

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

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 レキサルティを適正に 使用していただくために



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) 注意一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

効能又は
効果追加

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



Otsuka 大塚製薬株式会社

目次

1 はじめに	3
2 臨床的位置づけ	4
3 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	5
4 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意	7
5 禁忌	10
6 重要な基本的注意	11
7 特定の背景を有する患者に関する注意	14
8 国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験及び 国内14週オープンラベル投与継続試験の臨床成績	17
9 重大な副作用	22
10 安全性に関する注意事項	26
11 薬物相互作用	31

1 | はじめに

レキサルティ(以下、本剤)の有効成分であるブレクスピプラゾールは、大塚製薬株式会社により合成された、非定型抗精神病薬で、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用、 α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用を有する薬剤です。

日本では、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。2023年12月には「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。

今回、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効性及び安全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)。

本冊子は、本剤のご使用にあたって注意いただきたい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。

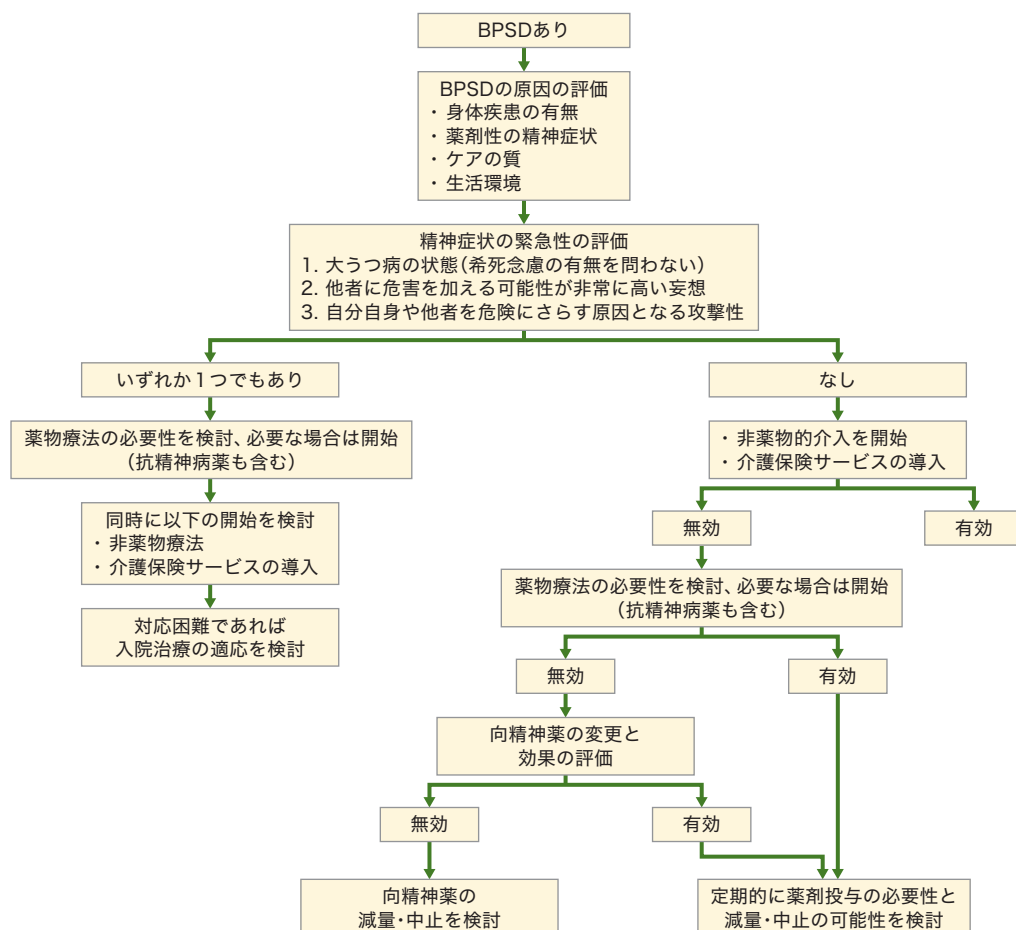
2 | 臨床的位置づけ

アルツハイマー型認知症の症状は、認知機能障害と、それに伴う認知症の行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD) からなります。BPSDは、認知機能障害を基盤に、身体的要因、環境的要因、心理的要因などの影響を受けて多様な症状を呈します。BPSDの行動症状には、易刺激性、暴言・暴力などの攻撃性、焦燥性興奮、徘徊や攻撃的行動などの異常行動があります。

