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

に関する資料

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

大塚製薬株式会社

レキサルティ錠 1 mg
レキサルティ錠 2 mg
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 7
引用文献 8

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）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

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 D_2 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 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，アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション（以降，AD アジテーション）を有する患者を対象として日本で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の 331-102-00088 試験（以降，88 試験）及びその継続試験の 331-102-00184 試験（以降，184 試験）の 2 試験より，AD アジテーションを有する患者に対するブレクスピプラゾール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，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行われている。

本申請の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

試験項目 ＼ 試験実施期間				[redacted]
有効性及び安全性試験	第Ⅱ/Ⅲ相	国内	プラセボ対照二重盲検試験（331-102-00088）	
	第Ⅲ相	海外	プラセボ対照二重盲検試験（331-12-283）	
			プラセボ対照二重盲検試験（331-14-213）	
			可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（331-12-284）	
		国内	継続投与試験（331-102-00184）	
		海外	継続投与試験（331-201-00182）	
			安全性観察試験（331-13-211）	

：評価資料　：参考資料

（20[redacted]年[redacted]月現在）

図 1.5-1　　開発の経緯図（臨床試験）

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

AD アジテーションを有する患者を対象とした国内臨床試験成績から，以下のブレクスピプラゾールの特徴及び有用性が示された。

(1)　AD アジテーションの改善

88 試験では，主要評価項目である CMAI 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量で，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 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（ブレクスピプラゾール 1 mg 群：$p = 0.0175$，2 mg 群：$p < 0.0001$），その改善効果は 1 mg 群と比較して 2 mg 群で大きかった。CMAI サブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアの評価でも，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）の 1 mg 群を除き，すべてのサブスケールで 1 mg 群，2 mg 群ともにプラセボ群と比較して改善が認められた。Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）の 1 mg 群でもプラセボ群と比較して数値的な改善が認められ，ブレクスピプラゾールが多種多様なアジテーションの症状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 CGI-S スコア及び CGI-I スコア，探索的評価項目である CMAI 反応率，CGI-I 反応率，NPI/NPI-NH 合計スコア及び NPI/NPI-NH の Agitation/Aggression スコアでも主要評価項目と同様の有効性が確認され，主要評価項目の結果を支持する結果が得られた。

なお，海外で実施した 331-14-213 試験（以降，213 試験）の有効性解析対象集団でのブレクスピプラゾール群及び 331-12-283 試験（以降，283 試験）の有効性解析対象集団のブレクスピプラゾール 2 mg 群でも，プラセボ群と比較して CMAI 合計スコアの統計学的に有意な改善が示された。また，213 試験の有効性解析対象集団のブレクスピプラゾール群ではすべての CMAI サブスケールで改善が認められた。海外試験の結果からもブレクスピプラゾールが多種多様なアジテーションの症状に有効であることが示された。

以上の結果から，ブレクスピプラゾールが AD アジテーションを改善すること，その効果は 1 mg 群と比較して 2 mg 群で大きいことが示された。また，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションの多種多様な症状に有効であることも示された。

(2)　効果発現の早さ

88 試験の CMAI 合計スコアのベースラインからの変化量を時期別にみると，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともに Week 2 より CMAI 合計スコアの減少が認められ，ブレクスピプラゾール 1 mg 群では Week 8 から，2 mg 群では Week 4 からプラセボ群と比較して改善が認められた。2 mg へ増量後の最初の CMAI の評価である Week 4 以降に 1 mg 群と比較して 2 mg 群で大きな改善が認められ，2 mg への増量によって，より早期に治療効果が得られることが示された。

以上の結果から，ブレクスピプラゾールの投与では早期からの効果発現が期待できること，効果発現の時期は 1 mg 群と比較して 2 mg でより早期であることが示された。早期からアジテーションを改善することは，薬物療法を必要とする AD アジテーション患者にとってのベネフィットになり得ると考える。また，AD アジテーション患者のうち攻撃性の高い患者では，自分自身や他者を危険にさらす可能性があり，特に早い効果発現が求められることから，早期からの症状改善がより大きなベネフィットになると考える。

(3) 介護者の負担の軽減

88 試験では，NPI-D 及び NPI-NH-OD を合わせた NPI/NPI-NH-Distress を用いて，介護者の精神的負担又は職業負担度を評価した。

NPI/NPI-NH-Distress 合計スコアのベースラインから Week 10 の変化量では，ブレクスピプラゾール 2 mg 群でプラセボ群と比較して改善が認められ，1 mg 群では数値的に改善した。NPI/NPI-NH-Distress の Agitation/Aggression スコアでも，ベースラインから Week 10 の変化量で，ブレクスピプラゾール 1 mg 群及び 2 mg 群ともにプラセボ群と比較して改善が認められた。これらの結果から，ブレクスピプラゾール投与により介護者負担が軽減することが示された。

アジテーションの発現は介護者への身体的及び精神的負担が大きく，ときには患者と介護者との関係性の崩壊に繋がるなど，問題視されている [1,2]。また，介護者の負担が増大することによって，患者の焦燥や攻撃行動が増加するともいわれている [2]。

ブレクスピプラゾールの投与により介護者負担が軽減することは，患者自身の症状の安定や患者と介護者の良好な関係性の維持に繋がり，より適切な介護に貢献できると考えられることから，ブレクスピプラゾールによるアジテーション治療の大きなベネフィットになり得ると考える。

(4) 24 週間の長期投与での効果の持続

184 試験のブレクスピプラゾール群継続例は 88 試験の 10 週間及び 184 試験の 14 週間で計 24 週間のブレクスピプラゾール投与を受けた。ブレクスピプラゾール群継続例の CMAI 合計スコアは 88 試験のベースラインから Week 24 まで減少し，改善効果が 24 週間持続することが示された。また投与期間が長くなるにつれて発現割合が高くなる傾向がある有害事象は認められず，忍容性は良好であると考えられた。

実臨床では 3 ヵ月を超えて抗精神病薬を投与される AD 患者が一定数存在する [3]。ブレクスピプラゾールの 24 週間投与での効果の持続及び良好な忍容性が確認されたことは，3 ヵ月を超えるブレクスピプラゾールの投与を必要とする AD アジテーション患者にとって有益な情報になり得ると考える。

(5) 主要なベネフィットのまとめ

ブレクスピプラゾールは AD アジテーションを有意に改善し，AD アジテーションの多種多様な症状に有効であった。改善効果は投与早期から認められた。また，アジテーションの発現により増大する介護者の負担も軽減した。さらに，24 週間の投与でも効果が減弱することなく維

持された。

以上から，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションの治療に大いに貢献できると考える。

1.5.2.2 ブレクスピプラゾールの治療上の位置付け

アジテーションを含む BPSD の治療には薬物療法と非薬物療法があり，非薬物療法を第一選択として優先的に行うこと，非薬物療法で十分な効果が認められない場合に薬物療法を検討することが推奨されている[4,5]。また，自分自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性が認められるなどの場合には薬物療法を優先して行うべきとされている[4]。しかしながら，国内で AD アジテーションを効能又は効果として承認された薬剤はない。国内のガイドライン[4,5]で使用が推奨されている薬剤であってもいずれも適応外使用であり，有効性に対する科学的根拠が不十分である場合や高齢者に投与した際，死亡，認知機能低下，脳血管障害，心血管障害など様々な有害事象の発現リスクが高まる場合があることから[4,6,7,8]，十分なエビデンスに基づく有効性が確認され，標準的な用法及び用量や使用上の注意が整備された薬剤が必要であると考えられる。

非定型抗精神病薬は，アジテーションを含む多種多様な症状への効果が期待されている[4,5]。向精神病薬を処方された AD 患者の約 21%に抗精神病薬が処方されていたとの報告[9,10]やかかりつけ医の半数以上が BPSD に対して抗精神病薬を処方していたとの報告[5]があること，クエチアピン，ハロペリドール，ペロスピロン及びリスペリドンについて，保険適応外使用となるが，「原則として，器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合，当該使用事例を審査上認める」との通知が厚生労働省から出されている[5,6]ことから，薬物療法を必要とする AD アジテーション患者にとって，抗精神病薬は重要な治療選択肢の 1 つとなっている。

これらのことから，抗精神病薬による治療が必要な患者が存在しているものの，国内で AD アジテーションを効能又は効果として承認された薬剤がないことから，AD アジテーションに対して有効かつ安全に使用できる治療薬を開発することは，重要なアンメットメディカルニーズであると考える。

アジテーションは，前頭前野及び扁桃体を含む重要な脳領域の異常が，セロトニン神経系の欠損及びドパミン神経系の調節不全を伴うノルアドレナリンの活動亢進を引き起こすことで生じていると示唆されている[11,12,13,14]。

ブレクスピプラゾールは，セロトニン - ドパミン アクティビティ モデュレーターとしてセロトニン - ドパミン神経系を調節するとともに，アドレナリン受容体に対しても親和性を有しており，AD アジテーションに対する詳細な作用機序は不明であるが，これらの複合的な作用を介して症状を改善することが期待される。また，国内に先行して海外で実施された AD アジテーション患者を対象としたブレクスピプラゾールの 2 つの検証試験から，有効性と良好な安全性が示された。

これらのことから，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションを改善し，良好な安全性プロファイルを示す AD アジテーション治療薬になる可能性があると考え，国内での臨床試験を開始することとした。

国内試験の結果から，ブレクスピプラゾールは AD アジテーションを改善することが示され

た。アジテーション改善効果は本剤投与早期から認められ，24 週間投与でも維持された。また，AD アジテーションの発現で問題となる介護者の負担の軽減に繋がり，高いベネフィットを有すると考える。

一方，着目したリスクについては事象のほとんどが軽度又は中等度で，高度な事象及び重篤な事象は限られており，投与中止に至った事象の多くで回復又は軽快が確認された。死亡例も限られており，長期投与でリスクが高まる傾向も認められなかったことから，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与で臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えた。

以上，AD アジテーション患者へのブレクスピプラゾール投与のベネフィットはリスクを上回ると判断した。ブレクスピプラゾールは無作為化臨床試験成績を基に AD アジテーションの効能又は効果を取得した唯一の治療薬となり，抗精神病薬の中で第一選択薬として，これまで治療薬がなかった AD アジテーションのアンメットメディカルニーズに貢献できると考える。

引用文献

1 社会福祉法人東北福祉会 認知症介護研究・研修仙台センター 編．専門職のための認知症の本人と家族が共に生きることを支える手引き 2,400 人の家族の声からつくる家族等介護者支援必携．東京：株式会社ワールドプランニング；2018.

2 アメリカ精神医学会．BPSD に対する抗精神病薬治療ガイドライン 認知症の焦燥や精神病症状に対して．新井平伊 監訳．東京：株式会社ワールドプランニング；2017.

3 Arai H, Nakamura Y, Taguchi M, Kobayashi H, Yamauchi K, Schneider LS, et al. Mortality risk in current and new antipsychotic Alzheimer's disease users: Large scale Japanese study. Alzheimers Dement. 2016;12:823-30.

4 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編．認知症疾患診療ガイドライン 2017．日本神経学会 監修．東京：医学書院；2017.

5 認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究班．かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神病使用ガイドライン（第 2 版）.

6 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編．高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015．東京：日本老年医学会；2015.

7 U.S. Food and Drug Administration. FDA public health advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances.

8 Kuehn BM. FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. JAMA. 2005;293:2462.

9 Okumura Y, Togo T, Fujita J. Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010. Int Psychogeriatr. 2014;27:407-15.

10 Okumura Y, Togo T, Fujita J. Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010－Corrigendum. Int Psychogeriatr. 2014;27:417-8.

11 Gannon M, Wang Q. Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame. Brain Res. 2019;1702:12-6.

[12] Lanctot KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. Alzheimers Dement (N Y). 2017;3:440-9.

[13] Liu KY, Stringer AE, Reeves SJ, Howard RJ. The neurochemistry of agitation in Alzheimer's disease: a systematic review. Ageing Res Rev. 2018;43:99-107.

[14] Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? Mol Aspects Med. 2015;43-44:25-37.

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，2024 年 6 月現在，日本，米国，欧州，カナダ他 60 以上の国又は地域で承認されている。また，本申請の「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動」に関連する効能又は効果においては，米国（2023 年 5 月承認）をはじめ，カナダ（2024 年 1 月承認），フィリピンで承認されている。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 • アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療 使用制限： アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対する REXULTI の頓用での使用は適応外である。
用法・用量	**投与情報** REXULTI を食前食後を問わず 1 日 1 回経口投与する。 **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，0.5 mg 又は 1 mg 1 日 1 回の投与が推奨される。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）。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）における推奨用量 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，1 日 1 回 1 mg の 1～4 日目の投与が推奨される。5～7 日目に 2 mg 1 日 1 回に増量する。8 日目に臨床効果と忍容性に基づき最大推奨用量の 4 mg 1 日 1 回まで増量することができる。目標用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。 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，1 日 1 回 0.5 mg の 1～4 日目の経口投与が推奨される。5～7 日目に 1 mg/日に増量し，8 日目に臨床効果と忍容性に基づき 2 mg/日まで増量する。増量は週 1 回，1 mg ごとに実施することができる。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。 **アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションにおける推奨用量** アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療における REXULTI の開始用量として，1 日 1 回 0.5 mg の 1～7 日目の投与が推奨される。8～14 日目に 1 mg 1 日 1 回に増量し，15 日目に 2 mg 1 日 1 回に増量する。目標用量として 2 mg 1 日 1 回が推奨される。2 mg の投与開始後 14 日以降は，臨床効果と忍容性に基づき，最大推奨用量の 3 mg 1 日 1 回まで増量することができる。
備考	2023 年 5 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 without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease. (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	5/2023
Indications and Usage (1)	5/2023
Dosage and Administration (2.1, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6)	5/2023
Warnings and Precautions (5.1, 5.3, 5.4, 5.6, 5.9, 5.14)	5/2023

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)
- Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease (1, 14.3)

  Limitations of Use: REXULTI is not indicated as an as needed ("prn") treatment for agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer REXULTI once daily with or without food. (2, 12.3)

Indication	Starting Dosage	Recommended Target Dosage	Maximum Dosage
MDD Adults (2.2)	0.5 mg/day or 1 mg/day	2 mg/day	3 mg/day
Schizophrenia Adults (2.3)	1 mg/day	2 to 4 mg/day	4 mg/day
Schizophrenia Pediatric (13 - 17 years) (2.3)	0.5 mg/day	2 to 4 mg/day	4 mg/day
Agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease (2.4)	0.5 mg/day	2 mg/day	3 mg/day

- *Moderate to Severe Hepatic Impairment:* Maximum recommended dosage is 2 mg once daily for patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease and 3 mg once daily for patients with schizophrenia. (2.5)
- *CrCl<60 mL/minute:* Maximum recommended dosage is 2 mg once daily for patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease and 3 mg once daily for patients with schizophrenia. (2.6)
- See Full Prescribing Information for dosage modifications for CYP2D6 poor metabolizers and for concomitant use with CYP inhibitors or inducers. (2.7)

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, somnolence, and akathisia (≥5% and at least twice the rate for placebo)
- *Schizophrenia*: Weight increased (≥4% and at least twice the rate for placebo)
- *Agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease:* Nasopharyngitis, dizziness (≥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 (2.7)
Strong CYP2D6* or CYP3A4 inhibitors	Administer half of recommended dosage.
Strong/moderate CYP2D6 with Strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dosage.
Known CYP2D6 poor metabolizers taking strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dosage.
Strong CYP3A4 inducers	Double the recommended dosage 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: 5/2023

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 Administration Information
- 2.2 Recommended Dosage for Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (Adults)
- 2.3 Recommended Dosage for Treatment of Schizophrenia (Adults and Pediatric Patients 13 to 17 Years)
- 2.4 Treatment of Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease
- 2.5 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment
- 2.6 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.7 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
- 14.3 Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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 without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease *[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
- Treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease

Limitations of Use:

REXULTI is not indicated as an as needed ("prn") treatment for agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease *[see Clinical Studies (14.3)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Information

Administer REXULTI orally, once daily with or without food *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*

2.2 Recommended Dosage for Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (Adults)

The recommended starting REXULTI dosage for the adjunctive treatment of MDD in adults is 0.5 mg or 1 mg once daily .Titrate to 1 mg once daily, then titrate to the target dosage of 2 mg once daily (based on the patient's clinical response and tolerability, increase the dosage at weekly intervals). The maximum recommended daily dosage is 3 mg. Periodically reassess to determine the continued need and appropriate dosage for treatment.

2.3 Recommended Dosage for Schizophrenia (Adults and Pediatric Patients 13 to 17 Years)

Adults

The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of schizophrenia in adults is 1 mg once daily on Days 1 to 4. Titrate to 2 mg once daily on Day 5 through Day 7. On Day 8, the dosage can be increased to the maximum recommended daily dosage of 4 mg based on clinical response and tolerability. The recommended target dosage is 2 mg to 4 mg once daily.

Pediatric Patients (13 to 17 years of age)

The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of schizophrenia in pediatric patients 13 to 17 years of age is 0.5 mg taken orally once daily on Days 1 to 4. On Days 5 through 7, titrate to 1 mg per day and on Day 8 titrate to 2 mg based on clinical response and tolerability. Weekly dose increases can be made in 1 mg increments. A recommended target dosage is 2 to 4 mg once daily. The maximum recommended daily dosage is 4 mg.

2.4 Recommended Dosage for Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

The recommended starting REXULTI dosage for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease is 0.5 mg taken once daily on Days 1 to 7. Increase the dosage on Days 8 through 14 to 1 mg once daily, and on Day 15 to 2 mg once daily. The recommended target dose is 2 mg once daily. The dosage can be increased to the maximum recommended daily dosage of 3 mg once daily after at least 14 days, based on clinical response and tolerability.

2.5 Recommended Dosage in Patients with Hepatic Impairment

The maximum recommended dosage in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥7) is *[see Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

> 2 mg once daily in patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, and
>
> 3 mg orally once daily in patients with schizophrenia

2.6 Recommended Dosage in Patients with Renal Impairment

The maximum recommended dosage in patients with creatinine clearance CrCl<60 mL/minute is *[see Use in Specific Populations (8.8), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

> 2 mg orally once daily in patients with MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease and
>
> 3 mg orally once daily in patients with schizophrenia

2.7 Dosage Modifications for CYP2D6 Poor Metabolizers and for Concomitant Use with CYP Inhibitors or Inducers

Dosage modifications are recommended in patients who are known cytochrome P450 (CYP) 2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors, CYP2D6 inhibitors, or strong CYP3A4 inducers (see Table 1). If the concomitant drug is discontinued, adjust the REXULTI dosage to its original level. If the concomitant 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 Modifications of REXULTI for CYP2D6 Poor Metabolizers and for Concomitant Use with CYP3A4 Inhibitors, CYP2D6 Inhibitors, or CYP3A4 Inducers

Factors	Adjusted REXULTI Dosage
CYP2D6 Poor Metabolizers	
CYP2D6 poor metabolizers	Administer half of the recommended dosage.
Known CYP2D6 poor metabolizers taking strong/moderate	Administer a quarter of the recommended

Table 1 Dosage Modifications of REXULTI for CYP2D6 Poor Metabolizers and for Concomitant Use with CYP3A4 Inhibitors, CYP2D6 Inhibitors, or CYP3A4 Inducers

Factors	Adjusted REXULTI Dosage
CYP3A4 inhibitors	dosage.
Patients Taking CYP2D6 Inhibitors and/or CYP3A4 Inhibitors	
Strong CYP2D6 inhibitors*	Administer half of the recommended dosage.
Strong CYP3A4 inhibitors	Administer half of the recommended dosage.
Strong/moderate CYP2D6 inhibitors with strong/moderate CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of the recommended dosage.
Patients Taking CYP3A4 Inducers	
Strong CYP3A4 inducers	Double the recommended dosage over 1 to 2 weeks.

*In the clinical studies examining the use of REXULTI for the adjunctive 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 the 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 without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease *[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 24 years of age 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 without agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease *[see Boxed Warning, Warnings and Precautions (5.1)]*.

5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), a potentially fatal symptom complex, 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 (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis and cardiac dysrhythmia). 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 impossible to predict which patients will 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 appear to increase as the duration of treatment and the cumulative dose increases. The syndrome can develop after relatively brief treatment periods, 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 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 occurrence of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who suffer from a chronic illness that 1) is known to respond to antipsychotic drugs and 2) for whom alternative, equally 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. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient treated with 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.

<u>Hyperglycemia and Diabetes Mellitus</u>

Hyperglycemia and diabetes mellitus, in some cases extreme and associated with diabetic ketoacidosis hyperosmolar coma or death, have 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.

Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder: In the 6-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies 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 studies 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.

Schizophrenia 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.

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease: In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose studies in patients (51 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, the proportions of patients with shifts in fasting glucose from normal (<100 mg/dL) to high (≥126 mg/dL) or impaired (≥100 and <126 mg/dL) to high were similar in patients treated with REXULTI (14%) and patients treated with placebo (16%).

Of the patients who were previously treated with REXULTI for 12-weeks and continued into a 12-week, active-treatment extension study, 15% of patients with normal baseline fasting glucose experienced a shift from normal (<100 mg/dL) to high (≥126 mg/dL) fasting glucose while taking REXULTI; 30% of patients with impaired fasting glucose experienced shifts from impaired fasting glucose (≥100 and <126 mg/dL) to high fasting glucose. Combined, 20% of patients with normal or impaired fasting glucose experienced shifts to high fasting glucose.

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.

Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder: In the 6-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies 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 Studies

Proportion of Patients with Shifts Baseline to Post-Baseline				
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 studies 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 Studies in Adult Patients

Proportion of Patients with Shifts Baseline to Post-Baseline				
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.

Schizophrenia [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).

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease: In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients (55 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, changes in total cholesterol, LDL cholesterol, and HDL cholesterol were similar in REXULTI- and placebo-treated patients.

Table 5 shows the proportions of patients with changes in fasting triglycerides in REXULTI- and placebo-treated patients.

Table 5 Change in Fasting Triglycerides in the 12-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease Studies				
Proportion of Patients with Shifts Baseline to Post-Baseline				
Triglycerides	Placebo	1 mg/day	2 mg/day	3 mg/day
Normal to High (<150 and 200 to <500 mg/dL)	6% (10/157)*	9% (9/99)*	13% (17/133)*	6% (6/94)*
Borderline to High (150 and <200mg/dL to 200 and <500 mg/dL)	12% (3/26)*	33% (2/6)*	28% (7/25)*	26% (6/23)*
Normal/Borderline to High (<200 mg/dL to 200 and <500 mg/dL)	7% (13/183)*	11% (11/105)*	15% (24/158)*	10% (12/117)*

*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

Of the patients who were previously treated with REXULTI for 12 weeks and continued into a 12-week, active-treatment extension study, 9% of patients taking REXULTI showed shifts in baseline fasting total cholesterol from normal (<200 mg/dL) to high (≥240 mg/dL), and 16% of patients taking REXULTI showed shifts in baseline HDL cholesterol from normal to low (≥40 to <40 mg/dL). Of the patients with normal baseline triglycerides, 18% experienced shifts from normal (<150 mg/dL) to high (200 to <500 mg/dL).

Weight Gain

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

Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder: Table 6 shows weight gain data at last visit and percentage of adult patients with ≥7% increase in body weight at endpoint from the 6-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients with MDD.

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

	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 ≥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 ≥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 ≥7% increase in body weight, and 4% demonstrated a ≥7% decrease in body weight.

Schizophrenia (Adults): Table 7 shows weight gain data at last visit and percentage of adult patients with ≥7% increase in body weight at endpoint from the 6-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in adult patients with schizophrenia.

Table 7 Increases in Body Weight in the 6-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose Schizophrenia Studies 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 ≥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 ≥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 ≥7% increase in body weight, and 10% demonstrated a ≥7% decrease in body weight.

Schizophrenia [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 study, 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.

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease: In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients (51 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, the proportion of the patients with a ≥7% increase in body weight (kg) at any visit were 2% in REXULTI compared to 0% in placebo group.

In patients who were previously treated with REXULTI for 12 weeks and who continued into a 12-week, active-treatment extension study, there was no mean change in weight (kg) from baseline to last visit in association with REXULTI. In this extension study, 4% of patients demonstrated ≥7% increase in body weight, and 5% demonstrated a ≥7% decrease in body weight from baseline to last visit.

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 $<1000/mm^3$ 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%). In 12-week, placebo-controlled clinical studies of REXULTI in patients with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, the incidence of orthostatic hypotension-related adverse reactions in patients treated with REXULTI compared to patients treated with placebo included: dizziness (3% versus 3%), orthostatic hypotension (1% versus 1%), and syncope (0.2% versus 0.8%).

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 studies.

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 studies 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 studies 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.

In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in patients (51 to 90 years of age) with agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, somnolence (including sedation) was reported in 3% of patients treated with REXULTI compared to 1% of patients treated with placebo.

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.

Adjunctive Treatment in Major Depressive Disorder (MDD)

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 studies 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.

