

レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

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
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

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 ブレクスピプラゾールの特徴及び有用性	5
1.5.2.1 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	5
1.5.2.2 ブレクスピプラゾールの治療上の位置付け	6
引用文献	7

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

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、第2部(5)（臨床に関する概括評価）及び第2部(4) 非臨床試験の概括評価に記載した。第2部での当該内容の記載箇所を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1 第1部(5)に関する内容の第2部での記載場所

第1部(5)の内容	第2部での記載場所
起原又は発見の経緯，開発の経緯，臨床試験計画，規制当局による助言	2.5.1 製品開発の根拠
本剤の有効性及び安全性	2.5.4 有効性の概括評価 2.5.5 安全性の概括評価
非臨床試験成績	2.4 非臨床試験の概括評価

ブレクスピプラゾールは、大塚製薬株式会社によって合成された非定型抗精神病薬であり、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用，ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用，アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用を有する薬剤である。

今回、大うつ病性障害患者を対象として日本で実施した2試験より、SSRI 又は SNRI で反応不十分な患者に対するブレクスピプラゾール補助療法の有効性及び安全性が確認されたことから、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

なお、本申請時において日本では、アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象とした開発、週1回投与製剤（ブレクスピプラゾールフマル酸塩）を用いた統合失調症患者を対象とした開発が進行中である。

本申請の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

試験実施期間				
試験項目				
非臨床試験	薬理試験			
臨床薬物動態試験	第Ⅰ相	海外		
		効力を裏付ける試験		
有効性及び安全性試験	第Ⅱ/Ⅲ相	国内		
		海外		
	第Ⅲ相	海外		
			第Ⅱ相	
			第Ⅲ相	国内
			第Ⅱ相	海外
	第Ⅱ相	海外		
			第Ⅲ相	
	第Ⅱ相	海外		
			第Ⅲ相	

(20 年 月現在)

☐ : 評価資料
 ☐ : 参考資料

(20 年 月現在)

図 1.5-1 開発の経緯図（非臨床及び臨床試験）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.2 ブレクスピプラゾールの特徴及び有用性

1.5.2.1 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験成績から、ブレクスピプラゾール補助療法における以下の特徴及び有用性が示された。

(1) うつ症状の改善効果

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では、主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから二重盲検期 6 週後の平均変化量は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 1 mg 群ともに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（2 mg 群： $p = 0.0312$ ，1 mg 群： $p = 0.0089$ ）。

MADRS の各項目でみると、2 mg 群及び 1 mg 群とも複数の項目でプラセボ群と比較して改善が認められ、ブレクスピプラゾールはうつ病の中核となる精神症状の多くに有効であることが示された。また、副次的評価項目である MADRS 反応率、MADRS 寛解率、CGI-I 改善率、CGI-S、HAM-D17 項目合計スコア、MADRS-S 合計スコアの結果も、主要評価項目で示された有効性を支持するものであった。

以上の結果から、抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）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大うつ病性障害患者に、ブレクスピプラゾール補助療法は有効であることが示された。

(2) 効果発現の早さ

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）での MADRS 合計スコアの時期別平均変化量は、ブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 1 mg 群で投与 2 週後からプラセボ群と比較して改善が認められ、ブレクスピプラゾールの有効性は早期から発現することが示された。

抗うつ薬（SSRI 又は SNRI）の十分な治療期間でも反応不十分であった患者は、次の治療での効果が早期に認められない場合、うつ病による苦痛は長期間に及ぶことになる。そのため、ブレクスピプラゾール補助療法の早い効果発現は患者の大きなメリットとなり得ると考える。

(3) 社会機能の改善効果

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）では、仕事/学業、社会生活及び家庭内のコミュニケーションや役割等の社会機能の障害の程度を評価するため SDS による評価を実施した。SDS 平均スコアのベースラインから二重盲検期 6 週後の平均変化量で、ブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 1 mg 群ともプラセボ群と比較して改善が認められた。

うつ病治療のゴールは、患者が社会復帰を遂げ、本来の社会生活、家庭生活を取り戻すことである。ブレクスピプラゾール補助療法はうつ症状の改善だけでなく、社会機能の改善にも貢献できることが示されたことから、社会復帰を目指す大うつ病性障害患者の有効な治療選択肢になり得ると考える。

(4) 長期投与時の有用性

長期投与試験（331-102-00059）の被験者全体での MADRS 合計スコアは、投与開始後に減少し、52 週後まで安定して推移した。また、プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）でのブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群から 331-102-00059 試験に移行した被験者のうち、331-102-00058 試験での MADRS 反応例及び MADRS 寛解例を対象に、331-102-00059 試験での効果の持続を検討した。その結果、331-102-00058 試験で認められた効果が、331-102-00059 試験移行後も 52 週後まで維持されていることが示された。安全性についても、331-102-00059 試験で投与期間に伴って発現割合が高くなる事象はなかった。

うつ病の治療は長期にわたる可能性もあるため、長期投与でも有効性及び安全性が確認されたブレクスピプラゾール補助療法は治療に有用であると考ええる。

(5) 開始用量での有効性

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）より、開始用量であるブレクスピプラゾール 1 mg/日は、有効用量であることが示され、安全性も確認された。既存の抗うつ薬の中には副作用の軽減のため、有効用量よりも少量から投与を開始し、有効用量まで漸増が必要な薬剤もあるが、ブレクスピプラゾールは有効用量から投与することが可能である。

1.5.2.2 ブレクスピプラゾールの治療上の位置付け

日本うつ病学会治療ガイドライン¹では、中等症及び重症の大うつ病性障害に対する中心的治療は、抗うつ薬による薬物療法であり、新規抗うつ薬である SSRI、SNRI、ミルタザピンを第一選択薬とすることが推奨されている。しかしながら、これらの抗うつ薬を用いた治療による寛解率は 30%～40%程度であることが報告されている²。

第一選択薬による治療に成功しない場合は、有害作用が臨床上問題とならない範囲で十分量まで増量を行い、十分量まで増やしてから 4 週間程度を目安に投与し、それでもほとんど反応がない場合には薬物変更を、一部の抑うつ症状に改善が認められるがそれ以上の改善が認められない場合（部分反応）には、増強療法が推奨されており、推奨されている増強療法のうちの 하나가非定型抗精神病薬による増強療法である。

非定型抗精神病薬によるドパミン神経系を介した増強療法については、アリピプラゾールが日本で唯一大うつ病性障害患者に対する補助療法の適応症を取得した抗精神病薬であり、国内外で実施された複数の二重盲検試験において、アリピプラゾールの有効性が検証されている。しかしながら、アカシジアなどの有害事象が原因で長期間服薬することができない患者が一定数存在しており、アリピプラゾールを用いた補助療法の治療上の課題として残されている。

ブレクスピプラゾールはアリピプラゾールと比較してドパミン D₂ 受容体に対する固有活性が最適化され、セロトニン及びノルアドレナリン受容体に対する作用が強化されており、セロトニン、ノルアドレナリン及びドパミン神経系への作用が期待できる。

この度、国内試験の結果から、ブレクスピプラゾール補助療法はうつ症状の改善に有効であることが検証され、長期にわたる有効性も確認された。安全性に関しては、ブレクスピプラゾール投与時に特に留意すべき重大な懸念事項はなく、国内試験で発現割合が高かったアカシジア及び

体重増加についても適切な処置により対応が可能であり、忍容性への影響は限定的であった。

また、アカシジアの発現割合をアリピプラゾールと比較すると、アリピプラゾールの効能追加時に提出したプラセボ対照二重盲検試験（031-08-001）でのアリピプラゾール 3 mg 群では 14.2%，3～15 mg 群では 36.6% [エビリファイ錠 3 mg 他（うつ病・うつ状態 効能追加承認）CTD2.5.5.8.1 参照] に対して、ブレクスピプラゾールの 331-102-00058 試験でのアカシジアの発現割合は 1 mg 群で 6.0%，2 mg 群で 24.4%であった。ブレクスピプラゾール 1 mg 群での発現割合はアリピプラゾール両群の発現割合より低く、ブレクスピプラゾール 2 mg 群での発現割合もアリピプラゾール 3～15 mg 群の発現割合を超えるものではなかった。

以上より、本剤は既存の抗うつ薬で効果不十分な大うつ病性障害患者に対し、優れた治療効果を発揮する安全性プロファイルが良好な薬剤として、増強療法の新たな治療選択肢になると考えられる。

引用文献

- ¹ 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会. うつ病治療ガイドライン. 第2版. 東京：医学書院；2017.
- ² 井上 猛，北市 雄士，本田 稔，田中 輝明，鈴木 克治，中川 伸 ほか. SSRI・SNRI に治療抵抗性うつ病の治療方法に関する研究. 精神経誌. 2003；105：1318.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ブレクスピプラゾールは、2022 年 12 月現在、日本、米国、欧州、カナダ他 65 以上の国又は地域で承認されている。また、本申請のうつ病・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）に関連する効能又は効果においては、米国（2015 年 7 月承認）をはじめ、カナダ（2017 年 2 月承認）、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コスタリカ、ドミニカ共和国、エクアドル、エルサルバドル、グアテマラ、ホンジュラス、香港、イスラエル、クウェート、レバノン、マレーシア、メキシコ、ミャンマー、ニカラグア、パナマ、ペルー、フィリピン、サウジアラビア、シンガポール、タイ、UAE の 26 の国又は地域で承認されている。

ブレクスピプラゾールの米国における剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-1 に示す。

また、米国の添付文書、企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 米国におけるブレクスピプラゾール (REXULTI) の
剤形・含量、効能・効果、用法・用量

剤形・含量	REXULTI 錠には 6 剤形がある： ・ 0.25 mg 錠は淡褐色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「0.25」と刻印されている。 ・ 0.5 mg 錠は淡橙色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「0.5」と刻印されている。 ・ 1 mg 錠は淡黄色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「1」と刻印されている。 ・ 2 mg 錠は淡緑色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「2」と刻印されている。 ・ 3 mg 錠は淡紫色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「3」と刻印されている。 ・ 4 mg 錠は白色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「4」と刻印されている。
効能・効果	REXULTI の適応は以下の通りである。 ・ 成人の双うつ病性障害治療での抗うつ薬の補助療法 ・ 成人及び 13 歳以上の小児における統合失調症の治療
用法・用量	双うつ病性障害の補助療法（成人） 成人の双うつ病性障害の補助療法における REXULTI 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。 統合失調症（成人及び 13～17 歳の小児患者） <u>成人</u> 成人の統合失調症の治療における 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。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。REXULTI の目標用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。最大推奨用量は 4 mg 1 日 1 回である。 <u>小児患者（13～17 歳）</u> 小児（13～17 歳）の統合失調症の治療における REXULTI の開始用量として，食前食後を問わず 1 日 1 回 0.5 mg の 1～4 日目の経口投与が推奨される。患者の臨床効果と忍容性に基づき 5～7 日目に 1 mg 1 日 1 回，8 日目に 2 mg 1 日 1 回まで増量する。増量は週 1 回，1 mg ごとに実施することができる。REXULTI の目標用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。最大推奨用量は 4 mg 1 日 1 回である。
備考	2021 年 12 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® (brexpiprazole) 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 increased 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. Safety and effectiveness of REXULTI have not been established in pediatric patients with MDD. (5.2, 8.4)

RECENT MAJOR CHANGES

Boxed Warning	12/2021
Indications and Usage (1)	12/2021
Dosage and Administration (2.2)	12/2021
Warnings and Precautions (5.6)	12/2021

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) in adults (1, 14.1)
- Treatment of schizophrenia in adults and pediatric patients ages 13 years and older (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 Adults (2.1)	0.5 mg/day or 1 mg/day	2 mg/day	3 mg/day
Schizophrenia Adults (2.2)	1 mg/day	2 to 4 mg/day	4 mg/day
Schizophrenia Pediatric (13 - 17 years) (2.2)	0.5 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 (CrCl < 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)
- **Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors:** Consider dose reduction or discontinuation. (5.7)
- **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. (5.8)
- **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. (5.9)
- **Seizures:** Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold. (5.11)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions in adults 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 or 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: 12/2021

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 Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors
- 5.8 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
- 5.9 Orthostatic Hypotension and Syncope
- 5.10 Falls
- 5.11 Seizures
- 5.12 Body Temperature Dysregulation
- 5.13 Dysphagia
- 5.14 Potential for Cognitive and Motor Impairment

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing 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 effectiveness of REXULTI have not been established in pediatric patients with MDD [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) in adults.
- Treatment of schizophrenia in adults and pediatric patients ages 13 years and older

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (Adults)

The recommended starting dosage for REXULTI as adjunctive treatment of MDD in adults 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 (Adults and Pediatric Patients 13 to 17 Years)

Adults

The recommended starting dosage for REXULTI for the treatment of schizophrenia in adults is 1 mg once daily on Days 1 to 4, taken orally with or without food [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. 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 recommended target REXULTI dosage is 2 mg to 4 mg once daily. The maximum recommended daily dosage is 4 mg.

Pediatric Patients (13 to 17 years of age)

The recommended starting dosage for REXULTI for the treatment of schizophrenia in pediatric patients 13 to 17 years of age is 0.5 mg once daily on Days 1 to 4, taken orally with or without food [see [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. Titrate to 1 mg once daily on Day 5 through Day 7, then to 2 mg on Day 8 based on the patient's clinical response and tolerability. Weekly dose increases can be made in 1 mg increments. The recommended target REXULTI dosage is 2 mg to 4 mg once daily. 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 $\text{CrCl} < 60$ 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 the 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:

- 0.25 mg tablets are light brown, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “0.25” imprinted on one side
- 0.5 mg tablets: are light orange, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “0.5” imprinted on one side
- 1 mg tablets are light yellow, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “1” imprinted on one side

- 2 mg tablets are light green, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “2” imprinted on one side
- 3 mg tablets are light purple, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “3” imprinted on one side
- 4 mg tablets are white, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “4” imprinted on one side

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 4400 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 2.

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 2 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 to 24	5 additional patients
	Decreases Compared to Placebo
25 to 64	1 fewer patient
≥65	6 fewer patients

*REXULTI is not approved in pediatric patients with MDD.

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 patients 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, including REXULTI. 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.

Tardive dyskinesia 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 tardive dyskinesia 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. 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 adult 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 adult patients with normal baseline fasting glucose experienced a shift to high while taking REXULTI plus an antidepressant (ADT); 25% of patients with borderline fasting glucose experienced shifts to high. Combined, 9% of patients with normal or borderline fasting glucose experienced shifts to high fasting glucose during the long-term depression studies.

Schizophrenia

Adults

In the 6-week placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in adult 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 adult patients with normal baseline fasting glucose experienced a shift from normal to high while taking REXULTI; 17% of patients with borderline fasting glucose experienced shifts from borderline to high. Combined, 10% of patients with normal or borderline fasting glucose experienced shifts to high fasting glucose during the long-term schizophrenia studies.

Pediatric Patients (13 to 17 years of age)

In the long-term, open-label study in pediatric patients with schizophrenia, 2.7% of pediatric patients with normal baseline fasting glucose experienced a shift from normal (<100 mg/dL) to high (≥ 126 mg/dL) while taking REXULTI.

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 adult patients with MDD, changes in fasting total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol were similar in REXULTI- and placebo-treated patients.

Table 3 shows the proportions of patients with changes in fasting triglycerides.

Table 3 Change in Fasting Triglycerides in the 6-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose MDD Trials

<i>Proportion of Patients with Shifts Baseline to Post-Baseline</i>				
Triglycerides	Placebo	1 mg/day	2 mg/day	3 mg/day
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 patients who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result

n=the number of patients 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 patients with normal or borderline fasting triglycerides experienced shifts to very high fasting triglycerides during the long-term depression studies.

Schizophrenia

Adults

In the 6-week placebo-controlled, fixed-dose clinical trials in adult patients with schizophrenia, 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 Schizophrenia Trials in Adult Patients

<i>Proportion of Patients with Shifts Baseline to Post-Baseline</i>				
Triglycerides	Placebo	1 mg/day	2 mg/day	4 mg/day
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 patients who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result

n=the number of patients with shift

In the long-term, open-label schizophrenia studies in adult patients, 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 patients with normal or borderline fasting triglycerides experienced shifts to very high fasting triglycerides during the long-term schizophrenia studies.

Pediatric Patients (13 to 17 years of age)

In the long-term, open-label study in pediatric patients with schizophrenia, shifts in baseline fasting total cholesterol from normal to high (<170 to ≥ 200 mg/dL) were reported in 7% of patients taking REXULTI, and shifts in baseline HDL cholesterol from normal to low (≥ 40 to <40 mg/dL) were reported in 12.9% of patients taking REXULTI. Of patients with normal baseline triglycerides, 8.5% experienced shifts from normal to high (<150 to ≥ 200 mg/dL).

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 5 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 5 Increases in Body Weight in the 6-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose MDD Trials

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

*N=the total number of patients who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result

n=the number of patients 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

Adults

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 adult patients with schizophrenia.

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

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

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

n=the number of patients with a shift $\geq 7\%$

In the long-term, open-label schizophrenia studies in adult patients, 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.

Pediatric Patients (13 to 17 years of age)

In the long-term, open label study in pediatric patients with schizophrenia, 0.5% of patients discontinued due to weight increase. The mean increase in weight from the open-label study baseline to last visit was 3.8 kg. To adjust for normal growth, z-scores were derived (measured in standard deviations [SD]), which normalize for natural growth of children and adolescents by comparisons to age- and gender- matched population standards. A z-score change < 0.5 SD is considered not clinically significant. In this trial, the mean change in z-score from open-label baseline to last visit was 0.10 SD for body weight, while 20% of patients had an increase in age- and-gender-adjusted body weight z-score of at least 0.5 SD from baseline. When treating pediatric, weight gain should be monitored and assessed against that expected for normal growth.

5.7 Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors

Post-marketing case reports suggest that patients can experience intense urges, particularly for gambling, and the inability to control these urges while taking REXULTI. Other compulsive urges, reported less frequently, include sexual urges, shopping, eating, or binge eating, and other impulsive or compulsive behaviors. Because patients may not recognize these behaviors as abnormal, it is important for prescribers to ask patients or their caregivers specifically about the development of new or intense gambling urges, compulsive sexual urges, compulsive shopping, binge or compulsive eating, or other urges while being treated with REXULTI. In some cases, although not all, urges were reported to have stopped when the dose was reduced, or the medication was discontinued. Compulsive behaviors may result in harm to the patient and others if not recognized. Consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops such urges.

5.8 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.

5.9 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 plus ADT in adult patients with MDD, the incidence of orthostatic hypotension-related adverse reactions in

REXULTI plus ADT-treated patients compared to placebo plus ADT-treated patients included: dizziness (2% versus 2%) and orthostatic hypotension (0.1% versus 0%). In the short-term, placebo-controlled clinical studies of REXULTI in adult 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 the premarketing clinical trials.

5.10 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.

5.11 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.

5.12 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.

5.13 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.

5.14 Potential for Cognitive and Motor Impairment

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

In the 6-week placebo-controlled clinical trials in adult 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 \(5.6\)](#)]
- Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)]
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis [see [Warnings and Precautions \(5.8\)](#)]
- Orthostatic Hypotension and Syncope [see [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)]
- Falls [see [Warnings and Precautions \(5.10\)](#)]
- Seizures [see [Warnings and Precautions \(5.11\)](#)]
- Body Temperature Dysregulation [see [Warnings and Precautions \(5.12\)](#)]
- Dysphagia [see [Warnings and Precautions \(5.13\)](#)]
- Potential for Cognitive and Motor Impairment [see [Warnings and Precautions \(5.14\)](#)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the 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 in 1054 adult 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 7](#).

Table 7 Adverse Reactions in Pooled 6-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose MDD Trials in Adults (Studies 1 and 2)*

	Placebo (N=411)	REXULTI			
		1 mg/day (N=226)	2 mg/day (N=188)	3 mg/day (N=229)	All REXULTI (N=643)
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 $\geq 2\%$ 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 $\geq 2\%$ incidence in the patients treated with REXULTI plus ADT, the incidences of akathisia and restlessness increased with increases in dose.

Schizophrenia

Adults

The safety of REXULTI was evaluated in 852 adult 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 adult patients with schizophrenia are shown in [Table 8](#).

Table 8 Adverse Reactions in Pooled 6-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose Schizophrenia Trials in Adult Patients (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 Creatinine 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 $\geq 2\%$ of REXULTI-treated patients and greater incidence than in placebo-treated patients

Extrapyramidal Symptoms

Major Depressive Disorder

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

In the 6-week placebo-controlled MDD studies, data was objectively collected on the Simpson-Angus Rating Scale (SAS) for 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 plus 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 plus ADT-treated patients versus placebo plus ADT-treated patients 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 in adults, data was objectively collected on the Simpson-Angus Rating Scale (SAS) for 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 ($\geq 1\%$ frequency and greater than placebo) within the short-term, placebo-controlled trials in adult 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

Pediatric Patients (13 to 17 years of age)

In an on-going, 2 year, open-label study in pediatric patients 13 to 17 years of age with schizophrenia, in which safety was assessed in 194 patients of which 140 received REXULTI for at least 6 months. Adverse reactions reported in clinical studies for this age group were generally similar to those observed in adult patients.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reaction has been identified during post-approval use of REXULTI. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Nervous System disorders: Neuroleptic Malignant Syndrome

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with REXULTI

Table 9 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 Clinical Pharmacology (12.3)].
<i>Intervention:</i>	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP3A4 inhibitor, reduce the REXULTI dosage [see Dosage and Administration (2.5)].

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 Clinical Pharmacology (12.3)].
<i>Intervention:</i>	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP2D6 inhibitor, reduce the REXULTI dosage [see Dosage and Administration (2.5)].
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 Clinical Pharmacology (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 Dosage and Administration (2.5)].
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 Clinical Pharmacology (12.3)].
<i>Intervention:</i>	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP3A4 inducer, increase the REXULTI dosage [see Dosage and Administration (2.5)].

*In the 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 to 4% and 15 to 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

Schizophrenia

Safety and effectiveness of REXULTI for treatment of schizophrenia have been established in pediatric patients 13 years of age and older. Use of REXULTI in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in adults with schizophrenia, pharmacokinetic data from adults and pediatric patients, and safety data in pediatric patients 13 to 17 years of age [see [Warnings and Precautions \(5.6\)](#), [Adverse Reactions \(6.1\)](#), [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)].

Major Depressive Disorder

Safety and effectiveness in pediatric patients with major depressive disorder 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 patients (70 to 85 years old, N=11) with MDD were comparable to those observed in adult patients 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 to 8% of Black/African Americans cannot metabolize CYP2D6 substrates and are classified as poor metabolizers [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 ($\text{CrCl} < 60 \text{ mL/minute}$). Patients with impaired renal function ($\text{CrCl} < 60 \text{ mL/minute}$) 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 overdose with REXULTI.

Consult a Certified Poison Control Center (**1-800-222-1222** or **www.poison.org**) for up-to-date guidance and advice regarding a REXULTI overdose. 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

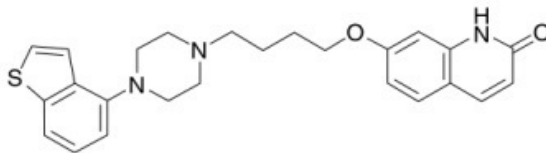
Oral activated charcoal and sorbitol (50 g/240 mL), administered one hour after ingesting oral brexpiprazole, decreased brexpiprazole C_{max} and area under the curve (AUC) by approximately 5% to 23% and 31% to 39% respectively; however, there is insufficient information available on the therapeutic 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-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}quinolin-2(1H)-one. The empirical formula is $C_{25}H_{27}N_3O_2S$, 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 ferrosoferric 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 μ M).

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 to 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 $\pm$ 0.42 L/kg), indicating extravascular distribution. Brexpiprazole is highly protein bound in plasma (greater than 99%) to serum albumin and α 1-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.

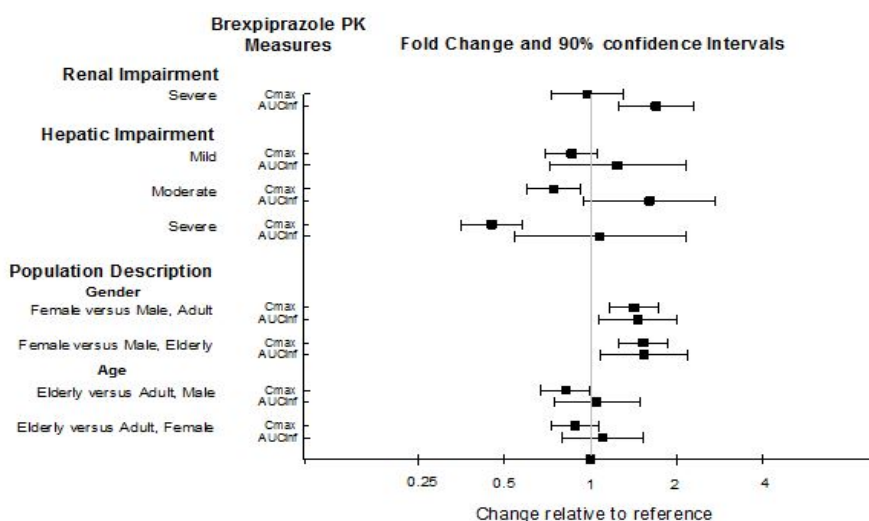
Excretion

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 administrations 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

Exposure of brexpiprazole in specific populations are summarized in [Figure 1](#). Population pharmacokinetic (PK) analysis indicated exposure of brexpiprazole in patients with moderate renal impairment was higher compared to patients with normal renal function.

Figure 1 Effect of Intrinsic Factors on Brexpiprazole Pharmacokinetics



Pediatric Patients

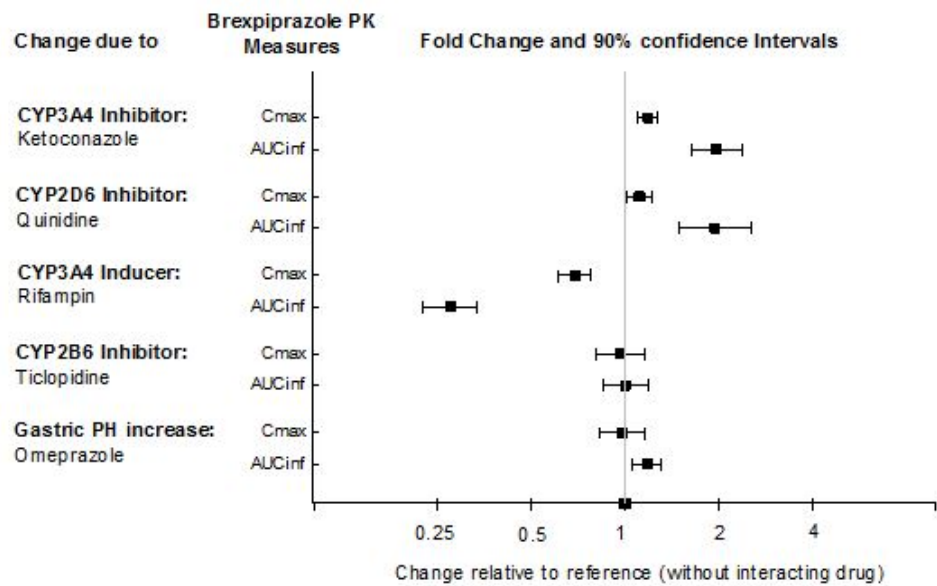
A multiple dose PK study (0.5, 1, 2, 3 or 4 mg/day) has been conducted in 43 pediatric patients aged 13 years to 17 years old. Population PK analysis indicated systemic exposure (C_{max} and AUC) of brexpiprazole in

pediatric patients (13 to 17 years of age) was comparable to that in adult patients across the dose range from 0.5 to 4 mg.

