

貯法：室温保存
*有効期間：36箇月

抗精神病薬

プレクスピプラゾール口腔内崩壊錠

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

レキサルティ®OD錠0.5mg

レキサルティ®OD錠1mg

レキサルティ®OD錠2mg

REXULTI®OD tablets

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

HD150A2B06

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

3.2 製剤の性状

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

**4. 効能又は効果

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

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

*5. 効能又は効果に関連する注意

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

5.1 本剤の併用は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を複数回行って、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、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

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

〈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、成人にはプレクスピプラゾールとして1日1回0.5mgから投与を開始した後、1週間以上の間隔をあけて増量し、1日1回1mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日1回2mgに増量することができるが、増量は1週間以上の間隔をあけて行うこと。

***7. 用法及び用量に関連する注意**

〈統合失調症〉

- 7.1 本剤の1日量4mgを超える用量での安全性は確立していない(使用経験が少ない)。
- 7.2 本剤と中程度以上のCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合等には、本剤の血漿中濃度が上昇することから、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、以下の表を参考に用法及び用量の調節を行うこと。[10.2、16.4、16.7.1、16.7.2、16.7.5、17.1.1参照]

(参考)

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

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)〉

- 7.3 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤又はミルタザピンと併用すること。[本剤単独投与での有効性は確認されていない。][17.1.4参照]
- 7.4 本剤投与による副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状等)を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。[11.1.2、17.1.4参照]
- 7.5 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤2mgへの増量の可否を慎重に判断すること。本剤2mgへの増量を考慮する場合には、本剤1mg投与開始後6週間を目処に本剤2mgへの増量の可否を検討すること。[臨床試験において、本剤1mg群と2mg群で有効性は同程度であり、本剤2mg群では本剤1mg群と比べアカシジア等の錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。][17.1.4参照]
- 7.6 本剤2mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し、錐体外路症状等の副作用の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適

切な処置を行うこと。また、増量後は、6週間を目処に本剤2mgの投与継続の可否を検討し、期待する効果が得られない場合には漫然と投与を継続しないこと。

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

(参考)

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

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

- **7.8 本剤投与による副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等)を考慮して、本剤の投与量及び投与期間は必要最小限とすること。[11.1.2、17.1.5参照]
- **7.9 臨床試験における有効性及び安全性の結果を熟知した上で、本剤2mgへの増量の可否を慎重に判断すること。[臨床試験において、本剤1mg群と2mg群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。本剤2mg群では本剤1mg群と比べ錐体外路症状の発現割合は高くなる傾向が示されている。][17.1.5参照]
- **7.10 本剤2mgへの増量後はより頻回に患者の症状を観察し、副作用(アカシジア、遅発性ジスキネジア等の錐体外路症状、誤嚥性肺炎等)の発現に注意すること。副作用が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。[11.1.2、17.1.5参照]
- **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1mgに相当する用法及び用量	1日1回2mgに相当する用法及び用量
強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用	1回0.5mgを1日1回	1回1mgを1日1回
中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者	1回0.5mgを2日に1回	1回0.5mgを1日1回
強いCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用		
強いCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用		
中程度のCYP2D6阻害剤及び強いCYP3A阻害剤のいずれも併用		
CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者が中程度以上のCYP3A阻害剤を併用		

*8. 重要な基本的注意 (効能共通)

- 8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- 8.2 本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[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(口渴、多飲、多尿、頻尿等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[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ため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
(うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る))

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

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

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

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

(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30mL/min未満)のある患者

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

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、口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.2、8.3、9.1.3参照]

