

抗精神病薬

劇薬、処方箋医薬品  
 注意—医師等の処方箋により使用すること

**エビリファイ®OD錠3mg**  
**エビリファイ®OD錠6mg**  
**エビリファイ®OD錠12mg**  
**エビリファイ®OD錠24mg**  
 アリピプラゾール口腔内崩壊錠  
**ABILIFY®OD tablets**

	エビリファイ OD錠3mg	エビリファイ OD錠6mg	エビリファイ OD錠12mg	エビリファイ OD錠24mg
承認番号	22400AMX 00030	22400AMX 00031	22400AMX 00032	22400AMX 00033
薬価収載	2012年4月			
販売開始	2012年5月			
効能追加	2016年9月			
再審査結果	2018年9月			2018年3月
国際誕生	2002年7月			

貯 法：室温保存(吸湿性を有するためブリスター包装のまま保存すること)  
 使用期限：製造後3年(外箱等に表示)  
 注 意：自動分包機には適さない(通常の錠剤に比べてやわらかい)

HD95C2B14

〔警告〕

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)」、「(6)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用(6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

※※〔禁忌(次の患者には投与しないこと)〕

1. 昏睡状態の患者[昏睡状態を悪化させるおそれがある。]
2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者[中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]
3. アドレナリンを投与中の患者(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)(「3.相互作用」の項参照)
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〔組成・性状〕

1.組成

販売名	有効成分	添加物
エビリファイ OD錠3mg	1錠中 アリピプラゾール3mg	ゼラチン、D-マンニトール、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、無水クエン酸
エビリファイ OD錠6mg	1錠中 アリピプラゾール6mg	
エビリファイ OD錠12mg	1錠中 アリピプラゾール12mg	
エビリファイ OD錠24mg	1錠中 アリピプラゾール24mg	

2.製剤の性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エビリファイ OD錠3mg	白色の素錠(口腔内崩壊錠)		約10	約3	約12
エビリファイ OD錠6mg			約12	約3	約23
エビリファイ OD錠12mg			約14	約3	約35
エビリファイ OD錠24mg			約18	約5	約71

〔効能・効果〕

エビリファイOD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg

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

エビリファイOD錠24mg

- 統合失調症
  - 双極性障害における躁症状の改善
- 《効能・効果に関連する使用上の注意》
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合

- (1)選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。
  - (2)抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。(「10.その他の注意(5)」の項参照)
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

〔用法・用量〕

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

- 双極性障害における躁症状の改善  
通常、成人にはアリピプラゾールとして1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。

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

- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性  
通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1~15mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 全効能共通  
本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。(「薬物動態」の項参照)

### ●統合失調症の場合

- (1)本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照)
- (2)他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

### ●双極性障害における躁症状の改善の場合

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

### ●うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合

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

### ●小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合

- (1)定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。
- (2)開始用量投与時又は3mg未満での調節が必要な場合は、内用液、普通錠又は散を使用すること。

### ●口腔内崩壊錠のみの注意事項

- 本剤は口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ(水なし)でも服用可能であるが、口腔粘膜からの吸収により効果発現を期待する製剤ではないため、崩壊後は唾液又は水で飲み込むこと。

## ※※〔使用上の注意〕

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2)心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者[一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]
- (3)てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣閾値を低下させることがある。]
- (4)糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者[血糖値が上昇することがある。]〔警告〕の項、「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)
- (5)自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者[自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。]
- (6)脳の器質的障害のある患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (7)衝動性が高い併存障害を有する患者[精神症状を増悪させることがある。]
- (8)高齢者(「5. 高齢者への投与」の項参照)

### 2. 重要な基本的注意

- (1)眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように注意すること。
- (2)統合失調症の場合、興奮、敵意、誇大性等の精神症状が悪化することがあるので、観察を十分に行い、悪化が見られた場合には他の治療方法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。
- (3)統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合、急性に不安、焦燥、興奮の症状を呈している患者に対し、本剤投与にて十分な効果が得られない場合には、鎮静剤の投与等、他の対処方法も考慮すること。

- (4)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔警告〕の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

- (5)低血糖があらわれることがあつて、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。〔「4. 副作用(1)重大な副作用 7)低血糖」の項参照〕

- (6)本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)及び(5)の副作用が発現する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、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔警告〕の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、7)低血糖」の項参照)

