

## 添 付 文 書 (案)

日本標準商品分類番号

871179

劇薬，指定医薬品，処方せん医薬品  
注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

貯法：

- 1.室温保存
- 2.使用の都度キャップをしっかり締めること  
(エビリファイ錠：プラスチックボトル包装品)
- 3.アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること (エビリファイ錠：PTP 包装品)

使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

抗精神病薬  
エビリファイ<sup>®</sup>錠 3 mg  
エビリファイ<sup>®</sup>錠 6 mg  
エビリファイ<sup>®</sup>散 1%

アリピプラゾール製剤

Abilify<sup>®</sup>

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002 年 7 月

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

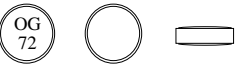
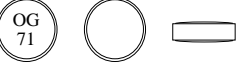
- (1) 昏睡状態の患者 [ 昏睡状態を悪化させるおそれがある。 ]
- (2) バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [ 中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。 ]
- (3) エピネフリンを投与中の患者（「3.相互作用」の項参照）
- (4) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

## 1. 組成

	有効成分	添加物
エビリファイ錠 3 mg	1 錠中にアリピプラゾールを 3 mg 含有	乳糖，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 6 mg	1 錠中にアリピプラゾールを 6 mg 含有	
エビリファイ散 1%	1g 中にアリピプラゾールを 10 mg 含有	乳糖，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，軽質無水ケイ酸

## 2. 性状

	性状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別 コード
エビリファイ錠 3 mg	白色の素錠		6	2.5	約 95	OG72
エビリファイ錠 6 mg	白色の素錠		7	2.7	約 135	OG71
エビリファイ散 1%	白色の散剤					

〔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。

## 《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため，2週間以内に増量しないことが望ましい。（〔薬物動態〕の項参照）
- (2) 本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- (3) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも，新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため，このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

## 〔使用上の注意〕

### 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 心・血管疾患，低血圧又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。〕
- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- (4) 糖尿病及びその既往歴を有する患者，あるいは糖尿病の家族歴，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕（「2. 重要な基本的注意(4)，(5)」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照）
- (5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 眠気，注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (2) 前治療薬からの切り替えの際，興奮，敵意，誇大性等の精神症状が悪化することがあるので，観察を十分に行いながら前治療薬の用量を徐々に減らしつつ，本剤の投与を行うことが望ましい。なお，悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (3) 急性に不安，焦燥，興奮の症状を呈している患者に対し，本剤投与にて十分な効果が得られない場合には，鎮静剤の投与等，他の対処方法も考慮すること。
- (4) 非定型抗精神病薬が投与されている患者において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症例も報告されている。本剤投与中は，多飲，多尿，多食，脱力感等の高血糖の徴候・症状を観察し，糖尿病及びその既往歴を有する患者あるいは糖尿病の家族歴，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者については，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照）

- (5) 本剤の投与に際し，あらかじめ上記(4)の副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，多飲，多尿，多食，脱力感等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。（「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照）
- (6) 体重減少があらわれた場合には，糖尿病の発症・増悪，悪性腫瘍の発生等の合併症も考えられるため，経過を慎重に観察し，体重減少の原因精査などを実施し，適切な処置を行うこと。
- (7) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると，血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので，月経過多，貧血，子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (8) 嚥下障害が発現するおそれがあるので，特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には，慎重に経過を観察すること。

### 3. 相互作用

本剤は，主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。（「薬物動態」の項参照）

#### (1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エピネフリン ボスミン	エピネフリンの作用を逆転させ， 血圧低下を起こすおそれがある。	エピネフリンはアドレナリン作動性， 受容体の刺激剤であり， 本剤の 受容体遮断作用により 受容体刺激作用が優位となり，血 圧降下作用が増強される。

#### (2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体， 麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので，減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン 等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 （〔薬物動態〕の項参照）
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、 ケトコナゾール 等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 （〔薬物動態〕の項参照）
肝代謝酵素（特に CYP3A4） 誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン 等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 （〔薬物動態〕の項参照）

#### 4. 副作用

国内臨床試験において安全性解析の対象となった 743 例中、副作用が 452 例（60.8%）に認められた。主な副作用は、不眠（27.1%）、神経過敏（14.8%）、アカシジア（11.7%）、振戦（手指振戦含む）（10.5%）、不安（9.6%）、体重減少（9.2%）、筋強剛（6.3%）及び食欲不振（6.2%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は CK（CPK）上昇（13.7%）、プロラクチン低下（10.9%）及び ALT（GPT）上昇（7.0%）であった。

##### （1）重大な副作用

##### 1）悪性症候群（Syndrome malin）（0.3%）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。

##### 2）遅発性ジスキネジア 注1)

長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。

##### 3）麻痺性イレウス（0.3%）

腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。

#### 4) アナフィラキシー様症状<sup>注2)</sup>

アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 5) 横紋筋融解症<sup>注2)</sup>

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

#### 6) 糖尿病性ケトアシドーシス<sup>注2)</sup>、糖尿病性昏睡<sup>注2)</sup>

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は多飲、多尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。

注1) 外国の臨床試験において報告 (0.4%) がある。

注2) 外国において市販後自発報告 (頻度不明) がある。

### (2) その他の副作用

#### < 国内臨床試験 >

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系	不眠, 神経過敏, 不安	めまい, 頭痛, 傾眠, うつ病, 幻覚	妄想, リビドー亢進, 痙攣, 昏迷, 自殺企図, 攻撃的反応, 異常思考, 拒食, 独語, 知覚減退, もやもや感, 末梢神経障害, 持続勃起, 失神, 感情不安定, 錯乱, 神経症, 譫妄, 躁病反応, 精神症状
錐体外路症状	アカシジア, 振戦, 筋強剛	流涎, 寡動, 歩行異常, ジストニア (筋緊張異常), ジスキネジア	構音障害, 嚥下障害, からだのこわばり, 口のもつれ, 眼瞼下垂, パーキンソン症候群, 眼球挙上
循環器		頻脈, 低血圧	高血圧, 心悸亢進, 徐脈, 起立性低血圧
消化器	食欲不振	便秘, 悪心, 腹痛, 嘔吐	下痢, 胃炎, 消化不良
血液		赤血球減少, 白血球減少, 白血球増多, 好中球減少, 好中球増多, 好酸球減少, 好酸球増多, 単球減少, 単球増多, リンパ球減少, リンパ球増多, ヘモグロビン低下, ヘマトクリット値低下	貧血, 赤血球増多, 好塩基球減少, 好塩基球増多, 血小板減少, 血小板増多, ヘモグロビン上昇, ヘマトクリット値上昇
内分泌	プロラクチン低下	月経異常	プロラクチン上昇
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇, LDH 上昇, -GTP 上昇, Al-P 上昇	Al-P 低下, LDH 低下, 総ビリルビン上昇, 総ビリルビン低下
腎臓		BUN 上昇, BUN 低下, 蛋白尿, 尿沈渣異常, 尿比重上昇	クレアチニン上昇, 尿糖, 尿ウロビリノーゲン上昇, 尿ビリルビン上昇, 尿中 NAG 上昇, 尿比重低下

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
泌尿器		尿潜血	排尿障害，血尿，膀胱炎，尿閉
過敏症			発疹，光線過敏性反応
代謝異常	CK（CPK）上昇	口渇，コレステロール上昇，コレステロール低下，HDL-コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，リン脂質低下	多飲症，高血糖，水中毒，HDL-コレステロール低下，トリグリセライド低下，CK（CPK）低下
呼吸器			鼻炎，咽頭炎，気管支炎，気管支痙攣，咽喉頭症状
その他	体重減少	倦怠感，体重増加，発熱，脱力感，多汗，総蛋白減少，グロブリン分画異常，ナトリウム低下，カリウム低下，クロール低下	ほてり，熱感，背部痛，肩こり，悪寒，性器出血，胸痛，四肢痛，総蛋白上昇，A/G 上昇，A/G 低下，アルブミン上昇，アルブミン低下，ナトリウム上昇，カリウム上昇，クロール上昇

<外国臨床試験及び外国市販後自発報告><sup>注)</sup>

種類\頻度	10%以上	1～10%	頻度不明 <sup>c</sup>
精神神経系	頭痛 <sup>a</sup> ，不眠 <sup>a</sup>	傾眠 <sup>a</sup> ，頭部ふらふら感 <sup>a</sup>	失神，持続勃起
錐体外路症状		アカシジア <sup>a</sup> ，振戦 <sup>a</sup> ，錐体外路障害(ジストニア，パーキンソン様症状，ジスキネジア) <sup>b</sup>	
循環器		頻脈 <sup>b</sup> ，起立性低血圧 <sup>b</sup>	
消化器		悪心 <sup>a</sup> ，消化不良 <sup>a</sup> ，嘔吐 <sup>a</sup> ，便秘 <sup>a</sup>	膵炎
肝臓			ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇， $\gamma$ -GTP 上昇
過敏症			アレルギー反応，血管浮腫，そう痒症，蕁麻疹
代謝異常			糖尿病，CK（CPK）上昇
その他		脱力感 <sup>a</sup> ，霧視 <sup>a</sup>	発熱，低体温

注) a) 統合失調症に対するプラセボ対照試験において報告された有害事象でアリピプラゾール群

(1079例)とプラセボ群(566例)の発現率の差が1%以上であったもの

b) プラセボ群との発現率の差は1%未満であるが，医学的に重要と判断されたもの

c) 自発報告において認められた副作用のため頻度不明

## 5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

## 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断さ

れる場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。

- (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること〔動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている〕。

## 7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

## 8. 過量投与

徴候，症状：

本剤を過量投与した報告は少ない。外国臨床試験において最高 1080 mg までの急性過量投与が報告されているが，死亡例はない。過量投与の症状として悪心，嘔吐，無力症，下痢，傾眠が報告されている。外国の市販後自発報告において，1260 mg まで服用した成人で嗜眠，傾眠，血圧上昇，頻脈，嘔吐，偶発的に 195 mg まで服用した小児で一過性の意識消失が発現した。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は，補助療法，気道確保，酸素吸入，換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し，心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお，他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

## 9. 適用上の注意

エビリファイ錠3mg，6mg

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

## 10. その他の注意

- (1) 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- (2) げっ歯類（マウス，ラット）のがん原性試験において，乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上，雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において，60 mg/kg/日（最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。
- (3) サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣（泥状，胆砂，胆石）が 4 週間～52 週

間試験の 25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が 39 週間試験の 50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣は本剤由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を越える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1 日目 15 mg/日投与、その後 6 日間 30 mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の 5.6% 以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の 5.4% 以下であった。

- (4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死など）又は感染症（肺炎など）による死亡が多かった。なお、本剤の 3 試験（計 938 例、平均年齢 82.4 歳；56～99 歳）では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血漿中濃度

健康成人 20 例に本剤 6 mg（6 mg 錠×1 錠）を空腹時単回経口投与した場合、最終相半減期は約 61 時間であった（図 1、表 1）。

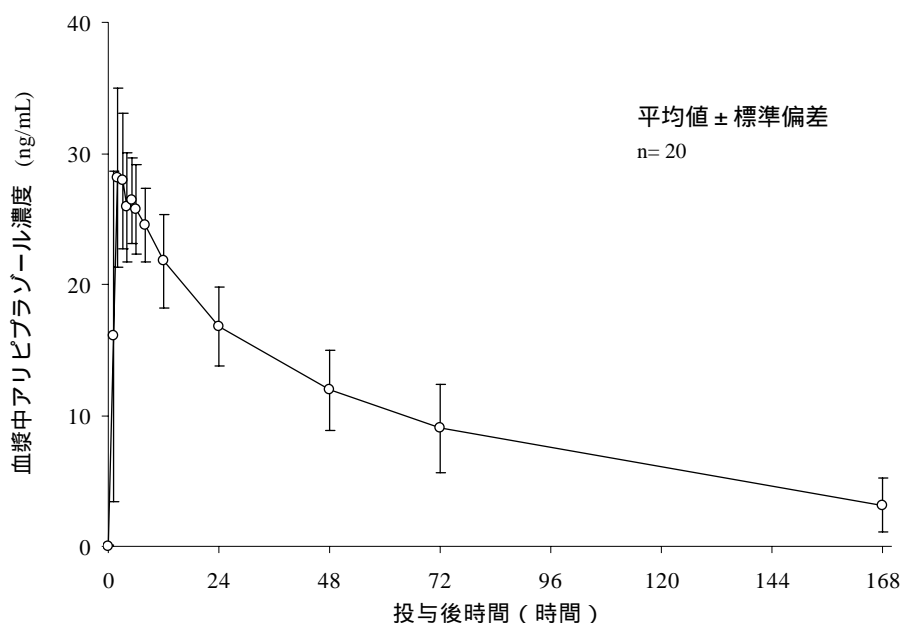


図 1 健康成人におけるアリピプラゾール 6 mg 投与時の血漿中濃度推移

表 1 アリピプラゾール単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{168hr}$ (ng·hr/mL)
6mg 錠×1 錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1692.9±431.7

（平均値±標準偏差，n=20）



健康成人 15 例に本剤 3 mg ( 3 mg 錠 × 1 錠 ) を食後 1 日 1 回 14 日間反復投与した場合 , アリピプラゾールの血漿中濃度は投与 14 日までに定常状態に到達し , 累積係数は 4.5 , 反復投与後の消失半減期は約 65 時間であった ( 表 2 ) 。

表 2 アリピプラゾール反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	$t_{\max}$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (ng·hr/mL)
投与 1 日目	未変化体	$3.7 \pm 1.3$	$12.00 \pm 7.96$	-	$159.0 \pm 95.1$
	主代謝物 ( OPC-14857 )	$18.4 \pm 8.6$	$0.63 \pm 0.63$	-	$8.2 \pm 8.2$
投与 14 日目	未変化体	$4.2 \pm 3.4$	$44.26 \pm 29.28$	$64.59 \pm 15.39$	$678.0 \pm 413.0$
	主代謝物 ( OPC-14857 )	$6.2 \pm 6.7$	$10.88 \pm 6.42$	$110.23 \pm 64.94$	$185.7 \pm 93.4$

( - : 算出せず , 平均値 ± 標準偏差 , n=15 )

統合失調症患者におけるアリピプラゾールの血漿中濃度は健康成人と同様である。食事による生物学的利用率への影響は認められない。

(外国人による成績)

健康成人における経口投与時の絶対的生物学的利用率は 87% であり , 吸収は良好であった。健康成人の単回投与後の血漿中濃度は , 1 ~ 30 mg の用量範囲において投与量比例的であり薬物動態の線形性が確認された。空腹時 15 mg 投与時の平均消失半減期は約 75 時間であった。健康成人において反復投与 2 週間以内に定常状態に到達し , 投与 14 日目における平均の  $C_{\max}$  の累積係数は 3.4 ~ 6.0 であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

## 2. 分布

健康成人に 1 日 1 回 3 mg 反復投与時の分布容積は 8.86 L/kg であった。外国の健康成人にアリピプラゾール 2 mg 静脈内投与時の分布容積は 4.94 L/kg であった。血清蛋白結合率は 99% 以上で , 主としてアルブミンと結合する。蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。

## 3. 代謝

本剤は主に肝臓で代謝され , 初回通過効果は少ない。主として P450(CYP)により代謝され , CYP3A4 と CYP2D6 によって脱水素化と水酸化を受け , また CYP3A4 によって N-脱アルキル化を受ける。脱水素体 ( OPC-14857 ) が血漿中における主代謝物である。OPC-14857 はアリピプラゾール ( 未変化体 ) と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態 ( 投与 14 日目 ) では未変化体に対する OPC-14857 の AUC の割合は約 27% である。OPC-14857 は未変化体と同程度の薬理活性を示し , 血清蛋白結合率も未変化体と同様である。薬理活性は主として未変化体及び若干は OPC-14857 に由来し , 他の代謝物の血漿中濃度及び薬理活性は低い。本剤は直接的な抱合化を受けない。

#### 4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に  $^{14}\text{C}$  標識アリピプラゾールを経口投与したとき、投与放射能の約 27% 及び 60% がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約 18% 排泄され、尿中には検出されなかった。

#### 5. 相互作用

健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するイトラコナゾール 100 mg と本剤 3 mg の併用により、本剤の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ 19% 及び 48% 増加した。

#### (外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200 mg と本剤 15 mg の併用により、本剤の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ 37% 及び 63% 増加した(ケトコナゾールの経口剤は日本では承認されていない)。

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するキニジン 166 mg と本剤 10 mg の併用により、本剤の AUC は 107% 増加した。

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4 の誘導作用を有するカルバマゼピン 400 mg と本剤 30 mg の併用投与により、本剤の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ 68% 及び 73% 低下した。

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、バルプロ酸(500 ~ 1500 mg/日)と本剤(30 mg/日)の 21 日間併用により、本剤の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ 26% 及び 24% 低下した。

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、リチウム(1200 ~ 1800 mg/日)と本剤(30 mg/日)の 21 日間併用により、本剤の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ 19% 及び 15% 増加した。

健康成人において、エタノールと本剤 10 mg の併用投与は、血液中アリピプラゾール濃度及びエタノール濃度に相互に影響せず、運動機能及び刺激反応に影響しなかった。

健康成人において、胃酸分泌抑制作用を有するファモチジン 40 mg と本剤 15 mg の併用により、本剤の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ 37% 及び 13% 減少した。

健康成人において、CYP2D6, CYP3A4 の基質であるデキストロメトルフアン 30 mg, CYP2C9 の基質であるワルファリン 30 mg あるいは CYP2C19 の基質であるオメプラゾール 20 mg と本剤(10 ~ 30 mg)の併用投与で、本剤はそれぞれの薬剤の薬物動態に影響を与えなかった。

健康成人において、本剤 15 mg 投与 1 時間後の活性炭 50 g 投与で、本剤の  $C_{\max}$  及び AUC はそれぞれ 41% 及び 51% 低下した。

#### 6. その他(外国人による成績)

腎障害: 高度の腎機能低下被験者 6 例(クレアチニンクリアランス < 30 mL/min)での検討によると、腎機能の低下による本剤の血中薬物動態への影響は少なかった。

肝障害: 肝機能低下被験者 19 例の検討によると、肝機能低下による本剤のクリアランスへの影響は少なかった。

高齢者: 健康高齢者(65 歳以上)における本剤のクリアランスは、非高齢者(18 ~ 64 歳)より

も約 20%低かった。しかし，統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析では，年齢による影響は認められなかった。

性別・喫煙：薬物動態に性差はみられなかった。また，統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

人種：健康成人及び統合失調症患者における本剤の薬物動態に人種差はみられなかった。

## 〔臨床成績〕

統合失調症患者を対象とし国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において，本剤が投与され，有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである。

### 一般臨床試験

最終全般改善度を主要評価項目とした8週間投与の後期第 Ⅲ相試験での，統合失調症患者53例における改善率<sup>注)</sup>は，47.2% (25/53)であった。

### 二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで，本剤の統合失調症に対する有効性が認められた。

- 最終全般改善度を主要評価項目のひとつとし 8 週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率<sup>注)</sup>は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 <sup>注)</sup>
本剤投与群	111	46.8%(52/111)

- 最終全般改善度を主要評価項目とし 8 週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率<sup>注)</sup>は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 <sup>注)</sup>
本剤投与群	119	31.9%(38/119)

### 長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験での，統合失調症患者252例における最終評価時の改善率<sup>注)</sup>は32.5%(82/252)であった。

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

## (外国人による成績)

### 外国における二重盲検試験

- 統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした，4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において，本剤はプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は，アリピプラゾール固定用量15, 30 mg/日又は20, 30 mg/日を4週間投与した2試験では，プラセボ群:-2.9(n=102) ，

15 mg/日群：-15.5(n=99) , 30 mg/日群：-11.4(n=100) 又はプラセボ群：-5.0(n=103) , 20 mg/日群：-14.5(n=98) , 30 mg/日群：-13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10, 15, 20 mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：-2.3(n=107) , 10 mg/日群：-15.0(n=103) , 15 mg/日群：-11.7(n=103) , 20 mg/日群：-14.4(n=97) であった（各群とプラセボ群との比較結果は $p < 0.01$ ）。

- ・安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（26週間投与、15 mg/日）において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。本剤はプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

## 〔薬効・薬理〕

### 1. 薬理作用

#### (1) 受容体親和性

本剤は、*in vitro* 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミン  $D_2^{1)}$ 、ヒトドパミン  $D_3$ 、ヒトセロトニン  $5-HT_{1A}^{2)}$  及びヒトセロトニン  $5-HT_{2A}^{3)}$  受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミン  $D_4^{3)}$ 、ヒトセロトニン  $5-HT_{2C}^{3)}$ 、ヒトセロトニン  $5-HT_7^{3)}$ 、ラット大脳皮質  $\alpha_1$ -アドレナリン及びヒトヒスタミン  $H_1^{3)}$  受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリン  $M_1$ 、ラット心臓ムスカリン  $M_2$  及びモルモット回腸ムスカリン  $M_3$  受容体に対する親和性は低かった。

#### (2) ドパミン $D_2$ 受容体部分アゴニスト作用

本剤は *in vitro* 試験においてドパミン  $D_2$  受容体に対して部分アゴニストとして作用した<sup>1)</sup>。本剤は、*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  $D_2$  受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミン  $D_2$  受容体に対してアゴニストとして作用した<sup>1), 4), 5)</sup>。

#### (3) セロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用

本剤は *in vitro* 試験においてセロトニン  $5-HT_{1A}$  受容体に対して部分アゴニストとして作用した<sup>2)</sup>。本剤は、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した。

#### (4) セロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用

本剤は、セロトニン  $5-HT_{2A}$  受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した<sup>6)</sup>。また、本剤は、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラット P11 細胞内  $Ca^{++}$  濃度の増加を抑制した<sup>3)</sup>。

#### (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

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

#### (6) カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおける本剤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かった<sup>4)</sup>。

(7) 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

本剤は、*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した<sup>5)</sup>。

## 2. 作用機序

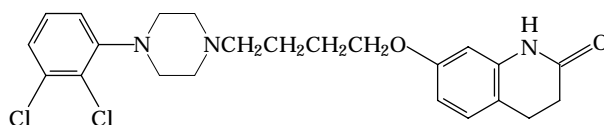
本剤は、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール [ aripiprazole (JAN , INN) ]

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

構造式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又はヘキサンにほとんど溶けない。

## 〔包装〕

エビリファイ錠 3 mg：100 錠・500 錠(P.T.P.)，500 錠・1000 錠（プラスチックボトル入）

エビリファイ錠 6 mg：100 錠・500 錠(P.T.P.)，500 錠・1000 錠（プラスチックボトル入）

エビリファイ散 1%：100 g・500 g（プラスチックボトル入）

## 〔主要文献及び文献請求先〕

### 主要文献

- 1)Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**, 381-389, 2002
- 2)Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**, 137-140, 2002
- 3)Burris, K. D. et al. : Neuropsychopharmacology, Planned submission
- 4)Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**, 329-336 , 1995
- 5)Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**, 137-143, 1996
- 6)Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**, 375-383, 2004

文献請求先

大塚製薬株式会社 信頼性保証本部 医薬情報センター

〒101-8535 東京都千代田区神田司町 2-2 大塚製薬神田第 2 ビル

電話 050-316-12345

FAX 03-3257-6566

製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町 2-9

## 1.8 「効能・効果」,「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

### 1.8.1 効能・効果設定根拠

#### 1.8.1.1 効能・効果

統合失調症

#### 1.8.1.2 設定根拠

アリピプラゾールの臨床試験において、統合失調症患者を対象として10試験を実施した。

この内、第III相の実薬対照二重盲検比較試験として2試験を実施し、アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性及び安全性を検証した。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。