****11.1.6 痙攣(0.1%未満)**

****11.1.7 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.2%)**

****11.1.8 肺塞栓症(0.1%未満)、深部静脈血栓症(0.1%未満)**

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
** 精神神経系		不眠、頭痛、傾眠、激越、浮動性めまい、鎮静	落ち着きのなさ、不安、悪夢、回転性めまい、体位性めまい、自殺念慮、精神病性障害、歯ぎしり、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	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
** 消化器		悪心、便秘、食欲亢進、食欲不振	口内乾燥、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、便潜血、歯肉痛、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛、胃腸障害、口腔内不快感、唾液変性、口渴、過食、過小食	
** 血液			白血球増加症、貧血、APTT延長、血小板減少、血小板増加症、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン低下、好中球減少症、好中球増多、総蛋白減少、プロトロンビン時間延長	
* 内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、遊離サイロキシン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加、低プロラクチン血症、性腺機能低下、乳汁分泌障害、血中インスリン異常	
** 泌尿器			尿潜血、尿閉、頻尿、蛋白尿、尿失禁、緊張性膀胱、排尿異常、尿中ケトン体陽性、血中尿素増加	
* 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	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
** 筋骨格系			筋肉痛、背部痛、顎痛、筋攣縮、筋緊張、頸部痛、四肢痛、関節硬直、筋力低下、姿勢異常、大腿骨骨折、脊柱変形	
** その他	体重増加	歩行障害	疲労、倦怠感、体重減少、ほてり、無力症、疼痛、不快感、灼熱感、性器出血、非心臓性胸痛、カンジダ症、真菌感染、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54mgまで急性過量投与された成人において、幻聴等の症状が報告されている。

13.2 処置

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、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0.75mg/kg/日以上で、乳腺腫瘍及び下垂体腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にプレクスピプラゾール1mg、2mg及び4mg^(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⁾。

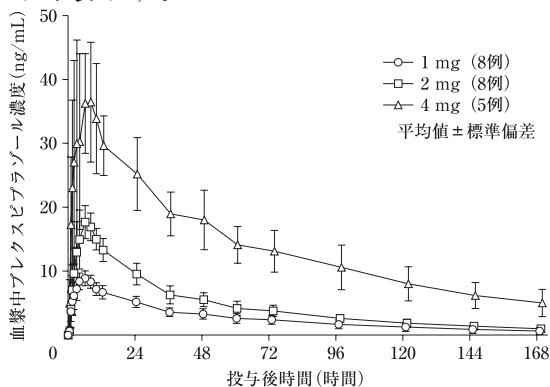


図16-1 健康成人におけるプレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

表16-1 プ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)
1mg	8	6.00 (2.0~6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2mg	8	6.00 (4.0~8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4mg	5	6.00 (3.0~8.0)	37.29 ± 9.77	2860 ± 725.2	66.58 ± 17.81

(平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値))

16.1.2 反復投与

統合失調症患者にプレクスピプラゾール1mg及び4mg^(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 プ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)
1mg					
反復投与1日目	7	4.10 (1.3~8.0)	10.24 ± 4.95	159.5 ± 67.11	-
反復投与14日目	6	5.00 (2.0~7.9)	29.30 ± 15.08	537.0 ± 263.5	91.85 ± 47.63
4mg					
反復投与1日目	8	6.00 (4.0~8.3)	37.03 ± 13.50	601.4 ± 197.2	-
反復投与14日目	7	4.00 (1.8~4.3)	164.63 ± 101.96	3238 ± 2184	70.63 ± 26.90

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

16.1.3 生物学的同等性

健康成人にプレクスピプラゾール2mg(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_∞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、プレクスピプラゾール0.5mgOD錠及びプレクスピプラゾール1mgOD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プレクスピプラゾール2mgOD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 プレクスピプラゾール2mg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 2mg	4.00 (1.00~8.00)	23.31 ± 4.722	1250 ± 592	62.2 ± 19.3
OD錠2mg (水なし)	5.00 (3.00~8.00)	24.24 ± 6.090	1340 ± 629	59.3 ± 18.5
OD錠2mg (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

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

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

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

16.3 分布

主としてアルブミン及びα₁酸性糖蛋白質に結合し、ヒト血清蛋白結合率は、99.8%以上であった⁸⁾(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

