

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

に関する資料

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

大塚製薬株式会社

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 はじめに	3
1.5.1.2 自閉性障害/自閉スペクトラム症及びその治療	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	7
1.5.3 アリピプラゾールの特徴及び有効性	11
1.5.3.1 アリピプラゾールの期待される効果	11
1.5.3.2 アリピプラゾールの試験成績	12
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ている。更に、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用、及びドパミン D₃ 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。

日本では経口剤としては、1997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%が販売されている。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%も同効能で販売されている。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。更に、2015 年 5 月に持続性水懸筋注製剤が統合失調症の効能・効果で販売されている。

今回追加効能として申請する「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」については、2009年より米国にて臨床開発が開始され、米国では2009年11月に「自閉性障害に伴う興奮性:Irritability associated with autistic disorder」の効能・効果が小児患者（6～17 歳）に対して承認されている。

今般、小児（6～17 歳）の興奮性を伴う自閉性障害患者を対象に日本で実施した臨床試験で、アリピプラゾールによる有効性及び安全性が確認されたことから、「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に対する効能を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請、及びエビリファイ錠 1 mg の製造販売承認申請を行うものである。

1.5.1.2 自閉性障害/自閉スペクトラム症及びその治療

自閉性障害は発達障害の 1 つとして位置づけられており、対人的相互反応における質的な障害、コミュニケーションの質的な障害、行動・興味・活動の限定された反復的で常同的な様式で特徴づけられ、これらの 3 つの中核症状が 3 歳未満に現れるとされる疾患である¹。また、これらの中核症状に加えて、攻撃性や自傷行為などの興奮性、常同行動、強迫行動など様々な行動障害を附随することが知られている。なかでも中等度から重度の興奮性は患者の 20%程度にみられるとの報告があり、患者本人及びその家族に重大な影響をもたらす場合もある²。

本申請のための試験の診断基準に用いた米国精神医学会の診断基準：精神疾患の診断・統計マニュアル [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)] では、有病率は 10,000 人に対して 2～20 人であり³、厚生労働省の平成 23 年患者調査では、日本での患者数は 21,000 人と報告されている⁴。

自閉性障害の原因は特定されておらず中核症状に対する特異的な薬物治療は存在しないが、興奮性に対しては世界中で抗ドパミン作用を主体とした抗精神病薬が経験的に頻用されており、米国では自閉性障害に伴う興奮性に対して非定型抗精神病薬であるリスペリドン、アリピプラゾールがそれぞれ、2006 年、2009 年に承認されている。日本では 1982 年に定型抗精神病薬であるピモジドが自閉性障害の異常行動に対して承認されたものの、ピモジドは錐体外路症状、QT 延長な

ど多くの副作用が発現することから、小児患者に対して使用するうえで安全性の問題を抱えており、定型抗精神病薬に比べ忍容性の高い非定型抗精神病薬の早期の適応取得が望まれていた⁵。このような環境下、日本でも 2016 年に非定抗精神病薬であるリスペリドンが「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果で承認された。リスペリドンと同じく非定型抗精神病薬である本剤が適応を取得することで、実臨床においては患者の症状に応じてより適切な薬剤選択が可能になると考えられる。

なお、自閉性障害は DSM-IV-TR では広汎性発達障害の下位カテゴリーの 1 つとされていたが、2013 年の DSM-5 への改訂により、広汎性発達障害の 5 つの下位カテゴリー（自閉性障害、レット障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害）のうち、レット障害を除く 4 つのカテゴリーが下位カテゴリーをもたない自閉スペクトラム症に置き換えられ、中核症状は対人的相互反応における質的な障害及び行動・興味・活動の限定された反復的で常同的な様式の 2 つに変更された⁶。

DSM-IV-TR 診断における小児期崩壊性障害、アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害は自閉性障害と同様、興奮性が認められることから、DSM-5 の自閉スペクトラム症に伴う興奮性に対する薬物療法としても抗精神病薬が必要と考えられる。

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

本申請のための品質及び非臨床試験における開発の経緯を図 1.5-1 に示す。



図 1.5-1

開発の経緯図（品質及び非臨床試験）

(1) 品質に関する試験

(a) 製剤設計

エビリファイ錠 1 mg は、既承認のエビリファイ錠と同じ製剤設計により製された錠剤であり、製剤間の識別性を持たせるために添加した微量の赤色の着色剤を除けば、すべて同じ添加剤を使用している。

(b) 治験用製剤及び既承認製剤との生物学的同等性

治験用製剤の 1 mg, 3 mg, 6 mg 及び 12 mg 錠及び既承認製剤の 3 mg, 6 mg 及び 12 mg 錠は、生物学的に同等であることが検証されている。治験用製剤 1 mg 錠－市販予定製剤 1 mg 錠間及び既承認製剤 3 mg 錠－市販予定製剤 1 mg 錠間の生物学的同等性を検証するため、平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に従い、溶出同等性試験を実施した。

治験用製剤 1 mg 錠及び市販予定製剤 1 mg 錠との生物学的同等性については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた（製剤の処方変更水準は ■ 水準）。

既承認製剤 3 mg 錠及び市販予定製剤 1 mg 錠との生物学的同等性については、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた（製剤の処方変更水準は ■ 水準）。

治験用製剤の 12 mg 錠は、他含量の治験用製剤と同じ添加剤を使用しており、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」において、3 mg 錠及び 6 mg 錠との処方変更水準は ■ 水準、1 mg 錠との処方変更水準は ■ 水準に相当する。また、既承認製剤の 12 mg 錠との処方の差は、■■■■の■■■■の■■■■であり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」において、処方変更水準は ■ 水準に相当する。

既承認製剤 12 mg 錠及び治験用製剤 12 mg 錠との生物学的同等性については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた（製剤の処方変更水準は ■ 水準）。

(c) 製剤の安定性

エビリファイ錠 1 mg の安定性試験のうち長期保存試験については継続中であるが、長期保存試験（25°C/60% RH, 24 箇月）及び加速試験（40°C/75% RH, 6 箇月）において品質に影響を与える変化は認められず、室温で長期間安定であることが推定された。

(2) 薬理試験

自閉性障害に伴う興奮性の効力を評価する適切な非臨床試験系は確立されていない⁷ことから、効力を裏付ける試験として新たな評価は実施していない。

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ことから、新たな試験は実施していない。

(3) 薬物動態試験

非臨床薬物動態に関しては、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ことから、新たな試験は実施していない。

(4) 毒性試験

小児を適用として申請を行うにあたり、非臨床安全性評価として幼若動物（ラット及びイヌ）を用いた反復投与毒性試験を実施した。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、局所刺激性試験、抗原性試験、免疫毒性試験、毒性発現の機序に関する試験、依存性試験、光毒性試験及び代謝物における単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験）は、既承認の経口剤の申請時に実施している。経口剤の申請時には、イヌを用いた毒性試験は実施していないが、持続性水懸筋注剤の申請時にイヌを用いた毒性試験（反復筋肉内投与他）を実施し、その試験成績は承認申請時に提出した資料に基づき審査されている。

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 に示す。

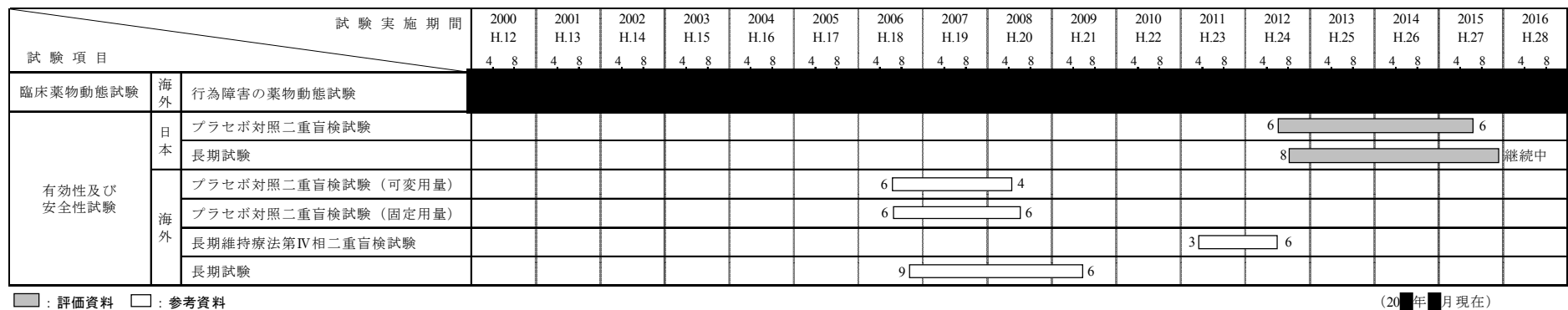


図 1.5-2 開発の経緯図（臨床試験）

1.5.2.2.1 日本での臨床試験

日本では定型抗精神病薬であるピモジドが自閉性障害の異常行動などに対して承認されているが、小児患者での安全性の問題を抱えているため、非定型抗精神病薬が適応外で使用されているのが現状で非定型抗精神病薬の早期の適応取得が望まれている。

そこで、アリピプラゾールの日本における、自閉性障害に伴う興奮性の効能追加を目的とし、臨床開発を開始した。臨床試験の開始に先立ち、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との治験相談（医薬品第Ⅱ相試験終了後相談、受付番号第 [] 号）を行い、[] について以下の助言を得た。

- [] で [] として [] する [] 及び [] を [] , [] の [] [] 及び [] を [] として [] に異論はない。
- [] について、[] は [] とし、[] 及び [] の [] で、アリピプラゾールの [] は [] mg/日とし、[] mg/日の [] に異論はない。[] は [] とし、[] は [] , [] , [] , また [] を [] とし、[] は [] 及び [] に [] かつ [] に異論はない。
- [] の [] について、アリピプラゾールの [] は [] mg/日とし、[] を [] mg/日 [] に異論はない。[] については、[] での [] を [] し、[] の [] からの [] として [] を [] に異論はない。

これらの助言を踏まえ、プラセボ対照二重盲検試験（031-[]-002）及び長期試験（031-[]-003）を国内で実施した。

(1) プラセボ対照二重盲検試験（031-[]-002）（2012年6月22日～2015年6月25日）

自閉性障害と診断され行動障害（かんしゃく、攻撃性、自傷行為、又はこれらの複合行為）を有する小児患者（6～17歳）を対象にアリピプラゾールを1～15 mg/日で8週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討した。

有効性解析対象（FAS）及び安全性解析対象は、アリピプラゾール群47例、プラセボ群45例の計92例であった。

ベースラインのABC-J興奮性下位尺度スコアは、アリピプラゾール群 26.9 ± 1.0 （平均値 ± 標準誤差、以下同様）、プラセボ群 26.1 ± 1.0 であった。主要評価項目であるABC-J興奮性下位尺度スコアの投与後8週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群 -11.4 ± 1.3 、プラセボ群 -7.5 ± 1.4 であり、アリピプラゾール群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善が認められた（ $p = 0.044$ ）。

有害事象はアリピプラゾール群83.0%（39/47例）、プラセボ群73.3%（33/45例）に発現した。アリピプラゾール群で発現割合が高かった有害事象（発現割合が5%以上で、かつプラセボ群よ

り発現割合が2倍以上であったもの)は、傾眠、食欲減退、悪心、嘔吐、倦怠感であった。発現した有害事象はほとんどが軽度であり、高度な有害事象は認められなかった。アリピプラゾール群で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

(2) 長期試験 (031-■■-003) (2012年8月29日～20■■年■■月■■日時点で継続中)

プラセボ対照二重盲検試験 (031-■■-002) の完了例を対象に、アリピプラゾール 1～15 mg/日を長期投与した際の安全性及び有効性を検討した。なお、投与期間を医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までとしていることから本申請にあたり 20■■年■■月■■日時点でデータをカットオフし、中間解析の結果を示した。

有効性解析対象及び安全性解析対象は 85 例であった。

ベースラインの ABC-J 興奮性下位尺度スコアは 17.7 ± 10.0 (平均値 $\pm$ 標準偏差, 以下同様) であり、投与後 8 週に 13.5 ± 9.9 まで低下し、その後スコアは安定して推移した。

有害事象は 91.8% (78/85 例) に発現した。発現割合が高かった有害事象 (発現割合が 10%以上のもの) は鼻咽頭炎、傾眠、体重増加、インフルエンザ、嘔吐、胃腸炎であった。発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度で、投与期間の延長に伴って発現割合の高くなる有害事象はなかった。重篤な有害事象は 7.1% (8/85 例) に発現したが、副作用と判断されたのは倦怠感 (1 例) のみであった。重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。

1.5.2.2.2 海外での臨床試験

(1) 臨床開発の経緯

海外でのアリピプラゾールの自閉性障害の小児患者に係る臨床試験一覧を表 1.5.2-1 に示した。

表 1.5.2-1 海外臨床試験一覧

試験番号	試験略名	添付資料番号	試験対象	試験期間
第Ⅲ相試験				
CN138-178	自閉性障害のプラセボ対照二重盲検試験 (可変用量)	5.3.5.1-02	自閉性障害	2006.6～2008.4
CN138-179	自閉性障害のプラセボ対照二重盲検試験 (固定用量)	5.3.5.1-03	自閉性障害	2006.6～2008.6
CN138-180	自閉性障害の長期試験	5.3.5.2-02	自閉性障害	2006.9～2009.6
第Ⅳ相試験				
CN138-603	自閉性障害の長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験	5.3.5.1-04	自閉性障害	2011.3～2012.6
臨床薬理試験				
CN138-014	行為障害の薬物動態試験	5.3.3.2-01	行為障害	20■■.■■～20■■.■■

海外でのアリピプラゾールの「自閉性障害に伴う興奮性」に対する臨床開発は、2006 年より米国で開始された。

米国で、2006 年から 2008 年に、小児 (6～17 歳) の興奮性を伴う自閉性障害患者を対象として、プラセボ対照二重盲検試験 (CN138-178, CN138-179) を実施した。その結果、プラセボに

対するアリピプラゾールの有効性が検証され、安全性が確認された。また、2006年から2009年にプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178, CN138-179）の完了例及び新規例を対象として長期試験（CN138-180）を実施した。これら3試験を併せて承認申請用臨床データパッケージとし、2009年11月に米国で「自閉性障害に伴う興奮性」の効能・効果で承認を取得した。

更に、米国で2011年から2012年に、自閉性障害に伴う興奮性アリピプラゾールの投与により安定した小児患者を対象として、アリピプラゾールの再発予防に対する効果を検討する長期維持療法第IV相二重盲検試験（CN138-603）を実施した。

なお、小児患者を対象とした臨床薬理試験としては、米国で2011年から2012年に、行為障害の小児患者にアリピプラゾールを反復投与したときの薬物動態を評価する薬物動態試験（CN138-014）を実施している。

(2) 海外臨床試験の位置付け

海外の承認申請に用いたプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178, CN138-179）と長期試験（CN138-180）では自閉性障害の診断にはDSM-IV-TRが用いられており、有効性評価に主に用いた評価スケールは本申請のための試験と同様であることから海外の臨床データは本申請の参考にできると考えた。長期維持療法第IV相二重盲検試験（CN138-603）もDSM-IV-TRで自閉性障害と診断された患者を対象としていることから併せて提示することとした。

また、小児患者を対象とした薬物動態試験として、行為障害の薬物動態試験（CN138-014）を参考のため利用した。

1.5.3 アリピプラゾールの特徴及び有効性

1.5.3.1 アリピプラゾールの期待される効果

自閉性障害の原因は特定されていないが、脳の機能障害が根底にあるとされている。また附随する行動障害には、いくつかの神経伝達物質が関与しているとの報告があり、興奮性の行動障害にはドーパミン神経系の関与が示唆されている⁸。臨床でも興奮性に対し、抗ドーパミン作用を主体とした抗精神病薬が有効であることが観察されており⁹、アリピプラゾールの作用機序から興奮性に対する効果が期待できる。

米国では、小児（6～17歳）の興奮性を伴う自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験2試験でアリピプラゾールの有効性と安全性が確認され、2009年に承認されている。これを受けて日本では、2011年に日本小児心身医学会、日本小児精神神経学会、日本小児神経学会の3学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に自閉性障害に伴う興奮性に対する開発要望が出され、2012年には厚生労働省より申請者に対する開発要請が正式に通知されている。

アリピプラゾールはその薬理学的特徴及びこれまでの臨床試験のデータから、他の非定型抗精神病薬と比べて、プロラクチンの上昇や体重増加、糖・脂質代謝に対する影響なども少ないことが示されている。また、小児ではQOLへの影響が大きいとされる過鎮静を起こしにくく、QT延長のリスクも比較的低いことが示されている^{2, 10}。これらのことから、成長過程にある小児患者でも使いやすい安全性プロファイルに優れた薬剤と推測され、日本においても小児の自閉性障害

に伴う興奮性に対する有用な治療薬になると考えられる。

1.5.3.2 アリピプラゾールの試験成績

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

(1) 自閉性障害に伴う興奮性に対して有効な薬剤である

プラセボ対照二重盲検試験（031-■■-002）で、自閉性障害と診断され行動障害（かんしゃく、攻撃性、自傷行為、又はこれらの複合行為）を有する小児患者（6～17 歳）に、アリピプラゾール 1～15 mg/日（開始用量 1 mg/日）を 1 日 1 回 8 週間経口投与した。その結果、主要評価項目である ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量で、アリピプラゾールはプラセボに比べ統計学的に有意な改善を示し（ $p = 0.044$ ），アリピプラゾールの有効性が検証された。副次的評価項目では、興奮性を評価する CGI-I, CGI-S, 反応率でアリピプラゾールはプラセボに比べ改善を示し、主要評価項目の結果を支持するものであった。

海外でも、自閉性障害と診断され行動障害（かんしゃく、攻撃性、自傷行為、又はこれらの複合行為）を有する小児患者（6～17 歳）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験の 2 試験（CN138-178, CN138-179）において、主要評価項目である ABC 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量で、アリピプラゾールはプラセボに比べ統計学的に有意な改善を示し、国内試験と同様の結果であった。

(2) 長期投与に対しても有効な薬剤である

長期試験（031-■■-003）では、プラセボ対照二重盲検試験（031-■■-002）からの移行例全体で ABC-J 興奮性下位尺度スコアは投与後 8 週まで低下し、その後スコアは安定して推移した。また、移行例のうちプラセボ対照二重盲検試験でのアリピプラゾール反応例では、プラセボ対照二重盲検試験で改善した ABC-J 興奮性下位尺度スコアは、長期試験に移行した後も投与期間を通じて安定して推移し、アリピプラゾールの長期に渡る有効性が確認された。

(3) 小児患者に対して安全性の高い薬剤である

プラセボ対照二重盲検試験（031-■■-002）での有害事象の発現割合は、アリピプラゾール群とプラセボ群とで両群に大きな違いはなく、アリピプラゾール群で発現した有害事象はほとんどが軽度であり、高度な有害事象は認められなかった。またアリピプラゾール群では重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。

長期試験（031-■■-003）で発現した有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり、投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる有害事象はなかった。また発現した重篤な有害事象はほとんどが治験薬との関連性を否定され、重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。

抗精神病薬の投与時に特に留意が必要な錐体外路系有害事象の発現割合はプラセボ対照二重盲検試験ではアリピプラゾール群とプラセボ群で同程度であった。また、長期試験ではプラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群と比較して発現割合が高くなる錐体外路系有害事象はなく、遅発性ジスキネジア及びジスキネジアの発現もなかった。小児ではより QOL への影響が

大きいとされる過鎮静について、プラセボ対照二重盲検試験ではアリピプラゾール群はプラセボ群と比較して過鎮静関連有害事象の発現割合が高かったが、重症度は軽度又は中等度のみで、すべての被験者が治験を継続できた。また、長期試験でも重症度は軽度又は中等度のみで、1例を除きすべての被験者が治験を継続できた。ピモジドで懸念されるQT延長へのリスクは両試験を通じて認められなかった。発育障害を疑う所見及び糖・脂質代謝への影響も両試験を通じて認められなかった。

これらのことから、アリピプラゾールは小児患者に対する安全性に大きな問題はなく、成長過程の小児患者に対しても使いやすい薬剤と推測される。

以上より、アリピプラゾールは興奮性を伴う自閉性障害の小児患者に対して有効かつ安全であり、長期投与においても安全で有用な薬剤であることが示された。したがって本剤は、日本での小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の治療に新たな選択肢を提供するものである。

販売名：

エビリファイ錠 1 mg, 同錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg

エビリファイ OD 錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg

エビリファイ散 1%

エビリファイ内用液 0.1%

予定する効能・効果：

統合失調症，双極性障害における躁症状の改善，うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る），小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
（下線部：今回の承認申請内容）

引用文献

- ¹ Lord C, Bailey A. 自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorders) . In: Rutter M, Taylor E, 編. 長尾 圭造, 宮本 信也 監訳. 日本小児精神医学研究会 訳. 児童青年精神医学. 初版. 東京：明石書店；2007. p.739-69. （資料番号 5.4-01）
- ² 岡田 俊. 児童・青年期精神疾患患者における aripiprazole の有効性と安全性. 臨床精神薬理. 2014；17：1035-55. （資料番号 5.4-02）
- ³ 高橋 三郎, 大野 裕, 染矢 俊幸 訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 東京：医学書院；2004. p.82-7. （資料番号 5.4-04）
- ⁴ 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 23 年患者調査（傷病分類編）. 2011. 傷病別年次推移表；p.40. （資料番号 5.4-05）
- ⁵ 佐々木 征行. 自閉症の薬物療法. 小児科臨床. 2008；61(12)：65-9. （資料番号 5.4-06）
- ⁶ 神尾 陽子. 自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害. In：神庭 重信, 神尾 陽子, 編. DSM-5 を読み解く 1. 中山書店；2014. p.68-74. （資料番号 5.4-11）
- ⁷ Ruhela RK, Prakash A, Medhi B. An urgent need for experimental animal model of autism in drug development. Annals Neurosciences. 2015；22(1)：44-8. （資料番号 4.3-01）

-
- ⁸ 森 健治. 自閉症スペクトラムへの対応ー児の将来を念頭に 医療的対応. 脳と発達. 2010 ; 42 : 199-203. (資料番号 5.4-03)
- ⁹ 鈴木 勝昭, 杉山 登志郎. 自閉症スペクトラムと脳. BRAIN MEDICAL. 2012;24 (4) :309-16. (資料番号 5.4-07)
- ¹⁰ 岡田 俊. 児童・青年に対する第二世代抗精神病薬の有効性と副作用. 臨床精神薬理. 2011 ; 14 : 1813-9. (資料番号 5.4-08)

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 2016 年 6 月現在、米国、欧州、メキシコ、オーストラリア、韓国他 65 の国又は地域で承認されている。また、小児期の自閉性障害に伴う興奮性に関連する効能・効果においては、米国、エジプト、香港、インドネシア、韓国、フィリピン、台湾、タイ、トルコ、ベトナムの 10 の国又は地域で承認されている。アリピプラゾール経口製剤の主な承認国における販売名、許可/申請年月日、効能・効果等を表 1.6-1 に示す。

アリピプラゾール経口製剤の米国における剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-2 に、欧州における剤形・含量、効能・効果、用法・用量を表 1.6-3 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

アリピプラゾールの主な国における承認内容

国/地域	販売名	許可年月日 (申請年月日)	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
メキシコ	ABILIFY	2002/7/17 (2002/6/10)	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg	統合失調症	成人：1日1回 開始/推奨用量 10-15 mg 最高用量 15 mg 青少年：1日1回 開始用量 2 mg 推奨用量 10 mg 最高用量 30 mg
		2003/12/12		双極性障害	成人：1日1回 開始/推奨用量 10-15 mg 最高用量 30 mg 小児：1日1回 開始用量 2 mg 推奨用量 10 mg 最高用量 30 mg
		2009/11/23		大うつ病性 障害の補助 療法	成人：1日1回 開始用量 2-5 mg 推奨用量 5-10 mg 最高用量 15 mg
米国	ABILIFY	2002/11/15 (2001/10/31) 青少年： 2007/10/29	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 口腔内崩壊錠： 10, 15, 20, 30 mg 内用液： 1 mg/mL	統合失調症	成人：1日1回 開始/推奨用量 10-15 mg 最高用量 15 mg 青少年：1日1回 開始用量 2 mg 推奨用量 10 mg 最高用量 30 mg
		2004/9/24 小児： 2008/2/27		双極性障害	成人：1日1回 開始/推奨用量 10-15 mg 最高用量 30 mg 小児：1日1回 開始用量 2 mg 推奨用量 10 mg 最高用量 30 mg
		2007/11/16		大うつ病性 障害の補助 療法	成人：1日1回 開始用量 2-5 mg 推奨用量 5-10 mg 最高用量 15 mg
		2009/11/19		自閉性障害 における興 奮性	小児：1日1回 開始用量 2 mg 推奨用量 5~10 mg 最高用量 15 mg/日
		2014/12/12		トゥレット 障害	小児：1日1回 < 50 kg 開始用量 2 mg 推奨用量 5 mg 最高用量 20 mg/日 ≥ 50 kg 開始用量 2 mg 推奨用量 10 mg 最高用量 20 mg/日

(続く)

表 1.6-1

アリピプラゾールの主な国における承認内容（続き）

国又は地域	販売名	許可年月日 (申請年月日)	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
オーストラリア	ABILIFY	2003/5/21 (2002/2/21)	錠剤： 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg	統合失調症	成人：1日1回 開始/推奨用量 10-15 mg 最高用量 15 mg
		2011/3/3	口腔内崩壊錠： 10, 15, 20, 30 mg	双極性障害	成人：1日1回 開始/推奨用量 10-15 mg 最高用量 30 mg
欧州	ABILIFY	2004/6/4 (2001/12/5) 青少年： 2009/8/21	錠剤： 5, 10, 15, 30 mg 口腔内崩壊錠： 10, 15, 30 mg	統合失調症	成人：1日1回 推奨開始用量 10 or 15 mg 推奨維持用量 15 mg 最高用量 30 mg/日 青少年：1日1回 開始用量 2 mg 推奨用量 10 mg 最高用量 30 mg
		2008/3/31 青少年： 2013/1/24	内用液： 1 mg/mL	躁病エピソード	成人：1日1回 推奨開始用量 15 mg 最高用量 30 mg/日 青少年：1日1回 開始用量 2 mg 推奨用量 10 mg

表 1.6-2

米国におけるアリピプラゾール経口製剤の剤形・含量、効能・効果、用法・用量

剤形・含量	錠剤：2, 5, 10, 15, 20, 30 mg 錠 口腔内崩壊錠*：10, 15 mg 錠 内用液：1 mg/mL
効能・効果	ABILIFY 経口錠、口腔内崩壊錠及び内用液は、下記の治療に用いられる。 - 統合失調症 - 双極Ⅰ型障害に伴う躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療 - 大うつ病性障害の補助療法 - 自閉性障害に伴う興奮性の治療 - トゥレット障害の治療
用法・用量	統合失調症 成人 ABILIFY の推奨開始及び目標用量は 10 又は 15 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。ABILIFY は錠剤投与時に 10～30 mg/日の用量範囲で系統的に検討され、有効であることが示されたが、これらの試験における最低用量の 10 又は 15 mg/日を超える用量が 10 又は 15 mg/日よりも有効であることは示されなかった。定常状態に達するまでに要する期間の 2 週間以内には増量しないこと。 維持療法：他の抗精神病薬で 3 ヶ月以上病状の安定していた統合失調症患者における試験で、統合失調症に対する有効性の維持が示された。これらの患者は他の薬物治療を中止し、ABILIFY 15 mg/日又はプラセボのいずれかに無作為に割付け、再発の有無を観察した。維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。 青少年 ABILIFY の目標推奨用量は 10 mg/日である。統合失調症を有する 13～17 歳の青少年患者を対象に、10 mg/日及び 30 mg/日を投与する試験を実施した。錠剤の開始用量は 2 mg/日で、投与開始 2 日後に 5 mg/日に、更に 2 日後に目標用量の 10 mg/日に漸増した。その後は、5 mg 刻みで漸増投与した。30 mg/日が、10 mg/日よりも有効であることは示されなかった。 ABILIFY は、食事の摂取に関係なく投与可能である。維持療法の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。 他の抗精神病薬からの切り替え 他の抗精神病薬から ABILIFY に切り替えるべき又は他の抗精神病薬と併用すべき統合失調症患者を特定するために系統的に収集したデータはない。一部の統合失調症患者では、それまでの抗精神病薬を直ちに中止すべきであり、多くの患者では徐々に中止する方が適切であるかもしれない。全ての患者で抗精神病薬投与が重なる期間を最短にすること。 双極Ⅰ型障害 躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療 成人：成人患者における推奨開始用量は、単剤療法では 1 日 1 回 15 mg であり、リチウム又はバルプロ酸の補助療法では、1 日 1 回 10～15 mg である。ABILIFY は、食事の摂取に関係なく投与可能である。推奨目標用量は、単剤療法又はリチウム又はバルプロ酸の補助療法で 1 日 1 回 15 mg である。用量は臨床反応によって 1 日 30 mg まで増量することができる。臨床試験では、30 mg/日を超える用量の安全性については検討されていない。 小児：小児患者（10～17 歳）における単剤療法での推奨開始用量は 2 mg/日であるが、2 日後に 5 mg/日へ増量し、さらにその 2 日後に目標用量である 10 mg/日へと増量する。リチウム又はバルプロ酸の補助療法としての ABILIFY の推奨用法・用量も同じである。さらに増量が必要な場合には、5 mg/日毎の増量とすること。ABILIFY は、食事の摂取に関係なく投与可能である。

用法・用量 (続き)	<u>内用液の用量</u> 錠剤 25 mg までは mg 単位で液剤投与が錠剤投与の代わりとなる。30 mg の錠剤を投与されている患者には 25 mg の液剤を投与すること。 <u>口腔内崩壊錠の用量</u> ABILIFY 口腔内崩壊錠は、ABILIFY 錠と同じ用量で投与する。
備考	2016 年 1 月改訂

*：口腔内崩壊錠の 20, 30 mg 錠は市販していない。

表 1.6-3

欧州におけるアリピプラゾール経口製剤の剤形・含量、効能・効果、用法・用量

剤形・含量	錠剤：5, 10, 15, 30 mg 錠 口腔内崩壊錠：10, 15, 30 mg 錠 内用液：1 mg/mL
効能・効果	ABILIFY は、成人及び 15 歳以上の青少年の統合失調症の治療に用いられる。 ABILIFY は、双極 I 型障害に伴う中等度～重度の躁病エピソードの治療に用いられる。また、躁病エピソードが主体であり、その躁病エピソードがアリピプラゾール投与に反応した成人患者における新たな躁病エピソードの予防に用いられる。 ABILIFY は、13 歳以上の青少年の双極 I 型障害に伴う中等度～重度の躁病エピソードの 12 週間までの治療に用いられる。
用法・用量	<u>成人</u> <u>統合失調症</u>：ABILIFY の推奨開始用量は、10 又は 15 mg/日、推奨維持用量は、15 mg/日、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。 ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。更に高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、15 mg/日を超える用量で有効性が增大することは示されていない。最大投与量は 30 mg/日を超えないこと。 <u>双極 I 型障害に伴う躁病エピソード</u>：ABILIFY の推奨開始用量は 15 mg/日、単剤療法又は併用療法として食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。更に高い用量で効果を得られる患者があるかもしれない。最大投与量は 30 mg/日を超えないこと。 <u>双極 I 型障害における躁病エピソードの再発予防</u>：単剤療法又は併用療法としてアリピプラゾールを投与されている患者における躁病エピソードの再発を予防するには同用量での投与を継続する。臨床状況に基づいて 1 日量の調整（減量を含む）を検討すること。 <u>特別な集団</u> <u>小児集団</u> <u>15 歳以上の青少年の統合失調症</u>：ABILIFY の推奨用量は 10 mg/日、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。開始 2 日間は 2 mg（ABILIFY 内用液 1 mg/mL 使用）を投与し、更に 5 mg に漸増して 2 日間投与し、推奨用量の 10 mg/日まで増量する。増量が必要な場合は、最大投与量の 30 mg/日を超えないようにして 5 mg ずつ漸増する。ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、青少年での 10 mg/日を超える用量で有効性が増加することは示されていない。ABILIFY は、安全性と有効性のデータが不十分であることから、15 歳未満の統合失調症患者での使用は推奨されていない。 <u>13 歳以上の青少年の双極 I 型障害に伴う躁病エピソード</u>：ABILIFY の推奨用量は 10 mg/日、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。開始 2 日間は 2 mg（ABILIFY 内用液 1 mg/mL 使用）を投与し、更に 5 mg に漸増して 2 日間投与し、推奨用量の 10 mg/日まで増量する。 治療期間は症状のコントロールに必要な最小期間とし、12 週間を超えてはならない。10 mg/日を超える用量で有効性が増加することは示されておらず、30 mg/日の用量では錐体外路症状に関連する事象、傾眠、疲労、体重増加のような重大で望ましくない作用の発症率が明らかに高くなっている。したがって、10 mg/日を超える用量は例外的な症例にのみ使用し十分な臨床観察を行うこと（4.4, 4.8, 及び 5.1 参照）。若年層の患者ではアリピプラゾールの服用で有害事象のリスクが高くなる。このため、13 歳未満の患者で ABILIFY の使用は推奨されない。 <u>自閉性障害による興奮性</u>：小児及び 18 歳未満の青少年における ABILIFY の安全性及び有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 に示してあるが、用法・用量についてはいかなる推奨もできない。

用法・用量 (続き)	トウレット障害に伴うチック：6 歳から 18 歳の小児及び青少年における ABILIFY の安全性及び有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 に示してあるが、用法・用量についてはいかなる推奨もできない。 <u>肝障害患者</u> 軽度から中等度の肝障害患者に対し用量調整の必要はない。重度の肝障害を有する患者に対しての推奨用量を示すには現在のところ十分なデータは得られていない。従って、慎重に投与管理を行うこと。また重度の肝障害患者における最大用量である 30 mg/日の投与は慎重に行うこと。 <u>腎障害患者</u> 腎障害患者に対し用量調整の必要はない。 <u>高齢者</u> 65 歳以上の統合失調症患者及び双極 I 型障害患者における ABILIFY の治療効果は確立されていない。高齢者は感受性がより高いため、臨床的な要因から必要と考えられる場合は通常以下の投与開始量も考慮すること。 <u>性別</u> 男女間で用量調整の必要はない。 <u>喫煙状況</u> ABILIFY の代謝経路から、喫煙者に対し用量調整の必要はない。 <u>相互作用による用量調整</u> CYP3A4 又は CYP2D6 の強力な阻害薬とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を減量すること。CYP3A4 又は CYP2D6 阻害薬の併用療法を中止する場合は、アリピプラゾールを増量すること。 CYP3A4 を強力に誘導する薬剤とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を増量すること。CYP3A4 を誘導する薬剤の併用療法を中止する場合は、アリピプラゾールを推奨用量まで減量すること。 <u>投与方法</u> ABILIFY 錠、ABILIFY 口腔内崩壊錠、ABILIFY 内用液は経口投与である。 口腔内崩壊錠を口中で舌の上にのせ、唾液で素早く崩壊させること。口腔内崩壊錠は水と共に又は水なしで服用することができる。一度口の中に入れてしまうと、元の状態で取り出すことは難しい。口腔内崩壊錠は壊れやすいので、ブリスターパック開封後は、ただちに服用すること。又は、水で崩壊させた後の懸濁液を服用すること。 ABILIFY 口腔内崩壊錠は、ABILIFY 錠を飲み込むことが困難な患者において、その代用品としての使用が可能である。 ABILIFY 内用液は、ABILIFY 錠を飲み込むことが困難な患者において、その代用品としての使用が可能である。
備考	2016 年 5 月改訂

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

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

ABILIFY® (aripiprazole) Tablets

ABILIFY DISCMELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets

ABILIFY® (aripiprazole) Oral Solution

ABILIFY® (aripiprazole) Injection FOR INTRAMUSCULAR USE ONLY

Initial U.S. Approval: 2002

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS AND SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS WITH ANTIDEPRESSANT DRUGS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. ABILIFY is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis. (5.1)
- Increased risk of suicidal thinking and behavior in children, adolescents, and young adults taking antidepressants. Monitor for worsening and emergence of suicidal thoughts and behaviors. (5.3)

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

ABILIFY is an atypical antipsychotic. The oral formulations are indicated for:

- Schizophrenia (14.1)
- Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes associated with Bipolar I (14.2)
- Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (14.3)
- Irritability Associated with Autistic Disorder (14.4)
- Treatment of Tourette's disorder (14.5)

The injection is indicated for:

- Agitation associated with schizophrenia or bipolar mania (14.6)

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

	Initial Dose	Recommended Dose	Maximum Dose
Schizophrenia – adults (2.1)	10-15 mg/day	10-15 mg/day	30 mg/day
Schizophrenia – adolescents (2.1)	2 mg/day	10 mg/day	30 mg/day
Bipolar mania – adults: monotherapy (2.2)	15 mg/day	15 mg/day	30 mg/day
Bipolar mania – adults: adjunct to lithium or valproate (2.2)	10-15 mg/day	15 mg/day	30 mg/day
Bipolar mania – pediatric patients: monotherapy or as an adjunct to lithium or valproate (2.2)	2 mg/day	10 mg/day	30 mg/day
Major Depressive Disorder – Adults adjunct to antidepressants (2.3)	2-5 mg/day	5-10 mg/day	15 mg/day
Irritability associated with autistic disorder – pediatric patients (2.4)	2 mg/day	5-10 mg/day	15 mg/day
Tourette's disorder – (2.5)	Patients <50 kg	2 mg/day	5 mg/day
	Patients ≥50 kg	2 mg/day	10 mg/day
Agitation associated with schizophrenia or bipolar mania – adults (2.6)	9.75 mg/1.3 mL injected IM		30 mg/day injected IM

- Oral formulations: Administer once daily without regard to meals (2)
- IM injection: Wait at least 2 hours between doses. Maximum daily dose 30 mg (2.5)
- Known CYP2D6 poor metabolizers: Half of the usual dose (2.7)

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

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

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

Known hypersensitivity to ABILIFY (4)

-----**WARNINGS AND PRECAUTIONS**-----

- Cerebrovascular Adverse Reactions in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis: 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 (5.4)

- Tardive Dyskinesia:* Discontinue if clinically appropriate (5.5)
- Metabolic Changes:* Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that include hyperglycemia/diabetes mellitus, dyslipidemia, and body weight gain (5.6)
 - Hyperglycemia/Diabetes Mellitus:* Monitor glucose regularly in patients with and at risk for diabetes (5.6)
 - Dyslipidemia:* Undesirable alterations in lipid levels have been observed in patients treated with atypical antipsychotics (5.6)
 - Weight Gain:* Weight gain has been observed with atypical antipsychotic use. Monitor weight (5.6)
- Orthostatic Hypotension:* Monitor heart rate and blood pressure and warn patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease, and risk of dehydration or syncope (5.7)
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:* have been reported with antipsychotics including ABILIFY. Patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC) or a drug-induced leukopenia/neutropenia should have their complete blood count (CBC) monitored frequently during the first few months of therapy and discontinuation of ABILIFY should be considered at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors (5.8)
- Seizures/Convulsions:* Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold (5.9)
- Potential for Cognitive and Motor Impairment:* Use caution when operating machinery (5.10)
- Suicide:* The possibility of a suicide attempt is inherent in schizophrenia and bipolar disorder. Closely supervise high-risk patients (5.12)

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

Commonly observed adverse reactions (incidence ≥5% and at least twice that for placebo) were (6.1):

- Adult patients with schizophrenia: akathisia
- Pediatric patients (13 to 17 years) with schizophrenia: extrapyramidal disorder, somnolence, and tremor
- Adult patients (monotherapy) with bipolar mania: akathisia, sedation, restlessness, tremor, and extrapyramidal disorder
- Adult patients (adjunctive therapy with lithium or valproate) with bipolar mania: akathisia, insomnia, and extrapyramidal disorder
- Pediatric patients (10 to 17 years) with bipolar mania: somnolence, extrapyramidal disorder, fatigue, nausea, akathisia, blurred vision, salivary hypersecretion, and dizziness
- Adult patients with major depressive disorder (adjunctive treatment to antidepressant therapy): akathisia, restlessness, insomnia, constipation, fatigue, and blurred vision
- Pediatric patients (6 to 17 years) with autistic disorder: sedation, fatigue, vomiting, somnolence, tremor, pyrexia, drooling, decreased appetite, salivary hypersecretion, extrapyramidal disorder, and lethargy
- Pediatric patients (6 to 18 years) with Tourette's disorder: sedation, somnolence, nausea, headache, nasopharyngitis, fatigue, increased appetite
- Adult patients with agitation associated with schizophrenia or bipolar mania: nausea

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

-----**DRUG INTERACTIONS**-----

Dosage adjustment due to drug interactions (7.1):

Factors	Dosage Adjustments for ABILIFY
Known CYP2D6 Poor Metabolizers	Administer half of usual dose
Known CYP2D6 Poor Metabolizers and strong CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of usual dose
Strong CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors	Administer half of usual dose
Strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of usual dose
Strong CYP3A4 inducers	Double usual dose over 1 to 2 weeks

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

- Pregnancy:* May cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in neonates with third trimester exposure (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: 01/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS WITH ANTIDEPRESSANT DRUGS**1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Schizophrenia
- 2.2 Bipolar I Disorder
- 2.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder
- 2.4 Irritability Associated with Autistic Disorder
- 2.5 Tourette's Disorder
- 2.6 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania (Intramuscular Injection)
- 2.7 Dosage Adjustments for Cytochrome P450 Considerations
- 2.8 Dosing of Oral Solution
- 2.9 Dosing of Orally Disintegrating Tablets

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 Events, Including Stroke
- 5.3 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Young Adults
- 5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)
- 5.5 Tardive Dyskinesia
- 5.6 Metabolic Changes
- 5.7 Orthostatic Hypotension
- 5.8 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
- 5.9 Seizures/Convulsions
- 5.10 Potential for Cognitive and Motor Impairment
- 5.11 Body Temperature Regulation
- 5.12 Suicide
- 5.13 Dysphagia

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with ABILIFY
- 7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with ABILIFY

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Labor and Delivery
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers
- 8.7 Hepatic and Renal Impairment
- 8.8 Other Specific Populations

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

- 9.1 Controlled Substance
- 9.2 Abuse
- 9.3 Dependence

10 OVERDOSAGE

- 10.1 Human Experience
- 10.2 Management of Overdosage

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

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

14 CLINICAL STUDIES

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

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

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

ABILIFY® (aripiprazole)

ABILIFY® (aripiprazole)

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS and SUICIDAL THOUGHTS AND BEHAVIORS WITH ANTIDEPRESSANT DRUGS

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. ABILIFY is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis [see **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1)**].

Antidepressants increased the risk of suicidal thoughts and behavior in children, adolescents, and young adults in short-term studies. These studies did not show an increase in the risk of suicidal thoughts and behavior with antidepressant use in patients over age 24; there was a reduction in risk with antidepressant use in patients aged 65 and older [see **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)**].

In patients of all ages who are started on antidepressant therapy, monitor closely for worsening, and for emergence of suicidal thoughts and behaviors. Advise families and caregivers of the need for close observation and communication with the prescriber [see **WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)**].

1 INDICATIONS AND USAGE

ABILIFY Oral Tablets, Orally-Disintegrating Tablets, and Oral Solution are indicated for the treatment of:

- Schizophrenia [see **CLINICAL STUDIES (14.1)**]
- Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes associated with Bipolar I Disorder [see **CLINICAL STUDIES (14.2)**]
- Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder [see **CLINICAL STUDIES (14.3)**]
- Irritability Associated with Autistic Disorder [see **CLINICAL STUDIES (14.4)**]
- Treatment of Tourette's Disorder [see **CLINICAL STUDIES (14.5)**]

ABILIFY Injection is indicated for the treatment of:

- Agitation associated with schizophrenia or bipolar mania [see **CLINICAL STUDIES (14.6)**]

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

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

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

Adolescents

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

Switching from Other Antipsychotics

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

2.2 Bipolar I Disorder

Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes

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

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

2.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder

Adults

The recommended starting dose for ABILIFY as adjunctive treatment for patients already taking an antidepressant is 2 to 5 mg/day. The recommended dosage range is 2 to 15 mg/day. Dosage adjustments of up to 5 mg/day should occur gradually, at intervals of no less than 1 week [see *CLINICAL STUDIES* (14.3)]. Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment.

2.4 Irritability Associated with Autistic Disorder

Pediatric Patients (6 to 17 years)

The recommended dosage range for the treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder is 5 to 15 mg/day.

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

2.5 Tourette's Disorder

Pediatric Patients (6 to 18 years)

The recommended dosage range for Tourette's Disorder is 5 to 20 mg/day.

For patients weighing less than 50 kg, dosing should be initiated at 2 mg/day with a target dose of 5 mg/day after 2 days. The dose can be increased to 10 mg/day in patients who do not achieve optimal control of tics. Dosage adjustments should occur gradually at intervals of no less than 1 week.

For patients weighing 50 kg or more, dosing should be initiated at 2 mg/day for 2 days, and then increased to 5 mg/day for 5 days, with a target dose of 10 mg/day on day 8. The dose can be increased up to 20 mg/day for patients who do not achieve optimal control of tics. Dosage adjustments should occur gradually in increments of 5 mg/day at intervals of no less than 1 week. [see *CLINICAL STUDIES* (14.5)].

Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment.

2.6 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania (Intramuscular Injection)

Adults

The recommended dose in these patients is 9.75 mg. The recommended dosage range is 5.25 to 15 mg. No additional benefit was demonstrated for 15 mg compared to 9.75 mg. A lower dose of 5.25 mg may be considered when clinical factors warrant. If agitation warranting a second dose persists following the initial dose, cumulative doses up to a total of 30 mg/day may be given. However, the efficacy of repeated doses of ABILIFY injection in agitated patients has not been systematically evaluated in controlled clinical trials. The safety of total daily doses greater than 30 mg or injections given more frequently than every 2 hours have not been adequately evaluated in clinical trials [see *CLINICAL STUDIES* (14.6)].

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

Administration of ABILIFY Injection

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

Table 1: ABILIFY Injection Dosing Recommendations

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

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

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

2.7 Dosage Adjustments for Cytochrome P450 Considerations

Dosage adjustments are recommended in patients who are known CYP2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors or CYP2D6 inhibitors or strong CYP3A4 inducers (see [Table 2](#)). When the coadministered drug is withdrawn from the combination therapy, ABILIFY dosage should then be adjusted to its original level. When the coadministered CYP3A4 inducer is withdrawn, ABILIFY dosage should be reduced to the original level over 1 to 2 weeks. Patients who may be receiving a combination of strong, moderate, and weak inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6 (e.g., a strong CYP3A4 inhibitor and a moderate CYP2D6 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor with a moderate CYP2D6 inhibitor), the dosing may be reduced to one-quarter (25%) of the usual dose initially and then adjusted to achieve a favorable clinical response.

Table 2: Dose Adjustments for ABILIFY in Patients who are known CYP2D6 Poor Metabolizers and Patients Taking Concomitant CYP2D6 Inhibitors, 3A4 Inhibitors, and/or CYP3A4 Inducers

Factors	Dosage Adjustments for ABILIFY
Known CYP2D6 Poor Metabolizers	Administer half of usual dose
Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant strong CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)	Administer a quarter of usual dose
Strong CYP2D6 (e.g., quinidine, fluoxetine, paroxetine) or CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)	Administer half of usual dose
Strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of usual dose
Strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, rifampin)	Double usual dose over 1 to 2 weeks

When adjunctive ABILIFY is administered to patients with major depressive disorder, ABILIFY should be administered without dosage adjustment as specified in *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.3).

2.8 Dosing of Oral Solution

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

2.9 Dosing of Orally Disintegrating Tablets

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

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ABILIFY® (aripiprazole) Tablets are available as described in [Table 3](#).

Table 3: ABILIFY Tablet Presentations

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

ABILIFY DISCMELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets are available as described in [Table 4](#).

Table 4: ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablet Presentations

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

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

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

4 CONTRAINDICATIONS

ABILIFY is contraindicated in patients with a history of a hypersensitivity reaction to aripiprazole. Reactions have ranged from pruritus/urticaria to anaphylaxis [see ADVERSE REACTIONS (6.2)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Increased Mortality

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

Safety Experience in Elderly Patients with Psychosis Associated with Alzheimer's Disease

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

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

5.2 Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke

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

5.3 Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Young Adults

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

The pooled analyses of placebo-controlled trials in children and adolescents with MDD, Obsessive Compulsive Disorder (OCD), or other psychiatric disorders included a total of 24 short-term trials of 9 antidepressant drugs in over 4400 patients. The pooled analyses of placebo-controlled trials in adults with MDD or other psychiatric disorders included a total of 295 short-term trials (median duration of 2 months) of 11 antidepressant drugs in over 77,000 patients. There was considerable variation in risk of suicidality among drugs, but a tendency toward an increase in the younger patients for almost all drugs studied. There were differences in absolute risk of suicidality across the different indications, with the highest incidence in MDD. The risk differences (drug vs. placebo), however, were relatively stable within age strata and across indications. These risk differences (drug-placebo difference in the number of cases of suicidality per 1000 patients treated) are provided in Table 5.

Table 5:

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

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

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

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

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

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

Families and caregivers of patients being treated with antidepressants for major depressive disorder or other indications, both psychiatric and nonpsychiatric, should be alerted about the need to monitor patients for the emergence of agitation, irritability, unusual changes in behavior, and the other symptoms described above, as well as the emergence of suicidality, and to report such symptoms immediately to healthcare providers. Such monitoring should include daily observation by families and caregivers. Prescriptions for ABILIFY should be written for the smallest quantity of tablets consistent with good patient management, in order to reduce the risk of overdose.

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

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

5.4 Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS)

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) may occur with administration of antipsychotic drugs, including ABILIFY. Rare cases of NMS occurred during ABILIFY 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.

5.5 Tardive Dyskinesia

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

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

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

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

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

5.6 Metabolic Changes

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

Hyperglycemia/Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics. There have been reports of hyperglycemia in patients treated with ABILIFY [see ADVERSE REACTIONS (6.1, 6.2)]. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse events is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of hyperglycemia-related adverse reactions in patients treated with the atypical antipsychotics. Because ABILIFY was not marketed at the time these studies were performed, it is not known if ABILIFY is associated with this increased risk. Precise risk estimates for hyperglycemia-related adverse 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 suspect drug.

Adults

In an analysis of 13 placebo-controlled monotherapy trials in adults, primarily with schizophrenia or bipolar disorder, the mean change in fasting glucose in ABILIFY-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 6 shows the proportion of ABILIFY-treated patients with normal and borderline fasting glucose at baseline (median exposure 25 days) that had treatment-emergent high fasting glucose measurements compared to placebo-treated patients (median exposure 22 days).

Table 6: Changes in Fasting Glucose From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Adult Patients

Fasting Glucose	Category Change (at least once) from Baseline		Treatment Arm	n/N	%
	Normal to High (<100 mg/dL to ≥ 126 mg/dL)		ABILIFY	31/822	3.8
			Placebo	22/605	3.6
	Borderline to High (≥ 100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥ 126 mg/dL)		ABILIFY	31/176	17.6
			Placebo	13/142	9.2

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

The mean change in fasting glucose in adjunctive ABILIFY-treated patients with major depressive disorder (+0.7 mg/dL; median exposure 42 days; N=241) was not significantly different than in placebo-treated patients (+0.8 mg/dL; median exposure 42 days; N=246). Table 7 shows the proportion of adult patients with changes in fasting glucose levels from two placebo-controlled, adjunctive trials (median exposure 42 days) in patients with major depressive disorder.

Table 7: Changes in Fasting Glucose From Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Adult Patients with Major Depressive Disorder

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

Pediatric Patients and Adolescents

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

In an analysis of two placebo-controlled trials in pediatric and adolescent patients with irritability associated with autistic disorder (6 to 17 years) with median exposure of 56 days, the mean change in fasting glucose in ABILIFY-treated patients (-0.2 mg/dL; N=83) was not significantly different than in placebo-treated patients (-0.6 mg/dL; N=33).

In an analysis of two placebo-controlled trials in pediatric and adolescent patients with Tourette's disorder (6 to 18 years) with median exposure of 57 days, the mean change in fasting glucose in ABILIFY-treated patients (0.79 mg/dL; N=90) was not significantly different than in placebo-treated patients (-1.66 mg/dL; N=58).

Table 8 shows the proportion of patients with changes in fasting glucose levels from the pooled adolescent schizophrenia and pediatric bipolar patients (median exposure of 42-43 days), from two placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 17 years) with irritability associated with autistic disorder (median exposure of 56 days), and from the two placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 18 years) with Tourette's Disorder (median exposure 57 days).

Table 8: Changes in Fasting Glucose From Placebo-Controlled Trials in Pediatric and Adolescent Patients

Category Change (at least once) from Baseline		Indication	Treatment Arm	n/N	%
Fasting Glucose Normal to High (<100 mg/dL to ≥ 126 mg/dL)	Pooled Schizophrenia and Bipolar Disorder	ABILIFY	2/236	0.8	
		Placebo	2/110	1.8	
	Irritability Associated with Autistic Disorder	ABILIFY	0/73	0	
		Placebo	0/32	0	
	Tourette's Disorder	ABILIFY	3/88	3.4	
		Placebo	1/58	1.7	
Fasting Glucose Borderline to High (≥ 100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥ 126 mg/dL)	Pooled Schizophrenia and Bipolar Disorder	ABILIFY	1/22	4.5	
		Placebo	0/12	0	
	Irritability Associated with Autistic Disorder	ABILIFY	0/9	0	
		Placebo	0/1	0	
	Tourette's Disorder	ABILIFY	0/11	0	
		Placebo	0/4	0	

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

Dyslipidemia

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

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

Adults

Table 9 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).

ABILIFY® (aripiprazole)

ABILIFY® (aripiprazole)

Table 9: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Adults

	Treatment Arm	n/N	%
Total Cholesterol			
Normal to High	ABILIFY	34/1357	2.5
(<200 mg/dL to ≥240 mg/dL)	Placebo	27/973	2.8
Fasting Triglycerides			
Normal to High	ABILIFY	40/539	7.4
(<150 mg/dL to ≥200 mg/dL)	Placebo	30/431	7.0
Fasting LDL Cholesterol			
Normal to High	ABILIFY	2/332	0.6
(<100 mg/dL to ≥160 mg/dL)	Placebo	2/268	0.7
HDL Cholesterol			
Normal to Low	ABILIFY	121/1066	11.4
(≥40 mg/dL to <40 mg/dL)	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 ABILIFY- and placebo-treated patients: at 12 weeks, Total Cholesterol (fasting/nonfasting), 1/71 (1.4%) vs. 3/74 (4.1%); Fasting Triglycerides, 8/62 (12.9%) vs. 5/37 (13.5%); Fasting LDL Cholesterol, 0/34 (0%) vs. 1/25 (4.0%), respectively; and at 24 weeks, Total Cholesterol (fasting/nonfasting), 1/42 (2.4%) vs. 3/37 (8.1%); Fasting Triglycerides, 5/34 (14.7%) vs. 5/20 (25%); Fasting LDL Cholesterol, 0/22 (0%) vs. 1/18 (5.6%), respectively.

Table 10 shows the proportion of patients with changes in total cholesterol (fasting/nonfasting), fasting triglycerides, fasting LDL cholesterol, and HDL cholesterol from two placebo-controlled adjunctive trials in adult patients with major depressive disorder (median exposure 42 days).

Table 10: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Adult Patients with Major Depressive Disorder

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

Pediatric Patients and Adolescents

Table 11 shows the proportion of adolescents with schizophrenia (13 to 17 years) and pediatric patients with bipolar disorder (10 to 17 years) with changes in total cholesterol and HDL cholesterol (pooled from two placebo-controlled trials; median exposure 42 to 43 days) and fasting triglycerides (pooled from two placebo-controlled trials; median exposure 42 to 44 days).

Table 11: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Pediatric and Adolescent Patients in Schizophrenia and Bipolar Disorder

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

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

Table 12 shows the proportion of patients with changes in total cholesterol (fasting/nonfasting) and fasting triglycerides (median exposure 56 days) and HDL cholesterol (median exposure 55 to 56 days) from two placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 17 years) with irritability associated with autistic disorder.

Table 12: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Trials in Pediatric Patients with Autistic Disorder

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

Table 13 shows the proportion of patients with changes in total cholesterol (fasting/nonfasting) and fasting triglycerides (median exposure 57 days) and HDL cholesterol (median exposure 57 days) from two placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 18 years) with Tourette's Disorder.

Table 13: Changes in Blood Lipid Parameters From Placebo-Controlled Trials in Pediatric Patients with Tourette's Disorder

	Treatment Arm	n/N	%
Total Cholesterol			
Normal to High	ABILIFY	1/85	1.2
(<170 mg/dL to ≥200 mg/dL)	Placebo	0/46	0
Fasting Triglycerides			
Normal to High	ABILIFY	5/94	5.3
(<150 mg/dL to ≥200 mg/dL)	Placebo	2/55	3.6
HDL Cholesterol			
Normal to Low	ABILIFY	4/108	3.7
(≥40 mg/dL to <40 mg/dL)	Placebo	2/67	3.0

Weight Gain

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

Adults

In an analysis of 13 placebo-controlled monotherapy trials, primarily from pooled schizophrenia and bipolar disorder, with a median exposure of 21 to 25 days, the mean change in body weight in ABILIFY-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 ABILIFY-treated patients was -1.5 kg (n=73) compared to -0.2 kg (n=46) in placebo-treated patients.