Adverse Reactions in REXULTI Studies for Adjunctive MDD in Adults

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

Table 8 Adverse Reactions in ≥2% of REXULTI-Treated Patients and Greater than Placebo in Pooled 6-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose Adjunctive MDD Studies in Adults (Study 1 and Study 2)

		REXULTI			
	Placebo (N=411) %	**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

Dose-Related Adverse Reactions in the Adjunctive MDD Studies

In Studies 1 and 2, among the adverse reactions that occurred at ≥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 studies in which REXULTI was administered at daily doses of 1 mg, 2 mg, and 4 mg *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More in Patients Treated with REXULTI for Schizophrenia

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

Table 9 Adverse Reactions in ≥2% of REXULTI-Treated Patients and Greater than Placebo in Pooled 6-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose Schizophrenia Studies in Adult Patients (Study 3 and Study 4)

		REXULTI			
	Placebo (N=368) %	**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

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

The safety of REXULTI was evaluated in 503 patients (51 to 90 years of age), with a probable diagnosis of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, who participated in two 12-week placebo-controlled, fixed-dose clinical studies in which REXULTI was administered at daily doses of 2 mg to 3 mg *[see Clinical Studies (14.3)]*.

Discontinuation of Treatment Due to Adverse Reactions

In two 12-week placebo-controlled, fixed-dose, clinical studies, a total of 5.6% (28/503) of patients treated with REXULTI and 4.8% (12/251) of patients treated with placebo discontinued due to adverse reactions.

Adverse Reactions Occurring at an Incidence of 2% or More in Patients Treated with REXULTI for Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

Adverse reactions associated with REXULTI (incidence ≥2% and greater than placebo) during the 12-week fixed-dose clinical studies in geriatric patients for treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease are shown in Table 10.

Table 10 Adverse Reactions in ≥2% of REXULTI-Treated Patients and Greater than Placebo in Pooled 12-Week Placebo-Controlled, Fixed-Dose Agitation Associated with Dementia due to Alzheimer's Disease Studies (Study 6 and Study 7)

		REXULTI			
	Placebo (N=251) %	**1 mg/day* (N=137) %**	**2 mg/day (N=213) %**	**3 mg/day (N=153) %**	**ALL REXULTI (N=503) %**
Infections and Infestations					
Nasopharyngitis	2	4	2	3	3
Urinary Tract Infection	1	2	3	3	3
Nervous System Disorders					
Dizziness[†]	2	1	5	3	3
Headache	8	9	9	7	8
Somnolence[‡]	1	2	3	4	3
Psychiatric Disorders					
Insomnia[§]	3	5	5	2	4

*1 mg once day REXULTI dosage is not a recommended dosage for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

[†]Dizziness and Vertigo are grouped to Dizziness

[‡]Sedation and somnolence are group to somnolence.

[§]Initial insomnia and insomnia are grouped to insomnia

Extrapyramidal Symptoms

Adjunctive Treatment of 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%).

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

The incidence of reported EPS-related adverse reactions, excluding akathisia, was 3% for REXULTI-treated patients versus 2% for placebo-treated patients. The incidence of akathisia events for REXULTI-treated patients was 1% versus 0% for placebo-treated patients.

In the 12-week placebo-controlled, fixed-dose studies in agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, 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 SAS (6% versus 2%).

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.

Reference ID: 5171549

Other Adverse Reactions Observed during Clinical Trial Evaluation of REXULTI

Other adverse reactions (≥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

Investigations: Blood Prolactin Increased

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: Myalgia

Psychiatric Disorders: Abnormal Dreams

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

See Table 11 for clinically important drug interactions with REXULTI.

Table 11 Clinically Important Drug Interactions with REXULTI

Strong CYP3A4 Inhibitors	
Clinical Impact:	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)]*.
Intervention:	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP3A4 inhibitor, reduce the REXULTI dosage *[see Dosage and Administration (2.7)]*.
Strong CYP2D6 Inhibitors	
Clinical Impact:	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)]*.
Intervention:	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP2D6 inhibitor, reduce the REXULTI dosage *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

Both CYP3A4 Inhibitors and CYP2D6 Inhibitors	
Clinical Impact:	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)]*.
Intervention:	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 (2.7)]*.
Strong CYP3A4 Inducers	
Clinical Impact:	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)]*.
Intervention:	With concomitant use of REXULTI with a strong CYP3A4 inducer, increase the REXULTI dosage *[see Dosage and Administration (2.7)]*.

*In the clinical studies 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/m^2 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/m^2 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 of REXULTI 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

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)]*.

Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (MDD) and Schizophrenia

Of the total number of REXULTI-treated patients in the clinical studies for the adjunctive therapy to antidepressants for MDD and for schizophrenia, 248 (3%) were 65 years of age and older (which included 45 (18%) patients who were 75 years of age and older). Clinical studies of REXULTI in these patients did not include sufficient numbers of patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger adult patients. In general, dosage selection for the treatment of MDD or schizophrenia in a geriatric 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.

Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

The total number of REXULTI-treated patients 65 years of age and older in the clinical studies for agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease (Studies 6 and 7) was 448 (86%) including 170 (33%) patients 65 to 74 years of age, 228 (44%) patients 75 to 84 years of age, and 50 (10%) patients 85 years of age and older *[see Clinical Studies (14.3)]*.

In clinical studies of REXULTI for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease did not include sufficient numbers of younger adult patients to determine if patients 65 years of age and older respond differently than younger adult patients.

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 (2.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic Impairment

The maximum recommended dosage in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score ≥7) is lower than those with mild hepatic impairment and those with normal hepatic function *[see Dosage and Administration (2.4)]*. Patients with moderate to severe hepatic impairment 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 .

8.8 Renal Impairment

The maximum recommended dosage in patients with CrCl<60 mL/minute is lower than those with mild renal impairment and those with normal renal function *[see Dosage and Administration (2.6)]*. Patients with renal

impairment 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.

8.9 Other Specific Populations

The recommended dosage for REXULTI is the same in males and females, in different racial groups, and in smokers and nonsmokers *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

REXULTI contains brexpiprazole, which is not a controlled substance.

9.2 Abuse

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

9.3 Dependence

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

10 OVERDOSAGE

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

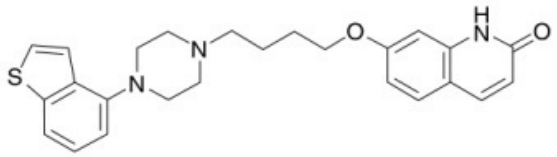
Management of a REXULTI overdose should concentrate on supportive therapy, maintaining an adequate airway, oxygenation and ventilation, and management of symptoms. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers. Consider contacting the Poison Help Line (1-800-222-1222) or a medical toxicologist for additional overdosage management recommendations.

Oral activated charcoal and sorbitol (50 g/240 mL), administered one hour after ingesting oral REXULTI, 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.

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(1*H*)-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 REXULTI in the adjunctive treatment of major depressive disorder, treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, or treatment of schizophrenia is unknown. However, the efficacy of REXULTI may be mediated through a combination of partial agonist activity at serotonin 5-HT_{1A} and dopamine D_2 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-HT_7 (3.7 nM), dopamine D_2 (0.30 nM), D_3 (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}, D_2, and D_3 receptors and as an antagonist at 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, and α_{2C} receptors. Brexpiprazole also exhibits affinity for histamine H_1 receptor (19 nM) and for muscarinic M_1 receptor (67% inhibition at 10 μM).

Cardiac Electrophysiology

At a dose 3 times the MRHD for the treatment of schizophrenia and 4 times the MRHD for adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of MDD or agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease, 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 ± 0.42 L/kg), indicating extravascular distribution. Brexpiprazole is highly protein bound in plasma (greater than 99%) to serum albumin and α1-acid glycoprotein, and its protein binding is not affected by renal or hepatic impairment. Based on results of *in vitro* studies, brexpiprazole protein binding is not affected by warfarin, diazepam, or digitoxin.

Elimination

Metabolism

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

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

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

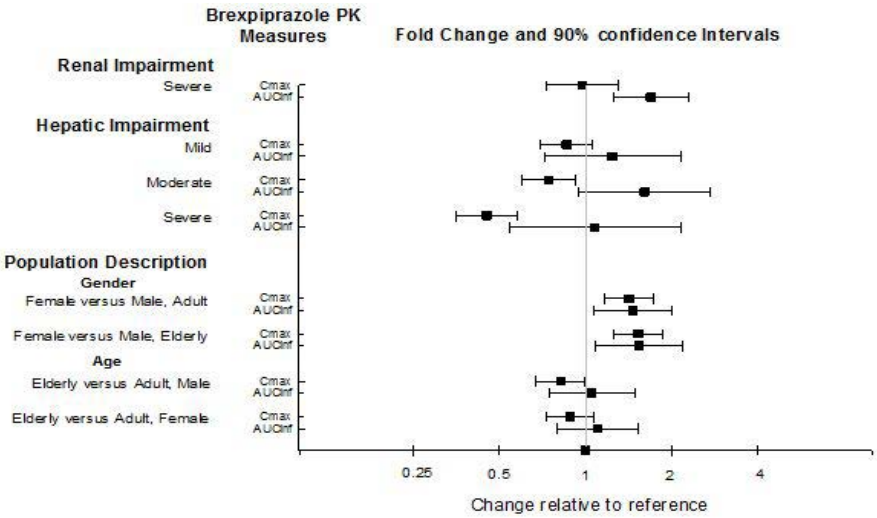
Excretion

Following a single oral dose of [^{14}C]-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

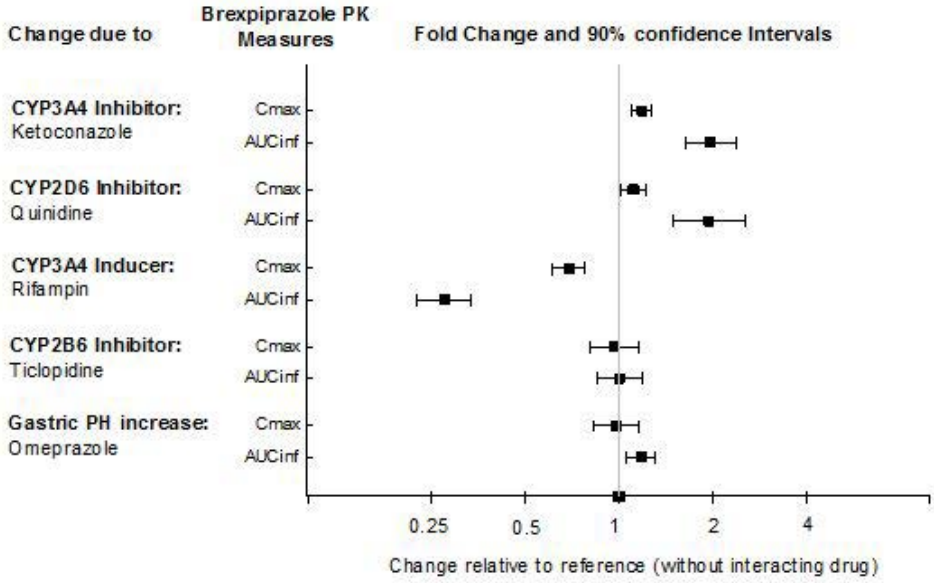
A multiple dose PK study (0.5, 1, 2, 3 or 4 mg/day) has been conducted in 43 pediatric patients aged 13 years to 17 years old. Population PK analysis indicated systemic exposure (C_{max} and AUC) of brexpiprazole in

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

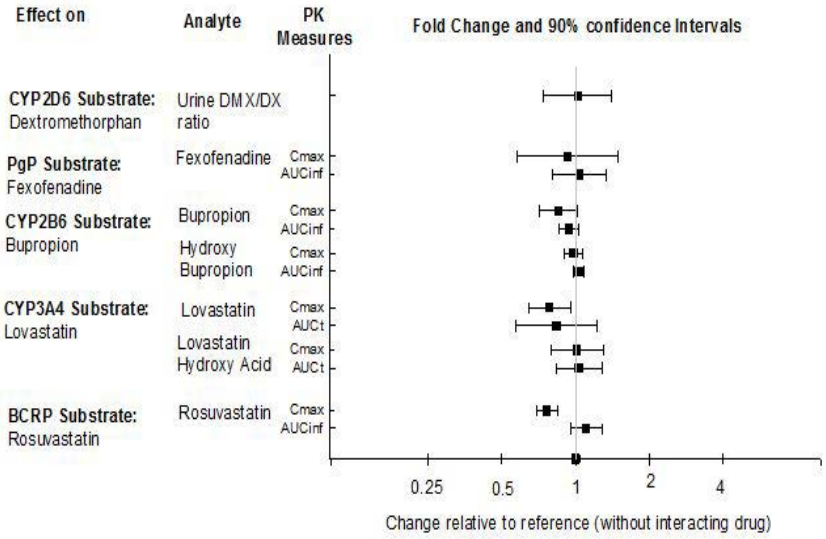
Effect of other drugs on the exposures of brexpiprazole are summarized in Figure 2. Based on simulation, a 5.1-fold increase in AUC values at steady-state is expected when extensive metabolizers of CYP2D6 are administered with both strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors. A 4.8-fold increase in mean AUC 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/m^2 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/m^2 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/m^2 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 studies 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 1 (NCT01360645) were randomized to REXULTI 2 mg once a day or placebo. Patients in Study 2 (NCT01360632) 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 once daily and 3 mg once daily were superior to placebo plus ADT in reducing mean MADRS total scores. Results from the primary efficacy parameters for both fixed dose studies are shown below in Table 12. Figure 4 below shows the time course of response based on the primary efficacy measure (MADRS) in Study 1.

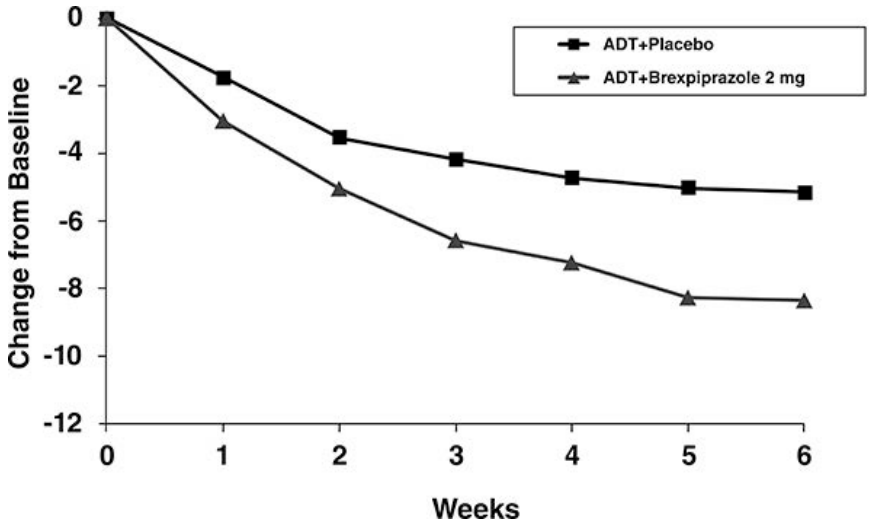
Table 12 Change in MADRS from Baseline at Week 6 in Adult Patients for Adjunctive Treatment of MDD (Study 1 and Study 2)

Study	Treatment Group	N	Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference* (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
*Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline
†Dosages statistically significantly superior to placebo

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 studies in patients who met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia.

In both studies, Study 3 (NCT01396421) and Study 4 (NCT01393613), 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 studies 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 once daily and 4 mg once daily was superior to placebo on the PANSS total score. In Study 4, REXULTI 4 mg once daily was superior to placebo on the PANSS total score (Table 13). Figure 5 shows the time course of response based on the primary efficacy measure (change from baseline in PANSS total score) in Study 3.

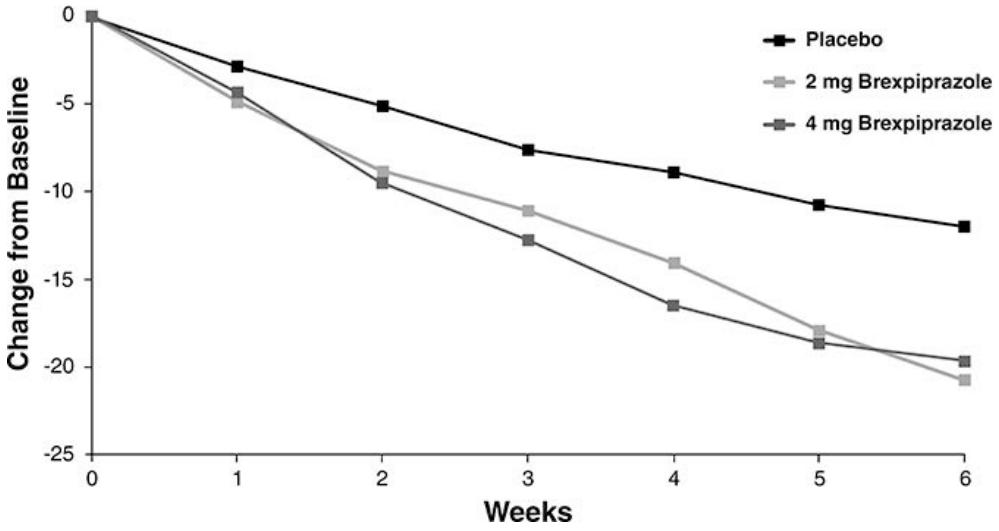
Examination of population subgroups based on age, sex, and race did not suggest differential responsiveness.

Table 13 Change in PANSS Total Score from Baseline at Week 6 in Adult Patients in Studies of Schizophrenia (Study 3 and Study 4)

Study	Treatment Group	N	Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference* (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
*Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline
†Dosages statistically significantly superior to placebo

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



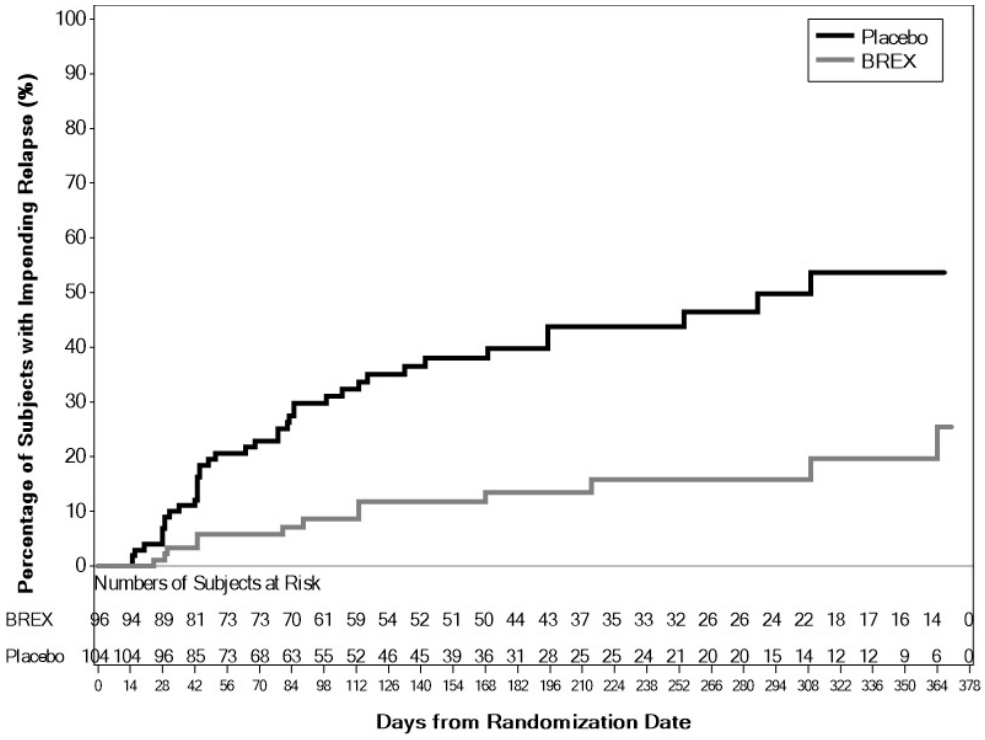
The safety and efficacy of REXULTI as maintenance treatment in adults with schizophrenia aged 18 to 65 years were demonstrated in the maintenance phase of a randomized withdrawal study (Study 5, NCT01668797). Patients were stabilized for at least 12 weeks on 1 to 4 mg/day of REXULTI (N=202). They were 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 study 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 patient in the placebo group did not take investigational medicinal product and one patient in the REXULTI group did not have post-randomization efficacy evaluations. These two patients were excluded from the efficacy analysis.

14.3 Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease

The efficacy of REXULTI in the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease was demonstrated in two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose studies (Study 6, NCT01862640 and Study 7, NCT03548584). In these studies, patients were required to:

- Have a diagnosis of probable Alzheimer's disease according to NINCDS-ADRDA criteria,
- Have a Mini-Mental State Examination (MMSE) score of ≥5 and ≤22 and have a total score of ≥4 by the agitation/aggression item of the NPI/NPI-NH, and
- Exhibit sufficient agitation behaviors at time of entry to warrant use of pharmacotherapy, after excluding other factors.

Patients in:

- Study 6 were randomized to an oral dosage of either REXULTI 1 mg once a day, REXULTI 2 mg once a day, or placebo. Patients in both REXULTI groups started on 0.25 mg once daily for approximately three days, then received 0.5 mg once daily for approximately 12 days. Subsequently, patients in the 1 mg group received 1 mg once daily for the remainder of the 12-week study, and patients in the 2 mg group received 1 mg once daily for approximately two weeks and then received 2 mg for the remainder of the study.
- Study 7 were randomized to an oral dose of either REXULTI 2 mg or 3 mg once a day (combined treatment arm) or placebo. Patients in both REXULTI groups started on 0.5 mg once daily for 7 days, then received 1 mg once daily for 7 days and then 2 mg once daily for 14 days. Subsequently, patients in the 2 mg group received 2 mg once daily for the remainder of the 12-week study, and patients in the 3 mg group received 3 mg once daily for the remainder of the study.

Study 6 included 433 patients with a mean age of 74 years old, and a range of 51 and 90 years old; 45% were male; 96%, 3%, and 1%, were White, Black or African American, and Asian, respectively; and 16% and 83% were Latino/Hispanic and not Latino/Hispanic, respectively. Study 7 included 345 patients with a mean age of 74 years old, and a range of 56 and 90 years old; 44% were male; 95%, 4%, and 1% were White, Black or African American, and Asian, respectively; and 31% and 69% were Latino/Hispanic and not Latino/Hispanic, respectively.

The primary efficacy endpoint in these two studies was the change from baseline in the Cohen-Mansfield Agitation Inventory total (CMAI) score at Week 12. The CMAI is a clinician rated questionnaire consisting of 29 items, which assess the frequency of manifestations of agitated behaviors in elderly patients, based on caregiver input. Three specific factors can be derived from the CMAI scale: 1) Aggressive Behavior (e.g., screaming, throwing things, cursing/verbal aggression, kicking, pushing scratching, hurting self or others); 2) Physically Non-Aggressive Behavior (e.g., repetitive mannerisms, general restlessness, pacing); and 3) Verbally Agitated Behavior (e.g., complaining, repetitive questions, constant requests for attention). Each CMAI behavior was rated on a scale of 1 (never) to 7 (very frequent agitated behaviors); the total CMAI scores range from 29 (best) to 203 (worst). A negative change indicates improvement.

In Trial 6, patients in the REXULTI 2 mg group showed improved total CMAI scores compared to patients in the placebo group at Week 12. In Trial 7, patients in the REXULTI 2 mg/3 mg group showed improved total CMAI scores compared to patients in the placebo group at Week 12.

As shown in Table 14 and Figure 7, the mean change from baseline in the total CMAI score after 12 weeks in the 2 mg/or 3 mg REXULTI group was statistically significantly superior to the placebo group. The 1 mg REXULTI group did not demonstrate significantly greater mean changes at baseline from the placebo group in the total CMAI score in this patient population. The 1 mg once day REXULTI dosage is not approved and is not recommended for the treatment of agitation associated with dementia due to Alzheimer's disease *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Table 14: Change in CMAI Total Score* from Baseline at Week 12 in Patients with Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease (Study 6 and Study 7)

Study	Treatment Group	N	Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference† (95% CI)
6	REXULTI 1 mg/day	134	70.5 (16.0)	-17.6 (1.3)	0.2 (-3.4, 3.9)
	REXULTI 2 mg/day‡	138	71.0 (16.6)	-21.6 (1.3)	-3.8 (-7.4, -0.2)
	Placebo	131	72.2 (17.9)	-17.8 (1.3)	—
7	REXULTI 2 mg/day or 3 mg/day‡	225	80.6 (16.6)	-22.6 (1.1)	-5.3 (-8.8, -1.9)
	Placebo	116	79.2 (17.5)	-17.3 (1.4)	—

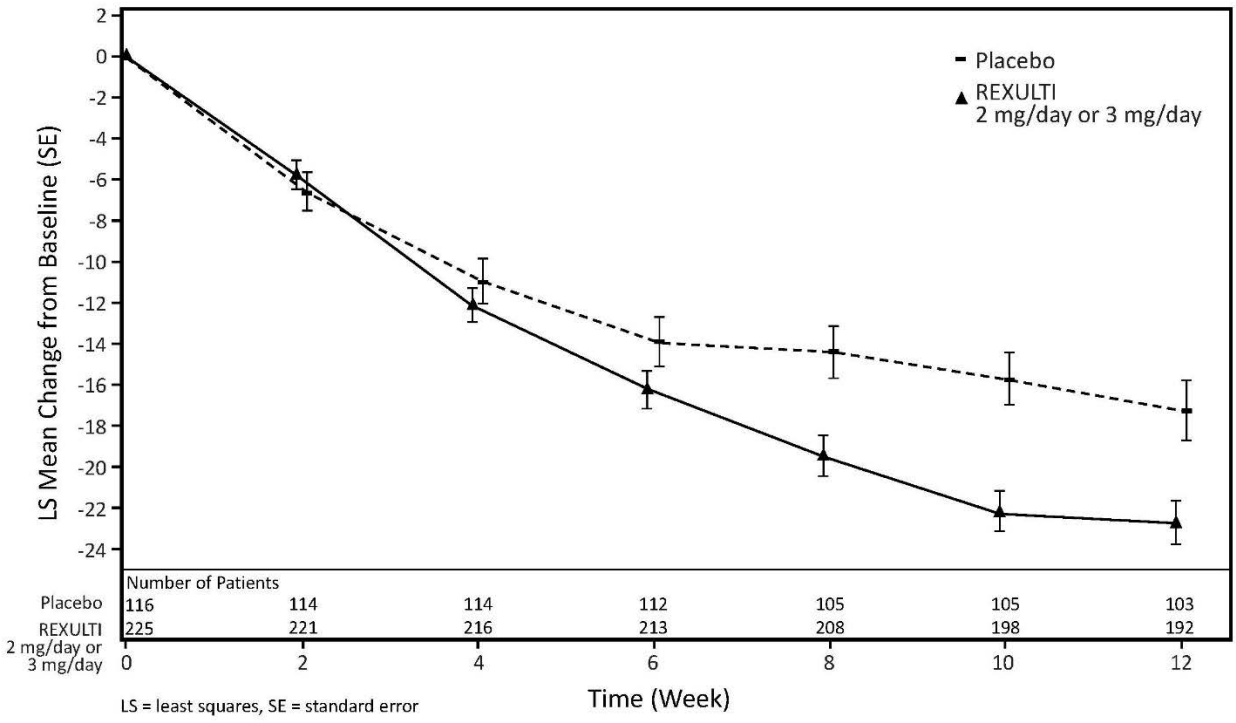
SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval

*In a supplementary analysis to examine the magnitude and direction of CMAI subscale response, Factor 1 (aggressive behavior), Factor 2 (physically non-aggressive behavior), and Factor 3 (verbal agitation) scores trended in the same direction with no single factor overly influencing the CMAI total score.

†Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline

‡Dosages statistically significantly superior to placebo.

Figure 7: Change from Baseline in Total CMAI Score by Study Week in Patients with Agitation Associated with Dementia Due to Alzheimer's Disease (Study 7)



16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

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

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)]*.

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)]*.

Potential for Cognitive and Motor Impairment

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

©2023, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo 101-8535, Japan

MEDICATION GUIDE
REXULTI® (REX-ul-TE)
(brexpiprazole)
tablets, for oral use

What is the most important information I should know about REXULTI?

REXULTI may cause serious side effects, including:

- **Increased risk of death in elderly people with dementia-related psychosis.** Medicines like REXULTI can raise the risk of death in elderly people who have lost touch with reality (psychosis) due to confusion and memory loss (dementia). REXULTI is not approved for the treatment of people with dementia-related psychosis without agitation that may happen with dementia due to Alzheimer's disease.
- **Increased risk of suicidal thoughts and actions.** REXULTI and antidepressant medicines may increase suicidal thoughts and actions in some people 24 years of age and younger, **especially within the first few months of treatment or when the dose is changed.**
  - Depression and other mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts and actions.

  How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions in myself or a family member?
  - Pay close attention to any changes, especially sudden changes in mood, behaviors, thoughts, or feelings. This is very important when REXULTI or the antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
  - Call your healthcare provider right away to report new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings, or if you develop suicidal thoughts or actions.
  - Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled. Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

  Call a healthcare provider right away if you or your family member have any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:
  - thoughts about suicide or dying
  - new or worsening depression
  - feeling very agitated or restless
  - trouble sleeping (insomnia)
  - acting aggressive, being angry, or violent
  - an extreme increase in activity or talking (mania)
  - attempts to commit suicide
  - new or worsening anxiety
  - panic attacks
  - new or worsening irritability
  - acting on dangerous impulses
  - other unusual changes in behavior or mood

What is REXULTI?

REXULTI is a prescription medicine used:

- along with antidepressant medicines to treat major depressive disorder (MDD) in adults
- to treat schizophrenia in adults and children ages 13 years and older
- to treat agitation that may happen with dementia due to Alzheimer's disease

REXULTI should not be used as an "as needed" treatment for agitation that may happen with dementia due to Alzheimer's disease.

It is not known if REXULTI is safe and effective in children with MDD.

It is not known if REXULTI is safe and effective in children under 13 years of age with schizophrenia.

Do not take REXULTI if you are allergic to brexpiprazole or any of the ingredients in REXULTI. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in REXULTI.

Before taking REXULTI, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have or have had heart problems or a stroke
- have or have had low or high blood pressure
- have or have had diabetes or high blood sugar or a family history of diabetes or high blood sugar. Your healthcare provider should check your blood sugar before you start REXULTI and during treatment with REXULTI.
- have of have had high levels of total cholesterol, LDL cholesterol, or triglycerides, or low levels of HDL cholesterol
- have or have had seizures (convulsions)
- have or have had kidney or liver problems
- have or have had a low white blood cell count
- are pregnant or plan to become pregnant. REXULTI may harm your unborn baby. Taking REXULTI during your third trimester of pregnancy may cause your baby to have abnormal muscle movements or withdrawal symptoms

after birth. Talk to your healthcare provider about the risk to your unborn baby if you take REXULTI during pregnancy.

- Tell your healthcare provider if you become pregnant or think you are pregnant during treatment with REXULTI.
- There is a pregnancy exposure registry for women who are exposed to REXULTI during pregnancy. If you become pregnant during treatment with REXULTI, talk to your healthcare provider about registering with the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. You can register by calling 1-866-961-2388 or visit http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/.

- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if REXULTI passes into your breast milk. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with REXULTI.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

REXULTI and other medicines may affect each other causing possible serious side effects. REXULTI may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how REXULTI works.

Your healthcare provider can tell you if it is safe to take REXULTI with your other medicines. Do not start or stop any medicines during treatment with REXULTI without first talking to your healthcare provider.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take REXULTI?

- Take REXULTI exactly as your healthcare provider tells you to take it. Your healthcare provider may change your dose if needed. Do not change the dose or stop taking REXULTI without first talking to your healthcare provider.
- Take REXULTI 1 time each day with or without food.
- If you take too much REXULTI, call your healthcare provider or Poison Help Line at 1-800-222-1222 or go to the nearest hospital emergency room right away.

What should I avoid while taking REXULTI?

- Do not drive a car, operate machinery, or do other dangerous activities until you know how REXULTI affects you. REXULTI may make you feel drowsy.
- Do not become too hot or dehydrated during treatment with REXULTI.
  - Do not exercise too much.
  - In hot weather, stay inside in a cool place if possible.
  - Stay out of the sun.
  - Do not wear too much clothing or heavy clothing.
  - Drink plenty of water.

What are the possible side effects of REXULTI?

REXULTI may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about REXULTI?"**
- **Cerebrovascular problems, including stroke, in elderly people with dementia-related psychosis that can lead to death.**
- **Neuroleptic malignant syndrome (NMS) is a serious condition that can lead to death.** Call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away if you have some or all of the following signs and symptoms of NMS:
  - high fever
  - stiff muscles
  - confusion
  - changes in your pulse, blood pressure, heart rate, and breathing
  - increased sweating
- **Uncontrolled body movements (tardive dyskinesia).** REXULTI may cause movements that you cannot control in your face, tongue, or other body parts. Tardive dyskinesia may not go away, even if you stop taking REXULTI. Tardive dyskinesia may also start after you stop taking REXULTI.
- **Problems with your metabolism such as:**
  - **high blood sugar (hyperglycemia) and diabetes.** Increases in blood sugar can happen in some people who take REXULTI. Extremely high blood sugar can lead to coma or death. Your healthcare provider should check your blood sugar before you start, or soon after you start REXULTI and then regularly during long term treatment with REXULTI.

    Call your healthcare provider if you have any of these symptoms of high blood sugar during treatment with REXULTI:

- feel very thirsty
- feel very hungry
- feel sick to your stomach
- need to urinate more than usual
- feel weak or tired
- feel confused, or your breath smells fruity

  - **increased fat levels (cholesterol and triglycerides) in your blood.** Your healthcare provider should check the fat levels in your blood before you start, or soon after you start REXULTI, and then periodically during treatment with REXULTI.
  - **weight gain.** You and your healthcare provider should check your weight before you start and often during treatment with REXULTI.

- **Unusual and uncontrollable (compulsive) urges.** Some people taking REXULTI have had strong unusual urges, to gamble and gambling that cannot be controlled (compulsive gambling). Other compulsive urges include sexual urges, shopping, and eating or binge eating. If you or your family members notice that you are having new or unusual strong urges or behaviors, talk to your healthcare provider.
- **Low white blood cell count.** Your healthcare provider may do blood tests during the first few months of treatment with REXULTI.
- **Decreased blood pressure (orthostatic hypotension) and fainting.** You may feel dizzy, lightheaded, or pass out (faint) when you rise too quickly from a sitting or lying position.
- **Falls.** REXULTI may make you sleepy or dizzy, may cause a decrease in your blood pressure when changing position (orthostatic hypotension), and can slow your thinking and motor skills which may lead to falls that can cause fractures or other injuries.
- **Seizures (convulsions).**
- **Problems controlling your body temperature so that you feel too warm.** See **"What should I avoid while taking REXULTI?"**
- **Difficulty swallowing** that can cause food or liquid to get into your lungs.
- **Sleepiness, drowsiness, feeling tired, difficulty thinking and doing normal activities.** See "**What should I avoid while taking REXULTI?**"

The most common side effects of REXULTI include weight gain, sleepiness, dizziness, common cold symptoms, and restlessness or feeling like you need to move (akathisia).

These are not all the possible side effects of REXULTI.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store REXULTI?

- Store REXULTI at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

Keep REXULTI and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of REXULTI.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use REXULTI for a condition for which it was not prescribed. Do not give REXULTI to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about REXULTI that is written for health professionals.

What are the ingredients in REXULTI?

Active ingredient: brexpiprazole

Inactive ingredients: lactose monohydrate, corn starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hypromellose, and talc
For color: titanium dioxide, iron oxide, and ferrosoferric oxide

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

©2023 For more information about REXULTI, go to www.REXULTI.com or call 1-800-441-6763.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 5/2023

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®（ブ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がアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションは有さない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	2023 年 5 月
効能・効果（1 項）	2023 年 5 月
用法・用量（2.1 項，2.3 項，2.4 項，2.5 項，2.6 項）	2023 年 5 月
警告及び使用上の注意（5.1 項，5.3 項，5.4 項，5.6 項，5.9 項，5.14 項）	2023 年 5 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）
- アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療（1 項，14.3 項）
  使用制限：アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対する REXULTI の頓用での使用は適応外である（1 項）

---------- 用法・用量 ----------

- REXULTI を食前食後を問わず 1 日 1 回投与する（2 項，12.3 項）

適応症	開始用量	推奨目標用量	最大用量
成人の大うつ病性障害（2.2 項）	0.5 mg/日又は 1 mg/日	2 mg/日	3 mg/日
成人の統合失調症（2.3 項）	1 mg/日	2～4 mg/日	4 mg/日
小児（13～17 歳）の統合失調症（2.3 項）	0.5 mg/日	2～4 mg/日	4 mg/日
アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション（2.4 項）	0.5 mg/日	2 mg/日	3 mg/日

- 中等度から高度の肝障害：最大推奨用量は大うつ病性障害又はアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションで 2 mg 1 日 1 回，統合失調症で 3 mg 1 日 1 回である（2.5 項）。
- 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又はアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションで 2 mg 1 日 1 回，統合失調症で 3 mg 1 日 1 回である（2.6 項）
- CYP2D6 代謝活性欠損者及び CYP 阻害薬又は CYP 誘導薬との併用時の用量変更については，添付文書本文を参照すること（2.7 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，傾眠，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）
- アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション：鼻咽頭炎，浮動性めまい（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-FDA-1088 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（2.7 項）
強力な CYP2D6 阻害薬*又は CYP3A4 阻害薬	推奨用量の半量を投与
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	推奨用量の 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	推奨用量の 1/4 量を投与
強力な CYP3A4 誘導薬	推奨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：2023 年 5 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 投与情報
2.2 大うつ病性障害の補助療法（成人）における推奨用量
2.3 統合失調症（成人及び 13～17 歳の小児患者）における推奨用量
2.4 アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションにおける推奨用量
2.5 肝障害患者での推奨用量
2.6 腎障害患者での推奨用量
2.7 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
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 薬理作用
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
14.3 アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション
16 供給形態/保管及び取扱い
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がアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションは有さない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
- アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療

使用制限：

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対する REXULTI の頓用での使用は適応外である（*「臨床試験」14.3 項参照*）。

2　用法・用量

2.1　投与情報

REXULTI を食前食後を問わず 1 日 1 回経口投与する（*「臨床薬理」12.3 項参照*）。

2.2　大うつ病性障害の補助療法（成人）における推奨用量

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，0.5 mg 又は 1 mg 1 日 1 回の投与が推奨される。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）。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。

2.3　統合失調症（成人及び 13～17 歳の小児患者）における推奨用量

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，1 日 1 回 1 mg の 1～4 日目の投与が推奨される。5～7 日目に 2 mg 1 日 1 回に増量する。8 日目に臨床効果と忍容性に基づき最大推奨用量の 4 mg 1 日 1 回まで増量することができる。目標用量として 2～4 mg 1 日 1 回が推奨される。

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，1 日 1 回 0.5 mg の 1～4 日目の経口投与が推奨される。5～7 日目に 1 mg/日に増量し，8 日目に臨床効果と忍容性に基づき 2 mg/日まで増量する。増量は週 1 回，1 mg ごとに実施することができる。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。

2.4　アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションにおける推奨用量

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療における REXULTI の開始用量として，1 日 1 回 0.5 mg の 1～7 日目の投与が推奨される。8～14 日目に 1 mg 1 日 1 回に増量し，15 日目に 2 mg 1 日 1 回に増量する。目標用量として 2 mg 1 日 1 回が推奨される。2 mg の投与開始後 14 日以降は，臨床効果と忍容性に基づき，最大推奨用量の 3 mg 1 日 1 回まで増量することができる。

2.5　肝障害患者での推奨用量

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以下の通りである（*「特殊集団への投与」8.7 項及び「臨床薬理」12.3 項参照*）。

大うつ病性障害患者又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では
2 mg 1 日 1 回投与
統合失調症患者では 3 mg 1 日 1 回経口投与

2.6　腎障害患者での推奨用量

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以下の通りである（*「特殊集団への投与」8.8 項及び「臨床薬理」12.3 項参照*）。

大うつ病性障害患者又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では
2 mg 1 日 1 回経口投与
統合失調症患者では 3 mg 1 日 1 回経口投与

2.7　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変更が推奨される（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 の用量変更

要因	調節用量
CYP2D6 代謝活性欠損者	
CYP2D6 代謝活性欠損者	推奨用量の半量を投与
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	推奨用量の 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*	推奨用量の半量を投与
強力な CYP3A4 阻害薬	推奨用量の半量を投与
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	推奨用量の 1/4 量を投与
CYP3A4 誘導薬服用中の患者	
強力な CYP3A4 誘導薬	1～2 週間かけて推奨用量の倍量に増量

* 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がアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションは有さない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 ヵ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がアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションは有さない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，致死的な恐れのある複合症状である悪性症候群（NMS）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（脈拍又は血圧の変動，頻脈，発汗，不整脈）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するの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的になる可能性は，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ようである。症状は低用量で比較的短期間の投与後に発現することもあり，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。抗精神病薬の投与によりその徴候や症状を抑制（又は部分的に抑制）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発現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，慢性的な病的状態であるものの 1) 過去に抗精神病薬に対して反応性を示し，かつ 2) 同等に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。

<u>高血糖と糖尿病</u>

非定型抗精神病薬投与の患者において高血糖及び糖尿病の報告症例があり，一部には，糖尿病性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。

大うつ病性障害の補助療法：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。

統合失調症［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。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション：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（51～90 歳）を対象とした 12 週間プラセボ対照固定用量試験において，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 REXULTI（14%）とプラセボ（16%）で同等であった。

REXULTI の 12 週間投与後に 12 週間実薬継続投与試験に移行した患者のうち，空腹時血糖値がベースラインで正常な患者の 15%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，境界域の患者の 30%で境界域（100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満）から高値へとシフトした。全体として，空腹時血糖が正常又は境界域の患者の 20%が高値にシフトした。

<u>脂質異常症</u>

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。

大うつ病性障害の補助療法：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**	**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。

統合失調症［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。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション：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（55～90 歳）を対象とした 12 週間プラセボ対照固定用量試験において，REXULTI 投与後の総コレステロール，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。

REXULTI 群及びプラセボ群における空腹時トリグリセリドの変化を示した患者の割合を表 5 に示す。

表 5　　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 12 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**	**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% (10/157)*	9% (9/99)*	13% (17/133)*	6% (6/94)*
境界域から高値 （150 mg/dL 以上 200 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満に変化）	12% (3/26)*	33% (2/6)*	28% (7/25)*	26% (6/23)*
正常値/境界域から高値 （200 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上 500 mg/dL 未満に変化）	7% (13/183)*	11% (11/105)*	15% (24/158)*	10% (12/117)*

* 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

REXULTI の 12 週間投与後に 12 週間実薬継続投与試験に移行した患者のうち，ベースラインの空腹時総コレステロールが正常値（200 mg/dL 未満）で REXULTI 投与後に高値（240 mg/dL 以上）へシフトした患者の割合は 9%，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）へシフトした患者の割合は 16%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 500 mg/dL 未満）へシフトした患者の割合は 18%であった。

<u>体重増加</u>

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。

大うつ病性障害の補助療法：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 6 に示す。

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

	プラセボ	**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 7 に示す。

表 7　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。

統合失調症［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。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション：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（51～90 歳）を対象とした 12 週間プラセボ対照固定用量試験において，いずれかの来院時に 7%以上の体重増加（kg）を示した患者の割合は REXULTI 群が 2%，プラセボ群が 0%であった。

REXULTI の 12 週間投与後に 12 週間実薬継続投与試験に移行した患者において，ベースラインから最終来院時までに REXULTI に関連した体重（kg）の平均値の変化は認められなかった。本継続投与試験において，ベースラインから最終来院時までに，4%の患者で 7%以上の体重増加，5%の患者で 7%以上の体重減少が発現した。

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/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。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 REXULTI の 12 週間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 3%及び 3%，起立性低血圧 1%及び 1%，失神 0.2%及び 0.8%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。

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（51～90 歳）を対象とした 12 週間プラセボ対照固定用量試験において，傾眠（鎮静を含む）がプラセボ投与時 1%，REXULTI 投与時 3%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。

<u>大うつ病性障害の補助療法</u>

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。

成人の大うつ病性障害の補助療法としてREXULTI を投与した試験で発現した副作用

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

表 8　成人の大うつ病性障害患者を対象とした補助療法の 6 週間プラセボ対照固定用量試験において発現割合が REXULTI 投与群で 2%以上でプラセボ投与群より高かった副作用（試験 1 及び試験 2）

	プラセボ n=411 %	REXULTI 1 mg/日 n=226 %	REXULTI 2 mg/日 n=188 %	REXULTI 3 mg/日 n=229 %	REXULTI 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

大うつ病性障害に対する補助療法の試験で発現した用量依存性の副作用

試験 1 及び試験 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*）。

統合失調症のREXULTI投与患者の2%以上に発現した副作用

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9に示した。

表9　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発現割合がREXULTI投与群で2%以上でプラセボ投与群より高かった副作用（試験3及び試験4）

	プラセボ n=368 %	REXULTI 1 mg/日 n=120 %	REXULTI 2 mg/日 n=368 %	REXULTI 4 mg/日 n=364 %	REXULTI 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

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

12週間プラセボ対照固定用量試験2試験に参加したアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの可能性が高いと診断された患者（51～90歳）503例に対し，REXULTIを2及び3 mg/日の用量で投与し，REXULTIの安全性を評価した（*「臨床試験」14.3項参照*）。

副作用による投与中止

12週間プラセボ対照固定用量試験2試験において，REXULTI投与患者の5.6%（28/503），プラセボ投与患者の4.8%（12/251）で副作用により投与を中止した。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションのREXULTI投与患者の2%以上に発現した副作用

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高齢患者を対象とした12週間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10に示した。

表 10　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 12 週間プラセボ対照固定用量試験において発現割合が REXULTI 投与群で 2%以上でプラセボ投与群より高かった副作用（試験 6 及び試験 7）

	プラセボ n=251 %	REXULTI 1 mg/日* n=137 %	REXULTI 2 mg/日 n=213 %	REXULTI 3 mg/日 n=153 %	REXULTI 合計 n=503 %
感染症及び寄生虫症					
鼻咽頭炎	2	4	2	3	3
尿路感染	1	2	3	3	3
神経系障害					
浮動性めまい†	2	1	5	3	3
頭痛	8	9	9	7	8
傾眠‡	1	2	3	4	3
精神障害					
不眠症§	3	5	5	2	4

* REXULTI 1 mg 1 日 1 回はアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療における推奨用量ではない（*「用法・用量」2.4 項参照*）。

† 浮動性めまい及び回転性めまいを浮動性めまいとして集計した。

‡ 鎮静及び傾眠を傾眠として集計した。

§ 初期不眠症及び不眠症を不眠症として集計した。

<u>錐体外路症状</u>

大うつ病性障害の補助療法

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。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

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 2%，REXULTI 投与患者で 3%であった。アカシジアの発現割合はプラセボ投与患者で 0%，REXULTI 投与患者では 1%であった。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者を対象とした 12 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。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（6%）でプラセボ投与の患者（2%）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，頚筋の痙攣，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。

臨床試験の評価で発現した 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

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

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 ヵ月間以上投与した。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

REXULTI との臨床的に重要な相互作用を表 11 に示した。

表 11 REXULTI との臨床的に重要な相互作用

強力な CYP3A4 阻害薬	
臨床的な影響	強力な CYP3A4 阻害薬との併用により，REXULTI 単剤投与時と比較してブレクスピプラゾールの曝露量が増加した（*「臨床薬理」12.3 項参照*）
投与方法	REXULTI と強力な CYP3A4 阻害薬を併用する場合，REXULTI を減量すること（*「用法・用量」2.7 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ブレクスピプラゾールの曝露量が増加した（*「臨床薬理」12.3 項参照*）
投与方法	REXULTI と強力な CYP2D6 阻害薬を併用する場合，REXULTI を減量すること（*「用法・用量」2.7 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ブレクスピプラゾールの曝露量が増加した（*「臨床薬理」12.3 項参照*）
投与方法	REXULTI と 1) 強力な CYP3A4 阻害薬と強力な CYP2D6 阻害薬の併用，2) 中等度の CYP3A4 阻害薬と強力な CYP2D6 阻害薬の併用，3) 強力な CYP3A4 阻害薬と中等度の CYP2D6 阻害薬の併用，4) 中等度の CYP3A4 阻害薬と中等度の CYP2D6 阻害薬との併用を行う場合，REXULTI を減量すること（*「用法・用量」2.7 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ブレクスピプラゾールの曝露量が減少した（*「臨床薬理」12.3 項参照*）
投与方法	REXULTI と強力な CYP3A4 誘導薬を併用する場合，REXULTI を増量すること（*「用法・用量」2.7 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 mg/日の 73 倍（ラット）又は 146 倍（ウサギ）まで経口投与したが，催奇形性はみられなかった。しかし，妊娠ラットの器官形成期から授乳期にブレクスピプラゾールを MRHD の 73 倍量投与したところ，周産期の出生児死亡数が増加した（「データ」参照）。本剤の投与対象となる集団での主要な（major）先天異常又は流産の背景リスクについてはわかっていないが，臨床報告から，米国における一般的な集団での，主要な先天異常及び流産の背景リスクはそれぞれ 2%～4%及び 15%～20%と推定されている。

臨床的な考察

胎児・新生児での副作用

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

データ

動物データ

妊娠ラットの器官形成期にブレクスピプラゾールを 3，10 及び 30 mg/kg/日（mg/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 mg/kg/日（MRHD の 49，146 及び 730 倍）の用量で経口投与した。ブレクスピプラゾールは催奇形性を示さず，MRHD の 146 倍の用量においても発生に対して悪影響を及ぼさなかった。MRHD の 730 倍量では，母動物毒性が認められ，胎児には低体重，骨化遅延，骨格・内臓変異頻度の増加がみられた。

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

8.2　授乳

リスクの要約

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

8.4　小児への使用

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 REXULTI 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

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*））。

大うつ病性障害の補助療法及び統合失調症

大うつ病性障害に対する抗うつ薬の補助療法及び統合失調症患者を対象とした臨床試験でREXULTIを投与された全患者のうち，248例（3%）が65歳以上［このうち45例（18%）は75歳以上］であった。これらの患者を対象としたREXULTIの臨床試験では，65歳以上の患者と非高齢患者との反応の違いを評価するには65歳以上の患者の例数は十分ではなかった。一般に，大うつ病性障害又は統合失調症の高齢患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。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

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臨床試験（試験6及び試験7）でREXULTIを投与された65歳以上の患者数は合計448例（86%）であり，内訳は65～74歳が170例（33%），75～84歳が228例（44%），85歳以上が50例（10%）であった（*「臨床試験」14.3項参照*）。