主にCYP3A4とCYP2D6が関与し、主要代謝物であるスルホキシド体(DM-3411)が産生された⁹⁾(*in vitro*)。投与14日目では未変化体に対するDM-3411のAUCの割合は23~41%であった¹⁰⁾(外国人データ)。^[10.参照]

統合失調症患者にプレクスピプラゾール1mg及び4mg^{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)
1mg	EM	5	4.10 (2.0~7.9)	31.96 ± 15.21	584.9 ± 261.0	74.44 ± 23.69
	IM	1	7.70	16.01	294.2	179.2
4mg	EM	4	3.00 (1.8~4.3)	87.10 ± 23.53	1563 ± 530.1	61.26 ± 31.29
	IM	3	4.00 (3.9~4.1)	268.0 ± 48.02	5470 ± 900.5	83.33 ± 17.42

(平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値))

健康成人にプレクスピプラゾール2mgを空腹時単回投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer, PM: Poor Metabolizer)の薬物動態パラメータを表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)
2mg	EM	34	5.51 (1.0~8.0)	24.4 ± 7.95	1629 ± 858	62.0 ± 20.2
	PM	6	5.52 (1.0~8.0)	29.2 ± 6.63	3439 ± 1477	79.9 ± 11.7

(平均値 ± 標準偏差、t_{max}のみ中央値(最小値~最大値))

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C標識プレクスピプラゾール2mg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<30mL/min)にプレクスピプラゾール3mg^{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80mL/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)にプレクスピプラゾール2mg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)にプレクスピプラゾール2mg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

健康成人にプレクスピプラゾール2mg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400mgとプレクスピプラゾール2mgの併用により、プ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324mgとプレクスピプラゾール2mgの併用により、プ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600mgとプレクスピプラゾール4mg^{注)}の併用投与により、プ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、プレクスピプラゾール2mg投与1時間後の活性炭(経口活性炭/ソルビトール50g/240mL)投与で、プレクスピプラゾールの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、プレクスピプラゾール2mgと中程度以上のCYP2D6阻害剤及び/又は中程度以上のCYP3A阻害剤を併用投与した場合、CYP2D6 PM患者にプレクスピプラゾール2mgを単独投与又はプレクスピプラゾール2mgと中程度以上のCYP3A阻害剤を併用投与した場合のプ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プレクスピプラゾール2mg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プレクスピプラゾールの曝露量の上昇比

	プレクスピプラゾールの曝露量上昇比 ^{a)}	
	C _{max}	AUC
CYP2D6 PM患者がプ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
プ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患者がプ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
プ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
プ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
プ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
プレクスピプラゾールとパロキセチン ^{d)} を併用	1.16	2.25
プ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患者にプレクスピプラゾールを投与	1.06	2.03
プレクスピプラゾールとキニジン ^{d)} を併用	1.16	1.90
プ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
プ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プレクスピプラゾール単独投与した時

のC_{max}及びAUCの推定値に対する幾何平均比

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

注) 本剤の承認された用量は、1日1回0.5～2mgである。

* 17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

レキササルテ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。プレクスピプラゾール2mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p=0.0124、MMRM解析)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±標準偏差	群間差[95%信頼区間]	p値 ^{b)}	
プラセボ群	113	97.19±19.27	70	81.74±22.23	-7.63±2.11	-	-	
プレクスピプラゾール1mg/日群	112	99.26±20.64	73	86.64±23.27	-8.26±2.10	-0.63 [-6.50, 5.24]	- ^{c)}	
プレクスピプラゾール2mg/日群	113	96.55±19.20	81	77.42±20.73	-14.95±2.00	-7.32 [-13.04, -1.59]	0.0124	
プレクスピプラゾール4mg ^{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、プレクスピプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、プレクスピプラゾール2mg/日群とプラセボ群、プレクスピプラゾール4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、プレクスピプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-5.59[-10.62, -0.55]、p値は0.0298であった。

