

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

劇薬 処方箋医薬品	抗精神病薬
	エビリファイ錠 1mg
	エビリファイ錠 3mg
	エビリファイ錠 6mg
	エビリファイ錠 12mg
	エビリファイ OD 錠 3mg
	エビリファイ OD 錠 6mg
	エビリファイ OD 錠 12mg
	エビリファイ OD 錠 24mg
	エビリファイ散 1%
	エビリファイ内用液 0.1%
アリピプラゾール製剤 ABILIFY®	

剤形	エビリファイ錠 1 mg・3 mg・6 mg・12 mg : 素錠 エビリファイ OD 錠 3 mg・6 mg・12 mg・24 mg : 口腔内崩壊錠 エビリファイ散 1% : 散剤 エビリファイ内用液 0.1% : 液剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	エビリファイ錠 1 mg : 1 錠中アリピプラゾール 1 mg エビリファイ錠 3 mg・OD 錠 3 mg : 1 錠中アリピプラゾール 3 mg エビリファイ錠 6 mg・OD 錠 6 mg : 1 錠中アリピプラゾール 6 mg エビリファイ錠 12 mg・OD 錠 12 mg : 1 錠中アリピプラゾール 12 mg エビリファイ OD 錠 24 mg : 1 錠中アリピプラゾール 24 mg エビリファイ散 1% : 1 g 中アリピプラゾール 10 mg エビリファイ内用液 0.1% : 1 mL 中アリピプラゾール 1 mg
一般名	和名：アリピプラゾール（JAN） 洋名：Aripiprazole（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日： エビリファイ錠 1 mg : 2016 年 9 月 28 日 エビリファイ錠 3 mg・6 mg : 2006 年 1 月 23 日 エビリファイ錠 12 mg : 2007 年 4 月 2 日 エビリファイ OD 錠 3 mg・6 mg・12 mg・24 mg : 2012 年 1 月 18 日 エビリファイ散 1% : 2006 年 1 月 23 日 エビリファイ内用液 0.1% : 2009 年 1 月 6 日 薬価基準収載年月日： エビリファイ錠 1 mg : 2016 年 11 月 18 日 エビリファイ錠 3 mg・6 mg : 2006 年 6 月 1 日 エビリファイ錠 12 mg : 2007 年 6 月 15 日 エビリファイ OD 錠 3 mg・6 mg・12 mg・24 mg : 2012 年 4 月 17 日 エビリファイ散 1% : 2006 年 6 月 1 日 エビリファイ内用液 0.1% : 2009 年 3 月 23 日 発売年月日： エビリファイ錠 1 mg : 2016 年 11 月 29 日 エビリファイ錠 3 mg・6 mg : 2006 年 6 月 8 日 エビリファイ錠 12 mg : 2007 年 6 月 27 日 エビリファイ OD 錠 3 mg・6 mg・12 mg・24 mg : 2012 年 5 月 11 日 エビリファイ散 1% : 2006 年 6 月 8 日 エビリファイ内用液 0.1% : 2009 年 4 月 10 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は、2024 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が I F の位置付け、I F 記載様式、I F 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の I F の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I F の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I F の利用にあたって

電子媒体の I F は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	16

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	36
2. 薬理作用	36

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	46
2. 薬物速度論的パラメータ	50
3. 母集団（ポピュレーション）解析	51
4. 吸収	51
5. 分布	51
6. 代謝	51
7. 排泄	52
8. トランスポーターに関する情報	53
9. 透析等による除去率	53
10. 特定の背景を有する患者	53
11. その他	54

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	55
2. 禁忌内容とその理由	56
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	56
5. 重要な基本的注意とその理由	57
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	61
7. 相互作用	65
8. 副作用	68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	93
10. 過量投与	93
11. 適用上の注意	93
12. その他の注意	95

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	97
2. 毒性試験	98

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	102
2. 有効期間	102
3. 包装状態での貯法	102
4. 取扱い上の注意	102
5. 患者向け資材	102
6. 同一成分・同効薬	102
7. 国際誕生年月日	102
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	103

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	103
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	103
11. 再審査期間	104
12. 投薬期間制限に関する情報	104
13. 各種コード	104
14. 保険給付上の注意	104

XI. 文献

1. 引用文献	105
2. その他の参考文献	107

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	108
2. 海外における臨床支援情報	112

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	117
2. その他の関連資料	118

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エビリファイの有効成分であるアリピプラゾールは 1987 年に大塚製薬により、キノリノン骨格とする種々の誘導体のひとつとして合成された、新しいタイプの抗精神病薬です。

アリピプラゾールは既存の抗精神病薬とは異なり、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用を有することから、ドパミン作動性神経伝達が過剰活動状態の場合には、ドパミンD₂受容体の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ている場合には、ドパミンD₂受容体のアゴニストとして作用することが基礎試験で確認されています。このような薬理学的特性を有するため、アリピプラゾールはドパミン・システムスタビライザー（Dopamine System Stabilizer : DSS）と呼ばれています。

さらにアリピプラゾールはセロトニン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っており、これらの薬理的な性質から、アリピプラゾールは、統合失調症に対する有効性を示すことや、錐体外路系の副作用が少ない、プロラクチン値が上昇しない等の特性を持つものと推測されました。

わが国では統合失調症の患者を対象とした臨床試験を 1990 年 11 月より開始し有用性が確認されたことから、「統合失調症」の効能・効果で 2006 年 1 月にエビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg、エビリファイ散 1% の製造販売承認を取得しました。その後、服薬コンプライアンスの向上を目指し、エビリファイ錠 12 mg の製造販売承認を 2007 年 4 月に取得し、続いて、エビリファイ内用液 0.1% の製造販売承認を 2009 年 1 月に取得しました。

また、躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極 I 型障害患者を対象とした国内及び国際共同試験において有用性が確認されたことから 2012 年 1 月に「双極性障害における躁症状の改善」の効能・効果が追加されました。同時に、薬剤選択の可能性を広げ、医療現場の要望にきめ細かく対応するため、口腔内崩壊錠であるエビリファイ OD 錠 3 mg・OD 錠 6 mg・OD 錠 12 mg・OD 錠 24 mg の製造販売承認を 2012 年 1 月に取得しました。

その後、大うつ病性障害患者を対象とした国内臨床試験において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤併用下での有用性が確認されたことから 2013 年 6 月に「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」の効能・効果が、自閉性障害の小児患者を対象とした国内臨床試験において有効性が確認されたことから 2016 年 9 月に「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果が追加されました。なお、DSM^{*}-IV-TR により定義される「自閉性障害」は、DSM-5 への改訂により定義が変更されたこと及び類薬の効能・効果の記載も踏まえ、効能・効果は「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」となりました。

エビリファイ錠 1 mg は 2016 年 9 月に製造販売承認を取得しました。

また、以下のとおり、再審査結果が公表されました。

- ・2018 年 3 月：「統合失調症」及び「双極性障害における躁症状の改善」に係る「効能・効果」、「用法・用量」に変更なし
- ・2018 年 9 月：「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」に係る「効能・効果」、「用法・用量」に変更なし
- ・2021 年 9 月：「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に係る「効能・効果」、「用法・用量」に変更なし

外国においては欧米を含め 51 の国と地域で承認されています。（2024 年 9 月現在）

* : American Psychiatric Association（米国精神医学会）の Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,（精神疾患の診断・統計マニュアル）

2. 製品の治療学的特性

- 1) 統合失調症における幻覚・妄想などの陽性症状を改善します。（19 頁参照）
- 2) 統合失調症における感情的引きこもり、情動鈍麻などの陰性症状を改善します。（19、20 頁参照）
- 3) 世界で初めてのドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用を有する抗精神病薬であり、ドパミン・システムスタビライザー（DSS）と呼ばれています。
- 4) DSS として、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**、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に適応を持つ初めての薬剤です。
**：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）
- 5) 双極性障害に対して、24mg で治療開始することにより、早期に躁症状の改善を示しました。（21 頁参照）
- 6) リチウム、バルプロ酸との併用により、抗躁作用を増強させることが示されました¹⁾。
- 7) 双極性障害における躁症状に対する長期臨床試験の結果から、単剤及び気分安定薬併用時において、長期に躁状態の改善が維持されました。（29～30 頁参照）
- 8) 抗うつ剤治療に反応不十分なうつ病・うつ状態の患者さんに対して、抗うつ剤との併用により、うつ症状の改善を示しました。（22～24 頁参照）
- 9) うつ症状の改善は、投与 1 週目より早期に認められました。（23 頁参照）
- 10) 抗うつ剤併用下でのうつ症状の改善は長期に維持されました。（31 頁参照）
- 11) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性（かんしゃく、攻撃性、自傷行為、及びこれらの複合行為）に対し、速やかな改善効果を示します。（25 頁参照）
- 12) 重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、痙攣、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肝機能障害が報告されています。（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

患者さん並びに医療現場の要望に対応し、普通錠に加え、散剤、内用液、口腔内崩壊錠を開発しました。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エビリファイ® 錠 1mg
 エビリファイ® 錠 3 mg
 エビリファイ® 錠 6 mg
 エビリファイ® 錠 12 mg
 エビリファイ® OD 錠 3 mg
 エビリファイ® OD 錠 6 mg
 エビリファイ® OD 錠 12 mg
 エビリファイ® OD 錠 24 mg
 エビリファイ® 散 1%
 エビリファイ® 内用液 0.1%

(2) 洋名

ABILIFY® tablets 1 mg
 ABILIFY® tablets 3 mg
 ABILIFY® tablets 6 mg
 ABILIFY® tablets 12 mg
 ABILIFY® OD tablets 3 mg
 ABILIFY® OD tablets 6 mg
 ABILIFY® OD tablets 12 mg
 ABILIFY® OD tablets 24 mg
 ABILIFY® powder 1%
 ABILIFY® oral solution 0.1%

(3) 名称の由来

Abilify (～することができるようにする)

Ability (～することができる) + fy (～にする)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アリピプラゾール (JAN)

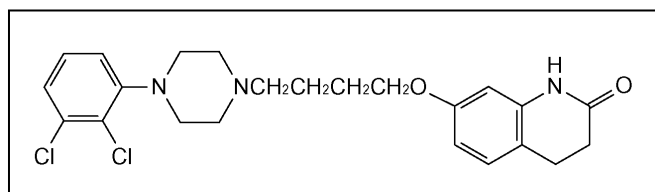
(2) 洋名 (命名法)

Aripiprazole (JAN、INN)

(3) ステム (s t e m)

フェニルピペラジン系向精神薬：- piprazole

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-14597、OPC-31、BMS-337039

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール（99.5）又はヘキサンにほとんど溶けない。

溶 媒	試料 1g を溶かすのに 要する溶媒量(mL)
ベンジルアルコール	5
酢酸（100）	10
水	10,000 以上
アセトニトリル	10,000
メタノール	10,000 以上
エタノール（99.5）	10,000
ヘキサン	10,000 以上

(3) 吸湿性

25℃/91% RH で 6 箇月間保存したが吸湿性は観察されなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：139.4℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.6（20%エタノール溶液での測定）

(6) 分配係数

pH	1-オクタノール／Britton-Robinson 緩衝液
2.0	3.4
3.1	10
4.2	88
5.2	800
6.1	>1,000
7.0	>1,000
8.0	>1,000
9.0	>1,000
10.0	>1,000
10.9	>1,000
11.9	>1,000

(7) その他の主な示性値

粉末 X 線回折：結晶性を示した。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類		保 存 条 件	保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃ 60%RH	ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋（シリカゲル） / ファイバードラム	60箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH		6 箇月	
苛 酷 試 験	温度	60℃	ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋（シリカゲル） / ファイバードラム	6箇月	変化なし
		25℃ 91%RH	ガラス容器（開放）	6 箇月	
	温湿度	40℃ 75%RH		6 箇月	
	光	白色・近紫外蛍 光ランプ (3,000 lx・50 μ W/cm ²)	ガラスシャーレ*	600時間	

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、含量等

*：ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

強制分解による生成物

固体状態で熱又は光に対して安定である。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

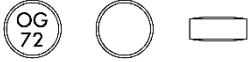
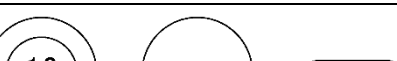
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

下記 (2) 項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	性 状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エビリファイ錠 1 mg	微赤白色の素錠		6	2.5	約95
エビリファイ錠 3 mg	青色の素錠		6	2.5	約95
エビリファイ錠 6 mg	白色の素錠		7	2.7	約135
エビリファイ錠 12 mg	黄色の素錠		8	2.8	約180
エビリファイ OD 錠 3 mg	白色の素錠 (口腔内崩壊錠)		約 10	約 3	約12
エビリファイ OD 錠 6 mg			約 12	約 3	約23
エビリファイ OD 錠 12 mg			約 14	約 3	約35
エビリファイ OD 錠 24 mg			約 18	約 5	約71
エビリファイ散 1%	白色の散剤				
エビリファイ内用液 0.1%	無色澄明の液で、芳香がある。				

味

エビリファイ錠 1mg・錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12mg : 味はない～わずかに甘みがある。

エビリファイ OD 錠 3 mg・OD 錠 6 mg・OD 錠 12mg・OD 錠 24mg : 弱い甘みがする。

エビリファイ散 1% : 味はない～弱い甘みがする。

エビリファイ内用液 0.1% : 甘味と酸味がある。

におい

エビリファイ錠 1mg・錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12mg : においはない。

エビリファイ OD 錠 3 mg・OD 錠 6 mg・OD 錠 12mg・OD 錠 24mg : においはない。

エビリファイ散 1% : においはない。

エビリファイ内用液 0.1% : オレンジの芳香がある。

(3) 識別コード

エビリファイ錠 1 mg : OG74

エビリファイ錠 3 mg : OG72

エビリファイ錠 6 mg : OG71

エビリファイ錠 12 mg : OG70

(4) 製剤の物性

エビリファイ OD 錠 3 mg・OD 錠 6 mg・OD 錠 12mg・OD 錠 24mg :

日局一般試験法 崩壊試験法により試験を行うとき、15 秒以内に崩壊する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ錠 1mg	1 錠中アリピプラゾール 1 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 3 mg	1 錠中アリピプラゾール 3 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、青色 2 号アルミニウムレーキ、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 6 mg	1 錠中アリピプラゾール 6 mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ錠 12 mg	1 錠中アリピプラゾール 12mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、黄色三二酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム
エビリファイ OD 錠 3 mg	1 錠中アリピプラゾール 3 mg	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸
エビリファイ OD 錠 6 mg	1 錠中アリピプラゾール 6 mg	
エビリファイ OD 錠 12 mg	1 錠中アリピプラゾール 12mg	
エビリファイ OD 錠 24mg	1 錠中アリピプラゾール 24mg	
エビリファイ散 1%	1g 中アリピプラゾール 10mg	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸
エビリファイ内用液 0.1%	1mL 中アリピプラゾール 1mg	グリセリン、プロピレングリコール、乳酸、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、ステビア抽出物、香料、精製水

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〔エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12 mg の安定性〕

試験の種類		保存条件	保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃ 60%RH	① PTP/アルミピロー	36箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH	② ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り)	6箇月	変化なし
苛 酷 試 験	湿度	30℃ 75%RH	無包装 ^{a)}	3箇月	水分増加、硬度低下、崩壊遅延 (6mg錠)、溶出率低下 (3mg錠、6mg錠：1 箇月後は規格内・3箇月後に規格外)
	温度	60℃	①PTP/アルミピロー	3 箇 月	変化なし (6mg 錠、12mg 錠) 分解物の増加 (3mg 錠：2 箇月後は規格内、 3 箇月後に規格外)
			②ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り)		変化なし
	湿度	25℃ 91%RH	無包装 ^{a)}	1 箇 月 ^{b)}	水分増加、崩壊遅延、硬度低下 (2kp 未満 ^{c)})、 溶出率低下 (規格内)
	温湿度	40℃ 75%RH	無包装 ^{a)}	1 箇 月 ^{b)}	水分増加、崩壊遅延 (3mg 錠、12mg 錠)、 硬度低下、溶出率低下 (規格外)
	光	D65 蛍光灯 (1,000 lx)	ガラスシャーレ (開放) *	1,800 時間	変化なし (6mg 錠)
		白色・近紫外 蛍光ランプ (3,000 lx・ 50 μ W/cm ²)		600 時間	変化なし (3mg 錠、12mg 錠)
使用時試験		25℃ 60%RH	PTP(アルミピロー開封後) 無包装 ^{a)}	6 箇 月	水分増加、硬度低下 水分増加、硬度低下、溶出率低下 (6mg 錠、 12mg 錠：規格内)

測定項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、硬度、崩壊性、溶出性、含量等

(使用時試験は性状、水分、硬度、溶出性のみ)

a) 無包装：開放した容器

b) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

c) kp：キロポンド kilopond、kgf (kg 重=9.8N) と同義。2 kp 未満のときは取扱いに注意を要する。2 kp を保持したときは単に「硬度低下」とした。

*：ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

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

〔エビリファイ錠 1 mg の安定性〕

試験の種類		保存条件	保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃ 60%RH	PTP/アルミピロー	24箇月	分解物の増加 (規格内)
加速試験		40℃ 75%RH		6箇月	分解物の増加 (規格内)、溶出率低下 (規格 内)、硬度低下 ^{b)}
苛 酷 試 験	湿度	25℃ 75%RH	無包装 ^{a)}	6箇月	分解物の増加 (規格内)、水分増加、硬度低 下 ^{b)} 、崩壊遅延 (規格内)、溶出率低下 (規格 内)
		30℃ 75%RH		3箇月	
	温度	60℃	PTP/アルミピロー	3 箇 月	分解物の増加 (1 箇月後は規格内、2 箇月後 に規格外)
	光	白色・近紫外 蛍光ランプ (3,000 lx・ 50 μW/cm ²)	ガラスシャーレ (開放) *	600 時間	分解物の増加 (規格内)、硬度低下 ^{b)}
使用時試験		25℃ 60%RH	PTP (アルミピロー開封後)	3 箇 月	水分増加、硬度低下 ^{b)} 、溶出率低下 (規格内)

測定項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、硬度、崩壊性、溶出性、含量等

(使用時試験は性状、水分、硬度、溶出性のみ)

*：ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

a) 無包装：開放した容器

b) 20 N 未満のときは取扱いに注意を要するが、全て 20 N 以上であった。

アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること (エビリファイ錠：PTP 包装品)

〔エビリファイ OD錠 3 mg・OD錠 6 mg・OD錠 12 mg・OD錠 24 mgの安定性〕

試験の種類		保存条件	保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃ 60%RH	アルミブリスター包装	36箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH	アルミブリスター包装	6箇月	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	アルミブリスター包装	3箇月	変化なし
	湿度	25℃ 75%RH	無包装 ^{a)}	3日 ^{b)}	吸湿による錠剤収縮 ^{c)} 、その他に変化なし
	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・50 μW/cm ²)	無包装 ^{a)}	400時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、崩壊性、溶出性、含量

a) 無包装：アルミブリスター包装のアルミ箔を取り除いた開放状態。

b) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

c) 24 時間以内では吸湿による錠剤収縮を認めなかった。

吸湿を避けるためブリスター包装のまま保存すること

〔エビリファイ散 1%の安定性〕

試験の種類		保存条件	保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃ 60%RH	ポリエチレン瓶	36箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH		6箇月	
苛酷試験	温度	60℃	ポリエチレン瓶	3箇月	変化なし
	湿度	25℃ 91%RH	無包装 ^{a)}	6箇月	水分増加
	温湿度	40℃ 75%RH		6箇月	
	光	D65蛍光灯 (1,000 lx)	ガラスシャーレ (開放) *	1,800時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、水分、類縁物質、溶出性、含量等

a) 無包装：開放した容器

*：ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

〔エビリファイ内用液 0.1% 分包品 3mL、6mL、12mLの安定性〕

試験の種類		保存条件	保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃ 60%RH	分包品 (アルミラミネートフィルム)	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH	分包品 (アルミラミネートフィルム)	6 箇月	変化なし
苛酷試験	高温度	60℃	分包品 (アルミラミネートフィルム)	3 箇月	2 箇月後、分解物増加 (規格外)
	低温度	5℃	分包品 (アルミラミネートフィルム)	6 箇月	変化なし
	温度循環 ^{a)}	-10～40℃	分包品 (アルミラミネートフィルム)	2 週	変化なし
	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・50 μW/cm ²)	分包品 (アルミラミネートフィルム)	600 時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、含量等

a) 温度循環：次のサイクルを1日で繰り返す。-10℃ (10 時間) →2 時間で 40℃に昇温→40℃ (10 時間) 2 時間で-10℃に降温。

〔エビリファイ内用液 0.1% 分包品 1mLの安定性〕

試験の種類		保存条件	保 存 形 態	保存期間	結 果
長期保存試験		25℃ 60%RH	分包品 (アルミラミネートフィルム)	15 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75%RH	分包品 (アルミラミネートフィルム)	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

〔エビリファイ内用液0.1%〕

- ・ 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。
- ・ 下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。
 - ① 催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル（フェノバルビタール）、トリクロリールシロップ（トリクロホスナトリウム）、抗精神病薬のニューレプチル内服液（プロペリシアジン）、抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デバケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ（ヒドロキシジン）
 - ② 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁
- ・ 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。

エビリファイ散 1%、エビリファイ内用液 0.1%との併用が予想される薬剤との配合変化表の詳細を「XIII.

2. その他の関連資料」の項に記載。

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈エビリファイ錠 1mg〉

PTP：100錠（10錠×10）

〈エビリファイ錠 3mg・6mg・12mg〉

PTP：100錠（10錠×10）

プラスチックボトル：500錠

〈エビリファイ OD錠 3mg・6mg・12mg・24mg〉

ブリスター：100錠（10錠×10）

〈エビリファイ散 1%〉

プラスチックボトル：100g

〈エビリファイ内用液 0.1%〉

1mL×28包（7包×4）、3mL×28包（7包×4）、6mL×28包（7包×4）、12mL×28包（7包×4）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

エビリファイ錠 1mg エビリファイ錠 3 mg エビリファイ錠 6 mg エビリファイ錠 12 mg	PTP	PTP	ポリプロピレン、アルミ箔
		ピロー包装	アルミ箔、ポリエチレン
	プラスチック ボトル	キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	ポリエチレン（ゲル容器を兼ねる）
エビリファイ OD 錠 3 mg エビリファイ OD 錠 6 mg エビリファイ OD錠12 mg エビリファイ OD錠24 mg	ブリスター	ボトル	ポリエチレン
		ブリスターフィルム	PVC/ポリアミド/アルミ箔/ポリアミド/PVC
		アルミ箔	(外)紙/PET/アルミ箔(内)
エビリファイ散 1%	プラスチック ボトル	キャップ	ポリプロピレン
		パッキン	ポリエチレンをポリプロピレンで両面コート
		ボトル	ポリエチレン
エビリファイ内用液0.1%	分包品	アルミラミネートフィルム	PET/アルミ箔/PET/ポリエチレン積層フィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

エビリファイ錠・OD錠（24mg錠は除く）・散・内用液：

- ・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り）
- ・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

エビリファイ OD錠 24mg：

- ・統合失調症
- ・双極性障害における躁症状の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）〉

5.1 選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。

（解説）

本剤の効能・効果である「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）」に関する注意事項です。

本剤は、過去の治療において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）による適切な治療を行っても、十分な効果の得られない場合に限り、選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用して使用してください。

5.2 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。[8.12-8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

（解説）

本剤の効能・効果である「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）」に関する注意事項です。

米国食品医薬品局（FDA）により、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）を含めた抗うつ剤について検討を行った結果、24歳以下の患者において、抗うつ剤を投与された患者とプラセボを投与された患者を比較すると、自殺念慮や自殺企図等の自殺関連事象の発現リスクが増加することが示唆されたとの報告があります。本剤を選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用して投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮してください。

「VIII. 5. 重要な基本的注意」、「VIII. 6. (1)合併症・既往歴のある患者」及び「VIII. 12. (1)臨床に基づく情報」の解説もご参照ください。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

5.3 原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

（解説）

本剤の効能・効果である「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に関する注意事項です。

6歳未満18歳以上では有効性・安全性が確立されていないことから設定しました。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

○統合失調症

エビリファイ錠・OD錠・散：

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。

エビリファイ内用液：

通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 mg（6～12 mL）を開始用量、1日6～24 mg（6～24 mL）を維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mg（30 mL）を超えないこと。

○双極性障害における躁症状の改善

エビリファイ錠・OD錠・散：

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。

エビリファイ内用液：

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24mg（12～24mL）を1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mg（24mL）とし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg（30mL）を超えないこと。

○うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

エビリファイ錠・OD錠（24mg錠は除く）・散：

通常、成人にはアリピプラゾールとして3mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

エビリファイ内用液：

通常、成人にはアリピプラゾールとして3mg（3mL）を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mg（3mL）とし、1日量は15mg（15mL）を超えないこと。

○小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

エビリファイ錠・OD錠（24mg錠は除く）・散：

通常、アリピプラゾールとして1日1 mgを開始用量、1日1～15 mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3 mgとし、1日量は15 mgを超えないこと。

エビリファイ内用液：

通常、アリピプラゾールとして1日1mg（1mL）を開始用量、1日1～15 mg（1～15mL）を維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3 mg（3 mL）とし、1日量は15 mg（15 mL）を超えないこと。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

①統合失調症

後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。（「V. 5. (3)用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 1) ①」及び「V. 5. (4) 1) ②」の項参照）

②双極性障害における躁症状の改善

第Ⅲ相試験（短期試験：国際共同試験）の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4) 1) ③」の項参照）

また、最高用量は長期試験の結果を踏まえ、設定した。（「V. 5. (4) 2) ③～⑤」の項参照）

③うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

第Ⅲ相試験（短期試験：プラセボ対照二重盲検比較試験）及び長期投与試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4) 1) ④」及び「V. 5. (4) 2) ⑥」の項参照）

④小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

第Ⅲ試験（短期試験：プラセボ対照二重盲検比較試験）及び長期投与試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4) 1) ⑤」及び「V. 5. (4) 2) ⑦」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤が定常状態に達するまでに約 2 週間を要するため、2 週間以内に増量しないことが望ましい。
[16.1.2 参照]

(解説)

本剤が定常状態に達するまでに約 2 週間を要するため、2 週間以内に増量しないことが望ましいと考えられます。

「VII. 1. (2) ②」もご参照ください。

〈統合失調症〉

7.2 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。[増量による効果の増強は検証されていない。] [17.1.1-17.1.4 参照]

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験（任意増減法）においては、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証していません。また、海外での固定用量の臨床試験成績では、15 mg を超える高用量群が 15 mg 群より効果が高いというエビデンスは得られていません。これらを踏まえ、患者ごとに慎重に症状、副作用などを観察し、必要最小量の投与としてください。特に、高用量への移行の際には、安易に投与量を変更することなく、慎重に観察しながら用量を調節してください。なお、統合失調症承認時までの国内臨床試験（任意増減法）においては、高用量まで増量して初めて効果が見られた患者例もあり、患者によっては増量により効果の増強が見られる場合もあると考えられます。

「V. 5. (3) ②」、「V. 5. (4) 1) ①、②」及び「V. 5. (4) 2) ①、②」もご参照ください。

7.3 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

(解説)

新たに統合失調症の治療を開始する患者では錐体外路症状への感受性が高いと考えられており、副作用（アカシジア、振戦、筋強剛等）が発現しやすいため、慎重に症状を観察しながら用量を調節してください。

〈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）〉

7.4 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。[うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。]
[17.1.7、17.1.8 参照]

(解説)

承認時までのうつ病・うつ状態を対象とした国内臨床試験において、本剤単独投与での使用経験はありません。本剤は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用して使用してください。

「V. 5. (4) 1) ④」及び「V. 5. (4) 2) ⑦」もご参照ください。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

インタビューフォームに引用した試験を以下に示す。

試験の種類 (実施地域)	対象 (投与例数)	概要	評価◎ 参考○	引用文献 番号
第Ⅰ相試験 (国内)	健康成人男子 (35 例)	単回投与試験(0.25mg～6mg)及び反復投与試験 (4mg)	◎	2
	健康成人男子 (15 例)	14 日間反復投与試験 (3 mg)	◎	49
	健康成人男子 (14 例)	食事の影響試験	◎	50
第Ⅰ相試験 (海外)	健康成人 (18 例)	絶対的生物学的利用率	◎	68
生物学的同等 性試験 (国内)	健康成人 (26 例)	3 mg 錠と 6 mg 錠の同等性試験	◎	46
	健康成人男子 (22 例)	内用液と錠剤の同等性試験	◎	47
	健康成人 (44 例)	OD 錠と錠剤の同等性試験	◎	48
臨床薬理試験：特殊集団 (海外)	健康成人 (60 例)	体内動態に及ぼす年齢と性別の影響	◎	85
	健康成人 (30 例)	高齢者における薬物動態	◎	85
	腎機能障害患者 (13 例)	腎障害患者における薬物動態	◎	87
	肝機能障害患者 (25 例)	肝障害患者における薬物動態	◎	86
臨床薬理試験：相互作用 (国内)	健康成人 (27 例)	イトラコナゾールとの相互作用	◎	52
	健康成人 (28 例)	パロキセチンとの相互作用	◎	55
臨床薬理試験：相互作用 (海外)	健康成人 (29 例)	ケトコナゾールとの相互作用	◎	53
	健康成人 (29 例)	キニジンとの相互作用	◎	54
	統合失調症又は統合失調 感情障害患者 (9 例)	カルバマゼピンとの相互作用	◎	56
	統合失調症又は統合失調 感情障害患者 (10 例)	バルプロ酸との相互作用	◎	57, 58
	統合失調症又は統合失調 感情障害患者 (12 例)	リチウム併用投与との相互作用	◎	57, 58
	双極性障害躁状態患者(18 例)	ラモトリギンとの相互作用	◎	87
	健康成人 (24 例)	ロラゼパムとの相互作用	◎	60
	健康成人 (28 例)	エタノールとの相互作用	◎	61
	健康成人 (17 例)	ファモチジンとの相互作用	◎	62
	健康成人 (47 例)	デキストロメトルファンとの相互作用	◎	63
	健康成人 (12 例)	ワルファリンとの相互作用	◎	64
	健康成人 (25 例)	オメプラゾールとの相互作用	◎	65
	健康成人 (9 例)	活性炭併用投与時の薬物動態	◎	66
	健康成人 (25 例)	エシタロプラムとの相互作用	○	67
臨床薬理試験：その他 (海外)	健康成人男子 (17 例)	PET による脳内分布の検討	◎	69
	—	母集団 PK/PD 解析	◎	51
第Ⅱ相試験 (国内)	統合失調症 (56 例)	初期第Ⅱ相試験(関東・関西)	◎	3
	統合失調症 (138 例)	後期第Ⅱ相試験	◎	3, 4
第Ⅲ相試験 (国内)	統合失調症 (243 例)	ハロペリドール対照二重盲検比較試験	◎	3, 5
	統合失調症 (245 例)	モサプラミン塩酸塩対照二重盲検比較試験	◎	3, 6
	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) (586 例)	短期試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)	◎	11, 12
	小児期の自閉スペクトラム症 に伴う易刺激性 (92 例)	短期試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)	◎	13
第Ⅲ相試験 (国内・海外)	双極性障害における躁症 状の改善 (256 例)	短期試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)	◎	10
長期投与試験 (国内)	統合失調症 (55 例)	後期第Ⅱ相試験からの継続長期投与試験	◎	24
	統合失調症 (327 例)	第Ⅲ相長期投与試験 (福島/北海道/青森・岩手・ 秋田)	◎	3, 14～16
	双極性障害における躁症 状の改善 (53 例)	長期投与試験 (気分安定薬併用非盲検試験)	◎	21
	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) (155 例)	長期投与試験	◎	22
	小児期の自閉スペクトラム 症に伴う易刺激性 (85 例)	長期投与試験	◎	23
長期投与試験 (国内・海外)	双極性障害における躁症 状の改善 (99 例)	長期投与試験 (プラセボ対照二重盲検比較試験)	◎	19
	双極性障害における躁症 状の改善 (59 例)	長期投与試験 (気分安定薬併用非盲検試験)	◎	20

(2) 臨床薬理試験²⁾

健康成人男子 29 例を対象としたアリピプラゾールの単回投与試験 (0.25～6 mg) 及び健康成人男子 6 例を対象とした 3 日間反復投与試験 (4 mg/日) を実施したところ、単回及び反復投与で出現した主な臨床症状は眠気であり、その他に昼中の入眠、頭重感、立ちくらみなどがみられたが、反復投与による増強はみられなかった。アリピプラゾールとの関連性が否定できない眠気の出現は単回の 1 mg 以上の投与及び反復投与でみられた。単回投与、反復投与により血清プロラクチン値が上昇することはなかった。

島田栄子ほか：臨床精神薬理. 2005; 8(5): 695-731.

注意：本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

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 12～24mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、開始用量は 24mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）：通常、成人にはアリピプラゾールとして 3mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：通常、アリピプラゾールとして 1 日 1mg を開始用量、1 日 1～15 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 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

(3) 用量反応探索試験

①統合失調症 後期第Ⅱ相試験^{3,4)}

目的	アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性、安全性及び至適用量を検討するとともに、ハロペリドールと切替え投与を行うことにより、臨床力価の比較を行う。
治験デザイン	多施設共同オープン試験
対象	統合失調症患者 138 例（有効性解析対象例 129 例）
主な選択基準	(1)初発例、新鮮例（再発例を含む）での検討が望ましい。ただし、既に抗精神病薬の投与を受けている症例であっても、治験開始時に主として下記の状態像を呈し、アリピプラゾール単独投与が可能な症例は対象とした。 ・幻覚、妄想が前景に出ている場合 ・妄想が前景に出ている場合 ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅰ（新鮮な Hebephrenie など） ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅱ（慢性固定状態のもの） (2)入院患者（投与後症状が安定している場合は外来への移行も可とした。） (3)18 歳以上 65 歳未満
投与方法・投与期間	アリピプラゾールを 1 日 4～8 mg から投与開始し 8 週間経口投与した。最高用量は 30 mg/日とし、投与回数は 1 日 1 回又は 2 回。出来る限り、最初の 4 週間（用量探索期間）までに症状の変化に応じて担当医師の判断により用量を漸増漸減し至適用量の探索を行い、その後、用量一定のまま 4 週間（用量維持期間）投与を継続することとした。
評価項目	(1)有効性 1) 主要評価項目：最終全般改善度、 2) 副次的評価項目：BPRS、時期ごとの全般改善度、至適用量の検討、前治療ハロペリドールとの臨床力価比較 (2)安全性 有害事象、随伴症状、AIMS、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、プロラクチン、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）体重 等

【結果】

最終全般改善度における改善率^{注)}（中等度改善以上）は 48.8%であった。

BPRS total Score 及び BPRS core Score とともに減少し、「BPRS total Score が投与前から 30% 以上減少した症例の割合」は 50.0%であった。

至適用量の分布の中心は 6～20 mg/日の範囲であった。

主な副作用は不眠(症)、アカシジア及び筋強剛であった。

注) 改善率は最終全般改善度の中等度改善以上の改善率を示す。

大森哲郎ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(2): 271-293.

【評価基準】

最終全般改善度：投与開始前の状態と投与後の全般改善度の推移を総合的に比較し、下記の 7 段階及び判定不能にて評価した。

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 軽度悪化 6. 中等度悪化 7. 著明悪化

注意：本剤の承認されている統合失調症の用法・用量は「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。」です。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①統合失調症 ハロペリドールとの比較試験^{3,5)}

目的	統合失調症患者に対するアリピプラゾールの有効性と安全性をハロペリドールを対照とした二重盲検群間比較法にて検討する。
治験デザイン	多施設共同。無作為化二重盲検群間比較試験、ダブルダミー法。
対象	統合失調症患者 243例（有効性解析対象例 240例）
主な選択基準	(1)治験開始時に主として下記の状態像を呈するもので、抗精神病薬による治療がなされていないもの（未治療例、再発例）及び抗精神病薬による治療がなされているもの。 ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅰ（新鮮な Hebephrenie など） ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅱ（慢性固定状態のもの） ・幻覚、妄想が前景に出ている場合 ・妄想が前景に出ている場合 (2)直前治療にハロペリドール以外の薬剤を主剤として使用している患者が望ましい。 (3)入院患者が望ましいが、外来患者も可。 (4)年齢：16歳以上65歳未満
投与方法・投与期間	アリピプラゾールは1日用量として6 mgから開始し、最高24 mgまで1日1回又は2回経口投与とした。ハロペリドールは1日用量として3 mgから開始し、最高12 mgまで1日1回又は2回経口投与とした。 投与期間：8週間
評価項目	(1)有効性 1)主要評価項目：最終全般改善度、BPRSの「情動の平板化」の最終評価 2)副次的評価項目： ・BPRS total score、core score 及び各項目の最終評価 ・PANSS 全尺度、陽性尺度、陰性尺度及び総合精神病理評価尺度のそれぞれの重症度合計の最終評価、並びに PANSS 各項目の最終評価 (2)安全性 有害事象、錐体外路系有害事象、薬原性錐体外路症状評価尺度、臨床検査、プロラクチン、体重及びバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）等

【結果】

<主要評価項目>

【最終全般改善度】

薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (%)	改善率の95%信頼区間 (%)
アリピプラゾール	16 (13.3)	39 (32.5)	31 (25.8)	15 (12.5)	10 (8.3)	5 (4.2)	1 (0.8)	3 (2.5)	120	45.8	36.9～54.7
ハロペリドール	4 (3.3)	35 (29.2)	41 (34.2)	20 (16.7)	9 (7.5)	6 (5.0)	2 (1.7)	3 (2.5)	120	32.5	24.1～40.9
群間の改善率の差：13.3							群間の改善率の差の90%信頼区間：3.1～23.6 群間の改善率の差の95%信頼区間：1.1～25.6				

・BPRSの「情動の平板化」の最終評価

最終評価の投与前からの変化量の分布を群間比較した結果、有意差が認められた（ $p=0.0189$ ）。

<副次的評価項目>

BPRS total score 及び core score の最終評価、PANSS total score 及び PANSS 各尺度（陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度）の最終評価いずれの項目においても、両群ともに改善がみられた。

<安全性>

アリピプラゾール群で発現率が5%以上の随伴症状及び併発疾患の主なものは、不眠（症）、アカシジア、振戦、不安、体重減少等であった。

石郷岡 純：臨床精神薬理. 2006; 9(2): 295-329.

【評価基準】

BPRS：Brief Psychiatric Rating Scale（簡易精神症状評価尺度）

心気的訴え・不安などの神経症症状、統合失調症の陽性症状と陰性症状、抑うつ気分・誇大症などの気分障害の諸症状を含む18項目からなる。各項目は1点（症状なし）から7点（非常に高度）で評価される。

PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale（陽性・陰性症状評価尺度）

統合失調症の状態像を総合的に偏りなく把握するための評価尺度であり、陽性尺度7項目、陰性尺度7項目及び総合精神病理評価尺度16項目の計30項目からなる。各項目は1（症状なし）から7（最重度）の7段階で評価される。

注意：本邦におけるハロペリドールの承認用法・用量は「ハロペリドールとして、通常成人 1 日 0.75～2.25 mg から始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 3～6 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

②統合失調症 モサプラミン塩酸塩との比較試験^{3,6)}

目的	統合失調症患者に対するアリピプラゾールの有効性と安全性をモサプラミン塩酸塩を対照とした二重盲検群間比較法にて検討することを目的とした。
治験デザイン	多施設共同。無作為化二重盲検群間比較試験、ダブルダミー法。
対象	統合失調症患者 245 例（有効性解析対象例 238 例）
主な選択基準	(1)治験開始時に主として下記の状態像を呈するもので、抗精神病薬による治療がなされていないもの（未治療例、再発例）及び抗精神病薬による治療がなされているもの。 ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 I（新鮮な Hebephrenie など） ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 II（慢性固定状態のもの） ・幻覚、妄想が前景に出ている場合 ・妄想が前景に出ている場合 (2)直前治療にハロペリドール以外の薬剤を主剤として使用している患者が望ましい。 (3)入院患者が望ましいが、外来患者も可。 (4)年齢：16 歳以上 65 歳未満
投与方法・投与期間	アリピプラゾールは 1 日用量として 6 mg から開始し、最高 24 mg まで 1 日 2 回経口投与とした。モサプラミン塩酸塩は 1 日用量として 45 mg から開始し、最高 180 mg まで 1 日 3 回経口投与した。投与期間：8 週間
評価項目	(1)有効性 1)主要評価項目：最終全般改善度 2)副次的評価項目： ・BPRS total score、core score 及び各項目の最終評価 ・PANSS 全尺度、陽性尺度、陰性尺度及び総合精神病理評価尺度のそれぞれの重症度合計の最終評価、並びに PANSS 各項目の最終評価 (2)安全性 有害事象、錐体外路系有害事象、薬原性錐体外路症状評価尺度、臨床検査、プロラクチン、体重及びバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）等

【結果】

<主要評価項目>

【最終全般改善度】

薬剤	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	軽度悪化	中等度悪化	著明悪化	判定不能	計	改善率 (%)
アリピプラゾール	7 (5.8)	31 (25.8)	33 (27.5)	21 (17.5)	17 (14.2)	8 (6.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	120	31.7

<副次的評価項目>

- ・アリピプラゾール群で BPRS total score 及び core score の最終評価、PANSS total score 及び PANSS 各尺度（陰性尺度、総合精神病理評価尺度）の最終評価において改善がみられた。

<安全性>

アリピプラゾール群で発現率が 5%以上の随伴症状及び併発疾患の主なものは、不眠（症）、体重減少、興奮、不安、振戦等であった。

社内資料（統合失調症患者に対するモサプラミン塩酸塩を対照とした比較試験）

③統合失調症 海外第Ⅲ相試験（急性期試験）^{7～9)}

統合失調症の急性増悪期の患者を対象とした、4 あるいは 6 週間投与のプラセボ対照二重盲検比較試験（310 例、305 例、420 例）において、アリピプラゾールはプラセボ群と比較して PANSS 全尺度合計点などの指標を有意に改善した。PANSS 全尺度合計点（平均変化量）は、アリピプラゾール固定用量（15、30 mg/日又は 20、30 mg/日）^{注)}を 4 週間投与した 2 試験では、プラセボ群：-2.9（102 例）、15 mg/日群：-15.5（99 例）、30 mg/日群：-11.4（100 例）又はプラセボ群：-5.0（103 例）、20 mg/日群：-14.5（98 例）、30 mg/日群：-13.9（96 例）であり、アリピプラゾール固定用量（10、15、20 mg/日）^{注)}を用いた 6 週間投与の試験では、プラセボ群：-2.3（107 例）、10 mg/日群：-15.0（103 例）、15 mg/日群：-11.7（103 例）、20 mg/日群：-14.4（97 例）であった（各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$ ）。

Kane, J. M. et al. : J Clin Psychiatry. 2002; 63(9): 763-771.