ハロペリドール対照試験における主要評価項目である最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合(以下「改善率」とする)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、ハロペリドール群に対するアリピプラゾール群の非劣性が検証された(表1.8-1)。

表 1.8-1 最大解析対象集団における最終全般改善度 - ハロペリドール対照試験 -

薬剤	最終全般改善度								計	改善 例数 <sup>a)</sup>	改善率 (%)	改善率の 95%信頼 区間 (%)	群間の 改善率 の差 <sup>b)</sup>	群間の改善率の差 の信頼区間 (%)	
	著明 改善	中等度 改善	軽度 改善	不変	軽度 悪化	中等度 悪化	著明 悪化	判定 不能						90%	95%
OPC	例数 16	39	31	15	10	5	1	3	120	55	45.8	36.9	13.3	3.1~	1.1~
	(%) (13.3)	(32.5)	(25.8)	(12.5)	(8.3)	(4.2)	(0.8)	(2.5)				~ 54.7			
HAL	例数 4	35	41	20	9	6	2	3	120	39	32.5	24.1			
	(%) (3.3)	(29.2)	(34.2)	(16.7)	(7.5)	(5.0)	(1.7)	(2.5)				~ 40.9			

OPC：アリピプラゾール群，HAL：ハロペリドール群 a)：著明改善+中等度改善，b)：OPC-HAL  
<治験総括報告書(031-95-002 試験) 表 8.4-1 より引用>

また、BPRS における陰性症状の代表的項目である「情動の平板化」を主要評価項目の一つとして、その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(p=0.0189)、アリピプラゾール群の優越性が検証された(表1.8-2)。

表 1.8-2 最大解析対象集団における BPRS「情動の平板化」の最終評価 - ハロペリドール対照試験 -

薬剤	時期	重症度 <sup>a)</sup>								投与前からの変化量										なし <sup>b)</sup>	p 値 <sup>c)</sup>
		例数	1	2	3	4	5	6	7	有症 例数	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4		
OPC	投与前	120	4	4	16	48	28	17	3												
	最終時	120	9	23	29	33	13	11	2	117	2	5	23	31	52	4	0	0	0	3	0.0189
HAL	投与前	120	5	8	31	37	29	8	2												
	最終時	120	10	18	37	30	16	7	2	115	0	5	10	30	64	3	3	0	0	5	

OPC：アリピプラゾール群，HAL：ハロペリドール群

a)：1. なし 2. ごく軽度 3. 軽度 4. 中等度 5. やや重度 6. 重度 7. 最重度

b)：評価時期を通して症状なし，c)：投与前後の重症度の差を用いた Wilcoxon 2 標本検定(評価時期を通して症状なしを除く)

<治験総括報告書(031-95-002 試験) 表 8.4-2 より引用>

副次的評価項目である BPRS total score , PANSS 全尺度合計点は , いずれもアリピプラゾール投与後に改善を示した ( いずれも  $p<0.0001$  )。

副作用 ( 治験薬との関連性が否定できない有害事象 ) の発現率はアリピプラゾール群 66.7% , ハロペリドール群 85.8% であり , アリピプラゾール群が有意に低かった (  $p=0.0008$  ) ( 第 2 部 ( 7 ) 臨床概要 2.7.4.2.1.1.2 第 III 相短期実薬対照二重盲検試験における有害事象の要約 , 表 2.7.4.2.1.1.2-A 参照 )。

錐体外路系副作用の発現率はアリピプラゾール群 41.7% , ハロペリドール群 63.3% であり , アリピプラゾール群が有意に低かった (  $p=0.0012$  )。また , 抗パーキンソン薬の併用率はアリピプラゾール群が有意に低かった (  $p=0.0063$  )。

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有意に大きく (  $p=0.0001$  ) , アリピプラゾール投与開始後にプロラクチンが基準値を超えて上昇した症例は認められなかった。

塩酸モサプラミン対照試験における主要評価項目である改善率は , 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% を下回らなかったことから , 塩酸モサプラミン群に対するアリピプラゾール群の非劣性が検証された ( 表 1.8-3 )。

表 1.8-3 最大解析対象集団における最終全般改善度 - 塩酸モサプラミン対照試験 -

薬剤	最終全般改善度								計	改善例数 <sup>a)</sup>	改善率 (%)	改善率の 95% 信頼区間 (%)	群間の改善率の差 <sup>b)</sup>	群間の改善率の差の信頼区間 (%)	
	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能						90%	95%
OPC 例数	7	31	33	21	17	8	2	1	120	38	31.7	23.3 ~ 40.0	1.2	-8.7 ~ 11.0	-10.6 ~ 12.9
(%)	(5.8)	(25.8)	(27.5)	(17.5)	(14.2)	(6.7)	(1.7)	(0.8)							
MOS 例数	7	29	44	23	9	6	0	0	118	36	30.5	22.2 ~ 38.8			
(%)	(5.9)	(24.6)	(37.3)	(19.5)	(7.6)	(5.1)	(0.0)	(0.0)							

OPC : アリピプラゾール群 , MOS : 塩酸モサプラミン群 a) : 著明改善+中等度改善 , b) : OPC-MOS  
< 治験総括報告書 ( 031-95-003 試験 ) 表 8.4-1 より引用 >

副次的評価項目である BPRS total score , PANSS 全尺度合計点は , いずれもアリピプラゾール投与後に改善を示した ( それぞれ  $p=0.0020$  ,  $p=0.0009$  )。

副作用の発現率はアリピプラゾール群 68.3% , 塩酸モサプラミン群 83.1% であり , アリピプラゾール群が有意に低かった (  $p=0.0101$  ) ( 第 2 部 ( 7 ) 臨床概要 2.7.4.2.1.1.2 第 III 相短期実薬対照二重盲検試験における有害事象の要約 , 表 2.7.4.2.1.1.2-B 参照 )。

錐体外路系副作用の発現率はアリピプラゾール群 31.7% , 塩酸モサプラミン群 62.7% であり , アリピプラゾール群が有意に低かった (  $p<0.0001$  )。また , 抗パーキンソン薬の併用率はアリピプラゾール群が有意に低かった (  $p<0.0001$  )。

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 (  $p<0.0001$  )。アリピプラゾール投与開始後にプロラクチンが基準値を超えて上昇した症例は認められなかった。



アリピプラゾールの統合失調症患者を対象とした全試験において、有効性解析対象は 743 例であり、その改善率は 38.0%であった。性別、年齢、合併症の有無、入院・外来の別、病型、試験開始前の主たる状態像、BPRS total score 前値、陽性型 - 陰性型分類、前治療抗精神病薬量( TRS-RG 版の等価換算量)、前治療抗精神病薬の全般改善度の背景因子において、異なる部分集団の改善率に大きな差はなく、いずれの病型の患者、あるいは陽性症状又は陰性症状が前景のいずれの患者においてもアリピプラゾールの有効性が認められた。なお、罹病期間別及び今回発現症状の治療期間別の改善率において、期間が長くなるほど改善率は低かったが、これは抗精神病薬一般に知られていることと同様であった。また、性別、年齢、合併症( 高血圧、低血圧、糖尿病関連疾患、脂質代謝異常、肝疾患)、併用薬の背景因子等において、有害事象発現率が顕著に増加している部分集団はなく、背景因子等によるアリピプラゾールの安全性に留意する点は認められなかった。

長期に投与した際の有効性については、後期第 II 相試験からの継続投与の非盲検 2 試験と第 III 相長期投与の非盲検 3 試験にて検討している。後期第 II 相試験からの継続長期投与試験における最終全般改善度の 8 週と 12 箇月との比較、及び第 III 相長期投与試験における全般改善度の 8 週と 24 週、24 週と 52 週との比較を行ったところ、改善度が変わらなかった患者若しくは上昇した患者の割合はそれぞれ、80.0%、89.2%、86.6%であり、多くの症例で長期間効果が持続している結果が得られた。また、これらの長期投与例において投与期間の延長とともに有害事象発現率が増加することはなく、特に留意すべき新規な有害事象も認められなかった。

以上の試験成績から、アリピプラゾールは統合失調症の治療に有用な薬剤であると判断し、上記の効能・効果を設定した。

## 1.8.2 用法・用量設定根拠

### 1.8.2.1 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。

### 1.8.2.2 設定根拠

統合失調症は進行性の経過を辿りやすい慢性疾患であり，多種，多様な症状や状態像を呈し，薬物反応の個人差も大きいことが知られている。これらのことから必要とする抗精神病薬量は患者ごとに異なる。従って治療にあたっては，症状や状態及び薬物反応性に合わせて，患者ごとに最適な用法や用量を決めることが求められる。そのためには一定の用量幅を設定し，その範囲内で適宜増減が可能な用法・用量を設定する必要がある。

#### (1)開始用量について

後期第Ⅱ相試験において治験担当医師により判定された至適用量は 1 日 4 mg～30 mg の間に幅広く分布し，そのうち最終全般改善度が「中等度改善」以上であった症例の用量の多くは，1 日 6 mg 以上 20 mg 以下であった（第 2 部（7）臨床概要 2.7.3.4.1 後期第Ⅱ相試験（用量探索試験）から見出された用法・用量，表 2.7.3.4.1-9 参照）。

引き続き実施された第Ⅲ相実薬対照比較試験では 1 日 6 mg を開始用量として実施され，有効性において対照薬（ハロペリドール，塩酸モサプラミン）との非劣性が検証された。また，全試験（統合失調症患者対象，以下同様）を集計した 1 日開始用量 6 mg における最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率でもその有効性は十分に確保されていると判断された（表 1.8-4）。

表 1.8-4 用量別の最終全般改善度

	第 III 相実薬対照比較試験												全試験の合計 *									
	ハロペリドール対照試験						塩酸モサブラミン対照試験															
	評価 例数	改善 例数	改善率 a) (%)	改善例 の割合 b) (%)	悪化 例数	悪化率 c) (%)	悪化例 の割合 d) (%)	評価 例数	改善 例数	改善率 a) (%)	改善例 の割合 b) (%)	悪化 例数					悪化率 c) (%)	悪化例 の割合 d) (%)				
合 計	120	55	45.8	16	13.3		120	38	31.7	27	22.5		743	282	38.0	119	16.0					
1 日 開始用量	6mg	118	54	45.8	98.2	16	13.6	100.0	120	38	31.7	100.0	27	22.5	100.0	567	200	35.3	70.9	97	17.1	81.5
	<6mg	0	0	--	--	0	--	--	0	0	--	--	0	--	--	116	53	45.7	18.8	14	12.1	11.8
	>6mg	2	1	50.0	1.8	0	0.0	0.0	0	0	--	--	0	--	--	60	29	48.3	10.2	8	13.3	6.7
1 日 最終用量	6mg	22	14	63.6	25.5	3	13.6	18.8	35	11	31.4	28.9	6	17.1	22.2	171	61	35.7	21.6	26	15.2	21.8
	<6mg	0	0	--	--	0	--	--	1	0	0.0	0.0	1	100.0	3.7	46	16	34.8	5.7	9	19.6	7.6
	>6mg	98	41	41.8	74.5	13	13.3	81.3	84	27	32.1	71.1	20	23.8	74.1	526	205	39.0	72.7	84	16.0	70.6
1 日 最頻用量	6mg	37	16	43.2	29.1	9	24.3	56.3	44	11	25.0	28.9	12	27.3	44.4	213	68	31.9	24.1	42	19.7	35.3
	<6mg	0	0	--	--	0	--	--	0	0	--	--	0	--	--	34	11	32.4	3.9	7	20.6	5.9
	>6mg	83	39	47.0	70.9	7	8.4	43.8	76	27	35.5	71.1	15	19.7	55.6	496	203	40.9	72.0	70	14.1	58.8
1 日 最高用量	6mg	19	12	63.2	21.8	3	15.8	18.8	29	8	27.6	21.1	6	20.7	22.2	141	49	34.8	17.4	23	16.3	19.3
	<6mg	0	0	--	--	0	--	--	0	0	--	--	0	--	--	17	6	35.3	2.1	2	11.8	1.7
	>6mg	101	43	42.6	78.2	13	12.9	81.3	91	30	33.0	78.9	21	23.1	77.8	585	227	38.8	80.5	94	16.1	79.0
1 日 平均用量	6mg	10	7	70.0	12.7	1	10.0	6.3	19	7	36.8	18.4	3	15.8	11.1	73	27	37.0	9.6	7	9.6	5.9
	<6mg	11	5	45.5	9.1	2	18.2	12.5	10	1	10.0	2.6	3	30.0	11.1	96	31	32.3	11.0	20	20.8	16.8
	>6mg	99	43	43.4	78.2	13	13.1	81.3	91	30	33.0	78.9	21	23.1	77.8	574	224	39.0	79.4	92	16.0	77.3

a)：最終全般改善度が著明改善若しくは中等度改善と判定された症例の割合

b)：「中等度改善」以上の改善合計例（ハロペリドール対照試験 55 例，塩酸モサブラミン対照試験 38 例）に対する各用量での改善例の割合

c)：最終全般改善度が著明悪化，中等度悪化若しくは軽度悪化と判定された症例の割合

d)：「軽度悪化」以下の悪化合計例（ハロペリドール対照試験 16 例，塩酸モサブラミン対照試験 27 例）に対する各用量での悪化例の割合

\*：後期第 II 相からの継続長期投与試験を除いた試験の合計

< 資料概要用解析出力より作成 >

一方，推奨開始用量を判断する上で全般改善度が「中等度改善」以上を示した症例を反応例と定義し，初めて反応を示した用量における累積初回反応率を求めたところ，その中央値の用量は後期第Ⅱ相試験では1日16mg（表1.8-5）（第2部（7）臨床概要2.7.3.4.1 後期第Ⅱ相試験（用量探索試験）から見出された用法・用量，図2.7.3.4.1 参照），2つの第Ⅲ相実薬対照比較試験では，ともに1日12mg（表1.8-6）（第2部（7）臨床概要2.7.3.4.2 第Ⅲ相実薬対照比較試験における用量の分布，図2.7.3.4.2 参照）であった。

表 1.8-5 各用量における累積初回反応率  
（「中等度改善」以上の全般改善度に初めて到達した用量）

- 後期第Ⅱ相試験における症例での検討 -

用量（/日）	投与例数	反応開始例数	打ち切り例数 <sup>a)</sup>	累積初回反応率（%）
4 mg	129	4	4	3.1
6 mg	121	8	1	9.5
8 mg	112	14	4	20.8
10 mg	94	6	2	25.9
12 mg	86	13	9	37.1
13 mg	64	1	0	38.1
14 mg	63	0	2	38.1
15 mg	61	1	0	39.1
16 mg	60	7	7	46.2
18 mg	46	0	4	46.2
20 mg	42	10	15	59.0
24 mg	17	1	9	61.4
28 mg	7	0	1	61.4
30 mg	6	3	3	80.7

a)：その用量で中止又は終了した症例 <資料概要用解析出力より作成>

表 1.8-6 各用量における累積初回反応率  
（「中等度改善」以上の全般改善度に初めて到達した用量）  
- 第Ⅲ相実薬対照比較試験のアリピプラゾール群における検討 -

ハロペリドール対照試験					塩酸モサプラミン対照試験			
用量（/日）	投与例数	反応開始例数	打ち切り例数 <sup>a)</sup>	累積初回反応率（%）	投与例数	反応開始例数	打ち切り例数 <sup>a)</sup>	累積初回反応率（%）
6 mg	120	23	7	19.2	120	18	20	15.0
9 mg	90	3	5	21.9	--	--	--	--
12 mg	82	23	17	43.8	82	13	15	28.5
15 mg	42	0	2	43.8	--	--	--	--
18 mg	40	8	11	55.0	54	13	18	45.7
24 mg	21	4	17	63.6	23	3	20	52.8

a)：その用量で中止又は終了した症例 <資料概要用解析出力より作成>

また，後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相実薬対照比較2試験におけるアリピプラゾール投与例で，全般改善度が「中等度改善」以上となった症例，並びに BPRS total score が投与前に比べ30%以上減少した症例を，それぞれ，アリピプラゾールに「反応あり」と定義し，各症例において初めて反応を示した用量を検討した。全般改善度並びに BPRS total score を用いた用量別の累積初回反応率

を表 1.8-7 に示した。1 日 6 mg における，全般改善度を用いた累積初回発現率は 14.5%であり，BPRS total score を用いた累積初回反応率は 11.9%であった。1 日 24 mg の累積初回反応率が，それぞれ，61.2%と 58.5%であることを考えると，1 日 24 mg 以下の反応例における 20%以上（14.5% / 61.2% , 11.9% / 58.5% ）で有効な 1 日 6 mg を開始用量の下限として選択するのは妥当と考えた。

表 1.8-7 全般改善度ならびに BPRS total score を用いた累積初回反応率 - 後期  
第 II 相試験と第 III 相実薬対照比較試験のアリピプラゾール投与例での検討 -

用量 (mg/日)	全般改善度（中等度以上改善）			BPRS total score（30%減少）		
	投与例数	反応例数	累積反応率 (%)	投与例数	反応例数	累積反応率 (%)
4	369	4	1.1	364	6	1.6
6	361	49	14.5	354	37	11.9
8	284	14	18.7	286	17	17.2
9	266	3	19.6	266	4	18.4
10	258	6	21.5	256	4	19.7
12	250	49	36.9	250	48	35.1
13	160	1	37.3	159	1	35.5
14	159	0	37.3	158	1	35.9
15	157	1	37.7	154	1	36.3
16	154	7	40.5	151	8	39.7
18	140	21	49.4	137	16	46.8
20	86	10	55.3	89	11	53.3
24	61	8	61.2	63	7	58.5
28	7	0	61.2	6	0	58.5
30	6	3	80.6	5	0	58.5
36	-	-	-	3	0	58.5

- : 該当例なし

以上より，開始用量は患者の症状や前治療として使用されている抗精神病薬の種類並びに薬剤に対する反応性等を考慮し，有効性が確認された 1 日 6 mg から累積初回反応率の中央値の用量である 1 日 12 mg までを設定し，適宜選択することとした。

## (2)維持用量について

後期第 II 相試験で得られた成績を基に計画した第 III 相試験においては 1 日 6～24 mg の用量で実施され，治験担当医師により判定された至適用量は 1 日 6～24 mg の範囲に広く分布していた。第 III 相実薬対照比較試験では有効性において対照薬（ハロペリドール，塩酸モサプラミン）との非劣性が検証され，また長期投与試験でもほぼ同様の用量範囲において有効性の維持が確認された。更に全試験を集計した 1 日用量 6 mg の有効性は全用量における有効性と大きな違いはなかった（表 1.8-4）。全試験の対象 743 例において，「中等度改善」以上の改善を示した症例は 282 例であった。これらの改善例のうち，各用量代表値において，1 日 6 mg における改善例は，最終用量で 61 例（21.6%），最頻用量で 68 例（24.1%），最高用量で 49 例（17.4%）であった。また，検証試験である第 III 相実薬対照比較試験 2 試験についても示した。用量代表値によっては 1 日用量 6 mg 投与の症例数が少ない層があるが，最終用量，最頻用量または最高用量において 1 日 6 mg における改善例は，各試験での改善合計例の約 21～29%を占めていた。

以上の成績より，維持用量の下限である 1 日 6 mg の有効性は十分確保できているものと考えら

れた。

安全性の観点からは有害事象の初回発現時用量で検討したところ，1 日 6～24 mg の用量幅において用量が多くなると新たに発現する有害事象は特になかった。また，用量に相関して発現率が増加する有害事象はみられなかった（第 2 部（7）臨床概要 2.7.4.1.1.8 有害事象の初回発現時用量別の分類，表 2.7.4.2.1.1.8-A 参照）。

以上より，維持用量としては，本剤の有効性が確かめられ，かつ安全性においても差が認められない用量幅として 1 日 6～24 mg は妥当であり，個々の患者の症状または状態に応じて適宜増減するものとした。

### (3) 最高用量について

1 日最高用量が 24 mg 超 30 mg までの症例は 21 例であり，初回時発現時用量においてこの用量幅での有害事象発現率は，それ以下の用量範囲における発現率と比べ，用量に相関して発現率が増加するものはみられなかった（第 2 部（7）臨床概要 2.7.4.1.1.8 有害事象の初回発現時用量別の分類，表 2.7.4.2.1.1.8-A 参照）。

有効性の観点から，1 日最高用量が 24 mg 超 30 mg までの症例における最終全般改善度の「中等度改善」以上の改善率は 8 例 38.1%であり，それ以下の用量幅における改善率と大きな違いはみられなかった（第 2 部（7）臨床概要 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較，表 2.7.3.3.3.1-2 参照）。

以上より，1 日最高用量が 24 mg 超 30 mg までの症例数は多くないものの有効性，安全性の点で他の用量と差がみられないことから 1 日最高用量は 30 mg とした。

なお，海外の試験においては 1 日 30 mg の投与例（固定用量）が 262 例あり，他の用量と比較して傾眠以外は特に有害事象発現率が高くなることはなかった。また，第 III 相検証 3 試験（プラセボ対照）において，アリピプラゾールは 30mg/日投与群で有効性が認められている。

### (4) 1 日投与回数

アリピプラゾールの血漿中消失半減期は約 61 時間（6 mg 単回投与時）（第 2 部（7）臨床概要 2.7.1.2.2.4 市販予定 3 mg 錠と 6 mg 錠の生物学的同等性試験（日本：031-99-001 試験），表 2.7.1-20）と長いことから 1 日 1 回投与でも有効な血漿中濃度を維持することは可能であると推測される。国内の全試験成績からは「1 日 1 回」或いは「1 日 2 回」の例数が多く，特に「1 日 2 回」の例数が最も多かった。最終全般改善度が「中等度改善」以上の改善率は，服薬回数に関わらず同程度であった（表 1.8-8）。

表 1.8-8 投与回数別の最終全般改善度の改善率と悪化率

			全試験の合計*				
			評価例数	改善例数	改善率 <sup>a)</sup> (%)	悪化例数	悪化率 <sup>b)</sup> (%)
合 計			743	282	38.0	119	16.0
用法	最頻回数	1 日 1 回	79	27	34.2	14	17.7
		1 日 2 回	607	233	38.4	94	15.5
		1 日 3 回	53	19	35.8	11	20.8
		その他 (4 回以上)	4	3	75.0	0	0.0
	回数	期間中 1 日 1 回のみ	57	20	35.1	7	12.3
		期間中 1 日 2 回のみ	520	198	38.1	84	16.2
		期間中変更があるが 1 日 1～2 回	75	28	37.3	14	18.7
		期間中 1 日 3 回以上の日がある	91	36	39.6	14	15.4
	食前食後	食前のみ	66	29	43.9	7	10.6
		食後のみ	661	249	37.7	109	16.5
		その他	16	4	25.0	3	18.8

a)：最終全般改善度が著明改善若しくは中等度改善と判定された症例の割合

b)：最終全般改善度が著明悪化，中等度悪化若しくは軽度悪化と判定された症例の割合

\*：後期第Ⅱ相からの継続長期投与試験を除いた試験の合計

<資料概要用解析出力より作成>

以上より，国内で得られた有効性データ及び選択された服薬回数から，1 日服薬回数は 1 回又は 2 回とした。患者個々の状態，服薬管理等を考慮して受け入れやすい用法を設定すべきであることから妥当な用法と考えた。