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

副作用発現頻度は、プレクスピプラゾール1mg群で115例中28例(24.3%)、プレクスピプラゾール2mg群で114例中26例(22.8%)、プレクスピプラゾール4mg群で113例中33例(29.2%)であった。主な副作用は、プレクスピプラゾール1mg群では統合失調症7例(6.1%)及び振戦3例(2.6%)、プレクスピプラゾール2mg群で便秘3例(2.6%)、プレクスピプラゾール4mg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。プレクスピプラゾール4mg^{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(4mg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±標準偏差	群間差[95%信頼区間]	p値 ^{b)}	
プラセボ群	180	94.63±12.84	119	77.40±21.10	-13.53±1.52	-	-	
プレクスピプラゾール1mg/日群	117	93.17±12.74	81	71.56±16.75	-16.90±1.86	-3.37 [-8.06, 1.32]	- ^{c)}	
プレクスピプラゾール2mg/日群	179	96.30±12.91	130	76.37±17.56	-16.61±1.49	-3.08 [-7.23, 1.07]	0.1448	
プレクスピプラゾール4mg/日群	181	94.99±12.38	128	71.55±15.94	-20.00±1.48	-6.47 [-10.6, -2.35]	0.0022	

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

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

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

副作用発現頻度は、プレクスピプラゾール1mg群で120例中35例(29.2%)、プレクスピプラゾール2mg群で186例中60例(32.3%)、プレクスピプラゾール4mg群で184例中68例(37.0%)であった。主な副作用は、プレクスピプラゾール1mg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%)、プレクスピプラゾール2mg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%)、プレクスピプラゾール4mg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。プレクスピプラゾール2mg群及び4mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p<0.0001、4mg群p=0.0006、MMRM解析)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±標準偏差	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	-	-	
プレクスピプラゾール0.25mg ^{注1)} /日群	87	93.61±11.53	56	71.64±17.60	-14.90±2.23	-2.89 [-8.27, 2.49]	-	
プレクスピプラゾール2mg/日群	180	95.85±13.75	123	70.70±18.53	-20.73±1.55	-8.72 [-13.1, -4.37]	<0.0001	
プレクスピプラゾール4mg/日群	178	94.70±12.06	121	70.45±18.17	-19.65±1.54	-7.64 [-12.0, -3.30]	0.0006	

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

b) 検定の多重性は、プレクスピプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定を有意水準0.05で行い、有意だった場合に、プレクスピプラゾール2mg/日群とプラセボ群、プレクスピプラゾール4mg/日群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準0.05で行う方法で調整された。なお、プレクスピプラゾール2mg/日群と4mg/日群の平均効果とプラセボ群の検定において、群間差[95%信頼区間]は-8.18[-12.0, -4.40]、p<0.0001であった。

副作用発現頻度は、プレクスピプラゾール0.25mg群で90例中24例(26.7%)、プレクスピプラゾール2mg群で182例中58例(31.9%)、プレクスピプラゾール4mg群で180例中69例(38.3%)であった。主な副作用は、プレクスピプラゾール0.25mg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%)、プレクスピプラゾール2mg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%)、プレクスピプラゾール4mg群で頭痛16例(8.9%)、アカシジア12例(6.7%)、不眠症8例(4.4%)及び激越7例(3.9%)であった。

17.1.3 国内長期投与試験

統合失調症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験からの継続例98例及び新たに組み入れられた統合失調症患者183例を対象に実施した非盲検長期投与試験において、プレクスピプラゾール1~4^{注1)}mgを1日1回52週間投与した時のPANSS総スコアの推移は表17-4のとおりであった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 (プ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1mgから開始後、1日1回2mg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、プレクスピプラゾール1mg又は2mgを1日1回6週間投与した。投与6週間後における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、プレクスピプラゾール1mg群及び2mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(1mg群 $p=0.0089$ 、2mg群 $p=0.0312$ 、MMRM解析)(表17-5)²³⁾。

