

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

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

エブリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エブリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エブリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エブリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

第 1 部

(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 統合失調症及びその治療	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯	4
1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯	6
1.5.3 アリピプラゾールの特徴及び有用性	12
1.5.3.1 アリピプラゾールの期待される効果	12
1.5.3.2 アリピプラゾール IM デポ注射剤の試験成績	12
1.5.4 キット製品とすることの医療上のメリット	13
引用文献	13

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、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、ドパミン D₃ 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。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、うつ病・うつ状態が 2013 年 6 月に承認されている。

海外では、19[]年より米国にて臨床開発が開始され、2002 年に米国で統合失調症の効能で承認を取得し、その後欧州連合を含む世界 65 以上の国又は地域（20[]年 []月時点）で同効能が承認されている。

今回新投与経路医薬品として申請するアリピプラゾール IM デポ注射剤は、アリピプラゾールを水和物とし水性懸濁筋肉注射剤とすることで持続性製剤化されている。生理的条件下では難溶性であるアリピプラゾール水和物粒子が注射部位（筋肉内）に貯留された後、アリピプラゾール水和物粒子が徐々に溶解するのに伴い、筋肉内から血液中にアリピプラゾールが数週間にわたり緩徐に放出されることによって、有効血漿中濃度を維持する投与間隔が 4 週間の製剤である。

今般、実薬対照二重盲検試験（031-[]-003）で、カプラン・マイヤー法による 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率を指標として、アリピプラゾール IM デポ注射剤のアリピプラゾール錠剤に対する非劣性が確認された。更に同試験において、本剤はアリピプラゾール錠剤と同様忍容性の優れた薬剤であることが確認されたため、新投与経路医薬品として追加するための申請を行うものである。なお、本剤は米国では、国際共同治験として行ったプラセボ対照二重盲検試験（31-[]-246）で、統合失調症に対する有効性・安全性が確認され、2013 年 2 月に FDA にて承認された。その後、国際共同治験として行った実薬対照二重盲検試験（31-[]-247）の結果を併せて EMA においても、2013 年 11 月に承認された。

また、本申請時において日本では、アリピプラゾール [] []を対象とした国際共同治験を実施中である。

1.5.1.2 統合失調症及びその治療

統合失調症は、長期維持治療が必要な慢性精神疾患で、報告された有病率は世界各国で異なるものの 0.5%程度と報告されており^{1, 2}、国内では約 71.3 万人（平成 23 年患者調査、厚生労働省）が罹患しているとされている³。その症状は、幻覚や妄想などの陽性症状と情動鈍麻や意欲低下、社会的引きこもりなどの陰性症状に分類され、これに社会生活機能障害や認知機能障害が加わり、患者ごとに多岐にわたる様々な病態を呈する。

統合失調症は慢性の経過をとることが多いため、急性期症状に対する治療のみならず、精神症

状が安定した状態を維持することが重要である。そのため、統合失調症治療は、初発時や急性期における早期治療のみならず、維持期における精神症状の悪化・再発の予防と生活の質の向上が非常に重要な目標として位置付けられてきた。症状の再発を防ぐためには、薬物治療を継続することが重要であるが、統合失調症は、病識の欠如や認知機能障害などの問題のため、他の慢性疾患に比べても薬物治療のアドヒアランスを得にくいことが知られており、Byerly らが行った統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした経口剤のアドヒアランスを調査する試験では、電氣的デバイスを用いた服薬記録システムで実際のアドヒアランス不良と判断された患者は 57%であった⁴と報告されている。アドヒアランスが低下した場合、又は薬物治療を中止した場合では、再発率、入院リスク更には自殺リスクの増加が指摘されており^{5, 6, 7, 8}、加えて、1 年間の治療後に影響を与える大きな因子の 1 つがアドヒアランスであるという結果も示されている⁹。

患者のアドヒアランスを向上させる解決策の一つとして臨床導入されたのが、持続性注射剤である。持続性注射剤の最大のメリットは薬剤投与の確実性であり、毎日の服薬から患者を解放し服薬管理の必要がないこと、服薬状況の確実な把握が可能となるなど、経口剤では解決できない利点がある。日本では、定型抗精神病薬のエナント酸フルフェナジン、デカン酸ハロペリドール、デカン酸フルフェナジンが持続性注射剤として長らく使用されてきたが、これらの定型抗精神病薬は、錐体外路症状や倦怠感などの副作用が出やすく、投与中断しても長時間血中濃度が持続され、副作用発現時の対応が難しいことから持続性製剤としては使用しにくいとされていた。そのような状況の中、非定型抗精神病薬として、2009 年に投与間隔が 2 週間であるリスペリドン持効性懸濁注射液が、2013 年には投与間隔が 4 週間であるパリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液が上市された。更に米国における非定型抗精神病薬持続性製剤のガイドライン（2004 年）¹⁰において、統合失調症を有するすべての患者に対し、非定型抗精神病薬を適応するよう推奨していることから、医療現場では、より高い利便性と安全性を持つ非定型抗精神病薬の持続性製剤の開発が期待されている。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 品質及び非臨床試験の開発の経緯

本剤の非臨床試験における開発の経緯を図 1.5-1 に示す。なお、本剤の有効成分であるアリピプラゾールの薬理試験（効力を裏付ける試験、副次的薬理、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験）、非臨床薬物動態試験並びに毒性試験（単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、抗原性試験、依存性試験及び類縁物質における単回投与毒性試験）は、既承認の経口剤開発時に実施又は文献考察しており、その試験成績は経口剤承認申請時に提出した資料に基づき審査されている。したがって、以下では本剤開発時に実施した試験について述べる。

試験実施期間			
試験項目			
品質に関する試験	バイアル製剤	規格及び試験方法	
		安定性試験	
	プレフィルドシリンジ製剤	規格及び試験方法	
		安定性試験	
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験	
	吸収・分布・代謝・排泄試験		
	毒性試験	単回投与毒性試験 (局所刺激性評価を含む)	ラット
			ウサギ
			イヌ
		反復投与毒性試験	ラット (26週)
			イヌ (26週, 52週)
	その他の毒性試験	トキシコキネティクス試験	ウサギ

: 国内で実施した試験 : 海外で実施した試験

(20 年 月現在)

☐ : 国内で実施した試験
☐ : 海外で実施した試験

(20 年 月現在)

図 1.5-1

アリピプラゾール IM デポ注射剤に関する開発の経緯図（非臨床試験）

(1) 品質に関する試験

アリピプラゾール水和物の化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明を行い、原薬の製造方法、規格及び試験方法、及び安定性の検討を行った。原薬の安定性は、加速試験及び長期保存試験の成績より、室温下で3年間安定であることが確認された。

注射用水で懸濁液を用時調製する凍結乾燥製剤を製剤開発した。バイアル製剤は、ガラスバイアル/ゴム栓での安定性試験の結果から、室温下で3年間安定であることが確認された。プレフィルドシリンジ製剤は、デュアルチャンバーシリンジに凍結乾燥製剤及び注射用水が充填されており、安定性試験の結果から、遮光/室温下で18箇月間安定であることが確認された。

(2) 薬理試験

効力を裏付ける試験として、アリピプラゾール IM デポ注射剤の薬理作用の持続時間を確認した。副次的薬理、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用に関しては、既承認の経口剤開発時に実施又は文献考察しており、その試験成績は経口剤承認申請時に提出した資料に基づき審査されている。

(3) 薬物動態試験

アリピプラゾール IM デポ注射剤の薬物動態試験として、本剤に加えて筋肉内投与後の吸収が速やかな即放性注射剤を用い、筋肉内投与後のアリピプラゾールの血漿中濃度、組織内分布、代謝及び排泄を評価した。

(4) 毒性試験

毒性試験として、アリピプラゾール IM デポ注射剤を用いたラット、ウサギ及びイヌにおける単回筋肉内投与毒性試験（投与局所の刺激性評価を含む）、ラットにおける26週間間歇筋肉内投与毒性試験、イヌにおける26週間あるいは52週間間歇筋肉内投与毒性試験を実施し、毒性学的影響を検討した。

1.5.2.2 臨床試験の開発の経緯

本申請のための試験及び海外試験における開発の経緯を図 1.5-2 に示した。

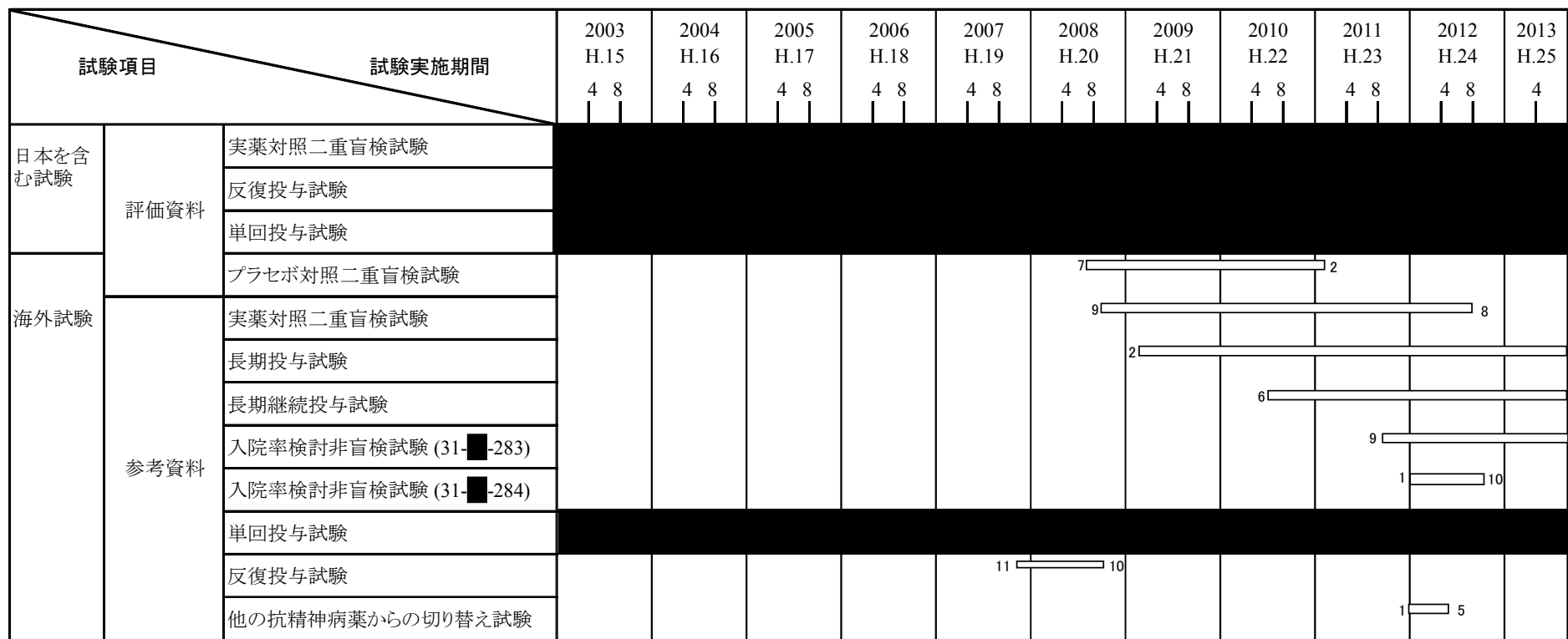


図 1.5-2 アリピプラゾール IM デポ注射剤に関する開発の経緯図（臨床試験）

1.5.2.2.1 日本での本申請のための臨床試験の開発の経緯

日本では、20■年に日本人における薬物動態を確認するため、単回投与試験を開始した。単回投与試験終了後、検証試験の実施に先立ち、20■年■月■日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品第Ⅱ相試験終了後相談（受付番号第■号）を、20■年■月■日付で医薬品手続相談（受付番号第■号）を行い、■及び■デザインについて以下の助言を得た。

- の■であるアリピプラゾールについて、■では■として■おり、■における■が■こと、■では■の■が■ことなどを■と、■の■を■として■は■と考える。
- において、■の検証試験（031-■-003、以下、本試験）の■に関して、■に■の■（■の■を■ため、■の■の■も■こと）を■し、■における■の■について■と考える。
- の■を■の■の■こと、■のアリピプラゾール■に対する■ために■を■（■、■）とすることに特に異論はない。
- の■に関する■より、■における■の■を「■mgを■■する。ただし、■は■mgに■。なお、■はアリピプラゾール■mg/日又は■mg/日を■する」と■は■と考える。
- の■の■について、「■」を■、■を■に■ことが■と考える。なお、■が■の■として、「『■』の■について、アリピプラゾール■の■を■■」と■に特に異論はない。また、■の■を■に特に異論はない。
- を■として■に特に異論はないが、■については■ことが■。また、■を■として■に■し、■を■と考える。

対面助言を踏まえ、非劣性試験である実薬対照二重盲検試験（031-■-003）を実施した。更に、アリピプラゾール IM デポ注射剤の定常状態での血漿中薬物濃度をより詳細に検討するため、日本人統合失調症患者を対象とした反復投与試験を計画し、アリピプラゾール IM デポ注射剤の反復投与時の薬物動態及び安全性を検討した。

1.5.2.2.1.1 単回投与試験（031-■-002）：20■年■月～20■年■月

統合失調症患者を対象に、アリピプラゾール IM デポ注射剤（100, 200, 300, 400 mg）を単回投与したときの薬物動態、忍容性及び安全性を検討した。アリピプラゾール IM デポ注射剤 100 mg

から開始して、薬物動態及び安全性を確認しながら 400 mg まで増量した。

アリピプラゾール IM デポ注射剤単回投与時におけるアリピプラゾールの C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_{140d} の中央値は 100, 200, 300 mg 群で用量依存的に増加し、400 mg 群は 300 mg 群と顕著な差はなかった。 C_{max}/D 、 AUC_{∞}/D 、 AUC_{140d}/D 、 t_{max} 、 $t_{1/2,z}$ 、 CL/F 及び V_z/F の中央値は用量間に顕著な差はなかった。アリピプラゾールの主代謝物である OPC-14857 の C_{max} 、 AUC_{∞} 及び AUC_{140d} の中央値は 100, 200, 300 mg 群で用量依存的に増加し、400 mg 群は 300 mg 群と顕著な差はなかった。 C_{max}/D 、 AUC_{∞}/D 、 AUC_{140d}/D 、 t_{max} 及び $t_{1/2,z}$ の中央値は用量間に顕著な差はなかった。なお、単回投与試験において、300 mg 群の 1 例（被験者番号 005-0003）において、非常に高い血漿中アリピプラゾール濃度が認められた。集計に外れ値を含むため、外れ値の影響を受けにくい中央値で記述した。

全用量群で 96.2% (25/26 例) に有害事象が発現したが、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、用量依存的な有害事象の発現は認められなかった。アリピプラゾール IM デポ注射剤特有の有害事象として注射部位疼痛が認められたが、いずれも重症度が軽度で、新たな治療を行うことなく投与後 72 時間までに回復し、安全性の観点から特に問題となるものではなかった。以上より、統合失調症患者でのアリピプラゾール IM デポ注射剤の忍容性は良好であることが示された。

1.5.2.2.1.2 反復投与試験 (031-■■-002) (20■■年 ■月～20■■年 ■月)

統合失調症患者を対象に、アリピプラゾール IM デポ注射剤を 4 週間に 1 回、計 5 回反復投与し、各用量 (300 mg, 400 mg) での薬物動態及び安全性を検討した。

アリピプラゾール IM デポ注射剤 300 mg 及び 400 mg 投与後の薬物動態において、アリピプラゾール IM デポ注射剤 4 回目投与前 [初回投与後 12 週 (84 日)] までに平均血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度は共に定常状態に到達したと考えられた。また、血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、アリピプラゾール IM デポ注射剤初回投与以降、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値からアリピプラゾール錠剤 24 mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールの C_{max} の中央値までの範囲内を推移した。

アリピプラゾール IM デポ注射剤投与後の安全性において、有害事象はいずれも軽度又は中等度であった。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、400 mg 群の 1 例に自殺企図が発現したが、治験薬との関連性は否定された。アリピプラゾール IM デポ注射剤 300 mg 又は 400 mg を 4 週間に 1 回、反復投与したときの安全性に特に大きな問題はなく、忍容性は良好であることが確認された。

1.5.2.2.1.3 実薬対照二重盲検試験 (031-■■-003) (20■■年 ■月～20■■年 ■月)

アリピプラゾール錠剤による単剤治療で、精神症状の安定/維持が 4 週間確認された統合失調症患者を対象に、カプラン・マイヤー法による 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率を指標として、アリピプラゾール IM デポ注射剤のアリピプラゾール錠剤に対する非劣性を検証した。

カプラン・マイヤー法による 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率は、IM デポ群で $95.0 \pm 1.5\%$ (平均値 $\pm$ SE, 以下同様)、錠剤群で $94.7 \pm 1.6\%$ であり、差が 0.3%であった。IM デポ群の錠剤

群に対する差の95%信頼区間(-3.9, 4.5)の下限は事前に定義した非劣性マージン-15%以上であった。26週後の精神症状の非悪化/非再発率の結果から、IM デポ群は錠剤群に対して非劣性であることが検証された。精神症状が安定/維持している統合失調症患者にアリピプラゾール IM デポ注射剤を4週間に1回投与することで、精神症状を悪化/再発させることなく、長期にわたり精神症状を安定/維持できることが確認された。

アリピプラゾール IM デポ注射剤の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、4回目投与前〔初回投与後12週(84日)〕までにほぼ定常状態に達し、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールのトラフ濃度の中央値からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールのC_{max}の中央値までの範囲を推移した。

注射部位反応関連有害事象の発現割合はIM デポ群で錠剤群よりも高かったが、発現した有害事象の種類及び発現割合の高かった事象は、IM デポ群と錠剤群で大きく異ならなかった。発現した注射部位反応関連有害事象はほとんどが軽度で、いずれの事象も投与中止に至らず、投与継続に影響することはなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況はIM デポ群と錠剤群で同様であり、多くが器官別大分類で精神障害に分類された事象であった。各種検査項目では臨床的に意味のある一貫した異常化の傾向及び特異的な変動は認められず、IM デポ群と錠剤群で大きく異ならなかった。

精神症状が安定/維持している統合失調症患者に対してアリピプラゾール IM デポ注射剤の4週間に1回の投与は、長期にわたり精神症状を安定/維持することを示し、安全性に大きな問題がなく、統合失調症の有益な治療法となることが期待される。

1.5.2.2.2 海外における開発の経緯

1.5.2.2.2.1 海外臨床試験の位置付け

日本での本申請のための試験では、プラセボ注射剤を対照とした試験を実施していないが、20 年 月 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構と医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を実施した際、 で した で、アリピプラゾール の に対する が を確認した。よって海外で実施されたプラセボ対照二重盲検試験(31- -246)を評価資料として、プラセボ注射剤に対する優越性を提示した。実薬対照二重盲検試験(31- -247)は、試験デザインが本申請のための試験の1つである実薬対照二重盲検試験(031- -003)とほぼ同様であった。両試験(31- -246, 31- -247)においては、有効性はカプラン・マイヤー法による精神症状の悪化/再発の推移で評価し、その悪化/再発の基準に用いた評価尺度や評価項目は実薬対照二重盲検試験(031- -003)と同様であった。なお、両試験共に、実薬対照二重盲検試験(031- -003)と同様、統合失調症患者を対象とし、診断基準にDSM-IV-TRを用いている。加えて、ほぼ同じ選択基準を設定していることから、被験者集団は同様と考えられる。また、併せて長期投与試験(31- -248, 31- -270)、及びその他の抗精神病薬からの切り替え試験(31- -289)を加え、提示することとした。これらの海外試験でも、対象患者の選定に用いた基準がDSM-IV-TRであること、有効性評価に用いた評価尺度が主にPANSS及びCGIであること、用法・用量としてアリ

ピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg の 4 週間に 1 回投与を基本としたことから、実薬対照二重盲検試験 (031-■■-003) と類似した患者層、評価方法、用法・用量で実施したと考えられる。そのため、アリピプラゾール IM デポ注射剤の海外試験成績を本申請の有効性データとして参考にできると考えた。更に、アリピプラゾール IM デポ注射剤の安全性に関するより多くの情報を活用するべく、海外臨床試験での安全性統合データを参考として提示することとした。欧州の CTD 2.7.4 臨床的安全性での統合データにおける本剤の総投与例数は 1624 例あり、そのうちアジア人の割合は 216 例 (13.3%) であった。400 mg 又は 300 mg を投与された例数は 1539 例であり、そのうち 6 ヶ月 (IM デポ注射剤 7 回) 以上の投与例数が 995 例、12 ヶ月 (IM デポ注射剤 13 回) 以上の投与例数が 784 例、24 ヶ月 (IM デポ注射剤 26 回) 以上の投与例数が 244 例であった。日本人の統合失調症患者における本剤の安全性を裏付ける本申請のための試験結果に加えて、これらの長期投与例を豊富に含んだ海外の安全性統合データは、安全性データとして参考にできると考えた。

海外臨床試験一覧を表 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
Phase3				
31-■■-246	プラセボ対照二重盲検試験	5.3.5.1-02	統合失調症	2008.7～2011.2
31-■■-247	実薬対照二重盲検試験	5.3.5.1-03	統合失調症	2008.9～2012.8
31-■■-248	長期投与試験	5.3.5.2-01	統合失調症	2009.2～継続中
31-■■-270	長期継続投与試験	5.3.5.2-02	統合失調症	2010.6～継続中
Phase3b				
31-■■-283	入院率検討非盲検試験	5.3.5.2-03	統合失調症	2011.9～継続中
31-■■-284	入院率検討非盲検試験	5.3.5.2-04	統合失調症	2012.1～2012.10
薬物動態試験				
CN138-020	単回投与試験	5.3.3.2-03	統合失調症/統合失調感情障害	20■■.■～20■■.■
31-■■-244	反復投与試験	5.3.3.2-04	統合失調症	2007.11～2008.10
31-■■-289	他の抗精神病薬からの切り替え試験	5.3.3.2-05	統合失調症	2012.1～2012.5

継続中：20■■年■■月時点で継続中

1.5.2.2.2 海外における臨床開発の経緯

海外でのアリピプラゾール IM デポ注射剤の臨床開発は、20■■年より開始された。

20■■年から 20■■年に米国で行われた統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした単回投与試験 (CN138-020) において、アリピプラゾール IM デポ注射剤 15～400 mg の単回投与は安全で良好な忍容性を示すことが示され、2007 年～2008 年に行われた統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (31-■■-244) において、アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg 及び 300 mg は統合失調症の今後の治験における至適用量であることが示された。

米国を中心に国際共同治験として 2008 年～2011 年に実施されたプラセボ対照二重盲検試験 (31-■■-246) では、52 週間の二重盲検期に、精神症状の悪化/再発までの時間で、アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg (忍容性により 300 mg) のプラセボ注射剤に対する優越性が確認され、2013 年 2 月に FDA にて承認された。欧州を中心に国際共同治験として 2008 年～2012 年に実施された実薬対照二重盲検試験 (31-■■-247) では、38 週間の二重盲検期に、アリピプラゾール IM デ

ポ注射剤 400 mg（忍容性により 300 mg）はアリピプラゾール錠剤（10～30 mg/日）に対して 26 週後の精神症状の悪化/再発率で非劣性であることが確認され、2013 年 11 月に EMA にて承認された。

上記 2 試験（31-■-246, 31-■-247）の移行例及び新規例を対象とした長期投与試験（31-■-248）が 2009 年から、長期投与試験（31-■-248）からの移行例を対象とした長期継続投与試験（31-■-270）が 2010 年から、入院率検討非盲検試験（31-■-283）が 2011 年からそれぞれ開始され 20■年■月時点で試験実施中である。また、他の抗精神病薬からの切り替え試験（31-■-289）は、2012 年に実施され、アリピプラゾール以外の抗精神病薬からアリピプラゾール IM デポ注射剤（単回投与）に切り替えた際の PANSS, CGI を検討し、アリピプラゾール以外の非定型抗精神病薬経口剤で症状が安定していた患者に、アリピプラゾール IM デポ注射剤を非定型抗精神病薬経口剤と 2 週間併用投与したときの安全性及び忍容性が確認されている。

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

アリピプラゾール経口剤は、その有効性は十分に認められており、また安全性の観点からは定型抗精神病薬に比べて副作用の発現頻度が少ない薬剤であること、他の非定型抗精神病薬に比べ統合失調症患者のプロラクチン値上昇、過鎮静、体重増加、糖・脂質代謝異常、QT 延長の副作用の発現頻度が低いことから、長期投与時においても安全性に優れた薬剤である。アリピプラゾール IM デポ注射剤は、長期間、安定的に投与可能な持続性注射剤として、患者のアドヒアランスを向上させ、統合失調症患者の再発・再燃の予防及び良好な予後に貢献できるものと期待される。また、本剤は 4 週間に 1 回の持続性製剤であることから来院回数の負担が少なく、筋肉注射に汎用される 22G の注射針で投与可能であり、太い注射針が必要な持続性の抗精神病薬に比べて患者に対する侵襲が少ないと考えられる。以上、アリピプラゾール IM デポ注射剤は来院回数及び注射針の観点からも患者への負担が少ない製剤であると期待できる。

1.5.3.2 アリピプラゾール IM デポ注射剤の試験成績

本申請のために実施した試験成績から、以下の特徴及び有用性が示されている。

- 1) 長期間の精神症状の安定/維持が確認され、症状が安定した患者に対する悪化・再発の予防効果は、既に承認されている経口剤と同様である。
- 2) 注射部位反応を除き、既に承認されている経口剤と同様の安全性プロファイルを有する。
- 3) 4 週間に 1 回の投与で血中濃度を維持する事ができる製剤である。

以上のことより、アリピプラゾール IM デポ注射剤は統合失調症患者においてアリピプラゾール経口剤と同様に長期間の精神症状の安定/維持、悪化・再発の予防に有効であり、また注射部位関連有害事象を除き、アリピプラゾール経口剤と同程度の安全性を有すると考えられた。本剤は 4 週間に 1 回の投与の持続性製剤であることから、しばしば経口剤で問題となる飲み忘れなども回避でき、アドヒアランスの向上に貢献できる製剤として新たな選択肢を提供できる優れた剤型と考える。

1.5.4 キット製品とすることの医療上のメリット

本申請においてバイアル製剤に加えて申請するプレフィルドシリンジ製剤は、凍結乾燥製剤及び注射用水を1本のデュアルチャンバーシリンジに充填したキット製品である。プレフィルドシリンジ製剤とすることで、投薬調剤時の細菌汚染・異物混入の防止、懸濁用液の取違いや注射用水の採取量間違いによる投薬調製時の過誤の防止及び薬剤の調製操作の簡便化により、医療上のメリットを有すると考える。

引用文献

- ¹ Messias EL, Chen CY, Eaton WW. Epidemiology of schizophrenia: Review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30:323-38.
- ² McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev.* 2008;30:67-76.
- ³ 厚生労働省ホームページ. 東京: 厚生労働省. 厚生労働省統計表データベース. 平成23年患者調査. 上巻第62表 総患者数, 性・年齢階級×傷病分類
- ⁴ Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatric Services.* 2007;58(6):844-7.
- ⁵ 三澤 史斉. 統合失調症治療における部分アドヒアランス対策の重要性. *臨床精神薬理.* 2009;12(6):1115-23.
- ⁶ Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care.* 2002;40(8):630-9.
- ⁷ Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatric Services.* 2004;55(8):886-91.
- ⁸ Herings RMC, Erkens JA. Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2003;12:423-4.
- ⁹ Schennach R, Naber D, Rütger E, Obermeier M, Schmidt LG, Klingberg S, et al. Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatric Services.* 2012;63(1):87-90.
- ¹⁰ Kane JM, Conley RR, Keith SJ, Nasrallah HA, Turner M. Guidelines for the use of long-acting injectable atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(1):120-31.

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、米国、メキシコ、欧州（イギリス、フランス、ドイツ等）、オーストラリア、韓国他 65 以上の国/地域で承認されている。

また、アリピプラゾールの持続性注射剤は 20■■ 年 ■■ 月現在、米国及び欧州（イギリス、フランス、ドイツ等）、カナダ、スイス、オーストラリアで承認されている。

アリピプラゾール持続性注射剤の米国における販売名、許可/申請年月日、剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-1 に、欧州における販売名、許可/申請年月日、剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-2 に示す。

なお、米国及び欧州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

米国におけるアリピプラゾール持続性注射剤の販売名，許可/申請
年月日，剤形・含量，効能・効果，用法・用量

販売名	ABILIFY MAINTENA
許可年月日 (申請年月日)	2013/2/28 (2013/2/28)
剤形・含量	・ 臀部筋肉内投与用持続性懸濁注射用の凍結乾燥粉末を含むプレフィルドデュアルチャンバーシリンジ: 300 mg 及び 400 mg 単回使用プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ ・ 臀部筋肉内投与用持続性懸濁注射用の凍結乾燥粉末を含むバイアル: 300 mg 及び 400 mg 単回使用バイアル 調製された持続性懸濁注射液は均一，均質で不透明な乳白色の懸濁液である。
効能・効果	ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）は，統合失調症の治療に用いられる。 統合失調症患者を対象としたプラセボ対照，無作為化一治療中止維持療法試験により有効性が確立されており，さらにアリピプラゾール経口剤を用いた臨床試験からも有効性が裏付けられている。
用法・用量	ABILIFY MAINTENA は医療従事者が筋肉内のみに投与するものとする。アリピプラゾールの使用経験のない患者においては，アリピプラゾールの経口剤の忍容性を確認した後に ABILIFY MAINTENA の投与を開始すること。ABILIFY MAINTENA の推奨開始及び維持用量は 400 mg で，月 1 回投与する（前回の注射から 26 日以上経過した後）。 ABILIFY MAINTENA 初回注射後，治療開始時の抗精神病薬の治療濃度を維持するため，経口アリピプラゾール（10～20 mg）又はその他使用中の経口抗精神病薬を 14 日間反復投与する。400 mg の投与量で副作用が認められる場合には，300 mg の月 1 回投与への減量を検討する。
備考	2014 年 9 月改訂

表 1.6-2

欧州におけるアリピプラゾール持続性注射剤の販売名，許可/申請
年月日，剤形・含量，効能・効果，用法・用量

販売名	ABILIFY MAINTENA
許可年月日 (申請年月日)	2013/11/15 (2013/11/15)
剤形・含量	持続性懸濁注射液用粉末及び溶媒 1 バイアル中にアリピプラゾール 300 mg 又は 400 mg を含有する。 調製後の懸濁液 1 mL 中にアリピプラゾール 200 mg を含有する。
効能・効果	ABILIFY MAINTENA は，経口アリピプラゾール製剤で安定している成人の統合失調症の維持療法に用いられる。
用法・用量	アリピプラゾールの投与を受けたことのない患者では，ABILIFY MAINTENA の治療を開始する前に経口アリピプラゾール製剤に対する忍容性を確認しなければならない。 ABILIFY MAINTENA の推奨開始用量及び維持用量は 400 mg である。 本剤では用量の漸増は不要である。本剤は単回注射として月に一度投与すること（前の投与から 26 日以内に投与しないこと）。 治療初期のアリピプラゾールの治療域血漿中濃度を維持するため，本剤の初回投与後に 10 mg から 20 mg の経口アリピプラゾールによる治療を 14 日間継続すること。 400 mg の用量で副作用が現れた場合，300 mg 月一回投与への減量を考慮すること。
備考	2013 年 11 月作成

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole) for extended-release injectable suspension, for intramuscular use
Initial U.S. Approval: 2002

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

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 (5.1)
- ABILIFY MAINTENA is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis (5.1)

-----**RECENT MAJOR CHANGES**-----

Dosage and Administration

Pre-filled Dual Chamber Syringe (2.5)

09/2014

-----**INDICATIONS AND USAGE**-----

ABILIFY MAINTENA is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of schizophrenia (1)

-----**DOSAGE AND ADMINISTRATION**-----

- Only to be administered by intramuscular injection in the gluteal muscle by a healthcare professional (2.1)
- For patients naïve to aripiprazole, establish tolerability with oral aripiprazole prior to initiating ABILIFY MAINTENA (2.1)
- Recommended starting and maintenance dose is 400 mg administered monthly as a single injection. Dose can be reduced to 300 mg in patients with adverse reactions (2.1)
- In conjunction with first dose, take 14 consecutive days of concurrent oral aripiprazole (10 mg to 20 mg) or current oral antipsychotic (2.1)
- Dosage adjustments are required for missed doses (2.2)
- Dosage adjustments for patients who are CYP2D6 poor metabolizers and for patients taking CYP2D6 inhibitors, CYP3A4 inhibitors, or CYP3A4 inducers for greater than 14 days (2.3):

	Adjusted Dose
CYP2D6 Poor Metabolizers	
CYP2D6 Poor Metabolizers	300 mg
CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant CYP3A4 inhibitors	200 mg*
Patients Taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 <u>or</u> CYP3A4 inhibitors	300 mg
CYP2D6 <u>and</u> CYP3A4 inhibitors	200 mg*
CYP3A4 inducers	Avoid use
Patients Taking 300 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 <u>or</u> CYP3A4 inhibitors	200 mg*
CYP2D6 <u>and</u> CYP3A4 inhibitors	160 mg*
CYP3A4 inducers	Avoid use

*200 mg and 160 mg dose adjustments are obtained only by using the 300 mg or 400 mg strength vials.

- ABILIFY MAINTENA comes in two types of kits. See instructions for reconstitution/injection/disposal procedures for 1) Pre-filled Dual Chamber Syringe (2.5), and 2) Vials (2.6).

-----**DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**-----

- For extended-release injectable suspension in single-use pre-filled dual chamber syringe: 400 mg/syringe and 300 mg/syringe of lyophilized powder for reconstitution (3)
- For extended-release injectable suspension in single-use vials: 400 mg/vial and 300 mg/vial of lyophilized powder for reconstitution (3)

-----**CONTRAINDICATIONS**-----

Known hypersensitivity to aripiprazole (4)

-----**WARNINGS/PRECAUTIONS**-----

- **Cerebrovascular Adverse Reactions in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis:** Increased incidence of cerebrovascular adverse reactions (e.g., stroke, transient ischemic attack, including fatalities) (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 may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and weight gain (5.5)
 - **Hyperglycemia and Diabetes Mellitus:** Monitor patients for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Monitor glucose regularly in patients with and at risk for diabetes (5.5)
 - **Dyslipidemia:** Undesirable alterations have been observed in patients treated with atypical antipsychotics (5.5)
 - **Weight Gain:** Gain in body weight has been observed; clinical monitoring of weight is recommended (5.5)
- **Orthostatic Hypotension:** Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease (5.6)
- **Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:** Perform complete blood counts in patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC). Consider discontinuation if clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors (5.7)
- **Seizures:** 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)

-----**ADVERSE REACTIONS**-----

Most commonly observed adverse reaction with oral aripiprazole (incidence $\geq 5\%$ and at least twice that for placebo) was akathisia (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Otsuka America Pharmaceutical, Inc. at 1-800-438-9927 or FDA at 1-800-FDA-1088 (www.fda.gov/medwatch).

-----**USE IN SPECIFIC POPULATIONS**-----

- **Pregnancy:** Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)
- **Nursing Mothers:** Discontinue drug or nursing, taking into consideration importance of drug to the mother (8.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 09/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS****WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS****1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Dosage Overview for the Treatment of Schizophrenia
- 2.2 Dosage Adjustments for Missed Doses
- 2.3 Dosage Adjustments for CYP450 Interactions
- 2.4 Different Aripiprazole Formulations and Kits
- 2.5 Pre-filled Dual Chamber Syringe: Preparation and Administration Instructions
- 2.6 Vial: Preparation and Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- 5.2 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- 5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome
- 5.4 Tardive Dyskinesia
- 5.5 Metabolic Changes
- 5.6 Orthostatic Hypotension
- 5.7 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
- 5.8 Seizures
- 5.9 Potential for Cognitive and Motor Impairment
- 5.10 Body Temperature Regulation
- 5.11 Dysphagia

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Carbamazepine or Other CYP3A4 Inducers
- 7.2 Ketoconazole or Other Strong CYP3A4 Inhibitors
- 7.3 Quinidine or Other Strong CYP2D6 Inhibitors
- 7.4 CNS Depressants
- 7.5 Anti-Hypertensive Agents

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers

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 Toxicity and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
- Neuroleptic Malignant Syndrome
- Tardive Dyskinesia
- Hyperglycemia and Diabetes mellitus
- Orthostatic Hypotension
- Leukopenia/Neutropenia
- Interference with Cognitive and Motor Performance
- Heat Exposure and Dehydration
- Concomitant Medication
- Pregnancy
- Nursing
- Alcohol

MEDICATION GUIDE

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. ABILIFY MAINTENA is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see Warnings and Precautions (5.1)].

1 INDICATIONS AND USAGE

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) is indicated for the treatment of schizophrenia. Efficacy was demonstrated in a placebo-controlled, randomized-withdrawal maintenance trial in patients with schizophrenia and additional support for efficacy was derived from oral aripiprazole trials [see Clinical Studies (14)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Overview for the Treatment of Schizophrenia

ABILIFY MAINTENA is only to be administered by intramuscular injection by a healthcare professional. For patients who have never taken aripiprazole, establish tolerability with oral aripiprazole prior to initiating treatment with ABILIFY MAINTENA. The recommended starting and maintenance dose of ABILIFY MAINTENA is 400 mg monthly (no sooner than 26 days after the previous injection).

After the first ABILIFY MAINTENA injection, continue treatment with oral aripiprazole (10 mg to 20 mg) or other oral antipsychotic for 14 consecutive days to maintain therapeutic antipsychotic concentrations during initiation of therapy.

If there are adverse reactions with the 400 mg dosage, consider reducing the dosage to 300 mg once monthly.

2.2 Dosage Adjustments for Missed Doses

If the second or third doses are missed:

- **If more than 4 weeks and less than 5 weeks have elapsed since the last injection**, administer the injection as soon as possible.

- **If more than 5 weeks have elapsed since the last injection,** restart concomitant oral aripiprazole for 14 days with the next administered injection.

If the fourth or subsequent doses are missed:

- **If more than 4 weeks and less than 6 weeks have elapsed since the last injection,** administer the injection as soon as possible.
- **If more than 6 weeks have elapsed since the last injection,** restart concomitant oral aripiprazole for 14 days with the next administered injection.

2.3 Dosage Adjustments for CYP450 Interactions

Dosage adjustments are recommended in patients who are CYP2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors or CYP2D6 inhibitors for greater than 14 days (see Table 1). Dosage adjustments for 200 mg and 160 mg are obtained **only** by using the 300 mg or 400 mg strength vials for intramuscular gluteal injection.

If the CYP3A4 inhibitor, or CYP2D6 inhibitor is withdrawn, the ABILIFY MAINTENA dosage may need to be increased [*see Dosage and Administration (2.1)*].

Avoid the concomitant use of CYP3A4 inducers with ABILIFY MAINTENA for greater than 14 days because the blood levels of aripiprazole are decreased and may be below the effective levels.

Dosage adjustments are not recommended for patients with concomitant use of CYP3A4 inhibitors, CYP2D6 inhibitors or CYP3A4 inducers for less than 14 days.

Table 1: Dose Adjustments of ABILIFY MAINTENA in Patients who are CYP2D6 Poor Metabolizers and Patients Taking Concomitant CYP2D6 Inhibitors, 3A4 Inhibitors, and/or CYP3A4 Inducers for Greater than 14 days

	Adjusted Dose
CYP2D6 Poor Metabolizers	
CYP2D6 Poor Metabolizers	300 mg
CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant CYP3A4 inhibitors	200 mg*
Patients Taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors	300 mg
CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	200 mg*

CYP3A4 inducers	Avoid use
Patients Taking 300 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors	200 mg*
CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	160 mg*
CYP3A4 inducers	Avoid use

*200 mg and 160 mg dosage adjustments are obtained only by using the 300 mg or 400 mg strength vials.

ABILIFY MAINTENA comes in two types of kits. See instructions for reconstitution/injection/disposal procedures for 1) Pre-filled Dual Chamber Syringe (2.5), and 2) Vials (2.6).

2.4 Different Aripiprazole Formulations and Kits

There are two aripiprazole formulations for intramuscular use with different dosages, dosing frequencies, and indications. ABILIFY MAINTENA is a long-acting aripiprazole formulation with 4 week dosing intervals indicated for the treatment of schizophrenia. In contrast, aripiprazole injection (9.75 mg per vial) is a short-acting formulation indicated for agitation in patients with schizophrenia or mania. Do not substitute these products. Refer to the prescribing information for aripiprazole injection for more information about aripiprazole injection.

ABILIFY MAINTENA comes in two types of kits. See instructions for reconstitution/injection/disposal procedures for 1) Pre-filled Dual Chamber Syringe available in 300 mg or 400 mg strength syringes [see *Dosage and Administration* (2.5)], and 2) Single-use vials available in 300 mg or 400 mg strength vials [see *Dosage and Administration* (2.6)].

The 200 mg and 160 mg dosage adjustments are obtained only by using the 300 mg or 400 mg strength vials.

2.5 Pre-filled Dual Chamber Syringe: Preparation and Administration Instructions

Preparation Prior to Reconstitution

For deep intramuscular gluteal injection by healthcare professionals only. Do not administer by any other route. Inject full syringe contents immediately following reconstitution. Administer once monthly.

Lay out and confirm that components listed below are provided in the kit:

- One ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) pre-filled dual chamber syringe (400 mg **or** 300 mg as appropriate) for extended release injectable suspension containing lyophilized powder and Sterile Water for Injection
- One 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- One 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

Reconstitution of Lyophilized Powder in Pre-filled Dual Chamber Syringe

Reconstitute at room temperature.

- (a) Push plunger rod slightly to engage threads. And then, rotate plunger rod until the rod stops rotating to release diluent. After plunger rod is at complete stop, middle stopper will be at the indicator line (See Figure 1).

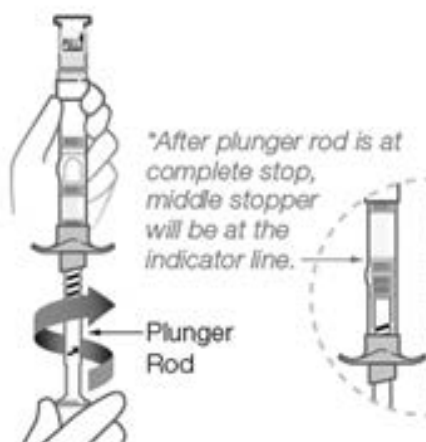


Figure 1

- (b) Vertically shake the syringe vigorously for 20 seconds until drug is uniformly milky-white (See Figure 2).

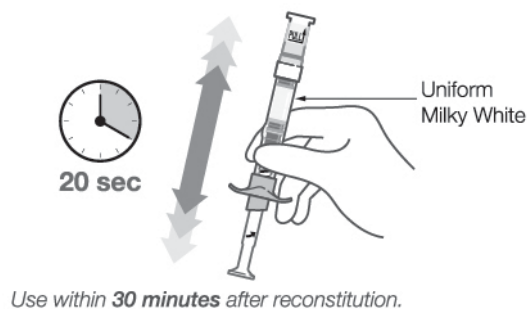


Figure 2

- (c) Visually inspect the syringe for particulate matter and discoloration prior to administration. The reconstituted product suspension should appear to be a uniform, homogeneous suspension that is opaque and milky-white in color.

Injection Procedure

Use appropriate aseptic techniques throughout injection procedure. Do not administer intravenously or subcutaneously.

- (a) Twist and pull off Over-cap and Tip-cap (See Figure 3).

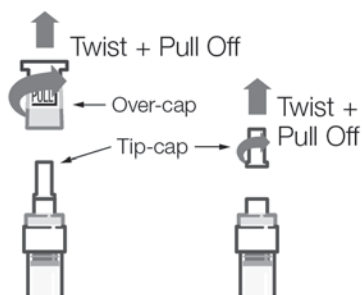


Figure 3

- (b) Select appropriate needle (See Figure 4).

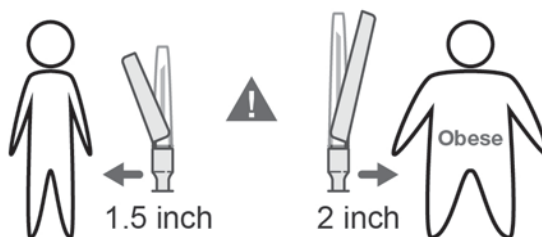


Figure 4

- One 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- One 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

(c) While holding the needle cap, ensure the needle is firmly seated on the safety device with a push. Twist clockwise until **SNUGLY** fitted (See Figure 5).

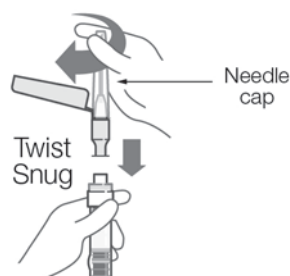


Figure 5

(d) Then **PULL** needle-cap straight up (see Figure 6).

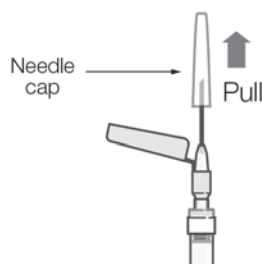


Figure 6

- (e) Hold syringe UPRIGHT and **ADVANCE PLUNGER ROD SLOWLY TO EXPEL THE AIR**. Expel air until suspension fills needle base. If it's not possible to advance plunger rod to expel the air, check that plunger rod is rotated to a complete stop (See Figure 7).



Figure 7

- (f) **Inject slowly into the gluteal muscle**. Do **not** massage the injection site. Do not administer intravenously or subcutaneously

Disposal Procedure

- (a) Engage the needle safety device as described in Section 2.5, Step (d) of Reconstitution of the Lyophilized Powder and safely discard all kit components (See Figure 8). **ABILIFY MAINTENA pre-filled dual chamber syringe is for single-use only.**

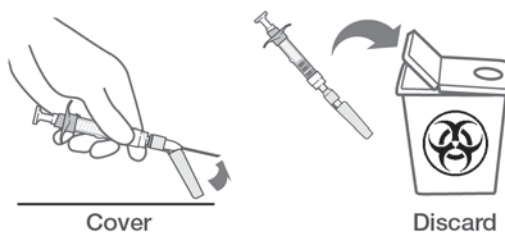


Figure 8

- (b) Rotate sites of injections between the two gluteal muscles.

2.6 Vial: Preparation and Administration Instructions

Preparation Prior to Reconstitution

For deep intramuscular gluteal injection by healthcare professionals only. Do not administer by any other route. Inject immediately after reconstitution. Administer once monthly.

(a) Lay out and confirm that components listed below are provided in the kit:

- Vial of ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) for extended-release injectable suspension lyophilized powder
- 5 mL vial of Sterile Water for Injection, USP
- One 3 mL luer lock syringe with pre-attached 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device
- One 3 mL luer lock disposable syringe with luer lock tip
- One vial adapter
- One 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- One 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

(b) ABILIFY MAINTENA should be suspended using the Sterile Water for Injection as supplied in the kit.

(c) The Sterile Water for Injection and ABILIFY MAINTENA vials are for single-use only.