本剤は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に対する治療選択肢として位置づけられます。

過活動や攻撃的言動が生じる原因はさまざまですが、本剤の投与対象は、アルツハイマー型認知症と診断された患者で焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動が確認された患者に限ります。「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に対しては、その原因となりうる身体状態の変化や、ケアの質、生活環境を評価し、非薬物療法を第一選択として優先的に行うこと、非薬物療法で十分な効果が認められない場合に薬物療法を検討することを推奨しています。「認知症疾患診療ガイドライン2017」で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¹⁾。また、薬物の投与後は効果と副作用を継続的に評価し、不利益が利益を上回ると考えられる場合には、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記載されています。

▶ BPSDの治療方針に関するフローチャート



疾患特異的な治療は各症例ごとに適切な時期に開始する。

1) 監修/日本神経学会. 編集/「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院:2017. P57.

3 | 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

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)

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

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。

5. 効能又は効果に関連する注意(一部抜粋)

<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]

解説 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 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。

解説 「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 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。

解説 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 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。

解説 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 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。

解説 「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 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 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(17.1.5)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。

4 | 用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

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)

6. 用法及び用量(一部抜粋)

<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0.5mg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(一部抜粋)

<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2mgへの増量の可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。[17.1.5参照]

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、17.1.5参照]

解説

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(プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験)の結果から、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、承認時の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。

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]

解説

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（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）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。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（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）及び14週オープンラベル投与継続試験の結果から、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ないため、設定しました。

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)

	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

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。

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^{2,3)}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。

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料:アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

6 | 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^{2,3)}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 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。

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(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^{2,3)}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。

2) 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（承認時評価資料）

3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験（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^{2,3)}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。

<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。

解説

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こ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^{2,3)}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

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^{2,3)}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。

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

7 | 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。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^{2,3)}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 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行い、慎重に投与してください。

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

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。

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。

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。

7 | 特定の背景を有する患者に関する注意

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、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¹⁴C-プ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、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ました⁴⁾。

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。

4) 社内資料：ラット乳汁移行性試験(承認時評価資料)

国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験及び国内14週オープンラベル投与継続試験の臨床成績

プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験:BRIDGE(国内第Ⅱ/Ⅲ相)²⁾

目的: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日本人患者における、レキサルティのプラセボに対する有効性を検証する。また、安全性を検討し、至適用量を確認する。

対象:55～90歳のアルツハイマー型認知症に伴うアジテーション*を有する日本人患者410例。

*:国際老年精神医学会(IPA)によるアジテーションの定義⁵⁾

以下の3つのうち少なくとも1つ以上の症状からなり、他の精神疾患や生活環境等だけによって引き起こされたものではなく、患者の日常生活、社会生活、人間関係のいずれかに支障を来した状態。

(a)過活動(例:歩き回る、体を揺らす、身振り手振り、指差し、落ち着かなさ、同じ動作の反復)

(b)攻撃的発言(例:怒鳴る、過剰に大きな声で話す、口汚い言葉を使う、金切り声をあげる、叫ぶ)

(c)攻撃的行動(例:つかみかかる、乱暴に押す、突く、抵抗する、他人をたたく、物や人をける、ひっかく、かみつく、物を投げる、自分自身をたたく、ドアをボタンと激しく閉める、物をひきさく、物を破壊する)

概要:10週 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(PhaseⅡ・Ⅲ)

プラセボ群(149例)