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

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

表17-5 投与6週間後における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週間後		変化量 ^{a)} 最小二乗 平均値 ± 標準誤差	プラセボ群との 対比較 ^{a)}	
	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差		群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	243	27.3 ± 6.2	233	20.5 ± 9.2	-6.7 ± 0.47	—	—
プレクスピ プラゾール 1mg/日群	248	26.7 ± 6.4	237	18.3 ± 8.8	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
プレクスピ プラゾール 2mg/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。はじめにプレクスピプラゾール2mg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、1mg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、プレクスピプラゾール1mg群で250例中84例(33.6%)、プレクスピプラゾール2mg群で246例中129例(52.4%)であった。主な副作用は、アカシジア(プレクスピプラゾール1mg群15例(6.0%)、プレクスピプラゾール2mg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週間後における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。プレクスピプラゾール1mg群^{注5)}及び2mg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(1mg群 $p=0.0175$ 、2mg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0.5mgを1週間投与後、1日1回1mgを投与

注6) 1日1回0.5mgを1週間投与後、1日1回1mgを1週間投与、その後1日1回2mg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)} 最小二乗 平均値± 標準誤差	プラセボ群との 対比較 ^{a)}	
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差		群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	147	62.7±11.7	116	53.6±13.3	-8.0±1.03	-	-
プレクスビ プラゾール 1mg/日群	108	62.1±11.3	83	50.3±14.4	-11.7±1.20	-3.7 [-6.8, -0.7]	0.0175
プレクスビ プラゾール 2mg/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、プレクスビプラゾール2mg/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、プレクスビプラゾール1mg/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、プレクスビプラゾール1mg群で112例中37例(33.0%)、プレクスビプラゾール2mg群で149例中76例(51.0%)であった。主な副作用は、プレクスビプラゾール1mg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%)、プレクスビプラゾール2mg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

プレクスビプラゾールは、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、アドレナリンα_{1B}受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリンα_{2C}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である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D₂、ヒトアドレナリンα_{1B}及びヒトアドレナリンα_{2C}受容体に対して高い親和性を示した²⁶⁾(*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²⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プレクスビプラゾール[Brexpiprazole(JAN, INN)]

化学名：7-[4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]

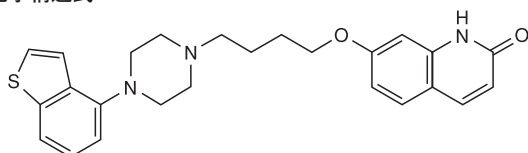
butyloxy]quinolin-2(1H)-one

分子式：C₂₅H₂₇N₃O₂S

分子量：433.57

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

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

20.1 アルミビロー開封後は湿気を避けて保存すること。

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

20.3 錠剤表面に斑点がみられることがあるが、使用色素によるものであり、品質に影響はない。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈レキサルティOD錠0.5mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ、乾燥剤入り)

〈レキサルティOD錠1mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ、乾燥剤入り)

〈レキサルティOD錠2mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ、乾燥剤入り)

* * 23. 主要文献

- 社内資料：ラット乳汁移行性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.5.10)
- Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880.
- 社内資料：国内単回投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：統合失調症患者を対象とした国内反復投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：OD錠の生物学的同等性
- 社内資料：食事の影響試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.2)
- 社内資料：静注液と錠剤の絶対的バイオアベイラビリティ試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.1.2)
- 社内資料：蛋白結合試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：推定代謝経路(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料：統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした反復投与試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：CYP阻害剤併用投与による薬物相互作用試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：単回投与時の薬物動態、マスバランス、食事の影響試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD2.7.6.3)
- 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、CTD2.7.6.3)
- 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、CTD2.7.6.3)
- 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、CTD2.7.6.3)
- 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、CTD2.7.6.3)
- 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、CTD2.7.2.3)
- 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、CTD2.7.6.5)
- 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、CTD2.7.6.5)
- 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、CTD2.7.6.5)
- 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、CTD2.7.6.5)
- 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、CTD2.7.6.2)
- Cummings, J. et al. : Int Psychogeriatr. 2015 ; 27(1) : 7-17.
- 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9月24日承認、CTD2.7.6.4)

- 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、CTD2.6.2.2)

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