(d) Use appropriate aseptic techniques throughout reconstitution and reconstitute at room temperature.

(e) Select the amount of Sterile Water for Injection needed for reconstitution (see Table 2).

Table 2: Amount of Sterile Water for Injection Needed for Reconstitution

400 mg Vial		300 mg Vial	
Dose	Sterile Water for Injection	Dose	Sterile Water for Injection
400 mg	1.9 mL	300 mg	1.5 mL

Important: There is more Sterile Water for Injection in the vial than is needed to reconstitute ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) for extended-release injectable suspension. The vial will have excess Sterile Water for Injection; discard any unused portion.

Reconstitution of Lyophilized Powder in Vial

- (a) Remove the cap of the vial of Sterile Water for Injection and remove the cap of the vial containing ABILIFY MAINTENA lyophilized powder and wipe the tops with a sterile alcohol swab.
- (b) Using the syringe with pre-attached hypodermic safety needle, withdraw the pre-determined Sterile Water for Injection volume from the vial of Sterile Water for Injection into the syringe (see Figure 9). Residual Sterile Water for Injection will remain in the vial following withdrawal; discard any unused portion.



Figure 9

- (c) Slowly inject the Sterile Water for Injection into the vial containing the ABILIFY MAINTENA lyophilized powder (see Figure 10).



Figure 10

- (d) Withdraw air to equalize the pressure in the vial by pulling back slightly on the plunger. Subsequently, remove the needle from the vial. Engage the needle safety device by using the one-handed technique (see Figure 11). Gently press the sheath against a flat surface until the needle is firmly engaged in the needle protection sheath. Visually confirm that the needle is fully engaged into the needle protection sheath, and discard.



Figure 11

- (e) Shake the vial vigorously for 30 seconds until the reconstituted suspension appears uniform (see Figure 12).



Figure 12

- (f) Visually inspect the reconstituted suspension for particulate matter and discoloration prior to administration. The reconstituted ABILIFY MAINTENA is a uniform, homogeneous suspension that is opaque and milky-white in color.
- (g) If the injection is not performed immediately after reconstitution keep the vial at room temperature and shake the vial vigorously for at least 60 seconds to re-suspend prior to injection.
- (h) Do not store the reconstituted suspension in a syringe.

Preparation Prior to Injection

- (a) Use appropriate aseptic techniques throughout injection of the reconstituted ABILIFY MAINTENA suspension.
- (b) Remove the cover from the vial adapter package (see Figure 13). Do not remove the vial adapter from the package.



Figure 13

- (c) Using the vial adapter package to handle the vial adapter, attach the prepackaged luer lock syringe to the vial adapter (see Figure 14).



Figure 14

- (d) Use the luer lock syringe to remove the vial adapter from the package and discard the vial adapter package (see Figure 15). Do not touch the spike tip of the adapter at any time.



Figure 15

- (e) Determine the recommended volume for injection (Table 3).

Table 3: ABILIFY MAINTENA Reconstituted Suspension Volume to Inject

400 mg Vial		300 mg Vial	
Dose	Volume to Inject	Dose	Volume to Inject
400 mg	2 mL	---	---

300 mg	1.5 mL	300 mg	1.5 mL
200 mg	1 mL	200 mg	1 mL
160 mg	0.8 mL	160 mg	0.8 mL

- (f) Wipe the top of the vial of the reconstituted ABILIFY MAINTENA suspension with a sterile alcohol swab.
- (g) Place and hold the vial of the reconstituted ABILIFY MAINTENA suspension on a hard surface. Attach the adapter-syringe assembly to the vial by holding the outside of the adapter and pushing the adapter's spike firmly through the rubber stopper, until the adapter snaps in place (see Figure 16).



Figure 16

- (h) Slowly withdraw the recommended volume from the vial into the luer lock syringe to allow for injection (see Figure 17). A small amount of excess product will remain in the vial.



Figure 17

Injection Procedure

- (a) Detach the luer lock syringe containing the recommended volume of reconstituted ABILIFY MAINTENA suspension from the vial.

(b) Select one of the following hypodermic safety needles and attach the needle to the luer lock syringe containing the suspension for injection. While holding the needle, ensure the needle is firmly seated on the safety device with a push. Twist clockwise until snugly fitted and then pull the needle cap straight away from the needle (see Figure 18).

- 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients.
- 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients.



Figure 18

(c) Slowly inject the recommended volume as a single intramuscular injection into the gluteal muscle. Do not massage the injection site. Do not administer intravenously or subcutaneously.

Disposal Procedure

- (a) Engage the needle safety device as described in Section 2.5, Step (d) of Reconstitution of the Lyophilized Powder. Dispose of the vials, adapter, needles, and syringe appropriately after injection. **The Sterile Water for Injection and ABILIFY MAINTENA vials are for single-use only.**
- (b) Rotate sites of injections between the two gluteal muscles.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- *Pre-filled dual chamber syringe with lyophilized powder for intramuscular gluteal injection for extended-release injectable suspension: 300 mg and 400 mg in a single-use pre-filled dual chamber syringe.*

- **Vials** with lyophilized powder for intramuscular gluteal injection for extended-release injectable suspension: 300 mg and 400 mg in a single-use vial.

The reconstituted extended-release injectable suspension is a uniform, homogeneous suspension that is opaque and milky-white in color.

4 CONTRAINDICATIONS

ABILIFY MAINTENA is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to aripiprazole. Hypersensitivity reactions ranging from pruritus/urticaria to anaphylaxis have been reported in patients receiving aripiprazole [see *Adverse Reactions* (6.2)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 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 (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., 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 MAINTENA is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.

5.2 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

In placebo-controlled clinical studies (two flexible dose and one fixed dose study) of dementia-related psychosis, there was an increased incidence of cerebrovascular adverse reactions (e.g., stroke, transient ischemic attack), including fatalities, in oral 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 reactions in patients treated with oral aripiprazole. ABILIFY MAINTENA is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) may occur with administration of antipsychotic drugs, including ABILIFY MAINTENA. 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 (e.g., 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 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 of symptomatic suppression on the long-term course of the syndrome is unknown.

Given these considerations, ABILIFY MAINTENA 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 treated with ABILIFY MAINTENA drug discontinuation should be considered. However, some patients may require treatment with ABILIFY MAINTENA 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 weight gain. While all drugs in the class have been shown to produce some metabolic changes, each drug has its own specific risk profile. Although the following metabolic data were collected in patients treated with oral formulations of aripiprazole, the findings pertain to patients receiving ABILIFY MAINTENA as well.

Hyperglycemia/Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with diabetic ketoacidosis, hyperosmolar coma, or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics. There have been reports of hyperglycemia in patients treated with aripiprazole [see *Adverse Reactions* (6.1)]. 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 reactions is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of hyperglycemia-related adverse reactions in patients treated with the atypical antipsychotics. Because aripiprazole was not marketed at the time these studies were performed, it is not known if aripiprazole is associated with this increased risk. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse reactions 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 (e.g., 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 atypical antipsychotic drug.

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 4 shows the proportion of aripiprazole-treated patients with normal and borderline fasting glucose at baseline (median exposure 25 days) that had high fasting glucose measurements compared to placebo-treated patients (median exposure 22 days).

Table 4: Changes in Fasting Glucose From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Adult Patients

	Category Change (at least once) from Baseline	Treatment Arm	n/N	%
Fasting Glucose	Normal to High (<100 mg/dL to ≥ 126 mg/dL)	Aripiprazole	31/822	3.8
		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].

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.

Table 5 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 5: 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	Aripiprazole	40/539	7.4

Table 5: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Adults

	Treatment Arm	n/N	%
Normal to High (<150 mg/dL to ≥ 200 mg/dL)	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.

Weight Gain

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

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.

Table 6 shows the percentage of adult patients with weight gain $\geq 7\%$ of body weight in the 13 pooled placebo-controlled monotherapy trials.

Table 6: Percentage of Patients From Placebo-Controlled Trials in Adult Patients with Weight Gain $\geq 7\%$ of Body Weight

Weight gain ≥7% of body weight	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
	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)
	^a 4-6 weeks duration. ^b 3 weeks duration.			

5.6 Orthostatic Hypotension

Aripiprazole may cause orthostatic hypotension, perhaps due to its α_1 -adrenergic receptor antagonism. Orthostasis occurred in 4/576 (0.7%) patients treated with ABILIFY MAINTENA during the stabilization phase, including abnormal orthostatic blood pressure (1/576, 0.2%), postural dizziness (1/576, 0.2%), presyncope (1/576, 0.2%) and orthostatic hypotension (1/576, 0.2%).

In the stabilization phase, the incidence of 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) was 0.2% (1/575).

5.7 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

Class Effect: In clinical trials and post-marketing experience, leukopenia and neutropenia have been reported temporally related to antipsychotic agents, including oral aripiprazole. 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. In patients with a history of a clinically significant low WBC or drug-induced leukopenia/neutropenia perform a complete blood count (CBC) frequently during the first few months of therapy. In such patients, consider discontinuation of ABILIFY MAINTENA at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Monitor patients with clinically significant neutropenia for fever or other symptoms or signs of infection and treat promptly if such symptoms or signs occur. Discontinue

ABILIFY MAINTENA in patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count $<1000/\text{mm}^3$) and follow their WBC counts until recovery.

5.8 Seizures

As with other antipsychotic drugs, use ABILIFY MAINTENA cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold. 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 MAINTENA, like other antipsychotics, may impair judgment, thinking, or motor skills. Instruct patients to avoid operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that therapy with ABILIFY MAINTENA 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 ABILIFY MAINTENA for patients who will be experiencing conditions which may contribute to an elevation in core body temperature, (e.g., exercising strenuously, exposure to extreme heat, receiving concomitant medication with anticholinergic activity, or being subject to dehydration).

5.11 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use, including ABILIFY MAINTENA. ABILIFY MAINTENA and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia - Related Psychosis Use [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*]

- Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)*]
- Neuroleptic Malignant Syndrome [*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 [*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)*]
- Dysphagia [*see Warnings and Precautions (5.11)*]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Safety Database of ABILIFY MAINTENA and Oral Aripiprazole

Aripiprazole has been evaluated for safety in 16,114 adult patients who participated in multiple-dose, clinical trials in schizophrenia and other indications, and who had approximately 8,578 patient-years of exposure to oral aripiprazole. A total of 3,901 patients were treated with oral aripiprazole for at least 180 days, 2,259 patients were treated with oral aripiprazole for at least 360 days, and 933 patients continuing aripiprazole treatment for at least 720 days.

ABILIFY MAINTENA 300-400 mg every 4 weeks has been evaluated for safety in 1,287 adult patients in clinical trials in schizophrenia, with approximately 1,281 patient-years of exposure to ABILIFY MAINTENA. A total of 832 patients were treated with ABILIFY MAINTENA for at least 180 days (at least 7 consecutive injections) and 630 patients treated with ABILIFY MAINTENA had at least 1 year of exposure (at least 13 consecutive injections).

The conditions and duration of treatment with ABILIFY MAINTENA included double-blind and open-label studies. The safety profile of ABILIFY MAINTENA is expected to be similar to that of oral aripiprazole. Therefore, most of the safety data presented below

are derived from trials with the oral formulation. In patients who tolerated and responded to treatment with oral aripiprazole and single-blind ABILIFY MAINTENA and were then randomized to receive ABILIFY MAINTENA or placebo injections under double-blind conditions, the incidence of adverse reactions was similar between the two treatment groups.

Adverse Reactions of ABILIFY MAINTENA and Oral Aripiprazole

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Oral Aripiprazole

Based on a pool of five placebo-controlled trials (four 4-week and one 6-week) in which oral aripiprazole was administered to adults with schizophrenia in doses ranging from 2 mg/day to 30 mg/day, the incidence of discontinuation due to adverse reactions was 7% in oral aripiprazole-treated and 9% in placebo-treated patients. The types of adverse reactions that led to discontinuation were similar for the aripiprazole-treated and placebo-treated patients.

Commonly Observed Adverse Reactions of Oral Aripiprazole

Based on a pool of five placebo-controlled trials (four 4-week and one 6-week) in which oral aripiprazole was administered to adults with schizophrenia in doses ranging from 2 mg/day to 30 mg/day, the only commonly observed adverse reaction associated with the use of oral 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%).

Less Common Adverse Reactions in Adults Treated with Oral Aripiprazole

Table 7 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 oral aripiprazole (doses $\geq$ 2 mg/day) and for which the incidence in patients treated with aripiprazole was greater than the incidence in patients treated with placebo in the combined dataset.

Table 7: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials in Adult Patients Treated with Oral Aripiprazole

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Oral Aripiprazole (n=1843)	Placebo (n=1166)
Eye Disorders		
Blurred Vision	3	1

Table 7: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials in Adult Patients Treated with Oral Aripiprazole

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	Oral Aripiprazole (n=1843)	Placebo (n=1166)
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.

Dose-Related Adverse Reactions of Oral Aripiprazole

Dose response relationships for the incidence of treatment-emergent adverse events were evaluated from four trials in adult patients with schizophrenia comparing various fixed oral doses of aripiprazole (2 mg/day, 5 mg/day, 10 mg/day, 15 mg/day, 20 mg/day, and 30 mg/day) 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%).

Injection Site Reactions of ABILIFY MAINTENA

In the open-label, stabilization phase of a study with ABILIFY MAINTENA in patients with schizophrenia, the percent of patients reporting any injection site-related adverse reaction was 6.3% for ABILIFY MAINTENA-treated patients. The mean intensity of injection pain reported by subjects using a visual analog scale (0=no pain to 100=unbearably painful) was minimal and improved in subjects receiving ABILIFY MAINTENA from the first to the last injection in the open-label, stabilization phase (6.1 to 4.9).

Investigator evaluation of the injection site for pain, swelling, redness and induration following injections of ABILIFY MAINTENA in the open-label, stabilization phase were rated as absent for 74%-96% of subjects following the first injection and 77%-96% of subjects following the last injection.

Extrapyramidal Symptoms of Oral Aripiprazole

In short-term, placebo-controlled trials in schizophrenia, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for oral 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.

Objectively collected data from those trials was collected on the Simpson Angus Rating Scale (for EPS), the Barnes Akathisia Scale (for akathisia), and the Abnormal Involuntary Movement Scale (for dyskinesias). In the schizophrenia trials, the objectively collected data did not show a difference between aripiprazole and placebo, with the exception of the Barnes Akathisia Scale (aripiprazole, 0.08; placebo, -0.05).

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 Abnormal Involuntary Movement Scale (for dyskinesias) 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 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.

Adverse Reactions in Long-Term, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials of Oral Aripiprazole

The adverse reactions reported in a 26-week, double-blind trial comparing oral aripiprazole 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 oral aripiprazole 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 oral aripiprazole. In addition, in a long-term, active-controlled study, the incidence of tremor was 5% (40/859) for oral aripiprazole.

Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of Oral Aripiprazole

Following is a list of MedDRA terms that reflect adverse reactions 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.

Blood and Lymphatic System Disorders:

≥1/1000 patients and <1/100 patients - thrombocytopenia

Cardiac Disorders:

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

Eye Disorders:

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

Gastrointestinal Disorders:

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

General Disorders and Administration Site Conditions:

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

Hepatobiliary Disorders:

<1/1000 patients - hepatitis, jaundice

Immune System Disorders:

≥1/1000 patients and <1/100 patients - hypersensitivity

Injury, Poisoning, and Procedural Complications:

≥1/100 patients - fall; <1/1000 patients - heat stroke

Investigations:

≥1/1000 patients and <1/100 patients - blood prolactin increased, blood urea increased, blood creatinine increased, blood bilirubin increased; <1/1000 patients - blood lactate dehydrogenase increased, glycosylated hemoglobin increased

Metabolism and Nutrition Disorders:

≥1/1000 patients and <1/100 patients - anorexia, hyponatremia, hypoglycemia, polydipsia; <1/1000 patients - diabetic ketoacidosis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:

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

Nervous System Disorders:

≥1/100 patients - coordination abnormal; *≥1/1000 patients and <1/100 patients* - speech disorder, hypokinesia, hypotonia, myoclonus, akinesia, bradykinesia; *<1/1000 patients* - choreoathetosis

Psychiatric Disorders:

≥1/100 patients - suicidal ideation; *≥1/1000 patients and <1/100 patients* - 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:

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

Reproductive System and Breast Disorders:

≥1/1000 patients and <1/100 patients - menstruation irregular, erectile dysfunction, amenorrhea, breast pain; *<1/1000 patients* - gynecomastia, priapism

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:

≥1/100 patients - nasal congestion, dyspnea

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

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

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of oral aripiprazole. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure: rare occurrences of allergic reaction (anaphylactic reaction, angioedema, laryngospasm, pruritus/urticaria, or oropharyngeal spasm).

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Carbamazepine or Other CYP3A4 Inducers

Concomitant use of ABILIFY MAINTENA with carbamazepine or other CYP3A4 inducers decreases the concentrations of aripiprazole. Avoid use of ABILIFY MAINTENA in combination with carbamazepine and other inducers of CYP3A4 for greater than 14 days [see *Dosage and Administration (2.3)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

7.2 Ketoconazole or Other Strong CYP3A4 Inhibitors

Concomitant use of ABILIFY MAINTENA with ketoconazole or other CYP3A4 inhibitors for more than 14 days increases the concentrations of aripiprazole and reduction of the ABILIFY MAINTENA dose is recommended [see *Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. Due to prolonged-release characteristics of ABILIFY MAINTENA, short-term co-administration of ketoconazole or other inhibitors of CYP3A4 with ABILIFY MAINTENA does not require a dose adjustment.

7.3 Quinidine or Other Strong CYP2D6 Inhibitors

Concomitant use of ABILIFY MAINTENA with quinidine or other CYP2D6 inhibitors increases the concentrations of aripiprazole after longer-term use (i.e., over 14 days) and reduction of the ABILIFY MAINTENA is recommended [see *Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. Due to prolonged-release characteristics of ABILIFY MAINTENA, short-term co-administration of quinidine or other CYP2D6 inhibitors with ABILIFY MAINTENA does not require a dose adjustment.

7.4 CNS Depressants

Given the CNS depressant effects of aripiprazole, use caution when ABILIFY MAINTENA is taken in combination with other centrally-acting drugs or alcohol.

7.5 Anti-Hypertensive Agents

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

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C:

Risk Summary

Adequate and well controlled studies with aripiprazole have not been conducted in pregnant women. Neonates exposed to antipsychotic drugs (including MAINTENA)

during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. In animal studies, aripiprazole demonstrated developmental toxicity, including possible teratogenic effects in rats and rabbits at doses 1 - 10 times the oral maximum recommended human dose [MRHD] of 30 mg/day based on a mg/m^2 body surface area. ABILIFY MAINTENA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Monitor neonates exhibiting extrapyramidal or withdrawal symptoms. Some neonates recover within hours or days without specific treatment; others may require prolonged hospitalization.

Animal Data

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 oral maximum recommended human dose [MRHD] of 30 mg/day on a mg/m^2 body surface area) 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 the oral MRHD of 30 mg/day based on AUC and 6 times, 19 times, and 65 times the oral MRHD of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area) 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 sternebrae 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 oral MRHD based on AUC and is 6 times the oral MRHD of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area.

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 oral MRHD of 30 mg/day on a mg/m^2 body surface area) 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 20 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.

8.3 Nursing Mothers

Aripiprazole is excreted in human breast milk. A decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ABILIFY MAINTENA in patients <18 years of age have not been evaluated.

8.5 Geriatric Use

Safety and effectiveness of ABILIFY MAINTENA in patients >60 years of age have not been evaluated.

In oral single-dose pharmacokinetic studies (with aripiprazole given in a single oral 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 of oral aripiprazole in schizophrenia patients. Also, the pharmacokinetics of oral aripiprazole after multiple doses in elderly patients appeared similar to that observed in young, healthy subjects. No dosage adjustment of ABILIFY MAINTENA is recommended for elderly patients [*see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)*].

8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers

Approximately 8% of Caucasians and 3–8% of Black/African Americans cannot metabolize CYP2D6 substrates and are classified as poor metabolizers (PM). Dosage adjustment is recommended in CYP2D6 poor metabolizers due to high aripiprazole concentrations [*see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

The largest known case of acute ingestion with a known outcome involved 1260 mg of oral aripiprazole (42 times the maximum recommended daily dose) in a patient who fully recovered.

Common adverse reactions (reported in at least 5% of all overdose cases) reported with oral aripiprazole overdose (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

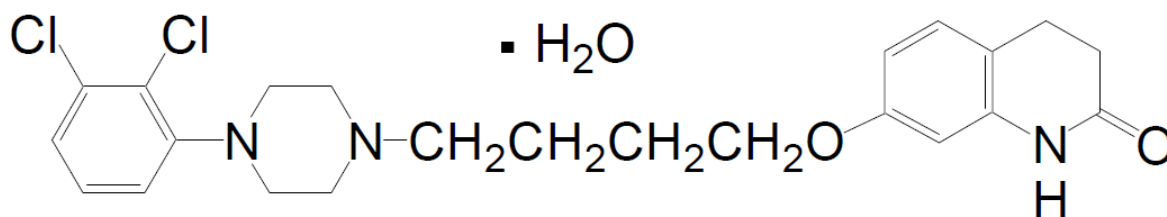
fibrillation, bradycardia, coma, confusional state, convulsion, blood creatine phosphokinase increased, depressed level of consciousness, hypertension, hypokalemia, hypotension, lethargy, loss of consciousness, QRS complex prolonged, QT prolonged, pneumonia aspiration, respiratory arrest, status epilepticus, and tachycardia.

10.2 Management of Overdosage

In case of overdosage, call the Poison Control Center immediately at 1-800-222-1222.

11 DESCRIPTION

Aripiprazole is an atypical antipsychotic which is present in ABILIFY MAINTENA as its monohydrate polymorphic form. Aripiprazole monohydrate is 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4 dihydrocarbostyrl monohydrate. The empirical formula is $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$ and its molecular weight is 466.40. The chemical structure is:



ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) is an extended-release injectable suspension available in 400-mg or 300-mg strength pre-filled dual chamber syringes and 400-mg or 300-mg strength vials. The labeled strengths are calculated based on the anhydrous form (aripiprazole). Inactive ingredients (per administered dose) for 400 mg and 300 mg strength products, respectively, include carboxymethyl cellulose sodium (16.64 mg and 12.48 mg), mannitol (83.2 mg and 62.4 mg), sodium phosphate monobasic monohydrate (1.48 mg and 1.11 mg) and sodium hydroxide (pH adjuster).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of aripiprazole in the treatment of schizophrenia is unknown.

However, the efficacy of aripiprazole may be mediated through a combination of partial agonist activity at D₂ and 5-HT_{1A} receptors and antagonist activity at 5-HT_{2A} receptors. Actions at receptors other than D₂, 5-HT_{1A}, and 5-HT_{2A} may explain some of the other adverse reactions of aripiprazole (e.g., the orthostatic hypotension observed with aripiprazole may be explained by its antagonist activity at adrenergic alpha₁ receptors).

12.2 Pharmacodynamics

Aripiprazole exhibits high affinity for dopamine D₂ and D₃, 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 D₄, serotonin 5-HT_{2C} and 5-HT₇, alpha₁-adrenergic and histamine H₁ 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 (IC₅₀>1000 nM). Aripiprazole functions as a partial agonist at the dopamine D₂ and the serotonin 5-HT_{1A} receptors, and as an antagonist at serotonin 5-HT_{2A} receptor.

Alcohol

There was no significant difference between oral aripiprazole co-administered with ethanol and placebo co-administered 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 MAINTENA.

12.3 Pharmacokinetics

ABILIFY MAINTENA 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 D₂ receptors similar to the parent drug and represents about 29% of the parent drug exposure in plasma.

Aripiprazole absorption into the systemic circulation is slow and prolonged following intramuscular injection due to low solubility of aripiprazole particles. Following a single intramuscular dose, the plasma concentrations of aripiprazole gradually rise to reach maximum plasma concentrations at a median T_{max} of 5-7 days. The mean aripiprazole terminal elimination half-life was 29.9 days and 46.5 days after every 4-week injection of ABILIFY MAINTENA 300 mg and 400 mg, respectively, and steady state concentrations were attained by the fourth dose. Approximate dose-proportional increases in aripiprazole and dehydro-aripiprazole concentrations and AUC parameters were observed after every four week ABILIFY MAINTENA injections of 300 mg and 400 mg.

Elimination of aripiprazole is mainly through hepatic metabolism involving two P450 isozymes, CYP2D6 and CYP3A4. Aripiprazole is not a substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2E1 enzymes. Aripiprazole also does not undergo direct glucuronidation.

Drug Interaction Studies

No specific drug interaction studies have been performed with ABILIFY MAINTENA. The information below is obtained from studies with oral aripiprazole.

Potential for Other Drugs to Affect ABILIFY MAINTENA

Ketoconazole and Other Strong CYP3A4 Inhibitors

Co-administration of ketoconazole (200 mg/day for 14 days) with a 15 mg single oral 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.

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 [see *Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7.2)*].

Quinidine and Other Strong CYP2D6 Inhibitors

Co-administration of a 10 mg single oral 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%. Other significant inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine or paroxetine, would be expected to have similar effects [see *Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7.3)*].

Carbamazepine and Other CYP3A4 Inducers

Co-administration of carbamazepine (200 mg twice daily), a potent CYP3A4 inducer, with oral 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 [see *Dosage and Administration (2.3) and Drug Interactions (7.1)*].

Valproate

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

Lithium

A pharmacokinetic interaction of ABILIFY MAINTENA with lithium is unlikely because lithium is not bound to plasma proteins, is not metabolized, and is almost entirely excreted unchanged in urine. Co-administration of therapeutic doses of lithium (1200 mg/day-1800 mg/day) for 21 days with oral 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 ABILIFY MAINTENA is required when administered concomitantly with lithium.

Potential for ABILIFY MAINTENA to Affect Other Drugs

Aripiprazole is unlikely to cause clinically important pharmacokinetic interactions with drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes. *In vivo* studies, 10 mg/day to 30 mg/day doses of oral 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 oral aripiprazole was seen on the pharmacokinetics of lithium or valproate.

Valproate

When oral aripiprazole (30 mg/day) and valproate (1000 mg/day) were co-administered, 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 ABILIFY MAINTENA.

Lithium

Co-administration of oral 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 ABILIFY MAINTENA.

Dextromethorphan

Oral 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, dextrophan, a pathway dependent on CYP2D6 activity. Oral 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 ABILIFY MAINTENA.

Warfarin

Oral 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 ABILIFY MAINTENA.

Omeprazole

Oral 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 ABILIFY MAINTENA.

Escitalopram

Co-administration of 10 mg/day doses of oral 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 ABILIFY MAINTENA is added to escitalopram.

Venlafaxine

Co-administration of 10 mg/day to 20 mg/day doses of oral 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 ABILIFY MAINTENA is added to venlafaxine.

Specific Population Studies

No specific pharmacokinetic studies have been performed with ABILIFY MAINTENA in specific populations. All the information is obtained from studies with oral aripiprazole.

CYP2D6 Poor Metabolizers

Approximately 8% of Caucasians and 3–8% of Black/African Americans cannot metabolize CYP2D6 substrates and are classified as poor metabolizers (PMs). People who are not PMs are classified as extensive metabolizers (EMs). Laboratory tests are available to identify CYP2D6 PMs. 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. The mean elimination half-lives for aripiprazole are about 75 and 146 hours in EMs and PMs, respectively. Hence, the recommended dosage of ABILIFY MAINTENA is lower [see *Dosage and Administration (2.3)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

Aripiprazole does not inhibit or induce the CYP2D6 pathway.

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 of ABILIFY MAINTENA is recommended based on gender.

Race

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

Smoking

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

Renal Impairment

In patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min), $C_{\max}$ of oral aripiprazole (given in a single dose of oral 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 of ABILIFY MAINTENA is required for doses in subjects with renal impairment.

Hepatic Impairment

In a single-dose trial (15 mg of oral 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 hepatic impairment, increased 8% in moderate hepatic impairment, and decreased 20% in severe hepatic impairment. None of these differences would require dose adjustment of ABILIFY MAINTENA.

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 oral maximum recommended human dose [MRHD] of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area, 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 oral MRHD of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area). Aripiprazole did not induce tumors in male mice or rats. In female mice, the incidences of pituitary gland adenomas and mammary gland adenocarcinomas and adenoacanthomas were increased at dietary doses of 3 mg/kg/day to 30 mg/kg/day (0.1 times to approximately 1 times human exposure at the oral MRHD of 30 mg/day based on AUC and 0.5 times to 5 times the oral MRHD of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area). 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 the oral MRHD of 30 mg/day based on AUC and 3 times the oral MRHD of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area); 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 the oral MRHD of 30 mg/day based on AUC and 19 times the oral MRHD of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area).

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

Aripiprazole was not mutagenic when tested in the *in vitro* bacterial mutation assay, the *in vitro* bacterial DNA repair assay, and the *in vitro* mouse lymphoma gene mutation assay. The clastogenic potential of aripiprazole was tested in 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 its metabolite (2,3-DCPP) were clastogenic in the *in vitro* chromosomal aberration assay in CHL cells both in the presence and absence of 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 oral *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 oral maximum recommended human dose [MRHD] of 30 mg/day on a mg/m^2 body surface area) 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 oral MRHD of 30 mg/day on a mg/m^2 body surface area) 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 Toxicity and/or Pharmacology

Oral Aripiprazole

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 oral maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg/day based on mg/m^2 body surface area and 7 times to 14 times human exposure at the oral 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.

Intramuscular Aripiprazole

The toxicological profile for aripiprazole administered to experimental animals by intramuscular injection is generally similar to that seen following oral administration at comparable plasma levels of the drug. With intramuscular injection, however, injection-site tissue reactions are observed that consist of localized inflammation, swelling, scabbing and foreign-body reactions to deposited drug. These effects gradually resolved with discontinuation of dosing.

After 26 weeks of treatment in rats, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) was 50 mg/kg in male rats and 100 mg/kg in female rats, which are approximately 1 and 2 times, respectively, the maximum recommended human 400 mg dose of aripiprazole extended-release injectable suspension on a mg/m^2 body surface area. At the NOAEL in rats, the $\text{AUC}_{7\text{d}}$ values were 14.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in males and 104.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in females. In dogs at 52 weeks of treatment at the NOAEL of 40 mg/kg, which is approximately 3 times the MRHD (400 mg) on a mg/m^2 body surface area, the $\text{AUC}_{7\text{d}}$ values were approximately 59 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in males and 44 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ in females. In patients at the MRHD of 400 mg, the AUC_{τ} (0-28 days) was 163 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. For comparison to this human AUC, extrapolating the animal $\text{AUC}_{7\text{d}}$ values to an $\text{AUC}_{28\text{d}}$ results in $\text{AUC}_{28\text{d}}$ values of approximately 58 and 416 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ for male and female rats, respectively, and 236 and 175 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ for male and female dogs, respectively.

14 CLINICAL STUDIES

The efficacy of ABILIFY MAINTENA in the treatment of patients with schizophrenia was established, in part, on the basis of efficacy data from trials with the oral formulation of aripiprazole. In addition, the efficacy of ABILIFY MAINTENA in maintaining symptomatic control in schizophrenia was established in a randomized-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, trial in adult patients who met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia and who were being treated with at least one antipsychotic medication. Patients had at least a 3 year history of illness and a history of relapse or symptom exacerbation when not receiving antipsychotic treatment.

Clinical ratings during this trial included:

- The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). The PANSS is a 30 item scale that measures positive symptoms of schizophrenia (7 items), negative symptoms of schizophrenia (7 items), and general psychopathology (16 items), each rated on a scale of 1 (absent) to 7 (extreme). Total PANSS scores range from 30 to 210.
- The Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) scale. The CGI-S rates the severity of mental illness on a scale of 1 (normal) to 7 (among the most extremely ill) based on the total clinical experience of the rater in treating patients with schizophrenia.
- The Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale. The CGI-I rates improvement in mental illness on a scale of 1 (very much improved) to 7 (very much worse) based on the change from baseline in clinical condition.
- The Clinical Global Impression-Severity of Suicide (CGI-SS) scale, which is comprised of 2 parts: Part 1 rates the severity of suicidal thoughts and behavior on a scale of 1 (not at all suicidal) to 5 (attempted suicide) based on the most severe level in the last 7 days from all information available to the rater and Part 2 rates the change from baseline in suicidal thoughts and behavior on a scale of 1 (very much improved) to 7 (very much worse).

This trial included:

- A 4-6 week open-label, oral conversion phase for patients on antipsychotic medications other than aripiprazole. A total of 633 patients entered this phase.
- An open-label, oral aripiprazole stabilization phase (target dose of 10 mg to 30 mg once daily). A total of 710 patients entered this phase. Patients were 18 to 60 years old (mean 40 years) and 60% were male. The mean PANSS total score was 66 (range 33 to 124). The mean CGI-S score was 3.5 (mildly to moderately ill). Prior to the next phase, stabilization was required. Stabilization was defined as having all of the following for four consecutive weeks: an outpatient status, PANSS total score ≤ 80 , CGI-S ≤ 4 (moderately ill), and CGI-SS score ≤ 2 (mildly suicidal) on Part 1 and ≤ 5 (minimally worsened) on Part 2; and a score of ≤ 4 on each of the following PANSS items: conceptual disorganization, suspiciousness, hallucinatory behavior, and unusual thought content.
- A minimum 12-week uncontrolled, single-blind ABILIFY MAINTENA stabilization phase (treatment with 400 mg of ABILIFY MAINTENA given every

4 weeks in conjunction with oral aripiprazole [10 mg to 20 mg/day] for the first 2 weeks). The dose of ABILIFY MAINTENA may have been decreased to 300 mg due to adverse reactions. A total of 576 patients entered this phase. The mean PANSS total score was 59 (range 30 to 80) and the mean CGI-S score was 3.2 (mildly ill). Prior to the next phase, stabilization was required (see above for the definition of stabilization) for 12 consecutive weeks.

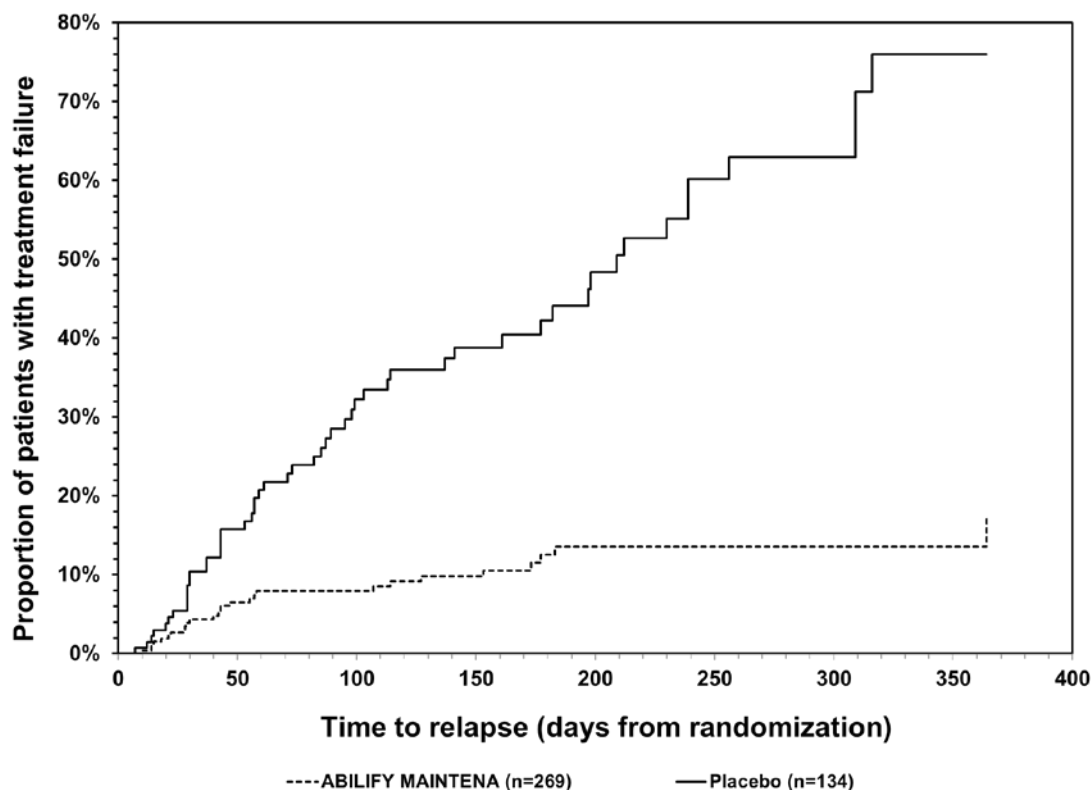
- A double-blind, placebo-controlled randomized-withdrawal phase to observe for relapse (defined below). A total of 403 patients were randomized 2:1 to the same dose of ABILIFY MAINTENA they were receiving at the end of the stabilization phase, (400 mg or 300 mg administered once every 4 weeks) or placebo. Patients had a mean PANSS total score of 55 (range 31 to 80) and a CGI-S score of 2.9 (mildly ill) at entry. The dose could be adjusted up and down or down and up within the range of 300 to 400 mg on a one time basis.

The primary efficacy endpoint was time from randomization to relapse. Relapse was defined as the first occurrence of one or more of the following criteria:

- 1) CGI-I of ≥ 5 (minimally worse) and
 - a) an increase on any of the following individual PANSS items (conceptual disorganization, hallucinatory behavior, suspiciousness, unusual thought content) to a score >4 with an absolute increase of ≥ 2 on that specific item since randomization or
 - b) an increase on any of the following individual PANSS items (conceptual disorganization, hallucinatory behavior, suspiciousness, unusual thought content) to a score >4 and an absolute increase ≥ 4 on the combined four PANSS items (conceptual disorganization, hallucinatory behavior, suspiciousness, unusual thought content) since randomization
- 2) Hospitalization due to worsening of psychotic symptoms (including partial hospitalization), but excluding hospitalization for psychosocial reasons
- 3) CGI-SS of 4 (severely suicidal) or 5 (attempted suicide) on Part 1 and/or 6 (much worse) or 7 (very much worse) on Part 2, or
- 4) Violent behavior resulting in clinically significant self-injury, injury to another person, or property damage.

A pre-planned interim analysis demonstrated a statistically significantly longer time to relapse in patients randomized to the ABILIFY MAINTENA group compared to placebo-treated patients and the trial was subsequently terminated early because maintenance of efficacy was demonstrated. The final analysis demonstrated a statistically significantly longer time to relapse in patients randomized to the ABILIFY MAINTENA group than compared to placebo-treated patients (log-rank test $p < 0.0001$). The Kaplan-Meier curves of the time from randomization to relapse during the double-blind treatment phase for ABILIFY MAINTENA and placebo groups are shown in Figure 19.

Figure 19: Time to Relapse¹



¹ This figure is based on a total of 80 relapse events

The key secondary efficacy endpoint, percentage of subjects meeting the exacerbation of psychotic symptoms/ relapse criteria, was statistically significantly lower in patients randomized to the ABILIFY MAINTENA group (10%) than in the placebo group (40%).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Pre-filled Dual Chamber Syringe:

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) pre-filled dual chamber syringe for extended-release injectable suspension in single-use syringes is available in 300 mg or 400 mg strength syringes. The pre-filled dual chamber syringe consists of a front chamber that contains the lyophilized powder of aripiprazole monohydrate and a rear chamber that contains sterile water for injection.

The 300 mg kit includes (NDC 59148-045-80):

- 300 mg single-use pre-filled dual chamber syringe containing ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) and Sterile Water for Injection for extended-release injectable suspension lyophilized powder
- One 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- One 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

The 400 mg kit includes (NDC 59148-072-80):

- 400 mg single-use pre-filled dual chamber syringe containing ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) and Sterile Water for Injection for extended-release injectable suspension lyophilized powder
- One 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- One 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

Single-Use Vial:

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) extended-release injectable suspension in single-use vials is available in 300 mg or 400 mg strength vials.

The 300 mg kit includes (NDC 59148-018-71):

- 300 mg single-use vial of ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) extended-release injectable suspension lyophilized powder
- 5 mL single-use vial of Sterile Water for Injection, USP
- One 3 mL luer lock syringe with pre-attached 21 gauge, 1.5 inch hypodermic safety needle with needle protection device
- One 3 mL luer lock disposable syringe with luer lock tip
- One vial adapter
- One 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- One 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

The 400 mg kit includes (NDC 59148-019-71):

- 400 mg single-use vial of ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) extended-release injectable suspension lyophilized powder
- 5 mL single use vial of Sterile Water for Injection, USP
- One 3 mL luer lock syringe with pre-attached 21 gauge, 1.5 inch hypodermic safety needle with needle protection device
- One 3 mL luer lock disposable syringe with luer lock tip
- One vial adapter
- One 21 gauge, 1.5 inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- One 21 gauge, 2 inch (50 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

16.2 Storage

Pre-filled dual chamber syringe:

Store below 30°C [86°F]. Do not freeze. Protect the syringe from light by storing in the original package until time of use.

Vial:

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Medication Guide)

Discuss the following issues with patients for whom they prescribe ABILIFY MAINTENA.

Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Advise patients and caregivers that elderly patients with dementia-related psychoses treated with antipsychotic drugs are at increased risk of death. Aripiprazole is not approved for elderly patients with dementia-related psychosis [see *Warning and Precautions (5.1)*].

Neuroleptic Malignant Syndrome

Counsel patients and caregivers that a potentially fatal symptom complex sometimes referred to as NMS has been reported in association with administration of antipsychotic drugs. Signs and symptoms of NMS include hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia) [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Tardive Dyskinesia

Advise patients that abnormal involuntary movements have been associated with the administration of antipsychotic drugs. Counsel patients to notify their physician if they

notice any movements which they cannot control in their face, tongue, or other body part [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Hyperglycemia and Diabetes mellitus

Advise patients of the symptoms of hyperglycemia and diabetes mellitus. Patients who are diagnosed with diabetes, those with risk factors for diabetes, or those that develop these symptoms during treatment should have their blood glucose monitored at the beginning of and periodically during treatment [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Orthostatic Hypotension

Advise patients of the risk of orthostatic hypotension, particularly at the time of initiating treatment, re-initiating treatment, or increasing the dose [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Leukopenia/Neutropenia

Advise patients with a pre-existing low WBC count or a history of drug-induced leukopenia/neutropenia that they should have their CBC monitored while receiving ABILIFY MAINTENA [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Interference with Cognitive and Motor Performance

Because ABILIFY MAINTENA may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, instruct patients to be cautious about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that ABILIFY MAINTENA therapy does not affect them adversely [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Heat Exposure and Dehydration

Advise patients regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration [see *Warnings and Precautions* (5.10)].

Concomitant Medication

Advise patients 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)].

Pregnancy

Advise patients to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy with ABILIFY MAINTENA [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Nursing

Aripiprazole is excreted in human breast milk. A decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue ABILIFY MAINTENA, taking into account the importance of the drug to the mother [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Alcohol

Advise patients to avoid alcohol while taking ABILIFY MAINTENA [see *Clinical Pharmacology (12.2)*].

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

Marketed by Lundbeck, Deerfield, IL 60015 USA

ABILIFY MAINTENA is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Company.

