

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

| | |
|---------------|---|
| 劇薬 処方せん医薬品 | 抗精神病薬 エビリファイ®錠3mg エビリファイ®錠6mg エビリファイ®錠12mg エビリファイ®散1% エビリファイ®内用液0.1% アリピプラゾール製剤 ABILIFY® |
|---------------|---|

| | | | |
|--------------------------------|----------------|--|---|
| 剤 | 形 | エビリファイ錠 3 mg : 素錠 エビリファイ錠 6 mg : 素錠 エビリファイ錠 12 mg : 素錠 エビリファイ散 1% : 散剤 エビリファイ内用液 0.1% : 液剤 | |
| 規 | 格・含 | 量 | エビリファイ錠 3 mg : 1錠中アリピプラゾール 3 mg エビリファイ錠 6 mg : 1錠中アリピプラゾール 6 mg エビリファイ錠 12 mg : 1錠中アリピプラゾール 12 mg エビリファイ散 1% : 1g中アリピプラゾール 10 mg エビリファイ内用液 0.1% : 1mL中アリピプラゾール 1 mg |
| 一 | 般 | 名 | 和名：アリピプラゾール（JAN） 洋名：Aripiprazole（JAN） |
| 製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | 製造承認年月日 | エビリファイ錠 3 mg : 2006年1月23日 エビリファイ錠 6 mg : 2006年1月23日 エビリファイ錠 12 mg : 2007年4月2日 エビリファイ散 1% : 2006年1月23日 エビリファイ内用液 0.1% : 2009年1月6日 | |
| | 薬価基準収載年月日 | エビリファイ錠 3 mg : 2006年6月1日 エビリファイ錠 6 mg : 2006年6月1日 エビリファイ錠 12 mg : 2007年6月15日 エビリファイ散 1% : 2006年6月1日 エビリファイ内用液 0.1% : 2009年3月23日 | |
| | 発売年月日 | エビリファイ錠 3 mg : 2006年6月8日 エビリファイ錠 6 mg : 2006年6月8日 エビリファイ錠 12 mg : 2007年6月27日 エビリファイ散 1% : 2006年6月8日 エビリファイ内用液 0.1% : 2009年4月10日 | |
| 開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：大塚製薬株式会社 | | |
| 担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号 | TEL： | FAX： | |

本IFは、2009年12月改訂の添付文書に基づき作成した。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとす。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 1

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 5
2. 製剤の組成 5
3. 製剤の各種条件下における安定性 6
4. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 溶出試験 8
7. 製剤中の有効成分の確認試験法 8
8. 製剤中の有効成分の定量法 8
9. 容器の材質 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 10
2. 用法及び用量 10
3. 臨床成績 10

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 14
2. 薬理作用 14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 22
2. 薬物速度論的パラメータ 27
3. 吸収 27
4. 分布 27
5. 代謝 29
6. 排泄 30
7. 透析等による除去率 30

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 | 31 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 32 |
| 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 32 |
| 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 32 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 33 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 34 |
| 7. 相互作用 | 35 |
| 8. 副作用 | 37 |
| 9. 高齢者への投与 | 45 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 45 |
| 11. 小児等への投与 | 45 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 45 |
| 13. 過量投与 | 46 |
| 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） | 46 |
| 15. その他の注意 | 47 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|---------|----|
| 1. 一般薬理 | 48 |
| 2. 毒性 | 49 |

X. 取扱い上の注意等に関する項目

| | |
|----------------------------------|----|
| 1. 有効期間又は使用期限 | 52 |
| 2. 貯法・保存条件 | 52 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意 | 52 |
| 4. 承認条件 | 52 |
| 5. 包装 | 52 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 52 |
| 7. 国際誕生年月日 | 52 |
| 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 | 52 |
| 9. 薬価基準収載年月日 | 53 |
| 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容 | 53 |
| 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 53 |
| 12. 再審査期間 | 53 |
| 13. 長期投与の可否 | 53 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 53 |
| 15. 保険給付上の注意 | 53 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 54 |
| 2. その他の参考文献 | 56 |

XII. 参考資料

| | |
|---------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 57 |
|---------------|----|

XIII. 備考

| | |
|-------------|----|
| 1. その他の関連資料 | 58 |
|-------------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12 mg、エビリファイ散 1%、エビリファイ内用液 0.1%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、キノリノンを骨格とする種々の誘導体のひとつとして合成された、新しいタイプの抗精神病薬です。

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

さらにアリピプラゾールはセロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を併せ持っており、これらの薬理的な性質から、アリピプラゾールは統合失調症に対する有効性を示すことや、錐体外路系の副作用が少ない、プロラクチン値が上昇しない等の特性を持つものと推測されました。

わが国では臨床試験を 1990 年 11 月より開始し統合失調症に対する有用性が確認され、2006 年 1 月にエビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・エビリファイ散 1%の製造販売承認を取得しました。その後、服薬コンプライアンスの向上を目指し、エビリファイ錠 12 mg の製造販売承認を 2007 年 4 月に取得し、続いて、エビリファイ錠 3 mg と生物学的同等性が確認されたエビリファイ内用液 0.1%の製造販売承認を 2009 年 1 月に取得しました。

外国においてはアメリカ、メキシコ、EU、オーストラリア、韓国を含め 70 カ国以上で承認されています。(2009 年 2 月現在)

2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 幻覚・妄想などの陽性症状を改善します。
- 2) 感情的引きこもり、情動鈍麻などの陰性症状を改善します。
- 3) 世界で初めてのドパミン D₂受容体部分アゴニスト作用を有する抗精神病薬であり、ドパミン・システムスタビライザー (DSS) と呼ばれています。
- 4) 1 日 1 回又は 2 回の経口投与で治療効果を示します。
- 5) 副作用発現率

副作用発現症例率は 60.8% (452 例/743 例) で、主なものは、不眠 (27.1%)、神經過敏 (14.8%)、アカシジア (11.7%)、振戦 (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%) でした。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%) でした (エビリファイ錠承認時)。

重大な副作用として、悪性症候群 (Syndrome malin)、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、アナフィラキシー様症状、横紋筋融解症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、痙攣、無顆粒球症、白血球減少があらわれることがあります。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

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

(2) 洋名

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

(3) 名称の由来

Abilify (～することができるようにする)

Ability (～することができる) + fy (～にする)

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アリピプラゾール (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Aripiprazole (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式

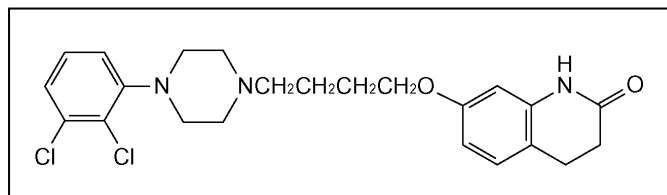


図1 構造式

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

分子量 : 448.39

5. 化学名(命名法)

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

7-[4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-2(1*H*)-キノリノン (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-14597、OPC-31、BMS-337039

7. CAS 登録番号

129722-12-9

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

表1 アリピプラゾールの溶解性（20℃）

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

(3) 吸湿性

25℃/91% RH で 6 カ月間保存したが吸湿性は観察されなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：139.4℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=7.6

(6) 分配係数

表2 アリピプラゾールの分配係数（25℃）

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

(7) その他の主な示性値

粉末 X 線回折：結晶性を示した。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表 3 各種条件下における安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 結果 |
|---|--------|---|------|
| 長期保存試験 25°C/60% RH | 60 カ月 | ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋 (シリカゲル) / ファイバードラム | 変化なし |
| 加速試験 40°C/75% RH | 6 カ月 | | |
| 温度 60°C | 6 カ月 | ポリエチレン袋/ アルミラミネート袋 (シリカゲル) / ファイバードラム | 変化なし |
| 湿度 25°C/91% RH | 6 カ月 | | |
| 温度・湿度 40°C/75% RH | 6 カ月 | | |
| 光 近紫外・白色蛍光灯 (3,000 lux・50 μW/cm ²) | 600 時間 | ガラス容器 (開放) | 変化なし |
| | | ガラスシャーレ | |

- ・ 強制分解による生成物
固体状態で熱又は光に対して安定である。

4. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル

日局一般試験法 臭化カリウム錠剤法、アリピプラゾール標準品と同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

5. 有効成分の定量法

方法：液体クロマトグラフ法

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル (5 μm)

移動相：無水硫酸ナトリウム 2.84g を水に溶かし、1,000 mL とする。この液 560 mL をとり、アセトニトリル 330 mL、メタノール 110 mL 及び酢酸 (100) 10 mL を加える。

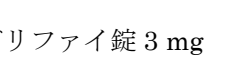
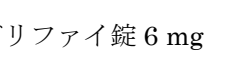
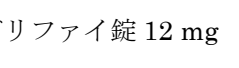
検出器：紫外吸光光度計 (測定波長 254 nm)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区分及び性状

表 4 剤形の区別及び性状

| 販売名 | 性状 | 外形 | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重さ (mg) | 識別 コード |
|----------------|------------------------------|---|------------|------------|------------|-----------|
| エビリファイ錠 3 mg | 青色の素錠 |  | 6 | 2.5 | 約95 | OG72 |
| エビリファイ錠 6 mg | 白色の素錠 |  | 7 | 2.7 | 約135 | OG71 |
| エビリファイ錠 12 mg | 黄色の素錠 |  | 8 | 2.8 | 約180 | OG70 |
| エビリファイ散 1% | 白色の散剤 | | | | | |
| エビリファイ内用液 0.1% | 無色澄明の液で、芳香がある。pHは2.7～3.5である。 | | | | | |

味

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

エビリファイ散 1% : 味はない～弱い甘みがする。

エビリファイ内用液 0.1% : 甘味と酸味がある。

におい

エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12mg : においはない。

エビリファイ散 1% : においはない。

エビリファイ内用液 0.1% : オレンジの芳香がある。

(2) 製剤の物性

エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12mg : 「6. 溶出試験」の項参照

エビリファイ散 1% : 日局一般試験法 製剤の粒度の試験法 (2) 散剤により試験を行うとき、製剤総則 散剤に適合する。

「6. 溶出試験」の項参照

エビリファイ内用液 0.1% : pHは2.7～3.5である。

(3) 識別コード

エビリファイ錠 3 mg : OG72

エビリファイ錠 6 mg : OG71

エビリファイ錠 12 mg : OG70

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

表 5 参照

(2) 添加物

表 5 参照

表 5 エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12 mg、エビリファイ散 1%、内用液 0.1%の有効成分、添加物

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

3. 製剤の各種条件下における安定性

表 6 エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12 mg の安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 結果 |
|---|-------------------|--------------------------------------|---|
| 長期保存試験 25°C/60% RH | 36カ月 | ① PTP/アルミピロー ② ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り) | 変化なし |
| 加速試験 40°C/75% RH | 6カ月 | | 変化なし |
| 無包装 30°C/75% RH | 3カ月 | 無包装 ¹⁾ | 水分増加、硬度低下、崩壊遅延 (3mg 錠) 溶出率低下 (1カ月後は規格内・3カ月後に規格外) |
| 開封後 25°C/60% RH | 6カ月 | PTP(アルミピロー開封後) | 水分増加、硬度低下 |
| | | ポリエチレン瓶(開放) | 水分増加、硬度低下、溶出率低下(規格内) |
| 温度 60°C | 3カ月 | ① PTP/アルミピロー | 変化なし(6mg 錠、12mg 錠) 分解物の増加(3mg 錠: 2カ月後は規格内、3カ月後に規格外) |
| | | ② ポリエチレン瓶 (乾燥剤入り) | 変化なし |
| 湿度 25°C/91% RH | 1カ月 ²⁾ | 無包装 ¹⁾ | 水分増加、崩壊遅延、硬度低下(2kp 未満 ³⁾)、溶出率低下(規格内) |
| 温度・湿度 40°C/75% RH | 1カ月 ²⁾ | 無包装 ¹⁾ | 水分増加、崩壊遅延(3mg 錠)、硬度低下、溶出率低下(規格外) |
| 光 D65 蛍光灯 (1,000 lux) | 1,800 時間 | ガラスシャーレ | 変化なし(6mg 錠) |
| 光 近紫外・白色蛍光灯 (3,000lux・50 μ W/cm ²) | 600 時間 | ガラスシャーレ | 変化なし(3mg 錠、12mg 錠) |

1) 無包装：ポリエチレン瓶(開放)又はガラスシャーレ(開放)

2) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

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

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

表7 エビリファイ散1%の安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 | 結果 |
|-------------------------|---------|--------------|------|
| 長期保存試験 25°C/60% RH | 60カ月 | ポリエチレン瓶 | 変化なし |
| 加速試験 40°C/75% RH | 6カ月 | | |
| 温度 60°C | 3カ月 | ポリエチレン瓶 | 変化なし |
| 湿度 25°C/91% RH | 6カ月 | ポリエチレン瓶 (開放) | 水分増加 |
| 温度・湿度 40°C/75% RH | 6カ月 | | |
| 光 D65蛍光灯 (1,000 lux) | 1,800時間 | ガラスシャーレ | 変化なし |

表8 エビリファイ内用液0.1%の安定性

| 保存条件 | 保存期間 | 包装形態 ¹⁾ | 結果 |
|--|--------|--------------------|-------------------|
| 長期保存試験 25°C/60% RH | 18 カ月 | 分包品 (アルミラミネートフィルム) | 変化なし |
| 加速試験 40°C/75% RH | 6 カ月 | 分包品 (アルミラミネートフィルム) | 変化なし |
| 高温度 60°C | 3 カ月 | 分包品 (アルミラミネートフィルム) | 2 カ月後、分解物増加 (規格外) |
| 低温度 5°C | 6 カ月 | 分包品 (アルミラミネートフィルム) | 変化なし |
| 温度循環 ²⁾ -10~40°C | 2 週 | 分包品 (アルミラミネートフィルム) | 変化なし |
| 光 近紫外・白色蛍光ランプ (3,000 lux・50 μW/cm ²) | 600 時間 | 分包品 (アルミラミネートフィルム) | 変化なし |

1) 包装形態：分包品はアルミラミネートフィルム分包品で、3 mL、6 mL 及び 12 mL の 3 種の容れ目がある。

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

4. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

他剤との配合変化は「エビリファイ散 1%配合変化表」、「エビリファイ内用液 0.1%配合変化表」(別資料)をご参照下さい。

5. 混入する可能性のある夾雑物

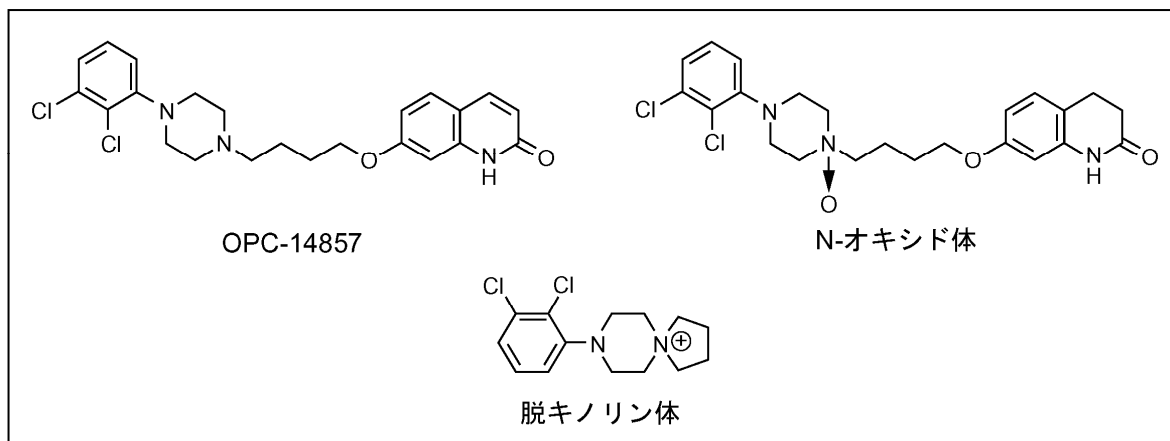


図2 混入する可能性のある夾雑物の構造式

6. 溶出試験

エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12 mg、エビリファイ散 1%

条件：パドル法、75 rpm

試験液：pH5.0 酢酸緩衝液

規格：30分間の溶出率は70%以上（エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・エビリファイ散 1%）

60分間の溶出率は70%以上（エビリファイ錠 12 mg）

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12 mg、エビリファイ散 1%

(1) 紫外可視吸収スペクトル

アリピプラゾール標準品と同一波長のところに同様の強度の吸収を示す。

(2) 薄層クロマトグラフ法

アリピプラゾール標準品の Rf 値に等しい。

(方法) 抽出溶媒：酢酸エチル

薄層板：シリカゲル（蛍光剤入り）

展開溶媒：エタノール（99.5）・酢酸エチル・メタノール混液（3：2：1）

展開距離：約 12 cm

検出方法：紫外線（主波長 254 nm）

エビリファイ内用液 0.1%

液体クロマトグラフ法、紫外吸収スペクトル（ダイオードアレイ検出器）

アリピプラゾール標準品のピークの保持時間と等しく、同一波長のところに同様の強度の吸収を示す。

8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法により定量する。

9. 容器の材質

表9 容器の材質

| | | | |
|---|---------------|-------------------|-------------------------------|
| エビリファイ錠 3 mg エビリファイ錠 6 mg エビリファイ錠 12 mg | PTP | PTP | ポリプロピレン、アルミ箔 |
| | | ピロー包装 | アルミ箔、ポリエチレン |
| | プラスチック ボトル | キャップ | ポリプロピレン |
| パッキン | | ポリエチレン (ゲル容器を兼ねる) | |
| ボトル | | ポリエチレン | |
| エビリファイ散 1% | プラスチック ボトル | キャップ | ポリプロピレン |
| | | パッキン | ポリエチレンをポリプロピレンで両面 コート |
| | | ボトル | ポリエチレン |
| エビリファイ内用液0.1% | 分包品 | アルミラミネート フィルム | PET/アルミ箔/PET/ポリエチレン積層 フィルム |

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

統合失調症

2. 用法及び用量

エビリファイ錠・散：

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

エビリファイ内用液：

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。
(〔薬物動態〕の項参照)
- (2) 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。(増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照)
- (3) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。
- (4) 内用液のみの注意事項
 - ・ 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯(約150 mL)くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。
 - ・ 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。(「適用上の注意(3)」の項参照)
 - ・ 茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。(「適用上の注意(3)」の項参照)
 - ・ 一部のミネラルウォーター(硬度の高いものなど)は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。(「適用上の注意(3)」の項参照)
 - ・ 分包品(3 mL、6 mL、12 mL)は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。

統合失調症患者を対象とし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、アリピプラゾールが投与され、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。

《一般臨床試験》

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

《二重盲検試験》

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

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

表 10

| | 対象症例 | 改善率 ^{注)} |
|-------------|------|-------------------|
| アリピプラゾール投与群 | 111 | 46.8% (52/111) |

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

表 11

| | 対象症例 | 改善率 ^{注)} |
|-------------|------|-------------------|
| アリピプラゾール投与群 | 119 | 31.9% (38/119) |

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。

《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、統合失調症患者計 252 例における最終評価時の改善率^{注)}は、32.5% (82/252) であった。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁾

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

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

(3) 探索的試験

1) 探索的試験

- ・統合失調症患者 20 例を対象に、アリピプラゾールを 1 日 1 mg 又は 2 mg (前治療抗精神病薬のある患者の場合は 1 日 2 mg) から投与開始し、症状の変化に応じて漸増漸減法とし、最高用量は 10 mg/日、投与回数は 1 日 1 回とした。投与期間は 4 週間とし、可能な場合は安全性に注意しながら更に 4 週間継続投与 (計 8 週間投与) とした。

最終全般改善度における改善率^{注)}は 45.0% (9/20) であった²⁾。

- ・統合失調症患者 27 例を対象に、アリピプラゾールを 1 日 1 mg 又は 2 mg (前治療抗精神病薬のある患者の場合は 1 日 2 mg) から投与開始し、症状の変化に応じて漸増漸減法とし、最高用量は 10 mg/日、投与回数は 1 日 1 回又は 2 回とした。投与期間は 4 週間とし、可能な場合は安全性に注意しながら更に 4 週間継続投与 (計 8 週間投与) とした。

最終全般改善度における改善率^{注)}は 48.1% (13/27) であった³⁾。

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

注) 改善率は最終全般改善度の中等度改善以上の改善率を示す。

【評価基準】

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

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

2) 用量反応探索的試験⁴⁾

統合失調症患者 129 例を対象に、アリピプラゾールを 1 日 4～8 mg から投与開始し 8 週間経口投与した。最高用量は 30 mg/日とし、投与回数は 1 日 1 回又は 2 回で行った。出来る限り、最初の 4 週間（用量探索期間）までに症状の変化に応じて担当医師の判断により用量を漸増漸減し至適用量の探索を行い、その後、用量一定のまま 4 週間（用量維持期間）投与を継続することとした。

最終全般改善度における改善率^{注)}は 48.8% (63/129) であった。

アリピプラゾールの至適用量が判定された症例は 76.7% (99/129) であり、至適用量は 1 日 4 mg 以上 30 mg 以下の範囲であった。このうちの 84.8% (84/99) が 6 mg/日以上 20 mg/日以下の範囲であった。

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

① ハロペリドールとの比較試験

統合失調症 240 例を対象に、アリピプラゾールとハロペリドールとの投与 8 週間の二重盲検比較試験を実施した。アリピプラゾールは 1 日用量として 6 mg から開始し、最高 24 mg まで 1 日 1 回又は 2 回経口投与とした。ハロペリドールは 1 日用量として 3 mg から開始し、最高 12 mg まで 1 日 1 回又は 2 回経口投与とした。

アリピプラゾール投与群の 45.8% (55/120) が「中等度改善」以上を示し、アリピプラゾールの有用性が認められた。

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

② モサプラミン塩酸塩との比較試験

統合失調症 238 例を対象にアリピプラゾールとモサプラミン塩酸塩との投与 8 週間の二重盲検比較試験を実施した。アリピプラゾールは 1 日用量として 6 mg から開始し、最高 24 mg まで 1 日 2 回経口投与とした。モサプラミン塩酸塩は 1 日用量として 45 mg から開始し、最高 180 mg まで 1 日 3 回経口投与した。

アリピプラゾール投与群の 31.7% (38/120) が「中等度改善」以上を示し、アリピプラゾールの有用性が認められた。

(外国人による成績)

《外国における二重盲検試験》

- 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、30 mg/日又は 20、30 mg/日を 4 週間投与した 2 試験^{5,6)}では、プラセボ群：-2.9 (n=102)、15 mg/日群：-15.5 (n=99)、30 mg/日群：-11.4 (n=100) 又はプラセボ群：-5.0 (n=103)、20 mg/日群：-14.5 (n=98)、30 mg/日群：-13.9 (n=96) であり、アリピプラゾール固定用量 10、15、20 mg/日を用いた 6 週間投与の試験⁷⁾では、プラセボ群：-2.3 (n=107)、10 mg/日群：-15.0 (n=103)、15 mg/日群：-11.7 (n=103)、20 mg/日群：-14.4 (n=97) であった（各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$ ）。

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

- ・安定期にある慢性統合失調症患者 310 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（26 週間投与、15 mg/日）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⁸⁾。

3) 安全性試験

① 長期投与試験^{9~11)}

統合失調症患者 327 例を対象に、アリピプラゾール長期投与時の安全性及び有効性について非盲検法にて検討した。初回投与量は 6 mg/日（1 日 1~2 回分割投与）で、1 日 24 mg までの範囲で適宜増減することとし、1 日 24 mg 投与後に効果不十分又は更に効果を期待したい場合は安全性に注意しつつ 1 日最高 30 mg まで投与可能とした。投与期間は 24 週間（6 カ月）以上の投与例が 268 例、52 週間（12 カ月）の投与例が 153 例であった。

投与 24 週時、投与 52 週時での改善率^{注)}はそれぞれ 28.7%、41.2%であり、投与終了時の最終全般改善度における改善率^{注)}は 31.8%であった。以上、アリピプラゾールの長期投与において、多くの症例で長期間効果が持続した。

安全面では、長期投与によって留意すべき新たな有害事象の発現や発現頻度の増加はなかったことから、短期投与時と同様の安全性を有するものと考えられた。また、錐体外路症状への影響が少ないこと、抗精神病薬併用下においてもプロラクチンを上昇させないということから、長期投与におけるアリピプラゾールの臨床的有用性が確認された。

