

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

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Brexpiprazole 對治療思覺失調症的作用機轉仍然未知。然而，brexpiprazole 可能是藉由血清素 5-HT<sub>1A</sub> 與多巴胺 D<sub>2</sub> 受體之部分致效作用以及血清素 5-HT<sub>2A</sub> 受體之拮抗作用的合併作用而產生療效。

12.2 藥效學

Brexpiprazole 與多種單胺受體具有親合力 (以 K<sub>i</sub> 表示)，包括：血清素 5HT<sub>1A</sub> (0.12 nM)、5HT<sub>2A</sub> (0.47 nM)、5HT<sub>2B</sub> (1.9 nM)、5HT<sub>2C</sub> (3.7 nM)、多巴胺 D<sub>1</sub> (0.30 nM)、D<sub>2</sub> (1.1 nM) 與正腎上腺素 α<sub>1A</sub> (3.8 nM)、α<sub>1B</sub> (0.17 nM)、α<sub>2C</sub> (2.6 nM) 與 α<sub>2C</sub> (0.59 nM) 受體。Brexpiprazole 作為 5HT<sub>1A</sub>、D<sub>2</sub> 與 D<sub>4</sub> 受體的部分促動劑與 5HT<sub>2A</sub>、5HT<sub>2B</sub>、5HT<sub>2C</sub>、α<sub>1A</sub>、α<sub>1B</sub>、α<sub>2C</sub> 受體拮抗劑。Brexpiprazole 與組織胺 H<sub>1</sub> 受體 (19 nM) 及毒蕈鹼 M<sub>1</sub> 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，REXULTI 不會將 QTc 間隔延長至任何具有臨床重要性的程度。

12.3 藥物動力學

REXULTI 錠劑單一劑量投與後，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 錠劑與標準高脂餐一起服用時，不會顯著影響 brexpiprazole 的 C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 MDRI [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<sub>1</sub> 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 digoxin 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。

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。

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。

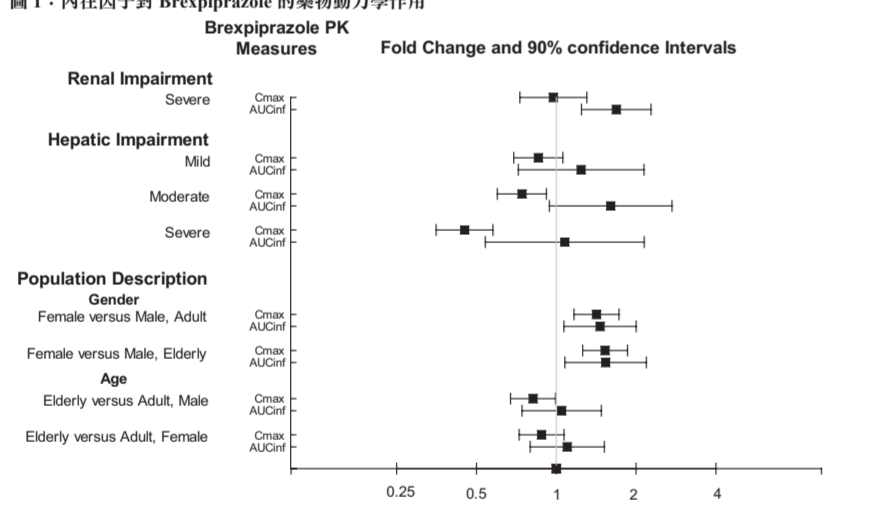
排泄

在口服單一劑量 [<sup>14</sup>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 (±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。

