

銳思定® 膜衣錠 1毫克

REXULTI® (brexpiprazole) tablets 1 mg

衛部藥輸字 第 027365 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-09-23

警語：患有失智症相關精神疾病之老年病人的死亡率會增加，以及增加自殺念頭與行為

患有失智症相關精神疾病之老年病人的死亡率會增加

服用抗精神病藥物的失智症相關精神疾病的老年病人，有增加死亡的風險性。除了阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 之失智症相關激動症狀之外，REXULTI 未被核准用於治療失智症相關的精神疾病。[參見警語及注意事項(5.1.1)]。

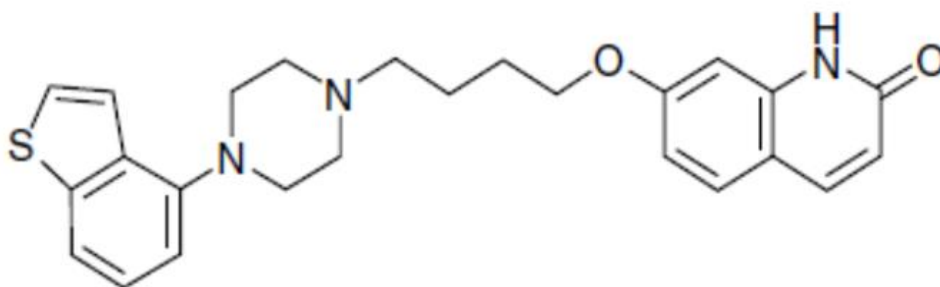
自殺念頭與行為

短期研究顯示抗憂鬱藥物會增加兒童病人、年輕成人病人出現自殺念頭與行為的風險。必須密切監測所有接受抗憂鬱藥物治療的病人是否有臨床表徵惡化、出現自殺念頭與行為之緊急狀況[參見警語及注意事項(5.1.2)]。REXULTI 用於重鬱症兒童病人的安全性與有效性尚未確立[參見警語及注意事項(5.1.2)、特殊族群注意事項(6.4)]。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

REXULTI® (brexpiprazole) 錠劑為一非典型抗精神病藥物。Brexpiprazole 化學名為 7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}quinolin-2(1H)-one，其分子式為 $C_{25}H_{27}N_3O_2S$ ，分子量為 433.57，化學結構式：

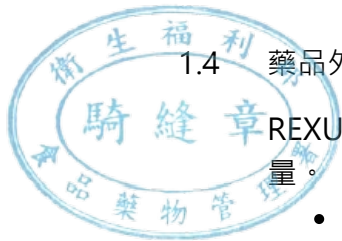


1.2 賦形劑

賦形劑包括 lactose monohydrate, corn starch, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, hypromellose, and talc。色素則包括 titanium dioxide, Ferric oxide Yellow, Ferric oxide Red and ferrosoferric oxide。

1.3 劑型

膜衣錠



1.4 藥品外觀

REXULTI為口服錠劑，分有0.25毫克、0.5毫克、1毫克、2毫克、3毫克與4毫克等劑量。

- 0.25毫克錠劑為淺棕色、圓形、兩面微凸、具斜角邊，單面刻有“BRX”及“0.25”。
- 0.5毫克錠劑為淺橘色、圓形、兩面微凸、具斜角邊，單面刻有“BRX”及“0.5”。
- 1毫克錠劑為淺黃色、圓形、兩面微凸、具斜角邊，單面刻有“BRX”及“1”。
- 2毫克錠劑為淺綠色、圓形、兩面微凸、具斜角邊，單面刻有“BRX”及“2”。
- 3毫克錠劑為淺紫色、圓形、兩面微凸、具斜角邊，單面刻有“BRX”及“3”。
- 4毫克錠劑為白色、圓形、兩面微凸、具斜角邊，單面刻有“BRX”及“4”。

2 適應症

- 思覺失調症[參見臨床試驗資料(12.1)]。
- 阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀[參見臨床試驗資料(12.2)]。

使用限制：

REXULTI不適合作為視需要給予(PRN)方式治療阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀[參見臨床試驗資料(12.2)]。

- 成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療[參見臨床試驗資料(12.3)]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

思覺失調症

REXULTI對思覺失調症成人病人的建議起始劑量為第1天至第4天，每日口服一次，每次1毫克，可與食物一起服用或單獨服用[參見藥物動力學特性(11)]。在第5天至第7天時，將劑量調整至每日2毫克，然後根據病人的臨床反應與耐受性，在第8天將劑量調整至4毫克。成人每日的最大建議劑量為2至4毫克。

阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

REXULTI對阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人的建議起始劑量為第1天至第7天，每日口服一次，每次0.5毫克，可與食物一起服用或單獨服用[參見藥物動力學特性(11)]。在第8天至第14天時，將劑量調整至每日1毫克，並在第15天將劑量調整至每日2毫克。建議的目標劑量為每日一次，每次2毫克。然後根據病人的臨床反應與耐受性，至少在14天後才可以將劑量增加到每日最大建議劑量3毫克。

成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療

REXULTI對成人重鬱症輔助治療的建議劑量為每日口服一次，每次1毫克，可與食物一起服用或單獨服用[參見藥物動力學特性(11)]。只有在病人耐受性良好且臨床反應不足的情況下，才可以將劑量增加至每日一次，每次2毫克的最高劑量。應定期重新評估，以確認繼續治療的必要性及適當的治療劑量。

鑑於REXULTI可能引起的不良反應(包括靜坐不能和遲發性運動困難等錐體外徑症狀)，REXULTI應以最低有效劑量給藥，並盡可能縮短治療時間。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 肝功能不全病人之建議劑量



在中度至重度肝功能不全(Child-Pugh score ≥ 7)的病人中，思覺失調症病人的每日口服最大建議劑量為3毫克；阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人的每日口服最大建議劑量為2毫克；成人重鬱症的輔助治療病人的每日口服最大建議劑量為1毫克[參見特殊族群注意事項(6.6)、藥物動力學特性(11)]。

3.3.2 腎功能不全病人之建議劑量

在中度、重度或末期腎功能不全(肌酸酐廓清率[CrCl] < 60 毫升/分鐘)的病人中，思覺失調症病人的每日口服最大建議劑量為3毫克；阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人的每日口服最大建議劑量為2毫克；成人重鬱症的輔助治療病人的每日口服最大建議劑量為1毫克[參見特殊族群注意事項(6.7)、藥物動力學特性(11)]。

3.3.3 CYP2D6不良代謝者(Poor Metabolizers)以及併用CYP抑制劑或誘導劑時之劑量調整

對於已知為細胞色素P450 (CYP) 2D6不良代謝者之病人，以及同時服用CYP3A4抑制劑、CYP2D6抑制劑或強效CYP3A4誘導劑之病人，建議應做劑量的調整(請參見表1)。如果停止使用併用的藥物時，應將REXULTI的劑量調回原有的劑量，如果停止使用併用的CYP3A4誘導劑時，應以1~2週的時間，將REXULTI的劑量降為原有的劑量[參見交互作用(7.1)、藥物動力學特性(11)]。

表1：CYP2D6不良代謝者(Poor Metabolizers)以及併用CYP3A4及CYP2D6抑制劑及/或CYP3A4誘導劑的病人使用REXULTI之劑量調整

影響因素	REXULTI劑量調整
思覺失調症與阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀	
CYP2D6不良代謝者	
CYP2D6不良代謝者	給予建議劑量的一半
已知的CYP2D6不良代謝者併服強效/中效的CYP3A4抑制劑	給予建議劑量的四分之一
服用CYP2D6抑制劑及/或CYP3A4抑制劑的病人	
強效的CYP2D6抑制劑	給予建議劑量的一半
強效的CYP3A4抑制劑	給予建議劑量的一半
強效/中效的CYP2D6抑制劑併用強效/中效的CYP3A4抑制劑	給予建議劑量的四分之一
服用CYP3A4誘導劑的病人	
強效的CYP3A4誘導劑	以1~2週的時間，給予二倍的建議劑量



成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療	
CYP2D6不良代謝者	
已知的CYP2D6不良代謝者併服強效/中效的CYP3A4抑制劑	給予建議劑量的四分之一
服用CYP2D6抑制劑及/或CYP3A4抑制劑的病人	
強效/中效的CYP2D6抑制劑併用強效/中效的CYP3A4抑制劑	給予建議劑量的四分之一
服用CYP3A4誘導劑的病人	
強效的CYP3A4誘導劑	以1~2週的時間，給予二倍的建議劑量

4 禁忌

已知對brexpiprazole或其任一成分過敏的病人，禁用REXULTI。過敏反應包括皮疹、臉腫、蕁麻疹與過敏性反應(anaphylaxis)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 患有失智症相關精神疾病之老年病人的死亡率會增加

服用抗精神病藥物的失智症相關精神疾病的老年病人會增加死亡的風險性。針對17個安慰劑對照的臨床試驗(治療期10週)進行分析，發現這些服用非典型抗精神病藥物的大部分病人在治療期間的死亡風險性是安慰劑組的1.6~1.7倍。在一個典型10週療程的對照臨床試驗，接受藥物治療之病人的死亡率約為4.5%，而安慰劑組死亡率約為2.6%。

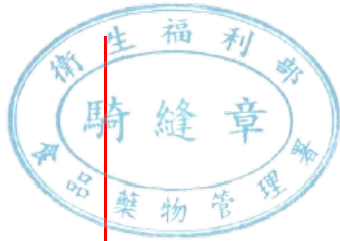
雖然致死的原因不盡相同，但大部份的死亡病例為心血管疾病(如：心衰竭、猝死)或感染症(如：肺炎)。除了阿茲海默症之失智症相關激動症狀之外，REXULTI未被核准用於治療失智症相關的精神疾病[參見黑框警語、警語及注意事項(5.1.3)]。

5.1.2 兒童、青少年與年輕成人之自殺念頭與行為

針對大約77,000位成人病人及超過4,400位兒童病人所進行之抗憂鬱藥物(SSRIs與其他抗憂鬱症藥物)之安慰劑對照臨床試驗的綜合分析顯示，在24歲以下年輕病人中，接受抗憂鬱藥物治療者出現自殺念頭與行為的發生率大於接受安慰劑治療者。每1000位接受治療的病人中，有自殺念頭與行為之病例數在藥物-安慰劑的差異，如表2所示。

在針對兒童所進行的試驗中，皆未發生自殺事件。在成人試驗中雖有自殺病例，但病例數並不足以做出任何關於抗憂鬱藥物對自殺之影響的結論。

表2：在針對兒童*與成年病人所進行之抗憂鬱藥物的安慰劑對照試驗的綜合分析中，有自殺念頭或行為之病例數的風險差異



年齡範圍 (歲)	藥物-安慰劑差異，每1000名治療病人中的自殺意圖病例數
	比安慰劑增加
<18	多出14例
18-24	多出5例
	比安慰劑減少
25-64	減少1例
≥65	減少6例

*REXULTI未被核准用於兒童病人的重鬱症(MDD)治療。

目前尚不知道兒童、青少年與年輕成人的自殺念頭與行為的風險，是否會延伸至較長期的使用，例如超過4個月。不過，在針對重鬱症成人病人所進行的安慰劑對照的維持治療試驗中有明確的證據顯示，使用抗憂鬱藥物可延緩憂鬱症復發的時間。

監測所有使用抗憂鬱藥物治療的病人-是否有臨床表現惡化以及出現自殺意圖及行為，特別是在藥物治療的最初幾個月以及改變劑量的時候。建議病人家屬或照顧者必須監測病人的行為變化，並提醒醫生注意。當病人的憂鬱症持續惡化或出現自殺念頭或行為時，應考慮改變治療的方式，包括停止使用REXULTI的可能性。

5.1.3 患有失智症相關精神疾病的老年病人的腦血管不良反應，包括中風

在患有失智症之老年病人的安慰劑對照試驗中，隨機分配至risperidone、aripiprazole與olanzapine的病人之中風(包括致命的中風)與暫時性腦缺血發作(transient ischemic attack)的發生率較高。除了阿茲海默症之失智症相關激動症狀之外，REXULTI未被核准用於治療失智症相關的精神疾病[參見黑框警語、警語及注意事項(5.1.1)]。

5.1.4 抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)

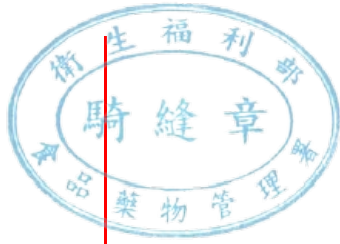
投與抗精神病藥物，包括 REXULTI，與一種可能致命的複合症狀 - 稱為「抗精神病藥物惡性症候群(NMS)」有關。

抗精神病藥物惡性症候群的臨床表現為發高燒、肌肉僵硬、精神狀況改變、以及自主神經系統不穩定的現象(脈搏或血壓不規則、心搏過速、發汗、心律不整)。其他徵兆可能包括有血清中肌酸磷激酶含量上升、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解)與急性腎衰竭。