② 長期投与試験（継続投与試験）¹²⁾

後期第Ⅱ相試験後、アリピプラゾールを継続投与した統合失調症患者 55 例を対象に、アリピプラゾールの安全性及び有効性について検討した。投与期間は 24 週間（6 カ月）以上の投与例が 42 例、52 週間（12 カ月）の投与例が 27 例であった。後期第Ⅱ相試験終了時（投与 8 週間）での改善率^{注)}は 74.5%（41/55）であり、継続長期投与試験に移行後、52 週間での最終評価では 67.3%（37/55）であった。

悪化例は後期第Ⅱ相試験終了時にはなく、継続長期投与試験に移行後、「軽度悪化」以上の悪化例は、55 例中 5 例（9.1%）であった。

以上、アリピプラゾールの短期投与で得られた有効性及び安全性が、更に長期に投与を継続した場合も維持され、長期移行後の錐体外路症状の発現は少なく、プロラクチンの上昇もみられなかった。また、長期投与後も短期投与時とほぼ同様な用量にて有効性、安全性の維持が可能と考えられた。これらのことから、アリピプラゾールは長期投与における維持療法に有用な薬剤と考えられた。

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

注) 改善率は最終全般改善度の中等度改善以上の改善率を示す。

【評価基準】

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

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

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ハロペリドール、リスペリドン、モサプラミン塩酸塩、ゾテピン、クロルプロマジン塩酸塩、オランザピン、クエチアピルフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アリピプラゾールはドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用、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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体親和性 (*in vitro*)^{13~18)}

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 D_2 、ヒトドパミン D_3 、ヒトセロトニン $5-HT_{1A}$ 及びヒトセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミン D_4 、ヒトセロトニン $5-HT_{2C}$ 、ヒトセロトニン $5-HT_7$ 、ラット大脳皮質アドレナリン α_1 及びヒトヒスタミン H_1 受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリン M_1 、ラット心臓ムスカリン M_2 及びモルモット回腸ムスカリン M_3 受容体に対する親和性は低かった。

表 12

| 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 ¹³⁾ |
| D_3 | ヒトドパミン D_3 受容体 | 0.8 ¹⁴⁾ |
| D_4 | ヒトドパミン D_4 受容体 | 44 ¹⁵⁾ |
| セロトニン系 | | |
| $5-HT_{1A}$ | ヒトセロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体 | 1.7 ¹⁶⁾ |
| $5-HT_{2A}$ | ヒトセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体 | 3.4 ¹⁵⁾ |
| $5-HT_{2C}$ | ヒトセロトニン $5-HT_{2C}$ 受容体 | 15 ¹⁵⁾ |
| $5-HT_7$ | ヒトセロトニン $5-HT_7$ 受容体 | 39 ¹⁵⁾ |
| 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 ¹⁷⁾ |
| ヒスタミン系 | | |
| H_1 | ヒトヒスタミン H_1 受容体 | 61 ¹⁵⁾ |
| 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 ‡ ¹⁸⁾ |
| M_2 | ラット心臓ムスカリン M_2 受容体 | >1,000 ‡ ¹⁸⁾ |
| M_3 | モルモット回腸ムスカリン M_3 受容体 | >1,000 ‡ ¹⁸⁾ |

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 値は親和性は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^{13), 19)}

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¹³⁾、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¹³⁾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¹⁹⁾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。

① 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*)¹³⁾

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。

表13

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

データは 3 あるいは 4 回の試験の場合は Mean ± S.E. を、2 回の試験の場合は Mean (range) を示す。
 7-OH-PIPAT : R-(+)-トランス-8-ヒドロキシ-2-(N-n-プロピル-N-3'-イオド-2'-プロピル)アミノテトラリン
 S(-)-3-PPP : S(-)-3-(3-ヒドロキシフェニル)-N-n-プロピル-ピペリジン

注) ドパミン D₂受容体アゴニストは G 蛋白質非会合状態のドパミン D₂受容体に比べ、G 蛋白質会合状態のドパミン D₂受容体に対しより高い親和性を示すことが知られている²⁰⁾。

② 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*)¹³⁾

フォルスコリン刺激による細胞内 cAMP 蓄積を指標²¹⁾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、10⁻⁷mol/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 (10⁻⁵mol/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。

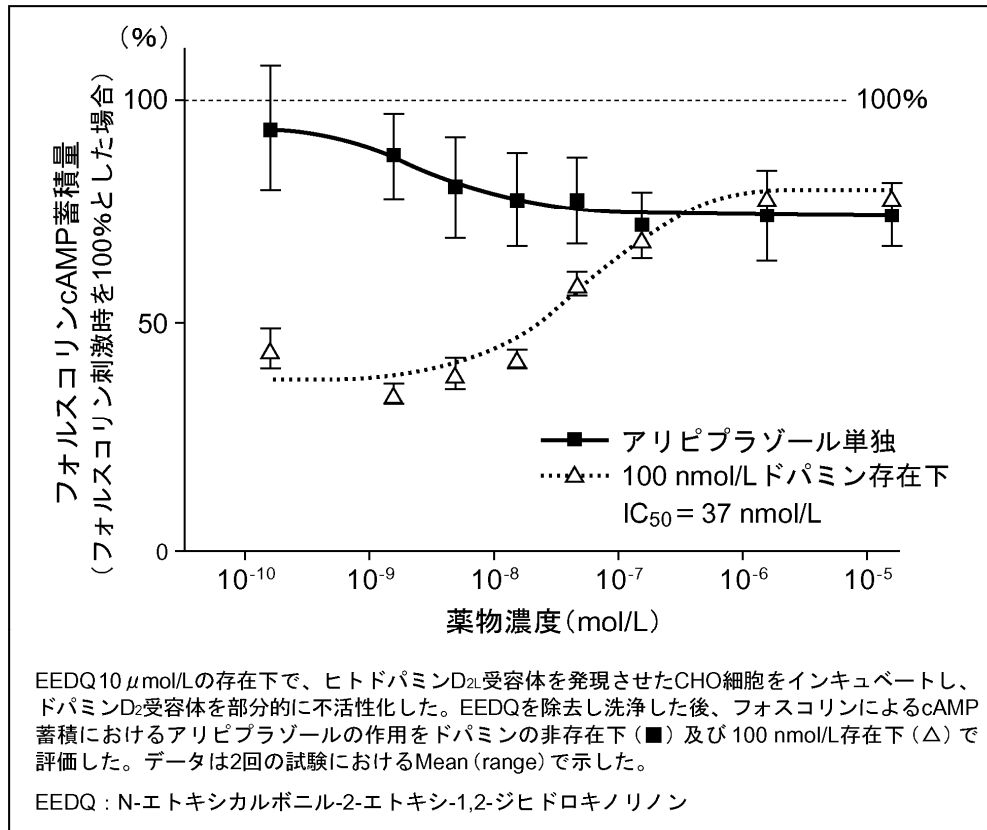


図3 フォルスコリン刺激によるcAMP蓄積を指標としたアリピプラゾールのドパミンD₂受容体アゴニスト作用とアンタゴニスト作用

注) ドパミン D_{2L}受容体は G 蛋白と共役して細胞内 cAMP 量を調節しており、ドパミン D₂受容体のアゴニストはフォ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²¹⁾。

③ 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*)¹⁹⁾
 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 (10⁻¹⁰~10⁻⁵mol/L) は3×10⁻¹⁰mol/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。

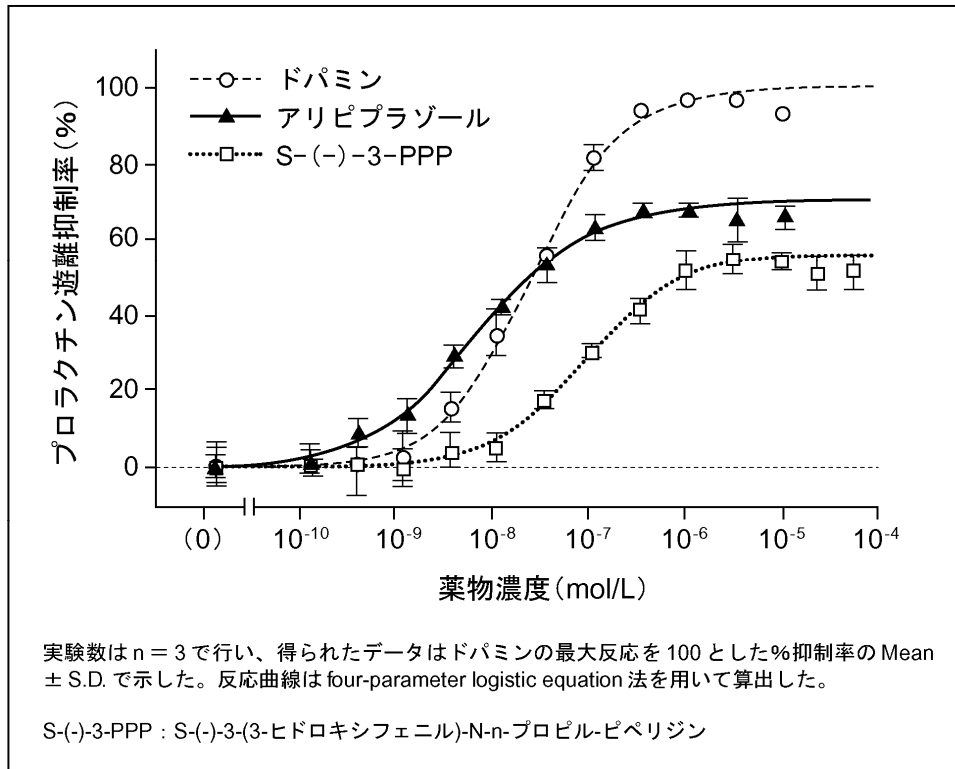


図4 プロラクチン遊離に対するドパミン、アリピプラゾール及びS-(-)-3-PPPの抑制作用

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²²⁾。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。

3) セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用^{16), 23), 24)}

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¹⁶⁾、セロトニン代謝に対する作用²³⁾及び縫線核セロトニン作動性神経に対する作用²⁴⁾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。

① 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*)¹⁶⁾

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。

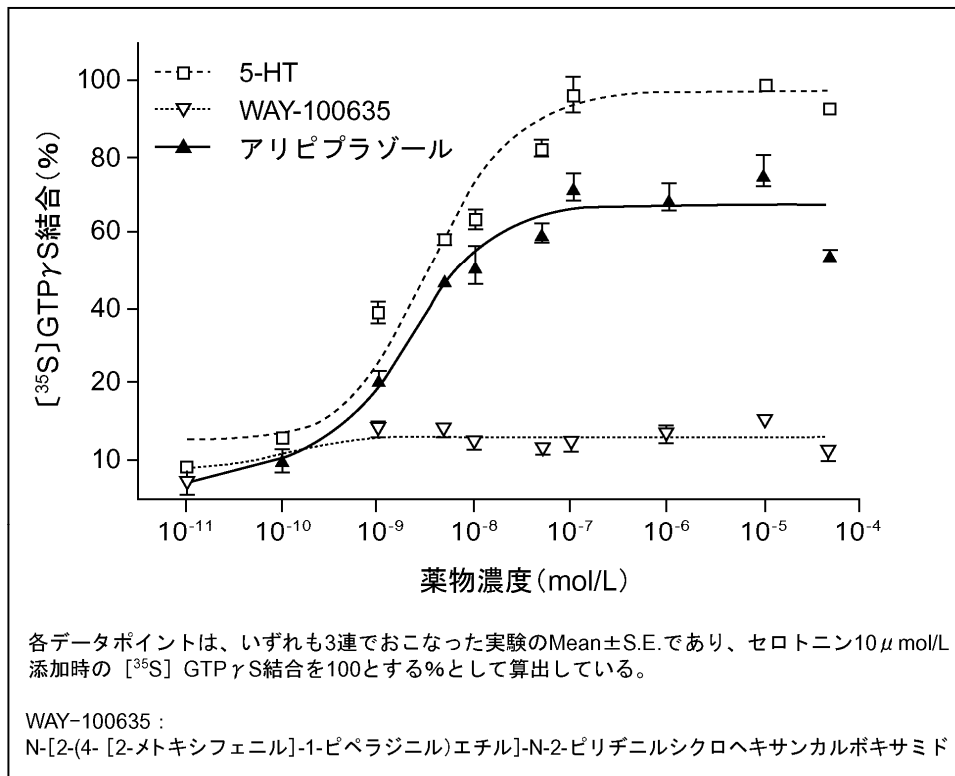


図5 CHO細胞膜に発現したヒト5-HT_{1A}受容体への [³⁵S]GTP γ S 結合に対する作用

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²⁵⁾。

② セロトニン代謝に対する作用の検討 (マウス)²³⁾

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。

③ 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)²⁴⁾

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。

4) セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用^{26), 27)}

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²⁶⁾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²⁷⁾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。