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

- (8)うつ病・うつ状態を有する患者に本剤を投与する場合、以下の点に注意すること。

- 1) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- 2) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- 4) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。

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

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

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

- (12)抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者に投与する場合には注意すること。〔「4. 副作用(1)重大な副作用 10)肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項参照〕

### 3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4及びCYP2D6で代謝される。(〔薬物動態〕の項参照)

#### (1)併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン(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	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 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体の刺激剤であり、本剤の $\alpha$ 受容体遮断作用により $\beta$ 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

#### (2)併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール 酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調整するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール(飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(〔薬物動態〕の項参照)
CYP3A4阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。(〔薬物動態〕の項参照)
肝代謝酵素(特にCYP3A4)誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピシン等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4の誘導により本剤の血中濃度が低下するおそれがある。(〔薬物動態〕の項参照)

### 4. 副作用

#### 統合失調症

国内臨床試験において安全性解析の対象となった743例中、副作用が452例(60.8%)に認められた。主な副作用は、不眠(27.1%)、神経過敏(14.8%)、アカシジア(11.7%)、振戦(手指振戦含む)(10.5%)、不安(9.6%)、体重減少(9.2%)、筋強剛(6.3%)及び食欲不振(6.2%)であった。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇(13.7%)、プロラクチン低下(10.9%)及びALT(GPT)上昇(7.0%)であった。(エビリファイ錠(普通錠)承認時)

#### 双極性障害における躁症状の改善

国内臨床試験及び国際共同試験において安全性解析の対象となった192例中(日本人87例を含む)、臨床検査値の異常を含む副作用が144例(日本人71例を含む)(75.0%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(30.2%)、振戦(16.7%)、傾眠(12.5%)、寡動(10.9%)、流涎(10.4%)、不眠(9.9%)、体重増加(9.4%)、悪心(8.9%)、嘔吐(7.8%)及びジストニア(筋緊張異常)(5.2%)であった。(効能追加時)

うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限り)

国内臨床試験において安全性解析の対象となった467例中、臨床検査値の異常を含む副作用が320例(68.5%)に認められた。主な副作用は、アカシジア(28.1%)、体重増加(10.1%)、振戦(9.4%)、傾眠(9.0%)、不眠(7.3%)、ALT(GPT)上昇(7.1%)、便秘(5.6%)であった。(効能追加時)

#### 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内臨床試験において安全性解析の対象となった88例中、臨床検査値の異常を含む副作用が64例(72.7%)に認められた。主な副作用は、傾眠(48.9%)、体重増加(18.2%)、流涎(9.1%)、食欲亢進(9.1%)、悪心(6.8%)、食欲減退(6.8%)、倦怠感(5.7%)であった。(効能追加時)

### (1)重大な副作用

#### 1) 悪性症候群(0.1%)

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

#### 2) 遅発性ジスキネジア(0.1%)

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

#### 3) 麻痺性イレウス(0.1%)

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

#### 4) アナフィラキシー(頻度不明\*)

アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 5) 横紋筋融解症(0.1%)

横紋筋融解症があらわれることがあるので、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等に注意すること。

#### 6) 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡(頻度不明\*)

糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡から死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、本剤投与中は口渴、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、インスリン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。(〔2. 重要な基本的注意(4)、(6)〕の項参照)

#### 7) 低血糖(頻度不明\*)

低血糖があらわれることがあるので、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。(〔2. 重要な基本的注意(5)、(6)〕の項参照)

#### 8) 痙攣(0.4%)

痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 9) 無顆粒球症(頻度不明\*)、白血球減少(0.1%)

無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症(頻度不明\*)

抗精神病薬において、肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(〔2. 重要な基本的注意(12)〕の項参照)

#### 11) 肝機能障害(頻度不明\*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

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

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明*
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支痙攣、咽喉頭症状、しゃっくり、鼻乾燥	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害、調節障害、羞明、眼の異常感、眼痛	眼のチカチカ
その他	体重増加	体重減少、倦怠感、脱力感、発熱、多汗、総蛋白減少、グロブリン分画異常、ナトリウム低下、カリウム低下、クロール低下	疲労、ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、頸部痛、肩こり、筋痙攣、悪寒、末梢冷感、性器出血、流産、胸痛、膿瘍、歯ざしり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、味覚異常、耳鳴、寝汗、四肢不快感、薬剤離脱症候群、顔面浮腫、握力低下、転倒、総蛋白上昇、A/G 上昇、A/G 低下、アルブミン上昇、アルブミン低下、ナトリウム上昇、カリウム上昇、クロール上昇	低体温、疼痛、顎痛、乳頭痛、乳腺炎、外陰陰乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋痙攣

