

効能追加及び電子化された添付文書改訂のお知らせ

2023年12月

(OPC23-034)

大塚製薬株式会社

抗精神病薬

レキサルティ®錠 1mg・2mg

レキサルティ®OD錠 0.5mg・1mg・2mg

(一般名：ブレクスピプラゾール)

標記製品につきまして、「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能又は効果が追加承認（令和5年12月22日付）されましたのでご案内申し上げます。

新しい【効能又は効果】、【用法及び用量】、【効能又は効果に関連する注意】、【用法及び用量に関連する注意】について1～3頁にお示しいたします。

あわせて【使用上の注意】等も改訂いたしましたのでご案内申し上げます。

今後のご使用に際しましては、改訂後の電子化された添付文書（以下、電子添文）をご参照くださいますようお願い申し上げます。

4. 効能又は効果 改訂内容

レキサルティ錠・レキサルティOD錠

改訂後
4. 効能又は効果 <u>○統合失調症</u> <u>○うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）</u>

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能追加承認に基づき、効能又は効果を追記しました。

6. 用法及び用量 改訂内容

レキサルティ錠・レキサルティOD錠

改訂後
6. 用法及び用量 <u>〈統合失調症〉</u> 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。 <u>〈うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）〉</u> 通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgを経口投与する。なお、忍容性に問題がなく、十分な効果が認められない場合に限り、1日量2mgに増量することができる。

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能追加承認に基づき、用法及び用量を追記しました。

改 訂 後
<p>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）></p> <p>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。</p> <p>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]</p>

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能追加に伴い、効能又は効果に関連する注意を新設しました。

改 訂 後																	
<p>7. 用法及び用量に関連する注意 <統合失調症></p> <p>7.1 <省略></p> <p>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]</p> <p>(参考)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 60%;">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="2" style="width: 20%; text-align: center;">1 回 1mg を 1 日 1 回</td> <td rowspan="2" style="width: 20%;"></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> <td></td> <td></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="3" style="text-align: center;">1 回 1mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5mg を 1 日 1 回</td> <td rowspan="3"></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> <td></td> <td></td> </tr> </table>			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		
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																	
<p><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）></p> <p>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]</p> <p>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には必要最小限とすること。[11.1.2、17.1.4 参照]</p> <p>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]</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>(参考)</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;"></th> <th style="width: 25%; text-align: center;">1 日 1 回 1mg に相当する 用法及び用量</th> <th style="width: 25%; text-align: center;">1 日 1 回 2mg に相当する 用法及び用量</th> </tr> </thead> <tbody> <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" style="text-align: center;">1 回 0.5mg を 2 日に 1 回</td> <td rowspan="4" style="text-align: center;">1 回 1mg を 2 日に 1 回又は 1 回 0.5mg 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> </tbody> </table>				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						
	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																	

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「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）」の効能追加に伴い、用法及び用量に関連する注意を改訂しました。

「統合失調症」の治療において本剤と中程度以上の CYP2D6 阻害剤及び中程度以上の CYP3A 阻害剤をいずれも併用する場合についても、本剤の血漿中濃度が上昇することが考えられることから、同様の注意喚起を追記しました。なお、本剤に関する記載を除き、CYP3A4 について記載整備を行い、一般的に使われている CYP3A としました。

また、レキサルティ錠の 7.2 及び 7.7 項に、「0.5mg を投与する場合はレキサルティ OD 錠 0.5mg を使用すること。」を追記しました。

8. 重要な基本的注意 改訂内容 -改訂部分のみ抜粋-

レキサルティ錠・レキサルティ OD 錠

改 訂 後	
8. 重要な基本的注意	
<u>〈効能共通〉</u>	
8.1 <省略>	
8.2 <省略> [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]	
8.4~8.7 <省略>	
<u>〈統合失調症〉</u>	
8.8 興奮、敵意、誇大性等の精神症状を悪化させる可能性があるため、観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。	
<u>〈うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）〉</u>	
8.9 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、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]	

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「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）」の効能追加に伴い、重要な基本的注意を改訂しました。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 改訂内容 -改訂部分のみ抜粋-

レキサルティ錠・レキサルティ OD 錠

改 訂 後	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	
9.1 合併症・既往歴等のある患者	
<u>〈効能共通〉</u>	
<省略>	
9.1.3 <省略> [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	
<省略>	
<u>〈統合失調症〉</u>	
9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者	
<省略>	
<u>〈うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）〉</u>	
9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者	
自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。 [5.2、8.9-8.12、15.1.3 参照]	

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能追加に伴い、特定の背景を有する患者に関する注意を改訂しました。

10. 相互作用 改訂内容 -改訂部分のみ抜粋-

レキサルティ錠・レキサルティOD錠

改訂後

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
<省略>		
中程度以上の CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [7.2、7.7、16.7.2、16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
中程度以上の CYP3A 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [7.2、7.7、16.7.1、16.7.5 参照]	本剤の作用が増強するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
肝代謝酵素（特に CYP3A）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等 [16.7.3 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能追加に伴い、併用注意を改訂しました。

