

適正使用ガイド

双極Ⅰ型障害に、 エビリファイ持続性水懸筋注用を 適正に使用して頂くために。

監修：東京医科大学精神医学分野 主任教授 井上 猛 先生

持続性抗精神病薬

A エビリファイ 持続性水懸筋注用
300^{mg}・400^{mg} シリンジ
300^{mg} シリンジ・400^{mg} シリンジ

ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection
〈アリピプラゾール水和物持続性注射剤〉

劇薬、処方箋医薬品^(注)
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

双極Ⅰ型障害における
気分エピソードの
再発・再燃抑制
効能・効果
追加

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(アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)、クロザピンを投与中の患者[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

エビリファイ持続性水懸筋注用のご処方にあたり、ご注意いただきたい点について、以下に記載します。詳細については本冊子の該当する項、または「インタビューフォーム」を確認してください。

本剤は持続性注射剤であり、一度投与すると直ちに本剤を体外に排出する方法がないことから、安全性には十分配慮して適正に使用する必要があります。特に以下のことには十分注意して用いてください。

- ① 急性躁病の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないでください。
→ 本冊子 p7「4. 投与開始にあたっての注意事項」
- ② 過去の経口アリピプラゾールによる治療の経験の有無にかかわらず、本剤の使用前には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性と症状の安定を確認した後、本剤を投与してください。経口アリピプラゾールから本剤への切り替えに際しては添付文書の切り替え方法（用法及び用量に関連する注意）を守ってください。
→ 本冊子 p7「4. 投与開始にあたっての注意事項」（2）（3）、p12「6. 投与方法に関する注意事項」
- ③ 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、一部の患者で高い血中濃度を示す可能性があるため、投与後は患者の症状を十分観察し、副作用などの発現に注意してください。
→ 本冊子 p12「6. 投与方法に関する注意事項」（6）
- ④ 本剤はアリピプラゾール経口剤と薬物動態特性が異なります。それを考慮して観察を十分に行ってください。
→ 本冊子 p12「6. 投与方法に関する注意事項」
- ⑤ 本剤使用中にCYP阻害薬を併用すると血中濃度が上昇する可能性があります。併用薬に十分注意して用量を調整してください。
→ 本冊子 p12「6. 投与方法に関する注意事項」（4）
- ⑥ 本適応症の臨床試験中には因果関係の否定できない死亡の報告は認められませんでした。本剤の統合失調症の臨床試験中に因果関係の否定できない心突然死1例が認められました。本剤は注射部位反応以外、アリピプラゾール経口剤と副作用プロファイルに違いはなかったものの、類薬による死亡例の報告事例を考慮し、副作用の発現に対して十分に注意してください。
→ 「インタビューフォーム」15. その他の注意（1）

CONTENTS

1. はじめに
2. エビリファイ持続性水懸筋注用の特徴
3. エビリファイ持続性水懸筋注用の効能又は効果と用法及び用量
4. 投与開始にあたっての注意事項
5. 双極Ⅰ型障害におけるエビリファイ持続性水懸筋注用の有効性と安全性
6. 投与方法に関する注意事項
7. 適用上の注意
8. エビリファイ持続性水懸筋注用の重要な副作用
9. 双極性障害における心理社会的介入

1. はじめに

エビリファイの有効成分であるアリピプラゾールは1987年に大塚製薬により、キノリノンを骨格とする種々の誘導体のひとつとして合成された新しいタイプの抗精神病薬です。

アリピプラゾールは既存の抗精神病薬とは異なり、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用を有することから、ドパミン作動性神経伝達が過剰活動状態の場合には、ドパミンD₂受容体の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ている場合には、ドパミンD₂受容体のアゴニストとして作用することが基礎試験で確認されています。

わが国では統合失調症の患者を対象とした臨床試験を1990年11月より開始し有用性が確認されたことから、「統合失調症」の効能・効果で2006年1月にエビリファイ錠・散として、製造販売承認を取得しました。

また、躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象とした国内及び国際共同試験において有用性が確認されたことから本邦において2012年1月に「双極性障害における躁症状の改善」の効能・効果が追加されました。

双極性障害は躁状態とうつ状態を繰り返す慢性疾患であり、急性躁病に対する治療のみならず、症状が寛解（安定）した状態を維持することが重要になります。そのため、症状の再発を防ぐために薬物治療を継続することが必要ですが、病識の欠如や認知機能障害などの理由により、服薬アドヒアランスの維持が困難であるという問題があります。服薬アドヒアランスが低下した場合、または薬物治療を中止した場合では、再発の割合が高くなることも指摘されています。

そこで、大塚製薬では服薬アドヒアランスを向上させる（確実に投与可能であることや服薬負担の軽減等）目的に開発された持続性水性懸濁筋肉内注射剤を用いた双極Ⅰ型障害の患者を対象とした臨床試験を実施し有用性が確認されたことから、「双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の効能又は効果で2020年9月に承認を取得しました。

上述のような有用性を有するアリピプラゾールにおいて、一定の血中濃度を長く維持し、投与間隔を長く設定できる持続性注射剤が提供できれば、入院患者ばかりではなく、外来患者においても寛解した状態の維持が可能となり、再発・再燃の防止につながります。特に外来患者においては再発・再燃に伴う再入院の頻度が少なくなることが期待でき、社会生活・日常生活を安心して送ることができるものと考えられます。

本冊子は本剤の投与に関する注意について解説したものです。本剤をご使用いただく前に必ず本冊子をご精読の上、安全確保にご留意いただくようお願いいたします。

2. エビリファイ持続性水懸筋注用の特徴

エビリファイ持続性水懸筋注用は、アリピプラゾール水和物の均質な水性懸濁液を凍結乾燥製剤化することにより開発された、持続性製剤（4週間に1回）です。

持続性注射剤（デポ剤）のメリット・デメリットを理解したうえで、本剤投与の必要性を判断してください。

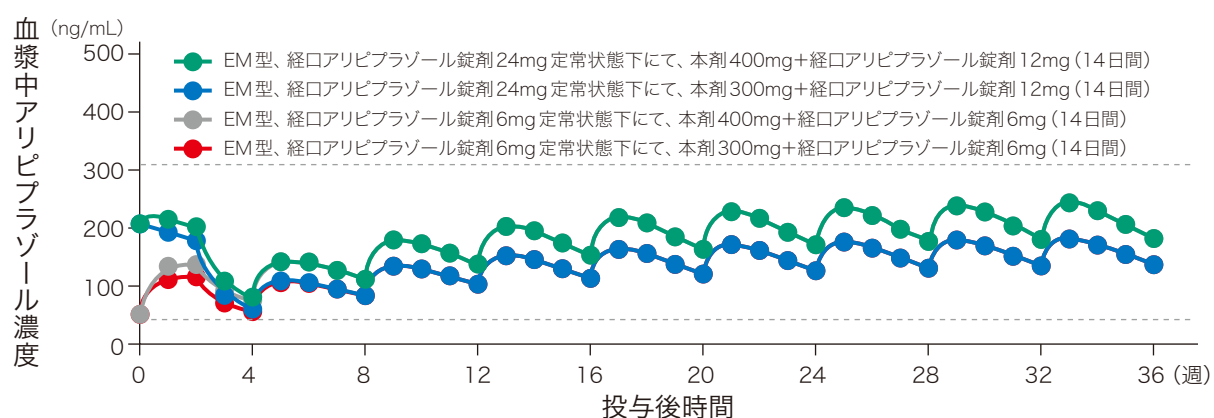
持続性注射剤（デポ剤）のメリットとデメリット

メリット	デメリット
● 確実な投薬が可能 ● 薬を飲み忘れる心配がない。 ● 再発予防に繋がる。 ● 毎日の服用から解放される。	● 注射薬のため痛みを伴う。 ● 副作用が発現したとき、症状が継続又は重症化する可能性がある。

PPKシミュレーションにより、日本人のCYP2D6 EM型に本剤300mg及び400mgを臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度推移を図1に、日本人のCYP2D6 IM型に本剤300mg及び400mgを臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度推移を図2に示しました。

図1

臀部筋肉内投与時のPPKシミュレーションによる日本人のCYP2D6 EM型に本剤反復投与時の血漿中アリピプラゾール濃度の推移（中央値）

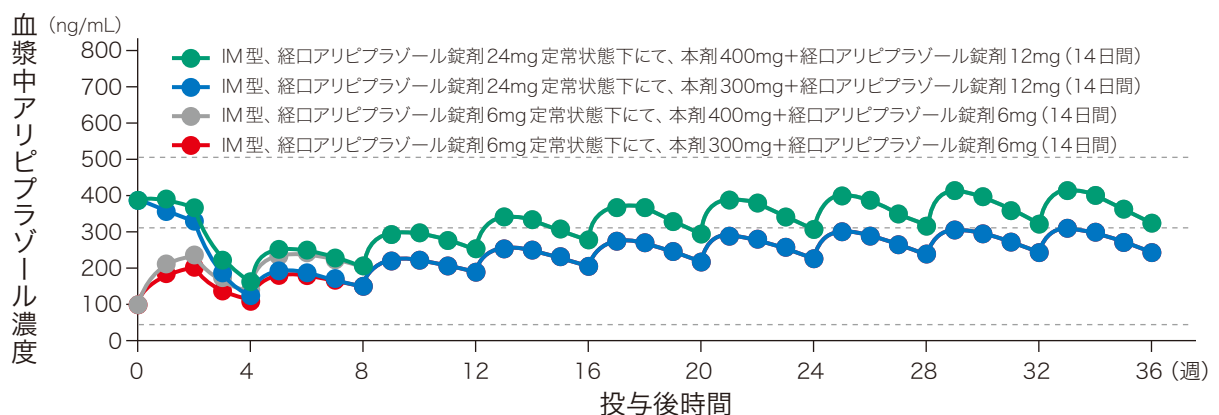


上部点線：経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の中央値（310.160ng/mL）

下部点線：経口アリピプラゾール錠剤6mg投与時の定常状態における C_{min} の中央値（42.980ng/mL）

図2

臀部筋肉内投与時のPPKシミュレーションによる日本人のCYP2D6 IM型に 本剤反復投与時の血漿中アリピプラゾール濃度の推移 (中央値)



