

レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯	4
1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯	10
1.5.2.3 承認申請に用いる臨床試験データパッケージ	14
1.5.2.4 申請製剤及び申請効能以外の開発状況	17
1.5.3 ブレクスピプラゾールの特徴及び有用性	17
1.5.3.1 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	17
1.5.3.2 既存の抗精神病薬の課題とブレクスピプラゾールの期待される効果	19
1.5.4 参考文献	21

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

統合失調症の薬物療法は、1950年代のクロルプロマジン、ハロペリドールの臨床使用に始まり、その後、次々と多くの治療薬（第一世代抗精神病薬；以下、定型抗精神病薬）が開発され、統合失調症治療に大きな進歩をもたらした。これらの薬剤は、共通してドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用を有することから、統合失調症には脳内のドパミン活動の過剰があるとする、いわゆるドパミン過剰仮説が提唱された。これら定型抗精神病薬は、統合失調症の幻覚や妄想などの陽性症状の軽減には貢献したものの、陰性症状（感情鈍麻や自発性欠如、社会的引きこもり等）への有効性が不十分であったことに加えて、パーキンソニズム、アカシジア、ジストニア及びジスキネジアなどの錐体外路症状（EPS）の発現率が高いことが問題であった。また、長期投与時にみられる遅発性ジスキネジア、更にプロラクチンの上昇、抗コリン性副作用、過鎮静（傾眠をはじめ倦怠感、脱力感、抑うつ状態など）が認められた。これらのことから、副作用を軽減し、陰性症状改善作用を有する新規治療薬の開発が望まれていた。

その後、ドパミン D₂ 受容体に加えてセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対してもアンタゴニスト作用を有する第二世代抗精神病薬（非定型抗精神病薬）が開発された。5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用は、Meltzer らの提唱するセロトニン仮説¹の中核を成す薬理作用であり、ドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用に伴う EPS を軽減するとともに、陰性症状を改善すると考えられている²。現在では統合失調症の国際的なガイドライン^{3,4,5,6,7}において非定型抗精神病薬が主に推奨されている。本邦においても、精神医学講座担当者会議監修の統合失調症治療ガイドライン⁸や日本神経精神薬理学会による統合失調症薬物治療ガイドライン⁹で、非定型抗精神病薬が主に推奨されている。

しかしながら、非定型抗精神病薬においても、いまだ EPS は発現することが知られている。EPS は、患者にとって極めて不快な副作用であるだけでなく、その症状緩和のために用いられる抗コリン剤による二次的な認知機能低下などの副作用をもたらすおそれもある。また、EPS は二次性に陰性症状と抑うつ症状を増悪させる可能性もある¹⁰。更に、非定型抗精神病薬では、体重増加、高脂血症や糖尿病などの代謝性障害など新たな副作用の発現もみられ、解決すべき課題が残されている¹¹。

以上のような抗精神病薬開発の潮流の中、大塚製薬株式会社は、1972年に Carlsson らによりその存在が明らかにされたドパミン自己受容体¹²に着目した創薬を1970年代後半より開始した。ドパミン自己受容体は、中枢ドパミン作動性神経のシナプス前部位に存在し、ドパミンの合成、放出及び発火を抑制的に調節する受容体である。当時、大塚製薬株式会社では、ドパミン自己受容体に対する選択的アゴニストが EPS の少ない新しい抗精神病薬として期待できると考え、創薬研究を進め、1980年に OPC-4392 の合成に成功した。1983年より臨床試験を開始し、その結果、EPS はほとんど発現せず、陰性症状に対する改善作用が認められたものの、陽性症状に対しては十分な効果が得られず、開発中止に至った。

しかしながら、大塚製薬株式会社では、OPC-4392 や他のドパミン自己受容体アゴニストの臨床知見から、ドパミン自己受容体アゴニスト作用と陰性症状改善作用は密接に関係すると考え、ドパミン自己受容体アゴニスト作用に加え、強力なシナプス後部位 D₂ 受容体アンタゴニスト作用を

併せ持つ化合物を合成することにより、既存の定型抗精神病薬とは異なる新しい作用機序を有し、陰性及び陽性の両症状に奏効する抗精神病薬を開発できるとの作業仮説を立て、スクリーニングした結果、1988年、ドパミン システム スタビライザー (DSS) であるアリピプラゾールを見出し、前臨床移行した。アリピプラゾールは、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニストであり、現在では、統合失調症に対し、非定型抗精神病薬と同等の有効性を有することに加えて、それら他剤に比べて安全性及び忍容性が高いことが証明され、統合失調症だけでなく双極性障害や大うつ病に対しても有用な治療薬として使用されている。しかしながら、アリピプラゾールにも、非定型抗精神病薬で問題となっている副作用¹¹とは異なる別の副作用(アカシジア、不眠、落ち着きのなさ、悪心、嘔吐)が比較的多いと報告されており^{13,14,15}、より副作用の少ない治療薬が望まれている。

そこで、大塚製薬株式会社では、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用に関する研究を進めるとともに、既存の抗精神病薬(非定型抗精神病薬やアリピプラゾール)より優れた忍容性と安全性プロファイルを有し、より有効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継続した結果、2006年、セロトニン-ドパミン アクティビティ モデュレーター (SDAM) であるブレクスピプラゾール(図 1.5-1)を新たに見出し、前臨床移行した。

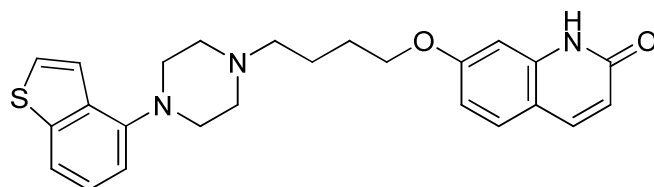


図 1.5-1 ブレクスピプラゾールの構造式

ブレクスピプラゾールは、多種類のモノアミン受容体への結合親和性及び機能性を有している。そして、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} 受容体に強く結合して部分アゴニストとして働き、また、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体にはアンタゴニストとして働き、セロトニン-ドパミン神経系を調節する作用を有している。また、アドレナリン α_{1B} 及び α_{2C} 受容体に対しても強く結合し、アンタゴニストとして作用する。そして、これらの受容体に対する結合親和性がほぼ同等である。ブレクスピプラゾールは、アリピプラゾールと比べてドパミン D₂ 受容体に対する刺激作用が弱い、即ち固有活性が低い部分アゴニストである点に加えて、セロトニン系受容体への結合能が高いという点で大きく異なり、強力なセロトニン系への作用を示す。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯

品質及び非臨床試験の開発の経緯図を図 1.5-2 に示した。

		試験実施期間	
試験項目			
品質に関する試験		規格及び試験方法	
		安定性試験	
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
	薬物動態試験	吸収・分布・代謝・排泄試験	
	毒性試験	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		がん原性試験	
		生殖発生毒性試験	
		局所刺激性試験	
その他の毒性試験			

■ : 国内で実施した試験

□ : 海外で実施した試験

(20 年 月 現在)

図 1.5-2 品質及び非臨床の開発の経緯図

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 品質に関する試験

(a) 原薬の物理的・化学的性質及び安定性

ブレクスピプラゾールの物理的・化学的性質の検討を20██年に開始した。また、ブレクスピプラゾールについて規格及び試験方法並びに安定性試験を実施した。ブレクスピプラゾールは、30°C/65%RHにおいて██年間安定であることを確認した。

(b) 製剤の検討及び安定性

各臨床試験に使用した治験製剤及び市販予定製剤はフィルムコーティング錠であり、同じ含量での両製剤の違いは██及び██のみである。市販予定製剤のレキサルティ錠1 mg及び2 mgは、██の██を██により補い、██となるよう設計されており、それぞれ色違いのフィルムがコーティングされたものである。

各市販予定製剤での長期保存試験において特筆すべき変化は認められておらず、室温で██年間安定であることを確認した。

(2) 薬理試験

(a) 効力を裏付ける試験

ブレクスピプラゾールは、ヒト受容体安定発現細胞株を用いた検討の結果、5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、D_{2L}、 α_{1B} 、及び α_{2C} 受容体に対して非常に高い結合親和性 ($K_i < 1$ nM) を、5-HT_{2B}、5-HT₇、D₃、 α_{1A} 、 α_{1D} 受容体に対しても高い結合親和性 ($K_i = 1 - 5$ nM) を示し、D₄、5-HT_{1B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT_{7A}、 α_{2A} 、 α_{2B} 、ヒスタミンH₁受容体に対しては中程度の結合親和性 ($K_i = 5 - 100$ nM) を有することが確認された。次に、各種ヒト受容体に対する *in vitro* 機能性評価試験を実施した。D_{2L}及びD₃受容体発現細胞を用いて、フォルスコリン誘発 cAMP 蓄積やカルシウムイオンの変動を指標に検討した結果、D₂及びD₃受容体に対する固有活性（リガンドが受容体に結合して生じる刺激作用の程度でドパミンに対する相対値）がアリピプラゾールより低い部分アゴニストであることが確認された。5-HT_{1A}及び5-HT_{2C}受容体に対する機能評価を[³⁵S]-GTP γ S結合を指標に検討したところ、両受容体に対しても部分アゴニスト性が示された。一方、5-HT_{2A}受容体及び各種アドレナリン受容体に対してはアンタゴニストとして作用した。

In vivo 機能性評価として、ラットを用いて脳内微小透析法や電気生理学的手法による検討を行った。脳内微小透析法により細胞外モノアミン及びそれらの代謝物の濃度を検討したところ、側坐核ではドパミンの有意な減少とドパミンの代謝物である3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) の有意な増加、内側前頭皮質 (mPFC) ではDOPAC及びHVAの有意な増加が確認された。これらドパミン及びその代謝物に対する効果は、D₂受容体部分アゴニスト作用を反映していると考えられた。次に、電気生理学的検討においては、5-HT_{1A}受容体アゴニスト作用、5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用、D₂受容体部分アゴニスト作用、 α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用、 α_2 受容体アンタゴニスト作用が確認された。更に、シナプス前及びシナプス後部位のD₂受容体や5-HT_{2A}受容体に対する機能を評価するため、レセルピン誘発3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン (DOPA) 蓄積、レセルピン誘発高プロラクチ

ン血症、(±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI) 誘発首振り行動に対する抑制作用を評価した結果、それぞれ D₂ 受容体部分アゴニスト作用及び 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用が確認された。

ブレクスピプラゾールの抗精神病薬としての可能性を *in vivo* 試験にて評価したところ、ブレクスピプラゾールは、抗精神病様作用を予測するモデルであるラットにおけるアポモルヒネ誘発自発運動量亢進、アポモルヒネ誘発常同行動、及び条件回避反応を抑制し、その効果はアリピプラゾールよりも強力であった。更に、アリピプラゾールと比べ D₂ 受容体に対する固有活性が低く、かつより強力な抗精神病様作用を示すにもかかわらず、ヒトの EPS を反映する指標と考えられているカタレプシー惹起作用を比較した場合、ブレクスピプラゾールの抗精神病様作用に対するその用量比はアリピプラゾールとほぼ同等であり、リスペリドンよりも大きいことが確認された。このことは、ブレクスピプラゾールが EPS を発現させる可能性が低いことを示唆している。また、統合失調症の認知機能障害の動物モデルと考えられている亜慢性フェンシクリジン誘発認知機能障害モデルを用いて、ブレクスピプラゾールの認知機能障害に対する治療効果を検討したところ、ブレクスピプラゾールは有意な改善効果を示し、その効果には 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用及び 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用の関与が示唆された。

これらのことから、ブレクスピプラゾールは、上述の各種受容体に対して作用することで、統合失調症の症状を改善することが示唆されるとともに、アカシジアを含む EPS だけでなく、不眠、落ち着きのなさ、悪心・嘔吐といった有害事象の軽減や、抑うつ症状の改善が期待できる。更に、ブレクスピプラゾールの H₁ 受容体への親和性は、D₂ 受容体への親和性と比べて相対的に低く、H₁ 受容体に関連する臨床上問題になる副作用である過鎮静や体重増加を誘発する可能性が低いことも示唆している。

(b) 安全性薬理試験

ブレクスピプラゾールの安全性薬理試験を、平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号「安全性薬理ガイドラインについて」に従い、GLP 適用で、20 年 から 20 年に実施した。コアバッテリー試験として、ラットを用いて中枢神経系に及ぼす影響を評価する試験、無麻酔イヌを用いて呼吸及び心血管系に及ぼす影響を評価する試験に加え、CHO 細胞を用いて human ether-a-go-go related gene (hERG) チャネル電流に及ぼす影響を評価する試験をそれぞれ実施した。その結果、本薬の薬理作用に起因すると考えられる中枢抑制症状、血圧下降、QT 延長及び hERG 電流抑制が認められ、血圧下降及び QT 延長については、さらに、フォローアップ試験を実施した。血圧下降については、フェニレフリン誘発によるラット摘出大動脈標本の収縮反応及び麻酔イヌの昇圧反応に対し、本薬の抑制作用を検討する試験から、アドレナリン α₁ 受容体遮断作用に起因することを確認した。QT 延長については、麻酔イヌを用いた単相性活動電位試験から、不整脈との関連性は強くないことを確認した。これらの試験結果から、本薬は治療効果が期待される曝露量の範囲において、安全性上の重大な問題を惹起しないものと推察された。

(3) 薬物動態試験

本薬の薬物動態試験は、20 年 から 20 年に放射性標識体及び非標識体を用いて、ラット及びサルにおける血漿中濃度測定及び排泄試験、ラットにおける組織内分布試験、更にヒト生体試

料を用いた *in vitro* 試験を実施した。その結果、本薬は経口投与後に速やかに吸収され、大半の組織が血中濃度と同等以上の濃度を示し、薬物由来成分は主に胆汁を介して糞中に排泄されたと考えられた。更に、たん白結合、代謝プロファイル及び代謝酵素の同定を検討した。本薬のたん白結合率は高値を示し、主にアルブミンと α 1-酸性糖蛋白に結合した。また、CYP3A4 及び CYP2D6 を介して主にスルホキシド体を生成することが *in vitro* で確認された。CYP やトランスポーターを介した薬物相互作用の可能性を *in vitro* 試験で検討したところ、本薬は CYP2B6, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 に対してわずかな阻害作用を示した ($K_i \geq 5.01 \mu\text{mol/L}$) が、その影響を及ぼす濃度はヒトでの臨床濃度 ($C_{\text{max}} = 0.19 \mu\text{mol/L}$) より高いものであった。本薬は MDR1, BCRP, OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく、BCRP に対する阻害の可能性が *in vitro* で示唆されたが、ロスバスタチンに対する影響を評価した臨床試験の結果、BCRP への阻害作用は認められなかった。

(4) 毒性試験

ブレクスピプラゾールの毒性試験は、各実施時点において有効なガイドラインに基づいて計画され、一部の用量設定試験を除き、GLP 適用で実施された。

ラット及びサルを用いた単回経口投与毒性試験及び 13 週間までの反復経口投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類細胞を用いた前進突然変異試験及び染色体異常試験、ラットを用いた小核試験及び不定期 DNA 合成試験）、ラットを用いた雌雄の受胎能試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験、ラット反復経口投与毒性試験の高用量でみられた脳及び精巣の病理組織学的変化の機序検討試験、ラットを用いた血清プロラクチン濃度測定試験を 20 年から 20 年に実施した。これらの試験結果から、十分低い用量から体温も含め健康状態を慎重にモニターして増量する第 I 相試験の実施は可能であると考えられた。

その後、ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験、サルを用いた 39 週間反復経口投与毒性試験、マウス及びラットを用いたがん原性試験、ラットを用いた出生前及び出生後発生試験、ラット及びサルを用いた依存性試験、ラットを用いた免疫毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* 光安全性試験（哺乳類細胞を用いた光細胞毒性試験、白色及び有色マウスを用いた経口投与皮膚光毒性試験）、マウスを用いた血清プロラクチン濃度測定試験を実施した。

反復投与毒性試験では無毒性量が得られ、確認された変化の多くは本薬の過剰な薬理作用に起因するものと考えられた。無毒性量には最高推奨臨床用量の曝露量に満たないものもあったが、その上の用量でみられた毒性変化は、臨床使用上重大な問題となる変化ではないと考えられた。遺伝毒性試験では、哺乳類培養細胞において細胞毒性のみられる用量でのみ遺伝毒性がみられたが、細菌及びラットにおいては認められなかった。がん原性試験では、雌マウスで、プロラクチン上昇に起因し、げっ歯類固有の機序に基づくと考えられる腫瘍性病変の頻度増加がみられたが、雄マウス及び雌雄ラットに本薬による腫瘍性病変の頻度増加は認められなかった。生殖発生毒性試験では、雌ラットの生殖に影響がみられたが、げっ歯類固有のプロラクチンに依存する生殖機能に基づく変化と考えられた。催奇形性は認められず、胎児又は出生児に認められた変化は、明らかな母動物毒性のみられる用量で出現した。その他、免疫毒性、依存性、光安全性について、臨床使用上問題となる変化は認められなかった。以上のように、本薬は治療効果を期待して使用

する範囲において、安全性上の重大な懸念を示さないものと推察された。

とした国内第 I 相反復投与試験 (331-10-001) を実施し、ブレクスピプラゾールの 1, 4, 6 mg の反復投与時の薬物動態及び安全性を確認した。国内外の統合失調症患者を対象とした第 I 相反復投与試験 (331-08-205 及び 331-10-001) の成績を比較した結果、薬物動態及び安全性について大きな差は認められなかったことから、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) は、海外第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230) をブリッジング対象試験として、海外データを外挿するブリッジング戦略に基づく国内開発計画とした。また、本剤の長期投与時の日本人の安全性を検討するため、平成 7 年 5 月 24 日付薬審第 592 号「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」を参考に国内長期投与試験 (331-10-003) を実施した。統合失調症は慢性疾患であり、高齢になっても薬剤を服薬する必要があることから、国内長期投与試験 (331-10-003) では、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) からの継続例に加え、65 歳以上の高齢者を含む新規例も対象とし、高齢者における安全性も確認した。

(1) 単回投与試験 (331-07-002)

健康成人男性 58 例 (プラセボ 12 例, ブレクスピプラゾール群 46 例) を対象に、ブレクスピプラゾール 0.2~6 mg 又はプラセボを二重盲検下で単回経口投与した。ブレクスピプラゾールを単回投与した際の薬物動態で、ブレクスピプラゾール及び DM-3411 では、 C_{max} , AUC_{168h} , AUC_{∞} , AUC_t が用量依存的に増加した。DM-3412 では C_{max} , AUC_{168h} , AUC_t が用量依存的に増加した。また、ブレクスピプラゾールの回帰分析の結果、 AUC_{∞} に用量比例性が認められた。

ブレクスピプラゾールの体内からの消失では、腎排泄の寄与は非常に小さかった。

また、CYP2D6 遺伝子型別の薬物動態では、EM 群に比べて IM 群の方が、ブレクスピプラゾールの AUC_{168h}/D , AUC_{∞}/D , $t_{1/2,z}$ が大きな値であり、 CL/F は低い値であった。DM-3411 では EM 群の方が、 C_{max} , AUC_{168h}/D , AUC_{∞}/D が大きな値であった。

本治験では、死亡例、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められず、有害事象による中止例もなかった。6 mg 群でステップアップの中止基準である FDA の「Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials」のグレード分類 3 以上に相当する血圧低下 (収縮期血圧 < 80 mmHg) が発現し、治験薬との関連性も「関連あり」とされたため、次ステップへの移行は行われなかった。よって、ブレクスピプラゾール 4 mg までの用量で安全性が確認された。

(2) 統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (331-10-001)

統合失調症患者 21 例を対象にブレクスピプラゾールの 1, 4 又は 6 mg を非盲検下で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。ブレクスピプラゾールの C_{24h} はいずれの用量群でも反復投与 10 日目で定常状態に達し、反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールの AUC_{24h} , C_{max} , C_{24h} はそれぞれ 1 日目の 2.5~5.5 倍程度に累積することが示された。反復投与 1 日目及び反復投与 14 日目の C_{max}/D 及び AUC_{24h}/D は用量間に大きな差はなく、また、回帰分析の結果より、反復投与 14 日目の C_{max} 及び AUC_{24h} に用量比例性が認められた。

CYP2D6 遺伝子型別の薬物動態の検討では、ブレクスピプラゾールの C_{24h}/D は EM 及び IM 両群で、反復投与 10 日目で定常状態に達し、反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールの AUC_{24h} ,

C_{max} 、 C_{24h} は、EM 群と比較して IM 群で高く累積する傾向にあった。ブレクスピプラゾールの反復投与 14 日目の C_{max}/D 及び AUC_{24h}/D は EM 群と比較して IM 群で高かった。反復投与 14 日目のブレクスピプラゾールに対する DM-3411 の AUC_{24h} の比 (代謝比率 1) は EM 群と比較して IM 群で小さい値であった。

統合失調症患者にブレクスピプラゾールの 1、4 又は 6 mg を 1 日 1 回 14 日間投与した際の忍容性が確認された。

(3) 統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002)

統合失調症の急性再発により入院を要する患者を対象としてブレクスピプラゾール 4 mg、2 mg、1 mg の有効性・安全性を検討するプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について、2 mg 群では、プラセボ群に対する優越性が示された。4 mg 群では、プラセボ群に対する有意な差は認められなかったが、その変化量はプラセボ群と比較して数値的に大きかった。副次的評価項目である PANSS の陰性尺度スコアは、本剤 2 mg 群と 4 mg 群、Marder Factor スコアの陰性症状スコアは 2 mg 群と 4 mg 群、思考解体スコアは、2 mg 群でそれぞれプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められた。

ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与、2 mg/日投与及び 1 mg/日投与の安全性及び忍容性は良好であった。

(4) 統合失調症患者を対象とした長期投与試験 (331-10-003)

国内長期投与試験 (331-10-003) では、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) から移行した統合失調症患者 (継続例) と新たに組み入れられた統合失調症患者 (新規例) を対象にブレクスピプラゾール 1~4 mg を 1 日 1 回投与し、本剤を長期投与した際の安全性と有効性を検討した。

PANSS 総スコアは、新規例、継続例ともに 52 週後まで安定して推移し、ブレクスピプラゾールの長期投与による効果の維持が示された。65 歳以上の被験者も 65 歳未満の被験者と同様に効果が維持された。統合失調症患者を対象にブレクスピプラゾール 1~4 mg/日を投与したときの安全性及び忍容性は 52 週間まで良好であり、有効性は長期にわたって維持された。更に、本剤 4 mg/日へ増量して効果が認められた被験者が一定数存在することが確認された。

1.5.2.2.2 外国における統合失調症患者を対象とした臨床開発の経緯

海外では、統合失調症を対象とした第 I 相反復投与試験 (331-08-205)、第 II 相用量検討試験 (331-07-203) 終了後、第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) を実施した。なお、第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231) においては日本人が少数含まれている。加えて再発予防検討試験 (331-10-232)、可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A) を実施した。長期投与試験は再発予防検討試験 (331-10-232) に加えて、第 II 相用量検討試験 (331-07-203) からの長期投与試験 (331-08-210)、第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230、331-10-231) 及び再発予防検討試験 (331-10-232) からの長期投与試験 (331-10-237)、可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A) からの長期投与試験 (14644B) の 4 試験が実施されて

いる。上述した試験のうち 20 年 月 日時点で総括報告書が未完成である試験は、長期投与試験の 2 試験 (331-10-237, 14644B) である。なお、米国においては、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) で本剤の統合失調症に対する有効性・安全性が確認され、臨床推奨用量 2~4 mg で 2015 年 7 月 FDA に承認されている。 においては現在、申請準備中である。

上述した試験のうち、本申請概要にて評価資料とした海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) に加えて再発予防検討試験 (331-10-232) について以下に詳細を示す。

(1) 海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230)

統合失調症の急性再発により入院を要する患者を対象として、ブレクスピプラゾールの 1 mg, 2 mg, 4 mg をプラセボと比較した。主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について、4 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与は統合失調症患者に対する有効な治療法であることが示された。副次評価項目のうち key secondary である CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量は、4 mg 群でプラセボ群と比較し大きく、主要評価項目の結果を支持するものであった。その他の副次評価項目 (CGI-I スコア, PANSS 陽性尺度スコア, PANSS 陰性尺度スコア, PANSS Marder Factor スコア, PEC スコア, 反応率及び個人的・社会的機能遂行度を評価する PSP スコア) についても、ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与の有効性を一貫して支持するものであった。2 mg 群及び 1 mg 群では、様々な有効性の評価項目についてプラセボ群と比較して数値的に改善傾向を示した。統合失調症の成人患者に対するブレクスピプラゾール 4 mg/日投与、2 mg/日投与及び 1 mg/日投与の安全性及び忍容性は良好であった。

(2) 海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231)

統合失調症の急性再発により入院を要する患者を対象として、ブレクスピプラゾールの 0.25 mg, 2 mg, 4 mg をプラセボと比較した。主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について、4 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与及び 2 mg/日投与は統合失調症患者に対する有効な治療法であることが示された。副次評価項目のうち key secondary である CGI-S スコアのベースラインから Week 6 までの変化量について、4 mg 群及び 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、主要評価項目の結果を支持するものであった。その他の副次評価項目 (CGI-I スコア, PANSS 陽性尺度スコア, PANSS 陰性尺度スコア, PANSS Marder Factor スコア, PEC スコア及び反応率) についても、ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与及び 2 mg/日投与の有効性を支持するものであった。本試験では、無効量又は最小有効量を確立する目的で 0.25 mg 群を設定した。0.25 mg 群では、プラセボ群と比較して、主要評価項目及び key secondary のいずれでも差は認められなかった。ブレクスピプラゾール 4 mg/日投与、2 mg/日投与及び 0.25 mg/日投与の安全性及び忍容性は良好であった。

(3) 再発予防検討試験 (331-10-232)

統合失調症患者を対象として、ブレクスピプラゾールの精神症状の再発・悪化に対する予防効果を評価した。主要評価項目である無作為割付けから精神症状の再発・悪化までの時間は、プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で有意に延長した。プラセボ群の被験者は、ブレクスピプラゾール群の被験者よりも 3.42 倍の再発・悪化のリスクを有していた。key secondary である再発・悪化の基準に該当した被験者の割合は、プラセボ群と比較してブレクスピプラゾール群で有意に低かった。臨床的症状 (PANSS, CGI-S, CGI-I, 安定化基準に該当した被験者の割合, 寛解の基準に該当した被験者の割合) や被験者の心理社会的機能 (GAF, PSP) 及び、認知機能 (Cog State) を評価する複数のその他評価項目の結果は、ブレクスピプラゾールの有効性を支持するものであった。以上より、ブレクスピプラゾールの 1~4 mg/日投与はプラセボと比較して、統合失調症の精神症状の再発・悪化に対する予防効果を示すことが明らかとなった。ブレクスピプラゾールの 1~4 mg/日投与の安全性及び忍容性は良好であった。

1.5.2.3 承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

国内外での臨床薬理試験結果から日本人と欧米人の薬物動態の類似性が確認されたため、当初、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) は、海外第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230) をブリッジング対象試験として、海外データを外挿するブリッジング戦略に基づく国内開発計画とした。

上記のとおり計画して実施した国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の結果において、ブレクスピプラゾール 2 mg 群のプラセボ群に対する優越性は示されたが、4 mg 群に優越性は認められず、優越性が認められた用量は 3 試験 (331-10-002, 331-10-230 及び 331-10-231) で異なっていた。国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) で、4 mg 群でプラセボに対する優越性が認められず、海外試験と結果が異なった要因について探索したところ、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の 4 mg 群には、2 mg 群及びプラセボ群に比べ、前治療抗精神病薬の多剤大量投与例が多く割付けられており、また、海外第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) では、多剤大量投与例はほとんどエントリーされていなかった。このことから、前治療抗精神病薬の多剤大量投与が 4 mg 群で有効性の認められなかった要因と考え、多剤大量投与していない症例 (非多剤投与例) を対象に追加解析を行った。国内外 3 試験 (331-10-002, 331-10-230 及び 331-10-231) で非多剤投与例を対象に検討した結果、ブレクスピプラゾールの有効性は 3 試験で類似し、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の 4 mg 群でも、プラセボ群と比較して、有効性が示唆された ($P < 0.05$, MMRM)。また、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の安全性の結果は、2 つの海外第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230 及び 331-10-231) 結果と類似しており、2 mg 群及び 4 mg 群ともに忍容性は良好であった。

一方、本剤の 1~4 mg を 1 日 1 回、長期投与した際の安全性と有効性を検討した国内長期投与試験 (331-10-003) では、本剤の 1~4 mg/日投与での安全性及び忍容性が示され、また、有効性は長期にわたって維持された。更に、本剤を 4 mg/日へ増量して効果の認められた被験者が一定数存在することが確認された。

これらの治験成績及び追加解析結果を基に行った医薬品申請前相談 (#) で独立行政法人

医薬品医療機器総合機構から示された助言を踏まえ、海外臨床試験成績における本剤の有効性及び安全性の情報を利用して国内プラセボ対照二重盲検試験(331-10-002)を検証的試験と位置付けた臨床データパッケージに変更し、申請するに至った。

本申請概要では、国内プラセボ対照二重盲検試験(331-10-002)、国内長期投与試験(331-10-003)、海外第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験(331-10-230 及び 331-10-231)を統合失調症に対する有効性、安全性を検討する主な評価資料として位置付けた。また、臨床薬理試験のうち、日本人を対象として国内で実施された2試験(331-07-002, 331-10-001)及び海外で実施された統合失調症患者でのQTc試験である331-10-242試験も評価資料と位置づけた。海外長期投与試験を含むその他の統合失調症患者を対象とした9試験は、ブレクスピプラゾールの有効性及び安全性を評価する上で参考になると判断し、参考資料として示すこととした。臨床データパッケージの概略を [図 1.5-4](#) に示した。

[健康成人・その他を対象とした海外試験]

臨床薬理試験
単回投与時の薬物動態, マスバランス, 食事の影響試験 (331-07-201)
反復投与試験 (331-08-206)
年齢と性別の薬物動態への影響試験 (331-10-244)
肝機能障害患者での薬物動態試験 (331-09-225)
腎機能障害患者での薬物動態試験 (331-09-226)
オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (331-10-240)
CYP阻害剤又はCYP基質又はP-糖蛋白基質併用投与による薬物相互作用試験 (331-08-207)
CYP阻害剤併用投与による薬物相互作用試験 (331-08-208)
リファンピシン併用投与による薬物相互作用試験 (331-09-224)
活性炭併用投与による薬物相互作用試験 (331-10-239)
ロスバスタチン併用投与による薬物相互作用試験 (331-12-207)
PET試験 (331-07-202)

[健康成人・その他を対象とした国内試験]

臨床薬理試験
単回投与試験(331-07-002)

[統合失調症を対象とした海外試験]

臨床薬理試験
反復投与試験 (331-08-205)
QTc試験 (331-10-242)
睡眠への影響試験 (331-08-209)
PET試験 (331-09-219)

[統合失調症を対象とした国内試験]

臨床薬理試験
反復投与試験 (331-10-001)

第II/III相試験

用量検討試験 (331-07-203)
プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230)
プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231)
可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験 (14644A)

第II/III相試験

プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002)

長期投与試験

長期投与試験 (331-08-210)
長期投与試験 (331-10-237) [※]
長期投与試験 (14644B) [※]

長期投与試験

長期投与試験 (331-10-003)

再発予防試験

再発予防試験 (331-10-232)

図 1.5-4 臨床データパッケージの概略

※一部の安全性データのみ含めた。

1.5.2.4 申請製剤及び申請効能以外の開発状況

米国では an adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of major depressive disorder (MDD) の効能で承認を取得しており、■■■■では同効能にて開発中である。

1.5.3 ブレクスピプラゾールの特徴及び有用性

1.5.3.1 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

(1) 統合失調症の急性期の症状を改善する

統合失調症の急性再発により入院を要する患者を対象に、国内ではプラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002)、海外ではプラセボ対照二重盲検試験 2 試験 (331-10-230 及び 331-10-231) を実施した。主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量は、国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) では、プラセボ群と比較して 2 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ ($p = 0.0124$, MMRM)、4 mg では統計学的に有意な改善は認められなかったが、PANSS 総スコアの減少はプラセボ群より数値的に大きかった。海外第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230) では、プラセボ群と比較して 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ ($p = 0.0022$, MMRM)、2 mg 群では統計学的に有意な改善は認められなかったが、PANSS 総スコアの減少はプラセボ群より数値的に大きかった。海外第 III 相プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231) ではプラセボ群と比較して、2 mg 群及び 4 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた ($p < 0.001$, MMRM)。

国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の 4 mg 群では、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善は認められなかったが、多剤大量投与に関する部分集団解析結果から 4 mg 群の非多剤投与例で有効性が示唆された ($P < 0.05$, MMRM)。

以上より、ブレクスピプラゾールは統合失調症の急性期における精神症状の改善効果を有することが確認された。

(2) 長期投与においても有効性を維持し、安全で有用である

国内で実施した長期投与試験 (331-10-003) において、新規例の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (OC) は、Week 24 に -5.31 となり、その後 Week 52 まで $-7.01 \sim -5.86$ の範囲で安定して推移した。継続例でも Week 24 に -7.20 となり、その後 Week 52 まで $-9.93 \sim -5.84$ の範囲で安定して推移し、長期に渡る効果の維持を確認した。ブレクスピプラゾール (1~4 mg/日) の長期投与により顕著に発現割合が高くなる有害事象はなく、忍容性は良好であると考えられた。

統合失調症は、慢性的経過をとる疾患であり、服薬を継続することが、必要とされている。病識の欠如、抗精神病薬による体重増加、鎮静、アカシジアなどによりアドヒアランスが低下し、服薬の中断を招くとされる^{16,17}。ブレクスピプラゾールの長期投与における有効性の維持、高い安全性が確認されたことから、長期的に服薬を継続する必要がある統合失調症患者にとって有用な薬剤であると考えられる。

(3) 高齢者においても有用な薬剤である

国内長期投与試験（331-10-003）の65歳以上の高齢者におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は新規例全体と大きな違いはなく、52週投与完了率も新規例全体と同程度であり、高齢者においても長期に渡って有効性を維持することを確認した。なお、65歳以上の高齢者における平均投与量は2.94 mgであり、新期例全体における平均投与量である3.11 mgと大きな違いはなかった。有害事象の発現割合や種類は非高齢者と同様であり、特に高齢者で注意すべき事象は認められなかった。

統合失調症は進行する疾患と考えられており、生涯に渡って薬物治療が必要であり、高齢になっても薬物を服薬する必要がある。ブレクスピプラゾールは高齢の統合失調症患者に対しても長期に渡って服用できる有用な薬剤であることが示唆された。

(4) 再発予防効果が期待される

海外で実施した再発予防検討試験（331-10-232）において、再発悪化までの時間を検討した結果、ブレクスピプラゾール群はプラセボ群と比較して精神症状の再発悪化までの時間は、有意に長かった（ $p < 0.0001$, log-rank 検定）。ブレクスピプラゾール群に対しプラセボ群は、精神症状の再発悪化のリスクが3.42倍高いことが示された。

統合失調症は、慢性的経過をとる疾患であり、服薬を継続することが最も有効な再発防止手段と考えられる。また、再発を繰り返すたびに慢性的に精神症状が残存し寛解が得られにくくなるとの報告もあり¹⁸、外国人を対象とした海外臨床試験において、ブレクスピプラゾールは再発予防効果が確認できたことから統合失調症の長期的な治療のマネジメントにも貢献することが期待できる。

(5) 既存薬で問題となる有害事象の多くが臨床試験においてプラセボと同程度の発現割合である

国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）のブレクスピプラゾールの各用量群で5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群の2倍以上の割合で発現した有害事象は、ブレクスピプラゾール1 mg群の齲蝕5.2%（プラセボ群0.9%）、2 mg群の悪心5.3%（プラセボ群1.7%）、4 mg群の嘔吐7.1%（プラセボ群3.4%）、血中プロラクチン増加6.2%（プラセボ群2.6%）、下痢5.3%（プラセボ群1.7%）であった。血中プロラクチン増加はブレクスピプラゾールの用量増加に伴って発現割合が2倍以上高くなっていったが、1 mg群の発現割合はプラセボ群より約2%低く、2 mg群ではプラセボと同じ発現割合であった。ブレクスピプラゾールのいずれかの用量群で、プラセボ群よりも5%以上発現割合が高かった事象はなかった。

海外の短期統合（表 2.5.5-1 参照）のブレクスピプラゾール2-4 mg群において、5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも2倍以上の割合で発現した事象はなかった。また、2-4 mg群で、5%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群よりも発現割合の高かった事象はアカシジア5.7%（プラセボ群4.5%）のみであった。海外短期統合のブレクスピプラゾール2-4 mg群において2%以上に発現した有害事象のうち、プラセボ群の2倍以上の割合で発現した事象は体重増加4.6%（プラセボ群1.9%）、振戦2.7%（プラセボ群1.1%）、鎮静2.3%（プラセボ群0.6%）

であった。

また、国内外の短期試験データで、抗精神病薬投与により認められる代表的な有害事象である錐体外路系の有害事象、不眠症、過鎮静、糖関連、脂質代謝関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群と同程度であった。

以上のことから、ブレクスピプラゾール投与により特に留意すべき安全性上の重大な懸念事項はなく、安全性リスクは低いと考える。

1.5.3.2 既存の抗精神病薬の課題とブレクスピプラゾールの期待される効果

1.5.3.2.1 既存の抗精神病薬の課題

統合失調症の薬物療法は、1950年代のクロルプロマジン、ハロペリドールの臨床使用に始まり、その後、次々と開発された定型抗精神病薬がその主軸であったが、現在では統合失調症の国際的なガイドライン^{3,4,5,6,7}において、副作用が比較的軽減されている非定型抗精神病薬が主に推奨されている。本邦においても、精神医学講座担当者会議監修の統合失調症治療ガイドライン⁸や日本神経精神薬理学会による統合失調症薬物治療ガイドライン⁹で、非定型抗精神病薬が主に推奨されている。

しかしながら、非定型抗精神病薬においても、未だEPSは発現することが知られている。アカシジアなどのEPSは、患者にとって極めて不快な副作用であるだけでなく、その症状緩和のために用いられる抗コリン剤による二次的な認知機能低下などの副作用をもたらすおそれもある。またEPSは二次性に陰性症状と抑うつ症状を増悪させる可能性もある¹⁰。更に非定型抗精神病薬では、体重増加、高脂血症や糖尿病などの代謝性障害など新たな副作用の発現もみられ、解決すべき課題が残されている。¹¹平成26年度の国内基盤技術調査報告書「60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」において薬剤貢献度が50%以上であるにも関わらず、治療満足度が50%未満の疾患の一つに統合失調症があげられており、統合失調症は治療における薬剤の貢献度は高いものの、治療の満足度は十分ではないことが示されている¹⁹。

急性期治療における課題は、幻覚、妄想とそれに伴う混乱や興奮の改善であるが、統合失調症は慢性の経過をとることが多く、薬物治療を継続し、安定した症状を維持しつつ再発や悪化を防ぎ、社会生活にとって必要な機能・QOLに視点を置いた治療へと移行する必要がある²⁰。その場合に重要となるのが、アドヒアランスと薬剤の安全性・忍容性の問題である。統合失調症では、病識の欠如や認知機能障害、更には副作用の問題のため、薬物治療のアドヒアランスを得にくいことが知られている²¹。Byerlyらが行った統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした経口剤のアドヒアランスを調査した試験では、電氣的デバイスを用い服薬記録するシステムでアドヒアランス不良と判断された患者は57%であった²²。アドヒアランスに影響を与える副作用は、客観的に観察される運動系の副作用より、主観的な副作用（例えば、アカシジアやディスフォリアなど）であると言われている²³。また、米国のアドヒアランス研究の専門家を対象としたエキスパートコンセンサスガイドラインによると、体重増加、過鎮静及びアカシジアは、アドヒアランスに特に影響を与えるリスク要因と考えられている²⁴。アドヒアランスの低下は、再発率、入院リスク及び自殺リスクを増加させるとの指摘があり^{25,26,27,28}、加えて1年間の治療予後に影響を与える大きな因子の一つとも言われている²⁹。患者の機能・QOLの観点では、安定した症状を

維持しながら認知機能や社会機能を回復することが課題となるが、急性期治療で用いられた主剤の抗精神病薬に過鎮静などの副作用がある場合、維持期においては患者の機能・QOLに好ましくなく、主剤の変更を考慮する必要がある。主剤の切り換えは決して容易ではなく、時に再発・悪化の経過をたどることもある³⁰。以上のことより、統合失調症の治療において、確かな治療効果とともに、アドヒアランスに影響を与える因子をできるだけ取り除き、切り換えを必要としない長期間服薬可能な安全性・忍容性の高い薬剤が求められている。

1.5.3.2.2 ブレクスピプラゾールの期待される効果

1.5.3.1に記載したとおり、国内外の臨床試験において、ブレクスピプラゾールは急性期統合失調症患者に対して有効であり、長期投与においても有効性は維持された。海外では再発予防効果が確認され、社会機能や認知機能への改善効果も示唆された。抗精神病薬の服薬アドヒアランスに影響を与えるリスク要因として考えられる体重増加、鎮静、アカシジアの有害事象の発現割合は低く、良好な安全性プロファイルを持つ薬剤であると考えられた。

以上のことから、本剤は統合失調症の各期の治療課題を満たす確かな治療効果と高い忍容性を持ち、急性期、維持期を通して受け入れられる治療薬として有益な選択肢の一つとなり得る。生涯にわたって服薬治療を続ける必要がある統合失調症患者にとって、効果を維持し、服薬継続を妨げる有害事象が少ない本剤は、長期投与に適し、アドヒアランスを良好に維持することで再発・再燃予防につながり、統合失調症の治療ゴールである「QOLの回復」に貢献できると期待できる。

1.5.4 参考文献

- 1 Meltzer HY, Nash JF. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol. Rev.* 1991;43:587-604. (資料番号 5.4-06)
- 2 徳田 久美子. 統合失調症治療薬の薬理作用. *日薬理誌.* 2006;128:173-6. (資料番号 5.4-07)
- 3 Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al. American Psychiatric Association Practice Guidelines; Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry.* 2004; 1-114. (資料番号 5.4-08)
- 4 Dixon L, Perkins D, Calmes C. Guideline watch (September 2009): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Psychiatric Association;2009. (資料番号 5.4-09)
- 5 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *World J Biol Psychiatry.* 2012; 13: 318-78. (資料番号 5.4-10)
- 6 Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14: 2-44. (資料番号 5.4-11)
- 7 Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(Suppl 12): 1-100. (資料番号 5.4-12)
- 8 精神医学講座担当者会議 監修, 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平 編. 統合失調症治療ガイドライン 第2版. 東京: 医学書院; 2009. p.47-120. (資料番号 5.4-13)
- 9 日本神経精神薬理学会 編. 統合失調症 薬物治療ガイドライン. 第1版 東京: 医学書院; 2016. (資料番号 5.4-14)
- 10 大森 哲郎. III. 統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法 定型抗精神病薬の薬理・適応・臨床. *日本臨床.* 2013;71:648-53. (資料番号 5.4-15)
- 11 Newcomer JW. Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs.* 2005;19 Suppl 1:1-93. (資料番号 5.4-16)
- 12 Carlsson A, Kehr W, Lindqvist M, Magnusson T, Åtack CV. Regulation of monoamine metabolism in the central nervous system. *Pharmacol Rev.* 1972;24:371-84.
- 13 Fleischhacker WW. Aripiprazole. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(12) 2091-101.
- 14 Thase ME, Trivedi MH, Nelson JC, Fava M, Swanink R, Tran QV, et al. Examining the Efficacy of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled analysis of 2 studies. *Prim Care Companion J Clin psychiatry.* 2008;10(6) 440-7.
- 15 Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC, Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. *PLoS Med.* 2013;10(3): e1001403. doi:10.1371/journal.pmed.1001403
- 16 Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1308-15. (資料番号 5.4-19)

- 17 中込 和幸. アドヒアランス低下につながる潜在的副作用. 臨床精神薬理. 2011 ; 14 : 688-703. (資料番号 5.4-21)
- 18 Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998;24(1):75-85. (資料番号 5.4-32)
- 19 公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団. 国内基盤技術調査報告書「60 疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」(平成 26 年度) (資料番号 5.4-17)
- 20 押淵 英弘, 稲田 健, 石郷岡 純. 長期薬物療法のベネフィットとリスクを考える. 臨床精神薬理. 2014 ; 17 : 463-8. (資料番号 5.4-18)
- 21 Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry. 2003;64:1308-15. (資料番号 5.4-19)
- 22 Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. Psychiatric Serv. 2007;58:844-7. (資料番号 5.4-20)
- 23 中込 和幸. アドヒアランス低下につながる潜在的副作用. 臨床精神薬理. kuro ; 14 : 688-703. (資料番号 5.4-21)
- 24 Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry. 2009;70 Suppl 4:1-46. (資料番号 5.4-22)
- 25 三澤 史斉. 統合失調症治療における部分アドヒアランス対策の重要性. 臨床精神薬理. 2009 ; 12 : 1115-23. (資料番号 5.4-23)
- 26 Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. Med Care. 2002;40:630-9. (資料番号 5.4-24)
- 27 Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2004;55:886-91. (資料番号 5.4-25)
- 28 Herings RM, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:423-4. (資料番号 5.4-26)
- 29 Schennach R, Obermeier M, Meyer S, Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al. Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia. Psychiatr Serv. 2012;63:87-90. (資料番号 5.4-27)
- 30 澤 温, 川畑 俊貴, 藤田 潔, 渡邊 治夫, 白井 豊. 統合失調症急性期治療の薬物選択について. 臨床精神薬理. 2013 ; 16 : 565-79. (資料番号 5.4-28)

表 1.6-1 米国におけるブレクスピプラゾールの剤形・含量，効能・効果，用法・用量

剤形・含量	錠剤：0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 mg 錠																				
効能・効果	<p>REXULTI の適応は以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 大うつ病性障害の補助療法 ・ 統合失調症の治療 																				
用法・用量	<p>大うつ病性障害の補助療法 REXULTI による補助療法のための開始用量として，食前食後を問わず 0.5 mg 又は 1 mg 1 日 1 回の経口投与が推奨される。 その後 1 mg 1 日 1 回から，目標用量の 2 mg 1 日 1 回まで増量する。増量は患者の臨床効果と忍容性に基づき 1 週間間隔で行うべきである。最大推奨用量は 3 mg 1 日 1 回である。治療継続の必要性及び適正用量について定期的に見直しすること。</p> <p>統合失調症 REXULTI の開始用量として，食前食後を問わず 1 日 1 回 1 mg の 1～4 日目の経口投与が推奨される。 REXULTI の維持用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。患者の臨床効果と忍容性に基づき 5～7 日目に 2 mg 1 日 1 回，8 日目に 4 mg 1 日 1 回まで増量する。最大推奨用量は 4 mg 1 日 1 回である。</p> <p>肝障害患者での用量調節 中等度から高度の肝障害患者（Child-Pugh スコア 7 以上）での最大推奨用量は大うつ病性障害患者で 2 mg 1 日 1 回，統合失調症患者で 3 mg 1 日 1 回である。</p> <p>腎障害患者での用量調節 中等度，高度，及び末期腎障害（クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満）の患者での最大推奨用量は大うつ病性障害患者では 2 mg 1 日 1 回，統合失調症患者で 3 mg 1 日 1 回である。</p> <p>CYP2D6 代謝活性欠損者及び CYP 阻害薬又は誘導薬併用時の用量変更 チトクローム P450（CYP）2D6 代謝活性欠損者及び CYP3A4 阻害薬，CYP2D6 阻害薬，又は強力な CYP3A4 誘導薬を併用中の患者では用量調節が推奨される（表 1 参照）。併用薬を中止した場合は，REXULTI を元の用量まで戻すこと。併用した CYP3A4 誘導薬を中止する場合は，REXULTI を 1～2 週間かけて元の用量まで戻すこと。</p> <p>表 1：CYP2D6 代謝活性欠損者，及び CYP3A4 阻害薬，CYP2D6 阻害薬，又は強力な CYP3A4 誘導薬を併用中の患者における REXULTI の用量調節</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>要因</th> <th>調節用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CYP2D6 代謝活性欠損者</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 代謝活性欠損者</td> <td>通常用量の半量を投与</td> </tr> <tr> <td>中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬を服用中の CYP2D6 代謝活性欠損者</td> <td>通常用量の 1/4 量を投与</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害薬又は CYP3A4 阻害薬を服用中の患者</td> <td></td> </tr> <tr> <td>強力な CYP2D6 の阻害薬*</td> <td>通常用量の半量を投与</td> </tr> <tr> <td>強力な CYP3A4 の阻害薬</td> <td>通常用量の半量を投与</td> </tr> <tr> <td>中等度又は強力な CYP2D6 阻害薬及び中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬</td> <td>通常用量の 1/4 量の投与</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導薬服用中の患者</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 の強力な誘導薬</td> <td>1～2 週間かけて倍量に増量</td> </tr> </tbody> </table> <p>*大うつ病性障害の補助療法として REXULTI を投与した試験において，強力な CYP2D6 阻害薬（パロキセチン，フルオキセチンなど）との併用による用量調節は行われず，CYP について考慮すべき点も全般的な推奨用量に組み込まれていることから，大うつ病性障害患者には REXULTI を用量調節なしに投与可能である。</p>	要因	調節用量	CYP2D6 代謝活性欠損者		CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の半量を投与	中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬を服用中の CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の 1/4 量を投与	CYP2D6 阻害薬又は CYP3A4 阻害薬を服用中の患者		強力な CYP2D6 の阻害薬*	通常用量の半量を投与	強力な CYP3A4 の阻害薬	通常用量の半量を投与	中等度又は強力な CYP2D6 阻害薬及び中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬	通常用量の 1/4 量の投与	CYP3A4 誘導薬服用中の患者		CYP3A4 の強力な誘導薬	1～2 週間かけて倍量に増量
要因	調節用量																				
CYP2D6 代謝活性欠損者																					
CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の半量を投与																				
中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬を服用中の CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の 1/4 量を投与																				
CYP2D6 阻害薬又は CYP3A4 阻害薬を服用中の患者																					
強力な CYP2D6 の阻害薬*	通常用量の半量を投与																				
強力な CYP3A4 の阻害薬	通常用量の半量を投与																				
中等度又は強力な CYP2D6 阻害薬及び中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬	通常用量の 1/4 量の投与																				
CYP3A4 誘導薬服用中の患者																					
CYP3A4 の強力な誘導薬	1～2 週間かけて倍量に増量																				
備考	2017 年 2 月改訂																				

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use REXULTI® safely and effectively. See full prescribing information for REXULTI.

REXULTI® (brexpirazole) tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2015

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS; and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at increased risk of death. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis (5.1).
- Antidepressants increase the risk of suicidal thoughts and behaviors in patients aged 24 years and younger. Monitor for clinical worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors (5.2).
- Safety and effectiveness of REXULTI have not been established in pediatric patients (8.4).