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療としてのREXULTIの臨床試験では，非高齢患者と65歳以上の患者との反応の違いを評価するには非高齢患者の例数は十分ではなかった。

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」2.7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）での最大推奨臨床用量は，軽度の肝機能障害を有する患者及び肝機能が正常な患者より低い（*「用法・用量」2.4項参照*）。一般に中等度～高度の肝機能障害を有する患者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による副作用発現リスクが高まることがある。

8.8　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臨床用量は，軽度の腎障害を有する患者及び腎機能が正常な患者より低い（*「用法・用量」2.6項参照*）。一般に腎障害患者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による副作用発現リスクが高まることがある。

8.9　他の特殊集団

REXULTIの推奨用量は，男女，人種，及び喫煙の有無を問わず同様である（*「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 に含まれるブレクスピプラゾール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ことが示唆された。

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。

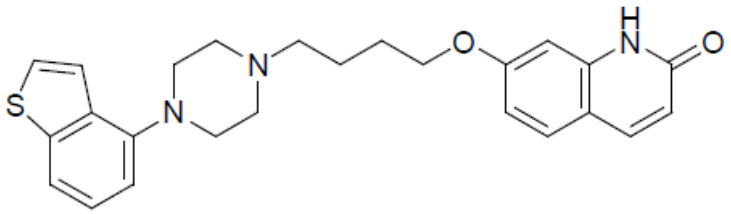
REXULTI の過量投与時の管理として，支持療法に注力し，適切な気道，酸素吸入，換気の維持，及び症状の管理を行うこと。患者が回復するまで医療上の監視及び観察を継続すること。過量投与の管理に対する他の推奨事項については，中毒ヘルプライン（1-800-222-1222）又は中毒専門医に問い合わせることを検討する。

REXULTI 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} は約 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。

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

大うつ病性障害の補助療法，アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療，及び統合失調症の治療における REXULTI の作用機序は不明である。しかし，REXULTI の有効性はセロトニン 5-HT_{1A} とドパミン D_2 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-HT_7 受容体（3.7 nM），ドパミン D_2 受容体（0.30 nM），D_3 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 D_2 受容体及び D_3 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-HT_7 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 H_1 受容体（19 nM）及びムスカリン M_1 受容体（10 μM で 67%阻害）に対しても親和性を示す。

<u>心臓電気生理学</u>

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又はアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療の推奨用量の 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

<u>吸収</u>

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。

消失

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。

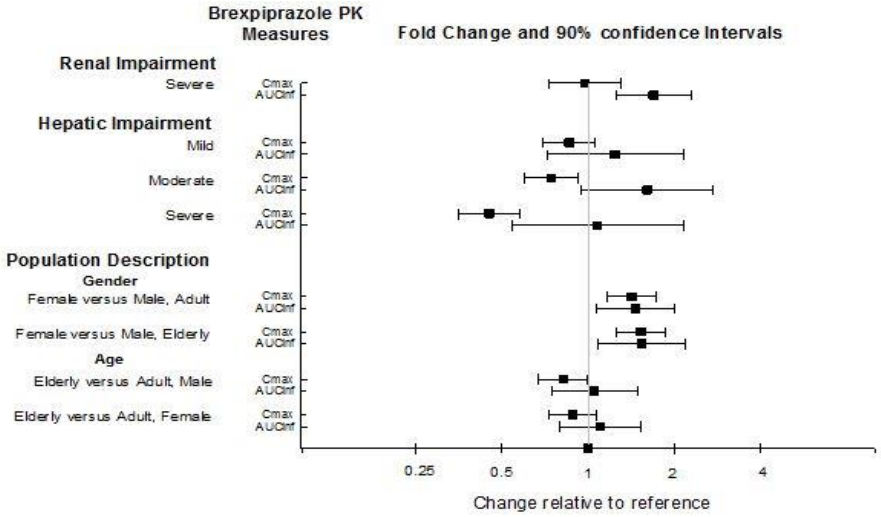
排泄

^{14}C-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



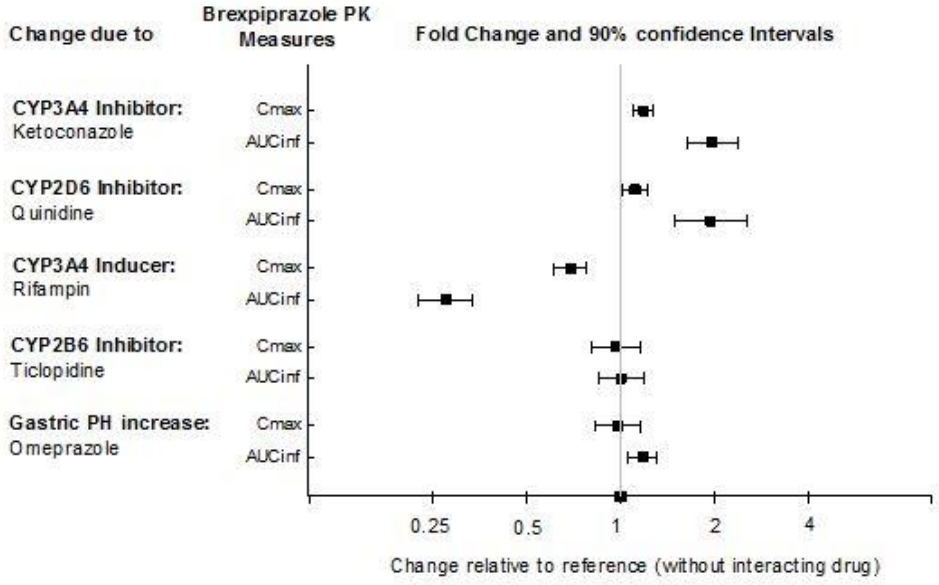
小児患者

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と，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

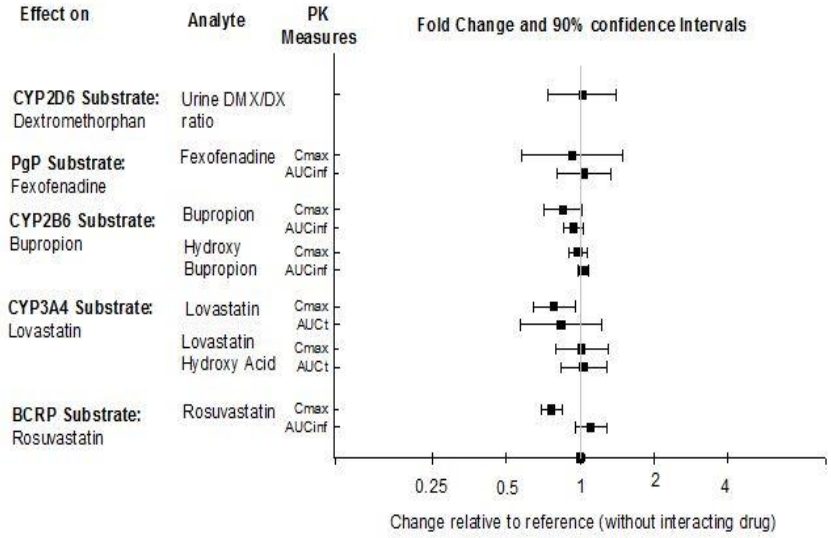
他剤がブレクスピプラゾールの曝露に及ぼす影響について図 2 に要約した。シミュレーションの結果，CYP2D6 代謝活性正常者に強力な CYP2D6 阻害薬と CYP3A4 阻害薬の両方を併用した場合，定常状態において AUC が 5.1 倍まで上昇すると推定された。CYP2D6 の代謝活性欠損者に強力な CYP3A4 阻害薬を併用した場合，定常状態において AUC が 4.8 倍まで上昇することが推定された（*「薬物相互作用」7.1 項参照*）。

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

<u>がん原性</u>

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

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

14　臨床試験

14.1 大うつ病性障害の補助療法

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

試験 1（NCT01360645）では REXULTI 2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した。試験 2（NCT01360632）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 及び試験 2 において，REXULTI 2 mg 1 日 1 回と抗うつ薬の併用時及び 3 mg 1 日 1 回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 12 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 12　成人の大うつ病性障害患者を対象とした補助療法における MADRS のベースラインから Week 6 までの変化量（試験 1 及び試験 2）

試験	投与群	例数	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* (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)	-

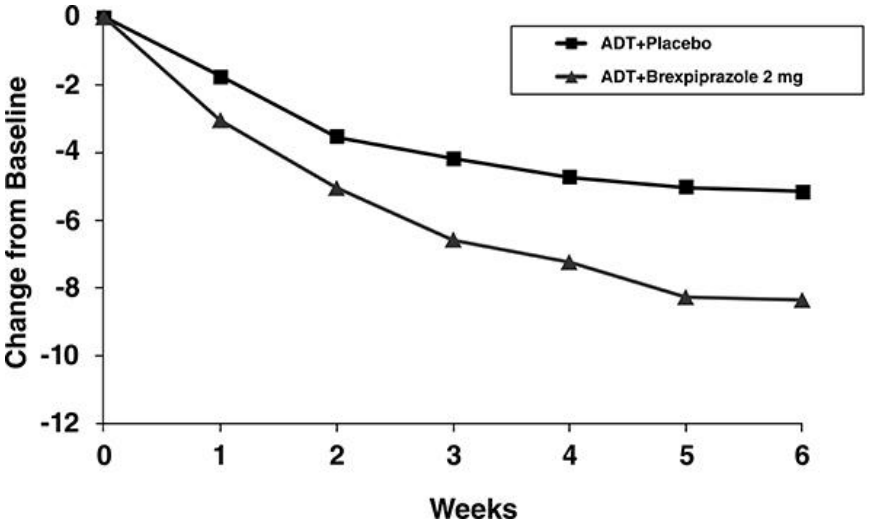
SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS Mean：最小二乗平均値，CI：未調整の信頼区間

* 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）

† プラセボに対し統計学的に有意に優越性を示した用量

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。

試験 3（NCT01396421）及び試験 4（NCT01393613）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 1 日 1 回及び 4 mg 1 日 1 回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 1 日 1 回のみでプラセボに対する優越性が示された（表 13）。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。

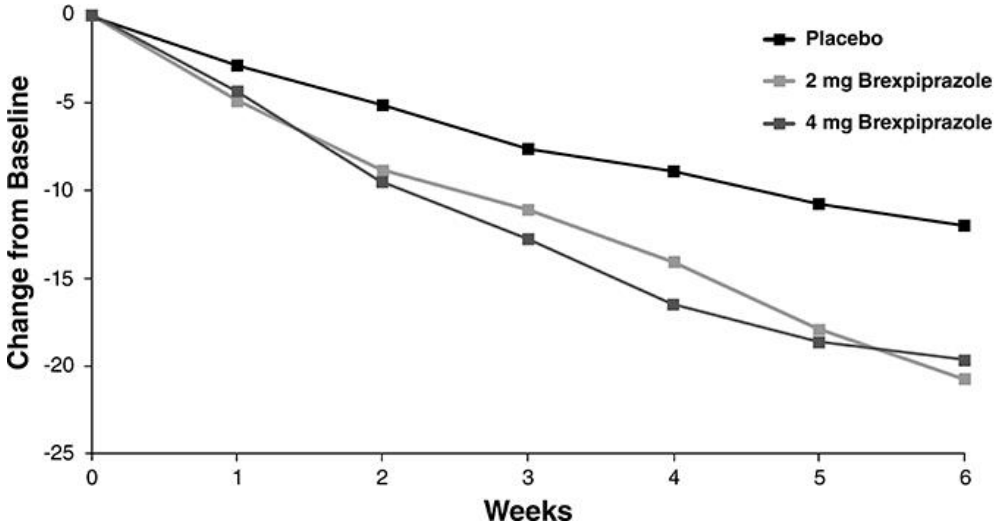
サブグループ解析の結果，年齢，性別，人種に関して反応性の差はみられなかった。

表 13　成人の統合失調症患者を対象とした試験における PANSS 総スコアのベースラインから Week 6 までの変化量（試験 3 及び試験 4）

試験	投与群	例数	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* （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
* 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）
† プラセボに対し統計学的に有意に優越性を示した用量

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）

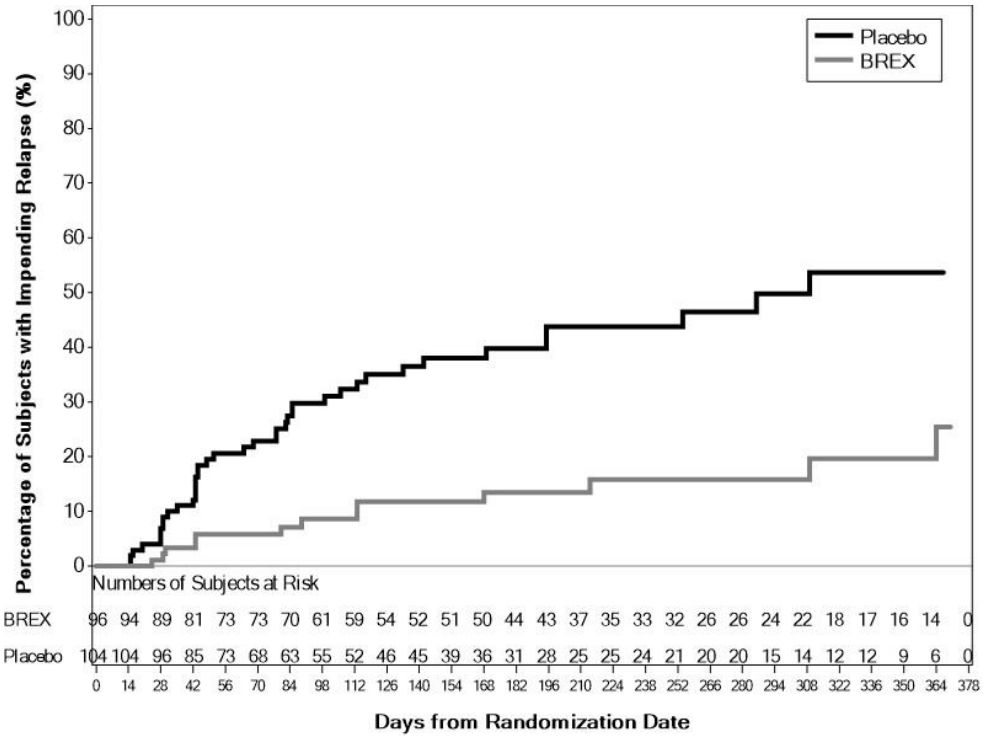


ランダム化治療中止試験（試験 5，NCT01668797）の維持期において，18～65 歳の成人統合失調症患者での REXULTI の維持療法の安全性及び有効性が示された。REXULTI 1～4 mg/日を 12 週間以上投与し患者を安定化させた（N=202）。その後，二重盲検投与期に，到達した固定用量での維持投与（N=97）又はプラセボへの切替え（N=105）のいずれかに割り付けた。

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，プラセボ群の 1 例は治験薬未服用で，REXULTI 群の 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。

14.3 アルツハイマー型認知症に伴うアジテーション

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 12 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（試験 6，NCT01862640 及び試験 7，NCT03548584）において REXULTI の有効性が示された。両試験の患者は以下の要件をすべて満たさなければならなかった。

- 国立神経障害・脳卒中研究所及びアルツハイマー病・関連障害協会（National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association：NINCDS-ADRDA）による診断基準に基づき，「Probable Alzheimer's Disease（ほぼ確実にアルツハイマー病である）」と診断されている
- ミニメンタルステート検査（MMSE）スコアが 5 以上 22 以下，かつ，Neuropsychiatric Inventory/Neuropsychiatric Inventory -Nursing Home（NPI/NPI-NH）の agitation（焦燥）/aggression（攻撃性）項目の総スコアが 4 以上である
- 他の要因を除外したうえで，試験登録時に薬物療法の使用を必要とする焦燥行動が認められる

各試験の患者に対して：

- 試験 6 では REXULTI 1 mg 1 日 1 回，REXULTI 2 mg 1 日 1 回，プラセボの経口投与のいずれかに無作為割付けした。両 REXULTI 群では，開始用量 0.25 mg 1 日 1 回を約 3 日間投与

した後，0.5 mg 1 日 1 回を約 12 日間投与した。その後，1 mg 群では 12 週間試験の残りの投与期間を通して 1 mg 1 日 1 回を投与し，2 mg 群では 1 mg 1 日 1 回を約 2 週間投与した後，残りの投与期間を通して 2 mg 1 日 1 回を投与した。

- 試験 7 では REXULTI 2 mg 又は 3 mg 1 日 1 回（併合投与群），プラセボの経口投与のいずれかに無作為割付けした。両 REXULTI 群では，開始用量 0.5 mg 1 日 1 回を 7 日間投与した後，1 mg 1 日 1 回を 7 日間，次に 2 mg 1 日 1 回を 14 日間投与した。その後，2 mg 群では 12 週間試験の残りの投与期間を通して 2 mg 1 日 1 回を投与し，3 mg 群では残りの投与期間を通して 3 mg 1 日 1 回を投与した。

試験 6 には 433 例が参加し，平均年齢 74 歳（51～90 歳），性別では男性が 45%，人種別では白人，黒人/アフリカ系米国人，アジア人がそれぞれ 96%，3%，1%，また，ラテン系/ヒスパニック系が 16%，非ラテン系/非ヒスパニック系が 83%であった。試験 7 には 345 例が参加し，平均年齢 74 歳（56～90 歳），性別では男性が 44%，人種別では白人，黒人/アフリカ系米国人，アジア人がそれぞれ 95%，4%，1%，また，ラテン系/ヒスパニック系が 31%，非ラテン系/非ヒスパニック系が 69%であった。

両試験の主要有効性評価項目は Cohen-Mansfield Agitation Inventory（CMAI）総スコアのベースラインから Week 12 までの変化量であった。CMAI は臨床医が採点する 29 項目からなる質問票であり，介護者からの情報に基づいて高齢患者の焦燥行動の出現頻度を評価する。CMAI 尺度から 3 つの特定要因，すなわち，1) 攻撃的行動（金切り声をあげる，物を投げる，悪態をつく/言語的攻撃，蹴る，押す，引っ掻く，自分又は他人を傷つけるなど），2) 身体的な非攻撃的行動（繰り返し行動，全般的な落ち着きのなさ，徘徊など），3) 言語的焦燥行動（不平を言う，繰り返し質問する，注意を不当に要求し続けるなど）が得られる。各 CMAI 行動を 1（なし）から 7（極めて頻回の焦燥行動）の段階で評価した。CMAI 総スコアの範囲は 29（最高）から 203（最悪）までである。点数の低下は改善を示す。

試験 6 では，プラセボ群と比べ，Week 12 に REXULTI 2 mg 群の CMAI 総スコアが改善した。試験 7 では，プラセボ群と比べ，Week 12 に REXULTI 2 mg/3 mg 群の CMAI 総スコアが改善した。

表 14 及び図 7 に示すとおり，REXULTI 2 mg/3 mg 群における CMAI 総スコアのベースラインから 12 週間後までの平均変化はプラセボ群より統計学的有意な優越性を示した。本患者集団において，REXULTI 1 mg 群はプラセボ群と比べて有意に大きい CMAI 総スコアのベースラインからの平均変化が認められなかった。アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションの治療として REXULTI 1 mg 1 日 1 回の用量は承認されておらず，推奨されない（*「用法・用量」2.4 項参照*）。

表 14　　アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを有する患者における CMAI 総スコア*のベースラインから Week 12 までの変化量（試験 6 及び試験 7）

試験	投与群	例数	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† (95% CI)
6	REXULTI 1 mg/日	134	70.5 (16.0)	-17.6 (1.3)	0.2 (-3.4, 3.9)
	REXULTI 2 mg/日‡	138	71.0 (16.6)	-21.6 (1.3)	-3.8 (-7.4, -0.2)
	プラセボ	131	72.2 (17.9)	-17.8 (1.3)	—
7	REXULTI 2 mg/日又は 3 mg/日‡	225	80.6 (16.6)	-22.6 (1.1)	-5.3 (-8.8, -1.9)
	プラセボ	116	79.2 (17.5)	-17.3 (1.4)	—

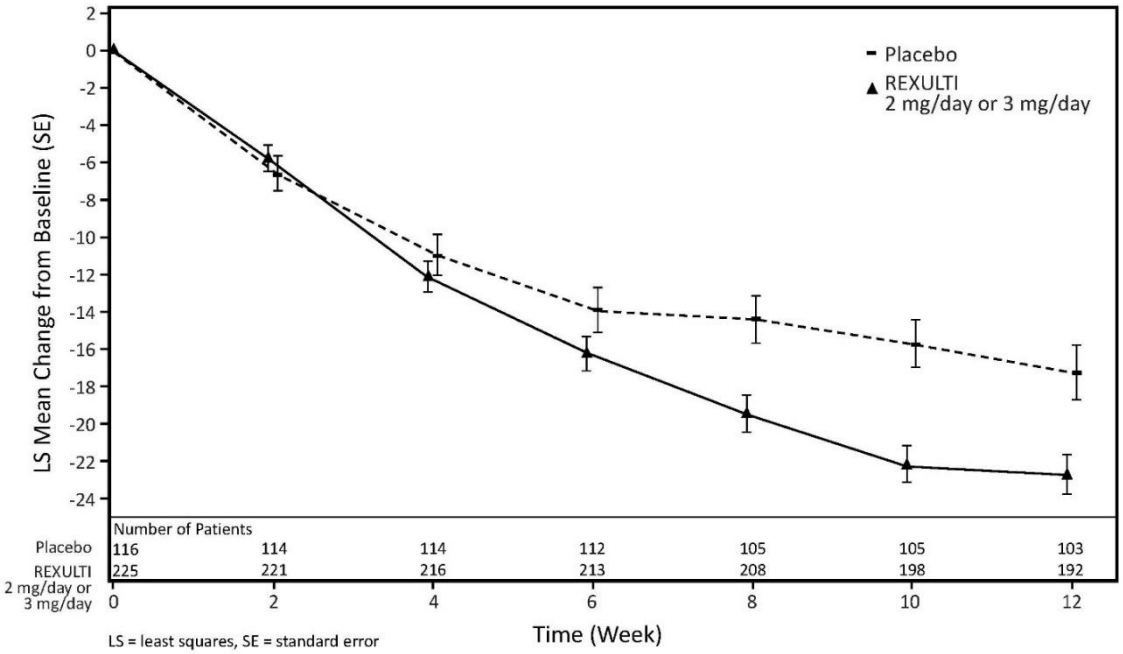
SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS Mean：最小二乗平均値，CI：未調整の信頼区間

*CMAI サブスケール効果の大きさ及び方向を検討するために補足的解析を行ったところ，Factor 1（攻撃的行動），Factor 2（身体的非攻撃的行動），及び Factor 3（言語的焦燥）のスコアは同じ方向を示しており，いずれかの Factor が突出して CMAI 総スコアに影響を及ぼしてはいなかった。

†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）

‡プラセボに対し統計学的に有意に優越性を示した用量

図 7　　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での CMAI 総スコアの各週のベースラインからの変化量（試験 7）



16　供給形態/保管及び取扱い

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

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.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*）

認知及び運動障害の可能性

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

© 2023，大塚製薬株式会社，東京，101-8535 日本

服薬ガイド

REXULTI®（REX-ul-TE）

（ブレクスピプラゾール）経口錠

REXULTI についてわたしが知っておくべき最も重要な情報は何ですか？

REXULTI は以下のような重篤な副作用を起こすことがあります。

- **認知症に関連した精神病症状を有する高齢者における死亡リスク上昇**：REXULTI のような薬剤は混乱と記憶喪失（認知症）により現実との接点が失われた（精神病）高齢者では死亡リスクが上昇することがあります。REXULTI は認知症に関連した精神病を有していてもアルツハイマー型認知症に伴って起こりえるアジテーションは有さない患者への治療に対しては承認されていません。
- **自殺念慮及び自殺行為のリスク上昇**：24 歳以下の人では REXULTI や抗うつ薬の服用によって，**特に抗うつ薬の投与開始後数ヵ月以内や用量を変更した際に**，自殺念慮及び自殺行為の増加がみられることがあります。
  - うつ病を含む重篤な精神疾患は，自殺念慮や自殺行為の最も重要な原因の 1 つです。

自分自身又は家族の自殺念慮や自殺行為に注意し，防ぐにはどうしたらいいですか？

- あらゆる変化，特に気分，行為，思考，感情の突然の変化に注意してください。REXULTI 又は抗うつ薬の投与開始時又は用量変更時は特に重要です。
- 新たな又は突然の気分，行為，思考，又は感情の変化や自殺念慮又は自殺行為があれば，医療提供者にすぐに報告してください。
- あらかじめ決められた期日どおりにフォローアップのための医療提供者への訪問をしてください。特にあなたの症状に不安がある場合には，必要に応じ予定来院日の合間にも医療提供者に連絡してください。

あなた又は家族に以下のいずれかの症状が発現した場合，特に新たな症状の発現や悪化，又はそれがあなたを悩ましている場合，速やかに医療提供者に連絡してください。

- 自殺あるいは死にたいと考える
- 自殺をしようと試みる
- うつ病の発現あるいは悪化
- 不安の発現あるいは悪化
- 非常な興奮や落ち着きのなさを感じる
- パニック発作
- 睡眠障害（不眠）
- 苛立ちの発現又は悪化
- 攻撃的な行動，怒りっぽい，暴力的
- 危険な衝動による行動
- 行動や会話の異常な増加（躁）
- 行動や気分に関するその他の異常な変化