上部点線：CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の75%タイル値 (505ng/mL)

中部点線：経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の中央値 (310.160ng/mL)

下部点線：経口アリピプラゾール錠剤6mg投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

CYP2D6 EM型に、本剤300mg及び400mgを臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度の中央値は、本剤4回目投与前（初回投与後12週）までにほぼ定常状態に達し、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値 (42.980ng/mL) からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールの C_{max} の中央値 (310.160ng/mL) までの範囲内を推移しました。

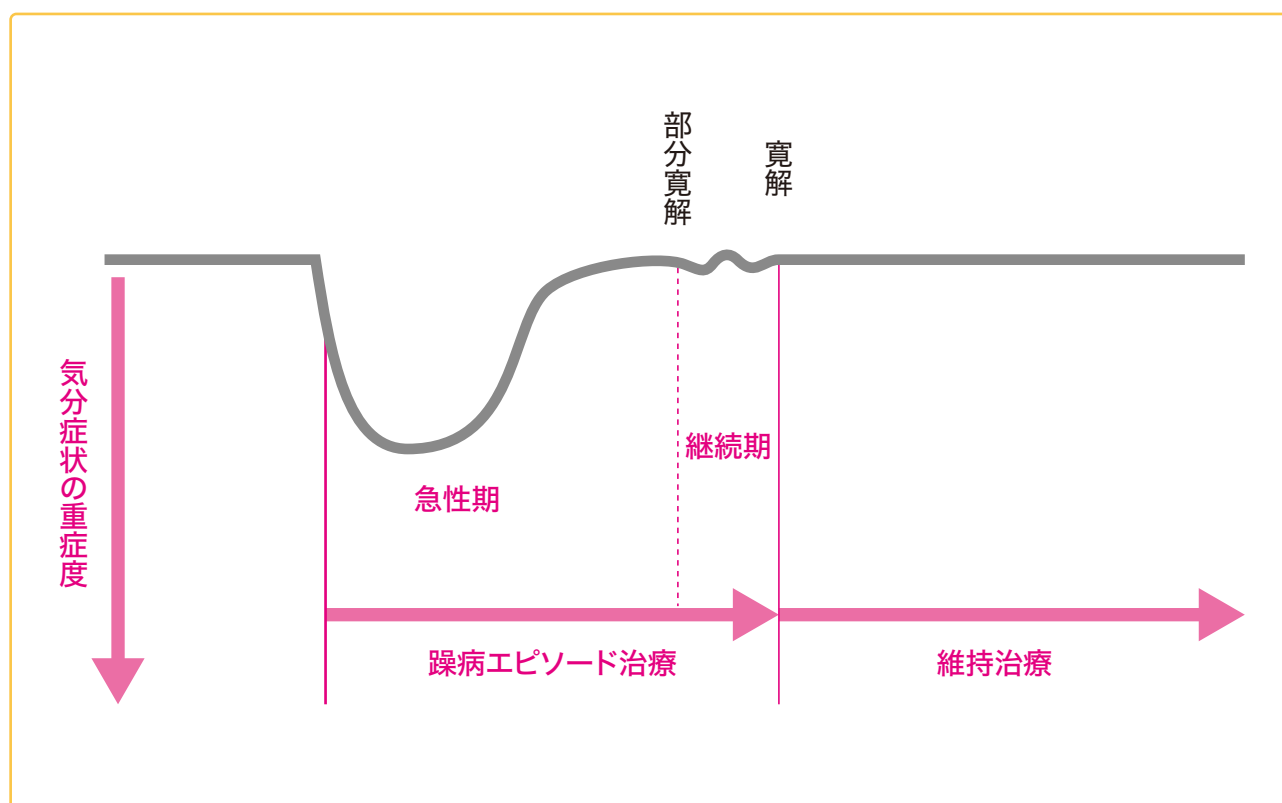
CYP2D6 IM型に、本剤300mg及び400mgを臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度の中央値は、本剤4回目投与前（初回投与後12週）までにほぼ定常状態に達し、アリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールの C_{max} の中央値 (310.160ng/mL) を上回ったものの、安全に使用できる血漿中濃度の上限と考えられるCYP2D6 EM型にアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールの C_{max} の75%タイル値 (505ng/mL) 以下でした。

3. エビリファイ持続性水懸筋注用の効能又は効果と用法及び用量

エビリファイ持続性水懸筋注用の効能又は効果、用法及び用量について説明します。効能又は効果は双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制となります。通常、成人にはアリピプラゾールとして1回量400mgを4週に1回臀部筋肉内又は三角筋内に投与します。なお、症状、忍容性に応じて1回量300mgに減量します。

■双極Ⅰ型障害治療における本剤の位置づけ

本剤の効能又は効果は「双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」です。本剤を使用する際はエビリファイ経口剤（効能又は効果：双極性障害における躁症状の改善）の治療により躁症状が改善し、安定が得られた患者に使用してください。



急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。

4. 投与開始にあたっての注意事項

本剤は持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用※を必要とするような不安定な患者には用いないでください。また、本剤投与にあたっては以下の点に留意ください。

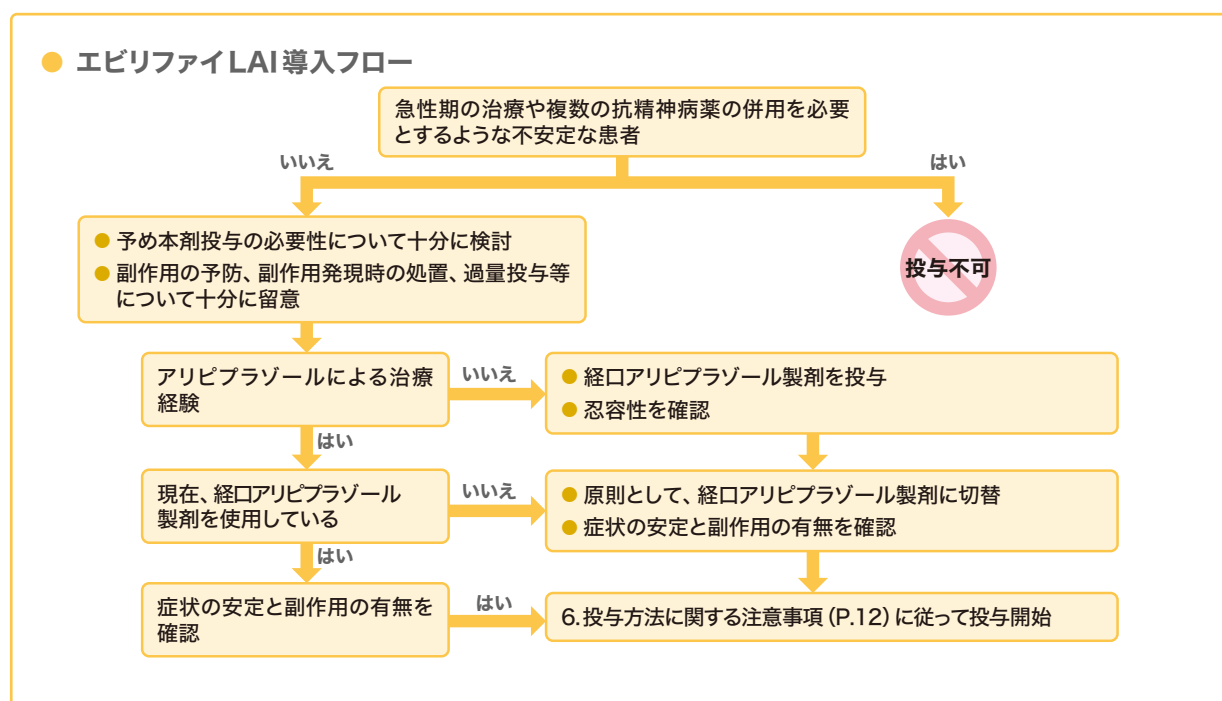
注：双極I型障害において、本剤は気分エピソードの再発及び再燃の予防を目的とした製剤である。

- (1) 一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意してください。
- (2) 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合※には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、安全性及び忍容性を確認した後、本剤を投与してください。
- (3) 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がある場合であっても、現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬※を使用している患者では、原則として、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後に本剤を投与してください。

※因果関係は不明ですが、類薬において市販後に報告された死亡例の中には、複数の抗精神病薬が併用されている症例がありました。

本剤の有効性・安全性は経口アリピプラゾール製剤で症状の安定した患者において検討され、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者での安全性、有効性は確認されていません。

