

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	—	—
アリピプラゾール3~15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移(FAS、OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

4. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²³⁾

DSM[®]-IV-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者(6~17歳)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを1~15mg/日で1日1回8週間投与したとき、最終評価時におけるABC-J(異常行動チェックリスト日本語版)の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的に有意差が認められた(p=0.044、投与群及びベースラインの体重区分(≥40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(表9)。

注) American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)

表9 最終評価時におけるABC-J興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	ABC-J興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
アリピプラゾール群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1		

(平均値±標準偏差、a)投与群及びベースラインの体重区分(≥40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)

(2)長期投与試験²⁴⁾

二重盲検試験を完了した患者(6~17歳)を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを1~15mg/日で1日1回投与したとき、ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった(表10)。

表10 ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移(有効性解析対象集団、OC)

ベースライン	8週	24週	48週	96週
17.7±10.0(85)	13.5±9.9(83)	13.3±9.9(62)	11.6±8.8(46)	14.9±10.3(26)

(平均値±標準偏差(評価例数))

【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、組換え型ヒトドバミンD₂²⁵⁾、ヒトドバミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁶⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドバミンD₄、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質α₁-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₂受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドバミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドバミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁵⁾。*in vitro*及び*in vivo*試験において、ドバミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドバミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドバミン作動性神経伝達が低下した状態ではドバミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{25, 27, 28)}。

(3)ドバミンD₃受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドバミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁹⁾。

(4)セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてセロトニン5-HT_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾。マウス脳内のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ、ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(5)セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

セロトニン5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した³⁰⁾。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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、不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した。

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁷⁾。

(8)血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドバミンD₂受容体に対する作用

in vitro 試験においてラット下垂体前葉ドバミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁸⁾。

2. 作用機序

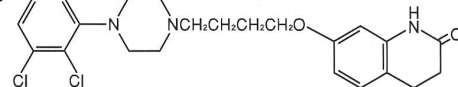
アリピプラゾールは、ドバミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドバミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アリピプラゾール[Aripiprazole(JAN, INN)]

化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₈H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はヘキサンにほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

エビリファイ錠1mg：[PTP]100錠(10錠×10)

エビリファイ錠3mg：[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

エビリファイ錠6mg：[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

エビリファイ錠12mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
[プラスチックボトル]500錠

エビリファイ散1%：[プラスチックボトル]100g、500g

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- Schlotterbeck, P. et al.: Int. J. Neuropsychopharmacol., 10(3), 433, 2007
- Stone, M. et al.: BMJ, 339, b2880, 2009
- 社内資料(単回経口投与試験)
- 社内資料(反復経口投与試験)
- 社内資料(食事による影響の検討)
- 社内資料(キニジンとの相互作用)
- Azuma, J. et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 68(1), 29-37, 2012
- 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)

- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験)
- 24) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験)
- 25) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 26) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 27) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 28) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 29) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 30) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

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

※※2018年 8 月改訂(第24版)
※2018年 4 月改訂

抗精神病薬・双極性障害治療薬・制吐剤

劇薬
処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋
により使用すること)

ジプレキサ錠2.5mg^①
ジプレキサ錠5mg^②
ジプレキサ錠10mg^③

Zyprexa®
オランザピン錠

貯 法: 室温保存
使用期限: 外箱等に表示

日本標準商品分類番号
87 1179, 87 2391

8870

	①	②	③
承認番号	21200AMY00249	21200AMY00250	21200AMY00251
薬価収載	2001年6月	2001年6月	2001年6月
販売開始	2001年6月	2001年6月	2001年6月
再審査結果	2016年9月	2016年9月	2016年9月
効能追加	2017年12月	2017年12月	2017年12月

【警告】

- 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を、本剤投与中は、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 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、口渇、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(次の患者には投与しないこと)】*

- 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- 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。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)〔相互作用〕の項参照
- 糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ジプレキサ錠2.5mg	ジプレキサ錠5mg	ジプレキサ錠10mg
成分・含量 (1錠中)	オランザピンとして 2.5mg	オランザピンとして 5mg	オランザピンとして 10mg
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスボビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、カルナウバロウ		
性状・剤形	白色のフィルムコート錠		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	7.1mm	10.2mm
	厚さ	3.4mm	5.0mm
重量	約0.14g	約0.21g	約0.42g
識別コード	LILLY 4112	LILLY 4115	LILLY 4117

【効能・効果】

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

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)

<効能・効果に関連する使用上の注意>

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に使用する場合¹⁾
本剤は強い悪心、嘔吐が生じる抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)の投与の場合に限り使用すること。

【用法・用量】

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。

抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐): 他の制吐剤との併用において、通常、成人にはオランザピンとして5mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜増量するが、1日量は10mgを超えないこと。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 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、本剤の投与継続の可否について検討し、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。〕

- 抗悪性腫瘍剤(シスプラチン等)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)に使用する場合¹⁾

(1) 本剤は、原則としてコルチコステロイド、5-HT₂受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等と併用して使用する。なお、併用するコルチコステロイド、5-HT₂受容体拮抗薬、NK₁受容体拮抗薬等の用法・用量については、各々の薬剤の添付文書等、最新の情報を参考にする。

(2) 原則として抗悪性腫瘍剤の投与前に本剤を投与し、がん化学療法の各サイクルにおける本剤の投与期間は6日間までを目安とすること。

【使用上の注意】*

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 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
- 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。〕
- 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²⁾。〕
- 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²⁾。〕
- 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ある。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

ジブレキサ錠 (2)

- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。
- (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。
- (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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渴、多飲、多尿、頻尿等）、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。
- (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。
- 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
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 6) 治療初期に、めまい、頻脈、起立性低血圧等があ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りやすい状態（脱水、血流量減少、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。
 - 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。
 - 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。
 - 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注意すること。

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

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (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	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。
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。
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。
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。
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。
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。	
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。

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）

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％）、口渴（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。

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。

(1) 重大な副作用

- 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。
- 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。

ジブレキサ錠 (3)

- 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、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 4) **肝機能障害、黄疸**: AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P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するなど適切な処置を行うこと。
- 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。
- 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。
- 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障害の発症に注意すること。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- (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。

副作用分類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系	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、空想、会話障害、もうろう状態、健忘	焦燥、しびれ感、吃音
錐体外路症状	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)	舌の運動障害、運動減少	
循環器		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
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	肺炎

副作用分類	1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
血液		白血球減少、白血球増多、貧血、リンパ球減少、好酸球増多、赤血球減少、好中球増多、血小板減少、ヘモグロビン減少、血小板増多、好中球減少	好酸球減少、赤血球増多、単球減少、単球増多、ヘマトクリット値減少	
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、はてり、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)

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、2.5～5mg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。]

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。[ヒト母乳中への移行が報告されている。]

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。]

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。450mg程度の急性過量投与による死亡例の報告があるが、2gの急性過量投与での生存例も報告されている。
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

ジブレキサ錠 (4)

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ので使用してはならない。

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。]

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歳以上においてはそのリスクが減少した⁴⁾。
- (3) がん原性試験において、雌マウス（8mg/kg/日以上、21ヵ月）及び雌ラット（2.5/4mg/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。
- (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。

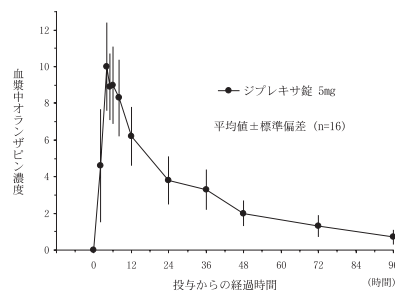
【薬物動態】

1. 血漿中濃度

- (1) 健康成人男子に本剤5mgを空腹時単回経口投与した⁵⁾。

投与量	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
5mg錠×1錠	4.8±1.2	10.5±2.2	28.5±6.1	279±86.6

(ng/mL)



- (2) 食事による吸収への影響は認められなかった。
- (3) オランザピンカプセル[®]を投与したとき、患者の血漿中濃度は、2.5～20mgの範囲において投与量比例的であり、薬物動態の線形性が確認された。健康成人では、平均消失半減期は33時間（20.7～54.1時間：5～95パーセンタイル）であり、見かけのクリアランスは平均26.1L/hr（12～47L/hr：5～95パーセンタイル）である。1週間以内に定常状態に達する。（外国人での成績）

2. 蛋白結合

約93%（*in vitro*、超遠心法）。特にアルブミンとα₁-酸性糖蛋白質に結合する。

3. 主な代謝産物及び代謝経路

オランザピンの代謝に関する酵素はグルクロン酸転移酵素、フラビン含有モノオキシゲナーゼ、チトクロームP450（CYP）である。オランザピンの代謝物10-N-グルクロン酸抱合体及び4'-N-グルクロン酸抱合体は、直接グルクロン酸抱合される⁶⁾。10-N-グルクロン酸抱合体が血漿中及び尿中における主要代謝物である。4'-N-オキシド体代謝物の生成はフラビン含有モノオキシゲナーゼが関与している。主な酸化代謝物である4'-N-デスメチル体はCYP1A2を介して生成される。比較的少ない代謝物である2-ヒドロキシメチル体はCYP2D6を介して生成されるが、オランザピンの全般的なクリアランスに大きく影響することはない。*in vivo*の動物試験において、4'-N-デスメチル体及び2-ヒドロキシメチル体の薬理活性はないか、又はオランザピンに比べきわめて低く、薬理活性の本体はオランザピンであることが確認されている。定常状態における未変化体、10-N-グルクロン酸抱合体及び4'-N-デスメチル体の血漿中濃度比は100:44:31であった。

4. 薬物相互作用

本剤とフルボキサミンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は高値を示した。相互作用は男性（すべて喫煙者）で大きく、C_{max}の増加率は男性（喫煙）で75%、女性（すべて非喫煙者）で52%であった。AUC_{0-∞}の増加率は男性（喫煙）で108%、女性（非喫煙）で52%であった。また、クリアランス（CL_{p/F}）は男性（喫煙）で52%、女性（非喫煙）で37%低下した。これはフルボキサミンがCYP1A2の阻害作用を有するためと推定された。オランザピンカプセル[®]とカルバマゼピンとの併用により、オランザピンの血漿中濃度は低値を示した。併用によりC_{max}は24%、AUC_{0-∞}は34%低下した。これはカルバマゼピンがCYP1A2の誘導作用を有するためと推定された。本剤とフルオキサセチン（国内未承認）との併用により、オランザピンの血漿中濃度はわずかに上昇した。併用によりC_{max}は16%増加、クリアランス（CL_{p/F}）は16%低下した。これはフルオキサセチンがCYP2D6の阻害作用を有するためと推定された。喫煙者におけるオランザピンのクリアランス値は非喫煙者より約35%高かった。これは喫煙がCYP1A2の誘導作用を有するためと推定された。その他、イミプラミン、ワルファリン、シメチジン、制酸剤又はアルコールによる本剤の薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった。また、本剤によるリチウム、バルプロ酸、イミプラミン、ワルファリン、ジアゼパム、ビベリデン、テオフィリン又はアルコールの薬物動態に対する明らかな影響は認められなかった^{7), 8)}。