如懷疑發生抗精神病藥物惡性症候群(NMS)，須立即停用REXULTI並積極施以症狀治療及監控病情。

5.1.5 遲發性運動困難 (Tardive Dyskinesia)

服用抗精神病藥物的病人，可能發生遲發性運動困難，這是一種包含潛在性不可逆的、不自主的、運動障礙的症候群。在老年人發生的風險最高，尤其



是年長女性；但是，不可能預測哪些病人可能發生此症候群。各種抗精神病藥物引發遲發性運動困難的可能性是否不同仍然未知。

發生遲發性運動困難的風險，與該症候群變為不可逆之可能性，似乎會隨著治療時間和累積的劑量增加而升高。即使在低劑量的情況下，此症候群也可能在相對短暫的治療期後發生，也可能會在治療停止後發生。

如果停用抗精神病藥物，雖然遲發性運動困難可以部份或完全緩解。然而，抗精神病藥物治療本身可能會抑制(或部分抑制)此症候群的徵兆和症狀，因此可能遮蔽了潛在的病程。症狀抑制對遲發性運動困難長期病程的影響仍為未知。

顧及上述考量，REXULTI的使用，應該儘可能以減少遲發性運動困難的發生為前提。長期的抗精神病治療通常應該保留給下述慢性病人：(1)已知對抗精神病藥物有反應的病人；(2)對該病人來說，沒有具同等治療效果但傷害性較小的合適藥物可供選擇。

對確實需要長期治療的病人，應該找出可達到讓人滿意的治療效果之最低劑量和最短療程。定期重新評估是否需要繼續治療。

如果服用REXULTI的病人身上出現遲發性運動困難的徵兆和症狀，應考慮停藥。然而，某些病人，即使在發生此病症的情形下，仍需要繼續服用REXULTI。

5.1.6 新陳代謝變化

非典型抗精神病藥物，包括REXULTI，已知會造成新陳代謝變化，包括血糖過高症、糖尿病、血脂異常及體重增加。到目前為止，雖然所有非典型抗精神病藥物皆會造成某些代謝方面的影響，但每個藥物皆有其個別的風險概況。

血糖過高症/糖尿病

接受非典型抗精神病藥物治療的病人曾有血糖過高症及糖尿病的案例報告，在某些案例較為嚴重並與糖尿病酮酸中毒或高滲透壓昏迷或死亡有關。接受REXULTI治療的病人曾有血糖過高症的報告。在開始抗精神病藥物治療之前或之後不久應評估空腹血糖，並在長期治療期間定期監測血糖的變化。

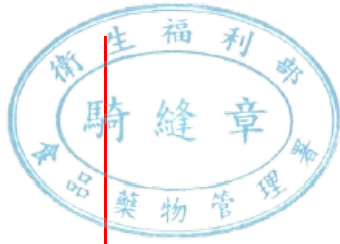
思覺失調症(成人)

在一針對思覺失調症病人所進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，空腹血糖值從正常值(<100 mg/dL)到高血糖(≥126 mg/dL)或從臨界值(≥100且<126 mg/dL)到高血糖值的病人比例，在REXULTI治療組與安慰劑治療組是相近的。

長期、開放性的思覺失調症試驗中，在服用REXULTI時，有8%空腹血糖基線值為正常之成人病人，發生空腹血糖過高；而空腹血糖值在臨界值的成人病人，有17%發生空腹血糖過高。在長期的思覺失調症試驗中，合併計算時有10%空腹血糖正常或在臨界值的成人病人，出現空腹血糖過高的情形。

阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

在一針對阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人(51至90歲)所進行之為期12週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，空腹血糖值從正常值(<100



mg/dL)到高血糖(≥ 126 mg/dL)或從臨界值(≥ 100 且 < 126 mg/dL)到高血糖值的病人比例，在REXULTI治療組(14%)與安慰劑治療組(16%)是相近的。在之前接受REXULTI 12週治療，並繼續參加為期12週REXULTI治療的延伸研究病人中，有15%空腹血糖基線值為正常(< 100 mg/dL)之病人，發生空腹血糖過高(≥ 126 mg/dL)；而空腹血糖值在臨界值(≥ 100 至 < 126 mg/dL)的病人，有30%發生空腹血糖過高。合併計算時有20%空腹血糖正常或在臨界值的病人，出現空腹血糖過高的情形。

成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療

日本的臨床試驗

在一針對重鬱症成人病人所進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，在每個REXULTI治療組、總REXULTI治療群體以及安慰劑治療組中，空腹血糖基線值正常或輕微偏高的病人中，在服藥後空腹血糖值上升的比例在1.3%至4.3%之間，各組之間沒有顯著差異。在服藥後，空腹血糖值至少上升10 mg/dL的病人比例為：REXULTI 1毫克組為14.6% (35/240名病人)、REXULTI 2毫克組為14.3% (34/238名病人)、總REXULTI治療群體為14.4% (69/478名病人)，而安慰劑治療組為10.0% (24/241名病人)。

在一長期、開放性的憂鬱症試驗中，在總REXULTI治療群體中，空腹血糖基線值輕微偏高的病人在服藥後空腹血糖值上升的比例為4.7% (3/64名病人)。在服藥後，空腹血糖值至少上升10 mg/dL的病人比例為29.6% (66/223名病人)。

日本以外的臨床試驗

在一針對重鬱症成人病人所進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，空腹血糖值從正常值(< 100 mg/dL)到高血糖(≥ 126 mg/dL)以及從臨界值(≥ 100 且 < 126 mg/dL)到高血糖值的病人比例，在REXULTI治療組與安慰劑治療組是相近的。

長期、開放性的憂鬱症試驗中，當REXULTI併服抗憂鬱藥物(ADT)時，有5%空腹血糖基線值為正常之病人發生空腹血糖過高；而空腹血糖值在臨界值的病人，有25%發生空腹血糖過高。總體而言，在長期的憂鬱症試驗中，有9%空腹血糖正常或在臨界值者，出現空腹血糖過高的情形。

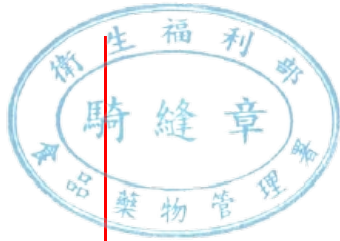
血脂異常

非典型抗精神病藥物會造成血脂異常。在抗精神病藥物開始治療之前或之後不久，應取得空腹血脂基線值並在治療期間定期監測血脂的變化。

思覺失調症(成人)

在針對思覺失調症成人病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，空腹總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及高密度脂蛋白膽固醇的變化，在REXULTI治療組與安慰劑治療組是相近的。表3為空腹三酸甘油酯出現變化的病人比例。

表3：在思覺失調症成人病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中空腹三酸甘油酯變化



空腹三酸甘油酯出現變化的病人比例				
三酸甘油酯	安慰劑	1毫克/天	2毫克/天	4毫克/天
正常到偏高 (<150 mg/dL to ≥ 200 mg/dL and <500 mg/dL)				
	6% (15/253)*	10% (7/72)*	8% (19/232)*	10% (22/226)*
正常/臨界值到極高 (<200 mg/dL to ≥ 500 mg/dL)				
	0% (0/303)*	0% (0/94)*	0% (0/283)*	0.4% (1/283)*

*代表n/N，其中N=有基線值及至少一個治療後之血脂參數的總病人人數
n=血脂參數出現變化的病人人數

在長期、開放性的思覺失調症試驗中，分別有6% (總膽固醇)與2% (低密度脂蛋白膽固醇)服用REXULTI的病人空腹膽固醇從正常轉為偏高，以及17% (高密度脂蛋白膽固醇)服用REXULTI者的空腹膽固醇從正常轉為偏低。在三酸甘油酯基線值正常的病人中，有13%的空腹三酸甘油酯轉為偏高，0.4%轉為極高。在長期的思覺失調症試驗中，合併計算時有0.6%的空腹三酸甘油酯正常或在臨界值者，出現空腹三酸甘油酯轉為極高的情形。

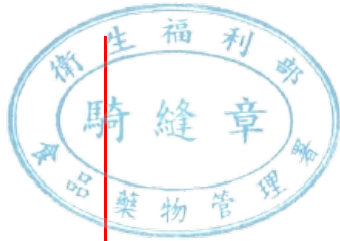
阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

在一針對阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人(55至90歲)所進行之為期12週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及高密度脂蛋白膽固醇的變化，在REXULTI治療組與安慰劑治療組是相近的。

表4為REXULTI治療組與安慰劑治療組中空腹三酸甘油酯出現變化的病人比例。

表4：在阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀病人進行之為期12週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中空腹三酸甘油酯變化

空腹三酸甘油酯出現變化的病人比例				
三酸甘油酯	安慰劑	1毫克/天	2毫克/天	3毫克/天



正常到偏高				
(<150 and 200 to <500 mg/dL)	6% (10/157)*	9% (9/99)*	13% (17/133)*	6% (6/94)*
臨界值到偏高				
(150 and <200mg/dL to 200 and <500 mg/dL)	12% (3/26)*	33% (2/6)*	28% (7/25)*	26% (6/23)*
正常/臨界值 到偏高				
(<200 mg/dL to 200 and <500 mg/dL)	7% (13/183)*	11% (11/105)*	15% (24/158)*	10% (12/117)*

*代表n/N，其中N=有基線值及至少一個治療後之血脂參數的總病人人數
n=血脂參數出現變化的病人人數

在之前接受REXULTI 12週治療，並繼續參加為期12週REXULTI治療的延伸研究病人中，有9%服用REXULTI的病人空腹總膽固醇從正常(<200 mg/dL)轉為偏高(≥240 mg/dL)，以及16%服用REXULTI者的高密度脂蛋白膽固醇從正常轉為偏低(≥40至<40 mg/dL)。在三酸甘油酯基線值正常的病人中，有18%的空腹三酸甘油酯從正常(<150 mg/dL)轉為偏高(200 to <500 mg/dL)。

成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療

日本的臨床試驗

在針對重鬱症成人病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，在每個REXULTI治療組、總REXULTI治療群體以及安慰劑治療組中，血脂參數基線值正常的病人在服藥後血脂參數上升的比例相似。

在長期、開放性的憂鬱症試驗中，在血脂參數基線值正常的病人中，服藥後空腹三酸甘油酯上升的比例偏高，達到22.2% (35/158名病人)。服藥後空腹高密度脂蛋白膽固醇下降的比例也偏高，為19.6% (40/204名病人)，其比例的變化與空腹三酸甘油酯的變化相似。

日本以外的臨床試驗

在針對重鬱症成人病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，空腹總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及高密度脂蛋白膽固醇的變化，在REXULTI治療組與安慰劑治療組是相近的。表5為空腹三酸甘油酯出現變化的病人比例。

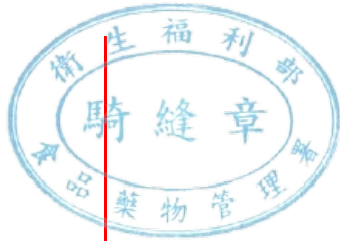


表5：在重鬱症病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中的空腹三酸甘油酯變化

空腹三酸甘油酯出現變化的病人比例				
三酸甘油酯	安慰劑	1毫克/天	2毫克/天	3毫克/天
正常到偏高				
(<150 and 200 to <500 mg/dL)	6% (15/257)*	5% (7/145)*	13% (15/115)*	9% (13/150)*
正常/臨界值到極高				
(<200 mg/dL to ≥500 mg/dL)	0% (0/309)*	0% (0/177)*	0.7% (1/143)*	0% (0/179)*

*代表n/N，其中N=有基線值及至少一個治療後之血脂參數的總病人人數
n=血脂參數出現變化的病人人數

在長期、開放性的憂鬱症試驗中，分別有9%(總膽固醇)與3%(低密度脂蛋白膽固醇)服用REXULTI的病人空腹膽固醇從正常轉為偏高，以及14%(高密度脂蛋白膽固醇)服用REXULTI者的空腹膽固醇從正常轉為偏低。在空腹三酸甘油酯基線值正常的病人中，17%轉為偏高，0.2%轉為極高。綜合來看，在長期憂鬱症研究中，空腹三酸甘油酯正常或在臨界值者，有0.6%病人出現空腹三酸甘油酯值轉為極高的情形。

體重增加

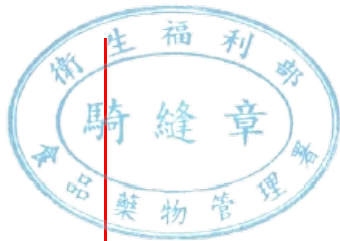
在使用非典型抗精神病藥物(包括REXULTI)治療的病人中曾觀察到體重增加的情形。在基線期及治療之後應經常要監控體重。

思覺失調症(成人)

表6為針對思覺失調症病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，在最後一次回診時體重增加的數據，以及體重增加≥7%之成人病人比例。