レキサルティ1mg群(112例):0.5mg/日で投与開始し、8日目以降は1mg/日を投与。

レキサルティ2mg群(149例):0.5mg/日で投与開始し、8日目からは1mg/日、15日目以降は2mg/日を投与。

評価:主要評価項目(検証的な解析項目):10週目におけるCMAI(Cohen-Mansfield Agitation Inventory)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:10週目におけるCMAIサブスケール[F1:攻撃行動(身体及び言語)、F2:非攻撃行動(身体)、F3:非攻撃行動(言語)]スコアのベースラインからの平均変化量、10週目におけるCGI-S(Clinical Global Impression-Severity of Illness)スコアのベースラインからの平均変化量、10週目におけるCGI-I(Clinical Global Impression-Global Improvement)スコア

探索的評価項目:10週目におけるBPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)の頻度と重症度[NPI/NPI-NH(Neuropsychiatric Inventory/Neuropsychiatric Inventory Nursing Home Version)]のベースラインからの平均変化量、10週目における介護負担度[NPI/NPI-NH-Distress(Neuropsychiatric Inventory-Caregiver Distress Scale/Neuropsychiatric Inventory Nursing Home Version-Occupational Disruptiveness)]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、DIEPSS(Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale)、BARS(Barnes Akathisia Rating Scale)、AIMS(Abnormal Involuntary Movement Scale)、過鎮静関連有害事象、日常生活動作への影響、認知機能への影響 など

解析計画:主要評価項目は、MMRM:mixed model repeated measures(混合モデル反復測定法)を用いました。MMRMには、投与群(レキサルティ1mg群、2mg群、プラセボ群)、時期(2、4、6、8、10週目)、診療区分(入院、外来)、前治療抗精神病薬の有無(有、無)、投与群と時期の交互作用を要因、ベースライン、ベースラインと時期の交互作用を共変量として含め、誤差分散共分散構造はUnstructuredとしました。自由度の近似にはKenward-Rogerの方法を用いました。群間比較は、10週目における各レキサルティ群とプラセボ群との最小二乗平均の差に基づき行いました。プラセボ群に対する各レキサルティ群の2つの比較によって生じる検定の多重性の調整は、固定順序法を用いて行い、全体の第1種の過誤確率を制御しました。はじめにレキサルティ2mg群とプラセボ群の比較を行い、両側有意水準5%で有意であった場合のみ、レキサルティ1mg群とプラセボ群の比較を両側有意水準5%で行いました。時期ごとに各投与群の最小二乗平均及び各レキサルティ群とプラセボ群の最小二乗平均の差とそれらの両側95%信頼区間を求めました。

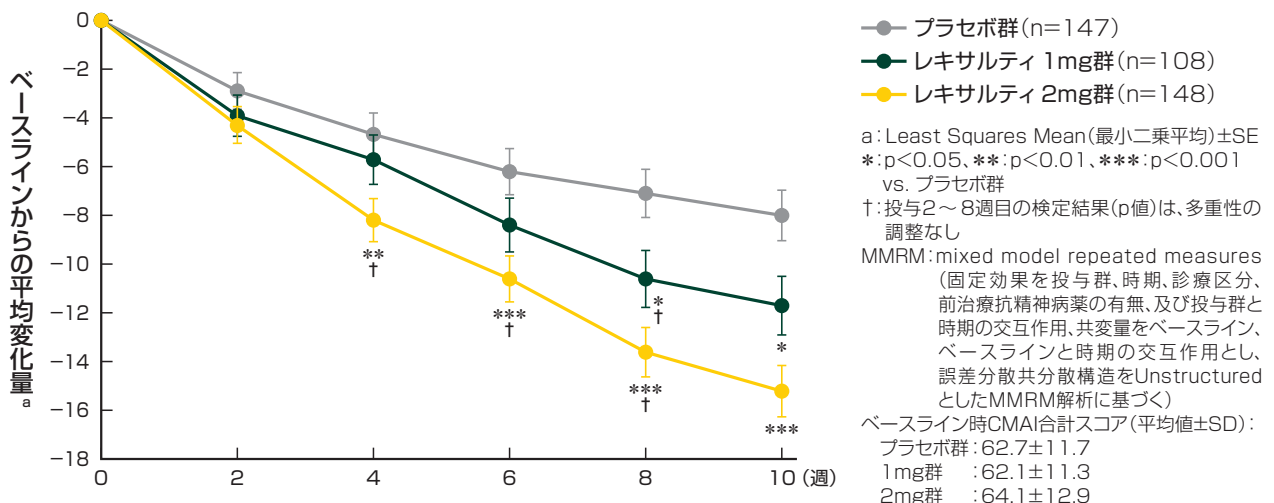
2)社内資料:アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(承認時評価資料)

