

貯 法：室温保存
有効期間：3年

抗精神病薬

アリピプラゾール製剤

アリピプラゾール錠 3mg「アメル」
アリピプラゾール錠 6mg「アメル」
アリピプラゾール錠 12mg「アメル」
アリピプラゾール錠 24mg「アメル」
アリピプラゾール散 1%「アメル」

Aripiprazole Tablets「AMEL」
Aripiprazole Powder「AMEL」

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

	錠3mg	錠6mg	錠12mg	錠24mg	散1%
承認番号	22900AMX00482	22900AMX00483	22900AMX00480	22900AMX00481	22900AMX00484
販売開始	2017年6月	2017年6月	2017年6月	2017年6月	2017年6月

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、8.2、8.4、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、8.2、8.4、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

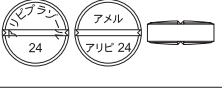
販売名	アリピプラゾール錠 3mg「アメル」	アリピプラゾール錠 6mg「アメル」
* 有効成分	1錠中、日局アリピプラゾール 3mg を含有する。	1錠中、日局アリピプラゾール 6mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、青色 2 号アルミニウムレーキ、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

販売名	アリピプラゾール錠 12mg「アメル」	アリピプラゾール錠 24mg「アメル」
* 有効成分	1錠中、日局アリピプラゾール 12mg を含有する。	1錠中、日局アリピプラゾール 24mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム	D-マンニトール、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム

販売名	アリピプラゾール散 1%「アメル」
* 有効成分	1g 中、日局アリピプラゾール 10mg を含有する。
添加剤	D-マンニトール、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

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
アリピプラゾール錠 3mg「アメル」	素錠		アリピ 3 アメル
	青色	直径：約 6.0mm 厚さ：約 2.4mm 質量：約 80.0mg	
アリピプラゾール錠 6mg「アメル」	割線入り素錠		アメル アリピ 6
	白色	直径：約 7.0mm 厚さ：約 2.7mm 質量：約 120.0mg	
アリピプラゾール錠 12mg「アメル」	割線入り素錠		アメル アリピ 12
	黄色	直径：約 8.0mm 厚さ：約 2.8mm 質量：約 160.0mg	

販売名	剤形・色	外形・大きさ等	識別コード
アリピプラゾール錠 24mg「アメル」	割線入り素錠		アメル アリピ 24
	白色	直径：約 11.0mm 厚さ：約 3.9mm 質量：約 410.0mg	

販売名	剤形・色
アリピプラゾール散 1%「アメル」	散剤
	白色

**4. 効能又は効果

〈錠 3mg、錠 6mg、錠 12mg、錠 24mg、散 1%〉

○統合失調症

○双極性障害における躁症状の改善

〈錠 3mg、錠 6mg、錠 12mg、散 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る）

○小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

**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）〉

5.1 選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・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行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。

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。[8.12-8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

5.3 原則として 6 歳以上 18 歳未満の患者に使用すること。

**6. 用法及び用量

〈統合失調症〉

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。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして 12～24mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、開始用量は 24mg とし、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。

〈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）〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして 3mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

通常、アリピプラゾールとして 1 日 1mg を開始用量、1 日 1～15mg を維持用量とし、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として最大 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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]

〈統合失調症〉

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。

〈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）〉

**7.4 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。[うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。] [17.1.7、17.1.8 参照]

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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 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、口渴、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、8.4、9.1.3、11.1.6 参照]

8.3 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。[8.4、11.1.7 参照]

8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ 8.2 及び 8.3 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（口渴、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、8.2、8.3、9.1.3、11.1.6、11.1.7 参照]

8.5 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博（個人の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。

8.6 本剤の投与により体重の変動（増加、減少）を来することがあるので、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。

8.7 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。

8.8 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。

〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、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）〉

8.9 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。

〈統合失調症〉

8.10 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。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

8.11 躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

〈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）〉

**8.12 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、8.13-8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

****8.13** 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、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、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、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.2、8.12、8.14、8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

****8.14** 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、8.12、8.13、8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

****8.15** 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、8.12～8.14、9.1.6、15.1.3 参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

****8.16** 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

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

〈効能共通〉

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、8.2、8.4、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]

〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

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。

〈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）〉

****9.1.6** 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、8.12～8.15、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。

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

〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、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）〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

****9.7.2** 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、8.2、8.4、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。[8.3、8.4 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、口の瞤下、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、食欲不振亢進	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	肺炎、歯肉痛、舌障害、歯の知覚過敏

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、好酸球增多、単球減少、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球增多、好塩基球減少、好塩基球增多、好酸球增多、単球減少、血小板減少、血小板增多、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、AI-P 上昇	脂肪肝、AI-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