5. 排泄経路及び排泄率（外国人での成績）

健康成人に¹⁴Cオランザピンを経口投与したとき、21日間で全放射活性の約57%及び30%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。

6. その他（外国人での成績）

腎障害：腎機能低下被験者10例にオランザピンカプセル[®]を投与した検討によると、腎機能の低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。
肝障害：肝機能障害はオランザピンのクリアランスを低下させることが予想されたが、肝機能低下患者8例に本剤又はオランザピンカプセル[®]を投与した検討によると、肝機能低下はオランザピンの薬物動態に影響を与えなかった。
高齢者：オランザピンカプセル[®]の単回投与では65歳以上の被験者16例の消失半減期は非高齢者に比し53%延長した（高齢者：52時間、非高齢者：34時間）。14日間連続投与では、65歳以上の被験者8例の消失半減期は59時間であった。

性別・喫煙：本剤又はオランザピンカプセル[®]を投与した検討によると、女性におけるオランザピンのクリアランスは男性よりも約30%低く、また喫煙者におけるオランザピンのクリアランスは非喫煙者よりも約40%高かったが、これらの要因のどれかひとつが存在することにより一般的に投与量を調節する必要はない。性別と喫煙を組み合わせた場合の平均クリアランス値は男性喫煙者で最も高く、次いで女性喫煙者、男性非喫煙者の順で、女性非喫煙者が最も低かった。

注) オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル5mgと本剤5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

【臨床成績】

◇統合失調症

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験において、オランザピンが投与され、有効性の解析対象となった計567例の患者における主な成績は次のとおりである。

1. 一般臨床試験

最初に実施された8週間投与試験でオランザピンカプセル[®]1～12.5mgが投与され、統合失調症患者計81例における中等度改善以上の改善率は59.3%（48/81）であった⁹⁾。引き続き実施された8週間投与試験では2.5～15mgが投与され、統合失調症患者計156例における中等度改善以上の改善率は58.3%（91/156）であった¹⁰⁾。

2. 二重盲検試験

8週間の二重盲検比較試験で本剤5～15mgが投与され、本剤投与群の44.4%（40/90）が中等度改善以上を示し、本剤の統合失調症に対する有用性が認められた¹¹⁾。

3. 外国における二重盲検試験

オランザピンカプセル[®]の固定用量範囲（低用量：5±2.5mg/日、中用量：10±2.5mg/日、高用量：15±2.5mg/日）とプラセボ及びハロペリドール（15±5mg/日）¹²⁾を比較した6週間の二重盲検比較試験において、オランザピンの中・高用量群はプラセボと比較して陽性・陰性症状を含む精神症状全般に有意な改善を示し、高用量群はハロペリドール投与群に比べ、陰性症状を

ジブレキサ錠 (5)

有意に改善した。錐体外路症状 (EPS) はすべてのオランザピン投与群では改善を示したが、ハロペリドール投与群では悪化した。パーキンソニズム、アカシジアの発現率はすべてのオランザピン投与群で有意に低かった¹²⁾。引き続き実施されたオランザピン又はハロペリドールの初期投与時に改善を示した患者における大規模な二重盲検下での1年間の長期継続試験において、オランザピンは対照薬に比べ初期反応を良好に維持し、統合失調症の再発防止により有効であった¹³⁾。二重盲検下での長期継続投与中の、オランザピンによる遅発性ジスキネジアの発現率は、ハロペリドール投与群の10分の1未満でありその差は有意であった¹⁴⁾。

注1) オランザピンカプセルは開発途中に用いた製剤で、オランザピンカプセル5mgと本剤5mgは生物学的に同等であることが確認されている。

注2) ハロペリドール (経口剤) の国内承認用量 (維持量) は1日3～6mgである。

◇双極性障害における躁症状の改善

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

1. 二重盲検試験¹⁵⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5～20mgを1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度 (Young-Mania Rating Scale, YMRS) 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群-12.6±10.0、プラセボ群-6.8±14.0で、群間差とその95%信頼区間は-5.8 [-9.1、-2.4] であり、統計学的な有意差が認められた (p<0.001, t検定)。

投与3週後におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS, LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点			群間差 [95%信頼 区間]	p値 ^{a)}
		ベース ライン	最終評価時	ベースラ インから の変化量		
本剤群	104	27.7±5.9	15.1±10.4	-12.6±10.0	-5.8	<0.001
プラセボ群	97	26.9±5.6	20.1±15.0	-6.8±14.0	[-9.1、-2.4]	

平均値±標準偏差, a) t検定

2. 長期継続投与試験¹⁶⁾

二重盲検試験に継続して実施した18週間の非盲検長期継続投与試験において、二重盲検試験を完了した被験者にはオランザピンの単剤投与を、効果不十分を理由に二重盲検試験を中止した被験者にはオランザピン単剤と気分安定薬1剤との併用投与を行った。

(1) オランザピン単剤での検討

本剤5～20mgを1日1回経口投与したときのYMRS合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与6週後で-3.3±5.3、18週後で-4.2±5.3であった。

YMRS合計点のベースラインからの変化量 (本剤単剤群, FAS, OC)

	ベース ライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	100	100	96	91	81	76	65	61
YMRS 合計点	5.7±6.4	4.9±6.0	4.0±5.8	3.0±4.3	2.1±3.4	2.6±5.8	1.9±3.3	1.6±2.9
変化量	-	-0.8±3.6	-1.5±5.3	-2.4±4.9	-3.3±5.3	-2.8±5.7	-3.7±5.7	-4.2±5.3

平均値±標準偏差

(2) オランザピン+気分安定薬での検討

本剤5～20mgを1日1回経口投与、気分安定薬として炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンのいずれか1剤を承認用法・用量で併用投与したときのYMRS合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与6週後で-25.9±9.3、投与18週後で-29.6±5.7であった。

YMRS合計点のベースラインからの変化量 (気分安定薬併用群, FAS, OC)

	ベース ライン	1週	2週	4週	6週	10週	14週	18週
例数	39	39	34	31	22	18	14	12
YMRS 合計点	33.2±6.6	25.1±9.6	17.9±10.3	12.5±12.8	7.1±8.7	2.9±4.4	3.1±4.1	1.7±3.2
変化量	-	-8.1±8.6	-15.4±11.1	-21.0±12.6	-25.9±9.3	-30.3±8.7	-30.0±9.4	-29.6±5.7

平均値±標準偏差

◇双極性障害におけるうつ症状の改善

国際共同試験 (二重盲検期及び非盲検継続投与期) 及び日本人を対象とした非盲検長期投与試験における主な成績は次のとおりである。

1. 二重盲検試験 (国際共同試験)¹⁷⁾

うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者 (514例、日本人患者156例を含む) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5～20mgを就寝時に1日1回6週間投与したとき、最終評価時におけるMontgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 合計点のベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群-14.26±9.73、

プラセボ群-11.71±11.09で、群間差とその95%信頼区間は-2.15 [-3.93、-0.36] であり、統計学的な有意差が認められた (p=0.018, 共分散分析)。

投与6週後におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS, LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		群間差 [95%信頼 区間] ^{a)}	p値 ^{a)}
		ベースライン	ベースライン からの変化量		
本剤群	339	29.36±5.71	-14.26±9.73	-2.15	0.018
プラセボ群	169	28.69±6.33	-11.71±11.09	[-3.93、-0.36]	

平均値±標準偏差, a) 共分散分析

2. 長期投与試験¹⁸⁾

以下の試験においては、気分安定薬、抗うつ薬及び抗精神病薬の併用を可として実施した。

(1) 国際共同試験 (非盲検継続投与期)

国際共同試験 (二重盲検期) に継続して実施した18週間の非盲検継続投与期において、本剤5～20mgを就寝時に1日1回経口投与したときのMADRS合計点は下表のとおりであった。MADRS合計点のベースライン (二重盲検期終了時) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与6週後で-3.76±8.50、投与18週後で-6.34±9.43であった。

非盲検継続投与期のMADRS合計点の推移 (FAS, OC)

	ベースライン	6週	18週
例数	385	349	295
MADRS合計点	14.00±9.05	10.10±8.37	7.61±7.20
変化量		-3.76±8.50	-6.34±9.43

平均値±標準偏差

(2) 国内非盲検長期投与試験

国際共同試験 (非盲検継続投与期) を完了した日本人患者又は新規患者を対象に実施した24又は48週間の国内非盲検長期投与試験において、本剤5～20mgを就寝時に1日1回経口投与したときのMADRS合計点は下表のとおりであった。国際共同試験を完了した日本人患者におけるMADRS合計点のベースライン (国際共同試験終了時) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与24週後で-1.0±6.7であった。新規患者では、MADRS合計点のベースライン (国内非盲検長期投与試験開始時) からの変化量 (平均値±標準偏差) は、投与24週後で-5.2±13.2、投与48週後で-3.8±7.4であった。

国内非盲検長期投与試験のMADRS合計点の推移 (FAS, OC)

		ベースライン	12週	24週	36週	48週
国際共同 試験の 完了例	例数	81	73	65		
	MADRS 合計点	8.6±7.2	8.7±8.1	6.9±6.8		
	変化量		0.4±6.0	-1.0±6.7		
新規症例	例数	20	14	11	7	6
	MADRS 合計点	16.5±9.0	9.9±8.7	10.6±9.6	8.3±8.1	7.3±9.5
	変化量		-6.9±10.8	-5.2±13.2	-5.3±8.6	-3.8±7.4

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン骨格を有する非定型抗精神病薬である。非臨床薬理試験において定型抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴が明らかにされている。

1. 薬理作用

(1) 統合失調症諸症状の動物モデルでの選択的作用

オランザピンは、カタレプシー¹⁹⁾ (錐体外路系副作用の指標) を惹起する用量よりも低い用量で、条件回避反応¹⁹⁾ (陽性症状の指標)、プレパルスインヒビション²⁰⁾ (陰性症状及び認知障害の指標)、社会的接触減少²¹⁾ (陰性症状の指標)、コンフリクト¹⁹⁾、²²⁾ (陰性症状及び不安の指標) あるいは強制水泳 (うつ症状の指標) 等の統合失調症諸症状の動物モデルにおいて改善作用を示す。

(2) 中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性

オランザピンは、電気生理学的試験²³⁾や組織学的試験²⁴⁾において、錐体外路系副作用に関与している黒質線条体系よりも、抗精神病活性と関係する中脳辺縁系及び大脳皮質前頭前野への選択性を示す。

(3) 統合失調症に関わる不均衡な神経系との特異的相互作用

統合失調症では大脳皮質前頭前野でのドーパミンD₂系の機能低下やグルタミン神経系の伝達障害が仮説化されているが、オランザピンは大脳皮質前頭前野でドーパミンとノルアドレナリンの遊離を増加させ²⁵⁾、グルタミン酸神経系の伝達障害を回復させる²⁶⁾、²¹⁾。

