

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	持続性抗精神病薬
	エビリファイ®持続性水懸筋注用300^{mg}
	エビリファイ®持続性水懸筋注用400^{mg}
	エビリファイ®持続性水懸筋注用300^{mg} シリンジ エビリファイ®持続性水懸筋注用400^{mg} シリンジ
	アリピプラゾール水和物持続性注射剤
	ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection

剤形	持続性注射剤
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	<p>エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg : 1 バイアル中アリピプラゾール水和物 390 mg (アリピプラゾールとして 375 mg)</p> <p>エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg : 1 バイアル中アリピプラゾール水和物 494 mg (アリピプラゾールとして 475 mg)</p> <p>エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ : 1 シリンジ中アリピプラゾール水和物 353.6 mg (アリピプラゾールとして 340 mg)</p> <p>エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ : 1 シリンジ中アリピプラゾール水和物 457.6 mg (アリピプラゾールとして 440 mg)</p> <p>注) 懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1 バイアル又は 1 シリンジからアリピプラゾール 300 mg 又は 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。</p>
一般名	<p>和名：アリピプラゾール水和物（JAN）</p> <p>洋名：Aripiprazole Hydrate（JAN）</p>
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	<p>製造販売承認年月日：2015年3月26日</p> <p>薬価基準収載年月日：2015年5月20日</p> <p>発売年月日：2015年5月25日</p>
開発・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	<p>大塚製薬株式会社 医薬情報センター</p> <p>TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414</p> <p>医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</p>

本 I F は 2020 年 9 月改訂の添付文書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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IF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、IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IF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IF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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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	1
3. 製品の製剤学的特性	1
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	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

IV. 製剤に関する項目

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

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	11

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……………22
2. 薬理作用……………22

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………31
2. 薬物速度論的パラメータ……………35
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………36
4. 吸収……………36
5. 分布……………36
6. 代謝……………37
7. 排泄……………37
8. トランスポーターに関する情報……………38
9. 透析等による除去率……………38
10. 特定の背景を有する患者……………38
11. その他……………39

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……………44
2. 禁忌内容とその理由……………44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………45
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………45
5. 重要な基本的注意とその理由……………45
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………49
7. 相互作用……………51
8. 副作用……………54
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………61
10. 過量投与……………62
11. 適用上の注意……………62
12. その他の注意……………64

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………67
2. 毒性試験……………68

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………71
2. 有効期間……………71
3. 包装状態での貯法……………71
4. 取扱い上の注意……………71
5. 患者向け資材……………71
6. 同一成分・同効薬……………71
7. 国際誕生年月日……………71
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……………71

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	72
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	72
11. 再審査期間	72
12. 投薬期間制限に関する情報	72
13. 各種コード	72
14. 保険給付上の注意	72

XI. 文献

1. 引用文献	73
2. その他の参考文献	74

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	75
2. 海外における臨床支援情報	79

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	81
2. その他の関連資料	82

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。

わが国では「統合失調症」の効能・効果で 2006 年 1 月にエビリファイ錠・散として、製造販売承認を取得し、2012 年 1 月にはエビリファイ錠・散・内用液・OD 錠として、「双極性障害における躁症状の改善」の効能・効果を取得しました。

統合失調症並びに双極性障害は慢性の経過をとることが多いため、急性期症状に対する治療のみならず、症状が寛解（安定）した状態を維持することが重要となります。一方、症状の再発を防ぐためには、特に薬物治療を継続することが必要ですが、病識の欠如や認知機能障害などの問題があり、服薬アドヒアランスの維持が困難です。服薬アドヒアランスが低下した場合、又は薬物治療を中止した場合では、再発の割合が高くなることが指摘されています。服薬アドヒアランスの向上（確実に投与可能であることや服薬負担の軽減等）を目的に、4 週に 1 回投与するエビリファイ持続性水懸筋注用が開発され、2015 年 3 月に「統合失調症」の効能・効果での製造販売承認を取得し、2020 年 9 月には「双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の効能・効果を取得しました。

投与部位については、臀部筋肉内投与に加え三角筋への投与が 2016 年 3 月に承認されました。

上述のような有用性を有するアリピプラゾールについて、一定の血中濃度を長く維持し、投与間隔を長く設定できる持続性注射剤が提供できれば、入院患者ばかりではなく、外来患者においても寛解した状態の維持が可能となり、再燃再発の防止につながります。特に外来患者においてはそれに伴う再入院の頻度が少なくなることが期待でき、社会生活・日常生活を安心して送ることができるものと考えられます。

海外では、本剤は欧米を含め 50 カ国以上で承認されています（2020 年 8 月現在）。

2. 製品の治療学的特性

- ① 統合失調症の精神症状が安定した患者に対して、精神症状が維持できました。（14 頁参照）
- ② 統合失調症の精神症状が安定した患者に対し、悪化・再発の予防効果においてエビリファイ錠剤群との非劣性が検証されました。（13 頁参照）
- ③ 双極 I 型障害患者における気分エピソードの再発・再燃を抑制しました。（19 頁参照）
- ④ 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

4 週に 1 回の投与で血漿中薬物濃度を維持できました。（32、33、39、40 頁参照）

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	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療従事者向けの資料：適正使用と安全管理の手引き 患者向け資料：患者向け適正使用リーフ (URL : https://www.otsuka-elibrary.jp/)
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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
悪性症候群、錐体外路症状、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス高血糖、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、深部静脈血肺塞栓症、肝機能障害、衝動制御障害	自殺行動、自殺念慮	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全監視計画
通常の医薬品安全監視活動 ・自発報告、文献・学会情報、外国措置情報、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される安全性情報の評価。
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査（気分エピソードの再発・再燃抑制を目的とする双極Ⅰ型障害患者を対象にエビリファイ持続性水懸筋注用を投与し、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を確認する。切替え早期の安全性に関し、特に錐体外路症状及び悪性症候群について検討する。併せて有効性に関する情報も収集する。）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づく最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向けの資料：適正使用と安全管理の手引きの作成、配布 ・患者向け資料：患者向け適正使用リーフの作成、配布 ・企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection 300 mg
 ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection 400 mg
 ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection 300 mg syringe
 ABILIFY® prolonged release aqueous suspension for IM injection 400 mg syringe

(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)

アリピプラゾール水和物 (JAN)

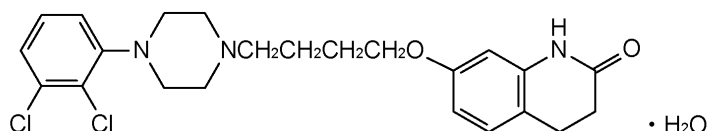
(2) 洋名 (命名法)

Aripiprazole Hydrate (JAN)

(3) ステム (stem)

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 · H₂O

分子量：466.40

5. 化学名 (命名法) 又は本質

7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl]butoxy}-3,4-dihydroquinolin-2(1*H*)-one monohydrate
 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-14597H2O

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶である。

(2) 溶解性

テトラヒドロフラン、酢酸（100）、ベンジルアルコールに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶 媒	試料 1g を溶かすのに 要する溶媒量(mL)
テトラヒドロフラン	7
酢酸（100）	3
ベンジルアルコール	5
ジメチルスルホキシド	18
エタノール（99.5）	900
メタノール	7,500
水	>10,000

(3) 吸湿性

25°C/90% RH で 3 箇月間保存した結果、吸湿性を示さなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

脱水し無水物に転移するため明確な融点はない。

(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

1-オクタノール/Britton-Robinson 緩衝液における分配係数を示す。

分配後の緩衝液の pH	分配係数
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	30℃ 65%RH	ポリエチレン袋/アルミ袋	36 箇月	変化なし
加速試験	40℃ 75%RH		6 箇月	変化なし
苛酷 試験	温度 50℃		ガラス容器 (開放)	3 箇月
	湿度 25℃ 90%RH	3 箇月		変化なし
	温湿度 40℃ 75%RH	3 箇月		変化なし
	光	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ*	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン製フィルム で覆った)	600 時間

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、含量等

* : 3,000 lx・50 μW/cm²

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

〔定量法〕

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射用水で用時懸濁して用いる持続性注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

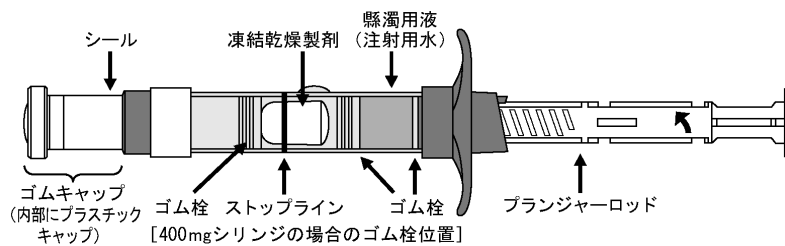
・エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg

販売名	エビリファイ持続性水懸筋注用300 mg	エビリファイ持続性水懸筋注用400 mg
性状	白色の塊で、注射用水で懸濁するとき白色の懸濁液となる。	

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

販売名	エビリファイ持続性水懸筋注用300 mg シリンジ	エビリファイ持続性水懸筋注用400 mg シリンジ
性状	凍結乾燥製剤：白色の塊 注射用水：無色澄明の液 凍結乾燥製剤を注射用水で懸濁するとき白色の懸濁液となる。	

プレフィルドシリンジ



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.5～7.5（注射用水で懸濁時）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1（注射用水で懸濁時）

(5) その他

該当資料なし

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
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg	アリピプラゾール水和物 390 mg 含有 (アリピプラゾールとして 375 mg 含有)	カルメロースナトリウム (15.6 mg)、D-マンニトール (78.0 mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.39 mg)、水酸化ナトリウム (pH 調整剤)
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg	アリピプラゾール水和物 494 mg 含有 (アリピプラゾールとして 475 mg 含有)	カルメロースナトリウム (19.76 mg)、D-マンニトール (98.8 mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.76 mg)、水酸化ナトリウム (pH 調整剤)
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ	アリピプラゾール水和物 353.6 mg 含有 (アリピプラゾールとして 340 mg 含有)	カルメロースナトリウム (14.144 mg)、D-マンニトール (70.72 mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.258 mg)、水酸化ナトリウム (pH 調整剤)
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ	アリピプラゾール水和物 457.6 mg 含有 (アリピプラゾールとして 440mg 含有)	カルメロースナトリウム (18.304 mg)、D-マンニトール (91.52 mg)、リン酸二水素ナトリウム一水和物 (1.628 mg)、水酸化ナトリウム (pH 調整剤)

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

(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

[エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg]

日局注射用水 2 mL

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

300 mg シリンジ：注射用水 1.2 mL

400 mg シリンジ：注射用水 1.6 mL

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、有効成分由来副生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

[エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 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		30℃ 75% RH	10 mL ガラス製バイアル	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75% RH		6 箇月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃		3 箇月	変化なし
	光	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ*		600 時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、溶出性、含量等

* : 3,000 lx・50 μW/cm²

[エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ・400 mg シリンジの安定性]

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		30℃ 75% RH	デュアルチャン バーシリンジ	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃ 75% RH		6 箇月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃		3 箇月	変化なし
	光	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ*		600 時間	凍結乾燥製剤：変化なし 注射用水：純度試験が規格外** 注射用水（紙箱入り）：変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、溶出性、含量、注射用水（容器入り）等

* : 3,000 lx・50 μW/cm²

** : 72 時間まで規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

〔エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg〕

- ①本剤の使用にあたっては、〔取扱い方法〕を熟読すること。
- ②添付の懸濁用液（日局注射用水）で懸濁すること。
300 mg バイアルは懸濁用液 1.5 mL、400 mg バイアルは懸濁用液 1.9 mL で懸濁すること。
- ③用時調製し、懸濁液が均質になるように 30 秒間激しく振とうし、懸濁させること。
- ④調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は、バイアル内において室温で保存し、4 時間以内に投与すること。ただし、その場合は投与前に 60 秒間激しく振とうし、再懸濁させること。

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

- ①本剤の使用にあたっては、取扱い方法を熟読すること。
- ②用時調製し、懸濁液が均質になるように 20 秒間激しく振とうし、懸濁させること。
- ③調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は、室温で保存し、2 時間以内に投与すること。ただし、その場合は投与前に 20 秒間激しく振とうし、再懸濁させること。

取扱い方法は、「XIII. 備考 その他の関連資料」の項参照。

〔エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg の安定性〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果**
使用時試験 (懸濁液)	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ*	10 mL ガラス製バイアル	24 時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、不溶性異物、不溶性微粒子、溶出性、含量等

*：3,000 lx・50 μW/cm²

**：懸濁液を再懸濁後に試験

〔エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ・400 mg シリンジの安定性〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
使用時試験 (懸濁液)	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ*	デュアルチャン バーシリンジ	15 分間	再懸濁なし：変化なし
			30 分間	再懸濁なし：含量低下（規格外）
			2 時間	再懸濁あり**：変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、類縁物質、水分、不溶性微粒子、採取容量、溶出性、含量等

*：3,000 lx・50 μW/cm²

**：シリンジ内の空気を抜く前

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

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

バイアル及びシリンジの色調：300 mg（黄色）、400 mg（青色）

(2) 包装

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg：1 バイアル（懸濁用液 日局注射用水 2mL 及び
PSF バイアルアダプター（医療機器届出番号：11B1X10017000015）1 個を添付）

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ・400 mg シリンジ：1 シリンジ

(3) 予備容量

「IV. 2. (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照。

(4) 容器の材質

〔エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg〕

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg	バイアル	ガラス
	ゴム栓	ゴム
	キャップ	アルミ、ポリプロピレン
懸濁用液 日局注射用水 2 mL	バイアル	ガラス
	ゴム栓	ゴム
	キャップ	アルミ、ポリプロピレン
バイアルアダプター	本体	ポリカーボネイト
	容器	ポリエチレンフタレート
	蓋	ポリエチレン

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

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ・400 mg シリンジ	シリンジ	ガラス、ゴム、ポリプロピレン
	キャップ	ゴム

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

- ・統合失調症
- ・双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

エビリファイ錠に対する非劣性試験（統合失調症患者対象）及びプラセボ対照二重盲検試験（双極 I 型障害患者対象）の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4) 1」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

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

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

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

(解説)

本剤のみを投与した場合、本剤への切り替え後早期に十分な血漿中薬物濃度を維持できず、精神症状が悪化・再発する懸念があります。国際共同第Ⅲ相試験で、本剤の投与開始後 14 日間はアリピプラゾール錠剤を併用投与することで、本剤の有効性が維持されることが確認されました。

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

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

(解説)

本剤の臀部筋肉内投与による国内臨床試験に基づいた母集団薬物動態解析において構築したモデルを用いて本剤投与時の薬物相互作用の影響について検討しています。

CYP2D6 EM 型において、本剤 300 mg を CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤のいずれかと併用したとき並びに本剤 200 mg を CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤のいずれもと併用したとき、定常状態における血漿中未変化体濃度はアリピプラゾール経口剤の承認用量の下限である 6 mg/日を投与したときの定常状態におけるトラフ濃度 (C_{24h} : 42.980 ng/mL) 及び承認用量の維持用量である 24 mg/日を CYP2D6 EM 型に投与したときの定常状態における C_{max} の 75% タイル値 (505 ng/mL) の範囲内であり、本剤 400 mg を単独で投与したときの血漿中未変化体濃度とほぼ同様の濃度推移が得られています。また、本剤 200 mg を CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤と併用したとき並びに本剤 160 mg を

CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤と併用したとき、本剤 300 mg を単独で投与したときの血漿中未変化体濃度とほぼ同様の濃度推移が得られています。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

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
臨床薬理試験： 薬物動態 (国内)	統合失調症 (26 例)	薬物動態、忍容性、安全性 (単回臀部筋肉投与、100mg、200mg、300mg、400mg)	◎	2
	統合失調症 (28 例)	薬物動態、安全性 (反復臀部筋肉投与 (4 週間に 1 回：計 5 回)、300mg、400mg)	◎	3
	統合失調症 (17 例)	薬物動態、安全性 (反復三角筋投与 (4 週間に 1 回：計 5 回)、400mg)	◎	4
臨床薬理試験： 薬物動態 (海外)	統合失調症 (138 例)	安全性、忍容性、有効性、薬物動態 (反復三角筋投与 (4 週間に 1 回：計 5 回、初回のみ臀部筋肉と三角筋 1:1 の無作為割付け)、400mg)	◎	5
第Ⅲ相試験 (国際共同試験)	統合失調症 (455 例)	実薬対照二重盲検比較試験 (錠剤に対する非劣性)、52 週間 (13 回投与)、300mg、400mg、臀部筋肉投与	◎	1, 6
	双極 I 型障害 (266 例)	プラセボ対照二重盲検比較試験、52 週間 (13 回投与)、300mg、400mg、臀部筋肉投与	◎	9
第Ⅲ相試験 (海外)	統合失調症 (403 例)	プラセボ対照二重盲検試験、52 週間 (13 回投与)、300mg、400mg、臀部筋肉投与	◎	7, 8
長期投与試験 (国際共同試験)	双極 I 型障害 (464 例)	非盲検試験、52 週間 (13 回投与)、300mg、400mg、臀部筋肉投与	◎	10

(2) 臨床薬理試験

① 単回投与 (臀部筋肉内投与)¹⁾

日本人統合失調症患者 26 例を対象に、本剤 100 mg (8 例)、200 mg (6 例)、300 mg (5 例)、又は 400 mg (7 例) を臀部筋肉内に単回投与し、各用量における忍容性及び安全性を検討した。副作用は全体で 46.2% (12/26 例) に発現した。用量ごとでみると 100 mg 群で 8 例中 5 例、200 mg 群で 6 例中 3 例、300 mg 群で 5 例中 3 例、400 mg 群で 7 例中 1 例に発現した。ほとんどの副作用は軽度又は中等度であり、用量依存的な発現は認められなかった。副作用のうち 200 mg 群の 1 例で発現した統合失調症は重篤な副作用と判断された。当該事象は本剤 200 mg 投与 86 日での発現であり、重症度は高度、転帰は軽快であった。

社内資料：単回筋肉内投与試験

本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週間隔で臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量する。」です。

② 反復投与

i) 臀部筋肉内投与²⁾

日本人統合失調症患者 28 例を対象に、本剤 300 mg (12 例) 又は 400 mg (16 例) を臀部筋肉内に 4 週間に 1 回、計 5 回反復投与し、各用量における安全性を検討した。副作用は 300 mg 群で 75.0% (9/12 例)、400 mg 群で 62.5% (10/16 例) に発現した。各用量群で 2 例以上に発現した副作用は、300 mg 群でアカシジア及び注射部位疼痛が各 2 例であった。400 mg 群では 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。副作用のうち重篤と判断された事象はなかった。

社内資料：反復筋肉内投与試験

ii) 三角筋内投与

a) 日本人³⁾

日本人統合失調症患者 17 例を対象に、本剤 400 mg を三角筋内に 4 週間に 1 回、計 5 回反復投与し、安全性を検討した。副作用は 82.4% (14/17 例) に発現した。2 例以上に発現した副作用は、注射部位疼痛が 6 例、注射部位硬結、注射部位腫脹及び体重増加が各 2 例であった。副作用のうち 1 例で発現した統合失調症は重篤な副作用と判断された。当該事象は投与 46 日での発現であり、重症度は軽度、転帰は投与 79 日に回復であった。

社内資料：反復三角筋内投与試験

b) 外国人⁴⁾

外国人統合失調症患者 138 例を対象に、本剤 400 mg を 4 週間に 1 回、計 5 回反復投与 [三角筋/三角筋投与群：初回に三角筋、2～5 回目も三角筋に投与。臀部筋/三角筋投与群：初回に臀部筋、2～5 回目は三角筋に投与] し、忍容性及び安全性を検討した。副作用は全体で 58.0% (80/138 例) に発現し、臀部筋/三角筋投与群 53.7% (36/67 例)、三角筋/三角筋投与群 62.0% (44/71 例) であった。全体で発現割合の高かった副作用は、注射部位疼痛 23.2% (32/138 例)、体重増加 10.9% (15/138 例)、頭痛 8.7% (12/138 例)、アカシジア 8.0% (11/138 例) 及び落ち着きのなさ 5.1% (7/138 例) であった。副作用のうち 1 例で発現した心房細動は重篤な副作用と判断された。当該事象は投与 132 日での発現であり、重症度は中等度、転帰は投与 133 日に回復した。

社内資料：海外反復三角筋内投与試験

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①統合失調症 エビリファイ錠に対する非劣性試験：国際共同試験^{5,6)}

目的	本剤のアリピプラゾール錠剤に対する非劣性を検証し、安全性及び忍容性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
対象	統合失調症患者
主な選択基準	スクリーニング時 1) DSM-IV-TR に基づき統合失調症と診断された患者 2) 同意取得時の年齢が 18 歳以上の男女 二重盲検期開始時 3) 二重盲検期開始前の 4 週間、アリピプラゾール錠剤単剤で、用法・用量を変更せずに精神症状の安定/維持の基準を満たした患者 [精神症状の安定/維持：4 週連続で以下のすべてを満たす] ・外来 ・PANSS 全尺度合計スコア 80 以下 ・PANSS 下位項目のうち「概念の統合障害」「猜疑心/迫害感」「幻覚による行動」「異常な思考内容」がすべて 4 (中等度) 以下 ・CGI-S が 4 (中等症) 以下 ・CGI-SS の Part1 が 2 (軽度) 以下、Part2 が 5 (軽度悪化) 以下
主な除外基準	DSM-IV-TR に基づき統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者
試験方法	本試験は単剤切り替え期、精神症状の安定/維持確認期及び二重盲検期の 3 つの投与期から構成された。 1) 単剤切り替え期：最長 12 週間 他の抗精神病薬からアリピプラゾール錠剤の単剤 (6～24mg/日) へ切り替え。 2) 精神症状の安定/維持確認期：4～12 週間 アリピプラゾール錠剤 (6～24mg/日) を投与。 3) 二重盲検期：52 週間 ・本剤群： 本剤 400mg を 4 週間に 1 回、52 週間 (合計 13 回)、臀部筋肉内に投与。安全性・忍容性により 300mg への 1 回の減量と、その後の 400mg への 1 回の再増量が可。 同時に、二重盲検期の最初の 2 週間はアリピプラゾール錠剤*を併用。2 週後以降はプラセボ錠剤を併用。1 日 1 回の経口投与。 * 併用したアリピプラゾール錠剤の用量：精神症状の安定/維持確認期終了時のアリピプラゾール錠剤が 6 又は 12 mg/日の場合は 6 mg/日、18 又は 24 mg/日の場合は 12 mg/日。 ・錠剤群： アリピプラゾール錠剤 (6、12、18、24mg/日のいずれか**) を 1 日 1 回、52 週間、経口投与。安全性・忍容性により 1 回の減量 (投与量から 6 mg/日減量) と、その後の 1 回の再増量 (6 mg/日増量) が可。 同時に、本剤のプラセボ注射剤も 4 週間に 1 回、52 週間 (合計 13 回)、臀部筋肉内に投与。 ** アリピプラゾール錠剤の用量：二重盲検期開始前のアリピプラゾール錠剤と同じ用量