● エビリファイLAI導入フロー



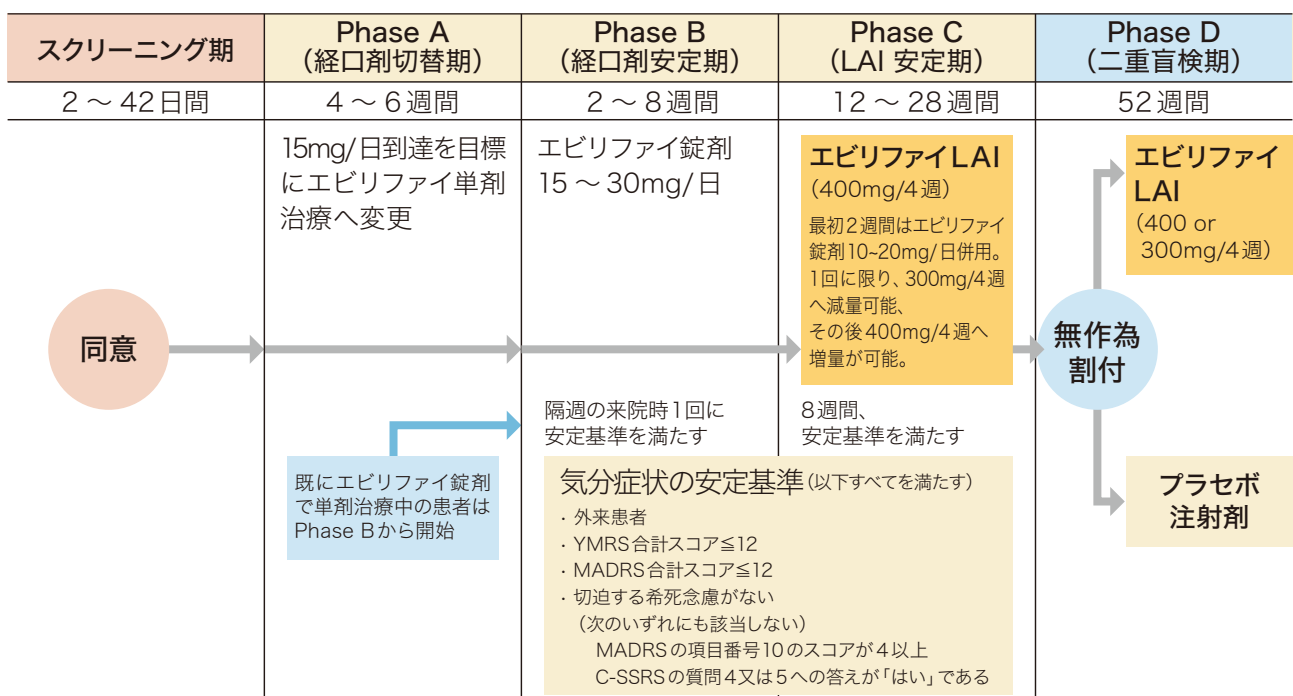
5. 双極Ⅰ型障害におけるエビリファイ持続性水懸筋注用の有効性と安全性

■ 多施設共同二重盲検並行群間比較試験（第Ⅲ相 国際共同試験）

社内資料（注射剤の双極Ⅰ型障害患者を対象とした国際共同二重盲検試験）：承認時評価資料
Calabrese, J.R., et al.: J. Clin. Psychiatry, **78** (3), 324-331, 2017：承認時評価資料
本試験は大塚製薬株式会社による臨床試験である

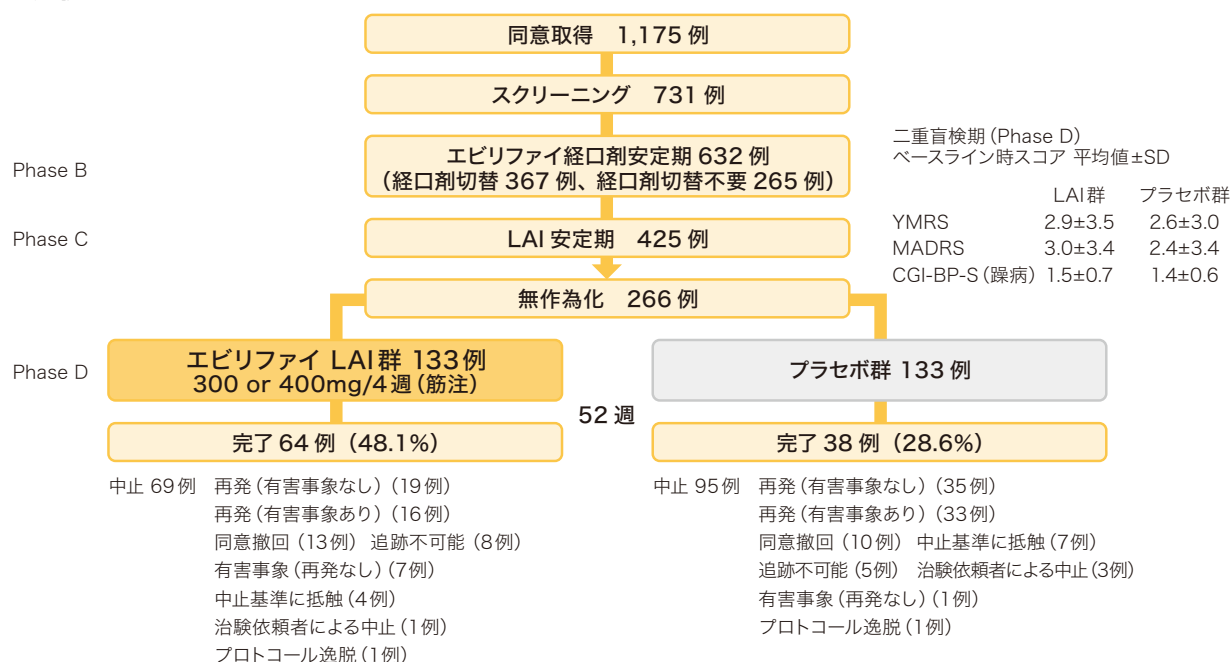
試験概要

- 目的** 維持期の双極Ⅰ型障害患者におけるエビリファイ持続性注射剤（LAI）の有効性と忍容性を評価する
- 対象** エビリファイLAI治療で、気分症状の安定が8週連続で確認された双極Ⅰ型障害患者（DSM-IV-TR）266例
 <スクリーニング期のエントリー基準>
 双極Ⅰ型障害（DSM-IV-TR）と診断され、医師の判断で抗精神病薬LAIの治療が有益と考えられる18～65歳の男女、YMRS合計スコア20以上 など
 除外基準：統合失調症・統合失調感情障害・大うつ病性障害・認知症などのⅠ軸診断ありの患者、直近1年間に気分エピソード9回以上、混合性又は大うつ病エピソードを発症している患者 など
 <二重盲検期のエントリー基準>
 ・エビリファイLAI投与≥3回
 ・8週間以上連続で気分症状の安定基準（①外来患者 ②YMRS合計スコア≤12 ③MADRS合計スコア≤12 ④切迫する希死念慮がない）をすべて満たす
- 概要** 52週 プラセボ対照、無作為化、多施設共同二重盲検並行群間比較試験（Phase III）
 Phase A 経口剤切替期（4～6週）：エビリファイ錠 15mg/日到達を目標にエビリファイ単剤治療へ変更
 Phase B 経口剤安定期（2～8週）：エビリファイ錠 15～30mg/日
 ↓ 気分症状の安定（2週以上）（忍容性により10mg/日へ減量可。Phase Cまでに15mg/日以上）
 Phase C LAI安定期（12～28週）：エビリファイLAI 400mg/4週 臀部筋肉内投与。最初2週間はエビリファイ錠 10～20mg/日を継続投与。忍容性に応じて1回のみエビリファイLAIを300mg/4週に減量可。
 ↓ 気分症状の安定（8週以上）減量後、400mg/4週に増量可。
 Phase D 二重盲検期（52週）：エビリファイLAI群（N=133）
 LAI安定期の最終用量で開始。400mg/4週からは、300mg/4週への減量・400mg/4週へ増量1回ずつ、300mg/4週からは、400mg/4週へ増量・300mg/4週へ減量1回ずつ許容。
 プラセボ群（N=133）
- 評価** 主要評価項目：二重盲検期における何らかの気分エピソードによる再発までの時間
 副次評価項目：何らかの気分エピソード（躁病、うつ病、混合性）により再発した被験者の割合、YMRS合計スコア推移 など
 安全性：有害事象、注射部位疼痛（VAS）、バイタルサイン（体重等）、臨床検査、錐体外路症状 など
- 解析計画** 事前に計画したサブグループ解析として、気分エピソード別（躁病、うつ病、混合性）の再発率について解析した



注意：エビリファイ（経口剤）の承認されている「双極性障害における躁症状の改善」の用法及び用量は「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。」です。

● 症例フロー

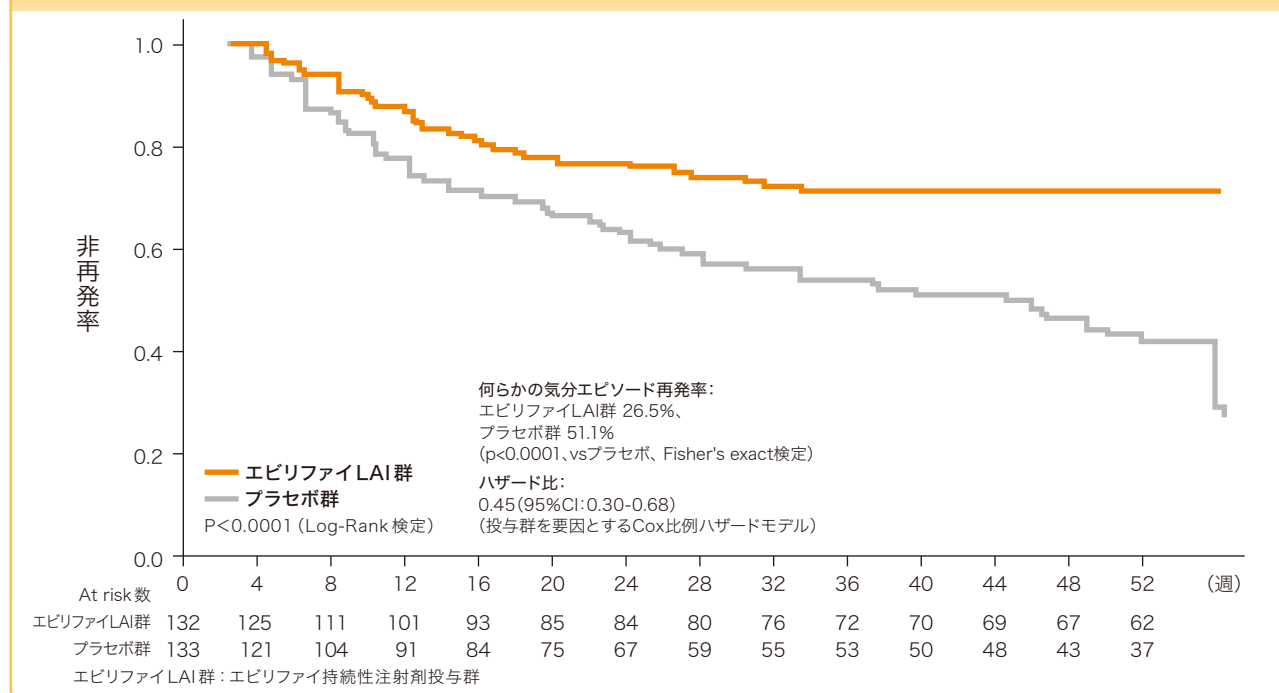


症例背景 (二重盲検期ベースライン)