Drug Interaction Studies

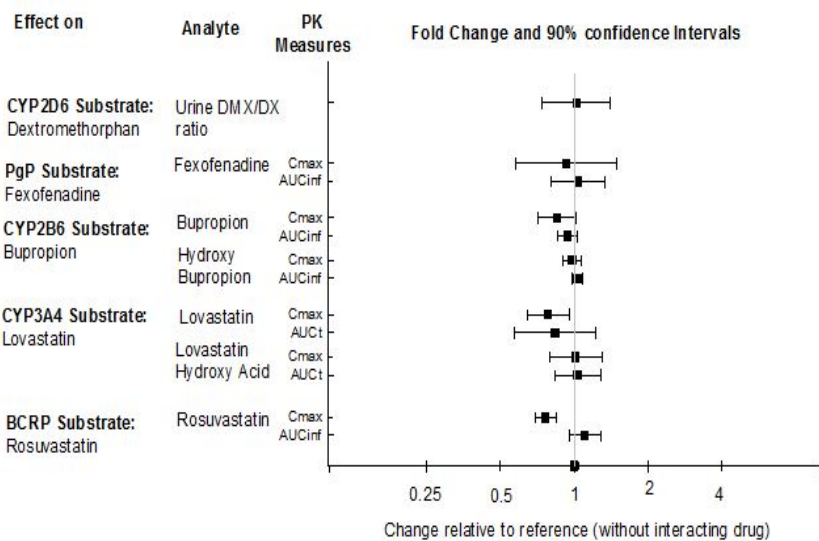
Effect of other drugs on the exposures of brexpiprazole are summarized in [Figure 2](#). Based on simulation, a 5.1-fold increase in AUC values at steady-state is expected when extensive metabolizers of CYP2D6 are administered with both strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors. A 4.8-fold increase in mean 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 Effect of Other Drugs on Brexpiprazole Pharmacokinetics



The effect of REXULTI on the exposures of other drugs are summarized in [Figure 3](#).

Figure 3 The Effect 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 Sprague Dawley 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

Brexpiprazole 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 (plus ADT) 2 mg/day and 3 mg/day were superior to placebo plus ADT in reducing mean MADRS total scores. Results from the primary efficacy parameters for both fixed dose trials are shown below in [Table 10](#). [Figure 4](#) below shows the time course of response based on the primary efficacy measure (MADRS) in Study 1.

Table 10 Summary of Efficacy Results for Studies 1 and 2 for the Adjunctive Treatment of MDD in Adults

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)	--

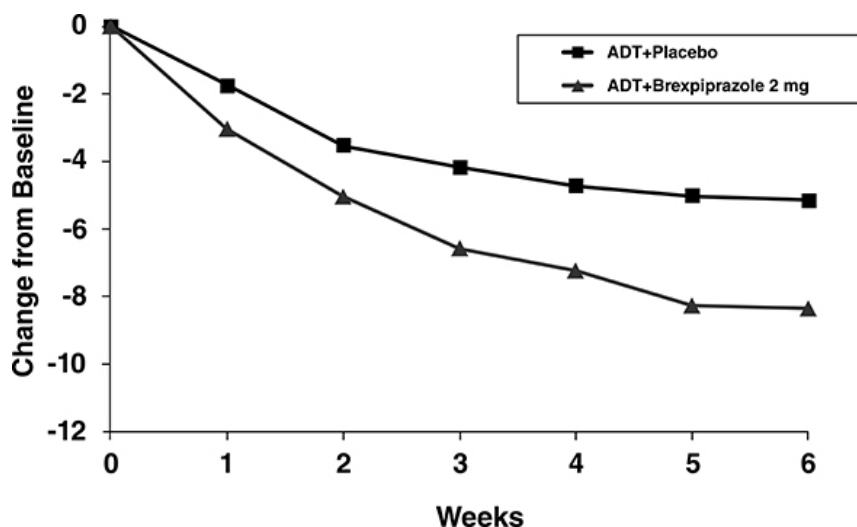
SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval

*Dosages statistically significantly superior to placebo

^aDifference (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 Adults (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 11](#)). [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.

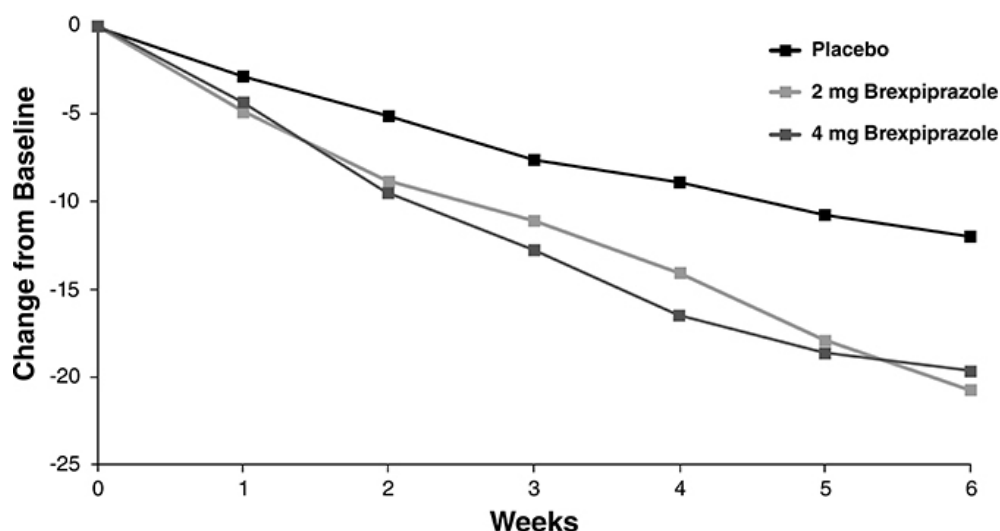
Table 11 Summary of Efficacy Results for Studies of Schizophrenia in Adults (Studies 3 and 4)

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

^aDifference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline

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

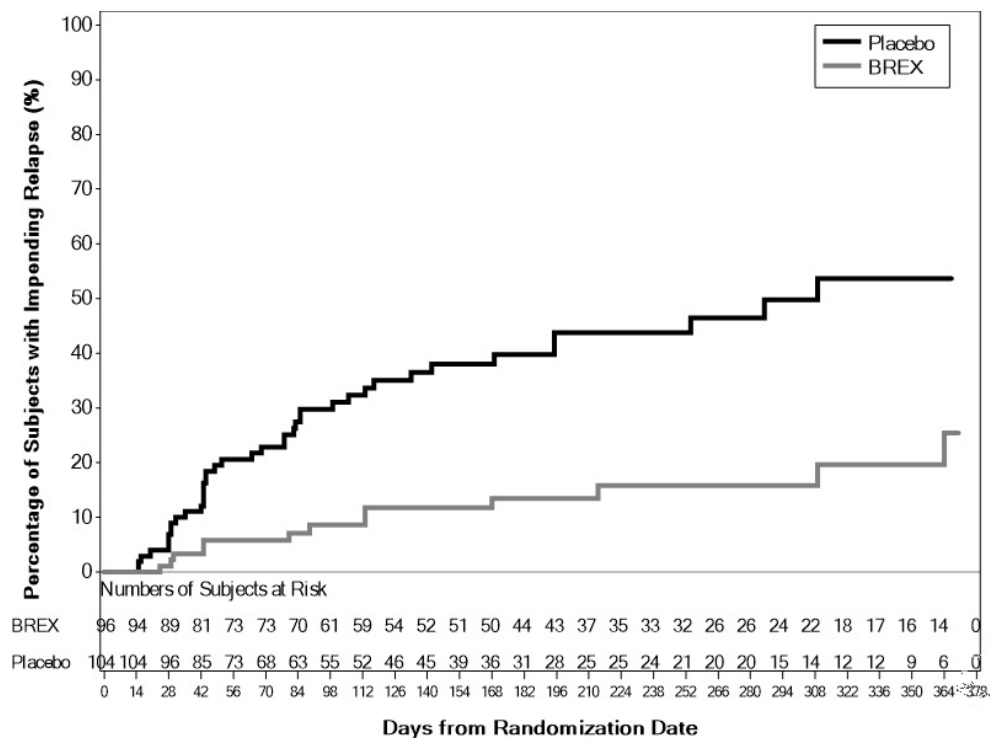
The safety and efficacy of REXULTI as maintenance treatment in adults with schizophrenia aged 18 to 65 years were demonstrated in the maintenance phase of a randomized withdrawal trial (Study 331-10-232, hereafter “Study 5”). Patients were stabilized for at least 12 weeks on 1 to 4 mg/day of REXULTI (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) Clinical Global 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 patients 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 patients were randomized. Among them, one placebo patient did not take investigational medicinal product and one brexpiprazole patient did not have post-randomization efficacy evaluations. These two patients were excluded from the efficacy analysis.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

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

- 0.25 mg tablets are light brown, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “0.25” imprinted on one side
NDC 59148-035-13 Bottles of 30
- 0.5 mg tablets: are light orange, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “0.5” imprinted on one side
NDC 59148-036-13 Bottles of 30
- 1 mg tablets are light yellow, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “1” imprinted on one side
NDC 59148-037-13 Bottles of 30

- 2 mg tablets are light green, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “2” imprinted on one side
NDC 59148-038-13 Bottles of 30
- 3 mg tablets are light purple, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “3” imprinted on one side
NDC 59148-039-13 Bottles of 30
- 4 mg tablets are white, round, shallow convex, bevel-edged body with “BRX” and “4” imprinted on one side
NDC 59148-040-13 Bottles of 30

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 [Boxed 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 healthcare 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 healthcare 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 \(5.6\)](#)].

Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors

Advise patients and their caregivers of the possibility that they may experience compulsive urges to shop, intense urges to gamble, compulsive sexual urges, binge eating and/or other compulsive urges and the

inability to control these urges while taking REXULTI. In some cases, but not all, the urges were reported to have stopped when the dose was reduced or stopped [see [Warnings and Precautions \(5.7\)](#)].

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 \(5.8\)](#)].

Orthostatic Hypotension and Syncope

Educate patients about the risk of orthostatic hypotension and syncope, especially early in treatment, and also at times of reinitiating treatment or increases in dosage [see [Warnings and Precautions \(5.9\)](#)].

Heat Exposure and Dehydration

Counsel patients regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration [see [Warnings and Precautions \(5.12\)](#)].

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 \(5.14\)](#)].

Concomitant Medications

Advise patients to inform their healthcare 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

©2021, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo 101-8535, Japan

11US21IBR0001

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)。
- 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。小児の大うつ病性障害患者における REXULTI の安全性と有効性は確立されていない (5.2 項, 8.4 項)。

最新の主な変更

枠組み警告	2021 年 12 月
効能・効果 (1 項)	2021 年 12 月
用法・用量 (2.2 項)	2021 年 12 月
警告及び使用上の注意 (5.6 項)	2021 年 12 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。

- 成人の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)
- 成人及び 13 歳以上の小児における統合失調症の治療 (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
成人の大うつ病性障害 (2.1 項)	0.5 mg/日 又は 1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日
成人の統合失調症 (2.2 項)	1 mg/日	2~4 mg/日	4 mg/日
小児 (13~17 歳) の統合失調症 (2.2 項)	0.5 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)
- 病的賭博、その他の強迫行動：投与量の減量又は投与中止を考慮する (5.7 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 (5.8 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 (5.9 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 (5.11 項)

副作用

成人で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インク 1-800-438-9927 か FDA 1-800-FDA1088 又は 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：2021 年 12 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 病的賭博，その他の強迫行動
 - 5.8 白血球減少症，好中球減少症，及び無顆粒球症
 - 5.9 起立性低血圧及び失神
 - 5.10 転倒
 - 5.11 痙攣発作
 - 5.12 体温調節障害
 - 5.13 嚥下障害
 - 5.14 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
 - 6.2 市販後の使用経験
- 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。小児の大うつ病性障害患者における 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。

- 成人の大うつ病性障害の補助療法
- 成人及び 13 歳以上の小児における統合失調症の治療

2 用法・用量

2.1 大うつ病性障害の補助療法（成人）

成人の大うつ病性障害の補助療法における REXULTI 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しすること。

2.2 統合失調症（成人及び 13～17 歳の小児患者）

成人

成人の統合失調症の治療における 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）。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。REXULTI の目標用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。最大推奨用量は 4 mg 1 日 1 回である。

小児患者（13～17 歳）

小児（13～17 歳）の統合失調症の治療における REXULTI の開始用量として，食前食後を問わず 1 日 1 回 0.5 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）。患者の臨

床効果と忍容性にに基づき 5～7 日目に 1 mg 1 日 1 回、8 日目に 2 mg 1 日 1 回まで増量する。増量は週 1 回、1 mg ごとに実施することができる。REXULTI の目標用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。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：

- 0.25 mg 錠は淡褐色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「0.25」と刻印されている。
- 0.5 mg 錠は淡橙色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「0.5」と刻印されている。
- 1 mg 錠は淡黄色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「1」と刻印されている。
- 2 mg 錠は淡緑色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「2」と刻印されている。
- 3 mg 錠は淡紫色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「3」と刻印されている。
- 4 mg 錠は白色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「4」と刻印されている。

4 禁忌

ブ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 2 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2 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

*REXULTI は小児の大うつ病性障害患者の治療として承認されていない。

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）

REXULTI などの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状が報告されている。

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。

抗精神病薬の投与を中止すれば、遅発性ジスキネジア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。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

成人の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。

成人の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

成人

成人の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。

成人の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。

小児患者（13～17 歳）

小児の統合失調症患者を対象とした非盲検長期試験において、ベースラインの空腹時血糖値が正常であった小児患者の 2.7%で、REXULTI 投与期間中に正常値（100 mg/dL 未満）から高値（126 mg/dL 以上）へとシフトした。

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

成人の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 3 に示す。

表 3 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				
トリグリセリド	プラセボ	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日
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）	6% (15/257)*	5% (7/145)*	13% (15/115)*	9% (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% (0/309)*	0% (0/177)*	0.7% (1/143)*	0% (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

成人

成人の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 4 に示す。

表 4 成人の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				
トリグリセリド	プラセボ	1 mg/日	2 mg/日	4 mg/日
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）	6% (15/253)*	10% (7/72)*	8% (19/233)*	10% (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% (0/303)*	0% (0/94)*	0% (0/283)*	0.4% (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

成人の統合失調症患者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。

小児患者（13～17 歳）

小児の統合失調症患者を対象とした非盲検長期試験において、ベースラインの空腹時総コレステロールが正常値（170 mg/dL 未満）で REXULTI 投与後に高値（200 mg/dL 以上）となった患者の割合は 7%、ベースラインの HDL コレステロールが正常値（40 mg/dL 以上）で REXULTI 投与後に低値（40 mg/dL 未満）となった患者の割合は 12.9%であった。ベースラインのトリグリセリドが正常値（150 mg/dL 未満）で、高値（200 mg/dL 以上）へシフトした患者の割合は 8.5%であった。

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に 7%以上の体重増加を示した成人患者の割合を表 5 に示す。

表 5 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	1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日
	n=407	n=225	n=187	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%	5%	5%	2%
	(8/407)*	(11/225)*	(9/187)*	(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

成人

成人の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に 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 成人の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	1 mg/日	2 mg/日	4 mg/日
	n=362	n=120	n=362	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%	10%	11%	10%
	(15/362)*	(12/120)*	(38/362)*	(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

成人の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。

小児患者（13～17 歳）

小児の統合失調症患者を対象とした長期投与非盲検試験では、患者の 0.5%が体重増加により投与を中止した。非盲検試験のベースラインから最終来院までの体重の平均増加量は 3.8 kg であった。正常な成長について調整するために z スコア [標準偏差 (SD) で測定] を算出した。これは、年齢及び性別を一致させた集団標準値と比較することで小児及び青年の自然な成長について補正するものである。z スコアの変化量が 0.5 SD 未満である場合、臨床的に重要ではないとみなす。本試験で、体重に関する z スコアの非盲検ベースラインから最終来院までの平均増加量は 0.10 SD であったが、患者の 20%では年齢及び性別で調整した体重 z スコアがベースラインから 0.5 SD 以上増加した。小児に投与する際は、体重をモニタリングし、正常な成長で予想される体重増加であるか否かを評価すること。

5.7 病的賭博、その他の強迫行動

市販後の症例報告では、REXULTI 投与期間中に、特に賭博に対する強い衝動を感じ、その衝動を制御できないことがあると示唆された。これよりは低頻度であるが、性的衝動、購買、過食又は気晴らし食い、その他の衝動又は強迫行動も報告されている。患者はこのような行動を異常であると認識しない可能性があるため、処方者は患者や介護者に対して、REXULTI 投与期間中に賭博に対する衝動、強迫的な性的衝動、強迫性購買、気晴らし食い又は強迫性過食、その他の衝動が新たに現れたり強くなったりしていないか、具体的に質問することが重要である。すべてではないが、いくつかの症例では、REXULTI の減量や中止によって衝動が止まったと報告されている。衝動行動は認識されないと、患者や他者に害を及ぼす可能性がある。このような衝動が発現した場合は、REXULTI の減量又は中止を考慮すること。

5.8 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（致死的症例を含む）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。

5.9 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。成人の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。成人の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。

5.10 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。

5.11 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。

5.12 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。

5.13 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。

5.14 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。

成人の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）。
- 病的賭博，その他の強迫行動（「**警告及び使用上の注意**」5.7 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**」5.8 項参照）
- 起立性低血圧及び失神（「**警告及び使用上の注意**」5.9 項参照）
- 転倒（「**警告及び使用上の注意**」5.10 項参照）
- 痙攣発作（「**警告及び使用上の注意**」5.11 項参照）
- 体温調節障害（「**警告及び使用上の注意**」5.12 項参照）
- 嚥下障害（「**警告及び使用上の注意**」5.13 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**」5.14 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 試験に参加した成人患者 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 7 に示した。

表 7 成人の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

成人

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 歳の成人患者 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

成人の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 8 に示した。

表 8 成人の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。

成人の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

成人の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

小児患者（13～17 歳）

13～17 歳の小児統合失調症患者を対象として進行中の 2 年間非盲検試験で、194 例を対象として安全性を評価した。このうち 140 例に REXULTI を 6 ヶ月間以上投与した。この年齢群を対象とした臨床試験で報告された副作用は、成人患者で認められた副作用と概ね同じであった。

6.2 市販後の使用経験

REXULTI の承認後の使用で以下の副作用が特定されている。これらの副作用は、症例数が不明確な集団からの自発報告であるため、発現割合の正確な推定又は薬剤投与との因果関係を確立することは必ずしも可能ではない。

神経系障害：悪性症候群

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 9 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プ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）
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プ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）
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プ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）
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プ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）

* 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （ mg/m^2 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 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ （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

統合失調症

13 歳以上の小児患者における統合失調症の治療薬として、REXULTI の安全性及び有効性は確立している。本患者集団における REXULTI の使用は、成人統合失調症患者を対象として十分かつ適切な対照群を置いた試験で得られたエビデンス、成人及び小児患者の薬物動態データ、及び 13～17 歳の小児患者の安全性データにより裏付けられている（「警告及び使用上の注意」5.6 項、「副作用」6.1 項、及び「臨床薬理」12.3 項参照）。

大うつ病性障害

小児の大うつ病性障害患者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ことがある（「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ことがある（「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

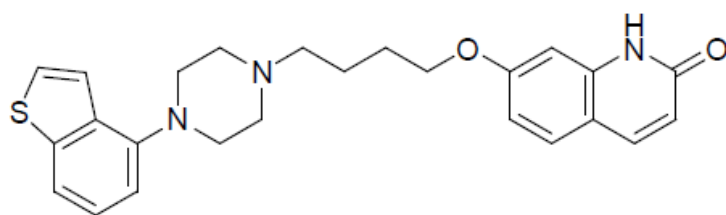
ブレクスピプラゾール経口投与 1 時間後に活性炭及びソルビトール（50 g/240 mL）を経口投与したところ、ブレクスピプラゾールの C_{max} は 5%～23%、AUC が 31%～39%低下した。しかし、REXULTI の過量投与時の活性炭による治療効果については十分な情報が得られていない。

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(1*H*)-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 5-HT_{1A} 受容体 (0.12 nM)，5-HT_{2A} 受容体 (0.47 nM)，5-HT_{2B} 受容体 (1.9

nM), 5-HT₇ 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, 5-HT_{2B} 受容体, 5-HT₇ 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。

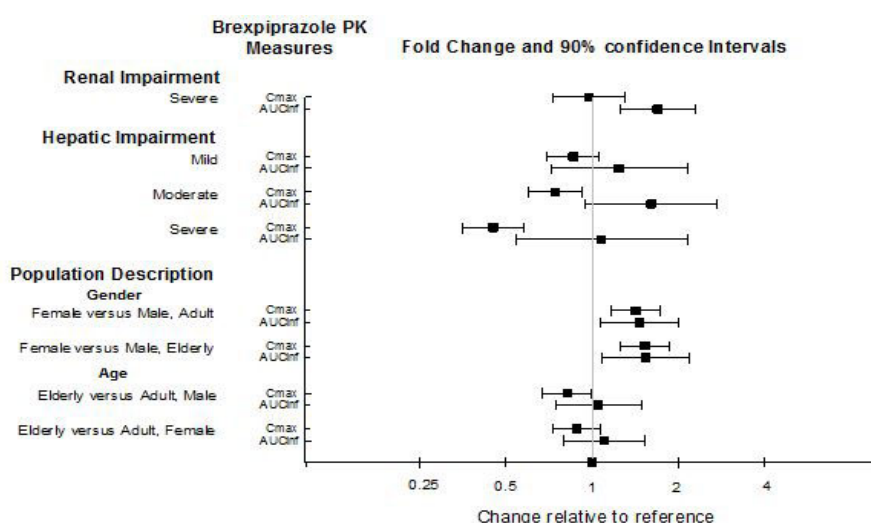
排泄

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



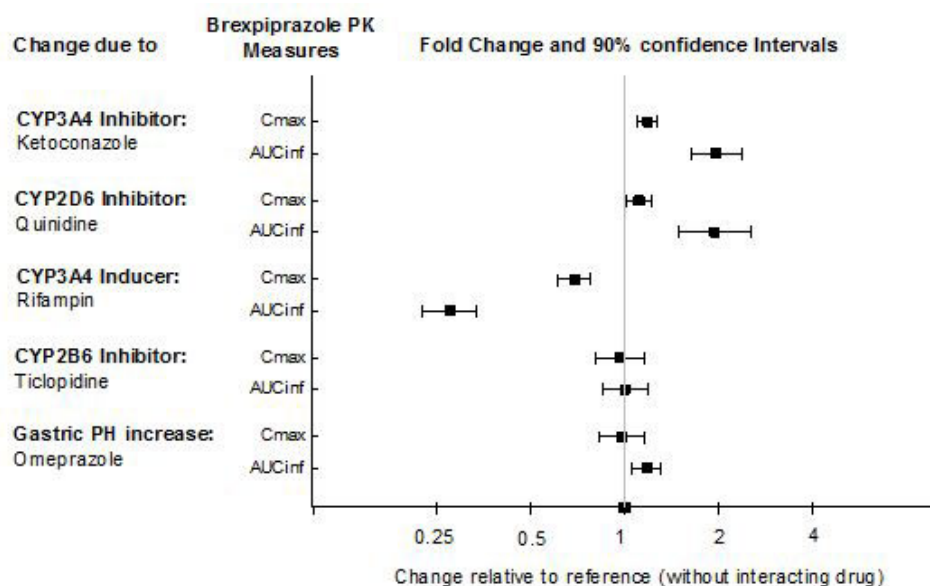
小児患者

13～17 歳の小児患者 43 例を対象として反復投与薬物動態試験（0.5, 1, 2, 3, 又は 4 mg/日）を実施した。母集団薬物動態解析に基づく、小児患者（13～17 歳）におけるブレクスピプラゾールの全身曝露量（C_{max} 及び AUC）は、0.5～4 mg の用量範囲にわたって成人患者とほぼ同じであった。

薬物相互作用試験

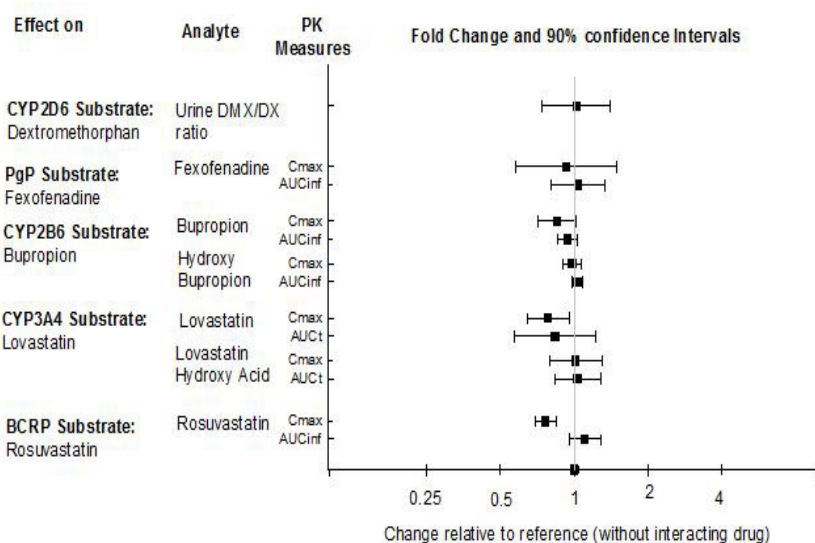
他剤がブレクスピプラゾールの曝露に及ぼす影響について図 2 に要約した。シミュレーションの結果、CYP2D6 代謝活性正常者に強力な CYP2D6 阻害薬と CYP3A4 阻害薬の両方を併用した場合、定常状態において AUC が 5.1 倍まで上昇すると推定された。CYP2D6 の代謝活性欠損者に強力な CYP3A4 阻害薬を併用した場合、定常状態において AUC が 4.8 倍まで上昇することが推定された（「薬物相互作用」7.1 項参照）。

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 Sprague Dawley 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* 不定期 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/m² 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/m² 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 10 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 10 成人の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)	-

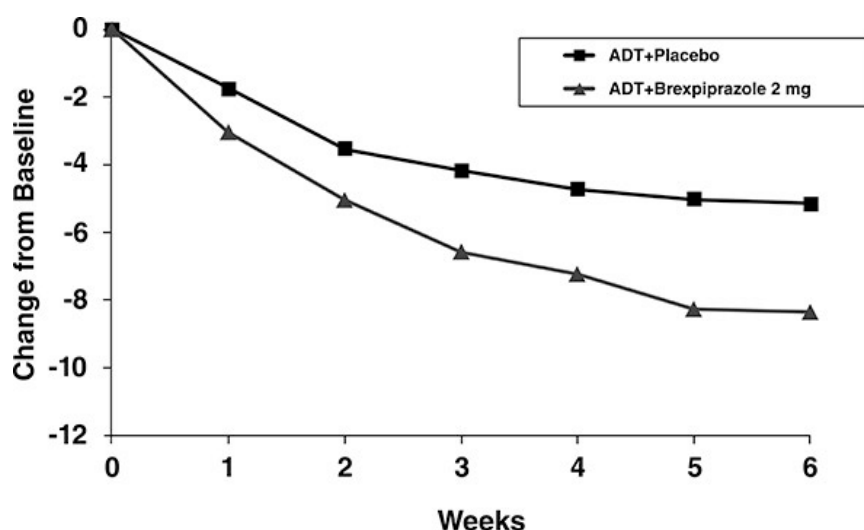
SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS Mean：最小二乗平均値，CI：未調整の信頼区間