被験者数	無作為化例 455 例、国内症例 237 例含む (本剤群 228 例、錠剤群 227 例)
有効性評価項目	<p>1) 主要評価項目</p> <p>カプラン・マイヤー法による 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率 [精神症状の悪化/再発：以下のいずれかに該当した場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CGI-I が 5 (軽度悪化) 以上で、PANSS 下位項目のうち「概念の統合障害」「猜疑心/迫害感」「幻覚による行動」「異常な思考内容」のいずれかが 5 (やや重度) 以上かつその項目のスコアが無作為割付け時から 2 以上悪化 ・ CGI-I が 5 (軽度悪化) 以上で、PANSS 下位項目のうち「概念の統合障害」「猜疑心/迫害感」「幻覚による行動」「異常な思考内容」のいずれかが 5 (やや重度) 以上かつこれら 4 項目の合計スコアが無作為割付け時から 4 以上悪化 ・ 精神症状の悪化により入院 ・ CGI-SS の Part1 が 4 (高度) 又は 5 (自殺を試みた)、又は Part2 が 6 (中等度悪化) 又は 7 (高度悪化) ・ 臨床的に重大な自傷、他害、又は器物破損を引き起こす暴力行為が認められた場合。 <p>2) 主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 精神症状の悪化/再発までの時間 ・ PANSS 全尺度合計スコアの平均変化量 ・ 精神症状の悪化/再発の基準を満たした被験者の割合 ・ 精神症状の安定/維持の基準を満たした被験者の割合 ・ 寛解した被験者の割合 [寛解：PANSS 下位項目のうち「妄想」「概念の統合障害」「幻覚による行動」「感情の平板化」「受動性/意欲低下による社会的引きこもり」「会話の自発性と流暢さの欠如」「反復・常道的な動作と姿勢」「異常な思考内容」のすべてが 3 (軽度) 以下の状態が 6 箇月間持続] ・ CGI-S の平均変化量、CGI-I の平均スコア ・ すべての理由による中止までの時間
主な薬物動態評価項目	血漿中アリピプラゾール
安全性評価項目	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
実施国	日本、マレーシア、フィリピン、台湾

【結果】

<主要評価項目>

カプラン・マイヤー法による 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率 (平均値 ± SE) は、本剤群で $95.0 \pm 1.5\%$ 、錠剤群で $94.7 \pm 1.6\%$ であり、本剤群の錠剤群に対する差 (95%信頼区間) は 0.3% (-3.9, 4.5) であった。95%信頼区間の下限は事前に定義した非劣性マージン-15%以上であることから、本剤群の錠剤群に対する非劣性が検証された。

【カプラン・マイヤー法による 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率 (二重盲検期)】

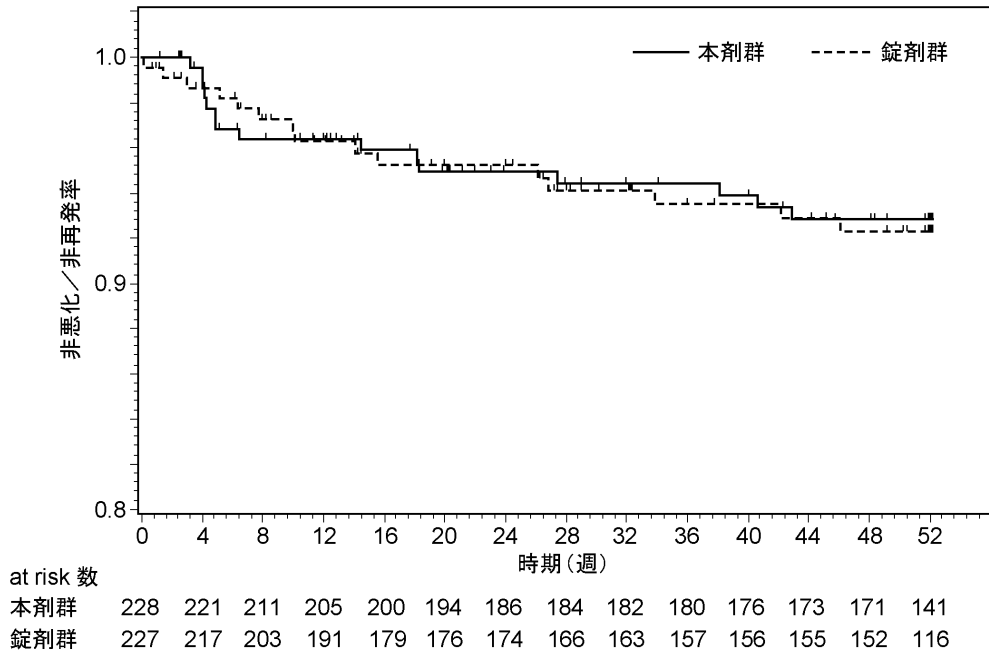
投与群	対象例数	26 週後			
		非悪化/非再発率 (%) ^a	標準誤差 ^a	錠剤群に対する差	95%信頼区間
本剤群	228	95.0	1.5	0.3	-3.9, 4.5
錠剤群	227	94.7	1.6		

a : カプラン・マイヤー法による 26 週後 (183 日) の精神症状の非悪化/非再発率

<副次的評価項目>

・精神症状の悪化/再発までの時間

精神症状の悪化/再発までの時間について、投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した錠剤群に対する本剤群のハザード比 (95%信頼区間) は 0.939 (0.459, 1.921) であった。ハザード比が 1 前後であり、95%信頼区間が 1 を含んでいたことから、精神症状の悪化/再発までの時間に対するリスクは本剤群及び錠剤群で同様であり、本剤群は錠剤群と比べて精神症状の悪化/再発までの時間に違いはないと考えられた。



〔精神症状の悪化/再発までの時間の Kaplan・マイヤー曲線（二重盲検期）〕

- ・ PANSS 全尺度合計スコアの平均変化量*

PANSS 全尺度の合計スコアについて、二重盲検期のベースライン値は本剤群で 54.4 ± 0.8 （平均値 \pm SE、以下同様）、錠剤群で 53.3 ± 0.8 と同程度であった。ベースラインから 52 週後の平均変化量も本剤群で -2.3 ± 0.8 、錠剤群で -2.7 ± 0.8 であり、同程度であった（95%信頼区間 = $-1.8, 2.5$ ）。

*：投与群を要因とし、ベースラインの値を共変量とした共分散分析
- ・ 精神症状の悪化/再発の基準を満たした被験者の割合

二重盲検期の最終来院時に精神症状の悪化/再発の基準を満たした被験者の割合は本剤群で 6.6%（15/228 例）、錠剤群で 6.6%（15/227 例）であり、本剤群と錠剤群の割合は同じであった（95%信頼区間 = $-4.6, 4.5$ ）。
- ・ 精神症状の安定/維持の基準を満たした被験者の割合

二重盲検期の最終来院時に精神症状の安定/維持の基準を満たした被験者の割合は、本剤群で 92.5%（211/228 例）であり、9 割以上の被験者で二重盲検期の最終来院時に精神症状の安定/維持が認められた。また、錠剤群でも最終来院時の精神症状の安定/維持の基準を満たした被験者の割合は 92.5%（210/227 例）であり、本剤群と錠剤群の割合は同じであった（95%信頼区間 = $-4.8, 4.9$ ）。
- ・ 寛解した被験者の割合

二重盲検期で 6 箇月間以上継続した被験者において、寛解した被験者の割合は本剤群で 69.4%（129/186 例）であり、約 7 割の被験者が二重盲検期を通して寛解にまで至った。また、錠剤群でも寛解した被験者の割合は 71.1%（123/173 例）であり、本剤群と錠剤群で同程度であった（95%信頼区間 = $-11.2, 7.7$ ）。
- ・ CGI-S の平均変化量*、CGI-I の平均スコア**

CGI-S は、二重盲検期のベースライン値が本剤群で 2.8 ± 0.1 （平均値 \pm SE、以下同様）、錠剤群で 2.7 ± 0.1 と同程度であった。CGI-S のベースラインから 52 週後の平均変化量も本剤群で 0.0 ± 0.1 、錠剤群で -0.1 ± 0.1 であり、同程度であった（95%信頼区間 = $-0.1, 0.2$ ）。

CGI-I の 52 週後の平均スコアは本剤群及び錠剤群共に 3.5 ± 0.1 であった（95%信頼区間 = $-0.2, 0.2$ ）。

*：投与群を要因とし、ベースラインの値を共変量とした共分散分析
**：投与群を要因とした分散分析
- ・ すべての理由による中止までの時間

すべての理由による中止までの時間について下表のとおりであり、本剤群の中止率は 25.9%（59/228 例）、錠剤群の中止率は 33.5%（76/227 例）であった。

〔すべての理由による中止までの時間〕

投与群	対象 例数	中止例 例数	中止率 (%)	中止するまでの時間 中央値 (日)	ハザード比	95% 信頼区間
本剤群	228	59	25.9	算出不可	0.735	0.522, 1.033
錠剤群	227	76	33.5	382.0		

＜安全性＞

二重盲検期で発現した副作用は本剤群では 57.0% (130/228 例)、錠剤群では 49.3% (112/227 例) であった。副作用の発現割合及び副作用の種類は、本剤群と錠剤群で大きく異ならなかった。本剤群 228 例及び錠剤群 227 例で、いずれかの投与群の発現割合が 5%以上の副作用は、注射部位疼痛 [27.2% (62 例) 及び 17.2% (39 例)]、注射部位紅斑 [14.5% (33 例) 及び 9.7% (22 例)]、注射部位硬結 [11.0% (25 例) 及び 4.8% (11 例)]、アカシジア [6.6% (15 例) 及び 5.7% (13 例)]、体重増加 [6.6% (15 例) 及び 5.3% (12 例)]、注射部位腫脹 [6.6% (15 例) 及び 4.4% (10 例)] であった。

重篤な副作用は本剤群で 3.5% (8/228 例)、錠剤群で 3.5% (8/227 例) に発現した。本剤群で発現した重篤な副作用は、統合失調症が 6 例、希死念慮を有するうつ病が 1 例、心突然死が 1 例であった。心突然死の 1 例を除きいずれも回復が確認された。心突然死の 1 例は、狭心症の既往がある 34 歳男性 (フィリピン人) で、本剤 400 mg の 6 回目投与約 3 週間後に心突然死を発現し、転帰は死亡であった。本剤との関連性は「関連性はあるかもしれない」と判断された。

社内資料：注射剤の統合失調症を対象とした臨床試験

Ishigooka, J., et al. : Schizophrenia Research. 2015; 161(1-3): 421-428.

②統合失調症 プラセボ対照二重盲検試験：外国における試験^{7,8)}

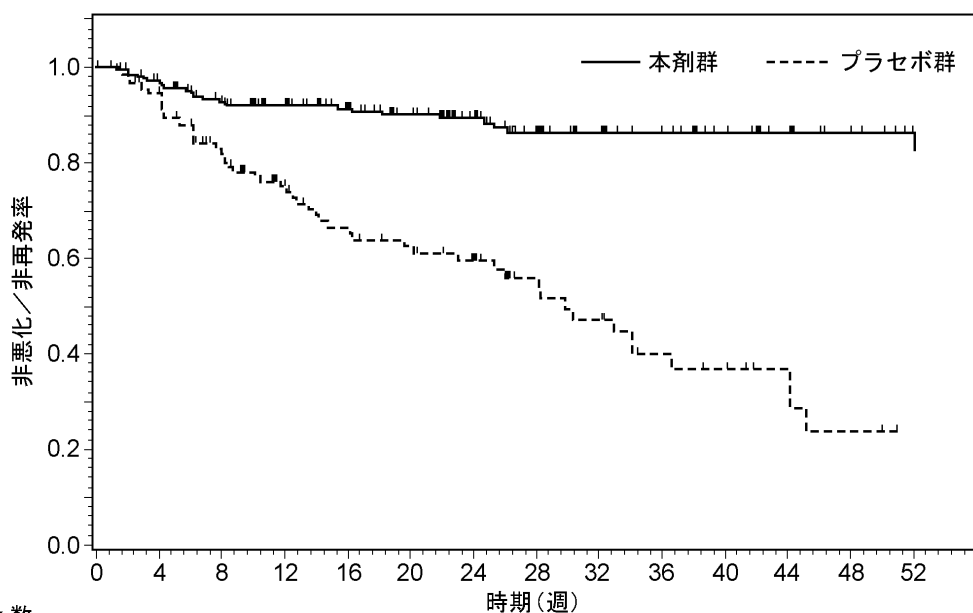
目的	本剤の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	統合失調症患者
主な選択基準	<p>スクリーニング時</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時の年齢が 18～60 歳の男女 2) DSM-IV-TR の基準で統合失調症と診断されており、スクリーニング前に 3 年以上の病歴がある患者 (初回エピソード患者は除外) 3) 抗精神病薬の服薬中断により症状の再発又は悪化を経験したことがある患者 <p>本剤安定期開始時</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) アリピプラゾール錠剤で、4 週連続、以下の基準*をすべて満たしている患者 <p>二重盲検期開始時</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) 本剤を単盲検で投与され、12 週間、以下の基準*をすべて満たしている患者 <p>* [基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・外来 ・PANSS 全尺度合計スコア 80 以下 ・PANSS 下位項目のうち「概念の統合障害」「猜疑心/迫害感」「幻覚による行動」「異常な思考内容」がすべて 4 (中等度) 以下 ・CGI-S が 4 (中等症) 以下 ・CGI-SS の Part 1 が 2 (軽度) 以下、Part 2 が 5 (軽度悪化) 以下
主な除外基準	DSM-IV-TR で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者
試験方法	<p>本試験は単剤切り替え期、錠剤安定期、本剤安定期、二重盲検期の 4 つの投与期から構成された。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 単剤切り替え期：4～6 週間 他の抗精神病薬からアリピプラゾール錠剤単剤へ切り替え。 2) 錠剤安定期：4～12 週間 アリピプラゾール錠剤 (10～30 mg/日) を投与。 3) 本剤安定期：12～36 週間 本剤 400 mg を 4 週間に 1 回臀部に筋肉内投与。忍容性が認められない場合、300 mg への減量 1 回と、症状のコントロールが不十分の場合 400 mg への増量 1 回を許容。最初の 2 週間はアリピプラゾール錠剤 (10～20 mg/日) を併用。 4) 二重盲検期：52 週間 本剤 (400 mg 又は 300 mg) 又はプラセボ注射剤を 4 週間に 1 回臀部に筋肉内投与。開始用量は、本剤安定期の本剤の最終用量。開始用量が 400 mg の被験者は、300 mg への減量 1 回と 400 mg への増量 1 回を許容。本剤の開始用量が 300 mg の被験者は、400 mg への増量 1 回と 300 mg への減量 1 回を許容。

被験者数	無作為化例 403 例（本剤群 269 例、プラセボ群 134 例）
有効性評価項目	<p>1) 主要評価項目 無作為割付けから精神症状の悪化/再発までの時間 [精神症状の悪化/再発：以下のいずれかに該当した場合]</p> <ul style="list-style-type: none"> CGI-I が 5（軽度悪化）以上で、PANSS 下位項目のうち「概念の統合障害」「猜疑心/迫害感」「幻覚による行動」「異常な思考内容」のいずれかが 4（中等度）より大きくかつその項目のスコアが無作為割付け時から 2 以上悪化 CGI-I が 5（軽度悪化）以上で、PANSS 下位項目のうち「概念の統合障害」「猜疑心/迫害感」「幻覚による行動」「異常な思考内容」のいずれかが 4（中等度）より大きくかつこれら 4 項目の合計スコアが無作為割付け時から 4 以上悪化 精神症状の悪化により入院 CGI-SS の Part1 が 4（高度）又は 5（自殺を試みた）、又は Part2 が 6（中等度悪化）又は 7（高度悪化） 臨床的に重大な自傷、他害、又は器物破損を引き起こす暴力行為が認められた場合。 <p>2) 主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 精神症状の悪化/再発の基準を満たした被験者の割合 PANSS 全尺度合計スコアの平均変化量 CGI-S の平均変化量 すべての理由による中止までの時間
安全性評価項目	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>

精神症状の悪化/再発までの時間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に延長された（log-rank 検定、 $p < 0.0001$ ）。



at risk 数															
本剤群	269	244	201	186	153	130	104	76	63	54	44	36	30	23	
プラセボ群	134	118	85	68	53	45	37	27	22	14	12	9	5	3	

〔精神症状の悪化/再発までの時間の Kaplan・マイヤー曲線（二重盲検期）〕

<副次的評価項目>

- 精神症状の悪化/再発の基準を満たした被験者の割合
精神症状の悪化/再発の基準を満たした被験者の割合は本剤群で 10.0%（27/269 例）プラセボ群で 39.6%（53/134 例）であり、本剤群はプラセボ群に比べて低かった（ $p < 0.0001$ ）。
- PANSS 全尺度合計スコアの平均変化量*
二重盲検期のベースラインから 52 週後（LOCF）の PANSS 全尺度合計スコアの変化量は、プラセボ群（+11.6）に比べ本剤群（+1.4）で小さかった（ $p < 0.0001$ ）。

*：投与群を要因とし、ベースラインの値を共変量とした共分散分析

・ CGI-S の平均変化量*

二重盲検期のベースラインから 52 週後 (LOCF) の CGI-S 変化量は、プラセボ群 (+0.7) に比べ本剤群 (+0.1) で小さかった ($p < 0.0001$)。

*：投与群を要因とし、ベースラインの値を共変量とした共分散分析

・ すべての理由による中止までの時間

すべての理由 (治験依頼者による治験中止を除く) による中止までの時間は、本剤群においてプラセボ群に比べて有意に延長し、中止率は本剤群 24.9%、プラセボ群 54.5%であった ($p < 0.0001$)。

<安全性>

本剤安定期では 40.3% (232/576 例) に副作用が発現した。発現割合が 5%以上の副作用は、アカシジア 5.9% (34/576 例)、体重増加 5.9% (34/576 例) 及び注射部位疼痛 5.7% (33/576 例) であった。二重盲検期では、本剤群で 42.4% (114/269 例)、プラセボ群で 38.8% (52/134 例) に副作用が発現した。本剤群で、発現割合が 5%以上かつプラセボ群と比較して発現割合が 2 倍以上の副作用は振戦 (本剤群 5.9%、プラセボ群 1.5%) であった。

本剤安定期で発現した重篤な副作用は、統合失調症 (2 例)、妄想、幻覚、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、妄想症、精神病性障害及び統合失調感情障害 (各 1 例) であった。二重盲検期の本剤群で発現した重篤な副作用は、精神病性障害 (2 例)、糖尿病、高血糖及び自殺念慮 (各 1 例) であった。本剤安定期及び二重盲検期の本剤群で発現した重篤な副作用は、いずれも回復が確認された。

Kane, J. M. et al. : J. Clin. Psychiatry. 2012; 73(5): 617-624.

社内資料：注射剤の統合失調症を対象とした海外臨床試験

③双極 I 型障害 プラセボ対照二重盲検試験：国際共同試験⁹⁾

目的	本剤投与により、8 週間以上安定状態を維持した双極 I 型障害患者を対象に、気分エピソードの再発までの時間をプラセボと比較して、本剤の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	双極 I 型障害患者
主な選択基準	<p><u>スクリーニング時</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 同意取得時点の年齢が 18~65 歳の男性及び女性 2) DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断された患者 3) スクリーニング時に躁病エピソード (DSM-IV-TR に基づく) を有しており、YMRS 合計スコアが 20 以上である患者 <p><u>二重盲検開始時</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 4) 8 週間以上連続、安定基準のすべてを満たした被験者 <p>【気分症状の安定基準】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 外来患者であること 2 YMRS 合計スコア ≤ 12 3 MADRS 合計スコア ≤ 12 4 切迫する希死念慮がない (以下のいずれの定義にも該当しない) MADRS の項目番号 10 のスコアが 4 以上 又は C-SSRS の質問 4 又は 5 への答えが「はい」である
主な除外基準	双極 I 型障害以外に I 軸診断 (DSM-IV-TR に基づく) をされている患者

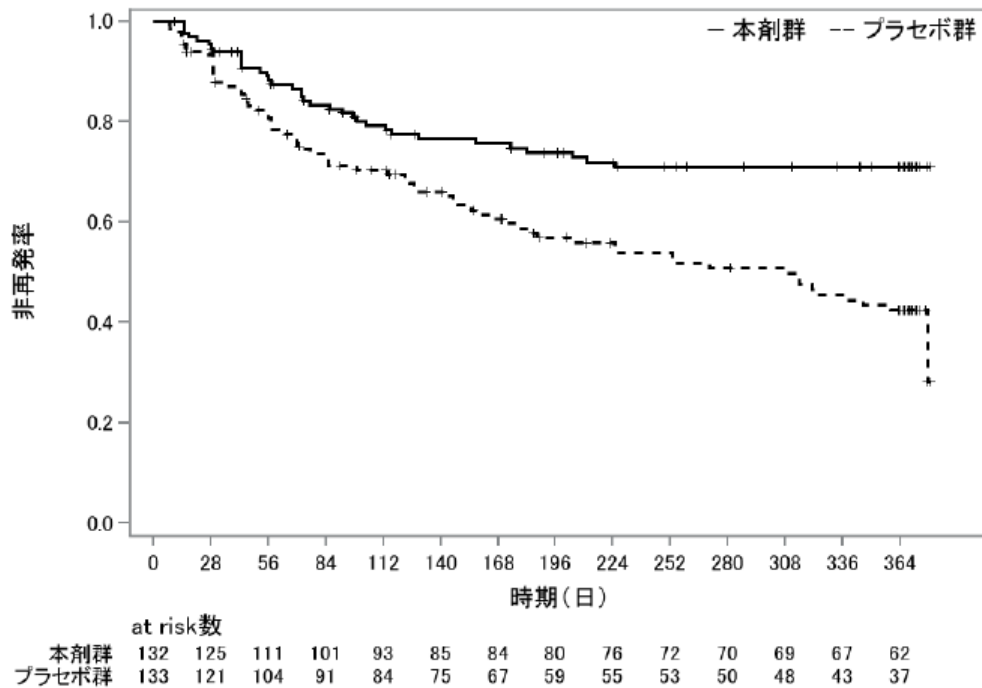
試験方法	<p>本治験は、スクリーニング期に続き、アリピプラゾール錠剤単剤治療への切り替え期、錠剤での安定期、IM デポ注射剤による安定期及び二重盲検期の 4 つの投与期から構成された。</p> <p>1) 錠剤切り替え期 (Phase A) : 最長 6 週間 双極 I 型障害に対する他の治療法からアリピプラゾール錠剤の単剤治療 (15 mg/日) へ切り替え。</p> <p>2) 錠剤安定期 (Phase B) : 最長 8 週間 アリピプラゾール錠剤 15~30 mg/日を投与。</p> <p>3) IM デポ剤安定期 (Phase C) : 最長 28 週間 本剤 400 mg を 4 週間に 1 回、臀部に筋肉内投与した。忍容性が認められない場合、300 mg への減量 1 回と 400 mg への増量 1 回が許容された。最初の 2 週間は、血中濃度を維持するため、アリピプラゾール錠剤の投与も継続した。*併用した錠剤の初期用量: 錠剤安定期 (Phase B) の最終用量が 15 mg/日、又は 20 mg/日の場合は 10 mg/日、20 mg/日超 30 mg/日以下の場合は 15 mg/日。治験責任医師等の判断で最大 20 mg/日、最小 10 mg/日まで用量の増減を可能とした。</p> <p>4) 二重盲検期 (Phase D) : 52 週間 本剤群 (400 mg 又は 300 mg)、プラセボ群のいずれかに 1 : 1 の割合で無作為に割付けた。本剤 (400 mg 又は 300 mg) 又はプラセボ注射剤を 4 週間に 1 回臀部に筋肉内投与した。二重盲検期 (Phase D) の開始用量は、IM デポ剤安定期 (Phase C) の最終用量とした。本剤の開始用量が 400 mg (又はプラセボ注射剤) の被験者は、300 mg (又はプラセボ注射剤) への減量 1 回と 400 mg (又はプラセボ注射剤) への増量 1 回が許容された。本剤の開始用量が 300 mg (又はプラセボ注射剤) の被験者は、400 mg (又はプラセボ注射剤) への増量 1 回と 300 mg (又はプラセボ注射剤) への減量 1 回が許容された。</p>
被験者数	無作為化例 266 例 (本剤群 133 例、プラセボ群 133 例)
有効性評価項目	<p>有効性</p> <p>主要評価項目: 二重盲検期 (Phase D) での無作為化から何らかの気分エピソードによる再発までの時間 【何らかの気分エピソードの再発】 二重盲検期 (Phase D) にて、以下のいずれかに合致した場合、気分エピソードが再発したとみなす。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・何らかの気分エピソードによる入院 ・YMRS 合計スコア ≥ 15 ・MADRS 合計スコア ≥ 15 ・CGI-BP-S スコア > 4 (総合スコア) ・原疾患悪化 (双極 I 型障害) の重篤な有害事象 ・効果不十分又は原疾患悪化の有害事象による中止 ・原疾患悪化のために気分安定薬、抗うつ剤療法、抗精神病薬の追加を必要とする場合、及び/又は潜在的な気分障害の症状治療のためにベンゾジアゼピンの許容量を超えて増量する必要がある ・以下の切迫する希死念慮の定義のいずれかに該当する MADRS の第 10 項目のスコアが 4 以上 C-SSRS の第 4 および第 5 の質問への答えが「はい」である <p>主な副次評価項目: ・何らかの気分エピソード (躁病、混合、うつ病) の再発基準に合致した被験者の割合</p> <p>副次評価項目: ・無作為化から治験中止/終了時までの CGI-BP-S (躁病) スコア平均変化量 ・無作為化から、気分エピソードの入院によって定義される再発までの時間</p>
主な薬物動態評価項目	<p>血漿中濃度 CYP2D6 遺伝子型 (薬物代謝プロファイリング用)</p>
安全性評価項目	<p>有害事象、自殺リスク評価尺度 (C-SSRS)、注射部位疼痛 (VAS)、注射部位反応、バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、体重、BMI、胴囲)、臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査、尿検査)、12 誘導心電図、錐体外路症状 [SAS (日本以外)、DIEPSS (日本のみ)、AIMS、BAS]</p>
実施国	カナダ、日本、韓国、ポーランド、ルーマニア、台湾、米国