11. 副作用 改訂内容 -改訂部分のみ抜粋-

レキサルティ錠・レキサルティOD錠

改訂後

11.1 重大な副作用

<省略>

11.1.2 遅発性ジスキネジア（頻度不明）

<省略> [7.4 参照]

11.1.3~11.1.4 <省略>

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）

<省略> [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）

<省略> [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、 <u>激越、浮動性めまい</u>	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、 <u>歯ざしり、異常な夢、チック、無為、平衡障害、敵意、錯感覚、幻聴、耳鳴、睡眠障害、勃起不全、パニック障害、抜毛癖、頭部動揺、衝動行為、頭部不快感、鎮静、易刺激性、リビドー減退、気力低下、躁病、感情不安定、知覚変容発作、離人感、注意力障害、感覚鈍麻、失神、下肢静止不能症候群、起立不耐性</u>	
錐体外路症状	アカシジア	振戦、錐体外路障害、 <u>ジスキネジア、流涎</u>	パーキンソン症候群、筋骨格硬直、筋固縮、ジストニア、筋痙縮、運動緩慢、精神運動亢進、 <u>眼球回転発作</u>	

循環器		<u>高血圧</u>	心電図 QT 延長、起立性低血圧、徐脈、頻脈、不整脈、動悸、心室性期外収縮、第一度房室ブロック、右脚ブロック、心電図 QRS 群延長、低血圧、末梢循環不良	
消化器		<u>悪心、便秘、食欲亢進</u>	口内乾燥、食欲不振、下痢、嘔吐、消化不良、腹痛、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、排便回数増加、 <u>歯肉痛、歯肉腫脹、口唇乾燥、裂肛、過食、胃腸障害、口腔内不快感、唾液変性、口渇</u>	嚥下障害
血液			白血球増加症、貧血、APTT 延長、血小板減少、 <u>血小板増加症、グリコヘモグロビン増加、ヘモグロビン低下、好中球減少症、好中球增多、総蛋白減少</u>	
内分泌		高プロラクチン血症	月経異常、高インスリン血症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中コルチコトロピン増加、甲状腺機能低下症、 <u>甲状腺機能亢進症、副腎皮質機能亢進症、遊離サイロキシン減少、血中コルチコトロピン減少、遊離サイロキシン増加、低プロラクチン血症、性腺機能低下、乳汁分泌障害、血中インスリン異常</u>	
泌尿器			尿潜血陽性、尿閉、頻尿、 <u>蛋白尿、尿中ケトン体陽性、血中尿素増加</u>	
肝臓			肝障害、AST 上昇、ALT 上昇、 <u>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</u>	
過敏症			発疹、そう痒症、 <u>紅斑、湿疹</u>	
皮膚			皮膚炎、 <u>ざ瘡、逆ひけ、皮膚乾燥、多汗症、寝汗</u>	
代謝異常		<u>CK 上昇、脂質異常症</u>	糖尿病、高尿酸血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、 <u>高カリウム血症、低リン血症、血中尿酸減少</u>	
呼吸器			気管支炎、咳嗽、鼻出血、息詰まり感、 <u>呼吸困難、口腔咽頭痛、副鼻腔うっ血</u>	<u>上咽頭炎</u>
眼			霧視、眼乾燥、 <u>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</u>	
その他	<u>体重増加</u>	<u>倦怠感</u>	疲労、体重減少、 <u>ほてり、筋肉痛、無力症、歩行障害、疼痛、不快感、背部痛、顎痛、筋攣縮、筋緊張、灼熱感、頸部痛、性器出血、非心臓性胸痛、四肢痛、関節硬直、カンジダ症、真菌感染、筋力低下、悪寒、異常感、熱感、浮腫、異物感</u>	体温調節障害

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂） 点線部：頻度変更箇所 波線部：追加箇所（CCDS改訂版に基づく改訂）
【改訂理由】

「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）」に関する臨床試験成績に基づき、重大な副作用の発現頻度を一部更新し、その他の副作用も更新しました。また、本剤の企業中核データシート（CCDS：Company Core Data Sheet）※に基づき、海外臨床試験で認められた上咽頭炎を頻度不明として追記しました。

※：医薬品の承認取得者が作成する、安全性、効能・効果、用法・用量、薬理学的情報及び当該医薬品に関するその他の情報が含まれている文書

15. その他の注意 改訂内容 -改訂部分のみ抜粋- レキサルティ錠・レキサルティ OD 錠

改 訂 後
15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
〈効能共通〉
<省略>
〈うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）〉
15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した ²⁾ 。 [5.2、8.9-8.12、9.1.6 参照]

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「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）」の効能追加に伴い、臨床使用に基づく情報を追記しました。

改 訂 後

16.4 代謝

<省略>

健康成人にブ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 参照]

<省略>

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¹¹⁾ (外国人データ)。[7.2、7.7、10.2 参照]

16.7.2 キニジン

<省略> [7.2、7.7、10.2 参照]