Potkin, S. G. et al. : Arch Gen Psychiatry. 2003; 60(7): 681-690.

社内資料：統合失調症における急性期プラセボ対照試験

注意：本邦におけるハロペリドールの承認用法・用量は「ハロペリドールとして、通常成人 1 日 0.75～2.25 mg から始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 3～6 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

④双極性障害における躁症状の改善 短期試験（国際共同試験）¹⁰⁾

目的	躁病又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害患者を対象に、プラセボを対照としてアリピプラゾールの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	躁病又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害 256 例（有効性解析対象例 247 例）
主な選択基準	(1)18 歳以上 65 歳未満の男性及び女性 (2)DSM-IV-TR の躁病又は混合性エピソードの基準を満たし、「296.4x 双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、又は「296.6x 双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者。 (3)YMRS 合計点が 20 以上の患者。
主な除外基準	・初回の躁病又は混合性エピソードの患者。 ・現在の躁病エピソードが 4 週以上持続している患者。
投与方法・投与期間	アリピプラゾールを 24 mg/日から開始し、忍容性に応じて 12 mg/日に減量できることとした。減量した場合は、再び 24 mg/日に増量することは禁止した。 投与期間：3 週間（21 日間）
評価項目	(1)有効性 1)主要評価項目：YMRS 合計点 2)副次的評価項目： ・CGI-BP 重症度（mania） ・効果不十分による中止率 (2)安全性 有害事象、錐体外路系有害事象、臨床検査、プロラクチン、バイタルサイン、体重等

【結果】

<主要評価項目>

YMRS 合計点のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はアリピプラゾール群－12.0±12.9、プラセボ群－6.0±14.4 で、群間差とその 95%信頼区間は－6.0 [－9.4, －2.7] であり、統計学的な有意差が認められた（ $p<0.001$ 、ベースライン値及び国で調整した共分散分析）。

【最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）】

投与群	例数	YMRS 合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	125	28.0 ± 5.97	22.0 ± 15.23	－6.0 ± 14.41	－6.0 [－9.4, －2.7]	<0.001
アリピプラゾール群	122	28.3 ± 5.96	16.3 ± 13.37	－12.0 ± 12.94		

（平均値 ± 標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析）

<副次的評価項目>

・CGI-BP 重症度（mania）

投与 3 週目（21 日目）での投与開始前からの平均変化量は、アリピプラゾール群で－1.4 ± 0.15（122 例）、プラセボ群で－0.7 ± 0.15（125 例）であった。アリピプラゾール群とプラセボ群との群間差は－0.7 であり、95% CI は－1.1～－0.3 であった。

・効果不十分による中止率

アリピプラゾール群で 23.0%（122 例中 28 例）、プラセボ群で 28.8%（125 例中 36 例）であった。

<安全性>

安全性では、認められた有害事象の多くは軽度及び中等度であり、また各種検査項目で臨床的に意味のある一貫した異常化の傾向及び特徴的な変動は認められなかったため、特に大きな問題はなく、忍容性は良好であった。

社内資料：双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験

【評価基準】

YMRS：Young Mania Rating Scale（ヤング躁病評価尺度）

躁病エピソード（気分障害）の臨床評価を目的として作成され、気分高揚、活動の量的・質的增加、性的関心、睡眠、易怒性、会話（速度と量）、言語・思考障害、思考内容、破壊的・攻撃的行為、身なり、病識の 11 項目で構成される、臨床面接に基づく客観的な評価尺度。

⑤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）短期試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）^{11, 12)}

目的	大うつ病性障害患者を対象に、SSRI 又は SNRI 併用下、プラセボを対照とした補助療法によるアリピプラゾールの有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	DSM-IV-TR 分類において、「大うつ病性障害 単一エピソード (296.2x)」、「大うつ病性障害 反復性 (296.3x)」に該当する患者
主な選択基準	(1) スクリーニング期 1)20 歳以上 65 歳未満（同意取得時点）の男性及び女性 2)DSM-IV-TR 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード (296.2x)」、「大うつ病性障害、反復性 (296.3x)」と診断された患者で、現在の大うつ病エピソードが 8 週間以上継続している患者 3)今回の大うつ病エピソードにおいて、適切な抗うつ剤治療を 1～3 回行い、いずれの治療においても反応が不十分である患者 4)HAM-D17 項目合計スコアが 18 点以上の患者 (2) SSRI/SNRI 治療期 1)スクリーニング期終了時において、HAM-D17 項目合計スコアが 18 点以上の被験者 (3) プラセボ対照二重盲検期 1)SSRI/SNRI 治療期終了時において、HAM-D17 項目合計スコアが 14 点以上の被験者 2)スクリーニング期終了時から SSRI/SNRI 治療期終了時までの HAM-D17 項目合計スコアの減少率が 50%未満の被験者 3)SSRI/SNRI 治療期終了時において、CGI-I のスコアが 3（軽度改善）～7（重度悪化）の被験者
主な除外基準	(1) スクリーニング期 1)今回の大うつ病エピソードにおいて、 ・ 4 回以上の適切な抗うつ剤治療を行っても反応が不十分であった患者 ・ 抗精神病薬、精神刺激薬による治療が行われた患者 ・ 幻覚、妄想、又は精神病性の徴候が認められる患者 2)HAM-D17 項目の自殺項目のスコアが 3 点以上の患者、又は現在の精神症状や過去の病歴から、試験期間中の自殺の危険性が高いと試験責任・分担医師が判断した患者 (2) SSRI/SNRI 治療期 1)今回の大うつ病エピソードにより、スクリーニング期間中に新たに入院が必要となった被験者
プラセボ対照二重盲検期の投与方法・投与期間	アリピプラゾール 3 mg 錠又はプラセボ錠は、最初の 1 週間は 1 錠/日から開始し、以後 1 週間ごとに増量基準に従い、1～5 錠/日の範囲内で投与する。5 週以降の増量は行わないこととし、安全性に問題がある場合を除き、5 週、6 週の 2 週間は用量を固定する。安全性に問題が生じた場合は、1 回につき 1 錠/日の用量範囲で減量可能とする。 投与期間：6 週間
評価項目	(1)有効性 1)主要評価項目：プラセボ対照二重盲検期終了（中止）時における MADRS 合計スコアの SSRI/SNRI 治療期終了時からの平均変化量 2)副次的評価項目： ・ MADRS 反応率 ・ MADRS 寛解率 ・ CGI-I 改善率 ・ CGI-S の平均変化量 ・ SDISS 平均スコアの平均変化量 ・ HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量 (2)安全性 有害事象、臨床検査（血清中プロラクチン含む）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重等

【結果】

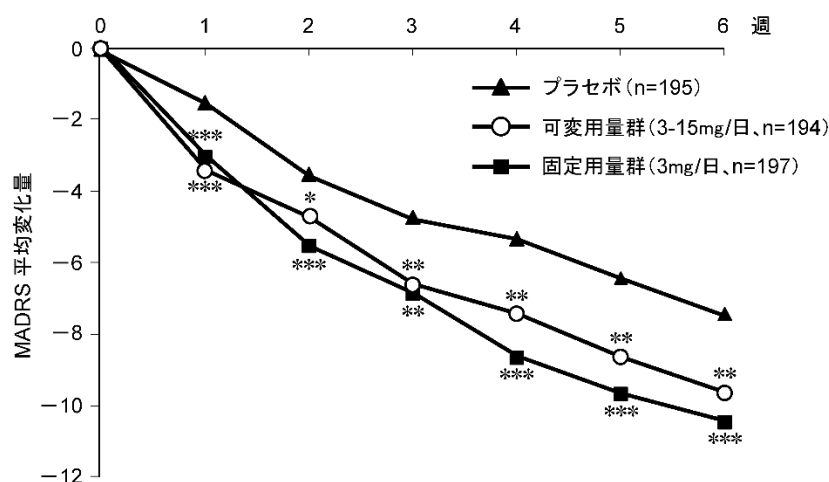
＜主要評価項目＞

MADRS 合計点のベースラインからの変化量は、アリピプラゾール 3～15 mg 群及びアリピプラゾール 3 mg 群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた（3～15 mg 群 $p=0.006$ 、3 mg 群 $p<0.001$ 、ベースライン値で調整した共分散分析（3～15 mg 群、3 mg 群の順による閉検定手順））。

〔最終評価時における MADRS 合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)〕

投与群	例数	MADRS 合計点			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	195	25.5 ± 7.4	18.1 ± 9.8	-7.4 ± 8.1	—	—
アリピプラゾール 3～15 mg 群	194	25.3 ± 7.3	15.8 ± 9.4	-9.6 ± 7.5	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール 3 mg 群	197	25.2 ± 7.2	14.8 ± 9.3	-10.4 ± 8.3	-3.1 [-4.6, -1.5]	< 0.001

(平均値 ± 標準偏差、a) ベースライン値で調整した共分散分析 (3～15 mg 群、3 mg 群の順による閉検定手順)



<MADRS 平均変化量の推移>

RI/SNRI 治療期終了時の MADRS 合計スコア (平均値) : プラセボ群 25.5、エビリファイ可変用量群 25.3、エビリファイ固定用量群 25.2

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$ vs プラセボ (共分散分析)

・MADRS 反応率

プラセボ対照二重盲検期終了 (中止) 時にプラセボ群が 28.2% (195 例中 55 例) であったのに対し、アリピプラゾール 3～15mg 群で 39.2% (194 例中 76 例) であった ($p = 0.022^*$)。アリピプラゾール 3 mg 群は 42.1% (197 例中 83 例) であった ($p = 0.004^*$)。

・MADRS 寛解率

プラセボ対照二重盲検期終了 (中止) 時にプラセボ群が 20.5% (195 例中 40 例) であったのに対し、アリピプラゾール 3～15mg 群で 30.4% (194 例中 59 例) であった ($p = 0.025^*$)。アリピプラゾール 3 mg 群は 32.5% (197 例中 64 例) であった ($p = 0.007^*$)。

・CGI-I 改善率

プラセボ対照二重盲検期終了 (中止) 時にプラセボ群が 37.9% (195 例中 74 例) であったのに対し、アリピプラゾール 3～15mg 群で 50.5% (194 例中 98 例) であった ($p = 0.013^*$)。アリピプラゾール 3 mg 群は 57.9% (197 例中 114 例) であった ($p < 0.001^*$)。

・CGI-S の平均変化量

SSRI/SNRI 治療期終了時は、アリピプラゾール 3～15 mg 群が 4.0 ± 0.0 (平均値 ± SE、以下同様、194 例)、アリピプラゾール 3 mg 群が 4.1 ± 0.0 (197 例)、プラセボ群が 4.0 ± 0.0 (195 例) であった。プラセボ対照二重盲検期終了 (中止) 時における CGI-S 平均変化量は、プラセボ群が -0.6 ± 0.1 (195 例) であったのに対し、アリピプラゾール 3～15 mg 群で -0.8 ± 0.1 (194 例) であった ($p = 0.033^{**}$)。アリピプラゾール 3 mg 群は、 -0.9 ± 0.1 (197 例) であった ($p < 0.001^{**}$)。

・SDISS 平均スコアの平均変化量

SSRI/SNRI 治療期終了時は、アリピプラゾール 3～15mg 群が 5.04 ± 0.14 (平均値 ± SE、以下同様、194 例)、アリピプラゾール 3 mg 群が 5.00 ± 0.14 (197 例)、プラセボ群が 5.30 ± 0.14 (195 例) であった。プラセボ対照二重盲検期終了 (中止) 時は、プラセボ群が -0.46 ± 0.11 (193 例) であったのに対し、アリピプラゾール 3～15mg 群で -1.03 ± 0.11 (193 例) であった ($p < 0.001^{**}$)。アリピプラゾール 3 mg 群は -0.96 ± 0.11 (197 例) であった ($p = 0.001^{**}$)。

・HAM-D17 項目合計スコアの平均変化量

SSRI/SNRI 治療期終了時は、アリピプラゾール 3～15mg 群が 19.8 ± 0.3 (平均値 ± SE、以下同様、

194 例)、アリピプラゾール 3 mg 群が 20.0 ± 0.3 (197 例)、プラセボ群が 20.2 ± 0.3 (195 例)であった。プラセボ対照二重盲検期終了(中止)時は、プラセボ群が -5.3 ± 0.4 (193 例)であったのに対し、アリピプラゾール 3~15mg 群で -7.0 ± 0.4 (193 例)であった ($p = 0.004^{**}$)。アリピプラゾール 3 mg 群は -7.6 ± 0.4 (197 例)であった ($p < 0.001^{**}$)。

*: カイ 2 乗検定、**: ベースライン値で調整した共分散分析 (3~15 mg 群、3 mg 群の順による閉検定手順)

<安全性>

安全性では、有害事象のほとんどが軽度又は中等度で、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現は、アリピプラゾール 3~15 mg 群及びアリピプラゾール 3 mg 群でプラセボ群と大きく変わらなかった。また、各種検査項目で臨床的に意味のある一貫した異常化の傾向及び特異的な変動はほとんど認められなかった。

社内資料：うつ病・うつ状態における短期試験

Kamijima, K. et al. : J Affect Disord. 2013; 151(3): 899-905.

【評価基準】

MADRS : Montgomery Asberg Depression Rating Scale (モンゴメリー・アズバーグうつ病評価尺度)

うつ病の重症度を評価する、全 10 項目からなる評価尺度。抑うつ症状の改善を敏感に反映させられるよう身体症状の影響を極力除外して、精神症状を中心とした抑うつ症状と無快感症を重視している点が特徴。

SDISS : Sheehan Disability Scale (簡易自己評価式 障害尺度)

精神的問題から生じる日常生活機能障害の程度や QOL (Quality of Life、生活の質) を、患者さん自身が自己評価する自記式評価尺度。

HAM-D : Hamilton Depression Scale (ハミルトンうつ病評価尺度)

1960 年に Hamilton によって発表されたうつ病の重症度を評価するための尺度。うつ病の重症度をあらわす 17 項目 (項目 1~17) で構成された主要 17 項目版とこれに追加の 4 項目 (項目 18~21) を加えた 21 項目版が主に用いられている。

⑥小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 短期試験¹³⁾

目的	自閉性障害の小児患者を対象にアリピプラゾール 1~15 mg/日で 8 週間経口投与した際の有効性について、プラセボに対する優越性を検証する。また、安全性についても検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、可変用量、並行群間比較試験
対象	自閉性障害の小児患者 (6~17 歳)
主な選択基準	1) 自閉性障害の診断基準 (DSM-IV-TR 基準で定義) を満たし、行動障害 (かんしゃく、攻撃性、自傷行為、又はこれらの複合行為) がある患者。予備的に Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale を用いる。 2) スクリーニング検査時及び投与開始日 (Day 1) に CGI-S が 4 以上、かつ ABC-J の興奮性下位尺度のスコアが 18 以上の患者 3) 年齢 : 6 歳以上 17 歳以下 (同意取得時から治験薬投与終了時までの間) 4) 性別 : 男女 5) 入院・外来の別は問わない 6) 本治験の参加に先立って、文書による同意が代諾者より得られた患者
投与方法・投与期間	アリピプラゾール又はプラセボ錠を 1 日 1 回、経口投与した。開始用量はアリピプラゾール 1 mg/日とし、順次 3、6、9、12、15 mg/日まで増量した。6 週目以降は投与量は固定とし、2 週間投与を継続し、8 週目まで投与した。なお、増量間隔は、1 週間間隔とし、増量は CGI-I の評価で 3 以上の場合 (3. Minimally improved, 4. No change, 5. Minimally worse, 6. Much worse, 7. Very much worse) でかつ忍容性に問題がない場合に行った。増量後、忍容性に問題のある場合は、担当医師の裁量により減量可とし、減量の時期は問わないものとした。減量後、再度の増量は可能であるが、その後減量が必要となった場合は治験の中止を検討することとした。 投与時刻は朝又は晩の時期、食事との関係は問わないが、可能な限り一定の時刻に服薬させた。 投与期間 : 8 週間
評価項目	(1) 有効性 1) 主要評価項目 : ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量 (LOCF) 2) 副次的評価項目 : ・CGI-I ・反応率 反応率は、ABC-J の興奮性下位尺度スコアがベースラインから 25%以上減少し CGI-I が 1 (Very much improved) 又は 2 (Much improved) である被験者の割合と定義した。 ・ABC-J の他の下位尺度スコア (多動、常同行動、不適切な言語、無気力) ・ABC 反応率 ABC 反応率は、ABC-J の 5 つの下位尺度スコアのうち少なくとも 2 つ以上がベースライン

	から 50%以上減少し、かつ残りの下位尺度スコアが 10%以上増加していない被験者の割合と定義した。 ・CGI-S ・CGAS ・CY-BOCS (強迫行為のみ) (2) 薬物動態 血漿中アリピプラゾール及び主要代謝物 OPC-14857 濃度 (3) 安全性 有害事象、臨床検査、体重、BMI、バイタルサイン、心電図検査、DIEPSS、AIMS、BAS、C-SSRS
--	---

【結果】

<主要評価項目>

最終評価時における ABC-J (異常行動チェックリスト日本語版) の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた ($p=0.044$ 、投与群及びベースラインの体重区分 (≥ 40 kg、 < 40 kg) を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)。また、アリピプラゾール群では、投与後 3 週からプラセボ群と比較して改善が認められ ($p<0.05$)、その効果は投与後 8 週まで持続した。

〔最終評価時における ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)〕

投与群	例数	ABC-J 興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	45	26.8 ± 6.5	20.2 ± 9.1	-6.7 ± 11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
アリピプラゾール群	47	27.1 ± 7.2	15.8 ± 10.1	-11.3 ± 9.1		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及びベースラインの体重区分 (≥ 40 kg、 < 40 kg) を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析

<副次的評価項目>

・CGI-I

投与後 8 週の CGI-I は、アリピプラゾール群では 2.7 ± 0.1 (平均値 ± 標準誤差、以下同様)、プラセボ群では 3.4 ± 0.1 で、群間差は -0.6 (95%信頼区間 -1.0 、 -0.2) であり、アリピプラゾール群はプラセボ群と比較して改善が認められた ($p = 0.003$)。

・反応率

投与後 8 週の反応率は、アリピプラゾール群では 40.4% (19/47 例)、プラセボ群では 20.0% (9/45 例) であり、アリピプラゾール群はプラセボ群と比較して高かった ($p = 0.033$)。

・ABC-J の他の下位尺度スコア (多動、常同行動、不適切な言語、無気力)

ABC-J 多動下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群では -13.0 ± 1.4 、プラセボ群では -5.5 ± 1.5 で、群間差は -7.5 (95%信頼区間 -11.5 、 -3.6) であり、アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた ($p < 0.001$)。

ABC-J 常同行動下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群では -3.3 ± 0.6 、プラセボ群では -2.6 ± 0.6 で、群間差は -0.7 (95%信頼区間 -2.4 、 1.1 ; $p = 0.450$) であった。

ABC-J 不適切な言語下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群では -2.2 ± 0.4 、プラセボ群では -1.5 ± 0.4 で、群間差は -0.8 (95%信頼区間 -1.9 、 0.4 ; $p = 0.197$) であった。

ABC-J 無気力下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群では -5.2 ± 1.0 、プラセボ群では -4.7 ± 1.1 で、群間差は -0.4 (95%信頼区間 -3.4 、 2.5 ; $p = 0.768$) であった。

・ABC 反応率

投与後 8 週の ABC 反応率は、アリピプラゾール群では 42.6% (20/47 例)、プラセボ群では 26.7% (12/45 例) であった ($p = 0.110$)。

・CGI-S

CGI-S の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群では -1.4 ± 0.1 、プラセボ群では -0.7 ± 0.2 で、群間差は -0.6 (95%信頼区間 -1.0 、 -0.2) であり、アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた ($p = 0.003$)。

・CGAS

CGAS の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群では 9.8 ± 1.3 、プラセボ群では 4.5 ± 1.4 で、群間差は 5.2 (95%信頼区間 $1.5, 9.0$) であり、アリピプラゾール群ではプラセボ群と比較して改善が認められた ($p = 0.006$)。

・CY-BOCS (強迫行為のみ)

CY-BOCS (強迫行為のみ) の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は、アリピプラゾール群では -2.0 ± 0.5 、プラセボ群では -1.3 ± 0.5 で、群間差は -0.7 (95%信頼区間 $-2.0, 0.7$; $p = 0.311$) であった。

<安全性>

アリピプラゾール群での有害事象の発現割合はプラセボ群と大きく異なることはなく、発現した有害事象の重症度はほとんどが軽度であり、いずれの投与群でも高度な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はアリピプラゾール群で認められなかった。その他の安全性評価項目で、アリピプラゾール群でプラセボ群と比較して安全性上問題となる項目は認められなかった。

社内資料：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験

【評価基準】

ABC-J : Aberrant Behavior Checklist Japanese version (異常行動チェックリスト日本語版)

異常行動チェックリスト (Aberrant Behavior Checklist) は、知的能力障害・発達障害に関連する行動上の問題に対する治療効果の評価を行う尺度。(I)興奮性、(II)無気力、(III)常同行動、(IV)多動、(V)不適切な言動の 5 つのサブスケールからなる 58 項目を、それぞれ 0 (問題なし) から 3 (問題行動の程度は著しい) の 4 段階で評価。(小野善郎：異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J) による発達障害の臨床評価)

2) 安全性試験

①統合失調症 長期投与試験^{14~16)}

目的	統合失調症患者に対するアリピプラゾール長期投与時の安全性と有効性を検討。
治験デザイン	多施設共同 ・北海道地区 (有効性解析対象：115 例) ・福島県グループ (有効性解析対象：97 例) ・青森・岩手・秋田グループ (有効性解析対象：115 例)
対象	統合失調症患者
主な選択基準	(1)治験開始時に主として下記の状態像を呈するもので、抗精神病薬による治療がなされていない患者 (未治療例、再発例) 及び抗精神病薬による治療がなされている患者のいずれも対象とした。 ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 I (新鮮な Hebephrenie など) ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合 II (慢性固定状態のもの) ・幻覚、妄想が前景に出ている場合 ・妄想が前景に出ている場合 (2)入院例、外来例のいずれも対象とした (3)年齢：16 歳以上
投与方法・投与期間	初回投与量は 6 mg/日 (1 日 1~2 回分割投与) で、1 日 24 mg までの範囲で適宜増減することとし、1 日 24 mg 投与後に効果不十分又は更に効果を期待したい場合は安全性に注意しつつ 1 日最高 30 mg まで投与可能とした。 投与期間：24 週間以上、可能な限り 52 週間
評価項目	(1)有効性評価項目 最終全般改善度、BPRS、PANSS、全般改善度 (2)安全性評価項目 有害事象、随伴症状・併発疾患、臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査、尿検査)、プロラクチン、バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) 及び体重 等

【結果】

<有効性>

〔中等度改善以上の改善率〕

	北海道地区	福島県グループ	青森・岩手・秋田グループ
24 週時	33.0% (38/115)	28.9 (28/97)	24.3 (28/115)
52 週時	48.8% (40/82)	40.7 (24/59)	31.7 (20/63)

<安全性>

長期投与しても副作用の種類及び発現頻度は短期投与試験と大差なく、長期投与試験において新たに発現する副作用はみられなかった。

中山 誠ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(4): 635-657.

丹羽真一ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(5): 909-931.

菱川泰夫ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(6): 1211-1235.

②統合失調症 長期投与試験（継続投与試験）¹⁷⁾

目的	アリピプラゾールの統合失調症に対する長期投与時の有効性と安全性を検討することを目的とした。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	後期臨床第Ⅱ相試験で十分な効果が認められ、更に安全性の面からも特に問題がないと判断された統合失調症患者 55 例（有効性解析対象例 55 例）
主な選択基準	(1)試験開始時に主として下記の状態像を呈するもので、抗精神病薬による治療がなされていないもの（未治療例、再発例）及び抗精神病薬による治療がなされているもののいずれも対象とした。 ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅰ（新鮮な Hebephrenie など） ・自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅱ（慢性固定状態のもの） ・幻覚、妄想が前景に出ている場合 ・妄想が前景に出ている場合 (2)入院例、外来例のいずれも対象とした (3)年齢：16 歳以上
投与方法・投与期間	後期臨床第Ⅱ相試験終了時における投与量を参考に、1 日最高 20 mg（中間検討にて安全性が確認された場合には 1 日最高 30 mg）の範囲内で、症状の変化に応じて投与量を適宜増減し、原則として 1 日 1 回～2 回、経口投与した。なお、投与期間は、後期臨床第Ⅱ相試験期間も含めて 6 ヶ月以上とするが、可能なものは 12 ヶ月までとした。
評価項目	(1)有効性 (1)主要評価項目：最終全般改善度 (2)副次的評価項目：BPRS、時期ごとの全般改善度 (2)安全性 有害事象、随伴症状、AIMS、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、プロラクチン、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重等

【結果】

<有効性>

・最終全般改善度

長期投与終了時の最終全般改善度(中等度改善以上の改善率)^{注)}は 67.3% (37/55)、長期投与移行時の改善率は 74.5% (41/55)であり、多くの症例において長期投与移行時の効果が維持されていた。BPRS スコアにおいても短期の効果が長期に維持されていた。

<安全性>

ほとんどの副作用は投与 8 週間以内に発現し、長期投与時に発現する重大な副作用は無かった。

注) 改善率は最終全般改善度の中等度改善以上の改善率を示す。

大森哲郎ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(3): 453-474.

③統合失調症 海外第Ⅲ相試験（プラセボ対照再発予防試験）¹⁸⁾

安定期にある慢性統合失調症患者 310 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（26 週間投与、15 mg/日^{注)}）において、CGI 改善度あるいは PANSS を用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約 50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した（ $p<0.01$ 、log-rank 検定）。副作用発現頻度は、153 例中 76 例（50%）であった。主な副作用は、不眠症 36 例（24%）、アカシジア 11 例（7%）、不安 11 例（7%）、頭痛 9 例（6%）及び振戦 8 例（5%）であった。

Pigott, T.A. et al. : J Clin Psychiatry. 2003; 64(9): 1048-1056.

注意：本邦におけるハロペリドールの承認用法・用量は「ハロペリドールとして、通常成人 1 日 0.75～2.25 mg から始め、徐々に増量する。維持量として 1 日 3～6 mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」です。

④双極性障害における躁症状の改善 二重盲検試験（国際共同試験）¹⁹⁾

目的	双極性障害の躁状態を対象とした先行する多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（AMAZE-003）を完了した有効例を対象に、先行試験（AMAZE-003）で投与した治療薬を二重盲検下で継続投与し、アリピプラゾールの長期投与での安全性及び有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	躁病又は混合性エピソードを有する双極Ⅰ型障害の患者 99例（有効性解析対象例 96例）
主な選択基準	(1)18歳以上65歳未満 (2)「296.4x 双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードが躁病」、又は「296.6x 双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者。 (3)先行試験に登録され完了した患者で、かつ下記の有効性の基準に合致した患者。 有効例：先行試験を完了した患者のうち、先行試験の投与21日目（先行試験終了時）評価時でのCGI-BP改善度（mania）が1（Very much improved）～3（Minimally improved）と判定された患者。
投与方法・投与期間	躁病又は混合性エピソードを有する双極Ⅰ型障害患者で、先行試験を完了した有効例を対象に、先行試験で投与した治療薬を二重盲検下で継続投与した。アリピプラゾールは先行試験終了時の投与量から開始し、臨床反応又は忍容性により12mg、24mg又は30mg/日に変更可能とした 投与期間：22週間(154日間)
評価項目	(1)有効性： YMRS合計点、CGI-BP重症度(mania)、CGI-BP重症度(depression、overall) CGI-BP改善度(mania、depression、overall)、PANSS陽性尺度合計点、MADRS合計点 (2)安全性： 有害事象、錐体外路系有害事象、臨床検査、プロラクチン、バイタルサイン、体重、心電図検査、錐体外路症状評価尺度[AIMS、BAS、DIEPSS、SAS（日本以外の国で使用）]

【結果】

＜有効性＞

〔YMRS合計点の推移（FAS、LOCF）〕

投与群	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	8.6±7.58(42)	9.7±9.55 (34)	7.3±10.22 (26)	3.1±6.25 (19)
アリピプラゾール群	7.4±7.02 (54)	3.3±3.65 (42)	2.6±2.54 (32)	1.4±1.59 (29)

平均値±標準偏差(評価例数)

〔最終評価時における有効性〕

	プラセボ群	アリピプラゾール群
YMRS合計点の平均変化量	-15.4±12.90 (42例)	-22.6±1.45 (54例)
CGI-BP重症度(mania)の平均変化量	-1.9±1.70 (42例)	-2.9±1.45 (54例)
効果不十分による中止率	26.2% (42例中11例)	11.1% (54例中6例)
反応率	69.0% (42例中29例)	83.3% (54例中45例)
CGI-BP重症度(depression)の平均変化量	0.3±1.43 (42例)	0.4±1.57 (54例)
CGI-BP重症度(overall)の平均変化量	-1.6±1.74 (42例)	-2.2±1.61 (54例)
CGI-BP改善度(mania)の平均値	2.5±1.74 (42例)	2.8±1.37 (54例)
CGI-BP改善度(depression)の平均値	4.0±1.06 (42例)	4.0±1.47 (54例)
CGI-BP改善度(overall)の平均値	2.9±1.86 (42例)	2.6±1.88 (54例)
PANSS陽性尺度合計点の平均変化量	-3.9±5.44 (42例)	-7.1±6.69 (54例)
MADRS合計点の平均変化量	-0.8±7.04 (42例)	0.5±12.43 (54例)

＜安全性＞

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群とほぼ同様であり、錐体外路系有害事象の発現率はプラセボ群に比べアリピプラゾール群で高かったが、安全性上の問題はなく、また、臨床検査、プロラクチン、体重、うつ症状悪化でも安全性上の問題は認められず、忍容性は良好であった。

社内資料：双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験

⑤双極性障害における躁症状の改善 気分安定薬併用非盲検試験（国際共同試験）²⁰⁾

目的	先行試験（AMAZE-003）を完了した悪化例、不変例及び先行試験の投与 14～21 日目での効果不十分による中止例を対象に、先行試験で投与していたアリピプラゾールと気分安定薬（リチウム又はバルプロ酸）の併用による非盲検下での継続投与を行い、アリピプラゾールの長期投与での安全性及び有効性を評価する。
治験デザイン	AMAZE-003 試験（多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験）の継続投与試験（多施設共同、非盲検試験）
対象	躁病又は混合性エピソードを有する双極 I 型障害 59 例（有効性解析対象例 55 例）
主な選択基準	(1)18 歳以上 65 歳未満 (2)先行試験の前観察にて DSM-IV-TR の躁病又は混合性エピソードの基準を満たし、「296.4x 双極 I 型障害、最も新しいエピソードが躁病」、又は「296.6x 双極 I 型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者。 (3)先行試験の完了例又は中止例のうち、以下のいずれかの基準を満たした患者。 悪化例、不変例：先行試験の完了例のうち、先行試験の投与 21 日目（先行試験終了時）での CGI-BP 改善度（mania）が 5（Minimally worse）～7（Very much worse）と判定された患者（悪化例）又は 4（No change）と判定された患者（不変例）。 (4)効果不十分による中止例：先行試験の投与 14～21 日目での中止例のうち、中止理由が効果不十分であり、かつ中止時の CGI-BP 改善度（mania）が 5（Minimally worse）～7（Very much worse）と判定された患者。
投与方法・投与期間	アリピプラゾールは先行試験終了時の投与量から開始し、臨床反応により 30 mg/日まで増量可能とした。忍容性に応じて 12 mg/日に減量可能とした。アリピプラゾールと併用して、気分安定薬（リチウム又はバルプロ酸）を経口投与することとした。 投与期間：22 週間
評価項目	有効性： YMRS 合計点の平均変化量、各評価時点での YMRS 合計点、CGI-BP 重症度（mania）の平均変化量、効果不十分による中止率、各評価時点での反応率、CGI-BP 重症度（depression、overall）の平均変化量、CGI-BP 改善度（mania、depression、overall）の平均値、PANSS 陽性尺度合計点の平均変化量、MADRS 合計点の平均変化量 安全性： 有害事象、錐体外路系有害事象、臨床検査、プロラクチン、バイタルサイン、体重、心電図検査、錐体外路症状評価尺度 [AIMS、BAS、DIEPSS、SAS（日本以外の国で使用）]

【結果】

＜有効性＞

〔YMRS 合計点の推移（FAS、OC）〕

ベースライン	4 週	12 週	22 週
30.5±7.75(55)	11.0±10.53(45)	5.1±6.50(29)	3.8±6.30(23)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

〔最終評価時における有効性〕

YMRS 合計点の平均変化量	-18.3±12.71（55 例）
CGI-BP 重症度（mania）の平均変化量	-2.9±1.76（55 例）
効果不十分による中止率	20.0%（55 例中 11 例）
反応率	70.9%（55 例中 39 例）
CGI-BP 重症度（depression）の平均変化量	0.3±1.45（55 例）
CGI-BP 重症度（overall）の平均変化量	-2.0±1.90（55 例）
CGI-BP 改善度（mania）の平均値	2.3±1.57（55 例）
CGI-BP 改善度（depression）の平均値	4.1±1.10（55 例）
CGI-BP 改善度（overall）の平均値	2.8±1.88（55 例）
PANSS 陽性尺度合計点の平均変化量	-5.7±6.84（55 例）
MADRS 合計点の平均変化量	0.3±10.08（55 例）

＜安全性＞

安全性上で重大な問題は認められず、忍容性は良好であった。

社内資料：双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験

⑥双極性障害における躁症状の改善 気分安定薬併用非盲検試験（国内臨床試験）²¹⁾

目的	躁病又は混合性エピソードを有する双極Ⅰ型障害患者を対象に、気分安定薬（リチウム又はバルプロ酸）との併用による非盲検下でのアリピプラゾールの長期投与での安全性及び有効性を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	躁病又は混合性エピソードを有する双極Ⅰ型障害 53例（有効性解析対象例 40例）
主な選択基準	(1)18歳以上65歳未満 (2)DSM-IV-TRの躁病又は混合性エピソードの基準を満たし、「296.4x 双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードが躁病」、又は「296.6x 双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者。 (3)YMRS合計点が16以上の患者。
投与方法・投与期間	アリピプラゾールは24 mg/日から開始し、臨床反応により30 mg/日まで増量可能とした。忍容性に応じて12 mg/日に減量可能とした。アリピプラゾールと併用して、気分安定薬（リチウム又はバルプロ酸）を経口投与することとした。 投与期間：24週間
評価項目	有効性： YMRS合計点の平均変化量、YMRS合計点、CGI-BP重症度（mania）の平均変化量、効果不十分による中止率〔効果不十分による中止例の定義：中止例のうち、中止理由が効果不十分又は中止時のCGI-BP改善度（mania）が4～7であった症例〕、各評価時点での反応率、CGI-BP重症度（depression、overall）の平均変化量、CGI-BP改善度（mania、depression、overall）の平均値、PANSS陽性尺度合計点の平均変化量、MADRS合計点の平均変化量 安全性： 有害事象、錐体外路系有害事象、臨床検査、プロラクチン、バイタルサイン、体重、心電図検査、錐体外路症状評価尺度（AIMS、BAS、DIEPSS）

【結果】

<有効性>

〔YMRS合計点の推移（FAS、OC）〕

ベースライン	4週	12週	24週
23.2±5.50(40)	8.1±8.23(33)	2.3±3.39(28)	1.5±2.80(19)

(平均値 ± 標準偏差 (評価例数))

〔最終評価時における有効性〕

YMRS合計点	-18.8±9.86 (40例)
CGI-BP重症度（mania）の平均変化量	-2.6±1.50 (40例)
効果不十分による中止率	10.0% (40例中4例)
反応率	80.0% (40例中32例)
CGI-BP重症度（depression）の平均変化量	0.4±0.95 (40例)
CGI-BP重症度（overall）の平均変化量	-2.2±1.90 (40例)
CGI-BP改善度（mania）の平均値	1.8±1.26 (40例)
CGI-BP改善度（depression）の平均値	4.2±1.03 (40例)
CGI-BP改善度（overall）の平均値	2.3±1.66 (40例)
PANSS陽性尺度合計点の平均変化量	-5.0±4.57 (40例)
MADRS合計点の平均変化量	5.9±18.11 (40例)

<安全性>

安全性上で重大な問題となる結果は認められなかった。

社内資料：双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験

⑦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） 長期投与試験²²⁾

目的	二重盲検試験（ADMIRE-001 試験）から継続投与される大うつ病性障害被験者、及び新たに組み入れられる 65 歳以上の高齢大うつ病性障害患者を対象に、SSRI 又は SNRI 併用下、アリピプラゾール補助療法の長期投与における安全性、有効性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	DSM-IV-TR 分類において、「大うつ病性障害 単一エピソード（296.2x）」、「大うつ病性障害 反復性（296.3x）」に該当する患者
主な選択基準	(1) 二重盲検試験からの移行例 1) 20 歳以上（同意取得時点）の男性及び女性 2) 二重盲検試験のプラセボ対照二重盲検期において、治験薬を 4 週間以上投与された被験者 3) DSM-IV-TR 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード（296.2x）」、「大うつ病性障害、反復性（296.3x）」と診断された被験者。なお、大うつ病エピソードの症状は存在しているが、基準は完全に満たさない被験者や大うつ病エピソードが終了しているなど、部分寛解、寛解の被験者も対象とする。 (2) 新規例 1) 65 歳以上（同意取得時点）の男性及び女性 2) DSM-IV-TR 分類において、「大うつ病性障害、単一エピソード（296.2x）」、「大うつ病性障害、反復性（296.3x）」と診断された患者で、現在の大うつ病エピソードが 8 週間以上継続している患者 3) 今回の大うつ病エピソードにおいて、適切な抗うつ剤治療を 1～3 回行い、いずれの治療においても反応が不十分である患者 4) 現在 SSRI 又は SNRI で治療中の患者
投与方法・投与期間	アリピプラゾールは、最初の 1 週間は 3 mg/日から開始し、以後本治験で定めた Visit ごとに増量基準（CGI-I の評価が 3～7 で忍容性に問題ないと治験責任・分担医師が判断した場合、1 回につき 3 mg/日の増量を行う）に従い、3～15 mg/日の範囲内で投与する。安全性に問題が生じた場合は、1 回につき 3 mg/日の用量範囲で減量可能とする。ただし、二重盲検試験の CGI-I の評価で既に 3～1 が認められた移行例で、本治験の治験薬投与開始前の状態と比較すると CGI-I の評価が 3 又は 4 であっても、十分な改善が認められていると治験責任・分担医師が判断した場合は、増量は不要とする。 投与期間：52 週間
評価項目	(1) 有効性 MADRS 合計スコア等 (2) 安全性 有害事象、臨床検査（血清中プロラクチン含む）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重等

【結果】

<有効性>

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた 65 歳以上の高齢の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検試験において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤併用下、アリピプラゾール 3～15 mg（開始用量 3 mg）を 1 日 1 回 52 週間投与したとき、MADRS 合計点は下表のとおりであった。

〔MADRS 合計点の推移（FAS、OC）〕

アリピプラゾール投与例	ベースライン	6 週	12 週	24 週	52 週
全体（移行例と新規例）	18.2 ± 9.6 (155)	12.6 ± 8.7 (144)	12.3 ± 9.7 (136)	11.6 ± 9.3 (108)	8.8 ± 8.3 (84)
移行例	16.4 ± 8.9 (122)	13.0 ± 8.8 (118)	12.6 ± 9.9 (113)	11.6 ± 9.4 (95)	9.1 ± 8.6 (74)
新規例（65 歳以上）	24.8 ± 9.3 (33)	10.9 ± 7.9 (26)	10.7 ± 8.5 (23)	11.3 ± 9.4 (13)	7.3 ± 6.2 (10)