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

Table 14 shows the percentage of adult patients with weight gain ≥7% of body weight by indication.

Table 14: Percentage of Patients From Placebo-Controlled Trials in Adult Patients with Weight Gain ≥7% of Body Weight

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

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

Pediatric Patients and Adolescents

In an analysis of two placebo-controlled trials in adolescents with schizophrenia (13 to 17 years) and pediatric patients with bipolar disorder (10 to 17 years) with median exposure of 42 to 43 days, the mean change in body weight in ABILIFY-treated patients was +1.6 kg (N=381) compared to +0.3 kg (N=187) in placebo-treated patients. At 24 weeks, the mean change from baseline in body weight in ABILIFY-treated patients was +5.8 kg (n=62) compared to +1.4 kg (n=13) in placebo-treated patients.

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

In two short-term, placebo-controlled trials in patients (6 to 18 years) with Tourette's Disorder with median exposure of 57 days, the mean change in body weight in ABILIFY-treated patients was +1.5 kg (n=105) compared to +0.4 kg (n=66) in placebo-treated patients.

Table 15 shows the percentage of pediatric and adolescent patients with weight gain ≥7% of body weight by indication.

Table 15: Percentage of Patients From Placebo-Controlled Monotherapy Trials in Pediatric and Adolescent Patients with Weight Gain ≥7% of Body Weight

	Indication	Treatment Arm	N	Patients n (%)
Weight gain ≥7% of body weight	Pooled Schizophrenia and Bipolar Mania ^a	ABILIFY	381	20 (5.2)
		Placebo	187	3 (1.6)
	Irritability Associated with Autistic Disorder ^b	ABILIFY	209	55 (26.3)
		Placebo	98	7 (7.1)
	Tourette's Disorder ^c	ABILIFY	105	21 (20.0)
		Placebo	66	5 (7.6)

^a 4-6 weeks duration. ^b 8 weeks duration. ^c 8-10 weeks duration.

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

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

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

5.7 Orthostatic Hypotension

ABILIFY may cause orthostatic hypotension, perhaps due to its α_1 -adrenergic receptor antagonism. The incidence of orthostatic hypotension-associated events from short-term, placebo-controlled trials of adult patients on oral ABILIFY (n=2467) included (ABILIFY incidence, placebo incidence) orthostatic hypotension (1%, 0.3%), postural dizziness (0.5%, 0.3%), and syncope (0.5%, 0.4%); of pediatric patients 6 to 18 years of age (n=732) on oral ABILIFY included orthostatic hypotension (0.5%, 0%), postural dizziness (0.4%, 0%), and syncope (0.2%, 0%); and of patients on ABILIFY Injection (n=501) included orthostatic hypotension (0.6%, 0%), postural dizziness (0.2%, 0.5%), and syncope (0.4%, 0%). [see ADVERSE REACTIONS (6.1)]

The incidence of a significant orthostatic change in blood pressure (defined as a decrease in systolic blood pressure ≥20 mmHg accompanied by an increase in heart rate ≥25 bpm when comparing standing to supine values) for ABILIFY was not meaningfully different from placebo (ABILIFY incidence, placebo incidence): in adult oral ABILIFY-treated patients (4%, 2%), in pediatric oral ABILIFY-treated patients aged 6 to 18 years (0.4%, 1%), or in ABILIFY injection-treated patients (3%, 2%).

ABILIFY should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction or ischemic heart disease, heart failure or conduction abnormalities), cerebrovascular disease, or conditions which would predispose patients to hypotension (dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medications) [see DRUG INTERACTIONS (7.1)].

If parenteral benzodiazepine therapy is deemed necessary in addition to ABILIFY injection treatment, patients should be monitored for excessive sedation and for orthostatic hypotension [see DRUG INTERACTIONS (7.1)].

5.8 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

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

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC)/absolute neutrophil count (ANC) and history of drug-induced leukopenia/neutropenia. In patients with a history of a clinically significant low WBC/ANC 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 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 in patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count <1000/mm³) and follow their WBC counts until recovery.

5.9 Seizures/Convulsions

In short-term, placebo-controlled trials, patients with a history of seizures excluded seizures/convulsions occurred in 0.1% (3/2467) of undiagnosed adult patients treated with oral ABILIFY, in 0.1% (1/732) of pediatric patients (6 to 18 years), and in 0.2% (1/501) of adult ABILIFY injection-treated patients.

As with other antipsychotic drugs, ABILIFY should be used 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.

5.10 Potential for Cognitive and Motor Impairment

ABILIFY, like other antipsychotics, may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills. For example, in short-term, placebo-controlled trials, somnolence (including sedation) was reported as follows (ABILIFY incidence, placebo incidence): in adult patients (n=2467) treated with oral ABILIFY (11%, 6%), in pediatric patients ages 6 to 17 (n=611) (24%, 6%), and in adult patients (n=501) on ABILIFY Injection (9%, 6%). Somnolence (including sedation) led to discontinuation in 0.3% (8/2467) of adult patients and 3% (20/732) of pediatric patients (6 to 18 years) on oral ABILIFY in short-term, placebo-controlled trials, but did not lead to discontinuation of any adult patients on ABILIFY Injection.

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

5.11 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 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) [see ADVERSE REACTIONS (6.2)].

5.12 Suicide

The possibility of a suicide attempt is inherent in psychotic illnesses, bipolar disorder, and major depressive disorder, and close supervision of high-risk patients should accompany drug therapy. Prescriptions for ABILIFY should be written for the smallest quantity consistent with good patient management in order to reduce the risk of overdose [see ADVERSE REACTIONS (6.1, 6.2)].

5.13 Dysphagia

Esophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic drug use, including ABILIFY. Aspiration pneumonia is a common cause of morbidity and mortality in elderly patients, in particular those with advanced Alzheimer's dementia. ABILIFY and other antipsychotic drugs should be used cautiously in patients at risk for aspiration pneumonia [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1) and ADVERSE REACTIONS (6.2)].

6 ADVERSE REACTIONS

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.

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

- Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis [see BOXED WARNING and WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.1)]
- Cerebrovascular Adverse Events, Including Stroke [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.2)]
- Suicidal Thoughts and Behaviors in Children, Adolescents, and Young Adults [see BOXED WARNING and WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)]
- Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.4)]
- Tardive Dyskinesia [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.5)]
- Metabolic Changes [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.6)]
- Orthostatic Hypotension [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7)]
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.8)]
- Seizures/Convulsions [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.9)]
- Potential for Cognitive and Motor Impairment [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.10)]
- Body Temperature Regulation [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.11)]
- Suicide [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.12)]
- Dysphagia [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.13)]

ABILIFY® (aripiprazole)

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

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

ABILIFY has been evaluated for safety in 13,543 adult patients who participated in multiple-dose, clinical trials in schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder, Dementia of the Alzheimer's type, Parkinson's disease, and alcoholism, and who had approximately 7619 patient-years of exposure to oral ABILIFY and 749 patients with exposure to ABILIFY injection. A total of 3390 patients were treated with oral ABILIFY for at least 180 days and 1933 patients treated with oral ABILIFY had at least 1 year of exposure.

ABILIFY has been evaluated for safety in 1,686 patients (6 to 18 years) who participated in multiple-dose, clinical trials in schizophrenia, bipolar mania, autistic disorder, or Tourette's disorder and who had approximately 1,342 patient-years of exposure to oral ABILIFY. A total of 959 pediatric patients were treated with oral ABILIFY for at least 180 days and 556 pediatric patients treated with oral ABILIFY had at least 1 year of exposure.

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

6.1 Clinical Trials Experience**Adult Patients with Schizophrenia**

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

Commonly Observed Adverse Reactions

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

Adult Patients with Bipolar Mania*Monotherapy*

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

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of ABILIFY in patients with bipolar mania (incidence of 5% or greater and ABILIFY incidence at least twice that for placebo) are shown in [Table 16](#).

Table 16: Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Adult Patients with Bipolar Mania Treated with Oral ABILIFY Monotherapy

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

Less Common Adverse Reactions in Adults

[Table 17](#) 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 ABILIFY (doses ≥ 2 mg/day) and for which the incidence in patients treated with ABILIFY was greater than the incidence in patients treated with placebo in the combined dataset.

ABILIFY® (aripiprazole)

Table 17: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials in Adult Patients Treated with Oral ABILIFY

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

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

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

Adult Patients with Adjunctive Therapy with Bipolar Mania

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

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

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

Commonly Observed Adverse Reactions

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

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

[Table 18](#) enumerates the incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute treatment (up to 6 weeks), including only those reactions that occurred in 2% or more of patients treated with adjunctive ABILIFY (doses of 15 or 30 mg/day) and lithium or valproate and for which the incidence in patients treated with this combination was greater than the incidence in patients treated with placebo plus lithium or valproate.

ABILIFY® (aripiprazole)

ABILIFY® (aripiprazole)

Table 18: Adverse Reactions in a Short-Term, Placebo-Controlled Trial of Adjunctive Therapy in Patients with Bipolar Disorder

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

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

* Lithium or Valproate

Pediatric Patients (13 to 17 years) with Schizophrenia

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

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

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

Commonly Observed Adverse Reactions

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

Pediatric Patients (10 to 17 years) with Bipolar Mania

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

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

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

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of ABILIFY in pediatric patients with bipolar mania (incidence of 5% or greater and ABILIFY incidence at least twice that for placebo) are shown in [Table 19](#).

Table 19: Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (10 to 17 years) with Bipolar Mania Treated with Oral ABILIFY

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

Pediatric Patients (6 to 17 years) with Autistic Disorder

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

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

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

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of ABILIFY in pediatric patients with autistic disorder (incidence of 5% or greater and ABILIFY incidence at least twice that for placebo) are shown in [Table 20](#).

Table 20: Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (6 to 17 years) with Autistic Disorder Treated with Oral ABILIFY

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

Pediatric Patients (6 to 18 years) with Tourette's Disorder

The following findings are based on one 8-week and one 10-week, placebo-controlled trials in which oral ABILIFY was administered in doses of 2 to 20 mg/day.

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

The incidence of discontinuation due to adverse reactions between ABILIFY-treated and placebo-treated pediatric patients (6 to 18 years) was 7% and 1%, respectively.

Commonly Observed Adverse Reactions

Commonly observed adverse reactions associated with the use of ABILIFY in pediatric patients with Tourette's disorder (incidence of 5% or greater and ABILIFY incidence at least twice that for placebo) are shown in [Table 21](#).

Table 21: Commonly Observed Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (6 to 18 years) with Tourette's Disorder Treated with Oral ABILIFY

Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction	
	ABILIFY (n=121)	Placebo (n=72)
Sedation	13	6
Somnolence	13	1
Nausea	11	4
Headache	10	3
Nasopharyngitis	9	0
Fatigue	8	0
Increased Appetite	7	1

Less Common Adverse Reactions in Pediatric Patients (6 to 18 years) with Schizophrenia, Bipolar Mania, Autistic Disorder, or Tourette's Disorder

[Table 22](#) enumerates the pooled incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy (up to 6 weeks in schizophrenia, up to 4 weeks in bipolar mania, up to 8 weeks in autistic disorder, and up to 10 weeks in Tourette's disorder), including only those reactions that occurred in 2% or more of pediatric patients treated with ABILIFY (doses $\geq$ 2 mg/day) and for which the incidence in patients treated with ABILIFY was greater than the incidence in patients treated with placebo.

ABILIFY® (aripiprazole)

Table 22: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials of Pediatric Patients (6 to 18 years) Treated with Oral ABILIFY

System Organ Class Preferred Term	Percentage of Patients Reporting Reaction ^a	
	ABILIFY (n=732)	Placebo (n=370)
Eye Disorders		
Blurred Vision	3	0
Gastrointestinal Disorders		
Abdominal Discomfort	2	1
Vomiting	8	7
Nausea	8	4
Diarrhea	4	3
Salivary Hypersecretion	4	1
Abdominal Pain Upper	3	2
Constipation	2	2
General Disorders and Administration Site Conditions		
Fatigue	10	2
Pyrexia	4	1
Irritability	2	1
Asthenia	2	1
Infections and Infestations		
Nasopharyngitis	6	3
Investigations		
Weight Increased	3	1
Metabolism and Nutrition Disorders		
Increased Appetite	7	3
Decreased Appetite	5	4
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Musculoskeletal Stiffness	2	1
Muscle Rigidity	2	1
Nervous System Disorders		
Somnolence	16	4
Headache	12	10
Sedation	9	2
Tremor	9	1
Extrapyramidal Disorder	6	1
Akathisia	6	4
Drooling	3	0
Lethargy	3	0
Dizziness	3	2
Dystonia	2	1
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders		
Epistaxis	2	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders		
Rash	2	1

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

Adult Patients Receiving ABILIFY as Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder

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

Adverse Reactions Associated with Discontinuation of Treatment

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

Commonly Observed Adverse Reactions

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

Less Common Adverse Reactions in Adult Patients with Major Depressive Disorder

Table 23 enumerates the pooled incidence, rounded to the nearest percent, of adverse reactions that occurred during acute therapy (up to 6 weeks), including only those adverse reactions that occurred in 2% or more of patients treated with adjunctive ABILIFY (doses ≥2 mg/day) and for which the incidence in patients treated with adjunctive ABILIFY was greater than the incidence in patients treated with adjunctive placebo in the combined dataset.

ABILIFY® (aripiprazole)

Table 23: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Adjunctive Trials in Patients with Major Depressive Disorder

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

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

* Antidepressant Therapy

Patients with Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania (Intramuscular Injection)

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

Commonly Observed Adverse Reactions

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

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

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

Table 24: Adverse Reactions in Short-Term, Placebo-Controlled Trials in Patients Treated with ABILIFY Injection

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

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

Dose-Related Adverse Reactions**Schizophrenia**

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

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

Bipolar Mania

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

Autistic Disorder

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

Tourette's Disorder

In a study of pediatric patients (7 to 17 years of age) with Tourette's disorder, no common adverse reaction(s) had a dose response relationship.

Extrapyramidal Symptoms**Schizophrenia**

In short-term, placebo-controlled trials in schizophrenia in adults, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for ABILIFY-treated patients was 13% vs. 12% for placebo; and the incidence of akathisia-related events for ABILIFY-treated patients was 8% vs. 4% for placebo. In the short-term, placebo-controlled trial of schizophrenia in pediatric patients (13 to 17 years), the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for ABILIFY-treated patients was 25% vs. 7% for placebo; and the incidence of akathisia-related events for ABILIFY-treated patients was 9% vs. 6% for placebo.

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

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

Bipolar Mania

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

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

0.90; placebo, -0.05). Changes in the Barnes Akathisia Scale and the Assessments of Involuntary Movement Scales were similar for the ABILIFY and placebo groups.

Major Depressive Disorder

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

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

Autistic Disorder

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

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

Tourette's Disorder

In the short-term, placebo-controlled trials in Tourette's disorder in pediatric patients (6 to 18 years), the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for ABILIFY-treated patients was 7% vs. 6% for placebo and the incidence of akathisia-related events for ABILIFY-treated patients was 4% vs. 6% for placebo.

In the pediatric (6 to 18 years) short-term Tourette's disorder trials, changes in the Simpson Angus Rating Scale, Barnes Akathisia Scale and Assessments of Involuntary Movement Scale were not clinically meaningfully different for ABILIFY and placebo.

Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania

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

Dystonia

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.

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

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

Other Adverse Reactions Observed During the Premarketing Evaluation of ABILIFY

The following listing does not include reactions: 1) already listed in previous tables or elsewhere in labeling, 2) for which a drug cause was remote, 3) which were so general as to be uninformative, 4) which were not considered to have significant clinical implications, or 5) which occurred at a rate equal to or less than placebo.

Reactions are categorized by body system according to the following definitions: *frequent* adverse reactions are those occurring in at least 1/100 patients; *infrequent* adverse reactions are those occurring in 1/100 to 1/1000 patients; *rare* reactions are those occurring in fewer than 1/1000 patients:

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

rare - thrombocytopenia

Cardiac Disorders:

infrequent - bradycardia, palpitations, *rare* - atrial flutter, cardio-respiratory arrest, atrioventricular block, atrial fibrillation, angina pectoris, myocardial ischemia, myocardial infarction, cardiopulmonary failure

ABILIFY® (aripiprazole)

Eye Disorders:

infrequent – photophobia; *rare* - diplopia

Gastrointestinal Disorders:

infrequent - gastroesophageal reflux disease

General Disorders and Administration Site Conditions:

frequent - asthenia; *infrequent* – peripheral edema, chest pain; *rare* – face edema

Hepatobiliary Disorders:

rare - hepatitis, jaundice

Immune System Disorders:

rare - hypersensitivity

Injury, Poisoning, and Procedural Complications:

infrequent - fall; *rare* - heat stroke

Investigations:

frequent - weight decreased, *infrequent* - hepatic enzyme increased, blood glucose increased, blood lactate dehydrogenase increased, gamma glutamyl transferase increased; *rare* – blood prolactin increased, blood urea increased, blood creatinine increased, blood bilirubin increased, electrocardiogram QT prolonged, glycosylated hemoglobin increased

Metabolism and Nutrition Disorders:

frequent – anorexia; *infrequent* - *rare* - hypokalemia, hyponatremia, hypoglycemia

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:

infrequent - muscular weakness, muscle tightness; *rare* – rhabdomyolysis, mobility decreased

Nervous System Disorders:

infrequent - parkinsonism, memory impairment, cogwheel rigidity, hypokinesia, myoclonus, bradykinesia; *rare* – akinesia, myoclonus, coordination abnormal, speech disorder, Grand Mal convulsion; *<1/10,000 patients* - choreoathetosis

Psychiatric Disorders:

infrequent – aggression, loss of libido, delirium; *rare* – libido increased, anorgasmia, tic, homicidal ideation, catatonia, sleep walking

Renal and Urinary Disorders:

rare - urinary retention, nocturia

Reproductive System and Breast Disorders:

infrequent - erectile dysfunction; *rare* – gynaecomastia, menstruation irregular, amenorrhea, breast pain, priapism

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders:

infrequent - nasal congestion, dyspnea

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

infrequent - rash, hyperhidrosis, pruritus, photosensitivity reaction, alopecia; *rare* - urticaria

Vascular Disorders:

infrequent - hypotension, hypertension

Pediatric Patients - Oral Administration

Most adverse events observed in the pooled database of 1,686 pediatric patients, aged 6 to 18 years, were also observed in the adult population. Additional adverse reactions observed in the pediatric population are listed below.

Eye Disorders

infrequent - oculogyric crisis

Gastrointestinal Disorders:

infrequent - tongue dry, tongue spasm

Investigations:

frequent - blood insulin increased

Nervous System Disorders:

infrequent - sleep talking

Renal and Urinary Disorders

frequent - enuresis

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders:

infrequent - hirsutism

Adults - Intramuscular Injection

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

General Disorders and Administration Site Conditions:

≥1/100 patients - injection site reaction; *≥1/1000 patients and <1/100 patients* - venipuncture site bruise

6.2 Postmarketing Experience

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

7 DRUG INTERACTIONS**7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with ABILIFY****Table 25: Clinically Important Drug Interactions with ABILIFY:**

Concomitant Drug Name or Drug Class	Clinical Rationale	Clinical Recommendation
Strong CYP3A4 Inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin) or strong CYP2D6 inhibitors (e.g., quinidine, fluoxetine, paroxetine)	The concomitant use of ABILIFY with strong CYP 3A4 or CYP2D6 inhibitors increased the exposure of aripiprazole compared to the use of ABILIFY alone [see CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)].	With concomitant use of ABILIFY with a strong CYP3A4 inhibitor or CYP2D6 inhibitor, reduce the ABILIFY dosage [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.7)].
Strong CYP3A4 Inducers (e.g., carbamazepine, rifampin)	The concomitant use of ABILIFY and carbamazepine decreased the exposure of aripiprazole compared to the use of ABILIFY alone [see CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)].	With concomitant use of ABILIFY with a strong CYP3A4 inducer, consider increasing the ABILIFY dosage [see DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.7)].
Antihypertensive Drugs	Due to its alpha adrenergic antagonism, aripiprazole has the potential to enhance the effect of certain antihypertensive agents.	Monitor blood pressure and adjust dose accordingly [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7)].
Benzodiazepines (e.g., lorazepam)	The intensity of sedation was greater with the combination of oral aripiprazole and lorazepam as compared to that observed with aripiprazole alone. The orthostatic hypotension observed was greater with the combination as compared to that observed with lorazepam alone [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.7)].	Monitor sedation and blood pressure. Adjust dose accordingly.

7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with ABILIFY

Based on pharmacokinetic studies, no dosage adjustment of ABILIFY is required when administered concomitantly with famotidine, valproate, lithium, lorazepam.

In addition, no dosage adjustment is necessary for substrates of CYP2D6 (e.g., dextromethorphan, fluoxetine, paroxetine, or venlafaxine), CYP2C9 (e.g., warfarin), CYP2C19 (e.g., omeprazole, warfarin, escitalopram), or CYP3A4 (e.g., dextromethorphan) when co-administered with ABILIFY. Additionally, no dosage adjustment is necessary for valproate, lithium, lamotrigine, lorazepam, or sertraline when co-administered with ABILIFY. [see CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**8.1 Pregnancy****Pregnancy Category C****Pregnancy Exposure Registry**

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ABILIFY during pregnancy. For more information contact the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics at 1-866-961-2388 or visit <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Risk Summary

Neonates exposed to antipsychotic drugs (including ABILIFY) during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms. Adequate and well controlled studies with ABILIFY have not been conducted in pregnant women. Animal reproduction studies were conducted with aripiprazole in rats and rabbits during organogenesis, and in rats during the pre- and post-natal period. Oral and intravenous aripiprazole administration during organogenesis in rats and/or rabbits at doses higher than the maximum recommended human dose (MRHD) produced fetal death, decreased fetal weight, undescended testicles, delayed skeletal ossification, skeletal abnormalities, and diaphragmatic hernia. Oral and intravenous aripiprazole administration during the pre- and post-natal period in rats at doses higher than the maximum recommended human dose (MRHD) produced prolonged gestation, stillbirths, decreased pup weight, and decreased pup survival. Administer ABILIFY during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs (including ABILIFY) during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms.

Data

Animal Data

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

Pregnant rats were treated with oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (1, 3, and 10 times the maximum recommended human dose [MRHD] on a mg/m² basis) of aripiprazole during the period of organogenesis. Gestation was slightly prolonged at 30 mg/kg/day. Treatment at the high dose of 30 mg/kg/day caused a slight delay in fetal development (decreased fetal weight), undescended testes, and delayed skeletal ossification (also seen at 10 mg/kg/day). There were no adverse effects on embryofetal or pup survival. Delivered offspring had decreased body weights (10 and 30 mg/kg/day), and increased incidences of hepatodiaphragmatic nodules and diaphragmatic hernia at 30 mg/kg (the other dose groups were not examined for these findings). Postnatally, delayed vaginal opening was seen at 10 and 30 mg/kg/day 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/day. Some maternal toxicity was seen at 30 mg/kg/day however, there was no evidence to suggest that these developmental effects were secondary to maternal toxicity.

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

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

In pregnant rabbits receiving aripiprazole injection intravenously (3, 10, 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/day, which is 5 times the human exposure at the MRHD based on AUC and is 6 times the MRHD based on mg/m².

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

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

8.2 Labor and Delivery

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

8.3 Nursing Mothers

ABILIFY is present in human breast milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ABILIFY, 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 in pediatric patients with major depressive disorder or agitation associated with schizophrenia or bipolar mania have not been established.

The pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole in pediatric patients, 10 to 17 years of age, were similar to those in adults after correcting for the differences in body weight [see *CLINICAL PHARMACOLOGY* (12.3)].

Schizophrenia

Safety and effectiveness in pediatric patients with schizophrenia were established in a 6-week, placebo-controlled clinical trial in 202 pediatric patients aged 13 to 17 years [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.1), *ADVERSE REACTIONS* (6.1), and *CLINICAL STUDIES* (14.1)]. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

Bipolar I Disorder

Safety and effectiveness in pediatric patients with bipolar mania were established in a 4-week, placebo-controlled clinical trial in 197 pediatric patients aged 10 to 17 years [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.2), *ADVERSE REACTIONS* (6.1), and *CLINICAL STUDIES* (14.2)]. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

The efficacy of adjunctive ABILIFY with concomitant lithium or valproate in the treatment of manic or mixed episodes in pediatric patients has not been systematically evaluated. However, such efficacy and lack of pharmacokinetic interaction between aripiprazole and lithium or valproate can be extrapolated from adult data, along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

Irritability Associated with Autistic Disorder

Safety and effectiveness in pediatric patients demonstrating irritability associated with autistic disorder were established in two 8-week, placebo-controlled clinical trials in 212 pediatric patients aged 6 to 17 years [see *INDICATIONS AND USAGE* (1), *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.4), *ADVERSE REACTIONS* (6.1), and *CLINICAL STUDIES* (14.4)]. A maintenance trial was conducted in pediatric patients (6 to 17 years of age) with irritability associated with autistic disorder. The first phase of this trial was an open-label, flexibly dosed (aripiprazole 2 to 15 mg/day) phase in which patients were stabilized (defined as >25% improvement on the ABC-I subscale, and a CGI-I rating of “much improved” or “very much improved”) on ABILIFY for 12 consecutive weeks. Overall, 85 patients were stabilized and entered the second, 16-week, double-blind phase where they were randomized to either continue ABILIFY treatment or switch to placebo. In this trial, the efficacy of ABILIFY for the maintenance treatment of irritability associated with autistic disorder was not established.

Tourette's Disorder

Safety and effectiveness of aripiprazole in pediatric patients with Tourette's Disorder were established in one 8-week (aged 7 to 17) and one 10-week trial (aged 6 to 18) in 194 pediatric patients [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION* (2.5), *ADVERSE REACTIONS* (6.1), and *CLINICAL STUDIES* (14.5)]. Maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated.

Juvenile Animal Studies

Aripiprazole in juvenile rats caused mortality, CNS clinical signs, impaired memory and learning, and delayed sexual maturation when administered at oral doses of 10, 20, 40 mg/kg/day from weaning (21 days old) through maturity (80 days old). At 40 mg/kg/day, mortality, decreased activity, splayed hind limbs, hunched posture, ataxia, tremors and other CNS signs were observed in both genders. In addition, delayed sexual maturation was observed in males. At all doses and in a dose-dependent manner, impaired memory and learning, increased motor activity, and histopathology changes in the pituitary (atrophy), adrenals (adrenocortical hypertrophy), mammary glands (hyperplasia and increased secretion), and female reproductive organs (vaginal mucification, endometrial atrophy, decrease in ovarian corpora lutea) were observed. The changes in female reproductive organs were considered secondary to the increase in prolactin serum levels. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) could not be determined and, at the lowest tested dose of 10 mg/kg/day, there is no safety margin relative to the systemic exposures (AUC0-24) for aripiprazole or its major active metabolite in adolescents at the maximum recommended pediatric dose of 15 mg/day. All drug-related effects were reversible after a 2-month recovery period, and most of the drug effects in juvenile rats were also observed in adult rats from previously conducted studies.

Aripiprazole in juvenile dogs (2 months old) caused CNS clinical signs of tremors, hypoactivity, ataxia, recumbency and limited use of hind limbs when administered orally for 6 months at 3, 10, 30 mg/kg/day. Mean body weight and weight gain were decreased up to 18% in females in all drug groups relative to control values. A NOAEL could not be determined and, at the lowest tested dose of 3 mg/kg/day, there is no safety margin relative to the systemic exposures (AUC0-24) for aripiprazole or its major active metabolite in adolescents at the maximum recommended pediatric dose of 15 mg/day. All drug-related effects were reversible after a 2-month recovery period.

8.5 Geriatric Use

No dosage adjustment is recommended for elderly patients [see *BOXED WARNING, WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.1), and *CLINICAL PHARMACOLOGY* (12.3)].

Of the 13,543 patients treated with oral ABILIFY in clinical trials, 1073 (8%) were ≥65 years old and 799 (6%) were ≥75 years old. Placebo-controlled studies of oral ABILIFY in schizophrenia, bipolar mania, or major depressive disorder did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

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

ABILIFY is not approved for the treatment of patients with psychosis associated with Alzheimer's disease [see *BOXED WARNING and WARNINGS AND PRECAUTIONS* (5.1)].

ABILIFY® (aripiprazole)

8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers

Dosage adjustment is recommended in known CYP2D6 poor metabolizers due to high aripiprazole concentrations. Approximately 8% of Caucasians and 3–8% of Black/African Americans cannot metabolize CYP2D6 substrates and are classified as poor metabolizers (PM) [see *DOSAGE AND ADMINISTRATION (2.7)* and *CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)*].

8.7 Hepatic and Renal Impairment

No dosage adjustment for ABILIFY is required on the basis of a patient's hepatic function (mild to severe hepatic impairment, Child-Pugh score between 5 and 15), or renal function (mild to severe renal impairment, glomerular filtration rate between 15 and 90 mL/minute) [see *CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)*].

8.8 Other Specific Populations

No dosage adjustment for ABILIFY is required on the basis of a patient's sex, race, or smoking status [see *CLINICAL PHARMACOLOGY (12.3)*].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

9.1 Controlled Substance

ABILIFY is not a controlled substance.

9.2 Abuse

ABILIFY has not been systematically studied in humans for its potential for abuse, tolerance, or physical dependence. Consequently, patients should be evaluated carefully for a history of drug abuse, and such patients should be observed closely for signs of ABILIFY misuse or abuse (e.g., development of tolerance, increases in dose, drug-seeking behavior).

9.3 Dependence

In physical dependence studies in monkeys, withdrawal symptoms were observed upon abrupt cessation of dosing. While the clinical trials did not reveal any tendency for any drug-seeking behavior, these observations were not systematic and it is not possible to predict on the basis of this limited experience the extent to which a CNS-active drug will be misused, diverted, and/or abused once marketed.

10 OVERDOSAGE

MedDRA terminology has been used to classify the adverse reactions.

10.1 Human Experience

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

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

10.2 Management of Overdosage

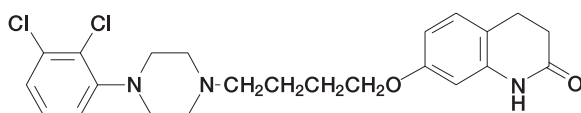
No specific information is available on the treatment of overdose with ABILIFY. An electrocardiogram should be obtained in case of overdosage and if QT interval prolongation is present, cardiac monitoring should be instituted. Otherwise, management of overdose should concentrate on supportive therapy,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

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

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

11 DESCRIPTION

Aripiprazole is a psychotropic drug that is available as ABILIFY® (aripiprazole) Tablets, ABILIFY DISCMLT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets, ABILIFY® (aripiprazole) Oral Solution, and ABILIFY® (aripiprazole) Injection, a solution for intramuscular injection. Aripiprazole is 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl. The empirical formula is C₂₅H₂₇Cl₂N₃O₂ and its molecular weight is 448.38. The chemical structure is:



ABILIFY® (aripiprazole)

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

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

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

ABILIFY Injection is available in single-dose vials as a ready-to-use, 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) clear, colorless, sterile, aqueous solution for intramuscular use only. Inactive ingredients for this solution include 199.5 mg of sulfobutylether β-cyclodextrin (SBECD), 10.4 mg of tartaric acid, qs to pH 4.3 of sodium hydroxide, and qs to 1.33 mL of water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of aripiprazole in schizophrenia or bipolar mania, is unknown. However, the efficacy of aripiprazole could 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 clinical effects of aripiprazole (e.g., the orthostatic hypotension observed with aripiprazole may be explained by its antagonist activity at adrenergic α₁ 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, α₁-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.]

12.3 Pharmacokinetics

ABILIFY activity is presumably primarily due to the parent drug, aripiprazole, and to a lesser extent, to its major metabolite, dehydro-aripiprazole, which has been shown to have affinities for D₂ receptors similar to the parent drug and represents 40% of the parent drug exposure in plasma. The mean elimination half-lives are about 75 hours and 94 hours for aripiprazole and dehydro-aripiprazole, respectively. Steady-state concentrations are attained within 14 days of dosing for both active moieties. Aripiprazole accumulation is predictable from single-dose pharmacokinetics. At steady-state, the pharmacokinetics of aripiprazole is dose-proportional. Elimination of aripiprazole is mainly through hepatic metabolism involving two P450 isozymes, CYP2D6 and CYP3A4. For CYP2D6 poor metabolizers, the mean elimination half-life for aripiprazole is about 146 hours.

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

ORAL ADMINISTRATION

Absorption

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

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

Distribution

The steady-state volume of distribution of aripiprazole following intravenous administration is high (404 L or 4.9 L/kg), indicating extensive extravascular distribution. At therapeutic concentrations, aripiprazole and its major metabolite are greater than 99% bound to serum proteins, primarily to albumin. In healthy human volunteers administered 0.5 to 30 mg/day aripiprazole for 14 days, there was dose-dependent D₂ receptor occupancy indicating brain penetration of aripiprazole in humans.

ABILIFY® (aripiprazole)

Metabolism and Elimination

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

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

Drug Interaction Studies

Effects of other drugs on the exposures of aripiprazole and dehydro-aripiprazole are summarized in Figure 1 and Figure 2, respectively. Based on simulation, a 4.5-fold increase in mean C_{max} and AUC values at steady-state is expected when extensive metabolizers of CYP2D6 are administered with both strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors. A 3-fold increase in mean C_{max} and AUC values at steady-state is expected in poor metabolizers of CYP2D6 administered with strong CYP3A4 inhibitors.

Figure 1: The effects of other drugs on aripiprazole pharmacokinetics

Effect of Other Drugs on Abilify

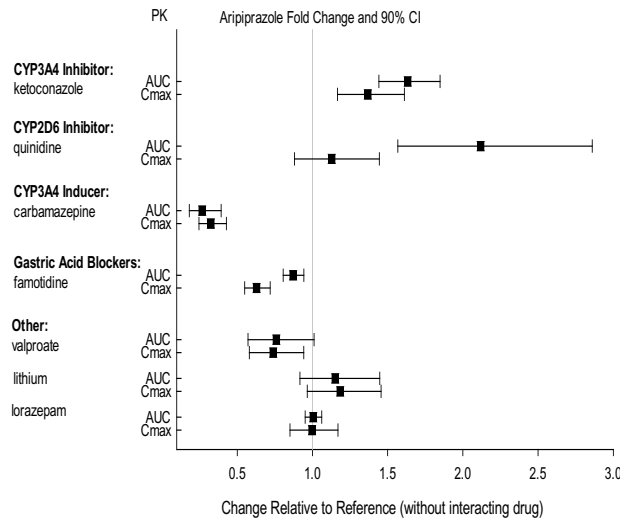
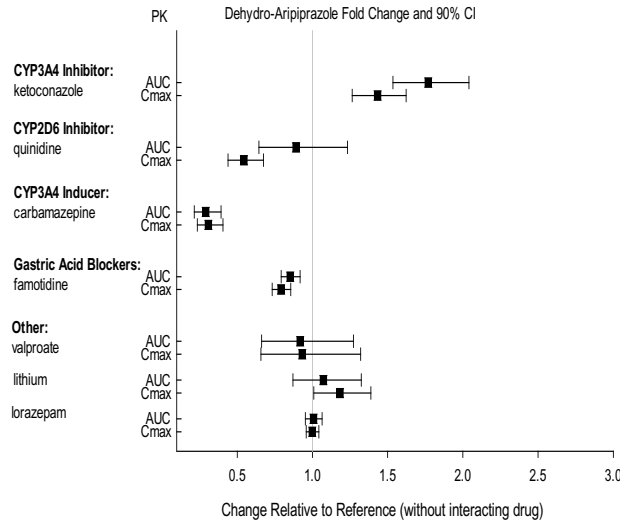


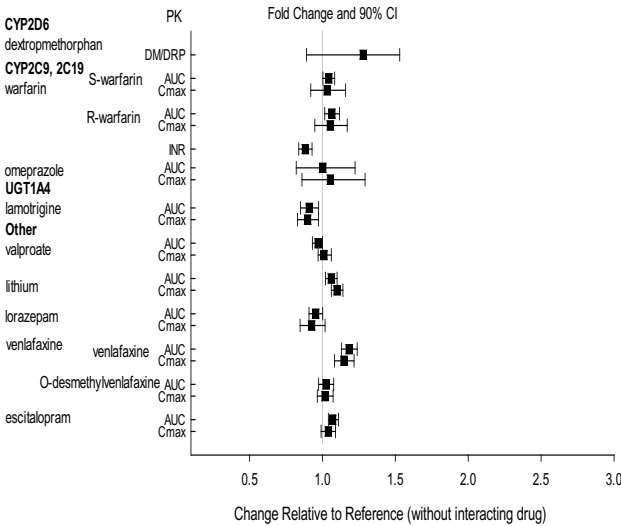
Figure 2: The effects of other drugs on dehydro-aripiprazole pharmacokinetics

Effect of Other Drugs on Abilify



The effects of ABILIFY on the exposures of other drugs are summarized in Figure 3. A population PK analysis in patients with major depressive disorder showed no substantial change in plasma concentrations of fluoxetine (20 or 40 mg/day), paroxetine CR (37.5 or 50 mg/day), or sertraline (100 or 150 mg/day) dosed to steady-state. The steady-state plasma concentrations of fluoxetine and norfluoxetine increased by about 18% and 36%, respectively, and concentrations of paroxetine decreased by about 27%. The steady-state plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline were not substantially changed when these antidepressant therapies were coadministered with aripiprazole.

Figure 3: The effects of ABILIFY on pharmacokinetics of other drugs
Effect of Abilify on Other Drugs



Studies in Specific Populations

Exposures of aripiprazole and dehydro-aripiprazole in specific populations are summarized in Figure 4 and Figure 5, respectively. In addition, in pediatric patients (10 to 17 years of age) administered with ABILIFY (20 mg to 30 mg), the body weight corrected aripiprazole clearance was similar to the adults.

Figure 4: Effects of intrinsic factors on aripiprazole pharmacokinetics
Special Populations

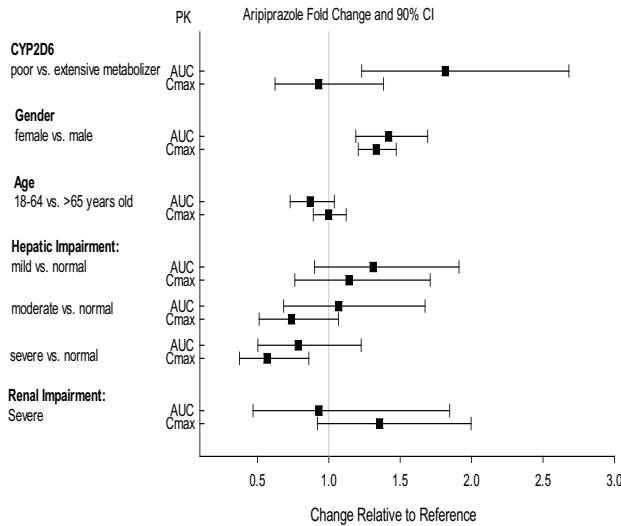
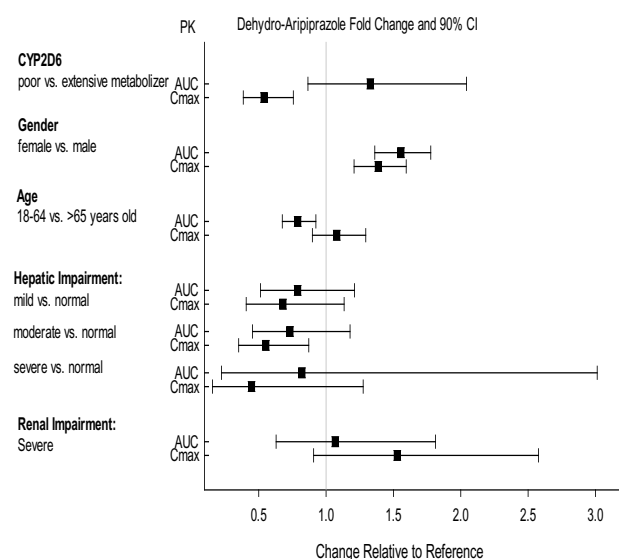


Figure 5: Effects of intrinsic factors on dehydro-aripiprazole pharmacokinetics



INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION

In two pharmacokinetic studies of aripiprazole injection administered intramuscularly to healthy subjects, the median times to the peak plasma concentrations were at 1 hour and 3 hours. A 5 mg intramuscular injection of aripiprazole had an absolute bioavailability of 100%. The geometric mean maximum concentration achieved after an intramuscular dose was on average 19% higher than the C_{max} of the oral tablet. While the systemic exposure over 24 hours was generally similar between aripiprazole injection given intramuscularly and after oral tablet administration, the aripiprazole AUC in the first 2 hours after an intramuscular injection was 90% greater than the AUC after the same dose as a tablet. In stable patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, the pharmacokinetics of aripiprazole after intramuscular administration were linear over a dose range of 1 mg to 45 mg. Although the metabolism of aripiprazole injection was not systematically evaluated, the intramuscular route of administration would not be expected to alter the metabolic pathways.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

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

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

Mutagenesis

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

Impairment of Fertility

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

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

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

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

14 CLINICAL STUDIES

Efficacy of the oral formulations of ABILIFY (aripiprazole) was established in the following adequate and well-controlled trials:

- Four short-term trials and one maintenance trial in adult patients and one short-term trial in adolescents (ages 13-17) with schizophrenia [see CLINICAL STUDIES (14.1)]
- Four short-term monotherapy trials and one 6-week adjunctive trial in adult patients and one short-term monotherapy trial in pediatric patients (ages 10-17) with manic or mixed episodes [see CLINICAL STUDIES (14.2)]
- One maintenance monotherapy trial and in one maintenance adjunctive trial in adult patients with bipolar I disorder [see CLINICAL STUDIES (14.2)]
- Two short-term trials in adult patients with MDD who had an inadequate response to antidepressant therapy during the current episode [see CLINICAL STUDIES (14.3)]
- Two short-term trials in pediatric patients (ages 6-17 years) for the treatment of irritability associated with autistic disorder [see CLINICAL STUDIES (14.4)]
- Two short-term trials in pediatric patients (ages 6-18 years) with Tourette's disorder [see CLINICAL STUDIES (14.5)]

Efficacy of the injectable formulation of ABILIFY (aripiprazole) was established in the following adequate and well-controlled trials:

- Three 24-hour trials in agitated adult patients with schizophrenia or manic/mixed episodes of bipolar I disorder [see CLINICAL STUDIES (14.6)]

14.1 Schizophrenia

Adults

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

In the four positive trials for ABILIFY, four primary measures were used for assessing psychiatric signs and symptoms. Efficacy was evaluated using the total score on 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 (CGI) assessment reflects the impression of a skilled observer, fully familiar with the manifestations of schizophrenia, about the overall clinical state of the patient.

In a 4-week trial (n=414) comparing two fixed doses of ABILIFY (15 or 30 mg/day) to placebo, both doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score (Study 1 in Table 26), PANSS positive subscale, and CGI-severity score. In addition, the 15 mg dose was superior to placebo in the PANSS negative subscale.

In a 4-week trial (n=404) comparing two fixed doses of ABILIFY (20 or 30 mg/day) to placebo, both doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score (Study 2 in Table 26), PANSS positive subscale, PANSS negative subscale, and CGI-severity score.

In a 6-week trial (n=420) comparing three fixed doses of ABILIFY (10, 15, or 20 mg/day) to placebo, all three doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score (Study 3 in Table 26), PANSS positive subscale, and the PANSS negative subscale.

In a 6-week trial (n=367) comparing three fixed doses of ABILIFY (2, 5, or 10 mg/day) to placebo, the 10 mg dose of ABILIFY was superior to placebo in the PANSS total score (Study 4 in Table 26), the primary outcome measure of the study. The 2 and 5 mg doses did not demonstrate superiority to placebo on the primary outcome measure.

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

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

A longer-term trial enrolled 310 inpatients or outpatients meeting DSM-IV criteria for schizophrenia who were, by history, symptomatically stable on other antipsychotic medications for periods of 3 months or longer. These patients were discontinued from their antipsychotic medications and randomized to ABILIFY 15 mg/day or placebo for up to 26 weeks of observation for relapse. Relapse during the double-blind phase was defined as CGI-Improvement score of ≥ 5 (minimally worse), scores ≥ 5 (moderately severe) on the hostility or uncooperativeness items of the PANSS, or $\geq 20\%$ increase in the PANSS total score. Patients receiving ABILIFY 15 mg/day experienced a significantly longer time to relapse over the subsequent 26 weeks compared to those receiving placebo (Study 5 in Figure 6).

Pediatric Patients

The efficacy of ABILIFY (aripiprazole) in the treatment of schizophrenia in pediatric patients (13 to 17 years of age) was evaluated in one 6-week, placebo-controlled trial of outpatients who met DSM-IV criteria for schizophrenia and had a PANSS score ≥ 70 at baseline. In this trial (n=302) comparing two fixed doses of ABILIFY (10 or 30 mg/day) to placebo, ABILIFY was titrated starting from 2 mg/day to the target dose in 5 days in the 10 mg/day treatment arm and in 11 days in the 30 mg/day treatment arm. Both doses of ABILIFY were superior to placebo in the PANSS total score (Study 6 in Table 26), the primary outcome measure of the study. The 30 mg/day dosage was not shown to be more efficacious than the 10 mg/day dose. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

Table 26: Schizophrenia Studies

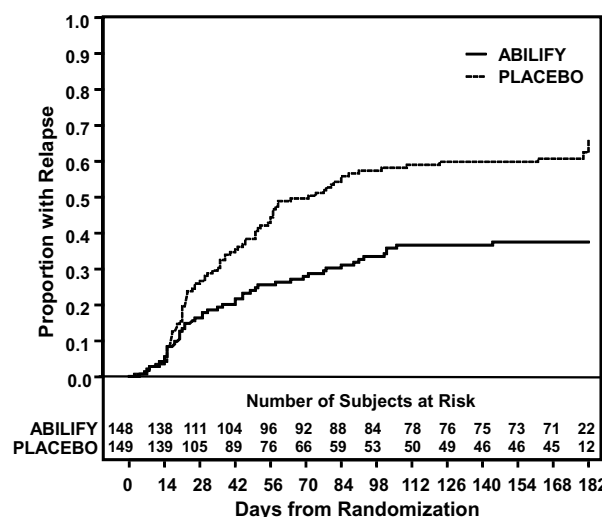
Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: PANSS		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	ABILIFY (15 mg/day)*	98.5 (17.2)	-15.5 (2.40)	-12.6 (-18.9, -6.2)
	ABILIFY (30 mg/day)*	99.0 (19.2)	-11.4 (2.39)	-8.5 (-14.8, -2.1)
	Placebo	100.2 (16.5)	-2.9 (2.36)	--
Study 2	ABILIFY (20 mg/day)*	92.6 (19.5)	-14.5 (2.23)	-9.6 (-15.4, -3.8)
	ABILIFY (30 mg/day)*	94.2 (18.5)	-13.9 (2.24)	-9.0 (-14.8, -3.1)
	Placebo	94.3 (18.5)	-5.0 (2.17)	--
Study 3	ABILIFY (10 mg/day)*	92.7 (19.5)	-15.0 (2.38)	-12.7 (-19.00, -6.41)
	ABILIFY (15 mg/day)*	93.2 (21.6)	-11.7 (2.38)	-9.4 (-15.71, -3.08)
	ABILIFY (20 mg/day)*	92.5 (20.9)	-14.4 (2.45)	-12.1 (-18.53, -5.68)
	Placebo	92.3 (21.8)	-2.3 (2.35)	--
Study 4	ABILIFY (2 mg/day)	90.7 (14.5)	-8.2 (1.90)	-2.9 (-8.29, 2.47)
	ABILIFY (5 mg/day)	92.0 (12.6)	-10.6 (1.93)	-5.2 (-10.7, 0.19)
	ABILIFY (10 mg/day)*	90.0 (11.9)	-11.3 (1.88)	-5.9 (-11.3, -0.58)
	Placebo	90.8 (13.3)	-5.3 (1.97)	--
Study 6 (Pediatric, 13-17 years)	ABILIFY (10 mg/day)*	93.6 (15.7)	-26.7 (1.91)	-5.5 (-10.7, -0.21)
	ABILIFY (30 mg/day)*	94.0 (16.1)	-28.6 (1.92)	-7.4 (-12.7, -2.13)
	Placebo	94.6 (15.6)	-21.2 (1.93)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

Figure 6: Kaplan-Meier Estimation of Cumulative Proportion of Patients with Relapse (Schizophrenia Study 5)



14.2 Bipolar Disorder

Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes

Adults

Monotherapy

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

The primary instrument used for assessing manic symptoms was the Young Mania Rating Scale (Y-MRS), an 11-item clinician-rated scale traditionally used to assess the degree of manic symptomatology in a range from 0 (no manic features) to 60 (maximum score). A key secondary instrument included the Clinical Global Impression-Bipolar (CGI-BP) Scale.

In the four positive, 3-week, placebo-controlled trials (n=268; n=248; n=480; n=485) which evaluated ABILIFY in a range of 15 mg to 30 mg, once daily (with a starting dose of 30 mg/day in two studies and 15 mg/day in two studies), ABILIFY was superior to placebo in the reduction of Y-MRS total score (Studies 1-4 in Table 27) and CGI-BP Severity of Illness score (mania). In the two studies with a starting dose of 15 mg/day, 48% and 44% of patients were on 15 mg/day at endpoint. In the two studies with a starting dose of 30 mg/day, 86% and 85% of patients were on 30 mg/day at endpoint.

Adjunctive Therapy

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

Patients were initiated on open-label lithium (0.6 to 1.0 mEq/L) or valproate (50 to 125 µg/mL) at therapeutic serum levels, and remained on stable doses for 2 weeks. At the end of 2 weeks, patients demonstrating inadequate response (Y-MRS total score ≥ 16 and $\leq 25\%$ improvement on the Y-MRS total score) to lithium or valproate were randomized to receive either ABILIFY (15 mg/day or an increase to 30 mg/day as early as day 7) or placebo as adjunctive therapy with open-label lithium or valproate. In the 6-week, placebo-controlled phase, adjunctive ABILIFY starting at 15 mg/day with concomitant lithium or valproate (in a therapeutic range of 0.6 to 1.0 mEq/L or 50 to 125 µg/mL, respectively) was superior to lithium or valproate with adjunctive placebo in the reduction of the Y-MRS total score (Study 5 in Table 27) and CGI-BP Severity of Illness score (mania). Seventy-one percent of the patients coadministered valproate and 62% of the patients coadministered lithium were on 15 mg/day at 6-week endpoint.

Pediatric Patients

The efficacy of ABILIFY in the treatment of bipolar I disorder in pediatric patients (10 to 17 years of age) was evaluated in one 4-week, placebo-controlled trial (n=296) of outpatients who met DSM-IV criteria for bipolar I disorder manic or mixed episodes with or without psychotic features and had a Y-MRS score ≥ 20 at baseline. This double-blind, placebo-controlled trial compared two fixed doses of ABILIFY (10 or 30 mg/day) to placebo. The ABILIFY dose was started at 2 mg/day, which was titrated to 5 mg/day after 2 days, and to the target dose in 5 days in the 10 mg/day treatment arm, and in 13 days in the 30 mg/day treatment arm. Both doses of ABILIFY were superior to placebo in change from baseline to week 4 on the Y-MRS total score (Study 6 in Table 27).

Table 27: Bipolar Studies

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: Y-MRS		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	ABILIFY (30/15 mg/day)*	29.0 (5.9)	-12.52 (1.05)	-5.33 (-7.90, -2.76)
	Placebo	28.5 (4.6)	-7.19 (1.07)	--
Study 2	ABILIFY (30/15 mg/day)*	27.8 (5.7)	-8.15 (1.23)	-4.80 (-7.80, -1.80)
	Placebo	29.1 (6.9)	-3.35 (1.22)	--
Study 3	ABILIFY (15-30 mg/day)*	28.5 (5.6)	-12.64 (0.84)	-3.63 (-5.75, -1.51)
	Placebo	28.9 (5.9)	9.01 (0.81)	--
Study 4	ABILIFY (15-30 mg/day)*	28.0 (5.8)	-11.98 (0.80)	-2.28 (-4.44, -0.11)
	Placebo	28.3 (5.8)	-9.70 (0.83)	--
Study 5	ABILIFY (15 or 30 mg/day)* + Lithium/Valproate	23.2 (5.7)	-13.31 (0.50)	-2.62 (-4.29, -0.95)
	Placebo + Lithium/Valproate	23.0 (4.9)	-10.70 (0.69)	--
Study 6 (Pediatric, 10-17 years)	ABILIFY (10 mg/day)*	29.8 (6.5)	-14.2 (0.89)	-5.99 (-8.49, -3.50)
	ABILIFY (30 mg/day)*	29.5 (6.3)	-16.5 (0.87)	-8.26 (-10.7, -5.77)
	Placebo	30.7 (6.8)	-8.2 (0.91)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

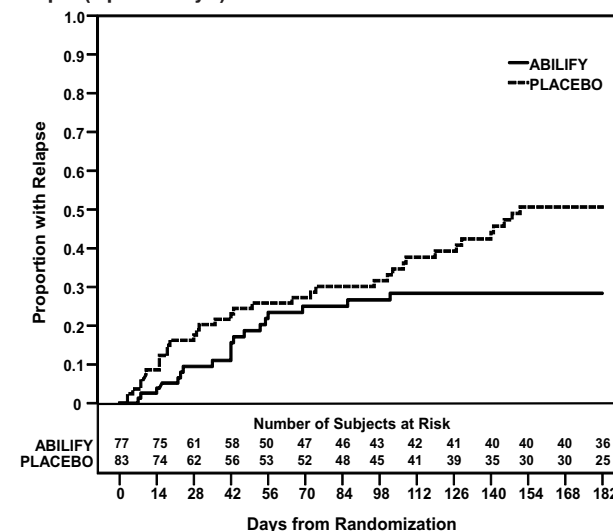
Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder

Monotherapy Maintenance Therapy

A maintenance trial was conducted in adult patients meeting DSM-IV criteria for bipolar I disorder with a recent manic or mixed episode who had been stabilized on open-label ABILIFY and who had maintained a clinical response for at least 6 weeks. The first phase of this trial was an open-label stabilization period in which inpatients and outpatients were clinically stabilized and then maintained on open-label ABILIFY (15 or 30 mg/day, with a starting dose of 30 mg/day) for at least 6 consecutive weeks. One hundred sixty-one outpatients were then randomized in a double-blind fashion, to either the same dose of ABILIFY they were on at the end of the stabilization and maintenance period or placebo and were then monitored for manic or depressive relapse. During the randomization phase, ABILIFY was superior to placebo on time to the number of combined affective relapses (manic plus depressive), the primary outcome measure for this study (Study 7 in Figure 7). A total of 55 mood events were observed during the double-blind treatment phase. Nineteen were from the ABILIFY group and 36 were from the placebo group. The number of observed manic episodes in the ABILIFY group (6) were fewer than that in the placebo group (19), while the number of depressive episodes in the ABILIFY group (9) was similar to that in the placebo group (11).

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

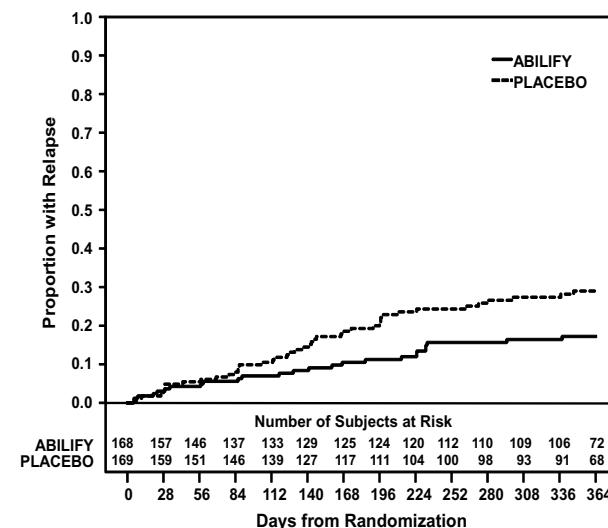
Figure 7: Kaplan-Meier Estimation of Cumulative Proportion of Patients with Relapse (Bipolar Study 7)



Adjunctive Maintenance Therapy

An adjunctive maintenance trial was conducted in adult patients meeting DSM-IV criteria for bipolar I disorder with a recent manic or mixed episode. Patients were initiated on open-label lithium (0.6 to 1.0 mEq/L) or valproate (50 to 125 µg/mL) at therapeutic serum levels, and remained on stable doses for 2 weeks. At the end of 2 weeks, patients demonstrating inadequate response (Y-MRS total score ≥16 and ≤35% improvement on the Y-MRS total score) to lithium or valproate received ABILIFY with a starting dose of 15 mg/day with the option to increase to 30 mg or reduce to 10 mg as early as day 4, as adjunctive therapy with open-label lithium or valproate. Prior to randomization, patients on the combination of single-blind ABILIFY and lithium or valproate were required to maintain stability (Y-MRS and MADRS total scores ≤12) for 12 consecutive weeks. Three hundred thirty-seven patients were then randomized in a double-blind fashion, to either the same dose of ABILIFY they were on at the end of the stabilization period or placebo plus lithium or valproate and were then monitored for manic, mixed, or depressive relapse for a maximum of 52 weeks. ABILIFY was superior to placebo on the primary endpoint, time from randomization to relapse to any mood event (Study 8 in Figure 8). A mood event was defined as hospitalization for a manic, mixed, or depressive episode, study discontinuation due to lack of efficacy accompanied by Y-MRS score >16 and/or a MADRS >16, or an SAE of worsening disease accompanied by Y-MRS score >16 and/or a MADRS >16. A total of 68 mood events were observed during the double-blind treatment phase. Twenty-five were from the ABILIFY group and 43 were from the placebo group. The number of observed manic episodes in the ABILIFY group (7) were fewer than that in the placebo group (19), while the number of depressive episodes in the ABILIFY group (14) was similar to that in the placebo group (18). The Kaplan-Meier curves of the time from randomization to relapse to any mood event during the 52-week, double-blind treatment phase for ABILIFY and placebo groups are shown in Figure 8.