REXULTI とはどのような薬ですか？

REXULTI は以下の治療のための処方薬です。

- 成人の大うつ病性障害を治療するために，抗うつ薬とともに使用されます。
- 成人と 13 歳以上の小児における統合失調症の治療

- アルツハイマー型認知症に伴って起こりえるアジテーションの治療

アルツハイマー型認知症に伴って起こりえるアジテーションを治療するために「頓用薬」として REXULTI を使用してはいけません。

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わかっていません。

13 歳未満の小児の統合失調症患者における REXULTI の安全性及び有効性はわかっていません。

ブレクスピプラゾール又は REXULTI の成分に対し過敏症があれば REXULTI を**服用してはいけません**。服用ガイドの最後にある REXULTI の成分一覧をご覧ください。

REXULTI を服用する前に，あなたのすべての既往歴及び合併症について医療提供者にお知らせください。例えば，以下について医療提供者に報告してください。

- 心臓の問題又は脳卒中が以前に又は現在あること
- 低血圧又は高血圧が以前に又は現在あること
- 糖尿病，高血糖又はそれらの家族歴が以前に又は現在あること。医療提供者に REXULTI の服薬開始前及び服薬中に血糖値を測定してもらわなくてはなりません。
- 総コレステロール，LDL コレステロール，又はトリグリセリドの高値あるいは HDL コレルテロールの低値が以前に又は現在あること
- 発作（けいれん）が以前に又は現在あること
- 腎臓又は肝臓の問題が以前に又は現在あること
- 白血球数減少が以前に又は現在あること
- 妊娠又は妊娠予定があること。REXULTI はあなたのこれから生まれるお子さんに害を及ぼす可能性があります。妊娠後期に REXULTI を使用することにより，新生児で，筋肉の異常な動きや薬剤をやめる際の症状が起きることがあります。妊娠中に REXULTI を服薬する場合は，これから生まれるお子さんに対する危険性について医療提供者と話してください。
  - REXULTI の服薬中に妊娠が判明したか妊娠したと思われた場合は医療提供者にお伝えください。
  - 妊娠中に REXULTI に曝露された女性のための，妊娠中の医薬品使用に関するレジストリがあります。あなたが REXULTI の服薬中に妊娠した場合，妊娠中の非定型抗精神病薬の使用に関するレジストリへの登録に関し医療提供者と話してください。1-866-961-2388 に電話するか http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/から登録できます。
- 授乳中又は授乳予定があること。REXULTI が母乳に移行するかはわかっていません。REXULTI 服薬中の最善の授乳方法について医療提供者と相談してください。

服薬中の処方薬，非処方薬，ビタミン，ハーブサプリメントを含むすべての薬を医療提供者に知らせてください。

REXULTI と他の薬が互いに影響しあい，重篤な副作用が起きることがあります。REXULTI は他の薬の作用に影響し，他の薬が REXULTI の作用に影響することもあります。

医療提供者はREXULTIと他の薬と一緒に服用して安全かを教えてくれます。REXULTIの服薬中は，医療提供者と話す前にいかなる薬剤も開始・終了してはなりません。

自分の服用している薬を知っておいてください。新しい薬をもらったら医療提供者や薬剤師に見せられるようにリストを作成しておいてください。

どのようにREXULTIを服薬すればよいですか？

- REXULTIは医療提供者の指示どおり正確に服薬してください。医療提供者は必要に応じてあなたの服用する用量を変更することがあります。医療提供者に相談することなしに用量を変えたり服薬をやめたりしないでください。
- REXULTIは食前・食後を問わず1日1回服薬します。
- REXULTIを過剰に服薬した場合は，かかりつけの医療提供者か中毒ヘルプライン（1-800-222-1222）に速やかに連絡するか，直ちに近くの救急病院に行ってください。

REXULTIの服薬中に避けるべきことは何ですか？

- REXULTIがあなたにどのような影響を及ぼすかわかるまで，自動車の運転，機械の操作，他の危険な行為をしないでください。REXULTIの服薬により眠くなることがあります。
- REXULTIの服薬中に体温を上げすぎたり，脱水になったりしないこと。
  - 過度な運動をしないこと
  - 気温の高いときは，可能なら室内の涼しい場所に居ること。
  - 日光を避けること。
  - 過剰な重ね着あるいは厚着しないこと
  - 水分を十分に取ること

REXULTIで起こりえる副作用は何ですか？

REXULTIの使用により以下の重篤な副作用が起きることがあります。

- **本服薬ガイドの最初にあるREXULTIについて知っておくべき最も重要な情報は何ですか？を参照のこと。**
- **認知症に関連した精神病症状を有する高齢者において死に至ることもある脳血管の疾患（脳卒中など）**
- **悪性症候群（NMS）は死亡に至る可能性がある重篤な状態です。**以下に示すNMSの症状のいずれか又はすべてがある場合，医療提供者にすぐに連絡するか，直ちに近くの救急病院に行ってください。
  - 高熱
  - 筋肉のこわばり
  - 錯乱
  - 脈拍，血圧，心拍数，呼吸の変化
  - 多汗
- **コントロールできない体の動き（遅発性ジスキネジア）**：REXULTI投与後に，顔，舌また体の他の部位で動きをコントロールできなくなる場合があります。遅発性ジスキネジアは，REXULTIの服薬を中止しても消えないこともあります。遅発性ジスキネジアは

REXULTI の服薬を中止してから始まることもあります。

- **代謝の異常，例えば，**
  - **血糖上昇（高血糖）や糖尿病**：REXULTI を服薬すると血糖値が上昇するひとがいます。極端な血糖上昇では昏睡や死亡に至ることがあります。REXULTI の投与開始前又は開始直後と長期間の投与中は定期的に，医療提供者に血糖値をチェックしてもらいましょう。

    REXULTI の服薬中に以下のような何らかの高血糖症状が発現した場合は医療提供者に連絡してください。

    - とても喉が渇く
    - いつもより尿量が多い
    - とても空腹である
    - 脱力感がある又は疲れる
    - 胃の調子が悪い
    - 混乱している又は果物のようなにおいの息が出る
  - **血中脂質濃度上昇（コレステロール及びトリグリセリド）**：REXULTI の投与開始前又は開始直後と投与中は定期的に，医療提供者に血中脂質濃度をチェックしてもらいましょう。
  - **体重増加**：REXULTI の投与開始前と投与中は頻回に，医療提供者あるいはあなた自身が定期的に体重をチェックすること。
- **異常で制御できない（強迫的な）衝動**：REXULTI の服用中に，賭博に対する強い異常な衝動を感じ，賭博することを抑えられないことがあります（強迫性賭博）。他の強迫的な衝動としては，性的衝動，購買，摂食や気晴らし食いが挙げられます。あなたに今までになかった又は異常な強い衝動や行動があることにあなた自身や家族が気づいたら，医療提供者に報告してください。
- **白血球数の低下**：REXULTI の投与開始から最初の数ヵ月間に，医療提供者が血液検査を行うことがあります。
- **血圧低下（起立性低血圧）及び失神**：座っているあるいは寝ている状態から，すばやく立ち上がったりすると，めまいやふらつき，失神（気を失うこと）が起こることがあります。
- **転倒**：REXULTI を服用すると，眠気やめまいが起こる，体位を変えると血圧が低下する（起立性低血圧），あるいは思考や運動技能が遅くなることがあります。それによって転倒し，骨折などの怪我をする可能性があります。
- **発作（けいれん）**
- **体温をコントロールするのが難しいため暑すぎると感じることがあります。**「REXULTI の服薬中に避けるべきことは何ですか？」も参照してください。
- **飲みこみにくくなる**ことにより，食物や液体が肺に入る可能性があります。
- **眠気や傾眠が起こる，疲労を感じる，考えることが困難になる，通常の活動をするのが困難になる：**「REXULTI の服薬中に避けるべきことは何ですか？」を参照してくださ

い。

REXULTI で最もよく発現する副作用は，体重増加，眠気，めまい，かぜ症状，落ち着きのなさ［じっとしていられないように感じる（アカシジア）］などです。
REXULTI で起こりえる副作用はこれらに限りません。
副作用に関する医学的アドバイスについては担当医に連絡してください。副作用が起きたときは FDA（1-800-FDA-1088）まで報告することもできます。

REXULTI はどのように保管すればよいですか？

- REXULTI は室温［68～77°F（20～25°C）］で保管してください。

REXULTI を含めすべての薬剤は子供の手の届かないところに保管してください。

REXULTI を安全で効果的に使用するための一般情報

薬剤は時として服薬ガイドに記載されている以外の目的で処方されることがあります。
REXULTI を処方されたときと異なる条件で使用しないでください。同じ症状があるひとに対してであっても，害を及ぼすこともありますので，REXULTI を他人に与えないでください。
薬剤師又は医療提供者から医療専門家向けに書かれた REXULTI の情報を入手することも可能です。

REXULTI の成分は何ですか？

有効成分：ブレクスピプラゾール
添加物：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，タルク
着色剤：酸化チタン，酸化鉄，四三酸化鉄

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
© 2023 REXULTI の詳細については，www.REXULTI.com にアクセスするか，1-800-441-6763 にご連絡ください。

本服薬ガイドは米国 FDA により承認されている。　改訂：2023 年 5 月

COMPANY CORE DATA SHEET

brexpiprazole

Effective Date: [redacted]-[redacted]-[redacted]

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

1.7　同種同効品一覧表

本申請品目と同じ「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動」の効能・効果を有する抗精神病薬はない。

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 15
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 28
1.8.2.1 「効能又は効果」（案）とその設定根拠 28
1.8.2.1.1 「効能又は効果」（案） 28
1.8.2.1.2 「効能又は効果」（案）の設定根拠 28
1.8.2.2 「用法及び用量」（案）とその設定根拠 31
1.8.2.2.1 「用法及び用量」（案） 31
1.8.2.2.2 「用法及び用量」（案）の設定根拠 31
1.8.2.3 「使用上の注意」（案）とその設定根拠 34
引用文献 51

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

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

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

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

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

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，黄色三二酸化鉄
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，黄色三二酸化鉄，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ｸﾞ錠		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ｸﾞ錠		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）
○ アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動

5. 効能又は効果に関連する注意

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞
5.1本剤の併用は，選択的セロトニン再取り込み阻害剤，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても，十分な効果が認められない場合に限り，本剤による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で，その適否を慎重に判断すること。
5.2抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤を投与する場合には，リスクとベネフィットを考慮すること。［8.9-8.12，9.1.6，15.1.3参照］

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞
5.3高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの海外報告がある。また，本剤の国内プラセボ対照試験において，治験薬投与との関連性は明らかではないが死亡例が本剤群のみで報告されている。本剤の投与にあたっては上記リスクを十分に考慮し，臨床試験における有効性及び安全性の結果等を熟知した上で，慎重に患者を選択すること。また，本剤投与中は患者の状態を注意深く観察すること。［15.1.2，17.1.5参照］
5.4本剤の投与は，アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動に関する病態，診断，治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。
5.5アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患に伴う過活動又は攻撃的言動に対する本剤の有効性

及び安全性は確認されていない。

5.6患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等を行い，過活動又は攻撃的言動がアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因したものであることを確認すること。

5.7非薬物的介入では十分な効果が認められない場合に限り，非薬物的介入に加えて本剤を投与すること。

5.8臨床試験では，国際老年精神医学会の定義に基づくアジテーション患者が対象とされた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に組み入れられた患者の臨床症状，試験結果等を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.5参照］

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。

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

通常，成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mgから投与を開始した後，1週間以上の間隔をあけて増量し，1日1回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1回2 mgに増量することができるが，増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜統合失調症＞

7.1本剤の1日量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	
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	

＜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）

	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		

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

7.8本剤投与による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）を考慮して，本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。

［11.1.2，17.1.5参照］

7.9臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で，本剤2 mgへの増量の要否を慎重に判断すること。［臨床試験において，本剤1 mg群と2 mg群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤2 mg群では本剤1 mg群と比べ錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。］［17.1.5参照］

7.10本剤2 mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し，副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。［11.1.2，17.1.5参照］

7.11投与開始10週間後までを目途に本剤投与により効果が認められない場合，本剤の投与を中止し治療法を再考すること。投与開始10週間後までの患者の状態に基づき投与継続を判断した場合であっても，副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）のリスクを考慮して，本剤を漫然と投与せず投与期間は必要最小限とすること。なお，本剤の24週間を超える継続投与の安全性は確立していない。［11.1.2，17.1.5参照］

7.12 0.5 mgの投与に際してはレキサルティOD錠0.5 mgを使用すること。

7.13本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合等には，本剤の血漿中濃度が上昇することから，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。［10.2，16.4，16.7.1，16.7.2，16.7.5，17.1.5参照］

（参考）

<table>
<tr><th></th><th>1日1回1 mgに相当する用法及び用量</th><th>1日1回2 mgに相当する用法及び用量</th></tr>
<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2日に1回又は1回0.5 mgを1日1回</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>

8. 重要な基本的注意

＜効能共通＞

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

8.2本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡に至ることがあるので，本剤投与中は，口渇，多飲，多尿，頻尿等の症状に注意するとともに，特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［8.3，9.1.3，11.1.5参照］

8.3本剤の投与に際し，あらかじめ8.2の副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，高血糖症状（口渇，多飲，多尿，頻尿等）に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。［8.2，9.1.3，11.1.5参照］

8.4原疾患による可能性もあるが，本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず，持続的にギャンブルを繰り返す状態），病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について，あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い，症状があらわれた場合には，医師に相談するよう指導すること。また，患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し，症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。

8.5本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので，本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し，体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し，必要に応じて適切な処置を行うこと。

8.6投与初期，再投与時，増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので，患者の状態を慎重に観察し，低血圧症状があらわれた場合は減量する等，適切な処置を行うこと。

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

8.7嚥下障害が発現するおそれがあるので，特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には，慎重に経過を観察すること。

＜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ので，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］

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

8.13認知症患者では嚥下機能が低下している場合があり，本剤の投与により嚥下障害が発現又は悪化し誤嚥性肺炎に至るおそれがある。本剤投与中は患者の状態を注意深く観察し，嚥下障害の症状が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.14認知症患者は転倒及び骨折のリスクが高いことが知られている。また，本剤を含む抗精神病薬により，傾眠，起立性低血圧，めまい，ふらつきが起こることがあり，転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため，十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1合併症・既往歴等のある患者

＜効能共通＞

9.1.1心・血管疾患，脳血管障害，低血圧又はこれらの既往歴のある患者

血圧降下があらわれることがある。

9.1.2てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させることがある。

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

血糖値が上昇することがある。［8.2，8.3，11.1.5参照］

9.1.4不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等の患者

肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。［11.1.8参照］

＜統合失調症＞

9.1.5自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

9.1.6自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者

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

9.1.7脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

9.2腎機能障害患者

9.2.1重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス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 ［7.2，7.7，7.13，16.7.2，16.7.5参照］	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 ［7.2，7.7，7.13，16.7.1，16.7.5参照］	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（0.1%未満）

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

11.1.2遅発性ジスキネジア（0.1%未満）

長期投与により，口周部等の不随意運動があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお，投与中止後も症状が持続することがある。［7.4，7.8，7.10，7.11参照］

11.1.3麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）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（0.1%未満）

CK上昇，血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

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

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡に至ることがあるので，血糖値の測定や，口渇，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，鎮静	落ち着きのなさ，不安，悪夢，回転性めまい，体位性めまい，自殺念慮，精神病性障害，歯ぎしり，異常な夢，チック，無為，平衡障害，敵意，錯感覚，妄想，幻覚，幻聴，耳鳴，睡眠障害，勃起不全，パニック障害，抜毛癖，頭部動揺，衝動行為，頭部不快感，易刺激性，リビドー減退，気力低下，躁病，感情不安定，無感情，意識変容状態，知覚変容発作，離人感，注意力障害，感覚鈍麻，失神，下肢静止不能症候群，起立障害，構音障害	
錐体外路症状	アカシジア	振戦，錐体外路障害，パーキンソン症候群，ジスキネジア，ジストニア，流涎，筋固縮，運動緩慢	筋骨格硬直，筋痙縮，精神運動亢進，眼球回転発作，嚥下障害	
循環器			高血圧，心電図QT延長，起立性低血圧，徐脈，頻脈，不整脈，動悸，心室性期外収縮，第一度房室ブロック，右脚ブロック，心電図QRS群延長，心電図異常T波，末梢循環不良，低血圧	
消化器		悪心，便秘，食欲亢進，食欲不振	口内乾燥，下痢，嘔吐，消化不良，腹痛，腹部不快感，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，胃炎，排便回数増加，便潜血，歯肉痛，歯肉腫脹，口唇乾燥，裂肛，胃腸障害，口腔内不快感，唾液変性，口渇，過食，過小食	
血液			白血球増加症，貧血，APTT延長，血小板減少，血小板増加症，グリコヘモグロビン増加，ヘモグロビン低下，好中球減少症，好中球増多，総蛋白減少，プロトロンビン時間延長	
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常，高インスリン血症，血中甲状腺刺激ホルモン	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
			増加，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中コルチコトロピン増加，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎皮質機能亢進症，遊離サイロキシン減少，血中コルチコトロピン減少，遊離サイロキシン増加，低プロラクチン血症，性腺機能低下，乳汁分泌障害，血中インスリン異常	
泌尿器			尿潜血，尿閉，頻尿，蛋白尿，尿失禁，緊張性膀胱，排尿異常，尿中ケトン体陽性，血中尿素増加	
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，薬疹	
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	糖尿病，脂質異常症，高尿酸血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低リン血症，血中尿酸減少	
呼吸器			肺炎，誤嚥性肺炎，気管支炎，咳嗽，鼻出血，息詰まり感，呼吸困難，口腔咽頭痛，副鼻腔うっ血	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	
筋骨格系			筋肉痛，背部痛，顎痛，筋攣縮，筋緊張，頚部痛，四肢痛，関節硬直，筋力低下，姿勢異常，大腿骨骨折，脊柱変形	
その他	体重増加	歩行障害	疲労，倦怠感，体重減少，ほてり，無力症，疼痛，不快感，灼熱感，性器出血，非心臓性胸痛，カンジダ症，真菌感染，悪寒，異常感，熱感，浮腫，異物感，脱水，活動性低下，転倒	体温調節障害

13. 過量投与

13.1症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告で，最高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外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において，類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また，外国での疫学調査において，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。［5.3参照］

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

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]。

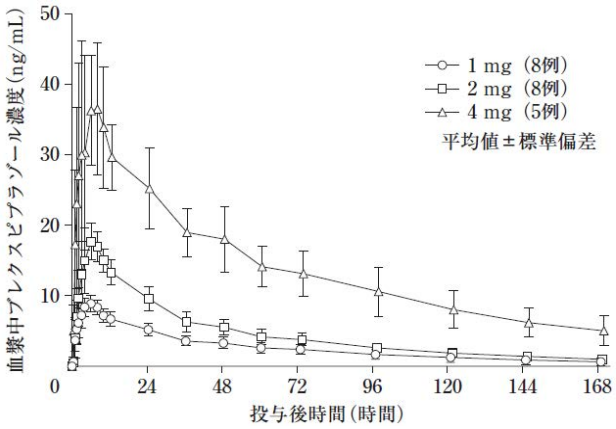


図16-1　健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

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）。［7.2，7.7，7.13参照］

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^{14}C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）。［7.2，7.7，7.13，10.2参照］

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）。［7.2，7.7，7.13，10.2参照］

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]。［7.2，7.7，7.13，10.2参照］

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セチン[e)]及びケトコナゾール[b)]を併用	1.23	3.65
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン[e)]及びエリスロマイシン[c)]を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキセチン[d)]を併用	1.16	2.25
ブレクスピプラゾールとケトコナゾール[b)]を併用	1.19	2.07
CYP2D6 PM患者にブレクスピプラゾールを投与	1.06	2.03
ブレクスピプラゾールとキニジン[d)]を併用	1.16	1.90
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン[e)]を併用	1.05	1.56
ブレクスピプラゾールとエリスロマイシン[c)]を併用	1.12	1.72

a)曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール単独投与した時のCmax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0.5～2 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。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]	p値[b)]
プラセボ群	178	95.69 ± 11.46	108	75.15 ± 18.73	-12.01 ± 1.60	—	—
本剤0.25 mg[注1)]/日群	87	93.61 ± 11.53	56	71.64 ± 17.60	-14.90 ± 2.23	-2.89［-8.27, 2.49］	—
本剤2 mg/日群	180	95.85 ± 13.75	123	70.70 ± 18.53	- 20.73 ± 1.55	-8.72［-13.1, -4.37］	<0.0001
本剤4 mg/日群	178	94.70 ± 12.06	121	70.45 ± 18.17	- 19.65 ± 1.54	-7.64［-12.0, -3.30］	0.0006

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

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，ブ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)	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	—	—
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］

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

17.1.5国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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410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。アジテーションの定義は国際老年精神医学会の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」[23]に従い，アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動が2週間以上にわたって継続して又は頻回に確認された患者を登録した。投与10週後におけるCMAI合計スコア注4)のベースラインからの変化量は表17-6のとおりであった。本剤1 mg群注5) 及び2 mg群注6) 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=0.0175，2 mg群p<0.0001，MMRM解析）[24]。

注4）CMAIを用いて，アジテーションに関する29項目（つばを吐く（食事中を含む），悪態をつく・言語的攻撃，たたく（自分をたたく場合も含む），ける，人や物につかみかかる，押す，物を投げる，叫ぶ，かむ，ひっかく，自傷他害（タバコ，熱湯など），物品損壊・器物破損，徘徊する・目的なく歩き回る，不適切な着衣・脱衣，別の場所に行こうとする（室外や屋外へ出ようとする），物を不適切に取り扱う，何度も同じ行為を繰り返す，全般的な落ち着きのなさ，注目や助けを不当なほど要求し続ける，文章や質問の繰り返し，不満を訴える，拒絶症等）のそれぞれの発現頻度をスコア化して評価

注5）1日1回0.5 mgを1週間投与後，1日1回1 mgを投与
注6）1日1回0.5 mgを1週間投与後，1日1回1 mgを1週間投与，その後1日1回2 mgを投与

表17-6　投与10週後におけるCMAI合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，MMRM解析）

投与群	ベースラインのCMAI合計スコア		投与10週後		変化量a)	プラセボ群との対比較a)	
	例数	平均値±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	147	62.7 ± 11.7	116	53.6 ± 13.3	-8.0 ± 1.03	—	—
本剤1 mg/日群	108	62.1 ± 11.3	83	50.3 ± 14.4	-11.7 ± 1.20	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175
本剤2 mg/日群	148	64.1 ± 12.9	104	47.5 ± 13.4	- 15.2 ± 1.05	-7.2 [-10.0, -4.3]	<0.0001

a)固定効果を投与群，時期，診療区分（入院，外来），前治療抗精神病薬の有無，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値，ベースラインと時期の交互作用とし，誤差分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。
b)検定の多重性は，本剤2 mg/日群とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い，有意だった場合に，本剤1 mg/日群とプラセボ群の比較を有意水準0.05で行う方法で調整された。

副作用発現頻度は，本剤1 mg群で112例中37例（33.0%），本剤2 mg群で149例中76例（51.0%）であった。主な副作用は，本剤1 mg群で傾眠9例（8.0%），筋固縮8例（7.1%），運動緩慢8例（7.1%）及びジストニア7例（6.3%），本剤2 mg群で傾眠23例（15.4%），運動緩慢20例（13.4%），流涎過多17例（11.4%），筋固縮15例（10.1%），歩行障害14例（9.4%）及び鎮静合併症11例（7.4%）であった。［5.3，5.8，7.8-7.11，7.13参照］

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D_2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[25]。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D_2，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[25] (*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

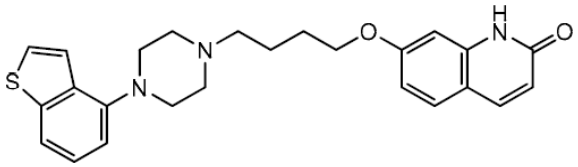
ラットにおいて，陽性症状の指標と考えられている条件回避反応を抑制し，認知機能障害の指標と考えられているフェンシクリジン誘発性の新奇物体の探索行動の低下を抑制した[26]。

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[27]。
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[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ブ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(1*H*)-one
分子式：$C_{25}H_{27}N_3O_2S$
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：



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

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：食事の影響試験（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.2）
6) 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）
7) 社内資料：蛋白結合試験（2018年1月19日承認，CTD 2.7.2.2）
8) 社内資料：推定代謝経路（2018年1月19日承認，CTD 2.7.2.2）
9) 社内資料：統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした反復投与試験（2018年1月19日承認，CTD 2.7.6.3）
10) 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）
11) 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）
12) 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12月22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12月22日承認，CTD 2.7.6.2）
23) Cummings, J. et al.：Int Psychogeriatr. 2015；27(1)：7-17.
24) 社内資料：アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（2024年◆月◆日承認，CTD 2.7.6.4）
25) Maeda, K. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；350(3)：589-604.
26) Maeda, K. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；350(3)：605-614.
27) 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12月22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

Otsuka 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

下線部：現行添付文書からの変更点

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

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

REXULTI® OD tablets

	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	

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）
- ○ アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動

5．効能又は効果に関連する注意

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞
5.1本剤の併用は，選択的セロトニン再取り込み阻害剤，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても，十分な効果が認められない場合に限り，本剤による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で，その適否を慎重に判断すること。
5.2抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤を投与する場合には，リスクとベネフィットを考慮すること。［8.9-8.12，9.1.6，15.1.3参照］