（平均値 ± 標準偏差（評価例数））

<安全性>

安全性上で重大な問題となる結果は認められなかった。

社内資料：うつ病・うつ状態に対する長期試験

⑧小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 長期投与試験²³⁾

目的	自閉性障害の小児患者を対象とした二重盲検試験の完了例に、アリピプラゾール 1～15 mg/日を長期投与した際の安全性及び有効性を多施設共同、非盲検試験により検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、可変用量試験
対象	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）
主な選択基準	1) 自閉性障害の診断基準（DSM-IV-TR 基準で定義）を満たす患者 2) 短期試験を完了した患者（8 週時に来院した患者） 3) 年齢：6 歳以上 17 歳以下（試験薬投与開始時） 4) 性別：男女 5) 入院・外来の別は問わない 6) 本試験の参加に先立って、文書による同意が代諾者より得られた患者
投与方法	開始用量はアリピプラゾール 1 mg/日とし、維持用量 1～15 mg/日とした。1 mg/日より投与開始後 3、6、9、12、15 mg/日と順次、増量した。増量間隔は 1 週間以上とし、増量の判断は担当医師の裁量により行った。増量後、忍容性に問題のある場合は、担当医師の裁量により減量可とした。 投与時刻は朝又は晩の時期、食事との関係は問わないが、可能な限り一定の時刻に服薬させた。
評価項目	(1) 有効性 ・ ABC-J の 5 つの下位尺度スコア（興奮性、多動、常同行動、不適切な言語、無気力） ・ CGI-I ・ CGI-S ・ CGAS ・ CY-BOCS（強迫行動のみ） (2) 安全性 有害事象、臨床検査、体重、身長、BMI、バイタルサイン、心電図検査、DIEPSS、AIMS、BAS、C-SSRS

【結果】

<有効性>

ベースラインの ABC-J 興奮性下位尺度スコアは、 17.7 ± 10.0 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)であり、投与後 8 週に 13.5 ± 9.9 まで低下し、その後の推移は下表のとおりであった。

〔ABC-J 興奮性下位尺度スコアの推移（有効性解析対象集団、OC）〕

ベースライン	8 週	24 週	48 週	96 週
17.7 ± 10.0 (85)	13.5 ± 9.9 (83)	13.3 ± 9.9 (62)	11.6 ± 8.8 (46)	14.9 ± 10.3 (26)

(平均値 $\pm$ 標準偏差 (評価例数))

全体で被験者の割合が最も高かった最大投与量は 6 mg/日で、25.9% (22/85 例) であり、最大投与量が 15 mg/日の被験者の割合は 22.4% (19/85 例) であった。

全体で被験者の割合が最も高かった最頻投与量は 3 mg/日で、37.6% (32/85 例) であった。

全体での平均投与期間は 428.6 ± 297.2 日であった。全体で試験薬を 169 日以上投与された被験者の割合は 70.6% (60/85 例)、337 日以上投与された被験者の割合は 52.9% (45/85 例) であった。

<安全性>

安全性上で重大な問題となる結果は認められなかった。

社内資料：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

《使用成績調査》

該当資料なし

《特定使用成績調査》

エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：長期使用に関する調査）、エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：糖尿病）、エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：水中毒）、エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：急性期）、エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：妊産婦）、エビリファイ特定使用成績調査（双極性障害）、及びエビリファイ特定使用成績調査（うつ病・うつ状態）、エビリファイ特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症）の8つの特定使用成績調査を実施した。

〔エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：長期使用に関する調査）〕

調査の目的	統合失調症にエビリファイを投与する症例について1年間の観察を行い、使用実態下における安全性、有効性を確認した。
対象症例数	安全性解析対象症例数：3719例、有効性解析対象症例数：3705例

【結果】

＜安全性＞

安全性解析対象症例 3719 例において 1042 例 1825 件の副作用が報告された（副作用・感染症発現率 28.02%（1042 例/3719 例））。主な副作用はアカシジア（202 件、5.43%）、不眠症（134 件、3.60%）、傾眠（72 件、1.94%）、振戦（71 件、1.91%）、悪心（46 件、1.24%）、便秘（43 件、1.16%）、パーキンソニズム（39 件、1.05%）であり、承認時の副作用・感染症発現状況と比較して特に問題となる傾向は認められなかった。

＜有効性＞

有効性解析対象症例 3705 例について、調査担当医師が判定した最終全般改善度を集計した結果、中等度改善以上の改善率（判定不能 70 例を除く）は 37.83%（1375 例/3635 例）であった。

〔エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：糖尿病）〕

調査の目的	糖尿病を合併した統合失調症患者を対象にエビリファイの安全性、有効性を確認した。
対象症例数	安全性解析対象症例数：119例、有効性解析対象症例数：119例

【結果】

＜安全性＞

安全性解析対象症例 119 例において 23 例 48 件の副作用が報告された（副作用・感染症発現率 19.33%（23 例/119 例））。主な副作用は不眠症 5 件などの「精神障害」であった。糖代謝に関する副作用として、重篤なグリコヘモグロビン増加が 1 件、非重篤な耐糖能異常が 2 件（軽微、中等度各 1 件）、非重篤な体重増加 1 件が認められた。

＜有効性＞

有効性解析対象症例 119 例について、調査担当医師が判定した最終全般改善度を集計した結果、中等度改善以上の改善率は 15.97%（19 例/119 例）であった。

〔エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：水中毒）〕

調査の目的	エビリファイを投与した統合失調症の入院患者を対象に、体重、尿比重、血清Na等の推移を観察し、水中毒の予兆について検討した。
対象症例数	安全性解析対象症例数：122例、有効性解析対象症例数：122例

【結果】

＜安全性＞

安全性解析対象症例 122 例において 26 例 55 件の副作用が報告された（副作用・感染症発現率 21.31%（26 例/122 例））。主な副作用は激越 3 件などの「精神障害」であり、水中毒の副作用の発現はなかった。なお、水中毒に関連する副作用として、多飲症、低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少が各 1 件認められた。

＜有効性＞

有効性解析対象症例 122 例について、調査担当医師が判定した最終全般改善度を集計した結果、中等度改善以上の改善率（判定不能 2 例を除く）は 37.50%（45 例/120 例）であった。

〔エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：急性期）〕

調査の目的	急性期の統合失調症患者に対するエビリファイの使用実態下における安全性、有効性を確認した。
対象症例数	安全性解析対象症例数：944 例、有効性解析対象症例数：941 例

【結果】

＜安全性＞

安全性解析対象症例 944 例において 179 例 265 件の副作用が報告された（副作用・感染症発現症例率 18.96%（179 例/944 例））。主な副作用はアカシジア（47 件、4.98%）、便秘（23 件、2.44%）、流涎過多（15 件、1.59%）、振戦（14 件、1.48%）、傾眠（12 件、1.27%）、不眠症及び悪心（各 10 件、1.06%）であった。

＜有効性＞

〔BPRS〕

有効性解析対象症例 941 例から投与前の BPRS が観察されていない 2 例を除いた 939 例において、本剤投与開始時の BPRS トータルスコア（平均値±標準偏差）は 63.47 ± 15.56 、投与開始後 8 週時における投与開始時からの変化量は -23.47 ± 16.07 であった。本剤投与開始時の BPRS コアスコアは 17.99 ± 4.92 、投与 8 週時は 10.66 ± 4.58 であり、投与開始時から投与 8 週時の変化量は -7.33 ± 5.25 であり、クラスター別による欲動性低下、思考障害、興奮、敵意・疑惑、不安・抑うつにおいても、投与開始時から投与 8 週目までの各時点において減少がみられた。

〔全般改善度〕

有効性解析対象症例 941 例から最終評価時点である投与 8 週目あるいは投与中止時の全般改善度が判定されていた 872 例について、調査担当医師が判定した最終全般改善度を集計した結果、中等度改善以上の改善率（判定不能 10 例を除く）は 54.99%（474 例/862 例）であった。

〔エビリファイ特定使用成績調査（統合失調症：妊産婦）〕

調査の目的	エビリファイ投与期間中の妊娠症例について、妊娠期間中の異常の有無、出産時の異常の有無、母体・出生児の異常の有無について調査した。
対象症例数	調査票収集症例数：20 例

【結果】

＜安全性＞

調査票を収集した 20 例において出産に至った症例は 15 例、4 例は出産に至らず、また、1 例は出産の有無が不明であった。出産に至った 15 例の分娩法の内訳は、正常分娩 9 例、帝王切開 4 例、誘発分娩 1 例及び不明 1 例であった。出産に至らなかった 4 例の内訳は、流産、自然流産、人工流産及び子宮外妊娠各 1 例であった。

＜有効性＞

有効性に関する情報は収集していない。

〔エビリファイ特定使用成績調査（双極性障害）〕

調査の目的	双極性障害における躁症状の患者を対象に、エビリファイの使用実態下での安全性及び有効性を確認した。
対象症例数	安全性解析対象症例数：626 例、有効性解析対象症例数：621 例

【結果】

＜安全性＞

安全性解析対象症例 626 例において 170 例 275 件の副作用が報告された（副作用・感染症発現症例率 27.16%（170 例/626 例））。主な副作用は、アカシジア（48 件、17.67%）、傾眠及び振戦（各 18 件、2.88%）、流涎過多（17 件、2.72%）、抑うつ症状（14 件、2.24%）、抑うつ気分及びパーキンソニズム（各 12 件、1.92%）、構語障害及び倦怠感（各 7 件、1.12%）、不眠症及び運動緩慢（各 6 件、0.96%）、悪心（5 件、0.80%）であり、承認時と比較して、本調査で特に問題となる傾向は認められなかった。

＜有効性＞

〔YMRS トータルスコア〕

YMRS トータルスコア（平均値±標準偏差）の推移は、投与開始時（開始前）の 26.7 ± 11.7 から、1 ヶ月後には 13.9 ± 11.7 （変化量： -12.8 ± 12.7 ）、12 ヶ月後には 6.9 ± 10.4 （変化量： -19.9 ± 13.6 ）へと低下した。

〔CGI-BP〕

CGI-BP（総合）の推移は、投与開始時の 4.4 ± 1.2 から、1 ヶ月後には 3.0 ± 1.4 （変化量： -1.4 ± 1.5 ）、12 ヶ月後には 2.2 ± 1.4 （変化量： -2.2 ± 1.7 ）へと低下した。CGI-BP（躁病）の推移は、投与開始時の 4.4 ± 1.3 から、1 ヶ月後に 3.0 ± 1.4 （変化量： -1.5 ± 1.5 ）、12 ヶ月後には 1.9 ± 1.3 （変化量： -2.5 ± 1.7 ）へと低下した。なお、気分エピソード分類の躁病、軽躁病及び各エピソードが各観察時点でどのように変化したかが検討したが、各時点の観測数が大きく異なるため、各エピソードの変化を時系列で調べることはできなかった。

〔全般改善度〕

有効性解析対象症例 621 例について、調査担当医師が判定した最終全般改善度を集計した結果、改善以上の改善率（判定不能 13 例を除く）は 71.5%（435 例/608 例）であった。

〔エビリファイ特定使用成績調査（うつ病・うつ状態）〕

調査の目的	既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態の患者を対象に、エビリファイの使用実態下における安全性、有効性を確認した。
対象症例数	安全性解析対象症例数：1103 例、有効性解析対象症例数：1090 例

【結果】

＜安全性＞

安全性解析対象症例 1103 例において 239 例 330 件の副作用が報告された（副作用・感染症発現症例率 21.67%（239 例/1103 例））。主な副作用は、アカシジア（52 件、4.71%）、体重増加（39 件、3.54%）、不眠症（23 件、2.09%）、傾眠（21 件、1.90%）、倦怠感（15 件、1.36%）、悪心（10 件、0.91%）、便秘（19 件、0.82%）、振戦（8 件、0.73%）、食欲亢進及び躁病が（各 6 件、0.54%）、易刺激性、早朝覚醒型不眠症、ジスキネジア、頭痛及び肝機能異常が（各 5 件、0.45%）であり、承認時と比較して、本調査で特に問題となる傾向は認められなかった。

＜有効性＞

〔MADRS 合計点〕

MADRS の合計点の投与前からの変化量（平均値±SD）は各評価時期で漸減し、12 ヶ月後では 20.4 ± 10.4 であった。本調査においても承認時までの臨床試験と同程度の MADRS 合計点の改善が認められた。

〔CGI-S〕

CGI-S の投与前からの変化量（平均値±SD）は各評価時期で漸減し、12 ヶ月後では -2.1 ± 1.2 であった。投与開始前の CGI-S の重症度別に投与開始後の CGI-S の重症度を検討した結果、特記すべき影響は認められなかった。

〔エビリファイ特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症）〕

調査の目的	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性を示す患者を対象に、1年間（52週間）の観察を行い、製造販売後の使用実態下における安全性、有効性を確認した。
対象症例数	安全性解析対象症例数：510 例、有効性解析対象症例数：489 例

【結果】

＜安全性＞

安全性解析対象症例 510 例において 116 例の副作用が報告された（副作用・感染症発現症例率 22.7%（116 例/510 例））。主な副作用は、傾眠（48 例、9.4%）、体重増加（17 例、3.3%）、悪心（7 例、1.4%）、食欲亢進及び頭痛（各 6 例、1.2%）、肥満（5 例、1.0%）であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。

＜有効性＞

〔ABC-J 興奮性サブスケールスコア〕

投与開始時の平均スコア（平均値±SD）は 19.8 ± 9.5 （396 例）、最終評価時（LOCF）では 13.0 ± 9.0 であった。本調査における有効性に問題は認められなかった。

《製造販売後臨床試験》

〔アリピプラゾールの統合失調症患者を対象とした製造販売後臨床試験－糖代謝に及ぼす影響の検討－〕

試験の目的	高血糖、糖尿病及びその既往がない統合失調症患者を対象として、本剤の糖代謝に及ぼす影響を検討し、併せて有効性及び安全性についても検討した。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、投与期間：52 週間（1年）
対象	国内 41 施設 糖代謝解析対象症例数：101 例（新規治療群：43 例、既治療群：58 例） 有効性解析対象症例数：100 例（新規治療群：43 例、既治療群：57 例） 安全性解析対象症例数：111 例（新規治療群：48 例、既治療群：63 例）

【結果】

＜糖代謝に及ぼす影響＞

〔主要評価項目：空腹時血糖〕

糖代謝解析対象症例 101 例において、空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上を示した被験者は認められなかった。110 mg/dL 以上を示した被験者は、投与群全体で 5 例（5.0%）、そのうち新規治療群で 1 例（2.3%）及び既治療群で 4 例（6.9%）であった。また、随時血糖値が 200 mg/dL 以上を示した被験者も認められなかった。140 mg/dL 以上を示した被験者は、既治療群の 1 例に認められた。これらの高値は、いずれも一時的なもので、本剤の投与を変更せず、未治療で回復している。なお、空腹時血糖値が 110 mg/dL 以上又は随時血糖値が 140 mg/dL 以上を示した 6 例を対象に、糖代謝総合評価委員による総合評価が実施された結果、いずれの症例も本剤に関連すると考えられる糖代謝異常は認められないと判断されている。

〔副次的評価項目：HbA1c、グリコアルブミン、空腹時 CPR、アディポネクチン、レプチン、HOMA-IR（Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance）、摂食量、体重及び腹囲〕

副次的評価項目のいずれの平均推移値は、本剤投与前から投与後 52 週まで明らかな変化は認められず、本剤投与開始後に HbA1c が基準値上限の 5.8%を超えた被験者も認められなかった。なお、新規治療群において、体重及び摂食量が軽度増加し、空腹時 CPR、レプチン、HOMA-IR 及び腹囲の軽度増加、アディポネクチンの軽度減少が認められた。

＜有効性＞

〔陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）〕

投与群全体の PANSS 評価尺度の平均値（LOCF）は、すべての項目（全尺度重症度合計、陽性尺度重症度合計、陰性尺度重症度合計、総合精神病理尺度重症度合計）において本剤投与前より低値を示し、投与開始後 52 週の全尺度重症度合計は、投与開始前から 20.4±22.1（平均値±標準偏差）減少した。

〔CGI-I〕

投与群全体の本剤投与開始後 4 週及び 52 週における「中等度改善」以上の改善率（LOCF）は、それぞれ 21.0%（21 例/100 例）及び 53.0%（53 例/100 例）であった（「軽度改善」以上の改善率（LOCF）は、それぞれ 67.0%（67 例/100 例）及び 78.0%（78 例/100 例））。

＜安全性＞

安全性解析対象症例 111 例において、副作用は 93 例に 255 件認められ、副作用発現率は 83.8%（93 例/111 例）であった。発現した主な副作用は、血中プロラクチン減少（46 件）、アカシジア（22 件）、体重増加（17 件）、不眠症（13 件）であった。重篤な副作用は、5 例に 5 件認められ、精神症状（3 件）、無力症及びうつ病（各 1 件）であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

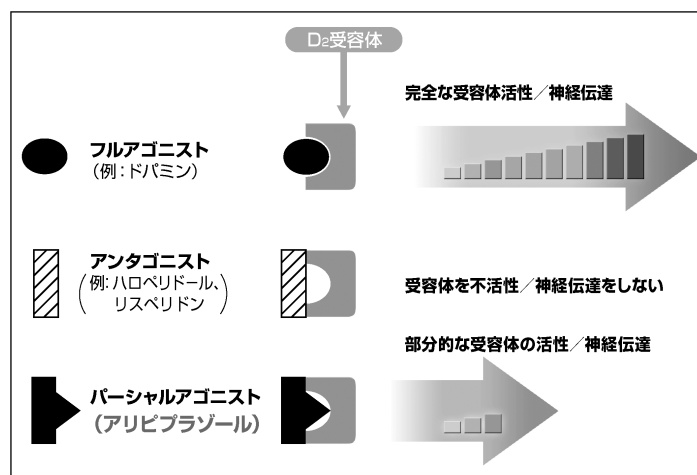
ハロペリドール、リスペリドン、モサプラミン塩酸塩、ゾテピン、クロルプロマジン塩酸塩、オランザピン、クエチアピンフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩、ブロナンセリン、クロザピン等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

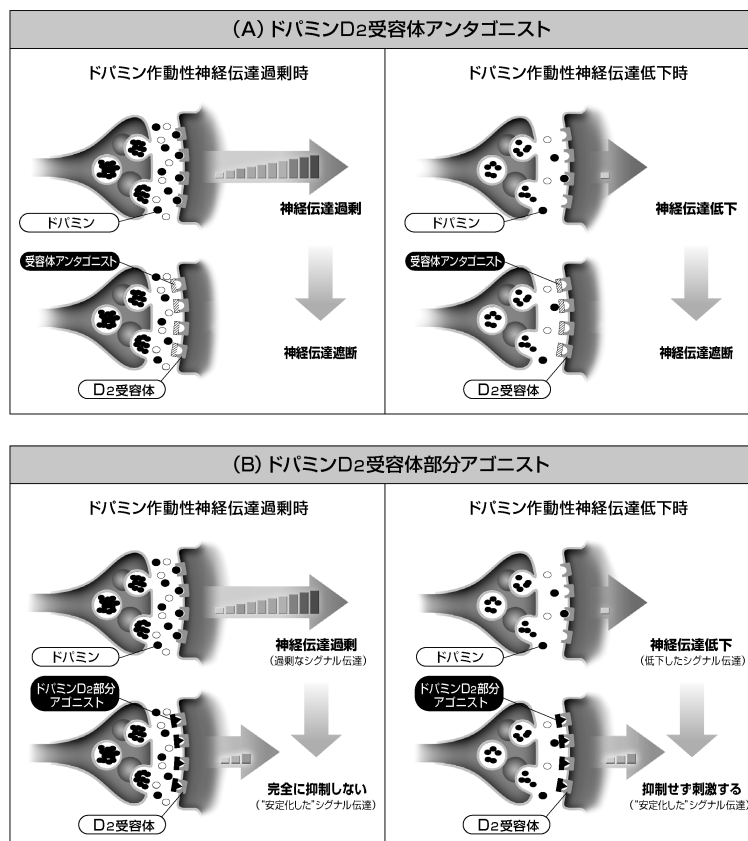
2. 薬理作用

(1) 作用部位・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る。



〔ドパミン D_2 受容体に対するアリピプラゾールの部分アゴニスト（パーシャルアゴニスト）作用〕



(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 受容体親和性 (*in vitro*)^{24~29)}

アリピプラゾールは、*in vitro* 受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミン D₂、ヒトドパミン D₃、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 D₄、ヒトセロトニン 5-HT_{2C}、ヒトセロトニン 5-HT₇、ラット大脳皮質アドレナリン α₁ 及びヒトヒスタミン H₁ 受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリン M₁、ラット心臓ムスカリン M₂ 及びモルモット回腸ムスカリン M₃ 受容体に対する親和性は低かった。

受 容 体	由 来	結合親和性 Ki値 (nmol/L)
ドパミン系		
D ₂	ヒトドパミンD ₂ 受容体	0.34 ²⁴⁾
D ₃	ヒトドパミンD ₃ 受容体	0.8 ²⁵⁾
D ₄	ヒトドパミンD ₄ 受容体	44 ²⁶⁾
セロトニン系		
5-HT _{1A}	ヒトセロトニン5-HT _{1A} 受容体	1.7 ²⁷⁾
5-HT _{2A}	ヒトセロトニン5-HT _{2A} 受容体	3.4 ²⁶⁾
5-HT _{2C}	ヒトセロトニン5-HT _{2C} 受容体	15 ²⁶⁾
5-HT ₇	ヒトセロトニン5-HT ₇ 受容体	39 ²⁶⁾
ノルアドレナリン系		
α ₁	ラット大脳皮質アドレナリン α ₁ 受容体	57 ²⁸⁾
ヒスタミン系		
H ₁	ヒトヒスタミンH ₁ 受容体	61 ²⁶⁾
アセチルコリン系		
M ₁	ウシ線条体ムスカリンM ₁ 受容体	>1,000 ‡ ²⁹⁾
M ₂	ラット心臓ムスカリンM ₂ 受容体	>1,000 ‡ ²⁹⁾
M ₃	モルモット回腸ムスカリンM ₃ 受容体	>1,000 ‡ ²⁹⁾

データは Ki 値(nmol/L)で示す。Ki 値が低いほど高い親和性を示す。

‡ 1,000 以上の Ki 値は親和性がほとんどないことを表している。

② ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用^{24, 30)}

組換え型ヒトドパミンD₂受容体発現チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞膜標品を用いたG蛋白質会合状態あるいは非会合状態のドパミンD₂受容体に対する受容体結合試験²⁴⁾、ヒトドパミンD₂受容体発現CHO細胞におけるcAMPを指標とした試験²⁴⁾及びラット初代培養系下垂体前葉細胞におけるプロラクチン分泌を指標とした試験³⁰⁾において、アリピプラゾールはドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した。

i) CHO 細胞に発現させた組換え型ヒトドパミン D_{2L} 受容体に対する親和性 (*in vitro*)²⁴⁾

ドパミン D_{2L} 受容体に対するアリピプラゾールの親和性を、G 蛋白質会合状態ではドパミン受容体アゴニストである [¹²⁵I]-7-OH-PIPAT、非会合状態ではドパミン受容体アンタゴニストである [³H]-スピペロンを用いて検討した^{注)}。

アリピプラゾールはドパミン D₂ 受容体部分アゴニストであるテルグリドと同様に、G 蛋白質非会合状態のドパミン D₂ 受容体に比べて G 蛋白質会合状態のドパミン D₂ 受容体に対して約 2 倍の高親和性を示した。また、アリピプラゾールのドパミン D₂ 受容体に対する親和性は、内在性伝達物質であるドパミンに比べてはるかに高かった。

これらの試験結果より、アリピプラゾールはドパミン D_{2L} 受容体に対して部分アゴニストとして作用することが示された。

	阻害定数Ki値 (nmol/L)		Ki(B)/Ki(A)
	[¹²⁵ I]-7-OH-PIPAT(A)	[³ H]-スピペロン(B)	
アゴニスト			
キンピロール	9.5 ± 1.5	634 ± 151	67
ドパミン	17 ± 1.0	576 ± 192	34
部分アゴニスト			
S-(-)-3-PPP	56 ± 4.5	1,034 ± 231	18
テルグリド	0.16 ± 0.01	0.36 ± 0.04	2
アリピプラゾール	0.34 ± 0.02	0.70 ± 0.22	2
アンタゴニスト			
ブタクラモール	0.43 ± 0.09	0.16 ± 0.01	0.4
ハロペリドール	0.30 ± 0.06	0.16 ± 0.02	0.5

データは 3 あるいは 4 回の試験の場合は Mean ± S.E. を、2 回の試験の場合は Mean (range) を示す。

7-OH-PIPAT : R-(+)-トランス-8-ヒドロキシ-2-(N-n-プロピル-N-3'-イオド-2'-プロピル)アミノテトラリン

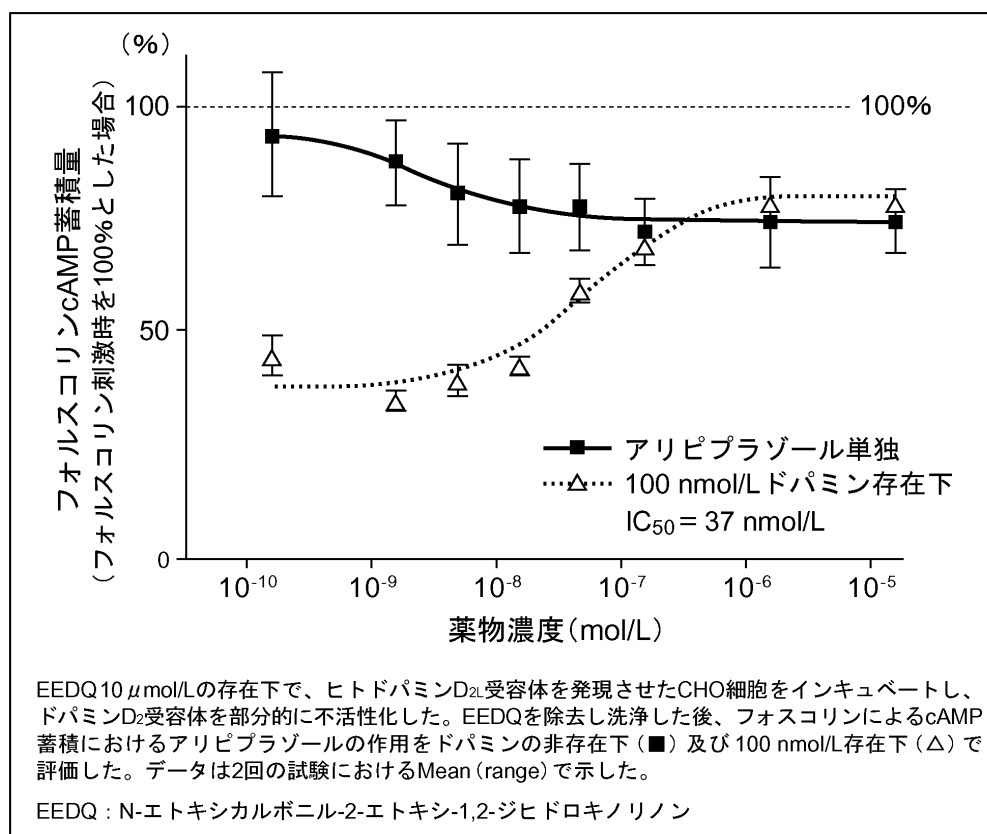
S-(-)-3-PPP : S-(-)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-N-n-プロピル-ピペリジン

注) ドパミン D₂ 受容体アゴニストは G 蛋白質非会合状態のドパミン D₂ 受容体に比べ、G 蛋白質会合状態のドパミン D₂ 受容体に対しより高い親和性を示すことが知られている³¹⁾。

ii) 組換え型ヒトドパミン D_{2L}受容体を介する cAMP 蓄積量に対する作用 (*in vitro*)²⁴⁾

フォスコリン刺激による細胞内 cAMP 蓄積を指標^{注)}としてアリピプラゾールのドパミン D₂受容体アゴニスト作用とアンタゴニスト作用を検討した。

アリピプラゾールは単独では、フォスコリン刺激による細胞内 cAMP の蓄積をわずかに抑制し、 10^{-7} mol/L の濃度において最大反応 (約 25%) となり、その作用強度は最高濃度 (10^{-5} mol/L) まで変わらなかった。同一条件下でアリピプラゾールは、同時添加したドパミン 100 nmol/L の cAMP 蓄積抑制作用に対して用量依存的に拮抗し、アリピプラゾール単独添加時における最大反応の値と同程度となった。これらの試験結果より、アリピプラゾールはドパミン D_{2L}受容体に対して部分アゴニストとして作用することが示された。



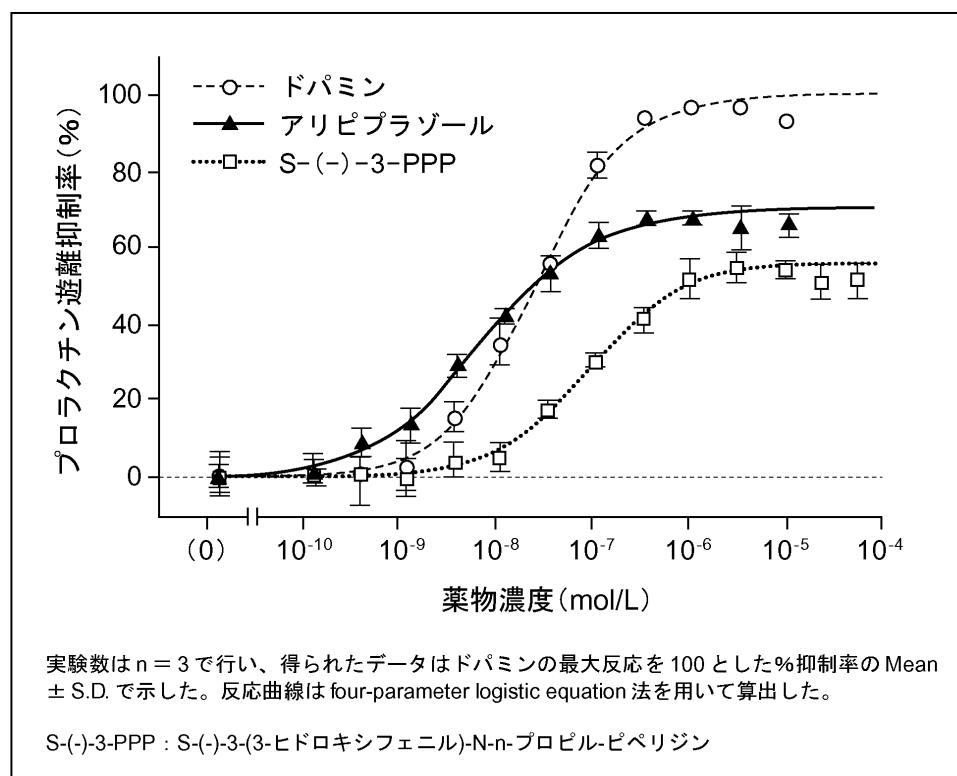
〔フォスコリン刺激によるcAMP蓄積を指標としたアリピプラゾールの
ドパミンD₂受容体アゴニスト作用とアンタゴニスト作用〕

注) ドパミン D_{2L}受容体は G 蛋白と共役して細胞内 cAMP 量を調節しており、ドパミン D₂受容体のアゴニストはフォスコリン刺激による cAMP の蓄積量を減少させることが知られている³²⁾。

iii) ラット下垂体前葉細胞のドパミンD₂受容体を介するプロラクチン遊離に対する作用 (*in vitro*)³⁰⁾

雌ラットの初代培養系下垂体前葉細胞のドパミンD₂受容体に対するアリピプラゾール及びドパミンのアゴニスト作用を、プロラクチンの遊離を指標に検討した^{注)}。

アリピプラゾール ($10^{-10} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$) は $3 \times 10^{-10} \text{ mol/L}$ より濃度依存的にプロラクチン遊離を抑制し、その最大反応はドパミンを100%とした場合、71%であった。同様に、ドパミンD₂受容体部分アゴニストであるS-(-)-3-PPPの最大反応は59%であった。これらの薬物のプロラクチン遊離抑制作用はドパミンD₂受容体アンタゴニストであるハロペリドールにより用量依存的に完全に拮抗された。これらのことから、アリピプラゾールは下垂体前葉細胞のドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用することが示された。



〔プロラクチン遊離に対するドパミン、アリピプラゾール及びS-(-)-3-PPPの抑制作用〕

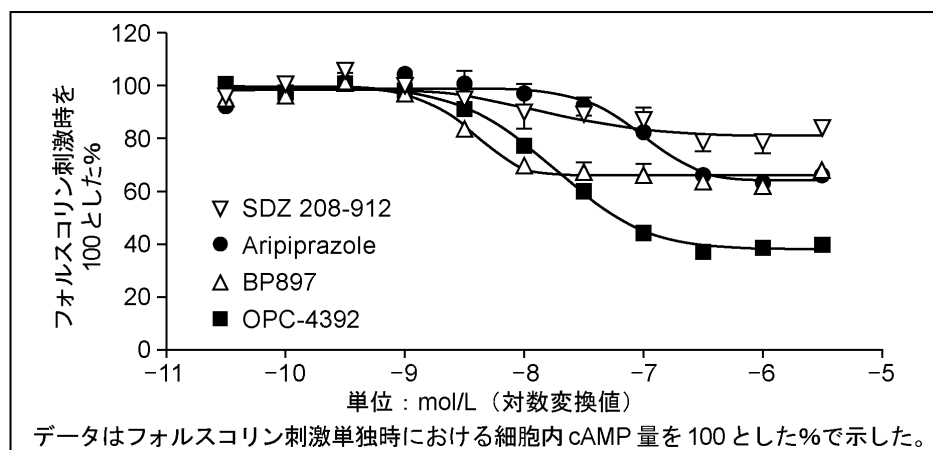
③ ドパミン D₃受容体部分アゴニスト作用³³⁾

*in vitro*試験においてドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した。

アリピプラゾールのドパミンD₃受容体に対するアゴニスト作用を、組換え型ヒトドパミンD₃受容体発現CHO細胞を用いて、フォルスコリン刺激による細胞内cAMP蓄積抑制作用を指標に検討した。

アリピプラゾールはヒトドパミンD₃受容体 (hD₃ Ser-9-High) を発現したCHO細胞において、フォルスコリン刺激による細胞内cAMP蓄積を内因性フルアゴニストであるドパミンと同様に濃度依存的に抑制し (EC₅₀値 : 99.8 nM、E_{max}値 : 38.4 %)、ドパミンD₃受容体に対し部分アゴニスト作用を示した。また、ドパミンのEC₅₀値は 1.64 nM、E_{max}値は69.8 %であった。

注) 下垂体前葉細胞のプロラクチン産生細胞は、漏斗下垂体系ドパミン作動性神経の抑制的支配を受けており、この細胞のドパミン D₂受容体が遮断されると、プロラクチン遊離が増加することが知られている³⁴⁾。培養細胞を用いた試験系では、ドパミンの抑制的支配がないため培養液中にプロラクチンが自発的に遊離されてくる。この試験系においてドパミン D₂受容体に対してアゴニスト作用がある薬物は、プロラクチン遊離を抑制する。



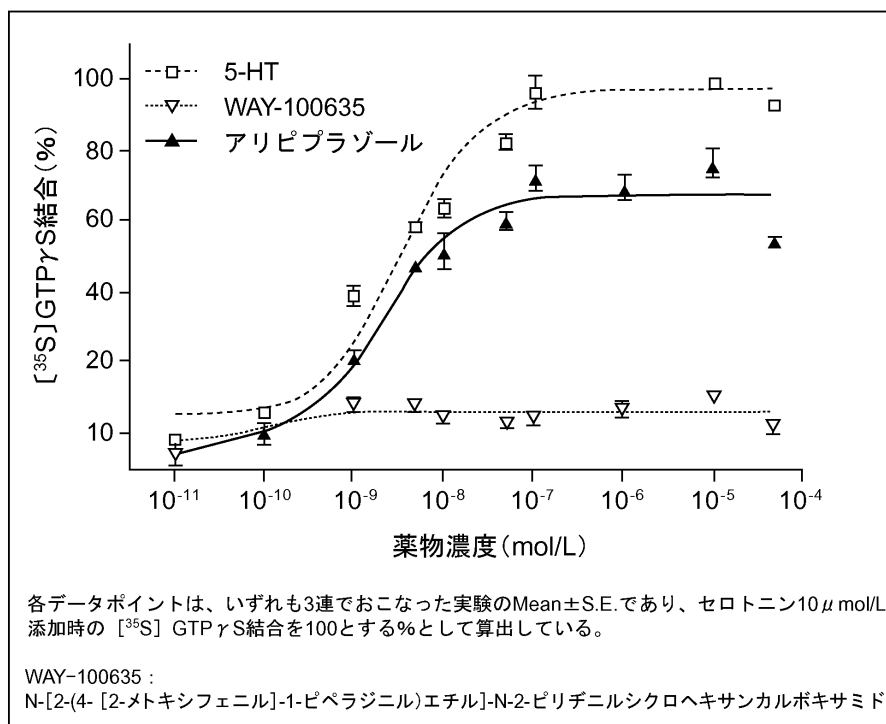
〔ヒトD₃受容体 (hD₃ Ser-9-High) 発現 CHO 細胞におけるアリピプラゾール及び各薬剤のフォスコリンによる細胞内 cAMP 蓄積抑制作用〕

④ セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用^{27, 35, 36)}

アリピプラゾールの組換え型ヒトセロトニン5-HT_{1A}受容体に対する作用²⁷⁾、セロトニン代謝に対する作用³⁵⁾及び縫線核セロトニン作動性神経に対する作用³⁶⁾について検討したところ、アリピプラゾールはセロトニン5-HT_{1A}受容体に部分アゴニストとして作用することが示された。

i) CHO 細胞に発現させた組換え型ヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対する作用 (*in vitro*)²⁷⁾

アリピプラゾールのセロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対するアゴニスト作用を、組換え型ヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体発現 CHO 細胞を用いて GTP γ S 結合を指標に検討した^{注)}。アリピプラゾールはヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体を発現した CHO 細胞膜への [³⁵S]GTP γ S 結合量を濃度依存的に増加させた。また、各薬物の固有活性の指標となる G 蛋白質への [³⁵S]GTP γ S の最大結合量 (E_{max}) をセロトニン 10 μ mol/L 添加時の結合量に対する%として算出したところ、内因性であるセロトニン (5-HT) の E_{max} 値は 98.4%、アリピプラゾールは 68.1%であった。アリピプラゾールの作用は、選択的セロトニン 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストである WAY-100635 により完全に拮抗された。



〔CHO細胞膜に発現したヒト5-HT_{1A}受容体への[³⁵S]GTP γ S結合に対する作用〕

注) セロトニン5-HT_{1A}受容体は G 蛋白質と共役しており、アゴニスト刺激により GTP 結合型 G 蛋白質が増加することが知られている³⁷⁾。

ii) セロトニン代謝に対する作用の検討（マウス）³⁵⁾

アリピプラゾールは、マウス前脳において **30 mg/kg**（経口投与）の用量でセロトニン代謝物である **5-ヒドロキシインドール酢酸** 含量を有意に減少させた。

iii) 縫線核セロトニン作動性神経に対する作用の検討（ラット）³⁶⁾

抱水クロラル麻酔下のラットを用い、背側縫線核のセロトニン作動性神経細胞より記録される自発神経発火頻度を指標に、アリピプラゾールの作用を検討した。

アリピプラゾール (**0.01～1.0 mg/kg**、静脈内投与) はラットの背側縫線核のセロトニン作動性神経細胞の発火頻度を用量依存的に抑制した。高用量 (**5 mg/kg**、静脈内投与) においては、更に**95%**以上の長時間持続する抑制作用が認められた。アリピプラゾールのセロトニン神経発火に対する抑制作用は、選択的セロトニン**5-HT_{1A}**アンタゴニストである**WAY-100635**により拮抗された。

これらの結果から、アリピプラゾールは背側縫線核のセロトニン作動性神経の細胞体及び樹状突起上に存在するセロトニン**5-HT_{1A}**受容体にアゴニストとして作用することが示された。

⑤ セロトニン **5-HT_{2A}** 受容体アンタゴニスト作用^{38, 39)}

セロトニン刺激によるラット **P11**細胞内へのカルシウム流入抑制作用³⁸⁾ 及びセロトニン**5-HT₂**受容体アゴニストである**5-メトキシジメチルトリプタミン**により誘発される行動変化に対する作用³⁹⁾ を検討したところ、アリピプラゾールはセロトニン**5-HT_{2A}** 受容体にアンタゴニストとして作用することが示された。

i) セロトニン刺激による **P11** 細胞内へのカルシウム流入の抑制による検討 (*in vitro*)³⁸⁾ 培養ラット下垂体腫瘍由来 **P11** 細胞を用い、セロトニン刺激による細胞内へのカルシウム流入を指標として検討したところ、アリピプラゾールは、セロトニン刺激による細胞内へのカルシウムの流入を完全にブロックした。

	IC ₅₀ 値 (nmol/L、経口投与)			
	アリピプラゾール	リスペリドン	ハロペリドール	クロザピン
セロトニン刺激による細胞内カルシウム濃度増加の抑制	11	0.14	54	1.1

ii) **5-メトキシジメチルトリプタミン**誘発首振り行動抑制による検討（マウス）³⁹⁾

セロトニン **5-HT_{2A}** 受容体アンタゴニスト作用を反映すると考えられるセロトニン **5-HT₂** 受容体アゴニストである **5-メトキシジメチルトリプタミン**による首振り行動に対するアリピプラゾールの作用を検討したところ、アリピプラゾールは首振り運動を抑制した。

