (n=246)
有害事象		144(59.0)	155(62.0)	182(74.0)
重篤な有害事象		2(0.8)	3(1.2)	3(1.2)
投与中止に至った有害事象		3(1.2)	2(0.8)	18(7.3)
主な 有害事象 (いずれかの 群で5%以上)	アカシジア	3(1.2)	15(6.0)	60(24.4)
	上咽頭炎	24(9.8)	20(8.0)	16(6.5)
	体重増加	6(2.5)	18(7.2)	19(7.7)
	振戦	9(3.7)	16(6.4)	12(4.9)
	血中プロラクチン増加	6(2.5)	6(2.4)	15(6.1)
高プロラクチン血症		3(1.2)	3(1.2)	13(5.3)

MedDRA v24.0

例数(%)

重篤な有害事象

プラセボ群: 蜂巣炎1例、くも膜下出血1例

レキサルティ1mg群: 虫垂炎1例、企図的過量投与1例、第3脳神経麻痺1例

レキサルティ2mg群: アルコール性膵炎1例、乳房外パジェット病1例、てんかん1例

投与中止に至った有害事象

プラセボ群: 肝機能異常1例、うつ病1例、不眠症1例

レキサルティ1mg群: 浮動性めまい1例、よだれ1例、感覚鈍麻1例、躁病1例

レキサルティ2mg群: アカシジア6例、倦怠感3例、錐体外路障害2例、振戦2例、耳鳴1例、齲歯1例、悪心1例、悪寒1例、歯周炎1例、COVID-19 1例、肝機能検査値上昇1例、筋固縮1例、浮動性めまい1例、不安1例、不眠症1例、躁病1例、落ち着きのなさ1例、大うつ病1例、知覚変容発作1例、呼吸困難1例

死亡に至った有害事象

本試験では死亡例は認められなかった

錐体外路症状関連の有害事象

アカシジアを含む錐体外路症状関連の有害事象は、投与初期に発現割合が高かった

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(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、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回1mg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。

国内長期投与試験²⁾

目的: 国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾からレキサルティを継続投与される大うつ病性障害患者〔継続例: SSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害剤)又はSNRI(セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤)併用下^{*1)}〕及び新たに65歳以上の大うつ病性障害患者〔新規例: SSRI、SNRI又はミルタザピン併用下^{*1)}〕における補助療法として用いるレキサルティの長期投与における安全性及び有効性を検討する。

※1 本試験において、併用された薬剤は以下のとおりである。
SSRI: フルボキサミン、パロキセチン、セルトラリン、エスシタロプラム
SNRI: ミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン
ミルタザピン

対象: DSM-5分類において、大うつ病性障害(「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」)に該当する成人及び同意取得時点で65歳以上の患者を対象とした。国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾からの継続例^{a)}、65歳以上の男性及び女性の今回の大うつ病エピソードにおいて適切な抗うつ薬治療^{b)}が1～3回あり、いずれの治療においても反応が不十分^{c)}であった患者

- a: 国内プラセボ対照二重盲検試験の6週間の二重盲検期(Phase B)を完了し、Phase B 6週間後を起点として28日以内に治療期を開始できる患者
b: 抗うつ薬の承認用量による6週間以上の治療(併用療法の場合は3週間以上の治療)
c: うつ症状が完全に改善した状態を100%、全く改善しなかった状態を0%とした場合、「25%未満の改善」「25%から49%の改善」「50%から75%未満の改善」「75%以上の改善」の4つのうち、これまでの抗うつ薬治療による改善が「25%未満の改善」又は「25%から49%の改善」と患者が自己評価した状態。ただし、1～3回の適切な抗うつ薬治療のうち、少なくとも1回は6週間以上の治療(併用療法における3週間以上の治療のみでは不可)がなされた患者を対象とした。