Figure 8: Kaplan-Meier Estimation of Cumulative Proportion of Patients with Relapse to Any Mood Event (Bipolar Study 8)



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

14.3 Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder

Adults

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

The primary instrument used for assessing depressive symptoms was the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), a 10-item clinician-rated scale used to assess the degree of depressive symptomatology. The key secondary instrument was the Sheehan Disability Scale (SDS), a 3-item self-rated instrument used to assess the impact of depression on three domains of functioning with each item scored from 0 (not at all) to 10 (extreme).

In the two trials (n=381, n=362), ABILIFY was superior to placebo in reducing mean MADRS total scores (Studies 1, 2 in Table 28). In one study, ABILIFY was also superior to placebo in reducing the mean SDS score.

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

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

Table 28: Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder Studies

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: MADRS		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	ABILIFY (5-20 mg/day)* + Antidepressant	25.2 (6.2)	-8.49 (0.66)	-2.84 (-4.53, -1.15)
	Placebo + Antidepressant	27.0 (5.5)	-5.65 (0.64)	--
Study 2	ABILIFY (5-20 mg/day)* + Antidepressant	26.0 (6.0)	-8.78 (0.63)	-3.01 (-4.66, -1.37)
	Placebo + Antidepressant	26.0 (6.5)	-5.77 (0.67)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

14.4 Irritability Associated with Autistic Disorder

Pediatric Patients

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

Efficacy was evaluated using two assessment scales: the Aberrant Behavior Checklist (ABC) and the Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale. The primary outcome measure in both trials was the change from baseline to endpoint in the Irritability subscale of the ABC (ABC-I). The ABC-I subscale measured symptoms of irritability in autistic disorder.

The results of these trials are as follows:

In one of the 8-week, placebo-controlled trials, children and adolescents with autistic disorder (n=98), aged 6 to 17 years, received daily doses of placebo or ABILIFY 2 to 15 mg/day. ABILIFY, starting at 2 mg/day with increases allowed up to 15 mg/day based on clinical response, significantly improved scores on the ABC-I subscale and on the CGI-I scale compared with placebo. The mean daily dose of ABILIFY at the end of 8-week treatment was 8.6 mg/day (Study 1 in Table 29).

In the other 8-week, placebo-controlled trial in children and adolescents with autistic disorder (n=218), aged 6 to 17 years, three fixed doses of ABILIFY (5 mg/day, 10 mg/day, or 15 mg/day) were compared to placebo. ABILIFY dosing started at 2 mg/day and was increased to 5 mg/day after one week. After a second week, it was increased to 10 mg/day for patients in the 10 and 15 mg dose arms, and after a third week, it was increased to 15 mg/day in the 15 mg/day treatment arm (Study 2 in Table 29). All three doses of ABILIFY significantly improved scores on the ABC-I subscale compared with placebo.

Table 29: Irritability Associated with Autistic Disorder Studies (Pediatric)

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: ABC-I		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	ABILIFY (2-15 mg/day)*	29.6 (6.37)	-12.9 (1.44)	-7.9 (-11.7, -4.1)
	Placebo	30.2 (6.52)	-5.0 (1.43)	--
Study 2	ABILIFY (5 mg/day)*	28.6 (7.56)	-12.4 (1.36)	-4.0 (-7.7, -0.4)
	ABILIFY (10 mg/day)*	28.2 (7.36)	-13.2 (1.25)	-4.8 (-8.4, -1.3)
	ABILIFY (15 mg/day)*	28.9 (6.41)	-14.4 (1.31)	-6.0 (-9.6, -2.3)
	Placebo	28.0 (6.89)	-8.4 (1.39)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

14.5 Tourette's Disorder

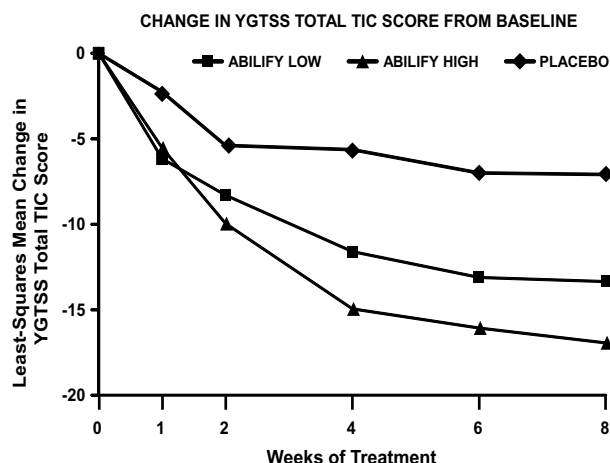
Pediatric Patients

The efficacy of ABILIFY (aripiprazole) in the treatment of Tourette's disorder was established in one 8-week (7 to 17 years of age) and one 10-week (6 to 18 years of age), placebo-controlled trials in pediatric patients (6 to 18 years of age) who met the DSM-IV criteria for Tourette's disorder and had a Total Tic score (TTS) ≥ 20 - 22 on the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). The YGTSS is a fully validated scale designed to measure current tic severity. Efficacy was evaluated using two assessment scales: 1) the Total Tic score (TTS) of the YGTSS and 2) the Clinical Global Impressions Scale for Tourette's Syndrome (CGI-TS), a clinician-determined summary measure that takes into account all available patient information. Over 65% of these patients were under 13 years of age.

The primary outcome measure in both trials was the change from baseline to endpoint in the TTS of the YGTSS. Ratings for the TTS are made along 5 different dimensions on a scale of 0 to 5 for motor and vocal tics each. Summation of these 10 scores provides a TTS (i.e., 0-50).

The results of these trials are as follows:

In the 8-week, placebo-controlled, fixed-dose trial, children and adolescents with Tourette's disorder (n=133), aged 7 to 17 years, were randomized 1:1:1 to low dose ABILIFY, high dose ABILIFY, or placebo. The target doses for the low and high dose ABILIFY groups were based on weight. Patients < 50 kg in the low dose ABILIFY group started at 2 mg per day with a target dose of 5 mg per day after 2 days. Patients ≥ 50 kg in the low dose ABILIFY group, started at 2 mg per day increased to 5 mg per day after 2 days, with a subsequent increase to a target dose of 10 mg per day at day 7. Patients < 50 kg in the high dose ABILIFY group started at 2 mg per day increased to 5 mg per day after 2 days, with a subsequent increase to a target dose of 10 mg per day at day 7. Patients ≥ 50 kg in the high dose ABILIFY group, started at 2 mg per day increased to 5 mg per day after 2 days, with a subsequent increase to a dose of 10 mg per day at day 7 and were allowed weekly increases of 5 mg per day up to a target dose 20 mg per day at Day 21. ABILIFY (both high and low dose groups) demonstrated statistically significantly improved scores on the YGTSS TTS (Study 1 in Table 30) and on the CGI-TS scale compared with placebo. The estimated improvements on the YGTSS TTS over the course of the study are displayed in Figure 9.

Figure 9: Least Square Means of Change from Baseline in YGTSS TTS by Week (Tourette's Disorder Study 1)

In the 10-week, placebo-controlled, flexible-dose trial in children and adolescents with Tourette's disorder (n=61), aged 6 to 18 years, patients received daily doses of placebo or ABILIFY, starting at 2 mg/day with increases allowed up to 20 mg/day based on clinical response. ABILIFY demonstrated statistically significantly improved scores on the YGTSS TTS scale compared with placebo (Study 2 in Table 30). The mean daily dose of ABILIFY at the end of 10-week treatment was 6.54 mg/day.

Table 30: Tourette's Disorder Studies (Pediatric)

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: YGTSS TTS		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	ABILIFY (low dose)*	29.2 (5.63)	-13.4 (1.59)	-6.3 (-10.2, -2.3)
	ABILIFY (high dose)*	31.2 (6.40)	-16.9 (1.61)	-9.9 (-13.8, -5.9)
	Placebo	30.7 (5.95)	-7.1 (1.55)	--
Study 2	ABILIFY (2-20 mg/day)*	28.3 (5.51)	-15.0 (1.51)	-5.3 (-9.8, -0.9)
	Placebo	29.5 (5.60)	-9.6 (1.64)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

14.6 Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania

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

In a placebo-controlled trial in agitated inpatients predominantly meeting DSM-IV criteria for schizophrenia (n=350), four fixed ABILIFY injection doses of 1 mg, 5.25 mg, 9.75 mg, and 15 mg were evaluated. At 2 hours post-injection, the 5.25 mg, 9.75 mg, and 15 mg doses were statistically superior to placebo in the PANSS Excited Component (Study 1 in Table 31) and on the CGI-I Scale.

In a second placebo-controlled trial in agitated inpatients predominantly meeting DSM-IV criteria for schizophrenia (n=445), one fixed ABILIFY injection dose of 9.75 mg was evaluated. At 2 hours post-injection, ABILIFY for injection was statistically superior to placebo in the PANSS Excited Component (Study 2 in Table 31) and on the CGI-I Scale.

In a placebo-controlled trial in agitated inpatients meeting DSM-IV criteria for bipolar I disorder (manic or mixed) (n=291), two fixed ABILIFY injection doses of 9.75 mg and 15 mg were evaluated. At 2 hours post-injection, both doses were statistically superior to placebo in the PANSS Excited Component (Study 3 in Table 31).

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

Table 31: Agitation Associated with Schizophrenia or Bipolar Mania Studies

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: PANSS Excited Component		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Agitation Associated with Schizophrenia				
Study 1	ABILIFY (1 mg)	19.16 (3.26)	-4.47 (0.72)	-1.19 (-2.96 , 0.59)
	ABILIFY (5.25 mg)*	19.41 (3.31)	-5.65 (0.68)	-2.37 (-4.10 , -0.63)
	ABILIFY (9.75 mg)*	19.42 (2.80)	-6.69 (0.72)	-3.40 (-5.18 , -1.62)
	ABILIFY (15 mg)*	19.34 (2.38)	-5.72 (0.72)	-2.44 (-4.21 , -0.68)
	Placebo	19.18 (2.95)	-3.28 (0.70)	--
Study 2	ABILIFY (9.75 mg)*	18.82 (2.67)	-7.27 (0.59)	-2.48 (-3.77 , -1.19)
	Placebo	18.74 (2.71)	-4.78 (0.69)	--
Agitation Associated with Bipolar Mania				
Study 3	ABILIFY (9.75 mg)*	18.77 (2.45)	-8.74 (0.57)	-2.99 (-4.53 , -1.44)
	ABILIFY (15 mg)*	18.29 (2.49)	-8.67 (0.57)	-2.91 (-4.44 , -1.38)
	Placebo	17.95 (2.63)	-5.76 (0.58)	--

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.

^a Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

* Doses statistically significantly superior to placebo.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ABILIFY® (aripiprazole) Tablets have markings on one side and are available in the strengths and packages listed in Table 32.

Table 32: ABILIFY Tablet Presentations

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

ABILIFY® (aripiprazole)

ABILIFY® (aripiprazole)

ABILIFY DISCMELT® (aripiprazole) Orally Disintegrating Tablets are round tablets with markings on either side. ABILIFY DISCMELT is available in the strengths and packages listed in Table 33.

Table 33: ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablet Presentations

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

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

150 mL bottle NDC 59148-013-15

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

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

16.2 Storage

Tablets

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

Oral Solution

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

Injection

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide

Discuss the following issues with patients prescribed ABILIFY:

Clinical Worsening of Depression and Suicide Risk

Patients, their families, and their caregivers should be encouraged to be alert to the emergence of anxiety, agitation, panic attacks, insomnia, irritability, hostility, aggressiveness, impulsivity, akathisia (psychomotor restlessness), hypomania, mania, other unusual changes in behavior, worsening of depression, and suicidal ideation, especially early during antidepressant treatment and when the dose is adjusted up or down. Families and caregivers of patients should be advised to look for the emergence of such symptoms on a day-to-day basis, since changes may be abrupt. Such symptoms should be reported to the patient's prescriber or health professional, especially if they are severe, abrupt in onset, or were not part of the patient's presenting symptoms. Symptoms such as these may be associated with an increased risk for suicidal thinking and behavior **and indicate a need for very close monitoring and possibly changes in the medication** [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.3)].

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

Use of Orally Disintegrating Tablet

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

Interference with Cognitive and Motor Performance

Because ABILIFY may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, patients should be cautioned about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that ABILIFY therapy does not affect them adversely [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.10)].

Nursing

Advise patients that breastfeeding is not recommended with ABILIFY treatment because of the potential for serious adverse reactions in a nursing infant [see USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.3)].

Concomitant Medication

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

Heat Exposure and Dehydration

Patients should be advised regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration [see WARNINGS AND PRECAUTIONS (5.11)].

Sugar Content

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

Phenylketonurics

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

Tablets manufactured by Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

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

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

ABILIFY is a trademark of Otsuka Pharmaceutical Company.



Otsuka

Otsuka America Pharmaceutical, Inc.

Rev January 2016

03US16BR0001

© 2016, 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を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報が含まれているわけではない。使用の際には、添付文書の全文を参照すること。

ABILIFY® (アリピプラゾール) 錠

ABILIFY DISCMELT® (アリピプラゾール) 口腔内崩壊錠

ABILIFY® (アリピプラゾール) 内用液

ABILIFY® (アリピプラゾール) 筋肉内投与用注射液

アメリカにおける最初の承認： 2002年

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

枠組みの警告の全文については、添付文書の本文を参照のこと。

- 抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、死亡リスクの上昇が認められている。ABILIFYは認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない (5.1)。
- 大うつ病性障害及び他の精神疾患治療に抗うつ薬を服用している小児、青少年及び若年成人において、自殺念慮や自殺行動のリスクが上昇した (5.3)。

----- 効能・効果 -----

ABILIFYは、非定型抗精神病薬である。

経口製剤の適応は以下のとおりである：

- 統合失調症 (14.1)
- 双極 I 型障害に伴う躁病エピソード又は混合性エピソードの急性治療 (14.2)
- 大うつ病性障害の補助療法 (14.3)
- 自閉性障害に伴う興奮性の治療 (14.4)
- トウレット障害の治療 (14.5)

注射剤の適応は以下のとおりである：

- 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越 (14.6)

----- 用法・用量 -----

	開始用量	推奨用量	最高用量
統合失調症/成人 (2.1)	10-15 mg/日	10-15 mg/日	30 mg/日
統合失調症/青少年 (2.1)	2 mg/日	10 mg/日	30 mg/日
双極性躁病/成人 単剤療法 (2.2)	15 mg/日	15 mg/日	30 mg/日
双極性躁病/成人 単剤療法又はリチウム又はバ	10-15 mg/日	15 mg/日	30 mg/日

ルプロ酸の補助療法 (2.2)				
双極性躁病/小児 単剤療法又はリチウム又はバ ルプロ酸の補助療法 (2.2)		2 mg/日	10 mg/日	30 mg/日
大うつ病性障害/成人での抗 うつ薬の補助療法 (2.3)		2-5 mg/日	5-10 mg/日	15 mg/日
自閉性障害による興奮性/小 児 (2.4)		2 mg/日	5-10 mg/日	15 mg /日
トウレット 障害 (2.5)	< 50 kg	2 mg/日	5 mg/日	10 mg/日
	≥ 50 kg	2 mg/日	10 mg/日	20 mg/日
統合失調症又は双極性躁病に 伴う激越/成人 (2.6)		9.75 mg/1.3 mL (筋注)		30 mg/日 (筋注)

- 経口剤：食事の摂取に関係なく1日1回服用 (2)
- 筋肉内投与用注射液：投与間隔は2時間以上空けること。最高用量は1日30 mg (2.5)。
- CYP2D6代謝活性欠損者：通常の用量の半量 (2.7)

----- 剤型及び含量 -----

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

----- 禁忌 -----

ABILIFYに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと (4)。

----- 警告及び使用上の注意 -----

- 認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者での脳血管性の有害事象（脳卒中，一過性虚血発作，死亡等）の発現率が上昇する (5.2)
- 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 (5.4)
- 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 (5.5)
- 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 (5.6)
 - 高血糖及び糖尿病：糖尿病を有する患者及び糖尿病になる危険性のある患者の血糖値を定期的にモニターする (5.6)
 - 脂質異常症：非定型抗精神病薬を投与している患者で脂質濃度の好ましくない変動が認められている (5.6)
 - 体重増加：非定型抗精神病薬の使用による体重増加が認められている。体重推

移を観察すること。(5.6)

- **起立性低血圧**：心拍数及び血圧を定期的に測定し、循環器疾患又は脳血管疾患の既往を有する患者、脱水症のリスクを伴う患者や失神をきたす患者には注意を喚起する。(5.7)
- **白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症**：ABILIFYを含む抗精神病薬において報告されている。臨床的に意義のある白血球数減少又は薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往のある患者に関しては、治療開始数ヵ月間は頻繁に全血球数を測定し、他の要因も無く、臨床的に意義のある白血球数減少の最初の徴候がみられた場合には、ABILIFYの服用中止を考慮すべきである。(5.8)
- **発作痙攣**：発作の既往がある患者又は発作の閾値を低下させるような状態の患者には慎重に投与する(5.9)
- **認知・運動障害の可能性**：機械を操作する際は注意する(5.10)
- **自殺**：統合失調症及び双極性障害患者は元々自殺企図の可能性があるので、リスクの高い患者は十分に観察を行う(5.12)

----- 副作用 -----

比較的良好に認められた副作用(発現率が5%以上かつプラセボの発現率の2倍以上)(6.1)：

- 統合失調症の成人：アカシジア
- 統合失調症の青少年(13～17歳)：錐体外路障害、傾眠、振戦
- 双極性躁病の成人(単剤療法)：アカシジア、鎮静、落ち着きのなさ、振戦、錐体外路障害
- 双極性躁病の成人(リチウム又はバルプロ酸の補助療法)：アカシジア、不眠症、錐体外路障害
- 双極性躁病の小児(10～17歳)：傾眠、錐体外路障害、疲労、悪心、アカシジア、霧視、流涎過多、浮動性めまい
- 大うつ病性障害の成人(抗うつ薬の補助療法)：アカシジア、落ち着きのなさ、不眠症、便秘、疲労、霧視
- 自閉性障害の小児(6～17歳)：鎮静、疲労、嘔吐、傾眠、振戦、発熱、よだれ、食欲減退、流涎過多、錐体外路障害、嗜眠
- トウレット障害の小児(6～18歳)：鎮静、傾眠、悪心、頭痛、鼻咽頭炎、疲労、食欲亢進
- 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越を有する成人：悪心

有害事象と思われる事象が発現した場合は、下記までご連絡下さい。

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

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

----- 薬物相互作用 -----

薬物相互作用による用量調整 (7.1) :

要因	ABILIFY の用量調整
CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の半量
CYP2D6 代謝活性欠損者が強力な CYP3A4 の阻害剤を併用	通常用量の 1/4 量
強力な CYP2D6 の阻害剤又は CYP3A4 の阻害剤を併用	通常用量の半量
強力な CYP2D6 の阻害剤及び CYP3A4 の阻害剤を併用	通常用量の 1/4 量
CYP3A4 の強力な誘導薬を併用	1～2 週間 通常用量の 2 倍量

----- 特殊集団への投与 -----

- 妊娠：妊娠後期（第三トリメスター）に抗精神病薬に曝露された場合、出生後の新生児に錐体外系路症状及び/又は離脱症状が発現するおそれがある。
- 授乳婦：ABILIFY 投与の必要性を考慮したうえで、ABILIFY の投与を中止するか授乳を中止する。

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：2016年1月

添付文書本文：目次

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

1 効能・効果

2 用法・用量

- 2.1 統合失調症
- 2.2 双極Ⅰ型障害
- 2.3 大うつ病性障害の補助療法
- 2.4 自閉性障害による興奮性
- 2.5 トウレット障害
- 2.6 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越（筋肉内投与用注射液）
- 2.7 チトクロームP450を考慮した用量調整
- 2.8 内用液の用量
- 2.9 口腔内崩壊錠の用量

3 剤形と含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者での死亡率の増加
- 5.2 脳卒中を含む脳血管性有害事象
- 5.3 小児、青少年及び若年成人での自殺念慮及び自殺行動
- 5.4 悪性症候群（NMS）
- 5.5 遅発性ジスキネジア
- 5.6 代謝の変化
- 5.7 起立性低血圧
- 5.8 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症
- 5.9 発作/痙攣
- 5.10 認知・運動障害の可能性
- 5.11 体温調節
- 5.12 自殺
- 5.13 嚥下障害

6 副作用

- 6.1 臨床試験での知見
- 6.2 市販後の知見

7 薬物相互作用

- 7.1 ABILIFYと临床上重要な相互作用を示す薬剤
- 7.2 ABILIFYと临床上重要な相互作用を示さない薬剤

8 特殊集団への投与

- 8.1 妊娠
- 8.2 分娩及び出産
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への使用
- 8.5 高齢者への使用
- 8.6 CYP2D6代謝活性欠損者
- 8.7 肝及び腎障害
- 8.8 他の特殊集団

9 薬物乱用及び依存性

- 9.1 規制薬物分類
- 9.2 乱用
- 9.3 依存性

10 過量投与

- 10.1 ヒトでの経験
- 10.2 過量投与の管理

11 製品の概略

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬理作用
- 12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

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

14 臨床試験

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

16 供給形態/保管及び取扱い

- 16.1 供給形態
- 16.2 保管

17 患者へのカウンセリング情報

- 17.1 患者への情報

*添付文書本文から削除された章又は項は記載していない。

添付文書本文

警告：認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇及び
抗うつ薬に伴う自殺念慮及び自殺行動

抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において、死亡リスクの上昇が認められている。ABILIFY（アリピプラゾール）は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

複数の短期臨床試験で、抗うつ薬は小児、青少年及び若年成人での自殺念慮や自殺行動のリスクを上昇させた。これらの試験で25歳以上の患者では抗うつ薬の使用に伴う自殺念慮及び自殺行動のリスクの上昇は認められず、65歳以上の患者では抗うつ薬の使用でリスクが減少した。 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

抗うつ薬の服用を開始する患者では、年齢にかかわらず、臨床症状の悪化、自殺念慮及び自殺行動の発現に対し注意深く観察すること。家族や介護者にも注意深い観察及び処方者との情報交換の必要性について助言すること。 [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

1 効能・効果

ABILIFY 経口錠、口腔内崩壊錠及び内用液は、下記の治療に用いられる。

- 統合失調症 [臨床試験 (14.1) 参照]
- 双極 I 型障害に伴う躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療 [臨床試験 (14.2) 参照]
- 大うつ病性障害の補助療法 [臨床試験 (14.3) 参照]
- 自閉性障害に伴う興奮性の治療 [臨床試験 (14.4) 参照]
- トレット障害の治療 [臨床試験 (14.5) 参照]

ABILIFY注射剤の適応は、下記の治療に用いられる。

- 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越 [臨床試験 (14.6) 参照]

2 用法・用量

2.1 統合失調症

成人

ABILIFYの推奨開始及び目標用量は10又は15 mg/日で、食事の摂取に関係なく1日1回服用する。ABILIFYは錠剤投与時に10～30 mg/日の用量範囲で系統的に検討され、有効であることが示されたが、これらの試験における最低用量の10又は15 mg/日を超える用量が10又は15 mg/日よりも有効であることは示されなかった。定常状態に達するまでに要する期間の2週間以内には増量しないこと [臨床試験 (14.1) 参照]。

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

青少年

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

他の抗精神病薬からの切り替え

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

2.2 双極 I 型障害

躁病エピソード及び混合性エピソードの急性治療

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

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

2.3 大うつ病性障害の補助療法

成人

抗うつ薬を服用している患者の補助療法としてABILIFYを使用する場合、推奨開始用量は、2～5 mg/日である。推奨用量は、2～15 mg/日である。1回5 mg/日以下の用量調整は、1週間以上の間隔をあけて徐々に行うこと。 [臨床試験 (14.3) 参照]。

維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

2.4 自閉性障害による興奮性

小児患者（6～17歳）

自閉性障害による興奮性を有する小児患者での推奨用量は5～15 mg/日である。開始用量は2 mg/日である。5 mg/日に増量し、その後必要に応じて、10 mg/日又は15 mg/日に増量する。1回5 mg/日までの用量調整とし1週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。

[臨床試験 (14.4) 参照]。維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

2.5 トウレット障害

小児患者（6～18歳）

トウレット障害での推奨用量は5～20 mg/日である。

体重50 kg未満の患者には2 mg/日の用量で開始し、2日後、5 mg/日の目標用量にする。チックの最適な抑制を得られない患者には10 mg/日まで増量してもよい。用量調整は、1週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。

体重 50 kg 以上の患者には 2 mg/日の開始用量で 2 日間投与し、それから 5 mg/日に増量して 5 日間投与したのち、投与開始後 8 日目で 10 mg/日の目標用量にする。チックの最適な抑制を得られない患者には 20 mg/日まで増量してもよい。用量調整は 5 mg/日単位で行い 1 週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。〔臨床試験 (14.5) 参照〕。

維持療法の継続の必要性を判断するため、患者を定期的に再評価すること。

2.6 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越（筋肉内投与用注射液）

成人

成人における推奨用量は9.75 mgである。推奨用量の範囲は5.25～15 mgである。9.75 mgよりも15 mgが有効であることは示されなかった。臨床的な要因から判断して妥当と考えられる場合には、さらに低い5.25 mgの投与も考えられる。激越の状態から、初回投与に引き続き2回目の投与が必要だと判断される場合、累積で30 mg/日までであれば投与してもよい。ただし、激越患者に対するABILIFY注射剤の反復投与の有効性については、比較臨床試験での系統的な評価を行っていない。また、30 mg/日を超える用量及び2時間ごとよりも短い間隔での投与について、臨床試験での適切な評価を行っていない。〔臨床試験 (14.6) 参照〕。

ABILIFYによる治療の継続が臨床的に望ましい場合、なるべく早くABILIFY注射剤から用量範囲10～30 mg/日のABILIFY経口剤に変更すること〔用法・用量 (2.1, 2.2) 参照〕。

ABILIFY注射剤の投与方法

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

表 1： ABILIFY 注射剤推奨用量

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

ABILIFY注射剤は、筋肉内注射専用である。静脈内や皮下に注射してはならない。ゆっくりと筋肉内に深く注射する。非経口薬剤を使用する場合、可能な限り液剤の性質及び容器について、粒状物質や変色がないか、投与前に目で確認すること。

2.7 P450を考慮した用量調整

CYP2D6代謝活性欠損の患者、CYP3A4阻害剤、CYP2D6阻害剤又は強力なCYP3A4誘導薬を ABILIFYと併用する患者には用量を調整すること（表2参照）。併用療法でこれらの併用薬の投与を中止する場合にはABILIFYの投与量を併用薬投与前の用量に調整すること。CYP3A4誘導薬の併用を中止する場合には、ABILIFYの投与量を1～2週間かけて併用薬投与前の用量まで減量すること。何らかの（強力、中等度、又は作用の弱い）CYP3A4阻害剤及びCYP2D6阻害剤を併用している可能性のある患者、例えば、強力なCYP3A4阻害剤と中程度のCYP2D6阻害剤、中程度のCYP3A4阻害剤と中程度のCYP2D6阻害剤を併用している患者では、通常用量の1/4（25%）に減量した用量で投与を開始し、その後に臨床効果が得られる用量まで増量してもよい。

表 2： CYP2D6 代謝活性欠損の患者, CYP3A4 阻害剤, CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 誘導薬を併用する患者での ABILIFY の用量調整

要因	ABILIFY の用量調整
CYP2D6 代謝活性欠損者	通常用量の半量
CYP2D6 代謝活性欠損者が強力な CYP3A4 の阻害剤（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン）を併用	通常用量の 1/4 量
強力な CYP2D6 の阻害剤（例：キニジン、フルオキセチン、パロキセチン）又は CYP3A4 の阻害剤（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン）を併用	通常用量の半量
強力な CYP2D6 の阻害剤及び CYP3A4 の阻害剤を併用	通常用量の 1/4 量
CYP3A4 の強力な誘導薬（カルバマゼピン、リファムピン）を併用	1～2 週間 通常用量の 2 倍量

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

2.8 内用液の用量

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

2.9 口腔内崩壊錠の用量

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

3 剤形と含量

ABILIFY®（アリピプラゾール）錠には、表3に示された製品がある。

表 3： ABILIFY 錠の外観

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

ABILIFY DISCMELT® (アリピプラゾール) 口腔内崩壊錠には、表 4 に示された製品がある。

表 4： ABILIFY DISCMELT® 口腔内崩壊錠の外観

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

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

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

4 禁忌

本剤に対する過敏反応の既往。過敏反応にはそう痒症/蕁麻疹からアナフィラキシーが含まれる [副作用 (6.2) 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への投与

死亡率の上昇

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

アルツハイマー型認知症に伴う精神病症状を有する高齢患者での知見

アルツハイマー型認知症に伴う精神病症状を有する高齢患者（938例；平均年齢82.4歳；範囲：56～99歳）を対象としたABILIFYの10週間プラセボ対照試験の3試験において、発現率3%以上でABILIFY投与群でプラセボ群よりも発現率が2倍以上高かった副作用は、嗜眠（プラセボ2%，ABILIFY5%），傾眠（鎮静を含む）（プラセボ3%，ABILIFY8%），失禁（主に尿失禁）（プラセボ1%，ABILIFY5%），流涎過多（プラセボ0%，ABILIFY4%）及び浮動性めまい（プラセボ1%，ABILIFY4%）であった。

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

5.2 脳卒中を含む脳血管性の有害事象

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

5.3 小児、青少年及び若年成人での自殺念慮及び自殺行動

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

大うつ病性障害、強迫性障害及び他の精神疾患に罹患している小児及び青少年を対象としたプラセボ対照試験の統合解析には、4,400例を超える9種の抗うつ薬の短期臨床試験計24試験が含まれていた。また、大うつ病性障害及び他の精神疾患に罹患している成人を対象としたプラセボ対照試験の統合解析には、77,000例を超える11種の抗うつ薬の短期（試験期間の中間値2ヵ月）臨床試験計295試験が含まれていた。薬剤により自殺関連事象のリスクにかなり変動があったが、検討対象となったほとんどすべての薬剤で、若年患者においてリスクの増加傾向が認められた。適応症によって自殺関連事象の絶対リスクに差があり、大うつ病性障害で最も高かった。しかし、年齢層及び適応症によるリスク差（薬剤対プラセボ）については比較的安定していた。このリスク差（投与患者1,000例あたりの自殺関連事象を発現した患者数に関する薬剤とプラセボの差）を表5に示す。

表 5 :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4 悪性症候群（NMS）

ABILIFY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、ABILIFY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。

5.5 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、低用量を比較的短期間投与した場合でも症状が発現することもある。

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

これらのことを勘案して、遅発性ジスキネジアの発現を最低限に抑えるような方法でABILIFYを処方すること。一般的に抗精神病薬の長期投与は(1) 過去に抗精神病薬が奏効し、

かつ (2) 同等の効果を有し副作用の少ない代替治療がないか適切でない慢性疾患に罹っている患者に限定すること。長期投与を要する患者には、満足すべき臨床効果が得られる最低用量及び最短治療期間を模索し、継続投与の必要性を定期的に再評価すること。

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

5.6 代謝の変化

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

高血糖及び糖尿病

非定型抗精神病薬投与の患者において高血糖の症例報告があり、一部には、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡を伴う顕著な症例又は死亡にいたる症例も報告されている。ABILIFYを投与された患者において高血糖が報告されている〔副作用 (6.1, 6.2) 参照〕。統合失調症患者においては糖尿病の発現リスクが増加している可能性があること、そして一般人口における糖尿病の発現率が上昇していることより、非定型抗精神病薬使用とグルコース値異常との関係の判定は複雑である。こうした事情から、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていない。しかし、複数の疫学的調査では、非定型抗精神病薬の投与患者において、高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されている。これらの調査の実施時に ABILIFY は販売されておらず、ABILIFY がこのリスク上昇に関連するかは不明である。非定型抗精神病薬の投与患者における高血糖に関連する有害事象が発現する正確なリスク評価は得られていない。

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

成人

主に、統合失調症又は双極性障害を有する成人患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験13試験の解析において、ABILIFY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ABILIFY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6に示す。

表 6：成人患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験における空腹時血糖値の変化

空腹時 血糖値	ベースラインからのカテゴリー 変化（1回以上）	投与群	n/N	%
	正常値から高値 (100 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化)	ABILIFY	31/822	3.8
		プラセボ	22/605	3.6
	境界域から高値 (100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上 に変化)	ABILIFY	31/76	17.6
		プラセボ	13/142	9.2

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

大うつ病性障害患者に補助療法としてABILIFYを投与した患者における空腹時血糖値の平均変化量（+0.7 mg/dL；曝露期間の中央値42日；241例）に、プラセボを投与した患者（+0.8 mg/dL；曝露期間の中央値42日；246例）と比べて有意差は認められなかった。大うつ病性障害患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験2試験（曝露期間の中央値42日）において、空腹時血糖値の変化を示した成人患者の割合を表7に示す。

表 7：大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験における空腹時血糖値の変化

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

小児及び青少年患者

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

自閉性障害による興奮性を有する小児及び青少年患者（6～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値56日）の解析で、ABILIFYを投与された患者（-0.2 mg/dL；83例）とプラセボを投与された患者（-0.6 mg/dL；33例）との間で空腹時血糖値の平均変化量に有意差は認められなかった。

トゥレット障害の小児及び青少年患者（6～18歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値57日）の解析で、ABILIFYを投与された患者（0.79 mg/dL；90例）とプラセボを投与された患者（-1.66 mg/dL；58例）との間で空腹時血糖値の平均変化量に有意差は認められなかった。

統合失調症の青少年及び双極性障害の小児を対象とした試験（曝露期間の中央値42～43日）の統合データ、自閉性障害による興奮性を有する小児患者（6～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値56日）、及びトゥレット障害の小児及び青少年患者（6～18歳）を対象とした上記プラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値57日）から得たデータをもとに空腹時血糖値の変化を示した患者の割合を表8に示す。

表 8： 小児及び青少年患者を対象としたプラセボ対照試験における空腹時血糖値の変化

ベースラインからのカテゴリー変化（1回以上）	適応症	投与群	n/N	%
空腹時血糖値 正常値から高値 （100 mg/dL未満から 126 mg/dL 以上に変化）	統合失調症及び双極性障害 （統合データ）	ABILIFY	2/236	0.8
		プラセボ	2/110	1.8
	自閉性障害による興奮性	ABILIFY	0/73	0
		プラセボ	0/32	0
	トゥレット障害	ABILIFY	3/88	3.4
		プラセボ	1/58	1.7
空腹時血糖値 境界域から高値 （100 mg/dL 以上かつ 126 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上に変化）	統合失調症及び双極性障害 （統合データ）	ABILIFY	1/22	4.5
		プラセボ	0/12	0
	自閉性障害による興奮性	ABILIFY	0/9	0
		プラセボ	0/1	0
	トゥレット障害	ABILIFY	0/11	0
		プラセボ	0/4	0

統合失調症の青少年患者及び双極性障害の小児患者を対象とした試験の統合解析で、ABILIFYを投与された患者での投与12週目空腹時血糖値の平均変化量に、プラセボを投与された患者と比べて有意な差は認められなかった〔それぞれ+2.4 mg/dL（81例）及び+0.1 mg/dL（15例）〕。

脂質異常症

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

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

成人

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

表 9： 成人を対象としたプラセボ対照単剤療法試験での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 正常値から高値 (200 mg/dL 未満から 240 mg/dL 以上に変化)	ABILIFY	34/1357	2.5
	プラセボ	27/973	2.8
空腹時トリグリセリド 正常値から高値 (150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	ABILIFY	40/539	7.4
	プラセボ	30/431	7.0
空腹時 LDL コレステロール 正常値から高値 (100 mg/dL 未満から 160 mg/dL 以上に変化)	ABILIFY	2/332	0.6
	プラセボ	2/268	0.7
HDL コレステロール 正常値から低値 (40 mg/dL 以上から 40 mg/dL 未満に変化)	ABILIFY	121/1066	11.4
	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，ABILIFY群とプラセボ群の間で同様であった。それぞれ，12週目では総コレステロール（空腹時/非空腹時）：1/71（1.4%）対3/74（4.1%），空腹時トリグリセリド：8/62（12.9%）対5/37（13.5%），空腹時LDLコレステロール：0/34（0%）対1/25（4.0%），24週目では総コレステロール（空腹時/非空腹時）：1/42（2.4%）対3/37（8.1%），空腹時トリグリセリド：5/34（14.7%）対5/20（25%），空腹時LDLコレステロール：0/22（0%）対1/18（5.6%）であった。

大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験2試験（曝露期間の中央値42日）において，総コレステロール（空腹時/非空腹時），空腹時トリグリセリド，空腹時LDLコレステロール及びHDLコレステロールが変化した患者の割合を表10に示す。

表 10：大うつ病性障害の成人患者を対象としたプラセボ対照補助療法試験における血中脂質パラメータの変化

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

小児及び青少年患者

総コレステロール及びHDLコレステロール（プラセボ対照試験2試験の集計；曝露期間の中央値42～43日），空腹時トリグリセリド（プラセボ対照試験2試験の集計；曝露期間の中央値42～44日）の値が変化した統合失調症の青少年患者（13～17歳）及び双極性障害の小児患者（10～17歳）の割合を表11に示す。

表 11：小児及び青少年の統合失調症及び双極性障害患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験における血中脂質パラメーターの変化

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

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

自閉性障害による興奮性を有する小児患者（6～17歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験において、総コレステロール（空腹時/非空腹時），空腹時トリグリセリド（曝露期間の中央値56日），HDLコレステロール（曝露期間の中央値55～56日）の値が変化した患者の割合を表12に示す。

表 12：自閉性障害の小児患者を対象としたプラセボ対照試験における血中脂質パラメーターの変化

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

トゥレット障害の小児（6～18歳）を対象としたプラセボ対照試験2試験のデータをもとに、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（曝露期間の中央値57日）及びHDLコレステロール（曝露期間の中央値57日）で数値に変化のあった患者の割合を表13に示す。

表13：トゥレット障害の小児患者を対象としたプラセボ対照試験における血中脂質パラメーターの変化

	投与群	n/N	%
総コレステロール	ABILIFY	1/85	1.2
正常値から高値 (170 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化)	プラセボ	0/46	0
空腹時トリグリセリド	ABILIFY	5/94	5.3
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	2/55	3.6
HDL コレステロール	ABILIFY	4/108	3.7
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	2/67	3.0

体重増加

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

成人

主に統合失調症及び双極性障害の患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験13試験（曝露期間の中央値21～25日）の統合解析結果で、ABILIFYを投与された患者での体重の平均変化量は+0.3 kg（1673例）であった。これに比し、プラセボ群では-0.1 kg（1100例）であった。投与24週目では、ABILIFYを投与された患者での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。これに比し、プラセボ群では-0.2 kg（46例）であった。

抗うつ薬にABILIFYを補助的に投与する試験で、最初の8週間は抗うつ薬を投与し、その後の6週間は、抗うつ薬を継続しながらABILIFY又はプラセボを追加投与した。ABILIFY補助療法群の体重の平均変化量は+1.7 kg（347例）であった。これに比し、プラセボ補助療法群では+0.4 kg（330例）であった。

体重が7%以上増加した成人患者の割合を適応症ごとに表14に示す。

表 14：プラセボ対照試験における 7%以上の体重増加を示した成人患者の割合

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

^a:4～6 週間 ^b 3 週間 ^c 6 週間

小児及び青少年患者

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

自閉性障害による興奮性を有する患者（6～17歳）を対象とした短期プラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値56日）で、ABILIFYを投与された患者における体重の平均変化量は+1.6 kg（209例）であった。これに比し、プラセボを投与された患者では+0.4 kg（98例）であった。トゥレット障害の患者（6～18歳）を対象とした短期プラセボ対照試験2試験（曝露期間の中央値57日）で、ABILIFYを投与された患者における体重の平均変化量は+1.5 kg（105例）であった。これに比し、プラセボを投与された患者では+0.4 kg（66例）であった。

体重が7%以上増加した小児及び青少年患者の割合を適応症ごとに表15に示す。

表 15：小児及び青少年患者を対象としたプラセボ対照単剤療法試験における 7%以上の体重増加を示した患者の割合

	適応症	投与群	N	例数
				n (%)
7%以上の体重増加	統合失調症及び双極性躁病（集計） ^a	ABILIFY	381	20 (5.2)
		プラセボ	187	3 (1.6)
	自閉性障害による興奮性 ^b	ABILIFY	209	55 (26.3)
		プラセボ	98	7 (7.1)
	トウレット障害 ^c	ABILIFY	105	211 (20.0)
		プラセボ	66	5 (7.6)

^a: 4～6 週間 ^b 8 週間 ^c 8～10 週間

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

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

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

5.7 起立性低血圧

ABILIFYは、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト作用により起立性低血圧を起こす可能性がある。短期プラセボ対照試験における起立性低血圧に関連した事象の発現率は、ABILIFYを経口投与された成人患者を対象とした試験（2,467例）では、起立性低血圧（ABILIFY 1%, プラセボ0.3%）；体位性めまい（ABILIFY 0.5%, プラセボ0.3%）；及び失神（ABILIFY 0.5%, プラセボ0.4%），ABILIFYを経口投与された小児患者（6～17歳）を対象とした試験（611例）では、起立性低血圧（ABILIFY 0.5%, プラセボ0%）；体位性めまい（ABILIFY 0.3%, プラセボ0%）；及び失神（ABILIFY 0.2%, プラセボ0%），ABILIFYの注射剤を投与された成人患者を対象とした試験（501例）では、起立性低血圧（ABILIFY 0.6%, プラセボ 0%）；体位

性めまい（ABILIFY 0.2%, プラセボ0.5%）；及び失神（ABILIFY 0.4%, プラセボ0%）であった〔副作用 6.1〕参照〕。

臨床的に意味のある起立性血圧低下（立位と仰臥位の値を比較した際、心拍数25以上の増加を伴って収縮期血圧が20 mmHg以上低下した場合と定義）の発現率に、ABILIFYとプラセボで統計学的に有意な差はなかった（経口ABILIFYの成人対象試験：ABILIFY 4%, プラセボ2%, 経口ABILIFYの小児（6～18歳）対象試験：ABILIFY 0.4%, プラセボ1%, ABILIFY注射剤の成人対象試験：ABILIFY 3%, プラセボ2%）。

循環器疾患（心筋梗塞又は虚血性心疾患の病歴、心不全又は伝導障害）又は脳血管疾患の既往を持つ患者や、低血圧を起こしやすい状況（脱水、循環血液量減少、降圧薬投与）にある患者にはABILIFYを慎重に投与すること。〔薬物相互作用 7.1〕参照〕。

ABILIFY注射剤による治療に加え、ベンゾジアゼピンの非経口投与が必要と考えられる患者においては、過度の鎮静及び起立性低血圧の発現がないかモニターすること〔薬物相互作用 7.1〕参照〕。

5.8 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

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

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

臨床的に意義のある好中球減少症を伴う患者に関しては、発熱や他の感染の症状や徴候について慎重に観察し、その様な症状や徴候が発現した場合には直ちに治療を開始すべきである。また、重度の好中球減少症（好中球絶対数：1000/mm³未満）を伴う患者に関しては、ABILIFYの服用を中止し、白血球数が回復するまで追跡すること。

5.9 発作/痙攣

発作の既往のある患者を除外した短期プラセボ対照試験において、ABILIFYを経口投与された診断未確定の成人患者の0.1%（3/2,467）に、小児患者（6～18歳）の0.1%（1/732）に、また、ABILIFY注射剤を投与された成人患者の0.2%（1/501）に、発作/痙攣が発現した。

他の抗精神病薬と同様、発作の既往のある患者又は発作の閾値を低下させるような状態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。

5.10 認知・運動障害の可能性

ABILIFYは他の抗精神病薬と同様、判断、思考又は運動能力を損なう可能性がある。例えば、短期プラセボ対照試験で、下記のように傾眠（鎮静を含む）が報告されている（ABILIFYの発現率、プラセボの発現率を表記）。ABILIFYを経口投与された成人患者、2,467例で11%, 6%, ABILIFYを経口投与された小児患者（6～17歳）611例で24%, 6%, ABILIFY注射剤を投与された成人患者501例で9%, 6%。経口ABILIFYの短期プラセボ対照試験で、成人患者の0.3%（8/2,467）及び小児患者（6～18歳）の3%（20/732）が、傾眠（鎮静を含む）により試験を中止したが、ABILIFY注射剤を投与した成人患者で、傾眠（鎮静を含む）により試験中止となった患者はなかった。

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

5.11 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を処方する場合は適切な管理を行うよう指導する[副作用 (6.2) 参照]。

5.12 自殺

精神病患者、双極性障害患者及び大うつ病性障害患者は自殺企図の恐れがあるので、リスクの高い患者については投与中十分に観察を行うこと。過量投与のリスクを低下させるため、適切な管理とともに、ABILIFYを処方する際は最小限に留めること[副作用 (6.1, 6.2) 参照]。

5.13 嚥下障害

ABILIFYを含む抗精神病薬の投与により食道の運動障害や誤嚥が発現する。高齢患者、特に進行したアルツハイマー型認知症患者の病因・死因として、嚥下性肺炎が多い。嚥下性肺炎のリスクのある患者には、ABILIFYや他の抗精神病薬は慎重に用いること[警告及び使用上の注意 (5.1) 及び副作用 (6.2) 参照]。

6 副作用

臨床試験は多種多様の条件で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また実臨床で認める発現率を示していない可能性がある。

以下の副作用は、添付文書中の他の項で詳述されている。

- ・ 認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者での死亡率の上昇 [枠組みの警告, 及び警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]
- ・ 脳卒中を含む脳血管性有害事象 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]
- ・ 小児, 青少年及び若年成人での自殺念慮及び自殺行動 [枠組みの警告, 及び警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]
- ・ 悪性症候群 (NMS) [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]
- ・ 遅発性ジスキネジア [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]
- ・ 代謝の変化 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]
- ・ 起立性低血圧 [警告及び使用上の注意 (5.7) 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 (5.8) 参照]
- ・ 発作/痙攣 [警告及び使用上の注意 (5.9) 参照]
- ・ 認知・運動障害の可能性 [警告及び使用上の注意 (5.10) 参照]
- ・ 体温調整 [警告及び使用上の注意 (5.11) 参照]
- ・ 自殺 [警告及び使用上の注意 (5.12) 参照]
- ・ 嚥下障害 [警告及び使用上の注意 (5.13) 参照]

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

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

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病及びアルコール症を対象とした反復投与臨床試験に参加した 13,543 例の成人患者、経口 ABILIFY への曝露としては約 7,619 患者年、及び ABILIFY 注射剤を投与された 749 例の患者で ABILIFY の安全性が評価された。ABILIFY を 180 日以上及び 1 年以上経口投与された患者は、それぞれ計 3,390 例及び 1,933 例であった。

統合失調症，双極性躁病，自閉性障害及びトゥレット障害を対象とした反復投与臨床試験に参加した1,686例の患者（6～18歳），経口ABILIFYへの曝露としては約1,342患者年で，ABILIFYの安全性が評価された。ABILIFYを180日以上及び1年以上経口投与された小児患者は，それぞれ計959例及び556例であった。

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

6.1 臨床試験における知見

統合失調症の成人患者

下記の所見は，2～30 mg/日のABILIFYを経口投与した5つのプラセボ対照試験（4試験；4週，1試験；6週）の統合解析に基づくものである。

比較的よく観察された副作用

統合失調症患者で ABILIFY の使用に伴い比較的よく観察された唯一の副作用（発現率が 5% 以上で，ABILIFY 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（ABILIFY 8%，プラセボ 4%）。

双極性躁病の成人患者

単剤療法

下記の所見は，15 又は 30 mg/日の用量で ABILIFY を双極性躁病患者に経口投与した 3 週間のプラセボ対照試験の統合解析に基づくものである。

比較的よく観察された副作用

双極性躁病患者で ABILIFY の使用に伴い比較的よく観察された副作用（発現率が 5%以上で，ABILIFY 群での発現率がプラセボ群での発現率の 2 倍以上）を表 16 に示す。

表 16：双極性躁病成人患者を対象とした経口 ABILIFY 単剤療法短期プラセボ対照試験で比較的良好に観察された副作用

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

成人患者において観察された発生頻度が低い副作用

統合失調症患者の急性期治療中（6 週まで）及び双極性躁病患者の急性期治療中（3 週まで）に ABILIFY（2 mg/日以上）を投与した患者の 2%以上で発現しプラセボを投与した患者より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表 17 に示す。

表 17：成人患者を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験での副作用

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	
	ABILIFY (1,843 例)	プラセボ (1,166 例)
眼障害		
霧視	3	1
胃腸障害		
悪心	15	11
便秘	11	7
嘔吐	11	6
消化不良	9	7
口内乾燥	5	4
歯痛	4	3
腹部不快感	3	2
胃不快感	3	2
全身系及び投与局所様態		
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: ABILIFY を経口投与した患者 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群での発現率と同等以下であった事象は除く

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

双極性躁病の成人患者の補助療法

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

投与中止に至った副作用

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

比較的良好に観察された副作用

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

双極性躁病の成人患者の補助療法において観察された発現頻度が低い副作用

急性期治療（6 週まで）において発現した副作用について，ABILIFY（15 mg/日又は 30 mg/日）をリチウム又はバルプロ酸に補助投与した患者の 2%以上に発現し，プラセボとリチウム又はバルプロ酸を投与した患者よりも高い発現率を示した副作用の発現率を，小数点以下を四捨五入し，表 18 に示す。

表 18：双極性障害の患者を対象とした短期プラセボ対照補助療法試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%） ^a	
	ABILIFY+	プラセボ+
	リチウム又はバルプロ酸 (253 例)	リチウム又はバルプロ酸 (130 例)
胃腸障害		
悪心	8	5
嘔吐	4	0
流涎過多	4	2
口内乾燥	2	1
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	3	2
臨床検査		
体重増加	2	1
神経系障害		
アカシジア	19	5
振戦	9	6
錐体外路障害	5	1
浮動性めまい	4	1
鎮静	4	2
精神織障害		
不眠症	8	4
不安	4	1
落ち着きのなさ	2	1

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

統合失調症の小児患者（13～17歳）

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

投与中止に至った副作用

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

比較的よく観察された副作用

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

双極性躁病の小児患者（10～17歳）

下記の所見は、10 mg/日又は30 mg/日のABILIFYを経口投与した4週間のプラセボ対照試験に基づくものである。

投与中止に至った副作用

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

比較的良好に観察された副作用

双極性躁病の小児患者において、ABILIFYの使用に伴い比較的良好に観察された副作用（発現率が5%以上で、ABILIFY 群での発現率がプラセボ群での発現率の2倍以上）を表 19 に示す。

表 19：双極性躁病の小児患者（10～17歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における比較的良好に観察された副作用

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

自閉性障害の小児患者（6～17歳）

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

投与中止に至った副作用

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

比較的良好に観察された副作用

自閉性障害の小児患者において、ABILIFY の使用に伴い比較的良好に観察された副作用（発現率が 5%以上で、ABILIFY 群での発現率がプラセボ群での発現率の 2 倍以上）を表 20 に示す。

表 20：自閉性障害の小児患者（6～17 歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における比較的良好に観察された副作用

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

トウレット障害の小児患者（6～18歳）

下記の所見は、2～20 mg/日の ABILIFY を経口投与した 8 週間（1 試験）及び 10 週間（1 試験）のプラセボ対照 2 試験に基づくものである。

投与中止に至った副作用

小児患者（6～18 歳）で、副作用により投与中止となった割合は、ABILIFY 群 7%、プラセボ群 1%であった。

比較的良好に観察された副作用

トウレット障害の小児患者において、ABILIFY の使用に伴い比較的良好に観察された副作用（発現率が 5%以上で、ABILIFY 群での発現率がプラセボ群での発現率の 2 倍以上）を表 21 に示す。

表 21：トゥレット障害の小児患者（6～18 歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における比較的良好に観察された副作用

事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（％）	
	ABILIFY (121 例)	プラセボ (72 例)
鎮静	13	6
傾眠	13	1
悪心	11	4
頭痛	10	3
鼻咽頭炎	9	0
疲労	8	0
食欲亢進	7	1

統合失調症，双極性躁病，自閉性障害，又はトゥレット障害の小児患者（6～18 歳）において観察された発現頻度が低い副作用

急性期治療（統合失調症 6 週まで，双極性躁病 4 週まで，自閉性障害 8 週まで及びトゥレット障害 10 週まで）で発現した副作用について，ABILIFY（2 mg/日以上）を投与した小児患者の 2%以上に発現し，プラセボを投与した患者よりも高い発現率を示した副作用の発現率を，小数点以下を四捨五入し，表 22 に示す。

表 22：小児患者（6～18 歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%） ^a	
	ABILIFY (732 例)	プラセボ (370 例)
眼の障害		
霧視	3	0
胃腸障害		
腹部不快感	2	1
嘔吐	8	7
悪心	8	4
下痢	4	3
流涎過多	4	1
上腹部痛	3	2
便秘	2	2
全身系及び投与局所様態		
疲労	10	2
発熱	4	1
易刺激性	2	1
無力症	2	1
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	6	3
臨床検査		
体重増加	3	1
代謝及び栄養障害		
食欲亢進	7	3
食欲減退	5	4
筋骨格系及び結合組織障害		
筋骨格硬直	2	1
筋固縮	2	1
神経系障害		
傾眠	16	4
頭痛	12	10
鎮静	9	2
振戦	9	1
錐体外路障害	6	1
アカシジア	6	4
よだれ	3	0
嗜眠	3	0
浮動性めまい	3	2
ジストニア	2	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
鼻出血	2	1

表 22：小児患者（6～18 歳）を対象とした経口 ABILIFY 短期プラセボ対照試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用が報告された患者の割合（%） ^a	
	ABILIFY (732 例)	プラセボ (370 例)
皮膚および皮下組織障害 発疹	2	1

^a: ABILIFY を経口投与した小児患者の 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群の発現率と同等以下であった事象は除く

大うつ病性障害の補助療法としてABILIFYを服用している成人患者

下記の所見は、大うつ病性障害患者に、2～20 mg/日のABILIFYを抗うつ薬の補助療法として投与した2つのプラセボ対照試験の統合解析に基づくものである。

投与中止に至った副作用

副作用により投与中止となった割合は、ABILIFY 補助療法群 6%、プラセボ補助療法群 2%であった。

比較的よく観察された副作用

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

大うつ病性障害成人患者において観察されたが発現頻度が低い副作用

急性期治療（6 週まで）において発現した副作用について、ABILIFY（2 mg/日以上）を補助療法として投与した患者の 2%以上に発現し、プラセボを補助療法として投与した患者よりも高い発現率を示した副作用の発現率を統合した結果を、小数点以下を四捨五入して表 23 に示す。

表 23：大うつ病性障害患者を対象とした ABILIFY の短期プラセボ対照補助療法的投与試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用 ^a が報告された患者の割合（％）	
	ABILIFY +抗うつ薬治療 (371 例)	プラセボ +抗うつ薬治療 (366 例)
眼障害		
霧視	6	1
胃腸障害		
便秘	5	2
全身系及び投与局所様態		
疲労	8	4
びくびく感	3	1
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	6	4
臨床検査		
体重増加	3	2
代謝及び栄養障害		
食欲亢進	3	2
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	4	3
筋痛	3	1
神経系障害		
アカシジア	25	4
傾眠	6	4
振戦	5	4
鎮静	4	2
浮動性めまい	4	2
注意力障害	3	1
錐体外路障害	2	0
精神障害		
落ち着きのなさ	12	2
不眠症	8	2

^a:補助療法として ABILIFY を投与した患者の 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群での発現率と同等以下であった事象は除く

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越患者（筋肉内投与用注射液）

下記の所見は、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越の患者に5.25～15 mgのABILIFY注射剤を投与したプラセボ対照試験3試験の統合解析に基づくものである。

比較的よく観察された副作用

統合失調症及び双極性躁病に伴う激越の患者においてABILIFY注射剤の使用に伴い、比較的

よく観察された副作用（発現率が5%以上で、ABILIFY注射剤群の発現率がプラセボ群の発現率の2倍以上）は悪心であった。

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越の患者において、観察されたが発現頻度が高くない副作用

急性期治療（24時間）において、ABILIFY注射剤（5.25 mg/日以上）を投与した患者の2%以上に発現し、ABILIFY注射剤群での発現率がプラセボ群での発現率よりも高かった副作用の発現率を統合解析した結果を、小数点以下を四捨五入して表24に示す。