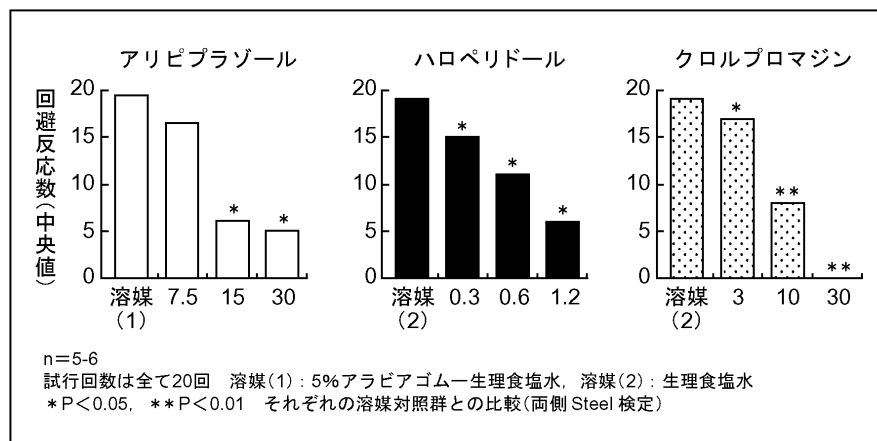
	ED ₅₀ 値 (mg/kg、経口投与)		
	アリピプラゾール	リスペリドン	ハロペリドール
5-メトキシジメチルトリプタミン 誘発首振り行動抑制（マウス）	7.0	0.01	2.7

⑥ 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用^{40, 41)}

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

i) ラット条件回避反応（ラット）⁴⁰⁾

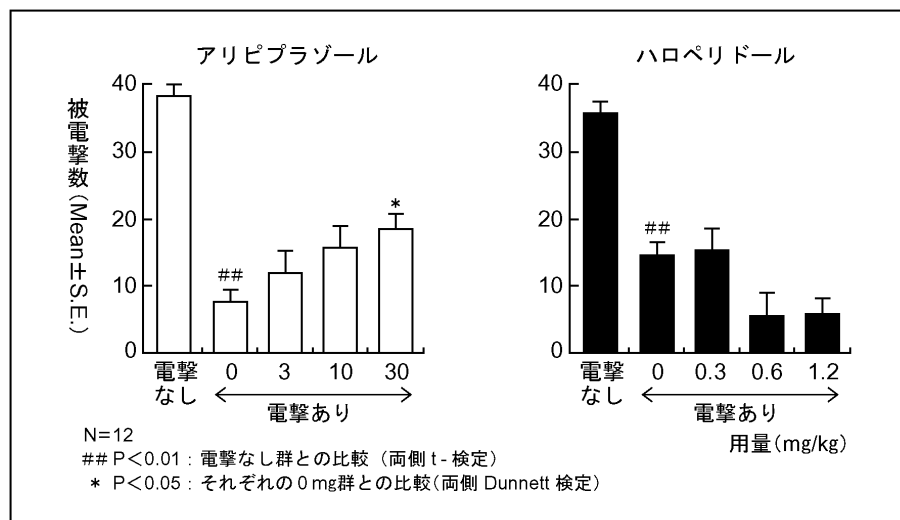
アリピプラゾール（7.5～30 mg/kg、経口投与）は、15 及び 30 mg/kg の用量で、逃避失敗に影響を与えることなく条件回避反応を用量依存的にかつ有意に抑制した。



〔各種抗精神病薬の条件回避反応に対する作用〕

ii) ラットコンフリクト行動に対する作用（ラット）⁴¹⁾

アリピプラゾールは 30 mg/kg（経口投与）の用量で、有意な抗コンフリクト作用を示した。試験パラメーターに影響を与えると考えられる電気ショックへの感受性に対しアリピプラゾールは、抗コンフリクト作用を示した用量において影響を与えなかった。



〔各種抗精神病薬のコンフリクト行動に対する作用〕

⑦ カタレプシー惹起作用（マウス、ラット）⁴²⁾

マウス及びラットにおけるアリピプラゾールのアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用の ED₅₀ 値の用量比 (b/a) はそれぞれ 17.5、12.6 であった。

		アリピプラゾール	クロルプロマジン	ハロペリドール
マウス	常同行動の抑制作用 (a) ED ₅₀ 値 (mg/kg、経口投与)	0.2	4.3	0.09
	カタレプシー惹起作用 (b) ED ₅₀ 値 (mg/kg、経口投与)	3.5	6.7	0.3
	相対的カタレプシー惹起作用 (b/a)	17.5	1.6	3.3
ラット	常同行動の抑制作用 (a) ED ₅₀ 値 (mg/kg、経口投与)	5.3	10.1	0.4
	カタレプシー惹起作用 (b) ED ₅₀ 値 (mg/kg、経口投与)	66.9	9.8	0.7
	相対的カタレプシー惹起作用 (b/a)	12.6	1	1.8

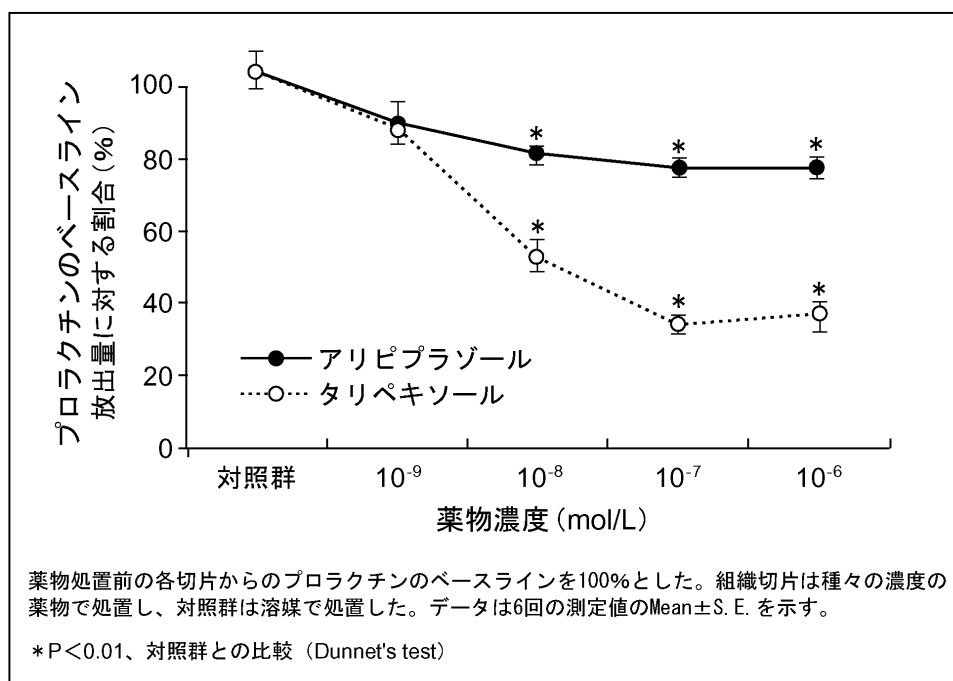
⑧ 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミン D₂ 受容体に対する作用 (*in vitro*)⁴³⁾

単離したラット下垂体前葉切片からのプロラクチン放出^{注)}に対するアリピプラゾールのアゴニスト作用を、ドパミンD₂受容体アゴニストであるタリペキソールと比較検討したところ、アリピプラゾールは、*in vitro*試験においてラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した。

アリピプラゾールはベースラインからのプロラクチン放出量を濃度依存的に低下させたが、タリペキソールは最大 36%まで低下し、アリピプラゾールはフルアゴニストであるタリペキソールよりも弱く、ベースラインの 78%を示した。

また、タリペキソールによるプロラクチン放出抑制作用は、アリピプラゾール (10⁻⁶ mol/L) により拮抗された。

アリピプラゾールはドパミンD₂受容体の活性化を介して下垂体前葉のプロラクチン放出抑制作用を発揮すると考えられたが、その作用はフルアゴニストであるタリペキソールよりも弱く、アリピプラゾールは固有活性の低いドパミンD₂受容体アゴニスト作用を有することが示唆された。さらにアリピプラゾールはタリペキソールなどのフルアゴニストと競合することにより、ドパミンD₂受容体に対してアンタゴニスト作用を発揮することから、ドパミンD₂受容体に対する部分アゴニストであることが示された。

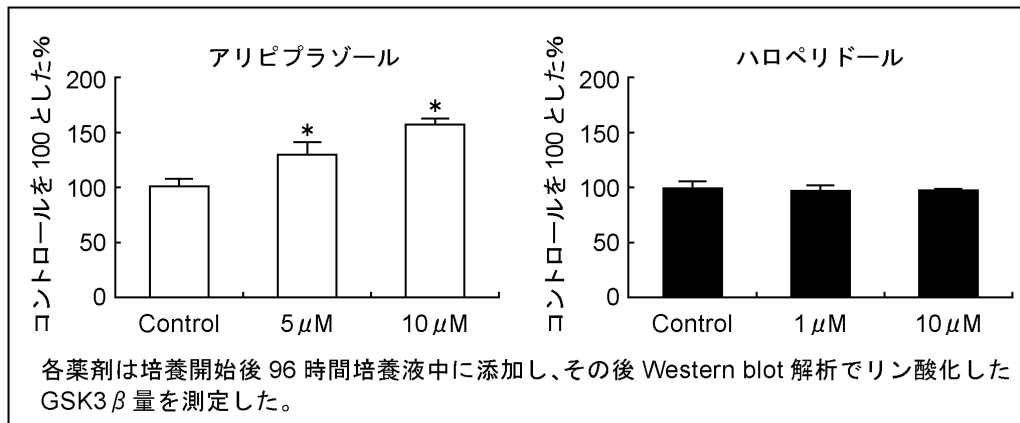


〔単離したラット下垂体前葉切片からのプロラクチン遊離に対する各薬物の抑制作用〕

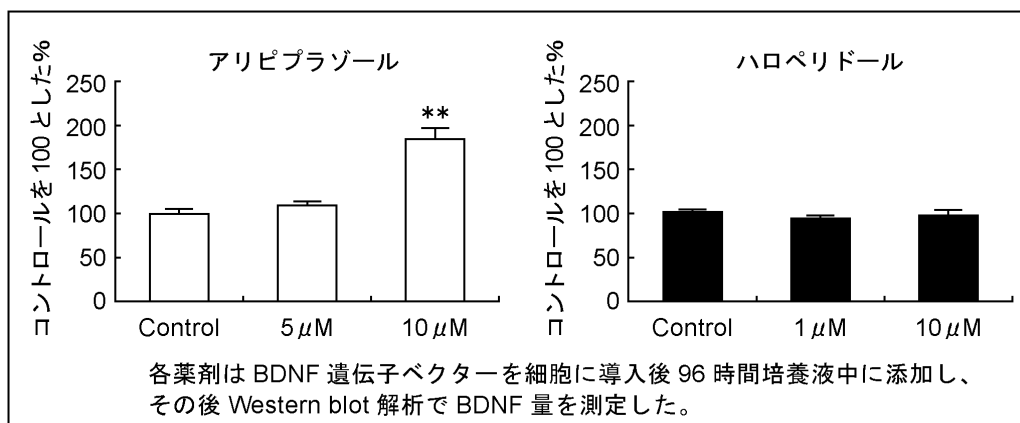
⑨ 培養 SH-SY5Y 細胞における GSK-3β リン酸化及び BDNF 産生亢進作用 (*in vitro*)⁴⁴⁾

培養した SHSY5Y 細胞において、96 時間培養液中に添加したアリピプラゾールは細胞内リン酸化酵素である GSK-3β のリン酸化を促進し、同時に神経栄養因子である BDNF 産生も有意に亢進した。定型抗精神病薬であるハロペリドールはこれらに全く影響を与えなかった。このことから、アリピプラゾールは BDNF 産生亢進を介した GSK-3β のリン酸化や Bcl-2 産生を促進することにより、神経保護並びに神経新生促進作用を有する可能性が示唆された。

注) 下垂体前葉細胞のプロラクチン産生細胞は、漏斗下垂体系ドパミン作動性神経の抑制的支配を受けており、この細胞のドパミンD₂受容体が遮断されると、プロラクチン遊離が増加することが知られている³⁴⁾。本試験系ではドパミンの抑制的支配がないため灌流液中にプロラクチンが自発的に放出されてくる。この系においてドパミンD₂受容体に対してアゴニスト作用がある薬物は、プロラクチン放出を抑制する。



〔培養 SH-SY5Y 細胞におけるアリピプラゾール及びハロペリドールの GSK3 β リン酸化に対する作用〕



〔培養 SH-SY5Y 細胞におけるアリピプラゾール及びハロペリドールの BDNF 産生に対する作用〕

- ⑩アリピプラゾールと各種抗うつ剤併用下におけるマウス強制水泳テストの無動時間に対する作用⁴⁵⁾
 アリピプラゾールと 7 種類の各抗うつ剤（シタロプラム、セルトラリン、パロキセチン、ベンラファキシン、ミルナシプラン、デシプラミン、ブプロピオン）を併用し、薬剤の抗うつ効果を反映するとされるマウス強制水泳テストにおける無動時間に対する作用を検討した。その結果、アリピプラゾール（0.03 及び 0.06 mg/kg；試験開始 30 分前腹腔内投与）及び各種抗うつ剤（2～8 mg/kg；試験開始 45 分前腹腔内投与）の併用下において、それぞれの単独投与時よりも無動時間を有意に短縮する作用が得られた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

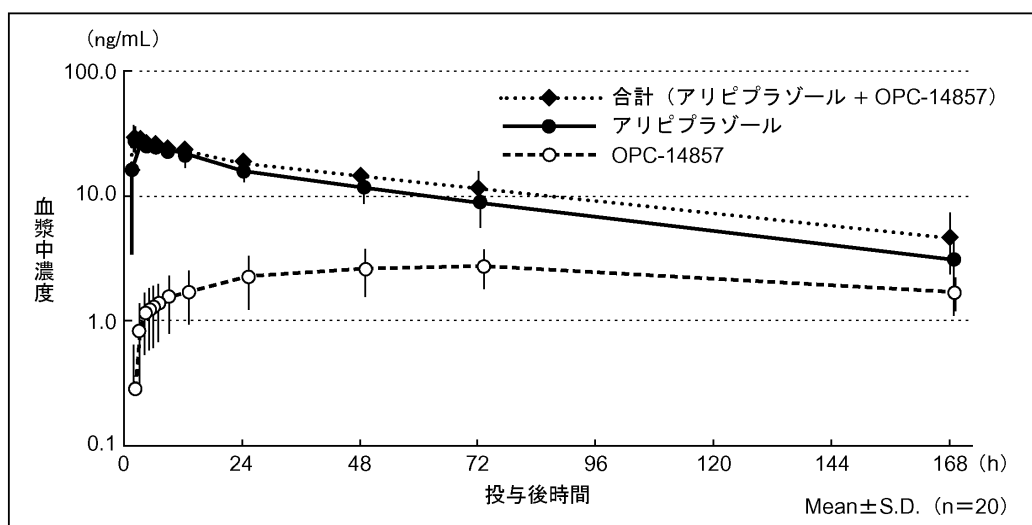
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 健康成人における単回投与時の薬物動態

i) 単回投与（普通錠）⁴⁶⁾

健康成人男子 20 例にアリピプラゾール 6 mg（普通錠）を空腹時単回経口投与した場合、吸収は良好であり、未変化体血漿中濃度は投与後 3～4 時間で最高濃度に達し、最終相の消失半減期は約 61 時間であった。主代謝物である OPC-14857（未変化体と同程度の薬理活性を有する。）の血漿中濃度は、約 70 時間まで緩やかに増加し、以後も未変化体に伴い緩やかに消失した。



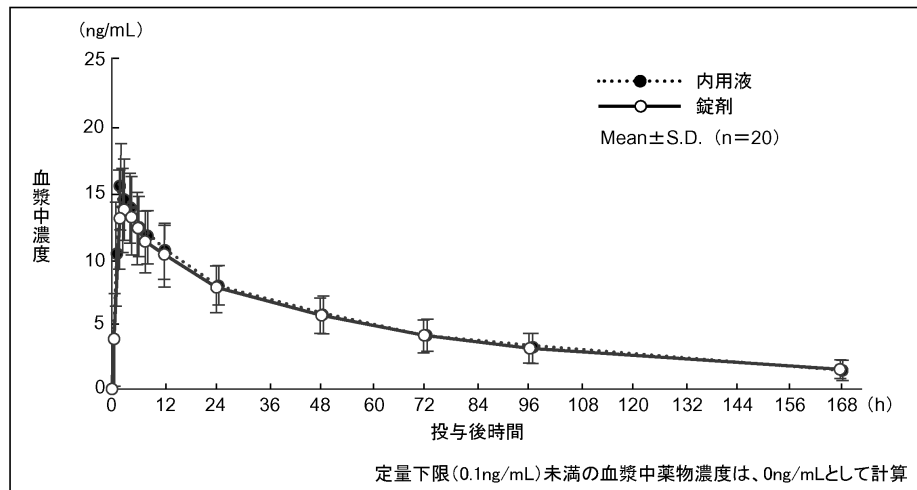
〔単回経口投与時の血漿中未変化体（アリピプラゾール）及び主代謝物（OPC-14857）の薬物動態パラメータ〕

	例数	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)
アリピプラゾール	20	3.6 ± 2.5	30.96 ± 5.39	61.03 ± 19.59	$1,692.9 \pm 431.7$	$2,024.1 \pm 703.7$
OPC-14857	20	69.6 ± 36.4	2.90 ± 1.00	279 ± 299	378.1 ± 107.1	$1,115 \pm 869$

Mean $\pm$ S.D.

ii) 単回投与（内用液と普通錠）⁴⁷⁾

健康成人男子 20 例にクロスオーバー法によりアリピプラゾール 3 mg（内用液 0.1% 3 mL 又は普通錠 3 mg 1 錠）を空腹時単回経口投与した場合、未変化体血漿中濃度は投与後約 3 時間で最高値に達し、最終相の消失半減期は約 60 時間であった。また、両製剤の AUC_{168hr} 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、いずれも生物学的同等性判定基準である $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。



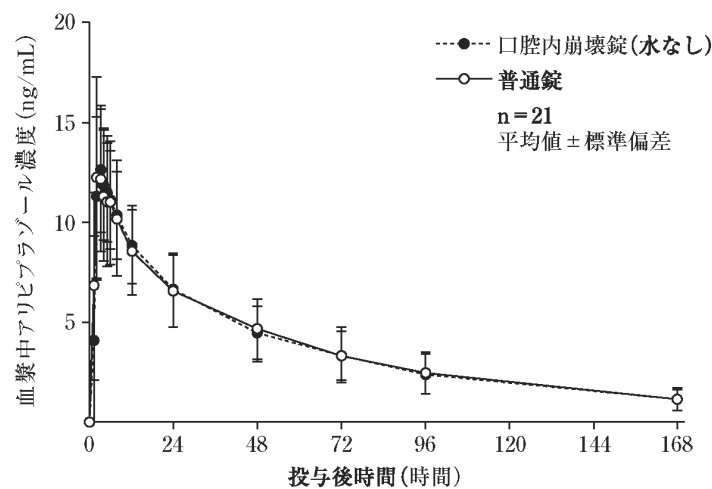
〔アリピプラゾール 3 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ〕

製 剤	例数	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)
内用液	20	2.6 $\pm$ 1.0	15.77 $\pm$ 3.313	59.21 $\pm$ 13.40	762.1 $\pm$ 188.2
普通錠	20	3.5 $\pm$ 1.7	15.32 $\pm$ 2.521	62.11 $\pm$ 14.17	743.1 $\pm$ 196.6

Mean $\pm$ S.D.

iii) 単回投与（OD 錠と普通錠）⁴⁸⁾

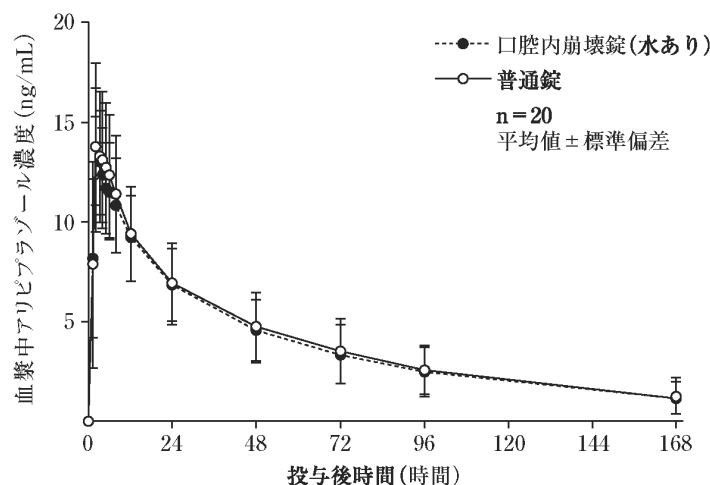
健康成人にアリピプラゾール 3mg（口腔内崩壊錠又は普通錠）を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約 3 時間で最高値に達し、最終相半減期は約 60 時間であった。口腔内崩壊錠 3mg は水なしで投与又は水とともに投与した場合のいずれにおいても普通錠 3mg と生物学的に同等であった。



〔アリピプラゾール 3 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ 口腔内崩壊錠水なし投与〕

製 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠 (水なし)	3.14 $\pm$ 1.35	13.53 $\pm$ 3.262	59.63 $\pm$ 9.740	630.4 $\pm$ 191.3
普通錠	3.29 $\pm$ 2.45	13.52 $\pm$ 3.441	59.07 $\pm$ 9.778	637.6 $\pm$ 209.7

(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=21)



〔アリピプラゾール 3 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ口腔内崩壊錠水あり投与〕

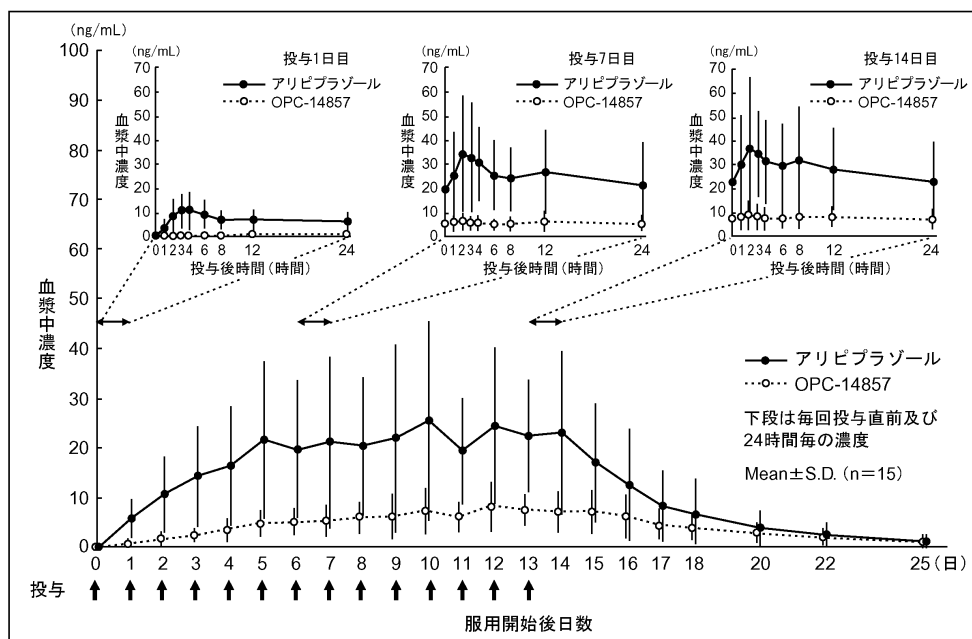
製 剤	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{168hr} (ng・hr/mL)
口腔内崩壊錠 (水あり)	2.70±1.56	14.14±2.721	60.61±16.28	653.9±219.2
普通錠	2.75±1.25	15.11±3.635	62.70±18.91	678.2±238.8

(平均値±標準偏差、n=20)

② 健康成人における反復投与時の薬物動態⁴⁹⁾

健康成人男子 15 例にアリピプラゾール 3 mg (普通錠) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、未変化体及び代謝物の薬物動態を検討した。

反復経口投与時のアリピプラゾール及び活性主代謝物 OPC-14857 の血漿中濃度は、何れも 14 回投与までにほぼ定常状態に到達し、投薬終了後の消失半減期は約 65 時間であった。



〔反復経口投与時の血漿中未変化体 (アリピプラゾール) 及び主代謝物 (OPC-14857) 薬物動態パラメータ〕

	化合物	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24hr} (ng・hr/mL)
投与 1 日目	アリピプラゾール	3.7±1.3	12.00±7.96	—	159.0±95.1
	OPC-14857	18.4±8.6	0.63±0.63	—	8.2±8.2
投与 14 日目	アリピプラゾール	4.2±3.4	44.26±29.28	64.59±15.39	678.0±413.0*
	OPC-14857	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4*

* : 投与間隔間の AUC

— : 算出せず、Mean±S.D.

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響⁵⁰⁾

アリピプラゾール 3 mg（普通錠並びに 1%散）をそれぞれ 14 例の健康成人男子に空腹時あるいは食後 30 分に単回経口投与し、アリピプラゾールの血漿中動態に及ぼす食事の影響を検討した。3 mg 錠及び 1%散ともに、 C_{max} 及び AUC_{168hr} には食事の影響はみられなかった。 T_{max} については、1%散では食事による経口吸収の遅延がみられた。

注意：本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

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 12～24mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、開始用量は 24mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）：通常、成人にはアリピプラゾールとして 3mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：通常、アリピプラゾールとして 1 日 1mg を開始用量、1 日 1～15 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 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

② 喫煙（海外データ）⁵¹⁾

統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与えなかった。

③ 相互作用

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。

i) イトラコナゾールとの併用データ⁵²⁾

健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するイトラコナゾール 100 mg とアリピプラゾール 3 mg 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。

ii) ケトコナゾールとの併用データ（海外データ）⁵³⁾

健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200 mg とアリピプラゾール 15 mg 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。

iii) キニジンとの併用データ（海外データ）⁵⁴⁾

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するキニジン 166 mg とアリピプラゾール 10 mg の併用により、アリピプラゾールの AUC が 107%増加した。

iv) パロキセチンとの併用データ⁵⁵⁾

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するパロキセチン 20 mg とアリピプラゾール 3 mg 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。

v) カルバマゼピンとの併用データ（海外データ）⁵⁶⁾

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4 の誘導作用を有するカルバマゼピン 400 mg とアリピプラゾール 30 mg 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。

vi) バルプロ酸との併用データ（海外データ）^{57, 58)}

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、バルプロ酸（500～1,500 mg/日）とアリピプラゾール（30 mg/日）の 21 日間併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 26%及び 24%低下した。健康成人において、バルプロ酸（1,000 mg/日）とアリピプラゾール（30 mg/日）の併用によるバルプロ酸の C_{max} 及び AUC の変化は 5%未満であった。

vii) リチウムとの併用データ（海外データ）^{57, 58)}

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、リチウム(1,200～1,800 mg/日)とアリピプラ

ゾール (30 mg/日) の 21 日間併用により、アリピプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 19% 及び 15% 増加した。健康成人において、リチウム (900 mg/日) とアリピプラゾール (30 mg/日) の併用によるリチウムの $C_{\max}$ 及び AUC の変化は 10% 以下であった。

viii) ラモトリギンとの併用データ (海外データ) ⁵⁹⁾

双極性障害躁状態患者において、ラモトリギン (100~400 mg/日) とアリピプラゾール (10~30 mg/日) の 14 日間併用によるラモトリギンの $C_{\max}$ 及び AUC の変化は 10% 以下であった。

ix) ロラゼパムとの併用データ (海外データ) ⁶⁰⁾

健康成人において、ロラゼパム (2 mg) とアリピプラゾール (15 mg/日) の併用により、アリピプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC の変化は 5% 未満であり、ロラゼパムの $C_{\max}$ 及び AUC の変化は 5% 以下であった。

x) エタノールとの併用データ (海外データ) ⁶¹⁾

健康成人において、エタノール (0.8 g/kg) とアリピプラゾール 10 mg の併用投与によるアリピプラゾールの $C_{\max}$ 及び AUC の変化は 3% 以内であり、投与 30 分、1 時間、2 時間後の血液中エタノール濃度はそれぞれ 24%、13%、6% 低下した。また、運動機能及び刺激反応へのエタノールの作用にアリピプラゾールは影響を与えなかった。

xi) ファモチジンとの併用データ (海外データ) ⁶²⁾

健康成人において、胃酸分泌抑制作用を有するファモチジン 40 mg とアリピプラゾール 15 mg 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 13% 減少した。

xii) デキストロメトर्फアン、ワルファリン、オメプラゾールとの併用データ (海外データ) ^{63~65)}

健康成人において、CYP2D6、CYP3A4 の基質であるデキストロメトर्फアン 30 mg とアリピプラゾール 30 mg の併用投与によるデキストロメトर्फアンの代謝比 (代謝物と未変化体の尿中排泄量の比) の変化は 10% 未満であった。健康成人において、CYP2C9 の基質であるワルファリン 30 mg あるいは CYP2C19 の基質であるオメプラゾール 20 mg とアリピプラゾール 10 mg の併用投与による各薬剤の $C_{\max}$ 及び AUC の変化は 10% 未満であった。

xiii) 活性炭との併用データ (海外データ) ⁶⁶⁾

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

xiv) エシタロプラムとの併用データ (海外データ) ⁶⁷⁾

健康成人において CYP2C19 及び CYP3A4 の基質であるエシタロプラム (10 mg/日) とアリピプラゾール (10 mg/日) の併用によるエシタロプラムの $C_{\max}$ 及び AUC の変化は 8% 以下であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数 ⁴⁶⁾

K_{el} (1/hr) : 0.01253 ± 0.00406 (n=20)

(4) クリアランス

CL/F (L/hr) : 4.23 ± 1.08 (n=24) ⁵²⁾

(5) 分布容積

健康成人男子 15 例にアリピプラゾール 3 mg (普通錠) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の 14 日目のアリピプラゾールの平均の分布容積は 8.86 (L/kg) であった ⁴⁹⁾。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

外国人の健康成人男子及び女子 18 例を対象に、アリピプラゾール 5 mg 錠経口投与及び 2 mg 静脈内投与後の用量補正したアリピプラゾールの AUC の比較成績から、アリピプラゾール 5 mg 錠の絶対的生物学的利用率は 87%であった。アリピプラゾールの消化管からの吸収はほぼ完全であり、吸収時における代謝あるいは初回通過効果の影響はほとんど受けないと考えられる⁶⁸⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

外国人の健康成人男子を対象にアリピプラゾールを 0.5、1、2、10 及び 30 mg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、各被験者に投与前測定時及びアリピプラゾール投与 14 日目に PET スキャンを用いて、アリピプラゾールの脳内分布について検討したところ、アリピプラゾール 0.5 mg から 10 mg の用量範囲において、用量依存的なドパミン D₂ 受容体への占有率の上昇がみられた。したがって、血液－脳関門を通過すると考えられる⁶⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠ラットに¹⁴C-アリピプラゾールを単回経口投与後、胎児の心臓、肺、肝臓及び腎臓中放射能濃度は、母体の各組織内濃度に比べ低い値を示したが、胎児脳内濃度は同等あるいは高い値を示した⁷⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

外国文献において、アリピプラゾールのヒト母乳中への移行が認められたとの報告がされている⁷¹⁾。

¹⁴C-アリピプラゾールを授乳中ラットへ経口投与後、30 分以内に乳汁中への放射能の分泌が認められた⁷⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

ラットにおいて髄液への移行は認められなかった⁷²⁾。

(5) その他の組織への移行性

雄雌ラットに¹⁴C-アリピプラゾール 10mg/kg 単回経口投与した際の組織内放射能濃度は、脳脊髄液以外の全ての組織に広範な放射能の分布が認められ、ほとんどの組織で投与 0.5～4 時間後で最高となり、投与後 168 時間までにほとんどの組織から消失した。放射能濃度の高い組織は、肝臓、消化器官であった⁷²⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

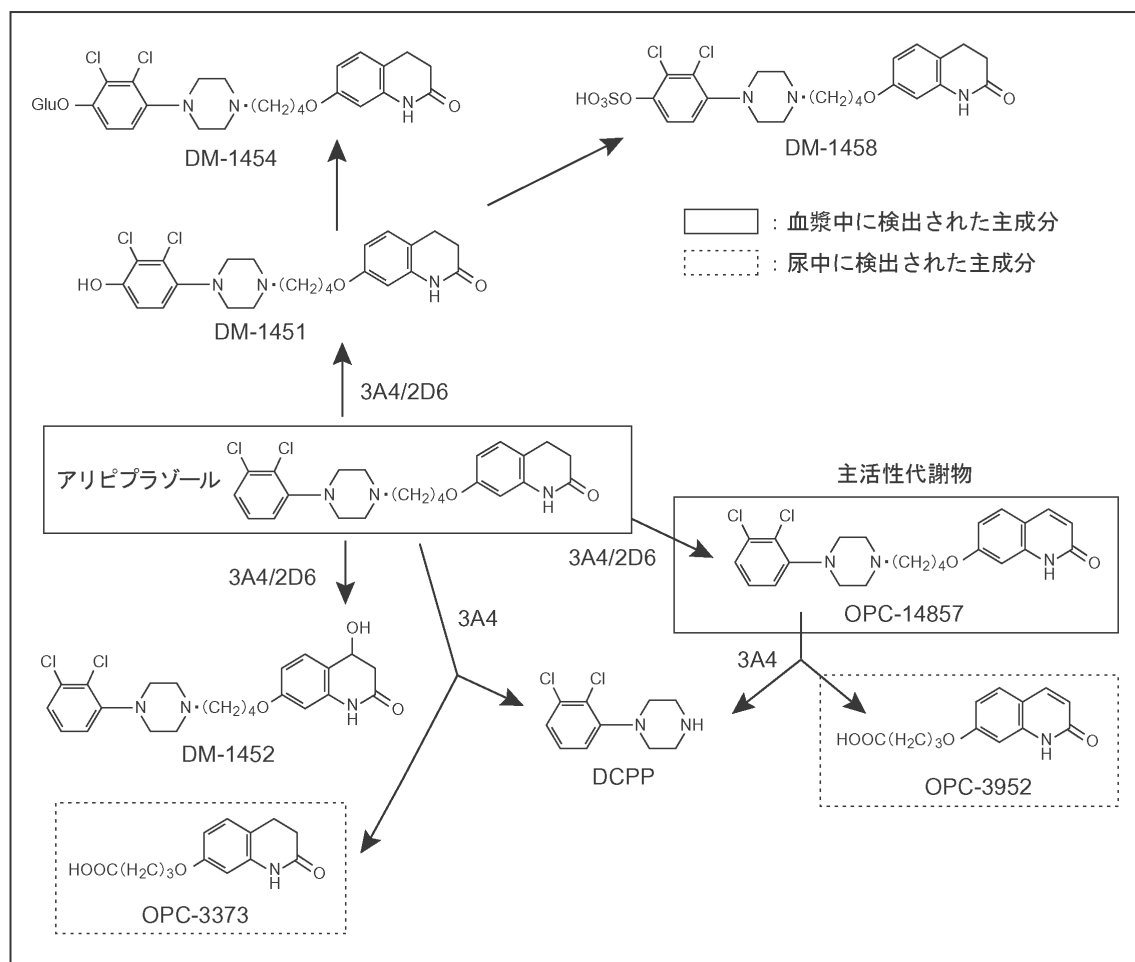
血漿蛋白結合率：99.8～99.9〔平衡透析法：¹⁴C-アリピプラゾール 500～5,000 ng/mL〕⁷³⁾

血清蛋白結合率：99.7～99.9〔平衡透析法：アリピプラゾール 500～5,000 ng/mL〕⁷⁴⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。ヒトにおけるアリピプラゾールの主な代謝経路は下記のとおりとなる（*in vitro*）^{75～78)}。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

アリピプラゾールは CYP3A4 と CYP2D6 によって脱水素化と水酸化を受け、CYP3A4 によって N-脱アルキル化を受ける (*in vitro*)^{78,79)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

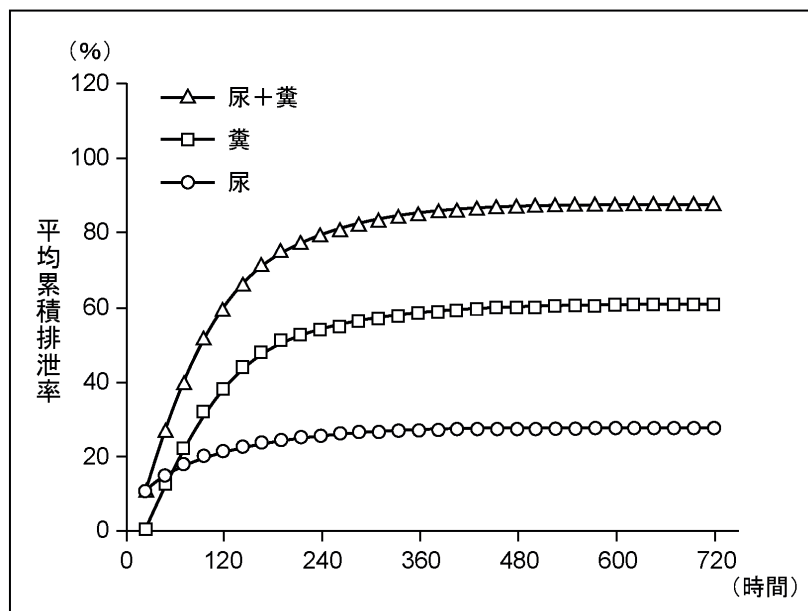
主代謝物である OPC-14857 は未変化体と同程度の薬理活性を示し^{25, 80~82)}、定常状態(投与 14 日目)では未変化体に対する AUC の割合は約 27%である⁴⁹⁾。

7. 排泄

尿中及び糞中

健康成人男子 15 例にアリピプラゾール 3 mg (3 mg 錠) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したところ、投与 14 日目の未変化体及び主代謝物 (OPC-14857) の尿中排泄率はどれも 1%未満であった⁸³⁾。

外国人健康成人男子 12 例に、20 mg の [¹⁴C] - アリピプラゾールを単回経口投与したところ、尿中への平均累積放射能排泄率は投与後 648 時間までに 27.2%、糞中への平均累積放射能排泄率は投与後 720 時間までに 60.2%であった。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⁸³⁾。



〔 $[^{14}\text{C}]$ -アリピプラゾールを単回投与した時の尿中、糞中及び尿糞中における放射能の平均累積排泄率〕

8. トランスポーターに関する情報

アリピプラゾール及び主代謝物 OPC-14857 は P 糖蛋白及び BCRP (Breast cancer resistance protein) への阻害作用を有する⁸⁴⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

① 年齢と性別の影響 (海外データ)⁸⁵⁾

外国人の健康男子、女子及び各種年齢層の被験者 (18~40 歳、41~60 歳、65 歳以上、各群男女各 10 例) にアリピプラゾールを 15 mg 単回経口投与し、アリピプラゾールの血漿中動態に及ぼす年齢と性別の影響について検討した。

健康高齢者 (65 歳以上) におけるアリピプラゾールのクリアランスは、非高齢者 (18~64 歳) よりも約 20%低かったが、上記 3 種の年齢層におけるアリピプラゾールの血漿中動態 ($C_{\max}$ 、 AUC_{∞} 、 CL/F 等) に、年齢の影響は認められなかった。 $C_{\max}$ 、 AUC_t 及び AUC_{∞} には女性が高値を示す傾向があったが、体重差によるもので、性別の影響は無いと考えられた。

② 肝機能障害者における薬物動態 (海外データ)⁸⁶⁾

外国人の肝障害患者におけるアリピプラゾール 15 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを、肝機能の正常な健康成人を対照に比較検討した。

アリピプラゾール投与による健康成人及び肝障害患者のクリアランス ($CL/F/BW$) は健康成人で 55.98、軽度・中等度・高度肝障害患者でそれぞれ 42.99、52.11、61.63 であった。

〔健康成人及び肝障害患者におけるアリピプラゾールの薬物動態パラメータの比較〕

		$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$CL/F/BW$ (mL/hr/kg)	f_u (%)
健康成人 (n=6)		64.48±21.11	4,147±1,372	90.88±37.02	55.98±13.10	0.25±0.02
肝障害患者	軽度* (n=8)	73.94±25.43	5,533±2,214	176.13±114.47	42.99±13.83	0.30±0.03
	中等度* (n=8)	46.58±14.00	4,847±2,915	159.57±79.78	52.11±28.61	0.29±0.05
	高度* (n=3)	35.07±7.60	3,171±880	140.08±2.34	61.63±19.19	0.34±0.04

Mean±S.D.

