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

に関する資料

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

大塚製薬株式会社

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

第 1 部（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
1.5.2　開発の経緯 4
1.5.2.1　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 4
1.5.2.3　臨床試験の概略 4
1.5.2.4　規制当局の助言及びその対応 5
1.5.2.5　外国における臨床試験の開発の経緯 6
1.5.2.6　承認申請に用いる臨床試験データパッケージ 6
1.5.3　アリピプラゾール IM デポ剤の特徴及び有用性 7
1.5.3.1　臨床試験成績からみた特徴及び有用性 7
1.5.3.2　アリピプラゾール IM デポ剤の治療上の位置付け 7
引用文献 8

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

双極性障害は，少なくとも 1 回以上の躁状態又は軽躁状態の病相（エピソード）からなる症候群である。多くの患者は躁状態とうつ状態のエピソードを繰り返し，その間は症状のない間歇期となる。双極性障害の発症年齢の平均は 18～20 歳であり，生涯有病率は世界的に約 1.3～1.6%[1]，日本では約 0.7%程度と報告されている[2]。気分エピソードから回復後 1 年間で 48～60%，5 年間で 81～91%が再発することが知られており[3]，多くは慢性の経過をたどる。エピソードの経験回数が増えるごとに，エピソード間歇期が短くなりエピソード再発のサイクルが早くなることや，エピソード間歇期においても認知機能が低下することが報告されている[4,5]。また，再発を繰り返すに従い，社会的烙印，自己評価の低下，社会的地位の剥奪，有意義な人間関係の喪失など，社会生活水準の低下を来たしていくことも双極性障害患者やその家族にとって大きな問題である[6]。そのため，双極性障害の治療では，気分エピソード発症時の気分症状の治療に加え，各気分エピソード寛解後も再発予防を目的とした長期的な治療を行うことが重要である。しかしながら，躁状態の患者は躁状態を本来の状態ととらえてしまうことで服薬アドヒアランスが損なわれやすく再発の要因となり得る[7,8,9,10]ことから，薬物療法を長期継続するための工夫も必要である。

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 D_2 受容体部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴とし，更にセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用，ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。アリピプラゾール経口剤は，統合失調症の治療薬として 2002 年に米国で承認され，欧州連合，日本を含むアジア諸国などの世界 60 以上の国又は地域（2019 年 8 月時点）で承認を取得している。

今回申請するアリピプラゾール IM デポ注射剤は，アリピプラゾールを水和物とし水性懸濁筋肉注射製剤とした持続性製剤である（図 1.5-1）。生理的条件下では難溶性であるアリピプラゾール水和物粒子が注射部位（筋肉内）に貯留された後，アリピプラゾール水和物粒子が徐々に溶解するのに伴い，筋肉内から血液中にアリピプラゾールが数週間にわたり緩徐に放出されることによって，有効血漿中濃度を維持する投与間隔が 4 週間の製剤である。有効成分のエステル化やマイクロスフェアへの封入を行っており，生体内での経時的な加水分解やマイクロスフェアの分解を徐放化の機序とした他の持続性抗精神病薬とは異なる製剤学的特徴を有する。

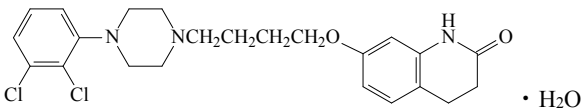


図 1.5-1　　アリピプラゾール水和物の構造式

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　非臨床試験の開発の経緯

本申請にあたり，経口剤及び持続性筋注剤の製造販売承認申請資料より薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の評価は可能と判断し，新たな試験は実施しなかった。

1.5.2.2　臨床試験の開発の経緯

アリピプラゾールは，経口剤において，急性期の双極性障害の躁状態の適応が 2004 年に米国で承認され，双極性障害の治療薬として，EU を含む世界 50 以上の国又は地域で承認されている（2019 年 8 月時点）。日本では，双極性障害の躁状態に対する臨床試験を 20[redacted] 年から開始し，2012 年に双極性障害の躁症状の治療薬としてアリピプラゾール経口剤が承認された。加えて，米国でアリピプラゾール経口剤での双極 I 型障害維持療法に対する試験を実施しており，米国で 2005 年に「双極 I 型障害の維持療法」，欧州で 2008 年に「新たな躁病エピソード予防」に対し適応を獲得している。

一方, アリピプラゾール IM デポ注射剤は, 統合失調症を適応として 2013 年に米国で承認され，日本を含め世界 50 以上の国又は地域（2019 年 8 月時点）で承認されている。4 週間に 1 回投与であるアリピプラゾール IM デポ注射剤が双極性障害維持療法の効能を取得することは，服薬不遵守が再発の引き金となりうる双極性障害患者に対して有用であると考え，双極性障害維持療法の効能取得を目的とした米国・欧州・アジアでの国際共同治験として計画された。アリピプラゾールを投与したときの薬物動態は人種による影響が認められておらず，国内外の双極性障害の診断基準及び治療方針に違いがないことから，国際共同試験に日本も参加し本剤の有効性・安全性を検証することを計画し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行った。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品申請前相談を，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品追加相談を行い申請に至った。

本申請のための臨床試験における開発の経緯を図 1.5-2 に示した。



図 1.5-2　　開発の経緯図（臨床試験）

1.5.2.3　臨床試験の概略

(1)　二重盲検試験（31-08-250）

アリピプラゾール IM デポ注射剤による単剤投与で 8 週間以上安定状態を維持した双極 I 型障害患者を対象に，アリピプラゾール IM デポ注射剤又はプラセボを 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内

投与し，何らかの気分エピソード再発までの時間についてプラセボに対する優越性をカプラン・マイヤー法を用いて検証すること，及びアリピプラゾール IM デポ注射剤の安全性・忍容性を評価することを目的として多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験を実施した。主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間は，IM デポ群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に長く，何らかの気分エピソードの再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 1/2 程度に有意に低下させ，忍容性は良好であった。

(2) 長期投与試験（31-08-252）

二重盲検試験（31-08-250）からの継続例及び本試験から新規に参加する双極 I 型障害患者を対象として，アリピプラゾール IM デポ注射剤を 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内投与し，アリピプラゾール IM デポ注射剤の安全性と忍容性を評価すること及び最終評価時に安定状態を維持していた被験者割合を指標として有効性を評価することを目的として多施設共同, 非盲検試験を実施した。忍容性は良好であり，主要な有効性評価項目である IM デポ剤維持治療期終了時に安定状態を維持している被験者の割合は 90.57%（413/464 例）であり，長期に渡る気分症状の安定効果が認められた。

1.5.2.4 規制当局の助言及びその対応

国際共同治験である二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）への本邦の参加に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に総合機構との医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行い，[redacted]について以下の助言を得た。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品申請前相談を，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品追加相談を行い申請に至った。[redacted]。

1) 開発計画について

- 本剤の効能・効果において[redacted]を限定すること，また，[redacted]に限定することは避けるべきと考える。[redacted]，[redacted]，[redacted]，本剤の長期投与試験（31-08-252）において，[redacted]のデータを積極的に収集し，本邦の医療現場に情報提供すべきと考える。
- 医療現場においては，[redacted]，[redacted]，[redacted]を確認する必要があると考えられていることから，長期投与試験（31-08-252）で[redacted]について，本剤の添付文書において情報提供することが適切と考える。

2) 二重盲検試験（31-08-250）について

- [redacted]，[redacted]，二重盲検試験（31-

08-250）において[redacted]について検討する必要があると考える。

- 二重盲検試験（31-08-250）に組み入れる日本人症例数については，[redacted]となるよう設定すべきと考えるが，本邦における[redacted]を考慮すると，[redacted]と考える。
- [redacted]を適切に行うために，[redacted]ではなく，[redacted]とすることが適切と考える。

3) 長期投与試験（31-08-252）について

- [redacted]の安全性を確認する必要があり，[redacted]にかかわらず，[redacted]が想定されることから，[redacted]が適切と考える。
- 例えば長期投与試験（31-08-252）の[redacted]，二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）に[redacted]から，[redacted]と考えられる。

4) [redacted]について

- 各試験において[redacted]することは可能と考える。

1.5.2.5 外国における臨床試験の開発の経緯

アリピプラゾール IM デポ注射剤は，統合失調症の適応が 2013 年に米国で最初に承認され，EU，日本を含むアジア諸国などの世界 50 以上の国又は地域（2019 年 8 月時点）で承認されている。また，上記承認の臀部筋投与に加え，2015 年に，EU，米国，2016 年に日本で三角筋への投与部位の追加が承認されている。更に，二重盲険試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）の結果を用いて，「双極 1 型障害の維持療法」の適応を米国（2017 年 7 月），カナダ（2017 年 11 月），オーストラリア（2017 年 12 月），香港，韓国，フィリピン，サウジアラビア，台湾，タイの 9 の国又は地域で取得している。

1.5.2.6 承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

機構相談での助言を踏まえ，国際共同治験である以下の 2 試験を本申請の評価資料とした。

- 二重盲検試験（31-08-250）
  アリピプラゾール IM デポ注射剤による単剤投与で 8 週間以上安定状態を維持した双極 I

型障害患者を対象に，アリピプラゾール IM デポ注射剤又はプラセボを 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内投与し，何らかの気分エピソード再発までの時間についてプラセボに対する優越性をカプラン・マイヤー法を用いて検証すること，及びアリピプラゾール IM デポ注射剤の安全性・忍容性を評価することを目的として実施した，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験。

- 長期投与試験（31-08-252）
  二重盲検試験（31-08-250）からの継続例及び本試験から新規に参加する双極 I 型障害患者を対象として，アリピプラゾール IM デポ注射剤を 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内投与し，アリピプラゾール IM デポ注射剤の安全性と忍容性を評価すること及び最終評価時に安定状態を維持していた被験者割合を指標として有効性を評価することを目的として実施した，多施設共同，非盲検試験。

1) 有効性データの利用について
20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した医薬品第 II 相試験終了後相談での助言（2.5.1.6.3 参照），ICH E5 及び厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「国際共同治験に関する基本的考え方について」に基づき，二重盲検試験（31-08-250）に[redacted]を検討したうえで，[redacted]は可能と考えた。
2) 安全性データの利用について
二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）にて[redacted]として利用することとした。

1.5.3 アリピプラゾール IM デポ剤の特徴及び有用性

1.5.3.1 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

今般，双極 I 型障害患者を対象に，アリピプラゾール IM デポ注射剤又はプラセボを 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内投与し，気分エピソード再発までの時間についてプラセボに対する優越性を検証することを目的として実施した，多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検試験（31-08-250），及び二重盲検試験（31-08-250）からの継続例及び本試験から新規に参加する双極 I 型障害患者を対象として，アリピプラゾール IM デポ注射剤を 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内投与し，アリピプラゾール IM デポ注射剤の安全性と忍容性を評価することを目的として実施した，多施設共同，非盲検試験（31-08-252）の 2 試験の全体集団において，良好な成績が得られた。以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤は，長期間，安定的に投与可能な持続性注射剤として，患者の服薬アドヒアランスを向上させ，双極 I 型障害患者の気分エピソードの再発・再燃の予防及び良好な予後に貢献できる新たな選択肢を提供できる優れた薬剤と考え申請するものとする。

1.5.3.2 アリピプラゾール IM デポ剤の治療上の位置付け

日本うつ病学会治療ガイドラインでは，双極性障害維持療法として最も推奨される薬物療法は

リチウムであり，次いで，単剤ではラモトリギン，オランザピン，クエチアピン，アリピプラゾール, パリペリドン及びバルプロ酸, 併用療法ではリチウム又はバルプロ酸とクエチアピン併用，リチウムとラモトリギンの併用，リチウムとアリピプラゾールの併用，リチウムとバルプロ酸の併用が推奨されている[11]。しかしながら，日本で，双極性障害の維持療法に適応を持つ薬剤はラモトリギンのみであり，国内外で行われたラモトリギンの臨床試験では，大うつ病エピソードの再発抑制効果は示されているものの，躁病エピソードの再発抑制効果は明確に示されていない[12]。また，ラモトリギンには TEN や SJS といった重篤な皮膚障害発生リスクがある。

従って，日本では躁病エピソードの再発・再燃抑制効果が期待され，長期にわたり安全性に大きな懸念がない薬剤が求められている。加えて，双極性障害患者では治療アドヒアランス不良が指摘されており，服薬不遵守が気分エピソード再発の一因となりうることからも，維持治療期を通して治療アドヒアランスを良好に保つことが重要である。

以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤は，双極 I 型障害の維持療法に対する有効性及び安全性に，IM デポ剤という剤形によるアドヒアランスの改善効果が加わることから，本邦の双極 I 型障害の維持療法のアンメットニーズに対して，新たな治療選択肢となることが期待される。

引用文献

1 Oerlinghausen BM, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. The Lancet. 2002;359:241-7.

2 厚生労働省. 専門的な情報：疾患の詳細：双極性障害（躁うつ病）[monograph on the Internet]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_bipolar.html

3 Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I : A five-year prospective follow-up. The journal of nervous and mental disease. 1993;181(4):238-45.

4 Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder I. Case register study. British journal of psychiatry. 1998;172:23-8.

5 Jaramillo CL, Va´squez JL, Gallo A, Duque JO, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar disorders. 2010;12:557-67.

6 加藤 忠史. G. 維持療法－双極 I 型障害. 双極性障害－病態の理解から治療戦略まで. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2011. p.141-51

7 上島国利, 樋口輝彦, 野村 総一郎. 気分障害治療ガイドライン 第 2 版. 2010; 医学書院

8 Yen CF, Chen CS, Ko CH, Yeh ML, Yang SJ, Yen JY, et al. Relationships between insight and medication adherence in outpatients with schizophrenia and bipolar disorder: Prospective study. Psychiatry Clinical Neurosciences. 2005;59:403-9.

9 Kulhara P, Basu D, Mattoo SK, Sharan P, Chopra R. Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: Long-term outcome and its psychosocial correlates. Journal of affective disorders. 1999:87-96.

10 Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL, David JM, Lewis DA. Predicting the “Revolving Door” phenomenon among patients with shizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. Am J Psychiatry. 1995;152:856-61.

11 日本うつ病学会治療ガイドライン Ⅰ.双極性障害 2017

12 Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. World J Biol Psychiatry. 2009;10(2):85-116.

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，2019 年 8 月現在，日本，米国，欧州，カナダ，オーストラリア他 60 以上の国又は地域で承認されている。また，アリピプラゾールの持続性注射剤は，日本，米国，欧州，カナダ，オーストラリア他 50 以上の国又は地域で承認されており，本申請の双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に関連する効能又は効果においては，米国（2017 年 12 月承認）をはじめ，カナダ（2017 年 11 月承認），オーストラリア（2017 年 12 月承認），香港，韓国，フィリピン，サウジアラビア，台湾，タイの 9 の国又は地域で承認されている。

アリピプラゾール持続性注射剤（ABILIFY MAINTENA）の米国における剤形・含量，効能・効果，用法・用量を表 1.6-1 に示す。

また，米国の添付文書（ABILIFY MAINTENA），企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1　　米国におけるアリピプラゾール持続性注射剤（ABILIFY MAINTENA）の剤形・含量，効能・効果，用法・用量

剤形・含量	持効性懸濁注射液として調製用凍結乾燥粉末 300 mg 又は 400 mg を含有。 ・　単回使用プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ ・　単回使用バイアル 調製された持効性懸濁注射液は均一，均質で不透明な乳白色の懸濁液である。
効能・効果	ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）は， ・　成人統合失調症の治療 ・　成人双極 I 型障害の単剤維持治療に用いられる。
用法・用量	ABILIFY MAINTENA は医療提供者が筋肉内のみに投与するものとする。ABILIFY MAINTENA の推奨開始及び維持用量は 400 mg で，月 1 回投与する（前回の注射から 26 日以上経過した後）。 アリピプラゾールの使用経験のない患者では，アリピプラゾールの経口剤の忍容性を確認した後に ABILIFY MAINTENA の投与を開始すること。アリピプラゾール経口剤の半減期によれば忍容性を十分評価するのに最大 2 週間を要する。 ABILIFY MAINTENA の初回注射後，治療開始時のアリピプラゾールの治療濃度を維持するため，経口アリピプラゾール（10～20 mg）を 14 日間続けて投与する。他の経口の抗精神病薬で既に安定している患者（及びアリピプラゾールの忍容性が確認できている患者）については，ABILIFY MAINTENA 初回注射後，治療開始時の抗精神病薬の治療濃度を維持するため当該抗精神病薬の投与を 14 日間継続する。 400 mg の投与量で副作用が認められる場合には，300 mg の月 1 回投与への減量を検討する。
備考	2019 年 2 月改訂

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

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

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death (5.1)**
- **ABILIFY MAINTENA is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis (5.1)**

----------INDICATIONS AND USAGE----------
ABILIFY MAINTENA is an atypical antipsychotic indicated for:
- Treatment of schizophrenia in adults (1)
- Maintenance monotherapy treatment of bipolar I disorder in adults (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Only to be administered by intramuscular injection in the deltoid or gluteal muscle by a healthcare professional (2.1)
- For patients naïve to aripiprazole, establish tolerability with oral aripiprazole prior to initiating ABILIFY MAINTENA (2.1)
- Recommended starting and maintenance dose is 400 mg administered monthly as a single injection. Dose can be reduced to 300 mg in patients with adverse reactions (2.1)
- In conjunction with first dose, take 14 consecutive days of concurrent oral aripiprazole (10 mg to 20 mg) or current oral antipsychotic (2.1)
- Dosage adjustments are required for missed doses (2.2)
- Known CYP2D6 poor metabolizers: Recommended starting and maintenance dose is 300 mg administered monthly as a single injection (2.3)
- ABILIFY MAINTENA comes in two types of kits. See instructions for reconstitution/injection/disposal procedures for 1) Pre-filled Dual Chamber Syringe (2.5), and 2) Vials (2.6).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
For extended-release injectable suspension: 300-mg and 400-mg strength lyophilized powder for reconstitution in (3):
- single-dose, pre-filled, dual chamber syringe
- single-dose vial

----------CONTRAINDICATIONS----------
Known hypersensitivity to aripiprazole (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- *Cerebrovascular Adverse Reactions in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis:* Increased incidence of cerebrovascular adverse reactions (e.g., stroke, transient ischemic attack, including fatalities) (5.2)
- *Neuroleptic Malignant Syndrome:* Manage with immediate discontinuation and close monitoring (5.3)
- *Tardive Dyskinesia:* Discontinue if clinically appropriate (5.4)
- *Metabolic Changes:* Atypical antipsychotic drugs have been associated with metabolic changes that may increase cardiovascular/cerebrovascular risk. These metabolic changes include hyperglycemia, dyslipidemia, and weight gain (5.5)
  - *Hyperglycemia and Diabetes Mellitus:* Monitor patients for symptoms of hyperglycemia including polydipsia, polyuria, polyphagia, and weakness. Monitor glucose regularly in patients with and at risk for diabetes (5.5)
  - *Dyslipidemia:* Undesirable alterations have been observed in patients treated with atypical antipsychotics (5.5)
  - *Weight Gain:* Gain in body weight has been observed; clinical monitoring of weight is recommended (5.5)
- *Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors:* Consider dose reduction or discontinuation (5.6)
- *Orthostatic Hypotension:* Use with caution in patients with known cardiovascular or cerebrovascular disease (5.7)
- *Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis:* Perform complete blood counts in patients with a history of a clinically significant low white blood cell count (WBC)/absolute neutrophil count (ANC). Consider discontinuation if clinically significant decline in WBC/ANC in the absence of other causative factors (5.9)
- *Seizures:* Use cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold (5.10)
- *Potential for Cognitive and Motor Impairment:* Use caution when operating machinery (5.11)

----------ADVERSE REACTIONS----------
Most commonly observed adverse reactions with ABILIFY MAINTENA in patients with schizophrenia (incidence ≥5% and at least twice that for placebo) were increased weight, akathisia, injection site pain, and sedation (6.1).

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

----------DRUG INTERACTIONS----------
Dosage adjustments for patients taking CYP2D6 inhibitors, CYP3A4 inhibitors, or CYP3A4 inducers for greater than 14 days (2.3):

Factors	Adjusted Dose
CYP2D6 Poor Metabolizers	
CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant CYP3A4 inhibitors	200 mg[1]
Patients Taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 **or** CYP3A4 inhibitors	300 mg
CYP2D6 **and** CYP3A4 inhibitors	200 mg[1]
CYP3A4 inducers	Avoid use
Patients Taking 300 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 **or** CYP3A4 inhibitors	200 mg[1]
CYP2D6 **and** CYP3A4 inhibitors	160 mg[1]
CYP3A4 inducers	Avoid use

[1] 200-mg and 160-mg dose adjustments are obtained only by using the 300-mg or 400-mg strength vials.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- *Pregnancy:* May cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in neonates with third trimester exposure (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 02/2019

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: INCREASED MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH DEMENTIA-RELATED PSYCHOSIS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage Overview for the Treatment of Schizophrenia and Maintenance Monotherapy of Bipolar I Disorder
2.2 Dosage Adjustments for Missed Doses
2.3 Dosage Adjustments for Cytochrome P450 Considerations
2.4 Different Aripiprazole Formulations and Kits
2.5 Pre-filled Dual Chamber Syringe: Preparation and Administration Instructions
2.6 Vial: Preparation and Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
5.2 Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis
5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome
5.4 Tardive Dyskinesia
5.5 Metabolic Changes
5.6 Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors
5.7 Orthostatic Hypotension
5.8 Falls
5.9 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis
5.10 Seizures
5.11 Potential for Cognitive and Motor Impairment
5.12 Body Temperature Regulation
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 MAINTENA
7.2 Drugs Having No Clinically Important Interactions with ABILIFY MAINTENA
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 CYP2D6 Poor Metabolizers
8.7 Hepatic and Renal Impairment
8.8 Other Specific Populations
10 OVERDOSAGE
10.1 Human Experience
10.2 Management of Overdosage

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

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 I Disorder - Maintenance Monotherapy
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

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

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

1 INDICATIONS AND USAGE

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) is indicated for:

- Treatment of schizophrenia in adults *[see Clinical Studies (14.1)]*
- Maintenance monotherapy treatment of bipolar I disorder in adults *[see Clinical Studies (14.2)]*

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage Overview for the Treatment of Schizophrenia and Maintenance Monotherapy of Bipolar I Disorder

ABILIFY MAINTENA is only to be administered by intramuscular injection by a healthcare professional. The recommended starting and maintenance dose of ABILIFY MAINTENA is 400 mg monthly (no sooner than 26 days after the previous injection).

For patients who have never taken aripiprazole, establish tolerability with oral aripiprazole prior to initiating treatment with ABILIFY MAINTENA. Due to the half-life of oral aripiprazole, it may take up to 2 weeks to fully assess tolerability.

After the first ABILIFY MAINTENA injection, administer oral aripiprazole (10 mg to 20 mg) for 14 consecutive days to achieve therapeutic aripiprazole concentrations during initiation of therapy. For patients already stable on another oral antipsychotic (and known to tolerate aripiprazole), after the first ABILIFY MAINTENA injection, continue treatment with the antipsychotic for 14 consecutive days to maintain therapeutic antipsychotic concentrations during initiation of therapy.

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

2.2 Dosage Adjustments for Missed Doses

If the second or third doses are missed:

- **If more than 4 weeks and less than 5 weeks have elapsed since the last injection,** administer the injection as soon as possible.
- **If more than 5 weeks have elapsed since the last injection,** restart concomitant oral aripiprazole for 14 days with the next administered injection.

If the fourth or subsequent doses are missed:

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

2.3 Dosage Adjustments for Cytochrome P450 Considerations

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

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

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

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

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

Factors	Adjusted Dose
CYP2D6 Poor Metabolizers	
Known CYP2D6 Poor Metabolizers	300 mg
Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant CYP3A4 inhibitors	200 mg[1]
Patients Taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 **or** CYP3A4 inhibitors	300 mg
CYP2D6 **and** CYP3A4 inhibitors	200 mg[1]
CYP3A4 inducers	Avoid use
Patients Taking 300 mg of ABILIFY MAINTENA	
Strong CYP2D6 **or** CYP3A4 inhibitors	200 mg[1]
CYP2D6 **and** CYP3A4 inhibitors	160 mg[1]
CYP3A4 inducers	Avoid use

[1] 200-mg and 160-mg dosage adjustments are obtained only by using the 300-mg or 400-mg strength vials.

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

2.4 Different Aripiprazole Formulations and Kits

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

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

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

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

Preparation Prior to Reconstitution

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

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

- One ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) pre-filled dual chamber syringe (400 mg or 300 mg as appropriate) for extended-release injectable suspension containing lyophilized powder and Sterile Water for Injection
- One 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for deltoid administration in non-obese patients
- One 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in non-obese patients or deltoid administration in obese patients
- One 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in obese patients

Reconstitution of Lyophilized Powder in Pre-filled Dual Chamber Syringe

Reconstitute at room temperature.

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

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

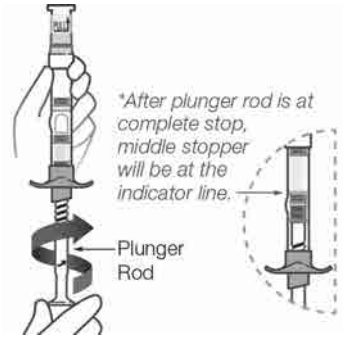


Figure 1

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

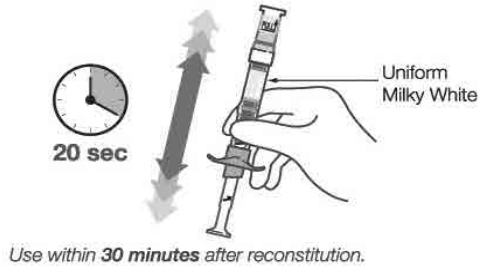


Figure 2

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

Injection Procedure

Use appropriate aseptic techniques throughout injection procedure. For deep intramuscular injection only.

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

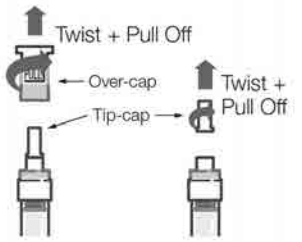


Figure 3

b) Select appropriate needle (See Figure 4).

Body Type	Injection Site	Needle Size
Non-obese	Deltoid	**1 inch** (23G)
	Gluteus	**1.5 inch** (22G)
Obese	Deltoid	**1.5 inch** (22G)
	Gluteus	**2 inch** (21G)

Figure 4

For deltoid administration:

- 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

For gluteal administration:

- 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

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

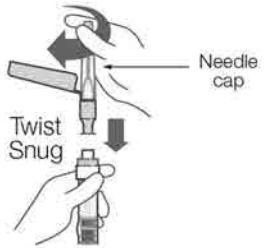


Figure 5

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

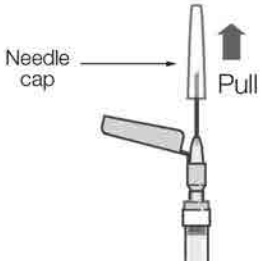


Figure 6

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

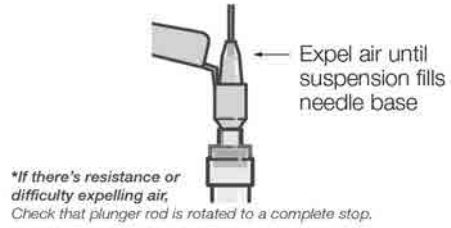


Figure 7

f) **Inject slowly into the deltoid or gluteal muscle.** Do **not** massage the injection site.

Disposal Procedure

a) Engage the needle safety device and safely discard all kit components (See Figure 8). **ABILIFY MAINTENA pre-filled dual chamber syringe is for single-use only.**

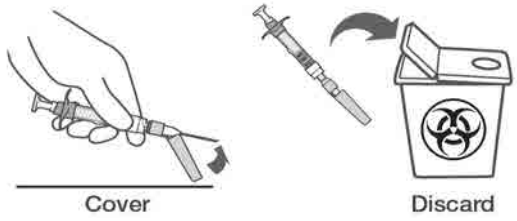


Figure 8

b) Rotate sites of injections between the two deltoid or gluteal muscles.

2.6 Vial: Preparation and Administration Instructions

Preparation Prior to Reconstitution

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

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

- Vial of ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) for extended-release injectable suspension lyophilized powder
- 5-mL vial of Sterile Water for Injection, USP
- One 3-mL, luer lock syringe with pre-attached 21-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device
- One 3-mL, luer lock disposable syringe with luer lock tip
- One vial adapter
- One 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for deltoid administration in non-obese patients
- One 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in non-obese patients or deltoid administration in obese patients
- One 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in obese patients

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

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

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

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

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

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

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

Reconstitution of Lyophilized Powder in Vial

a) Remove the cap of the vial of Sterile Water for Injection and remove the cap of the vial containing ABILIFY MAINTENA lyophilized powder and wipe the tops with a sterile alcohol swab.

b) Using the syringe with pre-attached hypodermic safety needle, withdraw the pre-determined Sterile Water for Injection volume from the vial of Sterile Water for Injection into the syringe (see Figure 9). Residual Sterile Water for Injection will remain in the vial following withdrawal; discard any unused portion.



Figure 9

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



Figure 10

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

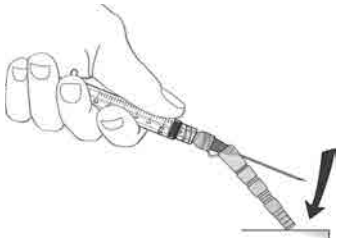


Figure 11

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



Figure 12

f) Visually inspect the reconstituted suspension for particulate matter and discoloration prior to administration. The reconstituted ABILIFY MAINTENA is a uniform, homogeneous suspension that is opaque and milky-white in color.

g) If the injection is not performed immediately after reconstitution keep the vial at room temperature and shake the vial vigorously for at least 60 seconds to re-suspend prior to injection.

h) Do not store the reconstituted suspension in a syringe.

Preparation Prior to Injection

a) Use appropriate aseptic techniques throughout injection of the reconstituted ABILIFY MAINTENA suspension.

b) Remove the cover from the vial adapter package (see Figure 13). Do not remove the vial adapter from the package.



Figure 13

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



Figure 14

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



Figure 15

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

Table 3: ABILIFY MAINTENA Reconstituted Suspension Volume to Inject

400-mg Vial		300-mg Vial	
Dose	Volume to Inject	Dose	Volume to Inject
400 mg	2 mL	---	---
300 mg	1.5 mL	300 mg	1.5 mL
200 mg	1 mL	200 mg	1 mL
160 mg	0.8 mL	160 mg	0.8 mL

f) Wipe the top of the vial of the reconstituted ABILIFY MAINTENA suspension with a sterile alcohol swab.

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



Figure 16

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



Figure 17

Injection Procedure

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

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

For deltoid administration:

- 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients

For gluteal administration:

- 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for non-obese patients
- 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for obese patients



Figure 18

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

Disposal Procedure

a) Engage the needle safety device as described in Section 2.6, Step (d) of Reconstitution of Lyophilized Powder in Vial and safely discard all kit components (see Figure 8). Dispose of the vials, adapter, needles, and syringe appropriately after injection. **The Sterile Water for Injection and ABILIFY MAINTENA vials are for single-use only.**

b) Rotate sites of injections between the two deltoid or gluteal muscles.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For extended-release injectable suspension: 300 mg and 400 mg of lyophilized powder for reconstitution in:

- single-dose, pre-filled, dual chamber syringe
- single-dose vial

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

4 CONTRAINDICATIONS

ABILIFY MAINTENA is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to aripiprazole. Hypersensitivity reactions ranging from pruritus/urticaria to anaphylaxis have been reported in patients receiving aripiprazole *[see Adverse Reactions (6.1 and 6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis

Elderly patients with dementia-related psychosis treated with antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Analyses of 17 placebo-controlled trials (modal duration of 10 weeks), largely in patients taking atypical antipsychotic drugs, revealed a risk of death in drug-treated patients of between 1.6 to 1.7 times the risk of death in placebo-treated patients. Over the course of a typical 10-week controlled trial, the rate of death in drug-treated patients was about 4.5%, compared to a rate of about 2.6% in the placebo group.

Although the causes of death were varied, most of the deaths appeared to be either cardiovascular (e.g., heart failure, sudden death) or infectious (e.g., pneumonia) in nature. Observational studies suggest that, similar to atypical antipsychotic drugs, treatment with conventional antipsychotic drugs may increase mortality. The extent to which the findings of increased mortality in observational studies may be attributed to the antipsychotic drug as opposed to some characteristic(s) of the patients is not clear. ABILIFY MAINTENA is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis.

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

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

5.3 Neuroleptic Malignant Syndrome

A potentially fatal symptom complex sometimes referred to as Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS) may occur with administration of antipsychotic drugs, including ABILIFY MAINTENA. Rare cases of NMS occurred during aripiprazole treatment in the worldwide clinical database.

Clinical manifestations of NMS are hyperpyrexia, muscle rigidity, altered mental status, and evidence of autonomic instability (irregular pulse or blood pressure, tachycardia, diaphoresis, and cardiac dysrhythmia). Additional signs may include elevated creatine phosphokinase, myoglobinuria (rhabdomyolysis), and acute renal failure.

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

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

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

5.4 Tardive Dyskinesia

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

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

Tardive dyskinesia may remit, partially or completely, if antipsychotic treatment is withdrawn. Antipsychotic treatment, itself, however, may suppress (or partially suppress) the signs and symptoms of the syndrome and, thereby, may possibly mask the underlying process. The effect of symptomatic suppression on the long-term course of the syndrome is unknown.

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

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

5.5 Metabolic Changes

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

Hyperglycemia/Diabetes Mellitus

Hyperglycemia, in some cases extreme and associated with diabetic ketoacidosis, hyperosmolar coma, or death, has been reported in patients treated with atypical antipsychotics. There have been reports of hyperglycemia in patients treated with aripiprazole *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Assessment of the relationship between atypical antipsychotic use and glucose abnormalities is complicated by the possibility of an increased background risk of diabetes mellitus in patients with schizophrenia and the increasing incidence of diabetes mellitus in the general population. Given these confounders, the relationship between atypical antipsychotic use and hyperglycemia-related adverse reactions is not completely understood. However, epidemiological studies suggest an increased risk of hyperglycemia-related adverse reactions in patients treated with the atypical antipsychotics.

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

In a short-term, placebo-controlled randomized trial in adults with schizophrenia, the mean change in fasting glucose was +9.8 mg/dL (N=88) in the ABILIFY MAINTENA-treated patients and +0.7 mg/dL (N=59) in the placebo-treated patients. Table 4 shows the proportion of ABILIFY MAINTENA-treated patients with normal and borderline fasting glucose at baseline and their changes in fasting glucose measurements.

Table 4: Proportion of Patients with Potential Clinically Relevant Changes in Fasting Glucose from a 12-Week Placebo-Controlled Monotherapy Trial in Adult Patients with Schizophrenia

	Category Change (at least once) from Baseline	Treatment Arm	n/N[a]	%
Fasting Glucose	Normal to High (<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	7/88	8.0
		Placebo	0/75	0.0
	Borderline to High (≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	1/33	3.0
		Placebo	3/33	9.1

[a] N = the total number of subjects who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result.
n = the number of subjects with a potentially clinically relevant shift.

During a 52-week, open-label bipolar I disorder study in those patients who initiated ABILIFY MAINTENA treatment, 1.1% with normal baseline fasting glucose experienced a shift to high while receiving ABILIFY MAINTENA and 9.8% with borderline fasting glucose experienced a shift to high. Combined, 2.9% of these patients with normal or borderline fasting glucose experienced shifts to high fasting glucose during this trial.

Dyslipidemia

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

Table 5 shows the proportion of adult patients from one short-term, placebo-controlled randomized trial in adults with schizophrenia taking ABILIFY MAINTENA, with changes in total cholesterol, fasting triglycerides, fasting LDL cholesterol and HDL cholesterol.

Table 5: Proportion of Patients with Potential Clinically Relevant Changes in Blood Lipid Parameters From a 12-Week Placebo-Controlled Monotherapy Trial in Adults with Schizophrenia

	Treatment Arm	n/N[a]	%
Total Cholesterol Normal to High (<200 mg/dL to ≥240 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	3/83	3.6
	Placebo	2/73	2.7
Borderline to High (200~<240 mg/dL to ≥240 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	6/27	22.2
	Placebo	2/19	10.5
Any increase (≥40 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	15/122	12.3
	Placebo	6/110	5.5
Fasting Triglycerides Normal to High (<150 mg/dL to ≥200 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	7/98	7.1
	Placebo	4/78	5.1
Borderline to High (150~<200 mg/dL to ≥200 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	3/11	27.3
	Placebo	4/15	26.7
Any increase (≥50 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	24/122	19.7
	Placebo	20/110	18.2
Fasting LDL Cholesterol Normal to High (<100 mg/dL to ≥160 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	1/59	1.7
	Placebo	1/51	2.0
Borderline to High (100~<160 mg/dL to ≥160 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	5/52	9.6
	Placebo	1/41	2.4
Any increase (≥30 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	17/120	14.2
	Placebo	9/103	8.7
HDL Cholesterol Normal to Low (≥40 mg/dL to <40 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	14/104	13.5
	Placebo	11/87	12.6
Any decrease (≥20 mg/dL)	ABILIFY MAINTENA	7/122	5.7
	Placebo	12/110	10.9

[a] N = the total number of subjects who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result.
n = the number of subjects with a potentially clinically relevant shift.

During a 52-week, open-label bipolar I disorder study in those patients who initiated ABILIFY MAINTENA, shifts from baseline in fasting cholesterol from normal to high were reported in 2.1% (total cholesterol) and 2.2% (LDL cholesterol) and shifts from baseline from normal to low were reported in 8.5% (HDL cholesterol). Of these patients with normal baseline triglycerides, 3.6% experienced shifts to high, and 0.0% experienced shifts to very high. Combined, 1.0% of these patients with normal or borderline fasting triglycerides experienced shifts to very high fasting triglycerides during this trial.

Weight Gain

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

In one short-term, placebo-controlled trial in adult patients with schizophrenia with ABILIFY MAINTENA, the mean change in body weight at Week 12 was +3.5 kg (N=99) in the ABILIFY MAINTENA-treated patients and +0.8 kg (N=66) in the placebo-treated patients.

Table 6 shows the percentage of adult patients with schizophrenia with weight gain ≥7% of body weight in a short-term, placebo-controlled trial with ABILIFY MAINTENA.

Table 6: Percentage of Patients From a 12-Week Placebo-Controlled Trial in Adult Patients with Schizophrenia with Weight Gain ≥7% of Body Weight

	Treatment Arm	N[a]	Patients n (%)
Weight gain ≥7% of body weight	ABILIFY MAINTENA	144	31 (21.5)
	Placebo	141	12 (8.5)

[a] N = the total number of subjects who had a measurement at baseline and at least one post-baseline result.

During a 52-week, open-label bipolar I disorder study in those patients who initiated ABILIFY MAINTENA, 1.8% discontinued ABILIFY MAINTENA treatment due to weight increase. ABILIFY MAINTENA was associated with mean increase from baseline in weight of 1.0 kg at week 52. In this trial, 21.4% of these patients demonstrated ≥7% increase in body weight and 15.4% demonstrated a ≥7% decrease in body weight.

5.6 Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors

Post-marketing case reports suggest that patients can experience intense urges, particularly for gambling, and the inability to control these urges while taking aripiprazole. Other compulsive urges, reported less frequently, include: sexual urges, shopping, eating or binge eating, and other impulsive or compulsive behaviors. Because patients may not recognize these behaviors as abnormal, it is important for prescribers to ask patients or their caregivers specifically about the development of new or intense gambling urges, compulsive sexual urges, compulsive shopping, binge or compulsive eating, or other urges while being treated with aripiprazole. It should be noted that impulse-control symptoms can be associated with the underlying disorder. In some cases, although not all, urges were reported to have stopped when the dose was reduced or the medication discontinued. Compulsive

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

behaviors may result in harm to the patient and others if not recognized. Consider dose reduction or stopping the medication if a patient develops such urges.

5.7 Orthostatic Hypotension

ABILIFY MAINTENA may cause orthostatic hypotension, perhaps due to its α_1-adrenergic receptor antagonism. In the short-term, placebo-controlled trial in adults with schizophrenia, the adverse event of presyncope was reported in 1/167 (0.6%) of patients treated with ABILIFY MAINTENA, while syncope and orthostatic hypotension were each reported in 1/172 (0.6%) of patients treated with placebo. During the stabilization phase of the randomized-withdrawal (maintenance) study in adult patients with schizophrenia, orthostasis-related adverse events were reported in 4/576 (0.7%) of patients treated with ABILIFY MAINTENA, including abnormal orthostatic blood pressure (1/576, 0.2%), postural dizziness (1/576, 0.2%), presyncope (1/576, 0.2%) and orthostatic hypotension (1/576, 0.2%).

In the short-term placebo-controlled trial in adults with schizophrenia, there were no patients in either treatment group with 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). During the stabilization phase of the randomized-withdrawal (maintenance) study in adult patients with schizophrenia, the incidence of significant orthostatic change in blood pressure was 0.2% (1/575).

5.8 Falls

Antipsychotics, including ABILIFY MAINTENA, may cause somnolence, postural hypotension, motor and sensory instability, which may lead to falls and, consequently, fractures or other injuries. For patients with diseases, conditions, or medications that could exacerbate these effects, complete fall risk assessments when initiating antipsychotic treatment and recurrently for patients on long-term antipsychotic therapy.

5.9 Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis

In clinical trials and post-marketing experience, leukopenia and neutropenia have been reported temporally related to antipsychotic agents, including ABILIFY MAINTENA. Agranulocytosis has also been reported *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Possible risk factors for leukopenia/neutropenia include pre-existing low white blood cell count (WBC)/absolute neutrophil count (ANC) and a 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 MAINTENA at the first sign of a clinically significant decline in WBC in the absence of other causative factors.

Monitor patients with clinically significant neutropenia for fever or other symptoms or signs of infection and treat promptly if such symptoms or signs occur. Discontinue ABILIFY MAINTENA in patients with severe neutropenia (absolute neutrophil count <1000/mm^3) and follow their WBC counts until recovery.

5.10 Seizures

As with other antipsychotic drugs, use ABILIFY MAINTENA cautiously in patients with a history of seizures or with conditions that lower the seizure threshold. Conditions that lower the seizure threshold may be more prevalent in a population of 65 years or older.