* 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 成人の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（試験 1）



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 11）。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 11 成人の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 3 及び 4）

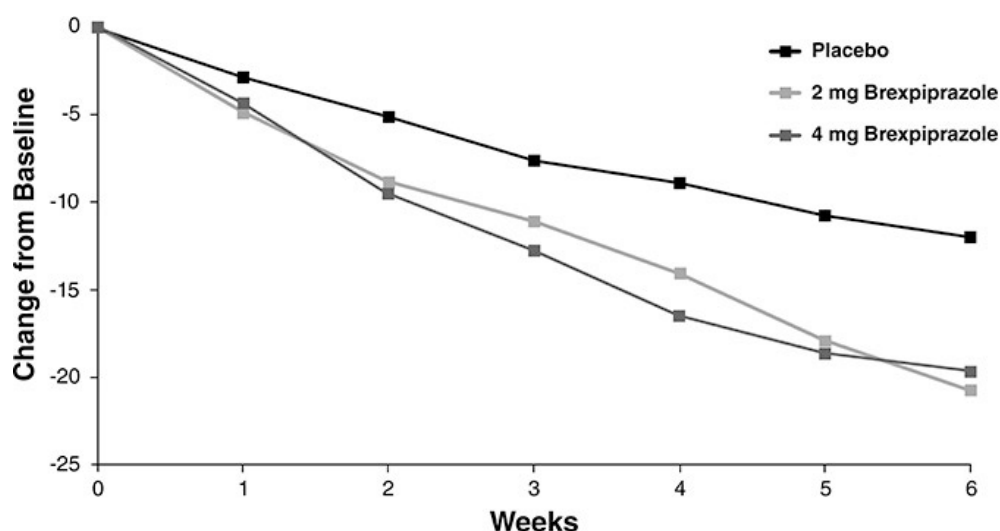
試験	投与群	例数	主要評価項目：PANSS		
			ベースラインの 平均スコア (SD)	ベースラインからの LS mean の変化量 (SE)	プラセボとの差 ^a (95% CI)
3	REXULTI（2 mg/日）*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI（4 mg/日）*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)
	プラセボ	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
4	REXULTI（2 mg/日）	179	96.3 (12.9)	-16.6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

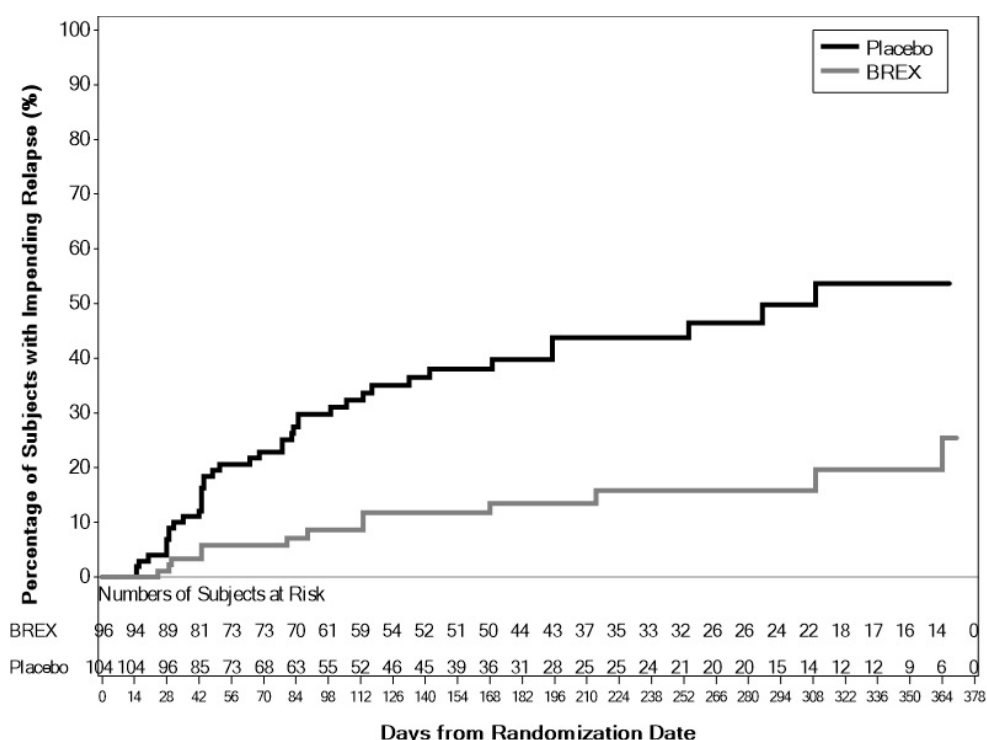


ランダム化治療中止試験（331-10-232 試験，以下試験 5）の維持期において，18～65 歳の成人統合失調症患者での REXULTI の維持療法の安全性及び有効性が示された。REXULTI 1～4 mg/日を 12 週間以上投与し患者を安定化させた（N=202）。その後，二重盲検投与期に，到達した固定用量での維持投与（N=97）又はプラセボへの切替え（N=105）のいずれかに割り付けた。

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) 全般印象評価尺度-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（下記参照）。

- 0.25 mg 錠は淡褐色、円形、薄い凸型で、周縁部が面取りされ、片面に「BRX」及び「0.25」と刻印されている。

NDC 59148-035-13 30 錠入りボトル

- 0.5 mg 錠は淡橙色、円形、薄い凸型で、周縁部が面取りされ、片面に「BRX」及び「0.5」と刻印されている。

NDC 59148-036-13 30 錠入りボトル

- 1 mg 錠は淡黄色、円形、薄い凸型で、周縁部が面取りされ、片面に「BRX」及び「1」と刻印されている。

NDC 59148-037-13 30 錠入りボトル

- 2 mg 錠は淡緑色、円形、薄い凸型で、周縁部が面取りされ、片面に「BRX」及び「2」と刻印されている。

NDC 59148-038-13 30 錠入りボトル

- 3 mg 錠は淡紫色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「3」と刻印されている。

NDC 59148-039-13

30 錠入りボトル

- 4 mg 錠は白色，円形，薄い凸型で，周縁部が面取りされ，片面に「BRX」及び「4」と刻印されている。

NDC 59148-040-13

30 錠入りボトル

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，特に治療の初期と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に指導すること（「*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）

病的賭博，その他の強迫行動

患者及び介護者に対し，REXULTI の投与期間中に強迫的な購買衝動，賭博に対する強い衝動，強迫的な性的衝動，気晴らし食いや他の強迫衝動を感じ，それらの衝動を制御できなくなる可能性について説明すること。すべてではないが，いくつかの症例では，REXULTI の減量や中止によって衝動が止まったと報告されている。（「警告及び使用上の注意」5.7 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」5.8 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」5.9 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」5.12 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」5.14 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

© 2021, 大塚製薬株式会社, 東京, 101-8535 日本

brexpiprazole

COMPANY CORE DATA SHEET

brexpiprazole

Effective Date: ■-■-■

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

1.7 同種同効品一覧表

本申請品目と同じ「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能・効果を有する抗精神病薬としてアリピプラゾールを同種同効品一覧表（表 1.7-1）に記載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	レキサルティ錠 1 mg レキサルティ錠 2 mg レキサルティ OD 錠 0.5 mg レキサルティ OD 錠 1 mg レキサルティ OD 錠 2 mg	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 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 エビリファイ散 1% エビリファイ内用液 0.1%
一般名	ブレクスピプラゾール	アリピプラゾール
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社
効能又は効果	○ 統合失調症 ○ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）	＜エビリファイ錠，同 OD 錠 3 mg，同 OD 錠 6 mg，同 OD 錠 12 mg，同散，同内用液＞ ○ 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 ＜エビリファイ OD 錠 24 mg＞ ○ 統合失調症 ○ 双極性障害における躁症状の改善
添付文書改訂日	—	2022 年 1 月改訂
備考	下線部：本申請に伴う変更点	—

貯 法：室温保存

有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

抗精神病薬

アリピプラゾール錠

エビリファイ®錠 1mg

エビリファイ®錠 3mg

エビリファイ®錠 6mg

エビリファイ®錠 12mg

ABILIFY® tablets

アリピプラゾール散

エビリファイ®散 1%

ABILIFY® powder

HD77B2B31

1. 警告

1.1 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ので、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。[1.2、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]

1.2 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。[1.1、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
2.3 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)[10.1参照]
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
エビリファイ錠1mg	1錠中 アリピプラゾール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、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠3mg	1錠中 アリピプラゾール3mg	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、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠6mg	1錠中 アリピプラゾール6mg	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
エビリファイ錠12mg	1錠中 アリピプラゾール12mg	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、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ散1%	1g中 アリピプラゾール10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

3.2 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
エビリファイ錠1mg	微赤白色の素錠		6	2.5	約95	OG74
エビリファイ錠3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72
エビリファイ錠6mg	白色の素錠		7	2.7	約135	OG71
エビリファイ錠12mg	黄色の素錠		8	2.8	約180	OG70
エビリファイ散1%	白色の散剤					

4. 効能又は効果

- 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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

5.1 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。
5.2 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.12-8.15、9.1.6、15.1.3参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

5.3 原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

6. 用法及び用量

〈統合失調症〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mg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30mg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12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg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3mg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3mgとし、1日量は15mg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1mgを開始用量、1日1～15mg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3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[16.1.2参照]

〈統合失調症〉

7.2 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。[増量による効果の増強は検証されていない。][17.1.1-17.1.4参照]

7.3 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。〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

7.4 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。][17.1.7、17.1.8参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

8.2 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ので、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。[1.1、1.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]

8.3 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。[8.4、11.1.7参照]

8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ8.2及び8.3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。[1.1、1.2、8.2、8.3、9.1.3、11.1.6、11.1.7参照]

8.5 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8.6 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。

8.7 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。

8.8 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

〈統合失調症、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)〉

8.9 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。

〈統合失調症〉

8.10 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方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。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

8.11 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。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

8.12 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.2、8.13-8.15、9.1.6、15.1.3参照]

8.13 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。[5.2、8.12、8.14、8.15、9.1.6、15.1.3参照]

8.14 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.2、8.12、8.13、8.15、9.1.6、15.1.3参照]

8.15 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.2、8.12-8.14、9.1.6、15.1.3参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

8.16 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心・血管疾患、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。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 糖尿病又はその既往歴を有する患者、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。[1.1、1.2、8.2、8.4、11.1.6参照]

9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10参照]

〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.2、8.12-8.15、15.1.3参照]

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.11参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、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。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が認められている¹⁾。

9.7 小児等

〈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）〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、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。
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。
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 [16.7.1、16.7.2参照]	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。
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 [16.7.3参照]	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。
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 [16.7.5参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(0.1%)

無動減熱、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、死亡することがある。

11.1.2 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。

11.1.3 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。

11.1.4 アナフィラキシー(頻度不明)

11.1.5 横紋筋融解症(0.1%)

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)

本剤投与中は口渇、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。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。[1.1、1.2、8.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.7 低血糖(頻度不明)

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。[8.3、8.4参照]

11.1.8 痙攣(0.4%)

11.1.9 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1%)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

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。[9.1.4参照]

11.1.11 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 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。[9.3参照]

* 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
* 精神神経系	不眠、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、末梢神経障害、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)、性機能不全、吃音、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動、下肢静止不能症候群
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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
* 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、第一度房室ブロック等)	起立血圧異常、狭心症
* 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、菌周病	肺炎、菌肉痛、舌障害、菌の知覚過敏
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球增多、好塩基球減少、好塩基球增多、好酸球增多、単球減少、血小板減少、血小板增多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
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	ALT上昇	AST上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、AI-P上昇	脂肪肝、AI-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
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
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
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
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
代謝異常	CK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、上気道感染、呼吸困難
* 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、糖尿病性白内障、瞬目過多

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
* 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、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ぎしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、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、関節脱臼、歯牙骨折、筋痙攣、尿路感染、花粉症、関節炎、関節硬直、筋萎縮、脂肪腫、坐骨神経痛、大脳動脈狭窄

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mg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195mg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。

13.2 処置

活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.6参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 小児の手の届かない所に保管すること。

〈錠〉

14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認効能・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。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。[5.2、8.12-8.15、9.1.6参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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3mg/kg/日以上、雌ラット10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス3mg/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に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、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の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。

15.2.2 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25mg/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50mg/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超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15mg/日投与、その後6日間30mg/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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人20例にアリピプラゾール6mgを空腹時単回経口投与した時、最終相半減期は約61時間であった(図16-1、表16-1)³⁾。

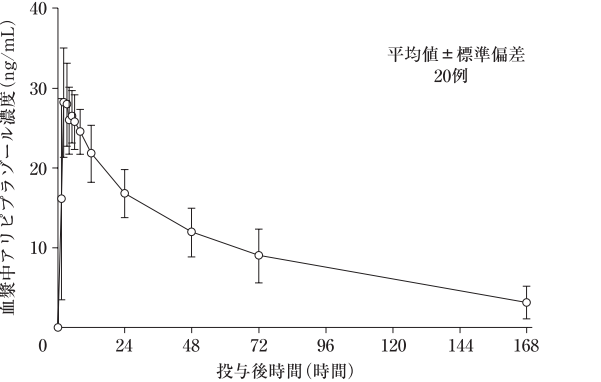


図16-1 健康成人におけるアリピプラゾール6mg単回投与時の血漿中濃度推移

表16-1 アリピプラゾール6mg単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

(平均値±標準偏差、20例)

16.1.2 反復投与

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した時、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表16-2)⁴⁾。[7.1参照]

表16-2 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
投与1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	—	159.0±95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	—	8.2±8.2
投与14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(—: 算出せず、平均値±標準偏差、15例)
*: 活性代謝物、**: 投与間隔間のAUC

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にアリピプラゾール3mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは87%であった(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。

16.3.2 血清蛋白結合率

未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率も99%以上である(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C標識アリピプラゾール20mgを経口投与した時、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能障害による血中薬物動態への影響は少なかった⁶⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者19例(Child-Pugh分類A～C)における試験では、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少なかった⁷⁾(外国人データ)。

16.6.3 高齢者

健康高齢者(65歳以上)にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった⁸⁾(外国人データ)。[9.8参照]

16.6.4 性別・喫煙

健康成人にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のアリピプラゾールの薬物動態に性差はみられなかった⁸⁾。また、統合失調症患者での母集団解析の結果、喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与える因子ではなかった⁹⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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166mgとアリピプラゾール10mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは107%増加した¹⁰⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 パロキシチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキシチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した¹¹⁾。[10.2参照]

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した¹²⁾。[10.2参照]

16.7.4 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200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した¹³⁾(外国人データ)。

16.7.5 カルバマゼピン

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁴⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 活性炭

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹⁵⁾(外国人データ)。[13.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

〈統合失調症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

アリピプラゾールを8週間経口投与した非盲検試験において、承認された用法・用量の範囲(6～20mg)での統合失調症患者53例における主な成績は次のとおりである。主要評価項目である最終全般改善度の改善率^{*)}は、47.2% (25/53例)であった¹⁶⁾。[7.2参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1) 統合失調症患者242例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として1日1回又は2回8週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率^{*)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた¹⁶⁾。

	対象症例	改善率 ^{*)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8% (52/111例)

副作用発現頻度は、120例中93例(77.5%)であった。主な副作用は、不眠(症)36例(30.0%)、アカシジア26例(21.7%)、振戦25例(20.8%)、食欲不振14例(11.7%)及び筋強剛13例(10.8%)であった。

(2) 統合失調症患者243例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として1日1回又は2回8週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率^{*)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた¹⁶⁾。

	対象症例	改善率 ^{*)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9% (38/119例)

副作用発現頻度は、120例中87例(72.5%)であった。主な副作用は、不眠(症)42例(35.0%)、アカシジア17例(14.2%)、振戦17例(14.2%)、体重減少16例(13.3%)及び食欲不振14例(11.7%)であった。すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。[7.2参照]

17.1.3 国内長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験(6～24mg/日、最高30mg/日)での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率⁷⁾は32.5% (82/252例)であった¹⁶⁾。[7.2参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

(1) 急性期試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験(310例、305例、420例)において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量(15、30mg/日又は20、30mg/日)¹⁸⁾を4週間投与した2試験では、プラセボ群：－2.9(102例)、15mg/日群：－15.5(99例)、30mg/日群：－11.4(100例)又はプラセボ群：－5.0(103例)、20mg/日群：－14.5(98例)、30mg/日群：－13.9(96例)であり、アリピプラゾール固定用量(10、15、20mg/日)¹⁸⁾を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：－2.3(107例)、10mg/日群：－15.0(103例)、15mg/日群：－11.7(103例)、20mg/日群：－14.4(97例)であった(各群とプラセボ群との比較結果はp≤0.01)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。[7.2参照]

(2) 再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日¹⁸⁾)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した(p<0.001、log-rank検定)。副作用発現頻度は、153例中76例(50%)であった。主な副作用は、不眠症36例(24%)、アカシジア11例(7%)、不安11例(7%)、頭痛9例(6%)及び振戦8例(5%)であった。[7.2参照]

※)改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

注)本剤の承認された用法及び用量は、「1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。」である。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

17.1.5 第Ⅲ相国際共同試験(短期試験)

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(256例、日本人患者79例を含む)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において、アリピプラゾール24mg(忍容性に応じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与した時、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)はアリピプラゾール群－12.0±12.9、プラセボ群－6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は－6.0[－9.4、－2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表17-1)¹⁷⁾。

表17-1 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS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	125	28.0±5.97	22.0±15.23	－6.0±14.41	－6.0 [－9.4、－2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	－12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

副作用発現頻度は、123例中74例(60.2%)であった。主な副作用は、アカシジア23例(18.7%)、振戦14例(11.4%)、不眠症11例(8.9%)、嘔吐11例(8.9%)及び流涎過多9例(7.3%)であった。

17.1.6 長期投与試験

(1) 国際共同試験

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-2)¹⁸⁾。

表17-2 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、54例中39例(72.2%)であった。主な副作用は、アカシジア17例(31.5%)、振戦8例(14.8%)、運動緩慢5例(9.3%)、不眠症5例(9.3%)及び流涎過多5例(9.3%)であった。

(2) 国際共同試験(気分安定薬併用)

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-3)¹⁹⁾。

表17-3 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、56例中39例(69.6%)であった。主な副作用は、体重増加11例(19.6%)、アカシジア10例(17.9%)、傾眠7例(12.5%)及び振戦7例(12.5%)であった。

(3) 国内臨床試験(気分安定薬併用)

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41例を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-4)²⁰⁾。

表17-4 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、41例中38例(92.7%)であった。主な副作用は、アカシジア19例(46.3%)、傾眠11例(26.8%)、振戦9例(22.0%)及び悪心8例(19.5%)であった。

〈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)〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者586例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を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(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)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3～15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、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))(表17-5)²¹⁾。

表17-5 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	－2.2 [－3.7、－0.6]	0.006
アリピプラゾール3～15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	－9.6±7.5		
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))

副作用発現頻度は、アリピプラゾール3～15mg群で194例中132例(68.0%)、アリピプラゾール3mg群で197例中111例(56.3%)であった。主な副作用は、アリピプラゾール3～15mg群ではアカシジア71例(36.6%)、振戦20例(10.3%)、傾眠13例(6.7%)、便秘13例(6.7%)及びALT増加13例(6.7%)、3mg群でアカシジア28例(14.2%)、傾眠15例(7.6%)、ALT増加14例(7.1%)、振戦12例(6.1%)及びAST増加10例(5.1%)であった。[7.4参照]

17.1.8 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相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155例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週間投与した時、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-6)²²⁾。

表17-6 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))

副作用発現頻度は、155例中115例(74.2%)であった。主な副作用は、アカシジア42例(27.1%)、体重増加29例(18.7%)、傾眠15例(9.7%)、振戦14例(9.0%)及び血中トリグリセリド増加11例(7.1%)であった。[7.4参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

DSM[®]Ⅲ-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92例(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週間投与した時、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な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17-7)²³⁾。

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17-7 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)

副作用発現頻度は、47例中28例(59.6%)であった。主な副作用は、傾眠24例(51.1%)、食欲減退5例(10.6%)及び倦怠感3例(6.4%)であった。

17.1.10 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相試験を完了した患者85例(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回投与した時、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17-8)²⁴⁾。

表17-8 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))

副作用発現頻度は、85例中47例(55.3%)であった。主な副作用は、傾眠25例(29.4%)、体重増加16例(18.8%)、流涎過多6例(7.1%)及び食欲亢進6例(7.1%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミン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。

18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}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、ヒトドパミン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α-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した^{25,26)}。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(*in vitro*)。

18.3 ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した^{25,27)}(*in vitro*)。マウス及びラットにおいて、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{27,28)}。

18.4 ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁹⁾(*in vitro*)。

18.5 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_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾(*in vitro*)。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。

18.6 セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

ラットにおいてセロトニン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、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(*in vitro*)。

18.7 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。

18.8 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²⁸⁾。

18.9 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アリピプラゾール[Aripiprazole(JAN、INN)]

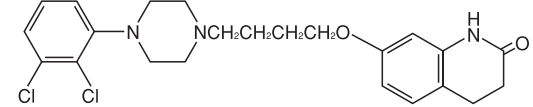
化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone

分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

〈錠〉

20.1 PTP包装品は、アルミビロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、使用の都度キャップをしっかりと締めること。

22. 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(バラ、乾燥剤入り)、1,000錠(バラ、乾燥剤入り)

〈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(バラ、乾燥剤入り)、1,000錠(バラ、乾燥剤入り)

〈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(バラ、乾燥剤入り)

〈エビリファイ散1%〉

プラスチックボトル：100g、500g

23. 主要文献

- Schlatterbeck, P. et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 2007 ; 10(3) : 433.
- Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880.
- 社内資料：単回経口投与試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：反復経口投与試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：食事による影響の検討(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料：腎障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：肝障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：年齢、性別による影響(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：母集団薬物動態及び薬力学解析(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：キニジンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- Azuma, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68(1) : 29-37.
- Kubo, M. et al. : Drug Metab Pharmacokinet. 2005 ; 20(1) : 55-64.
- 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：カルバマゼピンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：活性炭併用投与時の薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)

- 16) 社内資料：統合失調症を対象とした臨床試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.5)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 21) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する短期試験(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4)
- 22) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する長期試験(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4)
- 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(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 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(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 25) Burris, K. D. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002 ; 302(1) : 381-389.
- 26) Jordan, S. et al. : Eur J Pharmacol. 2002 ; 441(3) : 137-140.
- 27) Inoue, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277(1) : 137-143.
- 28) Kikuchi, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1995 ; 274(1) : 329-336.
- 29) Tadori, Y. et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 597(1-3) : 27-33.
- 30) Hirose, T. et al. : J Psychopharmacol. 2004 ; 18(3) : 375-383.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9

貯 法：室温保存

有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

抗精神病薬

アリピプラゾール口腔内崩壊錠

エビリファイ®OD錠3mg

エビリファイ®OD錠6mg

エビリファイ®OD錠12mg

エビリファイ®OD錠24mg

ABILIFY®OD tablets

HD95C2B16

	承認番号	販売開始
OD錠3mg	22400AMX00030	2012年5月
OD錠6mg	22400AMX00031	2012年5月
OD錠12mg	22400AMX00032	2012年5月
OD錠24mg	22400AMX00033	2012年5月

1. 警告

- 1.1 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ので、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。[1.2、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]
- 1.2 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、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。[1.1、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
- 2.3 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)[10.1参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
エビリファイOD錠3mg	1錠中 アリピプラゾール3mg	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸
エビリファイOD錠6mg	1錠中 アリピプラゾール6mg	
エビリファイOD錠12mg	1錠中 アリピプラゾール12mg	
エビリファイOD錠24mg	1錠中 アリピプラゾール24mg	

3.2 製剤の性状

販売名	性状	外形	直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
エビリファイOD錠3mg	白色の素錠(口腔内崩壊錠)		約10	約3	約12
エビリファイOD錠6mg			約12	約4	約23
エビリファイOD錠12mg			約14	約4	約35
エビリファイOD錠24mg			約18	約5	約71

4. 効能又は効果

〈エビリファイOD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg〉

- 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

〈エビリファイOD錠24mg〉

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善

5. 効能又は効果に関連する注意

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

- 5.1 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。
- 5.2 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.12-8.15、9.1.6、15.1.3参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

- 5.3 原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

6. 用法及び用量

〈統合失調症〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mg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30mg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12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg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3mg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3mgとし、1日量は15mg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1mgを開始用量、1日1～15mg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3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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。[16.1.2参照]

〈統合失調症〉

- 7.2 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。[増量による効果の増強は検証されていない。][17.1.1-17.1.4参照]

- 7.3 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。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

- 7.4 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。][17.1.7、17.1.8参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

7.5 開始用量投与時又は3mg未満での調節が必要な場合は、内服液、普通錠又は散を使用すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

8.2 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ので、本剤投与中は、口渴、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。〔1.1、1.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照〕

8.3 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。〔8.4、11.1.7参照〕

8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ8.2及び8.3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、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。〔1.1、1.2、8.2、8.3、9.1.3、11.1.6、11.1.7参照〕

8.5 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8.6 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。

8.7 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。

8.8 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

〈統合失調症、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)〉

8.9 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。

〈統合失調症〉

8.10 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方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。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

8.11 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。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

8.12 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔5.2、8.13-8.15、9.1.6、15.1.3参照〕

8.13 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。〔5.2、8.12、8.14、8.15、9.1.6、15.1.3参照〕

8.14 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。〔5.2、8.12、8.13、8.15、9.1.6、15.1.3参照〕

8.15 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。〔5.2、8.12-8.14、9.1.6、15.1.3参照〕

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

8.16 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心・血管疾患、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。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 糖尿病又はその既往歴を有する患者、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。〔1.1、1.2、8.2、8.4、11.1.6参照〕

9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。

〔11.1.10参照〕

〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〔5.2、8.12-8.15、15.1.3参照〕

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。〔11.1.11参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、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。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が認められている¹⁾。

9.7 小児等

〈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)〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。〔16.6.3参照〕

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、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。
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。
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 [16.7.1、16.7.2参照]	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。
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 [16.7.3参照]	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。
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 [16.7.5参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(0.1%)

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、死亡することがある。

11.1.2 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。

11.1.3 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。

11.1.4 アナフィラキシー(頻度不明)

11.1.5 横紋筋融解症(0.1%)

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)

本剤投与中は口渇、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。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。[1.1、1.2、8.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.7 低血糖(頻度不明)

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。[8.3、8.4参照]

11.1.8 痙攣(0.4%)

11.1.9 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1%)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

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。[9.1.4参照]

11.1.11 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3参照]

