＊＊2024年10月改訂（第2版）
＊2023年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
871179

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

承認番号	22900AMX00460
販売開始	2017年6月

劇薬
処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

抗精神病薬
アリピプラゾール製剤

アリピプラゾール細粒1%「タカタ」

Aripiprazole Fine Granules “TAKATA”

takata

1．警告
1.1 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［1.2、8.4、8.6、9.1.3、11.1.6 参照］
1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、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。［1.1、8.4、8.6、9.1.3、11.1.6 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］
2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。］
＊ **2.3** アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、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）［10.1 参照］
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

有効成分	添加剤
1g中 アリピプラゾール　10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

3.2 製剤の性状

性状
白色の細粒

4．効能又は効果
統合失調症

6．用法及び用量
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。［16.1.2 参照］
7.2 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。［増量による効果の増強は検証されていない。］［17.1.1－17.1.4 参照］
7.3 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

8．重要な基本的注意
8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
8.2 興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。
8.3 急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。
8.4 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［1.1、1.2、8.6、9.1.3、11.1.6 参照］
8.5 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［8.6、11.1.7 参照］
8.6 本剤の投与に際し、あらかじめ8.4及び8.5の副作用が発現する場合があることを、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、多食、脱力感等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）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。［1.1、1.2、8.4、8.5、9.1.3、11.1.6、11.1.7 参照］
8.7 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態）、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
8.8 本剤の投与により体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
8.9 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
8.10 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者
一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣閾値を低下させることがある。
9.1.3 糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、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。[1.1、1.2、8.4、8.6、11.1.6 参照]
9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10 参照]
9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者
症状を悪化させるおそれがある。
9.3 肝機能障害患者
肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.11 参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が認められている[1)]。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3 参照]

＊10. 相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。[16.4 参照]
10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
＊アドレナリン（アナフィラキシーの救急治療、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 [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α、β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

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
＊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 α、β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [16.7.3 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
肝代謝酵素（特に CYP3A4）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等 [16.7.5 参照]	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 悪性症候群（0.1%）
無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。
11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.1%）
長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。
11.1.3 麻痺性イレウス（0.1%）
腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。
11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）
11.1.5 横紋筋融解症（0.1%）
CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。
11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）
本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。[1.1、1.2、8.4、8.6、9.1.3 参照]
11.1.7 低血糖（頻度不明）
脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5、8.6 参照]
11.1.8 痙攣（0.4%）
11.1.9 無顆粒球症（頻度不明）、**白血球減少**（0.1%）
11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）
肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

11.1.11 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3 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、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越（不安、焦燥、興奮）、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯感覚	記憶障害、びくびく感、夢遊症、悪夢、衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等）、性機能不全、吃音、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動、下肢静止不能症候群
錐体外路症状	アカシジア、振戦、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア（筋緊張異常）、ジスキネジア、構音障害、筋強剛	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作	錐体外路障害、反射亢進
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常（期外収縮、QT 延長、第一度房室ブロック等）	起立血圧異常、狭心症
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病	膵炎、歯肉痛、舌障害、歯の知覚過敏
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、好酸球増多、単球減少、血小板減少、血小板増多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
肝臓	ALT 上昇	AST 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、Al-P 上昇	脂肪肝、Al-P 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN 上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中 NAG 上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、そう痒症、酒さ	血管性浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症	真菌感染、脱毛
代謝異常	CK 上昇	口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK 低下	血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎、上気道感染、呼吸困難
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ、糖尿病性白内障、瞬目過多
その他	体重増加	体重減少、倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頚部痛、肩こり、筋痙縮、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ぎしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	低体温、疼痛、顎痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰膣乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋攣縮、尿路感染、花粉症、関節炎、関節硬直、筋萎縮、脂肪腫、坐骨神経痛、大脳動脈狭窄

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。

13.2 処置

活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.6 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

小児の手の届かない所に保管すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

**15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む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。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお、本剤の3試験（計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳）では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス3mg/kg/日以上、雌ラット10mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス3mg/kg/日以上）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。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日（最高臨床推奨用量の100倍に相当）の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。

15.2.2 サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣（泥状、胆砂、胆石）が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上の用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上の用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人20例にアリピプラゾール6mgを空腹時単回経口投与した時、最終相半減期は約61時間であった（表16-1）[2)~4)]。