表 24：ABILIFY 注射剤の短期プラセボ対照試験における副作用

器官別大分類 事象名（基本語）	副作用 ^a が報告された患者の割合（%）	
	ABILIFY (501 例)	プラセボ (220 例)
心臓障害		
頻脈	2	<1
胃腸障害		
悪心	9	3
嘔吐	3	1
全身系及び投与局所様態		
疲労	2	1
神経系障害		
頭痛	12	7
浮動性めまい	8	5
傾眠	7	4
鎮静	3	2
アカシジア	2	0

^a : ABILIFY 注射剤 を投与した患者の 2%以上に発現した副作用で、プラセボ群での発現率と同等以下であった事象は除く

用量依存性のある副作用

統合失調症

試験治療下での有害事象発現率について、統合失調症の成人患者を対象とした経口ABILIFYの種々固定用量（2, 5, 10, 15, 20及び 30 mg/日）とプラセボを比較した4試験において、用量相関性を検討した。試験毎に層別化した解析で、用量相関性をもつ可能性のある副作用は傾眠（鎮静含む）のみで、30 mgでのみ最も顕著であった（プラセボ群, 7.1%; 10 mg, 8.5%; 15 mg, 8.7%; 20 mg, 7.5%; 30 mg, 12.6%）。

統合失調症の小児患者（13～17歳）を対象とした試験で、用量相関性をもつ可能性のある副

作用で比較的良好に観察されたものは、錐体外路障害（プラセボ群，5.0%；10 mg，13.0%；30 mg，21.6%），傾眠（プラセボ群，6.0%；10 mg，11.0%；30 mg，21.6%）及び振戦（プラセボ群，2.0%；10 mg，2.0%；30 mg，11.8%）であった。

双極性躁病

双極性躁病の小児患者（10～17 歳）を対象とした試験で，4 週間で用量相関性をもつ可能性のある副作用で比較的良好に観察されたものは，錐体外路障害（プラセボ群，3.1%；10 mg，12.2%；30 mg，27.3%），傾眠（プラセボ群，3.1%；10 mg，19.4%；30 mg，26.3%），アカシジア（プラセボ群，2.1%；10 mg，8.2%；30 mg，11.1%）及び流涎過多（プラセボ群，0%；10 mg，3.1%；30 mg，8.1%）の 4 つであった。

自閉性障害

自閉性障害の小児患者（6～17 歳）を対象とした試験で，用量相関性をもつ可能性のある副作用で比較的良好に観察されたものは，疲労（プラセボ群，0%；5 mg，3.8%；10 mg，22.0%；15 mg，18.5%）の 1 つであった。

トゥレット障害

トゥレット障害の小児患者（7～17 歳）を対象とした試験で比較的良好に観察され用量相関性の認められる副作用はなかった。

錐体外路系症状

統合失調症

統合失調症の成人患者に対する短期プラセボ対照試験で報告された，アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は，ABILIFY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ABILIFY群で8%，プラセボ群で4%であった。統合失調症の小児患者（13～17歳）に対する，短期プラセボ対照試験で報告された，アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は，ABILIFY群で25%，プラセボ群で7%であった。また，アカシジア関連の有害事象の発現率はABILIFY群で9%，プラセボ群で6%であった。

これらの試験から客観的に集計されたデータは，Simpson Angus評価尺度（錐体外路系症状），Barnesアカシジア評価尺度（アカシジア）及び異常不随意運動評価尺度（ジスキネジア）に基づいて集計された。統合失調症の成人患者に対する試験で客観的に集計されたデータは，Barnes アカシジア評価尺度（ABILIFY，0.08；プラセボ，-0.05）を除き，ABILIFYとプラセボで差はなかった。統合失調症の小児患者（13～17歳）対象試験で客観的に集計されたデー

タは、Simpson Angus 評価尺度 (ABILIFY, 0.24 ; プラセボ, -0.29) を除き, ABILIFY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, ABILIFYとプラセボで差はなかった。

双極性躁病

双極性躁病の成人患者に対する短期プラセボ対照試験で報告された, アカシジア関連の有害事象を除く, 錐体外路系症状関連の有害事象の発現率は単剤療法のABILIFY群で16%, プラセボ群で8%であった。また, アカシジア関連の有害事象の発現率は単剤療法のABILIFY群で13%, プラセボ群で4%であった。双極性躁病の患者における6週間のリチウム又はバルプロ酸のプラセボ対照補助療法試験で報告された, アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は, ABILIFY補助療法群で15%, プラセボ補助療法群で8%であった。また, アカシジア関連の有害事象の発現率はABILIFY補助療法群で19%, プラセボ補助療法群で5%であった。双極性躁病の小児患者 (10～17歳) に対する, 短期プラセボ対照試験で報告された, アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は, ABILIFY群で26%, プラセボ群で5%であった。また, アカシジア関連の有害事象の発現率はABILIFY群で10%, プラセボ群で2%であった。

双極性躁病の成人患者のABILIFY単剤療法試験におけるSimpson Angus 評価尺度及びBarnesアカシジア評価尺度では, ABILIFYとプラセボの間で, 有意な差がみられた (ABILIFY, 0.50 ; プラセボ, -0.01及びABILIFY, 0.21 ; プラセボ, -0.05) 。異常不随意運動評価尺度においてはABILIFYもプラセボも同様の変化であった。双極性躁病の患者のABILIFYのリチウム又はバルプロ酸の補助療法試験におけるSimpson Angus評価尺度及びBarnesアカシジア評価尺度では, ABILIFY補助療法群とプラセボ補助療法群の間で, 有意な差がみられた (ABILIFY, 0.73 ; プラセボ, 0.07及びABILIFY, 0.30 ; プラセボ, 0.11) 。異常不随意運動評価尺度においてはABILIFY補助療法群もプラセボ補助療法群も同様の変化であった。双極性躁病の小児患者 (10～17歳) に対する短期試験におけるSimpson Angus評価尺度では, ABILIFY投与群とプラセボ投与群の間で, 有意な差がみられた (ABILIFY, 0.90 ; プラセボ, -0.05) 。Barnesアカシジア評価尺度及び異常不随意運動評価尺度においてはABILIFY投与群もプラセボ投与群も同様の変化であった。

大うつ病性障害

大うつ病性障害の短期プラセボ対照試験で報告された, アカシジア関連を除く錐体外路系症

状の有害事象の発現率は、ABILIFY補助療法群で8%、プラセボ補助療法群で5%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はABILIFY補助療法群で25%、プラセボ補助療法群で4%であった。

大うつ病性障害試験におけるSimpson Angus 評価尺度及びBarnesアカシジア評価尺度では、ABILIFY補助療法群とプラセボ補助療法群の間で、有意な差がみられた（ABILIFY, 0.31 ; プラセボ, 0.03及びABILIFY, 0.22; プラセボ, 0.02）。異常不随意運動評価尺度においてはABILIFY補助療法群もプラセボ補助療法群も同様の变化であった。

自閉性障害

自閉性障害の小児患者（6～17歳）を対象とした短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、ABILIFY投与群で18%、プラセボ投与群で2%であった。また、アカシジア関連の有害事象の発現率はABILIFY投与群で3%、プラセボ投与群で9%であった。

自閉性障害の小児患者（6～17歳）を対象とした短期試験におけるSimpson Angus 評価尺度では、ABILIFY投与群とプラセボ投与群の間で、有意な差がみられた（ABILIFY, 0.1 ; プラセボ, -0.4）。Barnesアカシジア評価尺度及び異常不随意運動評価尺度においてはABILIFY投与群もプラセボ投与群も同様の变化であった。

トウレット障害

トウレット障害の小児患者（6～18歳）を対象とした短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の副作用の発現率はABILIFY投与群で7%、プラセボ投与群で6%であった。また、アカシジア関連の副作用の発現率はABILIFY投与群で4%、プラセボ投与群で6%であった。

トウレット障害の小児患者（6～18歳）を対象とした短期試験で、Simpson Angus 評価尺度、Barnesアカシジア評価尺度、及び異常不随意運動評価尺度の変化にABILIFY及びプラセボ間で臨床的に意味のある差はなかった。

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越

統合失調症又は双極性躁病に伴う激越の短期プラセボ対照試験で報告された、アカシジア関連を除く錐体外路系症状の有害事象の発現率は、ABILIFY投与群で2%、プラセボ投与群で2%であり、また、アカシジア関連の有害事象の発現率は、ABILIFY投与群で2%、プラセボ投与群で0%であった。全投与群で、Simpson Angus 評価尺度（錐体外路系症状）及びBarnesアカシジア評価尺度（アカシジア）に基づいて客観的に集計されたデータで、アリピプラゾール

とプラセボで差はなかった。

ジストニア

薬効群共通の作用：ジストニア症状（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。ジストニア症状には，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。急性ジストニアの発症リスクは，男性及び若年層で上昇する。

臨床試験において認められた追加所見

長期二重盲検プラセボ対照試験における副作用

統合失調症患者を対象とした経口 ABILIFY とプラセボを比較する 26 週間の二重盲検試験において報告された副作用は，振戦の発現率が高かったこと [ABILIFY 群 8% (12/153) に対しプラセボ群 2% (3/153)] を除き，短期プラセボ対照試験において報告された副作用とおおむね一致していた。振戦の大部分は軽度 (8/12 が軽度，4/12 が中等度) で，投与初期 (9/12 が 49 日以内) に発現しており，持続期間が限られていた (7/12 が 10 日間以内)。振戦によって ABILIFY の投与を中止した症例は少なかった (1%未満)。さらに長期 (52 週) 実薬対照比較試験における ABILIFY 群の振戦発現率は 5% (40/859) であった。また，双極性障害患者に対する単剤療法及びリチウム又はバルプロ酸の補助療法としての長期試験においても同様のプロファイルが認められた。

ABILIFY の市販前臨床試験において認められたその他の副作用

以下のリストには以下の事象を記載していない 1) 既出の表又は添付文書に記載されているもの，2) 薬剤が間接的な原因と考えられるもの，3) 非常に一般的であるため情報として有用でないもの，4) 臨床的に重要な意味がないと考えられるもの，5) 発生率がプラセボと同等又はプラセボより低いもの

副作用を器官別に分類し頻度の高いものから示す。

よくみられる：100例中1例以上に発現

まれにみられる：1000 例中1例以上100例中1例未満に発現

極まれにみられる：1000例中1例未満に発現。

成人患者 - 経口投与

血液及びリンパ系障害

極まれにみられる：血小板減少症

心臓障害

まれにみられる：徐脈，動悸，

極まれにみられる：心房粗動，心肺停止，房室ブロック，心房細動，狭心症，心筋虚血，
心筋梗塞，心肺不全

眼障害

まれにみられる：羞明

極まれにみられる：複視

胃腸障害

まれにみられる：胃食道逆流性疾患

全身系及び投与局所様態

よくみられる：無力症，

まれにみられる：末梢性浮腫，胸痛

極まれにみられる：顔面浮腫

肝胆道系障害

極まれにみられる：肝炎，黄疸

免疫系障害

極まれにみられる：過敏症

傷害，中毒及び処置合併症

まれにみられる：転倒

極まれにみられる：熱射病

臨床検査

よくみられる：体重減少

まれにみられる：肝酵素上昇，血中ブドウ糖増加，血中乳酸脱水素酵素増加， γ -グルタミル
トランスフェラーゼ増加

極まれにみられる：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，心電図QT延長，グリコヘモグロビン増加

代謝及び栄養障害

よくみられる：食欲不振

まれ～極まれにみられる：低カリウム血症，低ナトリウム血症，低血糖症

筋骨格系及び結合組織障害

まれにみられる：筋力低下，筋緊張

極まれにみられる：横紋筋融解，運動性低下

神経系傷害

まれにみられる：パーキンソニズム，記憶障害，歯車様固縮，運動低下，ミオクローヌス，運動緩慢

極まれにみられる：無動（症），ミオクローヌス，協調運動異常，会話障害，大発作痙攣
10,000例中1例未満：舞踏病アテトーゼ

精神障害

まれにみられる：攻撃性，リビドー消失，譫妄

極まれにみられる：リビドー亢進，無オルガスム症，チック，殺人念慮，カタトニー，睡眠時遊行症

腎及び尿路障害

極まれにみられる：尿閉，夜間頻尿

生殖系及び乳房障害

まれにみられる：勃起不全，

極まれにみられる：女性化乳房，不規則月経，無月経，乳房痛，持続勃起症

呼吸器系，胸郭及び縦隔傷害

まれにみられる：鼻閉，呼吸困難

皮膚及び皮下組織障害

まれにみられる：発疹，多汗症，そう痒症，光線過敏性反応，脱毛症

極まれにみられる：蕁麻疹

血管障害

まれにみられる：低血圧，高血圧

小児患者 - 経口投与

小児患者（6～18歳）1,686例の統合データベースで認められたほとんどの有害事象が，成人患者でも認められた。小児患者に認められた上記以外の副作用は，以下のとおりである。

眼障害

まれにみられる：眼球回転発作

胃腸障害

まれにみられる：舌乾燥，舌痙攣

臨床検査

よくみられる：血中インスリン増加

神経系障害

まれにみられる：寝言

腎及び尿路障害

よくみられる：遺尿

皮膚及び皮下組織障害：

まれにみられる：男性型多毛症

成人患者 - 筋肉内注射

ABILIFY注射剤を投与した成人患者749例の統合データベースで認められたほとんどの副作用が，経口ABILIFYを投与した成人患者でも認められた。ABILIFY注射剤を投与した成人患者に認められた上記以外の副作用は，以下のとおりである。

全身系及び投与局所様態：

100例中1例以上 - 注射部位反応；1000例中1例以上100例中1例未満 - 静脈穿刺部位内出血

6.2 市販後の知見

ABILIFY承認後に，特定された副作用を以下に記す。但し，不特定数の患者からの自発報告であるため，ABILIFY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），病的賭博，しゃっくり及び血中ブドウ糖変動。

7 薬物相互作用

7.1 臨床的に重要な相互作用のある薬剤

表 25：臨床的に重要な ABILIFY との薬物相互作用

併用薬又はクラス	臨床上の根拠	臨床上の推奨事項
強力な CYP3A4 阻害剤（例：イトラコナゾール、クラリスロマイシン）又は強力な CYP2D6 阻害剤（例：キニジン、フルオキセチン、パロキセチン）	強力な CYP3A4 又は CYP2D6 阻害剤との併用により ABILIFY 単剤使用に比べ、ABILIFY の暴露量が増加する[臨床薬理（12.3）参照]。	ABILIFY を強力な CYP3A4 又は CYP2D6 阻害剤と併用する場合には ABILIFY の用量を減量すること[用法・用量（2.7）参照]
強力な CYP3A4 誘導剤（例：カルバマゼピン、リファムピン）	カルバマゼピンとの併用により ABILIFY 単剤使用に比べ、ABILIFY の暴露量が減少する[臨床薬理（12.3）参照]。	ABILIFY を強力な CYP3A4 誘導剤と併用する場合には ABILIFY の用量の増量を検討すること[用法・用量（2.7）参照]。
降圧薬	交感神経 α 受容体への拮抗作用があるため、アリピプラゾールはある種の降圧薬の効果を増強する可能性がある。	血圧を測定し結果に応じて用量を調整すること[警告及び使用上の注意（5.7）参照]。
ベンゾジアゼピン（例：ロラゼパム）	ロラゼパムとの併用によりアリピプラゾール単剤使用に比べ、鎮静の度合いが強くなる。ロラゼパム単剤使用に比べ、アリピプラゾールとの併用で、起立性低血圧が多く認められた。	鎮静の度合いと血圧を測定し結果に応じて用量を調整すること。

7.2 臨床的に重要ではない相互作用のある薬剤

薬物動態試験の結果に基づけば、ファモチジン、バルプロ酸、リチウム、ロラゼパムとの併用で ABILIFY の用量を調整する必要はない。

また、ABILIFY との併用時に CYP2D6 の基質例：デキストロメトルフアン、フルオキセチン、パロキセチン、ベンラファキシン、CYP2C9 の基質例：ワルファリン、CYP2C19 の基質例：オメプラゾール、ワルファリン、エスシタロプラム、又は CYP3A4 の基質例：デキストロメトルフアンの用量を調整する必要はない。加えて、ABILIFY と併用する際に、バルプロ酸、リチウム、ラモトリギン、ロラゼパム、又はセルトラリンの用量調整は必要ない[臨床薬理 (12.3) 参照]。

8 特殊集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーC

妊娠暴露登録

妊娠中に ABILIFY に暴露した女性の妊娠の結果を監視する妊娠暴露登録がある。詳細は、National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics（電話番号：1-866-961-2388）に連絡するか、<http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>の Website を確認のこと。

リスクの概要

妊娠後期（第三トリメスター）中、ABILIFY を含む抗精神病薬に曝露された場合、出生後の新生児に錐体外系路症状及び/又は離脱症状が発現するおそれがある。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。器官形成中のラット及びウサギ、産前～産後期のラットを用い、アリピプラゾールに関する動物生殖試験を実施した。ラット/ウサギに器官形成中、ヒトでの最高推奨用量（MRHD）よりも高い用量でアリピプラゾールを経口及び静脈内投与したところ、胎児の死亡、胎児の体重減少、停留精巣、骨化遅延、骨格異常及び横隔膜ヘルニアがみられた。ラットに産前～産後期中、ヒトでの最高推奨用量（MRHD）よりも高い用量でアリピプラゾールを経口及び静脈内投与したところ、妊娠期間の延長、死産、出生児の体重減少及び生存率の低下がみられた。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、ABILIFY を投与すること。

臨床での検討

胎児/新生児の副作用

妊娠後期（第三トリメスター）中に、ABILIFY を含む抗精神病薬に曝露された新生児に、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などの錐体外系

症状及び/又は離脱症状が報告されている。これらの症状の重症度は様々で、特に治療もなく数時間ないし数日中に回復する場合もあれば、入院期間の延長を要する場合もあった。錐体外系路症状及び/又は離脱症状について新生児を観察すること。

データ

動物のデータ

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

妊娠ラットに3, 10及び30 mg/kg/日 [mg/m^2 換算でヒトにおける最高推奨用量 (MRHD) の1, 3及び10倍] のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。30 mg/kg/日で妊娠期間がわずかに延長した。30 mg/kg/日の用量で胎児の体重減少, 停留精巣, 骨化遅延 (10 mg/kgでも見られた) 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/日) 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。出生後は, 10及び30 mg/kg/日で膈開口遅延, 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/日で母動物に毒性がみられたが, これらの発生への影響が母動物毒性の二次的な影響であることを示唆する証拠はなかった。

妊娠ラットに3, 9及び27 mg/kg/日のアリピプラゾールを器官形成期に静注投与したところ, 最高用量で, 胎児の体重減少及び骨化遅延が見られ, この用量では母動物毒性も認められた。

妊娠ウサギに10, 30及び100 mg/kg/日 (AUC換算でMRHDの2, 3, 11倍及び mg/m^2 換算でMRHDの6, 19, 65倍) のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。100 mg/kg/日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/日), 胎児体重の減少 (30及び100 mg/kg/日) 及び骨格異常の発現率の上昇 (胸骨分節の融合, 30及び100 mg/kg/日) 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) 及び胎児骨化の低下が認められた。10 mg/kg/日 (AUC換算でMRHDでのヒトでの曝露量の5倍及び mg/m^2 換算でMRHDの6倍) では, 胎児に対する影響は見られなかった。

ラットに3, 10及び30 mg/kg/日 (mg/m^2 換算でMRHDの1, 3及び10倍) のアリピプラゾー

ルを周産期及び分娩後（妊娠17日から分娩後21日まで）に経口投与した試験において、30 mg/kg/日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/日で死産児の増加、20 mg/kg/日で分娩後早期の出生児の体重及び生存率の低下が認められた。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。

8.2 分娩及び出産

ヒトの分娩・出産に対する ABILIFY の影響は不明である。

8.3 授乳婦

ABILIFY はヒトの母乳に移行する。授乳婦への ABILIFY 投与の必要性を考慮したうえで、授乳を中止するか ABILIFY の投与を中止するか決める必要がある。

8.4 小児への使用

大うつ病性障害の小児患者、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越を有する小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。

10～17歳の小児患者におけるアリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの薬物動態は、体重補正を行なった成人における薬物動態と同様である [薬物動態 (12.3) 参照]。

統合失調症

統合失調症の小児患者での安全性と有効性は、13～17歳の小児患者202例を対象とした6週間のプラセボ対照試験において確立された [用法・用量 (2.1) , 副作用 (6.1) 及び臨床試験 (14.1) 参照]。小児患者における維持療法の効果は系統的に評価されていないが、成人患者のデータ及び、成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

双極I型障害

双極性躁病の小児患者での安全性と有効性は、10～17歳の小児患者197例を対象とした4週間のプラセボ対照試験において確立された [用法・用量 (2.2) , 副作用 (6.1) 及び臨床試験 (14.2) 参照]。小児患者における維持療法の効果は系統的に評価されていないが、成人患者のデータ及び成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する小児患者を対象とした補助療法でのABILIFYのリチウム又はバルプロ酸との併用時の有効性は、系統的に評価されていない。

しかし、その有効性及びアリピプラゾールとリチウム又はバルプロ酸との薬物動態学的相互作用の欠如は、成人患者のデータ及び成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

自閉性障害による興奮性

興奮性を示す自閉性障害の小児患者での安全性と有効性は、6～17歳の小児患者212例を対象とした8週間のプラセボ対照2試験で検証された〔[効能・効果 \(1\)](#)、[用法・用量 \(2.4\)](#)、[副作用 \(6.1\)](#) 及び[臨床試験 \(14.4\)](#) 参照〕。興奮性を示す自閉性障害の小児患者（6～17歳）を対象とした維持療法試験が実施された。この試験の第1期である非盲検可変用量期（アリピプラゾール 2～15 mg/日）にABILIFYの12週間の継続投与で患者の症状を安定させた[ABCの興奮性下位尺度（ABC-I）の改善率 >25%で、臨床全般印象改善尺度（CGI-I）が「中等度改善」又は「著明改善」と定義]。全体で85例の患者の症状が安定し、第2期である16週間の二重盲検期へ移行し、ABILIFY継続投与又はプラセボ投与への切替えのいずれかに無作為に割付けられた。この試験で興奮性を示す自閉性障害の維持療法に関しABILIFYの有効性は検証されなかった。

トウレット障害

トウレット障害の小児患者でのアリピプラゾールの安全性及び有効性は8週間試験（7～17歳）及び10週間試験（6～18歳）において194名の小児患者で検証された〔[用法・用量 \(2.5\)](#)、[副作用 \(6.1\)](#) 及び[臨床試験 \(14.5\)](#) 参照〕。小児患者での維持療法は系統的に検討されていない。

幼若動物試験

幼若ラットにアリピプラゾールを10, 20, 40 mg/kg/日の用量で離乳時（21日齢）から成熟期（80日齢）まで経口投与したところ、死亡例、中枢性の臨床徴候、記憶・学習能の低下、及び性成熟の遅延が認められた。40 mg/kg/日の用量では、死亡例、活動性低下、後肢開脚、円背位、運動失調、振戦、及びその他の中枢性徴候が雌雄ラットで観察された。さらに、性成熟の遅延が雄ラットで認められた。全ての用量において用量依存的に、記憶・学習能の低下、運動活性の増加、及び以下の組織の病理学的変化が観察された；下垂体（萎縮）、副腎（副腎皮質肥大）、乳腺（肥厚、分泌増加）、雌ラットの生殖器官（膣粘液分泌、子宮内膜萎縮、卵巣黄体の減少）。雌ラットの生殖器官の変化は血清プロラクチン増加による二次的なものであると考えられた。無毒性量は決定できず、試験に用いた最低用量の10 mg/kg/日において、小児の最高推奨用量である15 mg/日投与時のアリピプラゾール及びその主要活性代謝物の青少年での全身性曝露量（AUC₀₋₂₄）と比較して安全域がなかった。全ての薬物関連事象は2カ

月間の回復期の後改善した。幼若ラットで認められた薬剤の効果の多くは過去に実施した成熟ラットの試験でも観察された。

幼若イヌ（2ヶ月齢）にアリピプラゾールを3, 10, 30 mg/kg/日の用量で6ヵ月間経口投与したところ、振戦、活動性低下、運動失調、臥床、及び後肢使用の低下の中枢性臨床徴候が認められた。平均体重及び体重増加量は全ての用量群の雌イヌで、対照群の値に比較して最大18%低下した。無毒性量は決定できず、試験に用いた最低用量の3 mg/kg/日において、小児の最高推奨用量である15 mg/日投与時のアリピプラゾール及びその主要活性代謝物の青少年での全身性曝露量（AUC₀₋₂₄）と比較して安全域がなかった。全ての薬物関連事象は2ヵ月間の回復期の後改善した。

8.5 高齢者への使用

高齢者にアリピプラゾールを投与する場合、用量調整は推奨しない〔*枠組みの警告、警告及び使用上の注意* (5.1) , 及び*臨床薬理* (12.3) 参照〕。

臨床試験において ABILIFY を経口投与された 13,543 例の患者のうち、1,073 例（8%）が 65 歳以上、799 例（6%）が 75 歳以上であった。統合失調症、双極性躁病又は大うつ病性障害を対象とした、経口 ABILIFY のプラセボ対照試験において、65 歳以上の患者数は若年者と異なる反応を示すか否かを判断するに足る数ではなかった。

臨床試験において ABILIFY 注射剤を投与された 749 例の患者のうち、99 例（13%）が 65 歳以上、78 例（10%）が 75 歳以上であった。ABILIFY 注射剤の、統合失調症又は双極性躁病に伴う激越を有する患者に対するプラセボ対照試験においては、65 歳以上の患者数は若年者と異なる反応を示すか否かを判断するに足る数ではなかった。

ABILIFY はアルツハイマー病に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない〔*枠組みの警告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

CYP2D6 代謝活性欠損者ではアリピプラゾール濃度が高くなるため、用量調整が推奨される。白人の約 8%、黒人/アフリカ系アメリカ人の 3～8%は CYP2D6 による代謝能を保有しておらず、代謝活性欠損者（PM）に分類される〔*用法・用量* (2.7) 及び*臨床薬理* (12.3) 参照〕。

8.7 肝及び腎障害

患者の肝機能（軽度から重度の肝障害、Child-Pugh スコア 5～15）、又は腎機能（軽度から重度の腎機能障害、糸球体濾過率 15～90 mL/分）を考慮して ABILIFY の用量を調整する必要はない〔*臨床薬理* (12.3) 参照〕。

8.8 他の特殊集団

性別、人種及び喫煙状況を考慮して ABILIFY の用量を調整する必要はない [臨床薬理 (12.3) 参照]。

9 薬物乱用及び依存性

9.1 規制薬物分類

ABILIFY は規制薬物ではない。

9.2 乱用

ヒトにおける ABILIFY の乱用、耐性、身体依存性に関する系統的な検討は行われていない。よって、患者の薬物乱用の既往を慎重に評価し、そのような患者では、ABILIFY の誤用又は乱用の徴候（例えば、耐性の発現、用量の増加、薬物探索行動）について十分な観察を行うこと。

9.3 依存性

サルにおける身体依存性試験で、突然の投与中止による退薬症状が認められた。臨床試験で、薬物探索行動はみられなかったが、系統的な観察ではなく、上市後、中枢作用薬の誤用、流用及び/又は乱用の可能性は限られた経験の範囲では予測できない。

10 過量投与

副作用の分類には MedDRA 用語が使用されている。

10.1 ヒトでの経験

臨床試験及び市販後経験において、全世界で経口 ABILIFY の企図的又は偶発的過量投与が報告されている。その中には、経口 ABILIFY 単独及び他の物質と併用による過量投与が含まれる。ABILIFY 単剤使用による死亡の報告はない。転帰が判明した症例のうち、経口 ABILIFY 急性投与の最高量は 1260 mg (1 日の最高推奨用量の 42 倍) で、この症例は完全に回復した。小児 (12 歳以下) への経口 ABILIFY (195 mg まで) の企図的又は偶発的過量投与の報告もあったが、死亡の報告はない。

経口 ABILIFY (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 ABILIFY (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、誤嚥性肺炎、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

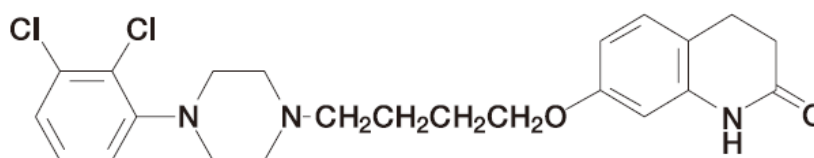
ABILIFY 過量投与の治療に関する特別な情報はない。過量投与した場合は心電図検査を行い，もし QT 間隔が延長している場合は心機能のモニタリングを行うこと。そうでない場合，過量投与の管理としては，補助療法，適切な気道確保，酸素吸入，人工呼吸及び症状管理に集中すること。患者が回復するまで十分な観察を行うこと。

活性炭: ABILIFY を過量投与した場合，活性炭の早期投与が特に ABILIFY の吸収を抑制するのに有用かもしれない。15 mg の ABILIFY 単回経口投与 1 時間後に 50 g の活性炭を投与すると ABILIFY の平均 AUC 及び C_{max} が 50%減少した。

血液透析: ABILIFY 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，ABILIFY が血漿蛋白に高度に結合することから，血液透析は過量投与の管理には有用でないと考えられる。

11 製剤の概略

アリピプラゾールは精神病用薬剤であり，ABILIFY®（アリピプラゾール）錠，ABILIFY DISCMELT®（アリピプラゾール）口腔内崩壊錠，ABILIFY®（アリピプラゾール）内用液，ABILIFY®（アリピプラゾール）筋肉内投与用注射液がある。化学名は，7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl である。分子式は， $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ で，その分子量は，448.38 である。構造式を以下に示す。



ABILIFY 錠には，含量が 2 mg，5 mg，10 mg，15 mg，20 mg 及び 30 mg の製品がある。添加物（不活性成分）として，トウモロコシデンプン，ヒドロキシプロピルセルロース，乳糖水和物，ステアリン酸マグネシウム，並びに結晶セルロースを含有している。色素として三酸化鉄（黄色又は赤色）並びに FD&C 青色 2 号アルミニウムレーキを含有する。

ABILIFY DISCMELT 口腔内崩壊錠には，含量が 10 mg と 15 mg の製品がある。添加物（不活性成分）として，アセスルファムカリウム，アスパルテム，ケイ酸カルシウム，クロスカルメロースナトリウム，クロスポビドン，バニラクリーム香料（天然及び人工香料），ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，二酸化ケイ素，酒石酸，並びにキシリトールを含有する。

有する。色素として、三二酸化鉄（黄色又は赤色）、並びに FD&C 青色 2 号アルミニウムレーキを含有する。

ABILIFY 内用液は、無色から微黄色の澄明な液で、濃度は 1 mg/mL である。添加物（不活性成分）として、エデト酸ナトリウム、果糖、グリセリン、dl-乳酸、メチルパラベン、プロピレングリコール、プロピルパラベン、水酸化ナトリウム、ショ糖、並びに水を含有する。内用液は、天然オレンジクリーム並びにその他の天然香料で着香されている。

ABILIFY 注射液は、単回用のバイアル製剤で、ready-to-use の含量 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) の無色澄明な無菌の水溶液で、筋肉内投与専用である。添加物（不活性成分）として、199.5 mg のベータ-シクロデキストリンスルホブチルエーテル誘導体 (SBECD)、酒石酸 (10.4 mg)、水酸化ナトリウム (pH 4.3 に調整) 並びに注射用水 (1.33 mL に調整) を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

統合失調症又は双極性躁病に対するアリピプラゾールの作用機序は不明であるが、ドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対する部分アゴニスト活性と、 5-HT_{2A} 受容体に対するアンタゴニスト活性の両方を介して効果を発揮するものと考えられる。その他の臨床での作用についてはドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 以外の受容体に対する作用により説明できるものもあるかもしれない。例えば、アリピプラゾール投与後にみられる起立性低血圧については $\alpha 1$ -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 、 $\alpha 1$ -アドレナリン及びヒスタミン H_1 受容体に対し中程度の親和性 (K_i 値はそれぞれ 44, 15, 39, 57 及び 61 nM) を、そしてセロトニン再取り込み部位に中程度の親和性 ($K_i = 98$ nM) を示した。コリン作動性ムスカリン受容体への親和性は認められなかった ($IC_{50} > 1000$ nM)。アリピプラゾールはドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対し部分アゴニストとして、 5-HT_{2A} 受容体に対しアンタゴニストとして作用する。

12.3 薬物動態

ABILIFY の薬理活性は主として母化合物アリピプラゾールに、若干は主代謝物デヒドロアリピプラゾールに由来する。デヒドロアリピプラゾールは、 D_2 受容体に対し母化合物と同程度の親和性を示し、血漿中で母化合物の曝露量の 40%を示す。アリピプラゾール及びデヒドロ

アリピプラゾールの平均消失半減期はそれぞれ約 75 及び 94 時間である。両化合物とも投与後 14 日以内に定常状態に達する。蓄積性は単回投与後の薬物動態から予測可能である。定常状態において、アリピプラゾールの薬物動態は用量に比例する。アリピプラゾールは主として肝臓での代謝により消失するが、この代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 の 2 種の P450 アイソザイムが関与する。CYP2D6 代謝活性欠損者におけるアリピプラゾールの平均消失半減期は約 146 時間である。

薬物動態試験の結果、ABILIFY DISCMELT[®] 口腔内崩壊錠は、ABILIFY 錠と生物学的に同等であった。

経口投与

吸収

錠剤: 錠剤投与後のアリピプラゾールの吸収は良好で、3～5 時間以内に最高血漿中濃度に達する。錠剤を経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 87%であった。ABILIFY は食事とは関係なく服用できる。ABILIFY 15 mg 錠を標準高脂肪食とともに服用した場合、アリピプラゾールやその活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの C_{max} 又は AUC に有意な影響は認められなかったが、アリピプラゾールの T_{max} は 3 時間、デヒドロアリピプラゾールは 12 時間遅くなった。

内用液: 液剤として経口投与した際のアリピプラゾールの吸収は良好である。同じ用量におけるアリピプラゾールの液剤投与時の血漿中濃度は錠剤投与時より高かった。健康人を対象とした、30 mg のアリピプラゾールの内用液及び 30 mg のアリピプラゾールの錠剤の薬物動態を比較する相対的バイオアベイラビリティ試験において、幾何平均 C_{max} 及び AUC 値における液剤及び錠剤の比率はそれぞれ 122%と 114%であった [用法・用量 (2.6) 参照]。単回投与したアリピプラゾールの薬物動態は、5～30 mg の用量の間で線形であり用量比例性を示した。

分布

アリピプラゾール静注後の定常状態における分布容量は大きく (404 L 又は 4.9 L/kg) , 血管外に広範に分布する。薬効発現濃度ではアリピプラゾールとその主要代謝物の 99%以上が血清蛋白、主としてアルブミンに結合している。健康人に 0.5～30 mg/日のアリピプラゾールを 14 日間投与した場合、D₂ 受容体占有率は用量に依存し、ヒト脳への移行が示唆された。

代謝及び消失

アリピプラゾールは主として脱水素化、水酸化、N-脱アルキル化の 3 種の代謝経路により代謝される。*in vitro* 試験では CYP3A4 及び CYP2D6 により脱水素化及び水酸化され、CYP3A4

により N-脱アルキル化される。全身循環血液中では主としてアリピプラゾールが検出される。定常状態では、活性代謝物デヒドロアリピプラゾールの血漿中 AUC はアリピプラゾールの血漿中 AUC の約 40%であった。

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

薬物相互作用試験

他の薬剤がアリピプラゾールやデヒドロアリピプラゾールの曝露量に及ぼす影響について、それぞれ図 1 及び図 2 に要約する。シミュレーションによると、CYP2D6 正常代謝活性者に強力な CYP2D6 阻害薬と CYP3A4 阻害薬を両方投与したとき、定常状態の平均 $C_{\max}$ 値及び AUC 値は 4.5 倍に増加すると考えられる。CYP2D6 代謝活性欠損者に強力な CYP3A4 阻害薬を併用すると、定常状態の平均 $C_{\max}$ 値及び AUC 値は 3 倍に増加すると予想される。

図 1：他の薬剤がアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

他剤が ABILIFY に及ぼす影響

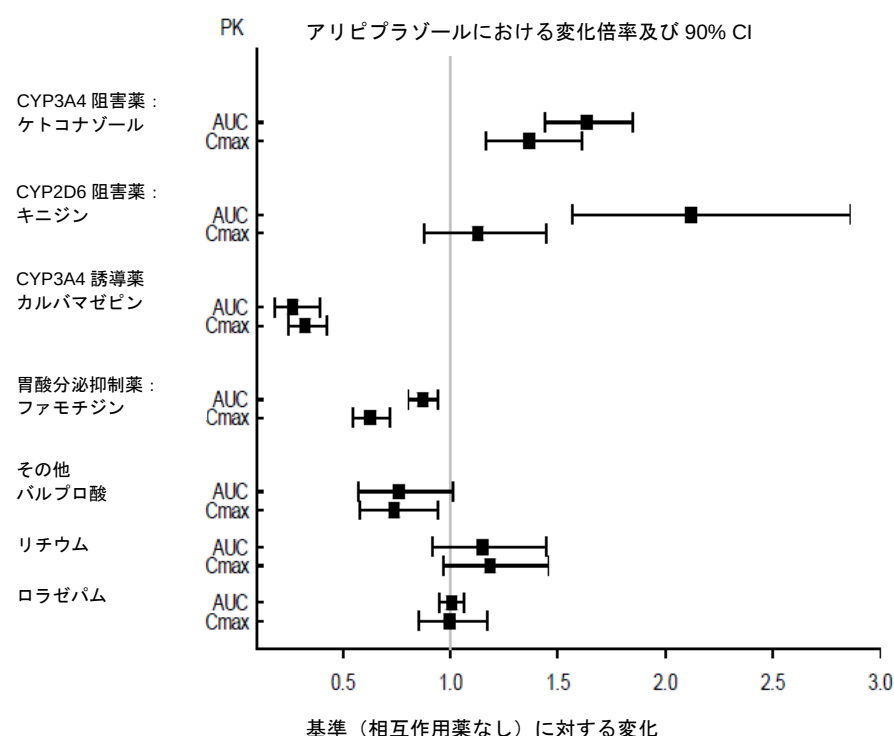
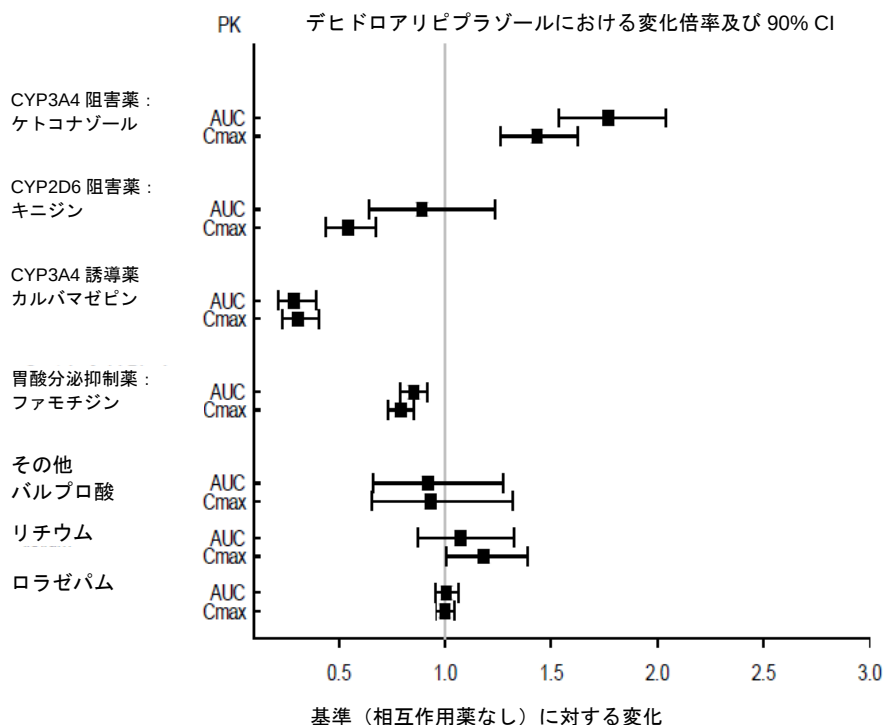


図 2：他の薬剤がデヒドロアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

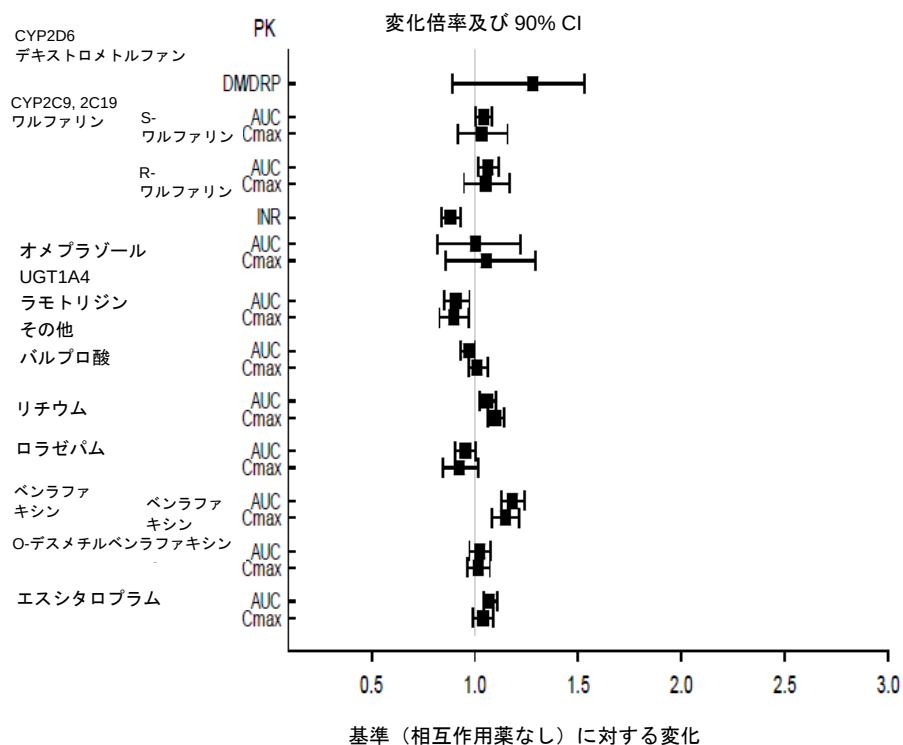
他剤が ABILIFY に及ぼす影響



ABILIFY が他の薬剤の曝露量に及ぼす影響について、[図 3](#) に要約する。大うつ病性障害患者を対象とした母集団薬物動態解析では、定常状態時のフルオキセチン（20 又は 40 mg/日）、パロキセチン CR（37.5 又は 50 mg/日）及びセルトラリン（100 又は 150 mg/日）の血漿中濃度に大きな変化はみられなかった。フルオキセチン及びノルフルオキセチンの定常状態血漿中濃度は、それぞれ約 18%及び 36%上昇し、パロキセチンでは約 27%低下した。アリピプラゾールと併用したとき、セルトラリン及びデスメチルセルトラリンの定常状態血漿中濃度に大きな変化はみられなかった。

図 3 : ABILIFY が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

ABILIFY が他剤に及ぼす影響



特殊集団を対象とした試験

特殊集団におけるアリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの曝露量について、それぞれ図 4 及び図 5 に要約する。また、ABILIFY (20~30 mg) を投与した小児患者 (10~17 歳) において、体重で補正したアリピプラゾールのクリアランスに成人との差はみられなかった。

図 4：内因性因子がアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

特殊集団

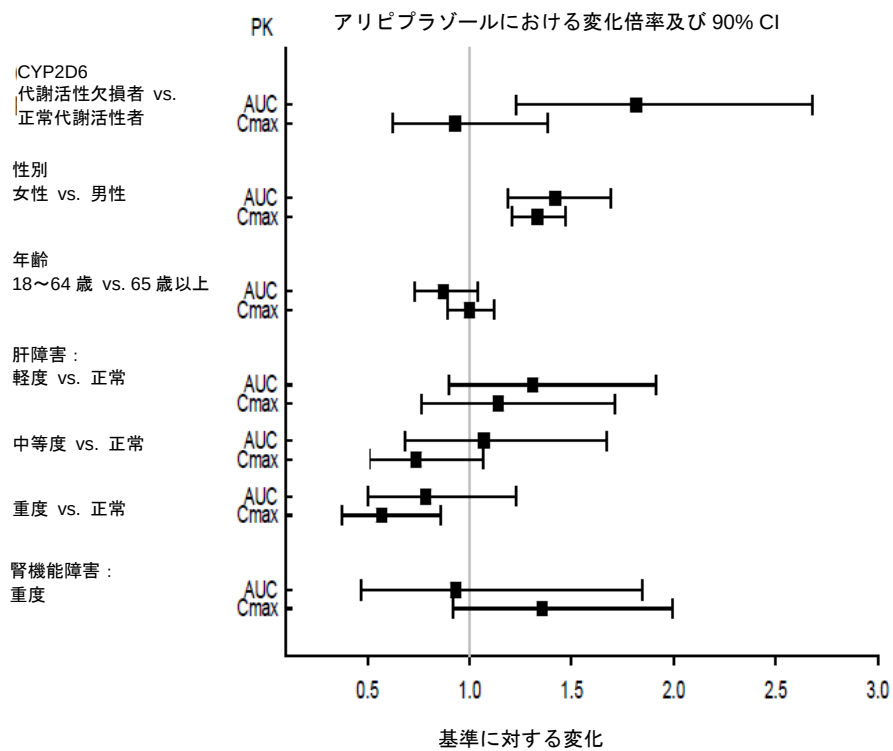
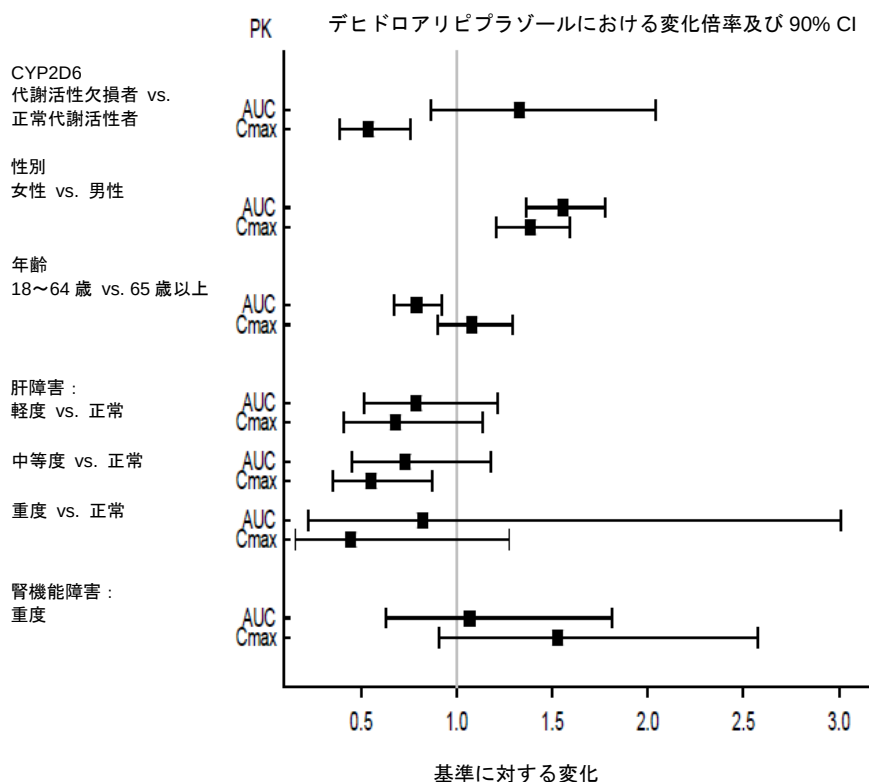


図 5：内因性因子がデヒドロアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響



筋肉内投与

健康人を対象としたアリピプラゾール注射剤の 2 つの薬物動態試験において、最高血漿中濃度到達時間の中央値は、1 時間及び 3 時間であった。また、アリピプラゾール 5 mg 筋注の絶対的バイオアベイラビリティは、100%であった。筋肉内投与後の C_{max} の幾何平均値は、平均して錠剤より 19%高かった。24 時間の全身曝露量は、アリピプラゾール筋注と経口錠剤で概ね同様であるが、投与後 2 時間の AUC は錠剤より筋注の方が 90%高かった。安定した状態にある統合失調症又は統合失調感情障害の患者において、アリピプラゾール筋注後の薬物動態は、1~45 mg の用量範囲で線形を示した。アリピプラゾール注射剤の代謝については、系統的に検討されていないが、筋肉内投与により代謝経路が変わることはないと思われる。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、遺伝毒性、受胎能障害

がん原性

ICR マウス、Sprague-Dawley (SD) ラット及び F344 ラットを用いてがん原性試験が実施された。ICR マウスに 1, 3, 10 及び 30 mg/kg/日、F344 ラットに 1, 3 及び 10 mg/kg/日 [mg/m² 換算でヒトにおける最高推奨用量 (MRHD) のそれぞれ 0.2~5 倍及び 0.3~3 倍] のアリピプ

ラゾールを 2 年間混餌投与した。また SD ラットには 10, 20, 40 及び 60 mg/kg/日 (mg/m² 換算で MRHD の 3~19 倍) のアリピプラゾールを 2 年間経口投与した。アリピプラゾールは雄マウス及び雄ラットに腫瘍を発生させなかった。雌マウスでは 3~30 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 0.1~0.9 倍及び mg/m² 換算で MRHD の 0.5~5 倍] 混餌投与で下垂体腺腫, 乳腺癌, 腺棘細胞腫の発現率が上昇した。雌ラットでは 10 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 0.1 倍及び mg/m² 換算で MRHD の 3 倍] 混餌投与で乳腺線維腺腫の発現率が上昇し, 60 mg/kg/日 [曝露量 (AUC) 比較では MRHD 投与時のヒトの 14 倍及び mg/m² 換算で MRHD の 19 倍] 経口投与で副腎皮質の腺癌の発現率及び副腎皮質の腺腫/腺癌の合計発現率が上昇した。

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

遺伝毒性

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

受胎能障害

雌ラットに 2, 6 及び 20 mg/kg/日 [mg/m² 換算でヒトにおける最高推奨用量 (MRHD) の 0.6, 2 及び 6 倍] のアリピプラゾールを交配 2 週前から妊娠 7 日まで経口投与した。すべての用量で性周期の乱れ及び黄体数の増加が認められたが, 受胎能の障害は認められなかった。6 及び 20 mg/kg/日で着床前死亡が増加し, 20 mg/kg/日で胎児の体重が減少した。

雄ラットに 20, 40 及び 60 mg/kg/日 (mg/m² 換算で MRHD の 6, 13 及び 19 倍) のアリピプ

ラゾールを交配 9 週前から交配期間を通して経口投与した。60 mg/kg で精子形成障害、40 及び 60 mg/kg で前立腺萎縮が認められたが、受胎能の障害は認められなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

アリピプラゾールは、26 週間反復投与毒性試験の 60 mg/kg 及び、2 年投与がん原性試験の 40 及び 60 mg/kg で、アルビノラットに網膜変性を惹起した。40 及び 60 mg/kg/日の用量は mg/m^2 換算でヒトにおける最高推奨用量（MRHD）の 13 及び 19 倍、MRHD 投与時のヒトにおける曝露量（AUC）との比較で 7 及び 14 倍に相当する。アルビノマウス及びサル網膜の検討では網膜変性を示す知見は認められなかった。この機序をさらに検討するための追加試験は実施されていない。この所見に関するヒトにおけるリスクとの関連性については不明である。

14 臨床試験

ABILIFY（アリピプラゾール）経口製剤の有効性は、以下の適切な対照をおき、よく管理された試験において確認された。

- 統合失調症成人患者を対象とした 4 つの短期試験及び 1 つの維持療法試験、並びに統合失調症青少年患者（13～17 歳）を対象とした 1 つの短期試験 [臨床試験 (14.1) 参照]。
- 躁病エピソード又は混合性エピソードを有する成人患者を対象とした 4 つの短期単剤投与試験及び 1 つの 6 週間補助療法試験、並びに小児患者（10～17 歳）を対象とした 1 つの短期単剤投与試験 [臨床試験 (14.2) 参照]。
- 双極 I 型障害の成人患者を対象とした 1 つの単剤維持療法試験、及び 1 つの補助維持療法試験 [臨床試験 (14.2) 参照]。
- 現在のエピソードに対する抗うつ薬治療で十分な効果が得られなかった大うつ病性障害成人患者を対象とした 2 つの短期試験 [臨床試験 (14.3) 参照]。
- 自閉性障害に伴う興奮性を有する小児患者（6～17 歳）を対象とした 2 つの短期試験 [臨床試験 (14.4) 参照]。
- トウレット障害を有する小児患者（6～18 歳）を対象とした 2 つの短期試験 [臨床試験 (14.5) 参照]。

ABILIFY（アリピプラゾール）注射剤の有効性は、以下の適切な対照をおき、よく管理された試験において確認された。

- 統合失調症又は双極 I 型障害（躁病/混合性エピソード）に伴う激越状態の成人患者を対象とした 3 つの 24 時間試験 [臨床試験 (14.6) 参照]。

14.1 統合失調症

成人

統合失調症治療における ABILIFY の有効性は、主として統合失調症に関する DSM-III/IV 基準に合致する急性増悪期入院患者を対象とした 5 つの短期（4 週及び 6 週）、プラセボ対照試験において検討された。5 試験中 4 試験は、ABILIFY とプラセボ間で差が認められたが、最も規模の小さい 1 試験のみ差が認められなかった。また、このうち 3 試験では、リスペリドン（1 試験）又はハロペリドール（2 試験）が実薬対照として用いられているが、ABILIFY と実薬対照を比較するようデザインされた試験ではなかった。

効果が認められた ABILIFY（アリピプラゾール）の 4 試験では、精神学的徴候や症状を評価するために 4 種の主要評価尺度が用いられた。有効性は、陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）を用いて評価された。PANSS は、統合失調症の陽性症状尺度（7 項目）、統合失調症の陰性症状尺度（7 項目）及び総合精神病理尺度（16 項目）の 30 項目からなる。各項目は 1（症状なし）から 7（最重度）で評価され、PANSS 総合スコアは 30～210 である。臨床全般印象度（CGI）は、統合失調症の症状に精通している熟達した観察者の、患者の全般的臨床状態に関する印象を反映したものである。

2 種の固定用量の ABILIFY（15 又は 30 mg/日）をプラセボと比較する 4 週投与試験（414 例）において、ABILIFY は両用量とも PANSS 総合スコア（表 26, 試験 1）、PANSS 陽性尺度及び CGI-重症度スコアにおいてプラセボよりも優れていた。また、15 mg は PANSS 陰性尺度において、プラセボよりも優れていた。

2 種の固定用量の ABILIFY（20 又は 30 mg/日）をプラセボと比較する 4 週投与試験（404 例）において、ABILIFY は両用量とも PANSS 総合スコア（表 26, 試験 2）、PANSS 陽性尺度、PANSS 陰性尺度及び CGI-重症度スコアにおいてプラセボよりも優れていた。

3 種の固定用量の ABILIFY（10, 15 又は 20 mg/日）をプラセボと比較する 6 週投与試験（420 例）において、ABILIFY は 3 用量とも PANSS 総合スコア（表 26, 試験 3）、PANSS 陽性尺度及び PANSS 陰性尺度においてプラセボよりも優れていた。

3 種の固定用量の ABILIFY（2, 5 又は 10 mg/日）をプラセボと比較する 6 週投与試験（367 例）では、試験の主要アウトカムである PANSS 総合スコア（表 26, 試験 4）において ABILIFY 10 mg はプラセボよりも優れていたが、ABILIFY 2 及び 5 mg はプラセボより優れてはいなかった。

以上より、1 日用量 10, 15, 20 及び 30 mg の有効性は各用量とも 2 つの試験において、確立

された。いずれの試験においても、高用量群が最低用量群よりも優れているという根拠は示されなかった。

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

他の抗精神病薬で3ヶ月以上病状の安定していた統合失調症 DSM-IV 基準に合致する入院患者又は外来患者 310 名を長期試験に組み入れた。それまでの抗精神病薬の投与を中止した後、患者を ABILIFY 15 mg 群又はプラセボ群に無作為に割付け、26 週まで再発について観察した。二重盲検期間内の再発は、CGI 改善度スコア 5（軽度悪化）以上、PANSS 敵意又は非協調性スコア 5（やや重度）以上、又は PANSS 総合スコアの 20%以上増加と定義された。26 週間の観察期間中において、ABILIFY 15 mg 群の患者が再発までに要した時間はプラセボ群に比べ有意に長かった（図 6，試験 5）。

