

brexpiprazole (JAN)

## ブレクスピラゾール

抗精神病薬

117

## 【基本電子添文】レキサルティ錠・OD錠2024年9月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《レキサルティ錠1・2mg  
2018.01.19承認》

レキサルティ *Rexulti* OD口腔内崩壊錠0.5・1・2mg [経] 錠  
1・2mg (大塚)

【組成】 [錠剤 (普通錠)] : 1錠中1mg, 2mg  
[口腔内崩壊錠] : 1錠中0.5mg, 1mg, 2mg

【効能・効果】 ①統合失調症 ②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) ③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

**効能関連注意** ①うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限り) ④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 ⑤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 (重要な基本的注意④a~④, 特定背景関連注意①c⑦, その他の注意①b参照) ②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 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。投与にあたっては前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。また, 投与中は患者の状態を注意深く観察する (その他の注意①a①, 臨床成績③参照) ⑥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 ⑦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。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 ⑧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 ⑨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 ⑩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 (臨床成績③参照)

【用法・用量】 ブレクスピラゾールとして ①統合失調症: 1日1回1mgから開始した後, 4日以上の間隔をあけて増量し, 1日1回2mgを経口投与 ②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): 1日1回1mgを経口投与。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に増量できる ③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: 1日1回0.5mgから投与を開始後, 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。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に増量できるが, 増量は1週間以上の間隔をあけて行う

**用法関連注意** ①統合失調症 ④a1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] ⑥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。やむを得ず併用する場合には, 次を参考に用法及び用量の調節を行う。0.5mgを投与する場合はOD錠0.5mgを使用する (相互作用②, 薬物動態④⑦a⑥c, 臨床成績①a参照) ⑦強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用, 中程度のCYP2D6阻害剤及び中程度のCYP3A阻害剤のいずれも併用, CYP2D6の活性が欠損していることが判明している患者: 1回1mgを1日1回 ⑧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: 1回1mgを2日に1回又は1回0.5mgを1日1回 ②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) ④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 [本剤単独投与での有効性は確認されていない] (臨床成績②参照) ⑥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 (重大な副作用⑥, 臨床成績②参照) ⑦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。本剤2mgへの増量を考慮する場合には, 1mg開始後6週間を目処に2mgへの増量の可否を検討する [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, 2mg群では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] (臨床成績②参照) ⑧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。副作用が認められた場合には中止するなど, 適切な処置を行う。また, 増量後は, 6週間を目処に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継続しない ⑨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。やむを得ず併用する場合には, 次を参考に用法及び用量の調節を行う。0.5mgを投与する場合はOD錠0.5mgを使用する (相互作用②, 薬物動態④⑦a⑥c, 臨床成績②参照)。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：1日1回1mgに相当する用法及び用量では1回0.5mgを2日に1回、1日1回2mgに相当する用法及び用量では1回1mgを2日に1回又は1回0.5mgを1日1回 ③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 ④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、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（重大な副作用⑥、臨床成績③参照） 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〔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〕（臨床成績③参照） ⑥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。副作用が認められた場合には中止するなど、適切な処置を行う（重大な副作用⑥、臨床成績③参照） ⑦投与開始10週間後までを目途に本剤により効果が認められない場合、中止し治療法を再考する。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。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（重大な副作用⑥、臨床成績③参照） ⑧0.5mgの投与に際してはOD錠0.5mgを使用する ⑨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。やむを得ず併用する場合には、次を参考に用法及び用量の調節を行う（相互作用②、薬物動態④⑦a⑧b⑨、臨床成績③参照） ⑩強いCYP2D6阻害剤又は強いCYP3A阻害剤のいずれかを併用、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日1回1mgに相当する用法及び用量では1回0.5mgを1日1回〔普通錠追記〕又は1日1回1mgを2日に1回、1日1回2mgに相当する用法及び用量では1回1mgを1日1回 ⑪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：1日1回1mgに相当する用法及び用量では1回0.5mgを2日に1回、1日1回2mgに相当する用法及び用量では1回0.5mgを1日1回〔普通錠追記〕又は1回1mgを2日に1回

浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）（相互作用①参照） ④本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ②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、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 ③本剤により、高血糖や糖尿病の悪化が現れ、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、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（重要な基本的注意①c、特定背景関連注意①a⑧、重大な副作用⑥参照） ④投与に際し、あらかじめ⑥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、このような症状が現れた場合には、直ちに中断し、医師の診察を受けるよう指導する（重要な基本的注意①b、特定背景関連注意①a⑧、重大な副作用⑥参照） ⑤原疾患による可能性もあるが、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現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、症状が現れた場合には、医師に相談するよう指導する。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状が現れた場合には必要に応じて減量又は中止するなど、適切な処置を行う ⑥本剤により、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、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 ⑦投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧が現れることがあるので、患者の状態を慎重に観察し、低血圧症状が現れた場合は減量する等、適切な処置を行う ⑧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）：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投与する場合には、慎重に経過を観察する ⑨統合失調症：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 ⑩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） ⑪うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期並びに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察する（効能関連注意①b、重要な基本的注意④b～d、特定背景関連注意①c⑧、その他の注意①b参照） ⑫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/精神運動不穏等が現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、必要に応じて中止するなど適切な処置を行う（効能関連注意①b、重要な基本的注意④a⑧⑩、特定背景関連注意①c⑧、その他の注意①b参照） ⑬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（効能関連注意①b、重要な基本的注意④a⑧⑩、特定

【禁忌】 ①昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある〕 ②バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある〕 ③アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における

背景関連注意①③⑦, その他の注意①⑥参照) ④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現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(効能関連注意①⑥, 重要な基本的注意④⑨~⑬, 特定背景関連注意①③⑦, その他の注意①⑥参照) ⑤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 ⑥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。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中止するなど適切な処置を行う ⑦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 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ②a効能共通 ③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: 血圧降下が現れることがある ④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 ⑤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 (重要な基本的注意①⑥⑬, 重大な副作用⑭参照) ⑥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(重大な副作用⑭参照) ⑦統合失調症: 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 ⑧うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る) ⑨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, 自殺企図が現れることがある(効能関連注意①⑥, 重要な基本的注意④⑨~⑬, その他の注意①⑥参照) ⑩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 ⑪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 ⑫腎機能障害患者 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。本剤のクリアランスが低下し, 血中濃度が上昇するおそれがある(薬物動態⑭⑮参照) ⑬肝機能障害患者 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。本剤のクリアランスが低下し, 血中濃度が上昇するおそれがある(薬物動態⑭⑮参照) ⑭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。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現れたとの報告がある ⑮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。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている ⑯小児等: 小児等を対象とした臨床試験は実施していない ⑰高齢者: 患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に生理機能が低下している(薬物動態⑭⑮参照)

【相互作用】本剤は, 主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される(薬物動態④参照)

**①併用禁忌**

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) (禁忌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 $\alpha$ , $\beta$ -受容体の刺激剤であり, 本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により $\beta$ -受容体刺激作用が優位となり, 血圧降下作用が増強される可能性がある
--	--------------------------------	--

**②併用注意**

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 $\alpha$ , $\beta$ -受容体の刺激剤であり, 本剤の $\alpha$ -受容体遮断作用により $\beta$ -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	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	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	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 (用法関連注意①②③③f, 薬物動態⑦⑮参照)	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 (用法関連注意①②③③f, 薬物動態⑦⑮参照)	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 (薬物動態⑦⑮参照)	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

【副作用】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

**①重大な副作用** 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, 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。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 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現れることがあるので, このような症状が現れた場合は減量又は中止を考慮する。なお, 中止後も症状が持続することがある(用法関連注意②b③a③c③d参照) 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、腸管麻痺が現れた場合には、中止する 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 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現れた場合, 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 (重要な基本的注意①②③, 特定背景関連注意①②③参照) ⑥**痙攣** (0.1%未満) ⑦**無顆粒球症** (頻度不明), **白血球減少** (0.2%) 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現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, 中止するなど適切な処置を行う (特定背景関連注意①②参照)

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, 筋痙攣, 精神運動亢進, 眼球回転発作, 嚔下障害	
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, 遊離チロキシン減少, 血中コルチコトロピン減少, 遊離チロキシン増加, 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、 $\gamma$ -GTP上昇、脂肪肝、肝酵素上昇、LDH上昇、Al-P上昇	
過敏症			発疹、痒痒症、紅斑、湿疹、薬疹	
皮膚			皮膚炎、瘡瘡、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、頸痛、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

【過量投与】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 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（薬物動態⑦④参照）【適用上の注意】〔口腔内崩壊錠〕薬剤交付時の注意 ①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 ②寝たままの状態では、水なしで服用させない【その他の注意】①臨床使用に基づく情報 ②a) 効能共通 ③a) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている ④a) 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした臨床試験において、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（効能関連注意②④参照）⑤a) 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）：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（効能関連注意①⑥、重要な基本的注意④a)～④d)、特定背景関連注意①c)⑦参照）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【取扱い上の注意】〔口腔内崩壊錠〕①アルミピロー開封後は湿気を避けて保存する 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 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【保存等】室温保存。有効期間：36ヵ月【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