① 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*)²⁶⁾

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。

表 14

| | 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 |
| 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 |

② 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)²⁷⁾

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。

表 15

| | 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 |

5) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用^{28), 29)}

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。

① ラット条件回避反応（ラット）²⁸⁾

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。

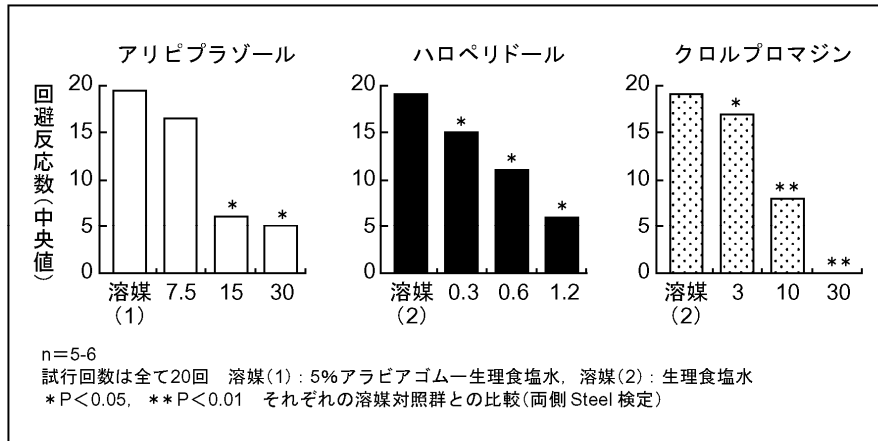


図6 各種抗精神病薬の条件回避反応に対する作用

② ラットコンフリクト行動に対する作用（ラット）²⁹⁾

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

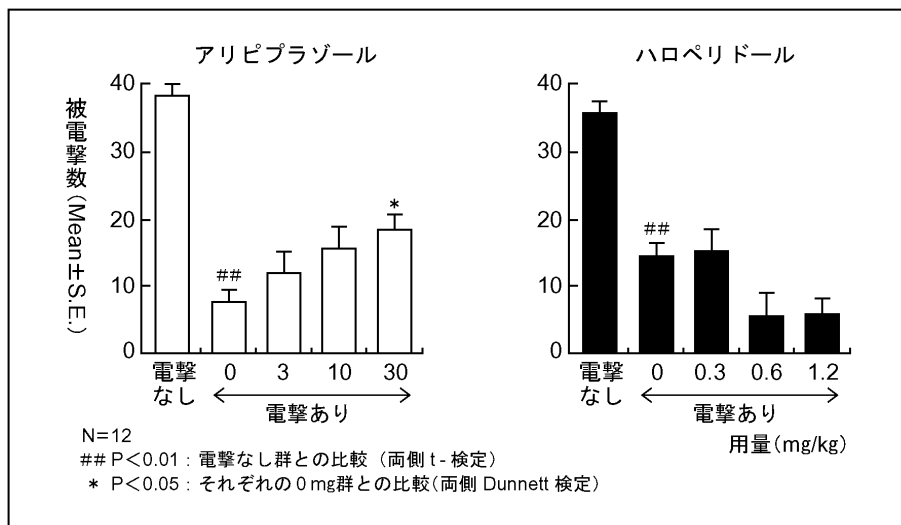


図7 各種抗精神病薬のコンフリクト行動に対する作用

6) カタレプシー惹起作用（マウス、ラット）³⁰⁾

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。

表 16

| | | 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 |

7) 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*)³¹⁾

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。

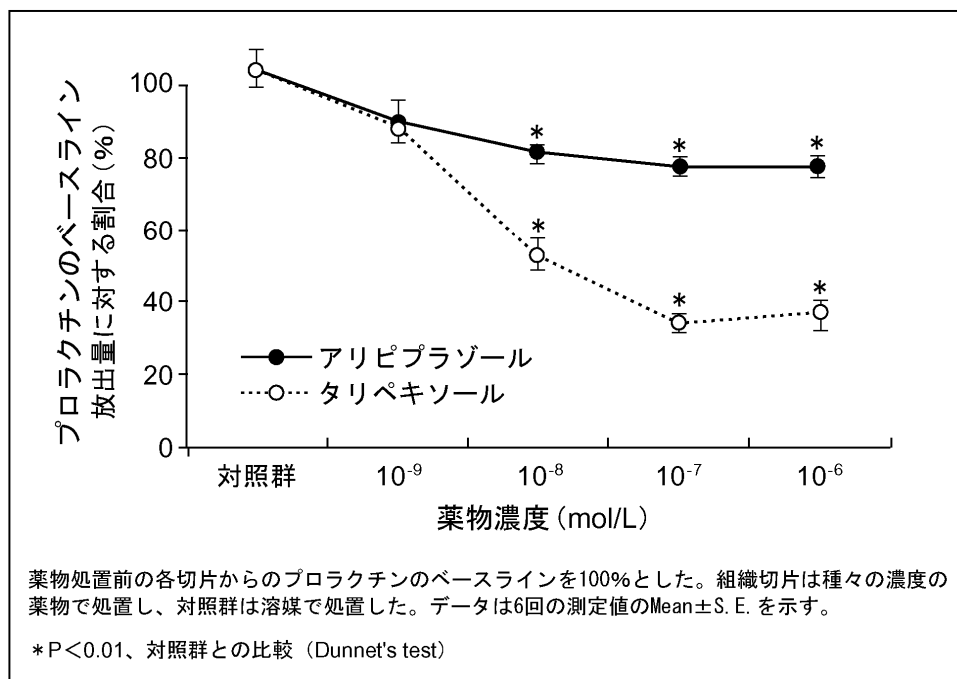


図8 単離したラット下垂体前葉切片からのプロラクチン遊離に対する各薬物の抑制作用

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²²⁾。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。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間³²⁾

健康成人男子にアリピプラゾール6 mg (6 mg錠) を空腹時単回経口投与した時の最高血中濃度到達時間は 3.6 ± 2.5 時間であった。

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人における単回投与時の薬物動態³²⁾

(1) 単回投与 (錠剤)

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

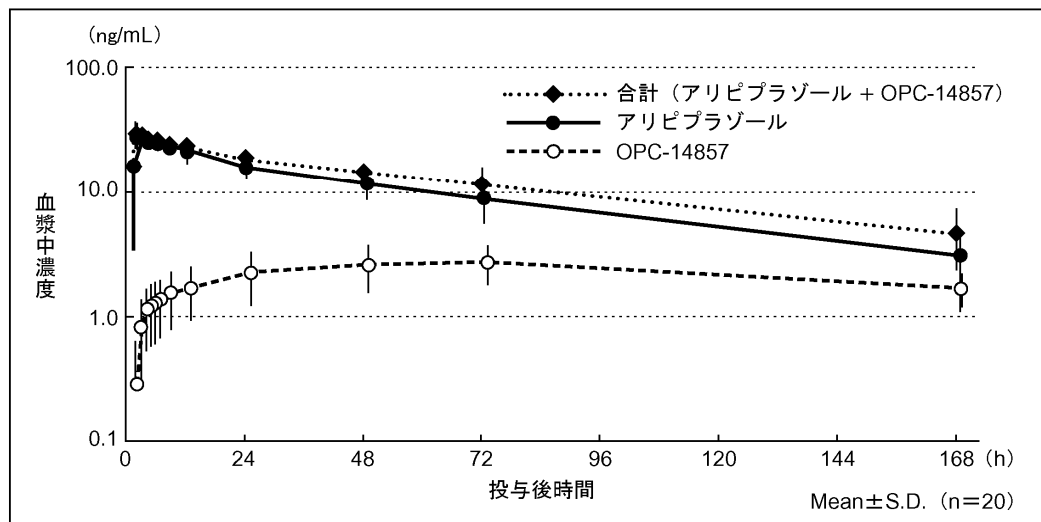


図9

表 17 単回経口投与時の血漿中未変化体 (アリピプラゾール) 及び主代謝物 (OPC-14857) の薬物動態パラメータ

| | 例数 | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (hr) | AUC _{168hr} (ng·hr/mL) | AUC _∞ (ng·hr/mL) |
|-----------|----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| アリピプラゾール | 20 | 3.6±2.5 | 30.96±5.39 | 61.03±19.59 | 1,692.9±431.7 | 2,024.1±703.7 |
| OPC-14857 | 20 | 69.6±36.4 | 2.90±1.00 | 279±299 | 378.1±107.1 | 1,115±869 |

Mean±S.D.

(2) 単回投与 (内用液と錠剤)³³⁾

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

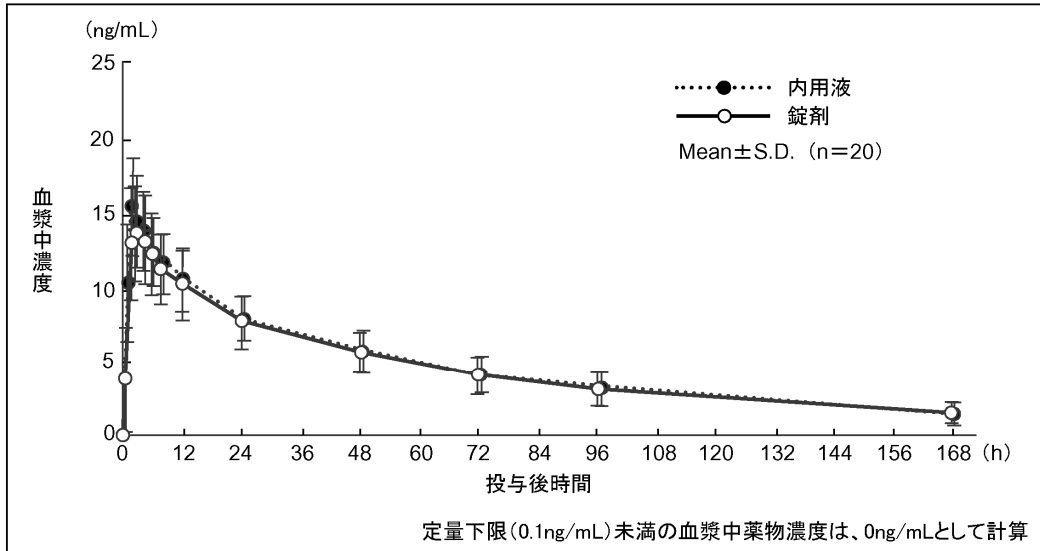


図10

表 18 アリピプラゾール 3 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

| 製 剤 | 例数 | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | t _{1/2} (hr) | AUC _{168hr} (ng・hr/mL) |
|-----|----|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| 内用液 | 20 | 2.6±1.0 | 15.77±3.313 | 59.21±13.40 | 762.1±188.2 |
| 錠 剤 | 20 | 3.5±1.7 | 15.32±2.521 | 62.11±14.17 | 743.1±196.6 |

Mean±S.D.