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Falls (5.9)

02/2017

INDICATIONS AND USAGE

REXULTI is an atypical antipsychotic indicated for:

- Use as an adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of major depressive disorder (MDD) (1, 14.1)
- Treatment of schizophrenia (1,14.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer REXULTI once daily with or without food (2.1, 2.2, 12.3)

Indication	Starting Dose	Recommended Dose	Maximum Dose
MDD (2.1)	0.5 mg/day or 1 mg/day	2 mg/day	3 mg/day
Schizophrenia (2.2)	1 mg/day	2 to 4 mg/day	4 mg/day

- *Moderate to Severe Hepatic Impairment (Child-Pugh score ≥ 7):* Maximum recommended dosage is 2 mg once daily for patients with MDD and 3 mg once daily for patients with schizophrenia (2.3)
- *Moderate, Severe or End-Stage Renal Impairment (CL_{cr} < 60 mL/minute):* Maximum recommended dosage is 2 mg once daily for patients with MDD and 3 mg once daily for patients with schizophrenia (2.4)
- *Known CYP2D6 Poor Metabolizers:* Reduce the usual dosage by half (2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, and 4 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to REXULTI or any of its components (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- *Cerebrovascular Adverse Reactions in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis:* Increased incidence of cerebrovascular adverse reactions (e.g. stroke, transient ischemic attack) (5.3)
- *Neuroleptic Malignant Syndrome:* Manage with immediate discontinuation and close monitoring (5.4)
- *Tardive Dyskinesia:* Discontinue if clinically appropriate (5.5)
- *Metabolic Changes:* Monitor for hyperglycemia/diabetes mellitus, dyslipidemia and weight gain (5.6)
- *Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:* Perform complete blood counts (CBC) in patients with pre-existing low white blood cell count (WBC) or history of leukopenia or neutropenia. Consider discontinuing REXULTI if a clinically significant decline in WBC occurs in absence of other causative factors (5.7)
- *Orthostatic Hypotension and Syncope:* Monitor heart rate and blood pressure and warn patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease, and risk of dehydration or syncope (5.8)
- *Seizures:* Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold (5.10)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions were (6.1):

MDD: Weight increased and akathisia ($\geq 5\%$ and at least twice the rate for placebo)

Schizophrenia: Weight increased ($\geq 4\%$ and at least twice the rate for placebo)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Otsuka America Pharmaceutical, Inc. at 1-800-438-9927 or FDA at 1-800-FDA-1088 (www.fda.gov/medwatch).

DRUG INTERACTIONS

Factors	Dosage Adjustments for REXULTI (2.5)
Strong CYP2D6* or CYP3A4 inhibitors	Administer half of usual dose
Strong/moderate CYP2D6 with Strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of usual dose
Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of usual dose
Strong CYP3A4 inducers	Double the usual dose and further adjust based on clinical response

* REXULTI may be administered without dosage adjustment in patients with MDD when administered with strong CYP2D6 inhibitors (e.g., paroxetine, fluoxetine).

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy: May cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in neonates with third trimester exposure (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 02/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS; and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder
- 2.2 Treatment of Schizophrenia
- 2.3 Dosage Adjustments for Hepatic Impairment
- 2.4 Dosage Adjustments for Renal Impairment
- 2.5 Dosage Modifications for CYP2D6 Poor Metabolizers and for Concomitant use with CYP Inhibitors or Inducers

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- 5.2 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents and Young Adults
- 5.3 Cerebrovascular Adverse Reactions Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- 5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)
- 5.5 Tardive Dyskinesia
- 5.6 Metabolic Changes
- 5.7 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
- 5.8 Orthostatic Hypotension and Syncope
- 5.9 Falls
- 5.10 Seizures
- 5.11 Body Temperature Dysregulation
- 5.12 Dysphagia
- 5.13 Potential for Cognitive and Motor Impairment

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with REXULTI
- 7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with REXULTI

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Renal Impairment
- 8.9 Other Specific Populations

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder
- 14.2 Schizophrenia

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS; and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
 Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

Suicidal Thoughts and Behaviors
 Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in patients aged 24 years and younger in short-term studies. Monitor closely for clinical worsening and for emergence of suicidal thoughts and behaviors. The safety and efficacy of REXULTI have not been established in pediatric patients [see *Warnings and Precautions (5.2)*, *Use in Specific Populations (8.4)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

REXULTI is indicated for:

- Adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD) [see *Clinical Studies (14.1)*].
- Treatment of schizophrenia [see *Clinical Studies (14.2)*].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder

The recommended starting dosage for REXULTI as adjunctive treatment is 0.5 mg or 1 mg once daily, taken orally with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Titrate to 1 mg once daily, then up to the target dosage of 2 mg once daily. Dosage increases should occur at weekly intervals based on the patient's clinical response and tolerability. The maximum recommended daily dosage is 3 mg. Periodically reassess to determine the continued need and appropriate dosage for treatment.

2.2 Treatment of Schizophrenia

The recommended starting dosage for REXULTI is 1 mg once daily on Days 1 to 4, taken orally with or without food [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

The recommended target REXULTI dosage is 2 mg to 4 mg once daily. Titrate to 2 mg once daily on Day 5 through Day 7, then to 4 mg on Day 8 based on the patient's clinical response and tolerability. The maximum recommended daily dosage is 4 mg.

2.3 Dosage Adjustments for Hepatic Impairment

For patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥ 7), the maximum recommended dosage is 2 mg once daily for patients with MDD, and 3 mg once daily for patients with schizophrenia [see *Use in Specific Populations (8.7)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.4 Dosage Adjustments for Renal Impairment

For patients with moderate, severe or end-stage renal impairment (creatinine clearance $CL_{cr} < 60$ mL/minute), the maximum recommended dosage is 2 mg once daily for patients with MDD and 3 mg once daily for patients with schizophrenia [see *Use in Specific Populations (8.8)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

2.5 Dosage Modifications for CYP2D6 Poor Metabolizers and for Concomitant use with CYP Inhibitors or Inducers

Dosage adjustments are recommended in patients who are known cytochrome P450 (CYP) 2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors or CYP2D6 inhibitors or strong CYP3A4 inducers (see Table 1). If the coadministered drug is discontinued, adjust the REXULTI dosage to its original level. If the coadministered CYP3A4 inducer is discontinued, reduce the REXULTI dosage to the original level over 1 to 2 weeks [see *Drug Interactions (7.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*].

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

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

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

REXULTI tablets are available in 6 strengths (see Table 2).

Table 2: REXULTI Tablet Strengths and Identifying Features

Tablet Strength	Tablet Color/Shape	Tablet Markings
0.25 mg	Light brown; Round; shallow convex; bevel-edged	"BRX" and "0.25"
0.5 mg	Light orange; Round; shallow convex; bevel-edged	"BRX" and "0.5"
1 mg	Light yellow; Round; shallow convex; bevel-edged	"BRX" and "1"
2 mg	Light green; Round; shallow convex; bevel-edged	"BRX" and "2"
3 mg	Light purple; Round; shallow convex; bevel-edged	"BRX" and "3"
4 mg	White; Round; shallow convex; bevel-edged	"BRX" and "4"

4 CONTRAINDICATIONS

REXULTI is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to brexpiprazole or any of its components. Reactions have included rash, facial swelling, urticaria, and anaphylaxis.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.3)*].

5.2 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents and Young Adults

In pooled analyses of placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and other antidepressant classes) that included approximately 77,000 adult patients, and over 4,400 pediatric patients, the incidence of suicidal thoughts and behaviors in patients age 24 years and younger was greater in antidepressant-treated patients than in placebo-treated patients. The drug-placebo differences in the number of cases of suicidal thoughts and behaviors per 1000 patients treated are provided in Table 3.

No suicides occurred in any of the pediatric studies. There were suicides in the adult studies, but the number was not sufficient to reach any conclusion about antidepressant drug effect on suicide.

Table 3: Risk Differences of the Number of Patients with Suicidal Thoughts or Behaviors in the Pooled Placebo-Controlled Trials of Antidepressants in Pediatric and Adult Patients

Age Range (years)	Drug-Placebo Difference in Number of Patients with Suicidal Thoughts or Behaviors per 1000 Patients Treated
	Increases Compared to Placebo
<18	14 additional patients
18-24	5 additional patients
	Decreases Compared to Placebo
25-64	1 fewer patient
≥65	6 fewer patients

It is unknown whether the risk of suicidal thoughts and behaviors in children, adolescents, and young adults extends to longer-term use, i.e., beyond four months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance studies in adults with MDD that antidepressants delay the recurrence of depression.

Monitor all antidepressant-treated patients for clinical worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors, especially during the initial few months of drug therapy and at times of dosage changes. Counsel family members or caregivers of patients to monitor for changes in behavior and to alert the healthcare provider. Consider changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing REXULTI, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidal thoughts or behaviors.

5.3 Cerebrovascular Adverse Reactions Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

In placebo-controlled trials in elderly subjects with dementia, patients randomized to risperidone, aripiprazole, and olanzapine had a higher incidence of stroke and transient ischemic attack, including fatal stroke. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)].

5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with administration of antipsychotic drugs.

Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status and evidence of autonomic instability. Additional signs may include elevated creatinine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

If NMS is suspected, immediately discontinue REXULTI and provide intensive symptomatic treatment and monitoring.

5.5 Tardive Dyskinesia

Tardive dyskinesia, a syndrome consisting of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements, may develop in patients treated with antipsychotic drugs. The risk appears to be highest among the elderly, especially elderly women, but it is not possible to predict which patients are likely to develop the syndrome. Whether antipsychotic drugs differ in their potential to cause tardive dyskinesia is unknown.

The risk of tardive dyskinesia and the likelihood that it will become irreversible increase with the duration of treatment and the cumulative dose. The syndrome can develop after a relatively brief treatment period, even at low doses. It may also occur after discontinuation of treatment.

There is no known treatment for established cases of tardive dyskinesia, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is discontinued. Antipsychotic treatment itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome, possibly masking the underlying process. The effect that symptomatic suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, REXULTI should be prescribed in a manner most likely to reduce the risk of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients: (1) who suffer from a chronic illness that is known to respond to antipsychotic drugs; and (2) for whom alternative, effective, but potentially less harmful treatments are not available or appropriate. In patients who do require chronic treatment, use the lowest dose and the shortest duration of treatment needed to produce a satisfactory clinical response. Periodically reassess the need for continued treatment.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient on REXULTI, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with REXULTI despite the presence of the syndrome.

5.6 Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs, including REXULTI, have caused metabolic changes, including hyperglycemia, diabetes mellitus, dyslipidemia, and body weight gain. Although all of the drugs in the class to date have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile.

Hyperglycemia and Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics. There have been reports of hyperglycemia in patients treated with REXULTI [see Adverse Reactions (6.1)]. Assess fasting plasma glucose before or soon after initiation of antipsychotic medication, and monitor periodically during long-term treatment.

Major Depressive Disorder

In the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in patients with MDD, the proportions of patients with shifts in fasting glucose from normal (<100 mg/dL) to high (≥126 mg/dL) and borderline (≥100 and <126 mg/dL) to high were similar in patients treated with REXULTI and placebo.

In the long-term, open-label depression studies, 5% of patients with normal baseline fasting glucose experienced a shift to high while taking REXULTI+Antidepressant (ADT); 25% of subjects with borderline fasting glucose experienced shifts to high. Combined, 9% of subjects with normal or borderline fasting glucose experienced shifts to high fasting glucose during the long-term depression studies.

Schizophrenia

In the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in patients with schizophrenia, the proportions of patients with shifts in fasting glucose from normal (<100 mg/dL) to high (≥126 mg/dL) or borderline (≥100 and <126 mg/dL) to high were similar in patients treated with REXULTI and placebo.

In the long-term, open-label schizophrenia studies, 8% of patients with normal baseline fasting glucose experienced a shift from normal to high while taking REXULTI, 17% of subjects with borderline fasting glucose experienced shifts from borderline to high. Combined, 10% of subjects with normal or borderline fasting glucose experienced shifts to high fasting glucose during the long-term schizophrenia studies.

Dyslipidemia

Atypical antipsychotics cause adverse alterations in lipids. Before or soon after initiation of antipsychotic medication, obtain a fasting lipid profile at baseline and monitor periodically during treatment.

Major Depressive Disorder

In the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in patients with MDD, changes in fasting total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol were similar in REXULTI- and placebo-treated patients. Table 4 shows the proportions of patients with changes in fasting triglycerides.

Table 4: Change in Fasting Triglycerides in the 6-Week, Placebo-Controlled, Fixed-Dose MDD Trials

	Proportion of Patients with Shifts Baseline to Post-Baseline			
	Placebo	1 mg/day	2 mg/day	3 mg/day
Triglycerides Normal to High				
(<150 mg/dL to ≥200 and <500 mg/dL)	6% (15/257)*	5% (7/145)*	13% (15/115)*	9% (13/150)*
Normal/Borderline to Very High				
(<200 mg/dL to ≥500 mg/dL)	0% (0/309)*	0% (0/177)*	0.7% (1/143)*	0% (0/179)*

* denotes n/N where N=the total number of subjects who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result.
n=the number of subjects with shift.

In the long-term, open-label depression studies, shifts in baseline fasting cholesterol from normal to high were reported in 9% (total cholesterol), 3% (LDL cholesterol), and shifts in baseline from normal to low were reported in 14% (HDL cholesterol) of patients taking REXULTI. Of patients with normal baseline triglycerides, 17% experienced shifts to high, and 0.2% experienced shifts to very high. Combined, 0.6% of subjects with normal or borderline fasting triglycerides experienced shifts to very high fasting triglycerides during the long-term depression studies.

Schizophrenia

In the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in patients with schizophrenia, changes in fasting total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol were similar in REXULTI- and placebo-treated patients. Table 5 shows the proportions of patients with changes in fasting triglycerides.

Table 5: Change in Fasting Triglycerides in the 6-Week, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Schizophrenia Trials

	<i>Proportion of Patients with Shifts Baseline to Post-Baseline</i>			
	Placebo	1 mg/day	2 mg/day	4 mg/day
Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥ 200 and <500 mg/dL)	6% (15/253)*	10% (7/72)*	8% (19/232)*	10% (22/226)*
Normal/Borderline to Very High (<200 mg/dL to ≥ 500 mg/dL)	0% (0/303)*	0% (0/94)*	0% (0/283)*	0.4% (1/283)*

* denotes n/N where N=the total number of subjects who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result.
n=the number of subjects with shift.

In the long-term, open-label schizophrenia studies, shifts in baseline fasting cholesterol from normal to high were reported in 6% (total cholesterol), 2% (LDL cholesterol), and shifts in baseline from normal to low were reported in 17% (HDL cholesterol) of patients taking REXULTI. Of patients with normal baseline triglycerides, 13% experienced shifts to high, and 0.4% experienced shifts to very high triglycerides. Combined, 0.6% of subjects with normal or borderline fasting triglycerides experienced shifts to very high fasting triglycerides during the long-term schizophrenia studies.

Weight Gain

Weight gain has been observed in patients treated with atypical antipsychotics, including REXULTI. Monitor weight at baseline and frequently thereafter.

Major Depressive Disorder

Table 6 shows weight gain data at last visit and percentage of adult patients with $\geq 7\%$ increase in body weight at endpoint from the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients with MDD.

Table 6: Increases in Body Weight in the 6-Week, Placebo-Controlled, Fixed-Dose MDD Trials

	Placebo n=407	1 mg/day n=225	2 mg/day n=187	3 mg/day n=228
<i>Mean Change from Baseline (kg) at Last Visit</i>				
All Patients	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
<i>Proportion of Patients with a $\geq 7\%$ Increase in Body Weight (kg) at Any Visit (*n/N)</i>				
	2% (8/407)*	5% (11/225)*	5% (9/187)*	2% (5/228)*

* N=the total number of subjects who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result.
n=the number of subjects with a shift $\geq 7\%$.

In the long-term, open-label depression studies, 4% of patients discontinued due to weight increase. REXULTI was associated with mean change from baseline in weight of 2.9 kg at week 26 and 3.1 kg at week 52. In the long-term, open label depression studies, 30% of patients demonstrated a $\geq 7\%$ increase in body weight and 4% demonstrated a $\geq 7\%$ decrease in body weight.

Schizophrenia

Table 7 shows weight gain data at last visit and percentage of adult patients with $\geq 7\%$ increase in body weight at endpoint from the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients with schizophrenia.

Table 7: Increases in Body Weight in the 6-Week, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Schizophrenia Trials

	Placebo n=362	1 mg/day n=120	2 mg/day n=362	4 mg/day n=362
<i>Mean Change from Baseline (kg) at Last Visit</i>				
All Patients	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
<i>Proportion of Patients with a $\geq 7\%$ Increase in Body Weight (kg) at Any Visit (*n/N)</i>				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

* denotes n/N where N=the total number of subjects who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result.
n=the number of subjects with a shift $\geq 7\%$.

In the long-term, open-label schizophrenia studies, 0.6% of patients discontinued due to weight increase. REXULTI was associated with mean change from baseline in weight of 1.3 kg at week 26 and 2.0 kg at week 52. In the long-term, open label schizophrenia studies, 20% of patients demonstrated a $\geq 7\%$ increase in body weight and 10% demonstrated a $\geq 7\%$ decrease in body weight.

5.7 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

Leukopenia and neutropenia have been reported during treatment with antipsychotic agents. Agranulocytosis (including fatal cases) has been reported with other agents in this class.

Possible risk factors for leukopenia and neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC) or absolute neutrophil count (ANC) and history of drug-induced leukopenia or neutropenia. In patients with a pre-existing low WBC or ANC or a history of drug-induced leukopenia or neutropenia, perform a complete blood count (CBC) frequently during the first few months of therapy. In such patients, consider discontinuation of REXULTI at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Monitor patients with clinically significant neutropenia for fever or other symptoms or signs of infection and treat promptly if such symptoms or signs occur. Discontinue REXULTI in patients with absolute neutrophil count $<1000/\text{mm}^3$ and follow their WBC until recovery.

5.8 Orthostatic Hypotension and Syncope

Atypical antipsychotics cause orthostatic hypotension and syncope. Generally, the risk is greatest during initial dose titration and when increasing the dose.

In the short-term, placebo-controlled clinical studies of REXULTI+ADT in patients with MDD, the incidence of orthostatic hypotension-related adverse reactions in REXULTI+ADT-treated patients compared to placebo+ADT patients included: dizziness (2% vs. 2%) and orthostatic hypotension (0.1% vs. 0%). In the short-term, placebo-controlled clinical studies of REXULTI in patients with schizophrenia, the incidence of orthostatic hypotension-related adverse reactions in REXULTI-treated patients compared to placebo patients included: dizziness (2% versus 2%), orthostatic hypotension (0.4% versus 0.2%), and syncope (0.1% versus 0%).

Orthostatic vital signs should be monitored in patients who are vulnerable to hypotension, (e.g., elderly patients, patients with dehydration, hypovolemia, concomitant treatment with antihypertensive medication), patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction, ischemic heart disease, heart failure, or conduction abnormalities), and patients with cerebrovascular disease. REXULTI has not been evaluated in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable cardiovascular disease. Such patients were excluded from pre-marketing clinical trials.

5.9 Falls

Antipsychotics, including REXULTI, may cause somnolence, postural hypotension, motor and sensory instability, which may lead to falls and, consequently, fractures or other injuries. For patients with diseases, conditions, or medications that could exacerbate these effects, complete fall risk assessments when initiating antipsychotic treatment and recurrently for patients on long-term antipsychotic therapy.

5.10 Seizures

Like other antipsychotic drugs, REXULTI may cause seizures. This risk is greatest in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in older patients.

5.11 Body Temperature Dysregulation

Atypical antipsychotics may disrupt the body's ability to reduce core body temperature. Strenuous exercise, exposure to extreme heat, dehydration, and anticholinergic medications may contribute to an elevation in core body temperature; use REXULTI with caution in patients who may experience these conditions.

5.12 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. Antipsychotic drugs, including REXULTI, should be used cautiously in patients at risk for aspiration.

5.13 Potential for Cognitive and Motor Impairment

REXULTI, like other antipsychotics, has the potential to impair judgment, thinking, or motor skills. In 6-week, placebo-controlled clinical trials in patients with MDD, somnolence (including sedation and hypersomnia) was reported in 4% for REXULTI+ADT-treated patients compared to 1% of placebo+ADT patients.

In 6-week, placebo-controlled clinical trials in patients with schizophrenia, somnolence (including sedation and hypersomnia) was reported in 5% of REXULTI-treated patients compared to 3% of placebo-treated patients.

Patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including motor vehicles, until they are reasonably certain that REXULTI therapy does not affect them adversely.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*]
- Suicidal Thoughts and Behaviors in Adolescents and Young Adults [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.2)*]
- Cerebrovascular Adverse Reactions Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) [see *Warnings and Precautions (5.4)*]
- Tardive Dyskinesia [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Metabolic Changes [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Orthostatic Hypotension and Syncope [see *Warnings and Precautions (5.8)*]
- Falls [see *Warnings and Precautions (5.9)*]
- Seizures [see *Warnings and Precautions (5.10)*]
- Body Temperature Dysregulation [see *Warnings and Precautions (5.11)*]
- Dysphagia [see *Warnings and Precautions (5.12)*]
- Potential for Cognitive and Motor Impairment [see *Warnings and Precautions (5.13)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Major Depressive Disorder

The safety of REXULTI was evaluated 1,054 patients (18 to 65 years of age) diagnosed with MDD who participated in two 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in patients with major depressive disorder in which REXULTI was administered at doses of 1 mg to 3 mg daily as adjunctive treatment to continued antidepressant therapy; patients in the placebo group continued to receive antidepressant therapy [see *Clinical Studies (14.1)*].

Adverse Reactions Reported as Reasons for Discontinuation of Treatment

A total of 3% (17/643) of REXULTI-treated patients and 1% (3/411) of placebo-treated patients discontinued due to adverse reactions.

Common Adverse Reactions

Adverse reactions associated with the adjunctive use of REXULTI (incidence of 2% or greater and adjunctive REXULTI incidence greater than adjunctive placebo) that occurred during acute therapy (up to 6-weeks in patients with MDD) are shown in Table 8.

Table 8: Adverse Reactions in Pooled 6-Week, Placebo-Controlled, Fixed-Dose MDD Trials (Studies 1 and 2)*

	Placebo (N=411)	REXULTI				All REXULTI (N=643)
		1 mg/day (N=226)	2 mg/day (N=188)	3 mg/day (N=229)		
Gastrointestinal Disorders						
Constipation	1%	3%	2%	1%	2%	
General Disorders and Administration Site Conditions						
Fatigue	2%	3%	2%	5%	3%	
Infections and Infestations						
Nasopharyngitis	2%	7%	1%	3%	4%	
Investigations						
Weight Increased	2%	7%	8%	6%	7%	
Blood Cortisol Decreased	1%	4%	0%	3%	2%	
Metabolism and Nutrition						
Increased Appetite	2%	3%	3%	2%	3%	
Nervous System Disorders						
Akathisia	2%	4%	7%	14%	9%	
Headache	6%	9%	4%	6%	7%	
Somnolence	0.5%	4%	4%	6%	5%	
Tremor	2%	4%	2%	5%	4%	
Dizziness	1%	1%	5%	2%	3%	
Psychiatric Disorders						
Anxiety	1%	2%	4%	4%	3%	
Restlessness	0%	2%	3%	4%	3%	

* Adverse reactions that occurred in ≥2% of REXULTI-treated patients and greater incidence than in placebo-treated patients

Dose-Related Adverse Reactions in the MDD trials

In Studies 1 and 2, among the adverse reactions that occurred at ≥2% incidence in the patients treated with REXULTI +ADT, the incidences of akathisia and restlessness increased with increases in dose.

Schizophrenia

The safety of REXULTI was evaluated in 852 patients (18 to 65 years of age) diagnosed with schizophrenia who participated in two 6-week, placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in which REXULTI was administered at daily doses of 1 mg, 2 mg and 4 mg [see *Clinical Studies (14.2)*].

Common Adverse Reactions

Adverse reactions associated with REXULTI (incidence of 2% or greater and REXULTI incidence greater than placebo) during short-term (up to 6-weeks) trials in patients with schizophrenia are shown in Table 9.

Table 9: Adverse Reactions in Pooled 6-Week, Placebo-Controlled, Fixed-Dose Schizophrenia Trials (Studies 3 and 4)*

	Placebo (N=368)	REXULTI			
		1 mg/day (N=120)	2 mg/day (N=368)	4 mg/day (N=364)	ALL REXULTI (N=852)
Gastrointestinal Disorders					
Dyspepsia	2%	6%	2%	3%	3%
Diarrhea	2%	1%	3%	3%	3%
Investigations					
Weight Increased	2%	3%	4%	4%	4%
Blood Creatine Phosphokinase Increased	1%	4%	2%	2%	2%
Nervous System Disorders					
Akathisia	5%	4%	5%	7%	6%
Tremor	1%	2%	2%	3%	3%
Sedation	1%	2%	2%	3%	2%

* Adverse reactions that occurred in ≥2% of REXULTI-treated patients and greater incidence than in placebo-treated patients

Extrapyramidal Symptoms

Major Depressive Disorder

The incidence of reported EPS-related adverse reactions, excluding akathisia, was 6% for REXULTI+ADT-treated patients versus 3% for placebo+ADT-treated patients. The incidence of akathisia events for REXULTI+ADT-treated patients was 9% versus 2% for placebo+ADT-treated patients.

In the 6-week, placebo-controlled MDD studies, data was objectively collected on the Simpson Angus Rating Scale (SAS) for extrapyramidal symptoms (EPS), the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) for akathisia and the Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) for dyskinesia. The mean change from baseline at last visit for REXULTI+ADT-treated patients for the SAS, BARS and AIMS was comparable to placebo treated patients. The percentage of patients who shifted from normal to abnormal was greater in REXULTI+ADT-treated patients versus placebo+ADT for the BARS (4% versus 0.6%) and the SAS (4% versus 3%).

Schizophrenia

The incidence of reported EPS-related adverse reactions, excluding akathisia, was 5% for REXULTI-treated patients versus 4% for placebo-treated patients. The incidence of akathisia events for REXULTI-treated patients was 6% versus 5% for placebo-treated patients.

In the 6-week, placebo-controlled, fixed-dose schizophrenia studies, data was objectively collected on the Simpson Angus Rating Scale (SAS) for extrapyramidal symptoms (EPS), the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) for akathisia and the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) for dyskinesia. The mean change from baseline at last visit for REXULTI-treated patients for the SAS, BARS and AIMS was comparable to placebo-treated patients. The percentage of patients who shifted from normal to abnormal was greater in REXULTI-treated patients versus placebo for the BARS (2% versus 1%) and the SAS (7% versus 5%).

Dystonia

Symptoms of dystonia may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or

protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of REXULTI

Other adverse reactions (≥1% frequency and greater than placebo) within the short-term, placebo-controlled trials in patients with MDD and schizophrenia are shown below. The following listing does not include adverse reactions: 1) already listed in previous tables or elsewhere in the labeling, 2) for which a drug cause was remote, 3) which were so general as to be uninformative, 4) which were not considered to have clinically significant implications, or 5) which occurred at a rate equal to or less than placebo.

- Eye Disorders:* Vision Blurred
- Gastrointestinal Disorders:* Nausea, Dry Mouth, Salivary Hypersecretion, Abdominal Pain, Flatulence
- Infections and Infestations:* Urinary Tract Infection
- Investigations:* Blood Prolactin Increased
- Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:* Myalgia
- Psychiatric Disorders:* Abnormal Dreams, Insomnia
- Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:* Hyperhidrosis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with REXULTI

Table 10: Clinically Important Drug Interactions with REXULTI

Strong CYP3A4 Inhibitors	
<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of REXULTI with strong CYP3A4 inhibitors increased the exposure of brexpiprazole compared to the use of REXULTI alone [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]
<i>Intervention:</i>	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP3A4 inhibitor, reduce the REXULTI dosage [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)]
<i>Examples:</i>	itraconazole, clarithromycin, ketoconazole
Strong CYP2D6 Inhibitors*	
<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of REXULTI with strong CYP2D6 inhibitors increased the exposure of brexpiprazole compared to the use of REXULTI alone [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]
<i>Intervention:</i>	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP2D6 inhibitor, reduce the REXULTI dosage [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)]
<i>Examples:</i>	paroxetine, fluoxetine, quinidine
Both CYP3A4 Inhibitors and CYP2D6 Inhibitors	
<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of REXULTI with 1) a strong CYP3A4 inhibitor and a strong CYP2D6 inhibitor; or 2) a moderate CYP3A4 inhibitor and a strong CYP2D6 inhibitor; or 3) a strong CYP3A4 inhibitor and a moderate CYP2D6 inhibitor; or 4) a moderate CYP3A4 inhibitor and a moderate CYP2D6 inhibitor, increased the exposure of brexpiprazole compared to the use of REXULTI alone [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]
<i>Intervention:</i>	With concomitant use of REXULTI with 1) a strong CYP3A4 inhibitor and a strong CYP2D6 inhibitor; or 2) a moderate CYP3A4 inhibitor and a strong CYP2D6 inhibitor; or 3) a strong CYP3A4 inhibitor and a moderate CYP2D6 inhibitor; or 4) a moderate CYP3A4 inhibitor and a moderate CYP2D6 inhibitor, decrease the REXULTI dosage [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)]
<i>Examples:</i>	1) itraconazole + quinidine 2) fluconazole + paroxetine 3) itraconazole + duloxetine 4) fluconazole + duloxetine
Strong CYP3A4 Inducers	
<i>Clinical Impact:</i>	Concomitant use of REXULTI and a strong CYP3A4 inducer decreased the exposure of brexpiprazole compared to the use of REXULTI alone [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]
<i>Intervention:</i>	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP3A4 inducer, increase the REXULTI dosage [see <i>Dosage and Administration</i> (2.5)]
<i>Examples:</i>	rifampin, St. John's wort

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

7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with REXULTI

Based on pharmacokinetic studies, no dosage adjustment of REXULTI is required when administered concomitantly with CYP2B6 inhibitors (e.g., ticlopidine) or gastric pH modifiers (e.g., omeprazole). Additionally, no dosage adjustment for substrates of CYP2D6 (e.g., dextromethorphan), CYP3A4 (e.g., lovastatin), CYP2B6 (e.g., bupropion), BCRP (e.g., rosuvastatin), or P-gp (e.g., fexofenadine) is required when administered concomitantly with REXULTI.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to REXULTI during pregnancy. For more information contact the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics at 1-866-961-2388 or visit <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies have not been conducted with REXULTI in pregnant women to inform drug-associated risks. However, neonates whose mothers are exposed to antipsychotic drugs, like REXULTI, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms. In animal reproduction studies, no teratogenicity was observed with oral administration of brexpiprazole to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to 73 and 146 times, respectively, of maximum recommended human dose (MRHD) of 4 mg/day on a mg/m² basis. However, when pregnant rats were administered brexpiprazole during the period of organogenesis through lactation, the number of perinatal deaths of pups was increased at 73 times the MRHD [see *Data*]. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder have been reported in neonates whose mothers were exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately.

Data

Animal Data

Pregnant rats were treated with oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (7.3, 24, and 73 times the MRHD on a mg/m² basis) of brexpiprazole during the period of organogenesis. Brexpiprazole was not teratogenic and did not cause adverse developmental effects at doses up to 73 times the MRHD.

Pregnant rabbits were treated with oral doses of 10, 30, and 150 mg/kg/day (49, 146, and 730 times the MRHD) of brexpiprazole during the period of organogenesis. Brexpiprazole was not teratogenic and did not cause adverse developmental effects at doses up to 146 times the MRHD. Findings of decreased body weight, retarded ossification, and increased incidences of visceral and skeletal variations were observed in fetuses at 730 times the MRHD, a dose that induced maternal toxicity.

In a study in which pregnant rats were administered oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (7.3, 24, and 73 times the MRHD) during the period of organogenesis and through lactation, the number of live-born pups was decreased and early postnatal deaths increased at a dose 73 times the MRHD. Impaired nursing by dams, and low birth weight and decreased body weight gain in pups were observed at 73 times, but not at 24 times, the MRHD.

8.2 Lactation

Risk Summary

Lactation studies have not been conducted to assess the presence of brexpiprazole in human milk, the effects of brexpiprazole on the breastfed infant, or the effects of brexpiprazole on milk production. Brexpiprazole is present in rat milk. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for REXULTI and any potential adverse effects on the breastfed infant from REXULTI or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behaviors in pediatric patients [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions* (5.2)].

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of the efficacy of REXULTI did not include any patients aged 65 or older to determine whether they respond differently from younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, and cardiac function, concomitant diseases, and other drug therapy.

Based on the results of a safety, tolerability and pharmacokinetics trial, the pharmacokinetics of once daily oral administration of brexpiprazole (up to 3 mg/day for 14 days) as an adjunct therapy in the treatment of elderly subjects (70 to 85 years old, N=11) with MDD were comparable to those observed in adults subjects with MDD.

Antipsychotic drugs increase the risk of death in elderly patients with dementia-related psychosis. REXULTI is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)*].

8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers

Dosage adjustment is recommended in known CYP2D6 poor metabolizers, because these patients have higher brexpiprazole concentrations than normal metabolizers of CYP2D6. Approximately 8% of Caucasians and 3–8% of Black/African Americans cannot metabolize CYP2D6 substrates and are classified as poor metabolizers (PM) [see *Dosage and Administration (2.5), Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

Reduce the maximum recommended dosage in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥7). Patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥7) generally had higher exposure to brexpiprazole than patients with normal hepatic function [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Greater exposure may increase the risk of REXULTI-associated adverse reactions [see *Dosage and Administration (2.3)*].

8.8 Renal Impairment

Reduce the maximum recommended dosage in patients with moderate, severe, or end-stage renal impairment (CL_{cr}<60 mL/minute). Patients with impaired renal function (CL_{cr}<60 mL/minute) had higher exposure to brexpiprazole than patients with normal renal function [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Greater exposure may increase the risk of REXULTI-associated adverse reactions [see *Dosage and Administration (2.4)*].

8.9 Other Specific Populations

No dosage adjustment for REXULTI is required on the basis of a patient's sex, race, or smoking status [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

REXULTI is not a controlled substance.

9.2 Abuse

Animals given access to REXULTI did not self-administer the drug, suggesting that REXULTI does not have rewarding properties.

9.3 Dependence

Humans and animals that received chronic REXULTI administration did not demonstrate any withdrawal signs upon drug discontinuation. This suggests that REXULTI does not produce physical dependence.

10 OVERDOSAGE

There is limited clinical trial experience regarding human overdosage with REXULTI.

Consult a Certified Poison Control Center (1-800-222-1222 or www.poisson.org) for up-to-date guidance and advice regarding a REXULTI overdosage. Management of overdose should concentrate on supportive therapy, maintaining an adequate airway, oxygenation and ventilation, and management of symptoms. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

Charcoal

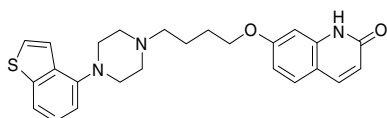
Oral activated charcoal and sorbitol (50 g/240 mL), administered one hour after ingesting oral brexpiprazole, decreased brexpiprazole C_{max} and area under the curve (AUC) by approximately 5% to 23% and 31% to 39% respectively; however, there is insufficient information available on the therapeutic potential of activated charcoal in treating an overdose with REXULTI.

Hemodialysis

There is no information on the effect of hemodialysis in treating an overdose with REXULTI; hemodialysis is unlikely to be useful because brexpiprazole is highly bound to plasma proteins.

11 DESCRIPTION

Brexpiprazole, an atypical antipsychotic, is available as REXULTI® (brexpiprazole) tablets. Brexpiprazole is 7-[4-[4-(1-Benzothiofen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]quinolin-2(1H)-one. The empirical formula is C₂₅H₂₇N₃O₂S and its molecular weight is 433.57. The chemical structure is:



REXULTI tablets are for oral administration and are available in 0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg strengths. Inactive ingredients include lactose monohydrate, corn starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hypromellose, and talc. Colorants include titanium dioxide, iron oxide and ferrous ferric oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of brexpiprazole in the treatment of major depressive disorder or schizophrenia is unknown. However, the efficacy of brexpiprazole may be mediated through a combination of partial agonist activity at serotonin 5-HT_{1A} and dopamine D₂ receptors, and antagonist activity at serotonin 5-HT_{2A} receptors.

12.2 Pharmacodynamics

Brexpiprazole has affinity (expressed as K_i) for multiple monoaminergic receptors including serotonin 5-HT_{1A} (0.12 nM), 5-HT_{2A} (0.47 nM), 5-HT_{2B} (1.9 nM), 5-HT₇ (3.7 nM), dopamine D₂ (0.30 nM), D₃ (1.1 nM), and noradrenergic α_{1A} (3.8 nM), α_{1B} (0.17 nM), α_{1D} (2.6 nM), and α_{2C} (0.59 nM) receptors. Brexpiprazole acts as a partial agonist at the 5-HT_{1A}, D₂, and D₃ receptors and as an antagonist at 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT₇, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, and α_{2C} receptors. Brexpiprazole also exhibits affinity for histamine H₁ receptor (19 nM) and for muscarinic M₁ receptor (67% inhibition at 10 μM).

Cardiac Electrophysiology

At a dose 3-times the MRHD for the treatment of schizophrenia and 4-times the MRHD for adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of MDD, REXULTI does not prolong the QTc interval to any clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After single dose administration of REXULTI tablets, the peak plasma brexpiprazole concentrations occurred within 4 hours after administration; and the absolute oral bioavailability was 95%. Brexpiprazole steady-state concentrations were attained within 10-12 days of dosing.

REXULTI can be administered with or without food. Administration of a 4 mg REXULTI tablet with a standard high fat meal did not significantly affect the C_{max} or AUC of brexpiprazole. After single and multiple once daily dose administration, brexpiprazole exposure (C_{max} and AUC) increased in proportion to the dose administered. *In vitro* studies of brexpiprazole did not indicate that brexpiprazole is a substrate of efflux transporters such as MDRI (P-gp) and BCRP.

Distribution

The volume of distribution of brexpiprazole following intravenous administration is high (1.56±0.42 L/kg), indicating extravascular distribution. Brexpiprazole is highly protein bound in plasma (greater than 99%) to serum albumin and α₁-acid glycoprotein, and its protein binding is not affected by renal or hepatic impairment. Based on results of *in vitro* studies, brexpiprazole protein binding is not affected by warfarin, diazepam, or digitoxin.

Elimination

Metabolism

Based on *in vitro* metabolism studies of brexpiprazole using recombinant human cytochrome P450 (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4), the metabolism of brexpiprazole was shown to be mainly mediated by CYP3A4 and CYP2D6.

In vivo brexpiprazole is metabolized primarily by CYP3A4 and CYP2D6 enzymes. After single- and multiple-dose administrations, brexpiprazole and its major metabolite, DM-3411, were the predominant drug moieties in the systemic circulation. At steady-state, DM-3411 represented 23% to 48% of brexpiprazole exposure (AUC) in plasma. DM-3411 is considered not to contribute to the therapeutic effects of brexpiprazole.

Based on *in vitro* data, brexpiprazole showed little to no inhibition of CYP450 isozymes.

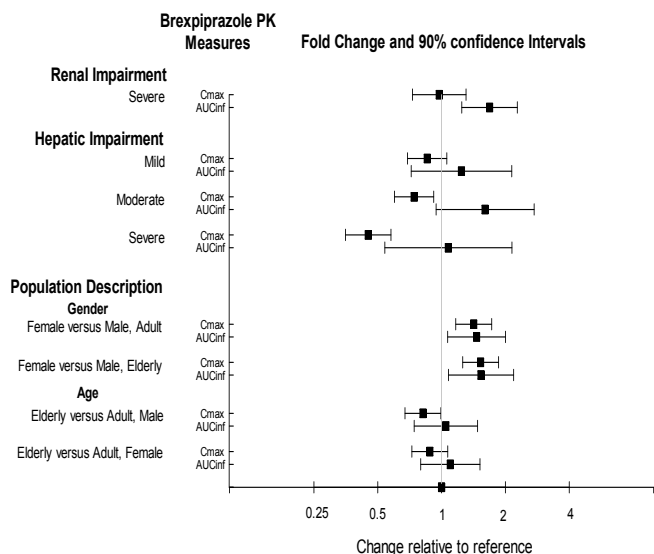
Excretion

Following a single oral dose of [¹⁴C]-labeled brexpiprazole, approximately 25% and 46% of the administered radioactivity was recovered in the urine and feces, respectively. Less than 1% of unchanged brexpiprazole was excreted in the urine and approximately 14% of the oral dose was recovered unchanged in the feces. Apparent oral clearance of a brexpiprazole oral tablet after once daily administration is 19.8 (±11.4) mL/h/kg. After multiple once daily administration of REXULTI, the terminal elimination half-lives of brexpiprazole and its major metabolite, DM-3411, were 91 hours and 86 hours, respectively.

Studies In Specific Populations

Exposures of brexpiprazole in specific populations are summarized in Figure 1. Population PK analysis indicated exposure of brexpiprazole in patients with moderate renal impairment was higher compared to patients with normal renal function.

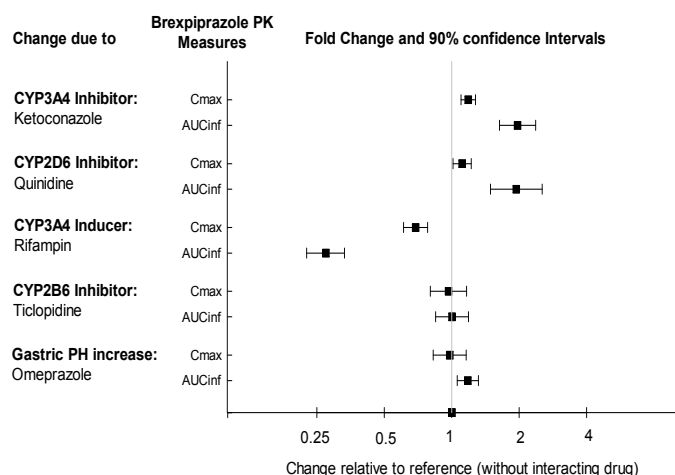
Figure 1: Effects of Intrinsic Factors on Brexpiprazole Pharmacokinetics



Drug Interaction Studies

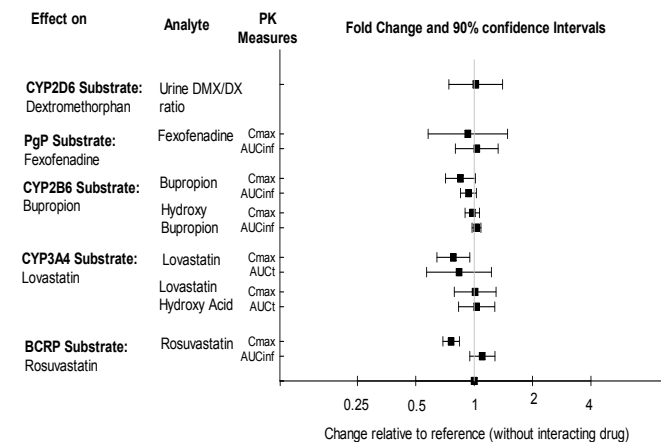
Effects of other drugs on the exposures of brexpiprazole are summarized in Figure 2. Based on simulation, a 5.1-fold increase in AUC values at steady-state is expected when extensive metabolizers of CYP2D6 are administered with both strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors. A 4.8-fold increase in mean AUC values at steady-state is expected in poor metabolizers of CYP2D6 administered with strong CYP3A4 inhibitors [see Drug Interactions (7.1)].

Figure 2: The Effects of Other Drugs on Brexpiprazole Pharmacokinetics



The effects of REXULTI on the exposures of other drugs are summarized in Figure 3.

Figure 3: The Effects of REXULTI on Pharmacokinetics of Other Drugs



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Lifetime carcinogenicity studies were conducted in ICR mice and SD rats. Brexpiprazole was administered orally for two years to male and female mice at doses of 0.75, 2 and 5 mg/kg/day (0.9 to 6.1 times the oral MRHD of 4 mg/day based on mg/m² body surface area) and to male and female rats at doses of 1, 3, and 10 mg/kg and 3, 10, and 30 mg/kg/day, respectively (2.4 to 24 and 7.3 to 73 times the oral MRHD, males and females). In female mice, the incidence of mammary gland adenocarcinoma was increased at all doses and the incidence of adenosquamous carcinoma was increased at 2.4 and 6.1 times the MRHD. No increase in the incidence of tumors was observed in male mice. In the rat study, brexpiprazole was not carcinogenic in either sex at doses up to 73 times the MRHD.

Proliferative and/or neoplastic changes in the mammary and pituitary glands of rodents have been observed following chronic administration of antipsychotic drugs and are considered to be prolactin mediated. The potential for increasing serum prolactin level of brexpiprazole was shown in both mice and rats. The relevance for human risk of the findings of prolactin-mediated endocrine tumors in rodents is unknown.

Mutagenesis

Brepiprazole was not mutagenic when tested in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay (Ames test). Brexpiprazole was negative for clastogenic activity in the *in vivo* micronucleus assay in rats, and was not genotoxic in the *in vivo/in vitro* unscheduled DNA synthesis assay in rats. *In vitro* with mammalian cells brexpiprazole was clastogenic but only at doses that induced cytotoxicity. Based on a weight of evidence, brexpiprazole is not considered to present a genotoxic risk to humans.

Impairment of Fertility

Female rats were treated with oral doses of 0.3, 3 or 30 mg/kg/day (0.7, 7.3, and 73 times the oral MRHD on a mg/m² basis) prior to mating with untreated males and continuing through conception and implantation. Estrus cycle irregularities and decreased fertility were observed at 3 and 30 mg/kg/day. Prolonged duration of pairing and increased preimplantation losses were observed at 30 mg/kg/day.

Male rats were treated with oral doses of 3, 10, or 100 mg/kg/day (7.3, 24 and 240 times the oral MRHD on a mg/m² basis) for 63 days prior to mating with untreated females and throughout the 14 days of mating. No differences were observed in the duration of mating or fertility indices in males at any dose of brexpiprazole.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder

The efficacy of REXULTI in the adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD) was evaluated in two 6-week, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trials of adult patients meeting DSM-IV-TR criteria for MDD, with or without symptoms of anxiety, who had an inadequate response to prior antidepressant therapy (1 to 3 courses) in the current episode and who had also demonstrated an inadequate response throughout the 8 weeks of prospective antidepressant treatment (with escitalopram, fluoxetine, paroxetine controlled-release, sertraline, duloxetine delayed release, or venlafaxine extended-release). Inadequate response during the prospective antidepressant treatment phase was defined as having persistent symptoms without substantial improvement throughout the course of treatment.

Patients in Study 228 (hereafter "Study 1") were randomized to REXULTI 2 mg once a day or placebo. Patients in Study 227 (hereafter "Study 2") were randomized to REXULTI 1 or 3 mg once a day or placebo. For patients randomized to REXULTI, all patients initiated treatment at 0.5 mg once daily during Week 1. At Week 2, the REXULTI dosage was increased to 1 mg in all treatment groups, and either maintained at 1 mg or increased to 2 mg or 3 mg once daily, based on treatment assignment, from Week 3 onwards. The dosages were then maintained for the 4 remaining weeks.

The primary endpoint was change from baseline to Week 6 in the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), a 10-item clinician-related scale used to assess the degree of depressive symptomatology, with 0 representing no symptoms, and 60 representing worst symptoms.

At randomization, the mean MADRS total score was 27. In Studies 1 and 2, REXULTI [+ antidepressant (ADT)] 2 mg/day and 3 mg/day were superior to placebo + ADT in reducing mean MADRS total scores. Results from the primary efficacy parameters for both fixed dose trials are shown below in Table 11. Figure 4 below shows the time course of response based on the primary efficacy measure (MADRS) in Study 1.

Table 11: Summary of Efficacy Results for Studies 1 and 2 for the Adjunctive Treatment of MDD

Study	Treatment Group	N	Primary Efficacy Measure: MADRS		
			Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
1	REXULTI (2 mg/day) +ADT*	175	26.9 (5.7)	-8.4 (0.6)	-3.2 (-4.9, -1.5)
	Placebo +ADT	178	27.3 (5.6)	-5.2 (0.6)	--
2	REXULTI (1 mg/day) +ADT	211	26.5 (5.6)	-7.6 (0.5)	-1.3 (-2.7, 0.1)
	REXULTI (3 mg/day) +ADT	213	26.5 (5.3)	-8.3 (0.5)	-2.0 (-3.4, -0.5)
	Placebo +ADT	203	26.5 (5.2)	-6.3 (0.5)	--

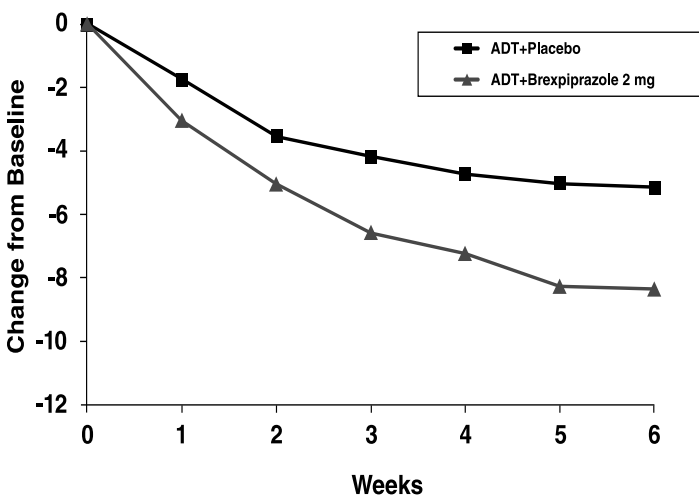
SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

* Dosages statistically significantly superior to placebo.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

An examination of population subgroups did not suggest differential response based on age, gender, race or choice of prospective antidepressant.

Figure 4: Change from Baseline in MADRS Total Score by Study Visit (Week) in Patients with MDD in Study 1



14.2 Schizophrenia

The efficacy of REXULTI in the treatment of adults with schizophrenia was demonstrated in two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in patients who met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia.

In both studies, Study 231 (hereafter “Study 3”) and Study 230 (hereafter “Study 4”), patients were randomized to REXULTI 2 or 4 mg once per day or placebo. Patients in the REXULTI groups initiated treatment at 1 mg once daily on Days 1 to 4. The REXULTI dosage was increased to 2 mg on Days 5 to 7. The dosage was then either maintained at 2 mg once daily or increased to 4 mg once daily, depending on treatment assignment, for the 5 remaining weeks.

The primary efficacy endpoint of both trials was the change from baseline to Week 6 in the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) total score. The PANSS is a 30-item scale that measures positive symptoms of schizophrenia (7 items), negative symptoms of schizophrenia (7 items), and general psychopathology (16 items), each rated on a scale of 1 (absent) to 7 (extreme); the total PANSS scores range from 30 (best) to 210 (worst).