小児患者

小児患者（13～17 歳）の統合失調症治療における ABILIFY（アリピプラゾール）の有効性を、統合失調症に関する DSM-IV 基準に合致し、ベースラインの PANSS スコアが 70 以上である外来患者を対象とした、6 週間プラセボ対照試験 1 試験において検討した。この試験（302 例）では、2 種の固定用量の ABILIFY（10 又は 30 mg/日）をプラセボと比較し、開始用量 2 mg/日から、10 mg 群では 5 日間、30 mg 群では 11 日間で目標用量まで漸増した。ABILIFY は両用量とも、試験の主要アウトカムである PANSS 総合スコア（表 26，試験 6）においてプラセボより優れていた。30 mg 群が 10 mg 群よりも有効であることは示されなかった。小児患者における維持療法の効果は系統的に評価されていないが、成人患者のデータ及び、成人患者と小児患者間のアリピプラゾール薬物動態パラメーターの比較から推測可能である。

表 26：統合失調症試験

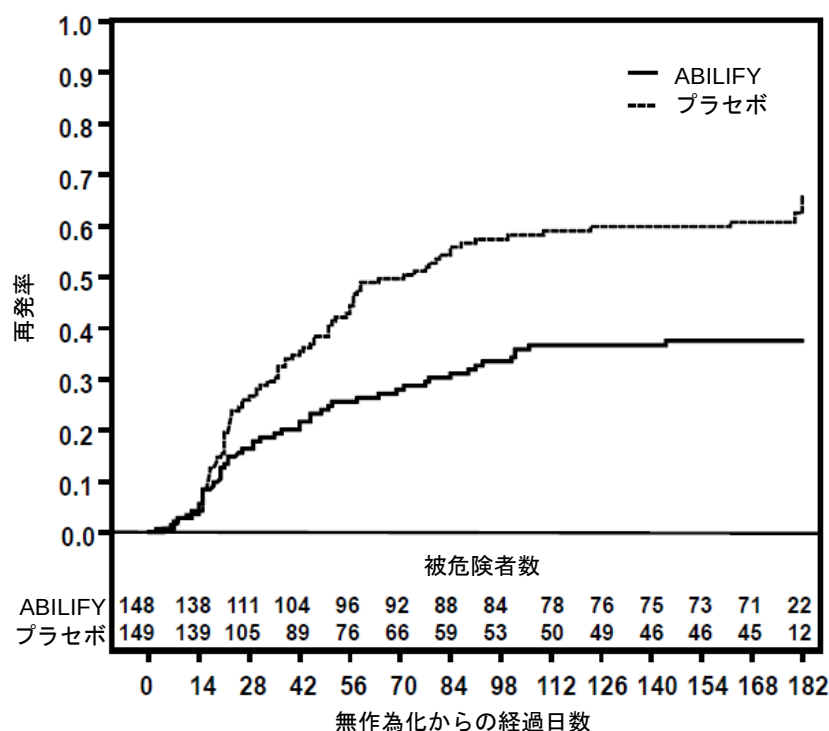
試験番号	投与群	有効性の主要評価尺度：PANSS		
		平均 ベースライン スコア (SD)	ベースライン からの LS 平均 の変化 (SE)	プラセボ投与時と の差 ^a (95% CI)
試験 1	ABILIFY (15 mg/日) *	98.5 (17.2)	-15.5 (2.40)	-12.6 (-18.9, -6.2)
	ABILIFY (30 mg/日) *	99.0 (19.2)	-11.4 (2.39)	-8.5 (-14.8, -2.1)
	プラセボ	100.2 (16.5)	-2.9 (2.36)	--
試験 2	ABILIFY (20 mg/日) *	92.6 (19.5)	-14.5 (2.23)	-9.6 (-15.4, -3.8)
	ABILIFY (30 mg/日) *	94.2 (18.5)	-13.9 (2.24)	-9.0 (-14.8, -3.1)
	プラセボ	94.3 (18.5)	-5.0 (2.17)	--
試験 3	ABILIFY (10 mg/日) *	92.7 (19.5)	-15.0 (2.38)	-12.7 (-19.00, -6.41)
	ABILIFY (15 mg/日) *	93.2 (21.6)	-11.7 (2.38)	-9.4 (-15.71, -3.08)
	ABILIFY (20 mg/日) *	92.5 (20.9)	-14.4 (2.45)	-12.1 (-18.53, -5.68)
	プラセボ	92.3 (21.8)	-2.3 (2.35)	--
試験 4	ABILIFY (2 mg/日)	90.7 (14.5)	-8.2 (1.90)	-2.9 (-8.29, 2.47)
	ABILIFY (5 mg/日)	92.0 (12.6)	-10.6 (1.93)	-5.2 (-10.7, 0.19)
	ABILIFY (10 mg/日) *	90.0 (11.9)	-11.3 (1.88)	-5.9 (-11.3, -0.58)
	プラセボ	90.8 (13.3)	-5.3 (1.97)	--
試験 6 (小児, 13～17 歳)	ABILIFY (10 mg/日) *	93.6 (15.7)	-26.7 (1.91)	-5.5 (-10.7, -0.21)
	ABILIFY (30 mg/日) *	94.0 (16.1)	-28.6 (1.92)	-7.4 (-12.7, -2.13)
	プラセボ	94.6 (15.6)	-21.2 (1.93)	--

SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS 平均：最小二乗平均，CI：未調整信頼区間

^a ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（実薬－プラセボ）

* プラセボに対して統計的に有意な優位性が認められた用量

図 6：再発患者の累積割合の Kaplan-Meier 推定値（試験 5：統合失調症）



14.2 双極性障害

躁病エピソード又は混合性エピソードの急性治療

成人

単剤療法

急性躁病エピソード治療における ABILIFY 単剤療法の有効性は、双極 I 型障害の躁病エピソード又は混合性エピソードの DSM-IV 基準に合致する入院患者を対象とした 3 週間プラセボ対照試験の 4 試験において確立された。これらの試験には精神病像を有する又は有さない患者が含まれ、2 試験には急速交代型又は急速交代型でない患者も含まれている。

躁病の症状の主要評価には客観的な評価尺度である Young 躁病評価尺度 (Y-MRS) を用いた。この評価尺度は、11 項目からなり、総合点は 0（躁的特徴がない）から 60（最高点）の範囲であり、汎用されている臨床医の評価による尺度である。主な副次的評価方法としては臨床全般印象度（双極性）（CGI-BP）などを用いた。

ABILIFY を 15～30 mg の範囲で、1 日 1 回（開始用量は 2 試験で 30 mg/日、2 試験で 15 mg/日）服用を検討し、効果が認められた 3 週間プラセボ対照試験の 4 試験（268 例、248 例、480 例、485 例）では、ABILIFY は Y-MRS 総合スコアの減少（表 27，試験 1～4），CGI-BP 重症度スコア（躁病）においてプラセボよりも優れていた。開始用量が 15 mg/日の 2 試験では、

48%と44%の患者が終了時に15 mg/日の投与を受けていた。開始用量が30 mg/日の2試験では、86%と85%の患者が終了時に30 mg/日の投与を受けていた。

補助療法

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する患者の補助療法における ABILIFY のリチウム又はバルプロ酸との併用時の有効性は、双極 I 型障害に関する DSM-IV 基準に合致した成人患者を対象とした 2 週間の気分安定薬単剤療法の導入期を伴う 6 週間のプラセボ対照試験（384 例）において確立された。この試験には、躁病エピソード又は混合性エピソード及び精神病像を有する又は有さない患者が含まれる。

患者へは、非盲検で治療域の血中濃度のリチウム（0.6～1.0 mEq/L）又はバルプロ酸（50～125 µg/mL）の投与を開始し、2 週間安定用量を維持した。2 週目の終わりに、リチウム又はバルプロ酸への不十分な反応（Y-MRS 総合スコアが 16 以上、Y-MRS 総合スコアにおいて 25%以下の改善）を示した患者を、非盲検下でのリチウム又はバルプロ酸投与に加え、ABILIFY（15 mg/日又は 7 日目までに 30 mg/日に増量）又はプラセボのいずれかの補助療法投与群に無作為割付を行った。6 週間のプラセボ対照試験において、リチウム又はバルプロ酸（それぞれの治療範囲である 0.6～1.0 mEq/L 又は 50～125 µg/mL）との併用時の補助療法における ABILIFY は、開始用量である 15 mg/日で、Y-MRS 総合スコアの減少（表 27，試験 5）及び CGI-BP 重症度（躁病）スコアにおいて、リチウム又はバルプロ酸とプラセボ補助療法を併用した投与群より優れていた。バルプロ酸併用の患者 71%及びリチウム併用の患者 62%の 6 週間終了時の ABILIFY の投与量は 15 mg/日であった。

小児患者

小児患者（10～17 歳）の双極 I 型障害治療における ABILIFY の有効性を、双極 I 型障害の精神病像を有する又は有さない躁病エピソード又は混合性エピソードに関する DSM-IV 基準に合致し、ベースラインの Y-MRS スコアが 20 以上である外来患者を対象とした、4 週間のプラセボ対照試験 1 試験（296 例）において検討した。この二重盲検プラセボ対照試験では、2 種の固定用量の ABILIFY（10 又は 30 mg/日）をプラセボと比較した。ABILIFY の開始用量 2 mg/日は、2 日後に 5 mg/日、10 mg 群では 5 日間、30 mg 群では 13 日間で目標用量まで漸増した。ABILIFY は両用量ともに、Y-MRS 総合スコア（表 27，試験 6）において、ベースラインから 4 週目までプラセボより優れていた。

表 27：双極性障害試験

試験番号	投与群	有効性の主要評価尺度：Y-MRS		
		平均 ベースライン スコア (SD)	ベースライン からの LS 平均 の変化 (SE)	プラセボ投与時と の差 ^a (95% CI)
試験 1	ABILIFY (30/15 mg/日) *	29.0 (5.9)	-12.52 (1.05)	-5.33 (-7.90, -2.76)
	プラセボ	28.5 (4.6)	-7.19 (1.07)	--
試験 2	ABILIFY (30/15 mg/日) *	27.8 (5.7)	-8.15 (1.23)	-4.80 (-7.80, -1.80)
	プラセボ	29.1 (6.9)	-3.35 (1.22)	--
試験 3	ABILIFY (15～30 mg/日) *	28.5 (5.6)	-12.64 (0.84)	-3.63 (-5.75, -1.51)
	プラセボ	28.9 (5.9)	9.01 (0.81)	--
試験 4	ABILIFY (15～30 mg/日) *	28.0 (5.8)	-11.98 (0.80)	-2.28 (-4.44, -0.11)
	プラセボ	28.3 (5.8)	-9.70 (0.83)	--
試験 5	ABILIFY (15 又は 30 mg/日) * +リチウム/バルプロ酸	23.2 (5.7)	-13.31 (0.50)	-2.62 (-4.29, -0.95)
	プラセボ+リチウム/バルプロ酸	23.0 (4.9)	-10.70 (0.69)	--
試験 6 (小児, 10～17 歳)	ABILIFY (10 mg/日) *	29.8 (6.5)	-14.2 (0.89)	-5.99 (-8.49, -3.50)
	ABILIFY (30 mg/日) *	29.5 (6.3)	-16.5 (0.87)	-8.26 (-10.7, -5.77)
	プラセボ	30.7 (6.8)	-8.2 (0.91)	--

SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS 平均：最小二乗平均，CI：未調整信頼区間

^a ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（実薬－プラセボ）

* プラセボに対して統計的に有意な優位性が認められた用量

双極 I 型障害の維持療法

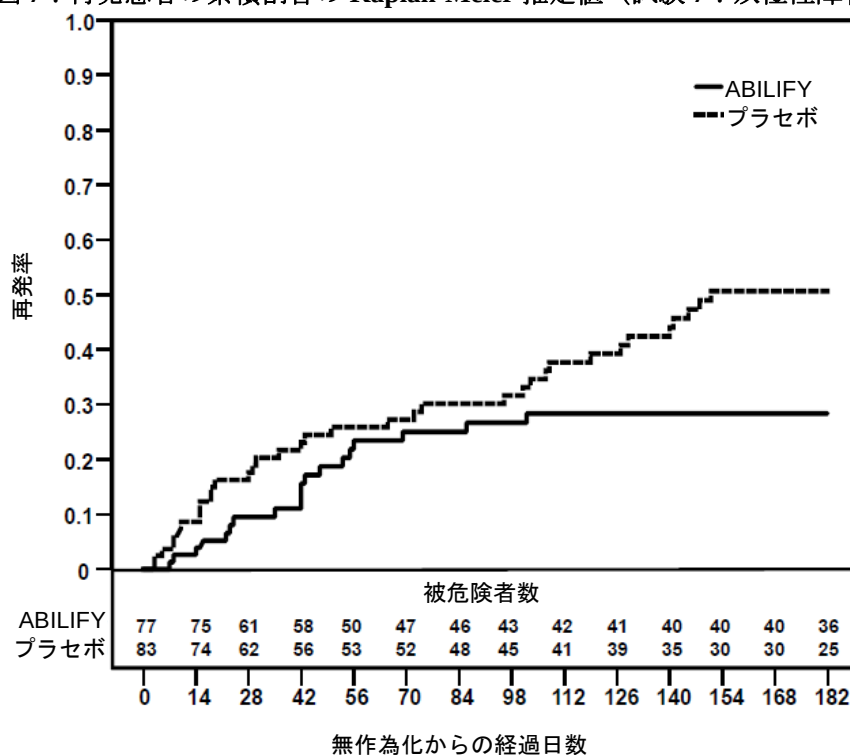
単剤維持療法

最も新しいエピソードが躁病又は混合性である双極 I 型障害（DSM-IV）で、非盲検下に ABILIFY を投与され、病状が安定した後、臨床効果が 6 週間以上維持された患者を対象とした維持療法試験が実施された。この試験の第一相は、入院患者及び外来患者を対象にした非盲検下での ABILIFY（15 又は 30 mg/日、開始用量：30 mg/日）投与による安定化期であり、臨床的に安定した後 6 週間以上連続してそれが維持されていることを確認した。次いで 161 例の外来患者を無作為に ABILIFY (安定維持期の最終と同じ投与量) 又はプラセボに割付け、躁病エピソード又はうつ病エピソードの再発を二重盲検法にて検討した。無作為化割付け期において、この試験の主要アウトカムである躁病又はうつ病の再発までの期間で ABILIFY はプラセボに比し優れていた（図 7，試験 7）。二重盲検期間中に合計 55 件の気分エピソードの出現がみられた。19 件が ABILIFY 群であり、36 件がプラセボ群であった。ABILIFY 群でみられた躁病エピソード数（6）はプラセボ群の数（19）よりも低かったが、うつ病エピソード

ード数については ABILIFY 群は (9) であり、プラセボ群 (11) とほぼ同じであった。

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

図 7：再発患者の累積割合の Kaplan-Meier 推定値（試験 7：双極性障害）

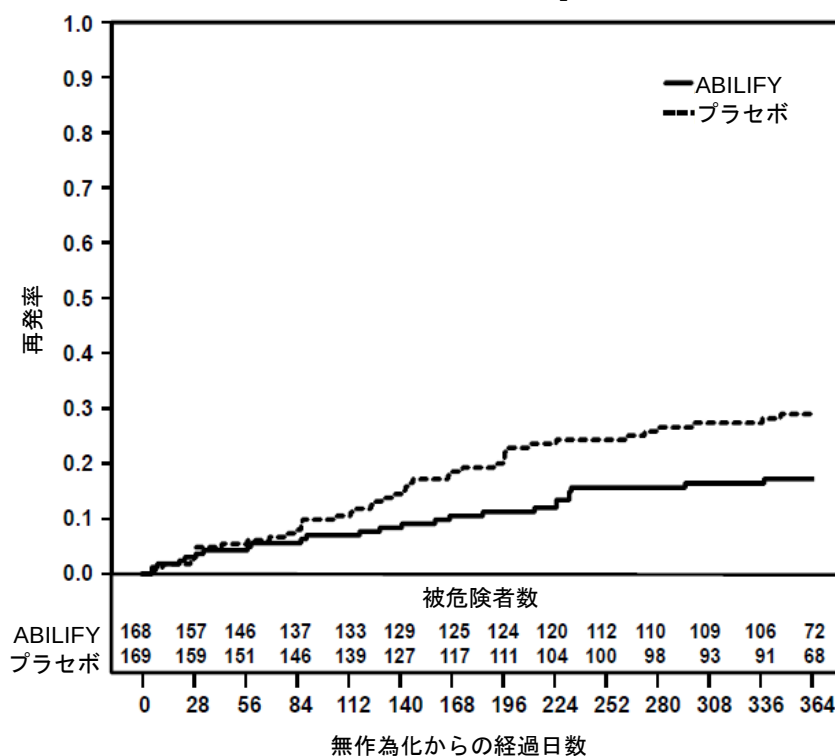


補助療法による維持療法

最も新しいエピソードが躁病又は混合性である双極 I 型障害 (DSM-IV) を有する成人患者における補助療法による維持療法試験を実施した。患者へは、非盲検で治療域の血中濃度のリチウム (0.6~1.0 mEq/L) 又はバルプロ酸 (50~125 µg/mL) の投与を開始し、2 週間安定用量を維持した。2 週目の終わりに、リチウム又はバルプロ酸への不十分な反応 (Y-MRS 総合スコアが 16 以上、Y-MRS 総合スコアにおいて 35%以下の改善) を示した患者を、非盲検下でのリチウム又はバルプロ酸投与の補助療法として ABILIFY (15 mg/日の用量で開始し、4 日目に 30 mg/日に増量又は 10 mg/日に減量の選択実施) の投薬を行った。無作為割付前に、単盲検下での ABILIFY とリチウム又はバルプロ酸の併用投与を受けており、連続 12 週間症状が安定 (Y-MRS 及び MADRS 合計スコアが 12 点以下) している患者を選択した。337 名の患者を二重盲検下で症状安定化期終了時の用量と同じ用量の ABILIFY 及びリチウム又はバルプロ酸併用群又はプラセボ及びリチウム又はバルプロ酸併用群に無作為に割付け、52 週

間にわたり躁病エピソード、混合性エピソード又はうつ病エピソードの再発の有無を観察した。ABILIFY は主要評価項目である無作為割付から気分エピソードの再発までの時間においてプラセボに優っていた（図 8，試験 8）。気分エピソードは，躁病エピソード，混合性エピソード又はうつ病エピソードによる入院，Y-MRS スコアが 16 点超及び/又は MADRS が 16 点超を伴う効果不十分による試験中止，又は Y-MRS スコアが 16 点超及び/又は MADRS が 16 点超を伴う病状の悪化という重篤な有害事象とした。二重盲検期間中に合計 68 件の気分エピソードがみられた。25 件が ABILIFY 群でみられたものであり，43 件がプラセボ群であった。ABILIFY 群でみられた躁病エピソードの件数（7）はプラセボ群の件数（19）よりも少なかったが，うつ病エピソードについては ABILIFY 群の件数（14）はプラセボ群の件数（18）とほぼ同じであった。ABILIFY 群及びプラセボ群における，52 週間の二重盲検期間における無作為化割付から気分エピソードの再発までの時間の Kaplan-Meier 曲線を図 8 に示す。

図 8：気分エピソード再発患者の累積割合の Kaplan-Meier 推定値（試験 8：双極性障害）



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

14.3 大うつ病性障害の補助療法

成人

大うつ病性障害の補助療法におけるABILIFYの有効性は、DSM-IV基準に合致し、現在の症状に対して、抗うつ薬による前治療（1～3回）への反応が不十分で、さらに、抗うつ薬（パロキセチン徐放性製剤、ベンラファキシン徐放性製剤、フルオキセチン、エスシタロプラム、セルトラリン）による8週間のプロスペクティブ治療への反応も不十分であった成人大うつ病障害患者を対象とした、プラセボ対照短期（6週間）試験の2試験において示された。抗うつ薬のプロスペクティブ治療への不十分な反応とは、ハミルトンうつ病評価尺度17項目版

（HAMD17）スコアの改善度が50%未満で、HAMD17のスコアが14以上、そして臨床全般印象度のスコアが軽度改善以下と定義した。前治療への不十分な反応とは、有効量又はそれ以上の抗うつ薬を6週間以上服用した後に患者が認識する改善度が50%未満であることと定義した。

抑うつ症状の主要評価には、Montgomery Asberg うつ病評価尺度（MADRS）を用いた。この評価尺度は、10項目からなり、臨床医の評価による尺度である。また、主な副次的評価としては、Sheehan障害尺度（SDS）を用いた。これは、3つのドメインにおけるうつ病の影響を評価するための3項目からなり、各項目を0（全くなし）から10（極度）のスコアで患者自身が評価する尺度である。

2つの臨床試験（381例、362例）において、プラセボ群よりABILIFY群の方がMADRS合計スコア平均値の減少が大きかった（表28、試験1、2）。また、1つの試験では、SDSスコア平均値の減少も、ABILIFY群の方が大きかった。

両試験とも、抗うつ薬の補助療法として、ABILIFY 5 mg/日を患者に投与した。忍容性及び有効性に基づき、1週間間隔で5 mg単位で用量を調整できることとした。許容用量は、2, 5, 10, 15 mg/日とし、強力なCYP2D6阻害薬であるフルオキセチン、パロキセチンを投与していない患者には20 mg/日も可能とした。2試験のエンドポイントにおける最終用量の平均値は、それぞれ10.7及び11.4 mg/日であった。

サブグループ解析で、年齢、併用した抗うつ薬の種類、人種による明らかな反応性の差は認められなかった。性別については、MADRS合計スコア減少の平均値が、女性より男性の方がより小さかった。

表 28：大うつ病性障害の補助療法の試験

試験番号	投与群	有効性の主要評価尺度：MADRS		
		平均 ベースライン スコア (SD)	ベースライン からの LS 平均 の変化 (SE)	プラセボ投与時と の差 ^a (95% CI)
試験 1	ABILIFY (5～20 mg/日) *	25.2	-8.49	-2.84
	+抗うつ薬	(6.2)	(0.66)	(-4.53, -1.15)
	プラセボ+抗うつ薬	27.0 (5.5)	-5.65 (0.64)	--
試験 2	ABILIFY (5～20 mg/日) *	26.0	-8.78	-3.01
	+抗うつ薬	(6.0)	(0.63)	(-4.66, -1.37)
	プラセボ+抗うつ薬	26.0 (6.5)	-5.77 (0.67)	--

SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS 平均：最小二乗平均，CI：未調整信頼区間

^a ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（実薬－プラセボ）

* プラセボに対して統計的に有意な優位性が認められた用量

14.4 自閉性障害による興奮性

小児患者

自閉性障害に関するDSM-IV基準に合致し、かんしゃく、攻撃性、自傷行動又はこれらの複合行為などの行動を示す小児患者（6～17歳）を対象とした8週間プラセボ対照試験2試験において、自閉性障害による興奮性の治療でABILIFY（アリピプラゾール）の有効性が明らかになった。被験者の75%以上が13歳未満であった。

異常行動チェックリスト（ABC）及び臨床全般印象度（CGI-I）の2つの評価尺度を用いて有効性を検討した。両試験の主要アウトカムは、ABCの興奮性下位尺度（ABC-I）におけるベースラインからの変化量とした。ABC-I尺度により、自閉性障害における興奮性症状の測定を行った。

試験結果は以下のとおりである。

8週間のプラセボ対照1試験で、自閉性障害の小児及び青少年患者（6～17歳）（98例）にプラセボ又はABILIFY 2～15 mg/日を1日1回投与した。ABILIFY（開始用量は2 mg/日とし、臨床反応により15 mg/日まで増量可能とした）は、プラセボと比較してABC-I尺度及びCGI-I尺度上のスコアを有意に改善した。8週間の治療終了時の平均1日投与量は8.6 mg/日であった（表29，試験1）。

自閉性障害の小児及び青少年患者（6～17歳）（218例）を対象とした他の8週間のプラセボ対照試験では、ABILIFYの3種の固定用量（5 mg/日，10 mg/日又は15 mg/日）におけるプラセボとの比較を行った。ABILIFYの開始用量は2 mg/日で、1週間後に5 mg/日に増量した。2週間後、10 mg及び15 mg用量群の患者で10 mg/日に増量し、3週間後に、15 mg用量群の患者で15 mg/日に増量した（表29，試験2）。ABILIFYは3用量すべてにおいて、プラセボと比較して、ABC-I尺度スコアを有意に改善した。

表 29：自閉性障害による興奮性の試験（小児）

試験番号	投与群	有効性の主要評価尺度：ABC-I		
		平均 ベースライン スコア (SD)	ベースライン からの LS 平均 の変化 (SE)	プラセボ投与時と の差 ^a (95% CI)
試験 1	ABILIFY (2～15 mg/日) *	29.6 (6.37)	-12.9 (1.44)	-7.9 (-11.7, -4.1)
	プラセボ	30.2 (6.52)	-5.0 (1.43)	--
試験 2	ABILIFY (5 mg/日) *	28.6 (7.56)	-12.4 (1.36)	-4.0 (-7.7, -0.4)
	ABILIFY (10 mg/日) *	28.2 (7.36)	-13.2 (1.25)	-4.8 (-8.4, -1.3)
	ABILIFY (15 mg/日) *	28.9 (6.41)	-14.4 (1.31)	-6.0 (-9.6, -2.3)
	プラセボ	28.0 (6.89)	-8.4 (1.39)	--

SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS 平均：最小二乗平均，CI：未調整信頼区間

^a ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（実薬－プラセボ）

* プラセボに対して統計的に有意な優位性が認められた用量

14.5 トウレット障害

小児患者

トウレット障害のDSM-IV基準を満たし，Yale概括チック重症度スケール（YGTSS）の全チックスコア（TTS）が20～22の小児患者（6～18歳）を対象とした，8週間（7～17歳）及び10週間（6～18歳）のプラセボ対照試験でABILIFY（アリピプラゾール）がトウレット障害の治療に有効であることが実証された。YGTSSは現在のチック重症度を測定する目的でデザインされ，十分に検証された尺度である。有効性は2つの評価尺度，即ち1) YGTSSの全チックスコア（TTS），及び2) トウレット症候群の臨床全般印象度（CGI-TS）を用いて評価した。後者は臨床医が定めた要約尺度であり，利用可能なすべての患者情報を考慮に入れている。これら患者の65%以上は13歳未満であった。

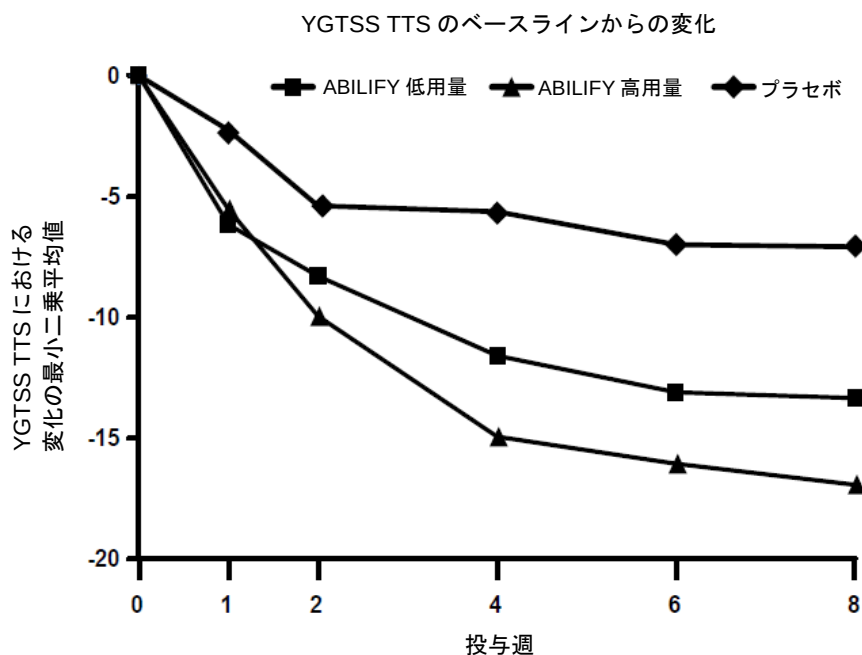
両試験の主要アウトカムは，YGTSS TTSの最終時点におけるベースラインからの変化量とした。運動チックと音声チックそれぞれ5領域について0～5段階で評価し，これら10項目のスコアの合計をTTS（即ち，0～50）とした。

これら試験の結果は以下のとおりである。

8週間のプラセボ対照固定用量試験で，トウレット障害の小児及び青少年患者（7～17歳）（133例）を，低用量ABILIFY群，高用量ABILIFY群，プラセボ群に1:1:1で無作為に割付けた。低用量ABILIFY群及び高用量ABILIFY群の目標用量を体重に基づき設定した。低用量ABILIFY群の50 kg未満の患者には開始用量を2 mg/日とし，2日後に目標用量の

5 mg/日に漸増した。低用量ABILIFY群の50 kg以上の患者には、開始用量を2 mg/日とし、2日後に5 mg/日、更に7日後に目標用量の10 mg/日に漸増した。高用量ABILIFY群の50 kg未満の患者には、開始用量を2 mg/日とし、2日後に5 mg/日、更に7日後に目標用量の10 mg/日に漸増した。高用量ABILIFY群の50 kg以上の患者には、開始用量を2 mg/日とし、2日後に5 mg/日、更に7日後に10 mg/日に漸増し、週の用量調整を5 mg/日単位で行い、21日後に目標用量の20 mg/日に漸増可能とした。ABILIFY (高用量及び低用量の両群) は、プラセボと比較してYGTSS TTS (表30, 試験1) 及びCGI-TSのスコアを統計学的に有意に改善することが示された。本試験のコース全体にわたるYGTSS TTSの推定される改善を図9に示す。

図9：YGTSS TTS における週ごとのベースラインからの変化の最小二乗平均値（トゥレット障害の試験1）



10週間のプラセボ対照可変用量試験で、トゥレット障害の小児及び青少年患者（6～18歳）（61例）にプラセボ又はABILIFYを1日1回投与した。開始用量は2 mg/日とし、臨床反応により20 mg/日まで漸増可能とした。ABILIFYはプラセボと比較してYGTSS TTS尺度上のスコアを統計学的に有意に改善することが示された（表30, 試験2）。10週間のABILIFY投与終了時の平均1日投与量は6.54 mg/日であった。

表 30：トゥレット障害の試験（小児）

試験番号	投与群	有効性の主要評価尺度：YGTSS TTS		
		平均ベースラインスコア (SD)	ベースラインからのLS平均の変化 (SE)	プラセボ投与時との差 ^a (95% CI)
試験 1	ABILIFY（低用量）*	29.2 (5.63)	-13.4 (1.59)	-6.3 (-10.2, -2.3)
	ABILIFY（高用量）*	31.2 (6.40)	-16.9 (1.61)	-9.9 (-13.8, -5.9)
	プラセボ	30.7 (5.95)	-7.1 (1.55)	--
試験 2	ABILIFY（2～20mg/日）*	28.3 (5.51)	-15.0 (1.51)	-5.3 (-9.8, -0.9)
	プラセボ	29.5 (5.60)	-9.6 (1.64)	--

SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS 平均：最小二乗平均，CI：未調整信頼区間

^a ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（実薬－プラセボ）

* プラセボに対して統計的に有意な優位性が認められた用量

14.6 統合失調症又は双極性躁病に伴う激越

統合失調症と双極I型障害（精神病像の有無を問わない躁病又は混合性エピソード）という2つの診断群から激越を呈する入院患者を対象とした3つの短期（24時間）プラセボ対照試験で、ABILIFYの筋肉内注射は激越の治療に有効であることが実証された。各試験とも、ハロペリドール注射（統合失調症試験）又はロラゼパム注射（双極性躁病試験）のいずれかの単一実薬対照群を設けた。被験者への注射は24時間の投与期間中に3回までとした。ただし、2回目の注射は、初回投与2時間後の主要評価尺度による有効性の評価後とした。また、この試験に参加する患者の条件は以下のとおりとした。（1）臨床的に激越状態であり、筋肉内注射による治療が臨床上適切であると治験責任医師が判断した症例。（2）激越のレベルは、陽性及び陰性症状評価尺度（PANSS）の5つの「興奮」項目（衝動調節の欠如、緊張、敵意、非協調性及び興奮）におけるスコアが、1から7段階の評価システム（1=なし，4=中等度，7=最重度）で15以上に該当し、少なくとも2項目のスコアが4以上である。上記の試験において、PANSS「興奮」項目の平均ベースラインスコアは19であり、スコア範囲は15から34であった（最高スコアは35）ことから、患者の激越レベルは大半が中等度であり、一部の患者に軽度又は重度の激越がみられたことがわかる。この試験において、激越の徴候及び症状についての有効性の主要評価尺度は、注射後2時間におけるPANSS「興奮」項目のベースラインからの変化とした。主な副次的評価方法は臨床全般印象度（CGI-I）であり、その結果は以下のとおりである。

統合失調症のDSM-IV診断基準に主に該当し激越を呈する入院患者を対象としたプラセボ対照試験（350例）で、4種の固定用量（1，5.25，9.75又は15 mg）のABILIFY注射剤について評価した。注射後2時間の時点では、5.25，9.75及び15 mg群が、PANSS「興奮」項目（表31，試験1）及びCGI-I尺度のスコアで統計学的にプラセボよりも優れていた。

統合失調症のDSM-IV診断基準に主に該当し激越を呈する入院患者を対象とした2つ

目のプラセボ対照試験（445例）で、固定用量9.75 mgのABILIFY注射剤について評価した。注射後2時間の時点で、ABILIFY注射剤はPANSS「興奮」項目（表31，試験2）及びCGI-I尺度のスコアで統計学的にプラセボよりも優れていた。

双極I型障害（躁病又は混合性）のDSM-IV診断基準を満たし激越を呈する入院患者を対象としたプラセボ対照試験（291例）で、2種の固定用量（9.75又は15 mg）のABILIFY注射剤について検討した。注射後2時間の時点では、ABILIFYの両用量群とも、PANSS「興奮」項目（表31，試験3）のスコアで統計学的にプラセボよりも優れていた。

サブグループ解析で、年齢、性別又は人種による反応性の差は認められなかった。

表 31：統合失調症又は双極性躁病による激越の試験

		有効性の主要評価尺度：PANSS「興奮」項目		
試験番号	投与群	平均 ベースライン スコア (SD)	ベースライン からの LS 平均 の変化 (SE)	プラセボ投与時と の差 ^a (95% CI)
統合失調症による激越				
試験 1	ABILIFY (1 mg)	19.16 (3.26)	-4.47 (0.72)	-1.19 (-2.96 , 0.59)
	ABILIFY (5.25 mg) *	19.41 (3.31)	-5.65 (0.68)	-2.37 (-4.10 , -0.63)
	ABILIFY (9.75 mg) *	19.42 (2.80)	-6.69 (0.72)	-3.40 (-5.18 , -1.62)
	ABILIFY (15 mg) *	19.34 (2.38)	-5.72 (0.72)	-2.44 (-4.21 , -0.68)
	プラセボ	19.18 (2.95)	-3.28 (0.70)	--
試験 2	ABILIFY (9.75 mg) *	18.82 (2.67)	-7.27 (0.59)	-2.48 (-3.77, -1.19)
	プラセボ	18.74 (2.71)	-4.78 (0.69)	--
双極性躁病による激越				
試験 3	ABILIFY (9.75 mg) *	18.77 (2.45)	-8.74 (0.57)	-2.99 (-4.53, -1.44)
	ABILIFY (15 mg) *	18.29 (2.49)	-8.67 (0.57)	-2.91 (-4.44, -1.38)
	プラセボ	17.95 (2.63)	-5.76 (0.58)	--

SD：標準偏差，SE：標準誤差，LS 平均：最小二乗平均，CI：未調整信頼区間

^a ベースラインからの最小二乗平均値の変化の差（実薬－プラセボ）

* プラセボに対して統計的に有意な優位性が認められた用量

16 供給形態/保管及び取扱い

16.1 供給形態

ABILIFY[®]（アリピプラゾール）錠は、片側に識別表示があり、表32に示した含量、及び包装形態の製品がある。

表 32 : ABILIFY 錠の外観

錠剤 含量	錠剤色 形状	錠剤 識別表示	包装 数量	NDC コード
2 mg	緑色	“A-006” と“2”	30 錠入りボトル	59148-006-13
	変形長方形			
5 mg	青色	“A-007” と“5”	30 錠入りボトル	59148-007-13
	変形長方形		100 錠入りブリスター	59148-007-35
10 mg	ピンク色	“A-008” と“10”	30 錠入りボトル	59148-008-13
	変形長方形		100 錠入りブリスター	59148-008-35
15 mg	黄色	“A-009” と“15”	30 錠入りボトル	59148-009-13
	丸形		100 錠入りブリスター	59148-009-35
20 mg	白色	“A-010” と“20”	30 錠入りボトル	59148-010-13
	丸形		100 錠入りブリスター	59148-010-35
30 mg	ピンク色	“A-011” と“30”	30 錠入りボトル	59148-011-13
	丸形		100 錠入りブリスター	59148-011-35

ABILIFY DISCMELT[®]（アリピプラゾール）口腔内崩壊錠は、丸形の錠剤で、錠剤の片側に識別表示があり、表 33 に示した含量、包装形態の製品がある。

表 33 : ABILIFY DISCMELT 口腔内崩壊錠の外観

錠剤 含量	錠剤色 形状	錠剤 識別表示	包装 数量	NDC コード
10 mg	ピンク色（全面に斑点）	“A”と“640” “10”	30 錠入りブリスター	59148-640-23
15 mg	黄色（全面に斑点）	“A”と“641” “15”	30 錠入りブリスター	59148-641-23

ABILIFY[®]（アリピプラゾール）内用液（1 mg/mL）は、チャイルドレジスタンスのボトルに充填されており、専用の目盛のついたカップが付属している。ABILIFY 内用液は次のものが供給される：

150 mL ボトル充填品 NDC 59148-013-15

ABILIFY® (アリピプラゾール) 筋肉内投与用注射剤は、ready-to-use の 9.75 mg/1.3 mL (7.5 mg/mL) の注射剤で、透明なタイプ I のガラスバイアルに充填されており、次のものが供給される。

9.75 mg/1.3 mL 単回使用のバイアル NDC 59148-016-65

16.2 保管

錠剤

25°C (77°F) に保管すること。15°C から 30°C (59°F から 86°F) 範囲内の逸脱は許容される [USP Controlled Room Temperature 室温の項参照]。

内用液

25°C (77°F) に保管すること。15°C から 30°C (59°F から 86°F) 範囲内の逸脱は許容される [USP Controlled Room Temperature 室温の項参照]。開封後は、有効期限を超えない範囲で、6 ヶ月以内に使用すること。有効期限を過ぎたものは、ボトルと内容物を廃棄すること。

注射剤

25°C (77°F) に保管すること。15°C から 30°C (59°F から 86°F) 範囲内の逸脱は許容される [USP Controlled Room Temperature 室温の項参照]。オリジナルの容器に入った状態で、光を避けて保管すること。使用時まで、カートン内に保管すること。

17 患者へのカウンセリング情報

患者向け医薬品ガイド参照

医師は下記の事項について ABILIFY を処方する患者と十分に話し合うこと。

うつ病の臨床症状の悪化と自殺リスク

患者、その家族及び介護者に対し、特に抗うつ薬による治療初期や薬剤の増量又は減量時には、不安、激越、パニック発作、不眠、興奮性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア（精神運動不穏）、軽躁、躁病、その他普段と異なる行動の変化、うつ病の悪化及び自殺念慮の発現に注意するよう指示すること。変化は突然起こる可能性があるため、患者の家族及び介護者には、上記の症状が出現していないか日々注意するよう指導すること。上記の症状が発現した場合、特に、その症状が重く突発的で、通常症状の一部ではない場合、その薬剤の処方者又は医療関係者に報告する。それらの症状は、自殺念慮及び自殺行動のリスクを上昇させる可能性があるため、十分なモニタリングが必要であり、薬剤の変更を検討するべきである [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]。

処方者又はその他医療関係者は、患者、その家族及び介護者に対し、ABILIFY による治療に

伴う利益とリスクについて説明し、またその適切な使用方法について助言を行う必要がある。ABILIFYには、「抗うつ薬、うつ病及びその他重篤な精神病及び、自殺念慮及び自殺行動」についての患者向け医薬品ガイドが用意されている。処方者又はその他医療関係者は、患者、その家族及び介護者に、患者向け医薬品ガイドを読むよう指導し、その内容を理解できるようサポートすること。また、患者が、患者向け医薬品ガイドの内容について話し合い、その内容に関するいかなる質問にも回答を得られる機会を設けること。ABILIFYは、うつ病の単剤治療薬としては承認されておらず、また大うつ病性障害の小児患者についての検討は行われていない。

口腔内崩壊錠の使用法

服用する準備ができるまでブリスターパックを開けてはならない。1錠取り出すためには、包装を開封し、ブリスターのホイルを裏返しに剥がして錠剤をむき出しにすること。錠剤に損傷を与えることがあるので、ホイルの上から錠剤を押さないこと。ブリスターを開封後直ぐに、乾燥した手で、錠剤を取り、舌の上に、ABILIFY DISCMELT[®]口腔内崩壊錠をそのまま置くこと。錠剤の崩壊は、唾液により急速に起こる。ABILIFY DISCMELT[®]口腔内崩壊錠は水（液体）なしで服薬することが推奨される。しかしながら、もし必要であれば、水（液体）と共に服用することができる。錠剤を分割しようとしてはならない。

認知能・運動能の障害

アリピプラゾールは判断、思考又は運動能を損なう恐れがあるので、アリピプラゾール投与の影響がないことが確認できるまでは、自動車の運転等危険を伴う機械を操作しないよう患者に注意すること〔警告及び使用上の注意 (5.10) 参照〕。

授乳

乳児に重篤な副作用が発現する可能性があるため、ABILIFY 服用中は乳児への授乳を避けるよう患者を指導すること〔特殊集団への投与 (8.3) 参照〕。

併用薬

医療用又は一般用医薬品を服用している又はする予定がある患者は、相互作用の可能性があるので、医師にその旨連絡するよう指導すること〔薬物相互作用 (7) 参照〕。

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 (5.11) 参照〕。

糖分

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

フェニルケトン尿症

フェニルアラニン(aspartame)はアスパルテームの成分である。ABILIFY DISCMELT[®] 口腔内崩壊錠, 各 1 錠即ち, 10 mg 錠には 1.12 mg のフェニルアラニン及び 15 mg 錠には 1.68 mg のフェニルアラニンが含まれる。

錠剤製造 : Otsuka Pharmaceutical Co, Ltd, Tokyo, 101-8535 Japan

口腔内崩壊錠, 内用液及び注射剤製造 : Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA

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

ABILIFY は大塚製薬株式会社の商標です。



03US16IBR0001

2016 年 1 月改訂

© 2016, 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 5 mg tablets
 ABILIFY 10 mg tablets
 ABILIFY 15 mg tablets
 ABILIFY 30 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

ABILIFY 5 mg tablets
 Each tablet contains 5 mg of aripiprazole.
Excipient with known effect
 67 mg lactose per tablet

ABILIFY 10 mg tablets
 Each tablet contains 10 mg of aripiprazole.
Excipient with known effect
 62.18 mg lactose per tablet

ABILIFY 15 mg tablets
 Each tablet contains 15 mg of aripiprazole.
Excipient with known effect
 57 mg lactose per tablet

ABILIFY 30 mg tablets
 Each tablet contains 30 mg of aripiprazole.
Excipient with known effect
 186.54 mg lactose per tablet

For the full list of excipients, see section [6.1](#).

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet

ABILIFY 5 mg tablets
 Rectangular and blue, engraved with "A-007" and "5" on one side.

ABILIFY 10 mg tablets
 Rectangular and pink, engraved with "A-008" and "10" on one side.

ABILIFY 15 mg tablets
 Round and yellow, engraved with "A-009" and "15" on one side.

ABILIFY 30 mg tablets
 Round and pink, engraved with "A-011" and "30" on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents aged 15 years and older.

ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in adults who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment (see section 5.1).

ABILIFY is indicated for the treatment up to 12 weeks of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Schizophrenia: the recommended starting dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day with a maintenance dose of 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. ABILIFY is effective in a dose range of 10 to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 15 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.

Manic episodes in Bipolar I Disorder: the recommended starting dose for ABILIFY is 15 mg administered on a once-a-day schedule without regard to meals as monotherapy or combination therapy (see section 5.1). Some patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg.

Recurrence prevention of manic episodes in Bipolar I Disorder: for preventing recurrence of manic episodes in patients, who have been receiving aripiprazole as monotherapy or combination therapy, continue therapy at the same dose. Adjustments of daily dosage, including dose reduction should be considered on the basis of clinical status.

Special populations

Paediatric population

Schizophrenia in adolescents aged 15 years and older: the recommended dose for ABILIFY is 10 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Treatment should be initiated at 2 mg (using ABILIFY oral solution 1 mg/ml) for 2 days, titrated to 5 mg for 2 additional days to reach the recommended daily dose of 10 mg. When appropriate, subsequent dose increases should be administered in 5 mg increments without exceeding the maximum daily dose of 30 mg (see section 5.1). ABILIFY is effective in a dose range of 10 to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 10 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose.

ABILIFY is not recommended for use in patients with schizophrenia below 15 years of age due to insufficient data on safety and efficacy (see sections 4.8 and 5.1).

Manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older: the recommended dose for ABILIFY is 10 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Treatment should be initiated at 2 mg (using ABILIFY oral solution 1 mg/ml) for 2 days, titrated to 5 mg for 2 additional days to reach the recommended daily dose of 10 mg. The treatment duration should be the minimum necessary for symptom control and must not exceed 12 weeks. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 10 mg has not been demonstrated, and a daily dose of 30 mg is associated with a substantially higher incidence of significant undesirable effects including EPS related events, somnolence, fatigue and weight gain (see section 4.8). Doses higher than 10 mg/day should therefore only be used in exceptional cases and with close clinical monitoring (see sections 4.4, 4.8 and 5.1). Younger patients are at increased risk of experiencing adverse events associated with aripiprazole. Therefore, ABILIFY is not recommended for use in patients below 13 years of age (see sections 4.8 and 5.1).

Irritability associated with autistic disorder: the safety and efficacy of ABILIFY in children and adolescents aged below 18 years have not yet been established. Currently available data are described

in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Tics associated with Tourette's disorder: the safety and efficacy of ABILIFY in children and adolescents 6 to 18 years of age have not yet been established. Currently available data are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required for patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the data available are insufficient to establish recommendations. In these patients dosing should be managed cautiously. However, the maximum daily dose of 30 mg should be used with caution in patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Renal impairment

No dosage adjustment is required in patients with renal impairment.

Elderly

The effectiveness of ABILIFY in the treatment of schizophrenia and Bipolar I Disorder in patients aged 65 years and older has not been established. Owing to the greater sensitivity of this population, a lower starting dose should be considered when clinical factors warrant (see section 4.4).

Gender

No dosage adjustment is required for female patients as compared to male patients (see section 5.2).

Smoking status

According to the metabolic pathway of aripiprazole no dosage adjustment is required for smokers (see section 4.5).

Dose adjustments due to interactions

When concomitant administration of potent CYP3A4 or CYP2D6 inhibitors with aripiprazole occurs, the aripiprazole dose should be reduced. When the CYP3A4 or CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be increased (see section 4.5).

When concomitant administration of potent CYP3A4 inducers with aripiprazole occurs, the aripiprazole dose should be increased. When the CYP3A4 inducer is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should then be reduced to the recommended dose (see section 4.5).

Method of administration

ABILIFY is for oral use.

Orodispersible tablets or oral solution may be used as an alternative to ABILIFY tablets for patients who have difficulty swallowing ABILIFY tablets (see section 5.2).

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 mood disorders 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 therapy.

Results of an epidemiological study suggested that there was no increased risk of suicidality with aripiprazole compared to other antipsychotics among adult patients with schizophrenia or bipolar disorder. There are insufficient paediatric data to evaluate this risk in younger patients (below 18 years of age), but there is evidence that the risk of suicide persists beyond the first 4 weeks of treatment for atypical antipsychotics, including aripiprazole.

Cardiovascular disorders

Aripiprazole should be used with caution in patients with known cardiovascular disease (history of myocardial infarction or ischaemic heart disease, heart failure, or conduction abnormalities), cerebrovascular disease, conditions which would predispose patients to hypotension (dehydration, hypovolemia, and treatment with antihypertensive medicinal products) or hypertension, including accelerated or malignant. Cases of venous thromboembolism (VTE) have been reported with antipsychotic 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 aripiprazole and preventive measures undertaken.

QT prolongation

In clinical trials of aripiprazole, the incidence of QT prolongation was comparable to placebo. As with other antipsychotics, aripiprazole should be used with caution in patients with a family history of QT prolongation (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 aripiprazole, dose reduction or discontinuation should be considered (see section 4.8). These symptoms can temporally deteriorate or can even arise after discontinuation of treatment.

Other extrapyramidal symptoms

In paediatric clinical trials of aripiprazole akathisia and parkinsonism were observed. If signs and symptoms of other EPS appear in a patient taking aripiprazole, dose reduction and close clinical monitoring should be considered.

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 active substances, including aripiprazole, must be discontinued.

Seizure

In clinical trials, uncommon cases of seizure were reported during treatment with aripiprazole. Therefore, aripiprazole should be used with caution in patients who have a history of seizure disorder or have conditions associated with seizures (see section 4.8).

Elderly patients with dementia-related psychosis

Increased mortality

In three placebo-controlled trials (n = 938; mean age: 82.4 years; range: 56-99 years) of aripiprazole in elderly patients with psychosis associated with Alzheimer's disease, patients treated with aripiprazole were at increased risk of death compared to placebo. The rate of death in aripiprazole-treated patients was 3.5 % compared to 1.7 % in the placebo group. Although the causes of deaths were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g. heart failure, sudden death) or infectious (e.g. pneumonia) in nature (see section 4.8).

Cerebrovascular adverse reactions

In the same trials, cerebrovascular adverse reactions (e.g. stroke, transient ischaemic attack), including fatalities, were reported in patients (mean age: 84 years; range: 78-88 years). Overall, 1.3 % of aripiprazole-treated patients reported cerebrovascular adverse reactions compared with 0.6 % of placebo-treated patients in these trials. This difference was not statistically significant. However, in one of these trials, a fixed-dose trial, there was a significant dose response relationship for cerebrovascular adverse reactions in patients treated with aripiprazole (see section 4.8).

Aripiprazole is not indicated for the treatment of dementia-related psychosis.

Hyperglycaemia and diabetes mellitus

Hyperglycaemia, in some cases extreme and associated with ketoacidosis or hyperosmolar coma or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotic medicinal products, 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 medicinal products 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

As with other medicinal products, hypersensitivity reactions, characterised by allergic symptoms, may occur with aripiprazole (see section 4.8).

Weight gain

Weight gain is commonly seen in schizophrenic and bipolar mania patients due to co-morbidities, use of antipsychotics known to cause weight gain, poorly managed life-style, and might lead to severe complications. Weight gain has been reported post-marketing among patients prescribed 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 in adults (see section 5.1). In clinical trials of adolescent patients with bipolar mania, aripiprazole has been shown to be associated with weight gain after 4 weeks of treatment. Weight gain should be monitored in adolescent patients with bipolar mania. If weight gain is clinically significant, dose reduction should be considered (see section 4.8).

Dysphagia

Oesophageal dysmotility and aspiration have been associated with antipsychotic medicinal product use, including aripiprazole. Aripiprazole and other antipsychotic active substances 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 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).

Lactose

ABILIFY tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Patients with ADHD comorbidity

Despite the high comorbidity frequency of Bipolar I Disorder and ADHD, very limited safety data are available on concomitant use of aripiprazole and stimulants; therefore, extreme caution should be taken when these medicinal products are co-administered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Due to its α_1 -adrenergic receptor antagonism, aripiprazole has the potential to enhance the effect of certain antihypertensive agents.

Given the primary CNS effects of aripiprazole, caution should be used when aripiprazole is taken in combination with alcohol or other CNS medicinal products with overlapping adverse reactions such as sedation (see section 4.8).

If aripiprazole is administered concomitantly with medicinal products known to cause QT prolongation or electrolyte imbalance, caution should be used.

Potential for other medicinal products to affect aripiprazole

A gastric acid blocker, the H_2 antagonist famotidine, reduces aripiprazole rate of absorption but this effect is deemed not clinically relevant. Aripiprazole is metabolised by multiple pathways involving the CYP2D6 and CYP3A4 enzymes but not CYP1A enzymes. Thus, no dosage adjustment is required for smokers.

Quinidine and other CYP2D6 inhibitors

In a clinical trial in healthy subjects, a potent inhibitor of CYP2D6 (quinidine) increased aripiprazole AUC by 107 %, while C_{max} was unchanged. The AUC and C_{max} of dehydro-aripiprazole, the active metabolite, decreased by 32 % and 47 %, respectively. Aripiprazole dose should be reduced to approximately one-half of its prescribed dose when concomitant administration of aripiprazole with quinidine occurs. Other potent inhibitors of CYP2D6, such as fluoxetine and paroxetine, may be expected to have similar effects and similar dose reductions should therefore be applied.

Ketoconazole and other CYP3A4 inhibitors

In a clinical trial in healthy subjects, a potent inhibitor of CYP3A4 (ketoconazole) increased aripiprazole AUC and C_{max} by 63 % and 37 %, respectively. The AUC and C_{max} of dehydro-aripiprazole increased by 77 % and 43 %, respectively. In CYP2D6 poor metabolisers, concomitant use of potent inhibitors of CYP3A4 may result in higher plasma concentrations of aripiprazole compared to that in CYP2D6 extensive metabolizers.

When considering concomitant administration of ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors with aripiprazole, potential benefits should outweigh the potential risks to the patient. When concomitant administration of ketoconazole with aripiprazole occurs, aripiprazole dose should be reduced to approximately one-half of its prescribed dose. Other potent inhibitors of CYP3A4, such as

itraconazole and HIV protease inhibitors, may be expected to have similar effects and similar dose reductions should therefore be applied.

Upon discontinuation of the CYP2D6 or CYP3A4 inhibitor, the dosage of aripiprazole should be increased to the level prior to the initiation of the concomitant therapy.

When weak inhibitors of CYP3A4 (e.g., diltiazem or escitalopram) or CYP2D6 are used concomitantly with aripiprazole, modest increases in aripiprazole concentrations might be expected.

Carbamazepine and other CYP3A4 inducers

Following concomitant administration of carbamazepine, a potent inducer of CYP3A4, the geometric means of C_{max} and AUC for aripiprazole were 68 % and 73 % lower, respectively, compared to when aripiprazole (30 mg) was administered alone. Similarly, for dehydro-aripiprazole the geometric means of C_{max} and AUC after carbamazepine co-administration were 69 % and 71 % lower, respectively, than those following treatment with aripiprazole alone.

Aripiprazole dose should be doubled when concomitant administration of aripiprazole occurs with carbamazepine. Other potent inducers of CYP3A4 (such as rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapine and St. John's Wort) may be expected to have similar effects and similar dose increases should therefore be applied. Upon discontinuation of potent CYP3A4 inducers, the dosage of aripiprazole should be reduced to the recommended dose.

Valproate and lithium

When either valproate or lithium were administered concomitantly with aripiprazole, there was no clinically significant change in aripiprazole concentrations.

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).

Potential for aripiprazole to affect other medicinal products

In clinical studies, 10-30 mg/day doses of aripiprazole had no significant effect on the metabolism of substrates of CYP2D6 (dextromethorphan/3-methoxymorphinan ratio), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazole), and CYP3A4 (dextromethorphan). Additionally, aripiprazole and dehydro-aripiprazole did not show potential for altering CYP1A2-mediated metabolism *in vitro*. Thus, aripiprazole is unlikely to cause clinically important medicinal product interactions mediated by these enzymes.

When aripiprazole was administered concomitantly with either valproate, lithium or lamotrigine, there was no clinically important change in valproate, lithium or lamotrigine concentrations.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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 should be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with aripiprazole. Due to insufficient safety information in humans and concerns raised by animal reproductive studies, this medicinal product should not be used in pregnancy unless the expected benefit clearly justifies the potential risk to the foetus.

Newborn 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, newborn infants should be monitored carefully.

Breast-feeding

Aripiprazole is excreted in human milk. Patients should be advised not to breast feed if they are taking aripiprazole.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

As with other antipsychotics, patients should be cautioned about operating hazardous machines, including motor vehicles, until they are reasonably certain that aripiprazole does not affect them adversely. Some paediatric patients with Bipolar I Disorder have an increased incidence of somnolence and fatigue (see section 4.8).

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in placebo-controlled trials are akathisia and nausea each occurring in more than 3 % of patients treated with oral aripiprazole.