#### (5)食事による影響

国内において健康成人男子を対象に，アリピプラゾールの市販予定製剤である 3 mg 錠及び 1 % 散を用いて血漿中薬物動態に及ぼす食事の影響について検討した結果，いずれの製剤においても臨床的に問題となる食事の影響は認められなかった（第 2 部（7）臨床概要 2.7.1.2.1.3 市販予定製剤での食事の影響（日本：031-01-001 試験；031-03-001PK），表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12）。また，安全性についても影響はなかった。

以上より，本剤は食事の有無に関係なく投与することが可能であると判断した。

なお，海外においてもアリピプラゾール 15 mg 錠を用いて薬物動態に及ぼす食事の影響が検討されているが，食事の影響は認められなかった（第 2 部（7）臨床概要 2.7.1.2.1.4 海外市販製剤での食事（高脂肪食）の影響（米国：CN138-018 試験），表 2.7.1-13）。

#### (6)高齢者

一般的に高齢者では薬物代謝等の生理機能が低下していることから，症状や状態を観察しながら慎重に投与をする必要があり，臨床症状や安全性に留意しつつ用量調整をすることとした。

なお，米国で実施された高齢者での薬物動態の検討結果では，加齢による影響は特に認められていない。

以上より，統合失調症患者に対するアリピプラゾールの用法・用量を上記のように設定した。

### 1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠

本剤の非臨床試験成績，国内及び外国での臨床試験成績に基づき，平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，また，同種・同効薬の使用上の注意を参考に下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1)昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2)バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕</p> <p>(3)エピネフリンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）</p> <p>(4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>	<p>(1)本剤は中枢神経抑制作用を有するため昏睡状態の患者の症状を悪化させるおそれがあることから，類薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(2)本剤はバルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者において中枢神経抑制作用を増強させるおそれがあることから，類薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(3)本剤は <math>\beta_1</math> アドレナリン受容体拮抗作用を有し，エピネフリンの <math>\beta_2</math> 受容体刺激作用が優位となり血圧降下が増強されるおそれがあることから，類薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p>
<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>(1)本剤が定常状態に達するまでに約 2 週間を要するため，2 週間以内に増量しないことが望ましい。（〔薬物動態〕の項参照）</p> <p>(2)本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。</p> <p>(3)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも，新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため，このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。</p>	<p>(1)定常状態への到達時間は増量の目安となり得る有益な情報であることより設定した。</p> <p>(2)安易な増量に対する注意を喚起するため記載した。</p> <p>(3)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも，新たに統合失調症の治療を開始する患者で運動過多、振戦、緊張亢進等の発現率が高く，また新規例では錐体外路症状への感受性が高いと考えられていることから設定した。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(2)心・血管疾患，低血圧又はそれらの疑いのある患者〔一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。〕</p> <p>(3)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕</p> <p>(4)糖尿病及びその既往歴を有する患者，あるいは糖尿病の家族歴，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕（「2. 重要な基本的注意(4)，(5)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用(6)糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照）</p>	<p>(1)本剤は主に肝臓で代謝を受け，本剤を投与中に肝トランスアミナーゼの上昇が認められている例があることから設定した。</p> <p>(2)本剤は <math>\beta_1</math> アドレナリン受容体拮抗作用を有するため類薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(3)臨床試験において痙攣又は大発作痙攣発現例が認められ，また，一般に抗精神病薬が痙攣閾値を低下させるとの報告があるため設定した。</p> <p>(4)本剤の CCSI 第 5 版に準じて，類薬（リスペリドン，ペロスピロン）の添付文書の記載を参考に設定した。</p>



使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>(5)自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者[ 症状を悪化させるおそれがある。 ]</p> <p>(6)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)</p>	<p>(5)一般に統合失調症患者において注意すべき事象であり、死亡に至る可能性があることより設定した。</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。</p> <p>(2)前治療薬からの切り替えの際、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行いながら前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。なお、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(3)急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。</p> <p>(4)非定型抗精神病薬が投与されている患者において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症例も報告されている。本剤投与中は、多飲、多尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状を観察し、糖尿病及びその既往歴を有する患者あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(5)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、多飲、多尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）</p> <p>(6)体重減少があらわれた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症も考えられるため、経過を慎重に観察し、体重減少の原因精査などを実施し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(7)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。</p> <p>(8)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。</p>	<p>(1)本剤は中枢神経抑制作用を有しており臨床試験において傾眠の発現が認められたことより、類薬の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(2)前治療薬からの切り替えの際、精神症状を悪化させるおそれがあることより設定した。</p> <p>(3)抗精神病薬を大量投与されている患者には、難治例や激越症状に対し鎮静効果を目的に大量投与されている場合があり、激越症状（不安、焦燥、興奮）については、鎮静効果を目的に本剤を増量することは望ましくないと考え、設定した。</p> <p>(4)本剤の CCSI 第 5 版に準じて設定した。</p> <p>(5)耐糖能異常についてあらかじめ患者、家族へ説明し、医師の診察を受けるよう指導する旨の注意を喚起する必要があることから設定した。</p> <p>(6)体重減少があらわれた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症も考えられることから、注意を喚起するため設定した。</p> <p>(7)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開する場合があることから設定した。</p> <p>(8)嚥下障害が発現するおそれがあることから設定した。</p>

使用上の注意（案）			設定の根拠
3. 相互作用 本剤は，主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。（〔薬物動態〕の項参照） (1)併用禁忌（併用しないこと）			本剤の試験成績及び類薬の添付文書の記載を参考に設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
エビネフリン ボスミン	エビネフリンの作用を逆転させ、血圧低下を起こすおそれがある。	エビネフリンはアドレナリン作動性，受容体の刺激剤であり，本剤の受容体遮断作用により 受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強される。	
(2)併用注意（併用に注意すること）			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体，麻酔剤 等	中枢神経抑制作用があるので，減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。	
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。	
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。	
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので，投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。	
アルコール（飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。	
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン 等	本剤の作用が増強するおそれがあるので，本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）	
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール ケトコナゾール 等	本剤の作用が増強するおそれがあるので，本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）	
肝代謝酵素（特に CYP3A4）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン 等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）	

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験において安全性解析の対象となった 743 例中、副作用が 452 例（60.8％）に認められた。主な副作用は、不眠（27.1％）、神経過敏（14.8％）、アカシジア（11.7％）、振戦（手指振戦含む）（10.5％）、不安（9.6％）、体重減少（9.2％）、筋強剛（6.3％）及び食欲不振（6.2％）であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK（CPK）上昇（13.7％）、プロラクチン低下（10.9％）及びALT（GPT）上昇（7.0％）であった。</p> <p>（1）重大な副作用</p> <p>1) 悪性症候群（Syndrome Malin）（0.3％） 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK（CPK）の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。</p> <p>2) 遅発性ジスキネジア<sup>注1)</sup> 長期投与により、口周囲等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。</p> <p>3) 麻痺性イレウス（0.3％） 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。</p> <p>4) アナフィラキシー様症状<sup>注2)</sup> アナフィラキシー様症状が現れることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>5) 横紋筋融解症<sup>注2)</sup> 横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。</p> <p>6) 糖尿病性ケトアシドーシス<sup>注2)</sup>、糖尿病性昏睡<sup>注2)</sup> 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は多飲、多尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。</p> <p>注1）外国の臨床試験において報告（0.4％）がある。 注2）外国において市販後自発報告（頻度不明）がある。</p>	<p>1) 国内及び外国の臨床試験において悪性症候群と診断された症例があることから設定した。</p> <p>2) 外国の臨床試験において遅発性ジスキネジアが報告されている。本疾患は、難治性であり、重大な副作用であるため設定した。</p> <p>3) 国内の臨床試験において麻痺性イレウスと診断された症例があることから設定した。</p> <p>4) 本剤のCCSI第5版の記載に準じて、他剤の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>5) 本剤のCCSI第5版の記載に準じて、他剤の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>6) 本剤のCCSI第5版の記載並びに外国の市販後自発報告の集積結果に基づいて設定した。</p>

使用上の注意（案）				設定の根拠
(2) その他の副作用 <国内臨床試験>				国内臨床試験結果に基づき設定した。
種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	
精神神経系	不眠，神経過敏，不安	めまい，頭痛，傾眠，うつ病，幻覚	妄想，リビドー亢進，痙攣，昏迷，自殺企図，攻撃的反応，異常思考，拒食，独語，知覚減退，もやもや感，末梢神経障害，持続勃起，失神，感情不安定，錯乱，神経症，譫妄，躁病反応，精神症状	
錐体外路症状	アカシジア，振戦，筋強剛	流涎，寡動，歩行異常，ジストニア（筋緊張異常），ジスキネジア	構音障害，嚥下障害，からだのこわばり，口のもつれ，眼瞼下垂，パーキンソン症候群，眼球挙上	
循環器		頻脈，低血圧	高血圧，心悸亢進，徐脈，起立性低血圧	
消化器	食欲不振	便秘，悪心，腹痛，嘔吐	下痢，胃炎，消化不良	
血液		赤血球減少，白血球減少，白血球増多，好中球減少，好中球増多，好酸球減少，好酸球増多，単球減少，単球増多，リンパ球減少，リンパ球増多，ヘモグロビン低下，ヘマトクリット値低下	貧血，赤血球増多，好塩基球減少，好塩基球増多，血小板減少，血小板増多，ヘモグロビン上昇，ヘマトクリット値上昇	
内分泌	プロラクチン低下	月経異常	プロラクチン上昇	
肝臓	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇，LDH 上昇，-GTP 上昇，Al-P 上昇	Al-P 低下，LDH 低下，総ビリルビン上昇，総ビリルビン低下	
腎臓		BUN 上昇，BUN 低下，蛋白尿，尿沈渣異常，尿比重上昇	クレアチニン上昇，尿糖，尿ウロビリノーゲン上昇，尿ビリルビン上昇，尿中NAG 上昇，尿比重低下	
泌尿器		尿潜血	排尿障害，血尿，膀胱炎，尿閉	
過敏症			発疹，光線過敏性反応	
代謝異常	CK（CPK）上昇	口渇，コレステロール上昇，コレステロール低下，HDL-コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，リン脂質低下	多飲症，高血糖，水中毒，HDL-コレステロール低下，トリグリセライド低下，CK（CPK）低下	
呼吸器			鼻炎，咽頭炎，気管支炎，気管支痙攣，咽喉頭症状	
その他	体重減少	倦怠感，体重増加，発熱，脱力感，多汗，総蛋白減少，グロブリン分画異常，ナトリウム低下，カリウム低下，クロール低下	ほてり，熱感，背部痛，肩こり，悪寒，性器出血，胸痛，四肢痛，総蛋白上昇，A/G 上昇，A/G 低下，アルブミン上昇，アルブミン低下，ナトリウム上昇，カリウム上昇，クロール上昇	

使用上の注意（案）				設定の根拠
<b>&lt;外国臨床試験及び外国市販後自発報告&gt;<sup>注)</sup></b>				外国臨床試験結果及び外国市販後自発報告に基づいて記載された CCSI 第 5 版に準じて設定した。
種類\頻度	10%以上	1 ～ 10%	頻度不明 <sup>c</sup>	
精神神経系	頭痛 <sup>a</sup> ，不眠 <sup>a</sup>	傾眠 <sup>a</sup> ，頭部ふらふら感 <sup>a</sup>	失神，持続勃起	
錐体外路症状		アカシジア <sup>a</sup> ，振戦 <sup>a</sup> ，錐体外路障害(ジストニア，パーキンソン様症状，ジスキネジア) <sup>b</sup>		
循環器		頻脈 <sup>b</sup> ，起立性低血圧 <sup>b</sup>		
消化器		悪心 <sup>a</sup> ，消化不良 <sup>a</sup> ，嘔吐 <sup>a</sup> ，便秘 <sup>a</sup>	肺炎	
肝臓			ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，γ-GTP上昇	
過敏症			アレルギー反応，血管浮腫，そう痒症，蕁麻疹	
代謝異常			糖尿病，CK（CPK）上昇	
その他		脱力感 <sup>a</sup> ，霧視 <sup>a</sup>	発熱，低体温	
<div>注)a) 統合失調症に対するプラセボ対照試験において報告された有害事象でアリピプラゾール群（1079例）とプラセボ群（566例）の発現率の差が1%以上であったもの</div> <div>b) プラセボ群との発現率の差は1%未満であるが，医学的に重要と判断されたもの</div> <div>c) 自発報告において認められた副作用のため頻度不明</div>				
5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				平成 4 年 4 月 1 日付 薬安第 30 号に基づき設定した。 （外国で実施した試験において，健康高齢者と非高齢者で薬物動態に違いは見られなかった。）
6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること（妊娠中の投与に関する安全性は確立していない）。 (2)授乳中の婦人に投与する場合には，授乳を中止させること〔動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている〕。				(1)妊娠女性への使用経験がないことから設定した。 (2)本剤が授乳中ラットの乳汁に移行することが報告されているため設定した。
7.小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）。				小児に対する使用経験がないことから設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>8. 過量投与</p> <p>徴候，症状：</p> <p>本剤を過量投与した報告は少ない。外国臨床試験において最高 1080mg までの急性過量投与が報告されているが，死亡例はない。過量投与の症状として悪心，嘔吐，無力症，下痢，傾眠が報告されている。外国の市販後自発報告において，1260mg まで服用した成人で嗜眠，傾眠，血圧上昇，頻脈，嘔吐，偶発的に 195mg まで服用した小児で一過性の意識消失が発現した。</p> <p>処置：</p> <p>特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は，補助療法，気道確保，酸素吸入，換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し，心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお，他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。</p>	<p>本剤の CCSI 第 5 版の記載に準じて設定した。</p>
<p>9. 適用上の注意</p> <p>エビリファイ錠 3mg，6mg</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]</p>	<p>日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日付)に基づき設定した。</p>
<p>10. その他の注意</p> <p>(1)本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。</p> <p>(2)げっ歯類(マウス，ラット)のがん原性試験において，乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上，雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において，60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の 100 倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。</p> <p>(3)サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状，胆砂，胆石)が 4 週間～52 週間試験の 25mg/kg/日以上用量で，肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が 39 週間試験の 50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣は本剤由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を越える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお，これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1 日目 15 mg/日投与，その後 6 日間 30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の 5.6%以下であり，また，ヒト胆汁中における溶解度の 5.4%以下であった。</p> <p>(4)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において，本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して，死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが，心血管系(心不全，突然死など)又は感染症(肺炎など)による死亡が多かった。なお，本剤の 3 試験(計 938 例，平均年齢 82.4 歳；56～99 歳)では，死亡及び脳血管障害(脳卒中，一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。</p>	<p>(1)国内の臨床試験において原因不明の突然死が 1 例報告されていることから設定した。</p> <p>(2)がん原性試験で発現頻度の増加がみられた所見であるため記載した。</p> <p>(3)毒性試験で認められた重要な所見であるため記載した。</p> <p>(4)外国の臨床試験において非定型抗精神病薬全般で認められた傾向であり，適応外疾患であるものの重要な所見であることから，CCSI 第 5 版に反映するとともに米国の添付文書記載内容及び同種・同効薬の記載内容に準じ記載した。</p>

## 1.9 一般的名称に係る文書

[ J A N ]

平成 6 年 12 月 16 日の医薬品名称調査会において以下のように決定され，平成 7 年 3 月 3 日付 薬研第 22 号にて通知された。

一般的名称：アリピプラゾール [ aripiprazole (JAN) ]

化学名：

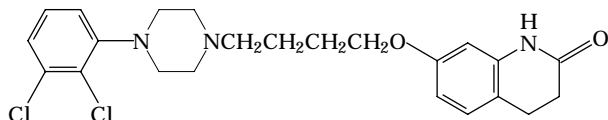
( 英名 ) 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone

( 日本名 ) 7-[4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-  
2(1*H*)-キノリノン

[ I N N ]

aripiprazole ( RECOMMENDED INN:List 37 WHO Drug Information , vol.11, No1, 1997 )

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butoxy]-3,4-dihydro-2(1 <i>H</i> )-quinolinone (アリピプラゾール) 及びその製剤					
構 造 式						
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 6～12mg を開始用量, 1 日 6～24mg を維持用量とし, 1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減するが, 1 日量は 30mg を超えないこと。					
劇薬等の指定	原体：劇薬, 指定医薬品      製剤：劇薬, 指定医薬品, 処方せん医薬品					
市販名及び有効成分・分量	原体：アリピプラゾール 製剤：エビリファイ錠 3mg ( 1 錠中にアリピプラゾールを 3mg 含有 ) エビリファイ錠 6mg ( 1 錠中にアリピプラゾールを 6mg 含有 ) エビリファイ散 1% ( 1 g 中にアリピプラゾールを 10mg 含有 )					
毒 性	急性 LD <sub>50</sub> (mg/kg)					
	動物種		経口			
	ラット		; 953,        ; 705			
	サル		; >2000			
	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	13 週間	経口	0, 2, 6, 20	; 6 ; 2	; 体重増加量    , 摂餌量    , 肝臓重量 ; 体重増加量    , 乳腺・子宮・膣に重量変化あるいは組織所見あり (プロラクチン による)
サル	13 週間	経口	0, 0.5, 1, 5, 25	; 1	; 中枢神経系の抑制症状, 流涎, 排便消失, 体重    , 摂餌量    , 胆嚢内の泥状物貯留	



毒性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大 無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26 週間	経口	0, 10, 30, 60	; <10	; 体重増加量 , 摂餌量 , 摂水量 量 ( 以上 , 10mg 群を除く ) 中枢神経系の抑制症状 , 活動性亢 進 ( 投与前 ) , 肺胞内泡沫細胞集 簇 , 肺重量 , 下垂体中間部萎縮 , 副腎消耗色素沈着・肥大 ; 乳腺・精巣に重量変化あるいは組 織所見あり ( プ ロラクチン または による ) ; 体重増加量 , 摂餌量 , 摂水量 , 尿量 ( 以上 , 10 mg 群のみ ) , 卵巣消耗色素沈着 , 乳腺・子宮・ 膈・卵巣に重量変化あるいは組織 所見あり ( プ ロラクチン による )
	ラット	52 週間	経口	0, 1, 3, 10	; 3 ; 1	; 肝臓重量 ; 体重増加量 , 摂餌量 , 肝臓・ 腎臓・副腎重量 , 乳腺・子宮・ 膈・卵巣に重量変化あるいは組織 所見あり ( プ ロラクチン による )
	サル	39 週間	経口	0, 25, 50, 75	; <25	; 中枢神経系の抑制症状 , 嘔吐 , 流涎 , 摂餌量 , 胆嚢内の泥状 物・沈渣貯留 , 限局性の肝結石症 様所見 ; 体重
	サル	52 週間	経口	0, 0.5, 5, 25	; 0.5	; 中枢神経系の抑制症状 , 体重 , 摂餌量 , 胆嚢内の沈渣貯留
副作用	副作用発現率* 452/743=60.8%				臨床検査異常発現率*	
	副作用の種類		件数		臨床検査異常の種類 件数/測定例数	
	不眠		201		CK ( CPK ) 上昇 90/658	
	神経過敏		110		プロラクチン低下 37/339	
	アカシジア		87		ALT ( GPT ) 上昇 48/688	
	振戦 ( 手指振戦含む )		78		AST ( GOT ) 上昇 33/685	
	不安		71		LDH 上昇 30/677	
				等	等	
* : 国内試験の発現率						
会 社	大塚製薬株式会社 原体 : 製造 , 製剤 : 製造					

## 1.12 添付資料一覧

## 第3部

## 〔品質に関する試験〕

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
3.2.S.1.3-1	アリピプラゾールの物理的・化学的性質 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：19〇〇年〇月～20〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	3
3.2.S.3.1-1	アリピプラゾールの構造決定 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：19〇〇年〇月～19〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	10
3.2.S.3.1-2	アリピプラゾールの結晶形 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：19〇〇年〇月～20〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	11
3.2.S.3.2-1	アリピプラゾールの強制劣化試験 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：19〇〇年〇月～20〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	13
3.2.S.4.3-1	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 確認試験 ( 〇〇〇〇 ) - 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：20〇〇年〇月～20〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	16
3.2.S.4.3-2	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 重金属 - 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：19〇〇年〇月～20〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	17
3.2.S.4.3-3	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 類縁物質定量法 ( 〇〇〇〇 ) - 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：1 〇〇年〇月～20〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	18
3.2.S.4.3-4	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 類縁物質定量法 ( 〇〇〇〇 ) - 大塚製薬株式会社 〇〇〇〇 試験実施期間：19〇〇年〇月～20〇〇年〇月 社内報告書 報告書番号 〇〇〇〇	3	1	19

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
3.2.S.4.3-5	アリピプラゾールの類縁物質定量法のシステム適合性 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	20
3.2.S.4.3-6	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 粒子径 - 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	21
3.2.S.4.3-7	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 定量法（液体クロマトグラフ法） - 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	22
3.2.S.4.3-8 (追加資料)	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 確認試験（[redacted] [redacted]） - 第二報 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	77
3.2.S.4.5-1	アリピプラゾールの規格及び試験方法の妥当性 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	24
3.2.S.4.5-2	アリピプラゾールの分析法バリデーション - ヒ素 - 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	25
3.2.S.4.5-3	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 残留溶媒 - 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	26
3.2.S.5-1	アリピプラゾールの分析法バリデーション - 定量法（電位差滴定法） - 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	28
3.2.S.7.3-1	アリピプラゾールの安定性 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	32

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
3.2.S.7.3-2 (追加資料)	アリピプラゾールの安定性 - 第二報 - 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	78
3.2.P.2.2-1	3 mg 及び 6 mg 錠の溶出比較試験 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	36
3.2.P.2.2-2	1 mg , 3 mg , 4 mg 及び 10 mg 錠の溶出比較試験 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	37
3.2.P.2.2-3	1 mg 及び 3 mg 錠の溶出比較試験 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	38
3.2.P.2.2-4	製造方法及び処方の異なる 1 mg 錠 ( ) 及び 並びに で製造した 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠の溶出比較試験 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	39
3.2.P.2.2-5	製造方法及び処方の異なる 4 mg 錠 ( ) の溶出比較試験 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	40
3.2.P.2.2-6	0.5% 散及び 1% 散の溶出比較試験 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	41
3.2.P.2.2-7	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - 1 mg , 3 mg , 4 mg , 6mg 及び 10 mg 錠の溶出試験 - 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号	3	1	42

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
3.2.P.2.2-8	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - [ ] で製造した 0.5 mg 錠及び 1 mg 錠並びに [ ] で製造した 1mg 錠の溶出試験 - 大塚製薬株式会社 [ ] 試験実施期間：20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月 社内報告書 報告書番号 [ ]	3	1	43
3.2.P.2.2-9	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - [ ] で製造した 4 mg 錠の溶出試験 - 大塚製薬株式会社 [ ] 試験実施期間：20[ ]年[ ]月 社内報告書 報告書番号 [ ]	3	1	44
3.2.P.2.2-10	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - 0.5%散及び 1%散の溶出試験 - 大塚製薬株式会社 [ ] 試験実施期間：20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月 社内報告書 報告書番号 [ ]	3	1	45
3.2.P.5.3-1	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - 3 mg , 6 mg 錠及び 1% 散の確認試験 - 大塚製薬株式会社 [ ] 試験実施期間：19[ ]年[ ]月～19[ ]年[ ]月 社内報告書 報告書番号 [ ]	3	1	63
3.2.P.5.3-2	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - 3 mg 及び 6 mg 錠の含量均一性試験 - 大塚製薬株式会社 [ ] 試験実施期間：19[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月 社内報告書 報告書番号 [ ]	3	1	64
3.2.P.5.3-3	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - 3 mg , 6 mg 錠及び 1% 散の溶出試験 - 大塚製薬株式会社 [ ] 試験実施期間：20[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月 社内報告書 報告書番号 [ ]	3	1	65
3.2.P.5.3-4	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - 3 mg , 6 mg 錠及び 1% 散の定量法 - 大塚製薬株式会社 [ ] 試験実施期間：19[ ]年[ ]月～20[ ]年[ ]月 社内報告書 報告書番号 [ ]	3	1	66