5)Cummings, J. et al.:Int Psychogeriatr. 2015;27(1):7-17.

10週目までのCMAI合計スコアのベースラインからの平均変化量の推移

主要評価項目(検証的な解析項目):10週目におけるCMAI合計スコアのベースラインからの平均変化量

副次評価項目:8週目までのCMAI合計スコアのベースラインからの平均変化量



▶表1 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平均変化量(FAS、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 ^{a)}	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
	例数	平均値± SD	例数	平均値± SD	最小二乗 平均値± SE	群間差 [95%信頼 区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	147	62.7±11.7	116	53.6±13.3	-8.0±1.03	—	—
レキサルティ 1mg群	108	62.1±11.3	83	50.3±14.4	-11.7±1.20	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175
レキサルティ 2mg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、レキサルティ2mg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、レキサルティ1mg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。

▶表2 投与10週後におけるCMAIサブスケールスコアのベースラインからの平均変化量(FAS、MMRM解析)

サブ スケール	投与群	ベースラインの CMAIサブスケール スコア		投与10週後		変化量 ^{a)}	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		例数	平均値± SD	例数	平均値± SD	最小二乗 平均値± SE	群間差 [95%信頼 区間]	p値
攻撃行動 (身体及び 言語)	プラセボ群	147	21.7±6.7	116	18.8±6.8	-2.5±0.44	—	—
	レキサルティ 1mg群	108	20.7±6.4	83	16.9±6.0	-4.1±0.51	-1.6 [-2.9, -0.3]	0.0158
	レキサルティ 2mg群	148	22.6±6.3	104	15.8±4.6	-5.8±0.45	-3.4 [-4.6, -2.1]	<0.0001
非攻撃行動 (身体)	プラセボ群	147	19.8±6.4	116	16.3±6.8	-3.1±0.46	—	—
	レキサルティ 1mg群	108	20.1±6.5	83	16.0±7.3	-3.8±0.54	-0.7 [-2.1, 0.7]	0.3160
	レキサルティ 2mg群	148	19.6±7.6	104	15.0±7.3	-4.5±0.47	-1.4 [-2.6, -0.1]	0.0345
非攻撃行動 (言語)	プラセボ群	147	11.9±4.7	116	9.8±4.3	-1.8±0.29	—	—
	レキサルティ 1mg群	108	11.8±4.4	83	8.7±4.5	-3.1±0.34	-1.3 [-2.2, -0.4]	0.0038
	レキサルティ 2mg群	148	12.3±4.8	104	8.4±3.9	-3.6±0.30	-1.8 [-2.6, -1.0]	<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。