Tabulated list of adverse reactions

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			Leukopenia Neutropenia Thrombocytopenia
Immune system disorders			Allergic reaction (e.g. anaphylactic reaction, angioedema including swollen tongue, tongue oedema, face oedema, pruritus, or urticaria)
Endocrine disorders		Hyperprolactinaemia	Diabetic hyperosmolar coma Diabetic ketoacidosis Hyperglycaemia
Metabolism and nutrition disorders	Diabetes mellitus	Hyperglycaemia	Hyponatremia Anorexia Weight decreased Weight gain
Psychiatric disorders	Insomnia Anxiety Restlessness	Depression, Hypersexuality	Suicide attempt, suicidal ideation and completed suicide (see section 4.4) Pathological gambling Aggression Agitation Nervousness
Nervous system	Akathisia	Tardive dyskinesia	Neuroleptic Malignant Syndrome

	Common	Uncommon	Not known
disorders	Extrapyramidal disorder Tremor Headache Sedation Somnolence Dizziness	Dystonia	(NMS) Grand mal convulsion Serotonin syndrome Speech disorder
Eye disorders	Vision blurred	Diplopia	
Cardiac disorders		Tachycardia	Sudden unexplained death Torsades de pointes QT prolongation Ventricular arrhythmias Cardiac arrest Bradycardia
Vascular disorders		Orthostatic hypotension	Venous thromboembolism (including pulmonary embolism and deep vein thrombosis) Hypertension Syncope
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Hiccups	Aspiration pneumonia Laryngospasm Oropharyngeal spasm
Gastrointestinal disorders	Constipation Dyspepsia Nausea Salivary hypersecretion Vomiting		Pancreatitis Dysphagia Diarrhoea Abdominal discomfort Stomach discomfort
Hepatobiliary disorders			Hepatic failure Hepatitis Jaundice Increased Alanine Aminotransferase (ALT) Increased Aspartate Aminotransferase (AST) Increased Gamma Glutamyl Transferase (GGT) Increased alkaline phosphatase
Skin and subcutaneous tissue disorders			Rash Photosensitivity reaction Alopecia Hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders			Rhabdomyolysis Myalgia Stiffness
Renal and urinary disorders			Urinary incontinence Urinary retention
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions			Drug withdrawal syndrome neonatal (see section 4.6)
Reproductive system and breast disorders			Priapism
General disorders	Fatigue		Temperature regulation disorder

	Common	Uncommon	Not known
and administration site conditions			(e.g. hypothermia, pyrexia) Chest pain Peripheral oedema
Investigations			Blood glucose increased Glycosylated haemoglobin increased Blood glucose fluctuation Increased creatine phosphokinase

Description of selected adverse reactions

Extrapyramidal symptoms (EPS)

Schizophrenia: in a long term 52-week controlled trial, aripiprazole-treated patients had an overall-lower incidence (25.8 %) of EPS including parkinsonism, akathisia, dystonia and dyskinesia compared with those treated with haloperidol (57.3 %). In a long term 26-week placebo-controlled trial, the incidence of EPS was 19 % for aripiprazole-treated patients and 13.1 % for placebo-treated patients. In another long-term 26-week controlled trial, the incidence of EPS was 14.8 % for aripiprazole-treated patients and 15.1 % for olanzapine-treated patients.

Manic episodes in Bipolar I Disorder: in a 12-week controlled trial, the incidence of EPS was 23.5 % for aripiprazole-treated patients and 53.3 % for haloperidol-treated patients. In another 12-week trial, the incidence of EPS was 26.6 % for patients treated with aripiprazole and 17.6 % for those treated with lithium. In the long term 26-week maintenance phase of a placebo-controlled trial, the incidence of EPS was 18.2 % for aripiprazole-treated patients and 15.7 % for placebo-treated patients.

Akathisia

In placebo-controlled trials, the incidence of akathisia in bipolar patients was 12.1 % with aripiprazole and 3.2 % with placebo. In schizophrenia patients the incidence of akathisia was 6.2 % with aripiprazole and 3.0 % with placebo.

Dystonia

Class Effect: Symptoms of dystonia, prolonged abnormal contractions of muscle groups, may occur in susceptible individuals during the first few days of treatment. Dystonic symptoms include: spasm of the neck muscles, sometimes progressing to tightness of the throat, swallowing difficulty, difficulty breathing, and/or protrusion of the tongue. While these symptoms can occur at low doses, they occur more frequently and with greater severity with high potency and at higher doses of first generation antipsychotic medicinal products. An elevated risk of acute dystonia is observed in males and younger age groups.

Prolactin

In clinical trials for the approved indications and post-marketing, both increase and decrease in serum prolactin as compared to baseline was observed with aripiprazole (section 5.1).

Laboratory parameters

Comparisons between aripiprazole and placebo in the proportions of patients experiencing potentially clinically significant changes in routine laboratory and lipid parameters (see section 5.1) revealed no medically important differences. Elevations of CPK (Creatine Phosphokinase), generally transient and asymptomatic, were observed in 3.5 % of aripiprazole treated patients as compared to 2.0 % of patients who received placebo.

Paediatric population

Schizophrenia in adolescents aged 15 years and older

In a short-term placebo-controlled clinical trial involving 302 adolescents (13-17 years) with schizophrenia, the frequency and type of undesirable effects were similar to those in adults except for

the following reactions that were reported more frequently in adolescents receiving aripiprazole than in adults receiving aripiprazole (and more frequently than placebo): somnolence/sedation and extrapyramidal disorder were reported very commonly ($\geq 1/10$), and dry mouth, increased appetite, and orthostatic hypotension were reported commonly ($\geq 1/100$, $< 1/10$). The safety profile in a 26-week open-label extension trial was similar to that observed in the short-term, placebo-controlled trial.

In the pooled adolescent schizophrenia population (13-17 years) with exposure up to 2 years, incidence of low serum prolactin levels in females (< 3 ng/ml) and males (< 2 ng/ml) was 29.5 % and 48.3 %, respectively. In the adolescent (13-17 years) schizophrenia population with aripiprazole exposure of 5 to 30 mg up to 72 months, incidence of low serum prolactin levels in females (< 3 ng/ml) and males (< 2 ng/ml) was 25.6 % and 45.0 %, respectively.

Manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older

The frequency and type of undesirable effects in adolescents with Bipolar I Disorder were similar to those in adults except for the following reactions: very commonly ($\geq 1/10$) somnolence (23.0 %), extrapyramidal disorder (18.4 %), akathisia (16.0 %), and fatigue (11.8 %); and commonly ($\geq 1/100$, $< 1/10$) abdominal pain upper, heart rate increased, weight increased, increased appetite, muscle twitching, and dyskinesia.

The following undesirable effects had a possible dose response relationship; extrapyramidal disorder (incidences were 10 mg, 9.1 %, 30 mg, 28.8 %, placebo, 1.7 %); and akathisia (incidences were 10 mg, 12.1 %, 30 mg, 20.3 %, placebo, 1.7 %).

Mean changes in body weight in adolescents with Bipolar I Disorder at 12 and 30 weeks for aripiprazole were 2.4 kg and 5.8 kg, and for placebo 0.2 kg and 2.3 kg, respectively.

In the paediatric population somnolence and fatigue were observed more frequently in patients with bipolar disorder compared to patients with schizophrenia.

In the paediatric bipolar population (10-17 years) with exposure up to 30 weeks, incidence of low serum prolactin levels in females (< 3 ng/ml) and males (< 2 ng/ml) was 28.0 % and 53.3 %, respectively.

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

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 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.

Activated charcoal (50 g), administered one hour after aripiprazole, decreased aripiprazole C_{max} by about 41 % and AUC by about 51 %, suggesting that charcoal may be effective in the treatment of overdose.

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: other antipsychotics, ATC code: N05AX12

Mechanism of action

It has been proposed that aripiprazole's efficacy in schizophrenia and Bipolar I Disorder is mediated through a combination of partial agonism at dopamine D_2 and serotonin $5HT_{1a}$ receptors and antagonism of serotonin $5HT_{2a}$ receptors. Aripiprazole exhibited antagonist properties in animal models of dopaminergic hyperactivity and agonist properties in animal models of dopaminergic hypoactivity. Aripiprazole exhibited high binding affinity *in vitro* for dopamine D_2 and D_3 , serotonin $5HT_{1a}$ and $5HT_{2a}$ receptors and moderate affinity for dopamine D_4 , serotonin $5HT_{2c}$ and $5HT_7$, alpha-1 adrenergic and histamine H_1 receptors. Aripiprazole also exhibited moderate binding affinity for the serotonin reuptake site and no appreciable affinity for muscarinic receptors. Interaction with receptors other than dopamine and serotonin subtypes may explain some of the other clinical effects of aripiprazole.

Aripiprazole doses ranging from 0.5 to 30 mg administered once a day to healthy subjects for 2 weeks produced a dose-dependent reduction in the binding of ^{11}C -raclopride, a D_2/D_3 receptor ligand, to the caudate and putamen detected by positron emission tomography.

Clinical efficacy and safety

Schizophrenia

In three short-term (4 to 6 weeks) placebo-controlled trials involving 1,228 schizophrenic adult patients, presenting with positive or negative symptoms, aripiprazole was associated with statistically significantly greater improvements in psychotic symptoms compared to placebo.

Aripiprazole is effective in maintaining the clinical improvement during continuation therapy in adult patients who have shown an initial treatment response. In a haloperidol-controlled trial, the proportion of responder patients maintaining response to medicinal product at 52-weeks was similar in both groups (aripiprazole 77 % and haloperidol 73 %). The overall completion rate was significantly higher for patients on aripiprazole (43 %) than for haloperidol (30 %). Actual scores in rating scales used as secondary endpoints, including PANSS and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale showed a significant improvement over haloperidol.

In a 26-week, placebo-controlled trial in adult stabilised patients with chronic schizophrenia, aripiprazole had significantly greater reduction in relapse rate, 34 % in aripiprazole group and 57 % in placebo.

Weight gain

In clinical trials aripiprazole has not been shown to induce clinically relevant weight gain. In a 26-week, olanzapine-controlled, double-blind, multi-national study of schizophrenia which included 314 adult patients and where the primary end-point was weight gain, significantly less patients had at least 7 % weight gain over baseline (i.e. a gain of at least 5.6 kg for a mean baseline weight of ~80.5 kg) on aripiprazole (n = 18, or 13 % of evaluable patients), compared to olanzapine (n = 45, or 33 % of evaluable patients).

Lipid parameters

In a pooled analysis on lipid parameters from placebo controlled clinical trials in adults, aripiprazole has not been shown to induce clinically relevant alterations in levels of total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL.

-Total cholesterol: incidence of changes in levels from normal (<5.18 mmol/l) to high (≥ 6.22 mmol/l) was 2.5 % for aripiprazole and 2.8 % for placebo and mean change from baseline was -0.15 mmol/l (95 % CI: -0.182, -0.115) for aripiprazole and -0.11 mmol/l (95 % CI: -0.148, -0.066) for placebo.

-Fasting triglycerides: incidence of changes in levels from normal (<1.69 mmol/l) to high (≥ 2.26 mmol/l) was 7.4 % for aripiprazole and 7.0 % for placebo and mean change from baseline was -0.11 mmol/l (95 % CI: -0.182, -0.046) for aripiprazole and -0.07 mmol/l (95 % CI: -0.148, 0.007) for placebo.

-HDL: incidence of changes in levels from normal (≥ 1.04 mmol/l) to low (<1.04 mmol/l) was 11.4 % for aripiprazole and 12.5 % for placebo and mean change from baseline was -0.03 mmol/l (95 % CI: -0.046, -0.017) for aripiprazole and -0.04 mmol/l (95 % CI: -0.056, -0.022) for placebo.

-Fasting LDL: incidence of changes in levels from normal (<2.59 mmol/l) to high (≥ 4.14 mmol/l) was 0.6 % for aripiprazole and 0.7 % for placebo and mean change from baseline was -0.09 mmol/l (95 % CI: -0.139, -0.047) for aripiprazole and -0.06 mmol/l (95 % CI: -0.116, -0.012) for placebo.

Prolactin

Prolactin levels were evaluated in all trials of all doses of aripiprazole (n = 28,242). The incidence of hyperprolactinaemia or increased serum prolactin in patients treated with aripiprazole (0.3 %) was similar to that of placebo (0.2 %). For patients receiving aripiprazole, the median time to onset was 42 days and median duration was 34 days.

The incidence of hypoprolactinaemia or decreased serum prolactin in patients treated with aripiprazole was 0.4 %, compared with 0.02 % for patients treated with placebo. For patients receiving aripiprazole, the median time to onset was 30 days and median duration was 194 days.

Manic episodes in Bipolar I Disorder

In two 3-week, flexible-dose, placebo-controlled monotherapy trials involving patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, aripiprazole demonstrated superior efficacy to placebo in reduction of manic symptoms over 3 weeks. These trials included patients with or without psychotic features and with or without a rapid-cycling course.

In one 3-week, fixed-dose, placebo-controlled monotherapy trial involving patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, aripiprazole failed to demonstrate superior efficacy to placebo.

In two 12-week, placebo- and active-controlled monotherapy trials in patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, with or without psychotic features, aripiprazole demonstrated superior efficacy to placebo at week 3 and a maintenance of effect comparable to lithium or haloperidol at week 12. Aripiprazole also demonstrated a comparable proportion of patients in symptomatic remission from mania as lithium or haloperidol at week 12.

In a 6-week, placebo-controlled trial involving patients with a manic or mixed episode of Bipolar I Disorder, with or without psychotic features, who were partially non-responsive to lithium or valproate monotherapy for 2 weeks at therapeutic serum levels, the addition of aripiprazole as adjunctive therapy resulted in superior efficacy in reduction of manic symptoms than lithium or valproate monotherapy.

In a 26-week, placebo-controlled trial, followed by a 74-week extension, in manic patients who achieved remission on aripiprazole during a stabilization phase prior to randomization, aripiprazole demonstrated superiority over placebo in preventing bipolar recurrence, primarily in preventing recurrence into mania but failed to demonstrate superiority over placebo in preventing recurrence into depression.

In a 52-week, placebo-controlled trial, in patients with a current manic or mixed episode of Bipolar I Disorder who achieved sustained remission (Y-MRS and MADRS total scores ≤ 12) on aripiprazole (10 mg/day to 30 mg/day) adjunctive to lithium or valproate for 12 consecutive weeks, adjunctive aripiprazole demonstrated superiority over placebo with a 46 % decreased risk (hazard ratio of 0.54) in preventing bipolar recurrence and a 65 % decreased risk (hazard ratio of 0.35) in preventing recurrence into mania over adjunctive placebo but failed to demonstrate superiority over placebo in preventing recurrence into depression. Adjunctive aripiprazole demonstrated superiority over placebo on the secondary outcome measure, CGI-BP Severity of Illness score (mania). In this trial, patients were assigned by investigators with either open-label lithium or valproate monotherapy to determine partial non-response. Patients were stabilised for at least 12 consecutive weeks with the combination of aripiprazole and the same mood stabilizer. Stabilized patients were then randomised to continue the same mood stabilizer with double-blind aripiprazole or placebo. Four mood stabilizer subgroups were assessed in the randomised phase: aripiprazole + lithium; aripiprazole + valproate; placebo + lithium; placebo + valproate. The Kaplan-Meier rates for recurrence to any mood episode for the adjunctive treatment arm were 16 % in aripiprazole + lithium and 18 % in aripiprazole + valproate compared to 45 % in placebo + lithium and 19 % in placebo + valproate.

Paediatric population

Schizophrenia in adolescents

In a 6-week placebo-controlled trial involving 302 schizophrenic adolescent patients (13-17 years), presenting with positive or negative symptoms, aripiprazole was associated with statistically significantly greater improvements in psychotic symptoms compared to placebo. In a sub-analysis of the adolescent patients between the ages of 15 to 17 years, representing 74 % of the total enrolled population, maintenance of effect was observed over the 26-week open-label extension trial.

Manic episodes in Bipolar I Disorder in children and adolescents

Aripiprazole was studied in a 30-week placebo-controlled trial involving 296 children and adolescents (10-17 years), who met DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder with manic or mixed episodes with or without psychotic features and had a Y-MRS score ≥ 20 at baseline. Among the patients included in the primary efficacy analysis, 139 patients had a current co-morbid diagnosis of ADHD.

Aripiprazole was superior to placebo in change from baseline at week 4 and at week 12 on the Y-MRS total score. In a post-hoc analysis, the improvement over placebo was more pronounced in the patients with associated co-morbidity of ADHD compared to the group without ADHD, where there was no difference from placebo. Recurrence prevention was not established.

Table 1: Mean improvement from baseline YMRS score by psychiatric comorbidity

Psychiatric comorbidities	Week 4	Week 12	ADHD	Week 4	Week 12
ABILIFY 10 mg (n = 48)	14.9	15.1	ABILIFY 10 mg (n = 44)	15.2	15.6
ABILIFY 30 mg (n = 51)	16.7	16.9	ABILIFY 30 mg (n = 48)	15.9	16.7
Placebo (n = 52) ^a	7.0	8.2	Placebo (n = 47) ^b	6.3	7.0
No psychiatric comorbidities	Week 4	Week 12	No ADHD	Week 4	Week 12
ABILIFY 10 mg (n = 27)	12.8	15.9	ABILIFY 10 mg (n = 37)	12.7	15.7

ABILIFY 30 mg (n = 25)	15.3	14.7	ABILIFY 30 mg (n = 30)	14.6	13.4
Placebo (n = 18)	9.4	9.7	Placebo (n = 25)	9.9	10.0

^a n = 51 at Week 4

^b n = 46 at Week 4

The most common treatment-emergent adverse events among patients receiving 30 mg were extrapyramidal disorder (28.3 %), somnolence (27.3 %), headache (23.2 %), and nausea (14.1 %). Mean weight gain in the 30 weeks treatment-interval was 2.9 kg as compared to 0.98 kg in patients treated with placebo.

Irritability associated with autistic disorder in paediatric patients (see section 4.2)

Aripiprazole was studied in patients aged 6 to 17 years in two 8-week, placebo-controlled trials [one flexible-dose (2-15 mg/day) and one fixed-dose (5, 10, or 15 mg/day)] and in one 52-week open-label trial. Dosing in these trials was initiated at 2 mg/day, increased to 5 mg/day after one week, and increased by 5 mg/day in weekly increments to the target dose. Over 75 % of patients were less than 13 years of age. Aripiprazole demonstrated statistically superior efficacy compared to placebo on the Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale. However, the clinical relevance of this finding has not been established. The safety profile included weight gain and changes in prolactin levels. The duration of the long-term safety study was limited to 52 weeks. In the pooled trials, the incidence of low serum prolactin levels in females (< 3 ng/ml) and males (< 2 ng/ml) in aripiprazole-treated patients was 27/46 (58.7 %) and 258/298 (86.6 %), respectively. In the placebo-controlled trials, the mean weight gain was 0.4 kg for placebo and 1.6 kg for aripiprazole.

Aripiprazole was also studied in a placebo-controlled, long-term maintenance trial. After a 13-26 week stabilisation on aripiprazole (2-15 mg/day) patients with a stable response were either maintained on aripiprazole or substituted to placebo for further 16 weeks. Kaplan-Meier relapse rates at week 16 were 35 % for aripiprazole and 52 % for placebo; the hazard ratio for relapse within 16 weeks (aripiprazole/placebo) was 0.57 (non-statistically significant difference). The mean weight gain over the stabilisation phase (up to 26 weeks) on aripiprazole was 3.2 kg, and a further mean increase of 2.2 kg for aripiprazole as compared to 0.6 kg for placebo was observed in the second phase (16 weeks) of the trial. Extrapyramidal symptoms were mainly reported during the stabilisation phase in 17 % of patients, with tremor accounting for 6.5 %.

Tics associated with Tourette's disorder in paediatric patients (see section 4.2)

The efficacy of aripiprazole was studied in paediatric subjects with Tourette's disorder (aripiprazole: n = 99, placebo: n = 44) in a randomised, double-blind, placebo controlled, 8 week study using a fixed dose weight-based treatment group design over the dose range of 5 mg/day to 20 mg/day and a starting dose of 2 mg. Patients were 7 - 17 years of age and presented an average score of 30 on Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS) at baseline. Aripiprazole showed an improvement on TTS-YGTSS change from baseline to week 8 of 13.35, for the low dose group (5 mg or 10 mg) and 16.94 for the high dose group (10 mg or 20 mg) as compared with an improvement of 7.09 in the placebo group.

The efficacy of aripiprazole in paediatric subjects with Tourette's syndrome (aripiprazole: n = 32, placebo: n = 29) was also evaluated over a flexible dose range of 2 mg/day to 20 mg/day and a starting dose of 2 mg, in a 10 week, randomised, double blind, placebo-controlled study conducted in South-Korea. Patients were 6 - 18 years and presented an average score of 29 on TTS-YGTSS at baseline. Aripiprazole group showed an improvement of 14.97 on TTS-YGTSS change from baseline to week 10 as compared with an improvement of 9.62 in the placebo group.

In both of these short term trials, the clinical relevance of the efficacy findings has not been established, considering the magnitude of treatment effect compared to the large placebo effect and the unclear effects regarding psycho-social functioning. No long term data are available with regard to the efficacy and the safety of aripiprazole in this fluctuating disorder.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with ABILIFY in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of schizophrenia and in the treatment of bipolar affective disorder (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Aripiprazole is well absorbed, with peak plasma concentrations occurring within 3-5 hours after dosing. Aripiprazole undergoes minimal pre-systemic metabolism. The absolute oral bioavailability of the tablet formulation is 87 %. There is no effect of a high fat meal on the pharmacokinetics of aripiprazole.

Distribution

Aripiprazole is widely distributed throughout the body with an apparent volume of distribution of 4.9 l/kg, indicating extensive extravascular distribution. At therapeutic concentrations, aripiprazole and dehydro-aripiprazole are greater than 99 % bound to serum proteins, binding primarily to albumin.

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. At steady state, dehydro-aripiprazole, the active metabolite, represents about 40 % of aripiprazole AUC in plasma.

Elimination

The mean elimination half-lives for aripiprazole are approximately 75 hours in extensive metabolisers of CYP2D6 and approximately 146 hours in poor metabolisers of CYP2D6.

The total body clearance of aripiprazole is 0.7 ml/min/kg, which is primarily hepatic.

Following a single oral dose of [¹⁴C]-labelled aripiprazole, approximately 27 % of the administered radioactivity was recovered in the urine and approximately 60 % in the faeces. Less than 1 % of unchanged aripiprazole was excreted in the urine and approximately 18 % was recovered unchanged in the faeces.

Pharmacokinetics in special patient groups

Paediatric population

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

Elderly

There are no differences in the pharmacokinetics of aripiprazole between healthy elderly and younger adult subjects, nor is there any detectable effect of age in a population pharmacokinetic analysis in schizophrenic patients.

Gender

There are no differences in the pharmacokinetics of aripiprazole between healthy male and female subjects nor is there any detectable effect of gender in a population pharmacokinetic analysis in schizophrenic patients.

Smoking

Population pharmacokinetic evaluation has revealed no evidence of clinically significant 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

The pharmacokinetic characteristics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole were found to be similar in patients with severe renal disease compared to young healthy subjects.

Hepatic impairment

A single-dose study in subjects with varying degrees of liver cirrhosis (Child-Pugh Classes A, B, and C) did not reveal a significant effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole, but the study included only 3 patients with Class C liver cirrhosis, which is insufficient to draw conclusions on their metabolic capacity.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development.

Toxicologically significant effects were observed only at doses or exposures that were sufficiently in excess of the maximum human dose or exposure, indicating that these effects were limited or of no relevance to clinical use. These included: dose-dependent adrenocortical toxicity (lipofuscin pigment accumulation and/or parenchymal cell loss) in rats after 104 weeks at 20 to 60 mg/kg/day (3 to 10 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended human dose) and increased adrenocortical carcinomas and combined adrenocortical adenomas/carcinomas in female rats at 60 mg/kg/day (10 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended human dose). The highest nontumorigenic exposure in female rats was 7 times the human exposure at the recommended dose.

An additional finding was cholelithiasis as a consequence of precipitation of sulphate conjugates of hydroxy metabolites of aripiprazole in the bile of monkeys after repeated oral dosing at 25 to 125 mg/kg/day (1 to 3 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended clinical dose or 16 to 81 times the maximum recommended human dose based on mg/m²). However, the concentrations of the sulphate conjugates of hydroxy aripiprazole in human bile at the highest dose proposed, 30 mg per day, were no more than 6 % of the bile concentrations found in the monkeys in the 39-week study and are well below (6 %) their limits of *in vitro* solubility.

In repeat-dose studies in juvenile rats and dogs, the toxicity profile of aripiprazole was comparable to that observed in adult animals, and there was no evidence of neurotoxicity or adverse reactions on development.

Based on results of a full range of standard genotoxicity tests, aripiprazole was considered non-genotoxic. Aripiprazole did not impair fertility in reproductive toxicity studies. Developmental toxicity, including dose-dependent delayed foetal ossification and possible teratogenic effects, were observed in rats at doses resulting in subtherapeutic exposures (based on AUC) and in rabbits at doses resulting in exposures 3 and 11 times the mean steady-state AUC at the maximum recommended clinical dose. Maternal toxicity occurred at doses similar to those eliciting developmental toxicity.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Maize starch
Microcrystalline cellulose
Hydroxypropyl cellulose
Magnesium stearate

Tablet coat

ABILIFY 5 mg tablets
Indigo carmine aluminium lake (E 132)

ABILIFY 10 mg tablets
Red iron oxide (E 172)

ABILIFY 15 mg tablets
Yellow iron oxide (E 172)

ABILIFY 30 mg tablets
Red iron oxide (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium perforated unit dose blisters in cartons of 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

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

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

ABILIFY 5 mg tablets
EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 tablets)

EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 tablets)

ABILIFY 10 mg tablets

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 tablets)

ABILIFY 15 mg tablets

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 1 tablets)

ABILIFY 30 mg tablets

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 tablets)
 EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 1 tablets)

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 04 June 2004

Date of latest renewal: 04 June 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/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 5 mg 錠

ABILIFY 10 mg 錠

ABILIFY 15 mg 錠

ABILIFY 30 mg 錠

2 組成・成分

ABILIFY 5 mg 錠

1 錠中にアリピプラゾール 5 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物：

1 錠中に乳糖 67 mg

ABILIFY 10 mg 錠

1 錠中にアリピプラゾール 10 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物：

1 錠中に乳糖 62.18 mg

ABILIFY 15 mg 錠

1 錠中にアリピプラゾール 15 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物：

1 錠中に乳糖 57 mg

ABILIFY 30 mg 錠

1 錠中にアリピプラゾール 30 mg を含有する。

既知の作用を有する添加物：

1 錠中に乳糖 186.54 mg

添加物の完全なリストについては、[6.1](#) 参照。

3 性状

錠剤

ABILIFY 5 mg 錠

変形長方形で青色をしており、片面に「A-007」及び「5」と刻印されている。

ABILIFY 10 mg 錠

変形長方形でピンク色をしており、片面に「A-008」及び「10」と刻印されている。

ABILIFY 15 mg 錠

円形で黄色をしており、片面に「A-009」及び「15」と刻印されている。

ABILIFY 30 mg 錠

円形でピンク色をしており、片面に「A-011」及び「30」と刻印されている。

4 臨床特性

4.1 効能・効果

ABILIFY は、成人及び 15 歳以上の青少年の統合失調症の治療に用いられる。

ABILIFY は、双極 I 型障害に伴う中等度～重度の躁病エピソードの治療に用いられる。また、躁病エピソードが主体であり、その躁病エピソードがアリピプラゾール投与に反応した成人患者における新たな躁病エピソードの予防に用いられる（5.1 参照）。

ABILIFY は、13 歳以上の青少年の双極 I 型障害に伴う中等度～重度の躁病エピソードの 12 週間までの治療に用いられる（5.1 参照）。

4.2 用法・用量及び投与方法

用法・用量

成人

統合失調症：ABILIFY の推奨開始用量は、10 又は 15 mg/日、推奨維持用量は、15 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。更に高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、15 mg/日を超える用量で有効性が増大することは示されていない。最大投与量は 30 mg/日を超えないこと。

双極 I 型障害に伴う躁病エピソード：ABILIFY の推奨開始用量は 15 mg/日で、単剤療法又は併用療法として食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する（5.1 参照）。更に高い用量で効果を得られる患者があるかもしれない。最大投与量は 30 mg/日を超えないこと。

双極 I 型障害における躁病エピソードの再発予防：単剤療法又は併用療法としてアリピプラゾールを投与されている患者における躁病エピソードの再発を予防するには同用量での投与を継続する。臨床状況に基づいて 1 日量の調整（減量を含む）を検討すること。

特別な集団

小児集団

15 歳以上の青少年の統合失調症：ABILIFY の推奨用量は 10 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。開始 2 日間は 2 mg（ABILIFY 内用液 1 mg/mL 使用）を投与し、更に 5 mg に漸増して 2 日間投与し、推奨用量の 10 mg/日まで増量する。増量が必要な場合は、最大投与量の 30 mg/日を超えないようにして 5 mg ずつ漸増する（5.1 参照）。ABILIFY は、10～30 mg/日の用量範囲で有効である。さらに高い用量で効果を得られる患者があるかもしれないが、青少年での 10 mg/日を超える用量で有効性が増加することは示されていない。

ABILIFY は、安全性と有効性のデータが不十分であることから、15 歳未満の統合失調症患者での使用は推奨されていない（4.8 及び 5.1 参照）。

13 歳以上の青少年の双極 I 型障害に伴う躁病エピソード：ABILIFY の推奨用量は 10 mg/日で、食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服用する。開始 2 日間は 2 mg（ABILIFY 内用液 1 mg/mL 使用）

を投与し、更に 5 mg に漸増して 2 日間投与し、推奨用量の 10 mg/日まで増量する。治療期間は症状のコントロールに必要な最小期間とし、12 週間を超えてはならない。10 mg/日を超える用量で有効性が増加することは示されておらず、30 mg/日の用量では錐体外路症状に関連する事象、傾眠、疲労、体重増加のような重大で望ましくない作用の発症率が明らかに高くなっている（4.8 参照）。したがって、10 mg/日を超える用量は例外的な症例にのみ使用し十分な臨床観察を行うこと（4.4, 4.8, 及び 5.1 参照）。若年層の患者ではアリピプラゾールの服用で有害事象のリスクが高くなる。このため、13 歳未満の患者で ABILIFY の使用は推奨されない（4.8 及び 5.1 参照）。

自閉性障害による興奮性：小児及び 18 歳未満の青少年における ABILIFY の安全性及び有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 に示してあるが、用法・用量についてはいかなる推奨もできない。

トウレット障害に伴うチック：6 歳から 18 歳の小児及び青少年における ABILIFY の安全性及び有効性は確立されていない。現時点で得られているデータを 5.1 に示してあるが、用法・用量についてはいかなる推奨もできない。

肝障害患者

軽度から中等度の肝障害患者に対し用量調整の必要はない。重度の肝障害を有する患者に対しての推奨用量を示すには現在のところ十分なデータは得られていない。従って、慎重に投与管理を行うこと。また重度の肝障害患者における最大用量である 30 mg/日の投与は慎重に行うこと（5.2 参照）。

腎障害患者

腎障害患者に対し用量調整の必要はない。

高齢者

65 歳以上の統合失調症患者及び双極 I 型障害患者における ABILIFY の治療効果は確立されていない。高齢者は感受性がより高いため、臨床的な要因から必要と考えられる場合は通常以下の投与開始量も考慮すること（4.4 参照）。

性別

男女間で用量調整の必要はない（5.2 参照）。

喫煙状況

アリピプラゾールの代謝経路から、喫煙者に対し用量調整の必要はない（4.5 参照）。

相互作用による用量調整

CYP3A4 又は CYP2D6 の強力な阻害薬とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を減量すること。CYP3A4 又は CYP2D6 阻害薬の併用療法を中止する場合は、アリピプラゾールを増量すること（4.5 参照）。

CYP3A4 を強力に誘導する薬剤とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を増量すること。CYP3A4 を誘導する薬剤の併用療法を中止する場合は、アリピプラゾールを推奨用量まで減量すること（4.5 参照）。

投与方法

ABILIFY 錠は経口投与である。

ABILIFY 錠を飲み込むことが困難な患者には口腔内崩壊錠又は経口服液剤を錠剤の代わりに用いることができる（5.2 参照）。

4.3 禁忌

本剤又は 6.1 に記載した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

精神疾患及び気分障害においては常に自殺行動を起す恐れがあり、一部の患者では、アリピプラゾールを含む抗精神病薬の開始又は切替え後早期に発現する可能性がある。（4.8 参照）。リスクの高い患者については、抗精神病薬投与中十分に観察を行うこと。

疫学研究の結果、統合失調症又は双極性障害患者では、アリピプラゾールによる自殺のリスクは他の抗精神病薬と比較して高くないことが示唆された。若年患者（18 歳未満）の自殺リスクを評価するのに十分な小児のデータはないが、アリピプラゾールを含む非定型抗精神病薬を投与して最初の 4 週間を過ぎても自殺のリスクは持続することが証明されている。

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アリピプラゾールを慎重に投与すること。抗精神病薬使用中に静脈血栓塞栓症を発現した症例が報告されている。抗精神病薬を投与されている患者は、しばしば静脈血栓塞栓症発症の後天性の危険因子を有するので、ABILIFY 治療開始前及び治療期間中は、静脈血栓塞栓症を起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。

QT 延長

アリピプラゾールの臨床試験における QT 延長の発現率はプラセボとほぼ同等であった。他の抗精神病薬同様、QT 延長の家族歴を有する患者にはアリピプラゾールを慎重に投与すること（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 服用中の患者に遅発性ジスキネジアの徴候や症状が発現した場合は、投与量の減量又は投薬中止を考慮すること。これらの症状は、投与中止後に一時的に悪化したり発現したりする場合がある。

その他の錐体外路症状

小児患者を対象としたアリピプラゾールの臨床試験でアカシジア及びパーキンソニズムがみられた。アリピプラゾールを服用した患者でその他の錐体外路症状の兆候及び症状が現れた場合、投与量の減量及び十分な臨床観察を考慮すべきである。

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。更に 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。

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の 3 種のプラセボ対照試験（938 例；平均年齢 82.4 歳；範囲：56～99 歳）において、アリピプラゾールを投与された患者は、プラセボを投与された患者に比べ、死亡リスクが上昇した。プラセボ群の死亡率が 1.7%であったのに対し、アリピプラゾールを投与された患者の死亡率は 3.5%であった。死因は様々であったが、死亡のほとんどは心血管系（心不全、突然死など）又は感染症（肺炎など）のいずれかによるものと思われた（4.8 参照）。

脳血管系副作用

同じ 3 試験において、死亡例を含む脳血管系副作用（脳卒中、一過性脳虚血発作など）が報告されている（平均年齢；84 歳，範囲：78～88 歳）。これらの試験全体で、プラセボを投与された患者の 0.6%に脳血管系副作用が報告されたのに対し、アリピプラゾールを投与された患者では、1.3%に脳血管系副作用の報告があった。この差は統計学的に有意ではなかった。しかしながら、これらの試験のうち、固定用量の 1 試験において、アリピプラゾールを投与された患者における脳血管系副作用と投与量の間に有意な用量依存的関係があった（4.8 参照）。

ABILIFY は認知症に関連する精神病症状の治療に対しては承認されていない。

高血糖・糖尿病

アリピプラゾールを含む非定型抗精神病薬を投与されている患者において高血糖の報告があり、一部には、ケトアシドーシス、高浸透圧性昏睡を伴う顕著な症例、あるいは死亡に至る症例も報告されている。重症の合併症を起すおそれのある危険因子として肥満、及び糖尿病の家族歴がある。アリピプラゾールの臨床試験において、糖尿病を含む高血糖関連の副作用又は血糖値異常の発現頻度にプラセボとの有意差は認められなかった。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

他の医薬品と同様に，アリピプラゾールでもアレルギー症状を特徴とする過敏症反応が発現する可能性がある（4.8 参照）。

体重増加

統合失調症及び双極性躁病患者においては，合併症，体重増加を起すことが知られている抗精神病薬の使用やライフスタイルの管理不足による体重増加がよくみられ，重度の合併症に至る可能性がある。アリピプラゾールの市販後調査で，体重増加の報告がある。そのほとんどは糖尿病，甲状腺障害又は下垂体腺腫の病歴などの重要な危険因子を有する患者において報告されたものである。臨床試験では臨床的に意義のある体重増加は認められていない（5.1 参照）。双極性躁病の青少年患者を対象とした臨床試験で，アリピプラゾールの 4 週間の投与後に体重増加がみられた。双極性躁病の青少年患者では体重増加を観察すべきである。臨床的に意味のある体重増加の場合には投与量の減量を考慮すべきである（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，アリピプラゾールや他の抗精神病薬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）。

乳糖

ABILIFY 錠は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症，又はグルコースーガラクトース吸収不良の稀な遺伝的問題を有する患者に対して本剤を投与してはならない。

注意欠陥多動性障害（ADHD）を併発している患者

双極 I 型障害と ADHD の併存頻度が高いにもかかわらず，アリピプラゾールと中枢刺激薬の併用については入手できる安全性のデータは非常に限られている。したがって，アリピプラゾールと中枢刺激薬を併用する場合には細心の注意を払わなければならない。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

アリピプラゾールは， α_1 -アドレナリン受容体拮抗作用によりある種の降圧薬の作用を増強する可能性がある。

アリピプラゾールが主として中枢神経系に作用することを考慮して，アリピプラゾールとアルコール又は鎮静等の副作用が重複する他の中枢作用薬と併用する場合は注意すること（4.8 参照）。

QT 延長又は電解質バランスの異常を起こすことが知られている薬剤とアリピプラゾールを併用する場合は慎重に投与すること。

ABILIFY に対する他剤の影響

胃酸分泌抑制剤である H_2 拮抗剤ファモチジンは、アリピプラゾールの吸収率を低下させるが、この作用に臨床的な意義はないと考えられる。アリピプラゾールは、CYP2D6 及び CYP3A4 が関与する複数の経路により代謝されるが、CYP1A 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。

キニジン及び他の CYP2D6 阻害薬

健康人を対象とした臨床試験において、CYP2D6 の強力な阻害薬（キニジン）はアリピプラゾールの AUC を 107%増加させたが、 C_{max} には変化はなかった。活性代謝物デヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）の AUC は 32%、 C_{max} は 47%減少した。キニジンと併用する場合は、アリピプラゾールを処方された用量の約 1/2 に減量すること。フルオキセチン及びパロキセチン等その他の CYP2D6 の強力な阻害薬については、同様の作用が予測されるため、同様の減量を行うこと。

ケトコナゾール及び他の CYP3A4 阻害薬

健康人を対象とした臨床試験において、CYP3A4 の強力な阻害薬（ケトコナゾール）はアリピプラゾールの AUC 及び C_{max} をそれぞれ 63%と 37%増加させた。活性代謝物デヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）の AUC は 77%、 C_{max} は 43%増加した。CYP2D6 の代謝能の低い被験者（poor metabolizer）は代謝能の高い被験者（extensive metabolizer）に比べ、CYP3A4 の強力な阻害薬を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。

ケトコナゾール又は他の強力な CYP3A4 阻害薬と ABILIFY の併用を考慮する場合には、患者に対する潜在的ベネフィットが潜在的风险を上回らなければならない。ケトコナゾールをアリピプラゾールと併用する場合、アリピプラゾールを処方量の約半分に減量する。イトラコナゾール及び HIV プロテアーゼ阻害薬等、その他の CYP3A4 の強力な阻害薬は同様の作用が予測されるため、同様の減量を行うこと。

CYP2D6 又は CYP3A4 阻害薬の併用投与を中止した時は、アリピプラゾールの用量を併用療法開始前のレベルまで増量すること。

弱い CYP3A4 阻害剤（ジルチアゼム、エシタロプラムなど）又は CYP2D6 阻害剤とアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾール血中濃度の中等度上昇を起すおそれがある。

カルバマゼピン及び他の CYP3A4 誘導薬

CYP3A4 の強力な誘導薬であるカルバマゼピンを併用投与後、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、アリピプラゾール（30 mg）単独投与時と比べて、それぞれ 68%及び 73%低かった。同様にカルバマゼピン投与後のデヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、アリピプラゾール単独投与時に比べて、それぞれ 69%及び 71%低かった。カルバマゼピンとアリピプラゾールを併用する場合、アリピプラゾールの用量を 2 倍に増量すること。その他の強力な CYP3A4 誘導薬（例、リファンピシン、リファブチン、フェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、エファビレンツ、ネビラピン及びセント・ジョーンズ・ワート）でも同様の作用が予測されるため、同様の増量を行うこと。CYP3A4 の強力な誘導薬の併用投与を中止した時は、アリピプラゾールを推奨用量まで減量すること。

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意義のある変化はみられなかった。

セロトニン症候群

アリプラゾールを服用した患者でセロトニン症候群の症例が報告されている。また、特に、SSRI/SNRI などの他のセロトニン作動性の薬剤、又はアリプラゾールの血中濃度を高めることが確認されている薬剤と併用した場合にセロトニン症候群と考えられる兆候や症状が起きる可能性がある（4.8 参照）。

他剤に対する ABILIFY の影響

臨床試験において、アリピプラゾールの用量 10～30 mg/日は、CYP2D6（デキストロメトルフアン/3-メトキシモルヒナン比）、CYP2C9（ワルファリン）、CYP2C19（オメプラゾール）及び CYP3A4（デキストロメトルフアン）の基質の代謝に重大な影響を及ぼさなかった。また *in vitro* において、アリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾール（OPC-14857）が CYP1A2 を介する代謝に影響を及ぼす可能性も認められなかった。従って、アリピプラゾールがこれらの酵素を介する臨床重要な薬剤相互作用を起こす可能性は低い。

アリピプラゾールをバルプロ酸塩、リチウムあるいはラモトリギンと併用投与した時に、バルプロ酸、リチウムあるいはラモトリギンの濃度に臨床重要な変化はなかった。

4.6 受胎能、妊婦及び授乳婦

妊娠

妊婦を対象とした適切で十分にコントロールされたアリピプラゾール投与試験は実施されていない。先天異常が報告されているが、アリピプラゾールとの因果関係は確立できなかった。動物試験では、発生毒性の可能性を除外できなかった（5.3 参照）。アリピプラゾール投与期間中に妊娠した場合又は妊娠を希望する場合は、医師にその旨連絡するよう患者を指導すること。ヒトにおける安全性の情報が不十分であり、動物での生殖発生毒性試験に基づく懸念もあるため、本剤投与により期待される利益が胎児への潜在的リスクを明らかに上回る正当な理由がない限り、本剤を妊婦に投与しないこと。

妊娠後期（第三トリメスター）に抗精神病薬（アリピプラゾールを含む）に曝露された場合、出生後の新生児に、重症度及び持続期間の異なる錐体外路症状及び/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。

授乳

アリピプラゾールはヒトの母乳に移行する。アリピプラゾール服用中は授乳しないように患者を指導すること。

4.7 運転及び機械操作能力に与える影響

自動車の運転及び機械の操作に対する影響に関する試験は実施されていない。しかしながら、他の抗精神病薬と同様、アリピプラゾールによる影響がないことを合理的に確認できるまで、自動車の運転を含む危険な機械を操作する場合には患者に注意を促すこと（4.8 参照）。小児の双極 I 型障害患者では傾眠及び疲労の発現率が高くなることがある（4.8 参照）。

4.8 副作用

安全性プロフィールのまとめ

プラセボ対照試験において最も頻繁に報告された副作用は、アカシジア及び悪心であり、それぞれアリピプラゾールを経口投与された患者の3%以上に発現した。

副作用の一覧表

副作用を器官別大分類及び発現頻度毎に記載する。発現頻度は以下の通りに分類する；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（得られているデータから算出できない）。頻度別の記載では個々の副作用を重篤度の高い順に記載している。

市販後に報告された副作用は自発報告によって集計されているため、頻度は算出できない。そのため、これらの副作用を「頻度不明」として記載している。

	高頻度	低頻度	頻度不明
血液およびリンパ系障害			白血球減少症 好中球減少症 血小板減少症
免疫系障害			アレルギー反応（例えば、アナフィラキシー反応、血管浮腫（舌腫脹を含む）、舌浮腫、顔面浮腫、そう痒症、又は蕁麻疹）
内分泌障害		高プロラクチン血症	糖尿病性高浸透圧性昏睡 糖尿病性ケトアシドーシス 高血糖
代謝および栄養障害	糖尿病	高血糖	低ナトリウム血症 食欲不振 体重減少 体重増加
精神障害	不眠症 不安 落ち着きのなさ	うつ病 性欲過剰	自殺企図、自殺念慮、自殺既遂（4.4 参照） 病的賭博 攻撃性 激越 神経過敏
神経系障害	アカシジア 錐体外路障害 振戦 頭痛 鎮静 傾眠 浮動性めまい	遅発性ジスキネジア ジストニア	悪性症候群（NMS） 大発作痙攣 セロトニン症候群 会話障害
眼障害	霧視	複視	

	高頻度	低頻度	頻度不明
心臓障害		頻脈	原因不明の突然死 トルサード ド ポアント QT 延長 心室性不整脈 心停止 徐脈
血管障害		起立性低血圧	静脈血栓塞栓症（肺塞栓症及び 深部静脈血栓症など） 高血圧 失神
呼吸器，胸郭および 縦隔障害		しゃっくり	嚥下性肺炎 喉頭痙攣 口腔咽頭痙攣
胃腸障害	便秘 消化不良 悪心 流涎過多 嘔吐		痔炎 嚥下障害 下痢 腹部不快感 胃不快感
肝胆道系障害			肝不全 肝炎 黄疸 アラニン・アミノトランスフェ ラーゼ（ALT）増加 アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ（AST）増加 γ-グルタミルトランスフェラー ゼ（GGT）増加 アルカリホスファターゼ増加
皮膚および皮下組織 障害			発疹 光線過敏性反応 脱毛症 多汗症
筋骨格系および結合 組織障害			横紋筋融解 筋痛 こわばり感
腎および尿路障害			尿失禁 尿閉
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			持続勃起症
一般・全身障害およ び投与部位の状態	疲労		体温調節障害 (例えば，低体温，発熱)

	高頻度	低頻度	頻度不明
			胸痛 末梢性浮腫
臨床検査			血中ブドウ糖増加 グリコヘモグロビン増加 血中ブドウ糖変動 クレアチンホスホキナーゼ増加

副作用の特記事項

錐体外路症状 (EPS)

統合失調症：52 週間の長期ハロペリドール対照試験において、パーキンソン病、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアを含む EPS の発現率は、アリピプラゾール群（25.8%）がハロペリドール群（57.3%）に比べて全体的に低かった。26 週間の長期プラセボ対照試験における EPS の発現率は、アリピプラゾール群で 19%、プラセボ群で 13.1% であった。また 26 週間の長期オランザピン対照試験では、EPS の発現率はアリピプラゾール群で 14.8%、オランザピン群で 15.1% であった。

双極 I 型障害における躁病エピソード：12 週間のハロペリドール対照試験における EPS の発現率は、アリピプラゾール群で 23.5%、ハロペリドール群で 53.3% であった。また 12 週間の試験における EPS の発現率は、アリピプラゾール群で 26.6%、リチウム群で 17.6% であった。26 週間の長期プラセボ対照試験の維持期における EPS の発現率は、アリピプラゾール群で 18.2%、プラセボ群で 15.7% であった。

アカシジア

プラセボ対照試験において、双極性障害患者におけるアカシジアの発現率は、アリピプラゾール群が 12.1%、プラセボ群が 3.2% であった。統合失調症患者におけるアカシジアの発現率は、アリピプラゾール群が 6.2%、プラセボ群が 3.0% であった。

ジストニア

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。

プロラクチン

承認された適応疾患の治験及び市販後臨床試験で、アリピプラゾールの投与に伴い、投与前値と比較して血清プロラクチンの増加及び減少の両方が認められた（5.1 参照）。

臨床検査値

通常の臨床検査項目及び脂質パラメータ（5.1 参照）で臨床的に意義のあると考えられる変動を示した患者の割合を、アリピプラゾール群とプラセボ群で比較したところ医学的に重要な差は認められなかった。概して一過性で無症候性の CPK（クレアチンフォスホキナーゼ）の上昇は、プラセボ群の 2.0% に対して、アリピプラゾール群では 3.5% に観察された。

小児

15 歳以上の青少年の統合失調症

青少年（13～17 歳）の統合失調症患者 302 例を対象とした短期プラセボ対照試験において、副作用の頻度及び種類は、以下の事象を除いて成人と同様であった。アリピプラゾール群の成人患者と比較して青少年患者で発生頻度が高かった（かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった）事象として、傾眠/鎮静及び錐体外路障害が非常に高い頻度で報告され（ $\geq 1/10$ ），口内乾燥，食欲亢進及び起立性低血圧は一般的な事象（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）として報告された。26 週間の非盲検継続試験での安全性プロファイルは，短期プラセボ対照試験で認められたものとほぼ同じであった。

2 年までの曝露を受けた青少年（13～17 歳）の統合失調症患者の併合集団で，女性及び男性患者での血清プロラクチン低値（女性： < 3 ng/ml，男性： < 2 ng/ml）の発現率はそれぞれ 29.5%及び 48.3%であった。5～30 mg の用量で 72 ヶ月までの曝露を受けた青少年（13～17 歳）の統合失調症患者の集団で，女性及び男性患者での血清プロラクチン低値（女性： < 3 ng/ml，男性： < 2 ng/ml）の発現率はそれぞれ 25.6%及び 45.0%であった。

13 歳以上の青少年の双極 I 型障害に伴う躁病エピソード

双極 I 型障害の青少年患者での副作用の頻度及び種類は下記のものを除き成人と同様であった：極めて高頻度（ $\geq 1/10$ ）傾眠（23.0%），錐体外路障害（18.4%），アカシジア（16.0%），及び疲労（11.8%）；高頻度（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）上腹部痛，心拍数増加，体重増加，食欲亢進，筋攣縮，及びジスキネジー

下記の副作用は正の用量反応関係を示した；錐体外路障害（発現頻度は 10 mg で 9.1%，30 mg で 28.8%，プラセボで 1.7%）；及びアカシジア（発現頻度は 10 mg で 12.1%，30 mg で 20.3%，プラセボで 1.7%）

双極 I 型障害の青少年患者での体重平均変化量は，アリピプラゾール投与 12 週及び 30 週でそれぞれ 2.4 kg 及び 5.8 kg，プラセボ投与 12 週及び 30 週でそれぞれ 0.2 kg 及び 2.3 kg であった。

小児集団では，統合失調症患者に比べて双極性障害患者で傾眠及び疲労が高頻度でみられた。

30 週間までの投与を受けた小児の双極性障害患者集団（10～17 歳）では血清プロラクチン低値の発現率は女性（ < 3 ng/mL）及び男性（ < 2 ng/mL）でそれぞれ 28.0%及び 53.3%であった。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。この報告により医薬品のベネフィットとリスクのバランスを監視することができるようになる。医療従事者は Appendix V に記載された国の副作用報告システムを用いて，副作用が疑われればどんな事象も報告するよう求められている。

4.9 過量投与

症候と症状

臨床試験および市販後調査において，推定最高用量 1,260 mg までのアリピプラゾール単剤を偶発的又は企図的に急激な過量投与された成人患者が確認されているが，死亡例はなかった。観察された医学的に重要となる恐れのある徴候・症状として，嗜眠，血圧上昇，傾眠，頻脈，悪心，嘔吐，下痢が報告されている。更に，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。

過量投与の治療

過量投与の治療としては、補助療法、適切な気道確保、酸素吸入と換気及び症状管理に集中すること。複数の薬剤が関与している可能性を考慮すること。従って、不整脈の発現を検出するための継続した心電図モニタリングも含む心血管モニタリングを即座に開始すること。アリピプラゾールの過量投与が確認された場合又は疑われる場合は、患者が回復するまで医学的な管理とモニタリングを続けること。

アリピプラゾール投与 1 時間後の活性炭 (50 g) 投与によりアリピプラゾールの C_{max} は約 41%, AUC は約 51% 減少した。このことは活性炭が過量投与の治療に有効である可能性を示している。

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 薬効薬理

薬物療法的分類：その他の抗精神病薬，ATC コード；N05 AX12

作用機序

アリピプラゾールの統合失調症と双極性 I 型障害に対する有効性は、ドパミン D_2 及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対する部分アゴニスト活性と、セロトニン 5-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 D_2 及び D_3 、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体に対し高い親和性、ドパミン D_4 、セロトニン 5-HT_{2C} 及び 5-HT₇、 α_1 -アドレナリン及びヒスタミン H_1 受容体に対し中等度の親和性を示した。また、セロトニン再取り込み部位にも中等度の親和性を示したが、ムスカリン受容体への親和性は認められなかった。その他の臨床的な効果についてはドパミン及びセロトニンのサブタイプ以外の受容体との相互作用により説明できるものもあるかもしれない。

健康人にアリピプラゾール 0.5～30 mg を 1 日 1 回、2 週間投与すると、 D_2 / D_3 受容体リガンドである 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。

臨床の有効性及び安全性

統合失調症

陽性又は陰性症状のある統合失調症患者 1,228 例を対象とした 3 つの短期プラセボ対照試験（4～6 週間）において、アリピプラゾールはプラセボと比較して、統計学的に有意な精神病症状の改善を示した。

ABILIFY は、初期治療で効果のあった成人患者の維持療法を行うと、臨床症状の改善維持に効果がある。ハロペリドールとの比較対照試験において、投与 52 週目で効果が維持されたレスポnderの割合は、両投与群で同様であった（アリピプラゾール群 77%、ハロペリドール群 73%）。全体の試験完了者の割合は、アリピプラゾール群（43%）が、ハロペリドール群（30%）より有意に高かった。副次的評価項目として用いられた、陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）及び Montgomery Asberg うつ評価尺度（MADRS）を含む評価尺度における実際のスコアは、アリピプラゾール群がハロペリドール群に比べ有意に高い改善を示した。

慢性統合失調症で症状の安定している患者を対象とした 26 週間のプラセボ対照試験において、アリピプラゾール群の再発率は 34%と、プラセボ群の 57%に比べて有意に低かった。

体重増加

臨床試験において、アリピプラゾールは臨床的に意義のある体重増加を惹起させなかった。統合失調症患者 314 例における主要評価項目を体重増加とした、26 週間のオランザピン対照、二重盲検、多国間共同試験において、ベースラインより体重が少なくとも 7%増加（例、投与前平均体重が 80.5 kg までで少なくとも 5.6 kg の増加）した患者数は、オランザピン群（45 例、又は評価可能な患者の 33%）に比べてアリピプラゾール群（18 例、又は評価可能な患者の 13%）で有意に少なかった。

脂質パラメータ

成人を対象としたプラセボ対照臨床試験で得られた脂質パラメータについて併合解析を行ったが、アリピプラゾールは総コレステロール、トリグリセリド、HDL 及び LDL の濃度に臨床的に意味のある変化を引き起こさないことが示された。

－総コレステロール：濃度が正常（< 5.18 mmol/L）から高値（≥ 6.22 mmol/L）へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 2.5%、プラセボ群が 2.8%であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が -0.15 mmol/L（95% 信頼区間：-0.182, -0.115）、プラセボ群が -0.11 mmol/L（95% 信頼区間：-0.148, -0.066）であった。

－空腹時トリグリセリド：濃度が正常（< 1.69 mmol/L）から高値（≥ 2.26 mmol/L）へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 7.4%、プラセボ群が 7.0%であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が -0.11 mmol/L（95% 信頼区間：-0.182, -0.046）、プラセボ群が -0.07 mmol/L（95% 信頼区間：-0.148, 0.007）であった。

－HDL：濃度が正常（≥ 1.04 mmol/L）から低値（< 1.04 mmol/L）へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 11.4%、プラセボ群が 12.5%であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が -0.03 mmol/L（95% 信頼区間：-0.046, -0.017）、プラセボ群が -0.04 mmol/L（95% 信頼区間：-0.056, -0.022）であった。

－空腹時 LDL：濃度が正常（< 2.59 mmol/L）から高値（≥ 4.14 mmol/L）へ変化した割合は、アリピプラゾール群が 0.6%、プラセボ群が 0.7%であった。ベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群が -0.09 mmol/L（95% 信頼区間：-0.139, -0.047）、プラセボ群が -0.06 mmol/L（95% 信頼区間：-0.116, -0.012）であった。

プロラクチン

アリピプラゾールの全用量について、全臨床試験（被験者数 28,242 人）でプロラクチン濃度を評価した。アリピプラゾールを投与された患者で高プロラクチン血症又は血清プロラクチン増加が発現した割合（0.3%）はプラセボを投与された患者で発現した割合（0.2%）と同様であった。アリピプラゾールを服用した患者で、高プロラクチン血症又は血清プロラクチンの増加が発現するまでの時間（中央値）は 42 日であり、継続時間（中央値）は 34 日であった。

アリピプラゾールを投与された患者で低プロラクチン血症又は血清プロラクチン減少が発現した割合は、プラセボを投与された患者で発現した割合（0.02%）に比し 0.4%であった。アリピプラゾールを服用した患者で、低プロラクチン血症又は血清プロラクチンの減少が発現するまでの時間（中央値）は 30 日であり、継続時間（中央値）は 194 日であった。

双極 I 型障害に伴う躁病エピソード

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者を対象とした 2 つの 3 週間可変用量プラセボ対照単剤治療試験では、アリピプラゾールは躁症状の軽減において 3 週間にわたってプラセボよりも優れていた。これらの試験には精神病像を有する又は有さない患者、急速交代型又は急速交代型でない患者が含まれている。

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者を対象とした 3 週間固定用量プラセボ対照単剤治療試験では、アリピプラゾールはプラセボに対して優越性を示さなかった。

躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者、精神病像を有する又は有さない患者を対象とした 2 つの 12 週間プラセボ及び実薬対照単剤治療試験では、アリピプラゾールは 3 週目に有効性においてプラセボよりも優れ、12 週目にリチウム又はハロペリドールと同等な有効性の持続を示した。更に、アリピプラゾールは 12 週目に、躁状態からの症状寛解を得た患者割合において、リチウム又はハロペリドールと同等であった。

治療域の血中濃度を示すリチウム又はバルプロ酸単剤治療を 2 週間施行しても一部無反応であり、躁病エピソード又は混合性エピソードを有し、精神病像を有する又は有さない双極 I 型障害患者を対象とした 6 週間プラセボ対照試験において、補助療法としてアリピプラゾールを追加すると、躁症状の軽減が、リチウムあるいはバルプロ酸単剤治療よりも優れていた。