5.11 Potential for Cognitive and Motor Impairment

ABILIFY MAINTENA, like other antipsychotics, may impair judgment, thinking, or motor skills. Instruct patients to avoid operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that therapy with ABILIFY MAINTENA does not affect them adversely.

5.12 Body Temperature Regulation

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

5.13 Dysphagia

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

6 ADVERSE REACTIONS

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

- Increased Mortality in Elderly Patients with Dementia - Related Psychosis Use *[see Boxed Warning* and *Warnings and Precautions (5.1)]*
- Cerebrovascular Adverse Reactions, Including Stroke in Elderly Patients with Dementia-Related Psychosis *[see Boxed Warning* and *Warnings and Precautions (5.2)]*
- Neuroleptic Malignant Syndrome *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Tardive Dyskinesia *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Metabolic Changes *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Orthostatic Hypotension *[see Warnings and Precautions (5.7)]*
- Falls *[see Warnings and Precautions (5.8)]*
- Leukopenia, Neutropenia, and Agranulocytosis *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Seizures *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Potential for Cognitive and Motor Impairment *[see Warnings and Precautions (5.11)]*
- Body Temperature Regulation *[see Warnings and Precautions (5.12)]*
- Dysphagia *[see Warnings and Precautions (5.13)]*

6.1 Clinical Trials Experience

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

Safety Database of ABILIFY MAINTENA and Oral Aripiprazole

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

ABILIFY MAINTENA has been evaluated for safety in 2,128 adult patients in clinical trials in schizophrenia, with approximately 2,633 patient-years of exposure to ABILIFY MAINTENA. A total of 1,229 patients were treated with ABILIFY MAINTENA for at least 180 days (at least 7 consecutive injections) and 935 patients treated with ABILIFY MAINTENA had at least 1 year of exposure (at least 13 consecutive injections).

ABILIFY MAINTENA has been evaluated for safety in 804 adult patients in clinical trials in bipolar I disorder, with approximately 530 patient-years of exposure to ABILIFY MAINTENA. A total of 419 patients were treated with ABILIFY MAINTENA for at least 180 days (at least 7 consecutive injections) and 287 patients treated with ABILIFY MAINTENA had at least 1 year of exposure (at least 13 consecutive injections).

The conditions and duration of treatment with ABILIFY MAINTENA included double-blind and open-label studies. The safety data presented below are derived from the 12-week double-blind placebo-controlled study of ABILIFY MAINTENA in adult patients with schizophrenia.

Adverse Reactions with ABILIFY MAINTENA

Most Commonly Observed Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials in Schizophrenia

Based on the placebo-controlled trial of ABILIFY MAINTENA in schizophrenia, the most commonly observed adverse reactions associated with the use of ABILIFY MAINTENA in patients (incidence of 5% or greater and aripiprazole incidence at least twice that for placebo) were increased weight (16.8% vs. 7.0%), akathisia (11.4% vs. 3.5%), injection site pain (5.4% vs. 0.6%) and sedation (5.4% vs. 1.2%).

Commonly Reported Adverse Reactions in Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials in Schizophrenia

The following findings are based on the double-blind, placebo-controlled trial that compared ABILIFY MAINTENA 400 mg or 300 mg to placebo in patients with schizophrenia. Table 7 lists the adverse reactions reported in 2% or more of ABILIFY MAINTENA-treated subjects and at a greater proportion than in the placebo group.

Table 7: Adverse Reactions in ≥2% of ABILIFY MAINTENA-Treated Adult Patients with Schizophrenia in a 12-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[a]

	Percentage of Patients Reporting Reaction[a]	
System Organ Class Preferred Term	ABILIFY MAINTENA (n=167)	Placebo (n=172)
Gastrointestinal Disorders		
Constipation	10	7
Dry Mouth	4	2
Diarrhea	3	2
Vomiting	3	1
Abdominal Discomfort	2	1
General Disorders and Administration Site Conditions		
Injection Site Pain	5	1
Infections and Infestations		
Upper Respiratory Tract Infection	4	2
Investigations		
Increased Weight	17	7
Decreased Weight	4	2
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders		
Arthralgia	4	1
Back Pain	4	2
Myalgia	4	2
Musculoskeletal Pain	3	1

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

Table 7: Adverse Reactions in ≥2% of ABILIFY MAINTENA-Treated Adult Patients with Schizophrenia in a 12-Week Double-Blind, Placebo-Controlled Trial[a] (cont'd)

	Percentage of Patients Reporting Reaction[a]	
System Organ Class **Preferred Term**	**ABILIFY MAINTENA (n=167)**	**Placebo (n=172)**
Nervous System Disorders		
Akathisia	11	4
Sedation	5	1
Dizziness	4	2
Tremor	3	1
Respiratory, Thoracic and Mediastinal		
Nasal Congestion	2	1

[a] This table does not include adverse reactions which had an incidence equal to or less than placebo.

Other Adverse Reactions Observed During the Clinical Trial Evaluation of ABILIFY MAINTENA

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:

Blood and Lymphatic System Disorders: rare - thrombocytopenia

Cardiac Disorders: infrequent - tachycardia; *rare* - bradycardia, sinus tachycardia

Endocrine Disorders: rare - hypoprolactinemia

Eye Disorders: infrequent - vision blurred, oculogyric crisis

Gastrointestinal Disorders: infrequent - abdominal pain upper, dyspepsia, nausea; *rare* - swollen tongue

General Disorders and Administration Site Conditions: frequent - fatigue, injection site reactions (including erythema, induration, pruritus, injection site reaction, swelling, rash, inflammation, hemorrhage); *infrequent* - chest discomfort, gait disturbance; *rare* - irritability, pyrexia

Hepatobiliary Disorders: rare - drug induced liver injury

Immune System Disorders: rare - drug hypersensitivity

Infections and Infestations: rare - nasopharyngitis

Investigations: infrequent - blood creatine phosphokinase increased, blood pressure decreased, hepatic enzyme increased, liver function test abnormal, electrocardiogram QT-prolonged; *rare* - blood triglycerides decreased, blood cholesterol decreased, electrocardiogram T-wave abnormal

Metabolism and Nutrition Disorders: infrequent - decreased appetite, obesity, hyperinsulinemia

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: infrequent - joint stiffness, muscle twitching, trismus; *rare* - rhabdomyolysis

Nervous System Disorders: infrequent - extrapyramidal disorder, hypersomnia, lethargy; *rare* - bradykinesia, convulsion, dysgeusia, memory impairment, oromandibular dystonia

Psychiatric Disorders: frequent - anxiety, insomnia, restlessness; *infrequent* - agitation, bruxism, psychotic disorder, suicidal ideation; *rare* - aggression, hypersexuality, panic attack

Renal and Urinary Disorders: *rare* - glycosuria, pollakiuria, urinary incontinence

Reproductive System and Breast Disorders: infrequent - ejaculation delayed

Vascular Disorders: infrequent - hypertension

Demographic Differences

An examination of population subgroups was performed across demographic subgroup categories for adverse reactions experienced by at least 5% of ABILIFY MAINTENA subjects at least twice rate of the placebo (i.e., increased weight, akathisia, injection site pain, and sedation) in the double-blind placebo-controlled trial. This analysis did not reveal evidence of differences in safety differential adverse reaction incidence on the basis of age, gender, or race alone; however, there were few subjects ≥65 years of age.

Injection Site Reactions of ABILIFY MAINTENA

In the data from the short-term, double-blind, placebo-controlled trial with ABILIFY MAINTENA in patients with schizophrenia, the percent of patients reporting any injection site-related adverse reaction (all reported as injection site pain) was 5.4% for patients treated with gluteal administered ABILIFY MAINTENA and 0.6% for placebo. The mean intensity of injection pain reported by subjects using a visual analog scale (0=no pain to 100=unbearably painful) approximately one hour after injection was 7.1 (SD 14.5) for the first injection and 4.8 (SD 12.4) at the last visit in the double-blind, placebo-controlled phase.

In an open-label study comparing bioavailability of ABILIFY MAINTENA administered in the deltoid or gluteal muscle, injection site pain was observed in both groups at approximately equal rates.

Extrapyramidal Symptoms (EPS)

In the short-term, placebo-controlled trial of ABILIFY MAINTENA in adults with schizophrenia, the incidence of reported EPS-related events, excluding events related to akathisia, for ABILIFY MAINTENA-treated patients was 9.6% vs. 5.2% for placebo. The incidence of akathisia-related events for ABILIFY MAINTENA-treated patients was 11.5% vs. 3.5% for 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. In the short-term, placebo-controlled trial of ABILIFY MAINTENA in adults with schizophrenia, the incidence of dystonia was 1.8% for ABILIFY MAINTENA vs. 0.6% for placebo.

Neutropenia

In the short-term, placebo-controlled trial of ABILIFY MAINTENA in adults with schizophrenia, the incidence of neutropenia (absolute neutrophil count ≤1.5 thous/µL) for ABILIFY MAINTENA-treated patients was 5.7% vs. 2.1% for placebo. An absolute neutrophil count of <1 thous/µL (i.e., 0.95 thous/µL) was observed in only one patient on ABILIFY MAINTENA and resolved spontaneously without any associated adverse events *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Adverse Reactions Reported in Clinical Trials with Oral Aripiprazole

The following is a list of additional adverse reactions that have been reported in clinical trials with oral aripiprazole and not reported above for ABILIFY MAINTENA:

Cardiac Disorders: palpitations, cardiopulmonary failure, myocardial infarction, cardiorespiratory arrest, atrioventricular block, extrasystoles, angina pectoris, myocardial ischemia, atrial flutter, supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia

Eye Disorders: photophobia, diplopia, eyelid edema, photopsia

Gastrointestinal Disorders: gastroesophageal reflux disease, swollen tongue, esophagitis, pancreatitis, stomach discomfort, toothache

General Disorders and Administration Site Conditions: asthenia, peripheral edema, chest pain, face edema, angioedema, hypothermia, pain

Hepatobiliary Disorders: hepatitis, jaundice

Immune System Disorders: hypersensitivity

Injury, Poisoning, and Procedural Complications: heat stroke

Investigations: blood prolactin increased, blood urea increased, blood creatinine increased, blood bilirubin increased, blood lactate dehydrogenase increased, glycosylated hemoglobin increased

Metabolism and Nutrition Disorders: anorexia, hyponatremia, hypoglycemia, polydipsia, diabetic ketoacidosis

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: muscle rigidity, muscular weakness, muscle tightness, decreased mobility, rhabdomyolysis, musculoskeletal stiffness, pain in extremity, muscle spasms

Nervous System Disorders: coordination abnormal, speech disorder, hypokinesia, hypotonia, myoclonus, akinesia, bradykinesia, choreoathetosis

Psychiatric Disorders: loss of libido, suicide attempt, hostility, libido increased, anger, anorgasmia, delirium, intentional self-injury, completed suicide, tic, homicidal ideation, catatonia, sleep walking

Renal and Urinary Disorders: urinary retention, polyuria, nocturia

Reproductive System and Breast Disorders: menstruation irregular, erectile dysfunction, amenorrhea, breast pain, gynecomastia, priapism

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: nasal congestion, dyspnea, pharyngolaryngeal pain, cough

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: rash (including erythematous, exfoliative, generalized, macular, maculopapular, papular rash; acneiform, allergic, contact, exfoliative, seborrheic dermatitis, neurodermatitis, and drug eruption), hyperhidrosis, pruritus, photosensitivity reaction, alopecia, urticaria

6.2 Post-marketing Experience

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

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs Having Clinically Important Interactions with ABILIFY MAINTENA

Table 8: Clinically Important Drug Interactions with ABILIFY MAINTENA:

Concomitant Drug Name or Drug Class	Clinical Rationale	Clinical Recommendation
Strong CYP3A4 Inhibitors (e.g., ketoconazole) or strong CYP2D6 inhibitors (e.g., paroxetine, fluoxetine)	The concomitant use of oral aripiprazole with strong CYP3A4 or CYP2D6 inhibitors increased the exposure of aripiprazole *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.	With concomitant use of ABILIFY MAINTENA with a strong CYP3A4 inhibitor or CYP2D6 inhibitor for more than 14 days, reduce the ABILIFY MAINTENA dosage *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
Strong CYP3A4 Inducers (e.g., carbamazepine)	The concomitant use of oral aripiprazole and carbamazepine decreased the exposure of aripiprazole *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.	Avoid use of ABILIFY MAINTENA in combination with carbamazepine and other inducers of CYP3A4 for greater than 14 days *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
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 MAINTENA

Based on pharmacokinetic studies with oral aripiprazole, no dosage adjustment of ABILIFY MAINTENA is required when administered concomitantly with famotidine, valproate, lithium, lorazepam *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

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), or CYP3A4 (e.g., dextromethorphan) when co-administered with ABILIFY MAINTENA. Additionally, no dosage adjustment is necessary for valproate, lithium, lamotrigine, lorazepam, or sertraline when co-administered with ABILIFY MAINTENA. *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

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 MAINTENA, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms. There are insufficient data with ABILIFY MAINTENA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, oral and intravenous aripiprazole administration during organogenesis in rats and/or rabbits at doses 10 and 11 times, respectively, 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 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) produced prolonged gestation, stillbirths, decreased pup weight, and decreased pup survival. Consider the benefits and risks of ABILIFY MAINTENA and possible risks to the fetus when prescribing ABILIFY MAINTENA to a pregnant woman. Advise pregnant women of potential fetal risk.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

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 oral aripiprazole) 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 exhibiting extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately.

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 which are approximately 1 to 10 times the maximum recommended human dose [MRHD] of 30 mg/day on a mg/m^2 basis of aripiprazole during the period of organogenesis. Treatment at the highest dose caused a slight prolongation of gestation and delay in fetal development, as evidenced by decreased fetal weight and undescended testes. Delayed skeletal ossification was observed at 3 and 10 times the oral MRHD on a mg/m^2 basis.

At 3 and 10 times the oral MRHD on a mg/m^2 basis, delivered offspring had decreased body weights. Increased incidences of hepatodiaphragmatic nodules and diaphragmatic hernia were observed in offspring from the highest dose group (the other dose groups were not examined for these findings). Postnatally, delayed vaginal opening was seen at 3 and 10 times the oral MRHD on a mg/m^2 basis and impaired reproductive performance (decreased fertility rate, corpora lutea, implants, live fetuses, and increased post-implantation loss, likely mediated through effects on female offspring) along with some maternal toxicity were seen at the highest dose; however, there was no evidence to suggest that these developmental effects were secondary to maternal toxicity.

In pregnant rats treated with aripiprazole intravenously at doses of 3, 9, and 27 mg/kg/day, which are 1 to 9 times the oral MRHD on a mg/m^2 basis, during the period of organogenesis, decreased fetal weight and delayed skeletal ossification were seen at the highest dose which also caused maternal toxicity.

In pregnant rabbits treated with oral doses of 10, 30, and 100 mg/kg/day which are 2 to 11 times human exposure at the oral MRHD based on AUC and 6 to 65 times the oral MRHD of aripiprazole on a mg/m^2 basis during the period of organogenesis, decreased maternal food consumption and increased abortions were seen at the highest dose as well as increased fetal mortality. Decreased fetal weight and increased incidence of fused sternebrae were observed at 3 and 11 times the MRHD based on AUC.

In pregnant rabbits receiving aripiprazole injection intravenously at doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day, which are 2 to 19 times the oral MRHD on a mg/m^2 basis during the period of organogenesis, the highest dose caused pronounced maternal toxicity that resulted in decreased fetal weight, increased fetal abnormalities (primarily skeletal), and decreased fetal skeletal ossification. The fetal no-effect dose was 5 times the human exposure at the oral MRHD based on AUC and is 6 times the oral MRHD on a mg/m^2 basis.

In rats treated with oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day, which are 1 to 10 times the oral MRHD of aripiprazole on a mg/m^2 basis, peri- and post-natally (from day 17 of gestation through day 21 postpartum), slight maternal toxicity and slightly prolonged gestation were seen at the highest dose. An increase in stillbirths and decreases in pup weight (persisting into adulthood) and survival were also seen at this dose.

In rats treated with aripiprazole intravenously at doses of 3, 8, and 20 mg/kg/day which are 1 to 6 times the oral MRHD on a mg/m^2 basis from day 6 of gestation through day 20 postpartum, increased stillbirths were seen at 3 and 6 times the MRHD on a mg/m^2 basis, and decreases in early postnatal pup weight and survival were seen at the highest dose; these doses produced some maternal toxicity. There were no effects on postnatal behavioral and reproductive development.

8.2 Lactation

Risk Summary

Aripiprazole is present in human breast milk; however, there are insufficient data to assess the amount in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ABILIFY MAINTENA and any potential adverse effects on the breastfed infant from ABILIFY MAINTENA or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

ABILIFY MAINTENA has not been studied in children 18 years of age or younger. However, juvenile animal studies have been conducted in rats and dogs.

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

Clinical studies of oral aripiprazole did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience and pharmacokinetic data [*see Clinical Pharmacology (12.3)]* have not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

In single-dose and multiple-dose pharmacokinetic studies, there was no detectable age effect in the population pharmacokinetic analysis of oral aripiprazole in schizophrenia patients *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. No dosage adjustments are recommended based on age alone. ABILIFY MAINTENA is not approved for the treatment of patients with dementia-related psychosis *[see also Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

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 (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Hepatic and Renal Impairment

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

10 OVERDOSAGE

10.1 Human Experience

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

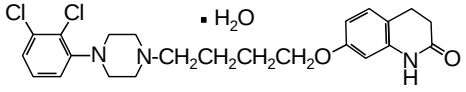
Common adverse reactions (reported in at least 5% of all overdose cases) reported with oral aripiprazole overdosage (alone or in combination with other substances) include vomiting, somnolence, and tremor. Other clinically important signs and symptoms observed in one or more patients with aripiprazole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

10.2 Management of Overdosage

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

11 DESCRIPTION

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



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

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action of aripiprazole in the treatment of schizophrenia and bipolar I disorder is unknown.

The efficacy of aripiprazole could be mediated through a combination of partial agonist activity at dopamine D_2 and serotonin 5-HT_{1A} receptors and antagonist activity at 5-HT_{2A} receptors.

12.2 Pharmacodynamics

Aripiprazole exhibits high affinity for dopamine D_2 and D_3 (K_is 0.34 and 0.8 nM respectively), serotonin 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors (K_is 1.7 and 3.4 nM, respectively), moderate affinity for dopamine D_4, serotonin 5-HT_{2C} and 5-HT_7, alpha$_1$-adrenergic and histamine H_1 receptors (K_is of 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM, and 61 nM, respectively), and moderate affinity for the serotonin reuptake site (K_i=98 nM). Aripiprazole has no appreciable affinity for cholinergic muscarinic receptors (IC_{50}>1000 nM). Actions at receptors other than D_2, 5-HT_{1A}, and 5-HT_{2A} could explain some of the other adverse reactions of aripiprazole (e.g., the orthostatic hypotension observed with aripiprazole may be explained by its antagonist activity at adrenergic alpha$_1$ receptors).

Alcohol

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

12.3 Pharmacokinetics

ABILIFY MAINTENA activity is presumably primarily due to the parent drug, aripiprazole, and to a lesser extent, to its major metabolite, dehydro-aripiprazole, which has been shown to have affinities for D_2 receptors similar to the parent drug and represents about 29% of the parent drug exposure in plasma.

Aripiprazole absorption into the systemic circulation is slow and prolonged following intramuscular injection due to low solubility of aripiprazole particles. Following a single-dose administration of ABILIFY MAINTENA in the deltoid and gluteal muscle, the extent of absorption (AUCt, AUC∞) of aripiprazole was similar for both injection sites, but the rate of absorption (Cmax) was 31% higher following administration to the deltoid compared to the gluteal site. However, at steady state, AUC and Cmax were similar for both sites of injection. Following multiple intramuscular doses, the plasma concentrations of aripiprazole gradually rise to maximum plasma concentrations at a median T_{max} of 5 - 7 days for the gluteal muscle and 4 days for the deltoid muscle. After gluteal administration, the mean apparent aripiprazole terminal elimination half-life was 29.9 days and 46.5 days after multiple injections for every 4-week injection of ABILIFY MAINTENA 300 mg and 400 mg, respectively. Steady state concentrations for the typical subject were attained by the fourth dose for both sites of administration. Approximate dose-proportional increases in aripiprazole and dehydro-aripiprazole exposure were observed after every four-week ABILIFY MAINTENA injections of 300 mg and 400 mg.

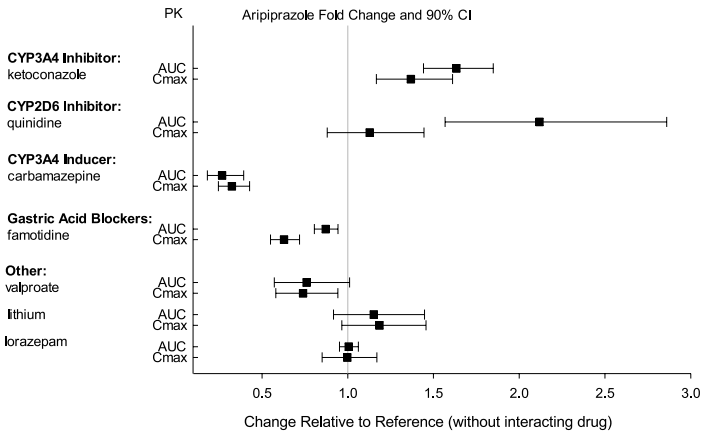
Elimination of aripiprazole is mainly through hepatic metabolism involving two P450 isozymes, CYP2D6 and CYP3A4. Aripiprazole is not a substrate of CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2E1 enzymes. Aripiprazole also does not undergo direct glucuronidation.

Drug Interaction Studies

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

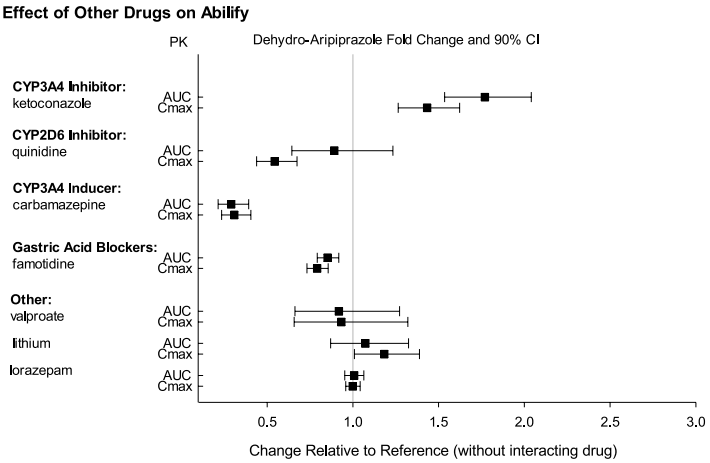
Effects of other drugs on the exposures of aripiprazole and dehydro-aripiprazole are summarized in Figure 19 and Figure 20, respectively. Based on simulation, a 4.5-fold increase in mean C_{max} and AUC values at steady-state is expected when extensive metabolizers of CYP2D6 are administered with both strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors. After oral administration, 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 19: The effects of other drugs on aripiprazole pharmacokinetics



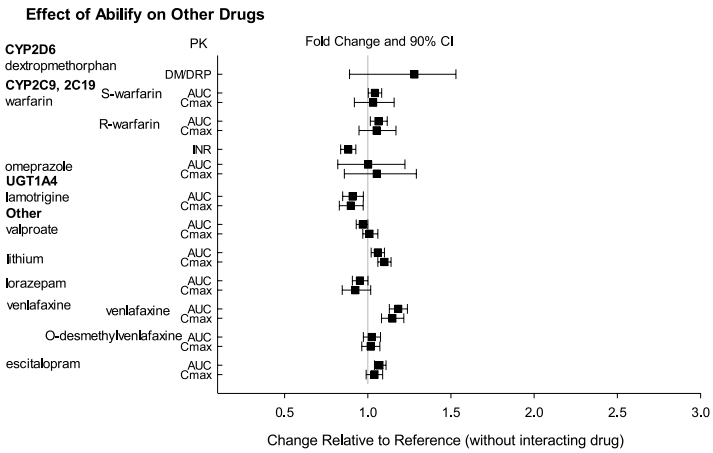
ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

Figure 20: The effects of other drugs on dehydro-aripiprazole pharmacokinetics



The effects of ABILIFY on the exposures of other drugs are summarized in Figure 21. A population PK analysis in patients with major depressive disorder showed no substantial change in plasma concentrations of fluoxetine (20 mg/day or 40 mg/day), paroxetine CR (37.5 mg/day or 50 mg/day), or sertraline (100 mg/day or 150 mg/day) dosed to steady-state. The steady-state plasma concentrations of fluoxetine and norfluoxetine increased by about 18% and 36%, respectively, and concentrations of paroxetine decreased by about 27%. The steady-state plasma concentrations of sertraline and desmethylsertraline were not substantially changed when these antidepressant therapies were coadministered with aripiprazole.

Figure 21: The effects of oral aripiprazole on pharmacokinetics of other drugs



Studies in Specific Populations

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

Exposures of aripiprazole and dehydro-aripiprazole in specific populations are summarized in Figure 22 and Figure 23, respectively. In addition, in pediatric patients (10 to 17 years of age) administered with oral aripiprazole (20 mg to 30 mg), the body weight corrected aripiprazole clearance was similar to the adults.

Figure 22: Effects of intrinsic factors on aripiprazole pharmacokinetics

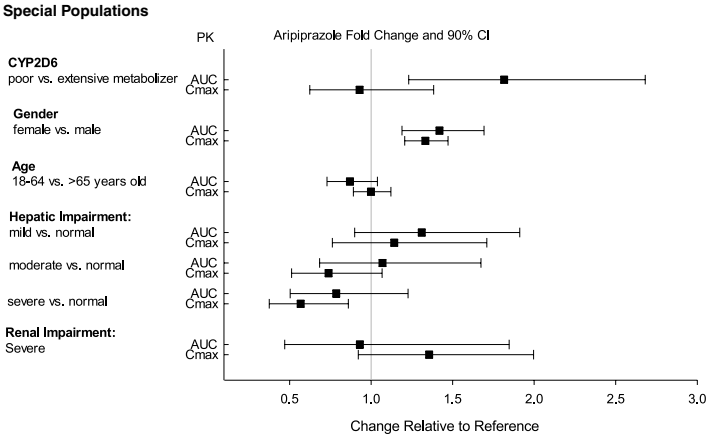
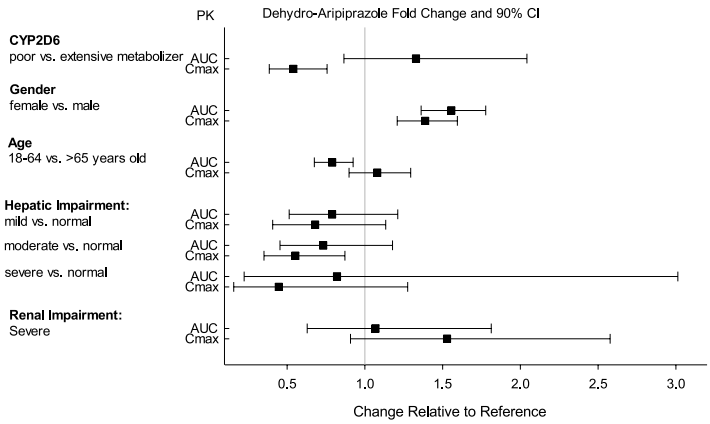


Figure 23: Effects of intrinsic factors on dehydro-aripiprazole pharmacokinetics:



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 a 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 a 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 a 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 a 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 a 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

Oral Aripiprazole

Aripiprazole produced retinal degeneration in albino rats in a 26-week chronic toxicity study at a dose of 60 mg/kg and in a 2-year carcinogenicity study at doses of 40 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 a 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.

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

Intramuscular Aripiprazole

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

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

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Schizophrenia

The efficacy of ABILIFY MAINTENA for treatment of schizophrenia was established in:

- One short-term (12-week), randomized, double-blind, placebo-controlled trial in acutely relapsed adults, Protocol 31-12-291 (Study 1)
- One longer-term, double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal (maintenance) trial in adults, Protocol 31-07-246 (Study 2).

Short-Term Efficacy

In the short-term (12-week), randomized, double-blind, placebo-controlled trial in acutely relapsed adults (Study 1), the primary measure used for assessing psychiatric signs and symptoms was 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 primary endpoint was the change from baseline in PANSS total score to week 10.

The inclusion criteria for this short-term trial included adult inpatients who met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia. In addition, all patients entering the trial must have experienced an acute psychotic episode as defined by both PANSS Total Score ≥80 and a PANSS score of >4 on each of four specific psychotic symptoms (conceptual disorganization, hallucinatory behavior, suspiciousness/persecution, unusual thought content) at screening and baseline. The key secondary endpoint was the change from baseline in Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) assessment scale to week 10. The CGI-S rates the severity of mental illness on a scale of 1 (normal) to 7 (among the most extremely ill) based on the total clinical experience of the rater in treating patients with schizophrenia. Patients had a mean PANSS total score of 103 (range 82 to 144) and a CGI-S score of 5.2 (markedly ill) at entry.

In this 12-week study (n=339) comparing ABILIFY MAINTENA (n=167) to placebo (n=172), patients were administered 400 mg ABILIFY MAINTENA or placebo on days 0, 28, and 56. The dose could be adjusted down and up within the range of 400 to 300 mg on a one-time basis. ABILIFY MAINTENA was superior to placebo in improving the PANSS total score at the end of week 10 (see Table 9).

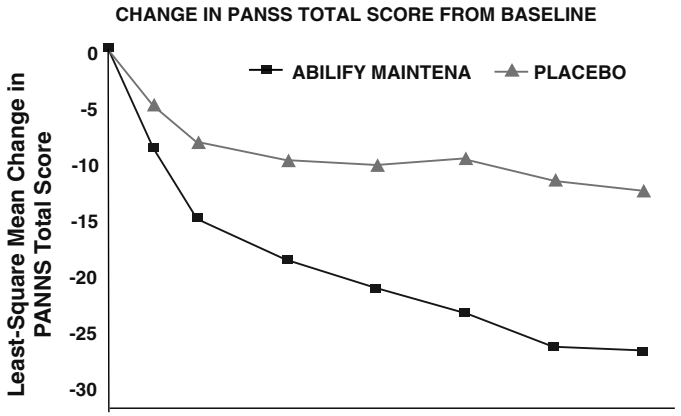
Table 9: Schizophrenia Short-term Study

Study Number	Treatment Group	Primary Efficacy Measure: PANSS Total Score		
		Mean Baseline Score (SD)	LS Mean Change from Baseline (SE)	Placebo-subtracted Difference[a] (95% CI)
Study 1	ABILIFY MAINTENA (400 to 300 mg)	102.4 (11.4)	-26.8 (1.6)	-15.1 (-19.4, -10.8)
	Placebo	103.4 (11.1)	-11.7 (1.6)	--

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.

The change in PANSS total score by week is shown in Figure 24. ABILIFY MAINTENA also showed improvement in symptoms represented by CGI-S score mean change from baseline to week 10. The results of exploratory subgroup analyses by gender, race, age, ethnicity, and BMI were similar to the results of the overall population.

Figure 24: Weekly PANSS Total Score-Change in the 12-Week, Placebo-Controlled Study with ABILIFY MAINTENA



n = the number of patients remaining in the respective study arm at each time point

Longer-Term Efficacy

The efficacy of ABILIFY MAINTENA in maintaining symptomatic control in schizophrenia was established in a double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal trial in adult patients (Study 2) who met DSM-IV-TR criteria for schizophrenia and who were being treated with at least one antipsychotic medication. Patients had at least a 3-year history of illness and a history of relapse or symptom exacerbation when not receiving antipsychotic treatment.

In addition to the PANSS and CGI-S, clinical ratings during this trial included the:

- Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) scale, a scale of 1 (very much improved) to 7 (very much worse) based on the change from baseline in clinical condition and
- Clinical Global Impression-Severity of Suicide (CGI-SS) scale, which is comprised of 2 parts: Part 1 rates the severity of suicidal thoughts and behavior on a scale of 1 (not at all suicidal) to 5 (attempted suicide) based on the most severe level in the last 7 days from all information available to the rater and Part 2 rates the change from baseline in suicidal thoughts and behavior on a scale of 1 (very much improved) to 7 (very much worse).

This trial included:

- A 4 to 6 week open-label, oral conversion phase for patients on antipsychotic medications other than aripiprazole. A total of 633 patients entered this phase.
- An open-label, oral aripiprazole stabilization phase (target dose of 10 mg to 30 mg once daily). A total of 710 patients entered this phase. Patients were 18 to 60 years old (mean 40 years) and 60% were male. The mean PANSS total score was 66 (range 33 to 124). The mean CGI-S score was 3.5 (mildly to moderately ill). Prior to the next phase, stabilization was required. Stabilization was defined as having all of the following for four consecutive weeks: an outpatient status, PANSS total score ≤80, CGI-S ≤4 (moderately ill), and CGI-SS score ≤2 (mildly suicidal) on Part 1 and ≤5 (minimally worsened) on Part 2; and a score of ≤4 on each of the following PANSS items: conceptual disorganization, suspiciousness, hallucinatory behavior, and unusual thought content.
- A minimum 12-week uncontrolled, single-blind ABILIFY MAINTENA stabilization phase (treatment with 400 mg of ABILIFY MAINTENA given every 4 weeks in conjunction with oral aripiprazole [10 mg to 20 mg/day] for the first 2 weeks). The dose of ABILIFY MAINTENA may have been decreased to 300 mg due to adverse reactions. A total of 576 patients entered this phase. The mean PANSS total score was 59 (range 30 to 80) and the mean CGI-S score was 3.2 (mildly ill). Prior to the next phase, stabilization was required (see above for the definition of stabilization) for 12 consecutive weeks.
- A double-blind, placebo-controlled randomized-withdrawal phase to observe for relapse (defined below). A total of 403 patients were randomized 2:1 to the same dose of ABILIFY MAINTENA they were receiving at the end of the stabilization phase, (400 mg or 300 mg administered once every 4 weeks) or placebo. Patients had a mean PANSS total score of 55 (range 31 to 80) and a CGI-S score of 2.9 (mildly ill) at entry. The dose could be adjusted up and down or down and up within the range of 300 to 400 mg on a one-time basis.

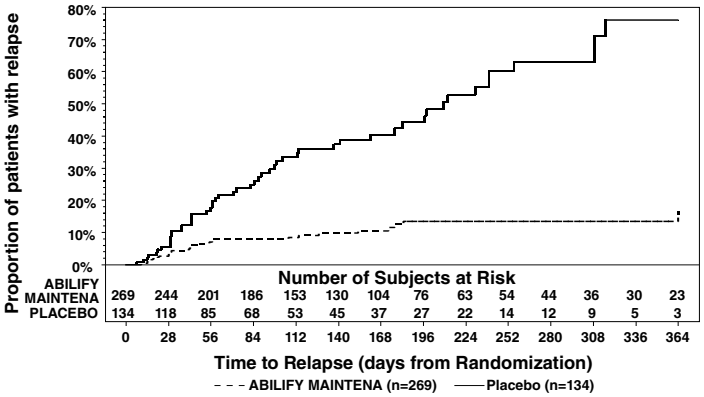
ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

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

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

A pre-planned interim analysis demonstrated a statistically significantly longer time to relapse in patients randomized to the ABILIFY MAINTENA group compared to placebo-treated patients and the trial was subsequently terminated early because maintenance of efficacy was demonstrated. The final analysis demonstrated a statistically significantly longer time to relapse in patients randomized to the ABILIFY MAINTENA group than compared to placebo-treated patients. The Kaplan-Meier curves of the cumulative proportion of patients with relapse during the double-blind treatment phase for ABILIFY MAINTENA and placebo groups are shown in Figure 25.

Figure 25: Kaplan-Meier Estimation of Cumulative Proportion of Patients with Relapse[1]



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

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

14.2 Bipolar I Disorder – Maintenance Monotherapy

The efficacy of ABILIFY MAINTENA for the maintenance treatment of bipolar I disorder was established in a 52-week, double-blind, placebo-controlled, randomized withdrawal trial in adult patients who were experiencing a manic episode at trial entry, met DSM-IV-TR criteria for bipolar I disorder, and had a history of at least one previous manic or mixed episode with manic symptoms of sufficient severity to require one of the following interventions: hospitalization and/or treatment with a mood stabilizer, and/or treatment with an antipsychotic agent.

Clinical ratings during this trial included:

- Young Mania Rating Scale (YMRS)-an 11-item, clinician-rated scale used to assess the degree of manic symptomatology, in a range with 0 representing no symptoms, and 60 representing worst symptoms.
- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) – a 10-item clinician-related scale used to assess the degree of depressive symptomatology, with 1 representing no symptoms, and 60 representing worst symptoms.
- Clinical Global Impression Bipolar Version Severity of Illness (CGI-BP-S) a scale of 1 (normal, not at all ill) to 7 (very severely ill patient) based on the patient's severity of illness mania, depression, and overall bipolar illness.

This trial included:

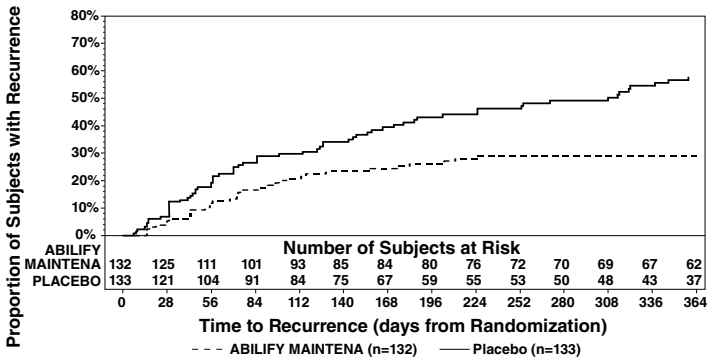
- A 4 to 6 week, open-label, oral conversion phase for patients on treatments for bipolar I disorder other than aripiprazole. A total of 466 patients entered this phase.
- A 2 to 8 week, open-label, oral aripiprazole stabilization phase (target dose of 15 mg to 30 mg once daily). A total of 632 patients entered this phase. Patients were 18 to 65 years old (mean 40.7 years) and 60% were female. The mean (range) baseline scores were: YMRS total, 16.9 MADRS total, 5.7, and CGI-BP-S overall, 3.4 (mildly to moderately ill). Prior to the next phase, stabilization was required. Stabilization was defined as having all of the following at one bi-weekly visit: Outpatient status, YMRS total score ≤12, MADRS total score ≤12, no active suicidality; with active suicidality defined as a score of 4 or more on the MADRS item 10 OR an answer of "yes" on question 4 or 5 on the Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS).
- A minimum 12-week, uncontrolled, single-blind ABILIFY MAINTENA stabilization phase (treatment with 400 mg of ABILIFY MAINTENA given every 4 weeks in conjunction with oral aripiprazole [10 mg to 20 mg/day] for the first 2 weeks). The dose of ABILIFY MAINTENA was allowed to be decreased to 300 mg due to adverse reactions. A total of 425 patients entered this phase. The mean (range) baseline scores were: YMRS total, 5.8, MADRS total 3.7, and CGI-BP-S overall, 2.1 (minimally ill). Prior to the next phase, stabilization was required (see above for the definition of stabilization) for 8 consecutive weeks starting at week 6.
- A double-blind, placebo-controlled, randomized-withdrawal phase to observe for recurrence to a mood episode (defined below) for up to 52 weeks. A total of 266 patients were randomized 1:1 to the same dose of ABILIFY MAINTENA they were receiving at the end of the stabilization phase, (400 mg or 300 mg administered once every 4 weeks) or placebo. The mean (range) baseline scores were: YMRS total, 2.8 (0 to 12), MADRS total, 2.7 (0 to 12), and CGI-S overall, 1.7 (minimally ill). The dose could be decreased to 300 mg for tolerability and returned once to 400 mg.

The primary efficacy endpoint was time from randomization to recurrence of any mood episode. Recurrence was defined as the first occurrence of one or more of the following criteria:

1) Hospitalization for any mood episode OR
2) Any of the following:
    a. YMRS total score ≥15 OR
    b. MADRS total score ≥15 OR
    c. Clinical Global Impression - Bipolar Version-Severity (CGI-BP-S) score >4 (overall score) OR
3) Serious adverse event (SAE) of worsening disease (bipolar I disorder) OR
4) Discontinuation due to lack of efficacy or discontinuation due to an adverse event (AE) of worsening disease OR
5) Clinical worsening with the need for addition of a mood stabilizer, antidepressant treatment, antipsychotic medication, and/or increase greater than the allowed benzodiazepine doses for treatment of symptoms of an underlying mood disorder OR
6) Active suicidality, which is defined as a score of 4 or more on the MADRS item 10 OR an answer of "yes" on question 4 or 5 on the C-SSRS

Analysis demonstrated a statistically significantly longer time to recurrence of any mood episode in subjects randomized to the ABILIFY MAINTENA group than compared to placebo-treated subjects. The Kaplan-Meier curves of the time of recurrence to any mood episode during the double-blind treatment phase for ABILIFY MAINTENA and placebo groups are shown in Figure 26.

Figure 26: Kaplan-Meier Estimation of Cumulative Recurrence Rate for Any Mood Episode[1]



[1] This figure is based on a total of 103 recurrence events.

Analysis by type of mood recurrence demonstrated a statistically significantly longer time to recurrence for both manic and mixed mood episodes in subjects treated with ABILIFY MAINTENA compared to those treated with placebo. There was no substantial difference between treatment groups in delaying time to recurrence of depressive mood episodes.