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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
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、頸部痛、肩こり、筋痙攣、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、外陰腔乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋痙攣、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

〈製剤共通〉

14.1.1 小児の手の届かない所に保管すること。

〈錠〉

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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。

〈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）〉

** 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、8.12～8.15、9.1.6 参照]

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）^{3),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	Tmax (hr)	Cmax (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	Tmax (hr)	Cmax (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*)	18.4±8.6**	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***
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4***

(—：算出せず、平均値±標準偏差、15 例)

*：活性代謝物、**：9 例、***：投与間隔間の AUC

16.1.3 生物学的同等性試験

アリピプラゾール錠 3mg「アメル」及びアリピプラゾール散 1%「アメル」と各標準製剤について、下記の通りクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁶⁾。

表 16-3 試験投与量

	標準製剤	試験投与量
アリピプラゾール錠 3mg「アメル」	エビリファイ錠 3mg	それぞれ 1 錠（アリピプラゾールとして 3mg）
アリピプラゾール散 1%「アメル」	エビリファイ散 1%	それぞれ 300mg（アリピプラゾールとして 3mg）

表 16-4 薬物動態パラメータ（生物学的同等性）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _(0→168) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アリピプラゾール錠 3mg「アメル」	698.61±180.13	16.31±3.15	2.00±0.82	57.64±12.04
エビリファイ錠 3mg	679.60±173.81	15.92±3.76	2.18±1.44	59.24±13.17

(Mean±S.D., n = 22)

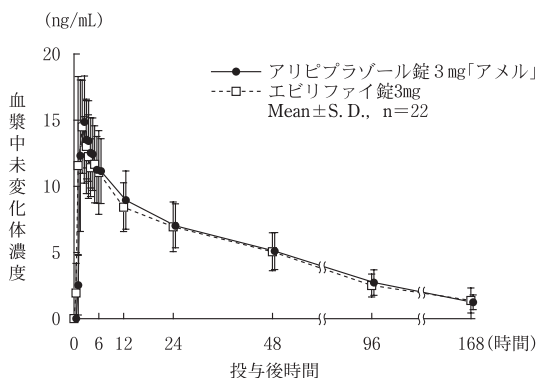


図 16-1 血漿中未変化体濃度（生物学的同等性）

表 16-5 薬物動態パラメータ（生物学的同等性）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC (0→168) (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
アリピプラゾール 散 1%「アメル」	729.92± 221.36	16.59± 3.69	1.86± 1.15	56.95± 18.44
エビリファイ散 1%	696.70± 214.11	15.95± 3.67	2.05± 0.79	57.04± 13.24

(Mean±S.D., n = 21)

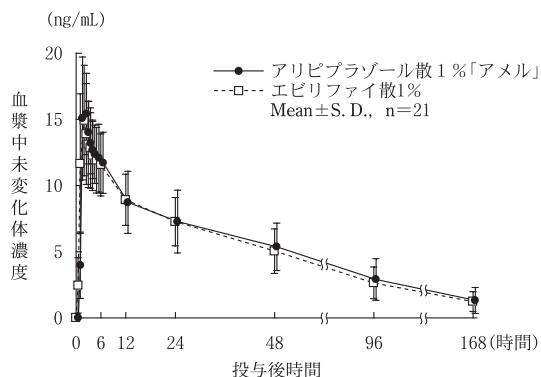


図 16-2 血漿中未変化体濃度（生物学的同等性）

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 Cmax 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⁵⁾。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⁹⁾。

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¹⁰⁾ (*in vitro*、平衡透析法)。

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¹¹⁾。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¹⁴C 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¹²⁾ (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¹³⁾ (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¹⁴⁾ (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¹⁵⁾ (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¹⁵⁾。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¹⁶⁾ (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¹⁷⁾ (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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 39%及び 140%増加した¹⁸⁾。[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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 19%及び 48%増加した¹⁹⁾。[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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 37%及び 63%増加した²⁰⁾ (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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 68%及び 73%低下した²¹⁾ (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 Cmax 及び AUC はそれぞれ 41%及び 51%低下した²²⁾ (外国人データ)。[13.2 参照]

16.8 その他

アリピプラゾール錠 6mg「アメル」、アリピプラゾール錠 12mg「アメル」及びアリピプラゾール錠 24mg「アメル」について、それぞれ「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づき、アリピプラゾール錠 3mg「アメル」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた²³⁾。

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^{注)} 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²⁴⁾。[7.2 参照]