XXUSXXL-XXXX

September 2014

© 2014, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

添付文書中の重要な情報

ここに示した重要点に，ABILIFY MAINTENA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 MAINTENA™（アリピプラゾール）筋肉内投与用持続性懸濁注射液

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
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（5.1）。
- ABILIFY MAINTENA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）。

----- 新しい主要な変更 -----

用法・用量

プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（2.5）

2014年9月

----- 効能・効果 -----

ABILIFY MAINTENAは，非定型抗精神病薬で，適応は統合失調症の治療である（1）

----- 用法・用量 -----

- 筋肉内注射専用で，医療従事者が臀部筋に投与すること（2.1）。
- アリピプラゾール投与歴のない患者では，ABILIFY MAINTENAを開始する前にアリピプラゾール経口剤の忍容性を確認すること（2.1）。
- 推奨開始及び維持用量として，400 mgを月1回単回注射する。副作用が発現した患者では用量を300 mgに減量してもよい（2.1）。
- 初回投与と併用して，アリピプラゾール経口剤（10～20 mg）又は使用中の経口抗精神病薬を連続14日間服用する（2.1）。
- 注射を忘れた場合には投与量の調節が必要となる（2.2）。
- CYP2D6代謝活性欠損者及びCYP2D6阻害薬，CYP3A4阻害薬又はCYP3A4誘導薬を14日以上服用している患者については，投与量を調節する（2.3）。

	調節用量
CYP2D6代謝活性欠損者	
CYP2D6代謝活性欠損者	300 mg
CYP3A4阻害薬を併用中のCYP2D6代謝活性欠損者	200 mg *
ABILIFY MAINTENA 400 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬 <u>又は</u> CYP3A4阻害薬	300 mg
CYP2D6阻害薬 <u>及び</u> CYP3A4阻害薬	200 mg *
CYP3A4誘導薬	投与しないこと
ABILIFY MAINTENA 300 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬 <u>又は</u> CYP3A4阻害薬	200 mg *
CYP2D6阻害薬 <u>及び</u> CYP3A4阻害薬	160 mg *
CYP3A4誘導薬	投与しないこと

*: 200 mg及び160 mgへの用量調節は300 mg又は400 mgバイアルを使用した場合にのみ可能。

- ABILIFY MAINTENAには2種類のキットがある。調製・注射・廃棄手順については、1) プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（2.5），及び 2) バイアル（2.6）の説明を参照。

----- 剤型及び含量 -----

- 単回使用プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ内の持続性懸濁注射液：調製用凍結乾燥粉末400 mg/シリンジ及び300 mg/シリンジ（3）
- 単回使用バイアル内の持続性懸濁注射液：調製用凍結乾燥粉末400 mg/バイアル及び300 mg/バイアル（3）

----- 禁忌 -----

アリピプラゾール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における脳血管性の副作用：脳血管性の副作用（脳卒中、一過性虚血発作、死亡等）の発現率が上昇する（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心血管/脳血管リスクを増加させる可能性のある代謝の変化が発現するおそれがある。これらの代謝の変化には高血糖、脂質異常症

及び体重増加が含まれる（5.5）。

- － **高血糖及び糖尿病**：多飲症，多尿，過食及び脱力などの高血糖の症状に関して患者をモニターする。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好ましくない変動が認められている（5.5）
- － **体重増加**：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（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**：臨床的に意義のある白血球数減少の既往のある患者に関しては，全血球数を測定すること。他の要因も無く，臨床的に意義のある白血球数減少がみられた場合には，投与中止を考慮する（5.7）。
- **発作**：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）。

----- 副作用 -----

- アリピプラゾール経口剤において最もよく認められた副作用（発現率が，5%以上かつプラセボの発現率の2倍以上）はアカシジアであった（6.1）。

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。

Otsuka America Pharmaceutical, Inc., Tel: 1-800-438-9927

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

----- 特殊集団への投与 -----

- **妊娠**：動物のデータに基づくと，胎児に障害を引き起こす可能性がある（8.1）。
- **授乳婦**：母体への本剤の必要性を考慮の上，投薬又は授乳を中止する（8.3）。

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：2014年9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

1 効能・効果

2 用法・用量

- 2.1 統合失調症治療の用法・用量に関する情報
- 2.2 注射を忘れた場合の投与の調節
- 2.3 CYP450を介した薬物相互作用が懸念される場合の用量調節
- 2.4 アリピプラゾールの異なる製剤とキット
- 2.5 プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ：調製及び投与の説明
- 2.6 バイアル：調製及び投与の説明

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における死亡率の上昇
- 5.2 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脳卒中を含む脳血管性の副作用
- 5.3 悪性症候群
- 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
- 5.9 認知・運動障害の可能性
- 5.10 体温調節
- 5.11 嚥下障害

6 副作用

- 6.1 臨床試験における知見
- 6.2 市販後の知見

7 薬物相互作用

- 7.1 カルバマゼピン又はその他のCYP3A4誘導薬
- 7.2 ケトコナゾール又はその他の強力なCYP3A4阻害薬
- 7.3 キニジン又はその他の強力なCYP2D6阻害薬
- 7.4 中枢神経抑制薬

7.5 降圧薬

8 特殊集団への投与

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児への使用

8.5 高齢者への使用

8.6 CYP2D6代謝活性欠損者

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

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

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

悪性症候群

遅発性ジスキネジア

高血糖及び糖尿病

起立性低血圧

白血球減少症/好中球減少症

認知能・運動能の障害

高温及び脱水

併用薬

妊娠

授乳婦

アルコール
医薬品ガイド

*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

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 MAINTENA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]。

1 効能・効果

ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）は、統合失調症の治療に用いられる。

統合失調症患者を対象としたプラセボ対照、無作為化一治療中止維持療法試験により有効性が確立されており、さらにアリピプラゾール経口剤を用いた臨床試験からも有効性が裏付けられている [臨床試験 (14) 参照]。

2 用法・用量**2.1 統合失調症治療の用法・用量に関する情報**

ABILIFY MAINTENAは医療従事者が筋肉内のみに投与するものとする。アリピプラゾールの使用経験のない患者においては、アリピプラゾールの経口剤の忍容性を確認した後にABILIFY MAINTENAの投与を開始すること。ABILIFY MAINTENAの推奨開始及び維持用量は400 mgで、月1回投与する（前回の注射から26日以上経過した後）。

ABILIFY MAINTENA初回注射後、治療開始時の抗精神病薬の治療濃度を維持するため、経口アリピプラゾール（10～20 mg）又はその他使用中の経口抗精神病薬を14日間反復投与する。400 mgの投与量で副作用が認められる場合には、300 mgの月1回投与への減量を検討する。

2.2 注射を忘れた場合の投与の調節

2回目又は3回目の注射を忘れた場合：

- 最終投与からの経過期間が4週を超えて5週未満の場合は、できるだけ早く注射する。
- 最終投与からの経過期間が5週を超えている場合は、次の注射時に14日間の経口ア

リピプラゾールの併用を再開する。

4回目以降の注射を忘れた場合：

- 最終投与からの経過期間が4週を超えて6週未満の場合は、できるだけ早く注射する。
- 最終投与からの経過期間が6週を超えている場合は、次の注射時に14日間の経ロアリピプラゾールの併用を再開する。

2.3 CYP450を介した薬物相互作用が懸念される場合の用量調節

CYP2D6代謝活性欠損者及びCYP3A4阻害薬又はCYP2D6阻害薬を14日以上併用して服用している患者については、用量調節が推奨される（表1参照）。200 mg及び160 mgへの用量調節は臀部筋注射用の300 mg又は400 mgバイアルを使用した場合にのみ可能。

CYP3A4阻害薬又はCYP2D6阻害薬を中止する場合は、ABILIFY MAINTENAの増量が必要となる場合がある〔用法・用量（2.1）参照〕。

アリピプラゾールの血中濃度が低下し、有効濃度を下回る可能性があるため、CYP3A4誘導薬とABILIFY MAINTENAを14日以上併用しないこと。

CYP3A4阻害薬、CYP2D6阻害薬又はCYP3A4誘導薬の併用期間が14日未満の患者では、用量調節は推奨されない。

表1： CYP2D6代謝活性欠損者及びCYP2D6阻害薬、CYP3A4阻害薬及び／又はCYP3A4誘導薬を14日以上併用中の患者におけるABILIFY MAINTENAの用量調節

	調節用量
CYP2D6代謝活性欠損者	
CYP2D6代謝活性欠損者	300 mg
CYP3A4阻害薬を併用中のCYP2D6代謝活性欠損者	200 mg*
ABILIFY MAINTENA 400 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬 <u>又は</u> CYP3A4阻害薬	300 mg
CYP2D6阻害薬 <u>及び</u> CYP3A4阻害薬	200 mg*
CYP3A4誘導薬	投与しないこと
ABILIFY MAINTENA 300 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬 <u>又は</u> CYP3A4阻害薬	200 mg*
CYP2D6阻害薬 <u>及び</u> CYP3A4阻害薬	160 mg*
CYP3A4誘導薬	投与しないこと

*: 200 mg及び160 mgへの用量調節は300 mg又は400 mgバイアルを使用した場合にのみ可能。

ABILIFY MAINTENAには2種類のキットがある。調製・注射・廃棄手順については、1) プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（2.5），及び 2) バイアル（2.6）の説明を参照。

2.4 アリピプラゾールの異なる製剤とキット

アリピプラゾールの筋肉内使用には2種類の製剤があり，投与量，投与頻度及び適応が異なる。ABILIFY MAINTENAはアリピプラゾールの持続性製剤であり，4週間隔で投与され，統合失調症の治療に使用される。これとは対照的に，アリピプラゾール注射剤（1バイアルあたり9.75 mg）は短時間作用型の製剤で，統合失調症又は躁病患者の激越を適応とする。これら2製剤をそれぞれの代用として使用してはならない。アリピプラゾール注射剤の詳細についてはアリピプラゾール注射剤の添付文書を参照のこと。

ABILIFY MAINTENAには2種類のキットがある。調製・注射・廃棄手順については、1) 300 mg又は400 mgの用量のプレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（用法・用量 2.5），及び 2) 300 mg又は400 mgの用量の単回使用バイアル（用法・用量 2.6）の説明を参照。200 mg及び160 mgへの用量調節は300 mg又は400 mgバイアルを使用した場合にのみ可能。

2.5 プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ：調製及び投与の説明

調製前の準備

必ず医療従事者が臀部筋の深部へ筋肉内投与すること。その他の投与経路で投与しないこと。調製後直ちにシリンジ内の全量を注射すること。月1回投与すること。

キット中に以下のものが一式そろっているか確認する：

- 凍結乾燥粉末及び滅菌注射用水を含む持続性懸濁注射液用ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（400 mg又は必要に応じて300 mg）1本
- 21ゲージ，1.5インチ（38 mm）の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針 1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針 1本

プレフィルドデュアルチャンバーシリンジの凍結乾燥粉末の懸濁

室温で懸濁すること。

(a) ネジがかみ合うようにプランジャーロッドを少し押し込む。その後，プランジャーロッドを回転が止まるまでねじ込み，注射用水を凍結乾燥粉末のスペースに流入させる。プランジャーロッドが止まるまでねじ込むとミドルストッパーが表示線の位置に来る（図1参照）。

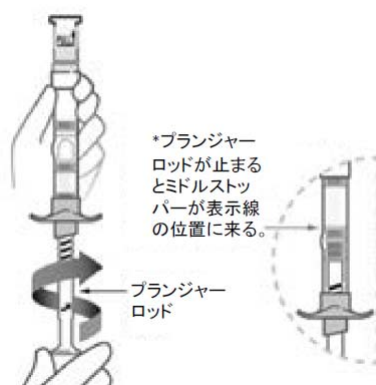


図1

(b) 懸濁液が均一な乳白色になるように20秒間、シリンジを上下に激しく振とうする(図2参照)。

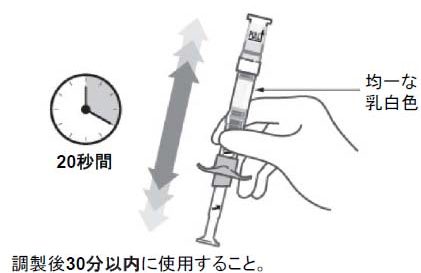


図2

(c) シリンジは投与前に粒状物質及び変色の有無を肉眼で検査すること。調製した薬液は均一、均質で不透明な乳白色の懸濁液である。

注射手順

注射手順の間、適切な無菌操作法を使用する。静脈内または皮下投与しないこと。

(a) オーバーキャップとチップキャップをねじって外す(図3参照)。

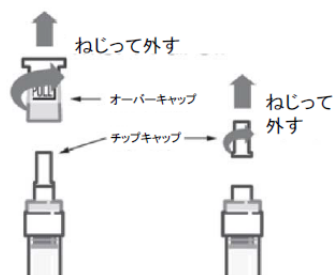


図3

(b) 患者に応じた注射針を選択する（図4参照）。

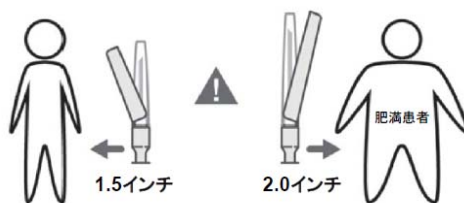


図4

- 21ゲージ，1.5インチ（38 mm）の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針 1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針 1本

(c) ニードルキャップをつかみながら，押すことにより注射針が安全器具内にしっかりと収まることを確認する。ぴったりとシリンジにはまるように注射針を時計回りにねじる（図5参照）。

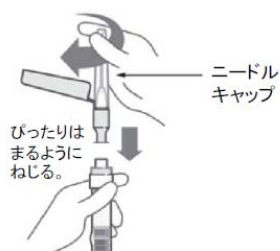


図5

(d) ニードルキャップをまっすぐに引き抜く（図6参照）。

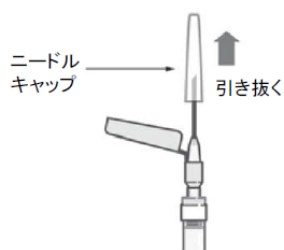


図6

(e) 針が上の向きにシリンジを持ち、プランジャーロッドをゆっくり押してシリンジ内の空気を除去する。注射針の基部が懸濁液で満たされるまで空気を除去する。プランジャーロッドを押してシリンジ内の空気を除去することができない時には、プランジャーロッドが回転の止まるまでねじ込まれているか確認する（図7参照）。

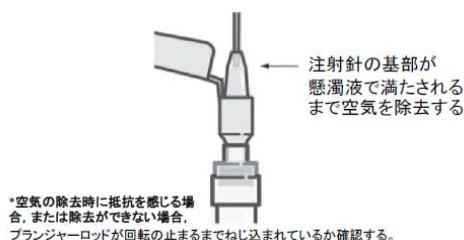


図7

(f) 臀部筋内にゆっくりと注射する。注射部位をもまないようにする。静脈内投与や皮下投与してはならない。

廃棄手順

(a) 2.5項の「バイアル内の凍結乾燥粉末の懸濁」の手順(d)に記載されているように、安全器具に注射針をはめ込み、キットの全ての器具を安全に廃棄する（図8参照）。**ABILIFY MAINTENA**プレフィルドデュアルチャンバーシリンジは単回使用のみとする。

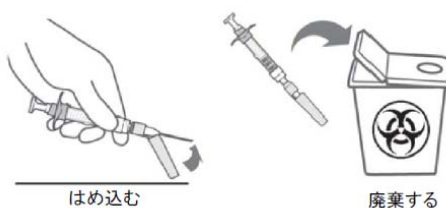


図8

(b) 注射部位は左右の臀部筋を交互に使用する。

2.6 バイアル：調製及び投与の説明

調製前の準備

必ず医療従事者が臀部筋の深部へ筋肉内投与すること。その他の投与経路で投与しないこと。調製後直ちに注射すること。月1回投与すること。

(a) キット中に以下のものが一式そろっているか確認する：

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）バイアル（持続性懸濁注射液用の凍結乾燥粉末）
- 滅菌注射用水（米国薬局方）5 mLバイアル
- 21ゲージ、1.5インチ（38 mm）の針刺し事故防止器具付き注射針装着済み3 mL ルアーロックシリンジ1本
- 3 mL ルアーロックチップ付き使い捨てルアーロックシリンジ1本
- バイアルアダプター1個
- 21ゲージ、1.5インチ（38 mm）の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ、2インチ（50 mm）の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本

(b) ABILIFY MAINTENAの懸濁には上記キット中の滅菌注射用水を使用すること。

(c) 滅菌注射用水及びABILIFY MAINTENAのバイアルは単回使用のみとする。

(d) 適切な無菌操作法を使用し、室温で調製する。

(e) 滅菌注射用水は調製に必要な量を選択する（表2参照）。

表2：調製に必要な滅菌注射用水の量

400 mgバイアル		300 mgバイアル	
投与量	滅菌注射用水	投与量	滅菌注射用水
400 mg	1.9 mL	300 mg	1.5 mL

重要：バイアルにはABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）持続性懸濁注射液の調製に必要な量よりも多い量の滅菌注射用水が入っている。バイアルには滅菌注射用水が余分に入っているが、残液は廃棄すること。

バイアル内の凍結乾燥粉末の懸濁

(a) 滅菌注射用水のバイアル及びABILIFY MAINTENA凍結乾燥粉末の入ったバイアルからキャップを外し、消毒用アルコール綿でバイアルの先端を拭く。

(b) 注射針付きシリンジを用いて、滅菌注射用水のバイアルから予め決められた量の滅菌注射用水をシリンジ内に吸引する（図9参照）。吸引後、バイアル中に滅菌注射用水が残存する。残液は廃棄すること。



図 9

(c) ABILIFY MAINTENA凍結乾燥粉末の入ったバイアルの中へ滅菌注射用水をゆっくり注入する（図10参照）。



図 10

(d) バイアル内を常圧に戻すため、プランジャーをわずかに引き戻し空気を抜く。その後、バイアルから針を抜く。片手リキャップ法にて安全器具に注射針をはめ込む（図11参照）。平らな面に緩く押しつけるようにして、針を注射針保護カバーにしっかりとめ込む。針が保護カバー内にきちんと収納されているか目視で確認した後、廃棄する。

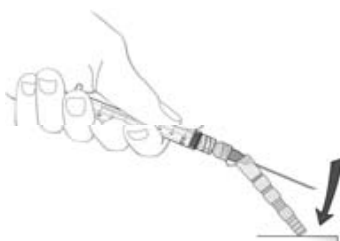


図 11

- (e) 懸濁液が均一になるように30秒間、バイアルを激しく振とうする（図12参照）。



図 12

- (f) 調製した懸濁液は投与前に粒状物質及び変色の有無を肉眼で検査すること。調製した ABILIFY MAINTENAは均一，均質で不透明な乳白色の懸濁液である。
- (g) 調製後直ちに注射しない場合は，バイアルを室温で保管し，注射前に60秒以上激しく振とうし，再懸濁させる。
- (h) 調製した懸濁液をシリンジ内で保存してはならない。

注射前準備

- (a) 調製したABILIFY MAINTENA懸濁液を注射する際，適切な無菌操作法を使用する。
- (b) バイアルアダプターの容器の蓋を剥がす（図13参照）。バイアルアダプターを容器から取り出さないこと。



図 13

(c) バイアルアダプターを取り扱う際にはバイアルアダプターの容器を用いて、付属のルーアロックシリンジをバイアルアダプターに装着する（図14参照）。



図 14

(d) ルアーロックシリンジを持ってバイアルアダプターを容器から取り出し、バイアルアダプターの容器は廃棄する（図15参照）。アダプターのスパイクチップには触れないこと。



図 15

(e) 推奨注射容量を決定する（表3）。

表3： ABILIFY MAINTENA調製懸濁液の注射容量

400 mgバイアル		300 mgバイアル	
投与量	注射容量	投与量	注射容量
400 mg	2 mL	---	---
300 mg	1.5 mL	300 mg	1.5 mL
200 mg	1 mL	200 mg	1 mL
160 mg	0.8 mL	160 mg	0.8 mL

(f) 調製したABILIFY MAINTENA懸濁液のバイアルの先端を消毒用アルコール綿で拭く。

(g) 調製したABILIFY MAINTENA懸濁液のバイアルを表面の堅い場所に置き、手で支える。アダプターの外側をつかみ、カチリと音がするまでアダプターのスパイクをゴム栓にしっかりと押し込み、シリンジを接続したアダプターをバイアルに装着する（図16参照）。



図 16

(h) バイアルからゆっくりと推奨注射容量をルアーロックシリンジに吸引する（図17参照）。バイアルには少量の余分な薬液が残る。



図 17

注射手順

- (a) 調製した ABILIFY MAINTENA 懸濁液の推奨注射容量を吸引したルアーロックシリンジをバイアルから取り外す。
- (b) 以下の注射針のいずれかを選択し、注射用懸濁液の入ったルアーロックシリンジに装着する。針が安全器具にしっかりと固定されていることを押しながら確認する。時計回りに回転させてシリンジと注射針をしっかりと取り付け、針からニードルキャップをまっすぐ引き抜く（図 18 参照）。

- ・ 21 ゲージ, 1.5 インチ (38 mm) の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針
- ・ 21 ゲージ, 2 インチ (50 mm) の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針



図 18

(c) 推奨注射容量をゆっくりと臀部筋に単回筋肉内投与する。注射部位をもまないようにする。静脈内投与や皮下投与してはならない。

廃棄手順

- (a) 2.5項の「バイアル内の凍結乾燥粉末の懸濁」の手順(d)に記載されているように、安全器具に注射針をはめ込む。注射後、バイアル、アダプター、注射針及びシリンジを適切に廃棄する。**滅菌注射用水及びABILIFY MAINTENAのバイアルは単回使用のみとする。**
- (b) 注射部位は左右の臀部筋を交互に使用する。

3 剤型と含量

- ・ 臀部筋肉内投与用持続性懸濁注射用の凍結乾燥粉末を含むプレフィルドデュアルチャンバーシリンジ: 300 mg及び400 mg単回使用プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ
- ・ 臀部筋肉内投与用持続性懸濁注射用の凍結乾燥粉末を含むバイアル: 300 mg及び400 mg単回使用バイアル

調製された持続性懸濁注射液は均一、均質で不透明な乳白色の懸濁液である。

4 禁忌

ABILIFY MAINTENAは本剤に対する過敏反応の既往のある患者には禁忌である。そう痒症/蕁麻疹からアナフィラキシーまでの過敏反応がアリピプラゾールを投与された患者で報告されている [副作用 (6.2) 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における死亡率の上昇

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。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よそ1.6～1.7倍であることが判明した。典型的な10週間の対照試験において、プラセボ群の死亡率がおよそ2.6%であったのに対し、薬剤を投与された患者の死亡率はおよそ4.5%であった。

死因は様々であったが、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、患者の特性と比べて、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 MAINTENA（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。

5.2 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脳卒中を含む脳血管性の副作用

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、アリピプラゾール経口剤を投与された患者（平均年齢：84歳；範囲：78～88歳）で、死亡例を含む脳血管性の副作用（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、アリピプラゾール経口剤を投与された患者で脳血管性の副作用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ABILIFY MAINTENA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。

5.3 悪性症候群

ABILIFY MAINTENA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になる可能性は、抗精神病薬の投与期間、累積投与量が増すにつれて増加すると考えられている。しかしながら、頻度ははるかに低いが、低用量を比較的短期間投与した場合でも症状が発現することもある。

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

これらのことを勘案して、遅発性ジスキネジアの発現を最低限に抑えるような方法でABILIFY MAINTENA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 MAINTENA投与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 MAINTENA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。以下の代謝データはアリピプラゾールの経口剤を投与された患者で収集されたものであるが、データから得られた結果はABILIFY MAINTENAを投与された患者にも該当する。

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、糖尿病性ケトアシドーシス、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。アリピプラゾール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 (6.1) 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副作用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、高血糖に関連する副作用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アリピプラゾールは販売されておらず、アリピプラゾール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副作用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、非定型抗精神病薬の投与中止後も、引き続き抗糖尿病治療を必要とする患者もいる。

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4に示す。

表 4： 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		投与群	n/N	%
	一変化（1 回以上）				
	正常値から高値		アリピプラゾール	31/822	3.8
	(100 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)		プラセボ	22/605	3.6
	境界域から高値		アリピプラゾール	31/176	17.6
	(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	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）〕。

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。

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5に示す。

表 5：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。

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。

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。

プラセボ対照単剤療法試験13試験の集計結果から、体重が7%以上増加した成人患者の割合を表6に示す。

表 6：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

例数			
適応症	投与群	N	n (%)
7%以上の体重増加	統合失調症 ^a	アリピプラゾール	852
		プラセボ	379
	双極性躁病 ^b	アリピプラゾール	719
		プラセボ	598

^a 4～6 週間

^b 3 週間

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。起立関連事象（Orthostasis）は、臨床試験の安定化期に、ABILIFY MAINTENAを投与された患者576例中4例（0.7%）に発現し、内訳は起立血圧異常，体位性めまい，失神寸前の状態，起立性低血圧（それぞれ1/576例，0.2%）であった。

安定化期における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）の発現率は0.2%（1/575例）であった。

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，アリピプラゾール経口剤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 MAINTENAの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： $1000/\text{mm}^3$ 未満）を伴う患者に関しては，ABILIFY MAINTENA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

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の患者には慎重に投与すること。65歳以上の患者は発作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 MAINTENA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。ABILIFY MAINTENA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ABILIFY MAINTENAを処方する場合は適切な管理を行うよう指導する。

5.11 嚥下障害

ABILIFY MAINTENA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、ABILIFY MAINTENA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) 参照〕。

6 副作用

以下の副作用については、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における死亡率の上昇〔*枠組みの警告及び警告及び使用上の注意 (5.1) 参照*〕
- 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脳卒中を含む脳血管性の副作用〔*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〔*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〔*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]

•嚥下障害 [警告及び使用上の注意 (5.11) 参照]

6.1 臨床試験における知見

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできず、実際の副作用発現率を反映しない場合がある。

ABILIFY MAINTENA 及びアリピプラゾール経口剤の安全性データベース

統合失調症及びその他の適応症に対する反復投与臨床試験に参加した 16,114 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 8,578 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 360 日以上経口投与された患者は、それぞれ計 3,901 例及び 2,259 例で、アリピプラゾールを 720 日以上継続投与された患者は 933 例であった。

統合失調症に対する臨床試験で 1,287 例の成人患者（ABILIFY MAINTENA への曝露としては約 1,281 患者年）において、ABILIFY MAINTENA 300～400 mg（4週毎投与）の安全性が評価された。ABILIFY MAINTENA を 180 日以上投与された（7回以上の連続注射）患者は計 832 例、ABILIFY MAINTENA に 1 年以上曝露された（13回以上の連続注射）患者は 630 例であった。

ABILIFY MAINTENA 投与の状況及び期間として、二重盲検、非盲検試験でのデータが含まれる。ABILIFY MAINTENA の安全性プロファイルは、アリピプラゾール経口剤と同程度であると予測される。このため、以下に示す安全性データの大半は、経口製剤の試験から得られたものである。アリピプラゾール経口剤及び単盲検下での ABILIFY MAINTENA に忍容性及び反応を示し、その後二重盲検下で ABILIFY MAINTENA 又はプラセボ注射の投与を受けるいずれかの群に無作為に割り付けられた患者において、副作用の発現率は両群間で同程度であった。

ABILIFY MAINTENA及びアリピプラゾール経口剤の副作用

アリピプラゾール経口剤の投与中止に至った副作用

統合失調症の成人患者に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）を集計した際に，副作用により投与を中止した割合は，アリピプラゾール経口剤投与患者で7%，プラセボ投与患者で9%であった。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。

アリピプラゾール経口剤で比較的良好に観察された副作用

統合失調症の成人患者に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）を集計した際に，統合失調症患者においてアリピプラゾール経口剤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%）。

アリピプラゾール経口剤を投与した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，アリピプラゾール経口剤（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結果を，表7に示す。

表 7： 成人患者を対象としたアリピプラゾール経口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）	副作用が報告された患者の割合（%） ^a	
	アリピプラゾール経口剤 （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

表 7： 成人患者を対象としたアリピプラゾール経口剤の短期プラセボ対照試験における副作用

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		
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。

アリピプラゾール経口剤の用量依存性のある副作用

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%）。

ABILIFY MAINTENAの注射部位反応

統合失調症患者を対象とした ABILIFY MAINTENA 投与試験の非盲検、安定化期において、注射部位関連副作用が報告された患者の割合は, ABILIFY MAINTENA 投与患者で 6.3%であった。非盲検、安定化期における, ABILIFY MAINTENA 投与患者により報告された visual analog scale（0＝疼痛なし～100＝耐え難い疼痛）による注射部位の平均疼痛強度はわずかなものであり、初回投与時から最終投与時までに改善がみられた（6.1 から 4.9）。

非盲検、安定化期における ABILIFY MAINTENA 注射後の治験責任医師による注射部位の評価（疼痛、腫脹、発赤、硬結の有無）では、初回投与後の 74～96%及び最終投与後の 77～96%の被験者が注射部位反応なしと判定された。

アリピプラゾール経口剤の錐体外路系症状

統合失調症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、アリピプラゾール経口剤群で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。

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。

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。

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。

アリピプラゾール経口剤の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アリピプラゾール経口剤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〔アリピプラゾール経口剤群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）。振戦によってアリピプラゾール経口剤の投与を中止した症例は少なかった（1%未満）。さらに長期実薬対照比較試験におけるアリピプラゾール経口剤群の振戦発現率は5%（40/859）であった。

アリピプラゾール経口剤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/日以上のアリピプラゾール経口剤を反復投与された患者により報告された副作用を示す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限らない。

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。

血液及びリンパ系障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 血小板減少症

心臓障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 動悸，心肺不全，心筋梗塞，心肺停止，房室ブロック，期外収縮，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，胸痛；1000例中1例以上100例中1例未満 - 顔面浮腫，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：

100例中1例以上 - 転倒；1000例中1例未満 - 熱射病

臨床検査：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 血中プロラクチン増加，血中尿素増加，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

代謝及び栄養障害：

1000例中1例以上100例中1例未満 - 食欲不振，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，運動低下，筋緊張低下，ミオクロヌス，無動（症），運動緩慢；1000例中1例未満 - 舞踏病アテトーゼ

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 - 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

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

6.2 市販後の知見

アリピプラゾール経口剤承認後に，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，発現頻度が確実に推計できているとは限らず，また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）。

7 薬物相互作用

7.1 カルバマゼピン又はその他の CYP3A4 誘導薬：

ABILIFY MAINTENA とカルバマゼピン又はその他の CYP3A4 誘導薬の併用により、アリピプラゾールの濃度が低下する。ABILIFY MAINTENA とカルバマゼピン又はその他の CYP3A4 誘導薬を 14 日以上併用しないこと [用法・用量 (2.3) 及び薬物動態 (12.3) 参照]。

7.2 ケトコナゾール又はその他の強力な CYP3A4 阻害薬：

ABILIFY MAINTENA とケトコナゾール又はその他の CYP3A4 阻害薬を 14 日以上併用するとアリピプラゾールの濃度が上昇するため、ABILIFY MAINTENA の減量が推奨される [用法・用量 (2.3) 及び薬物動態 (12.3) 参照]。ABILIFY MAINTENA は持続性製剤であるため、ケトコナゾール又はその他の CYP3A4 阻害薬と短期併用する場合、用量調節は不要である。

7.3 キニジン又はその他の強力な CYP2D6 阻害薬：

ABILIFY MAINTENA とキニジン又はその他の CYP2D6 阻害薬を長期間（14 日以上）併用するとアリピプラゾールの濃度が上昇するため、ABILIFY MAINTENA の減量が推奨される [用法・用量 (2.3) 及び薬物動態 (12.3) 参照]。ABILIFY MAINTENA は持続性製剤であるため、キニジン又はその他の CYP2D6 阻害薬と短期併用する場合、用量調節は不要である。

7.4 中枢神経抑制薬

アリピプラゾールの中枢神経系抑制作用を考慮して、ABILIFY MAINTENA 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。

7.5 降圧薬

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。

8 特殊集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーC：

リスクの概要

アリピプラゾールを用いた、妊婦に対する適切で十分に管理された試験は実施されていない。妊娠後期（第三トリメスター）に抗精神病薬（ABILIFY MAINTENA を含む）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。動物試験において、アリピプラゾールには、 mg/m^2 換算でヒトにおける最高推奨用量（MRHD）である 30 mg/日の 1～10 倍の用量で、ラット及びウサギに催奇形性の可能性を含む発生毒性が認められた。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。

臨床的に考慮すべき事項

胎児/新生児における副作用

錐体外系路症状及び/又は離脱症状を呈する新生児をモニターする。特別な治療を行うことなく数時間から数日以内に回復する場合もあれば、長期入院を要する場合もある。

動物データ

妊娠ラットに 3, 10 及び 30 mg/kg/日 [mg/m^2 換算でヒトにおける経口最高推奨用量（MRHD）である 30 mg/日の 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 換算で経口 MRHD (30 mg/日) の 2, 3, 11 倍及び mg/m² 換算で経口 MRHD (30 mg/日) 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 換算で経口 MRHD の 5 倍及び mg/m² 換算で経口 MRHD (30 mg/日) 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 換算で経口 MRHD (30 mg/日) 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 で軽度の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。

8.3 授乳婦

アリピプラゾールはヒト母乳中に移行する。母体への本剤の必要性を考慮の上、授乳又は投薬を中止すべきかどうか決定すること。

8.4 小児への使用

18 歳未満の患者における ABILIFY MAINTENA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

60歳以上の患者における ABILIFY MAINTENA の安全性及び有効性は確立されていない。

単回経口投与薬物動態試験（アリピプラゾール15 mgを単回経口投与）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 ABILIFY MAINTENA を投与する場合、用量調節は推奨しない [枠組みの警告及び、警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

8.6 CYP2D6 代謝活性欠損者

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、代謝活性欠損者に分類される。アリピプラゾールの濃度が上昇するため、CYP2D6 代謝活性欠損者では用量調節が推奨される [用法・用量 (2.3) 及び薬物動態 (12.3) 参照]。

10 過量投与

10.1 ヒトでの経験

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。

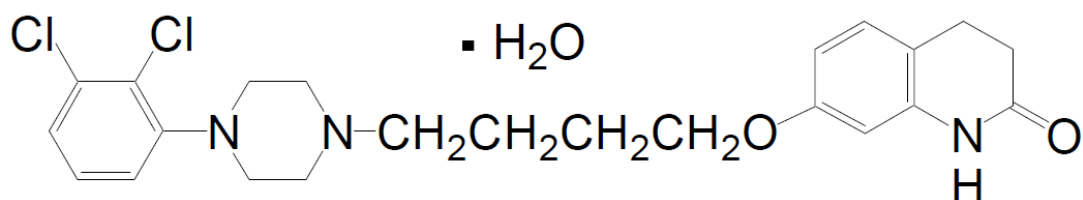
経口アリピプラゾール（単独又は他の物質と併用）を過量投与された全症例の 5%以上に報告された副作用に、嘔吐、傾眠及び振戦がある。この他にアリピプラゾール（単独又は他の物質と併用）の過量投与で、1 例以上に観察された臨床的に重要な徴候・症状として、アシドーシス、攻撃性、AST 増加、心房細動、徐脈、昏睡、錯乱状態、痙攣、血中 CPK 増加、意識レベルの低下、高血圧、低カリウム血症、低血圧、嗜眠、意識消失、QRS 群延長、QT 延長、嚥下性肺炎、呼吸停止、てんかん重積状態及び頻脈がある。

10.2 過量投与の管理

過量投与した場合は直ちに Poison Control Center (1-800-222-1222) に電話すること。

11 製剤の概略

アリピプラゾールは非定型抗精神病薬であり、一水和物の結晶形として ABILIFY MAINTENA 中に含有されている。アリピプラゾールの一水和物の化学名は、7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrate である。分子式は、 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$ で、その分子量は、466.40 である。構造式を以下に示す。



ABILIFY MAINTENA (アリピプラゾール) は持続性懸濁注射液で、含量 400 mg 又は 300 mg のプレフィルドデュアルチャンバーシリンジ及び 400 mg 又は 300 mg のバイアル製剤である。表示含量は無水物 (アリピプラゾール) として算出している。添加物 (投与量として) は、400 mg 及び 300 mg 製剤にそれぞれ、カルボキシメチルセルロースナトリウムを 16.64 mg 及び 12.48 mg, マンニトールを 83.2 mg 及び 62.4 mg, リン酸二水素ナトリウム一水和物 (sodium phosphate monobasic monohydrate) を 1.48 mg 及び 1.11 mg, 及び pH 調整剤として水酸化ナトリウムを含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

統合失調症の治療におけるアリピプラゾールの作用機序は不明である。しかし、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している可能性も考えられる。アリピプラゾールのその他の副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。

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、アリピプラゾール経口剤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 MAINTENA 投与中はアルコール摂取を避けるよう指導すること。

12.3 薬物動態

ABILIFY MAINTENA 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約 29%を示す。

アリピプラゾール粒子の溶解度が低いため、筋肉内注射後のアリピプラゾールの全身循環血中

への移行速度は遅く、持続的である。単回筋肉内投与後、アリピプラゾールの血漿中濃度は徐々に上昇し、5～7日 (T_{max} の中央値) で最高血漿中濃度に達する。ABILIFY MAINTENA 300 mg 又は 400 mg (4 週毎投与) 投与後、アリピプラゾールの最終相の平均消失半減期はそれぞれ 29.9 及び 46.5 日で、4 回目の投与までに定常状態の濃度に達した。ABILIFY MAINTENA 300 mg 及び 400 mg を 4 週間隔で投与すると、アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの濃度並びに AUC パラメーターはほぼ用量比例的に上昇した。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。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。

薬物相互作用試験

ABILIFY MAINTENA を使用した特別な薬物相互作用試験は実施されていない。以下の情報は、アリピプラゾール経口剤の試験から得られたものである。

ABILIFY MAINTENA に対する他剤の影響

ケトコナゾール及びその他の強力な CYP3A4 阻害薬

アリピプラゾール 15 mg 単回経口投与に、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。

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 (常用量の半量への減量) が必要である。CYP3A4 の中等度の阻害物質 (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 [用法・用量 (2.3) 及び薬物相互作用 (7.2) 参照]。

キニジン及びその他の強力な CYP2D6 阻害薬

アリピプラゾール 10 mg 単回経口投与に、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。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ことが推定される [用法・用量 (2.3) 及び薬物相互作用 (7.3) 参照]。

カルバマゼピン及びその他の 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経口剤 (30 mg /日) 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 [用法・用量 (2.3) 及び薬物相互作用 (7.1) 参照]。

バルプロ酸

バルプロ酸 (500～1500 mg/日) とアリピプラゾール経口剤 (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、ABILIFY MAINTENA 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、ABILIFY MAINTENA 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経口剤 (30 mg/日) と 21 日間併用した場合、アリピプラゾールとその活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの薬物動態に、臨床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、ABILIFY MAINTENA の用量を調整する必要はない。

他剤に対する ABILIFY MAINTENA 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経口剤は、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。

リチウム又はバルプロ酸の薬物動態に対するアリピプラゾール経口剤の影響は認められなかった。

バルプロ酸

アリピプラゾール経口剤 (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 に臨床意義のある変化は見られなかった。ABILIFY MAINTENA 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

アリピプラゾール経口剤 (30 mg/日) とリチウム (900 mg/日) を併用した場合、リチウムの薬

物動態に臨床意義のある変化はみられなかった。リチウムと ABILIFY MAINTENA を併用する場合、リチウムの用量を調整する必要はない。

デキストロメトルフアン

10～30 mg/日のアリピプラゾール経口剤を 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アンの主代謝物デキストロルフアンへの 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アンの代謝物 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。ABILIFY MAINTENA と併用する場合、デキストロメトルフアンの用量を調整する必要はない。

ワルファリン

10 mg/日のアリピプラゾール経口剤を 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重要な影響を及ぼさないことが示唆された。ABILIFY MAINTENA 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経口剤を 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。ABILIFY MAINTENA 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。

エスシタロプラム

健康人に、10 mg/日のアリピプラゾール経口剤を 14 日間投与したところ、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。ABILIFY MAINTENA 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経口剤を 14 日間投与したところ、CYP2D6 の基質であるベンラファキシン XR 75 mg/日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動態に影響を及ぼさなかった。ABILIFY MAINTENA 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。

特定の集団を対象とした試験

特定の集団における ABILIFY MAINTENA を使用した特別な薬物動態試験は実施されていない。情報はいずれも、アリピプラゾール経口剤の試験から得られたものである。

CYP2D6 代謝活性欠損者

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。CYP2D6 の PM であるかどうかは検査により確認できる。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。アリピプラゾールの平均消失半減期は EM 及び PM でそれぞれ約 75 及び 146 時間である。よって、ABILIFY MAINTENA の減量が推奨される [用法・用量 (2.3) 及び特殊集団への投与 (8.6) 参照]。

アリピプラゾールは CYP2D6 代謝経路を阻害又は誘導しない。

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 ABILIFY MAINTENA の用量調節は推奨しない。

人種

アリピプラゾールの薬物動態に関する人種の影響を検討する特別な薬物動態試験は実施していないが、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 ABILIFY MAINTENA の用量調節は推奨しない。

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 の基質ではなく、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 ABILIFY MAINTENA の用量調節は推奨しない。

腎障害

重度の腎障害のある患者 (クレアチニンクリアランス < 30 mL/分) にアリピプラゾール 15 mg を単回経口投与した場合、アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの C_{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 ABILIFY MAINTENA の用量調節の必要はない。

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（アリピプラゾール経口剤 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 ABILIFY MAINTENA の用量調節を必要とするものではない。

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経口最高推奨用量 (MRHD) である 30 mg/日のそれぞれ 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 換算で経口 MRHD 30 mg/日の 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) 比較では経口 MRHD (30 mg/日) 投与時のヒトの 0.1~約 1 倍及び mg/m² 換算で経口 MRHD (30 mg/日) 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) 比較では経口 MRHD (30 mg/日) 投与時のヒトの 0.1 倍及び mg/m² 換算で経口 MRHD (30 mg/日) 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) 比較では経口 MRHD (30 mg/日) 投与時のヒトの 14 倍及び mg/m² 換算で経口 MRHD (30 mg/日) の 19 倍] 経口投与で副腎皮質の腺癌の発現率及び副腎皮質の腺腫/腺癌の合計発現率が上昇した。

げっ歯類における下垂体及び乳腺の増殖性変化は他の抗精神病薬の長期投与後にも認められており、プロラクチンを介するものと考えられている。アリピプラゾールのがん原性試験において血清プロラクチン値は測定されなかったが、雌マウスでは乳腺及び下垂体腫瘍の発現率の上

昇がみられた用量で、13 週混餌投与試験において血清プロラクチン値の上昇が認められた。雌ラットでは乳腺腫瘍の発現率の上昇がみられた用量における血清プロラクチン値の上昇は 4 週及び 13 週混餌投与試験ではみられなかった。げっ歯類におけるプロラクチンを介した内分泌腫瘍発生のヒトにおけるリスクとの関連性は不明である。

遺伝毒性

in vitro における細菌の復帰変異試験, *in vitro* における細菌の DNA 修復試験及び *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において、アリピプラゾールは遺伝毒性を示さなかった。*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染色体構造異常誘発性が検討された。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/m^2 換算でヒトにおける経口最高推奨用量 (MRHD) である 30 mg/日の 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/m^2 換算で経口 MRHD である 30 mg/日の 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

アリピプラゾール経口投与

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/m^2 換算でヒトにおける経口最高推奨用量（MRHD）である30 mg/日の13及び19倍、経口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（注）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。

アリピプラゾールの筋肉内投与

実験動物に筋肉内注射した場合のアリピプラゾールの毒性学的プロファイルは、同等の血漿中濃度で経口投与した場合と概ね同様であった。しかし、筋肉内投与では、注射部位組織反応が認められた（局所性炎症、腫脹、痂皮、異物反応）。これらの事象は投与中止とともに徐々に回復した。

26週間投与後、無毒性量は、雄ラットで50 mg/kg及び雌ラットで100 mg/kgであり、 mg/m^2 換算でアリピプラゾールの持続性懸濁注射液のヒトでの最大推奨用量である400 mgのそれぞれ約1及び2倍であった。ラットの無毒性量において、 $\text{AUC}_{7\text{d}}$ は雄で14.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で104.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。イヌに無毒性量40 mg/kg [mg/m^2 換算でMRHD（400 mg）の約3倍]を52週間投与した場合、 $\text{AUC}_{7\text{d}}$ は雄で約59 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌で44 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。MRHD 400 mg投与時、患者の AUC_{τ} （0～28日）は163 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。このヒトでのAUCと比較するため、動物の $\text{AUC}_{7\text{d}}$ を $\text{AUC}_{28\text{d}}$ に外挿すると、 $\text{AUC}_{28\text{d}}$ の値は雄及び雌ラットでそれぞれ約58及び416 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雄及び雌イヌではそれぞれ236及び175 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ となる。

14 臨床試験

統合失調症患者の治療における ABILIFY MAINTENA の有効性は、一部、アリピプラゾール経口剤を使用した試験の有効性データに基づき確立された。また、統合失調症の症状コントロールの維持における ABILIFY MAINTENA の有効性は、統合失調症に関する DSM- IV-TR 基準に合致し、1 剤以上の抗精神病薬を投与されている成人患者を対象とした無作為化一治療中止、二重盲検、プラセボ対照試験において確立された。少なくとも 3 年の病歴があり、抗精神病薬を中止した場合に再発又は症状の悪化がみられた患者を対象とした。

本試験中の評価尺度は以下のとおり：

- ・陽性及び陰性症状評価尺度（PANSS）。PANSS は 30 項目に及ぶ評価尺度で、統合失調症に係る陽性症状（7 項目）、陰性症状（7 項目）及び総合精神病理（16 項目）をそれぞれ 1（なし）から 7（最重度）で点数化した。PANSS 合計スコアは 30 から 210 の範囲で評価される。

- ・臨床全般印象度（CGI-S）重症度。CGI 重症度は、統合失調症患者の治療における評価者の臨床経験に基づき、精神病の重症度を 1（正常）から 7（最重度）で評価する。

- ・臨床全般印象度（CGI-I）改善度。CGI 改善度は、臨床状態の投与前からの変化に基づき、精神病の改善度を 1（著明改善）から 7（著明悪化）で評価する。

- ・臨床全般印象度（CGI-SS）自殺の重症度。自殺念慮及び自殺行動の重症度（評価者がすべての情報を入手してから 7 日間で最も重度なもの）を 1（自殺傾向なし）から 5（自殺企図）で評価するパート 1 と、自殺念慮及び自殺行動の投与前からの変化を 1（著明改善）から 7（著明悪化）で評価するパート 2 からなる。

本試験には以下の相が含まれる：

- ・アリピプラゾール以外の抗精神病薬を投与中の患者を対象とした 4～6 週間の非盲検、経口剤切り替え期。計 633 例がこの相に参加した。

- ・非盲検、アリピプラゾール経口剤による安定化期（目標用量 10～30 mg, 1 日 1 回）。計 710 例がこの相に参加した。患者は 18～60 歳（平均 40 歳）で、60%が男性であった。PANSS 合計スコアの平均は 66（範囲 33～124）であった。CGI 重症度の平均スコアは 3.5（軽度～中等度）であった。次相に移行する前に、症状が安定している必要があった。安定化は、4 週間連続して以下のすべてに合致することと定義した：外来患者であること、PANSS 合計スコア 80 以下、CGI-S スコア 4（中等度）以下、CGI-SS スコアが Part 1 で 2（軽度の自殺傾向）以下かつ Part 2 で 5（軽度悪化）以下、PANSS の項目（概念の統合障害、猜疑心、幻覚による行動、異常な思考内容）の各スコアが 4 以下。

- ・最短 12 週間の非対照、単盲検 ABILIFY MAINTENA 安定化期（ABILIFY MAINTENA 400 mg を 4 週毎に投与し、最初の 2 週間はアリピプラゾール経口剤（10～20 mg/日）を併用する）。副作用のため ABILIFY MAINTENA を 300 mg に減量した場合もあった。計 576 例がこの相に参加した。PANSS 合計スコアの平均は 59（範囲 30～80）、CGI-S の平均スコアは 3.2（軽度）であった。次相に移行する前に、12 週間連続して症状が安定している必要があった（安定化の定義は上記を参照）。

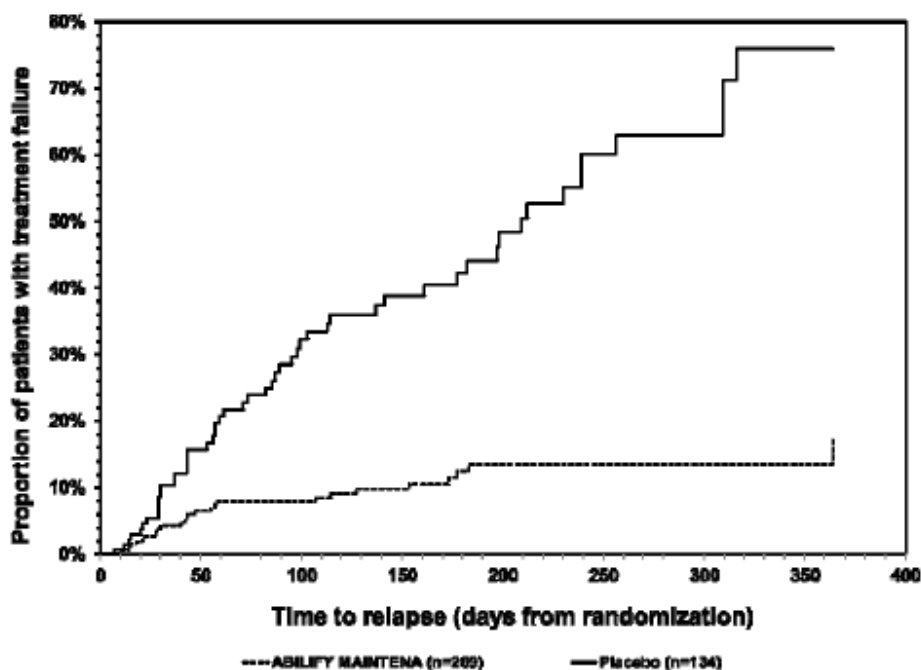
- ・再発の有無（以下に定義）を観察するための二重盲検、プラセボ対照、無作為化一治療

中止期。計 403 例を安定化期終了時の用量と同じ用量の ABILIFY MAINTENA (400 又は 300 mg を 4 週間に 1 回投与) 又はプラセボに 2:1 の割合で無作為に割り付けた。登録時の PANSS 合計スコアの平均は 55 (範囲 31~80), CGI-S の平均スコアは 2.9 (軽度) であった。1 回につき 300~400 mg の範囲内での増量又は減量を可能とした。

有効性主要評価項目は、無作為化割付から再発までの期間であった。以下の基準のうち 1 つ以上を最初に満たした状態を再発と定義した。

- 1) CGI-I スコアが 5 (軽度悪化) 以上かつ
 - a) 無作為化割付後、PANSS の項目 (概念の統合障害, 幻覚による行動, 猜疑心, 異常な思考内容) のいずれかのスコアが 4 を超えており, 1 項目で 2 以上増加又は
 - b) 無作為化割付後、PANSS の項目 (概念の統合障害, 幻覚による行動, 猜疑心, 異常な思考内容) のいずれかのスコアが 4 を超えており, PANSS の 4 項目 (概念の統合障害, 幻覚による行動, 猜疑心, 異常な思考内容) 合計で 4 以上増加
- 2) 精神症状の悪化による入院 (部分入院を含むが, 心理社会的理由による入院を除く)
- 3) CGI-SS スコアが Part 1 で 4 (重度の自殺傾向) 又は 5 (自殺企図) 及び/又は Part 2 で 6 (悪化) 又は 7 (著明悪化)
- 4) 臨床的に重大な自傷行為, 他害又は器物損壊に至る暴力行為

あらかじめ計画された中間解析では、プラセボ群と比較して、ABILIFY MAINTENA 群に割り付けられた患者において統計学的に有意な再発期間の延長が示された。効果の持続が証明されたため、その後、試験は早期に中止された。最終解析では、プラセボ群と比較して、ABILIFY MAINTENA 群に割り付けられた患者において、統計学的に有意な再発期間の延長が示された (log-rank 検定 $p < 0.0001$)。ABILIFY MAINTENA 群及びプラセボ群における二重盲検期間の無作為化割付から再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 19 に示す。

図19 再発までの期間¹

¹図は計80件の再発例に基づく

有効性の主な副次的評価項目である精神症状の悪化/再発の基準に合致する被験者の割合は、プラセボ群（40%）よりもABILIFY MAINTENA群に割り付けられた患者（10%）で統計学的に有意に低かった。

16 供給形態/保管及び取扱い

16.1 供給形態

プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ：

ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）持続性懸濁注射液の単回使用プレフィルドデュアルチャンバーシリンジには300 mg又は400 mgの含量の製品がある。プレフィルドデュアルチ

キャンバーシリンジは、アリピプラゾール水和物の凍結乾燥粉末の入った前室と滅菌注射用水の入った後室より構成されている。

300 mgのキット中には以下が含まれる（NDC 59148-045-80）：

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）及び滅菌注射用水を含有する300 mg単回使用プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（持続性懸濁注射液用の凍結乾燥粉末）
- 21ゲージ，1.5インチ（38 mm）の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本

400 mgのキット中には以下が含まれる（NDC 59148-072-80）：

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）及び滅菌注射用水を含有する400 mg単回使用プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ（持続性懸濁注射液用の凍結乾燥粉末）
- 21ゲージ，1.5インチ（38 mm）の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本

単回使用バイアル：

ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）持続性懸濁注射液の単回使用バイアルには300 mg又は400 mgの含量の製品がある。

300 mgのキット中には以下が含まれる（NDC 59148-018-71）：

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）300 mg単回使用バイアル（持続性懸濁注射液用の凍結乾燥粉末）
- 滅菌注射用水（米国薬局方）5 mL単回使用バイアル
- 21ゲージ，1.5インチの針刺し事故防止器具付き注射針装着済み3 mLルアーロックシリンジ1本
- 3 mL ルアーロックチップ付き使い捨てルアーロックシリンジ1本
- バイアルアダプター1個
- 21ゲージ，1.5インチ（38 mm）の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本

400 mgのキット中には以下が含まれる（NDC 59148-019-71）：

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）400 mg単回使用バイアル（持続性懸濁注射液用の凍結乾燥粉末）
- 滅菌注射用水（米国薬局方）5 mL単回使用バイアル
- 21ゲージ，1.5インチの針刺し事故防止器具付き注射針装着済み3 mL ルアーロックシリンジ1本
- 3 mL ルアーロックチップ付き使い捨てルアーロックシリンジ1本
- バイアルアダプター1個

- 21ゲージ, 1.5インチ (38 mm) の非肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ, 2インチ (50 mm) の肥満患者用針刺し事故防止器具付き注射針1本

16.2 保管

プレフィルドデュアルチャンバーシリンジ:

30°C (86°F) 未満で保管すること。凍結しないこと。使用時まで包装容器内で遮光保存すること。

バイアル:

25°C (77°F) [許容範囲 15°C～30°C (59°F～86°F)] で保管すること (米国薬局方の「管理された室温」参照)。

17 患者へのカウンセリング情報

FDA承認済みの患者向け添付文書 (医薬品ガイド) 参照

医師は下記の事項についてABILIFY MAINTENA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

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ことを患者及び介護者に説明すること。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]。

悪性症候群

抗精神病薬の投与に伴い、NMSと呼ばれることもある致死的な恐れのある複合症状が報告されていることを患者及び介護者に説明すること。NMS の徴候及び症状としては、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 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

遅発性ジスキネジア

抗精神病薬の投与に伴い、異常不随意運動が発現する恐れがあることを患者に説明すること。顔面、舌又はその他の体の一部に制御できない運動が現れた場合は、医師にその旨連絡するよう患者に助言すること〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

高血糖及び糖尿病

高血糖及び糖尿病の症状について患者に助言を行うこと。糖尿病と診断された患者、糖尿病の危険因子を有する患者又は投与中にこれらの症状を発現した患者の血糖値を投与開始時及び投与中定期的にモニターすること〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕。

起立性低血圧

特に、投与開始時、再開時又は増量時の起立性低血圧のリスクについて患者に説明すること〔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

既往の白血球数減少のある患者又は薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往歴のある患者には、ABILIFY MAINTENA 投与中、全血球数を測定することを説明すること〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕。

認知能・運動能の障害

ABILIFY MAINTENA は判断、思考又は運動能を損なう恐れがあるので、ABILIFY MAINTENA 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〕。

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〕。

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]。

妊娠

ABILIFY MAINTENA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 [特殊集団への投与 (8.1) 参照]。

授乳婦

アリピプラゾールはヒト母乳中に移行する。母体への本剤の必要性を考慮の上、授乳又は
ABILIFY MAINTENAを中止すべきかどうか決定すること [特殊集団への投与 (8.3) 参照]。

アルコール

ABILIFY MAINTENA の投与中はアルコールを避けるよう患者を指導すること [臨床薬理作用
(12.2) 参照]。

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

販売：Lundbeck, Deerfield, IL 60015 USA

ABILIFY MAINTENA は、大塚製薬株式会社の商標です。

XXUSXXL-XXXX

2014年9月改訂

© 2014, 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 MAINTENA 400 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 400 mg aripiprazole.