ジブレキサ錠 (6)

2. 作用機序

オランザピンは多数の神経物質受容体に対する作用を介して統合失調症の陽性症状のみならず、陰性症状、認知障害、不安症状、うつ症状等に対する効果や錐体外路症状の軽減をもたらす(多元作用型:multi-acting)、また、多くの受容体に対する作用が脳内作用部位への選択性につながる(受容体標的化:receptor-targeting)と考えられる^{26)~28)}。オランザピンは、ドパミンD₂タイプ(D₂、D₃、D₄)、セロトニン5-HT_{2A/2B/2C}、5-HT₁、α₁-アドレナリン及びヒスタミンH₁受容体へはほぼ同じ濃度範囲で高い親和性を示すが、ドパミンD₁タイプ(D₁、D₅)やセロトニン5-HT₂受容体へはやや低い親和性で結合する^{29)~30)}。またムスカリン(M₁、M₂、M₃、M₄、M₅)受容体への親和性は*in vitro*と比較して*in vivo*では弱い³¹⁾。オランザピンはこれらの受容体に対し拮抗薬として働く³²⁾。さらにオランザピンによる大脳皮質前頭前野でのドパミンとノルアドレナリンの遊離増加²⁹⁾や、グルタミン酸神経系の伝達障害の回復^{29)~31)}も、オランザピンと複数の受容体との相互作用より引き起こされている可能性がある²⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

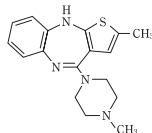
一般名: オランザピン(JAN)
Olanzapine

化学名: 2-Methyl-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-10*H*-thieno[2,3-*b*][1,5]benzodiazepine

分子式: C₁₇H₂₀N₄S

分子量: 312.43

構造式:



性状: 黄色の結晶性の粉末である。

エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

融点: 約195℃(分解)

分配係数: 1.8(pH5、緩衝液・オクタノール系)

【包装】

錠剤 2.5mg :100錠 PTP(10錠×10)、100錠、1000錠

錠剤 5mg :100錠 PTP(10錠×10)、100錠、1000錠

錠剤 10mg :100錠 PTP(10錠×10)、100錠、1000錠

【主要文献及び文献請求先】**

- 1) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書:オランザピン 抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心・嘔吐)
- 2) 厚生労働省医薬食品局:医薬品・医療機器等安全性情報, No.258 (2009)
- 3) 厚生労働省:重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 4) Stone, M. et al.:BMJ, 339, b2880 (2009)
- 5) 天本敏昭 他:臨床医薬, 14, 2717 (1998)
- 6) Kassahun, K. et al.:Drug Metabolism and Disposition, 25, 81 (1997)
- 7) Callaghan, J. T. et al.:Clinical Pharmacokinetics, 37(3), 177 (1999)
- 8) 社内資料:双極Ⅰ型障害又は統合失調感情障害患者を対象としたオランザピンとバルプロ酸の薬物相互作用試験
- 9) Ishigooka, J. et al.:Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 353 (2001)
- 10) Ishigooka, J. et al.:Psychiatry and Clinical Neurosciences, 54, 467 (2000)
- 11) Ishigooka, J. et al.:Psychiatry and Clinical Neurosciences, 55, 403 (2001)
- 12) Beasley, C. M. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 111 (1996)
- 13) Tran, P. V. et al.:British J. of Psychiatry, 172, 499 (1998)
- 14) Beasley, C. M. et al.:British J. of Psychiatry, 174, 23 (1999)
- 15) 社内資料:躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した二重盲検比較試験
- 16) 社内資料:躁病又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された急性期の患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 17) 社内資料:うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した二重盲検比較試験
- 18) 社内資料:うつ病エピソードを呈した双極Ⅰ型障害と診断された患者を対象に実施した長期継続投与試験
- 19) Moore, N. A. et al.:J. Pharmacol. Exp. Ther., 262, 545 (1992)
- 20) Bakshi, V. P. et al.:Psychopharmacology, 122, 198 (1995)
- 21) Corbett, R. et al.:Psychopharmacology, 120, 67 (1995)
- 22) Moore, N. A. et al.:Behavioural Pharmacol., 5, 196 (1994)

- 23) Stockton, M. E. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 97 (1996)
- 24) Robertson, G. S. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 105 (1996)
- 25) Li, X-M. et al.:Psychopharmacology, 136, 153 (1998)
- 26) Bymaster, F. P.:J. Clin. Psychiatry Monograph, 15, 10 (1997)
- 27) Bymaster, F. P. 他:臨床精神薬理, 2, 885 (1999)
- 28) 村崎光邦:臨床精神医学講座第14巻, 中山書店, 96 (1999)
- 29) Bymaster, F. P. et al.:Neuropsychopharmacology, 14, 87 (1996)
- 30) Schotte, A. et al.:Psychopharmacology, 124, 57 (1996)
- 31) Bymaster, F. P. et al.:Eur. J. Pharmacol., 390, 245 (2000)
- 32) Bymaster, F. P. et al.:Schizophr. Res., 37, 107 (1999)

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。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1}(医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます

※2祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp

®:登録商標

製造販売元**

日本イーライリリー株式会社

神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

PV0788JJAP

※※2019年5月改訂(——部分、第4版)

※2018年4月改訂(----部分、第3版：薬生安通知による使用上の注意の改訂等)

抗精神病薬

劇薬、処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

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)

HD140A2B04

日本標準商品分類番号

87 1179

※

	レキサルティ錠1mg	レキサルティ錠2mg
承認番号	23000AMX00010	23000AMX00011
薬価収載	2018年4月	2018年4月
販売開始	2018年4月	2018年4月
国際誕生	2015年7月	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(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)〔「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〔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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔「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)原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人の生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- (6)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。
- (7)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (8)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。
- (9)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 (アオフィラキシニの救急治療に使用する場合を除く) 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、無動減熱、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)

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(9)〕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、精神病的障害、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、筋痙攣、運動緩慢、精神運動亢進	

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
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、肉内腫脹、口唇乾燥、裂肛	嚥下障害
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	
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、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、頭痛、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。〕

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⁾。

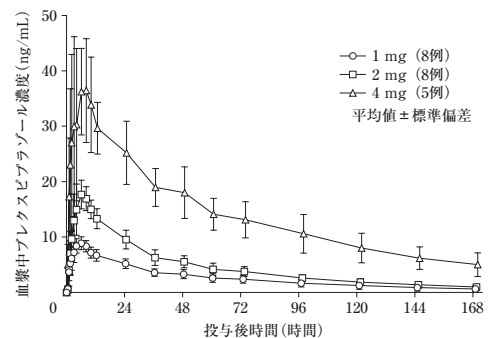


図1 健康成人におけるプレクスピラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

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 _{0-∞} (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 _{0-24h} (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)
1mg	EM	5	4.10 (2.0~7.9)	31.96 ± 15.21	584.9 ± 261.0	74.44 ± 23.69
	IM	1	7.70	16.01	294.2	179.2
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¹⁰⁾。

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 _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
2mg	EM	34	5.51 (1.0~8.0)	24.4 ± 7.95	1629 ± 858	62.0 ± 20.2
	PM	6	5.52 (1.0~8.0)	29.2 ± 6.63	3439 ± 1477	79.9 ± 11.7

(平均値±標準偏差、t_{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標識プレクスビプラゾール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とプレクスビプラゾール2mgの併用により、プレクスビプラゾールの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とプレクスビプラゾール2mgの併用により、プレクスビプラゾールの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とプレクスビプラゾール4mgの併用投与により、プレクスビプラゾールの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、プレクスビプラゾール2mg投与1時間後の活性炭(経口活性炭/ソルビトール50g/240mL)投与で、プレクスビプラゾールの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: プレクスビプ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)}		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解析)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± 標準偏差	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 ^{a)}
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解析)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)} 最小二乗 平均値± 標準偏差	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 ^{a)}
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 (34)	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}及びヒトバミン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⁾。

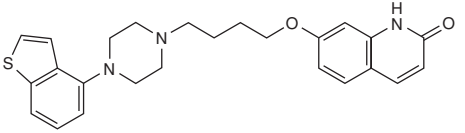
2. 作用機序

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バミン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：C₂₆H₂₇N₃O₂S

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。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〔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

- 1) 社内資料(ラット乳汁移行性試験)
- 2) 社内資料(国内単回投与試験)
- 3) 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)
- 4) 社内資料(食事の影響試験)
- 5) 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)
- 6) 社内資料(蛋白結合試験)
- 7) 社内資料(推定代謝経路)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 社内資料(CYP阻害剤併用投与による薬物相互作用試験)
- 11) 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)
- 12) 社内資料(活性炭併用投与による薬物相互作用試験)
- 13) 社内資料(腎機能障害患者での薬物動態試験)
- 14) 社内資料(肝機能障害患者での薬物動態試験)
- 15) 社内資料(年齢及び性別の薬物動態への影響)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) Maeda, K. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **350**(3), 589-604, 2014
- 21) 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

※※(投薬期間制限に関する記載削除)



劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

双極性障害のうつ症状治療薬

ビプレッソ® 徐放錠 50mg
ビプレッソ® 徐放錠 150mg
クエチアピンフマル酸塩徐放錠
Bipresso® Extended Release Tablets 50mg・150mg

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 7 9

	徐放錠50mg	徐放錠150mg
承認番号	22900AMX00579	22900AMX00580
薬価収載	2017年8月	
販売開始	2017年10月	
国際誕生	1997年7月	

貯 法：室温保存
〔開封後は湿気を避けて保存すること。〕

使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
〔使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。〕

注 意：【取扱い上の注意】の項参照

【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（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（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）（「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

【組成・性状】

1. 組成

	有効成分	添加物
ビプレッソ 徐放錠 50mg	1錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 57.56mg (クエチアピンとして 50mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、 ヒプロメロース、クエン酸ナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄
ビプレッソ 徐放錠 150mg	1錠中 日局 クエチアピンフマル酸塩 172.69mg (クエチアピンとして 150mg)	乳糖水和物、結晶セルロース、 ヒプロメロース、クエン酸ナトリウム水和物、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール、酸化チタン

2. 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
ビプレッソ 徐放錠 50mg	フィルムコーティング錠（徐放錠）	うすい黄みの赤色	XR 50			XR50
			直径	厚さ	重量	
			長径約16.3mm 短径約6.6mm	約5.1mm	約513mg	
ビプレッソ 徐放錠 150mg	フィルムコーティング錠（徐放錠）	白色	XR 150			XR150
			直径	厚さ	重量	
			長径約17.3mm 短径約6.8mm	約5.5mm	約589mg	