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

ABILIFY MAINTENA® (aripiprazole)

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

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

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

- 300-mg, single-dose, pre-filled, dual chamber syringe containing ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) for extended-release injectable suspension lyophilized powder and Sterile Water for Injection
- One 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for deltoid administration in non-obese patients
- One 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in non-obese patients or deltoid administration in obese patients
- One 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in obese patients

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

- 400-mg, single-dose, pre-filled, dual chamber syringe containing ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) for extended-release injectable suspension lyophilized powder and Sterile Water for Injection
- One 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for deltoid administration in non-obese patients
- One 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in non-obese patients or deltoid administration in obese patients
- One 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in obese patients

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

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

- 300-mg, single-use vial of ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) extended-release injectable suspension lyophilized powder
- 5-mL, single-use vial of Sterile Water for Injection, USP
- One 3-mL, luer lock syringe with pre-attached 21-gauge, 1.5-inch hypodermic safety needle with needle protection device
- One 3-mL, luer lock disposable syringe with luer lock tip
- One vial adapter
- One 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for deltoid administration in non-obese patients
- One 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in non-obese patients or deltoid administration in obese patients
- One 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in obese patients

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

- 400-mg, single-use vial of ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) extended-release injectable suspension lyophilized powder
- 5-mL, single-use vial of Sterile Water for Injection, USP
- One 3-mL, luer lock syringe with pre-attached 21-gauge, 1.5-inch hypodermic safety needle with needle protection device
- One 3-mL, luer lock disposable syringe with luer lock tip
- One vial adapter
- One 23-gauge, 1-inch (25 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for deltoid administration in non-obese patients
- One 22-gauge, 1.5-inch (38 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in non-obese patients or deltoid administration in obese patients
- One 21-gauge, 2-inch (51 mm) hypodermic safety needle with needle protection device for gluteal administration in obese patients

16.2 Storage

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

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

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling *(Medication Guide)*

Pathological Gambling and Other Compulsive Behaviors
Advise patients and their caregivers of the possibility that they may experience compulsive urges to shop, increased urges to gamble, compulsive sexual urges, binge eating and/or other compulsive urges and the inability to control these urges while taking aripiprazole. In some cases, but not all, the urges were reported to have stopped when the dose was reduced or stopped *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Neuroleptic Malignant Syndrome
Counsel patients about a potentially fatal adverse reaction referred to as NMS that has been reported in association with administration of antipsychotic drugs. Advise patients, family members, or caregivers to contact a health care provider or report to the emergency room if they experience signs and symptoms of NMS *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Tardive Dyskinesia
Advise patients that abnormal involuntary movements have been associated with the administration of antipsychotic drugs. Counsel patients to notify their health care provider if they notice any movements which they cannot control in their face, tongue, or other body part *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Metabolic Changes (Hyperglycemia and Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and Weight Gain)
Educate patients about the risk of metabolic changes, how to recognize symptoms of hyperglycemia and diabetes mellitus, and the need for specific monitoring, including blood glucose, lipids, and weight *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Orthostatic Hypotension
Educate patients about the risk of orthostatic hypotension and syncope especially early in treatment, and also at times of re-initiating treatment or increases in dosage *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Leukopenia/Neutropenia
Advise patients with a pre-existing low WBC count or a history of drug-induced leucopenia/neutropenia that they should have their CBC monitored while receiving ABILIFY MAINTENA *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

Interference with Cognitive and Motor Performance
Because ABILIFY MAINTENA may have the potential to impair judgment, thinking, or motor skills, instruct patients to be cautious about operating hazardous machinery, including automobiles, until they are reasonably certain that ABILIFY MAINTENA therapy does not affect them adversely *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Heat Exposure and Dehydration
Advise patients regarding appropriate care in avoiding overheating and dehydration *[see Warnings and Precautions (5.12)]*.

Concomitant Medication
Advise patients to inform their health care providers of any changes to their current prescription or over-the-counter medications since there is a potential for clinically significant interactions *[see Drug Interactions (7)]*.

Pregnancy
Advise patients that ABILIFY MAINTENA may cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in a neonate and to notify their healthcare provider with a known or suspected pregnancy. Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ABILIFY MAINTENA during pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

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

Marketed by Lundbeck, Deerfield, IL 60015 USA

ABILIFY MAINTENA is a registered trademark of Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

© 2019, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, 101-8535 Japan

February 2019 09US19IBR0001

ABILIFY MAINTENA™（アリピプラゾール）

添付文書中の重要な情報

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

ABILIFY MAINTENA™（アリピプラゾール）筋肉内投与用持効性懸濁注射液
アメリカにおける最初の承認： 2002年

警告：認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇
枠組みの警告の全文については，添付文書の本文を参照のこと。

- 抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において，死亡リスクの上昇が認められている（5.1）。
- ABILIFY MAINTENAは認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない（5.1）。

---------- 効能・効果 ----------

ABILIFY MAINTENAは，非定型抗精神病薬で，適応は

- 成人統合失調症の治療（1）
- 成人双極 I 型障害の単剤維持治療（1）である。

---------- 用法・用量 ----------

- 筋肉内注射専用で，医療提供者が三角筋又は臀部筋に投与すること（2.1）。
- アリピプラゾール投与歴のない患者では，ABILIFY MAINTENAを開始する前にアリピプラゾール経口剤の忍容性を確認すること（2.1）。
- 推奨開始及び維持用量として，400 mgを月1回単回注射する。副作用を伴う患者では，300 mgに減量できる（2.1）。
- 初回投与と併用して，アリピプラゾール経口剤（10～20 mg）又は使用中の経口抗精神病薬を連続14日間服用する（2.1）。
- 注射を忘れた場合には投与量の調節が必要となる（2.2）。
- CYP2D6代謝活性欠損が確認されている者には推奨開始及び維持用量として300 mgを月1回単回注射する (2.3)。
- ABILIFY MAINTENAは2種のキットで供給される。1) プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ（2.5）及び 2)バイアル（2.6）について，調製，注射及び廃棄手順の説明を参照すること

---------- 剤型及び含量 ----------

持効性懸濁注射液：300 mg及び400 mgの調製用凍結乾燥粉末（3）：

- 単回投与用プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ
- 単回投与用バイアル

---------- 禁忌 ----------

アリピプラゾールに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと（4）

---------- 警告及び使用上の注意 ----------

- *認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における脳血管性の副作用：*脳血管性の副作用（脳卒中，一過性虚血発作，死亡等）の発現率が上昇する（5.2）。
- *悪性症候群：*投与を直ちに中止し，十分なモニタリングを行う（5.3）。
- *遅発性ジスキネジア：*臨床的に適切であれば投与を中止する（5.4）。
- *代謝の変化：*非定型抗精神病薬の投与により心血管/脳血管リスクを増加させる可能性のある代謝の変化が発現するおそれがある。これらの代謝の変化には高血糖，脂質異常症及び体重増加が含まれる（5.5）。
  - *高血糖及び糖尿病：*多飲症，多尿，過食及び脱力などの高血糖の症状に関して患者をモニターする。糖尿病を有する患者及び糖尿病になる危険性のある患者の血糖値を定期的にモニターする（5.5）。
  - *脂質異常症：*非定型抗精神病薬を投与している患者で好ましくない変動が認められている（5.5）
  - *体重増加：*体重増加が認められている。体重推移の観察を行うことを推奨する（5.5）。
- *病的賭博及びその他の強迫性行動：減量または投与中止を考慮する（5.6）。*
- *起立性低血圧:*循環器疾患又は脳血管疾患の既往を持つ患者には慎重に投与する(5.7)。
- *白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症：*臨床的に意義のある白血球数減少，好中球絶対数減少の既往のある患者に関しては，全血球数を測定すること。他の要因も無く，臨床的に意義のある白血球数減少/好中球絶対数減少がみられた場合には，投与中止を考 慮する（5.9)。
- *発作：*発作の既往がある患者又は発作の閾値を低下させるような状態の患者には慎重に投与する（5.10)。
- *認知・運動障害の可能性：*機械を操作する際は注意する（5.11)。

---------- 副作用 ----------

ABILIFY MAINTENA投与を受けた統合失調症患者において最もよく認められた副作用（発現率が，5%以上かつプラセボの発現率の2倍以上）は体重増加，アカシジア，注射部位疼痛，及び鎮静であった（6.1）。

有害事象と思われる事象が発現した場合は，下記までご連絡下さい。

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

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

---------- 相互作用 ----------

CYP2D6阻害薬，CYP3A4阻害薬又はCYP3A4誘導薬を14日以上服用している患者には，投 与量を調節する（2.3）

要因	調節用量
CYP2D6代謝活性欠損者	
CYP3A4阻害薬を併用中のCYP2D6代謝活性欠損者	200 mg[1]
ABILIFY MAINTENA 400 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬又はCYP3A4阻害薬	300 mg
CYP2D6阻害薬及びCYP3A4阻害薬	200 mg[1]
CYP3A4誘導薬	投与しないこと
ABILIFY MAINTENA 300 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬又はCYP3A4阻害薬	200 mg[1]
CYP2D6阻害薬及びCYP3A4阻害薬	160 mg[1]
CYP3A4誘導薬	投与しないこと

[1]：200 mg及び160 mgへの用量調整は300 mg 又は400 mgのバイアル製剤を用いること

---------- 特殊集団への投与 ----------

- *妊娠：*妊娠後期（第三トリメスター）の曝露により新生児に錐体外路及び/又は離脱症状を起こす可能性がある（8.1）。

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

改訂：2019年2月

添付文書本文：目次

警告：認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇
1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　統合失調症治療及び双極Ⅰ型障害の単剤維持治療の投与量のまとめ
2.2　注射を忘れた場合の投与の調節
2.3　チトクロームP450を考慮した用量調整
2.4　アリピプラゾールの異なる製剤及びキット
2.5　プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ：調製及び投与の説明
2.6　バイアル：調製及び投与の説明
3　剤形と含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇
5.2　認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の副作用
5.3　悪性症候群
5.4　遅発性ジスキネジア
5.5　代謝の変化
5.6　病的賭博及びその他の強迫性行動
5.7　起立性低血圧
5.8　転倒
5.9　白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症
5.10　発作
5.11　認知・運動障害の可能性
5.12　体温調節
5.13　嚥下障害
6　副作用
6.1　臨床試験における知見
6.2　市販後の知見
7　薬物相互作用
7.1　ABILIFY MAINTENAとの相互作用が臨床的に重要な薬剤
7.2　ABILIFY MAINTENAとの相互作用が臨床的に重要ではない薬剤
8　特殊集団への投与
8.1　妊娠
8.2　授乳

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　肝障害及び腎障害
8.8　他の特殊集団
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Ｉ型障害 - 単剤維持治療
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及び医薬品ガイド
*添付文書本文から削除された章又は項は記載していない。

添付文書本文

警告：認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇

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

1　効能・効果

ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）は，

- 成人統合失調症の治療*［臨床試験（14.1）参照］*
- 成人双極Ⅰ型障害の単剤維持治療*［臨床試験（14.2）参照］*に用いられる。

2　用法・用量

2.1　統合失調症治療及び双極Ⅰ型障害の単剤維持治療の投与量のまとめ

ABILIFY MAINTENAは医療提供者が筋肉内のみに投与するものとする。ABILIFY MAINTENAの推奨開始及び維持用量は400 mgで，月1回投与する（前回の注射から26日以上経過した後）。

アリピプラゾールの使用経験のない患者では，アリピプラゾールの経口剤の忍容性を確認した後にABILIFY MAINTENAの投与を開始すること。アリピプラゾール経口剤の半減期によれば忍容性を十分評価するのに最大2週間を要する。

ABILIFY MAINTENAの初回注射後，治療開始時のアリピプラゾールの治療濃度を維持するため，経口アリピプラゾール（10～20 mg）を14日間続けて投与する。他の経口の抗精神病薬で既に安定している患者（及びアリピプラゾールの忍容性が確認できている患者）については，ABILIFY MAINTENA初回注射後，治療開始時の抗精神病薬の治療濃度を維持するため当該抗精神病薬の投与を14日間継続する。

400 mgの投与量で副作用が認められる場合には，300 mgの月1回投与への減量を検討する。

2.2　注射を忘れた場合の投与の調節

2回目又は3回目の注射を忘れた場合：

- **最終投与からの経過期間が4週を超えて5週未満の場合は，**できるだけ早く注射する。
- **最終投与からの経過期間が5週を超えている場合は，**次の注射時に14日間の経口アリピプラゾールの併用を再開する。

4回目以降の注射を忘れた場合：

- **最終投与からの経過期間が4週を超えて6週未満の場合は，**できるだけ早く注射する。

- **最終投与からの経過期間が6週を超えている場合は，**次の注射時に14日間の経口アリピプラゾールの併用を再開する。

2.3　チトクローム P450 を考慮した用量調整

CYP2D6代謝活性欠損者及びCYP3A4阻害薬又はCYP2D6阻害薬を14日以上併用して服用している患者については，用量調節が推奨される（表1参照）。三角筋又は臀部筋肉内の投与に関し，200 mg及び160 mgへの用量調整は300 mg又は400 mgのバイアル製剤を用いること
CYP3A4阻害薬又はCYP2D6阻害薬を中止する場合は，ABILIFY MAINTENAの増量が必要となる場合がある*［用法・用量（2.1）参照］*。
アリピプラゾールの血中濃度が低下し，有効濃度を下回る可能性があるため，CYP3A4誘導薬とABILIFY MAINTENAを14日以上併用しないこと。
CYP3A4阻害薬，CYP2D6阻害薬又はCYP3A4誘導薬の併用期間が14日未満の患者では，用量調節は推奨されない。

表1：　CYP2D6代謝活性欠損が確認されている患者及びCYP2D6阻害薬，CYP3A4阻害薬及び/又はCYP3A4誘導薬を14日以上併用中の患者でのABILIFY MAINTENAの用量調節

要因	調節用量
CYP2D6代謝活性欠損者	
CYP2D6代謝活性欠損者	300 mg
CYP3A4阻害薬を併用中のCYP2D6代謝活性欠損者	200 mg[1]
ABILIFY MAINTENA 400 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬又はCYP3A4阻害薬	300 mg
CYP2D6阻害薬及びCYP3A4阻害薬	200 mg[1]
CYP3A4誘導薬	投与しないこと
ABILIFY MAINTENA 300 mg投与患者	
強力なCYP2D6阻害薬又はCYP3A4阻害薬	200 mg[1]
CYP2D6阻害薬及びCYP3A4阻害薬	160 mg[1]
CYP3A4誘導薬	投与しないこと

[1]：200 mg及び160 mgへの用量調整は300 mg又は400 mgのバイアル製剤を用いること。
ABILIFY MAINTENAは2種のキットで供給される。1）プレフィルド デュアルチャンバーシリンジ*［用法・用量（2.5）参照］*及び 2）バイアル*［用法・用量（2.6）参照］*について，調製，注射及び廃棄手順の説明を参照すること。

2.4　アリピプラゾールの異なる製剤及びキット

アリピプラゾールの筋肉内投与には 2 種の製剤があり用量，投与頻度，適応症が異なる。ABILIFY MAINTENA は成人の統合失調症の治療及び双極 I 型障害の単剤維持治療で 4 週間ごとに用いる持続性製剤である。一方，アリピプラゾール注射剤（9.75 mg/バイアル）は，統合失調症又は双極性躁病に伴う激越に用いる短時間作用性製剤である。これらの製剤を置き換えて用いないこと。アリピプラゾール注射剤の更に詳しい情報はアリピプラゾール注射剤の添付文書を参照すること。

ABILIFY MAINTENA®（アリピプラゾール）

ABILIFY MAINTENA は 2 種のキットで供給される。1）300 mg 又は 400 mg の含量のプレフィルド デュアルチャンバー シリンジ*[用法及び用量の項（2.5）参照]*及び 2）300 mg 又は 400 mg の含量の単回投与用バイアル*[用法及び用量の項（2.6）参照]*について，調製，注射及び廃棄手順の説明を参照すること。200 mg 及び 160 mg への用量調製は 300 mg 又は 400 mg のバイアル製 剤を用いること。

2.5　プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ： 調製及び投与の説明，調製前の準備

必ず医療提供者が三角筋又は臀部筋の深部へ筋肉内投与すること。その他の投与経路で投与しないこと。調製後直ちに注射すること。月1回投与すること。

キット中に以下のものが一式そろっているか確認する：

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ 1 本：必要に応じ 400 mg 又は 300 mg の凍結乾燥粉末剤及び滅菌注射用水の入った持効性懸濁注射液用シリンジ
- 23ゲージ，1インチ（25 mm）の三角筋投与非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1 本
- 22ゲージ，1.5インチ（38 mm）の臀部筋投与非肥満患者又は三角筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1 本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の臀部筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1本

プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ内の凍結乾燥粉末剤の調製

常温で調製すること

a）プランジャーを軽く押して，ねじ山をかみ合わせる。希釈剤が放出されてプランジャーの回転が止まるまでプランジャーを回す。プランジャーが完全に止まると中間部の止め具がインジケータラインの位置に到達する（図1参照）。

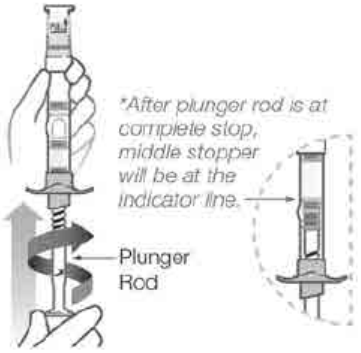


図1

b)薬剤が均一に乳白色になるまでシリンジを20秒ほど勢いよく垂直方向に振る(図2参照)。

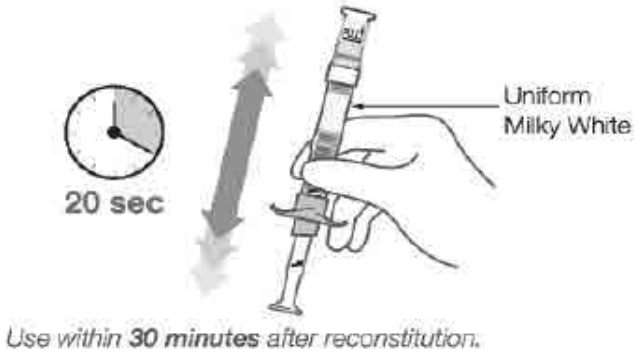


図2

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

注射手順

注射手順の終始にわたり適切な無菌方法を用いること。筋肉内深部投与のみに使用すること。

a）外キャップ（Over-cap）及び中キャップ（Tip-cap）をひねり，引いて取り外す（図 3 参照）。

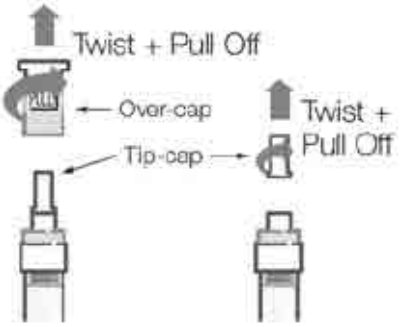


図 3

b）適切な針を選ぶ（図 4 参照）。

Body Type	Injection Site	Needle Size
Non-obese	Deltoid	**1 inch** (23G)
	Gluteus	**1.5 inch** (22G)
Obese	Deltoid	**1.5 inch** (22G)
	Gluteus	**2 inch** (21G)

図 4

三角筋投与時

- 23 ゲージ，1 インチ（25 mm）の非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針 1 本
- 22 ゲージ，1.5 インチ（38 mm）の肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針 1 本

臀部筋投与時

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

c）針キャップを握りながら，針が安全器具に固定されていることを押して確認する。ぴったり合うまで時計回りの方向にねじる（図5参照）。

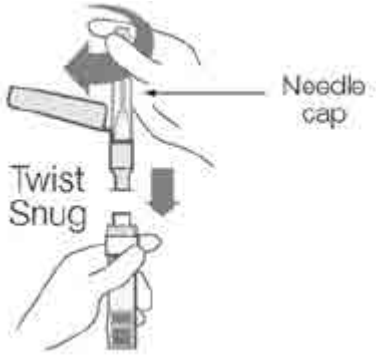


図5

d）針キャップをまっすぐ**引き**上げる（図6参照）。

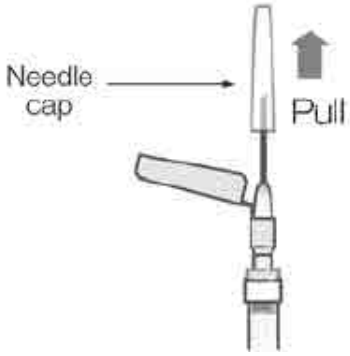


図6

e）シリンジを立て**プランジャーをゆっくり前に動かし空気を抜く**。懸濁液が針の基部に充填されるまで空気を抜く。プランジャーを前に動かして空気を抜くことができない場合には，プランジャーが完全に止まるまで回転させたかどうか点検する（図7参照）。

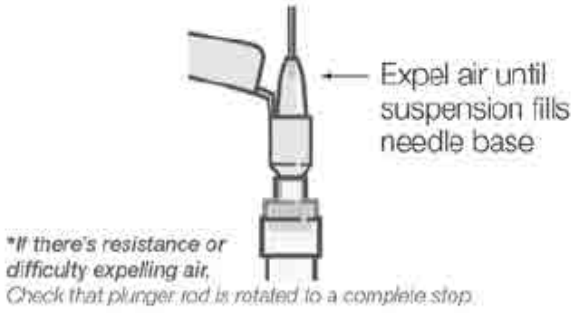


図7

f）ゆっくりと三角筋又は臀部筋内に注射する。注射部位を揉まないようにする。

廃棄手順

a）針は安全器具にはめ込み，キットの全部品を安全に廃棄する（図8参照）。

ABILIFY MAINTENAプレフィルド デュアルチャンバー シリンジは単回の使用のみとする。

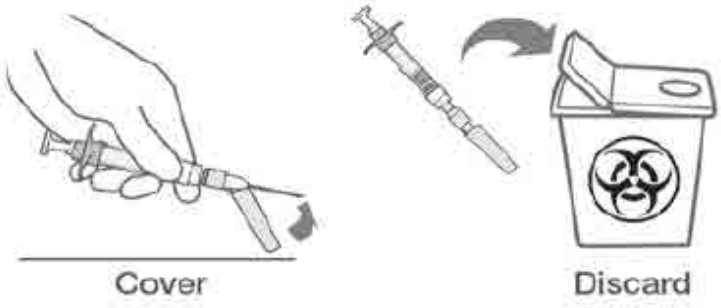


図8

b）左右の三角筋又は臀部筋を使い注射部位を交互に替える。

2.6 バイアル：調製及び投与の説明

調製前の準備

必ず医療提供者が筋肉内深部へ投与すること。その他の投与経路で投与しないこと。調製後直ちに注射すること。月1回投与すること。

a）キット中に以下のものが一式そろっているか確認する：

- ABILIFY MAINTENA™（アリピプラゾール）バイアル（持効性懸濁注射液用の凍結

乾燥粉末）

- 滅菌注射用水（米国薬局方）5 mLバイアル
- 21ゲージ，1.5インチ（38 mm）の針刺し事故防止器具付き，注射針装着済み，3 mLルアーロックシリンジ1本
- ルアーロックチップ付き使い捨て3 mLルアーロックシリンジ1本
- バイアルアダプター1個
- 23ゲージ，1インチ（25 mm）の三角筋投与非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1 本
- 22ゲージ，1.5インチ（38 mm）の臀部筋投与非肥満患者又は三角筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の臀部筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き，注射針1本

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

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

d）適切な無菌操作法を使用し，室温で調製する。

e）滅菌注射用水は調製に必要な量を選択する（表2参照）。

表2：調製に必要な滅菌注射用水の量

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

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

バイアル内の凍結乾燥粉末の調製

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

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



図9

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



図 10

d）バイアル内を常圧に戻すため，プランジャーをわずかに引き戻し空気を抜く。その後，バイアルから針を抜く。片手リキャップ法にて注射針安全器具を装着する（図11参照）。平

らな面に緩く押しつけるようにして，針を注射針保護シースにしっかりはめ込む。針が保護シース内にきちんと収納されているか目視で確認した後，廃棄する。

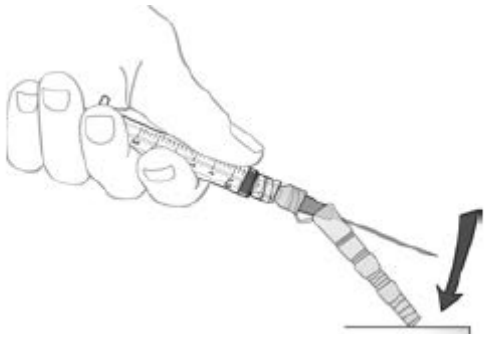


図 11

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



図 12

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

注射前準備

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



図 13

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



図 14

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



図 15

e）推奨注射用量を決定する（表3）

表3：ABILIFY MAINTENA調製懸濁液の注射容量

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

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

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



図 16

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



図 17

注射手順

a）調製した ABILIFY MAINTENA 懸濁液の推奨注射容量が吸引されたルアーロックシリンジをバイアルから取り外す。

b）適当な注射針を選択し，注射用懸濁液の入ったルアーロックシリンジに装着する。針が安全器具にしっかりと固定されていることを押しながら時計回りに回転させて確認し,針からニードルキャップをまっすぐ引き抜く（図 18 参照）。

三角筋投与時

- 23 ゲージ，1 インチ（25 mm）の非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針 1 本
- 22 ゲージ，1.5 インチ（38 mm）の肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針 1 本

臀部筋投与時

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



図 18

c）推奨注射容量をゆっくりと三角筋又は臀部筋に単回筋肉内投与する。注射部位を揉まないようにする。

廃棄手順

a）2.6項のバイアル内の凍結乾燥粉末の調製d）に記載してあるように，保護シースに注射針をはめ込む（図8参照）。注射後，バイアル，アダプター，注射針及びシリンジを適切に廃棄する。**滅菌注射用水及びABILIFY MAINTENAのバイアルは単回使用のみとする。**

b）左右の三角筋又は臀部筋を使い注射部位を交互に替える。

3　剤型と含量

持効性懸濁注射液として調製用凍結乾燥粉末 300 mg 又は 400 ㎎ を含有。

- 単回使用プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ
- 単回使用バイアル

調製された持効性懸濁注射液は均一，均質で不透明な乳白色の懸濁液である。

4　禁忌

ABILIFY MAINTENAは本剤に対する過敏反応の既往のある患者には禁忌である。そう痒症/蕁麻疹からアナフィラキシーまでの過敏反応がアリピプラゾールを投与された患者で報告されている*［副作用（6.1及び6.2）参照］*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇

抗精神病薬を投与されている認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者において，死亡リスクの上昇が認められている。主として非定型抗精神病薬を投与されている患者を対象としたプラセボ対照17試験（最頻の試験期間10週）を解析した結果，プラセボを投与された患者に比べ，薬剤を投与された患者の死亡リスクがおよそ1.6～1.7倍であることが判明した。典型的な10週間の対照試験において，プラセボ群の死亡率がおよそ2.6%であったのに対し，薬剤を投与された患者の死亡率はおよそ4.5%であった。

死因は様々であったが，心血管系（心不全，突然死など）又は感染症（肺炎など）による死亡が多かった。観察研究の結果，非定型抗精神病薬と同様に，定型抗精神病薬による治療が死亡率を上昇させる可能性があることが示唆された。観察研究で見られた死亡率の上昇が，患者の特性と比べて，どの程度抗精神病薬に起因するものかについては明らかではない。

ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対しては承認されていない。

5.2　認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の副作用

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

5.3　悪性症候群

ABILIFY MAINTENAを含む抗精神病薬の投与に伴い，悪性症候群（NMS）と呼ばれることもある致死的な恐れのある複合症状が発現する恐れがある。世界の臨床データベースでは，アリピプラゾール投与中にNMSを発現した稀な例がある。

NMS の臨床症状としては，過高熱，筋強剛，精神症状の変化及び自律神経失調（脈拍又は血圧の変動，頻脈，発汗及び不整脈）がある。さらにCPKの上昇，ミオグロビン尿症（横紋筋融解症）及び急性腎不全が発現することもある。

この症候群の患者の診断学的評価は複雑である。正確に診断するには，重篤な疾患（例えば

肺炎，全身性感染症など）及び未治療又は不適切に治療された錐体外路系症状（EPS）の臨床所見を呈する症例を除外することが重要である。鑑別診断におけるその他の重要な考慮事項として，中枢性抗コリン毒性，熱射病，薬物性発熱，原発性中枢神経系疾患などがある。NMSの管理として：1)抗精神病薬及び併用療法に必須でない薬剤は直ちに中止し；2)症状の集中治療及び医学的モニタリングを行い；さらに 3)合併している重篤な医学的問題に関して特別な治療法がある場合はその治療を行うべきである。単純NMSに対する特異的な薬物治療方法について一般的な合意事項はない。

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

5.4 遅発性ジスキネジア

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

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

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

これらのことを勘案して，遅発性ジスキネジアの発現を最低限に抑えるような方法でABILIFY MAINTENAを処方すること。一般的に抗精神病薬の長期投与は1）過去に抗精神病薬が奏効し，かつ2）同等の効果を有し副作用の少ない代替治療がないか適切でない慢性疾患に罹っている患者に限定すること。長期投与を要する患者には，満足すべき臨床効果が得られる最低用量及び最短治療期間を模索し，継続投与の必要性を定期的に再評価すること。ABILIFY MAINTENA投与中の患者に遅発性ジスキネジアの徴候や症状が発現した場合は投薬中止を考慮すること。しかしその症状があってもABILIFY MAINTENA投与を必要とする患者もいるかもしれない。

5.5 代謝の変化

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

高血糖及び糖尿病

非定型抗精神病薬投与の患者において高血糖の症例報告があり，一部には，糖尿病性ケトアシドーシス，高浸透圧性昏睡を伴う顕著な症例又は死亡にいたる症例も報告されている。アリピプラゾールを投与された患者において高血糖が報告されている*［副作用（6.1）参照］*。統合失調症患者においては糖尿病の発現リスクが増加している可能性があること，そして一般人口における糖尿病の発現率が上昇していることより，非定型抗精神病薬使用とグルコース値異常との関係の判定は複雑である。こうした事情から，非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する副作用との関係は完全には解明されていない。しかし，複数の疫学的調査では，非定型抗精神病薬の投与患者において，高血糖に関連する副作用発現のリスクが高まることが示唆されている。

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

統合失調症の成人患者を対象とした短期のプラセボ対照無作為化比較試験で，ABILIFY MAINTENAを投与された患者の空腹時血糖値の平均変化量は+9.8 mg/dL（88例），プラセボを投与された患者は+0.7 mg/dL（59例）であった。ABILIFY MAINTENA投与群で，ベースライン時の空腹時血糖値が正常値又は境界域であった患者の割合及びこれらの患者の空腹時血糖値の変化を表4に示す。

表 4： 統合失調症成人患者を対象とした 12 週間のプラセボ対照単剤療法試験で臨床的意義があるかもしれない空腹時血糖値の変化を示した患者の割合

	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[a]	%
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）	ABILIFY MAINTENA	7/88	8.0
		プラセボ	0/75	0.0
	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 MAINTENA	1/33	3.0
		プラセボ	3/33	9.1

a N：ベースラインの測定値があり投与後の測定結果が一つ以上ある被験者の総数

n：臨床的意義があるかもしれない数値変化のあった被験者数

ABILIFY MAINTENA投与を開始した双極 I 型障害患者を対象とした52週間の非盲検試験期間中に，ベースラインで絶食時血糖が正常値であった患者のうち1.1%が，境界域であった患者のうち9.8%がABILIFY MAINTENA投与期間中に高値への変化を示した。全体として，絶食時血糖が正常値または境界域であった患者のうち2.9%が試験期間中に絶食時血糖高値への変化を示した。

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。
統合失調症の成人患者を対象とした短期のプラセボ対照無作為化比較試験で，ABILIFY MAINTENAを投与された患者のうち，総コレステロール，空腹時トリグリセリド，空腹時LDLコレステロール及びHDLコレステロールの値が変化した患者の割合を表5に示す。

表 5 : 統合失調症成人患者を対象とした 12 週間のプラセボ対照単剤療法試験で臨床的意義があるかもしれない血中脂質パラメーターの変化を示した患者の割合

	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 MAINTENA	3/83	3.6
	プラセボ	2/73	2.7
境界値から高値（200 mg/dL～240 mg/dL 未満から 240 mg/dL 以上に変化）	ABILIFY MAINTENA	6/27	22.2
	プラセボ	2/19	10.5
何らかの増加（40 mg/dL 以上の増加）	ABILIFY MAINTENA	15/122	12.3
	プラセボ	6/110	5.5

表 5 : 統合失調症成人患者を対象とした 12 週間のプラセボ対照単剤療法試験で臨床的意義があるかもしれない血中脂質パラメーターの変化を示した患者の割合（続き）

	投与群	n/N[a]	%
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 MAINTENA	7/98	7.1
	プラセボ	4/78	5.1
境界値から高値（150 mg/dL～200 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上に変化）	ABILIFY MAINTENA	3/11	27.3
	プラセボ	4/15	26.7
何らかの増加（50 mg/dL 以上の増加）	ABILIFY MAINTENA	24/122	19.7
	プラセボ	20/110	18.2
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 MAINTENA	1/59	1.7
	プラセボ	1/51	2.0
境界値から高値（100 mg/dL～160 mg/dL 未満から 160 mg/dL 以上に変化）	ABILIFY MAINTENA	5/52	9.6
	プラセボ	1/41	2.4
何らかの増加（30 mg/dL 以上の増加）	ABILIFY MAINTENA	17/120	14.2
	プラセボ	9/103	8.7
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 MAINTENA	14/104	13.5
	プラセボ	11/87	12.6
何らかの減少（20 mg/dL 以上の減少）	ABILIFY MAINTENA	7/122	5.7
	プラセボ	12/110	10.9

a N：ベースラインの測定値があり投与後の測定結果が一つ以上ある被験者の総数
n：臨床的意義があるかもしれない数値変化のあった被験者数

ABILIFY MAINTENA投与を開始した双極 I 型障害患者を対象とした52週間の非盲検試験期間中に，ベースラインで絶食時コレステロールが正常値であった患者のうち2.1%が総コレステロールについて，2.2%がLDLコレステロールについて高値への変化を示した。また，ベースラインで正常値であった患者のうち8.5%がHDLコレステロールについて低値への変化を示した。ベースラインでトリグリセリドが正常値であった患者のうち3.6%が高値への，0.0%が非常に高値への変化を示した。全体として，絶食時トリグリセリドが正常値または境界域であった患者のうち1.0%が試験期間中に非常に高値の絶食時トリグリセリドへの変化を示した。

体重増加

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

ABILIFY MAINTENAを使用した短期のプラセボ対照比較試験で, ABILIFY MAINTENAを投与された患者の体重の平均変化量は投与12週間で+3.5 kg（99例）であったのに対し，プラセボを投与された患者では+0.8 kg（66例）であった。

ABILIFY MAINTENAを使用した短期のプラセボ対照比較試験で, 体重が7%以上増加した成人患者の割合を表6に示す。

表 6 : 12 週間のプラセボ対照試験で 7%以上の体重増加を示した統合失調症の成人患者の割合

	投与群	N[a]	例数：n（%）
7%以上の体重増加	ABILIFY MAINTENA	144	31 (21.5)
	プラセボ	141	12 (8.5)

[a] N：ベースラインの測定値があり投与後の測定結果が一つ以上ある被験者の総数

ABILIFY MAINTENA 投与を開始した双極 I 型障害患者を対象とした 52 週間の非盲検試験期間中に，1.8%の患者が体重増加のため ABILIFY MAINTENA 投与を中止した。ABILIFY MAINTENA 投与によるベースラインから 52 週までの体重増加の平均値は 1.0 kg であった。この試験において，21.4%の患者が 7%以上の体重増加を示し，15.4%の患者が 7%以上の体重減少を示した。

5.6　病的賭博及びその他の強迫性行動

市販後症例報告により，アリピプラゾール服用中に患者が強い衝動を，特に賭博に対して感じ，その衝動を制御できなくなる可能性が示唆されている。報告頻度は少ないものの，他の強迫性衝動として，性的衝動，購買，摂食または過食，及びその他の衝動的または強迫性行動も報告されている。患者はこういった行動を異常であると認識しないことがあるので，処方者が患者またはその介護者にアリピプラゾール投与中に賭博衝動，強迫性性的衝動，強迫性購買，過食または強迫性摂食，またはその他の衝動が新たに起こっていないか，もしくは強くなっていないか具体的に尋ねることが重要である。衝動制御症状が原疾患と関連している可能性にも注意が必要である。全てではないが，本剤の用量低下もしくは服薬中止によって衝動がなくなったという報告もある。強迫性行動は理解されていない場合，患者や他者にとって有害となる可能性がある。もし患者がそのような衝動を起こした場合，本剤の用量低下または服薬中止を考慮すること。

5.7　起立性低血圧

ABILIFY MAINTENA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。統合失調症の成人患者を対象とした短期のプラセボ対照比較試験で,

ABILIFY MAINTENAを投与された患者167例中1例（0.6%）に失神寸前の状態の有害事象が報告された。一方，プラセボを投与された患者172例では失神及び起立性低血圧がそれぞれ1例（0.6%）報告された。起立関連事象（Orthostasis）は，成人統合失調症患者を対象とした無作為化治療中止（維持）試験の安定化期に，ABILIFY MAINTENAを投与された患者576例中4例（0.7%）に発現し，内訳は起立血圧異常，体位性めまい，失神寸前の状態，起立性低血圧（それぞれ1/576例，0.2%）であった。
成人統合失調症患者を対象とした短期のプラセボ対照比較試験で，臨床的に意味のある起立性血圧の変化（立位と仰臥位の値を比較した際，心拍数25 bpm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）がみられた患者はいなかった。成人統合失調症患者を対象とした無作為化治療中止（維持）試験の安定化期で臨床的に意味のある起立性血圧変化の発現率は0.2%（1/575例）であった。

5.8　転倒

ABILIFY MAINTENAを含む抗精神病薬により傾眠，体位性低血圧，運動及び感覚の不安定性を生じ，転倒を起こしてその結果骨折やその他の外傷につながる可能性がある。抗精神病薬のこのような作用を悪化させうる疾患，状態，または薬剤治療を有する患者に対して新規に抗精神病薬治療を開始する際には，転倒のリスク評価を完全に実施すること，また長期間抗精神病薬治療を受けている患者には定期的に転倒のリスク評価を実施すること。

5.9　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で，ABILIFY MAINTENAを含む抗精神病薬投与と時間的関連性のある白血球減少症及び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*[副作用（6.1）を参照]*。
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/好中球絶対数減少，及び薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往などがある。臨床的に意義のある白血球数減少又は薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往のある患者に関しては，治療開始数ヵ月間は頻繁に全血球数を測定し，他の要因も無く，臨床的に意義のある白血球数減少の最初の徴候がみられた場合にはABILIFY MAINTENAの中止を考慮すべきである。
臨床的に意義のある好中球減少症を伴う患者に関しては，発熱や他の感染の症状や徴候について観察し，その様な症状や徴候が発現した場合には直ちに治療を開始すべきである。また，重度の好中球減少症（好中球絶対数：1000/mm^3未満）を伴う患者に関しては，ABILIFY MAINTENAを中止し，白血球数が回復するまで追跡すること。

5.10　発作

他の抗精神病薬と同様，発作の既往のある患者又は発作の閾値を低下させるような状態の患者には慎重に投与すること。65歳以上の患者は発作の閾値を低下させるような状態に陥りやすい可能性がある。

5.11　認知・運動障害の可能性

ABILIFY MAINTENAは他の抗精神病薬と同様，判断，思考又は運動能力を損なう可能性がある。ABILIFY MAINTENA治療の影響がないことが確認できるまでは，自動車の運転等危険を伴う機械の操作をしないよう患者に注意すること。

5.12　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，高温暴露，抗コリン作用をもつ薬剤の併用,脱水状態など深部体温を上昇させるような状況に陥る恐れのある患者にABILIFY MAINTENAを処方する場合は適切な管理を行うよう指導する。

5.13　嚥下障害

ABILIFY MAINTENAを含む抗精神病薬の投与により食道の運動障害や誤嚥が発現する。嚥下性肺炎のリスクのある患者には，ABILIFY MAINTENAや他の抗精神病薬は慎重に用いること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

6　副作用

以下の副作用については，添付文書中の他の項に詳細を記載している。

•認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における死亡率の上昇*［枠組みの警告及び警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

•認知症に関連する精神病症状を有する高齢患者における脳卒中を含む脳血管性の副作用*［枠組みの警告及び警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

•悪性症候群*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

•遅発性ジスキネジア*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*

•代謝の変化*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*

•病的賭博及びその他の強迫性行動*［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］*

•転倒*［警告及び使用上の注意（5.8）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（5.9）参照］*
•発作*［警告及び使用上の注意（5.10）参照］*

•認知・運動障害の可能性*［警告及び使用上の注意（5.11）参照］*

•体温調整*［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］*

6.1 臨床試験での知見

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

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

統合失調症及びその他の適応症に対する反復投与臨床試験に参加した 16,114 例の成人患者（経口アリピプラゾールへの暴露としては約 8,578 患者年）で，経口アリピプラゾールの安全性が評価された。アリピプラゾールを 180 日以上及び 360 日以上経口投与された患者はそれぞれ計 3,901 例及び 2,259 例で, アリピプラゾールを 720 日以上継続投与された患者は 933 例であった。

ABILIFY MAINTENAの安全性は, 統合失調症対象の臨床試験に参加した2,128例の成人患者（ABILIFY MAINTENAへの暴露としては約2,633患者年）で評価された。総数1,229例の患者がABILIFY MAINTENAを180日以上（7回以上の連続注射を）投与され，935例の患者がABILIFY MAINTENAを1年以上（13回以上の連続注射を）投与された。

ABILIFY MAINTENAの安全性は，双極 I 型障害対象の臨床試験に参加した804例の成人患者（ABILIFY MAINTENAへの暴露としては約530患者年）で評価された。総数419例の患者がABILIFY MAINTENAを180日以上（7回以上の連続注射を）投与され，287例の患者がABILIFY MAINTENAを1年以上（13回以上の連続注射を）投与された。

ABILIFY MAINTENA 投与の状況及び期間として，二重盲検，非盲検試験でのデータが含まれる。以下に示す安全性データは，統合失調症の成人患者を対象とした ABILIFY MAINTENA に関する 12 週間の二重盲検プラセボ対照比較試験から得られたものである。

ABILIFY MAINTENAの副作用

統合失調症を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で高頻度に観察された副作用

ABILIFY MAINTENA の統合失調症を対象としたプラセボ対照比較試験に基づけば，ABILIFY MAINTENA の使用に伴う副作用（発現率が 5%以上かつアリピプラゾールでの発現率がプラセボでの発現率の 2 倍以上）は体重増加（16.8%対 7.0%），アカシジア（11.4%対 3.5%），注射部位疼痛（5.4%対 0.6%）及び鎮静であった（5.4%対 1.2%）。