注) 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。

	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²⁴⁾。

- (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。

	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²⁴⁾。

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²⁵⁾。[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²⁴⁾。[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 $p \leq 0.01$) ²⁴⁾。

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²⁵⁾。[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²⁴⁾。[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。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

17.1.5 第Ⅲ相国際共同試験 (短期試験)

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害患者 (256 例、日本人患者 79 例を含む) を対象に実施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、アリピプラゾール 24mg (忍容性に依じて 12mg への減

量可能) を 1 日 1 回 3 週間投与した時、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度 (Young-Mania Rating Scale、YMRS) 合計点のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) はアリピプラゾール群 -12.0 ± 12.9 、プラセボ群 -6.0 ± 14.4 で、群間差とその 95% 信頼区間は $-6.0 [-9.4, -2.7]$ であり、統計学的な有意差が認められた ($p < 0.001$ 、ベースライン値及び国で調整した共分散分析) (表 17-1)。

表 17-1 最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS 合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95% 信頼区間]	p 値
プラセボ群	125	28.0 ± 5.97	22.0 ± 15.23	-6.0 ± 14.4	-6.0 [-9.4, -2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3 ± 5.96	16.3 ± 13.37	-12.0 ± 12.9		

(平均値 ± 標準偏差、a) ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

副作用発現頻度は、123 例中 74 例 (60.2%) であった。主な副作用は、アカシジア 23 例 (18.7%)、振戦 14 例 (11.4%)、不眠症 11 例 (8.9%)、嘔吐 11 例 (8.9%) 及び流涎過多 9 例 (7.3%) であった²⁶⁾、²⁷⁾。

17.1.6 長期投与試験

(1) 国際共同試験

短期試験を完了した有効例 (99 例、日本人患者 32 例を含む) を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール 12~30mg を 1 日 1 回 22 週間投与した時、YMRS 合計点の推移は下表のとおりであった (表 17-2)。

表 17-2 YMRS 合計点の推移 (FAS、LOCF)

投与群	例数	ベースライン	4 週	12 週	22 週
プラセボ群	42	8.6 ± 7.58	11.9 ± 12.13	12.4 ± 13.98	12.1 ± 14.33
アリピプラゾール群	54	7.4 ± 7.02	6.6 ± 9.37	6.9 ± 11.36	6.3 ± 11.54

(平均値 ± 標準偏差)

副作用発現頻度は、54 例中 39 例 (72.2%) であった。主な副作用は、アカシジア 17 例 (31.5%)、振戦 8 例 (14.8%)、運動緩慢 5 例 (9.3%)、不眠症 5 例 (9.3%) 及び流涎過多 5 例 (9.3%) であった²⁸⁾。

(2) 国際共同試験 (気分安定薬併用)

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例 (59 例、日本人患者 11 例を含む) を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか 1 剤の併用下で、アリピプラゾール 12~30mg を 1 日 1 回 22 週間投与した時、YMRS 合計点の推移は下表のとおりであった (表 17-3)。

表 17-3 YMRS 合計点の推移 (FAS、LOCF)

例数	ベースライン	4 週	12 週	22 週
55	30.5 ± 7.75	13.1 ± 11.63	10.4 ± 11.69	9.7 ± 11.84

(平均値 ± 標準偏差)

副作用発現頻度は、56 例中 39 例 (69.6%) であった。主な副作用は、体重増加 11 例 (19.6%)、アカシジア 10 例 (17.9%)、傾眠 7 例 (12.5%) 及び振戦 7 例 (12.5%) であった²⁹⁾。

(3) 国内臨床試験 (気分安定薬併用)

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害患者 41 例を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか 1 剤の併用下で、アリピプラゾール 12~30mg を 1 日 1 回 24 週間投与した時、YMRS 合計点の推移は下表のとおりであった (表 17-4)。

表 17-4 YMRS 合計点の推移 (FAS、LOCF)

例数	ベースライン	4 週	12 週	24 週
40	23.2±5.50	8.8±8.46	5.1±7.19	4.4±7.23

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、41 例中 38 例 (92.7%) であった。主な副作用は、アカシジア 19 例 (46.3%)、傾眠 11 例 (26.8%)、振戦 9 例 (22.0%) 及び悪心 8 例 (19.5%) であった³⁰⁾。

〈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)〉

**17.1.7 国内第Ⅲ相試験

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者 586 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、ミルナシプラン及びデュロキセチン) を承認用法・用量で 8 週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI 又は SNRI の併用下で、アリピプラゾール 3~15mg 又は 3mg を 1 日 1 回 6 週間投与した。最終評価時における 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、アリピプラゾール 3~15mg 群及び 3mg 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 (3~15mg 群 $p=0.006$ 、3mg 群 $p<0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析 (3~15mg 群、3mg 群の順による閉検定手順)) (表 17-5)。