【効能・効果】

双極性障害におけるうつ症状の改善

【用法・用量】

通常、成人にはクエチアピンとして1回50mgより投与を開始し、2日以上の間隔をあけて1回150mgへ増量する。その後、さらに2日以上の間隔をあけて、推奨用量である1回300mgに増量する。
なお、いずれも1日1回就寝前とし、食後2時間以上あけて経口投与すること。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 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。〕
- (2) 肝機能障害のある患者及び高齢者では、クリアランスが減少し血漿中濃度が上昇することがあるため、2日以上の間隔をあけて患者の状態を観察しながら1日50mgずつ慎重に増量すること。（「慎重投与」及び「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) 肝機能障害のある患者（〈用法・用量〉に関連する使用上の注意）及び「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。〕

- (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。〕
- (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。〕
- (6)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¹⁾。〕
- (7)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¹⁾。〕
- (8)高齢者（〈用法・用量に関連する使用上の注意〉及び「高齢者への投与」の項参照）
- (9)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. 重要な基本的注意

- (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。
- (2)本剤の投与により、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。
- (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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渴、多飲、多尿、頻尿等）、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。
- (4)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）
- (5)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。
- (6)不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等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。
- (7)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。
- (8)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。

- (9)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。
- (10)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。
- (11)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。
- (12)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。
- (13)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。
- (14)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。

3. 相互作用

クエチアピンは複数の経路で広範に代謝される。クエチアピンの代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4である。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く） （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。

(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 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 ²⁾ 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、クリアランスが増加することがある。外国人にフェニトインを併用投与したとき、クエチアピンの経口クリアランスが約5倍に増加し、C _{max} 及びAUCはそれぞれ66%及び80%低下した ³⁾ 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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Cmax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 ²⁾ 。
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

承認時までの国内の臨床試験では、341例中287例（84.2%）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、傾眠（50.7%）、口渇（23.5%）、倦怠感（10.9%）、体重増加（10.9%）、アカシジア（9.1%）、便秘（8.8%）、血中プロラクチン増加（8.2%）であった。（承認時：2017年7月）

(1) 重大な副作用

- 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%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^{注)}）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。
- 2) 低血糖：低血糖（頻度不明^{注)}）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。
- 3) 悪性症候群（Syndrome malin）：悪性症候群（頻度不明^{注)}）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。
なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 4) 横紋筋融解症：横紋筋融解症（頻度不明^{注)}）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障害の発症に注意すること。
- 5) 痙攣：痙攣（頻度不明^{注)}）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。

- 6) 無顆粒球症、白血球減少：無顆粒球症（頻度不明^{注)}）、白血球減少（1%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。
- 7) 肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害（1%未満）、黄疸（頻度不明^{注)}）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) 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（頻度不明^{注)}）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。
- 9) 遅発性ジスキネジア：口周部等の不随意運動（頻度不明^{注)}）があらわれ、投与中止後も持続することがある。
- 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)}）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。

****11) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑（いずれも頻度不明^{注)}）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。**

注) 同一有効成分含有のセロクエル及び外国の副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
精神神経系	めまい、頭痛、傾眠	鎮静、うつ病、軽躁、不眠症	注意力障害、過眠症、片頭痛、せん妄、易刺激性、躁病、自殺念慮、自殺企図、自傷行動	不安、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、人格障害、多幸症、舞踏病様アテトーシス、悪夢、蝕語、衝動行為、自動症、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
錐体外路症状	アカシジア	運動緩慢、構語障害、ジストニア	流涎過多、歩行障害、筋痙攣、筋骨格硬直、ジスキネジア、構音障害、錐体外路障害、振戦	筋強剛、嚥下障害、眼球回転発作、パーキンソン症候群
血液			白血球数増加	顆粒球減少、好酸球増加症、貧血、血小板減少

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ³⁾
循環器系		頻脈、低血圧、高血圧、起立性低血圧	動悸、不整脈、心電図QT延長	心悸亢進、心電図異常、徐脈、失神、血管拡張
肝臓		ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP 上昇	LDH 上昇、肝機能検査異常	Al-P 上昇、ビリルビン血症
呼吸器系			鼻閉	去痰困難、鼻炎、咳増加
消化器系	便秘、食欲亢進	腹部不快感、腹痛、下痢、悪心、嘔吐、過食	腹部膨満、消化不良、胃炎、胃食道逆流性疾患、食欲減退	鼓腸放屁、消化管障害、吐血、直腸障害、肺炎
眼				瞳孔反射障害、弱視、結膜炎
代謝・内分泌	高プロラクチン血症	TSH 上昇、高トリグリセリド血症	甲状腺疾患、高カリウム血症、TSH 減少、高尿酸血症、高脂血症、尿糖陽性、FT ₄ 減少、乳汁漏出症	T ₄ 減少、高コレステロール血症、T ₃ 減少、月経異常、肥満症、痛風、低ナトリウム血症、水中毒、多飲症
過敏症			湿疹	発疹、血管浮腫、そう痒
泌尿器系			膀胱炎、尿蛋白陽性、排尿困難	尿失禁、尿閉、BUN 上昇、持続勃起、射精異常、インポテンシ、頻尿
その他	口渇・口内乾燥、倦怠感、体重増加	薬剤離脱症候群（不眠、悪心、頭痛、下痢、嘔吐）、CK (CPK) 上昇、感覚鈍麻	回転性めまい、歯痛、無力症、悪寒、末梢性浮腫、軟帯捻挫、体重減少、関節痛、背部痛、筋肉痛、味覚異常、脱毛症、多汗症	意欲低下、発熱、胸痛、舌麻痺、浮腫、ほてり、顔面浮腫、腫痛、過量投与、骨盤痛、歯牙障害、関節症、滑液包炎、筋無力症、悪化反応、偶発外傷、耳の障害、ざ瘡

注) 同一有効成分含有のセロクエル及び外国の副作用のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(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。〕

(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。〕

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。（国内での使用経験がない。）

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、クエチアピンの 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。

9. 適用上の注意

(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) 服用時：本剤は徐放性製剤であるため、割ったり、砕いたり、すりつぶしたりしないで、そのままに服用するよう指導すること。〔割ったり、砕いたり、すりつぶしたりして服用すると、本剤の徐放性が失われ、薬物動態が変わるおそれがある。〕

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) 本剤と同一有効成分を含有するセロクエルの国内臨床試験において、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、セロクエルの申請時に用いた外国長期投与試験において、急性腎障害が報告されている。

(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、クエチアピン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するとの報告がある。

(4) 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歳以上においてはそのリスクが減少した³⁾。

(5) イヌで長期大量（100mg/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225mg/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。

(6)ラットに24カ月間経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上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⁴⁾、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。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)非高齢健康成人男性に本剤50mgを空腹時単回経口投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁵⁾。

本剤50mgを単回投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータ（健康成人男性）

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)
50	24 ^{a)}	33.0±17.7	7.0 ^{b)} (1.0-24.0)	0.424±0.283	6.8±1.7

a) t_{1/2}はn=22 (平均値±標準偏差)
b) 中央値（範囲）

(2)非高齢大うつ病性障害患者¹⁰⁾に本剤を初回投与量として1日1回50mgから開始し、3日目に1日1回150mgに増量した。5日目に1日1回300mgまで増量し7日間空腹時反復経口投与したときの、定常状態の血漿中クエチアピン及び代謝物ノルクエチアピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

注)本剤は大うつ病性障害への適応を取得していない。

本剤300mgを反復投与したときのクエチアピン及びノルクエチアピンの薬物動態パラメータ（非高齢者）

対象	投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)
クエチアピン	300	9	314±151	6.0(4.0-12.0)	3.73±2.16	6.5±2.9
ノルクエチアピン	300	9	131±46.8	4.0(4.0-10.0)	2.06±0.609	26.6±17.3

a) 中央値（範囲） (平均値±標準偏差)
b) n=7、投与後24時間までの採血点から算出

(3)高齢大うつ病性障害患者¹⁰⁾に本剤を初回投与量として1日1回50mgから開始し、3日目に1日1回150mgに増量した後、5日目に1日1回300mgまで増量し7日間空腹時反復経口投与したときの、定常状態の血漿中クエチアピンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷⁾。

注)本剤は大うつ病性障害への適応を取得していない。

本剤300mgを反復投与したときのクエチアピンの薬物動態パラメータ（高齢者）

投与量 (mg)	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)
300	8	434±184	4.0(3.9-10.0)	4.91±2.00	7.9±2.3

a) 中央値（範囲） (平均値±標準偏差)
b) n=6、投与後24時間までの採血点から算出

(4)大うつ病性障害患者¹⁰⁾16例を対象に、2群2期クロスオーバー法により、本剤50mg錠3錠と150mg錠1錠を切り替えて反復経口投与したときのクエチアピンの平均血漿中濃度プロファイルは類似していた。本剤50mg錠3錠投与に対する150mg錠1錠投与時の定常状態のCmax及びAUC_{0-∞}の幾何平均比（90%信頼区間）は以下のとおりであった⁸⁾。

注)本剤は大うつ病性障害への適応を取得していない。

本剤50mg錠と150mg錠の定常状態における薬物動態の比較

比較	パラメータ	Cmax (ng/mL)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)
本剤150mg錠1錠/ 本剤50mg錠3錠	幾何平均比	1.22	1.05
	90%信頼区間	1.03-1.44	0.95-1.15

また、双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者に、2群2期クロスオーバー法で本剤50mg錠と150mg錠を切り替えて投与した試験における有効性と安全性に大きな違いはなかった（「臨床成績」の項参照）。

2. 肝機能障害の影響（外国人データ）

肝機能障害患者（アルコール性肝硬変）に本剤と同一有効成分を含有するセロクエル錠25mgを単回経口投与したと

ろ、クエチアピンのCmax及びAUC_{0-∞}は健康成人よりも高く（約1.5倍）、t_{1/2}は健康成人よりも長かった（約1.8倍）⁹⁾。

外国人肝機能障害患者にセロクエル錠25mgを単回投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	n	Cmax (ng/mL)	Tmax ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
肝機能障害患者	8	78.5±14.4	1.0(0.5-1.5)	0.386±0.077	5.5±1.0	79.4±10.7
健康成人	8	53.0±3.5	1.25(0.6-3.0)	0.248±0.020	3.1±0.2	105±8

a) 中央値（範囲） (平均値±標準偏差)

3. 吸収及び食事の影響

健康成人男性（24例）に本剤50mgを経口投与したときのCmax及びAUC_{0-∞}の幾何平均比（90%信頼区間）は、空腹時投与と比較して高脂肪食では2.14（1.88～2.43）及び1.18（1.04～1.34）、低脂肪食では1.82（1.60～2.07）及び1.06（0.94～1.20）であった⁵⁾。

4. 蛋白結合率

ヒト血漿中におけるクエチアピンの蛋白結合率は83.0%であった¹⁰⁾。

5. 代謝¹¹⁾¹²⁾

(1)クエチアピンは複数の経路で広範囲に代謝され、クエチアピンの代謝に関与する主なP450酵素はCYP3A4であった。代謝物ノルクエチアピンは主にCYP3A4により生成された。