▶表3 安全性:プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験における有害事象

例数(%)		プラセボ群 (n=149)	レキサルティ 1mg群 (n=112)	レキサルティ 2mg群 (n=149)
有害事象		110(73.8)	86(76.8)	126(84.6)
投与中止に至った有害事象		25(16.8)	14(12.5)	38(25.5)
主な有害事象 (いずれかの レキサルティ群で 5%以上)	傾眠	3(2.0)	9(8.0)	24(16.1)
	不眠症	22(14.8)	16(14.3)	18(12.1)
	運動緩慢	0(0.0)	8(7.1)	20(13.4)
	流涎過多	1(0.7)	1(0.9)	18(12.1)
	筋固縮	1(0.7)	9(8.0)	16(10.7)
	歩行障害	1(0.7)	5(4.5)	15(10.1)
	転倒	9(6.0)	9(8.0)	14(9.4)
	発熱	8(5.4)	9(8.0)	11(7.4)
	挫傷	19(12.8)	9(8.0)	9(6.0)
	鎮静合併症	2(1.3)	3(2.7)	11(7.4)
	食欲減退	1(0.7)	7(6.3)	8(5.4)
	皮膚擦過傷	9(6.0)	4(3.6)	8(5.4)
	ジストニア	1(0.7)	7(6.3)	4(2.7)
	背部痛	3(2.0)	6(5.4)	6(4.0)

MedDRA v25.0

いずれかのレキサルティ群で2%以上発現した投与中止に至った有害事象

プラセボ群: 激越13例、傾眠2例、鎮静合併症1例、錐体外路障害1例

1mg群: 傾眠2例、激越2例、錐体外路障害2例、鎮静合併症1例、運動緩慢1例、流涎過多1例、筋固縮1例

2mg群: 鎮静合併症9例、傾眠5例、運動緩慢4例、歩行障害4例、激越3例、錐体外路障害3例、流涎過多3例、筋固縮3例、嚥下障害3例

死亡に至った有害事象

1mg群: 心臓死1例、誤嚥性肺炎1例(いずれも治験薬との関連性はなしと判断された)

心臓死1例(90歳男性)は、治験薬投与開始から71日後に投与を完了し、その6日後に心臓死(心臓関連の突然死)により死亡しました。治験薬投与期間中の心電図及びバイタルサインに異常所見はなく、治験期間を通して重要な不整脈は認められておらず、本剤投与終了後に発現した心臓死であること、また関連は低いと考えられるもののトラゾドン塩酸塩が投与されていたことも踏まえ、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されました。

誤嚥性肺炎1例(80歳男性)は、治験薬投与開始13日目に居眠りによる椅子からの転落で自力移動ができなくなり、本剤投与前後でのアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの症状の比較ができなくなったため、投与27日目に治験薬の投与が中止されました。投与開始14日目に中等度の錐体外路障害が発現しましたが、投与中止の翌日には回復し、その翌日には嚥下機能に問題ないことが確認されました。その後、投与中止から6日後に誤嚥性肺炎が発現しましたが、治験担当医師により、誤嚥性肺炎は椅子から転落後の日常生活動作の減少や加齢に伴う嚥下機能の障害によるものと考えられるとされ、治験薬との因果関係は否定されました。

重篤な有害事象

プラセボ群: 7例

1mg群: 7例

2mg群: 9例

いずれかのレキサルティ群で2例以上発現した重篤な有害事象

1mg群: 誤嚥性肺炎2例

2mg群: 誤嚥性肺炎2例

14週オープンラベル投与継続試験(国内第Ⅲ相)³⁾

目的: プラセボ対照無作為化二重盲検比較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における、レキサルティを14週間投与した際の安全性を検討し、有効性を探索的に検討する。

対象: プラセボ対照無作為化二重盲検比較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*を有する日本人患者164例。

*: 国際老年精神医学会 (IPA) によるアジテーションの定義⁵⁾

以下の3つのうち少なくとも1つ以上の症状からなり、他の精神疾患や生活環境等だけによって引き起こされたものではなく、患者の日常生活、社会生活、人間関係のいずれかに支障を来した状態。

(a) 過活動 (例: 歩き回る、体を揺らす、身振り手振り、指差し、落ち着かなさ、同じ動作の反復)

(b) 攻撃的発言 (例: 怒鳴る、過剰に大きな声で話す、口汚い言葉を使う、金切り声をあげる、叫ぶ)

(c) 攻撃的行動 (例: つかみかかる、乱暴に押す、突く、抵抗する、他人をたたく、物や人をける、ひっかく、かみつく、物を投げる、自分自身をたたく、ドアをボタンと激しく閉める、物をひきさく、物を破壊する)