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞
5.3高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの海外報告がある。また，本剤の国内プラセボ対照試験において，治験薬投与との関連性は明らかではないが死亡例が本剤群のみで報告されている。本剤の投与にあたっては上記リスクを十分に考慮し，臨床試験における有効性及び安全性の結果等を熟知し

た上で，慎重に患者を選択すること。また，本剤投与中は患者の状態を注意深く観察すること。［15.1.2，17.1.5参照］

5.4本剤の投与は，アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動に関する病態，診断，治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。

5.5アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患に伴う過活動又は攻撃的言動に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。

5.6患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等を行い，過活動又は攻撃的言動がアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因したものであることを確認すること。

5.7非薬物的介入では十分な効果が認められない場合に限り，非薬物的介入に加えて本剤を投与すること。

5.8臨床試験では，国際老年精神医学会の定義に基づくアジテーション患者が対象とされた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に組み入れられた患者の臨床症状，試験結果等を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.5参照］

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。

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

通常，成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mgから投与を開始した後，1週間以上の間隔をあけて増量し，1日1回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1回2 mgに増量することができるが，増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜統合失調症＞

7.1本剤の1日量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。［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	
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	

＜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		

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

7.8本剤投与による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）を考慮して，本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。［11.1.2，17.1.5参照］

7.9臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で，本剤2 mgへの増量の要否を慎重に判断すること。［臨床試験において，本剤1 mg群と2 mg群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤2 mg群では本剤1 mg群と比べ錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。］［17.1.5参照］

7.10本剤2 mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し，副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。［11.1.2，17.1.5参照］

7.11投与開始10週間後までを目途に本剤投与により効果が認められない場合，本剤の投与を中止し治療法を再考すること。投与開始10週間後までの患者の状態に基づき投与継続を判断した場合であっても，副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）のリスクを考慮して，本剤を漫然と投与せず投与期間は必要最小限とすること。なお，本剤の24週間を超える継続投与の安全性は確立していない。［11.1.2，17.1.5参照］

7.12本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合等には，本剤の血漿中濃度が上昇することから，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。［10.2，16.4，16.7.1，16.7.2，16.7.5，17.1.5参照］

（参考）

	1日1回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阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1 回 0.5 mg を 1日1回	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 0.5 mg を 2日に1回	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投与初期，再投与時，増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので，患

者の状態を慎重に観察し，低血圧症状があらわれた場合は減量する等，適切な処置を行うこと。

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

8.7嚥下障害が発現するおそれがあるので，特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には，慎重に経過を観察すること。

＜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ので，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］

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

8.13認知症患者では嚥下機能が低下している場合があり，本剤の投与により嚥下障害が発現又は悪化し誤嚥性肺炎に至るおそれがある。本剤投与中は患者の状態を注意深く観察し，嚥下障害の症状が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.14認知症患者は転倒及び骨折のリスクが高いことが知られている。また，本剤を含む抗精神病薬により，傾眠，起立性低血圧，めまい，ふらつきが起こることがあり，転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため，十分に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1合併症・既往歴等のある患者

＜効能共通＞

9.1.1心・血管疾患，脳血管障害，低血圧又はこれらの既往歴のある患者

血圧降下があらわれることがある。

9.1.2てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させることがある。

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

血糖値が上昇することがある。［8.2，8.3，11.1.5参照］

9.1.4不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等の患者

肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。［11.1.8参照］

＜統合失調症＞

9.1.5自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

9.1.6自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者，自殺念慮のある患者

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

9.1.7脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

9.2腎機能障害患者

9.2.1重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス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 ［7.2，7.7，7.12，16.7.2，16.7.5参照］	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 ［7.2，7.7，7.12，16.7.1，16.7.5参照］	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（0.1%未満）

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

11.1.2遅発性ジスキネジア（0.1%未満）

長期投与により，口周部等の不随意運動があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお，投与中止後も症状が持続することがある。［7.4，7.8，7.10，7.11参照］

11.1.3麻痺性イレウス（頻度不明）

腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）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（0.1%未満）

CK上昇，血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

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

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡に至ることがあるので，血糖値の測定や，口渇，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，鎮静	落ち着きのなさ，不安，悪夢，回転性めまい，体位性めまい，自殺念慮，精神病性障害，歯ぎしり，異常な夢，チック，無為，平衡障害，敵意，錯感覚，妄想，幻覚，幻聴，耳鳴，睡眠障害，勃起不全，パニック障害，抜毛癖，頭部動揺，衝動行為，頭部不快感，易刺激性，リビドー減退，気力低下，躁病，感情不安定，無感情，意識変容状態，知覚変容発作，離人感，注意力障害，感覚鈍麻，失神，下肢静止不能症候群，起立障害，構音障害	

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
錐体外路症状	アカシジア	振戦，錐体外路障害，パーキンソン症候群，ジスキネジア，ジストニア，流涎，筋固縮，運動緩慢	筋骨格硬直，筋痙縮，精神運動亢進，眼球回転発作，嚥下障害	
循環器			高血圧，心電図QT延長，起立性低血圧，徐脈，頻脈，不整脈，動悸，心室性期外収縮，第一度房室ブロック，右脚ブロック，心電図QRS群延長，心電図異常T波，末梢循環不良，低血圧	
消化器		悪心，便秘，食欲亢進，食欲不振	口内乾燥，下痢，嘔吐，消化不良，腹痛，腹部不快感，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，胃炎，排便回数増加，便潜血，歯肉痛，歯肉腫脹，口唇乾燥，裂肛，胃腸障害，口腔内不快感，唾液変性，口渇，過食，過小食	
血液			白血球増加症，貧血，APTT延長，血小板減少，血小板増加症，グリコヘモグロビン増加，ヘモグロビン低下，好中球減少症，好中球増多，総蛋白減少，プロトロンビン時間延長	
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常，高インスリン血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中コルチコトロピン増加，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎皮質機能亢進症，遊離サイロキシン減少，血中コルチコトロピン減少，遊離サイロキシン増加，低プロラクチン血症，性腺機能低下，乳汁分泌障害，血中インスリン異常	
泌尿器			尿潜血，尿閉，頻尿，蛋白尿，尿失禁，緊張性膀胱，排尿異常，尿中ケトン体陽性，血中尿素増加	
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，薬疹	
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	糖尿病，脂質異常症，高尿酸血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低リン血症，血中尿酸減少	
呼吸器			肺炎，誤嚥性肺炎，気管支炎，咳嗽，鼻出血，息詰まり感，呼吸困難，口腔咽頭痛，副鼻腔うっ血	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	
筋骨格系			筋肉痛，背部痛，顎痛，筋攣縮，筋緊張，頚部痛，四肢痛，関節硬直，筋力低下，姿勢異常，大腿骨骨折，脊柱変形	
その他	体重増加	歩行障害	疲労，倦怠感，体重減少，ほてり，無力症，疼痛，不快感，灼熱感，性器出血，非心臓性胸痛，カンジダ症，真菌感染，悪寒，異常感，熱感，浮腫，異物感，脱水，活動性低下，転倒	体温調節障害

13. 過量投与

13.1症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告で，最高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。

15. その他の注意

15.1臨床使用に基づく情報

＜効能共通＞

15.1.1本剤による治療中，原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において，類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また，外国での疫学調査において，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。［5.3参照］

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

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

健康成人にブレクスピプラゾール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]。

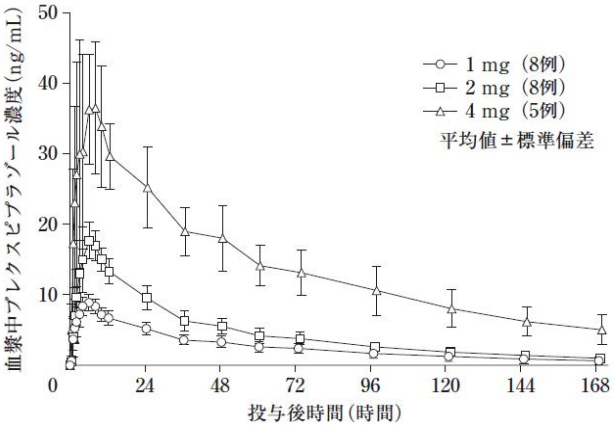


図16-1　健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

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製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[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）。［7.2，7.7，7.12参照］

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^{14}C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）。［7.2，7.7，7.12，10.2参照］

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）。［7.2，7.7，7.12，10.2参照］

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]。［7.2，7.7，7.12，10.2参照］

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[d]及びケトコナゾール[b]を併用	1.26	4.97
CYP2D6 PM患者がブレクスピプラゾールとエリスロマイシン[c]を併用	1.23	3.72
ブレクスピプラゾールとキニジン[d]及びエリスロマイシン[c]を併用	1.24	3.80
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン[e]及びケトコナゾール[b]を併用	1.23	3.65
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン[e]及びエリスロマイシン[c]を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキセチン[d]を併用	1.16	2.25
ブレクスピプラゾールとケトコナゾール[b]を併用	1.19	2.07
CYP2D6 PM患者にブレクスピプラゾールを投与	1.06	2.03
ブレクスピプラゾールとキニジン[d]を併用	1.16	1.90
ブレクスピプラゾールとデュロキセチン[e]を併用	1.05	1.56
ブレクスピプラゾールとエリスロマイシン[c]を併用	1.12	1.72

a)曝露量上昇の要因のない患者にブレクスピプラゾール単独投与した時のCmax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0.5～2 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	―	―
ブレクスピプラゾール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]
ブレクスピプラゾール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
ブレクスピプラゾール 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	―	―
ブレクスピプラゾール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)]
ブレクスピプラゾール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
ブレクスピプラゾール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，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。

副作用発現頻度は，ブレクスピプラゾール1 mg群で120例中35例（29.2%），ブレクスピプラゾール2 mg群で186例中60例（32.3%），ブレクスピプラゾール4 mg群で184例中68例（37.0%）であった。主な副作用は，ブレクスピプラゾール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%），ブレクスピプラゾール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%），ブレクスピプラゾール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。ブレクスピプラゾール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週後におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量（FAS，MMRM解析）

投与群	ベースラインのPANSS総スコア		投与6週後		変化量[a)]	プラセボ群との対比較[a)]	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	最小二乗平均値±標準誤差	群間差[95%信頼区間]	p値[b)]
プラセボ群	178	95.69 ± 11.46	108	75.15 ± 18.73	-12.01 ± 1.60	―	―
ブレクスピプラゾール0.25 mg[注1)]/日群	87	93.61 ± 11.53	56	71.64 ± 17.60	-14.90 ± 2.23	-2.89［-8.27, 2.49］	―
ブレクスピプラゾール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
ブレクスピプラゾール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-8.18［-12.0, -4.40］，p < 0.0001 であった。

副作用発現頻度は，ブレクスピプラゾール0.25 mg群で90例中24例（26.7%），ブレクスピプラゾール2 mg群で182例中58例（31.9%），ブレクスピプラゾール4 mg群で180例中69例（38.3%）であった。主な副作用は，ブレクスピプラゾール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%），ブレクスピプラゾール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%），ブレクスピプラゾール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[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 (ブレクスピプラゾール群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，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)　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］

＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞

17.1.5国内第Ⅱ/Ⅲ相試験

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410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。アジテーションの定義は国際老年精神医学会の「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders」[24]に従い，アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動が2週間以上にわたって継続して又は頻回に確認された患者を登録した。投与10週後におけるCMAI合計スコア注4)のベースラインからの変化量は表17-6のとおりであった。ブレクスピプラゾール1 mg群注5)及び2 mg群注6)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=0.0175，2 mg群p<0.0001，MMRM解析）[25]。

注4）CMAIを用いて，アジテーションに関する29項目（つばを吐く（食事中を含む），悪態をつく・言語的攻撃，たたく（自分をたたく場合も含む），ける，人や物

につかみかかる，押す，物を投げる，叫ぶ，かむ，ひっかく，自傷他害（タバコ，熱湯など），物品損壊・器物破損，徘徊する・目的なく歩き回る，不適切な着衣・脱衣，別の場所に行こうとする（室外や屋外へ出ようとする），物を不適切に取り扱う，何度も同じ行為を繰り返す，全般的な落ち着きのなさ，注目や助けを不当なほど要求し続ける，文章や質問の繰り返し，不満を訴える，拒絶症等）のそれぞれの発現頻度をスコア化して評価

注5）1日1回0.5 mgを1週間投与後，1日1回1 mgを投与

注6）1日1回0.5 mgを1週間投与後，1日1回1 mgを1週間投与，その後1日1回2 mgを投与

表17-6　投与10週後におけるCMAI合計スコアのベースラインからの変化量（FAS，MMRM解析）

投与群	ベースラインのCMAI合計スコア		投与10週後		変化量a)	プラセボ群との対比較a)	
	例数	平均値±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	147	62.7 ± 11.7	116	53.6 ± 13.3	-8.0 ± 1.03	―	―
ブレクスピプラゾール 1 mg/日群	108	62.1 ± 11.3	83	50.3 ± 14.4	-11.7 ± 1.20	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175
ブレクスピプラゾール 2 mg/日群	148	64.1 ± 12.9	104	47.5 ± 13.4	- 15.2 ± 1.05	-7.2 [-10.0, -4.3]	<0.0001

a)固定効果を投与群，時期，診療区分（入院，外来），前治療抗精神病薬の有無，投与群と時期の交互作用，共変量をベースライン値，ベースラインと時期の交互作用とし，誤差分散共分散構造をUnstructuredとしたMMRM解析に基づく。

b)検定の多重性は，ブレクスピプラゾール2 mg/日群とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い，有意だった場合に，ブレクスピプラゾール1 mg/日群とプラセボ群の比較を有意水準0.05で行う方法で調整された。

副作用発現頻度は，ブレクスピプラゾール1 mg群で112例中37例（33.0%），ブレクスピプラゾール2 mg群で149例中76例（51.0%）であった。主な副作用は，ブレクスピプラゾール1 mg群で傾眠9例（8.0%），筋固縮8例（7.1%），運動緩慢8例（7.1%）及びジストニア7例（6.3%），ブレクスピプラゾール2 mg群で傾眠23例（15.4%），運動緩慢20例（13.4%），流涎過多17例（11.4%），筋固縮15例（10.1%），歩行障害14例（9.4%）及び鎮静合併症11例（7.4%）であった。［5.3，5.8，7.8-7.12参照］

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D_2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[26]。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D_2，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[25] (*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[27]。

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[28]。

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[27]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ブレクスピプラゾール［Brexpiprazole (JAN，INN)］

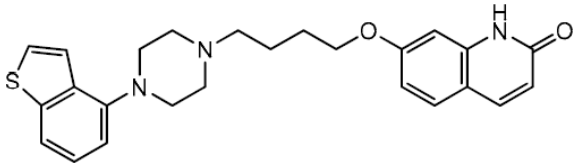
化学名：7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl] butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one

分子式：$C_{25}H_{27}N_3O_2S$

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アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

20.2プラスチックボトル包装品は，湿度の影響を受けやすいので，使用の都度キャップをしっかり締めること。

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12月22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12月22日承認，CTD 2.7.6.2）
24) Cummings, J. et al.：Int Psychogeriatr. 2015；27(1)：7-17.
25) 社内資料：アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションを対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（2024年◆月◆日承認，CTD 2.7.6.4）
26) Maeda, K. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；350(3)：589-604.
27) Maeda, K. et al.：J Pharmacol Exp Ther. 2014；350(3)：605-614.
28) 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12月22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

Otsuka 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） ○ アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動

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

アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対するブレクスピプラゾール1 mg及び2 mgの有効性の検証及び安全性の検討を目的として，薬物治療が必要な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にプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00088，以降88試験）を実施した。また，最大24週間投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的として，10週間の88試験を完了した患者を対象にブレクスピプラゾール1 mg又は2 mgを14週間投与する継続投与試験（331-102-00184，以降184試験）を実施した。

88試験では，無作為割付けされた410例（ブレクスピプラゾール1 mg群112例，2 mg群149例，プラセボ群149例）の全例に治験薬が1回以上投与された。301例が治験を完了し，109例が治験を中止した。FASは403例（1 mg群108例，2 mg群148例，プラセボ群147例），安全性解析対象集団は無作為割付けされた全例であった。

主要評価項目であるCMAI合計スコアのベースラインから10週後の変化量において，ブレクスピプラゾール1 mg群及び2 mg群のプラセボ群との変化量の差［（95%信頼区間），p値］は，それぞれ−3.7［（−6.8，−0.7），p = 0.0175］及び−7.2［（−10.0，−4.3），p < 0.0001］であり，1 mg群及び2 mg群いずれも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。また，副次的評価項目であるCMAIサブスケール［Aggressive Behavior（CMAI Factor 1），Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2），Verbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）］スコアにおいて，1 mg群ではAggressive Behavior（CMAI Factor 1）及びVerbally Agitated Behavior（CMAI Factor 3）でプラセボ群と比較して改善が認められ，Physically Non-aggressive Behavior（CMAI Factor 2）では数値的な改善が認められたこと，2 mg群ではすべてのサブスケールにおいてプラセボ群と比較して改善が認められたことから，ブレクスピプラゾールがアジテーションの多種多様な症状に有効であることが示された。さらに，探索的評価項目であるNPI/NPI-NH-Distress合計スコアのベースラインから10週後の変化量において，1 mg群では数値的な改善が認められ，2 mg群ではプラセボ群と比較して改善が認められた。また，NPI/NPI-NH-DistressのAgitation/Aggressionスコアでは，1 mg群及び2 mg群いずれもプラセボ群と比較して改善が認められたことから，ブレクスピプラゾールの投与により介護者負担が軽減することが示された。その他の副次的評価項目及び探索的評価項目においても，1 mg群及び2 mg群はプラセボ群と比較して改善を示したことから，主要評価項目で得られた結果が支持された。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール1 mg群，2 mg群及びプラセボ群で，それぞれ76.8%（86/112例），84.6%（126/149例）及び73.8%（110/149例）であった。発現割合が5%以上かつプラセボ群の2倍以上であった有害事象は，1 mg群では傾眠，筋固縮，運動緩慢，食欲減退，ジストニア及び背部痛，2 mg群では傾眠，運動緩慢，流涎過多，筋固縮，歩行障害，鎮静合併症及び食欲減退であった。発現した有害事象のほとんどは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，1 mg群，2 mg群及びプラセボ群で，それぞれ12.5%（14/112例），25.5%（38/149例）及び16.8%（25/149例）であり，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群では高かったものの，多くは投与中止後に軽快または回復した。重篤な有害事象の発現割合は，1 mg群，2 mg群及びプラセボ群で，それぞれ6.3%（7/112例），6.0%（9/149例）及び4.7%（7/149例）であり，投与群間で大きく異ならなかった。いずれかのブレクスピプラゾール群で2例以上に発現した重篤な有害事象は誤嚥性肺炎で，その他の事象はいずれも1例のみの発現であった。誤嚥性肺炎は1 mg群及び2 mg群で各2例に認められ，このうち1 mg群の1例は治験薬との関連性ありと判断されたが投与中止後に回復した。

184試験では，88試験から移行した164例に治験薬が投与された。安全性解析対象集団は全例［88試験のブレクスピプラゾール1 mg群又は2 mg群からの移行例（以降，ブレクスピプラゾール群継続例）102例，プラセボ群からの移行例（以降，プラセボ群継続例）62例］であり，117例（ブレクスピプラゾール群継続例73例，プラセボ群継続例44例）が治験を完了し，47例（ブレクスピプラゾール群継続例29例，プラセボ群継続例18例）が治験を中止した。

ブレクスピプラゾール群継続例のCMAI合計スコアの88試験ベースラインからの変化量（平均値 ± SD）は，Week 10では−13.5 ± 11.7，Week 24（184 試験のWeek 14）では−15.7 ± 11.6であり，24週間の長期投与においてブレクスピプラゾールの効果が維持された。

有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール群継続例で90.2%（92/102例），プラセボ群継続例で90.3%（56/62例）であった。発現割合が10%以上であった有害事象は，ブレクスピプラゾール群継続例では傾眠，転倒及び皮膚擦過傷，プラセボ群継続例では不眠症，鎮静合併症及び傾眠であった。発現した有害事象のほとんどは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，ブレクスピプラゾール群継続例で18.6%（19/102例），プラセボ群継続例で22.6%（14/62例）であり，多くは投与中止後に軽快又は回復した。重篤な有害事象の発現割合はブレクスピプラゾール群継続例で6.9%（7/102例），プラセボ群継続例で8.1%（5/62例）であり，ブレクスピプラゾール群継続例での発現割合は88試験のブレクスピプラゾール全体（ブレクスピプラゾール1 mg群及び2 mg群，6.1%）と大きく異ならなかった。88試験からの24週間を通じて投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向のある有害事象は認められなかった。

治験期間中の死亡は，88試験ではブレクスピプラゾール全体で2例（0.8%）に認められた。死亡した2例はいずれもブレクスピプラゾール1 mg群で，2 mg群及びプラセボ群で死亡は認められなかった。死亡に至った有害事象は，心臓死及び誤嚥性肺炎（各1例）であり，いずれも治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。184試験ではプラセボ群継続例1例に遠隔転移を伴う膵癌による死亡が認められたが，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。なお，最終観察後のデータ収集期間外に88試験の1 mg群及び184試験のプラセボ群継続例の各1例で死亡が確認されたが，いずれも治験薬との関連性はなしと判断された。両試験で認められた死亡は限られてお

り，治験薬との因果関係はいずれも関連性なしと判断されたことから，ブレクスピプラゾール投与による死亡リスクの増加は認められなかった。また，認知症患者への非定型抗精神病薬の投与による死因として報告されている脳血管障害，心血管障害，及び肺炎に関連する有害事象でも安全性上の大きな懸念は認められなかった。さらに，ADCS-ADL及びMMSEで臨床的に意味のある変化は認められず，ブレクスピプラゾールの投与がADLや認知機能を悪化させる可能性は示唆されなかった。

以上より，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に実施したプラセボ対照二重盲検試験の結果から，ブレクスピプラゾール1 mg及び2 mgの有効性が検証され，継続投与試験の結果からその効果が24週間の長期にわたり維持されることが示された。また，ブレクスピプラゾール投与による安全性上の大きな懸念は認められなかった。これらのことから，本剤はこれまで承認薬が存在しなかったアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対して有用な治療薬になると考えた。

88試験ではIPA［国際老年精神医学会（以降，IPA）］による定義「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders[1]」を満たすアジテーションを有する患者を対象として，主要評価項目にCMAIを用いて本剤の有効性を評価した。本剤は，承認された場合国内ではアルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対する初めての治療薬となるものの，国内におけるアジテーションの定義が確立されていないため，適正使用の観点から効能又は効果の範囲を適切に情報提供する必要がある。そこで， IPAによる定義「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders[1]」の基準Bで，アジテーションの背景にある情動的な苦痛の例として「rapid changes in mood, irritability, outbursts」が挙げられていること，及びアジテーションの症状として「Excessive motor activity，Verbal aggression，Physical aggression」が記載されていることを参考に，アジテーションのより具体的な説明として，効能又は効果を「アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動」と設定した。なお，IPAによる「Consensus provisional definition of agitation in cognitive disorders[1]」は大きな変更を伴わず2021年に「International Psychogeriatric Association consensus clinical and research definition of agitation in cognitive disorders[2]」として正式なアジテーションの診断基準として定義された。

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。

<u>＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞</u>

<u>通常，成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mgから投与を開始した後，1週間以上の間隔をあけて増量し，1日1回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1回2 mgに増量することができるが，増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。</u>

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

88試験ではブレクスピプラゾール1 mg群及び2 mg群を設定した。いずれもブレクスピプラゾール0.5 mgを開始用量とし，1週後に1 mgに増量した。1 mg群では2週後以降も1 mgが投与され，2 mg群では2週後に2 mgに増量した。継続投与試験である184試験ではブレクスピプラゾール群継続例及びプラセボ群継続例ともに88試験と同様に0.5 mgを開始用量とし，1週後に1 mgに増量し，2週後に2 mgに増量した。2 mgへの増量にあたっては安全性上増量が困難と判断された被験者については1 mgを維持することを可能とした。また，2週後以降は1 mg又は2 mgのいずれかの用量での調整を可能とした。

＜用法の設定根拠＞

88試験及び184試験では，いずれも用法は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されたことから，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に実施したプラセボ対照二重盲検試験［331-12-283（以降，283試験）及び331-12-284（以降，284試験）］において，開始用量を0.25 mgで実施した結果，安全性に大きな懸念は認められなかった。薬物治療が必要な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の中には自身や他者を危険にさらす原因となる攻撃性を呈する患者が存在することから，より早期に至適用量に到達できるよう，88試験では開始用量を0.5 mgとした。0.5 mgはブレクスピプラゾールの統合失調症の開始用量

1 mgの1/2量であり，認知症疾患診療ガイドライン2017[3]で高齢認知症患者への薬物療法での注意点及び原則として記載されている「投与薬物は，その種類によっては若年者の1/2～1/4量といった少量で開始することを検討する」にも合致すると考えた。88試験の結果，開始用量0.5 mgの投与期間である投与7日までの有害事象の発現割合は，ブレクスピプラゾール全体（ブレクスピプラゾール1 mg群及び2 mg群）で23.0%（60/261例），プラセボ群で20.1%（30/149例）と大きく異ならなかった。投与7日までに重篤な有害事象を発現した被験者はブレクスピプラゾール全体（261例）で1例のみであり，発現した事象は大腿骨頚部骨折で，治験薬との因果関係は関連性なしと判断された。有害事象によって投与7日までに投与中止に至った被験者は，ブレクスピプラゾール全体（261例）で1例，プラセボ群（149例）で1例であり，ブレクスピプラゾール全体とプラセボ群で同程度であった。いずれの被験者も発現した事象は錐体外路障害であった。

