



貯 法：室温保存

有効期間：36箇月

抗精神病薬

ブレクスピプラゾール錠

レキサルティ®錠1mg

レキサルティ®錠2mg

REXULTI® tablets

HD140A2B06

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
- 2.3 アドレナリンを投与中の患者(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療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1mg	1錠中 ブレクスピプラゾール 1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄
レキサルティ錠2mg	1錠中 ブレクスピプラゾール 2mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

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1mg	淡黄色のフィルムコーティング錠		6.1	2.7	約93	BRX 1
レキサルティ錠2mg	淡緑色のフィルムコーティング錠		6.1	2.7	約93	BRX 2

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 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CYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又は強いCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合及びCYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者(Poor Metabolizer)では、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、16.7.2参照]

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

8. 重要な基本的注意

- 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 興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- 8.3 本剤の投与により高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿等の症状に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者では、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.4、9.1.3、11.1.5参照]
- 8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ8.3の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[8.3、9.1.3、11.1.5参照]
- 8.5 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8.6 本剤の投与により体重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。
- 8.7 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- 8.8 投与初期、再投与時、増量時に α 交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状があらわれた場合は減量する等、適切な処置を行うこと。

9. 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

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。[8.3、8.4、11.1.5参照]

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 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]

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
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	相互に中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール(飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [7.2、16.7.2参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
強いCYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [7.2、16.7.1参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を強く阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等 [16.7.3参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

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

11.1.2 遅発性ジスキネジア(頻度不明)

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

11.1.3 麻痺性イレウス(頻度不明)

腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

11.1.4 横紋筋融解症(頻度不明)

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.5 高血糖(0.1%)、糖尿病性ケトアシドーシス(頻度不明)、糖尿病性昏睡(頻度不明)

高血糖や糖尿病の悪化があらわれた場合、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、

血糖値の測定や、口渴、多飲、多尿、頻尿等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、インスリン製剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。[8.3、8.4、9.1.3参照]

11.1.6 痙攣(0.1%)

11.1.7 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1%)

11.1.8 肺塞栓症(0.1%)、深部静脈血栓症(0.1%)

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

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、神経過敏、異常な夢、チック、無為、平衡障害、敵意、錯感覚、幻聴、耳鳴、睡眠障害、勃起不全、パニック障害、抜毛癖、頭部動揺、衝動行為、頭部不快感	
錐体外路症状	アカシジア	振戦、錐体外路障害	ジスキネジア、パーキンソン症候群、流涎、筋骨格硬直、筋固縮、ジストニア、筋痙縮、運動緩慢、精神運動亢進	
循環器			高血圧、心電図QT延長、起立性低血圧、徐脈、頻脈、不整脈、動悸、心室性期外収縮、第一度房室ブロック、右脚ブロック、心電図QRS群延長、低血圧	
消化器		悪心、便秘	口内乾燥、食欲不振、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、食欲亢進、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛	嚥下障害
血液			白血球增多、貧血、APTT延長、血小板減少、ヘモグロビン低下、好中球減少、好中球增多	
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、高コルチコイド症、遊離サイロキシン減少、血中プロラクチン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加	
泌尿器			尿中血陽性、尿閉、頻尿	

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
肝臓			肝障害、AST上昇、ALT上昇、血中ビリルビン増加、γ-GTP上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH上昇	
過敏症			発疹、そう痒症、紅斑	
皮膚			皮膚炎、ざ瘡、逆むけ、皮膚乾燥	
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	
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血	
眼			霧視、眼乾燥、眼瞼痙攣、瞬目過多、流涙増加、眼球回転発作、結膜炎、眼瞼下垂、羞明	
その他		体重増加	疲労、倦怠感、体重減少、口渴、ほてり、筋肉痛、無力症、歩行障害、疼痛、重感、背部痛、顎痛、筋痙縮、筋緊張、灼熱感、頸部痛、性器出血、非心臓性胸痛、四肢痛、関節硬直、カンジダ症、真菌感染	体温調節障害

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

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

15.1.1 本剤による治療、原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能又は効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、類薬の非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6~1.7倍高かったとの報告がある。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

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

健康成人に本剤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)²⁾。

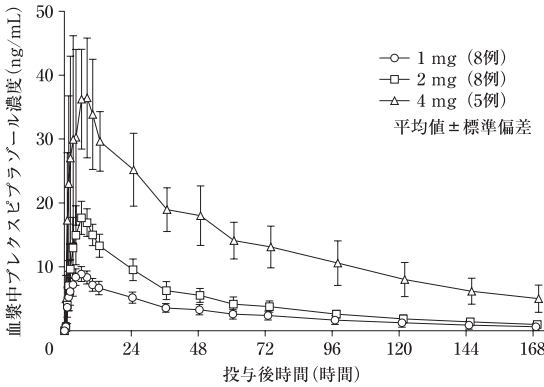


図16-1 健康成人におけるブレクスピプラゾール単回投与時の血漿中濃度推移

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)
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