After reconstitution each ml of suspension contains 200 mg aripiprazole.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for prolonged-release suspension for injection

Powder: white to off-white

Solvent: clear solution

4. CLINICAL PARTICULARS**4.1 Therapeutic indications**

ABILIFY MAINTENA is indicated for maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilised with oral aripiprazole.

4.2 Posology and method of administrationPosology

For patients who have never taken aripiprazole, tolerability with oral aripiprazole must occur prior to initiating treatment with ABILIFY MAINTENA.

The recommended starting and maintenance dose of ABILIFY MAINTENA is 400 mg.

Titration of the dose of this medicinal product is not required. It should be administered once monthly as a single injection (no sooner than 26 days after the previous injection).

After the first injection, treatment with 10 mg to 20 mg oral aripiprazole should be continued for 14 consecutive days to maintain therapeutic aripiprazole concentrations during initiation of therapy.

If there are adverse reactions with the 400 mg dosage, reduction of the dose to 300 mg once monthly should be considered.

Missed doses

Missed doses	
If 2nd or 3rd dose is missed and time since last injection is:	Action
> 4 weeks and < 5 weeks	The injection should be administered as soon as possible and then resume monthly injection schedule.
> 5 weeks	Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection and then resume monthly injection schedule.
If 4th or subsequent doses are	Action

missed (i.e., after attainment of steady state) and time since last injection is:	
> 4 weeks and < 6 weeks	The injection should be administered as soon as possible and then resume monthly injection schedule.
> 6 weeks	Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection and then resume monthly injection schedule.

Special populations

Elderly patients

The safety and efficacy of ABILIFY MAINTENA in the treatment of schizophrenia in patients 65 years of age or older has not been established (see section 4.4).

Renal impairment

No dosage adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the data available are insufficient to establish recommendations. In these patients requiring cautious dosing, oral formulation should be preferred (see section 5.2).

Known CYP2D6 poor metabolisers

In patients who are known to be CYP2D6 poor metabolisers, the starting and maintenance dose should be 300 mg. When used concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors the dose should be reduced to 200 mg (see section 4.5).

Dose adjustments due to interactions

Dosage adjustments should be done in patients taking concomitant strong CYP3A4 inhibitors or strong CYP2D6 inhibitors for more than 14 days. If the CYP3A4 inhibitor or CYP2D6 inhibitor is withdrawn, the dosage may need to be increased to the previous dose (see section 4.5). In case of adverse reactions despite dose adjustments of ABILIFY MAINTENA, the necessity of concomitant use of CYP2D6 or CYP3A4 inhibitor should be reassessed.

Concomitant use of CYP3A4 inducers with ABILIFY MAINTENA should be avoided for more than 14 days because the blood levels of aripiprazole are decreased and may be below the effective levels (see section 4.5).

Dose adjustments of ABILIFY MAINTENA in patients who are taking concomitant strong CYP2D6 inhibitors, strong CYP3A4 inhibitors, and/or CYP3A4 inducers for more than 14 days

	• Adjusted dose
Patients taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors	300 mg
Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors	200 mg
CYP3A4 inducers	Avoid use
Patients taking 300 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors	200 mg
Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors	160 mg
CYP3A4 inducers	Avoid use

Paediatric population

The safety and efficacy of ABILIFY MAINTENA in children and adolescents aged 0-17 years have not been established. No data are available.

Method of administration

ABILIFY MAINTENA is only intended for intramuscular use and should not be administered intravenously or subcutaneously. It should only be administered by a healthcare professional. The suspension should be injected immediately after reconstitution but can be stored below 25 °C for up to 4 hours in the vial. The suspension should be injected slowly as a single injection (doses must not be divided) into the gluteal muscle. Care should be taken to avoid inadvertent injection into a blood vessel. Sites of injections should be rotated between the two gluteal muscles.

The recommended needle for administration is a 38 mm (1.5 inch), 21 gauge hypodermic safety needle. For obese patients (Body mass index > 28 kg/m²), a 50 mm (2 inch), 21 gauge hypodermic safety needle should be used (see section 6.6).

The powder and solvent vials are for single-use only.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

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.

Suicidality

The occurrence of suicidal behaviour is inherent in psychotic illnesses, and in some cases has been reported early after initiation or switch of antipsychotic treatment, including treatment with aripiprazole (see section 4.8). Close supervision of high risk patients should accompany antipsychotic treatment.

Cardiovascular disorders

ABILIFY MAINTENA 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 medicinal products. 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 MAINTENA and preventive measures undertaken (see section 4.8).

QT prolongation

In clinical trials of treatment with oral aripiprazole, the incidence of QT prolongation was comparable to placebo. Aripiprazole should be used with caution in patients with a family history of QT prolongation (see section 4.8).

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 MAINTENA, dose reduction or discontinuation of should be considered (see section 4.8). 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 aripiprazole, must be discontinued (see section 4.8).

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 (see section 4.8).

Elderly patients with dementia-related psychosis

Increased mortality

In three placebo-controlled trials of oral aripiprazole in elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease (n = 938; mean age: 82.4 years; range: 56-99 years), patients treated with aripiprazole are at an increased risk of death compared to placebo. The rate of death in oral 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 (see section 4.8).

Cerebrovascular adverse reactions

In the same trials with oral aripiprazole, 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 oral 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 (see section 4.8).

ABILIFY MAINTENA is not indicated for the treatment of patients with 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 medicines, including aripiprazole. 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 aripiprazole and with other atypical antipsychotic medicines are not available to allow direct comparisons. Patients treated with any antipsychotic medicinal products, including aripiprazole, 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 (see section 4.8).

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions, characterised by allergic symptoms, may occur with aripiprazole.

Weight gain

Weight gain is commonly seen in schizophrenic patients due to use of antipsychotics known to cause weight gain, co-morbidities, poorly managed life-style and might lead to severe complications. Weight

gain has been reported post-marketing among patients prescribed oral aripiprazole. 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 4.8).

Dysphagia

Oesophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic medicinal product use, including aripiprazole. Aripiprazole should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia.

Pathological gambling

Post-marketing reports of pathological gambling have been reported among patients prescribed oral aripiprazole, regardless of whether these patients had a prior history of gambling. Patients with a prior history of pathological gambling may be at increased risk and should be monitored carefully (see section 4.8).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No specific interaction studies have been performed with ABILIFY MAINTENA. The information below is obtained from studies with oral aripiprazole.

Due to its α 1-adrenergic receptor antagonism, aripiprazole has the potential to enhance the effect of certain antihypertensive medicinal products.

Given the primary CNS effects of aripiprazole, caution should be used when aripiprazole is administered 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 MAINTENA

Aripiprazole is metabolised by multiple pathways involving the CYP2D6 and CYP3A4 enzymes, but not CYP1A enzymes. Thus, no dosage adjustment is required for smokers.

Quinidine and other strong CYP2D6 inhibitors

In a clinical trial of oral aripiprazole in healthy subjects, a strong 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 %, respectively. Other strong inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine and paroxetine, may be expected to have similar effects and similar dose reduction should, therefore, be applied (see section 4.2).

Ketoconazole and other strong CYP3A4 inhibitors

In a clinical trial of oral aripiprazole in healthy subjects, a strong 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 strong inhibitors of CYP3A4 may result in higher plasma concentrations of aripiprazole compared to that in CYP2D6 extensive metabolisers (see section 4.2).

When considering concomitant administration of ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors with aripiprazole, potential benefits should outweigh the potential risks to the patient. Other strong 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 (see section 4.2).

Upon discontinuation of the CYP2D6 or CYP3A4 inhibitor, the dosage of ABILIFY MAINTENA should be increased to the dose prior to the initiation of the concomitant therapy. When weak inhibitors of CYP3A4 (e.g., diltiazem) or CYP2D6 (e.g., escitalopram) are used concomitantly with this medicinal product, modest increases in plasma aripiprazole concentrations may be expected.

Carbamazepine and other CYP3A4 inducers

Following concomitant administration of carbamazepine, a strong inducer of CYP3A4, and oral aripiprazole to patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, the geometric means of C_{max} and AUC for aripiprazole were 68 % and 73 % lower, respectively, compared to when oral 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 oral aripiprazole alone.

Concomitant administration of ABILIFY MAINTENA and other inducers of CYP3A4 (such as rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapine and St. John's Wort) may be expected to have similar effects. The concomitant use of CYP3A4 inducers with ABILIFY MAINTENA should be avoided because the blood levels of aripiprazole are decreased and may be below the effective levels.

Valproate and lithium

When either valproate or lithium was administered concomitantly with aripiprazole, there was no clinically significant change in aripiprazole concentrations, and, therefore, no dose adjustment is necessary when either valproate or lithium is administered with ABILIFY MAINTENA.

Potential for ABILIFY MAINTENA to affect other medicinal products

In clinical studies, oral doses of 10-30 mg/day 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, ABILIFY MAINTENA is unlikely to cause clinically important medicinal product interactions mediated by these enzymes.

When aripiprazole was administered concomitantly with lamotrigine, dextromethorphan, warfarin, omeprazole, escitalopram, or venlafaxine there was no clinically important change in concentrations of these medicinal products. Thus, no dosage adjustment of these medicinal products is required when co-administered with ABILIFY MAINTENA.

Serotonin syndrome

Cases of serotonin syndrome have been reported in patients taking aripiprazole, and possible signs and symptoms for this condition can occur especially in cases of concomitant use with other serotonergic medicinal products, such as SSRI/SNRI, or with medicinal products that are known to increase aripiprazole concentrations (see section 4.8).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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 must be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with ABILIFY MAINTENA. 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.

Prescribers need to be aware of the long-acting properties of ABILIFY MAINTENA.

New-born infants 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, new-born infants should be monitored carefully (see section 4.8).

Breast-feeding

Aripiprazole is excreted in human breast milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from ABILIFY MAINTENA therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

Aripiprazole did not impair fertility based on data from reproductive toxicity studies.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

ABILIFY MAINTENA can have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines due to potential nervous system and visual effects, such as sedation, somnolence, syncope, vision blurred (see section 4.8). Therefore, patients should be advised not to drive or operate machines until their individual susceptibility to this medicinal product is known.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently observed adverse drug reactions (ADRs) reported in $\geq 5\%$ of patients in two double-blind controlled clinical trials of ABILIFY MAINTENA were weight increased (9.0 %), akathisia (7.9 %), insomnia (5.8 %), and injection site pain (5.1 %).

Tabulated list of adverse reactions

The incidences of the Adverse Drug Reactions (ADRs) associated with aripiprazole therapy are tabulated below. The table is based on adverse events reported during clinical trials and/or post-marketing use.

All ADRs are listed by system organ class and frequency; very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The frequency of adverse reactions reported during post-marketing use cannot be determined as they are derived from spontaneous reports. Consequently, the frequency of these adverse events is qualified as "not known".

	Common	Uncommon	Not known
Blood and lymphatic system disorders		Neutropenia Anaemia Thrombocytopenia Neutrophil count decreased White blood cell count decreased	Leukopenia
Immune system disorders		Hypersensitivity	Allergic reaction (e.g. anaphylactic reaction, angioedema including swollen tongue, tongue oedema, face oedema, pruritus, or urticaria)
Endocrine disorders		Blood prolactin decreased	Diabetic hyperosmolar coma Diabetic ketoacidosis
Metabolism and nutrition disorders	Weight increased Diabetes	Hyperglycaemia Hypercholesterolaemia Hyperinsulinaemia	Anorexia Hyponatraemia

	Common	Uncommon	Not known
	mellitus Weight decreased	Hyperlipidaemia Hypertriglyceridaemia Appetite disorder	
Psychiatric disorders	Agitation Anxiety Restlessness Insomnia	Suicidal ideation Psychotic disorder Hallucination Delusion Hypersexuality Panic reaction Depression Affect lability Apathy Dysphoria Sleep disorder Bruxism Libido decreased Mood altered	Completed suicide Suicide attempt Pathological gambling Nervousness
Nervous system disorders	Extrapyramidal disorder Akathisia Tremor Dyskinesia Sedation Somnolence Dizziness Headache	Dystonia Tardive dyskinesia Parkinsonism Movement disorder Psychomotor hyperactivity Restless legs syndrome Cogwheel rigidity Hypertonia Bradykinesia Drooling Dysgeusia Parosmia	Neuroleptic malignant syndrome Grand mal convulsion Serotonin syndrome Speech disorder
Eye disorders		Oculogyric crisis Vision blurred Eye pain	
Cardiac disorders		Ventricular extrasystoles Bradycardia Tachycardia Electrocardiogram T wave amplitude decreased Electrocardiogram abnormal Electrocardiogram T wave inversion	Sudden unexplained death Cardiac arrest Torsades de pointes Ventricular arrhythmias QT prolongation
Vascular disorders		Hypertension Orthostatic hypotension Blood pressure increased	Syncope Venous thromboembolism (including pulmonary embolism and deep vein thrombosis)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough	Oropharyngeal spasm Laryngospasm Aspiration pneumonia
Gastrointestinal disorders	Dry mouth	Gastrooesophageal reflux disease Dyspepsia Vomiting	Pancreatitis Dysphagia

	Common	Uncommon	Not known
		Diarrhoea Nausea Abdominal pain upper Abdominal discomfort Constipation Frequent bowel movement Salivary hypersecretion	
Hepatobiliary disorders		Liver function test abnormal Hepatic enzyme increased Alanine aminotransferase increased Gamma-glutamyl transferase increased Blood bilirubin increased Aspartate aminotransferase increased	Hepatic failure Jaundice Hepatitis Alkaline phosphatase increased
Skin and subcutaneous tissue disorders		Alopecia Acne Rosacea Eczema Skin induration	Rash Photosensitivity reaction Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Musculoskeletal stiffness	Muscle rigidity Muscle spasms Muscle twitching Muscle tightness Myalgia Pain in extremity Arthralgia Back pain Joint range of motion decreased Nuchal rigidity Trismus	Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders		Nephrolithiasis Glycosuria	Urinary retention, Urinary incontinence
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions			Drug withdrawal syndrome neonatal (see section 4.6)
Reproductive system and breast disorders	Erectile dysfunction	Galactorrhoea Gynaecomastia Breast tenderness Vulvovaginal dryness	Priapism
General disorders and administration site conditions	Injection site pain Injection site induration Fatigue	Pyrexia Asthenia Gait disturbance Chest discomfort Injection site reaction Injection site erythema Injection site swelling Injection site discomfort Injection site pruritus Thirst Sluggishness	Temperature regulation disorder (e.g. hypothermia, pyrexia) Chest pain Peripheral oedema

	Common	Uncommon	Not known
Investigations	Blood creatine phosphokinase increased	Blood glucose increased Blood glucose decreased Glycosylated haemoglobin increased Waist circumference increased Blood cholesterol decreased Blood triglycerides decreased	Blood glucose fluctuation

Description of selected adverse reactions

Injection site reactions

During the double-blind, controlled phases of the two trials, injection site reactions were observed; those seen were generally mild to moderate in severity, and resolved over time. Injection site pain (incidence 5.1 %), has a median onset on day 2 after the injection and a median duration of 4 days.

Leukopenia

Neutropenia has been reported in the clinical program with ABILIFY MAINTENA and typically starts around day 16 after first injection, and lasts a median of 18 days.

Extrapyramidal Symptoms (EPS)

In trials in stable patients with schizophrenia, ABILIFY MAINTENA was associated with a higher frequency of EPS symptoms (18.4 %) than oral aripiprazole treatment (11.7 %). Akathisia was the most frequently observed symptom (8.2 %) and typically starts around day 10 after first injection, and lasts a median of 56 days.

Subjects with akathisia typically received anti-cholinergic medicines as treatment, primarily benztropine mesilate and trihexyphenidyl. Less often substances such as propranolol and benzodiazepines (clonazepam and diazepam) were administered to control akathisia.

Parkinsonism events followed in frequency (6.9 % ABILIFY MAINTENA, 4.15 % oral aripiprazole 10-30 mg tablets group and 3.0 % placebo, respectively).

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 medicinal products. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Weight

During the double-blind, active-controlled phase of the 38-week trial, the incidence of weight gain of ≥ 7 % from baseline to last visit was 9.5 % for ABILIFY MAINTENA group and 11.7 % for the oral aripiprazole tablets 10-30 mg group. The incidence of weight loss of ≥ 7 % from baseline to last visit was 10.2 % for ABILIFY MAINTENA and 4.5 % for oral aripiprazole tablets 10-30 mg.

During the double-blind, placebo-controlled phase of the 52-week trial, the incidence of weight gain of ≥ 7 % from baseline to last visit was 6.4 % for the ABILIFY MAINTENA group and 5.2 % for the placebo group. The incidence of weight loss of ≥ 7 % from baseline to last visit was 6.4 % for the ABILIFY MAINTENA group and 6.7 % for the placebo group. During double-blind treatment, mean change in body weight from baseline to last visit was -0.2 kg for ABILIFY MAINTENA and -0.4 kg for placebo ($p = 0.812$).

Prolactin

In the double-blind active-controlled phase of the 38-week, trial, from baseline to last visit there was a mean decrease in prolactin levels in the ABILIFY MAINTENA group (−0.33 ng/mL) compared with a mean increase in the oral aripiprazole tablets 10-30 mg group (0.79 ng/mL; $p < 0.01$). The incidence of ABILIFY MAINTENA patients with prolactin levels > 1 time the upper limit of normal range (ULN) at any assessment was 5.4 % compared with 3.5 % of the patients on oral aripiprazole tablets 10-30 mg. Male patients generally had a higher incidence than female patients in each treatment group.

In the double-blind placebo-controlled phase of the 52-week trial, from baseline to last visit there was a mean decrease in prolactin levels in the ABILIFY MAINTENA group (−0.38 ng/mL) compared with a mean increase in the placebo group (1.67 ng/mL).

The incidences of ABILIFY MAINTENA patients with prolactin levels > 1 time the upper limit of normal range (ULN) was 1.9 % compared to 7.1 % for placebo patients.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

No cases of overdose associated with adverse reactions were reported in clinical studies with ABILIFY MAINTENA. Care must be taken to avoid inadvertent injection of this medicinal product into a blood vessel. Following any confirmed or suspected accidental overdose/inadvertent intravenous administration, close observation of the patient is needed and if any potentially medically serious sign or symptom develops, monitoring, which should include continuous electrocardiographic monitoring, is required. The medical supervision and monitoring should continue until the patient recovers.

A simulation of dose dumping showed that the predicted median aripiprazole concentration reaches a peak of 4500 ng/mL or approximately 9 times the upper therapeutic range. In case of dose dumping, aripiprazole concentrations are predicted to descend rapidly to the upper limit of the therapeutic window after approximately 3 days. By the 7th day, the median aripiprazole concentrations further decline to concentrations following an IM depot dose with no dose dumping. While overdose is less likely with parenteral than oral medicinal products, reference information for oral aripiprazole overdose is presented below.

Signs and symptoms

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 (41 times highest recommended daily aripiprazole dose) 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

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.

Haemodialysis

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: Psycholeptics, other antipsychotics, ATC code: N05AX12

Mechanism of action

It has been proposed that aripiprazole's efficacy in schizophrenia is mediated through a combination of partial agonism at dopamine D2 and serotonin 5-HT_{1A} receptors and antagonism at serotonin 5-HT_{2A} receptors. Aripiprazole exhibited antagonist properties in animal models of dopaminergic hyperactivity and agonist properties of dopaminergic hypoactivity. Aripiprazole exhibits high binding affinity in vitro for dopamine D2 and D3, serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors and has moderate affinity for dopamine D4, serotonin 5-HT_{2C} and 5-HT₇, alpha-1 adrenergic, and histamine H₁ receptors. Aripiprazole also exhibited moderate binding affinity for the serotonin reuptake site and no appreciable affinity for cholinergic muscarinic receptors. Interaction with receptors other than dopamine and serotonin subtypes may explain some of the other clinical effects of aripiprazole.

Aripiprazole oral 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:

Maintenance treatment of schizophrenia in adults

The efficacy of ABILIFY MAINTENA in the maintenance treatment of patients with schizophrenia was established in two randomised, double-blind trials.

The pivotal trial was a 38 week, randomised, double-blind, active-controlled trial designed to establish the efficacy, safety, and tolerability of this medicinal product administered as monthly injections compared to once daily oral aripiprazole tablets 10-30 mg as maintenance treatment in adult patients with schizophrenia. This trial consisted of a screening phase and 3 treatment phases: Conversion Phase, Oral Stabilisation Phase, and Double-blind, Active-controlled Phase.

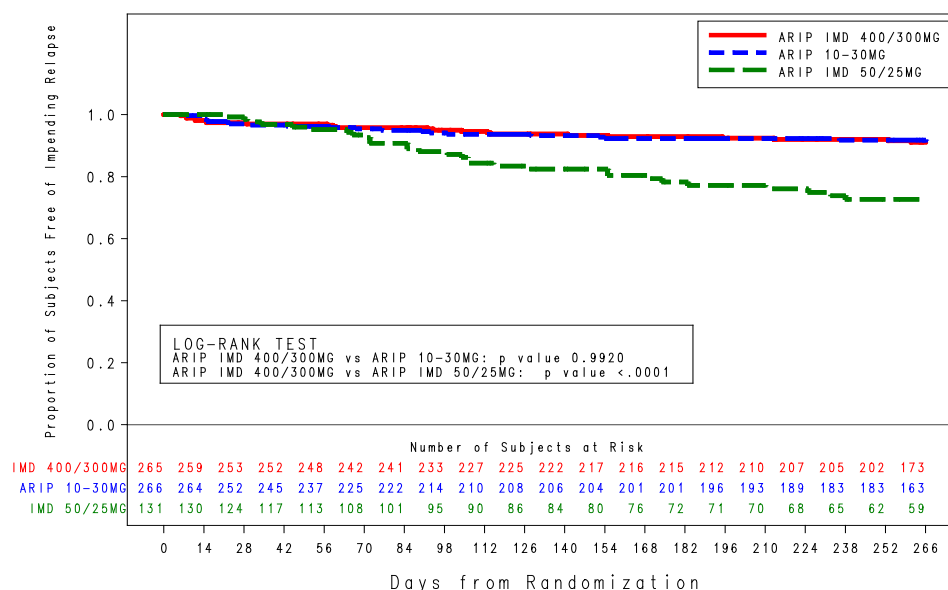
Six-hundred and sixty two patients eligible for the 38-week Double-Blind, Active-Controlled Phase were randomly assigned in a 2:2:1 ratio to double-blind treatment to one of 3 treatment groups: 1) ABILIFY MAINTENA 2) the stabilisation dose of oral aripiprazole 10-30 mg, or 3) aripiprazole Long-Acting Injectable 50 mg/25 mg. The aripiprazole Long-Acting Injectable 50 mg/25 mg dose was included as a low dose aripiprazole group to test assay sensitivity for the non-inferiority design. The results of analysis of the primary efficacy endpoint, the estimated proportion of patients experiencing impending relapse by end of Week 26 of the Double-blind, Active-controlled Phase, showed that ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg is non-inferior to aripiprazole oral tablets 10-30 mg.

The estimated relapse rate by end of Week 26 was 7.12 % in the ABILIFY MAINTENA group, and 7.76 % in the oral aripiprazole tablets 10-30 mg group, a difference of -0.64 %. The 95 % CI (-5.26, 3.99) for the difference in the estimated proportion of patients experiencing impending relapse by end of Week 26 excluded the predefined non-inferiority margin, 11.5 %. Therefore, ABILIFY MAINTENA is non-inferior to the aripiprazole oral tablets 10-30 mg formulation.

The estimated proportion of patients experiencing impending relapse by end of Week 26 for the ABILIFY MAINTENA group was 7.12 %, which was statistically significantly lower than in the aripiprazole Long-Acting Injectable 50 mg/25 mg group (21.80 %; $p = 0.0006$). Thus, superiority of ABILIFY MAINTENA over the aripiprazole Long-Acting Injectable 50 mg/25 mg was established and the validity of the trial design was confirmed.

The Kaplan-Meier curves of the time from randomisation to impending relapse during the 38-week, double-blind treatment phase for ABILIFY MAINTENA, oral aripiprazole 10-30 mg group, and aripiprazole Long-Acting Injectable 50 mg/25 mg groups are shown in Figure 1.

Figure 1 Kaplan-Meier Product Limit Plot for Time to Exacerbation of Psychotic Symptoms/Impending Relapse



NOTE: ARIP IMD 400/300 mg = ABILIFY MAINTENA; ARIP 10-30 mg = oral aripiprazole; ARIP IMD 50/25 mg = Long-acting Injectable

Further, the non-inferiority of ABILIFY MAINTENA compared to oral aripiprazole 10-30 mg is supported by the results of the analysis of Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia (PANSS).

Table 1 PANSS Total Score – Change From Baseline to Week 38-LOCF: Randomised Efficacy Sample ^{a, b}

PANSS Total Score – Change From Baseline to Week 38-LOCF: Randomised Efficacy Sample ^{a, b}			
	ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (n = 263)	Oral aripiprazole 10-30 mg/day (n = 266)	Aripiprazole Long-Acting Injectable 50 mg/25 mg (n = 131)
Mean baseline (SD)	57.9 (12.94)	56.6 (12.65)	56.1 (12.59)
Mean change (SD)	-1.8 (10.49)	0.7 (11.60)	3.2 (14.45)
P-value	NA	0.0272	0.0002

a: Negative change in score indicates improvement.

b: Only patients having both baseline and at least one post baseline were included. P-values were derived from comparison for change from baseline within analysis of covariance model with treatment as term and baseline as covariate.

The second trial was a 52-week, randomised, withdrawal, double-blind, trial conducted in US adult patients with a current diagnosis of schizophrenia. This trial consisted of a screening phase and 4 treatment phases: Conversion, Oral Stabilisation, ABILIFY MAINTENA Stabilisation, and Double-

blind Placebo-controlled. Patients fulfilling the oral stabilisation requirement in the Oral Stabilisation Phase were assigned to receive, in a single-blind fashion, ABILIFY MAINTENA and began an ABILIFY MAINTENA Stabilisation Phase for a minimum of 12 weeks and a maximum of 36 weeks. Patients eligible for the Double-blind, Placebo-controlled Phase were randomly assigned in a 2:1 ratio to double-blind treatment with ABILIFY MAINTENA or placebo, respectively

The final efficacy analysis included 403 randomised patients and 80 exacerbations of psychotic symptoms/impending relapse events. In the placebo arm 39,6% of the patients had progressed to impending relapse, whilst in the ABILIFY MAINTENA impending relapse occurred in 10% of the patients; thus patients in the placebo group had a 5.03-fold greater risk of experiencing impending relapse.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with ABILIFY MAINTENA in all subsets of the paediatric population in schizophrenia (see section 4.2).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Aripiprazole absorption into the systemic circulation is slow and prolonged following ABILIFY MAINTENA administration due to low solubility of aripiprazole particles.

The average absorption half-life of ABILIFY MAINTENA is 28 days. Absorption of aripiprazole from the IM depot formulation was complete relative to the IM standard (immediate-release) formulation. The dose adjusted C_{max} values for the depot formulation were approximately 5% of C_{max} from IM standard formulation.

After IM multiple dosing, the plasma concentrations of aripiprazole gradually rise and at steady state reach maximum plasma concentrations at a median T_{max} of 5-7 days.

Less than dose-proportional increases in aripiprazole and dehydro-aripiprazole concentrations and AUC parameters are observed after monthly ABILIFY MAINTENA injections of 300 mg to 400 mg.

Distribution

Based on results from trials with oral administration of aripiprazole, 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.

Biotransformation

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. After multiple dose administration of ABILIFY MAINTENA, dehydro-aripiprazole, the active metabolite, represents about 29.1-32.5 % of aripiprazole AUC in plasma.

Elimination

After administration of multiple dose of 400 mg or 300 mg of ABILIFY MAINTENA, the mean aripiprazole terminal elimination half-life is respectively 46.5 and 29.9 days presumably due to absorption rate-limited kinetics.

Following a single oral dose of [^{14} C]-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

CYP2D6 poor metabolisers

Based on population pharmacokinetic evaluation of ABILIFY MAINTENA, the total body clearance of aripiprazole was 3.71 L/h in extensive metabolisers of CYP2D6 and approximately 1.88 L/h (approximately 50 % lower) in poor metabolisers of CYP2D6 (for dose recommendation, see section 4.2).

Elderly

After oral administration of aripiprazole, there are no differences in the pharmacokinetics of aripiprazole between healthy elderly and younger adult subjects. Similarly, there was no detectable effect of age in a population pharmacokinetic analysis of ABILIFY MAINTENA in schizophrenia patients.

Gender

After oral administration of aripiprazole, there are no differences in the pharmacokinetics of aripiprazole between healthy male and female subjects. Similarly, there was no clinically relevant effect of gender in a population pharmacokinetic analysis of ABILIFY MAINTENA in clinical trials in patients with schizophrenia.

Smoking

Population pharmacokinetic evaluation of oral aripiprazole has revealed no evidence of clinically relevant effects from smoking on the pharmacokinetics of aripiprazole.

Race

Population pharmacokinetic evaluation showed no evidence of race-related differences on the pharmacokinetics of aripiprazole.

Renal impairment

In a single-dose study with oral administration of aripiprazole, the pharmacokinetic characteristics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole were found to be similar in patients with severe renal disease compared to that in young healthy subjects.

Hepatic impairment

A single-dose study with oral administration of aripiprazole to 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

The toxicological profile for aripiprazole administered to experimental animals by intramuscular injection is generally similar to that seen following oral administration at comparable plasma levels. With intramuscular injection, however an inflammatory response was seen at the injection site, and consisted of granulomatous inflammation, foci (deposited drug), cellular infiltrates, oedema (swelling) and, in monkeys, fibrosis. These effects gradually resolved with discontinuation of dosing.

Non-clinical safety data for orally administered aripiprazole revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat-dose toxicity, genotoxicity, and carcinogenic potential.

Oral aripiprazole

For oral aripiprazole, 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 in rats after 104 weeks of oral administration at approximately 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 approximately 10 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended human dose. The highest non-tumorigenic exposure in female rats was approximately 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 or approximately 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 events 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 sub-therapeutic exposures (based on AUC) and in rabbits at doses resulting in exposures approximately 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

Powder

Carmellose sodium

Mannitol

Sodium dihydrogen phosphate monohydrate

Sodium hydroxide

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

Not applicable

6.3 Shelf life

3 years

After reconstitution

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours at 25°C. From a microbiological point of view, unless the method of opening/ reconstitution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of user. Shake the vial vigorously for at least 60 seconds to re-suspend prior to injection. Do not store the reconstituted suspension in the syringe.

6.4 Special precautions for storage

Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

400 mg powder:

Type-I glass vial stoppered with a laminated rubber stopper and sealed with a flip-off aluminium cap.

Solvent:

2 ml Type-1 glass vial stoppered with a laminated rubber stopper and sealed with a flip-off aluminium cap.

Single pack

Each single pack containing one vial of powder, 2 ml vial of solvent, one 3 ml luer lock syringe with pre-attached 38 mm (1.5 inch) 21 gauge, hypodermic safety needle with needle protection device, one 3 ml disposable syringe with luer lock tip, one vial adapter, one 38 mm (1.5 inch) 21 gauge hypodermic safety needle with needle protection device and one 50 mm (2 inch) 21 gauge hypodermic safety needle for obese patients with needle protection device

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Step 1: Preparation prior to reconstitution of the powder.

- (a) Lay out and confirm that components listed below are provided:
 - Vial of powder
 - 2 ml vial of solvent
 - One 3 ml luer lock syringe with pre-attached 38 mm (1.5 inch) 21 gauge, hypodermic safety needle with needle protection device
 - One 3 ml disposable syringe with luer lock tip
 - One vial adapter
 - One 38 mm (1.5 inch) 21 gauge hypodermic safety needle with needle protection device
 - One 50 mm (2 inch) 21 gauge hypodermic safety needle for obese patients with needle protection device
- (b) Powder should be suspended using the solvent supplied in the carton.
- (c) Select the amount of solvent needed for reconstitution.
400 mg vial: Add 1.9 ml solvent to reconstitute the powder
Important: the solvent vial contains an overfill.

Step 2: Reconstitution of the powder

- (a) Remove the solvent and powder vial caps and wipe the tops with a sterile alcohol swab.
- (b) Using the syringe with pre-attached needle, withdraw the pre-determined solvent volume from the vial of the solvent into the syringe (see figure 1). A small amount of residual solvent will remain in the vial following withdrawal. Any excess should be discarded.



Figure 1

- (c) Slowly inject the solvent into the vial containing the powder (see figure 2).



Figure 2

- (d) Withdraw air to equalise the pressure in the vial by pulling back slightly on the plunger. Subsequently, remove the needle from the vial. Engage the needle safety device by using the one-handed technique (see figure 3). Gently press the sheath against a flat surface until the needle is firmly engaged in the needle protection sheath. Visually confirm that the needle is fully engaged into the needle protection sheath, and discard.

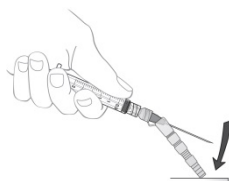


Figure 3

- (e) Shake the vial vigorously for 30 seconds until the suspension appears uniform (see figure 4).



Figure 4

- (f) Visually inspect the reconstituted suspension for particulate matter and discolouration prior to administration. The reconstituted medicine is a white to off-white, fluid suspension. Do not use if reconstituted suspension contains particulate matter or any discolouration.
- (g) If the injection is not performed immediately after reconstitution, keep the vial below 25°C for up to 4 hours and shake it vigorously for at least 60 seconds to re-suspend prior to injection.
- (h) Do not store the reconstituted suspension in the syringe.

Step 3: Preparation prior to injection

- (a) Remove the cover, but not the adapter from the package (see figure 5).



Figure 5

- (b) Using the vial adapter package to handle the vial adapter, attach the pre-packaged luer lock syringe to the vial adapter (see figure 6).



Figure 6

- (c) Use the luer lock syringe to remove the vial adapter from the package and discard the vial adapter package (see figure 7). Do not touch the spike tip of the adapter at any time.



Figure 7

- (d) Determine the recommended volume for injection.

ABILIFY MAINTENA reconstituted suspension volume to inject

400 mg Vial	
Dose	Volume to Inject
400 mg	2.0 ml
300 mg	1.5 ml
200 mg	1.0 ml
160 mg	0.8 ml

- (e) Wipe the top of the vial of the reconstituted suspension with a sterile alcohol swab.
- (f) Place and hold the vial of the reconstituted suspension on a hard surface. Attach the adapter-syringe assembly to the vial by holding the outside of the adapter and pushing the adapter’s spike firmly through the rubber stopper, until the adapter snaps in place (see figure 8).

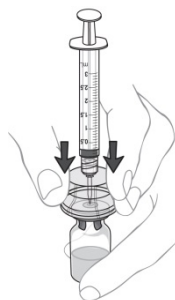


Figure 8

- (g) Slowly withdraw the recommended volume from the vial into the luer lock syringe to allow for injection (see figure 9). A small amount of excess product will remain in the vial.



Figure 9

Step 4: Injection procedure

- (a) Detach the luer lock syringe containing the recommended volume of reconstituted ABILIFY MAINTENA suspension from the vial.
- (b) Select one of the following hypodermic safety needles depending on the patient's weight and attach the needle to the luer lock syringe containing the suspension for injection. Ensure the needle is firmly seated on the needle protection device with a push and clockwise twist and then pull the needle cap straight away from the needle (see figure 10).
 - 38 mm (1.5 inch) 21 gauge hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients.
 - 50 mm (2 inch) 21 gauge hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients.



Figure 10

- (c) Slowly inject the recommended volume as a single intramuscular injection into the gluteal muscle. Do not massage the injection site. Care must be taken to avoid inadvertent injection into the blood vessel. Do not inject into an area with signs of inflammation, skin damage, lumps and/or bruises.

Step 5: Procedures after injection

- (a) Engage the needle safety device as described in Step 2 (d). Dispose of the vials, adapter, needles, and syringe appropriately after injection. The powder and solvent vials are for single-use only.