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
3.2.P.5.3-5	アリピプラゾール製剤の分析法バリデーション - 3 mg , 6 mg 錠 及び 1% 散の分解物の検索 - 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年 [redacted]月 ~ 20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	67
3.2.P.5.6-1	アリピプラゾール 3 mg 及び 6 mg 錠の規格及び試験方法の妥当性 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月 ~ 20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	70
3.2.P.5.6-2	アリピプラゾール 1% 散の規格及び試験方法の妥当性 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月 ~ 20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	71
3.2.P.8.3-1	アリピプラゾール 3 mg , 6 mg 錠及び 1% 散の安定性 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月 ~ 20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 [redacted]	3	1	76

## 添付資料一覧

## 第4部

## 〔薬理試験〕

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.1-1	OPC-14597 の脳部位別ドーパミン D <sub>2</sub> 受容体に対する親和性の測定 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 007365 , 19[redacted]	4	1	1
4.2.1.1-2	In vitro receptor binding battery for OPC-14597. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 012408 , 19[redacted]	4	1	2
4.2.1.1-3	Binding of BMS-337039 (aripiprazole) and reference antipsychotics to histaminergic and serotonergic receptors. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年 [redacted]月～20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 014136 , 20[redacted]	4	1	3
4.2.1.1-4	In-vitro characterization of BMS-337039 (aripiprazole) at human dopamine D <sub>2</sub> receptors. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 014135 , 20[redacted]	4	1	4
4.2.1.1-5 (参考資料)	The molecular pharmacology of the novel antipsychotic OPC-14597. [redacted] 社内報告書 報告書番号 012582 , 19[redacted]	4	1	5
4.2.1.1-6 (参考資料)	Effect of OPC-14597 on prolactin secretion in rat pituitary primary culture cell . [redacted] 社内報告書 報告書番号 011915 , 19[redacted]	4	1	6
4.2.1.1-7	Effect of aripiprazole on prolactin secretion in primary cultured rat anterior pituitary cells. (Comparison with dopamine, S-(-)-3-PPP and combination with haloperidol.) 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年 [redacted]月～20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 013891 , 20[redacted]	4	1	7

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.1-8	Effect of aripiprazole on prolactin release inhibition in primary cultured rat anterior pituitary cells with EEDQ pretreatment . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 013892, 20[redacted]	4	1	8
4.2.1.2-01	マウス前脳における $\gamma$ -butyrolactone によって亢進した tyrosine 水酸化酵素活性に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 007371, 19[redacted]	4	1	9
4.2.1.2-02	Time courses of the effects of OPC-14597 and OPC-4392 on the reserpine-induced increase in DOPA accumulation in mouse forebrain. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011968, 19[redacted]	4	1	10
4.2.1.2-03	Reserpine 処置マウスの前脳における tyrosine 水酸化酵素活性及び tryptophan 水酸化酵素活性に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 007361, 19[redacted]	4	1	11
4.2.1.2-04	ラット前脳における reserpine によって亢進した tyrosine 水酸化酵素活性に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 007363, 19[redacted]	4	1	12
4.2.1.2-05	マウス前脳における $\gamma$ -butyrolactone によって亢進した tyrosine 水酸化酵素活性に対する OPC-14597 の抑制作用に及ぼす haloperidol の影響 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 007372, 19[redacted]	4	1	13
4.2.1.2-06	マウス前脳における reserpine によって亢進した tyrosine 水酸化酵素活性に対する OPC-14597 の抑制作用に及ぼす haloperidol の影響 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 007373, 19[redacted]	4	1	14



添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.2-07	マウス前脳におけるレセルピンによって亢進したチロシン水酸化酵素に対する OPC-14597 連続経口投与の作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月~19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 011568, 19[REDACTED]	4	1	15
4.2.1.2-08	ラット前頭皮質，辺縁系前脳，線条体におけるドパミン代謝に対する OPC-14597 及び他の抗精神病薬の作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月~19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 011554, 19[REDACTED]	4	1	16
4.2.1.2-09	ラット前頭皮質，辺縁系前脳及び線条体におけるドパミン代謝に対する OPC-14597 連続経口投与の作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月~19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 011558, 19[REDACTED]	4	1	17
4.2.1.2-10	マウス前脳及び全脳におけるモノアミン代謝に対する OPC-14597 の作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月~19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 011553, 19[REDACTED]	4	1	18
4.2.1.2-11	-methyl- <i>p</i> -tyrosine 処置マウス全脳におけるドパミン及びノルアドレナリンの消失速度に対する OPC-14597 の作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月~19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 011550, 19[REDACTED]	4	1	19
4.2.1.2-12	マウス前脳におけるモノアミン取り込みに対する OPC-14597 の作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月~19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 011556, 19[REDACTED]	4	1	20
4.2.1.2-13	The effect of chronic administration of OPC-14597, haloperidol, and risperidone on the levels of dopamine and 3-methoxytyramine in mouse neostriatum and olfactory tubercle. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月~20[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 013981, 20[REDACTED]	4	1	21

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.2-14	An <i>in vivo</i> microdialysis study to monitor the effects of acute and chronic oral aripiprazole ( OPC-14597 ) upon brain monoamines in conscious freely moving rats. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 014086 , 20[redacted]	4	1	22
4.2.1.2-15	Effect of OPC-14597 on tryptophan hydroxylase activity in mouse forebrain. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 013233 , 20[redacted]	4	1	23
4.2.1.3-1 (参考資料)	Effects of Aripiprazole on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of rat brains: A patch clamp study with slice preparations. [redacted] 社内報告書 報告書番号 011580 , 19[redacted]	4	1	24
4.2.1.3-2 (参考資料)	ラット側坐核神経細胞のドパミン性抑制に対する新規抗精神病薬キノロン誘導体 OPC-14597 の拮抗作用 . [redacted] 社内報告書 報告書番号 010565 , 19[redacted]	4	1	25
4.2.1.3-3 (参考資料)	新規抗精神病薬キノロン誘導体 OPC-14597 のラット線条体神経細胞に対する作用 . [redacted] 社内報告書 報告書番号 012344 , 19[redacted]	4	1	26
4.2.1.4-01	マウスにおけるメタンフェタミンによる運動量増加に対する OPC-14597 及び対照薬の作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011562 , 19[redacted]	4	1	27
4.2.1.4-02	ラットにおける apomorphine によって増加した水平運動量に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 007366 , 19[redacted]	4	1	28
4.2.1.4-03	Time-dependent effects of OPC-14597 and reference drugs on apomorphine-induced stereotypy in mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 012090 , 19[redacted]	4	1	29

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.4-04	マウスにおける apomorphine による常同行動に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 007378 , 19[REDACTED]	4	1	30
4.2.1.4-05	Time-dependent effects of OPC-14597 and reference drugs on apomorphine-induced stereotypy in rats. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 012091 , 19[REDACTED]	4	1	31
4.2.1.4-06	ラットにおける apomorphine による常同行動に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 007377 , 19[REDACTED]	4	1	32
4.2.1.4-07	Effects of aripiprazole, olanzapine and risperidone on stereotyped behavior in rats. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 013175 , 20[REDACTED]	4	1	33
4.2.1.4-08	Kainic acid により一側線条体を破壊したラットにおける apomorphine による回転行動に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 007370 , 19[REDACTED]	4	1	34
4.2.1.4-09	マウスにおける OPC-14597 の catalepsy 惹起作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 007374 , 19[REDACTED]	4	1	35
4.2.1.4-10	ラットにおける OPC-14597 の catalepsy 惹起作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 007375 , 19[REDACTED]	4	1	36
4.2.1.4-11	The effects of OPC-14597, olanzapine and risperidone on the induction of catalepsy and ptosis in rats. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 013212 , 20[REDACTED]	4	1	37

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.4-12	マウスにおける OPC-14597 連続経口投与によるカタレプシー惹起作用。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 011561, 19	4	1	38
4.2.1.4-13	Effects of acute or chronic administration of aripiprazole (OPC-14597) and reference compounds on the induction of catalepsy in mice and the levels of dopamine and its metabolites in the mouse forebrain. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～20 年 月 社内報告書 報告書番号 013733, 20	4	1	39
4.2.1.4-14	ラットにおけるシナプス後部位 dopamine 受容体の感受性に対する OPC-14597 連続経口投与の影響。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 007379, 19	4	1	40
4.2.1.4-15	ラット脳線条体ドパミン受容体に対する OPC-14597 の作用と OPC-14597 慢性投与ラット脳線条体ドパミン 2 受容体の変化。 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 012362, 19	4	1	41
4.2.1.4-16 (参考資料)	Differential expression of <i>c-fos</i> mRNA in rat prefrontal cortex, striatum, N. accumbens and lateral septum after typical and atypical antipsychotics: an <i>in situ</i> hybridization study. 社内報告書 報告書番号 011916, 19	4	1	42
4.2.1.4-17	Reserpine 処置マウスの自発性水平運動量に対する OPC-14597 の作用。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 007364, 19	4	1	43
4.2.1.4-18	ラットにおけるハロペリドール連続投与後の運動活性に対する OPC-14597 及びアボモルヒネの作用。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 011563, 19	4	1	44

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.4-19	6-hydroxydopamine による一側線条体破壊ラットにおける OPC-14597 のシナプス後部位ドパミン D <sub>2</sub> 受容体アゴニスト作 用の欠如 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 007369, 19[redacted]	4	1	45
4.2.1.5-1 (参考資料)	ラット血漿中のプロラクチン量に対する OPC-14597 単回投与の 作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書 報告書番号 007362, 19[redacted]	4	1	46
4.2.1.5-2	Effects of OPC-14597 and other antipsychotic drugs on prolactin (PRL) levels in rat plasma. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 011261, 19[redacted]	4	1	47
4.2.1.6-1	ラット前頭皮質における OPC-14597 のセロトニン 2 受容体に対 する結合親和性の測定 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 007497, 19[redacted]	4	1	48
4.2.1.6-2	Agonist-stimulated [ <sup>35</sup> S]GTP S binding in recombinant h5-HT <sub>1A</sub> receptor-expressing CHO cell membranes. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年 [redacted]月～20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 014103, 20[redacted]	4	1	49
4.2.1.6-3	Functional assessment of effects of aripiprazole (BMS-337039) on 5-HT neuronal activity in the dorsal raphe nucleus <i>in vivo</i> . [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年 [redacted]月～20[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 014137, 20[redacted]	4	1	50
4.2.1.6-4	<i>In vitro</i> pharmacology of BMS-337039 (aripiprazole) at the rat 5-HT <sub>2A</sub> receptor. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年 [redacted]月～20[redacted]年 [redacted]月. 社内報告書 報告書番号 015452, 20[redacted]	4	1	51
4.2.1.6-5	OPC-14597 の 5-HT <sub>2</sub> 受容体に対する拮抗作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書 報告書番号 007368, 19[redacted]	4	1	52

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.6-6	Effects of repeated administration of aripiprazole and risperidone on serotonin 5-HT <sub>1A</sub> and 5-HT <sub>2A</sub> receptors in the rat brain. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 014811, 20[redacted]	4	1	53
4.2.1.6-7	The affinity of BMS-337039 (aripiprazole) for 5-HT <sub>1A</sub> receptors in human parietal cortex. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 015453, 20[redacted]	4	1	54
4.2.1.6-8	<i>In vitro</i> pharmacology of BMS-337039 (aripiprazole) at 5-HT <sub>2c</sub> receptors. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 015454, 20[redacted]	4	1	55
4.2.1.6-9	<i>In vitro</i> pharmacology of BMS-337039 (aripiprazole) at 5-HT <sub>7</sub> receptors. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月. 社内報告書 報告書番号 015455, 20[redacted]	4	1	56
4.2.1.7-1	Effects of OPC-14597 and reference drugs on conditioned avoidance response in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011492, 19[redacted]	4	1	57
4.2.1.7-2	Effects of OPC-14597 and OPC-4392 on conflict behavior in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011303, 19[redacted]	4	1	58
4.2.1.7-3	Effects of OPC-14597 and conventional antipsychotic drugs on conflict behavior in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011255, 19[redacted]	4	1	59
4.2.1.8-1	ラット前頭皮質における OPC-14597 のアドレナリン 1 受容体に対する親和性の測定. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 007499, 19[redacted]	4	1	60

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.8-2	マウスにおける epinephrine 致死に対する OPC-14597 の作用 . 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 007376 , 19	4	1	61
4.2.1.8-3	ラットにおける ノルエピネフリン致死に対する OPC-14597 及び 対照薬の作用 . 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 011560 , 19	4	1	62
4.2.1.8-4	ラットにおける physostigmine 致死に対する OPC-14597 の作 用 . 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 007367 , 19	4	1	63
4.2.1.8-5	Effects of aripiprazole and olanzapine on physostigmine-induced lethality in rats. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号 013346 , 20	4	1	64
4.2.1.8-6	Plasma Concentration of Unchanged Drug after Intraperitoneal Injection of OPC-14597 in Rats. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 011276 , 19	4	1	65
4.2.1.9-01	Affinity of aripiprazole (OPC-14597) metabolites for dopamine D <sub>2</sub> receptor in rat brain. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号 013045 , 20	4	1	66
4.2.1.9-02	<i>In vitro</i> binding affinity of aripiprazole (OPC-14597) and its metabolites for the D-2 subtype of dopamine receptors in rat brain. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号 013289 , 20	4	1	67
4.2.1.9-03	Affinity of aripiprazole (OPC-14597) metabolites for dopamine D <sub>3</sub> receptors. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 社内報告書 報告書番号 013290 , 20	4	1	68

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.9-04	The binding affinities of OPC-14857, a main metabolite of OPC-14597, on various receptors. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 012561, 19[redacted]	4	1	69
4.2.1.9-05	Effects of OPC-14597 and OPC-14857 on a reserpine-induced increase of accumulated DOPA in the mouse forebrain. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011302, 19[redacted]	4	1	70
4.2.1.9-06	マウス前脳におけるレセルピンによって亢進したチロシン水酸化酵素活性に対する OPC-14597 代謝物 ,DM-1451 及び OPC-3373 の作用 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011552, 19[redacted]	4	1	71
4.2.1.9-07	Effects of DM-1452 on a reserpine-induced increase of accumulated DOPA in the mouse forebrain. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 011397, 19[redacted]	4	1	72
4.2.1.9-08	Effects of DM-1454, DM-1456, DM-1457, DM-1458, and OPC-3952 on reserpine-induced DOPA accumulation in mouse forebrains. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 013363, 20[redacted]	4	1	73
4.2.1.9-09	Effects of DM-1455K and dichlorophenylpiperazine (DCPP) on reserpine-induced DOPA accumulation in mouse forebrains. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 013177, 20[redacted]	4	1	74
4.2.1.9-10	Effects of OPC-14597 and its metabolites on stereotyped behavior induced by apomorphine in mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 009149, 19[redacted]	4	1	75



添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.1.9-11	Effects of DM-1454, DM-1456, DM-1457, DM-1458, and OPC-3952 on apomorphine-induced stereotyped behavior in mice. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 013422, 20[REDACTED]	4	1	76
4.2.1.9-12	Effects of DM-1455K and dichlorophenylpiperazine (DCPP) on apomorphine-induced stereotyped behavior in mice. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 013176, 20[REDACTED]	4	1	77
4.2.2.1-01	OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 のマウスの一般動作に対する作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 005177, 19[REDACTED]	4	2	1
4.2.2.1-02	OPC-14597 の一般薬理試験：自発運動に対する作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 005219, 19[REDACTED]	4	2	2
4.2.2.1-03	OPC-14597 の一般薬理作用：協調運動に対する作用および筋弛緩作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 005066, 19[REDACTED]	4	2	3
4.2.2.1-04	OPC-14597 の一般薬理試験：Hexobarbital 睡眠に対する作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 005223, 19[REDACTED]	4	2	4
4.2.2.1-05	OPC-14597 の一般薬理試験：酢酸 writhing 法による OPC-14597 の鎮痛作用の評価。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 011698, 19[REDACTED]	4	2	5
4.2.2.1-06	OPC-14597 の一般薬理作用：痙攣誘発作用および痙攣増強作用。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 004883, 19[REDACTED]	4	2	6

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.2.2.1-07	Effects of OPC-14597 on GABA- and NMDA-induced currents in acutely dissociated pyramidal neurons of rat hippocampus . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 011475 , 19[REDACTED]	4	2	7
4.2.2.1-08	Effect of OPC-14597 on body temperature in mice . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 012763 , 19[REDACTED]	4	2	8
4.2.2.1-09	OPC-14597 の一般薬理作用：体温に対する作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 004855 , 19[REDACTED]	4	2	9
4.2.2.1-10	OPC-14597 の一般薬理試験：誘発紡錘群発及び海馬刺激による大脳辺縁系後発射に対する作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 005787 , 19[REDACTED]	4	2	10
4.2.2.1-11	OPC-14597 の一般薬理作用：無麻酔及び無拘束ウサギの自発脳波及び睡眠覚醒周期に対する作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 004944 , 19[REDACTED]	4	2	11
4.2.2.1-12	OPC-14597 の一般薬理作用：中脳網様体刺激及び音刺激による脳波覚醒反応に対する作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 005003 , 19[REDACTED]	4	2	12
4.2.2.1-13	OPC-14597 の一般薬理作用：漸増及び増強反応に対する作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 005405 , 19[REDACTED]	4	2	13
4.2.2.1-14	OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の局所麻酔作用及び局所刺激作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 004928 , 19[REDACTED]	4	2	14

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.2.1-15	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の神経骨格筋及び交感神経節伝達に対する作用。</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書：報告書番号 005160，19[REDACTED]</p>	4	2	15
4.2.2.1-16	<p>General pharmacology of OPC-14597: Effect of OPC-14597 and its comparators on blood perfused canine myocardium.</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書：報告書番号 013047，20[REDACTED]</p>	4	2	16
4.2.2.1-17	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の摘出モルモット右心房に対する作用。</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書：報告書番号 005613，19[REDACTED]</p>	4	2	17
4.2.2.1-18	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の麻酔イヌにおける呼吸および循環器系に対する作用。</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書：報告書番号 004949，19[REDACTED]</p>	4	2	18
4.2.2.1-19	<p><i>In vivo</i> canine model comparison of cardiohemodynamic and electrophysiological effects of a new antipsychotic drug OPC-14597 to haloperidol.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～20[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書：報告書番号 013494，20[REDACTED]</p>	4	2	19
4.2.2.1-20	<p>Effects of BMS-337039, BMS-337039 metabolites, and comparator antipsychotics on HERG/IKr currents and rabbit purkinje fiber action potentials.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>社内報告書：報告書番号 015009，20[REDACTED]</p>	4	2	20
4.2.2.1-21	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の尿量及び電解質排泄に対する作用。</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書：報告書番号 005044，19[REDACTED]</p>	4	2	21

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.2.1-22	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の消化管輸送能に対する作用．</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書．報告書番号 005275，19[REDACTED]</p>	4	2	22
4.2.2.1-23	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の麻酔ラットの胃運動に対する作用．</p> <p>大塚製薬株式会社．</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書．報告書番号 004876，19[REDACTED]</p>	4	2	23
4.2.2.1-24	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の麻酔ラットの腸運動に対する作用．</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書．報告書番号 004896，19[REDACTED]</p>	4	2	24
4.2.2.1-25	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の胃液分泌に対する作用．</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書．報告書番号 005084，19[REDACTED]</p>	4	2	25
4.2.2.1-26	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の摘出ラット大動脈条片の norepinephrine 収縮反応に対する作用．</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書．報告書番号 004927，19[REDACTED]</p>	4	2	26
4.2.2.1-27	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の非妊娠ラット子宮の oxytocin 収縮反応に対する作用．</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書．報告書番号 004821，19[REDACTED]</p>	4	2	27
4.2.2.1-28	<p>OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の生体子宮の自動運動に対する作用．</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月</p> <p>社内報告書．報告書番号 005554，19[REDACTED]</p>	4	2	28

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.2.1-29	OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 のモルモット摘出回腸の acetylcholine, histamine 及び barium 収縮反応に対する作用。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書：報告書番号 004960, 19[redacted]	4	2	29
4.2.2.1-30	OPC-14597 の一般薬理試験：OPC-14597 の摘出モルモット気管に対する作用。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書：報告書番号 004930, 19[redacted]	4	2	30
4.2.2.2-01	OPC-14597 の主要代謝産物の一般薬理試験：OPC-14857 及び OPC-3373 の一般症状及び行動に対する作用。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書：報告書番号 011707, 19[redacted]	4	2	31
4.2.2.2-02	General pharmacology of main metabolites of OPC-14597 : Effects of OPC-14857 and OPC-3373 on spontaneous motor activity in mice . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書：報告書番号 011811, 19[redacted]	4	2	32
4.2.2.2-03	General pharmacology of main metabolites of OPC-14597 : Effects of OPC-14857 and OPC-3373 on hexobarbital-induced hypnosis . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書：報告書番号 011777, 19[redacted]	4	2	33
4.2.2.2-04	General pharmacology of main metabolites of OPC-14597 : Investigation of analgesic effects of OPC-14857 and OPC-3373 by writhing method in mice . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書：報告書番号 011761, 19[redacted]	4	2	34
4.2.2.2-05	General pharmacology of main metabolites of OPC-14597 : Convulsion-inducing activity and convulsion-augmenting activity of OPC-14857 and OPC-3373 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年 [redacted]月～19[redacted]年 [redacted]月 社内報告書：報告書番号 011880, 19[redacted]	4	2	35

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.2.2.2-06	General pharmacology of main metabolites of OPC-14597 : Effects of OPC-14857 and OPC-3373 on body temperature in rats . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 011760 , 19[REDACTED]	4	2	36
4.2.2.2-07	General pharmacology of the main metabolites of OPC-14597: Effects of OPC-14857 and OPC-3373 on respiratory and cardiovascular systems in anesthetized dogs . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 013231 , 19[REDACTED]	4	2	37
4.2.2.2-08	OPC-14597 の主要代謝産物の一般薬理試験：OPC-14857 及び OPC-3373 の生理食塩液負荷ラットにおける尿量及び尿中電解質排泄に対する作用 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 011818 , 19[REDACTED]	4	2	38
4.2.2.2-09	General pharmacology of main metabolites of OPC-14597 : Effect of OPC-14857 and OPC-3373 on gastrointestinal propulsion in mice . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 011920 , 19[REDACTED]	4	2	39
4.2.2.2-10	General pharmacology of the main metabolites of OPC-14597 :Effects of OPC-14857 and OPC-3373 on acetylcholine-, histamine- and barium-induced contractions in isolated guinea-pig ileum. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 011886 , 19[REDACTED]	4	2	40
4.2.4-1	Effects of other drugs on the ability of OPC-14597 to attenuate the reserpine-induced increase in accumulated DOPA in the mouse forebrain. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月～19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 012301 , 19[REDACTED]	4	2	41