表 17-5 最終評価時における MADRS 合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS 合計点		プラセボとの対比較 ^{a)}	
		ベースライン	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	195	25.5±7.4	-7.4	-	-
アリピプラゾール 3~15mg 群	194	25.3±7.3	-9.6	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール 3mg 群	197	25.2±7.2	-10.5	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

(平均値±標準偏差、a) ベースライン値で調整した共分散分析 (3~15mg 群、3mg 群の順による閉検定手順))

副作用発現頻度は、アリピプラゾール 3~15mg 群で 194 例中 132 例 (68.0%)、アリピプラゾール 3mg 群で 197 例中 111 例 (56.3%) であった。主な副作用は、アリピプラゾール 3~15mg 群ではアカシジア 71 例 (36.6%)、振戦 20 例 (10.3%)、傾眠 13 例 (6.7%)、便秘 13 例 (6.7%) 及び ALT 増加 13 例 (6.7%)、3mg 群でアカシジア 28 例 (14.2%)、傾眠 15 例 (7.6%)、ALT 増加 14 例 (7.1%)、振戦 12 例 (6.1%) 及び AST 増加 10 例 (5.1%) であった³¹⁾。[7.4 参照]

**17.1.8 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相試験からの移行例及び新たに組み入れられた 65 歳以上の SSRI 又は SNRI (パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン) を投与中の大うつ病性障害患者 155 例を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI 又は SNRI の併用下で、アリピプラゾール 3~15mg を 1 日 1 回 52 週間投与した時、MADRS 合計点の推移は下表のとおりであった (表 17-6)。

表 17-6 MADRS 合計点の推移 (FAS、LOCF)

アリピプラゾール投与例	例数	ベースライン	6 週	12 週	24 週	52 週
全体 (移行例と新規例)	155	18.2±9.6	13.3±9.2	13.1±10.2	13.7±10.6	12.3±10.5
移行例	122	16.4±8.9	13.3±9.0	13.0±10.0	13.4±10.4	11.8±10.2
新規例 (65 歳以上)	33	24.8±9.3	13.0±10.2	13.4±11.0	14.9±11.5	14.2±11.7

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、155 例中 115 例 (74.2%) であった。主な副作用は、アカシジア 42 例 (27.1%)、体重増加 29 例 (18.7%)、傾眠 15 例 (9.7%)、振戦 14 例 (9.0%) 及び血中トリグリセリド増加 11 例 (7.1%) であった³²⁾。[7.4 参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

**17.1.9 国内第Ⅲ相試験

DSM^{注)} -IV-TR により自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者 92 例 (6~17 歳) を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを 1~15mg/日 で 1 日 1 回 8 週間投与した時、最終評価時における ABC-J (異常行動チェックリスト日本語版) の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた ($p=0.044$ 、投与群及びベースラインの体重区分 ($\geq 40\text{kg}$ 、 $< 40\text{kg}$) を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析) (表 17-7)。

注) American Psychiatric Association (米国精神医学会) の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (精神疾患の診断・統計マニュアル)

表 17-7 最終評価時における ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	ABC-J 興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
アリピプラゾール群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1		

(平均値±標準偏差、a) 投与群及びベースラインの体重区分 ($\geq 40\text{kg}$ 、 $< 40\text{kg}$) を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)

副作用発現頻度は、47 例中 28 例 (59.6%) であった。主な副作用は、傾眠 24 例 (51.1%)、食欲減退 5 例 (10.6%) 及び倦怠感 3 例 (6.4%) であった^{33),34)}。

**17.1.10 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相試験を完了した患者 85 例 (6~17 歳) を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを 1~15mg/日 で 1 日 1 回投与した時、ABC-J 興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった (表 17-8)³⁵⁾。

表 17-8 ABC-J 興奮性下位尺度スコアの推移 (有効性解析対象集団、OC)

ベースライン	8 週	24 週	48 週	96 週
17.7±10.0 (85)	13.5±9.9 (83)	13.3±9.9 (62)	11.6±8.8 (46)	14.9±10.3 (26)

(平均値±標準偏差 (評価例数))

副作用発現頻度は、85 例中 47 例 (55.3%) であった。主な副作用は、傾眠 25 例 (29.4%)、体重増加 16 例 (18.8%)、流涎過多 6 例 (7.1%) 及び食欲亢進 6 例 (7.1%) であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、ドパミン D₃ 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³⁶⁾。