- (b) Remember to rotate sites of injections between the two gluteal muscles.
- (c) Look for signs or symptoms of inadvertent intravenous administration.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/882/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: {DD month YYYY}

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{DD month YYYY}

Detailed information on this medicinal 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 MAINTENA 400 mg 筋注用（持続性懸濁注射液用粉末及び溶媒）

2 組成・成分

1 バイアル中にアリピプラゾール 400 mg を含有する。

調製後の懸濁液 1 mL 中にアリピプラゾール 200 mg を含有する。

全ての添加物のリストは 6.1 を参照する事。

3 性状

持続性懸濁注射液用粉末及び溶媒

粉末：白色～ほとんど白色

溶媒：澄明な液体

4 臨床特性

4.1 効能・効果

ABILIFY MAINTENA は、経口アリピプラゾール製剤で安定している成人の統合失調症の維持療法に用いられる。

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

アリピプラゾールの投与を受けたことのない患者では、ABILIFY MAINTENA の治療を開始する前に経口アリピプラゾール製剤に対する忍容性を確認しなければならない。

ABILIFY MAINTENA の推奨開始用量及び維持用量は 400 mg である。

本剤では用量の漸増は不要である。本剤は単回注射として月に一度投与すること（前の投与から 26 日以内に投与しないこと）。

治療初期のアリピプラゾールの治療域血漿中濃度を維持するため、本剤の初回投与後に 10 mg から 20 mg の経口アリピプラゾールによる治療を 14 日間継続すること。

400 mg の用量で副作用が現れた場合、300 mg 月一回投与への減量を考慮すること。

投与不遵守

投与を行わなかった期間	
2 回目または 3 回目の投与を行わず，最終注射投与からの期間が以下の場合	対応
4 週間より長く 5 週間より短い	注射投与を直ちに行い，月 1 回の投与スケジュールを再開する
5 週間より長い	注射投与及び経口アリピプラゾールの 14 日間投与を再度行った後，月 1 回の投与スケジュールを再開する
4 回目またはそれ以降の投与を行わず（即ち，定常状態に達した後），最終注射投与からの期間が以下の場合	対応
4 週間より長く 6 週間より短い	注射投与を直ちに行い，月 1 回の投与スケジュールを再開する
6 週間より長い	注射投与及び経口アリピプラゾールの 14 日間投与を再度行った後，月 1 回の投与スケジュールを再開する

特殊患者集団

高齢者：65 歳以上の統合失調症患者での ABILIFY MAINTENA の安全性及び有効性は確立されていない（4.4 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（5.2 参照）。

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。慎重な投与を必要とする重度の肝障害患者では経口製剤の使用が好ましい（5.2 参照）。

CYP2D6 の代謝能が低いことが分かっている患者：CYP2D6 の代謝能が低いことが分かっている患者では開始用量及び維持用量を 300 mg にすること。さらに強力な CYP3A4 阻害剤と併用される場合は用量を 200 mg に減量すること（4.5 参照）。

相互作用による用量調整：CYP3A4 又は CYP2D6 の強力な阻害薬を 14 日間を超えて本剤と併用する場合，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，本剤の用量を元の用量に増量すること（4.5 参照）。ABILIFY MAINTENA の用量調整を行っても副作用が起こる場合には，CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤の併用の必要性について再評価すること。

CYP3A4 を誘導する薬剤と ABILIFY MAINTENA の 14 日間を超える併用は、アリピプラゾールの血液中濃度が有効濃度より低くなる可能性があるため避けること（4.5 参照）。

強力な CYP2D6 阻害剤，強力な CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP3A4 を誘導する薬剤を 14 日間を超えて併用している患者での ABILIFY MAINTENA の用量調整

	調整用量
ABILIFY MAINTENA 400 mg の投与を受けている患者	
強力な CYP2D6 又は強力な CYP3A4 阻害剤	300 mg
強力な CYP2D6 及び強力な CYP3A4 阻害剤	200 mg
CYP3A4 を誘導する薬剤	使用を避ける
ABILIFY MAINTENA 300 mg の投与を受けている患者	
強力な CYP2D6 又は強力な CYP3A4 阻害剤	200 mg
強力な CYP2D6 及び強力な CYP3A4 阻害剤	160 mg
CYP3A4 を誘導する薬剤	使用を避ける

小児集団

0 から 17 歳の小児及び青少年患者での ABILIFY MAINTENA の安全性及び有効性は確立されていない。データが得られていない。

投与方法

ABILIFY MAINTENA は筋肉内投与にのみ使用し，静脈内投与又は皮下投与しないこと。本剤は医療専門家により投与されなければならない。本剤の懸濁液は調製後直ちに投与すること。但し，バイアル中で 25℃ より低い温度で 4 時間までなら保存が可能である。本剤懸濁液は臀部筋肉にゆっくりと単回注射として注射する（複数回に分けて投与を行わない）こと。不注意に血管内に注射しないよう気を付けること。2 つの臀部筋肉に交互に注射すること。

推奨される注射針は 38 mm（1.5 インチ），21G 皮下注用安全針である。肥満患者（肥満指数が 28 kg/m² より大きい場合）では 50 mm（2 インチ），21G 皮下注用安全針を使用すること（6.6 参照）。

粉末及び溶媒のバイアルは 1 回のみ使用すること。

投与前の本薬剤の調製に関する説明は 6.6 を参照のこと。

4.3 禁忌

本剤又は 6.1 章に列記する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。

自殺傾向：精神疾患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。

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）を起こしやすい状況にある患者には ABILIFY MAINTENA 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 MAINTENA 治療開始前及び治療期間中は、静脈血栓塞栓症を起こ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（4.8 参照）。

QT 延長：アリピプラゾール経口製剤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。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（4.8 参照）。

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 MAINTENA 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与中止を考慮すること（4.8 参照）。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、アリピプラゾールを含むすべての抗精神病薬の投与を中止すること（4.8 参照）。

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（4.8 参照）。

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経口剤の 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、アリピプラゾール経口剤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（4.8 参照）。

脳血管系副作用：

アリピプラゾール経口剤の同じ 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、アリピプラゾール経口剤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有意な用量依存的関係があった（4.8 参照）。

ABILIFY MAINTENA 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。アリピプラゾール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。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（4.8 参照）。

過敏症：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。

体重増加：統合失調症患者においては、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、合併症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。アリピプラゾール経口剤の市販後調査で、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（4.8 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、アリピプラゾールは慎重に用いること。

病的賭博：市販後調査で、賭博歴の有無に関係なくアリピプラゾール経口剤を処方された患者で病的賭博が報告されている。病的賭博歴のある患者では病的賭博のリスクが高くなる可能性があるため注意深く観察すべきである（4.8 参照）。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ABILIFY MAINTENA に関する特定の相互作用試験は実施されていない。アリピプラゾール経口剤の試験で下記の情報が得られている。

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 MAINTENA に対する他剤の影響：

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。

キニジン及びその他の強力な CYP2D6 阻害剤：健康人を対象としたアリピプラゾール経口剤の臨床試験において、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の AUC は 32%、 C_{max} は 47%減少した。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（4.2 参照）。

ケトコナゾール及びその他の強力な CYP3A4 阻害剤：健康人を対象としたアリピプラゾール経口剤の臨床試験において、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。デヒドロアリピプラゾールの 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 の強力な阻害薬をアリピプラゾールと併用すると、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（4.2 参照）。

ケトコナゾール又は他の強力な CYP3A4 阻害薬とアリピプラゾール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。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（4.2 参照）。

CYP2D6 又は CYP3A4 阻害薬の併用投与を中止した時は、ABILIFY MAINTENA の用量を併用療法開始前の用量まで増量すること。弱い CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼムなど）又は CYP2D6 阻害剤（エンタロプラムなど）と本薬剤を併用する場合、アリピプラゾール血漿中濃度の中等度上昇を起すおそれがある。

カルバマゼピン及びその他の CYP3A4 誘導薬：CYP3A4 の強力な誘導薬であるカルバマゼピンとアリピプラゾール経口剤を統合失調症又は統合失調感情障害患者に併用投与後、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、アリピプラゾール経口剤（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の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、アリピプラゾール経口剤単独投与時に比べて、それぞれ 69%及び 71%低かった。

ABILIFY MAINTENA とその他の 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）の併用投与でも同様の作用が予測される。アリピプラゾールの血液中濃度が低下し有効濃度を下回る可能性があるため、CYP3A4 誘導薬と ABILIFY MAINTENA の併用は避けること。

バルプロ酸塩及びリチウム：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。したがって、バルプロ酸塩又はリチウムを ABILIFY MAINTENA と併用する場合、用量調整は必要ではない。

他薬剤に対する ABILIFY MAINTENA の影響：

臨床試験において、アリピプラゾール経口剤の用量 10～30 mg/日は、CYP2D6（デキストロメトルファン/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（デキストロメトルファン）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、ABILIFY MAINTENA 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ラモトリギン、デキストロメトルファン、ワルファリン、オメプラゾール、エシタロプラム又はベンラファキシンと併用投与した時に、これらの薬剤の濃度に臨床上重要な変化はなかった。したがって、ABILIFY MAINTENA と併用する場合、これらの薬剤の用量調整は必要ではない。

セロトニン症候群：アリピプラゾールを投与した患者でセロトニン症候群の報告がある。セロトニン症候群と考えられる徴候・症状は SSRI/SNRI のような他のセロトニン作動性薬剤又はアリピプラゾールの濃度を高めることが知られている薬剤との併用時に特に起こる可能性がある（4.8 参照）。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊婦：

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）。ABILIFY MAINTENA 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しなければならない。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。

処方者は ABILIFY MAINTENA の長期作用特性について留意が必要である。

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（4.8 参照）。

授乳：

アリピプラゾールはヒトの乳汁中に移行する。子供にとっての授乳の有益性と母体にとっての治療の有益性を考慮し，授乳を止めるか又は ABILIFY MAINTENA による治療を止める/控えるかを決定しなければならない。

受胎能：

生殖発生毒性試験の結果より，アリピプラゾールは受胎能を低下させなかった。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

ABILIFY MAINTENA は鎮静，傾眠，失神，霧視などの潜在的な神経系及び視角への作用により，自動車の運転及び機械の操作に対して軽度又は中等度の影響を及ぼす可能性がある（4.8 参照）。したがって，本薬剤に対する個々の患者の感受性がわかるまで，自動車の運転又は機械の操作を行わないよう患者に注意を促すこと。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要：

ABILIFY MAINTENA の 2 つの二重盲検対照試験において 5%以上の患者で最も高頻度に観察された副作用は，体重増加（9.0%），アカジジア（7.9%），傾眠（5.8%）及び注射部位疼痛（5.1%）であった。

副作用の一覧表

アリピプラゾール治療と関連した副作用の頻度を下に表として示す。表は臨床試験及び/又は市販後使用で報告された副作用に基づいている。

全ての副作用は器官別大分類及び頻度により分類されている；極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ），高頻度（ $\geq 1/100, < 1/10$ ），低頻度（ $\geq 1/1,000, < 1/100$ ），まれ（ $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ），極めてまれ（ $< 1/10,000$ ）及び頻度不明（入手可能なデータから推定できない）。それぞれの頻度内で，副作用は重篤度の高い順に記載している。

市販後使用で報告された副作用は自発的報告によるものなので頻度を決定できない。結果的に，これらの副作用は「頻度不明」としている。

	高頻度	低頻度	頻度不明
血液およびリンパ系障害		好中球減少症，貧血，血小板減少症，好中球数減少，白血球数減少	白血球数減少症
免疫系障害		過敏症	アレルギー反応（例えば，アナフィラキシー

			反応及び舌腫脹, 舌浮腫, 顔面浮腫, そう痒症又は蕁麻疹などの血管浮腫)
内分泌障害		血中プロラクチン減少	糖尿病性高浸透圧性昏睡, 糖尿病性ケトアシドーシス
代謝および栄養障害	体重増加, 糖尿病, 体重減少	高血糖, 高コレステロール血症, 高インスリン血症, 高脂血症, 高トリグリセリド血症, 食欲障害	食欲不振, 低ナトリウム血症
精神障害	激越, 不安, 落ち着きのなさ, 不眠症	自殺念慮, 精神病性障害, 幻覚, 妄想, 性欲過剰, パニック反応, うつ病, 感情不安定, 無感情, 不快気分, 睡眠障害, 歯ぎしり, リビドー減退, 気分変化	自殺既遂, 自殺企図, 病的賭博, 神経過敏
神経系障害	錐体外路障害, アカシジア, 振戦, ジスキネジー, 鎮静, 傾眠, 浮動性めまい, 頭痛	ジストニー, 遅発性ジスキネジー, パーキンソニズム, 運動障害, 精神運動亢進, 下枝静止不能症候群, 歯車様固縮, 筋緊張亢進, 運動緩慢, よだれ, 味覚異常, 嗅覚錯誤	悪性症候群, 大発作痙攣, セロトニン症候群, 会話障害
眼障害		眼球回転発作, 霧視, 眼痛	
心臓障害		心室性期外収縮, 徐脈, 頻脈, 心電図 T 波振幅減少, 心電図異常, 心電図 T 波逆転	原因不明の突然死, 心停止, トルサード ドポアント, 心室性不整脈, 心電図 QT 延長
血管障害		高血圧, 起立性低血圧, 血圧上昇	失神, 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		咳嗽	口腔咽頭痙攣, 喉頭痙攣, 誤嚥性肺炎
胃腸障害	口内乾燥	胃食道逆流性疾患, 消化不良, 嘔吐, 下痢,	痔炎, 嚥下障害

		悪心, 上腹部痛, 腹部不快感, 便秘, 排便回数増加, 流涎過多	
肝胆道系障害		肝機能検査異常, 肝酵素上昇, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, GGTP 増加, 血中ビリルビン増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	肝不全, 黄疸, 肝炎, アルカリホスファターゼ増加
皮膚および皮下組織障害		脱毛症, ざ瘡, 酒さ, 湿疹, 皮膚硬結	発疹, 光線過敏症反応, 多汗症
筋骨格系および結合組織障害	筋骨格硬直	筋固縮, 筋痙縮, 筋攣縮, 筋緊張, 筋肉痛, 四肢痛, 関節痛, 背部痛, 関節可動域低下, 項部硬直, 開口障害	横紋筋融解症
腎および尿路障害		腎結石症, 糖尿	尿閉, 尿失禁
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)
生殖系および乳房障害	勃起不全	乳汁漏出症, 女性化乳房, 乳房圧痛, 外陰陰乾燥	持続勃起症
全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛, 注射部位硬結, 疲労	発熱, 無力症, 歩行障害, 胸部不快感, 注射部位反応, 注射部位紅斑, 注射部位腫脹, 注射部位不快感, 注射部位そう痒感, 口渇, 不活発	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	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中ブドウ糖増加, 血中ブドウ糖減少, グリコヘモグロビン増加, ウエスト周囲径増加, 血中コレステロール減少, 血中トリグリセリド減少	血中ブドウ糖変動

特定の有害事象についての説明

注射部位反応：

2 つの試験の二重盲検対照期に注射部位反応が観察された；見られた反応は軽度から中等度であり，時間と共に回復した。注射部位疼痛（発現率 5.1%）は発現時間の中央値が注射後 2 日目で，継続時間の中央値は 4 日間であった。

白血球減少症：

好中球減少症が ABILIFY MAINTENA の臨床試験で報告されており，典型的には初回投与後 16 日頃に現れ，中央値として 18 日間持続する。

錐体外路症状（EPS）：

統合失調症の安定期にある患者での試験で，ABILIFY MAINTEN 投与による EPS の発現頻度（18.4%）はアリピプラゾール経口剤（11.7%）より高かった。アカシジアが最も高頻度で見られる症状（8.2%）で，典型的には初回投与後 10 日頃に現れ，中央値として 56 日間持続する。

アカシジアを発現した患者は典型的には治療として抗コリン薬の投与を受けた。主にメシル酸ベンザトロピン及びトリヘキシフェニジルが投与された。頻度は低いもののプロパノール及びベンゾジアゼピン（クロナゼパム及びジアゼパム）などの薬剤もアカシジアを抑えるため投与された。

発症頻度が次に高かったのはパーキンソニズムであった（ABILIFY MAINTENA 群 6.9%，アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg 群 4.15%，プラセボ群 3.0%）。

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。

体重：

38 週間試験の二重盲検実薬対照期で，ベースラインから最終来院日までの間に 7%以上の体重増加を示した患者の割合は ABILIFY MAINTENA 群で 9.5%，アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg 群で 11.7%であった。ベースラインから最終来院日までの間に 7%以上の体重減少を示した患者の割合は ABILIFY MAINTENA 群で 10.2%，アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg 群で 4.5%であった。

52 週間試験の二重盲検プラセボ対照期で，ベースラインから最終来院日までの間に 7%以上の体重増加を示した患者の割合は ABILIFY MAINTENA 群で 6.4%，プラセボ群で 5.2%であった。ベースラインから最終来院日までの間に 7%以上の体重減少を示した患者の割合は ABILIFY MAINTENA 群で 6.4%，プラセボ群で 6.7%であった。二重盲検期の期間，ベースラインから最

終来院日までの間の体重の平均変化量は ABILIFY MAINTENA 群で -0.2 kg、プラセボ群で -0.4 kg であった ($p = 0.812$)。

プロラクチン：

38 週間試験の二重盲検実薬対照期で、ベースラインから最終来院日までの間にプロラクチン濃度の平均値は ABILIFY MAINTENA 群で低下した (-0.33 ng/mL) のに対し、アリピプラゾール経口錠剤 10-30 mg 群では上昇した (0.79 ng/mL ; $p < 0.01$)。プロラクチン濃度がいずれかの測定で正常範囲上限 (ULN) を超えた患者の割合は ABILIFY MAINTENA 群で 5.4%，アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg 群で 3.5% であった。各投与群において、一般的に男性患者は女性患者よりもプロラクチン濃度高値である割合が高かった。

52 週間試験の二重盲検プラセボ対照期で、ベースラインから最終来院日までの間にプロラクチン濃度の平均値は ABILIFY MAINTENA 群で低下した (-0.38 ng/mL) のに対し、プラセボ群では上昇した (1.67 ng/mL)。

プロラクチン濃度が正常範囲上限 (ULN) を超えた患者の割合は ABILIFY MAINTENA 群で 1.9%，プラセボ群で 7.1% であった。

副作用と疑われる事象の報告：

医薬品が承認された後、副作用と疑われる事象を報告することは重要である。これにより当該医薬品のベネフィット/リスクバランスを継続的にモニターすることができる。医療専門家は副作用と疑われる事象を **Appendix V** に列記した全国的な報告システムを用いて報告するよう求められている。

4.9 過量投与

ABILIFY MAINTENA の臨床試験では副作用に関連する過量投与の症例は報告されていない。本薬剤を不注意に血管内に注射しないよう気を付けること。偶発的な過量投与/不注意な静脈内投与が確認された又は疑われた場合には、患者を十分に観察し、もし潜在的に医学的に重篤な徴候又は症状が起こった場合には持続的な心電図測定を含むモニタリングを行う。患者が回復するまで医療上の管理及び観察を継続する。

過量放出のシミュレーションにより、アリピプラゾール濃度の中央値は最大 4500 ng/mL 又は治療域上限の約 9 倍に到達することが予測される。過量放出が起こった場合、アリピプラゾール濃度はおおよそ 3 日後に治療域上限まで速やかに低下すると予測されている。7 日後にはアリピプラゾール濃度の中央値はさらに低下し、IM デポ剤を過量放出が起こらない状態で投与した時の濃度になる。非経口薬では過量投与は起こりにくいが、アリピプラゾール経口剤の過量投与の参考情報を下に記載する。

徴候及び症状：

臨床試験および市販後調査において、推定最高用量 $1,260 \text{ mg}$ (アリピプラゾールの一日最大推奨用量の 41 倍) 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：

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。

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。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：精神安定薬，抗精神病薬，その他の抗精神病薬，ATC コード；N05AX12

作用機序

アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性は、ドパミン D₂ 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-HT₂ 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 D₂ 及び D₃，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 D₄，セロトニン 5-HT_{2C} 及び 5-HT₇， α_1 -アドレナリン及びヒスタミン H₁ 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、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。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 週間経口投与すると、D₂ /D₃ 受容体リガンドである ¹¹C-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。

臨床試験に関する詳しい情報：

成人の統合失調症の維持療法：

統合失調症患者の維持療法での ABILIFY MAINTENA の有効性は 2 つの無作為化二重盲検試験で確立された。

1 つめの試験は、統合失調症成人患者の維持療法として、本薬剤の月一回投与の有効性、安全性及び忍容性を、アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg の一日一回投与と比較検討するようデザインされた 38 週、無作為化、二重盲検、実薬対照試験である。この試験はスクリーニング期と 3 つの治療期（切り替え期、経口剤安定期及び二重盲検実薬対照期）より構成されていた。

38 週間の二重盲検実薬対照期に適格とされた 662 例の患者を以下の 3 つの二重盲検治療群に 2:2:1 の割合で無作為割付した。即ち、1) ABILIFY MAINTENA 群、2) 経口剤安定期で使用された用量（10～30 mg）のアリピプラゾール経口錠剤群又は 3) アリピプラゾール持続性注射剤 50 mg/25 mg 群である。アリピプラゾール持続性注射剤 50 mg/25 mg 群はこの試験の非劣性検証デザインの感受性を調べるため、アリピプラゾール低用量群として組み込まれた。この試験の主要有効性評価項目である、二重盲検実薬対照期の第 26 週の終わりまでに切迫性再発を起こした患者の推定割合の解析結果により、ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg がアリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg に比べ非劣性であることが示された。

第 26 週の終わりまでの再発率は、ABILIFY MAINTENA 群で 7.12%、アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg 群で 7.76%であり、その差は-0.64%であった。第 26 週の終わりまでに切迫性再発を起こした患者の推定割合の群間の差の 95%信頼区間（-5.26, 3.99）に予め設定していた非劣性の限界値である 11.5%が含まれなかった。よって、ABILIFY MAINTENA はアリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg に対して非劣性であった。

第 26 週の終わりまでに切迫性再発を起こした患者の推定割合は ABILIFY MAINTENA 群で 7.12%であり、この値はアリピプラゾール持続性注射剤 50 mg/25 mg 群（21.80% ; $p = 0.0006$ ）と比べ統計学的に有意に低かった。よって、ABILIFY MAINTENA のアリピプラゾール持続性注射剤 50 mg/25 mg に対する優越性が確立され、この試験のデザインの妥当性が確認された。

ABILIFY MAINTENA 群、アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg 群及びアリピプラゾール持続性注射剤 50 mg/25 mg 群の 38 週間の二重盲検治療期の無作為化から切迫性再発までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 1 に示す。

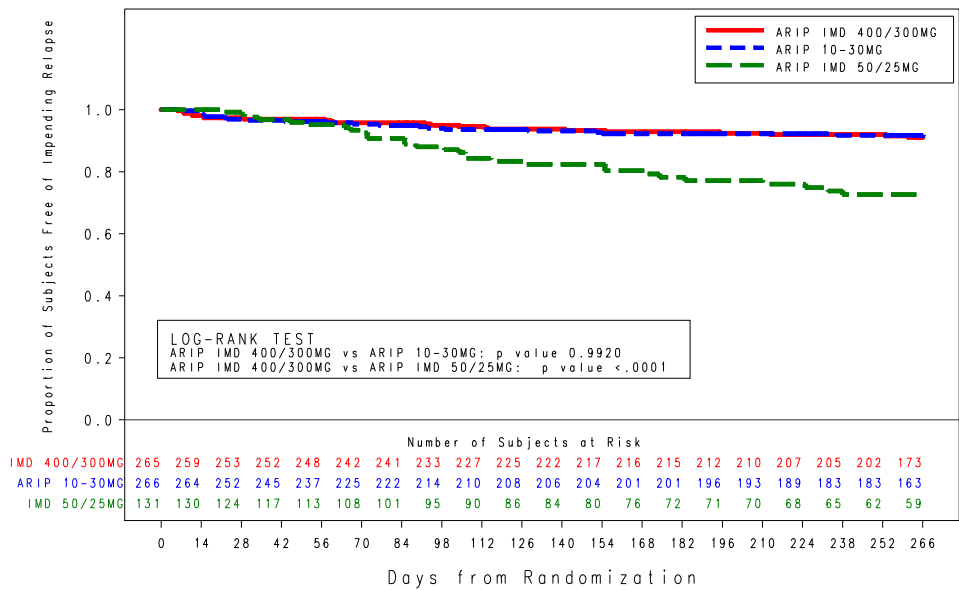


図 1 精神病症状悪化/切迫性再発までの時間の Kaplan・マイヤー積極限プロット
ARIP IMD 400/300 mg : ABILIFY MAINTENA, ARIP 10-30 mg : アリピプラゾール経口錠剤, ARIP
IMD 50/25 mg : 持続性注射剤

さらに、アリピプラゾール経口錠剤 10～30 mg に対する ABILIFY MAINTENA の非劣性は陽性・
陰性症状評価尺度（PANSS）の結果からも裏付けられた。

表 1 PANSS 合計スコア – ベースラインから第 38 週までの変化量（LOCF）：
無作為化有効性サンプル^{a, b}

PANSS 合計スコア – ベースラインから第 38 週までの変化量（LOCF）： 無作為化有効性サンプル ^{a, b}			
	ABILIFY MAINTENA 400 mg/300 mg (263 例)	アリピプラゾール 経口錠剤 10～30 mg/日 (266 例)	アリピプラゾール 持続性注射剤 50 mg/25 mg (131 例)
ベースラインの 平均値 (SD)	57.9 (12.94)	56.6 (12.65)	56.1 (12.59)
平均変化量 (SD)	-1.8 (10.49)	0.7 (11.60)	3.2 (14.45)
P 値	NA	0.0272	0.0002

a: 負の値は改善を示す。
b: ベースライン及びそれ以降の少なくとも 1 回の測定を実施した患者のみを含む。P 値は治療群を主
効果、ベースラインを共変量とした共分散分析において、ベースラインからの変化量を比較して求
めた。

2 つめの試験は、統合失調症の診断を受けた米国成人患者を対象とした 52 週、無作為化、二重盲
検、プラセボ対照試験である。この試験はスクリーニング期と 4 つの治療期（切り替え期、経口
剤安定期, ABILIFY MAINTENA 安定期及び二重盲検プラセボ対照期）より構成されていた。経

口剤安定期で経口剤による安定の要件を満たした患者は、単盲検下に ABILIFY MAINTENA の投与を受け、最短 12 週間、最長 36 週間の ABILIFY MAINTENA 安定期に移行した。二重盲検プラセボ対照期に適格とされた患者を 2:1 の割合で ABILIFY MAINTENA 及びプラセボによる二重盲検治療に無作為割付した。

最終の有効性解析には 403 例の無作為化された患者が含まれ、そのうち 80 例で精神病症状悪化/切迫性再発が起こった。プラセボ群では 39.6%の患者が切迫性再発に至ったが、ABILIFY MAINTENA 群では 10%の患者が切迫性再発を起こした。したがって、プラセボ群の患者は ABILIFY MAINTENA 群の患者よりも切迫性再発を起こすリスクが 5.03 倍高かった。

小児集団：

欧州医薬品庁は統合失調症の小児集団に関し全ての部分集団での ABILIFY MAINTENA の試験成績を提出する義務を延期している（4.2 参照）。

5.2 薬物動態

吸収：

ABILIFY MAINTENA 投与後のアリピプラゾールの吸収は、アリピプラゾール粒子の溶解性が低いことにより、緩徐かつ持続的に進行する。

ABILIFY MAINTENA の平均吸収半減期は 28 日である。IM デポ剤からのアリピプラゾールは完全に吸収され、IM 標準（即放性）製剤に比べ良好であった。IM デポ剤投与時の用量補正後の C_{max} 値は IM 標準製剤のおよそ 5%であった。

反復筋肉内投与後、アリピプラゾールの血漿中濃度は徐々に上昇して最高血漿中濃度に達し、その T_{max} の中央値は 5～7 日である。

ABILIFY MAINTENA を 300 mg から 400 mg の用量で月一回投与したとき、アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの濃度及び AUC パラメーターの増加比は、用量の増加比より小さい。

分布：

アリピプラゾールの経口投与試験の結果より、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。ABILIFY MAINTENA の反復投与後、活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの AUC は血漿中アリピプラゾールの AUC の約 29.1～32.5%に相当した。

排泄：

400 mg 及び 300 mg の ABILIFY MAINTENA の反復投与後、アリピプラゾールの終末相の平均消失半減期は、吸収速度律速と想定される動態のため、それぞれ 46.5 及び 29.9 日であった。

[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

CYP2D6 の代謝能が低い患者：

ABILIFY MAINTENA のポピュレーションファーマコキネティクス解析より、アリピプラゾールの全身クリアランスは CYP2D6 の代謝能が正常な患者では 3.71 L/h であり、CYP2D6 の代謝能が低い患者では約 1.88 L/h（約 50%低い）であった（推奨用量については 4.2 参照）。

高齢者：

アリピプラゾールの経口投与後、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なかった。同様に ABILIFY MAINTENA を投与した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：

アリピプラゾールの経口投与後、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なかった。また、統合失調症患者を対象とした ABILIFY MAINTENA の臨床試験結果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、性別による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

喫煙状況：

アリピプラゾール経口剤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、アリピプラゾールの薬物動態に、喫煙による臨床的に意味のある影響は認められなかった。

人種：

ポピュレーションファーマコキネティクス解析により、アリピプラゾールの薬物動態に人種差は認められなかった。

腎疾患：

アリピプラゾールの単回経口投与試験で、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）患者に対するアリピプラゾールの単回経口投与試験において、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

実験動物に筋肉内注射により投与したアリピプラゾールの毒性学的プロファイルは、経口投与後に同等の血漿中濃度でみられるプロファイルとほぼ同じであった。しかし、筋肉内注射により注射部位で肉芽腫性炎症、病巣部の薬剤の沈着、細胞浸潤、浮腫（腫脹）及びサルでは繊維化より成る炎症反応がみられた。このような作用は投与を中止すると徐々に消失した。

経口投与したアリピプラゾールに関する通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性及びがん原性試験では、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。

経口投与したアリピプラゾール：

経口投与したアリピプラゾールでは、毒性作用はヒトへの最高用量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、最高臨床推奨用量投与時の定常状態の平均曝露量（AUC）との比較で約3～10倍に相当する投与量を104週間経口投与したラットでは、用量依存的な副腎皮質所見がみられ、最高臨床推奨用量投与時の定常状態の平均曝露量（AUC）との比較で約10倍に相当する投与量を経口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約7倍であった。

また、アリピプラゾール25～125 mg/kg/日又はmg/m²換算で最高臨床推奨用量の約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、最高臨床推奨用量である30 mg/日投与時、ヒト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*での溶解度の限界より極めて低値であった（6%）。

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、及び最高臨床推奨用量投与時の定常状態の平均AUCの約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

粉末：

カルメロースナトリウム

マンニトール

リン酸二水素ナトリウム一水和物
水酸化ナトリウム

溶媒：

注射用水

6.2 配合禁忌

なし

6.3 使用期限

3 年間

調製後：

化学的及び物理学的な使用時安定性は 25°C で 4 時間と立証されている。微生物学的な観点からは、開封/調製の方法が微生物の混入を除外できるものでない限り、調製後すぐに使用すべきである。調製後すぐに使用しない場合は、保存時間及び保存条件について使用者が責任を負うこと。注射前に 60 秒間以上激しく振とうし、再懸濁させること。調製した懸濁液をシリンジ内で保存しないこと。

6.4 貯法上の留意点

凍結しないこと。

本剤の調製後の保存条件については 6.3 を参照のこと。

6.5 包装

400 mg 粉末：

ラミネート加工ゴム栓で密栓をし、フリップオフアルミニウムキャップで封をしたタイプ I ガラスバイアル

溶媒：

ラミネート加工ゴム栓で密栓をし、フリップオフアルミニウムキャップで封をした 2 mL のタイプ I ガラスバイアル

個包装：

それぞれの個包装には粉末の入ったバイアル 1 本、溶媒の入った 2 mL バイアル 1 本、安全器具付き 38 mm (1.5 インチ) 21G 皮下注用注射針を取り付けてある 3 mL ルアーロックシリンジ 1 本、3 mL ルアーロックチップ付き使い捨てシリンジ 1 本、バイアルアダプター 1 個、安全器具付き 38 mm (1.5 インチ) 21G 皮下注用注射針 1 本及び安全器具付き肥満患者用 50 mm (2 インチ) 21G 皮下注用注射針 1 本が梱包されている。

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。

第1段階：粉末懸濁前の準備

(a) 下記のものがあるか確認する：

- ・粉末の入ったバイアル
- ・溶媒の入った 2 mL バイアル
- ・安全器具付き 38 mm (1.5 インチ) 21G 皮下注用注射針を取り付けてある 3 mL ルアーロック シリンジ 1 本
- ・3 mL ルアーロックチップ付き使い捨てシリンジ 1 本
- ・バイアルアダプター 1 個
- ・安全器具付き 38 mm (1.5 インチ) 21G 皮下注用注射針 1 本
- ・安全器具付き肥満患者用 50 mm (2 インチ) 21G 皮下注用注射針 1 本

(b) 粉末の懸濁には箱に同封されている溶媒を使用すること。

(c) 調製に必要な溶媒の量を選択する

400 mg バイアル：1.9 mL の溶媒を加え、粉末を懸濁する

重要：溶媒のバイアルは過量充填されている。

第2段階：粉末の懸濁

(a) 溶媒及び粉末の入ったバイアルのキャップを外し、バイアル上部を無菌のアルコール綿で拭く。

(b) 注射針を取り付けてあるシリンジを用いて、溶媒のバイアルから予め決められた量の溶媒をシリンジ内に吸引する（図 1 参照）。吸引後、少量の溶媒がバイアル内に残る。この余剰な溶媒は廃棄すること。



図 1

(c) 粉末の入ったバイアルの中へ溶媒をゆっくり注入する（図 2 参照）。



図 2

- (d) バイアル内を常圧に戻すため、シリンジのプランジャーをわずかに引き戻し空気を抜いた後、バイアルから針を抜く。注射針安全器具を片手リキャップ法で操作する（図 3 参照）。平らな面にシースを緩く押しつけ、注射針を安全器具のシースにしっかりはめ込む。注射針が安全器具のシースに完全に収まっていることを目視で確認してから廃棄する。



図 3

- (e) 懸濁液を均質にするため、30 秒間バイアルを激しく振る（図 4 参照）。



図 4

- (f) 投与前に、調製した懸濁液に微粒子や変色がないか目視で確認する。調製した薬液は白色～ほとんど白色の懸濁液となる。調製した懸濁液に微粒子や変色が認められる場合は使用しないこと。
- (g) 調製後すぐに注射しない場合は 25°C より低い温度で 4 時間を超えない範囲でバイアルを保管し、注射前に 60 秒間以上激しく振とうし再懸濁させること。
- (h) 調製した懸濁液をシリンジ内で保存しないこと。

第3段階：投与前の準備

- (a) バイアルアダプターの容器の蓋を剥がす。バイアルアダプターは容器から取り出さないこと（図5参照）。



図5

- (b) バイアルアダプターを取扱う際はバイアルアダプターの容器を用いて行う。付属のルアーロックシリンジにバイアルアダプターを装着する（図6参照）。



図6

- (c) ルアーロックシリンジを持ってバイアルアダプターを容器から取り出す。バイアルアダプターの容器は廃棄する（図7参照）。アダプターのスパイクチップ先端にはどの時点でも触れないこと。



図7

- (d) 推奨注射容量を決定する。

ABILIFY MAINTENA 調製懸濁液の注射容量

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

(e) 調製した懸濁液の入ったバイアルの上部を無菌のアルコール綿で拭く。

(f) 調製した懸濁液の入ったバイアルを表面の堅い場所に置き、手で支える。バイアルアダプターの外側をつかみ、カチリと音がするまでバイアルのゴム栓にバイアルアダプターのスパイクをしっかりと押し込み、シリンジに連結させたバイアルアダプターをバイアルに装着する（図 8 参照）。



図 8

(g) バイアルからゆっくりと推奨注射容量の懸濁液をルアーロックシリンジに吸引する（図 9 参照）。バイアルには少量の余分な薬液が残る。



図 9

第 4 段階：注射手順

(a) 調製した ABILIFY MAINTENA 懸濁液の推奨投与量を吸引したルアーロックシリンジをバイアルから取り外す。

(b) 患者の体重に応じて下記の皮下注用安全注射針のどちらかを選び、その注射針を注射用懸濁液の入ったルアーロックシリンジに装着する。注射針を押して時計回りにねじり安全器具がしっかりと取り付けられていることを確認し、注射針のキャップをまっすぐに引き抜く（図 10 参照）。

- ・ 非肥満患者用安全器具付き 38 mm（1.5 インチ） 21G 皮下注用注射針
- ・ 肥満患者用安全器具付き 50 mm（2 インチ） 21G 皮下注用注射針



図 10

(c) 推奨投与量をゆっくりと臀部筋に単回筋肉内投与する。注射部位をもまないようにする。不注意に血管内に投与をしないよう気を付ける。炎症、皮膚損傷、腫れ及び/又は打撲傷の部位には投与しないこと。

第 5 段階：注射後の処置

(a) 第 2 段階の (d) と同様にして、注射針安全器具を操作する。注射後、バイアル、バイアルアダプター、注射針及びシリンジを適切に廃棄すること。

粉末及び溶媒のバイアルは単回使用とすること。

(b) 2 つの臀部筋肉間で交互に注射を行うこと。

(c) 不注意な静脈内投与を行っていないか徴候又は症状を確認すること。

7 販売承認取得者

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - United Kingdom

8 販売承認番号

EU/1/13/882/002

9 初回承認日/承認更新日

初回承認日：201X 年 XX 月 XX 日

10 改訂日

201X 年 XX 月 XX 日

11 法的区分

処方せん医薬品

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/>

Aripiprazole

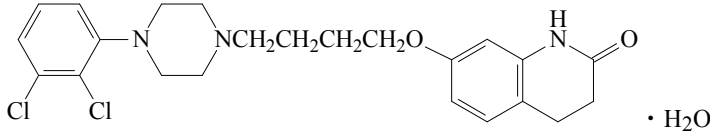
COMPANY CORE DATA SHEET

Aripiprazole

1.7 同種同効品一覧表

本薬（表 1.7-1）の無水物（アリピプラゾール）を有効成分として有する経口剤として、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, 同 OD 錠 24 mg, 同散 1%, 同内用液 10%（表 1.7-2）を、また本薬と同一の効能・効果及び持続性注射剤を有する抗精神病薬として、パリペリドンパルミチン酸エステル（表 1.7-3）及びリスペリドン（表 1.7-4）を同種同効品一覧表に記載した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール水和物																						
販売名	# エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg, エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg ## エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ, エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ																						
会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社																						
承認年月日																							
再審査・再評価																							
規制区分	劇薬，処方せん医薬品																						
化学構造式																							
剤型・含量	# エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg, エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg 300 mg： 1 バイアル中にアリピプラゾール水和物として 390 mg（アリピプラゾールとして 375 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し，1 バイアルからアリピプラゾール 300 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） 400 mg： 1 バイアル中にアリピプラゾール水和物として 494 mg（アリピプラゾールとして 475 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し，1 バイアルからアリピプラゾール 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） ## エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ, エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ 300 mg： 1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物として 353.6 mg（アリピプラゾールとして 340 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し，1 シリンジからアリピプラゾール 300 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） 400 mg： 1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物として 457.6 mg（アリピプラゾールとして 440 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し，1 シリンジからアリピプラゾール 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。）																						
効能・効果	統合失調症																						
用法・用量	通常，成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお，症状，忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。																						
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤は，臀部筋肉内のみに投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。 (2) 本剤は，初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから，初回投与後は 2 週間を目処に，以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>切替え前の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量</th><th>切替え後の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量（2 週間）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>6～15 mg/日</td><td>6 mg/日</td></tr> <tr> <td>18～24 mg/日</td><td>12 mg/日</td></tr> <tr> <td>30 mg/日</td><td>15 mg/日</td></tr> </tbody> </table> (3) 本剤投与の際には，22G（黒），$\frac{1}{2}$ インチ（38 mm）の注射針を用いること。〔適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。〕 (4) 本剤と CYP2D6 阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び/又は CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合には，本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため，以下の表を参考に減量等を考慮すること。（「9. 適用上の注意」の項参照） <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>減量後の本剤の用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤 400 mg 単剤投与に相当する用量</td><td></td></tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合</td><td>300 mg</td></tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合</td><td>200 mg</td></tr> <tr> <td>本剤 300 mg 単剤投与に相当する用量</td><td></td></tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合</td><td>200 mg</td></tr> <tr> <td>CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合</td><td>160 mg</td></tr> </tbody> </table> (5) 本剤は持続性製剤であることから，投与中止後も患者の症状を慎重に観察し，副作用等の発現に十分に注意すること。（「薬物動態」の項参照）	切替え前の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量	切替え後の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量（2 週間）	6～15 mg/日	6 mg/日	18～24 mg/日	12 mg/日	30 mg/日	15 mg/日		減量後の本剤の用量	本剤 400 mg 単剤投与に相当する用量		CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	300 mg	CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合	200 mg	本剤 300 mg 単剤投与に相当する用量		CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	200 mg	CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合	160 mg
切替え前の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量	切替え後の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量（2 週間）																						
6～15 mg/日	6 mg/日																						
18～24 mg/日	12 mg/日																						
30 mg/日	15 mg/日																						
	減量後の本剤の用量																						
本剤 400 mg 単剤投与に相当する用量																							
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	300 mg																						
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合	200 mg																						
本剤 300 mg 単剤投与に相当する用量																							
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	200 mg																						
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合	160 mg																						
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場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，口渇，多飲，多尿，頻尿，多食，脱力感等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに医師の診断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（6），（8）」の																						

一般的名称	アリピプラゾール水和物										
	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	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. パ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、クロザピンを投与中の患者（「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										
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(6), (8)」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照） (5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は持続性製剤であり、 精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。 また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予め本剤投与の必要性について十分に検討し、 副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等 について十分留意すること。（《用法・用量に関連する使用上の注意》の項、「4. 副作用」の項及び「8. 過量投与」の項参照） (2) 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。 (3) 現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後には本剤を投与することが望ましい。 (4) 興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 (5) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 (6) 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） (7) 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） (8) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(6)及び(7)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、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） (9) 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。 (10) 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。 (11) 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。 (12) 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） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アドレナリン ボスミン</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、血圧低下を起こすおそれがある。</td><td>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> <tr> <td>クロザピン クロザリル</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失す</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</td></tr> </tbody> </table>		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、血圧低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。	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失す	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。
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、血圧低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。									
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失す	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。									

一般的名称		アリピラゾール水和物	
		るまでクロザピンを投与しないこと。	
(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。 （《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	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、クラリスロマイシン等		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。 （《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	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、リファンピシン等		本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。（〔薬物動態〕の項参照）
4. 副作用			
国際共同実薬対照二重盲検試験において、本剤を投与された 228 例中（国内症例 118 例を含む）、副作用が 130 例（国内症例 79 例を含む）（57.0%）に認められた。主な副作用は、注射部位疼痛（27.2%）、注射部位紅斑（14.5%）、注射部位硬結（11.0%）、注射部位腫脹（6.6%）、体重増加（6.6%）、アカシジア（6.6%）であった。			
(1) 重大な副作用			
1) 悪性症候群（頻度不明*） 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（頻度不明*） 長期投与により、口周囲等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。			
3) 麻痺性イレウス（頻度不明*） 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（頻度不明*） 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ることがあるので、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(6), (8)」の項参照）			
7) 低血糖（0.4%） 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(7), (8)」の項参照）			
8) 痙攣（頻度不明*） 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			

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール水和物																																																
	と。 9) 無顆粒球症，白血球減少（頻度不明*） 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（12）」の項参照） 11) 肝機能障害（1.3%） AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，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。 (2) その他の副作用 <table> <tr> <th>種類／頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td>不眠，めまい，傾眠，頭痛，不安</td><td>睡眠障害，うつ病，異常思考，躁病反応，神経過敏，錯乱，夢遊症，知覚減退，妄想，注意力障害，自殺企図，幻覚</td><td>精神症状，悪夢，双極性障害，リビドー亢進，リビドー減退，昏迷，錯感覚，鎮静，攻撃的反応，拒食，独語，もやもや感，感情不安定，激越（不安，焦燥，興奮），末梢神経障害，失神，神経症，譫妄，認知症，健忘，記憶障害，舌麻痺，片頭痛，顔面痙攣，勃起不全，持続勃起，射精障害，嗜眠，気力低下，パニック反応，びくびく感</td></tr> <tr> <td>錐体外路症状</td><td>アカシジア</td><td>ジスキネジア，ジストニア（筋緊張異常），振戦，寡動，筋強剛，歩行異常，流涎，</td><td>眼球回転発作，眼球挙上，パーキンソン症候群</td><td>錐体外路障害，構音障害，反射亢進，嚥下障害，からだのこわばり，筋緊張，口のもつれ，眼瞼下垂</td></tr> <tr> <td>循環器</td><td></td><td></td><td>高血圧</td><td>低血圧，心電図異常（期外収縮，QT延長等），頻脈，心悸亢進，起立血圧異常，起立性低血圧，狭心症，徐脈</td></tr> <tr> <td>消化器</td><td></td><td>悪心，下痢</td><td>便秘，嘔吐，食欲不振</td><td>腹痛，食欲亢進，胃炎，口内炎，歯肉痛，舌障害，口唇炎，消化不良，びらん性胃炎，胃腸炎，腸炎，十二指腸炎，口唇腫脹，歯周病，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，膵炎</td></tr> <tr> <td>血液</td><td></td><td></td><td>血小板減少，白血球増多</td><td>ヘモグロビン低下，ヘモグロビン上昇，好中球減少，好中球増多，赤血球減少，赤血球増多，リンパ球減少，リンパ球増多，ヘマトクリット値低下，ヘマトクリット値上昇，単球減少，単球増多，好酸球減少，好酸球増多，好塩基球減少，好塩基球増多，血小板増多，貧血，白血球減少</td></tr> <tr> <td>内分泌</td><td></td><td>血中甲状腺刺激ホルモン増加</td><td>卵巣障害</td><td>プロラクチン低下，プロラクチン上昇，月経異常</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td></td><td></td><td>ALT(GPT)上昇</td><td>AST(GOT)上昇，γ-GTP上昇，LDH上昇，LDH低下，Al-P上昇，Al-P低下，総ビリルビン上昇，総ビリルビン低下，脂肪肝，肝炎，黄疸</td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td></td><td></td><td>ケトン尿，尿糖</td><td>蛋白尿，尿沈渣異常，BUN上昇，BUN低下，クレアチニン上昇，尿比重上昇，尿比重低下，尿ウロビリノー</td></tr> </table>				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，めまい，傾眠，頭痛，不安	睡眠障害，うつ病，異常思考，躁病反応，神経過敏，錯乱，夢遊症，知覚減退，妄想，注意力障害，自殺企図，幻覚	精神症状，悪夢，双極性障害，リビドー亢進，リビドー減退，昏迷，錯感覚，鎮静，攻撃的反応，拒食，独語，もやもや感，感情不安定，激越（不安，焦燥，興奮），末梢神経障害，失神，神経症，譫妄，認知症，健忘，記憶障害，舌麻痺，片頭痛，顔面痙攣，勃起不全，持続勃起，射精障害，嗜眠，気力低下，パニック反応，びくびく感	錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア，ジストニア（筋緊張異常），振戦，寡動，筋強剛，歩行異常，流涎，	眼球回転発作，眼球挙上，パーキンソン症候群	錐体外路障害，構音障害，反射亢進，嚥下障害，からだのこわばり，筋緊張，口のもつれ，眼瞼下垂	循環器			高血圧	低血圧，心電図異常（期外収縮，QT延長等），頻脈，心悸亢進，起立血圧異常，起立性低血圧，狭心症，徐脈	消化器		悪心，下痢	便秘，嘔吐，食欲不振	腹痛，食欲亢進，胃炎，口内炎，歯肉痛，舌障害，口唇炎，消化不良，びらん性胃炎，胃腸炎，腸炎，十二指腸炎，口唇腫脹，歯周病，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，膵炎	血液			血小板減少，白血球増多	ヘモグロビン低下，ヘモグロビン上昇，好中球減少，好中球増多，赤血球減少，赤血球増多，リンパ球減少，リンパ球増多，ヘマトクリット値低下，ヘマトクリット値上昇，単球減少，単球増多，好酸球減少，好酸球増多，好塩基球減少，好塩基球増多，血小板増多，貧血，白血球減少	内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン増加	卵巣障害	プロラクチン低下，プロラクチン上昇，月経異常	肝臓			ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇，γ-GTP上昇，LDH上昇，LDH低下，Al-P上昇，Al-P低下，総ビリルビン上昇，総ビリルビン低下，脂肪肝，肝炎，黄疸	腎臓			ケトン尿，尿糖	蛋白尿，尿沈渣異常，BUN上昇，BUN低下，クレアチニン上昇，尿比重上昇，尿比重低下，尿ウロビリノー
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，めまい，傾眠，頭痛，不安	睡眠障害，うつ病，異常思考，躁病反応，神経過敏，錯乱，夢遊症，知覚減退，妄想，注意力障害，自殺企図，幻覚	精神症状，悪夢，双極性障害，リビドー亢進，リビドー減退，昏迷，錯感覚，鎮静，攻撃的反応，拒食，独語，もやもや感，感情不安定，激越（不安，焦燥，興奮），末梢神経障害，失神，神経症，譫妄，認知症，健忘，記憶障害，舌麻痺，片頭痛，顔面痙攣，勃起不全，持続勃起，射精障害，嗜眠，気力低下，パニック反応，びくびく感																																													
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア，ジストニア（筋緊張異常），振戦，寡動，筋強剛，歩行異常，流涎，	眼球回転発作，眼球挙上，パーキンソン症候群	錐体外路障害，構音障害，反射亢進，嚥下障害，からだのこわばり，筋緊張，口のもつれ，眼瞼下垂																																													
循環器			高血圧	低血圧，心電図異常（期外収縮，QT延長等），頻脈，心悸亢進，起立血圧異常，起立性低血圧，狭心症，徐脈																																													
消化器		悪心，下痢	便秘，嘔吐，食欲不振	腹痛，食欲亢進，胃炎，口内炎，歯肉痛，舌障害，口唇炎，消化不良，びらん性胃炎，胃腸炎，腸炎，十二指腸炎，口唇腫脹，歯周病，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，膵炎																																													
血液			血小板減少，白血球増多	ヘモグロビン低下，ヘモグロビン上昇，好中球減少，好中球増多，赤血球減少，赤血球増多，リンパ球減少，リンパ球増多，ヘマトクリット値低下，ヘマトクリット値上昇，単球減少，単球増多，好酸球減少，好酸球増多，好塩基球減少，好塩基球増多，血小板増多，貧血，白血球減少																																													
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン増加	卵巣障害	プロラクチン低下，プロラクチン上昇，月経異常																																													
肝臓			ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇，γ-GTP上昇，LDH上昇，LDH低下，Al-P上昇，Al-P低下，総ビリルビン上昇，総ビリルビン低下，脂肪肝，肝炎，黄疸																																													
腎臓			ケトン尿，尿糖	蛋白尿，尿沈渣異常，BUN上昇，BUN低下，クレアチニン上昇，尿比重上昇，尿比重低下，尿ウロビリノー																																													