*Child-Pugh 分類によるグレード分類。軽度(クラスA)、中等度(クラスB)、高度(クラスC)

③ 腎機能障害者における薬物動態（海外データ）⁸⁷⁾

外国人の重度腎障害患者（クレアチニンクリアランス＜30 mL/min）におけるアリピプラゾール 15mg の単回経口投与後の薬物動態について、正常腎機能健康成人と比較検討した。

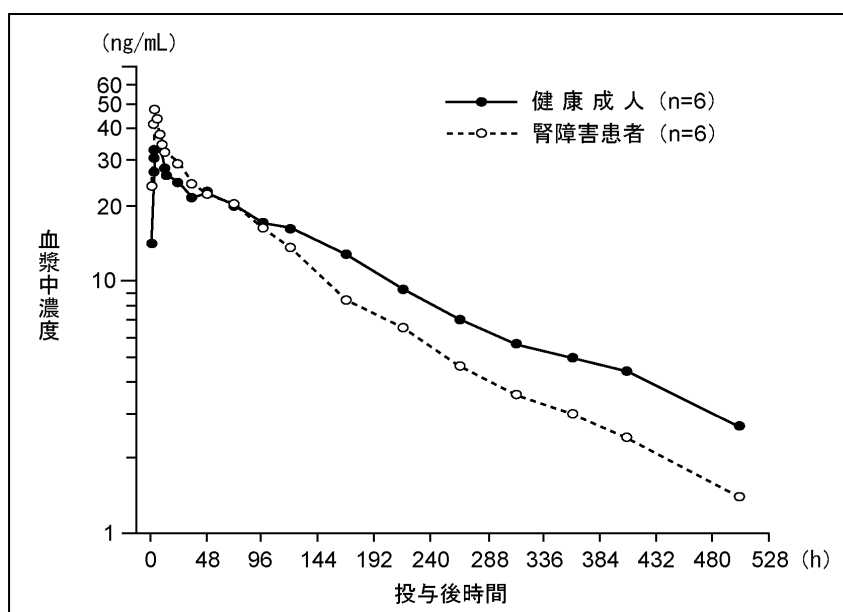
重度腎障害患者と正常腎機能の健康成人とで、アリピプラゾールの C_{max} 、全身クリアランス (CL/F) 及び腎クリアランス (CLr) の各パラメータに統計的有意差はみられなかった。主代謝物 OPC-14857 の AUC_{∞} は腎障害患者で変動しなかったが、尿中排泄量は健康成人に比べ約 2 倍高値を示した。

〔健康成人及び腎障害患者におけるアリピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均比の P 値と 95%信頼区間〕

パラメータ	P値	95%信頼区間*
C_{max}	0.21	0.46－1.17
CL/F	0.81	0.56－1.58
CLr	0.12	0.14－1.30

*：幾何平均比に対する数値

(t-検定)



〔健康成人及び腎障害患者における平均血漿中濃度推移〕

注意 1) 肝障害のある患者には、肝障害を悪化させるおそれがあるため慎重に投与して下さい。

2) 本剤の承認されている用法・用量は以下のとおりである。

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 12～24mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、開始用量は 24mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。

うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）：通常、成人にはアリピプラゾールとして 3mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性：通常、アリピプラゾールとして 1 日 1mg を開始用量、1 日 1～15 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 3mg とし、1 日量は 15mg を超えないこと。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6 参照]

（解説）

国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を伴う顕著な症例が市販後自発報告として報告され、外国においては死亡に至る症例も報告されています。また、米国で実施された複数の薬剤疫学的調査（本剤は含まれない）では、調査の対象となった非定型抗精神病薬の投与患者において、高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されています。しかし、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もあることから、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていません。本剤はこれらの調査の実施時には販売されておらず、本剤がこのリスク上昇に関連するかは不明です。現時点で非定型抗精神病薬の投与患者における高血糖に関連する有害事象が発現する正確なリスク評価は得られていませんが、海外での使用上の注意の記載並びに日本においては類薬が厚生労働省医薬局安全対策課長通知（平成14年4月16日付 医薬安発第0416001号、平成14年11月7日付 医薬安発第1107001号）に基づき記載している状況等に鑑み、本剤においても警告の項を設け注意を喚起することとしました。なお、本剤は統合失調症承認時までの国内臨床試験において、副作用として糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の報告はありませんが、国内及び外国において市販後自発報告（頻度不明）があります。また、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として糖尿病が2/1,490例（0.13%）〔統合失調症承認時1/743例、うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）承認時1/467例〕認められました。

特に、糖尿病又はその既往歴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し、血糖値の測定や症状の観察等を十分に行い、慎重に投与してください。

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、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6 参照]

（解説）

本剤の投与にあたり、患者及びその家族に対し、高血糖の発現を早期に発見するため、以下の点を十分に説明、指導してください。＜患者さん用指導箋を用意しております。本剤を処方いただく際には当該指導箋をお渡しください。＞

- ・ 国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されていること。
- ・ 口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状が認められた場合には、高血糖が発現している可能性が考えられること。
- ・ 上記の症状を認めた場合には、医師の診察を受けること。

2. 禁忌内容とその理由

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。〕

（解説）

抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤は中枢神経抑制作用があるため、昏睡状態の患者に投与した場合、昏睡状態を悪化させるおそれがありますので、このような患者には、本剤の投与を避けてください。

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。〕

（解説）

抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤は中枢神経抑制作用があるため、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に投与した場合、さらに中枢神経抑制作用が増強されますので、このような患者には、本剤の投与を避けてください。

2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）〔10.1 参照〕

（解説）

抗精神病薬共通の注意事項です。

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β 受容体刺激薬であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの 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ますので、アドレナリンとの併用は避けてください。ただし、アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合はこの限りではありません。

2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として発疹 6/1,490 例（0.40%）〔統合失調症承認時 3/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例、うつ病・うつ状態承認時 2/467 例〕、薬疹 2/1,490 例（0.13%）〔統合失調症承認時 1/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例〕等が報告されており、国内及び外国の市販後自発報告においてアナフィラキシー（頻度不明）が報告されています。

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

アナフィラキシーについての詳細は「VIII. 8. (1)11.1.4」の項の解説をご参照ください。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。

（解説）

本剤は中枢神経抑制作用を有するため、傾眠や神経機能・運動機能の低下をきたす可能性があります。したがって、自動車の運転、高所での作業等危険を伴う機械操作の作業等には従事させないように十分注意してください。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として嗜眠 1/1,490 例（0.07%）〔双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例のみ〕、傾眠 132/1,490 例（8.86%）〔統合失調症承認時 23/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 24/192 例、うつ病・うつ状態承認時 42/467 例、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性承認時 43/88 例〕が報告されています。

8.2 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、8.4、9.1.3、11.1.6 参照〕

（解説）

国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を伴う顕著な症例が市販後自発報告として報告され、外国においては死亡に至る症例も報告されています。

また、米国で実施された複数の薬剤疫学的調査（本剤は含まれない）では、調査の対象となった非定型抗精神病薬の投与患者において、高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されています。しかし、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もあることから、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていません。本剤はこれらの調査の実施時には販売されておらず、本剤がこのリスク上昇に関連するかは不明です。

糖尿病又はその既往歴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し、血糖値の測定や症状の観察等を十分に行い、慎重に投与してください。

8.3 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。〔8.4、11.1.7 参照〕

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として低血糖の報告はありませんが、持続性注射剤の臨床試験、国内及び外国の市販後自発報告において、報告されています（頻度不明）。

本剤の投与中は、血糖値の測定や脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状の観察を十分に行い、慎重に投与してください。

8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ 8.2 及び 8.3 の副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔1.1、1.2、8.2、8.3、9.1.3、11.1.6、11.1.7 参照〕

（解説）

本剤の投与にあたり、患者及びその家族に対し、高血糖の発現を早期に発見するため、以下の点を十分

に説明、指導してください。＜患者さん用指導箋を用意しております。本剤を処方いただく際には当該指導箋をお渡しください。＞

- ・国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されていること。
- ・口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状が認められた場合には、高血糖が発現している可能性が考えられること。
- ・上記の症状を認めた場合には、医師の診察を受けること。

また、患者及びその家族に対し、国内及び外国において低血糖などの重篤な副作用が報告されていることを十分に説明し、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）が認められた場合にも、医師の診察を受けるよう、指導してください。

8.5 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。

（解説）

アリピプラゾール使用中に特に賭博に対する激しい衝動を発現したり、このような衝動を制御できない可能性があることが市販後報告により示唆されています。衝動的で強迫的な性質の制御不能な性行動、消費行動、暴食・過食などの他の衝動の報告もなされています。患者にはこのような行動が異常であるとの認識がないかもしれないので、処方医は患者や介護者に対して、アリピプラゾール使用中に、特に賭博の衝動、制御不能な性衝動、消費行動、暴食・過食やその他の衝動が新たに発現又は増強しなかったかについて質問することが重要です。ただし、衝動制御症状は原疾患に関連して発現することにも注意すべきです。全てではありませんが、アリピプラゾールの減量又は中止により衝動が治まったと報告されている症例もあります。衝動制御障害の認識がないままであると、これらの衝動により患者や他人に危害をもたらす可能性があります。アリピプラゾール使用中にこのような衝動を発現した場合は減量又は中止を考慮してください。（米国添付文書 2020 年 5 月より引用）

8.6 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。

（解説）

体重の変動（増加、減少）があらわれた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症の影響も考えられるため、体重の推移等の経過を慎重に観察し、体重の変動（増加、減少）の原因精査などを実施し、必要に応じて適切な処置を行ってください。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として体重増加 103/1,490 例（6.91%）〔統合失調症承認時 22/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 18/192 例、うつ病・うつ状態承認時 47/467 例、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性承認時 16/88 例〕、体重減少 73/1,490 例（4.90%）〔統合失調症承認時 68/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 3/192 例、うつ病・うつ状態承認時 1/467 例、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性承認時 1/88 例〕が報告されています。

8.7 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。

（解説）

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してください。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として月経過多 1/621 例（0.16%）〔うつ病・うつ状態承認時 1 例のみ〕、貧血 3/1,490 例（0.20%）〔統合失調症承認時 1/743 例、うつ病・うつ状態承認時 1/467 例、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性承認時 1/88 例〕が報告されています。また、臨床検査値異常も報告されています。

8.8 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

（解説）

抗精神病薬の副作用として錐体外路症状が知られています。錐体外路症状の一つとして、食道の運動障害を起こし、特に高齢者では、嚥下障害から誤嚥性肺炎に至る可能性があります。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、慎重に経過を観察してください。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として嚥下障害 10/1,490 例（0.67%）〔統合失調症承認時 3/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 2/192 例、うつ病・うつ状態承認時 5/467 例〕が報告されています。

〈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）

8.9 急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。

（解説）

統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の場合、難治例や抗精神病薬を大量投与されている患者において、激しい興奮などの急性症状に対する鎮静効果を目的に本剤を増量することは望ましくありません。ベンゾジアゼピン系抗不安薬等の鎮静剤の一時的な併用等、他の対処方法も考慮してください。

〈統合失調症〉

8.10 興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。

（解説）

統合失調症の場合、市販後において、敵意・攻撃性等の副作用が報告されています。本剤投与中に、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化した際には、他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行ってください。

また、一般的に統合失調症の治療において、新たな抗精神病薬を使用する際に前治療薬を中止して切り替えた場合、脳内ドパミン D₂ 受容体からの抗精神病薬の離脱が一度に起こり、急激な精神症状の悪化をきたす場合や副作用が新たに発現する場合があると言われています。定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬へ、あるいは非定型抗精神病薬間での切り替え方法に関する十分なデータはありませんが、急激な精神症状の悪化等を避けるため、患者の状態を観察しながら時間をかけて前治療薬を徐々に減量すると同時に本剤を徐々に増量することが望ましいと考えられます。本剤へ切り替え後に症状の悪化が認められた場合には、前治療薬に戻す等、適切な処置を行ってください。一般的な切り替え方法として、＜米国のエキスパートコンセンサスガイドライン（2003 年）＞では、クロス・タイトレーション（前薬を徐々に漸減しながら次の抗精神病薬を徐々に増やす）又は重複してから漸減する（前薬は用量を維持して継続しながら次の抗精神病薬を治療レベルまで漸増し、その後前薬を漸減する）ことを推奨しています。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

8.11 躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討し、本剤を漫然と投与しないよう注意すること。

（解説）

躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討を行い、投与継続が必要な場合以外には、漫然と本剤の投与を継続しないようにしてください。

〈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）〉

8.12 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。

[5.2、8.13-8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

（解説）

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0113002 号（平成 18 年 1 月 13 日付）及び薬食安発第 0508001 号（平成 21 年 5 月 8 日付）]

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ります。薬物療法の開始早期及び投与量の変更時に、患者の状態や病態の変化に注意して、観察してください。

8.13 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.2、8.12、8.14、8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

（解説）

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0113002 号（平成 18 年 1 月 13 日付）及び薬食安発第 0508001 号（平成 21 年 5 月 8 日付）]

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) の投与されたうつ病・うつ状態を有する患者において、不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏、軽躁、躁病等の症状があらわれることが報告されています。また、これらの副作用を発現した症例の中には、自殺関連事象のみならず他人に対して危害を加えた等の症例が報告されています。本剤投与中に、これらの症状の発現もしくは増悪が認められた場合には、服薬量を増量することなく、患者の状態を観察しながら徐々に減量し中止するなど、適切な処置を行ってください。

8.14 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。[5.2、8.12、8.13、8.15、9.1.6、15.1.3 参照]

（解説）

選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (SNRI) 等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0113002 号（平成 18 年 1 月 13 日付）及び薬食安発第 0508001 号（平成 21 年 5 月 8 日付）]

うつ病患者では処方された薬剤を自殺目的で大量服用する可能性があります。

自殺傾向が認められる患者に本剤を投与する場合には、1 回分の処方日数を最小限にとどめるよう注意してください。

8.15 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。[5.2、8.12-8.14、9.1.4、15.1.3 参照]

(解説)

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0113002 号(平成 18 年 1 月 13 日付)及び薬食安発第 0508001 号(平成 21 年 5 月 8 日付)]

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、患者及び患者の家族等にも十分に説明してください。自殺傾向等の行為を早期に発見し、早急に対応する必要がある場合もあることから、主治医と緊密に連絡を取り合うよう指導してください。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

8.16 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

(解説)

小児期の患者においては、安全性及び有効性を定期的に評価する必要があるため、漫然と投与を継続しないようにしてください。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

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。

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として起立性低血圧 5/1,490 例(0.34%) [統合失調症承認時 1/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例、うつ病・うつ状態承認時 3/467 例]、低血圧 3/1,490 例(0.20%) [双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例、うつ病・うつ状態承認時 2/467 例]、血圧低下 9/1,490 例(0.60%) [統合失調症承認時 8/743 例、うつ病・うつ状態承認時 1/467 例]、浮動性めまい 33/1,490 例(2.21%) [統合失調症承認時 18/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 8/192 例、うつ病・うつ状態承認時 7/467 例]、体位性めまい 17/1,490 例(1.14%) [統合失調症承認時 10/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例、うつ病・うつ状態承認時 6/467 例]、失神 1/1,490 例(0.07%) [統合失調症承認時 1/743 例のみ] 等が報告されています。

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用により起立性低血圧を起こす可能性があります。循環器疾患(心筋梗塞又は虚血性心疾患の病歴、心不全又は伝導障害)又は脳血管疾患の既往を持つ患者や、低血圧を起こしやすい状況(脱水、循環血液量減少、降圧薬投与)にある患者には慎重に投与してください。

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。

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として痙攣 4/1,490 例(0.27%) [統合失調症承認時 4/743 例のみ]、大発作痙攣 1/1,490 例(0.07%) [統合失調症承認時 1/743

例のみ] が報告されています。

抗精神病薬の投与による痙攣発作の発症機序は不明ですが、抗精神病薬が痙攣閾値を下げ痙攣発作を起こしやすくする可能性が高いことが知られています。

てんかん等の痙攣性疾患やその既往歴のある患者に本剤を投与する場合は痙攣発作が起こるおそれがありますので、慎重に投与してください。

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、8.2、8.4、11.1.6 参照]

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として糖尿病が2/1,490 例（0.13%）[統合失調症承認時 1/743 例、うつ病・うつ状態承認時 1/467 例] が報告されています。また、臨床検査値異常も報告されています。

糖尿病又はその既往歴・家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者については、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、血糖値の測定や症状等の観察を十分に行い、慎重に投与してください。

9.1.4 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]

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

抗精神病薬の欧州での措置（抗精神病薬共通の記載として、「静脈血栓塞栓症」に関する注意を追記）を踏まえ、国内における抗精神病薬で集積された副作用症例について検討された結果、「肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症」の発症を予防するため、投与する場合に注意すべき患者の危険因子を記載しました。

なお、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として肺塞栓症及び深部静脈血栓症の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています。

<統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

9.1.5 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者

症状を悪化させるおそれがある。

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として自殺企図 3/1,490 例（0.20%）[統合失調症承認時 2/743 例、うつ病・うつ状態の承認時 1/467 例]、自殺念慮 2/1,490 例（0.13%）[統合失調症承認時 2/743 例のみ] が報告されています。

一般に統合失調症患者では、うつ状態がみられることがあるため、自殺企図や自殺念慮に注意が必要ですが、このような症状を有する患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあります。自殺企図の既往を有する患者及び自殺念慮を有する患者には、慎重に投与してください。

<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）>

9.1.6 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。[5.2、8.12-8.15、15.1.3 参照]

(解説)

うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として自殺企図 3/1,490 例

(0.20%) [統合失調症承認時 2/743 例、うつ病・うつ状態の承認時 1/467 例]、自殺念慮 2/1,490 例 (0.13%) [統合失調症承認時 2/743 例のみ] が報告されています。

一般に統合失調症患者では、うつ状態がみられることがあるため、自殺企図や自殺念慮に注意が必要ですが、このような症状を有する患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあります。自殺念慮又は自殺企図の既往を有する患者及び自殺念慮を有する患者には、慎重に投与してください。

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

(解説)

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0508001 号 (平成 21 年 5 月 8 日付)]

脳の器質的障害のある患者では、抗うつ剤の投与により、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神症状を増悪させることがあるため、慎重に投与してください。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

(解説)

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発第 0508001 号 (平成 21 年 5 月 8 日付)]

衝動性が高い併存障害を有する患者では、抗うつ剤の投与により、興奮、攻撃性、易刺激性等の精神症状を増悪させることがあるため、慎重に投与してください。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(3) 肝機能障害患者

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]

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として肝機能異常 10/1,490 例 (0.67%) [統合失調症承認時 3/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 3/192 例、うつ病・うつ状態承認時 3/467 例、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性承認時 1/88 例]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST(GOT)増加) 26/1,490 例 (1.74%) [統合失調症承認時 1/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 3/192 例、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) 承認時 22/467 例]、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (ALT(GPT)増加) 42/1,490 例 (2.82%) [統合失調症承認時 1/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 7/192 例、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) 承認時 33/467 例、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性承認時 1/88 例] 等が報告されています。また、臨床検査値異常も報告されています。

本剤は主に肝臓で代謝を受けます。また本剤を投与中に肝トランスアミナーゼの上昇が認められている例があるため、肝障害のある患者には慎重に投与してください。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

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、本剤の臨床試験において流産の報告がある。

(解説)

非臨床安全性評価における生殖発生毒性試験並びに遺伝毒性試験の結果から、アリピプラゾールには催奇形性も遺伝毒性も認められませんでした。しかし、ヒトにおいて妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないため、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ようにしてください。

また、「新生児の離脱症状及び錐体外路症状」に関する記載は、抗精神病薬の「新生児の離脱症状及び錐体外路症状」関連の副作用集積状況及び米国での措置（抗精神病薬共通の記載として、「新生児の離脱症状及び錐体外路症状」を追記）を踏まえた、抗精神病薬共通の記載です。

[厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0322 第 1 号（平成 23 年 3 月 22 日付）]

(6) 授乳婦

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。ヒトで乳汁中への移行が認められている⁷¹⁾。

(解説)

外国文献において、ヒトで乳汁中にアリピプラゾールが移行する（乳汁中のアリピプラゾール濃度は母体血漿中アリピプラゾール濃度の約 20%）ことが報告されています。

[¹⁴C]-アリピプラゾールを授乳中ラットへ経口投与後、30 分以内に乳汁中への放射能の分泌が認められています。「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項もご参照ください。

ヒトへの影響が不明なため、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してください。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈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）〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、小児に対する安全性は確立していません。

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした国内臨床試験は実施されておらず、安全性は確立していません。

(8) 高齢者

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]

(解説)

本剤は大部分が肝で代謝されるため、一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では少量から投与を開始し、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

7. 相互作用

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]

(1) 併用禁忌とその理由

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、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔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。

(解説)

本剤とアドレナリンの併用は、アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除き、避けてください。

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β 受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの 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可能性があります。

本剤とアドレナリンの薬物相互作用について検討したデータはありません。

(2) 併用注意とその理由

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
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	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おそれがある。

(解説)

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β 受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの 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おそれがあります。本剤とアドレナリン含有歯科麻酔剤の併用に当たっては注意してください。

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。

(解説)

本剤は中枢神経抑制作用を有しているため、中枢神経抑制剤との併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性があります。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

本剤と中枢神経抑制剤の薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有しているため、起立性低血圧を起こす可能性があります。降圧剤と併用した場合、血圧降下作用が増強される可能性があります。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

本剤と降圧剤の薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

本剤のムスカリン (M_1 、 M_2 、 M_3) 受容体遮断作用は非常に小さい ($IC_{50} < 1,000 \text{ nmol/L}$) もの、抗コリン作用を有する薬剤と併用した場合、抗コリン作用が増強され、排尿障害、便秘、口渇、緑内障悪化等の副作用が発現しやすくなる可能性があります。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、抗コリン作用に基づく可能性のある副作用として排尿困難 10/1,490 例 (0.67%) [統合失調症承認時 7/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例、うつ病・うつ状態承認時 2/467 例]、便秘 69/1,490 例 (4.63%) [統合失調症承認時 35/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 8/192 例、うつ病・うつ状態承認時 26/467 例]、口渇 54/1,490 例 (3.62%) [統合失調症承認時 30/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 3/192 例、うつ病・うつ状態承認時 21/467 例] が報告されています。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

本剤と抗コリン作用を有する薬剤との薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。

（解説）

本剤はドパミン受容体遮断作用を有しているため、ドパミン作動薬と併用した場合、ドパミン作動作用が減弱される可能性があります。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

本剤とドパミン作動薬との薬物相互作用について検討したデータはありません。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（解説）

本剤は中枢神経抑制作用を有しているため、アルコールとの併用により、中枢神経抑制作用が増強される可能性があります。本剤を服用中の飲酒には注意してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [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。

（解説）

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素 P450 分子種 CYP3A4 及び CYP2D6 によると考えられています。CYP2D6 阻害作用を有するキニジン、パロキセチン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用に当たっては注意してください。

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 166 mgとアリピプラゾール 10 mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは 107%増加した⁵⁴⁾。

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 20 mgとアリピプラゾール 3 mg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⁵⁵⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [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。

(解説)

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素P450分子種CYP3A4及びCYP2D6によると考えられています。CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール、クラリスロマイシン、プロテアーゼ阻害剤（リトナビル等）、ボリコナゾール等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

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100 mgとアリピプラゾール3 mg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⁵²⁾。

また、国内未承認ですが以下の結果も得られております。

ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）

- 健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200 mgとアリピプラゾール15 mg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⁵³⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

(解説)

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素P450分子種CYP3A4及びCYP2D6によると考えられています。肝代謝酵素（特にCYP3A4）誘導作用を有するカルバマゼピン等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

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 400 mgとアリピプラゾール30 mg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⁵⁶⁾。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群（0.1%）

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

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として悪性症候群が 2/1,490 例（0.13%）〔統合失調症承認時 2/743 例のみ〕報告されています。悪性症候群は抗精神病薬による治療中に、発熱（38℃以上）、意識障害、錐体外路症状（筋強剛、振戦）、自律神経症状（発汗、頻脈、血圧異常、尿閉）等を呈する症候群です。多くの場合、抗精神病薬の投与開始後数時間から 2 週間以内に発症し（早期型）、1 カ月を越える発症（遅発型）は 5%以下と少なく、発病率は 0.07～1.4%、死亡率は 10～20%との報告もあります。合併症としては、肺炎や腎不全等があります。発症機序は、抗精神病薬のドパミン D₂ 受容体遮断により起こるとされていますが、未だ不明です。

発症早期の治療が重要ですので、投与中に上記のような症状が発現した場合、状態によっては、投与を中止し、輸液、抗生物質、ダントロレンナトリウム水和物（骨格筋弛緩剤）の投与等の適切な処置を行ってください。また、全身の冷却や酸素吸入（呼吸不全のある場合）のほかドパミン作動薬が用いられることがあります。抗精神病薬の再投与については、回復してから数週間の休薬期間を経た後に、低力価薬物を低用量から使用することが望ましいと考えられています。

11.1.2 遅発性ジスキネジア（0.1%）

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

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として遅発性ジスキネジアが 1/1,490 例（0.07%）〔双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例のみ〕報告されています。また、外国の臨床試験においては 20/5,592 例（0.36%）報告されています。遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期投与を受けている患者にあらわれる持続的な不随意運動の総称で、顔面、口部、舌、顎、四肢、躯幹等に出現します。

発症時期は投薬後、数カ月から数年とされ、時には抗精神病薬の減量ないし休薬後に出現し、その一部は非可逆的です。

発症機序としては、ドパミン D₂ 受容体の持続的な遮断が続いた結果、ドパミン D₂ 受容体の感受性の亢進が起り発症すると考えられています。ドパミン系を中心とした種々の神経伝達物質が関与しているとも考えられています。

遅発性ジスキネジアの治療方法は確立していませんが、患者の状態に応じて減量あるいは投与中止、他の薬剤への変更等の処置が必要です。

11.1.3 麻痺性イレウス（0.1%）

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

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として麻痺性イレウスが 2/1,490 例（0.13%）〔統合失調症承認時 2/743 例のみ〕報告されており、本剤のムスカリン（M₁、M₂、M₃）受容体遮断作用は非常に小さい（IC₅₀<1,000 nmol/L）ものの、便秘 69/1,490 例（4.63%）〔統合失調症承認時 35/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 8/192 例、うつ病・うつ状態承認時 26/467 例〕も報告されています。

抗コリン性副作用のうち、慢性便秘が放置され、腸管の蠕動運動が抑制されることにより、腸管内容物の通過障害が起こり、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がみられることがあります。便秘を繰り返す患者には、X 線の撮影や、腹部の触診、聴診上のグル音を確認してください。

腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止し、患者の状態に応じて保存的治療を行ってください。

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用としてアナフィラキシーの報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています（頻度不明）。

アナフィラキシーがあらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与を避けてください。「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項の解説もご参照ください。

11.1.5 横紋筋融解症（0.1%）

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。

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として横紋筋融解が 2/1,490 例（0.13%）〔双極性障害における躁症状の改善承認時 2/192 例のみ〕報告されています。また、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています。

自覚症状としては、四肢の脱力、腫脹、痛み、赤褐色尿（ミオグロビン尿）などがあります。検査所見としては、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の筋逸脱酵素の急激な上昇が認められます。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

発症機序は不明ですが、一般的に薬剤の筋への直接的障害と、薬剤により誘発された低K血症、痙攣発作などが原因で発症する二次的なものが考えられています。

また、悪性症候群の 10～20%に合併して生じることもあります。

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った症例が報告されている。〔1.1、1.2、8.2、8.4、9.1.3 参照〕

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を伴う顕著な症例が報告され、外国においては死亡に至る症例も報告されています（頻度不明）。

また、米国で実施された複数の薬剤疫学的調査（本剤は含まれない）では、調査の対象となった非定型抗精神病薬の投与患者において、高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されています。しかし、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もあることから、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていません。本剤はこれらの調査の実施時には販売されておらず、本剤がこのリスク上昇に関連するかは不明です。

本剤の投与にあたり、患者及びその家族に対し、高血糖の発現を早期に発見するため、以下の点を十分に説明、指導してください。＜患者さん用指導箋を用意しております。本剤を処方いただく際には当該指導箋をお渡ししてください。＞

- ・ 国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用が報告されていること。
- ・ 口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状が認められた場合には、高血糖が発現している可能性が考えられること。
- ・ 上記の症状を認めた場合には、医師の診察を受けること。

糖尿病又はその既往歴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し、血糖値の測定や症状の観察等を十分に行い、慎重に投与してください。

11.1.7 低血糖（頻度不明）

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。[8.3、8.4 参照]

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として低血糖の報告はありませんが、持続性注射剤の臨床試験、国内及び外国の市販後自発報告において、報告されています（頻度不明）。

本剤の投与中は、血糖値の測定や脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状の観察を十分に行い、慎重に投与してください。

11.1.8 痙攣（0.4%）

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として痙攣が 4/1,490 例（0.27%）[統合失調症承認時 4/743 例のみ]、大発作痙攣が 1/1,490 例（0.07%）[統合失調症承認時 1/743 例のみ] の合計 5/1,490 例（0.34%）報告されています。アリピプラゾールの動物実験において痙攣増強作用が確認されています。抗精神病薬の投与による痙攣発作の発症機序は不明ですが、抗精神病薬が痙攣閾値を下げ痙攣発作を起こしやすくする可能性が高いことが知られています。

11.1.9 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.1%）

（解説）

抗精神病薬の「無顆粒球症、白血球減少」関連の副作用集積状況及び米国での措置（抗精神病薬共通の記載として、「白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症」を追記）を踏まえた、抗精神病薬共

通の記載です。

〔厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 1201 第 1 号（平成 21 年 12 月 1 日付）〕

なお、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として白血球減少症が 1/1,490 例（0.07%）〔双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例のみ〕報告されています。

また、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として無顆粒球症の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています（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。
〔9.1.7 参照〕

（解説）

抗精神病薬の欧州での措置（抗精神病薬共通の記載として、「静脈血栓塞栓症」に関する注意を追記）及び「静脈血栓塞栓症」関連の副作用集積状況を踏まえた、抗精神病薬共通の記載です。

〔厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0323 第 1 号（平成 22 年 3 月 23 日付）〕

なお、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、副作用として肺塞栓症及び深部静脈血栓症の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています（頻度不明）。

11.1.11 肝機能障害（頻度不明）

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〕

（解説）

国内の市販後自発報告において、重篤な AST、ALT、 γ -GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害の症例が集積されたため、記載しました。

〔厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発 0110 第 1 号（平成 24 年 1 月 10 日付）〕

なお、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験において、重篤な副作用として肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST 増加）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT 増加）等の肝機能障害の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています（頻度不明）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

（解説）

「その他の副作用」の項は、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験、うつ病・うつ状態の効能追加承認時までの国内臨床試験、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効能追加承認時までの国内臨床試験、持続性注射剤の承認時の臨床試験における副作用の発現状況、国内市販後の自発報告における副作用、「企業中核データシート（CCDS）」に基づいて記載しています。

◆項目別副作用発現頻度

〔副作用発現頻度一覧表〕

	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		全体	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
調査症例数〔女性例数〕	743	〔290〕	192	〔107〕	467	〔207〕	88	〔17〕	1,490	〔621〕
副作用発現症例数	452		144		320		64		980	
副作用発現症例率（％）	60.8		75.0		68.5		72.7		65.8	
副作用名	副作用発現数（％）									
感染症および寄生虫症										
膀胱炎	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
胃腸炎	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
四肢膿瘍	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
膿痂疹性湿疹	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
血液およびリンパ系障害										
貧血	1	(0.13)	—	—	1	(0.21)	1	(1.14)	3	(0.20)
白血球減少症	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
内分泌障害										
低プロラクチン血症	—	—	1	(0.52)	—	—	1	(1.14)	2	(0.13)
代謝および栄養障害										
糖尿病	1	(0.13)	—	—	1	(0.21)	—	—	2	(0.13)
拒食	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
過食	—	—	—	—	2	(0.43)	1	(1.14)	3	(0.20)
高トリグリセリド血症	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
高尿酸血症	—	—	2	(1.04)	1	(0.21)	—	—	3	(0.20)
低カリウム血症	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
食欲亢進	—	—	2	(1.04)	12	(2.57)	8	(9.09)	22	(1.48)
多飲症	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
水中毒	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
脂質代謝障害	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
食欲減退	46	(6.19)	4	(2.08)	1	(0.21)	6	(6.82)	57	(3.83)
高脂血症	—	—	2	(1.04)	5	(1.07)	—	—	7	(0.47)
精神障害										
激越	58	(7.81)	2	(1.04)	1	(0.21)	—	—	61	(4.09)
不安	64	(8.61)	4	(2.08)	—	—	—	—	68	(4.56)
無感情							2	(2.27)	2	(0.13)
双極1型障害	—	—	4	(2.08)	—	—	—	—	4	(0.27)
歯ぎしり	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
神経性過食症							1	(1.14)	1	(0.07)
譫妄	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
妄想	5	(0.67)	3	(1.56)	1	(0.21)	—	—	9	(0.60)
誇大妄想	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
抑うつ気分	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
うつ病	17	(2.29)	3	(1.56)	—	—	—	—	20	(1.34)
失見当識	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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		全体	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
精神障害（つづき）										
多幸気分	2	(0.27)	—	—	2	(0.43)	—	—	4	(0.27)
誇大的態度	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
幻覚	4	(0.54)	1	(0.52)	1	(0.21)	—	—	6	(0.40)
幻聴	10	(1.35)	1	(0.52)	—	—	—	—	11	(0.74)
敵意	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
軽躁	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
初期不眠症	2	(0.27)	—	—	4	(0.86)	—	—	6	(0.40)
不眠症	197	(26.51)	19	(9.90)	22	(4.71)	—	—	238	(15.97)
易刺激性	26	(3.50)	—	—	2	(0.43)	—	—	28	(1.88)
リビドー減退	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
リビドー亢進	4	(0.54)	—	—	—	—	—	—	4	(0.27)
言葉もれ	1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)
躁病	—	—	6	(3.13)	—	—	—	—	6	(0.40)
中期不眠症	1	(0.13)	—	—	3	(0.64)	—	—	4	(0.27)
神経過敏	21	(2.83)	—	—	—	—	—	—	21	(1.41)
強迫性障害	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
パニック反応	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
被害妄想	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
落ち着きのなさ	6	(0.81)	3	(1.56)	4	(0.86)	—	—	13	(0.87)
睡眠障害	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
睡眠時驚愕	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
独語	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
常同症	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
自殺念慮	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
自殺企図	2	(0.27)	—	—	1	(0.21)	—	—	3	(0.20)
緊張	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
思考異常	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
仮性認知症	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
ディスフェミア	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
感情不安定	1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)
双極性障害	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
大うつ病	—	—	—	—	4	(0.86)	—	—	4	(0.27)
異常行動	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
精神症状	3	(0.40)	—	—	—	—	—	—	3	(0.20)
体感幻覚	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
素行障害	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
早朝覚醒型不眠症	1	(0.13)	—	—	6	(1.28)	—	—	7	(0.47)
神経系障害										
アカシジア	87	(11.71)	58	(30.21)	131	(28.05)	3	(3.41)	279	(18.72)
自閉症							1	(1.14)	1	(0.07)
運動緩慢	23	(3.10)	14	(7.29)	1	(0.21)	2	(2.27)	40	(2.68)
灼熱感	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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		全体	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
神経系障害（つづき）										
注意力障害	—	—	—	—	1	(0.21)	1	(1.14)	2	(0.13)
浮動性めまい	18	(2.42)	8	(4.17)	7	(1.50)	—	—	33	(2.21)
体位性めまい	10	(1.35)	1	(0.52)	6	(1.28)	—	—	17	(1.14)
構語障害	2	(0.27)	3	(1.56)	3	(0.64)	—	—	8	(0.54)
味覚異常	—	—	—	—	3	(0.64)	—	—	3	(0.20)
ジスキネジア	15	(2.02)	3	(1.56)	15	(3.21)	—	—	33	(2.21)
構音障害	3	(0.40)	1	(0.52)	3	(0.64)	—	—	7	(0.47)
ジストニア	15	(2.02)	7	(3.65)	15	(3.21)	—	—	37	(2.48)
全身性強直性間代性発作	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
頭部不快感	8	(1.08)	—	—	—	—	—	—	8	(0.57)
頭痛	20	(2.69)	9	(4.69)	10	(2.14)	—	—	39	(2.62)
筋緊張亢進	—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)
感覚鈍麻	2	(0.27)	1	(0.52)	4	(0.86)	—	—	7	(0.47)
運動低下	—	—	3	(1.56)	—	—	—	—	3	(0.20)
反射減弱	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
思考散乱	1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)
嗜眠	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
仮面状顔貌	—	—	3	(1.56)	—	—	—	—	3	(0.20)
片頭痛	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
不随意性筋収縮	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
悪性症候群	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
末梢性ニューロパチー	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
錯感覚	1	(0.13)	—	—	1	(0.21)	—	—	2	(0.13)
パーキンソニズム	—	—	—	—	6	(1.28)	—	—	6	(0.40)
精神運動亢進	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
逆行性健忘	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
鎮静	—	—	1	(0.52)	2	(0.43)	3	(3.41)	6	(0.40)
痙攣発作	4	(0.54)	—	—	—	—	—	—	4	(0.27)
傾眠	23	(3.10)	24	(12.50)	42	(8.99)	43	(48.86)	132	(8.86)
会話障害	1	(0.13)	—	—	—	—	1	(1.14)	2	(0.13)
昏迷	4	(0.54)	—	—	—	—	—	—	4	(0.27)
失神	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
遅発性ジスキネジア	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
舌の麻痺	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
振戦	78	(10.50)	31	(16.15)	44	(9.42)	2	(2.27)	155	(10.40)
無表情	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
パーキンソン歩行	—	—	3	(1.56)	1	(0.21)	—	—	4	(0.27)
すくみ現象	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
パーキンソン病	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
睡眠の質低下	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
顔面痙攣	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
頭部動揺	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		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		全体	
		承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
眼障害											
眼の異常感		—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
調節障害		—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
眼瞼痙攣		1	(0.13)	—	—	3	(0.64)	—	—	4	(0.27)
複視		—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
眼乾燥		—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
眼痛		—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
眼瞼下垂		1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
眼球回転発作		—	—	3	(1.56)	—	—	—	—	3	(0.20)
羞明		—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
霧視		—	—	3	(1.56)	2	(0.43)	—	—	5	(0.34)
視力低下		—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
視力障害		—	—	1	(0.52)	3	(0.64)	—	—	4	(0.27)
注視麻痺		1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
眼運動障害		—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
耳および迷路障害											
耳鳴		—	—	—	—	1	(0.2)	—	—	1	(0.07)
回転性めまい		—	—	—	—	4	(0.9)	—	—	4	(0.27)
心臓障害											
心房細動		—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
心房粗動		—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
徐脈		1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)
期外収縮		—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
動悸		4	(0.54)	—	—	4	(0.86)	—	—	8	(0.54)
洞性頻脈		—	—	1	(0.52)	3	(0.64)	—	—	4	(0.27)
頻脈		12	(1.62)	1	(0.52)	1	(0.21)	—	—	14	(0.94)
心室性期外収縮		—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)
血管障害											
潮紅		2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
高血圧		—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
低血圧		—	—	1	(0.52)	2	(0.43)	—	—	3	(0.20)
起立性低血圧		1	(0.13)	1	(0.52)	3	(0.64)	—	—	5	(0.34)
末梢冷感		—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
ほてり		2	(0.27)	2	(1.04)	—	—	—	—	4	(0.27)
呼吸器、胸郭および縦隔障害											
喘息		2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
鼻出血		—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
しゃっくり		—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
鼻閉		1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)
鼻乾燥		—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
鼻漏		2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)
咽喉絞扼感		1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
口腔咽頭痛		1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

		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		全体	
		承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
胃腸障害											
腹部不快感	23	(3.10)	2	(1.04)	7	(1.50)	—	—	32	(2.15)	
腹部膨満	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
腹痛	—	—	—	—	—	—	1	(1.14)	1	(0.07)	
上腹部痛	1	(0.13)	1	(0.52)	4	(0.86)	—	—	6	(0.40)	
口唇炎	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)	
便秘	35	(4.71)	8	(4.17)	26	(5.57)	—	—	69	(4.63)	
下痢	4	(0.54)	6	(3.13)	6	(1.28)	1	(1.14)	17	(1.14)	
口内乾燥	—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)	
十二指腸炎	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
消化不良	1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)	
嚥下障害	3	(0.40)	2	(1.04)	5	(1.07)	—	—	10	(0.67)	
腸炎	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
胃炎	2	(0.27)	—	—	2	(0.43)	2	(2.27)	6	(0.40)	
びらん性胃炎	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
胃食道逆流性疾患	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
麻痺性イレウス	2	(0.27)	—	—	—	—	—	—	2	(0.13)	
口唇腫脹	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
悪心	27	(3.63)	17	(8.85)	18	(3.85)	6	(6.82)	68	(4.56)	
歯周病	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
流涎過多	33	(4.44)	20	(10.42)	14	(3.00)	8	(9.09)	75	(5.03)	
口内炎	—	—	2	(1.04)	1	(0.21)	—	—	3	(0.20)	
嘔吐	17	(2.29)	15	(7.81)	8	(1.71)	3	(3.41)	43	(2.89)	
口の錯感覚	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
肝胆道系障害											
肝機能異常	3	(0.40)	3	(1.56)	3	(0.64)	1	(1.14)	10	(0.67)	
脂肪肝	—	—	—	—	3	(0.64)	—	—	3	(0.20)	
皮膚および皮下組織障害											
ざ瘡	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)	
アレルギー性皮膚炎	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)	
アトピー性皮膚炎	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)	
薬疹	1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)	
皮膚乾燥	—	—	1	(0.52)	1	(0.21)	—	—	2	(0.13)	
湿疹	—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)	
皮脂欠乏性湿疹	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)	
紅斑	—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)	
男性型多毛症	—	—	—	—	—	—	1	(1.14)	1	(0.07)	
多汗症	10	(1.35)	—	—	4	(0.86)	1	(1.14)	15	(1.01)	
寝汗	—	—	—	—	3	(0.64)	—	—	3	(0.20)	
そう痒症	—	—	2	(1.04)	1	(0.21)	—	—	3	(0.20)	
発疹	3	(0.40)	1	(0.52)	2	(0.43)	—	—	6	(0.40)	
酒さ	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)	
脂漏	—	—	—	—	—	—	1	(1.14)	1	(0.07)	

