

アリピプラゾール  
エビリファイ錠 3mg  
エビリファイ錠 6mg  
エビリファイ散 1%

## に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、大塚製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

大塚製薬株式会社

## 1.4 特許状況



## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

統合失調症の治療薬は、1952年にDelayらがクロロプロマジンを経統合失調症治療に導入したのを嚆矢とし、次いで1958年にPaul Janssenがハロペリドールの合成に成功した。以来、多くの治療薬（定型抗精神病薬）が開発され、統合失調症治療に大きな進歩をもたらした。これらの薬剤は、共通してドパミン受容体アンタゴニスト作用を有することなどから、統合失調症には脳内のドパミン活動の過剰がある<sup>1</sup>とする、いわゆるドパミン過剰仮説が提唱された。定型抗精神病薬は、統合失調症の発症初期における幻覚や妄想などの陽性症状を軽減し、新規な症状の発生の危険性を予防又は減少させる（再燃予防）という点で画期的なものであった。しかし、統合失調症の慢性期にみられる陰性症状への有効性は不十分であった。安全面では、パーキンソニズム、アカシジア、ジストニア及びジスキネジアなどの錐体外路系副作用の発現率が高く、これらの錐体外路系副作用への対処のために使用される抗パーキンソン薬による副作用も問題であった。また、長期投与時には遅発性ジスキネジアがみられ、しばしば不可逆な転帰をとった。更に、プロラクチンの上昇がみられ、薬剤によっては抗コリン性副作用、過鎮静に伴う副作用（傾眠をはじめ倦怠感、脱力感、抑うつ状態など）が認められた。定型抗精神病薬は、シナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用により、統合失調症における陽性症状改善作用を発揮する<sup>1,2</sup>一方で、パーキンソニズムなどの錐体外路系副作用の発現やプロラクチン上昇をおこすと考えられている。また、遅発性ジスキネジアの発現は長期間の抗精神病薬使用によるシナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体の増感が原因の一つと考えられている<sup>3</sup>。

これらのことから、副作用を軽減し、陰性症状改善作用を有する新規治療薬の開発が望まれていた。

大塚製薬株式会社では、中枢ドパミン過剰活動を抑制し、かつその作用機序が既存の抗精神病薬とは異なり、また錐体外路系への作用の弱い化合物の探索を1990年以來行ってきた。1992年、大塚製薬株式会社は、シナプス前部位ドパミン自己受容体アゴニスト作用とシナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ一連の化合物の合成に成功し、1993年、これらの化合物の中からアリピプラゾール（治験薬コード名：OPC-14597、化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone)を選択し、開発を進めた。図 1.5-1 にアリピプラゾールの化学構造式を示す。

アリピプラゾールの合成にあたっては、アリピプラゾールに先立ち開発を試みたOPC-4392で得た知見が作業仮説となった。OPC-4392は、シナプス前部位ドパミン自己受容体アゴニストである。1972年にCarlssonら<sup>4</sup>により、中枢ドパミン作動性神経のシナプス前部位にはドパミンの合成、放出および発火を抑制的に調節する受容体（ドパミン自己受容体）の存在が明らかにされた。大塚製薬株式会社では、当時実施していた基礎的探索研究の中で、ドパミン自己受容体に対して選択的に刺激作用を及ぼす低用量のアポモルヒネを用いて、ドパミン自己受容体を刺激しドパミン神経伝達を抑制した場合には、錐体外路系副作用を反映するカタレプシーの発現がほとんど認めら

れなかったことより、ドパミン自己受容体アゴニストが錐体外路系副作用の少ない新しい抗精神病薬として期待できると考え、開発を進めた。19 年にOPC-4392の合成に成功し、19 年に臨床試験を開始した。

大塚製薬株式会社では、OPC-4392や他のドパミン自己受容体アゴニストの臨床知見から、ドパミン自己受容体アゴニスト作用と陰性症状改善作用は密接に関係すると考え、ドパミン自己受容体アゴニスト作用に加え、シナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ化合物を合成することにより、既存の定型抗精神病薬とは異なる新しい作用機序を有し、陰性及び陽性の両症状に奏効する抗精神病薬を開発できるとの作業仮説を立てた。

この作業仮説に基づいて新しい薬理作用を有する薬剤を見出すために、スクリーニング化合物に関してはOPC-4392と同様にキノリノン誘導体を用いた。ドパミン自己受容体アゴニスト作用はレセルピンまたは  $\alpha$ -ブチロラクトンによって亢進したチロシン水酸化酵素活性に対する抑制作用で検討し、シナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用はドパミンD<sub>2</sub>受容体結合実験と抗アポモルヒネ作用で検討した。まず、ほぼ同じ用量でドパミン自己受容体アゴニスト作用とシナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用を併せ持つキノリノン誘導体を選択し、それらの中から錐体外路系副作用の指標となるカタレプシー惹起作用や起立性低血圧などの原因になると考えられる  $\alpha$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト作用の弱い化合物を探索し、最終的にアリピプラゾールを見出した。

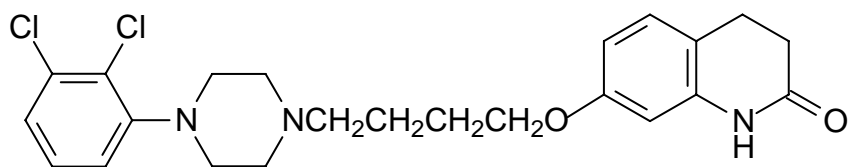


図 1.5-1 アリピプラゾールの化学構造式

## 1.5.2 開発の経緯

### 1.5.2.1 品質試験及び非臨床試験の開発経緯

19[ ]年以降，アリピプラゾールの品質試験及び非臨床試験として薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験を実施した。

#### 1.5.2.1.1 品質試験

##### (1) 原薬の物理的・化学的性質及び安定性

アリピプラゾール原薬の物理的・化学的性質の検討及び予備的安定性試験は19[ ]年に開始した。

アリピプラゾールは塩基性の化合物で，水にはほとんど溶けない。アリピプラゾールには複数の結晶形が認められたが，無水物形結晶をアリピプラゾール原薬とした。また，アリピプラゾール原薬は通常の保存条件では変化なく安定であり，吸湿性も認められなかった。しかし，[ ]では，一部が[ ]を形成することが確認された。アリピプラゾール原薬について規格設定及び安定性試験を実施した。

##### (2) 製剤の検討及び安定性

アリピプラゾール経口製剤に関する予備的検討は19[ ]年に開始した。

アリピプラゾール錠及び散に用いた添加剤は経口剤に汎用されるもので，アリピプラゾールとの配合性は良好であった。第Ⅰ相試験は0.5%散剤をプラセボ散剤で用量を調節して用いた。初期第Ⅱ相試験では[ ]法で製造した0.5，1及び4 mg錠を使用した。後期第Ⅱ相試験では[ ]法で製造した1，4及び10 mg錠を使用し，第Ⅲ相試験では[ ]法で製造した3及び6 mg錠を使用した。アリピプラゾールの市販予定製剤は3 mg錠，6 mg錠及び1%散とした。

アリピプラゾール錠を無包装で高温・高湿度の条件下に保存したとき，[ ]，その結果として溶出率の低下が認められた。また，溶出率を低下させた経時変化製剤の生物学的利用率は，低胃液酸性度の被験者において低下した。以上のことから，錠剤の包装形態は防湿機能を有するPTP/アルミピロー包装及び高密度ポリエチレン瓶（乾燥剤入り）包装とした。一方，散剤では高温・高湿度の条件で保存しても溶出低下は認められなかったため，防湿包装とはしなかった。

市販予定製剤である3 mg錠，6 mg錠及び1%散について規格を設定した。また，安定性試験を実施し，市販予定包装形態の長期保存試験（25°C/60% RH）では5年間安定であることを確認した。

#### 1.5.2.1.2 薬理試験

19[ ]年に開発化合物としてアリピプラゾールを選択し，アリピプラゾールの詳細な薬理作用の評価を*in vitro*及び*in vivo*試験系を用いて開始した。その結果，アリピプラゾールはラットドパミンD<sub>2</sub>受容体に対して高い親和性を示すこと，シナプス前部位ドパミン自己受容体アゴニスト作用とシナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用を示すこと，抗精神病薬の錐体外路系副作用の指標であるカタレプシー惹起作用が弱いこと， $\alpha_1$ アドレナリン受容体アンタゴニスト作用が

弱いことなどが確認された。また、雄性ラット単回投与による血中プロラクチン上昇作用が弱いこと、反復投与によるシナプス後部位ドパミン受容体増感作用が弱いこと、セロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用を有することなども確認された。これらの成績から、アリピプラゾールは抗精神病薬として有用と考えられ、一般薬理試験、毒性試験及び薬物動態試験でも問題となる所見が見られなかったことから、1997年に第Ⅰ相試験に移行した。

アリピプラゾールは既存の抗精神病薬には見られない、シナプス前部位ドパミン自己受容体アンタゴニスト作用とシナプス後部位ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用の両方を有する。その作用機序を明確にする目的で、ドパミンD<sub>2</sub>受容体に対するアリピプラゾールのより詳細な検討を1997年より開始した。その結果、2000年に、ヒトドパミンD<sub>2</sub>受容体発現チャイニーズハムスター卵巣細胞膜標品を用いたG蛋白質会合状態あるいは非会合状態のドパミンD<sub>2</sub>受容体に対する結合試験成績、ヒトドパミンD<sub>2</sub>受容体発現チャイニーズハムスター卵巣細胞におけるcAMPを指標とした試験成績及びラット初代培養系下垂体前葉細胞におけるプロラクチン分泌を指標とした試験成績により、アリピプラゾールはドパミンD<sub>2</sub>受容体に対して部分アゴニストとして作用することを確認した。アリピプラゾールはドパミンD<sub>2</sub>受容体に部分アゴニストとして作用することにより、ドパミン作動性神経系が亢進している場合にはドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経系が低下している場合にはドパミンD<sub>2</sub>受容体アゴニストとして作用するものと考えられている。

一方、1997年に、アリピプラゾールが高用量でマウス前脳のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドル酢酸含量を減少させること、ウシセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体に対して中程度の親和性を有することが確認され、アリピプラゾールがセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してはアゴニストとして作用する可能性が示唆されていた。2000年に、アリピプラゾールはヒトセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体に対して高い親和性を有することが確認され、ヒトセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体発現チャイニーズハムスター卵巣細胞膜標品を用いたGTP $\gamma$ S結合を指標とした試験成績及びラット縫線核のセロトニンニューロン発火を指標とした試験成績により、アリピプラゾールはセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニストであることも確認された。

同様に、1997年に、アリピプラゾールはラットセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体に対して中程度の親和性を示すことが確認され、すでに確認されていた5-HT<sub>2</sub>受容体を介する行動変化に対するアリピプラゾールの抑制作用と併せて、アリピプラゾールはセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニストであることが明らかになった。2000年になって、アリピプラゾールはヒトセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体に対して高い親和性を有することが確認された。さらに、2000年になって、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト作用を有するリスペリドンと同様に、アリピプラゾールはセロトニンによるラットP11細胞内Ca<sup>++</sup>濃度の増加を抑制することを確認した。

これらの薬理試験の経緯を踏まえ、アリピプラゾールのドパミンD<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト作用が確認され、これらの作用を介して統合失調症におけるアリピプラゾールの臨床的有用性（陰性及び陽性症状改善作用を示すこと、錐体外路系副作用が少ないこと、血中プロラクチンを上昇させ

ないことなど)がもたらされているものと考えられた。

なお、抗精神病薬においてQT間隔延長に関連した不整脈が懸念されていることから、催不整脈性に関する評価試験を実施した。その結果、麻酔イヌを用いた*in vivo*の試験でアリピプラゾールの再分極過程の延長作用はハロペリドールに比べると弱いものであり、ハロペリドール投与時にみられた早期後脱分極及び電氣的受攻期の延長作用を示さなかった。さらに*in vitro*の試験系においてもHERG電流抑制作用はハロペリドール、ジプラシドン及びリスペリドンより弱く、プルキンエ線維の活動電位持続時間に影響しなかったことからアリピプラゾールは臨床投与量では催不整脈作用を示さないものと考えられた。

#### 1.5.2.1.3 薬物動態試験

アリピプラゾールの動物での薬物動態試験は19[ ]年から開始した。第 相試験開始までに、アリピプラゾールはマウス、ラット及びサルにおいて経口投与後速やかに吸収されること、標的臓器である脳に分布し脳内濃度は血漿中濃度よりも高いこと、主排泄経路は胆汁排泄であり、腸肝循環が認められることなどが確認された。

19[ ]年から、アリピプラゾールの代謝に関するヒトCYP酵素に関する試験を実施した。その結果、アリピプラゾールは主にCYP3A4及びCYP2D6により代謝されることが確認された。また、アリピプラゾールのCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対する*in vitro*での阻害作用は弱いことが確認された。更に、ヒトにおける薬物相互作用試験において、アリピプラゾールはCYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4を阻害しなかった。一方、アリピプラゾールの経口クリアランスは、CYP3A4阻害剤のケトコナゾールあるいはイトラコナゾールと併用することにより38%あるいは32.5%、CYP2D6の阻害剤であるキニジンと併用することにより52%減少した。

サルを用いた毒性試験で胆汁中の沈渣(胆砂及び胆石)及び限局性の肝結石症様所見が認められた。胆砂及び胆石の分析を19[ ]年から実施した結果、化合物由来の成分としてアリピプラゾールの水酸化体の硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体などが認められ、これらの成分がサル胆汁中で溶解度を越える濃度となり沈殿することが胆砂及び胆石生成の主因と考えられた。そこで、アリピプラゾールを投与したサル及びヒト胆汁中の上記の成分を分析した結果、ヒト胆汁における個別の最高濃度はサル胆汁中における最低濃度の5.6%以下であり、更に、これらの成分のヒト胆汁中における平均溶解度の5.4%以下であった。従って、これらの成分がヒト胆汁中で溶解度を越える濃度に達する可能性は低いと考えられ、胆砂及び胆石の生成はサルに発現しやすい現象であると考えられた。

#### 1.5.2.1.4 毒性試験

第 相試験移行までにラット及びサルの単回投与及び13週間反復経口投与毒性試験、ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験、遺伝毒性試験(*in vitro* DNA修復試験及び復帰変異試験、マウス小核試験)を実施した。女性患者も対象に含めた初期第 相試験移行までに、ウサギの器官形成期投与試験及びラットの器官形成期投与予備試験を実施した。さらに、後期第 相試験移行まで

にラットの52週間反復経口投与毒性試験，ラットの器官形成期投与試験及び*in vitro*染色体異常試験をそれぞれ実施した。その他に，ラットの4週間，及び26週間反復経口投与毒性試験，サルの52週間及び39週間反復経口投与毒性試験，一連の*in vitro*と*in vivo*の遺伝毒性試験，マウスとラットにおけるがん原性試験，ラットにおける生殖発生毒性試験（周産期及び授乳期投与試験，器官形成期投与追加試験，雄授胎能追加試験），刺激性試験，抗原性試験，依存性試験及び光毒性試験などを実施した。ヒトにおける主代謝物であるOPC-14857とOPC-3373のラットにおける単回静脈内投与毒性試験及び細菌を用いた復帰変異試験，さらに，各動物種及びヒトの血漿中に微量に検出された代謝物でもあるDCPPは，新規化学物質の有害性調査のために，ラットの4週間反復経口投与毒性試験と，*in vitro*の復帰変異試験及び染色体異常試験を実施した。

サルを用いた反復投与毒性試験で胆汁中の沈渣及び限局性の肝結石症様所見が認められたが，ヒトではこれらの代謝物が析出する可能性は低いと考えられた。ラットを用いた強制経口投与によるがん原性試験では，副腎皮質腫瘍の発生頻度の増加が雌の60mg/kg/日群で認められた。アリピプラゾールは，生体に対して遺伝毒性を示さず，腫瘍発生率の増加がみられなかった40 mg/kg/日群の雌及び60 mg/kg/日群の雄の曝露量（AUC）は，それぞれ最高臨床推奨用量（30 mg/日）におけるAUCの約7倍あるいは10倍であり，アリピプラゾールの臨床使用上，腫瘍発生の可能性は低いと判断された。

なお，マウス及びラットの混餌投与によるがん原性試験では高プロラクチン血症に関連すると考えられる乳腺あるいは下垂体腫瘍の発生頻度の増加が，単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験ではアリピプラゾールの大量投与により過剰に発現した中枢神経系の抑制作用または血清中プロラクチン濃度の変動に起因した変化が，生殖発生毒性試験では血清中プロラクチン濃度の上昇を介した生殖への影響あるいは母動物に明らかな毒性を示す用量における胎児あるいは出生児への影響が，それぞれ他の抗精神病薬と同様にみられた。しかし，その他の毒性試験の成績を含めて，アリピプラゾールの臨床使用上危惧すべき成績は認められなかった。



## 1.5.2.2 臨床試験の開発経緯

### 1.5.2.2.1 国内の臨床試験の開発経緯

日本国内においては、統合失調症の適応症取得に必要な臨床試験（統合失調症患者を対象とした10試験及び健康成人を対象とした11試験）を19[ ]年から20[ ]年にかけて実施した。全試験が終了しており、進行中あるいは計画中の臨床試験はない。

表 1.5-1 に国内の臨床試験一覧を示す。

表 1.5-1 国内の臨床試験一覧

治験名		治験計画番号 添付資料番号	治験対象	治験期間
第 I 相試験	単回投与試験	031-90-001a 5.3.3.1-1	健康成人	19[ ] ~ 19[ ]
	3日間反復投与試験	031-91-001 5.3.3.1-3	健康成人	19[ ] ~ 19[ ]
第 II 相試験 (非盲検)	初期第 II 相試験 (関西)	031-91-003 5.3.5.2-2a	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
	初期第 II 相試験 (関東)	031-91-004 5.3.5.2-3a	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
	後期第 II 相試験	031-93-001 5.3.5.2-1a	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
第 III 相実薬 対照比較試験 (二重盲検)	ハロペリドール対照試験	031-95-002 5.3.5.1-01	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
	塩酸モサプラミン対照試験	031-95-003 5.3.5.1-02	統合失調症患者	19[ ] ~ 20[ ]
長期試験 (非盲検)	後期第 II 相試験からの継続長期投与試験 - 12 箇月投与までの試験	031-93-002 5.3.5.2-7a	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
	後期第 II 相試験からの継続長期投与試験 - 24 箇月投与までの試験	031-94-001 5.3.5.2-8	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
	第 III 相長期投与試験 (福島)	031-95-004 5.3.5.2-4	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
	第 III 相長期投与試験 (北海道)	031-95-005 5.3.5.2-5	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
	第 III 相長期投与試験 (青森・岩手・秋田)	031-95-006 5.3.5.2-6	統合失調症患者	19[ ] ~ 19[ ]
生物薬剤学に 関する試験	通常製剤と経時変化製剤の PK 比較試験 (正 常胃液酸性度被験者での評価)	031-93-003 5.3.1.2-01	健康成人 (正常胃 液酸性度)	19[ ] ~ 19[ ]
	通常製剤と経時変化製剤の PK 比較試験 (低 胃液酸性度被験者での評価)	031-94-003 5.3.1.2-02	健康成人 (低胃液 酸性度)	19[ ] ~ 19[ ]
	治験用製剤 3 mg 錠と 1 mg 錠の生物学的同 等性試験	031-00-002 5.3.1.2-05	健康成人	20[ ] ~ 20[ ]
	市販予定の含量違い製剤 (3 mg 錠と 6 mg 錠) の生物学的同等性試験	031-99-001 5.3.1.2-06	健康成人	20[ ] ~ 20[ ]
	市販予定の剤形が異なる製剤 (1% 散と 3 mg 錠) の生物学的同等性試験	031-00-001 5.3.1.2-07	健康成人	20[ ] ~ 20[ ]
	市販予定製剤 (3 mg 錠及び 1% 散) での食 事の影響試験	031-01-001 5.3.1.1-3	健康成人	20[ ] ~ 20[ ]
臨床薬理試験	薬力学 (定量薬物脳波学的) 試験	031-94-002 5.3.4.1-1	健康成人	19[ ] ~ 19[ ]
	薬物動態 (3 mg 錠の 14 日間反復投与) 試 験	031-99-002 5.3.3.1-4	健康成人	20[ ] ~ 20[ ]
	CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用 (イトラ コナゾール併用投与のアリピラゾールの 薬物動態に及ぼす影響) 試験	031-00-003 5.3.3.4-01	健康成人	20[ ] ~ 20[ ]

- (1) 第 I 相試験（単回投与：031-90-001a 試験，添付資料番号 5.3.3.1-1），  
（3 日間反復投与：031-91-001 試験，添付資料番号 5.3.3.1-3）

第 I 相試験は，健康成人男子を対象に安全性と薬物動態を確認することとし，19■■■年に単回投与試験を実施した。更に，19■■■年に 3 日間反復投与試験を実施した。

抗精神病薬の第 I 相試験においては，健康成人に統合失調症患者の通常用量まで投与すると，薬理作用に基づく眠気，倦怠感や抗精神病薬の代表的副作用である錐体外路症状などが出現し，被験者に苦痛を与えることが予想されるため，限定された用量範囲での安全性と薬物動態の確認となることが一般的である。このため，アリピプラゾールを段階的に増量することとし，更に標準的な抗精神病薬であるハロペリドールを対照薬としておき，安全性の比較を行いつつ，初期第 II 相試験への移行に際して必要な安全性や用法，用量に関する知見を得ることとした。

単回投与試験では，アリピプラゾールを 0.25 mg から段階的に増量し，経口投与した。軽度の眠気，倦怠感が出現した以降はハロペリドールの 3 mg を対照薬とし，ハロペリドール 3 mg 投与と同程度の症状が出現するまでアリピプラゾールを増量することとした。最終的にアリピプラゾールの 0.25，0.5，1，2，4，6 mg の各空腹下投与及び 6 mg の食後投与を行った。その結果，主として薬理作用に基づくと考えられる眠気，傾眠，頭重感，倦怠感などが 1 mg 以上の投与にて認められた。また，2 mg 及び 6 mg における各 1 例で立ちくらみがみられた。これらの出現症状は，対照薬のハロペリドール投与群あるいは既存の抗精神病薬でも認められるものであった。プロラクチンはハロペリドール投与群に上昇がみられたのに対し，アリピプラゾール投与群では上昇がみられなかった。薬物動態については，空腹下投与における  $C_{max}$  及び AUC の平均は投与量の増加に伴い増大した。 $t_{max}$  は投与量にかかわらず同程度であり，3 時間前後の値を示した。血漿中からの消失は二相性を示し，平均の  $t_{1/2,z}$  は約 38～62 時間であった。食後投与では空腹下投与に比べ  $t_{max}$  が約 2 時間遅延し，AUC の増加がみられた。尿中にアリピプラゾールは検出されなかった（定量下限 20 ng/mL）。

3 日間反復投与試験では，アリピプラゾール 4 mg を食後に 1 日 1 回 3 日間，経口投与した。対照薬としてハロペリドール 2 mg を用い，単盲検法にて行った。その結果，単回投与と同様に眠気，傾眠，頭重感，倦怠感などがみられたが，反復投与による増強はみられなかった。ハロペリドール投与群においても同様な症状がみられた。また，プロラクチンはハロペリドール投与群に上昇がみられたのに対し，アリピプラゾール投与群では上昇がみられなかった。薬物動態については，アリピプラゾールの反復投与により  $C_{max}$  値が上昇した。最終投与後の平均の  $t_{1/2,z}$  は約 57 時間であり，単回投与時とほぼ同様の値を示した。アリピプラゾール血漿中濃度の実測値は，単回投与から推定された値とほぼ一致し，3 日間の投与期間内においては反復投与により体内動態に変化はないものと考えられた。尿中にアリピプラゾールは検出されなかった（定量下限 20 ng/mL）。

以上の第 I 相試験の結果を得たことから，臨床観察及び一般検査などのチェックにより副作用に注意しつつ，用量の設定を適切に行うことにより，第 II 相試験への移行は可能であると考えられた。

## (2) 第Ⅱ相試験

- 1) 初期第Ⅱ相試験（関西地区：031-91-003 試験，添付資料番号 5.3.5.2-2a），  
（関東地区：031-91-004 試験，添付資料番号 5.3.5.2-3a）

19 年より初期第Ⅱ相試験を実施し，非盲検法にて統合失調症の入院患者（診断基準：ICD-9 分類）を対象にアリピプラゾールの有効性及び安全性を確認した。

初期第Ⅱ相試験は，ほぼ同じ試験デザインにて，異なる 2 つの地域でそれぞれ試験を行った。031-91-003 試験では関西地区の施設を中心に，031-91-004 試験は関東地区の施設を中心に多施設で実施した。前治療抗精神病薬がない患者の場合，アリピプラゾールを 1 又は 2 mg/日から開始し，前治療抗精神病薬がある患者の場合，2 mg/日から開始することとした。いずれの場合も症状の変化に応じ漸増漸減法とし，最高 10 mg/日まで投与できることとした。用法は原則として 1 日 1 回（031-91-003 試験）あるいは 1 日 1 回又は 2 回（031-91-004 試験）とした。投与期間は 4 週間とし，可能な場合は安全性に注意しながら更に 4 週間継続投与（計 8 週間投与）することとした。

031-91-003 試験で 20 例が，031-91-004 試験で 27 例が有効性と安全性の解析対象となった。有効性では 8 週後の最終全般改善度における「中等度改善」以上の改善率は 031-91-003 試験で 45.0%，031-91-004 試験で 48.1% であり，既存の抗精神病薬における知見と同程度かそれ以上の効果を示すと考えられた。Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS) total score は両試験ともに投与後の改善が認められ，アリピプラゾールの有効性が示唆された。一方，「軽度悪化」以下の悪化率はそれぞれ 20.0%，14.8% であり，031-91-003 試験の方が高かった。悪化は両試験ともに投与初期より発現し，その後の悪化の例数に大きな変化はみられなかった。また，031-91-003 試験では 031-91-004 試験より前治療抗精神病薬量（ハロペリドール等価換算量）の多い症例が多く，前治療抗精神病薬量によるサブグループ解析において前治療抗精神病薬量の多い層での改善率は低く，悪化率は高かった。精神症状別にみた場合，両試験に共通して改善率の高かった症状は，陽性症状の幻覚と疑惑（被害妄想），陰性症状の情動鈍麻と感情的引きこもりであり，その他，不安，抑うつ気分，運動減退の改善率も高かった。一方，興奮の悪化率は両試験ともに高かった。これらのことから，アリピプラゾールは，陽性症状のみならず陰性症状に有効であり，一方，鎮静作用を必要とする症状への有効性は弱いと推定された。安全性では，有害事象（随伴症状，臨床検査値異常変動）発現率は 031-91-003 試験で 85.0%，031-91-004 試験で 92.6%，副作用（随伴症状，臨床検査値異常変動）発現率は 031-91-003 試験で 70.0%，031-91-004 試験で 63.0% であり，このうち不眠の発現率が最も高かった。錐体外路系有害事象の発現率は 031-91-003 試験で 25.0%，031-91-004 試験で 33.3% であり，既存の抗精神病薬の発現率と比べて低いと推定された。重篤な有害事象（随伴症状）は，031-91-003 試験では 3 例（左腎損傷 1 例，興奮 1 例，全身強直間代発作 1 例）に発現した。031-91-004 試験では 4 例（排尿障害に腎機能障害併発 1 例，水中毒 1 例，興奮性 1 例，焦燥・興奮・易刺激性 1 例）に発現した。これら 2 試験における重篤有害事象のうち，左腎損傷，興奮については，アリピプラゾールと関連ないらしいとされた。プロラクチンは，両試験ともに投与前に比べ投与後に低下を示し，基準値を超える上昇はみられなかった。

以上の成績から，アリピプラゾールは既存の抗精神病薬とほぼ同程度の有効性を示し，既存の

抗精神病薬では改善しにくい陰性症状への効果も示唆された。一方、前治療抗精神病薬量が多い層の患者において改善率が低く、悪化率が高かったことから、このような患者に対してはアリピプラゾールの用量を更に増加させた検討が必要と考えられた。

## 2) 後期第 II 相試験 (031-93-001 試験, 添付資料番号 5.3.5.2-1a)

19 年より後期第 II 相試験を実施し、非盲検法にて統合失調症の入院患者を対象 (診断基準: ICD-10 分類) に有効性, 安全性及び至適用量の検討を行った。初期第 II 相試験で得られた知見をふまえ, アリピプラゾールを 4~8 mg/日から開始し, 症状の変化に応じ漸増漸減し, 最高 20 mg/日まで投与できることとした。また, 中間検討にて安全性を確認した後に, 最高 30 mg/日まで投与できることとした。用法は 1 日 1 回又は 2 回, 投与期間は 8 週間とした。用量の検討のために, 患者毎に治験担当医師による至適用量の判定を行い, ハロペリドールの単独治療から切り替えて投与した症例においてハロペリドールとアリピプラゾールの臨床力価の比較を行うこととした。

129 例が有効性及び安全性の解析対象となった。

有効性については, 最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は 48.8%であり, 軽度悪化以下の悪化率は 11.6%であった。また, BPRS total score は投与前に比べて改善が認められた。

精神症状別にみると, 幻覚, 疑惑 (被害妄想) といった陽性症状, 感情的引きこもり, 情動鈍麻といった陰性症状, 並びに運動減退, 抑うつ, 不安などに高い改善効果がみられた。特に, 陰性症状項目のうち, 定型抗精神病薬での改善率が低い「情動鈍麻」においては, 63.0%と高い改善率を示した。しかし, 興奮の悪化率は 31.1%と高く, 誇大性の悪化率も 24.0%と高かった。精神症状別にみた有効性のプロファイルは初期第 II 相試験と同様であり, 陽性症状及び陰性症状への効果を有し, 鎮静作用が弱いと推定されるものであった。

用量の検討については, 治験担当医師が判定した至適用量は, 4 mg/日以上 30 mg/日以下の範囲に分布し, 全体の 84.8% (99 例中 84 例) が 6 mg/日以上 20 mg/日以下の範囲であった。また, 至適用量が判定された 99 例のうち, 最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例は 63 例であり, このうち 56 例(88.9%)が 6 mg/日以上 20 mg/日以下の範囲であった。ハロペリドール単独治療から切り替え投与した症例において, ハロペリドールに対してアリピプラゾールが臨床的に等力価となる用量比の平均は 2.3, 中央値は 2.0 であり, 臨床力価比はおよそ 1:2 (アリピプラゾール:ハロペリドール) と推定された。服薬回数については, 至適用量における服用回数は, 1 日 1 回が 20.2% (99 例中 20 例), 1 日 2 回が 62.6% (99 例中 62 例) であった。また, 最終全般改善度の服薬回数別サブグループ解析にて, 1 日 1 回, 1 日 2 回, 1 日 1~2 回のいずれもほぼ同様の改善率を示した。

安全性については, 有害事象 (随伴症状, 臨床検査値異常変動) は 117 例(90.7%)に発現し, このうち副作用 (随伴症状, 臨床検査値異常変動) は 94 例(72.9%)であった。発現頻度の高かった有害事象 (随伴症状) は, 不眠 (症), アカシジア, 筋強剛, 興奮, 不安であった。最も発現率の高かった不眠は, 前治療抗精神病薬との切り替え投与例の投与初期に多く, 統合失調症患者に通常認められる入眠障害がほとんどであった。また, ほとんどがベンゾジアゼピン系睡眠剤などで

対応可能なものであった。錐体外路系有害事象は、41例(31.8%)に発現し、関連性が否定できないものは39例(30.2%)であった。初期第II相試験と同様に既存の抗精神病薬と比べて低いと推定される結果を得た。その他、本治験に認められた有害事象(随伴症状、臨床検査値異常変動)において、抗精神病薬としてアリピプラゾールに特異的と考えられるものはなかった。重篤な有害事象(随伴症状、重篤と判断された臨床検査値異常変動を含む)は興奮・易刺激性2例、興奮、筋強剛・発熱・CK(CPK)上昇、けいれん発作、出血性胃潰瘍及び肺炎がそれぞれ1例であり、これらの重篤な有害事象及び他の重要な有害事象(随伴症状)はいずれも回復を認めた。プロラクチンは投与前に比べ投与後低下を示し、上昇はみられなかった。