概要: 14週 オープンラベル 多施設共同 投与継続試験 (Phase Ⅲ)

プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験の結果に基づき適格と判断された患者は、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験の後観察を行わず、本試験の治療期に移行した。0.5mg/日で投与開始し、8日目以降は1mg/日に増量し、15日目以降は患者の状態に応じて1mg又は2mg/日を投与した。1mgよりも低い用量への減量が必要となる場合は試験を中止した。

レキサルティ群からの移行例 (102例): プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験のレキサルティ群からの移行例

プラセボ群からの移行例 (62例): プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験のプラセボ群からの移行例

評価項目: 有効性: 14週目までのCMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) 合計スコアのベースラインから平均変化量、14週目 [最終評価時 (LOCF)] におけるBPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) の頻度と重症度 [NPI/NPI-NH (Neuropsychiatric Inventory/Neuropsychiatric Inventory Nursing Home Version)] のベースラインからの平均変化量、14週目 (LOCF) における介護負担度 [NPI/NPI-NH-Distress (Neuropsychiatric Inventory-Caregiver Distress Scale/Neuropsychiatric Inventory Nursing Home Version-Occupational Disruptiveness)] 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、DIEPSS (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale)、BARS (Barnes Akathisia Rating Scale)、AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)、過鎮静関連有害事象、事故及び損傷関連有害事象 など

3) 社内資料: アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験 (承認時評価資料)
5) Cummings, J. et al.: Int Psychogeriatr. 2015;27(1):7-17.

▶表4 安全性：14週オープンラベル投与継続試験における有害事象

例数(%)		レキサルティ群 からの移行例 (n=102)	プラセボ群 からの移行例 (n=62)	全体 (n=164)
有害事象		92(90.2)	56(90.3)	148(90.2)
投与中止に至った有害事象		19(18.6)	14(22.6)	33(20.1)
主な有害事象 (いずれかの群 又は全体で 5%以上)	傾眠	13(12.7)	7(11.3)	20(12.2)
	不眠症	5(4.9)	12(19.4)	17(10.4)
	鎮静合併症	7(6.9)	9(14.5)	16(9.8)
	転倒	12(11.8)	4(6.5)	16(9.8)
	筋固縮	10(9.8)	4(6.5)	14(8.5)
	皮膚擦過傷	11(10.8)	2(3.2)	13(7.9)
	運動緩慢	10(9.8)	3(4.8)	13(7.9)
	挫傷	8(7.8)	5(8.1)	13(7.9)
	食欲減退	5(4.9)	6(9.7)	11(6.7)
	便秘	8(7.8)	3(4.8)	11(6.7)
	歩行障害	7(6.9)	3(4.8)	10(6.1)
	流涎過多	6(5.9)	4(6.5)	10(6.1)
	錐体外路障害	3(2.9)	6(9.7)	9(5.5)
	上咽頭炎	5(4.9)	4(6.5)	9(5.5)
	発熱	4(3.9)	4(6.5)	8(4.9)
	創傷	3(2.9)	4(6.5)	7(4.3)

MedDRA v25.0

投与中止に至った有害事象

レキサルティ群からの移行例：

歩行障害3例、筋固縮3例、運動緩慢3例、肝機能障害2例、ジストニア2例、振戦2例、流涎過多1例、発熱1例、薬物性肝障害1例、膀胱炎1例、転倒1例、大腿骨頸部骨折1例、大腿骨骨折1例、硬膜下血腫1例、血中CPK増加1例、横紋筋融解症1例、失神1例、鎮静合併症1例、激越1例、尿閉1例、薬疹1例