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.2.4-2	Effects of the co-administration of OPC-14597 and other drugs on apomorphine-induced stereotypy in mice: a drug interaction study. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 012650, 19[REDACTED]	4	2	42
4.2.4-3	Effects of the co-administration of OPC-14597 and other drugs on cataleptogenicity and ptosis in mice: a drug interaction study. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 012651, 19[REDACTED]	4	2	43
4.2.4-4	Effects of co-administration of OPC-14597 with other drugs on plasma prolactin level in rats: a drug interaction study. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 012302, 19[REDACTED]	4	2	44

## 添付資料一覧

## 第4部

## 〔薬物動態試験〕

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.1.1-1	ラット，マウスの血漿中及び脳内 OPC-14597 の定量法． 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 004650，19	4	3	1
4.3.1.1-2	Validation of the assay method for OPC-14597 in mouse plasma by HPLC with UV detection 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 In-house report No.012746, 19	4	3	2
4.3.1.1-3	GC-MS を用いたマウス及びラット血漿中の OPC-14597 の定量法検討． 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 008258，19	4	3	3
4.3.1.1-4	Supplemental validation of the assay method for OPC-14597 in rat and mouse plasma by GC-MS. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月～20 年 月 In-house report No.014011, 20	4	3	4
4.3.1.1-5	Development and validation of assay method for the simultaneous determination of OPC-14597 and its metabolites in mouse plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～20 年 月 In-house report No.013344, 20	4	3	5
4.3.1.1-6	Validation Summary: Quantitation of BMS-337039, BMS-337041, BMS-337042, and BMS-511426 in mouse EDTA plasma. 試験実施期間：20 年 月～20 年 月 In-house report No.014265, 20	4	3	6
4.3.1.1-7	Quantitative determination of BMS-337041, BMS-337042 and BMS-511426 in mouse bile by LC/MS/MS. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.014262, 20	4	3	7



添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.1.1-8	Validation of the determination method of OPC-14597 in brain of rats and mice using HPLC. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In-house report No.013052, 19 年 月	4	3	8
4.3.1.2-1	Validation of the assay method for OPC-14597 in rat and dog plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In-house report No.012634, 19 年 月	4	3	9
4.3.1.2-2 (参考資料)	Quantitative determination of ( aripiprazole ) and five metabolites in rat EDTA plasma by LC/MS/MS. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.014440, 20 年 月	4	3	10
4.3.1.2-3	Development and validation of assay method for simultaneous determination of OPC-14597 and its metabolites in rat plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 In-house report No.013436, 20 年 月	4	3	11
4.3.1.2-4	Supplemental validation of assay method for the simultaneous determination of OPC-14597 and its metabolites in human and rat plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 In-house report No.013859, 20 年 月	4	3	12
4.3.1.2-5	Validation summary: Quantitation of BMS-337039, BMS-337041, BMS-337042, and BMS-511426 in rat EDTA plasma. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.014266, 20 年 月	4	3	13
4.3.1.2-6	Validation of the assay method for simultaneous determination of OPC-14597 and its metabolites in rat serum and monkey plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In-house report No.012761, 19 年 月	4	3	14

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.1.2-7	Quantitative determination of BMS-337041, BMS-337042 and BMS-511426 in rat bile by LC/MS/MS. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014261, 20[redacted]	4	3	15
4.3.1.2-8 (追加資料)	Method validation report for the determination of [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], and DCPD in rat plasma (K <sub>2</sub> EDTA) using LC-API/MS/MS [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No., 017623, 20[redacted]	4	23	1
4.3.1.3-1	Validation of the assay method for OPC-14597 in rabbit plasma by HPLC with UV detection. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No.012883, 19[redacted]	4	3	16
4.3.1.3-2	Development and validation of assay method for simultaneous determination of OPC-14597 and its metabolites in rabbit plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.013435, 20[redacted]	4	3	17
4.3.1.4-1	ビーグル犬血漿及び尿中 OPC-14597 の HPLC による定量法。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 006374, 19[redacted]	4	3	18
4.3.1.5-1	HPLC を用いたカニクイザル血漿及び尿中の OPC-14597 の定量法検討。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 008169, 19[redacted]	4	3	19
4.3.1.5-2	Validation of the assay method for OPC-14597 in monkey plasma by HPLC with UV detection. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No.012893, 19[redacted]	4	3	20

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.1.5-3 (参考資料)	Quantitative determination of [REDACTED] (Aripiprazole) and five metabolites in monkey EDTA plasma by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.014441, 20[REDACTED]	4	3	21
4.3.1.5-4	Quantitative determination of BMS-337039 and its glucuronide conjugate metabolite in monkey EDTA plasma by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.014259, 20[REDACTED]	4	3	22
4.3.1.5-5	Quantitative determination of BMS-337039 sulfate conjugate metabolites in monkey EDTA plasma by LC/MS/MS [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.014258, 20[REDACTED]	4	3	23
4.3.1.5-6	カニクイザル血清中 OPC-14597 の HPLC による定量法。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 007304, 19[REDACTED]	4	4	1
4.3.1.5-7	Quantitative determination of BMS-337041, BMS-337042 and BMS-511426 in monkey bile by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.014219, 20[REDACTED]	4	4	2
4.3.1.5-8	Quantitative determination of BMS-337042 and BMS-511426 in monkey bile by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.014216, 20[REDACTED]	4	4	3
4.3.1.5-9	Quantitative determination of BMS-337041 in monkey bile by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.014217, 20[REDACTED]	4	4	4
4.3.1.5-10 (追加資料)	Partial validation of assay method for OPC-14597 and its metabolites in monkey EDTA plasma using LC-ESI-MS/MS 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 017344, 20[REDACTED]	4	23	2

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.1.5-11 (追加資料)	Method validation report for the determination of [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], and DCPP in monkey plasma (K <sub>3</sub> EDTA) using LC-API/MS/MS [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 017625, 20[REDACTED]	4	23	3
4.3.1.6-1	Stability of OPC-14597 and the internal standard, OPC-14714 in the standard solution for GC-MS method stored at 4 centigrade for 4 weeks. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.012555, 19[REDACTED]	4	4	5
4.3.1.6-2	Stability test of OPC-14597 in human, rat, dog, rabbit and mouse sera stored at -20 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.012278, 20[REDACTED]	4	4	6
4.3.1.6-3	The stability of OPC-14597 in rat, mouse, rabbit, dog and monkey plasma stored at -20 degrees centigrade. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.013638, 20[REDACTED]	4	4	7
4.3.1.6-4	Stability test of OPC-14597 in monkey serum. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.013748, 20[REDACTED]	4	4	8
4.3.1.6-5	The stability of OPC-14597 in rat and mouse brain stored at -20 degrees centigrade. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.013822, 20[REDACTED]	4	4	9
4.3.1.6-6	Stability of OPC-14597 metabolite, DM-1454 in rat and monkey plasma. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.013860, 20[REDACTED]	4	4	10

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.1.6-7	Validation of the assay method for OPC-14597 in human, rat, dog, rabbit and mouse serum by HPLC with UV detection. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 In-house report No.014721, 20	4	4	11
4.3.1.6-8	Validation of the assay method for haloperidol in dog plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In-house report No.012580, 19	4	4	12
4.3.1.7-1	[ <sup>14</sup> C]OPC-31 の合成 . 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 009811 , 19	4	4	13
4.3.1.7-2	Synthesis of BMS-337039-02, lots 001 and 002; Quinolinone <sup>14</sup> C-labeled aripiprazole. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.014170, 20	4	4	14
4.3.1.7-3	Synthesis of BMS-337039-03, lots 001 and 002; Dichlorophenyl <sup>14</sup> C-labeled aripiprazole. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.014171, 20	4	4	15
4.3.1.7-4	Preparation of BMS-337039-05, lots 002 and 003; Dual <sup>14</sup> C-labeled aripiprazole. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.014172, 20	4	4	16
4.3.2.1-01	OPC-14597 単回経口及び静脈内投与後の雄性マウス血漿中及び脳内未変化体濃度 . 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 004683 , 19	4	4	17

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.2.1-02	OPC-14597 単回経口及び静脈内投与後の雌性マウス血漿中及び 脳内未変化体濃度。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 004686, 19	4	4	18
4.3.2.1-03	OPC-14597 単回経口及び静脈内投与後の雄性ラット血漿中及び 脳内未変化体濃度。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 004677, 19	4	4	19
4.3.2.1-04	OPC-14597 単回経口及び静脈内投与後の雌性ラット血漿中及び 脳内未変化体濃度。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 004687, 19	4	4	20
4.3.2.1-05	<sup>14</sup> C-OPC-14597 を雄性ラットに単回経口及び静脈内投与した時 の血液中放射能濃度推移。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 005518, 19	4	4	21
4.3.2.1-06	<sup>14</sup> C-OPC-14597 を雌性ラットに単回経口及び静脈内投与したと きの体内動態。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 005516, 19	4	4	22
4.3.2.1-07	<sup>14</sup> C-OPC-14597 を雄性ラットに単回経口投与したときの吸収・ 分布・排泄。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書 報告書番号 005520, 19	4	4	23
4.3.2.1-08 (参考資料)	Pharmacokinetic evaluation of (Aripiprazole) and metabolites after single intravenous and intramuscular administration of to male rats. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.013442, 20	4	4	24

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.2.1-09	Plasma concentration of OPC-14597 metabolites after a single oral administration of OPC-14597 at 3 mg/kg in rats. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In-house report No.011337, 19	4	4	25
4.3.2.1-10	ビーグル犬における OPC-14597 単回経口及び静脈内投与後の血漿中未変化体濃度推移。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 006782, 19	4	4	26
4.3.2.1-11	BMS-337039 (aripiprazole): Single-dose intravenous, intramuscular, subcutaneous, and oral pharmacokinetic study in female dogs (DM00026). 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.014191, 20	4	4	27
4.3.2.1-12	カニクイザルにおける OPC-14597 単回経口投与後の血漿及び尿中未変化体濃度推移。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 008183, 19	4	4	28
4.3.2.1-13	OPC-14597 単回静脈内投与後のカニクイザルにおける血漿中未変化体濃度推移。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 009778, 19	4	4	29
4.3.2.1-14 (参考資料)	Pharmacokinetic evaluation of BMS-337039 (Aripiprazole) and metabolites after single intravenous and intramuscular administration of to male cynomolgus monkeys. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.013441, 20	4	5	1
4.3.2.1-15	Plasma concentrations of OPC-14597 metabolites after a single oral administration of OPC-14597 in cynomolgus monkeys. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In-house report No.011335, 19	4	5	2

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.2.1-16 (追加資料)	[REDACTED]: Single-dose oral toxicokinetics study in rats [REDACTED] 試験実施期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 In-house report No.017626 , 20 [REDACTED]	4	23	4
4.3.2.1-17 (追加資料)	[REDACTED]: Pharmacokinetics in rats following a single-dose intra-arterial dose [REDACTED] 試験実施期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 In-house report No.017627 , 20 [REDACTED]	4	23	5
4.3.2.1-18 (追加資料)	[REDACTED]: Single-dose intravenous pharmacokinetics study in male monkeys [REDACTED] 試験実施期間：20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 In-house report No.017628 , 20 [REDACTED]	4	23	6
4.3.2.2-1	OPC-14597 2週間反復経口投与におけるラット血漿中及び脳内未変化体濃度推移。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 社内報告書 報告書番号 005375 , 19 [REDACTED]	4	5	3
4.3.2.2-2	OPC-14597 2週間反復経口投与における雌雄ラット血漿中未変化体濃度。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 社内報告書 報告書番号 006047 , 19 [REDACTED]	4	5	4
4.3.2.2-3	<sup>14</sup> C-OPC-14597 を雄性ラットに反復経口投与したときの吸収，分布，排泄。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 社内報告書 報告書番号 005524 , 19 [REDACTED]	4	5	5
4.3.2.2-4	Toxicokinetic analysis of selected conjugated metabolites in plasma and concentrations of conjugated metabolites in bile in a 39-week oral gavage toxicity study of BMS-337039 (aripiprazole) in cynomolgus monkeys (Study no. 99354). [REDACTED] 試験実施期間：19 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月～20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 In-house report No.014221, 20 [REDACTED]	4	5	6



添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.2.3-1 (参考資料)	Evaluation of permeability of aripiprazole (BMS-337039) through Caco-2 cells. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014214, 20[redacted]	4	5	7
4.3.2.3-2	ラットにおける $^{14}\text{C}$ -OPC-14597 を 30mg/kg 単回経口投与後の未変化体及び代謝物の血漿中，脳内濃度推移及び尿，糞中排泄． 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 009685，19[redacted]	4	5	8
4.3.2.3-3	$^{14}\text{C}$ -OPC-14597 単回経口投与後のカニクイザルの血漿，尿および糞中放射能の HPLC による分析． 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 010127，19[redacted]	4	5	9
4.3.3.2-1	ラット血清における [ $^{14}\text{C}$ ]-OPC-14597 の蛋白結合． 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 008792，19[redacted]	4	5	10
4.3.3.2-2	ラット血清における [ $^{14}\text{C}$ ]-OPC-14597 の蛋白結合（その2）． 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 009491，19[redacted]	4	5	11
4.3.3.2-3	In vitro determine of protein binding of BMS-337039 in mouse, rat, rabbit, monkey, dog, and human sera and of BMS-337044 in human serum. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014123, 20[redacted]	4	5	12
4.3.3.2-4 (参考資料)	[ $^{14}\text{C}$ ]OPC-14597 human plasma protein binding method validation -equilibrium dialysis-. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014443, 20[redacted]	4	5	13

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.3.2-5	<p>ガラスビーズ法を用いた<math>^{14}\text{C}</math>-OPC-14597 のヒト, ラットおよびイヌの血清蛋白結合率の算出.</p> <p>大塚製薬株式会社 [redacted]</p> <p>試験実施期間: 19[redacted]年[redacted]月 ~ 19[redacted]年[redacted]月</p> <p>社内報告書 報告書番号 010398, 19[redacted]</p>	4	5	14
4.3.3.2-6	<p>In vitro protein binding of <math>^{14}\text{C}</math>-OPC-14597 to monkey, rabbit and mouse sera.</p> <p>大塚製薬株式会社 [redacted]</p> <p>試験実施期間: 19[redacted]年[redacted]月 ~ 19[redacted]年[redacted]月</p> <p>In-house report No.012546, 19[redacted]</p>	4	5	15
4.3.3.2-7 (参考資料)	<p>In vitro protein binding of OPC-14597 metabolites, OPC-3373, DCP, OPC-14857 and DM-1452 in human serum.</p> <p>大塚製薬株式会社 [redacted]</p> <p>試験実施期間: 19[redacted]年[redacted]月 ~ 19[redacted]年[redacted]月</p> <p>In-house report No.012757, 19[redacted]</p>	4	5	16
4.3.3.3-1	<p>The blood-plasma partition ratio of OPC-14597 in rat, mouse, rabbit and human.</p> <p>大塚製薬株式会社 [redacted]</p> <p>試験実施期間: 19[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月</p> <p>In-house report No.013277, 20[redacted]</p>	4	5	17
4.3.3.3-2	<p>The blood-plasma partition ratio of OPC-14597 in cynomolgus monkeys.</p> <p>大塚製薬株式会社 [redacted]</p> <p>試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月</p> <p>In-house report No.013353, 20[redacted]</p>	4	5	18
4.3.3.4-1	<p>Tissue distribution of total radioactivity following oral administration of <math>^{14}\text{C}</math>BMS-337039 to male and female Sprague-Dawley rats (Study 178/337039/006).</p> <p>[redacted]</p> <p>試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月</p> <p>In-house report No.014442, 20[redacted]</p>	4	5	19
4.3.3.4-2	<p>Limited tissue distribution of total radioactivity following a single oral administration of dual-label <math>^{14}\text{C}</math>BMS-337039 to male Long-Evans rats (Study 178/337039/003).</p> <p>[redacted]</p> <p>試験実施期間: 20[redacted]年[redacted]月</p> <p>In-house report No.014177, 20[redacted]</p>	4	5	20

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.3.4-3 (追加資料)	The analysis of radioactivity in plasma, eyeballs and pigmented skin after an oral administration of $^{14}\text{C}$ -aripiprazole in male long-evans rats. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 In-house report No. 015891, 20	4	23	7
4.3.3.5-1	$^{14}\text{C}$ -OPC-14597 を SD 系雄性ラット及び妊娠ラットに単回経口投与後の全身マクロオートラジオグラフィー。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 006780, 19	4	5	21
4.3.3.5-2	$^{14}\text{C}$ -OPC-31 の胎盤通過性及び乳汁移行性試験。 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 010241, 19	4	5	22
4.3.3.6-1	In vivo brain uptake of OPC-14597 in rats. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 In-house report No.013617, 20	4	5	23
4.3.3.6-2	Autoradiographic studies of [ $^{14}\text{C}$ ]OPC-14597 distribution in rat brain. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 In-house report No.013618, 20	4	5	24
4.3.4-1	ラットにおける血漿，胆汁及び尿中 OPC-14597 の代謝物。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 社内報告書 報告書番号 007295, 19	4	5	25
4.3.4-2	ヒト及びラットにおける OPC-14597 代謝物の検索(2)。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 報告書番 008556, 19	4	5	26
4.3.4-3	Identification of OPC-14597 metabolites in rabbit plasma after a single oral administration of OPC-14597. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 In-house report No.012756, 20	4	5	27
4.3.4-4	Determination of the unidentified metabolites of OPC-14597 in mouse plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In-house report No.012969, 19	4	5	28

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.4.1-1	Identification of OPC-14597 metabolites in mouse plasma. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No.012703, 19[redacted]	4	6	1
4.3.4.1-2	Determination of the metabolites of OPC-14597 (OPC-3952, DM-1457 and DM-1458) in mouse plasma with LC-ESI-MS/MS. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.013487, 20[redacted]	4	6	2
4.3.4.1-3	Analysis of aripiprazole in plasma and selected conjugated metabolites in plasma and bile of mice after daily oral administration of aripiprazole. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014223, 20[redacted]	4	6	3
4.3.4.1-4	Analysis of aripiprazole in plasma and selected conjugated metabolites in plasma and bile of rats after daily oral administration of aripiprazole. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014222, 20[redacted]	4	6	4
4.3.4.1-5 (参考資料)	ヒト血漿中 OPC-14597 の代謝物の検索及び定量。 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書 報告書番号 011139, 19[redacted]	4	6	5
4.3.4.3-1	OPC-14597 経口投与サルにみられる胆汁中の残渣の分析。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 008185, 19[redacted]	4	6	6
4.3.4.3-2	OPC-14597 経口投与サルにみられた胆汁中泥状物の分析試験。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 008420, 19[redacted]	4	6	7

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.4.3-3	Identification of aripiprazole-related metabolites in gallsand, gallstones and bile of cynomolgus monkey after 39 weeks daily oral dosing of aripiprazole. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014168, 20[redacted]	4	6	8
4.3.4.3-4	Analysis of aripiprazole in plasma and selected conjugated metabolites in plasma and bile of monkeys after daily oral administration of aripiprazole. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014220, 20[redacted]	4	6	9
4.3.4.3-5	Solubility of BMS-337041, BMS-337042 and BMS-511426 in bile of mice, rats, monkeys and humans. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014215, 20[redacted]	4	6	10
4.3.4.3-6	Comparative profiles of selected conjugated metabolites in bile and plasma of mice, rats, monkeys and humans after daily oral administration of aripiprazole. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014264, 20[redacted]	4	6	11
4.3.4.4-01 (参考資料)	Identification of OPC-14597 metabolite produced by human liver microsomes in vitro. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.013109, 20[redacted]	4	6	12
4.3.4.4-02 (参考資料)	Determination of the metabolic formation pathway of BMS-337044 from BMS-337039. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.013746, 20[redacted]	4	6	13
4.3.4.4-03	In vitro metabolism of OPC-14597 using human and rabbit liver microsomes -the check of the production of DM-1456 from OPC-14597-. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.013611, 20[redacted]	4	6	14

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.4.4-04	<p>OPC-14597のヒトおよび動物の肝ミクロゾームによる in vitro 代謝試験 .</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月</p> <p>社内報告書 報告書番号 011228, 19[REDACTED]</p>	4	6	15
4.3.4.4-05	<p>Comparative biotransformation of [<sup>14</sup>C]BMS-337039 in human, monkey, rat and mouse hepatocytes.</p> <p>[REDACTED]</p> <p>試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月</p> <p>In-house report No.014169, 20[REDACTED]</p>	4	6	16
4.3.4.4-06	<p>OPC-14597 代謝物の検索(3) .</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月</p> <p>社内報告書 報告書番号 010707, 19[REDACTED]</p>	4	6	17
4.3.4.4-07 (参考資料)	<p>ヒトチトクローム P450 分子種の cDNA を導入したヒト B-リンパ芽球様細胞のミクロゾームによる OPC-14597 の in vitro 代謝試験 .</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月</p> <p>社内報告書 報告書番号 010498, 19[REDACTED]</p>	4	6	18
4.3.4.4-08 (参考資料)	<p>Cytochrome P450 isoforms responsible for the OPC-14597 metabolism by human liver microsomes.</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月</p> <p>In-house report No.011575, 19[REDACTED]</p>	4	6	19
4.3.4.4-09 (参考資料)	<p>発現系ヒト CYP2D6 および CYP3A4 による OPC-14597 の代謝および Dextromethorphan 代謝に対する OPC-14597 の阻害 .</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月</p> <p>社内報告書 報告書番号 010945, 19[REDACTED]</p>	4	6	20
4.3.4.4-10 (参考資料)	<p>In vitro metabolism of OPC-14857, a major metabolite of OPC-14597, by microsomes from human B-lymphoblastoid cell line transformed with human cytochrome P450 cDNAs.</p> <p>大塚製薬株式会社 [REDACTED]</p> <p>試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月</p> <p>In-house report No.013604, 20[REDACTED]</p>	4	6	21

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.3.4.6-1 (参考資料)	A study to assess the potential for inhibition of human cytochrome P450 by BMS-337039 and BMS-337044. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014212, 20[redacted]	4	6	22
4.3.4.6-2 (参考資料)	A study to assess the potential for inhibition of human cytochrome P450 by BMS-337039 and BMS-337044 utilizing human liver microsomes and marker substrates. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014213, 20[redacted]	4	6	23
4.3.4.6-3 (参考資料)	A study to assess the potential for inhibition of CYP2C19 mediated S-mephenytoin 4-hydroxylation by OPC-14857 utilizing human liver microsomes. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014228, 20[redacted]	4	6	24
4.3.4.6-4 (参考資料)	Inhibition of OPC-14597 on dextromethorphan O-demethylation activities of CYP2D6 in human liver microsomes (II). 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No.011801, 19[redacted]	4	6	25
4.3.4.6-5	OPC-14597 反復経口投与によるラット肝薬物代謝酵素系への影響。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 008908, 19[redacted]	4	6	26
4.3.4.6-6 (追加資料)	Effects of OPC-14857, a main metabolite of aripiprazole, after repeated oral administrations on major hepatic drug-metabolizing enzymes in female rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 015882, 20[redacted]	4	23	8
4.3.5.1-1	<sup>14</sup> C-OPC-31 単回経口投与後のカニクイザルにおける体内動態試験 - 血中濃度推移および排泄 - . [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書 報告書番号 010055, 19[redacted]	4	6	27

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.3.7.1-1	3 種の lot の異なる OPC-14597 単回経口投与後の雄性ラット血漿中濃度推移 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ 19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 004678 , 19[REDACTED]	4	6	28
4.3.7.2-1	ビーグル犬における OPC-14597 の吸収に及ぼす胃液酸度の影響 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ 19[REDACTED]年 [REDACTED]月 内報告書 報告書番号 006781 , 19[REDACTED]	4	6	29