表6：在思覺失調症成人病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中的體重增加情形

安慰劑 n=362	1毫克/天 n=120	2毫克/天 n=362	4毫克/天 n=362
最後一次回診時相較於基線值的平均變化(公斤)			



所有病人	+0.2	+1.0	+1.2	+1.2
任一次回診時體重(公斤)增加≥7%的病人比例(* n/N)				
	4% (15/362)*	10% (12/120)*	11% (38/362)*	10% (37/362)*

*代表n/N，其中N=有基線值及至少一個治療後之體重的總病人人數
n=體重增加≥7%的病人人數

在長期、開放性的思覺失調症試驗中，有0.6%的病人因體重增加而停藥。接受REXULTI治療的病人，自基線值起的平均體重變化在第26週時為1.3公斤，第52週時為2公斤。在長期、開放性的思覺失調症試驗中，有20%之病人的體重增加≥7%以及10%之病人的體重降低≥7%。

阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

在一針對阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人(51至90歲)所進行之為期12週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，任一次回診時，體重(kg)增加≥7%的REXULTI治療組病人比例為2%，而安慰劑治療組則為0%。

在之前接受REXULTI 12週治療，並繼續參加為期12週REXULTI治療的延伸研究病人中，最後一次回診時相較於基線值的平均體重(公斤)變化並沒有顯著差異。在這項延伸研究中，有4%的病人體重增加≥7%，而有5%的病人體重減少≥7%。

成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療

日本的臨床試驗

針對重鬱症病人進行之為期6週、以安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，在最後一次評估時間點時，體重相較於基線值的變化平均值(最小平方平均數 least-squares means)顯示，1毫克/天組為2.01公斤、2毫克/天組為2.15公斤、總REXULTI治療群體為2.08公斤，而安慰劑治療組為0.36公斤，REXULTI治療組的體重變化明顯高於安慰劑治療組。從基線值到最後一次評估時間點，腰圍和BMI變化的平均值(最小平方平均數)在REXULTI治療組也高於安慰劑治療組。

在長期、開放性的憂鬱症試驗中，在總REXULTI治療群體中，最後一次評估時間點時體重相較於基線值的變化平均為3.27公斤(246名病人)。在第52週，體重相較於基線值的變化平均為4.15公斤(138名病人)。最後一次評估時間點時，腰圍和BMI相較於基線值的變化平均分別為2.6公分(246名病人)和1.19 kg/m²(246名病人)。在第52週時，腰圍的變化平均為3.0公分(138名病人)，BMI的變化平均為1.51 kg/m²(138名病人)。與最後一次評估時相比，體重、腰圍和BMI的變化在第52週均有所增加。

日本以外的臨床試驗

表7為針對重鬱症病人進行之為期6週、以安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，在最後一次回診時體重增加的數據，以及體重增加≥7%之成人病人比例。

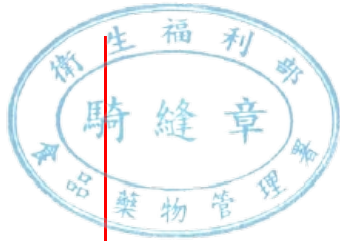


表7：在重鬱症病人進行之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中的體重增加情形

	安慰劑 n=407	1毫克/天 n=225	2毫克/天 n=187	3毫克/天 n=228
最後一次回診時相較於基線值的平均變化(公斤)				
所有病人	+0.3	+1.3	+1.6	+1.6
任一次回診時體重(公斤)增加≥7%的病人比例(* n/N)				
	2% (8/407)*	5% (11/225)*	5% (9/187)*	2% (5/228)*

*代表n/N，其中N=有基線值及至少一個治療後之體重的總病人人數
n=體重增加≥7%的病人人數

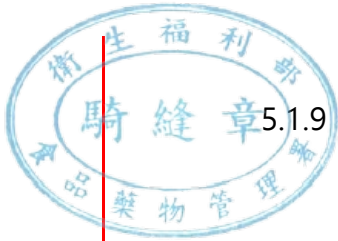
在長期、開放性的憂鬱症試驗中，有4%的病人因體重增加而停止治療。在接受REXULTI治療的病人，體重在第26週時相較於基線值平均增加了2.9公斤，而在第52週時則增加了3.1公斤。在長期、開放性的憂鬱症研究中，30%的病人體重增加了≥7%，而4%的病人體重減少了≥7%。

5.1.7 病態性賭博和其他強迫性的行為

上市後之通報案例中，曾有服用REXULTI的病人發生強烈的衝動，特別是賭博及無法控制這些衝動。其他通報頻率較低之強迫性的衝動，包括：強迫性性衝動、強迫性購物、強迫性飲食或暴飲暴食、及其他衝動性的或強迫性的行為。因為病人可能無法辨別這些異常行為，處方者應特別提醒病人或其照護者注意，於服用REXULTI時，可能出現新增的或加劇的賭博衝動、強迫性性衝動、強迫性購物、暴飲暴食或強迫性飲食，或其他的衝動。某些案件，並非全部，這些衝動在降低劑量或停藥後有報告指出會停止。若未意識到這些強迫性的行為，可能導致病人本身和他人的傷害。若病人出現這些無法控制的衝動，應考慮降低劑量或停藥。

5.1.8 白血球減少症、嗜中性白血球減少症與顆粒性白血球缺乏症

使用抗精神病藥物治療時曾有白血球減少症和嗜中性白血球減少症的報告。顆粒性白血球缺乏症(包括致死案例)也曾在其他的同類藥物被報告過。白血球減少症和嗜中性白血球減少症的可能危險因素包括已存在的低白血球(WBC)數或低嗜中性白血球絕對數(Absolute neutrophil count, ANC)和藥品造成的白血球減少症或嗜中性白血球減少症的病史。已存在有低白血球(WBC)數或低嗜中性白血球絕對數(ANC)或藥品造成的白血球減少症或嗜中性白血球減少症的病人，在治療的最初幾個月必須經常監測全血球計數(CBC)。在沒有其他可能原因之下，當臨床上觀察到顯著的白血球(WBC)數降低的第一跡象出現時，這些病人應該考慮停用REXULTI。必須小心地監控有臨床上顯著的白血球減少的病人是否有發燒或其他感染的症狀或徵兆，若有這樣的症狀或徵兆，應立即治療。嗜中性白血球絕對數 <



1000/mm³的病人，必須停用REXULTI而且追蹤白血球(WBC)數直到恢復。

直立性低血壓與暈厥

非典型抗精神病藥物會引起直立性低血壓和暈厥。一般而言，這些風險在剛開始治療時與劑量調升期間最高。

在針對思覺失調症病人所進行之短期、安慰劑對照的臨床試驗中，直立性低血壓相關的不良反應在REXULTI治療組與安慰劑治療組的發生率分別為暈眩(2% vs. 2%)、直立性低血壓(0.4% vs. 0.2%)以及暈厥(0.1% vs. 0%)。

在針對阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人所進行之為期12週、安慰劑對照的臨床試驗中，直立性低血壓相關的不良反應在REXULTI治療組與安慰劑治療組的發生率分別為暈眩(3% vs. 3%)、直立性低血壓(1% vs. 1%)以及暈厥(0.2% vs. 0.8%)。

在日本針對成人重鬱症的輔助治療病人所進行之短期、安慰劑對照的臨床試驗中，直立性低血壓相關的不良反應在REXULTI治療組與安慰劑治療組的發生率分別為暈眩(1.8% vs. 2.5%)、直立性低血壓(0.4% vs. 0.8%)及昏厥(0.2% vs. 0%)。

對易發生低血壓的病人(例如老年病人、脫水病人、低血容積者、合併高血壓藥物治療的病人)、已知有心血管疾病的病人(心肌梗塞、缺血性心臟病、心衰竭或傳導異常病史者)和腦血管疾病病人須監測姿勢變化時的生命徵象。

REXULTI尚未在近期有心肌梗塞或不穩定心血管疾病病史的病人做評估。這些病人被排除在上市前臨床試驗之外。

5.1.10 跌倒

抗精神病藥物，包括REXULTI，可能造成嗜睡、直立性低血壓、運動和感覺失調，而導致跌倒及隨後發生骨折或其他損傷。對於具有可能加劇這些作用的疾病、狀況或藥物的病人，在開始抗精神病藥物治療時須完成跌倒的風險評估，並在長期治療時重複評估。

5.1.11 癲癇發作

如同其他抗精神病藥物，REXULTI可能引起癲癇發作。有癲癇病史或是可能降低癲癇發作閾值的狀況的病人風險最高。老年病人可能比較容易發生癲癇閾值降低的情形。

5.1.12 體溫調節功能異常

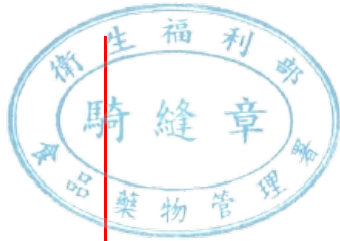
非典型抗精神病藥物被認為具有破壞身體自身降低核心體溫的能力。劇烈運動、曝露在極熱的環境、脫水以及服用抗膽鹼性的藥物可能會導致核心體溫升高。如果要處方REXULTI給可能處於這些情況的病人應該特別謹慎。

5.1.13 吞嚥困難

食道蠕動不良和哽噎已知與抗精神病藥物之使用有關。在可能發生哽噎的病人身上，使用抗精神病藥物(包括REXULTI)時應該特別謹慎。

5.1.14 認知及運動能力受損的可能性

和其它的抗精神病藥物一樣，REXULTI也可能會導致嗜睡以及有可能影響判斷力、思考或運動的能力。



在針對思覺失調症成人病人所進行之6週、安慰劑對照的臨床試驗中，出現嗜睡(包括鎮靜與睡眠過度)現象的通報率，在REXULTI治療組為5%，而在安慰劑治療組則為3%。

在針對阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人(51至90歲)所進行之為期12週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，出現嗜睡(包括鎮靜)現象的通報率，在REXULTI治療組為3%，而在安慰劑治療組則為1%。

應告誡病人不要操作危險機械(包括汽車)，直到他們相當確定使用REXULTI治療不會對他們造成不良影響為止。

5.1.15 泌乳激素

REXULTI可能會升高泌乳激素(prolactin)濃度。REXULTI治療所引起的泌乳激素升高通常為輕微，並可能在持續用藥期間逐漸下降，但在少數情況下，此作用可能會持續存在於治療期間。

5.2 藥物濫用及依賴性

5.2.1 管制藥品

REXULTI並非管制藥品。

5.2.2 濫用

可獲取REXULTI的動物不會自己使用本藥物，顯示REXULTI無酬賞(rewarding)特質。

5.2.3 依賴性

長期使用REXULTI的人類與動物在停藥後，無任何禁斷症狀，顯示REXULTI不會造成生理依賴性。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

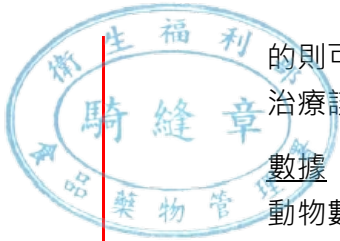
風險摘要

REXULTI目前尚無針對懷孕女性進行之適當且控制良好的試驗，故無法提供藥物相關風險的資訊。不過，在懷孕第三期曝露於抗精神病藥物(包括REXULTI)的新生兒有錐體外徑症狀和/或禁斷症狀的風險。在動物生殖實驗中，於胎兒器官形成期間，口服投與懷孕大鼠及兔子brexpiprazole，給予劑量分別為人類最大建議劑量(MRHD，根據 mg/m^2 計算為4毫克/天)的73倍與146倍時，並未觀察到致畸胎性。然而，若在胎兒器官形成期至泌乳期間給予懷孕大鼠服用brexpiprazole，在劑量為MRHD的73倍時，出生前後死亡的幼鼠數目則會增加[參見數據]。目前尚不清楚適用此藥物之病人族群的重大先天缺陷與流產的背景風險。在美國的一般族群中，臨床確認懷孕者之重大先天缺陷與流產的背景風險估計值分別為2-4%與15-20%。

臨床考量

胎兒/新生兒的不良反應

在懷孕第三期曝露於抗精神病藥物的新生兒已有錐體外徑症狀和/或禁斷症狀的報告，包括激動、肌張力亢進、肌張力低下、顫抖、嗜睡、呼吸窘迫和餵食障礙。這些症狀的嚴重度是多變的。有些新生兒不需特別的治療在幾小時內或幾天內即可恢復，其他



的則可能需要延長住院時間。需監控新生兒是否有錐體外徑症狀或禁斷症狀並適當地治療該症狀。

數據

動物數據

在胎兒器官形成期，懷孕大鼠口服brexpiprazole 3、10與30毫克/公斤/日(根據 mg/m^2 計算，分別為MRHD之7.3、24與73倍)。在劑量達到MRHD的73倍時，brexpiprazole不具致畸胎性且不會對發育造成不良的影響。