投与群		エビリファイ LAI 群 (n=133)	プラセボ群 (n=133)
性別	男	50 (37.6%)	63 (47.4%)
	女	83 (62.4%)	70 (52.6%)
人種	白人	70 (52.6%)	74 (55.6%)
	黒人・アフリカ系米国人	40 (30.1%)	35 (26.3%)
	アメリカ先住民	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	アジア人	19 (14.3%)	18 (13.5%)
	その他	3 (2.3%)	5 (3.8%)
年齢 (歳), 平均 ± SD		40.6 ± 10.8	40.6 ± 11.2
体重 (kg), 平均 ± SD		89.3 ± 24.1	89.2 ± 22.6
BMI (kg/m ²), 平均 ± SD		31.4 ± 7.7	30.5 ± 7.0
LAI 安定期のエビリファイ LAI 最終投与量	300mg	19 (14.3%)	16 (12.0%)
	400mg	114 (85.7%)	117 (88.0%)
初回躁病エピソード時の年齢 (歳), 平均 ± SD		25.2 ± 10.3	24.8 ± 9.9
最近 12 カ月間の気分エピソード数 (回), 平均 ± SD		2.2 ± 1.2	2.2 ± 1.1
罹病期間 (年), 平均 ± SD		12.1 ± 9.2	13.6 ± 9.8
気分エピソードによる過去の入院歴 (回), 平均 ± SD		3.5 ± 3.9	3.5 ± 4.1
YMRS 合計スコア, 平均 ± SD		2.9 ± 3.5	2.6 ± 3.0
MADRS 合計スコア, 平均 ± SD		3.0 ± 3.4	2.4 ± 3.4
CGI-BP-S (躁病) スコア, 平均 ± SD		1.5 ± 0.7	1.4 ± 0.6

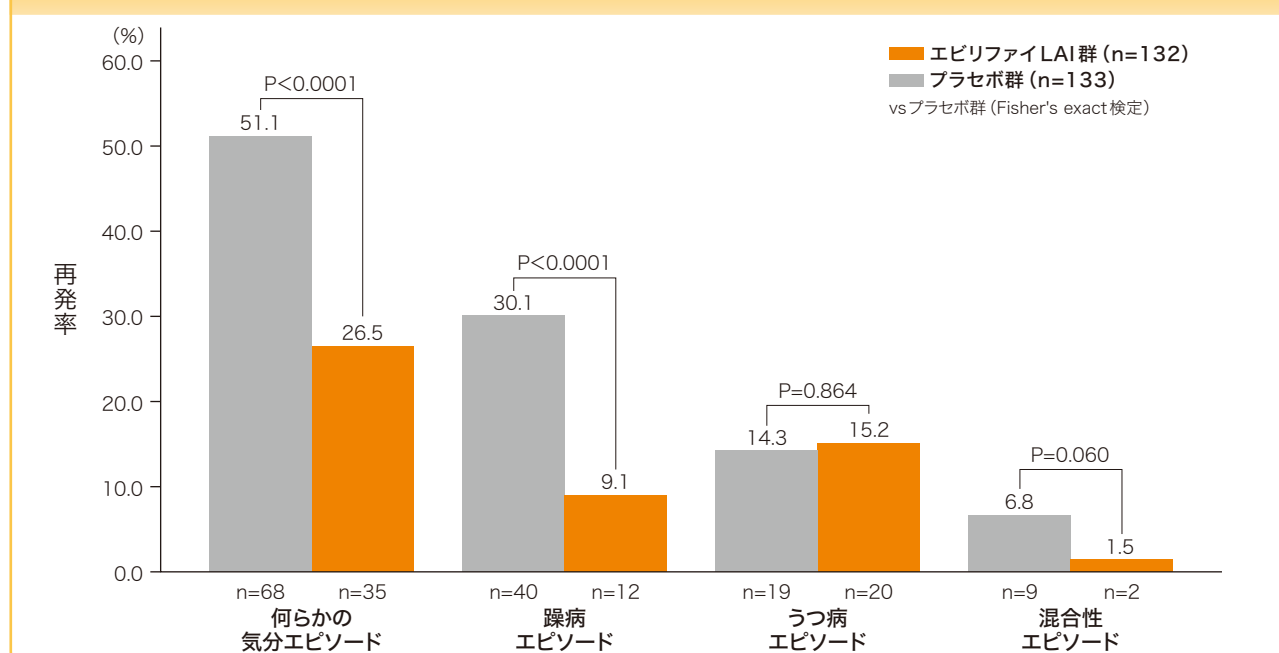
何らかの気分エピソードによる再発までの時間は、プラセボ群と比較してエビリファイLAI群で有意に長いことが確認されました。

主要評価項目：二重盲検期における何らかの気分エピソードによる再発までの時間



何らかの気分エピソードの再発率は、プラセボ群51.1%、エビリファイLAI群26.5%であり、エビリファイLAI群はプラセボ群に比べて有意に低いという結果でした。躁病エピソードの再発率はプラセボ群30.1%、エビリファイLAI群9.1%であり、エビリファイLAI群はプラセボ群に比べて有意に低いという結果でした。うつ病エピソードの再発率はプラセボ群14.3%、エビリファイLAI群15.2%であり、エビリファイLAI群とプラセボ群で差が認められませんでした。混合性エピソードの再発率はプラセボ群6.8%、エビリファイLAI群1.5%であり、エビリファイLAI群はプラセボ群に比べて抑制傾向が認められました。

サブグループ解析：二重盲検期における気分エピソード別の再発率



気分エピソード再発の定義：以下の①～⑧のいずれかに該当した場合

①何らかの気分エピソードによる入院 ②YMRS合計スコア ≥ 15 ③MADRS合計スコア ≥ 15 ④CGI-BP-S > 4 ⑤原疾患悪化(双極Ⅰ型障害)の重篤な有害事象 ⑥効果不十分又は原疾患悪化の有害事象による中止 ⑦原疾患悪化のために気分安定薬、抗うつ薬、抗精神病薬の追加を必要とする場合、及び/又は潜在的な気分障害の症状治療のためにベンゾジアゼピンの許容量を超えて増量する必要がある ⑧以下の切迫する希死念慮の定義のいずれかに該当する

・MADRSの第10項目のスコアが4以上 ・C-SSRSの第4及び第5の質問への答えが「はい」である

有害事象の発現率は、エビリファイLAI群101例(76.5%)、プラセボ群107例(80.5%)でした。主な有害事象は以下の通りでした。体重増加、アカシジア、不安はプラセボ群と比較してエビリファイLAI群で発現率が高い傾向でした。

二重盲検期における有害事象

	エビリファイLAI群 (n=132) 例数 (%)	プラセボ群 (n=133) 例数 (%)
すべての有害事象	101 (76.5)	107 (80.5)
重篤な有害事象	10 (7.6)	25 (18.8)
投与中止に至った有害事象	23 (17.4)	34 (25.6)
いずれかの群で5%以上発現した有害事象		
体重増加	31 (23.5)	24 (18.0)
アカシジア	28 (21.2)	17 (12.8)
鼻咽頭炎	10 (7.6)	13 (9.8)
不眠症	10 (7.6)	10 (7.5)
不安	9 (6.8)	6 (4.5)
躁病	3 (2.3)	14 (10.5)
頭痛	4 (3.0)	9 (6.8)
双極Ⅰ型障害	2 (1.5)	8 (6.0)

重篤な有害事象 (二重盲検期)

エビリファイLAI群：双極Ⅰ型障害、躁病(各2例)、心房細動、心肺停止、痔出血、アカシジア、脳損傷、一過性脳虚血発作、感情不安定、双極性障害、軽躁、自殺企図、喘息、呼吸不全(各1例)

プラセボ群：躁病(10例)、双極性障害、双極Ⅰ型障害(各3例)、大うつ病(2例)、潰瘍性大腸炎、肺炎、橈骨骨折、感情障害、攻撃性、自殺企図、骨盤癒着症(各1例)

投与中止に至った有害事象 (二重盲検期)

エビリファイLAI群：双極性障害(5例)、うつ病(4例)、躁病(3例)、アカシジア、双極Ⅰ型障害(各2例)、体重増加、傾眠、感情不安定、不安、抑うつ気分、自殺企図、呼吸不全(各1例)

プラセボ群：躁病(11例)、双極Ⅰ型障害(8例)、双極性障害(4例)、うつ病(3例)、感情障害、大うつ病(各2例)、攻撃性、抑うつ気分、自殺企図、高血圧(各1例)

死亡(二重盲検期) エビリファイLAI群：1例(脳損傷、呼吸不全)、プラセボ群：0例

6. 投与方法に関する注意事項

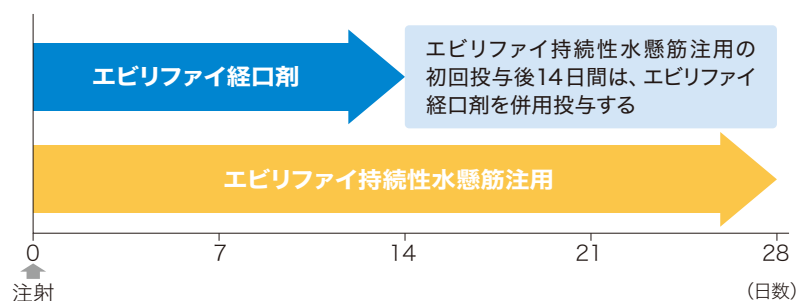
■本剤を投与する際の注意事項

- (1) 本剤は、臀部筋肉内又は三角筋内のみに投与してください。静脈内には絶対に投与しないでください。
- (2) 本剤は、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は2週間を目処に、下表の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行ってください。