\*：自発報告、海外又は持続性注射アリピプラゾール製剤のみで認められた副作用は頻度不明とした。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。なお、本剤の臨床試験において流産の報告がある。]

(2)授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[ヒトで乳汁移行が認められている<sup>1)</sup>。]

7. 小児等への投与

(1)統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)の場合、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

(2)小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合、低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

8. 過量投与

徴候、症状：

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

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である([薬物動態]の項参照)。血液透析は有用でないと考えられる。なお、他剤服用の可能性が考えられる場合はその影響にも留意すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

(1)ブリスターシートから取り出して服用すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

- (2) プリスターシートから取り出す際には、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。[通常の錠剤に比べてやわらかいため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがある。]
- (3) 吸湿性を有するため、使用直前に乾いた手でプリスターシートから取り出し、直ちに口中に入れること。
- (4) 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
- (5) 小児の手の届かない所に保管すること。

## 10. その他の注意

- (1) 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- (2) げっ歯類(マウス、ラット)のがん原性試験において、乳腺腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日)及び下垂体腫瘍(雌マウス 3mg/kg/日以上)の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日(最高臨床推奨用量の100倍に相当)の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。
- (3) サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣(泥状、胆砂、胆石)が4週間～52週間試験の25mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時)はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (4) 外国で実施された認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした17の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が1.6～1.7倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系(心不全、突然死等)又は感染症(肺炎等)による死亡が多かった。なお、本剤の3試験(計938例、平均年齢82.4歳; 56～99歳)では、死亡及び脳血管障害(脳卒中、一過性脳虚血発作等)の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。
- (5) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した<sup>2)</sup>。

## 〔薬物動態〕

### 1. 血漿中濃度

- (1) 健康成人にアリピプラゾール3mg(口腔内崩壊錠又は普通錠)を空腹時単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後約3時間で最高値に達し、最終相半減期は約60時間であった。口腔内崩壊錠3mgは水なしで投与または水とともに投与した場合のいずれにおいても普通錠3mgと生物学的に同等であった(水なし投与：図1、表1、水あり投与：図2、表2)<sup>3)</sup>。

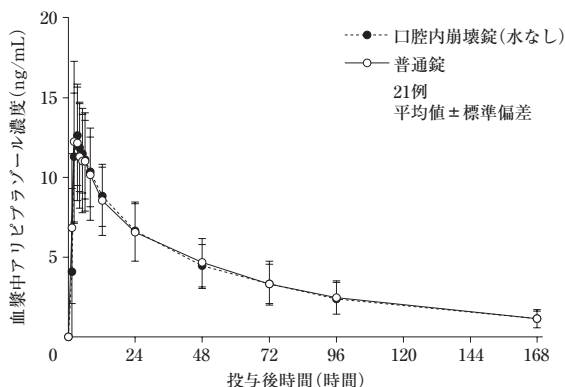


図1 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水なし投与)

表1 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水なし投与)

剤形	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水なし)	3.14 ± 1.35	13.53 ± 3.262	59.63 ± 9.740	630.4 ± 191.3
普通錠	3.29 ± 2.45	13.52 ± 3.441	59.07 ± 9.778	637.6 ± 209.7

(平均値 ± 標準偏差、21例)

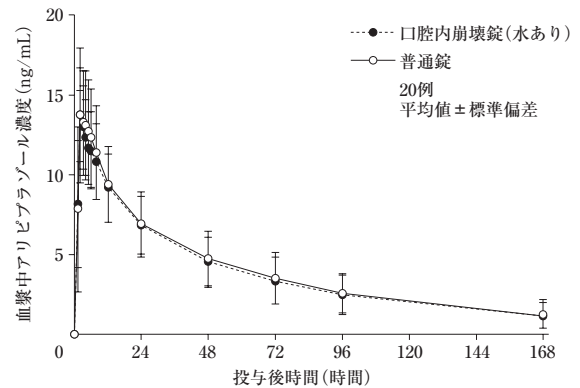


図2 健康成人におけるアリピプラゾール3mg単回経口投与時の血漿中濃度推移(口腔内崩壊錠水あり投与)