以上、後期第II相試験においてアリピプラゾールは統合失調症患者に対して十分な有効性を有し、有効性、安全性のプロファイルは初期第II相試験での知見と同様なものであり、薬理作用から期待された通りの抗精神病薬として好ましいプロファイルを有すると考えられた。また、アリピプラゾールの至適用量は幅広く分布し、6~20mg/日付近が用量分布の中心と考えられ、用量設定に参考となる十分な結果が得られた。これらのことから、第III相試験に移行し、アリピプラゾールの有効性及び安全性の検証を行うことに問題はないと考えられた。

### (3) 第III相実薬対照比較試験

後期第II相試験で得られた有効性、安全性及び用法、用量の知見に基づいて、統合失調症に対するアリピプラゾールの有効性及び安全性を検証するために、実薬を対照とした2試験を19[ ]年に計画し、19[ ]年より実施した。一つは、統合失調症治療の標準薬であるハロペリドールを対照薬とした試験であり、もう一つは抗幻覚・妄想作用とともに陰性症状改善作用を有するとされる塩酸モサプラミンを対照薬とした試験である。

#### 1) ハロペリドール対照試験(031-95-002試験、添付資料番号5.3.5.1-01)

統合失調症患者を対象に、アリピプラゾールの有効性と安全性を検討することを目的とし、ハロペリドールを対照薬とした二重盲検群間比較法にて検討した。診断基準はICD-10分類の研究用診断基準であるDCR-10を用いた。

アリピプラゾールを1日1回又は2回、6~24mg/日の用量にて8週間、経口投与することとした。ハロペリドールは、1日1回又は2回、3~12mg/日とした。

有効性の主要評価項目は、最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率及びBPRSにおける陰性症状の代表的項目である「情動の平板化」の変化量とした。改善率については、薬剤群間の改善率の差について両側90%信頼区間を求め、その下限が-10%を下回らないこと、すなわちアリピプラゾールの非劣性を検証することとした。BPRS「情動の平板化」の変化量については、アリピプラゾールの優越性を検証することとした。

アリピプラゾール群120例、ハロペリドール群120例の計240例が有効性の主たる解析対象及び安全性解析対象となった。

主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は、アリピプラゾール群の45.8%に対し、ハロペリドール群は32.5%であり、群間の改善率の差は13.3%であった。改善率の

差の両側 90%信頼区間は 3.1 ~ 23.6%であり、下限が-10%を下回らなかったことから、ハロペリドールに対するアリピプラゾールの非劣性が検証された。

また、BPRS「情動の平板化」については、最終評価の投与前からの変化量の分布を群間比較した結果、アリピプラゾール群がハロペリドール群に比べ有意に大きな改善を示した( $p=0.0189$ )。

副次的評価項目である BPRS, Positive and Negative Symdrome Scale(PANSS)において、BPRS total score, BPRS core score, 及び PANSS 全尺度合計点の変化量は両群ともに改善がみられた。BPRS の各項目別では、「運動減退」においてアリピプラゾール群がハロペリドール群に比べて大きな改善を示した。PANSS 陰性尺度合計点、陽性尺度合計点及び総合精神病理尺度合計点は、それぞれ両群ともに改善がみられた。特に、PANSS 陰性尺度合計点の変化量はハロペリドール群に比べて大きな改善を示し、PANSS 陰性症状の「情動の平板化」についてもアリピプラゾール群はハロペリドール群に比べ大きな改善を示した。PANSS 陽性尺度合計点の変化量は両群に同様な改善がみられた。PANSS 各項目別にみると、「情動の平板化」以外の項目として「運動減退」「判断力と病識の欠如」「意思の障害」及び「没入性」が、アリピプラゾール群でハロペリドール群に比べて大きな改善を示した。両群とも「幻覚」「妄想」「猜疑心」については改善例が多くみられる一方で、「興奮」「誇大性」「敵意」については悪化例が多かった。

安全性解析対象において、有害事象(随伴症状, 併発疾患, 臨床検査値異常変動)はアリピプラゾール群 113 例(94.2%), ハロペリドール群 119 例(99.2%)に発現した。このうち副作用(随伴症状, 併発疾患, 臨床検査値異常変動)はアリピプラゾール群 93 例(77.5%), ハロペリドール群 110 例(91.7%)であり、両群間に有意差が認められた。随伴症状及び併発疾患で発現率が 10%以上であった項目は、アリピプラゾール群で不眠(症), アカシジア, 振戦, 不安, 体重減少, 興奮, 食欲不振, 筋強剛, 運動能遅延, 嘔吐, 発熱であった。最も発現率の高かった不眠は両群間で有意差は認められなかった。両群間で有意差が認められたものは体重減少, 筋強剛, 運動能遅延, 歩行異常, 流涎, 倦怠感, 抑うつ状態であった。このうち、体重減少のみがアリピプラゾール群がハロペリドール群より有意に高い発現率を示し、他の有害事象についてはハロペリドール群が有意に高い発現率を示した。錐体外路系有害事象及び錐体外路系副作用は両群間に有意差が認められ、アリピプラゾール群の発現が少なかった。抗パーキンソン剤の併用率は両群間に有意差が認められ、アリピプラゾール群の併用率が少なかった。アリピプラゾール群における重篤な有害事象(随伴症状, 併発疾患)は、3 例に 5 件発現した。1 例は「肺炎(細菌性)」のため、他の 2 例は「不安, 興奮」あるいは「幻覚, 妄想」のため投与を中止し、入院あるいは保護室収容と薬物治療を要したため重篤と判断された。プロラクチンの投与前からの変化量はアリピプラゾール群の低下が大きく、両群間に有意差が認められた。アリピプラゾール群において、投与開始後にプロラクチンが基準値を超えて上昇した例はなかった。臨床検査値異常変動の発現率が 10%以上であった項目は、アリピプラゾール群で CK(CPK)上昇,  $\alpha_1$ -グロブリン上昇, ALT(s-GPT)上昇であった。ハロペリドール群では CK(CPK)上昇, リンパ球低下, ALT(s-GPT)上昇, 好中球上昇であった。

以上の成績から、アリピプラゾールは統合失調症に対して有効であることが確認された。また、アリピプラゾールはハロペリドールと比して、陰性症状改善に優れ、錐体外路系有害事象や倦怠

感，抑うつ状態などの過鎮静に関連する有害事象の発現が少なく，プロラクチンへの影響が小さいという特徴が認められた。

## 2) 塩酸モサプラミン対照試験（031-95-003 試験，添付資料番号 5.3.5.1-02）

統合失調症患者を対象（診断基準：DCR-10）に，アリピプラゾールの有効性と安全性を検討することを目的とし，塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲検群間比較法にて検討した。

アリピプラゾールを 1 日 2 回，6～24 mg/日の用量にて 8 週間，経口投与することとした。塩酸モサプラミンは，1 日 3 回，45～180 mg/日とした。

有効性の主要評価項目として，最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率についてアリピプラゾールの非劣性を検証することとし，薬剤群間の改善率の差について両側 90%信頼区間を求め，その下限が-10%を下回らないことを検証することとした。

アリピプラゾール群 120 例，塩酸モサプラミン群 118 例の計 238 例が有効性の主たる解析対象及び安全性解析対象となった。

主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は，アリピプラゾール群が 31.7%，塩酸モサプラミン群が 30.5%であり，群間の改善率の差は 1.2%であった。改善率の差の両側 90%信頼区間は 8.7～11.0%であり，下限が 10%を下回らず，塩酸モサプラミンに対するアリピプラゾールの非劣性が検証された。一方，「軽度悪化」以下の悪化率は，アリピプラゾール群が 22.5%，塩酸モサプラミン群が 12.7%であった。

副次的評価項目である BPRS，PANSS において，BPRS total score，BPRS core score，PANSS 全尺度合計点，陰性尺度合計点及び総合精神病理尺度合計点における最終評価の投与前からの変化量は，両群ともに改善がみられた。PANSS 陽性尺度合計点の変化量は，塩酸モサプラミン群がアリピプラゾール群に比べ大きな改善を示した。BPRS の各項目別では「敵意」において，PANSS の各項目別では陽性症状の「猜疑心」及び「敵意」において，塩酸モサプラミン群がアリピプラゾール群に比べて大きな改善を示した。

安全性解析対象において，有害事象（随伴症状，併発疾患，臨床検査値異常変動）はアリピプラゾール群 113 例(94.2%)，塩酸モサプラミン群 116 例(98.3%)に発現し，両群間に有意差は認められなかった。そのうち副作用（随伴症状，併発疾患，臨床検査値異常変動）はアリピプラゾール群 87 例(72.5%)，塩酸モサプラミン群 104 例(88.1%)であり，両群間に有意差が認められた。アリピプラゾール群で発現率が 10%以上の随伴症状及び併発疾患は，不眠（症），体重減少，興奮，不安，振戦，アカシジア，食欲不振，焦燥感，筋強剛，便秘，流涎であった。最も発現率の高かった不眠は両群間に有意差は認められなかった。両群間で有意差が認められたものは体重減少，振戦，アカシジア，筋強剛，運動能遅延，倦怠感，歩行異常，ジスキネジア，脱力感及び流涎であった。このうち，体重減少のみがアリピプラゾール群が塩酸モサプラミン群より有意に高い発現率を示し，他の有害事象は塩酸モサプラミン群が有意に高い発現率を示した。錐体外路系有害事象及び錐体外路系副作用は両群間に有意差が認められ，アリピプラゾール群の発現率が低かった。抗パーキンソン剤の併用率は両群間に有意差が認められ，アリピプラゾール群の併用率が低かった。アリピプラゾール群における重篤な有害事象（随伴症状，併発疾患）は，12 例に 13 件（投

与終了後 28 日以上経過後に発現した事象を含む) 発現した。死亡が 2 例(いずれも自殺), 自殺企図が 2 例, 及び不眠, 妄想, 不穏が各 1 例, けいれん(発作)が 2 例, 悪性症候群が 1 例, 合併症の悪化あるいは既往症の再発が 2 例であった。プロラクチンの投与前からの変化量はアリピプラゾール群では低下を示したが, 塩酸モサプラミン群では上昇を示し, 両群間に有意差が認められた。アリピプラゾール群において, 投与開始後にプロラクチンが基準値を超えて上昇した例はなかった。臨床検査値異常変動の発現率が 10%以上であった項目は, アリピプラゾール群では CK(CPK)上昇, ALT(s-GPT)上昇, LDH 上昇, リンパ球低下, 好中球上昇, トリグリセリド上昇, 尿沈査異常, AST(s-GOT)上昇, ヘモグロビン低下であった。塩酸モサプラミン群では CK(CPK)上昇, 総蛋白低下, トリグリセリド上昇であった。

以上の成績から, アリピプラゾールは統合失調症に対して有効であることが確認された。また, アリピプラゾールは塩酸モサプラミンに比して, 錐体外路系有害事象や倦怠感及び脱力感などの過鎮静に関連する有害事象の発現が少なく, プロラクチンへの影響が小さいという安全面での特徴が認められた。

#### (4) 長期試験

一般的に統合失調症の治療は長期にわたることが多いことから, 長期投与時の有効性及び安全性を確認することが必要である。長期投与試験としては, まず, 19 年より後期第 II 相試験に継続して長期投与する試験を実施した。また, 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(1995 年 5 月 24 日 薬審第 592 号)の通知にアリピプラゾールは該当することから, 6 箇月以上投与を 300 例以上, 12 箇月以上投与を 100 例以上の安全性情報を確保する必要があった。これらのことから, 安全性の評価を主とした第 III 相長期投与試験を 19 年より実施した。

##### 1) 後期第 II 相試験からの継続長期投与試験

(12 箇月投与までの試験: 031-93-002 試験, 添付資料番号 5.3.5.2-7a),

(24 箇月投与までの試験: 031-94-001 試験, 添付資料番号 5.3.5.2-8)

後期第 II 相継続長期投与試験の対象は, 後期第 II 相試験において有効であり, 安全性に問題がない統合失調症患者(診断基準: ICD-10 分類)とし, 後期第 II 相で得られた有効性の維持や長期投与時の安全性及び至適維持量を検討することとした。後期第 II 相開始から 6 箇月以上投与することとし, 12 箇月投与までの試験(031-93-002 試験)と, 更に投与継続して 24 箇月投与までの試験(031-94-001 試験)の 2 試験を実施した。12 箇月投与までの試験, 24 箇月投与までの試験のいずれも, 先行する試験における用量を引き続き継続するものとし, 症状に合わせて 1 日最高用量 30 mg(1 日 1 回又は 2 回, 経口投与)の範囲内で適宜増減できることとした。

12 箇月投与までの試験(031-93-002 試験)の有効性及び安全性解析対象は 55 例であり, 6 箇月投与を完了したのは 42 例, 更に継続投与して 12 箇月投与を完了したのは 27 例であった。

投与終了時までの 55 例における有効性では, 最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は 55 例中 37 例, 67.3%であった。「軽度悪化」以下の悪化率は 55 例中 5 例 9.1%であった。8 週時と投与終了時までの最終全般改善度を比較すると, 55 例中 44 例(80.0%)が維持又は更に改善を示し



た。BPRS total score の投与前からの変化量は、いずれの測定時期においても低値を持続した。

安全性では、後期臨床第 II 相試験から最終評価時までの全投与期間を通しての有害事象（随伴症状，臨床検査値異常変動）は、55 例中 51 例(92.7%)に発現した。これらのうち、副作用（随伴症状，臨床検査値異常変動）は 43 例(78.2%)に発現した。12 箇月までの全投与期間における随伴症状は、49 例(89.1%)に発現し、関連性の否定できない随伴症状は、41 例(74.5%)に発現した。10%以上の発現率を示した随伴症状として、不眠、アカシジア、不安、焦燥感、振戦、抑うつ状態、筋強剛、かぜ症候群、体重増加、倦怠感がみられたが、かぜ症候群以外のほとんどが 57 日以内に発現していた。長期移行後に新たに発現した随伴症状項目のうち、関連性を否定できないものとしては、CK(CPK)上昇 2 例及び被害妄想、ジスキネジア、構語障害、末梢神経障害、幻聴、独語、精神症状、AST (s-GOT) 上昇、ALT (s-GPT) 上昇、LDH 上昇の各 1 例であった。全投与期間における錐体外路系有害事象は 55 例中 24 例(43.6%)に発現した。発現頻度が 5%以上の錐体外路系有害事象のほとんどは 57 日以内に発現していた。重篤な有害事象（随伴症状）は 6 例(10.9%)に 7 件発現した。重篤な有害事象（随伴症状）の内訳は、被害妄想が 2 例、意識低下・自殺企図、骨折、うつ状態及び肺炎がそれぞれ 1 例であった。このうち、アリピプラゾールとの関連性が否定されない有害事象は、被害妄想の 1 件のみであった。これらの有害事象は、すべて軽減又は消失した。臨床検査値異常変動は 12 箇月までの全投与期間において 54 例中 46 例(85.2%)に発現し、この内、関連性が否定できないものは 20 例(37.0%)であった。12 箇月までの全投与期間においてプロラクチンに異常変動はみられなかった。プロラクチンの投与前からの変化量は、長期投与移行時では $-20.45 \pm 42.02$  ng/mL、長期投与終了時では $-20.21 \pm 38.65$  ng/mL であり、いずれの測定時点においても投与前値より低値を示した。

また、治験担当医師により至適維持量が判定された症例 47 例について、後期第 II 相試験終了時（投与 8 週）の至適用量と長期投与終了時におけるアリピプラゾールの至適維持量を比較すると、後期第 II 相試験時と同じ区分内に属したものが 37 例であり、後期第 II 相試験時より用量の増加したものが 7 例、減少したものが 3 例であった。

24 箇月投与までの試験(031-94-001 試験)では、有効性及び安全性の解析対象は 6 例であった。投与終了時点での最終全般改善度は中等度改善または著明改善であり、12 箇月終了時点と投与終了時点における最終全般改善度を比較すると、維持又は更に改善を示した。安全性については、12 箇月以降に特に臨床上問題となる副作用はなく、本治験における安全性に問題はなかった。

以上、アリピプラゾールは短期投与で得られた有効性及び安全性が、更に長期に投与を継続した場合も維持され、長期移行後の錐体外路症状の発現は少なく、プロラクチンの上昇もみられなかった。また、長期投与後も短期投与時とほぼ同様な用量にて有効性、安全性の維持が可能と考えられた。これらのことから、アリピプラゾールは長期投与における維持療法に有用な薬剤と考えられた。

## 2) 第 III 相長期投与試験

- ( 福島県グループ : 031-95-004 試験 , 添付資料番号 5.3.5.2-4 ) ,
- ( 北海道グループ : 031-95-005 試験 , 添付資料番号 5.3.5.2-5 ) ,
- ( 青森・岩手・秋田県グループ : 031-95-006 試験 , 添付資料番号 5.3.5.2-6 )

統合失調症患者 ( 診断基準 : DCR-10 ) に対するアリピプラゾール長期投与時の安全性の検討を主目的とし , また有効性についても検討した試験である。試験デザインを同じとした 3 つの異なる地域での試験 ( 031-95-004 試験 : 福島 , 031-95-005 試験 : 北海道 , 031-95-006 試験 : 青森・岩手・秋田 ) を計画し , 同時期に実施した。開始量は 6 mg/日とし , 症状の推移に合わせて 24 mg/日までの範囲で適宜増減することとし , 最高 30 mg/日まで投与可能とした。24 週間以上 , 可能な限り 52 週間まで 1 日 1 回又は 2 回 , 経口投与した。試験の開始方法は , アリピプラゾール単独投与にて開始する方法以外に , 前治療薬の一部とアリピプラゾールを切り替えて開始する方法 , あるいは前治療薬に上乘せしてアリピプラゾール投与を開始する方法のいずれも可とした。

有効性及び安全性の解析対象は , 031-95-004 , 031-95-005 及び 031-95-006 試験において , それぞれ 97 例 , 115 例 , 115 例の計 327 例であった。24 週間完了例はそれぞれ 80 例 , 94 例 , 94 例の計 268 例であり , 各試験において 24 週を超えて継続投与した 52 週間評価対象症例はそれぞれ 59 例 , 82 例 , 63 例の計 204 例であり , この内 , 52 週間完了例は 40 例 , 58 例 , 55 例の計 153 例であった。また , アリピプラゾールを前治療薬の一部と切り替えて開始は 89 例 (27.2%) , 前治療薬に上乘せして開始は 177 例 (54.1%) と , ほとんどの症例がアリピプラゾール以外の抗精神病薬と併用されて開始された。

3 試験を合わせた有効性及び安全性の成績を以下に示す。

有効性では , 24 週時評価での最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は , 327 例中 94 例 28.7% であり , 「軽度悪化」以下の悪化率は , 42 例 12.8% であった。また , 52 週時評価における改善率は , 204 例中 84 例 41.2% であり , 「軽度悪化」以下の悪化率は , 17 例 8.3% であった。全般改善度の 8 週と 24 週 , 24 週と 52 週とをそれぞれ比較したところ , 改善度が維持又はさらに改善した患者の割合は , それぞれ 305 例中 272 例 (89.2%) , 202 例中 175 例 (86.6%) であった。BPRS total score 及び PANSS の各尺度の合計点は , それぞれ 24 週時評価より 52 週時評価において改善していた。

安全性では , 有害事象 ( 随伴症状 , 併発疾患 , 臨床検査値異常変動 ) は , 24 週まででは 327 例中 295 例 (90.2%) に , 52 週まででは 204 例中 190 例 (93.1%) に発現した。このうち関連性が否定できないものは , 24 週までで 209 例 (63.9%) であり , 52 週まででは 125 例 (61.3%) であった。随伴症状 , 併発疾患において 10% 以上の発現率を示し , かつアリピプラゾールとの関連性が否定できないものとして , 24 週まででは興奮が 2 試験に , 不眠が 3 試験に , 体重減少が 1 試験にみられた。また , 52 週まででは不眠が 3 試験に , 口渇及び体重減少がそれぞれ 1 試験にみられた。錐体外路系有害事象は 24 週までで 327 例中 49 例 (15.0%) に , 52 週までで 204 例中 33 例 (16.2%) に発現した。錐体外路系有害事象のうち , 重度と判定されたものは 031-95-006 試験における振戦 1 例以外にはなく , 遅発性ジスキネジアはいずれの試験においても認められなかった。臨床検査値の異常変動は , 24 週までで 326 例中 234 例 (71.8%) に , 52 週までで 203 例中 160 例 (78.8%) に発現した。このうち関連性が否定できないものは 24 週までで 91 例 (27.9%) であり , 52 週までで 69 例 (40.0%) であ

った。重篤な有害事象（随伴症状，併発疾患）のうち，死亡例は4例あり，これらの症例の死因は，糖尿病性ケトアシドーシスに基づくショック症状（031-95-004 試験），自殺企図（投身自殺）（031-95-005 試験），大腸癌多発性肝転移（031-95-006 試験）及び誤嚥（031-95-006 試験）であった。いずれの症例もアリピプラゾールとの関連性は否定された。その他の重篤な有害事象（随伴症状，併発疾患）については34例77件（投与終了後28日以上経過後に発現した事象を含む）であった。プロラクチンは，いずれの試験においても既存の抗精神病薬併用の有無にかかわらず，24週最終時，52週最終時及び各時期とも投与前値に比べて低下した。

以上，アリピプラゾールの長期投与において，多くの症例で長期間効果が持続した。安全面では，長期投与によって留意すべき新たな有害事象の発現や発現頻度の増加はなかったことから，短期投与時と同様の安全性を有するものと考えられた。また，錐体外路症状への影響が少ないこと，抗精神病薬併用下においてもプロラクチンを上昇させないということから，長期投与におけるアリピプラゾールの臨床的有用性が確認された。

#### (5) その他（いずれも健康成人を対象とした試験）

健康成人男子を対象とした生物薬剤学に関する試験及び臨床薬理試験を実施した。これらについて下記に示す。

##### 1) 生物薬剤学に関する試験

19[ ]年から20[ ]年にかけて，健康成人男子を対象とした生物薬剤学に関する6試験を実施した。19[ ]年及び19[ ]年に，[ ]保存した錠剤（通常製剤）と[ ]% [ ]保存した錠剤（[ ]を含む経時変化製剤）とのPK比較の2試験〔正常胃液酸性度被験者での評価：031-93-003試験（添付資料番号5.3.1.2-01）,低胃液酸性度被験者での評価：031-94-003試験（添付資料番号5.3.1.2-02）〕を実施した。その結果，正常胃液酸性度の被験者において，アリピプラゾールの経時変化製剤は通常製剤と同様のアリピプラゾール血漿中動態を示した。低胃液酸性度の被験者においては，アリピプラゾールの経時変化製剤で，通常製剤よりも低いAUC<sub>168hr</sub>を示した。

治験用製剤3mg錠と1mg錠の生物学的同等性試験（031-00-002試験，添付資料番号5.3.1.2-05）は，20[ ]年[ ]月[ ]日，医薬品機構に治験相談（第II相試験終了後の治験相談）を行い，その相談結果に基づき20[ ]年に実施した。その結果，治験用製剤3mg錠1錠と1mg錠3錠は生物学的に同等であることが確認された。治験相談記録（医機治発第[ ]号，平成[ ]年[ ]月[ ]日）の写しを第5部に添付した（添付資料番号5.4.4-2）。

市販予定の含量違い製剤（3mg錠と6mg錠）の生物学的同等性試験（031-99-001試験，添付資料番号5.3.1.2-06）及び市販予定の剤形が異なる製剤（1%散と3mg錠）の生物学的同等性試験（031-00-001試験，添付資料番号5.3.1.2-07）をそれぞれ20[ ]年及び20[ ]年に実施した。その結果，市販予定3mg錠2錠と6mg錠1錠，市販予定1%散300mgと3mg錠1錠とは，それぞれ生物学的に同等であることが確認された。

20[ ]年に市販予定製剤（3mg錠1錠及び1%散300mg）での食事の影響について検討（031-01-001

試験，添付資料番号 5.3.1.1-3) した結果，3 mg 錠及び 1% 散ともに， $C_{max}$ ， $AUC_{168hr}$  には食事の影響はみられなかった。 $t_{max}$  については，1% 散では食事により遅延することが示唆されたが，3 mg 錠では食事の影響に対する個体間差が大きく，影響の有無を判定できなかった。

## 2) 臨床薬理試験

第 I 相 2 試験の他に，薬力学を検討した試験（定量薬物脳波学的試験），14 日間反復投与時の薬物動態を検討した試験及び CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用を検討した試験を実施した。

19 年に定量薬物脳波学的試験（031-94-002 試験，添付資料番号 5.3.4.1-1）を実施した。アリピプラゾール 1 mg，2 mg，4 mg，ハロペリドール 2 mg 及びプラセボを単回経口投与し，零交差法による周期分析法を用いてアリピプラゾールの脳波基礎律動に対する影響を検討した。その結果，アリピプラゾールは徐波の増加，波から速波の減少傾向がみられた。この脳波の変化は neuroleptic reaction type に属する変化であり，アリピプラゾールは抗精神病薬のプロフィールを有していることが確認された。

20 年に 14 日間反復投与時の薬物動態の検討（031-99-002 試験，添付資料番号 5.3.3.1-4）を実施した。アリピプラゾール 3 mg 錠 1 錠の 1 日 1 回 14 日間反復経口投与を行った結果，14 日目までにアリピプラゾール及びその活性代謝物である OPC-14857 の血漿中濃度はほぼ定常状態に達し，酵素誘導，代謝酵素の飽和等による薬物動態の変動はみられなかった。

CYP3A4 阻害薬との薬物相互作用の検討（イトラコナゾール併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響：031-00-003 試験，添付資料番号 5.3.3.4-01）は，第 II 相試験終了後の治験相談（前出，20 年 月 日，添付資料番号 5.4.4-2）において日本人と欧米人の薬物動態の比較に関する検討の中で得た医薬品機構からの助言に従って 20 年に実施した。アリピプラゾール 3 mg と CYP3A4 の阻害剤であるイトラコナゾール 100 mg の経口併用投与を行った結果，アリピプラゾール及びその活性代謝物である OPC-14857 は， $C_{max}$  では 19.4% 及び 18.6%， $AUC_{336hr}$  では 48% 及び 38.8%， $t_{1/2,z}$  では 18.6% 及び 53.4%，それぞれ上昇した。アリピプラゾールの CL/F は併用時に 32.5% 低下しており，OPC-14857 の  $t_{max}$  は 46 時間延長した。

### 1.5.2.2.2 外国の臨床試験の開発経緯

日本で初期第 II 相試験が終わった後、19■■年より米国においてアリピプラゾールの臨床開発を開始した。最初に、健康成人を対象とした第 I 相試験（反復投与試験）を行った。その後、第 II 相試験に移行し、統合失調症患者、双極 I 型障害患者、アルツハイマー型認知症患者を対象に臨床試験を実施した。外国で行った患者対象の主な臨床試験の一覧を 20■■年■■月末時点における進行状況別に表 1.5-2～3 に示した。

表 1.5-2 外国の臨床試験一覧（1）総括報告書が完成している試験

治験名		治験計画番号 添付資料番号	治験対象	治験期間
第 II 相試験 （二重盲検）	第 II 相試験	31-93-202 5.3.5.1-06	統合失調症患者	19■■■■～19■■■■
	第 II 相試験	31-94-202 5.3.5.1-07	統合失調症患者	19■■■■～19■■■■
第 III 相プラセボ対照比較試験 （二重盲検）	対照試験（実薬群ハロペリドール）	31-97-201 5.3.5.1-03	統合失調症患者， 統合失調感情障害患者	19■■■■～19■■■■
	対照試験（実薬群リスベリドン）	31-97-202 5.3.5.1-04	統合失調症患者， 統合失調感情障害患者	19■■■■～19■■■■
	対照試験	CN138-001 5.3.5.1-05	統合失調症患者	20■■■■～20■■■■
第 相長期試験 （二重盲検）	ハロペリドール対照 52 週間投与試験	31-98-217/ 31-98-304-01 5.3.5.1-09	統合失調症患者	19■■■■～20■■■■/ 19■■■■～20■■■■
	プラセボ対照 26 週間投与試験	CN138-047 5.3.5.1-08	統合失調症患者	20■■■■～20■■■■
	オランザピン対照安全性 26 週間投与試験	CN138-002 5.3.5.1-11	統合失調症患者	20■■■■～20■■■■
	ハロペリドール対照 52 週間投与試験（中止）	31-97-301 5.3.5.1-10	統合失調症患者	19■■■■～19■■■■
その他の第 相試験 （二重盲検）	非盲検オランザピン対照 26 週間投与試験	31-98-213 5.3.5.4-03	統合失調症患者， 統合失調感情障害患者	19■■■■～20■■■■
	高用量 15 日間投与試験	31-98-202 5.3.5.4-01	統合失調症患者， 統合失調感情障害患者	19■■■■～19■■■■
	非盲検前薬からの切り替え方法検討 8 週間投与試験	31-98-215 5.3.5.4-04	統合失調症患者， 統合失調感情障害患者	19■■■■～20■■■■
	高用量 15 日間投与試験	31-99-224 5.3.5.4-05	統合失調症患者， 統合失調感情障害患者	20■■■■～20■■■■
	プラセボ対照試験	CN138-009 5.3.5.4-07	双極 I 型障害患者	20■■■■～20■■■■
	プラセボ対照試験	CN138-007 5.3.5.4-08	双極 I 型障害患者	20■■■■～20■■■■
	非盲検パイロット試験	31-98-203 5.3.5.4-02	アルツハイマー型老年 認知症患者	19■■■■～20■■■■
	プラセボ対照試験	CN138-006 5.3.5.4-06	アルツハイマー型老年 認知症患者	20■■■■～20■■■■

表 1.5-3 外国の臨床試験一覧（2）統合失調症を対象とした進行中の試験

治験名		治験計画番号 添付資料番号	治験対象	治験期間
第 III 相対照比較試験 （二重盲検）	オランザピン対照体重比較 26 週間投与試験	CN138-003 5.3.5.4-17	統合失調症患者	20■■■■～20■■■■
	ペルフェナジン対照治療抵抗例試験	CN138-032 5.3.5.4-22	統合失調症患者	20■■■■～
	非盲検初発例での試験	31-98-204 5.3.5.4-12	統合失調症患者， 統合失調感情障害患者	19■■■■～

（引用元：30-Jun-2002 Safety Update Appendix 2.1）

## (1) 第 II 相試験

第 I 相試験につづき、用量探索を目的として、統合失調症患者を対象に、漸増法（可変用量）を用い二重盲検法にて第 II 相試験（31-93-202 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）を行った。引き続き用量設定を目的として、固定用量を用い二重盲検法にて第 II 相試験（31-94-202 試験，添付資料番号 5.3.5.1-07）を行った。

### 1) 第 II 相試験 可変用量（漸増）二重盲検試験 4 週間投与（31-93-202 試験，添付資料番号 5.3.5.1-06）

米国において、103 例の統合失調症患者（DSM-III-R による）を対象に、アリピプラゾール（5～30 mg/日）をプラセボと比較検討した。また、ハロペリドール（5～20 mg/日）群をおいた。有効性に関しては、アリピプラゾール群は主要評価項目である Clinical Global Impression(CGI)重症度の反応率においてプラセボ群に比して有意に大きな改善を示したが、BPRS total score ではプラセボとの間に差は認められなかった。安全性に関して、アリピプラゾール群はプラセボ群と比較して、併用治療を必要とするような錐体外路症状の発現が少なかった。ハロペリドール群での錐体外路症状発現率はアリピプラゾール群、プラセボ群と比較して高いものであった。プロラクチンの上昇はハロペリドール群のみにみられた。

