

エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイOD 錠3 mg
エビリファイOD 錠6 mg
エビリファイOD 錠12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び
添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 はじめに	3
1.5.1.2 うつ病及びその治療	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 日本での臨床試験の開発の経緯	4
1.5.2.2 海外での臨床試験の開発の経緯	7
1.5.3 アリピプラゾールの特徴及び有用性	8
1.5.3.1 アリピプラゾールの期待される効果	8
1.5.3.2 大うつ病性障害患者におけるアリピプラゾールの試験成績	9
引用文献	10

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

アリピプラゾールは、大塚製薬株式会社が合成・開発した非定型抗精神病薬であり、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴としている。更に、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用、及びドパミン D₃ 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ。

日本では、19██年より臨床試験が開始され、2006年1月に統合失調症の効能で承認を取得し、同年6月よりエビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg 及び同散 1%が上市されている。その後、エビリファイ錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg 及び同 OD 錠 24 mg、同内用液 0.1% も同効能で追加承認されている。また、追加効能として双極性障害における躁症状の改善が 2012年1月に承認されている。

今回追加効能として申請する「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」に対しては、20██年より米国で大うつ病性障害の患者を対象とした臨床開発が開始され、2007年11月に「大うつ病性障害の補助療法：Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder」の効能・効果で世界初の承認を取得している。

今般、大うつ病性障害患者を対象に日本で実施した臨床試験で、日本でのアリピプラゾール補助療法による有効性及び安全性が確認されたことから、「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」に対する効能を追加するための承認事項一部変更承認申請を行うものである。

なお、本申請時において日本では、███を対象とした試験、███を対象とした試験を実施中である。

1.5.1.2 うつ病及びその治療

うつ病は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision（以下、DSM-IV-TR）では、気分障害に分類される精神疾患であり、そのうち、大うつ病性障害は病相が1回だけの単一エピソードと、2ヵ月以上の間隔で病相が繰り返される反復性とに分けられている。日本での疫学調査では、DSM-IV-TR 診断による大うつ病性障害の有病率は、生涯有病率は 6.3%、12ヵ月有病率は 2.1%と報告されている¹。

うつ病の症状は大きく気分症状、意欲の低下、身体症状にまとめることができる。気分症状は抑うつ気分や不安・焦燥等、意欲の低下は日常的な活動性の減退や興味・関心の喪失等、身体症状は食欲不振、睡眠障害、性欲低下、頭痛、肩こり、動悸、下痢、便秘等で説明される²。うつ病の病相は数週間から1年以上続いた後、多数の患者では症状の完全な寛解を認め、機能は病前の水準に戻る。しかし、症状の再燃・再発を繰り返したり、症状の継続が2年以上に及んだりするなど、慢性の経過をたどる場合も少なくなく、患者に大きな苦悩や負担を与えている。そのため、うつ病の患者では日常生活や社会生活が損なわれ、寛解とならないかぎり社会機能の低下は続き³、失業、退学、離婚などの問題が生じている。

更に、うつ病は自殺の重要な危険因子とされ、心理学的剖検調査によると自殺者の60～70%がうつ病の診断に当てはまるとの報告がある⁴。日本での自殺者数は、1998年以降年間3万人を超え、2011年も30,651人が自殺により死亡しており⁵、自殺未遂者に至っては既遂者の10倍に上ると推測されている⁶。

厚生労働省は、2009年のうつ病での休業や失業、自殺などによる経済的損失が、約2兆7千億円にのぼるとの推計を公表しており⁷、うつ病による社会機能の低下や自殺の増加は大きな社会問題となっている。そのため、うつ病治療は社会的に重要な役割を担っていると考えられる。

うつ病に対して最もよく行われる治療は、抗うつ薬による薬物療法である。日本では2003年に抗うつ薬による治療アルゴリズムが報告されており⁸、第一選択薬とされているのが選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下、SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下、SNRI）である。しかし、SSRIの日常臨床での反応率は50～60%であるといわれており^{9,10}、SSRI間での有効性に差はないとされている¹¹。SNRIにおいても海外のメタ解析¹²でSSRIと有効性に差は認められず、日本での外来うつ病患者を対象とした調査でもSSRIとSNRIの有効性は同等と報告されている¹³。治療アルゴリズムで、SSRI、SNRIの次の選択肢とされているのは、リチウムによる増強療法、又は他の抗うつ薬への変更であるが、リチウムによる増強療法は、SSRI、SNRIとの併用のエビデンスは少なく、国内で治験も実施されていないため、うつ病の適応症は取得されていない。また、安全性面では催奇形性やリチウム中毒、SSRIとの併用によるセロトニン症候群などの問題が指摘されている¹⁴。一方、他の抗うつ薬への変更については、有効性が検証されているものが少なく、治療アルゴリズムでもリチウムによる増強療法と他の抗うつ薬への変更とでどちらを優先して行うかは明確にされていない¹⁵。したがって、SSRIやSNRIで反応が得られなかった場合、次の治療法をどうするかは臨床の現場で重要な課題となっており、新たな治療選択肢が求められている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 日本での臨床試験の開発の経緯

米国における臨床開発で、大うつ病性障害に対する補助療法としてのアリピプラゾールの有効性・安全性が確認され、2007年11月に「大うつ病性障害の補助療法：Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder」に対する効能・効果が米国で承認されたことを受け、日本でも効能追加を目的とした臨床試験を実施した。本申請に係る承認事項一部変更承認申請のための臨床試験の経緯を図1.5-1に示した。

試験実施期間	
試験項目	
臨床試験	本申請の試験 (評価資料)
	プラセボ対照二重盲検比較試験 長期投与試験 薬物相互作用試験
	欧米の申請に使用した試験 (参考資料)

■ : 比較対照試験

□ : 非対照試験

(20■年■月現在)

図 1.5-1 アリピプラゾールのうつ病性障害に対する開発の経緯図

1.5.2.1.1 臨床薬理試験 (薬物相互作用試験)

うつ病・うつ状態 (既存治療で十分な効果が認められない場合に限る) の効能追加を目的とした試験を実施するに先立ち、アリピプラゾールの薬物動態に及ぼす SSRI (パロキセチン又はフルボキサミン) の影響を検討するため、健康成人を対象とした薬物相互作用試験を実施した。

(1) 健康成人を対象としたパロキセチン又はフルボキサミンとの薬物相互作用試験 (031-■-002) (20■年■月~20■年■月)

日本人の健康成人男性に対して、パロキセチン (20 mg/日) 又はフルボキサミンマレイン酸塩 (100 mg/日) の定常状態下にアリピプラゾール (3 mg) を併用単回投与し、アリピプラゾール及び活性代謝物である OPC-14857 の薬物動態を検討した。その結果、パロキセチン併用及びフルボキサミン併用により、アリピプラゾールの C_{max} 、 AUC_{336h} 及び AUC_{∞} は上昇し、 $t_{1/2,z}$ は延長し、 CL/F は低下した。また、アリピプラゾール及び OPC-14857 モル換算血漿中濃度合計の薬物動態に対するパロキセチン又はフルボキサミン併用の影響は、未変化体であるアリピプラゾールの薬物動態に対する影響と類似した結果であった。一般的に抗精神病薬の薬物動態は個人差が大きいことを考慮すると、本試験で認められた薬物動態パラメータの変動は臨床上問題ない程度であると考えられた。

安全性については、アリピプラゾール投与時の有害事象は、パロキセチン併用群では、アリピプラゾール単独投与時よりもパロキセチン併用時に中等度の有害事象の発現頻度が高かったが、フルボキサミン併用の影響はほとんど認められなかった。重篤又は有害事象のために投与中止に至った有害事象、又は重症度が高度の有害事象、及びパロキセチン又はフルボキサミン併用による特異な有害事象も認められず、安全性の観点から特に問題となるものはなかった。

1.5.2.1.2 臨床試験 (第Ⅲ相試験)

薬物相互作用試験終了後、20■年■月■日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との治験相談 (医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談、受付番号第 ■■■■ 号) を行い、■■■■のデザインについて以下の助言を得た。

- ■■■■を ■■■■及び ■■■■との ■■■■に ■■■■するのであれば、■■■■及び ■■■■への ■■■■のみを ■■■■に ■■■■を ■■■■することに異論はない。
- ■■■■のデザインについて、■■■■、アリピプラゾ

ール[]に加え、アリピプラゾール [] mg/日が []であるかを []するため、アリピプラゾール [] mg/日 []の []で実施すること。また、 []を「 [] [] [] []」とすること、 []及び []の []として、 []及び [] [] []に [] [] []「 [] [] []」 [] []に「 [] []」とすることに異論はない。

- []のデザインについて、アリピプラゾールの []を [] mg/日、 []を [] mg/日とすることに異論はない。 []については、 [] []に [] []及び [] []を []して []又は [] []の []を [] [] [] [] []からの []と [] [] [] []を [] []とすることに異論はない。また、 []における []を []する必要があると考えるため、 []については []とすること。

これらの助言を踏まえ、プラセボ対照二重盲検比較試験（031-[]-001）及び長期投与試験（031-[]-002）を国内で実施した。

(1) 大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（031-[]-001）（20 []年 []月～20 []年 []月）

大うつ病性障害患者を対象に、SSRI 又は SNRI 併用下、補助療法によるアリピプラゾール 3～15 mg/日群の、プラセボ群に対する有効性を検証し、更にアリピプラゾール 3 mg/日群のプラセボ群に対する有効性を検討した。また、プラセボ群に対するアリピプラゾール 3～15 mg/日群及びアリピプラゾール 3 mg/日群の安全性についても検討した。

有効性解析対象及び安全性解析対象は、アリピプラゾール 3～15 mg/日群 194 例、アリピプラゾール 3 mg/日群 197 例、プラセボ群 195 例の計 586 例であった。

プラセボ対照二重盲検期開始前の MADRS 合計スコアは、アリピプラゾール 3～15 mg/日群で 25.3 ± 0.5 （平均値 \pm SE、以下同様）、アリピプラゾール 3 mg/日群で 25.2 ± 0.5 、プラセボ群で 25.5 ± 0.5 であり、主要評価項目であるプラセボ対照二重盲検期開始前からプラセボ対照二重盲検期終了（中止）時までの MADRS 合計スコアの平均変化量は、アリピプラゾール 3～15 mg/日群で -9.6 ± 0.6 、アリピプラゾール 3 mg/日群で -10.5 ± 0.6 、プラセボ群で -7.4 ± 0.6 であった。アリピプラゾール 3～15 mg/日群はプラセボ群に対し統計学的に有意な改善が認められた（ $p = 0.006$ ）。アリピプラゾール 3 mg/日群もプラセボ群に対し統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ ）。

有害事象はアリピプラゾール 3～15 mg/日群 194 例中 151 例（77.8%）、アリピプラゾール 3 mg/日群 197 例中 141 例（71.6%）、プラセボ群 195 例中 117 例（60.0%）に発現したが、ほとんどが軽度又は中等度であった。アリピプラゾール 3～15 mg/日群で発現率が高かった有害事象（発現率 5%以上で、かつプラセボ群の 2 倍以上であったもの）は、アカシジア、振戦、便秘、口渇、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、体重増加、不眠症であった。アリピプラゾール 3 mg/日群では、アカシジア、振戦、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、口渇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。また、重篤な

有害事象はアリピプラゾール 3～15 mg/日群で 3 例 (1.5%) に、アリピプラゾール 3 mg/日群で 2 例 (1.0%) に、プラセボ群で 3 例 (1.5%) に発現し、投与中止に至った有害事象はアリピプラゾール 3～15 mg/日群で 5 例 (2.6%)、アリピプラゾール 3 mg/日群で 5 例 (2.5%)、プラセボ群で 2 例 (1.0%) に発現した。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群も同程度で低かった。

(2) 大うつ病性障害患者を対象とした非盲検長期投与試験 (031-002) (20 年 月～20 年 月)

031-001 試験から移行される大うつ病性障害被験者及び新たに組み入れられる 65 歳以上の高齢大うつ病性障害患者を対象に、SSRI 又は SNRI 併用下、アリピプラゾール 3～15 mg/日の可変用量による、アリピプラゾール補助療法の 52 週間の長期投与における安全性、有効性を検討した。

アリピプラゾール全体で 155 例 (031-001 試験からの移行例 122 例、新規高齢者 33 例) が有効性解析対象及び安全性解析対象となった。

アリピプラゾール全体の投与開始前の MADRS 合計スコアは 18.2 ± 0.8 (平均値 \pm SE, 以下同様) であり、主な有効性評価項目である投与開始前から投与終了 (中止) 時までの MADRS 合計スコアの平均変化量は -5.9 ± 0.8 であった。アリピプラゾール全体の MADRS 合計スコアは投与 4 週後まで漸減し、その後 52 週後まで安定して推移していた。

有害事象は 155 例中 140 例 (90.3%) に発現した。主な有害事象 (アリピプラゾール全体で発現割合が 5%以上であった事象) は、鼻咽頭炎、アカシジア、体重増加、傾眠、振戦、便秘、血中トリグリセリド増加、下痢、不眠症、大うつ病、ジスキネジー、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、頭痛、悪心、倦怠感であった。発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は 155 例中、それぞれ 6 例 (3.9%) 及び 22 例 (14.2%) に発現したが、発現率が投与期間に伴い極端に高くなることはなかった。また、長期投与時に顕著に発現率が高くなる有害事象はなく、投与期間に伴って発現率の高くなる有害事象もなかった。

1.5.2.2 海外での臨床試験の開発の経緯

1.5.2.2.1 臨床開発の経緯

海外でのアリピプラゾールの「大うつ病性障害の補助療法」に対する臨床試験一覧を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1 海外臨床試験一覧

試験番号	試験略名	添付資料番号	試験対象	試験期間
第III相試験				
CN138-139	プラセボ対照二重盲検比較試験	5.3.5.1-02	大うつ病性障害患者	20■■■～20■■■
CN138-163	プラセボ対照二重盲検比較試験	5.3.5.1-03	大うつ病性障害患者	20■■■～20■■■
CN138-165	プラセボ対照二重盲検比較試験	5.3.5.1-04	大うつ病性障害患者	20■■■～20■■■
CN138-164	長期投与試験	5.3.5.2-02	大うつ病性障害患者	20■■■～20■■■
臨床薬理試験				
CN138-462	ベンラファキシン徐放性製剤との薬物相互作用試験	5.3.3.4-02	健康成人	20■■■～20■■■
CN138-463	エスシタロプラムとの薬物相互作用試験	5.3.3.4-03	健康成人	20■■■～20■■■

海外でのアリピプラゾールの「大うつ病性障害の補助療法」に対する臨床開発は、20■■■年より開始した。

米国では、20■■■年から20■■■年に、大うつ病性障害患者を対象として、プラセボ対照二重盲検比較試験（CN138-139, CN138-163）を実施した。その結果、プラセボに対するアリピプラゾール可変用量での有効性が検証され、安全性が確認された。また、20■■■年に、健康成人を対象とし、ベンラファキシンの薬物動態に対するアリピプラゾール併用投与の影響を検討した CN138-462 試験、及びエスシタロプラムの薬物動態に対するアリピプラゾール併用投与の影響を検討した CN138-463 試験を実施した。これら4試験を併せて承認申請用臨床データパッケージとし、2007年11月に米国で「大うつ病性障害の補助療法」の効能・効果で世界初の承認を取得した。

上記4試験に加え、20■■■年から20■■■年に大うつ病性障害患者を対象とした長期投与試験（CN138-164）、及び20■■■年から20■■■年に大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（CN138-165）を米国で実施した。その結果、プラセボ対照二重盲検比較試験（CN138-165）で、先述のプラセボ対照二重盲検比較試験2試験（CN138-139, CN138-163）と同様の結果が得られ、また、長期投与試験（CN138-164）で長期投与における安全性と有効性が確認された。以上のすべての試験を併せ、20■■■年■■■月に同効能追加で欧州医薬品審査庁へ承認申請を行ったが、本適応症の承認には長期無作為化対照データが必要であり、適応症を裏付ける長期データが不足しているというCHMPの見解に基づき、申請が取り下げられた。

1.5.2.2.2 海外臨床試験の位置付け

海外でのアリピプラゾールの「大うつ病性障害の補助療法」に対する臨床試験では、大うつ病性障害の診断基準や有効性評価に用いた評価スケールは本申請のための試験と同一であり、海外の臨床データは本申請の参考に値すると考え、本申請のための参考として利用した。

1.5.3 アリピプラゾールの特徴及び有用性

1.5.3.1 アリピプラゾールの期待される効果

うつ病の病因仮説として最も一般的なものは、脳内モノアミン（セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン）の神経伝達低下によるとされる「モノアミン仮説」である。現在、うつ病治療の第一

選択薬とされている SSRI や SNRI は、セロトニン系、ノルアドレナリン系への作用は有するものの、ドパミン系への作用は弱いと考えられている。したがって、ドパミン神経伝達の低下を改善する作用を持たないことが、SSRI や SNRI にほとんど反応しない患者が残存する一つの要因になっている可能性が指摘されている¹⁶。

うつ病における各神経系の関与として、セロトニン系は「ゆううつ感」や「不安」などに、ノルアドレナリン系は「手がつかない」「根気がない」「興味がない」などに、ドパミン系は「喜びがない」「生きがいがない」「おっくう感」などに、それぞれ関与するといわれている¹⁷。ドパミン系への作用は弱いと考えられている SSRI、SNRI では、「生きがいがない」「おっくう感」など意欲に係わる症状に対し十分な改善が認められず、結果として職場復帰できないなどの問題が生じているといわれている¹⁷。

薬理的検討において、ドパミン D₂ 受容体アンタゴニストとセロトニン 5-HT_{1A} 受容体アゴニストの併用が前頭皮質でのドパミン遊離を亢進することが報告されており¹⁸、アリピプラゾールも同様に動物実験において前頭皮質でのドパミン遊離を亢進する結果が報告されている¹⁹。また、アリピプラゾールはドパミン D₃ 受容体に対し親和性が強く、固有活性が比較的高い部分アゴニストであることが証明されている²⁰。

こうしたアリピプラゾールの持つ薬理学的特徴を考慮すると、SSRI、SNRI で十分な反応が認められなかった患者に対し、アリピプラゾールを SSRI 又は SNRI に上乘せ投与して抗うつ薬の効果を増強するアリピプラゾールの補助療法は、新たな選択肢となりえるものと考えられ、うつ病治療への応用が期待される。

1.5.3.2 大うつ病性障害患者におけるアリピプラゾールの試験成績

本申請のために実施した国内試験の成績から、以下の特徴及び有用性が示されている。

(1) 既存治療で十分な効果が認められないうつ病に対して有効な薬剤である

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■-001) で、SSRI 又は SNRI で反応不十分な大うつ病性障害患者に、SSRI 又は SNRI 併用下、アリピプラゾール 3~15 mg/日 (開始用量 3 mg/日) を 1 日 1 回 6 週間経口投与した。その結果、主要評価項目であるプラセボ対照二重盲検期開始前からプラセボ対照二重盲検期終了 (中止) 時までの MADRS 合計スコアの平均変化量で、アリピプラゾールはプラセボに対して統計学的に有意な改善を示し (アリピプラゾール 3~15 mg 群で $p = 0.006$, アリピプラゾール 3 mg 群で $p < 0.001$) , アリピプラゾール補助療法の有効性が検証された。

(2) 効果発現の早い薬剤である

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■-001) の MADRS 合計スコアの時期別平均変化量で、アリピプラゾールがプラセボに対し改善を示したのは、アリピプラゾール投与 1 週間後からであり (アリピプラゾール 3~15 mg 群, アリピプラゾール 3 mg 群ともに $p < 0.001$) , アリピプラゾール補助療法による効果の発現は早いことが示された。

(3) 長期投与に対しても有用な薬剤である

長期投与試験（031-■■-002）では、移行例の MADRS 合計スコアは投与初期に減少し、その後 52 週後まで安定して推移した。また、移行例のうち、プラセボ対照二重盲検比較試験（031-■■-001）でのアリピプラゾール反応例、及びアリピプラゾール寛解例では、プラセボ対照二重盲検比較試験で改善した MADRS 合計スコアは、長期投与試験移行後も 52 週間を通して安定して推移し、アリピプラゾール補助療法の長期にわたる有効性が確認された。安全性では、長期投与時に顕著に発現率が高くなる有害事象はなく、投与期間に伴って発現率の高くなる有害事象もなかった。

(4) 社会機能を改善させる薬剤である

プラセボ対照二重盲検比較試験（031-■■-001）において、社会機能の障害の程度を自己評価する SDISS 平均スコアの平均変化量でも、アリピプラゾールはプラセボに対し改善を認めた。また、プラセボ対照二重盲検比較試験のアリピプラゾール補助療法による寛解例のうち、長期投与試験（031-■■-002）に移行した被験者では、プラセボ対照二重盲検比較試験で改善した SDISS 平均スコアは長期投与試験の 52 週間においても安定して推移した。

(5) 開始用量でも有効性を示す薬剤である

既存の抗うつ薬の多くは副作用軽減のため、有効用量以下から投与を開始し有効用量まで漸増する必要があるが、アリピプラゾール補助療法は、プラセボ対照二重盲検比較試験（031-■■-001）において、開始用量でありかつ最小用量である 3 mg/日も有効用量であることが確認された。

以上より、アリピプラゾール補助療法はうつ病患者に対して有効かつ安全であり、長期投与においても安全で有用な薬剤であることから、日本でのうつ病治療に新たな選択肢を提供するものであり、以下の内容で製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

販売名：エビリファイ錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg, 同 OD 錠 6 mg, 同 OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

予定する効能・効果：

統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）（下線部：今回の一変申請内容）

引用文献

- 1 川上 憲人. 平成 16～18 年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）「こころの健康についての疫学調査に関する研究」総合研究報告書.
- 2 山田 武史. うつ病の症状／診断（疫学、診断基準など）. Mebio 2007 ; 24 : 14-21.

- 3 Lecrubier Y. How do you define remission? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 7-11.
- 4 高橋 祥友. 気分障害と自殺. *臨床精神医学* 2000 ; 29 : 877-84.
- 5 内閣府自殺対策推進室 警察庁生活安全局生活安全企画課. 平成 23 年中における自殺の状況. 2012. from: URL: <http://www.npa.go.jp/safetylife/seianki/H23jisatsunojokyo.pdf>
- 6 辻 敬一郎, 田島 治. 気分障害における自殺と薬物療法のあり方. *臨床精神薬理* 2006 ; 9 : 1545-52.
- 7 厚生労働省. 自殺・うつ対策の経済的便益 (自殺やうつによる社会的損失) . 2010. from:URL:<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000qvsy.html>
- 8 塩江 邦彦, 平野 雅己, 神庭 重信. 大うつ病性障害の治療アルゴリズム. In : *精神科薬物療法研究会 編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム*. 東京 : じほう ; 2003 : 19-46.
- 9 Thase ME, Rush AJ. Treatment-resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press LTD 1995; 1081-97.
- 10 Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilsean A, Eckert GJ, Dolor R, et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2947-55.
- 11 Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57: 507-33.
- 12 Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS, Lohr KN, Gaynes BN, Randolph LC. Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 59-69.
- 13 青山 洋, 大坪 天平, 幸田 るみ子, 太田 晴久, 富岡 大, 鄭 英徹 ほか. 新規抗うつ薬 (SSRI, SNRI) の有効性・安全性比較研究. *臨床精神薬理* 2006 ; 9 : 1793-802.
- 14 Muly EC, McDonald W, Steffens D, Book S. Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1565.
- 15 塩江 邦彦. わが国のうつ病薬物療法アルゴリズムの特徴と問題点. *臨床精神薬理* 2007 ; 10 : 1815-23.
- 16 Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Serretti A. Mechanisms of antidepressant action: An integrated dopaminergic perspective. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1532-43.
- 17 上島 国利, 渡部 芳徳, 中山 和彦. うつ病治療におけるドパミンの役割. *Prog Med* 2010 ; 30 : 2371-78.
- 18 Bantick RA, Deakin JFW, Grasby PM. The 5-HT_{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics? *J Psychopharmacol* 2001; 15: 37-46.
- 19 Zocchi A, Fabbri D, Heidbreder CA. Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex. *Neuroscience Letters* 2005; 387: 157-61.
- 20 Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D₃ receptors. *Eur J Pharmacol* 2008; 597: 27-33.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

アリピプラゾールは20■年■月現在、アメリカ、メキシコ、EU（イギリス、フランス、ドイツ等）、オーストラリア、韓国他65ヵ国以上で承認されている。また、大うつ病性障害の補助療法の適応においては、アメリカ、エジプト、香港、インドネシア、韓国、メキシコ、フィリピン、ロシア、台湾、タイ及びトルコの11の国又は地域で承認されている。アリピプラゾール経口製剤の主な承認国における販売名、許可/申請年月日、効能・効果等を表1.6-1に示す。

アリピプラゾール経口製剤のアメリカにおける剤型・含量、効能・効果、用法・用量を表1.6-2に、EUにおける剤型・含量、効能・効果、用法・用量を表1.6-3に示す。

なお、アメリカ及びEUの添付文書の原文と和訳、企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1

アリピプラゾールの主な国における承認内容

国又は地域	販売名	許可年月日 (申請年月日)	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
メキシコ	ABILIFY	2002/7/17 (20██/██/██)	錠剤： 10, 15, 20, 30 mg	統合失調症	成人：開始用量は 10 又は 15 mg/日，維持用量は 15mg/日，1 日 1 回。10～30mg/日の範囲で有効性が示されている。 青少年：開始用量は 2mg/日，維持用量は 10 mg/日，1 日 1 回。
		2003/12/12		双極性障害	成人：開始及び維持用量は 15 mg/日，最高用量は 30mg/日，1 日 1 回。 小児：開始用量は 2mg/日，維持用量は 10mg/日。
		2009/11/23		大うつ病性障害の補助療法	成人：開始用量は 2～5mg/日，最高用量は 30mg/日。2～15mg/日の範囲で有効性が確立されている。
アメリカ	ABILIFY	2002/11/15 (20██/██/██) 青少年： 2007/10/29	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 口腔内崩壊錠剤： 10, 15, 20, 30 mg 内用液： 1 mg/mL	統合失調症	成人：開始用量は 10～15 mg/日，維持用量は 10～15 mg/日，最高用量は 30 mg/日，1 日 1 回。10～30mg/日の範囲で有効性が示されている。 青少年：開始用量は 2mg/日，維持用量は 10 mg/日，最高用量は 30 mg/日，1 日 1 回。
		2004/9/24 小児： 2008/2/27		双極性障害	成人：開始及び維持用量は 15 mg/日，最高用量は 30 mg/日，1 日 1 回。 小児：開始用量は 2 mg/日，維持用量は 10 mg/日，最高用量は 30 mg/日，1 日 1 回。10 及び 30mg/日で有効性が確立されている。
		2007/11/16		大うつ病性障害の補助療法	成人：開始用量は 2～5 mg/日，維持用量は 5～10 mg/日，最高用量は 15 mg/日，1 日 1 回。2～15mg/日の範囲で有効性が確立されている。
		2009/11/19		自閉性障害における興奮性	小児：開始用量は 2 mg/日，維持用量は 5～10 mg/日，最高用量は 15 mg/日，1 日 1 回。5～15mg/日の範囲で有効性が確立されている。
オーストラリア	ABILIFY	2003/5/21 (20██/██/██)	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 口腔内崩壊錠剤： 10, 15, 20, 30 mg	統合失調症	推奨開始及び維持用量は 10 又は 15 mg/日，1 日 1 回。10～30 mg/日の範囲で有効性が示されている。
		2011/3/3		双極性障害	推奨開始及び維持用量は 15 mg/日，最高用量は 30 mg/日，1 日 1 回。

国又は地域	販売名	許可年月日 (申請年月日)	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
EU	ABILIFY	2004/6/4 (20██/██/██)	錠剤： 5, 10, 15, 30mg 錠 口腔内崩壊錠剤： 10, 15, 30 mg 錠 内用液： 1 mg/mL	統合失調症	成人：推奨開始用量は 10 又は 15 mg/日，維持用量は 15 mg/日，最高用量は 30 mg/日，1 日 1 回。10～30 mg/日の範囲で有効性が示されている。 青少年：推奨開始用量は，2 mg/日，維持用量は 10 mg/日，最高用量は 30 mg/日，1 日 1 回。10～30 mg/日の範囲で有効性が示されている。
		2008/3/31			躁病エピソード

表 1.6-2 アメリカにおけるアリピプラゾール経口製剤の剤型・含量、効能・効果、用法・用量

剤型・含量	錠剤：2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 錠 口腔内崩壊錠剤*：10, 15 mg 錠 内用液：1 mg/mL
効能・効果	<p>統合失調症 ABILIFY は、統合失調症の治療に用いられる。成人への 4～6 週間投与の 4 試験及び青少年（13～17 歳）への 6 週間投与の 1 試験で ABILIFY の有効性が確立された。維持療法の有効性は、成人での 1 試験で示されており、青少年へ外挿可能である。</p> <p>双極 I 型障害 躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療 ABILIFY は、双極 I 型障害に伴う躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療において、単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法として用いられる。単剤療法の有効性は、成人での 3 週間の単剤療法 4 試験及び小児患者（10～17 歳）での 4 週間の単剤療法 1 試験で確立された。補助療法の有効性は、成人での 6 週間の補助療法 1 試験で確立された。 双極 I 型障害の維持療法 ABILIFY は、双極 I 型障害の維持療法において、単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法として用いられる。維持療法の有効性は、成人での単剤投与による維持療法 1 試験及び成人での補助療法による維持療法 1 試験で示されている。</p> <p>大うつ病性障害の補助療法 ABILIFY は、大うつ病性障害の治療のための抗うつ薬の補助療法に用いられる。現在のエピソードに対して、抗うつ薬による治療への反応が不十分であった大うつ病性障害の成人患者での 6 週間投与の 2 試験で有効性が確立された。</p> <p>自閉性障害による興奮性 ABILIFY は、自閉性障害による興奮性の治療に用いられる。自閉性障害による興奮性（他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状）を伴う小児患者（6～17 歳）での 8 週間投与の 2 試験で有効性が確立された。</p>
用法・用量	<p>統合失調症 成人 用量選択：ABILIFY の推奨開始及び目標用量は 10 又は 15 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。ABILIFY は錠剤投与時に 10～30 mg/日の用量範囲で系統的に検討され、有効であることが示されたが、これらの試験における最低用量の 10 又は 15 mg/日を超える用量が 10 又は 15 mg/日よりも有効であることは示されなかった。定常状態に達するまでに要する期間の 2 週間以内には増量しないこと。 維持療法：他の抗精神病薬で 3 ヶ月以上病状の安定していた統合失調症患者における試験で、統合失調症に対する有効性の維持が示された。これらの患者は他の薬物治療を中止し、ABILIFY 15 mg/日又はプラセボのいずれかに無作為に割付け、再発の有無を観察した。維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。</p> <p>青少年 用量選択：ABILIFY の目標推奨用量は 10 mg/日である。統合失調症を有する 13～17 歳の青少年患者を対象に、10 mg/日及び 30 mg/日を投与する試験を実施した。錠剤の開始用量は 2 mg/日で、投与開始 2 日後に 5 mg/日に、さらに 2 日後に目標用量の 10 mg/日に漸増した。その後は、5 mg 刻みで漸増投与した。30 mg/日が、10 mg/日よりも有効であることは示されなかった。ABILIFY は、食事の摂取に関係なく投与可能である。 維持療法：統合失調症の青少年患者での維持療法における ABILIFY の効果は、検討されていない。青少年に対する ABILIFY 維持療法についての適切な薬物治療期間に関する根拠となる結果は得られていないが、維持療法における効果は、成人患者のデータ及び成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。従って、急性の反応が得られた患者はそれ以降も、症状の寛解を継続するために必要な最小用量での投与の継続が一般的に推奨されている。維持療法の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。</p>

剤型・含量	錠剤：2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 錠 口腔内崩壊錠剤*：10, 15 mg 錠 内用液：1 mg/mL
用法・用量 (続き)	<p>他の抗精神病薬からの切り替え 他の抗精神病薬から ABILIFY に切り替えるべき又は他の抗精神病薬と併用すべき統合失調症患者を特定するために系統的に収集したデータはない。一部の統合失調症患者では、それまでの抗精神病薬を直ちに中止すべきであり、多くの患者では徐々に中止する方が適切であるかもしれない。全ての患者で抗精神病薬投与が重なる期間を最短にすること。</p> <p>双極 I 型障害 躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療 成人：成人患者における推奨開始用量は、単剤療法では 1 日 1 回 15 mg であり、リチウム又はバルプロ酸の補助療法では、1 日 1 回 10～15 mg である。ABILIFY は、食事の摂取に関係なく投与可能である。推奨目標用量は、単剤療法又はリチウム又はバルプロ酸の補助療法で 1 日 1 回 15 mg である。用量は臨床反応によって 1 日 30 mg まで増量することができる。臨床試験では、30 mg/日を超える用量の安全性については検討されていない。</p> <p>小児：小児患者（10～17 歳）における単剤療法での推奨開始用量は 2 mg/日であるが、2 日後に 5 mg/日へ増量し、さらにその 2 日後に目標用量である 10 mg/日へと増量する。リチウム又はバルプロ酸の補助療法としての ABILIFY の推奨用法・用量も同じである。さらに増量が必要な場合には、5 mg/日毎の増量とすること。ABILIFY は、食事の摂取に関係なく投与可能である。</p> <p>維持療法 維持療法での推奨用量は、単剤療法又は補助療法にかかわらず、成人患者及び小児患者共に急性治療期における患者の症状の安定化に必要な用量と同じ用量である。維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。</p> <p>大うつ病性障害の補助療法 成人 用量選択：抗うつ薬を服用している患者の補助療法として ABILIFY を使用する場合、推奨開始用量は、2～5 mg/日である。大うつ病性障害の補助療法としての ABILIFY の有効性は、2～15 mg/日の用量範囲で確立している。1 回 5 mg/日以下の用量調整は、1 週間以上の間隔をあけて徐々に行うこと。 維持療法：大うつ病性障害の補助維持療法としての ABILIFY の有効性は、確立していない。ABILIFY 維持療法についての適切な治療期間に関する根拠となる結果は得られていないが、維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。</p> <p>自閉性障害による興奮性 小児患者 用量選択：自閉性障害による興奮性を有する 6～17 歳の小児患者を対象としての、アリピプラゾールの 5～15 mg/日での有効性が確立されている。忍容性及び反応により、ABILIFY の用量を患者ごとに調整すること。 開始用量は 2 mg/日である。5 mg/日に増量し、その後必要に応じて、10 mg/日又は 15 mg/日に増量する。1 回 5 mg/日以下の用量調整は、1 週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。 維持療法：自閉性障害による興奮性の維持療法としての ABILIFY の有効性は、確立していない。ABILIFY 維持療法についての適切な治療期間に関する根拠となる結果は得られていないが、維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。</p> <p>用量調整 年齢、性別、人種、腎障害又は肝障害の程度により成人の用量調整をする必要はない。 強力な CYP3A4 阻害剤をアリピプラゾール と併用する患者における用量調整：ケトコナゾールやクラリスロマイシンなどの強力な CYP3A4 阻害剤をアリピプラゾールと併用する場合は、アリピプラゾールを通常用量の半分に減量すること。また CYP3A4 阻害薬を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を増量すること。 CYP2D6 を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する患者における用</p>

剤型・含量	錠剤：2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 錠 口腔内崩壊錠剤*：10, 15 mg 錠 内用液：1 mg/mL
用法・用量 (続き)	<p>用量調整：キニジン，フルオキセチン，パロキセチンのような CYP2D6 を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾールと併用する場合は，アリピプラゾールを少なくとも通常用量の半分まで減量すること。また，CYP2D6 阻害剤を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を増量すること。</p> <p>大うつ病性障害の補助療法として ABILIFY を投与する場合，上記用量調整は行わず，用法・用量の記載に従って投与すること。</p> <p>強力な CYP3A4 及び CYP2D6 阻害剤をアリピプラゾールと併用する患者における推奨用量：アリピプラゾールを強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール又はクラリスロマイシン等）及び CYP2D6 阻害剤（キニジン，フルオキセチン又はパロキセチン等）と併用する場合は，アリピプラゾールの用量を常用量の 1/4（25%）まで減量すること。また，CYP3A4 及び/又は CYP2D6 阻害剤を併用療法からはずす場合は，アリピプラゾールの用量を増量すること。</p> <p>強力，中等度又は作用の弱い CYP3A4 及び CYP2D6 阻害剤をアリピプラゾールと併用する患者における推奨用量：アリピプラゾールを強力，中等度，又は作用の弱い CYP3A4 及び CYP2D6 阻害剤（強力な CYP3A4 阻害剤と中等度の CYP2D6 阻害剤との併用又は中等度の CYP3A4 阻害剤と中等度の CYP2D6 阻害剤との併用等）と併用する可能性がある患者では，アリピプラゾールの用量を常用量の 1/4（25%）から開始し，その後に臨床効果が得られる用量まで増量してもよい。</p> <p>CYP2D6 代謝活性欠損者（PM）患者における推奨用量：PM 患者では，アリピプラゾールを常用量の半量（50%）から開始し，その後に臨床効果が得られる用量まで増量すること。強力な CYP3A4 阻害剤投与下の PM 患者では，アリピプラゾールの用量を常用量の 1/4（25%）まで減量すること。</p> <p>CYP3A4 を誘導する可能性のある薬剤を服用する患者における用量調整：カルバマゼピンのような CYP3A4 を誘導する可能性のある薬剤をアリピプラゾールと併用する場合は，アリピプラゾールの用量を 2 倍に増量すること。更なる増量は臨床評価に基づいて行うこと。また CYP3A4 誘導剤を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を 10～15 mg に減量すること。</p> <p>内用液の用量 錠剤 25 mg までは mg 単位で液剤投与が錠剤投与の代わりとなる。30 mg の錠剤を投与されている患者には 25 mg の液剤を投与すること。</p> <p>口腔内崩壊錠の用量 ABILIFY 口腔内崩壊錠は，ABILIFY 錠と同じ用量で投与する。</p>
備考	2012 年 2 月改訂

*：口腔内崩壊錠剤の 20, 30 mg 錠は市販していない。

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

剤型・含量	錠剤：5, 10, 15, 30 mg 錠 口腔内崩壊錠剤：10, 15, 30 mg 錠 内用液：1 mg/mL
効能・効果	<p>ABILIFY は、成人及び 15 歳以上の青少年の統合失調症の治療に用いられる。</p> <p>ABILIFY は、双極 I 型障害に伴う中等度～重度の躁病エピソードの治療に用いられる。また、躁病エピソードが主体であり、その躁病エピソードがアリピプラゾール投与に反応した患者における新たな躁病エピソードの予防に用いられる。</p>
用法・用量	<p><u>成人：</u></p> <p><u>統合失調症：</u> ABILIFY の推奨開始用量は、10 又は 15 mg/日、推奨維持用量は、15 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。</p> <p>ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、15 mg/日を超える用量で有効性が增大することは示されていない。最大投与量は 30 mg/日を超えないこと。</p> <p><u>躁病エピソード：</u> ABILIFY の推奨開始用量は 15 mg/日で、単剤療法又は併用療法として食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれない。最大投与量は 30 mg/日を超えないこと。</p> <p><u>双極 I 型障害における躁病エピソードの再発予防：</u> アリピプラゾールを投与されている患者における躁病エピソードの再発を予防するには同用量での投与を継続する。臨床状況に基づいて 1 日量の調整（減量を含む）を検討すること。</p> <p><u>小児集団：</u></p> <p><u>15 歳以上の青少年の統合失調症：</u> ABILIFY の推奨用量は 10 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。開始 2 日間は 2 mg（ABILIFY 内用液 1 mg/mL 使用）を投与し、さらに 5 mg に漸増して 2 日間投与し、推奨用量の 10 mg/日まで増量する。増量が必要な場合は、最大投与量の 30 mg/日を超えないようにして 5 mg ずつ漸増する。</p> <p>ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、青少年での 10 mg/日を超える用量で有効性が增大することは示されていない。</p> <p>ABILIFY は、安全性と有効性のデータが不十分であることから、15 歳未満の患者での使用は推奨されていない。</p> <p><u>自閉性障害による興奮性：</u> 小児及び 18 歳未満の青少年における ABILIFY の安全性及び有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 に示してあるが、用法・用量についてはいかなる推奨もできない。</p> <p><u>肝障害患者：</u> 軽度から中等度の肝障害患者に対し用量調整の必要はない。重度の肝障害を有する患者に対しての推奨用量を示すには現在のところ十分なデータは得られていない。従って、慎重に投与管理を行うこと。また重度の肝障害患者における最大用量である 30 mg/日の投与は慎重に行うこと。</p> <p><u>腎障害患者：</u> 腎障害患者に対し用量調整の必要はない。</p> <p><u>高齢者：</u> 65 歳以上の統合失調症患者及び双極 I 型障害患者における ABILIFY の治療効果は確立されていない。高齢者は感受性がより高いため、臨床的な要因から必要と考えられる場合は通常以下の投与開始量も考慮すること。</p> <p><u>性別：</u> 男女間で用量調整の必要はない。</p> <p><u>喫煙状況：</u> ABILIFY の代謝経路から、喫煙者に対し用量調整の必要はない。</p> <p><u>相互作用による用量調整：</u></p> <p>CYP3A4 又は CYP2D6 の強力な阻害薬とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を減量すること。CYP3A4 又は CYP2D6 阻害薬の併用療法を中止する場合</p>

剤型・含量	錠剤：5, 10, 15, 30 mg 錠 口腔内崩壊錠剤：10, 15, 30 mg 錠 内用液：1 mg/mL
用法・用量 (続き)	<p>は、アリピプラゾールを増量すること。 CYP3A4 を強力に誘導する薬剤とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を増量すること。CYP3A4 を誘導する薬剤の併用療法を中止する場合は、アリピプラゾールを推奨用量まで減量すること。</p> <p><u>投与方法</u> ABILIFY 錠， ABILIFY 口腔内崩壊錠， ABILIF 内用液は経口投与である。</p> <p>口腔内崩壊錠を口中で舌の上に乗せ、唾液で素早く崩壊させること。口腔内崩壊錠は水と共に又は水なしで服用することができる。一度口の中に入れてしまうと、元の状態で取り出すことは難しい。口腔内崩壊錠は壊れやすいので、ブリスターパック開封後は、ただちに服用すること。又は、水で崩壊させた後の懸濁液を服用すること。 ABILIFY 口腔内崩壊錠は、 ABILIFY 錠を飲み込むことが困難な患者において、その代用品としての使用が可能である。</p> <p>ABILIFY 内用液は、 ABILIFY 錠を飲み込むことが困難な患者において、その代用品としての使用が可能である。</p>
備考	2012 年 3 月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ABILIFY safely and effectively. See full prescribing information for ABILIFY.

ABILIFY® (aripiprazole) Tablets

ABILIFY DISC MELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets

ABILIFY® (aripiprazole) Oral Solution

ABILIFY® (aripiprazole) Injection FOR INTRAMUSCULAR USE ONLY

Initial U.S. Approval: 2002

WARNINGS: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS and SUICIDALITY AND ANTIDEPRESSANT DRUGS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. ABILIFY is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. (5.1)
- Children, adolescents, and young adults taking antidepressants for major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders are at increased risk of suicidal thinking and behavior. (5.2)

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions, Metabolic Changes (5.5) 02/2012

INDICATIONS AND USAGE

ABILIFY is an atypical antipsychotic indicated

as oral formulations for the:

Treatment of schizophrenia (1.1)

- Adults: Efficacy was established in four 4-6 week trials and one maintenance trial in patients with schizophrenia (14.1)
- Adolescents (ages 13-17): Efficacy was established in one 6-week trial in patients with schizophrenia (14.1)

Acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder as monotherapy and as an adjunct to lithium or valproate (1.2)

- Adults: Efficacy was established in four 3-week monotherapy trials and one 6-week adjunctive trial in patients with manic or mixed episodes (14.2)
- Pediatric Patients (ages 10-17): Efficacy was established in one 4-week monotherapy trial in patients with manic or mixed episodes (14.2)

Maintenance treatment of bipolar I disorder, both as monotherapy and as an adjunct to lithium or valproate (1.2)

- Adults: Efficacy was established in one maintenance monotherapy trial and in one maintenance adjunctive trial (14.2)

Adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD) (1.3)

- Adults: Efficacy was established in two 6-week trials in patients with MDD who had an inadequate response to antidepressant therapy during the current episode (14.3)

Treatment of irritability associated with autistic disorder (1.4)

- Pediatric Patients (ages 6-17 years): Efficacy was established in two 8-week trials in patients with autistic disorder (14.4)

as an injection for the:

Acute treatment of agitation associated with schizophrenia or bipolar I disorder (1.5)

- Adults: Efficacy was established in three 24-hour trials in agitated patients with schizophrenia or manic/mixed episodes of bipolar I disorder (14.5)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

	Initial Dose	Recommended Dose	Maximum Dose
Schizophrenia – adults (2.1)	10-15 mg/day	10-15 mg/day	30 mg/day
Schizophrenia – adolescents (2.1)	2 mg/day	10 mg/day	30 mg/day
Bipolar mania – adults: monotherapy (2.2)	15 mg/day	15 mg/day	30 mg/day
Bipolar mania – adults: adjunct to lithium or valproate (2.2)	10-15 mg/day	15 mg/day	30 mg/day
Bipolar mania – pediatric patients: monotherapy or as an adjunct to lithium or valproate (2.2)	2 mg/day	10 mg/day	30 mg/day
As an adjunct to antidepressants for the treatment of major depressive disorder – adults (2.3)	2-5 mg/day	5-10 mg/day	15 mg/day
Irritability associated with autistic disorder – pediatric patients (2.4)	2 mg/day	5-10 mg/day	15 mg/day
Agitation associated with schizophrenia or bipolar mania – adults (2.5)	9.75 mg /1.3 mL injected IM		30 mg/day injected IM

- Oral formulations: Administer once daily without regard to meals (2)
- IM injection: Wait at least 2 hours between doses. Maximum daily dose 30 mg (2.5)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, and 30 mg (3)
- Orally Disintegrating Tablets: 10 mg and 15 mg (3)
- Oral Solution: 1 mg/mL (3)
- Injection: 9.75 mg/1.3 mL single-dose vial (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to ABILIFY (aripiprazole) (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis:** Increased incidence of cerebrovascular adverse events (eg, stroke, transient ischemic attack, including fatalities) (5.1)
- Suicidality and Antidepressants:** Increased risk of suicidality in children, adolescents, and young adults with major depressive disorder (5.2)
- Neuroleptic Malignant Syndrome:** Manage with immediate discontinuation and close monitoring (5.3)
- Tardive Dyskinesia:** Discontinue if clinically appropriate (5.4)
- Metabolic Changes:** Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that include hyperglycemia/diabetes mellitus, dyslipidemia, and body weight gain (5.5)
 - Hyperglycemia/Diabetes Mellitus:** Monitor glucose regularly in patients with and at risk for diabetes (5.5)
 - Dyslipidemia:** Undesirable alterations in lipid levels have been observed in patients treated with atypical antipsychotics (5.5)
 - Weight Gain:** Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Monitor weight (5.5)
- Orthostatic Hypotension:** Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease (5.6)
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:** have been reported with antipsychotics including ABILIFY. Patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and discontinuation of ABILIFY should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors (5.7)
- Seizures/Convulsions:** Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold (5.8)
- Potential for Cognitive and Motor Impairment:** Use caution when operating machinery (5.9)
- Suicide:** The possibility of a suicide attempt is inherent in schizophrenia and bipolar disorder. Closely supervise high-risk patients (5.11)

ADVERSE REACTIONS

Commonly observed adverse reactions (incidence ≥5% and at least twice that for placebo) were (6.2):

- Adult patients with schizophrenia: akathisia
- Pediatric patients (13 to 17 years) with schizophrenia: extrapyramidal disorder, somnolence, and tremor
- Adult patients (monotherapy) with bipolar mania: akathisia, sedation, restlessness, tremor, and extrapyramidal disorder
- Adult patients (adjunctive therapy with lithium or valproate) with bipolar mania: akathisia, insomnia, and extrapyramidal disorder
- Pediatric patients (10 to 17 years) with bipolar mania: somnolence, extrapyramidal disorder, fatigue, nausea, akathisia, blurred vision, salivary hypersecretion, and dizziness
- Adult patients with major depressive disorder (adjunctive treatment to antidepressant therapy): akathisia, restlessness, insomnia, constipation, fatigue, and blurred vision
- Pediatric patients (6 to 17 years) with autistic disorder: sedation, fatigue, vomiting, somnolence, tremor, pyrexia, drooling, decreased appetite, salivary hypersecretion, extrapyramidal disorder, and lethargy
- Adult patients with agitation associated with schizophrenia or bipolar mania: nausea

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bristol-Myers Squibb at 1-800-721-5072 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

DRUG INTERACTIONS

- Strong CYP3A4 (eg, ketoconazole) or CYP2D6 (eg, fluoxetine) inhibitors will increase ABILIFY drug concentrations;** reduce ABILIFY dose to one-half of the usual dose when used concomitantly (2.6, 7.1), except when used as adjunctive treatment with antidepressants (2.6). If a strong CYP3A4 inhibitor and strong CYP2D6 inhibitor are coadministered or a known CYP2D6 poor metabolizer is receiving a concomitant strong CYP3A4 inhibitor, the ABILIFY dose should be reduced to one-quarter (25%) of the usual dose (2.6, 12.3).
- CYP3A4 inducers (eg, carbamazepine) will decrease ABILIFY drug concentrations;** double ABILIFY dose when used concomitantly (2.6, 7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 02/2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS and SUICIDALITY AND ANTIDEPRESSANT DRUGS

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Schizophrenia
- 1.2 Bipolar I Disorder
- 1.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder
- 1.4 Irritability Associated with Autistic Disorder
- 1.5 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania
- 1.6 Special Considerations in Treating Pediatric Schizophrenia, Bipolar I Disorder, and Irritability Associated with Autistic Disorder

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Schizophrenia
- 2.2 Bipolar I Disorder
- 2.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder
- 2.4 Irritability Associated with Autistic Disorder
- 2.5 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania (Intramuscular Injection)
- 2.6 Dosage Adjustment
- 2.7 Dosing of Oral Solution
- 2.8 Dosing of Orally Disintegrating Tablets

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Use in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- 5.2 Clinical Worsening of Depression and Suicide Risk
- 5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)
- 5.4 Tardive Dyskinesia
- 5.5 Metabolic Changes
- 5.6 Orthostatic Hypotension
- 5.7 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
- 5.8 Seizures/Convulsions
- 5.9 Potential for Cognitive and Motor Impairment
- 5.10 Body Temperature Regulation
- 5.11 Suicide
- 5.12 Dysphagia
- 5.13 Use in Patients with Concomitant Illness

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Overall Adverse Reactions Profile
- 6.2 Clinical Studies Experience
- 6.3 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potential for Other Drugs to Affect ABILIFY (aripiprazole)
- 7.2 Potential for ABILIFY to Affect Other Drugs
- 7.3 Drugs Having No Clinically Important Interactions with ABILIFY

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Gender
- 8.9 Race
- 8.10 Smoking

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse and Dependence

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Human Experience
- 10.2 Management of Overdosage

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Schizophrenia
- 14.2 Bipolar Disorder
- 14.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder
- 14.4 Irritability Associated with Autistic Disorder
- 14.5 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 Information for Patients

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

WARNINGS: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS and SUICIDALITY AND ANTIDEPRESSANT DRUGS

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of seventeen placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group. Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (eg, heart failure, sudden death) or infectious (eg, pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. ABILIFY (aripiprazole) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1)**].

Antidepressants increased the risk compared to placebo of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults in short-term studies of major depressive disorder (MDD) and other psychiatric disorders. Anyone considering the use of adjunctive ABILIFY or any other antidepressant in a child, adolescent, or young adult must balance this risk with the clinical need. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction in risk with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older. Depression and certain other psychiatric disorders are themselves associated with increases in the risk of suicide. Patients of all ages who are started on antidepressant therapy should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, or unusual changes in behavior. Families and caregivers should be advised of the need for close observation and communication with the prescriber. ABILIFY is not approved for use in pediatric patients with depression [see **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2)**].

1 INDICATIONS AND USAGE**1.1 Schizophrenia**

ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia. The efficacy of ABILIFY was established in four 4-6 week trials in adults and one 6-week trial in adolescents (13 to 17 years). Maintenance efficacy was demonstrated in one trial in adults and can be extrapolated to adolescents [see **CLINICAL STUDIES (14.1)**].

1.2 Bipolar I Disorder**Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes**

ABILIFY is indicated for the acute treatment of manic and mixed episodes associated with bipolar I disorder, both as monotherapy and as an adjunct to lithium or valproate. Efficacy as monotherapy was established in four 3-week monotherapy trials in adults and one 4-week monotherapy trial in pediatric patients (10 to 17 years). Efficacy as adjunctive therapy was established in one 6-week adjunctive trial in adults [see **CLINICAL STUDIES (14.2)**].

Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder

ABILIFY is indicated for the maintenance treatment of bipolar I disorder, both as monotherapy and as an adjunct to either lithium or valproate. Maintenance efficacy was demonstrated in one monotherapy maintenance trial and in one adjunctive maintenance trial in adults [see **CLINICAL STUDIES (14.2)**].

1.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder

ABILIFY is indicated for use as an adjunctive therapy to antidepressants for the treatment of major depressive disorder (MDD). Efficacy was established in two 6-week trials in adults with MDD who had an inadequate response to antidepressant therapy during the current episode [see **CLINICAL STUDIES (14.3)**].

1.4 Irritability Associated with Autistic Disorder

ABILIFY is indicated for the treatment of irritability associated with autistic disorder. Efficacy was established in two 8-week trials in pediatric patients (aged 6 to 17 years) with irritability associated with autistic disorder (including symptoms of aggression towards others, deliberate self-injuriousness, temper tantrums, and quickly changing moods) [see **CLINICAL STUDIES (14.4)**].

1.5 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania

ABILIFY Injection is indicated for the acute treatment of agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder, manic or mixed. "Psychomotor agitation" is defined in DSM-IV as "excessive motor activity associated with a feeling of inner tension." Patients experiencing agitation often manifest behaviors that interfere with their diagnosis and care (eg, threatening behaviors, escalating or urgently distressing behavior, or self-exhausting behavior), leading clinicians to the use of intramuscular antipsychotic medications to achieve immediate control of the agitation. Efficacy was established in three short-term (24-hour) trials in adults [see **CLINICAL STUDIES (14.5)**].

1.6 Special Considerations in Treating Pediatric Schizophrenia, Bipolar I Disorder, and Irritability Associated with Autistic Disorder

Psychiatric disorders in children and adolescents are often serious mental disorders with variable symptom profiles that are not always congruent with adult diagnostic criteria. It is recommended that psychotropic medication therapy for pediatric patients only be initiated after a thorough diagnostic evaluation has been conducted and careful consideration given to the risks associated with medication treatment. Medication treatment for pediatric patients with schizophrenia, bipolar I disorder, and irritability associated with autistic disorder is indicated as part of a total treatment program that often includes psychological, educational, and social interventions.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Schizophrenia****Adults**

Dose Selection: The recommended starting and target dose for ABILIFY is 10 mg/day or 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. ABILIFY has been systematically evaluated and shown to be effective in a dose range of 10 mg/day to 30 mg/day, when administered as the tablet formulation; however, doses higher than 10 mg/day or 15 mg/day were not more effective than 10 mg/day or 15 mg/day. Dosage increases should generally not be made before 2 weeks, the time needed to achieve steady-state [see **CLINICAL STUDIES (14.1)**].

Maintenance Treatment: Maintenance of efficacy in schizophrenia was demonstrated in a trial involving patients with schizophrenia who had been symptomatically stable on other antipsychotic medications for periods of 3 months or longer. These patients were discontinued from those medications and randomized to either ABILIFY 15 mg/day or placebo, and observed for relapse [see **CLINICAL STUDIES (14.1)**]. Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment.

Adolescents

Dose Selection: The recommended target dose of ABILIFY is 10 mg/day. Aripiprazole was studied in adolescent patients 13 to 17 years of age with schizophrenia at daily doses of 10 mg and 30 mg. The starting daily dose of the tablet formulation in these patients was 2 mg, which was titrated to 5 mg after 2 days and to the target dose of 10 mg after 2 additional days. Subsequent dose increases should be administered in 5 mg increments. The 30 mg/day dose was not shown to be more efficacious than the 10 mg/day dose. ABILIFY can be administered without regard to meals [see **CLINICAL STUDIES (14.1)**].

Maintenance Treatment: The efficacy of ABILIFY for the maintenance treatment of schizophrenia in the adolescent population has not been evaluated. While there is no body of evidence available to answer the question of how long the adolescent patient treated with ABILIFY should be maintained on the drug, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients. Thus, it is generally recommended that responding patients be continued beyond the acute response, but at the lowest dose needed to maintain remission. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment.

Switching from Other Antipsychotics

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

2.2 Bipolar I Disorder**Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes**

Adults: The recommended starting dose in adults is 15 mg given once daily as monotherapy and 10 mg to 15 mg given once daily as adjunctive therapy with lithium or valproate. ABILIFY can be given without regard to meals. The recommended target dose of ABILIFY is 15 mg/day, as monotherapy or as adjunctive therapy with lithium or valproate. The dose may be increased to 30 mg/day based on clinical response. The safety of doses above 30 mg/day has not been evaluated in clinical trials.

Pediatrics: The recommended starting dose in pediatric patients (10 to 17 years) as monotherapy is 2 mg/day, with titration to 5 mg/day after 2 days, and a target dose of 10 mg/day after 2 additional days. Recommended dosing as adjunctive therapy to lithium or valproate is the same. Subsequent dose increases, if needed, should be administered in 5 mg/day increments. ABILIFY can be given without regard to meals [see **CLINICAL STUDIES (14.2)**].

Maintenance Treatment

The recommended dose for maintenance treatment, whether as monotherapy or as adjunctive therapy, is the same dose needed to stabilize patients during acute treatment, both for adult and pediatric patients. Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment [see **CLINICAL STUDIES (14.2)**].

2.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder**Adults**

Dose Selection: The recommended starting dose for ABILIFY as adjunctive treatment for patients already taking an antidepressant is 2 mg/day to 5 mg/day. The efficacy of ABILIFY as an adjunctive therapy for major depressive disorder was established within a dose range of 2 mg/day to 15 mg/day. Dose adjustments of up to 5 mg/day should occur gradually, at intervals of no less than 1 week [see **CLINICAL STUDIES (14.3)**].

ABILIFY® (aripiprazole)

Maintenance Treatment: The efficacy of ABILIFY for the adjunctive maintenance treatment of major depressive disorder has not been evaluated. While there is no body of evidence available to answer the question of how long the patient treated with ABILIFY should be maintained, patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment.

2.4 Irritability Associated with Autistic Disorder**Pediatric Patients**

Dose Selection: The efficacy of aripiprazole has been established in the treatment of pediatric patients 6 to 17 years of age with irritability associated with autistic disorder at doses of 5 mg/day to 15 mg/day. The dosage of ABILIFY should be individualized according to tolerability and response.

Dosing should be initiated at 2 mg/day. The dose should be increased to 5 mg/day, with subsequent increases to 10 mg/day or 15 mg/day if needed. Dose adjustments of up to 5 mg/day should occur gradually, at intervals of no less than 1 week [see CLINICAL STUDIES (14.4)].

Maintenance Treatment: The efficacy of ABILIFY for the maintenance treatment of irritability associated with autistic disorder has not been evaluated. While there is no body of evidence available to answer the question of how long the patient treated with ABILIFY should be maintained, patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment.