概要: 多施設共同非盲検試験

最長28日間のスクリーニング期、52週間の治療期(レキサルティ1mg/日で投与を開始し、1週間後の観察・評価の後には、レキサルティ2mg/日に増量した。2mg/日の忍容性に問題がある場合には試験を中止)、30日間の後観察期から構成された。

継続例(216例): プラセボ対照二重盲検試験におけるレキサルティ投与群142例、プラセボ群74例

新規例(31例): 65歳以上の高齢者

評価項目: **有効性:** 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など

安全性: 有害事象、アカシジアの重症度、BMI (Body Mass Index) 別体重変動、DIEPSS(Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale)、AIMS(Abnormal Involuntary Movement Scale)、BARS(Barnes Akathisia Rating Scale)、自殺リスク評価[C-SSRS(Columbia-Suicide Severity Rating Scale)]など

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

7 | 国内プラセボ対照二重盲検試験及び国内長期投与試験の臨床成績

▶表4 国内長期投与試験における有害事象

		全体(n=247)	継続例(n=216)	新規例(n=31) (65歳以上の高齢者)
有害事象		231(93.5)	201(93.1)	30(96.8)
重篤な有害事象		9(3.6)	8(3.7)	1(3.2)
投与中止に至った有害事象		66(26.7)	48(22.2)	18(58.1)
主な有害事象 (いずれかの 群で5%以上)	体重増加	82(33.2)	78(36.1)	4(12.9)
	アカシジア	58(23.5)	46(21.3)	12(38.7)
	上咽頭炎	52(21.1)	47(21.8)	5(16.1)
	傾眠	26(10.5)	24(11.1)	2(6.5)
	不眠症	24(9.7)	22(10.2)	2(6.5)
	頭痛	23(9.3)	22(10.2)	1(3.2)
	振戦	21(8.5)	15(6.9)	6(19.4)
	食欲亢進	18(7.3)	17(7.9)	1(3.2)
	錐体外路障害	16(6.5)	12(5.6)	4(12.9)
	倦怠感	15(6.1)	13(6.0)	2(6.5)
	便秘	14(5.7)	11(5.1)	3(9.7)
	大うつ病	14(5.7)	10(4.6)	4(12.9)
	下痢	12(4.9)	12(5.6)	0(0.0)
	悪心	12(4.9)	12(5.6)	0(0.0)
	高プロラクチン血症	11(4.5)	11(5.1)	0(0.0)
	浮動性めまい	11(4.5)	9(4.2)	2(6.5)
	ジスキネジア	11(4.5)	7(3.2)	4(12.9)
	ジストニア	8(3.2)	5(2.3)	3(9.7)
	口渇	8(3.2)	6(2.8)	2(6.5)
	高血圧	6(2.4)	4(1.9)	2(6.5)
	疲労	6(2.4)	4(1.9)	2(6.5)
	運動緩慢	6(2.4)	3(1.4)	3(9.7)
	動悸	5(2.0)	2(0.9)	3(9.7)
	パーキンソニズム	3(1.2)	1(0.5)	2(6.5)

MedDRA v24.0

例数(%)

重篤な有害事象

継続例：十二指腸穿孔1例、死亡1例、虫垂炎1例、HIV感染1例、敗血症性ショック1例、靱帯捻挫1例、結腸癌1例、リンパ節転移1例、肺の悪性新生物1例、ジスキネジア1例、うつ病1例、動脈閉塞性疾患1例

新規例：大うつ病1例

投与中止に至った有害事象

継続例：体重増加6例、傾眠5例、アカシジア4例、倦怠感3例、食欲亢進3例、ジスキネジア3例、錐体外路障害3例、不安3例、うつ病3例、大うつ病3例、不眠症3例、ジストニア2例、貧血1例、羞明1例、食欲減退1例、結腸癌1例、十二指腸穿孔1例、口腔内不快感1例、異常感1例、HIV感染1例、心電図QT延長1例、運動緩慢1例、概日リズム睡眠障害1例、頭部不快感1例、頭痛1例、失神1例、振戦1例、下肢静止不能症候群1例、気力低下1例、注意欠如・多動性障害1例、動脈閉塞性疾患1例、睡眠障害1例