### 2) 第 II 相試験 固定用量二重盲検試験 4 週間投与（31-94-202 試験，添付資料番号 5.3.5.1-07）

米国において、307 例の統合失調症患者（DSM-IV による）を対象に、アリピプラゾール（OPC2：2 mg/日，OPC10：10 mg/日，OPC30：30 mg/日）をプラセボと比較した。またハロペリドール（10 mg/日）群をおいた。有効性に関しては、OPC30 群は主要評価項目である CGI 改善度においてプラセボ群に比して有意に大きな改善を示したが、BPRS core score では有意ではなかった。安全性に関して、錐体外路系有害事象（併用薬による治療を必要としたもの）の発現率は、アリピプラゾールの各群とプラセボ群との間に大きな差はなかった。プロラクチンは、ハロペリドール群では上昇が観察されたが、アリピプラゾールの各群とも上昇しなかった。

## (2) 第 III 相試験

統合失調症患者（DSM-IV による。一部の試験では統合失調感情障害患者を含む。）を対象に、プラセボを対照とした第 III 相 2 試験（31-97-201 試験及び 31-97-202 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03 及び 5.3.5.1-04）と、ハロペリドールを対照とした長期試験（米国での 31-98-217 試験 / 欧州での 31-98-304-01 試験，添付資料番号 5.3.5.1-09）とを行った。なお、長期 1 試験（31-97-301 試験，添付資料番号 5.3.5.1-10）は、盲検化のために供した対照薬ハロペリドールのカプセルが溶出規格の基準を満たしていなかったため、中止した。

19 年 月より Bristol-Myers Squibb 社（BMS 社）と海外において共同開発を開始し、1998 年に出された CPMP のガイダンスや、米国 FDA における適応症の考え方の変更に対応すべく、欧米

を中心に臨床開発プログラムを拡大した。統合失調症患者（DSM-IV による）を対象とし、固定用量を用い、二重盲検法で、短期投与（CN138-001 試験，添付資料番号 5.3.5.1-05）あるいは長期投与（CN138-047 試験，添付資料番号 5.3.5.1-08）における有効性をプラセボと比較した試験と、可変用量を用い二重盲検法で、体重への影響をオランザピンと比較した試験（CN138-002 試験，添付資料番号 5.3.5.1-11）とを行った。

その他に、統合失調症を対象として、二重盲検法による高用量でのパイロット試験（31-98-202 試験及び 31-99-224 試験，添付資料番号 5.3.5.4-01 及び 5.3.5.4-05）、非盲検法による認知機能への影響をみた試験（31-98-213 試験，添付資料番号 5.3.5.4-03）や治療切り替え法を検討する試験（31-98-215 試験，添付資料番号 5.3.5.4-04）を行った。

#### 1) 第 III 相試験 固定用量二重盲検試験 4 週間投与（31-97-201 試験，添付資料番号 5.3.5.1-03）

米国において、414 例の統合失調症患者または統合失調感情障害患者(DSM-IV)を対象に、アリピプラゾール（OPC15：15 mg/日，OPC30：30 mg/日）をプラセボと比較した。また、ハロペリドール（10 mg/日）群をおいた。有効性に関しては、OPC15 群，OPC30 群とも主要評価項目である PANSS 全尺度合計点，PANSS 陽性尺度合計点，CGI 重症度においてプラセボ群に比し有意に大きな改善を示した。また，PANSS 由来 BPRS core score，CGI 改善度においてプラセボ群に比し有意に大きな改善を示した。OPC15 群では，PANSS 陰性尺度合計点においても有意に大きな改善を示した。安全性に関して，アリピプラゾールの各群における錐体外路系有害事象の発現率は，プラセボ群と同程度で，ハロペリドール群よりも少なかった。プロラクチンは，アリピプラゾールの各群ともに，プラセボ群と比較して低下していたが，ハロペリドール群においては有意な上昇がみられた。

#### 2) 第 III 相試験 固定用量二重盲検試験 4 週間投与（31-97-202 試験，添付資料番号 5.3.5.1-04）

米国において、404 例の統合失調症患者または統合失調感情障害患者 (DSM-IV)を対象にアリピプラゾール（OPC20：20 mg/日，OPC30：30 mg/日）をプラセボと比較した。また，リスペリドン（6 mg/日）群をおいた。有効性に関しては，OPC20 群，OPC30 群とも主要評価項目である PANSS 全尺度合計点，PANSS 陽性尺度合計点，CGI 重症度においてプラセボ群に比し有意に大きな改善を示した。また，PANSS 陰性尺度合計点，PANSS 由来 BPRS core score，CGI 改善度においてもプラセボ群に比し有意に大きな改善を示した。安全性に関して，錐体外路系有害事象の発現率においては，アリピプラゾールの各群はリスペリドンと同等であり，プラセボ群よりやや高いものであった。アリピプラゾールの各群において，プラセボと比較して錐体外路症状を統計学的に有意に悪化させるようなデータは，最終時の錐体外路症状の評価（Simpson-Angus Scale (SAS)合計点，Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS)合計点及び Barnes Akathisia Rating Scale の総合評価評点の投与前値からの平均変化量）において得られなかった。プロラクチンは，アリピプラゾールの各群ともに，プラセボ群と比較して低下していたが，リスペリドン群においては有意な上昇が

みられた。

3) 第 III 相試験 固定用量二重盲検試験 6 週間投与 (CN138-001 試験, 添付資料番号 5.3.5.1-05)

米国, カナダにおいて, 420 例の統合失調症患者(DSM-IV)を対象にアリピプラゾール( OPC10 : 10 mg/日, OPC15 : 15 mg/日, OPC20 : 20 mg/日) をプラセボと比較した。有効性に関してはアリピプラゾールの各群とも, 主要評価項目である PANSS 全尺度合計点においてプラセボ群に比し有意に大きな改善を示した。また, PANSS 陽性尺度合計点, PANSS 陰性尺度合計点, PANSS 由来 BPRS core score, CGI 重症度, CGI 改善度においてプラセボ群に比し有意に大きな改善を示した。安全性に関して, SAS, AIMS 及び Barnes Akathisia Rating Scale の総合評価の最終評価時及び最悪時での評点ではアリピプラゾールの各群とプラセボ群はほぼ同程度であった。プロラクチンは, 全投与群で投与前値と比較して減少した。アリピプラゾールの全用量群において, プラセボ群と比較して統計的に有意なプロラクチンの減少がみられた。

4) 第 III 相試験 二重盲検試験 52 週間投与 (31-98-217 / 31-98-304-01 試験, 添付資料番号 5.3.5.1-09)

31-98-217 試験は米国で, 31-98-304-01 試験は欧州他において実施した。1294 例の統合失調症患者(DSM-IV)を対象にアリピプラゾール( 30 mg/日, 但し忍容性により 20 mg に減量可) ハロペリドール( 10 mg/日, 同様に 7 mg に減量可) と比較検討した。有効性に関しては, 主要評価項目である治験薬治療が有効な患者(アリピプラゾール群 72%, ハロペリドール群 69%) において, 治療効果維持に失敗する推定リスク比(アリピプラゾール群 : ハロペリドール群) は 0.881 で, アリピプラゾール群の方がハロペリドール群よりも 12% 低かったが, 両群間に有意差はみられなかった。全対象患者における治療失敗までの期間の分析結果では, 推定リスク比(アリピプラゾール群 : ハロペリドール群) は 0.858 で, アリピプラゾール群はハロペリドール群よりも 14% 低く, 有意な傾向がみられた。8 週, 26 週, 52 週時点で投薬を継続中であつ有効である患者の割合を比較するとアリピプラゾール群はハロペリドール群に比し有意に高い割合を示した。安全性に関して, 錐体外路系の有害事象の発現率は, アリピプラゾール群において有意に低かった。プロラクチンの平均は, 第 8 週, 26 週, 52 週の全てにおいて両群間で統計的に有意な差がみられた。アリピプラゾール群では, 全ての測定時点において投与前値から減少しており, ハロペリドール群では上昇していた。

5) 第 III 相試験 固定用量二重盲検試験 26 週間投与 (CN138-047 試験, 添付資料番号 5.3.5.1-08)

米国及び東欧において, 310 例の統合失調症安定期の患者(DSM-IV)を対象にアリピプラゾール( 15 mg/日) とプラセボとを比較検討した。有効性に関しては, 主要評価項目である無作為割付時より再発までの期間においてプラセボ群に比し, 有意な差がみられた。アリピプラゾール群はプラセボ群に比べ, 再発の推定リスク比(アリピプラゾール群 : プラセボ群) は 0.503 と有意に低かった。再発数や, 再発又は無効による中止までの期間, 再発・無効又は有害事象による中止



までの期間の推定リスク比においても有意差があった。PANSS 全尺度合計点, PANSS 陽性尺度合計点, PANSS 由来 BPRS core score, CGI 重症度, CGI 改善度でもプラセボ群に比し有意に大きな改善を示した。安全性に関して, アリピプラゾール群の錐体外路系評価尺度によるプロファイルは, アリピプラゾール群で発現率の高かった振戦を除き, プラセボ群と同様であった。プロラクチンは両群で減少した。平均変化量はアリピプラゾール群の方が有意に大きかった。

6) 第 III 相試験 可変用量 (漸増) 二重盲検試験 26 週間投与 (CN138-002 試験, 添付資料番号 5.3.5.1-11)

米国, カナダなどにおいて, 317 例の統合失調症患者 (DSM-IV) を対象に, アリピプラゾール (15 mg ~ 30 mg/日) をオランザピン (10 mg ~ 20 mg/日) と比較検討した。主要評価項目である臨床的に意味ある体重増加 (投与前から 7% 以上) の発現率において, アリピプラゾール群は 13% であり, オランザピン群の 33% に比べ, 有意に低い結果であった。その他の安全性に関して, 錐体外路系有害事象の発現率では両群間の差はなかった。錐体外路系評価尺度において両群に改善が得られた。プロラクチンは, オランザピン群と比較しアリピプラゾール群は有意に低かった。

(3) 生物薬剤学に関する試験及び臨床薬理試験

表 1.5-4 に外国で行われた主な生物薬剤学に関する試験及び臨床薬理試験の一覧を示した。

第 II 相終了後の治験相談 (前出, 20 年 月 日, 添付資料番号 5.4.4-2) の結果を受けて, 日本人と欧米人のアリピプラゾールの薬物動態を同用量で比較するために, 米国において米国人健康成人を対象にアリピプラゾール 1 mg, 3 mg, 6 mg, 15 mg 単回経口投与による薬物動態試験 (31-01-236 試験, 添付資料番号 5.3.3.1-2) を実施した。日本人における結果と米国人における結果とを比較し (薬物動態解析報告書 031-02-003-PK, 添付資料番号 5.3.3.5-2), 総合的にみて, 日本人と米国人での薬物動態は類似していると判断した。

表 1.5-4 外国の臨床試験一覧 (3) 生物薬剤学に関する試験及び臨床薬理試験

治験名	治験計画番号 添付資料番号	治験対象	治験期間
絶対的生物学的利用率	CN138-016 5.3.1.1-1	健康成人	20 年 月 ~ 20 年 月 2
相対的生物学的利用率	31-96-203 5.3.1.1-2	健康成人	19 年 月 ~ 19 年 月
海外市販製剤での食事 (高脂肪食) の影響	CN138-018 5.3.1.1-5	健康成人	20 年 月 ~ 20 年 月
溶媒和物 A* 含有製剤の比較 BA 試験	CN138-034 5.3.1.2-04	健康成人	20 年 月 ~ 20 年 月
単回投与時の薬物動態 (錠剤 1 mg ~ 15 mg)	31-01-236 5.3.3.1-2	健康成人	20 年 月 ~ 20 年 月
第 I 相試験: 14 日間反復投与試験 (錠剤 5mg ~ 20 mg)	31-93-201 5.3.3.1-5	健康成人	19 年 月 ~ 19 年 月
第 I 相試験: 用量漸増法 (10 mg ~ 30 mg) による 14 日間反復投与試験	31-93-204 5.3.3.1-6	健康成人	19 年 月
<sup>14</sup> C 標識アリピプラゾールを用いた薬物動態の検討	31-96-201 5.3.3.1-7	健康成人	1 年 月 ~ 19 年 月

\* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

治験名	治験計画番号 添付資料番号	治験対象	治験期間
<sup>14</sup> C 二重標識アリピプラゾールを用いた薬物動態の検討	CN138-028 5.3.3.1-8	健康成人	20■■■ ~ 20■■■
外国人患者における高用量パイロット試験(2)	31-99-224 5.3.3.2-2	統合失調症患者	20■■■ ~ 20■■■
健康成人におけるアリピプラゾール代謝物の胆汁中排泄	CN138-061 5.3.3.3-3	健康成人	20■■■ ~ 20■■■
健康成人における朝夕投与時の薬物動態比較	31-98-201 5.3.3.3-4	健康成人	19■■■
体内動態に及ぼす年齢と性別の影響	31-00-225 5.3.3.3-5	健康成人	20■■■ ~ 20■■■
高齢者における薬物動態	31-98-203 5.3.3.3-7	アルツハイマー型認知症患者	19■■■ ~ 20■■■
腎障害患者における薬物動態	31-98-208 5.3.3.3-1	健康成人, 腎障害患者	20■■■ ~ 20■■■
肝障害患者における薬物動態	31-98-205 5.3.3.3-2	健康成人, 肝障害患者	19■■■ ~ 19■■■
デキストロメトルファンとの相互作用(1)	31-97-205 5.3.3.4-02	健康成人	19■■■ ~ 19■■■
デキストロメトルファンとの相互作用(2)	31-00-231 5.3.3.4-03	健康成人	20■■■ ~ 20■■■
ワルファリンとアリピプラゾール併用投与によるPK/PD相互作用	CN138-043 5.3.3.4-04	健康成人	20■■■ ~ 20■■■
オメプラゾールとアリピプラゾール併用投与による薬物動態相互作用	31-00-232 5.3.3.4-05	健康成人	20■■■ ~ 20■■■
活性炭併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	31-00-227 5.3.3.4-09	健康成人	20■■■
ケトコナゾール併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	31-98-206 5.3.3.4-06	健康成人	19■■■ ~ 19■■■
キニジン併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	31-98-207 5.3.3.4-07	健康成人	19■■■ ~ 20■■■
ファモチジン併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	31-00-226 5.3.3.4-08	健康成人	20■■■ ~ 20■■■
カルバマゼピン併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	CN138-022 5.3.3.4-10,-13	統合失調症患者 統合失調感情障害患者	20■■■ ~ 20■■■
バルプロ酸併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	CN138-023 5.3.3.4-11	統合失調症患者 統合失調感情障害患者	20■■■ ~ 20■■■
リチウム併用投与のアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響	CN138-021 5.3.3.4-12	統合失調症患者 統合失調感情障害患者	20■■■ ~ 20■■■
母集団 PK/PD 解析	31-00-233 5.3.3.5-1	統合失調症患者 統合失調感情障害患者	該当せず
PET による脳内分布の検討	31-94-201 5.3.4.1-2	健康成人	19■■■ ~ 19■■■
エタノールとアリピプラゾールの PK/PD 相互作用	31-00-230 5.3.4.1-3	健康成人	20■■■ ~ 20■■■

以上の国内試験成績のすべて及び外国試験成績の一部（生物薬剤学及び臨床薬理試験成績）に基づき，以下の効能・効果，用法・用量にて製造承認の申請を行うものである。

効能・効果：統合失調症

用法・用量：通常，成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 mgを開始用量，1日6～24 mg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30 mgを超えないこと。

以上のアリピプラゾールの開発の経緯を図 1.5-2 に示す。



## 1.5.3 アリピプラゾールの特徴及び有用性

### 1.5.3.1 非臨床試験成績から見た特徴及び有用性

アリピプラゾールは、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴とする新規抗精神病薬である。現在臨床で使用されている定型及び非定型抗精神病薬とは異なる薬理学的特徴を有する。

#### (1) 受容体親和性

アリピプラゾールは、*in vitro* 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミン D<sub>2</sub>、ヒトドパミン D<sub>3</sub>、ヒトセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 及びヒトセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミン D<sub>4</sub>、ヒトセロトニン 5-HT<sub>2C</sub>、ヒトセロトニン 5-HT<sub>7</sub>、ラット大脳皮質  $\alpha_1$  アドレナリン及びヒトヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に中程度の親和性を示す。ウシ線条体ムスカリン M<sub>1</sub>、ラット心臓ムスカリン M<sub>2</sub> 及びモルモット回腸ムスカリン M<sub>3</sub> 受容体に対する親和性は低い。

#### (2) ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用

組換え型ヒトドパミン D<sub>2</sub> 受容体発現チャイニーズハムスター卵巣細胞膜標品を用いた G 蛋白質会合状態あるいは非会合状態のドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対する *in vitro* 結合試験、ヒトドパミン D<sub>2</sub> 受容体発現チャイニーズハムスター卵巣細胞における cAMP を指標とした *in vitro* 試験及びラット初代培養系下垂体前葉細胞におけるプロラクチン分泌を指標とした *in vitro* 試験において、アリピプラゾールはドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対して部分アゴニストとして作用する。

アリピプラゾールは、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニストの性質に一致して *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、シナプス前部位ドパミン自己受容体に対してアゴニストとして作用する。アリピプラゾールは、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 受容体に対してアゴニストとして作用することが確認されている。このドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用は、既存の定型及び非定型抗精神病薬には認められないアリピプラゾールの薬理学的特徴である。アリピプラゾールの陰性及び陽性症状改善作用と錐体外路系副作用が少ないこと及び血中プロラクチン濃度を上昇させないことに、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用が関与すると考える。

#### (3) セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分アゴニスト作用

組換え型ヒトセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体発現チャイニーズハムスター卵巣細胞膜標品を用いた、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体アゴニスト作用を反映する GTP  $\gamma$  S 結合を指標とした *in vitro* 試験で、アリピプラゾールはセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対して部分アゴニストとして作用する。セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分アゴニストの性質に一致して、アリピプラゾールは、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する。アリピプラゾールの陰性症状改善作用及び少ない錐体外路系副作用には、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分アゴニスト作用も関与すると考える。

#### (4) セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト作用

アリピプラゾールはセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アゴニストにより誘発されるマウス首振り行動

を抑制する。また、*in vitro* 試験で、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト作用を有するリスベリドンと同様に、アリピプラゾールはセロトニンによるラット P11 細胞内 Ca<sup>++</sup>濃度の増加を抑制する。アリピプラゾールの陰性症状改善作用及び少ない錐体外路系副作用には、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト作用も関与すると考える。

(5) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

アリピプラゾールは、ハロペリドールと同様に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、クロザピンと同様に陰性症状及び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する。

(6) カタレプシー惹起作用

カタレプシー惹起作用は臨床における錐体外路系副作用を予測できると考えられている。マウス及びラットにおけるアリピプラゾールの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<sub>50</sub> 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い。

(7) 連続投与によるドパミン受容体増感作用

抗精神病薬の慢性投与において認められる遅発性ジスキネジアは、線条体におけるシナプス後部位ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の増感その原因の一つであると考えられている。アリピプラゾールの連続投与は、ハロペリドールとは異なり線条体の [<sup>3</sup>H]-スピペロン最大結合数及びドパミン D<sub>2</sub> 受容体 mRNA を有意に増加させない。一方、低用量のアポモルヒネで誘発した常同行動を指標とした試験では、アリピプラゾールの連続投与後にその常同行動が増加しシナプス後部位ドパミン D<sub>2</sub> 受容体の増感が示されたが、アリピプラゾールによる増感作用はハロペリドールに比べて弱い。

(8) 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<sub>2</sub> 受容体に対する作用

アリピプラゾールは、*in vitro* 試験において、ラット下垂体前葉ドパミン D<sub>2</sub> 受容体に対して部分アゴニストとして作用する。アリピプラゾールが臨床において血中プロラクチン濃度を上昇させないことに、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用が関与すると考える。

### 1.5.3.2 臨床試験成績から見た特徴及び有用性

#### 1.5.3.2.1 国内の臨床試験成績

国内の臨床試験成績から、以下の特徴及び有用性が示されている。

(1) 統合失調症治療に有効な薬剤である。

ハロペリドールあるいは塩酸モサプラミンを対照とした 2 つの比較試験において、主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率について非劣性の検証を行った結果、アリピプラゾールは対照とした 2 つの薬剤に比して劣らないことが示された。

(2) 陰性症状に有効である。

ハロペリドールとの比較試験において、BPRS における陰性症状の代表的な項目である「情動の平板化」を主要評価項目の一つとして優越性の検証を行った結果、アリピプラゾールはハロペリドールに比して有意に大きな改善を示した(p=0.0189)。更に、この試験における副次的評価項目である PANSS 陰性尺度合計点においても、アリピプラゾールはハロペリドールに比して大

きな改善を示した( $p=0.0398$ )。

(3) 錐体外路症状の発現率が低く、抗パーキンソン薬の併用が少ない。

アリピプラゾールの錐体外路系有害事象及び錐体外路系副作用の発現率は、ハロペリドールあるいは塩酸モサプラミンを対照とした 2 つの比較試験において、対照薬群に比して有意に低かった(錐体外路系有害事象： $p=0.0028$ ， $p<0.0001$ ，錐体外路系副作用： $p=0.0012$ ， $p<0.0001$ )。

また、薬原性錐体外路症状の治療薬である抗パーキンソン薬の併用率は、ハロペリドールあるいは塩酸モサプラミンを対照とした 2 つの比較試験において、対照薬群に比して有意に低かった( $p=0.0063$ ， $P<0.0001$ )。

(4) プロラクチンを上昇させない。

前治療抗精神病薬を切り替えて実施した試験において、プロラクチンは治験開始後明らかに低下し、正常上限以下となった。アリピプラゾールの投与前からの変化量は、ハロペリドールあるいは塩酸モサプラミンを対照薬とした第 III 相比較 2 試験において、対照薬群に比して有意に大きな低下を示した( $p=0.0001$ ， $p<0.0001$ )。

(5) 過鎮静が少ない。

全試験の安全性解析対象 743 例において、過鎮静に関連する有害事象である眠気(傾眠)、倦怠感、脱力感、抑うつ状態は、いずれも特に高い発現率を示さなかった。

アリピプラゾールはハロペリドールを対照とした比較試験において倦怠感及び抑うつ状態の発現率が( $p=0.0060$  及び  $p=0.0249$ )、塩酸モサプラミンを対照とした比較試験において倦怠感及び脱力感の発現率が( $p=0.0005$  及び  $p=0.0056$ )、いずれも対照薬群に比して有意に低かった。

(6) 体重増加は少ない。

体重の投与前値からの変化量の中央値は、ハロペリドールあるいは塩酸モサプラミンを対照とした比較試験の 225 例及び第 III 相長期投与 3 試験の 310 例では、いずれも 1.0 kg の減少がみられた。また、第 II 相試験の 164 例では 0.0 kg であり、後期第 II 相試験からの継続長期投与試験の 48 例では 1.0 kg の増加がみられた。

全試験の安全性解析対象 743 例において、体重に関連した有害事象発現率は、体重増加より体重減少が多かった。

(7) 脂質代謝への悪影響は少ない。

脂質代謝に関連する各検査の投与前値からの変化量の平均値及び中央値では、短期投与及び長期投与の全試験のうち、後期第 II 相試験からの継続長期投与 1 試験を除くいずれの試験においても、一貫して総コレステロールの低下、HDL-コレステロールの上昇、トリグリセライドの低下及びリン脂質の低下が認められた。

(8) 長期投与においても短期投与と同様の安全性を確保できる。

長期試験の安全性解析対象 382 例において、長期投与によって留意すべき新たな有害事象の発現や発現頻度の上昇はなかった。

### 1.5.3.2.2 外国の臨床試験成績

外国の臨床試験成績から、以下の特徴及び有用性が示されている。

#### (1) 統合失調症の急性増悪期の患者に対して有効である。

統合失調症又は統合失調症及び統合失調感情障害の急性増悪期の患者を対象に、アリピプラゾールの短期(4~6週間)投与時のプラセボを対照とした固定用量群間比較3試験(第III相プラセボ対照試験)において、アリピプラゾールは1日10, 15, 20, 30 mgの各用量で、プラセボに比して有意に優れていた。主要評価項目であるPANSS全尺度合計点の変化量の大きさも各用量でほぼ同じであった。

#### (2) 統合失調症の長期維持療法に有効である。

抗精神病薬治療下で精神症状が安定している統合失調症の患者を対象にアリピプラゾール15 mg/日の26週間投与時のプラセボを対照とした二重盲検比較試験(プラセボ対照26週間投与試験)において、アリピプラゾールはプラセボに比して再発率を有意に減らした。アリピプラゾールはプラセボに比して再発の危険を約50%減少させ、有意差がみられた。

統合失調症の急性増悪期にある患者を対象にアリピプラゾール30 mg/日の52週間投与時のハロペリドール10 mgを対照とした二重盲検群間比較試験(ハロペリドール対照52週間投与試験)において、治療効果が維持できなくなるまでの期間はアリピプラゾールとハロペリドールの間に相違はみられなかった。

#### (3) 陽性症状及び陰性症状に有効である。

第III相プラセボ対照の3試験において、陽性症状評価としてのPANSS陽性尺度合計点の最終時評価は、全てのアリピプラゾールの用量でプラセボに比して有意に優れていた。また、陰性症状評価としてのPANSS陰性尺度合計点の最終時評価は、1試験を除き、全てのアリピプラゾールの用量でプラセボに比して有意に優れていた。

#### (4) 統合失調症に伴う抑うつ症状に対して有効である。

ハロペリドール対照52週間投与試験において、アリピプラゾールはハロペリドールに比してMADRSスケールの変化量が8週時、26週時及び52週時で有意に低下した。

#### (5) 錐体外路症状の発現率が低い。

第III相プラセボ対照の3試験において、アリピプラゾール投与時の錐体外路系有害事象の発現率は、プラセボでの発現率に類似しており、ハロペリドール群の約1/2であった。また、長期対照試験では、プラセボの発現率より高く、オランザピンに類似しており、ハロペリドール群の約1/3であった。

#### (6) プロラクチンを上昇させない。

短期プラセボ対照試験(第II相試験及び第III相プラセボ対照試験)と第III相長期二重盲検試験(4試験)のいずれにおいても、プロラクチンの投与前値からの変化率の中央値はアリピプラゾール群で減少していたが、短期試験でのハロペリドール群とリスペリドン群での変化率の中央値は増加していた。オランザピン対照安全性26週間投与試験でのアリピプラゾールの平均変化量はオランザピンよりも有意に低い値であった。ハロペリドール対照52週間投与試験でも



アリピプラゾールの変化率の中央値はハロペリドールよりも有意に低い値であった。アリピプラゾール群の大部分の患者ではプロラクチンは基準値内にとどまっていた。

(7) 体重はほとんど増加しない。

短期プラセボ対照試験を合わせたものでは、アリピプラゾールでの体重の投与前値からの平均変化量に僅かな増加(0.7 kg)が認められた。アリピプラゾールの全ての用量において平均体重増加量は小さく、体重増加と用量との間にあきらかな相関関係はなかった。プラセボ対照 26 週間投与試験において、投与前値からの平均変化量は、プラセボでは 0.87 kg 減少し、アリピプラゾールでは 1.26 kg 減少した。ハロペリドール対照 52 週間投与試験において、52 週時点での投与前値からの平均変化量は、ハロペリドールでは 1.0 kg 増加し、アリピプラゾールでは 1.5 kg 増加した。オランザピン対照安全性 26 週間投与試験において、オランザピンでは平均で 3.35 kg の増加が、アリピプラゾールでは平均で 0.86 kg の減少がみられ、平均変化量に有意差が認められた。

(8) 脂質代謝への悪影響が少ない。

ハロペリドール対照 52 週間投与試験において、アリピプラゾール及びハロペリドールで総コレステロールのわずかな上昇がみられたが、アリピプラゾールの方が低かった。非盲検オランザピン対照 26 週間投与試験において、総コレステロールの変化率の中央値は、アリピプラゾールでは減少(-0.89%)がみられたのに対し、オランザピンでは上昇(11.1%)を示した。

(9) QTc への影響が少ない。

短期プラセボ対照試験では、QTc が延長した患者の割合と QTc の投与前値からの平均変化量のいずれにおいても、アリピプラゾールはプラセボと似た結果であった。対照的に、リスペリドンではプラセボに比し、QTc の投与前からの平均変化量が有意に増加( $p < 0.001$ )するとともに、QTc が延長した患者の割合が多かった( $p = 0.048$ )。第 III 相長期二重盲検試験におけるアリピプラゾールの QTc 延長の発現率は、プラセボ、ハロペリドール、オランザピンと同じかそれ以下であった。

(10) 長期投与における安全性が良好である。

統合失調症を対象とした試験におけるアリピプラゾール投与全安全性解析対象 3476 例での有害事象初回発現時期について、投与開始後 6 週以内、7~26 週、27 週以降に分類した。いずれかの時期で 1%以上の発現率であった有害事象でみると、7~26 週あるいは 27 週以降に初めて発現した有害事象の種類は、6 週以内に発現した有害事象の種類と類似していた。6 週より後の初回発現率がわずかに増加した有害事象は精神病と統合失調性反応であったが、これらは統合失調症の症状である。また、感染、インフルエンザ症候群、アレルギー反応、上気道感染、副鼻腔炎、気管支炎、尿路感染、あるいは事故による外傷、体重増加やうつ病においても、6 週より後の初回発現率が増加しているが、これらは、より長期の間隔で観察していることを反映していると考えられた。

### 1.5.3.3 統合失調症治療におけるアリピプラゾールの位置付け

#### (1) 統合失調症治療の現状と問題点

統合失調症は、主として青年期に発症し、特徴的な種々の精神症状が出現する疾患である。しばしば慢性の経過をたどり、その一部は人格の特有な欠陥状態あるいは荒廃状態を来す疾患である。最近の薬物療法の進歩に伴い人格の荒廃状態にまで至るものは少なくなっているものの、残遺状態や欠陥状態にとどまるものや再発を繰り返し頻回の入院を必要とするものが増加している<sup>5</sup>。

統合失調症の発病危険年齢は16歳から40歳とされ、慢性に経過することで、社会的および職業上の機能障害を引き起こす<sup>5</sup>。また、統合失調症患者における自殺率は高く、国内では一般集団の概ね30倍<sup>6</sup>との報告があり、米国における統合失調症患者の推測自殺率は10～13%<sup>7</sup>と報告されている。日本における統合失調症の罹病危険率は0.7%前後とされ<sup>8</sup>、世界の様々な地域での疫学調査にても、0.4～1.0%のほぼ一定した危険率が得られている。日本における患者数は、1999年の厚生労働省の調査にて約54万人と推計されている<sup>9</sup>。このように統合失調症はその発生頻度、病像、予後などの面から治療の進歩を必要とする重要な精神疾患といえる。

本疾患は発症原因が不明であるため根本的な原因治療はないが、精神症状の消失あるいは改善をはかり、ひいては患者の人間関係を良好にし、社会生活、職業生活などへの適応をめざすことが治療の目標となる<sup>5</sup>。

統合失調症の症状はきわめて多種多様であり、経過によって差異があり、個人差も著しい。近年は統合失調症の症状を陽性症状（幻覚、妄想、滅裂思考などの思考障害および緊張病症状など）及び陰性症状（感情の鈍麻・平板化、無感情、会話の貧困、意欲・自発性の低下、快感消失、寡動・動きの緩慢、注意障害、社会的引きこもりなど）に分類して理解されることが多い<sup>5</sup>。急性期及び慢性期のいずれにも陽性症状や陰性症状は認められる。治療にあたってはこれらの陽性症状及び陰性症状を改善し、再発を予防するための対処が必要である。また、統合失調症患者には認知機能障害がしばしば認められる。認知機能障害<sup>10</sup>は陰性症状とともに社会機能の低下と高い相関がみられることから、認知機能障害の改善も治療の標的とされている。