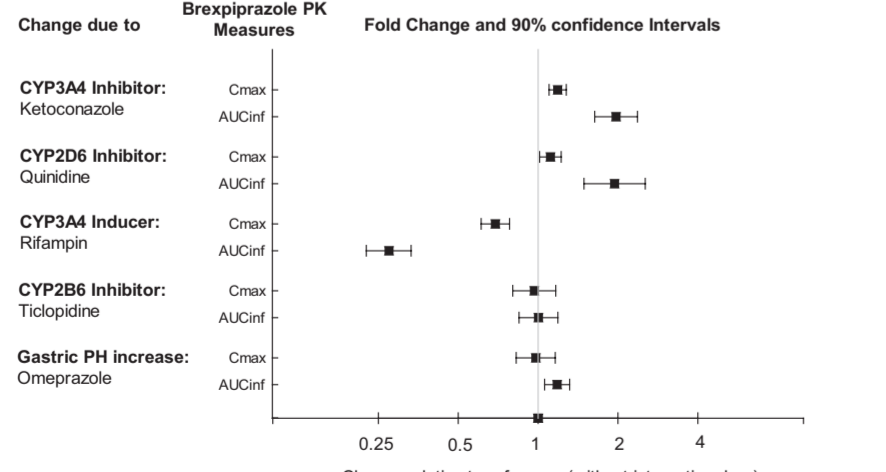
圖 1：內在因子對 Brexpiprazole 的藥物動力學作用



藥物交互作用研究

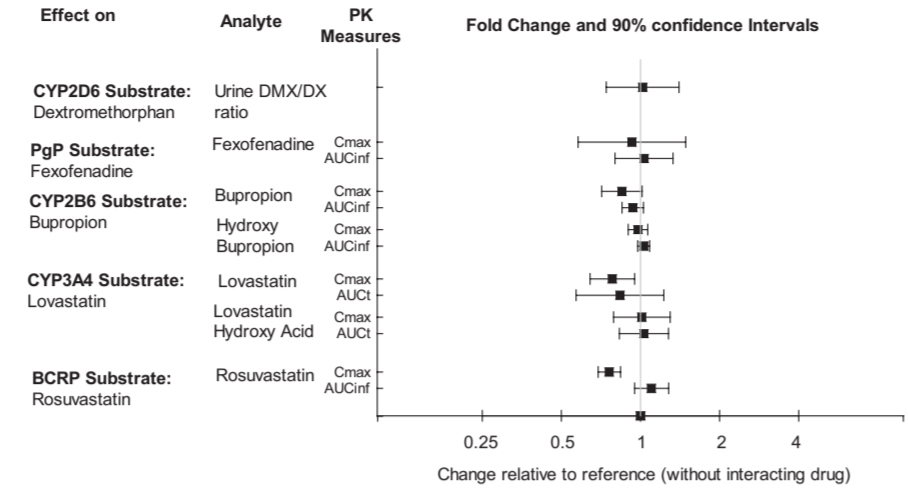
其他藥物對 brexpiprazole 暴露量的作用概述如圖 2 所示。根據模擬，當 CYP2D6 廣泛代謝者 (extensive metabolizers) 與強效的 CYP2D6 及 CYP3A4 抑制劑併用時，穩定狀態下的 AUC 值預期會增加 5.1 倍。當 CYP2D6 不良代謝者 (poor metabolizers) 與強效的 CYP3A4 抑制劑併用時，穩定狀態下的 AUC 平均預期會增加 4.8 倍 [參見藥物交互作用 (7.1)]。

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



13 非臨床毒理學

13.1 致癆性、致突變性、生育力損害

致癆性

針對 ICR 小鼠與 SD 大鼠進行終身致癆性研究。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/m<sup>2</sup> 體表面積計算，分別為口服 MRHD 4 毫克/日的 0.9-6.1 倍)，以及讓雌性大鼠與雄性大鼠分別口服 brexpiprazole 1、3 與 10 毫克/公斤/日及 3、10 與 30 毫克/公斤/日 (在雄性和雌性大鼠，分別為口服 MRHD 4 毫克/日的 2.4-24 與 7.3-73 倍)。在雌鼠方面，乳腺腺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，腺腫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癆性。

啮齒動物長期使用抗精神病藥物後觀察到有乳腺及腦下垂體之增生及/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糖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著床為止口服投與 brexpiprazole 每日每公升 0.3、3 或 30 毫克 (根據 mg/m<sup>2</sup>，分別為 0.7、7.3 和 73 倍的口服 MRHD)。服用每日每公升 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，交配時間延長與受孕率失敗上升的現象亦發生在每日每公升口服 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 每日每公升 3、10 或 100 毫克 (根據 mg/m<sup>2</sup>，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。

14 臨床試驗

14.1 思覺失調症

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 23 (以下稱為 Study 1) 與 Study 230 (以下稱為 Study 2) 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/日與 4 毫克/日在降低 PANSS 總分方面皆優於安慰劑。在 Study 2 中，REXULTI 4 毫克/日在降低 PANSS 總分方面優於安慰劑 (表 7)。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。