2.5 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania (Intramuscular Injection)**Adults**

Dose Selection: The recommended dose in these patients is 9.75 mg. The effectiveness of aripiprazole injection in controlling agitation in schizophrenia and bipolar mania was demonstrated over a dose range of 5.25 mg to 15 mg. No additional benefit was demonstrated for 15 mg compared to 9.75 mg. A lower dose of 5.25 mg may be considered when clinical factors warrant. If agitation warranting a second dose persists following the initial dose, cumulative doses up to a total of 30 mg/day may be given. However, the efficacy of repeated doses of aripiprazole injection in agitated patients has not been systematically evaluated in controlled clinical trials. The safety of total daily doses greater than 30 mg or injections given more frequently than every 2 hours have not been adequately evaluated in clinical trials [see CLINICAL STUDIES (14.5)].

If ongoing aripiprazole therapy is clinically indicated, oral aripiprazole in a range of 10 mg/day to 30 mg/day should replace aripiprazole injection as soon as possible [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.1 and 2.2)].

Administration of ABILIFY Injection

To administer ABILIFY Injection, draw up the required volume of solution into the syringe as shown in Table 1. Discard any unused portion.

Table 1: ABILIFY Injection Dosing Recommendations

Single-Dose	Required Volume of Solution
5.25 mg	0.7 mL
9.75 mg	1.3 mL
15 mg	2 mL

ABILIFY Injection is intended for intramuscular use only. Do not administer intravenously or subcutaneously. Inject slowly, deep into the muscle mass.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

2.6 Dosage Adjustment

Dosage adjustments in adults are not routinely indicated on the basis of age, gender, race, or renal or hepatic impairment status [see USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.4-8.10)].

Dosage adjustment for patients taking aripiprazole concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors: When concomitant administration of aripiprazole with strong CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole or clarithromycin is indicated, the aripiprazole dose should be reduced to one-half of the usual dose. When the CYP3A4 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should then be increased [see DRUG INTERACTIONS (7.1)].

Dosage adjustment for patients taking aripiprazole concomitantly with potential CYP2D6 inhibitors: When concomitant administration of potential CYP2D6 inhibitors such as quinidine, fluoxetine, or paroxetine with aripiprazole occurs, aripiprazole dose should be reduced at least to one-half of its normal dose. When the CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should then be increased [see DRUG INTERACTIONS (7.1)]. When adjunctive ABILIFY is administered to patients with major depressive disorder, ABILIFY should be administered without dosage adjustment as specified in DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.3).

Dosing recommendation in patients taking aripiprazole concomitantly with strong CYP3A4 and CYP2D6 inhibitors: When concomitant administration of aripiprazole with strong inhibitors of CYP3A4 (such as ketoconazole or clarithromycin) and CYP2D6 (such as quinidine, fluoxetine, or paroxetine) is indicated, the aripiprazole dose should be reduced to one-quarter (25%) of the usual dose. When the CYP3A4 and/or CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should be increased [see DRUG INTERACTIONS (7.1)].

ABILIFY® (aripiprazole)

Dosing recommendation in patients taking aripiprazole concomitantly with strong, moderate, or weak inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6: Patients who may be receiving a combination of strong, moderate, and weak inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6 (eg, a potent CYP3A4 inhibitor and a moderate CYP2D6 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor with a moderate CYP2D6 inhibitor), the dosing may be reduced to one-quarter (25%) of the usual dose initially and then adjusted to achieve a favorable clinical response.

Dosing recommendation in patients who are classified as CYP2D6 poor metabolizers (PM): The aripiprazole dose in PM patients should initially be reduced to one-half (50%) of the usual dose and then adjusted to achieve a favorable clinical response. The dose of aripiprazole for PM patients who are administered a strong CYP3A4 inhibitor should be reduced to one-quarter (25%) of the usual dose [see CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)].

Dosage adjustment for patients taking potential CYP3A4 inducers: When a potential CYP3A4 inducer such as carbamazepine is added to aripiprazole therapy, the aripiprazole dose should be doubled. Additional dose increases should be based on clinical evaluation. When the CYP3A4 inducer is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should be reduced to 10 mg to 15 mg [see DRUG INTERACTIONS (7.1)].

2.7 Dosing of Oral Solution

The oral solution can be substituted for tablets on a mg-per-mg basis up to the 25 mg dose level. Patients receiving 30 mg tablets should receive 25 mg of the solution [see CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)].

2.8 Dosing of Orally Disintegrating Tablets

The dosing for ABILIFY Orally Disintegrating Tablets is the same as for the oral tablets [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.1, 2.2, 2.3, and 2.4)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ABILIFY® (aripiprazole) Tablets are available as described in Table 2.

Table 2: ABILIFY Tablet Presentations

Tablet Strength	Tablet Color/Shape	Tablet Markings
2 mg	green modified rectangle	"A-006" and "2"
5 mg	blue modified rectangle	"A-007" and "5"
10 mg	pink modified rectangle	"A-008" and "10"
15 mg	yellow round	"A-009" and "15"
20 mg	white round	"A-010" and "20"
30 mg	pink round	"A-011" and "30"

ABILIFY DISCMELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets are available as described in Table 3.

Table 3: ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablet Presentations

Tablet Strength	Tablet Color/Shape	Tablet Markings
10 mg	pink (with scattered specks) round	"A" and "640" "10"
15 mg	yellow (with scattered specks) round	"A" and "641" "15"

ABILIFY® (aripiprazole) Oral Solution (1 mg/mL) is a clear, colorless to light-yellow solution, supplied in child-resistant bottles along with a calibrated oral dosing cup.

ABILIFY® (aripiprazole) Injection for Intramuscular Use is a clear, colorless solution available as a ready-to-use, 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) solution in clear, Type 1 glass vials.

4 CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity reaction to ABILIFY. Reactions have ranged from pruritus/urticaria to anaphylaxis [see ADVERSE REACTIONS (6.3)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**5.1 Use in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis****Increased Mortality**

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. ABILIFY (aripiprazole) is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see BOXED WARNING].

Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke

In placebo-controlled clinical studies (two flexible dose and one fixed dose study) of dementia-related psychosis, there was an increased incidence of cerebrovascular adverse events (eg, stroke, transient ischemic attack), including fatalities, in aripiprazole-treated patients (mean age: 84 years; range: 78-88 years). In the fixed-dose study, there was a statistically significant dose response relationship for cerebrovascular adverse events in patients treated with aripiprazole. Aripiprazole is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see also BOXED WARNING].

ABILIFY® (aripiprazole)**Safety Experience in Elderly Patients with Psychosis Associated with Alzheimer's Disease**

In three, 10-week, placebo-controlled studies of aripiprazole in elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease (n=938; mean age: 82.4 years; range: 56-99 years), the treatment-emergent adverse events that were reported at an incidence of ≥3% and aripiprazole incidence at least twice that for placebo were lethargy [placebo 2%, aripiprazole 5%], somnolence (including sedation) [placebo 3%, aripiprazole 8%], and incontinence (primarily, urinary incontinence) [placebo 1%, aripiprazole 5%], excessive salivation [placebo 0%, aripiprazole 4%], and lightheadedness [placebo 1%, aripiprazole 4%].

The safety and efficacy of ABILIFY in the treatment of patients with psychosis associated with dementia have not been established. If the prescriber elects to treat such patients with ABILIFY, vigilance should be exercised, particularly for the emergence of difficulty swallowing or excessive somnolence, which could predispose to accidental injury or aspiration [see also **BOXED WARNING**].

5.2 Clinical Worsening of Depression and Suicide Risk

Patients with major depressive disorder (MDD), both adult and pediatric, may experience worsening of their depression and/or the emergence of suicidal ideation and behavior (suicidality) or unusual changes in behavior, whether or not they are taking antidepressant medications, and this risk may persist until significant remission occurs. Suicide is a known risk of depression and certain other psychiatric disorders, and these disorders themselves are the strongest predictors of suicide. There has been a long-standing concern, however, that antidepressants may have a role in inducing worsening of depression and the emergence of suicidality in certain patients during the early phases of treatment. Pooled analyses of short-term, placebo-controlled trials of antidepressant drugs (SSRIs and others) showed that these drugs increase the risk of suicidal thinking and behavior (suicidality) in children, adolescents, and young adults (ages 18-24) with MDD and other psychiatric disorders. Short-term studies did not show an increase in the risk of suicidality with antidepressants compared to placebo in adults beyond age 24; there was a reduction with antidepressants compared to placebo in adults aged 65 and older.

The pooled analyses of placebo-controlled trials in children and adolescents with MDD, Obsessive Compulsive Disorder (OCD), or other psychiatric disorders included a total of 24 short-term trials of 9 antidepressant drugs in over 4400 patients. The pooled analyses of placebo-controlled trials in adults with MDD or other psychiatric disorders included a total of 295 short-term trials (median duration of 2 months) of 11 antidepressant drugs in over 77,000 patients. There was considerable variation in risk of suicidality among drugs, but a tendency toward an increase in the younger patients for almost all drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidality across the different indications, with the highest incidence in MDD. The risk differences (drug vs. placebo), however, were relatively stable within age strata and across indications. These risk differences (drug-placebo difference in the number of cases of suicidality per 1000 patients treated) are provided in Table 4.

Table 4:

Age Range	Drug-Placebo Difference in Number of Cases of Suicidality per 1000 Patients Treated
	Increases Compared to Placebo
<18	14 additional cases
18-24	5 additional cases
	Decreases Compared to Placebo
25-64	1 fewer case
≥65	6 fewer cases

No suicides occurred in any of the pediatric trials. There were suicides in the adult trials, but the number was not sufficient to reach any conclusion about drug effect on suicide.

It is unknown whether the suicidality risk extends to longer-term use, i.e., beyond several months. However, there is substantial evidence from placebo-controlled maintenance trials in adults with depression that the use of antidepressants can delay the recurrence of depression.

All patients being treated with antidepressants for any indication should be monitored appropriately and observed closely for clinical worsening, suicidality, and unusual changes in behavior, especially during the initial few months of a course of drug therapy, or at times of dose changes, either increases or decreases.

The following symptoms, anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, and mania, have been reported in adult and pediatric patients being treated with antidepressants for MDD as well as for other indications, both psychiatric and nonpsychiatric. Although a causal link between the emergence of such symptoms and either the worsening of depression and/or the emergence of suicidal impulses has not been established, there is concern that such symptoms may represent precursors to emerging suicidality.

Consideration should be given to changing the therapeutic regimen, including possibly discontinuing the medication, in patients whose depression is persistently worse, or who are experiencing emergent suicidality or symptoms that might be precursors to worsening depression or suicidality, especially if these symptoms are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms.

Families and caregivers of patients being treated with antidepressants for major depressive disorder or other indications, both psychiatric and nonpsychiatric, should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation,

ABILIFY® (aripiprazole)

irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to healthcare providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers. Prescriptions for ABILIFY should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

Screening Patients for Bipolar Disorder: A major depressive episode may be the initial presentation of bipolar disorder. It is generally believed (though not established in controlled trials) that treating such an episode with an antidepressant alone may increase the likelihood of precipitation of a mixed/manic episode in patients at risk for bipolar disorder. Whether any of the symptoms described above represent such a conversion is unknown. However, prior to initiating treatment with an antidepressant, patients with depressive symptoms should be adequately screened to determine if they are at risk for bipolar disorder; such screening should include a detailed psychiatric history, including a family history of suicide, bipolar disorder, and depression.

It should be noted that ABILIFY is not approved for use in treating depression in the pediatric population.

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

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

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

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

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

5.4 Tardive Dyskinesia

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

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

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

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

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

5.5 Metabolic Changes

Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that include hyperglycemia/diabetes mellitus, dyslipidemia, and body weight gain. While all drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile.

Hyperglycemia/Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics. There have

ABILIFY® (aripiprazole)

been reports of hyperglycemia in patients treated with ABILIFY [see ADVERSE REACTIONS (6.2, 6.3)]. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of treatment-emergent hyperglycemia-related adverse events in patients treated with the atypical antipsychotics. Because ABILIFY was not marketed at the time these studies were performed, it is not known if ABILIFY is associated with this increased risk. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse events in patients treated with atypical antipsychotics are not available.

Patients with an established diagnosis of diabetes mellitus who are started on atypical antipsychotics should be monitored regularly for worsening of glucose control. Patients with risk factors for diabetes mellitus (eg, obesity, family history of diabetes) who are starting treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing at the beginning of treatment and periodically during treatment. Any patient treated with atypical antipsychotics should be monitored for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Patients who develop symptoms of hyperglycemia during treatment with atypical antipsychotics should undergo fasting blood glucose testing. In some cases, hyperglycemia has resolved when the atypical antipsychotic was discontinued; however, some patients required continuation of anti-diabetic treatment despite discontinuation of the suspect drug.

Adults

In an analysis of 13 placebo-controlled monotherapy trials in adults, primarily with schizophrenia or bipolar disorder, the mean change in fasting glucose in aripiprazole-treated patients (+4.4 mg/dL; median exposure 25 days; N=1057) was not significantly different than in placebo-treated patients (+2.5 mg/dL; median exposure 22 days; N=799). Table 5 shows the proportion of aripiprazole-treated patients with normal and borderline fasting glucose at baseline (median exposure 25 days) that had treatment-emergent high fasting glucose measurements compared to placebo-treated patients (median exposure 22 days).

Table 5: Changes in Fasting Glucose From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Adult Patients

Fasting Glucose	Category Change (at least once) from Baseline	Treatment Arm	n/N	%
	Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Aripiprazole	31/822
Placebo			22/605	3.6
Borderline to High (≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL)		Aripiprazole	31/176	17.6
		Placebo	13/142	9.2

At 24 weeks, the mean change in fasting glucose in aripiprazole-treated patients was not significantly different than in placebo-treated patients [+2.2 mg/dL (n=42) and +9.6 mg/dL (n=28), respectively].

The mean change in fasting glucose in adjunctive aripiprazole-treated patients with major depressive disorder (+0.7 mg/dL; median exposure 42 days; N=241) was not significantly different than in placebo-treated patients (+0.8 mg/dL; median exposure 42 days; N=246). Table 6 shows the proportion of adult patients with changes in fasting glucose levels from two placebo-controlled, adjunctive trials (median exposure 42 days) in patients with major depressive disorder.

Table 6: Changes in Fasting Glucose From Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Adult Patients with Major Depressive Disorder

Fasting Glucose	Category Change (at least once) from Baseline	Treatment Arm	n/N	%
	Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Aripiprazole	2/201
Placebo			2/204	1.0
Borderline to High (≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL)		Aripiprazole	4/34	11.8
		Placebo	3/37	8.1

Pediatric Patients and Adolescents

In an analysis of two placebo-controlled trials in adolescents with schizophrenia (13 to 17 years) and pediatric patients with bipolar disorder (10 to 17 years), the mean change in fasting glucose in aripiprazole-treated patients (+4.8 mg/dL; with a median exposure of 43 days; N=259) was not significantly different than in placebo-treated patients (+1.7 mg/dL; with a median exposure of 42 days; N=123).

In an analysis of two placebo-controlled trials in pediatric and adolescent patients with irritability associated with autistic disorder (6 to 17 years) with median exposure of 56 days, the mean change in fasting glucose in aripiprazole-treated patients (-0.2 mg/dL; N=83) was not significantly different than in placebo-treated patients (-0.6 mg/dL; N=33). Table 7 shows the proportion of patients with changes in fasting glucose levels from the pooled adolescent schizophrenia and pediatric bipolar patients (median exposure of 42-43 days) as well as from two placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 17 years) with irritability associated with autistic disorder (median exposure of 56 days).

ABILIFY® (aripiprazole)

Table 7: Changes in Fasting Glucose From Placebo-Controlled Trials in Pediatric and Adolescent Patients

Category Change (at least once) from Baseline	Indication	Treatment Arm	n/N	%
Fasting Glucose Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Pooled Schizophrenia and Bipolar Disorder	Aripiprazole	2/236	0.8
		Placebo	2/110	1.8
	Irritability Associated with Autistic Disorder	Aripiprazole	0/73	0
		Placebo	0/32	0
Fasting Glucose Borderline to High (≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL)	Pooled Schizophrenia and Bipolar Disorder	Aripiprazole	1/22	4.5
		Placebo	0/12	0
	Irritability Associated with Autistic Disorder	Aripiprazole	0/9	0
		Placebo	0/1	0

At 12 weeks in the pooled adolescent schizophrenia and pediatric bipolar disorder trials, the mean change in fasting glucose in aripiprazole-treated patients was not significantly different than in placebo-treated patients [+2.4 mg/dL (n=81) and +0.1 mg/dL (n=15), respectively].

Dyslipidemia

Undesirable alterations in lipids have been observed in patients treated with atypical antipsychotics.

There were no significant differences between aripiprazole- and placebo-treated patients in the proportion with changes from normal to clinically significant levels for fasting/nonfasting total cholesterol, fasting triglycerides, fasting LDLs, and fasting/nonfasting HDLs. Analyses of patients with at least 12 or 24 weeks of exposure were limited by small numbers of patients.

Adults

Table 8 shows the proportion of adult patients, primarily from pooled schizophrenia and bipolar disorder monotherapy placebo-controlled trials, with changes in total cholesterol (pooled from 17 trials; median exposure 21 to 25 days), fasting triglycerides (pooled from eight trials; median exposure 42 days), fasting LDL cholesterol (pooled from eight trials; median exposure 39 to 45 days, except for placebo-treated patients with baseline normal fasting LDL measurements, who had median treatment exposure of 24 days) and HDL cholesterol (pooled from nine trials; median exposure 40 to 42 days).

Table 8: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Adults

	Treatment Arm	n/N	%
Total Cholesterol Normal to High (<200 mg/dL to ≥240 mg/dL)	Aripiprazole	34/1357	2.5
	Placebo	27/973	2.8
Fasting Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥200 mg/dL)	Aripiprazole	40/539	7.4
	Placebo	30/431	7.0
Fasting LDL Cholesterol Normal to High (<100 mg/dL to ≥160 mg/dL)	Aripiprazole	2/332	0.6
	Placebo	2/268	0.7
HDL Cholesterol Normal to Low (≥40 mg/dL to <40 mg/dL)	Aripiprazole	121/1066	11.4
	Placebo	99/794	12.5

In monotherapy trials in adults, the proportion of patients at 12 weeks and 24 weeks with changes from Normal to High in total cholesterol (fasting/nonfasting), fasting triglycerides, and fasting LDL cholesterol were similar between aripiprazole- and placebo-treated patients: at 12 weeks, Total Cholesterol (fasting/nonfasting), 1/71 (1.4%) vs. 3/74 (4.1%); Fasting Triglycerides, 8/62 (12.9%) vs. 5/37 (13.5%); Fasting LDL Cholesterol, 0/34 (0%) vs. 1/25 (4.0%), respectively; and at 24 weeks, Total Cholesterol (fasting/nonfasting), 1/42 (2.4%) vs. 3/37 (8.1%); Fasting Triglycerides, 5/34 (14.7%) vs. 5/20 (25%); Fasting LDL Cholesterol, 0/22 (0%) vs. 1/18 (5.6%), respectively.

Table 9 shows the proportion of patients with changes in total cholesterol (fasting/nonfasting), fasting triglycerides, fasting LDL cholesterol, and HDL cholesterol from two placebo-controlled adjunctive trials in adult patients with major depressive disorder (median exposure 42 days).

Table 9: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Adult Patients with Major Depressive Disorder

	Treatment Arm	n/N	%
Total Cholesterol Normal to High (<200 mg/dL to ≥240 mg/dL)	Aripiprazole	3/139	2.2
	Placebo	7/135	5.2
Fasting Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥200 mg/dL)	Aripiprazole	14/145	9.7
	Placebo	6/147	4.1
Fasting LDL Cholesterol Normal to High (<100 mg/dL to ≥160 mg/dL)	Aripiprazole	0/54	0
	Placebo	0/73	0
HDL Cholesterol Normal to Low (≥40 mg/dL to <40 mg/dL)	Aripiprazole	17/318	5.3
	Placebo	10/286	3.5

ABILIFY® (aripiprazole)

Pediatric Patients and Adolescents

Table 10 shows the proportion of adolescents with schizophrenia (13 to 17 years) and pediatric patients with bipolar disorder (10 to 17 years) with changes in total cholesterol and HDL cholesterol (pooled from two placebo-controlled trials; median exposure 42 to 43 days) and fasting triglycerides (pooled from two placebo-controlled trials; median exposure 42 to 44 days).

Table 10: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Pediatric and Adolescent Patients

	Treatment Arm	n/N	%
Total Cholesterol Normal to High (<170 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)	Aripiprazole	3/220	1.4
	Placebo	0/116	0
Fasting Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)	Aripiprazole	7/187	3.7
	Placebo	4/85	4.7
HDL Cholesterol Normal to Low (≥ 40 mg/dL to <40 mg/dL)	Aripiprazole	27/236	11.4
	Placebo	22/109	20.2

In monotherapy trials of adolescents with schizophrenia and pediatric patients with bipolar disorder, the proportion of patients at 12 weeks and 24 weeks with changes from Normal to High in total cholesterol (fasting/nonfasting), fasting triglycerides, and fasting LDL cholesterol were similar between aripiprazole- and placebo-treated patients: at 12 weeks, Total Cholesterol (fasting/nonfasting), 0/57 (0%) vs. 0/15 (0%); Fasting Triglycerides, 2/72 (2.8%) vs. 1/14 (7.1%), respectively; and at 24 weeks, Total Cholesterol (fasting/nonfasting), 0/36 (0%) vs. 0/12 (0%); Fasting Triglycerides, 1/47 (2.1%) vs. 1/10 (10.0%), respectively.

Table 11 shows the proportion of patients with changes in total cholesterol (fasting/nonfasting) and fasting triglycerides (median exposure 56 days) and HDL cholesterol (median exposure 55 to 56 days) from two placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 17 years) with irritability associated with autistic disorder.

Table 11: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Trials in Pediatric Patients with Autistic Disorder

	Treatment Arm	n/N	%
Total Cholesterol Normal to High (<170 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)	Aripiprazole	1/95	1.1
	Placebo	0/34	0
Fasting Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)	Aripiprazole	0/75	0
	Placebo	0/30	0
HDL Cholesterol Normal to Low (≥ 40 mg/dL to <40 mg/dL)	Aripiprazole	9/107	8.4
	Placebo	5/49	10.2

Weight Gain

Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Clinical monitoring of weight is recommended.

Adults

In an analysis of 13 placebo-controlled monotherapy trials, primarily from pooled schizophrenia and bipolar disorder, with a median exposure of 21 to 25 days, the mean change in body weight in aripiprazole-treated patients was +0.3 kg (N=1673) compared to -0.1 kg (N=1100) in placebo-controlled patients. At 24 weeks, the mean change from baseline in body weight in aripiprazole-treated patients was -1.5 kg (n=73) compared to -0.2 kg (n=46) in placebo-treated patients.

In the trials adding aripiprazole to antidepressants, patients first received 8 weeks of antidepressant treatment followed by 6 weeks of adjunctive aripiprazole or placebo in addition to their ongoing antidepressant treatment. The mean change in body weight in patients receiving adjunctive aripiprazole was +1.7 kg (N=347) compared to +0.4 kg (N=330) in patients receiving adjunctive placebo.

Table 12 shows the percentage of adult patients with weight gain $\geq 7\%$ of body weight by indication.

Table 12: Percentage of Patients From Placebo-Controlled Trials in Adult Patients with Weight Gain $\geq 7\%$ of Body Weight

	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Weight gain $\geq 7\%$ of body weight	Schizophrenia ^a	Aripiprazole	852	69 (8.1)
		Placebo	379	12 (3.2)
	Bipolar Mania ^b	Aripiprazole	719	16 (2.2)
		Placebo	598	16 (2.7)
	Major Depressive Disorder (Adjunctive Therapy) ^c	Aripiprazole	347	18 (5.2)
		Placebo	330	2 (0.6)

^a 4-6 weeks duration. ^b 3 weeks duration. ^c 6 weeks duration.

Pediatric Patients and Adolescents

In an analysis of two placebo-controlled trials in adolescents with schizophrenia (13 to 17 years) and pediatric patients with bipolar disorder (10 to 17 years) with median exposure of 42 to 43 days, the mean change in body weight in aripiprazole-treated patients was

ABILIFY® (aripiprazole)

+1.6 kg (N=381) compared to +0.3 kg (N=187) in placebo-treated patients. At 24 weeks, the mean change from baseline in body weight in aripiprazole-treated patients was +5.8 kg (n=62) compared to +1.4 kg (n=13) in placebo-treated patients.

In two short-term, placebo-controlled trials in patients (6 to 17 years) with irritability associated with autistic disorder with median exposure of 56 days, the mean change in body weight in aripiprazole-treated patients was +1.6 kg (n=209) compared to +0.4 kg (n=98) in placebo-treated patients.

Table 13 shows the percentage of pediatric and adolescent patients with weight gain $\geq 7\%$ of body weight by indication.

Table 13: Percentage of Patients From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Pediatric and Adolescent Patients with Weight Gain $\geq 7\%$ of Body Weight

	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Weight gain $\geq 7\%$ of body weight	Pooled Schizophrenia and Bipolar Mania ^a	Aripiprazole	381	20 (5.2)
		Placebo	187	3 (1.6)
	Irritability Associated with Autistic Disorder ^b	Aripiprazole	209	55 (26.3)
		Placebo	98	7 (7.1)

^a 4-6 weeks duration. ^b 8 weeks duration.

In an open-label trial that enrolled patients from the two placebo-controlled trials of adolescents with schizophrenia (13 to 17 years) and pediatric patients with bipolar disorder (10 to 17 years), 73.2% of patients (238/325) completed 26 weeks of therapy with ABILIFY. After 26 weeks, 32.8% of patients gained $\geq 7\%$ of their body weight, not adjusted for normal growth. To adjust for normal growth, z-scores were derived (measured in standard deviations [SD]), which normalize for the natural growth of pediatric patients and adolescents by comparisons to age- and gender-matched population standards. A z-score change <0.5 SD is considered not clinically significant. After 26 weeks, the mean change in z-score was 0.09 SD.

In an open-label trial that enrolled patients from two short-term, placebo-controlled trials, patients (6 to 17 years) with irritability associated with autistic disorder, as well as *de novo* patients, 60.3% (199/330) completed one year of therapy with ABILIFY. The mean change in weight z-score was 0.26 SDs for patients receiving >9 months of treatment.

When treating pediatric patients for any indication, weight gain should be monitored and assessed against that expected for normal growth.

5.6 Orthostatic Hypotension

Aripiprazole may cause orthostatic hypotension, perhaps due to its α_1 -adrenergic receptor antagonism. The incidence of orthostatic hypotension-associated events from short-term, placebo-controlled trials of adult patients on oral ABILIFY (n=2467) included (aripiprazole incidence, placebo incidence) orthostatic hypotension (1%, 0.3%), postural dizziness (0.5%, 0.3%), and syncope (0.5%, 0.4%); of pediatric patients 6 to 17 years of age (n=611) on oral ABILIFY included orthostatic hypotension (0.5%, 0%), postural dizziness (0.3%, 0%), and syncope (0.2%, 0%); and of patients on ABILIFY Injection (n=501) included orthostatic hypotension (0.6%, 0%), postural dizziness (0.2%, 0.5%), and syncope (0.4%, 0%).

The incidence of a significant orthostatic change in blood pressure (defined as a decrease in systolic blood pressure ≥ 20 mmHg accompanied by an increase in heart rate ≥ 25 when comparing standing to supine values) for aripiprazole was not meaningfully different from placebo (aripiprazole incidence, placebo incidence): in adult oral aripiprazole-treated patients (4%, 2%), in pediatric oral aripiprazole-treated patients aged 6 to 17 years (0.2%, 1%), or in aripiprazole injection-treated patients (3%, 2%).

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

If parenteral benzodiazepine therapy is deemed necessary in addition to aripiprazole injection treatment, patients should be monitored for excessive sedation and for orthostatic hypotension [see DRUG INTERACTIONS (7.3)].

5.7 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

Class Effect: In clinical trial and/or postmarketing experience, events of leukopenia/neutropenia have been reported temporally related to antipsychotic agents, including ABILIFY. Agranulocytosis has also been reported.

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC) and history of drug-induced leukopenia/neutropenia. Patients with a history of a clinically significant low WBC or drug-induced leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and discontinuation of ABILIFY should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Patients with clinically significant neutropenia should be carefully monitored for fever or other symptoms or signs of infection and treated promptly if such symptoms or signs occur. Patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count $<1000/\text{mm}^3$) should discontinue ABILIFY and have their WBC followed until recovery.

5.8 Seizures/Convulsions

In short-term, placebo-controlled trials, seizures/convulsions occurred in 0.1% (3/2467) of adult patients treated with oral aripiprazole, in 0.2% (1/611) of pediatric patients (6 to 17 years), and in 0.2% (1/501) of adult aripiprazole injection-treated patients.

ABILIFY® (aripiprazole)

As with other antipsychotic drugs, aripiprazole should be used cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold, eg, Alzheimer's dementia. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in a population of 65 years or older.

5.9 Potential for Cognitive and Motor Impairment

ABILIFY, like other antipsychotics, may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills. For example, in short-term, placebo-controlled trials, somnolence (including sedation) was reported as follows (aripiprazole incidence, placebo incidence): in adult patients (n=2467) treated with oral ABILIFY (11%, 6%), in pediatric patients ages 6 to 17 (n=611) (24%, 6%), and in adult patients (n=501) on ABILIFY Injection (9%, 6%). Somnolence (including sedation) led to discontinuation in 0.3% (8/2467) of adult patients and 3% (15/611) of pediatric patients (6 to 17 years) on oral ABILIFY in short-term, placebo-controlled trials, but did not lead to discontinuation of any adult patients on ABILIFY Injection.

Despite the relatively modest increased incidence of these events compared to placebo, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that therapy with ABILIFY does not affect them adversely.

5.10 Body Temperature Regulation

Disruption of the body's ability to reduce core body temperature has been attributed to antipsychotic agents. Appropriate care is advised when prescribing aripiprazole for patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, (eg, exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration) [see *ADVERSE REACTIONS* (6.3)].

5.11 Suicide

The possibility of a suicide attempt is inherent in psychotic illnesses, bipolar disorder, and major depressive disorder, and close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. Prescriptions for ABILIFY should be written for the smallest quantity consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose [see *ADVERSE REACTIONS* (6.2, 6.3)].

In two 6-week, placebo-controlled studies of aripiprazole as adjunctive treatment of major depressive disorder, the incidences of suicidal ideation and suicide attempts were 0% (0/371) for aripiprazole and 0.5% (2/366) for placebo.

5.12 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use, including ABILIFY. Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in elderly patients, in particular those with advanced Alzheimer's dementia. Aripiprazole and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.1) and *ADVERSE REACTIONS* (6.3)].

5.13 Use in Patients with Concomitant Illness

Clinical experience with ABILIFY in patients with certain concomitant systemic illnesses is limited [see *USE IN SPECIFIC POPULATIONS* (8.6, 8.7)].

ABILIFY has not been evaluated or used to any appreciable extent in patients with a recent history of myocardial infarction or unstable heart disease. Patients with these diagnoses were excluded from premarketing clinical studies [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.1, 5.6)].

6 ADVERSE REACTIONS**6.1 Overall Adverse Reactions Profile**

The following are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Use in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis [see *BOXED WARNING and WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.1)]
- Clinical Worsening of Depression and Suicide Risk [see *BOXED WARNING and WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.2)]
- Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.3)]
- Tardive Dyskinesia [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.4)]
- Metabolic Changes [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.5)]
- Orthostatic Hypotension [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.6)]
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.7)]
- Seizures/Convulsions [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.8)]
- Potential for Cognitive and Motor Impairment [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.9)]
- Body Temperature Regulation [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.10)]
- Suicide [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.11)]
- Dysphagia [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.12)]
- Use in Patients with Concomitant Illness [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.13)]

The most common adverse reactions in adult patients in clinical trials ($\geq 10\%$) were nausea, vomiting, constipation, headache, dizziness, akathisia, anxiety, insomnia, and restlessness.

The most common adverse reactions in the pediatric clinical trials ($\geq 10\%$) were somnolence, headache, vomiting, extrapyramidal disorder, fatigue, increased appetite, insomnia, nausea, nasopharyngitis, and weight increased.

Aripiprazole has been evaluated for safety in 13,543 adult patients who participated in multiple-dose, clinical trials in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, Dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, and alcoholism, and who had approximately 7619 patient-years of exposure to oral aripiprazole and 749 patients with

ABILIFY® (aripiprazole)

exposure to aripiprazole injection. A total of 3390 patients were treated with oral aripiprazole for at least 180 days and 1933 patients treated with oral aripiprazole had at least 1 year of exposure.

Aripiprazole has been evaluated for safety in 920 patients (6 to 17 years) who participated in multiple-dose, clinical trials in schizophrenia, bipolar mania, or autistic disorder and who had approximately 517 patient-years of exposure to oral aripiprazole. A total of 465 pediatric patients were treated with oral aripiprazole for at least 180 days and 117 pediatric patients treated with oral aripiprazole had at least 1 year of exposure.

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

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

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

Throughout this section, adverse reactions are reported. These are adverse events that were considered to be reasonably associated with the use of ABILIFY (adverse drug reactions) based on the comprehensive assessment of the available adverse event information. A causal association for ABILIFY often cannot be reliably established in individual cases.

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

6.2 Clinical Studies Experience**Adult Patients with Schizophrenia**

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

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

Overall, there was little difference in the incidence of discontinuation due to adverse reactions between aripiprazole-treated (7%) and placebo-treated (9%) patients. The types of adverse reactions that led to discontinuation were similar for the aripiprazole-treated and placebo-treated patients.

Commonly Observed Adverse Reactions

The only commonly observed adverse reaction associated with the use of aripiprazole in patients with schizophrenia (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) was akathisia (aripiprazole 8%; placebo 4%).

Adult Patients with Bipolar Mania**Monotherapy**

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

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

Overall, in patients with bipolar mania, there was little difference in the incidence of discontinuation due to adverse reactions between aripiprazole-treated (11%) and placebo-treated (10%) patients. The types of adverse reactions that led to discontinuation were similar between the aripiprazole-treated and placebo-treated patients.

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of aripiprazole in patients with bipolar mania (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) are shown in Table 14.

Table 14: Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Adult Patients with Bipolar Mania Treated with Oral ABILIFY Monotherapy

Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	Aripiprazole (n=917)	Placebo (n=753)
Akathisia	13	4
Sedation	8	3
Restlessness	6	3
Tremor	6	3
Extrapyramidal Disorder	5	2

ABILIFY® (aripiprazole)**Less Common Adverse Reactions in Adults**

Table 15 enumerates the pooled incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy (up to 6 weeks in schizophrenia and up to 3 weeks in bipolar mania), including only those reactions that occurred in 2% or more of patients treated with aripiprazole (doses ≥ 2 mg/day) and for which the incidence in patients treated with aripiprazole was greater than the incidence in patients treated with placebo in the combined dataset.

Table 15: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials in Adult Patients Treated with Oral ABILIFY

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Aripiprazole (n=1843)	Placebo (n=1166)
Eye Disorders		
Blurred Vision	3	1
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	15	11
Constipation	11	7
Vomiting	11	6
Dyspepsia	9	7
Dry Mouth	5	4
Toothache	4	3
Abdominal Discomfort	3	2
Stomach Discomfort	3	2
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	6	4
Pain	3	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal Stiffness	4	3
Pain in Extremity	4	2
Myalgia	2	1
Muscle Spasms	2	1
Nervous System Disorders		
Headache	27	23
Dizziness	10	7
Akathisia	10	4
Sedation	7	4
Extrapyramidal Disorder	5	3
Tremor	5	3
Somnolence	5	3
Psychiatric Disorders		
Agitation	19	17
Insomnia	18	13
Anxiety	17	13
Restlessness	5	3
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Pharyngolaryngeal Pain	3	2
Cough	3	2

^a Adverse reactions reported by at least 2% of patients treated with oral aripiprazole, except adverse reactions which had an incidence equal to or less than placebo.

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

Adult Patients with Adjunctive Therapy with Bipolar Mania

The following findings are based on a placebo-controlled trial of adult patients with bipolar disorder in which aripiprazole was administered in doses of 15 mg/day or 30 mg/day as adjunctive therapy with lithium or valproate.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

In a study of patients who were already tolerating either lithium or valproate as monotherapy, discontinuation rates due to adverse reactions were 12% for patients treated with adjunctive aripiprazole compared to 6% for patients treated with adjunctive placebo. The most common adverse drug reactions associated with discontinuation in the adjunctive aripiprazole-treated compared to placebo-treated patients were akathisia (5% and 1%, respectively) and tremor (2% and 1%, respectively).

Commonly Observed Adverse Reactions

The commonly observed adverse reactions associated with adjunctive aripiprazole and lithium or valproate in patients with bipolar mania (incidence of 5% or greater and incidence at least twice that for adjunctive placebo) were: akathisia, insomnia, and extrapyramidal disorder.

Less Common Adverse Reactions in Adult Patients with Adjunctive Therapy in Bipolar Mania

Table 16 enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute treatment (up to 6 weeks), including only those reactions that occurred in 2% or more of patients treated with adjunctive aripiprazole (doses of 15 mg/day or 30 mg/day) and lithium or valproate and for which the incidence in patients treated with this combination was greater than the incidence in patients treated with placebo plus lithium or valproate.

ABILIFY® (aripiprazole)**Table 16: Adverse Reactions in a Short-Term, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Therapy in Patients with Bipolar Disorder**

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Aripiprazole + Li or Val* (n=253)	Placebo + Li or Val* (n=130)
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	8	5
Vomiting	4	0
Salivary Hypersecretion	4	2
Dry Mouth	2	1
Infections and Infestations		
Nasopharyngitis	3	2
Investigations		
Weight Increased	2	1
Nervous System Disorders		
Akathisia	19	5
Tremor	9	6
Extrapyramidal Disorder	5	1
Dizziness	4	1
Sedation	4	2
Psychiatric Disorders		
Insomnia	8	4
Anxiety	4	1
Restlessness	2	1

^a Adverse reactions reported by at least 2% of patients treated with oral aripiprazole, except adverse reactions which had an incidence equal to or less than placebo.

* Lithium or Valproate

Pediatric Patients (13 to 17 years) with Schizophrenia

The following findings are based on one 6-week, placebo-controlled trial in which oral aripiprazole was administered in doses ranging from 2 mg/day to 30 mg/day.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

The incidence of discontinuation due to adverse reactions between aripiprazole-treated and placebo-treated pediatric patients (13 to 17 years) was 5% and 2%, respectively.

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of aripiprazole in adolescent patients with schizophrenia (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) were extrapyramidal disorder, somnolence, and tremor.

Pediatric Patients (10 to 17 years) with Bipolar Mania

The following findings are based on one 4-week, placebo-controlled trial in which oral aripiprazole was administered in doses of 10 mg/day or 30 mg/day.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

The incidence of discontinuation due to adverse reactions between aripiprazole-treated and placebo-treated pediatric patients (10 to 17 years) was 7% and 2%, respectively.

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of aripiprazole in pediatric patients with bipolar mania (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) are shown in Table 17.

Table 17: Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (10 to 17 years) with Bipolar Mania Treated with Oral ABILIFY

Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	Aripiprazole (n=197)	Placebo (n=97)
Somnolence	23	3
Extrapyramidal Disorder	20	3
Fatigue	11	4
Nausea	11	4
Akathisia	10	2
Blurred Vision	8	0
Salivary Hypersecretion	6	0
Dizziness	5	1

Pediatric Patients (6 to 17 years) with Autistic Disorder

The following findings are based on two 8-week, placebo-controlled trials in which oral aripiprazole was administered in doses of 2 mg/day to 15 mg/day.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

The incidence of discontinuation due to adverse reactions between aripiprazole-treated and placebo-treated pediatric patients (6 to 17 years) was 10% and 8%, respectively.

ABILIFY® (aripiprazole)

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of aripiprazole in pediatric patients with autistic disorder (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) are shown in Table 18.

Table 18: Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (6 to 17 years) with Autistic Disorder Treated with Oral ABILIFY

Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	Aripiprazole (n=212)	Placebo (n=101)
Sedation	21	4
Fatigue	17	2
Vomiting	14	7
Somnolence	10	4
Tremor	10	0
Pyrexia	9	1
Drooling	9	0
Decreased Appetite	7	2
Salivary Hypersecretion	6	1
Extrapyramidal Disorder	6	0
Lethargy	5	0

Less Common Adverse Reactions in Pediatric Patients (6 to 17 years) with Schizophrenia, Bipolar Mania, or Autistic Disorder

Table 19 enumerates the pooled incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy (up to 6 weeks in schizophrenia, up to 4 weeks in bipolar mania, and up to 8 weeks in autistic disorder), including only those reactions that occurred in 1% or more of pediatric patients treated with aripiprazole (doses ≥2 mg/day) and for which the incidence in patients treated with aripiprazole was greater than the incidence in patients treated with placebo.

Table 19: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (6 to 17 years) Treated with Oral ABILIFY

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Aripiprazole (n=611)	Placebo (n=298)
Eye Disorders		
Blurred Vision	3	0
Gastrointestinal Disorders		
Vomiting	9	7
Nausea	8	4
Diarrhea	5	3
Salivary Hypersecretion	4	1
Abdominal Pain Upper	3	2
Constipation	3	2
Dry Mouth	1	0
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	10	2
Pyrexia	5	1
Irritability	1	0
Thirst	1	0
Infections and Infestations		
Nasopharyngitis	6	3
Investigations		
Weight Increased	2	1
Metabolism and Nutrition Disorders		
Increased Appetite	7	3
Decreased Appetite	4	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	1	0
Musculoskeletal Stiffness	1	0
Nervous System Disorders		
Somnolence	16	4
Extrapyramidal Disorder	14	2
Headache	13	12
Sedation	8	1
Akathisia	6	1
Tremor	6	1
Drooling	4	0
Dizziness	3	1
Lethargy	2	0
Dystonia	1	0
Dyskinesia	1	0
Hypersomnia	1	0

(Continued)

ABILIFY® (aripiprazole)

Table 19: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (6 to 17 years) Treated with Oral ABILIFY (Continued)

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Aripiprazole (n=611)	Placebo (n=298)
Reproductive System and Breast Disorders		
Dysmenorrhoea*	2	1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Rhinorrhoea	2	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash	2	1

^a Adverse reactions reported by at least 1% of pediatric patients treated with oral aripiprazole, except adverse reactions which had an incidence equal to or less than placebo.

* Adjusted for gender.

Adult Patients Receiving ABILIFY as Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder

The following findings are based on a pool of two placebo-controlled trials of patients with major depressive disorder in which aripiprazole was administered at doses of 2 mg to 20 mg as adjunctive treatment to continued antidepressant therapy.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

The incidence of discontinuation due to adverse reactions was 6% for adjunctive aripiprazole-treated patients and 2% for adjunctive placebo-treated patients.

Commonly Observed Adverse Reactions

The commonly observed adverse reactions associated with the use of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) were: akathisia, restlessness, insomnia, constipation, fatigue, and blurred vision.

Less Common Adverse Reactions in Adult Patients with Major Depressive Disorder

Table 20 enumerates the pooled incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy (up to 6 weeks), including only those adverse reactions that occurred in 2% or more of patients treated with adjunctive aripiprazole (doses ≥2 mg/day) and for which the incidence in patients treated with adjunctive aripiprazole was greater than the incidence in patients treated with adjunctive placebo in the combined dataset.

Table 20: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Patients with Major Depressive Disorder

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Aripiprazole+ADT* (n=371)	Placebo+ADT* (n=366)
Eye Disorders		
Blurred Vision	6	1
Gastrointestinal Disorders		
Constipation	5	2
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	8	4
Feeling Jittery	3	1
Infections and Infestations		
Upper Respiratory Tract Infection	6	4
Investigations		
Weight Increased	3	2
Metabolism and Nutrition Disorders		
Increased Appetite	3	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	4	3
Myalgia	3	1
Nervous System Disorders		
Akathisia	25	4
Somnolence	6	4
Tremor	5	4
Sedation	4	2
Dizziness	4	2
Disturbance in Attention	3	1
Extrapyramidal Disorder	2	0
Psychiatric Disorders		
Restlessness	12	2
Insomnia	8	2

^a Adverse reactions reported by at least 2% of patients treated with adjunctive aripiprazole, except adverse reactions which had an incidence equal to or less than placebo.

* Antidepressant Therapy

ABILIFY® (aripiprazole)**Patients with Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania (Intramuscular Injection)**

The following findings are based on a pool of three placebo-controlled trials of patients with agitation associated with schizophrenia or bipolar mania in which aripiprazole injection was administered at doses of 5.25 mg to 15 mg.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

Overall, in patients with agitation associated with schizophrenia or bipolar mania, there was little difference in the incidence of discontinuation due to adverse reactions between aripiprazole-treated (0.8%) and placebo-treated (0.5%) patients.

Commonly Observed Adverse Reactions

There was one commonly observed adverse reaction (nausea) associated with the use of aripiprazole injection in patients with agitation associated with schizophrenia and bipolar mania (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo).

Less Common Adverse Reactions in Patients with Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania

Table 21 enumerates the pooled incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy (24-hour), including only those adverse reactions that occurred in 2% or more of patients treated with aripiprazole injection (doses \geq 5.25 mg/day) and for which the incidence in patients treated with aripiprazole injection was greater than the incidence in patients treated with placebo in the combined dataset.

Table 21: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials in Patients Treated with ABILIFY Injection

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Aripiprazole (n=501)	Placebo (n=220)
Cardiac Disorders		
Tachycardia	2	<1
Gastrointestinal Disorders		
Nausea	9	3
Vomiting	3	1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	2	1
Nervous System Disorders		
Headache	12	7
Dizziness	8	5
Somnolence	7	4
Sedation	3	2
Akathisia	2	0

^a Adverse reactions reported by at least 2% of patients treated with aripiprazole injection, except adverse reactions which had an incidence equal to or less than placebo.

Dose-Related Adverse Reactions**Schizophrenia**

Dose response relationships for the incidence of treatment-emergent adverse events were evaluated from four trials in adult patients with schizophrenia comparing various fixed doses (2 mg/day, 5 mg/day, 10 mg/day, 15 mg/day, 20 mg/day, and 30 mg/day) of oral aripiprazole to placebo. This analysis, stratified by study, indicated that the only adverse reaction to have a possible dose response relationship, and then most prominent only with 30 mg, was somnolence [including sedation]; (incidences were placebo, 7.1%; 10 mg, 8.5%; 15 mg, 8.7%; 20 mg, 7.5%; 30 mg, 12.6%).

In the study of pediatric patients (13 to 17 years of age) with schizophrenia, three common adverse reactions appeared to have a possible dose response relationship: extrapyramidal disorder (incidences were placebo, 5.0%; 10 mg, 13.0%; 30 mg, 21.6%); somnolence (incidences were placebo, 6.0%; 10 mg, 11.0%; 30 mg, 21.6%); and tremor (incidences were placebo, 2.0%; 10 mg, 2.0%; 30 mg, 11.8%).

Bipolar Mania

In the study of pediatric patients (10 to 17 years of age) with bipolar mania, four common adverse reactions had a possible dose response relationship at 4 weeks; extrapyramidal disorder (incidences were placebo, 3.1%; 10 mg, 12.2%; 30 mg, 27.3%); somnolence (incidences were placebo, 3.1%; 10 mg, 19.4%; 30 mg, 26.3%); akathisia (incidences were placebo, 2.1%; 10 mg, 8.2%; 30 mg, 11.1%); and salivary hypersecretion (incidences were placebo, 0%; 10 mg, 3.1%; 30 mg, 8.1%).

Autistic Disorder

In a study of pediatric patients (6 to 17 years of age) with autistic disorder, one common adverse reaction had a possible dose response relationship: fatigue (incidences were placebo, 0%; 5 mg, 3.8%; 10 mg, 22.0%; 15 mg, 18.5%).

Extrapyramidal Symptoms**Schizophrenia**

In short-term, placebo-controlled trials in schizophrenia in adults, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for aripiprazole-treated patients was 13% vs. 12% for placebo; and the incidence of akathisia-related events for aripiprazole-treated patients was 8% vs. 4% for placebo. In the short-term, placebo-controlled trial of schizophrenia in pediatric patients (13 to 17 years), the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for aripiprazole-treated

ABILIFY® (aripiprazole)

patients was 25% vs. 7% for placebo; and the incidence of akathisia-related events for aripiprazole-treated patients was 9% vs. 6% for placebo.

Objectively collected data from those trials was collected on the Simpson Angus Rating Scale (for EPS), the Barnes Akathisia Scale (for akathisia), and the Assessments of Involuntary Movement Scales (for dyskinesias). In the adult schizophrenia trials, the objectively collected data did not show a difference between aripiprazole and placebo, with the exception of the Barnes Akathisia Scale (aripiprazole, 0.08; placebo, -0.05). In the pediatric (13 to 17 years) schizophrenia trial, the objectively collected data did not show a difference between aripiprazole and placebo, with the exception of the Simpson Angus Rating Scale (aripiprazole, 0.24; placebo, -0.29).

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

Bipolar Mania

In the short-term, placebo-controlled trials in bipolar mania in adults, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for monotherapy aripiprazole-treated patients was 16% vs. 8% for placebo and the incidence of akathisia-related events for monotherapy aripiprazole-treated patients was 13% vs. 4% for placebo. In the 6-week, placebo-controlled trial in bipolar mania for adjunctive therapy with lithium or valproate, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia for adjunctive aripiprazole-treated patients was 15% vs. 8% for adjunctive placebo and the incidence of akathisia-related events for adjunctive aripiprazole-treated patients was 19% vs. 5% for adjunctive placebo. In the short-term, placebo-controlled trial in bipolar mania in pediatric (10 to 17 years) patients, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for aripiprazole-treated patients was 26% vs. 5% for placebo and the incidence of akathisia-related events for aripiprazole-treated patients was 10% vs. 2% for placebo.

In the adult bipolar mania trials with monotherapy aripiprazole, the Simpson Angus Rating Scale and the Barnes Akathisia Scale showed a significant difference between aripiprazole and placebo (aripiprazole, 0.50; placebo, -0.01 and aripiprazole, 0.21; placebo, -0.05). Changes in the Assessments of Involuntary Movement Scales were similar for the aripiprazole and placebo groups. In the bipolar mania trials with aripiprazole as adjunctive therapy with either lithium or valproate, the Simpson Angus Rating Scale and the Barnes Akathisia Scale showed a significant difference between adjunctive aripiprazole and adjunctive placebo (aripiprazole, 0.73; placebo, 0.07 and aripiprazole, 0.30; placebo, 0.11). Changes in the Assessments of Involuntary Movement Scales were similar for adjunctive aripiprazole and adjunctive placebo. In the pediatric (10 to 17 years), short-term, bipolar mania trial, the Simpson Angus Rating Scale showed a significant difference between aripiprazole and placebo (aripiprazole, 0.90; placebo, -0.05). Changes in the Barnes Akathisia Scale and the Assessments of Involuntary Movement Scales were similar for the aripiprazole and placebo groups.

Major Depressive Disorder

In the short-term, placebo-controlled trials in major depressive disorder, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for adjunctive aripiprazole-treated patients was 8% vs. 5% for adjunctive placebo-treated patients; and the incidence of akathisia-related events for adjunctive aripiprazole-treated patients was 25% vs. 4% for adjunctive placebo-treated patients.

In the major depressive disorder trials, the Simpson Angus Rating Scale and the Barnes Akathisia Scale showed a significant difference between adjunctive aripiprazole and adjunctive placebo (aripiprazole, 0.31; placebo, 0.03 and aripiprazole, 0.22; placebo, 0.02). Changes in the Assessments of Involuntary Movement Scales were similar for the adjunctive aripiprazole and adjunctive placebo groups.

Autistic Disorder

In the short-term, placebo-controlled trials in autistic disorder in pediatric patients (6 to 17 years), the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for aripiprazole-treated patients was 18% vs. 2% for placebo and the incidence of akathisia-related events for aripiprazole-treated patients was 3% vs. 9% for placebo.

In the pediatric (6 to 17 years) short-term autistic disorder trials, the Simpson Angus Rating Scale showed a significant difference between aripiprazole and placebo (aripiprazole, 0.1; placebo, -0.4). Changes in the Barnes Akathisia Scale and the Assessments of Involuntary Movement Scales were similar for the aripiprazole and placebo groups.

Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania

In the placebo-controlled trials in patients with agitation associated with schizophrenia or bipolar mania, the incidence of reported EPS-related events excluding events related to akathisia for aripiprazole-treated patients was 2% vs. 2% for placebo and the incidence of akathisia-related events for aripiprazole-treated patients was 2% vs. 0% for placebo. Objectively collected data on the Simpson Angus Rating Scale (for EPS) and the Barnes Akathisia Scale (for akathisia) for all treatment groups did not show a difference between aripiprazole and placebo.

Dystonia

Class Effect: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with

ABILIFY® (aripiprazole)

high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Laboratory Test Abnormalities

A between group comparison for 3-week to 6-week, placebo-controlled trials in adults or 4-week to 8-week, placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 17 years) revealed no medically important differences between the aripiprazole and placebo groups in the proportions of patients experiencing potentially clinically significant changes in routine serum chemistry, hematology, or urinalysis parameters. Similarly, there were no aripiprazole/placebo differences in the incidence of discontinuations for changes in serum chemistry, hematology, or urinalysis in adult or pediatric patients.

ECG Changes

Between group comparisons for a pooled analysis of placebo-controlled trials in patients with schizophrenia, bipolar mania, or major depressive disorder revealed no significant differences between oral aripiprazole and placebo in the proportion of patients experiencing potentially important changes in ECG parameters. Aripiprazole was associated with a median increase in heart rate of 2 beats per minute compared to no increase among placebo patients.

In the pooled, placebo-controlled trials in patients with agitation associated with schizophrenia or bipolar mania, there were no significant differences between aripiprazole injection and placebo in the proportion of patients experiencing potentially important changes in ECG parameters, as measured by standard 12-lead ECGs.

Additional Findings Observed in Clinical Trials**Adverse Reactions in Long-Term, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials**

The adverse reactions reported in a 26-week, double-blind trial comparing oral ABILIFY and placebo in patients with schizophrenia were generally consistent with those reported in the short-term, placebo-controlled trials, except for a higher incidence of tremor [8% (12/153) for ABILIFY vs. 2% (3/153) for placebo]. In this study, the majority of the cases of tremor were of mild intensity (8/12 mild and 4/12 moderate), occurred early in therapy (9/12 \leq 49 days), and were of limited duration (7/12 \leq 10 days). Tremor infrequently led to discontinuation (<1%) of ABILIFY. In addition, in a long-term (52-week), active-controlled study, the incidence of tremor was 5% (40/859) for ABILIFY. A similar profile was observed in a long-term monotherapy study and a long-term adjunctive study with lithium and valproate in bipolar disorder.

Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of Aripiprazole

Following is a list of MedDRA terms that reflect adverse reactions as defined in *ADVERSE REACTIONS (6.1)* reported by patients treated with oral aripiprazole at multiple doses \geq 2 mg/day during any phase of a trial within the database of 13,543 adult patients. All events assessed as possible adverse drug reactions have been included with the exception of more commonly occurring events. In addition, medically/clinically meaningful adverse reactions, particularly those that are likely to be useful to the prescriber or that have pharmacologic plausibility, have been included. Events already listed in other parts of *ADVERSE REACTIONS (6)*, or those considered in *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5)* or *OVERDOSAGE (10)* have been excluded. Although the reactions reported occurred during treatment with aripiprazole, they were not necessarily caused by it.

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

Adults - Oral Administration**Blood and Lymphatic System Disorders:**

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia

Cardiac Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - bradycardia, palpitations, cardiopulmonary failure, myocardial infarction, cardio-respiratory arrest, atrioventricular block, extrasystoles, sinus tachycardia, atrial fibrillation, angina pectoris, myocardial ischemia; <1/1000 patients - atrial flutter, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia

Eye Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - photophobia, diplopia, eyelid edema, photopsia

Gastrointestinal Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - gastroesophageal reflux disease, swollen tongue, esophagitis; <1/1000 patients - pancreatitis

General Disorders and Administration Site Conditions:

\geq 1/100 patients - asthenia, peripheral edema, chest pain; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - face edema, angioedema; <1/1000 patients - hypothermia

Hepatology Disorders:

<1/1000 patients - hepatitis, jaundice

Immune System Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - hypersensitivity

ABILIFY® (aripiprazole)**Injury, Poisoning, and Procedural Complications:**

\geq 1/100 patients - fall; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - self mutilation; <1/1000 patients - heat stroke

Investigations:

\geq 1/1000 patients - weight decreased, creatine phosphokinase increased; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - hepatic enzyme increased, blood glucose increased, blood prolactin increased, blood urea increased, electrocardiogram QT prolonged, blood creatinine increased, blood bilirubin increased; <1/1000 patients - blood lactate dehydrogenase increased, glycosylated hemoglobin increased, gamma-glutamyl transferase increased

Metabolism and Nutrition Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - hyperlipidemia, anorexia, diabetes mellitus (including blood insulin increased, carbohydrate tolerance decreased, diabetes mellitus non-insulin-dependent, glucose tolerance impaired, glycosuria, glucose urine, glucose urine present), hyperglycemia, hypokalemia, hyponatremia, hypoglycemia, polydipsia; <1/1000 patients - diabetic ketoacidosis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - muscle rigidity, muscular weakness, muscle tightness, mobility decreased; <1/1000 patients - rhabdomyolysis

Nervous System Disorders:

\geq 1/100 patients - coordination abnormal; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - speech disorder, parkinsonism, memory impairment, cogwheel rigidity, cerebrovascular accident, hypokinesia, tardive dyskinesia, hypotonia, myoclonus, hypertonia, akinesia, bradykinesia; <1/1000 patients - Grand Mal convulsion, choreoathetosis

Psychiatric Disorders:

\geq 1/100 patients - suicidal ideation; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - aggression, loss of libido, suicide attempt, hostility, libido increased, anger, anorgasmia, delirium, intentional self injury, completed suicide, tic, homicidal ideation; <1/1000 patients - catatonia, sleep walking

Renal and Urinary Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - urinary retention, polyuria, nocturia

Reproductive System and Breast Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - menstruation irregular, erectile dysfunction, amenorrhea, breast pain; <1/1000 patients - gynaecomastia, priapism

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:

\geq 1/100 patients - nasal congestion, dyspnea, pneumonia aspiration

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

\geq 1/100 patients - rash (including erythematous, exfoliative, generalized, macular, maculopapular, papular rash; acneiform, allergic, contact, exfoliative, seborrheic dermatitis, neurodermatitis, and drug eruption), hyperhidrosis; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - pruritus, photosensitivity reaction, alopecia, urticaria

Vascular Disorders:

\geq 1/100 patients - hypertension; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - hypotension

Pediatric Patients - Oral Administration

Most adverse events observed in the pooled database of 920 pediatric patients, aged 6 to 17 years, were also observed in the adult population. Additional adverse reactions observed in the pediatric population are listed below.

Gastrointestinal Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - tongue dry, tongue spasm

Investigations:

\geq 1/100 patients - blood insulin increased

Nervous System Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - sleep talking

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

\geq 1/1000 patients and <1/100 patients - hirsutism

Adults - Intramuscular Injection

Most adverse reactions observed in the pooled database of 749 adult patients treated with aripiprazole injection, were also observed in the adult population treated with oral aripiprazole. Additional adverse reactions observed in the aripiprazole injection population are listed below.

General Disorders and Administration Site Conditions:

\geq 1/100 patients - injection site reaction; \geq 1/1000 patients and <1/100 patients - venipuncture site bruise

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of ABILIFY. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to establish a causal relationship to drug exposure: rare occurrences of allergic reaction (anaphylactic reaction, angioedema, laryngospasm, pruritus/urticaria, or oropharyngeal spasm), and blood glucose fluctuation.

ABILIFY® (aripiprazole)**7 DRUG INTERACTIONS**

Given the primary CNS effects of aripiprazole, caution should be used when ABILIFY is taken in combination with other centrally-acting drugs or alcohol.

Due to its alpha adrenergic antagonism, aripiprazole has the potential to enhance the effect of certain antihypertensive agents.