(2)In vitro試験において、クエチアピン及びノルクエチアピンを含む代謝物はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4活性に対して弱い阻害作用を示したが、臨床用量のヒトでの血漿中濃度の約15倍以上の濃度でみられる作用であり、薬物相互作用の惹起を示唆するものではないと考えられた。

6. 排泄

(1)健康成人男子に本剤と同一有効成分を含有するセロクエル錠20mgを単回経口投与したところ、尿中への未変化体の排泄率は投与量の1%未満であった¹³⁾。

(2)外国人統合失調症患者に¹⁴C標識クエチアピンを経口投与したところ、尿及び糞中への放射能排泄率はそれぞれ投与量の72.8%及び20.2%であった。また、尿糞中放射能に占める未変化体の割合は1%未満であった¹⁴⁾。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験¹⁵⁾

双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象に、本剤300mg又はプラセボを1日1回就寝前に8週間投与した。MADRS（Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale）合計スコアの治療期間開始時からの変化量の平均値はプラセボ群で-10.1、本剤300mg群で-12.6であり、調整済み平均値の差とその両側95%信頼区間は-2.4 [-4.7, -0.2]と、本剤300mg群においてプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた（P=0.034、共分散分析）。

MADRS合計スコアのベースラインからの変化量（最終評価時）

投与群	例数	MADRS合計スコア		プラセボ群との群間差 ^{b)} (両側95%信頼区間 ^{c)})	P値 ^{c)}
		ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量 ^{a)}		
プラセボ群	177	30.8±6.4	-10.1±10.9	-	-
本剤300mg群	179	30.9±6.9	-12.6±11.4	-2.4±1.2 (-4.7,-0.2)	0.034

a) 平均値±標準偏差

b) 平均値±標準誤差

c) 投与前値を共変量、投与群及び双極性障害診断（Ⅰ型/Ⅱ型）を固定効果とするモデルを用いた共分散分析

2. 非盲検継続投与試験¹⁶⁾

上記の二重盲検比較試験に引き続き、本剤300mg又は150mg¹⁰⁾を1日1回就寝前に44週間（合計52週間）投与した。二重盲検比較試験で本剤300mg群であった患者のMADRS合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、-15.2±12.2であった。

注)本剤の承認用量は、1日300mgである。

3. 高齢者対象試験¹⁶⁾

高齢の双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者20例を対象に、本剤300mg又は150mg¹⁰⁾を1日1回就寝前

に52週間投与した。MADRS合計スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、 -13.1 ± 11.0 であった。注）本剤の承認用量は、1日300mgである。

4. 製剤切替試験¹⁷⁾

双極性障害の大うつ病エピソードと診断された患者を対象に、2群2期クロスオーバー法にて本剤50mg錠及び150mg錠をそれぞれ非盲検下で切り替えて投与した結果、有効性と安全性に大きな違いはなかった。

MADRS合計スコアの製剤間の差

投与製剤	MADRS合計スコアの平均値 ^{a)}		投与製剤別の調整済み平均値 ^{d)}		調整済み平均値の製剤間の差(50mg錠投与-150mg錠投与) ^{d)}	
	切替前	切替後	最小二乗平均	両側95%信頼区間	最小二乗平均	両側95%信頼区間
50mg錠投与	9.2±6.9 ^{b)}	5.9±5.6 ^{c)}	7.4	4.4, 10.4	-0.5	-3.4, 2.3
150mg錠投与	9.1±7.2 ^{c)}	6.8±5.4 ^{b)}	7.9	5.0, 10.9		

a) 平均値±標準偏差

b) 50mg錠先行投与群 (n=9)

c) 150mg錠先行投与群 (切替前:n=11、切替後:n=10)

d) 切替前及び切替後のデータを用いた、先行群、時期及び製剤を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析

副作用の要約 (投与製剤別)

項目	切替前 ^{a)}				切替後 ^{b)}			
	50mg錠投与(n=9)		150mg錠投与(n=11)		150mg錠投与(n=9)		50mg錠投与(n=11)	
	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数	例数 ^{c)}	件数
副作用	0	0	1 (9.1%)	4	2 (22.2%)	2	0	0

a) 50mg錠先行投与群では50mg錠投与、150mg錠先行投与群では150mg錠投与

b) 50mg錠先行投与群では150mg錠投与、150mg錠先行投与群では50mg錠投与

c) 発現例数 (発現率)

【薬効薬理】

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性

ラット脳組織を用いた*in vitro*試験で、ドパミンD₁及びD₂受容体、セロトニン5HT_{1A}及び5HT_{2A}受容体、ヒスタミンH₁受容体、アドレナリンα₁及びα₂受容体に対して親和性を示したが、ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体に対してはほとんど親和性を示さなかった。また、ドパミンD₂受容体に比して、セロトニン5HT_{2A}受容体に対する親和性は高かった¹⁸⁾。

(2) ドパミン及びセロトニン受容体拮抗作用

ドパミン作動薬のアモネルヒネにより誘発した行動（リスザルの瞬目反応、マウスのよじ登り運動及び遊泳障害）¹⁸⁾並びにセロトニン作動薬のキバジンで誘発した行動（ラット首振り運動）¹⁹⁾を、用量依存的に抑制した。

(3) 錐体外路系に対する作用

サルにおけるジストニア惹起作用及びラットにおけるカタレプシー惹起作用は、ハロペリドールに比べて弱かった。ラットでの電気生理学的試験では辺縁系に対し選択的な作用を示し、錐体外路症状との関連が深いとされる黒質線条体系に対しては作用を示さなかった¹⁸⁾。

(4) 血漿中プロラクチンに対する作用

ラットにおいて、血漿中プロラクチン濃度推移はハロペリドールと異なり、持続的な上昇を示さなかった¹⁸⁾。

(5) 代謝物ノルケチアピンの5-HT_{1A}受容体及びノルエピネフリントランスポーターに対する作用
ヒト5-HT_{1A}受容体及びノルエピネフリントランスポーター発現細胞を用いた*in vitro*試験で、ノルケチアピンは、5-HT_{1A}受容体部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用を示した²⁰⁾。

2. 作用機序

本薬の薬理学的特徴はセロトニン5-HT_{2A}受容体、ドパミンD₂受容体、その他のセロトニン、ドパミン、ヒスタミン及びアドレナリン受容体サブタイプに親和性があり、ドパミンD₂受容体に比してセロトニン5-HT_{2A}受容体に対する親和

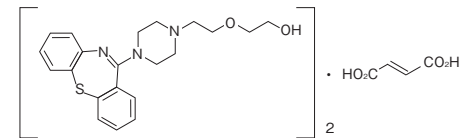
性が高いことである¹⁸⁾。代謝物ノルケチアピンは5-HT_{1A}受容体部分活性化作用及びノルエピネフリン取り込み阻害作用を持つ²⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ケチアピンフマル酸塩 (Quetiapine Fumarate)

化学名：2-[2-(4-Dibenzo[*b,f*][1,4]thiazepin-11-ylpiperazin-1-yl)ethoxy]ethanol hemifumarate

構造式：



分子式：(C₂₁H₂₆N₃O₅S)₂・C₄H₃O₄

分子量：883.09

融点：約174℃（分解）

分配係数：(1-オクタノール/水系)

pH3.0 0.35

pH5.0 30.85

pH7.0 389.70

性状：ケチアピンフマル酸塩は白色の粉末である。メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

注意：PTP品はアルミ袋により品質保持をはかっているの
で、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

徐放錠50mg：100錠（10錠×10）、100錠（バラ）

徐放錠150mg：100錠（10錠×10）、100錠（バラ）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

- 厚生労働省医薬食品局：医薬品・医療機器等
安全性情報 No.258, 2009
- アストラゼネカ㈱社内資料（薬物相互作用）
- Stone, M. et al. : B. M. J. 339 : b2880, 2009
- Vonderhaar, B.K. : Pharmacol. Ther. 79 (2) : 169, 1998
- 社内報告書（健康成人・薬物動態）
- 社内報告書（大うつ病性障害患者・薬物動態）
- 社内報告書（高齢大うつ病性障害患者・薬物動態）
- 社内報告書（大うつ病性障害患者・薬物動態比較）
- アストラゼネカ㈱社内資料（海外肝障害患者・
薬物動態）
- アストラゼネカ㈱社内資料（ヒト血漿・蛋白結合）
- アストラゼネカ㈱社内資料（ヒト肝ミクロソーム・
代謝）
- 社内報告書（代謝物ノルケチアピン・代謝）
- 村崎光邦 他：臨床評価 27 (1) : 101, 1999
- アストラゼネカ㈱社内資料（海外統合失調症患者・
排泄）
- 社内報告書（双極性障害患者・第Ⅱ/Ⅲ相二重盲検
比較試験）
- 社内報告書（高齢双極性障害患者・長期投与試験）
- 社内報告書（双極性障害患者・製剤切替試験）
- Goldstein, J.M. : Schizophrenia, Breaking Down Barriers
(Wiley) 177, 1996
- アストラゼネカ㈱社内資料（ラット・薬理作用）
- Jensen, N.H. et al. : Neuropsychopharmacology 33 (10) :
2303, 2008

*2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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下さい。

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

☎ 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

*販売
 共和薬品工業株式会社
大阪市北区中之島3-2-4

提携
 AstraZeneca UK Ltd
®: アストラゼネカグループの登録商標です。

※2018年3月改訂(第3版)
 ※2017年6月改訂(「新医薬品の投薬期間制限に関する情報」削除)

日本標準商品分類番号
 8 7 1 1 7 9

貯法	室温保存、吸湿注意 (「取扱い上の注意」 の項参照)
使用期限	外箱に最終年月表示 自動分包機には適さ ない(通常の錠剤に 比べてやわらかい)
注意	

抗精神病剤
 劇薬、処方箋医薬品^{注1)}

シクレスト®舌下錠5mg
シクレスト®舌下錠10mg
SYCREST® SUBLINGUAL TABLETS 5mg・10mg
 アセナピンマレイン酸塩舌下錠

承認番号	5 mg : 22800AMX00377000 10mg : 22800AMX00378000
薬価収載	2016年5月
販売開始	2016年5月

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)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おそれがある。]
- ※(4)アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)[「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)

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。]

【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[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延長があらわれるおそれがある。]
- 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、自殺企図があらわれることがある。]
- 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)]
- 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]
- 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。]

(2)重要な基本的注意

- 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。
- 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]
- 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]

【組成・性状】

(1)組成

1錠中にそれぞれ下記の成分を含有する。

販売名	有効成分	添加物
シクレスト 舌下錠5mg	アセナピンマレイン酸塩7.03mg (アセナピンとして5.00mg)	ゼラチン、 D-マンニ トール
シクレスト 舌下錠10mg	アセナピンマレイン酸塩14.06mg (アセナピンとして10.00mg)	

(2)製剤の性状

販売名	性状	外形		
		表	裏	側面
シクレスト 舌下錠5mg	白色～灰白色の 円形錠(凍結乾燥 品)			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
		約12	約3	約25
シクレスト 舌下錠10mg	白色～灰白色の 円形錠(凍結乾燥 品)			
		直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
		約12	約3	約31