* 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
* 精神神経系	不眠、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、末梢神経障害、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)、性機能不全、吃音、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動、下肢静止不能症候群
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		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、第一度房室ブロック等)	起立血圧異常、狭心症
* 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	胃炎、歯肉痛、舌障害、歯の知覚過敏
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、好塩基球減少、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	
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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓	ALT上昇	AST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
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
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
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、尋麻疹、薬物過敏症
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
代謝異常	CK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、上気道感染、呼吸困難
*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、糖尿病性白内障、瞬目過多
*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、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ぐきしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、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、乳腺炎、外陰腔乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋痙攣、尿路感染、花粉症、関節炎、関節硬直、筋萎縮、脂肪腫、坐骨神経痛、大脳動脈狭窄

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mg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195mg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。

13.2 処置

活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.6参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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)。

14.2 薬剤交付時の注意

- 14.2.1 プリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.2.2 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、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。

- 14.2.3 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。

- 14.2.4 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

- 14.2.5 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用しないこと。

- 14.2.6 小児の手の届かない所に保管すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

- 15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

- 15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認効能・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。

〈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)〉

- 15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。[5.2、8.12-8.15、9.1.6参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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3mg/kg/日以上、雌ラット10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス3mg/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に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、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の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。

- 15.2.2 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25mg/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50mg/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超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15mg/日投与、その後6日間30mg/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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にアリピプラゾール3mg(口腔内崩壊錠又は普通錠)を空腹時単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。口腔内崩壊錠3mgは水なしで投与又は水とともに投与した時のいずれにおいても普通錠3mgと生物学的に同等であった(水なし投与：図16-1、表16-1、水あり投与：図16-2、表16-2)³⁾。

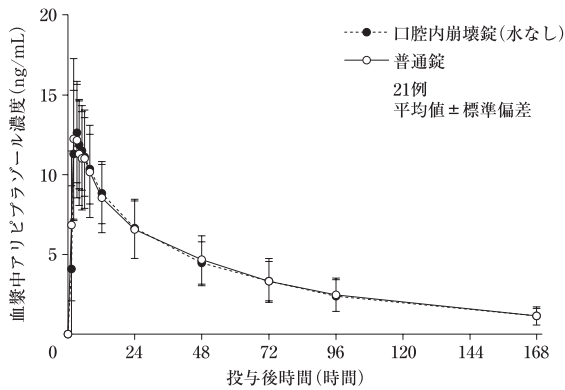


図16-1 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水なし投与)

表16-1 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水なし投与)

剤形	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng・hr/mL)
口腔内崩壊錠 (水なし)	3.14±1.35	13.53±3.262	59.63±9.740	630.4±191.3
普通錠	3.29±2.45	13.52±3.441	59.07±9.778	637.6±209.7

(平均値±標準偏差、21例)

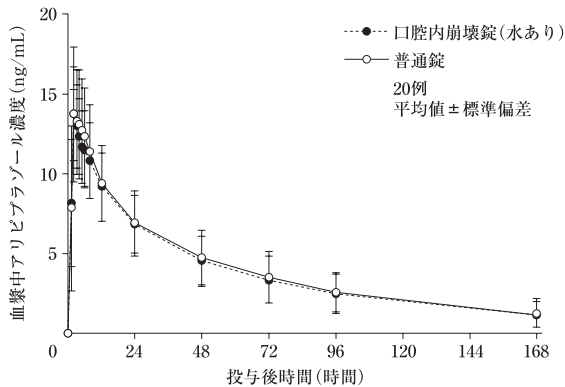


図16-2 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水あり投与)

表16-2 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水あり投与)

剤形	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng・hr/mL)
口腔内崩壊錠 (水あり)	2.70±1.56	14.14±2.721	60.61±16.28	653.9±219.2
普通錠	2.75±1.25	15.11±3.635	62.70±18.91	678.2±238.8

(平均値±標準偏差、20例)

16.1.2 反復投与

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した時、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表16-3)⁴⁾。[7.1参照]

表16-3 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24hr} (ng・hr/mL)
投与 1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	—	159.0±95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	—	8.2±8.2
投与 14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(—: 算出せず、平均値±標準偏差、15例)

*: 活性代謝物、**: 投与間隔間のAUC

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にアリピプラゾール3mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは87%であった(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。

16.3.2 血清蛋白結合率

未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率も99%以上である(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C標識アリピプラゾール20mgを経口投与した時、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者6例(クレアチニククリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能障害による血中薬物動態への影響は少なかった⁶⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者19例(Child-Pugh分類A～C)における試験では、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少なかった⁷⁾(外国人データ)。

16.6.3 高齢者

健康高齢者(65歳以上)にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった⁸⁾(外国人データ)。[9.8参照]

16.6.4 性別・喫煙

健康成人にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のアリピプラゾールの薬物動態に性差はみられなかった⁸⁾。また、統合失調症患者での母集団解析の結果、喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与える因子ではなかった⁹⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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166mgとアリピプラゾール10mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは107%増加した¹⁰⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した¹¹⁾。[10.2参照]

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した¹²⁾。[10.2参照]

16.7.4 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200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した¹³⁾(外国人データ)。

16.7.5 カルバマゼピン

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁴⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 活性炭

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹⁵⁾(外国人データ)。[13.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

エビリファイ錠(普通錠)の成績を以下に示す。

〈統合失調症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

アリピプラゾールを8週間経口投与した非盲検試験において、承認された用法・用量の範囲(6～20mg)での統合失調症患者53例における主な成績は次のとおりである。主要評価項目である最終全般改善度の改善率¹⁾は、47.2%(25/53例)であった¹⁶⁾。[7.2参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1)統合失調症患者242例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として1日1回又は2回8週間経口投与した。主要評価項目である最終全般

改善度における改善率^{e)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた¹⁶⁾。

	対象症例	改善率 ^{e)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8% (52/111例)

副作用発現頻度は、120例中93例(77.5%)であった。主な副作用は、不眠(症)36例(30.0%)、アカシジア26例(21.7%)、振戦25例(20.8%)、食欲不振14例(11.7%)及び筋強剛13例(10.8%)であった。

(2) 統合失調症患者243例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として1日1回又は2回8週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率^{e)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた¹⁶⁾。

	対象症例	改善率 ^{e)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9% (38/119例)

副作用発現頻度は、120例中87例(72.5%)であった。主な副作用は、不眠(症)42例(35.0%)、アカシジア17例(14.2%)、振戦17例(14.2%)、体重減少13例(13.3%)及び食欲不振14例(11.7%)であった。

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。[7.2参照]

17.1.3 国内長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験(6～24mg/日、最高30mg/日)での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率^{e)}は32.5% (82/252例)であった¹⁶⁾。[7.2参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

(1) 急性期試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験(310例、305例、420例)において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量(15、30mg/日又は20、30mg/日)¹³⁾を4週間投与した2試験では、プラセボ群：－2.9(102例)、15mg/日群：－15.5(99例)、30mg/日群：－11.4(100例)又はプラセボ群：－5.0(103例)、20mg/日群：－14.5(98例)、30mg/日群：－13.9(96例)であり、アリピプラゾール固定用量(10、15、20mg/日)¹³⁾を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：－2.3(107例)、10mg/日群：－15.0(103例)、15mg/日群：－11.7(103例)、20mg/日群：－14.4(97例)であった(各群とプラセボ群との比較結果はp≤0.01)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。[7.2参照]

(2) 再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日¹³⁾)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した(p<0.001、log-rank検定)。副作用発現頻度は、153例中76例(50%)であった。主な副作用は、不眠症36例(24%)、アカシジア11例(7%)、不安11例(7%)、頭痛9例(6%)及び振戦8例(5%)であった。[7.2参照]

#) 改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。」である。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

17.1.5 第Ⅲ相国際共同試験(短期試験)

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(256例、日本人患者79例を含む)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において、アリピプラゾール24mg(忍容性に応じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与した時、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)はアリピプラゾール群－12.0±12.9、プラセボ群－6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は－6.0[－9.4、－2.7]であり、統計学的に有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表17-1)¹⁷⁾。

表17-1 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS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	125	28.0±5.97	22.0±15.23	－6.0±14.41	－6.0 [－9.4、－2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	－12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

副作用発現頻度は、123例中74例(60.2%)であった。主な副作用は、アカシジア23例(18.7%)、振戦14例(11.4%)、不眠症11例(8.9%)、嘔吐11例(8.9%)及び流涎過多9例(7.3%)であった。

17.1.6 長期投与試験

(1) 国際共同試験

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-2)¹⁸⁾。

表17-2 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、54例中39例(72.2%)であった。主な副作用は、アカシジア17例(31.5%)、振戦8例(14.8%)、運動緩慢5例(9.3%)、不眠症5例(9.3%)及び流涎過多5例(9.3%)であった。

(2) 国際共同試験(気分安定薬併用)

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-3)¹⁹⁾。

表17-3 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、56例中39例(69.6%)であった。主な副作用は、体重増加11例(19.6%)、アカシジア10例(17.9%)、傾眠7例(12.5%)及び振戦7例(12.5%)であった。

(3) 国内臨床試験(気分安定薬併用)

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41例を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-4)²⁰⁾。

表17-4 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、41例中38例(92.7%)であった。主な副作用は、アカシジア19例(46.3%)、傾眠11例(26.8%)、振戦9例(22.0%)及び悪心8例(19.5%)であった。

〈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)〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者586例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を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(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ロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方向的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的に有意差が認められた(3～15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、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))(表17-5)²¹⁾。

表17-5 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	－2.2 [－3.7、－0.6]	0.006
アリピプラゾール3～15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	－9.6±7.5		
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))

副作用発現頻度は、アリピプラゾール3～15mg群で194例中132例(68.0%)、アリピプラゾール3mg群で197例中111例(56.3%)であった。主な副作用は、アリピプラゾール3～15mg群ではアカシジア71例(36.6%)、振戦20例(10.3%)、傾眠13例(6.7%)、便秘13例(6.7%)及びALT増加13例(6.7%)、3mg群でアカシジア28例(14.2%)、傾眠15例(7.6%)、ALT増加14例(7.1%)、振戦12例(6.1%)及びAST増加10例(5.1%)であった。[7.4参照]

17.1.8 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相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、ミルナシプリン及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者155例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週間投与した時、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-6)²²⁾。

表17-6 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))

副作用発現頻度は、155例中115例(74.2%)であった。主な副作用は、アカシジア42例(27.1%)、体重増加29例(18.7%)、傾眠15例(9.7%)、振戦14例(9.0%)及び血中トリグリセリド増加11例(7.1%)であった。[7.4参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

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92例(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週間投与した時、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な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17-7)²³⁾。

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17-7 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)

副作用発現頻度は、47例中28例(59.6%)であった。主な副作用は、傾眠24例(51.1%)、食欲減退5例(10.6%)及び倦怠感3例(6.4%)であった。

17.1.10 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相試験を完了した患者85例(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回投与した時、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17-8)²⁴⁾。

表17-8 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))

副作用発現頻度は、85例中47例(55.3%)であった。主な副作用は、傾眠25例(29.4%)、体重増加16例(18.8%)、流涎過多6例(7.1%)及び食欲亢進6例(7.1%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミン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。

18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}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、ヒトドパミン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H₁受容体に中程度の親和性を示した^{25,26)}。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(*in vitro*)。

性を示し、ヒトドパミン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H₁受容体に中程度の親和性を示した^{25,26)}。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(*in vitro*)。

18.3 ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した^{25,27)}(*in vitro*)。マウス及びラットにおいて、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{27,28)}。

18.4 ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁹⁾(*in vitro*)。

18.5 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_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾(*in vitro*)。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。

18.6 セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

ラットにおいてセロトニン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、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(*in vitro*)。

18.7 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。

18.8 カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるア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²⁸⁾。

18.9 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾(*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アリピプラゾール[Aripiprazole(JAN、INN)]

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

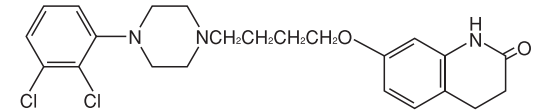
3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること。

22. 包装

〈エビリファイOD錠3mg〉

ブリスター：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〈エビリファイOD錠6mg〉

ブリスター：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〈エビリファイOD錠12mg〉

ブリスター：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〈エビリファイOD錠24mg〉

ブリスター：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

23. 主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 2007 ; 10(3) : 433.
- 2) Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880.
- 3) 社内資料：単回経口投与試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 4) 社内資料：反復経口投与試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 5) 社内資料：食事による影響の検討(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 6) 社内資料：腎障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 7) 社内資料：肝障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 8) 社内資料：年齢、性別による影響(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 9) 社内資料：母集団薬物動態及び薬力学解析(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 10) 社内資料：キニジンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 11) Azuma, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012 ; 68(1) : 29-37.
- 12) Kubo, M. et al. : Drug Metab Pharmacokin. 2005 ; 20(1) : 55-64.

- 13) 社内資料：ケトコナゾールとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 14) 社内資料：カルバマゼピンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 15) 社内資料：活性炭併用投与時の薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 16) 社内資料：統合失調症を対象とした臨床試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.5)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 21) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する短期試験(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4)
- 22) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する長期試験(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4)
- 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(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 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(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 25) Burris, K. D. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002 ; 302(1) : 381-389.
- 26) Jordan, S. et al. : Eur J Pharmacol. 2002 ; 441(3) : 137-140.
- 27) Inoue, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996 ; 277(1) : 137-143.
- 28) Kikuchi, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1995 ; 274(1) : 329-336.
- 29) Tadori, Y. et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 597(1-3) : 27-33.
- 30) Hirose, T. et al. : J Psychopharmacol. 2004 ; 18(3) : 375-383.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9

貯 法：室温保存

有効期間：分包1mL(24箇月)、
分包3mL・6mL・12mL(36箇月)

抗精神病薬

アリピプラゾール内用液

承認番号 22100AMX00006

販売開始 2009年4月

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

エビリファイ®内用液0.1% ABILIFY® oral solution 0.1%

TD85X2B21

1. 警告

- 1.1 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ので、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。[1.2、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]
- 1.2 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。[1.1、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
- 2.3 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)[10.1参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
エビリファイ 内用液0.1%	1mL中 アリピプラ ゾール1mg	グリセリン、プロピレングリコール、乳酸、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、ステビア抽出物、香料、精製水

3.2 製剤の性状

本剤は無色澄明の液で、芳香がある。pHは2.7～3.5である。

4. 効能又は効果

- 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り)
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

5. 効能又は効果に関連する注意

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

- 5.1 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。
- 5.2 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.12-8.15、9.1.6、15.1.3参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

- 5.3 原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

6. 用法及び用量

〈統合失調症〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mg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30mg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12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg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り)〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして3mg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3mgとし、1日量は15mg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1mgを開始用量、1日1～15mg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3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 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。[16.1.2参照]

〈統合失調症〉

- 7.2 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。[増量による効果の増強は検証されていない。][17.1.1-17.1.4参照]

- 7.3 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。
- 〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

- 7.4 本剤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。][17.1.7、17.1.8参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.2 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ので、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。[1.1、1.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]
- 8.3 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。[8.4、11.1.7参照]
- 8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ8.2及び8.3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。[1.1、1.2、8.2、8.3、9.1.3、11.1.6、11.1.7参照]
- 8.5 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性

購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8.6 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。

8.7 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。

8.8 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

〈統合失調症、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り)〉

8.9 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。

〈統合失調症〉

8.10 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、観察を十分にを行い、悪化が見られた場合には他の治療方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。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

8.11 躁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。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

8.12 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.2、8.13-8.15、9.1.6、15.1.3参照]

8.13 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。[5.2、8.12、8.14、8.15、9.1.6、15.1.3参照]

8.14 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.2、8.12、8.13、8.15、9.1.6、15.1.3参照]

8.15 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.2、8.12-8.14、9.1.6、15.1.3参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

8.16 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心・血管疾患、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。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 糖尿病又はその既往歴を有する患者、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。[1.1、1.2、8.2、8.4、11.1.6参照]

9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。
[11.1.10参照]

〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者
症状を悪化させるおそれがある。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.2、8.12-8.15、15.1.3参照]

9.1.7 脳の器質的障害のある患者
精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者
精神症状を増悪させることがある。

9.3 肝機能障害患者
肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.11参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、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。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が認められている¹⁾。

9.7 小児等

〈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り)〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。[16.4参照]

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン (アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、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。
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。
ドパミン作動薬 レドパ製剤	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [16.7.1、16.7.2参照]	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。
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 [16.7.3参照]	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。
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 [16.7.5参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(0.1%)

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、死亡することがある。

11.1.2 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。

11.1.3 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。

11.1.4 アナフィラキシー(頻度不明)

11.1.5 横紋筋融解症(0.1%)

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)

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。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。[1.1、1.2、8.2、8.4、9.1.3参照]

11.1.7 低血糖(頻度不明)

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。[8.3、8.4参照]

11.1.8 痙攣(0.4%)

11.1.9 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1%)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

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。[9.1.4参照]

11.1.11 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、 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。[9.3参照]

* 11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
* 精神神経系	不眠、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、末梢神経障害、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)、性機能不全、吃音、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動、下肢静止不能症候群
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		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、第一度房室ブロック等)	起立血圧異常、狭心症
* 消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲不振	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	胃炎、歯肉痛、舌障害、歯の知覚過敏
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、好塩基球減少、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	
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	ALT上昇	AST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
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、血中尿酸減少、血中尿酸減少、尿量減少	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
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
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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
代謝異常	CK上昇	口渴、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、上気道感染、呼吸困難
*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、糖尿病性白内障、瞬目過多
*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、クレアチニン低下	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、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、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、頸痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰陰乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋痙攣、尿路感染、花粉症、関節炎、関節硬直、筋萎縮、脂肪腫、坐骨神経痛、大脳動脈狭窄

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mg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195mg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。

13.2 処置

活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.6参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化

- (1) 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。
- (2) 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。
 - ・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)、トリクロリールシロップ(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テンシロップ(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トラックス-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
- (3) 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。

14.2 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1 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150mL)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こと。
- 14.3.2 分包品は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用すること。
- 14.3.3 小児の手の届かない所に保管すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された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。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。[5.2、8.12-8.15、9.1.6参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 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3mg/kg/日以上、雌ラット10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス3mg/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に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、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の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。

15.2.2 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25mg/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50mg/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超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15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与时)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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にアリピプラゾール3mg(内用液又は普通錠)を空腹時単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。内用液0.1% 3mLと普通錠3mgは生物学的に同等であることが確認された(図16-1、表16-1)³⁾。

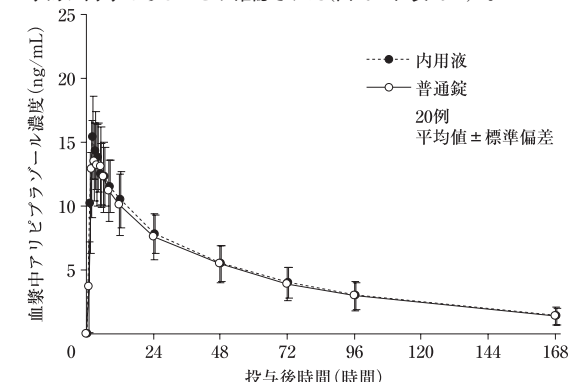


図16-1 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回投与時の血漿中濃度推移

表16-1 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)
内用液	2.6 ± 1.0	15.77 ± 3.313	59.21 ± 13.40	762.1 ± 188.2
普通錠	3.5 ± 1.7	15.32 ± 2.521	62.11 ± 14.17	743.1 ± 196.6

(平均値 ± 標準偏差、20例)

16.1.2 反復投与

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した時、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表16-2)⁴⁾。[7.1参照]

表16-2 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
投 与 1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	—	159.0±95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	—	8.2±8.2
投 与 14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(—：算出せず、平均値±標準偏差、15例)
*：活性代謝物、**：投与間隔間のAUC

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にアリピプラゾール3mgを空腹時又は食後に単回経口投与した時、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは87%であった(外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。

16.3.2 血清蛋白結合率

未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率も99%以上である(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C標識アリピプラゾール20mgを経口投与した時、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能障害による血中薬物動態への影響は少なかった⁶⁾(外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者19例(Child-Pugh分類A～C)における試験では、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少なかった⁷⁾(外国人データ)。

16.6.3 高齢者

健康高齢者(65歳以上)にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった⁸⁾(外国人データ)。[9.8参照]

16.6.4 性別・喫煙

健康成人にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のアリピプラゾールの薬物動態に性差はみられなかった⁸⁾。また、統合失調症患者での母集団解析の結果、喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与える因子ではなかった⁹⁾(外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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166mgとアリピプラゾール10mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは107%増加した¹⁰⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した¹¹⁾。[10.2参照]

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した¹²⁾。[10.2参照]

16.7.4 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200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した¹³⁾(外国人データ)。

16.7.5 カルバマゼピン

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁴⁾(外国人データ)。[10.2参照]

16.7.6 活性炭

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹⁵⁾(外国人データ)。[13.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

エビリファイ錠(普通錠)の成績を以下に示す。

〈統合失調症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

アリピプラゾールを8週間経口投与した非盲検試験において、承認された用法・用量の範囲(6～20mg)での統合失調症患者53例における主な成績は次のとおりである。主要評価項目である最終全般改善度の改善率^{*)}は、47.2%(25/53例)であった¹⁶⁾。[7.2参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1) 統合失調症患者242例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として1日1回又は2回8週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率^{*)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた¹⁶⁾。

	対象症例	改善率 ^{*)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

副作用発現頻度は、120例中93例(77.5%)であった。主な副作用は、不眠(症)36例(30.0%)、アカシジア26例(21.7%)、振戦25例(20.8%)、食欲不振14例(11.7%)及び筋強剛13例(10.8%)であった。

(2) 統合失調症患者243例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として1日1回又は2回8週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率^{*)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた¹⁶⁾。

	対象症例	改善率 ^{*)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

副作用発現頻度は、120例中87例(72.5%)であった。主な副作用は、不眠(症)42例(35.0%)、アカシジア17例(14.2%)、振戦17例(14.2%)、体重減少16例(13.3%)及び食欲不振14例(11.7%)であった。

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。[7.2参照]

17.1.3 国内長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験(6～24mg/日、最高30mg/日)での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率^{*)}は32.5%(82/252例)であった¹⁶⁾。[7.2参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

(1) 急性期試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験(310例、305例、420例)において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量(15、30mg/日又は20、30mg/日)¹²⁾を4週間投与した2試験では、プラセボ群：－2.9(102例)、15mg/日群：－15.5(99例)、30mg/日群：－11.4(100例)又はプラセボ群：－5.0(103例)、20mg/日群：－14.5(98例)、30mg/日群：－13.9(96例)であり、アリピプラゾール固定用量(10、15、20mg/日)¹³⁾を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：－2.3(107例)、10mg/日群：－15.0(103例)、15mg/日群：－11.7(103例)、20mg/日群：－14.4(97例)であった(各群とプラセボ群との比較結果はp≤0.01)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。[7.2参照]

(2) 再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日¹²⁾)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した(p<0.001、log-rank検定)。副作用発現頻度は、153例中76例(50%)であった。主な副作用は、不眠症36例(24%)、アカシジア11例(7%)、不安11例(7%)、頭痛9例(6%)及び振戦8例(5%)であった。[7.2参照]

*) 改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。」である。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

17.1.5 第Ⅲ相国際共同試験(短期試験)

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(256例、日本人患者79例を含む)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において、アリビプラゾール24mg(忍容性に応じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与した時、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)はアリビプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4、-2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表17-1)¹⁷⁾。

表17-1 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS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	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4、-2.7]	<0.001
アリビプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

副作用発現頻度は、123例中74例(60.2%)であった。主な副作用は、アカシジア23例(18.7%)、振戦14例(11.4%)、不眠症11例(8.9%)、嘔吐11例(8.9%)及び流涎過多9例(7.3%)であった。

17.1.6 長期投与試験

(1)国際共同試験

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリビプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-2)¹⁸⁾。

表17-2 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリビプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、54例中39例(72.2%)であった。主な副作用は、アカシジア17例(31.5%)、振戦8例(14.8%)、運動緩慢5例(9.3%)、不眠症5例(9.3%)及び流涎過多5例(9.3%)であった。

(2)国際共同試験(気分安定薬併用)

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリビプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-3)¹⁹⁾。

表17-3 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、56例中39例(69.6%)であった。主な副作用は、体重増加11例(19.6%)、アカシジア10例(17.9%)、傾眠7例(12.5%)及び振戦7例(12.5%)であった。

(3)国内臨床試験(気分安定薬併用)

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41例を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリビプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-4)²⁰⁾。

表17-4 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、41例中38例(92.7%)であった。主な副作用は、アカシジア19例(46.3%)、傾眠11例(26.8%)、振戦9例(22.0%)及び悪心8例(19.5%)であった。

〈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)〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者586例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を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシبران及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認し

た後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリビプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリビプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3～15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、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))(表17-5)²¹⁾。

表17-5 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	-	-
アリビプラゾール3～15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	-2.2 [-3.7、-0.6]	0.006
アリビプラゾール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)

副作用発現頻度は、アリビプラゾール3～15mg群で194例中132例(68.0%)、アリビプラゾール3mg群で197例中111例(56.3%)であった。主な副作用は、アリビプラゾール3～15mg群ではアカシジア71例(36.6%)、振戦20例(10.3%)、傾眠13例(6.7%)、便秘13例(6.7%)及びALT増加13例(6.7%)、3mg群でアカシジア28例(14.2%)、傾眠15例(7.6%)、ALT増加14例(7.1%)、振戦12例(6.1%)及びAST増加10例(5.1%)であった。[7.4参照]

17.1.8 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相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بران及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者155例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、アリビプラゾール3～15mgを1日1回52週間投与した時、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-6)²²⁾。

表17-6 MADRS合計点の推移(FAS、OC)

アリビプラゾール投与例	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))

副作用発現頻度は、155例中115例(74.2%)であった。主な副作用は、アカシジア42例(27.1%)、体重増加29例(18.7%)、傾眠15例(9.7%)、振戦14例(9.0%)及び血中トリグリセリド増加11例(7.1%)であった。[7.4参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

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92例(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、アリビプラゾールを1～15mg/日で1日1回8週間投与した時、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ビプラゾール群で統計学的な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17-7)²³⁾。

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17-7 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
アリビプラゾール群	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)

副作用発現頻度は、47例中28例(59.6%)であった。主な副作用は、傾眠24例(51.1%)、食欲減退5例(10.6%)及び倦怠感3例(6.4%)であった。

17.1.10 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相試験を完了した患者85例(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回投与した時、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17-8)²⁴⁾。

表17-8 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))

副作用発現頻度は、85例中47例(55.3%)であった。主な副作用は、傾眠25例(29.4%)、体重増加16例(18.8%)、流涎過多6例(7.1%)及び食欲亢進6例(7.1%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミン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。

18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}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、ヒトドパミン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H₁受容体に中程度の親和性を示した^{25,26)}。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(*in vitro*)。

18.3 ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した^{25,27)} (*in vitro*)。マウス及びラットにおいて、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{27,28)}。

18.4 ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁹⁾ (*in vitro*)。

18.5 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_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾ (*in vitro*)。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。

18.6 セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

ラットにおいてセロトニン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、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(*in vitro*)。

18.7 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、不安症状の指標と考えられているラットコンフリクト反応を抑制した。

18.8 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²⁸⁾。

18.9 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾ (*in vitro*)。

19. 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-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-

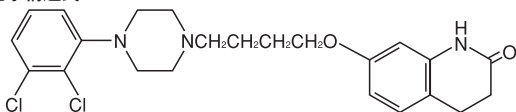
3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone

分子式: C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

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。

化学構造式:



20. 取扱い上の注意

分包品開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

分包: 1mL×28包(7包×4)、3mL×28包(7包×4)、6mL×28包(7包×4)、12mL×28包(7包×4)

23. 主要文献

- Schlotterbeck, P. et al.: Int J Neuropsychopharmacol. 2007; 10(3): 433.
- Stone, M. et al.: BMJ. 2009; 339: b2880.
- 社内資料: 単回経口投与試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 反復経口投与試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: 食事による影響の検討(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1)
- 社内資料: 腎障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: 肝障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: 年齢、性別による影響(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: 母集団薬物動態及び薬力学解析(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: キニジンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- Azuma, J. et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(1): 29-37.
- Kubo, M. et al.: Drug Metab Pharmacokinet. 2005; 20(1): 55-64.
- 社内資料: ケトコナゾールとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: カルバマゼピンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: 活性炭併用投与時の薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料: 統合失調症を対象とした臨床試験(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.5)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 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)(2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料: うつ病・うつ状態に対する短期試験(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4)
- 社内資料: うつ病・うつ状態に対する長期試験(2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4)
- 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(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- 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(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2)
- Burris, K. D. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2002; 302(1): 381-389.
- Jordan, S. et al.: Eur J Pharmacol. 2002; 441(3): 137-140.
- Inoue, T. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1996; 277(1): 137-143.
- Kikuchi, T. et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1995; 274(1): 329-336.
- Tadori, Y. et al.: Eur J Pharmacol. 2008; 597(1-3): 27-33.
- Hirose, T. et al.: J Psychopharmacol. 2004; 18(3): 375-383.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9

レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
レキサルティ OD 錠 0.5 mg
レキサルティ OD 錠 1 mg
レキサルティ OD 錠 2 mg

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 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.1.1 レキサルティ錠 1 mg, 同錠 2 mg	3
1.8.1.2 レキサルティ OD 錠 0.5 mg, 同 OD 錠 1 mg, 同 OD 錠 2 mg	14
1.8.2 「効能又は効果」, 「用法及び用量」 及び 「使用上の注意」 の設定根拠	25
1.8.2.1 「効能又は効果」（案） とその設定根拠	25
1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）	25
1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案） の設定根拠	25
1.8.2.2 「用法及び用量」（案） とその設定根拠	27
1.8.2.2.1 「用法及び用量」（案）	27
1.8.2.2.2 「用法及び用量」（案） の設定根拠	27
1.8.2.3 「使用上の注意」（案） とその設定根拠	30

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.1.1 レキサルティ錠 1 mg, 同錠 2 mg

貯 法：室温保存

有効期間：36 箇月

下線部：現行添付文書からの変更点

日本標準商品分類番号

871179

劇薬，処方箋医薬品^注

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

抗精神病薬

ブレクスピプラゾール錠

レキサルティ[®]錠 1 mg

レキサルティ[®]錠 2 mg

REXULTI[®] tablets

	錠 1 mg	錠 2 mg
承認番号	23000AMX00010	23000AMX00011
販売開始	2018 年 4 月	

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕

2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕

2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療，又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1 参照〕

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
レキサルティ錠 1 mg	1 錠中 ブレクスピプラゾール 1 mg	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 2 mg	1 錠中 ブレクスピプラゾール 2 mg	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

3.2 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 1 mg	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 2 mg	淡緑色のフィルムコーティング錠		6.1	2.7	約 93	BRX 2

4. 効能又は効果

○ 統合失調症

○ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

5.1 本剤の併用は，選択的セロトニン再取り込み阻害剤，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても，十分な効果が認められない場合に限り，本剤による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で，その適否を慎重に判断すること。

5.2 抗うつ剤の投与により，24 歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤を投与する場合には，リスクとベネフィットを考慮すること。〔8.9-8.12，9.1.6，15.1.3 参照〕

6. 用法及び用量

＜統合失調症＞

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

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

通常，成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお，忍容性に問題がなく，十分な効果が認められない場合に限り，1 日量 2 mg に増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜統合失調症＞

7.1 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）。

7.2 本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び/又は中程度以上の CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合等には，本剤の血漿中濃度が上昇することから，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。0.5 mg を投与する場合はレキサルティ OD 錠 0.5 mg を使用すること。〔10.2，16.4，16.7.1，16.7.2，16.7.5，17.1.1 参照〕

(参考)

強い CYP2D6 阻害剤又は強い CYP3A 阻害剤のいずれかを併用	1 回 1 mg を 1 日 1 回
中程度の CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者	1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回
強い CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用	
中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用	

くうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

7.3 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤又はミルタザピンと併用すること。〔本剤単独投与での有効性は確認されていない。〕〔17.1.4 参照〕

7.4 本剤投与による副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状等）を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。〔11.1.2、17.1.4 参照〕

7.5 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤 2 mg への増量の要否を慎重に判断すること。本剤 2 mg への増量を考慮する場合には、本剤 1 mg 投与開始後 6 週間を目処に本剤 2 mg への増量の要否を検討すること。〔臨床試験において、本剤 1 mg 群と 2 mg 群で有効性は同程度であり、本剤 2 mg 群では本剤 1 mg 群と比べアカシジア等の錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。〕〔17.1.4 参照〕

7.6 本剤 2 mg への増量後はより頻回に患者の症状を観察し、錐体外路症状等の副作用の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、増量後は、6 週間を目処に本剤 2 mg の投与継続の要否を検討し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないこと。

7.7 本剤と中程度以上 CYP2D6 阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び中程度以上の CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。0.5 mg を投与する場合はレキササルティ OD 錠 0.5 mg を使用すること。〔10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.4 参照〕

(参考)

	1 日 1 回 1 mg に相当する 用法及び用量	1 日 1 回 2 mg に相当する 用法及び用量
強い CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回	1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用		

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.2 本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔8.3、9.1.3、11.1.5 参照〕
- 8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ 8.2 の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔8.2、9.1.3、11.1.5 参照〕
- 8.4 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 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。
- 8.7 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。

＜統合失調症＞

8.8 興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

8.9 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔5.2, 8.10-8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

8.10 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、これらの症状・行動を来した症例において、因果関係は明らかではないが、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔5.2, 8.9, 8.11, 8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

8.11 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。〔5.2, 8.9, 8.10, 8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

8.12 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。〔5.2, 8.9-8.11, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＜効能共通＞

9.1.1 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者
血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者
血糖値が上昇することがある。〔8.2, 8.3, 11.1.5 参照〕

9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。〔11.1.8 参照〕

＜統合失調症＞

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者
症状を悪化させるおそれがある。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〔5.2, 8.9-8.12, 15.1.3 参照〕

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.1 参照〕

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.2 参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。〔16.6.3 参照〕

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。〔16.4 参照〕

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ボスミン 〔2.3 参照〕	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α , β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [7.2, 7.7, 16.7.2, 16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
中程度以上の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 [7.2, 7.7, 16.7.1, 16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4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。
肝代謝酵素（特にCYP3A）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等 [16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。

11.1.2 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。[7.4 参照]

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）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。

11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.5 高血糖（0.6%）、糖尿病性ケトアシドーシス（頻度不明）、糖尿病性昏睡（頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.2, 8.3, 9.1.3 参照]

11.1.6 痙攣（0.1%未満）

11.1.7 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.2%）

11.1.8 肺塞栓症（0.1%未満）、深部静脈血栓症（0.1%未満）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		不眠、頭痛、傾眠、激越、浮動性めまい	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、精神障害、歯ざしり、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、鎮静、易刺激性、リビドー減退、気力低下、躁病、感情不安定、知覚変容発作、離人感、注意力障害、感覚鈍麻、失神、下肢静止不能症候群、起立不耐性	
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、流涎	パーキンソン症候群、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、眼球回転発作	
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、末梢循環不良	
消化器		悪心、便秘、食欲亢進	口内乾燥、食欲不振、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、歯肉痛、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛、過食、胃腸障害、口腔内不快感、唾液変性、口渇	嚥下障害

	5%以上	1～5% 未満	1%未満	頻度 不明
血液			白血球増加症、貧血、APTT延長、血小板減少、血小板増加症、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン低下、好中球減少症、好中球增多、総蛋白減少	
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、遊離サイロキシン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加、低プロラクチン血症、性腺機能低下、乳汁分泌障害、血中インスリン異常	
泌尿器			尿潜血陽性、尿閉、頻尿、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、血中尿素増加	
肝臓			肝障害、AST上昇、ALT上昇、高ビリルビン血症、γ-GTP上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH上昇、ALP上昇	
過敏症			発疹、そう痒症、紅斑、湿疹	
皮膚			皮膚炎、さ瘡、逆むけ、皮膚乾燥、多汗症、寝汗	
代謝異常		CK上昇、脂質異常症	糖尿病、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低リン血症、血中尿酸減少	
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、呼吸困難、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血	上咽頭炎
眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、結膜炎、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、羞明	
その他	体重増加	倦怠感	疲労、体重減少、ほてり、筋肉痛、無力症、歩行障害、疼痛、不快感、背部痛、頸痛、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、筋力低下、悪寒、異常感、熱感、浮腫、異物感	体温調節障害

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告で、最高 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。

13.2 処置

活性炭の早期投与により C_{max} 及び AUC が低下することが確認されているが、本剤の過量投与に対する治療的処置として有効であるかについては十分な情報が得られていない。また、本剤は血漿蛋白質への結合率が高いことから、血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。〔16.7.4 参照〕

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認効能又は効果）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。

<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）>

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。〔5.2, 8.9-8.12, 9.1.6 参照〕

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスのがん原性試験において、雌の 0.75 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 1 mg、2 mg 及び 4 mg^{注)} を空腹時単回経口投与した時、消失半減期は 53～67 時間であった（図 16-1、表 16-1）³⁾。

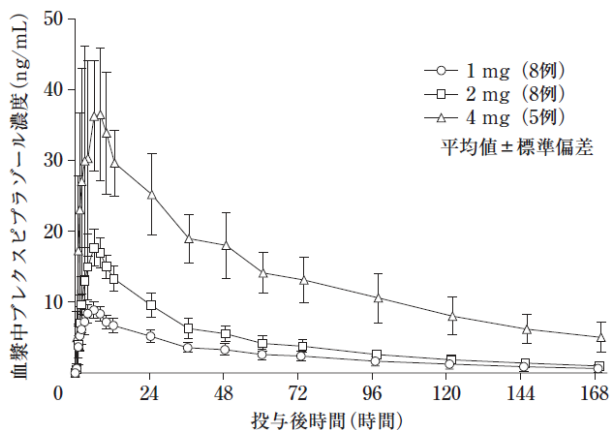


図 16-1 健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

表 16-1 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)
1 mg	8	6.00 (2.0~6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2 mg	8	6.00 (4.0~8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4 mg	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))

16.1.2 反復投与

統合失調症患者に本剤 1 mg 及び 4 mg^注 を食後 1 日 1 回 14 日間反復投与した時、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 16-2)⁴⁾。

表 16-2 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)
1 mg					
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
4 mg					
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)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤 4 mg^注 を空腹時又は食後に単回経口投与した時、ブレクスピプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC に及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾ (外国人データ)。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 102%であった⁶⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

主としてアルブミン及び α_1 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⁷⁾ (*in vitro*, 平衡透析法)。

16.4 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⁸⁾ (*in vitro*)。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⁾ (外国人データ)。[10.参照]

統合失調症患者に本剤 1 mg 及び 4 mg^注 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 16-3 に示す⁴⁾。

表 16-3 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_{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 mg	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
4 mg	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))

健康成人に本剤 2 mg 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 16-4 に示す¹⁰⁾ (外国人データ)。[7.2, 7.7 参照]

表 16-4 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_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
2 mg	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))

16.5 排泄

健康成人に ¹⁴C 標識ブレクスピプラゾール 2 mg を経口投与した時、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¹¹⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者 10 例 (クレアチニンクリアランス <30 mL/min) に本剤 3 mg^注 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 80 mL/min 超) と比べて 1.7 倍であった。また、重度の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¹²⁾ (外国人データ)。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者 22 例 (Child-Pugh 分類 A~C) に本剤 2 mg を空腹時単回経口投与した時、軽度あるいは中等度の肝障害被験者は、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。重度の肝障害被験者は、 C_{max} で 0.5 倍、AUC で差はなかった。また、肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 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¹³⁾（外国人データ）。[9.3.1 参照]

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65 歳以上）にブレクスピプラゾール 2 mg を単回経口投与した時の薬物動態には年齢による影響は認められなかった¹⁴⁾（外国人データ）。[9.8 参照]

16.6.4 性別

健康成人にブレクスピプラゾール 2 mg を単回経口投与した時の薬物動態には性別による影響は認められなかった¹⁴⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、CYP3A の阻害作用を有するケトコナゾール 400 mg とブレクスピプラゾール 2 mg の併用により、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 19%及び 97%増加した¹⁰⁾（外国人データ）。[7.2, 7.7, 10.2 参照]

16.7.2 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 324 mg とブレクスピプラゾール 2 mg の併用により、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 11%及び 94%増加した¹⁰⁾（外国人データ）。[7.2, 7.7, 10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人において、CYP3A の誘導作用を有するリファンピシン 600 mg とブレクスピプラゾール 4 mg^{注)} の併用投与により、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 31%及び 73%低下した¹⁵⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.4 活性炭

健康成人において、ブレクスピプラゾール 2 mg 投与 1 時間後の活性炭（経口活性炭/ソルビトール 50 g/240 mL）投与で、ブレクスピプラゾールの C_{max} は約 5～23%、AUC は約 31～46%低下した¹⁶⁾（外国人データ）。[13.2 参照]

16.7.5 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルを用いて、ブレクスピプラゾール 2 mg と中程度以上の CYP2D6 阻害剤及び/又は中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用投与した場合、CYP2D6 PM 患者にブレクスピプラゾール 2 mg を単独投与又はブレクスピプラゾール 2 mg と中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用投与した場合のブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比（曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール 2 mg を単独投与した時に対する比）を推定した結果は、表 16-5 のとおりであった¹⁷⁾。[7.2, 7.7, 10.2 参照]

表 16-5 生理学的薬物速度論モデルにより推定したブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比

	ブレクスピプラゾールの曝露量上昇比 ^{a)}	
	C_{max}	AUC
CYP2D6 PM 患者がブレクスピプラゾールとケトコナゾール ^{b)} を併用	1.27	5.53
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} 及びケトコナゾール ^{b)} を併用	1.26	4.97
CYP2D6 PM 患者がブレクスピプラゾールとエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.23	3.72
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} 及びエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.24	3.80
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{e)} 及びケトコナゾール ^{b)} を併用	1.23	3.65
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{e)} 及びエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキシセチン ^{e)} を併用	1.16	2.25
ブレクスピプラゾールとケトコナゾール ^{b)} を併用	1.19	2.07
CYP2D6 PM 患者にブレクスピプラゾールを投与	1.06	2.03
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} を併用	1.16	1.90
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{e)} を併用	1.05	1.56
ブレクスピプラゾールとエリスロマイシン ^{c)} を併用	1.12	1.72

a)曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール単独投与した時の C_{max} 及び AUC の推定値に対する幾何平均比

b)強い CYP3A 阻害剤

c)中程度の CYP3A 阻害剤

d)強い CYP2D6 阻害剤

e)中程度の CYP2D6 阻害剤

注) 本剤の承認された用量は、1 日 1 回 1～2 mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<統合失調症>

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

統合失調症患者 458 例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 週間における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は表 17-1 のとおりであった。本剤 2 mg 群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた（2 mg 群 $p=0.0124$, MMRM 解析）¹⁸⁾。

表 17-1 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)

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 ^{注1)} /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。

副作用発現頻度は, 本剤 1 mg 群で 115 例中 28 例 (24.3%), 本剤 2 mg 群で 114 例中 26 例 (22.8%), 本剤 4 mg 群で 113 例中 33 例 (29.2%) であった。主な副作用は, 本剤 1 mg 群では統合失調症 7 例 (6.1%) 及び振戦 3 例 (2.6%), 本剤 2 mg 群で便秘 3 例 (2.6%), 本剤 4 mg 群で統合失調症 8 例 (7.1%), 血中プロラクチン増加 7 例 (6.2%), アカシジア 4 例 (3.5%) 及び錐体外路障害 4 例 (3.5%) であった。[7.2 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

- (1) 統合失調症患者 674 例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 17-2 のとおりであった。本剤 4 mg^{注1)} 群で, プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (4 mg 群 p=0.0022, MMRM 解析) ¹⁹⁾。

表 17-2 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	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。

副作用発現頻度は, 本剤 1 mg 群で 120 例中 35 例 (29.2%), 本剤 2 mg 群で 186 例中 60 例 (32.3%), 本剤 4 mg 群で 184 例中 68 例 (37.0%) であった。主な副作用は, 本剤 1 mg 群では不眠症 8 例 (6.7%), アカシジア 5 例 (4.2%), 頭痛 5 例 (4.2%) 及び激越 5 例 (4.2%), 本剤 2 mg 群で不眠症 13 例 (7.0%), 頭痛 11 例 (5.9%), 体重増加 7 例 (3.8%) 及び激越 7 例 (3.8%), 本剤 4 mg 群でアカシジア 11 例 (6.0%), 不眠症 11 例 (6.0%), 体重増加 9 例 (4.9%) 及び頭痛 8 例 (4.3%) であった。

- (2) 統合失調症患者 636 例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 17-3 のとおりであった。本剤 2 mg 群及び 4 mg 群で, プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (2 mg 群 p<0.0001, 4 mg 群 p=0.0006, MMRM 解析) ²⁰⁾。

表 17-3 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)

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]	
プラセ ボ群	178	95.69 ± 11.46	108	75.15 ± 18.73	-12.01 ± 1.60	—	—
本剤 0.25 mg 経口/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]	<0.000 1
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。

副作用発現頻度は本剤 0.25 mg 群で 90 例中 24 例 (26.7%)、本剤 2 mg 群で 182 例中 58 例 (31.9%)、本剤 4 mg 群で 180 例中 69 例 (38.3%) であった。主な副作用は、本剤 0.25 mg 群では頭痛 7 例 (7.8%)、不眠症 5 例 (5.6%)、下痢 3 例 (3.3%)、口内乾燥 3 例 (3.3%)、疲労 3 例 (3.3%) 及び体重増加 3 例 (3.3%)、本剤 2 mg 群で頭痛 11 例 (6.0%)、不眠症 9 例 (4.9%)、アカシジア 8 例 (4.4%) 及び悪心 6 例 (3.3%)、本剤 4 mg 群で頭痛 16 例 (8.9%)、アカシジア 12 例 (6.7%)、不眠症 8 例 (4.4%) 及び激越 7 例 (3.9%) であった。

17.1.3 国内長期投与試験

統合失調症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験からの継続例 98 例及び新たに組み入れられた統合失調症患者 183 例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 1~4 注¹⁾ mg を 1 日 1 回 52 週間投与した時の PANSS 総スコアの推移は表 17-4 のとおりであった 21)。

表 17-4 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) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与群

治療期の副作用発現頻度は 281 例中 133 例 (47.3%) であった。主な副作用は、アカシジア 22 例 (7.8%)、統合失調症 15 例 (5.3%)、体重増加 14 例 (5.0%)、振戦 12 例 (4.3%) 及び傾眠 11 例 (3.9%) であった。

注 1) 本剤の承認された用量は、1 日 1 回 1 mg から開始後、1 日 1 回 2 mg である。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

今回の大うつ病エピソードに対して適切な抗うつ剤治療 2~4 回^{注 2)} で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者 740 例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を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) (パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラム、ミルナシプラン、デュロキセチン及びベンラファキシン) の併用^{注 3)} で、プレクスピプラゾール 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回 6 週間投与した。投与 6 週後における Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、本剤 1 mg 群及び 2 mg 群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (1 mg 群 $p=0.0089$, 2 mg 群 $p=0.0312$, MMRM 解析) (表 17-5) 22)。

注 2) 抗うつ剤の承認用法・用量による 6 週間以上の治療。なお、直近の抗うつ剤治療として、SSRI 又は SNRI (パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラム、ミルナシプラン、デュロキセチン及びベンラファキシン) を承認用法・用量で 8 週間投与することとし、これらの抗うつ剤治療では十分な効果が認められないことを前方視的に確認した。

注 3) 抗うつ剤を除いた中程度以上の CYP2D6 阻害剤又

は中程度以上の CYP3A 阻害剤のいずれかを併用することとは禁止とした。

表 17-5 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 (FAS, MMRM 解析)

投与群	ベースラインの MADRS 合計点		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	243	27.3 ± 6.2	233	20.5 ± 9.2	-6.7 ± 0.47	—	—
本剤 1 mg/日 群	248	26.7 ± 6.4	237	18.3 ± 8.8	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
本剤 2 mg/日 群	245	26.9 ± 6.9	218	18.8 ± 9.0	-8.2 ± 0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]	0.0312

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、固定順序法を用いて調整した。はじめに本剤 2 mg 群とプラセボ群の比較を行い、両側有意水準 0.05 で有意であった場合のみ、1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 0.05 で行った。

副作用発現頻度は、本剤 1 mg 群で 250 例中 84 例 (33.6%)、本剤 2 mg 群で 246 例中 129 例 (52.4%) であった。主な副作用は、アカシジア (本剤 1 mg 群 15 例 (6.0%)、本剤 2 mg 群 58 例 (23.6%)、以下同順)、体重増加 (14 例 (5.6%)、16 例 (6.5%)、)、血中プロラクチン増加 (6 例 (2.4%)、13 例 (5.3%)、)、振戦 (14 例 (5.6%)、11 例 (4.5%)、) であった。[7.3-7.5, 7.7 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブ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、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である²³⁾。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。

18.2 受容体親和性

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}、ヒトドパミン D₂、ヒトアドレナリン α_{1B} 及びヒトアドレナリン α_{2C} 受容体に対して高い親和性を示した²⁴⁾ (in vitro)。

18.3 統合失調症諸症状関連の動物モデルでの改善作用

ラットにおいて、陽性症状の指標と考えられている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²⁴⁾。

18.4 抗うつ剤の効果に及ぼす影響

18.4.1 ラット強制水泳試験において、抗うつ剤の無動時間短縮作用を併用により増強した²⁵⁾。

18.4.2 マウス慢性緩和ストレスモデルにおいて、被毛状

態の悪化、巣作り行動の減少に対する抗うつ剤の改善効果を併用により増強した²⁶⁾。

19. 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)]

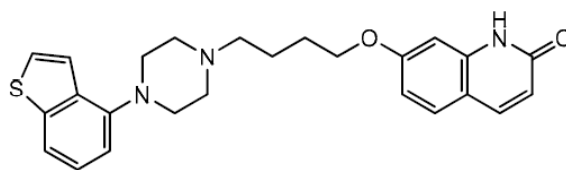
化学名: 7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1H)-one

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解やすく、N,N-ジメチルアセトアミドにやや溶解やすく、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。

化学構造式:



21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈レキサルティ錠 1 mg〉

PTP: 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×50)

プラスチックボトル: 500 錠 (バラ)

〈レキサルティ錠 2 mg〉

PTP: 100 錠 (10 錠×10)、500 錠 (10 錠×50)

プラスチックボトル: 500 錠 (バラ)

23. 主要文献

- 社内資料: ラット乳汁移行性試験 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.6.5.10)
- Stone, M. et al.: BMJ. 2009; 339: b2880.
- 社内資料: 国内単回投与試験 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.6.3)
- 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 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.6.3)
- 社内資料: 食事の影響試験 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.6.2)
- 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 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.1.2)
- 社内資料: 蛋白結合試験 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.2.2)
- 社内資料: 推定代謝経路 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.2.2)
- 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 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.6.3)
- 社内資料: CYP 阻害剤併用投与による薬物相互作用試験 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.6.3)
- 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 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.6.3)
- 社内資料: 腎機能障害患者での薬物動態試験 (2018 年 1 月 19 日承認, CTD 2.7.6.3)

- 13) 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.3）
- 14) 社内資料：年齢及び性別の薬物動態への影響（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.3）
- 15) 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（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.3）
- 16) 社内資料：活性炭併用投与による薬物相互作用試験（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.3）
- 17) 社内資料：生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析（2023年◆月◆日承認，CTD 2.7.2.3）
- 18) 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（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.5）
- 19) 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（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.5）
- 20) 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（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.5）
- 21) 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（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.5）
- 22) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する短期試験（2023年◆月◆日承認，CTD 2.7.6.2）
- 23) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 350(3) : 589-604.
- 24) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 350(3) : 605-614.
- 25) 社内資料：うつ症状関連の動物モデルにおける改善作用（2023年◆月◆日承認，CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南 2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **大塚製薬株式会社**
東京都千代田区神田司町2-9

1.8.1.2 レキサルティ OD 錠 0.5 mg, 同 OD 錠 1 mg, 同 OD 錠 2 mg

貯 法：室温保存
有効期間：30 箇月

下線部：現行添付文書からの変更点

日本標準商品分類番号
871179

抗精神病薬

劇薬，処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

ブレクスピプラゾール口腔内崩壊錠
レキサルティ®OD 錠 0.5 mg
レキサルティ®OD 錠 1 mg
レキサルティ®OD 錠 2 mg

	承認番号	販売開始
OD 錠 0.5 mg	30300AMX00429	2021 年 11 月
OD 錠 1 mg	30300AMX00430	
OD 錠 2 mg	30300AMX00431	

REXULTI® OD tablets

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2.2 パルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕
- 2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療，又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1 参照〕
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
レキサルティ OD 錠 0.5 mg	1 錠中 ブレクスピプラゾール 0.5 mg	D-マンニトール，結晶セルロース，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，部分アルファー化デンプン，スクラロース，三二酸化鉄，トウモロコシデンプン，フマル酸ステアリルナトリウム，ステアリン酸マグネシウム
レキサルティ OD 錠 1 mg	1 錠中 ブレクスピプラゾール 1 mg	D-マンニトール，結晶セルロース，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，部分アルファー化デンプン，スクラロース，黄色三二酸化鉄，トウモロコシデンプン，フマル酸ステアリルナトリウム，ステアリン酸マグネシウム
レキサルティ OD 錠 2 mg	1 錠中 ブレクスピプラゾール 2 mg	D-マンニトール，結晶セルロース，低置換度ヒドロキシプロピルセルロース，部分アルファー化デンプン，スクラロース，黄色三二酸化鉄，青色 2 号アルミニウムレーキ，トウモロコシデンプン，フマル酸ステアリルナトリウム，ステアリン酸マグネシウム

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

- 統合失調症
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

5.1 本剤の併用は，選択的セロトニン再取り込み阻害剤，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても，十分な効果が認められない場合に限り，本剤による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で，その適否を慎重に判断すること。

5.2 抗うつ剤の投与により，24 歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤を投与する場合には，リスクとベネフィットを考慮すること。〔8.9-8.12，9.1.6，15.1.3 参照〕

6. 用法及び用量

＜統合失調症＞

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

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

通常，成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお，忍容性に問題がなく，十分な効果が認められない場合に限り，1 日量 2 mg に増量することができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜統合失調症＞

7.1 本剤の1日量4mgを超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7.2 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び又は中程度以上のCYP3A阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。〔10.2, 16.4, 16.7.1, 16.7.2, 16.7.5, 17.1.1 参照〕

（参考）

強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回1mgを 1日1回
中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者	1回1mgを 2日に1回又は 1回0.5mgを 1日1回
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用	