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 D₂、ヒトドパミン D₃、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 D₄、ヒトセロトニン 5-HT_{2C}、ヒトセロトニン 5-HT₇、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミン H₁ 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 M₁、ラット心臓ムスカリン M₂ 及びモルモット回腸ムスカリン M₃ 受容体に対する親和性は低かった^{37)~39)} (*in vitro*)。

18.3 ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用

ドパミン D₂ 受容体に対して部分アゴニストとして作用した^{37),40)} (*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 D₂ 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 D₂ 受容体に対してアゴニストとして作用した^{40),41)}。

18.4 ドパミン D₃ 受容体部分アゴニスト作用

ドパミン D₃ 受容体に対して部分アゴニストとして作用した⁴²⁾ (*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³⁸⁾ (*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⁴³⁾。

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⁴⁴⁾。また、セロトニンによるラット P11 細胞内 Ca²⁺ 濃度の増加を抑制した⁴⁵⁾ (*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⁴⁶⁾。

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 ED₅₀ 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⁴¹⁾。

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 D₂ 受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミン D₂ 受容体に対して部分アゴニストとして作用した⁴⁰⁾ (*in vitro*)。

* 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

アリピプラゾール (Aripiprazole)

* 化学名

7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-one

分子式

C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

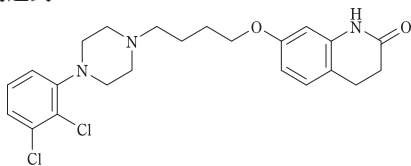
分子量

448.39

* 性 状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。
ジクロロメタンに溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (99.5) にほとんど溶けない。
結晶多形が認められる。

* 構造式



20. 取扱い上の注意

〈錠〉

20.1 PTP 包装品は、アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、使用の都度キャップをしっかり締めること。

22. 包装

〈アリピプラゾール錠 3mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈アリピプラゾール錠 6mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈アリピプラゾール錠 12mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈アリピプラゾール錠 24mg 「アメル」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

200 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

〈アリピプラゾール散 1% 「アメル」〉

100g [瓶、バラ]

** 23. 主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007 ; 10 (3) : 433
- 2) Stone, M. et al. : BMJ. 2009 ; 339 : b2880
- 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 2.7.6.1)
- 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 2.7.1.2)
- 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 [錠 3mg、散 1%]
- 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) 単回経口投与時の血漿中動態 (エビリファイ錠/散 : 2006 年 1 月 23 日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 10) 分布 (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)
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) 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)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012 ; 68 (1) : 29-37
- 19) Kubo, M. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet. 2005 ; 20 (1) : 55-64
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (溶出挙動比較)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 双極性障害における躁症状に対する短期試験 (二重盲検試験 : 国際共同試験) (エビリファイ錠/散/内用液/OD 錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、申請資料概要 2.7.6.3)
- 27) 双極性障害における躁症状に対する短期試験 (エビリファイ錠/散/内用液/OD 錠 : 2012 年 1 月 18 日承認、審査報告書)
- 28) 双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 (二重盲検試験 : 国際共同試験) (エビリファイ錠/散/内用

液/OD錠：2012年1月18日承認、申請資料概要
2.7.6.3)

- 29) 双極性障害における躁症状に対する長期投与試験（気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験）（エビリファイ錠/散/内用液/OD錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 30) 双極性障害における躁症状に対する長期投与試験（気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験）（エビリファイ錠/散/内用液/OD錠：2012年1月18日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 31) うつ病・うつ状態に対する短期試験（エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2013年6月14日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 32) うつ病・うつ状態に対する長期試験（エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2013年6月14日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 33) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験（エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2016年9月28日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 34) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験（エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2016年9月28日承認、審査報告書）
- 35) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験（エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2016年9月28日承認、申請資料概要 2.7.6.2)
- 36) アリピプラゾールの薬理作用（エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要 2.6.1.2)
- 37) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002 ; 302 (1) : 381-389
- 38) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2002 ; 441 (3) : 137-140
- 39) 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)
- 40) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996 ; 277 (1) : 137-143
- 41) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995 ; 274 (1) : 329-336
- 42) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2008 ; 597 (1-3) : 27-33
- 43) セロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対する作用（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)
- 44) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol. 2004 ; 18 (3) : 375-383
- 45) セロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する作用（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)
- 46) 精神病及び不安の動物モデル（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

共和薬品工業株式会社 お問い合わせ窓口

〒530-0005 大阪市北区中之島3-2-4

 0120-041-189

FAX 06-6121-2858

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

共和薬品工業株式会社

大 阪 市 北 区 中 之 島 3 - 2 - 4