7.1 Potential for Other Drugs to Affect ABILIFY

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

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

Ketoconazole and Other CYP3A4 Inhibitors

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

Quinidine and Other CYP2D6 Inhibitors

Coadministration of a 10 mg single dose of aripiprazole with quinidine (166 mg/day for 13 days), a potent inhibitor of CYP2D6, increased the AUC of aripiprazole by 112% but decreased the AUC of its active metabolite, dehydro-aripiprazole, by 35%. Aripiprazole dose should be reduced to one-half of its normal dose when quinidine is given concomitantly with aripiprazole. Other significant inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine or paroxetine, would be expected to have similar effects and should lead to similar dose reductions. When the CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should be increased. When adjunctive ABILIFY is administered to patients with major depressive disorder, ABILIFY should be administered without dosage adjustment as specified in *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.3)*.

Carbamazepine and Other CYP3A4 Inducers

Coadministration of carbamazepine (200 mg twice daily), a potent CYP3A4 inducer, with aripiprazole (30 mg/day) resulted in an approximate 70% decrease in C_{max} and AUC values of both aripiprazole and its active metabolite, dehydro-aripiprazole. When carbamazepine is added to aripiprazole therapy, aripiprazole dose should be doubled. Additional dose increases should be based on clinical evaluation. When carbamazepine is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should be reduced.

7.2 Potential for ABILIFY to Affect Other Drugs

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

No effect of aripiprazole was seen on the pharmacokinetics of lithium or valproate.

Alcohol

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

7.3 Drugs Having No Clinically Important Interactions with ABILIFY**Famotidine**

Coadministration of aripiprazole (given in a single dose of 15 mg) with a 40 mg single dose of the H_2 antagonist famotidine, a potent gastric acid blocker, decreased the solubility of aripiprazole and, hence, its rate of absorption, reducing by 37% and 21% the C_{max} of aripiprazole and dehydro-aripiprazole, respectively, and by 13% and 15%, respectively, the extent of absorption (AUC). No dosage adjustment of aripiprazole is required when administered concomitantly with famotidine.

Valproate

When valproate (500 mg/day-1500 mg/day) and aripiprazole (30 mg/day) were coadministered, at steady-state the C_{max} and AUC of aripiprazole were decreased by 25%. No dosage adjustment of aripiprazole is required when administered concomitantly with valproate.

When aripiprazole (30 mg/day) and valproate (1000 mg/day) were coadministered, at steady-state there were no clinically significant changes in the C_{max} or AUC of valproate. No dosage adjustment of valproate is required when administered concomitantly with aripiprazole.

ABILIFY® (aripiprazole)**Lithium**

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

Coadministration of aripiprazole (30 mg/day) with lithium (900 mg/day) did not result in clinically significant changes in the pharmacokinetics of lithium. No dosage adjustment of lithium is required when administered concomitantly with aripiprazole.

Lamotrigine

Coadministration of 10 mg/day to 30 mg/day oral doses of aripiprazole for 14 days to patients with bipolar I disorder had no effect on the steady-state pharmacokinetics of 100 mg/day to 400 mg/day lamotrigine, a UDP-glucuronosyltransferase 1A4 substrate. No dosage adjustment of lamotrigine is required when aripiprazole is added to lamotrigine.

Dextromethorphan

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

Warfarin

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

Omeprazole

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

Lorazepam

Coadministration of lorazepam injection (2 mg) and aripiprazole injection (15 mg) to healthy subjects (n=40: 35 males and 5 females; ages 19-45 years old) did not result in clinically important changes in the pharmacokinetics of either drug. No dosage adjustment of aripiprazole is required when administered concomitantly with lorazepam. However, the intensity of sedation was greater with the combination as compared to that observed with aripiprazole alone and the orthostatic hypotension observed was greater with the combination as compared to that observed with lorazepam alone [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.6)*].

Escitalopram

Coadministration of 10 mg/day oral doses of aripiprazole for 14 days to healthy subjects had no effect on the steady-state pharmacokinetics of 10 mg/day escitalopram, a substrate of CYP2C19 and CYP3A4. No dosage adjustment of escitalopram is required when aripiprazole is added to escitalopram.

Venlafaxine

Coadministration of 10 mg/day to 20 mg/day oral doses of aripiprazole for 14 days to healthy subjects had no effect on the steady-state pharmacokinetics of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine following 75 mg/day venlafaxine XR, a CYP2D6 substrate. No dosage adjustment of venlafaxine is required when aripiprazole is added to venlafaxine.

Fluoxetine, Paroxetine, and Sertraline

A population pharmacokinetic analysis in patients with major depressive disorder showed no substantial change in plasma concentrations of fluoxetine (20 mg/day or 40 mg/day), paroxetine CR (37.5 mg/day or 50 mg/day), or sertraline (100 mg/day or 150 mg/day) dosed to steady-state. The steady-state plasma concentrations of fluoxetine and norfluoxetine increased by about 18% and 36%, respectively, and concentrations of paroxetine decreased by about 27%. The steady-state plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline were not substantially changed when these antidepressant therapies were coadministered with aripiprazole. Aripiprazole dosing was 2 mg/day to 15 mg/day (when given with fluoxetine or paroxetine) or 2 mg/day to 20 mg/day (when given with sertraline).

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

In general, no dosage adjustment for ABILIFY is required on the basis of a patient's age, gender, race, smoking status, hepatic function, or renal function [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.5)*].

8.1 Pregnancy**Teratogenic Effects**

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

ABILIFY® (aripiprazole)

Pregnant rats were treated with oral doses of 3 mg/kg/day, 10 mg/kg/day, and 30 mg/kg/day (1 times, 3 times, and 10 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m² basis) of aripiprazole during the period of organogenesis. Gestation was slightly prolonged at 30 mg/kg. Treatment caused a slight delay in fetal development, as evidenced by decreased fetal weight (30 mg/kg), undescended testes (30 mg/kg), and delayed skeletal ossification (10 mg/kg and 30 mg/kg). There were no adverse effects on embryofetal or pup survival. Delivered offspring had decreased body weights (10 mg/kg and 30 mg/kg), and increased incidences of hepatodiaphragmatic nodules and diaphragmatic hernia at 30 mg/kg (the other dose groups were not examined for these findings). A low incidence of diaphragmatic hernia was also seen in the fetuses exposed to 30 mg/kg. Postnatally, delayed vaginal opening was seen at 10 mg/kg and 30 mg/kg and impaired reproductive performance (decreased fertility rate, corpora lutea, implants, live fetuses, and increased post-implantation loss, likely mediated through effects on female offspring) was seen at 30 mg/kg. Some maternal toxicity was seen at 30 mg/kg; however, there was no evidence to suggest that these developmental effects were secondary to maternal toxicity.

In pregnant rats receiving aripiprazole injection intravenously (3 mg/kg/day, 9 mg/kg/day, and 27 mg/kg/day) during the period of organogenesis, decreased fetal weight and delayed skeletal ossification were seen at the highest dose, which also caused some maternal toxicity.

Pregnant rabbits were treated with oral doses of 10 mg/kg/day, 30 mg/kg/day, and 100 mg/kg/day (2 times, 3 times, and 11 times human exposure at MRHD based on AUC and 6 times, 19 times, and 65 times the MRHD based on mg/m²) of aripiprazole during the period of organogenesis. Decreased maternal food consumption and increased abortions were seen at 100 mg/kg. Treatment caused increased fetal mortality (100 mg/kg), decreased fetal weight (30 mg/kg and 100 mg/kg), increased incidence of a skeletal abnormality (fused sternbrae at 30 mg/kg and 100 mg/kg), and minor skeletal variations (100 mg/kg).

In pregnant rabbits receiving aripiprazole injection intravenously (3 mg/kg/day, 10 mg/kg/day, and 30 mg/kg/day) during the period of organogenesis, the highest dose, which caused pronounced maternal toxicity, resulted in decreased fetal weight, increased fetal abnormalities (primarily skeletal), and decreased fetal skeletal ossification. The fetal no-effect dose was 10 mg/kg, which produced 5 times the human exposure at the MRHD based on AUC and is 6 times the MRHD based on mg/m².

In a study in which rats were treated with oral doses of 3 mg/kg/day, 10 mg/kg/day, and 30 mg/kg/day (1 times, 3 times, and 10 times the MRHD on a mg/m² basis) of aripiprazole perinatally and postnatally (from day 17 of gestation through day 21 postpartum), slight maternal toxicity and slightly prolonged gestation were seen at 30 mg/kg. An increase in stillbirths and decreases in pup weight (persisting into adulthood) and survival were seen at this dose.

In rats receiving aripiprazole injection intravenously (3 mg/kg/day, 8 mg/kg/day, and 10 mg/kg/day) from day 6 of gestation through day 20 postpartum, an increase in stillbirths was seen at 8 mg/kg and 20 mg/kg, and decreases in early postnatal pup weights and survival were seen at 20 mg/kg. These doses produced some maternal toxicity. There were no effects on postnatal behavioral and reproductive development.

Non-teratogenic Effects

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. It is not known whether aripiprazole can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. Neonates exposed to antipsychotic drugs during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required intensive care unit support and prolonged hospitalization.

Aripiprazole should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

8.2 Labor and Delivery

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

8.3 Nursing Mothers

Aripiprazole has been demonstrated to be excreted in milk of rats during lactation. In humans, data on excretion in breast milk is limited. It is recommended that women receiving aripiprazole should not breast-feed.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients with major depressive disorder or agitation associated with schizophrenia or bipolar mania have not been established.

Safety and effectiveness in pediatric patients with schizophrenia were established in a 6-week, placebo-controlled clinical trial in 202 pediatric patients aged 13 to 17 years [see *INDICATIONS AND USAGE* (1.1), *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.1), *ADVERSE REACTIONS* (6.2), and *CLINICAL STUDIES* (14.1)]. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

Safety and effectiveness in pediatric patients with bipolar mania were established in a 4-week, placebo-controlled clinical trial in 197 pediatric patients aged 10 to 17 years [see *INDICATIONS AND USAGE* (1.2), *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.2), *ADVERSE REACTIONS* (6.2), and *CLINICAL STUDIES* (14.2)]. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

The efficacy of adjunctive ABILIFY with concomitant lithium or valproate in the treatment of manic or mixed episodes in pediatric patients has not been systematically evaluated.

ABILIFY® (aripiprazole)

However, such efficacy and lack of pharmacokinetic interaction between aripiprazole and lithium or valproate can be extrapolated from adult data, along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

Safety and effectiveness in pediatric patients demonstrating irritability associated with autistic disorder were established in two 8-week, placebo-controlled clinical trials in 212 pediatric patients aged 6 to 17 years [see *INDICATIONS AND USAGE* (1.4), *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.4), *ADVERSE REACTIONS* (6.2), and *CLINICAL STUDIES* (14.4)]. Maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated.

The pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole in pediatric patients, 10 to 17 years of age, were similar to those in adults after correcting for the differences in body weight.

8.5 Geriatric Use

In formal single-dose pharmacokinetic studies (with aripiprazole given in a single dose of 15 mg), aripiprazole clearance was 20% lower in elderly (≥65 years) subjects compared to younger adult subjects (18 to 64 years). There was no detectable age effect, however, in the population pharmacokinetic analysis in schizophrenia patients. Also, the pharmacokinetics of aripiprazole after multiple doses in elderly patients appeared similar to that observed in young, healthy subjects. No dosage adjustment is recommended for elderly patients [see also *BOXED WARNING* and *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.1)].

Of the 13,543 patients treated with oral aripiprazole in clinical trials, 1073 (8%) were ≥65 years old and 799 (6%) were ≥75 years old. The majority (81%) of the 1073 patients were diagnosed with Dementia of the Alzheimer's type.

Placebo-controlled studies of oral aripiprazole in schizophrenia, bipolar mania, or major depressive disorder did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Of the 749 patients treated with aripiprazole injection in clinical trials, 99 (13%) were ≥65 years old and 78 (10%) were ≥75 years old. Placebo-controlled studies of aripiprazole injection in patients with agitation associated with schizophrenia or bipolar mania did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Studies of elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease have suggested that there may be a different tolerability profile in this population compared to younger patients with schizophrenia [see also *BOXED WARNING* and *WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.1)]. The safety and efficacy of ABILIFY in the treatment of patients with psychosis associated with Alzheimer's disease has not been established. If the prescriber elects to treat such patients with ABILIFY, vigilance should be exercised.

8.6 Renal Impairment

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

8.7 Hepatic Impairment

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

8.8 Gender

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

8.9 Race

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

8.10 Smoking

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

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**9.1 Controlled Substance**

ABILIFY is not a controlled substance.

9.2 Abuse and Dependence

Aripiprazole has not been systematically studied in humans for its potential for abuse, tolerance, or physical dependence. In physical dependence studies in monkeys, withdrawal symptoms were observed upon abrupt cessation of dosing. While the clinical trials did not

ABILIFY® (aripiprazole)

reveal any tendency for any drug-seeking behavior, these observations were not systematic and it is not possible to predict on the basis of this limited experience the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed. Consequently, patients should be evaluated carefully for a history of drug abuse, and such patients should be observed closely for signs of ABILIFY misuse or abuse (eg, development of tolerance, increases in dose, drug-seeking behavior).

10 OVERDOSAGE

MedDRA terminology has been used to classify the adverse reactions.

10.1 Human Experience

In clinical trials and in postmarketing experience, adverse reactions of deliberate or accidental overdosage with oral aripiprazole have been reported worldwide. These include overdoses with oral aripiprazole alone and in combination with other substances. No fatality was reported with aripiprazole alone. The largest known dose with a known outcome involved acute ingestion of 1260 mg of oral aripiprazole (42 times the maximum recommended daily dose) by a patient who fully recovered. Deliberate or accidental overdosage was also reported in children (age 12 and younger) involving oral aripiprazole ingestions up to 195 mg with no fatalities.

Common adverse reactions (reported in at least 5% of all overdose cases) reported with oral aripiprazole overdosage (alone or in combination with other substances) include vomiting, somnolence, and tremor. Other clinically important signs and symptoms observed in one or more patients with aripiprazole overdoses (alone or with other substances) include acidosis, aggression, aspartate aminotransferase increased, atrial fibrillation, bradycardia, coma, confusional state, convulsion, blood creatine phosphokinase increased, depressed level of consciousness, hypertension, hypokalemia, hypotension, lethargy, loss of consciousness, QRS complex prolonged, QT prolonged, pneumonia aspiration, respiratory arrest, status epilepticus, and tachycardia.

10.2 Management of Overdosage

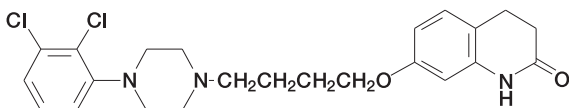
No specific information is available on the treatment of overdose with aripiprazole. An electrocardiogram should be obtained in case of overdosage and if QT interval prolongation is present, cardiac monitoring should be instituted. Otherwise, management of overdosage should concentrate on supportive therapy, maintaining an adequate airway, oxygenation and ventilation, and management of symptoms. Close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

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

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

11 DESCRIPTION

Aripiprazole is a psychotropic drug that is available as ABILIFY® (aripiprazole) Tablets, ABILIFY DISCMELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets, ABILIFY® (aripiprazole) Oral Solution, and ABILIFY® (aripiprazole) Injection, a solution for intramuscular injection. Aripiprazole is 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl. The empirical formula is $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ and its molecular weight is 448.38. The chemical structure is:



ABILIFY Tablets are available in 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, and 30 mg strengths. Inactive ingredients include cornstarch, hydroxypropyl cellulose, lactose monohydrate, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose. Colorants include ferric oxide (yellow or red) and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake.

ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablets are available in 10 mg and 15 mg strengths. Inactive ingredients include acesulfame potassium, aspartame, calcium silicate, croscarmellose sodium, crospovidone, crème de vanilla (natural and artificial flavors), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, tartaric acid, and xylitol. Colorants include ferric oxide (yellow or red) and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake.

ABILIFY Oral Solution is a clear, colorless to light-yellow solution available in a concentration of 1 mg/mL. The inactive ingredients for this solution include disodium edetate, fructose, glycerin, dl-lactic acid, methylparaben, propylene glycol, propylparaben, sodium hydroxide, sucrose, and purified water. The oral solution is flavored with natural orange cream and other natural flavors.

ABILIFY Injection is available in single-dose vials as a ready-to-use, 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) clear, colorless, sterile, aqueous solution for intramuscular use only. Inactive ingredients for this solution include 150 mg/mL of sulfobutylether β -cyclodextrin (SBECD), tartaric acid, sodium hydroxide, and water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY**12.1 Mechanism of Action**

The mechanism of action of aripiprazole, as with other drugs having efficacy in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, irritability associated with autistic disorder, and agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder, is unknown. However, it has been proposed that the efficacy of aripiprazole is mediated through a combination of partial agonist

ABILIFY® (aripiprazole)

activity at D_2 and 5-HT_{1A} receptors and antagonist activity at 5-HT_{2A} receptors. Actions at receptors other than D_2 , 5-HT_{1A}, and 5-HT_{2A} may explain some of the other clinical effects of aripiprazole (eg, the orthostatic hypotension observed with aripiprazole may be explained by its antagonist activity at adrenergic α_1 receptors).

12.2 Pharmacodynamics

Aripiprazole exhibits high affinity for dopamine D_2 and D_3 , serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors (K_i values of 0.34 nM, 0.8 nM, 1.7 nM, and 3.4 nM, respectively), moderate affinity for dopamine D_4 , serotonin 5-HT_{2C} and 5-HT₇, α_1 -adrenergic and histamine H_1 receptors (K_i values of 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM, and 61 nM, respectively), and moderate affinity for the serotonin reuptake site ($K_i=98$ nM). Aripiprazole has no appreciable affinity for cholinergic muscarinic receptors ($IC_{50}>1000$ nM). Aripiprazole functions as a partial agonist at the dopamine D_2 and the serotonin 5-HT_{1A} receptors, and as an antagonist at serotonin 5-HT_{2A} receptor.

12.3 Pharmacokinetics

ABILIFY activity is presumably primarily due to the parent drug, aripiprazole, and to a lesser extent, to its major metabolite, dehydro-aripiprazole, which has been shown to have affinities for D_2 receptors similar to the parent drug and represents 40% of the parent drug exposure in plasma. The mean elimination half-lives are about 75 hours and 94 hours for aripiprazole and dehydro-aripiprazole, respectively. Steady-state concentrations are attained within 14 days of dosing for both active moieties. Aripiprazole accumulation is predictable from single-dose pharmacokinetics. At steady-state, the pharmacokinetics of aripiprazole are dose-proportional. Elimination of aripiprazole is mainly through hepatic metabolism involving two P450 isozymes, CYP2D6 and CYP3A4.

Pharmacokinetic studies showed that ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablets are bioequivalent to ABILIFY Tablets.

ORAL ADMINISTRATION**Absorption**

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

Oral Solution: Aripiprazole is well absorbed when administered orally as the solution. At equivalent doses, the plasma concentrations of aripiprazole from the solution were higher than that from the tablet formulation. In a relative bioavailability study comparing the pharmacokinetics of 30 mg aripiprazole as the oral solution to 30 mg aripiprazole tablets in healthy subjects, the solution to tablet ratios of geometric mean C_{max} and AUC values were 122% and 114%, respectively [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.6)*]. The single-dose pharmacokinetics of aripiprazole were linear and dose-proportional between the doses of 5 mg to 30 mg.

Distribution

The steady-state volume of distribution of aripiprazole following intravenous administration is high (404 L or 4.9 L/kg), indicating extensive extravascular distribution. At therapeutic concentrations, aripiprazole and its major metabolite are greater than 99% bound to serum proteins, primarily to albumin. In healthy human volunteers administered 0.5 mg/day to 30 mg/day aripiprazole for 14 days, there was dose-dependent D_2 receptor occupancy indicating brain penetration of aripiprazole in humans.

Metabolism and Elimination

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

Approximately 8% of Caucasians and 3–8% of Black/African Americans lack the capacity to metabolize CYP2D6 substrates and are classified as poor metabolizers (PM), whereas the rest are extensive metabolizers (EM). PMs have about an 80% increase in aripiprazole exposure and about a 30% decrease in exposure to the active metabolite compared to EMs, resulting in about a 60% higher exposure to the total active moieties from a given dose of aripiprazole compared to EMs. Coadministration of ABILIFY with known inhibitors of CYP2D6, such as quinidine or fluoxetine in EMs, approximately doubles aripiprazole plasma exposure, and dose adjustment is needed [see *DRUG INTERACTIONS (7.1)*]. Similarly, PMs have higher exposure to aripiprazole compared to EMs; hence, PMs should have their initial dose reduced by one-half. Laboratory tests are available to identify CYP2D6 PMs. The mean elimination half-lives are about 75 hours and 146 hours for aripiprazole in EMs and PMs, respectively. Aripiprazole does not inhibit or induce the CYP2D6 pathway.

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

INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION

In two pharmacokinetic studies of aripiprazole injection administered intramuscularly to healthy subjects, the median times to the peak plasma concentrations were at 1 hour and 3 hours. A 5 mg intramuscular injection of aripiprazole had an absolute bioavailability of 100%. The geometric mean maximum concentration achieved after an intramuscular dose was on average 19% higher than the C_{max} of the oral tablet. While the systemic exposure

ABILIFY® (aripiprazole)

over 24 hours was generally similar between aripiprazole injection given intramuscularly and after oral tablet administration, the aripiprazole AUC in the first 2 hours after an intramuscular injection was 90% greater than the AUC after the same dose as a tablet. In stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, the pharmacokinetics of aripiprazole after intramuscular administration were linear over a dose range of 1 mg to 45 mg. Although the metabolism of aripiprazole injection was not systematically evaluated, the intramuscular route of administration would not be expected to alter the metabolic pathways.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility****Carcinogenesis**

Lifetime carcinogenicity studies were conducted in ICR mice and in Sprague-Dawley (SD) and F344 rats. Aripiprazole was administered for 2 years in the diet at doses of 1 mg/kg/day, 3 mg/kg/day, 10 mg/kg/day, and 30 mg/kg/day to ICR mice and 1 mg/kg/day, 3 mg/kg/day, and 10 mg/kg/day to F344 rats (0.2 times to 5 times and 0.3 times to 3 times the maximum recommended human dose [MRHD] based on mg/m², respectively). In addition, SD rats were dosed orally for 2 years at 10 mg/kg/day, 20 mg/kg/day, 40 mg/kg/day, and 60 mg/kg/day (3 times to 19 times the MRHD based on mg/m²). Aripiprazole did not induce tumors in male mice or rats. In female mice, the incidences of pituitary gland adenomas and mammary gland adenocarcinomas and adenocarcinomas were increased at dietary doses of 3 mg/kg/day to 30 mg/kg/day (0.1 times to 0.9 times human exposure at MRHD based on AUC and 0.5 times to 5 times the MRHD based on mg/m²). In female rats, the incidence of mammary gland fibroadenomas was increased at a dietary dose of 10 mg/kg/day (0.1 times human exposure at MRHD based on AUC and 3 times the MRHD based on mg/m²); and the incidences of adrenocortical carcinomas and combined adrenocortical adenomas/carcinomas were increased at an oral dose of 60 mg/kg/day (14 times human exposure at MRHD based on AUC and 19 times the MRHD based on mg/m²).

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

Mutagenesis

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

Impairment of Fertility

Female rats were treated with oral doses of 2 mg/kg/day, 6 mg/kg/day, and 20 mg/kg/day (0.6 times, 2 times, and 6 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m² basis) of aripiprazole from 2 weeks prior to mating through day 7 of gestation. Estrus cycle irregularities and increased corpora lutea were seen at all doses, but no impairment of fertility was seen. Increased pre-implantation loss was seen at 6 mg/kg and 20 mg/kg and decreased fetal weight was seen at 20 mg/kg.

Male rats were treated with oral doses of 20 mg/kg/day, 40 mg/kg/day, and 60 mg/kg/day (6 times, 13 times, and 19 times the MRHD on a mg/m² basis) of aripiprazole from 9 weeks prior to mating through mating. Disturbances in spermatogenesis were seen at 60 mg/kg and prostate atrophy was seen at 40 mg/kg and 60 mg/kg, but no impairment of fertility was seen.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Aripiprazole produced retinal degeneration in albino rats in a 26-week chronic toxicity study at a dose of 60 mg/kg and in a 2-year carcinogenicity study at doses of 40 mg/kg and 60 mg/kg. The 40 mg/kg and 60 mg/kg doses are 13 times and 19 times the maximum recommended human dose (MRHD) based on mg/m² and 7 times to 14 times human exposure at MRHD based on AUC. Evaluation of the retinas of albino mice and of monkeys did not reveal evidence of retinal degeneration. Additional studies to further evaluate the mechanism have not been performed. The relevance of this finding to human risk is unknown.

14 CLINICAL STUDIES**14.1 Schizophrenia****Adults**

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

ABILIFY® (aripiprazole)

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

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

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

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

In a 6-week trial (n=367) comparing three fixed doses of ABILIFY (2 mg/day, 5 mg/day, or 10 mg/day) to placebo, the 10 mg dose of ABILIFY was superior to placebo in the PANSS total score, the primary outcome measure of the study. The 2 mg and 5 mg doses did not demonstrate superiority to placebo on the primary outcome measure.

In a fifth study, a 4-week trial (n=103) comparing ABILIFY in a range of 5 mg/day to 30 mg/day to placebo, ABILIFY was only significantly different compared to placebo in a responder analysis based on the CGI-severity score, a primary outcome for that trial.

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

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

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

Pediatric Patients

The efficacy of ABILIFY (aripiprazole) in the treatment of schizophrenia in pediatric patients (13 to 17 years of age) was evaluated in one 6-week, placebo-controlled trial of outpatients who met DSM-IV criteria for schizophrenia and had a PANSS score ≥ 70 at baseline. In this trial (n=302) comparing two fixed doses of ABILIFY (10 mg/day or 30 mg/day) to placebo, ABILIFY was titrated starting from 2 mg/day to the target dose in 5 days in the 10 mg/day treatment arm and in 11 days in the 30 mg/day treatment arm. Both doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score, the primary outcome measure of the study. The 30 mg/day dosage was not shown to be more efficacious than the 10 mg/day dose. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

14.2 Bipolar Disorder**Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes****Adults****Monotherapy**

The efficacy of ABILIFY as monotherapy in the acute treatment of manic episodes was established in four 3-week, placebo-controlled trials in hospitalized patients who met the DSM-IV criteria for bipolar I disorder with manic or mixed episodes. These studies included patients with or without psychotic features and two of the studies also included patients with or without a rapid-cycling course.

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

In the four positive, 3-week, placebo-controlled trials (n=268; n=248; n=480; n=485) which evaluated ABILIFY in a range of 15 mg to 30 mg, once daily (with a starting dose of 15 mg/day in two studies and 30 mg/day in two studies), ABILIFY was superior to placebo in the reduction

ABILIFY® (aripiprazole)

of Y-MRS total score and CGI-BP Severity of Illness score (mania). In the two studies with a starting dose of 15 mg/day, 48% and 44% of patients were on 15 mg/day at endpoint. In the two studies with a starting dose of 30 mg/day, 86% and 85% of patients were on 30 mg/day at endpoint.

Adjunctive Therapy

The efficacy of adjunctive ABILIFY with concomitant lithium or valproate in the treatment of manic or mixed episodes was established in a 6-week, placebo-controlled study (n=384) with a 2-week lead-in mood stabilizer monotherapy phase in adult patients who met DSM-IV criteria for bipolar I disorder. This study included patients with manic or mixed episodes and with or without psychotic features.

Patients were initiated on open-label lithium (0.6 mEq/L to 1.0 mEq/L) or valproate (50 µg/mL to 125 µg/mL) at therapeutic serum levels, and remained on stable doses for 2 weeks. At the end of 2 weeks, patients demonstrating inadequate response (Y-MRS total score ≥ 16 and $\leq 25\%$ improvement on the Y-MRS total score) to lithium or valproate were randomized to receive either aripiprazole (15 mg/day or an increase to 30 mg/day as early as day 7) or placebo as adjunctive therapy with open-label lithium or valproate. In the 6-week, placebo-controlled phase, adjunctive ABILIFY starting at 15 mg/day with concomitant lithium or valproate (in a therapeutic range of 0.6 mEq/L to 1.0 mEq/L or 50 µg/mL to 125 µg/mL, respectively) was superior to lithium or valproate with adjunctive placebo in the reduction of the Y-MRS total score and CGI-BP Severity of Illness score (mania). Seventy-one percent of the patients coadministered valproate and 62% of the patients coadministered lithium were on 15 mg/day at 6-week endpoint.

Pediatric Patients

The efficacy of ABILIFY in the treatment of bipolar I disorder in pediatric patients (10 to 17 years of age) was evaluated in one 4-week, placebo-controlled trial (n=296) of outpatients who met DSM-IV criteria for bipolar I disorder manic or mixed episodes with or without psychotic features and had a Y-MRS score ≥ 20 at baseline. This double-blind, placebo-controlled trial compared two fixed doses of ABILIFY (10 mg/day or 30 mg/day) to placebo. The ABILIFY dose was started at 2 mg/day, which was titrated to 5 mg/day after 2 days, and to the target dose in 5 days in the 10 mg/day treatment arm and in 13 days in the 30 mg/day treatment arm. Both doses of ABILIFY were superior to placebo in change from baseline to week 4 on the Y-MRS total score.

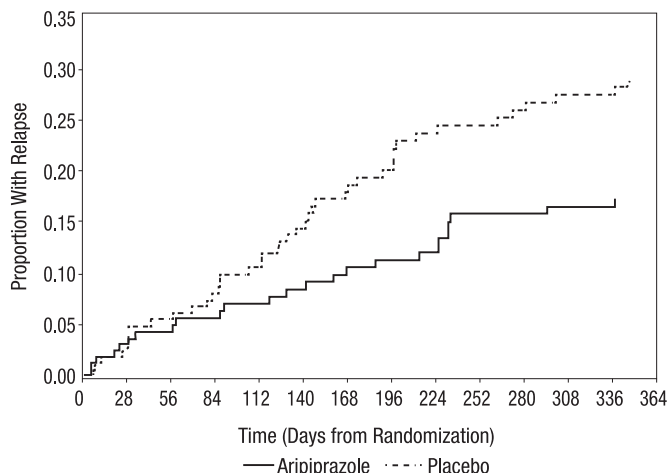
Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder**Monotherapy Maintenance Therapy**

A maintenance trial was conducted in adult patients meeting DSM-IV criteria for bipolar I disorder with a recent manic or mixed episode who had been stabilized on open-label ABILIFY and who had maintained a clinical response for at least 6 weeks. The first phase of this trial was an open-label stabilization period in which inpatients and outpatients were clinically stabilized and then maintained on open-label ABILIFY (15 mg/day or 30 mg/day, with a starting dose of 30 mg/day) for at least 6 consecutive weeks. One hundred sixty-one outpatients were then randomized in a double-blind fashion, to either the same dose of ABILIFY they were on at the end of the stabilization and maintenance period or placebo and were then monitored for manic or depressive relapse. During the randomization phase, ABILIFY was superior to placebo on time to the number of combined affective relapses (manic plus depressive), the primary outcome measure for this study. A total of 55 mood events were observed during the double-blind treatment phase. Nineteen were from the ABILIFY group and 36 were from the placebo group. The number of observed manic episodes in the ABILIFY group (6) were fewer than that in the placebo group (19), while the number of depressive episodes in the ABILIFY group (9) was similar to that in the placebo group (11).

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

Adjunctive Maintenance Therapy

An adjunctive maintenance trial was conducted in adult patients meeting DSM-IV criteria for bipolar I disorder with a recent manic or mixed episode. Patients were initiated on open-label lithium (0.6 mEq/L to 1.0 mEq/L) or valproate (50 µg/mL to 125 µg/mL) at therapeutic serum levels, and remained on stable doses for 2 weeks. At the end of 2 weeks, patients demonstrating inadequate response (Y-MRS total score ≥ 16 and $\leq 35\%$ improvement on the Y-MRS total score) to lithium or valproate received aripiprazole with a starting dose of 15 mg/day with the option to increase to 30 mg or reduce to 10 mg as early as day 4, as adjunctive therapy with open-label lithium or valproate. Prior to randomization, patients on the combination of single-blind aripiprazole and lithium or valproate were required to maintain stability (Y-MRS and MADRS total scores ≤ 12) for 12 consecutive weeks. Three hundred thirty-seven patients were then randomized in a double-blind fashion, to either the same dose of ABILIFY they were on at the end of the stabilization period or placebo plus lithium or valproate and were then monitored for manic, mixed, or depressive relapse for a maximum of 52 weeks. ABILIFY was superior to placebo on the primary endpoint, time from randomization to relapse to any mood event. A mood event was defined as hospitalization for a manic, mixed, or depressive episode, study discontinuation due to lack of efficacy accompanied by Y-MRS score >16 and/or a MADRS >16 , or an SAE of worsening disease accompanied by Y-MRS score >16 and/or a MADRS >16 . A total of 68 mood events were observed during the double-blind treatment phase. Twenty-five were from the ABILIFY group and 43 were from the placebo group. The number of observed manic episodes in the ABILIFY group (7) were fewer than that in the placebo group (19), while the number of depressive episodes in the ABILIFY group (14) was similar to that in the placebo group (18). The Kaplan-Meier curves of the time from randomization to relapse to any mood event during the 52-week, double-blind treatment phase for ABILIFY and placebo groups are shown in Figure 1.

ABILIFY® (aripiprazole)**Figure 1: Kaplan-Meier Estimation of Proportion of Relapses to Any Mood Event for ABILIFY and Placebo Groups**

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

14.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder**Adults**

The efficacy of ABILIFY in the adjunctive treatment of major depressive disorder (MDD) was demonstrated in two short-term (6-week), placebo-controlled trials of adult patients meeting DSM-IV criteria for MDD who had had an inadequate response to prior antidepressant therapy (1 to 3 courses) in the current episode and who had also demonstrated an inadequate response to 8 weeks of prospective antidepressant therapy (paroxetine controlled-release, venlafaxine extended-release, fluoxetine, escitalopram, or sertraline). Inadequate response for prospective treatment was defined as less than 50% improvement on the 17-item version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17), minimal HAM-D17 score of 14, and a Clinical Global Impressions Improvement rating of no better than minimal improvement. Inadequate response to prior treatment was defined as less than 50% improvement as perceived by the patient after a minimum of 6 weeks of antidepressant therapy at or above the minimal effective dose.

The primary instrument used for assessing depressive symptoms was the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), a 10-item clinician-rated scale used to assess the degree of depressive symptomatology (apparent sadness, reported sadness, inner tension, reduced sleep, reduced appetite, concentration difficulties, lassitude, inability to feel, pessimistic thoughts, and suicidal thoughts). The key secondary instrument was the Sheehan Disability Scale (SDS), a 3-item self-rated instrument used to assess the impact of depression on three domains of functioning (work/school, social life, and family life) with each item scored from 0 (not at all) to 10 (extreme).

In the two trials (n=381, n=362), ABILIFY was superior to placebo in reducing mean MADRS total scores. In one study, ABILIFY was also superior to placebo in reducing the mean SDS score.

In both trials, patients received ABILIFY adjunctive to antidepressants at a dose of 5 mg/day. Based on tolerability and efficacy, doses could be adjusted by 5 mg increments, one week apart. Allowable doses were: 2 mg/day, 5 mg/day, 10 mg/day, 15 mg/day, and for patients who were not on potent CYP2D6 inhibitors fluoxetine and paroxetine, 20 mg/day. The mean final dose at the end point for the two trials was 10.7 mg/day and 11.4 mg/day.

An examination of population subgroups did not reveal evidence of differential response based on age, choice of prospective antidepressant, or race. With regard to gender, a smaller mean reduction on the MADRS total score was seen in males than in females.

14.4 Irritability Associated with Autistic Disorder**Pediatric Patients**

The efficacy of ABILIFY (aripiprazole) in the treatment of irritability associated with autistic disorder was established in two 8-week, placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 17 years of age) who met the DSM-IV criteria for autistic disorder and demonstrated behaviors such as tantrums, aggression, self-injurious behavior, or a combination of these problems. Over 75% of these subjects were under 13 years of age.

Efficacy was evaluated using two assessment scales: the Aberrant Behavior Checklist (ABC) and the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale. The primary outcome measure in both trials was the change from baseline to endpoint in the Irritability subscale of the ABC (ABC-I). The ABC-I subscale measured the emotional and behavioral symptoms of irritability in autistic disorder, including aggression towards others, deliberate self-injuriousness, temper tantrums, and quickly changing moods.

The results of these trials are as follows:

In one of the 8-week, placebo-controlled trials, children and adolescents with autistic disorder (n=98), aged 6 to 17 years, received daily doses of placebo or ABILIFY 2 mg/day to 15 mg/day. ABILIFY, starting at 2 mg/day with increases allowed up to 15 mg/day based on clinical response, significantly improved scores on the ABC-I subscale and on the CGI-I scale compared with placebo. The mean daily dose of ABILIFY at the end of 8-week treatment was 8.6 mg/day.

ABILIFY® (aripiprazole)

In the other 8-week, placebo-controlled trial in children and adolescents with autistic disorder (n=218), aged 6 to 17 years, three fixed doses of ABILIFY (5 mg/day, 10 mg/day, or 15 mg/day) were compared to placebo. ABILIFY dosing started at 2 mg/day and was increased to 5 mg/day after one week. After a second week, it was increased to 10 mg/day for patients in the 10 mg and 15 mg dose arms, and after a third week, it was increased to 15 mg/day in the 15 mg/day treatment arm. All three doses of ABILIFY significantly improved scores on the ABC-I subscale compared with placebo.

14.5 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania

The efficacy of intramuscular aripiprazole for injection for the treatment of agitation was established in three short-term (24-hour), placebo-controlled trials in agitated inpatients from two diagnostic groups: schizophrenia and bipolar I disorder (manic or mixed episodes, with or without psychotic features). Each of the trials included a single active comparator treatment arm of either haloperidol injection (schizophrenia studies) or lorazepam injection (bipolar mania study). Patients could receive up to three injections during the 24-hour treatment periods; however, patients could not receive the second injection until after the initial 2-hour period when the primary efficacy measure was assessed. Patients enrolled in the trials needed to be: (1) judged by the clinical investigators as clinically agitated and clinically appropriate candidates for treatment with intramuscular medication, and (2) exhibiting a level of agitation that met or exceeded a threshold score of ≥ 15 on the five items comprising the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) Excited Component (ie, poor impulse control, tension, hostility, uncooperativeness, and excitement items) with at least two individual item scores ≥ 4 using a 1-7 scoring system (1 = absent, 4 = moderate, 7 = extreme). In the studies, the mean baseline PANSS Excited Component score was 19, with scores ranging from 15 to 34 (out of a maximum score of 35), thus suggesting predominantly moderate levels of agitation with some patients experiencing mild or severe levels of agitation. The primary efficacy measure used for assessing agitation signs and symptoms in these trials was the change from baseline in the PANSS Excited Component at 2 hours post-injection. A key secondary measure was the Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) Scale. The results of the trials follow:

In a placebo-controlled trial in agitated inpatients predominantly meeting DSM-IV criteria for schizophrenia (n=350), four fixed aripiprazole injection doses of 1 mg, 5.25 mg, 9.75 mg, and 15 mg were evaluated. At 2 hours post-injection, the 5.25 mg, 9.75 mg, and 15 mg doses were statistically superior to placebo in the PANSS Excited Component and on the CGI-I Scale.

In a second placebo-controlled trial in agitated inpatients predominantly meeting DSM-IV criteria for schizophrenia (n=445), one fixed aripiprazole injection dose of 9.75 mg was evaluated. At 2 hours post-injection, aripiprazole for injection was statistically superior to placebo in the PANSS Excited Component and on the CGI-I Scale.

In a placebo-controlled trial in agitated inpatients meeting DSM-IV criteria for bipolar I disorder (manic or mixed) (n=291), two fixed aripiprazole injection doses of 9.75 mg and 15 mg were evaluated. At 2 hours post-injection, both doses were statistically superior to placebo in the PANSS Excited Component.

Examination of population subsets (age, race, and gender) did not reveal any differential responsiveness on the basis of these subgroupings.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**16.1 How Supplied**

ABILIFY® (aripiprazole) Tablets have markings on one side and are available in the strengths and packages listed in Table 22.

Table 22: ABILIFY Tablet Presentations

Tablet Strength	Tablet Color/Shape	Tablet Markings	Pack Size	NDC Code
2 mg	green modified rectangle	"A-006" and "2"	Bottle of 30	59148-006-13
			Blister of 100	59148-007-35
5 mg	blue modified rectangle	"A-007" and "5"	Bottle of 30	59148-007-13
			Blister of 100	59148-007-35
10 mg	pink modified rectangle	"A-008" and "10"	Bottle of 30	59148-008-13
			Blister of 100	59148-008-35
15 mg	yellow round	"A-009" and "15"	Bottle of 30	59148-009-13
			Blister of 100	59148-009-35
20 mg	white round	"A-010" and "20"	Bottle of 30	59148-010-13
			Blister of 100	59148-010-35
30 mg	pink round	"A-011" and "30"	Bottle of 30	59148-011-13
			Blister of 100	59148-011-35

ABILIFY® (aripiprazole)

ABILIFY DISC MELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets are round tablets with markings on either side. ABILIFY DISC MELT is available in the strengths and packages listed in Table 23.

Table 23: ABILIFY DISC MELT Orally Disintegrating Tablet Presentations

Tablet Strength	Tablet Color	Tablet Markings	Pack Size	NDC Code
10 mg	pink (with scattered specks)	"A" and "640" "10"	Blister of 30	59148-640-23
			Blister of 30	59148-641-23
15 mg	yellow (with scattered specks)	"A" and "641" "15"	Blister of 30	59148-641-23
			Blister of 30	59148-641-23

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

150 mL bottle NDC 59148-013-15

ABILIFY® (aripiprazole) Injection for intramuscular use is available as a ready-to-use, 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) solution in clear, Type 1 glass vials as follows:

9.75 mg/1.3 mL single-dose vial NDC 59148-016-65

16.2 Storage**Tablets**

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

Oral Solution

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Opened bottles of ABILIFY Oral Solution can be used for up to 6 months after opening, but not beyond the expiration date on the bottle. The bottle and its contents should be discarded after the expiration date.

Injection

Store at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from light by storing in the original container. Retain in carton until time of use.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide

17.1 Information for Patients

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

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Patients and caregivers should be advised that elderly patients with dementia-related psychoses treated with antipsychotic drugs are at increased risk of death. ABILIFY is not approved for elderly patients with dementia-related psychosis [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1)].

Clinical Worsening of Depression and Suicide Risk

Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, worsening of depression, and suicidal ideation, especially early during antidepressant treatment and when the dose is adjusted up or down. Families and caregivers of patients should be advised to look for the emergence of such symptoms on a day-to-day basis, since changes may be abrupt. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated with an increased risk for suicidal thinking and behavior and indicate a need for very close monitoring and possibly changes in the medication [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2)].

Prescribers or other health professionals should inform patients, their families, and their caregivers about the benefits and risks associated with treatment with ABILIFY and should counsel them in its appropriate use. A patient Medication Guide including information about "Antidepressant Medicines, Depression and other Serious Mental Illness, and Suicidal Thoughts or Actions" is available for ABILIFY. The prescriber or health professional should instruct patients, their families, and their caregivers to read the Medication Guide and should assist them in understanding its contents. Patients should be given the opportunity to discuss the contents of the Medication Guide and to obtain answers to any questions they may have. It should be noted that ABILIFY is not approved as a single agent for treatment of depression and has not been evaluated in pediatric major depressive disorder.

ABILIFY® (aripiprazole)**ABILIFY® (aripiprazole)****Use of Orally Disintegrating Tablet**

Do not open the blister until ready to administer. For single tablet removal, open the package and peel back the foil on the blister to expose the tablet. Do not push the tablet through the foil because this could damage the tablet. Immediately upon opening the blister, using dry hands, remove the tablet and place the entire ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablet on the tongue. Tablet disintegration occurs rapidly in saliva. It is recommended that ABILIFY DISCMELT be taken without liquid. However, if needed, it can be taken with liquid. Do not attempt to split the tablet.

Interference with Cognitive and Motor Performance

Because aripiprazole may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that aripiprazole therapy does not affect them adversely [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.9)*].

Pregnancy

Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy with ABILIFY [see *USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.1)*].

Nursing

Patients should be advised not to breast-feed an infant if they are taking ABILIFY [see *USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.3)*].

Concomitant Medication

Patients should be advised to inform their physicians if they are taking, or plan to take, any prescription or over-the-counter drugs, since there is a potential for interactions [see *DRUG INTERACTIONS (7)*].

Alcohol

Patients should be advised to avoid alcohol while taking ABILIFY [see *DRUG INTERACTIONS (7.2)*].

Heat Exposure and Dehydration

Patients should be advised regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration [see *WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.10)*].

Sugar Content

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

Phenylketonurics

Phenylalanine is a component of aspartame. Each ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablet contains the following amounts: 10 mg - 1.12 mg phenylalanine and 15 mg - 1.68 mg phenylalanine.

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

Orally Disintegrating Tablets, Oral Solution, and Injection manufactured by Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

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

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

ABILIFY is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Company.



Bristol-Myers Squibb



Otsuka Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

1239550B2

03US12L-0104A

Rev February 2012

© 2012, Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, 101-8535 Japan

MEDICATION GUIDE**ABILIFY® (α BIL ĩ fī)****Generic name: aripiprazole**

Read this Medication Guide before you start taking ABILIFY and each time you get a refill. There may be new information. This Medication Guide does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or treatment.

What is the most important information I should know about ABILIFY?

(For other side effects, also see **“What are the possible side effects of ABILIFY?”**).

Serious side effects may happen when you take ABILIFY, including:

- **Increased risk of death in elderly patients with dementia-related psychosis:** Medicines like ABILIFY can raise the risk of death in elderly people who have lost touch with reality (psychosis) due to confusion and memory loss (dementia). ABILIFY is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.
- Risk of suicidal thoughts or actions: Antidepressant medicines, depression and other serious mental illnesses, and suicidal thoughts or actions:
 1. **Antidepressant medicines may increase suicidal thoughts or actions in some children, teenagers, and young adults within the first few months of treatment.**
 2. **Depression and other serious mental illnesses are the most important causes of suicidal thoughts and actions. Some people may have a particularly high risk of having suicidal thoughts or actions.** These include people who have (or have a family history of) bipolar illness (also called manic-depressive illness) or suicidal thoughts or actions.
 3. **How can I watch for and try to prevent suicidal thoughts and actions in myself or a family member?**
 - Pay close attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings. This is very important when an antidepressant medicine is started or when the dose is changed.
 - Call the healthcare provider right away to report new or sudden changes in mood, behavior, thoughts, or feelings.

ABILIFY® (aripiprazole)

- Keep all follow-up visits with the healthcare provider as scheduled. Call the healthcare provider between visits as needed, especially if you have concerns about symptoms.

Call a healthcare provider right away if you or your family member has any of the following symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:

- thoughts about suicide or dying
- attempts to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling very agitated or restless
- panic attacks
- trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- other unusual changes in behavior or mood

What else do I need to know about antidepressant medicines?

- **Never stop an antidepressant medicine without first talking to a healthcare provider.** Stopping an antidepressant medicine suddenly can cause other symptoms.
- **Antidepressants are medicines used to treat depression and other illnesses.** It is important to discuss all the risks of treating depression and also the risks of not treating it. Patients and their families or other caregivers should discuss all treatment choices with the healthcare provider, not just the use of antidepressants.
- **Antidepressant medicines have other side effects.** Talk to the healthcare provider about the side effects of the medicine prescribed for you or your family member.
- **Antidepressant medicines can interact with other medicines.** Know all of the medicines that you or your family member takes. Keep a list of all medicines to show the healthcare provider. Do not start new medicines without first checking with your healthcare provider.
- **Not all antidepressant medicines prescribed for children are FDA approved for use in children.** Talk to your child's healthcare provider for more information.

ABILIFY® (aripiprazole)

What is ABILIFY?

ABILIFY is a prescription medicine used to treat:

- schizophrenia in people age 13 years and older
- bipolar I disorder in people age 10 years and older, including:
 - manic or mixed episodes that happen with bipolar I disorder
 - manic or mixed episodes that happen with bipolar I disorder, when used with the medicine lithium or valproate
 - long-term treatment of bipolar I disorder
- major depressive disorder in adults, as an add-on treatment to an antidepressant medicine when you do not get better with an antidepressant alone
- irritability associated with autistic disorder in children and adolescents ages 6 to 17 years old
- agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder

The symptoms of schizophrenia include:

- losing touch with reality (psychosis)
- seeing things or hearing voices that are not there (hallucinations)
- believing things that are not true (delusions)
- being suspicious (paranoia)
- disorganized speech and thinking
- bizarre behavior

The symptoms of bipolar I disorder include:

- extreme mood swings that include feeling depressed and high or irritable mood
- talking too fast and too much
- impulsive behavior
- having more energy and restlessness than usual
- needing less sleep than usual

The symptoms of major depressive disorder (MDD) include:

- feeling of sadness and emptiness
- loss of interest in activities that you once enjoyed and loss of energy
- problems focusing and making decisions
- feeling of worthlessness or guilt
- changes in sleep or eating patterns
- thoughts of death or suicide

ABILIFY® (aripiprazole)**ABILIFY® (aripiprazole)****The symptoms of irritability associated with autistic disorder include:**

- aggressive behavior towards others
- intentionally trying to harm oneself
- temper tantrums
- quickly changing moods

The symptoms of agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder include:

- hostility or aggressive behavior
- agitation and inner tension
- self-exhausting behavior

What should I tell my healthcare provider before taking ABILIFY?

Before taking ABILIFY, tell your healthcare provider if you have or had:

- diabetes or high blood sugar in you or your family; your healthcare provider should check your blood sugar before you start ABILIFY and also during therapy.
- seizures (convulsions).
- low or high blood pressure.
- heart problems or stroke.
- pregnancy or plans to become pregnant. It is not known if ABILIFY will harm your unborn baby.
- breast-feeding or plans to breast-feed. It is not known if ABILIFY will pass into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take ABILIFY or breast-feed. You should not do both.
- low white blood cell count.
- phenylketonuria. ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablets contain phenylalanine.
- any other medical conditions.

Tell your healthcare provider about all the medicines that you take or recently have taken, including prescription medicines, non-prescription medicines, herbal supplements, and vitamins.

ABILIFY and other medicines may affect each other causing possible serious side effects. ABILIFY may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how ABILIFY works.

Your healthcare provider can tell you if it is safe to take ABILIFY with your other medicines. Do not start or stop any medicines while taking ABILIFY without talking to your healthcare provider first. Know the medicines you take. Keep a list of your medicines to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take ABILIFY?

- Take ABILIFY exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change the dose or stop taking ABILIFY yourself.
- ABILIFY can be taken with or without food.
- ABILIFY tablets should be swallowed whole.
- If you miss a dose of ABILIFY, take the missed dose as soon as you remember. If it is almost time for the next dose, just skip the missed dose and take your next dose at the regular time. Do not take two doses of ABILIFY at the same time.
- If you have been prescribed ABILIFY DISCMELT, take it as follows:
 - Do not open the blister until ready to take the DISCMELT tablet.
 - To remove one DISCMELT tablet, open the package and peel back the foil on the blister to expose the tablet.
 - Do not push the tablet through the foil because this could damage the tablet.
 - Immediately upon opening the blister, using dry hands, remove the tablet and place the entire ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablet on the tongue.
 - Tablet disintegration occurs rapidly in saliva. It is recommended that ABILIFY DISCMELT be taken without liquid. However, if needed, it can be taken with liquid.
 - Do not attempt to split the DISCMELT tablet.
- If you take too much ABILIFY, call your healthcare provider or poison control center at 1-800-222-1222 right away, or go to the nearest hospital emergency room.

What should I avoid while taking ABILIFY?

- Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how ABILIFY affects you. ABILIFY may make you drowsy.
- Do not drink alcohol while taking ABILIFY.
- Avoid getting over-heated or dehydrated.
 - Do not over-exercise.
 - In hot weather, stay inside in a cool place if possible.
 - Stay out of the sun. Do not wear too much or heavy clothing.
 - Drink plenty of water.

ABILIFY® (aripiprazole)

What are the possible side effects of ABILIFY?

Serious side effects have been reported with ABILIFY including:

Also see “What is the most important information I should know about ABILIFY?” at the beginning of this Medication Guide.

- **Neuroleptic malignant syndrome (NMS):** Tell your healthcare provider right away if you have some or all of the following symptoms: high fever, stiff muscles, confusion, sweating, changes in pulse, heart rate, and blood pressure. These may be symptoms of a rare and serious condition that can lead to death. Call your healthcare provider right away if you have any of these symptoms.

- **High blood sugar (hyperglycemia):** Increases in blood sugar can happen in some people who take ABILIFY. Extremely high blood sugar can lead to coma or death. If you have diabetes or risk factors for diabetes (such as being overweight or a family history of diabetes), your healthcare provider should check your blood sugar before you start ABILIFY and during therapy.

Call your healthcare provider if you have any of these symptoms of high blood sugar while taking ABILIFY:

- feel very thirsty
- need to urinate more than usual
- feel very hungry
- feel weak or tired
- feel sick to your stomach
- feel confused, or your breath smells fruity
- **Increase in weight:** Weight gain has been reported in patients taking medicines like ABILIFY, so you and your healthcare provider should check your weight regularly. For children and adolescent patients (6 to 17 years of age) weight gain should be compared against that expected with normal growth.
- **Difficulty swallowing:** may lead to aspiration and choking.
- **Tardive dyskinesia:** Call your healthcare provider about any movements you cannot control in your face, tongue, or other body parts. These may be signs of a serious condition. Tardive dyskinesia may not go away, even if you stop taking ABILIFY. Tardive dyskinesia may also start after you stop taking ABILIFY.

ABILIFY® (aripiprazole)

- **Orthostatic hypotension (decreased blood pressure):** lightheadedness or fainting when rising too quickly from a sitting or lying position.

- **Low white blood cell count**

- **Seizures (convulsions)**

Common side effects with ABILIFY in adults include:

- nausea
- vomiting
- constipation
- headache
- dizziness
- inner sense of restlessness/need to move (akathisia)
- anxiety
- insomnia
- restlessness

Common side effects with ABILIFY in children include:

- feeling sleepy
- headache
- vomiting
- fatigue
- increased appetite
- insomnia
- nausea
- stuffy nose
- weight gain
- uncontrolled movement such as restlessness, tremor, muscle stiffness

These are not all the possible side effects of ABILIFY. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ABILIFY?

- Store ABILIFY at room temperature, between 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Opened bottles of ABILIFY Oral Solution can be used for up to 6 months after opening, but not beyond the expiration date on the bottle.

Keep ABILIFY and all medicines out of the reach of children.

General information about ABILIFY

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use ABILIFY for a condition for which it was not prescribed. Do not give ABILIFY to other people, even if they have the same condition. It may harm them.

ABILIFY® (aripiprazole)

This Medication Guide summarizes the most important information about ABILIFY. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ABILIFY that was written for healthcare professionals. For more information about ABILIFY visit www.abilify.com.

What are the ingredients in ABILIFY?

Active ingredient: aripiprazole

Inactive ingredients:

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

ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating

Tablets: acesulfame potassium, aspartame (which contains phenylalanine), calcium silicate, croscarmellose sodium, crospovidone, crème de vanilla (natural and artificial flavors), magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silicon dioxide, tartaric acid, and xylitol. Colorants include ferric oxide (yellow or red) and FD&C Blue No. 2 Aluminum Lake.

ABILIFY Oral Solution: disodium edetate, fructose (200 mg per mL), glycerin, dl-lactic acid, methylparaben, propylene glycol, propylparaben, sodium hydroxide, sucrose (400 mg per mL), and purified water. The oral solution is flavored with natural orange cream and other natural flavors.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

ABILIFY is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Company.