統合失調症の治療は、薬物療法が中心である。「1.5.1 起原又は発見の経緯」にて述べたように、クロルプロマジンやハロペリドールなどの定型抗精神病薬が1950年代から導入され、統合失調症治療に大きな進歩をもたらした。しかし、陰性症状の改善や定型抗精神病薬による副作用の軽減をはかる必要があるため、非定型抗精神病薬の開発が進められた。

非定型抗精神病薬の概念は既に1970年代にみられるが、主として、1990年代半ば以降に導入されたドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用とセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト作用を併せもつ一連の薬剤を指して用いられている。これらの薬剤は統合失調症の陰性症状を軽減させる点で定型抗精神病薬より利点があり、錐体外路系副作用の発現は少ないとされてきた。我が国において市販されているものには、リスペリドン（1996年販売開始）、塩酸ペロスピロン（2001年販売開始）、オランザピン（2001年販売開始）、フマル酸クエチアピン（2001年販売開始）があり、また、ジプラシドンは我が国では未発売であるが、米国では市販されている。米国の1999年のエキスパート・コンセンサス・ガイドラインでは非定型抗精神病薬が第一選択薬として推奨されてお

り、リスペリドン及びオランザピンは現在、欧米において最も繁用されている抗精神病薬である。一方、これらの非定型抗精神病薬の副作用としては、体重増加（オランザピン）、脂質への悪影響（オランザピン及びフマル酸クエチアピン）、プロラクチン上昇（リスペリドン）、過鎮静（オランザピン及びフマル酸クエチアピン）、及びQTc延長（リスペリドン及びジブラスドン）などがあり、更にいくつかの薬剤で高用量を用いた場合、錐体外路系副作用の発現が増加することが知られている。非定型抗精神病薬は薬剤によって頻度は異なるものの高血糖の報告があり、一部にはケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡を伴う顕著な症例、あるいは死亡に至る例も報告されており、わが国では2002年にオランザピン及びフマル酸クエチアピンにおいて、重篤な糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等が両薬剤ともに約0.01%の頻度で発現し、死に至る場合があることが報告され、注意を喚起する緊急安全性情報が出されている。米国ではすべての非定型抗精神病薬の添付文書にクラスラベルとして警告が記載され、注意喚起がなされている。また、1988年にKaneらにより治療抵抗性統合失調症への有効性が検証されたクロザピンは、錐体外路系副作用も少なく、近年の非定型抗精神病薬を開発する契機となったが、重篤な副作用としての無顆粒球症の発現により、使用が制限されている。クロザピンは糖尿病の悪化頻度の高いことも知られている。

このように非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬に比して治療上の改善が認められ、第一選択薬として用いられるようになったが、未だ好ましい安全性と忍容性のプロファイルを持った薬剤の必要性が残っている。

## (2) アリピプラゾールの治療上の位置付け

アリピプラゾールはドパミンD<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト作用をその主たる薬理学的特徴とし、さらにセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト作用を併せ持ち、これらの作用を介して統合失調症における臨床的有用性を発現せしめると考えられる。ドパミンD<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト作用を有する抗精神病薬はアリピプラゾール以外にはなく、ドパミンD<sub>2</sub>受容体アンタゴニスト作用を示す、市販のあらゆる抗精神病薬と異なる薬理学的特徴を有する。

アリピプラゾールは国内の臨床試験成績にて、統合失調症に有効であり、特に陰性症状に有効であることが確認された。また、錐体外路症状の発現が少なく、抗パーキンソン薬の併用率が少ないこと、プロラクチンを上昇させないこと、過鎮静に関連する副作用が少ないこと、体重増加が少ないこと、脂質代謝への悪影響が少ないこと及び長期投与においても短期投与と同様の安全性を確保できるという特徴が認められた。

外国の臨床試験成績からは、統合失調症の急性増悪期に有効であること、長期維持療法に有効であること、陽性症状及び陰性症状に有効であること、統合失調症に伴う抑うつ症状に対して有効であることが示された。また、錐体外路症状の発現率が低いこと、プロラクチンを上昇させないこと、体重はほとんど増加しないこと、脂質代謝への悪影響が少ないこと、QTcへの影響が少ないこと、長期投与における安全性が良好であることが示された。

しかしながら、アリピプラゾールにおける現在の安全性データベースの大きさからは、重篤な

糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡の発症リスクを判断することは困難であることから、適切な注意喚起のもとに慎重に投与することが必要と考えられた。

その他、安全性について、国内及び外国の臨床試験成績からは既存の定型及び非定型抗精神病薬に比して特に留意すべき点は認められなかった。

以上、アリピプラゾールは統合失調症に有効であり、また、既存の抗精神病薬と同様な稀な注意すべき副作用の発現はあるものの、現状の安全性成績からは、既存の定型及び非定型抗精神病薬に比して、より好ましい安全性と忍容性のプロファイルを有すると考えられた。従って、現在の統合失調症治療において第一選択薬として貢献できると考える。

## 引用文献

---

- 1 Carlsson A. Antipsychotic drugs, neurotransmitters, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 164-73.
- 2 Miyamoto S, Duncan GE, Mailman RB, Lieberman JA. Developing novel antipsychotic drugs: strategies and goals. *Current Opinion in CPNS Investigational Drugs* 2000; 2: 25-39
- 3 Sachdev PS. The current status of tardive dyskinesia. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34: 355-69.
- 4 Carlsson A, Kehr W, Lindqvist M, Magnusson T, Atack CV. Regulation of monoamine metabolism in the central nervous system. *Pharmacol Rev* 1972; 24: 371- 84.
- 5 三浦 貞則．精神分裂病．In：三浦 貞則 編．精神医学 第2版．第4章 機能精神病．東京：日本醫事新報社；1991．p.295-316．
- 6 高田 浩一，中根 允文．精神分裂病の15年転帰 長崎市発生率研究コホートにおける初発精神分裂病患者を対象として．精神科治療学 1998；13：1099-105．
- 7 Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull* 1990; 16: 571-89.
- 8 大熊 輝雄．統合失調症(精神分裂病)の発生率と有病率．In：現代臨床精神医学 改訂第9版 増補．第7章 統合失調症(精神分裂病)，妄想性障害と感情障害 統合失調症(精神分裂病)B 疫学と成因 1．出現頻度．東京：金原出版；2003．p.325-26．
- 9 厚生労働省統計表データベースシステム 患者調査 平成11年 閲覧第97表 総患者数，傷病基本分類別．Available from URL:  
[http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/1999/toukeihyou/0003543/t0056317/e97\\_037.html](http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/150/1999/toukeihyou/0003543/t0056317/e97_037.html)  
Accessed March 17,2003.
- 10 Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 163: 321-30.

## 1.6 外国における使用状況

アリピプラゾールは2005年5月現在、アメリカ、メキシコ、EU（オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、イタリア、ルクセンブルグ、オランダ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、イギリス、ハンガリー、キプロス、チェコ、エストニア、マルタ、リトアニア、ラトビア、ポーランド、スロバキア、スロベニア）、オーストラリア、韓国他、計55ヶ国にて承認許可を取得している。主な承認国における販売名、許可/申請年月日、効能・効果等を表1.6-1に示す。また、■■ヶ国にて承認許可申請中である。

アメリカにおける剤型・含量、効能・効果、用法・用量を表1.6-2に、EUにおける剤型・含量、効能・効果、用法・用量を表1.6-3に示す。

なお、アメリカ及びEUの添付文書の原文と和訳の概要、企業中核安全性情報（CCSI）（第■■版：20■■年■■月改訂）を添付する。（企業中核データシート（CCDS）は20■■年版のため添付しない。）

表 1.6-1 アリピプラゾールの主な国における承認内容

国又は地域	販売名	許可年月日 (申請年月日)	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
メキシコ	ABILIFY	2002/7/17 (20 <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> )	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30mg 錠	統合失調症 統合失調感情 障害	推奨開始及び維持用量は 15mg/日、1日1回。15～ 30mg/日の範囲で有効性が 示されている。
		2003/12/12		双極性躁病	開始用量は 15 又は 30mg/ 日、1日1回。
アメリカ	ABILIFY	2002/11/15 (20 <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> )	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30mg 錠	統合失調症	推奨開始及び目標用量は 10 又は 15mg/日、1日1回。10 ～ 30mg/日の範囲で有効性 が示されている。
		2004/9/24	経口液剤： 1 mg/mL	双極性躁病	開始用量は 30mg/日、1日1 回。忍容性により 15mg/日ま で減量。
オーストラリア	ABILIFY	2003/5/21 (20 <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> )	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30mg 錠	統合失調症	推奨開始及び維持用量は 15mg/日、1日1回。15～ 30mg/日の範囲で有効性が 示されている。
EU	ABILIFY	2004/6/4 (20 <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> / <span style="background-color: black; color: black;">■■</span> )	錠剤： 5, 10, 15, 30mg 錠	統合失調症	推奨開始及び維持用量は 15mg/日、1日1回。15～ 30mg/日の範囲で有効性が 示されている。

表 1.6-2 アメリカにおけるアリピプラゾールの剤型・含量，効能・効果，用法・用量

剤型・含量	錠剤：2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 錠      経口液剤：1 mg/mL
効能・効果	<p><u>統合失調症</u></p> <p>ABILIFY は統合失調症の治療に用いられる。統合失調症治療における ABILIFY の有効性は，統合失調症の入院患者を対象とした短期（4 及び 6 週）（の管理された）試験において確立されている。</p> <p>他の抗精神病薬で 3 ヶ月以上病状が安定していた統合失調症患者において，それまでの抗精神病薬の投与を中止した後 ABILIFY 15mg/日を投与して 26 週まで再発について観察したプラセボ対照試験において， ABILIFY の病状の安定化維持に対する有効性が認められた。ABILIFY の長期使用を選択した医師は，個々の患者における長期有用性を定期的に再評価すること。</p> <p><u>双極性障害</u></p> <p>ABILIFY は双極性障害に伴う急性躁病エピソード及び急性混合性エピソードの治療に用いられる。</p> <p>ABILIFY の有効性は，双極 1 型障害の DSM- 基準に合致し，精神病像を有する又は有さない，急性躁病エピソード或いは急性混合性エピソードがある入院患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験（3 週）において確立されている。症状を安定させその後安定性を 6 週間以上維持した recent 躁病エピソード或いは混合性エピソードの双極性 1 型障害の患者における効力の維持に対する ABILIFY の有効性を二重盲検、プラセボ対照試験により検証した。本試験の二重盲検、無作為化期間の前に対象となる患者を ABILIFY により臨床的に安定させ、その安定性を連続 6 週間維持した。この 6 週間の維持期間を経て患者はプラセボ投与群或いは ABILIFY 投与群に無作為に割り付けられ、再発状況をモニターされた。ABILIFY の 6 週間を超える長期使用を選択した医師は，個々の患者における薬剤の長期間の有用性について定期的に再評価すること。</p>
用法・用量	<p><u>統合失調症</u></p> <p>通常の用量</p> <p>ABILIFY の推奨開始及び目標用量は 10 又は 15 mg/日で，食事時間は考慮せず 1 日 1 回服用する。ABILIFY は 10 ~ 30 mg/日の用量範囲で系統的に検討され，有効であることが示されたが，錠剤投与時にこれらの試験における最低用量の 10 又は 15 mg/日を超える用量が 10 又は 15 mg/日よりも有効であることは示されなかった。定常状態に達するまでに要する期間の 2 週間以内には増量しないこと。</p> <p>特殊集団における用量</p> <p>年齢，性別，人種，腎障害又は肝障害の程度により通常用量を調整する必要はない。</p> <p><i>CYP3A4 を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する患者における用量調整</i>: ケトコナゾールをアリピプラゾール と併用する場合は，アリピプラゾール を通常用量の半分に減量すること。また CYP3A4 阻害薬を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を増量すること。</p> <p><i>CYP2D6 を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する患者における用量調整</i>: キニジン，フルオキセチン，パロキセチンのような CYP2D6 阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する場合は，アリピプラゾール を少なくとも通常用量の半分まで減量すること。また CYP2D6 阻害薬を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を増量すること。</p>

表 1.6-2 アメリカにおけるアリピプラゾールの剤型・含量，効能・効果，用法・用量

<p>用法・用量 ( 続き )</p>	<p><i>CYP3A4</i> を誘導する可能性のある薬剤を服用する患者における用量調整: カルバマゼピンのような <i>CYP3A4</i> を誘導する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する場合は，アリピプラゾール の用量を 2 倍 ( 20 又は 30 mg ) に増量すること。更なる増量は臨床評価に基づいて行うこと。またカルバマゼピンを併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を 10 ~ 15 mg に減量すること。</p> <p>維持療法 アリピプラゾールをどのくらいの期間継続投与すべきかという質問に答える十分な証拠は得られていないが，他の抗精神病薬で 3 ヶ月以上病状の安定していた統合失調症患者において，それまでの抗精神病薬の投与を中止した後 ABILIFY15mg/日を投与して 26 週まで再発の有無を観察した系統的評価によりこのような維持療法の効果が示された。維持療法の必要性を判断するため，患者を定期的に再評価すること。</p> <p>他の抗精神病薬からの切り替え 他の抗精神病薬から ABILIFY に切り替えるべき又は他の抗精神病薬と併用すべき統合失調症患者を特定するために系統的に収集したデータはない。一部の統合失調症患者では，それまでの抗精神病薬を直ちに中止すべきであり，多くの患者では徐々に中止する方が適切であるかもしれない。全ての患者で抗精神病薬投与が重なる期間を最短にすること。</p> <p>双極性障害 通常用量 臨床試験における開始用量は 30 mg を 1 日 1 回であった。錠剤投与時に 1 日用量 30mg での有効性が認められた。忍容性の評価に基づき約 15% の患者は 15mg まで減量した。臨床試験では，30 mg/日を超える用量の安全性については検討されていない。</p> <p>特殊集団における用量 特殊集団における用量は用法・用量：統合失調症を参照。</p> <p>維持療法 アリピプラゾールをどのくらいの期間継続投与すべきかという質問に答える十分な証拠は得られていないが，ABILIFY 錠剤 ( 15 又は 30mg/日，開始用量：30mg/日 ) により病状が 6 週間以上安定した双極 型障害患者を ABILIFY 錠剤投与群 ( 15 又は 30mg/日 ) 或いはプラセボ投与群に無作為に割り付け，再発状況をモニター後，維持療法における改善が認められた。初期に得られた反応の維持及び新たな躁病エピソードを予防するため，躁病に対し急性の反応が得られた後も薬物治療の継続が望ましいことが一般的に認められているが，そのような ( 6 週間を超える ) より長期間の治療におけるアリピプラゾールの使用を支持するような系統だった結果は得られてない。</p>
<p>備考</p>	<p>2005 年 4 月改訂</p>

表 1.6-3 EU におけるアリピプラゾールの剤型・含量，効能・効果，用法・用量

剤型・含量	錠剤：5, 10, 15, 30 mg 錠
効能・効果	ABILIFY は，統合失調症の治療に用いられる。
用法・用量	<p>経口投与する。</p> <p>ABILIFY の推奨開始用量及び維持用量は 15mg/日で，食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。</p> <p>ABILIFY は，15～30mg/日の用量範囲で有効である。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが，推奨用量である 15mg/日を超える用量で有効性が增大することは示されていない。最大投与量は 30mg/日を超えないこと。</p> <p><u>小児及び思春期の患者</u>：18 歳未満の患者を対象にした試験は実施されていない。</p> <p><u>肝障害患者</u>：軽度から中等度の肝障害患者に対し用量調整の必要はない。重度の肝障害を有する患者に対しての推奨用量を示すには現在のところ十分なデータは得られていない。従って，慎重に投与管理を行うこと。また重度の肝障害患者における最大用量である 30mg/日の投与は慎重に行うこと。</p> <p><u>腎障害患者</u>：腎障害患者に対し用量調整の必要はない。</p> <p><u>高齢者</u>：65 歳以上の統合失調症患者における ABILIFY の治療効果は確立されていない。高齢者は感受性がより高いため，臨床的な要因から必要と考えられる場合は通常以下の投与開始量も考慮すること。</p> <p><u>性別</u>：男女間で用量調整の必要はない。</p> <p><u>喫煙状況</u>：ABILIFY の代謝経路から，喫煙者に対し用量調整の必要はない。</p> <p>CYP3A4 或いは CYP2D6 の強力な阻害薬とアリピプラゾールを併用する場合，アリピプラゾールの用量を減量すること。CYP3A4 或いは CYP2D6 阻害薬を併用療法からはずす場合は，アリピプラゾールを増量すること。</p> <p>CYP3A4 を強力に誘導する薬剤とアリピプラゾールを併用する場合，アリピプラゾールの用量を増量すること。CYP3A4 を誘導する薬剤を併用療法からはずす場合は，アリピプラゾールを推奨用量まで減量すること。</p>
備考	2004 年 6 月承認



## 米国の添付文書及び和訳

Rx only

## ABILIFY® (aripiprazole) Tablets

## ABILIFY® (aripiprazole) Oral Solution

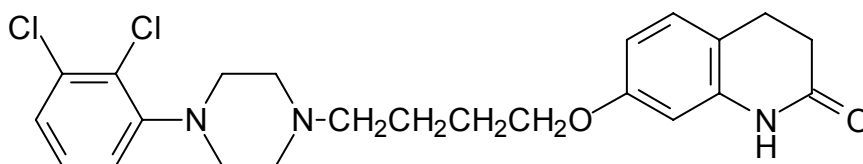
### WARNING

#### Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with atypical antipsychotic drugs are at an increased risk of death compared to placebo. Analyses of seventeen placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks) in these patients revealed a risk of death in the drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times that seen in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (eg, heart failure, sudden death) or infectious (eg, pneumonia) in nature. ABILIFY (aripiprazole) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.

### DESCRIPTION

ABILIFY® (aripiprazole) is a psychotropic drug that is available as tablets and in solution for oral administration. Aripiprazole is 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl. The empirical formula is  $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$  and its molecular weight is 448.38. The chemical structure is:



ABILIFY tablets are available in 5-mg, 10-mg, 15-mg, 20-mg, and 30-mg strengths. Inactive ingredients include cornstarch, hydroxypropyl cellulose, lactose

monohydrate, magnesium stearate and microcrystalline cellulose. Colorants include ferric oxide (yellow or red) and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake.

ABILIFY is also available as a 1 mg/mL oral solution. The inactive ingredients for this solution include fructose, glycerin, dl-lactic acid, methylparaben, propylene glycol, propylparaben, sodium hydroxide, sucrose, and purified water. The oral solution is flavored with natural orange cream and other natural flavors.

## **CLINICAL PHARMACOLOGY**

### **Pharmacodynamics**

Aripiprazole exhibits high affinity for dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub>, serotonin 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> receptors (K<sub>i</sub> values of 0.34, 0.8, 1.7, and 3.4 nM, respectively), moderate affinity for dopamine D<sub>4</sub>, serotonin 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>7</sub>, alpha<sub>1</sub>-adrenergic and histamine H<sub>1</sub> receptors (K<sub>i</sub> values of 44, 15, 39, 57, and 61 nM, respectively), and moderate affinity for the serotonin reuptake site (K<sub>i</sub>=98 nM). Aripiprazole has no appreciable affinity for cholinergic muscarinic receptors (IC<sub>50</sub>>1000 nM). Aripiprazole functions as a partial agonist at the dopamine D<sub>2</sub> and the serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptors, and as an antagonist at serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor.

The mechanism of action of aripiprazole, as with other drugs having efficacy in schizophrenia and bipolar disorder, is unknown. However, it has been proposed that the efficacy of aripiprazole is mediated through a combination of partial agonist activity at D<sub>2</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors and antagonist activity at 5-HT<sub>2A</sub> receptors. Actions at receptors other than D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, and 5-HT<sub>2A</sub> may explain some of the other clinical effects of aripiprazole, eg, the orthostatic hypotension observed with aripiprazole may be explained by its antagonist activity at adrenergic alpha<sub>1</sub> receptors.

### **Pharmacokinetics**

ABILIFY activity is presumably primarily due to the parent drug, aripiprazole, and to a lesser extent, to its major metabolite, dehydro-aripiprazole, which has been shown to have affinities for D<sub>2</sub> receptors similar to the parent drug and represents 40% of the parent drug exposure in plasma. The mean elimination half-lives are about 75 hours and 94 hours for aripiprazole and dehydro-aripiprazole, respectively. Steady-state

concentrations are attained within 14 days of dosing for both active moieties. Aripiprazole accumulation is predictable from single-dose pharmacokinetics. At steady state, the pharmacokinetics of aripiprazole are dose-proportional. Elimination of aripiprazole is mainly through hepatic metabolism involving two P450 isozymes, CYP2D6 and CYP3A4.

## **Absorption**

### ***Tablet***

Aripiprazole is well absorbed after administration of the tablet, with peak plasma concentrations occurring within 3 to 5 hours; the absolute oral bioavailability of the tablet formulation is 87%. ABILIFY can be administered with or without food. Administration of a 15-mg ABILIFY tablet with a standard high-fat meal did not significantly affect the C<sub>max</sub> or AUC of aripiprazole or its active metabolite, dehydro-aripiprazole, but delayed T<sub>max</sub> by 3 hours for aripiprazole and 12 hours for dehydro-aripiprazole.

### ***Oral Solution***

Aripiprazole is well absorbed when administered orally as the solution. At equivalent doses, the plasma concentrations of aripiprazole from the solution were higher than that from the tablet formulation. In a relative bioavailability study comparing the pharmacokinetics of 30 mg aripiprazole as the oral solution to 30 mg aripiprazole tablets in healthy subjects, the solution to tablet ratios of geometric mean C<sub>max</sub> and AUC values were 122% and 114%, respectively (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**). The single-dose pharmacokinetics of aripiprazole were linear and dose-proportional between the doses of 5 to 30 mg.

## **Distribution**

The steady-state volume of distribution of aripiprazole following intravenous administration is high (404 L or 4.9 L/kg), indicating extensive extravascular distribution. At therapeutic concentrations, aripiprazole and its major metabolite are greater than 99% bound to serum proteins, primarily to albumin. In healthy human volunteers administered 0.5 to 30 mg/day aripiprazole for 14 days, there was dose-dependent D<sub>2</sub> receptor occupancy indicating brain penetration of aripiprazole in humans.

## Metabolism and Elimination

Aripiprazole is metabolized primarily by three biotransformation pathways: dehydrogenation, hydroxylation, and N-dealkylation. Based on *in vitro* studies, CYP3A4 and CYP2D6 enzymes are responsible for dehydrogenation and hydroxylation of aripiprazole, and N-dealkylation is catalyzed by CYP3A4. Aripiprazole is the predominant drug moiety in the systemic circulation. At steady state, dehydro-aripiprazole, the active metabolite, represents about 40% of aripiprazole AUC in plasma.

Approximately 8% of Caucasians lack the capacity to metabolize CYP2D6 substrates and are classified as poor metabolizers (PM), whereas the rest are extensive metabolizers (EM). PMs have about an 80% increase in aripiprazole exposure and about a 30% decrease in exposure to the active metabolite compared to EMs, resulting in about a 60% higher exposure to the total active moieties from a given dose of aripiprazole compared to EMs. Coadministration of ABILIFY with known inhibitors of CYP2D6, like quinidine in EMs, results in a 112% increase in aripiprazole plasma exposure, and dosing adjustment is needed (see **PRECAUTIONS: Drug-Drug Interactions**). The mean elimination half-lives are about 75 hours and 146 hours for aripiprazole in EMs and PMs, respectively. Aripiprazole does not inhibit or induce the CYP2D6 pathway.

Following a single oral dose of [<sup>14</sup>C]-labeled aripiprazole, approximately 25% and 55% of the administered radioactivity was recovered in the urine and feces, respectively. Less than 1% of unchanged aripiprazole was excreted in the urine and approximately 18% of the oral dose was recovered unchanged in the feces.

## Special Populations

In general, no dosage adjustment for ABILIFY is required on the basis of a patient's age, gender, race, smoking status, hepatic function, or renal function (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION: Dosage in Special Populations**). The pharmacokinetics of aripiprazole in special populations are described below.

### Hepatic Impairment

In a single-dose study (15 mg of aripiprazole) in subjects with varying degrees of liver cirrhosis (Child-Pugh Classes A, B, and C), the AUC of aripiprazole, compared to healthy subjects, increased 31% in mild HI, increased 8% in moderate HI, and decreased 20% in severe HI. None of these differences would require dose adjustment.

## Renal Impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), C<sub>max</sub> of aripiprazole (given in a single dose of 15 mg) and dehydro-aripiprazole increased by 36% and 53%, respectively, but AUC was 15% lower for aripiprazole and 7% higher for dehydro-aripiprazole. Renal excretion of both unchanged aripiprazole and dehydro-aripiprazole is less than 1% of the dose. No dosage adjustment is required in subjects with renal impairment.

## Elderly

In formal single-dose pharmacokinetic studies (with aripiprazole given in a single dose of 15 mg), aripiprazole clearance was 20% lower in elderly (≥65 years) subjects compared to younger adult subjects (18 to 64 years). There was no detectable age effect, however, in the population pharmacokinetic analysis in schizophrenia patients. Also, the pharmacokinetics of aripiprazole after multiple doses in elderly patients appeared similar to that observed in young, healthy subjects. No dosage adjustment is recommended for elderly patients (see **Boxed WARNING, WARNINGS: Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis**, and **PRECAUTIONS: Geriatric Use**).

## Gender

C<sub>max</sub> and AUC of aripiprazole and its active metabolite, dehydro-aripiprazole, are 30 to 40% higher in women than in men, and correspondingly, the apparent oral clearance of aripiprazole is lower in women. These differences, however, are largely explained by differences in body weight (25%) between men and women. No dosage adjustment is recommended based on gender.

## Race

Although no specific pharmacokinetic study was conducted to investigate the effects of race on the disposition of aripiprazole, population pharmacokinetic evaluation revealed no evidence of clinically significant race-related differences in the pharmacokinetics of aripiprazole. No dosage adjustment is recommended based on race.

## Smoking

Based on studies utilizing human liver enzymes *in vitro*, aripiprazole is not a substrate for CYP1A2 and also does not undergo direct glucuronidation. Smoking should, therefore, not have an effect on the pharmacokinetics of aripiprazole. Consistent with these *in vitro* results, population pharmacokinetic evaluation did not reveal any significant pharmacokinetic differences between smokers and nonsmokers. No dosage adjustment is recommended based on smoking status.

## Drug-Drug Interactions

### Potential for Other Drugs to Affect ABILIFY

Aripiprazole is not a substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2E1 enzymes. Aripiprazole also does not undergo direct glucuronidation. This suggests that an interaction of aripiprazole with inhibitors or inducers of these enzymes, or other factors, like smoking, is unlikely.

Both CYP3A4 and CYP2D6 are responsible for aripiprazole metabolism. Agents that induce CYP3A4 (eg, carbamazepine) could cause an increase in aripiprazole clearance and lower blood levels. Inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole) or CYP2D6 (eg, quinidine, fluoxetine, or paroxetine) can inhibit aripiprazole elimination and cause increased blood levels.

### Potential for ABILIFY to Affect Other Drugs

Aripiprazole is unlikely to cause clinically important pharmacokinetic interactions with drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes. In *in vivo* studies, 10- to 30-mg/day doses of aripiprazole had no significant effect on metabolism by CYP2D6 (dextromethorphan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazole, warfarin), and CYP3A4 (dextromethorphan) substrates. Additionally, aripiprazole and dehydro-aripiprazole did not show potential for altering CYP1A2-mediated metabolism *in vitro* (see **PRECAUTIONS: Drug-Drug Interactions**).

*Aripiprazole had no clinically important interactions with the following drugs:*

*Famotidine:* Coadministration of aripiprazole (given in a single dose of 15 mg) with a 40-mg single dose of the H<sub>2</sub> antagonist famotidine, a potent gastric acid blocker,

decreased the solubility of aripiprazole and, hence, its rate of absorption, reducing by 37% and 21% the C<sub>max</sub> of aripiprazole and dehydro-aripiprazole, respectively, and by 13% and 15%, respectively, the extent of absorption (AUC). No dosage adjustment of aripiprazole is required when administered concomitantly with famotidine.

*Valproate:* When valproate (500-1500 mg/day) and aripiprazole (30 mg/day) were coadministered at steady state, the C<sub>max</sub> and AUC of aripiprazole were decreased by 25%. No dosage adjustment of aripiprazole is required when administered concomitantly with valproate.

*Lithium:* A pharmacokinetic interaction of aripiprazole with lithium is unlikely because lithium is not bound to plasma proteins, is not metabolized, and is almost entirely excreted unchanged in urine. Coadministration of therapeutic doses of lithium (1200-1800 mg/day) for 21 days with aripiprazole (30 mg/day) did not result in clinically significant changes in the pharmacokinetics of aripiprazole or its active metabolite, dehydro-aripiprazole (C<sub>max</sub> and AUC increased by less than 20%). No dosage adjustment of aripiprazole is required when administered concomitantly with lithium.

*Dextromethorphan:* Aripiprazole at doses of 10 to 30 mg per day for 14 days had no effect on dextromethorphan's O-dealkylation to its major metabolite, dextrorphan, a pathway known to be dependent on CYP2D6 activity. Aripiprazole also had no effect on dextromethorphan's N-demethylation to its metabolite 3-methoxymorphan, a pathway known to be dependent on CYP3A4 activity. No dosage adjustment of dextromethorphan is required when administered concomitantly with aripiprazole.

*Warfarin:* Aripiprazole 10 mg per day for 14 days had no effect on the pharmacokinetics of R- and S-warfarin or on the pharmacodynamic end point of International Normalized Ratio, indicating the lack of a clinically relevant effect of aripiprazole on CYP2C9 and CYP2C19 metabolism or the binding of highly protein-bound warfarin. No dosage adjustment of warfarin is required when administered concomitantly with aripiprazole.

*Omeprazole:* Aripiprazole 10 mg per day for 15 days had no effect on the pharmacokinetics of a single 20-mg dose of omeprazole, a CYP2C19 substrate, in healthy subjects. No dosage adjustment of omeprazole is required when administered concomitantly with aripiprazole.



## Clinical Studies

### Schizophrenia

The efficacy of ABILIFY in the treatment of schizophrenia was evaluated in four short-term (4- and 6-week), placebo-controlled trials of acutely relapsed inpatients who predominantly met DSM-III/IV criteria for schizophrenia. Three of the four trials were able to distinguish aripiprazole from placebo, but one study, the smallest, did not. Three of these studies also included an active control group consisting of either risperidone (one trial) or haloperidol (two trials), but they were not designed to allow for a comparison of ABILIFY and the active comparators.

In the three positive trials for ABILIFY, four primary measures were used for assessing psychiatric signs and symptoms. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) is a multi-item inventory of general psychopathology used to evaluate the effects of drug treatment in schizophrenia. The PANSS positive subscale is a subset of items in the PANSS that rates seven positive symptoms of schizophrenia (delusions, conceptual disorganization, hallucinatory behavior, excitement, grandiosity, suspiciousness/persecution, and hostility). The PANSS negative subscale is a subset of items in the PANSS that rates seven negative symptoms of schizophrenia (blunted affect, emotional withdrawal, poor rapport, passive apathetic withdrawal, difficulty in abstract thinking, lack of spontaneity/flow of conversation, stereotyped thinking). The Clinical Global Impression (CGI) assessment reflects the impression of a skilled observer, fully familiar with the manifestations of schizophrenia, about the overall clinical state of the patient.

In a 4-week trial (n=414) comparing two fixed doses of ABILIFY (15 or 30 mg/day) and haloperidol (10 mg/day) to placebo, both doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score, PANSS positive subscale, and CGI-severity score. In addition, the 15-mg dose was superior to placebo in the PANSS negative subscale.

In a 4-week trial (n=404) comparing two fixed doses of ABILIFY (20 or 30 mg/day) and risperidone (6 mg/day) to placebo, both doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score, PANSS positive subscale, PANSS negative subscale, and CGI-severity score.

In a 6-week trial (n=420) comparing three fixed doses of ABILIFY (10, 15, or 20 mg/day) to placebo, all three doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score, PANSS positive subscale, and the PANSS negative subscale.