注意：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日6～12 mg（6～12 mL）を開始用量、1日6～24 mg（6～24 mL）を維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mg（30 mL）を超えないこと。」です。

2) 健康成人における反復投与時の薬物動態³⁴⁾

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、未変化体及び代謝物の薬物動態を検討した。

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

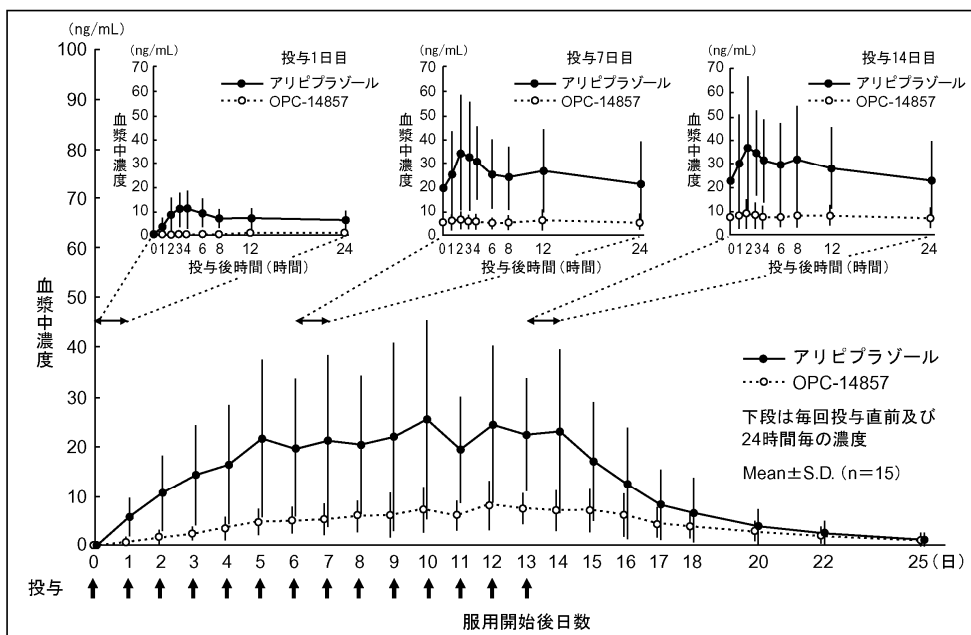


図11

表 19 反復経口投与時の血漿中未変化体（アリピプラゾール）及び主代謝物（OPC-14857）薬物動態パラメータ

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

*：投与間隔間の AUC
—：算出せず、Mean±S.D.

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

3) 食事の影響³⁵⁾

アリピプラゾール 3 mg（3 mg 錠あるいは 1% 散）をそれぞれ 14 例の健康成人男子に空腹時あるいは食後 30 分に単回経口投与し、アリピプラゾールの血漿中動態に及ぼす食事の影響を検討した。

3 mg 錠及び 1% 散ともに、C_{max} 及び AUC_{168hr} には食事の影響はみられなかった。T_{max} については、1% 散では食事による経口吸収の遅延がみられた。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

4) 年齢と性別の影響（海外データ）³⁶⁾

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。

5) 喫煙（海外データ）³⁷⁾

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

6) 肝機能障害者における薬物動態（海外データ）³⁸⁾

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。

表 20 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±1372 | 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±2214 | 176.13±114.47 | 42.99±13.83 | 0.30±0.03 |
| | 中 等 度* (n=8) | 46.58±14.00 | 4,847±2915 | 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)

注意：1) 肝障害のある患者には、肝障害を悪化させるおそれがあるため慎重に投与して下さい。
2) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

7) 腎機能障害者における薬物動態 (海外データ)³⁹⁾

外国人の重度腎障害患者 (クレアチニンクリアランス < 30 mL/min) におけるアリピプラゾール 15mg の単回経口投与後の薬物動態について、正常腎機能健康成人と比較検討した。重度腎障害患者と正常腎機能の健康成人とで、アリピプラゾールの C_{max} 、全身クリアランス (CL/F) 及び腎クリアランス (CLr) の各パラメータに統計的有意差はみられなかった。主代謝物 OPC-14857 の AUC_{∞} は腎障害患者で変動しなかったが、尿中排泄量は健康成人に比べ約 2 倍高値を示した。

表 21 健康成人及び腎障害患者におけるアリピプラゾールの薬物動態パラメータの幾何平均比の P 値と 95%信頼区間

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

* : 幾何平均比に対する数値

(t-検定)

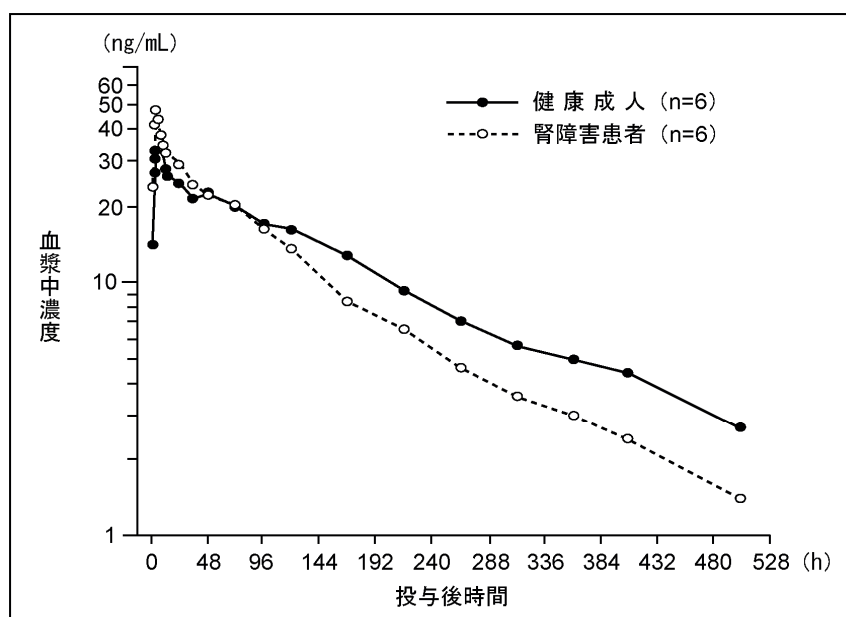


図12 健康成人及び腎障害患者における平均血漿中濃度推移

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

8) 相互作用

アリピプラゾール錠の成績を以下に示す。

- ・ イトラコナゾールとの併用データ⁴⁰⁾
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。
- ・ ケトコナゾールとの併用データ（海外データ）⁴¹⁾
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。
- ・ キニジンとの併用データ（海外データ）⁴²⁾
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。
- ・ カルバマゼピンとの併用データ（海外データ）⁴³⁾
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。
- ・ バルプロ酸との併用データ（海外データ）^{44), 45)}
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。
- ・ リチウムとの併用データ（海外データ）^{46), 47)}
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。
- ・ エタノールとの併用データ（海外データ）⁴⁸⁾
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。
- ・ ファモチジンとの併用データ（海外データ）⁴⁹⁾
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。
- ・ デキストロメトルフアン、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）^{50～52)}
健康成人において、CYP2D6、CYP3A4 の基質であるデキストロメトルフアン 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ルフアンの代謝比（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。
- ・ 活性炭との併用データ（海外データ）⁵³⁾
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。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ (海外データ) ⁵⁴⁾

86.6% (アリピプラゾール5 mg錠経口投与)

(3) 消失速度定数 ³²⁾

Kel (1/hr) : 0.01253±0.00406 (n=20)

(4) クリアランス ⁴⁰⁾

CL/F (L/hr) : 4.23±1.08 (n=24)

(5) 分布容積 ³⁴⁾

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際の 14 日目のアリピプラゾールの平均の分布容積は 8.86 (L/kg) であった。

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)

血漿蛋白結合率 ⁵⁵⁾ : 99.8～99.9 [平衡透析法 : ¹⁴C]-アリピプラゾール 500～5,000 ng/mL]

血清蛋白結合率 ⁵⁶⁾ : 99.7～99.9 [平衡透析法 : アリピプラゾール 500～5,000 ng/mL]

3. 吸収 ⁵⁴⁾

(海外データ)

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。

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 (海外データ) ⁵⁷⁾

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。

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考：ラット] ⁵⁸⁾

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。

(3) 乳汁中への移行性

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 ⁵⁹⁾。

[参考：ラット] ⁵⁸⁾

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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

[参考：ラット] ⁶⁰⁾

髄液への移行は認められなかった。

(5) その他組織への移行性

該当資料なし

[参考：ラット] ⁶⁰⁾

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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。ヒトにおけるアリピプラゾールの主な代謝経路は下記のとおりとなる⁶¹⁾ (*in vitro*)⁶²⁾,⁶³⁾。

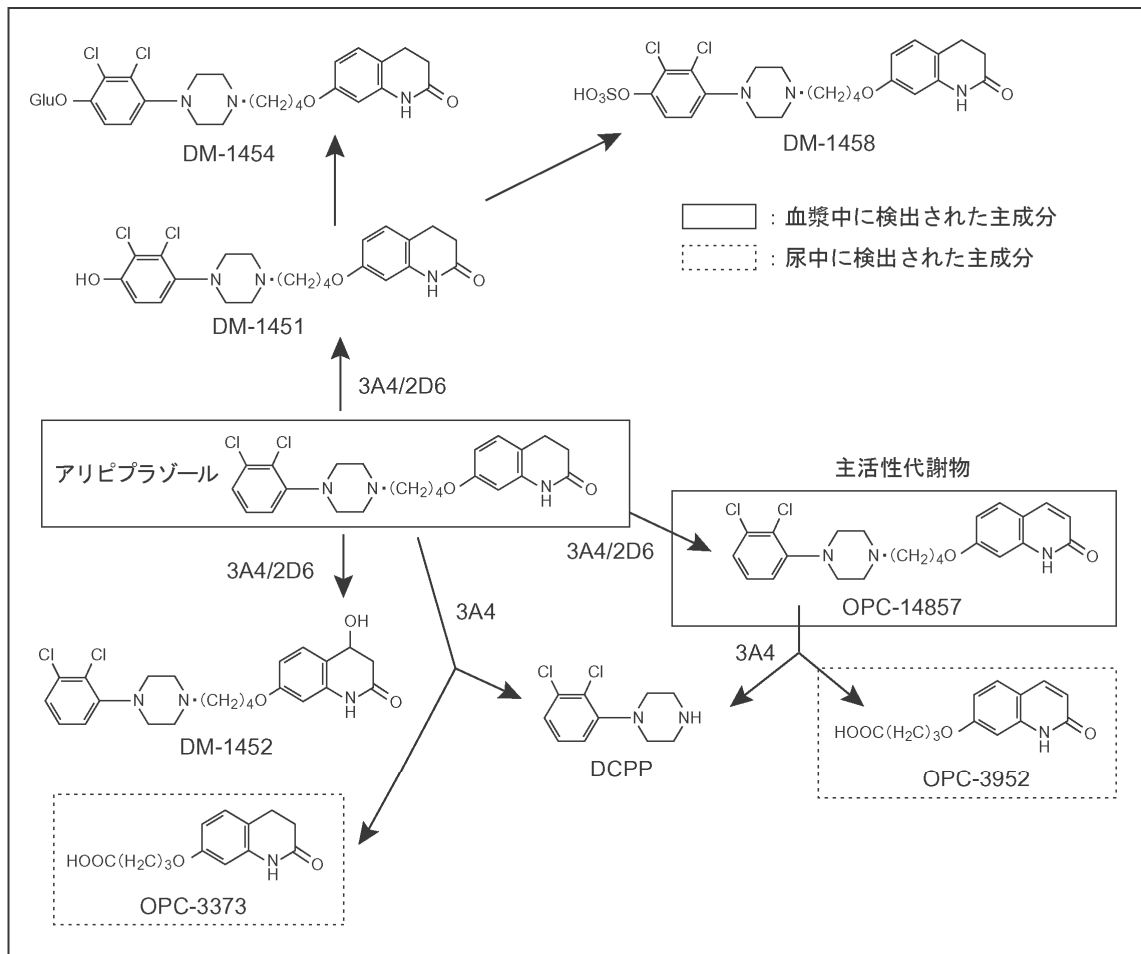


図13

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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*)⁶⁴⁾,⁶⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII-3. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

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¹⁴⁾,^{66~68)}、定常状態 (投与14日目) では未変化体に対する AUC の割合は約27%である³⁴⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位⁶⁹⁾

尿中及び糞中

(2) 排泄率

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³⁴⁾。

注意：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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。」です。

(海外データ)⁶⁹⁾

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。

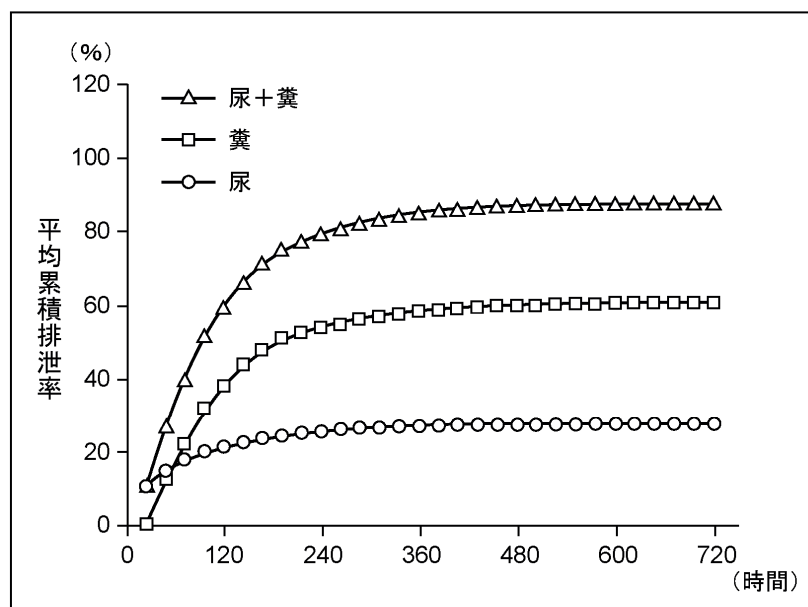


図14 [14C] - アリピプラゾールを単回投与した時の尿中、糞中及び尿糞中における放射能の平均累積排泄率

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

〔警告〕

1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。
2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
 （「慎重投与（4）」の項、「重要な基本的注意（4）、（5）」の項及び「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）