表2 アリピプラゾール3mg単回投与時の薬物動態パラメータ(口腔内崩壊錠水あり投与)

剤形	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-168hr</sub> (ng·hr/mL)
口腔内崩壊錠(水あり)	2.70 ± 1.56	14.14 ± 2.721	60.61 ± 16.28	653.9 ± 219.2
普通錠	2.75 ± 1.25	15.11 ± 3.635	62.70 ± 18.91	678.2 ± 238.8

(平均値 ± 標準偏差、20例)

- (2) 健康成人15例にアリピプラゾール3mgを食後1日1回14日間反復投与した場合、アリピプラゾールの血漿中濃度は投与14日までに定常状態に到達し、反復投与後の消失半減期は約65時間であった(表3)<sup>4)</sup>。

表3 アリピプラゾール3mg反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL)
投与1日目	未変化体	3.7 ± 1.3	12.00 ± 7.96	—	159.0 ± 95.1
	主代謝物(OPC-14857*)	18.4 ± 8.6	0.63 ± 0.63	—	8.2 ± 8.2
投与14日目	未変化体	4.2 ± 3.4	44.26 ± 29.28	64.59 ± 15.39	678.0 ± 413.0**
	主代謝物(OPC-14857*)	6.2 ± 6.7	10.88 ± 6.42	110.23 ± 64.94	185.7 ± 93.4**

(—: 算出せず、平均値 ± 標準偏差、15例)

\*: 活性代謝物、 \*\*: 投与間隔間のAUC

アリピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCに及ぼす食事の影響は認められなかった<sup>5)</sup>。

### (外国人による成績)

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的生物学的利用率は87%であった。空腹時15mg投与時の平均消失半減期は約75時間であった。

健康成人において反復投与2週間以内に定常状態に到達し、投与14日目における平均のC<sub>max</sub>の累積係数は3.4～6.0であった。また反復投与後の半減期は単回投与時と同様であった。

### 2. 分布

健康成人における1日1回アリピプラゾール3mg反復経口投与時の分布容積は8.86L/kgであった。外国の健康成人におけるアリピプラゾール2mg静脈内投与時の分布容積は4.94L/kgであった。未変化体の血清蛋白結合率は99%以上で、主としてアルブミンと結合し、蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じない。また、主代謝物であるOPC-14857の血清蛋白結合率は未変化体と同様である。

### 3. 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される。定常状態(投与14日目)では未変化体に対するOPC-14857のAUCの割合は約27%である。

#### 4. 排泄(外国人による成績)

健康成人に<sup>14</sup>C標識アリピプラゾール20mgを経口投与したとき、投与放射能の約27%及び60%がそれぞれ尿中及び糞便中に排泄された。未変化体は糞中に約18%排泄され、尿中には検出されなかった。

#### 5. 相互作用

##### 1) キニジン(外国人による成績)

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166mgとアリピプラゾール10mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは107%増加した<sup>6)</sup>。

##### 2) パロキセチン

健康成人において、CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した<sup>7)</sup>。

##### 3) イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した<sup>8)</sup>。

##### 4) ケトコナゾール(外国人による成績)

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した<sup>9)</sup>。

##### 5) カルバマゼピン(外国人による成績)

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した<sup>10)</sup>。

##### 6) 活性炭(外国人による成績)

健康成人において、アリピプラゾール15mg投与1時間後の活性炭50g投与で、アリピプラゾールのC<sub>max</sub>及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した<sup>11)</sup>。

#### 6. その他(外国人による成績)

**腎障害:** 高度の腎機能低下被験者6例(クレアチニンクリアランス<30mL/min)における試験では、腎機能の低下による血中薬物動態への影響は少なかった<sup>12)</sup>。

**肝障害:** 肝機能低下被験者19例(Child-Pugh A~C)における試験では、肝機能低下によるクリアランスへの影響は少なかった<sup>13)</sup>。

**高齢者:** 健康高齢者(65歳以上)におけるクリアランスは、非高齢者(18~64歳)よりも約20%低かった<sup>14)</sup>。

**性別・喫煙:** 薬物動態に性差はみられなかった<sup>14)</sup>。また、統合失調症患者でのポピュレーションファーマコキネティクス解析で喫煙は薬物動態に影響を与えなかった<sup>15)</sup>。

#### [臨床成績]

エビリファイ錠(普通錠)の成績を以下に示す。

##### 1. 統合失調症

国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである<sup>16)</sup>。

##### (1) 一般臨床試験

最終全般改善度を主要評価項目とした8週間投与の後期第Ⅱ相試験での、統合失調症患者53例における改善率<sup>注)</sup>は、47.2%(25/53例)であった。