In Study 3, REXULTI at both 2 mg/day and 4 mg/day was superior to placebo on the PANSS total score. In Study 4, REXULTI 4 mg/day was superior to placebo on the PANSS total score (Table 12). Figure 5 shows the time course of response based on the primary efficacy measure (change from baseline in PANSS total score) in Study 3.

Examination of population subgroups based on age, gender and race did not suggest differential responsiveness.

Table 12: Summary of Efficacy Results for Studies in Schizophrenia

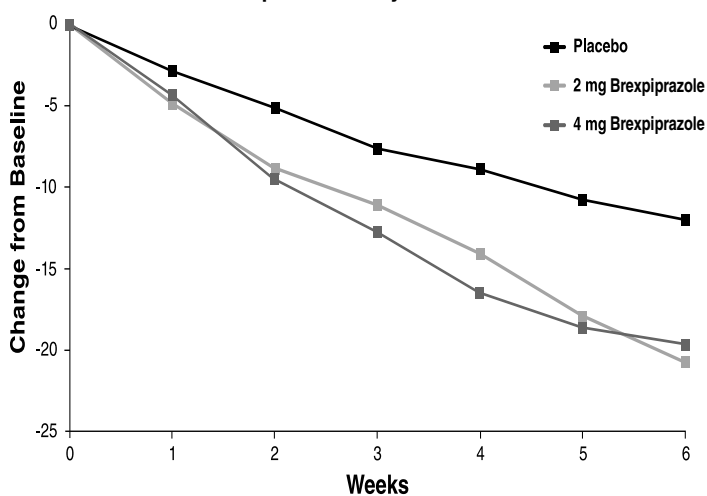
Study	Treatment Group	N	Primary Efficacy Measure: PANSS		
			Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
3	REXULTI (2 mg/day)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI (4 mg/day)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)
	Placebo	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
4	REXULTI (2 mg/day)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI (4 mg/day)*	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	Placebo	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

* Dosages statistically significantly superior to placebo.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

Figure 5: Change from Baseline in PANSS Total Score by Study Visit (Week) in Patients with Schizophrenia in Study 3

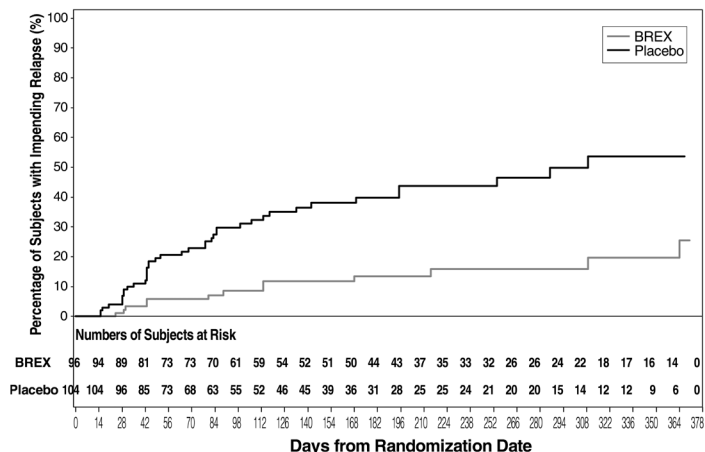


The safety and efficacy of REXULTI as maintenance treatment in adults with schizophrenia aged 18 to 65 years were demonstrated in the maintenance phase of a randomized withdrawal trial (Study 331-10-232, hereafter “Study 5”). Patients were stabilized for at least 12 weeks on 1 to 4 mg/day of REXULTI (N=202). They were then randomized in the double-blind treatment phase to either continue REXULTI at their achieved stable dose (N=97), or to switch to placebo (N=105).

The primary endpoint in Study 5 was time from randomization to impending relapse during the double-blind phase, defined as: 1) CGI-Improvement score of ≥5 (minimally worse) and an increase to a score > 4 on PANSS conceptual disorganization, hallucinatory behavior, suspiciousness, or unusual thought content items, with either a ≥2 increase on a specific item or ≥4 point increase on the combined four PANSS items, 2) hospitalization due to worsening of psychotic symptoms, 3) current suicidal behavior, or 4) violent/aggressive behavior.

A pre-specified interim analysis demonstrated a statistically significantly longer time to relapse in patients randomized to the REXULTI group compared to placebo-treated patients. The trial was subsequently terminated early because maintenance of efficacy had been demonstrated. The Kaplan-Meier curves of the cumulative proportion of patients with relapse during the double-blind treatment phase for REXULTI and placebo groups are shown in Figure 6. The key secondary endpoint, the proportion of subjects who met the criteria for impending relapse, was statistically significantly lower in REXULTI-treated patients compared with placebo group.

Figure 6: Kaplan Meier Estimation of Percent Impending Relapse in Study 5



Note: A total of 202 subjects were randomized. Among them, one placebo subject did not take investigational medicinal product and one brexpiprazole subject did not have post-randomization efficacy evaluations. These two subjects were excluded from the efficacy analysis.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

REXULTI (brexpiprazole) tablets have markings on one side, REXULTI are available in the following strengths and package configurations (see Table 13):

Table 13: Package Configuration for REXULTI Tablets

Tablet Strength	Tablet Color/Shape	Tablet Markings	Pack Size	NDC Code
0.25 mg	light brown round, shallow convex; bevel-edged	“BRX” and “0.25”	Bottle of 30	59148-035-13
0.5 mg	light orange round, shallow convex; bevel-edged	“BRX” and “0.5”	Bottle of 30	59148-036-13
1 mg	light yellow round, shallow convex; bevel-edged	“BRX” and “1”	Bottle of 30	59148-037-13
2 mg	light green round, shallow convex; bevel-edged	“BRX” and “2”	Bottle of 30	59148-038-13
3 mg	light purple round, shallow convex; bevel-edged	“BRX” and “3”	Bottle of 30	59148-039-13
4 mg	white round, shallow convex; bevel-edged	“BRX” and “4”	Bottle of 30	59148-040-13

16.2 Storage

Store REXULTI tablets at 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted to 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Suicidal Thoughts and Behaviors

Advise patients and caregivers to look for the emergence of suicidality, especially early during treatment and when the dosage is adjusted up or down and instruct them to report such symptoms to the healthcare provider [see Box Warning, Warnings and Precautions (5.2)].

Dosage and Administration

Advise patients that REXULTI can be taken with or without food. Advise patients regarding importance of following dosage escalation instructions [see Dosage and Administration (2.1), (2.2)].

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Counsel patients about a potentially fatal adverse reaction – Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) that has been reported in association with administration of antipsychotic drugs. Advise patients to contact a health care provider or report to the emergency room if they experience signs or symptoms of NMS [see Warnings and Precautions (5.4)].

Tardive Dyskinesia

Counsel patients on the signs and symptoms of tardive dyskinesia and to contact their health care provider if these abnormal movements occur [see Warnings and Precautions (5.5)].

Metabolic Changes

Educate patients about the risk of metabolic changes, how to recognize symptoms of hyperglycemia and diabetes mellitus, and the need for specific monitoring, including blood glucose, lipids, and weight [see Warnings and Precautions (5.6)].

Leukopenia, Neutropenia and Agranulocytosis

Advise patients with a pre-existing low WBC or a history of drug induced leukopenia/neutropenia that they should have their CBC monitored while taking REXULTI [see Warnings and Precautions (5.7)].

Orthostatic Hypotension and Syncope

Educate patients about the risk of orthostatic hypotension and syncope especially early in treatment, and also at times of re-initiating treatment or increases in dosage [see Warnings and Precautions (5.8)].

Heat Exposure and Dehydration

Counsel patients regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration [see Warnings and Precautions (5.11)].

Interference with Cognitive and Motor Performance

Caution patients about performing activities requiring mental alertness, such as operating hazardous machinery or operating a motor vehicle, until they are reasonably certain that REXULTI therapy does not adversely affect their ability to engage in such activities [see Warnings and Precautions (5.13)].

Concomitant Medications

Advise patients to inform their health care providers of any changes to their current prescription or over-the-counter medications because there is a potential for clinically significant interactions [see Drug Interactions (7.1)].

Pregnancy

Advise patients that third trimester use of REXULTI may cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in a neonate and to notify their healthcare provider with a known or suspected pregnancy. Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to REXULTI during pregnancy [see Use in Specific Populations (8.1)].

Manufactured by Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

Distributed and Marketed by Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Rockville, MD 20850 USA

Marketed by Lundbeck, Deerfield, IL 60015 USA

11US17IBR0009

© 2017, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

Approved February 2017

添付文書中の重要な情報

ここに示した重要情報に、REXULTI®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。使用の際には、添付文書の全文を参照すること。

REXULTI® (プレクスピプラゾール) 経口錠
米国における初回承認：2015年

警告：認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率上昇、自殺念慮又は自殺行為
枠組みの警告の全文については、添付文書の本文を参照のこと。

- 抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、死亡リスクの上昇が認められている。REXULTI は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない (5.1 項)。
- 抗うつ薬の投与により 24 歳以下の患者では自殺念慮及び自殺行為のリスクが上昇する。臨床状態の悪化と自殺念慮及び自殺行為の発現について注意深くモニターすること (5.2 項)。
- 小児患者における REXULTI の安全性と有効性は確立されていない (8.4 項)。

-----最近の主要な変更-----

警告及び使用上の注意 転倒 (5.9 項) 2017年2月

-----効能・効果-----

REXULTI は非定型抗精神病薬で、適応は以下の通りである。

- 大うつ病性障害治療での抗うつ薬の補助療法 (1 項, 14.1 項)
- 統合失調症の治療 (1 項, 14.2 項)

-----用法・用量-----

- 食前食後を問わず REXULTI を 1 日 1 回投与する (2.1 項, 2.2 項, 12.3 項)

適応症	開始用量	推奨用量	最大用量
大うつ病性障害 (2.1 項)	0.5 mg/日 又は 1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日
統合失調症 (2.2 項)	1 mg/日	2~4 mg/日	4 mg/日

- 中等度から高度の肝障害 (Child-Pugh スコア 7 以上)：最大推奨用量は大うつ病性障害で 2 mg 1 日 1 回、統合失調症で 3 mg 1 日 1 回である (2.3 項)。
- 中等度、高度、末期の腎障害患者 (クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満)：最大推奨用量は大うつ病性障害で 2 mg 1 日 1 回、統合失調症で 3 mg 1 日 1 回である (2.4 項)
- CYP2D6 代謝活性欠損者：通常用量の半量まで減量すること (2.5 項)

-----剤形及び含量-----

0.25 mg, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg 及び 4 mg 錠 (3 項)

-----禁忌-----

REXULTI 又は製剤中の含有成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (4 項)

-----警告及び使用上の注意-----

- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳血管性の副作用：脳血管性の副作用 (脳卒中、一過性虚血発作など) の発現割合が上昇する (5.3 項)

- 悪性症候群：投与を直ちに中止し、十分なモニタリングを行う (5.4 項)
- 遅発性ジスキネジア：臨床的に適切であれば投与を中止する (5.5 項)
- 代謝の変化：高血糖/糖尿病、脂質異常症、体重増加についてモニタリングを行う (5.6 項)
- 白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症：白血球数の減少がある又は白血球減少症及び好中球減少症の既往のある患者では全血球数を測定すること。他の要因もなく、臨床的に意味のある白血球数減少が発現した場合、REXULTI の投与中止を考慮する (5.7 項)。
- 起立性低血圧及び失神：心拍数及び血圧をモニターし、心血管疾患、脳血管疾患又は脱水・失神のリスクのある患者には注意喚起する (5.8 項)
- 痙攣発作：痙攣発作の既往がある患者又は痙攣発作の閾値を低下させるような状態の患者には慎重に投与する (5.10 項)

-----副作用-----

最もよく認められた副作用は以下の通りである (6.1 項)

大うつ病性障害：体重増加、アカシジア (発現割合が 5% 以上でプラセボの 2 倍以上)

統合失調症：体重増加 (発現割合 4% 以上でプラセボの 2 倍以上)

副作用を報告する場合、大塚アメリカファーマシューティカルリンク 1-800-438-9927 か FDA 1-800-FDA1088 (www.fda.gov/medwatch) に連絡すること。

-----薬物相互作用-----

要因	調節用量 (2.5 項)
強力な CYP2D6 阻害薬*又は CYP3A4 阻害薬	通常用量の半量を投与
中等度又は強力な CYP2D6 阻害薬と中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬の併用	通常用量の 1/4 量を投与
CYP2D6 の代謝活性欠損者での中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬の服用	通常用量の 1/4 量を投与
強力な CYP3A4 誘導薬	通常用量の倍量を投与し、さらに臨床反応に応じて調節

*大うつ病性障害患者において REXULTI を用量調節なしに強力な CYP2D6 阻害薬 (例、パロキセチン、フルオキセチン) と併用できる。

-----特殊集団への投与-----

妊娠：妊娠後期 (第三トリメスター) に投与すると新生児に錐体外路症状や退薬症状が現れるリスクがある (8.1 項)

詳細は、17 章「患者へのカウンセリング情報」及び「患者向け医薬品ガイド」を参照。

改訂：2017年2月

添付文書本文：目次*

警告：認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率上昇、自殺念慮及び自殺行為

1 効能・効果

2 用法・用量

- 2.1 大うつ病性障害の補助療法
- 2.2 統合失調症
- 2.3 肝障害患者での用量調節
- 2.4 腎障害患者での用量調節
- 2.5 CYP2D6 の代謝活性欠損者及び CYP 阻害薬又は誘導薬併用時の用量変更

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡リスク上昇
- 5.2 小児，青年，及び若年成人における自殺念慮及び自殺行為
- 5.3 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の副作用
- 5.4 悪性症候群（NMS）
- 5.5 遅発性ジスキネジア
- 5.6 代謝の変化
- 5.7 白血球減少症，好中球減少症，及び無顆粒球症
- 5.8 起立性低血圧及び失神
- 5.9 転倒
- 5.10 痙攣発作
- 5.11 体温調節障害
- 5.12 嚥下障害
- 5.13 認知及び運動障害の可能性

6 副作用

- 6.1 臨床試験での経験

7 薬物相互作用

- 7.1 REXULTI と臨床的に重要な相互作用のある薬剤
- 7.2 REXULTI と臨床的に重要でない相互作用のある薬剤

8 特殊集団への投与

- 8.1 妊娠
- 8.2 授乳
- 8.4 小児への使用
- 8.5 高齢者への使用
- 8.6 CYP2D6 代謝活性欠損者
- 8.7 肝障害
- 8.8 腎障害
- 8.9 他の特殊集団

9 薬物乱用及び薬物依存

- 9.1 規制物質
- 9.2 乱用
- 9.3 依存性

10 過量投与

11 製剤の概略

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性，変異原性，受胎能障害

14 臨床試験

- 14.1 大うつ病性障害の補助療法
- 14.2 統合失調症

16 供給形態/保管及び取扱い

- 16.1 供給形態
- 16.2 保管

17 患者へのカウンセリング情報

*添付文書本文から削除された章又は項は記載していない。

添付文書本文

警告：認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率上昇，自殺念慮及び自殺行為

認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における死亡率上昇

抗精神病薬を投与された認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、死亡リスクの上昇が認められている。REXULTI は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない（「警告及び使用上の注意」5.1 項参照）。

自殺念慮及び自殺行為

短期試験において、24 歳以下の患者で抗うつ薬の投与により自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇が認められている。臨床状態の悪化と自殺念慮及び自殺行為の発現について注意深くモニターすること。小児患者における REXULTI の安全性及び有効性は確立されていない（「警告及び使用上の注意」5.2 項及び「特殊集団への投与」8.4 項参照）。

1 効能・効果

REXULTI の適応は以下の通りである。

- ・ 大うつ病性障害の補助療法（「臨床試験」14.1 項参照）
- ・ 統合失調症の治療（「臨床試験」14.2 項参照）

2 用法・用量

2.1 大うつ病性障害の補助療法

REXULTI による補助療法のための開始用量として、食前食後を問わず 0.5 mg 又は 1 mg 1 日 1 回の経口投与が推奨される（「臨床薬理」12.3 項参照）。

その後 1 mg 1 日 1 回から、目標用量の 2 mg 1 日 1 回まで増量する。増量は患者の臨床効果と忍容性に基づき 1 週間間隔で行うべきである。最大推奨用量は 3 mg 1 日 1 回である。治療継続の必要性及び適正用量について定期的に見直すこと。

2.2 統合失調症

REXULTI の開始用量として、食前食後を問わず 1 日 1 回 1 mg の 1～4 日目の経口投与が推奨される（「臨床薬理」12.3 項参照）。

REXULTI の維持用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。患者の臨床効果と忍容性に基づき 5～7 日目に 2 mg 1 日 1 回、8 日目に 4 mg 1 日 1 回まで増量する。最大推奨用量は 4 mg 1 日 1 回である。

2.3 肝障害患者での用量調節

中等度から高度の肝障害患者（Child-Pugh スコア 7 以上）での最大推奨用量は大うつ病性障害患者で 2 mg 1 日 1 回，統合失調症患者で 3 mg 1 日 1 回である（「特殊集団への投与」8.7 項及び「臨床薬理」12.3 項参照）。

2.4 腎障害患者での用量調節

中等度，高度，及び末期腎障害（クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満）の患者での最大推奨用量は大うつ病性障害患者では 2 mg 1 日 1 回，統合失調症患者で 3 mg 1 日 1 回である（「特殊集団への投与」8.8 項及び「臨床薬理」12.3 項参照）。

2.5 CYP2D6 代謝活性欠損者及び CYP 阻害薬又は誘導薬併用時の用量変更

チトクローム P450（CYP）2D6 代謝活性欠損者及び CYP3A4 阻害薬，CYP2D6 阻害薬，又は強力な CYP3A4 誘導薬を併用中の患者では用量調節が推奨される（表 1 参照）。併用薬を中止した場合は，REXULTI を元の用量まで戻すこと。併用した CYP3A4 誘導薬を中止する場合は，REXULTI を 1～2 週間かけて元の用量まで戻すこと。（「薬物相互作用」7.1 項及び「臨床薬理」12.3 項参照）。

表 1: CYP2D6 代謝活性欠損者，及び CYP3A4 阻害薬，CYP2D6 阻害薬，又は強力な CYP3A4 誘導薬を併用中の患者における REXULTI の用量調節

要因	調節用量
CYP2D6 代謝活性欠損者	
CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の半量を投与
中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬を服用中の CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の 1/4 量を投与
CYP2D6 阻害薬又は CYP3A4 阻害薬を服用中の患者	
強力な CYP2D6 阻害薬*	通常用量の半量を投与
強力な CYP3A4 阻害薬	通常用量の半量を投与
中等度又は強力な CYP2D6 阻害薬及び中等度又は強力な CYP3A4 阻害薬	通常用量の 1/4 量の投与
CYP3A4 誘導薬服用中の患者	
強力な CYP3A4 誘導薬	1～2 週間かけて倍量に増量

* 大うつ病性障害の補助療法として REXULTI を投与した試験において，強力な CYP2D6 阻害薬（パロキセチン，フルオキセチンなど）との併用による用量調節は行われず，CYP について考慮すべき点も全般的な推奨用量に組み込まれていることから，大うつ病性障害患者には REXULTI を用量調節なしに投与可能である。

3 剤形及び含量

REXULTI 錠には 6 剤形がある（表 2 参照）。

表 2：REXULTI 錠の含量と識別のための特徴

含量	錠剤の色/形状	錠剤の刻印
0.25 mg	淡褐色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 0.25
0.5 mg	淡橙色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 0.5
1 mg	淡黄色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 1
2 mg	淡緑色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 2
3 mg	淡紫色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 3
4 mg	白色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 4

4 禁忌

プレクスピプラゾール又は製剤中の含有成分に対し過敏症の既往のある患者には禁忌である。過敏反応として発疹，顔面腫脹，蕁麻疹，アナフィラキシーがある。

5 警告及び使用上の注意

5.1 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡リスク上昇

抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において，死亡リスクの上昇が認められている。主として非定型抗精神病薬を投与されている患者を対象としたプラセボ対照 17 試験（最頻の試験期間 10 週）を解析した結果，プラセボを投与された患者に比べ，薬剤を投与された患者の死亡リスクがおよそ 1.6～1.7 倍であることが判明した。典型的な 10 週間の対照試験において，プラセボ群の死亡率がおよそ 2.6%であったのに対し，薬剤を投与された患者の死亡率はおよそ 4.5%であった。

死因は様々であったが，心血管系（心不全，突然死など）又は感染症（肺炎など）による死亡が多かった。REXULTI は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない（「枠組み警告」及び「警告及び使用上の注意」5.3 項参照）。

5.2 小児，青年，及び若年成人における自殺念慮及び自殺行為

抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬及び他の薬効群の抗うつ薬）のプラセボ対照試験に参加した合計約 77,000 人の成人患者と 4,400 人を超える小児患者でのデータを統合解析した結果，24 歳以下の患者の自殺念慮と自殺行為の発現割合は，抗うつ薬投与患者においてプラセボ投与患者より高かった。患者 1000 人あたりの自殺念慮と自殺行為を発現した患者数の，薬剤投与時とプラセボ投与時の差を表 3 に示した。

いずれの小児試験でも自殺は報告されなかった。成人を対象とした試験で自殺が報告されたが，抗うつ薬の影響を結論付けるに十分な例数ではなかった。

表 3：小児及び成人患者を対象とした抗うつ薬のプラセボ対照試験の統合解析結果における

自殺念慮と自殺行為を発現した患者数のリスク差

年齢 (歳)	患者 1000 人あたりの自殺念慮と自殺行為を発現した患者数の薬剤投与時とプラセボ投与時の差
	プラセボよりも増加
<18	14 例多い
18~24	5 例多い
	プラセボよりも減少
25~64	1 例少ない
≥65	6 例少ない

4 ヶ月を超えるような長期使用に伴い小児、青年、若年成人で自殺念慮や自殺行為のリスクが持続するかどうかわかっていない。しかし成人の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照再発予防試験の成績から、抗うつ薬の使用に伴ううつ再発の遅延の確かな根拠が得られている。

抗うつ薬を投与中のすべての患者で、特に投与開始後数ヵ月間及び用量変更時には、臨床状態の悪化や自殺念慮及び自殺行為の出現がないかモニターすること。患者の行動変化を観察し、医療提供者に報告するよう家族及び介護者を指導すること。うつ病の悪化が続く、又は自殺念慮及び自殺行為が発現した患者では REXULTI の投与中止の可能性も含め治療内容の変更を考慮すること。

5.3 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の副作用

認知症を有する高齢患者を対象としたリスペリドン、アリピプラゾール、オランザピンのプラセボ対照試験において、到死的脳卒中を含む、脳卒中及び一過性虚血発作が高率に発現した。REXULTI は認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない（「枠組み警告」及び「警告及び使用上の注意」5.1 項参照）。

5.4 悪性症候群（NMS）

抗精神病薬の投与に伴い悪性症候群（NMS）と呼ばれることもある致死的な恐れのある複合症候群が報告されている。

NMS の臨床症状としては、異常高熱、筋固縮、精神状態の変化及び自律神経不安定の徴候がある。他の徴候として、クレアチンホスホキナーゼ上昇、ミオグロビン尿（横紋筋融解症）、急性腎不全が発現することがある。

NMS が疑われる場合、REXULTI の投与は直ちに中止し、症状の集中治療及び医学的モニタリングを行うこと。

5.5 遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアは、不可逆的で不随意的な運動障害からなる症状で、抗精神病薬を投与されている患者で発現する恐れがある。遅発性ジスキネジアを発現するリスクは高齢者、特に高齢の女性で最も高いようであるが、どの患者でこの症状が発現しそうかを予測することはできない。遅発性ジスキネジアを惹起する可能性が抗精神病薬間で異なるかどうかは不明である。

遅発性ジスキネジアを起こすリスクやその症状が不可逆になる可能性は、抗精神病薬の投与期間、累積投与量が増すにつれて増加する。症状は低用量でも比較的短期間の投与後に発現することがあり、投与中止後にみられることもある。

遅発性ジスキネジアの確立された治療は知られていないが、抗精神病薬の投与を中止すれば、症状は一部又は完全に寛解することもある。しかし、抗精神病薬の投与によりその徴候や症状を抑制（部分的に抑制）することがあり、疾患の進行をマスクする恐れがある。遅発性ジスキネジアの長期経過に及ぼす症状抑制の効果は不明である。

これらのことを勘案して、遅発性ジスキネジアのリスクを最低限に抑えるような方法で REXULTI を処方すること。一般的に抗精神病薬の長期投与は 1) 慢性的な病的状態であるものの、過去に抗精神病薬に対して反応性を示した患者、かつ 2) 有効で副作用の少ない代替治療がないか適切でない患者、に限定すること。長期投与を要する患者には、満足すべき臨床効果が得られる最低用量及び最短治療期間を模索し、継続投与の必要性を定期的に見直しすること。

REXULTI 投与中の患者に遅発性ジスキネジアの徴候や症状が発現した場合、投薬中止を考慮すること。しかし、その症状があっても REXULTI 投与を必要とする患者もいるかもしれない。

5.6 代謝の変化

REXULTI を含む非定型抗精神病薬により、高血糖、糖尿病、脂質異常症、体重増加を含む代謝異常が起きている。今までのところこの薬効群の薬剤はいずれも何らかの代謝の変化を引き起こすことが示されているが、各薬剤にはそれぞれ特有のリスクプロファイルがある。

高血糖と糖尿病

非定型抗精神病薬投与の患者において高血糖の報告症例があり、一部には、ケトアシドーシスや高浸透圧性昏睡を伴う症例や死亡に至る症例も報告されている。REXULTI を投与された患者において高血糖が報告されている（「副作用」6.1 項参照）。

非定型抗精神病薬による治療を開始する前又は直後には、空腹時血糖値を測定し、長期投与中も定期的にモニターすること。

大うつ病性障害

大うつ病性障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験において、REXULTI 投与後に空腹時血糖が正常値（100 mg/dL 未満）から高値（126 mg/dL 以上）、及び境界域（100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満）から高値へとシフトした患者の割合はプラセボと同等であった。

うつ病患者を対象とした非盲検長期試験において、空腹時血糖値がベースラインで正常な患者の 5%、境界域の患者の 25%で、REXULTI と抗うつ薬との併用開始後に高値へとシフトした。

全体として、うつ病患者を対象とした長期試験において、空腹時血糖が正常又は境界域の被験者の 9%が試験期間中に高値にシフトした。

統合失調症

統合失調症患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験において、REXULTI 投与後に空腹時血糖が正常値（100 mg/dL 未満）から高値（126 mg/dL 以上）及び境界域（100 mg/dL 以上 126

mg/dL 未満) から高値へとシフトした患者の割合はプラセボと同等であった。

統合失調症を対象とした非盲検長期試験において、空腹時血糖値がベースラインで正常な患者の 8%、境界域の患者の 17%で、REXULTI 投与後に高値へとシフトした。

全体として、統合失調症を対象とした長期試験において、空腹時血糖が正常又は境界域の被験者の 10%が試験期間中に高値にシフトした。

脂質異常症

非定型抗精神病薬により脂質の異常が認められている。非定型抗精神病薬の投与開始前又は直後にはベースラインの空腹時脂質プロファイルを測定し、投与中も定期的にモニターすること。

大うつ病性障害

大うつ病性障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験において、REXULTI 投与後の空腹時総コレステロール、LDL コレステロール及び HDL コレステロールの変化はプラセボと同等であった。空腹時トリグリセリドに変化がみられた患者の割合を表 4 に示す。

表 4：大うつ病性障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験にける空腹時トリグリセリドの変化

	投与後にベースラインからカテゴリーがシフトした患者の割合			
	プラセボ	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日
トリグリセリド	6%	5%	13%	9%
正常値から高値 (150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満に変化)	(15/257)*	(7/145)*	(15/115)*	(13/150)*
正常値/境界域から異常高値 (200 mg/dL 未満から 500 mg/dL 以上に変化)	0%	0%	0.7%	0%
	(0/309)*	(0/177)*	(1/143)*	(0/179)*

* n/N で、N は、ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の測定値のある患者数の合計、n はシフトした患者の数

うつ病を対象とした非盲検長期試験において、ベースラインで空腹時コレステロールが正常値で、REXULTI 投与後に高値となった患者の割合は、総コレステロールで 9%、LDL コレステロールで 3%、ベースラインで空腹時コレステロールが正常値で投与後に低値となった患者の割合は HDL コレステロールで 14%であった。ベースラインでトリグリセリドが正常な患者のうち、17%が高値へ、0.2%が異常高値となった。

全体として、うつ病の患者を対象とした長期試験において、トリグリセリドが正常値又は境界域の患者の 0.6%が試験期間中に異常高値となった。

統合失調症

統合失調症患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験において、REXULTI 投与後に空腹時総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロールの変化はプラセボと同等であった。空腹時トリグリセリドの変化を示した患者の割合を表 5 に示す。

表 5：統合失調症患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験における空腹時トリグリセリドの変化

	投与後にベースラインからカテゴリーがシフトした患者の割合			
	プラセボ	1 mg/日	2 mg/日	4 mg/日
トリグリセリド	6%	10%	8%	10%
正常値から高値 (150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満に変化)	(15/253)*	(7/72)*	(19/233)*	(22/226)*
正常値/境界域から異常高値 (200 mg/dL 未満から 500 mg/dL 以上に変化)	0%	0%	0%	0.4%
	(0/303)*	(0/94)*	(0/283)*	(1/283)*

* n/N で N は、ベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の測定値のある患者数の合計、n はシフトした患者の数

統合失調症を対象とした非盲検長期試験において、ベースラインで空腹時コレステロールが正常値で、REXULTI 投与後に高値となった患者の割合は、総コレステロールで 6%、LDL コレステロールで 2%、ベースラインで空腹時コレステロールが正常値で投与後に低値となった患者の割合は HDL コレステロールで 17%であった。ベースラインでトリグリセリドが正常値で、高値へシフトした患者は 13%、異常高値へシフトした患者は 0.4%であった。

全体として、統合失調症の患者を対象とした長期試験において、空腹時トリグリセリドが正常値又は境界域の患者の 0.6%が試験期間中に異常高値となった。

体重増加

REXULTI を含む非定型抗精神病薬を投与した患者で体重増加が発現している。ベースライン時及びその後も頻回に、体重をモニタリングすること。

大うつ病性障害

大うつ病性障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験における最終来院時の体重増加と 6 週間投与の最終時点で 7%以上の体重増加を示した成人患者の割合を表 6 に示す。

表 6：大うつ病性障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験における体重増加

	プラセボ n=407	1 mg/日 n=225	2 mg/日 n=187	3 mg/日 n=228
最終来院時におけるベースラインからの平均変化量 (kg)				
全患者	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
いずれかの来院時に 7%以上の体重増加を示した患者の割合 (*n/N)				
	2% (8/407)*	5% (11/225)*	5% (9/187)*	2% (5/228)*

* n/N で、N はベースライン及び投与後の少なくとも 1 時点の測定値のある患者数の合計、n は 7%以上変化した患者数

うつ病患者を対象とした非盲検長期試験において 4%の患者で体重増加により投与を中止した。REXULTI 投与に関連して、体重のベースラインからの平均変化量は Week 26 で 2.9 kg、Week 52 で 3.1 kg 増加した。うつ病患者を対象とした非盲検長期試験では 30%の患者で 7%以上の体重増加、4%の患者で 7%以上の体重減少が発現した。

統合失調症

統合失調症患者を対象とした6週間プラセボ対照固定用量試験における最終来院時の体重増加と6週間投与の最終時点で7%以上の体重増加を示した成人患者の割合を表7に示す。

表7：統合失調症患者を対象とした6週間プラセボ対照固定用量試験における体重増加

	プラセボ n=362	1 mg/日 n=120	2 mg/日 n=362	4 mg/日 n=362
最終来院時におけるベースラインからの平均変化量 (kg)				
全患者	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
いずれかの来院時に7%以上の体重増加を示した患者の割合 (*n/N)				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

* n/Nで、Nはベースライン及び投与後の少なくとも1時点の測定値のある患者数の合計、nは7%以上変化した患者数

統合失調症患者を対象とした非盲検長期試験において0.6%の患者で体重増加により投与を中止した。REXULTI投与に関連して体重のベースラインからの平均変化量はWeek 26で1.3 kg、Week 52で2.0 kg増加した。統合失調症患者を対象とした非盲検長期試験において20%の患者で7%以上の体重増加、10%の患者で7%以上の体重減少が発現した。

5.7 白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症

非定型抗精神病薬の投与中に白血球減少症/好中球減少症が報告されている。無顆粒球症（致死の症例を含む）は同じクラスの他の薬剤でも報告されている。

白血球減少症及び好中球減少症の危険因子と考えられるものとして、投与前からの白血球数減少または好中球絶対数減少と薬剤性白血球減少症または好中球減少症の既往がある。白血球数減少または好中球絶対数減少が投与前からみられる、又は薬剤性白血球減少症または好中球減少症の既往のある患者に関しては、治療開始数ヵ月間は頻繁に全血球数を測定すること。他の要因も無く、臨床的に意義のある白血球数減少の最初の徴候が発現した場合には、REXULTIの中止を考慮すべきである。

臨床的に意義のある好中球減少症を伴う患者に関しては、発熱や他の感染の症状や徴候について観察し、その様な症状や徴候が発現した場合には直ちに治療を開始すべきである。また、 $1000/\text{mm}^3$ 未満の好中球絶対数減少を伴う患者に関しては、REXULTIを中止し、白血球数が回復するまで追跡すること。

5.8 起立性低血圧及び失神

非定型抗精神病薬の投与により起立性低血圧や失神がみられ、一般に、初回漸増時と増量時にリスクが最も高い。大うつ病性障害患者を対象とした短期プラセボ対照試験において、REXULTIと抗うつ薬の併用時とプラセボと抗うつ薬併用時の起立性低血圧関連の副作用発現割合は、それぞれ、浮動性めまい2%及び2%、起立性低血圧0.1%及び0%であった。

統合失調症患者を対象とした短期プラセボ対照試験において、REXULTI 投与時とプラセボ投与時の起立性低血圧関連の副作用発現割合はそれぞれ、浮動性めまい2%及び2%、起立性低血圧0.4%及び0.2%、失神0.1%及び0%であった。

低血圧の影響を受けやすい患者（例、高齢者、脱水や血液量減少を伴う患者、降圧薬の治療下にある患者）、心・血管疾患のある患者（例、心筋梗塞、虚血性心疾患、心不全、伝導系の異常の既往）、脳血管障害の既往のある患者では起立時のバイタルサインをモニターすべきである。

REXULTI は直近に心筋梗塞を発現した患者や不安定心血管疾患に関する既往のある患者では評価されていない。市販前の臨床試験でそのような患者は除外されていた。

5.9 転倒

REXULTI を含む抗精神病薬は、傾眠、体位性低血圧、運動及び感覚の不安定を引き起こすことがある。このため転倒する恐れがあり、骨折などの傷害を負うことがある。このような副作用を悪化させる可能性のある疾患や症状又は薬物使用のある患者に対しては、抗精神病薬の投与開始時に転倒のリスク評価を実施し、抗精神病薬治療を長期間受けている患者では繰り返し評価を実施すること。

5.10 痙攣発作

他の抗精神病薬と同様に、REXULTI は痙攣発作を起こすことがある。痙攣発作の既往のある患者又は痙攣発作の閾値を低下させるような状態の患者ではリスクが最も高い。高齢患者は痙攣発作の閾値を低下させるような状態に陥りやすい。

5.11 体温調節障害

非定型抗精神病薬は深部体温低下能を障害することがある。激しい運動、高温曝露、脱水、抗コリン作用をもつ薬剤の併用により深部体温が上昇することがある。そのような状況に陥る恐れのある患者ではREXULTI を慎重に用いること。

5.12 嚥下障害

抗精神病薬の投与により食道蠕動低下や誤嚥が発現する。誤嚥のリスクのある患者ではREXULTI を含む抗精神病薬は慎重に用いること。

5.13 認知及び運動障害の可能性

REXULTI は他の非定型抗精神病薬と同様に、判断、思考、運動能力を障害する可能性がある。

大うつ病性障害患者を対象とした6週間のプラセボ対照試験において、傾眠（鎮静及び過眠症を含む）が、プラセボと抗うつ薬の併用時1%、REXULTI と抗うつ薬の併用時4%の発現割合で報告された。

統合失調症患者を対象とした6週間のプラセボ対照試験においては、傾眠（鎮静及び過眠症を含む）がプラセボ投与時3%、REXULTI 投与時5%の発現割合で報告された。

REXULTI の投与が影響しないことが合理的に確認できるまでは、自動車の運転など危険を伴う機械を操作しないよう患者に注意すること。

6 副作用

以下の副作用については、添付文書中の他の項に詳細を記載している。

- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者での死亡率上昇（「**枠組み警告**」及び「**警告及び使用上の注意**」5.1 項参照）。
- 青年及び若年成人における自殺念慮及び自殺行為（「**枠組み警告**」及び「**警告及び使用上の注意**」5.2 項参照）。
- 認知症に関連した精神病症状を有する高齢者における脳卒中を含む脳血管性の副作用（「**警告及び使用上の注意**」5.3 項参照）。
- 悪性症候群（NMS）（「**警告及び使用上の注意**」5.4 項参照）。
- 遅発性ジスキネジア（「**警告及び使用上の注意**」5.5 項参照）。
- 代謝の変化（「**警告及び使用上の注意**」5.6 項参照）。
- 白血球減少症，好中球減少症，及び無顆粒球症（「**警告及び使用上の注意**」5.7 項参照）
- 起立性低血圧及び失神（「**警告及び使用上の注意**」5.8 項参照）
- 転倒（「**警告及び使用上の注意**」5.9 項参照）
- 痙攣発作（「**警告及び使用上の注意**」5.10 項参照）
- 体温調節障害（「**警告及び使用上の注意**」5.11 項参照）
- 嚥下障害（「**警告及び使用上の注意**」5.12 項参照）
- 認知及び運動障害の可能性（「**警告及び使用上の注意**」5.13 項参照）

6.1 臨床試験での経験

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を別の薬剤の臨床試験における副作用発現割合と直接比較することはできず，実際の副作用発現割合を反映しない場合がある。

大うつ病性障害

大うつ病性障害に対するプラセボ対照固定用量試験 2 試験に参加した 1,054 例（18～65 歳）の患者に REXULTI を抗うつ剤の補助療法として 1～3 mg/日の用量で 6 週間投与し安全性を評価した。プラセボ投与群では前治療の抗うつ薬の投与を継続した（「**臨床試験**」14.1 項参照）。

投与中止に至った副作用

REXULTI 投与患者の 3%（17/643），プラセボ投与患者の 1%（3/411）で副作用により投与を中止した。

発現割合の高い副作用

REXULTI を補助療法として短期投与中（大うつ病性障害患者において 6 週間まで投与）に発現した副作用（発現割合が 2%以上で，プラセボより高い）を表 8 に示した。

表 8: 大うつ病性障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験における副作用 (試験 1 及び 2) *

	プラセボ n=411	REXULTI			
		1 mg/日 n=226	2 mg/日 n=188	3 mg/日 n=229	合計 n=643
胃腸障害					
便秘	1%	3%	2%	1%	2%
一般・全身障害及び投与部位の状態					
疲労	2%	3%	2%	5%	3%
感染症及び寄生虫症					
鼻咽頭炎	2%	7%	1%	3%	4%
臨床検査					
体重増加	2%	7%	8%	6%	7%
血中コルチゾール減少	1%	4%	0%	3%	2%
代謝及び栄養障害					
食欲亢進	2%	3%	3%	2%	3%
神経系障害					
アカシジア	2%	4%	7%	14%	9%
頭痛	6%	9%	4%	6%	7%
傾眠	0.5%	4%	4%	6%	5%
振戦	2%	4%	2%	5%	4%
浮動性めまい	1%	1%	5%	2%	3%
精神障害					
不安	1%	2%	4%	4%	3%
落ち着きのなさ	0%	2%	3%	4%	3%

* 発現割合が REXULTI 投与群で 2%以上で、プラセボ投与群より高い副作用

大うつ病性障害に対する試験で発現した用量依存性の副作用

試験 1 及び 2 において REXULTI と抗うつ薬を併用投与した患者において 2%以上の割合で発現した副作用のうち、アカシジアと落ち着きのなさは用量とともに発現割合が上昇した。

統合失調症

統合失調症に対する 6 週間プラセボ対照固定用量試験 2 試験に参加した 18~65 歳の患者 852 例に対し REXULTI を 1, 2, 及び 4 mg/日の用量で投与し、安全性を評価した (「臨床試験」14.2 項参照)。

発現割合の高い副作用

統合失調症患者を対象とした短期 (6 週間以内) プラセボ対照固定用量試験における REXULTI に関連した副作用 (発現割合が 2%以上でプラセボより高い) を表 9 に示した。

表 9: 統合失調症患者を対象とした 6 週間投与したプラセボ対照固定用量試験 (試験 3 及び 4) における副作用*

	プラセボ n=368	REXULTI			
		1 mg/日 n=120	2 mg/日 n=368	4 mg/日 n=364	合計 n=852
胃腸障害					
消化不良	2%	6%	2%	3%	3%
下痢	2%	1%	3%	3%	3%
臨床検査					
体重増加	2%	3%	4%	4%	4%
血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	1%	4%	2%	2%	2%
神経系障害					
アカシジア	5%	4%	5%	7%	6%
振戦	1%	2%	2%	3%	3%
鎮静	1%	2%	2%	3%	2%

* 発現割合が REXULTI 投与群で 2%以上で、プラセボ投与群より高い副作用

錐体外路症状

大うつ病性障害

アカシジアを除く錐体外路症状に関連した副作用の発現割合は、プラセボと抗うつ薬の併用患者で 3%、REXULTI と抗うつ薬の併用患者で 6%であった。アカシジアの発現割合はプラセボと抗うつ薬との併用患者で 2%、REXULTI と抗うつ薬の併用患者で 9%であった。

大うつ病性障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験において、Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度 (SAS)、Barnes アカシジア評価尺度 (BARS) 及び異常不随意運動評価尺度 (AIMS) のデータを客観的に収集した。REXULTI と抗うつ薬との併用患者における SAS、BARS、AIMS の最終来院時のベースラインからの変化量の平均値は、プラセボと抗うつ薬との併用患者と同等であった。REXULTI と抗うつ薬の併用の患者において BARS 及び SAS が正常から異常へと変化した患者の割合（それぞれ 4%及び 4%）は、プラセボと抗うつ薬の併用の患者（0.6%及び 3%）よりも高かった。

統合失調症

アカシジアを除く錐体外路症状に関連した副作用の発現割合は、プラセボ投与患者で 4%、REXULTI 投与患者で 5%であった。アカシジアの発現割合はプラセボ投与患者で 5%、REXULTI 投与患者では 6%であった。

統合失調症患者を対象とした 6 週間プラセボ対照固定用量試験において、Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度 (SAS)、Barnes アカシジア評価尺度 (BARS) 及び異常不随意運動評価尺度 (AIMS) のデータを客観的に収集した。REXULTI 投与患者における SAS、BARS、AIMS の最終来院時のベースラインからの変化の平均値はプラセボ投与患者と同等であった。BARS 及び SAS が正常から異常へと変化した患者の割合は REXULTI 投与の患者（それぞれ 2%及び 7%）でプラセボ投与の患者（1%及び 5%）より高かった。

ジストニア

罹りやすい患者では投与開始後数日間にジストニアの症状が起こることがある。ジストニアの症状には、頸筋の痙攣、時として咽喉絞扼感、嚥下困難、呼吸困難、舌突出などがある。これらの症状は低用量から発現することもあるが、第一世代の抗精神病薬を高用量使用した際に、より高頻度・重症、強い程度で発現する。急性ジストニアは男性、若年層でリスクが上昇する。

市販前の評価で発現した REXULTI の他の副作用

大うつ病性障害及び統合失調症患者を対象としたプラセボ対照短期試験において発現した他の副作用（発現割合が 1%以上でプラセボより高い）を以下に示した。ただし、1) 本添付文書中の表であるいは他の項で記載済み、2) 薬剤が原因である可能性が低い、3) 一般的すぎて情報価値がない、4) 臨床的に重要でないと判断された、5) 発現割合がプラセボ以下、の副作用は除外した。

眼障害：霧視

胃腸障害：悪心、口内乾燥、流涎過多、腹痛、鼓腸

感染症および寄生虫症：尿路感染、

臨床検査：血中プロラクチン増加

筋骨格系および結合組織障害：筋肉痛

精神障害：異常な夢、不眠症

皮膚及び皮下組織障害：多汗症

7 薬物相互作用

7.1 REXULTI と臨床的に重要な相互作用のある薬剤

表 10 : REXULTI との臨床的に重要な相互作用

強力な CYP3A4 阻害薬	
臨床的な影響	強力な CYP3A4 阻害薬との併用により、REXULTI 単剤投与時と比較してブレクスピプラゾールの曝露量が増加した（「臨床薬理」12.3 項参照）
投与方法	REXULTI と強力な CYP3A4 阻害薬を併用する場合、REXULTI を減量すること（「用法・用量」2.5 項参照）
例	イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ケトコナゾール
強力な CYP2D6 阻害薬*	
臨床的な影響	強力な CYP2D6 阻害薬との併用により、REXULTI 単剤投与時と比較してブレクスピプラゾールの曝露量が増加した（「臨床薬理」12.3 項参照）
投与方法	REXULTI と強力な CYP2D6 阻害薬を併用する場合、REXULTI を減量すること（「用法・用量」2.5 項参照）
例	パロキセチン、フルオキセチン、キニジン
CYP3A4 阻害薬と CYP2D6 阻害薬との併用	
臨床的な影響	REXULTI と 1) 強力な CYP3A4 阻害薬と強力な CYP2D6 阻害薬の併用、2) 中等度の CYP3A4 阻害薬と強力な CYP2D6 阻害薬の併用、3) 強力な CYP3A4 阻害薬と中等度の CYP2D6 阻害薬の併用、4) 中等度の CYP3A4 阻害薬と中等度の CYP2D6 阻害薬との併用により、REXULTI 単剤投与時と比較してブレクスピプラゾールの曝露量が増加した（「臨床薬理」12.3 項参照）

投与方法	REXULTI と 1) 強力な CYP3A4 阻害薬と強力な CYP2D6 阻害薬の併用, 2) 中等度の CYP3A4 阻害薬と強力な CYP2D6 阻害薬の併用, 3) 強力な CYP3A4 阻害薬と中等度の CYP2D6 阻害薬の併用, 4) 中等度の CYP3A4 阻害薬と中等度の CYP2D6 阻害薬との併用を行う場合, REXULTI を減量すること (「用法・用量」2.5 項参照)
例	1) イトラコナゾール + キニジン 2) フルコナゾール + パロキセチン 3) イトラコナゾール + デュロキセチン 4) フルコナゾール + デュロキセチン
強力な CYP3A4 誘導薬	
臨床的な影響	REXULTI と強力な CYP3A4 誘導薬との併用により REXULTI 単剤投与時と比較してブレクスピプラゾールの曝露量が減少した (「臨床薬理」12.3 項参照)
投与方法	REXULTI と強力な CYP3A4 誘導薬を併用する場合, REXULTI を増量すること (「用法・用量」2.5 項参照)
例	リファンピン, セントジョーンズワート

* 大うつ病性障害患者を対象とした REXULTI による補助療法を検討する試験において, 強力な CYP2D6 阻害薬 (例, フルオキセチン及びパロキセチン) との併用時に用量調節は行われなかった。CYP に関する考慮は, すでに一般的な推奨用量に組み込まれており, 大うつ病性障害患者では用量調節なしに投与できる。

7.2 REXULTI と臨床的に重要でない相互作用のある薬剤

薬物動態試験の結果から, CYP2B6 阻害薬 (例, チクロピジン) や胃酸分泌抑制薬 (例, オメプラゾール) との併用時に REXULTI の用量調節は必要ない。また, CYP2D6 (例, デクストロメトロファン), CYP3A4 (例, ロバスタチン), CYP2B6 (例, ブプロピオン), BCRP (例, ロスバスタチン) 及び P-gp トランスポータ (例, フェキソフェナジン) の基質となる薬剤と REXULTI との併用時にも用量調節は必要ない。

8 特殊集団への投与

8.1 妊娠

妊娠中の医薬品使用に関するレジストリ

妊娠中に REXULTI に曝露された女性における妊娠の転帰を追跡するための妊娠中の医薬品使用に関するレジストリがある。詳細は, 「National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics (妊娠中の非定型抗精神病薬の使用に関するレジストリ)」 1-866-961-2388 に連絡又は <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/> を参照のこと。

リスクの要約

薬剤関連のリスクを示すための, REXULTI を用いた, 妊婦に対する比較試験は実施されていない。母体の妊娠後期 (第三トリメスター) に REXULTI を含む抗精神病薬を投与された場合, 出生後の新生児では錐体外路症状又は離脱症状の発現するリスクがある。妊娠ラット及びウサギの器官形成期試験においてブレクスピプラゾールを, mg/m^2 換算でヒト最大推奨臨床用量 (MRHD) である 4 $\text{mg}/\text{日}$ の 73 倍 (ラット) 又は 146 倍 (ウサギ) まで経口投与したが, 催奇形性はみられなかった。しかし, 妊娠ラットの器官形成期から授乳期にブレクスピプラゾールを MRHD の 73

倍量投与したところ、周産期の出生児死亡数が増加した（「データ」参照）。本剤の投与対象となる集団での主要な（major）先天異常又は流産の背景リスクについてはわかっていないが、臨床報告から、米国における一般的な集団での、主要な先天異常及び流産の背景リスクはそれぞれ2%～4%及び15%～20%と推定されている。

臨床的な考察

胎児・新生児での副作用

母体の妊娠後期（第三トリメスター）に非定型抗精神病薬を投与された新生児では出産後に錐体外路症状又は離脱症状、すなわち激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫、栄養補給障害の報告がある。これらの合併症の重症度は様々であった。新生児の中には特別な治療なしに数時間又は数日で回復した例もあるが、入院延長を必要とした例もあった。新生児では錐体外路症状又は離脱症状をモニターし、症状を適切に管理すること。

データ

動物データ

妊娠ラットの器官形成期にブレクスピプラゾールを3、10及び30 mg/kg/日（mg/m²換算でMRHDの7.3、24及び73倍）の用量で経口投与した。ブレクスピプラゾールはMRHDの73倍の用量まで催奇形性を示さず、発生に対して悪影響を及ぼさなかった。

妊娠ウサギの器官形成期にブレクスピプラゾールを10、30及び150 mg/kg/日（MRHDの49、146及び730倍）の用量で経口投与した。ブレクスピプラゾールは催奇形性を示さず、MRHDの146倍の用量においても発生に対して悪影響を及ぼさなかった。MRHDの730倍量では、母動物毒性が認められ、胎児には低体重、骨化遅延、骨格・内臓変異頻度の増加がみられた。

妊娠ラットの器官形成期から授乳期にブレクスピプラゾールを3、10及び30 mg/kg/日（MRHDの7.3、24及び73倍）の用量で経口投与した試験において、MRHDの73倍量投与で、生存出生児数減少と生後初期の死亡率の増加がみられた。母動物の哺育障害、出生時体重の低下、生後体重増加抑制がMRHDの73倍量でみられたが、24倍量ではみられなかった。