統合失調症を対象とした二重盲検プラセボ対照試験で比較的よく観察された副作用

統合失調症の患者を対象とし，ABILIFY MAINTENA 400 mg 又は 300 mg とプラセボを比較した二重盲検プラセボ対照試験に基づく結果を以下に示す。ABILIFY MAINTENA が投与された被験者で 2%以上の発現率があり，かつ，プラセボ群での発現率より高かった副作用を

表 7 に記載する。

表 7：成人の統合失調症患者を対象とした 12 週間の二重盲検プラセボ対照試験で ABILIFY MAINTENA が投与された患者で 2%以上の発現がみられた副作用

	副作用が報告された患者の割合（%）[a]	
器官別大分類	**ABILIFY MAINTENA**	**プラセボ**
事象名（基本語）	**（167 例）**	**（172 例）**
胃腸障害		
便秘	10	7
口内乾燥	4	2
下痢	3	2
嘔吐	3	1
腹部不快感	2	1
一般・全身障害および投与部位の状態		
注射部位疼痛	5	1
感染症及び寄生虫症		
上気道感染	4	2
臨床検査		
体重増加	17	7
体重減少	4	2
筋骨格系及び結合組織障害		
関節痛	4	1
背部痛	4	2
筋肉痛	4	2
筋骨格痛	3	1
神経系障害		
アカシジア	11	4
鎮静	5	1
浮動性めまい	4	2
振戦	3	1
呼吸器系・胸郭及び縦隔障害		
鼻閉	2	1

[a] プラセボ群での発現率と同等以下であった事象は除く

ABILIFY MAINTENAを評価する臨床試験中に認められた他の副作用
以下に記載するものは副作用には含めない：
1）既述の表又は添付文書のどこかに記載のあるもの，
2）薬剤が原因である可能性が低いもの，
3）あまりに一般的で情報に乏しいもの，
4）臨床的に重要な意味があると考えられないもの，
5）発現状況がプラセボと同等以下であったもの。

副作用をMedDRAで器官別に分類し，頻度の高いものから下記の定義にしたがって列挙する：しばしば/frequent（100例中1例以上）発現； ときに/infrequent（1000例中1例以上100例中1例未満に）発現；まれに/rare（1000例中1例未満に）発現。

血液及びリンパ系障害：まれに - 血小板減少症
心臓障害：ときに - 頻脈，まれに - 徐脈，洞性頻脈
内分泌障害：まれに - 低プロラクチン血症
眼障害：ときに- 霧視，眼球回転発作
胃腸障害：ときに - 上腹部痛，消化不良，悪心；まれに - 舌腫脹
一般・全身障害および投与部位の状態：しばしば - 疲労，注射部位反応（紅斑，硬結，そう痒症，注射部位反応，腫脹，発疹，炎症，出血），ときに - 胸部不快感，歩行障害，まれに - 易刺激性，発 熱
肝胆道系障害： まれに - 薬物性肝障害
免疫系障害：まれに - 薬物過敏症
感染症及び寄生虫症： まれに - 鼻咽頭炎
臨床検査：ときに - 血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血圧低下，肝酵素上昇，肝機能検査異常，心電図QT延長，まれに - 血中トリグリセリド減少，血中コレステロール減少，心電図異常T波
代謝及び栄養障害：ときに - 食欲減退，肥満，高インスリン血症
筋骨格系及び結合組織障害：ときに - 関節硬直，筋痙縮；まれに - 横紋筋融解症
神経系傷害：ときに - 錐体外路障害，過眠症，嗜眠；まれに - 運動緩慢，痙攣，味覚異常，記憶障害，口下顎ジストニア
精神障害：しばしば - 不安，不眠症，落ち着きのなさ；ときに - 激越，歯ぎしり，精神病性障害，自殺念慮；まれに - 攻撃性，性欲過剰，パニック発作
腎及び尿路障害：まれに - 糖尿，多尿，尿失禁
生殖系及び乳房障害：ときに - 射精遅延
血管障害：ときに - 高血圧

人口統計学的相違

二重盲検プラセボ対照試験でアリピプラゾールIMデポでの発現率が5%以上で，かつプラセボでの発現率の2倍以上あった副作用（体重増加，アカシジア，注射部位疼痛，鎮静)でサブグループ解析を行った。その結果，年齢，性別，又は人種それぞれ単独のいずれのサブグループでも副作用の発現率に差は認められず，安全性の差は示されなかった。もっとも，65 歳以上被験者数はわずかであった。

ABILIFY MAINTENAの注射部位反応

統合失調症患者を対象とした ABILIFY MAINTENA の短期二重盲検プラセボ対照試験で，注射部位関連副作用（すべて注射部位疼痛として報告された）が報告された患者の割合は ABILIFY MAINTENA を臀部筋に投与された患者で 5.4%，プラセボを投与された患者で 0.6%であった。二重盲検プラセボ対照試験期で投与 1 時間後に患者から報告された visual analog scale（0＝疼痛なし～100＝耐え難い疼痛）による注射部位の平均疼痛強度は初回投与時で 7.4（標準偏差 14.5），最終投与時で 4.8（標準偏差 12.4）であった。

三角筋又は臀部筋内に投与した ABILIFY MAINTENA のバイオアベイラビリティを比較した非盲検試験で，注射部位疼痛は両群でほぼ同じ割合で認められた。

錐体外路障害

統合失調症成人患者を対象とした ABILIFY MAINTENA の短期二重盲検プラセボ対照試験でアカシジア関連事象を除く錐体外路障害関連副作用が報告された患者の割合は ABILIFY MAINTENA を投与された患者で 9.6%，プラセボを投与された患者で 5.2%であった。アカシジア関連事象が報告された患者の割合はABILIFY MAINTENA を投与された患者で11.5%，プラセボを投与された患者で 3.5%であった。

ジストニア

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頚部痙縮，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。統合失調症成人患者を対象とした ABILIFY MAINTENA の短期二重盲検プラセボ対照試験でジストニアが報告された患者の割合は ABILIFY MAINTENA で 1.8%，プラセボで 0.6%であった。

好中球減少症

統合失調症成人患者を対象とした ABILIFY MAINTENA の短期二重盲検プラセボ対照試験

で好中球減少症（好中球絶対数 1,500/μL 未満）が報告された患者の割合は ABILIFY MAINTENA を投与された患者で 5.7%，プラセボを投与された患者で 2.1%であった。好中球絶 対数 1,000/μL 未満（950/μL）が ABILIFY MAINTENA を投与された患者で 1 例のみ認められ たが他に有害事象の併発はなく自然に回復した*[警告及び使用上の注意 5.9 を参照]*。

アリピプラゾール経口剤の臨床試験で報告された副作用

アリピプラゾール経口剤の臨床試験で報告され，上述の ABILIFY MAINTENA で報告されていない副作用を以下に追記する。

心臓障害：動悸，心肺不全，心筋梗塞，心肺停止，房室ブロック，期外収縮，狭心症，心筋虚 血，心房粗動，上室性頻脈，心室性頻脈
眼障害：羞明，複視，眼瞼浮腫，光視症
胃腸障害：胃食道逆流性疾患，舌腫脹，食道炎，膵炎，胃不快感，歯痛
一般・全身障害および投与部位の状態：無力症，末梢性浮腫，胸痛，顔面浮腫，血管浮腫，低体温，疼痛
肝胆道系障害：肝炎，黄疸
免疫系障害：過敏症
傷害，中毒及び処置合併症：熱射病
臨床検査：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，血中乳酸脱水素酵素増加，グリコヘモグロビン増加
代謝及び栄養障害：食欲不振，低ナトリウム血症，低血糖症，多飲症，糖尿病性ケトアシドーシス
筋骨格系及び結合組織障害：筋固縮，筋力低下，筋緊張，運動性低下，横紋筋融解症，筋骨格硬直，四肢痛，筋痙縮
神経系傷害：協調運動異常，会話障害，運動低下，筋緊張低下，ミオクローヌス，無動（症），運動緩慢，舞踏病アテトーゼ
精神障害：リビドー消失，自殺企図，敵意，リビドー亢進，怒り，無オルガスム症，譫妄，故 意の自傷行為，自殺既遂，チック，殺人念慮，カタトニー，睡眠時遊行症
腎及び尿路障害：尿閉，多尿，夜間頻尿
生殖系及び乳房障害：不規則月経，勃起不全，無月経，乳房痛，女性化乳房，持続勃起症
呼吸器系，胸郭及び縦隔傷害：鼻閉，呼吸困難，咽喉頭疼痛，咳嗽
皮膚及び皮下組織障害：発疹（紅斑性，剥脱性，全身性，黄斑，斑状丘疹状，丘疹性皮疹；ざ瘡様，アレルギー性，接触性，剥脱性，脂漏性皮膚炎，神経皮膚炎，薬疹を含む），多汗 症，そう痒症，光線過敏性反応，脱毛症，蕁麻疹

6.2 市販後の知見

アリピプラゾール経口剤及びABILIFY MAINTENA承認後の使用で特定された副作用を以下に記す。これらの副作用は不特定数の患者からの自発報告であるため発現頻度が確実に推計できているとは限らず，またアリピプラゾールとの因果関係が確定しているとは限らない：

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 ABILIFY MAINTENA と臨床的に重要な相互作用のある薬剤

表 8 臨床的に重要な ABILIFY MAINTENA 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：ケトコナゾール）又は強力な CYP2D6 阻害剤（例：パロキセチン，フルオキセチン）	アリピプラゾール経口剤と強力な CYP3A4 又は CYP2D6 阻害剤との併用によりアリピプラゾールの暴 露量が増加した[臨床薬理（12.3）参照]。	ABILIFY MAINTENA を強力な CYP3A4 又は CYP2D6 阻害剤と 14 日間以上併用する場合には ABILIFY MAINTENA の用量を減量すること[用法・用量（2.3）参照]。
強力な CYP3A4 誘導剤（例：カルバマゼピン）	アリピプラゾール経口剤とカルバマゼピンとの併用によりアリピプラゾールの暴露量が減少した[臨床薬理（12.3）参照]。	ABILIFY MAINTENA をカルバマゼピン又は他の CYP3A4 誘 導剤と 14 日間以上併用しない[用法・用量（2.3）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）	アリピプラゾール経口剤と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った。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 ABILIFY MAINTENA と臨床的に重要でない相互作用のある薬剤

アリピプラゾール経口剤を用いた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時にABILIFY MAINTENAの用量を調整する必要はない*［薬物動態（12.3）参照］*。

また，ABILIFY MAINTENAとの併用時にCYP2D6の基質（例：デキストロメトルファン，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），又はCYP3A4の基質（例：デキストロメトルファン）の用量を調整する必要はない。加えて，ABILIFY MAINTENA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 MAINTENA を含む抗精神病薬に暴露した場合，出生後の新生児に錐体外路症状及び/又は離脱症状が発現するおそれがある。妊婦での ABILIFY MAINTENA 使用データが充分にはないため，本剤に関連するリスクの情報を提供できない。動物の生殖試験で器官形成期中のラット及び/又はウサギに，アリピプラゾールを経口及び静脈内投与によりヒトでの最高推奨用量（MRHD）よりもそれぞれ 10 倍及び 11 倍高い用量で投与したところ，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 10 倍高い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。妊婦に ABILIFY MAINTENA を処方する際には，ABILIFY MAINTENA の有益性及びリスク，並びに胎児への潜在的リスクを考慮すること。妊婦には胎児への本剤の潜在的リスクを忠告すること。

本剤が適応を有する患者集団での重篤な先天異常及び流産の背景リスクは分かっていない。米国の一般集団における臨床的に確認された妊娠での重篤な先天異常及び流産の推定背景リスクはそれぞれ，2-4%及び 15-20%である。

臨床的考察

胎児/新生児の副作用

妊娠後期（第三トリメスター）中に，アリピプラゾール経口剤を含む抗精神病薬に暴露した新生児に，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路症状及び/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。錐体外路症状及び/又は離脱症状について新生児を観察し，症状を適切に処置すること。

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，mg/m^{2}換算でヒトにおける最高推奨用量（MRHD）である30 mg/日のおよそ1から10倍に相当する，3，10及び30 mg/kg/日のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。最高用量の投与で妊娠期間がわずかに延長し，胎児の体重減少及び停留精巣により示される胎児発達の遅 延（が起こった。骨化遅延がmg/m^{2}換算で経口MRHDの3及び10倍の用量で認められた。出生児の体重減少がmg/m^{2}換算で経口MRHDの3及び10倍の用量で認められた。最高用量群の出生児では肝横隔膜面結節及び横隔膜ヘルニアの発現率の上昇がみられた（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）。出生後は，mg/m^{2}換算で経口MRHDの3及び10倍の用量で膣開口遅延が，最高用量で生殖関連の障害（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）が母動物への毒性と併せてみられた。しかし，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，mg/m^{2}換算で経口MRHDの1から9倍の用量に相当する3，9及び27 mg/kg/日のアリピプラゾールを器官形成期に静注投与したところ，最高用量で，胎児の体重減少及び骨化遅延が見られ，この用量では母動物毒性も認められた。

妊娠ウサギに10，30及び100 mg/kg/日（AUC換算で経口MRHD投与時のヒトへの曝露量の2から11倍及びmg/m^{2}換算で経口MRHDの6から65倍）のアリピプラゾールを器官形成期に経口投与した。最高用量で母体の摂餌量の低下，流産の増加及び胎児死亡率の上昇がみられた。胎児体 重の減少及び胸骨分節の融合の発現率の上昇が，AUC換算でMRHD投与時の3及び11倍に相当する用量でみられた。

妊娠ウサギに，mg/m^{2}換算で経口MRHDの2から19倍の用量に相当する3，10及び30 mg/kg/日の用量で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みられた最高用量で，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。胎児に対する無影響用量はAUC換算で経口MRHDでのヒトでの暴露量の5倍及びmg/m^{2}換算で経口MRHDの6倍）であった。

ラットに，mg/m^{2}換算で経口MRHDの1から10倍の用量に相当する3，10及び30 mg/kg/日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，最高用量で軽度な母動物毒性と妊娠期間のわずかな延長が認められた。この用量で死 産児の増加，出生児体重の減少（成体になるまで持続）及び生存率の低下がみられた。

ラットに，mg/m^{2}換算で経口MRHDの1から6倍の用量に相当する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，mg/m^{2}換算でMRHDの3及び6倍の用量で死産児の増加が，最高用量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。これらの用量で何らかの母動物毒性がみられたが，産後の行動及び生殖発生には影響はなかった。

8.2 授乳

リスクの概要

ABILIFY はヒト母乳中に移行する。しかし，ヒト母乳中の量，授乳を受けた乳児への影響，

又は母乳量への影響を調べるにはデータは充分ではない。母乳を与えることの乳児の発育や健康への有用性を，母親に対する ABILIFY MAINTENA の臨床的必要性，ABILIFY MAINTENA 投与及び母親の原疾患によりもたらされる授乳を受ける乳児への副作用の可能性と併せて考慮すること。

8.4 小児への使用

18 歳以下の小児患者での ABILIFY MAINTENA の安全性及び有効性は確立されていない。但し，幼若動物での試験がラット及びイヌで実施されている。

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暴露量（$AUC_{0\text{-}24}$）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。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 ヵ月齢）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暴露量（$AUC_{0\text{-}24}$）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

ABILIFY の臨床試験での 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のに充分な数ではなかった。他の臨床経験及び薬物動態データから高齢患者と若年患者間で異なる反応は確認されていない *[臨床薬理（12.3）参照]*。一般的には，高齢患者への投与量の選択は注意深く行うべきである。高齢者では肝臓，腎臓及び心機能の低下，合併症及び他の薬物治療頻度が高いため，通常は用量範囲の最小量から開始する。

単回及び反復投与薬物動態試験での統合失調症患者を対象としたアリピプラゾール経口剤の母集団薬物動態解析から年齢の効果は検出されなかった*［臨床薬理（12.3）参照］*。年齢のみに基づく用量調整は推奨しない。ABILIFY MAINTENA は認知症に関連する精神病症状を有する患者の治療に対して承認されていない*［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 の基質に対し代謝能がなく，代謝活性欠損者（PM）に分類される*［用法・用量（2.3）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）に基づいて ABILIFY MAINTENA 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，人種及び喫煙状況に基づいてABILIFY MAINTENAの用量を調整する必要はない*［臨床薬理（12.3）参照］*。

10 過量投与

10.1 ヒトでの経験

転帰が判明した症例のうち，経口アリピプラゾール急性投与の最高量は 1260 mg（1 日の最高推奨用量の 42 倍）で，この症例は完全に回復した。

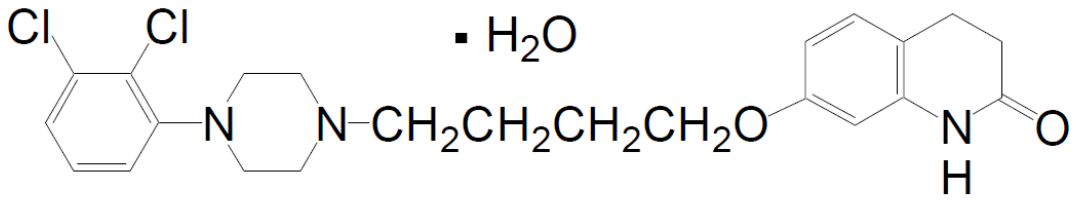
経口アリピプラゾール（単独又は他の物質と併用）を過量投与された全症例の 5%以上に報告された副作用に，嘔吐，傾眠及び振戦がある。この他にアリピプラゾール（単独又は他の物質と併用）の過量投与で，1 例以上に観察された臨床的に重要な徴候・症状として，アシドーシス，攻撃性，AST 増加，心房細動，徐脈，昏睡，錯乱状態，痙攣，血中 CPK 増加，意識レベルの低下，高血圧，低カリウム血症，低血圧，嗜眠，意識消失，QRS 群延長，QT 延長，嚥下性肺炎，呼吸停止，てんかん重積状態及び頻脈がある。

10.2 過量投与の管理

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

11　製剤の概略

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



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

12　臨床薬理

12.1　作用機序

統合失調症及び双極 I 型障害の治療におけるアリピプラゾールの作用機序は不明である。ドパミンD_2及 びセロトニン5-HT_{1A}受容体に対する部分アゴニスト活性と，5-HT_{2A}受容体に対するアンタゴニスト活性の両方を介して効果を発揮している可能性が考えられる。

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 受容体（K_is 値はそれぞれ 0.34 及び 0.8 nM），セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体（K_is 値はそれぞれ 1.7 及び 3.4 nM）に対し高い親和性を，ドパミン D_4，セロトニン 5-HT_{2C} 及び 5-HT_7，α_1-アドレナリン及びヒスタミン H_1 受容体に対し中程度の親和性（K_is 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）。D_2，5-HT_{1A}，及び 5-HT_{2A} 以外の受容体に対する作用によりアリピプラゾールの副作用の幾つかを説明できるかも知れない。（例えば，アリピプラゾール服用時に見られる起立性低血圧は α_1-アドレナリン受容体に対するアンタゴニスト活性により説明し得るかも知れない。）

アルコール

健康人の全般的な運動能又は刺激に対する反応に関し，アリピプラゾール経口剤とエタノー

ルの併用とプラセボとエタノールの併用の間に有意差はなかった。多くの向精神薬と同様，ABILIFY MAINTENA 投与中はアルコール摂取を避けるよう指導すること。

12.3 薬物動態

ABILIFY MAINTENA の薬理活性は主として母化合物アリピプラゾールに，若干は主代謝物デヒドロアリピプラゾールに由来する。デヒドロアリピプラゾールは，D_2 受容体に対し母化合物と同程度の親和性を示し，血漿中で母化合物の暴露量の約 29%を示す。

アリピプラゾール粒子の溶解度が低いため，筋肉内注射後のアリピプラゾールの全身循環血中への移行速度は遅く，持続的である。ABILIFY MAINTENA の三角筋及び臀部筋内単回投与後，アリピプラゾールの吸収の程度（AUCt，AUC∞）は両投与部位で同程度であったが，吸収速度（Cmax）は臀部筋内投与時に比べ三角筋内投与時に 31%高かった。しかし，定常状態では AUC と Cmax は両投与部位で同程度であった。反復筋肉内投与後，血漿中アリピプラゾール濃度は徐々に上昇し， 臀部筋内投与時には 5～7 日（T_{max} の中央値）で，三角筋内投与時には 4 日で最高血漿中濃度に達する。臀部筋内投与時には ABILIFY MAINTENA 300 mg 又は 400 mg 反復（4 週毎）投与後，アリピプラゾールの最終相の平均消失半減期はそれぞれ 29.9 日及び 46.5 日であった。両投与部位ともに，一般的な被験者で 4 回目の投与までに定常状態の濃度に達した。ABILIFY MAINTENA 300 mg 及び 400 mg を 4 週間隔で投与すると，アリピプラゾール及びデヒドロアリピプラゾールの曝露量はほぼ用量比例的に上昇した。

アリピプラゾールは主として肝臓での代謝により消失するが，この代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 の 2 種の P450 アイソザイムが関与する。アリピプラゾールは CYP1A1，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 又は CYP2E1 の基質ではなく，直接グルクロン酸抱合を受けない。

<u>薬物相互作用試験</u>

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

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暴露量に及ぼす影響について，それぞれ図 19 及び図 20 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 Cmax 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 Cmax 値及び AUC 値は 3 倍に増加すると予想される。

他剤が Abilify に及ぼす影響

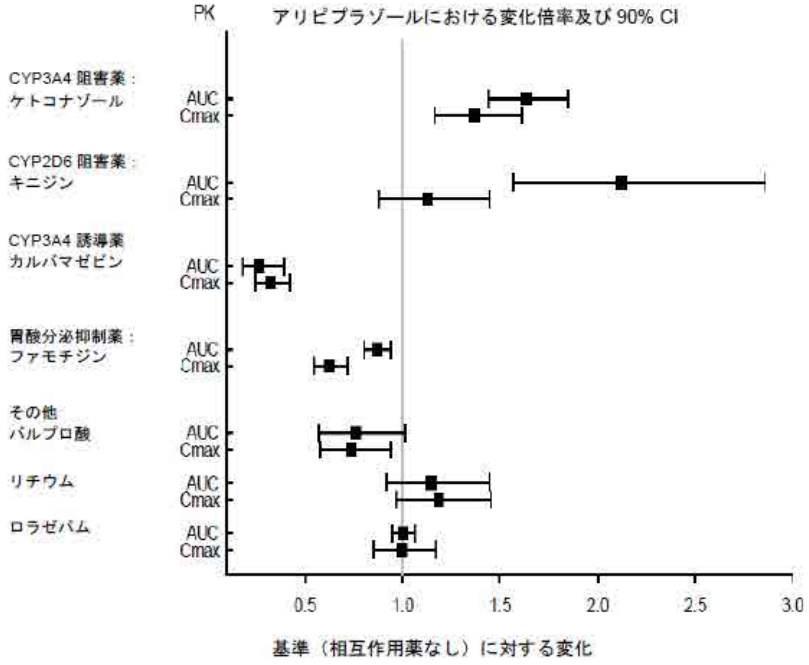


図 19 他の薬剤がアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

他剤が Abilify に及ぼす影響

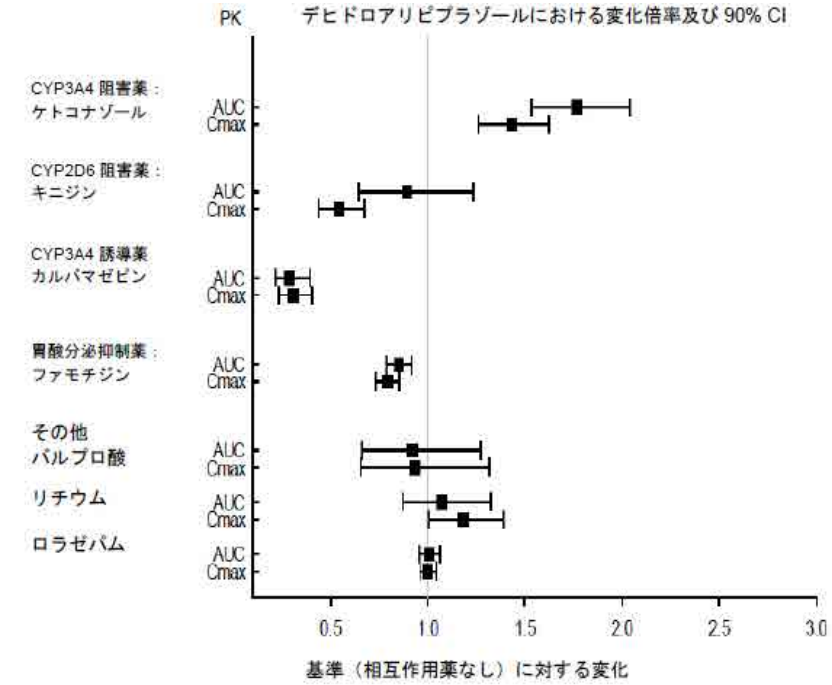


図 20 他の薬剤がデヒドロアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

ABILIFY が他の薬剤の暴露量に及ぼす影響について，図 21 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。アリピプラゾールと併用したとき，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。

ABILIFY が他剤に及ぼす影響

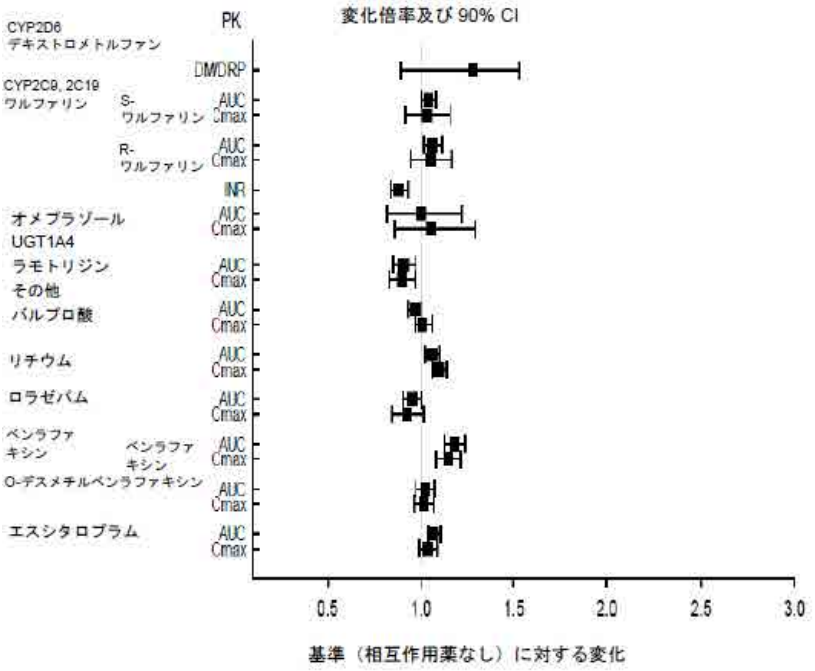


図 21：ABILIFY が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

<u>特殊な集団を対象とした試験</u>

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

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暴露量について，それぞれ図 22 及び図 23 に要約する。また，アリピプラゾール経口剤（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。

特殊な集団

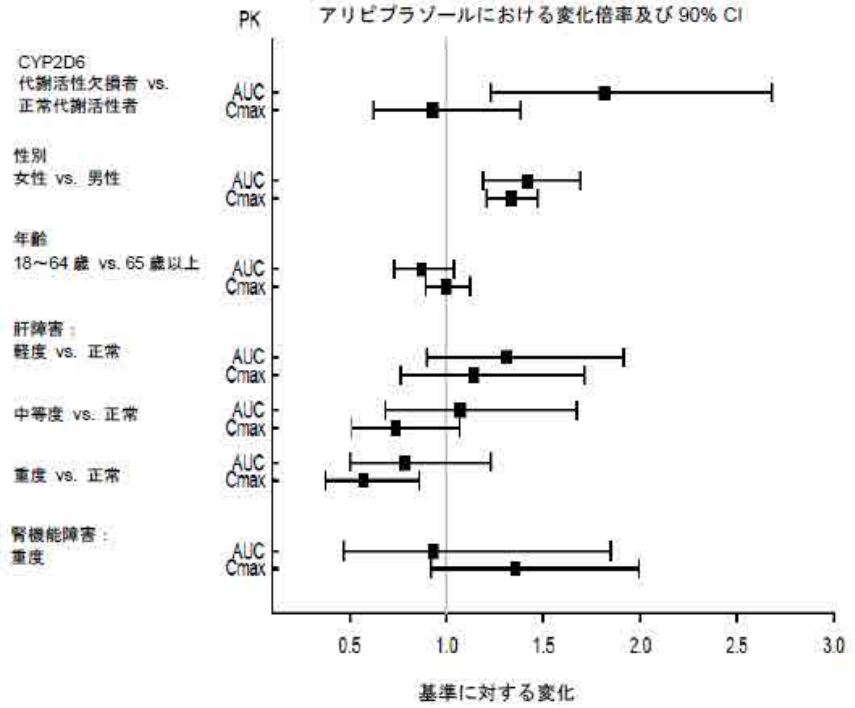


図 22：内因性因子がアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

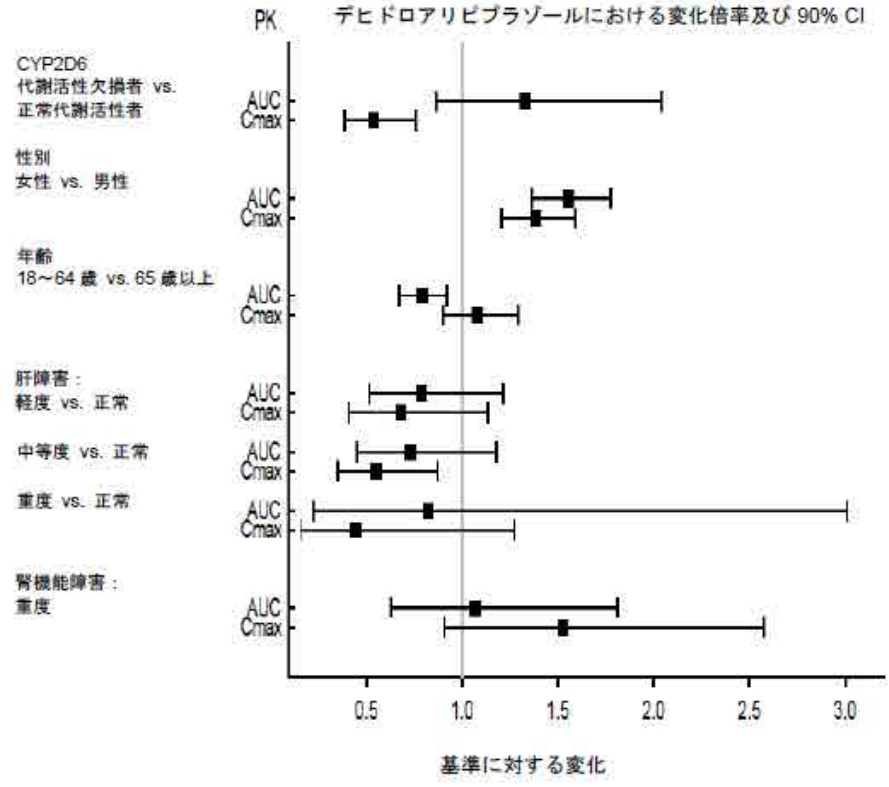


図 23：内因性因子がデヒドロアリピプラゾールの薬物動態に及ぼす影響

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

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

遺伝毒性

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

受胎能障害

雌ラットに 2, 6 及び 20 mg/kg/日［mg/m^2 換算でヒトにおける最高推奨用量（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/m^2 換算で MRHD の 6，13 及び 19 倍）のアリピプラゾールを交配 9 週前から交配期間を通して経口投与した。60 mg/kg で精子形成障害，40 及び 60 mg/kg で前立腺萎縮が認められたが，受胎能の障害は認められなかった。

13.2 動物における毒性及び/又は薬効薬理

アリピプラゾール経口投与

アリピプラゾールは，26週間反復投与毒性試験の60 mg/kg及び，2年投与がん原性試験の40及び60 mg/kgで，アルビノラットに網膜変性を惹起した。40及び60 mg/kg/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の網膜の検討では網膜変性を示す知見は認められなかった。この機序をさらに検討するための追加試験は実施されていない。この所見に関するヒトにおけるリスクとの関連性については不明である。

アリピプラゾールの筋肉内投与

実験動物に筋肉内注射した場合のアリピプラゾールの毒性学的プロファイルは，同等の血漿中濃度で経口投与した場合と概ね同様であった。しかし，筋肉内投与では，注射部位組織反応が認められた（局所性炎症，腫脹，痂皮，異物反応）。これらの事象は投与中止とともに徐々に回復した。
26週間投与後，無毒性量は，雄ラットで50 mg/kg及び雌ラットで100 mg/kgであり，mg/m^{2}換算でアリピプラゾールの持効性懸濁注射液のヒトでの最大推奨用量である400 mgのそれぞれ約1及び2倍であった。ラットの無毒性量において，AUC_{7d}は雄で14.4 μg·h/mL，雌で104.1 μg·h/mLであった。イヌに無毒性量40 mg/kg［mg/m^{2}換算でMRHD（400 mg）の約3倍］を52週間投与した場合，AUC_{7d}は雄で約59 μg·h/mL ，雌で44 μg·h/mLであった。MRHD 400 mg投与時，患者のAUC τ（0～28日）は163 μg·h/mLであった。このヒトでのAUCと比較するため，動物のAUC_{7d}をAUC_{28d}に外挿すると，AUC_{28d}の値は雄及び雌ラットでそれぞれ約58及び416 μg·h/mL，雄及び雌イヌではそれぞれ236及び175 μg·h/mLとなる。

14 臨床試験

14.1 統合失調症

統合失調症患者の治療での ABILIFY MAINTENA の有効性は下記の試験で実証された。

31-12-291 試験（試験 1）：成人の急性憎悪期患者を対象とした短期（12 週間），無作為化，二 重盲検，プラセボ対照試験

31-07-246 試験（試験 2）: 成人患者を対象とした長期，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，治療中止維持療法試験

短期の有効性

成人の急性増悪期患者を対象とした短期（12週間）の無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（試 験 1）で精神学的徴候及び症状を評価するために用いた主要評価尺度はPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)であった。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。主要評価項目は投与10週時におけるベースライン時PANSS総合スコアからの変化であった。この短期試験には DSM-IV の統合失調症診断基準に合致する成人の入院患者が組入れられた。また，試 験に参加する患者はすべて，スクリーニング時及びベースライン時に，PANSS の合 計スコアが 80 以上，かつ特定の 4 つの精神学的症状（概念の統合障害，幻覚による行動，猜疑心/被害妄想，不自然な思考内容）のスコアがそれぞれ 4 を超えると定義される急性期精神病エピソードを経験した。重要な副次評価項目は臨床全般印象評価尺度-重症度（CGI-S）の投与 10 週時におけるベースライン時からの変化であった。CGI-S は統合失調症患者の治療での評価者の総合的な臨床経験に基づき精神疾患の重症度を 1（正常）から 7（非常に重度の精神疾患）までの尺度で評価するものである。試験登録時，患者の PANSS 合計のスコア平均値は 103（範囲 82-144），CGI-S のスコ ア平均値は 5.2（顕著な精神疾患）であった。

ABILIFY MAINTENA（患者数167例）をプラセボ（172 例）と比較する12週間のこの試験（患者数339例）で患者は試験開始日，開始28日後，56日後にABILIFY MAINTENA 400 mg又はプラセボを投与された。投与毎に400 mgから300 mgの範囲で用量を下げたり上げたりして調整することができた。10週時のPANSS合計スコアの改善度でABILIFY MAINTENAはプラセボを上回った（表9）。

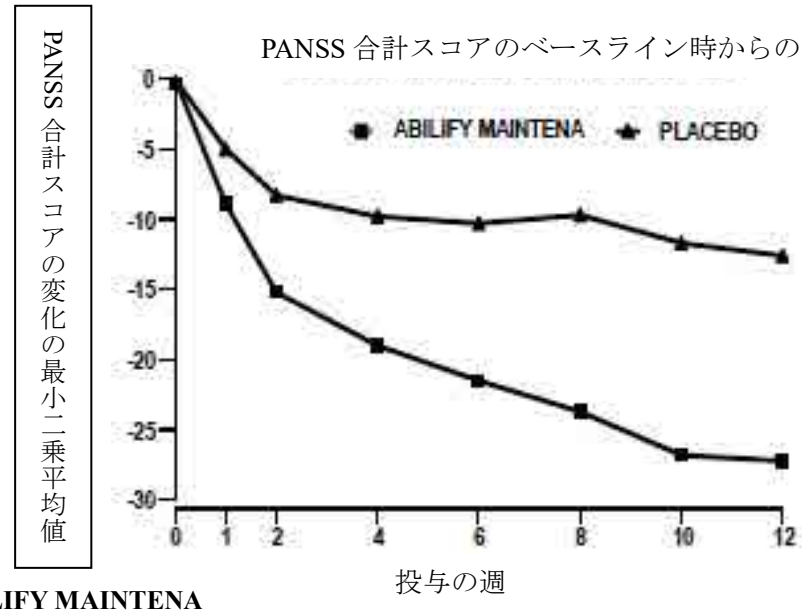
表 9 統合失調症の短期試験

試験番号	投与群	主要評価尺度：PANSS 合計スコア		
		ベースライン時のスコアの平均値（SD）	ベースライン時からのスコアの変化の LS mean（SE）	プラセボとの差[a]（95% CI）
試験 1	ABILIFY MAINTENA (400 mg-300 mg)	102.4 (11.4)	-26.8（1.6）	-15.1（-19.4, -10.8）
	プラセボ	103.4 (11.1)	-11.7（1.6）	

SD：標準偏差； SE：標準誤差； LS Mean：最小二乗平均値の変化； CI：未補正頼区間

[a]：ベースライン時からの変化の最小二乗平均値の変化の群間差（薬剤－プラセボ）

PANSS合計スコアの週ごとの変化を図24に示した。投与10週時におけるCGI-Sスコアのベースライン時からの変化の平均値でもABILIFY MAINTENAによる症状の改善が示された。性別，人種，年齢，民族，BMIによるサブグループ解析を探索的に行った結果と集団全体の結果に差はなかった。



ABILIFY MAINTENA

（例数）162 162 144 134 126 108 99 99

プラセボ

（例数）167 167 157 140 117 96 81 68

例数：各時点での各投与群の継続患者数

図24: ABILIFY MAINTENAを投与した12週間，プラセボ対照試験でのPANSS合計スコアの週ごとの変化

長期の有効性

統合失調症の症状管理の維持におけるABILIFY MAINTENAの有効性は統合失調症に関する

DSM- IV-TR基準に合致し，1剤以上の抗精神病薬を投与されている成人患者を対象とした無作為化ー治療中止，二重盲検，プラセボ対照試験（試験2）で実証された。少なくとも3年の病歴があり，抗精神病薬を中止した場合に再発又は症状の悪化がみられた患者を対象とした。PANSS及びCGI-Sに加え，試験中に下記の臨床評価を行った。

- 全般印象評価尺度（CGI-I）改善度。CGI 改善度は，臨床状態の投与前からの変化に基づき，精神病の改善度を 1（著明改善）から 7（著明悪化）で評価する。
- 全般印象評価尺度（CGI-SS）自殺の重症度。自殺念慮及び自殺行動の重症度（評価者がすべての情報を入手してから 7 日間で最も重度なもの）を 1（自殺傾向なし）から 5（自殺企図）で評価するパート 1 と，自殺念慮及び自殺行動の投与前からの変化を 1（著明改善）から 7（著明悪化）で評価するパート 2 からなる。

本試験には以下の相が含まれた：

- アリピプラゾール以外の抗精神病薬を投与中の患者を対象とした 4～6 週間の非盲検，切 替え期。計 633 例がこの相に参加した。
- 非盲検，アリピプラゾール経口剤による安定化期（目標用量 10～30 mg，1 日 1 回）。計 710 例がこの相に参加した。患者は 18～60 歳（平均 40 歳）で，60%が男性であった。PANSS 総合スコアの平均は 66（範囲 33～124）であった。CGI 重症度の平均スコアは 3.5（軽度～中等度）であった。次相に移行する前に，症状が安定している必要があった。安 定化は，4 週間連続して以下のすべてに合致することと定義した : 外来患者であること，PANSS 総合スコア 80 以下，CGI 重症度スコア 4（中等度）以下，CGI 自殺の重症度スコアが Part 1 で 2（軽度の自殺傾向）以下かつ Part 2 で 5（軽度悪化）以下，PANSS の項目（概 念の統合障害，猜疑心，幻覚による行動，思考内容の異常）の各スコアが 4 以下。

  最短 12 週間の非対照，単盲検 ABILIFY MAINTENA 安定化期（ABILIFY MAINTENA 400 mg を 4 週毎に投与し，最初の 2 週間はアリピプラゾール経口剤（10～20 mg/日）を併用する）。副作用のため ABILIFY MAINTENA を 300 mg に減量した場合もあった。計 576 例がこの相に参加した。PANSS 総合スコアの平均は 59（範囲 30～80），CGI 重症度の平均スコアは 3.2（軽度）であった。次相に移行する前に，12 週間連続して症状が安定している必要があった（安定化の定義は上記を参照）。
- 再発の有無（以下に定義）を観察するための二重盲検，プラセボ対照，無作為化ー治療中止期。計 403 例を安定化期終了時の用量と同じ用量の ABILIFY MAINTENA（400 又は 300 mg を 4 週間に 1 回投与）又はプラセボに 2 : 1 の割合で無作為に割り付けた。登録時の PANSS 総合スコアの平均は 55（範囲 31～80），CGI 重症度の平均スコアは 2.9（軽度）であった。1 回につき 300～400 mg の範囲内での増量又は減量を可能とし た。

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

- CGI 重症度スコアが 5（軽度悪化）以上かつ

  1. 無作為化割付後，PANSS の項目（概念の統合障害，幻覚による行動，猜疑心，思考内

容の異常）のいずれかのスコアが 4 を超えており，1 項目で 2 以上増加又は

2. 無作為化割付後，PANSS の項目（概念の統合障害，幻覚による行動，猜疑心，思考内容の異常）のいずれかのスコアが 4 を超えており，PANSS の 4 項目（概念の統合障害，幻覚による行動，猜疑心，思考内容の異常）合計で 4 以上増加