在胎兒器官形成期，懷孕兔子口服brexpiprazole 10、30與150毫克/公斤/日(分別為MRHD之49、146與730倍)。在劑量達到MRHD的146倍時，brexpiprazole不具致畸胎性且不會對發育造成不良的影響。在劑量高達MRHD的730倍時(會引發母體毒性的劑量)，觀察到胎兒體重減輕、骨骼鈣化延遲，以及內臟與骨骼變異發生率增高。

在胎兒器官形成期至泌乳期間給予懷孕大鼠口服brexpiprazole 3、10與30毫克/公斤/日(分別為MRHD之7.3、24與73倍)的一項實驗，在劑量達到MRHD的73倍時，活產幼鼠的數目會減少，而出生後不久即死亡的數目則會增加。在劑量為MRHD的73倍時亦可觀察到母鼠哺乳異常，以及出生體重過低與幼鼠體重增加量降低的現象，但在劑量為MRHD的24倍時則沒有觀察到此現象。

6.2 哺乳

風險摘要

目前尚無評估brexpiprazole是否會分泌至人類乳汁中、brexpiprazole對餵奶嬰兒有何影響，或brexpiprazole對乳汁之產生有何影響的泌乳研究。

根據研究，brexpiprazole會分泌至大鼠乳汁中。除考量哺乳對發育及健康的益處外，亦應同時考量母親對REXULTI的臨床需求，以及REXULTI或來自母體狀況可能對餵奶嬰兒的任何不良作用。

6.4 小兒

REXULTI用於兒童病人的安全性及有效性目前尚未確立。

6.5 老年人

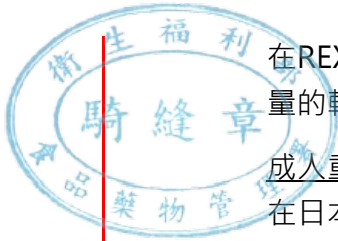
抗精神病藥物會增加患有失智症相關精神疾病之老年病人的死亡率，建議謹慎評估高齡長者可能發生的副作用。REXULTI尚未被核准用於治療失智症相關的精神疾病[參見黑框警語、警語及注意事項(5.1.1)]。

思覺失調症

在思覺失調症的臨床試驗中，年齡為65歲以上的REXULTI病人人數為34例(1.1%)，其中包括5例(15%)75歲以上的病人。REXULTI臨床試驗未包括足夠數量的65歲以上之病人，因此無法判斷其治療反應是否不同於較年輕的病人。一般而言，思覺失調症老年病人的治療，劑量選擇應更為謹慎。通常從劑量範圍的最低劑量開始使用，以反映其肝臟、腎臟、心臟功能降低及共病共藥的機率較高的狀況。

阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

在針對阿茲海默症之失智症相關激動症狀的臨床試驗(Study 4和5)中，年齡為65歲以上的REXULTI病人人數為448例(86%)，其中包括170例(33%)65至74歲的病人、228例(44%)75至84歲的病人和50例(10%)85歲以上的病人[參見臨床試驗資料(12.2)]。



在REXULTI用於治療阿茲海默症之失智症相關激動症狀的臨床試驗中，未包括足夠數量的較年輕成人病人，因此無法判斷其治療反應是否不同於65歲以上之病人。

成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療(日本的臨床數據)

在日本進行的長期臨床試驗中，總共247位接受REXULTI治療的病人中，有31名年齡65歲以上的病人。REXULTI的起始劑量為第一週時，每日一次，每次1毫克，隨後調整為每日一次，每次2毫克。216位年齡小於65歲的病人有93.1% (201位)的不良事件發生率，而31位年齡65歲及以上的病人的不良事件發生率為96.8% (30位)。

在年齡65歲以上的病人中，發生率 $\geq 10\%$ 的不良事件中，顫抖(年齡小於65歲為6.9%，年齡65歲及以上為19.4%)、錐體外徑症狀(年齡小於65歲為5.6%，年齡65歲及以上為12.9%)、重度憂鬱(年齡小於65歲為4.6%，年齡65歲及以上為12.9%)以及運動困難(年齡小於65歲為3.2%，年齡65歲及以上為12.9%)的發生率在年齡65歲及以上的病人是年齡小於65歲病人的2倍或更高。在總REXULTI治療群體中，因不良事件而導致停藥的發生率為26.7%(66/247位病人)，而在年齡65歲以上的病人中，發生率為58.1% (18/31位病人)。

6.6 肝功能不全

對中度至重度肝功能不全(Child-Pugh score ≥ 7)病人的最大建議劑量，應低於輕度肝功能不全和肝功能正常者[參見用法及用量(3.3.1)]。中度至重度肝功能不全病人的brexpiprazole暴露量通常高於肝功能正常者[參見藥物動力學特性(11)]。較高的暴露量可能會增加與REXULTI相關的不良反應。

6.7 腎功能不全

對中度、重度或末期腎功能不全(肌酸酐廓清率[CrCl] < 60 毫升/分鐘)病人的最大建議劑量，應低於輕度腎功能不全和腎功能正常者[參見用法及用量(3.3.2)]。腎功能不全病人的brexpiprazole暴露量通常高於腎功能正常者[參見藥物動力學特性(11)]。較高的暴露量可能會增加與REXULTI相關的不良反應。

6.8 其他族群

6.8.1 CYP2D6不良代謝者(Poor Metabolizers)

已知為CYP 2D6不良代謝者之病人，因其brexpiprazole血中濃度會高於CYP2D6代謝正常者，建議需做劑量的調整。大約有8%的高加索人種與3–8%的黑人/非裔美國人無法代謝CYP2D6的受質，而被歸類為不良代謝者[參見用法及用量(3.3.3)、藥物動力學特性(11)]。

6.8.2 其他特殊族群

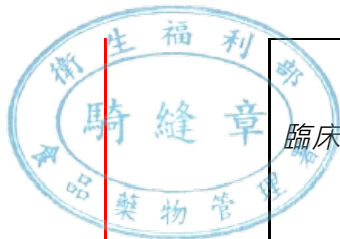
不須根據病人的性別、種族或抽菸狀態來調整REXULTI的建議劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

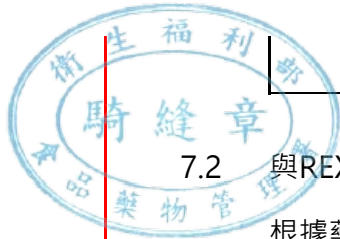
7.1 會與REXULTI產生具臨床重要交互作用的藥物

表8：與REXULTI產生臨床重要的藥物交互作用

強效CYP3A4抑制劑



臨床影響:	相較於單獨使用REXULTI，併服REXULTI與強效CYP3A4抑制劑時會增加brexpiprazole的暴露量[參見藥物動力學特性(11)]。
處理:	同時使用REXULTI與強效CYP3A4抑制劑時，應降低REXULTI劑量[參見用法及用量(3.3.3)]。
強效CYP2D6抑制劑	
臨床影響:	相較於單獨使用REXULTI，併服REXULTI與強效CYP2D6抑制劑時會增加brexpiprazole的暴露量[參見藥物動力學特性(11)]。
處理:	同時使用REXULTI與強效CYP2D6抑制劑時，應降低REXULTI劑量[參見用法及用量(3.3.3)]。
同時併用CYP3A4抑制劑及CYP2D6抑制劑	
臨床影響:	相較於單獨使用REXULTI，併服REXULTI與1)強效CYP3A4抑制劑及強效CYP2D6抑制劑；或2)中效CYP3A4抑制劑及強效CYP2D6抑制劑；或3)強效CYP3A4抑制劑及中效CYP2D6抑制劑；或4)中效CYP3A4抑制劑及中效CYP2D6抑制劑時會增加brexpiprazole暴露量[參見藥物動力學特性(11)]。
處理:	同時使用REXULTI與1)強效CYP3A4抑制劑及強效CYP2D6抑制劑；或2)中效CYP3A4抑制劑及強效CYP2D6抑制劑；或3)強效CYP3A4抑制劑及中效CYP2D6抑制劑；或4)中效CYP3A4抑制劑及中效CYP2D6抑制劑時，應降低REXULTI劑量[參見用法及用量(3.3.3)]。
強效CYP3A4誘導劑	
臨床影響:	相較於單獨使用REXULTI，併服REXULTI與強效CYP3A4誘導劑時會降低brexpiprazole的暴露量[參見藥物動力學特性(11)]。
處理:	同時使用REXULTI與強效CYP3A4誘導劑時，應增加REXULTI劑量[參見用法及用



7.2 與REXULTI不會發生具臨床重要交互作用的藥物

根據藥物動力學研究顯示，當與CYP2B6抑制劑(例如ticlopidine)或胃酸pH調節劑(如omeprazole)同時使用時，無須調整REXULTI的劑量。此外，當合併使用REXULTI時，無須調整CYP2D6 (例如dextromethorphan)、CYP3A4 (例如lovastatin)、CYP2B6 (例如bupropion)、BCRP (例如rosuvastatin)或P-gp (例如fexofenadine)受質的劑量。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應於此仿單之其他節做近一步的討論。

- 患有失智症相關精神疾病之老年病人的死亡率會增加[參見黑框警語、警語及注意事項(5.1.1)]
- 青少年與年輕成人之自殺念頭與行為[參見黑框警語、警語及注意事項(5.1.2)]
- 患有失智症相關精神疾病的老年病人的腦血管不良反應，包括中風[參見警語及注意事項(5.1.3)]
- 抗精神病藥物惡性症候群(NMS)[參見警語及注意事項(5.1.4)]
- 遲發性運動困難[參見警語及注意事項(5.1.5)]
- 新陳代謝變化[參見警語及注意事項(5.1.6)]
- 病態性賭博和其他強迫性行為[參見警語及注意事項(5.1.7)]
- 白血球減少症、嗜中性白血球減少症與顆粒性白血球缺乏症[參見警語及注意事項(5.1.8)]
- 直立性低血壓與暈厥[參見警語及注意事項(5.1.9)]
- 跌倒[參見警語及注意事項(5.1.10)]
- 癲癇發作[參見警語及注意事項(5.1.11)]
- 體溫調節功能異常[參見警語及注意事項(5.1.12)]
- 吞嚥困難[參見警語及注意事項(5.1.13)]
- 認知及運動能力受損的可能性[參見警語及注意事項(5.1.14)]

8.2 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥品之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥品之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映臨床實務中所見的發生率。

思覺失調症

REXULTI的安全性已在852位(18至65歲)確診為思覺失調症病人參與之兩個為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中加以評估。在試驗中REXULTI每日使用的劑量為1、2及4毫克[參見臨床試驗資料(12.1)]。

在接受REXULTI治療思覺失調症之病人中，不良反應發生率為2%或更高

在針對思覺失調症成人病人所進行的短期(最長達6週)試驗中，發生與使用REXULTI有關的不良反應(僅包括發生率為2%(含)以上，且該不良反應之發生率在REXULTI治療組高於安慰劑治療組)，如表9所示。

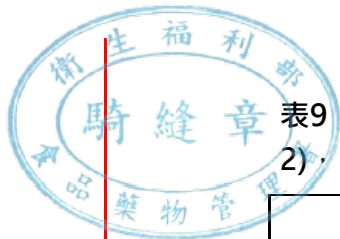


表9：綜合為期6週、安慰劑對照、固定劑量之成人病人思覺失調症試驗(Study 1與2)，REXULTI治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

	安慰劑 (N=368)	REXULTI			
		1毫克/天 (N=120)	2毫克/天 (N=368)	4毫克/天 (N=364)	所有的 REXULTI (N=852)
腸胃異常					
消化不良	2%	6%	2%	3%	3%
腹瀉	2%	1%	3%	3%	3%
一般檢查					
體重增加	2%	3%	4%	4%	4%
血中肌酸磷 酸激酶增加	1%	4%	2%	2%	2%
神經系統異常					
靜坐不能	5%	4%	5%	7%	6%
顫抖	1%	2%	2%	3%	3%
鎮靜	1%	2%	2%	3%	2%

阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

REXULTI的安全性已在503位(51至90歲)可能確診為阿茲海默症之失智症相關激動症狀病人參與之兩個為期12週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中加以評估。在試驗中REXULTI每日使用的劑量為2及3毫克[參見臨床試驗資料(12.2)]。

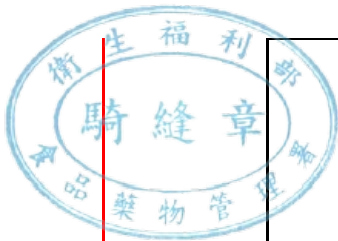
因不良反應而停止治療

在兩個為期12週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中，共有5.6% (28/503)接受REXULTI治療的病人，和4.8% (12/251)接受安慰劑治療的病人因不良反應而停止治療。

在接受REXULTI治療阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀之病人中，不良反應發生率為2%或更高

在針對阿茲海默症之失智症相關激動症狀老年病人所進行的為期12週、固定劑量的臨床試驗中，發生與使用REXULTI有關的不良反應(發生率為2% (含)以上，且高於安慰劑治療組)，如表10所示。