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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		全体	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
皮膚および皮下組織障害（つづき）										
皮膚剥脱	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
汗腺障害	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
乾皮症	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
光線性皮膚症	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
中毒性皮疹	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
色素沈着障害	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
背部痛	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
筋固縮	49	(6.59)	10	(5.21)	9	(1.93)	—	—	68	(4.56)
筋痙縮	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
筋骨格痛	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
筋肉痛	—	—	1	(0.52)	1	(0.21)	—	—	2	(0.13)
頸部痛	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
四肢痛	—	—	1	(0.52)	1	(0.21)	—	—	2	(0.13)
姿勢異常	3	(0.40)	—	—	—	—	—	—	3	(0.20)
横紋筋融解	—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)
筋緊張	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
筋骨格硬直	1	(0.13)	5	(2.60)	6	(1.28)	—	—	12	(0.81)
四肢不快感	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
腎および尿路障害										
排尿困難	7	(0.94)	1	(0.52)	2	(0.43)	—	—	10	(0.67)
血尿	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
夜間頻尿	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
頻尿	—	—	1	(0.52)	3	(0.64)	—	—	4	(0.27)
多尿	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
蛋白尿	—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)
尿閉	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
腎機能障害	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
妊娠、産褥および周産期の状態										
稽留流産	—	—	—	—	1	(0.48)	—	—	1	(0.16)
生殖系および乳房障害										
無月経	1	(0.34)	—	—	—	—	—	—	1	(0.16)
月経困難症	1	(0.34)	—	—	1	(0.48)	—	—	2	(0.32)
射精障害	—	—	1	(1.18)	—	—	—	—	1	(0.12)
月経過多	—	—	—	—	1	(0.48)	—	—	1	(0.16)
月経障害	1	(0.34)	—	—	1	(0.48)	—	—	2	(0.32)
月経遅延	—	—	—	—	1	(0.48)	—	—	1	(0.16)
不規則月経	—	—	—	—	1	(0.48)	—	—	1	(0.16)
持続勃起症	1	(0.22)	—	—	—	—	—	—	1	(0.12)
性器出血	1	(0.34)	—	—	—	—	—	—	1	(0.16)
勃起不全	—	—	1	(1.18)	—	—	—	—	1	(0.12)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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		全体	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
一般・全身障害および投与部位の状態										
無力症	14	(1.88)	1	(0.52)	1	(0.21)	—	—	16	(1.07)
胸部不快感	1	(0.13)	1	(0.52)	1	(0.21)	—	—	3	(0.20)
胸痛	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
悪寒	1	(0.13)	1	(0.52)	—	—	—	—	2	(0.13)
活動性低下	—	—	—	—	—	—	3	(3.41)	3	(0.20)
薬剤離脱症候群	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
顔面浮腫	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
疲労	—	—	9	(4.69)	—	—	—	—	9	(0.60)
異常感	3	(0.40)	1	(0.52)	4	(0.86)	—	—	8	(0.54)
熱感	1	(0.13)	—	—	—	—	—	—	1	(0.07)
歩行障害	21	(2.83)	5	(2.60)	2	(0.43)	1	(1.14)	29	(1.95)
倦怠感	30	(4.04)	5	(2.60)	20	(4.28)	5	(5.68)	60	(4.03)
浮腫	—	—	1	(0.52)	2	(0.43)	—	—	3	(0.20)
末梢性浮腫	—	—	2	(1.04)	6	(1.28)	—	—	8	(0.54)
発熱	14	(1.88)	—	—	3	(0.64)	1	(1.14)	18	(1.21)
不活発	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
口渇	30	(4.04)	3	(1.56)	21	(4.50)	—	—	54	(3.62)
臨床検査										
アラニン・アミノトランスフェ ラーゼ異常	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
アラニン・アミノトランスフェ ラーゼ増加	1	(0.13)	7	(3.65)	33	(7.07)	1	(1.14)	42	(2.82)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ異常	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	1	(0.13)	3	(1.56)	22	(4.71)	—	—	26	(1.74)
血中コレステロール増加	—	—	1	(0.52)	2	(0.43)	—	—	3	(0.20)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	2	(0.27)	7	(3.65)	16	(3.43)	—	—	25	(1.68)
血中ブドウ糖増加	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.13)	1	(0.52)	4	(0.86)	—	—	6	(0.40)
血圧低下	8	(1.08)	—	—	1	(0.21)	—	—	9	(0.60)
拡張期血圧上昇	1	(0.13)	—	—	2	(0.43)	—	—	3	(0.20)
血圧上昇	5	(0.67)	2	(1.04)	8	(1.71)	—	—	15	(1.01)
血中プロラクチン減少	—	—	3	(1.56)	—	—	—	—	3	(0.20)
血中プロラクチン増加	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
血中トリグリセリド増加	—	—	1	(0.52)	19	(4.07)	2	(2.27)	22	(1.48)
血中尿素減少	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
血中尿酸減少	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
血中尿酸増加	—	—	2	(1.04)	3	(0.64)	—	—	5	(0.34)
心電図Q T延長	—	—	2	(1.04)	1	(0.21)	—	—	3	(0.20)
好酸球数増加	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	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		全体	
	承認時		効能追加時		効能追加時		効能追加時			
臨床検査（つづき）										
γ-グルタミルトランスフェラー ゼ増加	—	—	2	(1.04)	18	(3.85)	—	—	20	(1.34)
尿中ブドウ糖陽性	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
グリコヘモグロビン増加	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
ヘマトクリット減少	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
尿中血陽性	—	—	—	—	4	(0.86)	—	—	4	(0.27)
単球数減少	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
好中球数増加	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
血小板数減少	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
総蛋白減少	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
赤血球数減少	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
体重減少	68	(9.15)	3	(1.56)	1	(0.21)	1	(1.14)	73	(4.90)
体重増加	22	(2.96)	18	(9.38)	47	(10.06)	16	(18.18)	103	(6.91)
白血球数増加	—	—	—	—	2	(0.43)	—	—	2	(0.13)
心電図異常T波	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)
尿比重増加	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
尿中蛋白陽性	—	—	—	—	3	(0.64)	—	—	3	(0.20)
血中アルカリホスファターゼ増 加	—	—	1	(0.52)	9	(1.93)	—	—	10	(0.67)
尿量減少	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
肝酵素上昇	—	—	2	(1.04)	—	—	—	—	2	(0.13)
握力低下	—	—	—	—	1	(0.21)	—	—	1	(0.07)
傷害、中毒および処置合併症										
転倒	—	—	—	—	3	(0.64)	—	—	3	(0.20)
挫傷	—	—	1	(0.52)	—	—	—	—	1	(0.07)

副作用発現数（%）は、（副作用発現数/調査症例数）×100 で算出した。なお、性特有の有害事象については、それぞれの性の調査症例数を分母とした発現率とした。

MedDRA 基本語による集計（MedDRA Ver 19.0）

★上記の副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されていますので、添付文書の使用上の注意をご参照ください。

◆臨床検査値異常一覧

〔臨床検査値異常変動発現頻度一覧表〕

	統合失調症
	承認時
調査症例数	743 例

臨床検査項目	増減 方向	発現数 / 検査例数 (%)
赤血球数	↑	3 / 684 (0.44)
赤血球数	↓	17 / 684 (2.49)
白血球数	↑	19 / 686 (2.77)
白血球数	↓	10 / 686 (1.46)
白血球 分画	好中球	↑ 17 / 612 (2.78)
	好中球	↓ 10 / 612 (1.63)
	好酸球	↑ 8 / 621 (1.29)
	好酸球	↓ 8 / 621 (1.29)
	好塩基球	↑ 5 / 616 (0.81)
	好塩基球	↓ 1 / 616 (0.16)
	単 球	↑ 13 / 626 (2.08)
	単 球	↓ 8 / 626 (1.28)
	リンパ球	↑ 12 / 624 (1.92)
	リンパ球	↓ 18 / 624 (2.88)
血小板数	↑	4 / 670 (0.60)
血小板数	↓	3 / 670 (0.45)
ヘモグロビン	↑	2 / 683 (0.29)
ヘモグロビン	↓	21 / 683 (3.07)
ヘマトクリット値	↑	5 / 685 (0.73)
ヘマトクリット値	↓	15 / 685 (2.19)
AST(s-GOT)	↑	33 / 685 (4.82)
ALT(s-GPT)	↑	48 / 688 (6.98)
ALP	↑	16 / 671 (2.38)
ALP	↓	2 / 671 (0.30)
LDH	↑	30 / 677 (4.43)
LDH	↓	5 / 677 (0.74)
γ-GTP	↑	17 / 677 (2.51)
総蛋白	↑	1 / 683 (0.15)
総蛋白	↓	15 / 683 (2.20)
A/G	↑	4 / 637 (0.63)
A/G	↓	1 / 637 (0.16)
蛋白 分画	アルブミン	↑ 3 / 517 (0.58)
	アルブミン	↓ 2 / 517 (0.39)
	α ₁ -グロブリン	↑ 3 / 508 (0.59)
	α ₂ -グロブリン	↑ 3 / 508 (0.59)
	α ₂ -グロブリン	↓ 3 / 508 (0.59)
	β-グロブリン	↑ 2 / 512 (0.39)
	β-グロブリン	↓ 1 / 512 (0.20)
	γ-グロブリン	↓ 1 / 507 (0.20)

臨床検査項目	増減 方向	発現数 / 検査例数 (%)
総ビリルビン	↑	5 / 662 (0.76)
総ビリルビン	↓	1 / 662 (0.15)
総コレステロール	↑	8 / 677 (1.18)
総コレステロール	↓	8 / 677 (1.18)
HDL コレステロール	↑	7 / 483 (1.45)
HDL コレステロール	↓	3 / 483 (0.62)
トリグリセライド	↑	9 / 662 (1.36)
トリグリセライド	↓	1 / 662 (0.15)
BUN	↑	9 / 685 (1.31)
BUN	↓	9 / 685 (1.31)
クレアチニン	↑	6 / 672 (0.89)
CK (CPK)	↑	90 / 658 (13.68)
CK (CPK)	↓	2 / 658 (0.30)
リン脂質	↓	4 / 370 (1.08)
血 糖	↑	2 / 7 (28.57)
プロラクチン	↑	2 / 339 (0.59)
プロラクチン	↓	37 / 339 (10.91)
Na	↑	1 / 678 (0.15)
Na	↓	11 / 678 (1.62)
K	↑	2 / 682 (0.29)
K	↓	12 / 682 (1.76)
Cl	↑	1 / 677 (0.15)
Cl	↓	10 / 677 (1.48)
尿蛋白	↑	12 / 643 (1.87)
尿 糖	↑	4 / 640 (0.63)
尿ウロビリノーゲン	↑	1 / 638 (0.16)
尿 pH	↑	3 / 510 (0.59)
尿沈渣	↑	11 / 413 (2.66)
尿潜血	↑	6 / 256 (2.34)
尿ビリルビン	↑	1 / 1 (100.00)
尿比重	↑	5 / 444 (1.13)
尿比重	↓	4 / 444 (0.90)
尿中 NAG	↑	1 / 1 (100.00)

(2006 年 1 月 社内集計)

〔副作用の種類別発現頻度一覧表／製造販売後〕

（統合失調症）

	特定使用成績調査					製造販売後	合計
	長期	糖尿病	水中毒	急性期	妊産婦	臨床試験	
調査症例数	3719	119	122	944	20	111	5034 ³⁾
発現症例数	1042	23	26	179	4 (2) ¹⁾	93	1367
発現症例率	28.02%	19.33%	21.31%	18.96%	20.00%	83.78%	27.16%
副作用等の種類	副作用発現症例（件数）率（％）						
感染症および寄生虫症							
気管支炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
膀胱炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	2 (0.04)
歯肉炎	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
鼻咽頭炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
食道カンジダ症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
咽頭炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
肺炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
尿路感染	1 (0.03)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	2 (0.04)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							
胃癌	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血液およびリンパ系障害							
貧血	10 (0.27)	— —	— —	1 (0.11)	— —	1 (0.90)	12 (0.24)
白血球増加症	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
白血球減少症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血小板減少症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
内分泌障害							
高プロラクチン血症	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
低プロラクチン血症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
代謝および栄養障害							
脱水	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
糖尿病	5 (0.13)	— —	— —	— —	— —	— —	5 (0.10)
拒食	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
耐糖能障害	5 (0.13)	2 (1.68)	— —	— —	— —	— —	7 (0.14)
痛風	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
高アンモニア血症	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
高コレステロール血症	7 (0.19)	— —	— —	— —	— —	— —	7 (0.14)
高血糖	5 (0.13)	— —	— —	— —	— —	— —	5 (0.10)
高カリウム血症	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
過食	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
高トリグリセリド血症	5 (0.13)	— —	— —	— —	— —	— —	5 (0.10)
高尿酸血症	6 (0.16)	— —	— —	— —	— —	— —	6 (0.12)
低血糖	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
低カリウム血症	2 (0.05)	— —	1 (0.82)	1 (0.11)	— —	— —	4 (0.08)
低ナトリウム血症	4 (0.11)	— —	1 (0.82)	1 (0.11)	— —	— —	6 (0.12)
食欲亢進	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
肥満	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
多飲症		1 (0.84)	1 (0.82)	— —	— —	— —	2 (0.04)
水中毒	5 (0.13)	— —	— —	— —	— —	— —	5 (0.10)
脂質異常症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
食欲減退	19 (0.51)	— —	— —	2 (0.21)	— —	1 (0.90)	22 (0.44)
高脂血症	15 (0.40)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	16 (0.32)
過小食	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	特定使用成績調査					製造販売後 臨床試験	合計
	長期	糖尿病	水中毒	急性期	妊産婦		
精神障害							
攻撃性	7 (0.19)	— —	— —	— —	— —	— —	7 (0.14)
激越	16 (0.43)	1 (0.84)	3 (2.46)	2 (0.21)	— —	— —	22 (0.44)
怒り	7 (0.19)	1 (0.84)	2 (1.64)	— —	— —	— —	10 (0.20)
不安	15 (0.40)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	16 (0.32)
非社会的行動	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
カタトニー	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
自殺既遂	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
錯乱状態	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
譫妄	1 (0.03)	— —	1 (0.82)	— —	— —	— —	2 (0.04)
妄想	22 (0.59)	4 (3.36)	2 (1.64)	1 (0.11)	— —	— —	29 (0.58)
抑うつ気分	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
うつ病	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	5 (0.10)
脱抑制	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
失見当識	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
高揚状態	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
色情妄想	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
多幸気分	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
幻覚	14 (0.38)	3 (2.52)	1 (0.82)	1 (0.11)	— —	— —	19 (0.38)
幻聴	20 (0.54)	— —	— —	2 (0.21)	— —	— —	22 (0.44)
幻視	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心気症	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
軽躁	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
関連念慮	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
不相応な情動	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
初期不眠症	7 (0.19)	3 (2.52)	— —	— —	— —	1 (0.90)	11 (0.22)
不眠症	134 (3.60)	5 (4.20)	1 (0.82)	10 (1.06)	— —	13 (11.71)	163 (3.24)
易刺激性	35 (0.94)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	36 (0.72)
リビドー亢進	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	3 (0.06)
言葉もれ	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
躁病	2 (0.05)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	3 (0.06)
中期不眠症	4 (0.11)	1 (0.84)	— —	1 (0.11)	— —	— —	6 (0.12)
陰気	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
拒絶症	1 (0.03)	— —	2 (1.64)	— —	— —	— —	3 (0.06)
神経症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
妄想症	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
被害妄想	9 (0.24)	— —	— —	— —	— —	— —	9 (0.18)
徘徊癖	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
落ち着きのなさ	26 (0.70)	— —	1 (0.82)	6 (0.64)	— —	2 (1.80)	35 (0.70)
統合失調症	5 (0.13)	— —	— —	— —	— —	— —	5 (0.10)
睡眠障害	6 (0.16)	— —	— —	2 (0.21)	— —	1 (0.90)	9 (0.18)
独語	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
自殺念慮	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
自殺企図	11 (0.30)	— —	1 (0.82)	1 (0.11)	— —	— —	13 (0.26)
緊張	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
思考異常	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
過覚醒	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
感情的苦悩	— —	— —	1 (0.82)	— —	— —	— —	1 (0.02)
精神緩慢	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
無為	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
抑うつ症状	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
感情不安定	2 (0.05)	— —	1 (0.82)	— —	— —	— —	3 (0.06)
コミュニケーション障害	1 (0.03)	1 (0.84)	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
社会的行為障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
異常行動	8 (0.22)	— —	1 (0.82)	— —	— —	— —	9 (0.18)
精神症状	13 (0.35)	3 (2.52)	2 (1.64)	2 (0.21)	— —	7 (6.31)	27 (0.54)
体感幻覚	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
自傷行動	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	2 (1.80)	3 (0.06)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	特定使用成績調査					製造販売後 臨床試験	合計
	長期	糖尿病	水中毒	急性期	妊産婦		
早朝覚醒型不眠症	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
神経系障害							
アカシジア	202 (5.43)	— —	— —	47 (4.98)	— —	22 (19.82)	271 (5.38)
意識変容状態	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
自律神経失調	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
運動緩慢	11 (0.30)	1 (0.84)	— —	— —	— —	1 (0.90)	13 (0.26)
頸腕症候群	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
浮動性めまい	30 (0.81)	1 (0.84)	— —	4 (0.42)	— —	4 (3.60)	39 (0.77)
体位性めまい	4 (0.11)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	5 (0.10)
異常感覚	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
構語障害	17 (0.46)	— —	— —	3 (0.32)	— —	1 (0.90)	21 (0.42)
味覚異常	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
ジスキネジア	20 (0.54)	— —	— —	5 (0.53)	— —	2 (1.80)	27 (0.54)
構音障害	8 (0.22)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	9 (0.18)
ジストニア	7 (0.19)	1 (0.84)	— —	1 (0.11)	— —	3 (2.70)	12 (0.24)
てんかん	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
錐体外路障害	30 (0.81)	— —	— —	6 (0.64)	— —	— —	36 (0.72)
全身性强直性間代性発作	3 (0.08)	1 (0.84)	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
頭部不快感	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
頭痛	25 (0.67)	1 (0.84)	— —	2 (0.21)	— —	8 (7.21)	36 (0.72)
筋緊張亢進	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
感覚鈍麻	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	3 (2.70)	7 (0.14)
運動低下	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
思考散乱	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
判断力低下	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
メージ症候群	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
記憶障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
運動障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
悪性症候群	9 (0.24)	— —	— —	3 (0.32)	— —	— —	12 (0.24)
パーキンソニズム	39 (1.05)	— —	1 (0.82)	6 (0.64)	— —	6 (5.41)	52 (1.03)
精神運動亢進	10 (0.27)	— —	— —	— —	— —	— —	10 (0.20)
鎮静	13 (0.35)	— —	— —	2 (0.21)	— —	1 (0.90)	16 (0.32)
傾眠	72 (1.94)	1 (0.84)	— —	12 (1.27)	— —	6 (5.41)	91 (1.81)
昏迷	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
失神	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
遅発性ジスキネジア	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
緊張性頭痛	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
強直性痙攣	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
振戦	71 (1.91)	— —	2 (1.64)	14 (1.48)	— —	3 (2.70)	90 (1.79)
起立障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
パーキンソン歩行	10 (0.27)	— —	1 (0.82)	1 (0.11)	— —	— —	12 (0.24)
下肢静止不能症候群	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
すくみ現象	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
顔面神経障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
パーキンソン病	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
顔面痙攣	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
頭部動揺	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
口下顎ジストニア	1 (0.03)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	2 (0.04)
眼障害							
調節障害	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	1 (0.90)	2 (0.04)
眼瞼痙攣	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
眼乾燥	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	特定使用成績調査					製造販売後 臨床試験	合計
	長期	糖尿病	水中毒	急性期	妊産婦		
眼痛	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
羞明	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
霧視	1 (0.03)	— —	— —	2 (0.21)	— —	— —	3 (0.06)
視力低下	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
注視麻痺	8 (0.22)	— —	— —	— —	— —	— —	8 (0.16)
眼運動障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
耳および迷路障害							
耳管閉塞	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
聴覚過敏	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
心臓障害							
不安定狭心症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
徐脈	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
右脚ブロック	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心不全	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
急性心不全	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心筋虚血	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
動悸	6 (0.16)	— —	1 (0.82)	— —	— —	1 (0.90)	8 (0.16)
洞性徐脈	5 (0.13)	— —	— —	— —	— —	— —	5 (0.10)
頻脈	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心室性 期外収縮	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
心臓弁膜疾患	— —	— —	— —	— —	1 (—) ²⁾	— —	1 (—) ²⁾
血管障害							
高血圧	3 (0.08)	1 (0.84)	— —	2 (0.21)	— —	— —	6 (0.12)
高血圧 クリーゼ	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
低血圧	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	2 (0.04)
起立性低血圧	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	3 (2.70)	5 (0.10)
ほてり	1 (0.03)	— —	— —	2 (0.21)	— —	1 (0.90)	4 (0.08)
呼吸器、胸郭および縦隔障害							
誤嚥	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
咳嗽	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
発声障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
呼吸困難	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
鼻出血	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
しゃっくり	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
鼻閉	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
胸膜炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
誤嚥性肺炎	4 (0.11)	— —	1 (0.82)	1 (0.11)	— —	— —	6 (0.12)
上気道の炎症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
口腔咽頭痛	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
胃腸障害							
腹部不快感	5 (0.13)	— —	— —	3 (0.32)	— —	2 (1.80)	10 (0.20)
腹部膨満	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	4 (0.08)
腹痛	4 (0.11)	— —	— —	1 (0.11)	— —	1 (0.90)	6 (0.12)
上腹部痛	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
腹水	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
慢性胃炎	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
便秘	43 (1.16)	— —	2 (1.64)	23 (2.44)	— —	9 (8.11)	77 (1.53)
下痢	9 (0.24)	1 (0.84)	— —	— —	— —	1 (0.90)	11 (0.22)
嚥下障害	7 (0.19)	1 (0.84)	— —	3 (0.32)	— —	1 (0.90)	12 (0.24)
放屁	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
胃潰瘍	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
出血性胃潰瘍	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
胃炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	2 (0.04)
胃腸障害	1 (0.03)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	2 (0.04)
胃腸出血	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
吐血	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
イレウス	— —	— —	2 (1.64)	— —	— —	— —	2 (0.04)
麻痺性イレウス	3 (0.08)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	4 (0.08)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	特定使用成績調査					製造販売後 臨床試験	合計
	長期	糖尿病	水中毒	急性期	妊産婦		
腸閉塞	— —	1 (0.84)	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
口唇腫脹	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
悪心	46 (1.24)	3 (2.52)	— —	10 (1.06)	1 (5.00)	4 (3.60)	64 (1.27)
肛門周囲痛	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
流涎過多	38 (1.02)	— —	— —	15 (1.59)	— —	1 (0.90)	54 (1.07)
舌の運動障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
嘔吐	13 (0.35)	— —	— —	5 (0.53)	— —	1 (0.90)	19 (0.38)
亜イレウス	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
口の感覚鈍麻	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
軟便	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
肝胆道系障害							
肝不全	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
肝機能異常	31 (0.83)	1 (0.84)	3 (2.46)	4 (0.42)	— —	— —	39 (0.77)
肝障害	8 (0.22)	— —	— —	— —	— —	— —	8 (0.16)
皮膚および皮下組織障害							
脱毛症	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
皮膚炎	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
薬疹	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
多汗症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
発疹	2 (0.05)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	3 (0.06)
全身性そう痒症	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
色素沈着障害	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
筋骨格系および結合組織障害							
関節痛	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	2 (0.04)
筋固縮	12 (0.32)	— —	— —	5 (0.53)	— —	1 (0.90)	18 (0.36)
筋力低下	5 (0.13)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	6 (0.12)
筋肉痛	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
変形性関節症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
骨粗鬆症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
姿勢異常	1 (0.03)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	2 (0.04)
横紋筋融解症	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
斜頸	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
筋緊張	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
筋骨格硬直	5 (0.13)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	6 (0.12)
腎および尿路障害							
排尿困難	14 (0.38)	— —	— —	3 (0.32)	— —	— —	17 (0.34)
緊張性膀胱	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
神経因性膀胱	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
頻尿	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	3 (0.06)
蛋白尿	— —	— —	— —	— —	— —	2 (1.80)	2 (0.04)
腎不全	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
尿閉	3 (0.08)	1 (0.84)	— —	1 (0.11)	— —	— —	5 (0.10)
妊娠、産褥および周産期の状態							
流産	— —	— —	— —	— —	1 (5.00)	— —	1 (0.02)
自然流産	1 (0.03)	— —	— —	— —	1 (5.00)	— —	2 (0.04)
異所性妊娠	— —	— —	— —	— —	1 (5.00)	— —	1 (0.02)
生殖系および乳房障害							
無月経	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
良性前立腺肥大症	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
射精遅延	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
不規則月経	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
乳房不快感	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
勃起不全	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
先天性、家族性および遺伝性障害							
心室中隔欠損症	— —	— —	— —	— —	1 (—) ²⁾	— —	1 (—) ²⁾

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	特定使用成績調査					製造販売後 臨床試験	合計
	長期	糖尿病	水中毒	急性期	妊産婦		
一般・全身障害および投与部位の状態							
無力症	2 (0.05)	— —	— —	3 (0.32)	— —	3 (2.70)	8 (0.16)
胸部不快感	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
状態悪化	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
死亡	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
新生児薬物離 脱症候群	— —	— —	— —	— —	1 (—) ²⁾	— —	1 (—) ²⁾
顔面浮腫	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
疲労	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
異常感	7 (0.19)	— —	— —	— —	— —	2 (1.80)	9 (0.18)
冷感	— —	— —	— —	— —	— —	2 (1.80)	2 (0.04)
熱感	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
歩行障害	9 (0.24)	— —	— —	2 (0.21)	— —	1 (0.90)	12 (0.24)
空腹	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
低体温	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
倦怠感	29 (0.78)	— —	— —	6 (0.64)	— —	4 (3.60)	39 (0.77)
浮腫	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
末梢性浮腫	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
発熱	3 (0.08)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	4 (0.08)
口渇	4 (0.11)	1 (0.84)	— —	— —	— —	1 (0.90)	6 (0.12)
臨床検査							
アラントランスフェー ゼ増加	12 (0.32)	1 (0.84)	1 (0.82)	— —	— —	3 (2.70)	17 (0.34)
アスパラギン酸アミ ノトランスフェーゼ 増加	4 (0.11)	— —	1 (0.82)	— —	— —	2 (1.80)	7 (0.14)
血中抗利尿ホル モン増加	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血中ヒパリビン 増加	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	5 (0.10)
血中クロール減少	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
血中コレステロール 減少	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
血中コレステロール 増加	8 (0.22)	— —	— —	— —	— —	2 (1.80)	10 (0.20)
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	27 (0.73)	— —	2 (1.64)	3 (0.32)	— —	9 (8.11)	41 (0.81)
血中クレアチニン減 少	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血中クレアチニン増 加	4 (0.11)	— —	1 (0.82)	— —	— —	1 (0.90)	6 (0.12)
血中ブドウ糖 異常	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血中ブドウ糖 増加	15 (0.40)	— —	2 (1.64)	— —	— —	— —	17 (0.34)
血中乳酸脱水 素酵素増加	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	2 (1.80)	6 (0.12)
血中カリウム減少	1 (0.03)	— —	1 (0.82)	1 (0.11)	— —	— —	3 (0.06)
血中カリウム増加	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	2 (0.04)
血圧低下	1 (0.03)	— —	1 (0.82)	— —	— —	— —	2 (0.04)
血圧上昇	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	3 (0.06)
血中プロラクチン 異常	— —	— —	— —	— —	— —	2 (1.80)	2 (0.04)
血中プロラクチン 減少	5 (0.13)	— —	1 (0.82)	— —	— —	46 (41.44)	52 (1.03)
血中プロラクチン 増加	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	1 (0.90)	2 (0.04)
血中ナトリウム減 少	1 (0.03)	— —	1 (0.82)	— —	— —	— —	2 (0.04)
血中トリグリセリ ド減少	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	特定使用成績調査					製造販売後 臨床試験	合計
	長期	糖尿病	水中毒	急性期	妊産婦		
血中トリグリセリド増加	16 (0.43)	— —	— —	— —	— —	3 (2.70)	19 (0.38)
血中尿素減少	1 (0.03)	1 (0.84)	— —	1 (0.11)	— —	— —	3 (0.06)
血中尿素増加	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血中尿酸増加	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心電図異常	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心電図 QT 延長	3 (0.08)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	4 (0.08)
心電図 QT 短縮	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心電図 ST 部分上昇	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
心電図 T 波振幅減少	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
心電図 T 波逆転	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (0.22)	1 (0.84)	— —	1 (0.11)	— —	1 (0.90)	11 (0.22)
尿中ブドウ糖	— —	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	1 (0.02)
尿中ブドウ糖陽性	4 (0.11)	— —	— —	— —	— —	— —	4 (0.08)
グリコヘモグロビン増加	4 (0.11)	1 (0.84)	1 (0.82)	— —	— —	— —	6 (0.12)
ヘマトクリット減少	3 (0.08)	— —	2 (1.64)	— —	— —	— —	5 (0.10)
ヘマトクリット増加	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
尿中血陽性	4 (0.11)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	5 (0.10)
ヘモグロビン減少	3 (0.08)	— —	2 (1.64)	— —	— —	— —	5 (0.10)
ヘモグロビン増加	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
脂質異常	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血小板数減少	3 (0.08)	— —	— —	1 (0.11)	— —	— —	4 (0.08)
総蛋白減少	2 (0.05)	— —	2 (1.64)	— —	— —	— —	4 (0.08)
赤血球数減少	3 (0.08)	— —	2 (1.64)	— —	— —	— —	5 (0.10)
体重減少	18 (0.48)	— —	— —	1 (0.11)	— —	3 (2.70)	22 (0.44)
体重増加	30 (0.81)	1 (0.84)	— —	— —	— —	17 (15.32)	48 (0.95)
白血球数減少	5 (0.13)	— —	— —	1 (0.11)	— —	4 (3.60)	10 (0.20)
白血球数増加	9 (0.24)	1 (0.84)	— —	— —	— —	— —	10 (0.20)
心電図異常 P 波	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
好酸球百分率減少	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
肝酵素上昇	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
ウェスト周囲径増加	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
傷害、中毒および処置合併症							
転倒	2 (0.05)	1 (0.84)	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)
擦過傷	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.90)	1 (0.02)
挫傷	2 (0.05)	— —	— —	— —	— —	— —	2 (0.04)
創傷	1 (0.03)	— —	— —	— —	— —	— —	1 (0.02)
社会環境							
治療非遵守	3 (0.08)	— —	— —	— —	— —	— —	3 (0.06)

感染症報告に該当する症例はなかった。

MedDRA/J version(18.1)

1): 出生児に関する副作用発現例数、件数は () 内に記載した。

2): 出生児に関する副作用発現率は (—) と記載した。

3): 長期と妊産婦で 1 例重複症例あり。

(双極性障害)

	特定使用成績調査	
	双極性障害	
調査症例数	626	
発現症例数	170	
発現症例率	27.16%	

副作用等の種類	副作用発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症		
肺炎	1	(0.16)
代謝および栄養障害		
食欲亢進	1	(0.16)
精神障害		
不安	1	(0.16)
抑うつ気分	12	(1.92)
うつ病	1	(0.16)
幻視	1	(0.16)
初期不眠症	1	(0.16)
不眠症	6	(0.96)
易刺激性	2	(0.32)
気力低下	1	(0.16)
中期不眠症	1	(0.16)
落ち着きのなさ	2	(0.32)
自殺企図	1	(0.16)
抑うつ症状	14	(2.24)
神経系障害		
アカシジア	48	(7.67)
自律神経失調	1	(0.16)
運動緩慢	6	(0.96)
注意力障害	2	(0.32)
浮動性めまい	3	(0.48)
構語障害	7	(1.12)
味覚異常	1	(0.16)
ジスキネジア	4	(0.64)
構音障害	2	(0.32)
錐体外路障害	3	(0.48)
片麻痺	1	(0.16)
運動過多	1	(0.16)
過眠症	1	(0.16)
感覚鈍麻	1	(0.16)
仮面状顔貌	1	(0.16)
運動障害	1	(0.16)
悪性症候群	3	(0.48)
パーキンソニズム	12	(1.92)
鎮静	4	(0.64)
傾眠	18	(2.88)
緊張性頭痛	1	(0.16)
振戦	18	(2.88)
無表情	1	(0.16)
パーキンソン歩行	4	(0.64)
睡眠の質低下	1	(0.16)
眼障害		
光視症	1	(0.16)
心臓障害		
徐脈	1	(0.16)
動悸	1	(0.16)
血管障害		
高血圧	1	(0.16)
深部静脈血栓症	1	(0.16)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	1	(0.16)

副作用等の種類	副作用発現症例 (件数) 率 (%)	
胃腸障害		
腹部膨満	1	(0.16)
腹痛	1	(0.16)
上腹部痛	1	(0.16)
便秘	3	(0.48)
嚥下障害	2	(0.32)
イレウス	1	(0.16)
口唇乾燥	1	(0.16)
悪心	5	(0.80)
流涎過多	17	(2.72)
口内炎	1	(0.16)
肝胆道系障害		
肝機能異常	3	(0.48)
薬物性肝障害	1	(0.16)
皮膚および皮下組織障害		
薬疹	1	(0.16)
そう痒症	1	(0.16)
筋骨格系および結合組織障害		
筋固縮	2	(0.32)
筋力低下	3	(0.48)
四肢痛	1	(0.16)
筋骨格硬直	1	(0.16)
脊椎靱帯骨化症	1	(0.16)
腎および尿路障害		
尿閉	1	(0.16)
腎機能障害	1	(0.16)
生殖系および乳房障害		
射精障害	1	(0.16)
性機能不全	1	(0.16)
勃起不全	1	(0.16)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	1	(0.16)
胸部不快感	1	(0.16)
熱感	1	(0.16)
歩行障害	2	(0.32)
倦怠感	7	(1.12)
疼痛	1	(0.16)
口渇	1	(0.16)
臨床検査		
血中クレアチンホリホナーゼ増加	2	(0.32)
血中ブドウ糖増加	2	(0.32)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.16)
血中トリグリセリド異常	1	(0.16)
血中トリグリセリド増加	1	(0.16)
心電図QT延長	1	(0.16)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.16)
体重増加	2	(0.32)
肝酵素上昇	1	(0.16)
傷害、中毒および処置合併症		
各種物質毒性	1	(0.16)

感染症報告に該当する症例はなかった。

(うつ・うつ状態)

	特定使用成績調査 うつ病・うつ状態
調査症例数	1103
発現症例数	239
発現症例率	21.67%

副作用等の種類	副作用発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	1	(0.09)
肺炎	1	(0.09)
代謝および栄養障害		
糖尿病	2	(0.18)
高コレステロール血症	1	(0.09)
高血糖	2	(0.18)
過食	1	(0.09)
食欲亢進	6	(0.54)
肥満	1	(0.09)
食物渴望	1	(0.09)
脂質代謝障害	1	(0.09)
食欲減退	4	(0.36)
高脂血症	4	(0.36)
精神障害		
不安	1	(0.09)
神経性過食症	1	(0.09)
自殺既遂	1	(0.09)
不快気分	1	(0.09)
幻覚	1	(0.09)
幻聴	1	(0.09)
軽躁	2	(0.18)
初期不眠症	2	(0.18)
不眠症	23	(2.09)
易刺激性	5	(0.45)
躁病	6	(0.54)
中期不眠症	2	(0.18)
悪夢	1	(0.09)
落ち着きのなさ	1	(0.09)
抑うつ症状	2	(0.18)
感情不安定	1	(0.09)
精神症状	1	(0.09)
早朝覚醒型不眠症	5	(0.45)
神経系障害		
アカシジア	52	(4.71)
浮動性めまい	4	(0.36)
体位性めまい	1	(0.09)
構語障害	3	(0.27)
ジスキネジア	5	(0.45)
頭痛	5	(0.45)
感覚鈍麻	3	(0.27)
記憶障害	1	(0.09)
パーキンソニズム	4	(0.36)
鎮静	2	(0.18)
傾眠	21	(1.90)
失神	1	(0.09)
振戦	8	(0.73)
認知障害	1	(0.09)
下肢静止不能症候群	2	(0.18)

副作用等の種類	副作用発現症例
---------	---------

副作用等の種類	副作用発現症例 (件数) 率 (%)	
眼障害		
眼瞼下垂	1	(0.09)
注視麻痺	1	(0.09)
瞬目過多	1	(0.09)
心臓障害		
心不全	1	(0.09)
血管障害		
高血圧	3	(0.27)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
喀血	1	(0.09)
しゃっくり	1	(0.09)
胃腸障害		
便秘	9	(0.82)
下痢	2	(0.18)
胃炎	1	(0.09)
胃食道逆流性疾患	1	(0.09)
悪心	10	(0.91)
流涎過多	2	(0.18)
肝胆道系障害		
肝機能異常	5	(0.45)
脂肪肝	1	(0.09)
皮膚および皮下組織障害		
薬疹	1	(0.09)
多汗症	1	(0.09)
発疹	1	(0.09)
全身性皮疹	1	(0.09)
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	1	(0.09)
筋痙縮	1	(0.09)
筋力低下	1	(0.09)
四肢痛	1	(0.09)
腎および尿路障害		
排尿困難	1	(0.09)
一般・全身障害および投与部位の状態		
死亡	1	(0.09)
異常感	1	(0.09)
倦怠感	15	(1.36)
末梢性浮腫	1	(0.09)
疼痛	2	(0.18)
口渇	2	(0.18)
臨床検査		
アラニアミトランスフェラーゼ [*] 増加	2	(0.18)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ [*] 増加	2	(0.18)
血中コレステロール増加	1	(0.09)
血中クレアチンホスホキナーゼ [*] 増加	2	(0.18)
血中クレアチニン増加	1	(0.09)
血圧上昇	1	(0.09)
血中プロラクチン減少	1	(0.09)
血中トリグリセリド増加	4	(0.36)
血中尿酸増加	1	(0.09)
心電図QT延長	1	(0.09)
γ-グルタミトランスフェラーゼ [*] 増加	3	(0.27)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	副作用発現症例 (件数) 率 (%)	
	(件数)	率 (%)
臨床検査(続き)		
尿中血陽性	1	(0.09)
低比重リポ蛋白増加	2	(0.18)
体重減少	1	(0.09)
体重増加	39	(3.54)
白血球数増加	1	(0.09)
リンパ球百分率減少	1	(0.09)

感染症報告に該当する症例はなかった。

MedDRA/J version(19.1)

(小児期・自閉スペクトラム症)

	特定使用成績調査
	小児期・自閉スペクトラム症
調査症例数	510
発現症例数	116
発現症例率	22.7%

副作用等の種類	副作用発現症例 (例数) 率 (%)	
代謝および栄養障害		
過食	1	(0.2)
食欲亢進	6	(1.2)
肥満	5	(1.0)
食欲減退	1	(0.2)
精神障害		
激越	2	(0.4)
怒り	1	(0.2)
遺尿	1	(0.2)
感情の平板化	1	(0.2)
初期不眠症	2	(0.4)
不眠症	3	(0.6)
易刺激性	3	(0.6)
落ち着きのなさ	1	(0.2)
睡眠障害	1	(0.2)
チック	4	(0.8)
感情不安定	1	(0.2)
ディスフェミア	1	(0.2)
白日夢	1	(0.2)
神経系障害		
アカシジア	4	(0.8)
浮動性めまい	3	(0.6)
ジスキネジア	1	(0.2)
てんかん	1	(0.2)
錐体外路障害	1	(0.2)
頭痛	6	(1.2)
記憶障害	1	(0.2)
傾眠	48	(9.4)
振戦	1	(0.2)
交感神経緊張	1	(0.2)
無表情	1	(0.2)
部分発作	1	(0.2)
不規則睡眠覚醒リズム障害	1	(0.2)

感染症報告に該当する症例はなかった。

副作用等の種類	副作用発現症例 (件数) 率 (%)	
眼障害		
眼窩周囲腫脹	1	(0.2)
血管障害		
ほてり	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	2	(0.4)
胃腸障害		
便秘	4	(0.8)
下痢	1	(0.2)
おくび	1	(0.2)
悪心	7	(1.4)
流涎過多	1	(0.2)
嘔吐	3	(0.6)
空気嚥下	1	(0.2)
腎および尿路障害		
尿失禁	1	(0.2)
腎機能障害	1	(0.2)
生殖系および乳房障害		
月経障害	1	(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
状態悪化	2	(0.4)
顔面浮腫	1	(0.2)
疲労	1	(0.2)
異常感	2	(0.4)
倦怠感	4	(0.8)
臨床検査		
心電図QT延長	1	(0.2)
尿中ブドウ糖	1	(0.2)
血小板数減少	1	(0.2)
体重減少	1	(0.2)
体重増加	17	(3.3)
傷害、中毒および処置合併症		
転倒	1	(0.2)
鎮静合併症	1	(0.2)

MedDRA/J version(22.1)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高 1,260 mg まで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されている。また最高 195 mg まで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現した。

13.2 処置

活性炭の早期投与は有用である。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[16.7.6 参照]