表16-1 アリピプラゾール6mg単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{168hr}（ng・hr/mL）
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

（平均値±標準偏差、20例）

16.1.2 反復投与

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した時、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった（表16-2）[5)]。[7.1 参照]

表16-2 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（hr）	AUC_{24hr}（ng・hr/mL）
投与1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	−	159.0±95.1
	主代謝物（OPC-14857[a)]）	18.4±8.6[b)]	0.63±0.63	−	8.2±8.2
投与14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0[c)]
	主代謝物（OPC-14857[a)]）	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4[c)]

（−：算出せず、平均値±標準偏差、15例）

a）活性代謝物、b）9例、c）投与間隔間のAUC

16.1.3 生物学的同等性試験

アリピプラゾール細粒1%「タカタ」とエビリファイ散1%をクロスオーバー法により、健康成人男子19名にそれぞれ0.3g（アリピプラゾールとして3mg）を空腹時に単回経口投与し、投与前、投与後0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12、24、48、72及び96時間に前腕静脈から採血した。LC/MSにより測定したアリピプラゾールの平均血漿中濃度の推移及びパラメータは次のとおりであり、統計解析にて90%信頼区間を求めた結果、評価パラメータの対数値の平均値の差はlog（0.80）～log（1.25）の範囲にあり、両剤の生物学的同等性が確認された[6)]。

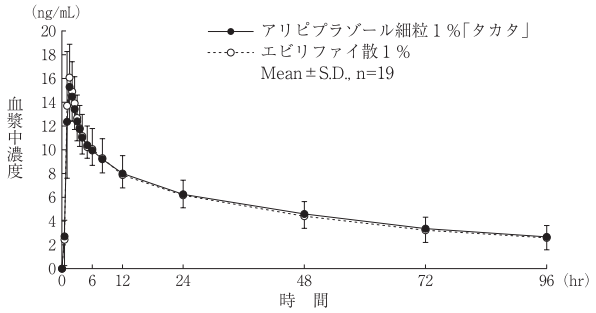


図 16-1　血漿中濃度（細粒 1%）

表 16-3 薬物動態パラメータ（細粒 1%）

	評価パラメータ		参考パラメータ	
	AUCt (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
アリピプラゾール細粒1%「タカタ」	502.59± 104.45	15.97± 2.37	1.82± 1.08	59.24± 19.03
エビリファイ散 1%	493.20± 115.13	16.85± 2.45	1.58± 0.38	59.77± 19.57

（Mean＋S.D., n=19）

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人にアリピプラゾール 3mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC に及ぼす食事の影響は認められなかった[7]。

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 87%であった[8]（外国人データ）。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

健康成人における 1 日 1 回アリピプラゾール 3mg 反復経口投与時の分布容積は 8.86L/kg であった[9]。外国の健康成人におけるアリピプラゾール 2mg 静脈内投与時の分布容積は 4.94L/kg であった[10]。

16.3.2 血清蛋白結合率

未変化体の血清蛋白結合率は 99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物である OPC-14857 の血清蛋白結合率も 99%以上である（*in vitro*、平衡透析法）[11)-13)]。

16.4 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主として CYP3A4 と CYP2D6 によって脱水素化と水酸化を受け、また CYP3A4 によって N-脱アルキル化を受ける。脱水素体（OPC-14857）が血漿中における主代謝物である。OPC-14857 はアリピプラゾール（未変化体）と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される[14]。定常状態（投与 14 日目）では未変化体に対する OPC-14857 の AUC の割合は約 27%である[5]。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に ^{14}C 標識アリピプラゾール 20mg を経口投与した時、投与放射能の約 27%及び 60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約 18%排泄され、尿中には検出されなかった[15]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者 6 例（クレアチニンクリアランス <30mL/min）における試験では、腎機能障害による血中薬物動態への影響は少なかった[16]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者 19 例（Child-Pugh 分類 A～C）における試験では、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少なかった[17]（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65 歳以上）にアリピプラゾール 15mg を単回経口投与した時のクリアランスは、非高齢者（18～64 歳）よりも約 20%低かった[18]（外国人データ）。[9.8 参照]