【結果】

<主要評価項目>

二重盲検期 (Phase D) での何らかの気分エピソードによる再発までの時間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に長かった (Log-rank 検定、 $p < 0.0001$)。本剤投与は、何らかの気分エピソード

ソードによる再発のリスクをプラセボ投与と比較すると1年に渡り 1/2 程度に有意に低下させた (ハザード比 0.451、95%信頼区間：0.299～0.678)。なお、統計学的有意性は、すべての感度分析でも認められた。



〔気分エピソードの再発までの時間の Kaplan・マイヤー曲線 (二重盲検期)〕

<主な副次的評価項目>

- ・何らかの気分エピソード (躁病、混合、うつ病) の再発基準に合致した被験者の割合
何らかの気分エピソードを再発した被験者の割合は、本剤群 26.5%、プラセボ群 51.1%であり、本剤群はプラセボ群に比べて有意に低かった ($p < 0.0001$)。また、再発基準の個々の基準に合致した被験者の割合についても、いずれも本剤群はプラセボ群に比べて低かった。

<副次的評価項目>

- ・無作為化から治験中止/終了時までの CGI-BP-S (躁病) スコア平均変化量
52 週後 (MMRM) の CGI-BP-S (躁病) スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、プラセボ群と本剤群でそれぞれ 0.27 及び -0.16 であり、有意な差が認められた ($p = 0.0011$)。
- ・無作為化から、気分エピソードの入院によって定義される再発までの時間
再発率/入院による中止率は、本剤群が 2.3% (3/132 例)、プラセボ群が 13.5% (18/133 例) であり、入院によって定義される再発までの時間はプラセボ群と比較して本剤群で有意に長かった ($p = 0.0002$)。

<安全性>

二重盲検期 (Phase D) に発現した副作用は、本剤群では 62.1% (82/132 例)、プラセボ群では 50.4% (67/133 例) に発現した。

本剤群 132 例、プラセボ群 133 例において、いずれかの投与群での発現割合が 5%以上の副作用は体重増加 [22.7% (30 例) 及び 15.8% (21 例)]、アカシジア [20.5% (27 例) 及び 12.8% (17 例)] であった。

二重盲検期 (Phase D) で発現した重篤な副作用は、躁病 (プラセボ群 4 例)、双極性障害 (本剤群 1 例、プラセボ群 1 例)、アカシジア (本剤群 1 例) であり、いずれも回復した。

社内資料：注射剤の双極 I 型障害患者を対象とした国際共同二重盲検試験

2) 安全性試験

①統合失調症

エビリファイ錠に対する非劣性試験では、52 週間の投与期間を設定しており、有効性の検証に加え 52 週間の長期投与時の安全性も検討している (「V. 5. (4)1」の項 参照)。

②双極 I 型障害 長期投与試験：国際共同試験¹⁰⁾

目的	双極 I 型障害患者を対象に、本剤を 4 週間ごとに 52 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
対象	双極 I 型障害患者
主な選択基準	二重盲検試験完了後に直接参加する被験者 1) 二重盲検試験を完了し、治験終了来院日にて気分エピソード再発基準に合致しなかった被験者 新規例 1) 同意取得時点の年齢が 18～65 歳の男性及び女性 2) DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断された患者 3) 治験責任医師等の判断で、抗精神病薬による双極 I 型障害の治療を必要とし、持効性注射剤の治療が有益であると考えられる患者
主な除外基準	双極 I 型障害以外に I 軸診断 (DSM-IV-TR に基づく) をされている患者
試験方法	1) 錠剤切り替え期 (Phase A) (新規例のみ) : 最長 6 週間 双極 I 型障害に対する他の治療法からアリピプラゾール錠剤の単剤治療 (15 mg/日以上) へ切り替える。 2) 錠剤安定期 (Phase B) (新規例のみ) : 最長 12 週間 アリピプラゾール錠剤を日本は 12～30 mg/日 (忍容性に応じて 6 mg/日に減量可)、日本以外は 15～30 mg/日 (忍容性に応じて 10 mg/日に減量可) を投与した。 3) IM デポ剤維持治療期 (Phase C) : 最長 52 週間 本剤 400 mg を 4 週間に 1 回臀部に筋肉内投与した。必要に応じて何度でも本剤の用量を 300 mg 又は 400 mg に柔軟に調整できた。 最初の 2 週間はアリピプラゾール錠剤の投与も継続した。錠剤の初期用量：錠剤安定期 (Phase B) の最終用量が日本で 12 mg/日の場合は 6 mg/日、12 mg/日超 30 mg/日以下の場合は 12 mg/日、日本以外で 15 mg/日、又は 20 mg/日の場合は 10 mg/日、20 mg/日超 30 mg/日以下の場合は 15 mg/日。治験責任医師等の判断で最大用量を日本は 18 mg/日、日本以外は 20 mg/日、最小用量を日本は 6 mg/日、日本以外は 10 mg/日とした。 なお、二重盲検試験からの継続例は、最初の 2 週間は治験責任医師の裁量に基づきアリピプラゾール錠剤投与を行った。
被験者数	IM デポ剤維持治療期 (Phase C) 464 例 (新規例 379 例、継続例 85 例)
有効性評価項目	<u>主要な有効性評価項目</u> IM デポ剤維持治療期 (Phase C) のベースラインで安定基準を満たし、最終来院時にも安定を維持していた被験者の割合 安定とは、以下の基準のすべてに該当した場合と定義した。 ・外来患者であること ・YMRS 合計スコア ≤ 12 ・MADRS 合計スコア ≤ 12 ・切迫する希死念慮がない・MADRS の項目 10 のスコアが 4 以上又は C-SSRS の質問 4 又は 5 に対する回答が「はい」の場合に「切迫する希死念慮がある」と定義される
主な薬物動態評価項目	IM デポ剤維持治療期 (Phase C) で何らかの重篤な有害事象が生じた場合には薬物動態 (PK) 用試料を採取した。
安全性評価項目	有害事象、自殺リスク評価尺度 (C-SSRS)、注射部位疼痛 (VAS)、注射部位反応、バイタルサイン (体温、血圧、脈拍数、体重、BMI、胴囲)、臨床検査 (血液学的検査、生化学的検査、尿検査)、12 誘導心電図、錐体外路症状 [SAS (日本以外)、DIEPSS (日本のみ)、AIMS、BAS]
実施国	日本、米国、ポーランド、マレーシア、ルーマニア、カナダ、フランス、ハンガリー、韓国、台湾

【結果】

<主要な有効性評価項目>

IM デポ剤維持治療期 (Phase C) のベースライン時に安定状態であり、治療終了時にも安定状態を維持していた被験者の割合は 88.9% (409/460 例) であった。

〔ベースラインで安定基準を満たし、最終来院時にも安定を維持していた被験者の割合〕

時期	新規例 (379 例)		継続例 (85 例)		計 (464 例)	
	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)	対象例数	例数 (%)
ベースライン	379	379 (100.0)	84	84 (100.0)	463	463 (100.0)
最終来院時	376	327 (87.0)	84	82 (97.6)	460	409 (88.9)

対象例数 = 該当期に評価された被験者数

例数 = 安定状態を維持していた被験者数

<安全性>

IM デボ剤維持治療期 (Phase C) の副作用の発現割合は 56.7% (263/464 例) であった。

発現割合が 5%以上の副作用は、アカシジア 14.7% (68/464 例)、体重増加 11.9% (55/464 例)、注射部位疼痛 6.9% (32/464 例)、不眠症 6.7% (31/464 例)、振戦 5.4% (25/464 例)、不安 5.2% (24/464 例) であった。

IM デボ剤維持治療期 (Phase C) で発現した重篤な副作用は、双極 I 型障害 (2 例)、糖尿病、躁病、大うつ病、双極性障害、遅発性ジスキネジア、傾眠、呼吸困難、肥満 (各 1 例) であった。

社内資料：注射剤の双極 I 型障害患者を対象とした国際共同長期投与試験

(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》

エビリファイ持続性水懸筋注用 特定使用成績調査 (統合失調症：長期) を実施した。

[エビリファイ持続性水懸筋注用 特定使用成績調査 (統合失調症：長期)]

調査の目的	エビリファイ持続性水懸筋注用を投与する統合失調症患者を対象に、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：1234 例、有効性解析対象症例数：1220 例

【結果】

<安全性>

安全性解析対象症例 1234 例中 164 例に副作用が報告された [副作用発現割合 13.29% (164 例/1234 例)]。主な副作用 (5 例以上) は、アカシジア 36 例 (2.92%)、精神症状 15 例 (1.22%)、振戦 14 例 (1.13%)、不眠症、傾眠及び倦怠感が各 8 例 (0.65%)、統合失調症、便秘及び注射部位疼痛が各 7 例 (0.57%)、鎮静合併症 6 例 (0.49%)、ジスキネジア 5 例 (0.41%) 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 1220 例について、調査担当医師が判定した CGI-I スコアを用いて精神症状の非悪化率及び悪化率を算出した結果、投与開始 52 週目における非悪化率は 97.9% (709/724 例)、悪化率は 2.1% (15/724 例) 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

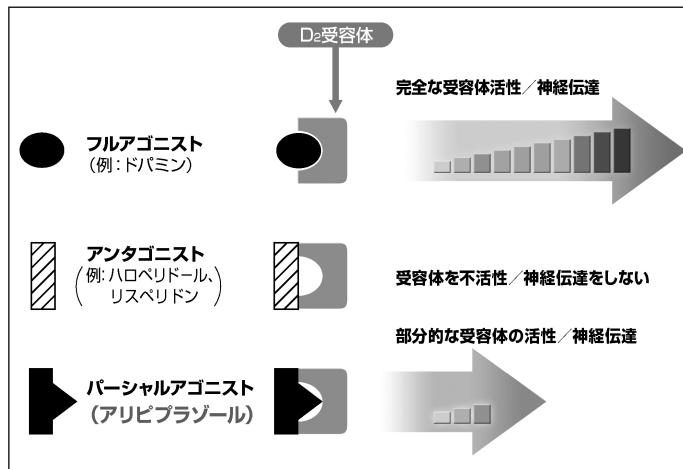
ハロペリドール、リスペリドン、モサプラミン塩酸塩、ゾテピン、クロロプロマジン塩酸塩、オランザピン、クエチアピンフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩、ブロナンセリン、クロザピン等

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。

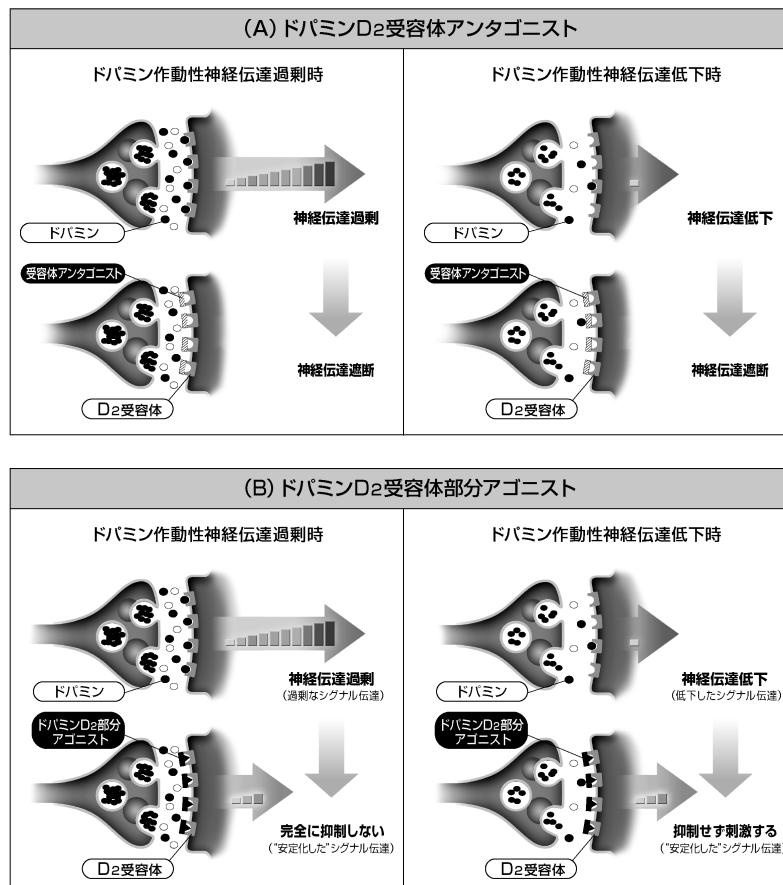
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アリピプラゾールはドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、ドパミン D₃ 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられる。



〔ドパミン D₂ 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*)^{11~16)}

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 ¹¹⁾
D ₃	ヒトドパミンD ₃ 受容体	0.8 ¹²⁾
D ₄	ヒトドパミンD ₄ 受容体	44 ¹³⁾
セロトニン系		
5-HT _{1A}	ヒトセロトニン5-HT _{1A} 受容体	1.7 ¹⁴⁾
5-HT _{2A}	ヒトセロトニン5-HT _{2A} 受容体	3.4 ¹³⁾
5-HT _{2C}	ヒトセロトニン5-HT _{2C} 受容体	15 ¹³⁾
5-HT ₇	ヒトセロトニン5-HT ₇ 受容体	39 ¹³⁾
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 ¹⁵⁾
ヒスタミン系		
H ₁	ヒトヒスタミンH ₁ 受容体	61 ¹⁴⁾
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 ‡ ¹⁶⁾
M ₂	ラット心臓ムスカリンM ₂ 受容体	>1,000 ‡ ¹⁶⁾
M ₃	モルモット回腸ムスカリンM ₃ 受容体	>1,000 ‡ ¹⁶⁾

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^{11,17)}

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¹¹⁾、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¹¹⁾ 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¹⁷⁾ 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*)¹¹⁾

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。

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¹⁸⁾。

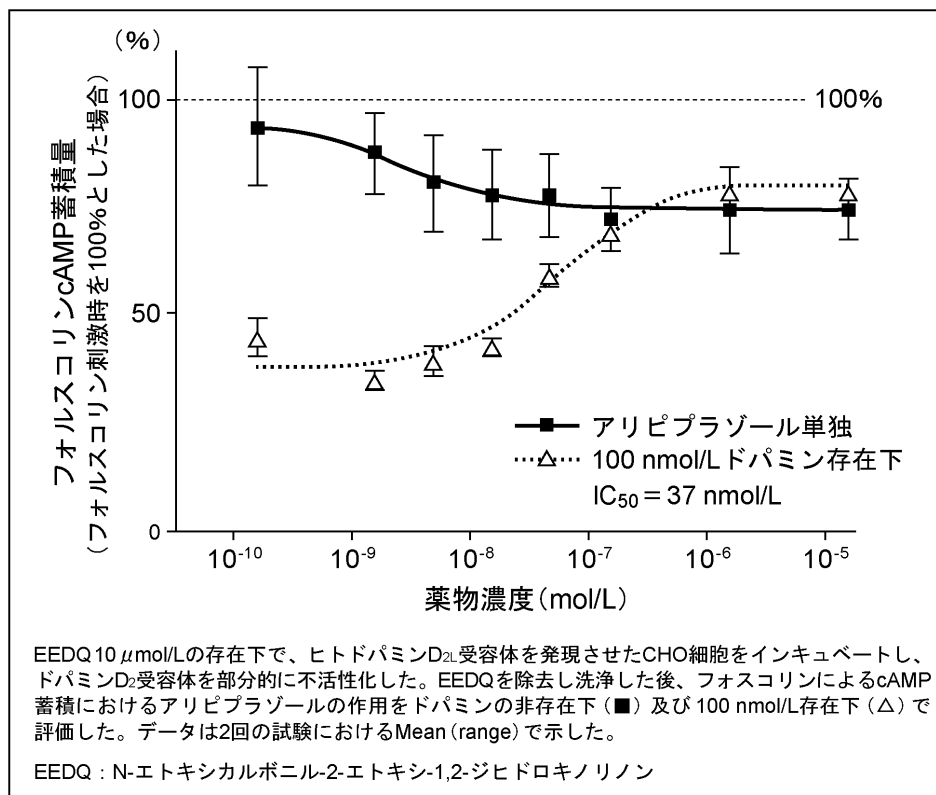
	阻害定数Ki値 (nmol/L)		Ki(B)/Ki(A)
	[¹²⁵ I]-7-OH-PIPAT(A)	[³ H]-スピペロン(B)	
アゴニスト			
キンプロール	9.5 ± 1.5	634 ± 151	67
ドパミン	17 ± 1.0	576 ± 192	34
部分アゴニスト			
S-(-)-3-PPP	56 ± 4.5	1,034 ± 231	18
テルグリド	0.16 ± 0.01	0.36 ± 0.04	2
アリピプラゾール	0.34 ± 0.02	0.70 ± 0.22	2
アンタゴニスト			
ブタクラモール	0.43 ± 0.09	0.16 ± 0.01	0.4
ハロペリ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

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*)¹¹⁾

フォル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、フォル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。

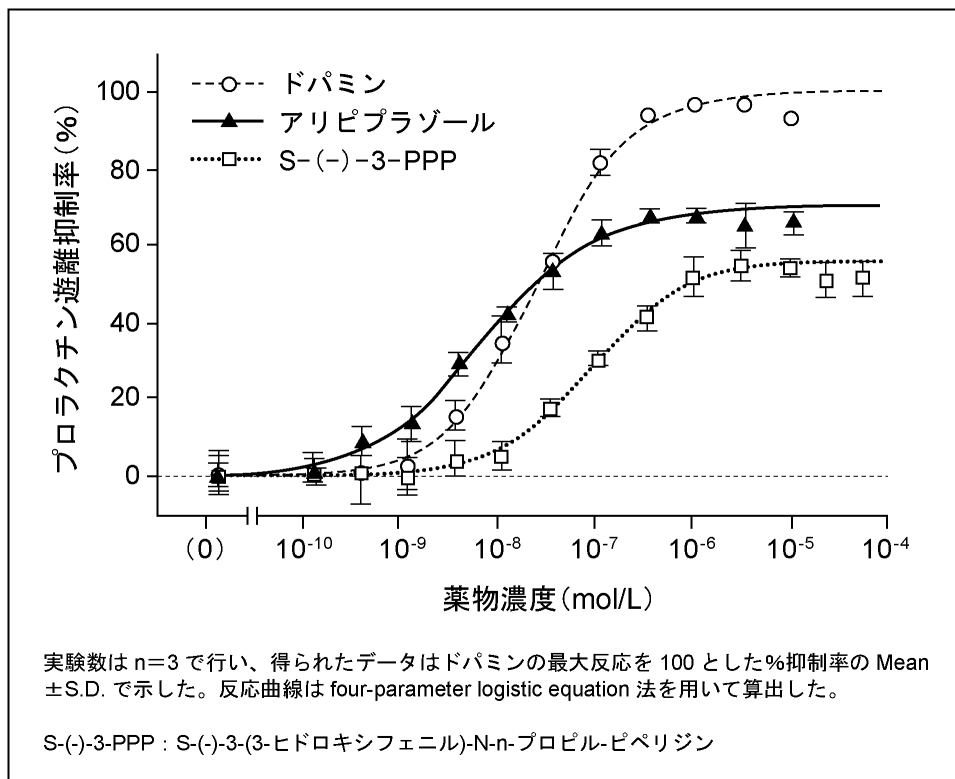


注) ドパミン D_{2L} 受容体は G 蛋白と共役して細胞内 cAMP 量を調節しており、ドパミン D₂ 受容体のアゴニストはフォルスコリン刺激による cAMP の蓄積量を減少させることが知られている¹⁹⁾。

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*)¹⁷⁾

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} ~ 10^{-5} mol/L) は 3×10^{-10} 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〕