新規例：アカシジア6例、錐体外路障害2例、疲労2例、倦怠感2例、大うつ病2例、口渇1例、体重増加1例、食欲亢進1例、注意力障害1例、浮動性めまい1例、ジスキネジア1例、ジストニア1例、パーキンソニズム1例、振戦1例、うつ病1例、不眠症1例、高血圧1例

死亡に至った有害事象

継続例：1例(治験薬との関連性はなしと判断された)

2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

(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、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回1mg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。

8 | 重大な副作用

製品電子添文

レキサルティ電子添文 2024年9月改訂(第5版)

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。

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。

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。

本剤の統合失調症承認時及びうつ病・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)。

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^{1,2)}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。

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、本剤のうつ病・うつ状態の承認時までの国内臨床試験^{1,2)}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。

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こ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・うつ状態の承認時までの国内臨床試験^{1,2)}において、副作用として痙攣は報告されていません。

1) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

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^{1,2)}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。

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・うつ状態の承認時までの国内臨床試験^{1,2)}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。

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

9 | 安全性に関する注意事項

1 錐体外路症状

国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾ (6週間投与)におけるレキサルティ2mg群での錐体外路症状関連有害事象の発現割合は、36.6% (246例中90例)で、アカシジア、振戦、錐体外路障害の順に多くみられました。国内長期投与試験²⁾ (52週間投与)における錐体外路症状関連有害事象の発現割合は39.7% (247例中98例)でした。国内プラセボ対照二重盲検試験及び国内長期投与試験で発現した錐体外路症状関連有害事象の発現割合を表5に示しました。

うつ病・うつ状態を対象とした国内臨床試験^{1,2)}において、錐体外路症状関連有害事象の発現割合は、統合失調症を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験 (6週間投与) (表6)⁴⁾と比較して高く、また、海外のうつ病を対象とした臨床試験と比較して高いことが示されています。

▶表5 錐体外路症状関連有害事象の発現割合 (レキサルティが投与されたいずれかの群で1%以上のもの)

	国内プラセボ対照二重盲検試験 ¹⁾		国内長期投与試験 ²⁾
	1mg群 (n=250)	2mg群 (n=246)	全体 (n=247)
錐体外路症状関連有害事象の発現割合	37 (14.8)	90 (36.6)	98 (39.7)
アカシジア	15 (6.0)	60 (24.4)	58 (23.5)
振戦	16 (6.4)	12 (4.9)	21 (8.5)
錐体外路障害	1 (0.4)	11 (4.5)	16 (6.5)
ジスキネジア	3 (1.2)	3 (1.2)	11 (4.5)
ジストニア	3 (1.2)	1 (0.4)	8 (3.2)
パーキンソニズム	1 (0.4)	2 (0.8)	3 (1.2)
流涎過多	2 (0.8)	6 (2.4)	5 (2.0)
運動緩慢	2 (0.8)	3 (1.2)	6 (2.4)
筋固縮	3 (1.2)	5 (2.0)	1 (0.4)

MedDRA v24.0

例数 (%)

▶表6 統合失調症における錐体外路症状関連有害事象の発現割合 (レキサルティが投与されたいずれかの群で2%以上のもの)

	国内プラセボ対照二重盲検試験 ⁴⁾		
	1mg群 (n=115)	2mg群 (n=114)	4mg群※ (n=113)
アカシジア	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)
振戦	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)
流涎過多	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)
錐体外路障害	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (3.5)

例数 (%)

※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2mgを経口投与する。

1) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験 (承認時評価資料)

2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験 (承認時評価資料)

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 (承認時評価資料)