- 精神症状の悪化による入院（部分入院を含むが，心理社会的理由による入院を除く）
- CGI 自殺の重症度スコアが Part 1 で 4（重度の自殺傾向）又は 5（自殺企図）及び/又は Part 2 で 6（悪化）又は 7（著明悪化）
- 臨床的に重大な自傷行為，他者への傷害又は器物損壊に至る暴力行為

あらかじめ計画された中間解析では，プラセボ群と比較して，ABILIFY MAINTENA 群に割り付けられた患者において統計学的に有意な再発期間の延長が示された。効果の持続が証明されたため，その後，試験は早期に中止された。最終解析では，プラセボ群と比較して，ABILIFY MAINTENA 群に割り付けられた患者において，統計学的に有意な再発期間の延長が示された。ABILIFY MAINTENA 群及びプラセボ群における二重盲検期間に再発を起こした患者の累積率の Kaplan-Meier 曲線を図 25 に示す。

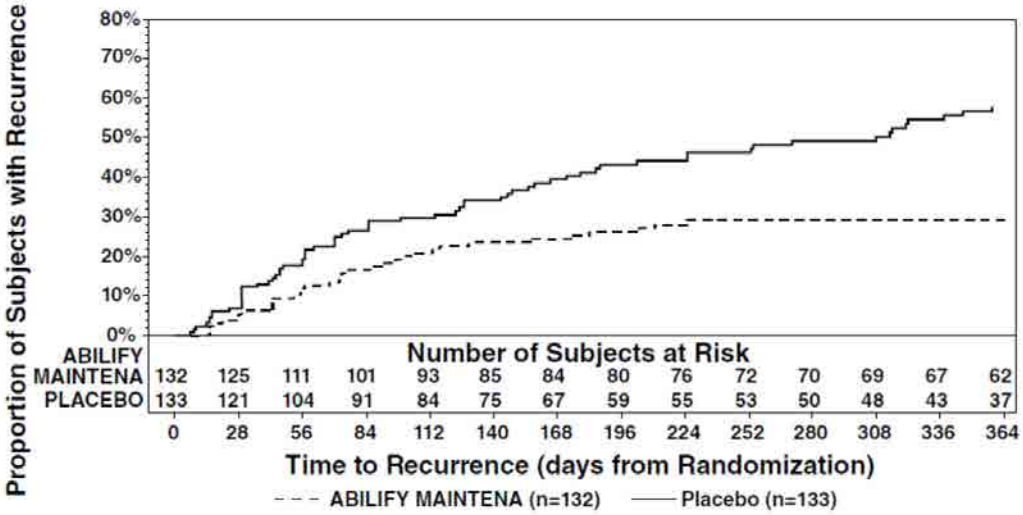


図25 再発患者[1]の累積率に関するカプラン・マイヤー推定値

[1] ：図は計80件の再発例に基づく

有効性の重要な副次的評価項目である再発の基準に合致する被験者の割合は，プラセボ群（40%）よりもABILIFY MAINTENA群に割付けられた患者（10%）で統計学的に有意に低かった。

14.2 双極 I 型障害 - 単剤維持治療

双極 I 型障害患者の維持治療での ABILIFY MAINTENA の有効性は，治験開始の段階で躁病エピソードを発症しており，DSM-IV-TR の双極 I 型障害基準に合致し，入院，気分安定薬及び/又は抗精神病薬による治療のいずれかを必要とする重症度の躁症状を伴う躁病エピソードまたは混合エピソードを過去に 1 回以上生じたことのある成人患者を対象とした 52 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照治療中止試験で実証された。

本試験の臨床評価尺度には以下の項目が含まれた。

- Young Mania Rating Scale（YMRS）：11 の項目より構成され，躁病の総体的症状の程度を評価するために用いられる臨床医による評価尺度。症状がないことを意味する 0 から，最も重篤な症状を表す 60 までの範囲で評価を行う。
- Montogomery-Asberg Depression Rating Scale（MADRS）：10 の項目より構成され，うつの総体的症状の程度を評価するために用いられる臨床医による評価尺度。症状がないことを意味する 0 から，最も重篤な症状を表す 60 までの範囲で評価を行う。
- 臨床全般印象度 - 双極性障害 - 重症度（CGI-BP-S）：患者の双極性障害の躁，うつ，及び全般の重症度に基づき，まったく正常を意味する 1 から，きわめて重症を表す 7 までの範囲で評価を行う。

本試験は以下の段階から構成された。

- アリピプラゾール以外の治療を受けている双極 I 型障害患者のアリピプラゾール経口剤への 4～6 週間の非盲検切り替え期。全体として 466 例の患者がこの相に参加した。
- 2～8 週間の非盲検アリピプラゾール経口剤安定期（目標用量は 15~30 mg を 1 日 1 回）。全体として 632 例の患者がこの相に参加した。患者は 18~65 歳（平均値：40.7 歳）で女性患者の割合が 60%であった。ベースラインでの各評価尺度の平均値（範囲）は，YMRS 合計スコア：16.9，MADRS 合計スコア：5.7，CGI-BP-S 総合スコア：3.4（軽度から中等度の精神疾患）であった。各患者が本試験の次の相に移行するためには安定化の達成を必須とした。安定化は，隔週の来院時のいずれかで以下の安定基準の全てを満たしていることと定義した。すなわち，外来患者であること，YMRS 合計スコア ≤12，MADRS 合計スコア ≤12，切迫する希死念慮がないこと。MADRS の項目 10 のスコアが 4 以上，またはコロンビア自殺評価尺度（C-SSRS）の質問 4 又は 5 に対する回答が「はい」の場合に「切迫する希死念慮がある」と定義される。
- 最短で 12 週間の単盲検非対照 ABILIFY MAINTENA 安定期［ABILIFY MAINTENA 400 mg を 4 週間おきに投与。最初の 2 週間はアリピプラゾール経口剤（10～20 mg/日）を併用］。副作用が生じた場合は ABILIFY MAINTENA の投与量を 300 mg に減量することを可とした。全体として 425 例の患者がこの相に参加した。ベースラインでの各評価尺度の平均値（範囲）は，YMRS 合計スコア：5.8，MADRS 合計スコア：3.7，CGI-BP-S 総合スコア：2.1（精神疾患の境界線上）であった。各患者が本試験の次の相に移行するためには，第 6 週から 8 週連続で安定化を達成すること（安定の定義は上記参照）を必須とした。
- 気分エピソードの再発（下に定義する）を観察する最長 52 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照治療中止期。全体として 266 例の患者が ABILIFY MAINTENA 安定期の最後に投与されていた用量（400 mg または 300 mg を 4 週間おきに投与）の ABILIFY MAINTENA かプラセボに 1：1 に割り付けられた。ベースラインでの各評価尺度の平均値（範囲）は，YMRS 合計スコア：2.8（0～12），MADRS 合計スコア：2.7（0～12），CGI-BP-S 総合スコア：1.7（精神疾患の境界線上）であった。用量は忍容性により 300 mg

に下げることを可とし，一度だけ 400 mg に戻すことも認めた。

有効性に関する主要評価項目は，無作為化から何らかの気分エピソードの再発までの時間とした。再発は以下の基準のいずれかを初めて少なくとも一つ満たした場合と定義した。

1）何らかの気分エピソードによる入院，または

2）以下のいずれか：

a) YMRS合計スコア ≥15，または

b) MADRS合計スコア ≥15，または

c) 臨床全般印象度 - 双極性障害 - 重症度（CGI-BP-S）スコア ＞4（総合スコア），または

3）原疾患悪化（双極 I 型障害）の重篤な有害事象（SAE），または

4）有効性の欠如による中止又は原疾患悪化の有害事象（AE）による中止，または

5）原疾患悪化のために気分安定薬，抗うつ剤療法，抗精神病薬の追加を必要とする場合，及び/または潜在的な気分障害の症状治療のためにベンゾジアゼピンの許容量を超えて増量する必要がある場合，または

6）切迫する希死念慮がある - MADRSの項目10のスコアが4以上又はC-SSRSの質問4または5に対する回答が「はい」の場合に「切迫する希死念慮がある」と定義される。

何らかの気分エピソードの再発までの時間はABILIFY MAINTENA群に割り付けられた被験者において，プラセボを投与された被験者に比べて統計学的に有意に長かった。二重盲検期におけるABILIFY MAINTENA群及びプラセボ群の何らかの気分エピソードの再発までの時間のKaplan-Meier曲線を図26に示す。

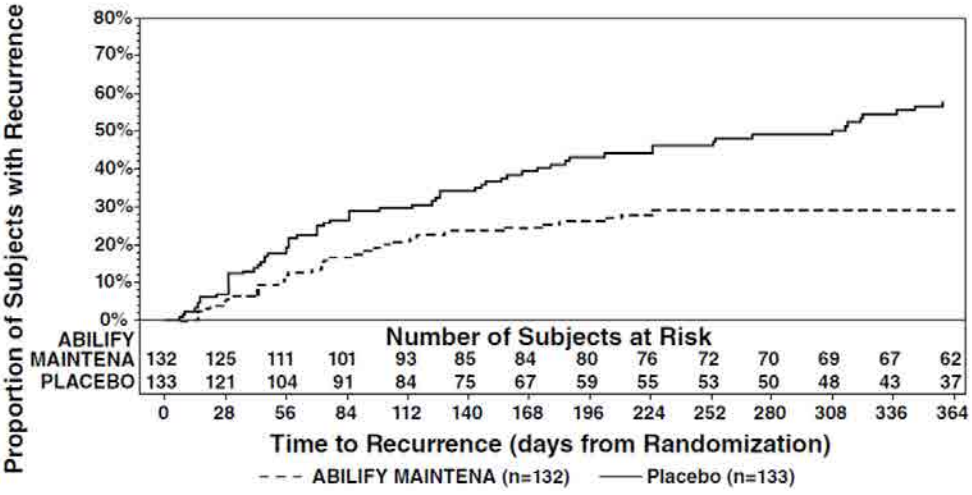


図26 何らかの気分エピソードの累積再発率[1]に関するカプラン・マイヤー推定値

[1] ： 図は計103件の再発例に基づく

再発した気分エピソードの型別に解析を行ったところ，躁病エピソード及び混合エピソード

の双方について，ABILIFY MAINTENAを投与された被験者においてプラセボを投与された被験者に比べて再発までの時間が統計学的に有意に長いことが示された。うつ病エピソードの再発までの時間の遅延については投与群間に重要な差はなかった。
サブグループ解析によって，年齢，性別，または人種に基づく反応性の違いを示す明らかな根拠は認められなかった。

16　供給形態/保管及び取扱い

16.1　供給形態

プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ

持効性懸濁注射液単回用のABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）プレフィルドデュアルチャンバーシリンジは300 mg又は400 mg用として市販されている。プレフィルド デュアル チャンバーシリンジはアリピプラゾール一水和物の凍結乾燥粉末剤の入った前室及び注射用滅菌水の入った後室からなる。

上記300 mgのキットには下記が含まれる（NDC59148-045-80）

- 300 mg 単回用プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ : ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）持効性懸濁注射用凍結乾燥粉末剤及び注射用滅菌水が含まれる。
- 23 ゲージ，1 インチ（25 mm）の三角筋投与非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針 1 本
- 22 ゲージ，1.5 インチ（38 mm）の臀部筋投与非肥満患者又は三角筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針 1 本
- 21 ゲージ，2 インチ（50 mm）の臀部筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き，注射針 1 本

上記400 mgのキットには下記が含まれる（NDC 59148-072-80）：

- 400 mg 単回用プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ : ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）持効性懸濁注射用凍結乾燥粉末剤及び注射用滅菌水が含まれる。
- 23ゲージ，1インチ（25 mm）の三角筋投与非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1 本
- 22ゲージ，1.5インチ（38 mm）の臀部筋投与非肥満患者又は三角筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の臀部筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き，注射針1本

単回用バイアル

持効性懸濁注射液単回用のABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）は300 mg又は400 mg用の単回用バイアルとして市販されている。

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

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）300 mg 単回用バイアル（持効性懸濁注射液用の凍結乾燥粉末）
- 滅菌注射用水（米国薬局方）5 mL単回用バイアル
- 21ゲージ，1.5インチの刺し事故防止器具付き注射針装着済み3 mLルアーロックシリンジ1本
- ルアーロックチップ付き3 mLルアーロック使い捨てシリンジ1本
- バイアルアダプター1個

- 23ゲージ，1インチ（25 mm）の三角筋投与非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1 本
- 22ゲージ，1.5インチ（38 mm）の臀部筋投与非肥満患者又は三角筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の臀部筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き，注射針1本

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

- ABILIFY MAINTENA（アリピプラゾール）400 mg単回用バイアル（持効性懸濁注射液用の凍結乾燥粉末）
- 滅菌注射用水（米国薬局方）5 mL単回用バイアル
- 21ゲージ，1.5インチの針刺し事故防止器具付き注射針装着済み3 mLルアーロックシリンジ1本
- ルアーロックチップ付き3 mLルアーロック使い捨てシリンジ1本
- バイアルアダプター1個
- 23ゲージ，1インチ（25 mm）の三角筋投与非肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1 本
- 22ゲージ，1.5インチ（38 mm）の臀部筋投与非肥満患者又は三角筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き注射針1本
- 21ゲージ，2インチ（50 mm）の臀部筋投与肥満患者用，針刺し事故防止器具付き，注射針1本

16.2　保管

プレフィルド デュアルチャンバー シリンジ

30ºC（86ºF）以下で保管すること。凍結しないこと。

使用するまでは原包装に入れたまま遮光して保管すること。

バイアル

25ºC（77ºF）［許容範囲 15ºC～30ºC（59ºF～86ºF）］で保管すること（米国薬局方の「室温の管理」参照）。

17　患者へのカウンセリング情報

FDA承認済みの患者向け添付文書（医薬品ガイド）を読むよう患者に指導すること

病的賭博及びその他の強迫性行動

患者及びその介護者に対して，アリピプラゾール投与中に患者が買い物をしたいという強迫性衝動，賭博したいという強い衝動，強迫性性的衝動，過食，及び/またはその他の強迫性衝動を感じ，その衝動を制御できなくなる可能性について伝えること。全てではないが，本剤の用量低下もしくは服薬中止によって衝動がなくなったという報告もある。*［警告及び使*

用上の注意（5.6）参照］。

悪性症候群

抗精神病薬の投与に伴って報告されている悪性症候群と呼ばれる致死的な恐れのある副作用について患者に説明すること。悪性症候群の徴候及び症状が起こった際には医療提供者に連絡するか，救急室に報告するよう患者，家族又は介護者に指導すること*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

遅発性ジスキネジア

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

代謝の変化（高血糖及び糖尿病，脂質異常症，並びに体重増加）

代謝の変化のリスク，高血糖及び糖尿病の症状をどのように認識するか，並びに血糖，脂質及び体重などのモニタリングの必要性について患者に説明すること*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*。

起立性低血圧

起立性低血圧と失神のリスク，特に治療初期，及び治療再開又は用量の増量時について患者に説明すること*［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

白血球数の低下している患者，又は薬剤性の白血球減少症/好中球減少症の既往のある患者に対して，ABILIFY MAINTENA の治療を受けている間は血球数測定を受けるよう指導すること*［警告及び使用上の注意（5.9）参照］*。

認知能・運動能の障害

ABILIFY MAINTENA は判断，思考又は運動能を損なう恐れがあるので，ABILIFY MAINTENA 投与の影響がないことが確認できるまでは，自動車の運転等危険を伴う機械を操作しないよう患者に注意すること*［警告及び使用上の注意（5.11）参照］*。

高温及び脱水

過度に熱に暴露す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（5.12）参照］*。

併用薬

服用している医療用又は一般用医薬品に変更がある場合，臨床的に重要な相互作用の可能性があるので，医療提供者にその旨連絡するよう患者に指導すること*［薬物相互作用（7）参*

照]。

授乳婦

ABILIFY MAINTENAが新生児に錐体外路及び/又は離脱症状を起こす可能性があること，及び妊娠が判明した，もしくは疑われる場合には医療提供者に報告すべきであることを患者に指導すること。妊娠中にABILIFY MAINTENAに曝露された女性の妊娠転帰をモニターする妊娠暴露登録が存在することを患者に知らせること*［特殊集団への投与（8.1）参照］*。

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

販売：Lundbeck, Deerfield, IL 60015 USA

ABILIFY MAINTENA は，大塚製薬株式会社の登録商標です。

© 2019，大塚製薬株式会社，東京，101-8535，日本

2019年2月改訂　　09US19IBR0001

COMPANY CORE DATA SHEET

Aripiprazole

Cutoff Date: 02-Oct-2018

Effective Date: 31-Jan-2019

Note: This CCDS information is limited to the Otsuka territory

（2~100頁 削除）

1.7　同種同効品一覧表

本申請の追加効能と同じ効能又は効果を有するラモトリギンを同種同効品一覧表（表 1.7-1）に記載した。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販売名	エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ	ラミクタール錠 25 mg ラミクタール錠 100 mg
一般名	アリピプラゾール水和物	ラモトリギン
会社名	大塚製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
効能又は効果	○ 統合失調症 ○ 双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制	○ てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 定型欠神発作 ○ 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作（二次性全般化発作を含む） 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作 ○ 双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制
添付文書改訂日	2019 年 9 月改訂	2018 年 10 月改訂
備考	下線部：本申請に伴う変更点	-

※※2018年10月改訂（第14版）（＿＿：改訂箇所）
※2018年８月改訂（第13版）

規制区分：
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）

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

抗てんかん剤

ラミクタール錠小児用2mg
ラミクタール錠小児用5mg

抗てんかん剤、双極性障害治療薬

ラミクタール錠25mg
ラミクタール錠100mg

Lamictal Tablets

ラモトリギン錠

	小児用 2 mg	小児用 5 mg	25mg	100mg
承認番号	22000AMX02362	22000AMX02363	22000AMX02364	22000AMX02365
薬価収載	2008年12月			
販売開始	2008年12月			
※ 再審査結果	2018年６月			
効能追加	2015年９月			
国際誕生	1990年11月			

日本標準商品分類番号
871139、871179

【警　　告】
本剤の投与により**中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson症候群）、**薬剤性過敏症症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害**があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、以下の事項に注意すること（「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

1．用法・用量を超えて本剤を投与した場合に皮膚障害の発現率が高いことから、**本剤の「用法・用量」を遵守**すること。
（1）投与開始時は定められた用法・用量を超えないこと。バルプロ酸ナトリウム併用時の投与開始２週間までは隔日投与にすること（成人のみ）。
（2）維持用量までの漸増時も定められた用法・用量を超えないこと。また、増量時期を早めないこと。
2．発疹発現時には早期に皮膚科専門医に相談し、適切な処置を行うこと。また、発疹に加え以下に示す症状があらわれた場合には重篤な皮膚障害に至ることがあるので、**直ちに本剤の投与を中止**すること。
発熱（38℃以上）、眼充血、口唇・口腔粘膜のびらん、咽頭痛、全身倦怠感、リンパ節腫脹　等
3．重篤な皮膚障害の発現率は、小児において高いことが示されているので、特に注意すること。
4．患者又は家族に対して、発疹や上記の症状があらわれた場合には直ちに受診するよう指導すること。

【禁　　忌】（次の患者には投与しないこと）
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	ラミクタール錠小児用 2 mg	ラミクタール錠小児用 5 mg	ラミクタール錠25mg	ラミクタール錠100mg
成分・含量	1 錠中 ラモトリギン 2 mg	1 錠中 ラモトリギン 5 mg	1 錠中 ラモトリギン 25mg	1 錠中 ラモトリギン 100mg
添加物	沈降炭酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、サッカリンナトリウム水和物、香料、ステアリン酸マグネシウム			

2．性状

白色の素錠であり、特異なにおいがある。識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	形状（mm） 表	裏	側面	質量（mg）
ラミクタール錠小児用 2 mg	LTG　2				40
ラミクタール錠小児用 5 mg	GS CL2				101
ラミクタール錠25mg	GS CL5				63
ラミクタール錠100mg	GS CL7				253

【効能・効果】

○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法
　部分発作（二次性全般化発作を含む）
　強直間代発作
　定型欠神発作
○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法
　部分発作（二次性全般化発作を含む）
　強直間代発作
　Lennox-Gastaut症候群における全般発作
○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

効能・効果に関連する使用上の注意

1．定型欠神発作に用いる場合：
15歳以上の患者における有効性及び安全性については確立していないため、15歳未満で本剤の治療を開始した患者において、15歳以降も継続して本剤を使用する場合には、患者の状態を十分観察し、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。

2．双極性障害に用いる場合：
双極性障害の気分エピソードの急性期治療に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

※【用法・用量】

〇てんかん患者に用いる場合：

成人（ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）：

(1) **単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）：**
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) **バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：**
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与し、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として25～50mgずつ漸増する。維持用量は1日100～200mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3) **バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合**[注1)]**：**

(3)-i) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)]**を併用する場合：**
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大100mgずつ漸増する。維持用量は1日200～400mgとし、1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) **(3)-i)以外の薬剤**[注3)]**を併用する場合：**
単剤療法の場合に従う。

＜参考：てんかん患者に用いる場合（成人）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1)単剤療法の場合（部分発作（二次性全般化発作を含む）及び強直間代発作に用いる場合）
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 （1日1回投与）	25mg/日 （1日1回投与）	
3・4週目	25mg/日 （1日1回投与）	100mg/日 （1日2回に分割して投与）	50mg/日 （1日1回投与）	
5週目以降	1～2週間毎に25～50mg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	5週目は100mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与） その後1～2週間毎に最大100mg/日ずつ漸増する。	
維持用量	100～200mg/日 （1日2回に分割して投与）	200～400mg/日 （1日2回に分割して投与）	100～200mg/日 （最大400mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤（「相互作用」及び「薬物動態8.」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド（「薬物動態8.」の項参照）

小児（ラミクタール錠小児用2mg、ラミクタール錠小児用5mg、ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg）：

(1) **単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）：**
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日0.6mg/kgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.6mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日1～10mg/kgとし、1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大0.6mg/kgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) **バルプロ酸ナトリウムを併用する場合：**
通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.15mg/kgを1日1回経口投与し、次の2週間は1日0.3mg/kgを1日1回経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大0.3mg/kgずつ漸増する。維持用量は、バルプロ酸ナトリウムに加えて**本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)]**を併用する場合**は1日1～5mg/kgとし、**本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)]**を併用していない場合**は1日1～3mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大200mgまでとする。

(3) **バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合**[注1)]：

(3)-i) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)]**を併用する場合**：

通常、ラモトリギンとして最初の2週間は1日0.6mg/kgを1日2回に分割して経口投与し、次の2週間は1日1.2mg/kgを1日2回に分割して経口投与する。その後は、1～2週間毎に1日量として最大1.2mg/kgずつ漸増する。維持用量は1日5～15mg/kgとし、1日2回に分割して経口投与する。なお、1日用量は最大400mgまでとする。

(3)-ii) **(3)-i)以外の薬剤**[注3)]**を併用する場合**：

バルプロ酸ナトリウムを併用する場合に従う。

＜参考：てんかん患者に用いる場合(小児)＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法				(1)単剤療法の場合（定型欠神発作に用いる場合）
	(2)バルプロ酸ナトリウムを併用する場合		(3)バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1)]		
	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用しない場合	(3)-i)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2)]を併用する場合	(3)-ii)(3)-i)以外の薬剤[注3)]を併用する場合	
1・2週目	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.6mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.15mg/kg/日（1日1回投与）	0.3mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
3・4週目	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	1.2mg/kg/日（1日2回に分割して投与）	0.3mg/kg/日（1日1回投与）	0.6mg/kg/日（1日1回又は2回に分割して投与）
5週目以降	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大1.2mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.3mg/kg/日ずつ漸増する。	1～2週間毎に最大0.6mg/kg/日ずつ漸増する。
維持用量	1～5 mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3 mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	5～15mg/kg/日（最大400mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～3 mg/kg/日（最大200mg/日）（1日2回に分割して投与）	1～10mg/kg/日（最大200mg/日）（1日1回又は2回に分割して投与）（増量は1週間以上の間隔をあけて最大0.6mg/kg/日ずつ）

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1)本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2)本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤(「相互作用」及び「薬物動態8. 」の項参照)

注3)本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド(「薬物動態8. 」の項参照)

○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合(ラミクタール錠25mg、ラミクタール錠100mg)：

(1) **単剤療法の場合**：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日25mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与し、5週目は1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日200mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(2) **バルプロ酸ナトリウムを併用する場合**：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1回25mgを隔日に経口投与、次の2週間は1日25mgを1日1回経口投与し、5週目は1日50mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。6週目以降は維持用量として1日100mgを1日1回又は2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大50mgずつ、1日用量は最大200mgまでとし、いずれも1日1回又は2回に分割して経口投与する。

(3) **バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合**[注1)]：

(3)-i) **本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤**[注2)]**を併用する場合**：

通常、成人にはラモトリギンとして最初の2週間は1日50mgを1日1回経口投与、次の2週間は1日100mgを1日2回に分割して経口投与し、5週目は1日200mgを1日2回に分割して経口投与する。6週目は1日300mgを1日2回に分割して経口投与し、7週目以降は維持用量として1日300～400mgを1日2回に分割して経口投与する。症状に応じて適宜増減するが、増量は1週間以上の間隔をあけて1日量として最大100mgずつ、1日用量は最大400mgまでとし、いずれも1日2回に分割して経口投与する。

(3)-ii) **(3)-i)以外の薬剤**[注3)]**を併用する場合**：

単剤療法の場合に従う。

＜参考：双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いる場合（成人）＞

本剤と併用する薬剤の種類	併用療法			(1) 単剤療法の場合
	(2) バルプロ酸ナトリウムを併用する場合	(3) バルプロ酸ナトリウムを併用しない場合[注1]		
		(3)-i) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[注2]を併用する場合	(3)-ii) (3)-i) 以外の薬剤[注3]を併用する場合	
1・2週目	25mgを隔日投与	50mg/日 （1日1回投与）	25mg/日 （1日1回投与）	
3・4週目	25mg/日 （1日1回投与）	100mg/日 （1日2回に分割して投与）	50mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
5週目	50mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	200mg/日 （1日2回に分割して投与）	100mg/日 （1日1回又は2回に分割して投与）	
6週目以降	100mg/日 （最大200mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大50mg/日ずつ）	6週目300mg/日 7週目以降300～400mg/日 （最大400mg/日） （1日2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	200mg/日 （最大400mg/日） （1日1回又は2回に分割して投与） （増量は1週間以上の間隔をあけて最大100mg/日ずつ）	

本剤は主としてグルクロン酸転移酵素で代謝される。

注1）本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと。

注2）本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤（「相互作用」及び「薬物動態8. 」の項参照）

注3）本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド（「薬物動態8. 」の項参照）

※ 用法・用量に関連する使用上の注意

(1) 発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、「用法・用量」を遵守すること。なお、体重換算等により調節した用量に一致する錠剤の組み合わせがない場合には、調節した用量に最も近く、かつ超えない用量になるよう錠剤を組み合わせて投与すること（「警告」、「重要な基本的注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照）。

(2) 併用する薬剤については以下のとおり分類されるので留意すること。なお、本剤のグルクロン酸抱合に対する影響が明らかでない薬剤による併用療法では、バルプロ酸ナトリウムを併用する場合の用法・用量に従うこと（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

1) 本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、リファンピシン、ロピナビル・リトナビル配合剤

2) 本剤のグルクロン酸抱合に対し影響を及ぼさない薬剤：アリピプラゾール、オランザピン、ゾニサミド、ガバペンチン、シメチジン、トピラマート、プレガバリン、リチウム、レベチラセタム、ペランパネル、ラコサミド

(3) 本剤による発疹等の皮膚症状のために投与を中止した場合には、**治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は再投与しないこと。**再投与にあたっては、いかなる理由で投与を中止した患者においても、維持用量より低い用量から漸増すること（(1) 参照）。なお、投与中止から本剤の消失半減期の5倍の期間（バルプロ酸ナトリウムを併用した時は約350時間、バルプロ酸ナトリウムを併用せず本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した時は約65時間（いずれも外国人のデータ）、バルプロ酸ナトリウムも本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤も併用しなかった時は約170時間）を経過している場合は、初回用量から「用法・用量」に従って再開することが推奨される（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

(4) 本剤を定型欠神発作以外の小児てんかん患者に用いる場合には、他の抗てんかん薬と併用して使用すること。［定型欠神発作以外の国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はない。］

(5) **小児てんかん患者**へ投与する場合に、投与初期（1～2週）に体重換算した1日用量が1～2mgの範囲内であった場合は2mg錠を隔日に1錠服用する。体重換算した1日用量が1mg未満の場合は本剤を服用してはならない。本剤投与中は、体重変化を観察し、必要に応じ適切に用量の変更を行うこと。なお、2～6歳の小児の場合は維持用量の上限付近の用量が必要な場合がある。

(6) 本剤投与中に、本剤のグルクロン酸抱合を阻害あるいは誘導する薬剤を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること。

(7) **経口避妊薬等**の本剤のグルクロン酸抱合に影響を与える薬剤を併用する際には、本剤の用量調節を考慮すること（「相互作用」及び「薬物動態」の項参照）。

(8) **肝機能障害患者**では、肝機能障害の程度に応じて、本剤のクリアランスが低下するため、本剤の投与にあたっては減量を考慮すること（「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。

【使用上の注意】

※※1．**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 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。］

(2) 脳の器質的障害又は統合失調症の素因のある患者［精神症状を増悪させることがある。］

(3) 肝機能障害のある患者［本剤のクリアランスが低下し、消失半減期が延長することがある。］（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照）

(4) 腎不全患者［腎クリアランスが低下しているために、主代謝物（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度が健康成人よりも高くなることがある。］（「薬物動態」の項参照）

(5) 他の抗てんかん薬に対しアレルギー歴又は発疹発現の既往歴がある患者[重篤ではない発疹の発現頻度が約3倍になる。]

(6) Brugada症候群の患者 [Brugada症候群に特徴的な心電図変化（右脚ブロック及び右側胸部誘導（V1～V3）のcoved型ST上昇）が顕在化したとの報告がある。]

2．重要な基本的注意

(1) 本剤の投与による発疹は斑状・丘疹状にあらわれることが多く、重篤な皮膚障害の発現率は、本剤投与開始から8週間以内に高く、また、バルプロ酸ナトリウムと併用した場合、あるいは小児において高いことが示されているので、本剤の投与にあたっては十分に注意し、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(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「副作用」及び「臨床成績」の項参照)。

(2) 小児において、発疹の初期徴候は感染と誤診されやすいので、本剤投与開始8週間以内に発疹及び発熱等の症状が発現した場合には特に注意すること。

(3) 双極性障害患者を含め、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並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。また、新たな自傷、気分変動、アカシジア／精神運動不穏等の情動不安定の発現、もしくは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。

(4) 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。

(5) 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。

(6) てんかん患者では、連用中における投与量の急激な減少ないし投与の中止により、てんかん発作の増悪又はてんかん重積状態があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、発疹の発現等安全性の観点から直ちに投与を中止しなければならない場合を除き、少なくとも2週間以上かけて徐々に減量するなど慎重に行うこと。

(7) 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．相互作用

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。

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
バルプロ酸ナトリウム	本剤の消失半減期が約2倍延長するとの報告がある(「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照)。	肝におけるグルクロン酸抱合が競合する。
本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤 フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤	本剤の血中濃度が低下する(「用法・用量」及び「薬物動態」の項参照)。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
アタザナビル／リトナビル	アタザナビル及びリトナビル両剤と本剤を併用した場合に本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 本剤維持用量投与中にアタザナビルとリトナビルを投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」及び「薬物動態」の項参照)。	肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。
カルバマゼピン	本剤とカルバマゼピンの併用により、めまい、失調、複視、霧視、嘔気等が発現したという報告があり、通常、これらの症状はカルバマゼピンの減量により回復する。	機序不明
リスペリドン	本剤とリスペリドンの併用時には、それぞれの単独投与時に比較して、傾眠の報告が多いとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。	機序不明
経口避妊薬(卵胞ホルモン・黄体ホルモン配合剤)	本剤とエチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤との併用において、以下の報告がある。 1)本剤の血中濃度が減少したとの報告があるので、本剤維持用量投与中に経口避妊薬を投与開始又は投与中止する場合には、本剤の用量調節を考慮すること(「用法・用量に関連する使用上の注意(7)」及び「薬物動態」の項参照)。 2)レボノルゲストレルの血中濃度が減少し、血中卵胞ホルモン(FSH)及び黄体形成ホルモン(LH)が上昇し、エストラジオールが僅かに上昇したとの報告がある(「薬物動態」の項参照)。 なお、他の経口避妊薬及び高用量のエストロゲンとの併用は検討されていないが、同様の影響が考えられる。	1)肝における本剤のグルクロン酸抱合が促進される。 2)機序不明

※※4．副作用

てんかん患者における単剤療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例65例中20例(30.8%)に副作用が発現した。その主なものは、発疹10例(15.4%)、頭痛2例(3.1%)、めまい2例(3.1%)、胃腸障害2例(3.1%) 等であった(承認時)。

小児：承認時までの小児を対象とした日韓共同試験において、本剤が投与された総症例20例中7例(35.0%)に副作用が発現した。その内訳は、発疹5例(25.0%)、肝機能検査値異常1例(5.0%)、頭痛1例(5.0%)であった(承認時)。

てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法に用いた場合：

成人：承認時までの成人を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例335例中185例(55.2%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠62例(18.5%)、めまい51例(15.2%)、肝機能障害26例(7.8%)、発疹21例(6.3%)、複視18例(5.4%)等であった。

また、短期試験から長期試験に移行した症例149例中65例(43.6%)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害19例(12.8%)、めまい12例(8.1%)、傾眠11例(7.4%)等であった(承認時)。

小児：承認時までの小児を対象とした短期試験において、本剤が投与された総症例212例中107例(50.5％)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、傾眠47例(22.2％)、肝機能障害21例(9.9％)、めまい12例(5.7％)、発疹11例(5.2％)等であった。
また、短期試験から長期試験に移行した症例92例中36例(39.1％)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、肝機能障害14例(15.2％)、傾眠５例(5.4％)等であった(承認時)。

双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に用いた場合：

承認時までの成人を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤が投与された総症例215例中74例(34.4％)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、発疹15例(7.0％)、頭痛９例(4.2％)、胃腸障害８例(3.7％)、傾眠８例(3.7％)等であった。
また、第Ⅱ/Ⅲ相試験から長期投与試験に移行した症例92例中19例(20.7％)に臨床検査値異常を含む副作用が発現した。その主なものは、胃腸障害５例(5.4％)等であった(承認時)。

(1) **重大な副作用**

1) **中毒性表皮壊死融解症**(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明[注])**及び皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson**症候群**)(0.5％)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、眼充血、顔面の腫脹、口唇・口腔粘膜や陰部のびらん、皮膚や粘膜の水疱、紅斑、咽頭痛、そう痒、全身倦怠感等の異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「臨床成績」の項参照)。

2) **薬剤性過敏症症候群**[1](頻度不明[注])の症状として、発疹、発熱等が初期にみられることがあり、更にリンパ節腫脹、顔面浮腫、血液障害(好酸球増多、白血球増加、異型リンパ球の出現)及び臓器障害(肝機能障害等)の種々の全身症状があらわれることがある。薬剤性過敏症症候群の徴候又は症状は遅発性に発現する。薬剤性過敏症症候群の徴候が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。また、ヒトヘルペスウイルス６(HHV-６)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがある。なお、過敏症の初期症状は、発疹を伴わないこともあるので、発疹以外の症状(発熱又はリンパ節腫脹等)の発現にも注意が必要である。

3) **再生不良性貧血**(頻度不明[注])、**汎血球減少**(頻度不明[注])、**無顆粒球症**(頻度不明[注])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。

4) **血球貪食症候群**(頻度不明[注])があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、発疹、神経症状、脾腫、リンパ節腫脹、血球減少、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症、肝機能障害、血液凝固障害等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) **肝炎、肝機能障害及び黄疸**(0.1％)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) **無菌性髄膜炎**(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識混濁等の症状を伴う)(頻度不明[注])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。本剤の再投与により、さらに重篤な症状を伴う無菌性髄膜炎が投与後すぐに再発したとの報告がある。

(2) **その他の副作用**

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	５％以上	１～５％未満	１％未満	頻度不明[注]
皮　膚	発疹		脱毛	
全身症状			発熱、疲労、疼痛	
精神神経系	傾眠、めまい	頭痛、不眠、不安・焦燥・興奮、てんかん発作回数の増加	易刺激性、運動障害、失調、振戦、幻覚、眼振、攻撃性	平衡障害、チック、錯乱、パーキンソン症状の悪化、錐体外路症状、舞踏病アテトーゼ、悪夢
消化器	胃腸障害(嘔気・嘔吐、下痢等)	食欲不振		
肝　臓	肝機能検査値異常			
血　液		白血球減少、好中球減少、貧血	血小板減少、リンパ節症	
眼		複視	霧視、結膜炎	
筋骨格系			背部痛、関節痛	
その他				ループス様反応

注)自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

５．高齢者への投与

高齢者では、一般に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) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、以下の報告を考慮し、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。

1) 海外での複数のプロスペクティブ調査において、妊娠第１三半期に本剤を単独投与された総計2000例以上の妊婦の情報が収集されている。本剤使用による大奇形発現リスクの実質的な増加は認められていないが、いくつかの妊娠調査において孤発性の口蓋口唇裂奇形発現リスクの増加が報告されている。ケースコントロール研究においては、他の奇形と比較して、本剤の使用に伴う口蓋口唇裂の発現リスクが高いとの結果は得られていない。本妊娠調査のデータは、多剤併用療法時の先天異常発現のリスクに対する本剤の影響について評価するのに十分なものではない。

2) 動物を用いた生殖発生毒性試験において催奇形性作用は認められなかったが、本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、妊娠中に本剤を投与した場合、胎児奇形を誘発する危険性が考えられる。また、ラットで高用量投与による母動物の一般状態の悪化に関連した胎児体重の低値、着床後胚・胎児死亡率及び死産児数の増加、出生児回収率(哺育中の巣から出生児を離し、５分以内に母動物が巣内に出生児を連れ戻す)の低下並びに出生後の生存率低下がみられた。

3) 動物(ラット)において本剤の胎児への移行が認められたとの報告がある。

(2) 妊娠により本剤の血中濃度や治療効果に影響がみられる可能性があるため(妊娠中に本剤の血中濃度が低下したという報告がある)、妊婦に対し本剤を投与する場合には、患者の状態等に十分注意すること。

(3) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[本剤はヒト乳汁中へ移行し、授乳中の乳児における血中濃度は、授乳中の婦人の血中濃度の最大約50%に達したとの報告がある[2)]。]

7．小児等への投与

てんかんについて、低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児、及び定型欠神発作以外の単剤療法に対する有効性及び安全性は確立していない。

また、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制について、小児及び18歳未満の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8．過量投与

徴候、症状：過量投与(用量上限の10～20倍量)により眼振、失調、意識障害、大発作痙攣、昏睡等の症状の発現が報告されている。

処置：必要に応じて患者を入院させ、輸液等の支持療法を行うこと。また、必要に応じ、胃洗浄を行うこと。

9．適用上の注意

(1) **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に刺入し、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。]

(2) **服用時**：本剤は少量の水と共にそのまま服用する、あるいは咀嚼又は少なくとも錠剤が浸る程度の少量の水に溶かして服用するよう指導すること。

10．その他の注意

(1) 海外で実施された本剤を含む複数の抗てんかん薬における、てんかん、精神疾患等を対象とした199のプラセボ対照臨床試験の検討結果において、自殺念慮及び自殺企図の発現のリスクが、抗てんかん薬の服用群でプラセボ群と比較して約2倍高く(抗てんかん薬服用群：0.43%、プラセボ群：0.24%)、抗てんかん薬の服用群では、プラセボ群と比べ1000人あたり1.9人多いと計算された(95%信頼区間：0.6-3.9)。また、てんかん患者のサブグループでは、プラセボ群と比べ1000人あたり2.4人多いと計算されている。

(2) 本剤はジヒドロ葉酸還元酵素に対し弱い阻害作用を有するため、長期投与により葉酸代謝を阻害する可能性がある。なお、ヒトにおける長期投与の成績において、投与1年目まではヘモグロビン値、平均赤血球容積、血清中及び赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められず、また、投与5年目まで赤血球中の葉酸濃度に有意な変化は認められなかった。

【薬物動態】

1．血中濃度

(1) 健康成人

日本人健康成人6例にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時、投与後1.7～2.5時間でCmaxに達し、$t_{1/2}$は約31～38時間であった。Cmax及び$AUC_{0-\infty}$は投与量の増加に伴い増大した。また、健康成人6例にラモトリギン50mgを1日2回10日間反復経口投与した時、血漿中ラモトリギン濃度は投与6日目に定常状態に達した。

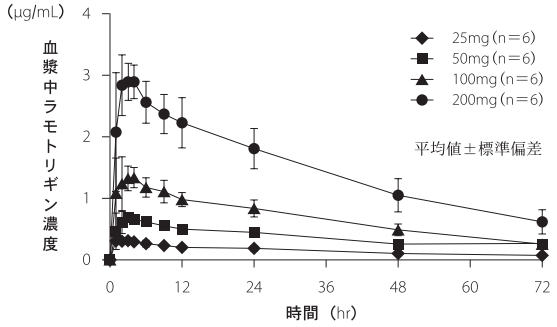


図1：健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した場合の血漿中濃度推移

表1：健康成人にラモトリギン25～200mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・hr/mL)	CLt/F (mL/min)	Vd/F (L)
25	6	0.338±0.031	1.7±0.8	37.9±11.1	15.2± 4.9	29.77±9.12	91.0±8.1
50	6	0.718±0.049	2.5±1.2	35.0± 4.7	33.7± 5.9	25.33±4.09	75.2±4.8
100	6	1.488±0.261	2.3±1.4	30.5± 3.3	59.9±12.1	28.79±5.65	74.2±9.2
200	6	3.075±0.336	2.5±1.0	32.4± 5.5	136.1±33.2	25.64±5.69	69.8±9.3

平均値±標準偏差

(2) てんかん患者[3)～9)]

成人てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、本剤200mgを投与した時の血中ラモトリギン濃度は、バルプロ酸ナトリウムを併用し、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用しない場合は9.6μg/mL、バルプロ酸ナトリウムを併用せず、本剤のグルクロン酸抱合を誘導する薬剤を併用した場合は2.2μg/mLであった。