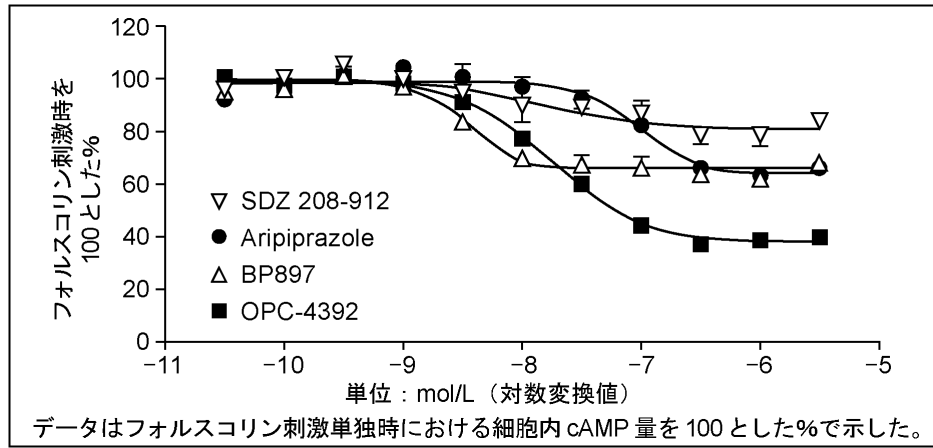
③ ドパミン D₃ 受容体部分アゴニスト作用²⁰⁾

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²¹⁾。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。



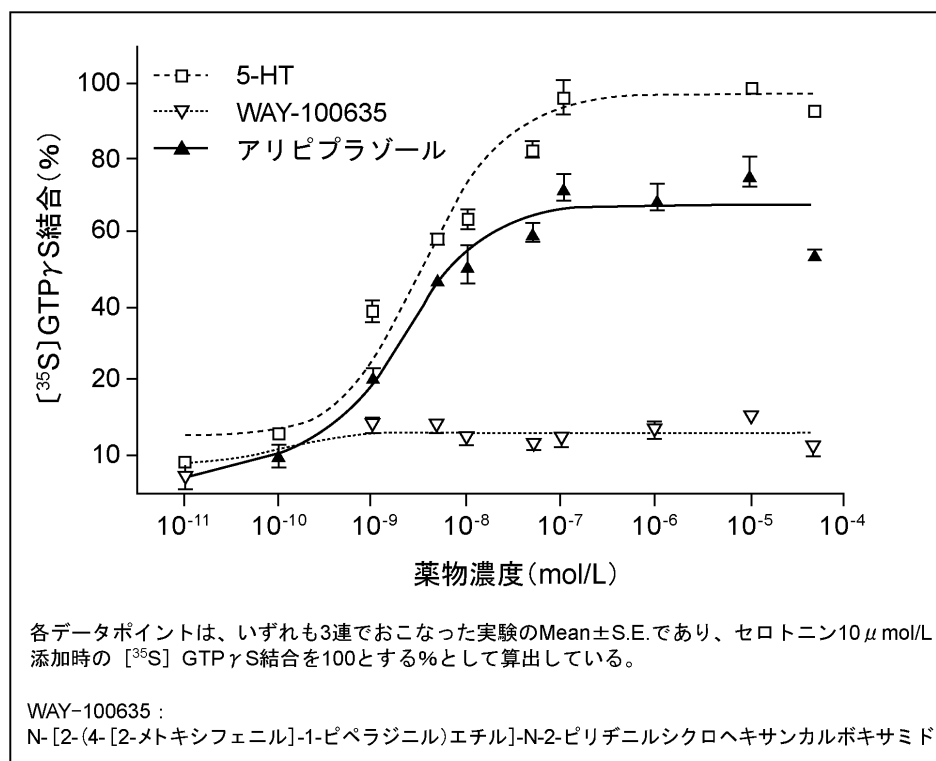
〔ヒトドパミン D₃ 受容体 (hD₃ Ser-9-High) 発現 CHO 細胞におけるアリピプラゾール及び各薬剤のフォスコリンによる細胞内 cAMP 蓄積抑制作用〕

④ セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用^{14, 22, 23)}

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¹⁴⁾、セロトニン代謝に対する作用²²⁾ 及び縫線核セロトニン作動性神経に対する作用²³⁾ 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*)¹⁴⁾

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²⁴⁾。

ii) セロトニン代謝に対する作用の検討 (マウス)²²⁾

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)²³⁾

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^{25, 26)}

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²⁵⁾ 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²⁶⁾ 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*)²⁵⁾

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)²⁶⁾

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。

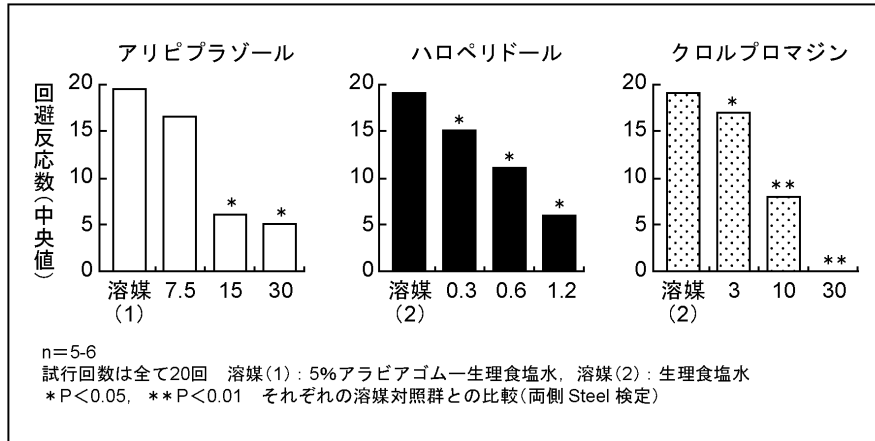
	ED ₅₀ 値 (mg/kg、経口投与)		
	アリピプラゾール	リスペリドン	ハロペリドール
5-メトキシジメチルトリプタミン誘発首振り行動抑制 (マウス)	7.0	0.01	2.7

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^{27,28)}

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)²⁷⁾

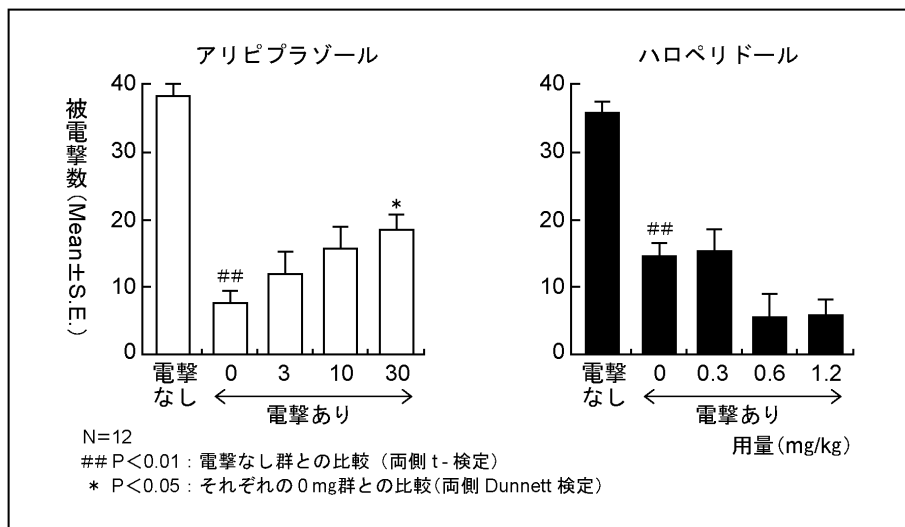
アリピプラゾール (7.5~30 mg/kg、経口投与)は、15 及び 30 mg/kg の用量で、逃避失敗に影響を与えることなく条件回避反応を用量依存的にかつ有意に抑制した。



〔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)²⁸⁾

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)²⁹⁾

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

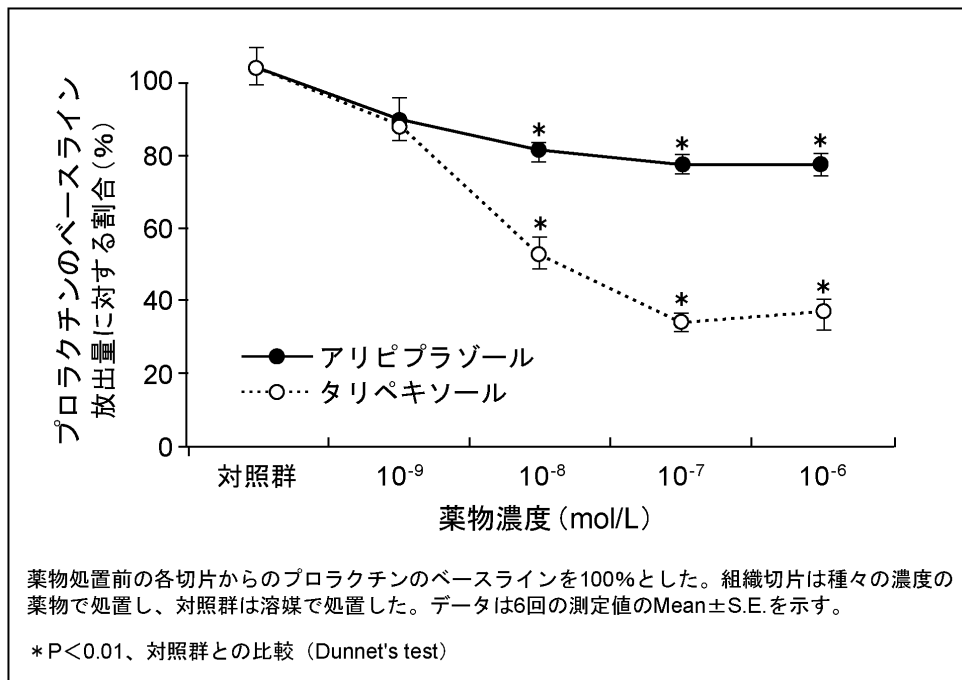
⑧ 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミン D₂ 受容体に対する作用 (*in vitro*)³⁰⁾

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。

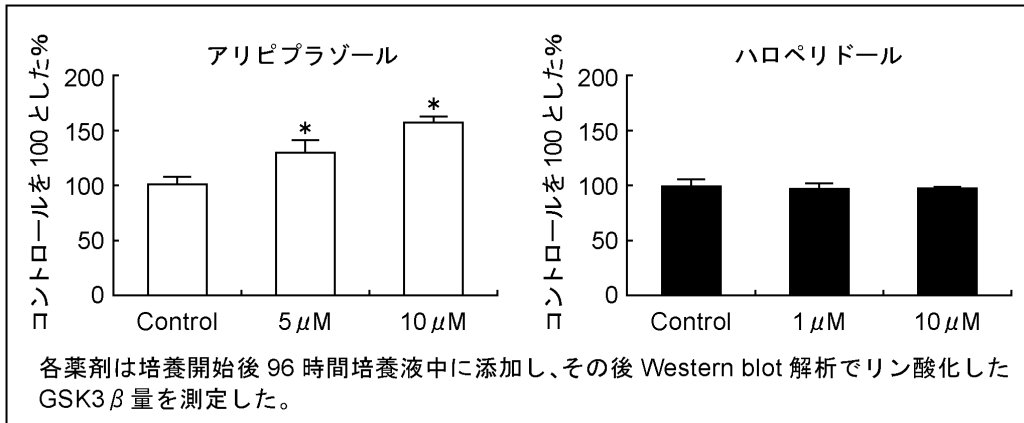


〔単離したラット下垂体前葉切片からのプロラクチン遊離に対する各薬物の抑制作用〕

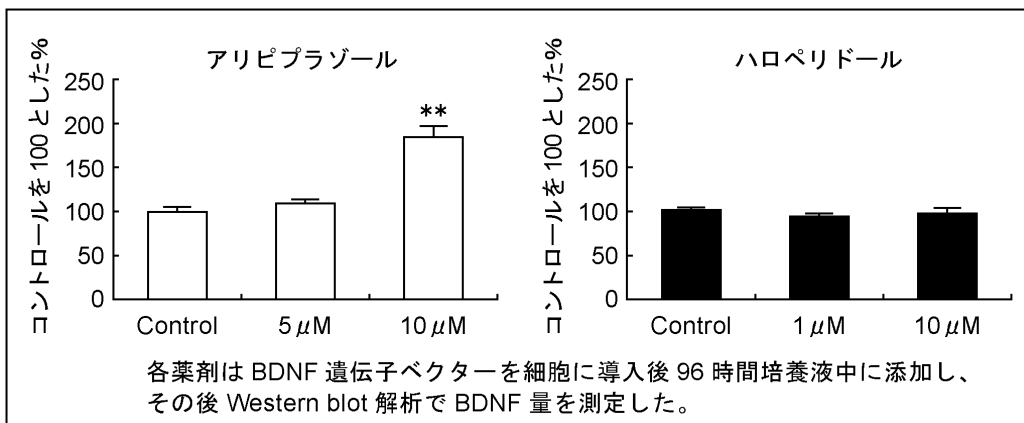
⑨ 培養 SH-SY5Y 細胞における GSK-3β リン酸化及び BDNF 産生亢進作用 (*in vitro*)³¹⁾

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 Bel-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²¹⁾。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³²⁾
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。

⑪ 本剤のドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用の持続時間評価³³⁾

本剤の効力持続を検証する目的で本試験を行った。ラットに本剤（80 mg/kg）を大腿部筋肉内に投与後、3、7、10 日目に、ドパミン D₂ 受容体アゴニストであるアポモルヒネ（0.5 mg/kg）を皮下投与し、投与 30 分後から 30 分間の運動量を測定した。その結果、本剤 - 実薬あり群は筋肉内投与後 3 日目、7 日目に実薬なし群に比較して有意にアポモルヒネ誘発運動量増加を抑制した。一方、投与 10 日後の評価において効力は減弱し、有意な運動量抑制作用は認められなかった。この結果より、本剤をラットに筋肉内投与した場合、少なくとも投与後 7 日間は効力が持続することが示唆された。

(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

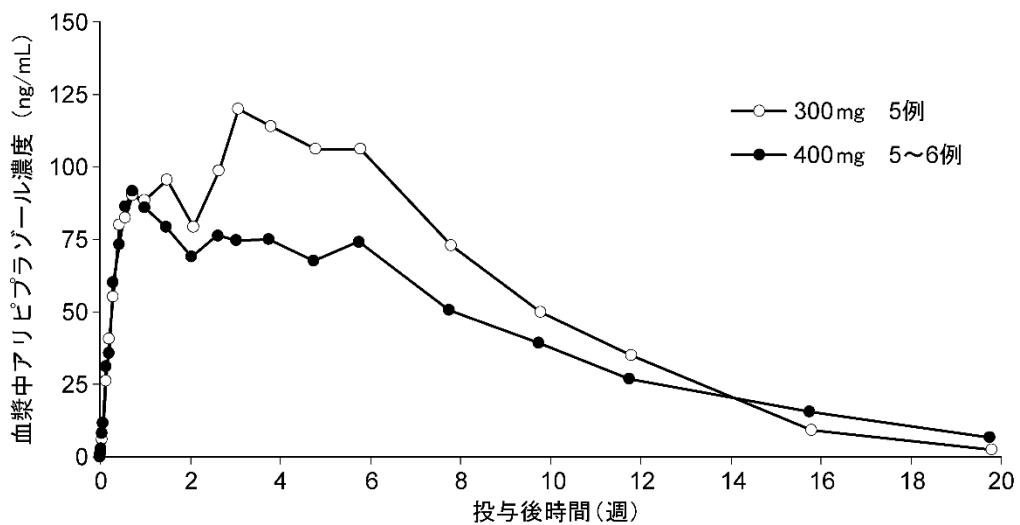
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与（臀部筋肉内投与）¹⁾

統合失調症患者 11 例に本剤 300 mg（5 例）及び 400 mg（6 例）を臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図及び表に示す。本剤における単回投与時の薬物動態試験の結果より、本剤 300 mg 及び 400 mg 単回投与後の血漿中アリピプラゾール濃度の中央値が、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日のトラフ値の中央値（42.980 ng/mL）以下に低下するのに約 69 日から 83 日を要した。



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

〔臀部筋肉内単回投与時の薬物動態パラメータ〕

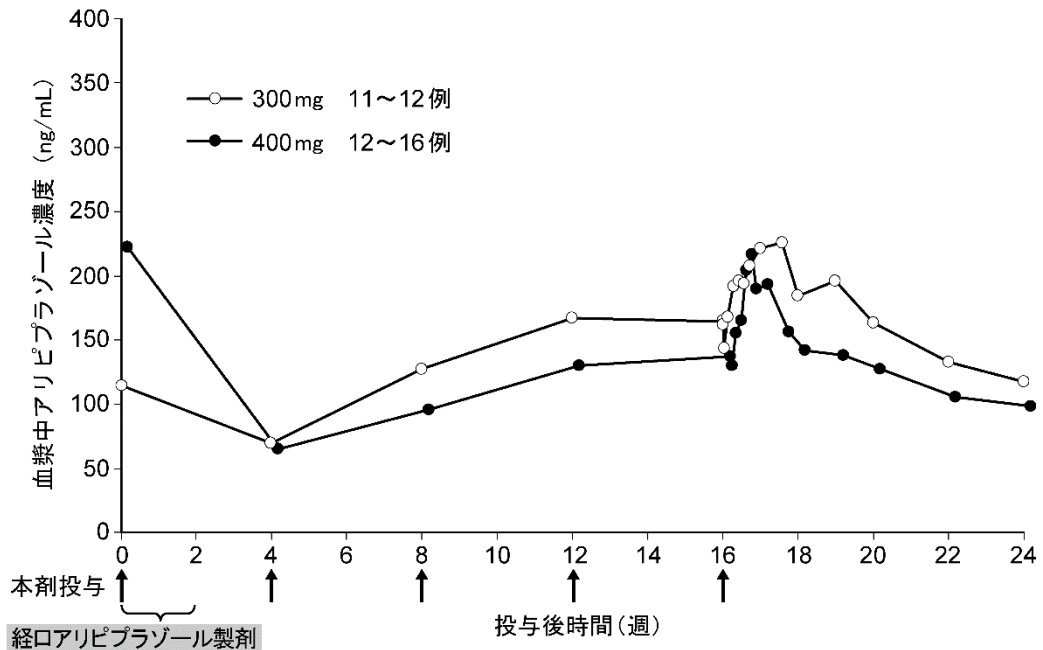
投与量	化合物	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2, z}$ (h)	AUC_{∞} (mg·h/L)
300 mg (5 例)	未変化体	648 (96.3 - 816)	136 (95.2 - 791)	302 (187 - 660)	201 (170 - 250)
	主代謝物 (OPC-14857*)	984 (168.4 - 1273)	25.8 (19.1 - 118)	368 (222 - 702)	39.1 (32.9 - 57.2)
400 mg (6 例)	未変化体	841 (120 - 1680)	126 (38.8 - 168)	781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

中央値（最小 - 最大）、*：活性代謝物、a：5 例

②反復投与

i) 臀部筋肉内投与²⁾

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



〔統合失調症患者における臀部筋肉内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移 (中央値)〕

本剤投与開始後 2 週間は経口アリピプラゾール製剤を併用

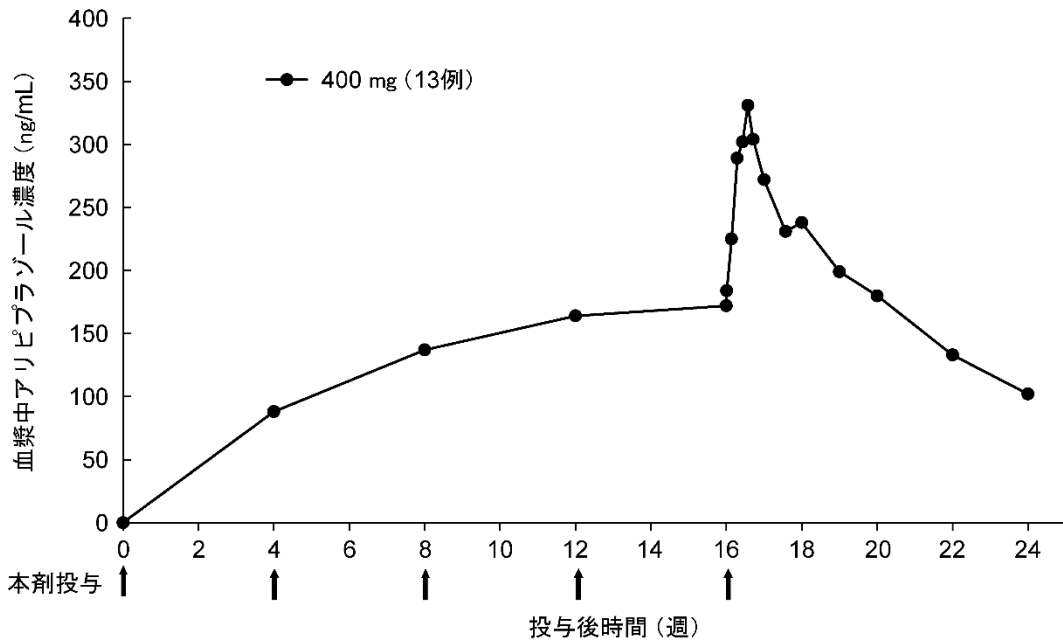
〔臀部筋肉内 5 回目投与後のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ〕

投与量	化合物	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2, z}$ (h)	AUC_{28d} (mg·h/L)
300 mg (11 例)	未変化体	120 (71.3 - 672)	244 (105 - 409)	— ^a (505 - 808)	126 (63.1-245)
	主代謝物 (OPC-14857*)	263 (47.3 - 672)	72.8 (53.7 - 107)	1030 ^b (544 - 1720)	40.6 (26.8 - 58.3)
400 mg (13 例)	未変化体	95.7 (48.0 - 669)	217 (124 - 424)	1030 ^c (759 - 3020)	104 (71.7 - 251)
	主代謝物 (OPC-14857*)	120 (8.00 - 673)	68.0 (40.5 - 129)	— ^d (884 - 2440)	35.9 (20.4 - 76.2)

中央値 (最小 - 最大)、* : 活性代謝物、a : 2 例、b : 4 例、c : 8 例、d : 2 例、— : 算出不可

ii) 三角筋内投与³⁾

統合失調症患者 13 例に本剤 400 mg を三角筋内に反復投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図及び表に示す。血漿中アリピプラゾール濃度は、本剤 4 回目投与前〔初回投与後 12 週（84 日）〕までにほぼ定常状態に達した。本剤 400 mg 投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は、初回投与以降、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値（42.980 ng/mL）からアリピプラゾール錠剤 24 mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾール C_{max} の中央値（310.160 ng/mL）までの範囲内を推移した。



〔統合失調症患者における三角筋内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移（中央値）〕

〔三角筋内初回投与後のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ〕

投与量	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{28d} (mg·hr/L)
400 mg (13 例)	未変化体	117 (71.3 - 674)	114 (66.3 - 232)	55.9 (42.5 - 106) ^a
	主代謝物 (OPC-14857*)	265 (119 - 697)	34.3 (23.4 - 60.8)	17.5 (12.5 - 21.1) ^b

中央値（最小・最大）、*：活性代謝物、a：8 例、b：6 例

〔三角筋内 5 回目投与後のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ〕

投与量	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2,z} (hr)	AUC _{28d} (mg·hr/L)
400 mg (13 例)	未変化体	95.8 (48.5 - 262)	331 (190 - 595)	825 ^a (551 - 2030)	153 (69.4 - 324)
	主代謝物 (OPC-14857*)	123 (94.9 - 671)	96.5 (71.0 - 148)	1060 ^b (558 - 2240)	54.6 (31.6 - 89.7)