表10：綜合為期12週、安慰劑對照、固定劑量之阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀試驗(Study 4與5)，REXULTI治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應



	安慰劑 (N=251)	REXULTI			
		1毫克/天* (N=137)	2毫克/天 (N=213)	3毫克/天 (N=153)	所有的 REXULTI (N=503)
感染與侵染					
鼻咽炎	2%	4%	2%	3%	3%
泌尿道感染	1%	2%	3%	3%	3%
神經系統異常					
暈眩 [†]	2%	1%	5%	3%	3%
頭痛	8%	9%	9%	7%	8%
嗜睡 [‡]	1%	2%	3%	4%	3%
精神異常					
失眠 [§]	3%	5%	5%	2%	4%

*每日一次，每次1毫克的用法用量，並非REXULTI作為治療阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀的建議劑量。

[†]眩暈亦歸類為暈眩

[‡]鎮靜亦歸類為嗜睡

[§]入睡困難亦歸類為失眠

成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療

日本的短期臨床試驗

REXULTI的短期安全性已在740位(18至65歲)確診為重鬱症的成人病人所參與之為期6週、安慰劑對照、固定劑量的日本臨床試驗中加以評估。在試驗中使用每日1毫克或2毫克劑量的REXULTI做為抗憂鬱藥的輔助療法，而安慰劑組的病人，則繼續接受抗憂鬱藥治療[參見臨床試驗(12.3)]。

導致停藥的不良反應

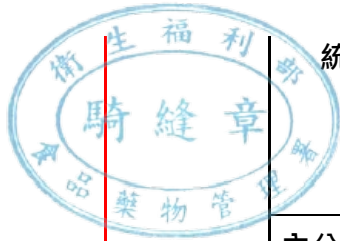
REXULTI每日1毫克劑量組、每日2毫克劑量組與安慰劑治療組因不良反應而停藥的通報率分別為0.8% (2/250)、6.1% (15/246)與0.8% (2/244)。

常見的不良反應

在急性治療(重鬱症病人治療期間最長達6週)，發生與使用REXULTI作為輔助治療有關的不良反應(但僅包括發生率為2%(含)以上，且該不良反應之發生率在REXULTI輔助治療組高於安慰劑輔助治療組)，如表11所示。

表11：在日本短期臨床試驗中，REXULTI治療組發生率≥2%且高於安慰劑組的不良反應

器官系	編碼	安慰劑組	REXULTI
-----	----	------	---------

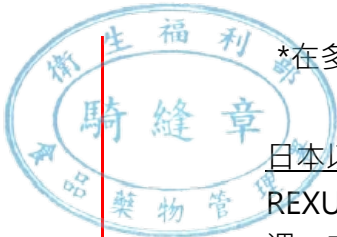


統分類	用辭	(N=244)	1毫克 (N=250)	2毫克 (N=246)	Total (N=496)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
內分泌異常		1 (0.4)	2 (0.8)	10 (4.1)	12 (2.4)
	高泌乳激素血症	1 (0.4)	2 (0.8)	10 (4.1)	12 (2.4)
腸胃異常		8 (3.3)	7 (2.8)	16 (6.5)	23 (4.6)
	便秘	3 (1.2)	2 (0.8)	5 (2.0)	7 (1.4)
	唾液分泌過多	1 (0.4)	1 (0.4)	5 (2.0)	6 (1.2)
一般檢查		17 (7.0)	34 (13.6)	43 (17.5)	77 (15.5)
	血中肌酸磷酸激酶增加	2 (0.8)	0 (0.0)	6 (2.4)	6 (1.2)
	血中泌乳激素增加	3 (1.2)	6 (2.4)	13 (5.3)	19 (3.8)
	體重增加	4 (1.6)	14 (5.6)	16 (6.5)	30 (6.0)
代謝與營養失調		5 (2.0)	6 (2.4)	10 (4.1)	16 (3.2)
	食慾增加	0 (0.0)	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)
肌肉骨骼及結締組織異常		3 (1.2)	3 (1.2)	6 (2.4)	9 (1.8)
	肌肉僵硬	1 (0.4)	3 (1.2)	5 (2.0)	8 (1.6)
神經系統異常		21 (8.6)	35 (14.0)	87 (35.4)	122 (24.6)
	靜坐不能	3 (1.2)	15 (6.0)	58 (23.6)	73 (14.7)
	錐體外徑症狀	2 (0.8)	1 (0.4)	11 (4.5)	12 (2.4)
	嗜睡	3 (1.2)	2 (0.8)	7 (2.8)	9 (1.8)
	顫抖	6 (2.5)	14 (5.6)	11 (4.5)	25 (5.0)
精神異常		6 (2.5)	8 (3.2)	14 (5.7)	22 (4.4)
	失眠	3 (1.2)	4 (1.6)	7 (2.8)	11 (2.2)

每位病人在多次發生特定MedDRA編碼用辭的情況下僅計算一次，以最嚴重的事件為主。

不良事件是根據器官系統分類(SOC)代碼和編碼用辭(PT)代碼的順序呈現。

不良事件使用MedDRA v24.0進行編碼。



*在多個系統器官分類中出現不良事件的病人僅計算一次，計入總數。

日本以外的臨床試驗

REXULTI的安全性已在1054位(18至65歲)確診為重鬱症的成人病人所參與之兩個為期6週、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中加以評估。在試驗中使用每日1~3毫克劑量的REXULTI做為抗憂鬱藥的輔助療法，而安慰劑組的病人，則繼續接受抗憂鬱藥治療。

導致停藥的不良反應

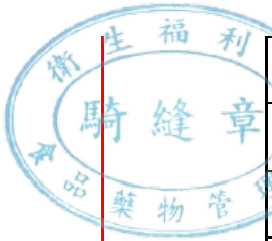
REXULTI治療組與安慰劑治療組因不良反應而停藥的通報率分別為3% (17/643)與1% (3/411)。

常見的不良反應

在急性治療(重鬱症病人治療期間最長達6週)，發生與使用REXULTI作為輔助治療有關的不良反應(但僅包括發生率為2%(含)以上，且該不良反應之發生率在REXULTI輔助治療組高於安慰劑輔助治療組)，如表12所示。

表12：綜合為期6週、安慰劑對照、固定劑量之成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療試驗(Study 6與7)，REXULTI治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

	安慰劑 (N=411) %	REXULTI			
		1毫克/天 (N=226) %	2毫克/天 (N=188) %	3毫克/天 (N=229) %	所有的 REXULTI (N=643) %
腸胃異常					
便秘	1	3	2	1	2
全身性的障礙和投藥部位狀況					
疲勞	2	3	2	5	3
感染與侵染					
鼻咽炎	2	7	1	3	4
一般檢查					
體重增加	2	7	8	6	7
血中皮質醇 降低	1	4	0	3	2
代謝與營養失調					
食慾增加	2	3	3	2	3



神經系統異常					
靜坐不能	2	4	7	14	9
頭痛	6	9	4	6	7
嗜睡	0.5	4	4	6	5
顫抖	2	4	2	5	4
暈眩	1	1	5	2	3
精神異常					
焦慮	1	2	4	4	3
躁動不安	0	2	3	4	3

重鬱症(MDD)的輔助治療試驗中與劑量相關不良反應

在上述臨床試驗中使用REXULTI加抗憂鬱藥物(ADT)治療的病人，發生率 $\geq 2\%$ 的不良反應中，靜坐不能和躁動不安的發生率隨著劑量的增加而增加。

錐體外徑症狀(EPS)

思覺失調症

錐體外徑症狀(EPS)相關不良反應(不包括靜坐不能)的發生率，在REXULTI治療組為5%，而安慰劑治療組為4%；靜坐不能相關事件的發生率，在REXULTI治療組為6%，安慰劑治療組為5%。

在為期6週、安慰劑對照、固定劑量的思覺失調症試驗中，利用Simpson Angus Rating Scale (SAS) (評估EPS)、Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) (評估靜坐不能)以及Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) (評估運動障礙)進行評估而客觀地收集數據。最後一次回診時相較於基線值的SAS、BARS與AIMS分數的平均變化，在REXULTI治療組與安慰劑治療組大致相當。相較於安慰劑治療組，REXULTI治療組的BARS (2% vs. 1%)與SAS (7% vs. 5%)分數從正常轉為異常的病人比例較高。

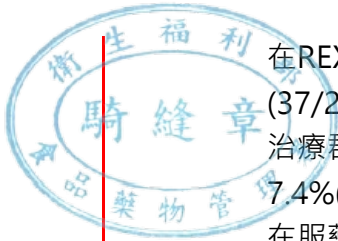
阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

錐體外徑症狀(EPS)相關不良反應(不包括靜坐不能)的發生率，在REXULTI治療組為3%，而安慰劑治療組為2%；靜坐不能相關事件的發生率，在REXULTI治療組為1%，安慰劑治療組為0%。

在為期12週、安慰劑對照、固定劑量的阿茲海默症之失智症相關激動症狀試驗中，利用Simpson Angus Rating Scale (SAS) (評估EPS)、Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) (評估靜坐不能)以及Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) (評估運動障礙)進行評估而客觀地收集數據。最後一次回診時相較於基線值的SAS、BARS與AIMS分數的平均變化，在REXULTI治療組與安慰劑治療組大致相當。相較於安慰劑治療組，REXULTI治療組的SAS (6% vs. 2%)分數從正常轉為異常的病人比例較高。

成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療

日本的短期臨床試驗



在REXULTI 1毫克/天組中，與錐體外徑症狀(EPS)相關的不良事件發生率為14.8% (37/250名病人)，在REXULTI 2毫克/天組為36.6% (90/246名病人)，而在總REXULTI治療群體中為25.6% (127/496名病人)。所有REXULTI組的發生率均高於安慰劑組的7.4%(18/244名病人)。

在服藥後最差的時間點，相較於基線值的DIEPSS總分及每項評分、BARS靜坐不能全球臨床評估，以及AIMS總分及各項目分數變化平均值(最小平方平均數)，REXULTI 2毫克/天組的DIEPSS總分為1.2。各劑量治療組中其他項目的變化平均值小於1，且各劑量治療組之間未觀察到臨床上顯著的差異。

日本以外的臨床試驗

錐體外徑症狀(EPS)相關不良反應(不包括靜坐不能)的發生率，在REXULTI+ADT治療組為6%，而安慰劑+ADT治療組為3%；靜坐不能相關事件的發生率，在REXULTI+ADT治療組為9%，安慰劑+ADT治療組為2%。

在為期6週、安慰劑對照的重鬱症試驗中，利用Simpson Angus Rating Scale (SAS) (評估EPS)、Barnes Akathisia Rating Scale (BARS) (評估靜坐不能)以及Abnormal Involuntary Movement Score (AIMS) (評估運動障礙)進行評估而客觀地收集數據。最後一次回診時相較於基線值的SAS、BARS與AIMS分數的平均變化，在REXULTI+ADT治療組與安慰劑+ADT治療組大致相當。相較於安慰劑+ADT治療組，REXULTI+ADT治療組的BARS (4% vs. 0.6%)與SAS (4% vs. 3%)分數從正常轉為異常的病人比例較高。

肌張力異常(Dystonia)

在最初幾天的治療期間，較為敏感的病人可能會出現肌張力異常的症狀。肌張力異常的症狀包括:頸部肌肉痙攣，有時會進展成喉嚨緊縮、吞嚥困難、呼吸困難及(或)舌頭外吐。雖然這些症狀在低劑量下就會發生，但若使用強效及較高劑量的第一代抗精神病藥物，其發生頻率會更高，症狀也會更嚴重。在男性及較年輕的族群中，發生急性肌張力異常的風險有升高的現象。

在REXULTI上市前評估期間觀察到的其他不良反應

在重鬱症與思覺失調症成人病人進行之短期、安慰劑對照試驗中發生的其他不良反應(發生率為1% (含)以上，且該不良反應之發生率高於安慰劑治療組)，如下所示。

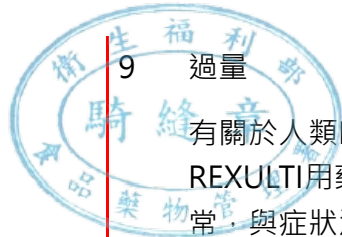
下面列出的不良反應不包括：1)已經列於前面表格或在仿單中其他處已提過的不良反應；2)非常罕見的不良反應，3)非常常見而無資訊價值的不良反應，4)不認為具顯著臨床相關性之不良反應，或5)發生率等於或少於安慰劑的不良反應。

- 眼睛異常:視力模糊
- 腸胃異常:噁心、口乾、唾液分泌過多、腹痛、脹氣
- 一般檢查:血中泌乳激素(Prolactin)升高
- 肌肉骨骼與結締組織異常:肌肉痛
- 精神異常:異常夢
- 皮膚與皮下組織異常:多汗症

8.3 上市後經驗

下列不良反應是在REXULTI的核准上市使用後確認的。因為這些是由大小不確定的族群主動通報的，所以未必能可靠地預測其頻率或確立與藥品暴露的因果關係。

神經系統異常：抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)