In a fourth study, a 4-week trial (n=103) comparing ABILIFY in a range of 5 to 30 mg/day or haloperidol 5 to 20 mg/day to placebo, haloperidol was superior to placebo, in the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), a multi-item inventory of general psychopathology traditionally used to evaluate the effects of drug treatment in psychosis, and in a responder analysis based on the CGI-severity score, the primary outcomes for that trial. ABILIFY was only significantly different compared to placebo in a responder analysis based on the CGI-severity score.

Thus, the efficacy of 15-mg, 20-mg, and 30-mg daily doses was established in two studies for each dose, whereas the efficacy of the 10-mg dose was established in one study. There was no evidence in any study that the higher dose groups offered any advantage over the lowest dose group.

An examination of population subgroups did not reveal any clear evidence of differential responsiveness on the basis of age, gender, or race.

A longer-term trial enrolled 310 inpatients or outpatients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia who were, by history, symptomatically stable on other antipsychotic medications for periods of 3 months or longer. These patients were discontinued from their antipsychotic medications and randomized to ABILIFY 15 mg or placebo for up to 26 weeks of observation for relapse. Relapse during the double-blind phase was defined as CGI-Improvement score of  $\geq 5$  (minimally worse), scores  $\geq 5$  (moderately severe) on the hostility or uncooperativeness items of the PANSS, or  $\geq 20\%$  increase in the PANSS total score. Patients receiving ABILIFY 15 mg experienced a significantly longer time to relapse over the subsequent 26 weeks compared to those receiving placebo.

## **Bipolar Disorder**

The efficacy of ABILIFY in the treatment of acute manic episodes was established in two 3-week, placebo-controlled trials in hospitalized patients who met the DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder with manic or mixed episodes (in one trial, 21% of placebo and 42% of ABILIFY-treated patients had data beyond two weeks). These trials included patients with or without psychotic features and with or without a rapid-cycling course.

The primary instrument used for assessing manic symptoms was the Young Mania Rating Scale (Y-MRS), an 11-item clinician-rated scale traditionally used to assess the degree of manic symptomatology (irritability, disruptive/aggressive behavior, sleep, elevated mood, speech, increased activity, sexual interest, language/thought disorder, thought content, appearance, and insight) in a range from 0 (no manic features) to 60 (maximum score). A key secondary instrument included the Clinical Global Impression - Bipolar (CGI-BP) scale.

In the two positive, 3-week, placebo-controlled trials (n=268; n=248) which evaluated ABILIFY 15 or 30 mg/day, once daily (with a starting dose of 30 mg/day), ABILIFY was superior to placebo in the reduction of Y-MRS total score and CGI-BP Severity of Illness score (mania).

A trial was conducted in patients meeting DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder with a recent manic or mixed episode who had been stabilized on open-label ABILIFY and who had maintained a clinical response for at least 6 weeks. The first phase of this trial was an open-label stabilization period in which inpatients and outpatients were clinically stabilized and then maintained on open-label ABILIFY (15 or 30 mg/day, with a starting dose of 30 mg/day) for at least 6 consecutive weeks. One hundred sixty-one outpatients were then randomized in a double-blind fashion, to either the same dose of ABILIFY they were on at the end of the stabilization and maintenance period or placebo and were then monitored for manic or depressive relapse. During the randomization phase, ABILIFY was superior to placebo on time to the number of combined affective relapses (manic plus depressive), the primary outcome measure for this study. The majority of these relapses were due to manic rather than depressive symptoms. There is insufficient data to know whether ABILIFY is effective in delaying the time to occurrence of depression in patients with Bipolar I Disorder.

An examination of population subgroups did not reveal any clear evidence of differential responsiveness on the basis of age and gender; however, there were insufficient numbers of patients in each of the ethnic groups to adequately assess inter-group differences.

## INDICATIONS AND USAGE

### Schizophrenia

ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia. The efficacy of ABILIFY in the treatment of schizophrenia was established in short-term (4- and 6-week) controlled trials of schizophrenic inpatients (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**).

The efficacy of ABILIFY in maintaining stability in patients with schizophrenia who had been symptomatically stable on other antipsychotic medications for periods of 3 months or longer, were discontinued from those other medications, and were then administered ABILIFY 15 mg/day and observed for relapse during a period of up to 26 weeks was demonstrated in a placebo-controlled trial (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**). The physician who elects to use ABILIFY for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

### Bipolar Disorder

ABILIFY is indicated for the treatment of acute manic and mixed episodes associated with Bipolar Disorder.

The efficacy of ABILIFY was established in two placebo-controlled trials (3 week) of inpatients with DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder who were experiencing an acute manic or mixed episode with or without psychotic features (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**).

The efficacy of ABILIFY in maintaining efficacy in patients with Bipolar I Disorder with a recent manic or mixed episode who had been stabilized and then maintained for at least 6 weeks, was demonstrated in a double-blind, placebo-controlled trial. Prior to entering the double-blind, randomization phase of this trial, patients were clinically stabilized and maintained their stability for 6 consecutive weeks on ABILIFY. Following this 6-week maintenance phase, patients were randomized to either placebo or ABILIFY and monitored for relapse (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**). Physicians who elect to use ABILIFY for extended periods, that is, longer than 6 weeks, should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

## CONTRAINDICATIONS

ABILIFY is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to the product.

## WARNINGS

### **Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis**

**Elderly patients with dementia-related psychosis treated with atypical antipsychotic drugs are at an increased risk of death compared to placebo. ABILIFY (aripiprazole) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis (see Boxed WARNING).**

### **Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)**

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) has been reported in association with administration of antipsychotic drugs, including aripiprazole. Two possible cases of NMS occurred during aripiprazole treatment in the premarketing worldwide clinical database. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

The diagnostic evaluation of patients with this syndrome is complicated. In arriving at a diagnosis, it is important to exclude cases where the clinical presentation includes both serious medical illness (eg, pneumonia, systemic infection, etc) and untreated or inadequately treated extrapyramidal signs and symptoms (EPS). Other important considerations in the differential diagnosis include central anticholinergic toxicity, heat stroke, drug fever, and primary central nervous system pathology.

The management of NMS should include: 1) immediate discontinuation of antipsychotic drugs and other drugs not essential to concurrent therapy; 2) intensive symptomatic treatment and medical monitoring; and 3) treatment of any concomitant serious medical problems for which specific treatments are available. There is no general agreement about specific pharmacological treatment regimens for uncomplicated NMS.

If a patient requires antipsychotic drug treatment after recovery from NMS, the potential reintroduction of drug therapy should be carefully considered. The patient should be carefully monitored, since recurrences of NMS have been reported.

## **Tardive Dyskinesia**

A syndrome of potentially irreversible, involuntary, dyskinetic movements may develop in patients treated with antipsychotic drugs. Although the prevalence of the syndrome appears to be highest among the elderly, especially elderly women, it is impossible to rely upon prevalence estimates to predict, at the inception of antipsychotic treatment, which patients are likely to develop the syndrome. Whether antipsychotic drug products differ in their potential to cause tardive dyskinesia is unknown.

The risk of developing tardive dyskinesia and the likelihood that it will become irreversible are believed to increase as the duration of treatment and the total cumulative dose of antipsychotic drugs administered to the patient increase. However, the syndrome can develop, although much less commonly, after relatively brief treatment periods at low doses.

There is no known treatment for established cases of tardive dyskinesia, although the syndrome may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment, itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and, thereby, may possibly mask the underlying process. The effect that symptomatic suppression has upon the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, ABILIFY should be prescribed in a manner that is most likely to minimize the occurrence of tardive dyskinesia. Chronic antipsychotic treatment should generally be reserved for patients who suffer from a chronic illness that (1) is known to respond to antipsychotic drugs, and (2) for whom alternative, equally effective, but potentially less harmful treatments are not available or appropriate. In patients who do require chronic treatment, the smallest dose and the shortest duration of treatment producing a satisfactory clinical response should be sought. The need for continued treatment should be reassessed periodically.

If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient on ABILIFY, drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with ABILIFY despite the presence of the syndrome.

## **Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis**

In placebo-controlled clinical studies (two flexible dose and one fixed dose study) of dementia-related psychosis, there was an increased incidence of cerebrovascular adverse events (eg, stroke, transient ischemic attack), including fatalities, in aripiprazole-treated patients (mean age: 84 years; range: 78-88 years). In the fixed-dose study, there was a statistically significant dose response relationship for cerebrovascular adverse events in patients treated with aripiprazole. Aripiprazole is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. (See also **Boxed WARNING, WARNINGS: Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis**, and **PRECAUTIONS: Use in Patients with Concomitant Illness: Safety Experience in Elderly Patients with Psychosis Associated with Alzheimer's Disease.**)

## **Hyperglycemia and Diabetes Mellitus**

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics. There have been few reports of hyperglycemia in patients treated with ABILIFY. Although fewer patients have been treated with ABILIFY, it is not known if this more limited experience is the sole reason for the paucity of such reports. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. However, epidemiological studies which did not include ABILIFY suggest an increased risk of treatment-emergent hyperglycemia-related adverse events in patients treated with the atypical antipsychotics included in these studies. Because ABILIFY was not marketed at the time these studies were performed, it is not known if ABILIFY is associated with this increased risk. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse events in patients treated with atypical antipsychotics are not available.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (eg, obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood

glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

## **PRECAUTIONS**

### **General**

#### **Orthostatic Hypotension**

Aripiprazole may be associated with orthostatic hypotension, perhaps due to its  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonism. The incidence of orthostatic hypotension-associated events from five short-term, placebo-controlled trials in schizophrenia (n=926) on ABILIFY included: orthostatic hypotension (placebo 1%, aripiprazole 1.9%), orthostatic lightheadedness (placebo 1%, aripiprazole 0.9%), and syncope (placebo 1%, aripiprazole 0.6%). The incidence of orthostatic hypotension-associated events from short-term, placebo-controlled trials in bipolar mania (n=597) on ABILIFY included: orthostatic hypotension (placebo 0%, aripiprazole 0.7%), orthostatic lightheadedness (placebo 0.5%, aripiprazole 0.5%), and syncope (placebo 0.9%, aripiprazole 0.5%).

The incidence of a significant orthostatic change in blood pressure (defined as a decrease of at least 30 mmHg in systolic blood pressure when changing from a supine to standing position) for aripiprazole was not statistically different from placebo (in schizophrenia: 14% among aripiprazole-treated patients and 12% among placebo-treated patients and in bipolar mania: 3% among aripiprazole-treated patients and 2% among placebo-treated patients).

Aripiprazole should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction or ischemic heart disease, heart failure or conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions which would predispose patients to hypotension (dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medications).



## **Seizure**

Seizures occurred in 0.1% (1/926) of aripiprazole-treated patients with schizophrenia in short-term, placebo-controlled trials. In short-term, placebo-controlled clinical trials of patients with bipolar mania, 0.3% (2/597) of aripiprazole-treated patients and 0.2% (1/436) of placebo-treated patients experienced seizures. As with other antipsychotic drugs, aripiprazole should be used cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold, eg, Alzheimer's dementia. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in a population of 65 years or older.

## **Potential for Cognitive and Motor Impairment**

In short-term, placebo-controlled trials of schizophrenia, somnolence was reported in 11% of patients on ABILIFY compared to 8% of patients on placebo; somnolence led to discontinuation in 0.1% (1/926) of patients with schizophrenia on ABILIFY in short-term, placebo-controlled trials. In short-term, placebo-controlled trials of bipolar mania, somnolence was reported in 14% of patients on ABILIFY compared to 7% of patients on placebo, but did not lead to discontinuation of any patients with bipolar mania. Despite the relatively modest increased incidence of somnolence compared to placebo, ABILIFY, like other antipsychotics, may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills. Patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that therapy with ABILIFY does not affect them adversely.

## **Body Temperature Regulation**

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic agents. Appropriate care is advised when prescribing aripiprazole for patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, eg, exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration.

## **Dysphagia**

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use. Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in elderly patients, in particular those with advanced Alzheimer's dementia. Aripiprazole and other

antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia (see **PRECAUTIONS: Use in Patients with Concomitant Illness**).

## **Suicide**

The possibility of a suicide attempt is inherent in psychotic illnesses and bipolar disorder, and close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. Prescriptions for ABILIFY should be written for the smallest quantity consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose.

## **Use in Patients with Concomitant Illness**

Clinical experience with ABILIFY in patients with certain concomitant systemic illnesses (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations: Renal Impairment and Hepatic Impairment**) is limited.

ABILIFY has not been evaluated or used to any appreciable extent in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were excluded from premarketing clinical studies.

*Safety Experience in Elderly Patients with Psychosis Associated with Alzheimer's Disease:* In three, 10-week, placebo-controlled studies of aripiprazole in elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease (n=938; mean age: 82.4 years; range: 56-99 years), the treatment-emergent adverse events that were reported at an incidence of  $\geq 5\%$  and aripiprazole incidence at least twice that for placebo were asthenia (placebo 3%, aripiprazole 8%), somnolence (placebo 3%, aripiprazole 9%), and urinary incontinence (placebo 1%, aripiprazole 5%).

The safety and efficacy of ABILIFY in the treatment of patients with psychosis associated with dementia have not been established. If the prescriber elects to treat such patients with ABILIFY, vigilance should be exercised, particularly for the emergence of difficulty swallowing or excessive somnolence, which could predispose to accidental injury or aspiration. (See also **Boxed WARNING** and **WARNINGS: Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis and Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis.**)

## **Information for Patients**

Physicians are advised to discuss the following issues with patients for whom they prescribe ABILIFY:

### **Interference with Cognitive and Motor Performance**

Because aripiprazole may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that aripiprazole therapy does not affect them adversely.

### **Pregnancy**

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy with ABILIFY.

### **Nursing**

Patients should be advised not to breast-feed an infant if they are taking ABILIFY.

### **Concomitant Medication**

Patients should be advised to inform their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs, since there is a potential for interactions.

### **Alcohol**

Patients should be advised to avoid alcohol while taking ABILIFY.

### **Heat Exposure and Dehydration**

Patients should be advised regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration.

### **Sugar Content**

Patients should be advised that each mL of ABILIFY oral solution contains 400 mg of sucrose and 200 mg of fructose.

## Drug-Drug Interactions

Given the primary CNS effects of aripiprazole, caution should be used when ABILIFY is taken in combination with other centrally acting drugs and alcohol. Due to its  $\alpha_1$ -adrenergic receptor antagonism, aripiprazole has the potential to enhance the effect of certain antihypertensive agents.

### Potential for Other Drugs to Affect ABILIFY

Aripiprazole is not a substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2E1 enzymes. Aripiprazole also does not undergo direct glucuronidation. This suggests that an interaction of aripiprazole with inhibitors or inducers of these enzymes, or other factors, like smoking, is unlikely.

Both CYP3A4 and CYP2D6 are responsible for aripiprazole metabolism. Agents that induce CYP3A4 (eg, carbamazepine) could cause an increase in aripiprazole clearance and lower blood levels. Inhibitors of CYP3A4 (eg, ketoconazole) or CYP2D6 (eg, quinidine, fluoxetine, or paroxetine) can inhibit aripiprazole elimination and cause increased blood levels.

*Ketoconazole:* Coadministration of ketoconazole (200 mg/day for 14 days) with a 15-mg single dose of aripiprazole increased the AUC of aripiprazole and its active metabolite by 63% and 77%, respectively. The effect of a higher ketoconazole dose (400 mg/day) has not been studied. When concomitant administration of ketoconazole with aripiprazole occurs, aripiprazole dose should be reduced to one-half of its normal dose. Other strong inhibitors of CYP3A4 (itraconazole) would be expected to have similar effects and need similar dose reductions; weaker inhibitors (erythromycin, grapefruit juice) have not been studied. When the CYP3A4 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be increased.

*Quinidine:* Coadministration of a 10-mg single dose of aripiprazole with quinidine (166 mg/day for 13 days), a potent inhibitor of CYP2D6, increased the AUC of aripiprazole by 112% but decreased the AUC of its active metabolite, dehydro-aripiprazole, by 35%. Aripiprazole dose should be reduced to one-half of its normal dose when concomitant administration of quinidine with aripiprazole occurs. Other significant inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine or paroxetine, would be expected to have similar effects and, therefore, should be accompanied by similar dose reductions. When

the CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be increased.

*Carbamazepine:* Coadministration of carbamazepine (200 mg BID), a potent CYP3A4 inducer, with aripiprazole (30 mg QD) resulted in an approximate 70% decrease in C<sub>max</sub> and AUC values of both aripiprazole and its active metabolite, dehydro-aripiprazole. When carbamazepine is added to aripiprazole therapy, aripiprazole dose should be doubled. Additional dose increases should be based on clinical evaluation. When carbamazepine is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be reduced.

No clinically significant effect of famotidine, valproate, or lithium was seen on the pharmacokinetics of aripiprazole (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug-Drug Interactions**).

### **Potential for ABILIFY to Affect Other Drugs**

Aripiprazole is unlikely to cause clinically important pharmacokinetic interactions with drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes. In *in vivo* studies, 10- to 30-mg/day doses of aripiprazole had no significant effect on metabolism by CYP2D6 (dextromethorphan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazole, warfarin), and CYP3A4 (dextromethorphan) substrates. Additionally, aripiprazole and dehydro-aripiprazole did not show potential for altering CYP1A2-mediated metabolism *in vitro* (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Drug-Drug Interactions**).

*Alcohol:* There was no significant difference between aripiprazole coadministered with ethanol and placebo coadministered with ethanol on performance of gross motor skills or stimulus response in healthy subjects. As with most psychoactive medications, patients should be advised to avoid alcohol while taking ABILIFY.

## **Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

### **Carcinogenesis**

Lifetime carcinogenicity studies were conducted in ICR mice and in Sprague-Dawley (SD) and F344 rats. Aripiprazole was administered for 2 years in the diet at doses of 1, 3, 10, and 30 mg/kg/day to ICR mice and 1, 3, and 10 mg/kg/day to F344 rats (0.2 to 5 and 0.3 to 3 times the maximum recommended human dose [MRHD] based on mg/m<sup>2</sup>,

respectively). In addition, SD rats were dosed orally for 2 years at 10, 20, 40, and 60 mg/kg/day (3 to 19 times the MRHD based on mg/m<sup>2</sup>). Aripiprazole did not induce tumors in male mice or rats. In female mice, the incidences of pituitary gland adenomas and mammary gland adenocarcinomas and adenoacanthomas were increased at dietary doses of 3 to 30 mg/kg/day (0.1 to 0.9 times human exposure at MRHD based on AUC and 0.5 to 5 times the MRHD based on mg/m<sup>2</sup>). In female rats, the incidence of mammary gland fibroadenomas was increased at a dietary dose of 10 mg/kg/day (0.1 times human exposure at MRHD based on AUC and 3 times the MRHD based on mg/m<sup>2</sup>); and the incidences of adrenocortical carcinomas and combined adrenocortical adenomas/carcinomas were increased at an oral dose of 60 mg/kg/day (14 times human exposure at MRHD based on AUC and 19 times the MRHD based on mg/m<sup>2</sup>).

Proliferative changes in the pituitary and mammary gland of rodents have been observed following chronic administration of other antipsychotic agents and are considered prolactin-mediated. Serum prolactin was not measured in the aripiprazole carcinogenicity studies. However, increases in serum prolactin levels were observed in female mice in a 13-week dietary study at the doses associated with mammary gland and pituitary tumors. Serum prolactin was not increased in female rats in 4- and 13-week dietary studies at the dose associated with mammary gland tumors. The relevance for human risk of the findings of prolactin-mediated endocrine tumors in rodents is unknown.

## **Mutagenesis**

The mutagenic potential of aripiprazole was tested in the *in vitro* bacterial reverse-mutation assay, the *in vitro* bacterial DNA repair assay, the *in vitro* forward gene mutation assay in mouse lymphoma cells, the *in vitro* chromosomal aberration assay in Chinese hamster lung (CHL) cells, the *in vivo* micronucleus assay in mice, and the unscheduled DNA synthesis assay in rats. Aripiprazole and a metabolite (2,3-DCPP) were clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration assay in CHL cells with and without metabolic activation. The metabolite, 2,3-DCPP, produced increases in numerical aberrations in the *in vitro* assay in CHL cells in the absence of metabolic activation. A positive response was obtained in the *in vivo* micronucleus assay in mice, however, the response was shown to be due to a mechanism not considered relevant to humans.

## **Impairment of Fertility**

Female rats were treated with oral doses of 2, 6, and 20 mg/kg/day (0.6, 2, and 6 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m<sup>2</sup> basis) of aripiprazole from 2 weeks prior to mating through day 7 of gestation. Estrus cycle irregularities and increased corpora lutea were seen at all doses, but no impairment of fertility was seen. Increased pre-implantation loss was seen at 6 and 20 mg/kg, and decreased fetal weight was seen at 20 mg/kg.

Male rats were treated with oral doses of 20, 40, and 60 mg/kg/day (6, 13, and 19 times the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis) of aripiprazole from 9 weeks prior to mating through mating. Disturbances in spermatogenesis were seen at 60 mg/kg, and prostate atrophy was seen at 40 and 60 mg/kg, but no impairment of fertility was seen.

## **Pregnancy**

### **Pregnancy Category C**

In animal studies, aripiprazole demonstrated developmental toxicity, including possible teratogenic effects in rats and rabbits.

Pregnant rats were treated with oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (1, 3, and 10 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m<sup>2</sup> basis) of aripiprazole during the period of organogenesis. Gestation was slightly prolonged at 30 mg/kg. Treatment caused a slight delay in fetal development, as evidenced by decreased fetal weight (30 mg/kg), undescended testes (30 mg/kg), and delayed skeletal ossification (10 and 30 mg/kg). There were no adverse effects on embryofetal or pup survival. Delivered offspring had decreased bodyweights (10 and 30 mg/kg), and increased incidences of hepatodiaphragmatic nodules and diaphragmatic hernia at 30 mg/kg (the other dose groups were not examined for these findings). (A low incidence of diaphragmatic hernia was also seen in the fetuses exposed to 30 mg/kg.) Postnatally, delayed vaginal opening was seen at 10 and 30 mg/kg and impaired reproductive performance (decreased fertility rate, corpora lutea, implants, and live fetuses, and increased post-implantation loss, likely mediated through effects on female offspring) was seen at 30 mg/kg. Some maternal toxicity was seen at 30 mg/kg, however, there was no evidence to suggest that these developmental effects were secondary to maternal toxicity.

Pregnant rabbits were treated with oral doses of 10, 30, and 100 mg/kg/day (2, 3, and 11 times human exposure at MRHD based on AUC and 6, 19, and 65 times the MRHD based on  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) of aripiprazole during the period of organogenesis. Decreased maternal food consumption and increased abortions were seen at 100 mg/kg. Treatment caused increased fetal mortality (100 mg/kg), decreased fetal weight (30 and 100 mg/kg), increased incidence of a skeletal abnormality (fused sternbrae at 30 and 100 mg/kg) and minor skeletal variations (100 mg/kg).

In a study in which rats were treated with oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (1, 3, and 10 times the MRHD on a  $\text{mg}/\text{m}^2$  basis) of aripiprazole perinatally and postnatally (from day 17 of gestation through day 21 postpartum), slight maternal toxicity and slightly prolonged gestation were seen at 30 mg/kg. An increase in stillbirths, and decreases in pup weight (persisting into adulthood) and survival, were seen at this dose.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It is not known whether aripiprazole can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Aripiprazole should be used during pregnancy only if the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus.

## **Labor and Delivery**

The effect of aripiprazole on labor and delivery in humans is unknown.

## **Nursing Mothers**

Aripiprazole was excreted in milk of rats during lactation. It is not known whether aripiprazole or its metabolites are excreted in human milk. It is recommended that women receiving aripiprazole should not breast-feed.

## **Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric and adolescent patients have not been established.

## **Geriatric Use**

Of the 7951 patients treated with aripiprazole in premarketing clinical trials, 991 (12%) were  $\geq 65$  years old and 789 (10%) were  $\geq 75$  years old. The majority (88%) of the 991 patients were diagnosed with dementia of the Alzheimer's type.



Placebo-controlled studies of aripiprazole in schizophrenia or bipolar mania did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. There was no effect of age on the pharmacokinetics of a single 15-mg dose of aripiprazole. Aripiprazole clearance was decreased by 20% in elderly subjects ( $\geq 65$  years) compared to younger adult subjects (18 to 64 years), but there was no detectable effect of age in the population pharmacokinetic analysis in schizophrenia patients.

Studies of elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease have suggested that there may be a different tolerability profile in this population compared to younger patients with schizophrenia (see **Boxed WARNING** and **WARNINGS: Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis and Adverse Events, Including Stroke, in Elderly Patients with Dementia - Related Psychosis** and **PRECAUTIONS: Use in Patients with Concomitant Illness**). The safety and efficacy of ABILIFY in the treatment of patients with psychosis associated with Alzheimer's disease has not been established. If the prescriber elects to treat such patients with ABILIFY, vigilance should be exercised.

## **ADVERSE REACTIONS**

Aripiprazole has been evaluated for safety in 7951 patients who participated in multiple-dose, premarketing trials in schizophrenia, bipolar mania, and dementia of the Alzheimer's type, and who had approximately 5235 patient-years of exposure. A total of 2280 aripiprazole-treated patients were treated for at least 180 days and 1558 aripiprazole-treated patients had at least 1 year of exposure.

The conditions and duration of treatment with aripiprazole included (in overlapping categories) double-blind, comparative and noncomparative open-label studies, inpatient and outpatient studies, fixed- and flexible-dose studies, and short- and longer-term exposure.

Adverse events during exposure were obtained by collecting volunteered adverse events, as well as results of physical examinations, vital signs, weights, laboratory analyses, and ECG. Adverse experiences were recorded by clinical investigators using terminology of their own choosing. In the tables and tabulations that follow, modified COSTART dictionary terminology has been used initially to classify reported adverse events into a smaller number of standardized event categories, in order to provide a meaningful estimate of the proportion of individuals experiencing adverse events.

The stated frequencies of adverse events represent the proportion of individuals who experienced at least once, a treatment-emergent adverse event of the type listed. An event was considered treatment emergent if it occurred for the first time or worsened while receiving therapy following baseline evaluation. There was no attempt to use investigator causality assessments; ie, all reported events are included.

The prescriber should be aware that the figures in the tables and tabulations cannot be used to predict the incidence of side effects in the course of usual medical practice where patient characteristics and other factors differ from those that prevailed in the clinical trials. Similarly, the cited frequencies cannot be compared with figures obtained from other clinical investigations involving different treatment, uses, and investigators. The cited figures, however, do provide the prescribing physician with some basis for estimating the relative contribution of drug and nondrug factors to the adverse event incidence in the population studied.

### **Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Patients with Schizophrenia**

The following findings are based on a pool of five placebo-controlled trials (four 4-week and one 6-week) in which aripiprazole was administered in doses ranging from 2 to 30 mg/day.

#### **Adverse Events Associated with Discontinuation of Treatment in Short-Term, Placebo-Controlled Trials**

Overall, there was no difference in the incidence of discontinuation due to adverse events between aripiprazole-treated (7%) and placebo-treated (9%) patients. The types of adverse events that led to discontinuation were similar between the aripiprazole and placebo-treated patients.

### **Adverse Findings Observed in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Patients with Bipolar Mania**

The following findings are based on a pool of 3-week, placebo-controlled, bipolar mania trials in which aripiprazole was administered at doses of 15 or 30 mg/day.

## Adverse Events Associated with Discontinuation of Treatment in Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Overall, in patients with bipolar mania, there was no difference in the incidence of discontinuation due to adverse events between aripiprazole-treated (11%) and placebo-treated (9%) patients. The types of adverse events that led to discontinuation were similar between the aripiprazole and placebo-treated patients.

## Commonly Observed Adverse Events in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Patients with Bipolar Mania

Commonly observed adverse events associated with the use of aripiprazole in patients with bipolar mania (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) are shown in Table 1. There were no adverse events in the short-term trials of schizophrenia that met these criteria.

**Table 1:** Commonly Observed Adverse Events in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Patients with Bipolar Mania

Adverse Event	Percentage of Patients Reporting Event	
	Aripiprazole (n=597)	Placebo (n=436)
Accidental Injury	6	3
Constipation	13	6
Akathisia	15	4

## Adverse Events Occurring at an Incidence of 2% or More Among Aripiprazole-Treated Patients and Greater than Placebo in Short-Term, Placebo-Controlled Trials

Table 2 enumerates the pooled incidence, rounded to the nearest percent, of treatment-emergent adverse events that occurred during acute therapy (up to 6 weeks in schizophrenia and up to 3 weeks in bipolar mania), including only those events that occurred in 2% or more of patients treated with aripiprazole (doses  $\geq 2$  mg/day) and for which the incidence in patients treated with aripiprazole was greater than the incidence in patients treated with placebo in the combined dataset.

**Table 2: Treatment-Emergent Adverse Events in Short-Term, Placebo-Controlled Trials**

Body System Adverse Event	Percentage of Patients Reporting Event <sup>a</sup>	
	Aripiprazole (n=1523)	Placebo (n=849)
<b>Body as a Whole</b>		
Headache	31	26
Asthenia	8	7
Accidental Injury	5	4
Peripheral Edema	2	1
<b>Cardiovascular System</b>		
Hypertension	2	1
<b>Digestive System</b>		
Nausea	16	12
Dyspepsia	15	13
Vomiting	11	6
Constipation	11	7
<b>Musculoskeletal System</b>		
Myalgia	4	3
<b>Nervous System</b>		
Agitation	25	24
Anxiety	20	17
Insomnia	20	15
Somnolence	12	8
Akathisia	12	5
Lightheadedness	11	8
Extrapyramidal Syndrome	6	4
Tremor	4	3
Increased Salivation	3	1
<b>Respiratory System</b>		
Pharyngitis	4	3
Rhinitis	4	3
Coughing	3	2
<b>Special Senses</b>		
Blurred Vision	3	1

<sup>a</sup> Events reported by at least 2% of patients treated with aripiprazole, except the following events, which had an incidence equal to or less than placebo: abdominal pain, back pain, dental pain, diarrhea, dry mouth, anorexia, psychosis, hypertonia, upper respiratory tract infection, rash, vaginitis, dysmenorrhea<sup>f</sup>.

<sup>f</sup> Percentage based on gender total.

An examination of population subgroups did not reveal any clear evidence of differential adverse event incidence on the basis of age, gender, or race.

## **Dose-Related Adverse Events**

### **Schizophrenia**

Dose response relationships for the incidence of treatment-emergent adverse events were evaluated from four trials in patients with schizophrenia comparing various fixed doses (2, 10, 15, 20, and 30 mg/day) of aripiprazole to placebo. This analysis, stratified by study, indicated that the only adverse event to have a possible dose response relationship, and then most prominent only with 30 mg, was somnolence (placebo, 7.7%; 15 mg, 8.7%; 20 mg, 7.5%; 30 mg, 15.3%).

### **Extrapyramidal Symptoms**

In the short-term, placebo-controlled trials of schizophrenia, the incidence of reported EPS for aripiprazole-treated patients was 6% vs. 6% for placebo. In the short-term, placebo-controlled trials in bipolar mania, the incidence of reported EPS-related events excluding events related to akathisia for aripiprazole-treated patients was 17% vs. 12% for placebo. In the short-term, placebo-controlled trials in bipolar mania, the incidence of akathisia-related events for aripiprazole-treated patients was 15% vs. 4% for placebo. Objectively collected data from those trials was collected on the Simpson Angus Rating Scale (for EPS), the Barnes Akathisia Scale (for akathisia) and the Assessments of Involuntary Movement Scales (for dyskinesias). In the schizophrenia trials, the objectively collected data did not show a difference between aripiprazole and placebo, with the exception of the Barnes Akathisia Scale (aripiprazole, 0.08; placebo, -0.05). In the bipolar mania trials, the Simpson Angus Rating Scale and the Barnes Akathisia Scale showed a significant difference between aripiprazole and placebo (aripiprazole, 0.61; placebo, 0.03 and aripiprazole, 0.25; placebo, -0.06). Changes in the Assessments of Involuntary Movement Scales were similar for the aripiprazole and placebo groups.