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはアセナピンとして1回5mg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5mgを1日2回、最高用量は1回10mg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。

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

シクレスト 舌下錠5mg・10mg

- 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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)、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]
- 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。
- 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。
- 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]

(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 to 阻害する。

**1) 【併用禁忌】 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
** アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(4) 副作用

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。

1) 重大な副作用

**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 (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。

③ 肝機能障害 (頻度不明)^{※2)}

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、AI-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。

④ ショック、アナフィラキシー (頻度不明)^{※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。

⑤ 舌腫脹 (1%未満)、咽頭浮腫 (頻度不明)^{※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。

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)^{※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。

シクレスト 舌下錠5mg・10mg

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。

※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障害の発症に注意すること。

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。

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。

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。

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。

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。

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
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	—

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注2)}
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	変色菌、口腔内炎、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	筋痙攣、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・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、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

シクレスト 舌下錠5mg・10mg

(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¹⁾。〕

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²⁾。〕

(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。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。

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。

(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。

- 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。

(10)その他の注意

- 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。

【薬物動態】

(1)血漿中濃度³⁾

1)単回投与

日本人健康成人にアセナビン 5 mgを単回舌下投与したときの薬物動態学的パラメータは以下のとおりであった。

表1 日本人健康成人における単回舌下投与時のアセナビンの薬物動態学的パラメータ

用量 (mg)	評価 例数	Tmax ^{a)} (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)
5	6	1.25 (0.50~4.03)	3.31±1.71	17.1±6.1	26.4±8.0

a) 中央値(最小値～最大値)

平均値±標準偏差

2)反復投与

日本人健康成人にアセナビン 5 mg及び10mgを1日2回6日間反復舌下投与したとき、最終投与後の血漿中アセナビン濃度推移及びその際の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。10mgを1日2回反復舌下投与したとき、3日以内に定常状態に到達した。

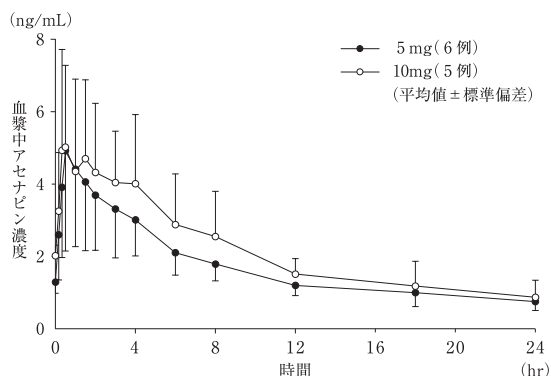


図1 日本人健康成人における反復舌下投与時の定常状態における血漿中アセナビン濃度推移(最終投与後)

表2 日本人健康成人における反復舌下投与時のアセナビンの薬物動態学的パラメータ(最終投与後)

用量 (mg)	評価 例数	Tmax ^{a)} (hr)	Cmax (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-12hr} (ng・hr/mL)
5	6	0.50 (0.50~1.50)	5.05±2.58	35.5±20.2	29.4±10.3
10	5	1.00 (0.33~1.50)	5.39±2.49	27.8±7.9	37.5±16.6

a) 中央値(最小値～最大値)

平均値±標準偏差

(2)蛋白結合(外国人データ)⁴⁾

*in vitro*試験において、本剤はヒト血漿蛋白への結合率が高く、1～500ng/mLの濃度範囲で平均97.3%であった。

(3)食事及び飲水の影響(外国人データ)^{5,6)}

健康成人にアセナビン 5 mgを絶食時及び高脂肪朝食摂取直後に単回舌下投与したとき、絶食時に比べ高脂肪朝食摂取直後のアセナビンのAUC_{0-∞}は21%減少した。また、投与4時間後に食事を摂取したところ、アセナビンのAUC_{0-∞}は13%減少した。健康成人にアセナビン10mgを1日1回舌下投与したとき、10分経過後に水を摂取しても薬物動態に影響を及ぼさなかった。一方、投与後5分又は2分時点で水を摂取したとき、アセナビンのAUC_{0-2hr}がそれぞれ10%及び19%低下した。

シクレスト 舌下錠5mg・10mg

(4)代謝・排泄(外国人データ)^{7,8)}

健康成人に¹⁴Cで標識したアセナピン10mgを舌下投与したとき、投与後11日以内に投与した放射能の88%が尿及び糞中に排泄された(尿中に49%、糞中に39%)。アセナピンは広範に代謝され、血漿中の主要代謝物はN⁺-グルクロン酸抱合体であり、他にN-脱メチル体、N-脱メチル-N-カルバモイル体のグルクロン酸抱合体、未変化体が少量確認されている。尿中では、N⁺-グルクロン酸抱合体が主要代謝物であり(投与量の10~21%)、糞中には未変化体が最も多く排泄された(投与量の5~16%)。ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験では、本剤はUGT1A4を介したグルクロン酸抱合及びCYP1A2を介した酸化代謝を受け、一部はCYP2D6及びCYP3A4によっても代謝されることが示唆された。

(5)肝機能障害時の血漿中濃度(外国人データ)⁹⁾

肝機能障害者(Child-Pugh分類A~C)にアセナピン5mgを単回舌下投与したとき、重度の肝機能障害者群(Child-Pugh分類C)では肝機能正常者群に比べてアセナピンのAUC_{0-∞}が5.5倍大きかったが、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群(Child-Pugh分類A、B)では、肝機能正常者群と同様であった。血漿蛋白非結合形のAUC_{0-∞}は重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べて7.7倍大きかったが、軽度もしくは中等度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった。種々の程度の肝機能障害者(Child-Pugh分類A~C)にアセナピン0.3mgを単回舌下投与したとき、中等度もしくは重度の肝機能障害者群(Child-Pugh分類B、C)では肝機能正常者群に比べてアセナピンのAUC_{0-∞}がそれぞれ2.2倍及び2.1倍大きかった。一方、軽度の肝機能障害者群(Child-Pugh分類A)では、肝機能正常者群と同様であった。血漿蛋白非結合形のAUC_{0-∞}は中等度もしくは重度の肝機能障害者群では肝機能正常者群に比べてそれぞれ2.89倍及び2.72倍大きかったが、軽度の肝機能障害者群では、肝機能正常者群と同様であった。

※本剤の承認された1回用量はアセナピンとして5mg又は10mgである。

(6)腎機能障害時の血漿中濃度(外国人データ)¹⁰⁾

種々の程度の腎機能障害者(非透析者)にアセナピン5mgを単回舌下投与したとき、腎機能障害者では腎機能正常者に比べてアセナピンのAUC_{0-∞}は1.03~1.31倍であった。

(7)高齢者の血漿中濃度(外国人データ)¹¹⁾

精神疾患を有する高齢の患者にアセナピン10mgを1日2回舌下投与したとき、アセナピンのCmax及びAUC_{0-12h}の平均値はそれぞれ10.3ng/mL及び70.3ng・hr/mLであった。

(8)薬物相互作用

1)フルボキサミン(外国人データ)¹²⁾

健康成人にアセナピン(5mg、単回舌下)とCYP1A2阻害作用を有するフルボキサミン(25mg、1日2回反復経口)を併用投与したとき、アセナピンのCmax及びAUC_{0-∞}はアセナピン単独投与時と比べそれぞれ13%及び29%増加した。

2)パロキセチン(外国人データ)¹³⁾

健康成人にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン(20mg、1日1回経口)を反復投与下、アセナピン(5mg、舌下)を単回併用投与したとき、アセナピンのCmaxはアセナピン単独投与時と比べ13%減少した。また、アセナピン(5mg、1日2回舌下)反復投与下、パロキセチン(20mg、経口)を単回併用投与したとき、パロキセチンのCmax及びAUC_{0-∞}はパロキセチン単独投与時と比べそれぞれ82%及び92%増加した。

3)イミプラミン(外国人データ)¹⁴⁾

健康成人にアセナピン(5mg、単回舌下)とCYP1A2、CYP2D6、CYP2C19及びCYP3A4の基質であるイミプラミン(75mg、単回経口)を併用投与したとき、アセナピンのCmaxはアセナピン単独投与時と比べ17%増加した。一方、イミプラミンの薬物動態パラメータはアセナピン併用により影響を受けなかった。

4)シメチジン(外国人データ)¹⁵⁾

健康成人にアセナピン(5mg、単回舌下)とCYP1A2、CYP2D6及びCYP3A4阻害作用を有するシメチジン(800mg、1日2回)を併用投与したとき、アセナピンのCmaxはアセナピン単独投与時と比べ13%減少した。

5)カルバマゼピン(外国人データ)¹⁶⁾

健康成人にアセナピン(5mg、単回舌下)とCYP3A4誘導作用を有するカルバマゼピン(400mg、1日2回経口)を併用投与したとき、アセナピンのCmax及びAUC_{0-∞}はアセナピン単独投与時と比べともに16%低下した。

6)バルプロ酸(外国人データ)¹⁷⁾

健康成人にアセナピン(5mg、単回舌下)とUGT阻害作用を有するバルプロ酸(500mg、1日2回経口)を併用投与したとき、アセナピンの薬物動態に影響は認められなかった。

【臨床成績】

(1)国際共同第Ⅲ相試験¹⁸⁾

急性増悪期の統合失調症患者(525例、日本人患者273例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験において、本剤5mg又は10mgを1日2回6週間舌下投与したとき、最終評価時におけるPositive and Negative Syndrome Scale(PANSS)合計スコア及びベースラインからの変化量は次のとおりであった。本剤5mg投与群及び10mg投与群のいずれの群でも、PANSS合計スコアはベースラインから減少し、その変化量はプラセボ投与群と比較して有意に大きかった。

表3 PANSS合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量

投与群 (評価例数)	PANSS合計スコア		ベースライン からの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
	ベースライン	最終評価時		変化量の 群間差 ^{b)}	p値
プラセボ (174例)	94.51±17.26	93.38±25.30	-1.13±19.36		
本剤5mg (173例)	94.23±18.06	81.84±26.10	-12.39±18.93	-11.29 [-15.42, -7.16]	<0.0001
本剤10mg (178例)	92.83±17.42	78.60±25.01	-14.23±20.45	-13.22 [-17.33, -9.12]	<0.0001

平均値±標準偏差

a) 投与群及び地域を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 本剤群-プラセボ群[95%信頼区間]

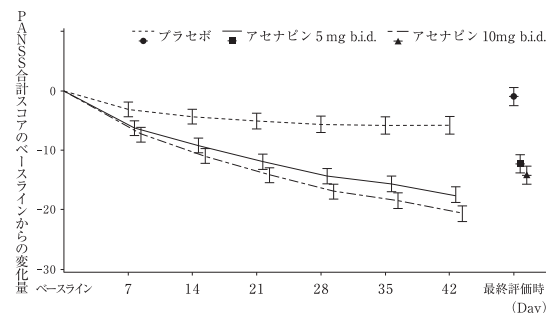


図2 PANSS合計スコアのベースラインからの変化量の推移図(経時推移は繰り返し測定による混合効果モデル、最終評価時は共分散分析モデルによる最小二乗平均±標準誤差)