【薬物動態】（#：承認用量は1日1回0.5～2mg）①血中濃度 ②a) 単回投与：健康成人に1mg（8例）、2mg（8例）及び4mg#（5例）を空腹時単回経口投与時、消失半減期は53～67時間

投与量	$t_{max}$ ※ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC $_{\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg	6.00 (2.0～6.0)	9.09 ± 1.15	514.1 ± 149.4	56.53 ± 16.86
2mg	6.00 (4.0～8.0)	17.97 ± 2.50	850.9 ± 164.8	52.88 ± 16.19
4mg	6.00 (3.0～8.0)	37.29 ± 9.77	2,860 ± 725.2	66.58 ± 17.81

※：中央値（最小値～最大値）

③b) 反復投与：統合失調症患者に1mg及び4mg#を食後1日1回14日間反復投与時、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

投与量 (例数)	$t_{max}$ ※ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC $_{24h}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1mg 1日目 (7例)	4.10 (1.3～8.0)	10.24 ± 4.95	159.5 ± 67.11	—
1mg 14日目 (6例)	5.00 (2.0～7.9)	29.30 ± 15.08	537.0 ± 263.5	91.85 ± 47.63
4mg 1日目 (8例)	6.00 (4.0～8.3)	37.03 ± 13.50	601.4 ± 197.2	—

4mg 14日目 (7例)	4.00 (1.8~4.3)	164.63 ± 101.96	3,238 ± 2,184	70.63 ± 26.90
------------------	-------------------	--------------------	---------------	------------------

－：算出せず。※：中央値（最小値～最大値）

◎〔口腔内崩壊錠〕生物学的同等性：健康成人（19例）に2mg（OD錠又は普通錠）をクロスオーバー法で空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータは次表のとおり。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>t</sub>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、OD錠と普通錠は生物学的に同等。また、0.5mgOD錠及び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

剤形	t <sub>max</sub> <sup>※1</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>t</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
普通錠2mg	4.00 (1.00~8.00)	23.31 ± 4.722	1,250 ± 592	62.2 ± 19.3
OD錠2mg (水なし)	5.00 (3.00~8.00)	24.24 ± 6.090	1,340 ± 629	59.3 ± 18.5
OD錠2mg (水あり)	4.00 (2.00~8.00)	23.75 ± 5.320	1,260 ± 615	62.9 ± 20.4 <sup>※2</sup>

※1：中央値（最小値～最大値）。※2：18例

②吸収（外国人データ）①食事の影響：健康成人に4mg<sup>#</sup>を空腹時又は食後に単回経口投与時、本剤のC<sub>max</sub>及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった 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% ③分布：主としてアルブミン及びα<sub>1</sub>酸性糖蛋白質に結合し、ヒト血清蛋白結合率は、99.8%以上（*in vitro*、平衡透析法）④代謝 ①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）を産生（*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%（外国人データ）（相互作用参照）②統合失調症患者に食後1日1回14日間反復投与時のCYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータは次表のとおり

投与量・遺伝子型（例数）	t <sub>max</sub> <sup>※</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
1mg EM (5例)	4.10 (2.0~7.9)	31.96 ± 15.21	584.9 ± 261.0	74.44 ± 23.69
1mg IM (1例)	7.70	16.01	294.2	179.2
4mg <sup>#</sup> EM (4例)	3.00 (1.8~4.3)	87.10 ± 23.53	1,563 ± 530.1	61.26 ± 31.29
4mg <sup>#</sup> IM (3例)	4.00 (3.9~4.1)	268.0 ± 48.02	5,470 ± 900.5	83.33 ± 17.42

EM：Extensive Metabolizer, IM：Intermediate Metabolizer。

※：中央値（最小値～最大値）

◎健康成人に空腹時単回投与時のCYP2D6遺伝子型別の薬物動態パラメータは次表のとおり（外国人データ）（用法関連注意

①②③④参照）

投与量・遺伝子型（例数）	t <sub>max</sub> <sup>※</sup> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
2mg EM (34例)	5.51 (1.0~8.0)	24.4 ± 7.95	1,629 ± 858	62.0 ± 20.2
2mg PM (6例)	5.52 (1.0~8.0)	29.2 ± 6.63	3,439 ± 1,477	79.9 ± 11.7