Similarly, in a long-term (26-week), placebo-controlled trial of schizophrenia, objectively collected data on the Simpson Angus Rating Scale (for EPS), the Barnes Akathisia Scale (for akathisia), and the Assessments of Involuntary Movement Scales (for dyskinesias) did not show a difference between aripiprazole and placebo.

## Laboratory Test Abnormalities

A between group comparison for 3- to 6-week, placebo-controlled trials revealed no medically important differences between the aripiprazole and placebo groups in the proportions of patients experiencing potentially clinically significant changes in routine serum chemistry, hematology, or urinalysis parameters. Similarly, there were no aripiprazole/placebo differences in the incidence of discontinuations for changes in serum chemistry, hematology, or urinalysis.

In a long-term (26-week), placebo-controlled trial there were no medically important differences between the aripiprazole and placebo patients in the mean change from baseline in prolactin, fasting glucose, triglyceride, HDL, LDL, and total cholesterol measurements.

## Weight Gain

In 4- to 6- week trials in schizophrenia, there was a slight difference in mean weight gain between aripiprazole and placebo patients (+0.7 kg vs. -0.05 kg, respectively), and also a difference in the proportion of patients meeting a weight gain criterion of  $\geq 7\%$  of body weight [aripiprazole (8%) compared to placebo (3%)]. In 3-week trials in mania, the mean weight gain for aripiprazole and placebo patients was 0.0 kg vs. -0.2 kg, respectively. The proportion of patients meeting a weight gain criterion of  $\geq 7\%$  of body weight was aripiprazole (3%) compared to placebo (2%).

Table 3 provides the weight change results from a long-term (26-week), placebo-controlled study of aripiprazole, both mean change from baseline and proportions of patients meeting a weight gain criterion of  $\geq 7\%$  of body weight relative to baseline, categorized by BMI at baseline:

**Table 3: Weight Change Results Categorized by BMI at Baseline: Placebo-Controlled Study in Schizophrenia, Safety Sample**

	BMI <23		BMI 23-27		BMI >27	
	Placebo	Aripiprazole	Placebo	Aripiprazole	Placebo	Aripiprazole
Mean change from baseline (kg)	-0.5	-0.5	-0.6	-1.3	-1.5	-2.1
% with $\geq 7\%$ increase BW	3.7%	6.8%	4.2%	5.1%	4.1%	5.7%

Table 4 provides the weight change results from a long-term (52-week) study of aripiprazole, both mean change from baseline and proportions of patients meeting a weight gain criterion of  $\geq 7\%$  of body weight relative to baseline, categorized by BMI at baseline:

**Table 4: Weight Change Results Categorized by BMI at Baseline: Active-Controlled Study in Schizophrenia, Safety Sample**

	BMI <23	BMI 23-27	BMI >27
Mean change from baseline (kg)	2.6	1.4	-1.2
% with $\geq 7\%$ increase BW	30%	19%	8%

## ECG Changes

Between group comparisons for a pooled analysis of placebo-controlled trials in patients with schizophrenia or bipolar mania, revealed no significant differences between aripiprazole and placebo in the proportion of patients experiencing potentially important changes in ECG parameters. Aripiprazole was associated with a median increase in heart rate of 5 beats per minute compared to a 1 beat per minute increase among placebo patients.

## Additional Findings Observed in Clinical Trials

### Adverse Events in Long-Term, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

The adverse events reported in a 26-week, double-blind trial comparing ABILIFY and placebo in patients with schizophrenia were generally consistent with those reported in the short-term, placebo-controlled trials, except for a higher incidence of tremor [9% (13/153) for ABILIFY vs. 1% (2/153) for placebo]. In this study, the majority of the cases of tremor were of mild intensity (9/13 mild and 4/13 moderate), occurred early in therapy (9/13  $\leq 49$  days), and were of limited duration (9/13  $\leq 10$  days). Tremor infrequently led to discontinuation ( $< 1\%$ ) of ABILIFY. In addition, in a long-term (52-week), active-controlled study, the incidence of tremor for ABILIFY was 4% (34/859). A similar adverse event profile was observed in a long-term study in bipolar disorder.

## Other Adverse Events Observed During the Premarketing Evaluation of Aripiprazole

Following is a list of modified COSTART terms that reflect treatment-emergent adverse events as defined in the introduction to the **ADVERSE REACTIONS** section reported by patients treated with aripiprazole at multiple doses  $\geq 2$  mg/day during any phase of a trial within the database of 7951 patients. All reported events are included except those already listed in Table 2, or other parts of the **ADVERSE REACTIONS** section, those considered in the **WARNINGS** or **PRECAUTIONS**, those event terms which were so general as to be uninformative, events reported with an incidence of  $\leq 0.05\%$  and which did not have a substantial probability of being acutely life-threatening, events that are otherwise common as background events, and events considered unlikely to be drug related. It is important to emphasize that, although the events reported occurred during treatment with aripiprazole, they were not necessarily caused by it.

Events are further categorized by body system and listed in order of decreasing frequency according to the following definitions: frequent adverse events are those occurring in at least 1/100 patients (only those not already listed in the tabulated results from placebo-controlled trials appear in this listing); infrequent adverse events are those occurring in 1/100 to 1/1000 patients; rare events are those occurring in fewer than 1/1000 patients.

*Body as a Whole: Frequent* - flu syndrome, fever, chest pain, rigidity (including neck and extremity), neck pain, pelvic pain; *Infrequent* - face edema, suicide attempt, malaise, migraine, chills, photosensitivity, tightness (including abdomen, back, extremity, head, jaw, neck, and tongue), jaw pain, bloating, enlarged abdomen, chest tightness, throat pain; *Rare* - moniliasis, head heaviness, throat tightness, Mendelson's syndrome, heat stroke.

*Cardiovascular System: Frequent* - tachycardia (including ventricular and supraventricular), hypotension, bradycardia; *Infrequent* - palpitation, hemorrhage, heart failure, myocardial infarction, cardiac arrest, atrial fibrillation, AV block, prolonged QT interval, extrasystoles, myocardial ischemia, deep vein thrombosis, angina pectoris, pallor, cardiopulmonary arrest, phlebitis; *Rare* - bundle branch block, atrial flutter, vasovagal reaction, cardiomegaly, thrombophlebitis, cardiopulmonary failure.



*Digestive System: Frequent* - nausea and vomiting; *Infrequent* - increased appetite, dysphagia, gastroenteritis, flatulence, tooth caries, gastritis, gingivitis, gastrointestinal hemorrhage, hemorrhoids, gastroesophageal reflux, periodontal abscess, fecal incontinence, rectal hemorrhage, stomatitis, colitis, tongue edema, cholecystitis, mouth ulcer, oral moniliasis, eructation, fecal impaction, cholelithiasis; *Rare* - esophagitis, hematemesis, intestinal obstruction, gum hemorrhage, hepatitis, peptic ulcer, glossitis, melena, duodenal ulcer, cheilitis, hepatomegaly, pancreatitis.

*Endocrine System: Infrequent* - hypothyroidism; *Rare* - goiter, hyperthyroidism.

*Hemic/Lymphatic System: Frequent* - ecchymosis, anemia; *Infrequent* - hypochromic anemia, leukocytosis, leukopenia (including neutropenia), lymphadenopathy, eosinophilia, macrocytic anemia; *Rare* - thrombocythemia, thrombocytopenia, petechiae.

*Metabolic and Nutritional Disorders: Frequent* - weight loss, creatine phosphokinase increased, dehydration; *Infrequent* - edema, hyperglycemia, hypercholesteremia, hypokalemia, diabetes mellitus, hypoglycemia, hyperlipemia, SGPT increased, thirst, BUN increased, hyponatremia, SGOT increased, creatinine increased, cyanosis, alkaline phosphatase increased, bilirubinemia, iron deficiency anemia, hyperkalemia, hyperuricemia, obesity; *Rare* - lactic dehydrogenase increased, hypernatremia, gout, hypoglycemic reaction.

*Musculoskeletal System: Frequent* - muscle cramp; *Infrequent* - arthralgia, myasthenia, arthrosis, bone pain, arthritis, muscle weakness, spasm, bursitis, myopathy; *Rare* - rheumatoid arthritis, rhabdomyolysis, tendonitis, tenosynovitis.

*Nervous System: Frequent* - depression, nervousness, schizophrenic reaction, hallucination, hostility, confusion, paranoid reaction, suicidal thought, abnormal gait, manic reaction, delusions, abnormal dream; *Infrequent* - emotional lability, twitch, cogwheel rigidity, impaired concentration, dystonia, vasodilation, paresthesia, impotence, extremity tremor, hypesthesia, vertigo, stupor, bradykinesia, apathy, panic attack, decreased libido, hypersomnia, dyskinesia, manic depressive reaction, ataxia, visual hallucination, cerebrovascular accident, hypokinesia, depersonalization, impaired memory, delirium, dysarthria, tardive dyskinesia, amnesia, hyperactivity, increased libido, myoclonus, restless leg, neuropathy, dysphoria, hyperkinesia, cerebral ischemia, increased reflexes, akinesia, decreased consciousness, hyperesthesia, slowed thinking; *Rare* - blunted affect, euphoria, incoordination, oculogyric crisis, obsessive thought,

hypotonia, buccoglossal syndrome, decreased reflexes, derealization, intracranial hemorrhage.

*Respiratory System: Frequent* - sinusitis, dyspnea, pneumonia, asthma; *Infrequent* - epistaxis, hiccup, laryngitis, aspiration pneumonia; *Rare* - pulmonary edema, increased sputum, pulmonary embolism, hypoxia, respiratory failure, apnea, dry nasal passages, hemoptysis.

*Skin and Appendages: Frequent* - skin ulcer, sweating, dry skin; *Infrequent* - pruritus, vesiculobullous rash, acne, eczema, skin discoloration, alopecia, seborrhea, psoriasis; *Rare* - maculopapular rash, exfoliative dermatitis, urticaria.

*Special Senses: Frequent* - conjunctivitis; *Infrequent* - ear pain, dry eye, eye pain, tinnitus, cataract, otitis media, altered taste, blepharitis, eye hemorrhage, deafness; *Rare* - diplopia, frequent blinking, ptosis, otitis externa, amblyopia, photophobia.

*Urogenital System: Frequent* - urinary incontinence; *Infrequent* - urinary frequency, leukorrhea, urinary retention, cystitis, hematuria, dysuria, amenorrhea, vaginal hemorrhage, abnormal ejaculation, kidney failure, vaginal moniliasis, urinary urgency, gynecomastia, kidney calculus, albuminuria, breast pain, urinary burning; *Rare* - nocturia, polyuria, menorrhagia, anorgasmia, glycosuria, cervicitis, uterus hemorrhage, female lactation, urolithiasis, priapism.

## **Other Events Observed During the Postmarketing Evaluation of Aripiprazole**

Voluntary reports of adverse events in patients taking aripiprazole that have been received since market introduction and not listed above that may have no causal relationship with the drug include rare occurrences of allergic reaction (eg, anaphylactic reaction, angioedema, laryngospasm, pruritis, or urticaria).

## **DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

### **Controlled Substance**

ABILIFY (aripiprazole) is not a controlled substance.

## **Abuse and Dependence**

Aripiprazole has not been systematically studied in humans for its potential for abuse, tolerance, or physical dependence. In physical dependence studies in monkeys, withdrawal symptoms were observed upon abrupt cessation of dosing. While the clinical trials did not reveal any tendency for any drug-seeking behavior, these observations were not systematic and it is not possible to predict on the basis of this limited experience the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, patients should be evaluated carefully for a history of drug abuse, and such patients should be observed closely for signs of ABILIFY misuse or abuse (eg, development of tolerance, increases in dose, drug-seeking behavior).

## **OVERDOSAGE**

### **Human Experience**

In clinical studies, accidental or intentional acute overdose of aripiprazole was identified in patients with estimated doses up to 1080 mg with no fatalities. The reported signs and symptoms observed with aripiprazole overdose included nausea, vomiting, asthenia, diarrhea, and somnolence. In the patients who were evaluated in hospital settings, there were no reported observations indicating clinically significant adverse change in vital signs, laboratory assessments, or ECG.

During postmarketing experience, the reported signs and symptoms observed in adult patients who overdosed with aripiprazole alone at doses up to 450 mg included tachycardia. In addition, reports of accidental overdose with aripiprazole (up to 195 mg) in children have been received. The potentially medically serious signs and symptoms reported include extrapyramidal symptoms and transient loss of consciousness with recovery.

### **Management of Overdosage**

No specific information is available on the treatment of overdose with aripiprazole. An electrocardiogram should be obtained in case of overdose and, if QTc interval prolongation is present, cardiac monitoring should be instituted. Otherwise, management of overdose should concentrate on supportive therapy, maintaining an adequate airway,

oxygenation and ventilation, and management of symptoms. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

*Charcoal:* In the event of an overdose of ABILIFY, an early charcoal administration may be useful in partially preventing the absorption of aripiprazole. Administration of 50 g of activated charcoal, one hour after a single 15-mg oral dose of aripiprazole, decreased the mean AUC and C<sub>max</sub> of aripiprazole by 50%.

*Hemodialysis:* Although there is no information on the effect of hemodialysis in treating an overdose with aripiprazole, hemodialysis is unlikely to be useful in overdose management since aripiprazole is highly bound to plasma proteins.

## **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **Schizophrenia**

#### **Usual Dose**

The recommended starting and target dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. ABILIFY has been systematically evaluated and shown to be effective in a dose range of 10 to 30 mg/day, when administered as the tablet formulation, however, doses higher than 10 or 15 mg/day, the lowest doses in these trials, were not more effective than 10 or 15 mg/day. Dosage increases should not be made before 2 weeks, the time needed to achieve steady state.

#### **Dosage in Special Populations**

Dosage adjustments are not routinely indicated on the basis of age, gender, race, or renal or hepatic impairment status (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Special Populations**).

*Dosage adjustment for patients taking aripiprazole concomitantly with potential CYP3A4 inhibitors:* When concomitant administration of ketoconazole with aripiprazole occurs, aripiprazole dose should be reduced to one-half of the usual dose. When the CYP3A4 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be increased.

*Dosage adjustment for patients taking aripiprazole concomitantly with potential CYP2D6 inhibitors:* When concomitant administration of potential CYP2D6 inhibitors

such as quinidine, fluoxetine, or paroxetine with aripiprazole occurs, aripiprazole dose should be reduced at least to one-half of its normal dose. When the CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be increased.

*Dosage adjustment for patients taking potential CYP3A4 inducers:* When a potential CYP3A4 inducer such as carbamazepine is added to aripiprazole therapy, the aripiprazole dose should be doubled (to 20 or 30 mg). Additional dose increases should be based on clinical evaluation. When carbamazepine is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should be reduced to 10 to 15 mg.

## **Maintenance Therapy**

While there is no body of evidence available to answer the question of how long a patient treated with aripiprazole should remain on it, systematic evaluation of patients with schizophrenia who had been symptomatically stable on other antipsychotic medications for periods of 3 months or longer, were discontinued from those medications, and were then administered ABILIFY 15 mg/day and observed for relapse during a period of up to 26 weeks, demonstrated a benefit of such maintenance treatment (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**). Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

## **Switching from Other Antipsychotics**

There are no systematically collected data to specifically address switching patients with schizophrenia from other antipsychotics to ABILIFY or concerning concomitant administration with other antipsychotics. While immediate discontinuation of the previous antipsychotic treatment may be acceptable for some patients with schizophrenia, more gradual discontinuation may be most appropriate for others. In all cases, the period of overlapping antipsychotic administration should be minimized.

## **Bipolar Disorder**

### **Usual Dose**

In clinical trials, the starting dose was 30 mg given once a day. A dose of 30 mg/day was found to be effective when administered as the tablet formulation. Approximately 15% of patients had their dose decreased to 15 mg based on assessment of tolerability. The safety of doses above 30 mg/day has not been evaluated in clinical trials.

## Dosage in Special Populations

See *Dosage in Special Populations* under **DOSAGE AND ADMINISTRATION: Schizophrenia**.

### Maintenance Therapy

While there is no body of evidence available to answer the question of how long a patient treated with aripiprazole should remain on it, patients with Bipolar I Disorder who had been symptomatically stable on ABILIFY Tablets (15 mg/day or 30 mg/day with a starting dose of 30 mg/day) for at least 6 consecutive weeks and then randomized to ABILIFY Tablets (15 mg/day or 30 mg/day) or placebo and monitored for relapse, demonstrated a benefit of such maintenance treatment (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**). While it is generally agreed that pharmacological treatment beyond an acute response in mania is desirable, both for maintenance of the initial response and for prevention of new manic episodes, there are no systematically obtained data to support the use of aripiprazole in such longer-term treatment (ie, beyond 6 weeks).

### Oral Solution

The oral solution can be given on a mg-per-mg basis in place of the 5-, 10-, 15-, or 20-mg tablet strengths. Solution doses can be substituted for the tablet doses on a mg-per-mg basis up to 25 mg of the tablet. Patients receiving 30-mg tablets should receive 25 mg of the solution (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics**).

## ANIMAL TOXICOLOGY

Aripiprazole produced retinal degeneration in albino rats in a 26-week chronic toxicity study at a dose of 60 mg/kg and in a 2-year carcinogenicity study at doses of 40 and 60 mg/kg. The 40- and 60-mg/kg doses are 13 and 19 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on  $\text{mg/m}^2$  and 7 to 14 times human exposure at MRHD based on AUC. Evaluation of the retinas of albino mice and of monkeys did not reveal evidence of retinal degeneration. Additional studies to further evaluate the mechanism have not been performed. The relevance of this finding to human risk is unknown.

## HOW SUPPLIED

ABILIFY<sup>®</sup> (aripiprazole) Tablets are available in the following strengths and packages.

The 5-mg ABILIFY tablets are blue, modified rectangular tablets, debossed on one side with “A-007” and “5”.

Bottles of 30            NDC 59148-007-13

Blister of 100        NDC 59148-007-35

The 10-mg ABILIFY tablets are pink, modified rectangular tablets, debossed on one side with “A-008” and “10”.

Bottles of 30            NDC 59148-008-13

Blister of 100        NDC 59148-008-35

The 15-mg ABILIFY tablets are yellow, round tablets, debossed on one side with “A-009” and “15”.

Bottles of 30            NDC 59148-009-13

Blister of 100        NDC 59148-009-35

The 20-mg ABILIFY tablets are white, round tablets, debossed on one side with “A-010” and “20”.

Bottles of 30            NDC 59148-010-13

Blister of 100        NDC 59148-010-35

The 30-mg ABILIFY tablets are pink, round tablets, debossed on one side with “A-011” and “30”.

Bottles of 30            NDC 59148-011-13

Blister of 100        NDC 59148-011-35

ABILIFY<sup>®</sup> (aripiprazole) Oral Solution (1 mg/mL) is supplied in child-resistant bottles along with a calibrated oral dosing cup. ABILIFY oral solution is available as follows:

150-mL bottle      NDC 59148-012-15

## **Storage**

### **Tablets**

Store at 25° C (77° F); excursions permitted to 15° C to 30° C (59° F to 86° F) [see USP Controlled Room Temperature].

### **Oral Solution**

Store in a refrigerator at 2° C to 8° C (36° F to 46° F). Open bottles of ABILIFY oral solution should be stored in a refrigerator and can be used for up to 6 months after opening.

Tablets manufactured by Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, 101-8535 Japan or Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

Oral solution manufactured by Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

Distributed and marketed by Otsuka America Pharmaceutical, Inc, Rockville, MD 20850 USA

Marketed by Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

US Patent Nos 4,734,416 and 5,006,528



**Bristol-Myers Squibb Company**



**Otsuka America Pharmaceutical, Inc.**

1156731B4

1158571B4

AP4968/04-05

AP4968/04-05

Revised April 2005

©2005, Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, 101-8535 Japan



## ABILIFY® (アリピプラゾール) 錠

## ABILIFY® (アリピプラゾール) 経口液剤

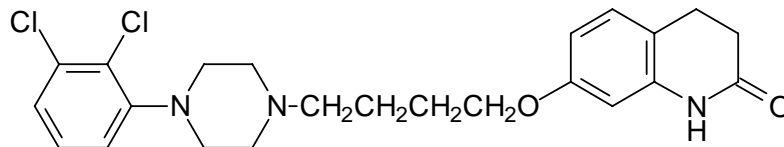
### 警告

痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇

非定型抗精神病薬を投与されている痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者において、プラセボと比較して死亡リスクの上昇が認められている。このような患者を対象としたプラセボ対照 17 試験（最頻の試験期間 10 週）を解析した結果、プラセボを投与された患者に比べ、薬剤を投与された患者の死亡リスクがおよそ 1.6～1.7 倍であることが判明した。典型的な 10 週間の対照試験において、プラセボ群の死亡率がおよそ 2.6%であったのに対し、薬剤を投与された患者の死亡率はおよそ 4.5%であった。死因は様々であったが、本質的に心血管系（心不全、突然死など）又は感染症（肺炎など）による死亡が多かった。Abilify（アリピプラゾール）は痴呆に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない。

### 性状

ABILIFY® (アリピプラゾール)は経口用の錠剤及び液剤として販売される向精神薬である。アリピプラゾールの化学名は 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl，分子式は  $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ ，分子量は 448.38 である。化学構造を以下に示す。



ABILIFY 錠には 5mg，10mg，15mg，20mg 及び 30mg 錠がある。添加物としてトウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，乳糖，ステアリン酸マグネシウム，及び結晶セルロースが含まれる。色素として酸化鉄（黄色又は赤色）及び FD&C Blue No.2 Aluminum Lake が含まれる。

ABILIFY には又，1 mg/mL の経口液剤がある。添加物として果糖，グリセリン，乳酸，メチルパラベン，プロピレングリコール，プロピルパラベン，水酸化ナトリウム，ショ糖，及び精製水が含まれる。経口液剤は天然オレンジクリーム及び他の天然フレーバーで風味付けしている。

### 臨床薬理

#### 薬理作用

アリピプラゾールはドパミン D<sub>2</sub> 及び D<sub>3</sub>, セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 及び 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対し高い親和性 (K<sub>i</sub> 値はそれぞれ 0.34, 0.8, 1.7 及び 3.4 nM)を, ドパミン D<sub>4</sub>, セロトニン 5-HT<sub>2C</sub> 及び 5-HT<sub>7</sub>,  $\beta_1$ -アドレナリン 及びヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体に対し中程度の親和性 (K<sub>i</sub> 値はそれぞれ 44, 15, 39, 57 及び 61 nM)を, そしてセロトニン再取り込み部位に中程度の親和性 (K<sub>i</sub> = 98 nM)を示した。コリン作動性ムスカリン受容体への親和性は認められなかった (IC<sub>50</sub> > 1000 nM)。アリピプラゾールはドパミン D<sub>2</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対し部分アゴニストとして, 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対しアンタゴニストとして作用する。

統合失調症及び双極性障害に有効性を示す他の薬剤と同様, アリピプラゾールの作用機序は不明であるが, ドパミン D<sub>2</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対する部分アゴニスト活性と, 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対するアンタゴニスト活性の両方を介して効果を発揮するものと推定されている。その他の臨床での作用についてはドパミン D<sub>2</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 及び 5-HT<sub>2A</sub> 以外の受容体に対する作用により説明できるものもあるかもしれない。例えば, アリピプラゾール投与後にみられる起立性低血圧については  $\beta_1$ -アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性により説明できるかもしれない。

## 薬物動態

ABILIFY の薬理活性は主として母化合物アリピプラゾールに, 若干は主代謝物デヒドロアリピプラゾールに由来する。デヒドロアリピプラゾールは, D<sub>2</sub> 受容体に対し母化合物と同程度の親和性を示し, 血漿中で母化合物の曝露量の 40% を示す。アリピプラゾール 及び デヒドロアリピプラゾールの平均消失半減期はそれぞれ約 75 及び 94 時間である。両化合物とも投与後 14 日以内に定常状態に達する。蓄積性は単回投与後の薬物動態から予測可能である。定常状態において, アリピプラゾールの薬物動態は用量に比例する。アリピプラゾールは主として肝臓での代謝により消失するが, この代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 の 2 種の P450 アイソザイムが関与する。

## 吸収

### 錠剤

錠剤投与後のアリピプラゾールの吸収は良好で, 3~5 時間以内に最高血漿中濃度に達する。錠剤を経口投与時の絶対的生物学的利用率は 87%であった。ABILIFY は食事とは関係なく服用できる。ABILIFY 15mg 錠を標準高脂肪食とともに服用した場合, アリピプラゾールやその活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの C<sub>max</sub> 又は AUC に有意な影響は認められなかったが, アリピプラゾールの T<sub>max</sub> は 3 時間, デヒドロアリピプラゾールは 12 時間遅くなった。

### 経口服液剤

液剤として経口投与した際のアリピプラゾールの吸収は良好である。同じ用量におけるアリピプラゾールの液剤投与時の血漿中濃度は錠剤投与時より高かった。健常人を対象とした, 30mg のアリピプラゾールの経口服液剤及び 30mg のアリピプラゾールの錠剤の薬物動態を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験において, 相乗平均 C<sub>max</sub> 及び AUC 値における液剤及び錠剤の比率はそれぞれ 122%と 114%であった (用法・用量参照)。単回投与したアリピプラゾールの薬物動態は, 5~30mg の用量の間で直線性及び用量比例性を示した。

## 分布

アリピプラゾール静注後の定常状態における分布容量は大きく(404 L 又は 4.9 L/kg), 血管外に広範に分布する。薬効発現濃度ではアリピプラゾールとその主要代謝物の 99% 以上が血清蛋白, 主としてアルブミンに結合している。健常人に 0.5 ~ 30 mg/日のアリピプラゾールを 14 日間投与した場合, D<sub>2</sub> 受容体占有率は用量に依存し, ヒト脳への移行が示唆された。

## 代謝及び消失

アリピプラゾールは主として脱水素化, 水酸化, N-脱アルキル化の 3 種の代謝経路により代謝される。in vitro 試験では CYP3A4 及び CYP2D6 により脱水素化及び水酸化され, CYP3A4 により N-脱アルキル化される。全身循環血液中では主としてアリピプラゾールが検出される。定常状態では, 活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの血漿中 AUC はアリピプラゾールの血漿中 AUC の約 40% であった。

約 8% の白人が CYP2D6 による代謝能を保有しておらず, 低代謝能遺伝子型(PM)に分類され, 残りは高代謝能遺伝子型(EM)に分類される。PM は EM に比べ, アリピプラゾールの曝露量が約 80% 多く, 活性代謝物の曝露量が約 30% 少ない。その結果, 活性体全体の曝露量は約 60% 多くなる。EM がキニジンのような CYP2D6 阻害薬を ABILIFY と併用すると血漿中のアリピプラゾールの曝露量が 112% 多くなるため, 用量調整の必要がある(使用上の注意: 薬物相互作用参照)。経口投与後のアリピプラゾールの平均消失半減期は EM 及び PM でそれぞれ 75 及び 146 時間である。アリピプラゾールは CYP2D6 代謝経路を阻害又は誘導しない。

[<sup>14</sup>C]で標識したアリピプラゾールを単回経口投与した場合, 投与された放射活性の約 25% 及び 55% がそれぞれ尿中及び糞中に検出された。尿中に排泄された未変化体は投与量の 1% 未満, 糞中から回収された未変化体は経口投与量の約 18% であった。

## 特殊集団

一般的に, 患者の年齢, 性別, 人種, 喫煙状況, 肝機能, 腎機能によって ABILIFY の用量を調整する必要はない(用法・用量: 特殊集団における用量参照)。特殊集団におけるアリピプラゾールの薬物動態は下記の通りである。

### 肝障害

種々の程度の肝硬変(Child-Pugh 分類のクラス A, B 及び C) 患者に対する単回投与試験(アリピプラゾール 15 mg)において, アリピプラゾールの AUC は, 健常人に比べて軽度の肝障害のある患者では 31% 増加, 中等度では 8% 増加, 重度では 20% 減少した。この差はいずれも用量調整を必要とするものではない。

### 腎障害

重度の腎障害のある患者(クレアチニンクリアランス <30 mL/分)にアリピプラゾール 15 mg を単回経口投与した場合, アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの C<sub>max</sub> はそれぞれ 36% 及び 53% 増加したが, アリピプラゾールの AUC は 15% 減少, デヒドロアリピプラゾール

の AUC は 7% 増加した。未変化体とデヒドロアリピプラゾールの腎排泄はともに投与量の 1% 未満であり、腎障害のある患者で用量調整の必要はない。

#### 高齢者

標準的な単回投与薬物動態試験 (アリピプラゾール 15 mg 単回投与) において、アリピプラゾールのクリアランスは、高齢者(65 歳以上)の方が若年成人(18 ~ 64 歳)よりも 20% 低かった。しかし統合失調症患者のポピュレーションファ - マコキネティックス解析において、年齢による影響は認められず、反復投与後のアリピプラゾールの薬物動態は、高齢患者と若年健康成人で類似しているようであった。高齢者での用量調整は推奨しない(**枠囲みの警告、警告：痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇、及び使用上の注意：高齢者参照**)。

#### 性別

アリピプラゾール及びその活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC は男性よりも女性の方が 30 ~ 40% 高く、アリピプラゾールのみかけの経口クリアランスは女性の方が低い。この差の大部分は男女間の体重差(25%)で説明できる。男女間での用量調整は推奨しない。

#### 人種

アリピプラゾールの薬物動態に関する人種の影響を検討する特別な薬物動態試験は実施していないが、ポピュレーションファ - マコキネティックス解析において人種に関連した臨床的意義のある差は認められなかった。人種による用量調整は推奨しない。

#### 喫煙状況

ヒト肝酵素を用いた *in vitro* 試験において、アリピプラゾールは CYP1A2 で代謝されず、直接グルクロン酸抱合も受けない。したがって喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響しない。*in vitro* の結果と一致して、ポピュレーションファ - マコキネティックス解析においても喫煙者と非喫煙者間で有意差は認められなかった。喫煙状況による用量調整は推奨しない。

### 薬物相互作用

#### ABILIFY に対する他剤の影響

アリピプラゾールは CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 又は CYP2E1 で代謝されず、また直接グルクロン酸抱合を受けないことから、これらの代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤や、喫煙のような他の因子と相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

CYP3A4 及び CYP2D6 の両方がアリピプラゾールの代謝に関与する。CYP3A4 を誘導する薬剤(例、カルバマゼピン)はアリピプラゾールのクリアランスを増加させ、血中濃度を低下させる可能性がある。CYP3A4 阻害薬(例、ケトコナゾール)又は CYP2D6 阻害薬(例、キニジン、フルオキセチン、パロキセチン)はアリピプラゾールの消失を抑制し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

#### 他剤に対する ABILIFY の影響

アリピプラゾールがチトクローム P450 により代謝される薬剤と、临床上重要な薬物動態学的相互作用を起こす可能性は低い。*in vivo* 試験において、アリピプラゾールの 10 ~ 30 mg/日投与

は、CYP2D6(デキストロメトर्फアン)、CYP2C9(ワルファリン)、CYP2C19(オメプラゾール、ワルファリン)及びCYP3A4(デキストロメトर्फアン)による代謝に有意な影響を及ぼさなかった。また *in vitro* において、アリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾールがCYP1A2を介する代謝に影響する可能性も認められなかった(使用上の注意:薬物相互作用参照)。

アリピプラゾールは下記の薬剤との間に臨床上重要な相互作用を示さなかった:

**ファモチジン:**アリピプラゾール(15 mg 単回投与)を強力な胃酸分泌抑制剤であるH<sub>2</sub>拮抗剤ファモチジン(40mg 単回投与)と併用すると、アリピプラゾールの溶解度が下がり吸収速度が低下するため、アリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾールのC<sub>max</sub>がそれぞれ37%及び21%、吸収量(AUC)が13%及び15%減少した。ファモチジンと併用する場合、アリピプラゾールの用量を調整する必要はない。