8.2 授乳

リスクの要約

ヒト乳汁中へのブレクスピプラゾールの移行、ブレクスピプラゾールの授乳中の幼児に与える影響及び乳汁産生への影響を検討する、授乳に関する試験は実施されていない。ブレクスピプラゾールはラットの乳汁中に移行する。授乳による発育及び健康への有益性の判断をする際には、母親のREXULTIの臨床での必要性及び授乳中の幼児におけるREXULTIそのもの又は母体の健康状態に起因する悪影響の可能性も考慮すべきである。

8.4 小児への使用

小児における本剤の安全性と有効性は確立されていない。抗うつ薬は小児における自殺念慮と自殺行為を増加させた（「枠組み警告」及び「警告及び使用上の注意」5.2項参照）。

8.5 高齢者への使用

非高齢者との反応の違いをみるため、65歳以上の高齢者で実施した REXULTI の有効性を評価した臨床試験はない。一般に、高齢者での用量選択は慎重に行うべきであり、肝・腎・心機能が低下し、併発症を伴い、他の薬剤治療下にあることも多いことを考慮し、通常用量範囲の下限から開始すべきである。

大うつ病性障害患者を対象とした安全性、忍容性、薬物動態を検討する臨床試験において、補助療法としてブレクスピプラゾール 1 日 1 回経口投与（3 mg/日以下の用量で 14 日間投与）時の薬物動態は、高齢患者（70～85 歳，11 例）と非高齢患者で同等であった。

抗精神病薬の投与により認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者では死亡リスクが上昇する。REXULTI は認知症に関連した精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない（「枠組み警告」及び「警告及び使用上の注意」5.1 項参照）。

8.6 CYP2D6 代謝活性欠損者

CYP2D6 代謝活性欠損者では、CYP2D6 代謝活性正常者と比較してブレクスピプラゾールの血中濃度が上昇するため用量調節が推奨される。

約 8%の白人及び 3～8%のアフリカ系黒人が CYP2D6 による代謝能を保有しておらず、代謝活性欠損者に分類される。（「用法・用量」2.5 項及び「臨床薬理」12.3 項参照）。

8.7 肝障害

中等度～高度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh スコア 7 以上）では最大推奨臨床用量を減量すること。一般に中等度～高度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh スコア 7 以上）では肝機能が正常な患者と比べてブレクスピプラゾールの曝露量が多い（「臨床薬理」12.3 項参照）。曝露の増加により REXULTI により副作用発現リスクが高まる可能性がある（「用法・用量」2.3 項参照）。

8.8 腎障害

中等度，高度，末期の腎障害患者（クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満）では最大推奨臨床用量を減量すること。一般に腎障害患者（クレアチニンクリアランス 60 mL/分未満）では腎機能が正常な患者と比べてブレクスピプラゾールへの曝露量が多い（「臨床薬理」12.3 項参照）。曝露の増加により REXULTI により副作用発現リスクが高まる可能性がある（「用法・用量」2.4 項参照）。

8.9 他の特殊集団

性別，人種，喫煙状態により REXULTI を用量調節する必要はない（「臨床薬理」12.3 項参照）

9 薬物乱用及び薬物依存

9.1 規制物質

REXULTI は規制物質ではない。

9.2 乱用

REXULTI を摂取できる環境を与えた動物において自己摂取はみられず、本剤に報酬効果はない。

9.3 依存性

REXULTI を長期投与されたヒト及び動物において、投与中止による退薬徴候は発現しなかった。この結果から REXULTI は身体依存形成能がないことが示唆された。

10 過量投与

REXULTI の過量投与に関する臨床経験は限られている。

REXULTI の過量投与に関する最新のガイダンス及びアドバイスについては認証を受けた毒物管理センター（1-800-222-1222 又は www.poison.org）に問い合わせること。過量投与時の管理として、支持療法に注力し、適切な気道、酸素吸入、換気の維持、及び症状の管理を行うこと。患者が回復するまで医療上の監視及び観察を継続すること。

活性炭

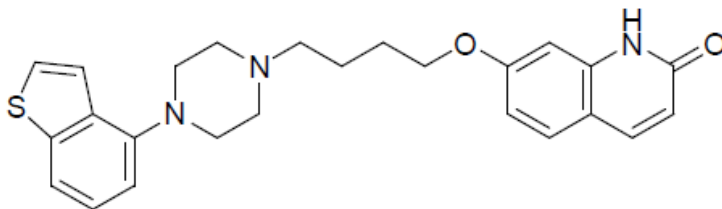
ブレクスピプラゾール経口投与 1 時間後に活性炭及びソルビトール（50 g/240 mL）を経口投与したところ、ブレクスピプラゾールの C_{max} は 5%~23%、AUC が 31%~39%低下した。しかし、REXULTI の過量投与時の活性炭による治療効果については十分な情報が得られていない。

血液透析

REXULTI 過量投与時の治療に対する血液透析の効果に関する情報はないが、ブレクスピプラゾールは血漿蛋白結合率が高いことから有用ではないと考えられる。

11 製剤の概略

ブレクスピプラゾールは非定型抗精神病薬であり、REXULTI 錠[®]として提供される。ブレクスピプラゾールの化学名は 7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}quinolin-2(1H)-one である。分子式は $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ 、分子量は 433.57 である。構造式を以下に示す。



REXULTI 錠は経口錠で、0.25 mg、0.5 mg、1 mg、2 mg、3 mg 及び 4 mg の用量がある。非活性成分は、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース及びタルクである。着色剤は、酸化チタン、酸化鉄及び四三酸化鉄である。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

ブレクスピプラゾールの大うつ病性障害及び統合失調症治療における作用機序は不明である。しかしブレクスピプラゾールの有効性はセロトニン 5-HT_{1A} とドパミン D₂ 受容体に対する部分アゴニスト活性と、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対するアンタゴニスト活性を介している可能性が考えられる。

12.2 薬理作用

ブレクスピプラゾールは、以下の複数のモノアミン作動性受容体に対し高い親和性 (K_i 値) を示した: セロトニン 5HT_{1A} 受容体 (0.12 nM), 5HT_{2A} 受容体 (0.47 nM), 5HT_{2B} 受容体 (1.9 nM), 5HT₇ 受容体 (3.7 nM), ドパミン D₂ 受容体 (0.30 nM), D₃ 受容体 (1.1 nM), 及びアドレナリン α_{1A} 受容体 (3.8 nM), α_{1B} 受容体 (0.17 nM), α_{1D} 受容体 (2.6 nM), α_{2C} 受容体 (0.59 nM)。

ブレクスピプラゾールはセロトニン 5-HT_{1A} 受容体, ドパミン D₂ 受容体及び D₃ 受容体に対し部分アゴニストとして, セロトニン 5-HT_{2A} 受容体, 5HT_{2B} 受容体, 5HT₇ 受容体及びアドレナリン α_{1A} 受容体, α_{1B} 受容体, α_{1D} 受容体及び α_{2C} 受容体に対してアンタゴニストとして作用する。また, ブレクスピプラゾールはヒスタミン H₁ 受容体 (19 nM) 及びムスカリン M₁ 受容体 (10 μM で 67% 阻害) に対しても親和性を示す。

心臓電気生理学

REXULTI を統合失調症における推奨用量の 3 倍量及び, 大うつ病性障害治療における抗うつ薬の補助療法の推奨用量の 4 倍量を投与後, 臨床的に問題となる QTc 間隔の延長は認められなかった。

12.3 薬物動態

吸収

REXULTI 錠を単回投与後 4 時間以内に最高血漿中薬物濃度に達した。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 95% であった。ブレクスピプラゾールの薬物濃度は投与 10~12 日以内に定常状態に達した。

REXULTI は食事の有無を問わず投与できる。REXULTI 4 mg 錠を標準的な高脂肪食とともに投与した際, ブレクスピプラゾールの C_{max} と AUC への意味のある食事の影響はみられなかった。単回及び 1 日 1 回反復投与時にブレクスピプラゾールの曝露量 (C_{max} 及び AUC) は投与量に比例して増加した。ブレクスピプラゾールの *in vitro* 試験の結果から MDR1 (P-gp) や BCRP のような排出トランスポータの基質とはならないことが示唆された。

分布

静脈内投与後のブレクスピプラゾールの分布容積は大きく (1.56 ± 0.42 L/kg), 血管外分布が示唆された。ブレクスピプラゾールの血漿中における血清アルブミン, α₁-酸性糖蛋白に対する蛋白結合率は高く (99% を超える), また蛋白結合は腎障害や肝障害の影響を受けない。 *in vitro* 試

験の結果から、ブレクスピプラゾールの蛋白結合はワルファリン、ジアゼパム、及びジギトキシンの影響を受けないことがわかっている。

排泄

代謝

組み換えヒトチトクローム P450 (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) を用いたブレクスピプラゾールの *in vitro* 代謝試験の結果から、ブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 及び CYP2D6 を介して代謝されることが示された。

in vivo ではブレクスピプラゾールは主に CYP3A4 及び CYP2D6 によって代謝される。単回及び反復投与後の全身循環における主な薬物成分は、ブレクスピプラゾール及び主要代謝物の DM-3411 であった。定常状態では、DM-3411 が血漿中ブレクスピプラゾールの曝露量 (AUC) の 23%~48% を占めた。DM-3411 がブレクスピプラゾールの治療効果に寄与しているとは考えられなかった。

In vitro データでは、ブレクスピプラゾールは CYP450 をほとんどあるいは全く阻害しなかった。

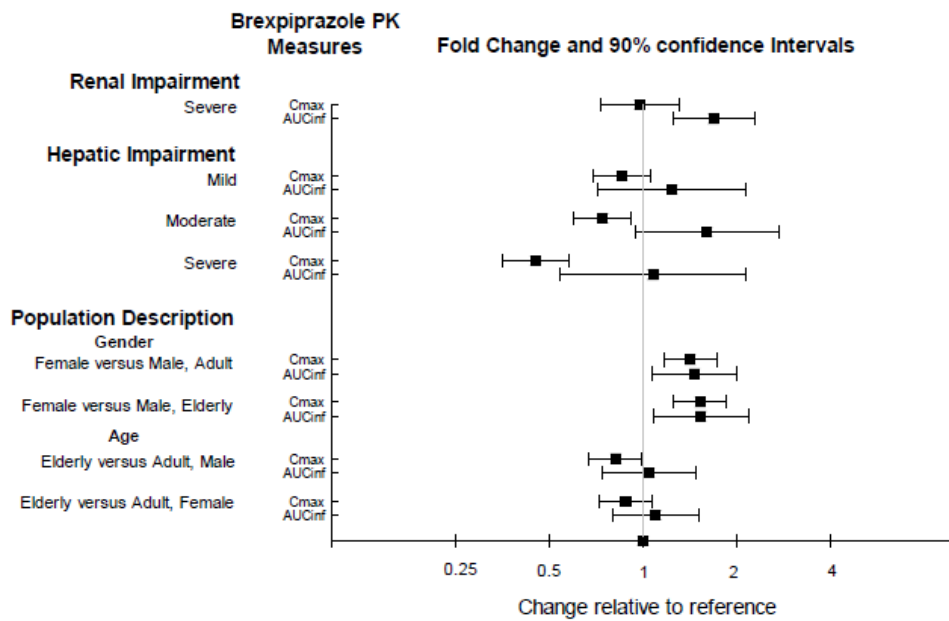
排泄

¹⁴C-ブレクスピプラゾールを単回経口投与後、投与放射能の約 25% が尿から、46% が糞から回収された。ブレクスピプラゾール経口投与時に、未変化体の 1% 未満が尿中に排泄され、約 14% が糞中から回収された。ブレクスピプラゾール経口錠 1 日 1 回投与後の見かけの経口クリアランスは、19.8 (±11.4) mL/h/kg であった。REXULTI の 1 日 1 回反復経口投与後のブレクスピプラゾール及び主要代謝物 DM-3411 の消失半減期はそれぞれ 91 及び 86 時間であった。

特殊集団での試験

特殊集団へのブレクスピプラゾール曝露の結果を図 1 に要約した。母集団薬物動態解析の結果から中等度腎障害患者におけるブレクスピプラゾールの曝露量は腎機能正常の患者と比べて高かった。

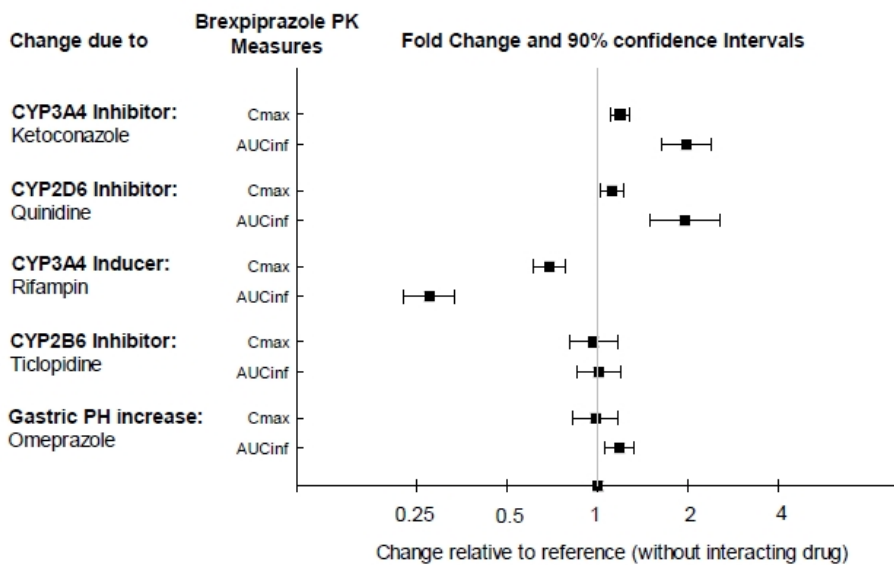
図 1 : ブレクスピプラゾール薬物動態への内因性因子の影響



薬物相互作用試験

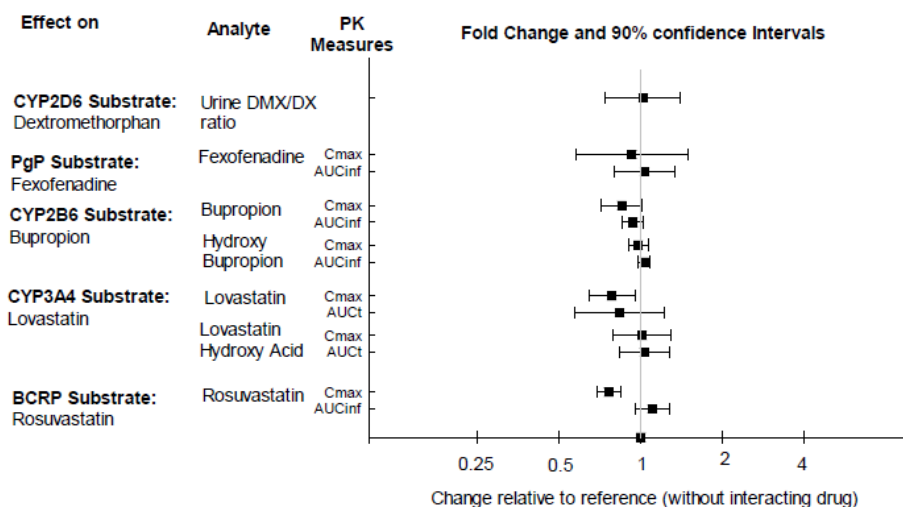
他剤がブレクスピプラゾールの曝露に及ぼす影響について図 2 に要約した。シミュレーションの結果、CYP2D6 代謝活性正常者に強力な CYP2D6 阻害薬と CYP3A4 阻害薬の両方を併用した場合、定常状態において AUC が 5.1 倍まで上昇すると推定された。CYP2D6 の代謝活性欠損者に強力な CYP3A4 阻害薬を併用した場合、定常状態において AUC が 4.8 倍まで上昇することが推定された（「薬物相互作用」7.1 項参照）。

図 2 : 他剤が REXULTI の薬物動態に及ぼす影響



REXULTI が他剤の曝露に及ぼす影響について図 3 に要約した。

図 3 : REXULTI が他剤の薬物動態に及ぼす影響



13 非臨床毒性

13.1 がん原性, 変異原性, 受胎能障害

がん原性

ICR マウス及び SD ラットを用いてがん原性試験が実施された。ブレクスピプラゾールを雌雄のマウスに対し 0.75, 2 及び 5 mg/kg/日 [体表面積 (mg/m²) 換算で MRHD 4 mg/日の 0.9~6.1 倍], 雄ラットに対し 1, 3 及び 10 mg/kg/日 (MRHD の 2.4~24 倍), 雌ラットに対し 3, 10 及び 30 mg/kg/日 (MRHD の 7.3~73 倍) の用量で 2 年間強制経口投与した。

雌マウスにおける乳腺の腺癌の発生率はすべての用量で上昇し, 腺扁平上皮癌の発生率は MRHD の 2.4 及び 6.1 倍の用量で上昇した。雄マウスでは腫瘍発生率の上昇はなかった。ラットにおける試験では, ブレクスピプラゾールは雌雄ともに MRHD の 73 倍までがん原性がみられなかった。

げっ歯類における下垂体及び乳腺の増殖性変化及び新生物の発生は他の抗精神病薬の長期投与後にも認められており, プロラクチンを介するものと考えられている。ブレクスピプラゾールに血清プロラクチン濃度を上昇させる作用があることがマウス及びラットで示された。げっ歯類でみられるプロラクチンを介した内分泌腫瘍のヒトへのリスクについてはわかっていない。

変異原性

in vitro での細菌の復帰突然変異試験 (Ames 試験) で, ブレクスピプラゾールの変異原性は認められなかった。ブレクスピプラゾールは *in vivo* のラットの小核試験においても染色体異常誘発性は認められず, ラットでの *in vivo* 及び *in vitro* 不規則 DNA 合成試験においても遺伝毒性を示さなかった。*in vitro* での哺乳類細胞を用いた試験においてブレクスピプラゾールに染色体異常誘発性がみられたが, 細胞毒性の発現した用量に限られた。以上の結果から, ブレクスピプラゾールにヒトでの遺伝毒性リスクは示されなかった。

受胎能の障害性

雌ラットに対しブレクスピプラゾールを 0.3, 3 及び 30 mg/kg/日 (mg/m^2 換算で MRHD の 0.7, 7.3 及び 73 倍) の用量で非投与の雄ラットとの交配前から受胎及び着床まで 1 日 1 回強制経口投与した。発情周期の不整及び受胎能の低下が 3 及び 30 mg/kg/日 でみられた。30 mg/kg/日 では交配期の延長と、着床前胚損失の増加がみられた。

ブレクスピプラゾールを雄ラットに対し 3, 10 及び 100 mg/kg/日 (mg/m^2 換算で MRHD の 7.3, 24 及び 240 倍) の用量で交配前の 63 日間強制経口投与し、引き続き、無処置雌との 14 日間の交配期間も投与した。いずれの用量でも交配期間や受胎率に差異は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 大うつ病性障害の補助療法

6 週間二重盲検プラセボ対照固定用量試験 2 試験において REXULTI の大うつ病性障害の補助療法における有効性を評価した。対象は DSM-IV-TR 診断基準の大うつ病性障害の基準を満たす成人で、不安の有無を問わず、以前より抗うつ薬治療 (1~3 コース) への反応が不十分で、8 週間の抗うつ薬 (エスシタロプラム, フルオキセチン, パロキセチン徐放製剤, セルトラリン, デュロキセチン徐放製剤, ベンラファキシン徐放製剤) による前治療で反応が不十分であった患者とした。前治療の抗うつ薬で反応が不十分な患者を「治療期間を通じ実質的な改善が認められず症状が持続している場合」と定義した。

228 試験 (以下, 試験 1) では REXULTI 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。227 試験 (以下, 試験 2) では REXULTI 1 又は 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。REXULTI 投与の患者では, Week 1 に 0.5 mg 1 日 1 回から投与を開始した。Week 2 にすべての群で REXULTI の用量を 1 mg に増量し, Week 3 以降は割り付けに基づき 1 mg のまま継続するか, 2 mg 又は 3 mg へと増量した。残りの 4 週間は同じ用量を維持した。

主要評価項目はベースラインから Week 6 までの Montgomery Asberg うつ病評価尺度 (MADRS) の変化量とした。この評価尺度は 10 項目からなる臨床医の評価による尺度で, うつ症状の程度を 0 (全くなし) から 60 (最重度) のスコアで評価する。

割り付け時の MADRS 総スコアの平均値は 27 であった。試験 1 及び 2 において, REXULTI 2 mg/日 と抗うつ薬の併用時及び 3 mg/日 と抗うつ薬の併用時の MADRS 総スコアについて, プラセボと抗うつ薬の併用時に対する優越性が示された。両固定用量試験における主要有効性評価項目の結果を表 11 に示した。図 4 には試験 1 における主要評価項目 (MADRS) に基づく反応の推移を示した。

表 11：大うつ病性障害の補助療法における試験 1 及び 2 の有効性結果の要約

試験	投与群	例数	主要評価項目：MADRS		
			ベースラインの平均スコア (SD)	ベースラインからの LS Mean の変化量 (SE)	プラセボとの差 ^a (95% CI)
1	REXULTI (2 mg/日) + 抗うつ薬*	175	26.9 (5.7)	-8.4 (0.6)	-3.2 (-4.9, -1.5)
	プラセボ+抗うつ薬	178	27.3 (5.6)	-5.2 (0.6)	-
2	REXULTI (1 mg/日) + 抗うつ薬	211	26.5 (5.6)	-7.6 (0.5)	-1.3 (-2.7, -0.1)
	REXULTI (3 mg/日) + 抗うつ薬	213	26.5 (5.3)	-8.3 (0.5)	-2.0 (-3.4, -0.5)
	プラセボ + 抗うつ薬	203	26.5 (5.2)	-6.3 (0.5)	-

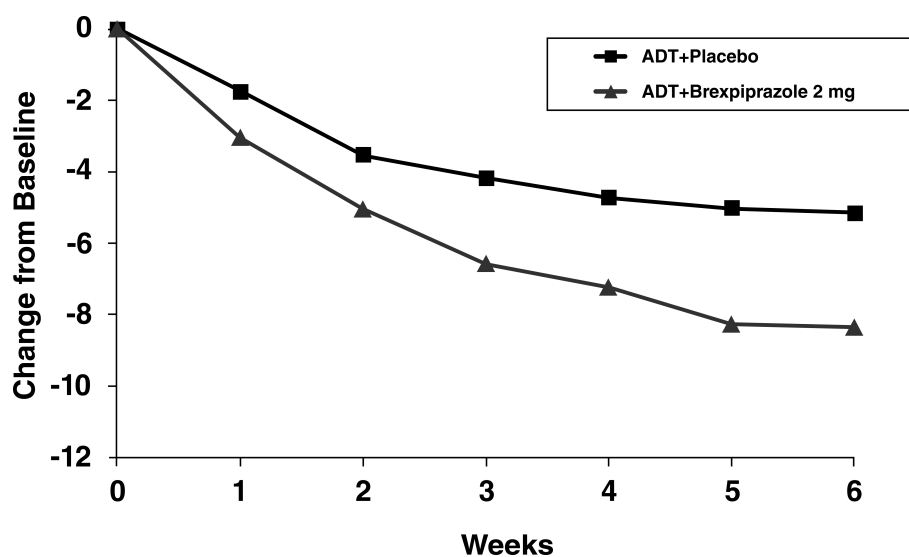
SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS Mean：最小二乗平均値，CI：未調整の信頼区間

* プラセボに対し統計学的に有意に優越性を示した用量

a 最小二乗平均値のベースラインからの変化量の差（実薬－プラセボ）

サブグループ解析の結果，年齢，性別，人種，及び前治療の抗うつ薬に関して反応性の差はみられなかった。

図 4：試験 1 における大うつ病性障害患者での MADRS 総スコアの各来院時期（週）のベースラインからの変化量



14.2 統合失調症

DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たす成人統合失調症患者を対象とした 6 週間無作為化二重盲検プラセボ対照固定用量試験 2 試験において REXULTI の有効性が示された。

231 試験（以下，試験 3）及び 230 試験（以下，試験 4）の両試験で，REXULTI 2 mg 又は 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。REXULTI 投与群に対し，Day 1 から Day 4 まで 1 mg 1 日 1 回を投与した。Day 5 から Day 7 に REXULTI の用量を 2 mg に増量し，それ以降は割り付けに基づき 2 mg のまま継続するか，4 mg へと増量した。残りの 5 週間は同じ用量で維持投与した。

両試験における有効性の主要評価項目は Week 6 における陽性及び陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアのベースラインからの変化量であった。PANSS の評価尺度は統合失調症の陽性症状（7

項目), 統合失調症の陰性症状 (7 項目), 全般的精神症状尺度 (16 項目) の合計 30 項目で構成され, 各項目を 1 (なし) から 7 (最重度) で評価し, PANSS 総スコアは 30 (なし) から 210 (最重度) の値となる。

試験 3 において, PANSS 総スコアに関し, REXULTI 2 mg 及び 4 mg の両用量においてプラセボに対する優越性が示された。試験 4 では, PANSS 総スコアについて, 4 mg のみでプラセボに対する優越性が示された (表 12)。試験 3 における有効性の主要評価項目の推移 (PANSS 総スコアのベースラインからの変化量) を図 5 に示した。

サブグループ解析の結果, 年齢, 性別, 人種に関して反応性の差はみられなかった。

表 12 : 統合失調症患者を対象とした試験の有効性の結果の要約

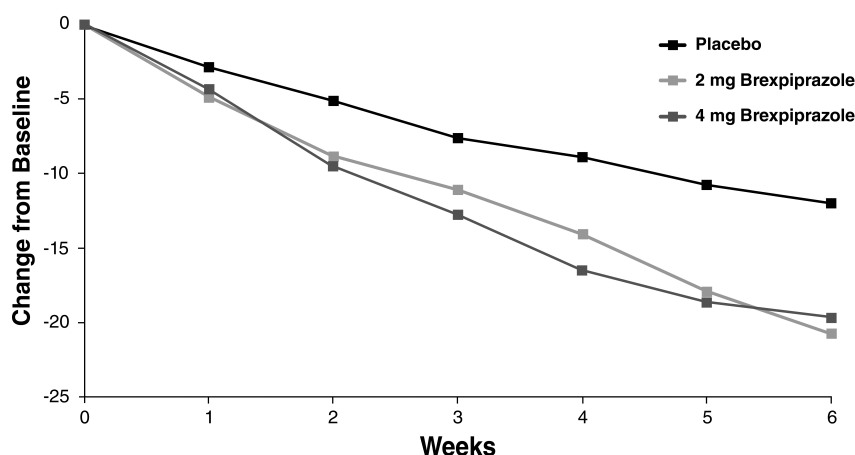
試験	投与群	例数	主要評価項目 : PANSS		
			ベースラインの平均スコア (SD)	ベースラインからの LS mean の変化量 (SE)	プラセボとの差 ^a (95% CI)
3	REXULTI (2 mg/日)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI (4 mg/日)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)
	プラセボ	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
4	REXULTI (2 mg/日)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI (4 mg/日)*	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	プラセボ	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	--

SD : 標準偏差, SE : 標準誤差, LS Mean : 最小二乗平均値, CI : 未調整の信頼区間

* プラセボに対し統計学的に有意に優越性を示した用量

a 最小二乗平均値のベースラインからの変化量の差 (実薬-プラセボ)

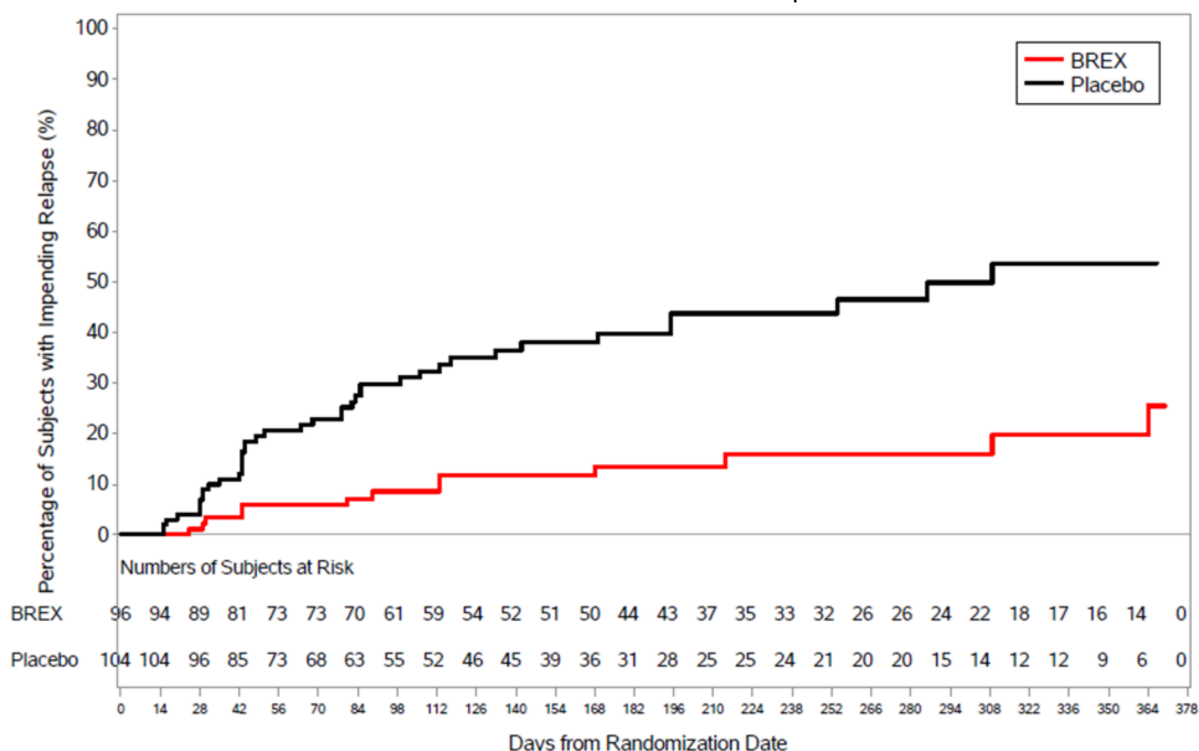
図 5 : 試験 3 における統合失調症患者での PANSS 総スコアの各来院時期 (週) のベースラインからの変化量



ランダム化治療中止試験 (331-10-232 試験, 以下試験 5) の維持期において, 18~65 歳の成人統合失調症患者での REXULTI の維持療法の安全性及び有効性が示された。REXULTI 1~4 mg/日を 12 週間以上投与し患者を安定化させた (N=202)。その後, 二重盲検投与期に, 到達した固定用量での維持投与 (N=97) 又はプラセボへの切替え (N=105) のいずれかに割り付けた。試験 5 の主要評価項目は, 無作為割付けから二重盲検期における切迫性再発までの期間であり, 1) CGI 改善度ス

コアで 5 以上(軽度悪化) 及び PANSS の概念の統合障害, 幻覚による行動, 猜疑心または異常な思考内容の各項目でスコアが 4 を超えて増加し, 加えて PANSS の特定の項目で 2 以上の増加または 4 項目の合計で 4 以上の増加, 2)精神症状の悪化による入院, 3)自殺行動, または 4)暴力的/攻撃的行動, と定義した。事前に規定された中間解析の結果, プラセボ投与の患者と比較し, REXULTI 投与の患者で再発までの時間の有意な延長がみられた。中間解析により再発予防効果が確認されたため, 試験は早期中止された。二重盲検投与期における。REXULTI 群とプラセボ群における累積再発率の Kaplan-Meier 曲線を図 6 に示した。重要な副次評価項目である再発の基準を満たす患者の割合は, プラセボ群と比較して REXULTI 群で有意に低かった。

図6： 試験5における再発・悪化基準に該当した患者の割合のKaplan-Meier 推定値



注：計 202 例の被験者を無作為割り付けし、プラセボ投与の 1 例は治験薬未服用で、ブレクスピプラゾール投与の 1 例は投与後の有効性評価がなかった。これら 2 例は有効性に関する解析から除外した。

16 供給形態/保管及び取扱い

16.1 供給形態

REXULTI (ブレクスピプラゾール) 錠は片面に以下の刻印のある錠剤で、以下の含量及び包装形態がある (表 13 参照)。

表 13 : REXULTI 錠の包装形態

含量	錠剤の色/形状	錠剤の刻印	包装	NDC コード
0.25 mg	淡褐色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 0.25	30 錠入りボトル	59148-035-13
0.5 mg	淡橙色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 0.5	30 錠入りボトル	59148-036-13
1 mg	淡黄色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 1	30 錠入りボトル	59148-037-13
2 mg	淡緑色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 2	30 錠入りボトル	59148-038-13
3 mg	淡紫色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 3	30 錠入りボトル	59148-039-13
4 mg	白色，円形，薄い凸型で周縁部が面取りされている	BRX 及び 4	30 錠入りボトル	59148-040-13

16.2 保管

REXULTI 錠は 20～25°C (68～77°F) で保管すること。15～30°C (59～86°F) の逸脱は許容範囲とする (米国薬局方, 室温管理参照)。

17 患者へのカウンセリング情報

患者及び介護者に FDA の承認した患者向け情報 (服薬ガイド) を読むよう指導すること。

自殺念慮及び自殺行為

患者及び介護者に対し，特に治療中，用量増減時には自殺傾向の出現について注意し，そのような症状があれば医療提供者に報告するよう指導すること (「枠組み警告」及び「警告及び使用上の注意」5.2 項参照)

用法・用量

患者に REXULTI は食前食後を問わず投与できることを指導すること。患者に対し，用量漸増に関する指示に従うことが重要であることを指導すること (「用法・用量」2.1 項及び2.2 項参照)

悪性症候群 (NMS)

抗精神病薬の投与に伴い，NMS と呼ばれることもある致死的な恐れのある複合症状が報告されていることを患者に説明すること。NMS の症状・徴候が発現した場合，医療関係者に連絡するか，緊急治療室に連絡するよう患者を指導すること (「警告及び使用上の注意」5.4 項参照)

遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアの症状や徴候について説明し，運動異常が発現した場合は，医療提供者に連絡するよう指導すること (「警告及び使用上の注意」5.5 項参照)

代謝の変化

患者に対して代謝の変化の危険性、高血糖や糖尿病の症状をどう確認するか、血糖、脂質、体重などの特別なモニタリングの必要性について教育すること（「警告及び使用上の注意」5.6 項参照）

白血球減少症、好中球減少症、及び無顆粒球症

以前より白血球数減少がある患者又は薬剤性の白血球減少症/好中球減少症の既往のある患者では REXULTI の投与中は全血球数を測定することを説明すること（「警告及び使用上の注意」5.7 項参照）

起立性低血圧及び失神

起立性低血圧及び失神、特に投与開始後早期及び投与再開時、増量時のリスクについて指導すること（「警告及び使用上の注意」5.8 項参照）

高温及び脱水

過度に熱に曝露されることや脱水を避けるために適切な配慮をするよう患者を指導すること（「警告及び使用上の注意」5.11 項参照）

認知及び運動障害

REXULTI の投与が影響しないことが確認できるまで、自動車の運転や危険を伴う機械の操作など、注意力を必要とする活動は控えるよう患者に注意すること（「警告及び使用上の注意」5.13 項参照）

併用薬

患者の服用している処方薬又は市販薬に変更がある場合は、臨床的に重大な相互作用の可能性があるので、医療提供者に伝えるよう指導すること（「薬物相互作用」7.1 項参照）

妊娠

REXULTI を妊娠後期（第三トリメスター）に投与して、新生児に錐体外路症状や離脱症状が発現することがあることを患者に伝え、妊娠あるいはその疑いがある場合、医療提供者に連絡するように指導すること。妊娠中に REXULTI に曝露された女性における妊娠の転帰を追跡するための「妊娠中の医薬品使用に関するレジストリ」があることを伝えること（「特殊集団への投与」8.1 項参照）

製造元：大塚製薬株式会社，東京，101-8535 日本

供給及び販売元：大塚アメリカファーマシューティカルインク，Rockville, MD 20850, USA

販売元：ルンドベック，Deerfield, IL 60015 USA

11US16IBR0012

© 2017, 大塚製薬株式会社, 東京, 101-8535 日本
承認 : 2017 年 2 月

brexpiprazole

COMPANY CORE DATA SHEET

brexpiprazole

Cutoff Date: [REDACTED]-[REDACTED]-[REDACTED]

Effective Date: [REDACTED]-[REDACTED]-[REDACTED]

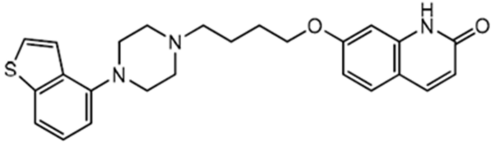
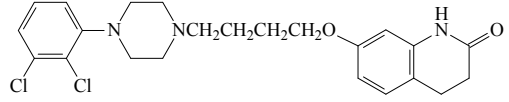
Note: This CCDS information is limited to the Otsuka and Lundbeck territories

1.7 同種同効品一覧表

本申請の効能と同じ効能・効果を有する抗精神病薬としてアリピプラゾール (表 1.7-1) , ブロナンセリン, オランザピン (表 1.7-2) , クエチアピンプマル酸塩, リスペリドン (表 1.7-3) , アセナピンマレイン酸塩 (表 1.7-4) を同種同効品一覧表に記載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	ブレクスピプラゾール	アリピプラゾール																																		
販売名	レキサルティ錠 1 mg, レキサルティ錠 2 mg	# エビリファイ錠 1 mg, エビリファイ錠 3 mg, エビリファイ錠 6 mg, エビリファイ錠 12 mg, エビリファイ散 1% ## エビリファイ OD 錠 3 mg, エビリファイ OD 錠 6 mg, エビリファイ OD 錠 12 mg, エビリファイ OD 錠 24 mg ### エビリファイ内用液 0.1%																																		
会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社	製造販売元：大塚製薬株式会社																																		
承認年月日	—	錠 1 mg 2016年9月28日 錠 3 mg, 錠 6 mg, 散 1% 2006年1月23日 錠 12 mg 2007年4月2日 内用液 0.1% 2009年1月6日 OD 錠 3 mg, OD 錠 6 mg, OD 錠 12 mg, OD 錠 24 mg 2012年1月18日																																		
再審査・再評価	—	再審査期間 <table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td>統合失調症</td> <td>双極性障害における躁症状の改善</td> <td>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）</td> <td>小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性</td> </tr> <tr> <td>錠 1 mg</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>2016/09/28～ 2017/06/13</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>錠 3 mg 6 mg</td> <td>2006/01/23～ 2016/01/22</td> <td rowspan="4">統合失調症の 残余期間</td> <td rowspan="4">—</td> <td rowspan="4">2013/06/14～ 2017/06/13</td> <td rowspan="4">2016/09/28～ 2020/09/27</td> </tr> <tr> <td>錠 12 mg</td> <td>残余期間： 2007/04/02～ 2016/01/22</td> </tr> <tr> <td>散 1%</td> <td>2006/01/23～ 2016/01/22</td> </tr> <tr> <td>内用液 0.1%</td> <td>残余期間： 2009/01/06～ 2016/01/22</td> </tr> <tr> <td>OD 錠 3 mg 6 mg 12 mg 24 mg</td> <td>残余期間： 2012/01/18～ 2016/01/22</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> </table>							統合失調症	双極性障害における躁症状の改善	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）	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	錠 1 mg	—	—	—	2016/09/28～ 2017/06/13	—	錠 3 mg 6 mg	2006/01/23～ 2016/01/22	統合失調症の 残余期間	—	2013/06/14～ 2017/06/13	2016/09/28～ 2020/09/27	錠 12 mg	残余期間： 2007/04/02～ 2016/01/22	散 1%	2006/01/23～ 2016/01/22	内用液 0.1%	残余期間： 2009/01/06～ 2016/01/22	OD 錠 3 mg 6 mg 12 mg 24 mg	残余期間： 2012/01/18～ 2016/01/22	—	—	—	—
		統合失調症	双極性障害における躁症状の改善	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）	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性																															
錠 1 mg	—	—	—	2016/09/28～ 2017/06/13	—																															
錠 3 mg 6 mg	2006/01/23～ 2016/01/22	統合失調症の 残余期間	—	2013/06/14～ 2017/06/13	2016/09/28～ 2020/09/27																															
錠 12 mg	残余期間： 2007/04/02～ 2016/01/22																																			
散 1%	2006/01/23～ 2016/01/22																																			
内用液 0.1%	残余期間： 2009/01/06～ 2016/01/22																																			
OD 錠 3 mg 6 mg 12 mg 24 mg	残余期間： 2012/01/18～ 2016/01/22	—	—	—	—																															
規制区分	—	劇薬，処方箋医薬品																																		

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリピラゾール
化学構造式		
剤形・含量	錠 1 mg : 1 錠中ブレクスピラゾール 1 mg 錠 2 mg : 1 錠中ブレクスピラゾール 2 mg	# 錠剤 錠 1 mg : 1 錠中アリピプラゾール 1 mg 錠 3 mg : 1 錠中アリピプラゾール 3 mg 錠 6 mg : 1 錠中アリピプラゾール 6 mg 錠 12 mg : 1 錠中アリピプラゾール 12 mg # 散剤 散 1% : 1 g 中アリピプラゾール 10 mg ### 口腔内崩壊錠 OD 錠 3 mg : 1 錠中アリピプラゾール 3 mg OD 錠 6 mg : 1 錠中アリピプラゾール 6 mg OD 錠 12 mg : 1 錠中アリピプラゾール 12 mg OD 錠 24 mg : 1 錠中アリピプラゾール 24 mg #### 液剤 内用液 0.1% : 1 mL 中アリピプラゾール 1 mg
効能・効果	統合失調症	錠 1 mg, 錠 3 mg, 錠 6 mg, 錠 12 mg, OD 錠 3 mg, OD 錠 6 mg, OD 錠 12 mg, 散 1%, 内用液 0.1% ● 統合失調症 ● 双極性障害における躁症状の改善 ● 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） ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 OD 錠 24 mg ● 統合失調症 ● 双極性障害における躁症状の改善
効能・効果に関連する使用上の注意	—	● 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）の場合 (1) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。 (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。（「10. その他の注意(5)」の項参照） ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合原則として 6 歳以上 18 歳未満の患者に使用すること。
用法・用量	通常、成人にはブレクスピラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から投与を開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。	● 統合失調症 通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6~12 mg を開始用量、1 日 6~24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 ● 双極性障害における躁症状の改善 通常、成人にはアリピプラゾールとして 12~24 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、開始用量は 24 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 ● 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） 通常、成人にはアリピプラゾールとして 3 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。 ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 通常、アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量、1 日 1~15 mg を維持用量とし、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として最大 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えない

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリピラゾール								
用法・用量 に関連する 使用上の 注意	<p>(1) 本剤の1日量4 mgを超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>(2) 本剤と CYP2D6 阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び/又は強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合及び CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に用法・用量の調節を行うこと。（「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）</p> <table border="1" data-bbox="379 539 839 797"> <tr> <td>CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用</td> <td>1 回 1 mg を</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者</td> <td>1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤のいずれも併用</td> <td>1 回 1 mg を</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が強い CYP3A4 阻害剤を併用</td> <td>2 日に 1 回</td> </tr> </table> <p>(3) 高度腎機能障害（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）、又は中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、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。（「薬物動態」の項参照）</p>	CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用	1 回 1 mg を	CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者	1 日 1 回	CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤のいずれも併用	1 回 1 mg を	CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が強い CYP3A4 阻害剤を併用	2 日に 1 回	<p>こと。</p> <p>● 全効能共通 本剤が定常状態に達するまでに約 2 週間を要するため、2 週間以内に増量しないことが望ましい。（「薬物動態」の項参照）</p> <p>● 統合失調症の場合 (1) 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。（増量による効果の増強は検証されていない。【臨床成績】の項参照） (2) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。</p> <p>● 双極性障害における躁症状の改善の場合 躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。</p> <p>● うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。（うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。【臨床成績】の項参照）</p> <p>● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合 ^{###} 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。</p> <p>^{##} (1) 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。 (2) 開始用量投与時又は 3 mg 未満での調節が必要な場合は、内用液、普通錠又は散を使用すること。</p> <p>^{##} ● 口腔内崩壊錠のみの注意事項 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。</p> <p>^{###} ● 内用液のみの注意事項</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯（約 150 mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） 分包品（1 mL, 3 mL, 6 mL, 12 mL）は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。
	CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用	1 回 1 mg を								
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者	1 日 1 回									
CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤のいずれも併用	1 回 1 mg を									
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が強い CYP3A4 阻害剤を併用	2 日に 1 回									
警告	—	<p>1. 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ため、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはそ</p>								

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリピプラゾール
		<p>の危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。</p> <p>2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、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。（「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p>
禁忌	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. パルピツール酸誘導体・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。〕</p> <p>3. アドレナリンを投与中の患者（「3.相互作用」の項参照）</p> <p>4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. パルピツール酸誘導体・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。〕</p> <p>3. アドレナリンを投与中の患者（「3.相互作用」の項参照）</p> <p>4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者〔本剤の投与により血圧降下があらわれることがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕（「2.重要な基本的注意(3)、(4)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(4) 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。〕</p> <p>(5) 肝機能障害のある患者〔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。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(6) 腎機能障害のある患者〔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。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>(7) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。（「1.慎重投与(3)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(3)の副作用が発現する可能性があることを、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</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2) 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(3) 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。〕</p> <p>(4) 糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、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。〕（「警告」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(5) 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。〕</p> <p>(6) 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。〕</p> <p>(7) 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。〕</p> <p>(8) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 統合失調症の場合、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見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。前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。</p> <p>(3) 統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、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）の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。</p> <p>(4) 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ため、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もし</p>

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリピラゾール
	<p>を受けるよう、指導すること。（「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 5) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が発現するおそれがあるので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用 8)肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照）</p> <p>3. 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。（「薬物動態」の項参照）</p>	<p>くはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「警告」の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖」の項参照）</p> <p>(6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、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、多食、脱力感等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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。（「警告」の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖」の項参照）</p> <p>(7) うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、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、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 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。 4) 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。 <p>(8) 本剤の投与により体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、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。</p> <p>(9) 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。</p> <p>(10) 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。</p> <p>(11) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照）</p> <p>3. 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。（「薬物動態」の項参照）</p>

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ブレクスピプラゾール			アリピプラゾール		
	(1) 併用禁忌 (併用しないこと)			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	アドレナリン ボスミン	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。	アドレナリン ボスミン	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。
	(2) 併用注意 (併用に注意すること)			(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	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	中枢神経抑制剤 バルピツール酸誘導体、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。	中枢神経抑制剤 バルピツール酸誘導体、麻酔剤等	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。	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。	抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
	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。	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、投与量を調整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。
	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キノジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。 (《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(〔薬物動態〕の項参照)	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。
	強いCYP3A4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	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。 (《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(〔薬物動態〕の項参照)	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キノジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	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。(〔薬物動態〕の項参照)
				CYP3A4 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	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(〔薬物動態〕の項参照)

一般的名称	ブレクスピラゾール			アリピラゾール		
	肝代謝酵素 (特に CYP3A4) 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	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。 (〔薬物動 態〕の項参 照)	肝代謝酵素 (特に CYP3A4) 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	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。 (〔薬物動 態〕の項参 照)
	<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験において安全性解析の対象となった578例中、臨床検査値の異常を含む副作用が233例(40.3%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(5.7%)、高プロラクチン血症(4.0%)であった。また、外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験において安全性解析の対象となった942例中、臨床検査値の異常を含む副作用が314例(33.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛(6.3%)、不眠(5.7%)であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 悪性症候群(頻度不明*) 悪性症候群があらわれることがあるので、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(CPK)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。</p> <p>2) 遅発性ジスキネジア(頻度不明*) 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。</p>			<p>4. 副作用</p> <p>統合失調症</p> <p>国内臨床試験において安全性解析の対象となった743例中、副作用が452例(60.8%)に認められた。主な副作用は、不眠(27.1%)、神経過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。 # (承認時) ##,### (エビリファイ錠(普通錠)承認時)</p> <p>双極性障害における躁症状の改善</p> <p>国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)</p> <p>うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)</p> <p>国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)</p> <p>小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性</p> <p>国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例(72.7%)に認められた。主な副作用は、傾眠(48.9%)、体重増加(18.2%)、流涎(9.1%)、食欲亢進(9.1%)、悪心(6.8%)、食欲減退(6.8%)、倦怠感(5.7%)であった。(効能追加時)</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 悪性症候群(0.1%) 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、それにひきつづ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。</p> <p>2) 遅発性ジスキネジア(0.1%) 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</p>		

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリピラゾール																				
	<p>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。</p> <p>4) 横紋筋融解症 (頻度不明*) 横紋筋融解症があらわれることがあるので, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意し, 異常が認められた場合には, 適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 高血糖 (0.1%), 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。 (「1. 慎重投与(3)」の項及び「2. 重要な基本的注意(3), (4)」の項参照)</p> <p>6) 痙攣 (0.1%) 痙攣があらわれることがあるので, 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。</p> <p>7) 無顆粒球症 (頻度不明*), 白血球減少 (0.1%) 無顆粒球症, 白血球減少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。</p> <p>8) 肺塞栓症 (0.1%), 深部静脈血栓症 (0.1%) 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。(「2. 重要な基本的注意(9)」の項参照)</p>	<p>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。</p> <p>3) 麻痺性イレウス (0.1%) 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。</p> <p>4) アナフィラキシー (頻度不明*) アナフィラキシー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し, 適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 横紋筋融解症 (0.1%) 横紋筋融解症があらわれることがあるので, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。</p> <p>6) 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡 (頻度不明*) 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので, 本剤投与中は口渴, 多飲, 多尿, 頻尿, 多食, 脱力感等の症状の発現に注意するとともに, 血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い, 異常が認められた場合には, インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4), (6)」の項参照)</p> <p>7) 低血糖 (頻度不明*) 低血糖があらわれることがあるので, 脱力感, 倦怠感, 冷汗, 振戦, 傾眠, 意識障害等の低血糖症状が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(5), (6)」の項参照)</p> <p>8) 痙攣 (0.4%) 痙攣があらわれることがあるので, 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。</p> <p>9) 無顆粒球症 (頻度不明*), 白血球減少 (0.1%) 無顆粒球症, 白血球減少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。</p> <p>10) 肺塞栓症, 深部静脈血栓症 (頻度不明*) 抗精神病薬において, 肺塞栓症, 静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので, 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。(「2. 重要な基本的注意(11)」の項参照)</p> <p>11) 肝機能障害 (頻度不明*) AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, Al-P の上昇等を伴う肝機能障害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。</p>																				
	(2) その他の副作用	(2) その他の副作用																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類／頻度</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	種類／頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*						<table border="1"> <thead> <tr> <th>種類／頻度</th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> <th>頻度不明*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	種類／頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*					
種類／頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*																		
種類／頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*																		