（解説）

過量投与の管理

本剤の過量投与の治療に関する特別な情報はありませぬ。過量投与の管理としては補助療法、適切な気道確保、酸素の吸入、換気及び症状管理に集中し、複数の薬剤が関与している可能性も考慮してください。また、不整脈の発現を継続的にモニターし、患者が回復するまで十分な観察を行ってください。

＜参考＞

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

血液透析： アリピプラゾール過量投与の治療における血液透析の効果に関する情報は無いが、アリピプラゾールが血漿蛋白に高度に結合することから、血液透析は過量投与の管理には有用でないと考えられる。

＜米国添付文書＞

11. 適用上の注意

エビリファイ錠 1 mg、3 mg、6 mg、12 mg、24 mg、散

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

＜製剤共通＞

14.1.1 小児の手の届かない所に保管すること。

＜錠＞

14.1.2 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

薬剤の交付時に、患者及びその家族へ、指導を行ってください。

- ・小児の手の届かない所に保管してください。
- ・本剤の包装には一部PTP(Press Through Package)を使用しているものがあるため、PTP誤飲対策の一環として記載しました。

エビリファイOD錠3 mg、6 mg、12 mg、24 mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

自動分包機には適さない（通常の錠剤に比べてやわらかい）。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

- 14.2.2** ブリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。
- 14.2.3** 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出し、直ちに口の中に入れること。
- 14.2.4** 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると速やかに崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。
- 14.2.5** 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
- 14.2.6** 小児の手の届かない所に保管すること。

（解説）

薬剤の交付時に、患者及びその家族へ、指導を行ってください。

- ・本剤の包装はブリスターシートではありますが、PTP(Press Through Package)と同様に、誤飲対策の一環として記載しました。
- ・本剤は、口腔内崩壊錠のため、通常の錠剤に比べてやわらかい製剤となっております。そのため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがあります。ブリスターシートから取り出す場合は、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出してください。
また、錠剤の欠けや割れが生じた場合は全量服用してください。
- ・本剤は、吸湿性を有する製剤のため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出して、直ちに口の中に入れて、服用してください。
- ・本剤は水なしでも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではない⁸⁸⁾ため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むようにしてください。
- ・本剤を寝たままの状態の水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こす可能性があるため、寝たままの状態では、水なしで服用しないでください。
- ・小児の手の届かない所に保管してください。

エビリファイ内用液0.1%

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化

- (1) 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。
- (2) 下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。
 - ・催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル（フェノバルビタール）、トリクロリールシロップ（トリクロホスナトリウム）、抗精神病薬のニューレプチル内服液（プロペリシアジン）、抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デパケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス・Pシロップ（ヒドロキシジン）
 - ・茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁

14.2 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

14.3 薬剤交付時の注意

- 14.3.1** 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯（約 150mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用すること。
- 14.3.2** 分包品は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用すること。
- 14.3.3** 小児の手の届かない所に保管すること。

（解説）

薬剤の交付時に、患者及びその家族へ、指導を行ってください。

- ・包装のまま服用しないでください。
- ・小児の手の届かない所に保管してください。

エビリファイ散1%、エビリファイ内用液0.1%との併用が予想される薬剤との配合変化表の詳細については「XIII. 2. その他の関連資料」の項をご参照ください。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

<効能共通>

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。

(解説)

臨床試験及び市販後にて、本剤使用後の原因不明の突然死が報告されています。

抗精神病薬は頻脈、不整脈、心伝導系障害など、様々な心電図異常を生じさせることがよく知られています。突然死と関係が深いと思われるのは、急性房室ブロック(Adams-Stokes 症候群)、QTc 延長症候群、更にはそれが進行した場合の TdP (Torsade de pointes) です。

近年では、抗精神病薬の心毒性の指標の一つとして QTc 延長がしばしば取り上げられるようになりました。QTc を延長させる薬物としては、抗精神病薬以外にもキニジン、プロカインアミド、三環系抗うつ剤、フレカイニド等が知られています。したがって、これらの薬物の併用にも注意してください。

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

(解説)

米国食品医薬品局（FDA）は、高齢認知症患者を対象とした 4 つの非定型抗精神病薬（アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン）についての 17 の臨床試験の成績を解析し、薬剤投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの結果に基づき、2005 年 4 月に米国における全ての非定型抗精神病薬の添付文書等に注意喚起を記載するよう指示しました。死因は様々でしたが、主に心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡でした。また、FDA は、その後得られた同患者群における疫学調査^{89、90}の結果に基づき、2008 年 6 月に米国における全ての定型及び非定型抗精神病薬の添付文書等に注意喚起を記載するよう指示しました。

この対応を受け、国内においてもすべての抗精神病薬と同様に注意喚起を記載することとしました。

<うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限り）>

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25 歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65 歳以上においてはそのリスクが減少した⁹¹。[5.2、8.12-8.15、9.1.6 参照]

(解説)

選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)及びセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)等の抗うつ剤共通の注意事項です。[厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡（平成 19 年 10 月 31 日付）]

米国食品医薬品局（FDA）は、SSRI 及び SNRI 等に加えて他の抗うつ剤、及び成人にも検討対象に、大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした短期プラセボ対照臨床試験の検討を行いました。その結果、プラセボを投与された患者と比較して、24 歳以下の患者では抗うつ剤を投与された患者で自殺念慮や自殺企図の発現リスクが高くなることが示唆されました。

これらの検討結果に基づき、2007 年 5 月、FDA は米国で販売されている抗うつ剤の添付文書に 18～24 歳の患者に対する注意喚起を記載するよう指示を行いました。なお、25 歳以上の患者における発現リスクの上昇は認められず、65 歳以上においては発現のリスクは低下することが示唆されています。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床使用に基づく情報

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

（解説）

非臨床試験における経口投与毒性試験の結果を記載しています。

げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されています。これらの腫瘍はげっ歯類では高プロラクチン血症と関連した変化として良く知られています。しかし、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていません。さらに、アリピプラゾールの投与を受けたヒトでは、血清中プロラクチン濃度を上昇させないことから、雌のマウス及びラットにみられた乳腺及び下垂体の腫瘍誘発性は、ヒトでの腫瘍誘発性を示すものではないと考えられました。また、ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日（最高臨床推奨用量の 100 倍に相当）の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されています。腫瘍発生頻度の上昇はアリピプラゾールが副腎皮質に軽度な細胞毒性をもたらし、その代償性反応として細胞増殖活性増加が継続したことによる二次的な変化であると考えられました。アリピプラゾールは遺伝毒性を示さず、腫瘍発生率の増加がみられなかった 40mg/kg/日群の雌及び 60mg/kg/日群の雄の曝露量（AUC）は、それぞれ最高臨床推奨用量である 30mg/日投与時の曝露量（AUC）に対して、約 7 倍あるいは 10 倍高かったことから、アリピプラゾールの臨床使用上、腫瘍発生の可能性は低いと考えられました。

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

（解説）

非臨床試験における経口投与毒性試験の結果を記載しています。

サルを用いた反復投与毒性試験で胆のう内の沈渣及び肝結石症様所見（門脈周囲の炎症、小葉間胆管内のPAS陽性封入体等）が認められています。この所見はアリピプラゾールの大量投与により、難溶性であるアリピプラゾールの代謝物の抱合体（硫酸抱合体が主）の胆汁中への排泄が増加し、その濃度がサル胆汁中での溶解度を超えたために析出した結果、発現したと考えられました。

しかし、下記に示すように、ヒト胆汁中における難溶性の抱合体濃度は、サルに比べ低く、また、ヒト胆汁中での溶解度に比べ低かったことからアリピプラゾールをヒトに最高臨床推奨用量まで投与しても、難溶性の抱合体が析出する可能性が低く、ヒト胆汁中での沈渣及び肝結石症様所見が発現する危険性は低いと考えられました。

- ・ヒト胆汁中における難溶性の抱合体濃度の最大値（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最小値（1日25～75mg/kg/日を39週間投与時）の5.6%以下でした。
- ・ヒト胆汁中における難溶性の抱合体濃度の最大値（1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時）はヒト胆汁中での平均溶解度の5.4%以下でした。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁹²⁾

アリピプラゾールの一般薬理試験をマウス(ICR)、ラット(Wistar, Sprague-Dawley)、モルモット(Hartley)、ウサギ(New Zealand White)、ネコ及びイヌを用いて、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸器及び循環器系、消化器系等に及ぼす影響について検討した。アリピプラゾールに特異的に認められた作用はなかった。

① 一般行動に対する作用

マウスにおいて、1 mg/kg 以上の経口投与で警戒性の低下、10 mg/kg 以上の経口投与で触反応の低下、鎮静及びカタレプシー、100 mg/kg 経口投与では攣縮、体姿勢の異常、眼瞼下垂等が観察された。

② 中枢神経系に対する作用

マウスにおいて、0.3 mg/kg 以上の経口投与で自発運動量の抑制、1 mg/kg 以上の経口投与で協調運動の抑制、3 mg/kg 以上の経口投与でヘキソバルビタール睡眠時間の延長、10 mg/kg 以上の経口投与で鎮痛作用を示した。また、30 mg/kg 以上の経口投与でペンテトラゾール誘発痙攣を、100 mg/kg 経口投与でストリキニーネ誘発痙攣を増強した。50 mg/kg 以上の経口投与でマウスの体温を、100 mg/kg 以上の経口投与でラットの体温を低下させた。急性単離ラット海馬錐体細胞の γ -アミノ酪酸(GABA)誘発電流に対して 10^{-5} mol/L の濃度で抑制した。

ウサギ自発脳波に対して 3 mg/kg 静脈内投与で超低周波の混じる高振幅徐波を発現し、睡眠覚醒周期に対して 0.3 mg/kg 以上の静脈内投与で覚醒期及び逆説睡眠期の減少、傾眠期及び徐波睡眠期の増加作用を示し、3 mg/kg 静脈内投与で中脳網様体刺激及び音刺激による脳波覚醒反応に対して抑制作用を示した。

マウスにおいて、10 mg/kg 以上の経口投与で筋弛緩作用を示した。

③ 自律神経系及び平滑筋に対する作用

ネコの交感神経刺激による瞬膜の収縮に対して、0.1 mg/kg 以上の静脈内投与で抑制作用を示した。

摘出大動脈において抗ノルアドレナリン作用(10^{-7} mol/L 以上)、摘出回腸において抗アセチルコリン作用(3×10^{-6} mol/L 以上)、抗ヒスタミン作用(10^{-8} mol/L 以上)及び抗バリウム作用(10^{-5} mol/L 以上)、摘出非妊娠子宮において抗オキシトシン作用(3×10^{-6} mol/L 以上)を示した。

④ 呼吸及び循環器系に対する作用

麻酔イヌにおいて、血圧に対しては 0.003 mg/kg 以上の静脈内投与で下降作用を、心拍数に対しては 0.1 mg/kg 以上の静脈内投与で増加作用を、大腿動脈血流量に対しては 0.01 mg/kg 以上の静脈内投与で増加作用を示した。心電図に対しては 0.03 mg/kg 以上の静脈内投与で T 波の増高及び 0.1 mg/kg 以上の静脈内投与で QT 間隔の軽度の延長作用を示す例があった。また、心血行動態及び心室筋の単相活動電位測定において、0.03 及び 0.3 mg/kg 静脈内投与で陽性変時作用、陽性変力作用及び陽性変伝導作用、心室筋の有効不応期及び再分極過程の短縮作用、末梢血管抵抗の減少作用を示したが、3 mg/kg 静脈内投与では陰性変時及び陰性変伝導作用、血圧下降作用、有効不応期及び再分極過程の延長がみられた。

血液還流イヌ心臓標本では 100 μ g 以上で一過性の陰性変時作用、300 μ g で冠血流量増加作用を示した。HEK-293 細胞における HERG 電流に対して抑制作用を示し、IC₅₀ 値は 0.263 μ mol/L であった。

⑤ 消化器系に対する作用

30 mg/kg 以上の経口投与で、マウスの消化管輸送能に対して軽度の抑制作用を示したが、ラットの胃運動、腸運動及び胃液分泌に対しては、3 mg/kg（静脈内投与）まで影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁹³⁾

SD 系ラット及びカニクイザルにおける半数致死量を以下に示した。

動物	性	経口投与	静脈内投与
ラット	雄	953 mg/kg	>2 mg/kg
	雌	705 mg/kg	>2 mg/kg
カニクイザル	雄	>2,000 mg/kg	>1 mg/kg
	雌	>2,000 mg/kg	>1 mg/kg

(2) 反復投与毒性試験

① ラット⁹³⁾

雌雄の SD 系ラットを用い、4 週間（0、60、100 mg/kg/日、4 週間回復性検討：100 mg/kg/日）、13 週間（0、2、6、20 mg/kg/日、4 週間回復性検討：20 mg/kg/日）、26 週間（0、10、30、60 mg/kg/日、13 週間回復性検討：60 mg/kg/日）及び 52 週間（0、1、3、10 mg/kg/日）の反復経口投与毒性試験を実施した。

高用量群において鎮静、体表温の低下、眼瞼下垂並びに投与前の活動性亢進等が観察された。病理組織学的変化として、高用量群を主体として肺胞内の泡沫細胞の集簇、卵巣及び副腎皮質における消耗色素の蓄積及び精管膨大部腺の炎症が認められた。その他に、アリピプラゾールはラットの血清中プロラクチン濃度を変動させることが確認されており、それに関連した変化として、下垂体中間部の萎縮、雌の乳腺の増生、卵巣の黄体形成、雄の乳腺の萎縮、精巣の萎縮等が高用量群を主体として認められた。消耗色素の蓄積を除く、上述した変化はすべて休薬により消失ないし軽減した。

無毒性量は 13 週間投与試験では雄が 6 mg/kg/日、雌が 2 mg/kg/日、52 週間投与試験では雄が 3 mg/kg/日、雌が 1 mg/kg/日と判断された。

② 幼若ラット⁹⁴⁾

雌雄の幼若 SD 系ラット（生後 21 日）を用い、60 日間（0、10、20、40 mg/kg/日）の反復経口投与毒性試験を実施した。

成熟ラットを用いた毒性試験でみられた変化とほぼ一致し、本薬の薬理作用あるいは血清中プロラクチン濃度の上昇を介した変化が全用量において認められた。水迷路課題での不成功率あるいは試行回数の増加は、本薬の薬理作用を介した中枢神経系への影響、すなわち神経伝達抑制作用の過剰な発現を反映した所見と考えられ、休薬によりこれらの所見は消失した。20 及び 40 mg/kg/日では性成熟の軽度の遅延がみられたが、生殖行動の障害はみられなかった。40 mg/kg/日では脳線条体（尾状核被殻）横断面での対角線距離の軽微な増加が雌でみられたが、神経毒性を示唆する病理組織学的変化はみられなかった。

③ 幼若イヌ⁹⁴⁾

雌雄の幼若ビーグル犬（生後 8～9 週齢）を用い、6 ヶ月間（0、3、10、30 mg/kg/日）の反復経口投与毒性試験を実施した。

本薬の薬理作用を介した中枢神経系への影響として臨床症状（活動性低下、振戦、歩行失調）及び体重増加量の減少が全用量においてみられたが、臨床症状はいずれも可逆的であり、体重増加量の減少は休薬により回復した。また、毒性学的に注目すべき臨床病理学的変化はみられず、いずれの組織にも本薬投与に関連した器質的変化はみられなかった。さらに、神経行動学的評価並

びに中枢及び末梢神経系の総合的な病理組織学的評価を実施した結果、本薬投与に起因した変化は最高用量である 30 mg/kg/日まで認められなかった。

④ カニクイザル⁹³⁾

雌雄のカニクイザルを用いて、13 週間 (0、0.5、1、5、25 mg/kg/日、4 週間回復性検討：25 mg/kg/日)、39 週間 (0、25、50、75 mg/kg/日) 及び 52 週間 (0、0.5、5、25 mg/kg/日) の反復経口投与毒性試験を実施した。

5 mg/kg/日以上投与群では、運動性の障害、活動性低下、振戦、カタレプシーあるいは姿勢異常が認められた。胆嚢内に沈渣 (泥状～結石) が 25 mg/kg/日以上で認められた。この沈渣中にはアリピプラゾールの水酸化代謝物の硫酸並びにグルクロン酸抱合体が検出され、これら代謝物の胆汁中濃度はサル胆汁中での *in vitro* 溶解度に近似あるいは超過した濃度であった。一方、ヒトに 30 mg/日を投与した際のこれら代謝物の胆汁中濃度は、ヒト胆汁中での溶解度の 5.4%であり、これらの代謝物がヒト胆嚢中で析出し、沈渣を形成する可能性は低いと判断された。投与期間中あるいは投与終了時に認められた変化は、休薬によりいずれも消失ないし軽減した。

無毒性量は 13 週間投与試験では 1 mg/kg/日、52 週間投与試験では 0.5 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験⁹³⁾

細菌を用いた DNA 修復試験で DNA 損傷誘発性は認められず、細菌を用いた復帰変異試験では代謝活性化の有無に係らず遺伝子変異誘発性は認められなかった。マウスリンパ腫由来 L5178Y 細胞株を用いたチミジンキナーゼ遺伝子座遺伝子変異試験では、代謝活性化の有無に係らず遺伝子変異誘発性は認められなかった。チャイニーズハムスター肺由来 CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化の有無に係らず細胞毒性を示した濃度において細胞毒性に起因する二次的な作用によると考えられる染色体異常誘発性が認められた。

単回経口投与 (50～200 mg/kg) した ICR 系雌雄マウスの骨髄を用いた小核試験において、100 及び 200 mg/kg 群で小核頻度の増加がみられたが、マウスの体温を維持した飼育条件下で行った追加小核試験では 200 mg/kg においても小核頻度の増加はみられなかった。したがって、みられた小核頻度の増加は他の抗精神病薬でも報告されている^{95,96)} 中枢神経系の抑制作用に起因した体温低下による染色体不分離が原因と考えられた。単回経口投与 (125～500 mg/kg) した F344 系雄ラットの初代培養肝細胞を用いて、*in vivo-in vitro* 肝不定期 DNA 合成 (UDS) を測定したが、DNA 損傷誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁹³⁾

混餌投与による 104 週間がん原性試験を ICR 系雌雄マウス (0、1、3、10、30 mg/kg/日) 及び F344 系雌雄ラット (0、1、3、10 mg/kg/日) を用い、さらに強制経口投与による 104 週間がん原性試験を SD 系雌雄ラット (0、10、20、40、60 mg/kg/日) を用いて実施した。

混餌投与試験においては、他の抗精神病薬と同様^{97,98)} に血清中プロラクチン濃度の変動に起因すると考えられる乳腺腫瘍発生率の増加が雌マウスの 3 mg/kg/日以上及びラットの 10 mg/kg/日群に、下垂体腫瘍発生率の増加が雌マウスの 3 mg/kg/日以上で認められた。

強制経口投与ラット試験では、著しい体重増加の抑制 (対照群に対して 41%の減少) がみられた 60 mg/kg/日群の雌で副腎皮質の腺癌、並びに腺癌と腺腫を合わせた腫瘍の発生頻度増加が認められた。副腎には皮質の肥大、重量の増加、皮質 (束状帯及び網状帯) の細胞数減少、皮質の細胞増殖活性の増加も認められた。本剤は遺伝毒性を示さず、高用量の長期投与により副腎皮質細胞に軽度な細胞障害性変化をもたらし、その代償性反応として細胞増殖活性の増加が長期間継続したため、二次的に腫瘍の発生が増加したものと考えられた。

腫瘍発生率の増加がみられなかった 40mg/kg/日群の雌及び 60 mg/kg/日群の雄の曝露量 (AUC) は、それぞれ最高臨床推奨用量における曝露量 (AUC) に対して約 7 倍あるいは 10 倍高かった。

〔104週間強制経口投与SD系雌ラットにおける副腎腫瘍の発生頻度（担腫瘍動物数）〕

副腎腫瘍	投 与 量 (mg/kg/日)				
	0	10	20	40	60
皮質の腺腫	5/110 ^a	1/55	3/55	4/55	6/55
皮質の腺癌	0/110	0/55	0/55	2/55	6/55 [*]
皮質の腺腫及び腺癌	5/110	1/55	3/55	4/55 ^b	12/55 ^{**}

a ; 担腫瘍動物数／評価動物数 b ; 2例が両腫瘍を併発
統計学的有意差（Peto trend test）：*P<0.025、**P<0.005

(5) 生殖発生毒性試験⁹³⁾

① 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

SD 系ラットを用い、雌雄に 0、2、6、20 mg/kg/日投与する試験と、雄にのみ 0、20、40、60 mg/kg/日投与する試験を実施した。雄では 60 mg/kg/日、雌では 20 mg/kg/日までの用量で授/受胎能に影響は見られなかったが、雌ではプロラクチン増加に起因すると考えられる発情休止期の延長が 2 mg/kg/日まで見られ、黄体数と着床前死亡率の軽度な増加が 6 mg/kg/日以上に、交配日数の延長が 20 mg/kg/日に見られた。母動物に摂餌量減少の見られた 20 mg/kg/日では胎児体重の低下が見られた。無毒性量は、雄の生殖が 60 mg/kg/日、雌の生殖が 2 mg/kg/日未満、胎児が 6 mg/kg/日と考えられた。

② 胎児器官形成期投与試験

SD 系ラットを用い、妊娠動物に 0、3、10、30 mg/kg/日を投与した。母動物に体重増加抑制及び摂餌量減少の見られた 10 mg/kg/日以上で生後雌の膈開口時期の遅延が見られ、30 mg/kg/日で妊娠期間の軽度延長、胎児体重の低下、骨化遅延、低頻度ながら精巣下降不全、肝臓の小結節の出現、生後の体重増加抑制が見られた。無毒性量は、胎児が 10 mg/kg、出生児が 3 mg/kg と考えられた。

New Zealand White ウサギを用い、妊娠動物に 0、10、30、100 mg/kg/日を投与した。母動物では 10 mg/kg/日以上で摂餌量の減少が、100 mg/kg/日で体重低下及び流産が見られ、胎児では 30 mg/kg/日以上で胎児体重の低下、100 mg/kg/日で着床後死亡の増加、骨格変異と胸骨分節癒合（自然発生的にも出現する）の頻度の増加が見られた。胎児の無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

③ 周産期及び授乳期投与試験（ラット）

SD 系ラットを用い、妊娠及び授乳動物に 0、3、10、30 mg/kg/日を投与した。母動物では 30 mg/kg/日で体重増加抑制、摂餌量減少、妊娠期間の軽度延長及び産後処理不全が見られ、出生児では同群で生後の生存率及び体重の低下が見られた。無毒性量は母動物の生殖（分娩、哺育等）及び出生児とも 10 mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性⁹³⁾

① 抗原性試験

Hartley 系モルモットを用いた能動全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験において抗原性は認められなかった。

② 免疫毒性試験

4 週間反復経口投与（0、10、30、60mg/kg/日）した雌雄の SD 系ラットを用いて Plaque-forming cell アッセイを実施したところ、いずれの投与量においても T 細胞依存性の免疫反応に影響は認められなかった。

③ 光毒性試験（*in vitro*）

培養マウス線維芽細胞を用いて、1.77～56.2 μ g/mL の用量で光（UVA：5 J/cm²）の照射後及び非照射後の色素取り込み量（生細胞数）を指標に光毒性を検討したところ、光毒性は認められなかった。

④ 依存性試験

SD 系ラット及びアカゲザルを用いた身体依存形成試験及び静脈内交差自己投与試験、アカゲザルを用いた静脈内自己投与試験を実施したところ、身体依存性及び強化効果のいずれも認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エビリファイ錠 1mg・3mg・錠 6mg・錠 12mg、エビリファイ OD 錠 3mg・OD 錠 6mg・OD 錠 12mg・OD 錠 24mg、エビリファイ散 1%、エビリファイ内用液 0.1%

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）

有効成分：アリピプラゾール 劇薬

2. 有効期間

エビリファイ錠 1mg・3mg・錠 6mg・錠 12mg : 36 箇月

エビリファイ OD 錠 3mg・OD 錠 6mg・OD 錠 12mg・OD 錠 24mg : 36 箇月

エビリファイ散 1% : 36 箇月

エビリファイ内用液 0.1% : 36 箇月（分包 3mL、6mL、12mL）

: 24 箇月（分包 1mL）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

エビリファイ錠 1mg・3mg・6mg・12mg

20. 取り扱い上の注意

20.1 PTP 包装品は、アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。

20.2 プラスチックボトル包装品は、使用の都度キャップをしっかりと締めること。

エビリファイ OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg

20. 取り扱い上の注意

吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること。

エビリファイ内用液 0.1%

20. 取り扱い上の注意

分包品開封後は遮光して保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg・400mg、エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg シリンジ・400mg シリンジ

同 効 薬：ハロペリドール、リスペリドン、モサプラミン塩酸塩、ゾテピン、クロルプロマジン塩酸塩、オランザピン、クエチアピルフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩、ブロナンセリン、クロザピン等

7. 国際誕生年月日

2002 年 7 月 17 日（メキシコ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
エビリファイ錠 1mg	2016 年 9 月 28 日	22800AMX 00691000	2016 年 11 月 18 日	2016 年 11 月 29 日
エビリファイ錠 3mg	2006 年 1 月 23 日	21800AMZ 10013000	2006 年 6 月 1 日	2006 年 6 月 8 日
エビリファイ錠 6mg	2006 年 1 月 23 日	21800AMZ 10014000	2007 年 6 月 15 日	2007 年 6 月 27 日
エビリファイ錠 12mg	2007 年 4 月 2 日	21900AMX 00907000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 5 月 11 日
エビリファイ OD 錠3mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX 00030000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 5 月 11 日
エビリファイ OD 錠6mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX 00031000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 5 月 11 日
エビリファイ OD 錠12mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX 00032000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 5 月 11 日
エビリファイ OD 錠24mg	2012 年 1 月 18 日	22400AMX 00033000	2012 年 4 月 17 日	2012 年 5 月 11 日
エビリファイ散 1%	2006 年 1 月 23 日	21800AMZ 10012000	2006 年 6 月 1 日	2006 年 6 月 8 日
エビリファイ内用液 0.1%	2009 年 1 月 6 日	22100AMX 00006000	2009 年 3 月 23 日	2009 年 4 月 10 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

双極性障害における躁症状の改善	2012 年 1 月 18 日
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）	2013 年 6 月 14 日
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	2016 年 9 月 28 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜「統合失調症」及び「双極性障害における躁症状の改善」＞

再審査結果公表年月日：2018 年 3 月 29 日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

＜うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）＞

再審査結果公表年月日：2018 年 9 月 27 日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性＞

再審査結果公表年月日：2021 年 9 月 22 日

再審査結果の内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

11. 再審査期間

	統合失調症	双極性障害 における躁 症状の改善	うつ病・うつ状態 (既存治療で十分 な効果が認められ ない場合に限る)	小児期の自閉ス ペクトラム症に 伴う易刺激性
エビリファイ錠 1mg	—	—	2016 年 9 月 28 日 ～ 2017 年 6 月 13 日	2016 年 9 月 28 日 ～ 2020 年 9 月 27 日
エビリファイ錠 3mg・6 mg	2006 年 1 月 23 日～ 2016 年 1 月 22 日	統合失調症 の残余期間	2013 年 6 月 14 日 ～ 2017 年 6 月 13 日	
エビリファイ錠 12mg	残余期間 (2007 年 4 月 2 日～ 2016 年 1 月 22 日)			
エビリファイ散 1%	2006 年 1 月 23 日～ 2016 年 1 月 22 日			
エビリファイ内用液 0.1%	残余期間 (2009 年 1 月 6 日～ 2016 年 1 月 22 日)			
エビリファイ OD 錠 3mg・ 6 mg・12 mg	残余期間 (2012 年 1 月 18 日～ 2016 年 1 月 22 日)			
エビリファイ OD 錠 24 mg			—	—

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エビリファイ錠 1mg	1179045F8028	1179045F8028	125146301	622514601
エビリファイ錠 3mg	1179045F1023	1179045F1023	117086301	620003479
エビリファイ錠 6mg	1179045F2020	1179045F2020	117087001	620003480
エビリファイ錠 12mg	1179045F3026	1179045F3026	117764001	620004945
エビリファイ OD 錠3mg	1179045F4022	1179045F4022	121352201	622135201
エビリファイ OD 錠6mg	1179045F5029	1179045F5029	121353901	622135301
エビリファイ OD 錠12mg	1179045F6025	1179045F6025	121354601	622135401
エビリファイ OD 錠24mg	1179045F7021	1179045F7021	121355301	622135501
エビリファイ散 1%	1179045B1021	1179045B1021	117088701	620003478
エビリファイ内用液 0.1%	1179045S1021	1179045S1021	118235401	620009105

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Vieta, E. et al. : Am J Psychiatry. 2008; 165(10): 1316-1325. (PMID: 18381903)
- 2) 島田栄子ほか：臨床精神薬理. 2005; 8(5): 695-731.
- 3) 社内資料：統合失調症を対象とした臨床試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.5）
- 4) 大森哲郎ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(2): 271-293.
- 5) 石郷岡 純：臨床精神薬理. 2006; 9(2): 295-329.
- 6) 社内資料：統合失調症患者に対するモサブラミン塩酸塩を対照とした比較試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.5）
- 7) Kane, J. M. et al. : J Clin Psychiatry. 2002; 63(9): 763-771. (PMID: 12363115)
- 8) Potkin, S. G. et al. : Arch Gen Psychiatry. 2003; 60(7): 681-690. (PMID: 12860772)
- 9) 社内資料：統合失調症における急性期プラセボ対照試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.5）
- 10) 社内資料：双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3）
- 11) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する短期試験（2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4）
- 12) Kamijima, K. et al. : J Affect Disord. 2013; 151(3): 899-905. (PMID: 24074484)
- 13) 社内資料：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 14) 中山 誠ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(4): 635-657.
- 15) 丹羽真一ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(5): 909-931.
- 16) 菱川泰夫ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(6): 1211-1235.
- 17) 大森哲郎ほか：臨床精神薬理. 2006; 9(3): 453-474.
- 18) Pigott, T.A. et al. : J Clin Psychiatry. 2003; 64(9): 1048-1056. (PMID: 14628980)
- 19) 社内資料：双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.3）
- 20) 社内資料：双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4）
- 21) 社内資料：双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.4）
- 22) 社内資料：うつ病・うつ状態に対する長期試験（2013年6月14日承認、CTD2.7.6.4）
- 23) 社内資料：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2）
- 24) Burris, K.D. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 2002; 302(1): 381-389. (PMID: 12065741)
- 25) 社内資料：ラット脳内ドパミン D₂ 及び D₃ 受容体への代謝物の親和性（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 26) 社内資料：ヒスタミン及びセロトニン受容体への親和性（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 27) Jordan, S. et al. : Eur J Pharmacol. 2002; 441(3): 137-140. (PMID: 12063084)
- 28) 社内資料：ラット前頭皮質アドレナリン受容体への親和性（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 29) 社内資料：各種受容体への親和性（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 30) 社内資料：ラット下垂体前葉細胞プロラクチン遊離に対する作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 31) McDonald, W.M. et al. : Mol Cell Endocrinol. 1984; 36(3): 201-209. (PMID: 6540722)
- 32) Harley, E.A. et al. : British J Pharmacol. 1995; 115(7): 1307-1313. (PMID: 7582561)
- 33) Tadori Y et al. : Eur J Pharmacol. 2008; 597(1-3): 27-33. (PMID: 18831971)
- 34) Gudelsky G.A. : Psychoneuroendocrinol. 1981; 6(1): 3-16. (PMID: 7017786)
- 35) 社内資料：マウス脳内モノアミン代謝に対する作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 36) 社内資料：ラットにおけるセロトニン神経活動に対する作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 37) Lejeune, F. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1997; 280(3): 1241-1249. (PMID: 9067310)
- 38) 社内資料：ラットセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する薬理学的検討（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）

- 39) Hirose, T. et al. : J Psychopharmacol. 2004; 18(3): 375-383. (PMID: 15358981)
- 40) 社内資料：ラットにおける条件回避反応に対する作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 41) 社内資料：ラットにおけるコンフリクト行動に対する作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 42) Kikuchi, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1995; 274(1): 329-336. (PMID: 7616416)
- 43) Inoue, T. et al. : J Pharmacol Exp Ther. 1996; 277(1): 137-143. (PMID: 8613910)
- 44) Park, SW. et al. : Eur Neuropsychopharmacol. 2009; 19(5): 356-362. (PMID: 19196496)
- 45) Bourin M. et al. : Psychopharmacol. 2009; 206(1): 97-107. (PMID: 19517098)
- 46) 社内資料：単回経口投与試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 47) 東 純一ほか：Jpn Pharmacol Ther. 2008; 36(12): 1131-1139.
- 48) 木下利彦ほか：Jpn Pharmacol Ther. 2011; 39(11): 949-960.
- 49) 社内資料：反復経口投与試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 50) 社内資料：食事による影響の検討（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 51) 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）
- 52) Kubo, M. et al. : Drug Metabol Pharmacokin. 2005; 20(1): 55-64. (PMID: 15770075)
- 53) 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）
- 54) 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）
- 55) Azuma, J. et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(1): 29-37. (PMID: 21739267)
- 56) 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）
- 57) Citrome L. et al. : Journal of clinical pharmacology. 2005; 45(1): 89-93. (PMID: 15601809)
- 58) Boulton D. W., et al. : J Clin Pharm Ther. 2012; 37(5): 565-570. (PMID: 22943745)
- 59) Schieber, F. C. et al. : Hum Psychopharmacol Clin Exp. 2009; 24(2): 145-152. (PMID: 19132712)
- 60) 社内資料：ロラゼパムとの相互作用（2012年1月18日承認、CTD2.7.6.2）
- 61) 社内資料：エタノールとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.4）
- 62) 社内資料：ファモチジンとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 63) 社内資料：デキストロメトルファンとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 64) 社内資料：ワルファリンとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 65) 社内資料：オメプラゾールとの相互作用（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 66) 社内資料：活性炭併用投与時の薬物動態（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 67) Boulton, D. W. et al. : J Psychopharmacol. 2010; 24(4): 537-546. (PMID: 18832427)
- 68) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティについての試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.1）
- 69) 社内資料：脳内 D₂ 受容体への結合（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.4）
- 70) 社内資料：ラットにおける胎盤通過性及び乳汁移行性試験（2006年1月23日承認、CTD2.6.5.4）
- 71) Schlotterbeck, P. et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 2007; 10(3): 433. (PMID: 17291382)
- 72) 社内資料：ラットにおける経口投与組織内分布試験（2006年1月23日承認、CTD2.6.4.4）
- 73) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
- 74) 社内資料：各種動物及びヒトの血清蛋白結合試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
- 75) 社内資料：単回投与薬物動態試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 76) 社内資料：主代謝物の生成に関する試験（2006年1月23日承認、CTD2.7.2.2）
- 77) 社内資料：各種動物及びヒトの肝細胞による in vitro 代謝試験（2006年1月23日承認、CTD2.6.5.5）
- 78) 社内資料：ヒト発現系細胞による in vitro 代謝試験（2006年1月23日承認、CTD2.6.5.5）
- 79) 社内資料：代謝酵素（ヒト P450）分子種の同定試験（2006年1月23日承認、CTD2.6.5.5）
- 80) 社内資料：主代謝物の各種受容体に対する親和性（2006年1月23日承認、CTD2.6.5.5）
- 81) 社内資料：マウスにおける主代謝物のドパミン自己受容体への作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.5.5）
- 82) 社内資料：マウスにおける常同行動に対する作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 83) 社内資料：経口投与における吸収、分布、代謝、排泄（2006年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 84) Nagasaka, Y. et al. : Biopharm Drug Dispos. 2012; 33(6): 304-315. (PMID: 22847220)
- 85) 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）
- 86) 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）
- 87) 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）

- 88) 社内資料：口腔内粘膜吸収性の検討
- 89) Gill, S. S. et al. : Ann Intern Med. 2007; 146(11): 775-786. (PMID: 17548409)
- 90) Schneeweiss, S. et al. : CMAJ. 2007; 176(5): 627-632. (PMID: 17325327)
- 91) Stone, M. et al : BMJ. 2009; 339: b2880. (PMID: 19671933)
- 92) 社内資料：一般薬理作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.3）
- 93) 社内資料：アリピプラゾールの毒性試験（2006年1月23日承認、CTD2.6.6）
- 94) 社内資料：アリピプラゾールの幼若動物反復投与毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6）
- 95) Asanami, S. et al. : Mutat Res. 1998; 413(1): 7-14. (PMID: 9602853)
- 96) Asanami, S. et al. : Mutat Res. 1997; 393(1): 91-98. b(PMID: 9357565)
- 97) Welsch, C. W. et al. : Cancer Res. 37(4), 951-963, 1977 (PMID: 191183)
- 98) Schyve, P. M. et al. : Arch Gen Psychiatry. 35(11), 1291-1301, 1978 (PMID: 30426)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アリピプラゾールは欧米を含め、51の国と地域で承認されている。主な外国での発売状況は以下のとおりである。

なお、日本における効能効果は、以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認の範囲で本剤を使用すること。

〔効能又は効果〕

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

発 売 国	発 売 名	販 売 会 社	剤形 (規格)	発売年月	効能効果
アメリカ	ABILIFY	Otsuka Pharmaceutical Co.,Ltd.	錠剤	2002年11月	・ Schizophrenia ・ Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes associated with Bipolar I Disorder ・ Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder ・ Irritability Associated with Autistic Disorder ・ Treatment of Tourett's Disorder
ドイツ	ABILIFY	Otsuka Pharmaceuticals Netherlands B.V.	錠剤	2005年11月	・ ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents aged 15 years and older. ・ ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in adults who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment. ・ ABILIFY is indicated for the treatment up to 12 weeks of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older.
			ODT	2006年5月	
			内用液	2010年2月	
フランス	ABILIFY	Otsuka Pharmaceuticals Netherlands B.V.	錠剤	2005年11月	
			ODT	2006年7月	
			内用液	2016年10月	
イギリス	ABILIFY	Otsuka Pharmaceuticals Netherlands B.V.	錠剤	2004年6月	
			ODT	2007年3月	
			内用液	2006年7月	

(2024 年 9 月現在)

〔米国における承認内容〕

剤型・含量	Tablets : 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg
効能・効果	ABILIFY (aripiprazole) Oral Tablets are indicated for the treatment of: ・Schizophrenia ・Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes associated with Bipolar I Disorder ・Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder ・Irritability Associated with Autistic Disorder ・Treatment of Tourette's Disorder
用法・用量	<u>Schizophrenia</u> Adults The recommended starting and target dose for ABILIFY is 10 or 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. ABILIFY has been systematically evaluated and shown to be effective in a dose range of 10 to 30 mg/day, when administered as the tablet formulation; however, doses higher than 10 or 15 mg/day were not more effective than 10 or 15 mg/day. Dosage increases should generally not be made before 2 weeks, the time needed to achieve steady-state. Maintenance Treatment: Maintenance of efficacy in schizophrenia was demonstrated in a trial involving patients with schizophrenia who had been symptomatically stable on other antipsychotic medications for periods of 3 months or longer. These patients were discontinued from those medications and randomized to either ABILIFY 15 mg/day or placebo, and observed for relapse. Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment. Adolescents The recommended target dose of ABILIFY is 10 mg/day. Aripiprazole was studied in adolescent patients 13 to 17 years of age with schizophrenia at daily doses of 10 mg and 30 mg. The starting daily dose of the tablet formulation in these patients was 2 mg, which was titrated to 5 mg after 2 days and to the target dose of 10 mg after 2 additional days. Subsequent dose increases should be administered in 5 mg increments. The 30 mg/day dose was not shown to be more efficacious than the 10 mg/day dose. ABILIFY can be administered without regard to meals. Patients should be periodically reassessed to determine the need for maintenance treatment. Switching from Other Antipsychotics There are no systematically collected data to specifically address switching patients with schizophrenia from other antipsychotics to ABILIFY or concerning concomitant administration with other antipsychotics. While immediate discontinuation of the previous antipsychotic treatment may be acceptable for some patients with schizophrenia, more gradual discontinuation may be most appropriate for others. In all cases, the period of overlapping antipsychotic administration should be minimized. <u>Bipolar I Disorder</u> Acute Treatment of Manic and Mixed Episodes Adults: The recommended starting dose in adults is 15 mg given once daily as monotherapy and 10 mg to 15 mg given once daily as adjunctive therapy with lithium or valproate. ABILIFY can be given without regard to meals. The recommended target dose of ABILIFY is 15 mg/day, as monotherapy or as adjunctive therapy with lithium or valproate. The dose may be increased to 30 mg/day based on clinical response. The safety of doses above 30 mg/day has not been evaluated in clinical trials. Pediatrics: The recommended starting dose in pediatric patients (10 to 17 years) as monotherapy is 2 mg/day, with titration to 5 mg/day after 2 days, and a target dose of 10 mg/day after 2 additional days. Recommended dosing as adjunctive therapy to lithium or valproate is the same. Subsequent dose increases, if needed, should be administered in 5 mg/day increments. ABILIFY can be given without regard to meals. <u>Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder</u> Adults The recommended starting dose for ABILIFY as adjunctive treatment for patients already taking an antidepressant is 2 to 5 mg/day. The recommended dosage range is 2 to 15 mg/day. Dosage adjustments of up to 5 mg/day should occur gradually, at intervals of no less than one week. Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment. <u>Irritability Associated with Autistic Disorder</u> Pediatric Patients (6 to 17 years) The recommended dosage range for the treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder is 5 to 15 mg/day. Dosing should be initiated at 2 mg/day. The dose should be increased to 5 mg/day, with subsequent increases to 10 or 15 mg/day if needed. Dose adjustments of up to 5 mg/day should occur gradually, at intervals of no less than one week. Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment. <u>Tourette's Disorder</u> Pediatric Patients (6 to 18 years)