**バルプロ酸:**バルプロ酸(500~1500 mg/日)とアリピプラゾール(30 mg 単回投与)を併用した場合、定常状態においてアリピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCが25%低下した。バルプロ酸と併用する場合、アリピプラゾールの用量を調整する必要はない。

**リチウム:**リチウムは、血漿蛋白に結合せず、代謝されずに、ほとんど未変化体として尿中に排泄されるため、アリピプラゾールがリチウムと相互作用を起こす可能性は低い。リチウムの治療用量(1200~1800 mg/日)をアリピプラゾール(30 mg/日)と21日間併用した場合、アリピプラゾールとその活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの薬物動態に臨床上意義のある変化はみられなかった(C<sub>max</sub>及びAUCの増加は20%未満)。リチウムと併用する場合、アリピプラゾールの用量を調整する必要はない。

**デキストロメトर्फアン:**10~30 mg/日のアリピプラゾールの14日間投与は、CYP2D6活性に依存することが知られている代謝経路である、デキストロメトर्फアンの主代謝物デキストロファンへのO-脱アルキル化に影響を及ぼさなかった。またCYP3A4活性に依存することが知られている代謝経路である、デキストロメトर्फアンの代謝物3-メトキシモर्फアンへのN-脱メチル化にも影響はみられなかった。アリピプラゾールと併用する場合、デキストロメトर्फアンの用量を調整する必要はない。

**ワルファリン:**10 mg/日のアリピプラゾールの14日間投与は、R-及びS-ワルファリンの薬物動態又は薬理学的エンドポイントであるINR(International Normalized Ratio)に影響がみられなかったことから、アリピプラゾールがCYP2C9及びCYP2C19を介する代謝又は高度に蛋白結合したワルファリンの結合性に臨床上重要な影響を及ぼさないことが示唆された。アリピプラゾールと併用する場合、ワルファリンの用量を調整する必要はない。

**オメプラゾール:**健常人において、10 mg/日のアリピプラゾールの15日間投与は、CYP2C19の基質であるオメプラゾール20mg 単回投与の薬物動態に影響を及ぼさなかった。アリピプラゾールと併用する場合、オメプラゾールの用量を調整する必要はない。

## 臨床試験

### 統合失調症

統合失調症治療における ABILIFY の有効性は、主として統合失調症に関する DSM-III/IV 基準に合致する急性増悪期入院患者を対象とした 4 つの短期 (4 週及び 6 週)、プラセボ対照試験において検討された。4 試験中 3 試験は、アリピプラゾールとプラセボ間で差が認められたが、最も規模の小さい 1 試験のみ差が認められなかった。このうち 3 試験では、リスペリドン (1 試験) 又はハロペリドール (2 試験) が実薬対照として用いられているが、ABILIFY と実薬対照を比較するようデザインされた試験ではなかった。

効果が認められた 3 試験では、精神学的徴候や症状を評価するために 4 種の主要評価尺度が用いられた。陽性及び陰性症状評価尺度 (PANSS) は、統合失調症に対する薬物治療の有効性を評価するために用いられる多項目の総合精神病理評価尺度である。PANSS 陽性サブスケールは、統合失調症に関係する 7 種の陽性症状 (妄想, 概念の統合障害, 幻覚による行動, 興奮, 誇大性, 猜疑心/被害妄想, 敵意) を点数化した PANSS 項目のサブセットである。また PANSS 陰性サブスケールは、統合失調症に関係する 7 種の陰性症状 (情動の平板化, 情動的引きこもり, 疎通性の障害, 受動性/意欲低下による社会的引きこもり, 抽象的思考の困難, 会話の自発性と流暢さの欠如, 常同的思考) を点数化した PANSS 項目のサブセットである。全般印象評価尺度 (CGI) は、統合失調症の症状に精通している熟達した観察者の、患者の全般的臨床状態に関する印象を反映したものである。

2 種の固定用量の ABILIFY (15 又は 30 mg/日) と ハロペリドール (10 mg/日) をプラセボと比較する 4 週投与試験 (n=414) において、ABILIFY は両用量とも PANSS トータルスコア, PANSS 陽性サブスケール, 及び CGI-重症度スコアにおいてプラセボよりも優れていた。また 15mg は PANSS 陰性サブスケールにおいて、プラセボよりも優れていた。

2 種の固定用量の ABILIFY (20 又は 30 mg/日) とリスペリドン (6 mg/日) をプラセボと比較する 4 週投与試験 (n=404) において、ABILIFY は両用量とも PANSS トータルスコア, PANSS 陽性サブスケール, PANSS 陰性サブスケール及び CGI-重症度スコアにおいてプラセボよりも優れていた。

3 種の固定用量の ABILIFY (10, 15 又は 20 mg/日) をプラセボと比較する 6 週投与試験 (n=420) において、ABILIFY は 3 用量とも PANSS トータルスコア, PANSS 陽性サブスケール, PANSS 陰性サブスケール及び CGI-重症度スコアにおいてプラセボよりも優れていた。

4 番目の ABILIFY (5 ~ 30 mg/日) とハロペリドール (5 ~ 20 mg/日) をプラセボと比較する 4 週投与試験 (n=103) では、精神病に対する薬物治療の有効性を評価するために伝統的に用いられてきた多項目の総合精神病理評価尺度である簡易精神症状評価尺度 (BPRS) 及び CGI-重症度スコアに基づくレスポナーの解析 (この試験の主要アウトカム) において、ハロペリドールはプラセボよりも優れていた。ABILIFY は CGI-重症度スコアに基づくレスポナーの解析においてのみプラセボと差が認められた。

以上より、1 日用量 15mg, 20mg 及び 30mg の有効性は各用量とも 2 つの試験において、10mg の有効性は 1 つの試験において確立された。いずれの試験においても、高用量群が最低用量群よりも優れているという根拠は示されなかった。

サブグループの解析において、年齢、性別又は人種による明らかな奏効率の差は認められなかった。

他の抗精神病薬で3ヶ月以上病状の安定していた統合失調症 DSM- 基準に合致する入院患者或いは外来患者 310 名を長期試験に組み入れた。それまでの抗精神病薬の投与を中止した後、患者を ABILIFY15mg 群或いはプラセボ群に無作為に割り付け、26 週まで再発について観察した。二重盲検期間内の再発は、CGI 改善度スコア 5（軽度悪化）以上、PANSS 敵意或いは非協調性スコア 5（やや重度）以上、或いは PANSS トータルスコアの 20%以上増加と定義された。26 週間の観察期間中において、ABILIFY15mg 群の患者が再発までに要した時間はプラセボ群に比べ有意に長かった。

## 双極性障害

急性躁病エピソード治療における ABILIFY の有効性は、双極 I 型障害の躁病エピソード或いは混合性エピソードの DSM- 基準に合致する入院患者を対象とした 3 週間プラセボ対照試験の 2 試験において確立された（1 試験では、プラセボ群患者の 21%、ABILIFY 群患者の 42%で 2 週間を超えるデータが得られた）。これらの試験には精神病像を有する又は有さない患者、急速交代型又は急速交代型でない患者が含まれている。

躁的症状の主要評価として、ヤング躁病評価尺度（Y-MRS）を用いた。これは躁病の症状の程度を評価するために伝統的に用いられてきた 11 項目（易怒性、破壊的/攻撃的行動、睡眠、気分高揚、会話、活動の増加、性的関心、言語/思考障害、思考内容、身なり、病識）からなる臨床医のつける評価尺度であり、0（躁的特徴がない）から 60（最高点）の範囲で評価する。重要な副次的評価としては全般印象評価尺度双極性障害版(CGI-BP)を用いた。

ABILIFY の 15 又は 30mg/日、1 日 1 回（開始用量：30mg/日）服用を検討した 3 週間プラセボ対照試験で効果が認められた 2 試験（268 例、248 例）では、ABILIFY は Y-MRS トータルスコアの減少、CGI-BP 重症度スコア（躁病）においてプラセボよりも優れていた。

最も新しいエピソードが躁病または混合性である双極 I 型障害（DSM-IV）で、非盲検下に ABILIFY を投与され、病状が安定した後、臨床効果が 6 週間以上維持された患者を対象とした試験が実施された。この試験の第一相は、入院患者及び外来患者を対象にした非盲検下での ABILIFY（15 又は 30 mg/日、開始用量：30 mg/日）投与による安定化期であり、臨床的に安定した後 6 週間以上連続してそれが維持されていることを確認した。次いで 161 例の外来患者を無作為に ABILIFY（安定維持期の最終と同じ投与量）又はプラセボに割り付け、躁病又はうつ病の再発を二重盲検法にて検討した。無作為化割り付け期において、この試験の主要評価指標である躁病又はうつ病の再発までの期間で ABILIFY はプラセボに比し優れていた。これらの再発の大部分はうつ病症状よりむしろ躁病症状であった。双極 I 型障害患者において ABILIFY がうつ病発現までの期間を遅らせる効果があるのか判断するだけの十分なデータはない。

サブグループの解析において、年齢及び性別による明らかな奏効率の差は認められなかったが、人種による差を適切に評価するためには各人種の患者数が不十分であった。

## 効能・効果

### 統合失調症

ABILIFY は統合失調症の治療に用いられる。統合失調症治療における ABILIFY の有効性は、統合失調症の入院患者を対象とした短期（4 及び 6 週）（の管理された）試験において確立されている（臨床薬理：臨床試験参照）。

他の抗精神病薬で 3 ヶ月以上病状が安定していた統合失調症患者において、それまでの抗精神病薬の投与を中止した後 ABILIFY15mg/日を投与して 26 週まで再発について観察したプラセボ対照試験において、ABILIFY の病状の安定化維持に対する有効性が認められた（臨床薬理：臨床試験参照）。ABILIFY の長期使用を選択した医師は、個々の患者における長期有用性を定期的に再評価すること（用法・用量参照）。

### 双極性障害

ABILIFY は双極性障害に伴う急性躁病エピソード及び急性混合性エピソードの治療に用いられる。

ABILIFY の有効性は、双極 1 型障害の DSM- 基準に合致し、精神病像を有する又は有さない、急性躁病エピソード或いは急性混合性エピソードがある入院患者を対象とした 2 つのプラセボ対照試験（3 週）において確立されている（臨床薬理：臨床試験参照）。最も新しいエピソードが躁病または混合性で、病状が安定化され、それが 6 週間以上維持された、双極 I 型障害の患者において、ABILIFY はその効果を維持することが、プラセボ対照二重盲検試験にて証明された。二重盲検法での無作為化割付け期に入る前に、患者は ABILIFY により臨床的に安定化し、連続 6 週間以上安定な状態で維持されていた。この 6 週間の維持相に続いて、患者はプラセボか ABILIFY に無作為に割付けられ、再発について検討された（臨床薬理：臨床試験参照）。6 週間を超えて ABILIFY を使用することを選択した医師は、個々の患者における長期有用性を定期的に再評価すること（用法・用量参照）。

### 禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には ABILIFY を投与しないこと。

### 警告

**痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇**



非定型抗精神病薬を投与されている痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者において、プラセボと比較して死亡リスクの上昇が認められている。Abilify（アリピプラゾール）は痴呆に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない。（枠囲みの警告参照）

### 悪性症候群 (NMS)

アリピプラゾールを含む抗精神病薬の投与に伴う、悪性症候群 (NMS) と呼ばれることもある致死的な恐れのある複合症状が報告されている。世界中で実施された市販前臨床試験において NMS の可能性のある症例がアリピプラゾール投与中に 2 例発現した。NMS の臨床症状としては、過高熱、筋強剛、精神症状の変化及び自律神経失調（脈拍又は血圧の変動、頻脈、発汗及び不整脈）がある。さらに CPK の上昇、ミオグロビン尿症（横紋筋融解症）及び急性腎不全が発現することもある。

この症候群の患者の診断学的評価は複雑である。正確に診断するには、重篤な疾患（例えば肺炎、全身性感染症など）及び未治療又は不適切に治療された錐体外路系症状 (EPS) の臨床所見を呈する症例を除外することが重要である。鑑別診断におけるその他の重要な考慮事項として、中枢性抗コリン毒性、熱射病、薬物性発熱、原発性中枢神経系疾患などがある。

NMS の管理として: 1) 抗精神病薬及び併用療法に必須でない薬剤は直ちに中止し; 2) 症状の集中治療及び医学的モニタリングを行い; さらに 3) 合併している重篤な医学的問題に関して特別な治療法がある場合はその治療を行うべきである。単純 NMS に対する特異的な薬物治療方法について一般的な合意事項はない。

NMS から回復した後に抗精神病薬の治療を要する患者への薬物の再投与は慎重に考慮すべきである。NMS の再発が報告されているので、このような患者については慎重にモニターすること。

### 遅発性ジスキネジア

抗精神病薬を投与されている患者には不可逆的で不随意的な運動障害が発現する恐れがある。この症状の罹患率は高齢者、特に高齢の女性で最も高いようであるが、抗精神病薬の投与開始時に、罹患率をもとにこの症状を発現しそうな患者を予測することはできない。遅発性ジスキネジアを惹起する可能性が抗精神病薬間で異なるかどうかは不明である。

遅発性ジスキネジアを起こすリスクやその症状が不可逆になる可能性は、抗精神病薬の投与期間、累積投与量が増すにつれて増加すると考えられている。しかしながら、頻度ははるかに低いが、低用量を比較的短期間投与した場合でも症状が発現することもある。

抗精神病薬の投与を中止すれば、症状は一部又は完全に寛解することもあるが、遅発性ジスキネジアの確立した治療法は知られていない。しかし、抗精神病薬の投与によりその徴候や症状を抑制（部分的に抑制）することがあるため、疾患の進行をマスクする恐れがある。遅発性ジスキネジアの長期経過に及ぼす症状抑制の効果は不明である。

これらのことを勘案して、遅発性ジスキネジアの発現を最低限に抑えるような方法で ABILIFY を処方すること。一般的に抗精神病薬の長期投与は (1) 過去に抗精神病薬が奏効し、かつ (2) 同等の効果を有し副作用の少ない代替治療がないか適切でない慢性疾患に罹っている患者に限定す

ること。長期投与を要する患者には、満足すべき臨床効果が得られる最低用量及び最短治療期間を模索し、継続投与の必要性を定期的に再評価すること。

ABILIFY 服用中の患者に遅発性ジスキネジアの徴候や症状が発現した場合は投薬中止を考慮すること。しかしその症状があっても ABILIFY 投与を必要とする患者もいるかもしれない。

### 痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の有害事象

痴呆に関連する精神病症状に対するプラセボ対照臨床試験（可変用量 2 試験，固定用量 1 試験）において、アリピプラゾールを投与された患者（平均年齢：84 歳；範囲：78-88 歳）で、死亡例を含む脳血管性の有害事象（脳卒中，一過性脳虚血発作など）の発現率の上昇が認められた。このうち固定用量試験では、アリピプラゾールを投与された患者で脳血管性の有害事象に関して統計学的に有意な用量反応関係が認められた。なおアリピプラゾールは、痴呆に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない（**枠囲みの警告，警告：痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇，及び使用上の注意：合併症のある患者への使用：高齢のアルツハイマー型痴呆に伴う精神病患者における経験 参照**）。

### 高血糖・糖尿病

非定型抗精神病薬投与の患者において高血糖の症例報告があり、一部には、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡を伴う顕著な症例、或いは死亡にいたる症例も報告されている。ABILIFY を投与された患者における高血糖の報告は少ない。ABILIFY 投与の患者が少数であるが、この限られた使用経験が、報告症例数が少ないことの唯一の理由であるかは不明である。統合失調症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があること、そして一般人口における糖尿病の発現率が上昇していることより、非定型抗精神病薬使用とグルコース値異常との関係の判定は複雑である。こうした事情から、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ない。しかし、ABILIFY を含まない複数の疫学的調査では、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を示唆している。これらの調査の実施時に ABILIFY は販売されておらず、ABILIFY がこのリスク上昇に関連するかは不明である。非定型抗精神病薬の投与患者における高血糖に関連する有害事象が発現する正確なリスク評価は得られていない。

糖尿病と診断され非定型抗精神病薬の投与を開始した患者については、グルコース値のコントロールが悪化していないか定期的にモニターすること。糖尿病の危険因子（例、肥満、糖尿病の家族歴）があり非定型抗精神病薬の投与を開始した患者については、投与開始時及び投与中定期的に空腹時血糖値を測定すること。非定型抗精神病薬を投与している全患者について、多飲、多尿、多食、脱力感などの高血糖の症状がないかモニターすること。非定型抗精神病薬の投与中に高血糖症状を呈した患者については、空腹時血糖値を測定すること。非定型抗精神病薬の投与を中止すると高血糖が回復した例もある。しかし、発現の原因と疑われる薬剤の投与中止後も、引き続き抗糖尿病治療を必要とする患者もいる。

## 使用上の注意

### 一般的注意

#### 起立性低血圧

アリピプラゾールは、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アンタゴニスト作用により起立性低血圧を起こす可能性がある。統合失調症に対する5つの短期プラセボ対照試験(926例)における起立性低血圧に関連した事象の発現率は、起立性低血圧(プラセボ1%、アリピプラゾール1.9%);起立性頭部ふらふら感(プラセボ1%、アリピプラゾール0.9%);及び失神(プラセボ1%、アリピプラゾール0.6%)であった。双極性躁病に対する短期プラセボ対照試験(597例)における起立性低血圧に関連した事象の発現率は、起立性低血圧(プラセボ0%、アリピプラゾール0.7%);起立性頭部ふらふら感(プラセボ0.5%、アリピプラゾール0.5%);及び失神(プラセボ0.9%、アリピプラゾール0.5%)であった。

臨床的に意味のある起立性血圧低下(仰臥位から立位になったときに収縮期血圧が少なくとも30 mmHg低下した場合と定義)の発現率に、アリピプラゾールとプラセボで統計学的に有意な差はなかった(統合失調症患者:アリピプラゾール14%、プラセボ12%、及び双極性躁病患者:アリピプラゾール3%、プラセボ2%)。

循環器疾患(心筋梗塞又は虚血性心疾患の病歴、心不全又は伝導障害)又は脳血管疾患の既往を持つ患者や、低血圧を起こしやすい状況(脱水、循環血液量減少、降圧薬投与)にある患者にはアリピプラゾールを慎重に投与すること。

#### 痙攣

短期プラセボ対照試験においてアリピプラゾールを投与された統合失調症患者の0.1%(1/926)に痙攣が発現した。双極性躁病患者に対する短期プラセボ対照試験においてアリピプラゾールを投与された患者の0.3%(2/597)、プラセボを投与された患者の0.2%(1/436)に痙攣が発現した。他の抗精神病薬と同様、痙攣の既往のある患者又は痙攣の閾値を低下させるような状態、例えばアルツハイマー型痴呆の患者には慎重に投与すること。65歳以上の患者は痙攣の閾値を低下させるような状態に陥りやすい可能性がある。

#### 認知・運動障害の可能性

統合失調症に対する短期プラセボ対照試験において、プラセボを投与された8%、ABILIFYを投与された11%の患者で傾眠が報告され、ABILIFYを投与された0.1%(1/926)の患者が傾眠により試験を中止した。双極性躁病に対する短期プラセボ対照試験において、プラセボを投与された7%、ABILIFYを投与された14%の患者で傾眠が報告されたが、傾眠により試験を中止した患者はいなかった。傾眠の発現率の上昇はプラセボに比べあまり大きくないが、他の抗精神病薬と同様、ABILIFYは判断、思考又は運動能力を損なう恐れがある。ABILIFY治療の影響がないことが確認できるまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作をしないよう患者に注意すること。

#### 体温調節

抗精神病薬の投与により深部体温低下能が障害されるため、例えば激しい運動、高温曝露、抗コリン作用をもつ薬剤の併用、脱水状態など深部体温を上昇させるような状況に陥る恐れのある患者にアリピプラゾールを処方する場合は適切な管理を行うよう指導する。

#### 嚥下障害

抗精神病薬の投与により食道の運動障害や誤嚥が発現する。高齢患者、特に進行したアルツハイマー型痴呆患者の病因・死因として、嚥下性肺炎が多い。嚥下性肺炎のリスクのある患者には、アリピプラゾールや他の抗精神病薬は慎重に用いること（使用上の注意：合併症のある患者への使用参照）。

#### 自殺

精神病患者及び双極性障害患者は自殺企図の恐れがあるので、リスクの高い患者については投与中十分に観察を行うこと。過量投与のリスクを低下させるため、適切な管理とともに、ABILIFY を処方する際は最小限に留めること。

#### 合併症のある患者への使用

特定の全身性疾患（臨床薬理：特殊集団：腎障害及び肝障害参照）を合併している患者に対する ABILIFY の臨床経験は限られたものである。

ABILIFY は心筋梗塞や不安定な心疾患に最近罹患したことのある患者において十分に検討又は投与されていない。これらの疾患と診断された患者は市販前臨床試験からは除外された。

#### 高齢のアルツハイマー型痴呆に伴う精神病患者における経験

高齢（938例；平均年齢82.4歳；範囲：56～99歳）のアルツハイマー病痴呆に伴う精神病患者を対象としたアリピプラゾールの10週間プラセボ対照試験の3試験において、発現率5%以上でプラセボよりも発現率が2倍以上高かった試験治療下での有害事象は、無力症（プラセボ3%、アリピプラゾール8%）、傾眠（プラセボ3%、アリピプラゾール9%）、及び尿失禁（プラセボ1%、アリピプラゾール5%）であった。

痴呆に伴う精神病患者の治療における ABILIFY の有効性と安全性は確立されていない。医師がこのような患者に ABILIFY 投与を選択した場合は、特に事故による外傷や誤嚥につながる恐れがあるので、嚥下困難や過度の傾眠の発現について持続的な監視を行うこと。**（枠囲みの警告及び警告：痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇、及び痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の有害事象参照）**

#### 患者への情報

医師は下記の事項について ABILIFY を処方する患者と協議するよう勧告されている：

#### 認知能・運動能の障害

アリピプラゾールは判断、思考又は運動能を損なう恐れがあるので、アリピプラゾール投与の影響がないことが確認できるまでは、自動車の運転等危険を伴う機械を操作しないよう患者に注意すること。

## 妊娠

ABILIFY 投与中に妊娠した場合又は妊娠を希望する場合は、医師にその旨連絡するよう患者を指導すること。

## 授乳

ABILIFY 服用中は乳児への授乳を避けるよう患者を指導すること。

## 併用薬

医療用又は一般用医薬品を服用している又はする予定がある患者は、相互作用の可能性があるため、医師にその旨連絡するよう指導すること。

## アルコール

ABILIFY を服用中はアルコールを避けるよう患者を指導すること。

## 高温及び脱水

過度に熱に曝されることや脱水を避けるために適切な配慮をするよう患者を指導すること。

## 糖分

ABILIFY 経口液剤には 1mL あたりショ糖 400mg 及びフルクトース（果糖）200mg が含まれていることを患者に指導すること。

## 薬物相互作用

アリピプラゾールが主として中枢神経系に作用することを考慮して、ABILIFY と他の中枢作用薬及びアルコールを併用する場合は注意すること。 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体拮抗作用によりある種の降圧薬の作用を増強する可能性がある。

## ABILIFY に対する他剤の影響

アリピプラゾールは CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 又は CYP2E1 の基質ではなく、直接グルクロン酸抱合を受けないことから、これらの代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤や、喫煙のような他の因子と相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。

CYP3A4 及び CYP2D6 の両方がアリピプラゾールの代謝に関与する。CYP3A4 を誘導する薬剤（例、カルバマゼピン）はアリピプラゾールのクリアランスを増加させ、血中濃度を低下させる可能性がある。CYP3A4（例、ケトコナゾール）又は CYP2D6（例、キニジン、フルオキセチン、パロキセチン）の阻害薬はアリピプラゾールの消失を抑制し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

**ケトコナゾール:** ケトコナゾール (200 mg/日 14 日間) との併用はアリピプラゾール 15mg 単回投与後のアリピプラゾール 及びその活性代謝物の AUC をそれぞれ 63% 及び 77% 増加させた。高用量(400 mg/日)のケトコナゾールとの併用は検討されていない。ケトコナゾールとアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を常用量の半分に減量すること。他の CYP3A4 の強力な阻害薬(例、イトラコナゾール) も同様の影響があると推定されるので、同様の減量が必要である。CYP3A4 の弱い阻害物質(例、エリスロマイシン、グレープフルーツジュース) につい

ては検討していない。CYP3A4 阻害薬を併用療法からはずす場合は、アリピプラゾールを増量すること。

キニジン：CYP2D6の強力な阻害薬、キニジン (166 mg/日 13 日間)と併用すると、アリピプラゾール 10mg 単回投与後のアリピプラゾールの AUC は 112% 増加したが、活性代謝物 デヒドロアリピプラゾールの AUC は 35%減少した。キニジンとアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を常用量の半分に減量すること。他の CYP2D6 の有意な阻害薬であるフルオキセチン、パロキセチン も同様の影響があると推定されるので、同様の減量が必要である。CYP2D6 阻害薬を併用療法からはずす場合は、アリピプラゾールを増量すること。

カルバマゼピン：CYP3A4 の強力な誘導薬であるカルバマゼピン (200 mg 1日 2回)とアリピプラゾール (30 mg 1日 1回) の併用は、アリピプラゾール 及びその活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC を約 70% 減少させた。アリピプラゾールとカルバマゼピンを併用する場合は、アリピプラゾールの用量を 2 倍に増量し、更なる増量は臨床評価に基づいて行うこと。カルバマゼピンを併用療法からはずす場合は、アリピプラゾールを減量すること。

ファモチジン、バルプロ酸、リチウムは、アリピプラゾールの薬物動態に臨床的に意味のある影響はみられなかった (臨床薬理：薬物相互作用参照)。

#### 他剤に対する ABILIFY の影響

アリピプラゾール がチトクローム P450 酵素により代謝される薬剤の薬物動態に臨床的に重要な相互作用を引き起こす可能性は少ない。in vivo 試験において、10 ~ 30 mg/日のアリピプラゾールは、CYP2D6 (デキストロメトルフアン)、CYP2C9 (ワルファリン)、CYP2C19 (オメプラゾール、ワルファリン)、及び CYP3A4 (デキストロメトルフアン) の基質の代謝に有意な影響を及ぼさなかった。また in vitro において、アリピプラゾール及び デヒドロアリピプラゾールは CYP1A2 を介する代謝を変化させる可能性は示されなかった (臨床薬理：薬物相互作用参照)。

アルコール：健常人の全般的な運動能又は刺激に対する反応に関し、アリピプラゾールとエタノールの併用とプラセボとエタノールの併用の間に有意差はなかった。多くの向精神薬と同様、ABILIFY 服用中はアルコール摂取を避けるよう指導すること。

## がん原性，遺伝毒性，受胎能障害

### がん原性

ICR マウスと Sprague-Dawley (SD) 及び F344 ラットを用いてがん原性試験が実施された。ICR マウスに 1, 3, 10 及び 30 mg/kg/日、F344 ラットに 1, 3 及び 10 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup> 換算でヒトにおける最高推奨用量 [MRHD] のそれぞれ 0.2 ~ 5 及び 0.3 ~ 3 倍) のアリピプラゾールを 2 年間混餌投与した。また SD ラットには 10, 20, 40 及び 60 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup> 換算で MRHD の 3 ~ 19 倍) のアリピプラゾールを 2 年間経口投与した。アリピプラゾールは雄の、マウス及びラットに腫瘍を発生させなかった。雌マウスでは 3 ~ 30 mg/kg/日 (曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 0.1 ~ 0.9 倍及び mg/m<sup>2</sup> 換算で MRHD の 0.5 ~ 5 倍) 混餌投与で下垂体腺腫、乳腺癌、腺棘細胞腫の発現率が上昇した。雌ラットでは 10 mg/kg/日 (曝露量 (AUC) 比較では

MRHD 投与時のヒトの 0.1 倍及び  $\text{mg}/\text{m}^2$  換算で MRHD の 3 倍) 混餌投与で乳腺線維腺腫の発現率が上昇し、60  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  (曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 14 倍及び  $\text{mg}/\text{m}^2$  換算で MRHD の 19 倍) 経口投与で副腎皮質の腺癌の発現率、及び副腎皮質の腺腫/腺癌の合計発現率が上昇した。

げっ歯類における下垂体及び乳腺の増殖性変化は他の抗精神病薬の長期投与後にも認められており、プロラクチンを介するものと考えられている。アリピプラゾールのがん原性試験において血清プロラクチン値は測定されなかったが、雌マウスでは乳腺及び下垂体腫瘍の発現率の上昇がみられた用量で、13 週混餌投与試験において血清プロラクチン値の上昇が認められた。雌ラットでは乳腺腫瘍の発現率の上昇がみられた用量における血清プロラクチン値の上昇は 4 週及び 13 週混餌投与試験ではみられなかった。げっ歯類におけるプロラクチンを介した内分泌腫瘍発生のヒトにおけるリスクとの関連性は不明である。

#### 遺伝毒性

*in vitro* における細菌の復帰変異試験、*in vitro* における細菌の DNA 修復試験、*in vitro* におけるマウスリンパ腫細胞を用いた前進変異試験、*in vitro* におけるチャイニーズハムスター肺 (CHL) 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* におけるマウスの小核試験及びラットの不定期 DNA 合成試験において、アリピプラゾールの遺伝毒性が検討された。アリピプラゾールとその代謝物 (2,3-DCPP) は、*in vitro* における CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、代謝活性化の有無にかかわらず、染色体構造異常を誘発した。代謝物 2,3-DCPP は、CHL 細胞を用いた *in vitro* 試験において、代謝活性化のない条件下で、倍数体数を増加させた。*in vivo* におけるマウスの小核試験において陽性反応が認められたが、これは臨床使用では起こらないと考えられる機序によるものであることが示された。

#### 受胎能障害

雌ラットに 2、6 及び 20  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  ( $\text{mg}/\text{m}^2$  換算でヒトにおける最高推奨用量 [MRHD] の 0.6、2 及び 6 倍) のアリピプラゾールを交配 2 週前から妊娠 7 日まで経口投与した。すべての用量で性周期の乱れ及び黄体数の増加が認められたが、受胎能の障害は認められなかった。6 及び 20  $\text{mg}/\text{kg}$  で着床前死亡が増加し、20  $\text{mg}/\text{kg}$  で胎児の体重が減少した。

雄ラットに 20、40 及び 60  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  ( $\text{mg}/\text{m}^2$  換算で MRHD の 6、13 及び 19 倍) のアリピプラゾールを交配 9 週前から交配期間を通して経口投与した。60  $\text{mg}/\text{kg}$  で精子形成障害、40 及び 60  $\text{mg}/\text{kg}$  で前立腺萎縮が認められたが、受胎能の障害は認められなかった。

## 妊娠

### 妊娠 カテゴリー C

動物試験においてアリピプラゾールは、ラット及びウサギで催奇形性の可能性を含む発生毒性が認められた。

妊娠ラットに 3、10 及び 30  $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$  ( $\text{mg}/\text{m}^2$  換算でヒトにおける最高推奨用量 [MRHD] の 1、3 及び 10 倍) のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。30  $\text{mg}/\text{kg}$  で妊娠期間がわずか

に延長した。胎児の体重減少(30 mg/kg), 停留精巣(30 mg/kg), 骨化遅延(10 及び 30 mg/kg) といった胎児発生のわずかな遅延が認められた。胎児又は出生児の生存に有害な影響はなかった。出生児の体重減少 (10 及び 30 mg/kg), 及び肝横隔膜面結節及び横隔膜ヘルニアの発現率の上昇 (30 mg/kg, ただし, この所見については他の用量群で検討しなかった) がみられた (30 mg/kg で胎児における横隔膜ヘルニアの低頻度の発現もみられた)。出生後は, 10 及び 30 mg/kg で膈開口遅延, 30 mg/kg で生殖関連の障害 (雌出生児への影響を介した可能性の考えられる受胎率, 黄体数, 着床数, 生存胎児数の減少, 及び着床後死亡の増加) がみられた。30 mg/kg で母動物に毒性がみられたが, これらの発生への影響が母動物毒性の二次的な影響であることを示唆する証拠はなかった。