〔解説〕

1. 国内及び外国において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を伴う顕著な症例が市販後自発報告として報告され、外国においては死亡に至る症例も報告されています。また、米国で実施された複数の薬剤疫学的調査（本剤は含まれない）では、調査の対象となった非定型抗精神病薬の投与患者において、高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されています。しかし、統合失調症患者においては糖尿病の発現リスクが増加している可能性もあることから、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていません。本剤はこれらの調査の実施時には販売されておらず、本剤がこのリスク上昇に関連するかは不明です。現時点で非定型抗精神病薬の投与患者における高血糖に関連する有害事象が発現する正確なリスク評価は得られていませんが、海外での使用上の注意の記載並びに日本においては類薬が厚生労働省医薬局安全対策課長通知（平成 14 年 4 月 16 日付 医薬安発第 0416001 号、平成 14 年 11 月 7 日付 医薬安発第 1107001 号）に基づき記載している状況等に鑑み、本剤においても警告の項を設け注意を喚起することとしました。なお、本剤はエビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用として糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の報告はありませんが、国内及び外国において市販後自発報告（頻度不明）があります。また、エビリファイ錠承認時までの国内の臨床試験において、副作用として高血糖が 1/743 例（0.1%）認められました。
2. 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。

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。

「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項の解説もご参照ください。

2. 禁忌内容とその理由

〔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（「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

（解説）

1. 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. 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。
3. 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。
4. 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。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい。（〔薬物動態〕の項参照）
- (2) 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。（増量による効果の増強は検証されていない。〔臨床成績〕の項参照）
- (3) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため、このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。
- (4) 内用液のみの注意事項
 - ・ 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯（約150 mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するように指導すること。
 - ・ 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「適用上の注意(3)」の項参照）
 - ・ 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁は、混合すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないよう指導すること。（「適用上の注意(3)」の項参照）
 - ・ 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないよう指導すること。（「適用上の注意(3)」の項参照）
 - ・ 分包品（3 mL、6 mL、12 mL）は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用させること。

（解説）

- (1) 本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましいと考えられます。
- (2) 本邦での臨床試験（任意増減法）においては、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証していません。また、海外での固定用量の臨床試験成績では、15 mg を超える高用量群が 15 mg

群より効果が高いというエビデンスは得られていません。これらを踏まえ、患者ごとに慎重に症状、副作用などを観察し、必要最小量の投与としてください。特に、高用量への移行の際には、安易に投与量を変更することなく、慎重に観察しながら用量を調節してください。なお、本邦で行った可変用量の臨床試験においては、高用量まで増量して初めて効果が見られた患者例もあり、患者によっては増量により効果の増強が見られる場合もあると考えられます。

- (3) 新たに統合失調症の治療を開始する患者では錐体外路症状への感受性が高いと考えられており、副作用（アカシジア、振戦、筋強剛等）が発現しやすいため、慎重に症状を観察しながら用量を調節してください。
- (4) 内用液の服用に関する注意です。【適用上の注意】の項もご参照ください。

5. 慎重投与内容とその理由

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、「重要な基本的注意 (4)、(5)」の項及び「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。]
- (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 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下さい。
- (2) 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下さい。
- (3) 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。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、慎重に投与して下さい。
- (4) 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への投与については、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、慎重に投与して下さい。
- (5) 一般に統合失調症患者では、うつ状態がみられることがあるため、自殺企図や自殺念慮に注意が必要ですが、このような症状を有する患者に本剤を投与した場合、症状を悪化させるおそれがあります。自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者には、慎重に投与して下さい。
- (6) 一般的に高齢者では生理機能が低下し、クリアランスが低下しているため、慎重に投与して下さい。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。
- (2) 前治療薬からの切り替えの際、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、観察を十分に行いながら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。なお、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。
- (3) 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、「慎重投与（4）」の項及び「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) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記（4）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、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（〔警告〕の項、「慎重投与（4）」の項及び「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）
- (6) 体重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も考えられるため、経過を慎重に観察し、体重減少の原因精査などを実施し、適切な処置を行うこと。
- (7) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (8) 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

(解説)

- (1) 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。
- (2) 一般に、新たな抗精神病薬を使用する際に前治療薬を中止して切り替えた場合、脳内ドパミンD₂受容体からの抗精神病薬の離脱が一度に起こり、急激な精神症状の悪化をきたす場合や副作用が新たに発現する場合がありますと言われています。定型抗精神病薬から非定型抗精神病薬へ、あるいは非定型抗精神病薬間での切り替え方法に関する十分なデータはありませんが、急激な精神症状の悪化等を避けるため、患者の状態を観察しながら時間をかけて前治療薬を徐々に減量すると同時に本剤を徐々に増量することが望ましいと考えられます。本剤へ切り替え後に症状の悪化が認められた場合には、前治療薬に戻す等、適切な処置を行ってください。
- (3) 難治例や抗精神病薬を大量投与されている患者において、激しい興奮などの急性症状に対する鎮静効果を目的に本剤を増量することは望ましくありません。ベンゾジアゼピン系抗不安薬等の鎮静剤の一時的な併用等、他の対処方法も考慮してください。
- (4)、(5)

〔警告〕の項、「慎重投与（4）」の項及び「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」の項をご参照ください。

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。

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。

- (6) 体重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も考えられるため、経過を慎重に観察し、体重減少の原因精査などを実施し、適切な処置を行ってください。
- (7) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意してください。
- (8) 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。

7. 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) 併用禁忌とその理由

表 22 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------|--------------------------------|--|
| アドレナリン ボスミン | アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。 | アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。 |

（解説）

本剤とアドレナリンの併用は避けてください。

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β 受容体刺激剤であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される可能性があります。

本剤とアドレナリンの薬物相互作用について検討したデータはありません。

(2) 併用注意とその理由

表 23 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、 ケトコナゾール等 | 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） |

(解説)

中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体、麻酔剤等）

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。

降圧剤

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。

抗コリン作用を有する薬剤

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。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。

ドパミン作動薬（レボドパ製剤）

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。

アルコール（飲酒）

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。

CYP2D6 阻害作用を有する薬剤（キニジン等）

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素P450分子種CYP3A4及びCYP2D6によると考えられています。CYP2D6阻害作用を有するキニジン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。

- 健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するキニジン 166 mgとアリピプラゾール 10 mgの併用により、アリピプラゾールのAUCは 107%増加した⁴²⁾。

CYP3A4 阻害作用を有する薬剤（イトラコナゾール、ケトコナゾール（経口剤：国内未承認）等）

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、ケトコナゾール等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

イトラコナゾール

- 健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100 mgとアリピプラゾール3 mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁴⁰⁾。

ケトコナゾール（経口剤：国内未承認）

- 健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200 mgとアリピプラゾール 15 mgの併用により、アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した⁴¹⁾。

肝代謝酵素(特に CYP3A4)誘導作用を有する薬剤（カルバマゼピン等）

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。

- 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⁴³⁾。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

エビリファイ錠承認時までの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。

1) 重大な副作用と初期症状

1. 悪性症候群（Syndrome malin）（0.3%）

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

（解説）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用として悪性症候群が2/743例（0.3%）報告されています。悪性症候群は抗精神病薬による治療中に、発熱（38℃以上）、意識障害、錐体外路症状（筋強剛、振戦）、自律神経症状（発汗、頻脈、血圧異常、尿閉）等を呈する症候群です。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。

2. 遅発性ジスキネジア^{注)}

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。

注) 外国の臨床試験において報告（0.4%）がある。

（解説）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、遅発性ジスキネジアの副作用報告はありませんが、外国の臨床試験においては20/5,592例（0.4%）報告されています。

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。

3. 麻痺性イレウス（0.3%）

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）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用として麻痺性イレウスが2/743例（0.3%）報告されており、本剤のムスカリン（M₁、M₂、M₃）受容体遮断作用は非常に小さい（IC₅₀<1,000 nmol/L）ものの、便秘35/743例（4.7%）も報告されています。

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。

4. アナフィラキシー様症状（頻度不明*）

アナフィラキシー様症状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。

*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用としてアナフィラキシー様症状の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています（頻度不明）。アナフィラキシー様症状が現れた場合には、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。【禁忌】の解説もご参照ください。

5. 横紋筋融解症（頻度不明*）

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。

*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用として横紋筋融解症の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています（頻度不明）。

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、検査所見としては、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の筋逸脱酵素の急激な上昇が認められます。

このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

6. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明*）

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

*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用として糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡を伴う顕著な症例が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（頻度不明）。

【警告】の項、「慎重投与（4）」の項及び「重要な基本的注意（4）、（5）」の項をご参照ください。

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。

7. 痙攣（0.7%）

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。

（解説）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用として痙攣が4/743例（0.5%）、大発作痙攣が1/743例（0.1%）報告されています。本剤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しやすくする可能性が高いことが知られています。

8. 無顆粒球症、白血球減少（頻度不明*）

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。

*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明。

（解説）

エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験において、副作用として無顆粒球症及び重篤な白血球減少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）。

抗精神病薬の「無顆粒球症、白血球減少」関連の副作用集積報告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。

2) その他の副作用

表 24 その他の副作用（国内臨床試験及び国内市販後自発報告）

| 頻度 種類 | 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 | めまい、頭痛、傾眠、うつ病、幻覚 | 妄想、リビドー亢進、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、失神、感情不安定、錯乱、神経症、譫妄、躁病反応、精神症状 | 激越（不安、焦燥、興奮） |
| 錐体外路症状 | アカシジア、振戦、筋強剛 | 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、嚥下障害、からだのこわばり、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上 | |
| 循環器 | | 頻脈、低血圧 | 高血圧、心悸亢進、徐脈、起立性低血圧 | 心電図異常（期外収縮等） |
| 消化器 | 食欲不振 | 便秘、悪心、腹痛、嘔吐 | 下痢、胃炎、消化不良 | 食欲亢進 |
| 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、好酸球増多、単球減少、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、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 | |
| 肝臓 | ALT（GPT）上昇 | AST（GOT）上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、Al-P上昇 | Al-P低下、LDH低下、総ビリルビン上昇、総ビリルビン低下 | |
| 腎臓 | | BUN上昇、BUN低下、蛋白尿、尿沈渣異常、尿比重上昇 | 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、尿比重低下 | |
| 泌尿器 | | 尿潜血 | 排尿障害、血尿、膀胱炎、尿閉 | 頻尿、尿失禁 |
| 過敏症 | | | 発疹、光線過敏性反応 | 血管浮腫 |
| 代謝異常 | CK（CPK）上昇 | 口渇、コレステロール上昇、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、HDL-コレステロール低下、トリグリセライド低下、CK（CPK）低下 | |
| 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 |
| その他 | 体重減少 | 倦怠感、体重増加、発熱、脱力感、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 | ほてり、熱感、背部痛、肩こり、悪寒、性器出血、胸痛、四肢痛、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 | 筋痛、脱毛、霧視、羞明、眼のチカチカ、末梢性浮腫 |