	The recommended dosage range for Tourette's Disorder is 5 to 20 mg/day. For patients weighing less than 50 kg, dosing should be initiated at 2 mg/day with a target dose of 5 mg/day after 2 days. The dose can be increased to 10 mg/day in patients who do not achieve optimal control of tics. Dosage adjustments should occur gradually at intervals of no less than one week. For patients weighing 50 kg or more, dosing should be initiated at 2 mg/day for 2 days, and then increased to 5 mg/day for 5 days, with a target dose of 10 mg/day on Day 8. The dose can be increased up to 20 mg/day for patients who do not achieve optimal control of tics. Dosage adjustments should occur gradually in increments of 5 mg/day at intervals of no less than one week. Patients should be periodically reassessed to determine the continued need for maintenance treatment. <u>Dosage Adjustments for Cytochrome P450 Considerations</u> Dosage adjustments are recommended in patients who are known CYP2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors or CYP2D6 inhibitors or strong CYP3A4 inducers (see Table 2). When the coadministered drug is withdrawn from the combination therapy, ABILIFY dosage should then be adjusted to its original level. When the coadministered CYP3A4 inducer is withdrawn, ABILIFY dosage should be reduced to the original level over 1 to 2 weeks. Patients who may be receiving a combination of strong, moderate, and weak inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6 (e.g., a strong CYP3A4 inhibitor and a moderate CYP2D6 inhibitor or a moderate CYP3A4 inhibitor with a moderate CYP2D6 inhibitor), the dosing may be reduced to one-quarter (25%) of the usual dose initially and then adjusted to achieve a favorable clinical response. Table 2: Dose Adjustments for ABILIFY in Patients who are known CYP2D6 Poor Metabolizers and Patients Taking Concomitant CYP2D6 Inhibitors, 3A4 Inhibitors, and/or CYP3A4 Inducers <table border="1" data-bbox="347 817 1449 1149"> <thead> <tr> <th>Factors</th><th>Dosage Adjustments for ABILIFY</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Known CYP2D6 Poor Metabolizers</td><td>Administer half of usual dose</td></tr> <tr> <td>Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant strong CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)</td><td>Administer a quarter of usual dose</td></tr> <tr> <td>Strong CYP2D6 (e.g., quinidine, fluoxetine, paroxetine) or CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)</td><td>Administer half of usual dose</td></tr> <tr> <td>Strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors</td><td>Administer a quarter of usual dose</td></tr> <tr> <td>Strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, rifampin)</td><td>Double usual dose over 1 to 2 weeks</td></tr> </tbody> </table> When adjunctive ABILIFY is administered to patients with major depressive disorder, ABILIFY should be administered without dosage adjustment as specified in Dosage and Administration.	Factors	Dosage Adjustments for ABILIFY	Known CYP2D6 Poor Metabolizers	Administer half of usual dose	Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant strong CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)	Administer a quarter of usual dose	Strong CYP2D6 (e.g., quinidine, fluoxetine, paroxetine) or CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)	Administer half of usual dose	Strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of usual dose	Strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, rifampin)	Double usual dose over 1 to 2 weeks
Factors	Dosage Adjustments for ABILIFY												
Known CYP2D6 Poor Metabolizers	Administer half of usual dose												
Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant strong CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)	Administer a quarter of usual dose												
Strong CYP2D6 (e.g., quinidine, fluoxetine, paroxetine) or CYP3A4 inhibitors (e.g., itraconazole, clarithromycin)	Administer half of usual dose												
Strong CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	Administer a quarter of usual dose												
Strong CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, rifampin)	Double usual dose over 1 to 2 weeks												
更新日	2022 年 11 月 30 日												

〔欧州における承認内容〕

剤型・含量	Tablets : 5, 10, 15, 30 mg Orodispersible tablets : 10, 15, 30 mg Oral Solution : 1 mg/mL
効能・効果	ABILIFY is indicated for the treatment of schizophrenia in adults and in adolescents aged 15 years and older. ABILIFY is indicated for the treatment of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder and for the prevention of a new manic episode in adults who experienced predominantly manic episodes and whose manic episodes responded to aripiprazole treatment. ABILIFY is indicated for the treatment up to 12 weeks of moderate to severe manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older.
用法・用量	<u>Posology</u> Adults Schizophrenia: the recommended starting dose for ABILIFY is 10 mg/day or 15 mg/day with a maintenance dose of 15 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. ABILIFY is effective in a dose range of 10 mg/day to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 15 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg. Manic episodes in Bipolar I Disorder: the recommended starting dose for ABILIFY is 15 mg administered on a once-a-day schedule without regard to meals as monotherapy or combination therapy. Some patients may benefit from a higher dose. The maximum daily dose should not exceed 30 mg. Recurrence prevention of manic episodes in Bipolar I Disorder: for preventing recurrence of manic episodes in patients, who have been receiving aripiprazole as monotherapy or combination therapy, continue therapy at the same dose. Adjustments of daily dosage, including dose reduction should be considered on the basis of clinical status. <u>Paediatric populations</u> Schizophrenia in adolescents aged 15 years and older: the recommended dose for ABILIFY is 10

	mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Treatment should be initiated at 2 mg (using ABILIFY oral solution 1 mg/mL) for 2 days, titrated to 5 mg for 2 additional days to reach the recommended daily dose of 10 mg. When appropriate, subsequent dose increases should be administered in 5 mg increments without exceeding the maximum daily dose of 30 mg. ABILIFY is effective in a dose range of 10 mg/day to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 10 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. ABILIFY is not recommended for use in patients with schizophrenia below 15 years of age due to insufficient data on safety and efficacy. Manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older: the recommended dose for ABILIFY is 10 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Treatment should be initiated at 2 mg (using ABILIFY oral solution 1 mg/mL) for 2 days, titrated to 5 mg for 2 additional days to reach the recommended daily dose of 10 mg. The treatment duration should be the minimum necessary for symptom control and must not exceed 12 weeks. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 10 mg has not been demonstrated, and a daily dose of 30 mg is associated with a substantially higher incidence of significant adverse reactions including EPS related events, somnolence, fatigue and weight gain. Doses higher than 10 mg/day should therefore only be used in exceptional cases and with close clinical monitoring. Younger patients are at increased risk of experiencing adverse events associated with aripiprazole. Therefore, ABILIFY is not recommended for use in patients below 13 years of age. Irritability associated with autistic disorder: the safety and efficacy of ABILIFY in children and adolescents aged below 18 years have not yet been established. Tics associated with Tourette's disorder: the safety and efficacy of ABILIFY in children and adolescents 6 to 18 years of age have not yet been established. <u>Special population</u> Hepatic impairment No dosage adjustment is required for patients with mild to moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the data available are insufficient to establish recommendations. In these patients dosing should be managed cautiously. However, the maximum daily dose of 30 mg should be used with caution in patients with severe hepatic impairment. Renal impairment No dosage adjustment is required in patients with renal impairment. Elderly The safety and efficacy of ABILIFY in the treatment of schizophrenia or manic episodes in Bipolar I Disorder in patients aged 65 years and older has not been established. Owing to the greater sensitivity of this population, a lower starting dose should be considered when clinical factors warrant. Gender No dosage adjustment is required for female patients as compared to male patients. Smoking status According to the metabolic pathway of aripiprazole no dosage adjustment is required for smokers. Dose adjustments due to interactions When concomitant administration of strong CYP3A4 or CYP2D6 inhibitors with aripiprazole occurs, the aripiprazole dose should be reduced. When the CYP3A4 or CYP2D6 inhibitor is withdrawn from the combination therapy, aripiprazole dose should then be increased. When concomitant administration of strong CYP3A4 inducers with aripiprazole occurs, the aripiprazole dose should be increased. When the CYP3A4 inducer is withdrawn from the combination therapy, the aripiprazole dose should then be reduced to the recommended dose. <u>Method of administration</u> ABILIFY is for oral use. Orodispersible tablets or oral solution may be used as an alternative to ABILIFY tablets for patients who have difficulty swallowing ABILIFY tablets.
更新日	2022 年 4 月 8 日

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	米国の添付文書 (2022 年 11 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Neonates exposed to antipsychotic drugs, including ABILIFY, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. Overall available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to aripiprazole have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia, bipolar I disorder, or major depressive disorder, and with exposure to antipsychotics, including ABILIFY, during pregnancy. In animal reproduction studies, oral and intravenous aripiprazole administration during organogenesis in rats and/or rabbits at doses 10 and 19 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg/day based on mg/m² body surface area, 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 MRHD based on mg/m² body surface area, produced prolonged gestation, stillbirths, decreased pup weight, and decreased pup survival. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. <u>Clinical Considerations</u> <i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i> There is a risk to the mother from untreated schizophrenia or bipolar I disorder, including increased risk of relapse, hospitalization, and suicide. Schizophrenia and bipolar I disorder are associated with increased adverse perinatal outcomes, including preterm birth. It is not known if this is a direct result of the illness or other comorbid factors. A prospective, longitudinal study followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. The women who discontinued antidepressants during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressants. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum. <i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i> Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs (including ABILIFY) during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, and manage symptoms appropriately. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Limited data from published literature report the presence of aripiprazole in human breast milk, at relative infant doses ranging between 0.7% to 8.3% of the maternal weight-adjusted dosage. There are reports of poor weight gain in breastfed infants exposed to aripiprazole and reports of inadequate milk supply in lactating women taking aripiprazole. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ABILIFY and any potential adverse effects on the breastfed infant from ABILIFY or from the underlying maternal condition. PATIENT COUNSELING INFORMATION
-----	--------------------------	--

	Advise patients to notify their healthcare provider if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with ABILIFY. Advise patients that ABILIFY may cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms (agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder) in a neonate. Advise patients that there is a pregnancy registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ABILIFY during pregnancy.
オーストラリアの添付文書 (2022 年 5 月)	<u>Effects on fertility</u> Aripiprazole had no effect on fertility in female rats treated orally with 2, 6, and 20 mg/kg/day (0.6, 2, and 6 times the MRHD based on mg/m²) for 2 weeks prior to mating through gestation day 7. Drug-related effects (persistent dioestrus and increased mating time pre-implantation losses, and corpora lutea) observed at all doses were considered the result of perturbed oestrous cyclicity secondary to drug-mediated hyperprolactinaemia. Aripiprazole had no effect on fertility in male rats treated with PO doses of 20, 40, and 60 mg/kg/day (6, 12, and 18 times the MRHD based on mg/m²) for 9 weeks prior to mating through mating. Disturbances of spermatogenesis were seen at 60 mg/kg/day and prostatic atrophy was seen at 40 and 60 mg/kg/day. <u>Use in pregnancy – Pregnancy Category C</u> Congenital anomalies have been reported; however, a causal relationship with aripiprazole could not be established. In animal studies aripiprazole demonstrated developmental toxicity, including possible teratogenic effects, in rats and rabbits. Pregnant rats were treated with oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (1, 3, and 9 times the MRHD on a mg/m² basis) of aripiprazole during the period of organogenesis. At 30 mg/kg, treatment was associated with slightly prolonged gestation, and a slight delay in foetal development as evidenced by decreased foetal weight, undescended testes, and delayed skeletal ossification. There were no adverse effects on embryofoetal or pup survival. Delivered offspring had increased incidences of hepatodiaphragmatic nodules and diaphragmatic hernia at 30 mg/kg (the other doses were not examined for these findings). (A low incidence of diaphragmatic hernia was also seen in the foetuses exposed to 30 mg/kg). Postnatally, decreased pup weight (persisting into adulthood) was seen at 30 mg/kg, delayed vaginal opening was seen at 10 and 30 mg/kg, and impaired reproductive performance (decreased fertility rate, corpora lutea, implants, and live foetuses, and increased post-implantation loss, likely mediated through effects on female offspring) was seen at 30 mg/kg. Maternal toxicity was seen at 30 mg/kg, which was similar to doses eliciting embryotoxicity. Pregnant rabbits were treated with oral doses of 10, 30, and 100 mg/kg/day (2, 3, and 11 times human exposure at MRHD based on AUC and 8, 24, and 81 times the MRHD based on mg/m²) of aripiprazole during the period of organogenesis. Decreased maternal food consumption, and increased abortions were seen at 100 mg/kg. Treatment caused increased foetal mortality (100 mg/kg), decreased foetal weight (30 mg and 100 mg/kg), increased incidence of a skeletal abnormality (fused sternbrae at 100 mg/kg) and minor skeletal variations (100 mg/kg). Rats were treated with oral doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day (1, 3, and 9 times the MRHD on a mg/m² basis) of aripiprazole from late gestation through weaning. At 30 mg/kg, maternal toxicity, slightly prolonged gestation, an increase in stillbirths, poor postnatal care/nursing, and decreases in pup weight (persisting into adulthood) and survival were seen. <i>Non-teratogenic class effect:</i> Neonates exposed to antipsychotic drugs (including Abilify) during the third trimester of pregnancy are at risk of experiencing extrapyramidal neurological disturbances and/or withdrawal symptoms following delivery. There have been post-market reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder in these neonates. These complications have varied in severity; while in some cases symptoms have been self-limited, in other cases neonates have required additional medical treatment or monitoring. Abilify should be used during pregnancy only if the anticipated benefit outweighs the risk and the administered dose and duration of treatment should be as low and as short as possible. Patients should be advised to notify their doctors if they become pregnant or intend to become pregnant.

		< 参考：分類の概要 > Category C Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details. <u>Use in lactation</u> Aripiprazole and/or its metabolites have been found in the milk of lactating rats. Aripiprazole is excreted in breast milk. Patients should be advised not to breast-feed if they are taking Abilify.
	欧州の添付文書 (2022 年 4 月)	<u>Pregnancy</u> There are no adequate and well-controlled trials of aripiprazole in pregnant women. Congenital anomalies have been reported; however, causal relationship with aripiprazole could not be established. Animal studies could not exclude potential developmental toxicity. Patients must be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with aripiprazole. Due to insufficient safety information in humans and concerns raised by animal reproductive studies, this medicinal product should not be used in pregnancy unless the expected benefit clearly justifies the potential risk to the foetus. Newborn infants exposed to antipsychotics (including aripiprazole) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, newborn infants should be monitored carefully. <u>Breast-feeding</u> Aripiprazole/metabolites are excreted in human milk. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from aripiprazole therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. <u>Fertility</u> Aripiprazole did not impair fertility based on data from reproductive toxicity studies.
小児	米国の添付文書 (2022 年 11 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients with major depressive disorder or agitation associated with schizophrenia or bipolar mania have not been established. The pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole in pediatric patients, 10 to 17 years of age, were similar to those in adults after correcting for the differences in body weight. <i>Schizophrenia</i> Safety and effectiveness in pediatric patients with schizophrenia were established in a 6-week, placebo-controlled clinical trial in 202 pediatric patients aged 13 to 17 years. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients. <i>Bipolar I Disorder</i> Safety and effectiveness in pediatric patients with bipolar mania were established in a 4-week, placebo-controlled clinical trial in 197 pediatric patients aged 10 to 17 years. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients. The efficacy of adjunctive ABILIFY with concomitant lithium or valproate in the treatment of manic or mixed episodes in pediatric patients has not been systematically evaluated. However, such efficacy and lack of pharmacokinetic interaction between aripiprazole and lithium or valproate can be extrapolated from adult data, along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

		<i>Irritability Associated with Autistic Disorder</i> Safety and effectiveness in pediatric patients demonstrating irritability associated with autistic disorder were established in two 8-week, placebo-controlled clinical trials in 212 pediatric patients aged 6 to 17 years. A maintenance trial was conducted in pediatric patients (6 to 17 years of age) with irritability associated with autistic disorder. The first phase of this trial was an open-label, flexibly dosed (aripiprazole 2 to 15 mg/day) phase in which patients were stabilized (defined as > 25% improvement on the ABC-I subscale, and a CGI-I rating of “much improved” or “very much improved”) on ABILIFY for 12 consecutive weeks. Overall, 85 patients were stabilized and entered the second, 16-week, double-blind phase where they were randomized to either continue ABILIFY treatment or switch to placebo. In this trial, the efficacy of ABILIFY for the maintenance treatment of irritability associated with autistic disorder was not established. <i>Tourette’s Disorder</i> Safety and effectiveness of aripiprazole in pediatric patients with Tourette’s Disorder were established in one 8-week (aged 7 to 17 years) and one 10-week trial (aged 6 to 18 years) in 194 pediatric patients. Maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated. <i>Juvenile Animal Studies</i> 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.
	欧州の添付文書 (2022 年 4 月)	<i>Schizophrenia in adolescents aged 15 years and older:</i> the recommended dose for ABILIFY is 10 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Treatment should be initiated at 2 mg (using ABILIFY oral solution 1 mg/mL) for 2 days, titrated to 5 mg for 2 additional days to reach the recommended daily dose of 10 mg. When appropriate, subsequent dose increases should be administered in 5 mg increments without exceeding the maximum daily dose of 30 mg. ABILIFY is effective in a dose range of 10 mg/day to 30 mg/day. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 10 mg has not been demonstrated although individual patients may benefit from a higher dose. ABILIFY is not recommended for use in patients with schizophrenia below 15 years of age due to insufficient data on safety and efficacy. <i>Manic episodes in Bipolar I Disorder in adolescents aged 13 years and older:</i> the recommended dose for ABILIFY is 10 mg/day administered on a once-a-day schedule without regard to meals. Treatment should be initiated at 2 mg (using ABILIFY oral solution 1 mg/mL) for 2 days, titrated to 5 mg for 2 additional days to reach the recommended daily dose of 10 mg. The treatment duration should be the minimum necessary for symptom control and must not exceed 12

		weeks. Enhanced efficacy at doses higher than a daily dose of 10 mg has not been demonstrated, and a daily dose of 30 mg is associated with a substantially higher incidence of significant adverse reaction including EPS related events, somnolence, fatigue and weight gain. Doses higher than 10 mg/day should therefore only be used in exceptional cases and with close clinical monitoring. Younger patients are at increased risk of experiencing adverse events associated with aripiprazole. Therefore, ABILIFY is not recommended for use in patients below 13 years of age. <i>Irritability associated with autistic disorder:</i> the safety and efficacy of ABILIFY in children and adolescents aged below 18 years have not yet been established. <i>Tics associated with Tourette's disorder:</i> the safety and efficacy of ABILIFY in children and adolescents 6 to 18 years of age have not yet been established.
--	--	---

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

この配合変化試験は、エビリファイ散 1%、エビリファイ内用液 0.1%が他の薬剤と同時投与されることが想定されるため、予想される処方について社内で実施された配合変化試験結果をまとめたものです。他剤の同時投与については、各薬剤の添付文書をご確認ください。

①エビリファイ散 1%

保存形態：グラシン紙分包品

保存条件：25℃ 75%RH

試験項目：性状(色及び形状)、分包品質量の変動率(%)

配合量：エビリファイ散 1%の 1 回処方量 (1.2 g) に、各薬剤の 1 回処方量を配合。

試験実施：2005 年(製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称です)

注) 2 種の配合処方の外観・色の表現で、白色の薬剤同士の場合、散剤と細粒剤あるいは顆粒剤とを混ぜたものの表記は剤形表現不明確なため白色の粉末とした。なお、散剤同士の場合のみ白色の散剤と表記した。

■エビリファイ散 1%

	配合薬剤 (製造販売会社－販売会社)	試験項目	配合直後	7 日後	15 日後	30 日後	45 日後	60 日後
抗不安薬	エビリファイ散 1% [単品分包]	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.09	1.26	1.28	1.14	1.35
	コントロール散 10% (武田薬品工業)	外観・色	白色散剤と淡黄色細粒状散剤の混在	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.23	1.35	1.4	1.28	1.44
	セルシン散 1% (武田薬品工業)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.24	1.36	1.41	1.3	1.45
	デバス細粒 1% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.05	1.17	1.25	1.13	1.29
	レキソタン細粒 (中外製薬－ユーザイ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.43	1.61	1.66	1.54	1.71
	リーゼ顆粒 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.03	1.12	1.18	1.04	1.21
	セレナール散 10% (三共)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	着色あり
		質量変動率(%)	－	0.91	1.03	1.08	0.98	1.12
	セバゾン散 1% (三共)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.98	1.06	1.15	1.01	1.2
抗精神病薬	ジプレキサ細粒 1% (日本イーライリリー)	外観・色	白色散剤と微黄色の細粒の混在	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.88	0.99	1.05	0.97	1.09
	リスパダール細粒 1% (ヤンセンファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.91	0.99	1.1	1.01	1.13
	インプロメン細粒 1% (ヤンセンファーマ－三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.35	1.66	1.71	1.66	1.75
	ウインタミン細粒 10% (塩野義製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.63	2.06	2.1	2.05	2.16

	配合薬剤 (製造販売会社－販売会社)	試験項目	配合直後	7 日後	15 日後	30 日後	45 日後	60 日後
抗 精 神 病 薬	クレミン顆粒 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	僅かに 着色あり	僅かに 着色あり	着色あり
		質量変動率(%)	－	1.2	1.29	1.34	1.26	1.43
	クロフェクトン顆粒 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.88	0.99	1.02	0.94	1.09
	コントミン散 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.84	0.93	0.94	0.87	0.98
	コントミン顆粒 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.6	0.67	0.68	0.63	0.72
	セレネース細粒 1% (大日本住友製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.76	0.88	0.89	0.83	0.95
	ドグマチール細粒 10% (アステラス製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.91	0.82	0.99	0.83	0.99
	レボトミン顆粒 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.79	0.72	0.85	0.72	0.85
	レボトミン散 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.09	1.02	1.14	1.03	1.13
	ロドピン細粒 10% (アステラス製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.98	0.9	1.03	0.91	1.03
	ビーゼットシー散 1% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.43	1.35	1.46	1.41	1.46
トロペロン細粒 1% (第一製薬－三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	質量変動率(%)	－	1.13	1.05	1.19	1.12	1.18	
フルメジン散 0.2% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	質量変動率(%)	－	0.55	0.5	0.6	0.53	0.59	
メレリル散 (ノバルティスファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	質量変動率(%)	－	0.91	0.77	0.94	0.8	0.91	
セロクエル細粒 50% (アステラス製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	質量変動率(%)	－	1.24	1.1	1.29	1.14	1.29	
パ ー キ ン ソ ン 病 薬	アキネトン細粒 (大日本住友製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.07	0.99	1.13	1.03	1.14
	タスモリン散 1% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.73	1.67	1.8	1.73	1.82
	アーテン散 1% (ワイソー武田薬品工業)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.12	1.04	1.18	1.04	1.16
ドブス細粒 20 (大日本住友製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	質量変動率(%)	－	2.17	2.08	2.25	2.19	2.26	
シンメトレル細粒 (ノバルティスファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
	質量変動率(%)	－	1.04	0.96	1.07	0.98	1.07	
抗 ヒ ス タ ミ ン 薬	ヒベルナ散 10% (三菱ウェルファーマ)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.85	0.8	0.92	0.81	0.92
	ピレチア細粒 (塩野義製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.07	1.01	1.22	1.12	1.31

	配合薬剤 (製造販売会社－販売会社)	試験項目	配合直後	7 日後	15 日後	30 日後	45 日後	60 日後
消化性潰瘍治療薬	酸化マグネシウム 「重質」カマダ G「ヒシヤマ」 (ニプロファーマ株式会社)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	2.39	2.71	3.96	4.24	4.62
	アルサルミン細粒 (中外製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	3.2	3.84	3.94	4.08	3.97
	アランタ－SP (キッセイ薬品工業)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.25	1.23	1.17	1.29	1.16
	コランチル顆粒 (塩野義製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	2.88	3.53	3.98	4.42	4.43
	タガメット細粒 20% (大日本住友製薬)	外観・色	極僅かに微黄白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.58	0.55	0.5	0.57	0.47
	マーズレン S 顆粒 (寿製薬－ゼリア新薬工業)	外観・色	白色散剤と青みを帯びた顆粒の混在	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.77	0.75	0.69	0.79	0.66
	ノイエル細粒 40% (第一製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.1	1.07	1.01	1.12	0.98
抗てんかん薬	テグレート細粒 50% (ノバルティスファーマ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	2.76	2.72	2.84	2.75	2.86
	アレビアチン散 10% (大日本住友製薬)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.44	1.39	1.5	1.41	1.5
	デパケン細粒 200 (協和発酵協業)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	6.98	7.56	8.73	8.84	8.77
	ランドセン細粒 0.5 (大日本住友製薬)	外観・色	白色の散剤と薄橙色細粒の混在	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.25	1.17	1.24	1.11	1.22
注 1)	ムコスタ顆粒 20% (大塚製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.84	1.74	1.9	1.75	1.9
注 2)	S・M 散 (三共)	外観・色	灰褐色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.46	1.52	1.39	1.43	1.24
注 3)	ビオフェルミン (ビオフェルミン－武田薬品工業)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	5.81	6.27	7.03	7.08	7.18
注 4)	アローゼン (科薬)	外観・色	白色散剤と茶褐色顆粒の混在	僅かに着色あり	僅かに着色あり	僅かに着色あり	着色あり	着色あり
		質量変動率(%)	－	4.07	5.08	5.57	5.82	5.63
注 5)	タンナルビン「ヒシヤマ」 (ニプロファーマ株式会社)	外観・色	白色と淡褐色の混在する粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	3.5	3.78	3.79	3.95	3.76

注 1) : 胃炎胃潰瘍治療剤

注 2) : 健胃消化薬

注 3) : 乳酸菌整腸剤

注 4) : 下剤

注 5) : 腸疾患治療薬

	配合薬剤 (製造販売会社－販売会社)	試験項目	配合直後	7 日後	15 日後	30 日後	45 日後	60 日後
睡眠薬・鎮静薬	ベンザリン細粒 (塩野義製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.01	1	0.98	1.03	0.89
	ユーロジン散 1% (武田薬品工業)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.98	0.97	0.92	1.01	0.87
	イソミタール (日本新薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.91	0.88	0.84	0.92	0.79
	フェノバル散 10% (藤永製薬－三共)	外観・色	白色散剤と淡紅色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.75	0.74	0.67	0.75	0.61
ビタミン薬	プロバリン (日本新薬)	外観・色	白色の粉末で結晶性粉末混在	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.72	0.7	0.65	0.73	0.6
	パントシン散 20% (第一製薬)	外観・色	白色の散剤	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.78	1.73	1.64	1.8	1.62
	ビタメジン散 (三共)	外観・色	淡紅色の粉末	僅かに凝集あり*	僅かに凝集あり*	僅かに凝集あり*	僅かに凝集あり*	僅かに凝集あり*
		質量変動率(%)	－	0.96	0.96	0.83	0.95	0.78
	ユベラ顆粒 (サノール・ヘルザイ)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	0.85	0.82	0.65	0.84	0.67
注 6)	シナール (塩野義製薬)	外観・色	白色散剤と淡黄色顆粒の混在	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.16	1.14	1.07	1.2	1.13
	調剤用パンビタン末 (武田薬品工業)	外観・色	白色散剤と橙黄色粉末の混在	変化なし	変化なし	変化なし	着色あり	着色あり
		質量変動率(%)	－	0.61	0.59	0.49	0.59	0.46
	グラシキシン細粒 (持田製薬)	外観・色	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		質量変動率(%)	－	1.15	1.15	0.98	1.19	0.93
	グラシン紙のみ (風袋変動)	質量変動率(%)	－	1.48	1.5	0.69	1.58	0.51

注 6)：自律神経作用薬

*：一部にわずかに小さな凝集がみられ、軽く指で押すと容易に崩れる。

② エビリファイ内用液 0.1%

【エビリファイ内用液 0.1% 薬剤との配合変化】

エビリファイ内用液 0.1%と他剤のそれぞれの 1 日処方量から以下の配合比について配合し、透明ガラス容器に密栓し保存した。

- ・試験に用いたエビリファイ内用液 0.1%のデータ
外観：無色澄明 含量(%)：100.7 pH：3.17
- ・試験項目：外観、アリピプラゾール含量、pH

試験実施：2007 年、2009 年(製品の販売名及び会社名は試験実施時点の名称です)

■エビリファイ内用液 0.1% 薬剤との配合変化

配合直後から配合変化の認められた薬剤（配合後 8 日目までの試験結果）

	薬剤名 保存条件 (製造販売会社)	配合比	試験項目	混合前	保存条件		
					混合直後	24 時間	8 日目
催眠鎮静剤	フェノバルエリキシル 0.4% <室温、遮光> (第一三共)	1 : 1.04	外観	赤色澄明	赤色、やや濁	赤色、沈殿物	赤色、沈殿物
			含量(%)	—	80.0	81.1	78.7
			pH	5.45	3.42	3.46	3.49
	トリクロリールシロップ 10% <冷所、遮光> (アルフレッサファーマ)	1 : 1.67	外観	橙色澄明	橙色、やや濁	橙色、やや濁	橙色、やや濁
			含量(%)	—	1.6	2.7	3.2
			pH	6.12	6.07	6.00	6.04
抗精神病薬	ニューレプチル内服液 1% <冷所、遮光> (塩野義製薬)	1 : 0.25	外観	帯緑黄色澄明	帯緑黄色澄明	帯緑黄色、やや濁	帯緑黄色、やや濁
			含量(%)	—	98.4	95.2	84.6
			pH	3.76	3.29	3.29	3.32
抗てんかん薬	ザロンチンシロップ 5% <室温、遮光> (第一三共)	1 : 0.5	外観	赤色澄明	赤色、やや濁	赤色、やや濁	赤色、やや濁、沈殿
			含量(%)	—	80.0	80.9	74.7
			pH	5.70	3.73	3.75	3.82
	デバケンシロップ 5% <室温、遮光> (協和発酵キリン)	1 : 0.67	外観	赤色澄明	赤色、やや濁	赤色、やや濁	赤色、やや濁、油物浮
			含量(%)	—	9.6	34.1	3.5
			pH	7.31	5.81	5.79	5.82
抗アルドール性精神安定薬	アトラックス-P シロップ 0.5% <室温、遮光> (ファイザー)	1 : 0.625	外観	淡橙色	淡橙色	淡橙色	淡橙色
			含量(%)	—	92.7	88.7	85.2
			pH	4.39	3.20	3.25	3.23

1 週間で配合変化の認められなかった薬剤（4 週間までの試験を実施）

	薬剤名 保存条件 (製造販売会社)	配合比	試験項目	混合前	保存条件					
					混合直後	24 時間	8 日目	2 週間	3 週間	4 週間
精神安定剤	セルシンシロップ 0.1% <室温、遮光> (武田薬品工業)	1 : 0.21	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			含量(%)	—	100.6	101.0	99.7	100.5	100.9	100.0
			pH	5.53	3.43	3.45	3.47	3.50	3.46	3.45
抗精神病薬	リスパダール内用液 1 mg/mL <室温、遮光> (ヤンセンファーマ)	1 : 0.25	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			含量(%)	—	100.5	100.2	100.4	99.9	97.1	99.9
			pH	3.03	3.11	3.12	3.18	3.18	3.15	3.16
	セレネース内服液 0.2% <室温、遮光> (大日本住友製薬)	1 : 0.25	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			含量(%)	—	100.3	101.5	100.4	100.2	100.5	99.9
			pH	3.32	3.16	3.16	3.25	3.25	3.18	3.19
酒量抑制剤	シアナマイド液-Wf <冷所、遮光> (田辺三菱製薬)	1 : 0.83	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			含量(%)	—	99.7	101.6	101.0	100.5	100.5	97.3
			pH	6.20	3.16	3.15	3.19	3.22	3.17	3.18
その他	単シロップ <室温、遮光>	1 : 1	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			含量(%)	—	102.1	101.5	100.8	103.4	102.1	99.3
			pH	6.49	3.19	3.16	3.15	3.19	3.15	3.15

〔エビリファイ内用液 0.1% 水道水との配合変化〕

エビリファイ内用液 0.1%と水道水を下表配合比にて混合し、透明ガラス容器に密栓し室温で保存した。

- ・試験に用いたエビリファイ内用液 0.1%のデータ
外観：無色澄明 含量(%)：100.7 pH：3.17
- ・試験項目：外観、アリピブラゾール含量、pH

■エビリファイ内用液 0.1% 水道水との配合変化

	配合比	試験項目	混合前の水	保存期間			
				混合直後	24 時間	2 日目	8 日目
水道水	1 : 1	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		含量(%)	—	98.3	100.3	100.2	99.5
		pH	7.40	3.26	3.20	3.22	3.20
	1 : 9	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		含量(%)	—	98.7	99.3	99.5	99.5
		pH	7.40	3.45	3.46	3.39	3.40
	1 : 19	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		含量(%)	—	97.2	97.9	97.9	97.9
		pH	7.40	3.58	3.64	3.57	3.55
	1 : 49	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		含量(%)	—	92.3	91.7	90.7	91.5
		pH	7.40	4.10	4.03	4.06	4.05
湯冷まし	1 : 19	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		含量(%)	—	100.5	101.5	101.0	100.5
		pH	8.77	3.71	3.74	3.67	3.63
	1 : 49	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		含量(%)	—	101.1	101.5	100.1	101.6
		pH	8.77	4.13	4.04	4.07	4.08

〔エビリファイ内用液 0.1% ミネラルウォーターとの配合変化〕

エビリファイ内用液 0.1%とミネラルウォーターを混合(配合比 1 : 49)し、透明ガラス容器に密栓し室温で保存した。

- ・試験に用いたエビリファイ内用液 0.1%のデータ
外観：無色澄明 含量(%)：100.7 pH：3.17
- ・試験項目:外観、アリピプラゾール含量、pH

■エビリファイ内用液 0.1% ミネラルウォーターとの配合変化

商品名 (販売会社)	試験項目	混合前の水	保存期間		含量 (10 分 後) (%)	硬度 (mg/L)
			混合直後	10 分後		
サントリー天然水 (サントリーフーズ)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	100.1	20
	pH	6.76	3.99	3.99		
ボルヴィック (キリンビバレッジ)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	102.5	60
	pH	7.34	4.87	4.84		
クリスタルガイザー (大塚ベバレジ)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	102.2	38
	pH	7.24	4.68	4.68		
アルカリイオンの水 (キリンビバレッジ)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	100.7	76
	pH	8.74	4.29	4.55		
六甲のおいしい水 (ハウス食品)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	100.4	84
	pH	7.36	5.73	5.87		
アクアセラピーミナクア (コカコーラナチュラルビバレッジ)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	100.9	28.8
	pH	7.30	4.13	4.12		
森の水だより (コカコーラナチュラルビバレッジ)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	101.1	40.7
	pH	7.14	4.50	4.49		
エビアン (伊藤忠商事)	外観	無色澄明	白濁	白濁	39.5	304
	pH	7.70	6.81	6.85		
富士山のバナジウム天然水 (アサヒ飲料)	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	100.4	29
	pH	8.12	4.17	4.13		
ヴィittel (サントリー)	外観	無色澄明	無色澄明	白濁	60.8	315
	pH	7.69	6.63	6.70		

【エビリファイ内用液 0.1% 飲料水等との配合変化】

エビリファイ内用液 0.1%12mL に各飲料 100 mL を配合し、透明ガラス容器に密栓し室温で保存した。

- ・試験に用いたエビリファイ内用液 0.1%のデータ
外観：無色澄明 含量(%)：100.7 pH：3.17
- ・試験項目:外観、アリピブラゾール含量、pH

■エビリファイ内用液 0.1% 飲料水等との配合変化

配合対象試料 (商品名)	試験項目	混合前	保存期間			
			混合直後	2 時間	4 時間	24 時間
紅茶 (キリンビバレッジ午後の紅茶： ストレートティー)	外観	淡褐色	淡褐色,濁	淡褐色,濁	淡褐色,濁	淡褐色,濁
	含量(%)	—	3.5	4.9	10.0	20.3
	pH	5.38	3.76	3.75	3.76	3.76
紅茶 (Lipton ティーバック)	外観	淡褐色	淡褐色,濁	淡褐色,濁	淡褐色,濁	淡褐色,濁
	含量(%)	—	8.2	12.6	5.5	37.8
	pH	5.24	3.73	3.76	3.75	3.75
ウーロン茶 (サントリー烏龍茶)	外観	淡褐色	淡褐色,濁	淡褐色,濁	淡褐色,濁	淡褐色,濁
	含量(%)	—	16.9	15.4	15.2	14.1
	pH	5.96	3.76	3.76	3.76	3.77
緑茶 (伊藤園 おーいお茶)	外観	帯緑黄色	帯緑黄色,濁	帯緑黄色,濁	帯緑黄色,濁	帯緑黄色,濁
	含量(%)	—	43.9	35.0	31.0	41.2
	pH	6.26	3.94	3.94	3.95	3.95
緑茶 (煎茶：ティーバック)	外観	緑黄色,やや 濁	緑黄色,やや 濁	帯白緑黄色, 濁	帯白緑黄色, 濁	帯白緑黄色, 濁
	含量(%)	—	93.2	91.9	91.4	89.3
	pH	6.86	3.58	3.59	3.57	3.56
玄米茶 (玄米茶：ティーバック)	外観	緑黄色,やや 濁	緑黄色,やや 濁	帯白緑黄色, 濁	帯白緑黄色, 濁	帯白緑黄色, 濁
	含量(%)	—	94.9	60.9	51.0	42.6
	pH	6.72	3.63	3.63	3.64	3.63
味噌汁 (永谷園 あさげ)	外観	褐色	褐色	褐色	褐色	褐色
	含量(%)	—	31.5	27.5	25.5	24.3
	pH	5.56	4.88	4.88	4.89	4.91
麦茶 (伊藤園 天然ミネラル麦茶)	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
	含量(%)	—	97.0	98.4	98.6	98.7
	pH	6.21	3.80	3.80	3.80	3.80
はと麦茶 (丸菱 はと麦茶)	外観	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色	淡褐色
	含量(%)	—	100.4	92.7	87.9	95.8
	pH	6.96	3.51	3.50	3.51	3.50
お吸い物 (永谷園 松茸の味お吸い物)	外観	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
	含量(%)	—	101.6	101.5	100.8	100.1
	pH	6.36	4.37	4.37	4.37	4.38
牛乳 (明治 おいしい牛乳)	外観	白色	白色	白色	白色	白色
	含量(%)	—	100.9	100.0	100.9	99.8
	pH	6.68	6.18	6.19	6.20	6.24
コーヒー (ドリップコーヒー)	外観	濃褐色	濃褐色,濁	濃褐色,濁	濃褐色,濁	濃褐色,濁
	含量(%)	—	102.0	101.4	101.3	101.0
	pH	5.19	4.33	4.31	4.30	4.31
インスタントコーヒー (ネスカフェゴールドブレンド)	外観	濃褐色	濃褐色,濁	濃褐色,濁	濃褐色,濁	濃褐色,濁
	含量(%)	—	101.7	103.6	101.9	98.6
	pH	4.98	4.00	4.01	3.99	3.99

■エビリファイ内用液 0.1% 飲料水等との配合変化

配合対象試料 (商品名)	試験項目	混合前	保存期間			
			混合直後	2 時間	4 時間	24 時間
缶コーヒー (日本コカ・コーラ ジョージア)	外観	濃褐色,濁	濃褐色,濁	濃褐色,濁	濃褐色,濁	濃褐色,濁
	含量(%)	—	101.4	102.4	101.5	100.5
	pH	6.10	5.36	5.38	5.40	5.44
オレンジジュース (日本コカ・コーラ Qoo : 果汁 20%)	外観	橙色	橙色	橙色	橙色	橙色
	含量(%)	—	100.5	89.8	96.0	101.0
	pH	3.35	3.32	3.32	3.32	3.30
カルピスウォーター (カルピスウォーター)	外観	白色	白色	白色	白色	白色
	含量(%)	—	102.3	100.6	101.2	93.8
	pH	3.41	3.36	3.37	3.37	3.35
トマトジュース (カゴメトマトジュース)	外観	赤色	赤色	赤色	赤色	赤色
	含量(%)	—	104.4	101.5	99.5	103.1
	pH	4.19	4.08	4.10	4.10	4.14
グレープフルーツジュース (キリントロピカーナ果汁 100%)	外観	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色
	含量(%)	—	104.7	102.6	100.7	100.7
	pH	3.10	3.09	3.11	3.11	3.13
イオン飲料 (大塚製薬 ポカリスエット)	外観	淡白色	淡白色	淡白色	淡白色	淡白色
	含量(%)	—	100.4	100.6	100.6	99.5
	pH	3.55	3.47	3.47	3.47	3.46
コーラ (コカ・コーラ)	外観	濃褐色	濃褐色	濃褐色	濃褐色	濃褐色
	含量(%)	—	96.2	98.4	98.3	98.4
	pH	2.50	2.61	2.62	2.61	2.61
豆乳 (調整豆乳)	外観	帯黄白色	帯黄白色	帯黄白色	帯黄白色	帯黄白色
	含量(%)	—	104.1	104.7	103.9	99.9
	pH	7.08	6.09	6.12	6.13	6.19
オロナミン C (大塚製薬 オロナミン C)	外観	黄色	黄色	黄色	黄色	黄色
	含量(%)	—	97.1	98.0	99.4	98.7
	pH	2.87	2.98	2.97	2.96	2.96