成人又は小児てんかん患者を対象とした国内臨床試験において、既存の抗てんかん薬の投与を受けている患者にラモトリギンを投与した時の定常状態における血中ラモトリギン濃度、並びに成人及び小児てんかん患者を対象とした日韓共同試験において、抗てんかん薬を併用しなかった時の日本人患者での定常状態における血中ラモトリギン濃度を以下に示した。併用抗てんかん薬によりラモトリギンの維持用量(「用法・用量」の項参照)は異なるが、同様の血中濃度が示された。また、ラモトリギンの投与前後で併用抗てんかん薬の血中濃度に顕著な差は認められなかった。

表2：成人患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量(mg/日)	患者数(サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度[b](μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[a]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	併用又は非併用	併用又は非併用	100～200	5(10)	3.25 (1.44～9.58)
非併用	併用	併用又は非併用	200～400	60(99)	2.81 (0.32～7.28)[c]
非併用	非併用	非併用	100～400	25(25)	4.12 (2.0～13.3)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値(最小値～最大値)

c：検出下限未満であった1サンプルを除く

表3：小児患者における血中濃度

併用薬剤			ラモトリギン維持用量(mg/kg/日)	患者数(サンプル数)	血漿中ラモトリギン濃度[b](μg/mL)
バルプロ酸ナトリウム	ラモトリギンのグルクロン酸抱合を誘導する薬剤[a]	ラモトリギンとの薬物相互作用が明らかでない抗てんかん薬			
併用	非併用	併用又は非併用	1～3	18(45)	3.85 (1.07～11.38)
	併用		1～5	48(101)	2.32 (0.29～5.91)
非併用	非併用	併用			
	併用	併用又は非併用	5～15	30(54)	3.30 (0.70～9.82)
非併用	非併用	非併用	2～10	12(12)	6.53 (2.70～13.90)

a：カルバマゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、フェニトイン

b：中央値(最小値～最大値)

グルクロン酸転移酵素を誘導する抗てんかん薬を併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約13時間であった(外国人のデータ)。なお、外国人健康成人にバルプロ酸ナトリウムを併用した時のラモトリギンの$t_{1/2}$は約70時間であった。

(3) 生物学的利用率(外国人のデータ)

健康成人8例にラモトリギン75mgを単回経口投与した時の生物学的利用率は97.6%であった。

(4) 食事の影響(外国人のデータ)

健康成人12例にラモトリギン150mgを空腹時及び食後に単回経口投与した時、食後投与では空腹時に比べ血漿中ラモトリギンのTmaxは遅延したが、AUCに有意な差を認めなかった。

2．血漿蛋白結合率

53.1～56.2%(*in vitro*、ヒト血漿、濃度1～10μg/mL)

3．代謝・排泄(外国人のデータ)

ラモトリギンは主にグルクロン酸抱合により代謝される。健康成人6例に^{14}C-ラモトリギン240mg(15μCi)を単回経口投与した時、投与後168時間までに糞中に約2%、尿中に約94%が排泄された。尿中へは主にラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体(約71%)として排泄され、以下未変化体(10%)、ラモトリギン-N5-グルクロン酸抱合体(5～10%)及びラモトリギン-N2-メチル体(0.14%)の順であった。

4．代謝酵素[10),11)]

ラモトリギンは主としてグルクロン酸転移酵素(主にUGT1A4)で代謝される。ヒト肝細胞にアミトリプチリン、クロナゼパム、ハロペリドール、もしくはロラゼパム(臨床血漿中濃度)存在下で^{14}C-ラモトリギンを添加した際、ラモトリギン-N2-グルクロン酸抱合体の生成が17～29%低下した。

5．腎機能障害患者における薬物動態(外国人のデータ)[12)]

腎機能障害患者12例(クレアチニンクリアランス：平均13mL/min)及び透析患者6例(血清クレアチニン：平均854μmol/L)にラモトリギン100mgを単回経口投与した時、ラモトリギンの$t_{1/2}$は健康成人のそれぞれ約1.6倍及び約2.2倍に遅延し、AUCは腎機能障害患者で約1.8倍に増加した。また血液透析を4時間実施した場合、体内に存在するラモトリギンの約20%が透析により除去された。

6．肝機能障害患者における薬物動態（外国人のデータ）[13]

健康成人12例及び肝硬変患者24例にラモトリギン100mgを単回経口投与した時のラモトリギンの薬物動態パラメータを以下に示した。中等度肝硬変患者においてCmaxの低下がみられたものの、他のパラメータでは健康成人との間に顕著な差はみられなかった。重度肝硬変患者では健康成人と比較してCmax及びTmax以外のパラメータに差がみられ、$AUC_{0-\infty}$及び$t_{1/2}$は腹水なしで約2倍、腹水ありで約4倍増加し、CL/Fは腹水なしで2/3、腹水ありで1/3に減少した。

表4：肝機能障害患者におけるラモトリギンの薬物動態パラメータ

	健康被験者（対照群）（n＝12）	中等度肝硬変患者（n＝12）	重度肝硬変患者	
			腹水なし（n＝7）	腹水あり（n＝5）
Child-Pugh分類	−	A	B	C
Cmax（μg/mL）	1.61（1.14-2.53）	1.34（0.99-1.81）	1.48（1.22-2.26）	1.65（1.12-1.84）
Tmax（hr）	1.00（1.00-8.00）	1.00（1.00-4.00）	1.00（1.00-4.00）	2.00（1.00-9.52）
$t_{1/2}$（hr）	32.16（22.27-49.29）	35.99（30.16-89.08）	59.68（34.79-145.12）	110.13（50.11-158.14）
$AUC_{0-\infty}$（μg・hr/mL）	69.07（38.77-98.09）	70.60（47.86-215.75）	110.72（73.53-225.35）	248.86（73.72-368.62）
CL/F（mL/min/kg）	0.338（0.267-0.593）	0.312（0.165-0.443）	0.237（0.114-0.356）	0.103（0.061-0.260）

中央値（範囲）

7．高齢者における薬物動態（外国人のデータ）

高齢者12例（65歳以上、クレアチニンクリアランス：平均61mL/min）にラモトリギン150mgを単回経口投与した時、ラモトリギンのCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）は各々2.35（0.40）μg/mL、93.8（21.0）μg・hr/mL、31.2（5.4）時間及び0.396（0.063）mL/min/kgであった[14]。これらは、健康成人男性にラモトリギン150mgを単回経口投与した時のCmax、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$及びCL/Fの平均値（標準偏差）、各々2.45（0.18）μg/mL、117.30（24.61）μg・hr/mL、31.2（6.4）時間、0.313（0.087）mL/min/kgと顕著な差はなかった。

8．相互作用

（1）本剤のグルクロン酸抱合における併用薬剤の影響

本剤とグルクロン酸抱合が競合する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合を誘導（促進）する薬剤	本剤のグルクロン酸抱合に影響を及ぼさない薬剤
バルプロ酸ナトリウム	フェニトイン カルバマゼピン フェノバルビタール プリミドン リファンピシン ロピナビル・リトナビル配合剤 アタザナビル/リトナビル エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル配合剤（経口避妊薬）	アリピプラゾール オランザピン ゾニサミド ガバペンチン シメチジン トピラマート プレガバリン リチウム レベチラセタム ペランパネル ラコサミド

（2）他剤との併用試験（外国人のデータ）

1）バルプロ酸ナトリウム

健康成人男性にバルプロ酸ナトリウム500mg（1日2回）と本剤50mg、100mg及び150mg（1日1回）を反復併用した時のラモトリギンの薬物動態を以下に示した。健康成人に本剤のみを反復経口投与した時の成績と比べ、バルプロ酸ナトリウム併用時のラモトリギンの$t_{1/2}$は2倍以上であり、CLt/Fは1/2以下であった。また、血漿中バルプロ酸濃度に変動はみられたものの一定の傾向はみられず、その有効濃度域を維持していた。

表5：健康成人にバルプロ酸ナトリウムとラモトリギンを併用した時のラモトリギンの薬物動態パラメータ

本剤投与量	n	Cmax（μg/mL）	Cmin（μg/mL）	Tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）	AUCss（μg・hr/mL）	CLt/F（mL/min/kg）	Vd/F（L/kg）
50mg	18	3.45±0.61	2.53±0.46	1.83±0.98	75.3±14.1	66.7±10.9	0.17±0.03	0.94±0.10
100mg		6.78±1.13	5.02±0.97	1.96±1.00	69.6±14.3	132.5±22.6	0.17±0.04	0.88±0.09
150mg		9.44±1.71	6.48±1.52	2.02±0.96	69.6±14.8	178.2±37.1	0.20±0.05	1.03±0.18

平均値±標準偏差

2）リファンピシン

健康成人男性にリファンピシン600mg（1日1回）を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ5.13L/hr及び14.1時間であった。本剤単独投与（プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与）した時のみかけのクリアランス値及び$t_{1/2}$はそれぞれ2.6L/hr及び23.8時間であり、リファンピシンの前投与によりラモトリギンのみかけのクリアランス値は有意に増加し、$t_{1/2}$は有意に短縮した[15]。

3）ロピナビル・リトナビル配合剤

健康成人を対象とした試験において、本剤とロピナビル・リトナビル配合剤との併用投与により、ラモトリギンの血中濃度が約50％低下した[16]。

4）アタザナビル／リトナビル

健康成人男性を対象とした試験において、本剤（100mg）とアタザナビル（300mg）、リトナビル（100mg）の3剤を併用投与した時のラモトリギンのAUC、Cmaxは、本剤（100mg）を単回投与した時と比較してそれぞれ32％、6％低下した[17]。

5）リスペリドン

健康成人を対象とした試験において、本剤（400mg/日）の反復投与はリスペリドン単回投与時（2mg）の薬物動態に臨床的に問題となる影響を与えなかった。リスペリドン2mgとラモトリギンの併用投与後、14例中12例に傾眠がみられた。ラモトリギン単独投与例では傾眠の報告はなく、リスペリドン単独投与では20例中1例に傾眠がみられた。

6）経口避妊薬（エチニルエストラジオール30μg及びレボノルゲストレル150μg含有）

健康成人女性に本剤300mgと経口避妊薬を併用した時、血漿中ラモトリギンのAUC_{0-24}及びCmaxは本剤の単独投与時のそれぞれ48％及び61％であり、経口避妊薬との併用により血漿中ラモトリギン濃度は明らかに低下した。経口避妊薬休薬期間（7日間）では、本剤の血中濃度が徐々に上昇し、休薬終了時には経口避妊薬服用期間と比較して平均約2倍となった。また、レボノルゲストレルのAUC_{0-24}及びCmaxは経口避妊薬単独投与時のそれぞれ81％及び88％であった。一方、エチニルエストラジオールのAUC_{0-24}は経口避妊薬単独投与時の93％であったが、Cmaxに違いはみられなかった。

7）オランザピン

健康成人男性に本剤200mg（1日1回）とオランザピン15mg（1日1回）を反復投与した時の定常状態（56日目）におけるラモトリギンのAUC_{0-24}及びCmaxはラモトリギン単独投与時のそれぞれ76％及び80％に低下した。またラモトリギン併用投与時のオランザピンのAUC_{0-24}及びCmaxの幾何平均値はオランザピン単独投与時と同程度であった。

8）ゾニサミド

てんかん患者において、本剤（150～500mg/日）とゾニサミド（200～400mg/日）を35日間併用した時、ラモトリギンの薬物動態に影響を与えなかった[18]。

9）ガバペンチン

本剤単独及び本剤とガバペンチンの併用投与を受けた34例のてんかん患者におけるレトロスペクティブ分析によれば、ガバペンチンはラモトリギンのみかけのクリアランスに影響を与えなかった[19]。

10）トピラマート

てんかん患者において、本剤とトピラマート（最高：400mg/日）との併用はラモトリギンの定常状態時のAUC、Cmin、Cmaxに影響を与えなかった[20]。

11）レベチラセタム

てんかん患者において、本剤とレベチラセタム（1000～4000mg/日）との併用は、相互の薬物動態に影響を与えなかった[21),22]。

12）ペランパネル

てんかん患者において、本剤とペランパネル（12mg/日）を併用投与した時のラモトリギンのみかけのクリアランスは、ペランパネル非併用時と比較して9.3％の増加と推定され、顕著な差はみられなかった[23]。

13）ラコサミド

てんかん患者において、本剤とラコサミド（200、400mg/日）との併用は、血漿中ラモトリギン濃度に影響を与えなかった[24]。

14）プレガバリン

本剤（100～600mg/日）を単剤で維持投与しているてんかん患者にプレガバリン200mg（1日3回）を反復経口投与した時、プレガバリンは定常状態における血漿中ラモトリギン濃度（トラフ値）に影響を与えなかった[25]。

15）シメチジン

健康成人男性にシメチジン400mg（1日2回）を5日間投与した翌日に本剤25mgを単回経口投与した時と本剤単独投与（プラセボ5日間投与の翌日に本剤25mgを単回経口投与）した時のラモトリギンの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった[15]。

16）リチウム

健康成人男性に本剤100mg（1日1回）と無水グルコン酸リチウム2g（1日2回）を6日間反復経口投与した時と無水グルコン酸リチウム単独投与時のリチウムの薬物動態パラメータに顕著な差はみられなかった。

17）アリピプラゾール

本剤100～400mg/日を維持投与している双極性障害患者において、アリピプラゾール10～30mg/日を併用投与した時、ラモトリギンのCmax及びAUCは約10％低下した[26]。

（3）*In vitro*試験

ラモトリギンは有機カチオントランスポーター（OCT2）を介した腎尿細管分泌を阻害する可能性が示された。

【臨床成績】

1．てんかん患者における単剤療法

＜国際共同第Ⅲ相試験の成績＞

（1）成人における部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）65例（日本人39例）に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量を200mg/日となるよう設定して実施した。発作型別の維持療法期（漸増期終了時から24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった[27]。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注1)]（%）[95%信頼区間]
すべての発作型	65	28	43.1 [30.85, 55.96]
部分発作	55	22	40.0 [27.02, 54.09]
強直間代発作	10	8	80.0 [44.39, 97.48]

注1）維持療法期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

維持投与期を終了した後の継続投与期（24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。なお、継続投与期は日本のみで実施された。

発作型	評価例数	発作消失維持例	発作消失維持率[注2)]（%）[95%信頼区間]
すべての発作型	19	16	84.2 [60.42, 96.62]
部分発作	13	12	92.3 [63.97, 99.81]
強直間代発作	6	5	83.3 [35.88, 99.58]

注2）継続投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

（2）小児における定型欠神発作に対する単剤投与による非対照非盲検試験[28]

定型欠神発作を有する新たに診断された4歳から12歳のてんかん患者（未治療）20例（日本人16例）を対象に、日本及び韓国において非対照非盲検試験を実施した。維持用量は発作の状態や安全性を考慮して1.2～10.2mg/kg/日又は400mg/日（いずれか低い用量）の範囲内で増減可能とした。

維持療法期終了時（維持療法期における12週時）においてHV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、治験薬投与症例数20例中7例であり、その割合（95％信頼区間）は、35.0（15.39～59.22）％であった。

維持療法期を終了した後の継続投与期12週時において、HV-EEGにより定型欠神発作の消失が確認された被験者数は、継続投与期に移行した7例中6例であり、その割合（95％信頼区間）は85.7（42.13～99.64）％であった。

〔本剤の承認された維持用量は1日1～10mg/kg、最大200mgである（「用法・用量」の項参照）。〕

＜海外臨床試験成績＞

部分発作及び強直間代発作に対する単剤投与によるカルバマゼピン対照非盲検比較試験[29]

部分発作又は強直間代発作を有する新たに診断されたてんかん患者及び再発したてんかん患者（未治療）343例（12～72歳）を対象に、カルバマゼピン対照非盲検試験を実施した。維持投与期（漸増期終了時から24週間）における発作消失維持率は、下表のとおりであった。

	本剤100mg/日群	本剤200mg/日群	カルバマゼピン群
評価例数	115	111	117
発作消失維持例	59	67	64
発作消失維持率[注1]（%）[95%信頼区間]	51.3 [41.81, 60.73]	60.4 [50.63, 69.52]	54.7 [45.23, 63.92]

注1）維持投与期に発作消失が維持された症例数/本剤投与症例数

2．てんかん患者における抗てんかん薬との併用療法

＜国内において実施された臨床試験の成績＞

（1） 成人における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験（二重盲検比較試験）

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には150mg、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には300mgとなるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度[30]及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	87	10（11%）	20（23%）	16（18%）	26（30%）	12（14%）	3（3%）	p=0.0119
プラセボ群	89	8（9%）	13（15%）	9（10%）	34（38%）	23（26%）	2（2%）	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	66	6	17	9	22	10	2	23（35%）
	プラセボ群	66	6	12	7	20	20	1	18（27%）
強直間代発作	ラモトリギン群	7	0	3	2	1	1	0	3（43%）
	プラセボ群	11	1	1	1	7	1	0	2（18%）
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	11	1	3	3	2	2	0	4（36%）
	プラセボ群	16	1	0	1	10	4	0	1（6%）

（2） 小児における部分発作及び全般発作に対するAdd-on投与による第Ⅲ相試験（単盲検比較試験）

維持用量はバルプロ酸ナトリウム併用患者には約1～5 mg/kg/日（バルプロ酸ナトリウムを併用し、グルクロン酸抱合を誘導する薬剤を非併用の患者には約1～3 mg/kg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約5～15mg/kg/日となるよう設定して実施した。有効性解析対象症例における最終全般改善度[31]及び各発作型における最終全般改善度は以下のとおりであった。

投与群	症例数	最終全般改善度						検定 Wilcoxon
		著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	
ラモトリギン群	86	12（14%）	26（30%）	18（21%）	18（21%）	9（10%）	3（3%）	p=0.0009
ゾニサミド群	82	3（4%）	17（21%）	17（21%）	22（27%）	20（24%）	3（4%）	

発作型	投与群	症例数	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	改善率
部分発作	ラモトリギン群	33	5	7	7	9	5	0	12（36%）
	ゾニサミド群	39	3	11	9	8	6	2	14（36%）
強直間代発作	ラモトリギン群	17	3	9	1	2	1	1	12（71%）
	ゾニサミド群	12	0	1	3	4	4	0	1（8%）
Lennox-Gastaut症候群の全般発作	ラモトリギン群	33	3	11	8	6	4	1	14（42%）
	ゾニサミド群	34	0	5	6	11	12	0	5（15%）

（3） 国内臨床試験における皮膚障害の発現率

1） 用量の違いによる発疹等の皮膚障害の発現率（バルプロ酸ナトリウム併用患者）

承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量で投与した国内臨床試験（バルプロ酸ナトリウム併用患者）での発疹等の皮膚障害の発現率は10.4%（18/173例）であったのに対し、バルプロ酸ナトリウム併用患者において承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験では2.9%（3/102例）であった。

試験	症例数	発疹等の皮膚障害の発現例数（発現率）
承認用量で投与した第Ⅲ相臨床試験	102	3（2.9%）
承認用量より高い用量で投与した国内臨床試験	173	18（10.4%）

2） 国内臨床試験における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）の発現率

国内で実施された成人及び小児てんかん患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、547例中3例（0.5%）に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）が認められ、いずれもバルプロ酸ナトリウムを併用し、承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）より高い用量を投与した症例であった（成人：335例中1例（0.3%）、小児：212例中2例（0.9%））。

＜海外において実施された臨床試験の成績＞

（1） 成人における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検クロスオーバー比較試験[32),33)]

維持用量を400mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。また、維持用量を300mg/日（バルプロ酸ナトリウム非併用）又は150mg/日（バルプロ酸ナトリウム併用）となるよう設定して実施した結果、本剤群の発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与量	症例数	発作頻度減少率中央値[注1)]
400mg	88	25%***
150mg[注2)]又は300mg	41	26%***

注1）：プラセボとの差、注2）：バルプロ酸ナトリウム併用の場合

***：p＜0.001

（2） 小児における部分発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[34]

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5 mg/kg/日（最大250mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日（最大750mg/日）となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	98	36%**
プラセボ群	101	7%

**：p＜0.01

（3） Lennox-Gastaut症候群（3～25歳）における全般発作に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[35]

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者には約5 mg/kg/日（最大200mg/日）、バルプロ酸ナトリウム非併用患者には約15mg/kg/日（最大400mg/日）となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	78	32%*
プラセボ群	89	9%

*：p＜0.05

（4） 強直間代発作（2～55歳）に対するAdd-on投与による二重盲検並行群間比較試験[36]

維持用量をバルプロ酸ナトリウム併用患者では、2～12歳には約3 mg/kg/日（最大200mg/日）、12歳超には200mg/日、バルプロ酸ナトリウム非併用患者では、2～12歳には12mg/kg/日（最大400mg/日）、12歳超には400mg/日となるよう設定して実施した結果、本剤群における発作頻度減少率はプラセボ群と比較して有意に高かった。

投与群	症例数	発作頻度減少率中央値
ラモトリギン群	58	82%**
プラセボ群	59	43%

**：p=0.006

（5） 海外臨床試験における重篤な皮膚障害の発現率

海外で実施されたてんかん患者を対象としたAdd-on投与による二重盲検比較試験8試験における重篤な皮膚障害の発現率は以下のとおりであった。

試験		重篤な皮膚障害の発現例数（発現率）		
		バルプロ酸ナトリウム併用	バルプロ酸ナトリウム非併用	合計
承認用量[注)]で投与した海外臨床試験[36]	成人	0/16（0%）	0/30（0%）	0/46（0%）
	小児	0/8（0%）	0/4（0%）	0/12（0%）
承認用量より高い用量で投与した海外臨床試験[32)～35),37)～39)]	成人	0/27（0%）	4/605（0.7%）	4/632（0.6%）
	小児	3/95（3.2%）	2/82（2.4%）	5/177（2.8%）
合計	成人	0/43（0%）	4/635（0.6%）	4/678（0.6%）
	小児	3/103（2.9%）	2/86（2.3%）	5/189（2.6%）

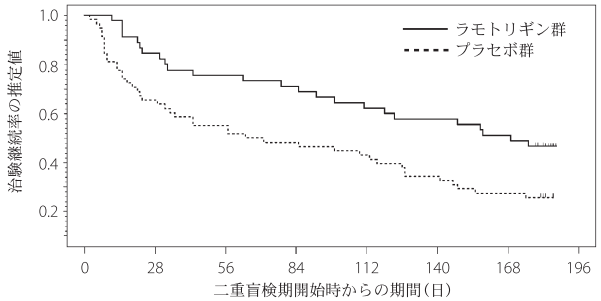
注）国内承認用量（初回用量及びその後の漸増用量）

3．双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

＜国内において実施された臨床試験の成績＞

（1） 第Ⅱ/Ⅲ相試験[40]

双極Ⅰ型障害患者に対して、第1期として非盲検下で本剤200mgを投与し、第2期として、症状が安定した患者を対象にプラセボ対照ランダム化治療中止試験を実施した。主要評価項目である第2期開始から治験を中止・脱落するまでの期間（Time to withdrawal from study：TWS）は、下図表のとおりであり、イベント発現までの時間は、ラモトリギン群ではプラセボ群と比較して長く、統計学的な有意差が認められた（p=0.010、ログランク検定）。



プラセボ群	58	38	32	28	25	20	16	0
ラモトリギン群	45	38	34	32	28	26	23	0

図2：第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWSのKaplan-Meier曲線

表６：第Ⅱ/Ⅲ相試験におけるTWS

	プラセボ群	ラモトリギン群
評価例数	58例	45例
イベント発現割合	74.1％(43例)	53.3％(24例)
TWS中央値[95％信頼区間](日)	67.5[32.0, 127.0]	169.0[111.0, n/c]
プラセボ群との比較[a)]		p＝0.010

n/c：算出不能
a) ログランク検定

(2) 長期投与試験
第Ⅱ/Ⅲ相試験に継続して実施した52週間の非盲検長期投与試験において、併用薬により調節した用法・用量で本剤を投与した結果は、下表のとおりであった。

評価時期	例数	CGI-S[a)]		HAM-D17[b)]		YMRS[c)]	
		合計点	変化量	合計点	変化量	合計点	変化量
試験開始時	92	2.9±1.1	−	9.7±8.0	−	3.0±5.5	−
6週	84	2.2±0.9	−0.7±1.0	4.3±4.9	−4.7±7.2	2.6±4.4	−0.3±5.9
16週	78	2.1±0.9	−0.7±1.2	5.2±6.0	−3.8±7.5	1.7±3.0	−1.3±6.1
28週	77	2.1±1.0	−0.7±1.2	4.5±5.1	−4.5±7.7	2.0±5.2	−1.1±5.8
40週	70	2.1±1.0	−0.6±1.2	4.7±5.5	−3.9±7.7	1.7±4.0	−1.1±6.7
52週	68	1.8±0.8	−1.0±1.1	3.9±5.3	−4.4±6.9	0.8±1.7	−2.1±6.0
最終評価時[d)]	92	2.1±1.2	−0.8±1.2	5.5±7.3	−4.3±7.2	1.9±5.6	−1.1±7.1

平均値±標準偏差
a) 対象疾患の重症度
b) ハミルトンうつ病評価尺度(17項目)
c) ヤング躁病評価尺度
d) LOCF(Last Observation Carried Forward)にて欠測値を補完、HAM-D17及びYMRSについては91例

【薬 効 薬 理】

1．抗痙攣作用

各種てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示すことが報告されている。

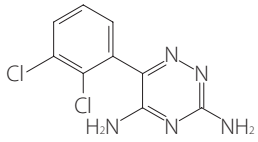
(1) マウス及びラットの最大電撃痙攣を抑制する[41)]。
(2) 薬物(ペンチレンテトラゾール、4-アミノピリジン及び6,7-dimethoxy-4-ethyl-β-carboline-3-carboxylate(DMCM))によりマウスに誘発される強直性痙攣を抑制する[41)～43)]。
(3) ラット及びイヌの海馬における電気刺激誘発後発射を抑制する[44)]。
(4) 扁桃核及び海馬キンドリングラットにおいて、キンドリング発作を抑制し、後発射持続時間を短縮する[45),46)]。また、扁桃核キンドリングラットにおいてはキンドリングの形成を抑制する[46)]。
(5) 各種遺伝的てんかん動物モデル(聴原性発作マウス及びラット、ELマウス、lethargicマウス)のてんかん様発作を抑制する[47)～49)]。
(6) ラットにおける協調性運動障害作用は弱く、治療係数(協調性運動障害を示すED$_{50}$値／抗痙攣作用のED$_{50}$値の比)は、フェニトインやジアゼパムよりも高い値を示す[48)]。

2．作用機序

Na^+チャネルを頻度依存的かつ電位依存的に抑制することによって神経膜を安定化させ、グルタミン酸等の興奮性神経伝達物質の遊離を抑制することにより抗痙攣作用を示すと考えられている[50),51)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ラモトリギン(Lamotrigine)
化学名：3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine
分子式：$C_9H_7Cl_2N_5$
分子量：256.09
構造式：



性　状：白色～微黄白色の粉末である。
分配係数(logP)：0.4(pH1.2、1-オクタノール／水系)
8.0(pH6.0、1-オクタノール／水系)

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

ラミクタール錠小児用2 mg　：140錠(14錠×10) PTP
ラミクタール錠小児用5 mg　：140錠(14錠×10) PTP
ラミクタール錠25mg　：140錠(14錠×10) PTP
ラミクタール錠100mg　：140錠(14錠×10) PTP
ラミクタール スターターパックA：21錠パック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックB：84錠パック(ラミクタール錠25mg)
ラミクタール スターターパックC：42錠パック(ラミクタール錠25mg)

【主 要 文 献】

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
2) Newport DJ, et al.：Pediatrics, **122**, e223-231(2008)
3) Wolf P, et al.：J Epilepsy, **5**, 73-79(1992)
4) Yuen AW, et al.：Br J Clin Pharmacol, **33**, 511-513(1992)
5) Binnie CD, et al.：Epilepsia, **27**, 248-254(1986)
6) Jawad S, et al.：Epilepsy Res, **1**, 194-201(1987)
7) Anderson GD, et al.：Clin Pharmacol Ther, **60**, 145-156(1996)
8) Morris RG, et al.：Br J Clin Pharmacol, **46**, 547-551(1998)
9) Yuen WC, et al.：Br J Clin Pharmacol, **26**, 242P(1988)
10) Magdalou J, et al.：J Pharmacol Exp Ther, **260**, 1166-1173(1992)
11) Green MD, et al.：Drug Metab Dispos, **23**, 299(1995)
12) Fillastre JP, et al.：Drugs Exp Clin Res, **19**, 25-32(1993)
13) Marcellin P, et al.：Br J Clin Pharmacol, **51**, 410-414(2001)
14) Posner J, et al.：J Pharm Med, **1**, 121-128(1991)
15) Ebert U, et al.：Eur J Clin Pharmacol, **56**, 299-304(2000)
16) van der Lee MJ, et al.：Clin Pharmacol Ther, **80**, 159-168(2006)
17) Burger DM, et al.：Clin Pharmacol Ther, **84**, 698-703(2008)
18) Levy RH, et al.：Ther Drug Monit, **27**, 193-198(2005)
19) Weintraub D, et al.：Arch Neurol, **62**, 1432-1436(2005)
20) Doose DR, et al.：Epilepsia, **44**, 917-922(2003)
21) Gidal BE, et al.：Epilepsy Res, **64**, 1-11(2005)
22) Perucca E, et al.：Epilepsy Res, **53**, 47-56(2003)
23) Majid O, et al.：Br J Clin Pharmacol, **82**, 422-430(2016)
24) Halász P, et al.：Epilepsia, **50**, 443-453(2009)
25) Brodie MJ, et al.：Epilepsia, **46**, 1407-1413(2005)
26) Schieber FC, et al.：Hum Psychopharmacol, **24**, 145-152(2009)
27) Yamamoto T, et al.：Epilepsy & Seizure Journal of Japan Epilepsy Society, **7**, 55-65(2014)
28) Yasumoto S, et al.：Brain Dev, **38**, 407-413(2016)
29) Reunanen M, et al.：Epilepsy Res, **23**, 149-155(1996)
30) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理, **11**, 117-134(2008)
31) 大田原俊輔ほか：てんかん研究, **25**, 425-440(2008)
32) Messenheimer J, et al.：Epilepsia, **35**, 113-121(1994)
33) Schapel GJ, et al.：J Neurol Neurosurg Psychiatry, **56**, 448-453(1993)
34) Duchowny M, et al.：Neurology, **53**, 1724-1731(1999)
35) Motte J, et al.：N Engl J Med, **337**, 1807-1812(1997)
36) Biton V, et al.：Neurology, **65**, 1737-1743(2005)
37) Matsuo F, et al.：Neurology, **43**, 2284-2291(1993)
38) Schachter SC, et al.：J Epilepsy, **8**, 201-209(1995)
39) Sander JW, et al.：Epilepsy Res, **6**, 221-226(1990)
40) 小山　司ほか：臨床精神医学, **40**, 369-383(2011)
41) Miller AA, et al.：Epilepsia, **27**, 483-489(1986)
42) Cramer CL, et al.：Life Sci, **54**, PL271-275(1994)
43) Dalby NO, et al.：Epilepsy Res, **28**, 63-72(1997)
44) Wheatley PL, et al.：Epilepsia, **30**, 34-40(1989)
45) Otsuki K, et al.：Epilepsy Res, **31**, 101-112(1998)
46) Stratton SC, et al.：Epilepsy Res, **53**, 95-106(2003)
47) De Sarro G, et al.：Neuropharmacology, **35**, 153-158(1996)
48) Smith SE, et al.：Epilepsy Res, **15**, 101-111(1993)
49) Hosford DA, et al.：Epilepsia, **38**, 408-414(1997)
50) Xie X, et al.：Pflügers Arch, **430**, 437-446(1995)
51) Leach MJ, et al.：Epilepsia, **27**, 490-497(1986)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂１－８－１
http://jp.gsk.com

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

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり，
最新の添付文書を参照すること。

大塚製薬株式会社

※ 新薬承認情報提供時に記載

目次

目次 2
1.8　添付文書（案） 3
1.8.1　添付文書（案） 3
1.8.1.1　エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg，同持続性水懸筋注用 400 mg 3
1.8.1.2　エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ，同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ 11
1.8.2　効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠 19
1.8.2.1　「効能又は効果」及び「用法及び用量」（案）とその設定根拠 19
1.8.2.1.1　「効能又は効果」（案） 19
1.8.2.1.2　「効能又は効果」（案）の設定根拠 19
1.8.2.1.3　「用法及び用量」（案） 20
1.8.2.1.4　「用法及び用量」（案）の設定根拠 20
1.8.2.2　「使用上の注意」（案）とその設定根拠 22

2020年8月作成
下線部：現行添付文書からの変更点

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871179

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

持続性抗精神病薬
アリピプラゾール水和物持続性注射剤

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

ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection

	300mg	400mg
承認番号	22700AMX00644	22700AMX00645
販売開始	2015年5月	2015年5月

1．警告

1.1 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。［1.2、8.4、8.6、9.1.3、11.1.6参照］

1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。［1.1、8.4、8.6、9.1.3、11.1.6参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］

2.2 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。］

2.3 アドレナリン（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）、クロザピンを投与中の患者［10.1参照］

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

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

販売名	エビリファイ持続性水懸筋注用300mg	エビリファイ持続性水懸筋注用400mg
有効成分・含量注)	アリピプラゾール水和物390mg（アリピプラゾールとして375mg）	アリピプラゾール水和物494mg（アリピプラゾールとして475mg）
添加剤注)	カルメロースナトリウム（15.6mg）、D-マンニトール（78.0mg）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（1.39mg）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）	カルメロースナトリウム（19.76mg）、D-マンニトール（98.8mg）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（1.76mg）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）

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

3.2 製剤の性状

凍結乾燥製剤：白色の塊
注射用水：無色澄明の液
凍結乾燥製剤を注射用水で懸濁するとき白色の懸濁液となる。
PH：6.5～7.5（注射用水で懸濁時）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1（注射用水で懸濁時）

4．効能又は効果

○統合失調症
○双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

6．用法及び用量

通常、成人にはアリピプラゾールとして1回400mgを4週に1回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて1回量300mgに減量すること。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は2週間を目処に、以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。

切替え前の経口アリピプラゾール製剤の投与量注1)	切替え後の経口アリピプラゾール製剤の投与量（2週間）
6～15mg/日	6mg/日
18～24mg/日	12mg/日
30mg/日	15mg/日

注1）統合失調症及び双極性障害における躁症状の改善の承認用法及び用量に従うこと。

7.2 本剤とCYP2D6阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び/又はCYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮すること。［10.2、14.2.3、16.7.1-16.7.3参照］

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

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、本剤投与にあたっては以下の点に留意すること。

8.1.1 一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予め本剤投与の必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。［8.2、11.、13.1、13.2参照］

8.1.2 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。

8.1.3 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がある場合であっても、現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、原則として、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後に本剤を投与すること。

8.2 本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。［8.1.1、16.1.1、16.1.2参照］

8.3 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。

8.4 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。［1.1、1.2、8.6、9.1.3、11.1.6参照］

8.5 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。[8.6、11.1.7参照]

8.6 本剤の投与に際し、あらかじめ8.4及び8.5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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、1.2、8.4、8.5、9.1.3、11.1.6、11.1.7参照]

8.7 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8.8 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。

8.9 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。

8.10 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。

〈統合失調症〉

8.11 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 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。[1.1、1.2、8.4、8.6、11.1.6参照]

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.11参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、経口アリピプラゾール製剤の臨床試験において流産の報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。経口アリピプラゾール製剤においてヒトで乳汁中への移行が認められている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 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。[16.4参照]

10.1 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(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル [2.3参照]	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

10.2 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、投与量を調節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 [7.2、16.7.1、16.7.2参照]	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。
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 [7.2、16.7.3参照]	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。
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 [16.7.5参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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。[8.1.1参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

11.1.2 遅発性ジスキネジア(0.3%)

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。

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

11.1.4 アナフィラキシー(頻度不明)

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)
CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)
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。死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがある。[1.1、1.2、8.4、8.6、9.1.3参照]

11.1.7 低血糖(0.3%)
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。[8.5、8.6参照]

11.1.8 痙攣(頻度不明)

11.1.9 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)
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。[9.1.5参照]

11.1.11 肝機能障害(0.8%)
AST、ALT、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。[9.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		不眠、めまい、傾眠、頭痛、不安、うつ病、勃起不全	睡眠障害、異常思考、躁病反応、神経過敏、錯乱、夢遊症、知覚減退、妄想、注意力障害、自殺企図、幻覚、激越(不安、焦燥、興奮)、気力低下、リビドー減退、錯感覚、嗜眠、鎮静、射精障害、性機能不全、吃音	精神症状、悪夢、双極性障害、リビドー亢進、昏迷、攻撃的反応、拒食、独語、もやもや感、感情不安定、末梢神経障害、失神、神経症、譫妄、認知症、健忘、記憶障害、舌麻痺、片頭痛、顔面痙攣、持続勃起、パニック反応、びくびく感、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア、ジストニア(筋緊張異常)、振戦、寡動、筋強剛、流涎	眼球回転発作、眼球挙上、パーキンソン症候群、歩行異常、錐体外路障害	構音障害、反射亢進、嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂
循環器			高血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長、第一度房室ブロック等)	低血圧、頻脈、心悸亢進、起立血圧異常、起立性低血圧、狭心症、徐脈
消化器		悪心、下痢、便秘、食欲亢進	嘔吐、食欲不振	腹痛、胃炎、口内炎、歯肉痛、舌障害、口唇炎、消化不良、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、口唇腫脹、歯周病、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎、歯の知覚過敏
血液			血小板減少、白血球増多、白血球減少、好中球減少、貧血	ヘモグロビン低下、ヘモグロビン上昇、好中球増多、赤血球減少、赤血球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘマトクリット値低下、ヘマトクリット値上昇、単球減少、単球増多、好酸球減少、好酸球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、血小板増多
内分泌			卵巣障害、月経異常、血中甲状腺刺激ホルモン増加	プロラクチン低下、プロラクチン上昇
肝臓			ALT上昇	AST上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、LDH低下、Al-P上昇、Al-P低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下、脂肪肝、肝炎、黄疸
腎臓			ケトン尿、尿糖	蛋白尿、尿沈渣異常、BUN上昇、BUN低下、クレアチニン上昇、尿比重上昇、尿比重低下、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少
泌尿器				尿潜血、排尿障害、頻尿、膀胱炎、血尿、多尿、尿閉、尿失禁
過敏症			発疹	湿疹、そう痒症、薬物過敏症、紅斑、光線過敏性反応、汗さ、血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			皮膚炎	真菌感染、皮膚乾燥、ざ瘡、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症、脱毛
代謝異常		血中インスリン増加、高血糖	高尿酸血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、CK上昇、HDL-コレステロール低下、口渇	コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、高脂血症、リン脂質低下、多飲症、CK低下、水中毒、トリグリセライド低下、血中ブドウ糖変動
呼吸器				鼻炎、気管支痙攣、気管支炎、咽喉頭症状、咽頭炎、しゃっくり、鼻乾燥、嚥下性肺炎、上気道感染、呼吸困難
眼			霧視、羞明	視力障害、調節障害、眼乾燥、眼の異常感、眼痛、眼のチカチカ、糖尿病性白内障、瞬目過多
注射部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結	注射部位腫脹	注射部位そう痒感、注射部位不快感、注射部位反応	注射部位内出血、注射部位腫瘤

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

13. 過量投与

13.1 症状

経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に2倍量(800mg)まで成人に本剤を過量投与された報告があるが、経口剤と比較して特記すべき症状は報告されていない。[8.1.1参照]

13.2 処置

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。[8.1.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、〔操作方法〕を熟読すること。

14.1.2 添付の懸濁用液(日局注射用水)で懸濁すること。300mgバイアルは懸濁用液1.5mL、400mgバイアルは懸濁用液1.9mLで懸濁すること。

14.1.3 用時調製し、懸濁液が均質になるように30秒間激しく振とうし、懸濁させること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 以下の表に従った注射針を用いること。適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。

臀部筋肉投与時	22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合： 23G(青)、針の長さ1インチ(25mm) 体重90kg以上の場合： 22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)

14.2.2 本剤は、臀部筋肉内又は三角筋内にのみ投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。

14.2.3 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。

(1)注射部位は、臀部の外側上部又は三角筋のみとし、他の筋肉内には投与しないこと。

(2)注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。

(3)バイアル内の懸濁後の薬剤は投与量に応じて下表に従い注射容量を採取し直ちに全量投与すること。また、バイアルからの採取は1回のみとし、残液は廃棄すること。[7.2参照]

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

(4)注射部位に疼痛、硬結等をみることがある。

(5)注射部位をもまないように患者に指示すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、経口アリピプラゾール製剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、経口アリピプラゾール製剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類(マウス、ラット)の経口投与によるがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス3mg/kg/日以上、雌ラット10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の100倍に相当)雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与(臀部筋肉内投与)

統合失調症患者11例に本剤300mg(5例)及び400mg(6例)を臀部筋肉内に単回投与した時の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図16-1及び表16-1に示す[2)]。[8.2参照]

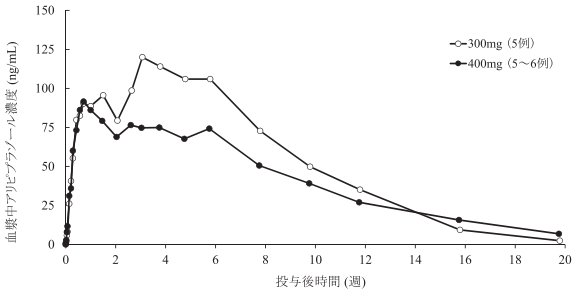


図16-1 統合失調症患者における臀部筋肉内単回投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)

表16-1 臀部筋肉内単回投与時の薬物動態パラメータ

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

中央値(最小-最大)、a：活性代謝物、b：5例

16.1.2 反復投与

(1)臀部筋肉内投与

統合失調症患者28例に本剤300mg(12例)及び400mg(16例)を臀部筋肉内に反復投与した時の血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前

〔初回投与後12週(84日)〕までにほぼ定常状態に達した。本剤300mg及び400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールトラフ濃度の中央値(42.980ng/mL)からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールC_{max}の中央値(310.160ng/mL)までの範囲内を推移した(図16-2、表16-2)[3]。[8.2参照]