一般的名称		ブレクスピラゾール			アリピラゾール					
	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, 神経過敏, 異常な夢, チック, 無為, 平衡障害, 敵意, 錯感覚, 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		精神神経系	不眠, 神経過敏, 不安, 傾眠	めまい, 頭痛, うつ病, 幻覚	リビドー亢進, リビドー減退, 昏迷, 自殺企図, 攻撃的反応, 異常思考, 拒食, 独語, 知覚減退, 注意力障害, もやもや感, 末端神経障害, 持続勃起, 射精障害, 勃起不全, 失神, 感情不安定, 錯乱, 神経症, 妄想, 譫妄, 躁病反応, 精神症状, 双極性障害, 認知症, 健忘, 嗜眠, 睡眠障害, 鎮静, 舌麻痺, 気力低下, 激越(不安, 焦燥, 興奮), パニック反応, 片頭痛, 顔面痙攣, 錯感覚	記憶障害, びくびく感, 夢遊症, 悪夢, 衝動制御障害(病的賭博, 病的性欲亢進, 強迫性購買, 暴食等)
	錐体外路症状	アカシジア	振戦, 錐体外路障害	ジスキネジア, パーキンソン症候群, 流涎, 筋骨格硬直, 筋固縮, ジストニア, 筋痙縮, 運動緩慢, 精神運動亢進		錐体外路症状	アカシジア, 振戦, 流涎	寡動, 歩行異常, ジストニア(筋緊張異常), ジスキネジア, 構音障害, 筋強剛	嚥下障害, からだのこわばり, 筋緊張, 口のもつれ, 眼瞼下垂, パーキンソン症候群, 眼球挙上, 眼球回転発作	錐体外路障害, 反射亢進
	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, 低血圧		循環器		頻脈, 高血圧	心悸亢進, 徐脈, 低血圧, 起立性低血圧, 心電図異常(期外収縮, QT延長等)	起立血圧異常, 狭心症
	消化器		悪心, 便秘	口内乾燥, 食欲不振, 下痢, 嘔吐, 消化不良, 腹痛, 食欲亢進, 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, 歯肉腫脹, 口唇乾燥, 裂肛	嚥下障害	消化器		便秘, 悪心, 嘔吐, 腹痛, 下痢, 食欲不振, 食欲亢進	胃炎, びらん性胃炎, 胃腸炎, 腸炎, 十二指腸炎, 消化不良, 口内炎, 口唇炎, 口唇腫脹, 腹部膨満, 胃食道逆流性疾患, 歯周病	肺炎, 歯肉痛, 舌障害
	血液			白血球增多, 貧血, APTT延長, 血小板減少, ヘモグロビン低下, 好中球減少, 好中球增多						

1.7 同種同効品一覧表

一般の名称	ブレクスピラゾール				アリピラゾール				
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, 高コルチコイド症, 遊離サイロキシン減少, 血中プロラクチン減少, 血中コルチコトロピン減少, 遊離サイロキシン増加		血液		赤血球減少, 白血球減少, 白血球増多, 好中球減少, 好中球増多, 好酸球減少, 単球増多, リンパ球減少, リンパ球増多, ヘモグロビン低下, ヘマトクリット値低下	貧血, 赤血球増多, 好塩基球増多, 好酸球増多, 単球減少, 血小板減少, 血小板増多, ヘモグロビン上昇, ヘマトクリット値上昇	
泌尿器			尿中血陽性, 尿閉, 頻尿		内分泌		プロラクチン低下, 月経異常	プロラクチン上昇	血中甲状腺刺激ホルモン増加, 卵巣障害
肝臓			肝障害, AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, 血中ビリルビン増加, γ -GTP 上昇, 脂肪肝, 肝酵素上昇, LDH 上昇		肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇, LDH 上昇, γ -GTP 上昇, Al-P 上昇	脂肪肝, Al-P 低下, LDH 低下, 総ビリルビン上昇, 総ビリルビン低下	肝炎, 黄疸
過敏症			発疹, そう痒症, 紅斑		腎臓		BUN 上昇, BUN 低下, 蛋白尿, 尿沈渣異常	クレアチニン上昇, 尿糖, 尿ウロビリノーゲン上昇, 尿ビリルビン上昇, 尿中NAG 上昇, 尿比重上昇, 尿比重低下, 血中尿素減少, 血中尿酸減少, 尿量減少	ケトン尿
皮膚			皮膚炎, ざ瘡, 逆むけ, 皮膚乾燥		泌尿器		尿潜血	排尿障害, 血尿, 膀胱炎, 尿閉, 頻尿, 多尿	尿失禁
代謝異常		CK (CPK) 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		過敏症			発疹, 光線過敏性反応, 湿疹, 紅斑, そう痒症, 酒さ	血管浮腫, 蕁麻疹, 薬物過敏症
呼吸器			気管支炎, 咳嗽, 鼻出血, 息詰まり感, 口腔咽頭痛, 副鼻腔うっ血		皮膚			ざ瘡, 皮膚炎, 皮膚乾燥, 皮膚剥脱, 乾皮症, 色素沈着障害, 脂漏, 男性型多毛症	真菌感染, 脱毛
眼			霧視, 眼乾燥, 眼瞼痙攣, 瞬目過多, 流涙増加, 眼球回転発作, 結膜炎, 眼瞼下垂, 羞明						

1.7 同種同効品一覧表

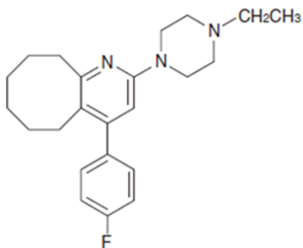
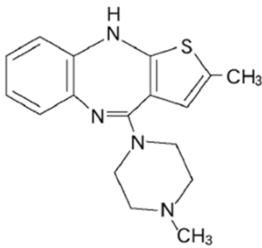
一般的名称		ブレクスピラゾール			アリピラゾール				
その他		体重増加	疲労, 倦怠感, 体重減少, 口渇, ほてり, 筋肉痛, 無力症, 歩行障害, 疼痛, 重感, 背部痛, 顎痛, 筋攣縮, 筋緊張, 灼熱感, 頸部痛, 性器出血, 非心臓性胸痛, 四肢痛, 関節硬直, カンジダ症, 真菌感染	体温調節障害	代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渇, コレステロール低下, HDL-コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, リン脂質低下	多飲症, 高血糖, 水中毒, 高尿酸血症, 高脂血症, 脂質代謝障害, コレステロール上昇, HDL-コレステロール低下, トリグリセライド低下, CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動, 血中インスリン増加
					呼吸器		鼻炎, 咽頭炎, 気管支炎, 気管支痙攣, 咽喉頭症状, しゃっくり, 鼻乾燥	嚥下性肺炎	
					眼		霧視, 眼乾燥, 視力障害, 調節障害, 羞明, 眼の異常感, 眼痛	眼のチカチカ	
					その他	体重増加	体重減少, 倦怠感, 脱力感, 発熱, 多汗, 総蛋白減少, グロブリン分画異常, ナトリウム低下, カリウム低下, クロール低下	疲労, ほてり, 熱感, 灼熱感, 背部痛, 四肢痛, 関節痛, 筋痛, 頸部痛, 肩こり, 筋痙縮, 悪寒, 末端冷感, 性器出血, 流産, 胸痛, 膿瘍, 歯ざしり, 睡眠時驚愕, 鼻出血, 末端性浮腫, 挫傷, 気分不良, 味覚異常, 耳鳴, 寝汗, 四肢不快感, 薬剤離脱症候群, 顔面浮腫, 握力低下, 転倒, 総蛋白上昇, A/G 上昇, A/G 低下, アルブミン上昇, アルブミン低下, ナトリウム上昇, カリウム上昇, クロール上昇	低体温, 疼痛, 顎痛, 乳頭痛, 乳腺炎, 外陰腔乾燥, 無オルガズム症, 死亡, 間接脱臼, 歯牙破折, 筋攣縮
* : 外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外に外国のみで認められた副作用は頻度不明とした。					* : 自発報告, 海外又は持続性注射アリピラゾール製剤のみで認められた副作用は頻度不明とした。				
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者は一般的に生理機能が低下していることから, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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</p>					<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合, 新生児に哺乳障害, 傾眠,</p>				

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリピラゾール
	<p>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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状： 外国の臨床試験及び市販後自発報告で、最高54 mg まで急性過量投与された成人において、幻聴等の症状が報告されている。 処置： 特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気の処置を必要に応じて行うこと。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与によりCmax 及び AUC が低下することが確認されているが（【薬物動態】の項参照）、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。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時： 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>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。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与 (1) 統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、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）の場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。） (2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状： 外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260 mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195 mg まで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。 処置： 特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である（【薬物動態】の項参照）。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。</p> <p>9. 適用上の注意 # 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 (1) PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 小児の手の届かない所に保管すること。 ## 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。[通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。] (3) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。 (4) 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。 (5) 小児の手の届かない所に保管すること。 ### (1) 投与経路：内服用にのみ使用させること。 (2) 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 ・ 分包品においては、包装のまま服用しないこ</p>

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリピプラゾール
	<p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) マウスのがん原性試験において、雌の 0.75 mg/kg/日以上で、乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。</p> <p>(3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 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。</p>	<p>と。</p> <ul style="list-style-type: none"> 小児の手の届かない所に保管すること。 <p>(3) 配合変化：</p> <ul style="list-style-type: none"> 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。 下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。 <ol style="list-style-type: none"> 催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル（フェノバルビタール）、トリクロロールシロップ（トリクロホスナトリウム）、抗精神病薬のニューレプチル内服液（プロペリシアジン）、抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デパケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-P シロップ（ヒドロキシジン） 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。 <p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上、雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）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。ラットのがん原性試験において、60 mg/kg/日（最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。</p> <p>(3) サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣（泥状、胆砂、胆石）が 4 週間～52 週間試験の 25 mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が 39 週間試験の 50 mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を越える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1 日目 15 mg/日投与、その後 6 日間 30 mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の 5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の 5.4%以下であった。</p> <p>(4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む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。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお、本剤の 3 試験（計 938 例、平均年齢 82.4 歳；56～99 歳）では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。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。</p> <p>(5) 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</p>

一般的名称	ブレクスピラゾール	アリビラゾール
		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。
添付文書の作成年月	—	2016年9月改訂
備考	—	# :エビリファイ錠, エビリファイ散のみの記載 ## :エビリファイOD錠のみの記載 ### :エビリファイ内用液のみの記載

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般の名称	プロナセリン	オランザピン
販売名	ロナセン錠 2 mg, ロナセン錠 4 mg, ロナセン錠 8 mg, ロナセン散 2%	# ジブレキサ錠 2.5 mg, ジブレキサ錠 5 mg, ジブレキサ錠 10 mg ## ジブレキサザイデイス錠 2.5 mg, ジブレキサザイデイス錠 5 mg, ジブレキサザイデイス錠 10 mg ### ジブレキサ細粒 1%
会社名	製造販売元：大日本住友製薬株式会社	製造販売元：日本イーライリリー株式会社
承認年月日	錠 2 mg, 錠 4 mg, 散 2% 2008 年 1 月 25 日 錠 8 mg 2009 年 12 月 2 日	錠 2.5 mg, 錠 5 mg, 錠 10 mg 2000 年 12 月 22 日 細粒 1% 2001 年 11 月 29 日 ザイデイス錠 5 mg, ザイデイス錠 10 mg 2005 年 3 月 22 日 ザイデイス錠 2.5 mg 2015 年 9 月 18 日
再審査・再評価	再審査期間 2008 年 1 月 25 日～2018 年 1 月 24 日	再審査結果, 再評価結果公表年月日 ◇統合失調症 再審査結果公表年月日：2010 年 3 月 24 日 再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハ (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。 再審査期間 ◇統合失調症 錠： 2000 年 12 月 22 日～2006 年 12 月 21 日 (終了) 細粒： 2001 年 11 月 29 日～2006 年 12 月 21 日 (終了) ザイデイス錠： 2005 年 3 月 22 日～2006 年 12 月 21 日 (終了) ◇双極性障害における躁症状の改善 4 年間：2010 年 10 月 27 日～2014 年 10 月 26 日 (終了) ◇双極性障害におけるうつ症状の改善 4 年間：2012 年 2 月 22 日～2016 年 2 月 21 日
規制区分	劇薬, 処方箋医薬品	劇薬, 処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠剤 錠 2 mg : 1 錠中プロナセリン 2 mg 錠 4 mg : 1 錠中プロナセリン 4 mg 錠 8 mg : 1 錠中プロナセリン 8 mg 散剤 散 2% : 1 g 中プロナセリン 20 mg	# 錠剤 錠 2.5 mg : 1 錠中オランザピンとして 2.5 mg 錠 5 mg : 1 錠中オランザピンとして 5 mg 錠 10 mg : 1 錠中オランザピンとして 10 mg ## ザイデイス錠 ザイデイス錠 2.5 mg : 1 錠中オランザピンとして 2.5 mg ザイデイス錠 5 mg : 1 錠中オランザピンとして 5 mg ザイデイス錠 10 mg : 1 錠中オランザピンとして 10 mg ### 細粒 細粒 1% : 1 g 中オランザピンとして 10 mg
効能・効果	統合失調症	統合失調症 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善
効能・効果	—	—

一般的名称	ブロナンセリン	オランザピン
に関連する 使用上の 注意		
用法・用量	通常、成人にはブロナンセリンとして1回4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8～16mgを2回に分けて食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は24mgを超えないこと。	統合失調症： 通常、成人にはオランザピンとして5～10mgを1日1回経口投与により開始する。維持量として1日1回10mg経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日量は20mgを超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善： 通常、成人にはオランザピンとして10mgを1日1回経口投与により開始する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は20mgを超えないこと。 双極性障害におけるうつ症状の改善： 通常、成人にはオランザピンとして5mgを1日1回経口投与により開始し、その後1日1回10mgに増量する。なお、いずれも就寝前に投与することとし、年齢、症状に応じ適宜増減するが、1日量は20mgを超えないこと。
用法・用量 に関連する 使用上の 注意	(1) 本剤の吸収は食事の影響を受けやすく、有効性及び安全性は食後投与により確認されているため、食後に服用するよう指導すること。〔空腹時に投与すると、食後投与と比較して吸収が低下し、作用が減弱するおそれがある。また空腹時で投与を開始し、食後投与に切り替えた場合には血中濃度が大幅に上昇するおそれがある。〔薬物動態〕、〔臨床成績〕の項参照〕 (2) 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。	^{##} 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。 双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善の場合躁症状及びうつ症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。〔双極性障害の維持療法における日本人での本剤の有効性及び安全性は確立していない。〕
警告	—	1. 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 2. 投与にあたっては、あらかじめ上記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、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化するおそれがある。〕 (2) バルビツール酸誘導体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。〕 (3) アドレナリン、アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、ホスフルコナゾール）、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、インジナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、サキナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル）、テラプレビル、コビススタットを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態が悪化させるおそれがある。〕 2. バルビツール酸誘導体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。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. アドレナリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 5. 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者
使用上の 注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれることがある。〕 (2) パーキンソン病のある患者〔錐体外路症状が悪化するおそれがある。〕 (3) 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おそれがある。〕 (4) 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。〕 (5) 肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕 (6) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (2) 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。〕 (3) 脳の器質的障害のある患者〔他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。〕 (4) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔他の抗うつ剤で精神症状の悪化が認められたとの報告がある。〕 (5) 尿閉、麻痺性イレウス、閉塞隅角緑内障のある患者〔抗コリン作用により症状を悪化させることが

一般的名称	ブロナンセリン	オランザピン
	<p>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。〕</p> <p>(7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(8) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>(9) 薬物過敏症の患者</p> <p>(10) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすい。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 興奮、誇大性、敵意等の陽性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。</p> <p>(3) 本剤は肝酵素により代謝を受けやすく、血中濃度が大幅に上昇するおそれがあるため、CYP3A4を強く阻害する薬剤（アゾール系抗真菌剤、H1Vプロテアーゼ阻害剤）を投与中の患者に本剤を投与しないこと（「相互作用」の項参照）。また、それ以外でも肝障害のある患者（「慎重投与」の項参照）、高齢者（「高齢者への投与」の項参照）、CYP3A4阻害作用を有する薬剤を併用している患者では、血中濃度が高くなる可能性があるため、観察を十分に行い慎重に投与すること。</p> <p>(4) 本剤の投与により血糖上昇が認められており、また、類薬において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との報告があるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現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については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」, 「重大な副作用（類薬）」の項参照〕</p> <p>(5) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)の副作用が発現するおそれがあることを、患者及びその家族に十分説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔「慎重投与」, 「重大な副作用（類薬）」の項参照〕</p> <p>(6) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p>	<p>ある。〕</p> <p>(6) 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。〕</p> <p>(7) 肝障害のある患者又は肝毒性のある薬剤による治療を受けている患者〔肝障害を悪化させることがある。〕</p> <p>(8) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>(9) 本剤のクリアランスを低下させる要因（非喫煙者、女性、高齢者）を併せ持つ患者〔本剤の血漿中濃度が増加することがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。</p> <p>(2) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。</p> <p>(3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する可能性があることを、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）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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。</p> <p>(4) 双極性障害におけるうつ症状を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。</p> <p>1) 大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害におけるうつ症状を含む）を有する患者への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、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「その他の注意」の項参照〕</p> <p>2) 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並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。</p> <p>3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、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、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>4) 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。</p> <p>5) 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。</p> <p>(5) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があ</p>

一般的名称	ブロナンセリン	オランザピン												
	<p>3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="327 750 853 1131"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン（ボスミン）</td> <td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン（ボスミン）	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。	<p>らわれることがある。心・血管疾患（心筋梗塞あるいは心筋虚血の既往、心不全、伝導異常等）、脳血管疾患及び低血圧が起こりやすい状態（脱水、血液量減少、血圧降下剤投与による治療等）が認められる場合には注意すること。</p> <p>(7) 本剤は制吐作用を有するため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕在化することがあるので注意すること。</p> <p>(8) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。</p> <p>(9) 傾眠、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高所での作業あるい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。</p> <p>3. 相互作用 本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP1A2 が関与している。また、CYP2D6 も関与していると考えられている。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="877 772 1396 1153"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリンボスミン</td> <td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリンボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
アドレナリン（ボスミン）	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。												
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
アドレナリンボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。												

一般的名称	ブロナンセリン			オランザピン													
<p>CYP3A4 を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く） イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（フロリード） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（プロジフ） HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビル（ノービア） インジナビル（クリキシバン） ロピナビル・リトナビル配合剤（カレトラ） ネルフィナビール（ピラセプト） サキナビル（インビラーゼ） ダルナビル（プリジスタ） アタザナビル（レイアタツ） ホスアンブレナビル（レクシヴァ） テラプレビル（テラビック） コビススタット（スタリビルド）</p>	<p>本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</p>	<p>本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経ロクリアランスが減少する可能性がある。外国において、ケトコナゾール(経口剤：国内未発売)との併用により本剤の AUC が 17 倍、Cmax が 1.3 倍に増加したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕</p>															
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 併用注意（併用に注意すること）														
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 1765 501 1818">薬剤名等</th> <th data-bbox="517 1765 671 1818">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="692 1765 847 1818">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 1818 501 1975">中枢神経抑制剤 アルコール</td> <td data-bbox="517 1818 671 1975">相互に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。</td> <td data-bbox="692 1818 847 1975">本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 アルコール	相互に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。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。			<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="884 1765 1038 1818">薬剤名等</th> <th data-bbox="1059 1765 1214 1818">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1235 1765 1390 1818">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="884 1818 1038 1975">中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等</td> <td data-bbox="1059 1818 1214 1975">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。</td> <td data-bbox="1235 1818 1390 1975">本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	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。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
中枢神経抑制剤 アルコール	相互に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。	本剤及びこれらの薬剤等の中枢神経抑制作用による。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等	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。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。															

一般的名称	ブロナンセリン			オランザピン		
ドパミン作動薬 レボドパ製剤 プロモクリプチン等	相互に作用が 減弱すること がある。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において、作用が拮抗することによる。	アルコール	相互に作用を増強すること がある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	抗コリン作用を有する薬剤 抗コリン性抗パーキンソン剤 フェノチアジン系化合物 三環系抗うつ剤等	腸管麻痺等の重篤な抗コリン性の毒性が強くあらわれることがある。	本剤及びこれらの薬剤は抗コリン作用を有する。	
エリスロマイシン	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経ロクリアランスが減少する可能性がある。エリスロマイシンとの併用により本剤のAUCが2.7倍、Cmaxが2.4倍に増加したとの報告がある。 〔「薬物動態」の項参照〕	ドパミン作動薬 レボドパ製剤	これらの薬剤のドパミン作動性の作用が減弱することがある。	ドパミン作動性神経において、本剤がこれらの薬剤の作用に拮抗することによる。	
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経ロクリアランスが減少する可能性がある。グレープフルーツジュースとの併用により本剤のAUC、Cmaxが1.8倍に増加したとの報告がある。 〔「薬物動態」の項参照〕	フルボキサミン	本剤の血漿中濃度を増加させるので、本剤を減量するなど注意すること。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）阻害作用を有するため本剤のクリアランスを低下させる。	
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 クラリスロマイシン シクロスポリン ジルチアゼム等	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがあるので、観察を十分に行い、必要に応じて減量するなど慎重に投与すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため、経ロクリアランスが減少する可能性がある。	シプロフロキサシン塩酸塩	本剤の血漿中濃度を増加させる可能性がある。	本剤の血漿中濃度を低下させる。	
			カルバマゼピン	本剤の血漿中濃度を低下させる。	これらの薬剤は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。	
			オメプラゾール リファンピシン	本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。		
			喫煙	本剤の血漿中濃度を低下させる。	喫煙は肝薬物代謝酵素（CYP1A2）を誘導するため本剤のクリアランスを増加させる。	

一般的名称	ブロナンセリン		オランザピン
	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン バルビツール 酸誘導体 リファンピシン等	本剤の血中濃度が低下し、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 を誘導するため、経ロクリアランスが増加する可能性がある。
	<p>4. 副作用 承認時までの臨床試験において、891 例中 673 例 (75.5%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は振戦、運動緩慢、流涎過多等のパーキンソン症候群 (35.0%)、アカシジア (24.1%)、不眠 (22.4%)、プロラクチン上昇 (19.6%)、ジスキネジア (14.0%)、眠気 (11.8%)、不安・焦燥感・易刺激性 (11.2%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (5%未満) 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の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。</p> <p>2) 遅発性ジスキネジア (5%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。</p> <p>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)を来し、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験(イヌ)で制吐作用が認められたため、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるため注意すること。</p> <p>4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明)</p>		<p>4. 副作用 統合失調症： 承認時 (オランザピン錠：普通錠) までの国内臨床試験において 580 例中、副作用が 377 例 (65.0%) に認められた。承認時及び製造販売後調査における総症例数 7403 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 2555 例 (34.51%) で 5612 件認められた。主な副作用は体重増加 (7.71%)、傾眠 (4.01%)、不眠 (3.47%)、便秘 (3.21%)、アカシジア (3.13%)、食欲亢進 (2.63%)、トリグリセリド上昇 (2.19%) であった。(再審査期間終了時)</p> <p>双極性障害における躁症状の改善： 承認時までの国内臨床試験において 186 例中、副作用が 125 例 (67.2%) に認められた。主な副作用は傾眠 (26.9%)、体重増加 (14.0%)、口渇 (11.8%)、トリグリセリド上昇 (8.1%)、便秘 (7.5%)、倦怠感 (6.5%)、食欲亢進 (5.9%) であった。 再審査終了時における特定使用成績調査の結果、安全性評価対象例 609 例中、副作用が 119 例 (19.5%) に認められた。主な副作用は、体重増加 (5.4%)、傾眠 (4.6%) であった。</p> <p>双極性障害におけるうつ症状の改善： 承認時までの臨床試験において総症例 485 例中 (日本人患者 165 例を含む)、副作用が 302 例 (62.3%) に認められた。主な副作用は体重増加 (26.4%)、傾眠 (15.1%)、食欲亢進 (13.2%)、鎮静 (5.4%)、過眠症 (5.2%) であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡： 高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、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。</p> <p>2) 低血糖： 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 悪性症候群 (Syndrome malin)： 無動緘黙、強度の筋強剛、脈拍及び血圧の変動、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、水分補給、体冷却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、血清 CK (CPK) の上昇や白血球の増加がみられることが多い。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下に注意すること。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、死亡した例が報告されている。</p> <p>4) 肝機能障害、黄疸： AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、ALP の</p>

一般的名称	ブロナンセリン	オランザピン																			
	<p>低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。このような場合には投与を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 横紋筋融解症（頻度不明） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>6) 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明） 無顆粒球症、白血球減少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。</p> <p>7) 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明） 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>8) 肝機能障害（頻度不明） AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害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。</p> <p>(2) 重大な副作用（類薬） 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 他の抗精神病薬で、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との報告があり、本剤においても血糖値の上昇が認められているため、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、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等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照〕</p> <p>(3) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>	<p>上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。</p> <p>5) 痙攣： 痙攣（強直間代性、部分発作、ミオクロヌス発作等）があらわれることがあるので、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。</p> <p>6) 遅発性ジスキネジア： 長期投与により、不随意運動（特に口周部）があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>7) 横紋筋融解症： 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>8) 麻痺性イレウス： 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）を来し、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 無顆粒球症、白血球減少： 無顆粒球症、白血球減少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。</p> <p>10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症： 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、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。</p> <p>11) 薬剤性過敏症候群： 初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>(2) その他の副作用 副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p>																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 1630 416 1733">分類</th> <th data-bbox="416 1630 592 1733">5%以上 又は頻度不明 (頻度不明は く)内)</th> <th data-bbox="592 1630 858 1733">5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 1733 416 1814">過敏症 (注1)</td> <td data-bbox="416 1733 592 1814"></td> <td data-bbox="592 1733 858 1814">発疹、湿疹、そう痒</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 1814 416 2024">循環器 (注2)</td> <td data-bbox="416 1814 592 2024"></td> <td data-bbox="592 1814 858 2024">血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常（QT間隔の延長、T波の変化等）、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少</td> </tr> </tbody> </table>	分類	5%以上 又は頻度不明 (頻度不明は く)内)	5%未満	過敏症 (注1)		発疹、湿疹、そう痒	循環器 (注2)		血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常（QT間隔の延長、T波の変化等）、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="879 1603 927 1733">副作用分類</th> <th data-bbox="927 1603 1026 1733">1%以上</th> <th data-bbox="1026 1603 1139 1733">0.1~1%未満</th> <th data-bbox="1139 1603 1310 1733">0.1%未満</th> <th data-bbox="1310 1603 1412 1733">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="879 1733 927 2024"></td> <td data-bbox="927 1733 1026 2024"></td> <td data-bbox="1026 1733 1139 2024"></td> <td data-bbox="1139 1733 1310 2024"></td> <td data-bbox="1310 1733 1412 2024"></td> </tr> </tbody> </table>	副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明					
分類	5%以上 又は頻度不明 (頻度不明は く)内)	5%未満																			
過敏症 (注1)		発疹、湿疹、そう痒																			
循環器 (注2)		血圧低下、起立性低血圧、血圧上昇、心電図異常（QT間隔の延長、T波の変化等）、頻脈、徐脈、不整脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮、動悸、心拍数増加、心拍数減少																			
副作用分類	1%以上	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明																	

一般的名称	ブロナンセリン			オランザピン				
錐体外路症状 (注3)	パーキンソン症候群(振戦, 筋強剛, 流涎過多, 寡動, 運動緩慢, 歩行障害, 仮面様顔貌等), アカシジア(静坐不能), ジスキネジア(構音障害, 嚥下障害, 口周部・四肢等の不随意運動等)	ジストニア(痙攣性斜頸, 顔面・喉頭・頸部の攣縮, 眼球上転発作, 後弓反張等)	興奮, 傾眠, 不眠, 不安, めまい・ふらつき	頭痛・頭重, 抑うつ状態, 易刺激性, 自殺企図, 幻覚, 妄想, 脱抑制, 構音障害, 性欲亢進, 躁状態, 立ちくらみ, 感覚鈍麻, 下肢静止不能症候群	独語, 記憶障害, 知覚過敏, 違和感, 意識喪失, 空笑, 会話障害, もうろう状態, 健忘	焦燥, しびれ感		
	肝臓	AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, LDH, ALP, ビリルビンの上昇, 肝機能異常	調節障害, 霧視	アカシジア(静坐不能), 振戦	筋強剛, 流涎, ジストニア, パーキンソン病徴候, ジスキネジア, 歩行異常, 嚥下障害, 眼球挙上, ブラジキネジア(動作緩慢), 下肢不安症	舌の運動障害, 運動減少		
	眼	<羞明>						
	消化器	便秘, 食欲不振, 悪心	嘔吐, 食欲亢進, 下痢, 上腹部痛, 腹痛, 胃不快感, 腹部膨満感, 口唇炎					
	内分泌	プロラクチン上昇	月経異常, 乳汁分泌, 射精障害, 女性化乳房, 勃起不全					
	泌尿器		排尿困難, 尿閉, 尿失禁, 頻尿					
	精神神経系	不眠, 不安・焦燥感・易刺激性, 眠気, めまい・ふらつき, 頭重・頭痛, 興奮, <しびれ感>, <自殺企図>	過鎮静, 脱抑制, 抑うつ, 幻覚・幻聴, 妄想, 被害妄想, 睡眠障害, 行動異常, 多動, 脳波異常, 躁状態, 意識障害, 異常感, 会話障害, 多弁, 緊張, 痙攣					
	血液		白血球増加, 好中球増加, 白血球減少, リンパ球減少, 赤血球増加, 貧血, 赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少, 血小板増加, 血小板減少, 異型リンパ球出現		血圧低下, 動悸, 起立性低血圧, 血圧上昇, 頻脈	徐脈, 心室性期外収縮, 心房細動, 心電図QT延長	血栓	
その他	倦怠感, 口渇, 脱力感, <浮腫>, <水中毒>, <脱毛>	発汗, 発熱, 体重増加, 体重減少, 胸痛, 咳嗽, 多飲, 顔面浮腫, 嚥下性肺炎, 低体温, CK (CPK) 上昇, トリグリセリド上昇, 血中コレステロール上昇, 血中インスリン上昇, 血中リン脂質増加, 血糖上昇, BUN 上昇, BUN 減少, 血中総蛋白減少, 血中カリウム上昇, 血中ナトリウム減少, 尿中蛋白陽性, 尿中ウロビリルン陽性, 尿糖陽性						
注1: 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。 注2: 観察を十分に行い, 慎重に投与すること。 注3: 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等, 適切な処置を行うこと。								
				消化器	便秘, 食欲亢進, 口渇	嘔気, 胃不快感, 食欲不振, 嘔吐, 下痢, 胃炎	腹痛, 胃潰瘍, 口角炎, 黒色便, 痔出血, 腹部膨満	痔炎
				血液		白血球減少, 白血球增多, 貧血, リンパ球減少, 好酸球增多, 赤血球減少, 好中球增多, 血小板減少, ヘモグロビン減少, 血小板增多, 好中球減少	好酸球減少, 赤血球增多, 単球減少, 単球增多, ヘマトクリット値減少	

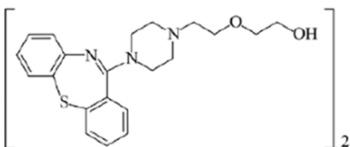
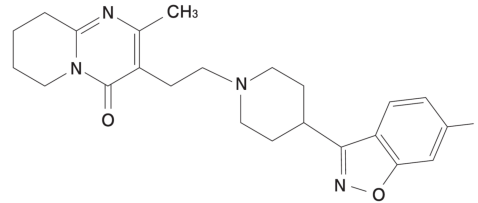
1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	プロナンセリン		オランザピン			
		内分泌	プロラクチン上昇, 月経異常	プロラクチン低下, 乳汁分泌, 乳房肥大, 甲状腺機能亢進症		
		肝臓	ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇	γ-GTP 上昇, Al-P 上昇, LDH 上昇	総ビリルビン上昇, ウロビリノーゲン陽性, 総ビリルビン低下, 肝炎	
		腎臓	BUN 低下	蛋白尿, 尿沈渣異常, 腎盂炎, クレアチニン低下, BUN 上昇		
		泌尿器	排尿障害, 尿閉	頻尿, 尿失禁		
		過敏症	発疹	そう痒症, 顔面浮腫, 蕁麻疹, 小丘疹	光線過敏症, 血管浮腫	
		代謝異常	トリグリセリド上昇, コレステロール上昇, 高脂血症	尿糖, 糖尿病, 高尿酸血症, カリウム低下, カリウム上昇, ナトリウム低下, 総蛋白低下, 水中毒	ナトリウム上昇, クロール上昇, トリグリセリド低下, 脱水症, クロール低下	
		呼吸器	鼻閉	嚥下性肺炎	鼻出血	
		その他	体重増加, 倦怠感	脱力感, 体重減少, 発熱, 発汗, 浮腫, ほてり, CK (CPK) 上昇, 転倒	胸痛, 骨折, 腰痛, 死亡, アルブミン低下, 低体温, 眼のチカチカ, A/G 比異常, 肩こり, グロブリン上昇, 霧視感, 脱毛症, 関節痛	持続勃起, 離脱反応 (発汗, 嘔気, 嘔吐)
	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく, また, 一般に生理機能が低下しているので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合, 新生児に哺乳障害, 傾眠,</p>	<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者は一般的に生理機能が低下しており, また, 本剤のクリアランスを低下させる要因であるので, 慎重に投与すること。本剤のクリアランスを低下させる他の要因 (非喫煙者, 女性等) を併せ持つ高齢者では, 2.5~5 mg の少量から投与を開始するなど, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔本剤のクリアランスを低下させる他の要因を併せ持つ高齢者では本剤のクリアランスが低下していることがある。〕</p> <p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合, 新生児に哺乳障害, 傾</p>				

一般的名称	ブロナンセリン	オランザピン
	<p>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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>8. 適用上の注意 薬剤交付時 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>9. その他の注意 (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。 (2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 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。なお、本剤との関連性については検討されておらず、明確ではない。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</p>	<p>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。]</p> <p>(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行が報告されている。〕</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状： 本剤の過量投与時に、頻脈、激越/攻撃性、構語障害、種々の錐体外路症状、及び鎮静から昏睡に至る意識障害が一般的な症状（頻度 10%以上）としてあらわれることが報告されている。また他の重大な症状として、譫妄、痙攣、悪性症候群様症状、呼吸抑制、吸引、高血圧あるいは低血圧、不整脈（頻度 2%以下）及び心肺停止があらわれることがある。450 mg 程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2 g の急性過量投与での生存例も報告されている。</p> <p>処置： 特異的解毒剤は知られていない。催吐は行わないこと。本剤を過量に服用した場合は、胃洗浄あるいは活性炭の投与を行う。本剤は活性炭との併用時に生物学的利用率が 50～60%低下する。心機能や呼吸機能等のモニターを行いながら、低血圧、循環虚脱及び呼吸機能低下に対し、適切な対症療法を行うこと。アドレナリン、ドパミン、あるいは他のβ-受容体アゴニスト活性を有する薬剤は低血圧を更に悪化させる可能性があるため使用してはならない。</p> <p>9. 適用上の注意 # 薬剤交付時 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p> <p>## 薬剤交付時 以下の点に注意するよう指導すること。 (1) ブリスターシートから取り出して服用すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 (2) ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。〔錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。〕 (3) 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。 (4) 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。</p> <p>10. その他の注意 (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。 (2) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患（双極性障害のうつ症状を含む）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</p>

一般的名称	プロナセリン	オランザピン
	<p>の上昇に関与するとの報告がある。</p> <p>(3) 動物実験（イヌ）で制吐作用が認められたため、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。</p> <p>(4) げっ歯類（マウス、ラット）に104週間経口投与したがん原性試験において、マウス（1 mg/kg/日以上）で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット（1 mg/kg/日）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が認められた。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。</p>	<p>上においてはそのリスクが減少した。</p> <p>(3) がん原性試験において、雌マウス（8 mg/kg/日以上、21ヵ月）及び雌ラット（2.5/4 mg/kg/日以上、21ヵ月、投与211日に増量）で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。臨床試験及び疫学的調査において、ヒトにおける本剤あるいは類薬の長期投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。</p> <p>(4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む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。なお、本剤の5試験では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現頻度がプラセボと比較して高く、その死亡の危険因子として、年齢（80歳以上）、鎮静状態、ベンゾジアゼピン系薬物の併用、呼吸器疾患が報告されている。脳血管障害を発現した患者においては、脳血管障害・一過性脳虚血発作・高血圧の既往又は合併、喫煙等の危険因子を有していたことが報告されている。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。</p>
添付文書の作成年月	2015年4月改訂	2017年3月改訂
備考	—	<p># : ジブレキサ錠のみの記載</p> <p>## : ジブレキサザイデイス錠のみの記載</p> <p>### : ジブレキサ細粒のみの記載</p>

表 1.7-3 同種同効品一覧表

一般の名称	クエチアピソフマル酸塩	リスペリドン
販売名	セロクエル 25 mg 錠, セロクエル 100 mg 錠, セロクエル 200 mg 錠, セロクエル細粒 50%	# リスパダール錠 1 mg, リスパダール錠 2 mg, リスパダール錠 3 mg, リスパダール細粒 1% ## リスパダール OD 錠 0.5 mg, リスパダール OD 錠 1 mg, リスパダール OD 錠 2 mg, ### リスパダール内用液 1 mg/mL
会社名	製造販売元: アステラス製薬株式会社	製造販売元: ヤンセンファーマ製薬株式会社
承認年月日	25 mg 錠, 100 mg 錠 2000年12月12日 細粒 50% 2004年2月27日 200 mg 錠 2009年7月13日	錠 1 mg, 錠 2 mg, 細粒 1% 1996年4月16日 内用液 1 mg/mL 2002年3月28日 錠 3 mg 2002年12月16日 OD 錠 1 mg, OD 錠 2 mg 2007年3月15日 OD 錠 0.5 mg 2009年7月13日
再審査・再評価	再審査結果, 再評価結果公表年月日 再審査結果公表年月日: 2010年3月24日 再審査結果: 薬事法第14条第2項第3号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。 再審査期間 セロクエル 25 mg 錠・100 mg 錠 2000年12月12日~2006年12月11日(6年, 終了) セロクエル 200 mg 錠 該当しない セロクエル細粒 50% 2004年2月27日~2006年12月11日(錠剤の残余期間, 終了)	再審査結果, 再評価結果公表年月日 再審査結果公表年月日: 2008年2月26日 (錠 1 mg, 錠 2 mg, 細粒 1%, 内用液 1 mg/mL) 再審査結果: 薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。 再審査期間 (統合失調症) 6年(満了年月 2002年4月) (小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性) 4年(満了年月 2020年2月)
規制区分	劇薬, 処方箋医薬品	劇薬, 処方箋医薬品
化学構造式		
剤形・含量	錠剤 25 mg 錠: 1 錠中日局クエチアピソフマル酸塩 28.78 mg (クエチアピソとして 25 mg) 100 mg 錠: 1 錠中日局クエチアピソフマル酸塩 115.13 mg (クエチアピソとして 100 mg) 200 mg 錠: 1 錠中日局クエチアピソフマル酸塩 230.26 mg (クエチアピソとして 200 mg) 細粒 細粒 50%: 1 g 中日局クエチアピソフマル酸塩 575.65 mg (クエチアピソとして 500 mg)	# 錠剤 錠 1 mg: 1 錠中日局リスペリドン 1 mg 錠 2 mg: 1 錠中日局リスペリドン 2 mg 錠 3 mg: 1 錠中日局リスペリドン 3 mg # 細粒 細粒 1%: 1 g 中日局リスペリドン 10 mg ## 口腔内崩壊錠 OD 錠 0.5 mg: 1 錠中リスペリドン 0.5 mg OD 錠 1 mg: 1 錠中リスペリドン 1 mg OD 錠 2 mg: 1 錠中リスペリドン 2 mg ### 液剤 内用液 1 mg/mL: 1 mL 中日局リスペリドン 1 mg
効能・効果	統合失調症	錠 1 mg, 錠 2 mg, OD 錠 0.5 mg, OD 錠 1 mg, OD 錠 2 mg, 細粒 1%, 内用液 1 mg/mL 統合失調症 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 錠 3 mg 統合失調症
効能・効果に関連する使用上の注意	—	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する場合は, 原則として 5 歳以上 18 歳未満の患者に使用すること。
用法・用量	通常, 成人にはクエチアピソとして 1 回 25 mg, 1 日 2 又は 3 回より投与を開始し, 患者の状態に応じて徐々に増量する。通常, 1 日投与量は 150~600 mg とし, 2	1) 統合失調症 通常, 成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg 1 日 2 回より開始し, 徐々に増量する。維持量は通常 1 日

一般的名称	クエチアピンフマル酸塩	リスペリドン
	<p>又は3回に分けて経口投与する。 なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。ただし、1日量として750 mgを超えないこと。</p>	<p>2～6 mgを原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12 mgを超えないこと。</p> <p>2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 体重15 kg以上20 kg未満の患者： 通常、リスペリドンとして1日1回0.25 mgより開始し、4日目より1日0.5 mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.25 mgずつ増量する。但し、1日量は1 mgを超えないこと。 体重20 kg以上の患者： 通常、リスペリドンとして1日1回0.5 mgより開始し、4日目より1日1 mgを1日2回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は1週間以上の間隔をあけて1日量として0.5 mgずつ増量する。但し、1日量は、体重20 kg以上45 kg未満の場合は2.5 mg、45 kg以上の場合は3 mgを超えないこと。</p>
<p>用法・用量 に関連する 使用上の 注意</p>	<p>—</p>	<p>本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを含む経口製剤との併用は、避けること。</p> <p># (錠剤のみの注意事項) 0.25 mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。</p> <p>### (OD錠剤のみの注意事項) 1) 0.25 mg単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。 2) 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能である。また、本剤は口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。</p>
<p>警告</p>	<p>(1) 著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重大な副作用が発現し、死亡に至る場合があるので、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 (2) 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿等の異常に注意し、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。(「重要な基本的注意」の項参照)</p>	<p>—</p>
<p>禁忌</p>	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと) (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) バルビツール酸誘導体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。] (3) アドレナリンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照) (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (5) 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者</p>	<p>禁忌 (次の患者には投与しないこと) 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) バルビツール酸誘導体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。] 3) アドレナリンを投与中の患者 (「相互作用」の項参照) 4) 本剤の成分及びパリペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者</p>
<p>使用上の 注意</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) (1) 肝障害のある患者 [本剤は主に肝臓により代謝されるため、クリアランスが減少し、血中濃度が上昇することがある。少量 (例えば1回25mg 1日1回) から投与を開始し、1日増量幅を25～50 mgにするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。(「薬物動態」の項参照)] (2) 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はそれらの疑いのある患者 [投与初期に一過性の血圧降下があらわれることがある。] (3) 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おそれがある。]</p>	<p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 1) 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者 [一過性の血圧降下があらわれることがある。] 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与によりQTが延長する可能性がある。] 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者 [悪性症候群 (Syndrome malin) が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。]</p>

一般名称	クエチアピンフマル酸塩	リスベリドン
	<p>(4) 不整脈又はその既往歴のある患者、先天性QT延長症候群の患者、又はQT延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与によりQT間隔が延長する可能性がある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>(7) 糖尿病の家族歴、高血糖あるいは肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤の投与により、著しい血糖値の上昇から、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の致命的な経過をたどることがあるので、本剤投与中は、血糖値の測定や口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行うこと。特に、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者では、血糖値が上昇し、代謝状態を急激に悪化させるおそれがある。</p> <p>(2) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。</p> <p>(3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)の副作用が発現する可能性があることを、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）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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。</p> <p>(4) 本剤の投与により体重増加を来すことがあるので、肥満に注意し、肥満の徴候があらわれた場合は、食事療法、運動療法等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 本剤は、特に治療開始初期に起立性低血圧を起こすことがあるので、立ちくらみ、めまい等の低血圧症状があらわれた場合には減量等、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 本剤は主として中枢神経系に作用するため、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。</p> <p>(7) 前治療薬からの切り替えの際、精神症状が悪化する可能性があるため観察を十分行いながら前治療薬の用量を減らしつつ、本薬を徐々に増量することが望ましい。また、症状の悪化が認められた場合には、他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。</p> <p>(9) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。</p>	<p>4) 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おそれがある。〕</p> <p>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。〕</p> <p>6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>7) 腎障害のある患者〔本剤の半減期の延長及びAUCが増大することがある（「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p>8) 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（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕</p> <p>9) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕</p> <p>10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕</p> <p>11) 薬物過敏症の患者</p> <p>12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 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、少量から徐々に増量し、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 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。</p> <p>3) 統合失調症の患者においては、興奮、誇大性、敵意等の陽性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。</p> <p>4) 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、頻尿等の症状の発現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については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記4)及び5)の副作用が発現する可能性があることを、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）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>8) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を投与する場合は、定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。</p>

一般的名称	クエチアピンフマル酸塩	リスペリドン																																	
	<p>3. 相互作用 本剤は複数の経路で広範に代謝される。本剤の代謝に関与する主な P450 酵素は CYP3A4 である。</p> <p>1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="327 324 857 728"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン（ボスミン）</td> <td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td> <td>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-受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン（ボスミン）	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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 -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	<p>3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、一部 CYP3A4 の関与も示唆される。</p> <p>1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="874 324 1410 728"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリンボスミン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリンボスミン	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。																					
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
アドレナリン（ボスミン）	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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 -受容体の刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
アドレナリンボスミン	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。																																	
	<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="327 757 857 1534"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 アルコール</td> <td>中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。</td> <td>薬力学的相互作用を起こすことがある。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 誘導作用を有する薬剤^{注)} フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等</td> <td>本剤の作用が減弱することがある。</td> <td>本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約 5 倍に増加し、Cmax 及び AUC はそれぞれ 66% 及び 80% 低下した。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。	CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 ^{注)} フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約 5 倍に増加し、Cmax 及び AUC はそれぞれ 66% 及び 80% 低下した。	<p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="874 757 1410 1534"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）</td> <td>相互に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。</td> <td>本剤及びこれらの薬剤の中中枢神経抑制作用による。</td> </tr> <tr> <td>ドパミン作動薬</td> <td>相互に作用を減弱することがある。</td> <td>本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。</td> </tr> <tr> <td>降圧薬</td> <td>降圧作用が増強することがある。</td> <td>本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。</td> </tr> <tr> <td>アルコール</td> <td>相互に作用を増強することがある。</td> <td>アルコールは中枢神経抑制作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）</td> <td>本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）</td> <td>本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）</td> <td>本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）</td> <td>これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に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。	本剤及びこれらの薬剤の中中枢神経抑制作用による。	ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。	CYP3A4 を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。	CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経抑制作用が増強することがあるので、個々の患者の症状及び忍容性に注意し、慎重に投与すること。	薬力学的相互作用を起こすことがある。																																	
CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 ^{注)} フェニトイン カルバマゼピン バルビツール酸誘導体 リファンピシン等	本剤の作用が減弱することがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により、本剤のクリアランスが増加することがある。外国人におけるフェニトイン併用投与例において、本剤の経口クリアランスが約 5 倍に増加し、Cmax 及び AUC はそれぞれ 66% 及び 80% 低下した。																																	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																	
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に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。	本剤及びこれらの薬剤の中中枢神経抑制作用による。																																	
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。																																	
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。																																	
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。																																	
CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。																																	
CYP3A4 を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。																																	
CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。																																	

一般的名称	クエチアピンマル酸塩			リスペリドン
	強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール等	本剤の作用を増強するおそれがあるの で、個々の患者の症状及び 忍容性に注意し、本剤を減 量するなどして慎重に投与 すること。 併用により本剤の血漿中濃 度が高値となり、QT 間隔が 延長するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4を強く阻害するた め、血漿中濃度が上昇する 可能性がある。 外国人に強いCYP3A4阻害剤 であるケトコナゾール（経 口剤：国内未発売）を併用 投与したとき、クエチア ピンのC _{max} 及びAUCはそれ ぞれ単独投与の3.35倍及び 6.22倍であった。	
	CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン等	本剤の作用を増強するおそれがあるの で、個々の患者の症状及び 忍容性に注意し、慎重に投 与すること。	本剤の主要代謝酵素であ るCYP3A4を阻害するた め、血漿中濃度が上昇する 可能性がある。	
注) これらの薬剤を投与中止する場合には、本剤の減量を要することがある。				
4. 副作用				
<p>承認時までの臨床試験では、錠剤投与症例 584 例中 365 例 (62.5%) に副作用が認められ、主な副作用は不眠 (19.3%)、神経過敏 (17.8%)、傾眠 (14.2%)、倦怠感 (10.8%)、不安 (10.6%) であった。また、臨床検査値の異常変動は、ALT (GPT) 上昇 (8.3%)、CK (CPK) 上昇 (7.4%)、T₄ 減少 (7.1%)、AST (GOT) 上昇 (6.6%)、プロラクチン上昇 (6.3%)、LDH 上昇 (5.5%) 等であった。</p> <p>市販後の調査では、1,158 例中 309 例 (26.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は傾眠 (4.3%)、高血糖 (3.3%)、便秘 (1.9%)、肝機能障害 (1.6%)、倦怠感 (1.3%) であった。また、臨床検査値異常は、ALT (GPT) 上昇 (2.0%)、CK (CPK) 上昇 (1.9%)、体重増加 (1.3%)、コレステロール増加 (1.1%)、γ-GTP 上昇 (1.0%) 等であった。</p> <p>(再審査結果通知：2010年3月)</p>			<p>4. 副作用</p> <p><統合失調症></p> <p>統合失調症患者を対象とした承認時及び再審査終了時における総症例 4,625 例中、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 1,445 例 (31.24%) 3,675 件に認められた。その主なものはアカシジア 229 例 (4.95%)、不眠症 190 例 (4.11%)、振戦 142 例 (3.07%)、便秘 138 例 (2.98%)、易刺激性 138 例 (2.98%)、傾眠 118 例 (2.55%)、流涎過多 117 例 (2.53%)、不安 110 例 (2.38%)、倦怠感 106 例 (2.29%)、筋固縮 93 例 (2.01%) であった。</p> <p><小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性></p> <p>小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした国内臨床試験において、副作用 (臨床検査値異常を含む) は 38 例中 32 例 (84.2%) に認められた。その主なものは傾眠 24 例 (63.2%)、体重増加 13 例 (34.2%)、食欲亢進 10 例 (26.3%)、高プロラクチン血症 4 例 (10.5%)、不安 3 例 (7.9%)、よだれ 3 例 (7.9%)、浮動性めまい 2 例 (5.3%)、便秘 2 例 (5.3%)、倦怠感 2 例 (5.3%) であった。(承認時)</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出した。</p>	
以下の副作用は、上記の試験・調査あるいは自発報告等で認められたものである。				
(1) 重大な副作用				
<p>1) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡：高血糖 (1~5%未満) があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (いずれも頻度不明[※]) から死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがあるので、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</p>				
<p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.15%)：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の低下がみられることがある。なお、高熱</p>				