統合失調症患者に本剤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)³⁾。

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)
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)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人に本剤4mg^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⁴⁾(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⁵⁾(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⁶⁾(*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⁷⁾(*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⁸⁾(外国人データ)。[10.参照]

統合失調症患者に本剤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16-3に示す³⁾。

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)
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))

健康成人に本剤2mgを空腹時単回投与した時のCYP2D6遺伝子型別(EM: Extensive Metabolizer, PM: Poor Metabolizer)の薬物動態パラメータを表16-4に示す⁹⁾(外国人データ)。[7.2参照]

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)
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標識ブ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¹⁰⁾(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(クレアチンクリアランス<30mL/min)に本剤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¹¹⁾(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¹²⁾(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¹³⁾(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¹³⁾(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、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール400mgとブレクスピプラゾール2mg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⁹⁾(外国人データ)。[7.2、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とブレクスピプラゾール2mg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⁹⁾(外国人データ)。(7.2、10.2参照)

16.7.3 リファンピシン

健康成人において、CYP3A4の誘導作用を有するリファンピシン600mgとプレクスピプラゾール4mg¹³⁾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¹⁴⁾(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¹⁵⁾(外国人データ)。(13.2参照)

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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2mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p=0.0124、MMRM解析)¹⁶⁾。

表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)} 最小二乗 平均値± 標準誤差	プラセボ群との 対比較 ^{a)}	
	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差		群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
プラセボ群	113	97.19±19.27	70	81.74±22.23	-7.63±2.11	-	-
本剤1mg/ 日群	112	99.26±20.64	73	86.64±23.27	-8.26±2.10	-0.63 [-6.50, 5.24]	- ^{c)}
本剤2mg/ 日群	113	96.55±19.20	81	77.42±20.73	-14.95±2.00	-7.32 [-13.04, -1.59]	0.0124
本剤4mg ¹³⁾ / 日群	109	96.39±15.73	68	79.12±21.52	-11.49±2.10	-3.86 [-9.71, 2.00]	0.1959

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

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

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

副作用発現頻度は、本剤1mg群で115例中28例(24.3%)、本剤2mg群で114例中26例(22.8%)、本剤4mg群で113例中33例(29.2%)であった。主な副作用は、本剤1mg群では統合失調症7例(6.1%)及び振戦3例(2.6%)、本剤2mg群で便秘3例(2.6%)、本剤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。

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4mg¹³⁾群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(4mg群p=0.0022、MMRM解析)¹⁷⁾。

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

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

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

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

副作用発現頻度は、本剤1mg群で120例中35例(29.2%)、本剤2mg群で186例中60例(32.3%)、本剤4mg群で184例中68例(37.0%)であった。主な副作用は、本剤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%)、本剤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%)、本剤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。本剤2mg群及び4mg群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(2mg群p<0.0001、4mg群p=0.0006、MMRM解析)¹⁸⁾。

表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)} 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	178	95.69±11.46	108	75.15±18.73	-12.01±1.60	-	-
本剤0.25mg ¹³⁾ / 日群	87	93.61±11.53	56	71.64±17.60	-14.90±2.23	-2.89 [-8.27, 2.49]	-
本剤2mg/ 日群	180	95.85±13.75	123	70.70±18.53	-20.73±1.55	-8.72 [-13.1, -4.37]	<0.0001
本剤4mg/ 日群	178	94.70±12.06	121	70.45±18.17	-19.65±1.54	-7.64 [-12.0, -3.30]	0.0006

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

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

副作用発現頻度は、本剤0.25mg群で90例中24例(26.7%)、本剤2mg群で182例中58例(31.9%)、本剤4mg群で180例中69例(38.3%)であった。主な副作用は、本剤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%)、本剤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%)、本剤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1~4thmg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¹⁹⁾。

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) 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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

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}及びヒトドパミンD₂受容体に対して高い親和性を示した²⁰⁾ (*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²¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

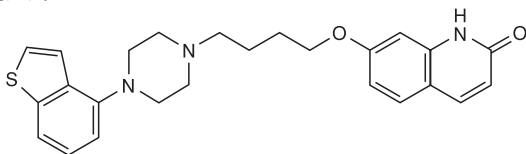
化学名：7-[4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy]quinolin-2(1H)-one

分子式：C₂₅H₂₇N₃O₂S

分子量：433.57

性状：白色(ほとんど白色を含む)の結晶又は結晶性の粉末である。N-メチルピロリドンに溶けやすく、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。

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)

〈レキサルティ錠2mg〉

PTP：100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

プラスチックボトル：500錠(バラ)

23. 主要文献

- 社内資料：ラット乳汁移行性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.5.10)
- 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：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、マシバランス、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：リファンピシリン併用投与による薬物相互作用試験(2018年1月19日承認、2.7.6.3)
- 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：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)
- Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 350(3) : 589-604.
- Maeda, K. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2014 ; 350(3) : 605-614.

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