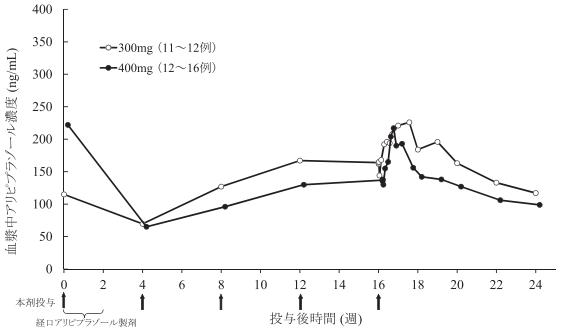


図16-2 統合失調症患者における臀部筋肉内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)
本剤投与開始後2週間は経口アリピプラゾール製剤を併用

表16-2 臀部筋肉内5回目投与後の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,\ z}$ (hr)	AUC_{28d} (mg・hr/L)
300mg(11例)				
未変化体	120 (71.3-672)	244 (105-409)	−[b] (505-808)	126 (63.1-245)
主代謝物 (OPC-14857[a])	263 (47.3-672)	72.8 (53.7-107)	1030[c] (544-1720)	40.6 (26.8-58.3)
400mg(13例)				
未変化体	95.7 (48.0-669)	217 (124-424)	1030[d] (759-3020)	104 (71.7-251)
主代謝物 (OPC-14857[a])	120 (8.00-673)	68.0 (40.5-129)	−[e] (884-2440)	35.9 (20.4-76.2)

中央値(最小-最大)、a:活性代謝物、b:2例、c:4例、d:8例、e:2例、−:算出不可

(2)三角筋内投与

統合失調症患者13例に本剤400mgを三角筋内に反復投与した時の血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前〔初回投与後12週(84日)〕までにほぼ定常状態に達した。本剤400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値(42.980ng/mL)からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールC_{max}の中央値(310.160ng/mL)までの範囲内を推移した(図16-3、表16-3)[4]。

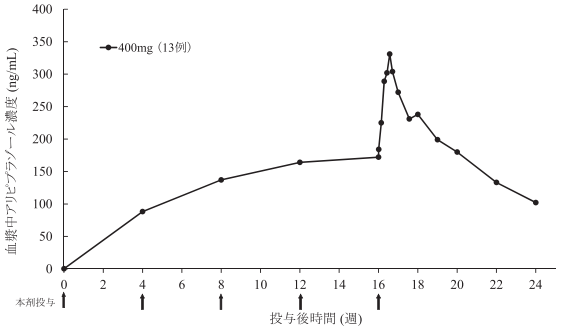


図16-3 統合失調症患者における三角筋内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)

表16-3 三角筋内5回目投与後の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,\ z}$ (hr)	AUC_{28d} (mg・hr/L)
400mg(13例)				
未変化体	95.8 (48.5-262)	331 (190-595)	825[b] (551-2030)	153 (69.4-324)
主代謝物 (OPC-14857[a])	123 (94.9-671)	96.5 (71.0-148)	1060[c] (558-2240)	54.6 (31.6-89.7)

中央値(最小-最大)、a:活性代謝物、b:12例、c:10例

233例の日本人及び外国人の統合失調症患者の成績を対象として母集団解析を実施し、構築されたモデルを用いて、400mgを臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与した時の定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の推移を推定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について、幾何平均値の比の信頼区間は0.8～1.25の範囲であった[5]。[8.2参照]

16.3 分布

16.3.1 分布容積

統合失調症患者における本剤400mgを臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与した時の分布容積(V_z/F/BW)の中央値は114L/kg及び44.8L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積(V_{ss}/BW)の平均値は4.94L/kgであった。

16.3.2 血清蛋白結合率

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の血清蛋白結合率も99%以上である(*in vitro*、平衡透析法)。

16.4 代謝

アリピプラゾールは主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。臀部筋肉内に本剤400mg及び300mg 5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857のAUC_{28d}の割合の中央値はそれぞれ約34及び33%であった。また、三角筋内に本剤400mg 5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857のAUC_{28d}の割合の中央値は約34%であった。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に^{14}C標識アリピプラゾール20mgを経口投与した時、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(外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能障害による血中薬物動態への影響は少なかった[6](外国人データ)。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者19例(Child-Pugh分類A～C)における試験では、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少なかった[7](外国人データ)。

16.6.3 高齢者

健康高齢者(65歳以上)にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のクリアランスは、非高齢者(18～64歳)よりも約20%低かった[8](外国人データ)。[9.8参照]

16.6.4 性別・喫煙

健康成人にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のアリピプラゾールの薬物動態に性差はみられなかった[8]。また、統合失調症患者での母集団解析の結果、喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与える因子ではなかった[9](外国人データ)。

16.7 薬物相互作用

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

16.7.1 キニジン

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[10](外国人データ)。[7.2、10.2参照]

16.7.2 パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した[11]。[7.2、10.2参照]

16.7.3 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[12]。[7.2、10.2参照]

16.7.4 ケトコナゾール

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[13](外国人データ)。

16.7.5 カルバマゼピン

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[14](外国人データ)。[10.2参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈統合失調症〉

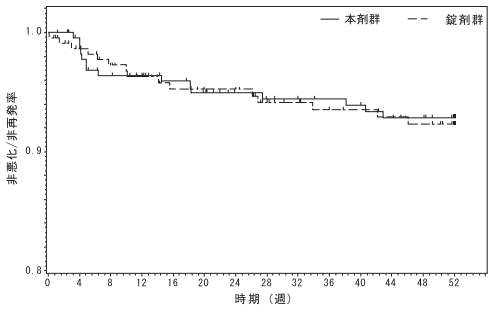
17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験

アリピプラゾール錠で症状の安定した統合失調症患者(455例、国内症例237例を含む)を対象に実施したアリピプラゾール錠に対する実薬対照二重盲検試験において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、52週間臀部筋肉内に投与した。精神症状の非悪化/非再発率において本剤群の錠剤群に対する非劣性が検証された(表17-1)。また、精神症状の悪化/再発までの時間は図17-1のとおりであった[15]。

表17-1 カプラン・マイヤー法による26週後の精神症状の非悪化/非再発率(二重盲検期)

投与群	対象例数	26週後 非悪化/非再発率(%)[a]	SE[a]	錠剤群に対する差	95%信頼区間
本剤群	228	95.0	1.5	0.3	-3.9,4.5
錠剤群	227	94.7	1.6		

a：カプラン・マイヤー法による26週後(183日)の精神症状の非悪化/非再発率



at risk数

本剤群	228	221	211	205	200	194	186	184	182	180	176	173	171	141
錠剤群	227	217	203	191	179	176	174	166	163	157	156	155	152	116

図17-1 精神症状の悪化/再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線(二重盲検期)

副作用発現頻度は、本剤群で228例中130例(57.0%)、錠剤群で227例中112例(49.3%)であった。主な副作用は、本剤群では注射部位疼痛62例(27.2%)、注射部位紅斑33例(14.5%)、注射部位硬結25例(11.0%)、アカシジア15例(6.6%)、体重増加15例(6.6%)及び注射部位腫脹15例(6.6%)、錠剤群で注射部位疼痛39例(17.2%)、注射部位紅斑22例(9.7%)、アカシジア13例(5.7%)及び体重増加12例(5.3%)であった。

〈双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

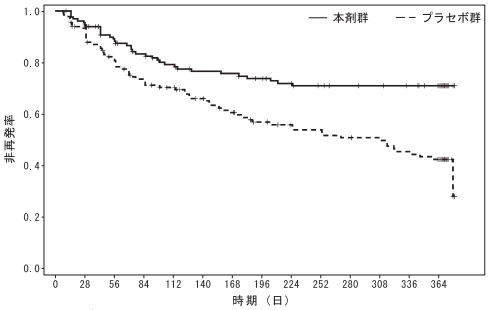
17.1.2 第Ⅲ相国際共同試験

アリピプラゾール錠で気分症状の安定した最も新しいエピソードが躁病の双極Ⅰ型障害患者(265例、国内症例19例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、52週間臀部筋肉内に投与した。気分エピソード再発までの時間は、表17-2及び図17-2に示すとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に気分エピソード再発までの期間を延長した(p<0.0001、log-rank検定)[16]。

表17-2 カプラン・マイヤー法による気分エピソードの再発までの時間の解析結果(二重盲検期)

投与群	対象例数	再発率(%)	再発までの時間中央値(日数)	ハザード比[a]	95%信頼区間	p値[b]
本剤群	132	26.5	NE	0.451	0.299, 0.678	<0.0001
プラセボ群	133	51.1	308			

NE=算出不可
a：ハザード比は、投与群を要因とするCox比例ハザードモデルから算出した。
b：p値は、log-rank検定から算出した。



at risk数

本剤群	132	125	111	101	93	85	84	80	76	72	70	69	67	62
プラセボ群	133	121	104	91	84	75	67	59	55	53	50	48	43	37

図17-2 気分エピソードの再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線(二重盲検期)

副作用発現頻度は、本剤群で132例中82例(62.1%)、プラセボ群で133例中67例(50.4%)であった。主な副作用は、本剤群では体重増加30例(22.7%)、アカシジア27例(20.5%)、不安6例(4.5%)、傾眠5例(3.8%)、不眠症、落ち着きのなさ、疲労、うつ病及び食欲亢進が各4例(3.0%)、プラセボ群で体重増加21例(15.8%)、アカシジア17例(12.8%)、不眠症6例(4.5%)、落ち着きのなさ5例(3.8%)、疲労、体重減少及び躁病が各4例(3.0%)であった。

17.1.3 長期投与試験

第Ⅲ相国際共同試験を完了した患者(継続例)及びアリピプラゾール錠で気分症状の安定した新たな双極Ⅰ型障害患者(新規例)(計464例、国内症例75例を含む)を対象に実施した非盲検長期投与試験において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、最大52週間臀部筋肉内に投与した。62.7%(291/464例)の患者が最大52週間の投与を完了した。本剤投与による維持治療期においてベースライン時から最終来院時まで気分症状の安定状態を維持していた患者の割合は88.9%(409/460例)であった(表17-3)[17]。

表17-3 気分症状の安定基準を満たした患者の割合(本剤維持治療期)

時期	新規例(379例) 対象例数	新規例(379例) 例数(%)	継続例(85例) 対象例数	継続例(85例) 例数(%)	計(464例) 対象例数	計(464例) 例数(%)
ベースライン	379	379(100.0)	84	84(100.0)	463	463(100.0)
最終来院時	376	327(87.0)	84	82(97.6)	460	409(88.9)

対象例数=該当時期に評価された被験者数
例数=安定状態を維持していた被験者数

本剤投与による維持治療期の副作用発現頻度は、464例中263例(56.7%)であった。主な副作用は、アカシジア68例(14.7%)、体重増加55例(11.9%)、注射部位疼痛32例(6.9%)、不眠症31例(6.7%)及び振戦25例(5.4%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミンD_2受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD_3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。

18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD_2、ヒトドパミンD_3、ヒトセロトニン5-HT_{1A}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D_4、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT_7、ラット大脳皮質α_1-アドレナリン及びヒトヒスタミンH_1受容体に中程度の親和性を示した[18,19]。ウシ線条体ムスカリンM_1、ラット心臓ムスカリンM_2及びモルモット回腸ムスカリンM_3受容体に対する親和性は低かった(*in vitro*)。

18.3 ドパミンD_2受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD_2受容体に対して部分アゴニストとして作用した[18,20](*in vitro*)。マウス及びラットにおいて、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD_2受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD_2受容体に対してアゴニストとして作用した[20,21]。

18.4 ドパミンD_3受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD_3受容体に対して部分アゴニストとして作用した[22](*in vitro*)。

18.5 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_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した[19](*in vitro*)。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。

18.6 セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

ラットにおいてセロトニン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[23]。また、セロトニンによるラットP11細胞内Ca^{2+}濃度の増加を抑制した(*in vitro*)。

18.7 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。

18.8 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ED_{50}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[21]。

18.9 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD_2受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミンD_2受容体に対して部分アゴニストとして作用した[20](*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アリピプラゾール水和物〔Aripiprazole Hydrate(JAN)〕

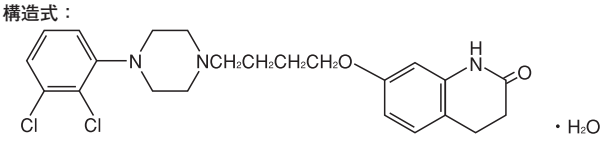
化学名：7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrate

分子式：$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

分子量：466.40

性状：白色の結晶である。テトラヒドロフラン、酢酸(100)、ベンジルアルコールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



21．承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈エビリファイ持続性水懸筋注用300mg〉

1バイアル（懸濁用液 日局注射用水2mL及びPSFバイアルアダプター（医療機器届出番号：11B1X10017000015）1個を添付）

〈エビリファイ持続性水懸筋注用400mg〉

1バイアル（懸濁用液 日局注射用水2mL及びPSFバイアルアダプター（医療機器届出番号：11B1X10017000015）1個を添付）

23．主要文献

1）Schlotterbeck，P．et al．：Int J Neuropsychopharmacol．2007；10(3)：433.
2）社内資料：単回筋肉内投与試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1）
3）社内資料：反復筋肉内投与試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1）
4）社内資料：反復三角筋内投与試験
5）社内資料：注射剤の母集団薬物動態解析2
6）社内資料：腎障害患者における薬物動態（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
7）社内資料：肝障害患者における薬物動態（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
8）社内資料：年齢、性別による影響（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
9）社内資料：母集団薬物動態及び薬力学解析（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
10）社内資料：キニジンとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
11）Azuma，J．et al．：Eur J Clin Pharmacol．2012；68(1)：29-37.
12）Kubo，M．et al．：Drug Metab Pharmacokinet．2005；20(1)：55-64.
13）社内資料：ケトコナゾールとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
14）社内資料：カルバマゼピンとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
15）社内資料：注射剤の統合失調症を対象とした臨床試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
16）社内資料：注射剤の双極Ⅰ型障害患者を対象とした国際共同二重盲検試験（2020年◆月◆日承認、CTD2.7.6.1）
17）社内資料：注射剤の双極Ⅰ型障害患者を対象とした国際共同長期投与試験（2020年◆月◆日承認、CTD2.7.6.1）
18）Burris，K．D．et al．：J Pharmacol Exp Ther．2002；302(1)：381-389.
19）Jordan，S．et al．：Eur J Pharmacol．2002；441(3)：137-140.
20）Inoue，T．et al．：J Pharmacol Exp Ther．1996；277(1)：137-143.
21）Kikuchi，T．et al．：J Pharmacol Exp Ther．1995；274(1)：329-336.
22）Tadori，Y．et al．：Eur J Pharmacol．2008；597(1-3)：27-33.
23）Hirose，T．et al．：J Psychopharmacol．2004；18(3)：375-383.

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

Otsuka　大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

〔操作方法〕

■準備するもの（1バイアルあたり）



＜エビリファイ持続性水懸筋注用
300 mg/400 mg＞



＜懸濁用液＞
日局注射用水 2 mL
1バイアル



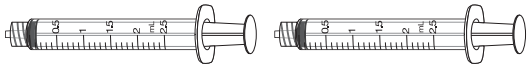
＜バイアルアダプター＞
ブリスター容器入り　1個

・包装が破損、汚損している場合や製品に破損等の異常が認められる場合は使用しないこと。

＜医療施設でご用意いただくもの＞



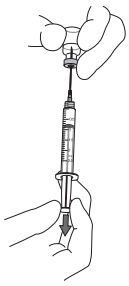
注射針（22G、1½インチ又は23G、1インチ）2本
（注射用水用、懸濁液投与用）



2.5 mLのルアーロック付 シリンジ 2本
（注射用水用、懸濁液投与用）

注）本剤の懸濁には添付されている日局注射用水を使用すること。バイアルは単回使用とすること。

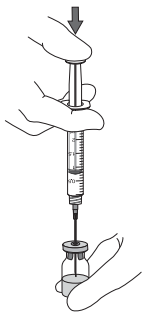
1 バイアル（本剤及び日局注射用水）からプラスチック製キャップを外し、ゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。



2 シリンジに注射針を装着し、あらかじめ決められた量*の日局注射用水を吸引する。
吸引後、バイアル内に残存した注射用水は廃棄すること。
*300mg**バイアルは、日局注射用水**1.5 mL
400mg**バイアルは、日局注射用水**1.9 mL

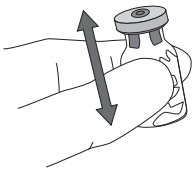
3 本剤1バイアルに日局注射用水をゆっくりと注入する。
注入後、バイアル内を常圧に戻すため、シリンジのプランジャーロッドをわずかに引き戻し空気を抜いた後に、バイアルから注射針・シリンジを外す。

注射針・シリンジは適切に廃棄すること。



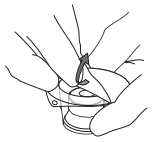
4 30秒間バイアルを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。

懸濁後、直ちに投与せずにやむを得ず保存する場合は、室温で4時間以内とし、投与前に60秒間バイアルを激しく上下に振り、再懸濁させること。

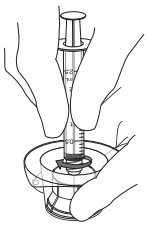


5 懸濁液の入ったバイアルのゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。

6 バイアルアダプターの容器の蓋を剥がし、容器に入れたまま、投与に用いるシリンジを装着する。
液漏れがおこらないように、シリンジを回してルアー接続部でロックし、バイアルアダプターとシリンジを確実に接続する。

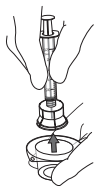


注）汚染防止のため、容器から取り出さないこと。

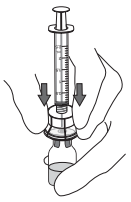


注）汚染防止のため、バイアルアダプターは容器の外側をつかむこと。

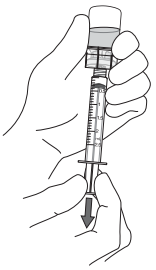
7 シリンジを持ってバイアルアダプターを容器から取り出す。
注）汚染防止のため、バイアルアダプターの内側には触れないこと。



8 水平な平面にバイアルを置き、手で支える。
バイアルアダプターの外側をつかみ、バイアルに装着する。カチリと音がするまでバイアルのゴム栓にバイアルアダプターをしっかりと押し込む。



9 投与量に応じた注射容量**の懸濁液をシリンジにゆっくりと吸引する。
吸引後、バイアルアダプターからシリンジを外す。使用後はバイアルからバイアルアダプターを取り外さずに廃棄すること。
**投与量160 mg は注射容量0.8 mL
投与量200 mg は注射容量1.0 mL
投与量300 mg は注射容量1.5 mL
投与量400 mg は注射容量2.0 mL



10 シリンジに下表に従い適切な注射針を装着する。
液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。

臀部筋肉投与時	22G（黒）、針の長さ1½インチ（38mm）
三角筋投与時	体重90kg未満の場合：23G（青）、針の長さ1インチ（25mm） 体重90kg以上の場合：22G（黒）、針の長さ1½インチ（38mm）

注射針のキャップをまっすぐ取り外す。
注射針を上に向けた状態で、プランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜く。
本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。
選択した臀部筋肉内又は三角筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるところまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。
注射部位をもまないようにする。

投与完了後、バイアル・バイアルアダプター、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

2020年8月作成
下線部：現行添付文書からの変更点

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
871179

貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

持続性抗精神病薬
アリピプラゾール水和物持続性注射剤

	300mgシリンジ	400mgシリンジ
承認番号	22700AMX00646	22700AMX00647
販売開始	2015年5月	2015年5月

劇薬、処方箋医薬品注）
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection syringes

1．警告

1.1 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。［1.2、8.4、8.6、9.1.3、11.1.6参照］

1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。［1.1、8.4、8.6、9.1.3、11.1.6参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］

2.2 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。］

2.3 アドレナリン（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）、クロザピンを投与中の患者［10.1参照］

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

本剤は凍結乾燥製剤と注射用水が一体となったプレフィルドシリンジ製剤であり、用時懸濁して用いる筋注用注射剤である。1シリンジ中にそれぞれ下記の成分・分量を含有する。

販売名	エビリファイ持続性水懸筋注用300mgシリンジ	エビリファイ持続性水懸筋注用400mgシリンジ
有効成分・含量注）	アリピプラゾール水和物353.6mg（アリピプラゾールとして340mg）	アリピプラゾール水和物457.6mg（アリピプラゾールとして440mg）
添加剤注）	カルメロースナトリウム（14.144mg）、D－マンニトール（70.72mg）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（1.258mg）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）	カルメロースナトリウム（18.304mg）、D－マンニトール（91.52mg）、リン酸二水素ナトリウム一水和物（1.628mg）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）
懸濁用液	注射用水 1.2mL	注射用水 1.6mL

注）懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し、1シリンジからアリピプラゾール300mg又は400mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

凍結乾燥製剤：白色の塊
注射用水：無色澄明の液
凍結乾燥製剤を注射用水で懸濁するとき白色の懸濁液となる。
PH：6.5～7.5（注射用水で懸濁時）
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1（注射用水で懸濁時）

4．効能又は効果

○統合失調症
○双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

6．用法及び用量

通常、成人にはアリピプラゾールとして1回400mgを4週に1回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて1回量300mgに減量すること。

7．用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は2週間を目処に、以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。

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

注）統合失調症及び双極性障害における躁症状の改善の承認用法及び用量に従うこと。

7.2 本剤とCYP2D6阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び/又はCYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮すること。なお、本剤はプレフィルドシリンジ製剤であり、300mgを下回る用量は投与できないことから、300mg未満に減量する必要がある場合は、バイアル製剤を用いること。［10.2、16.7.1-16.7.3参照］

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

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、本剤投与にあたっては以下の点に留意すること。

8.1.1 一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予め本剤投与の必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。［8.2、11.、13.1、13.2参照］

8.1.2 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。

8.1.3 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がある場合であっても、現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、原則として、経口アリピプラゾール製剤に切り替え、症状が安定した後に本剤を投与すること。

8.2 本剤は持続性製剤であることから、投与中止後も患者の症状を慎重に観察し、副作用等の発現に十分に注意すること。［8.1.1、16.1.1、16.1.2参照］

8.3 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。

8.4 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。[1.1、1.2、8.6、9.1.3、11.1.6参照]

8.5 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。[8.6、11.1.7参照]

8.6 本剤の投与に際し、あらかじめ8.4及び8.5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、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、1.2、8.4、8.5、9.1.3、11.1.6、11.1.7参照]

8.7 原疾患による可能性もあるが、本剤投与後に病的賭博(個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、持続的にギャンブルを繰り返す状態)、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について、あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い、症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導すること。また、患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し、症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8.8 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。

8.9 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。

8.10 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。

〈統合失調症〉

8.11 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 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。[1.1、1.2、8.4、8.6、11.1.6参照]

9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10参照]

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.11参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、経口アリピプラゾール製剤の臨床試験において流産の報告がある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。経口アリピプラゾール製剤においてヒトで乳汁中への移行が認められている[1)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3参照]

10. 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。[16.4参照]

10.1 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(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く) ボスミン [2.3参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル [2.3参照]	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

10.2 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、投与量を調節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 [7.2、16.7.1、16.7.2参照]	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。
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 [7.2、16.7.3参照]	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。
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 [16.7.5参照]	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。

11. 副作用

次の副作用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。[8.1.1参照]

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群(頻度不明)

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CK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、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

11.1.2 遅発性ジスキネジア(0.3%)

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。

11.1.3 麻痺性イレウス(頻度不明)

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

11.1.4 アナフィラキシー(頻度不明)

11.1.5 横紋筋融解症(頻度不明)

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明)

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。死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがある。[1.1、1.2、8.4、8.6、9.1.3参照]

11.1.7 低血糖(0.3%)

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。[8.5、8.6参照]

11.1.8 痙攣(頻度不明)

11.1.9 無顆粒球症、白血球減少(頻度不明)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明)

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。[9.1.5参照]

11.1.11 肝機能障害(0.8%)

AST、ALT、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。[9.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		不眠、めまい、傾眠、頭痛、不安、うつ病、勃起不全	睡眠障害、異常思考、躁病反応、神経過敏、錯乱、夢遊症、知覚減退、妄想、注意力障害、自殺企図、幻覚、激越(不安、焦燥、興奮)、気力低下、リビドー減退、錯感覚、嗜眠、鎮静、射精障害、性機能不全、吃音	精神症状、悪夢、双極性障害、リビドー亢進、昏迷、攻撃的反応、拒食、独語、もやもや感、感情不安定、末梢神経障害、失神、神経症、譫妄、認知症、健忘、記憶障害、舌麻痺、片頭痛、顔面痙攣、持続勃起、パニック反応、びくびく感、衝動制御障害(病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等)、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア、ジストニア(筋緊張異常)、振戦、寡動、筋強剛、流涎	眼球回転発作、眼球挙上、パーキンソン症候群、歩行異常、錐体外路障害	構音障害、反射亢進、嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂
循環器			高血圧、心電図異常(期外収縮、QT延長、第一度房室ブロック等)	低血圧、頻脈、心悸亢進、起立血圧異常、起立性低血圧、狭心症、徐脈
消化器		悪心、下痢、便秘、食欲亢進	嘔吐、食欲不振	腹痛、胃炎、口内炎、歯肉痛、舌障害、口唇炎、消化不良、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、口唇腫脹、歯周病、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎、歯の知覚過敏
血液			血小板減少、白血球増多、白血球減少、好中球減少、貧血	ヘモグロビン低下、ヘモグロビン上昇、好中球増多、赤血球減少、赤血球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘマトクリット値低下、ヘマトクリット値上昇、単球減少、単球増多、好酸球減少、好酸球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、血小板増多
内分泌			卵巣障害、月経異常、血中甲状腺刺激ホルモン増加	プロラクチン低下、プロラクチン上昇
肝臓			ALT上昇	AST上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、LDH低下、Al-P上昇、Al-P低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下、脂肪肝、肝炎、黄疸
腎臓			ケトン尿、尿糖	蛋白尿、尿沈渣異常、BUN上昇、BUN低下、クレアチニン上昇、尿比重上昇、尿比重低下、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中NAG上昇、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少
泌尿器				尿潜血、排尿障害、頻尿、膀胱炎、血尿、多尿、尿閉、尿失禁
過敏症			発疹	湿疹、そう痒症、薬物過敏症、紅斑、光線過敏性反応、酒さ、血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			皮膚炎	真菌感染、皮膚乾燥、ざ瘡、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症、脱毛
代謝異常		血中インスリン増加、高血糖	高尿酸血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、CK上昇、HDL-コレステロール低下、口渇	コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、高脂血症、リン脂質低下、多飲症、CK低下、水中毒、トリグリセライド低下、血中ブドウ糖変動
呼吸器				鼻炎、気管支痙攣、気管支炎、咽喉頭症状、咽頭炎、しゃっくり、鼻乾燥、嚥下性肺炎、上気道感染、呼吸困難
眼			霧視、羞明	視力障害、調節障害、眼乾燥、眼の異常感、眼痛、眼のチカチカ、糖尿病性白内障、瞬目過多
注射部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結	注射部位腫脹	注射部位そう痒感、注射部位不快感、注射部位反応	注射部位内出血、注射部位腫瘤

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

13. 過量投与

13.1 症状

経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高195mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に2倍量(800mg)まで成人に本剤を過量投与された報告があるが、経口剤と比較して特記すべき症状は報告されていない。[8.1.1参照]

13.2 処置

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。[8.1.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、〔操作方法〕を熟読すること。

14.1.2 用時調製し、懸濁液が均質になるように20秒間激しく振とうし、懸濁させること。

14.1.3 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は、室温で保存し、2時間以内に投与すること。ただし、その場合は投与前に20秒間激しく振とうし、再懸濁させること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 以下の表に従った注射針を用いること。適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。

臀部筋肉投与時	22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合： 23G(青)、針の長さ1インチ(25mm) 体重90kg以上の場合： 22G(黒)、針の長さ1½インチ(38mm)

14.2.2 本剤は、臀部筋肉内又は三角筋内にのみ投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。

14.2.3 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。

(1)注射部位は、臀部の外側上部又は三角筋のみとし、他の筋肉内には投与しないこと。

(2)注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。

(3)懸濁後の薬剤は、1回で全量を投与すること。

(4)注射部位に疼痛、硬結等をみることがある。

(5)注射部位をもまないように患者に指示すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。

15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、経口アリピプラゾール製剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、経口アリピプラゾール製剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳；56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 げっ歯類(マウス、ラット)の経口投与によるがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス3mg/kg/日以上、雌ラット10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の100倍に相当)雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。

15.2.2 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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与(臀部筋肉内投与)

統合失調症患者11例に本剤300mg(5例)及び400mg(6例)を臀部筋肉内に単回投与した時の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図16-1及び表16-1に示す[2)]。[8.2参照]

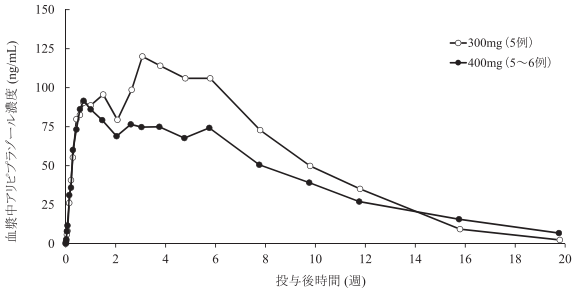


図16-1 統合失調症患者における臀部筋肉内単回投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移(中央値)

表16-1 臀部筋肉内単回投与時の薬物動態パラメータ

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

中央値(最小-最大)、a：活性代謝物、b：5例

16.1.2 反復投与

(1)臀部筋肉内投与

統合失調症患者28例に本剤300mg(12例)及び400mg(16例)を臀部筋肉内に反復投与した時の血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前〔初回投与後12週(84日)〕までにほぼ定常状態に達した。本剤300mg及び400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールトラフ濃度の中央値(42.980ng/mL)からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールC_{max}の中央値(310.160ng/mL)までの範囲内を推移した(図16-2、表16-2)[3)]。[8.2参照]

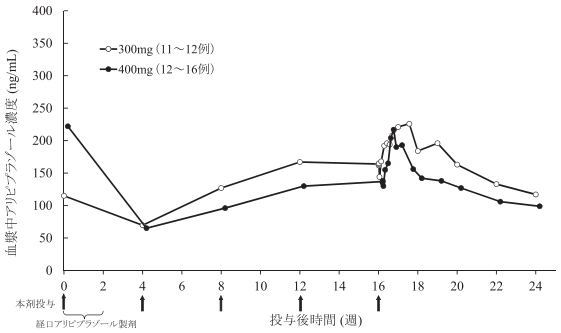


図16-2 統合失調症患者における臀部筋肉内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移（中央値）
本剤投与開始後2週間は経口アリピプラゾール製剤を併用

表16-2 臀部筋肉内5回目投与後の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	AUC_{28d} (mg・hr/L)
300mg（11例）				
未変化体	120 (71.3-672)	244 (105-409)	−[b] (505-808)	126 (63.1-245)
主代謝物（OPC-14857[a]）	263 (47.3-672)	72.8 (53.7-107)	1030[c] (544-1720)	40.6 (26.8-58.3)
400mg（13例）				
未変化体	95.7 (48.0-669)	217 (124-424)	1030[d] (759-3020)	104 (71.7-251)
主代謝物（OPC-14857[a]）	120 (8.00-673)	68.0 (40.5-129)	−[e] (884-2440)	35.9 (20.4-76.2)

中央値（最小-最大）、a：活性代謝物、b：2例、c：4例、d：8例、e：2例、−：算出不可

(2) 三角筋内投与

統合失調症患者13例に本剤400mgを三角筋内に反復投与した時の血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤4回目投与前〔初回投与後12週（84日）〕までにほぼ定常状態に達した。本剤400mg投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤6mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値（42.980ng/mL）からアリピプラゾール錠剤24mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールC_{max}の中央値（310.160ng/mL）までの範囲内を推移した（図16-3、表16-3）[4]。

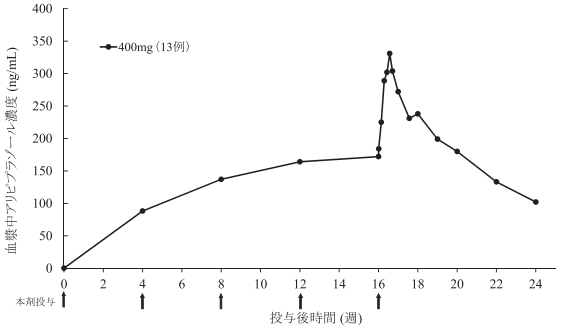


図16-3 統合失調症患者における三角筋内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移（中央値）

表16-3 三角筋内5回目投与後の薬物動態パラメータ

化合物	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (hr)	AUC_{28d} (mg・hr/L)
400mg（13例）				
未変化体	95.8 (48.5-262)	331 (190-595)	825[b] (551-2030)	153 (69.4-324)
主代謝物（OPC-14857[a]）	123 (94.9-671)	96.5 (71.0-148)	1060[c] (558-2240)	54.6 (31.6-89.7)

中央値（最小-最大）、a：活性代謝物、b：12例、c：10例

233例の日本人及び外国人の統合失調症患者の成績を対象として母集団解析を実施し、構築されたモデルを用いて、400mgを臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与した時の定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の推移を推定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について、幾何平均値の比の信頼区間は0.8～1.25の範囲であった[5]。［8.2参照］

16.3 分布

16.3.1 分布容積

統合失調症患者における本剤400mgを臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与した時の分布容積（V_z/F/BW）の中央値は114L/kg及び44.8L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積（V_{ss}/BW）の平均値は4.94L/kgであった。

16.3.2 血清蛋白結合率

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の血清蛋白結合率も99%以上である（*in vitro*、平衡透析法）。

16.4 代謝

アリピプラゾールは主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体（OPC-14857）が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール（未変化体）と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。臀部筋肉内に本剤400mg及び300mg 5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857のAUC_{28d}の割合の中央値はそれぞれ約34及び33%であった。また、三角筋内に本剤400mg 5回目投与後のアリピプラゾールに対するOPC-14857のAUC_{28d}の割合の中央値は約34%であった。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人に^{14}C標識アリピプラゾール20mgを経口投与した時、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（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

16.6.1 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者6例（クレアチニンクリアランス<30mL/min）における試験では、腎機能障害による血中薬物動態への影響は少なかった[6]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能障害被験者19例（Child-Pugh分類A～C）における試験では、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少なかった[7]（外国人データ）。

16.6.3 高齢者

健康高齢者（65歳以上）にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のクリアランスは、非高齢者（18～64歳）よりも約20%低かった[8]（外国人データ）。［9.8参照］

16.6.4 性別・喫煙

健康成人にアリピプラゾール15mgを単回経口投与した時のアリピプラゾールの薬物動態に性差はみられなかった[8]。また、統合失調症患者での母集団解析の結果、喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与える因子ではなかった[9]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

エビリファイ錠の成績を以下に示す。

16.7.1 キニジン

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[10]（外国人データ）。［7.2、10.2参照］

16.7.2 パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した[11]。［7.2、10.2参照］

16.7.3 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[12]。［7.2、10.2参照］

16.7.4 ケトコナゾール

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[13]（外国人データ）。

16.7.5 カルバマゼピン

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[14]（外国人データ）。［10.2参照］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈統合失調症〉

17.1.1 第Ⅲ相国際共同試験

アリピプラゾール錠で症状の安定した統合失調症患者（455例、国内症例237例を含む）を対象に実施したアリピプラゾール錠に対する実薬対照二重盲検試験において、本剤400mg（忍容性に応じて300mg）を4週間に1回、52週間臀部筋肉内に投与した。精神症状の非悪化/非再発率において本剤群の錠剤群に対する非劣性が検証された（表17-1）。また、精神症状の悪化/再発までの時間は図17-1のとおりであった[15]。

表17-1 カプラン・マイヤー法による26週後の精神症状の非悪化/非再発率（二重盲検期）

投与群	対象例数	26週後 非悪化/非再発率（%）[a]	26週後 SE[a]	26週後 錠剤群に対する差	26週後 95% 信頼区間
本剤群	228	95.0	1.5	0.3	-3.9,4.5
錠剤群	227	94.7	1.6		

a：カプラン・マイヤー法による26週後（183日）の精神症状の非悪化/非再発率

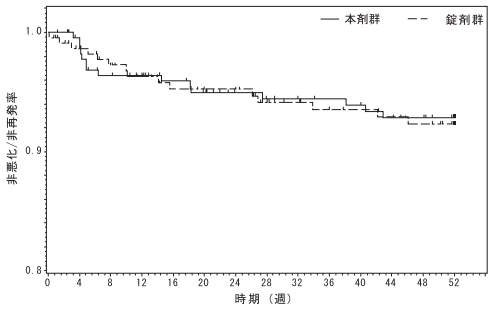


図17-1 精神症状の悪化/再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線(二重盲検期)

副作用発現頻度は、本剤群で228例中130例(57.0%)、錠剤群で227例中112例(49.3%)であった。主な副作用は、本剤群では注射部位疼痛62例(27.2%)、注射部位紅斑33例(14.5%)、注射部位硬結25例(11.0%)、アカシジア15例(6.6%)、体重増加15例(6.6%)及び注射部位腫脹15例(6.6%)、錠剤群で注射部位疼痛39例(17.2%)、注射部位紅斑22例(9.7%)、アカシジア13例(5.7%)及び体重増加12例(5.3%)であった。

〈双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制〉

17.1.2 第Ⅲ相国際共同試験

アリピプラゾール錠で気分症状の安定した最も新しいエピソードが躁病の双極Ⅰ型障害患者(265例、国内症例19例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検試験において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、52週間臀部筋肉内に投与した。気分エピソード再発までの時間は、表17-2及び図17-2に示すとおりであり、本剤群はプラセボ群と比較して有意に気分エピソード再発までの期間を延長した(p<0.0001、log-rank検定)[16]。

表17-2 カプラン・マイヤー法による気分エピソードの再発までの時間の解析結果(二重盲検期)

投与群	対象例数	再発率(%)	再発までの時間中央値(日数)	ハザード比[a]	95%信頼区間	p値[b]
本剤群	132	26.5	NE	0.451	0.299, 0.678	<0.0001
プラセボ群	133	51.1	308			

NE=算出不可
a：ハザード比は、投与群を要因とするCox比例ハザードモデルから算出した。
b：p値は、log-rank検定から算出した。

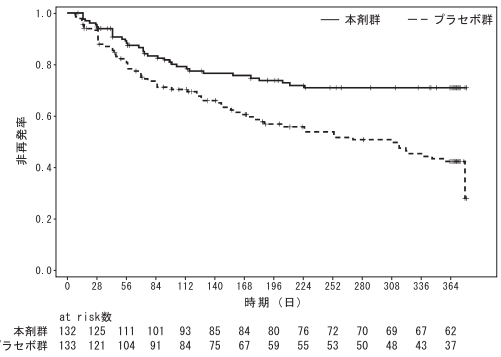


図17-2 気分エピソードの再発までの時間のカプラン・マイヤー曲線(二重盲検期)

副作用発現頻度は、本剤群で132例中82例(62.1%)、プラセボ群で133例中67例(50.4%)であった。主な副作用は、本剤群では体重増加30例(22.7%)、アカシジア27例(20.5%)、不安6例(4.5%)、傾眠5例(3.8%)、不眠症、落ち着きのなさ、疲労、うつ病及び食欲亢進が各4例(3.0%)、プラセボ群で体重増加21例(15.8%)、アカシジア17例(12.8%)、不眠症6例(4.5%)、落ち着きのなさ5例(3.8%)、疲労、体重減少及び躁病が各4例(3.0%)であった。

17.1.3 長期投与試験

第Ⅲ相国際共同試験を完了した患者(継続例)及びアリピプラゾール錠で気分症状の安定した新たな双極Ⅰ型障害患者(新規例)(計464例、国内症例75例を含む)を対象に実施した非盲検長期投与試験において、本剤400mg(忍容性に応じて300mg)を4週間に1回、最大52週間臀部筋肉内に投与した。62.7%(291/464例)の患者が最大52週間の投与を完了した。本剤投与による維持治療期においてベースライン時から最終来院時まで気分症状の安定状態を維持していた患者の割合は88.9%(409/460例)であった(表17-3)[17]。

表17-3 気分症状の安定基準を満たした患者の割合(本剤維持治療期)

	新規例(379例)		継続例(85例)		計(464例)	
時期	対象例数	例数(%)	対象例数	例数(%)	対象例数	例数(%)
ベースライン	379	379(100.0)	84	84(100.0)	463	463(100.0)
最終来院時	376	327(87.0)	84	82(97.6)	460	409(88.9)

対象例数=該当時期に評価された被験者数
例数=安定状態を維持していた被験者数

本剤投与による維持治療期の副作用発現頻度は、464例中263例(56.7%)であった。主な副作用は、アカシジア68例(14.7%)、体重増加55例(11.9%)、注射部位疼痛32例(6.9%)、不眠症31例(6.7%)及び振戦25例(5.4%)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミンD_2受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD_3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。

18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD_2、ヒトドパミンD_3、ヒトセロトニン5-HT_{1A}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D_4、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT_7、ラット大脳皮質α_1-アドレナリン及びヒトヒスタミンH_1受容体に中程度の親和性を示した[18,19]。ウシ線条体ムスカリンM_1、ラット心臓ムスカリンM_2及びモルモット回腸ムスカリンM_3受容体に対する親和性は低かった(*in vitro*)。

18.3 ドパミンD_2受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD_2受容体に対して部分アゴニストとして作用した[18,20](*in vitro*)。マウス及びラットにおいて、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD_2受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD_2受容体に対してアゴニストとして作用した[20,21]。

18.4 ドパミンD_3受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD_3受容体に対して部分アゴニストとして作用した[22](*in vitro*)。

18.5 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_{1A}受容体に対して部分アゴニストとして作用した[19](*in vitro*)。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。

18.6 セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

ラットにおいてセロトニン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[23]。また、セロトニンによるラットP11細胞内Ca^{2+}濃度の増加を抑制した(*in vitro*)。

18.7 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。

18.8 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ED_{50}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[21]。

18.9 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミンD_2受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミンD_2受容体に対して部分アゴニストとして作用した[20](*in vitro*)。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：アリピプラゾール水和物〔Aripiprazole Hydrate(JAN)〕

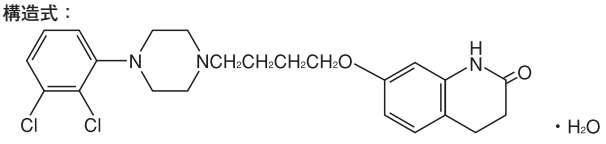
化学名：7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrate

分子式：$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

分子量：466.40

性状：白色の結晶である。テトラヒドロフラン、酢酸(100)、ベンジルアルコールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22．包装

〈エビリファイ持続性水懸筋注用300mgシリンジ〉

1シリンジ

〈エビリファイ持続性水懸筋注用400mgシリンジ〉

1シリンジ

23．主要文献

1）Schlotterbeck，P．et al．：Int J Neuropsychopharmacol．2007；10(3)：433.
2）社内資料：単回筋肉内投与試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1)
3）社内資料：反復筋肉内投与試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1)
4）社内資料：反復三角筋内投与試験
5）社内資料：注射剤の母集団薬物動態解析2
6）社内資料：腎障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
7）社内資料：肝障害患者における薬物動態(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
8）社内資料：年齢、性別による影響(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
9）社内資料：母集団薬物動態及び薬力学解析(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
10）社内資料：キニジンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
11）Azuma，J．et al．：Eur J Clin Pharmacol．2012；68(1)：29-37.
12）Kubo，M．et al．：Drug Metab Pharmacokinet. 2005；20(1)：55-64.
13）社内資料：ケトコナゾールとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
14）社内資料：カルバマゼピンとの相互作用(2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3)
15）社内資料：注射剤の統合失調症を対象とした臨床試験(2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2)
16）社内資料：注射剤の双極Ⅰ型障害患者を対象とした国際共同二重盲検試験(2020年◆月◆日承認、CTD2.7.6.1)
17）社内資料：注射剤の双極Ⅰ型障害患者を対象とした国際共同長期投与試験(2020年◆月◆日承認、CTD2.7.6.1)
18）Burris，K．D．et al．：J Pharmacol Exp Ther．2002；302(1)：381-389.
19）Jordan，S．et al．：Eur J Pharmacol．2002；441(3)：137-140.
20）Inoue，T．et al．：J Pharmacol Exp Ther. 1996；277(1)：137-143.
21）Kikuchi，T．et al．：J Pharmacol Exp Ther. 1995；274(1)：329-336.
22）Tadori，Y．et al．：Eur J Pharmacol．2008；597(1-3)：27-33.
23）Hirose，T．et al．：J Psychopharmacol．2004；18(3)：375-383.