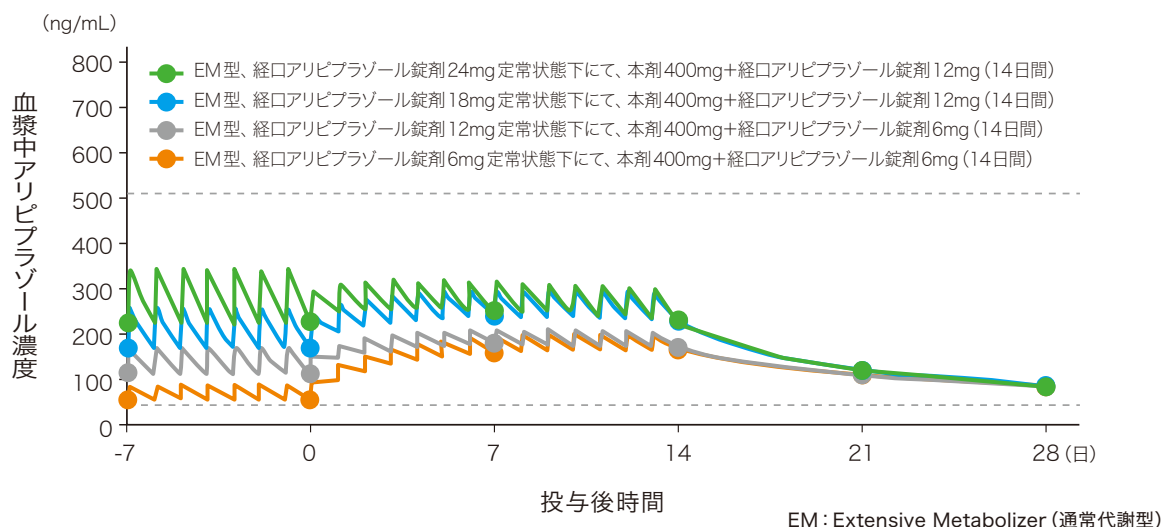
切り替え前の経口アリピプラゾール製剤の投与量	切り替え後の経口アリピプラゾール製剤の投与量 (2週間)
12～15mg/日	6mg/日
18～24mg/日	12mg/日
30mg/日	15mg/日

双極性障害患者に対するエビリファイ持続性水懸筋注用の使用イメージ

1回目の注射で
エビリファイ持続性
水懸筋注用の投与
を開始する場合



**CYP2D6 EM型の患者においてアリピプラゾール錠剤6、12、18及び24mg/日から
本剤400mgに切り替えたときの血漿中アリピプラゾール濃度推移 (中央値)
(臀部筋肉内投与時)**



上部点線: CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の75%タイル値 (505ng/mL)
下部点線: 経口アリピプラゾール錠剤6mg投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)
血漿中濃度推移の線: 本剤投与開始前7日から本剤投与開始後14日については毎回投与後6時間は15分毎及び24時間毎の、本剤投与開始後15日以降については24時間毎の、推定された血漿中濃度の中央値
シンボル: 1週間毎の推定された血漿中濃度の中央値

(3) 本剤投与の際には、以下の表に従った注射針を用いてください。[適切な血漿中濃度が得られないおそれがあります。]

臀部筋肉投与時	22G (黒)、針の長さ1½インチ (38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合: 23G (青)、針の長さ1インチ (25mm) 体重90kg以上の場合: 22G (黒)、針の長さ1½インチ (38mm)

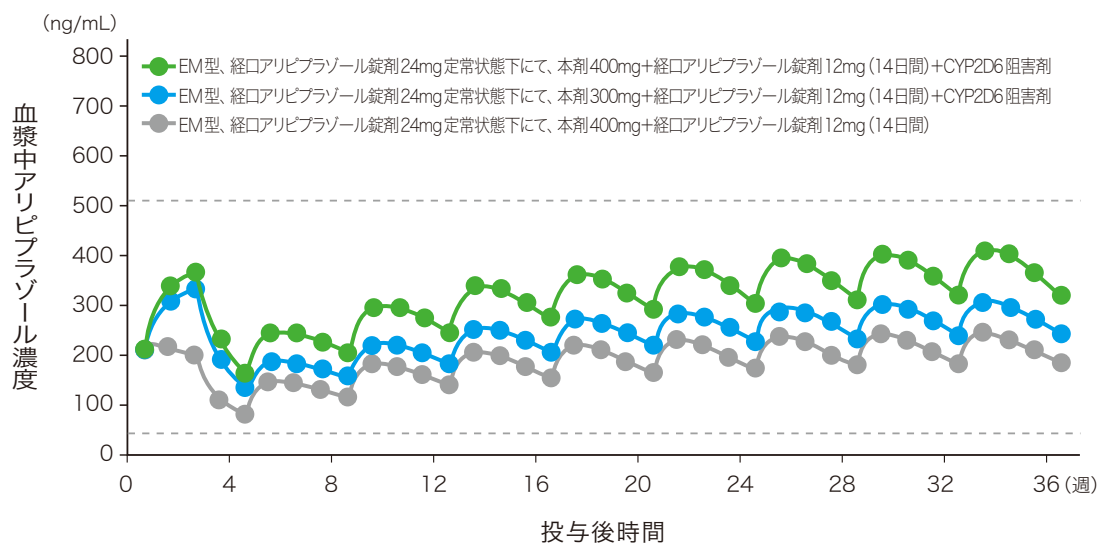
(4) 本剤とCYP2D6阻害剤 (キニジン、パロキセチン等) 及び/又はCYP3A4阻害剤 (イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮してください。

	減量後の本剤の用量	備考*
本剤400mg単剤投与に相当する用量		
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれかを併用する場合	300mg	<1a,1b>
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも併用する場合	200mg	<2>
本剤300mg単剤投与に相当する用量		
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれかを併用する場合	200mg	<3a,3b>
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも併用する場合	160mg	<4>

*:<1>~<4>に、CYP2D6 EM型の日本人に本剤単独、本剤と強力なCYP2D6阻害剤又は/及び強力なCYP3A4阻害剤を本剤投与期間中継続して併用投与したときのPPKシミュレーションを示します。

<1a>

CYP2D6 EM型の日本人において強力なCYP2D6阻害剤を本剤投与中継続して併用した場合の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (中央値、上限 = 505ng/mL)
(臀部筋肉内投与時)



EM : Extensive Metabolizer (通常代謝型)

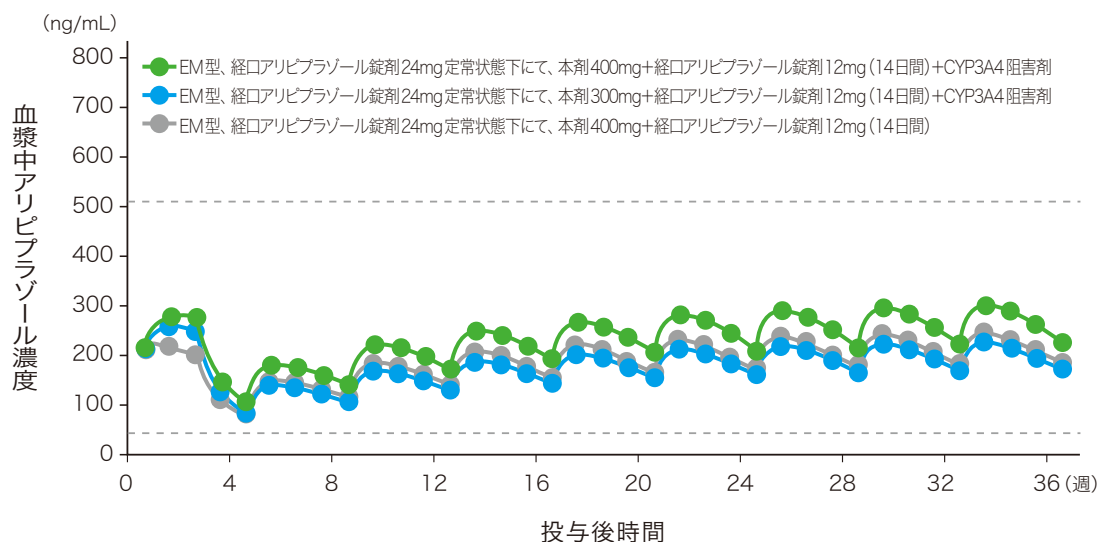
阻害剤は本剤初回投与時から全投与期間中継続して併用

上部点線 : CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の75%タイル値 (505ng/mL)

下部点線 : 経口アリピプラゾール錠剤6mg投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

<1b>

CYP2D6 EM型の日本人において強力なCYP3A4阻害剤を本剤投与中継続して併用した場合の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (中央値、上限 = 505 ng/mL)
(臀部筋肉内投与時)



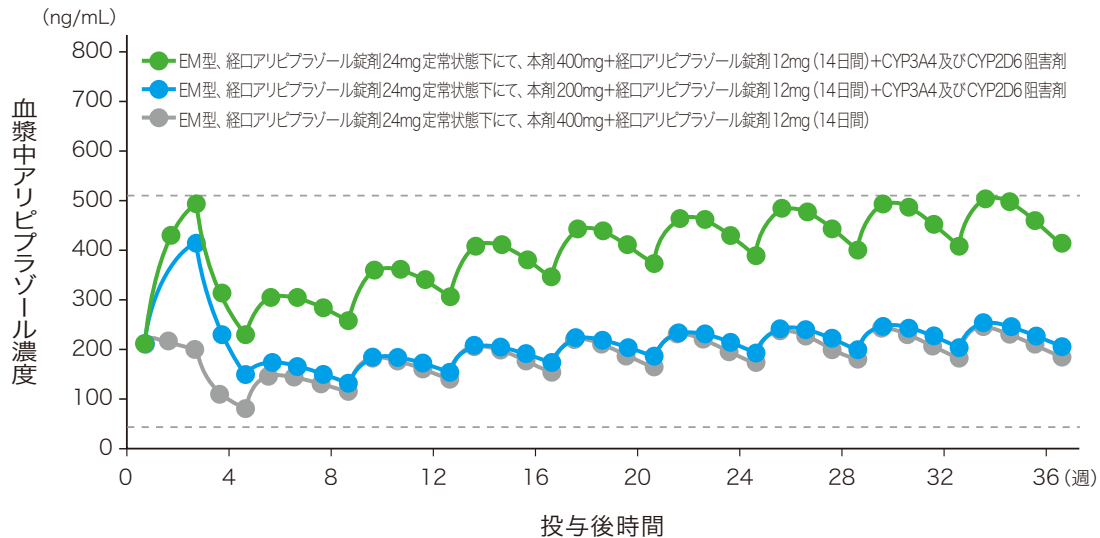
EM : Extensive Metabolizer (通常代謝型)