中央値（最小・最大）、*：活性代謝物、a：12 例、b：10 例

233 例の日本人及び外国人の統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築されたモデルを用いて、本剤 400 mg を臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与したときの定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の推移を推定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について、幾何平均値の比の信頼区間は 0.8～1.25 の範囲であった³⁴⁾。

(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

該当資料なし

② 喫煙（参考：アリピプラゾール錠の成績：外国人データ）³⁵⁾

錠剤における統合失調症患者での母集団薬物動態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（参考：アリピプラゾール錠の成績）

i) イトラコナゾールとの併用データ³⁶⁾

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）³⁷⁾

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）³⁸⁾

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（海外データ）³⁹⁾

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）⁴⁰⁾

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）^{41,42)}

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）^{41,42)}

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）⁴³⁾

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）⁴⁴⁾

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）⁴⁵⁾

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) ⁴⁶⁾

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) ^{47~49)}

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) ⁵⁰⁾

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) ⁵¹⁾

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% 下であった。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析：経口投与についてはラグタイム付きの 1 次吸収、本剤については 1 次吸収の線形 2 コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析の結果、日本人以外のアジア人を含む全集団の経口投与時のラグタイム後に始まる 1 次吸収速度定数の母集団平均 (中央値) は 1.23 h^{-1} 、本剤投与時の 1 次吸収速度定数の母集団平均 (中央値) は 0.000695 h^{-1} と推定された。なお、経口投与時のラグタイムの母集団平均 (中央値) は 0.464 h と推定された ⁵²⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析の結果、日本人以外のアジア人を含む全集団の CYP2D6 EM 型の全身クリアランスの母集団平均 (中央値) は 3.99 L/h、末梢コンパートメントと中央コンパートメントの見かけの分布クリアランスの母集団平均は 8.91 L/h と推定された ⁵²⁾。

(5) 分布容積

臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析の結果、日本人以外のアジア人を含む全集団の中央コンパートメントの分布容積の母集団平均 (中央値) は 221 L、末梢コンパートメントの分布容積の母集団平均は 138 L と推定された ⁵²⁾。日本人の統合失調症患者における本剤 400 mg 臀部筋肉内反復投与時の分布容積 ($V_d/F/BW$) の中央値は 114 L/kg であった ²⁾。日本人の統合失調症患者における本剤 400 mg 三角筋内反復投与時の分布容積 ($V_d/F/BW$) の中央値は 44.8 L/kg であった ³⁾。

(参考：アリピプラゾール静脈内投与時の成績：外国人データ)

外国の健康成人におけるアリピプラゾール 2 mg 静脈内投与時の分布容積 (V_{ss}/BW) の平均値は 4.94 L/kg であった ⁵³⁾。

(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

臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析：経口投与についてはラグタイム付きの1次吸収、本剤については1次吸収の線形2コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

本剤の臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析の共変量解析において、民族（日本人及び日本人以外のアジア人）は本剤の吸収速度定数、全身クリアランス及び中央コンパートメントの分布容積に、除脂肪体重及びCYP2D6代謝型は全身クリアランスに、体重は中央コンパートメントの分布容積に、統計的に有意な影響を与えたが、これらの共変量は曝露量（ C_{min} 、 $C_{min, ss}$ 、 C_{max} 及び $C_{max, ss}$ ）には臨床的に顕著な影響は与えなかった⁵²⁾。

4. 吸収

本剤の臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析の結果、日本人に本剤を臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中アリピプラゾール濃度は、投与後273時間（11日）（中央値）で C_{max} に達した。血漿中アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{∞} は300 mgと比較して400 mg投与時で高かった⁵²⁾。

（参考：アリピプラゾール錠の成績：外国人データ）

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⁵³⁾。

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⁵⁴⁾。

(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⁵⁵⁾。

(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⁵⁶⁾。

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⁵⁵⁾。

(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⁵⁷⁾。

(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10 mg/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時間後で最高濃度となり、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⁵⁷⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

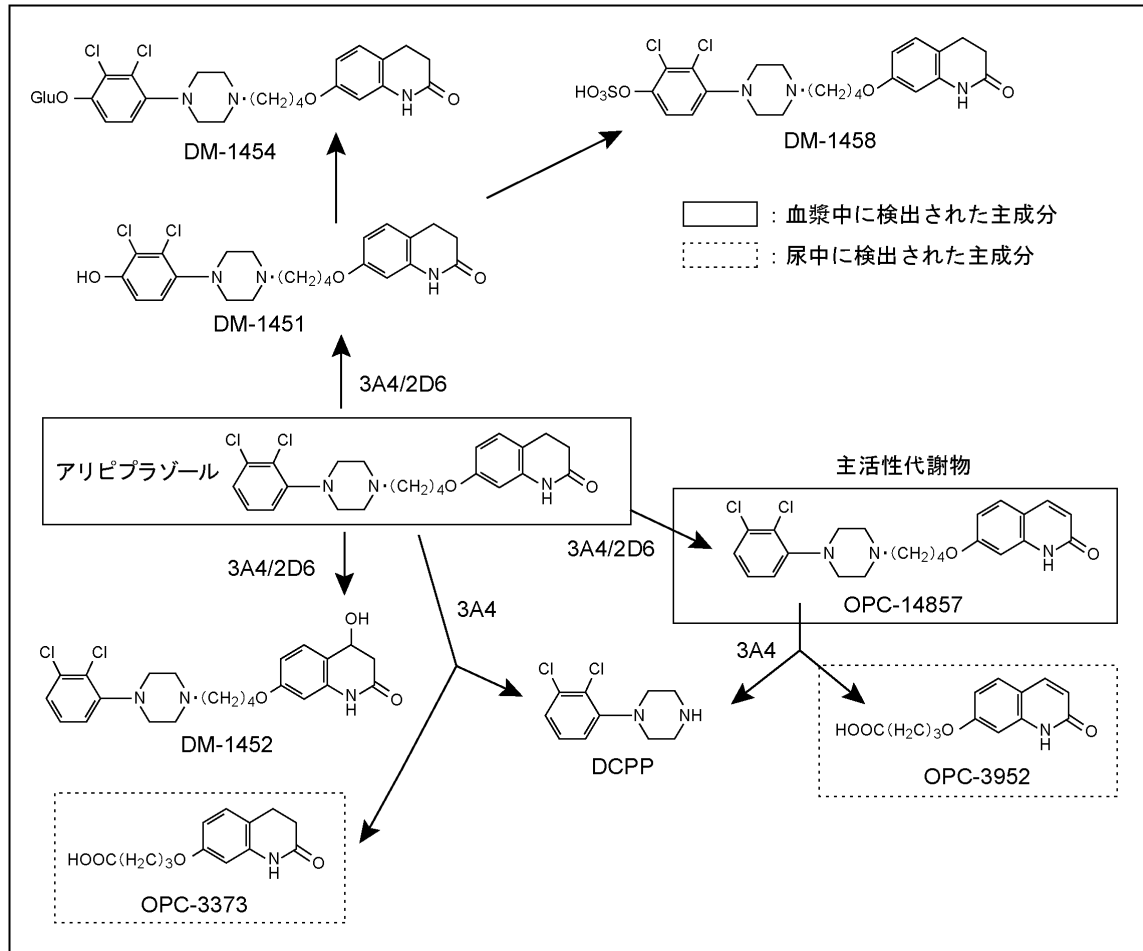
血漿蛋白結合率：99.8～99.9 [平衡透析法： ^{14}C -アリピプラゾール 500～5,000 ng/mL]⁵⁸⁾

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]⁵⁹⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝される。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*)^{60～64)}。



(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*)^{63, 64)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

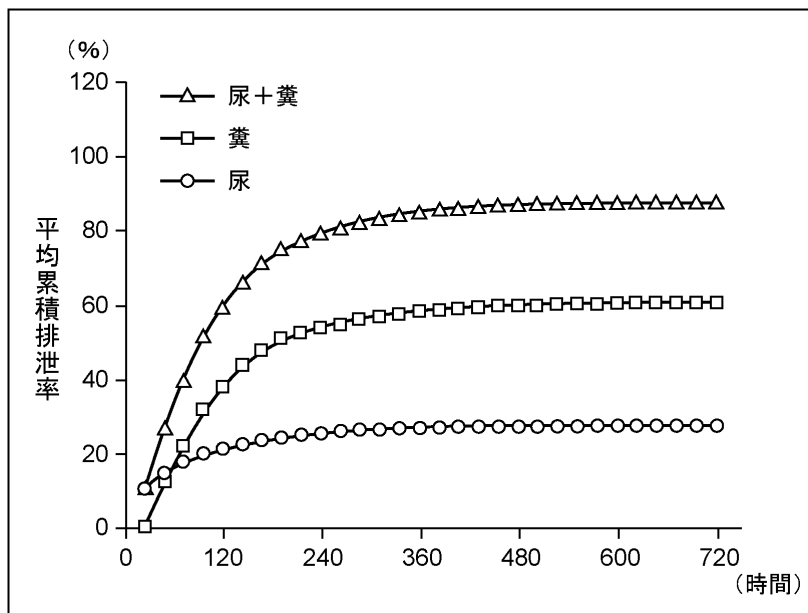
主代謝物である OPC-14857 は未変化体と同程度の薬理活性を示し^{12, 65～67)}、本剤 400 mg 及び 300 mg の臀部筋肉内 5 回目投与後のアリピプラゾールに対する OPC-14857 の AUC_{672h} の割合の中央値はそれぞれ約 34 及び 33%であった²⁾。本剤 400 mg の三角筋内 5 回目投与後のアリピプラゾールに対する OPC-14857 の AUC_{672h} の割合の中央値は約 34%であった³⁾。

7. 排泄

排泄部位及び経路は尿中及び糞中である。

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) の尿中排泄率は何れも 1%未満であった⁶⁸⁾。

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⁶⁸⁾。



〔¹⁴C - 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〕

(3) 排泄速度

該当資料なし

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⁶⁹⁾。

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腎障害 (参考: アリピプラゾール錠の成績: 外国人データ)⁷⁰⁾

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。

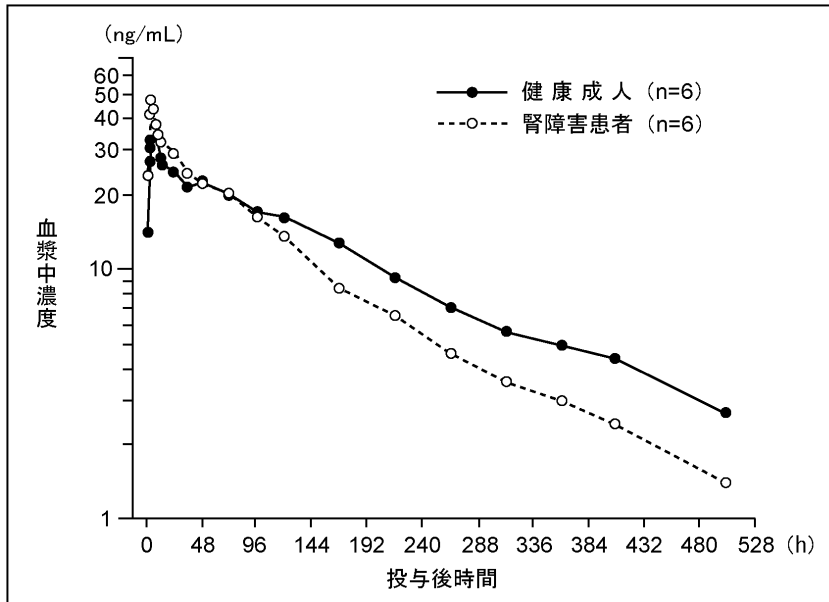
重度腎障害患者と正常腎機能の健康成人とで、アリピプラゾールの C_{max}、全身クリアランス (CL/F) 及び腎クリアランス (CL_r) の各パラメータに統計的有意差はみられなかった。主代謝物 OPC-14857 の AUC_∞は腎障害患者で変動しなかったが、尿中排泄量は健康成人に比べ約 2 倍高値を示した。

〔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
CL _r	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〕

②肝障害（参考：アリピプラゾール錠の成績：外国人データ）⁷¹⁾

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)	fu (%)	
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年齢と性別の影響（参考：アリピプラゾール錠の成績：外国人データ）⁷²⁾

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。

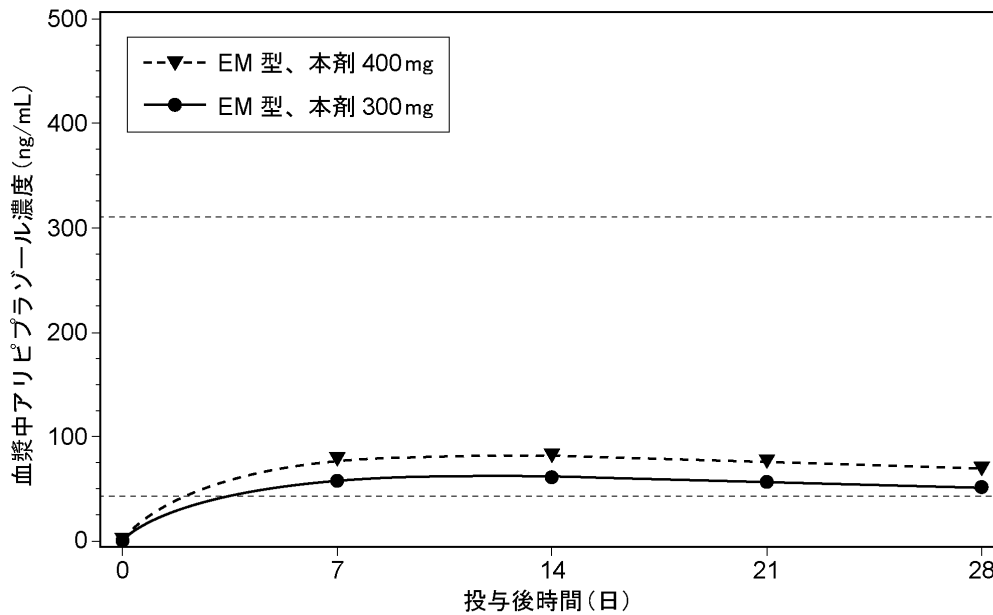
健康高齢者（65 歳以上）におけるアリピプラゾールのクリアランスは、非高齢者（18～64 歳）よりも約 20%低かったが、上記 3 種の年齢層におけるアリピプラゾールの血漿中動態 (C_{max} 、 AUC_{∞} 、CL/F 等) に、年齢の影響は認められなかった。 C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} には女性が高値を示す傾向があったが、体重差によるもので、性別の影響は無いと考えられた。

11. その他

①臀部筋肉内投与試験を用いた母集団薬物動態解析の結果⁵²⁾

臀部筋肉内単回投与試験¹⁾、臀部筋肉内反復投与試験²⁾、国際共同実薬対照二重盲検試験⁵⁾、アリピプラゾール錠剤の相互作用試験 5 試験^{36~40)} の計 8 試験を用いて本剤の臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析を行った（計 389 例、7968 ポイント）。臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析のシミュレーション（以下、PPK シミュレーション）結果より、日本人の CYP2D6 EM 型（Extensive metabolizer）に本剤 400 mg 及び 300 mg を単回投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{∞} は 300 mg と比較して

400 mg 投与時で高かった。本剤 400 mg 及び 300 mg を臀部筋肉内に反復投与したとき、血漿中アリピプラゾール濃度は 4 回目投与前〔(初回投与後 12 週) (84 日)〕までにほぼ定常状態に達した。また、 AUC_{28d} は単回投与時と比較して、定常状態時には約 3 倍になった。本剤 400 mg 及び 300 mg を臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は 56.5~188 ng/mL で、本剤初回投与以降、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値 (42.980 ng/mL) からアリピプラゾール錠剤 24 mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールの C_{max} の中央値 (310.160 ng/mL) までの範囲内を推移した。また、本剤 400 mg 及び 300 mg 臀部筋肉内反復投与後の定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の中央値は、最終投与後約 100~118 日でアリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値 (42.980 ng/mL) 以下に低下することが推定された。



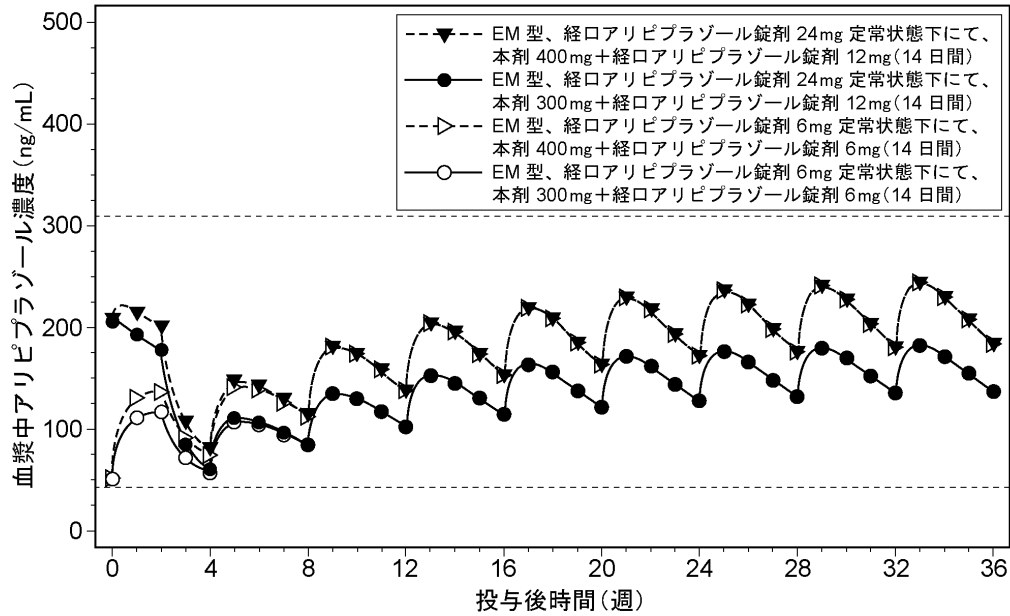
上部点線：経口アリピプラゾール錠剤 24mg 投与時の定常状態における C_{max} の中央値 (310.160ng/mL)
 下部点線：経口アリピプラゾール錠剤 6mg 投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

〔臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析シミュレーションによる日本人の CYP2D6 EM 型に本剤単回投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度の推移 (中央値)〕

〔臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析シミュレーションによる日本人の CYP2D6 EM 型に本剤単回投与時のアリピプラゾールの PK パラメータ〕

投与量	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{28d} (mg·h/L)	AUC_{∞} (mg·h/L)
300 mg	273 (149 - 632)	64.1 (26.3 - 143)	36.2 (15 - 79.1)	117 (67.6 - 200)
400 mg	273 (149 - 632)	85.4 (35.1 - 191)	48.2 (20 - 106)	156 (90.2 - 266)

中央値 (90%信頼区間)



上部点線：経口アリピプラゾール錠剤 24mg 投与時の定常状態における C_{max} の中央値 (310.160ng/mL)
 下部点線：経口アリピプラゾール錠剤 6mg 投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

〔臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析シミュレーションによる日本人の CYP2D6 EM 型に本剤反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度の推移 (中央値)〕

〔臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析シミュレーションによる日本人の CYP2D6 EM 型に本剤反復投与時の定常状態におけるアリピプラゾールの PK パラメータ〕

投与量	t_{max} (h)	$C_{ss,max}$ (ng/mL)	AUC_{28d} (mg·h/L)	$C_{ss,min}$ (ng/mL)	R_{ac} (AUC_{28d}) ^a
300 mg	171 (109 - 269)	188 (110 - 315)	114 (66.3 - 195)	141 (77.6 - 251)	3.15 (1.71 - 6.18)
400 mg	171 (109 - 269)	250 (146 - 420)	152 (88.4 - 260)	188 (103 - 334)	3.15 (1.71 - 6.18)

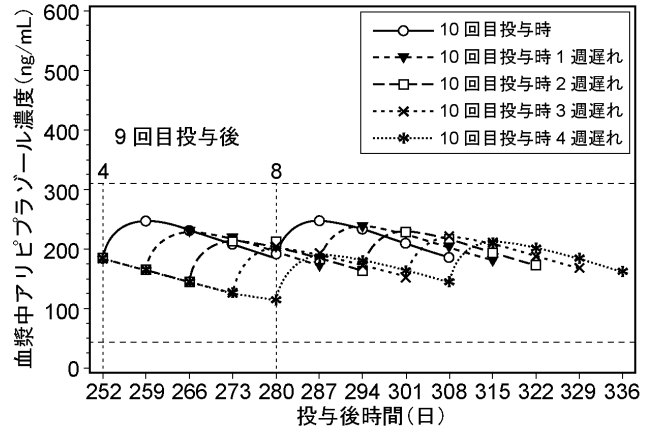
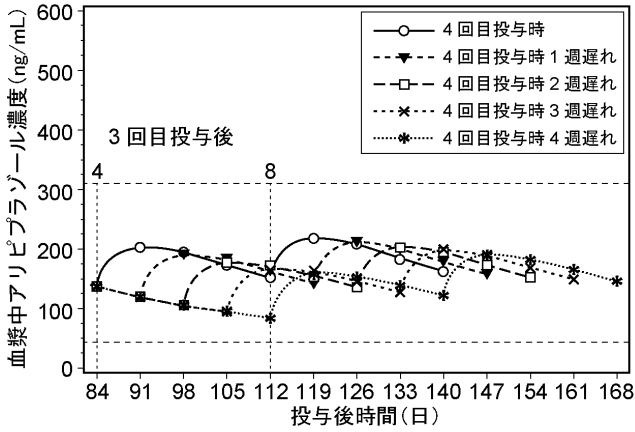
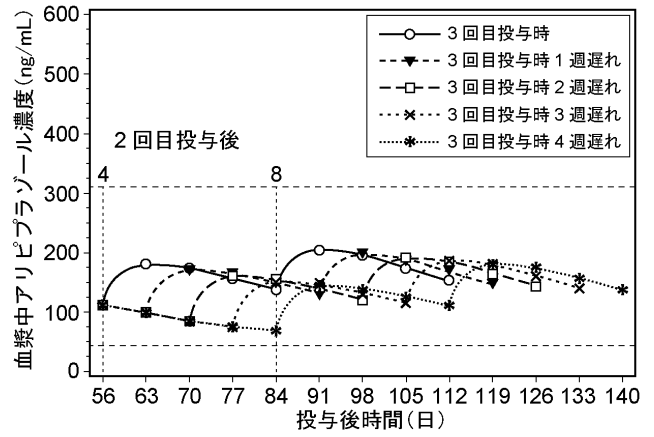
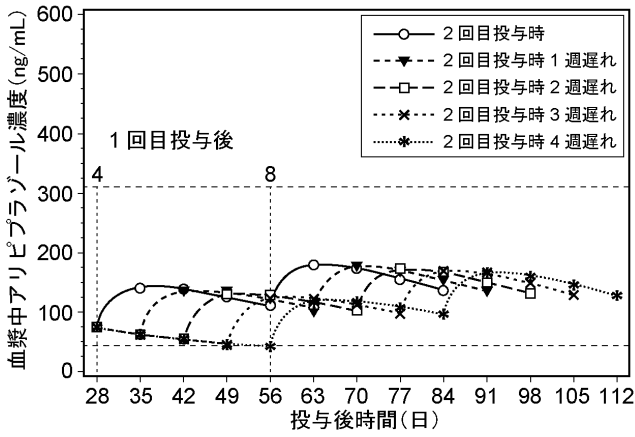
中央値 (90%信頼区間)、a: $R_{ac}(AUC_{28d}) = \text{定常状態時の } AUC_{28d} / \text{単回投与時の } AUC_{28d}$