無作為化前の安定期にアリピプラゾールで寛解が得られた躁病患者を対象とする 26 週間のプラセボ対照試験及びその後 74 週間の継続試験では、双極性障害（主として躁病）の再発予防について、アリピプラゾールはプラセボに対し優越性を示したが、うつ病の再発予防についてはプラセボに対する優越性を示さなかった。

リチウム又はバルプロ酸と補助療法としてのアリピプラゾール（10 mg/日～30 mg/日）の併用療法により 12 週間にわたり寛解（Y-MRS 及び MADRS 合計点が 12 点以下）が得られた躁病エピソード又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者を対象とする 52 週間のプラセボ対照試験では、補助療法としてのアリピプラゾールは双極性障害の再発予防において 46%のリスクの低下（ハザード比 0.54）を示してプラセボに優っており、躁病エピソード再発予防においては 65%のリスクの低下（ハザード比 0.35）を示して補助療法としてのプラセボに優っていたが、うつ病エピソード再発防止においてはプラセボに対する優越性を示さなかった。補助療法としてのアリピプラゾールは、副次的評価項目である GCI-BP 重症度スコア（躁病）においてもプラセボに優っていた。この試験では、治験責任医師が非盲検下でリチウム又はバルプロ酸単剤療法に患

者を割り付け、反応不十分であることを確認した。その後、患者の症状はアリピプラゾールとそれまで使用していたのと同じ気分安定薬の併用療法により 12 週間以上連続して安定していた。その後、症状の安定した患者は無作為化され、それまでと同じ気分安定薬に加えて二重盲検下でアリピプラゾール又はプラセボの投与を継続した。無作為化期間では気分安定薬のサブグループ 4 群の評価を行った：アリピプラゾール＋リチウム；アリピプラゾール＋バルプロ酸；プラセボ＋リチウム；プラセボ＋バルプロ酸。補助療法群における気分エピソードの Kaplan-Meier 法による再発率は、プラセボ＋リチウム群で 45%及びプラセボ＋バルプロ酸群で 19%であったのに対し、アリピプラゾール＋リチウム群で 16%及びアリピプラゾール＋バルプロ酸群では 18%であった。

小児集団

青少年の統合失調症

陽性又は陰性症状のある青少年（13～17 歳）の統合失調症患者 302 例を対象とした 6 週間のプラセボ対照試験において、アリピプラゾールはプラセボと比較して、統計学的に有意な精神病症状の改善を示した。15～17 歳の青少年患者のサブ解析において、26 週間の非盲検継続試験で登録者全体の 74%に試験期間中の有効性の持続がみられた。

小児及び青少年の双極 I 型障害に伴う躁病エピソード

精神病像の有無は問わず躁病エピソード又は混合性エピソードがあり DSM-IV 基準を満たす双極 I 型障害患者で、ベースラインの Y-MRS スコアが 20 以上の 296 名の小児及び青少年患者（10～17 歳）を対象とする 30 週間のプラセボ対照試験でアリピプラゾールの効果を検討した。主要有効性解析対象となった患者のうち、139 名は ADHD を合併していると診断された。

アリピプラゾールは 4 週目及び 12 週目の Y-MRS 総スコアのベースラインからの変化量で、プラセボより優れていた。事後解析で、プラセボと比較したこの改善は ADHD を合併している患者層でより顕著であり、ADHD を合併していない患者層でプラセボとの間に差のないことが示された。再発予防効果は確立されていない。

表 1： 精神疾患の合併の有無によるベースライン YMRS スコアからの平均改善

精神疾患の合併あり	第 4 週	第 12 週	ADHD 合併あり	第 4 週	第 12 週
Abilify 10 mg (48 例)	14.9	15.1	Abilify 10 mg (44 例)	15.2	15.6
Abilify 30 mg (51 例)	16.7	16.9	Abilify 30 mg (48 例)	15.9	16.7
プラセボ (52 例) ^a	7.0	8.2	プラセボ (47 例) ^b	6.3	7.0
精神疾患の合併なし	第 4 週	第 12 週	ADHD 合併なし	第 4 週	第 12 週
Abilify 10 mg (27 例)	12.8	15.9	Abilify 10 mg (37 例)	12.7	15.7
Abilify 30 mg (25 例)	15.3	14.7	Abilify 30 mg (30 例)	14.6	13.4
プラセボ (18 例)	9.4	9.7	プラセボ (25 例)	9.9	10.0

^a 第 4 週において 51 例^b 第 4 週において 46 例

ABILIFY 30 mg を投与された患者で最も高頻度に治験薬投与後に発現した有害事象は錐体外路障害 (28.3%)，傾眠 (27.3%)，頭痛 (23.2%)，及び悪心 (14.1%) であった。30 週間の投与期間中の体重増加の平均値は，プラセボ投与患者の 0.98 kg に対して，2.9 kg であった。

小児患者における自閉性障害による興奮性 (4.2 参照)

6～17 歳の患者を対象として，8 週間のプラセボ対照試験 2 試験[可変用量 (2～15 mg/日) 1 試験及び固定用量 (5, 10 又は 15 mg/日) 1 試験]及び 52 週間の非盲検試験 1 試験を実施した。開始用量は 2 mg/日とし，1 週間後に 5 mg/日に増量し，その後は毎週 5 mg/日ずつ目標用量まで増量した。全被験者の 75%以上が 13 歳未満の患者であった。アリピプラゾールはプラセボと比較して，異常行動チェックリスト：興奮性サブスケール (Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale) を用いて評価した有効性において統計学的に有意に優っていた。しかし，この結果の臨床的な意義は確立されていない。安全性のプロフィールには体重増加とプロラクチン値の変動が含まれている。長期安全性試験の期間は 52 週間という限定された期間である。試験を併合した結果，アリピプラゾールの投与を受けた女性患者 (<3 ng/ml) 及び男性患者 (<2 ng/ml) における血清プロラクチン低値の発現率は，それぞれ 27/46 名 (58.7%) 及び 258/298 名 (86.6%) であった。プラセボ対照試験における体重増加の平均はプラセボ群で 0.4 kg，アリピプラゾール群で 1.6 kg であった。

また，プラセボ対照長期維持試験 1 試験を実施した。13～26 週間のアリピプラゾール (2～15 mg/日) 投与安定化期の後，効果が安定している患者に，更に 16 週間アリピプラゾールの継続投与，又はプラセボ置換のどちらかを行った。 Kaplan-Meier 法による 16 週時再発率はアリピプラゾール投与 35%，プラセボ投与 52% であった。16 週間以内の再発ハザード比 (プラセボに対するアリピプラゾール) は 0.57 であった (統計学的な有意差は無かった)。アリピプラゾール投与安定化期 (最長 26 週まで) の体重増加の平均値は 3.2 kg であった。また，プラセボで

の平均値 0.6 kg と比較し、アリピプラゾールで更に平均 2.2 kg の体重増加が当該試験の 16 週間の第 2 期投与期でみられた。錐体外路症状は主に投与安定化期で 17% の患者に報告があり、振戦は 6.5% を占めた。

小児を対象としたトゥレット障害に伴うチック (4.2 参照)

トゥレット障害を有する小児患者 (アリピプラゾール群 99 例, プラセボ群 44 例) を対象にアリピプラゾールの有効性を 8 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験で検討した。2 mg/日の用量から開始し, 5 mg/日から 20 mg/日の用量範囲で体重に基づく固定用量で群間比較する試験デザインを用いた。患者は 7 歳から 17 歳で, ベースライン時の Total Tic Score on the Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS) の平均スコアは 30 であった。ベースラインから Week 8 で TTS-YGTSS がプラセボ投与群で 7.09 改善したのに対して, アリピプラゾールの低用量投与量群 (5 mg または 10 mg) では 13.35 改善し, 高用量投与群 (10 mg または 20 mg) では 16.94 改善した。

トゥレット障害を有する小児患者 (アリピプラゾール群 32 例, プラセボ群 29 例) を対象にアリピプラゾールの有効性を検討した。開始用量は 2 mg/日とし, 2 mg/日から 20 mg/日の可変用量範囲で 10 週間のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験を韓国で実施した。患者は 6 歳から 18 歳で, ベースライン時の TTS-YGTSS の平均スコアは 29 であった。ベースラインから Week 10 間に TTS-YGTSS がプラセボ群で 9.62 改善したのに対して, アリピプラゾール群では 14.97 改善した。

2 つの短期試験では, 大きなプラセボ効果と比較したときの臨床効果の程度及び社会心理的機能に関する不明確な効果を考慮すると, 有効性に関する臨床的意義は確立できなかった。本変動性疾患に対するアリピプラゾールの有効性及び安全性に関する長期データはない。

欧州医薬品庁は統合失調症治療及び双極性感情障害治療を受けた小児集団に関し複数の部分集団での ABILIFY の試験成績を提出する義務を延期している (小児での使用に関する情報は 4.2 を参照)。

5.2 薬物動態

吸収

アリピプラゾールの吸収は良好で, 投与後 3~5 時間以内に最高血漿中濃度に達する。アリピプラゾールの初回通過効果は極めて少ない。錠剤を経口投与した際の絶対的生物学的利用率は 87% であった。高脂肪食はアリピプラゾールの薬物動態に影響しない。

分布

アリピプラゾールは全身に広く分布し, みかけの分布容積 4.9 L/kg と, 血管外への広範な分布を示している。治療濃度ではアリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾール (OPC-14857) の 99% 以上が血清蛋白, 主としてアルブミンに結合している。

生体内変化

アリピプラゾールは主として脱水素化, 水酸化, N-脱アルキル化の 3 種の代謝経路により主として肝臓で大部分が代謝される。in vitro 試験では, CYP3A4 及び CYP2D6 により脱水素化及び水酸化され, CYP3A4 により N-脱アルキル化される。全身循環血液中では主としてアリピプラゾールが検出される。定常状態では血漿中アリピプラゾール AUC の約 40% が活性代謝物デヒドロアリピプラゾール (OPC-14857) であった。

排泄

経口投与後のアリピプラゾールの平均消失半減期は、CYP2D6 の extensive metabolizer で約 75 時間、CYP2D6 の poor metabolizer で約 146 時間である。

アリピプラゾールの全身クリアランスは 0.7 mL/min/kg で、主に肝臓による。

[¹⁴C] で標識したアリピプラゾールを単回経口投与した場合、投与された放射活性の約 27%が尿中に、約 60%が糞中に回収された。尿中に排泄された未変化体は投与量の 1%未満、糞中から回収された未変化体は約 18%であった。

特殊患者群における薬物動態

小児集団

10～17 歳の小児患者でのアリピプラゾールとデヒドロアリピプラゾールの体重補正後の薬物動態は、成人とほぼ同じであった。

高齢者

健康な高齢者と若年成人間でアリピプラゾールの薬物動態に差は認められず、統合失調症患者のポピュレーションファーマコキネティクス解析においても、年齢による影響は認められなかった。

性別

健康な男女間でアリピプラゾールの薬物動態に差は認められず、統合失調症患者のポピュレーションファーマコキネティクス解析においても、性別による影響は認められなかった。

喫煙状況

ポピュレーションファーマコキネティクス解析で、アリピプラゾールの薬物動態に臨床的に意味のある喫煙によ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で、アリピプラゾールの薬物動態に人種に関連した差は示されなかった。

腎機能障害

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。

肝機能障害

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において、肝障害はアリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。しかし試験にはクラス C 肝硬変患者が 3 例しか含まれておらず、代謝能に関する結論を出すには不十分である。

5.3 非臨床安全性

通常的安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性試験では、臨床において特記すべき有害事象の発現を示唆する成績は認められなかった。

毒性作用は、ヒトへの最高推奨用量 [MRHD] 又は同用量投与時の曝露量と比べて著しく高用量を投与した場合又は高曝露量の場合にのみ認められ、臨床において発現する可能性が低いことが示されている。毒性作用として、20～60 mg/kg/日（MRHD 投与時の定常状態の平均曝露量（AUC）との比較で3～10 倍に相当）を104 週間投与したラットでは、用量依存的な副腎皮質所見（リポフスチンの累積及び/又は実質細胞消失）、及び60 mg/kg/日（MRHD 投与時の定常状態の平均曝露量（AUC）との比較で10 倍）を投与した雌ラットにおける副腎皮質腺癌及び副腎皮質腺腫及び腺癌を合わせた発現率が増加した。雌ラットの最高無腫瘍発現用量は、ヒトでの推奨用量投与時の曝露量の7 倍であった。

また、アリピプラゾール25～125 mg/kg/日（MRHD 投与時の定常状態の平均曝露量（AUC）の1～3 倍、又はmg/m²換算でMRHD の16～81 倍）を反復経口投与後、サルの胆汁中においてアリピプラゾールのヒドロキシ代謝物の硫酸抱合体が沈殿した結果として、胆石症も認められた。しかし、MRHD である30 mg/日投与時、胆汁中のヒドロキシ代謝物の硫酸抱合体濃度は、39 週間試験においてサルで認められた胆汁内濃度の6%以下であり、*in vitro* での溶解度の限界以下であった。

幼若ラット及びイヌの反復投与試験でのアリピプラゾールの毒性プロファイルは、成熟動物でみられたものとほぼ同じであり、神経毒性又は発達に対する有害作用は認められなかった。

一連の遺伝毒性試験の結果から、アリピプラゾールに遺伝毒性はないと考えられた。生殖発生毒性試験では、アリピプラゾールは受胎能を障害しなかった。用量に依存する胎児の骨化の遅れや催奇形性の可能性を含む発生毒性が、治療量以下（AUC に基づく）を投与されたラット、及びMRHD 投与時の定常状態の平均 AUC の3～11 倍に相当する用量を投与されたウサギにおいて観察された。なお、これらの発生毒性を誘発した用量とほぼ同量を投与した母動物には毒性がみられた。

6 薬剤特性

6.1 添加物のリスト

錠剤コア

乳糖水和物

トウモロコシデンプン

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

ステアリン酸マグネシウム

錠剤コーティング

ABILIFY 5 mg 錠

インジゴカルミンアルミニウムレーキ (E132)

ABILIFY 10 mg 錠

赤色酸化鉄 (E172)

ABILIFY 15 mg 錠

黄色三二酸化鉄 (E172)

ABILIFY 30 mg 錠

赤色酸化鉄 (E172)

6.2 配合禁忌

なし

6.3 使用期限

3 年間

6.4 貯法上の留意点

湿気を避けるため、元の包装のまま保管すること。

6.5 包装

ミシン目入りのアルミニウムブリスター包装。

1 箱 : 14, 28, 49, 56, 98 錠。

上記のサイズすべては市販されない可能性あり。

6.6 廃棄・処分上の注意

未使用又は不要薬剤は各国の規制要件に従って廃棄すること。

7 販売承認取得者

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

8 販売承認番号

ABILIFY 5 mg 錠

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 錠)

EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 錠)

EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 錠)

EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 錠)

EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 錠)

ABILIFY 10 mg 錠

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 錠)

EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 錠)

EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 錠)

EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 錠)

EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 錠)

ABILIFY 15 mg 錠

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 x 1 錠)
 EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 x 1 錠)
 EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 x 1 錠)
 EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 x 1 錠)
 EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 x 1 錠)

ABILIFY 30 mg 錠

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 x 1 錠)
 EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 x 1 錠)
 EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 x 1 錠)
 EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 x 1 錠)
 EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 x 1 錠)

9 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2004 年 6 月 4 日
 最終更新日：2009 年 6 月 4 日

10 改訂日

{MM/YYYY}

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

Cutoff Date: ■-■-■

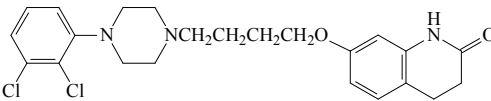
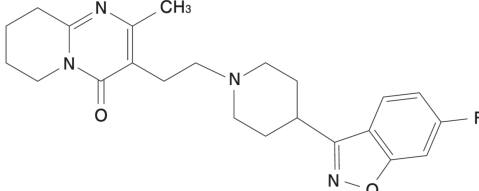
Effective Date: ■-■-■

Note: This CCDS information is limited to the Otsuka territory

1.7 同種同効品一覧表

本申請の追加効能と同じ効能・効果を有する抗精神病薬としてリスペリドン（表 1.7-1）を，本申請の追加効能とは異なるが，自閉性障害の効能・効果を有する抗精神病薬としてピモジド（表 1.7-2）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

一般の名称	アリピプラゾール				リスペリドン			
販売名	# エビリファイ錠 1 mg, 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 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 ### エビリファイ内用液 0.1%				# リスパダール錠 1 mg, リスパダール錠 2 mg, リスパダール錠 3 mg, リスパダール細粒 1% ## リスパダール OD 錠 0.5 mg, リスパダール OD 錠 1 mg, リスパダール OD 錠 2 mg, ### リスパダール内用液 1 mg/mL			
会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社				製造販売元：ヤンセンファーマ製薬株式会社			
承認年月日	錠 3 mg, 錠 6 mg, 散 1% 2006 年 1 月 23 日 錠 12 mg 2007 年 4 月 2 日 内用液 0.1% 2009 年 1 月 6 日 OD 錠 3 mg, OD 錠 6 mg, OD 錠 12 mg, OD 錠 24 mg 2012 年 1 月 18 日				錠 1 mg, 錠 2 mg, 細粒 1% 1996 年 4 月 16 日 内用液 1 mg/mL 2002 年 3 月 28 日 錠 3 mg 2002 年 12 月 16 日 OD 錠 1 mg, OD 錠 2 mg 2007 年 3 月 15 日 OD 錠 0.5 mg 2009 年 7 月 13 日			
再審査・再評価	再審査期間				再審査結果, 再評価結果公表年月日			
		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)	再審査結果公表年月日：2008 年 2 月 26 日 (錠 1 mg, 2 mg, 細粒 1%, 内用液 1 mg/mL) 再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。			
	錠 3 mg 6 mg	2006/01/23 ～ 2016/01/22	統合失調症の残余期間	2013/06/14 ～ 2017/06/13	再審査期間 (統合失調症) 6 年(満了年月 2002 年 4 月) (小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性) 4 年(満了年月 2020 年 2 月)			
	錠 12 mg	残余期間：2007/04/02 ～ 2016/01/22						
	散 1%	2006/01/23 ～ 2016/01/22						
	内用液 0.1%	残余期間：2009/01/06 ～ 2016/01/22						
	OD 錠 3 mg 6 mg 12 mg	残余期間：2012/01/18 ～ 2016/01/22						
	OD 錠 24 mg							
規制区分	劇薬, 処方箋医薬品				劇薬, 処方箋医薬品			
化学構造式								
剤形・含量	# 錠剤 錠 1 mg : 1 錠中アリピプラゾール 1 mg 錠 3 mg : 1 錠中アリピプラゾール 3 mg 錠 6 mg : 1 錠中アリピプラゾール 6 mg 錠 12 mg : 1 錠中アリピプラゾール 12 mg # 散剤 散 1% : 1 g 中アリピプラゾール 10 mg ## 口腔内崩壊錠 OD 錠 3 mg : 1 錠中アリピプラゾール 3 mg				# 錠剤 錠 1 mg : 1 錠中リスペリドン 1 mg 錠 2 mg : 1 錠中リスペリドン 2 mg 錠 3 mg : 1 錠中リスペリドン 3 mg # 細粒 細粒 1% : 1 g 中リスペリドン 10 mg ## 口腔内崩壊錠 OD 錠 0.5 mg : 1 錠中リスペリドン 0.5 mg OD 錠 1 mg : 1 錠中リスペリドン 1 mg			

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン
	OD錠 6 mg : 1錠中アリピプラゾール 6 mg OD錠 12 mg : 1錠中アリピプラゾール 12 mg OD錠 24 mg : 1錠中アリピプラゾール 24 mg ### 液剤 内用液 0.1% : 1 mL 中アリピプラゾール 1 mg	OD錠 2 mg : 1錠中リスペリドン 2 mg ### 液剤 内用液 1 mg/mL : 1 mL 中日局リスペリドン 1 mg
効能・効果	錠 1 mg, 錠 3 mg, 錠 6 mg, 錠 12 mg, OD錠 3 mg, OD錠 6 mg, OD錠 12 mg, 散 1%, 内用液 0.1% ● 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） ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 OD錠 24 mg, ● 統合失調症 ● 双極性障害における躁症状の改善	錠 1 mg, 錠 2 mg, OD錠 0.5 mg, OD錠 1 mg, OD錠 2 mg, 細粒 1%, 内用液 1 mg/mL 統合失調症 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 錠 3 mg 統合失調症
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） ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合原則として 6 歳以上 18 歳未満の患者に使用すること。	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する場合は、原則として 5 歳以上 18 歳未満の患者に使用すること。
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） 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。 ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 通常、アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量、1 日 1～15 mg を維持用量とし、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として最大 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。	1) 統合失調症 通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2～6 mg を原則として 1 日 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。但し、1 日量は 12 mg を超えないこと。 2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者： 通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg ずつ増量する。但し、1 日量は 1 mg を超えないこと。 体重 20 kg 以上の患者： 通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg より開始し、4 日目より 1 日 1 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5 mg ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg、45 kg 以上の場合は 3 mg を超えないこと。
用法・用量に関連する使用上の注意	● 全効能共通 本剤が定常状態に達するまでに約 2 週間を要するため、2 週間以内に増量しないことが望ましい。（【薬物動態】の項参照） ● 統合失調症の場合 (1) 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。（増量による効果の増強は検証されていない。【臨床成績】の項参照） (2) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。 ● 双極性障害における躁症状の改善の場合 躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意する	本剤の活性代謝物はパリペリドンであり、パリペリドンとの併用により作用が増強するおそれがあるため、本剤とパリペリドンを含む経口製剤との併用は、避けること。 # （錠剤のみの注意事項） 0.25 mg 単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。 ## （OD錠剤のみの注意事項） 1) 0.25 mg 単位での調節が必要な場合は、内用液又は細粒を使用すること。 2) 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。また、本剤は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。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン
	こと。 ● うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。（うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照） ● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合 ### 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。 ## (1) 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。 (2) 開始用量投与時又は 3 mg 未満での調節が必要な場合は、内用液、普通錠又は散を使用すること。 ## ● 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。 ### ● 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 150 mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。 ・ 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） ・ 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） ・ 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照） ・ 分包品（1 mL, 3 mL, 6 mL, 12 mL）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。	
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. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤	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

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン
	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	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) アドレナリンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 4) 本剤の成分及びパリペ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) 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、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。前治療薬からの切り替えの際には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。 (3) 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）の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。 (4) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「警告」の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照） (5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中	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〔症状を増悪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) 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（「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) 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、少量から徐々に増量し、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。 2) 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。 3) 統合失調症の患者においては、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。 4) 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〕 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。〔「重大な副作用」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

一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン
	は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖」の項参照） (6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「〔警告〕」の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖」の項参照） (7) うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめること。 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (8) 本剤の投与により体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。 (9) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。 (10) 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。 (11) 抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。（「4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照）	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、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。（「〔慎重投与〕」、「重大な副作用」の項参照） 7) 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） 8) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を投与する場合は、定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン																																																									
	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> </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> </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。	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）	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、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> </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ことがあるので、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。（〔薬物動態〕の項参照）</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>CYP3A4 を誘導する薬剤（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。（〔薬物動態〕の項参照）</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。</td></tr> <tr> <td>CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）</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。（〔薬物動態〕の項参照）</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。（〔薬物動態〕の項参照）	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。	CYP3A4 を誘導する薬剤（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。（〔薬物動態〕の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。	CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（〔薬物動態〕の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。
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、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																									
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）																																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																									
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。																																																									
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																									
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。（〔薬物動態〕の項参照）	これらの薬剤の薬物代謝酵素阻害作用による。																																																									
CYP3A4 を誘導する薬剤（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。（〔薬物動態〕の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用による。																																																									
CYP3A4 を阻害する薬剤（イトラコナゾール等）	本剤及び活性代謝物の血中濃度が上昇することがある。（〔薬物動態〕の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 阻害作用による。																																																									

一般的名称	アリピプラゾール			リスペリドン
	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。	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 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） 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例（72.7%）に認められた。主な副作用は、傾眠（48.9%）、体重増加（18.2%）、流涎（9.1%）、食欲亢進（9.1%）、悪心（6.8%）、食欲減退（6.8%）、倦怠感（5.7%）であった。（効能追加時） (1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（0.1%） 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引きつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷				4. 副作用 <統合失調症> 統合失調症患者を対象とした承認時及び再審査終了時における総症例4,625例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は1,445例（31.24%）3,675件に認められた。その主なものはアカシジア229例（4.95%）、不眠症190例（4.11%）、振戦142例（3.07%）、便秘138例（2.98%）、易刺激性138例（2.98%）、傾眠118例（2.55%）、流涎過多117例（2.53%）、不安110例（2.38%）、倦怠感106例（2.29%）、筋固縮93例（2.01%）であった。 <小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性> 小児期の自閉性障害に伴う易刺激性を有する患者を対象とした国内臨床試験において、副作用（臨床検査値異常を含む）は38例中32例（84.2%）に認められた。その主なものは傾眠24例（63.2%）、体重増加13例（34.2%）、食欲亢進10例（26.3%）、高プロラクチン血症4例（10.5%）、不安3例（7.9%）、よだれ3例（7.9%）、浮動性めまい2例（5.3%）、便秘2例（5.3%）、倦怠感2例（5.3%）であった。（承認時） 「重大な副作用」及び「その他の副作用」の項における副作用の頻度については、統合失調症患者を対象とした結果に基づき算出した。 1) 重大な副作用 (1) 悪性症候群（Syndrome malin）（0.15%）： 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

一般的名称	アリピブラゾール	リスペリドン
	却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎不全へと移行し、死亡することがある。 2) 遅発性ジスキネジア (0.1%) 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。 3) 麻痺性イレウス (0.1%) 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。 4) アナフィラキシー（頻度不明*） アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 横紋筋融解症 (0.1%) 横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明*） 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、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。	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 (0.15%)：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 (0.06%)：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に注意すること。 (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 (0.97%)、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 (0.02%)：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 (0.35%)：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 (0.04%)：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 (0.04%)、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（頻度不明）^{注1)}、白血球減少 (0.56%)：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

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アリピプラゾール					リスペリドン			
						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 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。			
	(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*	種類／頻度	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
	精神神経系	不眠，神経過敏，不安，傾眠	めまい，頭痛，うつ病，幻覚	リビドー亢進，リビドー減退，昏迷，自殺企図，攻撃的反応，異常思考，拒食，独語，知覚減退，注意力障害，もやもや感，末端神経障害，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，錯感覚	記憶障害，びくびく感，夢遊症，悪夢，衝動制御障害（病的賭博，病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等）	感染症および寄生虫症		気管支炎，鼻咽頭炎，咽頭炎，肺炎	胃腸炎，感染，膀胱炎，耳感染，インフルエンザ，限局性感染，気道感染，鼻炎，副鼻腔炎，皮下組織膿瘍，尿路感染，ウイルス感染，蜂巣炎，扁桃炎，眼感染，中耳炎，爪真菌症，ダニ皮膚炎
	錐体外路症状	アカシジア，振戦，流涎	寡動，歩行異常，ジストニア（筋緊張異常），ジスキネジア，構音障害，筋強剛	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	錐体外路障害，反射亢進	血液およびリンパ系障害		貧血，血小板減少症	好中球減少症
	免疫系障害 ^{注2)}					内分泌障害		高プロラクチン血症	
	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）	起立血圧異常，狭心症	代謝および栄養障害		食欲不振，高脂血症，食欲亢進，多飲症，食欲減退	高尿酸血症，水中毒

一般の名称		アリピプラゾール				リスペリドン			
	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、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	腭炎、歯肉痛、舌障害	精神障害	不眠症、不安、激越	妄想、うつ病、幻覚、抑うつ症状、躁病、被害妄想、精神症状、睡眠障害、緊張、自殺企図、錯乱状態、リビドー亢進、徘徊	リビドー減退、神経過敏、気力低下、情動鈍麻、無オルガズム症、悪夢
	血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、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		神経系障害 注3)	アカシジア、振戦、傾眠、構音障害、ふらつき、頭痛、ジストニー	鎮静、めまい、立ちくらみ、運動低下、ジスキネジア、パーキンソニズム、錐体外路障害、精神運動亢進、無動、痙攣、注意力障害、構語障害、しびれ感、よだれ、仮面状顔貌、頭部不快感、嗜眠、錯感覚、意識レベルの低下、会話障害（舌のもつれ等）、味覚異常、記憶障害、てんかん	末梢性ニューロパチー、協調運動異常、過眠症、弓なり緊張、失神、平衡障害、刺激無反応、運動障害、意識消失
	内分泌		プロラクチン低下、月経異常	プロラクチン上昇	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害	眼障害		調節障害、眼球回転発作、眼瞼痙攣、視力低下	眼脂、結膜炎、網膜動脈閉塞、霧視、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
	肝臓	ALT（GPT）上昇	AST（GOT）上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇	脂肪肝、ALP 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸	耳および迷路障害			耳痛、回転性めまい、耳鳴
	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	ケトン尿	心臓障害 注4)		頻脈、洞性頻脈、動悸、心室性期外収縮、房室ブロック、右脚ブロック、上室性期外収縮、不整脈	徐脈、左脚ブロック、洞性徐脈
	泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁	血管障害 注5)		起立性低血圧、低血圧、高血圧、末梢冷感、潮紅	末梢循環不全
	過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、痒痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症				

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称		アリピブラゾール				リスペリドン			
	皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症	真菌感染、脱毛	呼吸器、 胸郭および縦隔障害		鼻閉	呼吸困難、咳嗽、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
	代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加	胃腸障害	便秘、流涎過多、悪心	嘔吐、嚥下障害、口内乾燥、胃不快感、下痢、胃炎、腹部膨満、腹痛、消化不良、上腹部痛、唾液欠乏	腸閉塞、膵炎、歯痛、糞塊充塞、便失禁、口唇炎、舌腫脹
	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	肝胆道系障害 注2)		肝機能異常	
	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	皮膚および皮下組織障害		多汗症、発疹、そう痒症、湿疹、過角化、紅斑	ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、皮膚乾燥、頭部粗糠疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚病変、蕁麻疹、水疱
	その他	体重増加	体重減少、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、歯ぎしり、睡眠時驚愕、鼻出血、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	低体温、疼痛、顎痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰陰乾燥、無オルガズム症、死亡、間接脱臼、歯牙骨折、筋攣縮	筋骨格系および結合組織障害	筋固縮	筋肉痛、斜頸、筋攣縮、関節硬直、筋力低下	背部痛、四肢痛、関節痛、姿勢異常、筋骨格痛、頸部痛、筋骨格系胸痛、筋痙攣
						腎および尿路障害 注6)		排尿困難、尿閉、頻尿、尿失禁	
	*: 自発報告、海外又は持続性注射アリピブラゾール製剤のみで認められた副作用は頻度不明とした。								

一般的名称	アリピプラゾール	リスベリドン			
		生殖系および乳房障害	月経障害	無月経，乳汁漏出症，不規則月経，射精障害	女性化乳房，性機能不全，乳房不快感，勃起不全，月経遅延，希発月経，膣分泌物異常，乳房腫大，乳房分泌
		全身障害および投与局所様態	易刺激性，倦怠感	口渇，無力症，疲労，歩行障害，発熱，気分不良，胸部不快感，胸痛，顔面浮腫，末梢性浮腫，疼痛，不活発	浮腫，低体温，インフルエンザ様疾患，悪寒，薬剤離脱症候群
		臨床検査	ALT（GPT）増加，CK（CPK）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，血圧低下，血中プロラクチン増加，血中ナトリウム減少，血中トリグリセリド増加，血中尿素増加，心電図異常 ^{注4)} ，心電図QT延長 ^{注4)} ，好酸球数増加，γ-GTP 増加，グリコヘモグロビン増加，血小板数減少，総蛋白減少，体重減少，体重増加，白血球数減少，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	心電図T波逆転 ^{注4)} ，血中尿酸増加，尿中血陽性，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	引っかき傷，処置による疼痛
		注 1) 本剤の国内臨床試験又は使用成績調査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，並びにリスベリドン持効性懸濁注射液で認められ，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) 異常が認められた場合には，投与を中止するな			

1.7 同種同効品一覧表

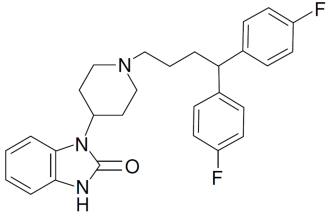
一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕 (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、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 (1) 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）の場合、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。） (2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼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1,260 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。 処置： 特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である（〔薬物動態〕の項参照）。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。 9. 適用上の注意 # 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 (1) PTP包装の薬剤はPTP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) 小児の手の届かない所に保管すること。 ## 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。	ど適切な処置を行うこと。 注3) 症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は抗パーキンソン薬の投与等、適切な処置を行うこと。 注4) 心電図に異常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。 注5) 増量は徐々に行うなど慎重に投与すること。 注6) 異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 5. 高齢者への投与 高齢者では錐体外路症状等の副作用があらわれやすく、また、腎機能障害を有する患者では最高血漿中濃度が上昇し、半減期が延長することがあるので、少量（1回0.5 mg）から投与するなど、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。〕 (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 統合失調症：低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：低出生体重児、新生児、乳児、5歳未満の幼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、気道確保し、酸素の供給及び換気を十分に行うこと。胃洗浄、活性炭及び緩下剤の投与等の実施を検討し、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。 9. 適用上の注意 # 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、更には穿孔をお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。〕 ## 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発すること。〕

一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン
	と。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。[通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。] (3) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。 (4) 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。 (5) 小児の手の届かない所に保管すること。 ### (1) 投与経路：内服用にのみ使用させること。 (2) 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 ・ 分包品においては、包装のまま服用しないこと。 ・ 小児の手の届かない所に保管すること。 (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（プロペリシジン）、抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デパケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアトラックス-P シロップ（ヒドロキシジン） 2) 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁 ・ 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。 10. その他の注意 (1) 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。 (2) げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上、雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60 mg/kg/日（最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）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 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越える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1 日目 15 mg/日投与、その後 6 日間 30 mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の 5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の 5.4%以下であった。	ることが報告されている。] 2) 服用時（OD 錠のみの注意事項） (1) 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。 (2) 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。 ### 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 抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デパケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアトラックス-P シロップ（ヒドロキシジン）との配合により、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。 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。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連するとの報告がある。 3) 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。 4) 本剤は動物実験（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。 5) げっ歯類（マウス、ラット）に臨床常用量の 4.7～75 倍（0.63～10 mg/kg/日）を 18～25 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

一般的名称	アリピプラゾール	リスペリドン
	(4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお、本剤の3試験（計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳）では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 (5) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。	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	2016年8月	2016年2月改訂
備考	# : 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 OD 錠のみの記載 ### : エビリファイ内用液のみの記載	# : リスパダール錠、リスパダール細粒のみの記載 ## : リスパダール OD 錠のみの記載 ### : リスパダール内用液のみの記載

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 同種同効品一覧表

一般的名称	ピモジド
販売名	オーラップ錠 1 mg, オーラップ錠 3 mg, オーラップ細粒 1%
会社名	製造販売元：アステラス製薬株式会社
承認年月日	錠 1 mg, 錠 3 mg 1973 年 8 月 8 日 細粒 1% (旧販売名：オーラップ細粒) 2007 年 1 月 23 日 (1973 年 8 月 8 日)
再審査・ 再評価	該当しない
規制区分	錠 1 mg, 錠 3 mg 処方箋医薬品 細粒 1% (旧販売名：オーラップ細粒) 劇薬, 処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	錠 1 mg：1 錠中日局ピモジド 1 mg 錠 3 mg：1 錠中日局ピモジド 3 mg 細粒 1%：1 g 中日局ピモジド 10 mg
効能・効果	○ 統合失調症 ○ 小児の自閉性障害, 精神遅滞に伴う下記の症状 動き, 情動, 意欲, 対人関係等にみられる異常行動 睡眠, 食事, 排泄, 言語等にみられる病的症状 常同症等がみられる精神症状
効能・効果 に関連する 使用上の 注意	
用法・用量	○ 統合失調症の場合 ピモジドとして通常成人には, 次の量を 1 日 1 回, 必要に応じ 2~3 回に分割し, 経口投与する。初期量は 1~3 mg, 症状に応じ 4~6 mg に漸増する。最高量は 9 mg までとする。維持量は通常 6 mg 以下である。 なお, 症状に応じ適宜増減する。1 日 1 回の投与の場合は朝の投与が望ましい。 ○ 小児の自閉性障害等の場合 ピモジドとして通常小児には, 1 日 1 回 1 日量 1~3 mg を経口投与する。年齢, 症状により適宜増減するが, 1 日量 6 mg まで増量することができ, 場合により 1 日 2 回に分割投与することもできる。 なお, 本剤投与により安定した状態が得られた場合, 適当な休薬期間を設け, その後の投薬継続の可否を決めること。
用法・用量 に関連する 使用上の 注意	小児の自閉性障害等の場合 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へ投与する場合は, 抗痙攣剤, 精神安定剤等を併用するとともに観察を十分に行うこと。〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕
警告	
禁忌	禁忌 (次の患者には投与しないこと) (1) 先天性 QT 延長症候群のある患者, 先天性 QT 延長症候群の家族歴のある患者, 不整脈又はその既往歴のある患者〔QT 延長, 心室性不整脈を起こすおそれがある。〕 (2) QT 延長を起こしやすい患者〔QT 延長, 心室性不整脈を起こすおそれがある。〕 1) QT 延長を起こすことが知られている薬剤 (ス

一般的名称		ピモジド							
		ルトブリド等)を投与中の患者（「相互作用」の項参照） 2) 低カリウム血症，低マグネシウム血症のある患者 3) 著明な徐脈のある患者 (3) HIV プロテアーゼ阻害剤（リトナビルを含有する薬剤，サキナビル，インジナビル，ネルフィナビル，アタザナビル，ホスアンプレナビル，ダルナビル），アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く）（イトラコナゾール，ボリコナゾール，ミコナゾール，フルコナゾール，ホスフルコナゾール），テラプレビル，クラリスロマイシン，エリスロマイシン，キヌプリスチン・ダルホプリスチン，アプレビタント，ホスアプレビタント，コビシスタットを含有する薬剤，オムビタスビル・バリタプレビル・リトナビル，パロキセチン，フルボキサミン，セルトラリン，エスシタロプラムを投与中の患者（「相互作用」の項参照） (4) 昏睡状態の患者，又は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〔中枢神経抑制作用を増強させるおそれがある。〕 (5) うつ病・パーキンソン病の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 (6) 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) 心疾患（うっ血性心不全等）のある患者〔心電図異常を起こすおそれがある。〕 (2) 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〔痙攣発作を起こすおそれがある。〕 (3) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕 (4) 腎障害のある患者〔心電図異常を起こすおそれがある。〕 (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (6) 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（Syndrome malin）が起こりやすい。〕 2. 重要な基本的注意 (1) ときに眠気，めまい，ふらつきがあらわれることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。 (2) 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。 (3) 制吐作用を有するため，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ことがあるので注意すること。 3. 相互作用 本剤の代謝には肝薬物代謝酵素 CYP3A4 が主に関与し，CYP2D6 も関与している。また，CYP1A2 が関与している可能性もある。 (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>QT 延長を起こすことが知られている薬剤 スルトブリド（バルネチール） 等</td><td>QT 延長，心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため，併用により作用が増強するおそれがある。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	QT 延長を起こすことが知られている薬剤 スルトブリド（バルネチール） 等	QT 延長，心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため，併用により作用が増強するおそれがある。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 スルトブリド（バルネチール） 等	QT 延長，心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため，併用により作用が増強するおそれがある。							

一般的名称	ピモジド		
	HIV プロテアーゼ阻害剤 リトナビルを含む薬剤 （ノービア、カレトラ） サキナビル（インビラーゼ） インジナビル（クリキシパン） ネルフィナビル（ビラセプト） アタザナビル（レイアタッツ） ホスアンプレナビル（レクシヴァ） ダルナビル（ブリジスタ） アゾール系抗真菌剤（外用剤を除く） イトラコナゾール（イトリゾール） ボリコナゾール（ブイフェンド） ミコナゾール（フロリド） フルコナゾール（ジフルカン） ホスフルコナゾール（プロジフ） テラプレビル（テラビック）	QT 延長，心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤がチトクロム P450（CYP3A4）による薬物代謝を阻害し，本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

一般的名称	ピモジド		
	クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) エリスロマイシン (エリスロシン等) キスブリスチン・ダルホプリスチン (シナシッド) アプレピタン ト (イメンド) ホスアプレピタント (プロイメンド) コビススタットを含む薬剤 (スタリビルド)		
	オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル (ヴィキラックス)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルがチトクロム P450 (CYP3A4) による薬物代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
	パロキセチン (パキシル) フルボキサミン (ルボックス、デプロメール)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	これらの薬剤が本剤の代謝を阻害し血中濃度が上昇するおそれがある。
	セルトラリン (ジェイゾロフト)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	機序は不明であるが、併用により本剤の血中濃度が上昇したとの報告がある。
	エスシタロプラム (レクサプロ)	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	機序は不明であるが、エスシタロプラムのラセミ体であるシタロプラムとの併用により QT 延長がみられたとの報告がある。
(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	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	本剤及びこれらの薬剤は中枢神経抑制作用を有する。	

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピモジド		
	メトクロプラミド ドンペリドン	内分泌機能異常、錐体外路症状が発現しやすくなる。	本剤及びこれらの薬剤は抗ドパミン作用を有する。
	ドパミン作動薬 レボドパ等	相互に作用を減弱させることがある。	本剤は抗ドパミン作用を有するため、作用が拮抗する。
	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。
	グレープフルーツジュース	QT 延長、心室性不整脈等の重篤な副作用を起こすおそれがあるの で、グレープフルーツジュースとの同時服用をしないように注意する。	グレープフルーツジュースがチトクロム P450 (CYP3A4) による薬物代謝を阻害し、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
4. 副作用 ○統合失調症 総症例 2,832 例中、副作用は 583 例 (20.6%) に認められ、主なものは睡眠障害 206 件 (7.27%)、振戦 118 件 (4.17%)、アカシジア 113 件 (3.99%) 等であった。 (年次報告終了時：1978 年 2 月) ○小児の自閉性障害等 総症例 330 例中、副作用は 89 例 (27.0%) に認められ、主なものは眠気 49 件 (14.85%)、流涎 10 件 (3.03%) 等であった。 (効能・効果追加時：1982 年 4 月) (1) 重大な副作用 1) 心室頻拍、突然死： 心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む) (0.1%未満) 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。 また、心電図異常 (QT 間隔の延長、T 波の平低化や逆転、二峰性 T 波ないし U 波の出現等) に続く突然死が報告されているので、特に QT 部分の変化があれば中止すること。 2) 悪性症候群 (Syndrome malin)： 悪性症候群 (0.1%未満) があらわれることがあるので、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、類似化合物 (ハロペリドール等) の投与中、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、死亡した例が報告されている。 3) 痙攣発作： 痙攣発作 (0.1～5%未満) があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 4) 低ナトリウム血症： 意識障害、痙攣等を伴う低ナトリウム血症 (0.1%未満) を起こすことがある。このような症状があらわれた場合は、直ちに本剤の投与を中止し、ナトリウム補正等の適切な処置を行うこと。			

一般的名称	ピモジド			
	5) 無顆粒球症，白血球減少：無顆粒球症，白血球減少（各 0.1%未満）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。 6) 肺塞栓症，深部静脈血栓症：抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症（各 0.1%未満）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) その他の副作用			
	種類／頻度	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
	錐体外路症状 ^{注1)}	パーキンソン症候群（振戦，筋強剛，流涎等）	アカシジア（静坐不能），ジスキネジア（眼球回転発作，構音障害，嚥下障害等）	
	精神神経系 ^{注2)}	不眠，眠気	不穏，興奮，多動，易刺激，幻覚・妄想の顕性化	
	循環器			低血圧
	肝臓			AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇
	眼		調節障害	
	過敏症 ^{注3)}		発疹，そう痒感	
	消化器		悪心・嘔吐，食欲不振，胃部不快感，便秘，腹痛	下痢
	泌尿器		排尿障害，頻尿，夜尿	
	内分泌 ^{注4)}	プロラクチン値の上昇		
	その他		口渇，発汗，頭痛，倦怠感，性欲亢進，頻脈，めまい・ふらつき，便失禁，肥満，鼻出血	顔面浮腫，体温調節障害
注1) このような症状があらわれた場合には減量又は抗パーキンソン剤との併用等適切な処置を行うこと。 注2) 特に前治療剤からオーラップ療法に移行する場合に前治療剤を急激に中止又は減量すると，このような症状があらわれやすいので，前治療剤は徐々に減量することが望ましい。また，この				

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	ピモジド
	ような症状があらわれた場合には、本剤の減量・休薬や、前治療剤の量をもとに戻すなど適切な処置を行うこと。 注 3) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。 注 4) 本剤はプロラクチン値を上昇させることがあるので、長期投与に際しては乳汁分泌、月経異常等の発現に留意し、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等適切な処置を行うこと。 5. 高齢者への投与 高齢者では錐体外路症状等の副作用が起こりやすいので、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 妊婦、妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の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。〔妊娠中及び授乳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。〕 7. 過量投与 症状：心電図異常、錐体外路症状等を引き起こすことがある。 処置：特異的な解毒薬はないので、主として対症療法及び維持療法を行う。心電図異常がみられた場合は心電図モニタリングを直ちに開始し正常化するまで継続すること。 8. 適用上の注意 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。〕 9. 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。また、突然死した症例では、大量投与されていた例が多いとの報告があるので、投与量には十分注意すること。 (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、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。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) 小児の自閉性障害等の場合：本剤の投与により安定した状態が認められた場合、適当な休薬期間を設け、その後の投薬継続の可否を決めるが、学齢期の小児では学校の長期休暇に合わせて休薬期間を設けるなどの配慮が望ましい。
添付文書の作成年月	2016 年 5 月改訂
備考	

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

第 1 部

（申請書等行政情報及び添付文書に関する情報）

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次	2
1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 添付文書（案）	3
1.8.1.1 エビリファイ錠 1 mg, 同錠 3 mg, 同錠 6 mg, 同錠 12 mg, 同散 1%	3
1.8.1.2 エビリファイ OD 錠 3 mg, 同 OD 錠 6 mg, 同 OD 錠 12 mg, 同 OD 錠 24 mg	11
1.8.1.3 エビリファイ内用液 0.1%	19
1.8.2 効能・効果, 用法・用量及び使用上の注意の設定根拠	27
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠	27
1.8.2.1.1 効能・効果（案）	27
1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠	27
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠	28
1.8.2.2.1 用法・用量（案）	28
1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠	28
1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠	30

1.8 添付文書 (案)

日本標準商品分類番号
87 1179

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

エビリファイ錠 1mg
エビリファイ錠 3mg
エビリファイ錠 6mg
エビリファイ錠 12mg
エビリファイ散 1%

アリピプラゾール製剤
ABILIFY®

※※

	エビリファイ錠1mg	エビリファイ錠3mg	エビリファイ錠6mg	エビリファイ錠12mg	エビリファイ散1%
承認番号		21800AMZ10013	21800AMZ10014	21900AMX00907	21800AMZ10012
薬価収載		2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
販売開始		2006年6月	2006年6月	2007年6月	2006年6月
効能追加		2016年●月			
国際誕生		2002年7月			

貯 法：室温保存

（エビリファイ錠 プラスチックボトル包装品：使用の都度キャップをしっかりと締めること。）
（エビリファイ錠 PTP包装品：アルミビロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。）

使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

HD77B2B22

〔警告〕

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用(6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照）

〔禁 忌（次の患者には投与しないこと）〕

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

※※〔組成・性状〕

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ錠 1mg	1錠中 アリピプラゾール 1mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 3mg	1錠中 アリピプラゾール 3mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色2号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 6mg	1錠中 アリピプラゾール 6mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 12mg	1錠中 アリピプラゾール 12mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ散 1%	1g中 アリピプラゾール 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸

2.製剤の性状

販売名	性状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
エビリファイ錠 1mg	微赤白色の素錠		6	2.5	約95	OG74
エビリファイ錠 3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72

※※〔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）
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

《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）
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合
原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

※※〔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。
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1～15mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

●全効能共通

本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間に以内に増量しないことが望ましい。〔**薬物動態**〕の項参照)

●統合失調症の場合

(1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔**臨床成績**〕の項参照)

(2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

●双極性障害における躁症状の改善の場合

躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の可否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

●うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合

本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔**臨床成績**〕の項参照)

●小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合

定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

※※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
(2)心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]

(3)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]

(4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]〔**警告**〕の項、〔**2. 重要な基本的注意(4)、(6)**〕の項及び〔**4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**〕の項参照)

(5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]

(6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]

(7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]

(8)高齢者〔**5. 高齢者への投与**〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

(1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

(2)統合失調症の場合、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。

前治療薬からの切り替えの際には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。

(3)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)の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。

(4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔**警告**〕の項、〔**1. 慎重投与(4)**〕の項及び〔**4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**〕の項参照)

(5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔**4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖**〕の項参照)

(6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する場合があることを、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。

(10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

(11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔**4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症**〕の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。〔**薬物動態**〕の項参照)

(1)併用禁忌(併用しないこと)

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

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール 酸誘導体、麻 酔剤等	中枢神経抑制作用がある ので、減量するなど注意 すること。	ともに中枢神経抑制作用 を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強する ことがあるので、減量する など慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を 有する薬剤	抗コリン作用を増強させる ことがあるので、減量する など慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有 する。
ドバミン作動薬 レボドパ製剤	ドバ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。	本剤はドバミン受容体遮 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、クラリス シロマイシン 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。	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

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%)、神經過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。(承認時)

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例(72.7%)に認められた。主な副作用は、傾眠(48.9%)、体重増加(18.2%)、流涎(9.1%)、食欲亢進(9.1%)、悪心(6.8%)、食欲減退(6.8%)、倦怠感(5.7%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(0.1%)

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

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

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

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

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

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

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

5) 横紋筋融解症(0.1%)

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

6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、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。

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯覚	記憶障害、びくびく感、夢遊症、悪夢、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)

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、振戦、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛	嚥下障害、からのこわばり、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	錐体外路障害、反射亢進
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)	起立血圧異常、狭心症
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	肺炎、歯肉痛、舌障害
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、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	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇	脂肪肝、ALP 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN 上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、癢痒症、酒さ	血管浮腫、尋麻疹、薬物過敏症
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症	真菌感染、脱毛
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加
呼吸器			鼻炎、咽喉炎、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

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	体重減少、倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、菌ざり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G上昇、A/G低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	低体温、疼痛、頸痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰腫乾燥、無オオルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋攣縮

*：自発報告、海外又は持続性注射アリビプラゾール製剤のみで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、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。]

7. 小児等への投与

(1)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)の場合、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。)

(2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼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。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。

処置：

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

(1)PTP包装の薬剤はPTP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)小児の手の届かない所に保管すること。

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)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。
- (4)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳;56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

※※〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人20例にアリピプラゾール6mgを空腹時単回経口投与した場合、最終相半減期は約61時間であった(図1、表1)³⁾。

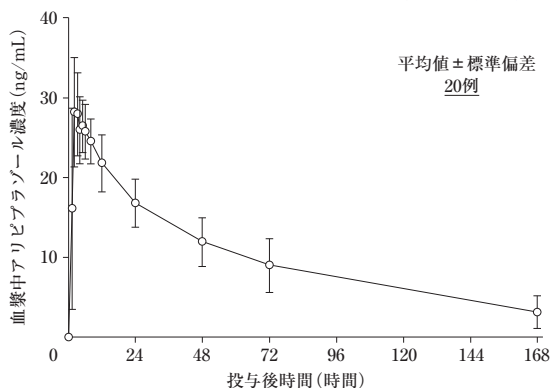


図1 健康成人におけるアリピプラゾール6mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピプラゾール6mg単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng・hr/mL)
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

(平均値±標準偏差、20例)

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)⁴⁾。

表2 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24hr} (ng・hr/mL)
投与 1日目	未変化体	3.7±1.3	12.00±7.96	—	159.0±95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4±8.6	0.63±0.63	—	8.2±8.2
投与 14日目	未変化体	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4**

(—:算出せず、平均値±標準偏差、15例)

*: 活性代謝物、 **: 投与間隔間のAUC

アリピプラゾールのC_{max}及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均のC_{max}の累積係数は3.4～6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピプラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 相互作用

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⁶⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害: 高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A～C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。

高齢者：健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。

性別・喫煙：薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

※※〔臨床成績〕

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである¹⁶⁾。

(1)一般臨床試験

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

(2)二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3)長期投与試験

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

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

(外国人による成績)

(4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群：-2.9(n=102)、15mg/日群：-15.5(n=99)、30mg/日群：-11.4(n=100)又はプラセボ群：-5.0(n=103)、20mg/日群：-14.5(n=98)、30mg/日群：-13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：-23(n=107)、10mg/日群：-15.0(n=103)、15mg/日群：-11.7(n=103)、20mg/日群：-14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

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

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に応じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale、YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4、-2.7]であり、統計学的な有意差が認められた($p < 0.001$ 、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースライン からの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4、-2.7]	<0.001
アリピプラ ゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3～15mg群 $p = 0.006$ 、3mg群 $p < 0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	—	—
アリピプラゾール3～15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を投与中のうつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移 (FAS、OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

4. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²³⁾

DSM^{注)}・IV-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者(6～17歳)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回8週間投与したとき、最終評価時におけるABC-J(異常行動チェックリスト日本語版)の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた(p=0.044、投与群及びベースラインの体重区分(>40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(表9)。

注) American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)

表9 最終評価時におけるABC-J興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	ABC-J興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0	—	—
アリピプラゾール群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044

(平均値±標準偏差、a)投与群及びベースラインの体重区分(>40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)

(2)長期投与試験²⁴⁾

二重盲検試験を完了した患者(6～17歳)を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを1～15 mg/日で1日1回投与したとき、ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった(表10)。

表10 ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移(有効性解析対象集団、OC)

ベースライン	8週	24週	48週	96週
17.7±10.0(85)	13.5±9.9(83)	13.3±9.9(62)	11.6±8.8(46)	14.9±10.3(26)

(平均値±標準偏差(評価例数))

※※〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²⁵⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁶⁾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D₄、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁵⁾。*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{25, 27, 28)}。

(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²⁹⁾。

(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²⁶⁾。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³⁰⁾。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁷⁾。

(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²⁸⁾。

2. 作用機序

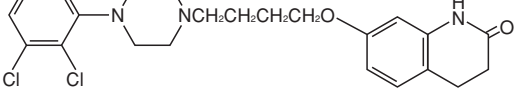
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール〔Aripiprazole(JAN、INN)〕

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

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

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

※※〔包装〕

エビリファイ錠1mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)

エビリファイ錠3mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
〔プラスチックボトル〕500錠、1,000錠

エビリファイ錠6mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
〔プラスチックボトル〕500錠、1,000錠

エビリファイ錠12mg：〔PTP〕100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)
〔プラスチックボトル〕500錠

エビリファイ散1%：〔プラスチックボトル〕100g、500g

※※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10** (3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 社内資料(単回経口投与試験)
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68** (1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)

- 14)社内資料(年齢、性別による影響)
- 15)社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16)社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17)社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18)社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19)社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20)社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21)社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22)社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23)社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験)
- 24)社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験)
- 25)Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 26)Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 27)Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 28)Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 29)Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 30)Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電 話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

1.8 添付文書(案)

日本標準商品分類番号
87 1179

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®OD錠3^{mg}
エビリファイ®OD錠6^{mg}
エビリファイ®OD錠12^{mg}
エビリファイ®OD錠24^{mg}
アリピプラゾール口腔内崩壊錠
ABILIFY®OD tablets

※※

	エビリファイ OD錠3mg	エビリファイ OD錠6mg	エビリファイ OD錠12mg	エビリファイ OD錠24mg
承認番号	22400AMX 00030	22400AMX 00031	22400AMX 00032	22400AMX 00033
薬価収載	2012年4月			
販売開始	2012年5月			
効能追加	2016年●月			
国際誕生	2002年7月			

貯 法：室温保存(吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること)

使用期限：製造後3年(外箱等に表示)

注 意：自動分包機には適さない(通常の錠剤に比べてやわらかい)

HD95C2B09

【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（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ OD錠3mg	1錠中 アリピプラゾール3mg	ゼラチン、D-マンニトール、ア スパルテム(L-フェニルアラニ ン化合物)、無水クエン酸
エビリファイ OD錠6mg	1錠中 アリピプラゾール6mg	
エビリファイ OD錠12mg	1錠中 アリピプラゾール12mg	
エビリファイ OD錠24mg	1錠中 アリピプラゾール24mg	

2.製剤の性状

販売名	性状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エビリファイ OD錠3mg	白色の素 錠(口腔内 崩壊錠)		約10	約3	約12
エビリファイ OD錠6mg			約12	約3	約23
エビリファイ OD錠12mg			約14	約3	約35
エビリファイ OD錠24mg			約18	約5	約71

※※【効能・効果】

エビリファイOD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

エビリファイOD錠24mg

- 統合失調症
 - 双極性障害における躁症状の改善
- 《効能・効果に関連する使用上の注意》
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合
(1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
(2)抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。〔「10.その他の注意(5)」の項参照〕
 - 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合
原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