 Bristol-Myers Squibb  Otsuka Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

1239550B2 03US12L-0104C Rev February 2012

© 2012, Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, 101-8535 Japan

570US11PBS10403

添付文書中の重要な情報

ここに示した重要点に、ABILIFYを安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報が含まれているわけではない。使用の際には、添付文書の全文を参照すること。

ABILIFY® (アリピプラゾール) 錠

ABILIFY DISCMELT® (アリピプラゾール) 口腔内崩壊錠

ABILIFY® (アリピプラゾール) 内用液

ABILIFY® (アリピプラゾール) 筋肉内投与用注射液

アメリカにおける最初の承認： 2002年

警告：認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇及び自殺関連事象と抗うつ薬

枠組みの警告の全文については、添付文書の本文を参照のこと。

- 抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、死亡リスクの上昇が認められている。ABILIFYは認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない (5.1)。
- 大うつ病性障害及び他の精神疾患治療に抗うつ薬を服用している小児、青少年及び若年成人において、自殺念慮や自殺行動のリスクが上昇した (5.2)。

----- **最近の主要変更点** -----

警告及び使用上の注意、代謝の変化 (5.5)

2012年2月

----- **効能・効果** -----

ABILIFYは、非定型抗精神病薬で、適応は以下の通りである。

経口剤：

統合失調症の治療 (1.1)

- 成人：統合失調症患者への4～6週間投与の4試験及び維持療法1試験で有効性が確立された。(14.1)
- 青少年(13～17歳)：統合失調症患者への6週間投与の1試験で有効性が確立された。(14.1)

双極Ⅰ型障害に伴う躁病エピソード又は混合性エピソードの急性期治療において、単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法として用いられる (1.2)

- 成人：躁病エピソード又は混合性エピソードを有する患者への3週間の単剤療法4試

験及び6週間の補助療法1試験で有効性が確立された。(14.2)

- 小児患者(10~17歳)：躁病エピソード又は混合性エピソードを有する患者への4週間の単剤療法1試験で有効性が確立された。(14.2)

双極Ⅰ型障害の維持療法において、単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法として用いられる(1.2)

- 成人：単剤維持療法1試験及び補助療法1試験で有効性が確立された。(14.2)

大うつ病性障害成人患者への補助療法(1.3)

- 成人：現在のエピソードに対して、抗うつ薬による治療への反応が不十分であった大うつ病性障害患者への6週間投与の2試験で有効性が確立された。(14.3)

自閉性障害による興奮性の治療(1.4)

- 小児患者(6~17歳)：自閉性障害患者への8週間投与の2試験で有効性が確立された。(14.4)

注射剤：

統合失調症又は双極Ⅰ型障害に伴う激越の急性治療(1.5)

- 成人：統合失調症又は双極Ⅰ型障害(躁病エピソード又は混合性エピソード)に伴う激越状態の患者への24時間投与の3試験で有効性が確立された。(14.5)

----- 用法・用量 -----

	開始用量	推奨用量	最高用量
統合失調症/成人(2.1)	10-15 mg/日	10-15 mg/日	30 mg/日
統合失調症/青少年(2.1)	2 mg/日	10 mg/日	30 mg/日
双極性躁病/成人 単剤療法(2.2)	15 mg/日	15 mg/日	30 mg/日
双極性躁病/成人 単剤療法又はリチウム又は バルプロ酸の補助療法(2.2)	10-15 mg/日	15 mg/日	30 mg/日
双極性躁病/小児 単剤療法又はリチウム又は バルプロ酸の補助療法(2.2)	2 mg/日	10 mg/日	30 mg/日
大うつ病性障害治療のため の抗うつ薬の補助療法/成人(2.3)	2-5 mg/日	5-10 mg/日	15 mg/日
自閉性障害による興奮性/ 小児(2.4)	2 mg/日	5-10 mg/日	15 mg/日

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越/成人 (2.5)	9.75 mg/1.3 mL (筋注)		30 mg/日 (筋注)
----------------------------	------------------------	--	-----------------

- 経口剤：食事の摂取に関係なく1日1回服用 (2)
- 筋肉内投与用注射液：投与間隔は2時間以上空けること。最高用量は1日30 mg (2.5)。

----- 剤型及び含量 -----

- 錠剤：2, 5, 10, 15, 20及び30 mg (3)
- 口腔内崩壊錠：10及び15 mg (3)
- 内用液：1 mg/mL (3)
- 注射液：9.75 mg/1.3 mL単回投与バイアル (3)

----- 禁忌 -----

ABILIFYに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと (4)。

----- 警告及び使用上の注意 -----

- *認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者*：脳血管性の有害事象（脳卒中、一過性虚血発作、死亡等）の発現率が上昇する (5.1)
- *自殺関連事象と抗うつ薬*：大うつ病性障害を有する小児、青少年及び若年成人における自殺関連事象リスクが上昇する (5.2)
- *悪性症候群*：投与を直ちに中止し、十分なモニタリングを行う (5.3)
- *遅発性ジスキネジア*：臨床的に適切であれば投与を中止する (5.4)
- *代謝の変化*：非定型抗精神病薬の投与により高血糖/及び糖尿病、脂質異常症並びに体重増加を含む代謝の変化が発現するおそれがある (5.5)
 - *高血糖及び糖尿病*：糖尿病を有する患者及び糖尿病になる危険性のある患者の血糖値を定期的にモニターする (5.5)
 - *脂質異常症*：非定型抗精神病薬を投与している患者で脂質濃度の好ましくない変動が認められている (5.5)
 - *体重増加*：非定型抗精神病薬の使用による体重増加が認められている。体重推移を観察すること。(5.5)
- *起立性低血圧*：循環器疾患又は脳血管疾患の既往を持つ患者には慎重に投与する (5.6)
- *白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症*：ABILIFYを含む抗精神病薬において報告されている。臨床的に意義のある白血球数減少又は薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往のある患者に関しては、治療開始数ヵ月間は頻繁に全血球数を測定し、他の要因も無く、臨床的に意義のある白血球数減少の最初の徴候がみられた場合には、ABILIFYの

服用中止を考慮すべきである。(5.7)

- *発作/痙攣*:発作の既往がある患者又は発作の閾値を低下させるような状態の患者には慎重に投与する (5.8)
- *認知・運動障害の可能性*:機械を操作する際は注意する (5.9)
- *自殺*:統合失調症及び双極性障害患者は元々自殺企図の可能性があるため、リスクの高い患者は十分に観察を行う (5.11)

----- 副作用 -----

比較的良好に認められた副作用(発現率が、5%以上かつプラセボの発現率の2倍以上)(6.2):

- 統合失調症の成人:アカシジア
- 統合失調症の青少年(13~17歳):錐体外路障害, 傾眠, 振戦
- 双極性躁病の成人(単剤療法):アカシジア, 鎮静, 落ち着きのなさ, 振戦, 錐体外路障害
- 双極性躁病の成人(リチウム又はバルプロ酸の補助療法):アカシジア, 不眠症, 錐体外路障害
- 双極性躁病の小児(10~17歳):傾眠, 錐体外路障害, 疲労, 悪心, アカシジア, 霧視, 流涎過多, 浮動性めまい
- 大うつ病性障害の成人(抗うつ薬の補助療法):アカシジア, 落ち着きのなさ, 不眠症, 便秘, 疲労, 霧視
- 自閉性障害の小児(6~17歳):鎮静, 疲労, 嘔吐, 傾眠, 振戦, 発熱, よだれ, 食欲減退, 流涎過多, 錐体外路障害, 嗜眠
- 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越を有する成人:悪心

有害事象と思われる事象が発現した場合は、下記までご連絡下さい。

Bristol-Myers Squibb, Tel: 1-800-721-5072

又は **FDA, Tel: 1-800-FDA-1088** 又は **www.fda.gov/medwatch**

----- 薬物相互作用 -----

- 強力なCYP3A4の阻害剤(例:ケトコナゾール)又はCYP2D6の阻害剤(例:フルオキセチン)は、ABILIFYの血中濃度を上昇させるため、ABILIFYと併用する場合は、抗うつ薬の補助療法として使用する場合を除き(2.6)、ABILIFYの用量を常用量の半分に減量すること(2.6, 7.1)。CYP3A4の強力な阻害剤及びCYP2D6の強力な阻害剤と併用する場合又はCYP2D6代謝活性欠損者においてCYP3A4の強力な阻害剤と併用する場合には、ABILIFYの用量を常用量の1/4(25%)に減量すること(2.6, 12.3)。

- CYP3A4の強力な誘導薬（例：カルバマゼピン）は、ABILIFYの血中濃度を低下させるため、ABILIFYと併用する場合は、ABILIFYの用量を常用量の2倍に増量すること（2.6, 7.1）。

詳細は、17章「患者へのカウンセリング情報」及び「患者向け医薬品ガイド」を参照。

改訂：2012年2月

添付文書本文：目次

警告：認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇及び自殺関連事象と抗うつ薬

1 効能・効果

- 1.1 統合失調症
- 1.2 双極 I 型障害
- 1.3 大うつ病性障害の補助療法
- 1.4 自閉性障害による興奮性
- 1.5 統合失調症又は双極 I 型躁病に伴う激越
- 1.6 小児の統合失調症，双極 I 型障害，自閉性障害による興奮性の治療において特に考慮すべき点

2 用法・用量

- 2.1 統合失調症
- 2.2 双極 I 型障害
- 2.3 大うつ病性障害の補助療法
- 2.4 自閉性障害による興奮性
- 2.5 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越（筋肉内投与用注射液）
- 2.6 用量調整
- 2.7 内用液の用量
- 2.8 口腔内崩壊錠の用量

3 剤形と含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者への投与
- 5.2 うつ病の臨床症状の悪化と自殺リスク
- 5.3 悪性症候群（NMS）
- 5.4 遅発性ジスキネジア
- 5.5 代謝の変化
- 5.6 起立性低血圧
- 5.7 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症
- 5.8 発作/痙攣
- 5.9 認知・運動障害の可能性
- 5.10 体温調節

- 5.11 自殺
- 5.12 嚔下障害
- 5.13 合併症のある患者への使用

6 副作用

- 6.1 副作用の概要
- 6.2 臨床試験における知見
- 6.3 市販後の知見

7 薬物相互作用

- 7.1 ABILIFYに対する他剤の影響
- 7.2 他剤に対するABILIFYの影響
- 7.3 ABILIFYと臨床上重要な相互作用を示さない薬剤

8 特殊集団への投与

- 8.1 妊娠
- 8.2 分娩及び出産
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への使用
- 8.5 高齢者への使用
- 8.6 腎障害
- 8.7 肝障害
- 8.8 性別
- 8.9 人種
- 8.10 喫煙

9 薬物乱用及び依存性

- 9.1 規制薬物分類
- 9.2 乱用及び依存性

10 過量投与

- 10.1 ヒトでの経験
- 10.2 過量投与の管理

11 製品の概略

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬理作用
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性, 遺伝毒性, 受胎能障害
- 13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

14 臨床試験

- 14.1 統合失調症
- 14.2 双極性障害
- 14.3 大うつ病性障害の補助療法
- 14.4 自閉性障害による興奮性
- 14.5 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越

16 供給形態/保管及び取扱い

- 16.1 供給形態
- 16.2 保管

17 患者へのカウンセリング情報

- 17.1 患者への情報

*添付文書本文から削除された章又は項は記載していない。

添付文書本文

警告：認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇及び自殺関連事象と抗うつ薬

抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、死亡リスクの上昇が認められている。主として非定型抗精神病薬を投与されている患者を対象としたプラセボ対照17試験（最頻の試験期間10週）を解析した結果、プラセボを投与された患者に比べ、薬剤を投与された患者の死亡リスクがおおよそ1.6～1.7倍であることが判明した。典型的な10週間の対照試験において、プラセボ群の死亡率がおおよそ2.6%であったのに対し、薬剤を投与された患者の死亡率はおおよそ4.5%であった。死因は様々であったが、本質的に心血管系（心不全、突然死など）又は感染症（肺炎など）による死亡が多かった。観察研究の結果、非定型抗精神病薬と同様に、定型抗精神病薬による治療が死亡率を上昇させる可能性があることが示唆された。観察研究で見られた死亡率の上昇が、患者の特性以外に、どの程度抗精神病薬に起因するものかについては明らかではない。ABILIFY（アリピプラゾール）は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

大うつ病性障害及び他の精神疾患に対する短期臨床試験において、抗うつ薬は、プラセボと比べて、小児、青少年及び若年成人における自殺念慮や自殺行動（自殺関連事象）のリスクを上昇させた。小児、青少年及び若年成人に対しABILIFYを併用又は他の抗うつ薬を使用する際は、臨床上の必要性和リスクのバランスを考慮する必要がある。抗うつ薬の短期臨床試験において、25歳以上の成人では、プラセボと比べて自殺関連事象のリスクの上昇は認められず、65歳以上の成人ではプラセボよりも抗うつ薬でリスクが減少した。うつ病及びある種の他の精神疾患は、疾患自体が自殺リスクの増加を伴うものである。抗うつ薬の服用を開始する患者に関しては、年齢にかかわらず、適切にモニターし、臨床症状の悪化、自殺関連事象あるいは普段と異なる行動の変化について十分に観察すること。家族や介護者にも十分な観察並びに処方者とのコミュニケーションの必要性について熟知させること。ABILIFYはうつ病の小児患者に対する使用は承認されていない [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

1 効能・効果

1.1 統合失調症

ABILIFYは、統合失調症の治療に用いられる。成人への4～6週間投与の4試験及び青少年（13～17歳）への6週間投与の1試験でABILIFYの有効性が確立された。維持療法の有効性は、成人での1試験で示されており、青少年へ外挿可能である [臨床試験 (14.1) 参照]。

1.2 双極 I 型障害

躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療

ABILIFYは、双極 I 型障害に伴う躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療において、単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法として用いられる。単剤療法の有効性は、成人での3週間の単剤療法4試験及び小児患者（10～17歳）での4週間の単剤療法1試験で確立された。補助療法の有効性は、成人での6週間の補助療法1試験で確立された [臨床試験 (14.2) 参照]。

双極 I 型障害の維持療法

ABILIFYは、双極 I 型障害の維持療法において、単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法として用いられる。維持療法の有効性は、成人での単剤投与による維持療法1試験及び成人での補助療法による維持療法1試験で示されている [臨床試験 (14.2) 参照]。

1.3 大うつ病性障害の補助療法

ABILIFYは、大うつ病性障害の治療のための抗うつ薬の補助療法に用いられる。現在のエピソードに対して、抗うつ薬による治療への反応が不十分であった大うつ病性障害の成人患者での6週間投与の2試験で有効性が確立された。 [臨床試験 (14.3) 参照]。

1.4 自閉性障害による興奮性

ABILIFYは、自閉性障害による興奮性の治療に用いられる。自閉性障害による興奮性（他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状）を伴う小児患者（6～17歳）での8週間投与の2試験で有効性が確立された [臨床試験 (14.4) 参照]。

1.5 統合失調症又は双極 I 型躁病に伴う激越

ABILIFY注射剤は、統合失調症又は双極性障害（躁病又は混合性）に伴う激越の急性治療に用いられる。「精神運動性激越」は、DSM-IV基準では「精神的緊張に関連する過剰運動」と定義されている。激越が現れる患者は、診断と治療の障害となる行動（脅迫行為、徐々に/急激に悪化する苦痛を伴う行為又は自己消耗行為）をよく起こすので、激越を緊急に抑えるために、臨床医は筋肉内投与用の抗精神病薬を使用することになる。成人での短期（24時間）投与の3試験で有効性が確立された。 [臨床試験 (14.5) 参照]。

1.6 小児の統合失調症、双極 I 型障害、自閉性障害による興奮性の治療において特に考慮すべき点

小児及び青少年の精神障害は、成人の診断基準と必ずしも合致しない多様な症状を伴う重篤な精神障害である場合が多い。小児患者への向精神薬による薬物療法は、十分な診断評価を行い、薬物療法の危険性に対して慎重な考慮をした上で開始することが推奨される。統合失調症、双極 I 型障害、及び自閉性障害による興奮性を有する小児患者への薬物療法は、多くの場合、精神的、教育的及び社会的な介入など、総合治療プログラムの一貫として用いること。

2 用法・用量

2.1 統合失調症

成人

用量選択：ABILIFYの推奨開始及び目標用量は10又は15 mg/日で、食事の摂取に関係なく1日1回服用する。ABILIFYは錠剤投与時に10～30 mg/日の用量範囲で系統的に検討され、有効であることが示されたが、これらの試験における最低用量の10又は15 mg/日を超える用量が10又は15 mg/日より有効であることは示されなかった。定常状態に達するまでに要する期間の2週間

以内には増量しないこと [臨床試験 (14.1) 参照]。

維持療法：他の抗精神病薬で3ヶ月以上病状の安定していた統合失調症患者における試験で、統合失調症に対する有効性の維持が示された。これらの患者は他の薬物治療を中止し、ABILIFY 15 mg/日又はプラセボのいずれかに無作為に割付け、再発の有無を観察した [臨床試験 (14.1) 参照]。維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

青少年

用量選択：ABILIFYの目標推奨用量は10 mg/日である。統合失調症を有する13～17歳の青少年患者を対象に、10 mg/日及び30 mg/日を投与する試験を実施した。錠剤の開始用量は2 mg/日で、投与開始2日後に5 mg/日に、さらに2日後に目標用量の10 mg/日に漸増した。その後は、5 mg刻みで漸増投与した。30 mg/日が、10 mg/日よりも有効であることは示されなかった。ABILIFYは、食事の摂取に関係なく投与可能である [臨床試験 (14.1) 参照]。

維持療法：統合失調症の青少年患者での維持療法におけるABILIFYの効果は、検討されていない。青少年に対するABILIFY維持療法についての適切な薬物治療期間に関する根拠となる結果は得られていないが、維持療法における効果は、成人患者のデータ及び成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。従って、急性の反応が得られた患者はそれ以降も、症状の寛解を継続するために必要な最小用量での投与の継続が一般的に推奨されている。維持療法の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

他の抗精神病薬からの切り替え

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

2.2 双極 I 型障害

躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療

成人：成人患者における推奨開始用量は、単剤療法では1日1回15 mgであり、リチウム又はバ

ルプロ酸の補助療法では、1日1回10～15 mgである。ABILIFYは、食事の摂取に関係なく投与可能である。推奨目標用量は、単剤療法又はリチウム又はバルプロ酸の補助療法で1日1回15 mgである。用量は臨床反応によって1日30 mgまで増量することができる。臨床試験では、30 mg/日を超える用量の安全性については検討されていない。

小児：小児患者（10～17歳）における単剤療法での推奨開始用量は2 mg/日であるが、2日後に5 mg/日へ増量し、さらにその2日後に目標用量である10 mg/日へと増量する。リチウム又はバルプロ酸の補助療法としてのABILIFYの推奨用法・用量も同じである。さらに増量が必要な場合には、5 mg/日毎の増量とすること。ABILIFYは、食事の摂取に関係なく投与可能である [臨床試験 (14.2) 参照]。

維持療法

維持療法での推奨用量は、単剤療法又は補助療法にかかわらず、成人患者及び小児患者共に急性治療期における患者の症状の安定化に必要な用量と同じ用量である。維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること [臨床試験 (14.2) 参照]。

2.3 大うつ病性障害の補助療法

成人

用量選択：抗うつ薬を服用している患者の補助療法としてABILIFYを使用する場合、推奨開始用量は、2～5 mg/日である。大うつ病性障害の補助療法としてのABILIFYの有効性は、2～15 mg/日の用量範囲で確立している。1回5 mg/日以下の用量調整は、1週間以上の間隔をあけて徐々に行うこと。 [臨床試験 (14.3) 参照]。

維持療法：大うつ病性障害の補助維持療法としてのABILIFYの有効性は、確立していない。ABILIFY維持療法についての適切な治療期間に関する根拠となる結果は得られていないが、維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

2.4 自閉性障害による興奮性

小児患者

用量選択：自閉性障害による興奮性を有する6～17歳の小児患者を対象としての、アリピプラゾールの5～15 mg/日での有効性が確立されている。忍容性及び反応により、ABILIFYの用量

を患者ごとに調整すること。

開始用量は2 mg/日である。5 mg/日に増量し、その後必要に応じて、10 mg/日又は15 mg/日に増量する。1回5 mg/日以下の用量調整は、1週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。〔臨床試験 (14.4) 参照〕。

維持療法: 自閉性障害による興奮性の維持療法としての ABILIFY の有効性は、確立していない。ABILIFY 維持療法についての適切な治療期間に関する根拠となる結果は得られていないが、維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

2.5 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越（筋肉内投与用注射液）

成人

用量選択：成人における推奨用量は9.75 mgである。アリピプラゾール注射剤の、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越に対する効果は、5.25～15 mgの用量範囲で示された。9.75 mgよりも15 mgが有効であることは示されなかった。臨床的な要因から判断して妥当と考えられる場合には、さらに低い5.25 mgの投与も考えられる。激越の状態から、初回投与に引き続き、2回目の投与が必要だと判断される場合、累積で30 mg/日までであれば投与してもよい。ただし、激越患者に対するアリピプラゾール注射剤の反復投与の有効性については、比較臨床試験において系統的に検討されていない。また、30 mg/日を超える用量と、2時間毎よりも短い間隔での投与については、臨床試験において適切に検討されていない〔臨床試験 (14.5) 参照〕。

アリピプラゾールによる治療の継続が臨床的に望ましい場合、なるべく早くアリピプラゾール注射剤から、用量範囲10～30 mg/日の経口アリピプラゾールに変更すること〔用法・用量 (2.1, 2.2) 参照〕。

ABILIFY注射剤の投与方法

ABILIFY注射剤を投与するには、表1に示す必要量の液剤を注射器に吸い上げる。残液は処分すること。

表1： ABILIFY注射剤推奨用量

1回量	注射剤必要量
5.25 mg	0.7 mL
9.75 mg	1.3 mL
15 mg	2 mL

ABILIFY注射剤は、筋肉内注射専用である。静脈内や皮下に注射してはならない。ゆっくりと、筋肉内に深く注射する。

非経口薬剤を使用する場合、可能な限り液剤の性質及び容器について、粒状物質や変色がないか、投与前に目で確認すること。

2.6 用量調整

年齢、性別、人種、腎障害又は肝障害の程度により成人の用量調整をする必要はない [特殊集団への投与 (8.4-8.10) 参照]。

強力なCYP3A4阻害剤をアリピプラゾール と併用する患者における用量調整：ケトコナゾールやクラリスロマイシンなどの強力なCYP3A4阻害剤をアリピプラゾールと併用する場合は、アリピプラゾールを通常用量の半分に減量すること。またCYP3A4阻害薬を併用療法からははずす場合はアリピプラゾールの用量を増量すること [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

CYP2D6を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾール と併用する患者における用量調整：キニジン、フルオキセチン、パロキセチンのようなCYP2D6を阻害する可能性のある薬剤をアリピプラゾールと併用する場合は、アリピプラゾールを少なくとも通常用量の半分まで減量すること。また、CYP2D6 阻害剤を併用療法からははずす場合は、アリピプラゾールの用量を増量すること [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

大うつ病性障害の補助療法としてABILIFYを投与する場合、上記用量調整は行なわず、用法・用量 (2.3) の記載に従って投与すること。

強力なCYP3A4及びCYP2D6阻害剤をアリピプラゾールと併用する患者における推奨用量：アリピプラゾールを強力なCYP3A4阻害剤（ケトコナゾール又はクラリスロマイシン等）及びCYP2D6阻害剤（キニジン、フルオキセチン又はパロキセチン等）と併用する場合は、アリピプラゾールの用量を常用量の1/4（25%）まで減量すること。また、CYP3A4及び/又はCYP2D6阻害剤を併用療法からははずす場合は、アリピプラゾールの用量を増量すること [薬

物相互作用 (7.1) 参照]。

強力、中等度又は作用の弱いCYP3A4及びCYP2D6阻害剤をアリピプラゾールと併用する患者における推奨用量：アリピプラゾールを強力、中等度、又は作用の弱いCYP3A4及びCYP2D6阻害剤（強力なCYP3A4阻害剤と中等度のCYP2D6阻害剤との併用又は中等度のCYP3A4阻害剤と中等度のCYP2D6阻害剤との併用等）と併用する可能性がある患者では、アリピプラゾールの用量を常用量の1/4（25%）から開始し、その後に臨床効果が得られる用量まで増量してもよい。

CYP2D6代謝活性欠損者（PM）患者における推奨用量：PM患者では、アリピプラゾールを常用量の半量（50%）から開始し、その後に臨床効果が得られる用量まで増量すること。強力なCYP3A4阻害剤投与下のPM患者では、アリピプラゾールの用量を常用量の1/4（25%）まで減量すること [臨床薬理 (12.3) 参照]。

CYP3A4 を誘導する可能性のある薬剤を服用する患者における用量調整：カルバマゼピンのようなCYP3A4 を誘導する可能性のある薬剤をアリピプラゾールと併用する場合は、アリピプラゾールの用量を2倍に増量すること。更なる増量は臨床評価に基づいて行うこと。またCYP3A4 誘導剤を併用療法からはずす場合はアリピプラゾールの用量を10～15 mgに減量すること [薬物相互作用 (7.1) 参照]。

2.7 内用液の用量

錠剤 25 mg までは mg 単位で液剤投与が錠剤投与の代わりとなる。30 mg の錠剤を投与されている患者には 25 mg の液剤を投与すること [臨床薬理 (12.3) 参照]。

2.8 口腔内崩壊錠の用量

ABILIFY口腔内崩壊錠は、ABILIFY錠と同じ用量で投与する [用量・用法 (2.1, 2.2, 2.3及び2.4) 参照]。

3 剤型と含量

ABILIFY® (アリピプラゾール) 錠には、表2に示された製品がある。

表 2: ABILIFY 錠の外観

錠剤含量	錠剤の色と形状	錠剤の識別表示
2 mg	緑色 変長方形	"A-006" と "2"
5 mg	青色 変長方形	"A-007" と "5"
10 mg	ピンク色 変長方形	"A-008" と "10"
15 mg	黄色 丸形	"A-009" と "15"
20 mg	白色 丸形	"A-010" と "20"
30 mg	ピンク色 丸形	"A-011" と "30"

ABILIFY DISCMELT® (アリピプラゾール) 口腔内崩壊錠には、表 3 に示された製品がある。

表 3: ABILIFY DISCMELT® 口腔内崩壊錠の外観

錠剤含量	錠剤の色と形状	錠剤の識別表示
10 mg	ピンク色 (全面に斑点) 丸形	"A" と "640" "10"
15 mg	黄色 (全面に斑点) 丸形	"A" と "641" "15"

ABILIFY® (アリピプラゾール) 内用液 (1 mg/mL) は、無色から微黄色の澄明な液で、チャイルドレジスタンスのボトル充填品である。計量カップが添付されている。

ABILIFY® (アリピプラゾール) 筋肉内投与用注射液は、無色澄明の液で、ready-to-use の 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) の溶液を、無色のタイプ I のガラスバイアルに充填した製品である。

4 禁忌

本剤に対する過敏反応の既往。過敏反応にはそう痒症/蕁麻疹からアナフィラキシーが含まれる [副作用 (6.3) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者への投与

死亡率の上昇

抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、死亡リスクの上昇が認められている。ABILIFY (アリピプラゾール) は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない [枠組みの警告参照]。

脳卒中を含む脳血管性の有害事象

認知症に関連する精神病症状に対するプラセボ対照臨床試験 (可変用量2試験, 固定用量1試験) において、アリピプラゾールを投与された患者 (平均年齢: 84歳; 範囲: 78~88歳) で、死亡例を含む脳血管性の有害事象 (脳卒中, 一過性脳虚血発作など) の発現率の上昇が認められた。このうち固定用量試験では、アリピプラゾールを投与された患者で脳血管性の有害事象に関して統計学的に有意な用量反応関係が認められた。なおアリピプラゾールは、認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない [枠組みの警告も参照]。

アルツハイマー型認知症に伴う精神病症状を有する高齢患者における知見

アルツハイマー型認知症に伴う精神病症状を有する高齢患者 (938例; 平均年齢82.4 歳; 範囲: 56~99歳) を対象としたアリピプラゾールの10週間プラセボ対照試験の3試験において、発現率 3% 以上でプラセボよりも発現率が2倍以上高かった試験治療下での有害事象は、嗜眠 (プラセボ2%, アリピプラゾール5%), 傾眠 (鎮静を含む) (プラセボ3%, アリピプラゾール8%),

失禁（主に尿失禁）（プラセボ1%，アリピプラゾール5%），流涎過多（プラセボ0%，アリピプラゾール4%）及び浮動性めまい（プラセボ1%，アリピプラゾール4%）であった。

認知症に伴う精神病患者の治療におけるABILIFYの有効性と安全性は確立されていない。医師がこのような患者にABILIFY投与を選択した場合は、特に事故による外傷や誤嚥につながる恐れがあるので、嚥下困難や過度の傾眠の発現について持続的な監視を行うこと〔*枠組みの警告も参照*〕。

5.2 うつ病の臨床症状の悪化と自殺リスク

大うつ病性障害の患者は、成人、小児ともに、抗うつ薬を服用しているか否かにかかわらず、うつ症状の悪化及び/又は自殺念慮や自殺行動（自殺関連事象）の発現あるいは普段と異なる行動の変化をきたす恐れがあり、このリスクは十分な寛解に達するまで持続するものと考えられる。うつ病及びある種の他の精神疾患において、自殺はよく知られたリスクであり、これらの疾患自体が自殺の最も強い予測因子である。しかしある種の患者においては、治療早期のうつ症状の悪化や自殺関連事象の発現に抗うつ薬が関与している可能性について長い間懸念されてきた。抗うつ薬（選択的セロトニン取り込み阻害薬及びその他の薬剤）の短期プラセボ対照試験の統合解析において、これらの薬剤が、大うつ病性障害及び他の精神疾患に罹患している小児、青少年及び若年成人（18～24歳）における自殺念慮や自殺行動（自殺関連事象）のリスクを上昇させることが判明した。これらの短期臨床試験において、25歳以上の成人では、プラセボと比べて自殺関連事象リスクの上昇は認められず、65歳以上の成人ではプラセボよりもリスクが減少した。

大うつ病性障害、強迫性障害及び他の精神疾患に罹患している小児及び青少年を対象としたプラセボ対照試験の統合解析には、4,400例を超える9種の抗うつ薬の短期臨床試験計24試験が含まれていた。また、大うつ病性障害及び他の精神疾患に罹患している成人を対象としたプラセボ対照試験の統合解析には、77,000例を超える11種の抗うつ薬の短期（試験期間の中間値2ヶ月）臨床試験計295試験が含まれていた。薬剤により自殺関連事象のリスクにかなり変動があったが、検討対象となったほとんどすべての薬剤で、若年患者においてリスクの増加傾向が認められた。適応症によって自殺関連事象の絶対リスクに差があり、大うつ病性障害で最も高かった。しかし、年齢層及び適応症によるリスク差（薬剤対プラセボ）については比較的安定していた。このリスク差（投与患者1,000例あたりの自殺関連事象を発現した患者数に関する薬剤とプラセボの差）を表4に示す。

表 4 :

年齢層	投与患者 1,000 例あたりの自殺関連事象を発現した患者数に関する薬剤とプラセボの差
	プラセボに対する増加数
18 歳未満	14 例増加
18～24 歳	5 例増加
	プラセボに対する減少数
25～64 歳	1 例減少
65 歳以上	6 例減少

小児の試験ではいずれにおいても自殺例はなかった。成人の試験で自殺例はあったが、自殺に対する薬剤の影響について結論付けるのに十分な例数には達しなかった。

この自殺関連事象のリスクが数ヶ月を超える長期使用にまで及ぶか否かは不明である。しかし、うつ病に罹患している成人を対象としたプラセボ対照維持療法試験から、抗うつ薬の使用によりうつ病の再発を遅延させる可能性を示す十分なエビデンスが得られている。

適応症にかかわらず、抗うつ薬を投与されているすべての患者に関して、特に一連の薬物投与開始から数ヶ月間又は増量、減量にかかわらず投与量を変更する際には、適切にモニターし、臨床症状の悪化、自殺関連事象並びに普段と異なる行動の変化について十分に観察すること。

大うつ病性障害だけでなく、他の適応症（精神疾患、非精神疾患とも）に対して抗うつ薬を投与されている成人及び小児患者において、不安、激越、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁、躁病などの症状が報告されている。これらの症状の発現とうつ症状の悪化及び/又は自殺衝動の発現との因果関係は確立されていないが、これらの症状が自殺関連事象発現の前駆症状となる可能性が懸念されている。

うつ症状が持続的に悪化している患者、自殺関連事象を発現している患者、うつ症状の悪化や自殺関連事象の前駆症状となる可能性のある症状を発現している患者において、特にこれらの症状が重く、突発的で、通常症状の一部ではない場合、薬剤中止の可能性も含めて治療計画の変更を考慮すること。

大うつ病性障害又は他の適応症（精神疾患，非精神疾患とも）に対して抗うつ薬を投与されている患者の家族や介護者には，自殺関連事象の発現だけでなく，激越，易刺激性，普段と異なる行動の変化や，その他上記の症状発現についてモニターする必要があることを熟知させ，そのような症状が発現した場合には直ちに医療関係者に報告するよう指導すること。このモニターには家族や介護者による日々の観察も含まれる。過量投与のリスクを低下させるため，適切な管理とともに，ABILIFYを処方する際は最小限に留めること。

双極性障害患者のスクリーニング：大うつ病性障害エピソードは双極性障害の初期症状である可能性がある。抗うつ薬でそのようなエピソードを治療した場合，双極性障害のリスクのある患者では混合性/躁病エピソードが起りやすくなるおそれがあると一般的に信じられている（比較対照試験において確立されたわけではないが）。上記のどのような症状がこの転換を起すかは不明である。しかし抗うつ薬の投与を開始する前には，双極性障害のリスクがあるか否かを判断するため，うつ症状を呈する患者を適切にスクリーニングすること；このスクリーニングには，自殺，双極性障害及びうつ病の家族歴を含む精神疾患の詳細な既往歴が含まれる。

ABILIFYは小児のうつ病治療に対する使用は承認されていないことに留意すること。

5.3 悪性症候群（NMS）

アリピプラゾールを含む抗精神病薬の投与に伴い，悪性症候群（NMS）と呼ばれることもある致死的な恐れのある複合症状が発現する恐れがある。世界の臨床データベースでは，アリピプラゾール投与中にNMSを発現した稀な例がある。NMSの臨床症状としては，過高熱，筋強剛，精神症状の変化及び自律神経失調（脈拍又は血圧の変動，頻脈，発汗及び不整脈）がある。さらにCPKの上昇，ミオグロビン尿症（横紋筋融解症）及び急性腎不全が発現することもある。

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

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

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

5.4 遅発性ジスキネジア

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

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

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

これらのことを勘案して、遅発性ジスキネジアの発現を最低限に抑えるような方法でABILIFYを処方すること。一般的に抗精神病薬の長期投与は（1）過去に抗精神病薬が奏効し、かつ（2）同等の効果を有し副作用の少ない代替治療がないか適切でない慢性疾患に罹っている患者に限定すること。長期投与を要する患者には、満足すべき臨床効果が得られる最低用量及び最短治療期間を模索し、継続投与の必要性を定期的に再評価すること。

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

5.5 代謝の変化

非定型抗精神病薬の投与により高血糖及び糖尿病，脂質異常症並びに体重増加を含む代謝の変化が発現するおそれがある。このクラスの薬剤はいずれも何らかの代謝の変化を引き起こすことが示されているが，各薬剤にはそれぞれ特有のリスクプロファイルがある。

高血糖及び糖尿病

非定型抗精神病薬投与の患者において高血糖の症例報告があり，一部には，ケトアシドーシス，高浸透圧性昏睡を伴う顕著な症例又は死亡にいたる症例も報告されている。ABILIFYを投与された患者において高血糖が報告されている [副作用 (6.2, 6.3) 参照]。統合失調症患者においては糖尿病の発現リスクが増加している可能性があること，そして一般人口における糖尿病の発現率が上昇していることより，非定型抗精神病薬使用とグルコース値異常との関係の判定は複雑である。こうした事情から，非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていない。しかし，複数の疫学的調査では，非定型抗精神病薬の投与患者において，高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されている。これらの調査の実施時にABILIFYは販売されておらず，ABILIFYがこのリスク上昇に関連するかは不明である。非定型抗精神病薬の投与患者における高血糖に関連する有害事象が発現する正確なリスク評価は得られていない。

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

成人

主に，統合失調症又は双極性障害を有する成人患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験13試験の解析において，アリピプラゾールを投与された患者の空腹時血糖値の平均変化量（+4.4 mg/dL；曝露期間の中央値25日；1057例）に，プラセボを投与された患者（+2.5 mg/dL；曝露期

間の中央値22日；799例）と比べて有意な差はみられなかった。ベースライン時の空腹時血糖値が正常値又は境界域で、投与後に高値を示したアリピプラゾール群（曝露期間の中央値25日）及びプラセボ群（曝露期間の中央値22日）の患者の割合を表5に示す。

表5：成人患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験における空腹時血糖値の変化

空腹時 血糖値	ベースラインからのカテゴリ ー変化（1回以上）	投与群	n/N	%
		正常値から高値 (100 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	アリピプラゾール	31/822
		プラセボ	22/605	3.6
境界域から高値 (100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上 に変化)		アリピプラゾール	31/76	17.6
		プラセボ	13/142	9.2

投与24週目において、アリピプラゾールを投与された患者とプラセボを投与された患者との間に空腹時血糖値の平均変化量に有意差は認められなかった [それぞれ+2.2 mg/dL (42例) 及び +9.6 mg/dL (28例)]。

大うつ病性障害患者に補助療法としてアリピプラゾールを投与した患者における空腹時血糖値の平均変化量 (+0.7 mg/dL；曝露期間の中央値42日；241例) に、プラセボを投与した患者 (+0.8 mg/dL；曝露期間の中央値42日；246例) と比べて有意差は認められなかった。大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験2試験（曝露期間の中央値42日）において、空腹時血糖値の変化を示した成人患者の割合を表6に示す。

表 6 : 大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験における空腹時血糖値の変化

	ベースラインからのカテゴリ		n/N	%
	一変化 (1 回以上)	投与群		
空腹時 血糖値	正常値から高値	アリピプラゾール	2/201	1.0
	(100 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	2/204	1.0
	境界域から高値	アリピプラゾール	4/34	11.8
	(100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	3/37	8.1

小児及び青少年患者

統合失調症の青少年患者（13～17歳）及び双極性障害の小児患者（10～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験の解析において、アリピプラゾールを投与された患者の空腹時血糖値の平均変化量（+4.8 mg/dL；曝露期間の中央値43日；259例）に、プラセボを投与された患者（+1.7 mg/dL；曝露期間の中央値42日；123例）と比べて有意な差は認められなかった。

自閉性障害による興奮性を有する小児及び青少年患者（6～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値56日）の解析において、アリピプラゾールを投与された患者（-0.2 mg/dL；83例）とプラセボを投与された患者（-0.6 mg/dL；33例）との間で空腹時血糖値の平均変化量に有意差は認められなかった。統合失調症の青少年及び双極性障害の小児を対象とした試験の集計（曝露期間の中央値42～43日）並びに自閉性障害による興奮性を有する小児患者（6～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値56日）における、空腹時血糖値の変化を示した患者の割合を表7に示す。

表7：小児及び青少年患者を対象としたプラセボ対照試験における空腹時血糖値の変化

ベースラインからのカテゴリー変化（1回以上）	適応症	投与群	n/N	%
空腹時血糖値 正常値から高値 (100 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	統合失調症及び双極性 障害（集計）	アリピプラゾール	2/236	0.8
		プラセボ	2/110	1.8
空腹時血糖値 境界域から高値 (100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	自閉性障害による興奮 性	アリピプラゾール	0/73	0
		プラセボ	0/32	0
空腹時血糖値 境界域から高値 (100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	統合失調症及び双極性 障害（集計）	アリピプラゾール	1/22	4.5
		プラセボ	0/12	0
空腹時血糖値 境界域から高値 (100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	自閉性障害による興奮 性	アリピプラゾール	0/9	0
		プラセボ	0/1	0

統合失調症の青少年患者及び双極性障害の小児患者を対象とした試験（集計）において、アリピプラゾールを投与された患者における投与12週目の空腹時血糖値の平均変化量に、プラセボを投与された患者と比べて有意な差は認められなかった [それぞれ+2.4 mg/dL (81例) 及び+0.1 mg/dL (15例)]。

脂質異常症

非定型抗精神病薬を投与されている患者で脂質の好ましくない変動が認められている。

空腹時/非空腹時総コレステロール、空腹時トリグリセリド、空腹時LDL、及び空腹時/非空腹時HDLが正常値から臨床上問題となる値に変化した患者の割合について、アリピプラゾール群とプラセボ群との間に有意な差はみられなかった。患者数が少ないため、曝露期間が12又は24週間以上の患者の解析には限界があった。

成人

主に統合失調症及び双極性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験の集計結果から、総コレステロール（17試験の集計；曝露期間の中央値21～25日）、空腹時トリグリセリド（8試験の集計；曝露期間の中央値42日）、空腹時LDLコレステロール（8試験の集計；曝露期間の中央値39～45日、ベースライン時の空腹時LDL値が正常で曝露期間の中央値が24日であったプラセボ投与患者を除く）、HDLコレステロール（9試験の集計；曝露期間の中央値40～42日）の値が変化した患者の割合を表8に示す。

表 8 : 成人を対象としたプラセボ対照単剤療法試験における血中脂質パラメーターの変化

	投与群	n/N	%
総コレステロール	アリピプラゾール	34/1357	2.5
正常値から高値 (200 mg/dL 未満から 240 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	27/973	2.8
空腹時トリグリセリド	アリピプラゾール	40/539	7.4
正常値から高値 (150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	30/431	7.0
空腹時 LDL コレステロール	アリピプラゾール	2/332	0.6
正常値から高値 (100 mg/dL 未満から 160 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	2/268	0.7
HDL コレステロール	アリピプラゾール	121/1066	11.4
正常値から低値 (40 mg/dL 以上から 40 mg/dL 未満に変化)	プラセボ	99/794	12.5

成人を対象とした単剤療法試験で、投与12及び24週目に総コレステロール(空腹時/非空腹時)、空腹時トリグリセリド、及び空腹時LDLコレステロールが正常値から高値へと変化した患者の割合は、アリピプラゾール群とプラセボ群の間で同様であった。それぞれ、12週目では総コレステロール(空腹時/非空腹時) : 1/71 (1.4%) 対3/74 (4.1%)、空腹時トリグリセリド : 8/62 (12.9%) 対5/37 (13.5%)、空腹時LDLコレステロール : 0/34 (0%) 対1/25 (4.0%)、24週目では総コレステロール(空腹時/非空腹時) : 1/42 (2.4%) 対3/37 (8.1%)、空腹時トリグリセリド : 5/34 (14.7%) 対5/20 (25%)、空腹時LDLコレステロール : 0/22 (0%) 対1/18 (5.6%) であった。

大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験2試験(曝露期間の中央値42日)において、総コレステロール(空腹時/非空腹時)、空腹時トリグリセリド、空腹時LDLコレステロール及びHDLコレステロールが変化した患者の割合を表9に示す。

表 9 : 大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験における血中脂質パラメーターの変化

	投与群	n/N	%
総コレステロール	アリピプラゾール	3/139	2.2
正常値から高値 (200 mg/dL 未満から 240 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	7/135	5.2
空腹時トリグリセリド	アリピプラゾール	14/145	9.7
正常値から高値 (150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	6/147	4.1
空腹時 LDL コレステロール	アリピプラゾール	0/54	0
正常値から高値 (100 mg/dL 未満から 160 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	0/73	0
HDL コレステロール	アリピプラゾール	17/318	5.3
正常値から低値 (40 mg/dL 以上から 40 mg/dL 未満に変化)	プラセボ	10/286	3.5

小児及び青少年患者

総コレステロール及びHDLコレステロール（プラセボ対照試験2試験の集計；曝露期間の中央値42～43日）、空腹時トリグリセリド（プラセボ対照試験2試験の集計；曝露期間の中央値42～44日）の値が変化した統合失調症の青少年患者（13～17歳）及び双極性障害の小児患者（10～17歳）の割合を表10に示す。

表 10: 小児及び青少年患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験における血中脂質パラメーターの変化

	投与群	n/N	%
総コレステロール	アリピプラゾール	3/220	1.4
正常値から高値 (170 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	0/116	0
空腹時トリグリセリド	アリピプラゾール	7/187	3.7
正常値から高値 (150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	4/85	4.7
HDL コレステロール	アリピプラゾール	27/236	11.4
正常値から低値 (40 mg/dL 以上から 40 mg/dL 未満に変化)	プラセボ	22/109	20.2

統合失調症の青少年患者及び双極性障害の小児患者を対象とした単剤療法試験で、投与12及び24週目に総コレステロール（空腹時/非空腹時）及び空腹時トリグリセリドが正常値から高値へと変化した患者の割合は、アリピプラゾール群とプラセボ群の間で同様であった。それぞれ、12週目では総コレステロール（空腹時/非空腹時）：0/57（0%）対0/15（0%），空腹時トリグリセリド：2/72（2.8%）対1/14（7.1%），24週目では総コレステロール（空腹時/非空腹時）：0/36（0%）対0/12（0%），空腹時トリグリセリド：1/47（2.1%）対1/10（10.0%）であった。

自閉性障害による興奮性を有する小児患者（6～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験において、総コレステロール（空腹時/非空腹時），空腹時トリグリセリド（曝露期間の中央値56日），HDLコレステロール（曝露期間の中央値55～56日）の値が変化した患者の割合を表11に示す。

表 11: 自閉性障害の小児患者を対象としたプラセボ対照試験における血中脂質パラメーターの変化

	投与群	n/N	%
総コレステロール	アリピプラゾール	1/95	1.1
正常値から高値 (170 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	0/34	0
空腹時トリグリセリド	アリピプラゾール	0/75	0
正常値から高値 (150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	0/30	0
HDL コレステロール	アリピプラゾール	9/107	8.4
正常値から低値 (40 mg/dL 以上から 40 mg/dL 未満に変化)	プラセボ	5/49	10.2

体重増加

非定型抗精神病薬の使用による体重増加が認められている。体重推移の観察を行うことを推奨する。

成人

主に統合失調症及び双極性障害の患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験13試験（曝露期間の中央値21～25日）の集計結果から、アリピプラゾールを投与された患者における体重の平均変化量は+0.3 kg（1673例）であったのに対し、プラセボ群では-0.1 kg（1100例）であった。投与24週目では、アリピプラゾールを投与された患者における体重のベースラインからの平均変化量は-1.5 kg（73例）であったのに対し、プラセボ群では-0.2 kg（46例）であった。

抗うつ薬にアリピプラゾールを補助的に投与する試験において、最初の8週間は抗うつ薬を投与し、その後の6週間は、抗うつ薬を継続しながらアリピプラゾール又はプラセボを追加投与した。アリピプラゾール補助療法群の体重の平均変化量は+1.7 kg（347例）であったのに対し、プラセボ補助療法群では+0.4 kg（330例）であった。

体重が7%以上増加した成人患者の割合を適応症ごとに表12に示す。

表 12：プラセボ対照試験における7%以上の体重増加を示した成人患者の割合

	適応症	投与群	N	例数
				n (%)
7%以上の体重増加	統合失調症 ^a	アリピプラゾール	852	69 (8.1)
		プラセボ	379	12 (3.2)
	双極性躁病 ^b	アリピプラゾール	719	16 (2.2)
		プラセボ	598	16 (2.7)
	大うつ病性障害 (補助療法) ^c	アリピプラゾール	347	18 (5.2)
		プラセボ	330	2 (0.6)

a 4～6 週間 b 3 週間 c 6 週間

小児及び青少年患者

統合失調症の青少年患者（13～17歳）及び双極性障害の小児患者（10～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値42～43日）の解析で、アリピプラゾールを投与された患者における体重の平均変化量は+1.6 kg（381例）であったのに対し、プラセボを投与された患者では+0.3 kg（187例）であった。投与24週目において、アリピプラゾールを投与された患者における体重のベースラインからの平均変化量は+5.8 kg（62例）であったのに対し、プラセボを投与された患者では+1.4 kg（13例）であった。

自閉性障害による興奮性を有する患者（6～17歳）を対象とした短期プラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値56日）では、アリピプラゾールを投与された患者における体重の平均変化量は+1.6 kg（209例）であったのに対し、プラセボを投与された患者では+0.4 kg（98例）であった。

体重が7%以上増加した小児及び青少年患者の割合を適応症ごとに表13に示す。

表 13 : 小児及び青少年患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験における 7%以上の体重増加を示した患者の割合

	適応症	投与群	N	例数
				n (%)
7%以上の体重増加	統合失調症及び双極性躁病（集計） ^a	アリピプラゾール	381	20 (5.2)
		プラセボ	187	3 (1.6)
	自閉性障害による興奮性 ^b	アリピプラゾール	209	55 (26.3)
		プラセボ	98	7 (7.1)

^a 4～6 週間 ^b 8 週間

統合失調症の青少年患者（13～17歳）及び双極性障害の小児患者（10～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験からの患者を登録した非盲検試験において、73.2%の患者（238/325）が26週間のABILIFY投与を終了した。投与26週間目に、32.8%の患者に7%以上の体重増加が認められた（通常の成長に対しての補正なし）。通常の成長による増加について補正するため、zスコアを求め（標準偏差 [SD] で測定）、小児患者及び青少年の自然な成長について、年齢及び性別が一致した集団の標準値と比較して標準化した。zスコアの変化が0.5 SD未満の場合、臨床的に意義がないとみなした。投与26週間目のzスコアの平均変化は0.09 SDであった。

自閉性障害による興奮性を有する患者（6～17歳）を対象とした短期プラセボ対照試験2試験からの患者及び新規の患者を登録した非盲検試験では、60.3%の患者（199/330）が1年間のABILIFY投与を終了した。9ヶ月を超える投与を受けた患者における体重のzスコアの平均変化は0.26 SDであった。

いずれの適応症においても、小児患者に投与する際は、体重増加を観察し、通常の成長に伴う増加を考慮して評価すること。

5.6 起立性低血圧

アリピプラゾールは、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト作用により起立性低血圧を起こす可能性がある。短期プラセボ対照試験における起立性低血圧に関連した事象の発現率は、ABILIFYを経口投与された成人患者を対象とした試験（2,467例）では、起立性低血圧（アリピプラゾール1%、プラセボ0.3%）；体位性めまい（アリピプラゾール0.5%、プラセボ0.3%）；及び失神（アリピプラゾール0.5%、プラセボ0.4%）、ABILIFYを経口投与された小児患者（6～17歳）を対象とした試験（611例）では、起立性低血圧（アリピプラゾール0.5%、プラセボ0%）；

体位性めまい（アリピプラゾール0.3%，プラセボ0%）；及び失神（アリピプラゾール0.2%，プラセボ0%）， ABILIFYの注射剤を投与された成人患者を対象とした試験（501例）では，起立性低血圧（アリピプラゾール 0.6%，プラセボ 0%）；体位性めまい（アリピプラゾール0.2%，プラセボ0.5%）；及び失神（アリピプラゾール0.4%，プラセボ0%）であった。

臨床的に意味のある起立性血圧低下（立位と仰臥位の値を比較した際，心拍数25以上の増加を伴って収縮期血圧が20 mmHg以上低下した場合と定義）の発現率に，アリピプラゾールとプラセボで統計学的に有意な差はなかった（経口アリピプラゾールの成人対象試験：アリピプラゾール4%，プラセボ2%，経口アリピプラゾールの小児（6～17歳）対象試験：アリピプラゾール0.2%，プラセボ1%，アリピゾール注射剤の成人対象試験：アリピプラゾール3%，プラセボ2%）。

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

アリピプラゾール注射剤による治療に加え，ベンゾジアゼピンの非経口投与が必要と考えられる患者においては，過度の鎮静及び起立性低血圧の発現がないかモニターすること [薬物相互作用 (7.3) 参照]。

5.7 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

薬効群共通の作用 (Class Effect)：臨床試験及び市販後経験より， ABILIFYを含む抗精神病薬投与との時間的関連性のある白血球減少症/好中球減少症が報告されており，無顆粒球症も報告されている。

白血球減少症/好中球減少症の危険因子と考えられるものとして，投与前からの白血球数減少と薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往がある。臨床的に意義のある白血球数減少又は薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往のある患者に関しては，治療開始数ヵ月間は頻繁に全血球数を測定し，他の要因も無く，臨床的に意義のある白血球数減少の最初の徴候がみられた場合には， ABILIFYの服用中止を考慮すべきである。

臨床的に意義のある好中球減少症を伴う患者に関しては，発熱や他の感染の症状や徴候について慎重に観察し，その様な症状や徴候が発現した場合には直ちに治療を開始すべきである。また，重度の好中球減少症（好中球絶対数：1000/mm³未満）を伴う患者に関しては， ABILIFYの

服用を中止し、白血球数が回復するまで追跡すること。

5.8 発作/痙攣

短期プラセボ対照試験において、アリピプラゾールを経口投与された成人患者の0.1% (3/2,467) に、小児患者 (6~17歳) の0.2% (1/611) に、また、アリピゾール注射剤を投与された成人患者の0.2% (1/501) に、発作/痙攣が発現した。

他の抗精神病薬と同様、発作の既往のある患者又は発作の閾値を低下させるような状態、例えばアルツハイマー型認知症の患者には慎重に投与すること。65歳以上の患者は痙攣の閾値を低下させるような状態に陥りやすい可能性がある。

5.9 認知・運動障害の可能性

ABILIFYは他の抗精神病薬と同様、判断、思考又は運動能力を損なう可能性がある。例えば、短期プラセボ対照試験において、以下の通り傾眠（鎮静を含む）が報告されている。ABILIFYを経口投与された成人患者 (2,467例) ;アリピプラゾール11%, プラセボ6%, ABILIFYを経口投与された小児患者 (6~17歳) (611例) ;アリピプラゾール24%, プラセボ6%, ABILIFY注射剤を投与された成人患者 (501例) ;アリピプラゾール9%, プラセボ6%。経口ABILIFYの短期プラセボ対照試験において、成人患者の0.3% (8/2,467) 及び小児患者 (6~17歳) の3% (15/611) が、傾眠（鎮静を含む）により試験を中止したが、ABILIFY注射剤を投与した成人患者には、傾眠（鎮静を含む）により試験中止となった患者はなかった。

傾眠（鎮静を含む）の発現率の上昇はプラセボに比べあまり大きくないが、ABILIFY治療の影響がないことが確認できるまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作をしないよう患者に注意すること。

5.10 体温調節

抗精神病薬の投与により深部体温低下能が障害されるため、例えば激しい運動、高温曝露、抗コリン作用をもつ薬剤の併用、脱水状態など深部体温を上昇させるような状況に陥る恐れのある患者にアリピプラゾールを処方する場合は適切な管理を行うよう指導する [副作用 (6.3) 参照]。

5.11 自殺

精神病患者、双極性障害患者及び大うつ病性障害患者は自殺企図の恐れがあるので、リスクの高い患者については投与中十分に観察を行うこと。過量投与のリスクを低下させるため、適切な管理とともに、ABILIFYを処方する際は最小限に留めること [副作用 (6.2, 6.3) 参照]。

大うつ病性障害の補助療法としてアリピプラゾールを投与する、6週間のプラセボ対照試験2試験において、自殺念慮及び自殺企図の発現率は、アリピプラゾールで0% (0/371)、プラセボで0.5% (2/366) であった。

5.12 嚥下障害

ABILIFYを含む抗精神病薬の投与により食道の運動障害や誤嚥が発現する。高齢患者、特に進行したアルツハイマー型認知症患者の病因・死因として、嚥下性肺炎が多い。嚥下性肺炎のリスクのある患者には、アリピプラゾールや他の抗精神病薬は慎重に用いること [警告及び使用上の注意 (5.1) 及び副作用 (6.3) 参照]。

5.13 合併症のある患者への使用

特定の全身性疾患を合併している患者に対するABILIFYの臨床経験は限られたものである [特定の集団への投与 (8.6, 8.7) 参照]。

ABILIFYは心筋梗塞や不安定な心疾患に最近罹患したことのある患者において十分に検討又は投与されていない。これらの疾患と診断された患者は市販前臨床試験からは除外された [警告及び使用上の注意 (5.1, 5.6) 参照]。

6 副作用

6.1 副作用の概要

以下の項目については、添付文書中の他の項に詳細を記載している。

•認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者への投与 [枠組みの警告及び警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]

- うつ病の臨床症状の悪化と自殺リスク [枠組みの警告及び警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- 悪性症候群 (NMS) [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- 遅発性ジスキネジア [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- 代謝の変化 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- 起立性低血圧 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]
- 発作/痙攣 [警告及び使用上の注意 (5.8) 参照]
- 認知・運動障害の可能性 [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]
- 体温調整 [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]
- 自殺 [警告及び使用上の注意 (5.11) 参照]
- 嚥下障害 [警告及び使用上の注意 (5.12) 参照]
- 合併症のある患者への使用 [警告及び使用上の注意 (5.13) 参照]

成人を対象とした臨床試験で最も発現頻度が高かった副作用（発現率10%以上）は、悪心、嘔吐、便秘、頭痛、めまい、アカシジア、不安、不眠症及び落ち着きのなさであった。

小児を対象とした臨床試験において、最も発現頻度が高かった副作用（発現率10%以上）は、傾眠、頭痛、嘔吐、錐体外路障害、疲労、食欲亢進、不眠症、悪心、鼻咽頭炎及び体重増加であった。

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病及びアルコール症に対する反復投与臨床試験に参加した 13,543 例の成人患者、経口アリピプラゾール

への曝露としては約 7,619 患者年，及びアリピプラゾール注射剤を投与された 749 例の患者においてアリピプラゾールの安全性が評価された。アリピプラゾールを 180 日以上及び 1 年以上経口投与された患者は，それぞれ計 3,390 例及び 1,933 例であった。

統合失調症，双極性躁病及び自閉性障害に対する反復投与臨床試験に参加した 920 例の患者（6～17 歳），経口アリピプラゾールへの曝露としては約 517 患者年，においてアリピプラゾールの安全性が評価された。アリピプラゾールを 180 日以上及び 1 年以上経口投与された小児患者は，それぞれ計 465 例及び 117 例であった。

アリピプラゾール投与の状況及び期間（単剤療法及び抗うつ薬又は気分安定薬の補助療法）として，二重盲検，対照及び非対照非盲検試験，入院患者及び外来患者を対象とした試験，固定用量及び漸増用量での試験，短期及び長期試験でのデータが含まれる（カテゴリーの重複あり）。

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

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

この章では，副作用について報告する。これらは，入手可能な有害事象情報の総合評価に基づいて，ABILIFY の使用と関連があると合理的に判断される有害事象（副作用）である。ABILIFY との因果関係は，個々の症例において確定できない場合が多い。

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

6.2 臨床試験における知見

統合失調症の成人患者

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

投与中止に至った副作用

全体として、アリピプラゾール群（7%）とプラセボ群（9%）の間で、副作用により投与を中止した割合にほとんど差はなかった。また、中止に至った副作用のタイプも、アリピプラゾール群とプラセボ群の間で類似していた。

比較的良好に観察された副作用

統合失調症患者においてアリピプラゾールの使用に伴い比較的良好に観察された唯一の副作用（発現率が5%以上で、アリピプラゾール群での発現率がプラセボ群での発現率の2倍以上）は、アカシジアであった（アリピプラゾール8%、プラセボ4%）。

双極性躁病の成人患者

単剤療法

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

投与中止に至った副作用

全体として、双極性躁病患者において、アリピプラゾール群（11%）とプラセボ群（10%）の間で副作用により中止した割合にほとんど差はなかった。また、中止に至った副作用のタイプも、アリピプラゾール群とプラセボ群の間で類似していた。

比較的良好に観察された副作用

双極性躁病患者においてアリピプラゾールの使用に伴い比較的良好に観察された副作用（発現率が5%以上で、アリピプラゾール群での発現率がプラセボ群での発現率の2倍以上）を表14に示す。

表 14：双極性躁病成人患者を対象とした経口 ABILIFY 単剤療法短期プラセボ対照試験で比較的良好に観察された副作用

事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%）	
	アリピプラゾール (917 例)	プラセボ (753 例)
アカシジア	13	4
鎮静	8	3
落ち着きのなさ	6	3
振戦	6	3
錐体外路障害	5	2

成人患者において観察された発生頻度が低い副作用

統合失調症患者の急性期治療（6 週まで）と双極性躁病患者の急性期治療（3 週まで）において発現した副作用について、アリピプラゾール（2 mg/日以上）を投与した患者の 2%以上に発現し、プラセボを投与した患者よりも発現率の高かった副作用の発現率を、小数点以下を四捨五入して集計したものを表 15 に示す。

表 15：成人患者を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%） ^a	
	アリピプラゾール (1,843 例)	プラセボ (1,166 例)
眼障害		
霧視	3	1
胃腸障害		
悪心	15	11
便秘	11	7
嘔吐	11	6
消化不良	9	7
口内乾燥	5	4
歯痛	4	3
腹部不快感	3	2
胃不快感	3	2
全身系及び投与局所様態		

表 15： 成人患者を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における副作用

疲労	6	4
疼痛	3	2
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格硬直	4	3
四肢痛	4	2
筋痛	2	1
筋痙縮	2	1
神経系障害		
頭痛	27	23
浮動性めまい	10	7
アカシジア	10	4
鎮静	7	4
錐体外路障害	5	3
振戦	5	3
傾眠	5	3
精神障害		
激越	19	17
不眠症	18	13
不安	17	13
落ち着きのなさ	5	3
呼吸器系・胸郭及び縦隔障害		
咽喉頭疼痛	3	2
咳嗽	3	2

^a アリピプラゾールを経口投与した患者 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群での発現率と同等以下であった事象は除く

年齢、性別、人種によるサブグループ解析で副作用の発現率に明らかな差は認められなかった。

双極性躁病の成人患者の補助療法

下記の所見は、双極性障害を有する成人患者に、15 mg/日又は30 mg/日のアリピプラゾールをリチウム又はバルプロ酸の補助療法として投与したプラセボ対照試験に基づくものである。

投与中止に至った副作用

単剤治療でリチウム又はバルプロ酸のいずれかに忍容性があった患者において、副作用により中止となった割合は、アリピプラゾール補助療法群12%、プラセボ補助療法群6%であった。中止に至った最も発現頻度が高かった副作用は、アカシジア（アリピプラゾール補助療法群5%、プラセボ補助療法群1%）及び振戦（アリピプラゾール補助療法群2%、プラセボ補助療法群1%）であった。

比較的良好に観察された副作用

双極性躁病患者にアリピプラゾールをリチウム又はバルプロ酸に補助投与した場合に比較的良好に観察された副作用（発現率が5%以上で、アリピプラゾール補助療法群での発現率がプラセボ補助療法群での発現率の2倍以上）は、アカシジア、不眠症及び錐体外路障害であった。

双極性躁病の成人患者の補助療法において観察された発現頻度が低い副作用

急性期治療（6週まで）において発現した副作用について、アリピプラゾール（15 mg/日又は30 mg/日）をリチウム又はバルプロ酸に補助投与した患者の2%以上に発現し、プラセボとリチウム又はバルプロ酸を投与した患者よりも高い発現率を示した副作用の発現率を、小数点以下を四捨五入し、表16に示す。

表 16： 双極性障害の患者を対象とした短期プラセボ対照補助療法試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%） ^a	
	アリピプラゾール＋ リチウム又はバルプロ酸 (253例)	プラセボ＋ リチウム又はバルプロ酸 (130例)
	胃腸障害	
悪心	8	5
嘔吐	4	0
流涎過多	4	2
口内乾燥	2	1
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	3	2
臨床検査		

表 16： 双極性障害の患者を対象とした短期プラセボ対照補助療法試験における副作用

体重増加	2	1
神経系障害		
アカシジア	19	5
振戦	9	6
錐体外路障害	5	1
浮動性めまい	4	1
鎮静	4	2
精神織障害		
不眠症	8	4
不安	4	1
落ち着きのなさ	2	1

a アリピプラゾールを経口投与した患者の 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群の発現率と同等以下であった事象は除く