16.7.3 リファンピシン

健康成人において、CYP3A の誘導作用を有するリファンピシン 600mg とブレクスピプラゾール 4mg^{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 <省略>

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 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 患者にブレクスピプラゾール 2mg を単独投与又はブ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 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、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 ^{e)} 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 ^{e)} を併用	1.24	3.80
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{e)} 及びケトコナゾール ^{b)} を併用	1.23	3.65
ブレクスピプラゾールとデュロキシセチン ^{e)} 及びエリスロマイシン ^{e)} を併用	1.20	2.79
ブレクスピプラゾールとパロキシセチン ^{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シセチン ^{e)} を併用	1.05	1.56
ブレクスピプラゾールとエリスロマイシン ^{e)} を併用	1.12	1.72

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

b) 強い CYP3A 阻害剤

c) 中程度の CYP3A 阻害剤

d) 強い CYP2D6 阻害剤

e) 中程度の CYP2D6 阻害剤

注) 本剤の承認された用量は、1日1回 1~2mg である。

下線部：改訂箇所 (効能追加に伴う改訂)

【改訂理由】

生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション結果を追記しました。

また、「うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)」の効能追加に伴い、参照先を追記しました。なお、CYP3A4 について記載整備を行い、一般的に使われている CYP3A としました。レキサルティ錠の電子添文も同様に改訂しました。

改 訂 後

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

<省略>

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)}
<省略>							
ブ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

<省略> [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 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⁾。

(2) <省略>

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)}
<省略>							
ブ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]	-
<省略>							

<省略>

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⁾。

<省略>

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بران、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 1mg 又は 2mg 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 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	—	—
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]

下線部：改訂箇所 (効能追加に伴う改訂)

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)」の臨床成績に基づき、追記しました。また、追記に伴い、17 項内の注釈に番号を付与しました。レキサルティ錠の電子添文も同様に改訂しました。

18. 薬効薬理 改訂内容 -改訂部分のみ抜粋-

例) レキサルティ 0D 錠

改 訂 後
<p>18. 薬効薬理</p> <p>18.1 作用機序</p> <p>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、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、アドレナリン α_{1B} 受容体アンタゴニスト作用及びアドレナリン α_{2C} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である²⁴⁾。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。</p> <p>18.2 受容体親和性</p> <p>受容体結合試験で、組換え型ヒトセロトニン 5-HT_{1A}、ヒトセロトニン 5-HT_{2A}、ヒトドパミン D₂、ヒトアドレナリン α_{1B} 及びヒトアドレナリン α_{2C} 受容体に対して高い親和性を示した²⁴⁾ (<i>in vitro</i>)。</p> <p>18.3 <省略></p> <p>18.4 抗うつ剤の効果に及ぼす影響</p> <p>18.4.1 ラット強制水泳試験において、抗うつ剤の無動時間短縮作用を併用により増強した²⁶⁾。</p> <p>18.4.2 マウス慢性緩和ストレスモデルにおいて、被毛状態の悪化、巣作り行動の減少に対する抗うつ剤の改善効果を併用により増強した²⁶⁾。</p>

下線部：改訂箇所 (効能追加に伴う改訂)

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)」の効能追加に伴い、薬効薬理の項を改訂しました。レキサルティ錠の電子添文も同様に改訂しました。

改訂後

23. 主要文献

- 1) <省略>
- 2) Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880.
- 3) ~17) <省略>
- 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、CTD2.7.2.3）
- 19) ~22) <省略>
- 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、CTD2.7.6.2）
- 24) ~25) <省略>
- 26) 社内資料：うつ症状関連の動物モデルにおける改善作用（2023年12月22日承認、CTD2.6.2.2）

下線部：改訂箇所（効能追加に伴う改訂）

【改訂理由】

「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」に関する主要文献を追加しました。また、本文中の引用文献番号を繰り下げました。レキサルティ錠の電子添文も同様に改訂しました。

【改訂後の電子添文について】

改訂後の電子添文につきましては、下記、医薬品医療機器総合機構のホームページ「医薬品に関する情報」、または弊社の「大塚製薬 医療関係者向け情報サイト」にて、ご参照ください。

医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」

URL : <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

大塚製薬 医療関係者向け情報サイト URL : <https://www.otsuka-elibrary.jp/library/>

【医薬品安全対策情報 Drug Safety Update (DSU) について】

本改訂内容は、日本製薬団体連合会発行の医薬品安全対策情報(DSU) No. 324 (2024年3月発行予定) に掲載されます。

なお、専用アプリ「添文ナビ[®]」をダウンロードし、医薬品の個装箱や以下に記載された GS1 バーコードを読み取ると、電子添文を閲覧することができます。

レキサルティ錠



レキサルティOD錠



「添文ナビ[®]」につきましては、日本製薬団体連合会のホームページをご参照ください。

日本製薬団体連合会ホームページ URL : <http://www.fpmaj.gr.jp/Library/eMC/index.htm>



Otsuka

製造販売元

大塚製薬株式会社

お問い合わせ先：医薬情報センター

0120-189-840 9:00~17:30(土日祝除く)