プラセボ群からの移行例：

誤嚥性肺炎2例、アカシジア2例、ジストニア2例、錐体外路障害2例、便秘1例、悪心1例、流涎過多1例、歩行障害1例、気管支炎1例、肺炎1例、転倒1例、大腿骨骨折1例、食欲減退1例、過小食1例、筋固縮1例、運動緩慢1例、パーキンソニズム1例、傾眠1例、鎮静合併症1例、不眠症1例、緊張性膀胱1例、誤嚥1例、気胸1例、多汗症1例

死亡に至った有害事象

プラセボ群からの移行例：遠隔転移を伴う膵癌1例（治験薬との関連性はなしと判断された）

遠隔転移を伴う膵癌1例（83歳女性）は、投与終了3日後に遠隔転移を伴う膵癌を発現し、投与終了35日後に死亡しました。治験担当医師により治験薬との因果関係は否定されました。

重篤な有害事象

レキサルティ群からの移行例：7例

プラセボ群からの移行例：5例

いずれかの群で2例以上発現した重篤な有害事象

レキサルティ群からの移行例：歩行障害2例、誤嚥性肺炎1例

プラセボ群からの移行例：誤嚥性肺炎2例

9 | 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^{2,3)}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D₂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。

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料:アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

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^{2,3)}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、数力月から数年とされ、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、加齢は確実に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^{2,3)}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。

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

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^{2,3)}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^{2,3)}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。

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

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^{2,3)}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^{2,3)}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^{2,3)}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) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料:アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

10 | 安全性に関する注意事項

1 錐体外路症状

国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験²⁾(10週)における、錐体外路系有害事象の発現率は、プラセボ群が7.4%(11/149例)、レキサルティ1mg群が25.9%(29/112例)、2mg群が32.2%(48/149例)でした。主な事象は、運動緩慢、流涎過多、筋固縮などでした。

また、国内14週オープンラベル投与継続試験³⁾(14週)における錐体外路症状関連有害事象発現率は、レキサルティ群からの移行例が28.4%(29/102例)、プラセボ群からの移行例が33.9%(21/62例)でした。発現頻度が高かった事象は、筋固縮、運動緩慢、歩行障害、流涎過多、錐体外路症状でした。

国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験及び国内14週オープンラベル投与継続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及び表6に示しました。

▶表5 国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験：錐体外路症状関連有害事象の発現割合

例数(%)	プラセボ群 (n=149)	レキサルティ 1mg群 (n=112)	レキサルティ 2mg群 (n=149)
錐体外路症状関連 有害事象の発現割合	11(7.4)	29(25.9)	48(32.2)
流涎過多	1(0.7)	1(0.9)	18(12.1)
歩行障害	1(0.7)	5(4.5)	15(10.1)
歩行不能	0(0.0)	1(0.9)	0(0.0)
筋固縮	1(0.7)	9(8.0)	16(10.7)
姿勢異常	0(0.0)	1(0.9)	1(0.7)
アカシジア	4(2.7)	0(0.0)	1(0.7)
運動緩慢	0(0.0)	8(7.1)	20(13.4)
歯車様固縮	1(0.7)	0(0.0)	1(0.7)
ジスキネジア	4(2.7)	1(0.9)	3(2.0)
構音障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)
ジストニア	1(0.7)	7(6.3)	4(2.7)
錐体外路障害	1(0.7)	4(3.6)	7(4.7)
パーキンソニズム	0(0.0)	5(4.5)	5(3.4)
振戦	3(2.0)	5(4.5)	6(4.0)
パーキンソン歩行	0(0.0)	2(1.8)	3(2.0)
パーキンソン病	0(0.0)	0(0.0)	1(0.7)

MedDRA v25.0.