統合失調症の小児患者（13～17歳）

下記の所見は、2～30 mg/日のアリピプラゾールを経口投与した6週間のプラセボ対照試験に基づくものである。

投与中止に至った副作用

小児患者（13～17歳）で、副作用により投与中止となった割合は、アリピプラゾール群 5%、プラセボ群 2%であった。

比較的良好に観察された副作用

統合失調症の青少年患者において、アリピプラゾールの使用に伴い比較的良好に観察された副作用（発現率が 5%以上で、アリピプラゾール群での発現率がプラセボ群での発現率の 2 倍以上）は、錐体外路障害、傾眠及び振戦であった。

双極性躁病の小児患者（10～17歳）

下記の所見は、10 mg/日又は30 mg/日のアリピプラゾールを経口投与した4週間のプラセボ対照

試験に基づくものである。

投与中止に至った副作用

小児患者（10～17歳）で、副作用により投与中止となった割合は、アリピプラゾール群 7%、プラセボ群 2%であった。

比較的良好に観察された副作用

双極性躁病の小児患者において、アリピプラゾールの使用に伴い比較的良好に観察された副作用（発現率が5%以上で、アリピプラゾール群での発現率がプラセボ群での発現率の2倍以上）を、表 17 に示す。

表 17： 双極性躁病の小児患者（10～17歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における比較的良好に観察された副作用

事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%）	
	アリピプラゾール （197例）	プラセボ （97例）
傾眠	23	3
錐体外路障害	20	3
疲労	11	4
悪心	11	4
アカシジア	10	2
霧視	8	0
流涎過多	6	0
浮動性めまい	5	1

自閉性障害の小児患者（6～17歳）

下記の所見は、2～15 mg/日のアリピプラゾールを経口投与した8週間のプラセボ対照2試験に基づくものである。

投与中止に至った副作用

小児患者（6～17歳）で、副作用により投与中止となった割合は、アリピプラゾール群 10%、プラセボ群 8%であった。

比較的良好に観察された副作用

自閉性障害の小児患者において、アリピプラゾールの使用に伴い比較的良好に観察された副作用（発現率が5%以上で、アリピプラゾール群での発現率がプラセボ群での発現率の2倍以上）を、表 18 に示す。

表 18：自閉性障害の小児患者（6～17歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における比較的良好に観察された副作用

事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%）	
	アリピプラゾール (212 例)	プラセボ (101 例)
鎮静	21	4
疲労	17	2
嘔吐	14	7
傾眠	10	4
振戦	10	0
発熱	9	1
よだれ	9	0
食欲減退	7	2
流涎過多	6	1
錐体外路障害	6	0
嗜眠	5	0

統合失調症、双極性躁病又は自閉性障害の小児患者（6～17歳）において観察された発現頻度が高くない副作用

急性期治療（統合失調症 6 週まで、双極性躁病 4 週まで及び自閉性障害 8 週まで）において発現した副作用について、アリピプラゾール（2 mg/日以上）を投与した小児患者の 1%以上に発現し、プラセボを投与した患者よりも高い発現率を示した副作用の発現率を、小数点以下を四捨五入し、表 19 に示す。

表 19： 小児患者（6～17 歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%） ^a	
	アリピプラゾール （611 例）	プラセボ （298 例）
眼の障害		
霧視	3	0
胃腸障害		
嘔吐	9	7
悪心	8	4
下痢	5	3
流涎過多	4	1
上腹部痛	3	2
便秘	3	2
口内乾燥	1	0
全身系及び投与局所様態		
疲労	10	2
発熱	5	1
易刺激性	1	0
口渇	1	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	6	3
臨床検査		
体重増加	2	1
代謝及び栄養障害		
食欲亢進	7	3
食欲減退	4	2
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	1	0
筋骨格硬直	1	0
神経系障害		
傾眠	16	4
錐体外路障害	14	2
頭痛	13	12
鎮静	8	1
アカシジア	6	1

表 19： 小児患者（6～17 歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における副作用

振戦	6	1
よだれ	4	0
浮動性めまい	3	1
嗜眠	2	0
ジストニー	1	0
ジスキネジー	1	0
過眠症	1	0
生殖系および乳房障害		
月経困難症*	2	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻漏	2	1
皮膚および皮下組織障害		
発疹	2	1

a アリピプラゾールを経口投与した小児患者の 1%以上に発現した副作用で、プラセボ群の発現率と同等以下であった事象は除く

* 性別により調整

大うつ病性障害の補助療法としてABILIFYを服用している成人患者

下記の所見は、大うつ病性障害患者に、2～20 mg/日のアリピプラゾールを抗うつ薬の補助療法として投与した2つのプラセボ対照試験の集計に基づくものである。

投与中止に至った副作用

副作用により投与中止となった割合は、アリピプラゾール補助療法群 6%、プラセボ補助療法群 2%であった。

比較的良好に観察された副作用

大うつ病性障害患者に補助療法としてアリピプラゾールを使用した場合に、比較的良好に観察された副作用（発現率が 5%以上で、アリピプラゾール群での発現率がプラセボ群での発現率の 2 倍以上）は、アカシジア、落ち着きのなさ、不眠、便秘、疲労及び霧視であった。

大うつ病性障害成人患者において観察されたが発現頻度が低い副作用

急性期治療（6週まで）において発現した副作用について、アリピプラゾール（2 mg/日以上）を補助療法として投与した患者の2%以上に発現し、プラセボを補助療法として投与した患者よりも高い発現率を示した副作用の発現率を、小数点以下を四捨五入して集計した結果を表 20 に示す。

表 20： 大うつ病性障害患者を対象としたアリピプラゾールの短期プラセボ対照補助療法的投与試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用 ^a が報告された患者の割合（%）	
	アリピプラゾール +抗うつ薬治療 (371 例)	プラセボ +抗うつ薬治療 (366 例)
眼障害		
霧視	6	1
胃腸障害		
便秘	5	2
全身系及び投与局所様態		
疲労	8	4
びくびく感	3	1
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	6	4
臨床検査		
体重増加	3	2
代謝及び栄養障害		
食欲亢進	3	2
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	4	3
筋痛	3	1
神経系障害		
アカシジア	25	4
傾眠	6	4
振戦	5	4
鎮静	4	2
浮動性めまい	4	2
注意力障害	3	1
錐体外路障害	2	0

表 20： 大うつ病性障害患者を対象としたアリピプラゾールの短期プラセボ対照補助療法的投与試験における副作用

精神障害		
落ち着きのなさ	12	2
不眠症	8	2

^a 補助療法としてアリピプラゾールを投与した患者の 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群での発現率と同等以下であった事象は除く

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越患者（筋肉内投与用注射液）

下記の所見は、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越の患者に5.25～15 mgのアリピプラゾール注射液を投与した3つのプラセボ対照試験の集計に基づくものである。

投与中止に至った副作用

全体として、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越の患者において、アリピプラゾール群(0.8%)とプラセボ群(0.5%)の間で副作用により投与を中止した割合にほとんど差はなかった。

比較的良好に観察された副作用

統合失調症及び双極性躁病に伴う激越の患者においてアリピプラゾール注射液の使用に伴い、比較的良好に観察された副作用（発現率が5%以上で、アリピプラゾール注射液群の発現率がプラセボ群の発現率の2倍以上）は、悪心であった。

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越の患者において、観察されたが発現頻度が低い副作用

急性期治療（24時間）において、アリピプラゾール注射液（5.25 mg/日以上）を投与した患者の2%以上に発現し、アリピプラゾール注射液群での発現率が、プラセボ群での発現率よりも高かった副作用の発現率を、小数点以下を四捨五入して集計した結果を表21に示す。

表 21 : ABILIFY 注射剤の短期プラセボ対照試験における副作用

器官別大分類 事象名 (基本語)	副作用 ^a が報告された患者の割合 (%)	
	アリピプラゾール (501 例)	プラセボ (220 例)
心臓障害		
頻脈	2	<1
胃腸障害		
悪心	9	3
嘔吐	3	1
全身系及び投与局所様態		
疲労	2	1
神経系障害		
頭痛	12	7
浮動性めまい	8	5
傾眠	7	4
鎮静	3	2
アカシジア	2	0

^a アリピプラゾール注射剤 を投与した患者の 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群での発現率と同等以下であった事象は除く

用量依存性のある副作用

統合失調症

試験治療下での有害事象発現率について、統合失調症の成人患者を対象とした経口アリピプラゾールの種々固定用量 (2, 5, 10, 15, 20及び 30 mg/日) とプラセボを比較した4試験において、用量相関性を検討した。試験毎に層別化した解析で、用量相関性をもつ可能性のある副作用は傾眠 (鎮静含む) のみで、30 mgでのみ最も顕著であった (プラセボ群, 7.1%; 10 mg, 8.5%; 15 mg, 8.7%; 20 mg, 7.5%; 30 mg, 12.6%)。

統合失調症の小児患者 (13~17歳) を対象とした試験で、用量相関性をもつ可能性のある副作用で比較的良好に観察されたものは、錐体外路障害 (プラセボ群, 5.0%; 10 mg, 13.0%; 30 mg, 21.6%), 傾眠 (プラセボ群, 6.0%; 10 mg, 11.0%; 30 mg, 21.6%) 及び振戦 (プラセボ群, 2.0%; 10 mg, 2.0%; 30 mg, 11.8%) であった。

双極性躁病

双極性躁病の小児患者（10～17歳）を対象とした試験で、4週間で用量相関性をもつ可能性のある副作用で比較的好く観察されたものは、錐体外路障害（プラセボ群，3.1%；10 mg，12.2%；30 mg，27.3%），傾眠（プラセボ群，3.1%；10 mg，19.4%；30 mg，26.3%），アカシジア（プラセボ群，2.1%；10 mg，8.2%；30 mg，11.1%）及び流涎過多（プラセボ群，0%；10 mg，3.1%；30 mg，8.1%）の4つであった。

自閉性障害

自閉性障害の小児患者（6～17歳）を対象とした試験で、用量相関性をもつ可能性のある副作用で比較的好く観察されたものは、疲労（プラセボ群，0%；5 mg，3.8%；10 mg，22.0%；15 mg，18.5%）の1つであった。

錐体外路系症状

統合失調症

統合失調症の成人患者に対する短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、アリピプラゾール群で13%、プラセボ群で12%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール群で8%、プラセボ群で4%であった。統合失調症の小児患者（13～17歳）に対する、短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、アリピプラゾール群で25%、プラセボ群で7%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール群で9%、プラセボ群で6%であった。

これらの試験から客観的に集計されたデータは、Simpson Angus評価尺度（錐体外路系症状）、Barnesアカシジア評価尺度（アカシジア）及び異常不随意運動評価尺度（ジスキネジア）に基づいて集計された。統合失調症の成人患者に対する試験で客観的に集計されたデータは、Barnesアカシジア評価尺度（アリピプラゾール，0.08；プラセボ，-0.05）を除き、アリピプラゾールとプラセボで差はなかった。統合失調症の小児患者（13～17歳）対象試験で客観的に集計されたデータは、Simpson Angus 評価尺度（アリピプラゾール，0.24；プラセボ，-0.29）を除き、アリピプラゾールとプラセボで差はなかった。

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

双極性躁病

双極性躁病の成人患者に対する短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連の有害事象を除く、錐体外路系症状関連の有害事象の発現率は単剤療法のアリピプラゾール群で16%、プラセボ群で8%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率は単剤療法のアリピプラゾール群で13%、プラセボ群で4%であった。双極性躁病の患者における6週間のリチウム又はバルプロ酸のプラセボ対照補助療法試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、アリピプラゾール補助療法群で15%、プラセボ補助療法群で8%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール補助療法群で19%、プラセボ補助療法群で5%であった。双極性躁病の小児患者（10～17歳）に対する、短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、アリピプラゾール群で26%、プラセボ群で5%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール群で10%、プラセボ群で2%であった。

双極性躁病の成人患者のアリピプラゾール単剤療法試験におけるSimpson Angus 評価尺度及びBarnesアカシジア評価尺度では、アリピプラゾールとプラセボの間で、有意な差がみられた（アリピプラゾール, 0.50 ; プラセボ, -0.01及びアリピプラゾール, 0.21 ; プラセボ, -0.05）。異常不随意運動評価尺度においてはアリピプラゾールもプラセボも同様の変化であった。双極性躁病の患者のアリピプラゾールのリチウム又はバルプロ酸の補助療法試験におけるSimpson Angus評価尺度及びBarnesアカシジア評価尺度では、アリピプラゾール補助療法群とプラセボ補助療法群の間で、有意な差がみられた（アリピプラゾール, 0.73 ; プラセボ, 0.07及びアリピプラゾール, 0.30 ; プラセボ, 0.11）。異常不随意運動評価尺度においてはアリピプラゾール補助療法群もプラセボ補助療法群も同様の変化であった。双極性躁病の小児患者（10～17歳）に対する短期試験におけるSimpson Angus評価尺度では、アリピプラゾール投与群とプラセボ投与群の間で、有意な差がみられた（アリピプラゾール, 0.90 ; プラセボ, -0.05）。Barnesアカシジア評価尺度及び異常不随意運動評価尺度においてはアリピプラゾール投与群もプラセボ投与群も同様の変化であった。

大うつ病性障害

大うつ病性障害の短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、アリピプラゾール補助療法群で8%、プラセボ補助療法群で5%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール補助療法群で25%、プラセボ補助療法群で4%であった。

大うつ病性障害試験におけるSimpson Angus 評価尺度及びBarnesアカシジア評価尺度では、アリピプラゾール補助療法群とプラセボ補助療法群の間で、有意な差がみられた（アリピプラゾール, 0.31 ; プラセボ, 0.03及びアリピプラゾール, 0.22 ; プラセボ, 0.02）。異常不随意運動評価尺度においてはアリピプラゾール補助療法群もプラセボ補助療法群も同様の変化であった。

自閉性障害

自閉性障害の小児患者（6～17歳）を対象とした短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、アリピプラゾール投与群で18%、プラセボ投与群で2%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はアリピプラゾール投与群で3%、プラセボ投与群で9%であった。

自閉性障害の小児患者（6～17歳）を対象とした短期試験におけるSimpson Angus 評価尺度では、アリピプラゾール投与群とプラセボ投与群の間で、有意な差がみられた（アリピプラゾール, 0.1 ; プラセボ, -0.4）。Barnesアカシジア評価尺度及び異常不随意運動評価尺度においてはアリピプラゾール投与群もプラセボ投与群も同様の変化であった。

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越の短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、アリピプラゾール投与群で2%、プラセボ投与群で2%であり、また、アカシジア関連の有害事象の発現率は、アリピプラゾール投与群で2%、プラセボ投与群で 0%であった。全投与群で、Simpson Angus 評価尺度（錐体外路系症状）及びBarnesアカシジア評価尺度（アカシジア）に基づいて客観的に集計されたデータで、アリピプラゾールとプラセボで差はなかった。

ジストニー

薬効群共通の作用：ジストニー症状（持続的な異常筋収縮）は、治療開始2～3日の間に、感受性の高い人に発症する可能性がある。ジストニー症状には、時として咽喉絞扼感へ進行することもある頸部痙縮，嚥下困難，呼吸困難及び又は舌の突出がある。これらの症状は低用量でも発症する一方，第一世代の抗精神病薬の高力価，高用量において，発症頻度及び重症度がより高くなる。急性ジストニーの発症リスクは，男性及び若年層で上昇する。

臨床検査値異常

3～6週間の成人患者を対象としたプラセボ対照試験又は4～8週間の小児患者（6～17歳）を対象としたプラセボ対照試験の群間比較において，通常の血液生化学検査，血液学的検査，尿検査パラメーターで臨床的に問題となりうる変化について，アリピプラゾール群とプラセボ群で医学的に重要な差はなかった。同様に，成人患者又は小児患者において，血液生化学検査，血液学的検査あるいは尿検査値の変動による投与中止の割合もアリピプラゾールとプラセボで差はなかった。

心電図の変化

統合失調症，双極性躁病又は大うつ病性障害患者におけるプラセボ対照試験の集計結果を群間比較したところ，心電図パラメーターで重要と思われる変化を示した患者の割合に，経口アリピプラゾールとプラセボで有意な差はなかった。心拍数増加の中央値は，プラセボが増加しなかったのに対し，アリピプラゾールは2拍/分であった。

統合失調症患者又は双極性躁病に伴う激越を有する患者におけるプラセボ対照試験の集計結果では，標準12誘導心電図で，心電図パラメーターで重要と思われる変化を示した患者の割合に，アリピプラゾール注射剤とプラセボで有意な差はなかった。

臨床試験において認められた追加所見

長期二重盲検プラセボ対照試験における副作用

統合失調症患者を対象とした経口ABILIFYとプラセボを比較する26週間の二重盲検試験において報告された副作用は，振戦の発現率が高かったこと [ABILIFY群8% (12/153) に対しプラセ

ボ群2% (3/153)] を除き、短期プラセボ対照試験において報告された副作用とおおむね一致していた。振戦の大部分は軽度 (8/12が軽度, 4/12が中等度) で、投与初期 (9/12が49日以内) に発現しており、持続期間が限られていた (7/12が10日間以内)。振戦によってABILIFYの投与を中止した症例は少なかった (1%未満)。さらに長期 (52週) 実薬対照比較試験におけるABILIFY群の振戦発現率は5% (40/859) であった。また、双極性障害患者に対する単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法としての長期試験においても同様のプロフィールが認められた。

アリピプラゾールの市販前臨床試験において認められたその他の副作用

13,543例の成人患者のデータベースで、試験の相にかかわらず2 mg/日以上を経口アリピプラゾールを反復投与された患者により報告された副作用 (副作用 (6.1) の項で定義されたもの) を示すMedDRA用語のリストを以下に示す。比較的良好に観察される事象を除いた、副作用の可能性があると考えられる全ての事象について列挙している。また、医学的/臨床的に意義のある副作用、特に処方者にとって有用と思われる副作用又は薬理学的妥当性を有する副作用も含まれている。副作用 (6) の章で記載されている事象、あるいは警告及び使用上の注意 (5) 又は過量投与 (10) の章で検討された事象については除外している。記載されている事象は、アリピプラゾール投与中に発現した事象ではあるが、必ずしもアリピプラゾールにより惹起されたとはいえない。

事象をMedDRAで器官別に分類して頻度の高いものから下記の定義にしたがって列挙する: 100例中1例以上に発現 (このリストにはプラセボ対照試験の結果に記載されていないものを記す); 1000例中1例以上100例中1例未満に発現; 1000例中1例未満に発現。

成人患者 - 経口投与

血液及びリンパ系障害:

1000例中1例以上100例中1例未満 - 白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症

心臓障害:

1000例中1例以上100例中1例未満 - 徐脈, 動悸, 心肺不全, 心筋梗塞, 心肺停止, 房室ブロック, 期外収縮, 洞性頻脈, 心房細動, 狭心症, 心筋虚血; 1000例中1例未満 - 心房粗動, 上室性頻脈, 心室性頻脈

眼障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 羞明，複視，眼瞼浮腫，光視症

胃腸障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 胃食道逆流性疾患，舌腫脹，食道炎；1000例中1例未満 - 膵炎

全身系及び投与局所様態：

100例中1例以上 - 無力症，末梢性浮腫，易刺激性，胸痛；1000例中1例以上100例中1例未満 - 顔面浮腫，口渴，血管浮腫；1000例中1例未満 - 低体温

肝胆道系障害：

1000例中1例未満 - 肝炎，黄疸

免疫系障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 過敏症

傷害，中毒及び処置合併症：

1000例中1例以上 - 転倒；1000例中1例以上100例中1例未満 - 自傷；1000例中1例未満 - 熱射病

臨床検査：

100例中1例以上 - 体重減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加；1000例中1例以上100例中1例未満 - 肝酵素上昇，血中ブドウ糖増加，血中プロラクチン増加，血中尿素増加，心電図QT延長，血中クレアチニン増加，血中ビリルビン増加；1000例中1例未満 - 血中乳酸脱水素酵素増加，グリコヘモグロビン増加， γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加

代謝及び栄養障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 高脂血症，食欲不振，糖尿病（血中インスリン増加，炭水化物耐性低下，インスリン非依存性糖尿病，耐糖能障害，糖尿，尿中ブドウ糖，尿中ブドウ糖陽性を含む），高血糖，低カリウム血症，低ナトリウム血症，低血糖症，多飲症；1000例中1例未満 - 糖尿病性ケトアシドーシス

筋骨格系及び結合組織障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 筋固縮，筋力低下，筋緊張，運動性低下；1000例中1例未満

- 横紋筋融解

神経系傷害：

100例中1例以上 - 協調運動異常；1000例中1例以上100例中1例未満 - 会話障害，パーキンソンニズム，記憶障害，歯車様固縮，脳血管発作，運動低下，遅発性ジスキネジー，筋緊張低下，ミオクロオス，筋緊張亢進，無動（症），運動緩慢；1000例中1例未満 - 大発作痙攣，舞蹈病アテトーゼ

精神障害：

100例中1例以上 - 自殺念慮；1000例中1例以上100例中1例未満 - 攻撃性，リビドー消失，自殺企図，敵意，リビドー亢進，怒り，無オルガスム症，譫妄，故意の自傷行為，自殺既遂，チック，殺人念慮；1000例中1例未満 - カタトニー，睡眠時遊行症

腎及び尿路障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 尿閉，多尿，夜間頻尿

生殖系及び乳房障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 不規則月経，勃起不全，無月経，乳房痛；1000例中1例未満 - 女性化乳房，持続勃起症

呼吸器系，胸郭及び縦隔傷害：

100例中1例以上 - 鼻閉，呼吸困難，嚥下性肺炎

皮膚及び皮下組織障害：

100例中1例以上 - 発疹（紅斑性，剥脱性，全身性，黄斑，斑状丘疹状，丘疹性皮疹；ざ瘡様，アレルギー性，接触性，剥脱性，脂漏性皮膚炎，神経皮膚炎，薬疹を含む），多汗症；1000例中1例以上100例中1例未満 - そう痒症，光線過敏性反応，脱毛症，蕁麻疹

血管障害：100例中1例以上 - 高血圧；1000例中1例以上100例中1例未満 - 低血圧

小児患者 - 経口投与

小児患者（6～17歳）920例の統合データベースで認められたほとんどの有害事象が，成人患者でも認められた。小児患者に認められた上記以外の副作用は，以下の通りである。

胃腸障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 舌乾燥，舌痙攣

臨床検査：

100例中1例以上 - 血中インスリン増加

神経系障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 寝言

皮膚及び皮下組織障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 男性型多毛症

成人患者 - 筋肉内注射

アリピプラゾール注射剤を投与した成人患者749例の統合データベースで認められたほとんどの副作用が，経口アリピプラゾールを投与した成人患者でも認められた。アリピプラゾール注射剤を投与した成人患者に認められた上記以外の副作用は，以下の通りである。

全身系及び投与局所様態：

100例中1例以上 - 注射部位反応；1000例中1例以上100例中1例未満 - 静脈穿刺部位内出血

6.3 市販後の知見

ABILIFY承認後に，特定された副作用を以下に記す。但し，不特定数の患者からの自発報告であるため，アリピプラゾールとの因果関係が確定しているとは限らない：まれなアレルギー反応の発現（アナフィラキシー反応，血管浮腫，喉頭痙攣，そう痒症/蕁麻疹又は口腔咽頭痙攣）及び血中ブドウ糖変動。

7 薬物相互作用

アリピプラゾールが主として中枢神経系に作用することを考慮して，ABILIFY と他の中枢作用薬又はアルコールを併用する場合は注意すること。

α アドレナリン拮抗作用により、ある種の降圧薬の作用を増強する可能性がある。

7.1 ABILIFY に対する他剤の影響

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

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

ケトコナゾール及びその他のCYP3A4阻害薬：

アリピプラゾール15 mg単回投与に、ケトコナゾール（200 mg/日を14日間）を併用した場合、アリピプラゾール及びその活性代謝物のAUCがそれぞれ63%及び77%増加した。高用量（400 mg/日）のケトコナゾールとの併用は検討されていない。ケトコナゾールとアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を常用量の半分に減量すること。他のCYP3A4 の強力な阻害薬（例、イトラコナゾール）も同様の影響があると推定されるので、同様の減量が必要である。CYP3A4のそれ程強くない阻害物質（例、エリスロマイシン、グレープフルーツジュース）については検討していない。CYP3A4阻害薬を併用療法からはずす場合は、アリピプラゾールを増量すること。

キニジン及びその他の CYP2D6 阻害薬：

アリピプラゾール 10 mg 単回投与に、CYP2D6 の強力な阻害薬、キニジン（166 mg/日を 13 日間）を併用すると、アリピプラゾールの AUC は 112%増加したが、活性代謝物 デヒドロアリピプラゾールの AUC は 35%減少した。キニジンとアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を常用量の半分に減量すること。他の CYP2D6 の有意な阻害薬であるフルオキセチン、パロキセチンも同様の影響があると推定されるので、同様の減量が必要である。CYP2D6 阻害薬を併用療法からはずす場合は、アリピプラゾールを増量すること。大うつ病性障害の補助療法として ABILIFY を投与する場合、上記用量調整を行わず、*用法・用量 (2.3)* の記載にしたがって投与すること。

カルバマゼピン及びその他 CYP3A4 誘導薬：

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

7.2 他剤に対する ABILIFY の影響

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

アルコール：

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

7.3 ABILIFYと临床上重要な相互作用を示さない薬剤

ファモチジン：

アリピプラゾール (15 mg 単回投与) を強力な胃酸分泌抑制剤である H₂ 拮抗剤ファモチジン (40 mg 単回投与) と併用すると、アリピプラゾールの溶解度が下がり吸収速度が低下するため、アリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾールの C_{max} がそれぞれ 37 及び 21%, 吸収量 (AUC) が 13 及び 15%減少した。ファモチジンと併用する場合、アリピプラゾールの用量を調整する必要はない。

バルプロ酸：

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

アリピプラゾール (30 mg/日) とバルプロ酸 (1000 mg/日) を併用した場合、定常状態においてバルプロ酸の C_{max} 及び AUC に临床上意義のある変化は見られなかった。アリピプラゾールと併用する場合、バルプロ酸の用量を調整する必要はない。

リチウム：

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

アリピプラゾール (30 mg/日) とリチウム (900 mg/日) を併用した場合、リチウムの薬物動態に临床上意義のある変化はみられなかった。リチウムとアリピプラゾールを併用する場合、リチウムの用量を調整する必要はない。

ラモトリジン：

双極 I 型障害患者に、アリピプラゾール (10~30 mg/日経口投与) とラモトリジン (100~400 mg/日) を 14 日間併用したところ、ラモトリジン (UDP-グルクロン酸転移酵素 1A4 基質) の定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。アリピプラゾールをラモトリジンに追加する場合、ラモトリジンの用量を調整する必要はない。

デキストロメトルファン：

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

ワルファリン：

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

オメプラゾール：

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

ロラゼパム：

健康人 (40 例：男性 35, 女性 5；年齢 19~45 歳) に対し、ロラゼパム注射剤 (2 mg) とアリピプラゾール注射剤 (15 mg) を併用したところ、どちらの薬剤の薬物動態にも臨床上重要な変

化は見られなかった。したがって、ロラゼパムと併用する場合、アリピプラゾールの用量を調整する必要はない。しかし、アリピプラゾール単独投与の場合よりロラゼパムを併用した場合の方が、鎮静の度合いは強く、ロラゼパム単独投与の場合より、アリピプラゾールと併用した場合の方が、起立性低血圧が多く認められた [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]。

エスシタロプラム：

健康人に、10 mg/日のアリピプラゾールを14日間経口投与したところ、CYP2C19及びCYP3A4の基質であるエスシタロプラム10 mg/日投与における定常状態の薬物動態に影響を及ぼさなかった。アリピプラゾールと併用する場合、エスシタロプラムの用量を調整する必要はない。

ベンラファキシン：

健康人に、10～20 mg/日のアリピプラゾールを14日間経口投与したところ、CYP2D6の基質であるベンラファキシンXR75 mg/日の投与後のベンラファキシン及びO-デスメチルベンラファキシンの定常状態の薬物状態に影響を及ぼさなかった。アリピプラゾールと併用する場合、ベンラファキシンの用量を調整する必要はない。

フルオキセチン， パロキセチン， セルトラリン：

大うつ病性障害患者における母集団薬物動態解析では、定常状態時のフルオキセチン（20又は40 mg/日）、パロキセチンCR（37.5又は50 mg/日）又はセルトラリン（100又は150 mg/日）にアリピプラゾールを併用した際に、これらの薬剤の血漿中濃度に非併用時と比べて大きな変化はみられなかった。フルオキセチン及びノルフルオキセチンの定常状態の血漿中濃度は、それぞれ約18%及び36%上昇し、パロキセチンでは約27%減少した。また、アリピプラゾールとの併用時、セルトラリン及びデスメチルセルトラリンの定常状態の血漿中濃度に、変化はみられなかった。アリピプラゾールの用量は、2～15 mg/日（フルオキセチン又はパロキセチンとの併用時）又は、2～20 mg/日（セルトラリンとの併用時）であった。

8 特殊集団への投与

一般的に、患者の年齢、性別、人種、喫煙状況、肝機能、腎機能によってABILIFYの用量を調整する必要はない [用法・用量 (2.5) 参照]

8.1 妊娠

催奇形性

妊娠カテゴリーC：

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

妊娠ラットに3, 10及び30 mg/kg/日 [mg/m²換算でヒトにおける最高推奨用量 (MRHD) の1, 3及び10倍] のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。30 mg/kgで妊娠期間がわずかに延長した。胎児の体重減少 (30 mg/kg), 停留精巣 (30 mg/kg), 骨化遅延 (10及び30 mg/kg) といった胎児発生のわずかな遅延が認められた。胎児又は出生児の生存に有害な影響はなかった。出生児の体重減少 (10及び30 mg/kg) 及び肝横隔膜面結節及び横隔膜ヘルニアの発現率の上昇 (30 mg/kg, ただし, この所見については他の用量群で検討しなかった) がみられた。30 mg/kgで胎児における横隔膜ヘルニアの低頻度の発現もみられた。出生後は, 10及び30 mg/kgで膈開口遅延, 30 mg/kgで生殖関連の障害 (雌出生児への影響を介した可能性の考えられる, 受胎率, 黄体数, 着床数及び生存胎児数の減少及び着床後死亡の増加) がみられた。30 mg/kgで母動物に毒性がみられたが, これらの発生への影響が母動物毒性の二次的な影響であることを示唆する証拠はなかった。

妊娠ラットに3, 9及び27 mg/kg/日のアリピプラゾールを器官形成期に静注投与したところ, 最高用量で, 胎児の体重減少及び骨化遅延が見られ, この用量では母動物毒性も認められた。

妊娠ウサギに10, 30及び100 mg/kg/日 (AUC換算でMRHDの2, 3, 11倍及びmg/m²換算でMRHDの6, 19, 65倍) のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。100 mg/kgで母体の摂餌量の低下, 流産の増加がみられた。胎児死亡率の上昇 (100 mg/kg), 胎児体重の減少 (30及び100 mg/kg) 及び骨格異常 (30及び100 mg/kgでの胸骨分節の融合) 及び骨格の軽度な変異 (100 mg/kg) の発現率の上昇がみられた。

妊娠ウサギに3, 10及び30 mg/kg/日のアリピプラゾールを器官形成期に静注投与したところ, 明らかな母動物毒性が見られた最高用量で, 胎児体重の減少, 胎児異常の増加 (主に骨格) 及び胎児骨化遅延が認められた。10 mg/kg (AUC換算でMRHDの5倍及びmg/m²換算でMRHDの6倍) では, 胎児に対する影響は見られなかった。

ラットに 3, 10 及び 30 mg/kg/日 (mg/m²換算で MRHD の 1, 3 及び 10 倍) のアリピプラゾールを周産期及び分娩後(妊娠 17 日から分娩後 21 日まで)に経口投与した試験において, 30 mg/kg で軽度な母動物毒性と妊娠期間のわずかな延長が認められた。この用量で, 死産児の増加, 出生児体重の減少(成体になるまで持続)及び生存率の低下がみられた。

ラットに 3, 8 及び 20 mg/kg/日のアリピプラゾールを, 妊娠 6 日から分娩後 20 日まで静注投与したところ, 8 及び 20 mg/kg で死産児の増加, 20 mg/kg で分娩後早期の出生児の体重及び生存率の減少が認められた。これらの用量で, 母動物毒性が見られたが, 産後の行動及び生殖発生には影響はなかった。

催奇形性以外の影響

妊婦に対する適切で十分に管理された試験は実施されていない。アリピプラゾールが, 妊婦に投与することで胎児に障害を起こすか否か, あるいは生殖能力に影響するか否かは不明である。妊娠後期(第三トリメスター)に抗精神病薬に曝露された場合, 出生後の新生児に錐体外系路症状及び/又は離脱症状が発現するおそれがある。これらの新生児における激越, 筋緊張亢進, 筋緊張低下, 振戦, 傾眠, 呼吸窮迫, 及び哺乳障害が報告されている。これらの合併症の重症度は様々で, 自然に治癒する場合もあれば, 集中治療室での治療や入院期間の延長を要する場合もあった。

妊娠中は, 胎児への潜在リスクを正当化する治療上の有益性がある場合にのみ, アリピプラゾールを投与すること。

8.2 分娩及び出産

ヒトの分娩・出産に対するアリピプラゾールの影響は不明である。

8.3 授乳婦

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

8.4 小児への使用

大うつ病性障害の小児患者、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越を有する小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

統合失調症の小児患者における安全性と有効性は、13～17歳の小児患者202例を対象とした6週間のプラセボ対照試験において確立された [効能・効果 (1.1), 用法・用量 (2.1), 副作用 (6.2) 及び臨床試験 (14.1) 参照]。小児患者における維持療法の効果は系統的に評価されていないが、成人患者のデータ及び、成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

双極性躁病の小児患者における安全性と有効性は、10～17歳の小児患者197例を対象とした4週間のプラセボ対照試験において確立された [効能・効果 (1.2), 用法・用量 (2.2), 副作用 (6.2) 及び臨床試験 (14.2) 参照]。小児患者における維持療法の効果は系統的に評価されていないが、成人患者のデータ及び成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する小児患者を対象とした補助療法における ABILIFY のリチウム又はバルプロ酸との併用時の有効性は、系統的に評価されていない。しかし、その有効性及びアリピプラゾールとリチウム又はバルプロ酸との薬物動態学的相互作用の欠如は、成人患者のデータ及び成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

自閉性障害による興奮性を示す小児患者における安全性と有効性は、6～17歳の小児患者212例を対象とした8週間のプラセボ対照2試験において確立された [効能・効果 (1.4), 用法・用量 (2.4), 副作用 (6.2) 及び臨床試験 (14.4) 参照]。小児患者における維持療法の効果は系統的に評価されていない。

10～17歳の小児患者におけるアリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの薬物動態は、体重補正を行なった成人における薬物動態と同様である。

8.5 高齢者への使用

正式な単回投与薬物動態試験（アリピプラゾール15 mgを単回投与）において、高齢者（65歳以上）におけるアリピプラゾールのクリアランスは、それより若い成人（18～64歳）より20%低かった。しかし、統合失調症患者の母集団薬物動態解析において、年齢の影響は認められなかった。また、高齢者におけるアリピプラゾールを反復投与後の薬物動態も、健康な若年者と同様であった。高齢者にアリピプラゾールを投与する場合、用量調整は推奨しない [*枠組みの警告及び、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照*]。

臨床試験においてアリピプラゾールを経口投与された13,543例の患者のうち、1,073例（8%）が65歳以上、799例（6%）が75歳以上であった。1,073例中大部分（81%）が、アルツハイマー認知症と診断された患者であった。

統合失調症、双極性躁病又は大うつ病性障害を対象とした、経口アリピプラゾールのプラセボ対照試験において、65歳以上の患者数は若年者と異なる反応を示すか否かを判断するに足る数ではなかった。

臨床試験においてアリピプラゾール注射剤を投与され749例の患者のうち、99例（13%）が65歳以上、78例（10%）が75歳以上であった。アリピプラゾール注射剤の、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越を有する患者に対するプラセボ対照試験においては、65歳以上の患者数は若年者と異なる反応を示すか否かを判断するに足る数ではなかった。

アルツハイマー病に関連する精神症状を有する高齢患者を対象とした試験において、それらの患者は若年の統合失調症患者とは異なる耐薬性プロフィールをもつ可能性が示唆された [*枠組みの警告及び、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照*]。高齢のアルツハイマー病に伴う精神病患者の治療における ABILIFY の有効性及び安全性は確立されていない。処方者がこのような患者に ABILIFY を投与する場合は持続的な監視を行うこと。

8.6 腎障害

重度の腎障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30 mL/分）にアリピプラゾール 15 mg を単回経口投与した場合、アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの C_{max} はそれぞれ 36%及び 53%増加したが、アリピプラゾールの AUC は 15%減少、デヒドロアリピプラゾールの AUC は 7%増加した。未変化体とデヒドロアリピプラゾールの腎排泄はともに投与量の 1% 未満であり、腎障害のある患者で用量調整の必要はない。

8.7 肝障害

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

8.8 性別

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

8.9 人種

アリピプラゾールの薬物動態に関する人種の影響を検討する特別な薬物動態試験は実施していないが、母集団薬物動態解析において人種に関連した臨床的意義のある差は認められなかった。人種による用量調整は推奨しない。

8.10 喫煙

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

9 薬物乱用及び依存性

9.1 規制薬物分類

ABILIFY は規制薬物ではない。

9.2 乱用及び依存性

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

10 過量投与

副作用の分類には MedDRA 用語が使用されている。

10.1 ヒトでの経験

臨床試験及び市販後経験において、全世界で経口アリピプラゾールの企図的又は偶発的過量投与が報告されている。その中には、経口アリピプラゾール単独及び他の物質と併用による過量投与が含まれる。アリピプラゾール単剤使用による死亡の報告はない。転帰が判明した症例のうち、経口アリピプラゾール急性投与の最高量は 1260 mg（1 日の最高推奨用量の 42 倍）で、この症例は完全に回復した。小児（12 歳以下）への経口アリピプラゾール（195 mg まで）の企図的又は偶発的過量投与の報告もあったが、死亡の報告はない。

経口アリピプラゾール（単独又は他の物質と併用）を過量投与された全症例の 5%以上に報告された副作用に、嘔吐、傾眠及び振戦がある。この他にアリピプラゾール（単独又は他の物質と併用）の過量投与で、1 例以上に観察された臨床的に重要な徴候・症状として、アシドーシス、攻撃性、AST 増加、心房細動、徐脈、昏睡、錯乱状態、痙攣、血中 CPK 増加、意識レベルの低下、高血圧、低カリウム血症、低血圧、嗜眠、意識消失、QRS 群延長、QT 延長、嚥下性肺炎、呼吸停止、てんかん重積状態及び頻脈がある。

10.2 過量投与の管理

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

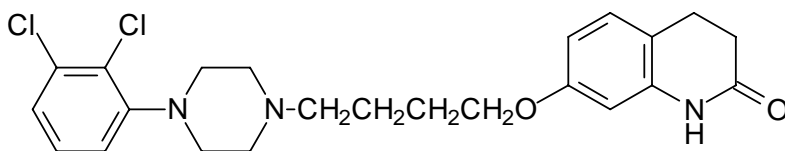
活性炭：ABILIFY を過量投与した場合、活性炭の早期投与が特にアリピプラゾールの吸収を抑制するのに有用かもしれない。15 mg のアリピプラゾール単回経口投与 1 時間後に 50 g の活性炭を投与するとアリピプラゾールの平均 AUC 及び C_{max} が 50%減少した。

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

11 製剤の概略

アリピプラゾールは精神病用薬剤であり、ABILIFY[®]（アリピプラゾール）錠、ABILIFY DISCMELT[®]（アリピプラゾール）口腔内崩壊錠、ABILIFY[®]（アリピプラゾール）内用液、ABILIFY[®]（アリピプラゾール）筋肉内投与用注射液がある。

化学名は、7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl である。分子式は、 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ で、その分子量は、448.38 である。構造式を以下に示す。



ABILIFY 錠には、含量が 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg 及び 30 mg の製品がある。添加物（不活性成分）として、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、並びに結晶セルロースを含有している。色素として三二酸化鉄（黄色又は赤色）並びに青色 2 号アルミニウムレーキを含有する。

ABILIFY DISCMELT[®]口腔内崩壊錠には、含量が 10 mg と 15 mg の製品がある。添加物（不活性成分）として、アセスルファム カリウム、アスパルテム、ケイ酸カルシウム、クロスカル

メロース ナトリウム, クロスポビドン, バニラクリーム香料 (天然と及び人工香料), ステアリン酸マグネシウム, 結晶セルロース, 二酸化ケイ素, 酒石酸, 並びにキシリトールを含有する。色素として, 三酸化鉄 (黄色又は赤色), 並びに青色 2 号アルミニウムレーキを含有する。

ABILIFY 内用液は, 無色から微黄色の澄明な液で, 濃度は 1 mg/mL である。添加物 (不活性成分) として, エデト酸ナトリウム, 果糖, グリセリン, dl-乳酸, パラ安息香酸メチル, プロピレングリコール, パラ安息香酸プロピル, 水酸化ナトリウム, ショ糖, 並びに水を含有する。内用液は, 天然オレンジクリーム並びにその他の天然香料で着香されている。

ABILIFY 注射液は, 単回用のバイアル製剤で, ready-to-use の含量 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) の無色澄明な無菌の水溶液で, 筋肉内投与専用である。添加物 (不活性成分) として, 150 mg/mL のベータ-シクロデキストリン スルホブチルエーテル誘導体 (SBECD), 酒石酸, 水酸化ナトリウム並びに注射用水を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

統合失調症, 双極性障害, 大うつ病性障害, 自閉性障害による興奮性及び統合失調症又は双極性障害に伴う激越に有効性を示す他の薬剤と同様, アリピプラゾールの作用機序は不明であるが, ドパミン D_2 及びセロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体に対する部分アゴニスト活性と, $5-HT_{2A}$ 受容体に対するアンタゴニスト活性の両方を介して効果を発揮するものと推定されている。その他の臨床での作用についてはドパミン D_2 及びセロトニン $5-HT_{1A}$ 及び $5-HT_{2A}$ 以外の受容体に対する作用により説明できるものもあるかもしれない。例えば, アリピプラゾール投与後にみられる起立性低血圧については α_1 -アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性により説明できるかもしれない。

12.2 薬理作用

アリピプラゾールはドパミン D_2 及び D_3 , セロトニン $5-HT_{1A}$ 及び $5-HT_{2A}$ 受容体に対し高い親和性 (K_i 値はそれぞれ 0.34, 0.8, 1.7 及び 3.4 nM) を, ドパミン D_4 , セロトニン $5-HT_{2C}$ 及び $5-HT_7$, α_1 -アドレナリン及びヒスタミン H_1 受容体に対し中程度の親和性 (K_i 値はそれぞれ 44, 15, 39, 57 及び 61 nM) を, そしてセロトニン再取り込み部位に中程度の親和性 ($K_i = 98$ nM) を示した。コリン作動性ムスカリン受容体への親和性は認められなかった ($IC_{50} > 1000$)

nM)。アリピプラゾールはドパミン D_2 及びセロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体に対し部分アゴニストとして、 $5-HT_{2A}$ 受容体に対しアンタゴニストとして作用する。

12.3 薬物動態

ABILIFY の薬理活性は主として母化合物アリピプラゾールに、若干は主代謝物デヒドロアリピプラゾールに由来する。デヒドロアリピプラゾールは、 D_2 受容体に対し母化合物と同程度の親和性を示し、血漿中で母化合物の曝露量の 40%を示す。アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの平均消失半減期はそれぞれ約 75 及び 94 時間である。両化合物とも投与後 14 日以内に定常状態に達する。蓄積性は単回投与後の薬物動態から予測可能である。定常状態において、アリピプラゾールの薬物動態は用量に比例する。アリピプラゾールは主として肝臓での代謝により消失するが、この代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 の 2 種の P450 アイソザイムが関与する。

薬物動態試験の結果、ABILIFY DISCMELT[®] 口腔内崩壊錠は、ABILIFY 錠と生物学的に同等であった。

経口投与

吸収

錠剤：

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

内用液：

液剤として経口投与した際のアリピプラゾールの吸収は良好である。同じ用量におけるアリピプラゾールの液剤投与時の血漿中濃度は錠剤投与時より高かった。健康人を対象とした、30 mg のアリピプラゾールの内用液及び 30 mg のアリピプラゾールの錠剤の薬物動態を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験において、幾何平均 C_{max} 及び AUC 値における液剤及び錠剤の比率はそれぞれ 122%と 114%であった [用法・用量 (2.6) 参照]。単回投与したアリピプラゾ

ールの薬物動態は、5～30 mg の用量の間で線形であり用量比例性を示した。

分布

アリピプラゾール静注後の定常状態における分布容量は大きく（404 L 又は 4.9 L/kg）、血管外に広範に分布する。薬効発現濃度ではアリピプラゾールとその主要代謝物の 99%以上が血清蛋白、主としてアルブミンに結合している。健康人に 0.5～30 mg/日のアリピプラゾールを 14 日間投与した場合、D₂受容体占有率は用量に依存し、ヒト脳への移行が示唆された。

代謝及び消失

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

約 8% の白人及び 3～8%のアフリカ系黒人が CYP2D6 による代謝能を保有しておらず、PM に分類され、残りは正常代謝活性者（EM）に分類される。PM は EM に比べ、アリピプラゾールの曝露量が約 80%多く、活性代謝物の曝露量が約 30%少ない。その結果、活性体全体の曝露量は約 60%多くなる。EM がキニジンやフルオキセチンのような CYP2D6 阻害薬を ABILIFY と併用すると血漿中のアリピプラゾールの曝露量が約 2 倍になるため、用量調整の必要がある [薬物相互作用 (7.1) 参照]。同様に、PM は EM と比べ、アリピプラゾールの曝露量が多くなる。したがって、PM においては開始用量を半分に減量すること。CYP2D6 の PM であるかどうかは検査により確認できる。経口投与後のアリピプラゾールの平均消失半減期は EM 及び PM でそれぞれ 75 及び 146 時間である。アリピプラゾールは CYP2D6 代謝経路を阻害又は誘導しない。

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

筋肉内投与

健康人を対象としたアリピプラゾール注射剤の2つの薬物動態試験において、最高血漿中濃度到達時間の中央値は、1時間及び3時間であった。また、アリピプラゾール5 mg 筋注の絶対的バイオアベイラビリティは、100%であった。筋肉内投与後のC_{max}の幾何平均値は、平均して錠剤より19%高かった。24時間の全身曝露量は、アリピプラゾール筋注と経口錠剤で概ね同様であるが、投与後2時間のAUCは錠剤より筋注の方が90%高かった。安定した状態にある統合失調症又は統合失調感情障害の患者において、アリピプラゾール筋注後の薬物動態は、1~45 mgの用量範囲で線形を示した。アリピプラゾール注射剤の代謝については、系統的に検討されていないが、筋肉内投与により代謝経路が変わることはないものと思われる。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性, 遺伝毒性, 受胎能障害

がん原性

ICR マウスと Sprague-Dawley (SD) 及び F344 ラットを用いてがん原性試験が実施された。ICR マウスに1, 3, 10 及び 30 mg/kg/日, F344 ラットに1, 3 及び 10 mg/kg/日 [mg/m²換算でヒトにおける最高推奨用量 (MRHD) のそれぞれ0.2~5 及び 0.3~3 倍] のアリピプラゾールを2年間混餌投与した。また SD ラットには10, 20, 40 及び 60 mg/kg/日 (mg/m²換算で MRHD の 3~19 倍) のアリピプラゾールを2年間経口投与した。アリピプラゾールは雄の、マウス及びラットに腫瘍を発生させなかった。雌マウスでは3~30 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 0.1~0.9 倍及び mg/m²換算で MRHD の 0.5~5 倍] 混餌投与で下垂体腺腫, 乳腺癌, 腺棘細胞腫の発現率が上昇した。雌ラットでは 10 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 0.1 倍及び mg/m²換算で MRHD の 3 倍] 混餌投与で乳腺線維腺腫の発現率が上昇し, 60 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 14 倍及び mg/m²換算で MRHD の 19 倍] 経口投与で副腎皮質の腺癌の発現率及び副腎皮質の腺腫/腺癌の合計発現率が上昇した。

げっ歯類における下垂体及び乳腺の増殖性変化は他の抗精神病薬の長期投与後にも認められており、プロラクチンを介するものと考えられている。アリピプラゾールのがん原性試験において血清プロラクチン値は測定されなかったが、雌マウスでは乳腺及び下垂体腺腫の発現率の上昇がみられた用量で、13 週混餌投与試験において血清プロラクチン値の上昇が認められた。雌

ラットでは乳腺腫瘍の発現率の上昇がみられた用量における血清プロラクチン値の上昇は4週及び13週混餌投与試験ではみられなかった。げっ歯類におけるプロラクチンを介した内分泌腫瘍発生ヒトにおけるリスクとの関連性は不明である。

遺伝毒性

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

受胎能障害

雌ラットに2, 6及び20 mg/kg/日 [mg/m²換算でヒトにおける最高推奨用量(MRHD)の0.6, 2及び6倍]のアリピプラゾールを交配2週前から妊娠7日まで経口投与した。すべての用量で性周期の乱れ及び黄体数の増加が認められたが、受胎能の障害は認められなかった。6及び20 mg/kgで着床前死亡が増加し、20 mg/kgで胎児の体重が減少した。

雄ラットに20, 40及び60 mg/kg/日 (mg/m²換算でMRHDの6, 13及び19倍)のアリピプラゾールを交配9週前から交配期間を通して経口投与した。60 mg/kgで精子形成障害, 40及び60 mg/kgで前立腺萎縮が認められたが、受胎能の障害は認められなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

アリピプラゾールは、26週間反復投与毒性試験の60 mg/kg及び、2年投与がん原性試験の40及び60 mg/kgで、アルビノラットに網膜変性を惹起した。40及び60 mg/kgの用量はmg/m²換算でヒトにおける最高推奨用量(MRHD)の13及び19倍, MRHD投与時のヒトにおける曝露量(AUC)との比較で7及び14倍に相当する。アルビノマウス及びサルの網膜の検討では網膜変性を示す知見は認められなかった。この機序をさらに検討するための追加試験は実施されていない。この

所見に関するヒトにおけるリスクとの関連性については不明である。

14 臨床試験

14.1 統合失調症

成人

統合失調症治療における ABILIFY の有効性は、主として統合失調症に関する DSM-III/IV 基準に合致する急性増悪期入院患者を対象とした 5 つの短期（4 週及び 6 週）、プラセボ対照試験において検討された。5 試験中 4 試験は、アリピプラゾールとプラセボ間で差が認められたが、最も規模の小さい 1 試験のみ差が認められなかった。また、このうち 3 試験では、リスペリドン（1 試験）又はハロペリドール（2 試験）が実薬対照として用いられているが、ABILIFY と実薬対照を比較するようデザインされた試験ではなかった。

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

2 種の固定用量の ABILIFY（15 又は 30 mg/日）をプラセボと比較する 4 週投与試験（414 例）において、ABILIFY は両用量とも PANSS 総合スコア、PANSS 陽性尺度及び CGI-重症度スコアにおいてプラセボよりも優れていた。また、15 mg は PANSS 陰性尺度において、プラセボよりも優れていた。

2 種の固定用量の ABILIFY（20 又は 30 mg/日）をプラセボと比較する 4 週投与試験（404 例）において、ABILIFY は両用量とも PANSS 総合スコア、PANSS 陽性尺度、PANSS 陰性尺度及び CGI-重症度スコアにおいてプラセボよりも優れていた。

3種の固定用量のABILIFY (10, 15 又は 20 mg/日) をプラセボと比較する6週投与試験 (420例) において, ABILIFYは3用量とも PANSS 総合スコア, PANSS 陽性尺度及び PANSS 陰性尺度においてプラセボよりも優れていた。

3種の固定用量のABILIFY (2, 5 又は 10 mg/日) をプラセボと比較する6週投与試験 (367例) では, 試験の主要アウトカムである PANSS 総合スコアにおいて ABILIFY10 mg はプラセボよりも優れていたが, ABILIFY2 及び 5 mg はプラセボより優れてはいなかった。

5番目のABILIFY (5~30 mg/日) をプラセボと比較する4週投与試験 (103例) では, ABILIFYは CGI-重症度スコアに基づくレスポンスの解析 (この試験の主要評価項目) においてのみプラセボと差が認められた。

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

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

他の抗精神病薬で3ヶ月以上病状の安定していた統合失調症 DSM-IV 基準に合致する入院患者又は外来患者 310 名を長期試験に組み入れた。それまでの抗精神病薬の投与を中止した後, 患者を ABILIFY 15 mg 群又はプラセボ群に無作為に割り付け, 26 週まで再発について観察した。二重盲検期間内の再発は, CGI 改善度スコア 5 (軽度悪化) 以上, PANSS 敵意又は非協調性スコア 5 (やや重度) 以上, 又は PANSS 総合スコアの 20%以上増加と定義された。26 週間の観察期間中において, ABILIFY 15 mg 群の患者が再発までに要した時間はプラセボ群に比べ有意に長かった。

小児患者

小児患者 (13~17歳) の統合失調症治療におけるABILIFY (アリピプラゾール) の有効性を, 統合失調症に関するDSM-IV基準に合致し, ベースラインのPANSSスコアが70以上である外来患者を対象とした, 6週間プラセボ対照試験1試験において検討した。この試験 (302例) では, 2種の固定用量のABILIFY (10又は30 mg/日) をプラセボと比較し, 開始用量2 mg/日から, 10 mg 群では5日間, 30 mg群では11日間で目標用量まで漸増した。ABILIFY は両用量とも, 試験の主

要評価項目であるPANSS総合スコアにおいてプラセボより優れていた。30 mg群が10 mg群よりも有効であるという事は示されなかった。小児患者における維持療法の効果は系統的に評価されていないが、成人患者のデータ及び、成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

14.2 双極性障害

躁病エピソード又は混合性エピソードの急性治療

成人

単剤療法

急性躁病エピソード治療における ABILIFY 単剤療法の有効性は、双極 I 型障害の躁病エピソード又は混合性エピソードの DSM-IV 基準に合致する入院患者を対象とした 3 週間プラセボ対照試験の 4 試験において確立された。これらの試験には精神病像を有する又は有さない患者が含まれ、2 試験には急速交代型又は急速交代型でない患者も含まれている。

躁病の症状の主要評価には客観的な評価尺度である Y-MRS を用いた。この評価尺度は、11 項目（易怒性、破壊的/攻撃的行動、睡眠、気分高揚、会話、活動の増加、性的関心、言語/思考障害、思考内容、身なり、病識）からなり、総合点は 0（躁の特徴がない）から 60（最高点）の範囲であり、汎用されている臨床医の評価による尺度である。主な副次的評価方法としては臨床全般印象（双極性）（CGI-BP）尺度等を用いた。

ABILIFY を 15～30 mg の範囲で、1 日 1 回（開始用量は 2 試験で 15 mg/日、2 試験で 30 mg/日）服用を検討し、効果が認められた 3 週間プラセボ対照試験の 4 試験（268 例、248 例、480 例、485 例）では、ABILIFY は Y-MRS 総合スコアの減少、CGI-BP 重症度スコア（躁病）においてプラセボよりも優れていた。開始用量が 15 mg/日の 2 試験では、48%と 44%の患者が終了時に 15 mg/日の投与を受けていた。開始用量が 30 mg/日の 2 試験では、86%と 85%の患者が終了時に 30 mg/日の投与を受けていた。

補助療法

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する患者の補助療法におけるABILIFYのリチウム又はバルプロ酸との併用時の有効性は、双極 I 型障害に関するDSM-IV基準に合致した成人患者を対象とした2週間の気分安定薬単剤療法の導入期を伴う6週間のプラセボ対照試験（384例）において確立された。この試験には、躁病エピソード又は混合性エピソード及び精神病像を有する又は有さない患者が含まれる。

患者へは、非盲検で治療域の血中濃度のリチウム（0.6 mEq/L～1.0 mEq/L）又はバルプロ酸（50 µg/mL～125 µg/mL）の投与を開始し、2週間安定用量を維持した。2週目の終わりに、リチウム又はバルプロ酸への不十分な反応（Y-MRS総合スコアが16以上、Y-MRS総合スコアにおいて25%以下の改善）を示した患者を、非盲検下でリチウム又はバルプロ酸のアリピプラゾール（15 mg/日又は7日目までに30 mg/日に増量）又はプラセボのいずれかの補助療法投与群に無作為割付を行った。6週間のプラセボ対照試験において、リチウム又はバルプロ酸（それぞれの治療範囲である0.6 mEq/L～1.0 mEq/L又は50 µg/mL～125 µg/mL）との併用時の補助療法におけるABILIFYは、開始用量である15 mg/日で、Y-MRS総合スコアの減少及びCGI-BP重症度（躁病）スコアにおいて、リチウム又はバルプロ酸のプラセボ補助療法投与群より優れていた。バルプロ酸併用の患者71%及びリチウム併用の患者62%の6週間終了時のABILIFYの投与量は15 mg/日であった。

小児患者

小児患者（10～17歳）の双極 I 型障害治療におけるABILIFYの有効性を、双極 I 型障害の精神病像を有する又は有さない躁病エピソード又は混合性エピソードに関するDSM-IV基準に合致し、ベースラインのY-MRSスコアが20以上である外来患者を対象とした、4週間のプラセボ対照試験1試験（296例）において検討した。この二重盲検プラセボ対照試験では、2種の固定用量のABILIFY（10又は30 mg/日）をプラセボと比較した。ABILIFYの開始用量2 mg/日は、2日後に5 mg/日、10 mg群では5日間、30 mg群では13日間で目標用量まで漸増した。ABILIFYは両用量ともに、Y-MRS総合スコアにおいて、ベースラインから4週目までプラセボより優れていた。

双極I型障害の維持療法

単剤維持療法

最も新しいエピソードが躁病又は混合性である双極I型障害（DSM-IV）で、非盲検下にABILIFYを投与され、病状が安定した後、臨床効果が6週間以上維持された患者を対象とした維持療法試

験が実施された。この試験の第一相は、入院患者及び外来患者を対象にした非盲検下での ABILIFY（15又は30 mg/日、開始用量：30 mg/日）投与による安定化期であり、臨床的に安定した後6週間以上連続してそれが維持されていることを確認した。次いで161例の外来患者を無作為に ABILIFY（安定維持期の最終と同じ投与量）又はプラセボに割付け、躁病エピソード又はうつ病エピソードの再発を二重盲検法にて検討した。無作為化割付け期において、この試験の主要評価指標である躁病又はうつ病の再発までの期間で ABILIFY はプラセボに比し優れていた。二重盲検期間中に合計55件の気分エピソードの出現がみられた。19件が ABILIFY 群であり、36件がプラセボ群であった。ABILIFY 群でみられた躁病エピソード数（6）はプラセボ群の数（19）よりも低かったが、うつ病エピソード数については ABILIFY 群は（9）であり、プラセボ群（11）とほぼ同じであった。