① アカシジア

国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾ (6週間投与)におけるレキサルティ2mg群のアカシジアの発現割合は24.4% (246例中60例)であり、アカシジアにより投与を中止したのは2.4% (246例中6例)でした。国内長期投与試験²⁾ (52週間投与)におけるアカシジアの発現割合は23.5% (247例中58例)であり、アカシジアにより投与を中止したのは4.0% (247例中10例)でした。また、アカシジアの重症度については表7に示した通りです。

継続例 (非高齢者)と比較して新規例 (65歳以上の高齢者)ではアカシジアの発現割合及び投与中止に至った割合が高い傾向にありました。

▶表7 アカシジアの発現割合と重症度

	国内プラセボ対照二重盲検試験 ¹⁾		国内長期投与試験 ²⁾	
	1mg群 (n=250)	2mg群 (n=246)	継続例 (n=216)	新規例 (n=31) (65歳以上の高齢者)
アカシジア	15 (6.0)	60 (24.4)	46 (21.3)	12 (38.7)
軽度	12 (4.8)	38 (15.4)	30 (13.9)	3 (9.7)
中等度	2 (0.8)	20 (8.1)	16 (7.4)	5 (16.1)
高度	1 (0.4)	2 (0.8)	0 (0.0)	4 (12.9)

MedDRA v24.0

例数 (%)

国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾において、本剤2mg群では本剤1mg群と比べてアカシジアの発現割合が高くなる傾向が示されたことから、以下の点に注意してください。

- 本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。
- 本剤2mgへの増量の要否は慎重に判断する必要がある、増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に検討すること。
- 本剤2mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し、アカシジア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。
- 増量後は、6週間を目処に本剤2mgの投与継続の要否を検討し、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。

対処方法など

多くの場合、服用を始めて数日後にあらわれます。

アカシジアと思われる徴候がみられた場合、中止するなど適切な処置を行い、アカシジアの改善がみられない場合には、対症的な薬物療法としてピペリデンやトリヘキシフェニジルなどの中枢性抗コリン薬を使用します。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル アカシジア：平成22年3月（令和3年4月改定）
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j09-r03.pdf>) (2025年3月3日閲覧)

1) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験 (承認時評価資料)

2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験 (承認時評価資料)

② 振戦

国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾(6週間投与)におけるレキサルティ2mg群の振戦の発現割合は4.9%(246例中12例)であり、振戦により投与を中止したのは0.8%(246例中2例)でした。国内長期投与試験²⁾(52週間投与)における振戦の発現割合は8.5%(247例中21例)であり、振戦により投与を中止したのは0.8%(247例中2例)でした。

対処方法など

薬剤性パーキンソニズムの症状の一つとして振戦があらわれる可能性があります。対処方法として薬剤の減量、変更、中止をご検討ください。薬剤中止から症状の消失まで、2、3カ月程度とされていますが、半年かかることもあります。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性パーキンソニズム：平成18年11月(令和4年2月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c45.pdf>) (2025年3月3日閲覧)

③ 遅発性ジスキネジア

国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾(6週間投与)及び国内長期投与試験²⁾(52週間投与)における遅発性ジスキネジアの発現は認められなかったものの、遅発性ジスキネジアは、注意が必要な抗精神病薬の副作用の一つとして知られています。

対処方法など

一般的に薬剤を投与してから、3カ月以上経ってから症状が発症すると言われており、非定型抗精神病薬はリスク因子の一つとされています。

発症機序としては、十分に解明されていませんが、ドパミンD₂受容体の持続的な遮断が続いた結果、ドパミンD₂受容体の感受性の亢進が起こることが原因の一つと考えられており、長期投与はリスク因子と考えられます。うつ病患者の遅発性ジスキネジアに対する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。本剤の投与時に発症した場合は、投与中止を検討してください。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。

なお、遅発性ジスキネジアのリスク因子として、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挙げられます^{a,b)}。

また、高齢患者では3.2倍のリスク^{c)}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。

a) Sethi, K.D.: Semin Neurol. 2001; 21(1): 59-68.

b) Soares-Weiser, K. et al.: Semin Neurol. 2007; 27(2): 159-169.

c) Waln, O. et al.: Tremor Other Hyperkinet Mov(NY). 2013; 3: tre-03-161-4138-1.