PM：Poor Metabolizer。※：中央値（最小値～最大値）

⑤排泄（外国人データ）：健康成人に<sup>14</sup>C-標識体2mgを経口投与時、46.0%及び24.6%がそれぞれ糞便中及び尿中に排泄。未変化体は糞便中及び尿中にそれぞれ14%及び0.14%排泄 ⑥特定

の背景を有する患者（外国人データ）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3mg<sup>#</sup>を空腹時単回経口投与時の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。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（特定背景関連注意②参照）②肝機能障害患者：肝機能障害被験者22例（Child-Pugh A～C）に2mgを空腹時単回経口投与時、軽度あるいは中等度肝障害被験者は、肝機能正常被験者と比べてC<sub>max</sub>

で差はなく、AUCでそれぞれ1.3倍及び1.7倍。重度の肝障害被験者は、C<sub>max</sub>で0.5倍、AUCで差はなかった。肝機能障害被験者（Child-Pugh A～C）においても未変化体の血漿蛋白結合率は99%以上（特定背景関連注意③参照）③高齢者：健康高齢者（65歳以上）に2mgを単回経口時の薬物動態には年齢による影響は認められなかった（特定背景関連注意④参照）④性別：健康成人に2mgを単回経口投与時の薬物動態には性別による影響は認められなかった ⑤薬物相互作用（外国人データ）

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

統合失調症（#：承認用量は、1日1回1mgから開始後、1日1回2mg）④国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 ⑤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（FAS, MMRM解析）は次表のとおり。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）

		プラセボ群	本剤 1mg/日群	本剤 2mg/日群	本剤 4mg <sup>#</sup> /日群
ベースラインの総スコア	例数	113	112	113	109
	平均値 ± 標準偏差	97.19 ± 19.27	99.26 ± 20.64	96.55 ± 19.20	96.39 ± 15.73
	変化量 <sup>※1</sup>	最小二乗平均値 ± 標準偏差	-7.63 ± 2.11	-8.26 ± 2.10	-14.95 ± 2.00
プラセボ群との対比較 <sup>※1</sup>	群間差 [95%信頼区間]	-	-0.63 [-6.50, 5.24]	-7.32 [-13.04, -1.59]	-3.86 [-9.71, 2.00]
	p値 <sup>※2</sup>	-	※3	0.0124	0.1959

※1：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。

※2：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。※3：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

④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%）。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%）（用法関連注意①⑥参照）⑥海外第Ⅲ相試験 ⑤(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（FAS, MMRM解析）は，次表のとおり。本剤4mg<sup>#</sup>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）

		プラセボ群	本剤 1mg/日群	本剤 2mg/日群	本剤 4mg/日群
ベースラインの総スコア	例数	180	117	179	181
	平均値 ± 標準偏差	94.63 ± 12.84	93.17 ± 12.74	96.30 ± 12.91	94.99 ± 12.38
	投与6週後	例数	119	81	130
変化量 <sup>※1</sup>	平均値 ± 標準偏差	77.40 ± 21.10	71.56 ± 16.75	76.37 ± 17.56	71.55 ± 15.94
	最小二乗平均値 ± 標準偏差	-13.53 ± 1.52	-16.90 ± 1.86	-16.61 ± 1.49	-20.00 ± 1.48

プラセボ群との対比較 <sup>※1</sup>	群間差 [95%信頼区間]	-	-3.37 [-8.06, 1.32]	-3.08 [-7.23, 1.07]	-6.47 [-10.6, -2.35]
	p値 <sup>※2</sup>	-	※3	0.1448	0.0022

※1：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。※2：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。※3：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

(2)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%）。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%）④(1)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（FAS, MMRM解析）は次表のとおり。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）

		プラセボ群	本剤0.25 <sup>#</sup> mg/日群	本剤 2mg/日群	本剤 4mg/日群
ベースラインの総スコア	例数	178	87	180	178
	平均値 ± 標準偏差	95.69 ± 11.46	93.61 ± 11.53	95.85 ± 13.75	94.70 ± 12.06
	投与6週後	例数	108	56	123
変化量 <sup>※1</sup>	平均値 ± 標準偏差	75.15 ± 18.73	71.64 ± 17.60	70.70 ± 18.53	70.45 ± 18.17
	最小二乗平均値 ± 標準偏差	-12.01 ± 1.60	-14.90 ± 2.23	-20.73 ± 1.55	-19.65 ± 1.54
	プラセボ群との対比較 <sup>※1</sup>	群間差 [95%信頼区間]	-	-2.89 [-8.27, 2.49]	-8.72 [-13.1, -4.37]
p値 <sup>※2</sup>		-	-	<0.0001	0.0006

※1：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。※2：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