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

7.3 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤又はミルタザピンと併用すること。〔本剤単独投与での有効性は確認されていない。〕〔17.1.4 参照〕

7.4 本剤投与による副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状等）を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。〔11.1.2, 17.1.4 参照〕

7.5 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤2mgへの増量の要否を慎重に判断すること。本剤2mgへの増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に本剤2mgへの増量の要否を検討すること。〔臨床試験において、本剤1mg群と2mg群で有効性は同程度であり、本剤2mg群では本剤1mg群と比べアカシジア等の錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。〕〔17.1.4 参照〕

7.6 本剤2mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し、錐体外路症状等の副作用の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。また、増量後は、6週間を目処に本剤2mgの投与継続の要否を検討し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないこと。

7.7 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び中程度以上のCYP3A阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び

用量の調節を行うこと。〔10.2, 16.4, 16.7.1, 16.7.2, 16.7.5, 17.1.4 参照〕

（参考）

	1日1回1mg に相当する 用法及び用量	1日1回2mg に相当する 用法及び用量
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回0.5mgを 2日に1回	1回1mgを 2日に1回又は 1回0.5mgを 1日1回
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用		
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用		

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- 8.2 本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔8.3, 9.1.3, 11.1.5 参照〕
- 8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ8.2の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔8.2, 9.1.3, 11.1.5 参照〕
- 8.4 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8.5 本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- 8.6 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。
- 8.7 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。

＜統合失調症＞

8.8 興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

8.9 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔5.2, 8.10-8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

8.10 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、これらの症状・行動を来した症例において、因果関係は明らかではないが、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔5.2, 8.9, 8.11, 8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

8.11 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。〔5.2, 8.9, 8.10, 8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

8.12 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。〔5.2, 8.9-8.11, 9.1.6, 15.1.3 参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

＜効能共通＞

9.1.1 心・血管疾患、脳血管障害、低血圧又はこれらの既往歴のある患者

血圧降下があらわれることがある。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。〔8.2, 8.3, 11.1.5 参照〕

9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。〔11.1.8 参照〕

＜統合失調症＞

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〔5.2, 8.9-8.12, 15.1.3 参照〕

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.1 参照〕

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者

減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.2 参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている¹⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。〔16.6.3 参照〕

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。〔16.4 参照〕

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ボスミン 〔2.3 参照〕	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [7.2, 7.7, 16.7.2, 16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
中程度以上の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 [7.2, 7.7, 16.7.1, 16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4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。
肝代謝酵素（特にCYP3A）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等 [16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清CK上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。

11.1.2 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。[7.4 参照]

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）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。

11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明）

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.5 高血糖（0.6%）、糖尿病性ケトアシドーシス（頻度不明）、糖尿病性昏睡（頻度不明）

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.2, 8.3, 9.1.3 参照]

11.1.6 痙攣（0.1%未満）

11.1.7 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.2%）

11.1.8 肺塞栓症（0.1%未満）、深部静脈血栓症（0.1%未満）

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		不眠、頭痛、傾眠、激越、浮動性めまい	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、精神障害、歯ざしり、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、 <u>鎮静</u> 、 <u>易刺激性</u> 、 <u>リビドー減退</u> 、 <u>気力低下</u> 、 <u>躁病</u> 、 <u>感情不安定</u> 、 <u>知覚変容発作</u> 、 <u>離人感</u> 、 <u>注意力障害</u> 、 <u>感覚鈍麻</u> 、 <u>失神</u> 、 <u>下肢静止不能症候群</u> 、 <u>起立不耐性</u>	
錐体外路症状	アカシジア	振戦、錐体外路障害、 <u>ジスキネジア</u> 、 <u>流涎</u>	パーキンソン症候群、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、眼球回転発作	
循環器		<u>高血圧</u>	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、 <u>末梢循環不良</u>	
消化器		悪心、便秘、 <u>食欲亢進</u>	口内乾燥、食欲不振、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、歯肉痛、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛、 <u>過食</u> 、 <u>胃腸障害</u> 、 <u>口腔内不快感</u> 、 <u>唾液変性</u> 、 <u>口渇</u>	嚥下障害

	5%以上	1～5% 未満	1%未満	頻度 不明
血液			白血球増加症、貧血、APTT延長、血小板減少、 <u>血小板増加症、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン低下、好中球減少症、好中球增多、総蛋白減少</u>	
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、 <u>甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、遊離サイロキシン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加、低プロラクチン血症、性腺機能低下、乳汁分泌障害、血中インスリン異常</u>	
泌尿器			尿潜血陽性、尿閉、頻尿、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、 <u>血中尿素増加</u>	
肝臓			肝障害、AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、 γ -GTP 上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH 上昇、ALP 上昇	
過敏症			発疹、そう痒症、紅斑、 <u>湿疹</u>	
皮膚			皮膚炎、ざ瘡、逆むけ、皮膚乾燥、多汗症、寝汗	
代謝異常		CK 上昇、 <u>脂質異常症</u>	糖尿病、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、 <u>低リン血症、血中尿酸減少</u>	
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、 <u>呼吸困難、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血</u>	<u>上咽頭炎</u>
眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、結膜炎、 <u>眼瞼浮腫、眼瞼下垂、羞明</u>	
その他	<u>体重増加</u>	<u>倦怠感</u>	疲労、体重減少、ほてり、筋肉痛、無力症、歩行障害、疼痛、不快感、背部痛、頸痛、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、 <u>筋力低下、悪寒、異常感、熱感、浮腫、異物感</u>	体温調節障害

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告で、最高 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。

13.2 処置

活性炭の早期投与により C_{max} 及び AUC が低下することが確認されているが、本剤の過量投与に対する治療的処置として有効であるかについては十分な情報が得られていない。また、本剤は血漿蛋白質への結合率が高いことから、血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。〔16.7.4 参照〕

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用

するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認効能又は効果）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。

<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）>

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。〔5.2、8.9-8.12、9.1.6 参照〕

15.2 非臨床試験に基づく情報

マウスのがん原性試験において、雌の 0.75 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にブレスピプラゾール 1 mg、2 mg 及び 4 mg^{注)}を空腹時単回経口投与した時、消失半減期は 53～67 時間であった（図 16-1、表 16-1）³⁾。

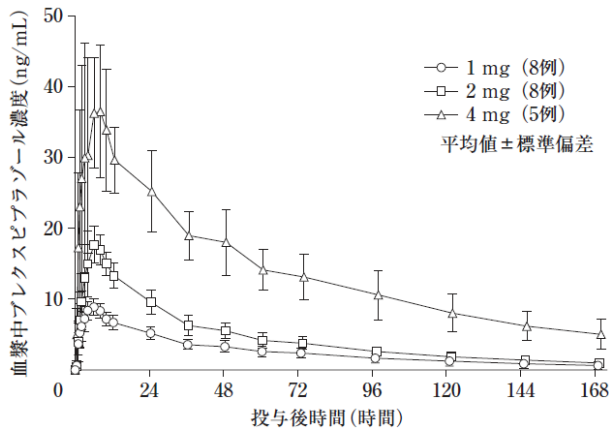


図 16-1 健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

表 16-1 ブレクスピプラゾール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)
1 mg	8	6.00 (2.0～6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2 mg	8	6.00 (4.0～8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4 mg	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))

16.1.2 反復投与

統合失調症患者にブレクスピプラゾール 1 mg 及び 4 mg (注) を食後 1 日 1 回 14 日間反復投与した時、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 16-2) ④。

表 16-2 ブレクスピプラゾール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)
1 mg					
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
4 mg					
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)

16.1.3 生物学的同等性

健康成人にブレクスピプラゾール 2 mg (OD 錠又は普通錠) をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータを表 16-3 に示す。C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比の 90% 信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、OD 錠と普通錠は生物学的に同等であった ⑤。また、ブレクスピプラゾール 0.5 mg OD 錠及びブレクスピプラゾール 1 mg OD 錠は「含量が異なる

経口固形剤の生物学的同等性ガイドライン」に基づき、標準製剤をそれぞれブレクスピプラゾール 2 mg OD 錠とした時、溶出挙動は同等と判定され、生物学的に同等とみなされた。

表 16-3 ブレクスピプラゾール 2 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
普通錠 2 mg	4.00 (1.00～8.00)	23.31 ± 4.722	1250 ± 592	62.2 ± 19.3
OD 錠 2 mg (水なし)	5.00 (3.00～8.00)	24.24 ± 6.090	1340 ± 629	59.3 ± 18.5
OD 錠 2 mg (水あり)	4.00 (2.00～8.00)	23.75 ± 5.320	1260 ± 615	62.9 ± 20.4 ^{a)}

(平均値 ± 標準偏差, t_{max}のみ中央値 (最小値～最大値), 19 例 a) 18 例

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にブレクスピプラゾール 4 mg (注) を空腹時又は食後に単回経口投与した時、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC に及ぼす食事の影響は認められなかった ⑥ (外国人データ)。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人における経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 102% であった ⑦ (外国人データ)。

16.3 分布

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 ⑧ (*in vitro*, 平衡透析法)。

16.4 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 ⑨ (*in vitro*)。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 ⑩ (外国人データ)。[10. 参照]

統合失調症患者にブレクスピプラゾール 1 mg 及び 4 mg (注) 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 16-4 に示す ④。

表 16-4 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 _{24h} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
1 mg	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
4 mg	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))

健康成人にブレクスピプラゾール 2 mg 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 16-5 に示す¹¹⁾ (外国人データ)。^{〔7.2, 7.7 参照〕}

表 16-5 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 _∞ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
2 mg	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))

16.5 排泄

健康成人に ¹⁴C 標識ブレクスピプラゾール 2 mg を経口投与した時、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¹²⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者 10 例 (クレアチニンクリアランス <30 mL/min) にブレクスピプラゾール 3 mg^{注)} 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 80 mL/min 超) と比べて 1.7 倍であった。また、重度の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⁾ (外国人データ)。

〔9.2.1 参照〕

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者 22 例 (Child-Pugh 分類 A~C) にブレクスピプラゾール 2 mg を空腹時単回経口投与した時、軽度あるいは中等度の肝障害被験者は、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。重度の肝障害被験者は、C_{max} で 0.5 倍、AUC で差はなかった。また、肝機能障害被験者 (Child-Pugh 分類 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⁾ (外国人データ)。

〔9.3.1 参照〕

16.6.3 高齢者

健康高齢者 (65 歳以上) にブレクスピプラゾール 2 mg を単回経口投与した時の薬物動態には年齢による影響は認められなかった¹⁵⁾ (外国人データ)。^{〔9.8 参照〕}

16.6.4 性別

健康成人にブレクスピプラゾール 2 mg を単回経口投与した時の薬物動態には性別による影響は認められなかった¹⁵⁾ (外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール

健康成人において、CYP3A の阻害作用を有するケトコナゾール 400 mg とブレクスピプラゾール 2 mg の併用により、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 19%及び 97%増加した¹¹⁾ (外国人データ)。^{〔7.2, 7.7, 10.2 参照〕}

16.7.2 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 324 mg とブレクスピプラゾール 2 mg の併用により、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 11% 及び 94%増加した¹¹⁾ (外国人データ)。^{〔7.2, 7.7, 10.2 参照〕}

16.7.3 リファンピシン

健康成人において、CYP3A の誘導作用を有するリファンピシン 600 mg とブレクスピプラゾール 4 mg^{注)} の併用投与により、ブレクスピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 31%及び 73%低下した¹⁶⁾ (外国人データ)。^{〔10.2 参照〕}

16.7.4 活性炭

健康成人において、ブレクスピプラゾール 2 mg 投与 1 時間後の活性炭 (経口活性炭/ソルビトール 50 g/240 mL) 投与で、ブレクスピプラゾールの C_{max} は約 5~23%, AUC は約 31~46%低下した¹⁷⁾ (外国人データ)。^{〔13.2 参照〕}

16.7.5 生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション

生理学的薬物速度論モデルを用いて、ブレクスピプラゾール 2 mg と中程度以上の CYP2D6 阻害剤及び/又は中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用投与した場合、CYP2D6 PM 患者にブレクスピプラゾール 2 mg を単独投与又はブレクスピプラゾール 2 mg と中程度以上の CYP3A 阻害剤を併用投与した場合のブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比 (曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール 2 mg を単独投与した時に対する比) を推定した結果は、表 16-6 のとおりであった¹⁸⁾。^{〔7.2, 7.7, 10.2 参照〕}

表 16-6 生理学的薬物速度論モデルにより推定したブレクスピプラゾールの曝露量の上昇比

	ブレクスピプラゾールの曝露量上昇比 ^{a)}	
	C _{max}	AUC
CYP2D6 PM 患者がブレクスピプラゾールとケトコナゾール ^{b)} を併用	1.27	5.53
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{a)} 及びケトコナゾール ^{b)} を併用	1.26	4.97
CYP2D6 PM 患者がブレクスピプラゾールとエリスロマイシン ^{a)} を併用	1.23	3.72
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{a)} 及びエリスロマイシン ^{a)} を併用	1.24	3.80
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{a)} 及びケトコナゾール ^{b)} を併用	1.23	3.65
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{a)} 及びエリスロマイシン ^{a)} を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキシセチン ^{a)} を併用	1.16	2.25
ブレクスピプラゾールとケトコナゾール ^{b)} を併用	1.19	2.07
CYP2D6 PM 患者にブレクスピプラゾールを投与	1.06	2.03
ブレクスピプラゾールとキニジン ^{a)} を併用	1.16	1.90
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{a)} を併用	1.05	1.56
ブレクスピプラゾールとエリスロマイシン ^{a)} を併用	1.12	1.72

a) 曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール単独投与した時の C_{max} 及び AUC の推定値に対する幾何平均比

b) 強い CYP3A 阻害剤

- c) 中程度の CYP3A 阻害剤
d) 強い CYP2D6 阻害剤
e) 中程度の CYP2D6 阻害剤

注) 本剤の承認された用量は、1 日 1 回 1~2 mg である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

レキサルティ錠の成績を以下に示す。

<統合失調症>

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

統合失調症患者 458 例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 17-1 のとおりであった。ブレクスピプラゾール 2 mg 群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (2 mg 群 $p=0.0124$, MMRM 解析) ¹⁹⁾。

表 17-1 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)

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	—	—	
ブレク スピブ ラゾー ル 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)}	
ブレク スピブ ラゾー ル 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	
ブレク スピブ ラゾー ル 4 mg ^{注1)} /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、ブレクスピプラゾール 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、ブレクスピプラゾール 2 mg/日群とプラセボ群、ブレクスピプラゾール 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、ブレクスピプラゾール 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) ブレクスピプラゾール 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、ブレクスピプラゾール 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。

副作用発現頻度は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 115 例中 28 例 (24.3%)、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 114 例中 26 例 (22.8%)、ブレクスピプラゾール 4 mg 群で 113 例中 33 例 (29.2%) であった。主な副作用は、ブレクスピプラゾール 1 mg 群では統合失調症 7 例 (6.1%) 及び振戦 3 例 (2.6%)、ブレクスピプラゾール 2 mg 群で便秘 3 例 (2.6%)、ブレクスピプラゾール 4 mg 群で統合失調症 8 例 (7.1%)、血中プロラクチン増加 7 例 (6.2%)、アカシジア 4 例 (3.5%) 及び錐体外路障害 4 例 (3.5%) であった。[7.2 参照]

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

- (1) 統合失調症患者 674 例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 17-2 のとおりであった。ブレクスピプラゾール 4 mg^{注1)} 群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (4 mg 群 $p=0.0022$, MMRM 解析) ²⁰⁾。

表 17-2 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	180	94.63 ± 12.84	119	77.40 ± 21.10	-13.53 ± 1.52	—	—	
ブレク スピブ ラゾー ル 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)}	
ブレク スピブ ラゾー ル 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	
ブレク スピブ ラゾー ル 4 mg ^{注1)} /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、ブレクスピプラゾール 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、ブレクスピプラゾール 2 mg/日群とプラセボ群、ブレクスピプラゾール 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、ブレクスピプラゾール 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) ブレクスピプラゾール 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、ブレクスピプラゾール 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。

1.8 添付文書 (案)

副作用発現頻度は、ブレスピプラゾール 1 mg 群で 120 例中 35 例 (29.2%)、ブレスピプラゾール 2 mg 群で 186 例中 60 例 (32.3%)、ブレスピプラゾール 4 mg 群で 184 例中 68 例 (37.0%) であった。主な副作用は、ブレスピプラゾール 1 mg 群では不眠症 8 例 (6.7%)、アカシジア 5 例 (4.2%)、頭痛 5 例 (4.2%) 及び激越 5 例 (4.2%)、ブレスピプラゾール 2 mg 群で不眠症 13 例 (7.0%)、頭痛 11 例 (5.9%)、体重増加 7 例 (3.8%) 及び激越 7 例 (3.8%)、ブレスピプラゾール 4 mg 群でアカシジア 11 例 (6.0%)、不眠症 11 例 (6.0%)、体重増加 9 例 (4.9%) 及び頭痛 8 例 (4.3%) であった。

(2) 統合失調症患者 636 例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 週間における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は表 17-3 のとおりであった。ブレスピプラゾール 2 mg 群及び 4 mg 群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた (2 mg 群 $p<0.0001$, 4 mg 群 $p=0.0006$, MMRM 解析) ²¹⁾。

表 17-3 投与 6 週間における 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 週間後		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	—	—		
ブレスピプラゾール 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]	—		
ブレスピプラゾール 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		
ブレスピプラゾール 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、ブレスピプラゾール 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、ブレスピプラゾール 2 mg/日群とプラセボ群、ブレスピプラゾール 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、ブレスピプラゾール 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。

副作用発現頻度はブレスピプラゾール 0.25 mg 群で 90 例中 24 例 (26.7%)、ブレスピプラゾール 2 mg 群

で 182 例中 58 例 (31.9%)、ブレスピプラゾール 4 mg 群で 180 例中 69 例 (38.3%) であった。主な副作用は、ブレスピプラゾール 0.25 mg 群では頭痛 7 例 (7.8%)、不眠症 5 例 (5.6%)、下痢 3 例 (3.3%)、口内乾燥 3 例 (3.3%)、疲労 3 例 (3.3%) 及び体重増加 3 例 (3.3%)、ブレスピプラゾール 2 mg 群で頭痛 11 例 (6.0%)、不眠症 9 例 (4.9%)、アカシジア 8 例 (4.4%) 及び悪心 6 例 (3.3%)、ブレスピプラゾール 4 mg 群で頭痛 16 例 (8.9%)、アカシジア 12 例 (6.7%)、不眠症 8 例 (4.4%) 及び激越 7 例 (3.9%) であった。

17.1.3 国内長期投与試験

統合失調症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験からの継続例 98 例及び新たに組み入れられた統合失調症患者 183 例を対象に実施した非盲検長期投与試験において、ブレスピプラゾール 1～4 ^{注1)} mg を 1 日 1 回 52 週間投与した時の PANSS 総スコアの推移は表 17-4 のとおりであった ²²⁾。

表 17-4 PANSS 総スコアの推移 (FAS, OC)

	継続例 (プラセボ群 ^{a)})	継続例 (ブレスピプラゾール群 ^{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) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における投与群

治療期の副作用発現頻度は 281 例中 133 例 (47.3%) であった。主な副作用は、アカシジア 22 例 (7.8%)、統合失調症 15 例 (5.3%)、体重増加 14 例 (5.0%)、振戦 12 例 (4.3%) 及び傾眠 11 例 (3.9%) であった。

^{注1)} 本剤の承認された用量は、1 日 1 回 1 mg から開始後、1 日 1 回 2 mg である。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

17.1.4 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

今回の大うつ病エピソードに対して適切な抗うつ剤治療 2～4 回 ^{注2)} で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者 740 例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を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 又はセロトニン・ノルアドレナリ

ン再取り込み阻害剤（SNRI）（パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラム、ミルナシプラン、デュロキセチン及びベンラファキシン）の併用下^{注3)}で、ブレクスピプラゾール 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回 6 週間投与した。投与 6 週間における Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale（MADRS） 合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた（1 mg 群 $p=0.0089$ ，2 mg 群 $p=0.0312$ ，MMRM 解析）（表 17-5）²³⁾。

注 2) 抗うつ剤の承認用法・用量による 6 週間以上の治療。なお、直近の抗うつ剤治療として、SSRI 又は SNRI（パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、エスシタロプラム、ミルナシプラン、デュロキセチン及びベンラファキシン）を承認用法・用量で 8 週間投与することとし、これらの抗うつ剤治療では十分な効果が認められないことを前方視的に確認した。

注 3) 抗うつ剤を除いた中程度以上の CYP2D6 阻害剤又は中程度以上の CYP3A 阻害剤のいずれかを併用することは禁止とした。

表 17-5 投与 6 週間における MADRS 合計点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 MADRS 合計点		投与 6 週間後		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	243	27.3 ± 6.2	233	20.5 ± 9.2	-6.7 ± 0.47	—	—
ブレクスピプラゾール 1 mg/日 群	248	26.7 ± 6.4	237	18.3 ± 8.8	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
ブレクスピプラゾール 2 mg/日 群	245	26.9 ± 6.9	218	18.8 ± 9.0	-8.2 ± 0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]	0.0312

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，固定順序法を用いて調整した。はじめにブレクスピプラゾール 2 mg 群とプラセボ群の比較を行い，両側有意水準 0.05 で有意であった場合のみ，1 mg 群とプラセボ群の比較を両側有意水準 0.05 で行った。

副作用発現頻度は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 250 例中 84 例（33.6%），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 246 例中 129 例（52.4%）であった。主な副作用は，アカシジア（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 15 例（6.0%），ブレクスピプラゾール 2 mg 群 58 例（23.6%），以下同順），体重増加（14 例（5.6%），16 例（6.5%）），血中プロラクチン増加（6 例（2.4%），13 例（5.3%）），振戦（14 例（5.6%），11 例（4.5%））であった。[7.3，7.5，7.7 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブ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，ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用，アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である²⁴⁾。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。

18.2 受容体親和性

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}，ヒトドパミン D₂，ヒトアドレナリン α_{1B} 及びヒトアドレナリン α_{2C} 受容体に対して高い親和性を示した²⁴⁾ (in vitro)。

18.3 統合失調症諸症状関連の動物モデルでの改善作用

ラットにおいて，陽性症状の指標と考えられている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²⁵⁾。

18.4 抗うつ剤の効果に及ぼす影響

18.4.1 ラット強制水泳試験において，抗うつ剤の無動時間短縮作用を併用により増強した²⁶⁾。

18.4.2 マウス慢性緩和ストレスモデルにおいて，被毛状態の悪化，巣作り行動の減少に対する抗うつ剤の改善効果を併用により増強した²⁶⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：ブレクスピプラゾール [Brexipiprazole (JAN, INN)]

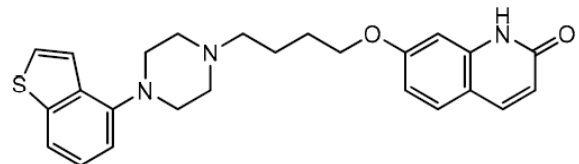
化学名：7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1H)-one

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

- 20.1 アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。
- 20.2 プラスチックボトル包装品は，湿度の影響を受けやすいので，使用の都度キャップをしっかり締めること。
- 20.3 錠剤表面に斑点がみられることがあるが，使用色素によるものであり，品質に影響はない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。

22. 包装

〈レキサルティ OD 錠 0.5 mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10），500 錠（10 錠×50）
プラスチックボトル：500 錠（バラ，乾燥剤入り）

〈レキサルティ OD 錠 1 mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10），500 錠（10 錠×50）
プラスチックボトル：500 錠（バラ，乾燥剤入り）

〈レキサルティ OD 錠 2 mg〉

PTP：100 錠（10 錠×10），500 錠（10 錠×50）
プラスチックボトル：500 錠（バラ，乾燥剤入り）

23. 主要文献

- 1) 社内資料：ラット乳汁移行性試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.6.5.10）
- 2) Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880.
- 3) 社内資料：国内単回投与試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 4) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 5) 社内資料：OD 錠の生物学的同等性
- 6) 社内資料：食事の影響試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.2）
- 7) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.1.2）
- 8) 社内資料：蛋白結合試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.2.2）
- 9) 社内資料：推定代謝経路（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.2.2）
- 10) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 11) 社内資料：CYP 阻害剤併用投与による薬物相互作用試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 12) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 13) 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 14) 社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 15) 社内資料：年齢及び性別の薬物動態への影響（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 16) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 17) 社内資料：活性炭併用投与による薬物相互作用試験（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.3）
- 18) 社内資料：生理学的薬物速度論（PBPK）モデル解析（2023 年◆月◆日承認，CTD 2.7.2.3）
- 19) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.5）
- 20) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.5）
- 21) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.5）

22) 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（2018 年 1 月 19 日承認，CTD 2.7.6.5）

23) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する短期試験（2023 年◆月◆日承認，CTD 2.7.6.2）

24) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 350(3) : 589-604.

25) Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 350(3) : 605-614.