##### (2) 二重盲検試験

二重盲検比較2試験における結果は以下に示すとおりで、アリピプラゾールの統合失調症に対する有効性が認められた。

●最終全般改善度を主要評価項目のひとつとし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率<sup>注)</sup>は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 <sup>注)</sup>
アリピプラゾール投与群	111	46.8%(52/111例)

●最終全般改善度を主要評価項目とし8週間投与による試験を実施した。最終全般改善度における改善率<sup>注)</sup>は表に示すとおりであった。

	対象症例	改善率 <sup>注)</sup>
アリピプラゾール投与群	119	31.9%(38/119例)

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない。

##### (3) 長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験での、統合失調症患者252例における最終評価時の改善率<sup>注)</sup>は32.5%(82/252例)であった。

注) 改善率は中等度改善以上の改善率を示す。最終全般改善度は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」で評価した。

#### (外国人による成績)

##### (4) 外国における二重盲検試験

##### 1) 急性期プラセボ対照試験

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

なお、15mgを超える高用量群が10又は15mgより効果が高いというエビデンスは得られていない。

##### 2) プラセボ対照再発予防試験

安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験(26週間投与、15mg/日)において、CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し、主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。アリピプラゾールはプラセボと比較して再発の危険を約50%減少させ、再発までの期間を有意に延長した。

#### 2. 双極性障害における躁症状の改善

国際共同試験として実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

##### (1) 短期試験(国際共同試験)<sup>17)</sup>

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者(256例、日本人患者79例を含む)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール24mg(忍容性に依りて12mgへの減量可能)を1日1回3週間投与したとき、最終評価時におけるヤング躁病評価尺度(Young-Mania Rating Scale, YMRS)合計点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)はアリピプラゾール群-12.0±12.9、プラセボ群-6.0±14.4で、群間差とその95%信頼区間は-6.0[-9.4, -2.7]であり、統計学的な有意差が認められた(p<0.001、ベースライン値及び国で調整した共分散分析)(表4)。

表4 最終評価時におけるYMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

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

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

##### (2) 長期投与試験

##### 1) 二重盲検試験(国際共同試験)<sup>18)</sup>

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表5)。

表5 YMRS合計点の推移(FAS、OC)

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

(平均値±標準偏差(評価例数))

##### 2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験)<sup>19)</sup>

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表6)。

表6 YMRS合計点の推移 (FAS、OC)

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

(平均値±標準偏差(評価例数))

3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験)<sup>20)</sup>

躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与したとき、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表7)。

表7 YMRS合計点の推移 (FAS、OC)

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

(平均値±標準偏差(評価例数))

3. うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験<sup>21)</sup>

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表8)。

表8 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

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

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

(2)長期投与試験<sup>22)</sup>

二重盲検試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与したとき、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表9)。

表9 MADRS合計点の推移 (FAS、OC)

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

(平均値±標準偏差(評価例数))

4. 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

国内で実施された二重盲検試験を含む臨床試験における主な成績は次のとおりである。

(1)二重盲検試験<sup>23)</sup>

DSM<sup>TM</sup>-IV-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者(6~17歳)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを1~15mg/日で1日1回8週間投与したとき、最終評価時におけるABC-J(異常行動チェックリスト日本語版)の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた(p=0.044、投与群及びベースラインの体重区分(≥40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(表10)。

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

表10 最終評価時におけるABC-J興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

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

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

(2)長期投与試験<sup>24)</sup>

二重盲検試験を完了した患者(6~17歳)を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを1~15mg/日で1日1回投与したとき、ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった(表11)。

表11 ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移(有効性解析対象集団、OC)

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

(平均値±標準偏差(評価例数))