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

補助療法による維持療法

最も新しいエピソードが躁病又は混合性である双極I型障害（DSM-IV）を有する成人患者における補助療法による維持療法試験を実施した。患者へは、非盲検で治療域の血中濃度のリチウム（0.6 mEq/L～1.0 mEq/L）又はバルプロ酸（50 µg/mL～125 µg/mL）の投与を開始し、2週間安定用量を維持した。2週目の終わりに、リチウム又はバルプロ酸への不十分な反応（Y-MRS総合スコアが16以上、Y-MRS総合スコアにおいて25%以下の改善）を示した患者を、非盲検下でリチウム又はバルプロ酸の補助療法としてアリピプラゾール（15 mg/日の用量で開始し、4日目に30 mg/日に増量又は10 mg/日に減量の選択実施）の投薬を行った。無作為割付け前に、単盲検下でアリピプラゾールとリチウム又はバルプロ酸の併用投与を受けており、連続12週間症状が安定（Y-MRS及びMADRS合計スコアが12点以下）している患者を選択した。337名の患者を二重盲検下で症状安定化期終了時の用量と同じ用量の ABILIFY 及びリチウム又はバルプロ酸併用群又はプラセボ及びリチウム又はバルプロ酸併用群に無作為に割り付け、52週間にわたり躁病エピソード、混合性エピソード又はうつ病エピソードの再発の有無を観察した。ABILIFY は主要評価項目である無作為割付けから気分エピソードの再発までの時間においてプラセボに優っていた。気分エピソードは、躁病エピソード、混合性エピソード又はうつ病エピソードによる入院、Y-MRSスコアが16点以上及び/又はMADRSが16点超を伴う効果不十分による試験中止、又はY-MRSスコアが16点超及び/又はMADRSが16点超を伴う病状の悪化という重篤な有害事象とした。二重盲検期間中に合計68件の気分エピソードがみられた。25件が ABILIFY 群でみられたものであり、43件がプラセボ群であった。ABILIFY 群でみられた躁病エピソードの件数（7）はプラセボ群の件数（19）よりも少なかったが、うつ病エピソードについては ABILIFY 群の件数（14）はプラセボ群の件数（18）とほぼ同じであった。ABILIFY 群及びプラセボ群における、52週間

の二重盲検期間における無作為化割付から気分エピソードの再発までの時間のKaplan-Meier曲線を図1に示す。

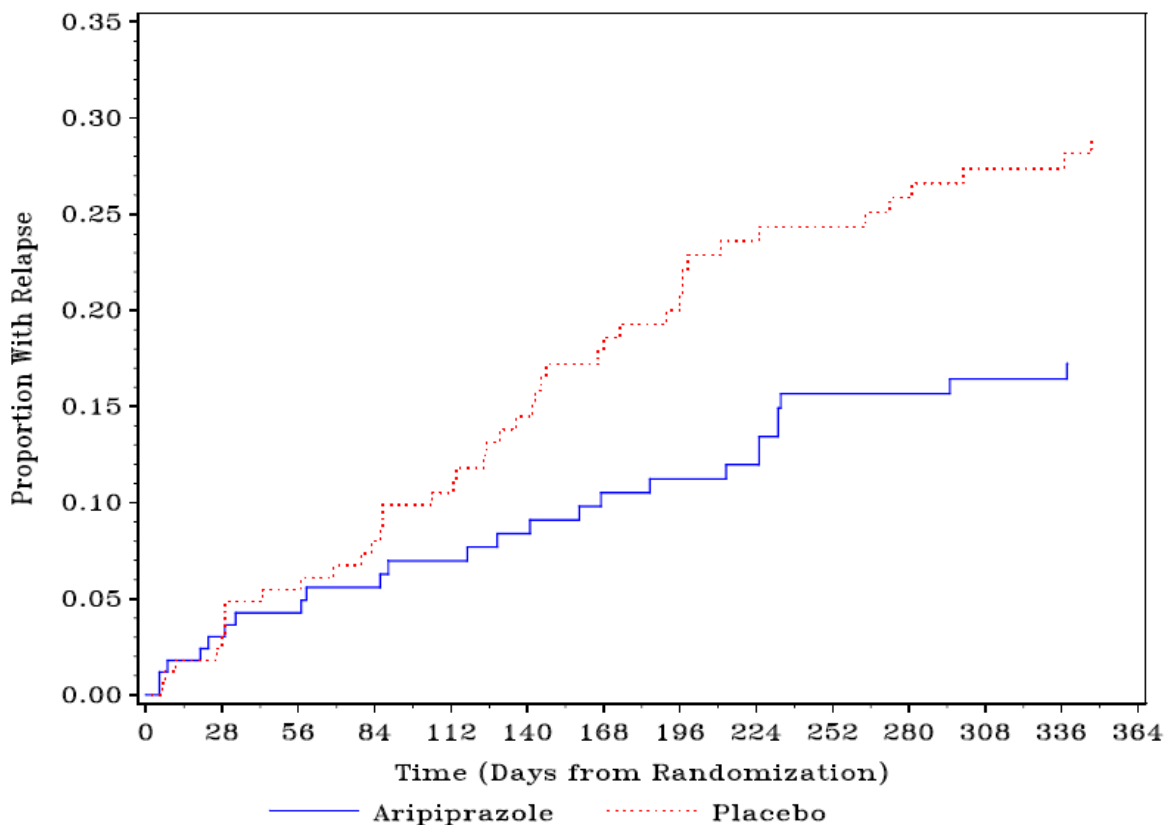


図1 ABILIFY群及びプラセボ群における気分エピソード再発の割合のKaplan-Meier推定値

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

14.3 大うつ病性障害の補助療法

成人

大うつ病性障害の補助療法におけるABILIFYの有効性は、DSM-IV基準に合致し、現在のエピソードに対して、抗うつ薬による前治療（1～3回）への反応が不十分で、さらに、抗うつ薬（パロキセチン徐放性製剤、ベンラファキシン徐放性製剤、フルオキセチン、エシタロプラム、セルトラリン）による8週間のプロスペクティブ治療への反応も不十分であった成人大うつ病障害

患者を対象とした、プラセボ対照短期（6週間）試験の2試験において示された。抗うつ薬のプロスペクティブ治療への不十分な反応とは、ハミルトンうつ病評価尺度17項目版（HAMD17）スコアの改善度が50%未満で、HAMD17のスコアが14以上、そして臨床全般印象改善度のスコアが軽度改善以下と定義した。前治療への不十分な反応とは、有効量又はそれ以上の抗うつ薬を6週間以上服用した後に患者が認識する改善度が50%未満であることと定義した。

うつ症状の主要評価には、Montgomery Asbergうつ病評価尺度（MADRS）を用いた。この評価尺度は、10項目（外見に表出される悲しみ、言葉で表現された悲しみ、内的緊張、睡眠減少、食欲減退、集中困難、制止、感情を持たない、悲観的思考、自殺思考）からなり、臨床医の評価による尺度である。また、主な副次的評価としては、Sheehan障害尺度（SDS）を用いた。これは、3つのドメイン（仕事/学業、社会生活、家庭生活）におけるうつ病の影響を評価するための3項目からなり、各項目を0（全くなし）から10（極度）のスコアで患者自身が評価する尺度である。

2つの臨床試験（381例、362例）において、プラセボ群よりABILIFY群の方がMADRS合計スコア平均値の減少が大きかった。また、1つの試験では、SDSスコア平均値の減少も、ABILIFY群の方が大きかった。

両試験とも、抗うつ薬の補助療法として、ABILIFY 5 mg/日を患者に投与した。忍容性及び有効性に基づき、1週間間隔で5 mg単位で用量を調整できることとした。許容用量は、2, 5, 10, 15 mg/日とし、強力なCYP2D6阻害薬であるフルオキセチン、パロキセチンを投与していない患者には20 mg/日も可能とした。2試験のエンドポイントにおける最終用量の平均値は、それぞれ10.7及び11.4 mg/日であった。

サブグループ解析で、年齢、併用した抗うつ薬の種類、人種による明らかな反応性の差は認められなかった。性別については、MADRS合計スコア減少の平均値が、女性より男性の方がより小さかった。

14.4 自閉性障害による興奮性

小児患者

自閉性障害による興奮性におけるABILIFY（アリピプラゾール）の有効性を、自閉性障害に関するDSM-IV基準に合致し、かんしゃく、攻撃性、自傷行動又はこれらの複合行為を示す小児患

者（6～17歳）を対象とした，8週間プラセボ対照試験2試験において確立した。被験者の75%以上が13歳未満であった。

異常行動チェックリスト（ABC）及び臨床全般印象改善尺度（CGI-I）の2つの評価尺度を用いて有効性を検討した。両試験の主要評価項目は，ABCの興奮性下位尺度（ABC-I）の最終時点における投与前値からの変化量であった。ABC-I尺度により，他者への攻撃性，故意の自傷行為，かんしゃく発作，気分の易変性などの自閉性障害における興奮性の情動及び行動症状の測定を行った。

試験結果は以下の通りである。

8週間のプラセボ対照1試験において，自閉性障害の小児及び青少年患者（6～17歳）（98例）にプラセボ又はABILIFY 2～15 mg/日を1日1回投与した。ABILIFY（開始用量は2 mg/日とし，臨床反応により15 mg/日まで増量可能とした）は，プラセボと比較してABC-I尺度及びCGI-I尺度上のスコアを有意に改善した。8週間の治療終了時の平均1日投与量は8.6 mg/日であった。

自閉性障害の小児及び青少年患者（6～17歳）（218例）を対象とした他の8週間のプラセボ対照試験では，ABILIFYの3種の固定用量（5，10又は15 mg/日）におけるプラセボとの比較を行った。ABILIFYの開始用量は2 mg/日で，1週間後に5 mg/日に増量した。2週間後，10 mg及び15 mg用量群の患者で10 mg/日に増量し，3週間後に，15 mg用量群の患者で15 mg/日に増量した。ABILIFYは3用量すべてにおいて，プラセボと比較して，ABC-I尺度スコアを有意に改善した。

14.5 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越

激越の治療におけるアリピプラゾール筋肉内投与用注射液の有効性は，統合失調症及び双極 I 型障害（精神病像を有する又は有さない躁病エピソード又は混合性エピソード）という 2 つのグループから成る激越による入院患者を対象とした短期（24 時間）プラセボ対照試験の 3 試験において確立された。各試験とも，ハロペリドール注射（統合失調症試験）又はロラゼパム注射（双極性躁病試験）のいずれかの実薬対照群を設けた。被験者への注射は，24 時間の投与期間中に 3 回までとした。ただし，2 回目の注射は，初回投与 2 時間後の主要評価尺度による有効性評価の実施後とした。また，この試験に参加する患者の条件は以下の通りであった。

- (1) 臨床的に激越状態であり，筋肉内注射による治療が臨床上適切であると治験責任医師に

より判断された症例。

(2) 激越のレベルが、陽性及び陰性症状評価尺度 (PANSS) の 5 つの「興奮」項目 (衝動調節の欠如, 緊張, 敵意, 非協調性及び興奮) における閾値スコアが, 1 から 7 段階の評価システム (1=なし 4=中等度 7=最重度) で 15 以上に該当し, 少なくとも 2 項目のスコアが 4 以上である。

上記の試験において, PANSS 興奮項目の平均ベースラインスコアは 19 で, スコア範囲は 15 から 34 までだった (最高スコアは 35) ことから, 患者の激越レベルは大半が中等度で, 一部の患者に軽度又は重度の激越が見られたことがわかる。この試験において, 激越の徴候及び症状についての有効性の主要評価尺度は, 注射後 2 時間における PANSS 「興奮」項目のベースラインからの変化であった。主な副次的評価方法は, 臨床全般印象改善尺度 (CGI-I) であり, その結果は以下の通りである。

主として統合失調症に関する DSM-IV 基準に合致する, 激越による入院患者を対象としたプラセボ対照試験 (350 例) において, 4 種の固定用量 (1, 5.25, 9.75 又は 15 mg) のアリピプラゾール注射剤について検討した。注射後 2 時間の時点では, アリピプラゾールの用量 5.25, 9.75 及び 15 mg 群が, PANSS 「興奮」項目及び CGI-I 尺度のスコアにおいて統計学的にプラセボよりも優れていた。

主として統合失調症に関する DSM-IV 基準に合致する, 激越による入院患者を対象とした 2 つめのプラセボ対照試験 (445 例) において, 固定用量 9.75 mg のアリピプラゾール注射剤について検討した。注射後 2 時間の時点では, PANSS 「興奮」項目及び CGI-I 尺度のスコアにおいて統計学的にプラセボよりも優れていた。

双極 I 型障害 (躁病又は混合性) の DSM-IV 基準に合致する, 激越による入院患者を対象としたプラセボ対照試験 (291 例) において, 2 種の固定用量 (9.75 又は 15 mg) のアリピプラゾール注射剤について検討した。注射後 2 時間の時点では, アリピプラゾールの両用量群とも, PANSS 「興奮」項目のスコアにおいて統計学的にプラセボよりも優れていた。

サブグループの解析において, 年齢, 性別又は人種による明らかな反応性の差は認められなかった。

16 供給形態/保管及び取扱い

16.1 供給形態

ABILIFY® (アリピプラゾール) 錠は、片側に識別表示があり、表22に示した含量、及び包装形態の製品がある。

表 22: ABILIFY 錠の外観

錠剤 含量	錠剤 色/形状	錠剤 識別表示	包装 数量	NDC コード
2 mg	緑色 変長方形	"A-006" と "2"	30 錠入りボトル	59148-006-13
5 mg	青色 変長方形	"A-007" と "5"	30 錠入りボトル 100 錠入りブリスター	59148-007-13 59148-007-35
10 mg	ピンク色 変長方形	"A-008" と "10"	30 錠入りボトル 100 錠入りブリスター	59148-008-13 59148-008-35
15 mg	黄色 丸形	"A-009" と "15"	30 錠入りボトル 100 錠入りブリスター	59148-009-13 59148-009-35
20 mg	白色 丸形	"A-010" と "20"	30 錠入りボトル 100 錠入りブリスター	59148-010-13 59148-010-35
30 mg	ピンク色 丸形	"A-011" と "30"	30 錠入りボトル 100 錠入りブリスター	59148-011-13 59148-011-35

ABILIFY DISCMELT® (アリピプラゾール) 口腔内崩壊錠は、丸形の錠剤で、錠剤の片側に識別表示があり、表 23 に示した含量、包装形態の製品がある。

表 23: ABILIFY DISCMELT® 口腔内崩壊錠の外観

錠剤 含量	錠剤 色/形状	錠剤 識別表示	包装 数量	NDC コード
10 mg	ピンク色 (全面 に斑点)	"A" と "640" "10"	30 錠入りブリス ター	59148-640-23
15 mg	黄色 (全面に斑 点)	"A" と "641" "15"	30 錠入りブリス ター	59148-641-23

17.1 患者への情報

医師は下記の事項についてABILIFYを処方する患者と協議すること。

認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇

非定型抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、プラセボと比較して死亡リスクの上昇が認められていることを患者及び介護者に説明すること。ABILIFYは認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

うつ病の臨床症状の悪化と自殺リスク

患者の両親、家族及び介護者に対し、特に抗うつ薬による治療初期や薬剤の増量又は減量時には、不安、激越、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁、躁病、その他普段と異なる行動の変化、うつ症状の悪化及び自殺念慮の発現に注意するよう指示すること。変化は突然起こる可能性があるため、患者の家族及び介護者には、上記の症状が出現していないか日々注意するよう指導すること。上記の症状が発現した場合、特に、その症状が重く突発的で、通常症状の一部ではない場合、その薬剤の処方者又は医療関係者に報告する。それらの症状は、自殺念慮及び自殺行動のリスクを上昇させる可能性があるため、十分なモニタリングが必要であり、薬剤の変更を検討すべきである [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。

処方者又はその他医療関係者は、患者、その家族及び介護者に対し、ABILIFYによる治療に伴う利益とリスクについて説明し、またその適切な使用方法について助言を行う必要がある。ABILIFYには、「抗うつ薬、うつ病及びその他重篤な精神病及び、自殺念慮及び自殺行動」についての患者向け医薬品ガイドが用意されている。処方者又はその他医療関係者は、患者、その家族及び介護者に、患者向け医薬品ガイドを読むよう指導し、その内容を理解できるようサポートすること。また、患者が、患者向け医薬品ガイドの内容について話し合い、その内容に関するいかなる質問にも回答を得られる機会を設けること。ABILIFYは、うつ病の単剤治療薬としては承認されておらず、また大うつ病性障害の小児患者についての検討は行われていない。

口腔内崩壊錠の使用法

服用する準備ができるまでブリスターパックを開けてはならない。1 錠取り出すためには、包装を開封し、ブリスター上のフォイルを裏返しに剥がして錠剤をむき出しにすること。錠剤に損傷を与えることがあるので、フォイルから錠剤を押し出さないこと。ブリスターを開封後直ぐに、乾燥した手で、錠剤を取り、舌の上に、ABILIFY DISCMELT[®]口腔内崩壊錠をそのまま置くこと。錠剤の崩壊は、唾液により急速に起こる。ABILIFY DISCMELT[®]口腔内崩壊錠は水（液体）なしで服薬することが推奨される。しかしながら、もし必要であれば、水（液体）と共に服用することができる。錠剤を分割しようとしてはならない。

認知能・運動能の障害

アリピプラゾールは判断、思考又は運動能を損なう恐れがあるので、アリピプラゾール投与の影響がないことが確認できるまでは、自動車の運転等危険を伴う機械を操作しないよう患者に注意すること [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]。

妊娠

ABILIFY投与中に妊娠した場合又は妊娠を希望する場合は、医師にその旨連絡するよう患者を指導すること [特定の集団への投与 (8.1) 参照]。

授乳

ABILIFY服用中は乳児への授乳を避けるよう患者を指導すること [特定の集団への投与 (8.3) 参照]。

併用薬

医療用又は一般用医薬品を服用している又はする予定がある患者は、相互作用の可能性があるので、医師にその旨連絡するよう指導すること [薬物相互作用 (7) 参照]。

アルコール

ABILIFY を服用中はアルコールを避けるよう患者を指導すること [薬物相互作用 (7.2) 参照]。

高温及び脱水

過度に熱に曝露されることや脱水を避けるために適切な配慮をするよう患者を指導すること [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]。

糖分

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

フェニルケトン尿症

フェニルアラニン[®]はアスパルテームの成分である。ABILIFY DISCMELT[®] 口腔内崩壊錠、各 1 錠即ち、10 mg 錠には 1.12 mg のフェニルアラニン及び 15 mg 錠には 1.68 mg のフェニルアラニンが含まれる。

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

口腔内崩壊錠、内用液及び注射剤製造：Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

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

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

ABILIFY は、大塚製薬株式会社の商標です。

1239550B2

03US12L-0140

2012年2月改訂

© 2012, 大塚製薬株式会社, 東京, 101-8535, 日本

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ABILIFY 15 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 15 mg of aripiprazole.

Excipient: 57 mg lactose per tablet

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

Round and yellow, engraved with "A-009" and "15" on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents 15 years and older.

ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in patients who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults:

Schizophrenia: the recommended starting dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day with a maintenance dose of 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals.

ABILIFY is effective in a dose range of 10 to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 15 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.

Manic episodes: the recommended starting dose for ABILIFY is 15 mg administered on a once-a-day schedule without regard to meals as monotherapy or combination therapy (see section 5.1). Some patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.

Recurrence prevention of manic episodes in Bipolar I Disorder: for preventing recurrence of manic episodes in patients who have been receiving aripiprazole as monotherapy or combination therapy, continue therapy at the same dose. Adjustments of daily dosage, including dose reduction should be considered on the basis of clinical status.

Paediatric population:

Schizophrenia in adolescents 15 years and older: the recommended dose for ABILIFY is 10 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Treatment should be initiated at 2 mg (using ABILIFY oral solution 1 mg/ml) for 2 days, titrated to 5 mg for 2 additional days to reach the recommended daily dose of 10 mg. When appropriate, subsequent dose increases should be

administered in 5 mg increments without exceeding the maximum daily dose of 30 mg (see section 5.1).

ABILIFY is effective in a dose range of 10 to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 10 mg has not been demonstrated in adolescents although individual patients may benefit from a higher dose.

ABILIFY is not recommended for use in patients below 15 years of age due to insufficient data on safety and efficacy (see sections 4.8 and 5.1).

Irritability associated with autistic disorder: the safety and efficacy of ABILIFY in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Patients with hepatic impairment: no dosage adjustment is required for patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the data available are insufficient to establish recommendations. In these patients dosing should be managed cautiously. However, the maximum daily dose of 30 mg should be used with caution in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Patients with renal impairment: no dosage adjustment is required in patients with renal impairment.

Elderly: the effectiveness of ABILIFY in the treatment of schizophrenia and Bipolar I Disorder in patients 65 years of age or older has not been established. Owing to the greater sensitivity of this population, a lower starting dose should be considered when clinical factors warrant (see section 4.4).

Gender: no dosage adjustment is required for female patients as compared to male patients (see section 5.2).

Smoking status: according to the metabolic pathway of ABILIFY no dosage adjustment is required for smokers (see section 4.5).

Dose adjustments due to interactions:

When concomitant administration of potent CYP3A4 or CYP2D6 inhibitors with aripiprazole occurs, the aripiprazole dose should be reduced. When the CYP3A4 or CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be increased (see section 4.5).

When concomitant administration of potent CYP3A4 inducers with aripiprazole occurs, the aripiprazole dose should be increased. When the CYP3A4 inducer is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should then be reduced to the recommended dose (see section 4.5).

Method of administration

ABILIFY tablets are for oral use.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

During antipsychotic treatment, improvement in the patient's clinical condition may take several days to some weeks. Patients should be closely monitored throughout this period.

The occurrence of suicidal behaviour is inherent in psychotic illnesses and mood disorders and in some cases has been reported early after initiation or switch of antipsychotic therapy, including treatment with aripiprazole (see section 4.8). Close supervision of high-risk patients should

accompany antipsychotic therapy. Results of an epidemiological study suggested that there was no increased risk of suicidality with aripiprazole compared to other antipsychotics among patients with schizophrenia or bipolar disorder.

Cardiovascular disorders: Aripiprazole should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction or ischaemic heart disease, heart failure, or conduction abnormalities), cerebrovascular disease, conditions which would predispose patients to hypotension (dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medicinal products) or hypertension, including accelerated or malignant.

Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic drugs. Since patients treated with antipsychotics often present with acquired risk factors for VTE, all possible risk factors for VTE should be identified before and during treatment with ABILIFY and preventive measures undertaken.

Conduction abnormalities: In clinical trials of aripiprazole, the incidence of QT prolongation was comparable to placebo. As with other antipsychotics, aripiprazole should be used with caution in patients with a family history of QT prolongation.

Tardive dyskinesia: in clinical trials of one year or less duration, there were uncommon reports of treatment emergent dyskinesia during treatment with aripiprazole. If signs and symptoms of tardive dyskinesia appear in a patient on ABILIFY, dose reduction or discontinuation should be considered. These symptoms can temporally deteriorate or can even arise after discontinuation of treatment.

Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): NMS is a potentially fatal symptom complex associated with antipsychotic medicinal products. In clinical trials, rare cases of NMS were reported during treatment with aripiprazole. Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure. However, elevated creatine phosphokinase and rhabdomyolysis, not necessarily in association with NMS, have also been reported. If a patient develops signs and symptoms indicative of NMS, or presents with unexplained high fever without additional clinical manifestations of NMS, all antipsychotic medicinal products, including ABILIFY, must be discontinued.

Seizure: in clinical trials, uncommon cases of seizure were reported during treatment with aripiprazole. Therefore, aripiprazole should be used with caution in patients who have a history of seizure disorder or have conditions associated with seizures.

Elderly patients with dementia-related psychosis:

Increased mortality: in three placebo-controlled trials (n= 938; mean age: 82.4 years; range: 56-99 years) of aripiprazole in elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease, patients treated with aripiprazole were at increased risk of death compared to placebo. The rate of death in aripiprazole-treated patients was 3.5% compared to 1.7% in the placebo group. Although the causes of deaths were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g. heart failure, sudden death) or infectious (e.g. pneumonia) in nature.

Cerebrovascular adverse reactions: in the same trials, cerebrovascular adverse reactions (e.g. stroke, transient ischaemic attack), including fatalities, were reported in patients (mean age: 84 years; range: 78-88 years). Overall, 1.3% of aripiprazole-treated patients reported cerebrovascular adverse reactions compared with 0.6% of placebo-treated patients in these trials. This difference was not statistically significant. However, in one of these trials, a fixed-dose trial, there was a significant dose response relationship for cerebrovascular adverse reactions in patients treated with aripiprazole.

ABILIFY is not indicated for the treatment of dementia-related psychosis.

Hyperglycaemia and diabetes mellitus: hyperglycaemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotic agents, including ABILIFY. Risk factors that may predispose patients to severe

complications include obesity and family history of diabetes. In clinical trials with aripiprazole, there were no significant differences in the incidence rates of hyperglycaemia-related adverse reactions (including diabetes) or in abnormal glycaemia laboratory values compared to placebo. Precise risk estimates for hyperglycaemia-related adverse reactions in patients treated with ABILIFY and with other atypical antipsychotic agents are not available to allow direct comparisons. Patients treated with any antipsychotic agents, including ABILIFY, should be observed for signs and symptoms of hyperglycaemia (such as polydipsia, polyuria, polyphagia and weakness) and patients with diabetes mellitus or with risk factors for diabetes mellitus should be monitored regularly for worsening of glucose control.

Hypersensitivity: as with other medicinal products, hypersensitivity reactions, characterised by allergic symptoms, may occur with aripiprazole (see section 4.8).

Weight gain: weight gain is commonly seen in schizophrenic and bipolar mania patients due to comorbidities, use of antipsychotics known to cause weight gain, poorly managed life-style, and might lead to severe complications. Weight gain has been reported post-marketing among patients prescribed ABILIFY. When seen, it is usually in those with significant risk factors such as history of diabetes, thyroid disorder or pituitary adenoma. In clinical trials aripiprazole has not been shown to induce clinically relevant weight gain (see section 5.1).

Dysphagia: oesophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic treatment, including ABILIFY. Aripiprazole and other antipsychotic active substances should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia.

Lactose: ABILIFY tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Due to its α_1 -adrenergic receptor antagonism, aripiprazole has the potential to enhance the effect of certain antihypertensive agents.

Given the primary CNS effects of aripiprazole, caution should be used when aripiprazole is taken in combination with alcohol or other CNS medicinal products with overlapping adverse reactions such as sedation (see section 4.8).

If aripiprazole is administered concomitantly with medicinal products known to cause QT prolongation or electrolyte imbalance, caution should be used.

Potential for other medicinal products to affect ABILIFY:

A gastric acid blocker, the H2 antagonist famotidine, reduces aripiprazole rate of absorption but this effect is deemed not clinically relevant.

Aripiprazole is metabolised by multiple pathways involving the CYP2D6 and CYP3A4 enzymes but not CYP1A enzymes. Thus, no dosage adjustment is required for smokers.

In a clinical trial in healthy subjects, a potent inhibitor of CYP2D6 (quinidine) increased aripiprazole AUC by 107%, while C_{max} was unchanged. The AUC and C_{max} of dehydro-aripiprazole, the active metabolite, decreased by 32% and 47%. ABILIFY dose should be reduced to approximately one-half of its prescribed dose when concomitant administration of ABILIFY with quinidine occurs. Other potent inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine and paroxetine, may be expected to have similar effects and similar dose reductions should therefore be applied.

In a clinical trial in healthy subjects, a potent inhibitor of CYP3A4 (ketoconazole) increased aripiprazole AUC and C_{max} by 63% and 37%, respectively. The AUC and C_{max} of dehydro-aripiprazole

increased by 77% and 43%, respectively. In CYP2D6 poor metabolisers, concomitant use of potent inhibitors of CYP3A4 may result in higher plasma concentrations of aripiprazole compared to that in CYP2D6 extensive metabolizers. When considering concomitant administration of ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors with ABILIFY, potential benefits should outweigh the potential risks to the patient. When concomitant administration of ketoconazole with ABILIFY occurs, ABILIFY dose should be reduced to approximately one-half of its prescribed dose. Other potent inhibitors of CYP3A4, such as itraconazole and HIV protease inhibitors, may be expected to have similar effects and similar dose reductions should therefore be applied.

Upon discontinuation of the CYP2D6 or 3A4 inhibitor, the dosage of ABILIFY should be increased to the level prior to the initiation of the concomitant therapy.

When weak inhibitors of CYP3A4 (e.g., diltiazem or escitalopram) or CYP2D6 are used concomitantly with ABILIFY, modest increases in aripiprazole concentrations might be expected.

Following concomitant administration of carbamazepine, a potent inducer of CYP3A4, the geometric means of C_{max} and AUC for aripiprazole were 68% and 73% lower, respectively, compared to when aripiprazole (30 mg) was administered alone. Similarly, for dehydro-aripiprazole the geometric means of C_{max} and AUC after carbamazepine co-administration were 69% and 71% lower, respectively, than those following treatment with aripiprazole alone.

ABILIFY dose should be doubled when concomitant administration of ABILIFY occurs with carbamazepine. Other potent inducers of CYP3A4 (such as rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapine and St. John's Wort) may be expected to have similar effects and similar dose increases should therefore be applied. Upon discontinuation of potent CYP3A4 inducers, the dosage of ABILIFY should be reduced to the recommended dose.

When either valproate or lithium were administered concomitantly with aripiprazole, there was no clinically significant change in aripiprazole concentrations.

Potential for ABILIFY to affect other medicinal products:

In clinical studies, 10-30 mg/day doses of aripiprazole had no significant effect on the metabolism of substrates of CYP2D6 (dextromethorphan/3-methoxymorphinan ratio), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazole), and 3A4 (dextromethorphan). Additionally, aripiprazole and dehydro-aripiprazole did not show potential for altering CYP1A2-mediated metabolism *in vitro*. Thus, aripiprazole is unlikely to cause clinically important medicinal product interactions mediated by these enzymes.

When aripiprazole was administered concomitantly with either valproate, lithium or lamotrigine, there was no clinically important change in valproate, lithium or lamotrigine concentrations.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

There are no adequate and well-controlled trials of aripiprazole in pregnant women. Congenital anomalies have been reported; however, causal relationship with aripiprazole could not be established. Animal studies could not exclude potential developmental toxicity (see section 5.3). Patients should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with aripiprazole. Due to insufficient safety information in humans and concerns raised by animal reproductive studies, this medicinal product should not be used in pregnancy unless the expected benefit clearly justifies the potential risk to the foetus.

Neonates exposed to antipsychotics (including aripiprazole) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborns should be monitored carefully.

Aripiprazole was excreted in the milk of treated rats during lactation. It is not known whether aripiprazole is excreted in human milk. Patients should be advised not to breast feed if they are taking aripiprazole.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As with other antipsychotics, patients should be cautioned about operating hazardous machines, including motor vehicles, until they are reasonably certain that aripiprazole does not affect them adversely (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

The most commonly reported adverse reactions in placebo-controlled trials are akathisia and nausea each occurring in more than 3% of patients treated with oral aripiprazole.

The following adverse reactions occurred more often ($\geq 1/100$) than placebo, or were identified as possibly medically relevant adverse reactions (*):

The frequency listed below is defined using the following convention: common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$).

Psychiatric disorders <i>Common:</i> restlessness, insomnia, anxiety <i>Uncommon:</i> depression*
Nervous system disorders <i>Common:</i> extrapyramidal disorder, akathisia, tremor, dizziness, somnolence, sedation, headache
Eye disorders <i>Common:</i> blurred vision
Cardiac disorders <i>Uncommon:</i> tachycardia*
Vascular disorders <i>Uncommon:</i> orthostatic hypotension*
Gastrointestinal disorders <i>Common:</i> dyspepsia, vomiting, nausea, constipation, salivary hypersecretion
General disorders and administration site conditions <i>Common:</i> fatigue

Extrapyramidal symptoms (EPS): *Schizophrenia* - in a long term 52-week controlled trial, aripiprazole-treated patients had an overall-lower incidence (25.8%) of EPS including parkinsonism, akathisia, dystonia and dyskinesia compared with those treated with haloperidol (57.3%). In a long term 26-week placebo-controlled trial, the incidence of EPS was 19% for aripiprazole-treated patients and 13.1% for placebo-treated patients. In another long-term 26-week controlled trial, the incidence of EPS was 14.8% for aripiprazole-treated patients and 15.1% for olanzapine-treated patients. *Manic episodes in Bipolar I Disorder* - in a 12-week controlled trial, the incidence of EPS was 23.5% for aripiprazole-treated patients and 53.3% for haloperidol-treated patients. In another 12-week trial, the incidence of EPS was 26.6% for patients treated with aripiprazole and 17.6% for those treated with lithium. In the long term 26-week maintenance phase of a placebo-controlled trial, the incidence of EPS was 18.2% for aripiprazole-treated patients and 15.7% for placebo-treated patients.

In placebo-controlled trials, the incidence of akathisia in bipolar patients was 12.1% with aripiprazole and 3.2% with placebo. In schizophrenia patients the incidence of akathisia was 6.2% with aripiprazole and 3.0% with placebo.

Dystonia: Class Effect: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at

low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic drugs. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Comparisons between aripiprazole and placebo in the proportions of patients experiencing potentially clinically significant changes in routine laboratory and lipid parameters (see section 5.1) revealed no medically important differences. Elevations of CPK (Creatine Phosphokinase), generally transient and asymptomatic, were observed in 3.5% of aripiprazole treated patients as compared to 2.0% of patients who received placebo.

Other findings:

Adverse reactions known to be associated with antipsychotic therapy and also reported during treatment with aripiprazole include neuroleptic malignant syndrome, tardive dyskinesia, seizure, cerebrovascular adverse reactions and increased mortality in elderly demented patients, hyperglycaemia and diabetes mellitus (see section 4.4).

Paediatric population:

In a short-term placebo-controlled clinical trial involving 302 adolescents (13-17 years) with schizophrenia, the frequency and type of undesirable effects were similar to those in adults except for the following events that were reported more frequently in adolescents receiving aripiprazole than in adults receiving aripiprazole (and more frequently than placebo): somnolence/sedation and extrapyramidal disorder were reported very commonly ($\geq 1/10$), and dry mouth, increased appetite, and orthostatic hypotension were reported commonly ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

The safety profile in a 26-week open-label extension trial was similar to that observed in the short-term, placebo-controlled trial.

In the pooled adolescent schizophrenia population (13-17 years) with exposure up to 2 years, incidence of low serum prolactin levels in females (< 3 ng/ml) and males (< 2 ng/ml) was 29.5% and 48.3%, respectively.

Post-Marketing:

The following adverse reactions have been reported during post-marketing surveillance. The frequency of these reactions is considered not known (cannot be estimated from the available data).

Blood and the lymphatic system disorders:	leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia
Immune system disorders:	allergic reaction (e.g. anaphylactic reaction, angioedema including swollen tongue, tongue oedema, face oedema, pruritus, or urticaria)
Endocrine disorders:	hyperglycaemia, diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, diabetic hyperosmolar coma
Metabolism and nutrition disorders:	weight gain, weight decreased, anorexia, hyponatremia
Psychiatric disorders:	agitation, nervousness; suicide attempt, suicidal ideation, and completed suicide (see section 4.4)
Nervous system disorders:	speech disorder, Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS), grand mal convulsion
Cardiac disorders:	QT prolongation, ventricular arrhythmias, sudden unexplained death, cardiac arrest, torsades de pointes, bradycardia
Vascular disorders:	syncope, hypertension, venous thromboembolism (including pulmonary embolism and deep vein thrombosis)

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:	oropharyngeal spasm, laryngospasm, aspiration pneumonia
Gastrointestinal disorders:	pancreatitis, dysphagia, abdominal discomfort, stomach discomfort, diarrhoea
Hepato-biliary disorders:	jaundice, hepatitis, increased Alanine Aminotransferase (ALT), increased Aspartate Aminotransferase (AST), increased Gamma Glutamyl Transferase (GGT), increased alkaline phosphatase
Skin and subcutaneous tissue disorders:	rash, photosensitivity reaction, alopecia, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders:	rhabdomyolysis, myalgia, stiffness
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions:	drug withdrawal syndrome neonatal (see section 4.6)
Renal and urinary disorders:	urinary incontinence, urinary retention
Reproductive system and breast disorders:	priapism
General disorders and administration site conditions:	temperature regulation disorder (e.g. hypothermia, pyrexia), chest pain, peripheral oedema
Investigations:	increased Creatine Phosphokinase, blood glucose increased, blood glucose fluctuation, glycosylated haemoglobin increased

4.9 Overdose

In clinical trials and post-marketing experience, accidental or intentional acute overdose of aripiprazole alone was identified in adult patients with reported estimated doses up to 1,260 mg with no fatalities. The potentially medically important signs and symptoms observed included lethargy, increased blood pressure, somnolence, tachycardia, nausea, vomiting and diarrhoea. In addition, reports of accidental overdose with aripiprazole alone (up to 195 mg) in children have been received with no fatalities. The potentially medically serious signs and symptoms reported included somnolence, transient loss of consciousness and extrapyramidal symptoms.

Management of overdose should concentrate on supportive therapy, maintaining an adequate airway, oxygenation and ventilation, and management of symptoms. The possibility of multiple medicinal product involvement should be considered. Therefore cardiovascular monitoring should be started immediately and should include continuous electrocardiographic monitoring to detect possible arrhythmias. Following any confirmed or suspected overdose with aripiprazole, close medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

Activated charcoal (50 g), administered one hour after aripiprazole, decreased aripiprazole C_{max} by about 41% and AUC by about 51%, suggesting that charcoal may be effective in the treatment of overdose.

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other antipsychotics, ATC code: N05AX12

It has been proposed that aripiprazole's efficacy in schizophrenia and Bipolar I Disorder is mediated through a combination of partial agonism at dopamine D2 and serotonin 5HT1a receptors and antagonism of serotonin 5HT2a receptors. Aripiprazole exhibited antagonist properties in animal models of dopaminergic hyperactivity and agonist properties in animal models of dopaminergic hypoactivity. Aripiprazole exhibited high binding affinity *in vitro* for dopamine D2 and D3, serotonin 5HT1a and 5HT2a receptors and moderate affinity for dopamine D4, serotonin 5HT2c and 5HT7, alpha-1 adrenergic and histamine H1 receptors. Aripiprazole also exhibited moderate binding affinity for the serotonin reuptake site and no appreciable affinity for muscarinic receptors. Interaction with receptors other than dopamine and serotonin subtypes may explain some of the other clinical effects of aripiprazole.

Aripiprazole doses ranging from 0.5 to 30 mg administered once a day to healthy subjects for 2 weeks produced a dose-dependent reduction in the binding of ¹¹C-raclopride, a D2/D3 receptor ligand, to the caudate and putamen detected by positron emission tomography.

Further information on clinical trials:

Schizophrenia in adults:

In three short-term (4 to 6 weeks) placebo-controlled trials involving 1,228 schizophrenic adult patients, presenting with positive or negative symptoms, aripiprazole was associated with statistically significantly greater improvements in psychotic symptoms compared to placebo.

ABILIFY is effective in maintaining the clinical improvement during continuation therapy in adult patients who have shown an initial treatment response. In a haloperidol-controlled trial, the proportion of responder patients maintaining response to medicinal product at 52-weeks was similar in both groups (aripiprazole 77% and haloperidol 73%). The overall completion rate was significantly higher for patients on aripiprazole (43%) than for haloperidol (30%). Actual scores in rating scales used as secondary endpoints, including PANSS and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale showed a significant improvement over haloperidol.

In a 26-week, placebo-controlled trial in stabilised patients with chronic schizophrenia, aripiprazole had significantly greater reduction in relapse rate, 34% in aripiprazole group and 57% in placebo.

Paediatric population:

Schizophrenia in adolescents: in a 6-week placebo-controlled trial involving 302 schizophrenic adolescent patients (13-17 years), presenting with positive or negative symptoms, aripiprazole was associated with statistically significantly greater improvements in psychotic symptoms compared to placebo.

In a sub-analysis of the adolescent patients between the ages of 15 to 17 years, representing 74% of the total enrolled population, maintenance of effect was observed over the 26-week open-label extension trial.

Irritability associated with autistic disorder in paediatric patients (see section 4.2): aripiprazole was studied in patients aged 6 to 17 years in two 8-week, placebo-controlled trials [one flexible-dose (2-15 mg/day) and one fixed-dose (5, 10, or 15 mg/day)] and in one 52-week open-label trial. Dosing in these trials was initiated at 2 mg/day, increased to 5 mg/day after one week, and increased by 5 mg/day in weekly increments to the target dose. Over 75% of patients were less than 13 years of age. Aripiprazole demonstrated statistically superior efficacy compared to placebo on the Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale. However, the clinical relevance of this finding has not been established. The safety profile included weight gain and changes in prolactin levels. The duration of the long-term safety study was limited to 52 weeks. In the pooled trials, the incidence of low serum prolactin levels in females (<3 ng/ml) and males (<2 ng/ml) in aripiprazole-treated patients was 27/46 (58.7%) and 258/298 (86.6%), respectively. In the placebo-controlled trials, the mean weight gain was 0.4 kg for placebo and 1.6 kg for aripiprazole.

Weight gain:

In clinical trials aripiprazole has not been shown to induce clinically relevant weight gain. In a 26-week, olanzapine-controlled, double-blind, multi-national study of schizophrenia which included 314 patients and where the primary end-point was weight gain, significantly less patients had at least 7% weight gain over baseline (i.e. a gain of at least 5.6 kg for a mean baseline weight of ~80.5 kg) on aripiprazole (N= 18, or 13% of evaluable patients), compared to olanzapine (N= 45, or 33% of evaluable patients).

Lipid parameters:

In a pooled analysis on lipid parameters from placebo controlled clinical trials in adults, aripiprazole has not been shown to induce clinically relevant alterations in levels of total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL.

-Total cholesterol: incidence of changes in levels from normal (<5.18 mmol/l) to high (\geq 6.22 mmol/l) was 2.5% for aripiprazole and 2.8% for placebo and mean change from baseline was -0.15 mmol/l (95% CI: -0.182, -0.115) for aripiprazole and -0.11 mmol/l (95% CI: -0.148, -0.066) for placebo.

-Fasting triglycerides: incidence of changes in levels from normal (<1.69 mmol/l) to high (\geq 2.26 mmol/l) was 7.4% for aripiprazole and 7.0% for placebo and mean change from baseline was -0.11 mmol/l (95% CI: -0.182, -0.046) for aripiprazole and -0.07 mmol/l (95% CI: -0.148, 0.007) for placebo.

-HDL: incidence of changes in levels from normal (\geq 1.04 mmol/l) to low (<1.04 mmol/l) was 11.4% for aripiprazole and 12.5% for placebo and mean change from baseline was -0.03 mmol/l (95% CI: -0.046, -0.017) for aripiprazole and -0.04 mmol/l (95% CI: -0.056, -0.022) for placebo.

-Fasting LDL: incidence of changes in levels from normal (<2.59 mmol/l) to high (\geq 4.14 mmol/l) was 0.6% for aripiprazole and 0.7% for placebo and mean change from baseline was -0.09 mmol/l (95% CI: -0.139, -0.047) for aripiprazole and -0.06 mmol/l (95% CI: -0.116, -0.012) for placebo.

Manic episodes in Bipolar I Disorder:

In two 3-week, flexible-dose, placebo-controlled monotherapy trials involving patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, aripiprazole demonstrated superior efficacy to placebo in reduction of manic symptoms over 3 weeks. These trials included patients with or without psychotic features and with or without a rapid-cycling course.

In one 3-week, fixed-dose, placebo-controlled monotherapy trial involving patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, aripiprazole failed to demonstrate superior efficacy to placebo.

In two 12-week, placebo- and active-controlled monotherapy trials in patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, with or without psychotic features, aripiprazole demonstrated superior efficacy to placebo at week 3 and a maintenance of effect comparable to lithium or haloperidol at week 12. Aripiprazole also demonstrated a comparable proportion of patients in symptomatic remission from mania as lithium or haloperidol at week 12.

In a 6-week, placebo-controlled trial involving patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, with or without psychotic features, who were partially non-responsive to lithium or valproate monotherapy for 2 weeks at therapeutic serum levels, the addition of aripiprazole as adjunctive therapy resulted in superior efficacy in reduction of manic symptoms than lithium or valproate monotherapy.

In a 26-week, placebo-controlled trial, followed by a 74-week extension, in manic patients who achieved remission on aripiprazole during a stabilization phase prior to randomization, aripiprazole demonstrated superiority over placebo in preventing bipolar recurrence, primarily in preventing recurrence into mania but failed to demonstrate superiority over placebo in preventing recurrence into depression.

In a 52-week, placebo-controlled trial, in patients with a current manic or mixed episode of Bipolar I Disorder who achieved sustained remission (Y-MRS and MADRS total scores \leq 12) on aripiprazole (10 mg/day to 30 mg/day) adjunctive to lithium or valproate for 12 consecutive weeks, adjunctive aripiprazole demonstrated superiority over placebo with a 46% decreased risk (hazard ratio of 0.54) in preventing bipolar recurrence and a 65% decreased risk (hazard ratio of 0.35) in preventing recurrence

into mania over adjunctive placebo but failed to demonstrate superiority over placebo in preventing recurrence into depression. Adjunctive aripiprazole demonstrated superiority over placebo on the secondary outcome measure, CGI-BP Severity of Illness score (mania).

In this trial, patients were assigned by investigators with either open-label lithium or valproate monotherapy to determine partial non-response. Patients were stabilised for at least 12 consecutive weeks with the combination of aripiprazole and the same mood stabilizer.

Stabilized patients were then randomised to continue the same mood stabilizer with double-blind aripiprazole or placebo. Four mood stabilizer subgroups were assessed in the randomised phase: aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate.

The Kaplan-Meier rates for recurrence to any mood episode for the adjunctive treatment arm were 16% in aripiprazole + lithium and 18% in aripiprazole + valproate compared to 45% in placebo + lithium and 19% in placebo + valproate.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption:

Aripiprazole is well absorbed, with peak plasma concentrations occurring within 3-5 hours after dosing. Aripiprazole undergoes minimal pre-systemic metabolism. The absolute oral bioavailability of the tablet formulation is 87%. There is no effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of aripiprazole.

Distribution:

Aripiprazole is widely distributed throughout the body with an apparent volume of distribution of 4.9 l/kg, indicating extensive extravascular distribution. At therapeutic concentrations, aripiprazole and dehydro-aripiprazole are greater than 99% bound to serum proteins, binding primarily to albumin.

Metabolism:

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

Elimination:

The mean elimination half-lives for aripiprazole are approximately 75 hours in extensive metabolisers of CYP2D6 and approximately 146 hours in poor metabolisers of CYP2D6.

The total body clearance of aripiprazole is 0.7 ml/min/kg, which is primarily hepatic.

Following a single oral dose of [¹⁴C]-labelled aripiprazole, approximately 27% of the administered radioactivity was recovered in the urine and approximately 60% in the faeces. Less than 1% of unchanged aripiprazole was excreted in the urine and approximately 18% was recovered unchanged in the faeces.

Pharmacokinetics in special patient groups

Paediatric population:

The pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole in paediatric patients 13 to 17 years of age were similar to those in adults after correcting for the differences in body weights.

Elderly:

There are no differences in the pharmacokinetics of aripiprazole between healthy elderly and younger adult subjects, nor is there any detectable effect of age in a population pharmacokinetic analysis in schizophrenic patients.

Gender:

There are no differences in the pharmacokinetics of aripiprazole between healthy male and female subjects nor is there any detectable effect of gender in a population pharmacokinetic analysis in schizophrenic patients.

Smoking and Race:

Population pharmacokinetic evaluation has revealed no evidence of clinically significant race-related differences or effects from smoking upon the pharmacokinetics of aripiprazole.

Renal Disease:

The pharmacokinetic characteristics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole were found to be similar in patients with severe renal disease compared to young healthy subjects.

Hepatic Disease:

A single-dose study in subjects with varying degrees of liver cirrhosis (Child-Pugh Classes A, B, and C) did not reveal a significant effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole, but the study included only 3 patients with Class C liver cirrhosis, which is insufficient to draw conclusions on their metabolic capacity.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical safety data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction and development.

Toxicologically significant effects were observed only at doses or exposures that were sufficiently in excess of the maximum human dose or exposure, indicating that these effects were limited or of no relevance to clinical use. These included: dose-dependent adrenocortical toxicity (lipofuscin pigment accumulation and/or parenchymal cell loss) in rats after 104 weeks at 20 to 60 mg/kg/day (3 to 10 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended human dose) and increased adrenocortical carcinomas and combined adrenocortical adenomas/carcinomas in female rats at 60 mg/kg/day (10 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended human dose). The highest nontumorigenic exposure in female rats was 7 times the human exposure at the recommended dose.

An additional finding was cholelithiasis as a consequence of precipitation of sulphate conjugates of hydroxy metabolites of aripiprazole in the bile of monkeys after repeated oral dosing at 25 to 125 mg/kg/day (1 to 3 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended clinical dose or 16 to 81 times the maximum recommended human dose based on mg/m²). However, the concentrations of the sulphate conjugates of hydroxy aripiprazole in human bile at the highest dose proposed, 30 mg per day, were no more than 6% of the bile concentrations found in the monkeys in the 39-week study and are well below (6%) their limits of *in vitro* solubility.

In repeat-dose studies in juvenile rats and dogs, the toxicity profile of aripiprazole was comparable to that observed in adult animals, and there was no evidence of neurotoxicity or adverse effects on development.

Based on results of a full range of standard genotoxicity tests, aripiprazole was considered non-genotoxic. Aripiprazole did not impair fertility in reproductive toxicity studies. Developmental toxicity, including dose-dependent delayed foetal ossification and possible teratogenic effects, were observed in rats at doses resulting in subtherapeutic exposures (based on AUC) and in rabbits at doses resulting in exposures 3 and 11 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended clinical dose. Maternal toxicity occurred at doses similar to those eliciting developmental toxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate
Maize starch
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Yellow iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium perforated unit dose blisters in cartons of 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/276/011-015

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 4 June 2004

Date of latest renewal: 4 June 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu/>

ABILIFY™

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

製品特性概要書

1 製品名

ABILIFY 15 mg 錠

2 組成・成分

ABILIFY 15 mg 錠は1錠中にアリピプラゾール 15 mg を含有する。

添加物：1錠中に乳糖 57 mg

添加物の完全なリストについては、6.1 参照。

3 性状

錠剤

円形で黄色をしており、片面に「A-009」及び「15」と刻印されている。

4 臨床特性

4.1 効能・効果

ABILIFY は、成人及び15歳以上の青少年の統合失調症の治療に用いられる。

ABILIFY は、双極I型障害に伴う中等度～重度の躁病エピソードの治療に用いられる。また、躁病エピソードが主体であり、その躁病エピソードがアリピプラゾール投与に反応した患者における新たな躁病エピソードの予防に用いられる（5.1 参照）。

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

成人：

統合失調症：ABILIFY の推奨開始用量は、10 又は 15 mg/日、推奨維持用量は、15 mg/日で、食事の摂取に関係なく1日1回服用する。

ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、15 mg/日を超える用量で有効性が増大することは示されていない。最大投与量は30 mg/日を超えないこと。

躁病エピソード：ABILIFY の推奨開始用量は15 mg/日で、単剤療法又は併用療法として食事の摂取に関係なく1日1回服用する（5.1 参照）。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれない。最大投与量は30 mg/日を超えないこと。

双極 I 型障害における躁病エピソードの再発予防：単剤療法又は併用療法としてアリピプラゾールを投与されている患者における躁病エピソードの再発を予防するには同用量での投与を継続する。臨床状況に基づいて 1 日量の調整（減量を含む）を検討すること。

小児集団：

15 歳以上の青少年の統合失調症：ABILIFY の推奨用量は 10 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。開始 2 日間は 2 mg（ABILIFY 内用液 1 mg/mL 使用）を投与し、さらに 5 mg に漸増して 2 日間投与し、推奨用量の 10 mg/日まで増量する。増量が必要な場合は、最大投与量の 30 mg/日を超えないようにして 5 mg ずつ漸増する（5.1 参照）。

ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、青少年での 10 mg/日を超える用量で有効性が增大することは示されていない。

ABILIFY は、安全性と有効性のデータが不十分であることから、15 歳未満の患者での使用は推奨されていない（4.8 及び 5.1 参照）。

自閉性障害による興奮性：小児及び 18 歳未満の青少年における ABILIFY の安全性及び有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 に示してあるが、用法・用量についてはいかなる推奨もできない。

肝障害患者：軽度から中等度の肝障害患者に対し用量調整の必要はない。重度の肝障害を有する患者に対しての推奨用量を示すには現在のところ十分なデータは得られていない。従って、慎重に投与管理を行うこと。また重度の肝障害患者における最大用量である 30 mg/日の投与は慎重に行うこと（5.2 参照）。

腎障害患者：腎障害患者に対し用量調整の必要はない。

高齢者：65 歳以上の統合失調症患者及び双極 I 型障害患者における ABILIFY の治療効果は確立されていない。高齢者は感受性がより高いため、臨床的な要因から必要と考えられる場合は通常以下の投与開始量も考慮すること（4.4 参照）。

性別：男女間で用量調整の必要はない（5.2 参照）。

喫煙状況：ABILIFY の代謝経路から、喫煙者に対し用量調整の必要はない（4.5 参照）。

相互作用による用量調整：

CYP3A4 又は CYP2D6 の強力な阻害薬とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を減量すること。CYP3A4 又は CYP2D6 阻害薬の併用療法を中止する場合は、アリピプラゾールを増量すること（4.5 参照）。

CYP3A4 を強力に誘導する薬剤とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を増量すること。CYP3A4 を誘導する薬剤の併用療法を中止する場合は、アリピプラゾールを推奨用量まで減量すること（4.5 参照）。

投与方法

ABILIFY 錠は経口投与である。

4.3 禁忌

本剤又は本剤の添加物に対し過敏症のある患者。

4.4 警告及び使用上の注意

抗精神病薬による治療では、患者の臨床症状改善には数日から数週間かかる可能性がある。この間、患者を注意深く観察すること。

精神疾患及び気分障害においては常に自殺行動を起す恐れがあり、一部の患者では、アリピプラゾールを含む抗精神病薬の開始又は切替え後早期に発現する可能性がある。(4.8参照)。リスクの高い患者については、抗精神病薬投与中十分に観察を行うこと。疫学研究の結果、統合失調症又は双極性障害患者では、アリピプラゾールによる自殺のリスクは他の抗精神病薬と比較して高くないことが示唆された。

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

抗精神病薬使用中に静脈血栓塞栓症を発現した症例が報告されている。抗精神病薬を投与されている患者は、しばしば静脈血栓塞栓症発症の後天性の危険因子を有するので、ABILIFY 治療開始前及び治療期間中は、静脈血栓塞栓症を起す恐れのある全ての危険因子を特定し、予防策を講じること。

伝導障害：アリピプラゾールの臨床試験における QT 延長の発現率はプラセボとほぼ同等であった。他の抗精神病薬同様、QT 延長の家族歴を有する患者にはアリピプラゾールを慎重に投与すること。

遅発性ジスキネジア：1 年以内の投与期間で実施された臨床試験において、アリピプラゾール投与下でのジスキネジアの発現がときに報告された。ABILIFY 服用中の患者に遅発性ジスキネジアの徴候や症状が発現した場合は、投与量の減量又は投薬中止を考慮すること。これらの症状は、投与中止後に一時的に悪化したり発現したりする場合がある。

悪性症候群 (NMS)：悪性症候群 (NMS) は抗精神病薬の投与に伴う、致死的な恐れのある症状の複合体である。臨床試験において、アリピプラゾール投与中 NMS の発現が稀に報告された。NMS の臨床症状としては、異常高熱、筋強剛、精神状態の変化及び自律神経系の不安定さ（脈拍又は血圧の変動、頻脈、発汗及び不整脈）がある。さらに CPK の上昇、ミオグロビン尿症（横紋筋融解症）及び急性腎不全が発現することもある。一方で必ずしも NMS に伴わない CPK の上昇や横紋筋融解の報告もある。患者が NMS を疑わせる徴候及び症状、又は NMS の臨床症状を伴わ

ないが原因不明の高熱を発現した場合、ABILIFY を含むすべての抗精神病薬の投与を中止すること。

痙攣：臨床試験において、アリピプラゾールを投与中に痙攣を発現した報告がときにあった。このため、痙攣障害の既往又は痙攣に関連する症状のある患者へのアリピプラゾールの使用については慎重に行うこと。

認知症に伴う精神病症状を有する高齢患者：

死亡率の増加：アルツハイマー病に伴う精神病症状を有する高齢患者を対象としたアリピプラゾールの3種のプラセボ対照試験（938例；平均年齢82.4歳；範囲：56～99歳）において、アリピプラゾールを投与された患者は、プラセボを投与された患者に比べ、死亡リスクが上昇した。プラセボ群の死亡率が1.7%であったのに対し、アリピプラゾールを投与された患者の死亡率は3.5%であった。死因は様々であったが、死亡のほとんどは心血管系（心不全、突然死など）又は感染症（肺炎など）のいずれかによるものと思われた。

脳血管系副作用：同じ3試験において、死亡例を含む脳血管系副作用（脳卒中、一過性脳虚血発作など）が報告されている（平均年齢；84歳，範囲：78～88歳）。これらの試験全体で、プラセボを投与された患者の0.6%に脳血管系副作用が報告されたのに対し、アリピプラゾールを投与された患者では、1.3%に脳血管系副作用の報告があった。この差は統計学的に有意ではなかった。しかしながら、これらの試験のうち、固定用量の1試験において、アリピプラゾールを投与された患者における脳血管系副作用と投与量の間に関連性のある用量依存関係があった。

ABILIFY は認知症に関連する精神病症状の治療に対しては承認されていない。

高血糖・糖尿病：アリピプラゾールを含む非定型抗精神病薬を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。重症の合併症を起すおそれのある危険因子として肥満、及び糖尿病の家族歴がある。アリピプラゾールの臨床試験において、糖尿病を含む高血糖関連の副作用又は血糖値異常の発現頻度にプラセボとの有意差は認められなかった。ABILIFY 及び他の非定型抗精神病薬を投与された患者間で高血糖関連の副作用を直接比較できるような正確なリスク評価は行われていない。ABILIFY を含む非定型抗精神病薬を投与されている患者については、多飲、多尿、多食、脱力感などの高血糖の徴候・症状がないかを観察し、糖尿病又はその危険因子を有する患者については、血糖値のコントロールが悪化していないかを定期的にモニターすべきである。

過敏症：他の医薬品と同様に、アリピプラゾールでもアレルギー症状を特徴とする過敏症反応が発現する可能性がある（4.8 参照）。

体重増加：統合失調症及び双極性躁病患者においては、合併症、体重増加を起すことが知られている抗精神病薬の使用やライフスタイルの管理不足による体重増加がよくみられ、重度の合併症に至る可能性がある。アリピプラゾールの市販後調査で、体重増加の報告がある。そのほとんどは糖尿病、甲状腺障害又は下垂体腺腫の病歴などの重要な危険因子を有する患者において報告されたものである。臨床試験では臨床的に意義のある体重増加は認められていない（5.1 参照）。

嚥下障害：アリピプラゾールを含む抗精神病薬の投与により食道の運動障害や誤嚥が発現する。嚥下性肺炎のリスクのある患者には、アリピプラゾールや他の抗精神病薬は慎重に用いること。

乳糖：ABILIFY 錠は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症，又はグルコース-ガラクトース吸収不良の稀な遺伝的問題を有する患者に対して本剤を投与してはならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

アリピプラゾールは， α_1 -アドレナリン受容体拮抗作用によりある種の降圧薬の作用を増強する可能性がある。

アリピプラゾールが主として中枢神経系に作用することを考慮して，アリピプラゾールとアルコール又は鎮静等の副作用が重複する他の中枢作用薬と併用する場合は注意すること（4.8 参照）。

QT 延長又は電解質バランスの異常を起こすことが知られている薬剤とアリピプラゾールを併用する場合は慎重に投与すること。

ABILIFY に対する他剤の影響：

胃酸分泌抑制剤である H_2 拮抗剤ファモチジンは，アリピプラゾールの吸収率を低下させるが，この作用に臨床的な意義はないと考えられる。

アリピプラゾールは，CYP2D6 及び CYP3A4 が関与する複数の経路により代謝されるが，CYP1A1 によっては代謝されない。従って，喫煙者に対し用量調整の必要はない。

健康人を対象とした臨床試験において，CYP2D6 の強力な阻害薬（キニジン）はアリピプラゾールの AUC を 107% 増加させたが， C_{max} に変化はなかった。活性代謝物デヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）の AUC は 32%， C_{max} は 47% 減少した。キニジンと併用する場合は，ABILIFY を処方された用量の約 1/2 に減量すること。フルオキセチン及びパロキセチン等その他の CYP2D6 の強力な阻害薬については，同様の作用が予測されるため，同様の減量を行うこと。