一般的名称	クエチアピンフマル酸塩	リスペリドン
	<p>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。</p> <p>2) 低血糖：低血糖（頻度不明^{注1)}）があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 悪性症候群 (Syndrome malin)：悪性症候群（1%未満）があらわれることがあるので、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、それにひきつづ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 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。</p> <p>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、死亡した例が報告されている。</p> <p>4) 横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>5) 痙攣：痙攣（1%未満）があらわれることがある。このような症状があらわ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。</p> <p>6) 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症（頻度不明^{注1)}）、白血球減少（1～5%未満）があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、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。</p> <p>7) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP、AI-P の上昇等を伴う肝機能障害（1～5%未満）、黄疸（頻度不明^{注1)}）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。</p> <p>8) 麻痺性イレウス：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）を来し、麻痺性イレウス（1%未満）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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 遅発性ジスキネジア：口周部等の不随意運動（1%未満）があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症（いずれも頻度不明^{注1)}）等の血栓塞栓症が報告されているので、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。</p> <p>注) 国内自発報告の副作用のため頻度不明。</p>	<p>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。</p> <p>(2) 遅発性ジスキネジア (0.15%)：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>(3) 麻痺性イレウス (0.06%)：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）を来し、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。</p> <p>(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)（頻度不明）^{注1)}：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがある。</p> <p>(5) 肝機能障害 (0.97%)、黄疸（頻度不明）^{注1)}：AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 横紋筋融解症 (0.02%)：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>(7) 不整脈 (0.35%)：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 脳血管障害 (0.04%)：脳血管障害があらわれることがあるので、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。</p> <p>(9) 高血糖 (0.04%)、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注1)}：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、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、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等の適切な処置を行うこと。[「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(10) 低血糖（頻度不明）^{注1)}：低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(11) 無顆粒球症（頻度不明）^{注1)}、白血球減少 (0.56%)：無顆粒球症、白血球減少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。</p> <p>(12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^{注1)}：抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼</p>

一般的名称	クエチアピン fumarate				リスペリドン			
	(2) その他の副作用				<p>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。[「重要な基本的注意」の項参照]</p> <p>(13) 持続勃起症（頻度不明）^{注1)}：α 交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。</p>			
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}		1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
精神神経系	不眠、易刺激性、傾眠	不安、頭痛、めまい	焦躁感、鎮静、幻覚の顕在化、健忘、攻撃的反応、意識レベルの低下、昏迷、神経症、妄想の顕在化、リビドー亢進、感情不安定、激越、錯乱、思考異常、自殺企図、人格障害、躁病反応、多幸症、舞踏病様アテトーシス、片頭痛、悪夢、うつ病、独語、衝動行為、自動症、せん妄、敵意	統合失調性反応、協調不能、レストレスレッグス症候群、軽躁、注意力障害、過眠症、自殺念慮、自傷行動	感染症および寄生虫症		気管支炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、肺炎	胃腸炎、感染、膀胱炎、耳感染、インフルエンザ、限局性感染、気道感染、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎
錐体外路症状		アカシジア、振戦、構音障害、筋強剛、流涎、ブラジキネジア（動作緩慢）、歩行異常、ジスキネジア、嚔下障害	ジストニア、眼球回転発作、パーキンソン症候群	構語障害、錐体外路障害	血液およびリンパ系障害		貧血、血小板減少症	好中球減少症
血液			顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少	白血球数増加	免疫系障害 ^{注2)}			アナフィラキシー反応、過敏症
循環器系		頻脈、起立性低血圧、心悸亢進、心電図異常	低血圧、高血圧、徐脈、不整脈、失神	血管拡張、動悸、心電図QT延長	内分泌障害		高プロラクチン血症	
肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇	ビリルビン血症	肝機能検査異常	代謝および栄養障害		食欲不振、高脂血症、食欲亢進、多飲症、食欲減退	高尿酸血症、水中毒
					精神障害	不眠症、不安、激越	妄想、うつ病、幻覚、抑うつ症状、躁病、被害妄想、精神症状、睡眠障害、緊張、自殺企図、錯乱状態、リビドー亢進、徘徊	リビドー減退、神経過敏、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢

一般的名称	クエチアピン fumarate				リスペリドン			
呼吸器系			去痰困難、鼻炎	咳増加、鼻閉	神経系障害 ^{注3)}	アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー	鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジア、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、味覚異常、記憶障害、てんかん	末梢性ニューロパチー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害、意識消失
消化器系		便秘、食欲不振、嘔気	食欲亢進、嘔吐、腹痛、下痢、消化不良、胃炎、胃不快感	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、過食、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎				
眼			瞳孔反射障害	弱視、結膜炎	眼障害	調節障害、眼球回転発作、眼瞼痙攣、視力低下	眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障、術中虹彩緊張低下症候群	
代謝・内分泌		高プロラクチン血症、T ₄ 減少、高コレステロール血症	T ₃ 減少、月経異常、甲状腺疾患、高脂血症、高カリウム血症、肥満症	痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症、TSH減少、TSH上昇、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、尿糖陽性、FT ₄ 減少、乳汁漏出症				
過敏症			発疹	血管浮腫、そう痒、湿疹	耳および迷路障害		耳痛、回転性めまい、耳鳴	
泌尿器系			排尿障害、排尿困難、尿失禁、尿閉、BUN上昇	持続勃起、射精異常、インポテンス、頻尿、膀胱炎、尿蛋白陽性				
心臓障害 ^{注4)}					心臓障害 ^{注4)}	頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮、不整脈	徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈	
血管障害 ^{注5)}								起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害					呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻閉	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気	
胃腸障害								便秘、流涎過多、悪心

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	クエチアピン fumarate				リスペリドン			
その他		倦怠感, 無力症, CK (CPK) 上昇, 口内乾燥, 体重増加	意欲低下, 多汗, 発熱, 体重減少, 胸痛, 筋痛, 舌麻痺, しびれ感, 背部痛, 浮腫, 末梢浮腫, ほてり, 歯痛, 関節痛	顔面浮腫, 頸部硬直, 腫瘍, 過量投与, 骨盤痛, 歯牙障害, 関節症, 滑液包炎, 筋無力症, 痙縮, 悪化反応, 偶発外傷, 耳の障害, 味覚倒錯, ざ瘡, 脱毛症, 薬剤離脱症候群 (不眠, 悪心, 頭痛, 下痢, 嘔吐), 口渇, 回転性めまい, 悪寒, 靱帯捻挫	肝胆道系障害 ^{注2)}		肝機能異常	
					皮膚および皮下組織障害		多汗症, 発疹, そう痒症, 湿疹, 過角化, 紅斑	ざ瘡, 脱毛症, 血管浮腫, 皮膚乾燥, 頭部秕糠疹, 脂漏性皮膚炎, 皮膚変色, 皮膚病変, 蕁麻疹, 水疱
					筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	筋肉痛, 斜頸, 筋攣縮, 関節硬直, 筋力低下	背部痛, 四肢痛, 関節痛, 姿勢異常, 筋骨格痛, 頸部痛, 筋骨格系胸痛, 筋痙縮
					腎および尿路障害 ^{注6)}		排尿困難, 尿閉, 頻尿, 尿失禁	
					生殖系および乳房障害	月経障害	無月経, 乳汁漏出症, 不規則月経, 射精障害	女性化乳房, 性機能不全, 乳房不快感, 勃起不全, 月経遅延, 希発月経, 腔分泌物異常, 乳房腫大, 乳房分泌
					全身障害および投与局所様態	易刺激性, 倦怠感	口渇, 無力症, 疲労, 歩行障害, 発熱, 気分不良, 胸部不快感, 胸痛, 顔面浮腫, 末梢性浮腫, 疼痛, 不活発	浮腫, 低体温, インフルエンザ様疾患, 悪寒, 薬剤離脱症候群
	注) 外国の副作用、国内自発報告及び同一有効成分含有のピプレソンの副作用のため頻度不明。							

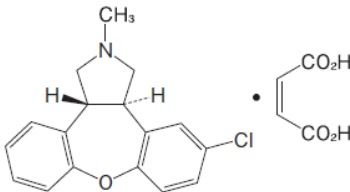
一般的名称	クエチアピンフマル酸塩	リスペリドン	
		臨床検査 ALT (GPT) 増加, CK (CPK) 増加	AST(GOT)増加, 血中クレアチニン増加, 血中ブドウ糖増加, LDH 増加, 血圧低下, 血中プロラクチン増加, 血中ナトリウム減少, 血中トリグリセリド増加, 血中尿素増加, 心電図異常 ^{注4)} , 心電図QT延長 ^{注4)} , 好酸球数増加, γ -GTP 増加, グリコヘモグロビン増加, 血小板数減少, 総蛋白減少, 体重減少, 白血球数減少, 白血球数増加, 尿中蛋白陽性, AI-P 増加, ヘマトクリット減少
		傷害・中毒および処置合併症	転倒・転落 引っかき傷, 処置による疼痛
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では少量（例えば1回 25 mg 日1回）から投与を開始し, 1日増量幅を 25~50 mg にするなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[高齢者では非高齢者に比べてクエチアピンの経口クリアランスが 30~50%低く, AUC は約 1.5 倍であり, 高い血中濃度が持続する傾向が認められている（「薬物動態」の項参照）。また, 海外臨床試験において非高齢者と比較し, 起立性低血圧の発現頻度が増加する傾向が認められている。]</p> <p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦等: 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。[妊娠中の投与に</p>	<p>注1) 本剤の国内臨床試験又は使用成績調査では認められなかったが, 外国臨床試験又は市販後において認められた副作用, 並びにリスペリドン持効性懸濁注射液で認められ, 国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。</p> <p>注2) 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。</p> <p>注3) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等, 適切な処置を行うこと。</p> <p>注4) 心電図に異常があらわ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。</p> <p>注5) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。</p> <p>注6) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく, また, 腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し, 半減期が延長することがあるので, 少量（1回 0.5 mg）から投与するなど, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。[妊娠中の投与に関する安</p>		

一般的名称	クエチアピンフマル酸塩	リスペリドン
	<p>関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児への移行が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、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。]</p> <p>(2) 授乳婦：授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[母乳中へ移行することが報告されている。]</p> <p>7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>8. 過量投与 症状： 主な症状は傾眠、鎮静、頻脈、低血圧等である。まれに昏睡、死亡に至る症例が報告されている。 処置： 本剤に特異的な解毒剤はないため維持療法を行うこと。早期の胃洗浄は有効である。呼吸抑制があらわれた場合には気道の確保、人工呼吸等の適切な処置を行うこと。低血圧があらわれた場合には輸液、交感神経作動薬の投与等の適切な処置を行うこと。ただし、アドレナリン、ドパミンは、本剤のα-受容体遮断作用により低血圧を悪化させる可能性があるため投与しないこと。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時： 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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p> <p>10. その他の注意 (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。 (2) 国内臨床試験において、本剤と因果関係が不明の心筋梗塞、出血性胃潰瘍が報告されている。また、申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎不全が報告されている。 (3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型</p>	<p>全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、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。]</p> <p>2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている。]</p> <p>7. 小児等への投与 統合失調症：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：低出生体重児、新生児、乳児、5 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状： 一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT 延長、錐体外路症状等である。 処置： 特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。</p> <p>9. 適用上の注意 # 薬剤交付時 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報告されている。]</p> <p>## 1) 薬剤交付時 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報告されている。]</p> <p>2) 服用時（OD 錠のみの注意事項） (1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、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。 (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。</p> <p>### 1) 投与経路：内服用にのみ使用させること。 2) 薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。</p> <p>3) 配合変化 抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デバケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-P シロップ（ヒドロキシジン）との配合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。</p> <p>10. その他の注意 (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。 (2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む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</p>

一般的名称	クエチアピン fumarate	リスパデル
	<p>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するとの報告がある。</p> <p>(4) イヌで長期大量（100 mg/kg/日を6及び12カ月間）経口投与により、コレステロール合成阻害によると考えられる三角状後白内障が認められた。しかし、カニクイザル（最大225 mg/kg/日を56週間）及びげっ歯類に投与しても白内障は認められなかった。また、臨床試験においても、本剤と関連した角膜混濁は認められなかった。</p> <p>(5) ラットに24カ月間経口投与したがん原性試験において、20 mg/kg/日以上での雌の投与群で乳腺腫瘍の発現頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍の所見は、げっ歯類においてプロラクチンと関連した所見として報告されているが、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていない。</p>	<p>するとの報告がある。</p> <p>3) 本剤を含むα_1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。</p> <p>4) 本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。</p> <p>5) げっ歯類（マウス、ラット）に臨床常用量の4.7~75倍（0.63~10 mg/kg/日）を18~25カ月間経口投与したがん原性試験において、0.63 mg/kg/日以上で乳腺腫瘍（マウス、ラット）、2.5 mg/kg/日以上で下垂体腫瘍（マウス）及び膵臓内分泌部腫瘍（ラット）の発現頻度の上昇が報告されている。これらの所見は、プロラクチンに関連した変化として、げっ歯類ではよく知られている。</p>
添付文書の作成年月	2017年10月改訂	2016年2月改訂
備考	—	<p># : リスパデル錠, リスパデル細粒のみの記載</p> <p>## : リスパデル OD 錠のみの記載</p> <p>### : リスパデル内用液のみの記載</p>

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-4 同種同効品一覧表

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩
販売名	シクレスト舌下錠 5 mg, シクレスト舌下錠 10 mg
会社名	製造販売元：Meiji Seika ファルマ株式会社
承認年月日	2016年3月28日
再審査・再評価	再審査期間 8年間（2024年3月27日満了）
規制区分	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤形・含量	舌下錠 5 mg： 1錠中アセナピンマレイン酸塩 7.03 mg (アセナピンとして 5.00 mg) 舌下錠 10 mg： 1錠中アセナピンマレイン酸塩 14.06 mg (アセナピンとして 10.00 mg)
効能・効果	統合失調症
効能・効果に関連する使用上の注意	—
用法・用量	通常，成人にはアセナピンとして 1回 5 mg を 1日 2回舌下投与から投与を開始する。なお，維持用量は 1回 5 mg を 1日 2回，最高用量は 1回 10 mg を 1日 2回までとするが，年齢，症状に応じ適宜増減すること。
用法・用量に関連する使用上の注意	本剤の舌下投与後 10 分間は飲食を避けること [バイオアベイラビリティが低下する可能性がある]。
警告	—
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 昏睡状態の患者 [昏睡状態を悪化させるおそれがある。] (3) パルビツール酸誘導体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。] (4) アドレナリンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照] (5) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者 [血中濃度が上昇することがある。 (【薬物動態】の項参照)]
使用上の注意	(1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 心・血管疾患，脳血管障害，低血圧又はこれらの既往歴のある患者 [本剤の投与により血圧降下が見られることがある。] 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 [本剤の投与により痙攣閾値を低下させるおそれがある。] 3) 不整脈の既往歴のある患者，先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者 [本剤の投与により QT 延長が見られるおそれがある。] 4) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 [本剤の投与により自殺念慮，自殺企図が見られることがある。] 5) 高齢者 [「高齢者への投与」，【薬物動態】の項参照] 6) 中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩	
	<p>患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〔【薬物動態】の項参照）〕</p> <p>7) 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〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>8) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。〕</p> <p>(2) 重要な基本的注意</p> <p>1) 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。</p> <p>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、頻尿等の症状の発現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。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>3) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>4) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記2)及び3)の副作用が発現する可能性があることを、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）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>5) 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。</p> <p>6) 本剤の投与により、体重の変動（増加、減少）を来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、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(3) 相互作用 本剤は肝薬物代謝酵素 CYP1A2 の基質である。また、本剤は CYP2D6 を軽度に阻害する。</p> <p>1) [併用禁忌]（併用しないこと）</p>	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法
		機序・危険因子

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩		
アドレナリン (ボスミン)	アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。	
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	
中枢神経抑制剤 (バルビツール酸誘導体等) アルコール	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。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。	
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	
降圧剤	降圧作用が増強するおそれがある。	本剤の α 受容体遮断作用により降圧剤の作用を増強する可能性がある。	
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させるおそれがある。	併用により抗コリン作用が強くなる可能性がある。	
CYP1A2 を阻害する薬剤 (フルボキサミン等)	本剤の血中濃度が増加し、作用を増強するおそれがある。	これらの薬剤は CYP1A2 を阻害することから本剤の代謝が阻害される可能性がある。	

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩		
	パロキセチン	本剤投与中に、パロキセチンを単回投与した際に、パロキセチンのCmax及びAUCがそれぞれ82%及び92%増加したとの報告がある。本剤投与中に、パロキセチンの投与を開始する場合には、パロキセチンの投与開始量を適宜減量するなど慎重に投与し、観察を十分に行うこと。	パロキセチンはCYP2D6で代謝され、CYP2D6阻害作用を有する。本剤はパロキセチンのCYP2D6阻害作用を増強する可能性がある。
<p>(4) 副作用</p> <p>承認時までに実施されたプラセボ対照比較試験（国際共同第Ⅲ相試験）及び長期投与試験（国際共同長期継続投与試験、国内長期投与試験）における安全性評価対象例 557 例中（日本人患者 365 例を含む）、副作用（臨床検査値異常含む）が 369 例（66.2%）に認められた。主な副作用は、傾眠 72 例（12.9%）、口の感覚鈍麻 56 例（10.1%）、アカシジア 47 例（8.4%）、錐体外路障害 35 例（6.3%）、体重増加 35 例（6.3%）、浮動性めまい 29 例（5.2%）であった。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>① 悪性症候群（Syndrome malin）（1%未満） 悪性症候群があらわれることがあるので、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（CPK）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、急性腎不全に至ることがあるので注意すること。</p> <p>② 遅発性ジスキネジア（1%未満） 口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。</p> <p>③ 肝機能障害（頻度不明）^{注2)} AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害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。</p> <p>④ ショック、アナフィラキシー（頻度不明）^{注2)} ショック、アナフィラキシー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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>⑤ 舌腫脹（1%未満）、咽頭浮腫（頻度不明）^{注2)} 舌腫脹、咽頭浮腫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。なお、嚥下障害、呼吸困難等を伴うことがあるので注意すること。</p> <p>⑥ 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）^{注2)} 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、</p>			

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩				
	<p>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。</p> <p>⑦ 低血糖（頻度不明）^{注2)} 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。</p> <p>⑧ 横紋筋融解症（頻度不明）^{注2)} 横紋筋融解症があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。</p> <p>⑨ 無顆粒球症（頻度不明）^{注2)}、白血球減少（1%未満） 無顆粒球症、白血球減少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。</p> <p>⑩ 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）^{注2)} 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、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。</p> <p>⑪ 痙攣（1%未満） 痙攣があらわれることがあるので、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。</p> <p>⑫ 麻痺性イレウス（頻度不明）^{注2)} 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）を来し、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) その他の副作用 下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</p>				
	種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
血液及びリンパ系障害	—	—	—	—	好中球減少症
内分泌障害	—	—	高プロラクチン血症	—	—
代謝及び栄養障害	—	—	—	食欲亢進、脂質異常症、食欲減退、高脂血症	体液貯留
精神障害	—	—	激越、不眠症	攻撃性、不安、易刺激性、気分動揺、パニック発作、落ち着きのなさ、睡眠障害、自殺念慮	錯乱状態、精神病性障害、悪夢、躁病、うつ病

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩			
神経系障害	アカシジア, 浮動性めまい, 錐体外路障害, 傾眠	味覚異常, 頭痛, パーキンソンズム, 鎮静, 振戦	運動緩慢, 構語障害, ジスキネジア, ジストニア, 感覚鈍麻, 失神, 舌の麻痺, 口下顎ジストニア	下肢静止不能症候群
眼障害	—	—	調節障害, 眼痛, 眼球回転発作, 霧視	—
心臓障害	—	—	動悸, 洞性徐脈, 頻脈	洞性頻脈, 脚ブロック
血管障害	—	—	高血圧, 低血圧	起立性低血圧
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害	—	—	呼吸困難	咽喉絞扼感, 咽頭感覚鈍麻
胃腸障害	口の感覚鈍麻	便秘, 悪心, 口腔内不快感, 流涎過多, 嘔吐, 口の錯感覚	口腔内潰瘍形成, 腹部不快感, 嚥下障害, 舌痛	変色歯, 口内炎, 口腔粘膜水疱形成
肝胆道系障害	—	肝機能異常	—	—
皮膚及び皮下組織障害	—	—	異汗性湿疹, そう痒症, 小水疱性湿疹, 多汗症, 発疹, 脱毛症	顔面腫脹, 蕁麻疹, 血管浮腫, 全身性皮膚疹
筋骨格系及び結合組織障害	—	—	筋固縮, 筋緊張, 筋骨格硬直, 四肢痛, 筋肉痛, 関節痛	筋痙縮, 筋攣縮, 関節腫脹, 筋力低下
腎及び尿路障害	—	—	—	遺尿, 尿失禁
生殖系及び乳房障害	—	—	不規則月経	乳汁漏出症, 無月経
免疫系障害	—	—	—	過敏症

一般的名称		アセナピンマレイン酸塩		
一般・全身障害及び投与部位の状態	—	口渇, 倦怠感	無力症, 胸部不快感, 疲労感, 歩行障害, 末梢性浮腫, 浮腫	異常感, 局所腫脹
臨床検査	体重増加	ALT (GPT) 増加, AST (GOT) 増加, 血中CPK 増加, 血中プロラクチン増加, γ -GTP 増加, 体重減少	血中コレステロール増加, 血中ブドウ糖増加, 血中インスリン増加, 血中トリグリセリド増加, 心電図QT延長, 好酸球数増加, グリコヘモグロビン増加, 低比重リポ蛋白増加, 尿中蛋白陽性, 血中ALP増加	心拍数増加, 血圧上昇
その他	—	—	転倒	—

注2) 国際共同第Ⅲ相試験及び国際共同長期継続投与試験以外の外国の臨床試験, 市販後において認められた副作用又は類薬において認められた副作用のため頻度不明

(5) 高齢者への投与
高齢者の薬物動態試験で曝露量の増加が認められているので, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[【薬物動態】の項参照]

(6) 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合, 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。動物実験(ウサギ, ラット)では, 生殖発生毒性試験において催奇形性は認められなかったが, 着床後胚損失率・出生児死亡数の増加(ラット), 胎児・出生児の体重増加抑制(ウサギ, ラット), 出生児の身体・機能発達への影響(ラット)が認められた。]
2) 授乳中の婦人に投与する場合には, 授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中に移行することが報告されている。]

(7) 小児等への投与
低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経験がない。]

(8) 過量投与
症状: 過量投与に関する情報は少ないが, 臨床症状として激越, 錯乱状態, アカシジア, 口腔顔面ジストニア, 鎮静の症状及び無症候性心電図所見(徐脈, 上室性波形及び心室内伝導遅延)が報告されている。
過量投与の管理: 特異的解毒剤は知られていない。

一般的名称	アセナピンマレイン酸塩
	<p>本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。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。</p> <p>低血圧及び循環虚脱の場合には、静脈内注入剤や交感神経作動薬などを用いて、適切な方法で治療する。アドレナリン、ドパミンあるいは他のβ刺激薬は低血圧を更に悪化させる可能性があるため、使用すべきではない。重度の錐体外路症状の場合は、抗コリン薬を投与する。患者が回復するまで、綿密な医学的監視とモニタリングを継続する。</p> <p>(9) 適用上の注意 以下の点について、患者等に指導すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) プリスターシートから取り出して舌下投与すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] 2) プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、錠剤をゆっくりつまんで取り出すこと。錠剤をつぶさないこと。欠けや割れが生じた場合は全量を舌下に入れること。[本剤は通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとしたり、シートを切ったり、破ったりすると割れることがある。] 3) 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに舌下に入れること。 4) 本剤は舌下の口腔粘膜より吸収されて効果を発現するため、飲み込まないこと。 5) 水なしで投与し、舌下投与後10分間は飲食を避けること。 <p>(10) その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤による治療中、原因不明の死亡が報告されている。 2) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした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。
添付文書の作成年月	2017年6月
備考	—

レキサルティ錠 1 mg

レキサルティ錠 2 mg

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次	2
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.2 効能・効果，用法・用量及び使用上の注意の設定根拠	8
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	8
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	14
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	16

抗精神病薬

レキサルティ[®]錠 1mg
レキサルティ[®]錠 2mg

プレクスピプラゾール錠

Rexulti[®] tablets

貯 法：室温保存

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

	レキサルティ錠1mg	レキサルティ錠2mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2015年 7 月	

〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕



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. 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。]
3. アドレナリンを投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
レキサルティ錠 1mg	1錠中 プレクスピプラゾール 1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
レキサルティ錠 2mg	1錠中 プレクスピプラゾール 2mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

2. 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
レキサルティ錠 1mg	淡黄色のフィルムコーティング錠		6.1	2.7	約93	BRX 1
レキサルティ錠 2mg	淡緑色のフィルムコーティング錠		6.1	2.7	約93	BRX 2

〔効能・効果〕

統合失調症

〔用法・用量〕

通常、成人にはプ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。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (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)。
- (2)本剤とCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は強いCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合及びCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に用法・用量の調節を行うこと。(「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照)

CYP2D6阻害剤又は強いCYP3A4阻害剤のいずれかを併用	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	
CYP2D6阻害剤及び強いCYP3A4阻害剤のいずれも併用	1回1mgを2日に1回
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が強いCYP3A4阻害剤を併用	

- (3)高度腎機能障害(クレアチニンクリアランスが30mL/min未満)、又は中等度から重度の肝機能障害(Child-Pugh分類B又はC)のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、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。(「薬物動態」の項参照)

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者[本剤の投与により血圧降下があらわれることがある。]
- (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。]
- (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。](「2. 重要な基本的注意(3)、(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (4)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)肝機能障害のある患者[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。](「薬物動態」の項参照)
- (6)腎機能障害のある患者[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。](「薬物動態」の項参照)
- (7)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (2)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。
- (3)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。(「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (4)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(3)の副作用が発現する可能性があることを、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。(「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 5)高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (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。

- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が発現するおそれがあるので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用 8) 肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照)

3. 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。(「薬物動態」の項参照)

(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 ボスミン	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。

(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
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。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。 《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 《薬物動態》の項参照)
強いCYP3A4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	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。 《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 《薬物動態》の項参照)
肝代謝酵素(特にCYP3A4)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	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。 《薬物動態》の項参照)

4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった578例中、臨床検査値の異常を含む副作用が233例(40.3%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(5.7%)、高プロラクチン血症(4.0%)であった。また、外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験において安全性解析の対象となった942例中、臨床検査値の異常を含む副作用が314例(33.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛(6.3%)、不眠(5.7%)であった。

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(頻度不明*)

悪性症候群があらわれることがあるので、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(CPK)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。

2) 遅発性ジスキネジア(頻度不明*)

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。

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。

4) 横紋筋融解症(頻度不明*)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

5) 高血糖(0.1%)、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。(「1. 慎重投与(3)」の項及び「2. 重要な基本的注意(3)、(4)」の項参照)

6) 痙攣(0.1%)

痙攣があらわれることがあるので、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。

7) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少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。

8) 肺塞栓症(0.1%)、深部静脈血栓症(0.1%)

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。(「2. 重要な基本的注意(8)」の項参照)

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系		不眠、頭痛、傾眠、激越、浮動性めまい、鎮静	落ち着きのなさ、不安、悪夢、回転性めまい、体位性めまい、自殺念慮、精神病性障害、歯ぎしり、神経過敏、異常な夢、チック、無為、平衡障害、敵意、錯覚、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	
錐体外路症状	アカシジア	振戦、錐体外路障害	ジスキネジア、パーキンソン症候群、流涎、筋骨格硬直、筋固縮、ジストニア、筋痙縮、運動緩慢、精神運動亢進	
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、低血圧	
消化器		悪心、便秘	口内乾燥、食欲不振、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、食欲亢進、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、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛	嚥下障害
血液			白血球増多、貧血、APTT延長、血小板減少、ヘモグロビン低下、好中球減少、好中球増多	

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
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、高コルチコイド症、遊離サイロキシシン減少、血中プロラクチン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシシン増加	
泌尿器			尿中血陽性、尿閉、頻尿	
肝臓			肝障害、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、血中ビリルビン増加、 γ -GTP上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH上昇	
過敏症			発疹、痒痒症、紅斑	
皮膚			皮膚炎、ざ瘡、逆むけ、皮膚乾燥	
代謝異常		CK(CPK)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	
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血	
眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、眼球回転発作、結膜炎、眼瞼下垂、羞明	
その他		体重増加	疲労、倦怠感、体重減少、口渇、ほてり、筋肉痛、無力症、歩行障害、疼痛、重感、背部痛、顎痛、筋攣縮、筋緊張、灼熱感、頸部痛、性器出血、非心臓性胸痛、四肢痛、関節硬直、カンジダ症、真菌感染	体温調節障害

*：外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外に外国のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

高齢者は一般的に生理機能が低下していることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。〕

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験(ラット)で乳汁移行が認められている¹⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、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。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気処置を必要に応じて行うこと。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。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(〔薬物動態〕の項参照)、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。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：

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、更には穿孔を起こして縦隔炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- (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。
- (2)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。
- (3)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした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。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)単回投与

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

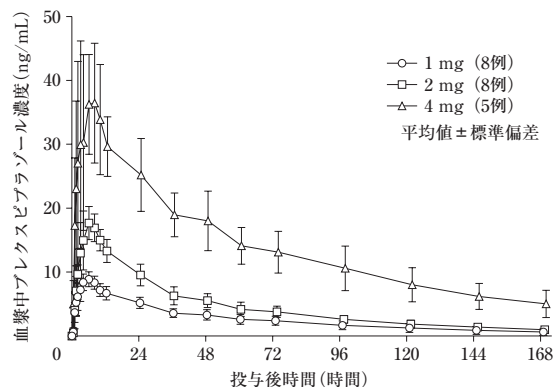


図1 健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

表1 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg	8	6.00 (2.0~6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2mg	8	6.00 (4.0~8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4mg	5	6.00 (3.0~8.0)	37.29 ± 9.77	2860 ± 725.2	66.58 ± 17.81

(平均値 ± 標準偏差、 t_{max} のみ中央値(最小値~最大値))

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(〔用法・用量〕の項参照)。

(2)反復投与

統合失調症患者に本剤1mg及び4mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、未変化体の血漿中濃度は投与10日で定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期はそれぞれ92時間及び71時間であった(表2)³⁾。

表2 本剤反復投与時の薬物動態パラメータ

	例数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg					
反復投与1日目	7	4.10 (1.3~8.0)	10.24 ± 4.95	159.5 ± 67.11	-
反復投与14日目	6	5.00 (2.0~7.9)	29.30 ± 15.08	537.0 ± 263.5	91.85 ± 47.63
4mg					
反復投与1日目	8	6.00 (4.0~8.3)	37.03 ± 13.50	601.4 ± 197.2	-
反復投与14日目	7	4.00 (1.8~4.3)	164.63 ± 101.96	3238 ± 2184	70.63 ± 26.90

(平均値 ± 標準偏差、 t_{max} のみ中央値(最小値~最大値)、-：算出せず)

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(〔用法・用量〕の項参照)。

(3) 食事の影響

本剤のC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁴⁾。

(4) 絶対的生物学利用率(外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的生物学利用率は102%であった⁵⁾。

2. 蛋白結合

主としてアルブミン及びα₁酸性糖蛋白質に結合し、ヒト血清蛋白結合率は、99.8%以上であった(*in vitro*、平衡透析法)⁶⁾。

3. 代謝

主にCYP3A4とCYP2D6が関与し、主要代謝物であるスルホキシド体(DM-3411)が産生された^{7, 8)}。投与14日目では未変化体に対するDM-3411のAUCの割合は23~41%であった⁹⁾(外国人による成績)。

統合失調症患者に本剤1mg及び4mgを食後1日1回14日間反復投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer, IM: Intermediate Metabolizer)の薬物動態パラメータを表3に示す³⁾。

表3 CYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータ

投与量	CYP2D6 遺伝子型	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
	IM	1	7.70	16.01	294.2	179.2
4mg	EM	4	3.00 (1.8~4.3)	87.10 ± 23.53	1563 ± 530.1	61.26 ± 31.29
	IM	3	4.00 (3.9~4.1)	268.0 ± 48.02	5470 ± 900.5	83.33 ± 17.42

(平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値))

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(〔用法・用量〕の項参照)。

健康成人に本剤2mgを空腹時単回投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer, PM: Poor Metabolizer)の薬物動態パラメータを表4に示す。

表4 CYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータ

投与量	CYP2D6 遺伝子型	例数	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
	PM	6	5.52 (1.0~8.0)	29.2 ± 6.63	3439 ± 1477	79.9 ± 11.7

(平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値))

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識プレクスピラゾール2mgを経口投与したとき、投与放射能の46.0%及び24.6%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄された。未変化体は糞便中及び尿中にそれぞれ14%及び0.14%排泄された⁸⁾。

5. 相互作用(外国人による成績)

1) ケトコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール400mgとプレクスピラゾール2mgの併用により、プレクスピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び97%増加した¹⁰⁾。

2) キニジン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン324mgとプレクスピラゾール2mgの併用により、プレクスピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ11%及び94%増加した¹⁰⁾。

3) リファンピシン

健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgとプレクスピラゾール4mgの併用投与により、プレクスピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ31%及び73%低下した¹¹⁾。

4) 活性炭

健康成人において、プレクスピラゾール2mg投与1時間後の活性炭(経口活性炭/ソルビトール50g/240mL)投与で、プレクスピラゾールのC_{max}は約5~23%、AUCは約31~46%低下した¹²⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害: 高度腎機能障害被験者10例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)に本剤3mgを空腹時単回経口投与した時のAUCは、腎機能正常被験者(クレアチニンクリアランス80mL/min超)と比べて1.7倍であった。高度腎機能障害被験者においても未変化体の血漿蛋白結合率は99%以上、未変化体の腎排泄は1%未満であった¹³⁾。

肝障害: 肝機能障害被験者22例(Child-Pugh A~C)に本剤2mgを空腹時単回経口投与した時、軽度あるいは中等度肝障害被験者は、肝機能正常被験者と比べてC_{max}で差はなく、AUCでそれぞれ1.3倍及び1.7倍であった。高度肝障害被験者は、C_{max}で0.5倍、AUCで差はなかった。肝機能障害被験者(Child-Pugh A~C)においても未変化体の血漿蛋白結合率は99%以上であった¹⁴⁾。

高齢者(65歳以上)、性別: プレクスピラゾールの薬物動態には年齢及び性別による影響は認められなかった¹⁵⁾。

〔臨床成績〕

1. プラセボ対照二重盲検試験

・統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は表5のとおりであった。本剤2mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p=0.0124、MMRM解析)¹⁶⁾。

表5 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

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

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

b) 検定の多重性は、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、本剤2mg/日群とプラセボ群、本剤4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-5.59 [-10.62, -0.55]、p値は0.0298であった。

c) 本剤4mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤1mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

(外国人による成績)

・統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は、表6のとおりであった。本剤4mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(4mg群p=0.0022、MMRM)¹⁷⁾。

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

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

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

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

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

・統合失調症患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量は表7のとおりであった。本剤2mg群及び4mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群 $p<0.0001$ 、4mg群： $p=0.0006$ 、MMRM)¹⁸。

表7 投与6週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量(FAS、MMRM解析)

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

- a) 固定効果を投与群、施設、時期、投与群と時期の交互作用、共変量をベースライン値、ベースラインと時期の交互作用とし、分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。
- b) 検定の多重性は、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、本剤2mg/日群とプラセボ群、本剤4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、本剤2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-8.18[-12.0, -4.40]、 $p<0.0001$ であった。

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(〔用法・用量〕の項参照)。

2. 長期投与試験

日本人患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験¹⁶⁾からの継続例及び新たに組み入れられた統合失調症患者を対象に実施した非盲検長期投与試験において、プレクスピプラゾール1~4mgを1日1回52週間投与したときのPANSS総スコアの推移は表8のとおりであった¹⁹⁾。

表8 PANSS総スコアの推移(FAS、OC)

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

平均値±標準偏差(評価例数)

a) 国内プラセボ対照二重盲検試験における投与群

注) 本剤の承認された用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mgである(〔用法・用量〕の項参照)。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性

*in vitro*受容体結合試験で、組換え型ヒトセロトニン5-HT_{1A}、ヒトセロトニン5-HT_{2A}及びヒトドパミンD₂受容体に対して高い親和性を示した²⁰⁾。

(2) 統合失調症諸症状関連の動物モデルでの改善作用

*in vivo*試験において、陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、認知機能障害の指標と考えられているフェンシクリジン誘発性の新奇物体の探索行動の低下を抑制した²¹⁾。

2. 作用機序

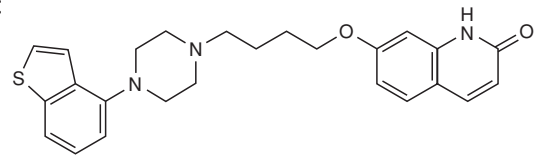
プレクスピプラゾールは、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用及びドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である²⁰⁾。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：プレクスピプラゾール [Brexpiprazole (JAN, INN)]

化学名：7-[4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy]quinolin-2(1H)-one

構造式：



分子式：C₂₅H₂₇N₃O₂S

分子量：433.57

性状：白色(ほとんど白色を含む)の結晶又は結晶性の粉末である。N-メチルピロリドンに溶けやすく、N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

レキサルティ錠1mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠

レキサルティ錠2mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、
[プラスチックボトル]500錠、1,000錠

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 社内資料(ラット乳汁移行性試験)
- 社内資料(国内単回投与試験)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした国内反復投与試験)
- 社内資料(食事の影響試験)
- 社内資料(静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験)
- 社内資料(蛋白結合試験)
- 社内資料(推定代謝経路)
- 社内資料(単回投与時の薬物動態、マスバランス、食事の影響試験)
- 社内資料(統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした反復投与試験)
- 社内資料(CYP阻害剤併用投与による薬物相互作用試験)
- 社内資料(リファンピシン併用投与による薬物相互作用試験)
- 社内資料(活性炭併用投与による薬物相互作用試験)
- 社内資料(腎機能障害患者での薬物動態試験)
- 社内資料(肝機能障害患者での薬物動態試験)
- 社内資料(年齢及び性別の薬物動態への影響)
- 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)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験1)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検試験2)
- 社内資料(統合失調症患者を対象とした国内長期投与試験)
- Maeda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **350**(3), 589-604, 2014
- Maeda, K. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **350**(3), 605-614, 2014

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

1.8.2 効能・効果，用法・用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

統合失調症

1.8.2.1.2 設定根拠

レキサルティ錠の効能・効果は，DSM-IV-TR 分類で統合失調症と診断された患者を対象に国内で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）及び長期投与試験（331-10-003）の結果をもとに設定した。また，国内外ともに統合失調症の診断には DSM-IV-TR が用いられ，精神症状の評価尺度としてはともに PANSS が用いられていることから，国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）とほぼ同様のデザイン，選択・除外基準により海外で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-10-230，331-10-231）の結果も効能・効果設定の根拠として用いることとした。

(1) 国内臨床試験成績

(a) プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）

急性再発の統合失調症患者 447 例を対象に，ブレクスピプラゾール 1 mg，2 mg，4 mg またはプラセボを 1 日 1 回 6 週間経口投与し，プラセボ群に対する優越性を検証した。試験デザインはプラセボ対照二重盲検試験であり，1 mg 群は治療期を通じて 1 mg を投与するのに対して，2 mg 群は 1 mg を開始用量として投与 5 日目に 2 mg に漸増，4 mg 群も同様に 1 mg を開始用量とし，投与 5 日目に 2 mg に漸増して 3 日間投与した後，投与 8 日目に 4 mg に漸増するデザインとした。

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，1 mg 群で-8.26，2 mg 群で-14.95，4 mg 群で-11.49，プラセボ群で-7.63 であった。2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較した結果，有意であったことから（最小二乗平均値の差 = -5.59， $p = 0.0298$ ），2 mg 群とプラセボ群，4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。その結果，プラセボ群と比較して 2 mg 群では統計学的に有意な PANSS 総スコアの減少が認められた（最小二乗平均値の差 = -7.32， $p = 0.0124$ ，MMRM，表 1.8.2-1，図 1.8.2-1）。一方，4 mg 群でプラセボ群に対する有意な差は認められなかったが，その変化量はプラセボ群と比較して数値的に大きかった（最小二乗平均値の差 = -3.86， $p = 0.1959$ ，MMRM）。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 70.4%（81/115 例），2 mg 群で 69.3%（79/114 例），4 mg 群で 65.5%（74/113 例），プラセボ群で 76.7%（89/116 例）であり，ブレクスピプラゾール各群で発現した有害事象の発現割合は，プラセボ群と比べて低かった。また，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と同程度だった [2.7.4.2.1.1 (1) (a) i)参照]。ブレクスピプラゾール各群で発現割合が 5%以上，かつプラセボ群の 2 倍以上の割合で発現した有害事象は，嘔吐（4 mg 群 7.1%，8/113 例，プラセボ群 3.4%，4/116 例），血中プロラクチン増加（4 mg 群 6.2%，7/113 例，プラセボ群 2.6%，3/116 例），

下痢（4 mg 群 5.3%，6/113 例，プラセボ群 1.7%，2/116 例），悪心（2 mg 群 5.3%，6/114 例，プラセボ群 1.7%，2/116 例），齲歯（1 mg 群 5.2%，6/115 例，プラセボ群 0.9%，1/116 例）であった [2.7.4.2.1.1 (3) (a) i参照]。

プラセボ群と比較して発現割合が顕著に増加する有害事象はなかった。また，ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

以上のことより，統合失調症患者に対するブレクスピプラゾールの忍容性が確認され，安全性に大きな問題がないことが示された。

表 1.8.2-1 投与 6 週後における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS, MMRM 解析) (331-10-002)

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

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

b) 検定の多重性は，本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準 0.05 で行い，有意だった場合に，本剤 2 mg/日群とプラセボ群，本剤 4 mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準 0.05 で行う方法で調整された。なお，本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において，群間差 [95%信頼区間] は -5.59 [-10.62, -0.55]，p 値は 0.0298 であった。

c) 本剤 4 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから，本剤 1 mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

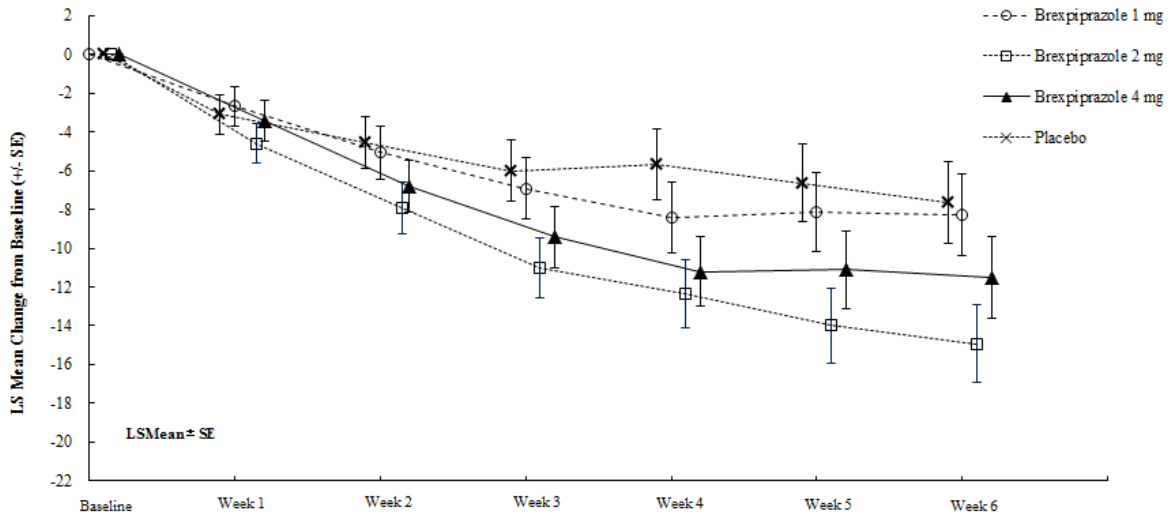


図 1.8.2-1 PANSS 総スコアの各時期のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）（OC）（331-10-002）

(b) 長期投与試験（331-10-003）

長期投与試験（331-10-003）では、プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）から移行した統合失調症患者（継続例）と新たに組み入れられた統合失調症患者（新規例）を対象に、ブレクスピプラゾール 1～4 mg を 1 日 1 回投与し、本剤を長期投与した際の安全性と有効性について検討した。

継続例に関しては、1 日用量を 2 mg/日から開始し、増量基準や忍容性を勘案し投与量を 1～4 mg/日の範囲内で増減しながら 52 週間投与した。

一方、新規例に関しては、投与中の抗精神病薬を 4 週間以内に本剤の単剤治療へ切り替えるため、本剤 1 mg/日から服用を開始し、投与 4 週目までに本剤 2 mg/日の単剤治療となるように、被験者の状態に応じて本剤及び他の抗精神病薬の用量を調整した（切替期）。切替期に続く 52 週間投与は、継続例と同様に 2 mg/日から開始し、増量基準や忍容性を勘案し、投与量を 1～4 mg/日の範囲内で増減しながら投与した（治療期）。

本試験の治療期での投与例は、継続例と新規例あわせて 281 例（継続例 98 例、新規例 183 例）であった。治療期のベースライン時点での PANSS 総スコアは、新規例で 66.93 ± 20.42 （平均値 \pm 標準偏差，以下同様），継続例のうち、331-10-002 試験でプラセボ群だった被験者で 82.52 ± 22.29 ，331-10-002 試験で本剤群だった被験者で 83.51 ± 22.21 であった。最終評価時での PANSS 総スコアは、新規例で 63.82 ± 22.61 ，継続例のうち、331-10-002 試験でプラセボ群だった被験者で 77.56 ± 24.14 ，331-10-002 試験で本剤群だった被験者で 81.86 ± 25.81 であった（表 1.8.2-2）。本剤 1～4 mg/日の長期投与により改善効果が維持されることが確認された。

52 週間の治療期での有害事象の発現割合は、被験者全体で 83.6%（235/281 例）であり、被験者全体で発現割合が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 23.1%（65/281 例），統合失調症 22.4%（63/281 例），アカシジア 8.5%（24/281 例），頭痛 7.8%（22/281 例），体重増加 6.8%（19/281 例），背部痛 6.0%（17/281 例），不眠症 6.0%（17/281 例），傾眠 5.7%（16/281 例）であった [2.7.4.2.1.1 (3) (b) i参照]。原疾患の悪化以外で特定の重篤な有害事象、投与中止に至った

有害事象の発現例数が顕著に増加することもなかった。

長期投与時に顕著に発現割合が高くなる有害事象，投与期間に伴って発現割合が高くなる有害事象はなかったことから，本剤を患者の状態に応じて1～4 mg/日の範囲で長期投与した際に留意すべき安全性上の懸念点は少ないと考えられた。

表 1.8.2-2 PANSS 総スコアの推移 (FAS, OC) (331-10-003)

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

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国内プラセボ対照二重盲検試験における投与群

(2) 海外臨床試験成績

(a) プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-230)

急性再発の統合失調症患者 657 例を対象に，ブレクスピプラゾール 1 mg, 2 mg, 4 mg またはプラセボを 1 日 1 回 6 週間経口投与し，プラセボ群に対する優越性を検証した。試験デザインは国内プラセボ対照二重盲検試験と同様であり，1 mg 群は治療期を通じて 1 mg を投与するのに対して，2 mg 群は 1 mg を開始用量として投与 5 日目に 2 mg に漸増，4 mg 群も同様に 1 mg を開始用量とし，投与 5 日目に 2 mg に漸増して 3 日間投与した後，投与 8 日目に 4 mg に漸増するデザインとした。

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 の変化量 (最小二乗平均値) は，1 mg 群で-16.90，2 mg 群で-16.61，4 mg 群で-20.00，プラセボ群で-13.53 であった。

2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し有意であった (p=0.0093) ことから、2 mg 群とプラセボ群、4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。その結果、2 mg 群ではプラセボ群に対する有意な差は認められなかったが、ベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して数値的に大きかった (最小二乗平均値の差 = -3.08, p = 0.1448, MMRM, 表 1.8.2-3)。4 mg 群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な PANSS 総スコアの減少が認められた (最小二乗平均値の差 = -6.47, p=0.0022, MMRM)。

表 1.8.2-3 投与 6 週後における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS, MMRM 解析) (331-10-230)

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

- a) 固定効果を投与群, 施設, 時期, 投与群と時期の交互作用, 共変量をベースライン値, ベースラインと時期の交互作用とし, 分散共分散構造を Unstructured とした MMRM 解析に基づく。
- b) 検定の多重性は, 本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準 0.05 で行い, 有意だった場合に, 本剤 2 mg/日群とプラセボ群, 本剤 4 mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準 0.05 で行う方法で調整された。なお, 本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において, 群間差 [95%信頼区間] は -4.78 [-8.37, -1.18], p 値は 0.0093 であった。
- c) 本剤 2 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから, 本剤 1 mg/日群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

有害事象の発現割合は, ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 56.7% (68/120 例), 2 mg 群で 58.6% (109/186 例), 4 mg 群で 63.0% (116/184 例), プラセボ群で 55.4% (102/184 例) であった。ブレクスピプラゾール群での有害事象の発現割合は, プラセボ群と比較して大きな差は認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は低く, プラセボ群とブレクスピプラゾール群で同程度であった。また, 投与中止に至った有害事象の発現割合は, 1 mg 群及びプラセボ群と比較すると, 2 mg 群と 4 mg 群で低かった。さらに, ほとんどの有害事象が軽度または中等度の重症度であった

[2.7.6.5.2.3 (5) 参照]。

以上のことより、海外試験においても統合失調症患者に対するブレクスピプラゾールの忍容性が確認され、安全性に大きな問題がないことが示された。

(b) プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-231)

急性再発の統合失調症患者 623 例を対象に、ブレクスピプラゾール 0.25 mg, 2 mg, 4 mg またはプラセボを 1 日 1 回 6 週間経口投与し、プラセボ群に対する優越性を検証した。試験デザインは、国内 331-10-002 試験及び海外 331-10-230 試験と同様であり、0.25 mg 群は治療期を通じて 0.25 mg を投与するのに対して、2 mg 群は 1 mg を開始用量として投与 5 日目に 2 mg に漸増、4 mg 群も同様に 1 mg を開始用量とし、投与 5 日目に 2 mg に漸増して 3 日間投与した後、投与 8 日目に 4 mg に漸増するデザインとした。

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week6 の変化量 (最小二乗平均値) は、0.25 mg 群で-14.90, 2 mg 群で-20.73, 4 mg 群で-19.65, プラセボ群で-12.01 であった。2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 で比較し有意であった ($p < 0.0001$) ことから、2 mg 群とプラセボ群, 4 mg 群とプラセボ群をそれぞれ有意水準 0.05 で比較した。その結果、プラセボ群と比較して 2 mg 群及び 4 mg 群で統計学的に有意な PANSS 総スコアの減少が認められた (2 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -8.72, $p < 0.0001$, 4 mg 群: 最小二乗平均値の差 = -7.64, $p = 0.0006$, MMRM, 表 1.8.2-4)。