9 過量

有關於人類REXULTI用藥過量方面的臨床試驗經驗極少。

REXULTI用藥過量的處理應該以支持性治療為主，保持呼吸道暢通，肺臟氧合與換氣功能正常，與症狀治療。密切的醫療照護和監測應持續至病人康復為止。

活性炭

在口服brexpiprazole之後一個小時，口服活性炭與Sorbitol (50公克/240毫升)，可使brexpiprazole C_{max} 與AUC分別降低大約5%~23%及31%~39%。不過，活性炭是否具有治療REXULTI用藥過量的能力，目前尚無充分的資訊。

血液透析

雖沒有關於血液透析對REXULTI用藥過量治療效果的資訊，但有鑒於brexpiprazole與血漿蛋白的高度結合，血液透析應該對brexpiprazole用藥過量沒有幫助。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

REXULTI對治療思覺失調症，或是阿茲海默症之失智症相關激動症狀的作用機轉仍然未知。然而，REXULTI可能是藉由血清素5-HT_{1A}與多巴胺D₂受體之部分致效作用以及血清素5-HT_{2A}受體之拮抗作用的合併作用而產生療效。

10.2 藥效藥理特性

Brexpiprazole與多種單胺受體具有親合力(以K_i表示)，包括:血清素5HT_{1A} (0.12 nM)、5HT_{2A} (0.47 nM)、5HT_{2B} (1.9 nM)、5HT₇ (3.7 nM)、多巴胺D₂ (0.30 nM)、D₃ (1.1 nM)與正腎上腺素α_{1A} (3.8 nM)、α_{1B} (0.17 nM)、α_{1D} (2.6 nM)與α_{2C} (0.59 nM)受體。Brexpiprazole作為5HT_{1A}、D₂與D₃受體的部分促動劑與5HT_{2A}、5HT_{2B}、5HT₇、α_{1A}、α_{1B}、α_{1D}與α_{2C}受體的拮抗劑。Brexpiprazole與組織胺H₁受體(19 nM)及毒蕈鹼M₁受體(於濃度10 μM時具有67%抑制作用)亦具有親合力。

心臟電生理學

以MRHD 3倍的劑量治療思覺失調症時，及以MRHD 4倍的劑量治療阿茲海默症之失智症相關激動症狀時，REXULTI不會將QTc間隔延長至任何具有臨床重要性的程度。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

針對ICR小鼠與SD大鼠進行終身致癌性研究。分別讓雄鼠與雌鼠口服兩年的brexpiprazole 0.75、2與5毫克/公斤/日(根據mg/m²體表面積計算，分別為口服MRHD 4毫克/日的0.9~6.1倍)，以及讓雄性大鼠與雌性大鼠分別口服brexpiprazole 1、3與10毫克/公斤/日及3、10與30毫克/公斤/日(在雄性與雌性大鼠，分別為口服MRHD 4毫克/日的2.4~24與7.3~73倍)。在雌鼠方面，乳腺癌之發生率在所有劑量給予下皆增高，且在brexpiprazole達MRHD的2.4與6.1倍時，腺鱗狀癌的發生率亦增高。雄鼠的腫瘤發生率並未觀察到有增加的現象。在大鼠研究中，brexpiprazole劑量高達MRHD的73倍時，對於兩種性別的大鼠皆不具致癌性。



啮齒動物長期使用抗精神病藥物後觀察到有乳腺與腦下垂體之增生及/或腫瘤變化，被認為是經由泌乳激素造成的。在小鼠與大鼠的研究中皆發現，brexpiprazole可能會增加血清泌乳激素的含量。在啮齒動物身上經由泌乳激素造成之內分泌腺腫瘤的發現，與人體罹病風險之相關性，目前仍為未知。

致突變性

在離體細菌反轉突變分析(Ames檢測)顯示，brexpiprazole不具致突變性。針對大鼠進行的體內微核分析顯示brexpiprazole不具致染色體分裂的活性(clastogenic activity)，且在大鼠體內/離體進行之未預期去氧核糖核酸合成分析亦顯示其不具基因毒性。使用哺乳類細胞進行的離體研究，則顯示brexpiprazole對染色體的破壞性，但僅限於可誘發細胞毒性的劑量。根據證據權重，一般認為brexpiprazole對人體不具基因毒性風險。

生育力損害

雌性大鼠自交配前持續至受孕與著床為止口服投與brexpiprazole每日每公斤0.3、3或30毫克(根據 mg/m^2 ，分別為0.7、7.3和73倍的口服MRHD)。服用每日每公斤3和30毫克的雌性大鼠，出現動情週期不規則與生育力下降的現象。另外，交配時間延長與受精卵著床失敗率上升的現象亦發生在每日每公斤口服30毫克的雌性大鼠。

雄性大鼠自交配前63天持續到交配後14天口服投與brexpiprazole每日每公斤3、10或100毫克(根據 mg/m^2 ，分別為7.3、24和240倍的口服MRHD)，所有劑量皆未觀察到雄性大鼠在交配持續時間或生育力指數上有任何差異。

11 藥物動力學特性

吸收

REXULTI錠單一劑量投與後，血漿brexpiprazole濃度可在4小時內達到高峰，而其絕對生體可用率為95%。用藥後10-12天內可達到藥物穩定狀態濃度。

REXULTI可與食物一起服用，也可單獨服用。一顆4毫克REXULTI錠與標準高脂餐一起服用時，不會顯著影響brexpiprazole的 C_{max} 或AUC。單一劑量給藥後或每天一次服用多天的劑量後，brexpiprazole的暴露量(C_{max} 與AUC)會隨使用劑量的增加而成比例增加。Brexpiprazole的體外研究未顯示brexpiprazole為efflux transporters (如MDR1 [P-gp]與BCRP)的受質。

分布

靜脈注射後brexpiprazole的分布體積高(1.56 ± 0.42 公升/公斤)，顯示有血管外的分布。

Brexpiprazole與血漿蛋白質(血清白蛋白與 α_1 -acid glycoprotein)具高度結合(超過99%)，且其與蛋白質結合不受腎功能或肝功能不全的影響。根據體外研究的結果顯示，brexpiprazole與蛋白質的結合不受warfarin、diazepam或digitoxin的影響。

排除

代謝

使用基因重組的人類細胞色素P450 (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1與3A4)進行的brexpiprazole體外代謝研究顯示，brexpiprazole主要是藉由CYP3A4與CYP2D6的作用進行代謝。

在體內，brexpiprazole主要是由CYP3A4與CYP2D6酵素進行代謝。在使用單一劑量與多劑量

投與後，brexpiprazole與其主要代謝物DM-3411為全身循環中的主要藥物形式。在穩定狀態時，DM-3411大約佔血漿中brexpiprazole暴露量(AUC)的23%~48%。DM-3411對於brexpiprazole的療效沒有貢獻。

根據體外資料，brexpiprazole對CYP450同功異構酶的抑制作用極小或無抑制作用。

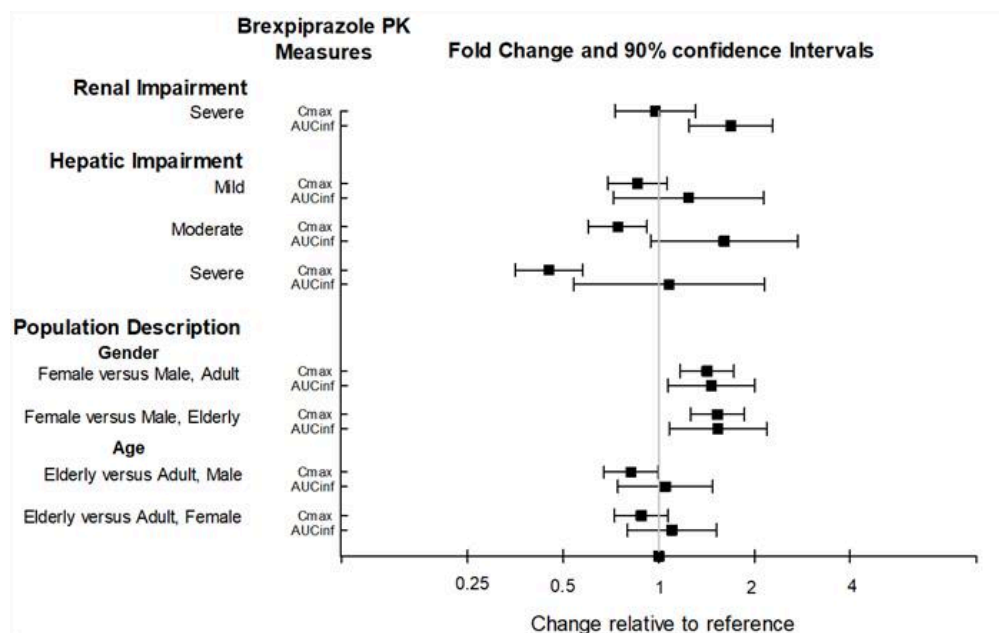
排泄

在口服單一劑量 ^{14}C 標定之brexpiprazole後，分別在尿液與糞便中發現大約服藥量25%與46%的放射活性。少於1%之原形brexpiprazole由尿液排泄，而大約有14%的口服劑量以原形brexpiprazole由糞便排泄。投與一顆brexpiprazole錠後，口服清除率為 $19.8 (\pm 11.4)$ 毫升/小時/公斤。REXULTI每天一次服用多天後，brexpiprazole與其主要代謝物DM-3411的末端排除半衰期分別為91與86小時。

特殊族群的研究

Brexpiprazole在特殊族群的暴露量摘要，如圖1所示。族群藥物動力學分析顯示，中度腎功能不全病人的brexpiprazole暴露量高於腎功能正常者。

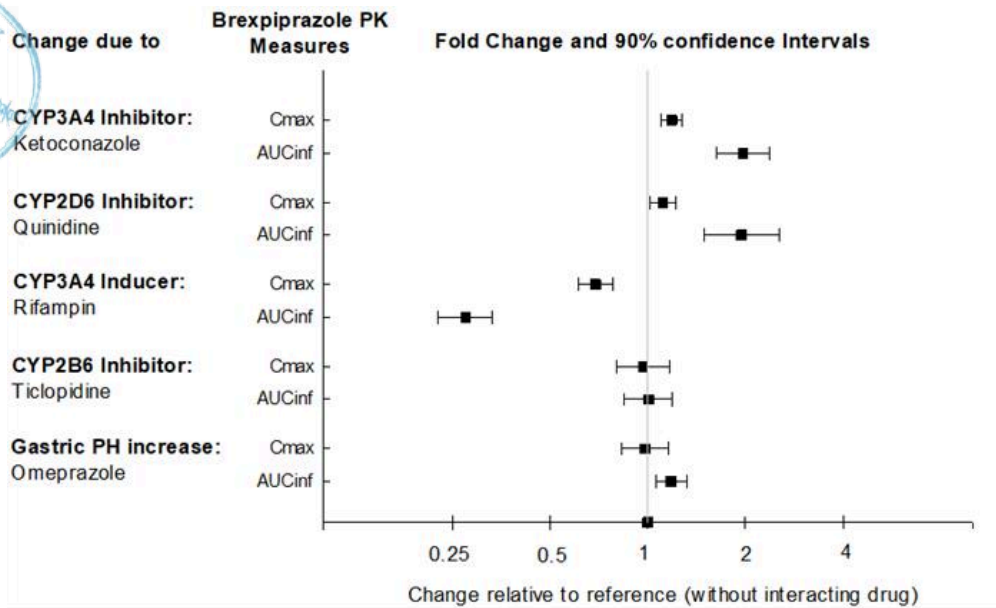
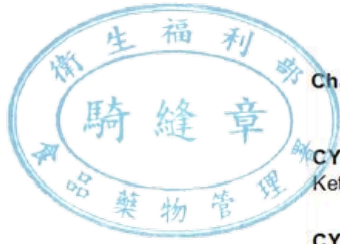
圖1：內在因子對Brexpiprazole的藥物動力學作用