健康人を対象とした臨床試験において，CYP3A4 の強力な阻害薬（ケトコナゾール）はアリピプラゾールの AUC 及び C_{max} をそれぞれ 63% と 37% 増加させた。活性代謝物デヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）の AUC は 77%， C_{max} は 43% 増加した。CYP2D6 の代謝能の低い被験者（poor metabolizer）は代謝能の高い被験者（extensive metabolizer）に比べ，CYP3A4 の強力な阻害薬を ABILIFY と併用すると，アリピプラゾールの血漿中濃度が高くなる可能性がある。ケトコナゾール又は他の強力な CYP3A4 阻害薬と ABILIFY の併用を考慮する場合には，患者に対する潜在的ベネフィットが潜在的リスクを上回らなければならない。ケトコナゾールを ABILIFY と併用する場合，ABILIFY を処方量の約半分に減量する。イトラコナゾール及び HIV プロテアーゼ阻害薬等，その他の CYP3A4 の強力な阻害薬は同様の作用が予測されるため，同様の減量を行うこと。

CYP2D6 又は CYP3A4 阻害薬の併用投与を中止した時は，ABILIFY の用量を併用療法開始前のレベルまで増量すること。

弱い CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム，エシタロプラムなど）又は CYP2D6 阻害剤とアリピプラゾールを併用する場合，アリピプラゾール血中濃度の中等度上昇を起すおそれがある。

CYP3A4 の強力な誘導薬であるカルバマゼピンを併用投与後、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、アリピプラゾール (30 mg) 単独投与時と比べて、それぞれ 68% 及び 73% 低かった。同様にカルバマゼピン投与後のデヒドロアリピプラゾール (OPC-14857) の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、アリピプラゾール単独投与時に比べて、それぞれ 69% 及び 71% 低かった。

カルバマゼピンと ABILIFY を併用する場合、ABILIFY の用量を 2 倍に増量すること。その他の強力な CYP3A4 誘導薬 (例、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、エファビレンツ、ネビラピン及びセント・ジョーンズ・ワート) でも同様の作用が予測されるため、同様の増量をすること。CYP3A4 の強力な誘導薬の併用投与を中止した時は、ABILIFY を推奨用量まで減量すること。

バルプロ酸塩又はリチウムをアリピプラゾールと併用した場合、アリピプラゾールの血中濃度に臨床上意義のある変化はみられなかった。

他剤に対する ABILIFY の影響：

臨床試験において、アリピプラゾールの用量 10~30 mg/日は、CYP2D6 (デキストロメトर्फアン/3-メトキシモルヒナン比)、CYP2C9 (ワルファリン)、CYP2C19 (オメプラゾール) 及び CYP3A4 (デキストロメトर्फアン) の基質の代謝に重大な影響を及ぼさなかった。また *in vitro* において、アリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾール (OPC-14857) が CYP1A2 を介する代謝に影響を及ぼす可能性も認められなかった。従って、アリピプラゾールがこれらの酵素を介する臨床上重要な薬剤相互作用を起こす可能性は低い。

アリピプラゾールをバルプロ酸塩、リチウムあるいはラモトリギンと併用投与した時に、バルプロ酸、リチウムあるいはラモトリギンの濃度に臨床上重要な変化はなかった。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦を対象とした適切で十分にコントロールされたアリピプラゾール投与試験は実施されていない。先天異常が報告されているが、アリピプラゾールとの因果関係は確立できなかった。動物試験では、発生毒性の可能性を除外できなかった (5.3 参照)。アリピプラゾール投与期間中に妊娠した場合又は妊娠を希望する場合は、医師にその旨連絡するよう患者を指導すること。ヒトにおける安全性の情報が不十分であり、動物での生殖発生毒性試験に基づく懸念もあるため、本剤投与により期待される利益が胎児への潜在的リスクを明らかに上回る正当な理由がない限り、本剤を妊婦に投与しないこと。

妊娠後期 (第三トリメスター) に抗精神病薬 (アリピプラゾールを含む) に曝露された場合、出生後の新生児に、重症度及び持続期間の異なる錐体外系路症状及び/又は離脱症状等の副作用が発現するおそれがある。これらの新生児における激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫、及び哺乳障害が報告されている。従って、新生児を注意深く観察すること。

ラットの授乳期にアリピプラゾールを投与すると乳汁中に移行した。アリピプラゾールがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。アリピプラゾール服用中は授乳を避けるよう患者を指導すること。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

自動車の運転及び機械の操作に対する影響に関する試験は実施されていない。しかしながら、他の抗精神病薬と同様、アリピプラゾールによる影響がないことを合理的に確認できるまで、自動車の運転を含む危険な機械を操作する場合には患者に注意を促すこと（4.8 参照）。

4.8 副作用

プラセボ対照試験において最も頻繁に報告された副作用は、アカシジア及び悪心であり、それぞれアリピプラゾールを経口投与された患者の3%以上に発現した。

プラセボ群よりも発現頻度の高い副作用（ $\geq 1/100$ ）、又は医学的に意義があると考えられる副作用（*）を下記に示す。

下表に示した頻度は、以下のルール（一般的な事象： $\geq 1/100$, $< 1/10$ 及びまれに起こる事象： $\geq 1/1,000$, $< 1/100$ ）を用いて定義されている。

精神障害 一般的な事象：落ち着きのなさ、不眠症、不安 まれに起こる事象：うつ病*
神経系障害 一般的な事象：錐体外路障害、アカシジア、振戦、浮動性めまい、傾眠、鎮静、頭痛
眼障害 一般的な事象：霧視
心臓障害 まれに起こる事象：頻脈*
血管障害 まれに起こる事象：起立性低血圧*
胃腸障害 一般的な事象：消化不良、嘔吐、悪心、便秘、流涎過多
全身障害および投与局所様態 一般的な事象：疲労

錐体外路系症状（EPS）：*統合失調症*—52週間の長期ハロペリドール対照試験において、パーキンソン病、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアを含むEPSの発現率は、アリピプラゾール群（25.8%）がハロペリドール群（57.3%）に比べて全体的に低かった。26週間の長期プラセボ対照試験におけるEPSの発現率は、アリピプラゾール群で19%、プラセボ群で13.1%であった。また26週間の長期オランザピン対照試験では、EPSの発現率はアリピプラゾール群で14.8%、オランザピン群で15.1%であった。*双極I型障害*における躁病エピソード—12週間のハロペリドール対照試験におけるEPSの発現率は、アリピプラゾール群で23.5%、ハロペリドール群で53.3%であった。また12週間の試験におけるEPSの発現率は、アリピプラゾール群で26.6%、リチウム群で17.6%であった。26週間の長期プラセボ対照試験の維持期におけるEPSの発現率は、アリピプラゾール群で18.2%、プラセボ群で15.7%であった。

プラセボ対照試験において、双極性障害患者におけるアカシジアの発現率は、アリピプラゾール群が 12.1%、プラセボ群が 3.2%であった。統合失調症患者におけるアカシジアの発現率は、アリピプラゾール群が 6.2%、プラセボ群が 3.0%であった。

ジストニー：薬効群共通の作用：薬剤の影響を受けやすい患者では、投与開始後の数日間、ジストニー症状（持続的かつ異常な筋群の収縮）が生じる可能性がある。ジストニー症状には頸筋の痙攣が含まれ、ときに咽喉絞扼感、嚥下困難、呼吸困難、及び／又は舌突出へと進行する。これらの症状は低用量でも生じるが、高力価及び高用量の第 1 世代抗精神病薬では発現率及び重症度が高い。男性及び若年者において、急性ジストニーのリスクの増加が認められている。

通常臨床検査項目及び脂質パラメータ（5.1 参照）で臨床的に意義のあると考えられる変動を示した患者の割合を、アリピプラゾール群とプラセボ群で比較したところ医学的に重要な差は認められなかった。概して一過性で無症候性の CPK（クレアチンフォスホキナーゼ）の上昇は、プラセボ群の 2.0%に対して、アリピプラゾール群では 3.5%に観察された。

その他の所見：

抗精神病薬に関連することが知られており、アリピプラゾール投与中に発現が報告された副作用には、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、痙攣、高齢の認知症患者における脳血管系副作用と死亡率の増加、高血糖及び糖尿病が含まれる（4.4 参照）。

小児集団：

青少年（13～17 歳）の統合失調症患者 302 例を対象とした短期プラセボ対照試験において、副作用の頻度及び種類は、以下の事象を除いて成人と同様であった。アリピプラゾール群の成人患者と比較して青少年患者で発生頻度が高かった（かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった）事象として、傾眠/鎮静及び錐体外路障害が非常に高い頻度で報告され（ $\geq 1/10$ ）、口内乾燥、食欲亢進及び起立性低血圧は一般的な事象（ $\geq 1/100$, $< 1/10$ ）として報告された。26 週間の非盲検継続試験での安全性プロファイルは、短期プラセボ対照試験で認められたものとはほぼ同じであった。2 年までの曝露を受けた青少年（13～17 歳）の統合失調症患者の併合集団において、女性及び男性患者での血清プロラクチン低値（女性： $< 3 \text{ ng/ml}$ 、男性： $< 2 \text{ ng/ml}$ ）の発現率はそれぞれ 29.5% 及び 48.3%であった。

市販後調査：

市販後調査において下記の副作用が報告された。

これらの副作用の発生頻度は不明と考えられる（得られているデータからは推定できない）。

血液およびリンパ系障害：	白血球減少症，好中球減少症，血小板減少症
免疫系障害：	アレルギー反応（例えば，アナフィラキシー反応，血管浮腫（舌腫脹を含む），舌浮腫，顔面浮腫，そう痒症，又は蕁麻疹）
内分泌障害：	高血糖，糖尿病，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性高浸透圧性昏睡

代謝および栄養障害：	体重増加，体重減少，食欲不振，低ナトリウム血症
精神障害：	激越，神経過敏，自殺企図，自殺念慮，自殺既遂（4.4 参照）
神経系障害：	会話障害，悪性症候群（NMS），大発作痙攣
心臓障害：	QT 延長，心室性不整脈，原因不明の突然死，心停止，トルサード ド ポアン，徐脈
血管障害：	失神，高血圧，静脈血栓塞栓症（肺塞栓症及び深部静脈血栓症など）
呼吸器，胸郭および縦隔障害：	口腔咽頭痙攣，喉頭痙攣，嚥下性肺炎
胃腸障害：	膵炎，嚥下障害，腹部不快感，胃不快感，下痢
肝胆道系障害：	黄疸，肝炎，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加， γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加，アルカリホスファターゼ増加
皮膚および皮下組織障害：	発疹，光線過敏性反応，脱毛症，多汗症
筋骨格系および結合組織障害：	横紋筋融解，筋痛，こわばり感
妊娠，産褥および周産期の状態：	新生児薬物離脱症候群（4.6 参照）
腎および尿路障害：	尿失禁，尿閉
生殖系および乳房障害：	持続勃起症
全身障害および投与局所様態：	体温調節障害（例えば，低体温，発熱），胸痛，末梢性浮腫
臨床検査：	クレアチンホスホキナーゼ増加，血中ブドウ糖増加，血中ブドウ糖変動，グリコヘモグロビン増加

4.9 過量投与

臨床試験および市販後調査において，推定最高用量 1,260 mg までのアリピプラゾール単剤を偶発的又は企図的に急激な過量投与された成人患者が確認されているが，死亡例はなかった。観察された医学的に重要となる恐れのある徴候・症状として，嗜眠，血圧上昇，傾眠，頻脈，悪心，嘔吐，下痢が報告されている。さらに，小児に対するアリピプラゾール単剤の偶発的過量投与（195 mg まで）の報告の中には死亡例はなかった。医学的に重篤となる恐れのある徴候・症状として，傾眠，一過性の意識消失及び錐体外路症状が報告されている。

過量投与の管理としては、補助療法、適切な気道確保、酸素吸入と換気及び症状管理に集中すること。複数の薬剤が関与している可能性を考慮すること。従って、不整脈の発現を検出するための継続した心電図モニタリングも含む心血管モニタリングを即座に開始すること。アリピプラゾールの過量投与が確認された場合又は疑われる場合は、患者が回復するまで医学的な管理とモニタリングを続けること。

アリピプラゾール投与1時間後の活性炭（50 g）投与によりアリピプラゾールの C_{max} は約 41%、AUC は約 51%減少した。このことは活性炭が過量投与の治療に有効である可能性を示している。

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

5 薬理学的特性

5.1 薬効薬理

薬物療法的分類：その他の抗精神病薬，ATC コード；N05 AX12

アリピプラゾールの統合失調症と双極性 I 型障害に対する有効性は、ドパミン D_2 及びセロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体に対する部分アゴニスト活性と、セロトニン $5-HT_2$ 受容体に対するアンタゴニスト活性の両方を介して効果が発揮されるものと推定されている。アリピプラゾールは、ドパミン機能亢進の動物モデルにおいてアンタゴニスト作用を、またドパミン機能低下の動物モデルにおいてアゴニスト作用を示した。アリピプラゾールは *in vitro* でドパミン D_2 及び D_3 、セロトニン $5-HT_{1A}$ 及び $5-HT_{2A}$ 受容体に対し高い親和性、ドパミン D_4 、セロトニン $5-HT_{2C}$ 及び $5-HT_7$ 、 α_1 -アドレナリン及びヒスタミン H_1 受容体に対し中等度の親和性を示した。また、セロトニン再取り込み部位にも中等度の親和性を示したが、ムスカリン受容体への親和性は認められなかった。その他の臨床的な効果についてはドパミン及びセロトニンのサブタイプ以外の受容体との相互作用により説明できるものもあるかもしれない。

健康人にアリピプラゾール 0.5~30 mg を 1 日 1 回、2 週間投与すると、 D_2 / D_3 受容体リガンドである ^{11}C -ラクロプライドの尾状核及び被殻への結合が用量に依存して低下することが陽電子放出断層撮影法によって確認された。

臨床試験に関するその他の情報：

成人の統合失調症：

陽性又は陰性症状のある統合失調症患者 1,228 例を対象とした 3 つの短期プラセボ対照試験（4~6 週間）において、アリピプラゾールはプラセボと比較して、統計学的に有意な精神病症状の改善を示した。

ABILIFY は、初期治療で効果のあった患者の維持療法を行うと、臨床症状の改善維持に効果がある。ハロペリドールとの比較対照試験において、投与 52 週目で効果が維持されたレスポンスの割合は、両投与群で同様であった（アリピプラゾール群 77%、ハロペリドール群 73%）。全体の試験完了者の割合は、アリピプラゾール群（43%）が、ハロペリドール群（30%）より有意に高かった。副次的評価項目として用いられた、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) 及び Montgomery Asberg

うつ評価尺度 (MADRS) を含む評価尺度における実際のスコアは、アリピプラゾール群がハロペリドール群に比べ有意に高い改善を示した。

慢性統合失調症で症状の安定している患者を対象とした 26 週間のプラセボ対照試験において、アリピプラゾール群の再発率は 34% と、プラセボ群の 57% に比べて有意に低かった。

小児集団：

青少年の統合失調症：陽性又は陰性症状のある青少年 (13~17 歳) の統合失調症患者 302 例を対象とした 6 週間のプラセボ対照試験において、アリピプラゾールはプラセボと比較して、統計学的に有意な精神病症状の改善を示した。

15~17 歳の青少年患者のサブ解析において、26 週間の非盲検継続試験で登録者全体の 74% に試験期間中の有効性の持続がみられた。

小児患者における自閉性障害による興奮性 (4.2 参照) : 6~17 歳の患者を対象として、8 週間のプラセボ対照試験 2 試験 [可変用量 (2~15 mg/日) 1 試験及び固定用量 (5, 10 又は 15 mg/日) 1 試験] 及び 52 週間の非盲検試験 1 試験を実施した。開始用量は 2 mg/日とし、1 週間後に 5 mg/日に増量し、その後は毎週 5 mg/日ずつ目標用量まで増量した。全被験者の 75% 以上が 13 歳未満の患者であった。アリピプラゾールはプラセボと比較して、異常行動チェックリスト：興奮性サブスケール (Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale) を用いて評価した有効性において統計学的に有意に優っていた。しかし、この結果の臨床的な意義は確立されていない。安全性のプロフィールには体重増加とプロラクチン値の変動が含まれている。長期安全性試験の期間は 52 週間という限定された期間である。試験を併合した結果、アリピプラゾールの投与を受けた女性患者 (<3 ng/ml) 及び男性患者 (<2 ng/ml) における血清プロラクチン低値の発現率は、それぞれ 27/46 名 (58.7%) 及び 258/298 名 (86.6%) であった。プラセボ対照試験における体重増加の平均はプラセボ群で 0.4 kg、アリピプラゾール群で 1.6 kg であった。

体重増加：

臨床試験において、アリピプラゾールは臨床的に意義のある体重増加を惹起させなかった。統合失調症患者 314 例における主要評価項目を体重増加とした、26 週間のオランザピン対照、二重盲検、多国間共同試験において、ベースラインより体重が少なくとも 7% 増加 (例、投与前平均体重が 80.5 kg までで少なくとも 5.6 kg の増加) した患者数は、オランザピン群 (45 例、又は評価可能な患者の 33%) に比べてアリピプラゾール群 (18 例、又は評価可能な患者の 13%) で有意に少なかった。

脂質パラメータ：

成人を対象としたプラセボ対照臨床試験で得られた脂質パラメータについて併合解析を行ったが、アリピプラゾールは総コレステロール、トリグリセリド、HDL 及び LDL の濃度に臨床的に意味のある変化を引き起こさないことが示された。

—総コレステロール：濃度が正常 (< 5.18 mmol/L) から高値 (≥ 6.22 mmol/L) へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 2.5%、プラセボ群が 2.8% であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が -0.15 mmol/L (95% 信頼区間: -0.182, -0.115)、プラセボ群が -0.11 mmol/L (95%

信頼区間：-0.148, -0.066) であった。

－空腹時トリグリセリド：濃度が正常 (< 1.69 mmol/L) から高値 (≥ 2.26 mmol/L) へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 7.4%、プラセボ群が 7.0%であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が-0.11 mmol/L (95% 信頼区間：-0.182, -0.046) , プラセボ群が-0.07 mmol/L (95% 信頼区間：-0.148, 0.007) であった。

－HDL：濃度が正常 (≥ 1.04 mmol/L) から低値 (< 1.04 mmol/L) へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 11.4%、プラセボ群が 12.5%であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が-0.03 mmol/L (95% 信頼区間：-0.046, -0.017) , プラセボ群が-0.04 mmol/L (95% 信頼区間：-0.056, -0.022) であった。

－空腹時 LDL：濃度が正常 (< 2.59 mmol/L) から高値 (≥ 4.14 mmol/L) へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 0.6%、プラセボ群が 0.7%であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が-0.09 mmol/L (95% 信頼区間：-0.139, -0.047) , プラセボ群が-0.06 mmol/L (95% 信頼区間：-0.116, -0.012) であった。

双極 I 型障害に伴う躁病エピソード：

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者を対象とした 2 つの 3 週間可変用量プラセボ対照単剤治療試験では、アリピプラゾールは躁症状の軽減において 3 週間にわたってプラセボよりも優れていた。これらの試験には精神病像を有する又は有さない患者、急速交代型又は急速交代型でない患者が含まれている。躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者を対象とした 3 週間固定用量プラセボ対照単剤治療試験では、アリピプラゾールはプラセボに対して優越性を示さなかった。

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者、精神病像を有する又は有さない患者を対象とした 2 つの 12 週間プラセボ及び実薬対照単剤治療試験では、アリピプラゾールは 3 週目に有効性においてプラセボよりも優れ、12 週目にリチウム又はハロペリドールと同等な有効性の持続を示した。更に、アリピプラゾールは 12 週目に、躁状態からの症状寛解を得た患者割合において、リチウム又はハロペリドールと同等であった。

治療域の血中濃度を示すリチウム又はバルプロ酸単剤治療を 2 週間施行しても一部無反応であり、躁病エピソード又は混合性エピソードを有し、精神病像を有する又は有さない双極 I 型障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験において、補助療法としてアリピプラゾールを追加すると、躁症状の軽減が、リチウムあるいはバルプロ酸単剤治療よりも優れていた。

無作為化前の安定期にアリピプラゾールで寛解が得られた躁病患者を対象とする 26 週間のプラセボ対照試験及びその後 74 週間の継続試験では、双極性障害（主として躁病）の再発予防について、アリピプラゾールはプラセボに対し優越性を示したが、うつ病の再発予防についてはプラセボに対する優越性を示さなかった。

リチウム又はバルプロ酸と補助療法としてのアリピプラゾール（10 mg/日～30 mg/日）の併用療法により 12 週間にわたり寛解（Y-MRS 及び MADRS 合計点が 12 点以下）が得られた躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者を対象とする 52 週間のプラセボ対照試験では、補助療法としてのアリピプラゾールは双極性障害の再発予防において 46% のリスクの低下（ハザード比 0.54）を示してプラセボに優っており、躁病エピソード再発予防においては 65% のリスクの低下（ハザード比 0.35）を示して補助療法としてのプラセボに優っていたが、うつ病エピソード再発防止においてはプラセボに対する優越性を示さなかった。補助療法としてのアリピプラゾールは、副次的評価項目である GCI-BP 重症度スコア（躁病）においてもプラセボに優っていた。この試験では、治験責任医師が非盲検下でリチウム又はバルプロ酸単剤療法に患者を割り付け、反応不十分であることを確認した。その後、患者の症状はアリピプラゾールとそれまで使用していたのと同じ気分安定薬の併用療法により 12 週間以上連続して安定していた。その後、症状の安定した患者は無作為化され、それまでと同じ気分安定薬に加えて二重盲検下でアリピプラゾール又はプラセボの投与を継続した。無作為化期間では気分安定薬のサブグループ 4 群の評価を行った：アリピプラゾール+リチウム；アリピプラゾール+バルプロ酸；プラセボ+リチウム；プラセボ+バルプロ酸。

補助療法群における気分エピソードの Kaplan-Meier 法による再発率は、プラセボ+リチウム群で 45% 及びプラセボ+バルプロ酸群で 19% であったのに対し、アリピプラゾール+リチウム群で 16% 及びアリピプラゾール+バルプロ酸群では 18% であった。

5.2 薬物動態

吸収：

アリピプラゾールの吸収は良好で、投与後 3～5 時間以内に最高血漿中濃度に達する。アリピプラゾールの初回通過効果は極めて少ない。錠剤を経口投与した際の絶対的生物学利用率は 87% であった。高脂肪食はアリピプラゾールの薬物動態に影響しない。

分布：

アリピプラゾールは全身に広く分布し、みかけの分布容積 4.9 L/kg と、血管外への広範な分布を示している。治療濃度ではアリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）の 99% 以上が血清蛋白、主としてアルブミンに結合している。

代謝：

アリピプラゾールは主として脱水素化、水酸化、N-脱アルキル化の 3 種の代謝経路により主として肝臓で大部分が代謝される。*in vitro* 試験では、CYP3A4 及び CYP2D6 により脱水素化及び水酸化され、CYP3A4 により N-脱アルキル化される。全身循環血液中では主としてアリピプラゾールが検出される。定常状態では血漿中アリピプラゾール AUC の約 40% が活性代謝物デヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）であった。

排泄：

経口投与後のアリピプラゾールの平均消失半減期は、CYP2D6 の extensive metabolizer で約 75 時間、CYP2D6 の poor metabolizer で約 146 時間である。

アリピプラゾールの全身クリアランスは 0.7 mL/min/kg で、主に肝臓による。

[¹⁴C] で標識したアリピプラゾールを単回経口投与した場合、投与された放射活性の約 27% が尿中に、約 60% が糞中に回収された。尿中に排泄された未変化体は投与量の 1% 未満、糞中から回収された未変化体は約 18% であった。

特殊患者群における薬物動態

小児集団：

13～17 歳の小児患者でのアリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾールの体重補正後の薬物動態は、成人とほぼ同じであった。

高齢者：

健康な高齢者と若年成人間でアリピプラゾールの薬物動態に差は認められず、統合失調症患者のポピュレーションファーマコキネティクス解析においても、年齢による影響は認められなかった。

性別：

健康な男女間でアリピプラゾールの薬物動態に差は認められず、統合失調症患者のポピュレーションファーマコキネティクス解析においても、性別による影響は認められなかった。

喫煙状況及び人種：

ポピュレーションファーマコキネティクス解析において、アリピプラゾールの薬物動態に、臨床上明らかな人種差、又は喫煙による影響は認められなかった。

腎疾患：

重度の腎障害患者と健康な若年成人におけるアリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾールの薬物動態特性は、類似することが認められた。

肝疾患：

種々の程度の肝硬変 (Child-Pugh 分類のクラス A, B 及び C) 患者に対する単回投与試験において、肝障害はアリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。しかし試験にはクラス C 肝硬変患者が 3 例しか含まれておらず、代謝能に関する結論を出すには不十分である。

5.3 非臨床安全性

通常的安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性試験では、臨床において特記すべき有害事象の発現を示唆する成績は認められなかった。

毒性作用は、ヒトへの最高推奨用量 [MRHD] 又は同用量投与時の曝露量と比べて著しく高用量を投与した場合又は高曝露量の場合にのみ認められ、臨床において発現する可能性が低いことが示されている。毒性作用として、20～60 mg/kg/日 (MRHD 投与時の定常状態の平均曝露量 (AUC) との比較で 3～10 倍に相当) を 104 週間投与したラットでは、用量依存的な副腎皮質所見 (リポフスチンの累積及び/又は実質細胞消失)、及び 60 mg/kg/日 (MRHD 投与時の定常状態の平均曝

露量 (AUC) との比較で 10 倍) を投与した雌ラットにおける副腎皮質腺癌及び副腎皮質腺腫及び腺癌を合わせた発現率が増加した。雌ラットの最高無腫瘍発現用量は、ヒトでの推奨用量投与時の曝露量の 7 倍であった。

また、アリピプラゾール 25~125 mg/kg/日 (MRHD 投与時の定常状態の平均曝露量 (AUC) の 1~3 倍, 又は mg/m² 換算で MRHD の 16~81 倍) を反復経口投与後, サルの胆汁中においてアリピプラゾールのヒドロキシ代謝物の硫酸抱合体が沈殿した結果として, 胆石症も認められた。しかし, MRHD である 30 mg/日投与時, 胆汁中のヒドロキシ代謝物の硫酸抱合体濃度は, 39 週間試験においてサルで認められた胆汁内濃度の 6% 以下であり, *in vitro* での溶解度の限界以下であった。

幼若ラット及びイヌの反復投与試験でのアリピプラゾールの毒性プロファイルは, 成熟動物でみられたものとはほぼ同じであり, 神経毒性又は発達に対する有害作用は認められなかった。

一連の遺伝毒性試験の結果から, アリピプラゾールに遺伝毒性はないと考えられた。生殖発生毒性試験では, アリピプラゾールは受胎能を障害しなかった。用量に依存する胎児の骨化の遅れや催奇形性の可能性を含む発生毒性が, 治療量以下 (AUC に基づく) を投与されたラット, 及び MRHD 投与時の定常状態の平均 AUC の 3~11 倍に相当する用量を投与されたウサギにおいて観察された。なお, これらの発生毒性を誘発した用量とほぼ同量を投与した母動物には毒性がみられた。

6 薬剤特性

6.1 添加物のリスト

乳糖水和物

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

黄色三酸化鉄 (E172)

6.2 配合禁忌

なし

6.3 使用期限

3 年間

6.4 貯法上の留意点

湿気を避けるため, 元の包装のまま保管すること。

6.5 包装

ミシン目入りのアルミニウムブリスター包装。

1 箱 : 14, 28, 49, 56, 98 錠。

上記のサイズすべては市販されない可能性あり。

6.6 廃棄・処分上の注意

未使用又は不要薬剤は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7 販売承認取得者

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - United Kingdom

8 販売承認番号

EU/1/04/276/011-015

9 初回承認日/承認更新日

初回承認日 : 2004 年 6 月 4 日

最終更新日 : 2009 年 6 月 4 日

10 改訂日

{月/年}

本医薬品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁（EMA）の Web サイトで入手可能である。

<http://www.ema.europa.eu/>

OTSUKA PHARMACEUTICAL

AND

 **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**

COMPANY CORE DATA SHEET

(CCDS)

ARIPIPRAZOLE

CONFIDENTIAL

1.7 同種同効品一覧表

本申請の追加効能である「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」として本邦で承認されている薬剤はないため同種同効品はない。

エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.1.1 エビリファイ錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg, 同散 1%	3
1.8.1.2 エビリファイ OD 錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg, 同錠 24 mg	11
1.8.1.3 エビリファイ内用液 0.1%	20
1.8.2 効能・効果, 用法・用量及び使用上の注意の設定根拠	28
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	28
1.8.2.1.1 効能・効果（案）	28
1.8.2.1.2 設定根拠	28
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	29
1.8.2.2.1 用法・用量（案）	29
1.8.2.2.2 設定根拠	30
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	40

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

1.8.1.1 エビリファイ錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg, 同散 1%

抗精神病薬

劇薬、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

エビリファイ錠3mg
エビリファイ錠6mg
エビリファイ錠12mg
エビリファイ散1%
アリピプラゾール製剤
ABILIFY®

	エビリファイ錠3mg	エビリファイ錠6mg	エビリファイ錠12mg	エビリファイ散1%
承認番号	21800AMZ10013	21800AMZ10014	21900AMX00907	21800AMZ10012
薬価収載	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
販売開始	2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
効能追加	●年●月			
国際誕生	2002年7月			

貯法：室温保存

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

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

HD77B2B00

〔警告〕

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)」、「(6)」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)

〔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. アドレナ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

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ錠3mg	1錠中 アリピプラゾール 3mg	乳糖水和物、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、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠6mg	1錠中 アリピプラゾール 6mg	乳糖水和物、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12mg	1錠中 アリピプラゾール 12mg	乳糖水和物、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、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ散1%	1g中 アリピプラゾール 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

2.製剤の性状

販売名	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3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72
エビリファイ錠6mg	白色の素錠		7	2.7	約135	OG71
エビリファイ錠12mg	黄色の素錠		8	2.8	約180	OG70
エビリファイ散1%	白色の散剤					

〔効能・効果〕

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
 - (1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限る、本剤を併用して投与すること。
 - (2)抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。(「10.その他の注意(5)」の項参照)

〔用法・用量〕

- 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6~12mgを開始用量、1日6~24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- 双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして12~24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
通常、成人にはアリピプラゾールとして3mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 全効能共通
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)
- 統合失調症の場合
 - (1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照)
 - (2)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。
- 双極性障害における躁症状の改善の場合
躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照)

〔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)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。] (〔警告〕の項、〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕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)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)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に注意すること。
- (2)統合失調症の場合、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)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。(〔警告〕の項、〔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)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。(〔4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖〕の項参照)
- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(〔警告〕の項、〔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、7)低血糖〕の項参照)
- (7)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (8)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (9)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。(〔4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症〕の項参照)

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
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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、パロキセチン等	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

統合失調症

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。(承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(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。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

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

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

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

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

アナフィラキシー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(0.1%)

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、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

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、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(5)、(6)」の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(11)」の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣	記憶障害、びくびく感
錐体外路症状	アカシジア、振戦	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、流涎	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作、眼球回旋	
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、口の錯感覚	肺炎
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、好酸球増多、単球減少、血小板減少、血小板増多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	脂肪肝、ALP低下、LDH低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
腎臓		BUN上昇、BUN低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、掻痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害	
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中プロドウ糖変動
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重減少、 体重増加	倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	脱毛、低体温、疼痛、無オルガスム症

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

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ため、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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕

(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。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕

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：

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

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(〔薬物動態〕の項参照)。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、12mg

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 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。
- (3)サル¹⁾の反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (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、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人20例にアリピラゾール錠6mg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)⁹⁾。

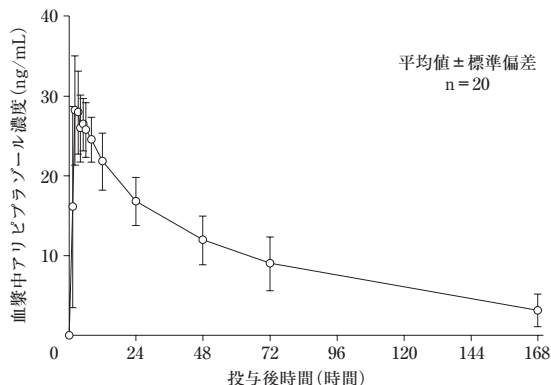


図1 健康成人におけるアリピラゾール錠6mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピラゾール錠6mg単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

(平均値±標準偏差, n=20)

健康成人15例にアリピラゾール錠3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)⁴⁾。

表2 アリピラゾール錠3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24hr} (ng·hr/mL)
投与1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	—	159.0±95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	—	8.2±8.2
投与14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(—: 算出せず、平均値±標準偏差, n=15)

*: 活性代謝物、 **: 投与間隔間のAUC

アリピラゾール錠のC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピラゾール錠経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg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

健康成人における1日1回アリピラゾール錠3mg反復投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピラゾール(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。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピラゾール20mg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

アリピラゾール錠の成績を以下に示す。

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピラゾール10mgの併用により、アリピラゾールのAUCは107%増加した⁶⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(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200mgとアリピラゾール15mgの併用により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピラゾール30mgの併用投与により、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

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<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A~C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。

高齢者: 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18~64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。

性別・喫煙: 薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。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薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

〔臨床成績〕

アリピラゾール錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

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、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¹⁶⁾。

(1) 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Ⅱ相試験での、統合失調症患者53例における改善率^{注)}は、47.2%(25/53例)であった。

(2) 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、アリピラゾール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^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

●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^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

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

(3) 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^{注)}は32.5%(82/252例)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)

(4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

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、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群: -2.9(n=102)、15mg/日群: -15.5(n=99)、30mg/日群: -11.4(n=100)又はプラセボ群: -5.0(n=103)、20mg/日群: -14.5(n=98)、30mg/日群: -13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群: -2.3(n=107)、10mg/日群: -15.0(n=103)、15mg/日群: -11.7(n=103)、20mg/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)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

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

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹²⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に依りて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale, YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4, -2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

Table with 6 columns: 投与群, 例数, YMR合計点 (ベースライン, 最終評価時), プラセボ群との対比較 (群間差, p値). Rows for プラセボ群 and アリピプラゾール群.

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 5 columns: 投与群, ベースライン, 4週, 12週, 22週. Rows for プラセボ群 and アリピプラゾール群.

(平均値±標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 4 columns: ベースライン, 4週, 12週, 22週. Row for 30.5±7.75(55).

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 4 columns: ベースライン, 4週, 12週, 24週. Row for 23.2±5.50(40).

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデユロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

Table with 6 columns: 投与群, 例数, MADRS合計点 (ベースライン, 最終評価時), プラセボ群との対比較 (群間差, p値). Rows for プラセボ群, アリピプラゾール3~15mg群, アリピプラゾール3mg群.

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

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデユロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 5 columns: アリピプラゾール投与例, ベースライン, 6週, 12週, 24週, 52週. Rows for 全体(移行例と新規例), 移行例, 新規例(65歳以上).

(平均値±標準偏差(評価例数))

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

in vitro受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²³⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁴⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD₁、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質α₁-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁵⁾。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D₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{23, 25, 26)}。

(3)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾。

(4)セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

*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²⁸⁾。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、ラット縫核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(5)セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

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²⁹⁾。また、*in vitro*試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁹⁾。

(8)血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

*in vitro*試験においてラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁹⁾。

2. 作用機序

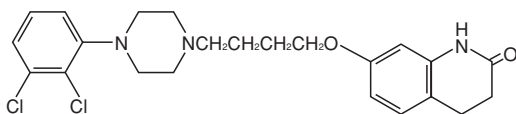
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

【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(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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3mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〔プラスチックボトル〕500錠、1,000錠

エビリファイ錠6mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〔プラスチックボトル〕500錠、1,000錠

エビリファイ錠12mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〔プラスチックボトル〕500錠

エビリファイ散1%：〔プラスチックボトル〕100g、500g

【主要文献及び文献請求先】

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 社内資料(単回経口投与試験)
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)

20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)

21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)

22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)

23) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002

24) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002

25) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995

26) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996

27) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008

28) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

1.8.1.2 エビリファイ OD 錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg, 同錠 24 mg

抗精神病薬

劇薬、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

エビリファイ[®]OD錠3^{mg}
エビリファイ[®]OD錠6^{mg}
エビリファイ[®]OD錠12^{mg}
エビリファイ[®]OD錠24^{mg}

アリピプラゾール口腔内崩壊錠
ABILIFY[®]OD tablets

	エビリファイ OD錠3mg	エビリファイ OD錠6mg	エビリファイ OD錠12mg	エビリファイ OD錠24mg
承認番号	22400AMX 00030	22400AMX 00031	22400AMX 00032	22400AMX 00033
薬価収載	2012年4月			
販売開始	2012年5月			
効能追加	●年●月			
国際誕生	2002年7月			

貯 法：室温保存
(吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること)
使用期限：製造後2年6箇月(外箱等に表示)
注 意：自動分包機には適さない(通常の錠剤に比べてやわらかい)

HD95C2B00

〔警告〕

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)」、「(6)」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)

〔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. アドレナ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

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ OD錠3mg	1錠中 アリピプラゾール3mg	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸
エビリファイ OD錠6mg	1錠中 アリピプラゾール6mg	
エビリファイ OD錠12mg	1錠中 アリピプラゾール12mg	
エビリファイ OD錠24mg	1錠中 アリピプラゾール24mg	

2.製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エビリファイ OD錠3mg	白色の素錠(口腔内崩壊錠)		約10	約3	約12
エビリファイ OD錠6mg			約12	約3	約23
エビリファイ OD錠12mg			約14	約3	約35
エビリファイ OD錠24mg			約18	約5	約71

〔効能・効果〕

エビリファイOD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

エビリファイOD錠24mg

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
(1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
- (2)抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。(「10.その他の注意(5)」の項参照)

〔用法・用量〕

- 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- 双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
通常、成人にはアリピプラゾールとして3mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 全効能共通
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)
- 統合失調症の場合
(1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。[臨床成績]の項参照)
(2)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。

- 双極性障害における躁症状の改善の場合
躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照)
- 口腔内崩壊錠のみの注意事項
本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

〔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)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]〔警告〕の項、〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕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)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)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に注意すること。
- (2)統合失調症の場合、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)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔警告〕の項、〔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)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖〕の項参照)

- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔警告〕の項、〔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、7)低血糖〕の項参照)

- (7)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

- (8)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

- (9)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。

- (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

- (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症〕の項参照)

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
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

(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、パ ロキセチン等	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

統合失調症

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。(エビリファイ錠(普通錠)承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.1%)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(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。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

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

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

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

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

アナフィラキシー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(0.1%)

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、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

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、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(5)、(6)」の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(「2. 重要な基本的注意(11)」の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣	記憶障害、びくびく感
錐体外路症状	アカシジア、振戦	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、流涎	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作、眼球回旋	
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、口の錯覚	肺炎

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、好酸球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球增多、好塩基球減少、好塩基球增多、好酸球增多、単球減少、血小板減少、血小板增多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇	脂肪肝、ALP 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN 上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG 上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、掻痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害	
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重減少、 体重増加	倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌さしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G 上昇、A/G 低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	脱毛、低体温、疼痛、無オルガズム症

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕

(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。〔ヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。〕

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：

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

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(〔薬物動態〕の項参照)。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

薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

- (1)プリスターシートから取り出して服用すること。〔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。〕
- (2)プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。〔通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。〕
- (3)吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。
- (4)寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。

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 3mg/kg/日以上、雄ラット 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。
- (3)サル²⁾の反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間~52週間試験の25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超越する濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (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、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56~99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)健康成人にアリピラゾール3mg(口腔内崩壊錠又は普通錠)を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。口腔内崩壊錠3mgは水なしで投与または水とともに投与した場合のいずれにおいても普通錠3mgと生物学的に同等であった(水なし投与：図1、表1、水あり投与：図2、表2)³⁾。

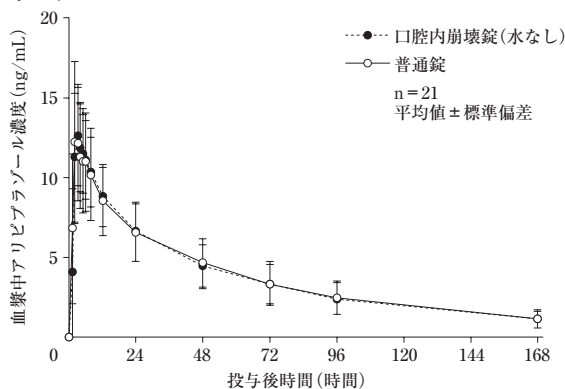


図1 健康成人におけるアリピラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水なし投与)

表1 アリピラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水なし投与)

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水なし)	3.14 ± 1.35	13.53 ± 3.262	59.63 ± 9.740	630.4 ± 191.3
普通錠	3.29 ± 2.45	13.52 ± 3.441	59.07 ± 9.778	637.6 ± 209.7

(平均値 ± 標準偏差, n=21)

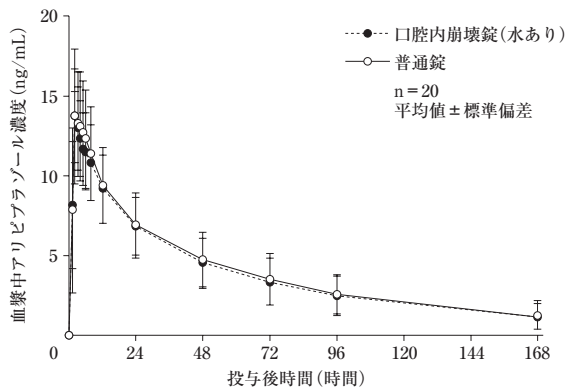


図2 健康成人におけるアリピラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水あり投与)

表2 アリピラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水あり投与)

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水あり)	2.70 ± 1.56	14.14 ± 2.721	60.61 ± 16.28	653.9 ± 219.2
普通錠	2.75 ± 1.25	15.11 ± 3.635	62.70 ± 18.91	678.2 ± 238.8

(平均値 ± 標準偏差, n=20)

(2)健康成人15例にアリピラゾール普通錠3mg(1錠)を食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表3)⁴⁾。

表3 アリピラゾール普通錠3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

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

(—:算出せず、平均値 ± 標準偏差, n=15)

*: 活性代謝物、 **: 投与間隔間のAUC

アリピラゾール普通錠の C_{max} 及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピラゾール普通錠経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg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

健康成人における1日1回アリピラゾール普通錠3mg反復投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピラゾール(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。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピラゾール20mg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

アリピラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピラゾール10mgの併用により、アリピラゾールのAUCは107%増加した⁶⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピラゾール3mgの併用により、アリピラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(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200mgとアリピラゾール15mgの併用により、アリピラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピラゾール30mgの併用投与により、アリピラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

6. その他(外国人による成績)

アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

- 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<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。
- 肝障害:** 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A~C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。
- 高齢者:** 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18~64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。
- 性別・喫煙:** 薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。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薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

〔臨床成績〕

アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

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、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¹⁶⁾。

(1)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II相試験での、統合失調症患者53例における改善率^{注)}は、47.2%(25/53例)であった。

(2)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、アリピプラゾール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^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

- 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^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

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

(3)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^{注)}は32.5%(82/252例)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)

(4)外国における二重盲検試験

1)急性期プラセボ対照試験

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、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群: -2.9(n=102)、15mg/日群: -15.5(n=99)、30mg/日群: -11.4(n=100)又はプラセボ群: -5.0(n=103)、20mg/日群: -14.5(n=98)、30mg/日群: -13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群: -2.3(n=107)、10mg/日群: -15.0(n=103)、15mg/日群: -11.7(n=103)、20mg/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)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2)プラセボ対照再発予防試験

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

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に於いて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale、YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4、-2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表4)。

表4 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差[95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4、-2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1)二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2)気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3)気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極I型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表7)。

表7 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方向的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群 $p=0.006$ 、3mg群 $p<0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表8)。

表8 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	-
アリピプラゾール3~15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	0.006
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	<0.001

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

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表9)。

表9 MADRS合計点の推移(FAS、OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドバミンD₂²³⁾、ヒトドバミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁴⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドバミンD₁、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドバミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドバミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²³⁾。*in vitro* 及び*in vivo* 試験において、ドバミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドバミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドバミン作動性神経伝達が低下した状態ではドバミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{23, 25, 26)}。

(3)ドバミンD₃受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドバミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾。

(4)セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

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²⁴⁾。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。

(5)セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

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²⁸⁾。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁵⁾。

(8)血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドバミンD₂受容体に対する作用

in vitro 試験においてラット下垂体前葉ドバミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾。

2. 作用機序

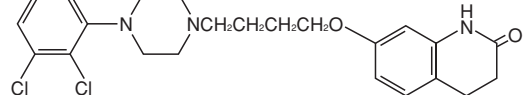
アリピプラゾールは、ドバミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドバミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔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(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

〔取扱い上の注意〕

小児の手の届かない所に保管すること。

〔包装〕

エビリファイOD錠3mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠6mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠12mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠24mg：[プリスター]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 木下利彦ほか : Jpn. Pharmacol. Ther., **39**(11), 949-960, 2011
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 24) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 25) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 26) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 27) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 28) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

1.8.1.3 エビリファイ内用液 0.1%

抗精神病薬

劇薬、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

エビリファイ®内用液0.1%

アリピプラゾール内用液

ABILIFY® oral solution 0.1%

承認番号	22100AMX00006
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年4月
効能追加	●年●月
国際誕生	2002年7月

貯 法：遮光・室温保存
使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

TD85X2B00

【警告】

- 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
- 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(6)」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)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
- 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。]
- アドレナリンを投与中の患者(「3.相互作用」の項参照)
- 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

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ内用液0.1%	1mL中 アリピプラゾール1mg	グリセリン、プロピレングリコール、乳酸、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、ステビア抽出物、香料、精製水

2.製剤の性状

本剤は無色澄明の液で、芳香がある。pHは2.7～3.5である。

【効能・効果】

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
 - 選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
 - 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。(「10.その他の注意(5)」の項参照)

【用法・用量】

- 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mg(6～12mL)を開始用量、1日6～24mg(6～24mL)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(30mL)を超えないこと。

●双極性障害における躁症状の改善

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mg(12～24mL)を1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mg(24mL)とし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg(30mL)を超えないこと。

●うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

●全効能共通

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)

●統合失調症の場合

(1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。[臨床成績]の項参照)

(2)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。

●双極性障害における躁症状の改善の場合

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

●うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合

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

●内用液のみの注意事項

- 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯(約150mL)くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。
- 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。(「9.適用上の注意(3)」の項参照)
- 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。(「9.適用上の注意(3)」の項参照)
- 一部のミネラルウォーター(硬度の高いものなど)は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。(「9.適用上の注意(3)」の項参照)
- 分包品(3mL、6mL、12mL)は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。

【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)

- 肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 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)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]([警告]の項、[2. 重要な基本的注意(4)、(6)]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)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)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に注意すること。
- (2)統合失調症の場合、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)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([警告]の項、「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)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。([4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖]の項参照)
- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。([警告]の項、「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、7)低血糖」の項参照)
- (7)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。

- 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

- (8)本剤の投与により体重の変動(増加、減少)を来することがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
- (9)他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。([4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症]の項参照)

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
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

- (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、パロキセチン等	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

統合失調症

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。(エビリファイ錠(普通錠)承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

- 1) **悪性症候群(Syndrome malin) (0.1%)**
無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK(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。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。
- 2) **遅発性ジスキネジア(0.1%)**
長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。
- 3) **麻痺性イレウス(0.1%)**
腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。
- 4) **アナフィラキシー(頻度不明*)**
アナフィラキシー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(0.1%)**
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、糖尿病性昏睡(頻度不明*)**
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、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕の項参照)
- 7) **低血糖(頻度不明*)**
低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(5)、(6)〕の項参照)
- 8) **痙攣(0.4%)**
痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 9) **無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)**
無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(11)〕の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣	記憶障害、びくびく感
錐体外路症状	アカシジア、振戦	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛、流涎	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作、眼球回旋	
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)	
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病、口の錯感覚	肺炎
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球増多、好中球減少、好中球増多、好酸球減少、単球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、好酸球増多、単球減少、血小板増多、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、γ-GTP上昇、ALP上昇	脂肪肝、ALP低下、LDH低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN上昇、BUN低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、癢疹症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害	
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中プロドウ糖変動
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重減少、 体重増加	倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	脱毛、低体温、疼痛、無オルガズム症

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

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ため、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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕

(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。〔ヒトで乳汁移行が認められている。〕

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：

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

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(〔薬物動態〕の項参照)。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

- (1)投与経路：内服用にのみ使用させること。
- (2)薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。
- (3)配合変化：
 - 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。
 - 下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。
 - 1) 催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル(フェノバルビタール)、トリクロロロシロップ(トリクロホスナトリウム)、抗精神病薬のニューレプチル内服液(プロペリシアジン)、抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デパケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性精神安定薬のアトラックス-Pシロップ(ヒドロキシジン)
 - 2) 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁
 - 一部のミネラルウォーター(硬度の高いものなど)は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。

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 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。
- (3)サル(反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (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、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に關与するとの報告がある。
- (5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人にアリピプラゾール3mg(内服液又は普通錠)を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。内服液0.1% 3mLと普通錠3mgは生物学的に同等であることが確認された(図1、表1)³⁾。

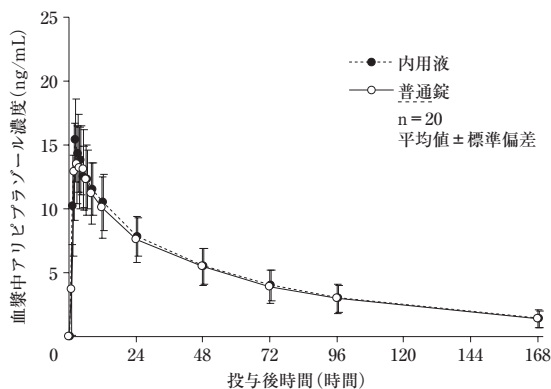


図1 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)
内用液	2.6 ± 1.0	15.77 ± 3.313	59.21 ± 13.40	762.1 ± 188.2
普通錠	3.5 ± 1.7	15.32 ± 2.521	62.11 ± 14.17	743.1 ± 196.6

(平均値 ± 標準偏差, n=20)

健康成人15例にアリピプラゾール普通錠3mg(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、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)⁹⁾。

表2 アリピプラゾール普通錠3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24hr} (ng·hr/mL)
投与 1日目	未変化体	3.7 ± 1.3	12.00 ± 7.96	—	159.0 ± 95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4 ± 8.6	0.63 ± 0.63	—	8.2 ± 8.2
投与 14日目	未変化体	4.2 ± 3.4	44.26 ± 29.28	64.59 ± 15.39	678.0 ± 413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2 ± 6.7	10.88 ± 6.42	110.23 ± 64.94	185.7 ± 93.4**

(—: 算出せず, 平均値 ± 標準偏差, n=15)

*: 活性代謝物 ** : 投与間隔間のAUC

アリピプラゾール普通錠のC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁹⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピプラゾール普通錠経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg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

健康成人における1日1回アリピプラゾール普通錠3mg反復投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。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。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピプラゾール20mg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

アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピプラゾール10mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは107%増加した⁷⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(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200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

6. その他(外国人による成績)

アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

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<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A~C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。

高齢者: 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18~64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。

性別・喫煙: 薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。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薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

(臨床成績)

アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

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、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¹⁶⁾。

(1) 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Ⅱ相試験での、統合失調症患者53例における改善率^{注)}は、47.2%(25/53例)であった。

(2) 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、アリピプラゾール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て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^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

●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^{注)}は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

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

(3) 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^{注)}は32.5%(82/252例)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)

(4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

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、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群: -2.9(n=102)、15mg/日群: -15.5(n=99)、30mg/日群: -11.4(n=100)又はプラセボ群: -5.0(n=103)、20mg/日群: -14.5(n=98)、30mg/日群: -13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群: -2.3(n=107)、10mg/日群: -15.0(n=103)、15mg/日群: -11.7(n=103)、20mg/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)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日)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「無作為化制付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹²⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に依りて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale, YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4, -2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

Table with 6 columns: 投与群, 例数, YMRS合計点 (ベースライン, 最終評価時), プラセボ群との対比較 (群間差, p値). Rows for プラセボ群 and アリピプラゾール群.

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 5 columns: 投与群, ベースライン, 4週, 12週, 22週. Rows for プラセボ群 and アリピプラゾール群.

(平均値±標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 4 columns: ベースライン, 4週, 12週, 22週. Row for 全体(移行例と新規例).

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 4 columns: ベースライン, 4週, 12週, 24週. Row for 全体.

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシبران及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群 p=0.006、3mg群 p<0.001、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS, LOCF)

Table with 6 columns: 投与群, 例数, MADRS合計点 (ベースライン, 最終評価時), プラセボ群との対比較 (群間差, p値). Rows for プラセボ群, アリピプラゾール3~15mg群, アリピプラゾール3mg群.

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

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシبران及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移(FAS, OC)

Table with 6 columns: アリピプラゾール投与例, ベースライン, 6週, 12週, 24週, 52週. Rows for 全体(移行例と新規例), 移行例, 新規例(65歳以上).