(2)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%)。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%) ㉔国内長期投与試験 ㉕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、本剤1~4<sup>#</sup>mgを1日1回52週間投与時のPANSS総スコアの推移 (FAS, OC) は次表のとおり

	継続例 (プラセボ群 <sup>※1</sup> )	継続例 (本剤群 <sup>※1</sup> )	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 <sup>※2</sup>	77.56 ± 24.14 (27)	81.86 ± 25.81 (70)	63.82 ± 22.61 (182)

( ): 評価例数。<sup>※1</sup>: 国内第II/III相試験における投与群。

<sup>※2</sup>: LOCF

①治療期の副作用発現頻度は、281例中133例 (47.3%)。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%) ㉖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) 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<sup>※1</sup>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 ㉗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بران, デュロキセチン及びベンラファキシン) の併用下<sup>※2</sup>で、本剤1mg又は2mgを1日1回6週間投与。投与6週間におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) 合計点のベースラインからの変化量 (FAS, MMRM解析) は次表のとおりであり、本剤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。<sup>※1</sup>: 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بران, 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。<sup>※2</sup>: 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

		プラセボ群	本剤1mg/日群	本剤2mg/日群
ベースラインのMADRS合計点	例数	243	248	245
	平均値 ± 標準偏差	27.3 ± 6.2	26.7 ± 6.4	26.9 ± 6.9
	投与6週後			
投与6週後	例数	233	237	218
	平均値 ± 標準偏差	20.5 ± 9.2	18.3 ± 8.8	18.8 ± 9.0
変化量 <sup>※1</sup>	最小二乗平均値 ± 標準誤差	-6.7 ± 0.47	-8.5 ± 0.47	-8.2 ± 0.47
プラセボ群との対比較 <sup>※1</sup>	群間差 [95% 信頼区間]	-	-1.7 [-3.0, -0.4]	-1.4 [-2.7, -0.1]
	p値 <sup>※2</sup>	-	0.0089	0.0312

<sup>※1</sup>: 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。

<sup>※2</sup>: 検定の多重性は、固定順序法を用いて調整。はじめに本剤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

㉘副作用発現頻度は、本剤1mg群で250例中84例 (33.6%)、2mg群で246例中129例 (52.4%)。主な副作用は、アカシジア [1mg群15例 (6.0%)、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%)、] (用法関連注意㉙㉚㉛参照) ㉜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 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。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」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 ㉝投与10週間におけるCMAI合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS, MMRM解析) は次表のとおり。本剤1mg群 (1日1回0.5mgを1週間投与後、1日1回1mgを投与) 及び2mg群 (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) で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた。<sup>#</sup>: 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

		プラセボ群	本剤1mg/日群	本剤2mg/日群



ベースライン のMADRS合計 点	例数	147	108	148
	平均値 ± 標準偏差	62.7 ± 11.7	62.1 ± 11.3	64.1 ± 12.9
投与10週後	例数	116	83	104
	平均値 ± 標準偏差	53.6 ± 13.3	50.3 ± 14.4	47.5 ± 13.4
変化量※1	最小二乗平均 値 ± 標準誤差	-8.0 ± 1.03	-11.7 ± 1.20	-15.2 ± 1.05
プラセボ群との 対比較※1	群間差 [95% 信頼区間]	-	-3.7 [-6.8, -0.7]	-7.2 [-10.0, -4. 3]
	p値※2	-	0.0175	<0.0001

※1：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。※2：検定の多重性は，本剤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，本剤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

⑥副作用発現頻度は，本剤1mg群で112例中37例（33.0%），本剤2mg群で149例中76例（51.0%）。主な副作用は，本剤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%），本剤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%）（効能関連注意②a-f，用法関連注意③a~d-f参照）  
【薬効薬理】①作用機序：セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニスト作用，セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニス

ト作用，ドパミンD<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト作用，アドレナリンα<sub>1B</sub>受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリンα<sub>2C</sub>受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが，これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている 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<sub>1A</sub>，ヒトセロトニン5-HT<sub>2A</sub>，ヒトドパミンD<sub>2</sub>，ヒトアドレナリンα<sub>1B</sub>及びヒトアドレナリンα<sub>2C</sub>受容体に対して高い親和性を示した（*in vitro*） 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応答を抑制し，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 ④抗うつ剤の効果に及ぼす影響 ⑤a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 ⑥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

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

【備考】 再審査期間中（統合失調症について2026年1月18日まで。うつ病・うつ状態について2023年12月22日から4年。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ついて2024年9月24日から4年）