16.6.4 性別・喫煙

健康成人にアリピプラゾール 15mg を単回経口投与した時のアリピプラゾールの薬物動態に性差はみられなかった[18]。また、統合失調症患者での母集団解析の結果、喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与える因子ではなかった[19]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 キニジン

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するキニジン 166mg とアリピプラゾール 10mg の併用により、アリピプラゾールの AUC は 107%増加した[20]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するパロキセチン 20mg とアリピプラゾール 3mg の併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 39%及び 140%増加した[21]。[10.2 参照]

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するイトラコナゾール 100mg とアリピプラゾール 3mg の併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 19%及び 48%増加した[22]。[10.2 参照]

16.7.4 ケトコナゾール

健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200mg とアリピプラゾール 15mg の併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 37%及び 63%増加した[23]（外国人データ）。

16.7.5 カルバマゼピン

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4 の誘導作用を有するカルバマゼピン 400mg とアリピプラゾール 30mg の併用投与により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 68%及び 73%低下した[24]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.6 活性炭

健康成人において、アリピプラゾール 15mg 投与 1 時間後の活性炭 50g 投与で、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 41%及び 51%低下した[25]（外国人データ）。[13.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈統合失調症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

アリピプラゾール 4～30mg※を 8 週間経口投与した非盲検試験において、統合失調症患者 129 例における主な成績は次のとおりである。主要評価項目である最終全般改善度の改善率[#)]は、48.8%（63/129 例）であった[26]。[7.2 参照]

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、1 日 6～12mg を開始用量、1 日 6～24mg を維持用量とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。」である。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1) 統合失調症患者 242 例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール 6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として 1 日 1 回又は 2 回 8 週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率[#)]は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた。

表 17-1　最終全般改善度における改善率

	対象症例	改善率[#)]
アリピプラゾール投与群	120	45.8%（55/120 例）

副作用発現頻度は、120 例中 93 例（77.5%）であった。主な副作用は、不眠（症）36 例（30.0%）、アカシジア 26 例（21.7%）、振戦 25 例（20.8%）、食欲不振 14 例（11.7%）及び筋強剛 13 例（10.8%）であった[26]。

(2) 統合失調症患者 243 例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール 6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として 1 日 2 回 8 週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率[#)]は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた。

表 17-2　最終全般改善度における改善率

	対象症例	改善率[#)]
アリピプラゾール投与群	120	31.7%（38/120 例）

副作用発現頻度は、120 例中 87 例（72.5%）であった。主な副作用は、不眠（症）42 例（35.0%）、アカシジア 17 例（14.2%）、振戦 17 例（14.2%）、体重減少 16 例（13.3%）及び食欲不振 14 例（11.7%）であった[26]。

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない[27]。[7.2 参照]

17.1.3 国内長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした 24 週間以上投与の長期投与 3 試験（6～24mg/日、最高 30mg/日）での、統合失調症患者 204 例（25 週以降も投与継続した症例）における最終評価時の改善率[#)]は 41.2%（84/204 例）であった[26]。[7.2 参照]

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

(1) 急性期試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験（310例、305例、420例）において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点（平均変化量）は、アリピプラゾール固定用量（15、30mg/日又は20、30mg/日）[注)]を4週間投与した2試験では、プラセボ群：−2.9（102例）、15mg/日群：−15.5（99例）、30mg/日群：−11.4（100例）又はプラセボ群：−5.0（103例）、20mg/日群：−14.5（98例）、30mg/日群：−13.9（96例）であり、アリピプラゾール固定用量（10、15、20mg/日）[注)]を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：−2.3（107例）、10mg/日群：−15.0（103例）、15mg/日群：−11.7（103例）、20mg/日群：−14.4（97例）であった（各群とプラセボ群との比較結果はp≦0.01）[26)]。なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない[27)]。[7.2 参照]

(2) 再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（26週間投与、15mg/日[注)]）において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した（p<0.001、log-rank検定）。副作用発現頻度は、153例中76例（50%）であった。主な副作用は、不眠症36例（24%）、アカシジア11例（7%）、不安11例（7%）、頭痛9例（6%）及び振戦8例（5%）であった[26)]。[7.2 参照]

#)改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミンD_2受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD_3受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}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[28)]。