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル ジスキネジア：平成21年5月(令和4年2月改定)
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c53.pdf>) (2025年3月3日閲覧)

1) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料：大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

2 体重増加

国内プラセボ対照二重盲検試験¹⁾ (6週間投与)におけるレキサルティ2mg群での体重増加の発現割合は7.7% (246例中19例)であり、体重増加により投与を中止したのは0% (246例中0例)でした。国内長期投与試験²⁾ (52週間投与)における体重増加の発現割合は、33.2% (247例中82例)であり、体重増加により投与を中止したのは2.8% (247例中7例)でした。また、国内長期投与試験²⁾におけるベースラインのBMI別にみた、体重が7%以上増加した患者の割合は以下の通りでした(表8)。

▶表8 ベースラインのBMI別にみた国内長期投与試験²⁾における体重が7%以上増加した患者の割合

	全体(N=247)		
	N ^a	n ^b	(%) ^c
	247	110	(44.5)
BMI<18.5kg/m ²	21	12	(57.1)
BMI≥18.5kg/m ² ~<25kg/m ²	138	68	(49.3)
BMI≥25kg/m ² ~<30kg/m ²	71	27	(38.0)
BMI≥30kg/m ²	17	3	(17.6)

a: ベースラインのBMIが得られた患者数

b: 体重が7%以上増加した患者数

c: ベースラインのBMIが得られた患者数に基づいて算出

対処方法

本剤の投与中は、体重の推移等の経過を慎重に観察するとともに、体重の変動があらわれた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症の影響も考えられるため、体重の変動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。

1) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検試験(承認時評価資料)

2) 社内資料: 大うつ病性障害患者を対象とした国内長期投与試験(承認時評価資料)

3 その他

本剤を含む非定型抗精神病薬で発現割合の高い、もしくは臨床上重大な有害事象・副作用について記載します。

代謝系への影響：

非定型抗精神病薬は、耐糖能障害や脂質代謝異常のリスクを有している。一部の薬剤では糖尿病及びそのリスクのある患者には禁忌となっている。本剤を含むこれら非定型抗精神病薬を投与する際は、血糖値、血清脂質等のモニタリングを実施する等注意すること。糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがある。

プロラクチン値への影響：

一般的に抗精神病薬の副作用として、血清プロラクチン値の上昇があり、無月経や乳汁分泌、性欲減退等の性機能障害を生じるといわれている。本剤はそのリスクが少ないため、他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。

悪性症候群：

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。横紋筋融解症があらわれることがある。

その他：

麻痺性イレウス、肺塞栓症・深部静脈血栓、痙攣、アナフィラキシー、無顆粒球症・白血球減少症、肝機能障害が発現するおそれがある。

10 | 本剤の維持投与に関して

本剤を抗うつ薬の増強療法として投与し、症状改善後の維持投与で用いる際のエビデンス、注意すべき点について以下に示します。

- ① 本剤を含め長期の非定型抗精神病薬投与による抗うつ効果の増強療法に係るプラセボ対照試験成績は限られています。
 - ② 本邦のうつ病治療ガイドラインでは臨床試験成績が限られており、海外診療ガイドライン⁵⁾では「第二世代抗精神病薬による増強療法で効果があった場合に、増強療法をいつまで継続すべきかについては明確にはなっていない。」と記載されています。
 - ③ 本剤の長期投与時には、遅発性ジスキネジア等のリスクが想定されます。
- ①～③及び本剤の国内外の臨床試験成績も踏まえ、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限としてください。

5) Gelenberg, A.J. et al.: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder, Third edition, 2010 Copyright©2010 American Psychiatric Association