また、本剤は、4週に1回の間隔で投与する製剤であるが、投与間隔が4週間を超えた場合についても臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析によるシミュレーションを実施した。日本人の CYP2D6 EM 型で本剤 2、3、4 及び 10 回目投与がそれぞれ 1、2、3 及び 4 週遅れた場合の血漿中アリピプラゾールの濃度推移 (中央値) を下図に示す。なお、本剤投与前アリピプラゾール錠剤用量が 6 mg 及び 24 mg の場合 2 つのパターンについてシミュレーションを実施した。

本剤投与前アリピプラゾール錠剤用量が 6 mg の場合、2 回目投与が 1、2、3 及び 4 週遅れたとき (1 回目投与後 5、6、7 及び 8 週) の血漿中アリピプラゾールの濃度 (中央値) は、62.8、54.6、46.5 及び 41.1 ng/mL であった。2 回目投与が 3 週以上遅れると (1 回目投与後 7 週以上経過)、血漿中アリピプラゾールの濃度 (中央値) は、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980 ng/mL) と同程度又はそれ以下に低下した。3 回目以降の投与が、1、2、3 及び 4 週遅れたとき (最終投与後 5、6、7 及び 8 週) の血漿中アリピプラゾールの濃度 (中央値) は、いずれもアリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980 ng/mL) 以上であった。

本剤投与前アリピプラゾール錠剤用量が 24 mg の場合、2 回目投与が 1、2、3 及び 4 週遅れたとき (1 回目投与後 5、6、7 及び 8 週) の血漿中アリピプラゾールの濃度 (中央値) は、64.3、55.2、47.1 及び 41.2 ng/mL であった。2 回目投与が 3 週以上遅れると (1 回目投与後 7 週以上経過)、血漿中アリピプラゾールの濃度 (中央値) は、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980 ng/mL) と同程度又はそれ以下に低下した。3 回目以降の投与が、1、2、3 及び 4 週遅れたとき (最終投与後 5、6、7 及び 8 週) の血漿中アリピプラゾールの濃度 (中央値) は、いずれもアリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980 ng/mL) 以上であった。

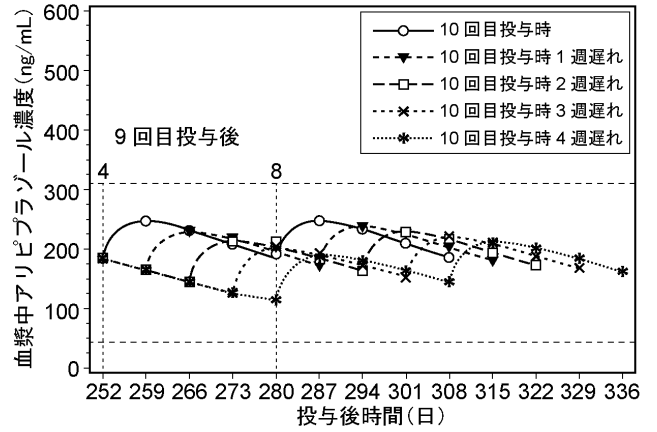
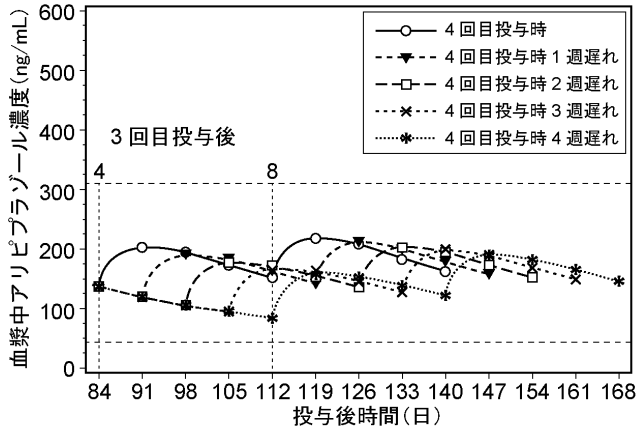
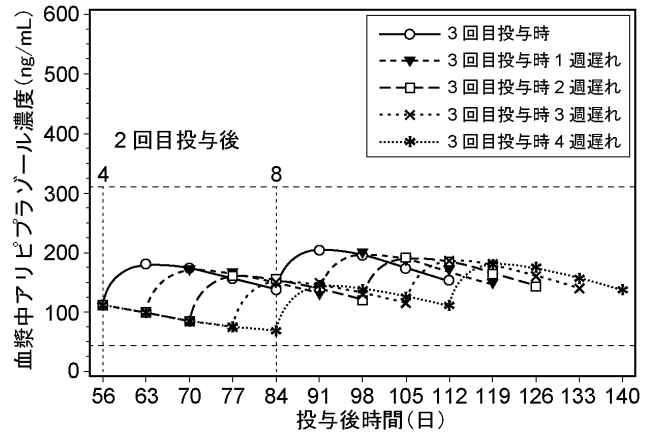
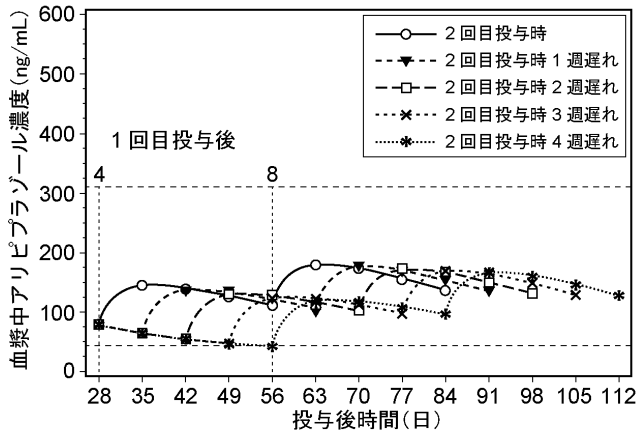
VII. 薬物動態に関する項目



上部点線：経口アリピプラゾール錠剤 24mg 投与時の定常状態における C_{max} の中央値 (310.160ng/mL)
 下部点線：経口アリピプラゾール錠剤 6mg 投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

[腎部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析シミュレーションによる日本人の CYP2D6 EM 型で本剤 2、3、4 及び 10 回目投与がそれぞれ 1、2、3 及び 4 週遅れた場合の血漿中アリピプラゾールの濃度の推移 (中央値)：本剤投与前のアリピプラゾール錠剤用量 - 6 mg、本剤 400 mg 投与後 14 日間併用アリピプラゾール錠剤用量 - 6 mg]

VII. 薬物動態に関する項目



上部点線：経口アリピプラゾール錠剤 24mg 投与時の定常状態における C_{max} の中央値 (310.160ng/mL)

下部点線：経口アリピプラゾール錠剤 6mg 投与時の定常状態における C_{min} の中央値 (42.980ng/mL)

[臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析シミュレーションによる日本人の CYP2D6 EM 型で本剤 2、3、4 及び 10 回目投与がそれぞれ 1、2、3 及び 4 週遅れた場合の血漿中アリピプラゾールの濃度の推移 (中央値)：本剤投与前のアリピプラゾール錠剤用量 - 24 mg、本剤 400 mg 投与後 14 日間併用アリピプラゾール錠剤用量 - 12 mg]

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、8.4、8.6、9.1.3、11.1.6参照]

(解説)

経口剤において、国内及び外国で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、本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、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、国内及び外国での市販後自発報告（頻度不明）があります。また、本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として糖尿病 1/360 例（0.3%）〔統合失調症承認時 1/228 例〕が認められました。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可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。[1.1、8.5、8.6、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（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）、クロザピンを
投与中の患者 [10.1 参照]**

(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)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として発疹 1/360 例(0.3%) [統合失調症承認時 1/228 例] が報告されており、また、国内及び外国で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」の項参照

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」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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

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

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

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

（解説）

持効性製剤は、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であり、本剤の有効性・安全性は経口アリピプラゾール製剤で症状の安定した患者において検討され、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者での有効性、安全性は確認されていません。

8.1.1

一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、症状が継続又は重症化する可能性があります。一方で確実な投薬が可能であり、薬を飲み忘れる心配がないことから症状の再発の予防が期待され、毎日の服用がないことから QOL の向上も期待されるなどのメリットがあります。本剤投与の必要性については、安全性を十分に考慮してご判断ください。副作用の予防と適切な処置には、患者の状態の観察、本剤及び投与開始時に併用する経口アリピプラゾールの用量調整を慎重に行っていただくことが重要です。

8.1.2

本剤の安全性はアリピプラゾール錠で症状の安定した患者において検討されています。本剤が持続性製剤であることを考慮し、あらかじめアリピプラゾールに対する忍容性の確認を行ってください。

8.1.3

アリピプラゾール錠以外の他の経口抗精神病薬から本剤に切り替えた患者における有効性、安全性に関する十分なデータは得られていません。本剤が持続性製剤であることを考慮し、過去にアリピプラゾールによる治療の経験があっても、原則として、経口アリピプラゾール製剤へ切り替えて、症状が安定した後には本剤を投与してください。

〈効能共通〉

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

（解説）

本剤における臀部筋肉内単回投与時の薬物動態試験の結果より、本剤 300 mg 及び 400 mg 単回投与後の血漿中アリピプラゾール濃度の中央値が、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日のトラフ値の中央値 (42.980 ng/mL) 以下に低下するのに約 69 日～83 日を要しました。また、本剤の臀部筋肉内投与時の母集団薬物動態解析のシミュレーション結果より、本剤 300 mg 及び 400 mg 反復投与後の定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の中央値が、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日のトラフ値の中央値以下に低下するのに最終投与後約 100～118 日を要することが予測されています。

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項もご参照ください。

〈効能共通〉

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

（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十分注意してください。

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として傾眠 10/360 例 (2.8%) [統合失調症承認時 5/228 例、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制承認時 5/132 例]、注意力障害 1/360 例 (0.3%) [統合失調症承認時 1/228 例]、運動緩慢 6/360 例 (1.7%) [統合失調症承認時 4/228 例、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制承認時 2/132 例] が報告されています。

〈効能共通〉

8.4 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[1.1、1.2、8.6、9.1.3、11.1.6 参照]

(解説)

経口剤において、国内及び外国で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。

〈効能共通〉

8.5 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.6、11.1.7 参照]

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として低血糖 1/360 例 (0.3%) [統合失調症承認時 1/228 例] が報告されています。

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。

〈効能共通〉

8.6 本剤の投与に際し、あらかじめ 8.5 及び 8.6 の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状（口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等）、低血糖症状（脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等）に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、1.2、8.4、8.5、9.1.3、11.1.6、11.1.7 参照]

(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。

〈効能共通〉

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

(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。賭博よりも頻度は低いですが、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 2016 年 8 月より引用）

〈効能共通〉

8.8 本剤の投与により体重の変動（増加、減少）を来すことがあるので、本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査（合併症の影響の有無等）を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。

（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。

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として体重増加 45/360 例（12.5%）〔統合失調症承認時 15/228 例、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制承認時 30/132 例〕、体重減少 3/360 例（0.8%）〔統合失調症承認時 3/228 例〕が報告されています。

〈効能共通〉

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

（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。

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として月経過多 1/174 例（0.6%）〔双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制承認時 1/82 例〕、不正子宮出血 1/174 例（0.6%）〔統合失調症承認時 1/92 例〕が報告されています。

〈効能共通〉

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

（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。

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として嚥下障害の報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国での市販後自発報告で報告されています。

〈統合失調症〉

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

（解説）

アリピプラゾール経口剤を含めた市販後において、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。

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

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。

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として起立性低血圧の報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国での市販後自発報告で報告されています。

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。

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として痙攣の報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国での市販後自発報告で報告されています。

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、8.4、8.6、11.1.6 参照]

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として糖尿病 1/360 例 (0.3%) [統合失調症承認時 1/228 例] が報告されています。

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 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)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として自殺念慮 1/360 例 (0.3%) [統合失調症承認時 1/228 例] 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。

9.1.5 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。[11.1.10 参照]

(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、本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、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、国内及び外国での市販後自発報告があります。

(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)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として肝機能異常 3/360 例 (0.8%) [統合失調症承認時 3/228 例]、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (ALT (GPT) 増加) 1/360 例 (0.3%) [統合失調症承認時 1/228 例] が報告されています。

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、経口アリピプラゾール製剤の臨床試験において流産の報告がある。

(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）]。

なお、経口剤の国内臨床試験において、副作用として稽留流産が報告されています。

(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。経口アリピプラゾール製剤においてヒトで乳汁中への移行が認められている⁵⁶⁾。

(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⁵⁶⁾。

[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

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。

(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。

「VII. 10. ③年齢と性別の影響」の項もご参照ください。

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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クロザピン クロザリル [2.3 参照]	クロザピンは原則単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこととされている。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないこと。	本剤が血中から消失するまでに時間を要する。

(解説)

クロザピンは原則単剤で使用し、他の持効性抗精神病薬とは併用しないこととされています。本剤は半減期が長いので、本剤が体内から消失するまでクロザピンを投与しないでください。

(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
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 ($IC_{50} < 1,000$ 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。

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、抗コリン作用に基づく可能性のある副作用として便秘 4/360 例 (1.1%) [統合失調症承認時 2/228 例、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制承認時 2/132 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 キノジン、パロキセチン等 [7.2、16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP2D6 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(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ノジン、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、併用にあたっては注意してください。

キノジン（参考：アリピプラゾール錠の成績）

- 健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するキノジン 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³⁸⁾。

パロキセチン（参考：アリピプラゾール錠の成績）

- 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³⁹⁾。

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 [7.2、16.7.3 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素である CYP3A4 を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

(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（参考：アリピプラゾール錠の成績）

- 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³⁶⁾。

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）（参考：アリピプラゾール錠の成績）

- 健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール 200 mg とアリピプラゾール 15mg の併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 37% 及び 63% 増加した³⁷⁾。

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（参考：アリピプラゾール錠の成績）

- 統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4 の誘導作用を有するカルバマゼピン 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⁴⁰⁾。

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（頻度不明）

無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それにひきつづき発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として悪性症候群の報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国での市販後自発報告で報告されています（頻度不明）。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（0.3%）

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

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として遅発性ジスキネジア 1/360 例（0.3%）〔双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制承認時 1/132 例〕が報告されています。

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、く幹等に出現します。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これ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（頻度不明）

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

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として麻痺性イレウスの報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国での市販後自発報告で報告されており（頻度不明）、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<1,000nmol/L）ものの、便秘 2/228 例（0.9%）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)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用としてアナフィラキシーの報告はありませんが、国内及び外国での市販後自発報告があります（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（頻度不明）

CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として横紋筋融解の報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国において市販後自発報告で報告されています（頻度不明）。

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 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）

本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。死亡に至るなどの致命的な経過をたどることがある。[1.1、1.2、8.4、8.6、9.1.3 参照]

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、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、国内及び外国で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（0.3%）

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.5、8.6 参照]

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として低血糖 1/360 例（0.3%）[統合失調症承認時 1/228 例] が報告されています。

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（頻度不明）

(解説)

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として痙攣の報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国での市販後自発報告で報告されています（頻度不明）。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、白血球減少（頻度不明）

(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、本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、重篤な副作用として白血球減少症の報告はありませんが、経口剤の臨床試験、国内及び外国での市販後自発報告で報告されています（頻度不明）。

また、本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、副作用として無顆粒球症の報告はありませんが、国内及び外国での市販後自発報告があります（頻度不明）。

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

(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、本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑

制の効能追加承認時までの臨床試験において、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、国内及び外国での市販後自発報告があります（頻度不明）。

11.1.11 肝機能障害（0.8%）

AST、ALT、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[9.3 参照]

（解説）

経口剤の国内市販後自発報告において、重篤なAST（GOT）、ALT（GPT）、 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）]

本剤の統合失調症承認時の臨床試験、双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認時までの臨床試験において、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（GOT）増加）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT（GPT）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、めまい、傾眠、頭痛、不安、うつ病、勃起不全	睡眠障害、異常思考、躁病反応、神経過敏、錯乱、夢遊症、知覚減退、妄想、注意力障害、自殺企図、幻覚、激越（不安、焦燥、興奮）、気力低下、リビドー減退、錯感覚、嗜眠、鎮静、射精障害、性機能不全、吃音	精神症状、悪夢、双極性障害、リビドー亢進、昏迷、攻撃的反応、拒食、独語、もやもや感、感情不安定、末梢神経障害、失神、神経症、譫妄、認知症、健忘、記憶障害、舌麻痺、片頭痛、顔面痙攣、持続勃起、パニック反応、びくびく感、衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等）、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動、下肢静止不能症候群
錐体外路症状	アカシジア	ジスキネジア、ジストニア（筋緊張異常）、振戦、寡動、筋強剛、流涎	眼球回転発作、眼球挙上、パーキンソン症候群、歩行異常、錐体外路障害	構音障害、反射亢進、嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂
循環器			高血圧、心電図異常（期外収縮、QT延長、第一度房室ブロック等）	低血圧、頻脈、心悸亢進、起立血圧異常、起立性低血圧、狭心症、徐脈
消化器		悪心、下痢、便秘、食欲亢進	嘔吐、食欲不振	腹痛、胃炎、口内炎、歯肉痛、舌障害、口唇炎、消化不良、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、口唇腫脹、歯周病、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、膵炎、歯の知覚過敏
血液			血小板減少、白血球増多、白血球減少、好中球減少、貧血	ヘモグロビン低下、ヘモグロビン上昇、好中球増多、赤血球減少、赤血球増多、リンパ球減少、リンパ球増多、ヘマトクリット値低下、ヘマトクリット値上昇、単球減少、単球増多、好酸球減少、好酸球増多、好塩基球減少、好塩基球増多、血小板増多
内分泌			卵巣障害、月経異常、血中甲状腺刺激ホルモン増加	プロラクチン低下、プロラクチン上昇
肝臓			ALT 上昇	AST 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇、LDH 低下、Al-P 上昇、Al-P 低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下、脂肪肝、肝炎、黄疸

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
腎臓			ケトン尿、尿糖	蛋白尿、尿沈渣異常、BUN 上昇、BUN 低下、クレアチニン上昇、尿比重上昇、尿比重低下、尿ウロビリノーゲン上昇、尿ビリルビン上昇、尿中 NAG 上昇、血中尿素減少、血中尿酸減少、尿量減少
泌尿器				尿潜血、排尿障害、頻尿、膀胱炎、血尿、多尿、尿閉、尿失禁
過敏症			発疹	湿疹、そう痒症、薬物過敏症、紅斑、光線過敏性反応、酒さ、血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			皮膚炎	真菌感染、皮膚乾燥、ざ瘡、皮膚剥脱、乾皮症、色素沈着障害、脂漏、男性型多毛症、脱毛
代謝異常		血中インスリン増加、高血糖	高尿酸血症、脂質代謝障害、コレステロール上昇、トリグリセライド上昇、CK 上昇、HDL-コレステロール低下、口渇	コレステロール低下、HDL-コレステロール上昇、高脂血症、リン脂質低下、多飲症、CK 低下、水中毒、トリグリセライド低下、血中ブドウ糖変動
呼吸器				鼻炎、気管支痙攣、気管支炎、咽喉頭症状、咽頭炎、しゃっくり、鼻乾燥、嚥下性肺炎、上気道感染、呼吸困難
眼			霧視、羞明	視力障害、調節障害、眼乾燥、眼の異常感、眼痛、眼のチカチカ、糖尿病性白内障、瞬目過多
注射部位	注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結	注射部位腫脹	注射部位そう痒感、注射部位不快感、注射部位反応	注射部位内出血、注射部位腫瘍
その他	体重増加	疲労	筋痙縮、末梢性浮腫、カリウム低下、顎痛、性器出血、乳頭痛、熱感、死亡、転倒、関節脱臼、歯牙破折、体重減少、筋痛、耳鳴、挫傷、尿路感染	倦怠感、発熱、脱力感、胸痛、悪寒、気分不良、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、低体温、疼痛、多汗、寝汗、肩こり、四肢痛、筋攣縮、四肢不快感、背部痛、関節痛、頸部痛、ほてり、末梢冷感、乳腺炎、膿瘍、外陰腫乾燥、流産、味覚異常、灼熱感、睡眠時驚愕、歯ざしり、無オルガズム症、鼻出血、総蛋白上昇、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム上昇、ナトリウム低下、クロール上昇、クロール低下、A/G 上昇、A/G 低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、カリウム上昇、握力低下、花粉症、関節炎、関節硬直、筋萎縮、脂肪腫、坐骨神経痛、大脳動脈狭窄

(解説)

「その他の副作用」の項は、統合失調症承認時までの国際共同実薬対照二重盲検試験、国内単回投与試験、国内反復投与試験又は海外プラセボ対照二重盲検試験における副作用の発現状況、双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制の効能追加承認までの国際共同二重盲検試験比較試験及び国際共同長期投与試験、経口剤の臨床試験、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。