妊娠ウサギに 10, 30 及び 100 mg/kg/日 (AUC 換算で MRHD の 2, 3 及び 11 倍及び mg/m<sup>2</sup> 換算で MRHD の 6, 19 及び 65 倍) のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。100 mg/kg で母体の摂餌量の低下, 流産の増加がみられた。胎児死亡率の上昇 (100 mg/kg), 胎児体重の減少 (30 及び 100 mg/kg), 及び骨格異常 (30 及び 100mg/kg での胸骨分節の融合) 及び骨格の軽度な変異 (100 mg/kg) の発現率の上昇がみられた。

ラットに 3, 10 及び 30 mg/kg/日 (mg/m<sup>2</sup> 換算で MRHD の 1, 3 及び 10 倍) のアリピプラゾールを周産期及び分娩後(妊娠 17 日から分娩後 21 日まで)に経口投与した試験において, 30 mg/kg で軽度な母動物毒性と妊娠期間のわずかな延長が認められた。この用量で, 死産児の増加, 出生児体重の減少 (成体になるまで持続)及び生存率の低下がみられた。

妊婦に対する適切で十分に管理された試験は実施されていない。アリピプラゾールが, 妊婦に投与することで胎児に障害を起こすか否か, あるいは生殖能力に影響するか否かは不明である。妊娠中は, 治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみアリピプラゾールを投与すること。

#### 分娩・出産

ヒトの分娩・出産に対するアリピプラゾールの影響は不明である。

#### 授乳婦

ラットの授乳期にアリピプラゾールを投与すると乳汁中に移行する。アリピプラゾール又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。アリピプラゾール服用中の婦人は授乳を避けることを推奨する。

#### 小児への使用

小児及び思春期の患者における安全性と有効性は確立されていない。

#### 高齢者への使用

市販前臨床試験においてアリピプラゾールを投与された 7951 例の患者のうち, 991 例 (12%) が 65 歳以上, 789 例 (10%) が 75 歳以上であった。991 例中大部分 (88%) がアルツハイマー型痴呆と診断された患者であった。

アリピプラゾールの統合失調症或いは双極性躁病に対するプラセボ対照試験において, 65 歳以上の患者数は若年者と異なる反応を示すか否かを判断するに足る数ではなかった。15mg のア



リピプラゾール単回投与後の薬物動態に年齢の影響はみられなかった。高齢者(65歳以上)におけるアリピプラゾールのクリアランスは、若年成人(18~64歳)に比べて20%減少したが、統合失調症患者のポピュレーションファーマコキネティクス解析において、年齢による影響は認められなかった。

高齢のアルツハイマー病に伴う精神病患者に対する試験において、この患者は若年の統合失調症患者とは異なる耐薬性プロファイルをもつ可能性を示唆された。**(枠囲みの警告及び警告：痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇、及び痴呆に関連する精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の有害事象及び使用上の注意：合併症のある患者への使用参照)**。高齢のアルツハイマー病に伴う精神病患者の治療における ABILIFY の有効性及び安全性は確立されていない。医師がこのような患者に ABILIFY を投与する場合は持続的な監視を行うこと。

## 副作用

精神病患者、双極性躁病、アルツハイマー型痴呆に対する反復投与市販前臨床試験に参加した7951例の患者においてアリピプラゾールの安全性が評価された。アリピプラゾールの曝露量は約5235患者年であった。180日及び1年以上投与された患者は、それぞれ計2280例及び1558例であった。

アリピプラゾール投与の状況及び期間として、二重盲検、対照試験及び非対照オープン試験、入院患者を対象とした試験及び外来患者を対象とした試験、固定用量での試験及び漸増用量での試験、短期試験及び長期試験でのデータが含まれる(カテゴリーの重複あり)。

投与中の有害事象には、自発的に報告された有害事象だけでなく、理学的検査、バイタルサイン、体重、臨床検査及び心電図の結果が含まれる。有害事象は治験担当医自身が選択した用語を用いて記録された。集計の際には、有害事象を発現した症例の割合について意味のある推定を行うために、修正 COSTART 辞書用語を用いて有害事象の報告用語をより少数の標準カテゴリーに分類した。

有害事象の頻度は、試験治療下において以下に列挙するタイプの有害事象を1回以上発現した症例の割合を示す。ベースライン評価の後、投与後に初めて発現又は悪化した事象を、試験治療下での有害事象として判定した。治験担当医の因果関係判定は使用しなかった、すなわち報告された有害事象全てを含めた。

臨床試験に参加した症例とは患者の特徴やその他の因子が異なるため、通常の医療現場で副作用の発現率を予測するために表に示す数字を使用できないことに留意すること。同様に、異なる治療、使用法、治験担当医が関与する臨床試験から得られた数字とこの頻度の比較はできない。しかしながらこの頻度は、処方する医師に、検討した症例群における有害事象の発現率への薬剤やそれ以外の因子の相対的な関与を推定するなんらかの根拠を与えるものである。

統合失調症患者における短期プラセボ対照試験で観察された有害所見

下記の所見は、2 ~ 30 mg/日のアリピプラゾールを投与した5つのプラセボ対照試験(4試験4週, 1試験6週)の集計に基づくものである。

#### 短期プラセボ対照試験において投与中止に至った有害事象

全体として、アリピプラゾール群(7%)とプラセボ群(9%)の間で有害事象により中止した割合に差はなかった。アリピプラゾール群とプラセボ群の間で中止に至った有害事象のタイプも類似していた。

#### 双極性躁病患者における短期プラセボ対照試験で観察された有害所見

下記の所見は、15 或いは 30 mg/日のアリピプラゾールを投与した3週間のプラセボ対照双極性躁病試験の集計に基づくものである。

#### 短期プラセボ対照試験において投与中止に至った有害事象

全体として、双極性躁病患者において、アリピプラゾール群(11%)とプラセボ群(9%)の間で有害事象により中止した割合に差はなかった。アリピプラゾール群とプラセボ群の間で中止に至った有害事象のタイプも類似していた。

#### 双極性躁病患者における短期プラセボ対照試験で比較的良好に観察された有害事象

双極性躁病患者においてアリピプラゾールの使用に伴い比較的良好に観察された有害事象(5%以上の発現率でアリピプラゾール群の発現率がプラセボ群の発現率の少なくとも2倍)を表1に示す。統合失調症の短期投与試験において、これらの基準に合致する有害事象はなかった。

表1：双極性躁病患者の短期プラセボ対照試験で比較的良好に観察された有害事象

有害事象	有害事象が報告された患者の割合(%)	
	アリピプラゾール (n=597)	プラセボ (n=436)
事故による外傷	6	3
便秘	13	6
アカシジア	15	4

#### 短期プラセボ対照試験において2%以上の発現率を示しプラセボよりも発現率の高かった有害事象

統合失調症患者の急性期治療(6週まで)と双極性躁病患者の急性期治療(3週まで)の臨床試験において、アリピプラゾール(2 mg/日以上)を投与した患者の2%以上に発現し、プラセボを投与した患者よりも発現率の高かった有害事象の発現率を小数点以下を四捨五入して表2に示す。

表 2: 短期プラセボ対照試験における試験治療下での有害事象

器官別	有害事象	有害事象が報告された患者の割合 (%) <sup>a</sup>	
		アリピプラゾール (n=1523)	プラセボ (n=849)
全身系			
	頭痛	31	26
	無力症	8	7
	事故による外傷	5	4
	末梢浮腫	2	1
心血管系			
	高血圧	2	1
消化器系			
	嘔気	16	12
	消化不良	15	13
	嘔吐	11	6
	便秘	11	7
	筋骨格系		
	筋肉痛	4	3
精神神経系			
	激越	25	24
	不安	20	17
器官別	有害事象	アリピプラゾール (n=1523)	プラセボ (n=849)
	不眠	20	15
	傾眠	12	8
	アカシジア	12	5
	頭部ふらふら感	11	8
	錐体外路系症状	6	4
	振戦	4	3
	唾液分泌亢進	3	1
呼吸器系			
	咽頭炎	4	3
	鼻炎	4	3
	咳嗽	3	2
特殊感覚			
	霧視	3	1

<sup>a</sup> アリピプラゾール を投与した患者の内、発現率が 2%以上であった有害事象で、プラセボ群の発現率と同等以下であった次の事象は除く: 腹痛, 背部痛, 歯痛, 下痢, 口内乾燥, 食欲不振, 精神病, 筋緊張亢進, 上気道感染, 発疹, 膣炎<sup>†</sup>, 月経困難症<sup>†</sup>

<sup>†</sup>女性患者総数による割合

年齢，性別，人種によるサブグループ解析で有害事象の発現率に明らかな差は認められなかった。

#### 用量依存性のある有害事象

##### 統合失調症

試験治療下での有害事象発現率について，アリピプラゾールの種々の固定用量(2，10，15，20及び30 mg/日)とプラセボを比較した統合失調症患者に対する4試験における用量相関性を検討した。試験毎に層別化した解析で，用量相関性をもつ可能性のある有害事象は傾眠のみで，30 mgでのみ最も顕著であった(プラセボ，7.7%；15 mg，8.7%；20 mg，7.5%；30 mg，15.3%)。

##### 錐体外路系症状

統合失調症の短期プラセボ対照試験で報告された錐体外路系症状の発現率は，アリピプラゾール群で6%，プラセボ群で6%であった。双極性躁病の短期プラセボ対照試験で報告された，アカシジア関連の有害事象を除く，錐体外路系症状関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール群で17%，プラセボ群で12%であった。双極性躁病の短期プラセボ対照試験で報告されたアカシジア関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール群で15%，プラセボ群で4%であった。これらの試験から客観的に集計されたデータは，Simpson Angus 評価尺度(錐体外路系症状)，Barnes アカシジア評価尺度(アカシジア)及び異常不随意運動評価尺度(ジスキネジア)に基づいて集計された。統合失調症試験において客観的に集計されたデータは，Barnes アカシジア評価尺度(アリピプラゾール，0.08；プラセボ，-0.05)を除き，アリピプラゾールとプラセボで差はなかった。双極性躁病試験におけるSimpson Angus 評価尺度及びBarnes アカシジア評価尺度では，アリピプラゾールとプラセボの間で，有意な差がみられた(アリピプラゾール，0.61；プラセボ，0.03及びアリピプラゾール，0.25；プラセボ，-0.06)。異常不随意運動評価尺度においてはアリピプラゾールもプラセボも同様の变化であった。

同様に，統合失調症の長期(26週)プラセボ対照試験においてSimpson Angus 評価尺度(錐体外路系症状)，Barnes アカシジア評価尺度(アカシジア)及び異常不随意運動評価尺度(ジスキネジア)に基づいて客観的に集計されたデータで，アリピプラゾールとプラセボで差はなかった。

##### 臨床検査値異常

通常の血液生化学検査，血液学的検査，尿検査パラメーターで，3から6週間のプラセボ対照試験において，臨床的に問題となりうる変化について，アリピプラゾール群とプラセボ群で医学的に重要な差はなかった。同様に，血液生化学検査，血液学的検査あるいは尿検査値の変動による投与中止の割合もアリピプラゾールとプラセボで差はなかった。

長期(26週)プラセボ対照試験において，アリピプラゾールとプラセボの間で，プロラクチン，空腹時血糖糖，中性脂肪，HDL，LDL，総コレステロール値のベースラインからの平均変化量に医学的に重要な差はなかった。

##### 体重増加

統合失調症の 4 から 6 週間の試験において、アリピプラゾールとプラセボの間で、平均体重増加にわずかな差(それぞれ+0.7 kg 対 -0.05 kg)が、また 7% 以上の体重増加という基準を満たした患者の割合にも差 [アリピプラゾール (8%) 対 プラセボ (3%)] が、みられた。躁病の 3 週間の試験において、アリピプラゾールとプラセボの平均体重増加はそれぞれ 0.0 kg と-0.2 kg であった。7% 以上の体重増加という基準を満たした患者の割合はアリピプラゾールで 3%そしてプラセボで 2%だった。

アリピプラゾールの長期プラセボ対照試験(26 週) において、ベースラインからの平均体重変化と、ベースラインから 7% 以上の体重増加という基準を満たした患者の割合の両方を、ベースラインの BMI により分類した結果を表 3 に示す:

表 3: ベースラインにおける BMI で分類した体重の変化

- 統合失調症治療におけるプラセボ対照試験の安全性解析対象集団 -

	BMI<23		BMI 23 ~ 27		BMI>27	
	プラセボ	アリピプラゾール	プラセボ	アリピプラゾール	プラセボ	アリピプラゾール
ベースラインからの平均体重変化 (kg)	-0.5	-0.5	-0.6	-1.3	-1.5	-2.1
7% 以上体重が増加した患者の割合(%)	3.7%	6.8%	4.2%	5.1%	4.1%	5.7%

アリピプラゾールの長期試験(52 週) において、ベースラインからの平均体重変化と、ベースラインから 7% 以上の体重増加という基準を満たした患者の割合の両方を、ベースラインの BMI により分類した結果を表 4 に示す:

表 4: ベースラインにおける BMI で分類した体重の変化 - 統合失調症治療における実薬対照試験の安全性解析対象集団 -

	BMI<23	BMI 23 ~ 27	BMI>27
ベースラインからの平均体重変化 (kg)	2.6	1.4	-1.2
7% 以上体重が増加した患者の割合(%)	30%	19%	8%

#### 心電図の変化

統合失調症患者或いは双極性躁病患者におけるプラセボ対照試験の集計結果を群間比較したところ、心電図パラメーターで重要と思われる変化を示した患者の割合に、アリピプラゾールとプラセボで有意な差はなかった。心拍数増加の中央値は、プラセボ 1 回/分に対し、アリピプラゾールは 5 回/分であった。

## 臨床試験において観察された追加所見

### 長期二重盲検プラセボ対照試験における有害事象

統合失調症患者を対象とした ABILIFY とプラセボを比較する 26 週間の二重盲検試験において報告された有害事象は、振戦の発現率が高かったこと [ ABILIFY 群 9% ( 13/153 ) に対しプラセボ群 1% ( 2/153 ) ] を除き、短期プラセボ対照試験において報告された有害事象とおおむね一致していた。振戦の大部分は軽度 ( 9/13 が軽度, 4/13 が中等度 ) で、投与初期 ( 9/13 が 49 日以内 ) に発現しており、持続期間が限られていた ( 9/13 が 10 日間以内 ) 。振戦によって ABILIFY の投与を中止した症例は少なかった ( 1% 未満 ) 。さらに長期 ( 52 週 ) 実薬対照比較試験における ABILIFY 群の振戦発現率は 4% ( 34/859 ) であった。双極性障害患者に対する長期試験においても同様の有害事象プロフィールが観察された。

### アリピプラゾールの市販前臨床試験において観察されたその他の有害事象

7951 例の患者のデータベースで、試験の相にかかわらず 2 mg/日以上のアリピプラゾールを反復投与された患者により報告された試験治療下での有害事象 ( 副作用 の項の最初に定義されたもの ) を示す修正 COSTART 用語のリストを下記に示す。表 2 又は副作用 の項の他の部分に既に列挙されている有害事象、警告又は使用上の注意に記載されているもの、用語が一般的過ぎて情報価値のないもの、発現率が 0.05% 以下のもの、急性期死亡につながる恐れがあまりないもの、その他背景事象としてよく起こるもの、薬剤との関連性がないと判断されるものを除いたすべての報告された有害事象を列挙する。アリピプラゾール 投与中に発現した有害事象としても、必ずしもアリピプラゾールにより惹起されたとは限らないことを認識することが重要である。

有害事象は器官別に分類して頻度の高いものから下記の定義にしたがって列挙する: 頻度が高い有害事象とは 100 例中 1 例以上 ( このリストにはプラセボ対照試験の集計でリストされていないものを示す ); 頻度が低い有害事象とは 1000 例中 1 例以上 100 例中 1 例未満; まれな有害事象とは 1000 例中 1 例未満の患者に発現したものとする。

**全身系:** 頻度が高いもの - インフルエンザ症候群, 発熱, 胸痛, ( 頸部, 四肢を含む ) 硬直, 頸部痛, 骨盤痛; 頻度が低いもの - 顔面浮腫, 自殺企図, 倦怠感, 片頭痛, 悪寒, 光線過敏, ( 腹部, 背部, 四肢, 頭部, 顎, 頸部, 舌を含む ) 緊張, 顎痛, 腹部膨満, 腹部腫脹, 胸部絞扼感, 咽喉痛; まれなもの - モニリア症, 頭重, 咽喉絞扼感, メンデルソン症候群, 熱射病

**心臓血管系:** 頻度が高いもの - ( 心室性, 上室性を含む ) 頻脈, 低血圧, 徐脈; 頻度が低いもの - 動悸, 出血, 心不全, 心筋梗塞, 心停止, 心房細動, A V ブロック, Q T 間隔延長, 期外収縮, 心筋虚血, 深部静脈血栓症, 狭心症, 蒼白, 心肺停止, 静脈炎; まれなもの - 脚ブロック, 心房粗動, 血管迷走神経性反応, 心拡大, 血栓性静脈炎, 心肺不全。

**消化器系:** 頻度が高いもの - 嘔気・嘔吐; 頻度が低いもの - 食欲亢進, 嚥下障害, 胃腸炎, 鼓腸, 齧歯, 胃炎, 歯肉炎, 胃腸出血, 痔核, 胃食道逆流, 歯周膿瘍, 便失禁, 直腸出血, 口内炎, 大腸炎, 舌浮腫, 胆嚢炎, 口腔内潰瘍, 口腔内モニリア症, おくび, 宿便, 胆石症; まれなもの - 食道炎, 吐血, 腸管閉塞, 歯肉出血, 肝炎, 消化性潰瘍, 舌炎, メレナ, 十二指腸潰瘍, 口唇炎, 肝腫大, 膵炎

内分泌系: 頻度が高いもの - 甲状腺機能低下症; まれなもの - 甲状腺腫, 甲状腺機能亢進症

血液・リンパ系: 頻度が高いもの - 斑状出血, 貧血; 頻度が高いもの - 低色素性貧血, 白血球増加症, (好中球減少を含む)白血球減少症, リンパ節症, 好酸球増加症, 大球性貧血; まれなもの - 血小板血症, 血小板減少症, 点状出血

代謝・栄養障害: 頻度が高いもの - 体重減少, クレアチン・ホスホキナーゼ増加, 脱水(症); 頻度が高いもの - 浮腫, 高血糖, 高コレステロール血症, 低カリウム血症, 糖尿病, 低血糖, 高脂血症, 血清 GPT 増加, 口渇, BUN 増加, 低ナトリウム血症, 血清 GOT 増加, クレアチニン増加, チアノーゼ, アルカリホスファターゼ増加, ビリルビン血症, 鉄欠乏性貧血, 高カリウム血症, 高尿酸血症, 肥満; まれなもの - 乳酸脱水素酵素増加, 高ナトリウム血症, 痛風, 低血糖反応

筋骨格系: 頻度が高いもの - 筋痙攣; 頻度が高いもの - 関節痛, 筋無力症, 関節症, 骨痛, 関節炎, 筋力低下, 痙縮, 滑液包炎, ミオパシー; まれなもの - 慢性関節リウマチ, 横紋筋融解, 腱炎, 腱鞘炎

精神神経系: 頻度が高いもの - うつ病, 神経過敏, 統合失調性反応, 幻覚, 敵意, 錯乱, 妄想反応, 自殺念慮, 歩行異常, 躁的反応, 妄想, 異常な夢; 頻度が高いもの - 情動不安定, 攣縮, 歯車様固縮, 集中力障害, ジストニー, 血管拡張, 錯感覚, インポテンス, 四肢振戦, 感覚鈍麻, 回転性眩暈, 昏迷, 運動緩慢, 無感情, パニック発作, リビドー減退, 過眠症, ジスキネジー, 躁うつ病性反応, (運動)失調, 幻視, 脳血管発作, 運動減退, 離人症, 記憶障害, 譫妄, 構語障害, 遅発性ジスキネジー, 健忘, 運動亢進, リビドー亢進, ミオクローヌス, 下肢静止不能, ニューロパシー, 不快気分, 運動過多, 脳虚血, 反射亢進, 無動(症), 意識低下, 知覚過敏, 緩慢な思考; まれなもの - 情動鈍麻, 多幸症, 協調運動障害, 注視痙攣, 強迫観念, 筋緊張低下, 頬舌症候群, 反射減退, 現実感消失, 頭蓋内出血

呼吸器系: 頻度が高いもの - 副鼻腔炎, 呼吸困難, 肺炎, 喘息; 頻度が高いもの - 鼻出血, しゃっくり, 喉頭炎, 嚥下性肺炎; まれなもの - 肺水腫, 喀痰増加, 肺塞栓症, 低酸素症, 呼吸不全, 無呼吸, 鼻道乾燥, 咯血

皮膚・付属器: 頻度が高いもの - 皮膚潰瘍, 発汗, 皮膚乾燥; 頻度が高いもの - そう痒症, 小胞水疱性皮疹, ざ瘡, 湿疹, 皮膚の変色, 脱毛症, 脂漏, 乾癬; まれなもの - 斑状丘疹状皮疹, 剥脱性皮膚炎, 蕁麻疹

特殊感覚: 頻度が高いもの - 結膜炎; 頻度が高いもの - 耳痛, ドライアイ, 眼痛, 耳鳴, 白内障, 中耳炎, 味覚変化, 眼瞼炎, 眼出血, 難聴; まれなもの - 複視, 瞬き回数増加, 眼瞼下垂, 外耳炎, 弱視, 羞明

泌尿器・生殖器系: 頻度が高いもの - 尿失禁; 頻度が高いもの - 頻尿, 白帯下, 尿閉, 膀胱炎, 血尿, 排尿困難, 無月経, 陰出血, 射精異常, 腎不全, 陰モニリア症, 尿意切迫, 女性化乳房, 腎結石, アルブミン尿, 乳房痛, 尿道灼熱感; まれなもの - 夜間頻尿, 多尿, 月経過多, 無オオルガスム症, 糖尿, 子宮頸管炎, 子宮出血, 女性乳汁分泌, 尿路結石症, 持続勃起症

## アリピプラゾールの市販後調査において観察されたその他の有害事象

アリピプラゾールの上市以降に受領したアリピプラゾールを服用中の患者における有害事象の自発報告で、薬剤との因果関係がないかもしれないが、上記に記載されていない事象として、アレルギー反応（例えば、アナフィラキシー反応、血管浮腫、喉頭痙攣、そう痒症、蕁麻疹）の稀な発現がある。

## 薬物乱用及び依存性

### 規制薬物分類

ABILIFY (アリピプラゾール) は規制薬物ではない。

### 乱用及び依存性

ヒトにおけるアリピプラゾールの乱用、耐性、身体依存性に関する系統的な検討は行われていない。サルにおける身体依存性試験で、突然の投与中止による退薬症状が認められた。臨床試験で、薬物探索行動はみられなかったが、系統的な観察ではなく、上市後、中枢作用薬の誤用、流用及び/又は乱用の可能性は限られた経験の範囲では予測できない。よって、患者の乱用の既往を慎重に評価し、そのような患者では、ABILIFY の誤用又は乱用の徴候(例えば、耐性の発現、用量の増加、薬物探索行動)について十分な観察を行うこと。

## 過量投与

### ヒトでの経験

臨床試験において、推定 1080mg までのアリピプラゾールを急性に偶発的又は企図的に過量投与した患者が同定されているが、死亡例の報告はない。アリピプラゾールの過量投与で観察された徴候・症状として、悪心、嘔吐、無力症、下痢、傾眠などが含まれる。病院において検査された患者で、バイタルサイン、臨床検査、心電図に臨床的に意義のある有害な変化は観察されなかった。

市販後の経験では、アリピプラゾール単独で 450mg までの用量を過量投与した成人患者で観察された徴候・症状として、頻脈が認められた。さらに小児におけるアリピプラゾール（195mg まで）偶発的過量投与の報告において、医学的に重篤になる恐れのある徴候・症状として、錐体外路症状、一過性の意識消失が認められた。

## 過量投与の管理

アリピプラゾール過量投与の治療に関する特別な情報はない。過量投与した場合は心電図検査を行い、もし QT<sub>c</sub> 間隔が延長している場合は心機能のモニタリングを行うこと。そうでない場合過量投与の管理としては、補助療法、適切な気道確保、酸素吸入、人工呼吸及び症状管理に集中すること。患者が回復するまで十分な観察を行うこと。

**活性炭**： ABILIFY を過量投与した場合、活性炭の早期投与が特にアリピプラゾールの吸収を抑制するのに有用かもしれない。15mg のアリピプラゾール単回経口投与 1 時間後に 50 g の活性炭を投与するとアリピプラゾールの平均 AUC 及び C<sub>max</sub> が 50% 減少した。



*血液透析*：アリピプラゾール過量投与の治療における血液透析の効果に関する情報はないが、アリピプラゾールが血漿蛋白に高度に結合することから、血液透析は過量投与の管理には有用でないと考えられる。

## 用法・用量

### 統合失調症

#### 通常用量

ABILIFY の推奨開始及び目標用量は 10 又は 15 mg/日で、食事時間は考慮せず 1 日 1 回服用する。ABILIFY は 10 ~ 30 mg/日の用量範囲で系統的に検討され、有効であることが示されたが、錠剤投与時にこれらの試験における最低用量の 10 又は 15 mg/日を超える用量が 10 又は 15 mg/日よりも有効であることは示されなかった。定常状態に達するまでに要する期間の 2 週間以内には増量しないこと。

#### 特殊集団における用量

年齢、性別、人種、腎障害又は肝障害の程度により通常用量を調整する必要はない。(臨床薬理：特殊集団参照)。

*CYP3A4 を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する患者における用量調整*：ケトコナゾールをアリピプラゾール と併用する場合は、アリピプラゾール を通常用量の半分に減量すること。また CYP3A4 阻害薬を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を増量すること。

*CYP2D6 を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する患者における用量調整*：キニジン、フルオキセチン、パロキセチンのような CYP2D6 阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する場合は、アリピプラゾール を少なくとも通常用量の半分まで減量すること。また CYP2D6 阻害薬を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を増量すること。

*CYP3A4 を誘導する可能性のある薬剤を服用する患者における用量調整*：カルバマゼピンのような CYP3A4 を誘導する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する場合は、アリピプラゾールの用量を 2 倍 (20 又は 30 mg) に増量すること。更なる増量は臨床評価に基づいて行うこと。またカルバマゼピンを併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を 10~15 mg に減量すること。

#### 維持療法

アリピプラゾールをどのくらいの期間継続投与すべきかという質問に答える十分な証拠は得られていないが、他の抗精神病薬で 3 ヶ月以上病状の安定していた統合失調症患者において、それまでの抗精神病薬の投与を中止した後 ABILIFY15mg/日を投与して 26 週まで再発の有無を観察した系統的評価によりこのような維持療法の効果が示された (臨床薬理：臨床試験参照)。維持療法の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

## 他の抗精神病薬からの切り替え

他の抗精神病薬から ABILIFY に切り替えるべき又は他の抗精神病薬と併用すべき統合失調症患者を特定するために系統的に収集したデータはない。一部の統合失調症患者では、それまでの抗精神病薬を直ちに中止すべきであり、多くの患者では徐々に中止する方が適切であるかもしれない。全ての患者で抗精神病薬投与が重なる期間を最短にすること。

## 双極性障害

### 通常用量

臨床試験における開始用量は 30 mg を 1 日 1 回であった。錠剤投与時に 1 日用量 30mg での有効性が認められた。忍容性の評価に基づき約 15%の患者は 15mg まで減量した。臨床試験では、30 mg/日を超える用量の安全性については検討されていない。

### 特殊集団における用量

特殊集団における用量は用法・用量：統合失調症を参照。

### 維持療法

アリピプラゾールをどのくらいの期間継続投与すべきかという質問に答える十分な証拠は得られていないが、ABILIFY 錠剤（15 又は 30mg/日、開始用量：30mg/日）により病状が連続 6 週間以上安定した双極型障害患者を ABILIFY 錠剤投与群（15 又は 30mg/日）或いはプラセボ投与群に無作為に割り付け、再発状況をモニターした結果、このような維持療法における有益性が認められた（臨床薬理：臨床試験参照）。初期に得られた反応の維持及び新たな躁病エピソードを予防するため、躁病に対し急性の反応が得られた後も薬物治療の継続が望ましいことが一般的に認められているが、そのような（6 週間を超える）より長期間の治療におけるアリピプラゾールの使用を支持するような系統だった結果は得られてない。

### 経口液剤

5, 10, 15, 20mg の錠剤の代わりに経口液剤を mg 単位で投与する。錠剤 25mg までは mg 単位で液剤投与が錠剤投与の代わりとなる。30mg の錠剤を投与されている患者は 25mg の液剤を投与すること（臨床薬理：薬物動態参照）。

### 動物における毒性

アリピプラゾールは、26 週間反復投与毒性試験の 60 mg/kg 及び、2 年投与がん原性試験の 40 及び 60 mg/kg で、アルビノラットに網膜変性を惹起した。40 及び 60mg/kg の用量は mg/m<sup>2</sup> 換算でヒトにおける最高推奨用量(MRHD) の 13 及び 19 倍、MRHD 投与時のヒトにおける曝露量 (AUC) との比較で 7 及び 14 倍に相当する。アルビノマウス及びサルの網膜の検討では網膜変

性を示す知見は認められなかった。この機序をさらに検討するための追加試験は実施されていない。この所見に関するヒトにおけるリスクとの関連性については不明である。

## 供給形態

ABILIFY® (アリピプラゾール) 錠には下記の含量及び包装がある。

ABILIFY 5mg 錠は青色，変形の長方形の錠剤で，片面に“A-007”及び“5”が刻印されている。

30 錠入りボトル	NDC 59148-007-13
100 錠入りブリスター包装	NDC 59148-007-35

10mg ABILIFY 錠は桃色，変形の長方形の錠剤で，片面に“A-008”及び“10”が刻印されている。

30 錠入りボトル	NDC 59148-008-13
100 錠入りブリスター包装	NDC 59148-008-35

15mg ABILIFY 錠は黄色，円形の錠剤で，片面に“A-009”及び“15”が刻印されている。

30 錠入りボトル	NDC 59148-009-13
100 錠入りブリスター包装	NDC 59148-009-35

20mg ABILIFY 錠は白色，円形の錠剤で，片面に“A-010”及び“20”が刻印されている。

30 錠入りボトル	NDC 59148-010-13
100 錠入りブリスター包装	NDC 59148-010-35

30mg ABILIFY 錠は桃色，円形の錠剤で，片面に“A-011”及び“30”が刻印されている。

30 錠入りボトル	NDC 59148-011-13
100 錠入りブリスター包装	NDC 59148-011-35

ABILIFY® (アリピプラゾール) 経口服液剤(1 mg/mL)は目盛り付き経口服用カップと共にチャイルド・レジスタントボトルで提供される。ABILIFY 経口服液剤は下記の通り販売される：

150-mL ボトル	NDC 59148-012-15
------------	------------------

## 保存

### 錠剤

25°C (77°F)で保存; ただし 15°C ~ 30°C (59°F ~ 86°F)までの逸脱は可 [USP 管理室温参照]

### 経口服液剤

冷蔵庫内に 2°C ~ 8°C (36°F ~ 46°F)で保存; 開封した ABILIFY 経口服液剤のボトルは冷蔵庫内に保管し，開封後 6 ヶ月以内に使用する。

錠剤製造: Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, 101-8535 Japan 或いは Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

経口液剤製造: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

流通及び販売: Otsuka America Pharmaceutical, Inc, Rockville, MD 20850 USA

販売: Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

米国特許番号 : 4,734,416 及び 5,006,528



**Bristol-Myers Squibb Company**



**OTSUKA AMERICA  
PHARMACEUTICAL, INC.**

1156731B4 1158571B4 AP4969/04-05 AP4968/04-05

2005年4月更新

© 2005 , Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, 101-8535 Japan