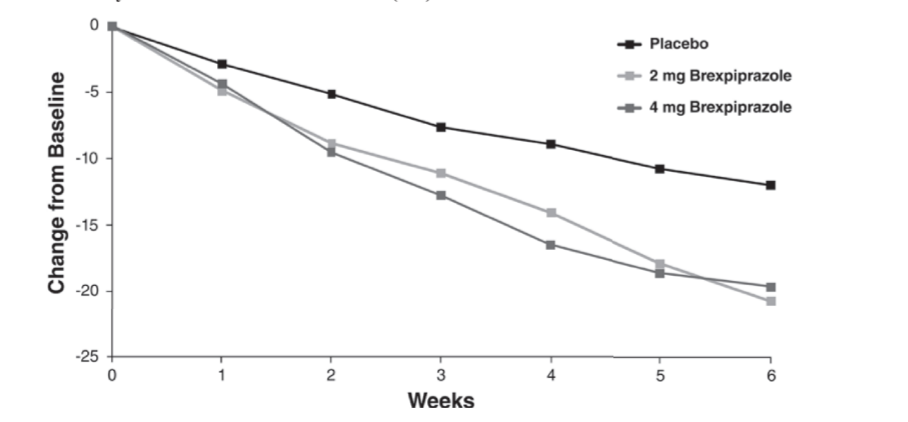
根據年齡、性別與種族檢視人口次族群時，療效反應未發現差異。

表 7：思覺失調症試驗之療效結果摘要

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* (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。\* 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：Study 1 中，思覺失調症病人每次回診 (週) 時之 PANSS 總分相較於基線值的變化



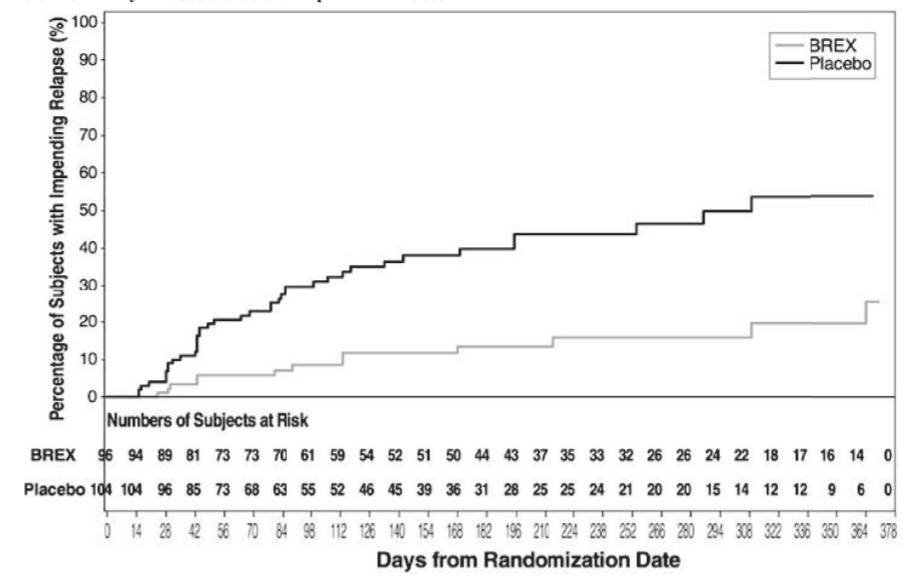
使用 REXULTI 做為思覺失調症成人病人 (18-65 歲) 維持治療之安全性與療效，已在一個隨機退出試驗 (Study 331-10-232，以下稱為 Study 3) 中獲得證實。病人須使用 REXULTI 每日 1 毫克至 4 毫克連續 12 週維持病情穩定始可接受隨機分配進入雙盲治療期 (N=202)，持續使用與穩定期相同劑量的 REXULTI (N=97) 或轉換至安慰劑 (N=105)。

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 名受試者被隨機分配。其中，一名安慰劑組受試者沒有服用研究藥品，一名 brexpiprazole 組的受試者沒有做隨機分配後的療效評估。這兩名受試者皆被排除在療效分析之外。

16 包裝 / 貯存及處理

16.1 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 8)：

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

16.2 儲存

儲存於 30°C 以下。

17 病人諮詢須知

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 [請參見用法用量 (2.1)]。

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 [參見副作用及注意事項 (5.3)]。

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 [參見副作用及注意事項 (5.4)]。

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、血脂與體重內在內之特定監測項目的需要 [參見副作用及注意事項 (5.5)]。

病理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 [參見副作用及注意事項 (5.6)]。

白血球減少症、嗜中性白血球減少症與類粒性白血球缺乏症  
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 [參見副作用及注意事項 (5.7)]。

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 [參見副作用及注意事項 (5.8)]。

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 [參見副作用及注意事項 (5.11)]。

認知與運動能力的干擾  
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 [請參見副作用及注意事項 (5.13)]。

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 [參見藥物交互作用 (7.1)]。

懷孕  
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。 [請參見特殊族群之使用 (8.1)]。

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

Otsuka  
製造廠：Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokushima Factory  
廠址：463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho Tokushima-shi, Tokushima 771-0192, Japan  
塑膠瓶裝  
包裝廠：Sharp Corporation  
廠址：7451 Keebler Way, Allentown, Pennsylvania 18106, USA  
二級包裝廠：台灣大塚製藥股份有限公司中壢工廠  
廠址：桃園市中壢區吉林路 15 號  
鋁箔盒裝  
分包裝廠：台灣大塚製藥股份有限公司中壢工廠  
廠址：桃園市中壢區吉林路 15 號