## 添付資料一覧

## 第4部

## 〔毒性試験〕

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.1-1 (参考資料)	OPC-14597 のマウスにおける経口投与急性毒性予備試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 社内報告書 報告書番号 004400, 19[REDACTED]	4	7	1
4.4.1-2 (参考資料)	OPC-14597 のラットにおける経口投与急性毒性予備試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 社内報告書 報告書番号 004401, 1[REDACTED]	4	7	2
4.4.1-3	OPC-14597 のラットにおける経口投与急性毒性試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 005056, 19[REDACTED]	4	7	3
4.4.1-4	[REDACTED]: Single-dose intravenous toxicity study in rats. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 013725, 20[REDACTED]	4	7	4
4.4.1-5	OPC-31 のサル経口投与急性毒性試験。 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 004586, 19[REDACTED]	4	7	5
4.4.1-6	[REDACTED]: Single-dose intravenous toxicity study in monkeys. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 013724, 20[REDACTED]	4	7	6
4.4.2-01 (参考資料)	OPC-14597 のラットにおける5週間経口投与スクリーニング毒性試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 社内報告書 報告書番号 004139, 19[REDACTED]	4	7	7
4.4.2-02	Four-week repeated oral dose toxicity study of OPC-14597 with 4-week recovery test in rats. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 012974, 19[REDACTED]	4	7	8
4.4.2-03	OPC-14597 のラット13週間経口投与4週間回復亜急性毒性試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 報告書番号 004808, 19[REDACTED]	4	8	1

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.4.2-04	<p>██████████: Twenty-six-week oral toxicity study in rats.</p> <p>試験実施期間：19██年██月～20██年██月</p> <p>In-house report No. 014030, 20██</p>	4	8	2
4.4.2-05	<p>OPC-14597 のラットにおける 52 週間反復経口投与毒性試験．</p> <p>大塚製薬株式会社 ██████████</p> <p>試験実施期間：19██年██月～19██年██月</p> <p>社内報告書 報告書番号 006772, 19██</p>	4	8	3
4.4.2-06	<p>OPC-14597 のトキシコキネティック試験;ラット 4 週間反復経口投与．</p> <p>大塚製薬株式会社 ██████████</p> <p>試験実施期間：19██年██月～19██年██月</p> <p>社内報告書 報告書番号 010333, 19██</p>	4	8	4
4.4.2-07 (参考資料)	<p>OPC-31 のサル 4 週間経口投与毒性試験．</p> <p>██████████</p> <p>社内報告書．報告書番号 004729, 19██</p>	4	9	1
4.4.2-08	<p>OPC-31 のサル 13 週間経口投与 4 週間回復亜急性毒性試験．</p> <p>██████████</p> <p>試験実施期間：19██年██月～19██年██月</p> <p>社内報告書．報告書番号 005191, 19██</p>	4	9	2
4.4.2-09	<p>Toxicokinetics of 13-week oral toxicity study of OPC-14597 with 4-week recovery test in monkeys.</p> <p>大塚製薬株式会社 ██████████</p> <p>試験実施期間：19██年██月～19██年██月</p> <p>In-house report No. 012519, 19██</p>	4	9	3
4.4.2-10	<p>██████████: 39-week oral gavage toxicity study in cynomolgus monkeys.</p> <p>██████████</p> <p>試験実施期間：20██年██月～20██年██月</p> <p>In-house report No. 014250, 20██</p>	4	9	4
4.4.2-11	<p>OPC-31 のサルにおける 52 週間反復経口投与毒性試験．</p> <p>██████████</p> <p>試験実施期間：19██年██月～19██年██月</p> <p>社内報告書．報告書番号 008543, 19██</p>	4	10	1

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.2-12	Toxicokinetics of 52-week repeated oral dose toxicity study of OPC-14597 in cynomolgus monkeys. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 In-house report No. 012520, 19	4	10	2
4.4.2-13	: Twenty-six week oral toxicokinetics study in cynomolgus monkeys 試験実施期間：20 年 月～20 年 月 In-house report No. 014028, 20	4	10	3
4.4.2-14 (追加資料)	Repeated Oral Dose Toxicokinetics Study of OPC-31 in Cynomolgus Monkeys 試験期間：20 年 月～20 年 月 In-house report No. 017600, 20	4	24	1
4.4.3.1-1	OPC-14597 の微生物による DNA 修復試験。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書：報告書番号 004734, 19	4	10	4
4.4.3.1-2	OPC-14597 の微生物による復帰変異試験。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書：報告書番号 004697, 19	4	10	5
4.4.3.1-3	OPC-31: Mutation at the thymidine kinase (tk) locus of mouse lymphoma L5178Y cells using the microtitre fluctuation technique. 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 In-house report No. 010272, 19	4	10	6
4.4.3.1-4	OPC-14597 の <i>in vitro</i> 染色体異常試験。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書：報告書番号 005932, 19	4	10	7
4.4.3.1-5	OPC-14597 の <i>in vitro</i> 染色体異常試験（追加試験1）。 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 社内報告書：報告書番号 008326, 19	4	10	8

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.3.2-01 (参考資料)	OPC-14597 の ICR 系マウスにおける単回経口投与骨髓赤血球小 核予備試験 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 社内報告書 . 報告書番号 004910 , 19[REDACTED]	4	10	9
4.4.3.2-02 (参考資料)	Preliminary micronucleus test of OPC-14597 in bone marrow erythrocytes after a single oral administration to ICR mice -II-. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] In-house report No. 012858, 19[REDACTED]	4	10	10
4.4.3.2-03 (参考資料)	Supplementary test in male to preliminary micronucleus test of OPC-14597 in bone marrow erythrocytes after a single oral administration to ICR mice -II-. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] In-house report No. 012860, 19[REDACTED]	4	10	11
4.4.3.2-04 (参考資料)	Prevention of OPC-14597-induced hypothermia after single oral administration to ICR mice under heated condition. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] In-house report No. 014744, 20[REDACTED]	4	10	12
4.4.3.2-05	OPC-14597 の ICR 系マウスにおける単回経口投与骨髓赤血球小 核試験 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間 : 19[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ 19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 . 報告書番号 004911 , 19[REDACTED]	4	10	13
4.4.3.2-06	Micronucleus test of OPC-14597 in bone marrow erythrocytes after a single oral administration to ICR mice -II-. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間 : 19[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ 19[REDACTED]年 [REDACTED]月 In-house report No. 013049, 19[REDACTED]	4	10	14
4.4.3.2-07	Micronucleus test of OPC-14597 in peripheral blood and bone marrow erythrocytes after single oral administration to ICR mice with or without heating. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間 : 20[REDACTED]年 [REDACTED]月 ~ 200[REDACTED]年 [REDACTED]月 In-house report No. 014791, 20[REDACTED]	4	10	15

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
4.4.3.2-08 (参考資料)	OPC-14597 の ICR 系マウスにおける 100 mg/kg 単回経口投与血漿中濃度測定 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書 . 報告書番号 007994 , 19[redacted]	4	10	16
4.4.3.2-09	Plasma concentration assay of OPC-14597 in ICR mice after a single oral administration -II-. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間 : 19[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 19[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 012786, 19[redacted]	4	10	17
4.4.3.2-10	Plasma concentration assay of OPC-14597 and its metabolites after a single oral administration at 200 mg/kg in ICR mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間 : 20[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 20[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 013085, 20[redacted]	4	10	18
4.4.3.2-11	<i>In vivo-in vitro</i> hepatocyte DNA repair assay of OPC-31 in male F-344 rats. [redacted] 試験実施期間 : 19[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 19[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 008787, 19[redacted]	4	10	19
4.4.3.2-12	Plasma concentration of OPC-14597 in male F-344 rats after a single oral administration. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間 : 19[redacted] 年 [redacted] 月 ~ 19[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 012426, 19[redacted]	4	10	20
4.4.3.3-1 (参考資料)	Expert commentary on the genotoxicity of aripiprazole [redacted] In-house report No. 014918, 20[redacted]	4	10	21
4.4.4.1-01 (参考資料)	マウスにおける OPC-14597 混餌投与の摂餌に対する影響 . 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書 . 報告書番号 007888, 19[redacted]	4	10	22
4.4.4.1-02 (参考資料)	OPC-31 のマウスにおける 13 週間混餌投与毒性試験 : がん原性予備試験/用量設定試験 . [redacted] 社内報告書 . 報告書番号 008413 , 19[redacted]	4	10	23
4.4.4.1-03 (参考資料)	Toxicokinetics of preliminary carcinogenicity study of OPC-14597 in mice by dietary feeding for 13 weeks. 大塚製薬株式会社 [redacted] In-house report No. 012518, 19[redacted]	4	10	24

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.4.1-04	OPC-31 のマウスにおける 104 週間がん原性試験。 [redacted] 試験実施期間：19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月 社内報告書：報告書番号 011487, 19[redacted]	4	11	1
4.4.4.1-05	OPC-31 のマウスにおける 104 週間がん原性追加試験。 [redacted] 試験実施期間：19[redacted] 年 [redacted] 月～19[redacted] 年 [redacted] 月 社内報告書：報告書番号 011932, 19[redacted]	4	12	1
4.4.4.1-06	BMS-337039: Mouse tumor-incidence data: Supplemental statistical analysis. [redacted] 試験実施期間：20[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 014027, 20[redacted]	4	12	2
4.4.4.1-07	Four-week dietary toxicokinetics study of OPC-14597 and its metabolites in mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 013577, 20[redacted]	4	12	3
4.4.4.1-08	[redacted]: Oral carcinogenicity study in rats. [redacted] 試験実施期間：19[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 014279, 20[redacted]	4	13 ～ 16	1
4.4.4.1-09	[redacted]: Four-week oral toxicokinetics study in rats. [redacted] 試験実施期間：19[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月 In-house report No. 014183, 20[redacted]	4	17	1
4.4.4.1-10 (参考資料)	ラットにおける OPC-14597 混餌投与の摂餌に対する影響。 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書：報告書番号 007541, 19[redacted]	4	17	2
4.4.4.1-11 (参考資料)	OPC-31 のラットにおける 13 週間混餌投与と毒性試験：がん原性 予備試験/用量設定試験。 [redacted] 社内報告書：報告書番号 008412, 19[redacted]	4	17	3
4.4.4.1-12 (参考資料)	Toxicokinetics of preliminary carcinogenicity study of OPC-14597 in rats by dietary feeding for 13 weeks. In-house report No. 012517, 19[redacted]	4	17	4

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.4.4.1-13	OPC-31 のラットにおける 104 週間がん原性試験。 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書：報告書番号 010471, 19[redacted]	4	17	5
4.4.4.1-14	Four-week dietary toxicokinetics study of OPC-14597 and its metabolites in rats 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013576, 20[redacted]	4	17	6
4.4.5.1-1	OPC-14597 のラットにおける妊娠前及び妊娠初期経口投与試験。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書：報告書番号 005717, 19[redacted]	4	18	1
4.4.5.1-2	Male fertility study of OPC-14597 administered orally to rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013710, 20[redacted]	4	18	2
4.4.5.1-3 (参考資料)	ラットの偽妊娠後に形成される妊娠黄体数の検討。 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書：報告書番号 005462, 19[redacted]	4	18	3
4.4.5.2-1 (参考資料)	OPC-14597 のラットにおける器官形成期経口投与予備試験。 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書：報告書番号 005718, 19[redacted]	4	18	4
4.4.5.2-2	OPC-14597 のラットにおける器官形成期経口投与試験。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書：報告書番号 006710, 19[redacted]	4	18	5
4.4.5.2-3	OPC-14597 のラットにおける器官形成期経口投与追加試験。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書：報告書番号 010167, 19[redacted]	4	18	6
4.4.5.2-4 (参考資料)	OPC-14597 のウサギにおける単回経口投与毒性試験。 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書：報告書番号 004721, 19[redacted]	4	18	7
4.4.5.2-5 (参考資料)	OPC-31 のウサギにおける器官形成期経口投与試験（予備試験 I）。 [redacted] 社内報告書：報告書番号 005006, 19[redacted]	4	18	8

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.5.2-6 (参考資料)	OPC-31 のウサギにおける器官形成期経口投与試験（予備試験 II）. [redacted] 社内報告書．報告書番号 005198，19[redacted]	4	18	9
4.4.5.2-7	OPC-31 のウサギにおける胎児の器官形成期経口投与試験． [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書．報告書番号 005565，19[redacted]	4	18	10
4.4.5.2-8	A toxicokinetic study of OPC-14597 administered orally to pregnant rabbits. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013514, 20[redacted]	4	18	11
4.4.5.3-1 (参考資料)	OPC-14597 のラットにおける周産期及び授乳期経口投与予備試験． 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書．報告書番号 007569，19[redacted]	4	18	12
4.4.5.3-2 (参考資料)	OPC-14597 のラットにおける周産期および授乳期経口投与予備試験（II）． 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書．報告書番号 008281，19[redacted]	4	18	13
4.4.5.3-3	OPC-14597 のラットにおける周産期及び授乳期経口投与試験． 大塚製薬株式会社 [redacted] 範 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書．報告書番号 009275，19[redacted]	4	18	14
4.4.6-1	Acute eye irritation study of OPC-14597 in the New Zealand White rabbit. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 012632, 19[redacted]	4	19	1
4.4.6-2	Acute dermal irritation study of OPC-14597 in the New Zealand White rabbit. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 012655, 19[redacted]	4	19	2
4.4.7.1-1	OPC-14597 のモルモットにおける抗原性試験． 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書．報告書番号 008717，19[redacted]	4	19	3



添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.7.2-1	BMS-337039: Four-week oral study of T-cell-dependent antibody response in rats. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 014129, 20[redacted]	4	19	4
4.4.7.3-01 (参考資料)	Effect of 1-week dietary administration of OPC-14597 on serum prolactin level in female mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] In-house report No. 012453, 19[redacted]	4	19	5
4.4.7.3-02	Effect of a single oral dose of OPC-14597 on serum prolactin levels in female ICR mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013802, 20[redacted]	4	19	6
4.4.7.3-03	Effect of 4-week dietary administration of OPC-14597 on prolactin level in ICR mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013023, 19[redacted]	4	19	7
4.4.7.3-04	Effect of 13-week dietary administration of OPC-14597 on serum prolactin level in ICR mice. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013831, 20[redacted]	4	19	8
4.4.7.3-05	OPC-14597 の雌ラットの血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響。 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 社内報告書：報告書番号 009791, 19[redacted]	4	19	9
4.4.7.3-06	Serum prolactin levels in rats orally given OPC-14597. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 011938, 19[redacted]	4	19	10

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.7.3-07	BMS-337039: Thirteen-week oral investigative study of hormone levels in rats. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014029, 20[REDACTED]	4	19	11
4.4.7.3-08	BMS-337039: Thirteen-week oral investigative study in rats. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014590, 20[REDACTED]	4	19	12
4.4.7.3-09	Effect of a single oral dose of OPC-14597 on serum prolactin levels in female Fischer rats. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 012975, 19[REDACTED]	4	20	1
4.4.7.3-10	Effect of 4-week dietary administration of OPC-31 on serum prolactin level in rats. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 012350, 19[REDACTED]	4	20	2
4.4.7.3-11	Effect of 13-week dietary administration of OPC-14597 on serum prolactin level in Fischer rats. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 013826, 20[REDACTED]	4	20	3
4.4.7.3-12	BMS-337039: Four-week oral ultrastructural investigative study of adrenocortical hypertrophy in female rats. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 015008, 20[REDACTED]	4	20	4
4.4.7.3-13	OPC-14597 のマウスにおける4週間経口投与と毒性予備試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 008848, 19[REDACTED]	4	20	5

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.7.3-14	OPC-14597 のマウスにおける4週間混餌摂取試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書：報告書番号 008849, 19[REDACTED]	4	20	6
4.4.7.3-15	Four-week administration of OPC-14597 in the diet or by gavage to rats for comparison of dosing method. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 012502, 19[REDACTED]	4	20	7
4.4.7.3-16 (追加資料)	BMS-337039: Seventy-week oral investigative study in rats. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 015671, 20[REDACTED]	4	24	2
4.4.7.4-1	Self-administration substitution tests with BMS-337039 (aripiprazole) in rats. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014321, 20[REDACTED]	4	20	8
4.4.7.4-2	Aripiprazole (BMS-337039): Primary physical dependence capacity in rats using a continuous-infusion assay. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014322, 20[REDACTED]	4	20	9
4.4.7.4-3	Self-administration substitution tests with BMS-337039 (aripiprazole) in rhesus monkeys. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014319, 20[REDACTED]	4	20	10
4.4.7.4-4	Aripiprazole (BMS-337039): Primary physical dependence study in rhesus monkeys. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014320, 20[REDACTED]	4	20	11

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
4.4.7.4-5	A study on dependence potential of OPC-31 by intravenous self-administration in rhesus monkeys. In-house report No. 015839, 2003 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 報告書番号 In-house report No. 015839, 20[redacted]	4	20	12
4.4.7.5-01 (参考資料)	OPC-3373 および OPC-14857 のラットにおける単回皮下投与毒性予備試験。 大塚製薬株式会社 [redacted] 社内報告書・報告書番号 011733, 19[redacted]	4	20	13
4.4.7.5-02 (参考資料)	Preliminary intravenous single dose toxicity study of OPC-14857, a main metabolite of OPC-14597, in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] In-house report No. 013635, 20[redacted]	4	20	14
4.4.7.5-03	Intravenous single dose toxicity study of OPC-14857, a main metabolite of OPC-14597, in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013758, 20[redacted]	4	20	15
4.4.7.5-04 (参考資料)	Preliminary intravenous single dose toxicity study of OPC-3373, a main metabolite of OPC-14597, in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] In-house report No. 013636, 20[redacted]	4	20	16
4.4.7.5-05	Intravenous single dose toxicity study of OPC-3373, a main metabolite of OPC-14597, in rats. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 In-house report No. 013749, 20[redacted]	4	20	17
4.4.7.5-06 (参考資料)	2,3-DCPP のラットにおける 14 日間反復経口投与毒性試験 [redacted] 社内報告書・報告書番号 014609, 20[redacted]	4	20	18
4.4.7.5-07	2,3-DCPP のラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 社内報告書・報告書番号 014851, 20[redacted]	4	20	19

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
4.4.7.5-08	OPC-14857: Ames reverse-mutation study in Salmonella and Escherichia coli. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014925, 20[REDACTED]	4	20	20
4.4.7.5-09	OPC-3373: Ames reverse-mutation study in Salmonella and Escherichia coli. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014924, 20[REDACTED]	4	20	21
4.4.7.5-10	OPC-14597 の製造中間体，[REDACTED]の微生物を用いる復帰突然変異試験． 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年1[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書．報告書番号 013799，20[REDACTED]	4	20	22
4.4.7.5-11	2,3-DCPP の細菌を用いる復帰突然変異試験． [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書．報告書番号 014723，20[REDACTED]	4	20	23
4.4.7.5-12	2,3-DCPP のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常． [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書．報告書番号 014849，20[REDACTED]	4	20	24
4.4.7.7-1	BMS-337039 Neutral red uptake phototoxicity assay in Balb/c 3T3 mouse fibroblasts. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No. 014937, 20[REDACTED]	4	20	25

## 添付資料一覧

## 第5部

## 〔臨床試験〕

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.1-1	Open-label, randomized, three-way crossover study of the absolute bioavailability of aripiprazole 5mg commercial tablet and aripiprazole 5mg IM injection with reference to 2mg IV infusion in healthy subjects. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. CN138-016, 20[REDACTED]	5	1	1
5.3.1.1-2	Single dose evaluation of the safety and relative bioavailability of OPC-14597 solution, capsule, and tablet in normal subjects [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-96-203, 20[REDACTED]	5	1	2
5.3.1.1-3	OPC-14597 薬物動態の食事による影響の検討 .健常成人男子を対象とした ,OPC-14597 3mg 錠 1 錠並びに 1%散剤 300mg 単回投与後の OPC-14597 血漿中動態に対する食事の影響の非盲検交叉法による検討（臨床第 III 相試験） . [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 治験総括報告書 治験計画番号 031-01-001 , 20[REDACTED]	5	1	3
5.3.1.1-4	OPC-14597 薬物動態の食事による影響の検討 .健常成人男子を対象とした ,OPC-14597 3mg 錠 1 錠並びに 1%散剤 300mg 単回投与後の OPC-14597 血漿中動態に対する食事の影響の非盲検交叉法による検討（臨床第 III 相試験） . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 治験計画番号 031-01-001 薬物動態解析報告書 試験番号 031-003-PK , 20[REDACTED]	5	1	4
5.3.1.1-5	The effect of a high fat meal and intrasubject variability on the pharmacokinetics of aripiprazole in healthy subjects. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. CN138-018, 20[REDACTED]	5	1	5

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.2-01	<p>OPC-14597 の製剤検討試験 - 通常検体と経時変化品の比較 - .  健常成人男子を対象とし, OPC-14597 4mg を含有する通常検  体と経時変化品を 2 剤 2 期でそれぞれ単回経口投与した非盲検  クロスオーバー試験 (臨床第 Ⅰ 相試験) .</p> <p>試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月  治験総括報告書 治験計画番号 031-93-003, 20</p>	5	2	1
5.3.1.2-02	<p>OPC-14597 の製剤検討試験 II - 低胃液酸性度成人を対象に通常  検体と経時変化品の比較 - . 低胃液酸性度の健常成人男子に対  象とし, OPC-14597 4mg を含有する通常検体と経時変化品を 2  剤 2 期でそれぞれ単回経口投与した非盲検クロスオーバー試験  (臨床第 Ⅰ 相試験) .</p> <p>試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月  治験総括報告書 . 治験計画番号 031-94-003, 20</p>	5	2	2
5.3.1.2-03 (参考資料)	<p>Study of the effects of aripiprazole content on the  bioavailability of aripiprazole in healthy subject</p> <p>試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月  An abbreviated final study report  Study No. CN138-015, 20</p>	5	2	3
5.3.1.2-04	<p>The effect of aripiprazole content on the bioavailability  of aripiprazole in healthy subjects.</p> <p>試験実施期間: 試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月  Clinical study report. Study No. CN138-034, 20</p>	5	2	4
5.3.1.2-05	<p>OPC-14597 生物学的同等性試験 - 3mg 錠と 1mg 錠の比較 - . 非  盲検クロスオーバー法による健常成人男子を対象とする空腹時  での OPC-14597 3mg 錠 1 錠と 1mg 錠 3 錠の生物学的同等性の検  証 (臨床第 III 相) .</p> <p>試験実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月  治験総括報告書 治験計画番号 031-00-002, 20</p>	5	2	5