(2)長期投与試験

1)国際共同長期継続投与試験¹⁹⁾

国際共同第Ⅲ相試験(先行試験)を終了した患者(197例、日本人患者108例含む)を対象に継続して実施した非盲検長期継続投与試験において、本剤(5mg~10mg)を1日2回52週間(先行試験がプラセボ投与群の患者は投与1~2週はプラセボを投与)舌下投与したとき、PANSS合計スコアの推移は次のとおりであった。

シクレスト 舌下錠5mg・10mg

表4 PANSS合計スコアの推移

	先行試験プラセボ投与群 ^{a)}			先行試験本剤投与群 ^{b)}		
	評価例数	合計スコア	変化量 ^{c)}	評価例数	合計スコア	変化量 ^{c)}
ベースライン	44	73.14±17.72		153	68.37±18.37	
4週時	31	71.00±21.53	-1.90±8.87	138	67.36±19.19	-1.56±10.44
8週時	28	67.86±18.26	-4.46±8.35	131	66.41±19.59	-2.91±11.87
12週時	26	71.73±18.70	-1.08±14.26	118	63.91±18.53	-4.58±11.39
24週時	21	68.10±19.69	-3.81±11.29	94	64.60±19.72	-4.48±13.30
40週時	18	69.00±20.68	-1.72±12.81	76	63.21±19.16	-5.53±13.29
52週時	15	63.40±14.53	-4.07±16.35	70	64.37±19.26	-5.10±13.03
最終評価時	44	74.64±20.08	1.50±14.67	153	70.14±20.88	1.78±16.27

平均値±標準偏差

a) 先行試験でプラセボ群に割付けられ、長期投与試験では本剤を投与された集団

b) 先行試験で本剤10mg/日群又は本剤20mg/日群に割付けられ、長期投与試験で引き続き本剤を投与された集団

c) 長期投与試験ベースラインからの変化量

2) 国内長期投与試験²⁰⁾

残遺型統合失調症、抗精神病薬の多剤あるいは多量投与、治療抵抗性、高齢者の患者(153例)を対象に実施した非盲検長期投与試験において、本剤(5mg~10mg)を1日2回52週間舌下投与したとき、最終評価時におけるPANSS合計スコアのベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は次のとおりであり、ベースラインより減少した。

表5 PANSS合計スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量

投与群 (評価例数)	PANSS合計スコア		ベースライン からの変化量
	ベースライン	最終評価時点	
本剤投与群 (153例)	90.20±18.50	84.72±21.66	-5.48±13.34

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

(1) 薬理作用

1) 行動薬理^{21,22)}

アセナピンは、ラットにおいて条件回避反応とd-アンフェタミンが誘発する運動亢進を抑制し、アポモルヒネが誘発するプレパルス抑制障害を改善した。アセナピンのラットにおけるカタレプシー誘発作用は弱かった。また、アセナピンはラットとサル各種認知障害を改善し、ストレス負荷によるラットのアンヘドニアを改善した。

2) 神経伝達物質遊離²¹⁾

アセナピンは、内側前頭皮質と海馬においてドーパミン、ノルアドレナリン並びにアセチルコリンの遊離を促進した。

(2) 作用機序²¹⁾

アセナピンは、*in vitro*受容体結合試験においてセロトニン受容体の幅広いサブタイプ(5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇)に加え、ドーパミン受容体(D₁、D₂、D₃)、アドレナリン受容体(α_{1A}、α_{2A}、α_{2B}、α_{2C})及びヒスタミン受容体(H₁、H₂)に対して高い親和性を示す。一方で、ムスカリン受容体及びβ受容体への親和性は低い。アセナピンはこれらの受容体に対して*in vitro*で拮抗作用を示したが、*in vivo*では5-HT_{1A}受容体に対して刺激作用を有することが示唆された。これらの受容体に対する作用が、アセナピンの主要な作用機序と考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：アセナピンマレイン酸塩は白色の粉末である。
溶解性：本品はエタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

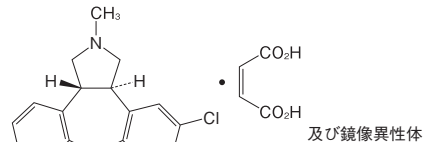
一般名：アセナピンマレイン酸塩 Asenapine Maleate

化学名：(3a*RS*,12*bRS*)-5-Chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1*H*-dibenzo[2,3:6,7]oxepino[4,5-*c*]pyrrole monomaleate

分子式：C₁₇H₁₆ClNO・C₄H₄O₄

分子量：401.84

構造式：



融点：139.9℃

分配係数：(1-オクタノール/水系)

LogP=4.9 (中性)

LogP=1.4 (酸性)

【取扱い上の注意】

凍結乾燥製剤であり吸湿性を有するのでブリスター包装のまま保存すること。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

シクレスト 舌下錠 5mg

ブリスター包装 100錠(10錠×10シート)
300錠(10錠×30シート)

シクレスト 舌下錠 10mg

ブリスター包装 100錠(10錠×10シート)
300錠(10錠×30シート)

【主要文献】

- 1) 生殖発生毒性試験(社内資料)
- 2) 乳汁移行試験(社内資料)
- 3) 健康成人における薬物動態試験(社内資料)
- 4) *in vitro*血漿蛋白結合率試験(社内資料)
- 5) 食事の影響試験(社内資料)
- 6) 飲水の影響試験(社内資料)
- 7) 健康成人におけるマスバランス試験(社内資料)
- 8) *in vitro*代謝試験(社内資料)
- 9) 肝機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 10) 腎機能障害者における薬物動態試験(社内資料)
- 11) 精神疾患を有する高齢の患者における薬物動態試験(社内資料)
- 12) 薬物相互作用試験(フルボキサミン)(社内資料)
- 13) 薬物相互作用試験(パロキセチン)(社内資料)
- 14) 薬物相互作用試験(イミプラミン)(社内資料)
- 15) 薬物相互作用試験(シメチジン)(社内資料)
- 16) 薬物相互作用試験(カルバマゼピン)(社内資料)
- 17) 薬物相互作用試験(バルプロ酸)(社内資料)
- 18) 国際共同第Ⅲ相試験(社内資料)
- 19) 国際共同長期継続投与試験(社内資料)
- 20) 国内長期投与試験(社内資料)
- 21) 薬効薬理試験(社内資料)
- 22) Franberg O., *et al.* : Psychopharmacology, 196 : 417, 2008

シクレスト 舌下錠5mg・10mg

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120) 093-396 電話 (03) 3273-3539
FAX (03) 3272-2438

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

580662-16
580661-16
580673-16
580663-16

* 2018年12月改訂 (第13版)

* 2018年4月改訂

貯法：気密容器・室温保存
使用期限：外箱等に記載



抗精神病剤

製薬
処方箋医薬品^(注)

ロナセン[®]錠2mg
ロナセン[®]錠4mg
ロナセン[®]錠8mg
ロナセン[®]散2%

LONASEN[®]

ブロナンセリン製剤

日本標準商品分類番号

871179

	承認番号	薬価収載	販売開始	国際誕生
錠 2mg	22000AM00011	2008年4月	2008年4月	
錠 4mg	22000AM00012	2008年4月	2008年4月	2008年1月
錠 8mg	22100AM02285	2010年4月	2010年4月	
散 2%	22000AM00013	2008年4月	2008年4月	

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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) アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)〔「相互作用」の項参照〕
- (4) アゾール系抗真菌剤(外用剤を除く)(イトラコゾール、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〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	ロナセン錠 2mg			ロナセン錠 4mg		
有効成分	1錠中ブロナンセリン 2mg			1錠中ブロナンセリン 4mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム			乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
	5.8	2.4	60	7.5	2.3	120
識別コード	DS032			DS033		

販売名	ロナセン錠 8mg			ロナセン散 2%		
有効成分	1錠中ブロナンセリン 8mg			1g中ブロナンセリン 20mg		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム			乳糖水和物、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
色・剤形	白色の割線入り素錠			白色の散剤		
外形				————		
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	————		
	9.0	3.2	240			
識別コード	DS035			————		

■効能・効果

統合失調症

■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。

【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。

■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。〕
- (7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (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〕
- (9) 薬物過敏症の患者
- (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。〕

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注意すること。
- (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。
- (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、HIV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。

- (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〕
- (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〕
- (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〕

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〕

(1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) (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
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) ネルフィナビル(ピラセプト) サキナビル(インビラーゼ) ダルナビル(ブリジスタ) 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)	本剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため、経口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 13 倍に増加したとの報告がある。〔「薬物動態」の項参照〕

(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 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。
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。
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。
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、経口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〕

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、経口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〕
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 クラシロマイシン 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、経口クリアランスが減少する可能性がある。
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、経口クリアランスが増加する可能性がある。

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。

(1) 重大な副作用

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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

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。

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ので注意すること。

4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)(頻度不明)

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。

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障害の発症に注意すること。

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。

7) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

抗精神薬において、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〕

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。

(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〕

(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。

分類	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈 〉内)	5%未満
過敏症 (注1)		発疹、湿疹、痒痒
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
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、眼路上転発作、後弓反張等)
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、LDH、ALP、ビリルビンの上昇、肝機能異常
眼	〈羞明〉	調節障害、霧視
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、女性性乳房、勃起不全
泌尿器		排尿困難、尿閉、尿失禁、頻尿

分類	5%以上又は頻度不明 (頻度不明は〈 〉内)	5%未満
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
その他	倦怠感、口渴、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、血中カリウム減少、血中ナトリウム減少、尿中蛋白陽性、尿中ウロビリノ陽性、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。

5. 高齢者への投与

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ため、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。〕

(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。〕

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. 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。〕

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の上昇に関与するとの報告がある。

病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(3)動物実験(イス)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。

(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(1mg/kg/日以上)で乳腺腫瘍、下垂体腫瘍、ラット(1mg/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。

■薬物動態

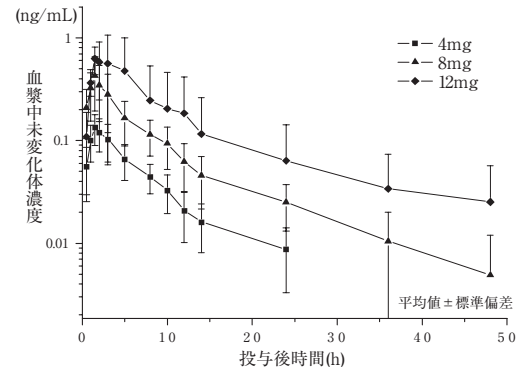
1. 血漿中濃度

(1)単回投与(空腹時投与)