藥物交互作用研究

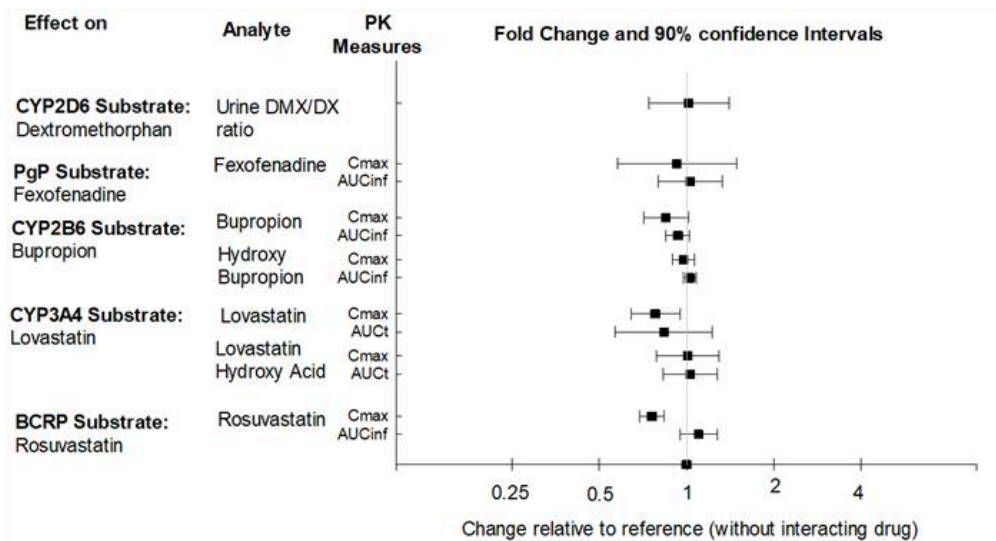
其他藥物對brexpiprazole暴露量的作用概述如圖2所示。根據模擬，當CYP2D6廣泛代謝者(extensive metabolizers)與強效的CYP2D6及CYP3A4抑制劑併用時，穩定狀態下的AUC值預期會增加5.1倍。當CYP2D6不良代謝者(poor metabolizers)與強效的CYP3A4抑制劑併用時，穩定狀態下的AUC平均值預期會增加4.8倍[參見交互作用(7.1)]。

圖2：其他藥物對Brexpiprazole的藥物動力學作用



REXULTI對其他藥物暴露量的作用概述如圖3所示。

圖3：REXULTI對其他藥物的藥物動力學作用

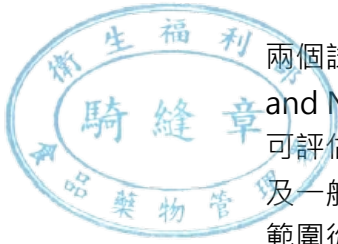


12 臨床試驗資料

12.1 失覺失調症

使用REXULTI治療思覺失調症成人病人的療效，已在兩個針對符合DSM-IV-TR思覺失調症診斷準則的病人所進行之為期6週、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗中獲得證實。

在Study 1 (NCT01396421; 331-10-231)與Study 2 (NCT01393613; 331-10-230)兩個試驗，病人經隨機分組後接受REXULTI 每日2或4毫克(每日1次)或安慰劑。REXULTI組的病人在第1~4天接受每日1毫克的起始劑量治療，在第5~7天將REXULTI的劑量增加至每日2毫克。然後根據指派的治療劑量，在剩餘的5週期間維持每日2毫克，或增加至每日4毫克。



兩個試驗的主要療效評估指標為從基線期至第6週之正性與負性症狀評量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)總分的變化。PANSS共含有30個評估項目，可評估思覺失調症的正性症狀(7個評估項目)、思覺失調症的負性症狀(7個評估項目)以及一般精神病理學(16個評估項目)，每項的評分由1分(無)至7分(極度)；PANSS總得分範圍從30 (最佳)至210分(最差)。

在Study 1中，REXULTI 2毫克/日(每日1次)與4毫克/日(每日1次)在降低PANSS總分方面皆優於安慰劑。在Study 2中，REXULTI 4毫克/日(每日1次)在降低PANSS總分方面優於安慰劑(表13)。圖4為Study 1中主要療效指標(PANSS之總分相較於基線值的變化)的反應與時間變化。

根據年齡、生理性別與種族檢視人口次族群時，療效反應未發現差異。

表13：思覺失調症成人病人於第6週之PANSS總分相對於基線值的變化 (Study 1與2)

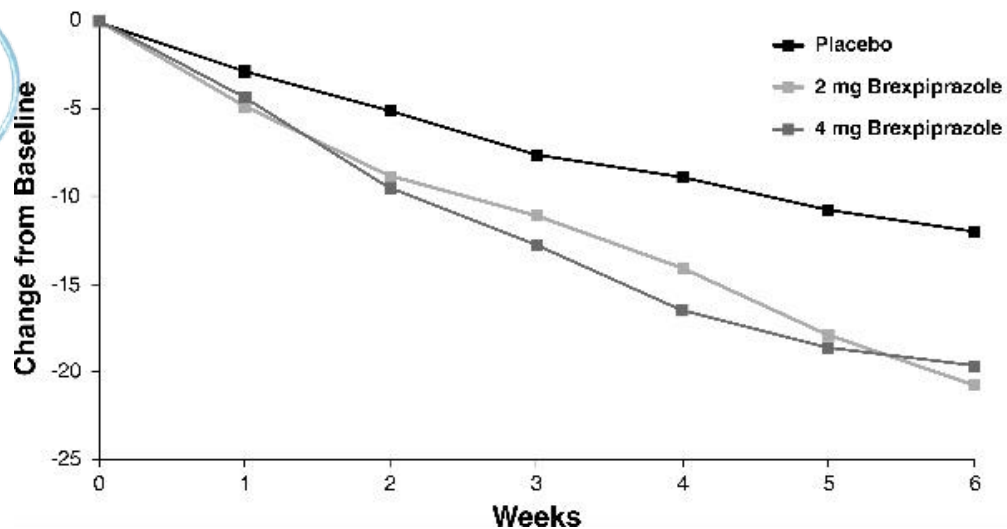
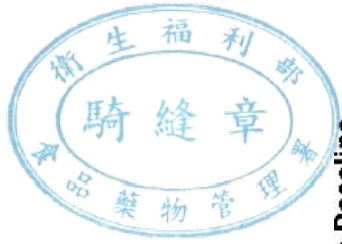
試驗號碼	治療組別	N	主要療效指標: PANSS總分		
			基線期平均 得分 (SD)	相較於基線 值之最小平方 的平均變化 (SE)	Placebo- subtracted Difference ^a (95% CI)
1	REXULTI (2 毫克/日)*	180	95.9 (13.8)	-20.7 (1.5)	-8.7 (-13.1, -4.4)
	REXULTI (4 毫克/日)*	178	94.7 (12.1)	-19.7 (1.5)	-7.6 (-12.0, -3.1)
	安慰劑	178	95.7 (11.5)	-12.0 (1.6)	--
2	REXULTI (2 毫克/日)	179	96.3 (12.9)	-16.6 (1.5)	-3.1 (-7.2, 1.1)
	REXULTI (4 毫克/日)*	181	95.0 (12.4)	-20.0 (1.5)	-6.5 (-10.6, -2.4)
	安慰劑	180	94.6 (12.8)	-13.5 (1.5)	--

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

*在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

^a相較於基線值的最小平方之平均變化的差異(藥物減安慰劑)。

圖4：思覺失調症成人病人每次回診(週)時之PANSS總分相較於基線值的變化 (Study 1)



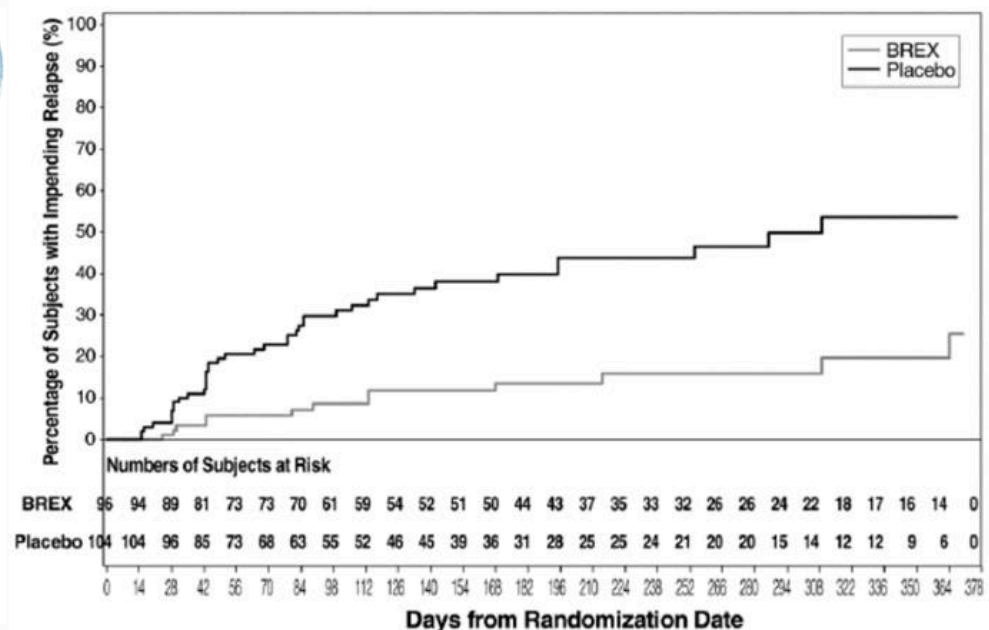
使用REXULTI做為思覺失調症成人病人(18至65歲)維持治療之安全性與療效，已在一個隨機退出試驗(以下稱為Study 3，NCT01668797; 331-10-232)中獲得證實。病人須使用REXULTI每日1毫克至4毫克連續12週維持病情穩定始可接受隨機分配進入雙盲治療期(N=202)，持續使用與穩定期相同劑量的REXULTI (N=97)或轉換至安慰劑(N=105)。

Study 3的主要療效評估指標為在雙盲期間自隨機分配到復發的時間。復發的定義為：

1) CGI-I得分(CGI-Improvement score) ≥ 5 (略微惡化)及在任一PANSS項目(思考紊亂、幻覺行為、多疑及不尋常的思想內容)得分 >4 且此個別項目得分增加 ≥ 2 ，或4個PANSS項目得分總共增加 ≥ 4 ；2)因精神疾病症狀惡化而住院；3)目前有自殺行為；4)兇暴的/暴躁的行為。

一個預先計畫的期中分析證明相對於安慰劑治療組，隨機分配至REXULTI治療組的病人在統計上有顯著較長的時間再度發病，而且此臨床試驗因療效的維持性已被證實而隨後提前終止。圖5顯示REXULTI組及安慰劑組在雙盲治療期間的復發病人累積比例的Kaplan-Meier曲線。重要的次要療效指標為符合復發標準的病人比例，相對於安慰劑治療組，REXULTI治療組有顯著較少的病人符合復發標準。

圖5：在Study 3之復發與時間之Kaplan-Meier曲線



註: 共有202名病人被隨機分配。其中，一名安慰劑治療組病人沒有服用研究藥品，一名REXULTI治療組的病人沒有做隨機分配後的療效評估。這兩名病人皆被排除在療效分析之外。

12.2 阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀

使用REXULTI治療阿茲海默症之失智症相關激動症狀的療效，已在兩個為期12週、隨機分派、雙盲、安慰劑對照、固定劑量的臨床試驗(Study 4, NCT01862640; 331-12-283，與Study 5, NCT03548584; 331-14-213)中獲得證實。

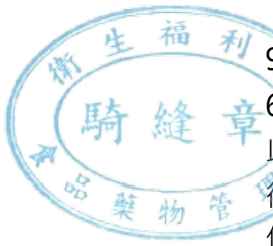
在這些研究中，病人需要符合以下條件：

- 根據NINCDS-ADRDA的標準，診斷為極可能的阿茲海默症(probable Alzheimer's disease)。
- 簡易智能量表Mini-Mental Status Examination (MMSE)分數在5~22之間，NPI/NPI-NH 的激動/攻擊行為的總分為 ≥ 4 。
- 排除其他因素後，在參與臨床試驗時表現出足夠的激動行為，需要使用藥物治療。

在Study 4，病人經隨機分組後接受REXULTI每日一次，每日1或2毫克或安慰劑。兩組REXULTI組的病人接受每日0.25毫克的起始劑量治療持續約3天，然後將REXULTI的劑量增加至每日0.5毫克持續約12天。然後，1毫克組的病人在12週的研究剩餘期間維持每日1毫克，2毫克組的病人每日1毫克持續約2週，之後的剩餘期間調整為每日2毫克。

在Study 5，病人經隨機分組後接受REXULTI每日一次，每日2或3毫克(合併治療組)或安慰劑。兩組REXULTI組的病人在第1~7天接受每日0.5毫克的起始劑量治療，在第8~14天將REXULTI的劑量增加至每日1毫克，在第15~28天再次調整劑量至每日2毫克。然後，2毫克組的病人在12週的研究剩餘期間維持每日2毫克，而3毫克組的病人則在12週的研究剩餘期間維持每日3毫克。

在Study 4納入433名平均年齡為74歲(51至90歲)的病人；45%為男性；96%、3%和1%分別為白人、黑人或非裔美國人和亞洲人；16%是拉丁/西班牙裔，而83%是非拉丁/西班牙裔。在Study 5納入345名平均年齡為74歲(56至90歲)的病人；44%為男性；