以上より，0.5 mgを開始用量とした際の忍容性は良好であり，開始用量に0.5 mgを設定することは妥当と考えた。

海外の283試験ではCMAI合計スコアのベースラインから12週後の変化量においてブレクスピプラゾール2 mg群は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，284試験では事後解析［ベースライン評価時にCMAIサブスケールのAggressive Behavior（CMAI Factor 1）に関する基準（2.7.3.1.2.2(2)(a)参照）を満たす被験者のサブグループでの解析］で，ブレクスピプラゾール0.5～2 mg群にプラセボ群を上回る改善が認められた。これらの海外試験の結果及びブレクスピプラゾールの薬物動態に人種による大きな違いは認められていないことを踏まえ，88試験では日本人患者でも至適用量となる可能性がある2 mg及び日本人患者での用量反応情報を得るための1 mgの2用量について有効性の検証を行った。また，治験薬の投与期間は，海外試験と同様に最大用量の2 mgへ到達後8週間投与することとし，合計10週間を設定した。その結果，主要評価項目のCMAI合計スコアのベースラインから10週後の変化量は1 mg群及び2 mg群でいずれもプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示し，プラセボ群との差の点推定値（95%信頼区間）は，1 mg群及び2 mg群でそれぞれ−3.7（−6.8，−0.7）及び−7.2（−10.0，−4.3）と1 mg群より2 mg群で大きかった。また，プラセボ群との差の点推定値は，2 mgへ増量後最初のCMAIの評価となる4週後以降1 mg群より2 mg群で大きく，2 mgへの増量によって，より早期に治療効果が得られることが示された。さらに，介護者負担を評価するNPI/NPI-NH-Distress合計スコアのベースラインから10週後の変化量のプラセボ群との差の点推定値は1 mg群より2 mg群で大きく，NPI/NPI-NH-DistressのAgitation/Aggressionスコアにおいても同様の傾向がみられた。焦燥や攻撃性に対して抗精神病薬による有効な治療反応性を得るタイミングが遅れた場合には患者らへ不利益が生じるといわれており[4]，患者及び他者への身体的障害，家族及び介護者との関係性の崩壊，並びに在宅療養が不可能になるなどのリスクが高まると考えられる。また，介護者の負担の増大は，患者の焦燥及び攻撃行動をさらに増悪させる場合があることから[4]，アジテーションの改善に加えて，早期の効果発現及び介護者負担の軽減は治療上重要な要素である。これらのことから，ブレクスピプラゾール2 mgは，1 mgよりも臨床的により大きなベネフィットが得られると考える。

88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群で同程度，2 mg群で高かったが，発現した有害事象のほとんどは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群で同程度，2 mg群で高かったものの，投与中止後に多くは回

復又は軽快した。1 mg群及び2 mg群の重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく異ならなかった。また，ブレクスピプラゾール投与による死亡リスクの増加は認められず，認知症患者への非定型抗精神病薬の投与による主な死因として報告されている脳血管障害，心血管障害，及び肺炎に関連する有害事象においても安全性上の大きな懸念は認められなかった。さらに，ブレクスピプラゾールの投与がADLや認知機能を悪化させる可能性は示唆されなかった。以上より，ブレクスピプラゾール1 mg及び2 mgの忍容性は良好であると考えた。

以上，ブレクスピプラゾール2 mgは1 mgに比べ臨床的により大きなベネフィットが得られ，いずれの用量も安全性上の重大な懸念は認められなかった。一方，184試験のプラセボ群継続例で最頻投与量が1 mgであった被験者の割合は40.3%，最終投与量が1 mgであった被験者の割合は54.8%であったこと，88試験のCMAI反応率及びCGI-I反応率の結果から1 mg群でも本剤に反応した被験者が一定割合存在したことから，実臨床では1 mgを通常用量とする患者が存在することが推測された。また，認知症疾患診療ガイドライン2017[3]では，高齢認知症患者では有害事象が生じやすく，その一因として薬物反応性の個人差が大きいとの記載がある。これらのことを考慮すると，推奨用量は維持用量を1 mgとすること並びに患者の症状及び忍容性に応じて2 mgに増量することが妥当であると考えた。

88試験及び184試験ではブレクスピプラゾールの投与は0.5 mgから開始し，1週後に1 mg，2週後に2 mgに到達する漸増法を用いたことから，増量にあたっては1週間以上の間隔をあけることが妥当と考えた。

以上より，用法及び用量を「通常，成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回0.5 mgから投与を開始した後，1週間以上の間隔をあけて増量し，1日1回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1回2 mgに増量することができるが，増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。」と設定した。

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

使用上の注意（案）	設定の根拠
5. 効能又は効果に関連する注意 **＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞** 5.1本剤の併用は，選択的セロトニン再取り込み阻害剤，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行っても，十分な効果が認められない場合に限り，本剤による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状）や他の治療も考慮した上で，その適否を慎重に判断すること。 5.2抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤を投与する場合には，リスクとベネフィットを考慮すること。［8.9-8.12，9.1.6，15.1.3参照］ **＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞** 5.3高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの海外報告がある。また，本剤の国内プラセボ対照試験において，治験薬投与との関連性は明らかではないが死亡例が本剤群のみで報告されている。本剤の投与にあたっては上記リスクを十分に考慮し，臨床試験における有効性及び安全性の結果等を熟知した上で，慎重に患者を選択すること。また，本剤投与中は患者の状態を注意深く観察すること。［15.1.2，17.1.5参照］ 5.4本剤の投与は，アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動に関する病態，診断，治療に精通した医師又はその医師との連携のもとで行うこと。 5.5アルツハイマー型認知症と診断された患者にのみ使用すること。アルツハイマー型認知症以外の認知症性疾患に伴う過活動又は攻撃的言動に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていない。 5.6患者及び家族・介護者から自他覚症状の聴取等を行い，過活動又は攻撃的言動がアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因したものであることを確認すること。 5.7非薬物的介入では十分な効果が認められない場合に限り，非薬物的介入に加えて本剤を投与すること。 5.8臨床試験では，国際老年精神医学会の定義に基づくアジテーション患者が対象とされた。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験に組み入れられた患者の臨床症状，試験結果等を十分に理解した上で，適応患者の選択を行うこと。［17.1.5参照］	5.1，5.2 現行の添付文書から変更なし 5.3 高齢認知症患者への抗精神病薬投与により死亡リスクが増加するとの海外報告があること及び国内臨床試験の結果を熟知した上で，本剤投与の適否を判断し，本剤投与中も注意深く患者の状態を観察する必要があることから設定した。 5.4 国内ガイドラインで，認知症に対する薬物治療は，それに精通する医師と連携のもと行われることが推奨されていることから設定した。 5.5，5.6，5.8 国内臨床試験では，アルツハイマー型認知症に限定し，国際老年精神医学会のアジテーションの定義を満たすアジテーションを有する患者を対象に実施したことから設定した。 5.7 国内臨床試験では，非薬物療法を実施しても十分な効果が認められないなど，薬物療法が必要と判断された患者を対象とした。また，国内ガイドラインで，薬物投与を優先して行うべき状況を除き，非薬物療法を第一選択とすることが推奨されていることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>

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）

<table>
<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］

<table>
<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

＜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］

</td><td>

7.1～7.4
現行の添付文書から変更なし

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>
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］
<table>
<tr><th>（参考）</th><th>1日1回1 mgに相当する用法及び用量</th><th>1日1回2 mgに相当する用法及び用量</th></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><th></th><th>1日1回1 mgに相当する用法及び用量</th><th>1日1回2 mgに相当する用法及び用量</th></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>
：普通錠の記載，## ：OD錠の記載
</td><td>7.5～7.7
現行の添付文書から変更なし</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞ 7.8本剤投与による副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）を考慮して，本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。［11.1.2，17.1.5参照］ 7.9臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で，本剤2 mgへの増量の要否を慎重に判断すること。［臨床試験において，本剤1 mg群と2 mg群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤2 mg群では本剤1 mg群と比べ錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。］［17.1.5参照］ 7.10本剤2 mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し，副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。［11.1.2，17.1.5参照］ 7.11投与開始10週間後までを目途に本剤投与により効果が認められない場合，本剤の投与を中止し治療法を再考すること。投与開始10週間後までの患者の状態に基づき投与継続を判断した場合であっても，副作用（アカシジア，遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状，誤嚥性肺炎等）のリスクを考慮して，本剤を漫然と投与せず投与期間は必要最小限とすること。なお，本剤の24週間を超える継続投与の安全性は確立していない。［11.1.2，17.1.5参照］ #7.12 0.5 mgの投与に際してはレキサルティOD錠0.5 mgを使用すること。	7.8 国内ガイドラインで，抗精神病薬の使用は副作用を考慮して，できる限り短期間にとどめることが推奨されていることから設定した。 7.9，7.10 患者ごとの臨床症状及び忍容性に基づき用量を選択する必要があり，国内臨床試験の結果は用量選択において重要な情報になると考え設定した。 7.11 国内ガイドラインで，抗精神病薬の使用は副作用を考慮して，できる限り短期間にとどめることが推奨されていることから設定した。また，国内臨床試験での投与期間が24週間であることから記載した。 #7.12 アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動の場合における適正使用のため記載を追加した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>

#7.13本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合等には，本剤の血漿中濃度が上昇することから，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。［10.2，16.4，16.7.1，16.7.2，16.7.5，17.1.5参照］

（参考）

<table>
<tr><th></th><th>1日1回1 mgに相当する用法及び用量</th><th>1日1回2 mgに相当する用法及び用量</th></tr>
<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2日に1回又は1回0.5 mgを1日1回</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>

##7.12本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合等には，本剤の血漿中濃度が上昇することから，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には，以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。［10.2，16.4，16.7.1，16.7.2，16.7.5，17.1.5参照］

（参考）

<table>
<tr><th></th><th>1日1回1 mgに相当する用法及び用量</th><th>1日1回2 mgに相当する用法及び用量</th></tr>
<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0.5 mgを1日1回</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0.5 mgを2日に1回</td><td rowspan="4">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

</td><td>

#7.13，##7.12
本剤の統合失調症，うつ病・うつ症状及びアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動の適応において，中程度のCYP2D6阻害剤及び/又は中程度のCYP3A阻害剤を併用する場合を考慮し，用法及び用量に関連する注意に，「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」，「強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用」及び「中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用」を設定した。また，CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者とCYP3A阻害剤を併用する場合については，「中程度以上のCYP3A阻害剤を併用」とし，「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」とした。

##7.12
OD錠の規格では「1回0.5 mgを1日1回」が可能であることから，「1回1 mgを2日に1回」を削除した。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定の根拠
8. 重要な基本的注意 ＜効能共通＞ 8.1眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 8.2本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡に至ることがあるので，本剤投与中は，口渇，多飲，多尿，頻尿等の症状に注意するとともに，特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［8.3，9.1.3，11.1.5参照］ 8.3本剤の投与に際し，あらかじめ8.2の副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，高血糖症状（口渇，多飲，多尿，頻尿等）に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。［8.2，9.1.3，11.1.5参照］ 8.4原疾患による可能性もあるが，本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず，持続的にギャンブルを繰り返す状態），病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について，あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い，症状があらわれた場合には，医師に相談するよう指導すること。また，患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し，症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。 8.5本剤の投与により体重増加及び脂質異常症などの代謝の変化が発現することがあるので，本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し，体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し，必要に応じて適切な処置を行うこと。 8.6投与初期，再投与時，増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので，患者の状態を慎重に観察し，低血圧症状があらわれた場合は減量する等，適切な処置を行うこと。 ＜統合失調症，うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞ 8.7嚥下障害が発現するおそれがあるので，特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には，慎重に経過を観察すること。 ＜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ので，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。	8.1～8.8 現行の添付文書から変更なし

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）＞ 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］ **＜アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動＞** 8.13認知症患者では嚥下機能が低下している場合があり，本剤の投与により嚥下障害が発現又は悪化し誤嚥性肺炎に至るおそれがある。本剤投与中は患者の状態を注意深く観察し，嚥下障害の症状が現れた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 8.14認知症患者は転倒及び骨折のリスクが高いことが知られている。また，本剤を含む抗精神病薬により，傾眠，起立性低血圧，めまい，ふらつきが起こることがあり，転倒により骨折又は外傷に至るおそれがあるため，十分に注意すること。	8.9～8.12 現行の添付文書から変更なし 8.13 国内臨床試験では重篤な誤嚥性肺炎が認められたこと，アルツハイマー型認知症患者は誤嚥性肺炎のリスクが高いこと，及び抗精神病薬の作用機序として嚥下機能の低下を起こす可能性があることから記載した。 8.14 認知症高齢者は転倒及び骨折のリスクが高いこと，及び国内ガイドラインで抗精神病薬の投与による転倒及び骨折のリスクが述べられていることから記載した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
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。	現行の添付文書から変更なし
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］	現行の添付文書から変更なし
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］	現行の添付文書から変更なし
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

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>

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）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ，血圧降下を起こすおそれがある。</td><td>アドレナリンはアドレナリン作動性α，β受容体の刺激剤であり，本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強される可能性がある。</td></tr>
</table>

</td><td>現行の添付文書から変更なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>

#10.2併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アドレナリン含有歯科麻酔剤
リドカイン・アドレナリン</td><td>血圧降下を起こすおそれがある。</td><td>アドレナリンはアドレナリン作動性α，β受容体の刺激剤であり，本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強される可能性がある。</td></tr>
<tr><td>中枢神経抑制剤
バルビツール酸誘導体，麻酔剤等</td><td>相互に中枢神経抑制作用があるので，減量するなど注意すること。</td><td>ともに中枢神経抑制作用を有する。</td></tr>
<tr><td>降圧剤</td><td>相互に降圧作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。</td><td>ともに降圧作用を有する。</td></tr>
<tr><td>ドパミン作動薬
レボドパ製剤</td><td>ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので，投与量を調節するなど慎重に投与すること。</td><td>本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。</td></tr>
<tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。</td><td>ともに中枢神経抑制作用を有する。</td></tr>
<tr><td>中程度以上のCYP2D6阻害作用を有する薬剤
キニジン，パロキセチン等
［7.2，7.7，#7.13，##7.12，16.7.2，16.7.5参照］</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤
イトラコナゾール，クラリスロマイシン等
［7.2，7.7，#7.13，##7.12，16.7.1，16.7.5参照］</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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］</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td></tr>
</table>

#：普通錠の記載，##：OD錠の記載

</td><td>本効能追加にあたり，中程度以上のCYP2D6阻害作用／中程度以上のCYP3A阻害作用を有する薬剤の欄に，#7.13（普通錠）又は##7.12項（OD錠）への参照先を追記した。</td></tr>
</table>

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**（0.1%未満） 発熱，無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗，白血球数増加，血清CK上昇等の異常が認められた場合には，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理と共に適切な処置を行うこと。また，ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられ，急性腎障害に至ることがあるので注意すること。 **11.1.2遅発性ジスキネジア**（0.1%未満） 長期投与により，口周部等の不随意運動があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお，投与中止後も症状が持続することがある。［7.4，7.8，7.10，7.11参照］ **11.1.3麻痺性イレウス**（頻度不明） 腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）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**（0.1%未満） CK上昇，血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。 **11.1.5高血糖**（0.6%），**糖尿病性ケトアシドーシス**（頻度不明），**糖尿病性昏睡**（頻度不明） 高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡に至ることがあるので，血糖値の測定や，口渇，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］	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），並びに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）に加え，国内のADアジテーション患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00088），長期投与試験（331-102-00184）の合計8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），並びに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）に加え，国内のADアジテーション患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（331-102-00088），長期投与試験（331-102-00184）の合計8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.25.0 に基づき，用語を修正した。 筋骨格系の分類を新設し，その他から一部を移動した。 嚥下障害をより適切な分類に移動した（嚥下障害：消化器から錐体外路症状へ）。

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		不眠，頭痛，傾眠，激越，浮動性めまい，鎮静	落ち着きのなさ，不安，悪夢，回転性めまい，体位性めまい，自殺念慮，精神病性障害，歯ぎしり，異常な夢，チック，無為，平衡障害，敵意，錯感覚，妄想，幻覚，幻聴，耳鳴，睡眠障害，勃起不全，パニック障害，抜毛癖，頭部動揺，衝動行為，頭部不快感，易刺激性，リビドー減退，気力低下，躁病，感情不安定，無感情，意識変容状態，知覚変容発作，離人感，注意力障害，感覚鈍麻，失神，下肢静止不能症候群，起立障害，構音障害	
錐体外路症状	アカシジア	振戦，錐体外路障害，パーキンソン症候群，ジスキネジア，ジストニア，流涎，筋固縮，運動緩慢	筋骨格硬直，筋痙縮，精神運動亢進，眼球回転発作，嚥下障害	
循環器			高血圧，心電図QT延長，起立性低血圧，徐脈，頻脈，不整脈，動悸，心室性期外収縮，第一度房室ブロック，右脚ブロック，心電図QRS群延長，心電図異常T波，末梢循環不良，低血圧	
消化器		悪心，便秘，食欲亢進，食欲不振	口内乾燥，下痢，嘔吐，消化不良，腹痛，腹部不快感，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，胃炎，排便回数増加，便潜血，歯肉痛，歯肉腫脹，口唇乾燥，裂肛，胃腸障害，口腔内不快感，唾液変性，口渇，過食，過小食	
血液			白血球増加症，貧血，APTT延長，血小板減少，血小板増加症，グリコヘモグロビン増加，ヘモグロビン低下，好中球減少症，好中球増多，総蛋白減少，プロトロンビン時間延長	

使用上の注意（案）					設定の根拠
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	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。
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常，高インスリン血症，血中甲状腺刺激ホルモン増加，血中甲状腺刺激ホルモン減少，血中コルチコトロピン増加，甲状腺機能低下症，甲状腺機能亢進症，副腎皮質機能亢進症，遊離サイロキシン減少，血中コルチコトロピン減少，遊離サイロキシン増加，低プロラクチン血症，性腺機能低下，乳汁分泌障害，血中インスリン異常		
泌尿器			尿潜血，尿閉，頻尿，蛋白尿，尿失禁，緊張性膀胱，排尿異常，尿中ケトン体陽性，血中尿素増加		
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，薬疹		
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	糖尿病，脂質異常症，高尿酸血症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，高カリウム血症，低リン血症，血中尿酸減少		
呼吸器			肺炎，誤嚥性肺炎，気管支炎，咳嗽，鼻出血，息詰まり感，呼吸困難，口腔咽頭痛，副鼻腔うっ血	上咽頭炎	
眼			霧視，眼乾燥，眼瞼痙攣，瞬目過多，流涙増加，眼瞼浮腫，結膜炎，眼瞼下垂，羞明		
筋骨格系			筋肉痛，背部痛，顎痛，筋攣縮，筋緊張，頚部痛，四肢痛，関節硬直，筋力低下，姿勢異常，大腿骨骨折，脊柱変形		
その他	体重増加	歩行障害	疲労，倦怠感，体重減少，ほてり，無力症，疼痛，不快感，灼熱感，性器出血，非心臓性胸痛，カンジダ症，真菌感染，悪寒，異常感，熱感，浮腫，異物感，脱水，活動性低下，転倒	体温調節障害	

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 ＜効能共通＞ 15.1.1本剤による治療中，原因不明の突然死が報告されている。 15.1.2外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において，類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。また，外国での疫学調査において，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。［5.3参照］ 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］	15.1.1，15.1.3 現行の添付文書から変更なし 15.1.2 国内ガイドラインの記載にあわせて修正した。
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。	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
	感情不安定	感情の貧困，感情不安定
	落ち着きのなさ	落ち着きのなさ，せっかち
	起立障害	起立障害，起立不耐性
錐体外路症状	流涎	よだれ，流涎過多
	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
	便潜血	便潜血陽性
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
	頻尿	夜間頻尿，頻尿
	尿失禁	切迫性尿失禁，尿失禁
	尿潜血	尿潜血陽性
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，小水疱性皮疹，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
筋骨格系	脊柱変形	脊柱後弯症
	大腿骨骨折	大腿骨頚部骨折，大腿骨骨折
その他	体重増加	ウエスト周囲径増加，体重増加
	歩行障害	歩行障害，歩行不能，歩行速度低下
	ほてり	ほてり，潮紅
	真菌感染	外陰腟真菌感染
	性器出血	腟出血
	カンジダ症	外陰部腟カンジダ症

* 統合による合算した頻度を「その他の副作用」に反映した。

引用文献

1 Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al. Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatr. 2015;27:7-17.

2 Sono M, Cummings J, Auer S, Bergh S, Fischer CE, Gerritsen D, et al. Agitation in cognitive disorders: Progress in the International Psychogeriatric Association consensus clinical and research definition. Int Psychogeriatr. 2023;7:1-13.

3 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編．認知症疾患診療ガイドライン2017．日本神経学会 監修．東京：医学書院；2017.

4 アメリカ精神医学会．BPSDに対する抗精神病薬治療ガイドライン 認知症の焦燥や精神病症状に対して．新井平伊 監訳．東京：株式会社ワールドプランニング；2017.

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）

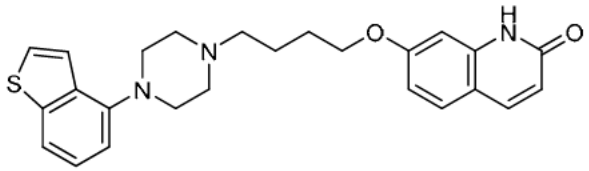
7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1*H*)-one

〔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）

［２４－３－Ｂ４］

医薬品一般的名称	英　　名	日　本　名
	Brexpiprazole	ブレクスピプラゾール
ＩＮＮ　収載名称	英　　名	日　本　名（字訳）
	brexpiprazole	ブレクスピプラゾール
ＩＮＮ　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(1*H*)-one [日本名] 7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン-2(1*H*)-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）$C_{25}H_{27}N_3O_2S$	（分子量）433.57
ＣＡＳ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

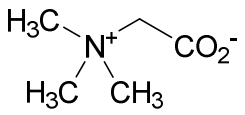
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（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



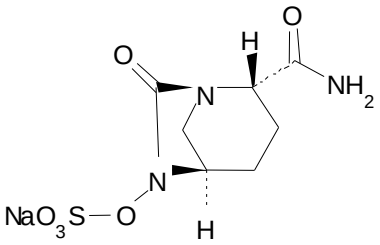
$C_5H_{11}NO_2$

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



$C_7H_{10}N_3NaO_6S$

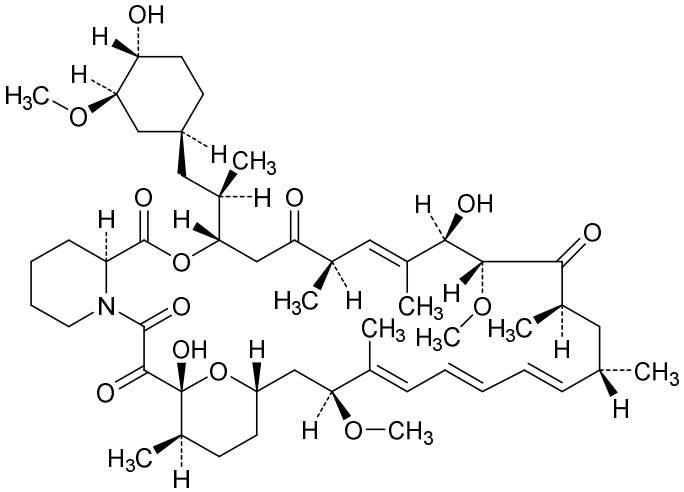
(1*R*,2*S*,5*R*)-2-カルバモイル-7-オキソ-1,6-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-6-イル硫酸一ナトリウム

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

登録番号　24-2-B14

JAN（日本名）：シロリムス

JAN（英　名）：Sirolimus



$C_{51}H_{79}NO_{13}$

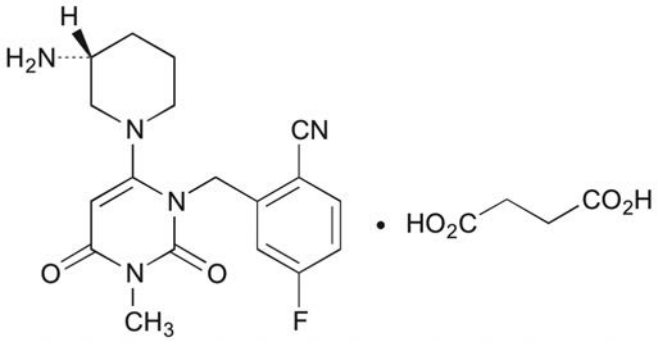
(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-ジヒドロキシ-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-ヒドロキシ-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル}-19,30-ジメトキシ-15,17,21,23,29,35-ヘキサメチル-11,36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[30.3.1.0^{4,9}]ヘキサトリアコンタ-16,24,26,28-テトラエン-2,3,10,14,20-ペンタオン

(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-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