26) 社内資料：うつ症状関連の動物モデルにおける改善作用（2023 年◆月◆日承認，CTD 2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南 2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

1.8.2 「効能又は効果」，「用法及び用量」及び「使用上の注意」の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」（案）とその設定根拠

1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案）

4. 効能又は効果

○ 統合失調症

○ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

下線部：本申請に伴う変更点

1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠

DSM-5 分類で、大うつ病性障害（単一エピソード又は反復エピソード）と診断された患者を対象とし、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下，SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下，SNRI）併用下，ブレクスピプラゾール補助療法によるプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）を実施した。また，プラセボ対照二重盲検試験から移行された大うつ病性障害被験者（以下，継続例），及び新たに組み入れられた 65 歳以上の大うつ病性障害患者（以下，新規例）を対象に，既存の抗うつ薬（継続例：SSRI 又は SNRI，新規例：SSRI，SNRI 又はミルタザピン）併用下，ブレクスピプラゾール補助療法による長期投与試験（331-102-00059）を実施した。

331-102-00058 試験では，大うつ病性障害患者を対象とし，SSRI/SNRI 併用下，ブレクスピプラゾールの用量と有効性の検証及び安全性の検討を行った。

無作為割付けされた 740 例（ブレクスピプラゾール 1 mg 群 250 例，2 mg 群 246 例，プラセボ群 244 例）の全例に治験薬が 1 回以上投与された。有効性解析集団である FAS は 736 例であった（1 mg 群 248 例，2 mg 群 245 例，プラセボ群 243 例）。689 例が治験を完了し，51 例が治験を中止した。

その結果，主要評価項目であるベースラインから二重盲検期 6 週後の MADRS 合計スコアの平均変化量は，ブレクスピプラゾール 2 mg 群で -8.2 ± 0.47 （最小二乗平均値 $\pm$ SE，245 例，以下同様），プラセボ群で -6.7 ± 0.47 （243 例）であり，プラセボ群に比べブレクスピプラゾール 2 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（ $p = 0.0312$ ）。また，ブレクスピプラゾール 1 mg 群の MADRS 合計スコアの平均変化量も -8.5 ± 0.47 （248 例）とプラセボ群に対し統計学的に有意な改善が認められた（ $p = 0.0089$ ）。

副次的評価項目でも，すべての項目において，プラセボ群に対しブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 1 mg 群で改善傾向が認められ，主要評価項目で得られた結果が支持された。

安全性について，有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール 1 mg 群で 62.0%（250 例中 155 例），ブレクスピプラゾール 2 mg 群で 74.0%（246 例中 182 例），プラセボ群で 59.0%（244 例中 144 例）であった。1 mg 群又は 2 mg 群のいずれかでの発現割合が 5%以上で，かつプラセボ群より発現割合が 2 倍以上であった有害事象はアカシジア，体重増加，血中プロラクチン増加，高プロラクチン血症であった。1 mg 群及び 2 mg 群で発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して 1 mg 群は同程度，

2 mg 群で高かったものの、重篤な有害事象の発現割合は 1 mg 群及び 2 mg 群でプラセボ群と同程度で低かった。

331-102-00059 試験では、プラセボ対照二重盲検試験から移行された大うつ病性障害被験者（以下、継続例）、及び新たに組み入れられた 65 歳以上の大うつ病性障害患者（以下、新規例）を対象に、プレクスピプラゾール 2 mg/日の固定用量による、補助療法として用いるプレクスピプラゾール長期投与（52 週間投与）における安全性と有効性の検討を行った。

全体で 248 例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団は 247 例（継続例 216 例、新規例 31 例）であった。そのうち 138 例（継続例 132 例、新規例 6 例）が 52 週間の治験を完了し、109 例（継続例 84 例、新規例 25 例）が治験を中止した。

全体の MADRS 合計スコアのベースライン値は 20.1 ± 8.9 （平均値 $\pm$ SD、以下同様）であり、8 週後（226 例）に 16.6 ± 9.5 まで低下し、12 週後以降は 13.3～16.4 で推移した。主な有効性評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、24 週後（167 例）で -5.0 ± 8.2 、52 週後（138 例）で -7.3 ± 8.7 であった。

有害事象の発現割合は、全体で 93.5%（247 例中 231 例）であった。全体で発現割合の高かった有害事象（発現割合 10%以上のもの）は体重増加、アカシジア、上咽頭炎、傾眠であった。発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であり、投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる事象はなかった。死亡に至った有害事象が治験薬投与中止後に 1 例発現したが、プレクスピプラゾールとの関連性はないと判断された。

以上、DSM-5 分類で、大うつ病性障害と診断され、SSRI 又は SNRI 単剤治療で反応不十分な患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験成績より、プレクスピプラゾール補助療法の有効性が検証され、長期投与試験よりその効果が長期にわたり維持されることが示された。また、プレクスピプラゾール補助療法による安全性も確認された。これらのことから、本剤は既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態に有用な薬剤であると判断した。

今回の試験結果は、既に「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」で効能・効果を取得しているアリピプラゾールの国内臨床試験と同様に、DSM 分類で大うつ病性障害（単一エピソード又は反復エピソード）と診断され、SSRI 又は SNRI 単剤治療で反応不十分な患者を対象とし、SSRI 又は SNRI 併用下で実施され得られたものである。よって、アリピプラゾールと同様、本剤の効能・効果を「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）」と設定した。なお、331-102-00058 試験では、少なくとも 2 回以上の抗うつ剤治療が行われた患者を対象としてプレクスピプラゾール 2 mg 群及び 1 mg 群のプラセボに対する優越性が検証されていること、日本うつ病学会治療ガイドラインでは非定型抗精神病薬使用による有害作用のリスクを慎重に考慮し、安易な併用は控えるべきと記載されていることより、効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤の併用は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても、十分な効果が認められない場合に関り、本剤による副作用（アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で、その適否を慎重に判断すること。」を設定することとした。

また、「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）」を効能・効果とすることから、他の抗うつ剤と同様、効能・効果に関連する使用上の注意に「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。」も設定することとした。

1.8.2.2 「用法及び用量」（案）とその設定根拠

1.8.2.2.1 「用法及び用量」（案）

6. 用法及び用量

<統合失調症>

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

<うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）>

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1 日量 2 mg に増量することができる。

下線部：本申請に伴う変更点

1.8.2.2.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠

プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）ではブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群を設けた。いずれの群もブレクスピプラゾール 1 mg/日を開始用量とし、1 週間まではすべての被験者が 1 mg/日を投与された。1 mg 群では 1 週間以降も 1 mg/日が投与され、2 mg 群では 1 週間以降は 2 mg/日が投与された。長期投与試験（331-102-00059）では継続例及び新規例ともに開始用量を 1 mg/日とし、すべての被験者が 1 週間までは 1 mg/日を投与され、1 週間以降は 2 mg/日が投与された。

用法の設定根拠

海外の大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験では、すべて 1 日 1 回経口投与による用法で実施し、米国では同用法が承認されていることから、331-102-00058 試験及び 331-102-00059 試験では、用法は 1 日 1 回経口投与で実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認できたことから、用法は 1 日 1 回経口投与とすることが妥当と考えた。

用量の設定根拠

海外の大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾールの臨床試験では、開始用量は 0.5 mg/日又は 1 mg/日で実施された。いずれの開始用量でも安全性に違いは認められなかったことから、331-102-00058 試験では有効用量に早く到達できるよう、ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともに開始用量は 1 mg/日とした。331-102-00058 試験の投与 7 日までの有害事象の発現割合は 1 mg 群で 22.0%（55/250 例）、2 mg 群で 27.2%（67/246 例）であり、プラセボ群の 23.0%（56/244 例）と比較して大きな違いは認められなかった。1 mg 群及び 2 mg 群で投与 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者は 1 mg 群の 1 例、投与 7 日までに投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、2 mg 群の 2 例のみであり、開始用量として 1 mg/日の忍容性は良好であったことより、開始用量を 1 mg/日とすることが妥当であると考えた。

海外では、大うつ病性障害患者を対象とした複数の臨床試験でブレクスピプラゾール 2 mg/日の有効性が検証されており、米国では 2 mg/日が推奨用量として承認されていることから、日本人の大うつ病性障害患者に対しても、海外同様 2 mg/日が最適な用量になる可能性が高いと考え、331-102-00058 試験ではブレクスピプラゾール 2 mg 群を設定し試験を実施した。その結果、主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから二重盲検期（Phase B）6 週後の平均変化量は、2 mg 群で -8.2 ± 0.47 （最小二乗平均値 $\pm$ SE、以下同様）、プラセボ群で -6.7 ± 0.47 であり、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（ $p = 0.0312$ ）、ブレクスピプラゾール 2 mg/日投与での有効性が検証された。

海外で実施したプラセボ対照二重盲検試験（331-10-227）のブレクスピプラゾール 1 mg 群では、MADRS 合計スコアのベースラインからの平均変化量は、Phase B 6 週後では有効性は検証されていないものの（ $p = 0.0737$ ）、1 週後から 5 週後ではいずれの評価時期でもプラセボ群と比較して改善が認められた（ $p < 0.05$ ）。また、Phase B 6 週後の MADRS 反応率及び MADRS 寛解率で見ると、1 mg 群は 3 mg 群とほぼ同等の値を示していた。ブレクスピプラゾール 1 mg/日は、海外の大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験では有効性が検証されていない用量ではあるものの、日本人での最小有効用量かどうか確認することを目的とし、331-102-00058 試験では 1 mg 群を設定し試験を実施した。その結果、主要評価項目である MADRS 合計スコアのベースラインから Phase B 6 週後の平均変化量は、1 mg 群で -8.5 ± 0.47 （最小二乗平均値 $\pm$ SE、以下同様）、プラセボ群で -6.7 ± 0.47 であり、プラセボ群と比較して 1 mg 群でも統計学的に有意な改善が認められた（ $p = 0.0089$ ）。よって、日本人の大うつ病性障害患者に対して、ブレクスピプラゾール 1 mg/日は有効であることが示された。

331-102-00058 試験での有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較して 1 mg 群は同程度、2 mg 群で高かった。事象ごとにみると、1 mg 群と比較して 2 mg 群ではアカシジア等で発現割合が高かった。1 mg 群及び 2 mg 群で発現した有害事象は、アカシジアを含めほとんどが軽度又は中等度であった。投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して 1 mg 群は同程度、2 mg 群で高かったものの、投与中止することにより多くの事象は回復又は軽快していた。1 mg 群及び 2 mg 群での高度な有害事象の発現割合、重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であったことから、ブレクスピプラゾール 1 mg/日及び 2 mg/日の忍容性は良好であると考えられた。

以上、1 mg/日及び 2 mg/日の有効性が認められ、両用量とも安全性に大きな問題はなく忍容性も良好であったが、アカシジア等の発現割合は投与量の増加に伴い高くなったこと、国内臨床試験において 1 mg 群と 2 mg 群で有効性は同程度であったことから、2 mg/日への増量は慎重に行う必要があると考え、用法・用量は「通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg を経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1 日量 2 mg に増量することができる。」とすることとした。

なお、統合失調症患者がブレクスピプラゾールと強い CYP2D6 阻害作用をもつ薬剤（キニジン、パロキセチン等）を併用する際はブレクスピプラゾールの用量を調節することとしている。

一方海外では、大うつ病性障害患者を対象とした臨床試験において、ブレクスピプラゾールと強い CYP2D6 阻害作用を持つパロキセチン又はフルオキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例

全体で認められた有害事象の発現割合に大きな違いはなかったこと、海外短期固定用量統合での解析結果より、ブレクスピプラゾール 2 mg 群及び 3 mg 群でパロキセチン又はフルオキセチン併用例でアカシジアの発現割合が高かったものの、投与中止に至った例数はその他の抗うつ薬併用例と同程度であったことより、大うつ病性障害患者がブレクスピプラゾールと強い CYP2D6 阻害作用をもつ抗うつ薬（パロキセチン、フルオキセチン等）を併用する場合のみ、ブレクスピプラゾールの用量調節は不要としている。

331-102-00058 試験では、パロキセチン併用例が少なく評価に限界があるものの、パロキセチン併用例での重篤な有害事象、重症度が高度な事象及び投与中止に至った有害事象の発現はなく、アカシジアの発現割合もその他の抗うつ薬併用例と同程度であった。331-102-00059 試験においても、パロキセチン併用例とその他の抗うつ薬併用例で認められた有害事象の発現割合又は種類に大きな違いはなく、安全性上の重大な懸念は認められなかった。これらのことから、パロキセチン併用時の本剤の用量調節は不要とした。また、パロキセチン併用時と比べ本剤の曝露量の上昇が同程度である場合又はパロキセチン併用時と比べ本剤の曝露量の上昇の程度が若干高くなるものの本剤の曝露量のばらつきの範囲内と考えられる場合は、安全性上の懸念は小さいと考えられたため、用量調節は不要とした。

一方で、パロキセチン併用時と比べ本剤の曝露量の上昇の程度が大きく超える場合においては、併用薬の変更あるいはやむを得ず併用する場合は用量調節（臨床用量に対して 1/4 に減量）を行う必要があると考えた。

以上より、用法及び用量に関連する注意に「本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び中程度以上の CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。」を設定することとした。

1.8.2.3 「使用上の注意」（案）とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕 2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療，又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1 参照〕 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者〕	現行の添付文書から変更なし
5. 効能又は効果に関連する注意 ＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞ 5.1 本剤の併用は，選択的セロトニン再取り込み阻害剤，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても，十分な効果が認められない場合に限り，本剤による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で，その適否を慎重に判断すること。 5.2 抗うつ剤の投与により，24 歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤を投与する場合には，リスクとベネフィットを考慮すること。〔8.9-8.12， 9.1.6， 15.1.3 参照〕	5.1 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）の場合における適正使用のため記載を追加した。 5.2 抗うつ剤と同様の記載を追加した。

使用上の注意（案）	設定の根拠																		
7. 用法及び用量に関連する注意 <u>＜統合失調症＞</u> 7.1 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）。 # 7.2 本剤と<u>中程度以上のCYP2D6阻害剤</u>（キニジン、パロキセチン等）及び/又は<u>中程度以上のCYP3A阻害剤</u>（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、<u>本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。0.5 mgを投与する場合はレキサルティ OD 錠 0.5 mgを使用すること。</u> [10.2, 16.4, 16.7.1, 16.7.2, 16.7.5, 17.1.1 参照] (参考) <table border="1" data-bbox="188 674 1104 1093"> <tr> <td>強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用</td><td rowspan="3">1回1 mgを 1日1回</td></tr> <tr> <td>中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用</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></tr> <tr> <td>強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用</td><td rowspan="4">1回1 mgを 2日に1回又は 1回0.5 mgを 1日1回</td></tr> <tr> <td>強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用</td></tr> <tr> <td>中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用</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中程度以上のCYP3A阻害剤を併用</td></tr> </table> ## 7.2 本剤と<u>中程度以上のCYP2D6阻害剤</u>（キニジン、パロキセチン等）及び/又は<u>中程度以上のCYP3A阻害剤</u>（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合等には、<u>本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。</u> [10.2, 16.4, 16.7.1, 16.7.2, 16.7.5, 17.1.1 参照] (参考) <table border="1" data-bbox="188 1355 1104 1774"> <tr> <td>強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用</td><td rowspan="3">1回1 mgを 1日1回</td></tr> <tr> <td>中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用</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></tr> <tr> <td>強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用</td><td rowspan="4">1回1 mgを 2日に1回又は 1回0.5 mgを 1日1回</td></tr> <tr> <td>強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用</td></tr> <tr> <td>中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用</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中程度以上のCYP3A阻害剤を併用</td></tr> </table> # : 普通錠の記載, ## : OD 錠の記載	強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回1 mgを 1日1回	中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者	強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回1 mgを 2日に1回又は 1回0.5 mgを 1日1回	強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用	強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回1 mgを 1日1回	中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者	強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回1 mgを 2日に1回又は 1回0.5 mgを 1日1回	強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用	中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用	7.1, 7.2 本効能追加にあたり、統合失調症への投与時に対する注意点であることが分かるように記載した。 7.2 項については、本効能追加にあたり追加した7.7 項にあわせて記載を整備した。
強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回1 mgを 1日1回																		
中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用																			
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者																			
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回1 mgを 2日に1回又は 1回0.5 mgを 1日1回																		
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用																			
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用																			
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用																			
強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回1 mgを 1日1回																		
中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用																			
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者																			
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用	1回1 mgを 2日に1回又は 1回0.5 mgを 1日1回																		
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用																			
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用																			
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用																			

使用上の注意（案）	設定の根拠																		
＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞ 7.3 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤又はミルタザピンと併用すること。〔本剤単独投与での有効性は確認されていない。〕〔17.1.4 参照〕 7.4 本剤投与による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状等）を考慮して，本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。〔11.1.2，17.1.4 参照〕 7.5 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で，本剤 2 mg への増量の可否を慎重に判断すること。本剤 2 mg への増量を考慮する場合には，本剤 1 mg 投与開始後 6 週間を目処に本剤 2 mg への増量の可否を検討すること。〔臨床試験において，本剤 1 mg 群と 2 mg 群で有効性は同程度であり，本剤 2 mg 群では本剤 1 mg 群と比べアカシジア等の錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。〕〔17.1.4 参照〕 7.6 本剤 2 mg への増量後はより頻回に患者の症状を観察し，錐体外路症状等の副作用の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。また，増量後は，6 週間を目処に本剤 2 mg の投与継続の可否を検討し，期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないこと。 # 7.7 本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び中程度以上の CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合等には，本剤の血漿中濃度が上昇することから，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。0.5 mg を投与する場合はレキサルティ OD 錠 0.5 mg を使用すること。〔10.2，16.4，16.7.1，16.7.2，16.7.5，17.1.4 参照〕 (参考) <table><tr><td></td><td>1 日 1 回 1 mg に相当する 用法及び用量</td><td>1 日 1 回 2 mg に相当する 用法及び用量</td></tr><tr><td>強い CYP2D6 阻害剤及び 強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用</td><td rowspan="4">1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回</td><td rowspan="4">1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回</td></tr><tr><td>強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用</td></tr><tr><td>中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用</td></tr><tr><td>CYP2D6 の活性が欠損していることが判明 している患者が中程度以上の CYP3A 阻害 剤を併用</td></tr></table> ## 7.7 本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び中程度以上の CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合等には，本剤の血漿中濃度が上昇することから，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。〔10.2，16.4，16.7.1，16.7.2，16.7.5，17.1.4 参照〕 (参考) <table><tr><td></td><td>1 日 1 回 1 mg に相当する 用法及び用量</td><td>1 日 1 回 2 mg に相当する 用法及び用量</td></tr><tr><td>強い CYP2D6 阻害剤及び 強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用</td><td rowspan="4">1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回</td><td rowspan="4">1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回</td></tr><tr><td>強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用</td></tr><tr><td>中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用</td></tr><tr><td>CYP2D6 の活性が欠損していることが判明 している患者が中程度以上の CYP3A 阻害 剤を併用</td></tr></table>		1 日 1 回 1 mg に相当する 用法及び用量	1 日 1 回 2 mg に相当する 用法及び用量	強い CYP2D6 阻害剤及び 強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回	1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回	強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用	中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	CYP2D6 の活性が欠損していることが判明 している患者が中程度以上の CYP3A 阻害 剤を併用		1 日 1 回 1 mg に相当する 用法及び用量	1 日 1 回 2 mg に相当する 用法及び用量	強い CYP2D6 阻害剤及び 強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回	1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回	強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用	中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	CYP2D6 の活性が欠損していることが判明 している患者が中程度以上の CYP3A 阻害 剤を併用	7.3～7.7 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）の場合における適正使用のため記載を追加した。
	1 日 1 回 1 mg に相当する 用法及び用量	1 日 1 回 2 mg に相当する 用法及び用量																	
強い CYP2D6 阻害剤及び 強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回	1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回																	
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用																			
中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用																			
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明 している患者が中程度以上の CYP3A 阻害 剤を併用																			
	1 日 1 回 1 mg に相当する 用法及び用量	1 日 1 回 2 mg に相当する 用法及び用量																	
強い CYP2D6 阻害剤及び 強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用	1 回 0.5 mg を 2 日に 1 回	1 回 1 mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5 mg を 1 日 1 回																	
強い CYP2D6 阻害剤及び中程度の CYP3A 阻害剤のいずれも併用																			
中程度の CYP2D6 阻害剤及び強い CYP3A 阻害剤のいずれも併用																			
CYP2D6 の活性が欠損していることが判明 している患者が中程度以上の CYP3A 阻害 剤を併用																			
# ：普通錠の記載，## ：OD 錠の記載																			

使用上の注意（案）	設定の根拠
8. 重要な基本的注意 <u>＜効能共通＞</u> 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 8.2 本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔8.3, 9.1.3, 11.1.5 参照〕 8.3 本剤の投与に際し、あらかじめ8.2の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔8.2, 9.1.3, 11.1.5 参照〕 8.4 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 8.5 本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 8.6 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。 8.7 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。 <u>＜統合失調症＞</u> 8.8 興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。	8.1～8.7 本効能追加にあたり、本剤に共通の注意点であることが分かるように記載した。 8.8 本効能追加にあたり、統合失調症への投与時に対する注意点であることが分かるように記載した。 8.9～8.12 抗うつ剤と同様の記載を追加した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<u>＜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）＞</u> <u>8.9 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるの</u> <u>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</u> <u>の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。〔5.2, 8.10-8.12,</u> <u>9.1.6, 15.1.3 参照〕</u> <u>8.10 不安, 焦燥, 興奮, パニック発作, 不眠, 易刺激性, 敵意, 攻撃性,</u> <u>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</u> <u>る。また、これらの症状・行動を来した症例において、因果関係は明らか</u> <u>ではないが、基礎疾患の悪化又は自殺念慮, 自殺企図, 他害行為が報告さ</u> <u>れている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、必要</u> <u>に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔5.2, 8.9, 8.11,</u> <u>8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕</u> <u>8.11 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方</u> <u>する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。〔5.2, 8.9,</u> <u>8.10, 8.12, 9.1.6, 15.1.3 参照〕</u> <u>8.12 家族等に自殺念慮や自殺企図, 興奮, 攻撃性, 易刺激性等の行動の変</u> <u>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</u> <u>と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。〔5.2, 8.9-8.11, 9.1.6,</u> <u>15.1.3 参照〕</u>	8.9～8.12 抗うつ剤と同様の記載を追加した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 <u>＜効能共通＞</u> 9.1.1 心・血管疾患, 脳血管障害, 低血圧又はこれらの既往歴のある患者 血圧降下があらわれることがある。 9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 痙攣閾値を低下させることがある。 9.1.3 糖尿病又はその既往歴のある患者, あるいは糖尿病の家族歴, 高血 糖, 肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者 血糖値が上昇することがある。〔8.2, 8.3, 11.1.5 参照〕 9.1.4 不動状態, 長期臥床, 肥満, 脱水状態等の患者 肺塞栓症, 静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。〔11.1.8 参照〕 <u>＜統合失調症＞</u> 9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者 症状を悪化させるおそれがある。 <u>＜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）＞</u> 9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者, 自殺念慮のある患者 自殺念慮, 自殺企図があらわれることがある。〔5.2, 8.9-8.12, 15.1.3 参 照〕 9.1.7 脳の器質的障害のある患者 精神症状を増悪させることがある。 9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者 精神症状を増悪させることがある。	9.1.1～9.1.4 本効能追加にあたり、本剤に共通の注意点であることが分かるように記載した。 9.1.5 本効能追加にあたり、統合失調症への投与時に対する注意点であることが分かるように記載した。 9.1.6～9.1.8 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）の場合における合併症・既往歴などのある患者に関する注意点のため記載を追加した。

使用上の注意（案）			設定の根拠
9.2 腎機能障害患者			現行の添付文書から変更なし
9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満）のある患者 減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.1 参照〕			
9.3 肝機能障害患者			現行の添付文書から変更なし
9.3.1 中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者 減量又は投与間隔の延長等を考慮し、投与に際しては患者の状態を慎重に観察すること。本剤のクリアランスが低下し、血中濃度が上昇するおそれがある。〔16.6.2 参照〕			
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。			現行の添付文書から変更なし
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。			現行の添付文書から変更なし
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。			現行の添付文書から変更なし
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。〔16.6.3 参照〕			現行の添付文書から変更なし
10. 相互作用 本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。〔16.4 参照〕			現行の添付文書から変更なし
10.1 併用禁忌（併用しないこと）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ボスミン 〔2.3 参照〕	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性がある。	

使用上の注意（案）			設定の根拠
10.2 併用注意（併用に注意すること）			本効能追加にあたり，記載を整備した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α , β 受容体の刺激剤であり，本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強される可能性がある。	
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体， 麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので，減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。	
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。	
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので，投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。	
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。	
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キノジン，パロキセチン等 [7.2, 7.7, 16.7.2, 16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール，クラリスロマイシン等 [7.2, 7.7, 16.7.1, 16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 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。	
肝代謝酵素（特に CYP3A）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン，リファンピシン等 [16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。	

使用上の注意（案）	設定の根拠
11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 悪性症候群（頻度不明） 発熱、無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗、白血球数増加、血清 CK 上昇等の異常が認められた場合には、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ、急性腎障害に至ることがあるので注意すること。 11.1.2 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。<u>〔7.4 参照〕</u> 11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明） 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。 11.1.4 横紋筋融解症（頻度不明） CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。 11.1.5 高血糖（0.6%）、糖尿病性ケトアシドーシス（頻度不明）、糖尿病性昏睡（頻度不明） 高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、血糖値の測定や、口渇、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。<u>〔8.2, 8.3, 9.1.3 参照〕</u> 11.1.6 痙攣（0.1%未満） 11.1.7 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.2%） 11.1.8 肺塞栓症（0.1%未満）、深部静脈血栓症（0.1%未満） 肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。<u>〔9.1.4 参照〕</u>	統合失調症患者を対象とした国内臨床試験（331-10-002, 331-10-003）及び海外臨床試験（331-10-230, 331-10-231）に加え、国内の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058）、長期投与試験（331-102-00059）の合計 6 試験で認められたすべての副作用の発現割合に基づき頻度を改訂した。MedDRA PT（基本語）から分かりやすい用語へ読替え、類似事象を統合した。読替え及び統合内容を「重大な副作用 用語読替え表」に示した。

使用上の注意（案）					設定の根拠
11.2 その他の副作用					統合失調症患者を対象とした国内臨床試験（331-10-002, 331-10-003）及び海外臨床試験（331-10-230, 331-10-231）に加え、国内の大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00058），長期投与試験（331-102-00059）の合計6試験で認められたすべての副作用を、その発現割合に基づき追記・修正した。 MedDRA/J ver.24.0 に基づき、用語を修正した。 眼球回転発作及び口渇をより適切な分類に移動した（眼球回転発作：眼から錐体外路症状へ、口渇：その他から消化器へ）。 本剤の CCDS に基づき、海外臨床試験で認められた上咽頭炎を頻度不明として追記した。 MedDRA PT（基本語）から分かりやすい用語へ読替え、類似事象を統合した。読替え及び統合内容を「その他の副作用用語読替え表」に示した。
	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	落ち着きのなさ、不安、悪夢、回転性めまい、体位性めまい、自殺念慮、精神病性障害、歯ざしり、異常な夢、チック、無為、平衡障害、敵意、錯感覚、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、鎮静、易刺激性、リビドー減退、気力低下、躁病、感情不安定、知覚変容発作、離人感、注意力障害、感覚鈍麻、失神、下肢静止不能症候群、起立不耐性		
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、流涎	パーキンソン症候群、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、眼球回転発作		
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、末梢循環不良		
消化器		悪心、便秘、食欲亢進	口内乾燥、食欲不振、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、歯肉痛、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛、過食、胃腸障害、口腔内不快感、唾液変性、口渇	嚥下障害	
血液			白血球増加症、貧血、APTT 延長、血小板減少、血小板増加症、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン低下、好中球減少症、好中球増多、総蛋白減少		
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、遊離サイロキシン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加、低プロラクチン血症、性腺機能低下、乳汁分泌障害、血中インスリン異常		
泌尿器			尿潜血陽性、尿閉、頻尿、蛋白尿、尿中ケトン体陽性、血中尿素増加		
肝臓			肝障害、AST 上昇、ALT 上昇、高ビリルビン血症、γ-GTP 上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH 上昇、ALP 上昇		
過敏症			発疹、そう痒症、紅斑、湿疹		
皮膚			皮膚炎、ざ瘡、逆むけ、皮膚乾燥、多汗症、寝汗		
代謝異常		CK 上昇、脂質異常症	糖尿病、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低リン血症、血中尿酸減少		
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、呼吸困難、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血	上咽頭炎	
眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、結膜炎、眼瞼浮腫、眼瞼下垂、羞明		
その他	体重増加	倦怠感	疲労、体重減少、ほてり、筋肉痛、無力症、歩行障害、疼痛、不快感、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、筋力低下、悪寒、異常感、熱感、浮腫、異物感	体温調節障害	

使用上の注意（案）	設定の根拠
13. 過量投与 13.1 症状 外国の臨床試験及び市販後自発報告で、最高 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。 13.2 処置 活性炭の早期投与により C_{max} 及び AUC が低下することが確認されているが、本剤の過量投与に対する治療的処置として有効であるかについては十分な情報が得られていない。また、本剤は血漿蛋白質への結合率が高いことから、血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.4 参照]	現行の添付文書から変更なし
14. 適用上の注意 # 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 ## 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。 14.1.2 本剤は舌の上にのせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。 14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。 # : 普通錠の記載, ## : OD 錠の記載	現行の添付文書から変更なし
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 <u><効能共通></u> 15.1.1 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能又は効果）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。 <u><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）></u> 15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した。[5.2, 8.9-8.12, 9.1.6 参照] 15.2 非臨床試験に基づく情報 マウスのがん原性試験において、雌の 0.75 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。	15.1.1, 15.1.2 本効能追加にあたり、本剤に共通の注意点であることが分かるように記載した。 15.1.3 抗うつ剤と同様の記載を追加した。 15.2 現行の添付文書から変更なし