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.2-06	<p>OPC-14597 生物学的同等性試験 非盲検交叉比較法による健常成人男子を対象とする空腹下での OPC-14597 3mg 錠と OPC-14597 6mg 錠の生物学的同等性の検討（第 III 相）。</p> <p>試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-99-001, 20</p>	5	2	6
5.3.1.2-07	<p>OPC-14597 生物学的同等性試験 - 1% 散剤と 3mg 錠の比較 - . 非盲検クロスオーバー法による健常成人男子を対象とする空腹下での OPC-14597 1% 散剤 300mg と 3mg 錠 1 錠の生物学的同等性の検証（臨床第 III 相）。</p> <p>試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-00-001, 20</p>	5	3	1
5.3.1.2-08 (参考資料)	<p>Bioequivalence of aripiprazole in healthy subjects when administered as a 15mg commercial tablet as compared with a 15mg clinical trial tablet.</p> <p>An abbreviated clinical study report.</p> <p>Study No. CN138-054, 20</p>	5	3	2
5.3.1.2-09 (参考資料)	<p>Bioequivalence of aripiprazole in healthy subjects when administered as a 15mg commercial tablet as compared with 3 X 5mg commercial tablets.</p> <p>Clinical study report. Study No. CN138-035, 20</p>	5	3	3
5.3.1.2-10 (参考資料)	<p>Bioequivalence study of aripiprazole when administered as 30mg proposed commercial tablet compared with 3 X 10mg proposed commercial tablets in healthy subjects.</p> <p>Clinical study report. Study No. CN138-065, 20</p>	5	3	4
5.3.1.4-01	<p>ヒト血漿，血清および尿中 OPC-14597 の HPLC による定量法 . 大塚製薬株式会社</p> <p>試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月</p> <p>社内報告書 試験番号 006748, 007569 .</p> <p>報告書番号 006306, 19</p>	5	3	5



添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.4-02	Validation of the assay method for OPC-14597 in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report Study No. 015009. Report No. 012782, 20[REDACTED]	5	3	6
5.3.1.4-03	ヒト血漿中 OPC-14597 の GC-MS による高感度定量法 . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 試験番号 007727 . 報告書番号 006313 , 19[REDACTED]	5	3	7
5.3.1.4-04	Validation of high sensitive determination method of OPC-14597 in human plasma using GC-MS. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report Study No. 015224. Report No. 013871, 20[REDACTED]	5	3	8
5.3.1.4-05	Supplemental validation of the assay method for OPC-14597 in human plasma and serum by HPLC with UV detection . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report Study No. 016768. Report No. 013835, 20[REDACTED]	5	3	9
5.3.1.4-06	GC-MS 法によるヒト血漿中 OPC-14597 濃度測定法バリデーション . 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 試験番号 14597A01 . 報告書番号 02419 , 20[REDACTED]	5	3	10
5.3.1.4-07	Method validation HPLC analysis of (R)-warfarin and (S)-warfarin in human plasma. [REDACTED] In house report No. [REDACTED] 151, 19[REDACTED]	5	3	11

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.4-08	The stability of OPC-14597 in human plasma stored at -20 degrees centigrade . 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 In house report Study No. 014943. Report No. 013821, 20	5	3	12
5.3.1.4-09	OPC-14597 の生物学的同等性試験 (031-99-001) に係わる LC-MS/MS 法による血漿中未変化体及び代謝物の濃度測定(バリデーション) . 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 分析・試験報告書 試験 No. 00005 , 20	5	3	13
5.3.1.4-10	OPC-14597 の 14 日間反復投与による薬物動態検討試験 (No. 031-99-002) に係わる LC-MS/MS 法によるヒト血漿中未変化体及び代謝産物の濃度測定法バリデーション . 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 分析・試験報告書 試験 No. 01018 , 20	5	3	14
5.3.1.4-11	OPC-14597 の 14 日間反復投与による薬物動態検討試験 (No. 031-99-002) に係わる LC-MS/MS 法によるヒト尿中未変化体及び代謝産物の濃度測定法バリデーション . 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 分析・試験報告書 試験 No. 01029 , 20	5	4	1
5.3.1.4-12	ヒト尿中 cortisol 及び 6 -hydroxycortisol 濃度測定法の LC-MS/MS 測定法のバリデーションスタディ . 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 分析・試験報告書 試験 No. -1823-G , 20	5	4	2
5.3.1.4-13	Analytical method for the HPLC analysis of OPC-14597 in human plasma. 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 In house report No. V0718P1, 19	5	4	3

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.4-14	Analytical method for the HPLC analysis of OPC-14597 and OPC-14857 in human plasma. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. V1418P1, 19[REDACTED]	5	4	4
5.3.1.4-15	Validation of an LC-MS/MS assay method for the determination of OPC-14597 in human plasma. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. V43797-P1, 19[REDACTED]	5	4	5
5.3.1.4-16	Validation of an assay method (HPLC-MS/MS) for the determination of OPC-14597 and its metabolites (OPC-14857, DM-1451, OPC-3373, and DCPD) in human plasma. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. 43965-P2, 19[REDACTED]	5	4	6
5.3.1.4-17	Validation of a method for the determination of OPC-14597 and metabolites in human plasma by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. 6825-117, 20[REDACTED]	5	4	7
5.3.1.4-18 (4.3.3.2-4 と同一)	[ <sup>14</sup> C]OPC-14597 human plasma protein binding method validation -equilibrium dialysis. Study No.018067. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In-house report No.014443, 20[REDACTED]	5	4	8
5.3.1.4-19	Validation of an assay method (HPLC-MS/MS) for the determination of OPC-14597 and its metabolites (OPC-14857, DM-1451, OPC-3373, DCPD, and OPC-1533) in human urine. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. 43966-U1, 19[REDACTED]	5	4	9
5.3.1.4-20	Validation of a method for the determination of OPC-14597 and metabolites in human urine by LC/MS/MS . [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. 6825-118, 20[REDACTED]	5	4	10

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.4-21	Validation of an LC/MS/MS method for the quantitation of haloperidol in serum and plasma. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In house report No. 18288_1, 19[redacted]	5	4	11
5.3.1.4-22	Analytical method for the photometric analysis of indocyanine green(ICG) in human serum. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In house report No. V1028E1, 20[redacted]	5	4	12
5.3.1.4-23	Method validation report for the HPLC-MS/MS assay of dextromethorphan and its metabolites in human urine. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月 In house report No. 44498-V, 19[redacted]	5	4	13
5.3.1.4-24	Method validation HPLC analysis of ketoconazole in human plasma. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月 In house report No. [redacted]203, 19[redacted]	5	5	1
5.3.1.4-25	An analytical method for the LC/MS/MS analysis of omeprazole and its metabolite in human plasma. No. V1652P1 An open-label study of the influence of co-administered aripiprazole oral tablets (OPC-14597) on omeprazole oral capsule pharmacokinetics in healthy volunteers. Clinical study report. Study No. 31-00-232, 20[redacted] の Appendix 11.1.2A Analytical Data Report for the LC/MS/MS Analysis of Omeprazole and Hydroxyomeprazole in Human Plasma.より抜粋	5	5	2
5.3.1.4-26 (参考資料)	Quantitative determination of [redacted] (aripiprazole) and five metabolites in human EDTA plasma by LC/MS/MS. [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月 In house report No. MAP015, 20[redacted]	5	5	3

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.1.4-27	Quantitative determination of BMS-337039 (aripiprazole) and five metabolites in human EDTA plasma by LC/MS/MS. [REDACTED] In house report No. MAP027, 20[REDACTED]	5	5	4
5.3.1.4-28	Quantitative determination of the determination of BMS-337041 in human bile by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. MAP050, 20[REDACTED]	5	5	5
5.3.1.4-29	Quantitative determination of BMS-337042 and BMS-511426 in human bile by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. MAP057, 20[REDACTED]	5	5	6
5.3.1.4-30	Quantitative determination of BMS-337039 sulfate conjugate metabolites in human EDTA plasma by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. CD042, 20[REDACTED]	5	5	7
5.3.1.4-31	Quantitative determination of BMS-337039 and its glucuronide conjugate metabolite in human EDTA plasma by LC/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. CD062, 20[REDACTED]	5	5	8
5.3.1.4-32	Method validation report for the determination of BMS-337039 and BMS-337044 in human plasma(K <sub>3</sub> EDTA) using LC-API/MS/MS. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月 In house report No. [REDACTED]337A, 20[REDACTED]	5	5	9
5.3.2.1-01 (4.3.3.2-5 と 同一)	ガラスビーズ法を用いた[ <sup>14</sup> C]-OPC-14597 のヒト，ラット，およびイヌの血清蛋白結合率の算出． 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 社内報告書 試験番号 011223，011277． 報告書番号 010398，19[REDACTED]	5	5	10

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.2.1-02 (4.3.3.3-1 と 同一)	The blood-plasma partition ratio of OPC-14597 in rat, mouse, rabbit, and human. Study No.015826. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月~20 年 月 In-house report No.013277, 20	5	5	11
5.3.2.1-03 (4.3.3.2-3 と 同一)	In vitro determine of protein binding of BMS-337039 in mouse, rat, rabbit, monkey, dog, and human sera and of BMS-337044 in human serum. Study No.017370. 試験実施期間：20 年 月~20 年 月 In-house report No.014123, 20	5	5	12
5.3.2.1-04 (4.3.3.2-7 と 同一)	In vitro protein binding of OPC-14597 metabolites, OPC-3373, DCP, OPC-14857 and DM-1452 in human serum. Study No.014935. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月~19 年 月 In-house report No.012757, 19	5	5	13
5.3.2.2-01 (4.3.4.6-4 と 同一)	Inhibition of OPC-14597 on dextromethorphan O-demethylation activities of CYP2D6 in human Liver microsomes (II). Study No.013922. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月~19 年 月 In-house report No.011801, 19	5	5	14
5.3.2.2-02 (4.3.4.4-02 と同一)	Determination of the metabolic formation pathways of BMS-337044 from BMS-337039. Study No.016770. 試験実施期間：20 年 月 In-house report No.013746, 20	5	5	15
5.3.2.2-03 (4.3.4.4-01 と同一)	Identification of OPC-14597 metabolite produced by human liver microsomes <i>in vitro</i> . Study No.015537. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月~20 年 月 In-house report No.013109, 20	5	5	16
5.3.2.2-04 (4.3.4.4-03 と同一)	<i>In vitro</i> metabolism of OPC-14597 using human and rabbit liver microsomes. Study No.015506. 大塚製薬株式会社 試験実施期間：19 年 月~20 年 月 In-house report No.013611, 20	5	5	17

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.2.2-05 (4.3.4.4-04 と同一)	OPC-14597 のヒトおよび動物の肝ミクロゾームによる <i>In vitro</i> 代謝試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月~19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 試験番号 013318。 報告書番号 011228, 19[REDACTED]	5	5	18
5.3.2.2-06 (4.3.4.4-05 と同一)	Comparative biotransformation of [ <sup>14</sup> C]BMS-337039 in human, monkey, rat and mouse hepatocytes. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年 [REDACTED]月~20[REDACTED]年 [REDACTED]月 In-house report No.014169, 20[REDACTED]	5	5	19
5.3.2.2-07 (4.3.4.4-07 と同一)	ヒトチトクローム P450 分子種の cDNA を導入したヒト B-リンパ芽球様細胞のミクロゾームによる OPC-14597 の <i>In vitro</i> 代謝試験。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月~19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 試験番号 010913, 報告書番号 010498, 19[REDACTED]	5	5	20
5.3.2.2-08 (4.3.4.4-08 と同一)	Cytochrome P450 isoforms responsible for the OPC-14597 metabolism by human liver microsomes. Study No.012786. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月~19[REDACTED]年 [REDACTED]月 In-house report No.011575, 19[REDACTED]	5	5	21
5.3.2.2-09 (4.3.4.4-09 と同一)	発現系ヒト CYP2D6 および CYP3A4 による OPC-14597 の代謝および dextromethorphan 代謝に対する OPC-14597 の阻害。 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月~19[REDACTED]年 [REDACTED]月 社内報告書 試験番号 012746。 報告書番号 010945, 19[REDACTED]	5	5	22
5.3.2.2-10 (4.3.4.4-10 と同一)	<i>In vitro</i> metabolism of OPC-14857, a major metabolite of OPC-14597, by microsomes from human B-lymphoblastoid cell line transformed with human cytochrome P450 cDNAs. Study No.015578. 大塚製薬株式会社 [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年 [REDACTED]月~20[REDACTED]年 [REDACTED]月 In-house report No.013604, 20[REDACTED]	5	5	23

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.2.2-11 (4.3.4.6-1 と 同一)	A study to assess the potential for inhibition of human cytochrome P450 by BMS-337039 and BMS-337044. Study No.017558. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014212, 20[redacted]	5	5	24
5.3.2.2-12 (4.3.4.6-2 と 同一)	A study to assess the potential for inhibition of human cytochrome P450 by BMS-337039 and BMS-337044 utilizing human liver microsomes and marker substrates. Study No.017559. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014213, 20[redacted]	5	5	25
5.3.2.2-13 (4.3.4.6-3 と 同一)	A study to assess the potential for inhibition of CYP2C19 mediated S-mephenytoin 4-hydroxylation by OPC-14857 utilizing human liver microsomes. Study No.017197. 大塚製薬株式会社 [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014228, 20[redacted]	5	5	26
5.3.2.3-1 (4.3.2.3-1 と 同一)	Evaluation of permeability of aripiprazole (BMS-337039) through Caco-2 cells. Study No.017560. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月~20[redacted]年[redacted]月 In-house report No.014214, 20[redacted]	5	5	27
5.3.3.1-1	OPC-14597 の臨床第 Ⅰ 相試験（単回投与） 健康成人男子を対象とした OPC-14597 の単回経口投与における安全性及び薬物動態の検討（OPC-14597 0.25mg ~ 6mg , 一部ハロペリドール 3mg を対照とした単盲検試験） . [redacted] 試験実施期間：19[redacted]年[redacted]月 ~ 19[redacted]年[redacted]月 治験総括報告書 治験計画番号 031-90-001a , 20[redacted]	5	6	1
5.3.3.1-2	A study to determine aripiprazole pharmacokinetics in healthy male US subjects administered single 1mg, 3mg, 6mg, and 15mg oral doses of aripiprazole in a parallel design. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 ~ 20[redacted]年[redacted]月 Clinical study report. Study No. 31-01-236, 20[redacted]	5	6	2



添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.3.1-3	<p>OPC-14597 の臨床第 Ⅲ 相試験（連続投与） 健康成人男子を対象とした OPC-14597 4mg 1 日 1 回 , 3 日間連続経口投与による安全性及び薬物動態の検討（ハロペリドール 2 mg を対照とした単盲検試験） .</p> <p>試験実施期間：19 年 月</p> <p>試験総括報告書 治験計画番号 031-91-001 , 20</p>	5	6	3
5.3.3.1-4	<p>OPC-14597 の 14 日間反復投与による薬物動態検討試験</p> <p>健康成人男子を対象に OPC-14597 3mg を 14 日間反復経口投与した際の OPC-14597 及び代謝物の血漿中動態 , 尿中排泄 , 並びに安全性を検討したオープン試験（臨床第 Ⅲ 相） .</p> <p>試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-99-002 , 20</p>	5	7	1
5.3.3.1-5	<p>Multiple ascending dose tolerability and pharmacokinetic Study of OPC-14597 in healthy young male volunteers.</p> <p>試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-93-201, 19</p>	5	7	2
5.3.3.1-6	<p>Multiple dose tolerability and pharmacokinetic study of titrated doses of OPC-14597 in healthy male volunteers.</p> <p>試験実施期間：19 年 月</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-93-204, 19</p>	5	7	3
5.3.3.1-7	<p>A study of the absorption, distribution, metabolism and excretion following oral administration of <sup>14</sup>C-OPC-14597 in healthy volunteers.</p> <p>試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-96-201, 20</p>	5	8	1
5.3.3.1-8	<p>Disposition of dual labeled [<sup>14</sup>C]-aripiprazole in healthy male subjects following single oral administration.</p> <p>試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月</p> <p>Clinical study report. Study No. CN138-028, 20</p>	5	8	2

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.3.2-1 (参考資料)	A pilot study to determine the tolerability of aripiprazole doses higher than 30mg administered orally in patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder. [REDACTED] Clinical study report. Study No. 31-98-202, 20[REDACTED]	5	8	3
5.3.3.2-2	A pilot study to determine the tolerability of aripiprazole doses higher than 30mg administered orally in adult patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder . [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-99-224, 20[REDACTED]	5	8	4
5.3.3.3-1	An open-label study of the pharmacokinetics of a single oral-dose of aripiprazole in normal, healthy subjects and subjects with severe renal impairment. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-98-208, 20[REDACTED]	5	9	1
5.3.3.3-2	A phase I single-dose evaluation of the pharmacokinetics of aripiprazole in normal and hepatically-impaired subjects. 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 [REDACTED] Clinical study report. Study No. 31-98-205, 20[REDACTED]	5	9	2
5.3.3.3-3	Assessment of the biliary excretion of DM-1454, DM-1458 and dehydro-DM-1458 during multiple dose administration of aripiprazole to healthy subjects. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. CN138-061, 20[REDACTED]	5	9	3
5.3.3.3-4	An open-label study of the effects of diurnal variation on the pharmacokinetic disposition of a single dose of OPC-14597 in healthy volunteers. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-98-201, 20[REDACTED]	5	9	4

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.3.3-5	An open-label study of the effects of age and gender on single dose aripiprazole pharmacokinetics in healthy subjects. 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 Clinical study report. Study No. 31-00-225, 20	5	9	5
5.3.3.3-6 (参考資料)	Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of aripiprazole during oral administration in children and adolescents with conduct disorder. Ongoing clinical study report. Study No. CN138-014, 20	5	10	1
5.3.3.3-7	An open-label, pilot study of the safety and tolerability of aripiprazole administered orally in elderly demented patients with psychosis and behavioral disturbances. 試験実施期間：19 年 月 ~ 20 年 月 Clinical study report. Study No. 31-98-203, 20	5	10	2
5.3.3.4-01	OPC-14597 の薬物相互作用検討試験 CYP3A4 阻害薬(イトラコナゾール)併用による影響。健康成人男子を対象に、CYP3A4 阻害薬(イトラコナゾール)が、OPC-14597(3mg)を空腹下单回経口投与後の OPC-14597 及び OPC-14857 の血漿中動態に与える影響を非盲検上乗せ試験法にて検討する。(臨床第 相)。 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 治験総括報告書 治験計画番号 031-00-003, 20	5	10	3
5.3.3.4-02	Influence of multiple dose administration of OPC-14597 on the metabolism of dextromethorphan. 試験実施期間：19 年 月 ~ 19 年 月 Clinical study report. Study No. 31-97-205, 20	5	10	4
5.3.3.4-03	An open-label study of the influence of co-Administered aripiprazole oral tablets (OPC-14597) on dextromethorphan oral solution metabolism via cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. 試験実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月 Clinical study report. Study No. 31-00-231, 20	5	10	5

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.3.4-04	Effect of concomitant administration of aripiprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy male subjects. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. CN138-043, 20[REDACTED]	5	11	1
5.3.3.4-05	An open-label study of the influence of co-administered aripiprazole oral tablets (OPC-14597) on omeprazole oral capsule pharmacokinetics in healthy volunteers. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-00-232, 20[REDACTED]	5	11	2
5.3.3.4-06	A double-blind, placebo-controlled study of the effects of orally administered ketoconazole on aripiprazole (OPC-14597) pharmacokinetics in healthy adult male and female subjects. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～19[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-98-206, 20[REDACTED]	5	11	3
5.3.3.4-07	An open-label study of aripiprazole (OPC-14597) pharmacokinetics in healthy adults with poor and extensive metabolizer genotypes for cytochrome P450 2D6, and the effect of co-administered quinidine on aripiprazole pharmacokinetics. [REDACTED] 試験実施期間：19[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-98-207, 20[REDACTED]	5	11	4
5.3.3.4-08	An open-label, two-period, randomized, crossover study of the effect of increased gastric pH by concomitant famotidine administration on aripiprazole pharmacokinetics. [REDACTED] 試験実施期間：20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 Clinical study report. Study No. 31-00-226, 20[REDACTED]	5	11	5

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.3.4-09	A single-dose, historic-control, pharmacokinetic study of orally administered aripiprazole (OPC-14597) in healthy volunteers also receiving activated charcoal. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月 Clinical study report. Study No. 31-00-227, 20[redacted]	5	11	6
5.3.3.4-10	Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and carbamazepine coadministration in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 Report on an ongoing clinical study. Clinical study report. Study No. CN138-022, 20[redacted]	5	12	1
5.3.3.4-11	Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and divalproex sodium coadministration in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 Clinical study report. Study No. CN138-023, 20[redacted]	5	12	2
5.3.3.4-12	Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and lithium coadministration in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 Clinical study report. Study No. CN138-021, 20[redacted]	5	12	3
5.3.3.4-13 (追加資料)	Safety, tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole and carbamazepine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: interim report on pharmacokinetics and preliminary safety data. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 Clinical study report. Study No. CN138-022, 20[redacted]	5	47	1
5.3.3.5-1	Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of aripiprazole. [redacted] 試験実施期間：20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 Clinical study report. Study No. 31-00-233, 20[redacted]	5	12	4
5.3.3.5-2	OPC-14597 臨床薬物動態の日米間の比較．健常人を対象とした OPC-14597 単回投与試験における血漿中 OPC-14597 薬物動態パラメータの日米民族・人種間比較． 薬物動態解析報告書． 治験計画番号 031-02-003-PK, 20[redacted]	5	12	5

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.3.5-3	OPC-14597 長期投与試験（後期臨床第 相試験からの継続投与） （治験計画番号：031-93-002）及び 24 ヶ月投与試験（後期臨床 第 相試験及び長期投与試験からの継続投与）（治験計画番号： 031-94-001）における血清中 OPC-14597 濃度の解析及び精神分裂 病患者における血漿中又は血清中 OPC-14597 濃度の解析． 薬物動態解析報告書． 治験計画番号 031-02-002-PK，20	5	12	6
5.3.3.5-3a (追加資料)	OPC-14597 長期投与試験（後期臨床第 相試験からの継続投与） （治験計画番号：031-93-002）及び 24 ヶ月投与試験（後期臨床 第 相試験及び長期投与試験からの継続投与）（治験計画番号： 031-94-001）における血清中 OPC-14597 濃度の解析及び精神分裂 病患者における血漿中又は血清中 OPC-14597 濃度の解析．薬物 動態解析報告書．治験計画番号 031-02-002-PK，20 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う改訂版 >	5	47	2
5.3.4.1-1	OPC-14597 の定量薬物脳波学的試験 健常成人男子を対象とし た脳波変化の定量的解析による OPC-14597 の臨床薬理作用の検 討 健常成人男子における OPC-14597 1mg，2mg 及び 4mg の単 回経口投与による脳波に及ぼす影響をプラセボ及びハロペリド ール 2mg を対照として比較分析し，OPC-14597 の臨床薬理作用 を検討した単盲検並行群間比較試験（後期臨床第 相，臨床薬理 試験）． 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 治験総括報告書．治験計画番号 031-94-002，20	5	13	1
5.3.4.1-2	Interaction of OPC-14597 (30 mg/day) with brain D <sub>2</sub> receptors: a positron emission tomography (PET) scan study in healthy young male volunteers. 試験実施期間：19 年 月～19 年 月 Clinical study report. Study No. 31-94-201, 19	5	13	2
5.3.4.1-3	A randomized, double-Blind, placebo-controlled, parallel group, sequential crossover study of potential pharmacodynamic interactions between orally co-administered aripiprazole (OPC-14597) and ethanol in healthy volunteers. 試験実施期間：20 年 月～20 年 月 Clinical study report. Study No. 31-00-230, 20	5	13	3