◆副作用頻度一覧表等

〔副作用の種類別発現頻度一覧表〕

	統合失調症		双極Ⅰ型障害における 気分エピソードの 再発・再燃抑制		全体	
	承認時		効能追加時			
調査症例数〔女性例数〕	228	[92]	132	[82]	360	[174]
副作用発現症例数	130		82		212	
副作用発現症例率（％）	57.0		62.1		58.9	
副作用名	副作用発現数（％）					
感染症および寄生虫症						
尿路感染	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
血液およびリンパ系障害						
貧血	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
白血球減少症	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
好中球減少症	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
代謝および栄養障害						
糖尿病	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
高血糖	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
高トリグリセリド血症	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
高尿酸血症	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
低カリウム血症	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
食欲亢進	—	—	4	(3.0)	4	(1.1)
脂質異常症	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
高インスリン血症	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
食欲減退	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
低血糖	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
精神障害						
激越	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
不安	—	—	6	(4.5)	6	(1.7)
無感情	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
妄想	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
うつ病	—	—	4	(3.0)	4	(1.1)
希死念慮を有するうつ病	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
幻聴	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
関連念慮	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
初期不眠症	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
不眠症	9	(3.9)	4	(3.0)	13	(3.6)
リビドー減退	—	—	2	(1.5)	2	(0.6)
言葉もれ	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
躁病	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
中期不眠症	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.6)
神経過敏	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
落ち着きのなさ	3	(1.3)	4	(3.0)	7	(1.9)
統合失調症	9	(3.9)	—	—	9	(2.5)
絶叫	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
夢遊症	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.6)
自殺念慮	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
ディスフェミア	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
双極性障害	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	統合失調症		双極Ⅰ型障害における 気分エピソードの 再発・再燃抑制		全体	
	承認時		効能追加時			
神経系障害						
アカシジア	15	(6.6)	27	(20.5)	42	(11.7)
運動緩慢	4	(1.8)	2	(1.5)	6	(1.7)
注意力障害	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
浮動性めまい	7	(3.1)	1	(0.8)	8	(2.2)
ジスキネジア	6	(2.6)	2	(1.5)	8	(2.2)
ジストニア	3	(1.3)	—	—	3	(0.8)
錐体外路障害	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
頭痛	5	(2.2)	—	—	5	(1.4)
過眠症	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
感覚鈍麻	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
嗜眠	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
錯感覚	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
パーキンソニズム	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
鎮静	—	—	2	(1.5)	2	(0.6)
傾眠	5	(2.2)	5	(3.8)	10	(2.8)
遅発性ジスキネジア	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
振戦	5	(2.2)	3	(2.3)	8	(2.2)
睡眠の質低下	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
口下顎ジストニア	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
兔の口症候群	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
眼障害						
眼瞼痙攣	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
眼球回転発作	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
羞明	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
霧視	—	—	3	(2.3)	3	(0.8)
注視麻痺	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
瞬目過多	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
耳および迷路障害						
耳鳴	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
心臓障害						
第一度房室ブロック	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
血管障害						
高血圧	1	(0.4)	1	(0.8)	2	(0.6)
胃腸障害						
便秘	2	(0.9)	2	(1.5)	4	(1.1)
下痢	4	(1.8)	—	—	4	(1.1)
口内乾燥	—	—	2	(1.5)	2	(0.6)
悪心	8	(3.5)	1	(0.8)	9	(2.5)
流涎過多	3	(1.3)	3	(2.3)	6	(1.7)
嘔吐	2	(0.9)	1	(0.8)	3	(0.8)
肝胆道系障害						
肝機能異常	3	(1.3)	—	—	3	(0.8)
皮膚および皮下組織障害						
皮膚炎	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
発疹	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
脂漏性皮膚炎	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害						
筋固縮	4	(1.8)	—	—	4	(1.1)
筋痙縮	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
筋骨格痛	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
顎痛	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
開口障害	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	統合失調症		双極 I 型障害における 気分エピソードの 再発・再燃抑制		全体	
	承認時		効能追加時			
腎および尿路障害						
ケトン尿	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
生殖系および乳房障害						
射精遅延	—	—	1	(2.0)	1	(0.5)
月経過多	—	—	1	(1.2)	1	(0.6)
不正子宮出血	1	(1.1)	—	—	1	(0.6)
乳頭痛	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
卵巣嚢胞	—	—	1	(1.2)	1	(0.6)
卵巣障害	1	(1.1)	—	—	1	(0.6)
性機能不全	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
勃起不全	—	—	2	(4.0)	2	(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	3	(1.3)	4	(3.0)	7	(1.9)
熱感	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
歩行障害	3	(1.3)	—	—	3	(0.8)
注射部位紅斑	33	(14.5)	—	—	33	(9.2)
注射部位硬結	25	(11.0)	—	—	25	(6.9)
注射部位疼痛	62	(27.2)	1	(0.8)	63	(17.5)
注射部位そう痒感	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
局所腫脹	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
末梢性浮腫	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
不活発	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
心突然死	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
注射部位腫脹	15	(6.6)	—	—	15	(4.2)
注射部位不快感	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
臨床検査						
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.4)	2	(1.5)	3	(0.8)
血中インスリン増加	6	(2.6)	—	—	6	(1.7)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3	(1.3)	—	—	3	(0.8)
血中トリグリセリド増加	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
グリコヘモグロビン増加	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
高比重リポ蛋白減少	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
低比重リポ蛋白増加	2	(0.9)	—	—	2	(0.6)
血小板数減少	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
体重減少	3	(1.3)	—	—	3	(0.8)
体重増加	15	(6.6)	30	(22.7)	45	(12.5)
白血球数増加	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症						
転倒	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
関節脱臼	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
挫傷	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)
歯牙破折	1	(0.4)	—	—	1	(0.3)
注射に伴う反応	—	—	1	(0.8)	1	(0.3)

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国内単回投与試験、国内反復投与試験又は海外プラセボ対照二重盲検試験、経口剤での臨床試験又は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。

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

経口アリピプラゾール製剤の外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高 1,260 mg まで偶発的又は企图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。[8.1.1 参照]

本剤の外国の臨床試験において投与間隔内に 2 倍量（800 mg）まで成人に本剤を過量投与された報告があるが、経口剤と比較して特記すべき症状は報告されていない。

13.2 処置

血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。[8.1.1 参照]

(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ん。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>

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

11. 適用上の注意

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の使用にあたっては、[操作方法] を熟読すること。

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

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

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

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

14.2.3 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。

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

(2) 注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。

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

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

(4) 注射部位に疼痛、硬結等をみることがある。

(5) 注射部位をもまないように患者に指示すること。

(解説)

- ・注射針について、臨床試験で実施した以外の他の条件で使用した場合、適切な血漿中濃度が得られないおそれがあります。
- ・投与部位、投与量と注射用量は、臨床試験で実施した以外の他の条件における安全性は確認しておりません。
- ・〔取扱方法〕に従い必要な注射容量分だけをバイアルからシリンジへ吸引した本剤を、直ちに全量投与し、バイアルの残液は使用しないでください。
- ・疼痛、紅斑、硬結、膨脹等の注射部位反応が発現している部位は避けて投与してください。
- ・注射部位反応が惹起、増悪される恐れがあります。また、注射部位をもむことにより薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため、患者へもまないように指導してください。

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤の使用にあたっては、〔操作方法〕を熟読すること。
- 14.1.2 用時調製し、懸濁液が均質になるように 20 秒間激しく振とうし、懸濁させること。
- 14.1.3 調製後直ちに投与すること。やむを得ず直ちに投与できない場合は、室温で保存し、2 時間以内に投与すること。ただし、その場合は投与前に 20 秒間激しく振とうし、再懸濁させること。

14.2 薬剤投与時の注意

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

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

- 14.2.2 本剤は、臀部筋肉内又は三角筋内のみ投与すること。静脈内には絶対に投与しないこと。
- 14.2.3 筋肉内注射にあたっては、下記の点に注意すること。
 - (1)注射部位は、臀部の外側上部又は三角筋のみとし、他の筋肉内には投与しないこと。
 - (2)注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと。
 - (3)懸濁後の薬剤は、1 回で全量を投与すること。
 - (4)注射部位に疼痛、硬結等をみることがある。
 - (5)注射部位をもまないように患者に指示すること。

(解説)

- ・〔取扱方法〕に従い、準備するもの（注射針等）、調製手順をよくご確認ください。
- ・シリンジを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製してください。
- ・懸濁液の均質性を保つため、15 分以上放置した場合は再び振とうしてください。ただし、エア一抜き後は再懸濁できないため放置しないでください。
- ・注射針について、臨床試験で実施した以外の他の条件で使用した場合、適切な血漿中濃度が得られないおそれがあります。
- ・疼痛、紅斑、硬結、膨脹等の注射部位反応が発現している部位は避けて投与してください。
- ・注射部位反応が惹起、増悪される恐れがあります。また、注射部位をもむことにより薬物動態に影響を及ぼす可能性があるため、患者へもまないように指導してください。

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

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)

抗精神病薬の一般的な注意です。

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

(解説)

国内、海外共に、認知症に関連した精神病症状の治療に対して本剤は承認されていません。

米国食品医薬品局 (FDA) は、認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした 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、リスパリドン)についての 17 の臨床試験(本剤の 3 試験を含む)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を得ました。この結果をもとに、FDA は 2005 年 4 月 11 日付で米国における全ての非定型抗精神病薬の製造業者に対し、この危険性及び認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に対する使用は適応外であることを警告(Boxed Warning)に記載するよう要求しました。
<2005 年 4 月 11 日付 FDA Talk Paper の概要>

非定型抗精神病薬を投与されている高齢の認知症患者における行動障害を対象としたプラセボ対照 17 試験(最頻の試験期間 10 週)を解析した結果、プラセボを投与された患者に比べ、薬剤を投与された患者の死亡リスクがおよそ 1.6～1.7 倍であることが判明した。典型的な 10 週間の対照試験において、プラセボ群の死亡率がおよそ 2.6%であったのに対し、薬剤を投与された患者の死亡率はおよそ 4.5%であった。死因は様々であったが、本質的に心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。

外国での認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者を対象としたアリピプラゾールのプラセボ対照臨床試験(可変用量 2 試験、固定用量 1 試験)において、プラセボを投与された患者に比べ、アリピプラゾールを投与された患者において、死亡率及び脳血管有害事象の発現率の上昇が認められました。固定用量試験では、アリピプラゾール投与患者において脳血管有害事象に関して統計学的に有意な用量相関関係が認められました。

また、米国食品医薬品局 (FDA) は、2008 年 6 月 16 日付で、認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者に対する疫学調査^{73,74)}の結果から、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率が上昇することを発表しました。この結果をもとに、FDA は定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬の製造業者に対し、2005 年の非定型抗精神病薬の対応と同様に、この危険性及び認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に対する使用は適応外であることを警告に記載するよう要求しました。

<2008年6月16日付 FDA ALERT の概要>

FDA は、認知症関連の精神病を有する高齢患者への定型、非定型の抗精神病薬の使用は、ともに死亡リスク上昇と関連することを通知する。2005年4月、FDA は医療従事者に対し、認知症関連の精神病を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の使用により、死亡リスクが上昇することを通知した。FDA はこの通知以降、定型抗精神病薬も死亡リスク上昇と関連することを示唆する追加情報のレビューを行ってきた。抗精神病薬は、認知症関連の精神病の治療薬として承認されていない。

<背景となる情報及びデータの概要>

最近、定型抗精神病薬の使用患者における死亡リスクを検討した 2 つの観察的疫学研究が発表された^{73, 74}。

FDA は、これらの 2 つの研究の手法に限界があるため、定型抗精神病薬は非定型抗精神病薬と比較して死亡リスクが大きいと結論することはできないと考えている。しかし FDA は、これら 2 研究を含めたすべてのエビデンスをレビューすることにより、認知症関連の精神病を有する高齢患者へ定型抗精神病薬を使用した場合、非定型抗精神病薬の場合と同様に死亡リスクが上昇することを示していると判断した。今後、すべての抗精神病薬の添付文書の「a Boxed Warning and the Warnings section」に、認知症関連の精神病を有する高齢患者の死亡リスク上昇に関する情報を記載する。

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

(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 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、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 40 mg/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である 30 mg/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 15mg/日投与、その後 6 日間 30 mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の 5.6% 以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の 5.4% 以下であった。

(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 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最小値（1日 25～75 mg/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 15 mg/日投与、その後 6 日間 30 mg/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⁷⁵⁾

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、消化器系など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、100mg/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、心行動態及び心室筋の单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な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⁷⁶⁾

SD 系ラット、ニュージーランドホワイト(NZW)系ウサギ又はビーグル犬の筋肉内に単回投与した結果、いずれの試験でも死亡はみられず、最小致死量は雌雄のラットで 100 mg/kg 超、雄ウサギで 200 mg/body 超、雌雄のイヌで 400 mg/body 超であった。

(2) 反復投与毒性試験⁷⁶⁾

雌雄の SD 系ラットを用いて、26 週間間歇筋肉内投与毒性試験 (0、25、50、100 mg/kg/週、4 週間回復性検討：100 mg/kg/週) を実施した。投与は週 1 回、左右後肢の指定部位 (左右各 5、計 10) に順次行った。アリピプラゾール投与による死亡はみられなかった。投与局所の毒性として、投与部位皮下の腫脹及び結節が投与後一過性に各投与群でみられ、剖検では投与部位筋肉に薬様物の沈着が、病理組織学的には限局性の肉芽腫炎が薬様結晶性構造物とともに認められたが、この薬物に対する異物反応は休薬により消失した。全身性の毒性としては、ラットの反復経口投与毒性試験と同様の変化が認められた。無毒性量は雌では 100 mg/kg/週、雄では 50 mg/kg/週であった。

雌雄のビーグル犬を用いて、26 週間 (0、10、20 及び 40 mg/kg/週、4 週間回復性検討：40 mg/kg/週) 又は 52 週間 (0、10、20 及び 40 mg/kg/週、26 週間回復性検討：40 mg/kg/週) 間歇筋肉内投与毒性試験を実施した。投与は週 1 回、左右後肢の指定部位 (左右各 6、計 12) に順次行った。投与局所の毒性として薬様物の沈着が投与部位筋肉にみられ、病理組織学的には限局性の肉芽腫炎が薬様結晶性構造物とともに認められたが、この薬物に対する異物反応は休薬により緩やかに回復した。全身性の毒性変化は認められず、無毒性量は雌雄ともに 40 mg/kg/週であった。

(3) 遺伝毒性試験⁷⁷⁾

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 mg/kg~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 mg/kg 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^{78,79)}、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 mg/kg~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⁷⁷⁾

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^{80,81)} 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 40 mg/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。

(5) 生殖発生毒性試験⁷⁷⁾

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/日経口投与する試験と、雄にのみ 0、20、40、60 mg/kg/日経口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/日と判断された。

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/日を経口投与した。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 と判断された。

NZW 系ウサギを用い、妊娠動物に 0、10、30、100 mg/kg/日を経口投与した。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/日と判断された。

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/日を経口投与した。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/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験⁷⁶⁾

SD 系ラットに 0 (生理食塩水)、75、100 mg/kg の用量 (投与容量; 各 0.5 mL/kg) を単回筋肉内投与した結果、剖検では薬様物の沈着を示す白色巣が投与部位の筋肉にみられ、病理組織学的には薬物に対する生体の異物反応として限局性の肉芽腫炎が薬様結晶性構造物とともに認められた。亜急性炎症及び線維増殖/線維症もみられたが、いずれも極軽度な変化であった。

NZW 系ウサギに、0 (生理食塩水)、150、200 mg の用量 (投与容量; 各 1 mL) を単回筋肉内投与した結果、剖検では薬様物の沈着を示す白色巣が投与部位の筋肉にみられ、病理組織学的には限局性の肉芽腫炎が薬様結晶性構造物とともに認められた。この薬物に対する生体の異物反応は、投与後 57 日を経過しても消失しなかったが、軽減する傾向にあった。投与部位には軽度な亜急性炎症と極軽度な筋肉組織の障害性変化もみられたが、投与後 2 週までの一過性の変化であった。血中 AST 及び CPK に異常はみられなかった。

ビーグル犬に、0 (生理食塩水)、150、200、300、400 mg の用量 (投与容量; 1mL を各々 1ヶ所あるいは 2ヶ所) を単回筋肉内投与した結果、投与後一過性の跛行及び振戦が全用量でみられた。投与翌日には 300 mg の雄と 400 mg の雌では投与した後肢に筋攣縮がみられ、400 mg の雌では触診時に僅かに痛がる様子を投与翌日と翌々日に示した。血液学的検査では、急性炎症を反映して白血球 (好中球) 及びフィブリノーゲンの増加が投与翌日に一過性にみられたが、血液生化学的検査では本剤投与に起因した異常は認められなかった。剖検では、薬様物の沈着を示す白色巣が投与部位筋肉にみられ、病理組織学的には薬物に対する生体の異物反応として限局性の肉芽腫炎が薬様結晶性構造物とともにみられたが、障害性組織変化は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性⁷⁷⁾

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、60 mg/kg/日)した雌雄のSD系ラットを用いてPlaqueforming cellアッセイを実施したところ、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 $\mu\text{g/mL}$ ～56.2 $\mu\text{g/mL}$ 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：エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg、エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ・400 mg シリンジ

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：アリピプラゾール水和物 劇薬

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg：室温保存

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ・400 mg シリンジ：遮光、室温保存

4. 取扱い上の注意

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

20. 取り扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

シリンジは、光による影響を受ける。

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

その他の患者向け資材

〔取扱い方法〕

「XⅢ. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エビリファイ錠 3mg・6mg・12mg、エビリファイ OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg、エビリファイ散 1%、エビリファイ内用液 0.1%

同 効 薬：パリペリドンパルミチン酸エステル、リスペリドン 等

7. 国際誕生年月日

2002 年 7 月 17 日（メキシコにおける製造承認年月日）

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
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg	2015 年 3 月 26 日	22700AMX 00644000	2015 年 5 月 20 日	2015 年 5 月 25 日
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg	2015 年 3 月 26 日	22700AMX 00645000	2015 年 5 月 20 日	2015 年 5 月 25 日
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ	2015 年 3 月 26 日	22700AMX 00646000	2015 年 5 月 20 日	2015 年 5 月 25 日
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ	2015 年 3 月 26 日	22700AMX 00647000	2015 年 5 月 20 日	2015 年 5 月 25 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

三角筋の投与部位の追加 2016年3月2日

双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制 2020年9月25日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

統合失調症：6年間（2015年3月26日～2021年3月25日）

双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制：4年間（2020年9月25日～2024年9月24日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 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
エビリファイ持続性水懸 筋注用 300 mg	1179410E1027	1179410E1027	124096201	622409601
エビリファイ持続性水懸 筋注用 400 mg	1179410E2023	1179410E2023	124097901	622409701
エビリファイ持続性水懸 筋注用 300 mg シリンジ	1179410G1028	1179410G1028	124098601	622409801
エビリファイ持続性水懸 筋注用 400 mg シリンジ	1179410G2024	1179410G2024	124099301	622409901

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：単回筋肉内投与試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1）
- 2) 社内資料：反復筋肉内投与試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.1）
- 3) 社内資料：反復三角筋内投与試験
- 4) 社内資料：海外反復三角筋内投与試験
- 5) 社内資料：注射剤の統合失調症を対象とした臨床試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 6) Ishigooka, J., et al. : Schizophrenia Research. 2015; **161**(2-3): 421-428. (PMID: 25556976)
- 7) Kane, J. M. et al. : J. Clin. Psychiatry. 2012 ; **73**(5) : 617-624. (PMID: 22697189)
- 8) 社内資料：注射剤の統合失調症を対象とした海外臨床試験（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.2）
- 9) 社内資料：注射剤の双極 I 型障害患者を対象とした国際共同二重盲検試験（2020年9月25日承認、CTD2.7.6.1）
- 10) 社内資料：注射剤の双極 I 型障害患者を対象とした国際共同長期投与試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2）
- 11) Burris, K.D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; **302**(1): 381-389. (PMID: 12065741)
- 12) 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）
- 13) 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）
- 14) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2002; **441**(3): 137-140. (PMID: 12063084)
- 15) 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）
- 16) 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）
- 17) 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）
- 18) McDonald, W.M. et al. : Mol. Cell. Endocrinol. 1984; **36**(3): 201-209. (PMID: 6540722)
- 19) Harley, E.A. et al. : British J. Pharmacol. 1995; **115**(7): 1307-1313. (PMID: 7582561)
- 20) Tadori Y et al. : Eur J Pharmacol. 2008; **597**(1-3): 27-33. (PMID: 18831971)
- 21) Gudelsky G.A. : Psychoneuroendocrinol. 1981; **6**(1): 3-16. (PMID: 7017786)
- 22) 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）
- 23) 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）
- 24) Lejeune, F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; **280**(3): 1241-1249. (PMID: 9067310)
- 25) 社内資料：ラットセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する薬理的検討（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.2）
- 26) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol. 2004; **18**(3): 375-383. (PMID: 15358981)
- 27) 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）
- 28) 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）
- 29) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; **274**(1): 329-336. (PMID: 7616416)
- 30) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; **277**(1): 137-143. PMID: 8613910)
- 31) Park, SW. et al. : Eur. Neuropsychopharmacol. 2009; **19**(5): 356-362. (PMID: 19196496)
- 32) Bourin M. et al. : Psychopharmacol. 2009; **206**(1): 97-107. (PMID: 19517098)
- 33) 社内資料：ラットにおける本剤の薬物誘発自発運動量増加に対する抑制作用（2015年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
- 34) 社内資料：注射剤の母集団薬物動態解析 2
- 35) 社内資料：母集団薬物動態及び薬力学解析（2015年3月26日承認、CTD2.7.6.3）
- 36) Kubo, M. et al. : Drug Metabol. Pharmacokin. 2005; **20**(1): 55-64. (PMID: 15770075)
- 37) 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）
- 38) 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）
- 39) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2012; **68**(1): 29-37. (PMID: 21739267)
- 40) 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）
- 41) Citrome L. et al. : J. Clin. Pharm. 2005; **45**(1): 89-93. (PMID: 15601809)
- 42) Boulton D. W., et al. : J. Clin. Pharm. Ther. 2012; **37**(5): 565-570. (PMID: 22943745)

- 43) Schieber, F. C. et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. 2009; **24**(2): 145-152. (PMID: 19132712)
- 44) 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）
- 45) 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）
- 46) 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）
- 47) 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）
- 48) 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）
- 49) 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）
- 50) 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）
- 51) Boulton, D. W. et al : J. Psychopharmacol. 2010; **24**(4): 537-546. (PMID: 18832427)
- 52) 社内資料：注射剤の母集団薬物動態解析（2015年3月26日承認、CTD2.7.2.3）
- 53) 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）
- 54) 社内資料：脳内 D₂ 受容体への結合（2006年1月23日承認、CTD2.6.6.4）
- 55) 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）
- 56) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol. 2007; **10**(3): 433. (PMID: 17291382)
- 57) 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）
- 58) 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）
- 59) 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）
- 60) 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）
- 61) 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）
- 62) 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）
- 63) 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）
- 64) 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）
- 65) 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）
- 66) 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）
- 67) 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）
- 68) 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）
- 69) Nagasaka, Y. et al : Biopharm. Drug Dispos. 2012; **33**(6): 304-315. (PMID: 22847220)
- 70) 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）
- 71) 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）
- 72) 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）
- 73) Gill, S.S. et al. : Ann. Intern. Med. 2007; **146**(11): 775-786. (PMID: 17548409)
- 74) Schneeweiss S, et al. : CMAJ. 2007; **176**(5): 627-632. (PMID: 17325327)
- 75) 社内資料：一般薬理作用（2006年1月23日承認、CTD2.6.2.3）
- 76) 社内資料：アリピプラゾール持続性水懸筋注剤の毒性試験（2015年3月26日承認、CTD2.6.6）
- 77) 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）
- 78) Asanami, S. et al. : Mutat. Res. 1998; **413**(1): 7-14. (PMID: 9602853)
- 79) Asanami, S. et al. : Mutat. Res. 1997; **393**(1): 91-98. (PMID: 9357565)
- 80) Welsch, C.W. et al. : Cancer Res. 1977; **37**(4): 951-963. (PMID: 191183)
- 81) Schyve, P.M. et al. : Arch. Gen. Psychiatry. 1978; **35**(11): 1291-1301. (PMID: 30426)

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、欧米を含め50以上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 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

(2020年8月現在)

発売国	販売名	会社名	剤形 (規格)	発売年月	効能効果
アメリカ	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2013年2月	a)
イギリス	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2014年1月 (400mgのみ)	b)
フランス	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2015年1月	b)
イタリア	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2014年11月 (400mgのみ)	b)
カナダ	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2014年3月	b), c)
ベルギー	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2014年9月 (400mgのみ)	b)
デンマーク	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2013年12月 (400mgのみ)	b)
フィンランド	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2013年12月 (400mgのみ)	b)
ドイツ	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2014年6月	b)
スウェーデン	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2013年12月 (400mgのみ)	b)
スイス	ABILIFY MAINTENA	Lundbeck	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2014年8月 (400mg) 2014年10月 (300mg)	d)
スペイン	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2015年1月	b)
チェコ	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2014年11月 (400mgのみ)	b)
ポルトガル	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2015年2月 (400mgのみ)	b)
スロバキア	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2015年6月 (400mgのみ)	b)
クロアチア	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2015年6月 (400mgのみ)	b)
スロベニア	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2015年7月 (400mgのみ)	b)
ギリシャ	ABILIFY MAINTENA	Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.	持続性懸濁注射液 (300 mg、400mg)	2015年10月 (400mgのみ)	b)

a) ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) is indicated for:

- Treatment of schizophrenia in adults
- Maintenance monotherapy treatment of bipolar I disorder in adults

b) Abilify Maintena is indicated for maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilised with oral aripiprazole.

c) ABILIFY MAINTENA (aripiprazole for prolonged release injectable suspension) is indicated for the treatment of schizophrenia in adult patients.