重大な副作用 用語読替え表

読替え・統合後の副作用用語*	読替え前の PT（基本語）
高血糖	血中ブドウ糖増加，高血糖
白血球減少	白血球数減少，白血球減少症
痙攣	痙攣発作

* 統合による合算した頻度を「重大な副作用」に反映した。

その他の副作用 用語読替え表

分類	読替え・統合後の副作用用語*	読替え前の PT（基本語）
精神神経系	不眠	早朝覚醒型不眠症，中期不眠症，不眠症
	頭痛	緊張性頭痛，頭痛，副鼻腔炎に伴う頭痛
	傾眠	過眠症，傾眠
	鎮静	鎮静，鎮静合併症
	睡眠障害	睡眠の質低下，睡眠障害
	躁病	軽躁，躁病
	離人感	離人感・現実感消失障害
	流涎	よだれ，流涎過多
錐体外路症状	ジストニア	ジストニア，口下顎ジストニア
	パーキンソン症候群	パーキンソニズム，パーキンソン歩行
循環器	高血圧	拡張期血圧上昇，血圧上昇，高血圧
	頻脈	心拍数増加，頻脈
	徐脈	徐脈，洞性徐脈
消化器	食欲不振	食欲減退
	腹痛	上腹部痛，腹痛
	腹部膨満	鼓腸，腹部膨満
	胃炎	胃炎，慢性胃炎
	過食	過食，神経性過食症
血液	貧血	鉄欠乏性貧血，貧血
	白血球増加症	白血球数増加，白血球増加症
	APTT 延長	活性化部分トロンボプラスチン時間延長
	好中球増多	好中球数増加
	ヘモグロビン低下	ヘモグロビン減少
	血小板減少	血小板数減少
	好中球減少症	好中球数減少，好中球減少症
内分泌	高プロラクチン血症	血中プロラクチン増加，高プロラクチン血症
	高インスリン血症	血中インスリン増加，高インスリン血症，高インスリン症
	月経異常	月経困難症，重度月経出血，不規則月経
	低プロラクチン血症	血中プロラクチン減少，低プロラクチン血症
	性腺機能低下	原発性性腺機能低下
泌尿器	蛋白尿	起立性蛋白尿症，尿中蛋白陽性
肝臓	ALT 上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	肝障害	肝機能異常，肝機能検査異常，肝障害，薬物性肝障害
	AST 上昇	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	肝酵素上昇	肝機能検査値上昇，肝酵素上昇
	γ-GTP 上昇	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加
	高ビリルビン血症	血中ビリルビン増加，高ビリルビン血症
	LDH 上昇	血中乳酸脱水素酵素増加
	ALP 上昇	血中アルカリホスファターゼ増加
過敏症	発疹	丘疹性皮疹，発疹
	そう痒症	そう痒症，陰部そう痒症
	湿疹	異汗性湿疹，湿疹
皮膚	皮膚炎	感染性皮膚炎，皮膚炎

分類	読替え・統合後の副作用用語*	読替え前の PT（基本語）
代謝異常	CK 上昇	血中クレアチンホスホキナーゼ増加
	脂質異常症	血中コレステロール増加，血中トリグリセリド増加， 高コレステロール血症，高トリグリセリド血症， 高脂血症，脂質異常症
	糖尿病	2 型糖尿病，糖尿病，尿中ブドウ糖陽性
	高尿酸血症	血中尿酸増加，高尿酸血症
眼	眼乾燥	ドライアイ
その他	体重増加	ウエスト周囲径増加，体重増加
	ほてり	ほてり，潮紅
	真菌感染	外陰腔真菌感染
	性器出血	腔出血
	カンジダ症	外陰部腔カンジダ症

* 統合による合算した頻度を「その他の副作用」に反映した。

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）

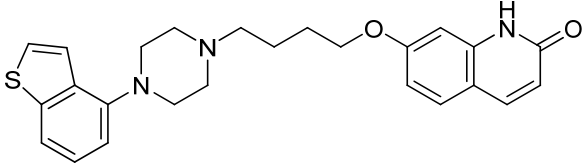
7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one

[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
	Brexipiprazole	ブレクスピプラゾール
I N N 収 載 名 称	英 名	日 本 名 (字 訳)
	brexpiprazole	ブレクスピプラゾール
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-ベンゾチオフエン-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

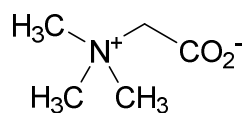
別表 1 INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(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



$C_5H_{11}NO_2$

2-(トリメチルアンモニオ)酢酸

2-(Trimethylammonio)acetate

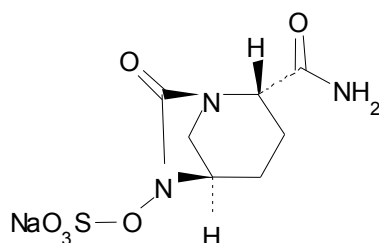
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(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



$C_7H_{10}N_3NaO_6S$

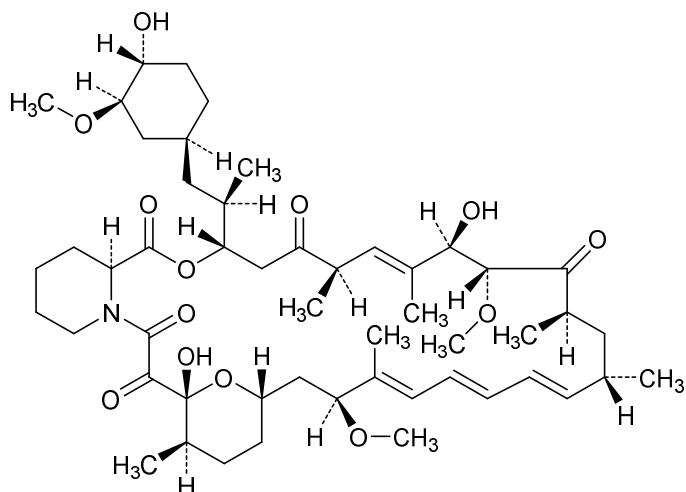
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-カルバモイル-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル硫酸
ナトリウム

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

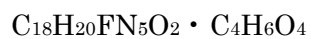
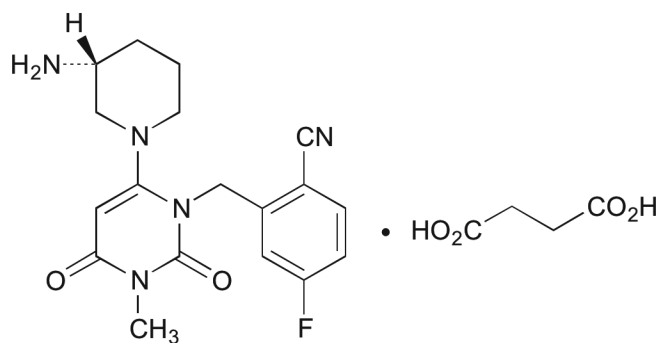
(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-[(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン

(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



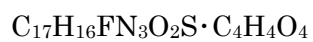
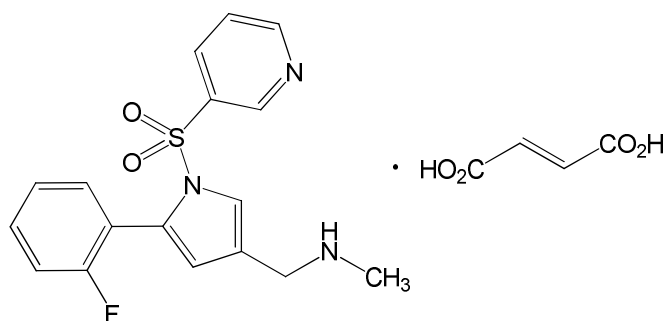
2-({6-[(3*R*)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル}メチル)-4-フルオロベンゾニトリル 一コハク酸塩

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



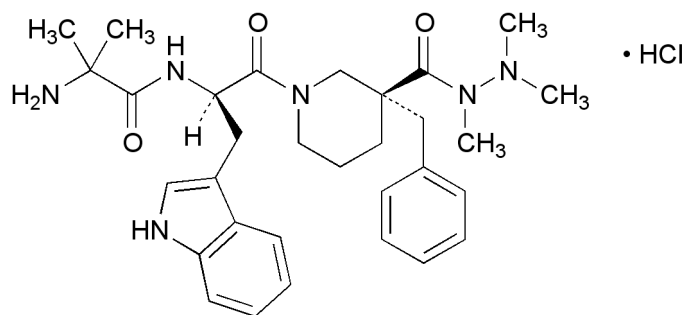
1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-イル]-*N*-メチルメタンアミン 一フマル酸塩

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


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

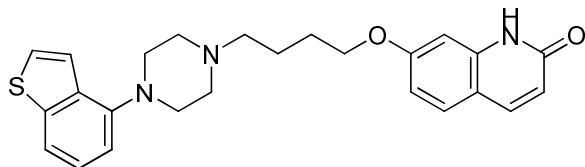
(3*R*)-3-ベンジル-*N,N,N*-トリメチル-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)ピペリジン-3-カルボヒドラジド 一塩酸塩

(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）：Brexiprazole



$C_{25}H_{27}N_3O_2S$

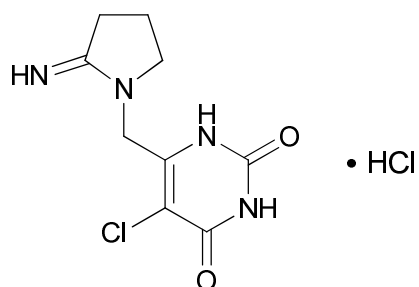
7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン-2(1*H*)-オン

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



$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

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

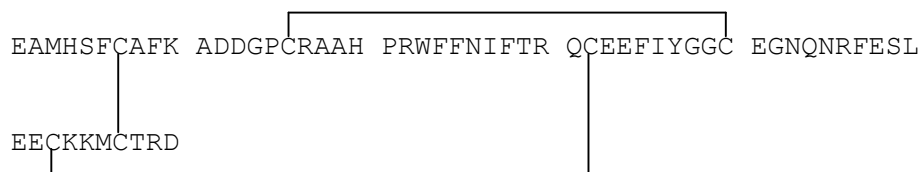
5-Chloro-6-[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione monohydrochloride

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:



$C_{305}H_{442}N_{88}O_{91}S_8$

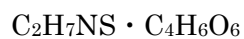
エカランチドは、遺伝子組換えヒト組織因子経路インヒビター類縁体であり、ヒト組織因子経路インヒビターの20～79番目のアミノ酸残基に対応する。エカランチドの1, 2, 17, 19, 20, 21及び23番目のアミノ酸残基は、それぞれ、Glu, Ala, Arg, Ala, His, Pro及びTrpに置換されている。エカランチドは、60個のアミノ酸残基からなるペプチドである。

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



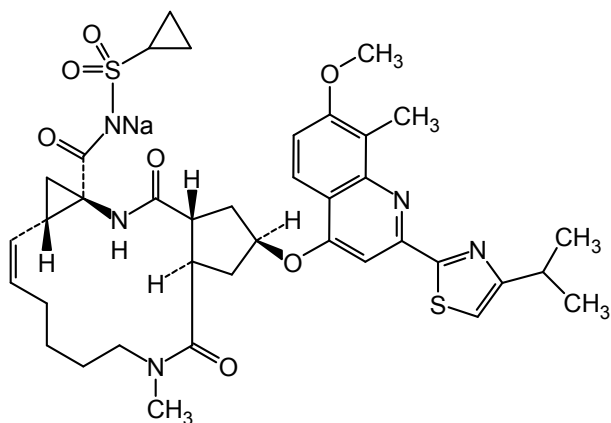
2-アミノエタンチオール ― (2*R*,3*R*)-酒石酸塩

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

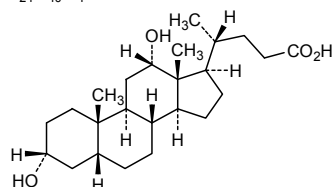
acide désoxycholique

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

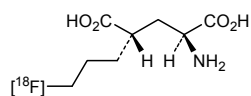
acide florilglutamique (¹⁸F)

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-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetic acid

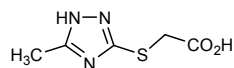
acide tiazotique

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

ácido tiazótico

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

C₅H₇N₃O₂S



amitifadinum

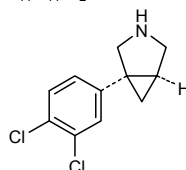
amitifadine

(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')-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')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(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

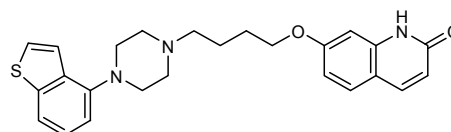
brexpiprazole

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

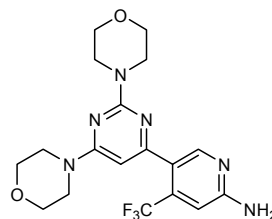
5-[2,6-bis(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-amine

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**

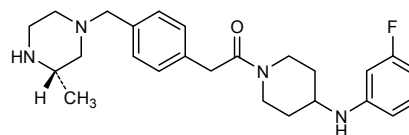
camicial

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

camicial

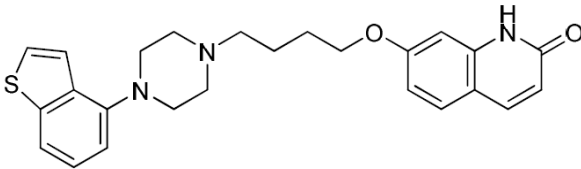
1-{4-[(3-fluorophényl)amino]pipéridin-1-yl}-2-{4-[[[(3*S*)-3-méthylpipérazin-1-yl]méthyl]phényl]éthan-1-one

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

「現行」

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 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。				
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬，処方箋医薬品				
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 1 mg (1 錠中にブレクスピプラゾールを 1 mg 含有) レキサルティ錠 2 mg (1 錠中にブレクスピプラゾールを 2 mg 含有) レキサルティ OD 錠 0.5 mg (1 錠中にブレクスピプラゾールを 0.5 mg 含有) レキサルティ OD 錠 1 mg (1 錠中にブレクスピプラゾールを 1 mg 含有) レキサルティ OD 錠 2 mg (1 錠中にブレクスピプラゾールを 2 mg 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				
	動物種	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/週
	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) 前立腺及び精囊萎縮 : ♂(≥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)					

	動物種	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/週
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状 (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) 肺胞泡沫細胞 : ♂ ♀ (100) 精巣精細管萎縮, 前立腺及び精嚢萎縮 : ♂ (≧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状 (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状 (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	副作用発現率 ^a 560/1541 = 36.3%					
	副作用の種類			例数		
	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%)		
会社	大塚製薬株式会社 原体・製剤 : 製造等 ^a 国内試験及び外国試験の発現率					

「追加」

化学名 ・別名																									
構造式																									
効能・効果	○ 統合失調症 ○ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）																								
用法・用量	統合失調症： 通常，成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後，4日以上の間隔をあけて増量し，1日1回2mgを経口投与する。 うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）： 通常，成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgを経口投与する。 なお，忍容性に問題がなく，十分な効果が認められない場合に限り，1日量2mgに増量することができる。																								
劇薬等の指定																									
市販名及び有効成分・分量																									
毒性																									
副作用	統合失調症： 副作用発現率^a $560/1541 = 36.3\%$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アカシジア</td><td>78 (5.1%)</td></tr> <tr> <td>不眠症</td><td>68 (4.4%)</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>68 (4.4%)</td></tr> <tr> <td>統合失調症</td><td>48 (3.1%)</td></tr> <tr> <td>体重増加</td><td>47 (3.0%)</td></tr> </tbody> </table> 等 ^a 国内試験及び外国試験の発現率 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）： 副作用発現率^b $349/601 = 58.1\%$ <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アカシジア</td><td>125 (20.8%)</td></tr> <tr> <td>体重増加</td><td>97 (16.1%)</td></tr> <tr> <td>高プロラクチン血症</td><td>48 (8.0%)</td></tr> <tr> <td>振戦</td><td>43 (7.2%)</td></tr> <tr> <td>傾眠</td><td>28 (4.7%)</td></tr> </tbody> </table> 等 ^b 国内試験の発現率	副作用の種類	例数	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%)	副作用の種類	例数	アカシジア	125 (20.8%)	体重増加	97 (16.1%)	高プロラクチン血症	48 (8.0%)	振戦	43 (7.2%)	傾眠	28 (4.7%)
副作用の種類	例数																								
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%)																								
副作用の種類	例数																								
アカシジア	125 (20.8%)																								
体重増加	97 (16.1%)																								
高プロラクチン血症	48 (8.0%)																								
振戦	43 (7.2%)																								
傾眠	28 (4.7%)																								
会社																									

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	申請電子デー タの提出有無
4.2.1.1-01	The Effect of Fluoxetine and Lu AF41156 in the Rat Forced Swim Test		2020年 月 日～ 2020年 月 日		海外	社内資料	参考資料	無
4.2.1.1-02	Effects of Fluoxetine, Alone and in Combination With Lu AF41156, in the Unpredictable Chronic Mild Stress in BALB/c Mice		2020年 月 日～ 2020年 月 日		海外	社内資料	参考資料	無
4.3-01	Assessing Substrates Underlying the Behavioral Effects of Antidepressants Using the Modified Rat Forced Swimming Test	Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I	—	—	—	Neurosci Biobehav Rev. 2005;29(4-5):547-69	—	—
4.3-02	Chronic Mild Stress-Induced Anhedonia: A Realistic Animal Model of Depression	Willner P, Muscat R, Papp M	—	—	—	Neurosci Biobehav Rev. 1992 Winter;16(4):525-34	—	—
4.3-03	Assessing Nest Building in Mice	Deacon RM	—	—	—	Nat Protoc. 2006;1(3):1117-9	—	—
4.3-04	Adjunctive Treatment of Brexpiprazole With Fluoxetine Shows a Rapid Antidepressant Effect in Social Defeat Stress Model: Role of BDNF-TrkB Signaling	Ma M, Ren Q, Yang C, Zhang JC, Yao W, Dong C, et al.	—	—	—	Sci Rep. 2016 Dec 19;6:39209	—	—
4.3-05	Antidepressant Effects of Combination of Brexpiprazole and Fluoxetine on Depression-like Behavior and Dendritic Changes in Mice After Inflammation	Ma M, Ren Q, Yang C, Zhang JC, Yao W, Dong C, et al.	—	—	—	Psychopharmacology (Berl). 2017 Feb;234(4):525-33	—	—
4.3-06	Synergistic Anti-depressive Effect of Combination Treatment of Brexpiprazole and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors on Forced Swimming Test in Mice	Amada N, Hirose T, Suzuki M, Kakumoto Y, Futamura T, Maeda K, et al.	—	—	—	Neuropsychopharmacol Rep. 2023;00:1-5 https://doi.org/10.1002/npr2.12316	—	—
4.3-07	Brexiprazole 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	—	—
4.3-08	Serotonin Receptors Involved in Antidepressant Effects	Artigas F	—	—	—	Pharmacol Ther. 2013 Jan;137(1):119-31	—	—
4.3-09	The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review	Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA	—	—	—	Front Psychiatry. 2017 Mar 17;8:42	—	—

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	申請電子デー タの提出有無
4.3-10	Therapeutic Potential of Selectively Targeting the α_{2C} -Adrenoceptor in Cognition, Depression, and Schizophrenia-New Developments and Future Perspective	Uys MM, Shahid M, Harvey BH	—	—	—	Front Psychiatry. 2017 Aug 14;8:144	—	—
4.3-11	Brexipiprazole 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	—	—
4.3-12	Brexipiprazole has a Low Risk of Dopamine D ₂ Receptor Sensitization and Inhibits Rebound Phenomena Related to D ₂ and Serotonin 5-HT _{2A} Receptors in Rats	Amada N, Akazawa H, Ohgi Y, Maeda K, Sugino H, Kurahashi N, et al.	—	—	—	Neuropsychopharmacol Rep. 2019 Dec;39(4):279-88	—	—
5.3.3.2-01	331-09-221: A Phase 1, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ascending High Doses of OPC-34712 as Adjunctive Therapy in the Treatment of Subjects with Major Depressive Disorder	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	無
5.3.3.2-02	331-12-291: A Phase 1, Multicenter, Randomized, Double-blind, Sequential Cohort, Placebo-controlled Trial to Assess the Safety and Tolerability of Ascending Multiple Oral Doses of Brexpiprazole as Adjunctive Therapy in the Treatment of Elderly Subjects With Major Depressive Disorder	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2012年8月9日 ～ 2013年5月3日	米国4施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.5-01	331-102-2003J: Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling of Brexpiprazole for Prediction of Drug-drug Interaction	大塚製薬株式会社	20██年██月██日 (報告書作成日)	—	日本	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-01	331-102-00058: 大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾール補助療法の有効性及び安全性を評価するプラセボ対照、無作為化、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験	大塚製薬株式会社	2018年7月30日 ～ 2022年7月4日	日本145施設	日本	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-02	331-10-227: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Safety and Efficacy of Two Fixed Doses of OPC-34712 as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder, the Polaris Trial	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2011年6月25日 ～ 2013年9月12日	米国, ドイツ, ウクライナなど92施設	海外	社内資料	参考資料	無

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	申請電子データ の提出有無
5.3.5.1-03	331-10-228: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Safety and Efficacy of Fixed-dose OPC-34712 as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder, the Pyxis Trial	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2011年7月25日 ～ 2013年5月2日	カナダ, フランス, ポーランド, スロバキア, 米国など59施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-04	331-12-282: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo- and Active Comparatorcontrolled Trial of Flexible-dose Brexpiprazole (OPC-34712) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder, the Delphinus Trial	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2012年12月4日 ～ 2016年11月10日	米国, ロシア, ポーランドなど75施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-05	331-13-214: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of the Safety and Efficacy of Fixed-dose Brexpiprazole (OPC-34712) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder With and Without Anxious Distress	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2014年7月9日 ～ 2016年5月20日	ドイツ, ハンガリー, ポーランド, スロバキア及び米国の51施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-06	14570A: Interventional, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, flexible-dose long-term study to evaluate the maintenance of efficacy and safety of 1 to 3 mg/day of brexpiprazole as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder with an inadequate response to antidepressant treatment		2013年5月28日 ～ 2016年6月8日	ドイツ, ポーランド, ウクライナ, ロシア, 米国など112施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-07	331-08-211: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of OPC-34712 as Adjunctive Therapy in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2009年6月15日 ～ 2010年6月21日	米国50施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-08	331-09-222: A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of the Safety and Efficacy of OPC-34712 (1 to 3 mg/day) as Adjunctive Therapy in the Treatment of Adults with Major Depressive Disorder	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2010年3月1日 ～ 2011年11月21日	米国44施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2-01	331-102-00059: 大うつ病性障害患者を対象としたブレクスピプラゾール補助療法の長期安全性及び有効性を評価する多施設共同非盲検試験	大塚製薬株式会社	2018年10月4日 ～ 2021年4月13日	日本108施設	日本	社内資料	評価資料	有

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	申請電子データ の提出有無
5.3.5.2-02	331-10-238: A Long-term, Phase 3, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral OPC-34712 as Adjunctive Therapy in Adults with Major Depressive Disorder, the Orion Trial	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2011年10月7日 ～ 2017年5月18日	カナダ, フランス, ドイツ, 米国など188施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2-03	16160A: Interventional, open-label, flexible-dose, long-term study to evaluate the safety and tolerability of brexpiprazole as adjunctive treatment in elderly patients with major depressive disorder with an inadequate response to antidepressant treatment		2015年3月16日 ～ 2016年6月1日	エストニア, フィンランド, 米国など34施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2-04	331-08-212: A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Safety and Tolerability of Oral OPC-34712 as Adjunctive Therapy in Adult Patients with Major Depressive Disorder	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2009年9月29日 ～ 2012年11月28日	米国74施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-01	Brexiprazole Summary of Clinical Safety Supporting Documentation	Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.	—	—	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-02	CTD用国内有効性解析	大塚製薬株式会社	—	—	日本	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-03	CTD用国内安全性解析	大塚製薬株式会社	—	—	日本	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-04	CTD用海外有効性解析	大塚製薬株式会社	—	—	日本	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-05	CTD用海外安全性解析	大塚製薬株式会社	—	—	日本	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-06	薬物動態の統合解析報告書	大塚製薬株式会社	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	日本	社内資料	評価資料	無
5.3.6-01	Periodic safety update report (20 to 20)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.7-01	副作用発現症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
5.3.7-02	重篤な有害事象症例一覧表 (死亡例一覧表を含む)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
5.3.7-03	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料	—
5.4-01	How do you define remission?	Lecrubier Y	—	—	—	Acta Psychiatr Scand. 2002;106(Suppl 415):7-11.	—	—

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	申請電子デー タの提出有無
5.4-02	平成29 年患者調査	厚生労働省	—	—	—	[internet] . 2017 年 [2022 年7 月22 日接続] . 接続先 : http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/index.html	—	—
5.4-03	精神疾患の有病率等に関する大規模疫学調査研究：世界精神保健日本調査セカンド 総合研究報告書	川上 憲人	—	—	—	2016.	—	—
5.4-04	気分障害と自殺	高橋 祥友	—	—	—	臨床精神医学. 2000 ; 29 (8) : 877-84.	—	—
5.4-05	令和3 年中における自殺の状況	厚生労働省自殺対策推進室, 警察庁生活安全局生活安全企画課	—	—	—	[internet] . 2022 年3 月15 日 [2022 年7 月22 日接続] . 接続 先 : https://www.mhlw.go.jp/content/R3kakutei01.pdf	—	—

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	申請電子デー タの提出有無
5.4-06	Preventing suicide: A global imperative	World Health Organization	—	—	—	[internet]. 2014 Aug 17 [cited 2022 Jun 22]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564779	—	—
5.4-07	自殺・うつ対策の経済的便益（自殺やうつによる社会的損失）	厚生労働省	—	—	—	[internet] . 2010 年9 月7 日 [2022 年7 月22 日接続] . 接続先 : http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000qvsy.html	—	—
5.4-08	うつ病治療ガイドライン	日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会	—	—	—	第2版. 東京 : 医学書院 ; 2017.	—	—
5.4-09	SSRI・SNRI に治療抵抗性うつ病の治療方法に関する研究	井上 猛, 北市 雄士, 本田 稔, 田中 輝明, 鈴木 克治, 中川 伸 ほか	—	—	—	精神経誌. 2003 ; 105 : 1318.	—	—
5.4-10	Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis	McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR	—	—	—	Lancet. 2012;379:721-8.	—	—
5.4-11	うつ病治療におけるドパミンの役割	上島 国利, 渡部 芳徳, 中山 和彦	—	—	—	Prog Med. 2010 ; 30 : 2371-8 .	—	—
5.4-12	うつ病のアルゴリズム治療	吉野 相英	—	—	—	精神経誌. 2009 ; 111 (6) : 692-9.	—	—

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 品質に関する文書

第4部 4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬理学的薬物相互作用試験

4.2.2 薬物動態試験

4.2.3 毒性試験

第5部 5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書