(健康成人8例、空腹時1回投与)

投与量 (mg)	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng·h/mL) ^{b)}
4	1.5(1-3)	0.14±0.04	10.7±9.4	0.91±0.34
8	1.5(0.5-2)	0.45±0.22	12.0±4.4	2.82±1.38
12	1.5(1-3)	0.76±0.44	16.2±4.9	6.34±6.34

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差



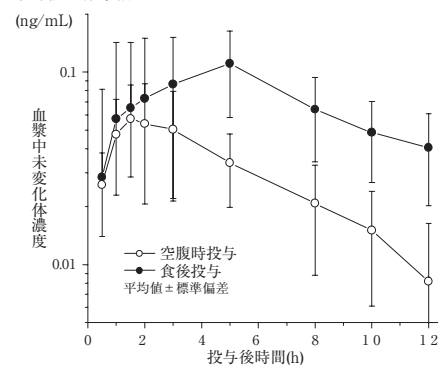
(2)単回投与(食後投与)

食後投与におけるCmax及びAUC₀₋₁₂は、空腹時投与と比較して、それぞれ2.68倍及び2.69倍上昇した。また、食後投与時のTmax及び平均滞留時間(MRT)は、空腹時投与に比べて有意に延長したが、消失速度定数(kel)に差は認められなかった。

(健康成人12例、2mg1回投与)

投与時期	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	MRT (h)	kel (1/h)
空腹時	1.8±0.6	0.06±0.03	0.36±0.17	7.19±1.26	0.16±0.03
食後	3.8±1.7	0.14±0.07	0.83±0.38	9.63±4.04	0.15±0.05

平均値±標準偏差



(3)反復投与(食後投与)

〔健康成人 10 例、1 回 2mg 1 日 2 回(朝・夕食後)10 日間反復投与〕

Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC ₀₋₁₂ (ng・h/mL) ^{b)}
2 (2-2)	0.57±0.19	67.9±27.6	3.22±1.10

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

(注)本剤の承認された 1 回用量は 4mg から、1 日用量は通常 8～16mg、最大 24mg である。

2. 吸収率(参考)

84%(ラット)

3. 血清蛋白結合率

99.7%以上(in vitro、ヒト血清、10ng/mL～2μg/mL、平衡透析法)

4. 主な代謝産物及び代謝経路

主な代謝産物：N-脱エチル体(in vivo薬理活性：未変化体の 1/4.4～1/25)

7.8 位の各水酸化体及びこれらのグルクロン酸抱合体(参考)

脳内では、主として未変化体及び N-脱エチル体が認められた。(ラット、イス、サル)

代謝経路：プロナンセリンは、ピペラジン環の N-脱エチル化及び N-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これに続く抱合反応あるいはピペラジン環の開環など広範に代謝される。

5. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：尿中及び糞便中

排泄率：健康成人(外国人)6例に¹⁴C-プロナンセリン 4mg を朝食 2 時間後単回投与したとき、尿中及び糞便中には、それぞれ投与放射エネルギーの約 59%及び約 30%が排泄された。尿中に未変化体は認められず、主代謝物として数種類のグルクロン酸抱合体が存在した。また、糞便中には未変化体が少量(糞便中放射エネルギーの 5%未満)認められた。

6. 代謝酵素

チトクローム P-450 分子種：CYP3A4(未変化体のピペラジン環の N-脱エチル化及びシクロオクタン環の酸化)

7. 相互作用

エリスロマイシン併用時の薬物動態¹⁾

(健康成人 12 例に本剤 2mg を朝食後投与)

	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng・h/mL) ^{b)}
単独投与時	2(1-3)	0.26±0.11	14.9±8.5	1.94±1.03
併用投与時 ^{c)}	3(2-3)	0.63±0.24	27.0±11.0	4.93±1.65

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)本剤投与 7 日前より投与前日までエリスロマイシン 1,200mg/日(分 4)を反復経口投与し、本剤投与時はエリスロマイシン 300mg を併用

グレープフルーツジュース併用時の薬物動態²⁾

(健康成人 12 例に本剤 2mg を朝食後投与)

	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng・h/mL) ^{b)}
単独投与時	2(1-3)	0.22±0.13	12.3±11.7	1.73±0.96
併用投与時 ^{c)}	2.5(1-6)	0.39±0.25	15.7±8.7	3.17±1.71

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)本剤投与 60 分前及び投与時にグレープフルーツジュース 200mL を摂取

(外国人での成績)

ケトコナゾール併用時の薬物動態

〔健康成人(外国人)12 例に本剤 2.5mg を朝食後投与〕

	Tmax (h) ^{a)}	Cmax (ng/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{b)}	AUC _{last} (ng・h/mL) ^{b)}
単独投与時	3(1-5)	0.32±0.13	20.9±9.0	2.60±1.39
併用投与時 ^{c)}	4.3(2-5)	4.22±2.05	18.2±5.5	45.17±22.82

a)中央値(最小値-最大値)、b)平均値±標準偏差

c)本剤投与 7 日前より投与当日までケトコナゾール 400mg/日反復経口投与

(注)本剤の承認された 1 回用量は 4mg から、1 日用量は通常 8～16mg、最大 24mg である。

■臨床成績

リスベリドン及びハロペリドールを対照薬として二重盲検比較試験を実施した。本剤(8～24mg)又は対照薬(リスベリドン 2～6mg 又はハロペリドール 4～12mg)は 1 日 2 回朝食後及び夕食後に投与した。最終評価時での陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)の合計スコア変化量、改善率及び平均 1 日投与量は次のとおりであった。なお、リスベリドンとの比較試験では PANSS 合計スコア変化量(許容差 -7)、ハロペリドールとの比較試験では改善率(Δ=10%)を有効性主要評価項目として本剤と対照薬との非劣性を検証した。

	リスベリドンとの比較試験 ³⁾		ハロペリドールとの比較試験 ⁴⁾	
	本剤	リスベリドン	本剤	ハロペリドール
PANSS 合計スコア変化量 ⁵⁾ (評価例数)	-11.1±17.3 (156)	-11.5±17.4 (144)	-10.0±18.4 (114)	-7.8±18.2 (111)
薬剤間の差の 95%信頼区間	-4.40～3.48		-2.61～7.00	
改善率 (中等度改善以上の例数/評価例数)	51.0% (79/155)	56.6% (81/143)	61.2% (74/121)	51.3% (60/117)
薬剤間の差の 95%信頼区間	-5.7～16.9		-2.7～22.4	
平均 1 日投与量	16.3mg	4.0mg	15.8mg	8.1mg

a)平均値±標準偏差

長期投与試験として 3 試験を実施した。各試験における改善率の推移及び最終評価時の改善率は次のとおりであった。

改善率 (中等度改善以上の 例数/評価例数)	長期投与試験 (I) 長期投与試験 (2) ³⁾ 長期投与試験 (3) ⁴⁾			
	0 週	3.9% ^{a)} (2/51)	24.6% ^{a)} (15/61)	24.6% ^{a)} (79/321)
	28 週後	75.9% ^{a)} (22/29)	75.0% ^{a)} (36/48)	51.9% ^{a)} (137/264)
	52～56 週後	70.6% ^{a)} (12/17)	86.8% ^{a)} (33/38)	55.5% ^{a)} (86/155)
	最終評価時	60.4% ^{a)} (29/48)	68.3% ^{a)} (41/60)	48.1% ^{a)} (153/318)

a)前治療抗精神病薬の改善率

■薬効薬理

1. 薬理作用

動物実験において、次の薬理作用が認められている。

作用の種類 (動物種、投与経路)	ED あるいは ED ₅₀ (mg/kg)		備考
	プロナンセリン	ハロペリドール	
条件回避反応抑制作用 単回投与(ラット、経口) ⁷⁾ 反復投与(ラット、経口) ⁷⁾	ED ₅₀ :0.55 耐性なし	ED ₅₀ :0.62 耐性なし	抗精神病効果と相関
側坐核内ドパミン投与による運動過多の抑制作用(ラット、経口) ⁸⁾	ED:0.3～3	ED:1、3	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発前頭前皮質自発発火障害の改善作用(ラット、静脈内) ⁹⁾	ED:1	—	ドパミン仮説に基づく統合失調症の病態モデルへの作用
メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用(ラット、経口)	ED ₅₀ :0.446	ED ₅₀ :0.287	陽性症状改善作用の指標
フェンシクリジン誘発無動改善作用(マウス、経口) ⁷⁾	ED:0.3、1	—	陰性症状改善作用の指標
アポモルヒネ誘発ブレバリス抑制障害改善作用(ラット、経口) ⁷⁾	ED:0.3～3	ED:1、3	認知障害改善作用の指標
カタレプシー惹起作用(ラット、経口) ⁷⁾	ED ₅₀ :16.4	ED ₅₀ :5.63	急性期錐体外路系副作用の指標
SKF38393 誘発異常口唇運動増強作用(ラット、経口) ⁷⁾	10mg/kg/day で作用なし	ED:3	慢性期錐体外路系副作用の指標

ED：作用用量、ED₅₀：50%作用用量

2. 作用機序

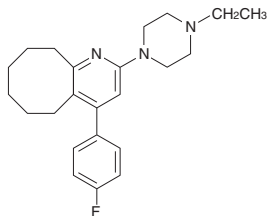
In vitro 受容体結合試験において、プロナンセリンはドパミン D₂ 受容体サブファミリー(D₂、D₃)及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性を示した。主要代謝物である N-脱エチル体もドパミン D₂ 受容体サブファミリー(D₂、D₃)及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して親和性を示したが、ドパミン D₂ 受容体への親和性はプロナンセリンの約 1/10 であった。また、N-脱エチル体はセロトニン 5-HT_{2C} 受容体及び 5-HT₆ 受容体に対しても親和性が認められた。しかし、プロナンセリン及び N-脱エチル体とも、アドレナリン α₁、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁ 等の受容体に対する親和性は低かった⁷⁾。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：プロナンセリン Blonanserlin

化学名：2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[*b*]pyridine

構造式：



分子式：C₂₃H₃₀FN₃

分子量：367.50

性 状：白色の結晶性の粉末。酢酸(100)に溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融 点：123 ～ 126℃

■包装

ロナセン錠2mg：[PTP]100錠(10錠×10)

ロナセン錠4mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]1,000錠

ロナセン錠8mg：[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)
[バラ]1,000錠

ロナセン散2%：[バラ]100g

■主要文献

1)松本和也ほか：臨床精神薬理, 11：891, 2008

2)松本和也ほか：臨床精神薬理, 11：901, 2008

3)三浦貞則：臨床精神薬理, 11：297, 2008

4)村崎光邦：臨床精神薬理, 10：2059, 2007

5)村崎光邦：臨床精神薬理, 10：2241, 2007

6)木下利彦：臨床精神薬理, 11：135, 2008

7)采輝昭ほか：臨床精神薬理, 10：1263, 2007

8)Noda, Y. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 265：745, 1993

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8

® 登録商標