1.7 同種同効品一覧表

一般の名称		アリピプラゾール水和物			
					ゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、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、頻尿、膀胱炎、血尿、多尿、尿閉、尿失禁
	過敏症			発疹	湿疹、そう痒症、薬物過敏症、紅斑、光線過敏性反応、酒さ、血管浮腫、蕁麻疹
	皮膚			皮膚炎	真菌感染、皮膚乾燥、ざ瘡、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害
	代謝異常		血中インスリン増加、高血糖	高尿酸血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、CK(CPK)上昇、HDL-コレステロール低下	口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、高脂血症、リン脂質低下、多飲症、CK(CPK)低下、水中毒、トリグリセライド低下、血中ブドウ糖変動
	呼吸器				鼻炎、気管支痙攣、気管支炎、咽喉頭症状、咽頭炎、しゃっくり、鼻乾燥、嚥下性肺炎
	眼				霧視、視力障害、調節障害、羞明、眼乾燥、眼の異常感、眼痛、眼のチカチカ
	注射部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹		注射部位そう痒感、注射部位不快感	
	その他	体重増加	疲労、体重減少	筋痙攣、末梢性浮腫、カリウム低下、顎痛、性器出血、乳頭痛、熱感、死亡、転倒、関節脱臼、歯牙破折	倦怠感、発熱、脱力感、胸痛、悪寒、気分不良、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、低体温、疼痛、多汗、寝汗、脱毛、肩こり、四肢痛、筋痛、筋攣縮、四肢不快感、背部痛、関節痛、頸部痛、ほてり、末梢冷感、乳腺炎、膿瘍、外陰腫乾燥、流産、味覚異常、灼熱感、睡眠時驚愕、歯ざしり、無オルガズム症、耳鳴、鼻出血、挫傷、総蛋白上昇、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム上昇、ナトリウム低下、クロール上昇、クロール低下、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、カリウム上昇、握力低下

*：国際共同実薬対照二重盲検試験以外の国内外臨床試験又は経口アリピプラゾール製剤において認められた副作用は頻度不明とした。

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、経口アリピプラゾール製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。〔経口アリピプラゾール製剤においてヒトで乳汁移行が認められている。〕

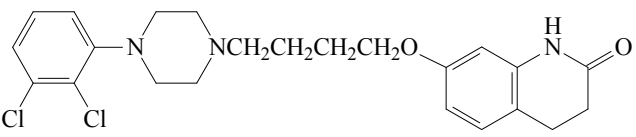
7. 小児等への投与

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール水和物										
	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：	経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告において，最高 1,260 mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠，傾眠，血圧上昇，頻脈，嘔吐等の症状が報告されている。また最高 195 mg 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。本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に 2 倍量（800 mg）まで成人に本剤を過量投与された報告があるが，経口剤と比較して特記すべき症状は報告されていない。										
処置：	特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に投与した場合は，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。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											
# エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg，エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg											
(1) 調整時	1) 本剤の使用にあたっては，〔取扱い方法〕を熟読すること。 2) 添付の懸濁用液（日局注射用水）で懸濁すること。 300 mg パイアルは懸濁用液 1.5 mL，400 mg パイアルは懸濁用液 1.9 mL で懸濁すること。 3) 用時調製し，懸濁液が均質になるように 30 秒間激しく振とうし，懸濁させること。 4) 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は，パイアル内において室温で保存し，4 時間以内に投与すること。ただし，その場合は投与前に 60 秒間激しく振とうし，再懸濁させること。										
(2) 投与時	1) 注射針は 22G（黒），1½インチ（38 mm）を用いること。 2) 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。 ①注射部位は，臀部の左右外側上部とし，三角筋等の他の筋には投与しないこと。 ②注射部位は毎回左右交互とし，同一部位への反復注射は行わないこと。 ③パイアル内の懸濁後の薬剤は投与量に応じて下表に従い注射容量を採取し直ちに全量投与すること。 また，パイアルからの採取は 1 回のみとし，残液は廃棄すること。										
	<table><tr><td>投与量</td><td>160 mg</td><td>200 mg</td><td>300 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>注射容量</td><td>0.8 mL</td><td>1.0 mL</td><td>1.5 mL</td><td>2.0 mL</td></tr></table> ④注射部位に疼痛，硬結等をみることがある。 ⑤注射部位をもまないように患者に指示すること。	投与量	160 mg	200 mg	300 mg	400 mg	注射容量	0.8 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL
投与量	160 mg	200 mg	300 mg	400 mg							
注射容量	0.8 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL							
## エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ，エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ											
(1) 調整時	1) 本剤の使用にあたっては，〔取扱い方法〕を熟読すること。 2) 用時調製し，懸濁液が均質になるように 20 秒間激しく振とうし，懸濁させること。 3) 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は，室温で保存し，2 時間以内に投与すること。ただし，その場合は投与前に 20 秒間激しく振とうし，再懸濁させること。										
(2) 投与時	1) 注射針は 22G（黒），1½インチ（38 mm）を用いること。 2) 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。 ①注射部位は，臀部の左右外側上部とし，三角筋等の他の筋には投与しないこと。 ②注射部位は毎回左右交互とし，同一部位への反復注射は行わないこと。 ③懸濁後の薬剤は，1 回で全量を投与すること。 ④注射部位に疼痛，硬結等をみることがある。 ⑤注射部位をもまないように患者に指示すること。										
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)	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，経口アリピプラゾール製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，経口アリピプラゾール製剤の 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。										
(3)	げっ歯類（マウス，ラット）の経口投与によるがん原性試験において，乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上，雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において，60 mg/kg/日（経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）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。										
(4)	サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣（泥状，胆砂，胆石）が 4 週間～52 週間試験の 25mg/kg/日以上用量で，肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が 39 週間試験の 50 mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお，これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1 日目 15 mg/日投与，その後 6 日間 30 mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の 5.6%以下であり，また，ヒト胆汁中における溶解度の 5.4%以下であった。										

一般的名称	アリピプラゾール水和物
添付文書の 作成年月	2015 年 2 月
備考	# : パイアル製剤のみの記載 ## : シリンジ製剤のみの記載

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール			
販売名	# 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，エビリファイ散 1% ## エビリファイ内用液 0.1% ###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			
会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社			
承認年月日	# エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%：2006 年 1 月 23 日 エビリファイ錠 12 mg：2007 年 4 月 2 日 ## エビリファイ内用液 0.1%：2009 年 1 月 6 日 ###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： ：2012 年 1 月 18 日			
再審査・再評価	再審査期間			
		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）
	エビリファイ錠 3 mg・6 mg	2006 年 1 月 23 日～ 2016 年 1 月 22 日	統合失調症の残余期間	2013 年 6 月 14 日～ 2017 年 6 月 13 日
	エビリファイ錠 12 mg	残余期間 (2007 年 4 月 2 日～ 2016 年 1 月 22 日)		
	エビリファイ散 1%	2006 年 1 月 23 日～ 2016 年 1 月 22 日		
	エビリファイ内用液 0.1%	残余期間 (2009 年 1 月 6 日～ 2016 年 1 月 22 日)		
	エビリファイ OD 錠 3 mg・6 mg・12 mg	残余期間 (2012 年 1 月 18 日～ 2016 年 1 月 22 日)		
	エビリファイ OD 錠 24 mg			
			—	
規制区分	劇薬，処方せん医薬品			
化学構造式				
剤型・含量	# 錠剤 錠 3mg：1 錠中アリピプラゾール 3mg，錠 6mg：1 錠中アリピプラゾール 6mg 錠 12mg：1 錠中アリピプラゾール 12mg # 散剤 散 1%：1g 中アリピプラゾール 10mg ## 液剤 内用液 0.1%：1mL 中アリピプラゾール 1mg ### 口腔内崩壊錠 錠 3mg：1 錠中アリピプラゾール 3mg，錠 6mg：1 錠中アリピプラゾール 6mg， 錠 12mg：1 錠中アリピプラゾール 12mg，錠 24mg：1 錠中アリピプラゾール 24mg			
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	●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			

一般的名称	アリピプラゾール
使用上の注意	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） 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に指導すること。 ・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。 #### 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。
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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「1. 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	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. パルピツール酸誘導体・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
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）

一般的名称	アリピプラゾール																																			
	(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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、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。 (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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、血圧低下を起こすおそれがある。</td><td>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></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等</td><td>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。</td><td>ともに中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>降圧剤</td><td>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。</td><td>ともに降圧作用を有する。</td></tr><tr><td>抗コリン作用を有する薬剤</td><td>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。</td><td>ともに抗コリン作用を有する。</td></tr><tr><td>ドパミン作動薬 レボドパ製剤</td><td>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。</td><td>本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。</td></tr><tr><td>アルコール（飲酒）</td><td>相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。</td><td>ともに中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等</td><td>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。</td><td>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）</td></tr><tr><td>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</td><td>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。</td><td>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）</td></tr><tr><td>肝代謝酵素（特に CYP3A4）誘導作用を有する薬剤</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血</td></tr></table>			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、血圧低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	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	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
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、血圧低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																																		
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	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																																		

1.7 同種同効品一覧表

一般の名称		アリピプラゾール												
		カルバマゼピン等		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） 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、口周囲等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。 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、本剤投与中は口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。（「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 <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類／頻度</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>精神神経系</td><td>不眠、神経過敏、不安、傾眠</td><td>めまい、頭痛、うつ病、幻覚</td><td>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</td><td>記憶障害、びくびく感</td></tr> </tbody> </table>					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	記憶障害、びくびく感
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	記憶障害、びくびく感										

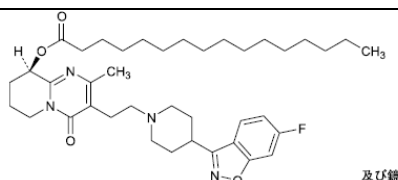
一般的名称		アリピプラゾール			
				語, 知覚減退, 注意力障害, もやもや感, 末端神経障害, 持続勃起, 射精障害, 勃起不全, 失神, 感情不安定, 錯乱, 神経症, 妄想, 譫妄, 躁病反応, 精神症状, 双極性障害, 認知症, 健忘, 嗜眠, 睡眠障害, 鎮静, 舌麻痺, 気力低下, 激越 (不安, 焦燥, 興奮), パニック反応, 片頭痛, 顔面痙攣	
錐体外路症状	アカシジア, 振戦	寡動, 歩行異常, ジストニア (筋緊張異常), ジスキネジア, 構音障害, 筋強剛, 流涎	嚥下障害, からだのこわばり, 筋緊張, 口のもつれ, 眼瞼下垂, パーキンソン症候群, 眼球挙上, 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	膵炎	
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, 好酸球增多, 単球減少, 単球增多, リンパ球減少, リンパ球增多, ヘモグロビン低下, ヘマトクリット値低下	貧血, 赤血球增多, 好塩基球減少, 好塩基球增多, 好酸球增多, 単球減少, 血小板減少, 血小板增多, ヘモグロビン上昇, ヘマトクリット値上昇		
内分泌		プロラクチン低下, 月経異常	プロラクチン上昇		
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	
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, コレステロール上昇, コレステロール低下, HDL-コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, リン脂質低下	多飲症, 高血糖, 水中毒, 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, 末端冷感, 性器出血, 流産, 胸痛, 膿瘍, 歯ざしり, 睡眠時驚愕, 鼻出	脱毛, 低体温, 疼痛, 無オルガズム症	

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール				
				血、末端性浮腫、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	
*：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。〕 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。〕 ### (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）、トリクロリールシロップ（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מיד）、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。 #### 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) 吸湿性であるため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。 (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、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					

一般的名称	アリピプラゾール
	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。 (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。
添付文書の作成年月	2013 年 6 月
備考	本薬の無水物 (アリピプラゾール) を有効成分として有する経口剤 # : エビリファイ錠, エビリファイ散のみの記載 ## : エビリファイ内用液のみの記載 ### : エビリファイ OD 錠のみの記載

表 1.7-3 同種同効品一覧表

一般の名称	パリペリドンパルミチン酸エステル				
販売名	ゼブリオン水懸筋注 25 mg シリンジ, ゼブリオン水懸筋注 50 mg シリンジ, ゼブリオン水懸筋注 75 mg シリンジ, ゼブリオン水懸筋注 100 mg シリンジ, ゼブリオン水懸筋注 150 mg シリンジ,				
会社名	製造販売元: ヤンセンファーマ株式会社				
承認年月日	2013 年 9 月 20 日				
再審査・再評価	再審査期間: 2013 年 9 月 20 日～2021 年 9 月 19 日				
規制区分	劇薬, 処方せん医薬品				
化学構造式	 及び鏡像異性体				
剤型・含量	水懸筋注用 25 mg シリンジ: 1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル (パリペリドンとして) 39 mg (25 mg) 含有, 水懸筋注用 50 mg シリンジ: 1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル (パリペリドンとして) 78 mg (50 mg) 含有, 水懸筋注用 75 mg シリンジ: 1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル (パリペリドンとして) 117 mg (75 mg) 含有, 水懸筋注用 100 mg シリンジ: 1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル (パリペリドンとして) 156 mg (100 mg) 含有, 水懸筋注用 150 mg シリンジ: 1 シリンジ中パリペリドンパルミチン酸エステル (パリペリドンとして) 234 mg (150 mg) 含有				
効能・効果	統合失調症				
用法・用量	通常, 成人にはパリペリドンとして初回 150 mg, 1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回, パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお, 患者の症状及び忍容性に応じて, パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが, 増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。				
用法・用量に関連する使用上の注意	1) 本剤は三角筋又は臀部筋内のみに投与し, 静脈内には絶対に投与しないこと。 2) 過去にパリペリドン又はリスペリドンでの治療経験がない場合には, まず, 一定期間経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を投与し, 治療反応性及び忍容性があることを確認した後, 経口パリペリドン又は経口リスペリドン製剤を併用せずに本剤の投与を開始すること。 3) 本剤投与の際には, 以下の表に従った注射針を用いること。[適切な血中濃度が得られないおそれがある。] <table border="1"> <tr> <td>三角筋内へ投与時</td><td>体重 90 kg 未満の場合: 23 G, 針の長さ 1 インチ (25 mm) 体重 90 kg 以上の場合: 22 G, 針の長さ 1½ インチ (38 mm)</td></tr> <tr> <td>臀部筋内へ投与時</td><td>22 G, 針の長さ 1½ インチ (38 mm)</td></tr> </table> 4) 軽度腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス 50 mL/分以上 80 mL/分未満) には, パリペリドンとして初回 100 mg, 1 週後に 2 回目 75 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回, パリペリドンとして 50 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお, 患者の症状及び忍容性に応じて, パリペリドンとして 25 mg から 100 mg の範囲で適宜増減するが, 増量は 1 回あたりパリペリドンとして 25 mg を超えないこと。[本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある (「慎重投与」, 「薬物動態」の項参照)。] 5) 症状の急激な悪化等により経口抗精神病薬等を併用する場合は, 漫然と併用しないこと。 6) 他の持効性注射剤から本剤に切り替える場合は, 薬剤の薬物動態を考慮して投与時期, 投与量に十分注意し, 患者の症状を十分に観察すること。 本剤及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンであり, リスペリドン持効性懸濁注射液から本剤への切替えにあたっては, 過量投与にならないよう, 用法・用量に注意すること。 以下の投与方法で, リスペリドン持効性懸濁注射液投与時の定常状態と同程度の血漿中有効成分濃度が得られることが推定されている (「薬物動態」の項参照)。 ・リスペリドン持効性懸濁注射液 25mg を 2 週間隔で投与している患者には, 最終投与の 2 週間後から本剤 50mg を 4 週間隔で投与する。 ・リスペリドン持効性懸濁注射液 50mg を 2 週間隔で投与している患者には, 最終投与の 2 週間後から本剤 100mg を 4 週間隔で投与する。 7) 本剤を用法・用量どおりに投与できず投与間隔が空いた場合には, 再開にあたり, 本剤の薬物動態を考慮して投与時期, 投与量に十分注意し, 患者の症状を十分に観察すること (「薬物動態」の項参照)。 8) 本剤は持効性製剤であることから, 投与中止後も患者の症状を慎重に観察し, 副作用等の発現に十分に注意すること。 (「薬物動態」の項参照)。	三角筋内へ投与時	体重 90 kg 未満の場合: 23 G, 針の長さ 1 インチ (25 mm) 体重 90 kg 以上の場合: 22 G, 針の長さ 1½ インチ (38 mm)	臀部筋内へ投与時	22 G, 針の長さ 1½ インチ (38 mm)
三角筋内へ投与時	体重 90 kg 未満の場合: 23 G, 針の長さ 1 インチ (25 mm) 体重 90 kg 以上の場合: 22 G, 針の長さ 1½ インチ (38 mm)				
臀部筋内へ投与時	22 G, 針の長さ 1½ インチ (38 mm)				
警告					
禁忌	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ことがある。] 3) アドレナリン, クロザピンを投与中の患者 [「相互作用」の項参照]				

一般的名称	パリペリドンバルミチン酸エステル											
	4) 本剤の成分、パリペリドン及びリスペリドンに対し過敏症の既往歴のある患者 5) 中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分未満）〔本剤の排泄が遅延し血中濃度が上昇するおそれがある（「薬物動態」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) 心・血管系疾患、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ことがある。〕 2) 不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与により QT が延長する可能性がある。〕 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また、錐体外路症状の悪化に加えて、錯乱、意識レベルの低下、転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。〕 4) 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おそれがある。〕 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕 7) 軽度の腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕 9) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照〕 10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕 11) 薬物過敏症の患者 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕											
	2. 重要な基本的注意 1) 持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤である。そのため、本剤は、 急激な精神興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと 。また、一度投与すると 直ちに薬物を体外に排除する方法がない ため、本剤を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、 副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等 について十分留意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」、「過量投与」の項参照〕 2) 増量が必要な場合には、本剤が持効性製剤であることを考慮して、患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。 3) 投与初期、再投与時、増量時にα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることがあるので、低血圧があらわれた場合は減量等、適切な処置を行うこと。 4) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 5) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 6) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるい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。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 7) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕 8) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 7) 及び 8) の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、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、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 9) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕											
	3. 相互作用 1) 併用禁忌（併用しないこと）											
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td><td>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><tr><td>クロザピン クロザリル</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</td></tr></table>			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、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。
	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、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。									
	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。									
	2) 併用注意（併用に注意すること）											
	<table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）</td><td>相互に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。</td><td>本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。</td></tr></table>			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等）	相互に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。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。			
	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等）	相互に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。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。										

1.7 同種同効品一覧表

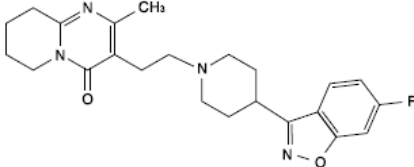
一般的名称		パリペリドンバルミチン酸エステル			
		与すること。			
	ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。		本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	
	降圧薬	降圧作用が増強することがある。		本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	
	アルコール	相互に作用を増強することがある。		アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	
	カルバマゼピン	本剤の血中濃度が低下することがある。		本剤の排泄，代謝を促進し，吸収を低下させる可能性がある。	
4. 副作用					
承認時までの国内探索的試験，国際共同二重盲検比較試験及び国内長期投与試験における安全性評価対象例 492 例（日本人 410 例を含む）中 353 例（71.7%）に副作用が認められた。その主なものは，高プロラクチン血症 136 例（27.6%），注射部位疼痛 72 例（14.6%），注射部位硬結 52 例（10.6%），不眠症 32 例（6.5%），精神症状 31 例（6.3%），アカシジア 27 例（5.5%）であった。					
1) 重大な副作用					
(1) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明） ^{注 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，それに引き続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の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（頻度不明） ^{注 1)} ：長期投与により，口周部等の不随意運動があらわれ，投与中止後も持続することがある。					
(3) 麻痺性イレウス（頻度不明） ^{注 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）を来し，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，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお，本剤は動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから，悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。					
(4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）（頻度不明） ^{注 1)} ：低ナトリウム血症，低浸透圧血症，尿中ナトリウム排泄量の増加，高張尿，痙攣，意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）があらわれることがある。					
(5) 肝機能障害（1.8%），黄疸（頻度不明） ^{注 1)} ：AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害，黄疸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。					
(6) 横紋筋融解症（頻度不明） ^{注 1)} ：筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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し，適切な処置を行うこと。また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。					
(7) 不整脈：不整脈（0.2%），心房細動（0.2%），心室性期外収縮（0.6%）等があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。					
(8) 脳血管障害（頻度不明） ^{注 1)} ：脳血管障害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) 高血糖（0.4%），糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡（頻度不明） ^{注 1)} ：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡に至ることがあるので，本剤投与中は，口渇，多飲，多尿，頻尿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，投与を中止し，インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。 〔「慎重投与」，「重要な基本的注意」の項参照〕					
(10) 低血糖（頻度不明） ^{注 1)} ：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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕					
(11) 無顆粒球症，白血球減少（頻度不明） ^{注 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。					
(12) 肺塞栓症，深部静脈血栓症（頻度不明） ^{注 1)} ：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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕					
(13) 持続勃起症（頻度不明） ^{注 1)} ：α 交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので，このような場合には適切な処置を行うこと。					
2) その他の副作用					
		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注 1)}
	感染症及び寄生虫症			鼻咽頭炎	気道感染，肺炎，咽頭炎，鼻炎，腔感染，皮膚真菌感染，白癬感染
	良性，悪性及び詳細不明の新生物			脂肪腫	
	血液及びリンパ系障害		白血球数増加	好酸球数増加，ヘモグロビン減少	貧血，ヘマトクリット減少，脾腫，血小板数増加，好塩基球数増加，血中鉄減

一般的名称	パリペリドンバルミチン酸エステル				
					少, 好中球百分率増加, 好酸球百分率増加, リンパ球数増加
免疫系障害				過敏症	アナフィラキシー反応 ^(注2) , 季節性アレルギー
内分泌障害	高プロラクチン血症				
代謝及び栄養障害		食欲減退, トリグリセリド増加	多飲症, 高脂血症, 糖尿病, 食欲亢進, 血中ブドウ糖増加, 血中コレステロール増加		低ナトリウム血症, 食欲不振, 過食, 電解質失調, 高コレステロール血症, 低蛋白血症, 総蛋白減少, 血中電解質異常, 血中インスリン増加, インスリン C ペプチド増加
精神障害	不眠症, 精神症状	不安, 統合失調症の悪化	攻撃性, 幻聴, 妄想, 自殺念慮, 激越, 自殺既遂, 抑うつ気分, 幻覚, 初期不眠症, 被害妄想, 落ち着きのなさ, 身体妄想		悪夢, 睡眠障害, リビドー減退, セルフケア障害, 自傷行動, 自殺企図
神経系障害	アカシジア	錐体外路障害, 振戦, 頭痛, ジストニー	痙攣, パーキンソニズム, 傾眠, 浮動性めまい, 体位性めまい, ジスキネジア, 感覚鈍麻, 鎮静, 運動緩慢, 構語障害, 構音障害, 頭部動揺		失神, パーキンソン歩行, てんかん, 健忘, 精神的機能障害, 末梢性ニューロパシー, 筋緊張亢進, 大発作痙攣, 嗜眠, 運動過多, 後弓反張, 会話障害 (舌の麻痺等)
眼障害			眼球回転運動, 霧視		結膜炎, 注視麻痺, 眼部不快感, 眼精疲労
耳及び迷路障害			回転性めまい		耳痛, 耳鳴, 耳管障害
心臓障害			徐脈, 上室性期外収縮, 右脚ブロック, 動悸, 洞性頻脈, 心電図 QT 延長		洞性徐脈, 頻脈, 洞性不整脈, 房室ブロック, 心電図異常, 左脚ブロック, 心電図 QT 補正間隔延長, 心拍数増加
血管障害			起立性低血圧, 高血圧		低血圧, 虚血
呼吸器, 胸郭及び縦隔障害			誤嚥, 咳嗽, 咽喉頭疼痛		鼻閉, 鼻出血, 誤嚥性肺炎, 間質性肺疾患
胃腸障害		便秘, 悪心, 下痢, 流涎過多	嘔吐, 嚥下障害, 腹部不快感, 上腹部痛, 口内乾燥, 腹痛, 胃炎, 歯肉炎, 歯痛		鼓腸, 舌腫脹, 口唇炎, 胃不快感, 下腹部痛, 逆流性食道炎, 胃腸障害, 胃潰瘍, 痔核, 腸管虚血, 齦歯, 口内炎, 舌痛
肝胆道系障害		ALT (GPT) 増加, γ -GTP 増加	血中ビリルビン増加, Al-P 増加, AST (GOT) 増加, 肝機能検査異常, LDH 増加		脂肪肝
皮膚及び皮下組織障害			発疹, そう痒症, 湿疹, ざ瘡, 紅色汗疹		皮膚乾燥, 脂漏性皮膚炎, 血管浮腫, 皮膚炎, 顔面感覚鈍麻, 皮膚剥脱, 寝汗, 逆むけ, 全身性蕁麻疹
筋骨格系及び結合組織障害			筋固縮, 筋骨格痛, 四肢痛, 背部痛, 頸部痛, 筋骨格硬直		関節痛, 筋痙攣, 関節周囲炎, 椎間板突出, 筋痛, 筋拘縮, 斜頸
腎及び尿路障害		尿潜血	排尿困難, 神経因性膀胱, 頻尿, 尿失禁, 尿閉, 蛋白尿		
生殖系及び乳房障害			不規則月経, 無月経, 乳汁漏出症, 月経困難症, 射精障害, 性機能不全, 勃起不全		女性化乳房, 乳房分泌, 乳房痛, 前立腺炎
全身障害及び投与局所様態	注射部位疼痛, 注射部位硬結	注射部位腫脹, 注射部位紅斑, 注射部位熱感	注射部位そう痒感, 倦怠感, 疲労, 注射部位炎症, 発熱, 胸部不快感, 注射部位血腫, 浮腫		口渇, 無力症, 体温低下, 体温上昇, 薬剤離脱症候群, 低体温, 易刺激性, 不快感, 末梢性浮腫
臨床検査		体重増加, 体重減少	CK (CPK) 増加, 血圧低下, 血圧上昇, 尿糖陽性,		血中尿酸増加, 血中尿素減少, 血中クレアチニン増

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	パリペリドンバルミチン酸エステル				
				グリコヘモグロビン増加	加, 尿中ウロビリルン陽性
	傷害, 中毒及び処置合併症				転倒
	注 1) 本剤の国内臨床試験では認められなかったが, 外国臨床試験又は市販後において認められた副作用, 並びにパリペリドン徐放錠で認められ, 国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。 注 2) 海外市販後において, 過去に経口パリペリドン又は経ロリスペリドンで忍容性が確認された患者に本剤を投与した後に, アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。				
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下している可能性があることから, 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「薬物動態」の項参照] 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。] 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: 過量投与により起こる可能性がある徴候, 症状は, 本剤の作用が過剰に発現したものであり, 傾眠, 鎮静, 頻脈, 低血圧, QT 延長, 錐体外路症状等である。また, 経口パリペリドンの過量投与でトルサード・ド・ポアン, 心室細動の報告もある。 処置: 特別な解毒剤はないので, 症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて, 気道を確保し, 酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては, 本剤が持効性製剤であることを考慮し, 患者が回復するまで十分観察すること。 9. 適用上の注意 投与時 (1) 本剤の使用にあたっては, 取扱い方法を熟読すること。 (2) 他の注射液と混合又は希釈して使用しないこと。投与直前に十分振盪し, 確実に懸濁させること。 (3) 三角筋又は臀部筋内のみに投与すること。他の筋肉内, 静脈内, 皮下に投与しないこと。 (4) 注射部位は毎回左右交互とし, 同一部位への反復注射は行わないこと。 (5) 選択した三角筋又は臀部筋内に深く垂直に刺入し, シリンジ内の全量をゆっくり投与すること。 (6) 注射部位をもまないように患者に指示すること。 (7) 注射部位に疼痛, 硬結をみることがある。 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) 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, 類薬の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。なお, 本剤との関連性については検討されておらず, 明確ではない。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。 3) α_1 アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において, 白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に, 眼合併症を生じる可能性があるため, 術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 4) 動物試験(イヌ)で制吐作用を有することが報告されていることから, 他の薬剤に基づく中毒, 腸閉塞, 脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。 5) 本剤を 10, 30 及び 60 mg/kg/月で 1 ヶ月に 1 回, ラットに 24 ヶ月間筋肉内投与したがん原性試験において, 雌では 10 mg/kg/月以上で, 雄では 30 mg/kg/月以上で乳腺腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。また, パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり, リスペリドンを 0.63, 2.5 及び 10 mg/kg/日でマウスに 18 ヶ月間, ラットに 25 ヶ月間経口投与したがん原性試験において, 0.63 mg/kg/日以上で乳腺腫瘍(マウス, ラット), 2.5 mg/kg/日以上で下垂体腫瘍(マウス)及び膵臓内分泌部腫瘍(ラット)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの所見は, プロラクチンに関連した変化として, げっ歯類ではよく知られている。				
添付文書の作成年月	2014 年 4 月改訂				
備考	同一の効能・効果及び持続性注射剤を有する抗精神病薬				

表 1.7-4 同種同効品一覧表

一般的名称	リスベリドン
販売名	リスパダールコンスタ筋注用 25 mg, リスパダールコンスタ筋注用 37.5 mg, リスパダールコンスタ筋注用 50 mg
会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	2009 年 4 月 22 日
再審査・再評価	再審査期間：2009 年 4 月 22 日～2015 年 4 月 21 日
規制区分	劇薬，処方せん医薬品
化学構造式	
剤型・含量	筋注用 25 mg：1 バイアル中リスベリドン 25 mg 含有， 筋注用 37.5 mg：1 バイアル中リスベリドン 37.5 mg 含有， 筋注用 50 mg：1 バイアル中リスベリドン 50 mg 含有
効能・効果	統合失調症
用法・用量	通常，成人にはリスベリドンとして 1 回 25 mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。なお，初回量は 25 mg とし，その後，症状により適宜増減するが，1 回量は 50 mg を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	1) 本剤は臀部筋肉内のみに投与し，静脈内には絶対に投与しないこと。〔静脈内に投与された場合，肺等の臓器に微小血栓を誘発するおそれがある。〕 2) 本剤は，投与 3 週間後より血中濃度が上昇するため，臨床効果は投与 3 週間後以降にあらわれると考えられることから，初回投与後 3 週間は経口抗精神病薬を併用するなど適切な治療を行うこと。また，増量後 3 週間についても必要に応じて経口抗精神病薬の併用を考慮すること。 なお，増量が必要な場合は，少なくとも同一用量で 4 週間以上投与した後に，原則として 12.5 mg ずつ，患者の症状を十分観察しながら慎重に増量すること。 3) 本剤は，投与中止後も 4～6 週間は血中濃度が治療域に維持され，消失するまで約 8 週間かかるため，投与中止後も一定期間は患者の症状を慎重に観察し，副作用等の発現に十分に注意すること。〔「薬物動態」の項参照〕 4) 炎症部位への投与は行わないこと。また，本剤による治療中に発熱した場合には，患者の状態を十分観察すること。〔リスベリドンマイクロスフェアからの放出が増加し，血中薬物濃度が増加するおそれがある。〕
警告	
禁忌	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ことがある。〕 3) アドレナリン，クロザピンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 4) 本剤の成分及びバリベリドンに対し過敏症の既往歴のある患者
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) 心・血管系疾患，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ことがある。〕 2) 不整脈の既往歴のある患者，先天性 QT 延長症候群の患者又は QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者〔本剤の投与により QT が延長する可能性がある。〕 3) パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者〔悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすくなる。また，錐体外路症状の悪化に加えて，錯乱，意識レベルの低下，転倒を伴う体位不安定等の症状が発現するおそれがある。〕 4) 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おそれがある。〕 5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 6) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 7) 腎障害のある患者〔本剤の半減期の延長及び AUC が増大することがある（「重要な基本的注意」，「薬物動態」の項参照）。〕 8) 糖尿病又はその既往歴のある患者，あるいは糖尿病の家族歴，高血糖，肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。〕 9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 10) 小児〔「小児等への投与」の項参照〕 11) 薬物過敏症の患者 12) 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者〔悪性症候群が起こりやすい。〕 2. 重要な基本的注意 1) 本剤は持効性製剤であり，直ちに薬物を体外に排除する方法がないため，本剤を投与する場合は，予めその必要性について十分に検討し，副作用の予防，副作用発現時の処置，過量投与等について十分留意すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」，「副作用」，「過量投与」の項参照〕 2) 過去にリスベリドンでの治療経験がない場合には，まず，経口リスベリドン製剤を投与し，忍容性があることを確認した後，本剤を投与すること。 3) 肝障害若しくは腎障害のある患者へ投与する場合には，本剤を投与する前に，少なくとも 1 日 2 mg までの経口リスベリドン製剤により忍容性があることを確認した上で，本剤を投与すること。

一般的名称	リスベリドン																															
4) 本剤投与後の血中濃度は個体間変動が大きく、原因が特定されていない本剤の放出プロファイルから予測できない血中濃度推移を示す症例が認められたとの報告があるため、特に本剤の投与初期及び増量時には、患者の症状を十分観察すること。〔「薬物動態」の項参照〕 5) リスベリドンではα交感神経遮断作用に基づく起立性低血圧があらわれることが知られているので、本剤投与にて低血圧があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 6) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。 7) 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるため観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 8) 本剤の投与により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、特に糖尿病又はその既往歴あるい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。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 9) 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。〔「重大な副作用」の項参照〕 10) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記 8) 及び 9) の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿等）、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、医師の診察を受けるよう指導すること。〔「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照〕 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。〔「重大な副作用」の項参照〕 3. 相互作用 本剤は主として肝代謝酵素 CYP2D6 で代謝される。また、一部 CYP3A4 の関与も示唆される。 1) 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、重篤な血圧降下を起こすことがある。</td><td>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><tr><td>クロザピン クロザリル</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</td></tr></table> 2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）</td><td>相互に作用を増強するので、減量するなど慎重に投与すること。</td><td>本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。</td></tr><tr><td>ドパミン作動薬</td><td>相互に作用を減弱することがある。</td><td>本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。</td></tr><tr><td>降圧薬</td><td>降圧作用が増強することがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。</td></tr><tr><td>アルコール</td><td>相互に作用を増強することがある。</td><td>アルコールは中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）</td><td>本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。</td><td>これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。</td></tr><tr><td>肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）</td><td>本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。</td><td>これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。</td></tr></table> 4. 副作用 承認時までに国内で実施した本剤の臨床試験（本剤 25～50 mg を 2 週間隔で反復投与）での安全性評価対象例 175 例において、副作用（臨床検査値異常を含む）は 142 例（81.1%）に認められた。その主なものは、血中プロラクチン増加（33.1%）、不眠症（22.9%）、体重増加（13.1%）、注射部位疼痛（10.9%）、精神症状（9.7%）、ALT（GPT）増加（8.0%）、便秘（7.4%）、トリグリセリド増加（7.4%）、γ-GTP 増加（5.7%）、アカシジア（5.1%）及びCK（CPK）増加（5.1%）であった。 1) 重大な副作用 (1) 悪性症候群（Syndrome malin）（頻度不明）^{注 1)}：無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧			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、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。	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等）	相互に作用を増強するので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。	ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。	降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。	アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。	CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。	肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。
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、重篤な血圧降下を起こすことがある。	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。																														
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。																														
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等）	相互に作用を増強するので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。																														
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから、ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。																														
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。																														
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。																														
CYP2D6 を阻害する薬剤（パロキセチン等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。																														
肝代謝酵素誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン、フェノバルビタール）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が低下することがある。	これらの薬剤の薬物代謝酵素誘導により、本剤の代謝が促進されることによる。																														

一般的名称	リスベリドン																																
	の変動、発汗等が発現し、それに引き続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の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 (0.6%)：長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれ、投与中止後も持続することがある。 (3) 麻痺性イレウス (頻度不明) ^{注 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) を来し、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、本剤は動物実験 (イヌ) で制吐作用を有することから、悪心・嘔吐を不顕性化する可能性があるので注意すること。 (4) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) (頻度不明) ^{注 1)}：低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることがある。 (5) 肝機能異常、黄疸 (頻度不明) ^{注 1)}：AST (GOT) , ALT (GPT) , γ-GTP の上昇等を伴う肝機能異常、黄疸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。 (6) 横紋筋融解症 (頻度不明) ^{注 1)}：筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症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し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 (7) 不整脈 (4.6%)：心房細動、心室性期外収縮等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (8) 脳血管障害 (頻度不明) ^{注 1)}：脳血管障害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) 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 (頻度不明) ^{注 1)}：高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿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、投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」、 「重要な基本的注意」の項参照〕 (10) 低血糖 (頻度不明) ^{注 1)}：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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (11) 無顆粒球症、白血球減少 (頻度不明) ^{注 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。 (12) 肺塞栓症、深部静脈血栓症 (頻度不明) ^{注 1)}：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。〔「重要な基本的注意」の項参照〕 (13) 持続勃起症 (頻度不明) ^{注 1)}：α交感神経遮断作用に基づく持続勃起症があらわれることがあるので、このような場合には適切な処置を行うこと。 注 1) 外国の臨床試験で報告がある。 注 2) 国内の経口リスベリドン製剤で報告がある。 2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>5%未満</th><th>頻度不明^{注 1)}</th></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>胃腸炎、鼻咽頭炎</td><td>気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎</td></tr><tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td></td><td></td><td>貧血、好中球減少症、血小板減少症</td></tr><tr><td>免疫系障害</td><td></td><td></td><td>アナフィラキシー反応^{注 2)}、過敏症</td></tr><tr><td>内分泌障害</td><td></td><td>高プロラクチン血症</td><td></td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>高尿酸血症、食欲亢進、多飲症、高脂血症</td><td>食欲不振、水中毒、食欲減退</td></tr><tr><td>精神障害</td><td>不眠症、精神症状</td><td>不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害</td><td>激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ症状、リビドー亢進、錯乱状態、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、徘徊</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>アカシジア</td><td>めまい、ふらつき、立ちくらみ、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、頭痛、しびれ感、末梢性ニューロパチー、パーキンソンズム、精神運動亢進、傾眠、振戦</td><td>無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭部不快感、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面状顔貌、弓なり緊張、錯感覚、鎮静、失神、意識レベルの低下、会話障害 (舌のもつれ等)、平衡障害、刺激無反応、運動障害、味覚異常、記憶障害</td></tr></table>		5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注 1)}	感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎	血液およびリンパ系障害			貧血、好中球減少症、血小板減少症	免疫系障害			アナフィラキシー反応 ^{注 2)} 、過敏症	内分泌障害		高プロラクチン血症		代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症、高脂血症	食欲不振、水中毒、食欲減退	精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ症状、リビドー亢進、錯乱状態、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、徘徊	神経系障害	アカシジア	めまい、ふらつき、立ちくらみ、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、頭痛、しびれ感、末梢性ニューロパチー、パーキンソンズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭部不快感、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面状顔貌、弓なり緊張、錯感覚、鎮静、失神、意識レベルの低下、会話障害 (舌のもつれ等)、平衡障害、刺激無反応、運動障害、味覚異常、記憶障害
	5%以上	5%未満	頻度不明 ^{注 1)}																														
感染症および寄生虫症		胃腸炎、鼻咽頭炎	気管支炎、膀胱炎、耳感染、感染、インフルエンザ、注射部位膿瘍、限局性感染、気道感染、咽頭炎、肺炎、鼻炎、副鼻腔炎、皮下組織膿瘍、尿路感染、ウイルス感染、注射部位蜂巣炎、蜂巣炎、扁桃炎、眼感染、中耳炎、爪真菌症、ダニ皮膚炎																														
血液およびリンパ系障害			貧血、好中球減少症、血小板減少症																														
免疫系障害			アナフィラキシー反応 ^{注 2)} 、過敏症																														
内分泌障害		高プロラクチン血症																															
代謝および栄養障害		高尿酸血症、食欲亢進、多飲症、高脂血症	食欲不振、水中毒、食欲減退																														
精神障害	不眠症、精神症状	不安、妄想、幻覚、被害妄想、睡眠障害	激越、うつ病、リビドー減退、躁病、神経過敏、自殺企図、緊張、抑うつ症状、リビドー亢進、錯乱状態、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢、徘徊																														
神経系障害	アカシジア	めまい、ふらつき、立ちくらみ、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、頭痛、しびれ感、末梢性ニューロパチー、パーキンソンズム、精神運動亢進、傾眠、振戦	無動、痙攣、協調運動異常、注意力障害、よだれ、構語障害、構音障害、頭部不快感、過眠症、運動低下、嗜眠、仮面状顔貌、弓なり緊張、錯感覚、鎮静、失神、意識レベルの低下、会話障害 (舌のもつれ等)、平衡障害、刺激無反応、運動障害、味覚異常、記憶障害																														

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称		リスベリドン		
				害、意識消失、てんかん
眼障害		眼脂		調節障害、結膜炎、眼球回転発作、網膜動脈閉塞、霧視、視力低下、眼瞼痙攣、眼充血、眼瞼縁痂皮、眼乾燥、流涙増加、羞明、緑内障、術中虹彩緊張低下症候群
耳および迷路障害				耳痛、回転性めまい、耳鳴
心臓障害		右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮		不整脈、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈、房室ブロック
血管障害		高血圧、起立性低血圧		低血圧、末梢循環不全、末梢冷感、潮紅
呼吸器、胸郭および縦隔障害				咳嗽、呼吸困難、鼻閉、鼻漏、副鼻腔うっ血、睡眠時無呼吸症候群、口腔咽頭痛、鼻出血、肺うっ血、喘鳴、嚥下性肺炎、発声障害、気道うっ血、ラ音、呼吸障害、過換気
胃腸障害	便秘	上腹部痛、嚥下障害、胃炎、悪心、流涎過多、胃不快感、嘔吐		腹部膨満、腹痛、下痢、口内乾燥、消化不良、腸閉塞、痔炎、歯痛、唾液欠乏、糞塊充塞、便失禁、口唇炎、舌腫脹
肝胆道系障害				肝機能異常
皮膚および皮下組織障害		ざ瘡、湿疹、多汗症、そう痒症、発疹、脂漏性皮膚炎		脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、過角化、紅斑、頭部粗糠疹、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱
筋骨格系および結合組織障害		背部痛、筋固縮、筋肉痛、四肢痛		関節痛、筋攣縮、筋力低下、筋骨格痛、頸部痛、姿勢異常、斜頸、筋骨格系胸痛、関節硬直、筋痙縮
腎および尿路障害				排尿困難、尿失禁、尿閉、頻尿
生殖系および乳房障害		無月経、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、月経障害		月経遅延、不規則月経、希発月経、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、陰分泌物異常、乳房腫大、乳房分泌
全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛	低体温、注射部位紅斑、注射部位硬結、易刺激性、倦怠感、浮腫、発熱、口渇、注射部位腫脹		無力症、胸部不快感、胸痛、顔面浮腫、疲労、歩行障害、インフルエンザ様疾患、注射部位膿瘍、注射部位血腫、注射部位壊死、注射部位反応、注射部位潰瘍、末梢性浮腫、疼痛、不発発、注射部位結節、硬結、気分不良、悪寒、薬剤離脱症候群
臨床検査	ALT（GPT）増加、CK（CPK）増加、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP増加、体重増加	AST（GOT）増加、血中クレアチニン増加、血中ブドウ糖増加、LDH 増加、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、好酸球数増加、グリコヘモグロビン増加、尿中血陽性、血小板数減少、白血球数増加、尿中蛋白陽性、Al-P 増加、ヘマトクリット減少		血圧低下、血中尿素増加、心電図異常、総蛋白減少、体重減少、白血球数減少、肝酵素上昇、尿糖陽性
傷害、中毒および処置合併症		転倒・転落、引っかかり傷		処置による疼痛

注 1) 本剤の国内臨床試験では認められなかったが、外国臨床試験又は市販後において認められた副作用、並びに経口リスベリドン製剤で認められ、国内でも発生が予測される副作用を頻度不明とした。

注 2) 海外市販後において、過去に経口リスベリドンで忍容性が確認された患者に本剤を投与した後に、アナフィラキシー反応を起こした症例が報告されている。

5. 高齢者への投与
本剤を高齢者に投与したときの血中濃度は非高齢者の範囲内であったが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいことから、患者の症状を十分観察し慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。〕
- 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。〔経口リスベリドン製剤においてヒトで乳汁

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	リスベリドン
	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： 一般に報告されている徴候、症状は、本剤の作用が過剰に発現したものであり、傾眠、鎮静、頻脈、低血圧、QT延長、錐体外路症状等である。 処置： 特別な解毒剤はないので、症状に対して一般的な対症療法を行うこと。必要に応じて、気道を確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。不整脈検出のための継続的な心・血管系のモニタリングを速やかに開始すること。処置に際しては、本剤が持効性製剤であることを考慮し、患者が回復するまで十分観察すること。 9. 適用上の注意 1) 調整方法 (1) 本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。 (2) 調製は付属の懸濁液調製器具（アダプター）を用い、薬剤及び専用懸濁用液を常温に戻してから行うこと。本剤を冷蔵庫から取り出した後は25℃以下で保管し、7日以内に調製を行うこと。 (3) 懸濁後は25℃以下で取り扱い、6時間以内に投与すること。なお、投与直前に激しく振盪し、再懸濁させること。 2) 投与方法 (1) 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。 (2) 筋肉内注射にあたっては、次の点に注意すること。 ①注射部位は、左右臀部の外側上部とし、他の筋には投与しないこと。 ②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。 ③懸濁後の薬剤は1回の投与でシリンジ内の全量を投与すること。 ④注射部位をもまないように患者に指示すること。 ⑤注射部位に疼痛、硬結をみることがある。 10. その他の注意 1) 国内臨床試験では、他の抗精神病薬持効性注射剤からの切り替えについての有効性及び安全性を裏付けるデータは得られていない。 2) 本剤による治療中、原因不明の突然死が報告されている。 3) 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、経口リスベリドン製剤を含む非定型抗精神病薬投与群（本剤は含まない）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。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。 4) 本剤を含むα_1アドレナリン拮抗作用のある薬剤を投与された患者において、白内障手術中に術中虹彩緊張低下症候群が報告されている。術中・術後に、眼合併症を生じる可能性があるため、術前に眼科医に本剤投与歴について伝えるよう指導すること。 5) リスベリドンは動物実験（イヌ）で制吐作用を有することから、他の薬剤に基づく中毒、腸閉塞、脳腫瘍等による嘔吐症状を不顕性化する可能性がある。 6) げっ歯類（ラット）に5及び40 mg/kg/回を2週間ごとに24ヵ月間筋肉内投与したががん原性試験において、40 mg/kgで膵島細胞腺腫、副腎褐色細胞腫、下垂体腺腫及び腎皮質尿管腺腫、5 mg/kg以上で乳腺腺癌の発生率の上昇が報告されている。また、40 mg/kgで骨形成異常がみられた。
添付文書の作成年月	2013年11月改訂
備考	同一の効能・効果及び持続性注射剤を有する抗精神病薬

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

第 1 部 (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 エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg, 同持続性水懸筋注用 400 mg	3
1.8.1.2 エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ, 同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ	10
1.8.2 効能・効果, 用法・用量及び使用上の注意の設定根拠	17
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	17
1.8.2.1.1 効能・効果（案）	17
1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠	17
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	18
1.8.2.2.1 用法・用量（案）	18
1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠	18
1.8.2.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）	20
1.8.2.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠	21
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	23

持続性抗精神病薬

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

エビリファイ®持続性水懸筋注用300mg
エビリファイ®持続性水懸筋注用400mg

アリピプラゾール水和物持続性注射剤

ABILIFY. prolonged release aqueous suspension for IM injection

貯 法：室温保存
使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

【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、直ちに医師の診断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(6)、(8)」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、クロザピンを投与中の患者〔「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】