(平均値±標準偏差(評価例数))

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²³⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁴⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD₁、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質α₁-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2) ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²³⁾。*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D₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{23, 25, 26)}。

(3) ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁷⁾。

(4) セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用

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²¹⁾。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。

(5) セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

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²⁸⁾。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(7) カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロロプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁵⁾。

(8) 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対する作用

in vitro 試験においてラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁶⁾。

2. 作用機序

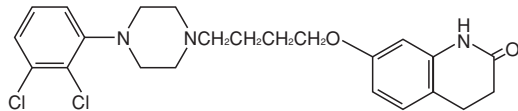
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔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(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C₂₈H₂₇Cl₂N₃O₂

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)又はヘキササンにほとんど溶けない。

〔取扱い上の注意〕

小児の手の届かない所に保管すること。

〔包装〕

エビリファイ内用液0.1%：3mL×28包(7包×4)
6mL×28包(7包×4)
12mL×28包(7包×4)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 東 純一ほか：Jpn. Pharmacol. Ther., **36**(11), 1131-1139, 2008
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 24) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 25) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 26) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 27) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 28) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

1.8.2 効能・効果，用法・用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

統合失調症，双極性障害における躁症状の改善，うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

下線部は今回追加部分

1.8.2.1.2 設定根拠

DSM-IV-TR 分類で，大うつ病性障害（単一エピソード又は反復性）と診断された患者を対象とし，選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下，SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（以下，SNRI）併用下，アリピプラゾール補助療法による2試験を実施した。

プラセボ対照二重盲検比較試験（031-■■■-001）では，大うつ病性障害患者を対象とし，SSRI/SNRI 併用下，アリピプラゾール 3～15 mg 群のプラセボ群に対する有効性の検証と安全性の検討，及びアリピプラゾール 3 mg 群のプラセボ群に対する有効性と安全性の検討を行った。

その結果，主要評価項目であるプラセボ対照二重盲検期開始前からプラセボ対照二重盲検期終了（中止）時までの MADRS 合計スコアの平均変化量は，アリピプラゾール 3～15 mg 群で -9.6 ± 0.6 （平均値 \pm SE，194 例，以下同様），プラセボ群で -7.4 ± 0.6 （195 例）であり，プラセボ群に比べアリピプラゾール 3～15 mg 群で統計学的に有意な改善が認められた（ $p = 0.006$ ）。また，アリピプラゾール 3 mg 群の MADRS 合計スコアの平均変化量も -10.5 ± 0.6 （197 例）とプラセボ群に対し統計学的に有意な改善が認められた（ $p < 0.001$ ）。

副次的評価項目でも，すべての項目において，プラセボ群に対しアリピプラゾール 3～15 mg 群及びアリピプラゾール 3 mg 群で改善が認められ，主要評価項目で得られた結果が支持された。

安全性について，有害事象の発現率は，アリピプラゾール 3～15 mg 群で 77.8%（194 例中 151 例），アリピプラゾール 3 mg 群で 71.6%（197 例中 141 例），プラセボ群で 60.0%（195 例中 117 例）であり，ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。また，アリピプラゾール 3～15 mg 群及びアリピプラゾール 3 mg 群の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率は，プラセボ群と同程度で低く，死亡に至った有害事象，関連性の否定されない未知重篤な有害事象は発現しなかった。

長期投与試験（031-■■■-002）では，プラセボ対照二重盲検比較試験から移行された大うつ病性障害被験者，及び新たに組み入れられた 65 歳以上の大うつ病性障害患者を対象に，SSRI 又は SNRI 併用下，アリピプラゾール 3～15 mg/日の可変用量による，アリピプラゾール補助療法の長期投与（52 週間投与）における安全性と有効性の検討を行った。

アリピプラゾール投与例全体で，投与開始前の MADRS 合計スコアは 18.2 ± 0.8 （平均値 \pm SE，以下同様）であり，主な有効性の評価項目である投与開始前から投与終了（中止）時までの MADRS 合計スコアの平均変化量は， -5.9 ± 0.8 であった。MADRS 合計スコアの時期別平均変化量は 4 週後に -4.2 ± 0.6 となり，その後 52 週後まで $-5.9 \sim -4.5$ の範囲で安定して推移した。

安全性について，死亡に至った有害事象が 1 例に発現したが，アリピプラゾールとの関連性は

否定された。長期投与時に顕著に発現率が高くなる有害事象、投与期間に伴って発現率の高くなる有害事象はなかったことから、長期投与時に特に注意すべき安全性上の懸念はないと考えられた。

以上、DSM-IV-TR 分類で、大うつ病性障害と診断された患者を対象に実施した試験成績より、SSRI 又は SNRI で効果不十分な患者に対するアリピプラゾール補助療法の有効性が検証され、その効果が長期にわたり維持されることが示された。また、アリピプラゾール補助療法による安全性も確認された。これらのことから、本剤は既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態に有用な薬剤であると判断した。今回の試験は、SSRI 又は SNRI で効果不十分であった患者を対象として得られたものであることから、本剤の効能・効果を「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意に「選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。」を設定することとした。

なお、「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」を効能・効果とすることから、他の抗うつ剤と同様、効能・効果に関連する使用上の注意に「抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。」も設定することとした。

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量（案）

エビリファイ錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg, 同 OD 錠 3 mg, 同 OD 錠 6 mg, 同 OD 錠 12 mg 及び同散 1%

統合失調症

通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6~12mg を開始用量、1 日 6~24 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。

双極性障害における躁症状の改善

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

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

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

下線部は今回追加部分

エビリファイ内用液 0.1%

統合失調症

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

双極性障害における躁症状の改善

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24 mg (12～24 mL) を1日1回経口投与する。なお、開始用量は24 mg (24 mL) とし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mg (30 mL) を超えないこと。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

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

下線部は今回追加部分

1.8.2.2.2 設定根拠

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■■-001) の開始用量は、アリピプラゾール3～15 mg 群、アリピプラゾール3 mg 群とも3 mg/日であり、最初の7日間はアリピプラゾール3～15 mg 群194例、アリピプラゾール3 mg 群197例の全例が3 mg/日を投与された。

MADRS 合計スコアの時期別平均変化量では、アリピプラゾール3～15 mg 群、アリピプラゾール3 mg 群ともプラセボ対照二重盲検期1週間後からプラセボ群に対して改善が認められた（いずれの群も $p < 0.001$ ）。

投与7日までの有害事象発現率は、アリピプラゾール3～15 mg 群で15.5%（194例中30例）、アリピプラゾール3 mg 群で18.3%（197例中36例）であり、プラセボ群の12.8%（195例中25例）と比較し大きな違いは認められず、両群とも投与7日までに重篤な有害事象を発現した被験者及び有害事象により投与中止となった被験者は存在しなかった。また、アリピプラゾール3 mg 群で有害事象が発現した141例中、高度の事象が発現した被験者は2例のみであり、3 mg/日の忍容性は良好であると考えられた。これらの結果から、開始用量は3 mg/日とすることが妥当であると考えた。

プラセボ対照二重盲検比較試験では、アリピプラゾールの有効性の検証をアリピプラゾール3～15 mg 群とプラセボ群との比較で行った。アリピプラゾール3～15 mg 群の用法・用量は「1日1回の経口投与、開始用量3 mg/日、有効性と安全性に応じ3～15 mg/日の範囲で増減可能」であり、増量幅は1日量として3 mg とした。その結果、主要評価項目であるプラセボ対照二重盲検期開始前からプラセボ対照二重盲検期終了（中止）時までのMADRS 合計スコアの平均変化量は、アリピプラゾール3～15 mg 群で -9.6 ± 0.6 （平均値 \pm SE、以下同様）、プラセボ群で -7.4 ± 0.6 であり、プラセボ群に比べアリピプラゾール3～15 mg 群で統計学的に有意な改善が認められ（ $p = 0.006$ ）、アリピプラゾールの有効性が検証された。また、プラセボ対照二重盲検比較試験では、アリピプラゾール3 mg/日の有効性を検討するため、アリピプラゾール3 mg 群を設定した。アリピプラゾール3 mg 群のプラセボ対照二重盲検期開始前からプラセボ対照二重盲検期終了（中止）時までのMADRS 合計スコアの平均変化量は、 -10.5 ± 0.6 とプラセボ群に対し統計学的に有意な改善を認め（ $p < 0.001$ ）、アリピプラゾール3 mg/日の有効性も検証された。

プラセボ対照二重盲検比較試験のアリピプラゾール 3～15 mg 群での最終投与量の分布は、3 mg/日 32 例 (16.5%)、6 mg/日 40 例 (20.6%)、9 mg/日 28 例 (14.4%)、12 mg/日 31 例 (16.0%)、15 mg/日 63 例 (32.5%) と最大用量である 15 mg/日が最も多く、最終投与量の平均値は 9.8 mg/日であった。投与期間については、アリピプラゾール 3～15 mg 群で中止に至った被験者は少なく、36 日以上投与された被験者が 90%以上を占めており、アリピプラゾール 3～15 mg/日を投与した際の投与状況は良好であった。

安全性について、アリピプラゾール 3～15 mg 群での有害事象発現率は、77.8% (194 例中 151 例) であった。重症度別の発現率は、高度 1.5% (194 例中 3 例)、中等度 17.0% (194 例中 33 例)、軽度 59.3% (194 例中 115 例) と軽度の事象が多かった。重篤な有害事象の発現率は 1.5% (194 例中 3 例)、投与中止に至った有害事象の発現率は 2.6% (194 例中 5 例) であり、プラセボ群と同程度で低かった。よって、アリピプラゾール 3～15 mg/日を投与した際の忍容性は良好であると考えられた。

長期投与試験 (031-■■■-002) の用法・用量は、プラセボ対照二重盲検比較試験のアリピプラゾール 3～15 mg 群と同様、「1 日 1 回の経口投与、開始用量 3 mg/日、有効性と安全性に応じ 3～15 mg/日の範囲で増減可能」であり、増量幅は 1 日量として 3 mg とした。投与終了 (中止) 時における MADRS 合計スコアの平均変化量は、全体で -5.9 ± 0.8 であり、時期別にみると 4 週後に -4.2 ± 0.6 となり、その後 52 週後まで $-5.9 \sim -4.5$ で安定して推移した。

長期投与試験でのアリピプラゾールの最終投与量の分布は、3 mg/日 49 例 (31.6%)、6 mg/日 36 例 (23.2%)、9 mg/日 22 例 (14.2%)、12 mg/日 17 例 (11.0%)、15 mg/日 31 例 (20.0%)、最終投与量の平均値は 7.9 mg/日であった。最頻投与量の分布は、3 mg/日 49 例 (31.6%)、6 mg/日 43 例 (27.7%)、9 mg/日 21 例 (13.5%)、12 mg/日 17 例 (11.0%)、15 mg/日 25 例 (16.1%)、最頻投与量の平均値は 7.6 mg/日であり、最終投与量、最頻投与量とも、特定の用量に偏ることなく分布していた。

プラセボ対照二重盲検比較試験のアリピプラゾール 3～15 mg 群又はアリピプラゾール 3 mg 群から長期投与試験へ移行した被験者のうち、プラセボ対照二重盲検比較試験の終了時に MADRS 反応例 (MADRS 合計スコアが 50%以上減少した被験者と定義) であった被験者の処方量の推移を表 1.8-1 に、時期別 MADRS 合計スコアを表 1.8-2 に示した。アリピプラゾール 3～15 mg 群及びアリピプラゾール 3 mg 群からの移行例の処方量は、共に長期投与試験の 52 週間を通して 3～15 mg/日の範囲に分布し、効果は維持されていた。

なお、プラセボ対照二重盲検比較試験、長期投与試験とも、併用した SSRI 又は SNRI ごとのアリピプラゾールの最終投与量に大きな違いはなく、併用する SSRI 又は SNRI によってアリピプラゾールの用量を調節する必要はないと考えられた。

アリピプラゾールの最大用量はプラセボ対照二重盲検比較試験、長期投与試験とも、15 mg/日と設定した。

プラセボ対照二重盲検比較試験のアリピプラゾール 3～15 mg 群 194 例中、最終投与量が 15 mg/日となった被験者は 63 例 (32.5%)、長期投与試験では 155 例中、最終投与量が 15 mg/日となった被験者は 31 例 (20.0%) であった。初回発現時投与用量別有害事象における 15 mg/日の発現率は、プラセボ対照二重盲検比較試験で 26.6% (64 例中 17 例)、長期投与試験で 25.0% (40

例中 10 例) であり、いずれの試験とも 15 mg/日で有害事象の発現が増加することはなかった。15 mg/日で発現した有害事象のうち、重篤な有害事象はプラセボ対照二重盲検比較試験で認められた 1 例のみであった。また、この事象を除き投与中止に至った事象は長期投与試験で認められた 1 例のみであった。よって、15 mg/日の忍容性に大きな問題はないと考えられた。

次に、プラセボ対照二重盲検比較試験でアリピプラゾール補助療法に反応 (MADRS 合計スコアの減少が 50%以上と定義) が認められなかったアリピプラゾール 3 mg 群の被験者で、長期投与試験移行後に 15 mg/日を投与された被験者の MADRS 合計スコアの変化量について検討した。図 1.8-1 に示したとおり、プラセボ対照二重盲検比較試験でアリピプラゾール 3 mg 群であった被験者のうち、長期投与試験に移行したのは 38 例であった。このうちプラセボ対照二重盲検比較試験で反応が認められていなかったのは 19 例であり、19 例中 5 例で長期投与試験移行後に 15 mg/日が処方された。この 5 例のプラセボ対照二重盲検比較試験、長期投与試験での MADRS 合計スコアの推移を表 1.8-3 に示した。プラセボ対照二重盲検期開始前と比較し、長期投与試験終了 (中止時) の MADRS 合計スコアで反応が認められたのは 5 例中 2 例であった。また 5 例中 4 例で長期投与試験期間中のいずれかの時点で反応が認められた。これらの結果から、最大用量は 15 mg/日とするのが妥当と考えた。

以上のことから、うつ病・うつ状態に対するアリピプラゾールの用法・用量は「通常、成人にはアリピプラゾールとして 3 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。」とするのが妥当であると考えた。

表 1.8-1

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-001) の終了時に MADRS 反応例であった被験者の処方量の推移

反応例 ^a 投与群		プラセボ対照二重盲検試験 (031-001) プラセボ対照二重盲検期												
		1週後		2週後		3週後		4週後		5週後		6週後		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
アリピプラゾール	対象例数	14		14		14		14		14		14		
3~15 mg群	処方量 ^b	3	14	100.0	3	21.4	2	14.3	3	21.4	3	21.4	3	21.4
	(mg/日)	6	0		11	78.6	3	21.4	4	28.6	4	28.6	4	28.6
		9	0		0		9	64.3	1	7.1	1	7.1	1	7.1
		12	0		0		0		6	42.9	4	28.6	4	28.6
		15	0		0		0		0		2	14.3	2	14.3
	平均値 (SD)	3.0	(0.0)		5.4	(1.3)	7.5	(2.3)	8.1	(3.8)	8.6	(4.4)	8.6	(4.4)
アリピプラゾール	対象例数	19		19		19		19		19		19		
3 mg群	処方量 ^b	3	19	100.0	3	100.0	3	100.0	3	100.0	3	100.0	3	100.0
	(mg/日)	6	0		0		0		0		0		0	
		9	0		0		0		0		0		0	
		12	0		0		0		0		0		0	
		15	0		0		0		0		0		0	
	平均値 (SD)	3.0	(0.0)		3.0	(0.0)	3.0	(0.0)	3.0	(0.0)	3.0	(0.0)	3.0	(0.0)
アリピプラゾール	対象例数	33		33		33		33		33		33		
3~15 mg群	処方量 ^b	3	33	100.0	22	66.7	21	63.6	22	66.7	22	66.7	22	66.7
及び	(mg/日)	6	0		11	33.3	3	9.1	4	12.1	4	12.1	4	12.1
アリピプラゾール		9	0		0		9	27.3	1	3.0	1	3.0	1	3.0
3 mg群		12	0		0		0		6	18.2	4	12.1	4	12.1
		15	0		0		0		0		2	6.1	2	6.1
	平均値 (SD)	3.0	(0.0)		4.0	(1.4)	4.9	(2.7)	5.2	(3.5)	5.4	(4.0)	5.4	(4.0)

プラセボ対照二重盲検比較試験でアリピプラゾールに反応し、かつ長期投与試験に移行した被験者の、プラセボ対照二重盲検比較試験と長期投与試験を通じた治験薬処方量の推移

^a: プラセボ対照二重盲検比較試験にてアリピプラゾール 3~15 mg を投与され、反応が認められた (MADRS 合計スコアが 50%以上減少) 被験者

^b: 処方量は、各規定来院日前日の処方量と定義して算出した。

表 1.8-1

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■■■-001) の終了時に MADRS 反応例であった被験者の処方量の推移 (続き)

反応例 ^a 投与群		長期投与試験(031- ■■■■ -002)																		
		1週後		2週後		3週後		4週後		6週後		8週後		12週後		16週後		20週後		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
アリピプラゾール 3~15 mg群	対象例数	14		14		14		14		14		14		14		13		13		
	処方量 ^b	3	14	100.0	9	64.3	7	50.0	7	50.0	8	57.1	8	57.1	8	57.1	7	53.8	6	46.2
	(mg/日)	6	0		5	35.7	4	28.6	4	28.6	3	21.4	3	21.4	3	21.4	3	23.1	4	30.8
		9	0		0		3	21.4	1	7.1	1	7.1	1	7.1	1	7.1	2	15.4	2	15.4
		12	0		0		0		2	14.3	2	14.3	2	14.3	2	14.3	1	7.7	1	7.7
		15	0		0		0		0		0		0		0		0		0	
	平均値 (SD)	3.0	(0.0)	4.1	(1.5)	5.1	(2.5)	5.6	(3.3)	5.4	(3.4)	5.4	(3.4)	5.4	(3.4)	5.3	(3.0)	5.5	(3.0)	
アリピプラゾール 3 mg群	対象例数	19		19		18		18		18		18		17		17		14		
	処方量 ^b	3	19	100.0	9	47.4	6	33.3	7	38.9	7	38.9	7	38.9	6	35.3	7	41.2	5	35.7
	(mg/日)	6	0		10	52.6	5	27.8	4	22.2	3	16.7	3	16.7	4	23.5	4	23.5	4	28.6
		9	0		0		7	38.9	3	16.7	3	16.7	3	16.7	3	17.6	2	11.8	2	14.3
		12	0		0		0		4	22.2	3	16.7	2	11.1	2	11.8	2	11.8	1	7.1
		15	0		0		0		0		2	11.1	3	16.7	2	11.8	2	11.8	2	14.3
	平均値 (SD)	3.0	(0.0)	4.6	(1.5)	6.2	(2.6)	6.7	(3.6)	7.3	(4.4)	7.5	(4.6)	7.2	(4.3)	6.9	(4.3)	7.1	(4.3)	
アリピプラゾール 3~15 mg群 及び アリピプラゾール 3 mg群	対象例数	33		33		32		32		32		32		31		30		27		
	処方量 ^b	3	33	100.0	18	54.5	13	40.6	14	43.8	15	46.9	15	46.9	14	45.2	14	46.7	11	40.7
	(mg/日)	6	0		15	45.5	9	28.1	8	25.0	6	18.8	6	18.8	7	22.6	7	23.3	8	29.6
		9	0		0		10	31.3	4	12.5	4	12.5	4	12.5	4	12.9	4	13.3	4	14.8
		12	0		0		0		6	18.8	5	15.6	4	12.5	4	12.9	3	10.0	2	7.4
		15	0		0		0		0		2	6.3	3	9.4	2	6.5	2	6.7	2	7.4
	平均値 (SD)	3.0	(0.0)	4.4	(1.5)	5.7	(2.6)	6.2	(3.5)	6.5	(4.0)	6.6	(4.2)	6.4	(3.9)	6.2	(3.9)	6.3	(3.8)	

プラセボ対照二重盲検比較試験でアリピプラゾールに反応し、かつ長期投与試験に移行した被験者の、プラセボ対照二重盲検比較試験と長期投与試験を通じた治験薬処方量の推移

^a : プラセボ対照二重盲検比較試験にてアリピプラゾール 3~15 mg を投与され、反応が認められた (MADRS 合計スコアが 50%以上減少) 被験者

^b : 処方量は、各規定来院日前日の処方量と定義して算出した。

表 1.8-1

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-001) の終了時に MADRS 反応例であった被験者の処方量の推移 (続き)

反応例 ^a 投与群		長期投与試験(031-002)																	
		24週後		28週後		32週後		36週後		40週後		44週後		48週後		52週後		終了(中止)時	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
アリピプラゾール	対象例数	13		13		13		13		13		13		13		13		14	
3~15 mg群	処方量 ^b	3	5 38.5	5	38.5	4	30.8	4	30.8	4	30.8	4	30.8	4	30.8	4	30.8	5	35.7
	(mg/日)	6	4 30.8	4	30.8	5	38.5	5	38.5	4	30.8	4	30.8	3	23.1	3	23.1	3	21.4
		9	3 23.1	3	23.1	3	23.1	3	23.1	4	30.8	4	30.8	3	23.1	3	23.1	3	21.4
		12	1 7.7	1	7.7	1	7.7	1	7.7	1	7.7	1	7.7	3	23.1	1	7.7	1	7.1
		15	0	0		0		0		0		0		0		2	15.4	2	14.3
	平均値 (SD)	6.0	(3.0)	6.0	(3.0)	6.2	(2.9)	6.2	(2.9)	6.5	(3.0)	6.5	(3.0)	7.2	(3.6)	7.6	(4.4)	7.3	(4.4)
アリピプラゾール	対象例数	13		12		12		12		11		11		11		11		19	
3 mg群	処方量 ^b	3	4 30.8	4	33.3	4	33.3	4	33.3	4	36.4	4	36.4	4	36.4	4	36.4	8	42.1
	(mg/日)	6	4 30.8	3	25.0	3	25.0	4	33.3	3	27.3	3	27.3	3	27.3	3	27.3	5	26.3
		9	2 15.4	2	16.7	3	25.0	2	16.7	2	18.2	2	18.2	2	18.2	2	18.2	2	10.5
		12	2 15.4	2	16.7	1	8.3	1	8.3	1	9.1	1	9.1	1	9.1	1	9.1	3	15.8
		15	1 7.7	1	8.3	1	8.3	1	8.3	1	9.1	1	9.1	1	9.1	1	9.1	1	5.3
	平均値 (SD)	7.2	(4.0)	7.3	(4.1)	7.0	(3.9)	6.8	(3.9)	6.8	(4.0)	6.8	(4.0)	6.8	(4.0)	6.8	(4.0)	6.5	(3.9)
アリピプラゾール	対象例数	26		25		25		25		24		24		24		24		33	
3~15 mg群	処方量 ^b	3	9 34.6	9	36.0	8	32.0	8	32.0	8	33.3	8	33.3	8	33.3	8	33.3	13	39.4
及び	(mg/日)	6	8 30.8	7	28.0	8	32.0	9	36.0	7	29.2	7	29.2	6	25.0	6	25.0	8	24.2
アリピプラゾール		9	5 19.2	5	20.0	6	24.0	5	20.0	6	25.0	6	25.0	5	20.8	5	20.8	5	15.2
3 mg群		12	3 11.5	3	12.0	2	8.0	2	8.0	2	8.3	2	8.3	4	16.7	2	8.3	4	12.1
		15	1 3.8	1	4.0	1	4.0	1	4.0	1	4.2	1	4.2	1	4.2	3	12.5	3	9.1
	平均値 (SD)	6.6	(3.5)	6.6	(3.6)	6.6	(3.4)	6.5	(3.3)	6.6	(3.4)	6.6	(3.4)	7.0	(3.7)	7.3	(4.1)	6.8	(4.1)

プラセボ対照二重盲検比較試験でアリピプラゾールに反応し、かつ長期投与試験に移行した被験者の、プラセボ対照二重盲検比較試験と長期投与試験を通じた治験薬処方量の推移

^a : プラセボ対照二重盲検比較試験にてアリピプラゾール 3~15 mg を投与され、反応が認められた (MADRS 合計スコアが 50%以上減少) 被験者

^b : 処方量は、各規定来院日前日の処方量と定義して算出した。

<資料番号 5.3.5.3-01 : 表 2.7.3-50>

表 1.8-2

プラセボ対照二重盲検比較試験（031-■■■-001）の終了時に
MADRS 反応例であった被験者の MADRS 合計スコアの時期別平均
変化量（FAS, LOCF）

時期(LOCF)	反応例 ^a					
	例数	平均値	SE	例数	平均 変化量	SE
プラセボ対照二重盲検比較試験						
SSRI/SNRI治療期終了時	33	25.1	1.1			
プラセボ対照二重盲検期1週後	33	19.9	1.3	33	-5.2	0.8
2週後	33	16.3	1.3	33	-8.8	1.3
3週後	33	14.6	1.5	33	-10.5	1.7
4週後	33	11.1	1.1	33	-14.0	1.3
5週後	33	9.3	1.0	33	-15.8	1.1
6週後	33	8.1	0.8	33	-17.0	1.0
長期投与試験						
治験薬投与開始前	33	9.4	0.9	33	-15.7	1.0
1週後	33	9.1	1.0	33	-16.0	1.1
2週後	33	9.0	0.9	33	-16.1	1.2
3週後	33	8.7	0.9	33	-16.4	1.2
4週後	33	8.4	0.8	33	-16.7	1.2
6週後	33	7.3	0.8	33	-17.8	1.0
8週後	33	7.9	1.1	33	-17.2	1.4
12週後	33	7.6	1.0	33	-17.5	1.5
16週後	33	7.4	1.1	33	-17.7	1.5
20週後	33	7.8	1.0	33	-17.3	1.4
24週後	33	8.6	1.2	33	-16.5	1.5
28週後	33	9.0	1.2	33	-16.1	1.6
32週後	33	8.5	1.5	33	-16.6	1.9
36週後	33	7.7	1.1	33	-17.4	1.5
40週後	33	7.4	1.1	33	-17.7	1.4
44週後	33	8.7	1.4	33	-16.4	1.6
48週後	33	8.4	1.2	33	-16.7	1.5
52週後	33	8.2	1.2	33	-16.9	1.5

プラセボ対照二重盲検比較試験でアリピプラゾールに反応し、かつ長期投与試験に移行した被験者の、プラセボ対照二重盲検比較試験と長期投与試験を通じた MADRS 合計スコアの推移

^a: プラセボ対照二重盲検比較試験にてアリピプラゾール 3~15 mg を投与され、反応が認められた（MADRS 合計スコアが 50%以上減少）被験者

<資料番号 5.3.5.3-01 : 表 2.7.3-34-1>

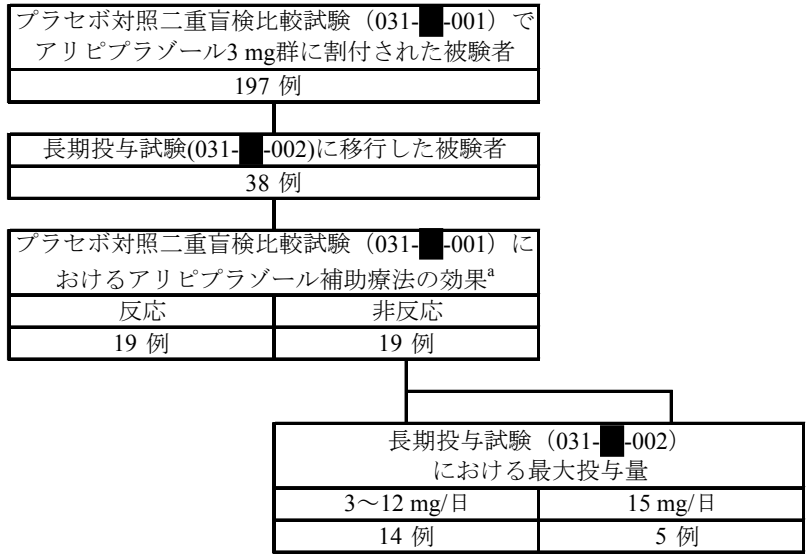


図 1.8-1 プラセボ対照二重盲検比較試験（031-■■-001）でアリピプラゾール 3 mg 群に割付けされた被験者の内訳

^a : プラセボ対照二重盲検比較試験（031-■■-001）で MADRS 合計スコアが 50%以上減少した場合、アリピプラゾール補助療法に反応した被験者と定義した。

<資料番号 5.3.5.3-01 : 図 2.7.3-51>

表 1.8-3 プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■-001) のアリピプラゾール 3 mg 群における非反応例の治験薬の処方と MADRS 合計スコアの推移

被験者番号		プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■-001)							
		SSRI/SNRI 治療期	プラセボ対照二重盲検期						
プラセボ対照 二重盲検 比較試験 (031-■■-001)	長期投与試験 (031-■■-002)		8週後	1週後	2週後	3週後	4週後	5週後	6週後
		009-1003	009-2003	MADRS合計スコア	20	20	20	18	18
処方錠数 ^a (錠/日)	1			1	2	3	4	5	5
処方量 ^a (mg/日)	3			3	3	3	3	3	3
037-1004	037-2004	MADRS合計スコア	25	24	23	23	21	21	21
		処方錠数 ^a (錠/日)	1	1	2	3	4	5	5
		処方量 ^a (mg/日)	3	3	3	3	3	3	3
086-1006	086-2006	MADRS合計スコア	23	23	23	19	19	19	19
		処方錠数 ^a (錠/日)	1	1	2	3	4	5	5
		処方量 ^a (mg/日)	3	3	3	3	3	3	3
115-1004	115-2004	MADRS合計スコア	25	22	17	18	16	17	19
		処方錠数 ^a (錠/日)	1	1	2	3	4	5	5
		処方量 ^a (mg/日)	3	3	3	3	3	3	3
120-1002	120-2002	MADRS合計スコア	30	28	22	18	18	20	18
		処方錠数 ^a (錠/日)	1	1	2	3	3	3	3
		処方量 ^a (mg/日)	3	3	3	3	3	3	3

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■-001) でアリピプラゾール 3 mg 群に割付けられたが、アリピプラゾールに反応 (MADRS 合計スコアの減少が 50%) が認められず、長期投与試験 (031-■■-002) に移行後に一度でも 15 mg/日を投与された被験者における、プラセボ対照二重盲検比較試験と長期投与試験を通じた治験薬の処方と MADRS 合計スコアの推移

^a: 処方量は、各規定来院日前日の処方量と定義して算出した。

表 1.8-3

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■■-001) のアリピプラゾール 3 mg 群における非反応例の治験薬の処方と MADRS 合計スコアの推移 (続き)

被験者番号		長期投与試験 (031- ■■■ -002)																			
プラセボ対照 二重盲検 比較試験 (031- ■■■ -001)	長期投与試験 (031- ■■■ -002)	開始前	1週後	2週後	3週後	4週後	6週後	8週後	12週後	16週後	20週後	24週後	28週後	32週後	36週後	40週後	44週後	48週後	52週後	終了 (中止) 時	
		009-1003	009-2003	MADRS合計スコア	28	30	28	24	14	14	16	16	22	24	20	20	20	22	22	20	20
		処方錠数 ^a (錠/日)		1	1	2	3	3	3	3	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		処方量 ^a (mg/日)		3	3	6	9	9	9	9	12	12	15	15	15	15	15	15	15	15	15
037-1004	037-2004	MADRS合計スコア	21	20	20	20	11	11	11	10	4	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0
		処方錠数 ^a (錠/日)		1	2	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		処方量 ^a (mg/日)		3	6	9	12	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
086-1006	086-2006	MADRS合計スコア	19	19	20	17	16	14	14	12	10	8	8	9	9	9	15	13	13	13	13
		処方錠数 ^a (錠/日)		1	2	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		処方量 ^a (mg/日)		3	6	9	12	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
115-1004	115-2004	MADRS合計スコア	19	16	13	16	18	14	12	16											16
		処方錠数 ^a (錠/日)		1	2	3	4	5	5	5											5
		処方量 ^a (mg/日)		3	6	9	12	15	15	15											15
120-1002	120-2002	MADRS合計スコア	18	22	24	22	20	16	18	18	18	16	16	12	12	10	16	14	10	6	6
		処方錠数 ^a (錠/日)		1	2	3	4	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		処方量 ^a (mg/日)		3	6	9	12	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15

プラセボ対照二重盲検比較試験 (031-■■■-001) でアリピプラゾール 3 mg 群に割付けられたが、アリピプラゾールに反応 (MADRS 合計スコアの減少が 50%) が認められず、長期投与試験 (031-■■■-002) に移行後に一度でも 15 mg/日を投与された被験者における、プラセボ対照二重盲検比較試験と長期投与試験を通じた治験薬の処方と MADRS 合計スコアの推移

^a: 処方量は、各規定来院日前日の処方量と定義して算出した。

<資料番号 5.3.5.3-01 : 表 2.7.3-52>

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>【警告】</p> <p>1. 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので，本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に，糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし，投与にあたっては，血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。</p> <p>2. 投与にあたっては，あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを，患者及びその家族に十分に説明し，口渴，多飲，多尿，頻尿，多食，脱力感等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに投与を中断し，医師の診察を受けるよう，指導すること。 （「1. 慎重投与(4)」の項，「2. 重要な基本的注意(4)，(6)」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>現行の添付文書から変更なし</p>
<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. アドレナ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>現行の添付文書から変更なし</p>
<p>《<u>効能・効果に関連する使用上の注意</u>》</p> <p>●<u>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合</u></p> <p>（1）<u>選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても，十分な効果が認められない場合</u>に限り，本剤を併用して投与すること。</p> <p>（2）<u>抗うつ剤の投与により，24歳以下の患者で，自殺念慮，自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため，本剤を投与する場合には，リスクとベネフィットを考慮すること。</u>（「10. その他の注意」の項参照）」</p> <p>《<u>用法・用量に関連する使用上の注意</u>》</p> <p>●<u>全効能共通</u></p> <p>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>●<u>統合失調症の場合</u></p> <p>（1）本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。（増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照）</p> <p>（2）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>●<u>双極性障害における躁症状の改善の場合</u></p> <p>躁症状が改善した場合には，本剤の投与継続の要否について検討し，本剤を漫然と投与しないよう注意すること。</p> <p>●<u>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合</u></p>	<p>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合における適正使用のため記載を追加した。</p> <p>抗うつ剤と同様の記載を追加した</p> <p>現行の添付文書から変更なし</p> <p>うつ病・うつ状態（既存</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>る)の場合 <u>本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。（うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照）</u></p> <p>#●口腔内崩壊錠のみの注意事項 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。</p> <p>##●内用液のみの注意事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯（約150mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。 ・煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） ・茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） ・一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） ・分包品（3mL、6mL、12mL）は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。 #OD錠のみの記載 ##内用液のみの記載 	<p>治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合における適正使用のため記載を追加した。</p>
<p>〔使用上の注意〕</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> (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) 糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕（〔警告〕の項、「2. 重要な基本的注意(4), (6)」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) <u>自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者</u>〔自殺念慮・自殺企図があらわれることがある。〕 (6) <u>脳の器質的障害のある患者〔精神症状を増悪させることがある〕</u> (7) <u>衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある〕</u> (8) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） 	<p>現行の添付文書から変更なし</p> <p>抗うつ剤と同様の記載を追加した</p>
<p>2. 重要な基本的注意</p> <ol style="list-style-type: none"> (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 	<p>現行の添付文書から変更なし</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>に従事させないよう注意すること。</p> <p>(2) 統合失調症の場合、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) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 （〔警告〕の項、「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) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「4. 副作用(1) 重大な副作用 7) 低血糖」の項参照）</p> <p>(6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（〔警告〕の項、「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、7) 低血糖」の項参照）</p> <p><u>(7) うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。</u></p> <p>1) <u>うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。</u></p> <p>2) <u>不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これら症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。</u></p> <p>3) <u>自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。</u></p> <p>4) <u>家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。</u></p> <p>(8) 本剤の投与により体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認め</p>	<p>抗うつ剤と同様の記載を追加した</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠						
<p>られた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。</p> <p>(10) 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。</p> <p>(11) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。（「4.副作用 (1) 重大な副作用 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照）</p>							
<p>3. 相互作用</p> <p>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）</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1" data-bbox="252 902 1072 1243"> <thead> <tr> <th data-bbox="252 902 525 940">薬剤名等</th> <th data-bbox="525 902 799 940">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="799 902 1072 940">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="252 940 525 1243">アドレナリン ボスミン</td> <td data-bbox="525 940 799 1243">アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。</td> <td data-bbox="799 940 1072 1243">アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。					

使用上の注意（案）			設定の根拠
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	相互作用試験の結果を反映して記載を追加した。
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 キノジン、パロキシチン等	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 統合失調症 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。（承認時） ^{**} 、（エビリファイ錠（普通錠）承認時） ^{#,##}			統合失調症及び双極性障害における躁症状の改善の試験結果にうつ病・うつ状態の試験結果を追加した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>***錠，散のみの記載，#内用液のみの記載，###OD錠のみの記載</p> <p>双極性障害における躁症状の改善</p> <p>国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中（日本人87例を含む），臨床検査値の異常を含む副作用が144例（日本人71例を含む）（75.0%）に認められた。主な副作用は，アカシジア（30.2%），振戦（16.7%），傾眠（12.5%），寡動（10.9%），流涎（10.4%），不眠（9.9%），体重増加（9.4%），悪心（8.9%），嘔吐（7.8%）及びジストニア（筋緊張異常）（5.2%）であった。（効能追加時）</p> <p>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）</p> <p><u>国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中，臨床検査値の異常を含む副作用が320例（68.5%）に認められた。主な副作用は，アカシジア（28.1%），体重増加（10.1%），振戦（9.4%），傾眠（9.0%），不眠（7.3%），ALT(GPT)上昇（7.1%），便秘（5.6%）であった。（効能追加時）</u></p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 悪性症候群（0.1%） 無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それにひきつづき発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には，白血球の増加や血清CK（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。なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行し，死亡することがある。</p> <p>2) 遅発性ジスキネジア（0.1%） 長期投与により，口周部等の不随意運動があらわれることがあるので，このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお，投与中止後も症状が持続することがある。</p> <p>3) 麻痺性イレウス（0.1%） 腸管麻痺（食欲不振，悪心・嘔吐，著しい便秘，腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし，麻痺性イレウスに移行することがあるので，腸管麻痺があらわれた場合には，投与を中止すること。</p> <p>4) アナフィラキシー様症状（頻度不明*） 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。</p> <p>5) 横紋筋融解症（0.1%） 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，糖尿病性昏睡（頻度不明*） 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，本剤投与中は口渇，多飲，多尿，頻尿，多食，脱力感等の症状の発現に注意するとともに，血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い，異常が認められた場合には，インスリン製剤の投与などの適切な処置</p>	<p>統合失調症の試験結果、双極性障害における躁症状の改善の試験結果及びうつ病・うつ状態の試験結果に基づき頻度を改訂した。</p>

使用上の注意（案）		設定の根拠					
<p>を行うこと。（「2.重要な基本的注意（4），（6）」の項参照）</p> <p>7) 低血糖（頻度不明*） 低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意（5），（6）」の項参照）</p> <p>8) 痙攣（0.4%） 痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) 無顆粒球症（頻度不明*），白血球減少（0.1%） 無顆粒球症，白血球減少があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 肺塞栓症，深部静脈血栓症（頻度不明*） 抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，観察を十分に行い，息切れ，胸痛，四肢の疼痛，浮腫等が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「2.重要な基本的注意（10）」の項参照）</p> <p>11) 肝機能障害（頻度不明*） AST(GOT)，ALT(GPT)，γ-GTP，ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用</p> <p>(2) その他の副作用</p>		<p>統合失調症の試験結果、双極性障害における躁症状の改善の試験結果、うつ病・うつ状態の試験結果及びCCSIに基づき頻度を改訂した。</p>					
種類/頻度	5%以上				1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠，神経過敏，不安，傾眠				めまい，頭痛，うつ病，幻覚	リビドー亢進， <u>リビドー減退</u> ，昏迷，自殺企図，攻撃的反応，異常思考，拒食，独語，知覚減退， <u>注意力障害</u> ，もやもや感，末梢神経障害，持続勃起，射精障害，勃起不全，失神，感情不安定，錯乱，神経症， <u>妄想</u> ，譫妄，躁病反応，精神症状， <u>双極性障害</u> ， <u>認知症</u> ， <u>健忘</u> ，嗜眠， <u>睡眠障害</u> ，鎮静，舌麻痺，気力低下，激越（不安，焦燥，興奮）， <u>パニック反応</u> ， <u>片頭痛</u> ， <u>顔面痙攣</u>	<u>記憶障害</u> ， <u>びくびく感</u>
錐体外路症状	アカシジア，振戦	寡動，歩行異常，ジストニア（筋緊張異	嚥下障害，からだのこわばり， <u>筋緊張</u> ，口のもつれ，				

使用上の注意 (案)				設定の根拠
		常), ジスキネ ジア, 構音障 害, 筋強剛, 流涎	眼瞼下垂, パーキ ンソン症候群, 眼 球挙上, 眼球回転 発作, 眼球回旋	
循環器		頻脈, 高血圧	心悸亢進, 徐脈, 低血圧, 起立性低 血圧, 心電図異常 (期外収縮, QT 延長等)	
消化器		便秘, 悪心, 嘔吐, 腹痛, 下痢, 食欲不 振, 食欲亢進	胃炎, びらん性胃 炎, 胃腸炎, 腸 炎, 十二指腸炎, 消化不良, 口内 炎, 口唇炎, 口唇 腫脹, 腹部膨満, 胃食道逆流性疾 患, 歯周病, 口の 錯感覚	睥炎
血液		赤血球減少, 白血球減少, 白血球增多, 好中球減少, 好中球增多, 好酸球減少, 単球增多, リ ンパ球減少, リンパ球増 多, ヘモグロ ビン低下, ヘ マトクリット 値低下	貧血, 赤血球増 多, 好塩基球減 少, 好塩基球増 多, 好酸球增多, 単球減少, 血小板 減少, 血小板増 多, ヘモグロビン 上昇, ヘマトクリ ット値上昇	
内分泌		プロラクチン 低下, 月経異 常	プロラクチン上昇	
肝臓	ALT(GPT))上昇	AST(GOT) 上 昇, LDH 上 昇, γ-GTP 上 昇, Al-P 上昇	脂肪肝, Al-P 低 下, LDH 低下, 総ビリルビン上 昇, 総ビリルビン 低下	肝炎, 黄疸
腎臓		BUN 上昇, BUN 低下, 蛋 白尿, 尿沈渣 異常	クレアチニン上 昇, 尿糖, 尿ウロ ビリノーゲン上 昇, 尿ビリルビン 上昇, 尿中 NAG 上昇, 尿比重上 昇, 尿比重低下, 血中尿素減少, 血 中尿酸減少, 尿量 減少	
泌尿器		尿潜血	排尿障害, 血尿, 膀胱炎, 尿閉, 頻 尿, 多尿	尿失禁
過敏症			発疹, 光線過敏性 反応, 湿疹, 紅 斑, そう痒症, 酒 さ	血管浮腫, 蕁麻疹

使用上の注意 (案)					設定の根拠
皮膚			ざ瘡, 皮膚炎, 皮膚乾燥, 皮膚剥脱, 乾皮症, 色素沈着障害		
代謝異常	CK(CPK) 上昇	口渇, コレステロール低下, HDL-コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, リン脂質低下	多飲症, 高血糖, 水中毒, 高尿酸血症, 高脂血症, 脂質代謝障害, コレステロール上昇, HDL-コレステロール低下, トリグリセライド低下, CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動	
呼吸器			鼻炎, 咽頭炎, 気管支炎, 気管支痙攣, 咽喉頭症状, しゃっくり, 鼻乾燥	嚥下性肺炎	
眼			霧視, 眼乾燥, 視力障害, 調節障害, 羞明, 眼の異常感, 眼痛	眼のチカチカ	
その他	体重減少, 体重増加	倦怠感, 脱力感, 発熱, 多汗, 総蛋白減少, グロブリン分画異常, ナトリウム低下, カリウム低下, クロール低下	疲労, ほてり, 熱感, 灼熱感, 背部痛, 四肢痛, 関節痛, 筋痛, 頸部痛, 肩こり, 筋痙攣, 悪寒, 末梢冷感, 性器出血, 流産, 胸痛, 膿瘍, 歯ぎしり, 睡眠時驚愕, 鼻出血, 末梢性浮腫, 挫傷, 気分不良, 味覚異常, 耳鳴, 寝汗, 四肢不快感, 薬剤離脱症候群, 顔面浮腫, 握力低下, 転倒, 総蛋白上昇, A/G 上昇, A/G 低下, アルブミン上昇, アルブミン低下, ナトリウム上昇, カリウム上昇, クロール上昇	脱毛, 低体温, 疼痛, 無オルガズム症	
*: 自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用					
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。					現行の添付文書から変更なし
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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合, 新生児に哺乳障害, 傾眠, 呼吸障害, 振					うつ病・うつ状態の試験結果に基づき記載を追加した

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]</p> <p>(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。[ヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。]</p>	
<p>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。）</p>	<p>現行の添付文書から変更なし</p>
<p>8. 過量投与 徴候、症状： 外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高 1,260mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されているが、死亡例はない。また最高 195mg まで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現したが、死亡例はない。</p> <p>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（【薬物動態】の項参照）。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>現行の添付文書から変更なし</p>
<p>9. 適用上の注意 (エビリファイ錠 3mg, 同錠 6mg, 同錠 12mg 及び同散 1%) エビリファイ錠 3mg, 6mg, 12mg 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>(エビリファイ OD 錠) 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 (1)ブリスターシートから取り出して服用すること。[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。] (2)ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。[通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。] (3)吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。 (4)寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。</p> <p>(エビリファイ内用液 0.1%) (1)投与経路：内服用にのみ使用させること。 (2)薬剤交付時：分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。</p>	<p>現行の添付文書から変更なし</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>(3)配合変化：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。 ・下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。 <ul style="list-style-type: none"> 1)催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル（フェノバルビタール）、トリクロロールシロップ（トリクロホスナトリウム）、抗精神病薬のニューレプチル内服液（プロペリシアジン）、抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デパケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ（ヒドロキシジン） 2)茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁 ・一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。 	
<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/日以上の用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上の用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を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15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与时）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。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。</p> <p>(5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現リス</p>	<p>現行の添付文書から変更なし</p> <p>抗うつ剤と同様の記載を追加した</p>

使用上の注意（案）	設定の根拠
<p>クが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、<u>25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。</u></p>	

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

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

[INN]

aripiprazole (RECOMMENDED INN: List 37 WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997)



薬研第22号

平成7年3月3日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1及び別表2のとおり定めたので、御了知のうえ、別表3の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、また、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。

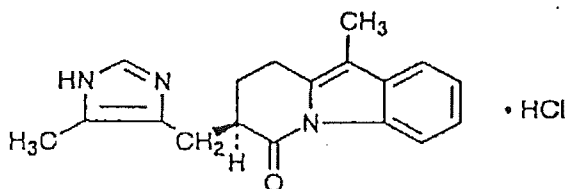
別表1

登録番号
JAN (日本名)
JAN (英名)

構造式

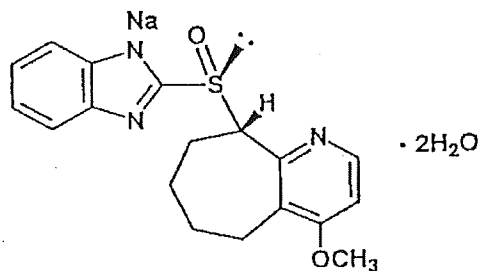
6-6-4

塩酸リンドセトロン
rindosetron hydrochloride



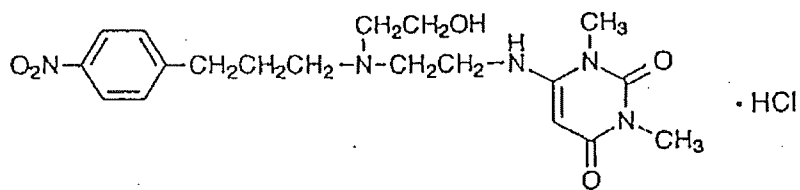
6-10-4

ペナプラゾールナトリウム 水和物
penaprazole sodium hydrate



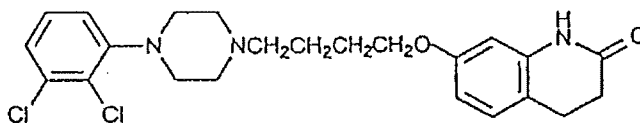
6-10-5

塩酸ニフェカラン
nifekalant hydrochloride



6-11-4

アリピプラゾール
aripiprazole



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 37

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy. Lists of Proposed (1-73) and Recommended (1-35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 37

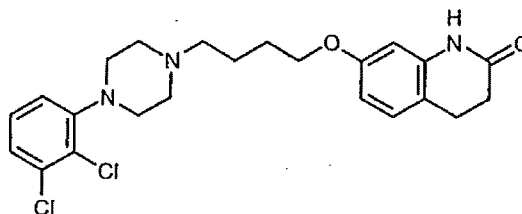
Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, 60, 3 (résolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie. On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1-73) et recommandées (1-35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

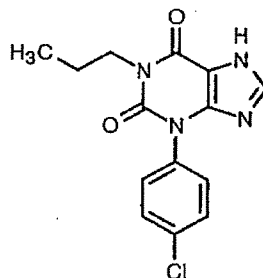
Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 37

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, 60, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia. Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1-73) y Recomendadas (1-35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

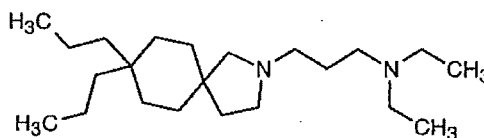
aripiprazolum	7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
aripiprazole	7-[4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1 <i>H</i>)-one
aripiprazole	7-[4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1 <i>H</i>)-one
aripiprazol	7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostiril
	$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$



arofyllinum	3-(<i>p</i> -chlorophenyl)-1-propylxanthine
arofylline	3-(4-chlorophényl)-1-propyl-3,7-dihydro-1 <i>H</i> -purine-2,6-dione
arofylline	3-(4-chlorophényl)-1-propyl-3,7-dihydro-1 <i>H</i> -purine-2,6-dione
arofyllina	3-(<i>p</i> -clorofenil)-1-propilixantina
	$C_{14}H_{13}ClN_4O_2$

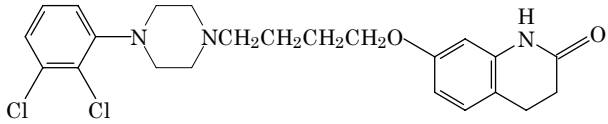


atiprimodum	2-[3-(diethylamino)propyl]-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]decane
atiprimod	3-[8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]déc-2-yl]- <i>N,N</i> -diéthylpropan-1-amine
atiprimod	3-[8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]déc-2-yl]- <i>N,N</i> -diéthylpropan-1-amine
atiprimod	2-[3-(diethylamino)propil]-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]decano
	$C_{22}H_{44}N_2$



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「現行」

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 双極性障害における躁症状の改善					
用法・用量	統合失調症：通常，成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 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。 双極性障害における躁症状の改善：通常，成人にはアリピプラゾールとして12～24 mgを1日1回経口投与する。なお，開始用量は24 mgとし，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。					
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬，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3 mg（1錠中にアリピプラゾールを3 mg含有） 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） エビリファイ錠12 mg（1錠中にアリピプラゾールを12 mg含有） エビリファイ散1%（1 g中にアリピプラゾールを10 mg含有） エビリファイ内用液0.1%（1 mL中にアリピプラゾールを1 mg含有） エビリファイOD錠3 mg（1錠中にアリピプラゾールを3 mg含有） エビリファイOD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OD錠12 mg（1錠中にアリピプラゾールを12 mg含有）					
毒性	急性 LD ₅₀ (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↓ (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・膣・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・膣・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	統合失調症 : 副作用発現率* 452/743=60.8%						
	副作用の種類			件数	臨床検査異常発現率*		
	不眠			201	臨床検査異常の種類		
	神経過敏			110	件数/測定例数		
アカシジア			87	CK (CPK) 上昇			
振戦 (手指振戦含む)			78	プロラクチン低下			
不安			71	ALT (GPT) 上昇			
				AST (GOT) 上昇			
				LDH 上昇			
等 * : 国内試験の発現率 等							
双極性障害における躁症状の改善 : 副作用発現率** 144/192=75.0%							
副作用の種類			件数				
アカシジア			58				
振戦			32				
傾眠			24				
寡動			21				
流涎			20				
等 ** : 国内試験及びアジア国際共同試験の発現率							
会社	大塚製薬株式会社 原体：製造, 製剤：製造						

「追加」

化学名・別名													
構造式													
効能・効果	統合失調症，双極性障害における躁症状の改善，うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）（下線部：追加）												
用法・用量	<p>統合失調症 通常，成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 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。</p> <p>双極性障害における躁症状の改善 通常，成人にはアリピプラゾールとして12～24 mgを1日1回経口投与する。なお，開始用量は24 mgとし，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。</p> <p><u>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）</u> 通常，成人にはアリピプラゾールとして3mgを1日1回経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減するが，<u>増量幅は1日量として3mgとし，1日量は15 mgを超えないこと。</u>（下線部：追加）</p>												
劇薬等の指定													
市販名及び有効成分・分量													
毒性													
副作用	<p>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） 副作用発現率* 320/467=68.5%</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用の種類</th> <th>件数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アカシジア</td> <td>131</td> </tr> <tr> <td>体重増加</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>振戦</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>傾眠</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>不眠</td> <td>34</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">等</p> <p>*：国内試験の発現率</p>	副作用の種類	件数	アカシジア	131	体重増加	47	振戦	44	傾眠	42	不眠	34
副作用の種類	件数												
アカシジア	131												
体重増加	47												
振戦	44												
傾眠	42												
不眠	34												
会社													

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-01	15. 気分障害	Sadock BJ, Sadock VA.	—	—	—	カプラン臨床精神医学テキスト第2版 DSM-IV-TR 診断基準の臨床への展開. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2005;582-640.	—
4.3-02	3.抗うつ薬の薬理作用機序:最近の知見	神庭 重信, 橋岡 禎征, 門司 晃	—	—	—	第129回日本医学会シンポジウム記録集 うつ病[I]基礎・病態. 2005:24-31.	—
4.3-03	Hippocampal remodeling and damage by corticosteroids : implications for mood disorders.	Brown ES, Rush AJ, McEwen BS.	—	—	—	Neuropsychopharmacology 1999;21:474-84.	—
4.3-04	うつ病のアルゴリズム治療	吉野 相英	—	—	—	精神経誌. 2009;111(6):692-9.	—
4.3-05	大うつ病性障害の治療アルゴリズム	塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信	—	—	—	気分障害の薬物治療アルゴリズム(精神科薬物療法研究会 編). 東京:じほう. 2003; 19-46.	—
4.3-06	Mechanisms of antidepressant action: an integrated dopaminergic perspective.	Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Serretti A.	—	—	—	Progress in Neuro-Psychopharmacol. & Biol.Psychiatry. 2011;35:1532-43.	—
4.3-07	Novel Insights into lithium's mechanism of action: Neurotrophic and neuroprotective effects.	Quiroz JA, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr, Manji HK.	—	—	—	Neuropsychobiology. 2010;62:50-60.	—
4.3-08	The 5-HT _{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics?	Bantick RA, Deakin JFW, Grasby PM.	—	—	—	J Psychopharmacol. 2001;15(1):37-46.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-09	Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors.	Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T et al.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 2002;302:381-9.	—
4.3-10	7-[4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D ₂ receptor antagonistic activity.	Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y et al.	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther. 1995;274:329-36.	—
4.3-11	The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT _{1A} receptor.	Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA.	—	—	—	Eur J Pharmacol. 2002;441:137-40.	—
4.3-12	Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex.	Zocchi A, Fabbri D, Heidbreder CA.	—	—	—	Neuroscience Letters. 2005;387:157-61.	—
4.3-13	行動薬理学的側面からみた精神疾患モデルとその妥当性	山本 経之, 采 輝昭.	—	—	—	日薬理誌. 2002;120:173-80.	—
4.3-14	Augmentation effect of combination therapy of aripiprazole and antidepressants on forced swimming test in mice.	Bourin M, Chenu F, Prica C, Hascoët M.	—	—	—	Psychopharmacology 2009;206:97-107.	—
4.3-15	Antidepressants and neuroplasticity.	D'Sa C, Duman RS.	—	—	—	Bipolar Disord. 2002;4:183-94.	—
4.3-16	Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders.	Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M.	—	—	—	Brain Res Rev. 2004;45:104-14.	—
4.3-17	A review of central 5-HT receptors and their function.	Barnes NM, Sharp T.	—	—	—	Neuropharmacol. 1999;38:1083-152.	—
4.3-18	Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake.	Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, Davis JA, Ray A.	—	—	—	Br J Pharmacol. 2009;156(6):885-98.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-19	Differential effects of aripiprazole and haloperidol on BDNF-mediated signal changes in SH-SY5Y cells.	Park SW, Lee JG, Ha EK, Choi SM, Cho HY, Seo MK, et al.	—	—	—	European Neuropsychopharmacology. 2009;19:356-62.	—
4.3-20	Potential mechanisms of action of atypical antipsychotic medications in treatment-resistant depression and anxiety.	Blier P and Szabo ST.	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2005;66[suppl 8]:30-40.	—
4.3-21	The medical management of depression.	Mann JJ.	—	—	—	New Eng J Med. 2005;353(17):1819-34.	—
4.3-22	What role do atypical antipsychotic drugs have in treatment-resistant depression?	Thase ME.	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2002;63(2):95-103.	—
4.3-23	Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology.	Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu L, Sibley DR et al.	—	—	—	Neuropsychopharmacol. 2003;28:1400-11.	—
4.3-24	Antidepressant effects of pramipexole, a dopamine D ₃ /D ₂ receptor agonist, and 7-OH-DPAT, a dopamine D ₃ receptor agonist, in olfactory bulbectomized rats.	Breuer ME, Groenink L, Oosting RS, Buerger E, Korte M, Ferger B, et al.	—	—	—	Eur J Pharmacol. 2009;616:134-40.	—
4.3-25	Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D ₃ receptors.	Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T.	—	—	—	Eur J Pharmacol. 2008;597:27-33.	—
4.3-26	Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability.	DeLeon A, Patel NC, Crismon ML.	—	—	—	Clin Ther. 2004;26(5):649-66.	—
5.3.1.4-01	■■■■ OPC-14597の生物学的同等性試験(031-■■■-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)	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■	国内	—	評価資料
5.3.1.4-02	■■■■ ヒト血漿中アリピプラゾール及びOPC-14857の凍結保存安定性試験	■■■■	20■■年■■月～20■■年■■月	■■■■	国内	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-03	Partial validation of the bioanalytical method for determination of aripiprazole and OPC-14857 in human plasma		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-04	Method validation report for the determination of BMS-337039 and BMS-337044 in human plasma (K ₃ EDTA) using LC-API/MS/MS		20 年 月 (報告書完成)		国外	—	参考資料
5.3.1.4-05	Validation report HPLC analysis of venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine in human plasma		20 年 月 (報告書完成)		国外	—	参考資料
5.3.1.4-06	Validation report Quantitation of citalopram in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 (報告書完成)		国外	—	参考資料
5.3.1.4-07	Validation report Quantitation of fluoxetine and norfluoxetine in human plasma via HPLC with MS/MS detection		20 年 月 (報告書完成)		国外	—	参考資料
5.3.1.4-08	Validation report LC/MS/MS analysis of paroxetine in human plasma		20 年 月 (報告書完成)		国外	—	参考資料
5.3.1.4-09	Validation report LC/MS/MS analysis of sertraline and desmethylsertraline in human plasma		20 年 月 (報告書完成)		国外	—	参考資料
5.3.3.4-01	031-002 アリピプラゾールの薬物動態に及ぼす塩酸パロキシセチン又はマレイン酸フルボキサミン併用の影響	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.4-02	CN138-462 Effects of aripiprazole on the steady-state pharmacokinetics of venlafaxine in healthy subjects		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	—	参考資料
5.3.3.4-03	CN138-463 Effects of aripiprazole on the steady-state pharmacokinetics of escitalopram in healthy subjects		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	—	参考資料
5.3.5.1-01	031- -001 アリピプラゾール補助療法の大うつ病性障害に対するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(第Ⅲ相試験)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.5.1-02	CN138-139 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of aripiprazole as adjunctive therapy in the treatment of patients with major depressive disorder		20 年 月 ~ 20 年 月	米国24施設	国外	—	参考資料
5.3.5.1-03	CN138-163 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of aripiprazole as adjunctive therapy in the treatment of patients with major depressive disorder		20 年 月 ~ 20 年 月	米国34施設	国外	—	参考資料
5.3.5.1-04	CN138-165 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of aripiprazole as adjunctive therapy in the treatment of patients with major depressive disorder		20 年 月 ~ 20 年 月	米国36施設	国外	—	参考資料
5.3.5.2-01	031- -002 アリピプラゾール補助療法の大うつ病性障害に対する長期投与試験(第Ⅲ相試験)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.2-02	CN138-164 A multicenter, long-term, open-label study to assess the safety and tolerability of aripiprazole as adjunctive therapy in the treatment of outpatients with major depressive disorder		20 年 月 ~ 20 年 月	米国66施設	国外	—	参考資料
5.3.5.3 -01	有効性及び安全性の統合解析(国内)	大塚製薬株式会社	—	—	国内	—	評価資料
5.3.5.4-01	2.7.3 Clinical summary of efficacy Indication: aripiprazole as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder Report date: -20		—	—	国外	—	参考資料
5.3.5.4-02	2.7.4 Clinical summary of safety Indication: aripiprazole as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder Report Date: -20		—	—	国外	—	参考資料
5.3.6-01	PSUR th Aripiprazole Periodic Safety Update Report		20 年 月 ~ 20 年 月 (20 年 月完成)	—	国外	—	参考資料
5.3.7-01	有効性症例一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-02	副作用一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-03	重篤な有害事象症例一覧表(死亡例一覧表を含む)	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-04	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-05	臨床検査値の散布図	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
5.4-01	こころの健康についての疫学調査に関する研究	川上 憲人	—	—	—	平成16~18年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)総合研究報告書	—
5.4-02	うつ病の症状/診断(疫学, 診断基準など)	山田 武史	—	—	—	Mebio 2007;24: 14-21	—
5.4-03	How do you define remission?	Lecrubier Y.	—	—	—	Acta Psychiatr Scand 2002; 106: 7-11.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-04	気分障害と自殺	高橋 祥友	—	—	—	臨床精神医学 2000;29:877-84	—
5.4-05	平成23年中における自殺の状況.	内閣府自殺対策推進室 警察庁生活安全局生活 安全企画課	—	—	—	Available from: http://www.npa.go.jp/safetylife/sei/anki/H23jisatsunojokyo.pdf	—
5.4-06	気分障害における自殺と薬物療法のあり方	辻 敬一郎, 田島 治	—	—	—	臨床精神薬理 2006;9:1545-52.	—
5.4-07	自殺・うつ対策の経済的便益(自殺やうつによる社会的損失).	厚生労働省	—	—	—	Available from: http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000000qvsy.html	—
5.4-08	大うつ病性障害の治療アルゴリズム	塩江邦彦, 平野雅己, 神庭重信	—	—	—	精神科薬物療法研究会 編. 気分障害の薬物治療アルゴリズム. 東京:じほう;2003:19-46	—
5.4-09	Treatment-resistant depression	Thase ME, Rush AJ.	—	—	—	Bloom FE, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology: the Fourth Generation of Progress. New York: Raven Press LTD 1995; 1081-97.	—
5.4-10	Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine, and sertraline in primary care: a randomized trial.	Kroenke K, West SL, Swindle R, Gilsenan A, Eckert GJ, Dolor R, et al.	—	—	—	JAMA 2001; 286: 2947-55.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-11	Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors.	Edwards JG, Anderson I.	—	—	—	Drugs 1999; 57: 507-33.	—
5.4-12	Discontinuation rates for selective serotonin reuptake inhibitors and other second-generation antidepressants in outpatients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis.	Gartlehner G, Hansen RA, Carey TS, Lohr KN, Gaynes BN, Randolph LC.	—	—	—	Int Clin Psychopharmacol 2005; 20: 59-69.	—
5.4-13	新規抗うつ薬 (SSRI, SNRI) の有効性・安全性比較研究	青山 洋, 大坪 天平, 幸田 るみ子, 太田 晴久, 富岡 大, 鄭 英徹 ほか	—	—	—	臨床精神薬理 2006;9:1793-802	—
5.4-14	Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium.	Muly EC, McDonald W, Steffens D, Book S.	—	—	—	Am J Psychiatry 1993; 150: 1565.	—
5.4-15	わが国のうつ病薬物療法アルゴリズムの特徴と問題点	塩江 邦彦	—	—	—	臨床精神薬理 2007;10:1815-23	—
5.4-16	うつ病治療におけるドーパミンの役割	上島国利, 渡部芳徳, 中山和彦	—	—	—	Prog Med 2010;30:2371-78.	—
5.4-17	Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression.	Fava M.	—	—	—	J Clin Psychiatry 2001;62 [Suppl 18]: 4-11.	—
5.4-18	Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials.	Nelson JC, Papakostas GI.	—	—	—	Am J Psychiatry 2009; 166: 980-91.	—
5.4-19	The 5-HT _{1A} receptor in schizophrenia: a promising target for novel atypical neuroleptics?	Bantick RA, Deakin JFW, Grasby PM.	—	—	—	J Psychopharmacol 2001; 15(1): 37-46.	—
5.4-20	Aripiprazole increases dopamine but not noradrenaline and serotonin levels in the mouse prefrontal cortex.	Zocchi A, Fabbri D, Heidbreder CA.	—	—	—	Neuroscience Letters 2005; 387: 157-61.	—
5.4-21	Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D ₃ receptors.	Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T.	—	—	—	Eur J Pharmacol 2008; 597: 27-33.	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-22	Role of serotonin and noradrenaline in social dysfunction: a review of data on reboxetine and the Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS).	Keller M.	—	—	—	General Hospital Psychiatry 2001; 23: 15-9.	—
5.4-23	Research diagnoses for tardive dyskinesia.	Schooler NR, Kane JM.	—	—	—	Arch Gen Psychiat 1982; 39: 486-7.	—

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.S 原薬

3.2.P 製剤

3.2.A その他

3.2.R 各極の要求資料

第4部 非臨床試験報告書

第5部 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書