*：自発報告において認められた副作用のため頻度不明

2) その他の副作用

表 25 その他の副作用（外国臨床試験及び外国市販後自発報告^{注)}）

| 頻度 種類 | 10%以上 | 1～10%未満 | 頻度不明 ^c |
|------------|----------------------------------|--|--|
| 精神神経系 | 頭痛 ^a 、不眠 ^a | 傾眠・鎮静 ^a 、浮動性めまい ^a 、落ち着きのなさ ^a | 失神、持続勃起、会話障害、激越（不安、焦燥、興奮）、大発作痙攣、自殺企図、自殺念慮 |
| 錐体外路 症状 | | アカシジア ^a 、振戦 ^a 、錐体外路障害（ジストニア、パーキンソン様症状、ジスキネジア） ^b | 筋骨格硬直、嚥下障害 |
| 循環器 | | 頻脈 ^b 、起立性低血圧 ^b | 高血圧 |
| 消化器 | | 悪心 ^a 、消化不良 ^a 、嘔吐 ^a 、便秘 ^a | 膵炎、食欲不振、下痢 |
| 血液 | | | 白血球減少、好中球減少、血小板減少 |
| 肝臓 | | | ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、 γ -GTP上昇、肝炎、黄疸 |
| 呼吸器 | | | 嚥下性肺炎 |
| 泌尿器 | | | 尿失禁、尿閉 |
| 過敏症 | | | アレルギー反応、血管浮腫、そう痒症、蕁麻疹、発疹、咽頭痙攣 |
| 代謝異常 | | | 糖尿病、血中ブドウ糖増加・変動、グリコヘモグロビン増加、CK (CPK) 上昇 |
| その他 | | 無力感・疲労感 ^a 、霧視 ^a | 発熱、低体温、体重増加、胸痛、筋痛、体重減少、多汗症、低ナトリウム血症 |

注) a：統合失調症に対するプラセボ対照試験において報告された有害事象でアリピプラゾール群（1,079例）とプラセボ群（566例）の発現率の差が1%以上であったもの

b：プラセボ群との発現率の差は1%未満であるが、医学的に重要と判断されたもの

c：自発報告において認められた副作用のため頻度不明

（解説）

<その他の副作用（国内臨床試験及び国内市販後自発報告）>は、エビリファイ錠承認時までの国内臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現状況、国内市販後の自発報告における副作用、さらに<その他の副作用（外国臨床試験及び外国市販後自発報告）>は、「企業中核安全性情報（CCSI）」に基づいて記載しています。

(2) 項目別副作用発現率及び臨床検査値異常一覧

表26 副作用の種類別発現頻度一覧表

本剤の副作用は、安全性解析対象症例 743 例中 452 例(60.83%)に認められている(エビリファイ錠承認時)。

| | エビリファイ錠承認時 |
|-------------|------------|
| 調査症例数〔女性例数〕 | 743〔290〕 |
| 副作用発現症例数 | 452 |
| 副作用発現件数 | 1316 |
| 副作用発現症例率(%) | 60.83 |

| 副作用名 | 発現数 | (発現率) |
|------------------------------|-----|-----------|
| 皮膚・皮膚付属器障害 | | |
| 光線過敏性反応 | 1 | (0.13) |
| 多汗 | 11 | (1.48) |
| 斑状丘疹性皮膚疹 | 1 | (0.13) |
| 発疹 | 3 | (0.40) |
| 筋・骨格系障害 | | |
| 背(部)痛 | 1 | (0.13) |
| 中枢・末梢神経系障害 | | |
| 寡動(症) | 23 | (3.10) |
| 運動過多[アカシジア・精神運動興奮・行為心迫] | 90 | (12.11) |
| ジスキネジア | 16 | (2.15) |
| 下垂 | 1 | (0.13) |
| 注視発症 | 1 | (0.13) |
| ジストニア(筋緊張異常) | 17 | (2.29) |
| 緊張亢進[筋強剛・口のもつれ・からだのこわばり・肩こり] | 51 | (6.86) |
| 痙攣 | 4 | (0.54) |
| 大発作痙攣 | 1 | (0.13) |
| 言語障害 | 5 | (0.67) |
| 昏迷 | 4 | (0.54) |
| 振戦 | 78 | (10.50) |
| 錐体外路障害 | 1 | (0.13) |
| 頭痛 | 28 | (3.77) |
| 知覚減退 | 2 | (0.27) |
| 尿閉 | 1 | (0.13) |
| 歩行異常 | 23 | (3.10) |
| めまい | 29 | (3.90) |
| もやもや感 | 2 | (0.27) |
| 悪性症候群 | 2 | (0.27) |
| 末梢神経障害 | 1 | (0.13) |
| 自律神経系障害 | | |
| 失神 | 1 | (0.13) |
| 唾液増加 | 33 | (4.44) |
| 持続勃起** | 1 | (0.22) |
| 精神障害 | | |
| 感情不安定 | 1 | (0.13) |
| 傾眠 | 23 | (3.10) |
| 幻覚 | 15 | (2.02) |
| 攻撃的反応 | 2 | (0.27) |
| 錯乱 | 1 | (0.13) |
| 思考異常 | 2 | (0.27) |
| 自殺企図 | 3 | (0.40) |
| 食欲不振[拒食]* | 2 | (0.27) |
| 神経過敏(症) | 110 | (14.80) |
| 神経症 | 1 | (0.13) |
| 譫妄 | 1 | (0.13) |
| 躁病反応 | 1 | (0.13) |
| 不安 | 71 | (9.56) |
| 不眠(症) | 201 | (27.05) |
| 妄想 | 6 | (0.81) |
| うつ病 | 20 | (2.69) |
| リビド一亢進 | 4 | (0.54) |
| 独語 | 2 | (0.27) |
| 精神症状 | 4 | (0.54) |
| 消化管障害 | | |
| 胃炎 | 2 | (0.27) |
| 嚥下障害 | 3 | (0.40) |
| 嘔気 | 27 | (3.63) |

| 副作用名 | 発現数 | (発現率) |
|------------|-----|----------|
| 消化管障害 | | |
| 嘔吐 | 17 | (2.29) |
| 下痢 | 4 | (0.54) |
| 消化不良 | 1 | (0.13) |
| 食欲不振 | 46 | (6.19) |
| 腹痛 | 24 | (3.23) |
| 便秘 | 35 | (4.71) |
| 麻痺性イレウス | 2 | (0.27) |
| 肝臓・胆管系障害 | | |
| 肝機能異常 | 3 | (0.40) |
| AST(GOT)上昇 | 1 | (0.13) |
| ALT(GPT)上昇 | 1 | (0.13) |
| 代謝・栄養障害 | | |
| LDH上昇 | 1 | (0.13) |
| 口渇 | 30 | (4.04) |
| CK(CPK)上昇 | 2 | (0.27) |
| 糖尿病[高血糖] | 1 | (0.13) |
| 輸液過多[水中毒] | 1 | (0.13) |
| 多飲症 | 2 | (0.27) |
| 心・血管障害(一般) | | |
| 起立性低血圧 | 1 | (0.13) |
| 高血圧 | 6 | (0.81) |
| 低血圧 | 8 | (1.08) |
| 心拍数・心リズム障害 | | |
| 徐脈 | 1 | (0.13) |
| 心悸亢進 | 4 | (0.54) |
| 頻脈 | 12 | (1.62) |
| 呼吸器系障害 | | |
| 咽頭炎 | 1 | (0.13) |
| 気管支炎 | 1 | (0.13) |
| 気管支痙攣 | 1 | (0.13) |
| 鼻炎 | 3 | (0.40) |
| 咽喉頭症状 | 1 | (0.13) |
| 赤血球障害 | | |
| 貧血 | 1 | (0.13) |
| 泌尿器系障害 | | |
| 血尿 | 1 | (0.13) |
| 腎機能異常 | 1 | (0.13) |
| 排尿障害 | 7 | (0.94) |
| 膀胱炎 | 1 | (0.13) |
| 女性生殖(器)障害 | | |
| 月経困難** | 1 | (0.34) |
| 月経異常** | 1 | (0.34) |
| 無月経** | 1 | (0.34) |
| 性器出血** | 1 | (0.34) |
| 一般的全身障害 | | |
| 悪寒 | 1 | (0.13) |
| 胸痛 | 1 | (0.13) |
| 前胸部痛 | 1 | (0.13) |
| 体重減少 | 68 | (9.15) |
| 体重増加 | 22 | (2.96) |
| 疼痛 | 1 | (0.13) |
| 発熱 | 14 | (1.88) |
| 倦怠(感) | 30 | (4.04) |
| ほてり | 4 | (0.54) |
| 無力症[脱力感] | 14 | (1.88) |
| 温度感覚変化 | 1 | (0.13) |

(2006年1月 社内集計)

**：性特有の有害事象については、それぞれの性の症例数を分母とした発現率とした。

*：食欲不振[拒食]は「精神障害」に分類した。

J-ART 基本語による集計

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

表27 臨床検査値異常変動発現頻度一覧

| 調査症例数 | | エビリファイ錠承認時 743例 | |
|------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| 臨床検査項目 | 増減 方向 | 発現数 / 検査例数 (%) | |
| 赤血球数 | ↑ | 3 / 684 | (0.44) |
| 赤血球数 | ↓ | 17 / 684 | (2.49) |
| 白血球数 | ↑ | 19 / 686 | (2.77) |
| 白血球数 | ↓ | 10 / 686 | (1.46) |
| 白血球 分画 | 好中球 | ↑ | 17 / 612 (2.78) |
| | 好中球 | ↓ | 10 / 612 (1.63) |
| | 好酸球 | ↑ | 8 / 621 (1.29) |
| | 好酸球 | ↓ | 8 / 621 (1.29) |
| | 好塩基球 | ↑ | 5 / 616 (0.81) |
| | 好塩基球 | ↓ | 1 / 616 (0.16) |
| | 単球 | ↑ | 13 / 626 (2.08) |
| | 単球 | ↓ | 8 / 626 (1.28) |
| | リンパ球 | ↑ | 12 / 624 (1.92) |
| リンパ球 | ↓ | 18 / 624 (2.88) | |
| 血小板数 | ↑ | 4 / 670 (0.60) | |
| 血小板数 | ↓ | 3 / 670 (0.45) | |
| ヘモグロビン | ↑ | 2 / 683 (0.29) | |
| ヘモグロビン | ↓ | 21 / 683 (3.07) | |
| ヘマトクリット値 | ↑ | 5 / 685 (0.73) | |
| ヘマトクリット値 | ↓ | 15 / 685 (2.19) | |
| AST(s-GOT) | ↑ | 33 / 685 (4.82) | |
| ALT(s-GPT) | ↑ | 48 / 688 (6.98) | |
| ALP | ↑ | 16 / 671 (2.38) | |
| ALP | ↓ | 2 / 671 (0.30) | |
| LDH | ↑ | 30 / 677 (4.43) | |
| LDH | ↓ | 5 / 677 (0.74) | |
| γ-GTP | ↑ | 17 / 677 (2.51) | |
| 総蛋白 | ↑ | 1 / 683 (0.15) | |
| 総蛋白 | ↓ | 15 / 683 (2.20) | |
| A/G | ↑ | 4 / 637 (0.63) | |
| A/G | ↓ | 1 / 637 (0.16) | |
| 蛋白 分画 | アルブミン | ↑ | 3 / 517 (0.58) |
| | アルブミン | ↓ | 2 / 517 (0.39) |
| | α ₁ -グロブリン | ↑ | 3 / 508 (0.59) |
| | α ₂ -グロブリン | ↑ | 3 / 508 (0.59) |
| | α ₂ -グロブリン | ↓ | 3 / 508 (0.59) |
| | β-グロブリン | ↑ | 2 / 512 (0.39) |
| | β-グロブリン | ↓ | 1 / 512 (0.20) |
| γ-グロブリン | ↓ | 1 / 507 (0.20) | |

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

(2006年1月 社内集計)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに関する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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

(解説)

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。

10. 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。）

(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⁵⁹⁾。〕

(解説)

(1) 妊娠女性への使用経験がないことから上記のように設定しました。

(2) 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ことが報告されています⁵⁹⁾。

<参考>

[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。（〔薬物動態〕の項参照）

11. 小児等への投与

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。）

(解説)

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候、症状：

本剤を過量投与した報告は少ない。外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1,260 mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されているが、死亡例はない。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が、死亡例はない。

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。

(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。

活性炭：アリピプラゾールを過量投与した場合、活性炭の早期投与が特にアリピプラゾールの吸収を抑制するのに有用と考えられます。

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ありませんが、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ます。＜米国添付文書＞

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

エビリファイ錠 3 mg・6 mg・12 mg

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

エビリファイ内用液 0.1 %

(1) **投与経路：**内服用にのみ使用させること。

(2) **薬剤交付時：**分包品においては、包装のまま服用しないように指導すること。

(3) **配合変化：**

- ・ 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。
- ・ 下記との混合により、混濁、沈殿や含量低下を認めたことから、混合は避けること。