6. 用法及び用量（一部抜粋）

〈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、成人にはプレクスピランゾールとして1日1回1mg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。

7. 用法及び用量に関連する注意（一部抜粋）

〈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）〉

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2mgへの増量の要否を慎重に判断すること。本剤2mgへの増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に本剤2mgへの増量の要否を検討すること。[臨床試験において、本剤1mg群と2mg群で有効性は同程度であり、本剤2mg群では本剤1mg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2mg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2mgの投与継続の要否を検討し、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。

11 | 薬物相互作用

ブレクスピプラゾール2mg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 (Poor Metabolizer) 患者にブレクスピプラゾール2mgを単独投与又はブレクスピプラゾール2mg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2mgを単独投与したときに対する比)を推定した結果は、**下表**のとおりでした⁶⁾。

なお、8ページ「7.7」の項もご参照ください。

▶ **表9** 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 ^{a)}	
	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 ^{b)} を併用	1.27	5.53
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} 及びケトコナゾール ^{b)} 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 ^{c)} を併用	1.23	3.72
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} 及びエリスロマイシン ^{c)} 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 ^{e)} 及びケトコナゾール ^{b)} 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 ^{e)} 及びエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキセチン ^{d)} 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 ^{b)} 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 ^{d)} 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 ^{e)} 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 ^{c)} 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

6) 社内資料：生理学的薬物速度論(PBPK)モデル解析(承認時評価資料)

ブレクスピプラゾールと各抗うつ薬を併用した場合のブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比(抗うつ薬非併用時に対する比)を推定した結果は**下表**のとおりでした⁶⁾。

▶ **表10** シミュレーションにより求めた抗うつ薬併用時におけるブレクスピプラゾールの曝露比(幾何平均比)

抗うつ薬	抗うつ薬の 用法及び用量	ブレクスピプラゾールの曝露比	
		C _{max}	AUC _{0-∞}
パロキセチン ^{b)}	40mg 1日1回	1.16	2.25
フルボキサミン ^{a,d)}	75mg 1日2回	1.06	1.46
デュロキセチン ^{c)}	60mg 1日1回	1.05	1.56
セルトラリン ^{d)}	100mg 1日1回	1.02	1.18
ベンラファキシン ^{d)}	225mg 1日1回	1.04	1.25
エスシタロプラム ^{c)}	20mg 1日1回	1.05	1.28

a) 弱いCYP3A阻害剤

b) 強いCYP2D6阻害剤

c) 中程度のCYP2D6阻害剤

d) 弱いCYP2D6阻害剤

中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する抗うつ薬では本剤の作用が増強するおそれがあるので、併用時には注意してください。

なお、CYP2D6及びCYP3A阻害作用のある薬剤との併用時の用法及び用量は8ページ「7.7」の項もご参照ください。

6) 社内資料：生理学的薬物速度論(PBPK)モデル解析(承認時評価資料)

12 | その他

本冊子に記載されている内容以外にも、本剤を使用する際の注意事項がございます。医薬品情報(電子添文等)、インタビューフォームもあわせてご精読いただきますようお願いいたします。

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）
抗精神病薬（ブレスピプラゾール口腔内崩壊錠）

レキサルティ® OD錠 0.5mg・1mg・2mg の概要

日本標準商品分類番号	871179	販 売 名	レキサルティOD錠0.5mg	レキサルティOD錠1mg	レキサルティOD錠2mg
貯 法	室温保存	承認番号	30300AMX00429	30300AMX00430	30300AMX00431
有効期間	36 箇月	薬価収載	2021 年 11 月		
		販売開始	2021 年 11 月		

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。〕
- 2.2 パ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。〕
- 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〕
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
レキサルティ OD錠 0.5mg	1錠中 ブレスピプラゾール 0.5mg	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 1mg	1錠中 ブレスピプラゾール 1mg	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 2mg	1錠中 ブレスピプラゾール 2mg	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