本剤は1バイアル中に下記成分を含む凍結乾燥製剤で、用時懸濁して用いる筋注用注射剤である。懸濁用液として日局注射用水2mLを添付している。

販売名	エビリファイ持続性水懸筋注用300mg	エビリファイ持続性水懸筋注用400mg
有効成分・含量*	アリピプラゾール水和物 390mg(アリピプラゾールとして375mg)	アリピプラゾール水和物 494mg(アリピプラゾールとして475mg)
添加物*	カルメロースナトリウム (15.6mg)、D-マンニトール (78.0mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.39mg)、水酸化ナトリウム (pH調整剤)	カルメロースナトリウム (19.76mg)、D-マンニトール (98.8mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.76mg)、水酸化ナトリウム (pH調整剤)
性状	白色の塊で、注射用水で懸濁するとき白色の懸濁液となる。	
pH	6.5～7.5(注射用水で懸濁時)	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1(注射用水で懸濁時)	

*：懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルからアリピプラゾール300mg又は400mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはアリピプラゾールとして1回400mgを4週に1回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて1回量300mgに減量すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1)本剤は、臀部筋肉内のみ投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。
- (2)本剤は、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は2週間を目処に、以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。

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

- (3)本剤投与の際には、22G(黒)、1½インチ(38mm)の注射針を用いること。〔適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。〕
- (4)本剤とCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又はCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮すること。〔「9. 適用上の注意」の項参照〕

	減量後の 本剤の用量
本剤400mg単剤投与に相当する用量	
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれかを併用する場合	300mg
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも併用する場合	200mg
本剤300mg単剤投与に相当する用量	
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれかを併用する場合	200mg
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも併用する場合	160mg

- (5)本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。〔「薬物動態」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(6)、(8)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照〕
 - (5)自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
 - (6)高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予め本剤投与の必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。《用法・用量に関連する使用上の注意》の項、「4. 副作用」の項及び「8. 過量投与」の項参照)
- (2) 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。
- (3) 現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後には本剤を投与することが望ましい。
- (4) 興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (5) 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。
- (6) 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)
- (7) 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)
- (8) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(6)及び(7)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、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)
- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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。
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

(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。 《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	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、クラリスロマイシン等	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。 《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	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、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 《[薬物動態]の項参照)

4. 副作用

国際共同実薬対照二重盲検試験において、本剤を投与された228例中(国内症例118例を含む)、副作用が130例(国内症例79例を含む)(57.0%)に認められた。主な副作用は、注射部位疼痛(27.2%)、注射部位紅斑(14.5%)、注射部位硬結(11.0%)、注射部位腫脹(6.6%)、体重増加(6.6%)、アカシジア(6.6%)であった。

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(頻度不明*)

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(頻度不明*)
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(頻度不明*)
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(頻度不明*)
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ることがあるので、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(6)、(8)〕の項参照)
- 7) 低血糖(0.4%)
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(7)、(8)〕の項参照)
- 8) 痙攣(頻度不明*)
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、白血球減少(頻度不明*)
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(12)〕の項参照)
- 11) 肝機能障害(1.3%)
AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。

(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、めまい、傾眠、頭痛、不安	睡眠障害、うつ病、異常思考、躁病反応、神経過敏、錯乱、夢遊症、知覚減退、妄想、注意力障害、自殺企図、幻覚	睡眠障害、うつ病、異常思考、躁病反応、神経過敏、錯乱、夢遊症、知覚減退、妄想、注意力障害、自殺企図、幻覚	精神症状、悪夢、双極性障害、リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、錯感覚、鎮静、攻撃的反応、拒食、独語、もやもや感、感情不安定、激越(不安、焦燥、興奮)、末梢神経障害、失神、神経症、譫妄、認知症、健忘、記憶障害、舌麻痺、片頭痛、顔面痙攣、勃起不全、持続勃起、射精障害、嗜眠、気力低下、パニック反応、びくびく感

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア、ジストニア(筋緊張異常)、振戦、躁動、筋強剛、歩行異常、流涎	眼球回転発作、眼球挙上、パーキンソン症候群	錐体外路障害、構音障害、反射亢進、嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のむつれ、眼瞼下垂
循環器			高血圧	低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)、頻脈、心悸亢進、起立血圧異常、起立性低血圧、狭心症、徐脈
消化器		悪心、下痢	便秘、嘔吐、食欲不振	腹痛、食欲亢進、胃炎、口内炎、歯肉痛、舌障害、口唇炎、消化不良、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、口唇腫脹、歯周病、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、脾炎
血液			血小板減少、白血球増多	ヘモグロビン低下、ヘモグロビン上昇、好中球減少、好中球増多、赤血球減少、赤血球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘマトクリット値低下、ヘマトクリット値上昇、単球減少、単球増多、好酸球減少、好酸球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、血小板増多、貧血、白血球減少
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン増加	卵巣障害	プロラクチン低下、プロラクチン上昇、月経異常
肝臓			ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、LDH低下、Al-P上昇、Al-P低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下、脂肪肝、肝炎、黄疸
腎臓			ケトン尿、尿糖	蛋白尿、尿沈渣異常、BUN上昇、BUN低下、クレアチニン上昇、尿比重上昇、尿比重低下、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、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、頻尿、膀胱炎、血尿、多尿、尿閉、尿失禁
過敏症			発疹	湿疹、癢痒症、薬物過敏症、紅斑、光線過敏性反応、酒さ、血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			皮膚炎	真菌感染、皮膚乾燥、ざ瘡、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害
代謝異常		血中インスリン増加、高血糖	高尿酸血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、CK(CPK)上昇、HDL-コレステロール低下	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、高脂血症、リン脂質低下、多飲症、CK(CPK)低下、水中毒、トリグリセライド低下、血中ブドウ糖変動
呼吸器				鼻炎、気管支痙攣、気管支炎、咽喉頭症状、咽頭炎、しゃっくり、鼻乾燥、嚥下性肺炎
眼				霧視、視力障害、調節障害、羞明、眼乾燥、目の異常感、眼痛、目のチカチカ
注射部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹		注射部位癢感、注射部位不快感	

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
その他	体重増加	疲労、体重減少	筋痙縮、末梢性浮腫、カリウム低下、顎痛、性器出血、乳頭痛、熱感、死亡、転倒、関節脱臼、歯牙破折	倦怠感、発熱、脱力感、胸痛、悪寒、気分不良、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、低体温、疼痛、多汗、寝汗、脱毛、肩こり、四肢痛、筋痛、筋攣縮、四肢不快感、背部痛、関節痛、頸部痛、ほてり、末梢冷感、乳腺炎、膿瘍、外陰腔乾燥、流産、味覚異常、灼熱感、睡眠時驚愕、歯ぎしり、無オルガズム症、耳鳴、鼻出血、挫傷、総蛋白上昇、総蛋白減少、クロブリン分画異常、ナトリウム上昇、ナトリウム低下、クロール上昇、クロール低下、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、カリウム上昇、握力低下

*：国際共同実薬対照二重盲検試験以外の国内外臨床試験又は経口アリピプラゾール製剤において認められた副作用は頻度不明とした。

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、経口アリピプラゾール製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。〔経口アリピプラゾール製剤において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：

経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に2倍量(800mg)まで成人に本剤を過量投与された報告があるが、経口剤と比較して特記すべき症状は報告されていない。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に投与した場合は、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。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)調製時
 - 1) 本剤の使用にあたっては、〔取扱い方法〕を熟読すること。
 - 2) 添付の懸濁用液(日局注射用水)で懸濁すること。300mgバイアルは懸濁用液1.5mL、400mgバイアルは懸濁用液1.9mLで懸濁すること。
 - 3) 用時調製し、懸濁液が均質になるように30秒間激しく振とうし、懸濁させること。

- 4) 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は、バイアル内において室温で保存し、4時間以内に投与すること。ただし、その場合は投与前に60秒間激しく振とうし、再懸濁させること。

(2)投与時

- 1) 注射針は22G(黒)、1½インチ(38mm)を用いること。
- 2) 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - ①注射部位は、臀部の左右外側上部とし、三角筋等の他の筋には投与しないこと。
 - ②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - ③バイアル内の懸濁後の薬剤は投与量に応じて下表に従い注射容量を採取し直ちに全量投与すること。また、バイアルからの採取は1回のみとし、残液は廃棄すること。

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

- ④注射部位に疼痛、硬結等をみることがある。
- ⑤注射部位をもまないように患者に指示すること。

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)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、経口アリピプラゾール製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、経口アリピプラゾール製剤の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。
- (3)げっ歯類(マウス、ラット)の経口投与による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(経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の100倍に相当)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。
- (4)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)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超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)単回投与

統合失調症患者11例に本剤300mg(5例)及び400mg(6例)を臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す²⁾。

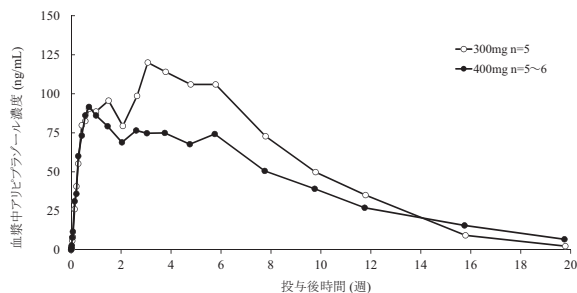


図1 統合失調症患者における本剤単回投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)

表1 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	AUC_{∞} (mg・hr/L)
300mg (n=5)				
未変化体	648 (96.3-816)	136 (95.2-791)	302 (187-660)	201 (170-250)
主代謝物 (OPC-14857*)	984 (168.4-1273)	25.8 (19.1-118)	368 (222-702)	39.1 (32.9-57.2)
400mg (n=6)				
未変化体	841 (120-1680)	126 (38.8-168)	781 (388-984)	141 (107-267)
主代謝物 (OPC-14857*)	841 (120-1680)	26.1 (12.8-35.1)	605 ^a (432-760)	45.0 ^a (24.4-59.6)

中央値(最小-最大)、*：活性代謝物、a：n=5

(2)反復投与

統合失調症患者28例に本剤300mg(12例)及び400mg(16例)を臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前[初回投与後12週(84日)]までにはほぼ定常状態に達した。本剤300mg及び400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールトラフ濃度の中央値(42.980ng/mL)からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾール C_{max} の中央値(310.160ng/mL)までの範囲内を推移した³⁾(図2、表2)。

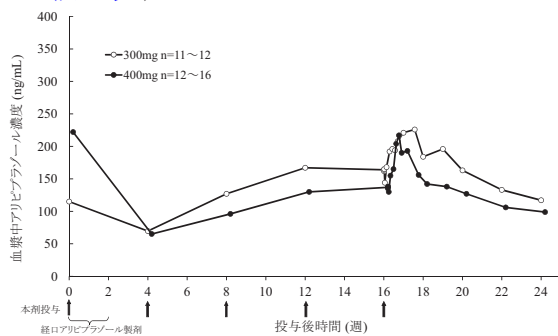


図2 統合失調症患者における本剤反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)

本剤投与開始後2週間は経口アリピプラゾール製剤を併用

表2 本剤5回目投与後の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	AUC_{24h} (mg・hr/L)
300mg (n=11)				
未変化体	120 (71.3-672)	244 (105-409)	— ^a (505-808)	126 (63.1-245)
主代謝物 (OPC-14857*)	263 (47.3-672)	72.8 (53.7-107)	1030 ^b (544-1720)	40.6 (26.8-58.3)
400mg (n=13)				
未変化体	95.7 (48.0-669)	217 (124-424)	1030 ^c (759-3020)	104 (71.7-251)
主代謝物 (OPC-14857*)	120 (8.00-673)	68.0 (40.5-129)	— ^d (884-2440)	35.9 (20.4-76.2)

中央値(最小-最大)、*：活性代謝物、a：n=2、b：n=4、c：n=8、d：n=2、—：算出不可

2. 分布

統合失調症患者における本剤400mg反復投与時の分布容積($V_z/F/BW$)の中央値は114L/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(V_{ss}/BW)の平均値は4.94L/kgであった。アリピプラゾール錠において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

本薬は主として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。本剤400mg及び300mgの5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857の AUC_{0-72h} の割合の中央値はそれぞれ約34及び33%であった。

4. 排泄(外国人による成績)

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。
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⁴⁾。

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⁵⁾。

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⁶⁾。

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⁷⁾。

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⁸⁾。

6. その他(外国人における成績)

アリピプラゾール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⁹⁾。

肝障害：肝機能低下被験者19例(Child-PughA～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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

性別・喫煙：薬物動態に性差はみられなかった¹¹⁾。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¹²⁾。

〔臨床成績〕

アリピプラゾール錠で症状の安定した統合失調症患者(455例、国内症例237例を含む)を対象に実施したアリピプラゾール錠に対する国際共同実薬対照二重盲検試験¹³⁾において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、52週間臀部筋肉内に投与した。精神症状の非悪化/非再発率において本剤群の錠剤群に対する非劣性が検証された(表3)。また、精神症状の悪化/再発までの時間は図3のとおりであった。

表3 カプラン・マイヤー法による26週後の精神症状の非悪化/非再発率(二重盲検期)

投与群	対象例数	26週後		
		非悪化/非再発率(%) ^a	SE ^a	錠剤群に対する差
本剤群	228	95.0	1.5	-3.9,4.5
錠剤群	227	94.7	1.6	

a：カプラン・マイヤー法による26週後(183日)の精神症状の非悪化/非再発率

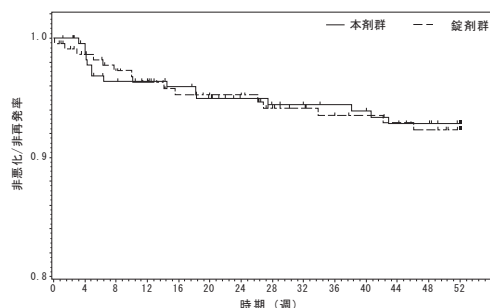


図3 精神症状の悪化/再発までの時間の Kaplan・マイヤー曲線(二重盲検期)

〔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D₂¹⁴⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}¹⁵⁾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¹⁴⁾。*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^{14, 16, 17)}。

(3) ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した¹⁸⁾。

(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¹⁵⁾。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¹⁹⁾。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¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾。

2. 作用機序

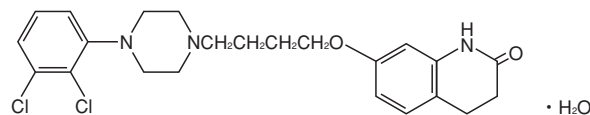
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール水和物 [Aripiprazole Hydrate (JAN)]

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

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂ · H₂O

分子量：466.40

性状：白色の結晶である。テトラヒドロフラン、酢酸(100)、ベンジルアルコールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

〔包 装〕

エビリファイ持続性水懸筋注用300mg：

1バイアル(懸濁用液 日局注射用水2mL及びPSFバイアルアダプター(医療機器届出番号：11B1X10017000015)1個を添付)

エビリファイ持続性水懸筋注用400mg：

1バイアル(懸濁用液 日局注射用水2mL及びPSFバイアルアダプター(医療機器届出番号：11B1X10017000015)1個を添付)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 社内資料(単回筋肉内投与試験)
- 社内資料(反復筋肉内投与試験)
- 社内資料(キニンとの相互作用)
- Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- Kubo, M. et al. : Drug Metabol. Pharmacokin., **20**(1), 55-64, 2005
- 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 社内資料(年齢、性別による影響)
- 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 社内資料(注射剤の統合失調症を対象とした臨床試験)
- Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 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



製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

〔取扱い方法〕

■準備するもの（1バイアルあたり）



＜エベリファイ持続性水懸筋注用
300 mg /400 mg＞



＜バイアルアダプター＞



＜懸濁用液＞
日局注射用水 2 mL
1 バイアル

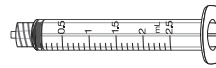
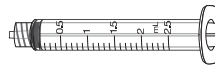
ブリスター容器入り 1 個

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

＜医療施設でご用意いただくもの＞




注射針（22G（黒）、1 $\frac{1}{2}$ インチ）2本
（注射用水用、懸濁液投与用）

2.5 mLのルアーロック付 シリンジ 2本
（注射用水用、懸濁液投与用）

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

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

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

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

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

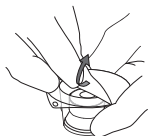
注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

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

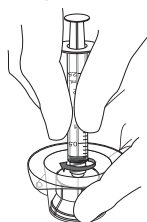
懸濁後、直ちに投与せずにやむを得ず保存する場合は、室温で4時間以内とし、投与前に60秒間バイアルを激しく上下に振り、再懸濁させること。

- 5 懸濁液の入ったバイアルのゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。

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



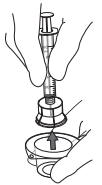
注）汚染防止のため、容器から取り出さないこと。



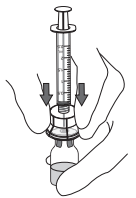
注）汚染防止のため、バイアルアダプターは容器の外側をつかむこと。

- 7 シリンジを持ってバイアルアダプターを容器から取り出す。

注）汚染防止のため、バイアルアダプターの内側には触れないこと。

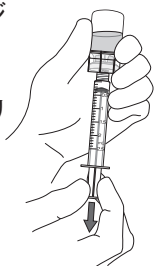


- 8 水平な平面にバイアルを置き、手で支える。バイアルアダプターの外側をつかみ、バイアルに装着する。カチリと音がするまでバイアルのゴム栓にバイアルアダプターをしっかりと押し込む。



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

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



- 10 シリンジに注射針（22G（黒）、1 $\frac{1}{2}$ インチ）を装着する。液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。

注射針のキャップをまっすぐ取り外す。

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

本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。

選択した臀部筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるところまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。

注射部位をもまないようにする。

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

持続性抗精神病薬

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により
使用すること

エビリファイ®持続性水懸筋注用300mg シリンジ

エビリファイ®持続性水懸筋注用400mg シリンジ

アリピプラゾール水和物持続性注射剤

ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection

	持続性水懸筋注用 300mgシリンジ	持続性水懸筋注用 400mgシリンジ
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	2002年 7 月	

貯 法：遮光・室温保存

使用期限：製造後2年6箇月(外箱等に表示)

【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、直ちに医師の診断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(6)、(8)」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。〕
- バルビットル酸誘導体・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、クロザピンを投与中の患者〔「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】

本剤は凍結乾燥製剤と注射用水が一体となったプレフィルドシリンジ製剤であり、用時懸濁して用いる筋注用注射剤である。1シリンジ中にそれぞれ下記成分・分量を含有する。

販売名	エビリファイ®持続性 水懸筋注用300mgシリンジ	エビリファイ®持続性 水懸筋注用400mgシリンジ
有効成分・含量*	アリピプラゾール水和物 353.6mg(アリピプラゾールとして340mg)	アリピプラゾール水和物 457.6mg(アリピプラゾールとして440mg)
添加物*	カルメロースナトリウム (14.144mg)、D-マンニトール (70.72mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.258mg)、水酸化ナトリウム(pH調整剤)	カルメロースナトリウム (18.304mg)、D-マンニトール (91.52mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.628mg)、水酸化ナトリウム(pH調整剤)
懸濁用液	注射用水1.2mL	注射用水1.6mL
性状	凍結乾燥製剤：白色の塊 注射用水：無色澄明の液 凍結乾燥製剤を注射用水で懸濁するとき白色の懸濁液となる。	
pH	6.5～7.5(注射用水で懸濁時)	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1(注射用水で懸濁時)	

*：懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し、1シリンジからアリピプラゾール300mg又は400mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

【効能・効果】

統合失調症

【用法・用量】

通常、成人にはアリピプラゾールとして1回400mgを4週に1回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて1回量300mgに減量すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 本剤は、臀部筋肉内のみ投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。
- 本剤は、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は2週間を目処に、以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。

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

- 本剤投与の際には、22G(黒)、1½インチ(38mm)の注射針を用いること。〔適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。〕
- 本剤とCYP2D6阻害剤(キニジン、パロキセチン等)及び/又はCYP3A4阻害剤(イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮すること。なお、本剤はプレフィルドシリンジ製剤であり、300mgを下回る用量は投与できないことから、300mg未満に減量する必要がある場合は、バイアル製剤を用いること。

	減量後の 本剤の用量
本剤400mg単剤投与に相当する用量	
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれかを併用する場合	300mg
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも併用する場合	200mg
本剤300mg単剤投与に相当する用量	
CYP2D6阻害剤又はCYP3A4阻害剤のいずれかを併用する場合	200mg
CYP2D6阻害剤及びCYP3A4阻害剤のいずれも併用する場合	160mg

- 本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。〔「薬物動態」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)

- 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。〕
- 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。〕
- 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(6)、(8)」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〕
- 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 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) 本剤は持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予め本剤投与の必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。《用法・用量に関連する使用上の注意》の項、「4. 副作用」の項及び「8. 過量投与」の項参照)
- (2) 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。
- (3) 現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後には本剤を投与することが望ましい。
- (4) 興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
- (5) 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。
- (6) 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)
- (7) 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)
- (8) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(6)及び(7)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、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)
- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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。
- (12) 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。
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

(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。 《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	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、クラリスロマイシン等	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。 《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照)	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、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 《(薬物動態)の項参照)

4. 副作用

国際共同実薬対照二重盲検試験において、本剤を投与された228例中(国内症例118例を含む)、副作用が130例(国内症例79例を含む)(57.0%)に認められた。主な副作用は、注射部位疼痛(27.2%)、注射部位紅斑(14.5%)、注射部位硬結(11.0%)、注射部位腫脹(6.6%)、体重増加(6.6%)、アカシジア(6.6%)であった。

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(頻度不明*)

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(頻度不明*)
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(頻度不明*)
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(頻度不明*)
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ることがあるので、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(6)、(8)〕の項参照)
- 7) 低血糖(0.4%)
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(7)、(8)〕の項参照)
- 8) 痙攣(頻度不明*)
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、白血球減少(頻度不明*)
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(12)〕の項参照)
- 11) 肝機能障害(1.3%)
AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。

(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、めまい、傾眠、頭痛、不安	睡眠障害、うつ病、異常思考、躁病反応、神経過敏、錯乱、夢遊症、知覚減退、妄想、注意力障害、自殺企図、幻覚	精神症状、悪夢、双極性障害、リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、錯感覚、鎮静、攻撃的反応、拒食、独語、もやもや感、感情不安定、激越(不安、焦燥、興奮)、末梢神経障害、失神、神経症、譫妄、認知症、健忘、記憶障害、舌麻痺、片頭痛、顔面痙攣、勃起不全、持続勃起、射精障害、嗜眠、気力低下、パニック反応、びくびく感

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア、ジストニア(筋緊張異常)、振戦、振動、筋強剛、歩行異常、流涎	眼球回転発作、眼球挙上、パーキンソン症候群	錐体外路障害、構音障害、反射亢進、嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のむつれ、眼瞼下垂
循環器			高血圧	低血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長等)、頻脈、心悸亢進、起立血圧異常、起立性低血圧、狭心症、徐脈
消化器		悪心、下痢	便秘、嘔吐、食欲不振	腹痛、食欲亢進、胃炎、口内炎、歯肉痛、舌障害、口唇炎、消化不良、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、口唇腫脹、歯周病、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、肺炎
血液			血小板減少、白血球増多	ヘモグロビン低下、ヘモグロビン上昇、好中球減少、好中球増多、赤血球減少、赤血球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘマトクリット値低下、ヘマトクリット値上昇、単球減少、単球増多、好酸球減少、好酸球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、血小板増多、貧血、白血球減少
内分泌		血中甲状腺刺激ホルモン増加	卵巣障害	プロラクチン低下、プロラクチン上昇、月経異常
肝臓			ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、LDH低下、Al-P上昇、Al-P低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下、脂肪肝、肝炎、黄疸
腎臓			ケトン尿、尿糖	蛋白尿、尿沈渣異常、BUN上昇、BUN低下、クレアチニン上昇、尿比重上昇、尿比重低下、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、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、頻尿、膀胱炎、血尿、多尿、尿閉、尿失禁
過敏症			発疹	湿疹、癢痒症、薬物過敏症、紅斑、光線過敏性反応、酒さ、血管浮腫、尋麻疹
皮膚			皮膚炎	真菌感染、皮膚乾燥、ざ瘡、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害
代謝異常		血中インスリン増加、高血糖	高尿酸血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、CK(CPK)上昇、HDL-コレステロール低下	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、高脂血症、リン脂質低下、多飲症、CK(CPK)低下、水中毒、トリグリセライド低下、血中ブドウ糖変動
呼吸器				鼻炎、気管支痙攣、気管支炎、咽喉頭症状、咽頭炎、しゃっくり、鼻乾燥、嚥下性肺炎
眼				霧視、視力障害、調節障害、羞明、眼乾燥、眼の異常感、眼痛、眼のチカチカ
注射部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹		注射部位癢感、注射部位不快感	

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
その他	体重増加	疲労、体重減少	筋痙攣、末梢性浮腫、カリウム低下、顎痛、性器出血、乳頭痛、熱感、死亡、転倒、関節脱臼、歯牙破折	倦怠感、発熱、脱力感、胸痛、悪寒、気分不良、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、低体温、疼痛、多汗、寝汗、脱毛、肩こり、四肢痛、筋痛、筋攣縮、四肢不快感、背部痛、関節痛、頸部痛、はてり、末梢冷感、乳腺炎、膿瘍、外陰腔乾燥、流産、味覚異常、灼熱感、睡眠時驚愕、歯ぎしり、無オルガズム症、耳鳴、鼻出血、挫傷、総蛋白上昇、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム上昇、ナトリウム低下、クロール上昇、クロール低下、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、カリウム上昇、握力低下

*：国際共同実薬対照二重盲検試験以外の国内外臨床試験又は経口アリピプラゾール製剤において認められた副作用は頻度不明とした。

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、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、経口アリピプラゾール製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。〔経口アリピプラゾール製剤において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：

経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に2倍量(800mg)まで成人に本剤を過量投与された報告があるが、経口剤と比較して特記すべき症状は報告されていない。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に投与した場合は、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。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)調製時

- 本剤の使用にあたっては、〔取扱い方法〕を熟読すること。
- 用時調製し、懸濁液が均質になるように20秒間激しく振とうし、懸濁させること。
- 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は、室温で保存し、2時間以内に投与すること。ただし、その場合は投与前に20秒間激しく振とうし、再懸濁させること。

(2)投与時

- 注射針は22G(黒)、1½インチ(38mm)を用いること。
- 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - ①注射部位は、臀部の左右外側上部とし、三角筋等の他の筋には投与しないこと。
 - ②注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - ③懸濁後の薬剤は、1回で全量を投与すること。
 - ④注射部位に疼痛、硬結等をみることもある。
 - ⑤注射部位をもまないように患者に指示すること。

10. その他の注意

- 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- 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、経口アリピプラゾール製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、経口アリピプラゾール製剤の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。
- げっ歯類(マウス、ラット)の経口投与による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(経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の100倍に相当)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。
- 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。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1)単回投与

統合失調症患者11例に本剤300mg(5例)及び400mg(6例)を臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1及び表1に示す²⁾。

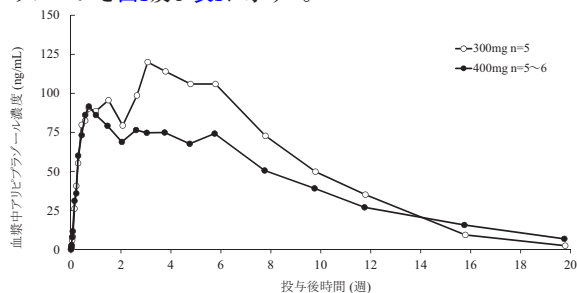


図1 統合失調症患者における本剤単回投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)

表1 本剤単回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,z} (hr)	AUC _∞ (mg・hr/L)
300mg (n=5)				
未変化体	648 (96.3-816)	136 (95.2-791)	302 (187-660)	201 (170-250)
主代謝物 (OPC-14857*)	984 (168.4-1273)	25.8 (19.1-118)	368 (222-702)	39.1 (32.9-57.2)
400mg (n=6)				
未変化体	841 (120-1680)	126 (38.8-168)	781 (388-984)	141 (107-267)
主代謝物 (OPC-14857*)	841 (120-1680)	26.1 (12.8-35.1)	605 ^a (432-760)	45.0 ^a (24.4-59.6)

中央値(最小-最大)、*：活性代謝物、a：n=5

(2)反復投与

統合失調症患者28例に本剤300mg(12例)及び400mg(16例)を臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前[初回投与後12週(84日)]までにほぼ定常状態に達した。本剤300mg及び400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールトラフ濃度の中央値(42.980ng/mL)からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールC_{max}の中央値(310.160ng/mL)までの範囲内を推移した³⁾(図2、表2)。

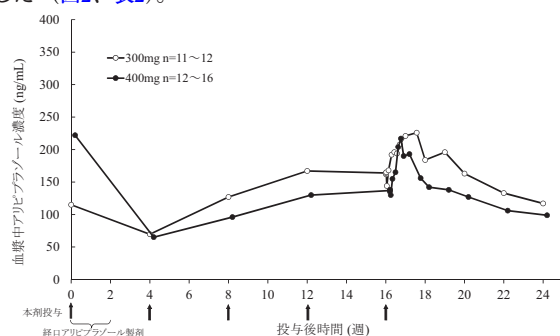


図2 統合失調症患者における本剤反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)

本剤投与開始後2週間は経口アリピプラゾール製剤を併用

表2 本剤5回目投与後の薬物動態パラメータ

化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2,z} (hr)	AUC _{28d} (mg・hr/L)
300mg (n=11)				
未変化体	120 (71.3-672)	244 (105-409)	— ^a (505-808)	126 (63.1-245)
主代謝物 (OPC-14857*)	263 (47.3-672)	72.8 (53.7-107)	1030 ^b (544-1720)	40.6 (26.8-58.3)
400mg (n=13)				
未変化体	95.7 (48.0-669)	217 (124-424)	1030 ^c (759-3020)	104 (71.7-251)
主代謝物 (OPC-14857*)	120 (8.00-673)	68.0 (40.5-129)	— ^d (884-2440)	35.9 (20.4-76.2)

中央値(最小-最大)、*：活性代謝物、a：n=2、b：n=4、c：n=8、d：n=2、—：算出不可

2. 分布

統合失調症患者における本剤400mg反復投与時の分布容積(V_s/F/BW)の中央値は114L/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(V_s/BW)の平均値は4.94L/kgであった。アリピプラゾール錠において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

本薬は主として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。本剤400mg及び300mgの5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857のAUC_{0-72h}の割合の中央値はそれぞれ約34及び33%であった。

4. 排泄(外国人による成績)

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。

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⁴⁾。

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⁵⁾。

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⁶⁾。

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⁷⁾。

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⁸⁾。

6. その他(外国人における成績)

アリピプラゾール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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。

性別・喫煙：薬物動態に性差はみられなかった¹¹⁾。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¹²⁾。

〔臨床成績〕

アリピプラゾール錠で症状が安定した統合失調症患者(455例、国内症例237例を含む)を対象に実施したアリピプラゾール錠に対する国際共同実薬対照二重盲検試験¹³⁾において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、52週間臀部筋肉内に投与した。精神症状の非悪化/非再発率において本剤群の錠剤群に対する非劣性が検証された(表3)。また、精神症状の悪化/再発までの時間は図3のとおりであった。

表3 カプラン・マイヤー法による26週後の精神症状の非悪化/非再発率(二重盲検期)

投与群	対象 例数	26週後			
		非悪化/非再発率(%) ^a	SE ^a	錠剤群に 対する差	95%信頼 区間
本剤群	228	95.0	1.5	0.3	-3.9,4.5
錠剤群	227	94.7	1.6		

a：カプラン・マイヤー法による26週後(183日)の精神症状の非悪化/非再発率

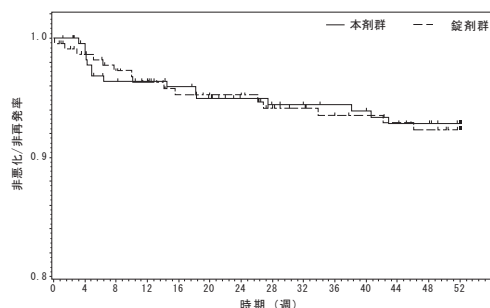


図3 精神症状の悪化/再発までの時間の Kaplan・マイヤー曲線(二重盲検期)

〔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D₂¹⁴⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}¹⁵⁾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¹⁴⁾。*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^{14, 16, 17)}。

(3) ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した¹⁸⁾。

(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¹⁵⁾。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¹⁹⁾。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¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾。

2. 作用機序

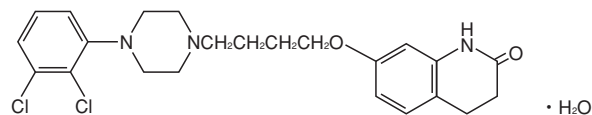
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール水和物 [Aripiprazole Hydrate (JAN)]

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

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂ · H₂O

分子量：466.40

性状：白色の結晶である。テトラヒドロフラン、酢酸(100)、ベンジルアルコールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

〔包装〕

エビリファイ持続性水懸筋注用300mgシリンジ：1シリンジ

エビリファイ持続性水懸筋注用400mgシリンジ：1シリンジ

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 社内資料(単回筋肉内投与試験)
- 社内資料(反復筋肉内投与試験)
- 社内資料(キニジンとの相互作用)
- Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- Kubo, M. et al. : Drug Metabol. Pharmacokin., **20**(1), 55-64, 2005
- 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 社内資料(年齢、性別による影響)
- 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 社内資料(注射剤の統合失調症を対象とした臨床試験)
- Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 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



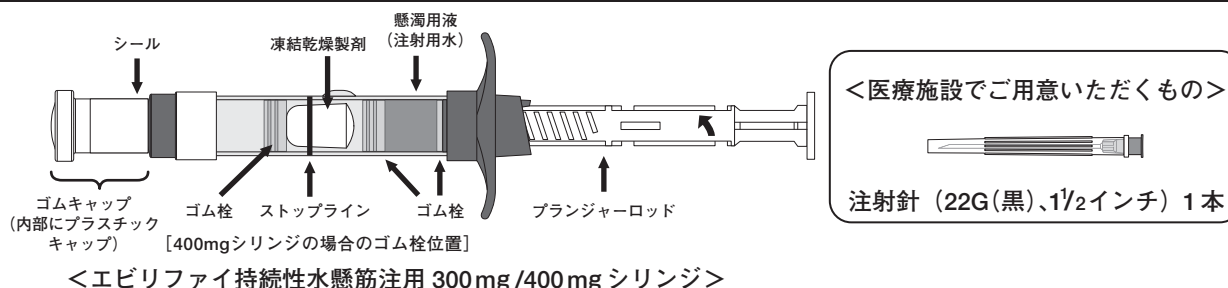
製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

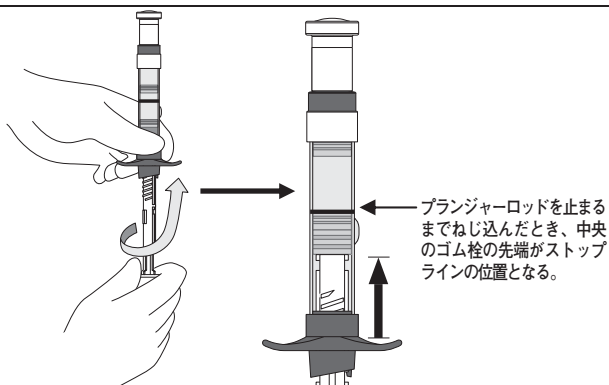
〔取扱い方法〕

■準備するもの（1 シリンジあたり）

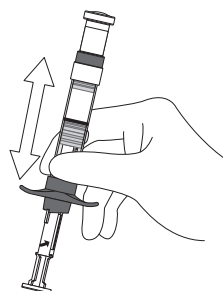


- 1 プランジャーロッドを押し込み、図の矢印の方向にゆっくり回転させながら、止まるまで確実にねじ込み、懸濁用液（注射用水）の全量を凍結乾燥製剤側に移動させる。

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

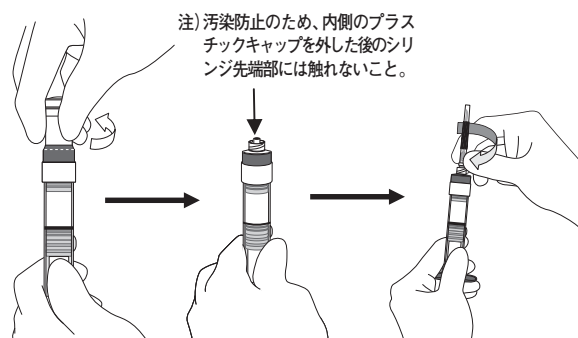


- 2 20 秒間シリンジを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。



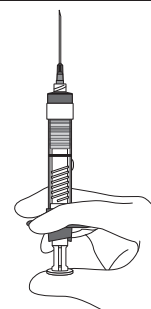
懸濁後、直ちに投与せずにはやむを得ず保存する場合は、室温で2時間以内とし、15分以上放置した場合には、20 秒間シリンジを激しく上下に振り、再懸濁させること。

- 3 シリンジ先端のゴムキャップを回してシールのミシン目を切る。ゴムキャップと内側のプラスチックキャップを回しながら引き抜いて外す。シリンジに注射針（22G（黒）、1½インチ）を装着する。液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。注射針のキャップをまっすぐ取り外す。



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

投与完了後、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。



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

1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

アリピプラゾール経口剤は，統合失調症の治療薬として米国では 2002 年に承認され，その後アリピプラゾール IM デポ注射剤についても統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-■■■-246）でプラセボ注射剤に対する優越性が示されたことから，2013 年 2 月に承認された。また，欧州でも，上記プラセボ対照二重盲検試験（31-■■■-246）に加えて，統合失調症患者を対象とした実薬対照二重盲検試験（31-■■■-247）でアリピプラゾール IM デポ注射剤のアリピプラゾール経口剤に対する非劣性が示されたことから，2013 年 11 月に承認された。

日本において，アリピプラゾール経口剤は統合失調症の治療薬として 2006 年 1 月に承認されており，今回アリピプラゾール IM デポ注射剤の統合失調症に対する有効性について，すでに承認されているアリピプラゾール経口剤に対する非劣性を検証することを目的とした実薬対照二重盲検試験（031-■■■-003）を実施し，検討した。

実薬対照二重盲検試験（031-■■■-003）では，統合失調症患者を対象にアリピプラゾール IM デポ注射剤（1 回量 400 mg を 4 週間に 1 回，52 週間，臀部筋肉内に投与し，安全性・忍容性に問題があった場合 300 mg へ減量可能）のアリピプラゾール錠剤に対する非劣性を検証した。

その結果，有効性の主要評価項目である二重盲検期におけるカプラン・マイヤー法による 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率は，IM デポ群で $95.0 \pm 1.5\%$ （平均値 $\pm$ SE，以下同様），錠剤群で $94.7 \pm 1.6\%$ ，IM デポ群の錠剤群に対する差の 95%信頼区間（-3.9，4.5）の下限は事前に定義した非劣性マージン-15%以上であり，IM デポ群は錠剤群に対して非劣性であることが検証された。また副次評価項目では，精神症状の安定/維持の基準を満たした被験者の割合，寛解した被験者の割合，PANSS 各尺度の合計スコアの平均変化量，その他 CGI などでも試験期間をとおして IM デポ群と錠剤群との間で同様の有効性が確認できた。安全性について，有害事象は IM デポ群で 77.2%（176/228 例），錠剤群では 79.3%（180/227 例）に発現し，IM デポ群と錠剤群で同程度の割合であり，ほとんどは軽度又は中等度であった。注射部位反応関連有害事象を除き，有害事象の発現割合や発現した事象に製剤間で大きな違いはなかった。また重篤と判断された有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は，錠剤群と同様低く，いずれの投与群でも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。

なお，海外で実施したプラセボ対照二重盲検試験（31-■■■-246）では，統合失調症患者を対象に，IM デポ注射剤のプラセボ注射剤に対する優越性を検証した。

その結果，主要評価項目である精神症状の悪化/再発までの時間において，IM デポ群はプラセボ群と比較し，精神症状の悪化/再発までの時間が有意に長く，プラセボ注射剤に対する優越性が検証され（log-rank 検定， $p < 0.0001$ ），IM デポ注射剤についても，精神症状の悪化・再発に対する予防効果のあることが確認できた。安全性について，ほとんどの有害事象は軽度又は中等

度であり、IM デポ注射剤の忍容性は良好であった。また、その他の安全性評価項目でも臨床的に問題となる所見は認められなかった。

以上、すでに統合失調症の効能・効果を有しているアリピプラゾール錠剤に対するアリピプラゾール IM デポ注射剤の非劣性が検証されたこと、統合失調症患者においてプラセボ注射剤に対しアリピプラゾール IM デポ注射剤の優越性が検証されたことから、IM デポ注射剤は統合失調症患者に対する治療に有用な持続性製剤であると判断し、効能・効果を「統合失調症」と設定した。

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）

通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。

1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

(1) 実薬対照二重盲検試験（031-■■■-003）でのアリピプラゾール IM デポ注射剤の用法・用量の設定根拠

実薬対照二重盲検試験（031-■■■-003）の IM デポ注射剤の用法・用量を設定するに際し、IM デポ注射剤の単回投与時の薬物動態試験（031-■■■-002）及びアリピプラゾール錠剤の国内反復投与試験（031-■■■-002）の結果から、シミュレーションによるアリピプラゾール IM デポ注射剤 300 又は 400 mg/4 週反復投与時（初回投与後 2 週間はアリピプラゾール錠剤併用）の血漿中薬物濃度推移を、アリピプラゾール錠剤 6～24 mg/日を反復投与した場合の血漿中薬物濃度と比較した。その結果、アリピプラゾール IM デポ注射剤 300 又は 400 mg/4 週投与後の平均トラフ値及び 95%信頼区間の下限は初回投与以降、アリピプラゾール錠剤の 6 mg/日の平均トラフ値（46.054 ng/mL）～24 mg/日の平均 C_{max}（354.04 ng/mL）の範囲に維持されることが予想され、アリピプラゾール IM デポ注射剤の 300 及び 400 mg/4 週投与後の血漿中薬物濃度は、アリピプラゾール錠剤の承認維持用量投与後の血漿中薬物濃度と同程度であることが示唆された。また 300 mg/4 週投与時と比較して 400 mg/4 週投与時は、より高いトラフ値が維持できると推定されたため、400 mg/4 週を適切な用法・用量と判断した。ただし、安全性・忍容性に問題が生じた場合には、300 mg/4 週へ減量できるものとした。

(2) アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回投与により得られた臨床試験結果

実薬対照二重盲検試験（031-■■■-003）では、「アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回、臀部筋肉内に投与する。同時に本剤投与開始 2 週間は、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日又は 12 mg/日を 1 日 1 回経口投与する。なお、安全性・忍容性に問題があった場合、必要に応じて本剤 300 mg に減量する。」という用法・用量で臨床試験を実施した。

IM デポ群 228 例のうち 400 mg から減量しなかった被験者は 207 例であり、大半が 400 mg の投与であった。

有効性では 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率の結果から、アリピプラゾール IM デポ注射

剤はアリピプラゾール錠剤に対する非劣性が検証され、精神症状の悪化・再発の予防効果及び長期間にわたる精神症状の安定/維持に対する有効性が確認された。

安全性では、IM デポ注射剤特有の注射部位反応関連有害事象の発現割合は IM デポ群で 36.0% (82/228 例) であり、錠剤群で投与されたプラセボ注射剤で 26.4% (60/227 例) であった。注射部位反応関連有害事象のうち最も発現割合が多かった事象は注射部位疼痛であったが、治験継続とともに痛みは軽減する傾向が認められた。注射部位反応関連有害事象の重症度はいずれの事象も臨床的に問題となるものではなかった。また注射部位反応により中止に至った被験者はなく投与継続に影響を与えなかった。その他、IM デポ群と錠剤群との間で、有害事象の発現割合及び重症度などに大きな違いは認められなかったことから、アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg の忍容性は良好であると考えられた。

プラセボ対照二重盲検試験 (31-■■■-246) では、二重盲検期において IM デポ群 269 例で、400 mg から用量変更しなかった被験者は 235 例 (87.4%) であり、大半が 400 mg の投与であった。IM デポ群で精神症状の悪化/再発までの時間が、プラセボ群よりも長くなることが示された (log-rank 検定, $p < 0.0001$)。

以上のことから、アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回投与することにより、安全性に大きな問題なく有効性を確認することができた。

(3) アリピプラゾール IM デポ注射剤 300 mg について

実薬対照二重盲検試験 (031-■■■-003) では、「アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回、臀部筋肉内に投与する。同時に本剤投与開始 2 週間は、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日又は 12 mg/日を 1 日 1 回経口投与する。なお、安全性・忍容性に問題があった場合、必要に応じて本剤 300 mg に減量する。」という用法・用量で臨床試験を実施した。

アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg から 300 mg へ有害事象のため減量に至った被験者の割合は、IM デポ群 7.0% (16/228 例)、錠剤群 5.7% (13/227 例) であった。IM デポ群で減量に至った有害事象を発現した 16 例は、いずれも減量後、その事象により投与中止に至ることはなかった。また、いずれの事象も回復又は軽快が確認された。

有害事象のための減量を含むすべての理由で減量したのは IM デポ群 20 例であり、減量した IM デポ群 20 例の PANSS 全尺度の合計スコアは悪化することなく、減量例を含めた IM デポ群全体での有効性は維持された。

以上のことから、症状により適宜 300 mg に減量することが望ましいと考えられた。

(4) 前治療薬からアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg への切り替え

実薬対照二重盲検試験 (031-■■■-003) では、IM デポ群で二重盲検期開始直前の精神症状の安定/維持確認期におけるアリピプラゾール錠剤の最終投与量の分布は、二重盲検期移行例 228 例中、6 mg/日 32 例 (14.0%)、12 mg/日 57 例 (25.0%)、18 mg/日 66 例 (28.9%)、24 mg/日 73 例 (32.0%) であった。

二重盲検期移行後の IM デポ群の中止例 59 例の二重盲検期開始直前のアリピプラゾール錠剤の最終投与量の分布は、6 mg/日 8 例、12 mg/日 12 例、18 mg/日 14 例、24 mg/日 25 例であった。各用量での主な中止理由は 6 mg/日では、有害事象の発現 (2/32 例, 6.3%)、12 mg/日では被験

者の中止の申し出，選択除外基準の違反，併用禁止薬及び併用禁止療法の違反（各 3/57 例，5.3%），18 mg/日では精神症状の悪化/再発の定義に合致（6/66 例，9.1%），24 mg/日では被験者の中止の申し出（11/73 例，15.1%），精神症状の悪化/再発の定義に合致（7/73 例，9.6%）であった。IM デポ群のアリピプラゾール錠剤 6 mg/日からアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg への切り替えで有害事象の発現による中止割合は 6.3%（2/32 例），アリピプラゾール錠剤 24 mg/日からのアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg への切り替えで精神症状の悪化/再発の定義に合致による中止割合は 9.6%（7/73 例）であった。一方，錠剤群のアリピプラゾール錠剤 6 mg/日での有害事象の発現による中止割合は 7.4%（2/27 例），24 mg/日での精神症状の悪化/再発の定義に合致による中止割合は 10.4%（7/67 例）であり，IM デポ群と同様であった。アリピプラゾール錠 6 mg/日から IM デポ注射剤 400 mg への切り替えで忍容性の問題から中止に至る被験者や，アリピプラゾール錠 24 mg/日から IM デポ注射剤 400 mg への切り替えで効果不十分により中止に至る被験者が多い傾向は認められなかった。