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料：アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

▶表6 国内14週オープンラベル投与継続試験: 錐体外路症状関連有害事象の発現割合

例数(%)	レキサルティ群 からの移行例 (n=102)	プラセボ群 からの移行例 (n=62)	全体 (n=164)
錐体外路症状関連 有害事象の発現割合	29(28.4)	21(33.9)	50(30.5)
流涎過多	6(5.9)	4(6.5)	10(6.1)
歩行障害	7(6.9)	3(4.8)	10(6.1)
筋固縮	10(9.8)	4(6.5)	14(8.5)
姿勢異常	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)
アカシジア	5(4.9)	2(3.2)	7(4.3)
運動緩慢	10(9.8)	3(4.8)	13(7.9)
ジスキネジア	3(2.9)	1(1.6)	4(2.4)
構音障害	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)
ジストニア	3(2.9)	2(3.2)	5(3.0)
錐体外路障害	3(2.9)	6(9.7)	9(5.5)
パーキンソニズム	4(3.9)	3(4.8)	7(4.3)
遅発性ジスキネジア	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)
振戦	4(3.9)	3(4.8)	7(4.3)
パーキンソン歩行	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)
落ち着きのなさ	0(0.0)	2(3.2)	2(1.2)

MedDRA v25.0.

① アカシジア

国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験²⁾(10週)におけるアカシジアの発現割合は、プラセボ群が2.7%(4/149例)、レキサルティ1mg群が0%(0/112例)、2mg群が0.7%(1/149例)でした。また、国内14週オープンラベル投与継続試験³⁾(14週)におけるアカシジアの発現割合は、レキサルティ群からの移行例が4.9%(5/102例)、プラセボ群からの移行例が3.2%(2/62例)でした。国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験及び国内14週オープンラベル投与継続試験におけるアカシジアの発現割合と重症度を表7及び表8に示しました。

▶表7 国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験:アカシジアの発現割合と重症度

例数(%)	プラセボ群 (n=149)	レキサルティ1mg群 (n=112)	レキサルティ2mg群 (n=149)
アカシジア	4(2.7)	0(0.0)	1(0.7)
軽度	2(1.3)	0(0.0)	0(0.0)
中等度	2(1.3)	0(0.0)	1(0.7)
高度	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

MedDRA v25.0.

▶表8 国内14週オープンラベル投与継続試験:アカシジアの発現割合と重症度

例数(%)	レキサルティ群からの 移行例 (n=102)	プラセボ群からの 移行例 (n=62)	全体 (n=164)
アカシジア	5(4.9)	2(3.2)	7(4.3)
軽度	2(2.0)	2(3.2)	4(2.4)
中等度	2(2.0)	0(0.0)	2(1.2)
高度	1(1.0)	0(0.0)	1(0.6)

MedDRA v25.0.

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月現在)

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料:アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

② 振戦

国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験²⁾(10週)における振戦の発現割合は、プラセボ群が2.0%(3/149例)、レキサルティ1mg群が4.5%(5/112例)、2mg群が4.0%(6/149例)であり、振戦により投与を中止したのはレキサルティ1mg群で1.8%(2/112例)、2mg群で1.3%(2/149例)でした。また、国内14週オープンラベル投与継続試験³⁾(14週)における振戦の発現割合は、レキサルティ群からの移行例が3.9%(4/102例)、プラセボ群からの移行例が4.8%(3/62例)であり、振戦により投与を中止したのはレキサルティ群からの移行例で2.0%(2/102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月現在)

③ 遅発性ジスキネジア

国内プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験²⁾(10週)において、遅発性ジスキネジアの発現は認められませんでした。国内14週オープンラベル投与継続試験³⁾(14週)においては、治験薬投与終了後に、レキサルティ群からの移行例で1.0%(1/102例)に遅発性ジスキネジアの発現が認められました。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。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有する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, KD.: 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月現在)

2) 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(承認時評価資料)

3) 社内資料:アルツハイマー型認知症患者を対象とした継続投与試験(承認時評価資料)

2 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。

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、「7.12」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)

MEMO

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

- <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]
<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る）>
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]
(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。〕[17.1.4⁵ 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]
(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		

- <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、観察を十分にを行い、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／精神運動不協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緊急治療、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、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、ご瘡、逆むけ、皮膚乾燥、多汗症、寝汗	

	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. 取扱以上の注意

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

<レキサリティ 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)

<レキサリティ 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)

<レキサリティ 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