表 1.8.2-4 投与 6 週後における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS, MMRM 解析) (331-10-231)

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

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

b) 検定の多重性は, 本剤 2 mg/日群と 4 mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準 0.05 で行い, 有意だ

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

有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール 0.25 mg 群で 48.9% (44/90 例) , 2 mg 群で 56.6% (103/182) , 4 mg 群で 56.7% (102/180 例) , プラセボ群で 62.0% (114/184 例) であった。ブレクスピプラゾール群での有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して低かった。

重篤な有害事象の発現割合は、ブレクスピプラゾール群とプラセボ群で顕著な差は認められなかった。また、投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群よりブレクスピプラゾール群で低かった。さらに、発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であった [2.7.6.5.3.3 (5) 参照] 。

上記の結果より、海外 331-10-231 試験においても、統合失調症患者に対するブレクスピプラゾールの忍容性が確認され、安全性に大きな問題がないことが示された。

統合失調症と診断された患者を対象に実施した国内外 3 試験の臨床試験成績より、統合失調症患者に対するブレクスピプラゾールの有効性が検証された。また、統合失調症患者に本剤を投与した際の安全性に大きな問題はなく、長期投与における留意すべき安全性の懸念事項もないことが示された。これらのことから、本剤の効能・効果（案）を「統合失調症」と設定することは妥当と判断した。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）

レキササルティ錠 1 mg, 同錠 2 mg

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

1.8.2.2.2 用量の設定根拠

1.8.2.2.3 開始用量を 1 mg とすることの妥当性

国内プラセボ対照二重盲検試験 (331-10-002) の開始用量は、ブレクスピプラゾールの投与群全てにおいて 1 mg/日であり、投与開始から 4 日間はブレクスピプラゾール投与全群に 1 mg/日を投与するデザインとした。

1 mg 群での有害事象の発現割合は 70.4% (81/115 例) であり、プラセボ群の 76.7% (89/116 例) と比較し低かった。重篤な有害事象の発現割合は 1 mg 群で 7.0% (8/115 例) , プラセボ群で 4.3% (5/116 例) であり、投与中止に至った有害事象の発現割合についても、1 mg 群で 16.5% (19/115 例) , プラセボ群で 17.2% (20/116 例) と大きな差は認められなかった。さらに、重症度が高度の有害事象の発現割合も 1 mg 群で 7.8% (9/115 例) , プラセボ群で 7.8% (9/116 例) と同程度であり、1 mg/日の忍容性は良好であると考えられた (資料番号 5.3.5.1-01, 表 12.2.1-1 参照) 。

以上のことから、開始用量を 1 mg/日とすることは妥当であると考えた。

1.8.2.2.3.1 維持用量を 2 mg とすることの妥当性

国内プラセボ対照二重盲検試験（331-10-002）の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインから Week6 の変化量（最小二乗平均値）は、1 mg 群で-8.26, 2 mg 群で-14.95, 4 mg 群で-11.49, プラセボ群で-7.63 であった。プラセボ群と比較して 2 mg 群では統計学的に有意な PANSS 総スコアの減少が認められた（最小二乗平均値の差 = -7.32, $p=0.0124$, MMRM）[1.8.2.1.2(1)(a)参照]。

国内長期投与試験（331-10-003）では、本剤 1~4 mg/日を 52 週投与し、長期投与時の安全性及び有効性を検討した。平均用量、最頻用量及び最終用量が 2 mg であった被験者の新規例及び継続例のいずれにおいても、本剤の長期投与により効果が維持された（2.7.3.5 参照）。

また、331-10-002 試験同様のデザインで実施した海外プラセボ対照二重盲検試験（331-10-230 及び 331-10-231）においては、331-10-231 試験で 2 mg 群のプラセボ群に対する有意な差が認められた [2.7.3.2.1.3 (3) 参照]。331-10-230 試験の 2 mg 群ではプラセボ群に対する有意な差が認められなかったが、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群より大きかった [2.7.3.2.1.2 (3) 参照]。

安全性に関しては、国内プラセボ対照二重盲検試験における本剤 2 mg 群の有害事象の発現割合は、プラセボ群より低く、発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度もしくは中等度であった（2.7.4.2.1.1 (1) (a) 参照）。さらに、重篤な有害事象の発現割合は 2 mg 群とプラセボ群で同程度であり、投与中止に至った有害事象はプラセボ群と比較して 2 mg 群で低かった（2.7.4.2.1.1 (1) (a) i)及び 2.7.4.2.1.1 (4) (a) i)参照）。

本剤 1~4 mg/日を長期投与した際の安全性についても、投与期間に伴って発現割合が顕著に高くなる有害事象はなく、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合も大幅に増加することもなかった。また、平均又は最頻用量の大きさに伴って発現割合が 2 倍以上高くなった有害事象はなかった [2.7.4.2.1.1 (5) 及び (6) 参照] ことから、本剤 2 mg を長期投与した際に留意すべき懸念点は少ないと考えられた。

以上、国内外の臨床試験における有効性及び安全性成績より、国内統合失調症患者で有効性が検証され、安全性も大きな問題がない本剤 2 mg を維持用量と設定することは妥当であると考えた。

なお、331-10-002 試験の 2 mg/日群は 1 mg/日を開始用量とし、投与 5 日目に 2 mg/日に漸増するデザインで実施され、安全性に大きな問題がないことが確認されたことから、本剤 1 mg/日から 2 mg/日への増量は 4 日以上の間隔をあけることは妥当であると考えた。

1.8.2.2.3.2 高齢者における推奨用量

長期投与試験（331-10-003）では、第 2 期（治療期）の解析対象例に 65 歳以上の被験者が 29 例（新規例）含まれていた。高齢者の 52 週投与完了率は 62.1%（18/29 例）であり、新規例全体（59.2%, 109/184 例）と同程度であった（資料番号 5.3.5.3-04, CTD1.1-4 参照）。高齢者における PANSS 総スコアの第 2 期ベースラインからの変化量（OC, 平均値）は、Week 24 に-8.00 で、その後 Week 52 まで-9.79~-8.78 の範囲で安定して推移した。PANSS 総スコアのベースラインから Week 52 の変化量も高齢者と新規例全体で大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.3-04,

CTD2.1-2 参照)。本剤の長期投与により高齢者においても効果が維持された。

また、高齢者の平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は 2.94 ± 0.97 mg/日であり、新規例全体（3.11 ± 0.83 mg/日）と大きく変わらなかった（資料番号 5.3.5.3-04, CTD1.1-5 参照）。

高齢者における有害事象の発現割合は 82.8%（24/29 例）であり、新規例全体（85.2%, 156/183 例）と同程度であった。治療期に発現した重篤な有害事象の新規例 19 例のうち、高齢者での発現は 1 例（有害事象名：統合失調症）であり、治療期に投与中止に至った有害事象の新規例 20 例のうち、高齢者での発現は 2 例（有害事象名：不眠症, 統合失調症）であった。高齢者における有害事象, 重篤な有害事象, 及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、新規例全体における発現割合と大きな違いはなかった（資料番号 5.3.5.2-01, Table 14.1.1.3-70, Table 14.1.1.3-39, Table 14.1.1.3-40）。

以上より、高齢者に本剤を投与する際には、生理機能が低下している可能性があるなどの一般的な注意をする必要はあるが、本剤の用量調整は必要としないと考えられた。

1.8.2.2.4 用法の設定根拠

食事の影響試験（331-07-201, Arm 3）及び市販用錠剤での食事の影響試験（331-10-246）の結果より、食事摂取の有無は本剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.3.7.1 参照）。食後又は空腹時投与の忍容性は良好であり、発現した有害事象の種類や発現割合に大きな差は認められなかった [2.7.6.2.2.3 (6) 参照] 。

また、国内で実施した健康成人を対象とした単回投与試験（331-07-002）では、本剤 0.2～6 mg を投与した結果、本剤の $t_{1/2}$ の平均値は 43.94～66.58 時間であった。さらに、国内で実施した統合失調症患者を対象とした反復投与試験（331-10-001）では、本剤 1, 4, 6 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した結果、本剤の $t_{1/2}$ の平均値は 51.88～91.85 時間であった（2.7.2.3.5.1 参照）。

以上の臨床試験結果を踏まえ、国内外の臨床試験はいずれも食事摂取の有無を考慮せず、1 日 1 回経口投与する用法で実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上、薬物動態, 有効性及び安全性の結果から、本剤は食事摂取の有無に関係なく 1 日 1 回投与することが妥当であると判断した。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>[禁忌（次の患者には投与しないこと）]</p> <ol style="list-style-type: none">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. 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。]3. アドレナリンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<ol style="list-style-type: none">1. 本剤は中枢神経抑制作用を有するため、昏睡状態の患者の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。2. 本剤は中枢神経抑制作用を有するため、バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者に投与すると、さらに中枢神経抑制作用を増強させるおそれがあることから設定し

使用上の注意（案）	設定の根拠								
	<p>た。</p> <p>3. 本剤は $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗作用を有し、エピネフリンの β 受容体刺激作用が優位となり血圧降下が増強されるおそれがあることから設定した。</p> <p>4. 本剤に含有されている成分に対して過敏症を起こしたことがある患者に投与すると、再び過敏症を起こす可能性が高いと考えられるため設定した。</p>								
<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>(1) 本剤の 1 日量 4 mg を超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>(2) 本剤と CYP2D6 阻害剤（キノジン、パロキセチン等）及び/又は強い CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合及び CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者（Poor Metabolizer）では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に用法・用量の調節を行うこと。（「3. 相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）</p> <table border="1" data-bbox="240 1122 853 1464"> <tbody> <tr> <td data-bbox="240 1122 679 1200">CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用</td> <td data-bbox="679 1122 853 1200">1 回 1 mg を 1 日 1 回</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1200 679 1274">CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者</td> <td data-bbox="679 1200 853 1274"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1274 679 1352">CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤のいずれも併用</td> <td data-bbox="679 1274 853 1352">1 回 1 mg を 2 日に 1 回</td> </tr> <tr> <td data-bbox="240 1352 679 1464">CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が強い CYP3A4 阻害剤を併用</td> <td data-bbox="679 1352 853 1464"></td> </tr> </tbody> </table> <p>(3) 高度腎機能障害（クレアチンクリアランスが 30 mL/min 未満）、又は中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者では、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、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。（「薬物動態」の項参照）</p>	CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用	1 回 1 mg 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		CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤のいずれも併用	1 回 1 mg を 2 日に 1 回	CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が強い CYP3A4 阻害剤を併用		<p>(1) 国内及び海外の主要な臨床試験では、本剤 4 mg を超える用量の安全性は十分に検討されていないことを注意喚起するために設定した。</p> <p>(2) 健康成人にキノジン又はイトラコナゾールと本剤 2 mg を併用したとき、本剤の血漿中濃度が約 2 倍上昇することが報告されている。また、CYP2D6 活性が欠損した患者（Poor Metabolizer）は CYP2D6 活性を有する患者（Extensive Metabolizer）に比べて本剤の血漿中濃度が上昇することが報告されている。さらに、母集団薬物動態解析のシミュレーションより、CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤のいずれも併用、又は CYP2D6 活性が欠損した患者（Poor Metabolizer）が強い CYP3A4 阻害剤を併用したとき、本剤の血中濃度が約 4～5 倍上昇するおそれがある。以上のこと</p>
CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用	1 回 1 mg 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									
CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A4 阻害剤のいずれも併用	1 回 1 mg を 2 日に 1 回								
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が強い CYP3A4 阻害剤を併用									

使用上の注意（案）	設定の根拠
	<p>より設定した。</p> <p>(3) 高度腎機能障害被験者に本剤 3 mg を単回経口投与したとき、腎機能正常被験者と比べて血漿中濃度が上昇することが報告されていること、肝機能障害被験者に本剤 2 mg を単回経口投与した臨床薬理試験の結果より、中等度及び重度の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た。</p>
<p>〔使用上の注意〕</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 心・血管疾患，脳血管障害，低血圧又はこれらの既往歴のある患者〔本剤の投与により血圧降下があらわれることがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕（「2. 重要な基本的注意(3)，(4)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 5) 高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(4) 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。〕</p> <p>(5) 肝機能障害のある患者〔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。〕（〔薬物動態〕の項参照）</p> <p>(6) 腎機能障害のある患者〔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。〕（〔薬物動態〕の項参照）</p> <p>(7) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>(1) 本剤はα1アドレナリン受容体拮抗作用を有しており，本剤の臨床試験において起立性低血圧（1%未満），低血圧（1%未満）が認められたことから，類薬の添付文書の記載も参考にして設定した。</p> <p>(2) 一般に抗精神病薬が痙攣閾値を低下させるとの報告があり，本剤の臨床試験において痙攣（1%未満）が認められていることから，類薬の添付文書の記載も参考にして設定した。</p> <p>(3) 他の抗精神病薬で報告されており，本剤の臨床試験において高血糖，（1%未満），糖尿病（1%未満）が報告されていることから，類薬の添付文書の記載も参考にして設定した。</p> <p>(4) 一般に統合失調症患者において注意すべき事象で死亡に至る可能性があり，本剤の臨床試験において自殺リスクの増大は認められなかったものの，自殺念慮（1%未満）が認められていることから，類薬の添付文書の記載も参考にして設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
	<p>(5) 肝機能障害被験者に本剤2 mgを単回経口投与した臨床薬理試験の結果より、肝機能障害患者の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから設定した。</p> <p>(6) 高度腎機能障害被験者に本剤3 mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者と比べて血漿中濃度が上昇することが報告されていることから設定した。</p> <p>(7) 高齢患者では一般的に生理機能が低下していることが多く、類薬と同様の注意喚起が必要と考え設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。（「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用 (1) 重大な副作用 5) 高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(4) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(3)の副作用が発現する可能性があることを、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。（「1. 慎重投与(3)」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 5) 高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が発現するおそれがあるの</p>	<p>(1) 本剤は中枢神経抑制作用を有しており、本剤の臨床試験において、傾眠（1～5%未満）が認められていることから、類薬の添付文書の記載も参考にして設定した。</p> <p>(2) 抗精神病薬の一般的注意事項として、新たな抗精神病薬を投与する際に精神症状の悪化をきたす場合や副作用が新たに発現する可能性があることから、類薬と同様の注意喚起が必要と考え設定した。</p> <p>(3)～(6)、(8) 他の抗精神病薬で報告があり、本剤の臨床試験でも報告されているため、類薬と同様の注意喚起が必要と考え設定した。</p> <p>(7) 本剤は $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗作用を有しており、本剤の臨床試験において起立性低血圧（1%未満）、低血圧（1%未満）が認められたことから、類薬の添付文書の記載も参考にして設定し</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠																											
<p>で、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。（「4. 副作用（1）重大な副作用8）肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照）</p>	<p>た。</p>																											
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。（〔薬物動態〕の項参照）</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="248 528 1007 831"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン ボスミン</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="201 904 831 1904"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等</td> <td>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。</td> <td>ともに中枢神経抑制作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>降圧剤</td> <td>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。</td> <td>ともに降圧作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>ドパミン作動薬 レボドパ製剤</td> <td>ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。</td> <td>本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>アルコール（飲酒）</td> <td>相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。</td> <td>ともに中枢神経抑制作用を有する。</td> </tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等</td> <td>本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）</td> <td>本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）</td> </tr> <tr> <td>強い CYP3A4 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</td> <td>本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）</td> <td>本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ボスミン	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。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。	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、投与量を調整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。	CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）	強い CYP3A4 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	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）	<p>本剤の臨床試験成績及び類似薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
アドレナリン ボスミン	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。																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。																										
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、投与量を調整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。																										
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）																										
強い CYP3A4 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	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）																										

使用上の注意（案）			設定の根拠
肝代謝酵素（特にCYP3A4）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	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。（〔薬物動態〕の項参照）	
<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験において安全性解析の対象となった578例中、臨床検査値の異常を含む副作用が233例（40.3%）に認められた。主な副作用は、アカシジア（5.7%）、高プロラクチン血症（4.0%）であった。また、外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験において安全性解析の対象となった942例中、臨床検査値の異常を含む副作用が314例（33.3%）に認められた。主な副作用は、頭痛（6.3%）、不眠（5.7%）であった。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 悪性症候群（頻度不明*） 悪性症候群があらわれることがあるので、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（CPK）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。</p> <p>2) 遅発性ジスキネジア（頻度不明*） 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。</p> <p>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。</p> <p>4) 横紋筋融解症（頻度不明*） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 高血糖（0.1%）、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。（「1. 慎重投与(3)」の項及び「2. 重要な基本的注意(3)、(4)」の項参照）</p> <p>6) 痙攣（0.1%） 痙攣があらわれることがあるので、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。</p> <p>7) 無顆粒球症（頻度不明*）、白血球減少（0.1%）</p>			<p>本剤の承認時までに実施した国内の用量検討試験、長期投与試験、及び外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験2試験における本剤投与例の安全性成績に基づき設定した。</p> <p>1), 3) 本剤の国内外の臨床試験で報告はないが、本剤の海外製造販売後に重篤な関連事象が報告されているため設定した。</p> <p>2), 4) 本剤の国内臨床試験では報告がないものの、外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外の臨床試験において報告されているため設定した。</p> <p>5)~8) 本剤でも国内臨床試験において報告されていること及び本剤の海外製造販売後に重篤な関連事象が報告されているため設定した。</p>

使用上の注意（案）		設定の根拠	
<p>無顆粒球症，白血球減少があらわれることがあるので，観察を十分に 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。</p> <p>8) 肺塞栓症（0.1%），深部静脈血栓症（0.1%）</p> <p>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，観察を十分にを行い，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。</p> <p>（「2. 重要な基本的注意(8)」の項参照）</p> <p>(2) その他の副作用</p>		<p>国内の統合失調症患者 を対象とした用量検討試 験（331-10-002），長期 投与試験（331-10-003） と外国の主要なプラセボ 対照二重盲検試験2試験 （331-10-230 及び 331- 10-231）の合計4試験で 認められたすべての副作 用の発現割合に基づき記 載した。</p> <p>また，外国の主要なプ ラセボ対照二重盲検試験 2試験以外に外国のみで 認められた副作用を頻度 不明として記載した。</p>	
種類/ 頻度	5% 以上	1～5% 未満	1%未満 頻度 不明*
精神神 経系		不眠，頭 痛，傾 眠，激 越，浮動 性めま い，鎮静	落ち着きのなさ，不安，悪 夢，回転性めまい，体位性 めまい，自殺念慮，精神病 性障害，歯ぎしり，神經過 敏，異常な夢，チック，無 為，平衡障害，敵意，錯感 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
錐体外 路症状	アカシ ジア	振戦，錐 体外路障 害	ジスキネジア，パーキンソ ン症候群，流涎，筋骨格硬 直，筋固縮，ジストニア， 筋痙縮，運動緩慢，精神運 動亢進
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，低血圧
消化器		悪心，便 秘	口内乾燥，食欲不振，下 痢，嘔吐，消化不良，腹 痛，食欲亢進，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，歯肉腫脹，口唇乾燥， 裂肛
血液			白血球増多，貧血，APTT 延長，血小板減少，ヘモグ ロビン低下，好中球減少， 好中球増多
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，高コルチコイド 症，遊離サイロキシン減 少，血中プロラクチン減 少，血中コルチコトロピン 減少，遊離サイロキシン増 加
泌尿器			尿中血陽性，尿閉，頻尿
肝臓			肝障害，AST(GOT)上昇， ALT(GPT)上昇，血中ビリ ルビン増加，γ-GTP上 昇，脂肪肝，肝酵素上昇， LDH 上昇
過敏症			発疹，そう痒症，紅斑
皮膚			皮膚炎，ざ瘡，逆むけ，皮

使用上の注意（案）				設定の根拠
			皮膚乾燥	
代謝異常		CK (CPK) 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	
呼吸器			気管支炎, 咳嗽, 鼻出血, 息詰まり感, 口腔咽頭痛, 副鼻腔うっ血	
眼			霧視, 眼乾燥, 眼瞼痙攣, 瞬目過多, 流涙増加, 眼球回転発作, 結膜炎, 眼瞼下垂, 羞明	
その他		体重増加	疲労, 倦怠感, 体重減少, 口渇, ほてり, 筋肉痛, 無力症, 歩行障害, 疼痛, 重感, 背部痛, 顎痛, 筋攣縮, 筋緊張, 灼熱感, 頸部痛, 性器出血, 非心臓性胸痛, 四肢痛, 関節硬直, カンジダ症, 真菌感染	体温調節障害
* : 外国の主要なプラセボ対照二重盲検試験以外に外国のみで認められた副作用は頻度不明とした。				
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>高齢者は一般的に生理機能が低下していることから、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p>				<p>外国で実施した試験において、健康な高齢者及び非高齢者で薬物動態に違いは認められていない。また、国内の長期投与試験において、65歳以上の高齢者29例に本剤1~4 mg/日を長期投与した際の安全性及び忍容性は良好であり、長期にわたって有効性を維持した。高齢者と非高齢者で本剤の平均投与量は同様であり、安全性プロファイルも大きく異ならなかった。しかしながら、高齢者では一般的に生理機能の低下が認められる可能性が高いため設定した。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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</p>				<p>(1) 妊娠女性に対する安全性は確立されていないことから設定した。</p> <p>(2) 本剤が授乳中ラットの乳汁に移行することが動物実験で報告されてい</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>の報告がある。]</p> <p>(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている¹⁾。〕</p>	<p>るため設定した。</p>
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p>	<p>低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児を対象とした国内外の臨床試験は実施しておらず，安全性は確立されていないことから設定した。</p>
<p>8. 過量投与</p> <p>徴候，症状：</p> <p>外国の臨床試験及び市販後自発報告で，最高 54 mg まで急性過量投与された成人において，幻聴等の症状が報告されている。</p> <p>処置：</p> <p>特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は，補助療法，気道確保，酸素吸入，換気の処置を必要に応じて行うこと。直ちに心機能のモニターを開始し，心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与により C_{max} 及び AUC が低下することが報告されているが（〔薬物動態〕の項参照），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。</p>	<p>本剤を過量投与した際の症状及び講じるべき処置について注意喚起するために設定した。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>	<p>日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき設定した。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>(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。</p> <p>(2) マウスのがん原性試験において，雌の 0.75 mg/kg/日以上で，乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。</p> <p>(3) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 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。</p>	<p>(1)抗精神病薬の一般的な注意事項であること，また，本剤の海外臨床試験において，原因不明の死亡例が1例報告されているため，同様の注意喚起が必要と考え設定した。</p> <p>(2)がん原性試験で発現割合の増加がみられた所見であるため設定した。</p> <p>(3)外国の臨床試験において抗精神病薬全般で認められた傾向であり，適応外疾患であるものの重要な所見であることから，類薬と同様に設定した。</p>

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 25 年 8 月 23 日付 薬食審査発 0823 第 1 号により通知された。

一般的名称：（日本名） ブレクスピプラゾール
（英 名） Brexpiprazole

化学名：

（日本名）

7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン
-2(1*H*)-オン

（英 名）

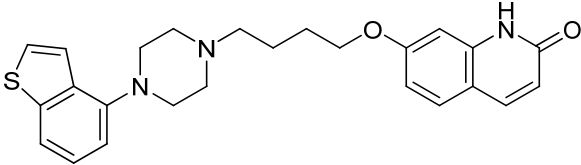
7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one

[INN]

brexpiprazole (r-INN List 68, WHO Drug Information, Vol. 26, No.3, 2012)

医薬品一般的名称届出書（INN 収載品目）

[2 4 - 3 - B 4]

医薬品一般的名称	英 名	日 本 名
	Brexpiprazole	ブレスピプラゾール
I N N 収 載 名 称	英 名	日 本 名 (字 訳)
	brexpiprazole	ブレスピプラゾール
I N N 掲 載 誌	WHO Drug Information, Vol.26, No.3, 2012, page 304 (Recommended INN: List 68)	
化 学 名 又 は 本 質 記 載	[英 名]	7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1H)-one
	[日本名]	7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン-2(1H)-オン
化 学 構 造 式 又 は アミノ酸配列等		
分子式及び分子量	(分子式) C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	(分子量) 433.57
C A S 登 録 番 号	913611-97-9	
薬 理 作 用	(薬理作用) 精神神経用剤	(薬効分類番号) 117
備 考	第Ⅲ相国際共同治験実施中 平成 25 年 6 月 19 日, 照会事項により改訂	

上記 INN 収載済みの品目に係る医薬品の一般的名称について、参考資料を添えて届け出ます。

平成 24 年 10 月 2 日

住所 東京都千代田区神田司町 2 - 9

氏名 大塚製薬株式会社

代表取締役社長 岩本 太郎

担当者連絡先 薬事部 CMC 室 松原 淳

TEL: 088-665-9162, FAX: 088-665-9163

厚生労働省医薬食品局長 殿

薬食審査発 0823 第 1 号
平成 25 年 8 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

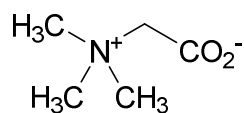
別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号 24-3-A3

JAN(日本名): ベタイン

JAN(英名): Betaine



C₅H₁₁NO₂

2-(トリメチルアンモニオ)酢酸

2-(Trimethylammonio)acetate

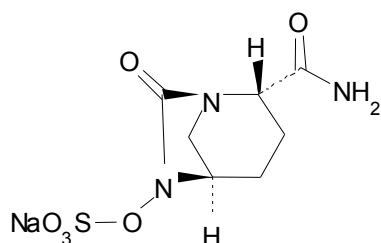
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号 24-2-B7

JAN (日本名) : アビバクタムナトリウム

JAN (英名) : Avibactam Sodium



$C_7H_{10}N_3NaO_6S$

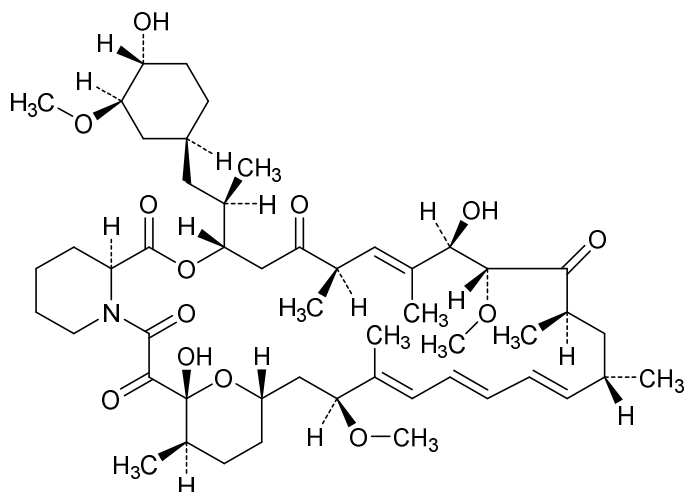
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-カルバモイル-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル硫酸一ナトリウム

Monosodium (1*R*,2*S*,5*R*)-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl sulfate

登録番号 24-2-B14

JAN (日本名) : シロリムス

JAN (英名) : Sirolimus



C₅₁H₇₉NO₁₃

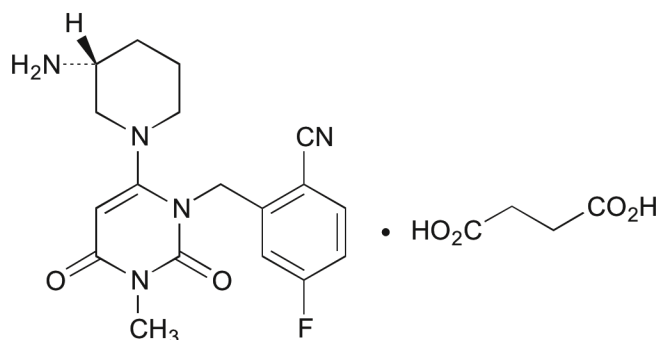
(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl]-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxo-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

登録番号 24-3-B1

JAN（日本名）：トレラグリプチンコハク酸塩

JAN（英名）：Trelagliptin Succinate



$C_{18}H_{20}FN_5O_2 \cdot C_4H_6O_4$

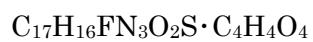
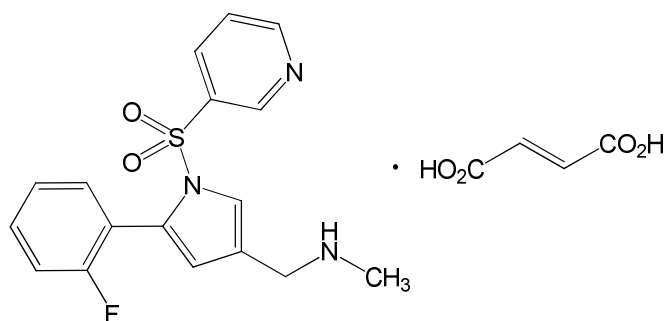
2-({6-[(3*R*)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル}メチル)-4-フルオロベンゾニトリル 一コハク酸塩

2-({6-[(3*R*)-3-Aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)-4-fluorobenzonitrile monosuccinate

登録番号 24-3-B2

JAN（日本名）：ボノプラザンフマル酸塩

JAN（英名）：Vonoprazan Fumarate



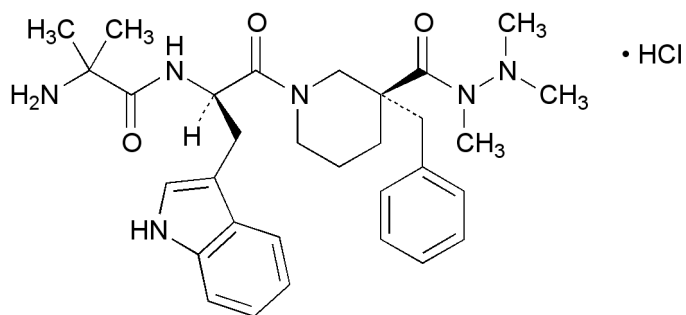
1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*ピロール-3-イル]-*N*-メチルメタンアミン 一フマル酸塩

1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1*H*-pyrrol-3-yl]-*N*-methylmethanamine monofumarate

登録番号 24-3-B3

JAN（日本名）：アナモレリン塩酸塩

JAN（英名）：Anamorelin Hydrochloride



$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

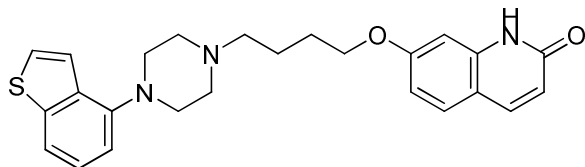
(3*R*)-3-ベンジル-*N,N,N*-トリメチル-1-(2-メチルアラニル-*D*-トリプトフィル)ピペリジン-3-カルボヒドラジド 一塩酸塩

(3*R*)-3-Benzyl-*N,N,N*-trimethyl-1-(2-methylalanyl-*D*-tryptophyl)piperidine-3-carbohydrazide monohydrochloride

登録番号 24-3-B4

JAN (日本名) : ブレクスピプラゾール

JAN (英名) : Brexpiprazole



$C_{25}H_{27}N_3O_2S$

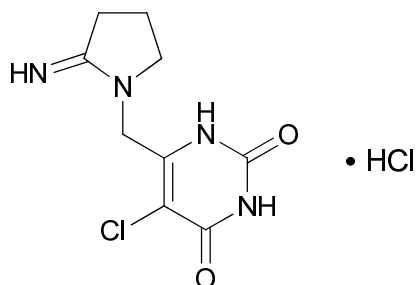
7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン-2(1*H*)-オン

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

登録番号 24-3-B7

JAN (日本名) : チピラシル塩酸塩

JAN (英名) : Tipiracil Hydrochloride



$C_9H_{11}ClN_4O_2 \cdot HCl$

5-クロロ-6-[(2-イミノピロリジン-1-イル)メチル]ピリミジン-2,4(1*H*,3*H*)-ジオン 一塩酸塩

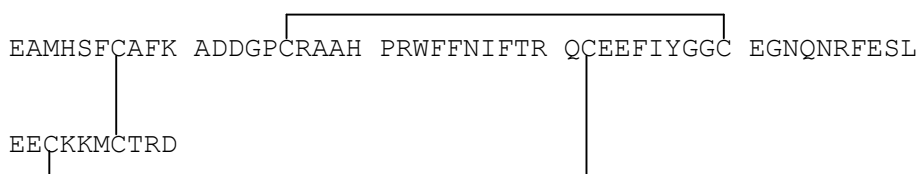
5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride

登録番号 24-3-B10

JAN (日本名) : エカランチド (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Ecallantide(Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :



C₃₀₅H₄₄₂N₈₈O₉₁S₈

エカランチドは、遺伝子組換えヒト組織因子経路インヒビター類縁体であり、ヒト組織因子経路インヒビターの20～79番目のアミノ酸残基に対応する。エカランチドの1, 2, 17, 19, 20, 21及び23番目のアミノ酸残基は、それぞれ、Glu, Ala, Arg, Ala, His, Pro及びTrpに置換されている。エカランチドは、60個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

Ecallantide is a recombinant human tissue factor pathway inhibitor analog corresponding to amino acid residues 20–79 of human tissue factor pathway inhibitor. Amino acid residues of Ecallantide at positions 1, 2, 17, 19, 20, 21 and 23 are substituted by Glu, Ala, Arg, Ala, His, Pro and Trp, respectively. Ecallantide is a peptide consisting of 60 amino acid residues.

登録番号 24-3-B16

JAN (日本名) : システアミン酒石酸塩

JAN (英名) : Cysteamine Bitartrate



$C_2H_7NS \cdot C_4H_6O_6$

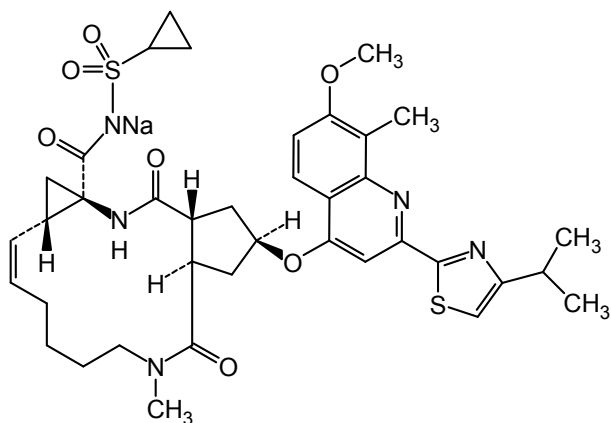
2-アミノエタンチオール (2*R*,3*R*)-酒石酸塩

2-Aminoethanethiol mono-(2*R*,3*R*)-tartrate

登録番号 24-5-B14

JAN (日本名) : シメプレビルナトリウム

JAN (英名) : Simeprevir Sodium



$C_{38}H_{46}N_5NaO_7S_2$

(シクロプロピルスルフォニル)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-((7-メトキシ-8-メチル-2-[4-(1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]キノリン-4-イル}オキシ)-5-メチル-4,14-ジオキソ-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-ヘキサデカヒドロシクロペンタ[c]シクロプロパ[g][1,6]ジアザシクロテトラデシン-12*a*-カルボニル]アザニドナトリウム

Monosodium (cyclopropylsulfonyl)[(2*R*,3*aR*,10*Z*,11*aS*,12*aR*,14*aR*)-2-((7-methoxy-8-methyl-2-[4-(1-methylethyl)-1,3-thiazol-2-yl]quinolin-4-yl}oxy)-5-methyl-4,14-dioxo-1,2,3,3*a*,4,5,6,7,8,9,11*a*,12,12*a*,13,14,14*a*-hexadecahydrocyclopenta[c]cyclopropa[g][1,6]diazacyclotetradecine-12*a*-carbonyl]azanide

※JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 68

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–105) and Recommended (1–66) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 14, 2011* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 68

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–105) et recommandées (1–66) dans la *Liste récapitulative No. 14, 2011* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 68

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–105) y Recomendadas (1–66) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 14, 2011* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:
Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

acidum deoxycholicum
deoxycholic acid

3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oic acid

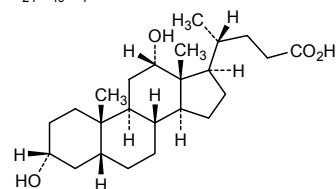
acide désoxycholique

acide 3 α ,12 α -dihydroxy-5 β -cholan-24-oïque

ácido desoxicólico

ácido 3 α ,12 α -dihidroxi-5 β -colan-24-oico

C₂₄H₄₀O₄



acidum florilglutamicum (¹⁸F)
florilglutamic acid (¹⁸F)

(4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamic acid

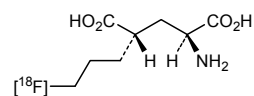
acide florilglutamique (¹⁸F)

acide (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-L-glutamique

ácido florilglutámico (¹⁸F)

ácido (4S)-4-(3-[¹⁸F]fluoropropil)-L-glutámico

C₈H₁₄¹⁸FNO₄



acidum tiazoticum
tiazotic acid

[(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetic acid

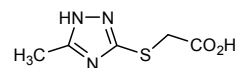
acide tiazotique

acide [(5-méthyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acétique

ácido tiazótico

ácido [(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)sulfanil]acético

C₅H₇N₃O₂S



amitifadinum

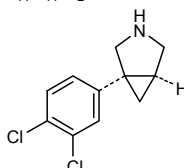
amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadine

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-dichlorophényl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane

amitifadina

(1*R*,5*S*)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanoC₁₁H₁₁Cl₂N**bamosiranum**

bamosiran

siRNA inhibitor of β_2 -adrenergic receptor production;
 RNA duplex of cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adenylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine with thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adenylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosiran

petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la production du récepteur adrénergique β_2 ;

duplex ARN du brin cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine avec le brin anti-sens thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosirán

ARN interferente pequeño (siRNA) inhibidor de la producción del receptor adrenérgico β_2

ARN dúplex de la cadena citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina con la cadena antisentido timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina

C₄₀₁H₅₀₀N₁₅₀O₂₉₀P₄₀

(3'-5')CAUUGUGCAUGUGAUCCAG-dT-dT
 (5'-3')dT-dT-GUAACACGUACACUAGGUC

brexpiprazolum

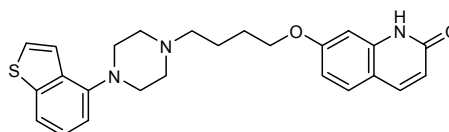
brexpiprazole

7-[4-[4-(1-benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]quinolin-2(1*H*)-one

brexpiprazole

7-[4-[4-(1-benzothiophén-4-yl)pipérazin-1-yl]butoxy]quinoléin-2(1*H*)-one

brexpiprazol

7-[4-[4-(1-benzotiofen-4-il)piperazin-1-il]butoxi]quinolin-2(1*H*)-onaC₂₅H₂₇N₃O₂S**buparlisibum**

buparlisib

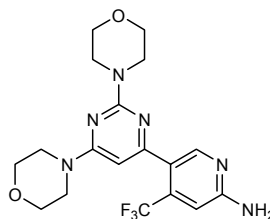
5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluorométhyl)pyridin-2-amine

buparlisib

5-[2,6-bis(morfolin-4-il)pirimidin-4-il]-4-(trifluorometil)piridin-2-amina

C₁₈H₂₁F₃N₆O₂**camicialum**

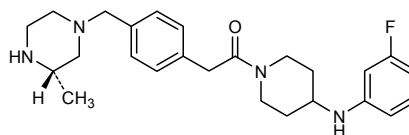
camicial

1-[4-[(3-fluorophenyl)amino]piperidin-1-yl]-2-(4-[[[(3*S*)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl]phenyl]ethan-1-one

camicial

1-[4-[(3-fluorophényl)amino]pipéridin-1-yl]-2-(4-[[[(3*S*)-3-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]phényl]éthan-1-one

camicial

1-[4-[(3-fluorofenil)amino]piperidin-1-il]-2-(4-[[[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]etan-1-onaC₂₅H₃₃FN₄O

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl] butyloxy}quinolin-2(1H)-one (ブレクスピプラゾール) 及びその製剤					
構造式						
効能・効果	統合失調症					
用法・用量	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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：ブレクスピプラゾール 製剤：レキサルティ錠1mg（1錠中にブレクスピプラゾールを1mg含有） レキサルティ錠2mg（1錠中にブレクスピプラゾールを2mg含有）					
毒性	単回	概略致死量 (mg/kg)		経口		
		ラット	♂:>2000, ♀:>800, ≤2000			
		サル	♂♀:>100			
	反復					
	動物	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見 (): mg/kg/日
	ラット	13週間	経口	雄:0, 3, 10, 100, 300 雌:0, 3, 10, 30, 100	雄: 3 雌: 10	死亡又は切迫屠殺: ♂4例(300), ♀1例(100) 中枢神経系抑制的症状 (活動性低下, 半閉眼, うずくまり等): ♂♀(≥10) 陰囊の弛緩及び拡張: ♂(≥100) 体重及び摂餌量-↑: ♀(3, 10); -↓: ♂(≥10), ♀(100) 体温↓: ♂(≥10), ♀(≥30) 黄体肥大, 子宮及び膈上皮粘液分泌: ♀(≥3) 乳腺-雌化: ♂(≥10); -小葉過形成: ♀(≥3) 下垂体中間葉萎縮: ♂(≥100), ♀(≥30) 腺胃部糜爛: ♂(≥100), ♀(≥30) 限局性心筋壊死: ♂(≥100) 副腎束状帯肥大: ♂(300) 脾臓及び腸間膜リンパ節に小肉芽腫: ♂(300) 黄褐色色素沈着 (副腎皮質細胞及びマクロファージ, 肝細胞, Kupffer細胞等): ♂(≥100), ♀(≥30) 顎下腺又は舌下腺腺房細胞腫大: ♂(≥100), ♀(100) 肺胞泡沫細胞: ♂(300) 前立腺及び精嚢萎縮: ♂(≥100) 精子形成障害(生殖細胞の変性, 壊死及び減少, 精細管萎縮, Step 19細胞停滞等): ♂(300) 脳に病変(脳梁, 外側嗅索等に突起膠細胞壊死, 脱髄及び細胞密度増加, 小脳プルキンエ細胞壊死等): ♂(300, 死亡例を含む)

	動物	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見 (): mg/kg/日
毒性	ラット	26週間	経口	雄, 雌 : 0, 3, 10, 30, 100	雄 : 3 雌 : 10	死亡 : ♀1例(100) 中枢神経系抑制的症狀 (半閉眼, 活動性低下, 腹這い等) : ♂♀(≧30) 陰囊の弛緩及び拡張 : ♂(≧30) 体重及び摂餌量-↑ : ♀(3, 10); -↓ : ♂(≧10), ♀(≧30) 体温↓ : ♂♀(100) 黄体肥大, 子宮上皮萎縮, 子宮及び膈上皮粘液分泌 : ♀(≧3) 乳腺 -雌化 : ♂(≧3); -小葉過形成 : ♀(≧3) 下垂体中間葉萎縮 : ♂(≧10), ♀(≧3) 副腎束状帯肥大 : ♂♀(≧30) 肝細胞単細胞壊死 : ♀(100) 腺胃部糜爛 : ♂♀(100) 肝臓及び腸間膜リンパ節に小肉芽腫 : ♂♀(100) 黄褐色色素沈着 (副腎皮質細胞及びマクロファージ, 脾臓, 卵巣, Kupffer細胞等) : ♂♀(≧30) 顎下腺の腺房細胞腫大 : ♂♀(≧30) 肺泡沫細胞 : ♂♀(100) 精巣精細管萎縮, 前立腺及び精囊萎縮 : ♂(≧30)
	サル	13週間	経口	雄, 雌 : 0, 1, 3, 30	雄, 雌 : 1	死亡 : ♀1例(30) 中枢神経系抑制的症狀 (活動性低下, 腹臥, うずくまり, 半閉眼, 傾眠等) : ♂♀(≧1) 口腔粘膜充血 : ♂(≧3), ♀(30) 体重↓ : ♂♀(30) 体温↓ : ♂♀(30) QTc 延長 : ♂♀(30) 血圧下降 : ♂(30), ♀(≧3) 胆嚢に微細な顆粒 : ♂♀(30)
		39週間	経口	雄, 雌 : 0, 1, 3, 30	雄, 雌 : 1	死亡又は切迫屠殺 : ♀1例(3), ♂♀各2例(30) 中枢神経系抑制的症狀 (活動性低下, 腹臥, うずくまり, 半閉眼, 傾眠等) : ♂♀(≧1) 摂餌量↓ : ♂♀(≧3) 体重↓ : ♂♀(30) 血圧下降 : ♀(30)
副作用 (臨床検査値 の異常を含む)	副作用発現率*				560/1541 = 36.3%	
	副作用の種類				件数	
	アカシジア				78 (5.1%)	
	不眠症				68 (4.4%)	
	頭痛				68 (4.4%)	
	統合失調症				48 (3.1%)	
体重増加				47 (3.0%)		
*国内試験及び外国試験の発現率						
会社名	大塚製薬株式会社 原体・製剤 : 製造					