以上のことから，精神症状の安定/維持のためのアリピプラゾール錠剤の用量によらず，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg への切り替えが可能であると考えられた。

(5) まとめ

アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回投与することは，安全性に大きな問題なく有効性が確認しえた用法・用量であると考えられた。更に安全性及び忍容性に問題があり，300 mg に減量した症例がいたが，減量後，その事象が原因で投与中止した被験者はなかった。

以上より，用法・用量（案）は，「通常，成人にはアリピプラゾールとして，1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお，症状，忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。」が妥当であると考えた。

1.8.2.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

- (1)本剤は，臀部筋肉内のみに投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。
 (2)本剤は，初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから，初回投与後は 2 週間を目処に，以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。

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

- (3)本剤投与の際には，22G（黒），1½インチ（38 mm）の注射針を用いること。〔適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。〕
 (4)本剤と CYP2D6 阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び又は CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合には，本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため，以下の表を参考に減量等を考慮すること。（「9. 適用上の

注意」の項参照)	
	減量後の 本剤の用量
本剤 400 mg 単剤投与に相当する用量	
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	300 mg
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合	200 mg
本剤 300 mg 単剤投与に相当する用量	
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	200 mg
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合	160 mg
(5)本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。	

1.8.2.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意（案）の設定根拠

(1) 投与部位及び投与経路の設定根拠

国内外で実施したすべての臨床試験において、IM デポ注射剤の投与部位を臀部筋肉内への投与で実施したことから、臀部筋肉内のみに投与することとした。また静脈内への投与は、早期吸収による一時的に急激な血漿中薬物濃度上昇が起こる可能性があり、これに伴い過量投与時と同様の徴候及び症状を来す恐れがあることから、使用上の注意事項であると判断した。

(2) 初回投与時における併用薬の設定根拠

IM デポ注射剤は、初回投与後、徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、IM デポ注射剤投与後の初期に精神症状が悪化・再発する懸念があるため、IM デポ注射剤投与初期に効果を維持するための治療の工夫が必要である。

実薬対照二重盲検試験（031-■■■-003）では、IM デポ注射剤初回投与後 2 週間アリピプラゾール錠剤を併用投与した結果、IM デポ群で二重盲検期のベースラインの PANSS 全尺度の合計スコアは 54.4 で、ベースラインから 4 週後の平均変化量は-0.7 と悪化することなく、CGI-S 及び CGI-I においても同様に 4 週後の平均変化量及び平均値は悪化しなかった。

なお、海外で実施した他の抗精神病薬からの切り替え試験（31-■■■-289）では、アリピプラゾール以外の非定型抗精神病薬経口剤で症状が安定している統合失調症患者にアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg の単回投与後、使用していた非定型抗精神病薬経口剤を 2 週間併用投与した。その結果、ベースラインの PANSS 全尺度の合計スコアは 64.53 で、ベースラインから 4 週後の平均変化量は-3.68 と悪化することなく、CGI-S 及び CGI-I においても同様であった。また、すべての有害事象は軽度又は中等度であり、投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

以上のことから、アリピプラゾール IM デポ注射剤初回投与後 2 週間は、アリピプラゾール IM デポ注射剤投与前に使用されているアリピプラゾールを含む非定型抗精神病薬経口剤を併用するなどの治療を行うことにより、アリピプラゾール IM デポ注射剤投与前の精神症状を悪化・再発させることなく、アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg の治療に移行できると考えられた。なお、実薬対照二重盲検試験（031-■■■-003）において、アリピプラゾール IM デポ注射剤投与開始 2 週間に併用した経口アリピプラゾール錠剤の用量を考慮し、併用する経口アリピ

プラゾール製剤投与量の目安を設定した。

(3) 使用する注射針の設定根拠

実薬対照二重盲検試験（031-■■-003）で使用した注射針を参考に設定した。

(4) CYP2D6 阻害剤及び/又は CYP3A4 阻害剤を併用する場合の用量の設定根拠

アリピプラゾール IM デポ注射剤は持効性注射剤であり、一度投与すると直ちに本剤を体外へ排出する方法はない。また、実薬対照二重盲検試験（031-■■-003）において安全性が確認されているのはアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を単独投与したときまでであり、それを超える血漿中未変化体濃度を示す用量における安全性プロファイルは現時点では明らかになっていない。そのため、CYP2D6 阻害剤又は／及び CYP3A4 阻害剤を併用する場合にはアリピプラゾール IM デポ注射剤の減量等を考慮することとした。

減量する場合の投与量は、CYP2D6 EM 型の日本人に、アリピプラゾール IM デポ注射剤と強力な CYP2D6 阻害剤又は／及び強力な CYP3A4 阻害剤を併用投与したときの PPK シミュレーションより設定した。

(5) 投与中止後の対応の設定根拠

アリピプラゾール IM デポ注射剤における単回投与時の薬物動態試験（031-■■-002）の結果より、アリピプラゾール IM デポ注射剤 300 mg 及び 400 mg 単回投与後の血漿中アリピプラゾール濃度の中央値は、約 69 日から 83 日にはアリピプラゾール錠剤 6 mg/日のトラフ値の中央値（42.980 ng/mL）以下に低下した。また、IM デポ注射剤の母集団薬物動態解析（031-■■-007）のシミュレーション結果より、アリピプラゾール IM デポ注射剤 300 mg 及び 400 mg 反復投与後の定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の中央値は、最終投与後約 100～118 日でアリピプラゾール錠剤 6 mg/日のトラフ値の中央値以下に低下することが予測された。そのため、IM デポ注射剤の投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分注意することが使用上の注意事項であると判断した。

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
【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場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，口渇，多飲，多尿，頻尿，多食，脱力感等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに医師の診断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(6)，(8)」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）	IM デポ注射剤は，既承認のアリピプラゾール経口剤の新投与経路医薬品であるため，経口剤に準じた注意喚起が必要と判断した。
【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，クロザピンを投与中の患者（「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	IM デポ注射剤は，既承認のアリピプラゾール経口剤の新投与経路医薬品であるため，経口剤と同様の注意喚起が必要と判断した。 また，本剤が持続性筋注製剤であることを踏まえ，クロザピンを併用禁忌とした。
【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(6)，(8)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡」の項参照） (5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (6) 高齢者（「5.高齢者への投与」の項参照）	IM デポ注射剤は，既承認のアリピプラゾール経口剤の新投与経路医薬品であるため，（うつ・うつ状態の効能のみに関する事項を除き）経口剤と同様の注意喚起が必要と判断した。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は持続性製剤であり，精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから，急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また，一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため，予	(1) 及び (3) は，持続性注射剤は精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であり，本剤の有効性は国内外いずれにおいてもアリピプラゾ

使用上の注意（案）	設定の根拠
め本剤投与の必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項、「4.副作用」の項及び「8.過量投与」の項参照） (2) 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。 (3) 現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後には本剤を投与することが望ましい。 (4) 興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。 (5) 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。 (6) 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） (7) 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） (8) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(6)及び(7)の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、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） (9) 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	ール錠剤で精神症状が安定している患者においてのみ検討されていること、及び他の経口抗精神病薬から切り替えた際の有効性及び安全性については、少数例の非盲検非対照試験の結果しか得られていないことから設定した。 (2) は、IM デボ注射剤が持続性製剤であることを考慮し、あらかじめアリピプラゾールに対する忍容性の確認を行うために設定した。 (4) は、アリピプラゾール経口剤の市販後において、激越、攻撃性等の症状の悪化が認められている症例が報告されていることから設定した。 (5) ～ (7) , (9) ～ (12) は、IM デボ注射剤は、既承認のアリピプラゾール経口剤の新投与経路医薬品であるため、（うつ・うつ状態の効能のみに関する事項を除き）経口剤と同様の注意喚起が必要と判断した。 (8) は、医師から患者及び家族への指導内容に対して、IM デボ注射剤の持続性製剤としての特性を踏まえ、既承認のアリピプラゾール経口剤に準じた注意喚起が必要と判断した。

使用上の注意（案）	設定の根拠																		
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。 (10) 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。 (11) 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。 (12) 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） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>アドレナリン ボスミン</td><td>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>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><tr><td>クロザピン クロザリル</td><td>クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。</td><td>本剤が血中から消失するまでに時間を要する。</td></tr></table> (2) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等</td><td>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。</td><td>ともに中枢神経抑制作用を有する。</td></tr><tr><td>降圧剤</td><td>相互に降圧作用を増強</td><td>ともに降圧作用を有す</td></tr></table>	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。	クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。	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	ともに降圧作用を有す	IM デポ注射剤は、既承認のアリピプラゾール経口剤の新投与経路医薬品であるため、経口剤と同様の注意喚起が必要と判断した。 また、本剤が持続性筋注製剤であることを踏まえ、クロザピンを併用禁忌とした。
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。																	
クロザピン クロザリル	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。																	
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	ともに降圧作用を有す																	

使用上の注意（案）				設定の根拠
		することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	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。 （《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	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、クラリスロマイシン等	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。 （《用法・用量に関連する使用上の注意》の項参照）	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、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 （〔薬物動態〕の項参照）		
4. 副作用 国際共同実薬対照二重盲検試験において、本剤を投与された 228 例中（国内症例 118 例を含む）、副作用が 130 例（国内症例 79 例を含む）（57.0%）に認められた。主な副作用は、注射部位疼痛（27.2%）、注射部位紅斑（14.5%）、注射部位硬結（11.0%）、注射部位腫脹（6.6%）、体重増加（6.6%）、アカシジア（6.6%）であった。				IM デポ注射剤の二重盲検試験（国際共同試験）の試験結果を記載した。
(1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（頻度不明*） 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				IM デポ注射剤の二重盲検試験（国際共同試験）の試験結果に基づき重大な副作用の頻度を記載した。経ロアリピプラゾール製剤のみにおいて認められた副作用は頻度不明とした。（なお、6）は現行のエビリファイ添付

使用上の注意（案）	設定の根拠
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（頻度不明*） 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（頻度不明*） 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。 4) アナフィラキシー様症状（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（頻度不明*） 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ることがあるので、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(6), (8)」の項参照） 7) 低血糖（0.4%） 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(7), (8)」の項参照） 8) 痙攣（頻度不明*） 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、白血球減少（頻度不明*） 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 (12)」の項参照） 11) 肝機能障害(1.3%) AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，Al-P の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認	文書（錠，散剤，内用液，OD 錠）から記載を整備し、一部 IM デポ注射剤としての記載に修正した。）

使用上の注意（案）					設定の根拠
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) 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，めまい，傾眠，頭痛，不安	睡眠障害，うつ病，異常思考，躁病反応，神経過敏，錯乱，夢遊症，知覚減退，妄想，注意力障害，自殺企図，幻覚	精神症状，悪夢，双極性障害，リビドー亢進，リビドー減退，昏迷，錯感覚，鎮静，攻撃的反応，拒食，独語，もやもや感，感情不安定，激越（不安、焦燥、興奮），末梢神経障害，失神，神経症，譫妄，認知症，健忘，記憶障害，舌麻痺，片頭痛，顔面痙攣，勃起不全，持続勃起，射精障害，嗜眠，気力低下，パニック反応，びくびく感	エビリファイ（錠，散剤，内用液，OD錠）の試験結果，IM デボ注射剤の二重盲検試験（国際共同試験）の試験結果に基づき頻度を記載した。 国内臨床試験（単回投与試験，反復投与試験），海外臨床試験（プラセボ対照二重盲検試験）又は経口アリピプラゾール製剤のみににおいて認められた副作用を頻度不明とした。
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア，ジストニア（筋緊張異常），振戦，寡動，筋強剛，歩行異常，流涎，	眼球回転発作，眼球挙上，パーキンソン症候群	錐体外路障害，構音障害，反射亢進，嚥下障害，からだのこわばり，筋緊張，口のもつれ，眼瞼下垂	錐体外路障害 エビリファイ（錠剤，散剤，内用液，OD錠）の試験結果でもみられた「眼球回転発作」及び「眼球回旋」を「眼球回転発作」の用語に統合記載した。
循環器			高血圧	低血圧，心電図異常(期外収縮、QT延長等)，頻脈，心悸亢進，起立血圧異常，起立性低血圧，狭心症，徐脈	消化器 エビリファイ（錠，散剤，内用液，OD錠）の試験結果でもみられた「口の錯感覚」を精神神経系の「錯感覚」に統合記載した。

使用上の注意（案）						設定の根拠
	消化器		悪心，下痢	便秘，嘔吐， 食欲不振	腹痛，食欲亢進， 胃炎，口内炎，歯 肉痛，舌障害，口 唇炎，消化不良， びらん性胃炎，胃 腸炎，腸炎，十二 指腸炎，口唇腫 脹，歯周病，腹部 膨満，胃食道逆流 性疾患，膵炎	
	血液			血小板減少， 白血球増多	ヘモグロビン低 下，ヘモグロビン 上昇，好中球減 少，好中球増多， 赤血球減少，赤血 球増多，リンパ球 減少，リンパ球増 多，ヘマトクリッ ト値低下，ヘマト クリット値上昇， 単球減少，単球増 多，好酸球減少， 好酸球増多，好塩 基球減少，好塩基 球増多，血小板増 多，貧血，白血球 減少	
	内分泌		血中甲状腺 刺激ホルモ ン増加	卵巣障害	プロラクチン低 下，プロラクチン 上昇，月経異常	
	肝臓			ALT(GPT) 上 昇	AST(GOT)上昇， γ -GTP 上昇，LDH 上昇，LDH 低下， Al-P 上昇，Al-P 低 下，総ビリルビン 上昇，総ビリルビ ン低下，脂肪肝，	

使用上の注意（案）					設定の根拠
				肝炎，黄疸	
腎臓			ケトン尿，尿糖	蛋白尿，尿沈渣異常，BUN 上昇，BUN 低下，クレアチニン上昇，尿比重上昇，尿比重低下，尿ウロビリノーゲン上昇，尿ビリルビン上昇，尿中 NAG 上昇，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，頻尿，膀胱炎，血尿，多尿，尿閉，尿失禁	
過敏症			発疹	湿疹，そう痒症，薬物過敏症，紅斑，光線過敏性反応，酒さ，血管浮腫，蕁麻疹	
皮膚			皮膚炎	真菌感染，皮膚乾燥，ざ瘡，皮膚剥脱，乾皮症，色素沈着障害	
代謝異常		血中インスリン増加，高血糖	高尿酸血症，脂質代謝障害，コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，CK(CPK) 上昇，HDL-コレステロール低下	口渇，コレステロール低下，HDL-コレステロール上昇，高脂血症，リン脂質低下，多飲症，CK(CPK) 低下，水中毒，トリグリセライド低下，血中ブドウ糖変動	
呼吸器				鼻炎，気管支炎	

使用上の注意（案）						設定の根拠
					攣，気管支炎，咽喉頭症状，咽喉炎，しゃっくり，鼻乾燥，嚥下性肺炎	
	眼				霧視，視力障害，調節障害，羞明，眼乾燥，眼の異常感，眼痛，眼のチカチカ	
	注射部位	注射部位疼痛，注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位腫脹		注射部位そう痒感，注射部位不快感		
	その他	体重増加	疲労，体重減少	筋痙縮，末梢性浮腫，カリウム低下，顎痛，性器出血，乳頭痛，熱感，死亡，転倒，関節脱臼，歯牙破折	倦怠感，発熱，脱力感，胸痛，悪寒，気分不良，薬剤離脱症候群，顔面浮腫，低体温，疼痛，多汗，寝汗，脱毛，肩こり，四肢痛，筋痛，筋攣縮，四肢不快感，背部痛，関節痛，頸部痛，ほてり，末梢冷感，乳腺炎，膿瘍，外陰腫乾燥，流産，味覚異常，灼熱感，睡眠時驚愕，歯ざしり，無オルガズム症，耳鳴，鼻出血，挫傷，総蛋白上昇，	

使用上の注意（案）						設定の根拠
					総蛋白減少，グロ ブリン分画異常， ナトリウム上昇， ナトリウム低下， クロール上昇，ク ロール低下， A/G 上昇，A/G 低下， アルブミン上昇， アルブミン低下， カリウム上昇，握 力低下	
＊：国際共同実薬対照二重盲検試験以外の国内外臨床試験又は経口アリピ プラゾール製剤において認められた副作用は頻度不明とした。						
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。						IM デポ注射剤は，既承 認のアリピプラゾール経 口剤の新投与経路医薬品 であるため，経口剤と同 様の注意喚起が必要と判 断した。
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が 危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中 の投与に関する安全性は確立していない。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，経口アリピプラゾール製剤の臨床試 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。〔経 口アリピプラゾール製剤においてヒトで乳汁移行が認められてい る。〕						IM デポ注射剤は，既承 認のアリピプラゾール経 口剤の新投与経路医薬品 であるため，経口剤と同 様の注意喚起のため，現 行のエビリファイ添付文 書（錠，散剤，内用液， OD 錠）から記載を整備 し追加及び修正した。
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立し ていない。（使用経験がない。）						IM デポ注射剤は，既承 認のアリピプラゾール経 口剤の新投与経路医薬品 であるため，経口剤に準 じた注意喚起が必要と判 断した。
8. 過量投与 徴候，症状： 経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告に おいて，最高 1,260mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された 成人において嗜眠，傾眠，血圧上昇，頻脈，嘔吐等の症状が報告さ れている。また最高 195mg まで偶発的に服用した小児において，一 過性の意識消失，傾眠等の症状が発現した。 本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に 2 倍量（800mg）まで成 人に本剤を過量投与された報告があるが，経口剤と比較して特記す						IM デポ注射剤は，医療 従事者のみ投与を行う が，医療機関における誤 投与（重複投与）に対す る注意喚起のため，現行 のエビリファイ添付文書 （錠，散剤，内用液， OD 錠）から記載を整備 し，本剤の過量投与症例

使用上の注意（案）	設定の根拠										
べき症状は報告されていない。 処置： 特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に投与した場合は、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。	に基づいた記載を追加した。										
9. 適用上の注意 ●エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg，同持続性水懸筋注用 400 mg のみの記載 (1) 調製時 1) 本剤の使用にあたっては，〔取扱い方法〕を熟読すること。 2) 添付の懸濁用液（日局注射用水）で懸濁すること。 3) 用時調製し，懸濁液が均質になるように 20 秒間激しく振とうし，懸濁させること。300 mg バイアルは懸濁用液 1.5 mL，400 mg バイアルは懸濁用液 1.9 mL で懸濁すること。 4) 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は，バイアル内において室温で保存し，4 時間以内に投与すること。ただし，その場合は投与前に 60 秒間激しく振とうし，再懸濁させること。 (2) 投与時 1) 注射針は 22G（黒），1½インチ（38 mm）を用いること。 2) 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。 ① 注射部位は，臀部の左右外側上部とし，三角筋等の他の筋には投与しないこと。 ② 注射部位は毎回左右交互とし，同一部位への反復注射は行わないこと。 ③ バイアル内の懸濁後の薬剤は投与量に応じて下表に従い注射容量を採取し直ちに全量投与すること。また，バイアルからの採取は 1 回のみとし，残液は廃棄すること。 <table><tr><td>投与量</td><td>160 mg</td><td>200 mg</td><td>300 mg</td><td>400 mg</td></tr><tr><td>注射容量</td><td>0.8 mL</td><td>1.0 mL</td><td>1.5 mL</td><td>2.0 mL</td></tr></table> ④ 注射部位に疼痛，硬結等をみることがある。 ⑤ 注射部位をもまないように患者に指示すること。	投与量	160 mg	200 mg	300 mg	400 mg	注射容量	0.8 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL	(1) 調製時 IM デポ注射剤の調製は医療従事者が行うため，適正使用の注意喚起が必要と考え設定した。 (2) 投与時 IM デポ注射剤の調製は医療従事者が行うため，適正使用の注意喚起が必要と考え設定した。
投与量	160 mg	200 mg	300 mg	400 mg							
注射容量	0.8 mL	1.0 mL	1.5 mL	2.0 mL							

使用上の注意（案）	設定の根拠
●エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ，同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジのみの記載 (1) 調製時 1) 本剤の使用にあたっては，取扱い方法を熟読すること。 2) 用時調製し，懸濁液が均質になるように 20 秒間激しく振とうし，懸濁させること。 3) 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は，室温で保存し，2 時間以内に投与すること。ただし，その場合は投与前に 20 秒間激しく振とうし，再懸濁させること。 (2) 投与時 1) 注射針は 22G（黒），1½インチ（38 mm）を用いること。 2) 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。 ① 注射部位は，臀部の左右外側上部とし，三角筋等の他の筋には投与しないこと。 ② 注射部位は毎回左右交互とし，同一部位への反復注射は行わないこと。 ③ 懸濁後の薬剤は，1 回で全量を投与すること。 ④ 注射部位に疼痛，硬結等をみることがある。 ⑤ 注射部位をもまないように患者に指示すること。	(1) 調製時 IM デポ注射剤の調製は医療従事者が行うため，適正使用の注意喚起が必要と考え設定した。 (2) 投与時 IM デポ注射剤の調製は医療従事者が行うため，適正使用の注意喚起が必要と考え設定した。
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) 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，経口アリピプラゾール製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，経口アリピプラゾール製剤の 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。 (3) げっ歯類（マウス，ラット）の経口投与によるがん原性試験において，乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上，雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において，60 mg/kg/日（経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）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。 (4) 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，	(1)，(4) は，IM デポ注射剤は，既承認のアリピプラゾール経口剤の新投与経路医薬品であるため，経口剤と同様の注意喚起が必要と判断した。 (2)，(3) は，現行のエビリファイ添付文書（錠，散剤，内用液，OD 錠）から記載を整備し追加した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
胆石）が4週間～52週間試験の25 mg/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50 mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1日目15mg/日投与、その後6日間30 mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。	

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 26 年 1 月 9 日付 薬食審査発 0109 第 1 号にて以下のように通知された。

一般的名称：アリピプラゾール水和物 [Aripiprazole Hydrate (JAN)]

化学名：

(英名) 7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one
monohydrate

(日本名) 7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノ
リン-2(1*H*)-オン 一水和物

[INN]

aripiprazole (RECOMMENDED INN: List 37 WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997)

薬食審査発 0109 第 1 号
平成 26 年 1 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

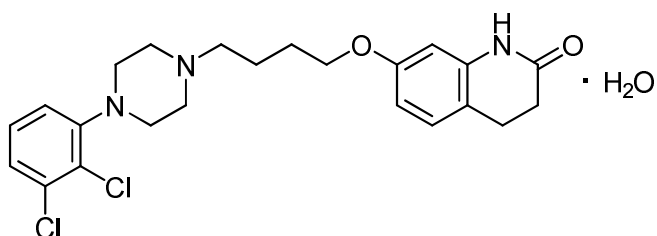
（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 24-3-B18

JAN（日本名）：アリピプラゾール水和物

JAN（英名）：Aripiprazole Hydrate



$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1*H*)-オン 一水和物

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

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

aripiprazole

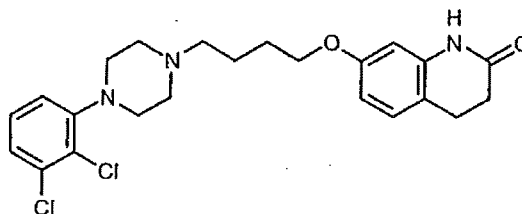
aripiprazole

aripiprazol

7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

7-[4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one

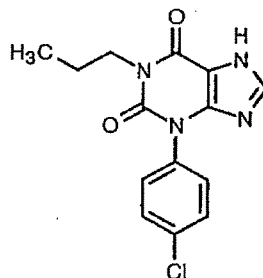
7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostiril

 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ **arofyllinum**

arofylline

arofylline

arofilina

3-(*p*-chlorophenyl)-1-propylxanthine3-(4-chlorophényl)-1-propyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione3-(*p*-clorofenil)-1-propilixantina $C_{14}H_{13}ClN_4O_2$ **atiprimodum**

atiprimod

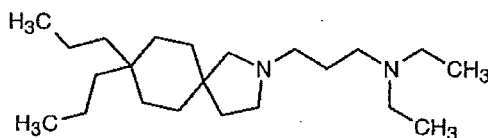
atiprimod

atiprimod

2-[3-(diethylamino)propyl]-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]decane

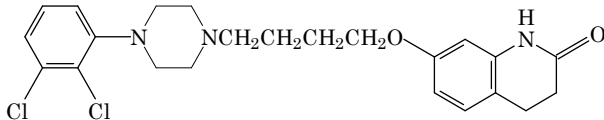
3-[8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]déc-2-yl]-*N,N*-diéthylpropan-1-amine

2-[3-(dielilamino)propil]-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]decanó

 $C_{22}H_{44}N_2$ 

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，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 24 mg を除く
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。 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 24 mg を除く 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。
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） エビリファイ OD 錠 24 mg（1 錠中にアリピプラゾールを 24 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
	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*	
	臨床検査異常の種類		件数/測定例数			
	不眠		201		CK (CPK) 上昇 90/658	
	神経過敏		110		プロラクチン低下 37/339	
	アカシジア		87		ALT (GPT) 上昇 48/688	
	振戦 (手指振戦含む)		78		AST (GOT) 上昇 33/685	
	不安		71		LDH 上昇 30/677	
	等					
* : 国内試験の発現率						

	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	
	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%		
	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
	等 ***：国内試験の発現率	
会 社	大塚製薬株式会社 原体：製造, 製剤：製造	

「追加」（下線部：追加）

化学名・別名	
構 造 式	
効 能・効 果	<経口剤（普通錠，口腔内崩壊錠，散剤，内用液剤）> 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 24 mg を除く <持続性注射剤> <u>統合失調症</u>
用 法・用 量	<経口剤（普通錠，口腔内崩壊錠，散剤，内用液剤）> 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。 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。 *：エビリファイ OD 錠 24 mg を除く <持続性注射剤> <u>通常，成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお，症状，忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。</u>
劇薬等の指定	
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） エビリファイ OD 錠 24 mg（1 錠中にアリピプラゾールを 24 mg 含有） 原体：アリピプラゾール水和物 製剤：エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg（1 バイアル中にアリピプラゾール水和物として 390 mg（アリピプラゾールとして 375 mg）含有：懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し，1 バイアルからアリピプラゾール 300 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg（1 バイアル中にアリピプラゾール水和物として 494 mg（アリピプラゾールとして 475 mg）含有：懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し，1 バイアルからアリピプラゾール 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ（1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物として 353.6 mg（アリピプラゾールとして 340 mg）含有：懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し，1 シリンジからアリピプラゾール 300 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ（1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物として 457.6 mg（アリピプラゾールとして 440 mg）含有：懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し，1 シリンジからアリピプラゾール 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。）

急性 LD₅₀ (mg/kg)

動物種	経口
ラット	♂ ; 953, ♀ ; 705
サル	♂ ♀ ; >2000

動物種	筋肉内
ラット	♂ ♀ ; >100
ウサギ	♂ ♀ ; >100, ♂ ; >200
イヌ	♂ ♀ ; >400

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
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

毒 性

	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/週)	最大 無毒性量 (mg/kg/週)	主な所見
	ラット	26 週間	筋肉内	0, 25, 50, 100	♂ ; 50 ♀ ; 100	♂ ; 体重増加量↓, 摂餌量↓ ♂♀ ; 投与部位に薬様物の沈着 と肉芽腫炎症, 下垂体中間葉 の萎縮 ♀ ; 乳腺・卵巣・子宮・膣に組 織所見あり (プロラクチン↑に よる)
	イヌ	26 週間	筋肉内	0, 10, 20, 40	♂♀ ; 40	♂♀ ; 投与部位に一過性の腫 脹, 薬様物の沈着と肉芽腫腫 炎
	イヌ	52 週間	筋肉内	0, 10, 20, 40	♂♀ ; 40	♂♀ ; 投与部位に一過性の腫 脹, 薬様物の沈着と肉芽腫腫 炎

<経口剤 (普通錠, 口腔内崩壊錠, 散剤, 内用液剤) >
統合失調症 :
副作用発現率* 452/743=60.8%

副作用の種類	件数
不眠	201
神経過敏	110
アカシジア	87
振戦 (手指振戦含む)	78
不安	71

等

* : 国内試験の発現率

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

副作用

等

** : 国内試験及びアジア国際共同試験の発現率

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%

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

等

*** : 国内試験の発現率

	<u><持続性注射剤></u>	
	<u>副作用発現率****</u> 130/228=57.0%	
	<u>副作用の種類</u>	<u>件数</u>
	<u>注射部位疼痛</u>	<u>62</u>
	<u>注射部位紅斑</u>	<u>33</u>
	<u>注射部位硬結</u>	<u>25</u>
	<u>注射部位腫脹</u>	<u>15</u>
	<u>体重増加</u>	<u>15</u>
	<u>アカシジア</u>	<u>15</u>
	<u>等</u>	
<u>****：国際共同実薬対照二重盲検試験の発現率</u>		
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
3.2.S.1.1	名称	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	物理的・化学的性質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.1	製造業者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.1-1	アリピプラゾール水和物の構造決定	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-1	アリピプラゾール水和物（■■■■）の不純物	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-1	アリピプラゾール水和物 ■■■■■に係るメソッドバリデーション	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-2	アリピプラゾール水和物（■■■■）の分析法バリ デーション ー残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）ー	■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.5-1	アリピプラゾール水和物（■■■■）の規格及び試 験方法の妥当性	■■■■■	19■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-1	アリピプラゾール水和物（■■■■）の安定性 ー36箇月ー	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-2	アリピプラゾール水和物（■■■■）の安定性 ー苛酷試験ー	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
バイアル製剤							
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	Microbial Attributes	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process controls	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	Validation Report for Identification by HPLC-	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	Validation Report for Identification by [REDACTED]	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	Validation Report for Bacterial Endotoxins	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-4	Validation Report for Sterility	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-5	Validation Report for Content Uniformity	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-6	Validation Report for Dissolution	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-7	Validation Report for Limit Test for [REDACTED] ([REDACTED]) by [REDACTED]	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
3.2.P.5.3-8	Validation Report for Limit Test for () by ()	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-9	Validation Report for Particle Size Distribution	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-10	Validation Report for ()	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-11	Validation Report for Impurities/Degradation	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-12	Validation Report for Assay	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6-1	アリピプラゾールIMデポ注射剤(バイアル製剤)300 mg及び400 mgの規格及び試験方法	()	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	Introduction	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-2	Batches Tested and Packaging	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-3	Representative Stability Protocol	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-4	Discussion of Stability Data	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-5	Analytical Procedures and Validations	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-6	Data Tables for Long-term Stability Studies	()	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-7	Data Tables for Accelerated and Stress Stability Studies	()	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-8	In-use Stability Study	()	20 年 月 ~ 20 年 月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
プレフィルドシリンジ製剤							
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1	原薬	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	製剤開発	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6-1	アリピプラゾールIMデポ注射剤(プレフィルドシリ ジ製剤) 300 mg及び400 mgの規格及び試験方法	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	Introduction	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-2	Batches Tested and Packaging	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-3	Representative Stability Protocol	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-4	Discussion of Stability Data	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-5	Analytical Procedures and Validations	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-6	Data Tables for Long-term Stability Studies	■■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
3.2.P.8.3-7	Data Tables for Accelerated and Stress Stability Studies	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-01	Effect of Aripiprazole on Apomorphine-Induced Hyperlocomotion After the Injection of Intramuscular Depot Formulation in Rats	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-01	Validation of Assay Method for OPC-31 and Its Metabolites OPC-14857, DM-1451, DM-1452, OPC-3373, and DCPD in Rat Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-02	Validation of Assay Method for OPC-14597 in Rat Muscle Homogenate Using HPLC With Ultraviolet Detection	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-03	Quantitative Determination of BMS-337039 (aripiprazole) and Five Metabolites in Rat EDTA Plasma by LC/MS/MS	■■■■	報告日20■■年■■月 ■■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-04	Quantitative Determination of BMS-337039(aripiprazole) and Three Metabolites in Rat EDTA Plasma by LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-05	Quantitative Determination of BMS-337039 (aripiprazole) and One Metabolite (BMS-337044) in Rat EDTA Plasma by LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-06	Quantitative Determination of BMS-337039 (aripiprazole) and One Metabolite (BMS-337044) in Rabbit EDTA Plasma by LC/MS/MS	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月■■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

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
4.2.2.1-07	Validation of Assay Method for OPC-31 and Its Metabolites (OPC-14857, DM-1451, DM-1452, OPC-3373 and DCPD) in Dog Plasma by LC-MS/MS		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-08	Quantitative Determination of BMS-337039 (aripiprazole) and Three Metabolites in Dog EDTA Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-09	Quantitative Determination of BMS-337039 (aripiprazole) and One Metabolite (BMS-337044) in Dog EDTA Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-10	Quantitative Determination of BMS-337039 (Aripiprazole) and Five Metabolites in Monkey EDTA Plasma by LC/MS/MS		報告日 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-11	Quantitative Determination of BMS-337039 (aripiprazole) and One Metabolite (BMS-337044) in Monkey EDTA Plasma by LC/MS/MS		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-12	Synthesis of [¹⁴ C]OPC-31		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-01	Plasma Concentrations of OPC-14597 and Its Metabolites and Muscular Concentration of OPC-14597 in Rats After Single Intramuscular Administrations of OPC-14597 Injectable Suspension at 12.5, 25 and 50 mg/kg or OPC-14597 Aqueous Solution at 3.75 mg/kg		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-02	Absorption, Distribution and Excretion of Radioactivity After Single Intramuscular Administration of ¹⁴ C-OPC-14597 to Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
4.2.2.2-03	Pharmacokinetic Evaluation of BMS-337039 (aripiprazole) and Metabolites After Single Intravenous and Intramuscular Administration of BMS-337039 to Male Cynomolgus Monkeys		19 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-04	High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Radioactivity in Plasma and Injected Site After Single Intramuscular Administration of ¹⁴ C-OPC-14597 to Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.4-01	Investigation of Metabolites of OPC-14597 in Injected Site After Single Intramuscular Administration of OPC-14597 Injectable Suspension to Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-01	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Depot Irritation Study in Rats		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-02	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Depot Irritation Study in Rats (II)		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-03	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Depot Irritation Study in Male Rabbits		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-04	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Depot Irritation Study in Male Rabbits (II)		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-05	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Depot Toxicity Study in Dogs		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-06	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Depot Toxicity Study in Dogs (II)		20 年 月 日 ～ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
4.2.3.2-01	Preliminary 4-week Intermittent Repeated Intramuscular Depot Toxicity Study of OPC-14597 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-02	Twenty-six-week Intermittent Repeated Intramuscular Depot Toxicity Study of OPC-14597 in Rats With Four-week Recovery Test		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-03	Preliminary 4-week Intermittent Repeated Intramuscular Depot Toxicity Study of OPC-14597 in Beagle Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-04	Twenty-six-week Intermittent Repeated Intramuscular Depot Toxicity Study of OPC-14597 in Beagle Dogs With Four-week Recovery Test		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-05	Fifty-two-week Intermittent Repeated Intramuscular Depot Toxicity Study of OPC-14597 in Beagle Dogs With Twenty-six-week Recovery Test		20 年 月 日 ~ ~20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-06	BMS-337039: One-month Intramuscular Toxicity Study in Monkeys		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-01	BMS-337039: Intravenous Study of Embryo-fetal Development in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

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
4.2.3.5.2-02	BMS-337039: Intravenous Study of Embryo-fetal Development in Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-03	Two-week Intermittent Repeated Intramuscular Dose Toxicokinetics Study of OPC-14597 IM Depot in Pregnant Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.3-01	BMS-337039: Intravenous Study of Pre- and Postnatal Development in Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-01	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Exploratory Study of Prototype Depot Formulations in Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-02	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Exploratory Study of Prototype Depot Formulations in Dogs	■■■■■■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-03	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Depot Exploratory Irritation Study in Dogs	■■■■■■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.6-04	BMS-337039: Single-dose Intramuscular Exploratory Study of Prototype Depot Formulations in Monkeys	■■■■■■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.3-01	Characterization of Aripiprazole Partial Agonist Activity at Human Dopamine D ₃ Receptors	Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T	—	—	—	Eur J Pharmacol.2008;5 97:27-33	—

1.12 添付資料一覧

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
4.3-02	Abgonist-Antagonist Interaction on Dopamine Receptors in Brain, as Reflected in the Rates of Tyrosine and Tryptophan Hydroxylation	Carlsson A, Kehr W, Lindqvist M	—	—	—	J Neural Transm.1977;40:99-113	—
4.3-03	Dopaminergic Neurins: An in Vitro System for Measuring Drug Interactions With Presynaptic Receptors	Walters JR, Roth RH	—	—	—	Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.1976;296:5-14	—
4.3-04	Central Dopamine Receptor Agonist and Antagonist Actions of the Enantiomers of 3-PPP	Hjorth S, Carlsson A, Clark D, Svensson K, Wikstrom H, Sanchez D et al	—	—	—	J Psychopharmacol .1983;81:89-99	—
4.3-05	Serotonin-Dopamine Interaction and Its Relevance to Schizophrenia	Kapur S, Remington G	—	—	—	Am J Psychiatry.1996;153:4:466-76	—
4.3-06	Transient Hypothermia Induces Micronuclei in Mice	Asanami S, Shimono K, Kaneda S	—	—	—	Mutat Res.1998;413:7-14	—
4.3-07	Hypothermia Induces Micronuclei in Mouse Bone Marrow Cells	Asanami S, Shimono K	—	—	—	Mutat Res.1997;393:91-8	—
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

1.12 添付資料一覧

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	Partial validation of the bioanalytical method for determination of aripiprazole and OPC-14857 in human plasma (Validity of dilution)		20 年 月 ~ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-05	6825-275 Abbreviated validation of an automated method for the determination of OPC-14597 and OPC-14857 in human plasma by HPLC with MS/MS detection		20 年 月 ~ 20 年 月		国外	—	評価資料
5.3.3.1-01	31--201 Multiple ascending dose tolerability and pharmacokinetic study of OPC-14597 in healthy young male volunteers	Otsuka America Pharmaceutical, Inc.	19 年 月 ~ 19 年 月		国外	—	参考資料
5.3.3.2-01	031--002 アリピプラゾールIM デポ剤の統合失調症患者を対象とした単回投与による薬物動態、忍容性及び安全性の検討(臨床薬理試験)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	国内9 施設	国内	—	評価資料
5.3.3.2-02	031--002 統合失調症患者を対象としたアリピプラゾールIM デポ注射剤(OPC-14597IMD)の反復投与による薬物動態を検討する非盲検、多施設共同試験(臨床薬理試験)	大塚製薬株式会社	20 年 月 ~ 20 年 月	国内16 施設	国内	—	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
5.3.3.2-03	CN138-020 Assessment of the in vivo release characteristics and safety of an intramuscular depot formulation of aripiprazole in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder		20 年 月 ~ 20 年 月	米国5施設	国外	—	参考資料
5.3.3.2-04	31- -244 An open-label, parallel arm, multiple dose tolerability, pharmacokinetics and safety study in adult patients with schizophrenia following administration of aripiprazole intramuscular (IM) depot formulation once every four weeks	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2007年11月 ~ 2008年10月	米国7施設	国外	—	参考資料
5.3.3.2-05	31- -289 An open-label, safety and tolerability trial of aripiprazole IM depot treatment initiation in adult subjects with schizophrenia stabilized on atypical oral antipsychotics other than aripiprazole	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2012年1月 ~ 2012年5月	米国12施設	国外	—	参考資料
5.3.3.2-06	31- -224 A pilot study to determine the tolerability of aripiprazole doses higher than 30mg administered orally in adult patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder	Otsuka Maryland Research Institute	20 年 月 ~ 20 年 月	米国5施設	国外	—	参考資料

1.12 添付資料一覧

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
5.3.3.5-01	031-■■-007 Population pharmacokinetic modeling and simulations for the intramuscular depot formulation of aripiprazole in patients with schizophrenia	大塚製薬株式会社	20■■年■■月(報告書完成)	—	国内	—	評価資料
5.3.3.5-02	31-■■-287 Population pharmacokinetic modeling for the aripiprazole IM depot formulation as maintenance treatment in subjects with schizophrenia	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月(報告書完成)	—	国外	—	参考資料
5.3.3.5-03	薬物動態の統合解析報告書	大塚製薬株式会社	20■■年■■月(報告書完成)	—	国内	—	評価資料
5.3.5.1-01	031-■■-003 統合失調症患者を対象としたアリピプラゾールIMデポ注射剤(OPC-14597IMD)の有効性及び安全性をアリピプラゾール錠剤と比較する多施設共同、実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験	大塚製薬株式会社	20■■年■■月～20■■年■■月	日本69施設, マレーシア7施設, フィリピン6施設, 台湾9施設	国内	—	評価資料
5.3.5.1-02	31-■■-246 A 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of an intramuscular depot formulation of aripiprazole (OPC-14597) as maintenance treatment in patients with schizophrenia “ASPIRE US” (Aripiprazole intramuscular depot program in schizophrenia)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2008年7月～2011年2月	米国, メキシコ, アルゼンチンなど108施設	国外	—	評価資料

1.12 添付資料一覧

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
5.3.5.1-03	31- ■■■ -247 A 38-week, multicenter, randomized, double-blind, active-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of an intramuscular depot formulation of aripiprazole (OPC-14597) as maintenance treatment in patients with schizophrenia “ASPIRE EU” (Aripiprazole intramuscular depot program in schizophrenia)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2008年9月～2012年8月	米国, オーストリア, ベルギーなど105施設	国外	—	参考資料
5.3.5.2-01	31- ■■■ -248 A 52-week, multicenter, open-label study to evaluate the effectiveness of aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia “ASPIRE OPEN-LABEL” (Aripiprazole intramuscular depot program in schizophrenia)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2009年2月～(継続中) 20 ■■ 年 ■ 月(報告書完成)	米国, ブルガリア, アルゼンチンなど238施設	国外	—	参考資料
5.3.5.2-02	31- ■■■ -270 An open-label, multicenter, rollover, long-term study of aripiprazole intramuscular depot in patients with schizophrenia	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2010年6月～(継続中) 20 ■■ 年 ■ 月(報告書完成)	米国など150施設	国外	—	参考資料
5.3.5.2-03	31- ■■■ -283 A multicenter, open-label study to assess hospitalization rates in adult subjects with schizophrenia treated prospectively for 6 months with aripiprazole IM depot compared with 6-month retrospective treatment with oral antipsychotics in a naturalistic community setting in the united states	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2011年9月～(継続中) 20 ■■ 年 ■ 月(報告書完成)	米国, カナダの約125施設	国外	—	参考資料

1.12 添付資料一覧

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
5.3.5.2-04	31-284 A multicenter, open-label study to assess hospitalization rates in adult subjects with schizophrenia treated prospectively for 6 months with aripiprazole IM depot compared with 6-month retrospective treatment with oral antipsychotics in a naturalistic community setting in europe, canada, and asia “ARRIVE”	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2012年1月～2012年10月	カナダなどの38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
5.3.5.3-02	2.7.3 Summary of Clinical Efficacy (MAA)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	—	—	国外	—	参考資料
5.3.5.3-03	2.7.4 Summary of Clinical Safety (MAA)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	—	—	国外	—	参考資料
5.3.6-01	PBRER # Aripiprazole 1-YEAR PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION 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

1.12 添付資料一覧

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
5.4-01	Epidemiology of schizophrenia: Review of findings and myths	Messias EL, Chen CY, Eaton WW.	—	—	—	Psychiatr Clin North Am. 2007;30:323-38.	—
5.4-02	Schizophrenia: A concise overview of incidence, prevalence, and mortality	McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J.	—	—	—	Epidemiol Rev. 2008;30:67-76.	—
5.4-03	平成23 年患者調査.上巻第62 表 総患者数, 性・年齢階級×傷病分類別	厚生労働省.	—	—	—	厚生労働省ホームページ. 厚生労働省統計表データベース.	—
5.4-04	Treatment of schizophrenia	Frances A. Expert consensus guideline series.	—	—	—	J Clin Psychiatry 1999;60(Suppl 11):8-80.	—
5.4-05	Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia	Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al.	—	—	—	Psychiatric Services. 2007;58(6):844-7.	—
5.4-06	統合失調症治療における部分アドヒアランス対策の重要性	三澤 史斉.	—	—	—	臨床精神薬理. 2009;12(6):1115-23.	—
5.4-07	Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission	Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al.	—	—	—	Medical Care. 2002;40(8):630-9.	—
5.4-08	Partial compliance and risk of rehospitalization among California medicaid patients with schizophrenia	Weiden PJ, Kozma C, Grogg A. Locklear J.	—	—	—	Psychiatry.Servic es. 2004;55(8):886-91.	—

1.12 添付資料一覧

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
5.4-09	Increased suicide attempt rate among patients interrupting use of atypical antipsychotics	Herings RMC, Erkens JA.	—	—	—	Pharmacoepidemiology and Drug Safety.2003;12:423-4.	—
5.4-10	Predictors of relapse in the year after hospital discharge among patients with schizophrenia	Schennach R, Naber D, R��ther E, Obermeier M, Schmidt LG, Klingberg S, et al.	—	—	—	Psychiatric Services. 2012;63(1):87-90.	—
5.4-11	Guidelines for the use of long-acting injectable atypical antipsychotics	Kane JM, Conley RR, Keith SJ, Nasrallah HA, Turner M.	—	—	—	J Clin Psychiatry. 2004;65(1):120-31.	—
5.4-12	みんなのメンタルヘルス	厚生労働省.	—	—	—	Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html	—
5.4-13	Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Hough D, Gopal S, Vijapurkar U, Lim P, Morozova M, Eerdeken M.	—	—	—	Schizophrenia Research 2010;116:107-17.	—
5.4-14	糖代謝異常のみられない統合失調症患者を対象としたaripiprazoleの糖代謝能に及ぼす影響	石郷岡 純, 宇都宮 一典, 小山 司, 田中 逸, 中込和幸.	—	—	—	臨床精神薬理. 2011;14(8):1371-86.	—

1.12 添付資料一覧

添付すべき資料がない項目一覧

- 第3部 3.2.A その他
 - 3.2.R 各極の要求資料
 - 3.3 参考文献
- 第4部 4.2.1.2 副次的薬理試験
 - 4.2.1.3 安全性薬理試験
 - 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
 - 4.2.2.3 分布
 - 4.2.2.5 排泄
 - 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
 - 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
 - 4.2.3.3 遺伝毒性試験
 - 4.2.3.4 がん原性試験(トキシコキネティクスの評価を含む)
 - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
 - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
 - 4.2.3.7 その他の毒性試験
- 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 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
 - 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
 - 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
 - 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
 - 5.3.5.4 その他の臨床試験報告書