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

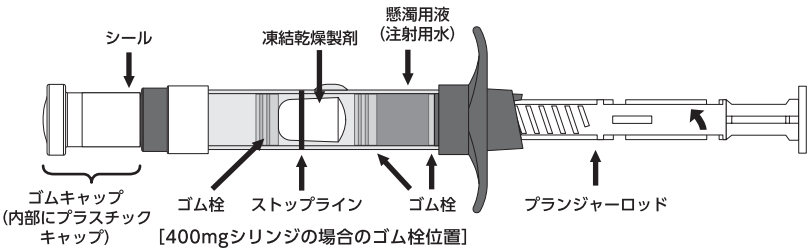
26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

Otsuka　大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

〔操作方法〕

■準備するもの（1シリンジあたり）



＜エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg /400 mg シリンジ＞

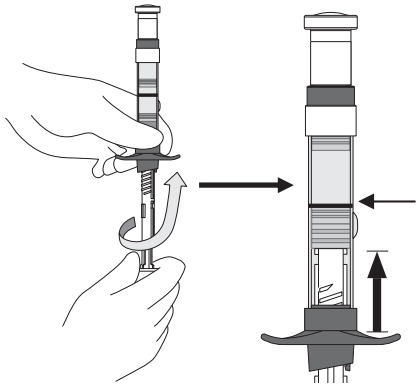
＜医療施設でご用意いただくもの＞



注射針（22G、1½インチ
又は23G、1インチ）1本

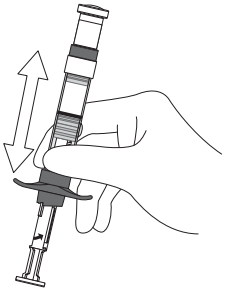
1 プランジャーロッドを押し込み、図の矢印の方向にゆっくり回転させながら、止まる位置まで、確実に回し、懸濁用液（注射用水）の全量を凍結乾燥製剤側に移動させる。

注）以後の操作でプランジャーロッドが押せなくなるため、プランジャーロッドは止まるまで回すこと。



---

2 20秒間シリンジを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。



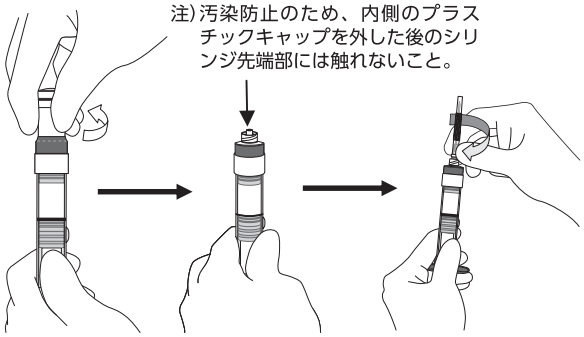
懸濁後、直ちに投与せずにやむを得ず保存する場合は、室温で2時間以内とし、15分以上放置した場合には、20秒間シリンジを激しく上下に振り、再懸濁させること。

---

3 シリンジ先端のゴムキャップを回してシールのミシン目を切る。
ゴムキャップと内側のプラスチックキャップを回しながら引き抜いて外す。
シリンジに下表に従い適切な注射針を装着する。

臀部筋肉投与時	22G（黒）、針の長さ1½インチ（38mm）
三角筋投与時	体重90kg未満の場合： 23G（青）、針の長さ1インチ（25mm） 体重90kg以上の場合： 22G（黒）、針の長さ1½インチ（38mm）

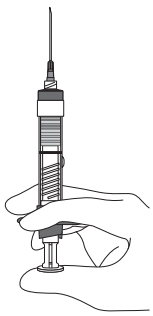
液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。
注射針のキャップをまっすぐ取り外す。



---

4 注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜く。
本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。
選択した臀部筋肉内又は三角筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるところまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。
注射部位をもまないようにする。

投与完了後、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。



1.8.2　効能又は効果，用法及び用量及び使用上の注意の設定根拠

1.8.2.1　「効能又は効果」及び「用法及び用量」（案）とその設定根拠

1.8.2.1.1　「効能又は効果」（案）

4. 効能又は効果 〇 統合失調症 〇 双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

下線部：本申請に伴う変更点

1.8.2.1.2　「効能又は効果」（案）の設定根拠

アリピプラゾール IM デポ注射剤は統合失調症の治療薬として，日本で 2015 年 3 月に承認されている。今回アリピプラゾール IM デポ注射剤の双極 I 型障害に対する有効性について，双極Ⅰ型障害患者を対象として，アリピプラゾール錠剤で気分症状の安定が確認された被験者に対して，アリピプラゾール IM デポ注射剤で 8 週間以上安定状態を維持した後，アリピプラゾール IM デポ注射剤（開始用量が 400 mg の場合，300 mg に減量し，また 400 mg に戻すことが可能，開始用量が 300 mg の場合，400 mg に増量し，また 300 mg に戻すことが可能）又はプラセボを 4 週間に 1 回 52 週間投与し検討した。

その結果，有効性の主要評価項目である何らかの気分エピソードによる再発までの時間は，プラセボ群と比較して IM デポ群で有意に長かった（Log-rank 検定，$p < 0.0001$）。アリピプラゾール IM デポ投与は，何らかの気分エピソードによる再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 1/2 程度に有意に低下させた。また，主な副次評価項目である何らかの気分エピソードの再発率は，IM デポ群 26.5%，プラセボ群 51.1%であり，IM デポ群はプラセボ群に比べて有意に低かった（CMH 検定，$p < 0.0001$）。安全性について，有害事象は，IM デポ群の発現割合は 76.5%（101/132 例），プラセボ群では 80.5%（107/133 例）であり，ほとんどは軽度又は中等度であった。4 週間に 1 回のアリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）投与は，双極 I 型障害患者に対して概ね安全で良好な忍容性を示した。

以上，双極 I 型障害においてプラセボに対するアリピプラゾール IM デポ注射剤の主要評価項目（何らかの気分エピソードによる再発までの時間）及び他の評価項目での一貫した優越性が検証されたことから，IM デポ注射剤は双極 I 型障害患者に対する治療に有用な持続性製剤であると判断し，効能又は効果に「双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」を追加した。

1.8.2.1.3　「用法及び用量」（案）

6. 用法及び用量

通常，成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお，症状，忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。

1.8.2.1.4　「用法及び用量」（案）の設定根拠

二重盲検試験（31-08-250，国際共同試験）では，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg を 4 週間に 1 回，臀部筋肉内に投与する。忍容性に応じて本剤 300 mg に減量し，また 400 mg に戻すことが 1 度可能，という用法・用量で臨床試験を実施した。4 週間ごとのアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg に調整可能）投与により，双極 I 型障害の維持療法に対して，主要評価項目（何らかの気分エピソードによる再発までの時間）及び他の大半の評価項目で一貫してアリピプラゾール IM デポ注射剤のプラセボに対する優越性が検証されたことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg の投与により，気分エピソードの再発までの時間を延長できること，すなわち気分エピソードの再発抑制が確認された。

長期投与試験（31-08-252，国際共同試験）においても二重盲検試験とほぼ同様の用法・用量にて，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与を行ったところ，88.9%（409 例/460 例）の被験者が最終評価時まで気分症状の安定状態を維持しており，この中には二重盲検試験（31-08-250）から継続して最長 104 週間投与された被験者も含まれていた。本剤により，長期にわたる気分症状の安定維持が確認された。

安全性に関して，二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）で認められた有害事象発現状況については，既承認エビリファイ錠 3 mg 他（双極性障害躁症状効能追加申請時）及び既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の申請資料で報告した有害事象発現状況と同様であり，特記すべき事項はなかった。

用量調整に関して，二重盲検試験（31-08-250）では，IM デポ剤安定期（Phase C）にてアリピプラゾール IM デポ注射剤を 400 mg から 300 mg へ減量した被験者の割合は 13.9%（59/425 例），二重盲検期に 300 mg から投与を開始した被験者は 14.4%（19/132 例）であった。長期投与試験（31-08-252）において，アリピプラゾール IM デポ剤の初回投与量である 400 mg から 300 mg に減量後増量しなかった被験者割合は 25.2%（117/464 例）で，300 mg に減量後再度 400 mg に増量した被験者は 2.4%（11 例/464 例）であった。いずれの試験でも大半の被験者は初回投与量の 400 mg を変更しなかった。以上から，400 mg を 4 週間に 1 回（忍容性に応じて 300 mg に減量する）投与することで，現在の添付文書以上の安全性上の懸念はなく，長期間にわたり投与継続可能であると考えられた。

なお，アリピプラゾール IM デポ注射剤の定常状態における臀部筋肉内投与時に対する三角筋内投与時の生物学的同等性が示されている［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（三角筋への投与部位追加申請時）2.7.2.3.1.1 参照］。アリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態は，統合失調症患者及び双極 I 型障害患者，それぞれにおいて民族差はなく［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）2.7.2.3.1.2(3)及び本申請

2.7.2.3.1.2 参照］，また，統合失調症患者と双極 I 型障害患者間でも大きな差はなかったことから（2.7.2.3.1.1 参照），日本人双極性障害患者における投与部位が及ぼすアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態への影響は日本人統合失調症患者における影響と同様と考えられる。このため，双極 I 型障害患者の維持治療においても臀部筋肉内又は三角筋内のいずれにも投与可能と考える。

以上から，「アリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお，症状，忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。」とした。

1.8.2.2　「使用上の注意」（案）とその設定根拠

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定の根拠</th></tr>
<tr><td>1. 警告
1.1 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。［1.2，8.4，8.6，9.1.3，11.1.6 参照］
1.2 投与にあたっては，あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを，患者及びその家族に十分に説明し，口渇，多飲，多尿，頻尿，多食，脱力感等の異常に注意し，このような症状があらわれた場合には，直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。［1.1，8.4，8.6，9.1.3，11.1.6 参照］</td><td>現行の添付文書から変更なし</td></tr>
<tr><td>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態を悪化させるおそれがある。］
2.2 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。］
2.3 アドレナリン（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く），クロザピンを投与中の患者［10.1 参照］
2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</td><td>現行の添付文書から変更なし</td></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤は，初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから，初回投与後は 2 週間を目処に，以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。
<table>
<tr><th>切替え前の
経口アリピプラゾール製剤の
投与量注)</th><th>切替え後の
経口アリピプラゾール製剤の
投与量（2 週間）</th></tr>
<tr><td>6～15 mg/日</td><td>6 mg/日</td></tr>
<tr><td>18～24 mg/日</td><td>12 mg/日</td></tr>
<tr><td>30 mg/日</td><td>15 mg/日</td></tr>
</table>
注）統合失調症及び双極性障害における躁症状の改善の承認用法及び用量に従うこと。

7.2 本剤と CYP2D6 阻害剤（キニジン，パロキセチン等）及び/又は CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール，クラリスロマイシン等）を併用する場合には，本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため，以下の表を参考に減量等を考慮すること。［10.2，14.2.3，16.7.1-16.7.3 参照］
<table>
<tr><td></td><td>減量後の
本剤の用量</td></tr>
<tr><td colspan="2">本剤 400 mg 単剤投与に相当する用量</td></tr>
<tr><td>CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合</td><td>300 mg</td></tr>
<tr><td>CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合</td><td>200 mg</td></tr>
<tr><td colspan="2">本剤 300 mg 単剤投与に相当する用量</td></tr>
<tr><td>CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれか</td><td>200 mg</td></tr>
</table>
</td><td>7.1
本効能追加にあたり，適応症ごとに適切な経口アリピプラゾール製剤の投与量について注意喚起するため脚注を追記した。</td></tr>
</table>

	を併用する場合	
	CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤のいずれも併用する場合	160 mg

8. 重要な基本的注意 〈効能共通〉 8.1 本剤は持続性製剤であり，精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから，急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また，本剤投与にあたっては以下の点に留意すること。 8.1.1 一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため，予め本剤投与の必要性について十分に検討し，副作用の予防，副作用発現時の処置，過量投与等について十分留意すること。［8.2，11，13.1，13.2 参照］ 8.1.2 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には，まず経口アリピプラゾール製剤を投与し，忍容性を確認した後，本剤を投与すること。 8.1.3 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がある場合であっても，現在，経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では，原則として，経口アリピプラゾール製剤に切り替え，症状が安定した後に本剤を投与すること。 8.2 本剤は持続性製剤であることから，投与中止後も患者の症状を慎重に観察し，副作用等の発現に十分に注意すること。［8.1.1，16.1.1，16.1.2 参照］ 8.3 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。 8.4 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。［1.1，1.2，8.6，9.1.3，11.1.6 参照］ 8.5 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。［8.6，11.1.7 参照］ 8.6 本剤の投与に際し，あらかじめ 8.4 及び 8.5 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，直ちに医師の診察を受けるよう，指導すること。［1.1，1.2，8.4，8.5，9.1.3，11.1.6，11.1.7 参照］ 8.7 原疾患による可能性もあるが，本剤投与後に病的賭博（個人的生活の崩壊等の社会的に不利な結果を招くにもかかわらず，持続的にギャンブルを繰り返す状態），病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等の衝動制御障害があらわれたとの報告がある。衝動制御障害の症状について，あらかじめ患者及び家族等に十分に説明を行い，症状があらわれた場合には，医師に相談するよう指導すること。また，患者の状態及び病態の変化を注意深く観察し，症状があらわれた場合には必要に応じて減量又は投与を中止するなど，適切な処置を行うこと。	8.1～8.10 本効能追加にあたり，本剤に共通の注意点であることが分かるように記載した。 8.11 本効能追加にあたり，統合失調症への投与時に対する注意点であることが分かるように記載した。

8.8 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。 8.9 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。 8.10 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。 **〈統合失調症〉** 8.11 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。	
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 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。 **9.1.2 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** 痙攣閾値を低下させることがある。 **9.1.3 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。［1.1，1.2，8.4，8.6，11.1.6 参照］ **9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者** 症状を悪化させるおそれがある。 **9.1.5 不動状態，長期臥床，肥満，脱水状態等の患者** 肺塞栓症，静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。［11.1.10 参照］ **9.3 肝機能障害患者** 肝障害を悪化させるおそれがある。［11.1.11 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，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。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合，新生児に哺乳障害，傾眠，呼吸障害，振戦，筋緊張低下，易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。 なお，経口アリピプラゾール製剤の臨床試験において流産の報告がある。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること。経口アリピプラゾール製剤においてヒトで乳汁中への移行が認められている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。［16.6.3 参照］	9.1.5 危険因子を有する患者を明確にした。
10. 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。［16.4 参照］	現行の添付文書から変更なし

10.1 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（アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く） ボスミン ［2.3 参照］	アドレナリンの作用を逆転させ，血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性α，β受容体の刺激剤であり，本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり，血圧降下作用が増強される。
クロザピン クロザリル ［2.3 参照］	クロザピンは原則単剤で使用し，他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いため，本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

10.2 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，投与量を調節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 ［7.2，16.7.1，16.7.2 参照］	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。

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 ［7.2，16.7.3 参照］	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。	
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 ［16.7.5 参照］	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。	

11. 副作用

次の副作用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。［8.1.1 参照］

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（頻度不明）

無動緘黙，強度の筋強剛，嚥下困難，頻脈，血圧の変動，発汗等が発現し，それにひきつづき発熱がみられる場合は，投与を中止し，体冷却，水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には，白血球の増加や血清 CK 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，急性腎障害へと移行し，死亡することがある。

11.1.2 遅発性ジスキネジア（頻度不明）

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

11.1.3 麻痺性イレウス（頻度不明）

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

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.5 横紋筋融解症（頻度不明）

CK 上昇，血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡（頻度不明）

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。死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがある。［1.1，1.2，8.4，8.6，9.1.3 参照］

11.1.7 低血糖（0.4%）

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。［8.5，8.6 参照］

11.1.8 痙攣（頻度不明）

11.1.9 無顆粒球症，白血球減少（頻度不明）

11.1.10 肺塞栓症，深部静脈血栓症（頻度不明）

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

エビリファイ IM デポ注射剤（双極性）の国際共同試験の試験結果に基づき頻度を改訂した。

を中止するなど適切な処置を行うこと。［9.1.5 参照］

11.1.11 肝機能障害（1.3%）

AST，ALT，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。［9.3 参照］

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		不眠，めまい，傾眠，頭痛，不安，うつ病，勃起不全	睡眠障害，異常思考，躁病反応，神経過敏，錯乱，夢遊症，知覚減退，妄想，注意力障害，自殺企図，幻覚，激越（不安，焦燥，興奮），気力低下，リビドー減退，錯感覚，嗜眠，鎮静，射精障害，性機能不全，吃音	精神症状，悪夢，双極性障害，リビドー亢進，昏迷，攻撃的反応，拒食，独語，もやもや感，感情不安定，末梢神経障害，失神，神経症，譫妄，認知症，健忘，記憶障害，舌麻痺，片頭痛，顔面痙攣，持続勃起，パニック反応，びくびく感，衝動制御障害（病的賭博，病的性欲亢進，強迫性購買，暴食等），運動過多，精神的機能障害，感覚障害，眉間反射異常，広場恐怖症，無感情，気分動揺，異常行動
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア，ジストニア（筋緊張異常），振戦，寡動，筋強剛，流涎	眼球回転発作，眼球挙上，パーキンソン症候群，歩行異常，錐体外路障害	構音障害，反射亢進，嚥下障害，からだのこわばり，筋緊張，口のもつれ，眼瞼下垂
循環器			高血圧，心電図異常（期外収縮，QT 延長，第一度房室ブロック等）	低血圧，頻脈，心悸亢進，起立血圧異常，起立性低血圧，狭心症，徐脈
消化器		悪心，下痢，便秘，食欲亢進	嘔吐，食欲不振	腹痛，胃炎，口内炎，歯肉痛，舌障害，口唇炎，消化不良，びらん性胃炎，胃腸炎，腸炎，十二指腸炎，口唇腫脹，歯周病，腹部膨満，胃食道逆流性疾患，膵炎，歯の知覚過敏

エビリファイ IM デポ注射剤（双極性）の国際共同試験の試験結果に基づき頻度を改訂した。

血液			血小板減少，白血球増多，白血球減少，好中球減少，貧血	ヘモグロビン低下，ヘモグロビン上昇，好中球増多，赤血球減少，赤血球増多，リンパ球減少，リンパ球増多，ヘマトクリット値低下，ヘマトクリット値上昇，単球減少，単球増多，好酸球減少，好酸球増多，好塩基球減少，好塩基球増多，血小板増多
内分泌			卵巣障害，月経異常，血中甲状腺刺激ホルモン増加	プロラクチン低下，プロラクチン上昇
肝臓			ALT 上昇	AST 上昇，γ-GTP 上昇，LDH 上昇，LDH 低下，Al-P 上昇，Al-P 低下，総ビリルビン上昇，総ビリルビン低下，脂肪肝，肝炎，黄疸
腎臓			ケトン尿，尿糖	蛋白尿，尿沈渣異常，BUN 上昇，BUN 低下，クレアチニン上昇，尿比重上昇，尿比重低下，尿ウロビリノーゲン上昇，尿ビリルビン上昇，尿中 NAG 上昇，血中尿素減少，血中尿酸減少，尿量減少
泌尿器				尿潜血，排尿障害，頻尿，膀胱炎，血尿，多尿，尿閉，尿失禁
過敏症			発疹	湿疹，そう痒症，薬物過敏症，紅斑，光線過敏性反応，酒さ，血管浮腫，蕁麻疹
皮膚			皮膚炎	真菌感染，皮膚乾燥，ざ瘡，皮膚剥脱，乾皮症，色素沈着障害，脂漏，男性型多毛症，脱毛
代謝異常		血中インスリン増加，高血糖	高尿酸血症，脂質代謝障害，コレステロール上昇，トリグリセライド上昇，CK 上昇，HDL-コレステロール低下，口渇	コレステロール低下，HDL-コレステロール上昇，高脂血症，リン脂質低下，多飲症，CK 低下，水中毒，トリグリセライド低下，血中ブドウ糖変動
呼吸器				鼻炎，気管支痙攣，気管支炎，咽喉頭症状，咽頭炎，しゃっくり，鼻乾燥，嚥下性肺炎，上気道感染，呼吸困難

眼			霧視，羞明	視力障害，調節障害，眼乾燥，眼の異常感，眼痛，眼のチカチカ，糖尿病性白内障，瞬目過多	
注射部位	注射部位疼痛，注射部位紅斑，注射部位硬結	注射部位腫脹	注射部位そう痒感，注射部位不快感，注射部位反応	注射部位内出血，注射部位腫瘤	
その他	体重増加	疲労	筋痙縮，末梢性浮腫，カリウム低下，顎痛，性器出血，乳頭痛，熱感，死亡，転倒，関節脱臼，歯牙破折，体重減少，筋痛，耳鳴，挫傷，尿路感染	倦怠感，発熱，脱力感，胸痛，悪寒，気分不良，薬剤離脱症候群，顔面浮腫，低体温，疼痛，多汗，寝汗，肩こり，四肢痛，筋攣縮，四肢不快感，背部痛，関節痛，頚部痛，ほてり，末梢冷感，乳腺炎，膿瘍，外陰膣乾燥，流産，味覚異常，灼熱感，睡眠時驚愕，歯ぎしり，無オルガズム症，鼻出血，総蛋白上昇，総蛋白減少，グロブリン分画異常，ナトリウム上昇，ナトリウム低下，クロール上昇，クロール低下，A/G 上昇，A/G 低下，アルブミン上昇，アルブミン低下，カリウム上昇，握力低下，花粉症，関節炎，関節硬直，筋委縮，脂肪腫，坐骨神経痛，大脳動脈狭窄	

13. 過量投与 **13.1 症状** 経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告において，最高 1,260 mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠，傾眠，血圧上昇，頻脈，嘔吐等の症状が報告されている。また最高 195 mg まで偶発的に服用した小児において，一過性の意識消失，傾眠等の症状が発現した。 本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に 2 倍量（800 mg）まで成人に本剤を過量投与された報告があるが，経口剤と比較して特記すべき症状は報告されていない。［8.1.1 参照］ **13.2 処置** 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。［8.1.1 参照］	現行の添付文書から変更なし
14. 適用上の注意 **● エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg，同持続性水懸筋注用 400 mg のみの記載** **14.1 薬剤交付時の注意** **14.1.1** 本剤の使用にあたっては，〔操作方法〕を熟読すること。 **14.1.2** 添付の懸濁用液（日局注射用水）で懸濁すること。300 mg バイアルは懸濁用液 1.5 mL，400 mg バイアルは懸濁用液 1.9 mL で懸濁すること。 **14.1.3** 用時調製し，懸濁液が均質になるように 30 秒間激しく振とうし，懸	現行の添付文書から変更なし

濁させること。

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 以下の表に従った注射針を用いること。適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。

臀部筋肉投与時	22G（黒），針の長さ 1½インチ（38 mm）
三角筋投与時	体重 90 kg 未満の場合： 23G（青），針の長さ 1 インチ（25 mm） 体重 90 kg 以上の場合： 22G（黒），針の長さ 1½インチ（38 mm）

14.2.2 本剤は，臀部筋肉内又は三角筋内にのみ投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。

14.2.3 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。

(1) 注射部位は，臀部の外側上部又は三角筋のみとし，他の筋肉内には投与しないこと。

(2) 注射部位は毎回左右交互とし，同一部位への反復注射は行わないこと。

(3) バイアル内の懸濁後の薬剤は投与量に応じて下表に従い注射容量を採取し直ちに全量投与すること。また，バイアルからの採取は 1 回のみとし，残液は廃棄すること。［7.2 参照］

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

(4) 注射部位に疼痛，硬結等をみることがある

(5) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

● エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ，同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジのみの記載

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては，〔操作方法〕を熟読すること。

14.1.2 用時調製し，懸濁液が均質になるように 20 秒間激しく振とうし，懸濁させること。

14.1.3 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は，室温で保存し，2 時間以内に投与すること。ただし，その場合は投与前に 20 秒間激しく振とうし，再懸濁させること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 以下の表に従った注射針を用いること。適切な血漿中濃度が得られないおそれがある。

臀部筋肉投与時	22G（黒），針の長さ 1½インチ（38 mm）
三角筋投与時	体重 90 kg 未満の場合： 23G（青），針の長さ 1 インチ（25 mm） 体重 90 kg 以上の場合： 22G（黒），針の長さ 1½インチ（38 mm）

14.2.2 本剤は，臀部筋肉内又は三角筋内にのみ投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。

14.2.3 筋肉内注射にあたっては，下記の点に注意すること。 (1) 注射部位は，臀部の外側上部又は三角筋のみとし，他の筋肉内には投与しないこと。 (2) 注射部位は毎回左右交互とし，同一部位への反復注射は行わないこと。 (3) 懸濁後の薬剤は，1 回で全量を投与すること。 (4) 注射部位に疼痛，硬結等をみることがある (5) 注射部位をもまないように患者に指示すること。	
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。 15.1.2 外国で実施された認知症に関連した精神病症状（承認外効能・効果）を有する高齢患者を対象とした 17 の臨床試験において，経口アリピプラゾール製剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して，死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが，心血管系（心不全，突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお，経口アリピプラゾール製剤の 3 試験（計 938 例，平均年齢 82.4 歳；56～99 歳）では，死亡及び脳血管障害（脳卒中，一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。また，外国での疫学調査において，定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。 **15.2 非臨床試験に基づく情報** 15.2.1 げっ歯類（マウス，ラット）の経口投与によるがん原性試験において，乳腺腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上，雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において，60 mg/kg/日（経口アリピプラゾール製剤の最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。 15.2.2 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 50 mg/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 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。	現行の添付文書から変更なし

下線部：本申請に伴う変更点

1.9　一般的名称に係る文書

〔ＪＡＮ〕

平成 26 年 1 月 9 日付 薬食審査発 0109 第 1 号にて以下のように通知された。

一般的名称：アリピプラゾール水和物［Aripiprazole Hydrate (JAN)］

化学名：

（英名）　7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrate

（日本名）7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1*H*)-オン　一水和物

〔ＩＮＮ〕

aripiprazole（RECOMMENDED INN: List 37　WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997）

薬食審査発 0109 第 1 号
平 成 26 年 1 月 9 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

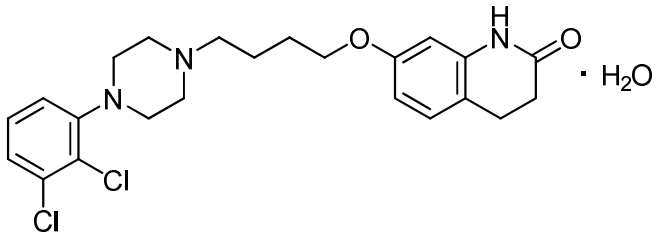
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　24-3-B18

JAN（日本名）：アリピプラゾール水和物

JAN（英　名）：Aripiprazole Hydrate



$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2 \cdot H_2O$

7-{4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)ピペラジン-1-イル]ブトキシ}-3,4-ジヒドロキノリン-2(1*H*)-オン　一水和物

7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 37

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–73) and Recommended (1–35) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 9, 1996.*

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMENDÉES (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.*

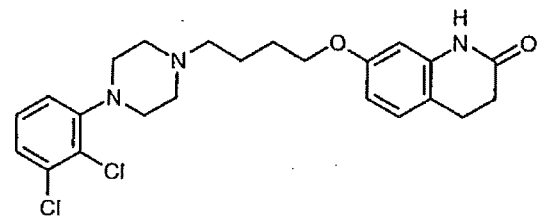
aripiprazolum

aripiprazole 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril

aripiprazole 7-[4-[4-(2,3-dichlorophényl)pipérazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydroquinoléin-2(1*H*)-one

aripiprazol 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidrocarbostiril

$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$



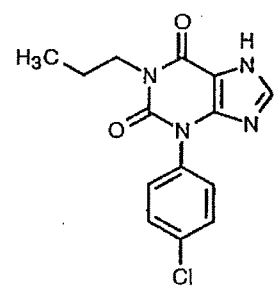
arofyllinum

arofylline 3-(*p*-chlorophenyl)-1-propylxanthine

arofylline 3-(4-chlorophényl)-1-propyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione

arofilina 3-(*p*-clorofenil)-1-propilxantina

$C_{14}H_{13}ClN_4O_2$



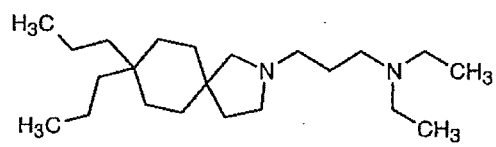
atiprimodum

atiprimod 2-[3-(diethylamino)propyl]-8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]decane

atiprimod 3-[8,8-dipropyl-2-azaspiro[4.5]déc-2-yl]-*N*,*N*-diéthylpropan-1-amine

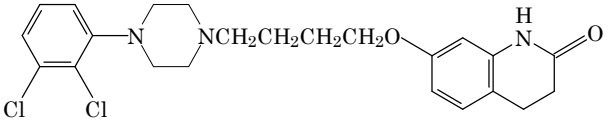
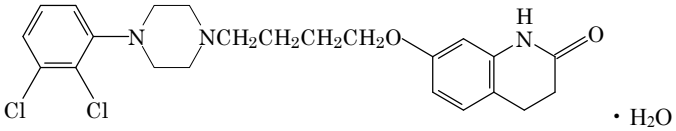
atiprimod 2-[3-(dietilamino)propil]-8,8-dipropil-2-azaspiro[4.5]decano

$C_{22}H_{44}N_2$



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「現行」

化学名・別名	7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl] butoxy]-3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone （アリピプラゾール）及びその製剤
構　造　式	＜アリピプラゾール＞  ＜アリピプラゾール水和物＞ 
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），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 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。 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性* 通常，18 歳未満の患者には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。 *：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 回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。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 1 mg（1 錠中にアリピプラゾールを 1 mg 含有） 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
ラット	♂；953，♀；705
サル	♂♀；>2000

動物種	筋肉内
ラット	♂♀；>100
ウサギ	♂♀；>100，♂；>200
イヌ	♂♀；>400

亜急性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	13 週間	経口	0, 2, 6, 20	♂；6 ♀；2	♂；体重増加量↓，摂餌量↓，肝臓重量↓ ♀；体重増加量↑，乳腺・子宮・膣に重量変化あるいは組織所見あり（ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ↑による）
サル	13 週間	経口	0，0.5，1，5, 25	♂♀；1	♂♀；中枢神経系の抑制症状，流涎，排便消失，体重↓，摂餌量↓，胆嚢内の泥状物貯留
ラット	26 週間	経口	0，10，30，60	♂♀；<10	♂♀；体重増加量↓，摂餌量↓，摂水量↓（以上，♀10mg 群を除く）中枢神経系の抑制症状，活動性亢進（投与前），肺胞内泡沫細胞集簇，肺重量↑，下垂体中間部萎縮，副腎消耗色素沈着・肥大 ♂；乳腺・精巣に重量変化あるいは組織所見あり（ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ↓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（ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ↑による）

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	52 週間	経口	0, 1, 3, 10	♂；3 ♀；1	♂；肝臓重量↓ ♀；体重増加量↑，摂餌量↑，肝臓・腎臓・副腎重量↓，乳腺・子宮・膣・卵巣に重量変化あるいは組織所見あり（ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ↑による）
サル	39 週間	経口	0, 25, 50, 75	♂♀；<25	♂♀；中枢神経系の抑制症状，嘔吐，流涎，摂餌量↓，胆嚢内の泥状物・沈渣貯留，限局性の肝結石症様所見 ♂；体重↓
サル	52 週間	経口	0, 0.5, 5, 25	♂♀；0.5	♂♀；中枢神経系の抑制症状，体重↓，摂餌量↓，胆嚢内の沈渣貯留
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（ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ↑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[a]　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

臨床検査異常発現率[a]

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

等

[a]：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[b]　144/192 = 75.0%

副作用の種類	件数
アカシジア	58
振戦	32
傾眠	24
寡動	21
流涎	20

等

[b]：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[c]　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　[c]：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[d]　60/88 = 68.2%

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

等　[d]：国内試験の発現率

＜持続性注射剤＞

副作用発現率[e]　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　[e]：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）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構　造　式</td><td></td></tr>
<tr><td>効 能・効 果</td><td>＜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），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 24 mg を除く
＜持続性注射剤＞
統合失調症，双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</td></tr>
<tr><td>用 法・用 量</td><td></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒　性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>＜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[a]　452/743=60.8%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></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>
等
臨床検査異常発現率[a]
<table>
<tr><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数/測定例数</th></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
[a]：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[b]　144/192 = 75.0%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></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　[b]：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[c]　320/467 = 68.5%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></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　[c]：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[d]　60/88 = 68.2%
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th></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　[d]：国内試験の発現率</td></tr>
</table>

＜持続性注射剤＞

統合失調症：

副作用発現率[e] 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 [e]：国際共同実薬対照二重盲検試験の発現率

双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制：

副作用発現率[f] 82/132 = 62.1%

副作用の種類	件数
体重増加	30
アカシジア	27
不安	6
傾眠	5
不眠症	4
落ち着きのなさ	4
疲労	4
うつ病	4
食欲亢進	4

等 [f]：国際共同プラセボ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
5.3.5.1-01	31-08-250: A 52-week, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of an Intramuscular Depot Formulation of Aripiprazole (OPC-14597) as Maintenance Treatment in Patients with Bipolar I Disorder	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2012年8月30日 ～ 2016年4月9日	カナダ，日本，韓国，ポーランド，ルーマニア，台湾，米国	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.2-01	31-08-252: A 52-week, Multicenter, Open-label Study to Evaluate the Effectiveness of an Intramuscular Depot Formulation of Aripiprazole (OPC-14597) as Maintenance Treatment in Patients With Bipolar I Disorder	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	2012年11月7日 ～ 2016年11月18日	日本，米国，ポーランド，マレーシア，ルーマニア，カナダ，フランス，ハンガリー，韓国，台湾	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-01	有効性及び安全性の統合解析	大塚製薬株式会社	－	－	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.3-02	薬物動態の統合解析報告書	大塚製薬株式会社	2016年10月13日 （報告書完成）	－	国内	社内資料	評価資料
5.3.6-01	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) #	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	－	国外	－	参考資料
5.3.7-01	有効性評価試験の症例一覧表	－	－	－	国内	社内資料	評価資料
5.3.7-02	副作用発現症例一覧表	－	－	－	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

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-01	第4章症候学	坂元 薫	－	－	－	気分障害．東京：医学書院；2008．p.37-45．	－
5.4-02	Bipolar disorder	Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M.	－	－	－	The Lancet. 2002;359:241-7.	－
5.4-03	専門的な情報：疾患の詳細：双極性障害（躁うつ病）	厚生労働省	－	－	－	[Internet]．東京；[2016年10月4日接続]．接続先：http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_bipolar.html.	－
5.4-04	The Global Burden of Disease	World Health Organization	－	－	－	2004 update	－
5.4-05	Bipolar disorder-costs and comorbidity	Hirschfeld RMA, Vornik LA.	－	－	－	Am J Manag Care. 2005;11(3):S85-90.	－
5.4-06	Suicidal behaviour in bipolar disorder risk and prevention	Tondo L, Isacsson G, Baldessarini RJ.	－	－	－	CNS drugs. 2003;17(7):491-511.	－
5.4-07	Bipolar I: A five-year prospective follow-up	Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI.	－	－	－	J Nerv Ment Dis. 1993;181(4):238-45.	－

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
5.4-08	Recurrence in affective disorder I. Case register study	Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG.	－	－	－	Br J Psychiatry. 1998;172:23-8.	－
5.4-09	Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence	López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, Bell V, Torrent C, et al.	－	－	－	Bipolar Disord. 2010;12:557-67.	－
5.4-10	双極性障害－病態の理解から治療戦略まで	加藤 忠史	－	－	－	第2版．東京：医学書院；2011．G．維持療法－双極Ⅰ型障害；p.141-51.	－
5.4-11	Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials	Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al.	－	－	－	Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(8):1029–49.	－
5.4-12	日本うつ病学会治療ガイドラインI	日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会	－	－	－	双極性障害．2017．東京；2017.	－
5.4-13	Ⅴ．再発予防治療（維持療法）	坂元 薫	－	－	－	気分障害治療ガイドライン．第2版．東京：医学書院；2010．p.278-87.	－
5.4-14	Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology	Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al.	－	－	－	J Psychopharmacol. 2016;30:495-553.	－

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
5.4-15	ラミクタール（lamictal）安全性速報	グラクソ・スミスクライン株式会社	－	－	－	2015年2月.	－
5.4-16	The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder	Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al.	－	－	－	World J Biol Psychiatry. 2013;14:154-219.	－
5.4-17	Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and international society for bipolar disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder	Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond D, Frey BN, et al.	－	－	－	Bipolar Disord. 2018. 20:97-170.	－
5.4-18	The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines	Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al.	－	－	－	Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(2):180-95.	－
5.4-19	Compliance with maintenance treatment in bipolar disorder	Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA.	－	－	－	Psychopharmacol Bull. 1997;33(1):87-91.	－
5.4-20	Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients.	Baldessarini RJ, Perry R, Pike J.	－	－	－	Hum Psychopharmacol. 2008;23:95-105.	－
5.4-21	Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania	Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al.	－	－	－	J Clin Psychiatry. 1996;57:292-7.	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-22	Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment	Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramı´rez F, Vieta E, et al.	－	－	－	Bipolar Disord. 2006;8:618-24.	－
5.4-23	双極性障害における治療アドヒアランスと心理教育	徳倉 達也，尾崎 紀夫.	－	－	－	臨床精神薬理．2013；16(10)：1441-8.	－
5.4-24	Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder	Greene M,Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS.	－	－	－	J Med Econ. 2018;21(2):127-34.	－
5.4-25	Medication Adherence and Discontinuation of Aripiprazole Once-Monthly 400 mg (AOM 400) Versus Oral Antipsychotics in Patients with Schizophrenia or Bipolar I Disorder: A Real-World Study Using US Claims Data	Yan T, Greene M, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS.	－	－	－	Adv Ther. 2018;35(10):1612-25.	－
5.4-26	Aripipirazole monotherapy for maintenance therapy in Bipolar I disorder: A 100-week, double-blind study versus placebo	Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al.	－	－	－	J Clin Psychiatry. 2007;68:1480-91.	－
5.4-27	Validity and reliability of the Brief version of Quality of Life in Bipolar Disorder” (BrefQoL.BD) among Chinese bipolar patients	Xiao L, Gao Y, Zhang L, Chen P, Sun X, Tang S.	－	－	－	J Affect Disord. 2016;193:66-72.	－
5.4-28	II. 急性期治療	坂元 薫	－	－	－	気分障害治療ガイドライン．第2版．東京：医学書院；2010．p.268-74.	－

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
5.4-29	Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients	Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E.	－	－	－	J Clin Psychiatry. 2012;73(6):778-82.	－
5.4-30	Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder	Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al.	－	－	－	Value Health. 2010;13(8):984-8.	－
5.4-31	Aripiprazoleを使いこなす 第7回 症状寛解と機能回復を目指した双極性障害の躁病エピソード治療	西山 聡	－	－	－	臨床精神薬理．2014；17(2)：277-85.	－
5.4-32	Defining and improving response to treatment in patients with bipolar disorder	Keck PE Jr.	－	－	－	J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl 15):25-9.	－
5.4-33	糖代謝異常のみられない統合失調症患者を対象としたaripiprazoleの糖代謝能に及ぼす影響	石郷岡 純，宇都宮 一典，小山 司，田中 逸，中込 和幸.	－	－	－	臨床精神薬理．2011；14(8)：1371-86.	－
5.4-34	The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders	Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al.	－	－	－	Bipolar Disorders. 2009;11:453-73.	－
5.4-35	Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample	Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Martínez-Ortega JM, Gurpegui M.	－	－	－	Journal of Affective Disorders. 2010;77-83.	－
5.4-36	統合失調症患者における死亡率と突然死についての検討	五十嵐 桂，藤井 康男，三澤 史斉，岸本 泰士郎	－	－	－	臨床精神薬理．2016；19：1003-14.	－

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 品質に関する文書

第4部 非臨床試験報告書

第5部 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
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 臨床薬物動態（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