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2-01	Impurities	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2-02	Impurities of Brexpiprazole Drug Substance	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-01	Analytical procedure - Description	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-02	Analytical procedure - Identification by UV	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-03	Analytical procedure - Identification by IR	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-04	Analytical procedure - Drug-related Impurities by HPLC	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-05	Analytical procedure - ██████████ by HPLC	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-06	Analytical procedure - ██████████ by GC	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-07	Analytical procedure - Residual Solvents by GC	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.2-08	Analytical procedure - Water Content	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-09	Analytical procedure - Residue on Ignition	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-10	Analytical procedure - Particle Size Distribution	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2-11	Analytical procedure - Assay by HPLC	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-01	Validation Report - Assay and Impurities	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-02	Validation Report - ██████████	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-03	Validation Report - Residual Solvents	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3-04	Validation Report - Residual Solvent (████████)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3-01	Stability Data	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3-02	Stability Data - Long-term Stability Studies	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3-03	Stability Data - Accelerated and Stress Stability Studies	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3-04	Stability Data - Forced Degradation Studies	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.3-05	Stability Data - Long-term Stability Studies 48M	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.2.1	製剤成分	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法(日局収載品)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)(日局収載品)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(日局収載品)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(日局収載品)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法(オパドライ)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法(分析方法)(オパドライ)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法(分析方法)のバリデーション(オパドライ)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性(オパドライ)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法(分析方法)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-01	OPC-34712 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2, 3及び4mg錠の分析法バリデーション <確認試験>	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-02	OPC-34712フィルムコーティング錠0.25～4mgの分析法バリデーション <類縁物質定量法>	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-03	OPC-34712フィルムコーティング錠0.1～4mgの分析法バリデーション <溶出試験法>	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-04	OPC-34712フィルムコーティング錠0.1～4mgの分析法バリデーション <定量法>	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6-01	プレクスピブラゾール錠の規格及び試験方法	大塚製薬株式会社 [REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-01	OPC-331フィルムコーティング錠0.25, 0.5, 1, 2, 3及び4mg(PTP包装)の長期保存試験(36箇月)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-02	OPC-331フィルムコーティング錠0.25及び4mg(ポリエチレン瓶包装)の長期保存試験(36箇月)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-03	OPC-331フィルムコーティング錠0.25, 0.5, 1, 2, 3及び4mgの加速試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-04	[REDACTED]の規格変更による[REDACTED]試験の追加試験([REDACTED]の評価)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-05	OPC-331フィルムコーティング錠0.25, 0.5, 1, 2, 3及び4mgの苛酷試験	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	—	—	評価資料
4.2.1.1-01	Affinity of OPC-331 for Dopamine and Serotonin Receptors	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-02	In Vitro Receptor Binding Profiles of OPC-34712 for Human Dopamine D ₂ , Serotonin 5-HT _{2A} and Adrenaline Alpha _{1A} Receptors	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-03	In Vitro Binding and Functional Characteristics of OPC-34712 at a Clone of the Human Dopamine D ₃ Receptor	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-04	Effects of OPC-331 Against Radioligand Binding to Dopamine and Serotonin Receptors	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-05	In Vitro Binding and Functional Characteristics of OPC-34712 at a Clone of the Human Serotonin 5-HT _{1A} Receptor	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-06	In Vitro Binding and Functional Characteristics of OPC Compounds at a Clone of Human Serotonin 5-HT _{2C} Receptor	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-07	Evaluation of the In Vitro Binding Affinity & Functional Characteristics of OPC Compounds at Cloned Human 5-HT _{7A} Receptors	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-08	In Vitro Binding and Functional Characteristics of OPC-34712 at Serotonin 5-HT _{1A} Receptors in Membranes Prepared From Human Superior Frontal Cortex	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-09	In Vitro Pharmacology: Profiling of Brexpiprazole (Lu AF41156) at Adrenergic Receptors	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	Binding Affinity of OPC-compounds for Human Histamine H1 Receptors by Use of [³ H]-Doxepin	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-11	The Evaluation of the Partial Agonism of OPC-34712 for Human Dopamine D _{2L} Receptor In Vitro	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-12	In Vitro Functional Profile of OPC-34712 at a Cloned Human Dopamine D _{2long} Receptor Studied Using a Calcium Mobilization Assay		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	In Vitro Pharmacology: Study of Brexpiprazole (Lu AF41156) at H ₁ , 5-HT _{2A} and 5-HT ₆ Receptors		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	In Vitro Pharmacology: Functional 5-HT _{2B} Assay of Lu AF41156		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-15	Binding Affinities of OPC-34712 for Dopamine D ₂ Receptors, Serotonin 5-HT ₂ Receptors and Alpha ₁ Adrenoceptors in Rat Brain		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-16	In Vitro Binding and Functional Characteristics of OPC-34712 at Serotonin 5-HT _{1A} Receptors in Membranes Prepared From Rat Hippocampus		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-17	Affinity of OPC-331 for α_2 -Adrenergic Receptor		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-18	Inhibitory Profiles of OPC-34712 for Serotonin, Norepinephrine and Dopamine Uptake Into Rat Brain Synaptosome		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-19	In Vitro Receptor Binding Profiles of Metabolites of OPC-34712 for Human Dopamine D ₂ Receptor		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-20	In Vitro Pharmacology: Broad Profiling of Brexpiprazole Metabolite DM-3411 (Lu AF59163)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-21	The in Vivo Receptor Binding Profile of Lu AF41156 and Lu AF41155 at Dopamine D ₂ , Serotonin 5-HT _{2A} and 5-HT ₆ Receptors in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-22	The in Vivo Receptor Binding Profile of Lu AF41156 at Dopamine D ₂ and Serotonin 5-HT _{2A} Receptors in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-23	Lu AF41156: Brexpiprazole: Ex Vivo Receptor Occupancy at 5-HT Transporters, 5-HT _{1A} Receptors, and 5-HT ₇ Receptors in the Rat Brain		20 年 月 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-24	Study of the Effects of OPC-34712 on Dopamine Release and Metabolism in Rat Brain: an In Vivo Microdialysis Study		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-25	Effects of OPC-34712 on Monoamine Release and Metabolism in Rat Brain Determined Using In Vivo Microdialysis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	Otsuka Maryland Medicinal Laboratories, Inc	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-26	Effect of Lu AF41156 on Extracellular Levels of Dopamine, Serotonin and Noradrenaline in the Medial Prefrontal Cortex and the Ventral Hippocampus of Freely-Moving Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-27	The Effects of Lu AF41156 on Acetylcholine and Histamine Levels in Microdialysate From the Prefrontal Cortex of Freely-Moving Rats		20 年 月 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-28	Effects of Local Infusion of Lu AF41156 on Extracellular Levels of Monoamines in the Ventral Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex of Freely Moving Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-29	Lu AF41156: Electrophysiological Investigations of the in Vivo Effects of Brexpiprazole on Monoaminergic Systems in the Rat Brain		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-30	Effect of OPC-34712 on (±)-2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI)-induced Head Twitch in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-31	Effect of OPC-34712 on Reserpine-induced Increase in Tyrosine Hydroxylase Activity in the Rat Striatum		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-32	The Effect of OPC-34712 on Reserpine-induced Hyperprolactinemia in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-33	Effect of OPC-34712 on Conditioned Avoidance Response in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-34	Effect of OPC-34712 on Apomorphine-induced Hyperlocomotion in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-35	Effect of OPC-34712 on Apomorphine-induced Stereotyped Behavior in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-36	Effect of OPC-331 on Apomorphine-induced Eye Blinking in Cynomolgus Monkeys		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-37	Effect of Repeated Administration of OPC-34712 on Sensitivity of Postsynaptic D ₂ Receptors in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-38	Catalepsy and Ptosis Liabilities of OPC-34712 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-39	The Effects of Lu AF41156 and Lu AF41155 in a Novel Object Recognition Task in Rats Treated Subchronically With Phencyclidine (PCP)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-40	The Effects of Lu AF41156, Lu AF41155, Lu AA39845 and Lu 00405C in a Novel Object Recognition Task in Rats Treated Subchronically With Phencyclidine (PCP)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-41	The Effects of Lu AF41156, Lu AA39845 and Lu AF41156 Co-administered With Lu 00626O in a Novel Object Recognition Task in Rats Treated Subchronically With Phencyclidine (PCP)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-42	Effects of Lu AF41156 and AF41155 on Attentional Set Shifting Deficits (ID/ED) Induced by Subchronic PCP in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2-01	Effects of OPC-331 Against Radioligand Binding to Various Receptors and Channels, and Against Reaction of Monoamine Oxidases		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-01	Safety Pharmacology of OPC-34712: Effect of OPC-34712 on the General Symptoms and Behavior in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-02	Safety Pharmacology of OPC-34712: Effects of OPC-34712 on Respiratory and Cardiovascular Systems in Conscious Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-03	Safety Pharmacology of OPC-34712: Effect of OPC-34712 on hERG Currents in CHO-K1 Cells		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3-04	Safety Pharmacology of OPC-34712: Effect of OPC-34712 on the Phenylephrine-induced Contraction of Isolated Rat Aorta	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-05	Safety Pharmacology of OPC-34712: Effect of OPC-34712 on the Phenylephrine-induced Increase in Blood Pressure in Anesthetized Dogs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-06	Safety Pharmacology of OPC-331: Effects of OPC-331 on the Monophasic Action Potentials in Anesthetized Dogs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-07	Dissolution of OPC-34712 in the Physiological Solutions for Use in the in vitro Test System	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-01	Validation of Assay Method for OPC-34712 in Rat and Dog Plasmas Using LC-ESI-MS/MS	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-02	Validation of Assay Method for OPC-331 and Its Metabolites in Rat Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-03	Validation of Assay Method for OPC-331 Metabolites DM-3412 and DM-3413 in Rat Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-04	Validation of Assay Method for OPC-34712 in Monkey Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-05	Validation of Assay Method for OPC-34712 in Monkey Plasma Using LC-ESI-MS/MS (2)	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-06	Validation of Assay Method for OPC-331 and Its Metabolites in Monkey Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-07	Validation of Assay Method for OPC-331 Metabolites DM-3412 and DM-3413 in Monkey Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-08	Validation of Assay Method for DM-3411 in Mouse, Rat, Monkey and Human Sera and Their Dialysate Using LC-ESI-MS/MS	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-01	Plasma Concentrations of OPC-34712 Following Single Oral/Intravenous Administration of OPC-34712 to Rats	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-02	Absorption, Distribution and Excretion of Radioactivity After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 to Male and Female Rats	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-03	Plasma Concentrations of OPC-34712 Following Single Oral/Intravenous Administration of OPC-34712 to Monkeys	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-04	Blood and Plasma Concentration of Radioactivity and Excretion of Radioactivity in Urine and Feces After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-331 at 3 mg/kg to Male Monkeys	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■ ■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-01	Analysis of Radioactivity in Plasma and Brain After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 at 3 mg/kg to Male and Female Rats	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-02	Tissue Distribution of Radioactivity Following Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-331 to Male Long-Evans Rats	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■ ■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-03	Whole Body Autoradiography of Male, Female and Pregnant Rats After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 at 3 mg/kg	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-04	In Vitro Protein Binding of ¹⁴ C-OPC-34712 to Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Sera by Equilibrium Dialysis Method	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-05	Protein Binding of DM-3411 in Mouse, Rat, Monkey and Human Serum Proteins by Equilibrium Dialysis Method	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.3-06	In Vivo Protein Binding of Radioactivity After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 at 3 mg/kg to Rats and Monkeys by Equilibrium Dialysis Method	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-07	Feto-placental Transfer and Lacteal Excretion of Radioactivity After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-331 in Rats	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-01	In Vitro Metabolism of OPC-34712 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Liver 9,000 x g Supernatant (S9) Fraction	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-02	In Vitro Metabolism of OPC-34712 by Human Cytochrome P450s Baculovirus Insect Cell Expressed	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-03	Identification of Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in Metabolism of OPC-34712 and Kinetic Analysis in Human Liver Microsomes	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-04	In Vitro Metabolism of ¹⁴ C-OPC-34712 by Microsomes From Baculovirus Infected Insect Cell Transformed With Human Flavin-containing Monooxygenase cDNAs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-05	Plasma Concentrations of OPC-34712 and Its Metabolites in Rats After Single Oral Administration of OPC-34712	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-06	Plasma Concentrations of OPC-34712 and Its Metabolites in Monkeys After Single Oral Administration of OPC-34712	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-07	High-performance Liquid Chromatographic Analysis of Radioactivity in Plasma, Brain, Urine, Feces and Bile After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 at 3 mg/kg to Male and Female Rats	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-08	High-performance Liquid Chromatographic Analysis of Radioactivity in Plasma, Urine and Feces After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 at 3 mg/kg to Male Monkeys	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.5-01	Biliary and Urinary Excretion and Enterohepatic Circulation of Radioactivity After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 to Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.6-01	Distribution of Radioactivity in Blood, Plasma and Brain After Single Oral Administration of Dual-label ¹⁴ C-OPC-34712 at 1000 mg/kg to Male Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.6-02	Autoradiographic Study of ¹⁴ C-OPC-34712 Distribution in Rat Brain After Single Oral Administration at 1000 mg/kg	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.1-01	Single Oral Dose Toxicity Study of OPC-34712 in Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-02	Supplementary Single Oral Dose Toxicity Study of OPC-34712 in Female Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-03	Single Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Cynomolgus Monkeys	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-01	Preliminary Fifteen-day Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Mice	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-02	Supplemental Preliminary Four-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Mice	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-03	Preliminary Thirteen-week Repeated Oral Dose Carcinogenicity Study of OPC-331 in Mice	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-04	One-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-34712 in Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-05	Four-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-34712 in Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-06	Thirteen-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-34712 With a 4-week Recovery Test in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-07	Twenty-six-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 With 13-week Recovery Test in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-08	Four-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Cynomolgus Monkeys		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-09	Thirteen-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Cynomolgus Monkeys With a Four-week Recovery Test		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-10	Supplementary Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Cynomolgus Monkeys		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-11	Thirty-nine-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Cynomolgus Monkeys		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-12	Four-week Repeated Oral Dose Toxicokinetics Study of OPC-331 in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-13	Four-week Oral Dose Toxicokinetics Study of OPC-34712 and its Metabolites in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-01	OPC-34712: プレートインコーポレーション法による雄ラット肝 S9 を用いるネズミチフス菌復帰変異試験		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-02	OPC-34712: Forward Mutation Test at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells Using Male Rat Liver S9 by 96-well-plate Fluctuation Method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-03	OPC-34712: Chromosome Aberration Test in Cultured Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-04	OPC-34712: Toxicokinetics for Bacterial Reverse Mutation Test With Male Rat Liver S9		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.2-01	OPC-34712: Micronucleus Test in Rat Bone Marrow Erythrocytes After Oral Administration for 2 Consecutive Days		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-02	In Vivo/in Vitro Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test of OPC-331 With Rat Hepatocytes		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-03	OPC-34712: Two-day Peroral Dose Toxicokinetics Study of Unchanged Compound and its Metabolites in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-04	Measurement of Plasma Concentrations of OPC-34712 and OPC-34835FRE in Rats After Single Oral Administration of OPC-34712		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.4.1-01	Oral Dose Carcinogenicity Study of OPC-331 in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-02	Oral Dose Carcinogenicity Study of OPC-331 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-01	Male Fertility Study of OPC-34712 Administered Orally to Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-02	OPC-34712: Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-01	Preliminary Embryo-Fetal Development Study of OPC-34712 Administered Orally to Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-02	Embryo-Fetal Development Study of OPC-34712 Administered Orally to Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-03	Preliminary 13-Days Repeated Oral Dose Study of OPC-34712 in Female Rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-04	Preliminary Embryo-Fetal Development Study of OPC-34712 Administered Orally to Rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-05	Embryo-Fetal Development Study of OPC-34712 Administered Orally to Rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.2-06	Thirteen-day Repeated Oral Dose Toxicokinetics Study of OPC-34712 in Female Rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-07	Toxicokinetics Study of OPC-34712 Administered Orally to Pregnant Rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.3-01	An Oral Dose Study for Effects of OPC-331 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function, in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4-01	Preliminary Three-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Juvenile Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-02	Eight-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Juvenile Rats With 4-week Recovery Test		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-03	Preliminary Four-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Juvenile Beagle Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.4-04	Twenty-six-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-331 in Juvenile Beagle Dogs With 8-week Recovery Test		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.6-01	OPC-34712: Measurement of pH of 10% Aqueous Preparation		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.6-02	Acute Dermal Irritation Study of OPC-34712 in the New Zealand White Rabbit		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.6-03	Acute Eye Irritation Study of OPC-34712 in the New Zealand White Rabbit		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.6-04	Phototoxicity Test of OPC-34712 Using BALB/3T3 Cells		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.6-05	OPC-34712: Phototoxicity Test in Albino Mice After Single Oral Administration		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.6-06	OPC-34712: Phototoxicity Test in Pigmented Mice After Oral Administration for Three Consecutive Days		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.6-07	OPC-34712: Single Oral Dose Toxicokinetics Study for Phototoxicity Test in Albino Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.6-08	OPC-34712: Three Consecutive Daily Oral Dose Toxicokinetics Study for Phototoxicity Test in Pigmented Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.2-01	Four-week Repeated Oral Dose Immunotoxicity Study of OPC-34712 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-01	Examination for Distribution of Neurotoxicity in Male Rats Treated With OPC-34712		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-02	Examinations for Progression and Reversibility of Neurotoxicity in Male Rats Treated With OPC-34712		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-03	Influence of Alleviation of Hypothermia on Brain and Testes Toxicity in Male Rats Treated With OPC-34712		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-04	Examination for Brain Toxicity of Male Rats Treated With Single Subcutaneous Administration of Chlorpromazine Hydrochloride		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-05	OPC-34712: Expert Report		報告日 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-06	Effect on Serum Prolactin Levels in Mice Treated With Single Oral Administration of OPC-34712		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-07	Effect on Serum Prolactin Levels in Rats Treated With Single Oral Administration of OPC-34712		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-08	投与ラットにおける体温低下の軽減による臓器毒性への影響		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4-01	Preliminary Drug Discrimination Study of OPC-331 in Rats (Dose Range-finding Study)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4-02	Drug Discrimination Study of OPC-331 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.4-03	Dependence Study on Reinforcing Effect of OPC-331 by Intravenous Self-administration Procedures in Rhesus Monkeys		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.4-04	Preliminary Physical Dependence Study of OPC-331 by the Drug-admixed Food Method in Rats (Dose Range-finding Study)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.4-05	Physical Dependence Study of OPC-331 by the Drug-admixed Food Method in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.5-01	1-(ベンゾ[b]チオフェン-4-イル)ピペラジン塩酸塩の微生物を用いる変異原性試験		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-01	Single Intravenous Dose Toxicity Study of OPC-331 Injection in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-02	Single Intravenous Dose Toxicity Study of OPC-331 Injection in Cynomolgus Monkeys		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.6-03	Hemolysis Test of OPC-34712 Solution for Injection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.3-01	Non-Proliferative Lesions of the Endocrine System in Rats	Frith CH, Botts S, Jokinen MP, Eighmy JJ, Hailey JR, Morgan SJ, et al	—	—	—	Guides for Toxicologic Pathology. 1st ed. STP/ARP/AFIP: Washington, DC; 2000	—
4.3-02	Biochemical Basis of Lipofuscin, Ceroid, and Age Pigment-Like Fluorophores	Yin D	—	—	—	Free Radic Biol Med. 1996;21:871-88	—
4.3-03	Age-Related Changes in the Inner Zone of the Adrenal Cortex of the Rat: A Morphologic and Biochemical Study	Almeida H, Magalhães MC, Magalhães MM	—	—	—	Mech Ageing Dev. 1998;105:1-18	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-04	Lipogenic Pigmentation, Adrenal Cortex, Rat	Parker GA, Valerio MG. In: Jones TC, Capen CC, Mohr U, editors	—	—	—	Monographs on Pathology of Laboratory Animals: Endocrine System. New York: Springer-Verlog;1996.p.462-4	—
4.3-05	Changes in Anterior Pituitary Hormone Levels After Serotonin1A Receptor Stimulation	Sciullo AD, Bluet-Pajot MT, Mounier F, Oliver C, Schmidt B, Kordon C	—	—	—	Endocrinology. 1990;127:567-72	—
4.3-06	Mechanisms of Serotonin Receptor Agonist-Induced Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in the Rat	Calogero AE, Bagdy G, Szemeredi K, Tartaglia ME, Gold PW, Chrousos GP	—	—	—	Endocrinology. 1990;126:1888-94	—
4.3-07	Identification of Drug-Induced Hyper- or Hypoprolactinemia in the Female Rat Based on General and Reproductive Toxicity Study Parameters	Rehm S, Stanislaus DJ, Wier PJ	—	—	—	Birth Defects Res Part B: Develop and Reprod Toxicol. 2007;80:253-7	—
4.3-08	The Rat Mammary Gland: Morphologic Changes as an Indicator of Systemic Hormonal Perturbations Induced by Xenobiotics	Lucas JN, Rudmann DG, Credille KM, Irizarry AR, Peter A, Snyder PW	—	—	—	Toxicol Pathol. 2007;35:199-207	—
4.3-09	Evidence for Regulation of Body Temperature in Rats by Dopamine D ₂ Receptor and Possible Influence of D ₁ but not D ₃ and D ₄ Receptors	Chaperon F, Tricklebank MD, Unger L, Neijt HC	—	—	—	Neuropharmacology. 2003;44:1047-53	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-10	Induction of Hypothermia as a Model of 5-Hydroxytryptamine _{1A} Receptor-Mediated Activity in the Rat: A Pharmacological Characterization of the Actions of Novel Agonists and Antagonists	Millan MJ, Rivet J, Canton H, Marouille-Girardon SL, Gobert A	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1993;264:1364-76	—
4.3-11	Atypical Antipsychotics and Dopamine D ₁ Receptor Agonism: An in Vivo Experimental Study Using Core Temperature Measurements in the Rat	Oerther S, Ahlenius S	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2000;292:731-6	—
4.3-12	The Effect of Changes in Core Body Temperature on the QT Interval in Beagle Dogs: A Previously Ignored Phenomenon, With a Method for Correction	Linde HJ, Van Deuren B, Teisman A, Towart R, Gallacher DJ	—	—	—	Brit J Pharmacol. 2008;154:1474-81	—
4.3-13	The Predictive Value of Pathological Findings in Animal Toxicity Studies	Gopinath C	—	—	—	Toxicol Pathol. 1995;8:89-100	—
4.3-14	An Analysis of Pharmaceutical Experience With Decades of Rat Carcinogenicity Testing: Support for a Proposal to Modify Current Regulatory Guidelines	Sistare FD, Morton D, Alden C, Christensen J, Keller D, Jonghe SD, et al	—	—	—	Toxicol Pathol. 2011;39:716-44	—
4.3-15	Role of 5-HT _{2A} Receptor Antagonists in the Treatment of Insomnia	Vanover KE, Davis RE	—	—	—	Nature and Science of Sleep. 2010;2:139-50	—
4.3-16	Non-Basic Ligands for Aminergic GPCRs: the Discovery and Development Diaryl Sulfones as Selective, Orally Bioavailable 5-HT _{2A} Receptor Antagonists for the Treatment of Sleep Disorders	Ladduwahetty T, Gilligan M, Humphries A, Merchant KJ, Fish R, McAlister G, et al	—	—	—	Bioorg Med Chem Lett. 2010;20:3708-12	—
4.3-17	Novel Imidazobenzazepine Derivatives as Dual H ₁ /5-HT _{2A} Antagonists for the Treatment of Sleep Disorders	Gianotti M, Corti C, Delle Fratte S, Di Fabio R, Leslie CP, Pavone F, et al	—	—	—	Bioorg Med Chem Lett. 2010;20:5069-73	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-18	Brexpiprazole I: in Vitro and in Vivo Characterization of a Novel Serotonin-Dopamine Activity Modulator	Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, et al	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2014;350:589-604	—
4.3-19	Comparative Pharmacology of Antipsychotics Possessing Combined Dopamine D ₂ and Serotonin 5-HT _{1A} Receptor Properties	Newman-Tancredi A, Kleven MS	—	—	—	Psychopharmacology(Berl). 2011;216:451-73	—
4.3-20	5-HT _{2C} Agonists as Therapeutics for the Treatment of Schizophrenia	Rosenzweig-Lipson S, Comery TA, Marquis KL, Gross J, Dunlop J	—	—	—	Handb Exp Pharmacol. 2012;213:147-65	—
4.3-21	Reversal of Subchronic PCP-Induced Deficits in Attentional Set Shifting in Rats by Sertindole and a 5-HT ₆ Receptor Antagonist: Comparison Among Antipsychotics	Rodefer JS, Nguyen TN, Karlsson JJ, Arnt J	—	—	—	Neuropsychopharmacology. 2008;33:2657-66	—
4.3-22	Pharmacological Blockade of 5-HT ₇ Receptors as a Putative Fast Acting Antidepressant Strategy	Mnie-Filali O, Faure C, Lambás-Señas L, El Mansari M, Belblidia H, Gondard E, et al	—	—	—	Neuropsychopharmacology. 2011;36:1275-88	—
4.3-23	Relationship Between Inhibition of Cyclic AMP Production in Chinese Hamster Ovary Cells Expressing the Rat D ₂₍₄₄₄₎ Receptor and Antagonist/Agonist Binding Ratios	Harley EA, Middlemiss DN, Ragan CI	—	—	—	Br J Pharmacol. 1995;115:1307-13	—
4.3-24	Interaction of the Novel Antipsychotic Aripiprazole With 5-HT _{1A} and 5-HT _{2A} Receptors: Functional Receptor-Binding and in Vivo Electrophysiological Studies	Stark AD, Jordan S, Allers KA, Bertekap RL, Chen R, Kannan TM, et al	—	—	—	Psychopharmacology(Berl). 2007;190:373-82	—
4.3-25	Brexpiprazole II: Antipsychotic-Like and Procognitive Effects of a Novel Serotonin-Dopamine Activity Modulator	Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, Amada N, McQuade RD, et al	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2014;350:605-14	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-26	Acute Effects of Brexpiprazole on Serotonin, Dopamine, and Norepinephrine Systems: An in Vivo Electrophysiologic Characterization	Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2014;351:585-95	—
4.3-27	In Vivo Effects of Aripiprazole on Cortical and Striatal Dopaminergic and Serotonergic Function	Jordan S, Koprivica V, Dunn R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA	—	—	—	Eur J Pharmacol. 2004;483:45-53	—
4.3-28	Typical and Atypical Antipsychotic Drugs Increase Extracellular Histamine Levels in the Rat Medial Prefrontal Cortex: Contribution of Histamine H ₁ Receptor Blockade	Fell MJ, Katner JS, Rasmussen K, Nikolayev A, Kuo MS, Nelson DLG, et al	—	—	—	Front Psychiat. 2012;3:1-11	—
4.3-29	Full Agonistic Properties of BAY x 3702 on Presynaptic and Postsynaptic 5-HT _{1A} Receptors Electrophysiological Studies in the Rat Hippocampus and Dorsal Raphe	Dong J, Montigny C, Blier P	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1998;286:1239-47	—
4.3-30	Evidence That Systemically Administered Dopamine Antagonists Activate Dopamine Neuron Firing Primarily by Blockade of Somatodendritic Autoreceptors	Pucak ML, Grace AA	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1994;271:1181-92	—
4.3-31	Distribution of α_{1a} -, α_{1b} - and α_{1d} -Adrenergic Receptor mRNA in the Rat Brain and Spinal Cord	Day HEW, Campeau S, Watson SJ Jr, Akil H	—	—	—	J Chem Neuroanat. 1997;13:115-39	—
4.3-32	Discovery of α_{1a} -Adrenergic Receptor Antagonists Based on the L-Type Ca ²⁺ Channel Antagonist Niguldipine	Wetzel JM, Miao SW, Forray C, Borden LA, Branchek TA, Gluchowski C	—	—	—	J Med Chem. 1995;38:1579-81	—
4.3-33	Electrophysiologic Evidence for Desensitization of α_2 -Adrenoceptors on Serotonin Terminals Following Long-Term Treatment With Drugs Increasing Norepinephrine Synaptic Concentration	Mongeau R, Montigny C, Blier P	—	—	—	Neuropsychopharmacology. 1994;10:41-51	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-34	7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-Piperazinyl]Butyloxy}-3,4-Dihydro-2(1H)-Quinolinone (OPC-14597), a New Putative Antipsychotic Drug With Both Presynaptic Dopamine Autoreceptor Agonistic Activity and Postsynaptic D ₂ Receptor Antagonistic Activity	Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, et al	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1995;274:329-36	—
4.3-35	Dopamine: A Prolactin-Inhibiting Hormone	Ben-Jonathan N	—	—	—	Endocr Rev. 1985;6:564-89	—
4.3-36	Effects of the Novel Antipsychotic Agent 7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-Piperazinyl]Butyloxy}-3,4-Dihydro-2(1H)-Quinolinone (OPC-14597) on Prolactin Release From the Rat Anterior Pituitary Gland	Inoue T, Domae M, Yamada K, Furukawa T	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1996;277:137-43	—
4.3-37	Pharmacological Specificity of Conditioned Avoidance Response Inhibition in Rats: Inhibition by Neuroleptics and Correlation to Dopamine Receptor Blockade	Arnt J	—	—	—	Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1982;51(4):321-9	—
4.3-38	Differential Effects of Direct and Indirect Dopamine Agonists on Eye Blink Rate in Cynomolgus Monkeys	Kleven MS, Koek W	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1996;279:1211-9	—
4.3-39	Neuronal Basis of Neuroleptic-Induced Extrapyramidal Side Effects	Ossowska K	—	—	—	Pol J Pharmacol. 2002;54:299-312	—
4.3-40	Effects of Prolyl-Leucyl-Glycinamide and Cyclo(Leucyl-Glycine) on the Supersensitivity of Dopamine Receptors in Brain Induced by Chronic Administration of Haloperidol to Rats	Bhargava HN	—	—	—	Neuropharmacology. 1984;23:439-44	—
4.3-41	Can the Supersensitivity of Rodents to Dopamine be Regarded as a Model of Tardive Dyskinesia?	Wolfarth S, Ossowska K	—	—	—	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1989;13:799-840	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-42	Longitudinal Studies of Cognition and Functional Outcome in Schizophrenia: Implications for Matrics	Green MF, Kern RS, Heaton RK	—	—	—	Schizophr Res. 2004;72:41-51	—
4.3-43	Animal Models of Cognitive Dysfunction and Negative Symptoms of Schizophrenia: Focus on NMDA Receptor Antagonism	Neill JC, Barnes S, Cook S, Grayson B, Idris NF, McLean SL, et al	—	—	—	Pharmacol Ther. 2010;128:419-32	—
4.3-44	Body Fluids	Waterman AE. In: Chandler EA, Evans JM, Singleton WB, editors	—	—	—	Canine Medicine and Therapeutics. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1979. p.249	—
4.3-45	α_1 -Adrenoceptor Affinity of Antipsychotic Drugs	Nourian Z, Matz J, Mulvany MJ	—	—	—	British Pharmacological Society; 2004. Available from: http://www.pA2online.org/Vol2Issue2abst059P.html	—
4.3-46	α_{2C} -Adrenoceptor Modulators: A Patent Review	Quaglia W, Del Bello F, Giannella M, Piergentili A, Pignini M	—	—	—	Expert Opin Ther Patents. 2011;21:455-81	—
4.3-47	Role of 5-HT Receptor Mechanisms in Sub-Chronic PCP-Induced Reversal Learning Deficits in the Rat	McLean SL, Woolley ML, Thomas D, Neill JC	—	—	—	Psychopharmacology. 2009;206:403-14	—
4.3-48	Lu AE58054, a 5-HT ₆ Antagonist, Reverses Cognitive Impairment Induced by Subchronic Phencyclidine in a Novel Object Recognition Test in Rats	Arnt J, Bang-Andersen B, Grayson B, Bymaster FP, Cohen MP, DeLapp NW, et al	—	—	—	Int J Neuropsychopharmacol. 2010;13:1021-33	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-49	Recent Progress in α_1 -Adrenergic Receptor Research	Chen Z, Minneman KP	—	—	—	Acta Pharmacol Sin. 2005;26:1281-7	—
4.3-50	Pharmacological Evidence of Distinct α_1 -Adrenoceptor Subtypes Mediating the Contraction of Human Prostatic Urethra and Peripheral Artery	Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, Komeyama T, Koizumi T, Takeda M	—	—	—	Br J Pharmacol. 1994;113:723-8	—
4.3-51	Eating Disorder and Epilepsy in Mice Lacking 5-HT _{2C} Serotonin Receptors	Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF, et al	—	—	—	Nature. 1995;374:542-6	—
4.3-52	Candidate Gene Studies of Antipsychotic Drug Efficacy and Drug-Induced Weight Gain	Malhotra AK	—	—	—	Neurotox Res. 2004;6(1):51-6	—
4.3-53	Drug-Induced Valvulopathy: An Update	Elangbam CS	—	—	—	Toxicol Pathol. 2010;38:837-48	—
4.3-54	Do Novel Antipsychotics Have Similar Pharmacological Characteristics? A Review of the Evidence	Arnt J, Skarsfeldt T	—	—	—	Neuropsychopharmacology. 1998;18:63-101	—
4.3-55	Enhanced Cortical Dopamine Output and Antipsychotic-Like Effects of Raclopride by α_2 Adrenoceptor Blockade	Hertel P, Fagerquist MV, Svensson TH	—	—	—	Science. 1999;286:105-7	—
4.3-56	Atypical Antipsychotic Drugs, Quetiapine, Iloperidone, and Melperone, Preferentially Increase Dopamine and Acetylcholine Release in Rat Medial Prefrontal Cortex: Role of 5-HT _{1A} Receptor Agonism	Ichikawa J, Li Z, Dai J, Meltzer HY	—	—	—	Brain Res. 2002;956:349-57	—
4.3-57	Effect of Sertindole on Extracellular Dopamine, Acetylcholine, and Gutamate in the Medial Prefrontal Cortex of Conscious Rats: a Comparison With Risperidone and Exploration of Mechanisms Involved	Mørk A, Witten LM, Arnt J	—	—	—	Psychopharmacology. 2009;206:39-49	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-58	Serotonergic Mechanisms as Targets for Existing and Novel Antipsychotics	Meltzer HY	—	—	—	Handb Exp Pharmacol. 2012;212:87-124	—
4.3-59	Clozapine and Olanzapine, but not Haloperidol, Suppress Serotonin Efflux in the Medial Prefrontal Cortex Elicited by Phencyclidine and Ketamine	Amargós-Bosch M, López-Gil X, Artigas F, Adell A	—	—	—	Int J Neuropsychopharmacol. 2006;9:565-73	—
4.3-60	Dopamine D ₂ and D ₃ Receptor Occupancy in Normal Humans Treated With the Antipsychotic Drug Aripiprazole (OPC 14597): A Study Using Positron Emission Tomography and [¹¹ C]Raclopride	Yokoi F, Gründer G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, et al	—	—	—	Neuropsychopharmacology. 2002;27:248-59	—
4.3-61	Mild Hypothermia Induces Apoptosis in Rat Testis at Specific Stages of the Seminiferous Epithelium	Blanco-Rodríguez J, Martínez-García C	—	—	—	J Androl. 1997;18:535-9	—
4.3-62	Interpreting Stress Responses During Routine Toxicity Studies: A Review of the Biology, Impact, and Assessment	Everds NE, Snyder PW, Bailey KL, Bolon B, Creasy DM, Foley GL, et al	—	—	—	Toxicol Pathol. 2013;41:560-614	—
4.3-63	Effects of Food Restriction on Testis and Accessory Sex Glands in Maturing Rats	Rehm S, White TE, Zahalka EA, Stanislaus DJ, Boyce RW, Wier PJ	—	—	—	Toxicol Pathol. 2008;36:687-94	—
4.3-64	Alterations of Testicular Function Induced by Hyperprolactinemia in the Rat	Katovich MJ, Cameron DF, Murray FT, Gunsalus GL	—	—	—	J Androl. 1985;6:179-89	—
4.3-65	Testosterone Promotes the Conversion of Round Spermatids Between Stages VII and VIII of the Rat Spermatogenic Cycle	O'Donnell L, McLachlan RI, Wreford NG, Robertson DM	—	—	—	Endocrinology. 1994;135(6):2608-14	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-66	Histopathological Evaluation of the Dopaminergic Regulation of Proopiomelanocortin Gene Expression in the Intermediate Lobe of the Rat Pituitary, Involving in Situ Hybridization and [³ H] Thymidine Uptake Measurement	Chronwall BM, Millington WR, Griffin WST, Unnerstall JR, O'Donohue TL	—	—	—	Endocrinology. 1987;120:1201-11	—
4.3-67	α-Melanocyte-Stimulating Hormone During Human Perinatal Life	Mauri A, Volpe A, Martellotta MC, Barra V, Piu U, Angioni G, et al	—	—	—	J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(1):113-7	—
4.3-68	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) Survey on Background Control Data of Developmental and Reproductive Toxicity Studies in Rats, Rabbits and Mice	Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F	—	—	—	Cong Anom. 1997;37:47-138	—
5.3.1.1-01	An Open-label, Two-period Trial of Absolute Bioavailability of OPC-34712 Oral Tablets in Healthy Subjects (331-10-241)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.1-02	An Open-label, Randomized, Two-way Crossover Trial of the Effect of a High-fat Meal on the Pharmacokinetics of OPC-34712 in Healthy Subjects (331-10-246)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.2-01	An Open-label, Randomized, Two-way, Crossover Trial of the Bioequivalence of Oral Doses of OPC-34712 Commercial and Clinical Trial Tablets in Healthy Subjects (331-10-243)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.2-02	An Open-label, Randomized, Two-way, Crossover Trial of Dose Strength Equivalency of Oral Doses of Brexpiprazole Long Term Stability Tablets in Healthy Subjects (331-10-245)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.2-03	An Open-label, Randomized, Two-way, Crossover Trial of the Bioequivalence of 3 mg Oral Doses of Brexpiprazole Commercial and Clinical Trial Tablets in Healthy Subjects (331-13-209)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-01	Validation of Assay Method for OPC-331 and Its Metabolites in Human Plasma by LC-MS/MS (PRD07-361)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-02	Validation of Assay Method for OPC-331 and Its Metabolites in Human Urine by LC-MS/MS (PRD07-362)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-03	Stability Study of OPC-331 and Its Metabolites in Human Plasma by LC-MS/MS (PRD07-363)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-04	Stability Study of OPC-331 and Its Metabolites in Human Urine by LC-MS/MS (PRD07-364)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日	██████████	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-05	Validation of Assay Method for DM-3412 and DM-3413 in Human Plasma by LC-MS/MS (PRD07-365)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-06	Validation of Assay Method for DM-3412 and DM-3413 in Human Urine by LC-MS/MS (PRD07-366)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-07	Stability Study of DM-3412 and DM-3413 in Human Plasma by LC-MS/MS (PRD07-367)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-08	Stability Study of DM-3412 and DM-3413 in Human Urine by LC-MS/MS (PRD07-368)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-09	Validation of a Method for the Determination of OPC-34712 and DM-3411 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (6825-263)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-10	Validation of a Method for the Determination of OPC-34712 and Metabolites in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (6825-271)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-11	Validation of a Method for the Determination of OPC-34712 and Metabolites in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection (6825-273)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-12	Validation of a Method for the Determination of OPC-34712 in Human Feces by HPLC with MS/MS Detection (6825-284)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-13	Validation of a Method for the Determination of Omeprazole and 5-OH Omeprazole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (2100-868)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-14	Validation of a Method for the Determination of Fexofenadine in Human Plasma Using High-performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS) Detection (2100-205)		20 年 月 日 (報告書完成日)		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-15	Partial Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of Lovastatin and Lovastatin Hydroxy Acid Metabolite in Sodium Heparin Human Plasma Using LC/MS/MS (173743)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-16	Quantitative Determination of Bupropion, Hydroxybupropion, Threohydrobupropion and Erythrohydrobupropion in Human Plasma (Sodium Heparin) by LC/MS/MS (TSLR09-026)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-17	Quantitative Determination of Dextromethorphan and Dextrorphan in Human Urine by LC/MS/MS (TSLR06-015)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-18	Validation of a Method for the Determination of Ketoconazole in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (2100-331)		20 年 月 日 (報告書完成)		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-19	Validation of a Method for the Determination of Ketoconazole in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (2100-331Add-1)		20 年 月 日 (報告書完成日)		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-20	Validation of a High Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Ticlopidine in Human EDTA Plasma (97195USZ)		20 年 月 日 (報告書完成日)		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-21	Validation of a high Performance Liquid Chromatographic Method Using Tandem Mass Spectrometry Detection for the Determination of Quinidine in Human EDTA Plasma (55137LTP)		20 年 月 日 (報告書完成日)		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-22	Validation of a Method for the Determination of Rifampin and 25-Desacetyl-Rifampin in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (2100-365)		20 年 月 日 (報告書完成日)		海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-23	Validation of a Method for the Determination of Rifampin and 25-Desacetyl-Rifampin in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (2100-365Add-1)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-24	Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (2100-788)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-25	Partial Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma using Moxifloxacin-d ₄ as the Internal Standard by HPLC with MS/MS Detection (8225508)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-26	Abbreviated Validation of an Automated Method for the Determination of OPC-14597 and OPC-14857 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection (6825-275)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-27	Validation of an Analytical Method for Quantitative Determination of Lu AF41156 and the Metabolite Lu AF59163 in Human EDTA Plasma Using Protein Precipitation Followed by Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (15657)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
5.3.2.1-01	Protein Binding of ¹⁴ C-OPC-34712 in Human Albumin, α ₁ -Acid Glycoprotein and γ-Globulin by Equilibrium Dialysis Method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.1-02	Identification of Protein Binding Site of OPC-331 in Human Serum Albumin		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.2.2-01	Structural Estimation and Identification of Metabolites Produced by in Vitro Metabolism of OPC-34712 Using Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Liver 9000g Supernatant (S9) Reaction Samples	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-02	Inhibitory Potential of OPC-34712 on Cytochrome P450 Enzymes in Vitro Using Human Liver Microsomes	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-03	Inhibitory Potential of DM-3411 on Cytochrome P450 Enzymes in Vitro Using Human Liver Microsomes	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-04	Inhibitory Potential of OPC-34712 on Cytochrome P450 Enzymes in Vitro Using Human Liver Microsomes (2)	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-05	In Vitro Evaluation of OPC-331 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■■■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価資料
5.3.2.2-06	Effect of OPC-34712 on CYP2B6 Expression in Cultured Human Hepatocytes	■■■■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-07	Recognition of ¹⁴ C-OPC-331 by MDR1 and Inhibition of OPC-331 on Digoxin Transport in the MDR1 Expressing LLC-PK1 Cells	■■■■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-08	Recognition of ¹⁴ C-OPC-331 by BCRP Transporter and Inhibitory Effects of OPC-331 and DM-3411 on MDR1 and BCRP Transporters Using Expressing Cells	■■■■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-09	Recognitions of ¹⁴ C-OPC-331 by SLC Transporters and Inhibitory Effects of OPC-331 and DM-3411 on SLC Transporters Using Expressing Cells	■■■■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.2.2-10	Inhibitory Potential of OPC-34712 and Its Metabolite, DM-3411 on Human BSEP Expressing Membrane Vesicles		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
5.3.2.2-11	Inhibitory Effects of OPC-331 and DM-3411 on MATE1 and MATE2-K Transporters Using Expressing Cells		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-01	OPC-34712の健康成人男性を対象とした二重盲検無作為化プラセボ対照単回投与試験 (331-07-002)	大塚製薬株式会社	2008年6月29日 ~ 2008年10月26日	国内1施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-02	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Tolerability, Safety, and Pharmacokinetics of Ascending Single Oral Doses of OPC-34712 in Healthy Subjects (331-07-201)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.1-03	A Phase 1, Open-label, Multiple-dose, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetics and Safety of Oral OPC-34712 in Healthy Subjects (331-08-206)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.2-01	OPC-34712の統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (331-10-001)	大塚製薬株式会社	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	国内11施設	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.2-02	A Phase 1, Multi-center, Randomized, Double-blind, Comparator-controlled Study to Assess the Tolerability, Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Ascending Multiple Oral Doses of OPC-34712 in Adult Subjects with a Diagnosis of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (331-08-205)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国2施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-01	An Open-label, Single-dose Trial of the Tolerability, Safety, and Pharmacokinetics of Orally Administered OPC-34712 Tablets in Healthy Adult and Elderly Male and Female Subjects (331-10-244)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国2施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-02	A Single-dose, Open-label, Parallel Group, Matched Study Evaluating the Pharmacokinetics of Oral OPC-34712 Tablet in Subjects with Normal Hepatic Function and Hepatically Impaired Subjects (331-09-225)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2010年12月20日～ 2011年6月10日	米国3施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.3-03	A Single-dose, Open-label, Parallel-group, Matched Trial Evaluating the Pharmacokinetics of Oral OPC-34712 Tablets in Subjects with Normal Renal Function and Renally Impaired Subjects (331-09-226)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2011年1月14日～ 2012年1月5日	米国4施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-01	An Open-label, Two-period Trial to Determine the Effect of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of OPC-34712 (331-10-240)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-02	A Pilot Study to Assess the Potential for Cytochrome P450-mediated and P-glycoprotein-mediated Drug Interactions with OPC-34712 in Healthy Subjects (331-08-207)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-03	A Drug Interaction Study to Assess Cytochrome P450-Mediated Inhibition of OPC-34712 Metabolism in Healthy Subjects (331-08-208)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-04	A Drug Interaction Trial to Assess the Effect of Rifampin on OPC-34712 Metabolism in Healthy Subjects (331-09-224)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-05	A Single-dose, Historic-controlled, Pharmacokinetic Trial to Evaluate the Effect of Orally Administered Activated Charcoal on the Pharmacokinetics of OPC-34712 in Healthy Subjects (331-10-239)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.4-06	A Single-Dose, Open-Label, Cross-Over Trial of Potential for Inhibition of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Efflux Transporter by Brexpiprazole in Healthy Subjects (331-12-207)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.3.5-01	Population Pharmacokinetic Analysis of Brexpiprazole (OPC-34712) in Japanese Healthy Subjects and Schizophrenia Patients (331-15-003)	██████████	20██年██月██日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.5-02	Population Pharmacokinetic and Exposure-Response Analyses of Brexpiprazole (OPC-34712) in Schizophrenia and as an Adjunct Treatment in Major Depressive Disorder (331-12-208)	OPDC Clinical Pharmacology	20██年██月██日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.4.1-01	A Phase 1, Open-Label, Positron Emission Tomography (PET) Study in Healthy Subjects Following a Single Oral Dose of OPC-34712 (331-07-202)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2008年11月25日～ 2009年7月17日	米国2施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.2-01	A Parallel-arm, Double-blind, Placebo and Positive Controlled Multiple Oral Dose Administration Trial to Evaluate the Effects of OPC-34712 on QT/QTc in Subjects with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder (331-10-242)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2011年7月20日～ 2012年3月27日	米国8施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.4.2-02	A Phase 1b, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled Pilot Polysomnography Study of the Effects of OPC-34712 on Sleep in Adult Subjects with Stable Schizophrenia (331-08-209)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2011年 月 日～ 2011年 月 日	米国10施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.4.2-03	A Multiple Dose Positron Emission Tomography Trial to Assess the Receptor Occupancy of Brexpiprazole in Adult Subjects With Schizophrenia (331-09-219)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2011年 月 日～ 2011年 月 日	米国1施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-01	OPC-34712 の統合失調症患者を対象とした用量検討試験 (331-10-002)	大塚製薬株式会社	2011年12月7日～ 2015年7月7日	国内148施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.1-02	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Fixed-dose OPC-34712 (4, 2, and 1 mg/day) in the Treatment of Adults with Acute Schizophrenia (331-10-230)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2011年7月15日～ 2014年1月29日	コロンビア, クロアチア, メキシコ, フィリピン, ロシア, スロバキア, 台湾, 米国, 合計68施設	海外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.1-03	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Three Fixed Doses of OPC-34712 in the Treatment of Adults with Acute Schizophrenia (331-10-231)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2011年8月9日～ 2013年12月5日	カナダ2施設, 日本5施設, 韓国5施設, ラトビア5施設, マレーシア3施設, ポーランド4施設, ルーマニア11施設, セルビア4施設, ウクライナ11施設, 米国15施設, 合計65施設	海外	社内資料	評価資料
5.3.5.1-04	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia (331-10-232)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2012年10月24日～ 2015年2月12日	米国(プエルトリコを含む), マレーシア, コロンビア, ルーマニア, ウクライナ, セルビア, トルコ, 合計49施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-05	A Phase 2, 6-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral OPC-34712 Once Daily and Aripiprazole Once Daily for Treatment of Hospitalized Adult Patients with Acute Schizophrenia (331-07-203)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2009年7月21日～ 2010年9月16日	ブルガリア, クロアチア, インド, フィリピン, ルーマニア, ロシア, セルビア, スロバキア, 韓国, 台湾, ウクライナ, 米国, 合計74施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.1-06	Interventional, Randomised, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Active-reference, Flexible-dose Study of Brexpiprazole in Patients with Acute Schizophrenia (14644A)		20 年 月 日～ 20 年 月 日	エストニア2施設, フランス1施設, ポーランド4施設, ルーマニア10施設, ロシア連邦11施設, セルビア4施設, スロバキア2施設, ウクライナ9施設, 米国19施設, 合計62施設	海外	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-01	OPC-34712の統合失調症患者を対象とした長期投与試験 (331-10-003)	大塚製薬株式会社	2011年10月25日～ 2015年6月25日	国内89施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.2-02	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Oral OPC-34712 as Monotherapy in Adult Patients with Schizophrenia (331-08-210)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	2009年9月9日～ 2011年9月15日	ブルガリア, クロアチア, インド, 韓国, フィリピン, ルーマニア, ロシア, セルビア, スロバキア, 台湾, ウクライナ, 米国, 合計73施設	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-01	Integrated Summary of Efficacy of Brexpiprazole (OPC-34712) for the Treatment of Adults with Schizophrenia	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20■■年■月■日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-02	Integrated Summary of Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) for the Treatment of Adults with Schizophrenia	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20■■年■月■日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-03	120-Day Safety Update for Brexpiprazole (OPC-34712) for the Treatment of Adults with Schizophrenia	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20■■年■月■日 (報告書完成)	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-04	有効性及び安全性の統合解析	大塚製薬株式会社	20■■年■月■日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.3-05	多剤大量投与症例の抽出	大塚製薬株式会社	20██年██月██日 (報告書完成)	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-01	A Long-term, Phase 3, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral OPC-34712 as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia (331-10-237)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日 【2016年3月31日時点においてCSR未完成】	北米, 欧州, アジア (日本を含む), ラテンアメリカ	海外	社内資料	参考資料
5.3.5.4-02	Interventional, Open-label, Flexible-dose Extension Study of Brexpiprazole in Patients with Schizophrenia (14644B)	██████████	20██年██月██日～ 20██年██月██日 【2016年3月31日時点においてCSR未完成】	北米, 欧州	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-01	Development Safety Update Report(DSUR) RPT#██	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	—	海外	社内資料	参考資料
5.3.6-02	Cumulative and Interval Summary Tabulations From Post-Marketing Sources	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc	20██年██月██日～ 20██年██月██日	—	海外	社内資料	評価資料
5.3.7-01	有効性評価試験の症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.3.7-02	副作用発現症例一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.3.7-03	重篤な有害事象症例一覧表(死亡例一覧表を含む)	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.3.7-04	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	—	社内資料	評価資料
5.3.7-05	臨床検査値の散布図	—	—	—	—	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-01	平成23年 患者調査(疾病分類編).	厚生労働省大臣官房統計情報部.	—	—	—	—	—
5.4-02	Schizophrenia:a concise overview of incidence,prevalence, and mortality.	McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J.	—	—	—	Epidemiol Rev. 2008;30:67-76.	—
5.4-03	新規抗精神病薬は認知機能を改善させるか.	堀 輝, 吉村 玲児, 中村 純.	—	—	—	臨床精神薬理. 2009;12:2303-10.	—
5.4-04	特集 統合失調症薬物療法のエッセンス 2.回復期～維持期における薬剤減量・中止の可否.	稲田 健.	—	—	—	Prog Med. 2009; 29:1281-4.	—
5.4-05	化学的に見たdopamine, およびそのアゴニスト, アンタゴニストと受容体の相互作用.	諸岡 良彦, 平井 憲次, 清水 高子.	—	—	—	臨床精神薬理. 2009;12:2353-71.	—
5.4-06	Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors.	Meltzer HY, Nash JF.	—	—	—	Pharmacol Rev. 1991;43:587-604.	—
5.4-07	統合失調症治療薬の薬理作用.	徳田 久美子.	—	—	—	日薬理誌. 2006; 128:173-6.	—
5.4-08	American Psychiatric Association Practice Guidelines; Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition.	Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, et al.	—	—	—	Am J Psychiatry. 2004;1-114.	—
5.4-09	Guideline watch (September 2009): Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia.	Dixon L, Perkins D, Calmes C.	—	—	—	American Psychiatric Association:2009.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-10	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance.	Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al.	—	—	—	World J Biol Psychiatry. 2012; 13: 318-78.	—
5.4-11	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects.	Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al.	—	—	—	World J Biol Psychiatry. 2013;14: 2-44.	—
5.4-12	Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders.	Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP.	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2003;64(Suppl 12): 1-100.	—
5.4-13	統合失調症治療ガイドライン.	精神医学講座担当者会議 監修, 佐藤 光源, 丹羽 真一, 井上 新平 編.	—	—	—	第2版. 東京:医学書院;2009. p.47-120.	—
5.4-14	統合失調症 薬物治療ガイドライン.	日本神経精神薬理学会 編.	—	—	—	第1版. 東京:医学書院;2016.	—
5.4-15	Ⅲ. 統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法 定型抗精神病薬の薬理・適応・臨床.	大森 哲郎.	—	—	—	日本臨牀. 2013; 71:648-53.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-16	Second-generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review.	Newcomer JW.	—	—	—	CNS Drugs. 2005;19 Suppl 1:1-93.	—
5.4-17	国内基盤技術調査報告書「60疾患の医療ニーズ調査と新たな医療ニーズ」(平成26年度)	公益財団法人ヒューマンサイエンス振興財団.	—	—	—	—	—
5.4-18	長期薬物療法のベネフィットとリスクを考える.	押淵 英弘, 稲田 健, 石郷岡 純.	—	—	—	臨床精神薬理. 2014;17:463-8.	—
5.4-19	Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better.	Keith SJ, Kane JM.	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2003;64:1308-15.	—
5.4-20	Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia.	Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al.	—	—	—	Psychiatr Serv. 2007;58:844-7.	—
5.4-21	アドヒアランス低下につながる潜在的副作用.	中込 和幸.	—	—	—	臨床精神薬理. 2011;14:688-703.	—
5.4-22	The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness.	Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, et al.	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2009;70 Suppl 4:1-46.	—
5.4-23	統合失調症治療における部分アドヒアランス対策の重要性.	三澤 史齊.	—	—	—	臨床精神薬理. 2009;12:1115-23.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-24	Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission.	Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al.	—	—	—	Med Care. 2002;40:630-9.	—
5.4-25	Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia.	Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J.	—	—	—	Psychiatr Serv. 2004;55:886-91.	—
5.4-26	Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics.	Herings RM, Erkens JA.	—	—	—	Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2003;12:423-4.	—
5.4-27	Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia.	Schennach R, Obermeier M, Meyer S, Jäger M, Schmauss M, Laux G, et al.	—	—	—	Psychiatr Serv. 2012;63:87-90.	—
5.4-28	統合失調症急性期治療の薬物選択について.	澤 温, 川畑 俊貴, 藤田 潔, 渡邊 治夫, 白井 豊.	—	—	—	臨床精神薬理. 2013; 16: 565-79.	—
5.4-29	ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用.	澤田 純一.	—	—	—	国立医薬品食品衛生研究所報告. 2008;126:34-50.	—
5.4-30	Pharmacokinetics/Genotype Associations for Major Cytochrome P450 Enzymes in Native and First- and Third-generation Japanese Populations: Comparison With Korean, Chinese, and Caucasian Populations.	SP Myrand, K Sekiguchi, MZ Man, X Lin, R-Y Tzeng, C-H Teng, et al.	—	—	—	Clinical pharmacology & Therapeutics. September 2008;84(3):347-361.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-31	観察者による精神科領域の症状評価尺度ガイド.	稲田 俊也, 岩本 邦弘.	—	—	—	改訂版. 東京: 株式会社じほう; 2011. p.128-9.	—
5.4-32	陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)マニュアル.	山田 寛, 増井 寛治, 菊本 弘次訳.	—	—	—	東京: 星和書店; 1991.	—
5.4-33	The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia.	Stanley KR, Abraham F, Lewis OA.	—	—	—	Schizophr Bull. 1987;13(2):261-76.	—
5.4-34	Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort.	Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R.	—	—	—	Schizophr Bull. 1998;24(1):75-85.	—

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.R 各国の要求資料
3.3 参考文献

第4部 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2.7 その他の薬物動態試験
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験
4.2.3.4.3 その他の試験
4.2.3.7.1 抗原性試験
4.2.3.7.7 その他の試験

第5部 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書