阻害剤は本剤初回投与時から全投与期間中継続して併用

上部点線 : CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の75%タイル値 (505ng/mL)

下部点線 : 経口アリピプラゾール錠剤6mg投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

<2> CYP2D6 EM型の日本人において強力なCYP2D6阻害剤及び強力なCYP3A4阻害剤を本剤投与中継続して併用した場合の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (中央値、上限 = 505ng/mL) (臀部筋肉内投与時)



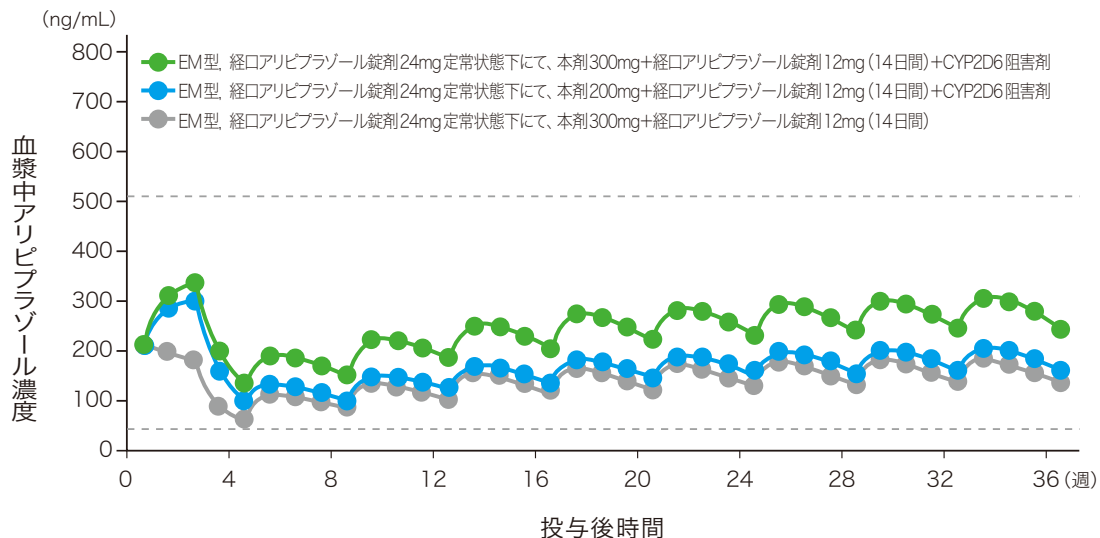
EM : Extensive Metabolizer (通常代謝型)

阻害剤は本剤初回投与時から全投与期間中継続して併用

上部点線 : CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の75%タイル値 (505ng/mL)

下部点線 : 経口アリピプラゾール錠剤6mg投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

<3a> CYP2D6 EM型の日本人において強力なCYP2D6阻害剤を本剤投与中継続して併用した場合の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (中央値、上限 = 505ng/mL) (臀部筋肉内投与時)



EM : Extensive Metabolizer (通常代謝型)

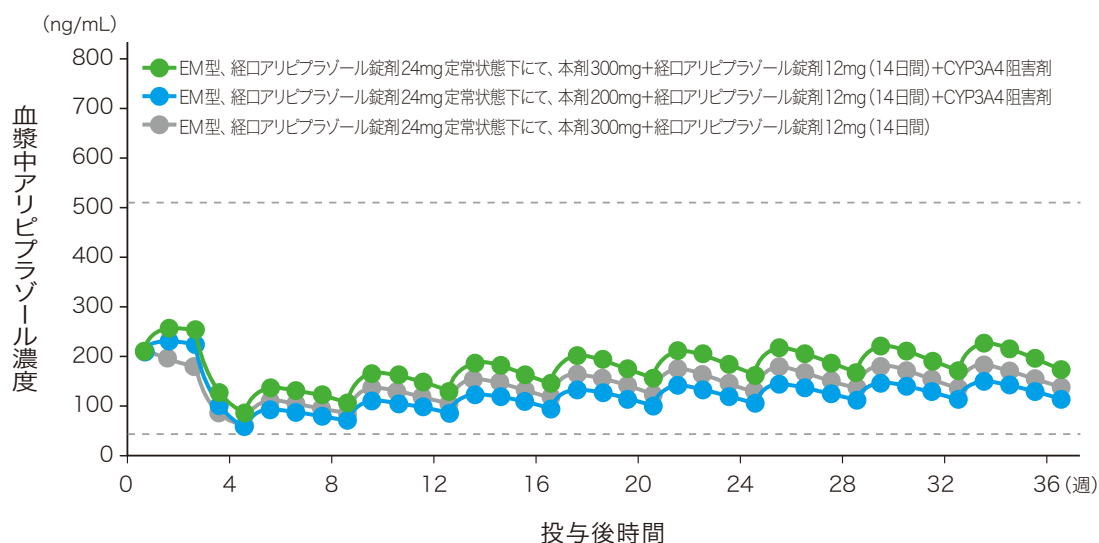
阻害剤は本剤初回投与時から全投与期間中継続して併用

上部点線 : CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤24mg投与時の定常状態における C_{max} の75%タイル値 (505ng/mL)

下部点線 : 経口アリピプラゾール錠剤6mg投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

<3b>

CYP2D6 EM型の日本人において強力なCYP3A4阻害剤を本剤投与中継続して併用した場合の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (中央値、上限 = 505 ng/mL) (臀部筋肉内投与時)



EM : Extensive Metabolizer (通常代謝型)

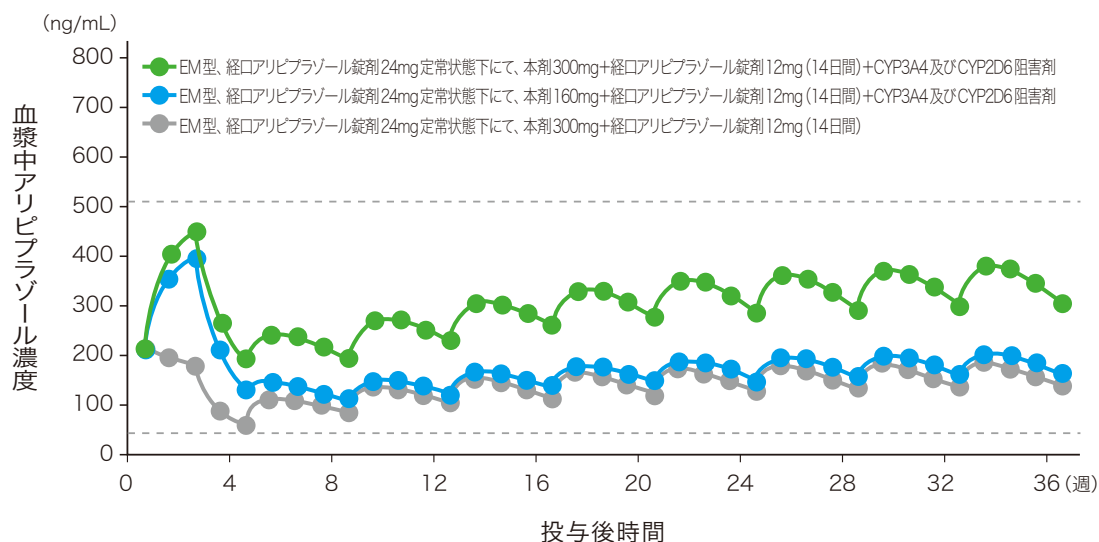
阻害剤は本剤初回投与時から全投与期間中継続して併用

上部点線 : CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤 24mg 投与時の定常状態における C_{max} の 75% タイル値 (505ng/mL)

下部点線 : 経口アリピプラゾール錠剤 6mg 投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

<4>

CYP2D6 EM型の日本人において強力なCYP2D6阻害剤及び強力なCYP3A4阻害剤を本剤投与中継続して併用した場合の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (中央値、上限 = 505ng/mL) (臀部筋肉内投与時)



EM : Extensive Metabolizer (通常代謝型)

阻害剤は本剤初回投与時から全投与期間中継続して併用

上部点線 : CYP2D6 EM型に経口アリピプラゾール錠剤 24mg 投与時の定常状態における C_{max} の 75% タイル値 (505ng/mL)

下部点線 : 経口アリピプラゾール錠剤 6mg 投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

- (5) 本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意してください。
- (6) 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、一部の患者で高い血中濃度を示す可能性があるため、投与後は患者の症状を十分観察し、副作用などの発現に注意してください。
- (7) 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に注意してください。
- (8) 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ってください。
- (9) 急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対する有効性及び安全性を検討したデータは得られておりません。
- (10) CYP3A4 誘導剤と併用した際に、アリピプラゾールの血漿中濃度が減少し、有効性が得られなくなる可能性があります。

■注射部位に関する注意事項

- (1) 注射部位は、臀部の外側上部又は三角筋のみとし、他の筋肉内には投与しないでください。
- (2) 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないでください。特に疼痛・紅斑・硬結・腫脹などの注射部位反応が発現している部位は避けて投与してください。
- (3) 懸濁後の薬剤について

<エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg・400mg>

バイアル内の懸濁後の薬剤は投与量に応じて下表に従い注射容量を採取し直ちに全量投与してください。また、バイアルからの採取は1回のみとし、残液は廃棄してください。

投与量	160mg	200mg	300mg	400mg
注射容量	0.8mL	1.0mL	1.5mL	2.0mL

<エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg シリンジ・400mg シリンジ>

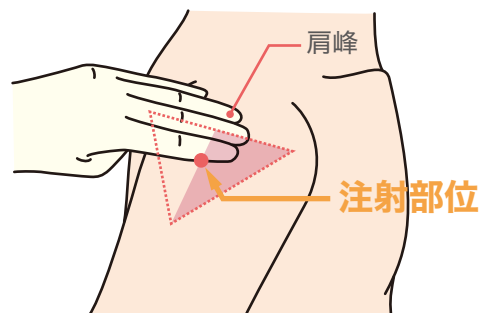
シリンジ内の懸濁後の薬剤は1回で全量を投与してください。

- (4) 注射部位に疼痛、硬結等をみることがあります。

(5) 注射部位をもまないように患者に指示してください。

■ 三角筋内の場合

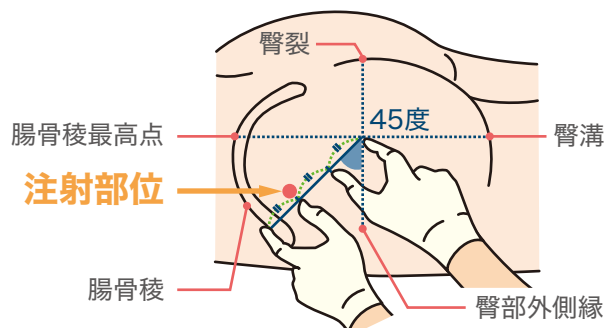
薬指を肩峰に合わせ、三横指下の三角筋中央または前半部（腹部寄り）の部位



■ 臀部筋肉内の場合

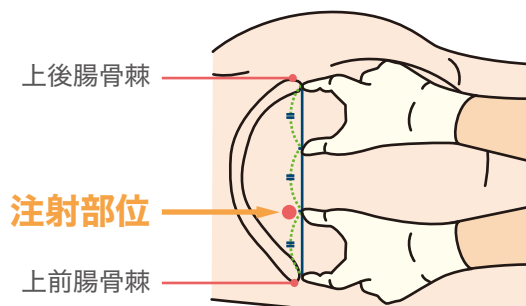
● 四分三分法

腸骨稜最高点と臀溝を結ぶ線と、臀裂と臀部外側縁を結んだ点で片側の臀部を四等分し、その中心部の交点から45度の角度で腸骨稜と結んだ線の外側1/3の部位



● クラークの点

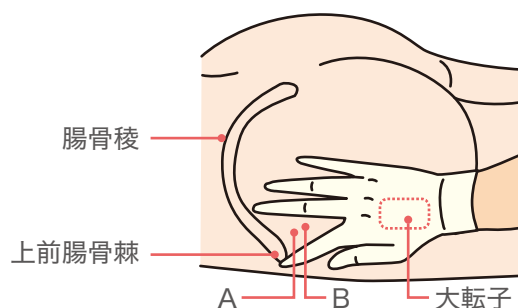
上前腸骨棘と上後腸骨棘を結んだ線を3等分した外前1/3の部位



● ホッホシュテッターの部位

左側臀部の場合

右手掌中央部のくぼみを大転子部に合わせ、示指の先端を上前腸骨棘にあて、中指を示指に対してV字型いっばいに開いたとき、示指、中指、腸骨稜に囲まれたV字形の中央点（A点）または中指の近位関節に近い部位（B点）



■ 本剤の投与を忘れた場合の投与量の調節

2回目またはこれ以降の投与を忘れた場合：

最終注射時から7週間を経過していない場合は、できるだけ早く注射を行ってください。

最終注射時から7週間以上経過している場合は、次回注射時に経口アリピプラゾールの14日間併用投与を再開してください。

7. 適用上の注意

エビリファイ持続性水懸筋注用には、バイアルタイプとシリンジタイプの2種類があります。それぞれ、調製方法が異なりますので、下記をご参照ください。

■ 調製時の注意事項

<エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg・400mg>

- (1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読してください。
- (2) 添付の懸濁用液（日局注射用水）で懸濁してください。300mg バイアルは懸濁用液 1.5mL、400mg バイアルは懸濁用液 1.9mL で懸濁してください。
- (3) 用時調製し、懸濁液が均質になるように30 秒間激しく振とうし、懸濁させてください。
- (4) 調製後直ちに投与してください。やむを得ず直ちに投与できない場合は、バイアル内において室温で保存し、4 時間以内に投与してください。ただし、その場合は投与前に60 秒間激しく振とうし、再懸濁させてください。

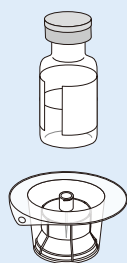
<エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg シリンジ・400mg シリンジ>

- (1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読してください。
- (2) 用時調製し、懸濁液が均質になるように20 秒間激しく振とうし、懸濁させてください。
- (3) 調製後直ちに投与してください。やむを得ず直ちに投与できない場合は、室温で保存し、2 時間以内に投与してください。ただし、その場合は投与前に20 秒間激しく振とうし、再懸濁させてください。

■ 取扱い方法 (バイアルタイプ)

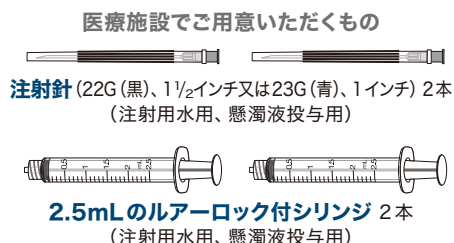
本剤は1バイアル中に下記成分を含む凍結乾燥製剤で、用時懸濁して用いる筋注用注射剤です。懸濁用液として日局注射用水を添付しています。

準備するもの (1バイアルあたり)



**<バイアルアダプター>
プリスター容器入り 1個**

包装が破損、汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。



注) 本剤の懸濁には添付されている日局注射用水を使用すること。バイアルは単回使用とすること。

- 1 バイアル (本剤及び日局注射用水) からプラスチック製キャップを外し、ゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。

- 2 シリンジに注射針を装着し、あらかじめ決められた量*の日局注射用水を吸引する。吸引後、バイアル内に残存した注射用水は廃棄すること。

*300mg バイアルは、日局注射用水 1.5mL
400mg バイアルは、日局注射用水 1.9mL

- 3 本剤1バイアルに日局注射用水をゆっくりと注入する。注入後、バイアル内を常圧に戻すため、シリンジのプランジャーロッドをわずかに引き戻し空気を抜いた後に、バイアルから注射針・シリンジを外す。

注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

- 4 30秒間バイアルを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。

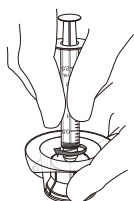
懸濁後、直ちに投与せずにはやむを得ず保存する場合は、室温で4時間以内とし、投与前に60秒間バイアルを激しく上下に振り、再懸濁させること。

- 5 懸濁液の入ったバイアルのゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。

- 6 バイアルアダプターの容器の蓋を剥がし、容器に入れたまま、投与に用いるシリンジを装着する。液漏れがおこらないように、シリンジを回してルアー接続部でロックし、バイアルアダプターとシリンジを確実に接続する。



注) 汚染防止のため、容器から取り出さないこと。



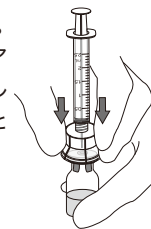
注) 汚染防止のため、バイアルアダプターは容器の外側をつかむこと。

- 7 シリンジを持ってバイアルアダプターを容器から取り出す。

注) 汚染防止のため、バイアルアダプターの内側には触れないこと。



- 8 水平な平面にバイアルを置き、手で支える。バイアルアダプターの外側をつかみ、バイアルに装着する。カチリと音がするまでバイアルのゴム栓にバイアルアダプターをしっかりと押し込む。



- 9 投与量に応じた注射容量**の懸濁液をシリンジにゆっくりと吸引する。吸引後、バイアルアダプターからシリンジを外す。使用後はバイアルからバイアルアダプターを取り外さずに廃棄すること。

** 投与量 160mg は注射容量 0.8mL
投与量 200mg は注射容量 1.0mL
投与量 300mg は注射容量 1.5mL
投与量 400mg は注射容量 2.0mL



- 10 シリンジに下表に従い適切な注射針を装着する。液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。

臀部筋肉投与時	22G (黒)、針の長さ 1½ インチ (38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合: 23G (青)、針の長さ 1 インチ (25mm)
	体重90kg以上の場合: 22G (黒)、針の長さ 1½ インチ (38mm)

注射針のキャップをまっすぐ取り外す。

注射針を上に向けた状態で、プランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜く。

本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。

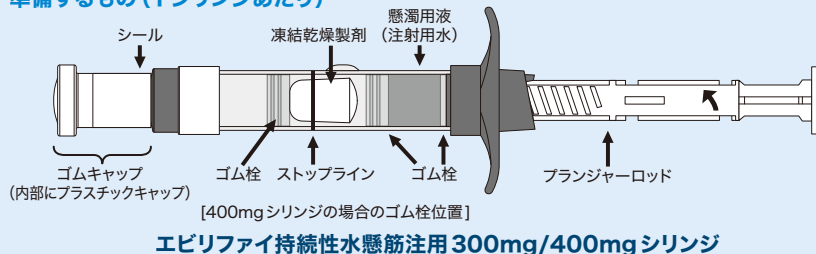
選択した臀部筋肉内又は三角筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。注射部位をもまないようにする。

投与完了後、バイアル・バイアルアダプター、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

■ 取扱い方法 (シリンジタイプ)