18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD_2、ヒトドパミンD_3、ヒトセロトニン5-HT_{1A}及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD_4、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT_7、ラット大脳皮質α_1-アドレナリン及びヒトヒスタミンH_1受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM_1、ラット心臓ムスカリンM_2及びモルモット回腸ムスカリンM_3受容体に対する親和性は低かった[29)-31)]（*in vitro*）。

18.3 ドパミンD_2受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD_2受容体に対して部分アゴニストとして作用した[29),32)]（*in vitro*）。マウス及びラットにおいて、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD_2受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD_2受容体に対してアゴニストとして作用した[32),33)]。

18.4 ドパミンD_3受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD_3受容体に対して部分アゴニストとして作用した[34)]（*in vitro*）。

18.5 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_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した[30)]（*in vitro*）。マウス脳内のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ、ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した[35)]。

18.6 セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

マウスにおいてセロトニン5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した[36)]。また、セロトニンによるラットP11細胞内Ca^{2+}濃度の増加を抑制した[37)]（*in vitro*）。

18.7 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した[38)]。

18.8 カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED_{50}値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった[33)]。

18.9 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD_2受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミンD_2受容体に対して部分アゴニストとして作用した[32)]（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アリピプラゾール（Aripiprazole）

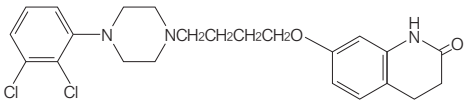
化学名：7-［4-［4-（2，3-dichlorophenyl）-1-piperazinyl］butoxy］-3，4-dihydro-2（1*H*）-quinolinone

分子式：$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

分子量：448.39

性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。酢酸（100）にやや溶けやすく、水又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

100g［プラスチック瓶、バラ、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1) Schlotterbeck, P. et al.：Int. J. Neuropsychopharmacol., 2007；10（3）：433
2) 単回経口投与試験（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1）
3) 単回経口投与試験（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.1.2）
4) 単回経口投与試験（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.5.3.2）
5) 反復経口投与試験（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
6) 社内資料：生物学的同等性試験（アリピプラゾール細粒1%「タカタ」）
7) 食事による影響の検討（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1）
8) 絶対的バイオアベイラビリティ（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1）
9) 分布容積（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
10) 分布容積（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.5.3.1）
11) 血清蛋白結合率（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.5.3.1）
12) 血清蛋白結合率（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.2）
13) 血清蛋白結合率（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
14) 代謝（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.3）
15) 排泄（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.3）
16) 腎障害患者における薬物動態（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
17) 肝障害患者における薬物動態（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
18) 年齢、性別による影響（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
19) 母集団薬物動態及び薬力学解析（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
20) キニジンとの相互作用（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
21) Azuma, J. et al.：Eur J Clin Pharmacol. 2012；68(1)：29-37
22) Kubo, M. et al.：Drug Metab Pharmacokinet. 2005；20(1)：55-64
23) ケトコナゾールとの相互作用（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
24) カルバマゼピンとの相互作用（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
25) 活性炭併用投与時の薬物動態（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3）
26) 統合失調症を対象とした臨床試験（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.5）
27) 用法・用量（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、審査報告書）
28) 作用機序（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.1.2）
29) Burris, K. D. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002；302（1）：381-389
30) Jordan, S. et al.：Eur. J. Pharmacol., 2002；441（3）：137-140
31) 受容体親和性（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.2.2）
32) Inoue, T. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996；277（1）：137-143

33）Kikuchi, T. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995；274（1）：329-336
34）Tadori, Y. et al.：Eur. J. Pharmacol., 2008；597（1-3）：27-33
35）セロトニン 5-HT1A 受容体部分アゴニスト作用（エビリファイ錠/散：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
36）Hirose, T. et al.：J. Psychopharmacol., 2004；18（3）：375-383
37）セロトニン 5-HT2A 受容体アンタゴニスト作用（エビリファイ錠/散：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）
38）統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用（エビリファイ錠/散：2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

高田製薬株式会社 文献請求窓口
〒 336-8666 さいたま市南区沼影 1 丁目 11 番 1 号
電話 0120-989-813
FAX 048-838-2121

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

高田製薬株式会社
さいたま市西区宮前町203番地1