ABILIFY MAINTENA (aripiprazole for prolonged release injectable suspension) is indicated for the maintenance monotherapy treatment of bipolar I disorder in adult patients.

d) Abilify Maintena is used for the maintenance treatment of schizophrenia in adult patients who have been stabilised on oral Aripiprazole.

〔米国における承認内容〕

剤形・含量	<p>For extended-release injectable suspension: 300 mg and 400 mg of lyophilized powder for reconstitution in:</p> <ul style="list-style-type: none"> · single-dose, pre-filled, dual chamber syringe · single-dose vial <p>The reconstituted extended-release injectable suspension is a uniform, homogeneous suspension that is opaque and milky-white in color.</p>										
効能・効果	<p>ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) is indicated for:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Treatment of schizophrenia in adults · Maintenance monotherapy treatment of bipolar I disorder in adults 										
用法・用量	<p>Dosage Overview for the Treatment of Schizophrenia and Maintenance Monotherapy of Bipolar I Disorder</p> <p>ABILIFY MAINTENA is only to be administered by intramuscular injection by a healthcare professional. The recommended starting and maintenance dose of ABILIFY MAINTENA is 400 mg monthly (no sooner than 26 days after the previous injection).</p> <p>For patients who have never taken aripiprazole, establish tolerability with oral aripiprazole prior to initiating treatment with ABILIFY MAINTENA. Due to the half-life of oral aripiprazole, it may take up to 2 weeks to fully assess tolerability.</p> <p>After the first ABILIFY MAINTENA injection, administer oral aripiprazole (10 mg to 20 mg) for 14 consecutive days to achieve therapeutic aripiprazole concentrations during initiation of therapy. For patients already stable on another oral antipsychotic (and known to tolerate aripiprazole), after the first ABILIFY MAINTENA injection, continue treatment with the antipsychotic for 14 consecutive days to maintain therapeutic antipsychotic concentrations during initiation of therapy.</p> <p>If there are adverse reactions with the 400-mg dosage, consider reducing the dosage to 300 mg once monthly.</p> <p>Dosage Adjustments for Missed Doses</p> <p>If the second or third doses are missed:</p> <ul style="list-style-type: none"> · If more than 4 weeks and less than 5 weeks have elapsed since the last injection, administer the injection as soon as possible. · If more than 5 weeks have elapsed since the last injection, restart concomitant oral aripiprazole for 14 days with the next administered injection. <p>If the fourth or subsequent doses are missed:</p> <ul style="list-style-type: none"> · If more than 4 weeks and less than 6 weeks have elapsed since the last injection, administer the injection as soon as possible. · If more than 6 weeks have elapsed since the last injection, restart concomitant oral aripiprazole for 14 days with the next administered injection. <p>Dosage Adjustments for Cytochrome P450 Considerations</p> <p>Dosage adjustments are recommended in patients who are CYP2D6 poor metabolizers and in patients taking concomitant CYP3A4 inhibitors or CYP2D6 inhibitors for greater than 14 days (see Table 1). Dosage adjustments for 200 mg and 160 mg are obtained only by using the 300-mg or 400-mg strength vials for intramuscular deltoid or gluteal injection.</p> <p>If the CYP3A4 inhibitor or CYP2D6 inhibitor is withdrawn, the ABILIFY MAINTENA dosage may need to be increased.</p> <p>Avoid the concomitant use of CYP3A4 inducers with ABILIFY MAINTENA for greater than 14 days because the blood levels of aripiprazole are decreased and may be below the effective levels.</p> <p>Dosage adjustments are not recommended for patients with concomitant use of CYP3A4 inhibitors, CYP2D6 inhibitors or CYP3A4 inducers for less than 14 days.</p> <p>Table 1: Dose Adjustments of ABILIFY MAINTENA in Patients who are known CYP2D6 Poor Metabolizers and Patients Taking Concomitant CYP2D6 Inhibitors, 3A4 Inhibitors, and/or CYP3A4 Inducers for Greater than 14 days</p> <table border="1" data-bbox="368 1877 1422 2074"> <thead> <tr> <th data-bbox="368 1877 895 1912">Factors</th> <th data-bbox="895 1877 1422 1912">Adjusted Dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="368 1912 1422 1946">CYP2D6 Poor Metabolizers</td> <td data-bbox="368 1912 1422 1946"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1946 895 1980">Known CYP2D6 Poor Metabolizers</td> <td data-bbox="895 1946 1422 1980">300 mg</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 1980 895 2045">Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant CYP3A4 inhibitors</td> <td data-bbox="895 1980 1422 2045">200 mg *</td> </tr> <tr> <td data-bbox="368 2045 1422 2074">Patients Taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA</td> <td data-bbox="368 2045 1422 2074"></td> </tr> </tbody> </table>	Factors	Adjusted Dose	CYP2D6 Poor Metabolizers		Known CYP2D6 Poor Metabolizers	300 mg	Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant CYP3A4 inhibitors	200 mg *	Patients Taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA	
Factors	Adjusted Dose										
CYP2D6 Poor Metabolizers											
Known CYP2D6 Poor Metabolizers	300 mg										
Known CYP2D6 Poor Metabolizers taking concomitant CYP3A4 inhibitors	200 mg *										
Patients Taking 400 mg of ABILIFY MAINTENA											

	Strong CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors	300 mg
	CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	200 mg *
	CYP3A4 inducers	Avoid use
	Patients Taking 300 mg of ABILIFY MAINTENA	
	Strong CYP2D6 or CYP3A4 inhibitors	200 mg
	CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors	160 mg *
	CYP3A4 inducers	Avoid use
	* 200-mg and 160-mg dosage adjustments are obtained only by using the 300-mg or 400-mg strength vials.	
	ABILIFY MAINTENA comes in two types of kits. See instructions for reconstitution/injection/disposal procedures for 1) Pre-filled Dual Chamber Syringe.	
更新日	2020年5月2日	

〔欧州における承認内容〕

剤形・含量	<p>Abilify Maintena 300 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection Each vial contains 300 mg aripiprazole.</p> <p>Abilify Maintena 400 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection Each vial contains 400 mg aripiprazole.</p> <p>Abilify Maintena 300 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe Each pre-filled syringe contains 300 mg aripiprazole.</p> <p>Abilify Maintena 400 mg powder and solvent for prolonged-release suspension for injection in pre-filled syringe Each pre-filled syringe contains 400 mg aripiprazole.</p> <p>After reconstitution each ml of suspension contains 200 mg aripiprazole.</p>														
効能・効果	Abilify Maintena is indicated for maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilised with oral aripiprazole.														
用法・用量	<p><u>Posology</u></p> <p>For patients who have never taken aripiprazole, tolerability with oral aripiprazole must occur prior to initiating treatment with Abilify Maintena.</p> <p>The recommended starting and maintenance dose of Abilify Maintena is 400 mg.</p> <p>Titration of the dose of this medicinal product is not required. It should be administered once monthly as a single injection (no sooner than 26 days after the previous injection).</p> <p>After the first injection, treatment with 10 mg to 20 mg oral aripiprazole per day should be continued for 14 consecutive days to maintain therapeutic aripiprazole concentrations during initiation of therapy.</p> <p>If there are adverse reactions with the 400 mg dosage, reduction of the dose to 300 mg once monthly should be considered.</p> <p>Missed doses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Missed doses</th> </tr> <tr> <th>If 2nd or 3rd dose is missed and time since last injection is:</th> <th>Action</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 4 weeks and < 5 weeks</td> <td>The injection should be administered as soon as possible and then the monthly injection schedule should be resumed.</td> </tr> <tr> <td>> 5 weeks</td> <td>Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection.</td> </tr> <tr> <th>If 4th or subsequent doses are missed (i.e., after attainment of steady state) and time since last injection is:</th> <th>Action</th> </tr> <tr> <td>> 4 weeks and < 6 weeks</td> <td>The injection should be administered as soon as possible and then the monthly injection schedule should be resumed.</td> </tr> <tr> <td>> 6 weeks</td> <td>Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection and then resume monthly injection schedule.</td> </tr> </tbody> </table>	Missed doses		If 2 nd or 3 rd dose is missed and time since last injection is:	Action	> 4 weeks and < 5 weeks	The injection should be administered as soon as possible and then the monthly injection schedule should be resumed.	> 5 weeks	Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection.	If 4 th or subsequent doses are missed (i.e., after attainment of steady state) and time since last injection is:	Action	> 4 weeks and < 6 weeks	The injection should be administered as soon as possible and then the monthly injection schedule should be resumed.	> 6 weeks	Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection and then resume monthly injection schedule.
Missed doses															
If 2 nd or 3 rd dose is missed and time since last injection is:	Action														
> 4 weeks and < 5 weeks	The injection should be administered as soon as possible and then the monthly injection schedule should be resumed.														
> 5 weeks	Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection.														
If 4 th or subsequent doses are missed (i.e., after attainment of steady state) and time since last injection is:	Action														
> 4 weeks and < 6 weeks	The injection should be administered as soon as possible and then the monthly injection schedule should be resumed.														
> 6 weeks	Concomitant oral aripiprazole should be restarted for 14 days with next administered injection and then resume monthly injection schedule.														

	<p><u>Special populations</u></p> <p>Elderly The safety and efficacy of Abilify Maintena in the treatment of schizophrenia in patients 65 years of age or older has not been established.</p> <p>Renal impairment No dosage adjustment is required for patients with renal impairment.</p> <p>Hepatic impairment No dosage adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, the data available are insufficient to establish recommendations. In these patients dosing should be managed cautiously. Oral formulation should be preferred.</p> <p>Known CYP2D6 poor metabolisers In patients who are known to be CYP2D6 poor metabolisers, the starting and maintenance dose should be 300 mg. When used concomitantly with strong CYP3A4 inhibitors the dose should be reduced to 200 mg.</p> <p>Dose adjustments due to interactions with CYP2D6 and/or CYP3A4 inhibitors and/or CYP3A4 inducers Dosage adjustments should be made in patients taking concomitant strong CYP3A4 inhibitors or strong CYP2D6 inhibitors for more than 14 days. If the CYP3A4 inhibitor or CYP2D6 inhibitor is withdrawn, the dosage may need to be increased to the previous dose. In case of adverse reactions despite dose adjustments of Abilify Maintena, the necessity of concomitant use of CYP2D6 or CYP3A4 inhibitor should be reassessed. Concomitant use of CYP3A4 inducers with Abilify Maintena should be avoided for more than 14 days because the blood levels of aripiprazole are decreased and may be below the effective levels.</p> <p>Dose adjustments of Abilify Maintena in patients who are taking concomitant strong CYP2D6 inhibitors, strong CYP3A4 inhibitors, and/or CYP3A4 inducers for more than 14 days</p> <table border="1" data-bbox="379 1039 1422 1339"> <thead> <tr> <th></th> <th>Adjusted dose</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Patients taking 400 mg of Abilify Maintena</td> </tr> <tr> <td>Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors</td> <td>200 mg*</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 inducers</td> <td>Avoid use</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Patients taking 300 mg of Abilify Maintena</td> </tr> <tr> <td>Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors</td> <td>200 mg*</td> </tr> <tr> <td>Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors</td> <td>160 mg*</td> </tr> <tr> <td>CYP3A4 inducers</td> <td>Avoid use</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 200 mg and 160 mg can be achieved via adjustment of the injection volume only by using Abilify Maintena powder and solvent for prolonged-release suspension for injection.</p> <p>Paediatric population The safety and efficacy of Abilify Maintena in children and adolescents aged 0-17 years have not been established. No data are available.</p> <p>Method of administration Abilify Maintena is only intended for intramuscular use and should not be administered intravenously or subcutaneously. It should only be administered by a healthcare professional. The suspension should be injected slowly as a single injection (doses must not be divided) into the gluteal or deltoid muscle. Care should be taken to avoid inadvertent injection into a blood vessel. Full instructions for use and handling of Abilify Maintena are provided in the package leaflet (information intended for healthcare professionals).</p>		Adjusted dose	Patients taking 400 mg of Abilify Maintena		Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors	300 mg	Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors	200 mg*	CYP3A4 inducers	Avoid use	Patients taking 300 mg of Abilify Maintena		Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors	200 mg*	Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors	160 mg*	CYP3A4 inducers	Avoid use
	Adjusted dose																		
Patients taking 400 mg of Abilify Maintena																			
Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors	300 mg																		
Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors	200 mg*																		
CYP3A4 inducers	Avoid use																		
Patients taking 300 mg of Abilify Maintena																			
Strong CYP2D6 or strong CYP3A4 inhibitors	200 mg*																		
Strong CYP2D6 and strong CYP3A4 inhibitors	160 mg*																		
CYP3A4 inducers	Avoid use																		
更新日	2020年5月12日																		

2. 海外における臨床支援情報

妊産婦	米国の添付文書 (2020年5月)	<p><u>Risk Summary</u></p> <p>Neonates exposed to antipsychotic drugs, including ABILIFY MAINTENA, during the third trimester of pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms. There are insufficient data with ABILIFY MAINTENA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, oral and intravenous aripiprazole administration during organogenesis in rats and/or rabbits at doses 10 and 11 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) produced fetal death, decreased fetal weight, undescended testicles, delayed skeletal ossification, skeletal abnormalities, and diaphragmatic hernia. Oral and intravenous aripiprazole administration during the pre- and post-natal period in rats at doses 10 times the maximum recommended human dose (MRHD) produced prolonged gestation, stillbirths, decreased pup weight, and decreased pup survival. Consider the benefits and risks of ABILIFY MAINTENA and possible risks to the fetus when prescribing ABILIFY MAINTENA to a pregnant woman. Advise pregnant women of potential fetal risk.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs (including oral aripiprazole) during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization. Monitor neonates exhibiting extrapyramidal and/or withdrawal symptoms and manage symptoms appropriately.</p> <p><i>PATIENT COUNSELING INFORMATION</i></p> <p>Advise patients that ABILIFY MAINTENA may cause extrapyramidal and/or withdrawal symptoms in a neonate and to notify their healthcare provider with a known or suspected pregnancy. Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ABILIFY MAINTENA during pregnancy. [see <i>USE IN SPECIFIC POPULATIONS (8.1)</i>].</p>
	オーストラリアの分類 (2020年2月)	<p>Category C <参考：分類の概要></p> <p>Category C</p> <p>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.</p>

	欧州の添付文書 (2020年4月)	<p>There are no adequate and well-controlled trials of aripiprazole in pregnant women. Congenital anomalies have been reported; however, causal relationship with aripiprazole could not be established. Animal studies could not exclude potential developmental toxicity (see section 5.3). Patients must be advised to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during treatment with ari-piprazole. 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.</p> <p>Prescribers need to be aware of the long-acting properties of Abilify Maintena.</p> <p>New-born infants exposed to antipsychotics (including aripiprazole) during the third trimester of pregnancy are at risk of adverse reactions including extrapyramidal and/or withdrawal symptoms that may vary in severity and duration following delivery. There have been reports of agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, or feeding disorder. Consequently, new-born infants should be monitored carefully (see section 4.8).</p>
小児	米国の添付文書 (2020年5月)	<p>ABILIFY MAINTENA has not been studied in children 18 years of age or younger. However, juvenile animal studies have been conducted in rats and dogs.</p>
	欧州の添付文書 (2020年4月)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p><u>Special populations</u></p> <p><i>Paediatric population</i></p> <p>The safety and efficacy of Abilify Maintena in children and adolescents aged 0-17 years have not been established. No data are available.</p>

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

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性


該当しない

2. その他の関連資料


〔エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg・400 mg〕

〔取扱い方法〕

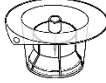
■準備するもの（1バイアルあたり）



＜エビリファイ持続性水懸筋注用
300 mg/400 mg＞




＜懸濁液＞
日局注射用水 2 mL
1バイアル




＜バイアルアダプター＞
プリスター容器入り 1個

・包装が破損、汚損している場合や
製品に破損等の異常が認められる
場合は使用しないこと。

＜医療施設でご用意いただくもの＞



注射針（22G、1 $\frac{1}{2}$ インチ又は23G、1インチ）2本
（注射用水用、懸濁液投与用）



2.5 mLのルアーロック付 シリンジ 2本
（注射用水用、懸濁液投与用）

注) 本剤の懸濁には添付されている日局注射用水を使用すること。バイアルは単回使用とすること。

1 バイアル（本剤及び日局注射用水）からプラスチック製キャップを外し、ゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。



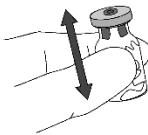
2 シリンジに注射針を装着し、あらかじめ決められた量*の日局注射用水を吸引する。吸引後、バイアル内に残存した注射用水は廃棄すること。
*300mgバイアルは、日局注射用水1.5 mL
400mgバイアルは、日局注射用水1.9 mL

3 本剤1バイアルに日局注射用水をゆっくりと注入する。注入後、バイアル内を常圧に戻すため、シリンジのプランジャーロッドをわずかに引き戻し空気を抜いた後に、バイアルから注射針・シリンジを外す。



注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

4 30秒間バイアルを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。



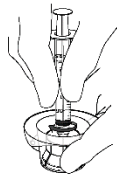
懸濁後、直ちに投与せずにはやむを得ず保存する場合は、室温で4時間以内とし、投与前に60秒間バイアルを激しく上下に振り、再懸濁させること。

5 懸濁液の入ったバイアルのゴム栓を消毒用アルコール綿で消毒する。

6 バイアルアダプターの容器の蓋を剥がし、容器に入れたまま、投与に用いるシリンジを装着する。液漏れがおこらないように、シリンジを回してルアー接続部でロックし、バイアルアダプターとシリンジを確実に接続する。



注) 汚染防止のため、容器から取り出さないこと。

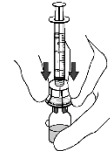


注) 汚染防止のため、バイアルアダプターは容器の外側をつかむこと。

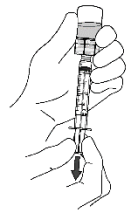
7 シリンジを持ってバイアルアダプターを容器から取り出す。
注) 汚染防止のため、バイアルアダプターの内側には触れないこと。



8 水平な平面にバイアルを置き、手で支える。バイアルアダプターの外側をつかみ、バイアルに装着する。カチリと音がするまでバイアルのゴム栓にバイアルアダプターをしっかりと押し込む。



9 投与量に応じた注射容量**の懸濁液をシリンジにゆっくりと吸引する。吸引後、バイアルアダプターからシリンジを外す。使用後はバイアルからバイアルアダプターを取り外さずに廃棄すること。
**投与量160 mg は注射容量0.8 mL
投与量200 mg は注射容量1.0 mL
投与量300 mg は注射容量1.5 mL
投与量400 mg は注射容量2.0 mL



10 シリンジに下表に従い適切な注射針を装着する。液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。

臀部筋肉投与時	22G(黒)、針の長さ1 $\frac{1}{2}$ インチ(38mm)
三角筋投与時	体重90kg未満の場合：23G(青)、針の長さ1インチ(25mm)
	体重90kg以上の場合：22G(黒)、針の長さ1 $\frac{1}{2}$ インチ(38mm)

注射針のキャップをまっすぐ取り外す。注射針を上に向けた状態で、プランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜く。本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。選択した臀部筋肉内又は三角筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるところまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。注射部位をもまないようにする。

投与完了後、バイアル・バイアルアダプター、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

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

〔取扱い方法〕

■準備するもの (1 シリンジあたり)

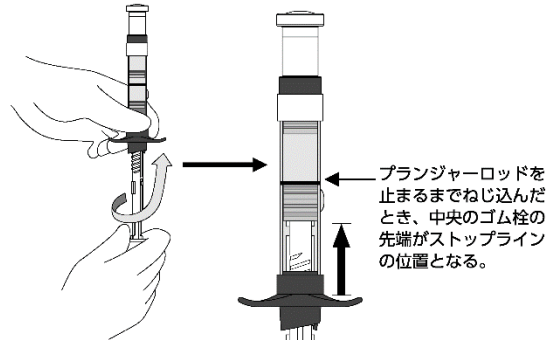
＜医療施設でご用意いただくもの＞

注射針 (22G、1½インチ
又は23G、1インチ) 1本

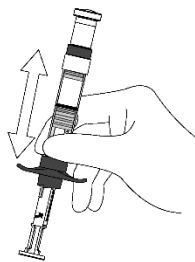
＜エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg /400 mg シリンジ＞

- 1 プランジャーロッドを押し込み、図の矢印の方向にゆっくり回転させながら、止まるまで確実にねじ込み、懸濁用液 (注射用水) の全量を凍結乾燥製剤側に移動させる。

注) 以後の操作でプランジャーロッドが押せなくなるため、プランジャーロッドは止まるまでねじ込むこと。



- 2 20秒間シリンジを激しく上下に振り、懸濁液が均質になるよう調製する。

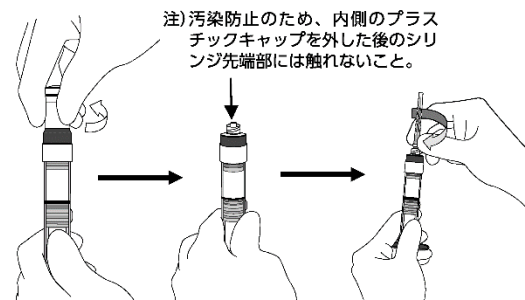


懸濁後、直ちに投与せずにはやむを得ず保存する場合は、室温で2時間以内とし、15分以上放置した場合には、20秒間シリンジを激しく上下に振り、再懸濁させること。

- 3 シリンジ先端のゴムキャップを回してシールのミシン目を切る。ゴムキャップと内側のプラスチックキャップを回しながら引き抜いて外す。シリンジに下表に従い適切な注射針を装着する。

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

液漏れが起こらないように、注射針を回してルアー接続部でロックし、注射針とシリンジを確実に接続する。注射針のキャップをまっすぐ取り外す。



- 4 注射針を上に向けた状態でプランジャーロッドをゆっくり押し、シリンジ内の空気を抜く。本剤は懸濁液であるため、シリンジ内の空気を抜いた後、直ちに投与すること。選択した臀部筋肉内又は三角筋内に深く垂直に穿刺し、プランジャーロッドが止まるまでゆっくりと押し込み、シリンジ内の懸濁液全量を確実に投与する。注射部位をもまないようにする。

投与完了後、注射針・シリンジは適切に廃棄すること。