※※【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。
 - 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1～15mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。
- 《用法・用量に関連する使用上の注意》
- 全効能共通
本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。〔「薬物動態」の項参照〕

●統合失調症の場合

- (1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照)
- (2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

●双極性障害における躁症状の改善の場合

- 躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

●うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合

- 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。(うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照)

●小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合

- (1)定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。
- (2)開始用量投与時又は3mg未満での調節が必要な場合は、内用液、普通錠又は散を使用すること。

●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。

※※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2)心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]
- (3)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- (4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]〔警告〕の項、〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕の項及び〔4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡〕の項参照)
- (5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)高齢者〔5. 高齢者への投与〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2)統合失調症の場合、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。
前治療薬からの切り替えの際には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。
- (3)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)の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。

- (4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔警告〕の項、〔1. 慎重投与(4)〕の項及び〔4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡〕の項参照)

- (5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖〕の項参照)

- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する場合があることを、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。
- (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
- (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症〕の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。〔薬物動態〕の項参照)

(1)併用禁忌(併用しないこと)

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

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール 酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 〔(薬物動態)の項参照〕
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、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。	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

統合失調症

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

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例(72.7%)に認められた。主な副作用は、傾眠(48.9%)、体重増加(18.2%)、流涎(9.1%)、食欲亢進(9.1%)、悪心(6.8%)、食欲減退(6.8%)、倦怠感(5.7%)であった。(効能追加時)

(1)重大な副作用

1) 悪性症候群(0.1%)

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

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

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

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

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

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

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

5) 横紋筋融解症(0.1%)

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

6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(5)、(6)〕の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神薬において、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。

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、氣力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯覚	記憶障害、びくびく感、夢遊症、悪夢、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)
錐体外路症状	アカシジア、振戦、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛	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	錐体外路障害、反射亢進
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)	起立血圧異常、狭心症
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	肺炎、歯肉腫、舌障害
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、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	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、LDH 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇	脂肪肝、ALP 低下、LDH 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN 上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿沈渣異常	クレアチニン上昇、尿糖、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、尿比重上昇、尿比重低下、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、癢痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症	真菌感染、脱毛
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渴、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加

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

*：自発報告、海外又は持続性注射アリビプラゾール製剤のみで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、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。]

7. 小児等への投与

(1)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)の場合、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。)

(2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼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。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。

処置：

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

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

(1)ブリスターシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

- (2)ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。[通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。]
- (3)吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。
- (4)寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
- (5)小児の手の届かない所に保管すること。

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)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 of 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。
- (4)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳;56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

※※〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

- (1)健康成人にアリピプラゾール3mg(口腔内崩壊錠又は普通錠)を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。口腔内崩壊錠3mgは水なしで投与または水とともに投与した場合のいずれにおいても普通錠3mgと生物学的に同等であった(水なし投与:図1、表1、水あり投与:図2、表2)³⁾。

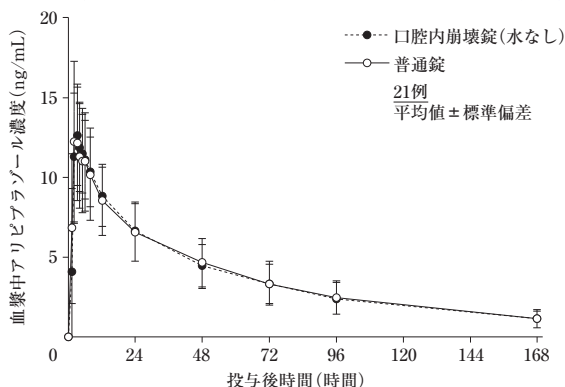


図1 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水なし投与)

表1 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水なし投与)

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水なし)	3.14 ± 1.35	13.53 ± 3.262	59.63 ± 9.740	630.4 ± 191.3
普通錠	3.29 ± 2.45	13.52 ± 3.441	59.07 ± 9.778	637.6 ± 209.7

(平均値 ± 標準偏差、21例)

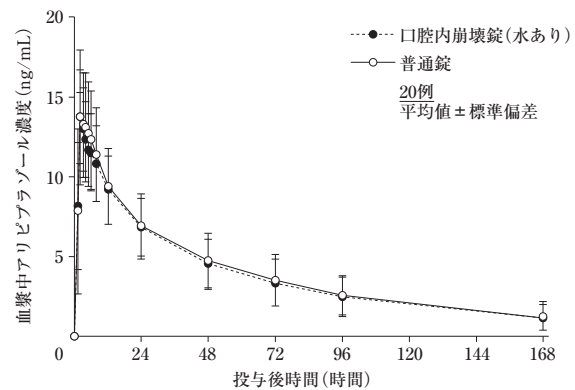


図2 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水あり投与)

表2 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水あり投与)

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水あり)	2.70 ± 1.56	14.14 ± 2.721	60.61 ± 16.28	653.9 ± 219.2
普通錠	2.75 ± 1.25	15.11 ± 3.635	62.70 ± 18.91	678.2 ± 238.8

(平均値 ± 標準偏差、20例)

- (2)健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表3)⁴⁾。

表3 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{24hr} (ng·hr/mL)
投与1日目	未変化体	3.7 ± 1.3	12.00 ± 7.96	—	159.0 ± 95.1
	主代謝物(OPC-14857*)	18.4 ± 8.6	0.63 ± 0.63	—	8.2 ± 8.2
投与14日目	未変化体	4.2 ± 3.4	44.26 ± 29.28	64.59 ± 15.39	678.0 ± 413.0**
	主代謝物(OPC-14857*)	6.2 ± 6.7	10.88 ± 6.42	110.23 ± 64.94	185.7 ± 93.4**

(—: 算出せず、平均値 ± 標準偏差、15例)

*: 活性代謝物、 **: 投与間隔間のAUC

アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均の C_{max} の累積係数は3.4～6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリビプラゾール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

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とアリビプラゾール10mgの併用により、アリビプラゾールのAUCは107%増加した⁶⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリビプラゾール3mgの併用により、アリビプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリビプラゾール3mgの併用により、アリビプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリビプラゾール15mgの併用により、アリビプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリビプラゾール30mgの併用投与により、アリビプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリビプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリビプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害：高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。

肝障害：肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A～C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。

高齢者：健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。

性別・喫煙：薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

※※[臨床成績]

エビリファイ錠(普通錠)の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである¹⁶⁾。

(1)一般臨床試験

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

(2)二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリビプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリビプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリビプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3)長期投与試験

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

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

(外国人による成績)

(4)外国における二重盲検試験

1)急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリビプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリビプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群：-2.9(n=102)、15mg/日群：-15.5(n=99)、30mg/日群：-11.4(n=100)又はプラセボ群：-5.0(n=103)、20mg/日群：-14.5(n=98)、30mg/日群：-13.9(n=96)であり、アリビプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：-2.3(n=107)、10mg/日群：-15.0(n=103)、15mg/日群：-11.7(n=103)、20mg/日群：-14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果はp≤0.01)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2)プラセボ対照再発予防試験

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

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリビプラゾール24mg(忍容性に依じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale、YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリビプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4、-2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表4)。

表4 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4、-2.7]	<0.001
アリビプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1)二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリビプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリビプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2)気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリビプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移 (FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表7)。

表7 YMRS合計点の推移 (FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3～15mg群 $p=0.006$ 、3mg群 $p<0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表8)。

表8 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	—	—
アリピプラゾール3～15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表9)。

表9 MADRS合計点の推移 (FAS、OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

4. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²³⁾

DSMTMⅣ-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者(6～17歳)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回8週間投与したとき、最終評価時におけるABC-J(異常行動チェックリスト日本語版)の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた($p=0.044$ 、投与群及びベースラインの体重区分(≥ 40 kg、 <40 kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(表10)。

注) American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)

表10 最終評価時におけるABC-J興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	ABC-J興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
アリピプラゾール群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1		

(平均値±標準偏差、a)投与群及びベースラインの体重区分(≥ 40 kg、 <40 kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(2)長期投与試験²⁴⁾

二重盲検試験を完了した患者(6～17歳)を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回投与したとき、ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった(表11)。

表11 ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移(有効性解析対象集団、OC)

ベースライン	8週	24週	48週	96週
17.7±10.0(85)	13.5±9.9(83)	13.3±9.9(62)	11.6±8.8(46)	14.9±10.3(26)

(平均値±標準偏差(評価例数))

※※〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²⁵⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁶⁾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D₄、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁵⁾。*in vitro* 及び*in vivo* 試験において、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{25, 27, 28)}。

(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²⁹⁾。

(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²⁹⁾。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³⁰⁾。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁷⁾。

(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²⁸⁾。

2. 作用機序

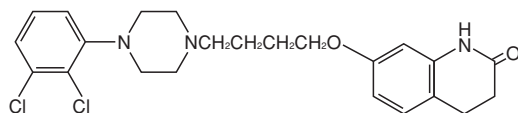
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール〔Aripiprazole (JAN, INN)〕

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

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

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

〔包 装〕

エビリファイOD錠3mg：〔ブリスター〕100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠6mg：〔ブリスター〕100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠12mg：〔ブリスター〕100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠24mg：〔ブリスター〕100錠(10錠×10)、
500錠(10錠×50)

※※〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) Schlöterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 木下利彦ほか：Jpn. Pharmacol. Ther., **39**(11), 949-960, 2011
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験)
- 24) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験)
- 25) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 26) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 27) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 28) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 29) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 30) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電 話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

1.8 添付文書 (案)

抗精神病薬

日本標準商品分類番号
87 1179

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® 内用液0.1%

アリピプラゾール内用液

ABILIFY® oral solution 0.1%

※※

承認番号	22100AMX00006
薬価収載	2009年3月
販売開始	2009年4月
効能追加	2016年●月
国際誕生	2002年7月

TD85X2B15

※※貯 法：遮光・室温保存
※使用期限：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（次の患者には投与しないこと）〕

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

〔組成・性状〕

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ 内用液0.1%	1mL中 アリピプラゾール1mg	グリセリン、プロピレングリコール、乳酸、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、ステビア抽出物、香料、精製水

2.製剤の性状

本剤は無色澄明の液で、芳香がある。pHは2.7～3.5である。

※※〔効能・効果〕

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

《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）
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合
原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

※※〔用法・用量〕

- 統合失調症
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mg（6～12mL）を開始用量、1日6～24mg（6～24mL）を維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg（30mL）を超えないこと。
- 双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mg（12～24mL）を1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mg（24mL）とし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg（30mL）を超えないこと。
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
通常、成人にはアリピプラゾールとして3mg（3mL）を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mg（3mL）とし、1日量は15mg（15mL）を超えないこと。
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
通常、アリピプラゾールとして1日1mg（1mL）を開始用量、1日1～15mg（1～15mL）を維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3mg（3mL）とし、1日量は15mg（15mL）を超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 全効能共通
本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。（〔薬物動態〕の項参照）
- 統合失調症の場合
 - (1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。（増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照）
 - (2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。
- 双極性障害における躁症状の改善の場合
躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合
本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。（うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照）
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合
定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。
- 内用液のみの注意事項
 - 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯（約150mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。
 - 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9.適用上の注意(3)」の項参照）

- ・茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。〔9.適用上の注意(3)〕の項参照)
- ・一部のミネラルウォーター(硬度の高いものなど)は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。〔9.適用上の注意(3)〕の項参照)
- ・分包品(1mL、3mL、6mL、12mL)は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。

※※〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
- (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、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。
前治療薬からの切り替えの際には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。
 - (3)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)の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。
 - (4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔警告〕の項、〔1. 慎重投与(4)〕の項及び〔4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡〕の項参照)
 - (5)低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖〕の項参照)
 - (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する場合があることを、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。
 - (10)嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。
 - (11)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症〕の項参照)

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。〔薬物動態〕の項参照)

(1)併用禁忌(併用しないこと)

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

(2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	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

統合失調症

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

双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例(72.7%)に認められた。主な副作用は、傾眠(48.9%)、体重増加(18.2%)、流涎(9.1%)、食欲亢進(9.1%)、悪心(6.8%)、食欲減退(6.8%)、倦怠感(5.7%)であった。(効能追加時)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(0.1%)

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

2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

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

3) 麻痺性イレウス(0.1%)

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

4) アナフィラキシー(頻度不明*)

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

5) 横紋筋融解症(0.1%)

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

6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕の項参照)

7) 低血糖(頻度不明*)

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(5)、(6)〕の項参照)

8) 痙攣(0.4%)

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

9) 無顆粒球症(頻度不明*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔2. 重要な基本的注意(11)〕の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯感覚	記憶障害、びくびく感、夢遊症、悪夢、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)
錐体外路症状	アカシジア、振戦、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア(筋緊張異常)、ジスキネジア、構音障害、筋強剛	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	錐体外路障害、反射亢進
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)	起立血圧異常、狭心症
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	肺炎、歯肉痛、舌障害

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明*
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、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	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
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	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、癢痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻疹、薬物過敏症
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症	真菌感染、脱毛
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渇、コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、リン脂質低下	多飲症、高血糖、水中毒、高尿酸血症、高脂血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK (CPK) 低下	血中ブドウ糖変動、血中インスリン増加
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	体重増加	体重減少、倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、生殖器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G 上昇、A/G 低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	低体温、疼痛、顎痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰陰乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋攣縮

*：自発報告、海外又は持続性注射アリビプラゾール製剤のみで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、本剤の臨床試験において流産の報告がある。〕
- (2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。〔ヒトで乳汁移行が認められている¹⁾。〕

7. 小児等への投与

- (1)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)の場合、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。)
- (2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼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。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。

処置：

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

9. 適用上の注意

- (1)投与経路：内服用にのみ使用させること。
- (2)薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。
- 分包品においては、包装のまま服用しないこと。
 - 小児の手の届かない所に保管すること。
- (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(プロベリシアジン)、抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デパケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ(ヒドロキシジン)
- 2) 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁
- 一部のミネラルウォーター(硬度の高いものなど)は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。

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 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。
- (4)外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳;56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (5)海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した²⁾。

※※〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人にアリピプラゾール3mg(内用液又は普通錠)を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。内用液0.1% 3mLと普通錠3mgは生物学的に同等であることが確認された(図1、表1)³⁾。

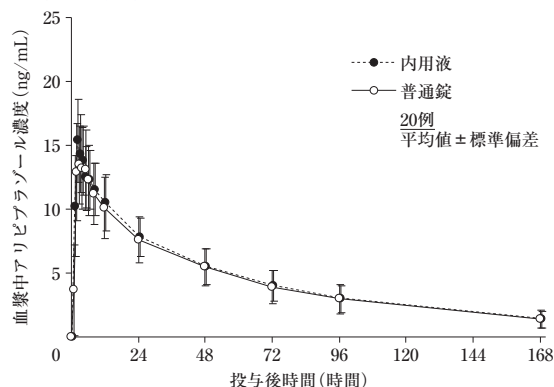


図1 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng・hr/mL)
内用液	2.6 ± 1.0	15.77 ± 3.313	59.21 ± 13.40	762.1 ± 188.2
普通錠	3.5 ± 1.7	15.32 ± 2.521	62.11 ± 14.17	743.1 ± 196.6

(平均値 ± 標準偏差、20例)

健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表2)⁴⁾。

表2 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{24hr} (ng・hr/mL)
投与 1日目	未変化体	3.7 ± 1.3	12.00 ± 7.96	—	159.0 ± 95.1
	主代謝物 (OPC-14857*)	18.4 ± 8.6	0.63 ± 0.63	—	8.2 ± 8.2
投与 14日目	未変化体	4.2 ± 3.4	44.26 ± 29.28	64.59 ± 15.39	678.0 ± 413.0**
	主代謝物 (OPC-14857*)	6.2 ± 6.7	10.88 ± 6.42	110.23 ± 64.94	185.7 ± 93.4**

(—: 算出せず、平均値 ± 標準偏差、15例)

*: 活性代謝物 **: 投与間隔間のAUC

アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁾。

(外国人による成績)

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均の C_{max} の累積係数は3.4～6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

2. 分布

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

3. 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に¹⁴C標識アリピプラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

5. 相互作用

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⁶⁾。

2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した⁷⁾。

3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁸⁾。

4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁹⁾。

5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹⁰⁾。

6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した¹¹⁾。

6. その他(外国人による成績)

腎障害: 高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニークリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった¹²⁾。

肝障害: 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A～C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった¹³⁾。

高齢者: 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった¹⁴⁾。

性別・喫煙: 薬物動態に性差はみられなかった¹⁴⁾。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった¹⁵⁾。

※※〔臨床成績〕

エビリファイ錠(普通錠)の成績を以下に示す。

1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである¹⁶⁾。

(1)一般臨床試験

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

(2)二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

(3)長期投与試験

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

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

(外国人による成績)

(4)外国における二重盲検試験

1) 急性期プラセボ対照試験

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4あるいは6週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較してPANSS全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS全尺度合計点(平均変化量)は、アリピプラゾール固定用量15、30mg/日又は20、30mg/日を4週間投与した2試験では、プラセボ群：-2.9(n=102)、15mg/日群：-15.5(n=99)、30mg/日群：-11.4(n=100)又はプラセボ群：-5.0(n=103)、20mg/日群：-14.5(n=98)、30mg/日群：-13.9(n=96)であり、アリピプラゾール固定用量10、15、20mg/日を用いた6週間投与の試験では、プラセボ群：-2.3(n=107)、10mg/日群：-15.0(n=103)、15mg/日群：-11.7(n=103)、20mg/日群：-14.4(n=97)であった(各群とプラセボ群との比較結果はp≤0.01)。

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

2) プラセボ対照再発予防試験

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

2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)短期試験(国際共同試験)¹⁷⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に応じて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale、YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値 ± 標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4、-2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表3)。

表3 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	YMRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4、-2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

(2)長期投与試験

1) 二重盲検試験(国際共同試験)¹⁸⁾

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表4)。

表4 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55(34)	7.3±10.22(26)	3.1±6.25(19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02(54)	3.3±3.65(42)	2.6±2.54(32)	1.4±1.59(29)

(平均値±標準偏差(評価例数))

2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)¹⁹⁾

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	22週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)²⁰⁾

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12～30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²¹⁾

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシブラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3～15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3～15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表7)。

表7 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	18.1±9.8	-7.4±8.1	—	—
アリピプラゾール3～15mg群	194	25.3±7.3	15.8±9.4	-9.6±7.5	-2.2 [-3.7、-0.6]	0.006
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	14.8±9.3	-10.4±8.3	-3.1 [-4.6、-1.5]	<0.001

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値で調整した共分散分析(3～15mg群、3mg群の順による閉検定手順))

(2)長期投与試験²²⁾

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3～15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表8)。

表8 MADRS合計点の推移(FAS、OC)

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	18.2±9.6(155)	12.6±8.7(144)	12.3±9.7(136)	11.6±9.3(108)	8.8±8.3(84)
移行例	16.4±8.9(122)	13.0±8.8(118)	12.6±9.9(113)	11.6±9.4(95)	9.1±8.6(74)
新規例(65歳以上)	24.8±9.3(33)	10.9±7.9(26)	10.7±8.5(23)	11.3±9.4(13)	7.3±6.2(10)

(平均値±標準偏差(評価例数))

4. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験²³⁾

DSM^{注)}・IV-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者(6～17歳)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回8週間投与したとき、最終評価時におけるABC-J(異常行動チェックリスト日本語版)の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた(p=0.044、投与群及びベースラインの体重区分(>40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(表9)。

注) American Psychiatric Association(米国精神医学会)のDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(精神疾患の診断・統計マニュアル)

表9 最終評価時におけるABC-J興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	ABC-J興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
アリピプラゾール群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1		

(平均値±標準偏差、a)投与群及びベースラインの体重区分(>40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)

(2)長期投与試験²⁴⁾

二重盲検試験を完了した患者(6～17歳)を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回投与したとき、ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった(表10)。

表10 ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移(有効性解析対象集団、OC)

ベースライン	8週	24週	48週	96週
17.7±10.0(85)	13.5±9.9(83)	13.3±9.9(62)	11.6±8.8(46)	14.9±10.3(26)

(平均値±標準偏差(評価例数))

※※[薬効薬理]

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

in vitro 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂²⁵⁾、ヒトドパミンD₃、ヒトセロトニン5-HT_{1A}²⁶⁾及びヒトセロトニン5-HT_{2A}受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD₁、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質α₁-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリンM₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

in vitro 試験においてドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁵⁾。*in vitro* 及び*in vivo* 試験において、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD₂受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{25, 27, 28)}。

(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²⁹⁾。

(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²⁶⁾。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³⁰⁾。また、*in vitro* 試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった²⁷⁾。

(8)血中ブ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²⁸⁾。

2. 作用機序

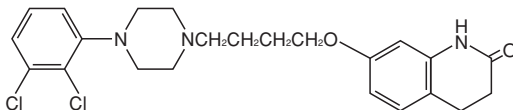
アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：アリピプラゾール[Aripiprazole(JAN、INN)]

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

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

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

※[包装]

エビリファイ内用液0.1%：1mL×28包(7包×4)
3mL×28包(7包×4)
6mL×28包(7包×4)
12mL×28包(7包×4)

※※[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10** (3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 東 純一ほか : Jpn. Pharmacol. Ther., **36** (12), 1131-1139, 2008
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68** (1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験)
- 24) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験)
- 25) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302** (1), 381-389, 2002
- 26) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441** (3), 137-140, 2002
- 27) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274** (1), 329-336, 1995

28)Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996

29)Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008

30)Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414

1.8.2 効能・効果，用法・用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善
- うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

下線部：本申請に伴う追加部分

1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

DSM-IV-TR で自閉性障害と診断された小児患者（6～17 歳）を対象に，自閉性障害に伴う興奮性に対するアリピプラゾールの有効性及び安全性を検討するプラセボ対照二重盲検試験（031-■-002）及び長期試験（031-■-003）を実施した。

プラセボ対照二重盲検試験（031-■-002）では，DSM-IV-TR で自閉性障害の診断基準を満たし，行動障害（かんしゃく，攻撃性，自傷行為，又はこれらの複合行為）を有する小児患者（6～17 歳）を対象に，アリピプラゾール 1～15 mg/日を 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性の検討を行った。その結果，主要評価項目である ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量（LOCF）は，アリピプラゾール群で -11.4 ± 1.3 （平均値 $\pm$ 標準誤差，以下同様，47 例），プラセボ群で -7.5 ± 1.4 （45 例）であり，プラセボ群と比較しアリピプラゾール群で統計学的に有意な改善が認められた（ $p=0.044$ ）。副次的評価項目では，興奮性を評価した CGI-I，CGI-S，反応率でプラセボ群と比較しアリピプラゾール群で改善が認められ，主要評価項目の結果を支持するものであった。有害事象の発現割合はアリピプラゾール群で 83.0%（39/47 例），プラセボ群で 73.3%（33/45 例）であった。発現した有害事象のほとんどが軽度であり，高度の有害事象は認められなかった。また，アリピプラゾール群で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は発現しなかった。

長期試験（031-■-003）では，プラセボ対照二重盲検試験（031-■-002）の完了例に，アリピプラゾール 1～15 mg/日を長期投与した際の安全性及び有効性の検討を行った。全体で ABC-J 興奮性下位尺度スコアは，ベースライン 17.7 ± 10.0 （平均値 $\pm$ 標準偏差，以下同様，85 例）であり，投与後 8 週に 13.5 ± 9.9 （83 例）まで低下し，投与後 12 週以降は 7.3～15.4（1～76 例）で安定して推移した。有害事象の発現割合は 91.8%（78/85 例）であった。発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，投与期間に伴って発現割合の高くなる有害事象はなかった。重篤な有害事象は 7.1%（8/85 例）に発現したが，副作用と判断されたのは倦怠感（1 例）のみであり，重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。よって，長期投与時に特に注意すべき安全性上の懸念はないと考えた。

以上，自閉性障害の小児患者（6～17 歳）を対象に実施した試験成績より，アリピプラゾールの自閉性障害に伴う興奮性に対する有効性が検証され，長期投与時にも有効であることが示された。また，アリピプラゾールの安全性も確認された。なお，DSM-IV-TR により定義される「自

閉性障害」は、DSM-5 への改訂により疾患定義が変更されたことから、対象となる疾患名は「自閉スペクトラム症」とすることが適切と考えた。また本剤では中核症状に伴い発現する行動障害（かんしゃく、攻撃性、自傷行為）を「興奮性」と表現していたが、対象となる患者集団は既に承認されているリスパダールと同様になると考えられ、想定される医療現場の混乱を考慮すると、本剤もリスパダールと同様に「易刺激性」とすることが適切と考えた。以上より、本剤の効能・効果を「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」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）

- 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り）

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。

- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

通常、アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量、1 日 1～15 mg を維持用量とし、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として最大 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。

下線部：本申請に伴う追加部分

1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠

プラセボ対照二重盲検試験（031-■■-002）及び長期試験（031-■■-003）の 2 試験ともにアリピプラゾールは 1 日 1 回の経口投与で、開始用量は 1 mg/日とし、有効性及び安全性に応じ順次 3, 6, 9, 12, 15 mg/日と増量した。

プラセボ対照二重盲検試験（031-■■-002）では、投与後 1 週まではアリピプラゾール群 47 例の全例に 1 mg/日が投与された。ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 1 週のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群と比較してアリピプラゾール群で大きい値であり、アリピプラゾール 1 mg/日で症状が改善する傾向が認められた。投与後 7 日までの有害事象発現割合は、アリピプラゾール群で 34.0%（16/47 例）であり、プラセボ群の 20.0%（9/45 例）と比較して大きな違いは認められず、発現した有害事象はほとんどが軽度であった。また、投与後 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者及び有害事象により投与中止に至った被験者は認められず、開始用量

1 mg/日の忍容性は良好であることが示された。長期試験（031-003）でも投与後 1 週まではすべての被験者に 1 mg/日が投与された。プラセボ対照二重盲検試験（031-002）のプラセボ群からの移行例では、投与後 7 日までに認められた有害事象の発現割合は 22.0%（9/41 例）で、発現した有害事象は全て軽度であった。また、投与後 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者及び有害事象により投与中止に至った被験者は認められず、開始用量 1 mg/日の忍容性は良好であることが示された。これらの結果から、開始用量は 1 mg/日とすることが妥当と考えた。

プラセボ対照二重盲検試験（031-002）ではプラセボを対照にアリピプラゾール 1～15 mg/日の有効性を検証した。その結果、主要評価項目である ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量はアリピプラゾール群で -11.4 ± 1.3 （平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同様、47 例）、プラセボ群で -7.5 ± 1.4 （45 例）であり、プラセボ群と比較しアリピプラゾール群で統計学的に有意な改善が認められ（ $p = 0.044$ ）、アリピプラゾール 1～15 mg/日投与時の有効性が検証された。アリピプラゾール群での最終投与量の分布は 1 mg/日 2 例（4.3%）、3 mg/日 13 例（27.7%）、6 mg/日 8 例（17.0%）、9 mg/日 9 例（19.1%）、12 mg/日 3 例（6.4%）、15 mg/日 12 例（25.5%）であり、特定の用量に大きく偏ることなく低用量から高用量まで広く分布していた。また、最頻投与量でみても同様の傾向であった。有害事象の発現割合は、アリピプラゾール群で 83.0%（39/47 例）であり、プラセボ群の 73.3%（33/45 例）と比較して大きな違いはなく、発現した有害事象はほとんどが軽度であった。また、アリピプラゾール群での重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められず、1～15 mg/日の忍容性は良好であることが示された。

長期試験（031-003）ではアリピプラゾール 1～15 mg/日を長期投与した。その結果、有効性の主な評価項目である ABC-J 興奮性下位尺度スコアは、ベースライン 17.7 ± 10.0 （平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様、85 例）であり、投与後 8 週に 13.5 ± 9.9 （83 例）まで低下し、投与後 12 週以降は 7.3～15.4（1～76 例）で推移した。アリピプラゾールの最頻投与量の分布は、1 mg/日が 3.5%（3/85 例）、3 mg/日が 37.6%（32/85 例）、6 mg/日が 21.2%（18/85 例）、9 mg/日が 12.9%（11/85 例）、12 mg/日が 11.8%（10/85 例）、15 mg/日が 12.9%（11/85 例）であり、特定の用量に大きく偏ることなく分布していた。有害事象の発現割合は、91.8%（78/85 例）であり、発現した有害事象の多くが軽度又は中等度であった。重篤な有害事象は 7.1%（8/85 例）に発現したが、副作用と判断されたのは倦怠感（1 例）のみであり、重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。よって、1～15 mg/日の忍容性は良好であることが示された。

以上のことから「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の用法・用量は「通常、アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量、1 日 1～15 mg を維持用量とし、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として最大 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。」とするのが妥当と考えた。

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）	現行の添付文書から変更なし
【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕 2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕 3. アドレナリンを投与中の患者（「3.相互作用」の項参照） 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	現行の添付文書から変更なし
《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） ● <u>小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合</u> 原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。	6～17 歳の小児患者を対象に試験を実施し，有効性及び安全性を検討したため設定した。
《用法・用量に関連する使用上の注意》 ● 全効能共通 本剤が定常状態に達するまでに約 2 週間を要するため，2 週間以内に増量しないことが望ましい。（「薬物動態」の項参照） ● 統合失調症の場合 (1) 本剤の投与量は必要最小限となるよう，患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。（増量による効果の増強は検証されていない。【臨床成績】の項参照） (2) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも，新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため，このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。 ● 双極性障害における躁症状の改善の場合 躁症状が改善した場合には，本剤の投与継続の可否について検討し，本剤を漫然と投与しないよう注意すること。	

使用上の注意（案）	設定の根拠
● うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。（うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照） ● <u>小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合</u> <u>定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。</u> # <u>開始用量投与時又は 3 mg 未満での調節が必要な場合は、内用液、普通錠又は散を使用すること。</u> # ● <u>口腔内崩壊錠のみの注意事項</u> 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。 ## ● <u>内用液のみの注意事項</u> ● 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 150 mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。 ● 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9.適用上の注意(3)」の項参照） ● 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「9.適用上の注意(3)」の項参照） ● 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。（「9.適用上の注意(3)」の項参照） ● 分包品（3 mL、6 mL、12 mL）は、1 回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。 # ：OD 錠のみの記載 ## ：内用液のみの記載	本剤は小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性における対症療法であり、有用性が認められない場合には漫然と投与すべきでないと考えことから設定した。 OD 錠では、開始用量の投与、3 mg 未満の用量調節ができないため設定した。
〔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(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	現行の添付文書から変更なし

使用上の注意（案）	設定の根拠
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、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。 前治療薬からの切り替えの際には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。 (3) <u>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）</u>の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。 (4) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。 （〔警告〕の項、「1.慎重投与(4)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照） (5) 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。（「4.副作用(1)重大な副作用 7)低血糖」の項参照） (6) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する場合があることを、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	自閉スペクトラム症に伴う易刺激性を有する患者には、該当しないと考えられることから、対象疾患が明確になるように追記した。

使用上の注意（案）	設定の根拠																											
を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。 (8) 本剤の投与により体重の変動（増加，減少）を来すことがあるので，本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し，体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し，必要に応じて適切な処置を行うこと。 (9) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると，血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので，月経過多，貧血，子宮内膜症などの発現に十分注意すること。 (10) 嚥下障害が発現するおそれがあるので，特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には，慎重に経過を観察すること。 (11) 抗精神病薬において，肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので，不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。（「4.副作用(1) 重大な副作用 10)肺塞栓症， 深部静脈血栓症」の項参照）																												
3. 相互作用 本剤は，主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。（〔薬物動態〕の項参照） (1) 併用禁忌（併用しないこと） <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></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></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。	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）	現行の添付文書から変更なし
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
アドレナリン ボスミン	アドレナリンの作用を逆転させ，血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α ， β 受容体の刺激剤であり，本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強される。																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																										
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）																										

使用上の注意（案）			設定の根拠
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，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。	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 統合失調症 国内臨床試験において安全性解析の対象となった 743 例中，副作用が 452 例（60.8%）に認められた。主な副作用は，不眠（27.1%），神経過敏（14.8%），アカシジア（11.7%），振戦（手指振戦含む）（10.5%），不安（9.6%），体重減少（9.2%），筋強剛（6.3%）及び食欲不振（6.2%）であった。また，主な臨床検査値の異常変動は CK（CPK）上昇（13.7%），プロラクチン低下（10.9%）及び ALT（GPT）上昇（7.0%）であった。（承認時） 双極性障害における躁症状の改善 国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった 192 例中（日本人 87 例を含む），臨床検査値の異常を含む副作用が 144 例（日本人 71 例を含む）（75.0%）に認められた。主な副作用は，アカシジア（30.2%），振戦（16.7%），傾眠（12.5%），寡動（10.9%），流涎（10.4%），不眠（9.9%），体重増加（9.4%），悪心（8.9%），嘔吐（7.8%）及びジストニア（筋緊張異常）（5.2%）であった。（効能追加時） うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） 国内臨床試験において安全性解析の対象となった 467 例中，臨床検査値の異常を含む副作用が 320 例（68.5%）に認められた。主な副作用は，アカシジア（28.1%），体重増加（10.1%），振戦（9.4%），傾眠（9.0%），不眠（7.3%），ALT（GPT）上昇（7.1%），便秘（5.6%）であった。（効能追加時） 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 <u>国内臨床試験において安全性解析の対象となった 88 例中，臨床検査値の異常を含む副作用が 64 例（72.7%）に認められた。主な副作用は，傾眠（48.9%），体重増加（18.2%），流涎（9.1%），食欲亢進（9.1%），悪心（6.8%），食欲減退（6.8%），倦怠感（5.7%）であった。（効能追加時）</u>			小児期の自閉性障害を対象とした試験結果を追記した。
(1) 重大な副作用 1) 悪性症候群（0.1%） 無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それにひきつづき発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には，白血球の増加や血清 CK（CPK）の上昇がみられることが多く，また，ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお，高熱が持続し，意識障害，呼吸困難，循環虚脱，脱水症状，急性腎不全へと移行し，死亡することがある。			

使用上の注意（案）	設定の根拠
2) 遅発性ジスキネジア（0.1%） 長期投与により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、投与中止後も症状が持続することがある。 3) 麻痺性イレウス（0.1%） 腸管麻痺（食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状）をきたし、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止すること。 4) アナフィラキシー（頻度不明*） アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5) 横紋筋融解症（0.1%） 横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明*） 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渇、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、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。	

使用上の注意（案）					設定の根拠
(2) その他の副作用					統合失調症の試験結果， 双極性障害における躁症 状の改善の試験結果，う つ病・うつ状態の試験結 果，小児期の自閉スペク トラム症に伴う易刺激性 の試験結果及び CCSI に 基づき頻度を改訂した。 CCDS に基づき改訂し た。
種類/ 頻度	5% 以上	1～5% 未満	1% 未満	頻度 不明*	
精神神経系	不眠，神 経過敏， 不安，傾 眠	めまい，頭 痛，うつ病， 幻覚	リビドー亢進，リビドー減 退，昏迷，自殺企図，攻撃 的反応，異常思考，拒食， 独語，知覚減退，注意力障 害，もやもや感，末梢神経 障害，持続勃起，射精障 害，勃起不全，失神，感情 不安定，錯乱，神経症，妄 想，譫妄，躁病反応，精神 症状，双極性障害，認知 症，健忘，嗜眠，睡眠障 害，鎮静，舌麻痺，気力低 下，激越（不安，焦燥，興 奮），パニック反応，片頭 痛，顔面痙攣，錯感覚	記憶障害，びく びく感，夢遊 症，悪夢， <u>衝動 制御障害（病的 賭博，病的性欲 亢進，強迫性購 買，暴食等）</u>	
錐体外 路症状	アカシジ ア，振 戦， <u>流涎</u>	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	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	錐体外路障害， 反射亢進	
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）	起立血圧異常， 狭心症	
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	脾炎，歯肉痛， 舌障害	
血液		赤血球減少， 白血球減少， 白血球增多， 好中球減少， 好中球增多， 好酸球減少， 単球增多，リ ンパ球減少， リンパ球増 多，ヘモグロ ビン低下，ヘ マトクリット 値低下	貧血，赤血球增多，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	血中甲状腺刺激 ホルモン増加， 卵巣障害	
肝臓	ALT （GPT） 上昇	AST（GOT） 上昇，LDH 上 昇，γ-GTP 上 昇，ALP 上昇	脂肪肝，ALP 低下，LDH 低 下，総ビリルビン上昇，総 ビリルビン低下	肝炎，黄疸	
腎臓		BUN 上昇， BUN 低下，蛋 白尿，尿沈渣 異常	クレアチニン上昇，尿糖， 尿ウロビリノーゲン上 昇， 尿ビリルビン上昇，尿中 NAG 上昇，尿比重上昇，尿 比重低下，血中尿素減少，	ケトン尿	

使用上の注意（案）					設定の根拠
			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，痒疹症，酒さ	血管浮腫，蕁麻疹，薬物過敏症	
皮膚			ざ瘡，皮膚炎，皮膚乾燥，皮膚剥脱，乾皮症，色素沈着障害，脂漏，男性型多毛症	真菌感染，脱毛	
代謝異常	CK（CPK）上昇	口渇，コレステロール低下，HDL-コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，リン脂質低下	多飲症，高血糖，水中毒，高尿酸血症，高脂血症，脂質代謝障害，コレステロール上昇，HDL-コレステロール低下，トリグリセライド低下，CK（CPK）低下	血中ブドウ糖変動，血中インスリン増加	
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	体重増加	体重減少，倦怠感，脱力感，発熱，多汗，総蛋白減少，グロブリン分画異常，ナトリウム低下，カリウム低下，クロール低下	疲労，ほてり，熱感，灼熱感，背部痛，四肢痛，関節痛，筋痛，頸部痛，肩こり，筋痙攣，悪寒，末梢冷感，性器出血，流産，胸痛，膿瘍，歯ぎしり，睡眠時驚愕，鼻出血，末梢性浮腫，挫傷，気分不良，味覚異常，耳鳴，寝汗，四肢不快感，薬剤離脱症候群，顔面浮腫，握力低下，転倒，総蛋白上昇，A/G 上昇，A/G 低下，アルブミン上昇，アルブミン低下，ナトリウム上昇，カリウム上昇，クロール上昇	低体温，疼痛，顎痛，乳頭痛，乳腺炎，外陰腫乾燥，無オルガズム症，死亡，関節脱臼，歯牙破折，筋攣縮	
*：自発報告，海外又は持続性注射アリピプラゾール製剤のみで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。					現行の添付文書から変更なし
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，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。〕					現行の添付文書から変更なし

使用上の注意（案）	設定の根拠
7. 小児等への投与 (1) <u>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）の場合，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。）</u> (2) <u>小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合，低出生体重児，新生児，乳児又は 6 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</u>	統合失調症，双極性障害における躁症状の改善，及びうつ病・うつ状態に対する記載であることが分かるよう記載した。 小児期の自閉性障害を対象とした試験で安全性が確認されたため記載した。
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 1,260 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。 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。	現行の添付文書から変更なし
9. 適用上の注意 （エビリファイ錠，同散） 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 (1) <u>PTP 包装の薬剤は PTP 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。〕</u> (2) <u>小児の手の届かない所に保管すること。</u> （エビリファイ OD 錠） 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。 (1) <u>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。〕</u> (2) <u>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。〕</u> (3) <u>吸湿性を有するため，使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し，直ちに口の中に入れること。</u> (4) <u>寝たままの状態では，水なしで服用しないこと。</u> (5) <u>小児の手の届かない所に保管すること。</u> （エビリファイ内用液） (1) <u>投与経路：内服用にのみ使用させること。</u> (2) <u>薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。</u> ● <u>分包装品においては，包装のまま服用しないこと。</u>	OD 錠及び内用液について，〔取扱い上の注意〕の記載内容を適用上の注意にまとめた。 OD 錠及び内用液の記載を，小児への適応追加に伴い，錠剤・散剤についても記載した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
● 小児の手の届かない所に保管すること。 (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（エトスクシミド）、デパケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-P シロップ（ヒドロキシジン） 2) 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁 ● 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。	
10. その他の注意 (1) 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。 (2) げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上、雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60 mg/kg/日（最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）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 25 mg/kg/日以上で、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。 (4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお、本製剤の 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。 (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。	現行の添付文書から変更なし

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

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

一般的名称：アリピプラゾール [aripiprazole (JAN)]

化学名：

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

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

[INN]

aripiprazole (RECOMMENDED INN: List 37 WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997)



薬 研 第 2 2 号

平成7年3月3日

各都道府県衛生主管部(局)長 殿

厚生省薬務局研究開発振興課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名申請のあった物質につき、新たに一般的名称を別表1及び別表2のとおり定めたので、御了知のうえ、別表3の「既に通知された一般的名称・化学名等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。なお、別表1は、医薬品名称調査会においてJANが決定されたが、まだINNとの整合が図られる可能性のある物質について、また、別表2は、医薬品名称調査会においてJANが決定され、かつINNとの整合も図られたことが確認された物質についてまとめたものである。

別表 1

登 録 番 号

J A N (日本名)

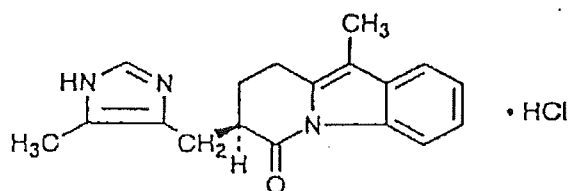
J A N (英 名)

構造式

6-6-4

塩酸リンドセトロン

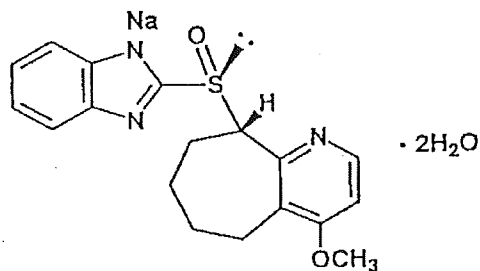
rindosetron hydrochloride



6-10-4

ペナプラゾールナトリウム 水和物

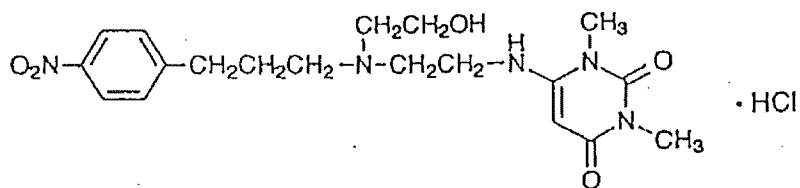
penaprazole sodium hydrate



6-10-5

塩酸ニフェカラン

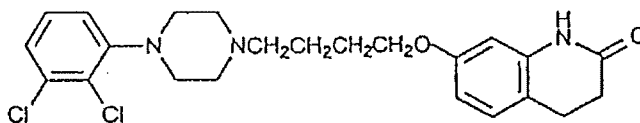
nifekalant hydrochloride



6-11-4

アリピプラゾール

aripiprazole



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 37

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy. Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996*.

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES (DCI Rec): Liste 37

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, 60, 3 (résolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont mises à l'étude par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales proposées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI proposées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie. On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–73) et recommandées (1–35) dans la *Liste récapitulative No. 9, 1996*.

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS (DCI Rec.): Lista 37

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, 60, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia. Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–73) y Recomendadas (1–35) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 9, 1996*.

aripiprazolum

aripiprazole

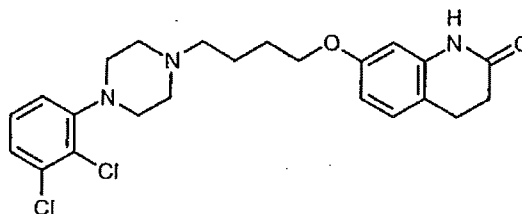
aripiprazole

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

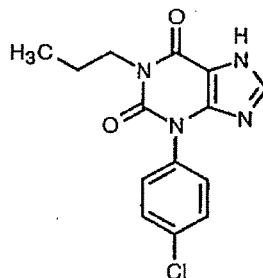
7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostiril

 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ **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

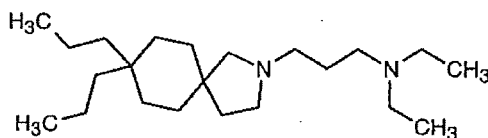
atiprimod

atiprimod

2-[3-(diethylamino)propyl]-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]decane

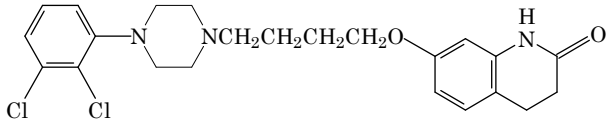
3-[8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]déc-2-yl]-*N,N*-diéthylpropan-1-amine

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	<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> 統合失調症
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> 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。
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） 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。）				
毒 性	急性 LD ₅₀ (mg/kg)				
	動物種	経口		動物種	筋肉内
	ラット	♂ ; 953, ♀ ; 705		ラット	♂ ♀ ; >100
	サル	♂ ♀ ; >2000		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)
	ラット	13 週間	経口	0, 2, 6, 20	♂ ; 6 ♀ ; 2
	サル	13 週間	経口	0, 0.5, 1, 5, 25	♂ ♀ ; 1
	ラット	26 週間	経口	0, 10, 30, 60	♂ ♀ ; <10
主な所見					
♂ ; 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）					
♂ ♀ ; 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					
♂ ♀ ; 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）					
♂ ; 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）					
♂ ♀ ; 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 ↓					
♂ ♀ ; 中枢神経系の抑制症状, 体重 ↓, 摂餌量 ↓, 胆嚢内の沈渣貯留					

	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 と肉芽腫腫炎, 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
副作用	<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%			臨床検査異常発現率*		
	副作用の種類			件数/測定例数		
	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			
<持続性注射剤> 副作用発現率**** 130/228=57.0%						
副作用の種類			件数			
注射部位疼痛			62			
注射部位紅斑			33			
注射部位硬結			25			
注射部位腫脹			15			
体重増加			15			
アカシジア			15			
			等			
			**** : 国際共同実薬対照二重盲検試験の発現率			
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），<u>小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性</u> *：エビリファイ OD 錠 24 mg を除く <持続性注射剤> 統合失調症
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。 <u>小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性*</u> <u>通常，アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量，1 日 1～15 mg を維持用量とし，1 日 1 回経口投与する。なお，症状により適宜増減するが，増量幅は 1 日量として最大 3 mg とし，1 日量は 15 mg を超えないこと。</u> *：エビリファイ OD 錠 24 mg を除く <持続性注射剤> 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。
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： <u>エビリファイ錠 1 mg（1 錠中にアリピプラゾールを 1 mg 含有）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> <u>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）</u> 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。)																									
毒 性																										
副作用	<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% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>不眠</td><td>201</td></tr><tr><td>神経過敏</td><td>110</td></tr><tr><td>アカシジア</td><td>87</td></tr><tr><td>振戦（手指振戦含む）</td><td>78</td></tr><tr><td>不安</td><td>71</td></tr></table> 臨床検査異常発現率* <table><tr><td>臨床検査異常の種類</td><td>件数/測定例数</td></tr><tr><td>CK（CPK）上昇</td><td>90/658</td></tr><tr><td>プロラクチン低下</td><td>37/339</td></tr><tr><td>ALT（GPT）上昇</td><td>48/688</td></tr><tr><td>AST（GOT）上昇</td><td>33/685</td></tr><tr><td>LDH 上昇</td><td>30/677</td></tr></table> 等		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	臨床検査異常の種類	件数/測定例数	CK（CPK）上昇	90/658	プロラクチン低下	37/339	ALT（GPT）上昇	48/688	AST（GOT）上昇	33/685	LDH 上昇	30/677
	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																								
	臨床検査異常の種類	件数/測定例数																								
	CK（CPK）上昇	90/658																								
	プロラクチン低下	37/339																								
	ALT（GPT）上昇	48/688																								
	AST（GOT）上昇	33/685																								
	LDH 上昇	30/677																								
	*：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% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>アカシジア</td><td>58</td></tr><tr><td>振戦</td><td>32</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>24</td></tr><tr><td>寡動</td><td>21</td></tr><tr><td>流涎</td><td>20</td></tr></table> 等		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												
	副作用の種類	件数																								
アカシジア	58																									
振戦	32																									
傾眠	24																									
寡動	21																									
流涎	20																									
：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% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>アカシジア</td><td>131</td></tr><tr><td>体重増加</td><td>47</td></tr><tr><td>振戦</td><td>44</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>42</td></tr><tr><td>不眠</td><td>34</td></tr></table> 等		副作用の種類	件数	アカシジア	131	体重増加	47	振戦	44	傾眠	42	不眠	34													
副作用の種類	件数																									
アカシジア	131																									
体重増加	47																									
振戦	44																									
傾眠	42																									
不眠	34																									
：国内試験の発現率 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性： 副作用発現率* 64/88=72.7% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>傾眠</td><td>43</td></tr><tr><td>体重増加</td><td>16</td></tr><tr><td>流涎</td><td>8</td></tr><tr><td>食欲亢進</td><td>8</td></tr><tr><td>悪心</td><td>6</td></tr></table> 等		副作用の種類	件数	傾眠	43	体重増加	16	流涎	8	食欲亢進	8	悪心	6													
副作用の種類	件数																									
傾眠	43																									
体重増加	16																									
流涎	8																									
食欲亢進	8																									
悪心	6																									
****：国内試験の発現率 <持続性注射剤> 副作用発現率***** 130/228=57.0% <table><tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr><tr><td>注射部位疼痛</td><td>62</td></tr><tr><td>注射部位紅斑</td><td>33</td></tr><tr><td>注射部位硬結</td><td>25</td></tr><tr><td>注射部位腫脹</td><td>15</td></tr><tr><td>体重増加</td><td>15</td></tr><tr><td>アカシジア</td><td>15</td></tr></table> 等		副作用の種類	件数	注射部位疼痛	62	注射部位紅斑	33	注射部位硬結	25	注射部位腫脹	15	体重増加	15	アカシジア	15											
副作用の種類	件数																									
注射部位疼痛	62																									
注射部位紅斑	33																									
注射部位硬結	25																									
注射部位腫脹	15																									
体重増加	15																									
アカシジア	15																									
*****：国際共同実薬対照二重盲検試験の発現率																										
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.P.1	製剤及び処方	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.1	製剤成分	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	製剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	—	—	—	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	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	—	—	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	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	—	—	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	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	—	—	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	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3-1	アリピプラゾール 1 mg錠の確認試験における分析法バリデーション	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	アリピプラゾール 1 mg錠の類縁物質定量法における分析法バリデーション	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	アリピプラゾール 1 mg錠の含量均一性試験法における分析法バリデーション	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-4	アリピプラゾール 1 mg錠の溶出試験法における分析法バリデーション	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-5	アリピプラゾール 1 mg錠の定量法における分析法バリデーション	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6-1	アリピプラゾール 1 mg錠の規格及び試験方法	大塚製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	大塚製薬株式会社 製剤研究所	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	OPC-031 1 mg錠の安定性試験（長期保存試験、24箇月）	[redacted] [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] [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.8.3-2	OPC-031 1 mg錠の安定性試験（加速試験）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-3	OPC-031 1 mg錠の安定性試験（苛酷試験）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-4	OPC-031 1 mg錠の安定性試験（使用時試験）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	—	—	評価資料
4.2.3.2-01	■■■■-337039: Oral Tolerability/Toxicokinetic Study in Postnatal and Juvenile Rats	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-02	■■■■-337039: Two-month Oral Developmental Toxicity Study in Juvenile Rats	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-03	■■■■-337039: One-month Oral Range-finding Study in Juvenile Dogs	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-04	■■■■-337039: Six-month Oral Toxicity Study in Juvenile Dogs	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	海外	社内資料	評価資料
4.3-01	An Urgent Need for Experimental Animal Model of Autism in Drug Development	Ruhela RK, Prakash A, Medhi B	—	—	—	Annu Neurosci.2015;22 (1):44-9	—
4.3-02	Workshop Summary - Juvenile Animal Studies: Testing Strategies and Design	Hurt ME, Daston G, Davis-Bruno K, Feuston M, Silva Lima B, Makris S, et al	—	—	—	Birth Defects Res(Part B).2004;71:281-8	—
4.3-03	Developing Drugs for Pediatric Use: a Role for Juvenile Animal Studies?	Baldrick P	—	—	—	Regul Toxicol Pharmacol.2004;39:381-9	—
4.3-04	発達神経毒性研究 —現状と課題—	吉岡孝文, 小林久美子, 串田昌彦, 池田真矢, 佐々木まどか, 辻良三	—	—	—	住友化学.2002;l:51-9	—

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
5.3.1.4-01	NB-182S 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
5.3.1.4-02	NB-153V Validation of the bioanalytical method for determination of aripiprazole and OPC-14857 in human plasma - Reduced sampling size -		20 年 月～ 20 年 月		国内	—	評価資料
5.3.1.4-03	-015 -Addendum Quantitative determination of -337039 (aripiprazole) and five metabolites in human EDTA plasma by LC/MS/MS		20 年 月 (Addendum完 成)		国外	—	参考資料
5.3.1.4-04	-027 Quantitative determination of -337039 (aripiprazole) and five metabolites in human EDTA plasma by LC/MS/MS		20 年 月 (報告書完成)		国外	—	参考資料
5.3.3.2-01	CN138-014 Tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of aripiprazole during oral administration in children and adolescents with conduct disorder		20 年 月～ 20 年 月	米国3 施設	国外	—	参考資料
5.3.5.1-01	031--002 自閉性障害の小児患者を対象としたアリピプラ ゾール（OPC-14597）1～15 mg/日の有効性及 び安全性を検討する多施設共同，プラセボ対 照，二重盲検，並行群間比較試験	大塚製薬株式会社	2012年6月～ 2015年6月	国内50 施設	国内	—	評価資料
5.3.5.1-02	CN138-178 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dosed parallel-group study of aripiprazole flexibly dosed in the treatment of children and adolescents with autistic disorder		2006年6月～ 2008年4月	米国19 施設	国外	—	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.1-03	CN138-179 A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study with three fixed doses of aripiprazole in the treatment of children and adolescents with autistic disorder		2006年6月～ 2008年6月	米国37 施設	国外	—	参考資料
5.3.5.1-04	CN138-603 Safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder		2011年3月～ 2012年6 月	米国34 施設	国外	—	参考資料
5.3.5.2-01	031-003 自閉性障害の小児患者を対象としたアリピプラゾール（OPC-14597）1～15 mg/日の長期継続投与試験	大塚製薬株式会社	2012年8月～ （継続中） 20 年 月 （報告書完成）	国内50 施設	国内	—	評価資料
5.3.5.2-02	CN138-180 A 52-week, open-label, multicenter study of the safety and tolerability of aripiprazole flexibly dosed in the treatment of children and adolescents with autistic disorder		2006年9月～ 2009年6月	米国53 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 Clinical Summary of Efficacy(NDA)		—	—	国外	—	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.3-03	2.7.4 Clinical Summary of Safety(NDA)		—	—	国外	—	参考資料
5.3.5.3-04	Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety of Aripiprazole as Treatment for Tics Associated with Tourette's Disorder(NDA)	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
5.4-01	自閉症スペクトラム障害（Autism Spectrum Disorders）	Lord C, Bailey A	—	—	—	児童青年精神医学. 明石書店 ; 2007. p.739-69	—
5.4-02	児童・青年期精神疾患患者におけるaripiprazoleの有効性と安全性	岡田 俊	—	—	—	臨床精神薬理. 2014 ; 17 : 1035-55.	—
5.4-03	自閉症スペクトラムへの対応－児の将来を念頭に 医療的対応	森 健治	—	—	—	脳と発達. 2010 ; 42 : 199-203.	—

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
5.4-04	DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版	高橋 三郎, 大野 裕, 染矢 俊幸 記	—	—	—	医学書院 ; 2004. p.82-7.	—
5.4-05	平成23年患者調査（傷病分類編）	厚生労働省大臣官房統計情報部	—	—	—	傷病別年次推移表 ; p.40.	—
5.4-06	自閉症の薬物療法	佐々木 征行	—	—	—	小児科臨床. 2008 ; 61(12) : 65-9.	—
5.4-07	自閉症スペクトラムと脳	鈴木 勝昭, 杉山 登志郎	—	—	—	BRAIN MEDICAL. 2012 ; 24 (4) : 309-16.	—
5.4-08	児童・青年に対する第二世代抗精神病薬の有効性と副作用	岡田 俊	—	—	—	臨床精神薬理. 2011 ; 14 : 1813-9.	—
5.4-09	日本人小児の体格の評価	日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会	—	—	—	[Internet] http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html .	—
5.4-10	Percentile Data Files with LMS Values	Centers for Disease Control and Prevention	—	—	—	[Internet] http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm .	—
5.4-11	自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害	神尾 陽子	—	—	—	DSM-5 を読み解く 1. 中山書店 ; 2014. p.68-74	—

添付すべき資料がない項目一覧

- 第3部 3.2.S 原薬
 - 3.2.R 各極の要求資料
 - 3.2.A.3 添加剤
 - 3.3 参考文献
- 第4部 4.2.1 薬理試験
 - 4.2.2 薬物動態試験
 - 4.2.3.1 単回投与毒性試験
 - 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
 - 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
 - 4.2.3.5.3 生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
 - 4.2.3.6 局所刺激性試験
 - 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
 - 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
 - 5.3.3.3 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
 - 5.3.3.5 ポピュレーション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