95%、4%和1%分別為白人、黑人或非裔美國人和亞洲人；31%是拉丁/西班牙裔，而69%是非拉丁/西班牙裔。

此兩項臨床研究(Study 4及Study 5)的主要療效評估指標為在第12週之柯恩-曼斯菲爾德激動情緒行為量表(Cohen-Mansfield Agitation Inventory, CMAI)總分相對於基線值的變化。CMAI是一份由臨床醫師評分的問卷，包括29個項目，根據照護者的回饋，評估老年病人表現激動行為的頻率。CMAI量表可得出三個具體的因子：1)攻擊性行為(例如尖叫、扔東西、咒罵/言語攻擊、踢、推、抓、傷害自己或他人)；2)肢體的非攻擊性行為(例如重複的舉止、躁動不安、踱步)；以及3)言語的激躁行為(例如抱怨、重複問題、不斷請求關注)。每個CMAI行為的評分範圍為1(從未發生)到7(非常頻繁的激動行為)；CMAI總分從29(最好)到203(最差)。分數下降的變化表示有所改善。

在Study 4中，REXULTI 2毫克組的病人在第12週的CMAI總分相較安慰劑組的病人有所改善。在Study 5中，REXULTI 2或3毫克組的病人在第12週的CMAI總分相較安慰劑組的病人有所改善。如表14和圖6所示，在12週後，REXULTI 2或3毫克組的CMAI總分相對於基線值的平均變化在統計學上顯著優於安慰劑組。REXULTI 1毫克組在這個病人群體中的CMAI總分相對於基線值的平均變化沒有表現出明顯大於安慰劑組。REXULTI 每日一次，每次1毫克未獲核准也不建議用於治療阿茲海默症之失智症相關激動症狀[請參見用法及用量(3.1)]。

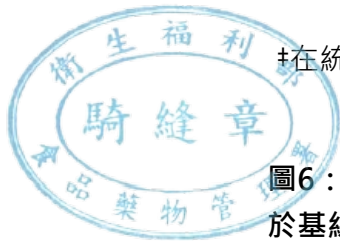
表14：阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀病人於第12週之CMAI總分*相對於基線值的變化 (Study 4與5)

試驗號碼	治療組別	N	基線期平均 得分 (SD)	相較於基線 值之最小平方 的平均變 (SE)	Placebo- subtracted Difference [†] (95% CI)
4	REXULTI (1 毫克/日)	134	70.5 (16.0)	-17.6 (1.3)	0.2 (-3.4, 3.9)
	REXULTI (2 毫克/日) [‡]	138	71.0 (16.6)	-21.6 (1.3)	-3.8 (-7.4, -0.2)
	安慰劑	131	72.2 (17.9)	-17.8 (1.3)	--
5	REXULTI (2 或3毫克/ 日) [‡]	225	80.6 (16.6)	-22.6 (1.1)	-5.3 (-8.8, -1.9)
	安慰劑	116	79.2 (17.5)	-17.3 (1.4)	--

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

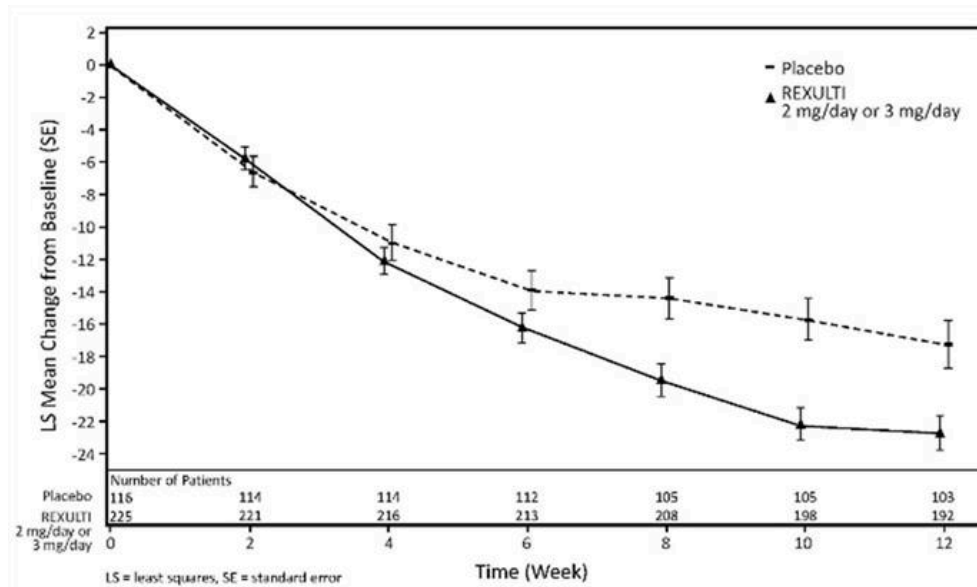
*在一項用以檢視CMAI子量表反應的強度和方向的補充性分析中，因子1(攻擊性行為)、因子2(肢體的非攻擊性行為)和因子3(言語的激躁行為)得分趨勢相同，並無單一因子過度影響CMAI總分。

†相較於基線值的最小平方之平均變化的差異(藥物減安慰劑)。



‡在統計上顯著優於安慰劑的劑量。

圖6：阿茲海默症(Alzheimer's disease)之失智症相關激動症狀病人之CMAI總分相較於基線值的變化 (Study 5)



12.3 成人重鬱症(Major depressive disorder)的輔助治療

使用REXULTI做為成人重鬱症的輔助治療用藥的療效主要基於一項為期6週、雙盲、隨機、安慰劑對照、平行組別、固定劑量，針對740名重鬱症(Major depressive disorder)病人所進行之臨床試驗。這些病人符合DSM-5重鬱症診斷準則、目前的發作在先前至少6週的抗憂鬱藥物治療(1至3個療程)中未能產生適當療效反應，並且在為期8週的前瞻性抗憂鬱藥物治療期間中也未能產生適當療效反應的成人病人。

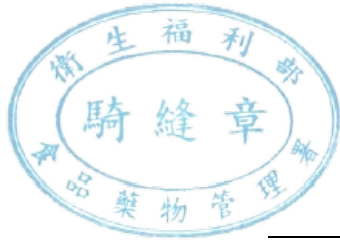
病人隨機分配接受REXULTI每日一次1毫克、REXULTI每日一次2毫克或安慰劑，與SSRI或SNRI (paroxetine, fluvoxamine, sertraline, escitalopram, milnacipran, duloxetine, or venlafaxine)合併使用，共進行了6週的治療。隨機分配至REXULTI每日一次2毫克之病人，第1週時亦接受1毫克作為起始劑量，於第2週時再增加至2毫克。在此期間，除抗憂鬱藥物外，禁止同時使用任何中效或強效的CYP2D6抑制劑或中效或強效的CYP3A抑制劑。

主要療效評估指標為從基期至第6週之Montgomery-Asberg憂鬱評估量表(MADRS)的評分變化。這是個包含10個項目的醫師評估量表，用於評估憂鬱症狀的嚴重程度，0代表無症狀，60代表最差的症狀。

隨機分組時MADRS總分的平均值為27分。REXULTI每日1毫克和每日2毫克加上抗憂鬱藥物(ADT)在降低平均MADRS總分方面皆優於安慰劑加抗憂鬱藥物。試驗的主要療效指標結果，如表15所示。

表15：在第6週時MADRS相較於基期的變化 (FAS，MMRM分析)

治療組別	MADRS基線總分	第6週	變化*	與安慰劑組的成對比較*
------	-----------	-----	-----	-------------



	N	平均值± 標準差 (SD)	N	平均值± 標準差 (SD)	最小平方 平均值 ±標準誤 差(SE)	組間變化 的差值 (95% CI)	P-value [†]
安慰劑	243	27.3 ± 6.2	233	20.5 ± 9.2	-6.7 ± 0.47	-	-
REXULTI (1毫克/ 日)	248	26.7 ± 6.4	237	18.3 ± 8.8	-8.5 ± 0.47	-1.7 [-3.0, -0.4]	0.0089
REXULTI (2毫克/ 日)	245	26.9 ± 6.9	218	18.8 ± 9.0	-8.2 ± 0.47	-1.4 [-2.7, -0.1]	0.0312

*基於非結構化變異數-共變數模型的MMRM分析，將治療組別、治療期，以及治療組別與治療期之間的交互作用設為固定效果，基期值以及基期與治療期之間的交互作用作為共變數。

[†]多重檢定的調整使用固定順列法進行。首先進行REXULTI 2毫克組與安慰劑組的比較；只有當雙側顯著性水準達到0.05時，才會進行REXULTI 1毫克組與安慰劑組的比較，並使用雙側顯著性水準0.05。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

REXULTI (brexpiprazole)錠劑的一面印有標記，並有下列劑量與包裝(參見表16):

表16：REXULTI錠劑之包裝規格

錠劑劑量	包裝
0.25毫克	2~1000粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝
0.5毫克	2~1000粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝
1毫克	2~1000粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝
2毫克	2~1000粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝
3毫克	2~1000粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝
4毫克	2~1000粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝

13.2 效期

如標籤或外包裝所示

13.3 儲存條件

塑膠瓶裝

0.25毫克: 儲存於30°C以下。

0.5、1、2、3、4毫克: 儲存於25°C以下。

鋁箔盒裝

儲存於30°C以下。

14 病人使用須知

用法用量

告知病人，REXULTI可與食物一起服用，亦可單獨服用。請告知病人有關劑量調整說明的重要性[請參見用法及用量(3.1)]。

抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)

應告知病人，投與抗精神病藥物與一種可能致命的不良反應，稱為「抗精神病藥物惡性症候群 (NMS)」有關。請告知病人，若出現抗精神病藥物惡性症候群(NMS)的徵候或症狀時，應與醫生聯繫，或立即急診就醫[參見警語及注意事項(5.1.4)]。

遲發性運動困難 (Tardive Dyskinesia)

請告知病人有關於遲發性運動困難的徵候與症狀，並請他們在發生這些異常動作時與醫生聯繫[參見警語及注意事項(5.1.5)]。

新陳代謝變化

教育病人有關於新陳代謝變化的相關風險、如何辨識高血糖與糖尿病的症狀，以及包括血糖、血脂與體重在內之特定監測項目的需要[參見警語及注意事項(5.1.6)]。

病態性賭博和其他強迫性的行為

應告知病人及其照護者，當服用REXULTI時，他們可能發生強迫性購物的衝動、增加賭博的衝動、強迫性性衝動、暴飲暴食和/或其他強迫性的衝動及無法控制這些衝動的可能性。某些案件，並非全部，這些衝動在降低劑量或停藥後有報告指出會停止[參見警語及注意事項(5.1.7)]。

白血球減少症、嗜中性白血球減少症與顆粒性白血球缺乏症

請告知已存在的低白血球(WBC)數，或有藥品造成的白血球減少症/嗜中性白血球減少症的病人，應在服用REXULTI的期間，接受全血球計數(CBC)監測[參見警語及注意事項(5.1.8)]。

直立性低血壓與暈厥

教育病人有關於發生直立性低血壓與暈厥的風險，尤其是在治療初期以及重新開始治療或調高劑量時[參見警語及注意事項(5.1.9)]。

高溫暴露與脫水

告訴病人有關於避免過熱與脫水的適當照護方法[參見警語及注意事項(5.1.12)]。

可能干擾認知與運動障礙

請病人注意，在進行需要警覺性的活動(例如操作危險機器或開車)時應謹慎，直到確定使用REXULTI不會影響他們從事這些活動的能力為止[請參見警語及注意事項(5.1.14)]。

併用之藥物

告知病人在目前使用之處方藥或非處方藥有任何變更時，立即通知醫生，因為可能會發生具有臨床嚴重性的交互作用[參見交互作用(7.1)]。

懷孕

請告知病人，在懷孕第三期使用REXULTI，可能引發新生兒的錐體外徑症狀與/或戒斷症狀，並請他們在確認已懷孕或疑似懷孕時通知醫生[請參見特殊族群注意事項(6.1)]。

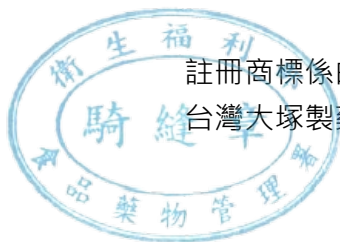
15 其他

US PI Revised: 05/2024

JPI Revised: September 2024 (5th version)

Version: PT502202

114.09.23



註冊商標係由日本大塚製藥株式會社授權
台灣大塚製藥股份有限公司使用



製造廠

OTSUKA PHARMACEUTICAL
CO., LTD. SECOND TOKUSHIMA
FACTORY

224-18 HIRAISHI EBISUNO, KAWAUCHI-CHO, TOKUSHIMA-
SHI, TOKUSHIMA, 771-0182, JAPAN

台灣大塚製藥股份有限公司中壢工
廠 (塑膠瓶裝二級包裝廠、鋁箔盒
裝分包裝廠)

桃園市中壢區吉林路15號

Sharp Packaging Services, LLC
(塑膠瓶裝包裝廠)

7451 KEEBLER WAY , ALLENTOWN , PENNSYLVANIA 18106 ,
USA

藥商

台灣大塚製藥股份有限公司

台北市中山區復興北路378號11樓