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
レキサルティ OD錠 0.5mg	淡赤色の素錠		6	2.7	約90
レキサルティ OD錠 1mg	淡黄色の素錠		6	2.7	約90
レキサルティ OD錠 2mg	緑色の素錠		6	2.7	約90

4. 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り）
- 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. 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り）>
- 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〕
- <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、17.1.5⁵ 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ェ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。〔17.1.5⁵ 参照〕

*6. 用法及び用量

- <統合失調症>
- 通常、成人にはブレスピプラゾールとして1日1回1mg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り）>
- 通常、成人にはブレスピプラゾールとして1日1回1mg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。
- <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、成人にはブレスピプラゾールとして1日1回0.5mg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1mg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2mg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。

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4mg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）。
- 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、17.1.1⁵ 参照〕
- | | |
|---|---------------------------------------|
| 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
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 | 1回1mgを
2日に1回又は
1回0.5mgを
1日1回 |
| 強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用 | |
| 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 | |
- <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）>
- 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。〕〔17.1.4⁵ 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、17.1.4⁵ 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2mgへの増量の要否を慎重に判断すること。本剤2mgへの増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に本剤2mgへの増量の要否を検討すること。〔臨床試験において、本剤1mg群と2mg群で有効性は同程度であり、本剤2mg群では本剤1mg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。〕〔17.1.4⁵ 参照〕
- 7.6 本剤2mg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2mgの投与継続の要否を検討し、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。
- 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、17.1.4⁵ 参照〕
- | | | |
|---|--------------------|---------------------------------------|
| | 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 | | |
- <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、17.1.5⁵ 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2mg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1mg群と2mg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2mg群では本剤1mg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。〕〔17.1.5⁵ 参照〕
- *7.10 本剤2mg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、17.1.5⁵ 参照〕

REXULTI® OD tablets

- *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, 17.1.5⁵ 参照]
- *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, 17.1.5⁵ 参照]

	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		
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	1 回 0.5mg を 1 日 1 回	1 回 1mg を 1 日 1 回
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		
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の 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
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		

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、口渴、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（口渴、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α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。

<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)>

- *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。
- <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。
- <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)>
- 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／精神運動不調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]
- <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、過活動又は攻撃的行動>
- *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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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
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]
- <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。
- <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。
- 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 30mL/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。[16.6.1⁵ 参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 中程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。[16.6.2⁵ 参照]
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。[16.6.3⁵ 参照]

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。[16.4⁵ 参照]

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α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ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。

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α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ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。
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。
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。
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。
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。
* 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, 16.7.2, 16.7.5 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。
* 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, 16.7.1, 16.7.5 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 の誘導により本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
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 ⁵ 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。

REXULTI® OD tablets

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。

11.1 重大な副作用

* 11.1.1 悪性症候群 (0.1% 未満)

発熱、無動減黙、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。

* 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]

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つ滞等の症状) 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。

* 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。

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、口渴、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]

11.1.6 痙攣 (0.1% 未満)

11.1.7 無顆粒球症 (頻度不明)、白血球減少 (0.2%)

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]

11.2 その他の副作用

	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、筋痙攣、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、口渴、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、血中尿酸増加	
肝臓			肝障害、AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、γ-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、掻汗	

	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、副鼻腔うつ血	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、頸痛、筋痙攣、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、寒寒、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

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 54mg 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_{max} 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。[16.7.4⁹参照]

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。

15. その他の注意

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]

<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)>

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。[5.2, 8.9-8.12, 9.1.6 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスのがん原性試験において、雌の 0.75mg/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。

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と締めること。

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。

21. 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。

22. 包装

<レキサルティ OD 錠 0.5mg>

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)

<レキサルティ OD 錠 1mg>

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)

<レキサルティ OD 錠 2mg>

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)

§：電子添文の 16. 薬物動態の項をご参照ください。

◇本剤の詳細については、電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご留意ください。



製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー

2025年3月改訂
RX2503012
(11207) MN