本剤は凍結乾燥製剤と注射用水が一体となったプレフィルドシリンジ製剤であり、用時懸濁して用いる筋注用注射剤です。

準備するもの (1 シリンジあたり)



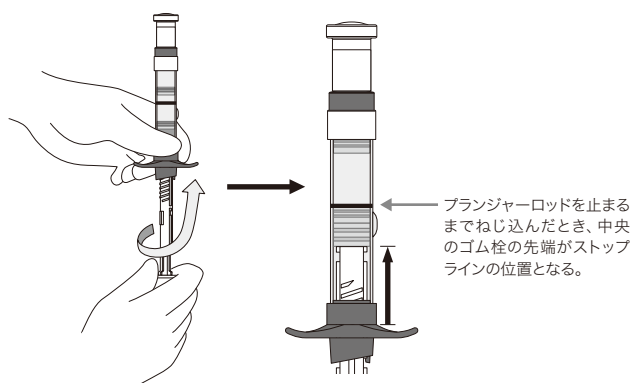
医療施設でご用意いただくもの



注射針 (22G (黒)、1½ インチ
又は 23G (青)、1 インチ) 1 本

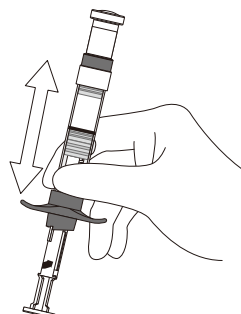
- 1 プランジャーロッドを押し込み、図の矢印の方向にゆっくり回転させながら、止まるまで確実にねじ込み、懸濁用液 (注射用水) の全量を凍結乾燥製剤側に移動させる。

注) 以後の操作でプランジャーロッドが押せなくなるため、プランジャーロッドは止まるまでねじ込むこと。



プランジャーロッドを止まるまでねじ込んだとき、中央のゴム栓の先端がストップラインの位置となる。

- 2 20 秒間シリンジを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。



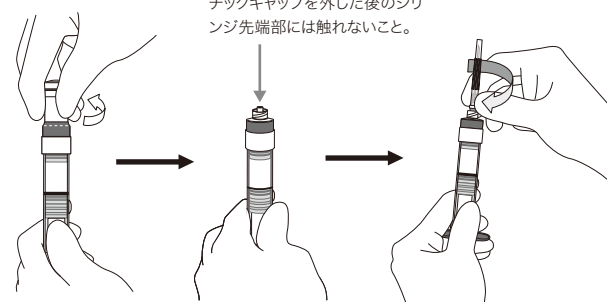
懸濁後、直ちに投与せずにはやむを得ず保存する場合は、室温で2時間以内とし、15分以上放置した場合には、20秒間シリンジを激しく上下に振り、再懸濁させること。

- 3 シリンジ先端のゴムキャップを回してシールのミシン目を切る。ゴムキャップと内側のプラスチックキャップを回しながら引き抜いて外す。シリンジに下表に従い適切な注射針を装着する。

臀部筋肉投与時	22G (黒)、針の長さ 1½ インチ (38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合: 23G (青)、針の長さ 1 インチ (25mm)
	体重90kg以上の場合: 22G (黒)、針の長さ 1½ インチ (38mm)

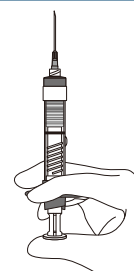
液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。
注射針のキャップをまっすぐ取り外す。

注) 汚染防止のため、内側のプラスチックキャップを外した後のシリンジ先端部には触れないこと。



- 4 注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜く。
本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。
選択した臀部筋肉内又は三角筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。
注射部位をもまないようにする。

投与完了後、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。



8. エビリファイ 持続性水懸筋注用の重要な副作用

■ 重要な副作用

- (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、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ってください。

解説 経口剤において国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を伴う顕著な症例が市販後自発報告として報告され、外国においては死亡に至る症例も報告されています。また、米国で実施された複数の薬剤疫学的調査（本剤は含まれません）では、調査の対象となった非定型抗精神病薬の投与患者において、高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されています。しかし、統合失調症・双極I型障害患者においては糖尿病の発現リスクが増加している可能性もあることから、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていません。本剤はこれらの調査の実施時には販売されておらず、本剤がこのリスク上昇に関連するかは不明です。

糖尿病又はその既往歴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し、血糖値の測定や症状の観察等を十分に行い、慎重に投与してください。

- (2) 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ってください。

解説 本剤承認時の臨床試験において、副作用として低血糖症 1/228 例 (0.4%) が報告されています。本剤の投与中は、血糖値の測定や脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状の観察を十分に行い、慎重に投与してください。

- (3) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(1)及び(2)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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導してください。

解説 本剤の投与にあたり、患者及びその家族に対し、高血糖の発現を早期に発見するため、以下の点を十分に説明、指導してください。

- 国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されていること。
- 口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状が認められた場合には、高血糖が発現している可能性が考えられること。
- 上記の症状を認めた場合には、医師の診察を受けること。

患者さん用指導箋を用意しております。本剤を処方いただく際には当該指導箋をお渡しください。



また、患者及びその家族に対し、国内及び外国において低血糖などの重篤な副作用が報告されていることを十分に説明し、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)が認められた場合にも、医師の診察を受けるよう、指導してください。

- (4) 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に注意してください。

解説 本剤は中枢神経抑制作用を有するため、傾眠や神経機能・運動機能の低下をきたす可能性があります。したがって、自動車の運転、高所での作業等危険を伴う機械操作の作業等には従事させないように十分注意してください。

- (5) 原疾患による可能性もありますが、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ります。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してください。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、適切な処置を行ってください。

解説 アリピプラゾール使用中に特に賭博に対する激しい衝動を発現したり、このような衝動を制御できない可能性があることが市販後報告により示唆されています。衝動的で強迫的な性質の制御不能な性行動、消費行動、暴食・過食などの他の衝動の報告もなされています。患者にはこのような行動が異常であるとの認識がないかもしれないので、処方医は患者や介護者に対して、アリピプラゾール使用中に、特に賭博の衝動、制御不能な性衝動、消費行動、暴食・過食やその他の衝動が新たに発現又は増強しなかったかについて質問することが重要です。ただし、衝動制御症状は原疾患に関連して発現することにも注意すべきです。全てではありませんが、アリピプラゾールの減量又は中止により衝動が治まったと報告されている症例もあります。衝動制御障害の認識がないままであると、これらの衝動により患者や他人に危害をもたらす可能性があります。アリピプラゾール使用中にこのような衝動を発現した場合は減量又は中止を考慮してください。

- (6) 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ります。〕

解説 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してください。

■その他重要な副作用

本剤を含む非定型抗精神病薬で発現割合の高い、もしくは臨床上重大な有害事象・副作用について記載します。

悪性症候群	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ってください。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(CPK)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ります。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがあります。
錐体外路症状	本剤投与により、錐体外路症状がみられることがあります。 遅発性ジスキネジアについて、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してください。なお、投与中止後も症状が持続することがあります。 また、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、慎重に経過を観察してください。
麻痺性イレウス	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ります。腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止してください。
アナフィラキシー	アナフィラキシーがあらわれることがあります。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し、適切な処置を行ってください。
横紋筋融解症	横紋筋融解症があらわれることがあります。CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意してください。
痙攣	痙攣があらわれることがあります。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ってください。
無顆粒球症・白血球減少	無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあります。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ってください。
肺塞栓症・深部静脈血栓症	抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されています。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ってください。
肝機能障害	AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。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ってください。

本冊子に記載されている内容以外にも、本剤を使用する際の注意事項がございます。

Drug Informationのほか、「インタビューフォーム」もあわせてご精読いただきますようお願いいたします。

9. 双極性障害における心理社会的介入

双極性障害の治療には、薬物治療と心理社会的治療があります。

薬物療法以外の治療方法（心理社会的介入）についても薬物療法と併せて検討を行うことが望ましいとされています。

下記に薬物療法以外の治療方法について説明します。

心理教育	疾患の性質や治療法、薬理作用、療養法とストレス・コーピング、活用しうる社会資源等、疾患についての情報を教育的かわりによって提供すること。双極性障害の維持療法の基本は薬物療法であるが、薬物療法の長期継続には心理教育が重要であり、自らの疾患への理解、病識の獲得、治療アドヒアランスの向上、再発率の低下が期待できる。
対人関係－社会リズム療法	Frank氏により開発された治療法であり、対人関係療法と行動療法的アプローチである社会リズム療法を組み合わせた治療法である。うつ病エピソードの治療効果やエピソードの再発防止効果などのエビデンスがある精神療法の1つ。初期に治療の土台作りを行い、その後社会リズムの調整（起床した時間や食事の時間などの記録）と対人関係問題領域の解決、また、維持期においてエピソード再発防止のため、社会リズムの調整と対人関係問題への取り組みを続ける構成である。
家族療法	家族を対象とした心理療法。従来は、患者一個人のみをあつかった療法が主体であったが、疾患を家族などの人間のつながりの単位で考える療法のこと。現在では一般システム理論に基づいた（システムズ・アプローチという）家族療法が主流である。原則として患者を含めた家族全員を治療に同席させ定期的に面談などを行い、治療法や、治療の経過などを家族全員に理解してもらい共有する。また、現在起こっている問題の原因を家族全員が理解するようにし、互いの行動やコミュニケーションのあり方に変化を促す。
認知行動療法	外的な出来事が感情や身体反応を直接引き起こすのではなく、そうした出来事をどのように認知するかによって身体反応や感情、行動が異なってくるという考えによる心理療法。不快な気分や不適切な行動の背景としての考え方（認知）を紙などを書いて把握し、それらに別の観点を見つけることが根幹となっており、ネガティブな思考の記録（コラム法）、思考の証拠さがし、責任帰属の見直し、損得比較表、認知的歪みの同定、イメージの置き換え、気晴らしの利用等が手法として用いられる。

引用：エビリファイ経口剤双極性障害適正使用ガイド

This image shows a full page of white paper with evenly spaced horizontal blue or grey lines, typical of notebook paper. The lines run from left to right across the entire width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