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1)受容体親和性

*in vitro*受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD<sub>2</sub><sup>25)</sup>、ヒトドパミンD<sub>3</sub>、ヒトセロトニン5-HT<sub>1A</sub><sup>26)</sup>及びヒトセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミンD<sub>4</sub>、ヒトセロトニン5-HT<sub>2C</sub>、ヒトセロトニン5-HT<sub>7</sub>、ラット大脳皮質α<sub>1</sub>-アドレナリン及びヒトヒスタミンH<sub>1</sub>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M<sub>1</sub>、ラット心臓ムスカリンM<sub>2</sub>及びモルモット回腸ムスカリンM<sub>3</sub>受容体に対する親和性は低かった。

(2)ドパミンD<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてドパミンD<sub>2</sub>受容体に対して部分アゴニストとして作用した<sup>25)</sup>。*in vitro*及び*in vivo*試験において、ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミンD<sub>2</sub>受容体に対してアンタゴニストとして作用し、ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミンD<sub>2</sub>受容体に対してアゴニストとして作用した<sup>25, 27, 28)</sup>。

(3)ドパミンD<sub>3</sub>受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてドパミンD<sub>3</sub>受容体に対して部分アゴニストとして作用した<sup>29)</sup>。

(4)セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニスト作用

*in vitro*試験においてセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体に対して部分アゴニストとして作用した<sup>26)</sup>。マウス脳のセロトニン代謝物5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ、ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(5)セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト作用

セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した<sup>30)</sup>。また、*in vitro*試験で、セロトニンによるラットP11細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加を抑制した。

(6)統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(7)カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED<sub>50</sub>値の用量比は、クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった<sup>27)</sup>。

(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D<sub>2</sub>受容体に対する作用

*in vitro*試験においてラット下垂体前葉ドパミンD<sub>2</sub>受容体に対して部分アゴニストとして作用した<sup>28)</sup>。

2. 作用機序

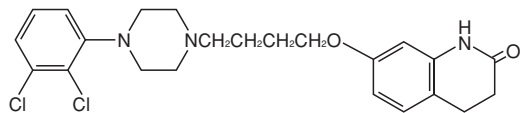
アリピプラゾールは、ドパミンD<sub>2</sub>受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD<sub>3</sub>受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

## 〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：アリピプラゾール〔Aripiprazole (JAN, INN)〕

化学名：7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone

構造式：



分子式：C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

分子量：448.39

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はヘキサンにほとんど溶けない。

## 〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 〔包装〕

エビリファイOD錠3mg：〔プリスター〕100錠(10錠×10)、  
500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠6mg：〔プリスター〕100錠(10錠×10)、  
500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠12mg：〔プリスター〕100錠(10錠×10)、  
500錠(10錠×50)

エビリファイOD錠24mg：〔プリスター〕100錠(10錠×10)、  
500錠(10錠×50)

## 〔主要文献及び文献請求先〕

### 主要文献

- 1) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., **10**(3), 433, 2007
- 2) Stone, M. et al. : BMJ, **339**, b2880, 2009
- 3) 木下利彦ほか：Jpn. Pharmacol. Ther., **39**(11), 949-960, 2011
- 4) 社内資料(反復経口投与試験)
- 5) 社内資料(食事による影響の検討)
- 6) 社内資料(キニジンとの相互作用)
- 7) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., **68**(1), 29-37, 2012
- 8) 社内資料(イトラコナゾールとの相互作用)
- 9) 社内資料(ケトコナゾールとの相互作用)
- 10) 社内資料(カルバマゼピンとの相互作用)
- 11) 社内資料(活性炭併用投与時の薬物動態)
- 12) 社内資料(腎障害患者における薬物動態)
- 13) 社内資料(肝障害患者における薬物動態)
- 14) 社内資料(年齢、性別による影響)
- 15) 社内資料(母集団薬物動態及び薬力学解析)
- 16) 社内資料(統合失調症を対象とした臨床試験)
- 17) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する短期試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 18) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 二重盲検試験：国際共同試験)
- 19) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)
- 20) 社内資料(双極性障害における躁症状に対する長期投与試験 気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)
- 21) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する短期試験)
- 22) 社内資料(うつ病・うつ状態に対する長期試験)
- 23) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験)
- 24) 社内資料(小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験)
- 25) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 26) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**(3), 137-140, 2002
- 27) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 28) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 29) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., **597**(1-3), 27-33, 2008
- 30) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004

### 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414