登録番号　24-3-B1

JAN（日本名）：トレラグリプチンコハク酸塩

JAN（英　名）：Trelagliptin Succinate



$C_{18}H_{20}FN_5O_2$・$C_4H_6O_4$

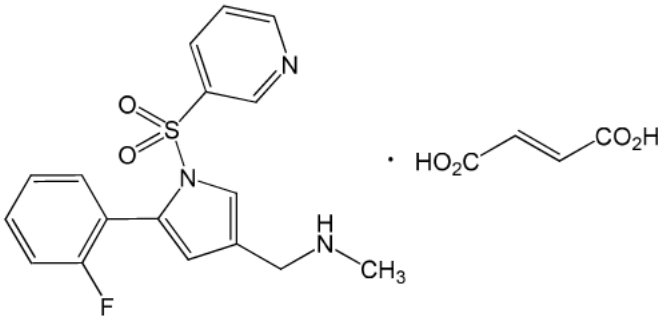
2-({6-[(3*R*)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2*H*)-イル}メチル)-4-フルオロベンゾニトリル　一コハク酸塩

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

登録番号　24-3-B2

JAN（日本名）：ボノプラザンフマル酸塩

JAN（英　名）：Vonoprazan Fumarate



$C_{17}H_{16}FN_3O_2S \cdot C_4H_4O_4$

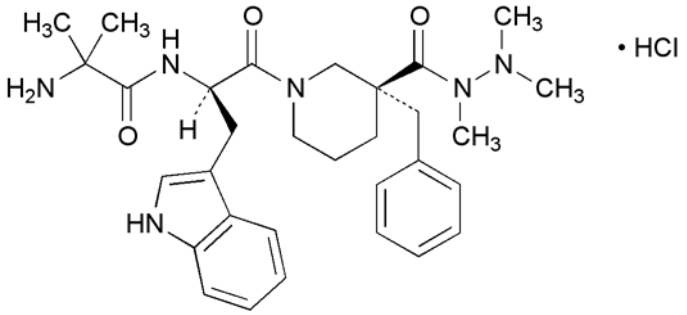
1-[5-(2-フルオロフェニル)-1-(ピリジン-3-イルスルホニル)-1*H*-ピロール-3-イル]-*N*-メチルメタンアミン　一フマル酸塩

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

登録番号　24-3-B3

JAN（日本名）：アナモレリン塩酸塩

JAN（英　名）：Anamorelin Hydrochloride



$C_{31}H_{42}N_6O_3 \cdot HCl$

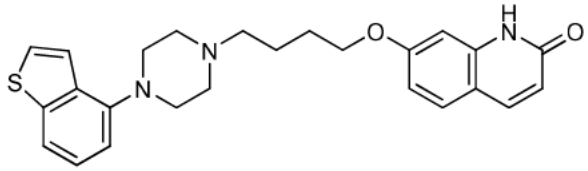
(3*R*)-3-ベンジル-*N*,*N'*,*N'*-トリメチル-1-(2-メチルアラニル-D-トリプトフィル)ピペリジン-3-カルボヒドラジド　一塩酸塩

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

登録番号　24-3-B4

JAN（日本名）：ブレクスピプラゾール

JAN（英　名）：Brexpiprazole



$C_{25}H_{27}N_3O_2S$

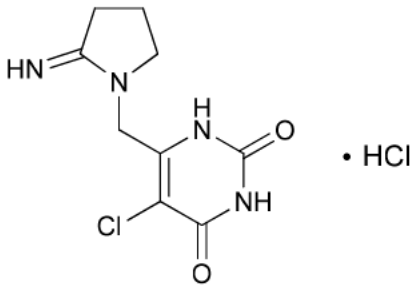
7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン-2(1*H*)-オン

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

登録番号　24-3-B7

JAN（日本名）：チピラシル塩酸塩

JAN（英　名）：Tipiracil Hydrochloride



$C_9H_{11}ClN_4O_2$・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：

```
EAMHSFCAFK ADDGPCRAAH PRWFFNIFTR QCEEFIYGGC EGNQNRFESL

EECKKMCTRD
```

$C_{305}H_{442}N_{88}O_{91}S_{8}$

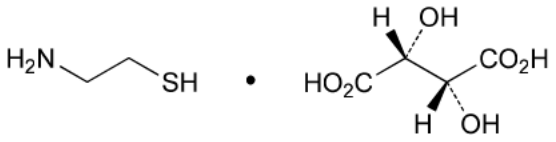
エカランチドは，遺伝子組換えヒト組織因子経路インヒビター類縁体であり，ヒト組織因子経路インヒビターの 20～79 番目のアミノ酸残基に対応する．エカランチドの 1，2，17，19，20，21 及び 23 番目のアミノ酸残基は，それぞれ，Glu，Ala，Arg，Ala，His，Pro 及び Trp に置換されている．エカランチドは，60 個のアミノ酸残基からなるペプチドである．

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



$C_2H_7NS \cdot C_4H_6O_6$

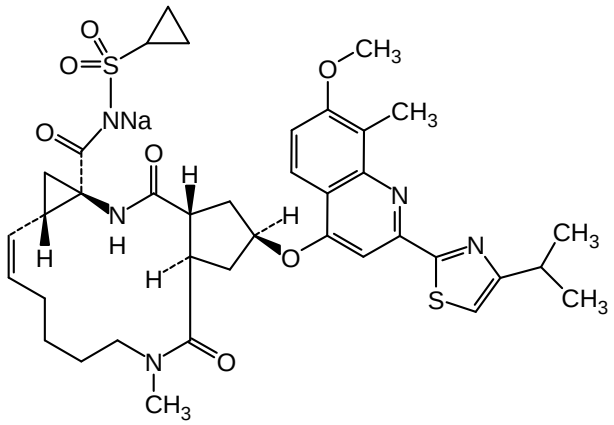
2-アミノエタンチオール　一- (2*R*,3*R*)-酒石酸塩

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*,3a*R*,10*Z*,11a*S*,12a*R*,14a*R*)-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-1,2,3,3a,4,5,6,7,8,9,11a,12,12a,13,14,14a-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-12a-カルボニル]アザニドナトリウム

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

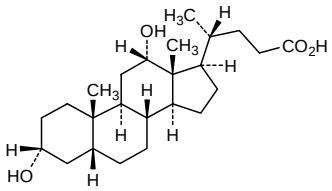
Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

acidum deoxycholicum
deoxycholic acid — 3α,12α-dihydroxy-5β-cholan-24-oic acid

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

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

$C_{24}H_{40}O_4$

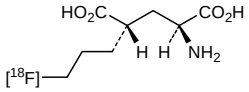


acidum florilglutamicum (^{18}F)
florilglutamic acid (^{18}F) — (4*S*)-4-(3-[^{18}F]fluoropropyl)-L-glutamic acid

acide florilglutamique (^{18}F) — acide (4*S*)-4-(3-[^{18}F]fluoropropyl)-L-glutamique

ácido florilglútamico (^{18}F) — ácido (4*S*)-4-(3-[^{18}F]fluoropropil)-L-glutámico

$C_8H_{14}{}^{18}FNO_4$

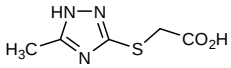


acidum tiazoticum
tiazotic acid — [(5-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)sulfanyl]acetic acid

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

$C_5H_7N_3O_2S$



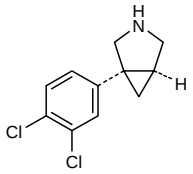
amitifadinum

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-azabiciclo[3.1.0]hexano

$C_{11}H_{11}Cl_2N$



bamosiranum

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

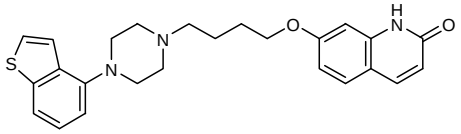
bamosiran petit ARN interférant (siRNA) inhibiteur de la production du récepteur adrénergique β_2;
duplex ARN du brin cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-uridylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-cytidylyl-(3'→5')-adénylyl-(3'→5')-guanylyl-(3'→5')-thymidylyl-(3'→5')-thymidine avec le brin anti-sens thymidylyl-(5'→3')-thymidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-cytidylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-adénylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-guanylyl-(5'→3')-uridylyl-(5'→3')-cytidine

bamosirán ARN interferente pequeño (siRNA) inhibidor de la producción del receptor adrenérgico β_2
ARN dúplex de la cadena citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-uridilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-citidilil-(3'→5')-adenilil-(3'→5')-guanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-timidina con la cadena antisentido timidilil-(5'→3')-timidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-citidilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-adenilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-guanilil-(5'→3')-uridilil-(5'→3')-citidina
$C_{401}H_{500}N_{150}O_{290}P_{40}$

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

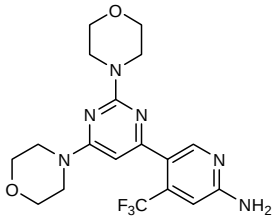
brexpiprazolum

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*)-ona
	$C_{25}H_{27}N_3O_2S$



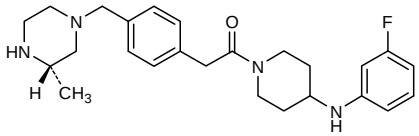
buparlisibum

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
	$C_{18}H_{21}F_3N_6O_2$



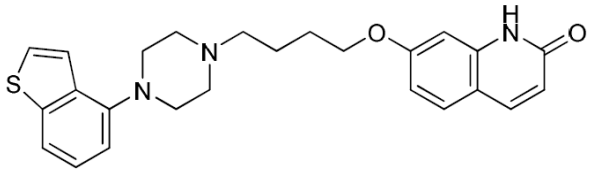
camicinalum

camicinal	1-{4-[(3-fluorophenyl)amino]piperidin-1-yl}-2-(4-{[(3*S*)-3-methylpiperazin-1-yl]methyl}phenyl)ethan-1-one
camicinal	1-{4-[(3-fluorophényl)amino]pipéridin-1-yl}-2-(4-{[(3*S*)-3-méthylpipérazin-1-yl]méthyl}phényl)éthan-1-one
camicinal	1-{4-[(3-fluorofenil)amino]piperidin-1-il}-2-(4-{[(3*S*)-3-metilpiperazin-1-il]metil}fenil)etan-1-ona
	$C_{25}H_{33}FN_4O$



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「現行」

<table>
<tr><td>化学名
・別名</td><td>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</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>  </td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○ 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）</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等
の指定</td><td>原体：劇薬
製剤：劇薬，処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回　概略致死量（mg/kg）　経口
ラット　♂：>2000，♀：>800，≦2000
サル　♂♀：>100

反復
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見
（ ）：mg/kg/週</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13
週間</td><td>経口</td><td>雄：0, 3, 10, 100, 300
雌：0, 3, 10, 30, 100</td><td>雄： 3
雌：10</td><td>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)
陰嚢の弛緩及び拡張：♂(≧100)
体重及び摂餌量-↑：
♀(3, 10)；-↓：♂(≧10)，♀(100)
体温↓：♂(≧10)，♀(≧30)
黄体肥大，子宮及び膣上皮粘液分泌：
♀(≧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ﾊﾟ節に小肉芽腫：
♂(300)
黄褐色色素沈着（副腎皮質細胞及びﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ，肝細胞，Kupffer 細胞等）：
♂(≧100)，♀(≧30)
顎下腺又は舌下腺腺房細胞腫大：
♂(≧100)，♀(100)
肺胞泡沫細胞：♂(300)
前立腺及び精嚢萎縮：♂(≧100)
精子形成障害(生殖細胞の変性，壊死及</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						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，小脳ﾌﾟﾙｷﾝｴ細胞壊死等）：♂(300，死亡例を含む)
	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) 陰嚢の弛緩及び拡張：♂(≧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，子宮及び膣上皮粘液分泌：♀(≧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ﾊﾟ節に小肉芽腫：♂♀(100) 黄褐色色素沈着（副腎皮質細胞及びﾏｸﾛﾌｧｰｼﾞ，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	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)

<table>
<tr><td>副作用</td><td>統合失調症：
副作用発現率[a]　560/1541 = 36.3%
<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><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></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><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr><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></table>等　[b] 国内試験の発現率</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>大塚製薬株式会社　　原体・製剤：製造</td></tr>
</table>

「追加」

<table>
<tr><td>化学名
・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○ 統合失調症
○ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
○ アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。
アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動：
通常，成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 0.5 mg から投与を開始した後，1 週間以上の間隔をあけて増量し，1 日 1 回 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 1 回 2 mg に増量することができるが，増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。</td></tr>
<tr><td>劇薬等
の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・
分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>統合失調症：
副作用発現率 [a]　560/1541 = 36.3%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr>
<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>
</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>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr>
<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>
</table>
等　[b] 国内試験の発現率
アルツハイマー型認知症に伴う焦燥感，易刺激性，興奮に起因する，過活動又は攻撃的言動：
副作用発現率 [c]　186/323 = 57.6%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td></tr>
<tr><td>傾眠</td><td>49（15.2%）</td></tr>
<tr><td>運動緩慢</td><td>36（11.1%）</td></tr>
<tr><td>筋固縮</td><td>32（9.9%）</td></tr>
<tr><td>鎮静</td><td>32（9.9%）</td></tr>
<tr><td>歩行障害</td><td>29（8.9%）</td></tr>
</table>
等　[c] 国内試験の発現率</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

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
3.2.P.2.2	OPC-34712 フィルムコーティング錠 臨床試験用製剤 1mg と0.5 ㎎の溶出比較試験	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月	大塚製薬株式会社 CMC本部 分析研究部	日本	社内資料	評価資料	有
4.3-01	Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: What Might be Associated Brain Circuits?	Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG	―	―	―	Mol Aspects Med. 2015 Jun-Oct;43-44:25-37	―	
4.3-02	Alzheimer's Disease Pathology: Pathways Between Central Norepinephrine Activity, Memory, and Neuropsychiatric Symptoms	Jacobs HIL, Riphagen JM, Ramakers IHGB, Verhey FRJ	―	―	―	Mol Psychiatry. 2021 Mar;26(3):897-906	―	
4.3-03	Role of Serotonin in the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia	Lanctôt KL, Herrmann N, Mazzotta P	―	―	―	J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001 Winter;13(1):5-21	―	
4.3-04	The Pathophysiology of Agitation	Lindenmayer JP	―	―	―	J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 14:5-10	―	
4.3-05	Increased Aggression in Males in Transgenic Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease	Alexander G, Hanna A, Serna V, Younkin L, Younkin S, Janus C	―	―	―	Behav Brain Res. 2011 Jan 1;216(1):77-83	―	
4.3-06	Altered Circadian Locomotor Activity in APP23 Mice: A Model for BPSD Disturbances	Vloeberghs E, Van Dam D, Engelborghs S, Nagels G, Staufenbiel M, De Deyn PP	―	―	―	Eur J Neurosci. 2004 Nov;20(10):2757-66	―	
4.3-07	ブレクスピプラゾール又はその塩を含有する神経変性疾患に伴う周辺症状又は精神疾患に伴う衝動性症状の予防及び／又は治療剤	大塚製薬株式会社	―	―	―	公表特許公報(A) 特表2015-535211 2015-12-10	―	
5.3.3.5-01	331-102-0004J: Population Pharmacokinetic Analysis of Brexpiprazole in Patients with Agitation Associated with Dementia of the Alzheimer's Type	大塚製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書作成日）	日本	日本	社内資料	評価資料	有
5.3.5.1-01	331-102-00088: アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対するブレクスピプラゾール（OPC-34712）の有効性，安全性を検討する，多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験	大塚製薬株式会社	2018年8月20日 ～ 2023年5月15日	日本120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
5.3.5.1-02	331-12-283: A Phase 3, 12-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of 2 Fixed Doses of Brexpiprazole (OPC-34712) in the Treatment of Subjects with Agitation Associated with Dementia of the Alzheimer's Type	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2013年7月11日 ～ 2017年3月15日	クロアチア，ドイツ，セルビア，スペイン，ロシア，ウクライナ，米国の81 施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-03	331-14-213: A Phase 3, 12-Week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo controlled, 2 Arm, Fixed-dose Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Brexpiprazole (OPC-34712) in the Treatment of Subjects With Agitation Associated With Dementia of the Alzheimer's Type	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2018年5月16日 ～ 2022年6月1日	ブルガリア，ハンガリー，セルビア，スロバキア，スペイン，ウクライナ，米国の123 施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.1-04	331-12-284: A Phase 3, 12-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Dosing of Brexpiprazole (OPC-34712) in the Treatment of Subjects with Agitation Associated with Dementia of the Alzheimer's Type	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2013年10月28日 ～ 2017年3月30日	ブルガリア，カナダ，フィンランド，フランス，ロシア，スロベニア，ウクライナ，英国，米国の62 施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.2-01	331-102-00184: アルツハイマー型認知症に伴うアジテーションに対するブレクスピプラゾール（OPC-34712）継続投与時の安全性を検討する多施設共同，非対照，非盲検試験	大塚製薬株式会社	2018年11月9日 ～ 2022年1月5日	日本77施設	日本	社内資料	評価資料	有
5.3.5.2-02	331-201-00182: A 12-week, Multicenter, Active-treatment Extension Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole in the Treatment of Subjects With Agitation Associated With Dementia of the Alzheimer's Type	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2018年10月11日 ～ 2022年9月19日	ブルガリア，ハンガリー，セルビア，スロバキア，スペイン，ウクライナ，米国の66 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
5.3.5.2-03	331-13-211: A 2-month, Observational, Rollover Trial to Evaluate the Safety of Subjects with Agitation Associated with Dementia of the Alzheimer's Type who were Previously Treated with Brexpiprazole (OPC-34712) or Placebo in a Phase 3, Double-blind Trial	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2014年7月5日 ～ 2017年5月30日	ブルガリア，カナダ，クロアチア，フランス，ドイツ，英国，ロシア，セルビア，スロベニア，スペイン，ウクライナ，米国の87 施設	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-01	Brexpiprazole for the Treatment of Agitation Associated with Alzheimer's Dementia Summary of Clinical Efficacy and Erratum	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	－	－	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-02	Brexpiprazole for the Treatment of Agitation Associated with Alzheimer's Dementia Summary of Clinical Safety	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	－	－	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-03	国内試験の有効性の統合解析	大塚製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-04	国内試験の有害事象の統合解析	大塚製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	評価資料	有
5.3.5.3-05	海外試験の有効性のサブグループ解析	大塚製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.5.3-06	海外試験の有害事象の再解析	大塚製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	参考資料	無
5.3.6-01	Periodic safety update report([redacted] 20[redacted] to [redacted] [redacted] 20[redacted])	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	－	－	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	知ることからはじめよう こころの情報サイト 精神保健研究所 70 周年記念事業	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所	－	－	－	［Internet］. 2023 年4 月3 日［2023 年6 月27 日接続］. 接続先：https://kokoro.ncnp.go.jp/disease.php?@uid=WwE9LLpYbVZTIDMI	－	－
5.4-02	認知症疾患診療ガイドライン 2017	「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会編	－	－	－	医学書院；2017.	－	－

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
5.4-03	Behavioral and psychological symptoms of dementia characteristic of mild Alzheimer patients	Shimabukuro J, Awata S, Matsuoka H	—	—	—	Psychiatry Clin Neurosci. 2005;59:274-9.	—	—
5.4-04	Comorbidity of psychopathological domains in community-dwelling persons with Alzheimer's disease	Tractenberg RE, Weiner MF, Patterson MB, Teri L, Thal LJ	—	—	—	J Geriatr Psychiatry Neurol. 2003;16:94-9.	—	—
5.4-05	Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition	Cummings J, Mintzer J, Brodaty H, Sano M, Banerjee S, Devanand DP, et al.	—	—	—	Int Psychogeriatr. 2015;27:7-17.	—	—
5.4-06	Agitation in cognitive disorders: Progress in the International Psychogeriatric Association consensus clinical and research definition	Sano M, Cummings J, Auer S, Bergh S, Fischer CE, Gerritsen D, et al.	—	—	—	Int Psychogeriatr. 2023;7:1-13.	—	—
5.4-07	Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease	Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, Albert M, Hadjigeorgiou G, Dubois B, et al.	—	—	—	Arch Neurol. 2007;64:1755-61.	—	—
5.4-08	Neuropsychiatric symptoms and functional status in Alzheimer's disease and vascular dementia patients	D'Onofrio G, Sancarlo D, Panza F, Copetti M, Cascavilla L, Paris F, et al.	—	—	—	Curr Alzheimer Res. 2012;9:759-71.	—	—
5.4-09	Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study	Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, et al.	—	—	—	Am J Psychiatry. 2015;172:460-5	—	—
5.4-10	Dementia caregiver burden: a research update and critical analysis	Cheng ST	—	—	—	Curr Psychiatry Rep. 2017;19:64.	—	—
5.4-11	What Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Affect Caregiver Burnout?	Hiyoshi-Taniguchi K, Becker CB, Kinoshita A	—	—	—	Clin Gerontol. 2018;41:249-54.	—	—
5.4-12	Caregiver burden and neuropsychiatric symptoms in older adults with cognitive impairment: the Aging, Demographics, and Memory Study (ADAMS)	Okura T, Langa KM	—	—	—	Alzheimer Dis Assoc Disord. 2011;25:116-21.	—	—
5.4-13	Influence of behavioral symptoms on rates of institutionalization for persons with Alzheimer's disease	Gilley DW, Bienias JL, Wilson RS, Bennett DA, Beck TL, Evans DA	—	—	—	Psychol Med. 2004;34:1129-35.	—	—
5.4-14	Predictors of care home and hospital admissions and their costs for older people with Alzheimer's disease: findings from a large London case register	Knapp M, Chua KC, Broadbent M, Chang CK, Fernandez JL, Milea D, et al.	—	—	—	BMJ Open. 2016;6:e013591.	—	—

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
5.4-15	Monetary costs of agitation in older adults with Alzheimer's disease in the UK: prospective cohort study	Morris S, Patel N, Baio G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Omar RZ, et al.	－	－	－	BMJ Open. 2015;5:e007382.	－	－
5.4-16	かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神病使用ガイドライン（第2版）	認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究班	－	－	－	－	－	－
5.4-17	高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015	日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班 編	－	－	－	日本老年医学会；2015.	－	－
5.4-18	FDA public health advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances	U.S. Food and Drug Administration	－	－	－	－	－	－
5.4-19	FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly	Kuehn BM	－	－	－	JAMA. 2005;293:2462.	－	－
5.4-20	Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010	Okumura Y, Togo T, Fujita J	－	－	－	Int Psychogeriatr. 2014;27:407-15.	－	－
5.4-21	Trends in use of psychotropic medications among patients treated with cholinesterase inhibitors in Japan from 2002 to 2010 — Corrigendum	Okumura Y, Togo T, Fujita J	－	－	－	Int Psychogeriatr. 2014;27:417-8.	－	－
5.4-22	Complex noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease: Low norepinephrine input is not always to blame	Gannon M, Wang Q	－	－	－	Brain Res. 2019;1702:12-6.	－	－
5.4-23	Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms	Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, et al.	－	－	－	Alzheimers Dement (N Y). 2017;3:440-9.	－	－
5.4-24	The neurochemistry of agitation in Alzheimer's disease: a systematic review	Liu KY, Stringer AE, Reeves SJ, Howard RJ	－	－	－	Ageing Res Rev. 2018;43:99-107.	－	－
5.4-25	Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits?	Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG	－	－	－	Mol Aspects Med. 2015;43-44:25-37.	－	－
5.4-26	Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance	Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, et al.	－	－	－	Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13:991-8.	－	－

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
5.4-27	Agitated behavior in elderly nursing home residents with dementia in Japan	Schreiner AS, Yamamoto E, Shiotani H	－	－	－	J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2000;55:180-6.	－	－
5.4-28	抗精神病薬による高齢者の死亡率増加	谷向 仁，武田 雅俊	－	－	－	精神科．2007；10：26-31.	－	－
5.4-29	専門職のための認知症の本人と家族が共に生きることを支える手引き 2,400 人の家族の声からつくる家族等介護者支援必携	社会福祉法人東北福祉会 認知症介護研究・研修仙台センター 編	－	－	－	株式会社ワールドプランニング；2018.	－	－
5.4-30	BPSD に対する抗精神病薬治療ガイドライン 認知症の焦燥や精神病症状に対して	アメリカ精神医学会	－	－	－	株式会社ワールドプランニング；2017.	－	－
5.4-31	Mortality risk in current and new antipsychotic Alzheimer's disease users: Large scale Japanese study	Arai H, Nakamura Y, Taguchi M, Kobayashi H, Yamauchi K, Schneider LS, et al.	－	－	－	Alzheimers Dement. 2016;12:823-30.	－	－
5.4-32	認知症ハンドブック 第2版	中島 健二，下濱 俊，冨本 秀和 ほか 編	－	－	－	医学書院；2020.	－	－
5.4-33	あなたも名医！最新知見を現場に活かす！誤嚥性肺炎 治療と予防の新常識	前田 圭介 編	－	－	－	日本医事新報社；2022.	－	－
5.4-34	認知症テキストブック	日本認知症学会 編	－	－	－	中外医学社；2008.	－	－

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.S 原薬
3.2.P.1 製剤及び処方
3.2.P.2.1 製剤成分
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯
3.2.P.2.4 容器及び施栓系
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性
3.2.P.3 製造
3.2.P.4 添加剤の管理
3.2.P.5 製剤の管理
3.2.P.6 標準品又は標準物質
3.2.P.7 容器及び施栓系
3.2.P.8 安定性
3.2.A その他
3.2.R 各極の要求資料
3.3 参考文献

第4部 4.2.1 薬理試験
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
5.3.3.2 患者における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