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.5.1-01	<p>OPC-14597 臨床第 相試験 - ハロペリドールを対照薬とした多施設共同二重盲検群間比較試験 - 精神分裂病患者を対象として OPC-14597 (6~24mg/日) 又はハロペリドール (3~12mg/日) を 8 週間投与し, 有効性と安全性を検討する二重盲検群間比較試験 (検証的試験) .</p> <p>試験実施期間: 19 年 月 ~ 19 年 月</p> <p>治験総括報告書: 治験計画番号 031-95-002, 20</p>	5	14	1
5.3.5.1-01.1 (追加資料)	<p>OPC-14597 臨床第 相試験 - ハロペリドールを対照薬とした多施設共同二重盲検群間比較試験 - 精神分裂病患者を対象として OPC-14597 (6~24 mg/日) 又はハロペリドール (3~12 mg/日) を 8 週間投与し, 有効性と安全性を検討する二重盲検群間比較試験 (検証的試験) . 治験総括報告書: 治験計画番号 031-95-002, 20</p> <p>&lt;引用した報告書の改訂に伴う追補版&gt;</p>	5	47	3
5.3.5.1-02	<p>OPC-14597 臨床第 相試験 - 塩酸モサプラミンを対照薬とした多施設共同二重盲検群間比較試験 - 精神分裂病患者を対象として OPC-14597 (6~24mg/日) 又は塩酸モサプラミン (45~180mg/日) を 8 週間投与し, 有効性と安全性を検討する二重盲検群間比較試験 (検証的試験) .</p> <p>試験実施期間: 19 年 月 ~ 20 年 月</p> <p>治験総括報告書: 治験計画番号 031-95-003, 20</p>	5	15	1
5.3.5.1-02.1 (追加資料)	<p>OPC-14597 臨床第 相試験 - 塩酸モサプラミンを対照薬とした多施設共同二重盲検群間比較試験 - 精神分裂病患者を対象として OPC-14597 (6~24 mg/日) 又は塩酸モサプラミン (45~180 mg/日) を 8 週間投与し, 有効性と安全性を検討する二重盲検群間比較試験 (検証的試験) . 治験総括報告書: 治験計画番号 031-95-003, 20</p> <p>&lt;引用した報告書の改訂に伴う追補版&gt;</p>	5	47	4
5.3.5.1-03 (参考資料)	<p>A phase III, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in the treatment of psychosis.</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-97-201, 20</p>	5	16	1
5.3.5.1-04 (参考資料)	<p>A phase III, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole in the treatment of psychosis, with risperidone as active control.</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-97-202, 20</p>	5	16	2

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.5.1-05 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of three fixed doses of aripiprazole in the treatment of patients with acute schizophrenia. Clinical study report. Study No. CN138-001, 20	5	16	3
5.3.5.1-06 (参考資料)	Efficacy and tolerability of ascending doses of OPC-14597 compared to placebo and to haloperidol in acutely relapsing hospitalized schizophrenic patients. Clinical study report. Study No. 31-93-202, 19	5	17	1
5.3.5.1-07 (参考資料)	A Dose ranging study of the efficacy and tolerability of OPC-14597 in acutely relapsing hospitalized schizophrenic patients. Clinical study report. Study No. 31-94-202, 19	5	17	2
5.3.5.1-08 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 26-week study of a fixed dose of aripiprazole in the treatment of stabilized patients with chronic schizophrenia. Clinical study report. Study No. CN138-047, 20	5	18	1
5.3.5.1-09 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study to compare the long-term maintenance effects and safety of aripiprazole and haloperidol following acute relapse in schizophrenic patients. Clinical study report. Study No. 31-98-217/31-98-304-01, 20	5	18	2
5.3.5.1-10 (参考資料)	A multi-centre, randomised, double-blind, active-controlled study to compare the long-term maintenance effects and safety of aripiprazole and haloperidol following acute relapse in schizophrenic patients. Clinical study report. Study No. 31-97-301, 20	5	19	1
5.3.5.1-11 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, safety and tolerability study of flexible doses of aripiprazole and olanzapine in the treatment of patients with acute schizophrenia. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-002, 20	5	19	2



添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.5.2-1	<p>OPC-14597 後期臨床第 相試験 精神分裂病に対する多施設共同オープン試験 . 精神分裂病患者を対象とし , OPC-14597 の 1 日 4 mg ~ 30 mg , 1 日 1 回 ~ 2 回投与による , 8 週間 ( 用量探索期間 4 週間 , 用量維持期間 4 週間 ) 経口投与時における有効性と安全性及び至適用量の検討を目的とした試験 .</p> <p>試験実施期間 : 19 年 月 ~ 19 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-93-001 , 20</p>	5	20 ~ 21	1
5.3.5.2-1a (追加資料)	<p>OPC-14597 後期臨床第 相試験 精神分裂病に対する多施設共同オープン試験 . 精神分裂病患者を対象とし , OPC-14597 の 1 日 4 mg ~ 30 mg , 1 日 1 回 ~ 2 回投与による , 8 週間 ( 用量探索期間 4 週間 , 用量維持期間 4 週間 ) 経口投与時における有効性と安全性及び至適用量の検討を目的とした試験 . 治験総括報告書 治験計画番号 031-93-001 , 20</p> <p>&lt; GCP 実地調査による不適合例削除に伴う改訂版 &gt;</p>	5	48	1
5.3.5.2-2	<p>OPC-14597 初期臨床第 相試験 精神分裂病に対する多施設共同オープン試験 - 関西地区 - 精神分裂病入院患者を対象に OPC-14597 1.0 mg ~ 10.0 mg を 1 日 1 回 4 週間 ( 可能な場合 , 更に 4 週間 , 計 8 週間 ) 経口投与時の有効性と安全性の検討を目的とした試験 .</p> <p>試験実施期間 : 19 年 月 ~ 19 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-91-003 , 20</p>	5	22	1
5.3.5.2-2a (追加資料)	<p>OPC-14597 初期臨床第 相試験 精神分裂病に対する多施設共同オープン試験 - 関西地区 - 精神分裂病入院患者を対象に OPC-14597 1.0 mg ~ 10.0 mg を 1 日 1 回 4 週間 ( 可能な場合 , 更に 4 週間 , 計 8 週間 ) 経口投与時の有効性と安全性の検討を目的とした試験 . 治験総括報告書 治験計画番号 031-91-003 , 20</p> <p>&lt; GCP 実地調査による不適合例削除に伴う改訂版 &gt;</p>	5	49	1
5.3.5.2-3	<p>OPC-14597 初期臨床第 相試験 精神分裂病に対する多施設共同オープン試験 - 関東地区 - 精神分裂病入院患者を対象に OPC-14597 1.0 mg ~ 10.0 mg を 1 日 1 ~ 2 回 4 週間 ( 可能な場合 , 更に 4 週間 , 計 8 週間 ) 経口投与時の有効性と安全性の検討を目的とした試験 .</p> <p>試験実施期間 : 19 年 月 ~ 19 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-91-004 , 20</p>	5	22	2

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.5.2-3a (追加資料)	OPC-14597 初期臨床第 相試験 精神分裂病に対する多施設共同オープン試験 - 関東地区 - 精神分裂病入院患者を対象に OPC-14597 1.0 mg ~ 10.0 mg を 1 日 1 ~ 2 回 4 週間 (可能な場合, 更に 4 週間, 計 8 週間) 経口投与時の有効性と安全性の検討を目的とした試験. 治験総括報告書 治験計画番号 031-91-004, 2019年12月 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う改訂版 >	5	49	2
5.3.5.2-4	OPC-14597 臨床第 相長期投与試験 (福島県グループ) - 精神分裂病患者に対する OPC-14597 (6 ~ 24 mg/日, 最高 30 mg/日) の長期投与時 (24 週間以上, 可能な限り 52 週間まで) の安全性を検討するとともに有効性, 有用性について検討する多施設共同非盲検試験 - . 試験実施期間: 1919年12月 ~ 1920年12月 治験総括報告書 治験計画番号 031-95-004, 2020年12月	5	23	1
5.3.5.2-4.1 (追加資料)	OPC-14597 臨床第 相長期投与試験 (福島県グループ) - 精神分裂病患者に対する OPC-14597 (6 ~ 24 mg/日, 最高 30 mg/日) の長期投与時 (24 週間以上, 可能な限り 52 週間まで) の安全性を検討するとともに有効性, 有用性について検討する多施設共同非盲検試験 - . 治験総括報告書 治験計画番号 031-95-004, 2020年12月 < 引用した報告書の改訂に伴う追補版 >	5	50	1
5.3.5.2-5	OPC-14597 臨床第 相長期投与試験 (北海道グループ) - 精神分裂病患者に対する OPC-14597 (6 ~ 24 mg/日, 最高 30 mg/日) の長期投与時 (24 週間以上, 可能な限り 52 週間まで) の安全性を検討するとともに有効性, 有用性について検討する多施設共同非盲検試験 - . 試験実施期間: 1919年12月 ~ 1920年12月 治験総括報告書 治験計画番号 031-95-005, 2020年12月	5	24	1
5.3.5.2-5.1 (追加資料)	OPC-14597 臨床第 相長期投与試験 (北海道グループ) - 精神分裂病患者に対する OPC-14597 (6 ~ 24 mg/日, 最高 30 mg/日) の長期投与時 (24 週間以上, 可能な限り 52 週間まで) の安全性を検討するとともに有効性, 有用性について検討する多施設共同非盲検試験 - . 治験総括報告書 治験計画番号 031-95-005, 2020年12月 < 引用した報告書の改訂に伴う追補版 >	5	50	2

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.5.2-6	<p>OPC-14597 臨床第 相長期投与試験（青森・岩手・秋田県グループ） - 精神分裂病患者に対する OPC-14597（6～24 mg/日，最高 30 mg/日）の長期投与時（24 週間以上，可能な限り 52 週間まで）の安全性を検討するとともに有効性，有用性について検討する多施設共同非盲検試験 - .</p> <p>試験実施期間：19 年 月～19 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-95-006，20</p>	5	25	1
5.3.5.2-6.1 (追加資料)	<p>OPC-14597 臨床第 相長期投与試験（青森・岩手・秋田県グループ） - 精神分裂病患者に対する OPC-14597（6～24 mg/日，最高 30 mg/日）の長期投与時（24 週間以上，可能な限り 52 週間まで）の安全性を検討するとともに有効性，有用性について検討する多施設共同非盲検試験 - . 治験総括報告書 治験計画番号 031-95-006，20</p> <p>&lt;引用した報告書の改訂に伴う追補版&gt;</p>	5	50	3
5.3.5.2-7	<p>OPC-14597 長期投与試験（後期臨床第 相試験からの継続投与）後期臨床第 相試験で十分な効果が認められ，更に安全性の面からも特に問題がないと判断された精神分裂病患者を対象とし，OPC-14597 の 1 日 4 mg ～ 30 mg，1 日 1 回～2 回，後期臨床第 相試験期間を含め 6 カ月以上（可能なものは 12 カ月まで）の経口投与時における有効性と安全性の検討を目的としたオープン試験 .</p> <p>試験実施期間：19 年 月～19 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-93-002，20</p>	5	26	1
5.3.5.2-7a (追加資料)	<p>OPC-14597 長期投与試験（後期臨床第 相試験からの継続投与）後期臨床第 相試験で十分な効果が認められ，更に安全性の面からも特に問題がないと判断された精神分裂病患者を対象とし，OPC-14597 の 1 日 4 mg ～ 30 mg，1 日 1 回～2 回，後期臨床第 相試験期間を含め 6 カ月以上（可能なものは 12 カ月まで）の経口投与時における有効性と安全性の検討を目的としたオープン試験 . 治験総括報告書 治験計画番号 031-93-002，20</p> <p>&lt;GCP 実地調査による不適合例削除に伴う改訂版&gt;</p>	5	50	4

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部		
5.3.5.2-8	<p>OPC-14597 24 ヲ月投与試験（後期臨床第 相試験及び長期投与試験からの継続投与）精神分裂病患者を対象とし，OPC-14597 の1日4 mg～30 mg，1日1回～2回投与による24 ヲ月経口投与時における有効性，安全性，血清中 OPC-14597 濃度推移及びプロラクチンへの影響の検討を目的としたオープン試験．</p> <p>試験実施期間：19 年 月～19 年 月</p> <p>治験総括報告書 治験計画番号 031-94-001，20</p>	5	27	1
5.3.5.4-01 (5.3.3.2-1 と 同一) (参考資料)	<p>A pilot study to determine the tolerability of aripiprazole doses higher than 30mg administered orally in patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder.</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-98-202, 20</p>	5	27	2
5.3.5.4-02 (5.3.3.3-7 と 同一) (参考資料)	<p>An open-label, pilot study of the safety and tolerability of aripiprazole administered orally in elderly demented patients with psychosis and behavioral disturbances.</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-98-203, 20</p>	5	27	3
5.3.5.4-03 (参考資料)	<p>An open-label comparison of the neurocognitive effects of aripiprazole to olanzapine administered orally in patients with stable psychosis.</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-98-213, 20</p>	5	27	4
5.3.5.4-04 (参考資料)	<p>A phase III, open-label, treatment-switching study from orally administered antipsychotic monotherapy to orally administered aripiprazole monotherapy in the treatment of chronic schizophrenic and schizoaffective patients.</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-98-215, 20</p>	5	27	5
5.3.5.4-05 (5.3.3.2-2 と 同一)	<p>A pilot study to determine the tolerability of aripiprazole doses higher than 30mg administered orally in adult patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder.</p> <p>Clinical study report. Study No. 31-99-224, 20</p>	5	28	1
5.3.5.4-06 (参考資料)	<p>A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled flexible dose study of aripiprazole in the treatment of patients with psychosis associated with dementia of the Alzheimer's type.</p> <p>Clinical study report. Study No. CN138-006, 20</p>	5	28	2
5.3.5.4-07 (参考資料)	<p>A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of flexible doses of aripiprazole in the treatment of hospitalized patients with acute mania.</p> <p>Clinical study report. Study No. CN138-009, 20</p>	5	28	3

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部		
5.3.5.4-08 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of two fixed doses of aripiprazole in the treatment of hospitalized patients with acute mania. Clinical study report. Study No. CN138-007, 2010	5	29	1
5.3.5.4-09 (参考資料)	OPC-14597: An open-label tolerability study in schizophrenic patients. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. 31-95-201, 2010	5	29	2
5.3.5.4-10 (参考資料)	An open-label follow-on study of the long-term safety of aripiprazole in patients with psychosis. Ongoing clinical study Report. Clinical study report. Study No. 31-97-203, 2010	5	29	3
5.3.5.4-11 (参考資料)	An open-label follow-on study of the long-term safety of aripiprazole in patients with chronic schizophrenia. Ongoing clinical study Report Clinical study report. Study No. 31-97-303, 2010	5	30	1
5.3.5.4-12 (参考資料)	An open-label pilot study to determine tolerability of oral aripiprazole in patients with first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder. Ongoing clinical study Report. Clinical study report. Study No. 31-98-204, 2010	5	30	2
5.3.5.4-13 (参考資料)	An open-label follow-on study of the long-term safety of aripiprazole in patients with chronic schizophrenia. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. 31-98-218, 2010	5	30	3
5.3.5.4-14 (参考資料)	An open-label follow-on study of the long-term safety of aripiprazole administered orally in patients with psychosis. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. 31-98-220, 2010	5	30	4
5.3.5.4-15 (参考資料)	An open-label follow-on study of the long-term safety of aripiprazole administered orally in patients with psychotic disorder or psychotic behaviors of dementia. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. 31-98-222, 2010	5	30	5
5.3.5.4-16 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of three fixed doses of aripiprazole in the treatment of patients with acute schizophrenia. Ongoing clinical study report – Extension Phase. Clinical study report. Study No. CN138-001, 2010	5	30	6

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.5.4-17 (参考資料)	A multicenter, double-blind, randomized, comparative study of aripiprazole and olanzapine in the treatment of patients with acute schizophrenia. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-003, 20	5	30	7
5.3.5.4-18 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of three fixed doses of aripiprazole in the treatment of institutionalized patients with psychosis associated with dementia of the Alzheimer's type. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-004, 20	5	31	1
5.3.5.4-19 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study of aripiprazole in the treatment of institutionalized patients with psychosis associated with dementia of the Alzheimer's type. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-005, 20	5	31	2
5.3.5.4-20 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind study of aripiprazole and haloperidol in the maintained response to treatment for an acute manic episode. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-008, 20	5	32	1
5.3.5.4-21 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled study of aripiprazole in the maintenance treatment of patients with bipolar disorder. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-010, 20	5	32	2
5.3.5.4-22 (参考資料)	A multicenter, randomized, double-blind study of flexible doses of aripiprazole versus perphenazine in the treatment of patients with treatment-resistant schizophrenia. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-032, 20	5	32	3
5.3.5.4-23 (参考資料)	A multicenter, open-label, long-term study of the safety, tolerability, and efficacy of aripiprazole in the maintenance treatment of patients with bipolar disorder. Ongoing clinical study report. Clinical study report. Study No. CN138-037, 20	5	32	4

添付資料 番 号	試 験 報 告 書 名 等	CTD における 記 載 場 所		
		部	Vol.	タブ
5.3.5.4-24 (参考資料)	Aripiprazole: Integrated summary of efficacy. [REDACTED], 20[REDACTED]. Submitted to NDA, [REDACTED]-20[REDACTED].	5	32	5
5.3.5.4-25 (参考資料)	Aripiprazole: Integrated summary of safety. [REDACTED], 20[REDACTED]. Submitted to FDA, [REDACTED]-20[REDACTED].	5	33 ~ 35	1
5.3.5.4-26 (参考資料)	Aripiprazole 120-day safety update. [REDACTED] 20[REDACTED]. Submitted to FDA, 27-Feb-2002.	5	36 ~ 38	1
5.3.5.4-27 (参考資料)	Clinical expert report on the documentation for aripiprazole therapy in the treatment of schizophrenia. [REDACTED], 20[REDACTED]. Submitted to EMEA, [REDACTED]-20[REDACTED].	5	38	2
5.3.5.4-28 (参考資料)	Written summary of nonclinical toxicology of aripiprazole. [REDACTED], 20[REDACTED]. Submitted to EMEA, [REDACTED]-20[REDACTED].	5	38	3
5.3.5.4-29 (参考資料)	Addendum to the Integrated summaries of efficacy and safety. [REDACTED], 20[REDACTED]. Submitted to EMEA, [REDACTED]-20[REDACTED].	5	38	4
5.3.5.4-30 (参考資料)	Aripiprazole: Safety update (data cutoff [REDACTED], 2002). [REDACTED], 20[REDACTED]. Submitted to FDA, [REDACTED]-2002.	5	39	1

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.6-1 (参考資料) (追加資料)	ARIPIRAZOLE / ORAL TABLETS Six - Month Periodic Safety Update Report Period Covered: ■■■■ 20■■ to ■■ ■■■■ 20■■ Date: ■■■■ 20■■	5	51	1
5.3.6-2 (参考資料) (追加資料)	ARIPIRAZOLE / ORAL TABLETS Six - Month Periodic Safety Update Report Period Covered: ■■■■ 20■■ to ■■■■ 20■■ Date: ■■■■ 20■■	5	51	2
5.3.6-3 (参考資料) (追加資料)	ARIPIRAZOLE / ORAL TABLETS Six - Month Periodic Safety Update Report Period Covered: ■■■■ 20■■ to ■■■■ 20■■ Date: ■■■■ 20■■	5	51	3
5.3.6-4 (参考資料) (追加資料)	ARIPIRAZOLE / TABLET SIX-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Period Covered: ■■■■ 20■■ to ■■■■ 20■■ Date: ■■■■ 20■■	5	51	4
5.3.6-5 (参考資料) (追加資料)	ARIPIRAZOLE/ORAL TABLETS SIX-MONTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Period Covered: ■■■■ 20■■ to ■■■■ 20■■ Date: ■■■■ 20■■	5	52	1
5.3.7-1	患者データ一覧表及び症例記録 本項添付試料についての説明	5	40	1
5.3.7.1-1	用量設定試験，検証試験の症例一覧表 症例一覧表 (1) アリピプラゾール群	5	40	2
5.3.7.1-1a (追加資料)	症例一覧表 (1) アリピプラゾール群 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	1
5.3.7.1-2	用量設定試験，検証試験の症例一覧表 用量設定試験，検証試験の症例一覧表 症例一覧表 (2) ハ口 ペリドール群	5	40	3
5.3.7.1-3	用量設定試験，検証試験の症例一覧表 症例一覧表 (3) 塩酸モサブラミン群	5	40	4
5.3.7.2-1	副作用症例一覧表 有害事象発現症例一覧表 (1) アリピプラゾール群	5	40	5



添付資料 番号	試験報告書名等	CTDにおける 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.7.2-1a (追加資料)	副作用症例一覧表 有害事象発現症例一覧表 (1) アリピプラゾール群 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	2
5.3.7.2-2	副作用症例一覧表 有害事象発現症例一覧表 (2) ハロペリドール群	5	40	6
5.3.7.2-3	副作用症例一覧表 有害事象発現症例一覧表 (3) 塩酸モサプラミン群	5	40	7
5.3.7.3-1	重篤な有害事象症例一覧表 死亡症例一覧表	5	40	8
5.3.7.3-1a (追加資料)	重篤な有害事象症例一覧表 死亡症例一覧表 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	3
5.3.7.3-2	重篤な有害事象症例一覧表 重篤有害事象発現症例一覧表	5	40	9
5.3.7.3-2a (追加資料)	重篤な有害事象症例一覧表 重篤有害事象発現症例一覧表 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	4
5.3.7.4-1	臨床検査値異常変動症例一覧表 臨床検査値異常変動症例一覧表 血圧・脈拍数・体温・体重	5	41	1
5.3.7.4-1a (追加資料)	臨床検査値異常変動症例一覧表 血圧・脈拍数・体温・体重 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	5
5.3.7.4-2	臨床検査値異常変動症例一覧表 臨床検査値異常変動症例一覧表 血液学・血液生化学・尿 一般検査 アリピプラゾール群	5	41	2
5.3.7.4-2a (追加資料)	臨床検査値異常変動症例一覧表 血液学・血液生化学・尿一般 検査 アリピプラゾール群 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	6
5.3.7.4-3	臨床検査値異常変動症例一覧表 臨床検査値異常変動症例一覧表 血液学・血液生化学・尿 一般検査 ハロペリドール群	5	41	3
5.3.7.4-4	臨床検査値異常変動症例一覧表 臨床検査値異常変動症例一覧表 血液学・血液生化学・尿 一般検査 塩酸モサプラミン群	5	41	4

添付資料 番号	試験報告書名等	CTD における 記載場所		
		部	Vol.	タブ
5.3.7.4-5	臨床検査値異常変動症例一覧表 臨床検査値異常変動症例一覧表 心電図・脳波・聴力・眼科学的検査	5	41	5
5.3.7.4-5a (追加資料)	臨床検査値異常変動症例一覧表 心電図・脳波・聴力・眼科学的検査 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	7
5.3.7.5-1	臨床検査値変動図 臨床検査値変動図 血圧・脈拍数・体温・体重	5	41	6
5.3.7.5-1a (追加資料)	臨床検査値変動図 血圧・脈拍数・体温・体重 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	8
5.3.7.5-2	臨床検査値変動図 臨床検査値変動図 血液学的検査	5	41	7
5.3.7.5-2a (追加資料)	臨床検査値変動図 血液学的検査 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	9
5.3.7.5-3	臨床検査値変動図 臨床検査値変動図 血液生化学的検査	5	41	8
5.3.7.5-3a (追加資料)	臨床検査値変動図 血液生化学的検査 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	10
5.3.7.5-4	臨床検査値変動図 臨床検査値変動図 尿一般検査	5	41	9
5.3.7.5-4a (追加資料)	臨床検査値変動図 尿一般検査 < GCP 実地調査による不適合例削除に伴う修正版 >	5	53	11
5.4	参考文献	5	42 ~ 46	