1) 催眠鎮静薬のフェノバルエリキシル（フェノバルビタール）、トリクロリールシロップ（トリクロホスナトリウム）、抗精神病薬のニューレプチル内服液（プロペリシアジン）、抗てんかん薬のザロンチンシロップ（エトスクシミド）、デバケンシロップ（バルプロ酸ナトリウム）及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ（ヒドロキシジン）

2) 茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）及び味噌汁

- ・ 一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）は、混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、濁りが生じた場合は服用しないこと。

(解説)

エビリファイ錠 3mg・6mg・12mg

本剤の包装には一部 PTP(Press Through Package)を使用しているものがあるため、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)に基づき、PTP誤飲対策の一環として記載しました。

エビリファイ内用液

エビリファイ内用液 0.1%配合変化表（別資料）もご参照ください。

15. その他の注意

- (1) 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- (2) げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス3 mg/kg/日以上、雌ラット10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、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25 mg/kg/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50 mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1日目15 mg/日投与、その後6日間30 mg/日反復経口投与时）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連するとの報告がある。

（解説）

- (1) 一般的に、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、三環系抗うつ薬、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。
- (2) 非臨床試験におけるがん原性試験の結果を記載しています。げっ歯類におけるプロラクチンを介した内分泌腫瘍発生のヒトにおけるリスクとの関連性は不明です。
- (3) 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。
- (4) 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。

＜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。

＜2008年6月16日付FDA ALERTの概要＞

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つの疫学調査^{70),71)}等のレビューの結果、定型抗精神病薬も2005年に通知された非定型抗精神病薬の死亡リスクと同様であり、認知症関連の精神病を有する高齢患者への定型・非定型抗精神病薬の使用は、ともに死亡率の上昇と関連していることが示唆された。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理⁷²⁾

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

(1) 一般行動に対する作用

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

(2) 中枢神経系に対する作用

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

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

マウスにおいて、10 mg/kg 以上の経口投与で筋弛緩作用を示した。

(3) 自律神経系及び平滑筋に対する作用

ネコの交感神経刺激による瞬膜の収縮に対して、0.1 mg/kg 以上の静脈内投与で抑制作用を示した。摘出大動脈において抗ノルアドレナリン作用(10^{-7} mol/L 以上)、摘出回腸において抗アセチルコリン作用(3×10^{-6} mol/L 以上)、抗ヒスタミン作用(10^{-8} mol/L 以上)及び抗バリウム作用(10^{-5} mol/L 以上)、摘出非妊娠子宮において抗オキシトシン作用(3×10^{-6} mol/L 以上)を示した。

(4) 呼吸及び循環器系に対する作用

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

血液還流イヌ心臓標本では 100 µg 以上で一過性の陰性変時作用、300 µg 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 µmol/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。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

SD系ラット及びカニクイザルにおける半数致死量を以下に示した。

表 28 LD₅₀ 値^{73~76)}

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

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット^{77~80)}

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

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

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

2) カニクイザル^{81~83)}

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

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

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

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (ラット) ^{84), 85)}

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

2) 胎児器官形成期投与試験 ^{86~88)}

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

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

3) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット) ⁸⁹⁾

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

(4) その他の特殊毒性試験

1) 遺伝毒性試験 ^{90~98)}

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

単回経口投与 (50~200 mg/kg) した ICR 系雌雄マウスの骨髄を用いた小核試験において、100 及び 200 mg/kg 群で小核頻度の増加がみられたが、マウスの体温を維持した飼育条件下で行った追加小核試験では 200 mg/kg においても小核頻度の増加はみられなかった。したがって、みられた小核頻度の増加は他の抗精神病薬でも報告されている ^{99), 100)} 中枢神経系の抑制作用に起因した体温低下による染色体不分離が原因と考えられた。単回経口投与 (125~500 mg/kg) した F344 系雄ラットの初代培養肝細胞を用いて、*in vivo-in vitro* 肝不定期 DNA 合成 (UDS) を測定したが、DNA 損傷誘発性は認められなかった。

2) がん原性試験^{101~104)}

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^{105),106)}に血清中プロラクチン濃度の変動に起因すると考えられる乳腺腫瘍発生率の増加が雌マウスの 3 mg/kg/日以上及びラットの 10 mg/kg/日群に、下垂体腫瘍発生率の増加が雌マウスの 3 mg/kg/日以上で認められた。

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

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

表29 104週間強制経口投与SD系雌ラットにおける副腎腫瘍の発生頻度 (担腫瘍動物数)

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

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

3) 抗原性試験¹⁰⁷⁾

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。

4) 免疫毒性試験¹⁰⁸⁾

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

5) 光毒性試験 (*in vitro*)¹⁰⁹⁾

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

6) 依存性試験^{110~114)}

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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：エビリファイ錠 3mg・錠 6mg・散 1%：製造後 3 年（外箱等に表示）
 エビリファイ錠 12mg：製造後 3 年（外箱等に表示）
 エビリファイ内用液 0.1%：製造後 2 年（外箱等に表示）

2. 貯法・保存条件

錠・散：室温保存
 （エビリファイ錠 プラスチックボトル包装品：使用の都度キャップをしっかりと締めること）
 （エビリファイ錠 PTP 包装品：アルミピロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること）
 内用液：遮光・室温保存
 小児の手の届かない所に保管すること。

3. 薬剤取扱い上の注意

本剤は劇薬、処方せん医薬品である。
 注意－医師等の処方せんにより使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

エビリファイ錠 3mg：100 錠、500 錠（PTP）
 500 錠、1,000 錠（プラスチックボトル入）
 エビリファイ錠 6mg：100 錠、500 錠（PTP）
 500 錠、1,000 錠（プラスチックボトル入）
 エビリファイ錠 12mg：100 錠、500 錠（PTP）
 500 錠（プラスチックボトル入）
 エビリファイ散 1%：100g、500g（プラスチックボトル入）
 エビリファイ内用液 0.1%：3 mL×28 包
 6 mL×28 包
 12 mL×28 包

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし
 同効薬：ハロペリドール、リスペリドン、モサプラミン塩酸塩、ゾテピン、クロルプロマジン塩酸塩、
 オランザピン、クエチアピソフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩等

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・輸入承認年月日及び承認番号

表 30 承認年月日及び承認番号

| 販売名 | 承認年月日 | 承認番号 |
|----------------|-----------------|------------------|
| エビリファイ錠 3mg | 2006 年 1 月 23 日 | 21800AMZ10013000 |
| エビリファイ錠 6mg | | 21800AMZ10014000 |
| エビリファイ錠 12mg | 2007 年 4 月 2 日 | 21900AMX00907000 |
| エビリファイ散 1% | 2006 年 1 月 23 日 | 21800AMZ10012000 |
| エビリファイ内用液 0.1% | 2009 年 1 月 6 日 | 22100AMX00006000 |

9. 薬価基準収載年月日

表 31

| 販 売 名 | 薬価基準収載年月日 |
|----------------|--------------|
| エビリファイ錠 3mg | 2006年 6月 1日 |
| エビリファイ錠 6mg | |
| エビリファイ錠 12mg | 2007年 6月 15日 |
| エビリファイ散 1% | 2006年 6月 1日 |
| エビリファイ内用液 0.1% | 2009年 3月 23日 |

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない11. 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12. 再審査期間
2006年 1月 23日～2014年 1月 22日13. 長期投与の可否
本剤は、平成 18年 3月 6日付 厚生労働省告示第 107号（改正：平成 20年 3月 19日付 厚生労働省告示第 97号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

表 32

| 販 売 名 | 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード |
|----------------|-------------------|
| エビリファイ錠 3mg | 1179045F1023 |
| エビリファイ錠 6mg | 1179045F2020 |
| エビリファイ錠 12mg | 1179045F3026 |
| エビリファイ散 1% | 1179045B1021 |
| エビリファイ内用液 0.1% | 1179045S1021 |

15. 保険給付上の注意
該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 島田栄子ほか：臨床精神薬理 **8**(5)：695-731, 2005
- 2) 木下利彦ほか：臨床精神薬理 **9**(1)：95-112, 2006
- 3) 村崎光邦ほか：臨床精神薬理 **9**(1)：75-93, 2006
- 4) 大森哲郎ほか：臨床精神薬理 **9**(2)：271-293, 2006
- 5) Kane, J. M. et al. : J. Clin. Psychiatry, **63**(9) : 763-771, 2002
- 6) Potkin, S. G. et al. : Arch. Gen. Psychiatry, **60** : 681-690, 2003
- 7) Carson, W. : 社内資料, 2001
- 8) Pigott, T.A. et al. : J. Clin. Psychiatry, **64** : 1048-1056, 2003
- 9) 中山 誠ほか：臨床精神薬理 **9**(4)：635-657, 2006
- 10) 丹羽真一ほか：臨床精神薬理 **9**(5)：909-931, 2006
- 11) 菱川泰夫ほか：臨床精神薬理 **9**(6)：1211-1235, 2006
- 12) 大森哲郎ほか：臨床精神薬理 **9**(3)：453-474, 2006
- 13) Burris, K.D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**(1), 381-389, 2002
- 14) 三輪貴志：社内資料, 2000
- 15) Burris, K.D. : 社内資料, 2001
- 16) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**, 137-140, 2002
- 17) 三輪貴志：社内資料, 1992
- 18) 広瀬 毅：社内資料, 1998
- 19) 井上泰彦：社内資料, 2001
- 20) McDonald, W.M. et al. : Mol. Cell. Endocrinol., **36**(3), 201-209, 1984
- 21) Harley, E.A. et al. : British J. Pharmacol., **115**(7), 1307-1313, 1995
- 22) Gudelsky G.A. : Psychoneuroendocrinology, **6**(1), 3-16, 1981
- 23) 広瀬 毅：社内資料, 1997
- 24) Kinney, G.G. : 社内資料, 2001
- 25) Lejeune, F. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **280**(3), 1241-1249, 1997
- 26) Bertekap, R.L. : 社内資料, 2003
- 27) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**(3), 375-383, 2004
- 28) 上程康文：社内資料, 1998
- 29) 鳥取 桂：社内資料, 1997
- 30) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**(1), 329-336, 1995
- 31) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**(1), 137-143, 1996
- 32) 久保正則：社内資料, 2002
- 33) 東 純一ほか：Jpn. Pharmacol. Ther., **36**(12), 1131-1139, 2008
- 34) 久保正則：社内資料, 2002
- 35) 久保正則：社内資料, 2002
- 36) Hoelscher, D. et al. : 社内資料, 2001
- 37) Bramer, S. : 社内資料, 2001
- 38) Lasseter, K. : 社内資料, 2001
- 39) Moncrief, J.W. et al. : 社内資料, 2002
- 40) 久保正則：社内資料, 2002
- 41) Hunt, T. : 社内資料, 2001
- 42) Hoelscher, D. : 社内資料, 2001
- 43) Reeves, R.A. : 社内資料, 2002
- 44) Bark, N. et al. : 社内資料, 2001
- 45) Harris, S. : 社内資料, 2005
- 46) Josiassen, R. et al. : 社内資料, 2001
- 47) Stoltz, R. : 社内資料, 2005

- 48) Kisicki, J.C. : 社内資料, 2001
- 49) Kelly, E. : 社内資料, 2001
- 50) Leese, P.T. : 社内資料, 2001
- 51) Warrington, S. : 社内資料, 2001
- 52) Kelly, E. et al. : 社内資料, 2001
- 53) Kisicki, J.C. : 社内資料, 2001
- 54) Shenouda, M. : 社内資料, 2001
- 55) Freeman, G.L. : 社内資料, 2000
- 56) Castaneda, L.G. : 社内資料, 2001
- 57) Flockhart, D.A. et al. : 社内資料, 1999
- 58) 杉本健二 : 社内資料, 1996
- 59) Schlotterbeck, P. et al. : *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **10**, 433, 2007
- 60) Sahasrabudhe, V. et al. : 社内資料, 2001
- 61) Noveck, R.J. : 社内資料, 2001
- 62) Zhu, M. : 社内資料, 2000
- 63) Zhu, M. et al. : 社内資料, 2001
- 64) 榎山英二 : 社内資料, 1996
- 65) 竹内健二 : 社内資料, 1998
- 66) 広瀬 毅 : 社内資料, 1998
- 67) 鳥取 桂 : 社内資料, 1997
- 68) 上程康文 : 社内資料, 1997
- 69) Leese, P.T. : 社内資料, 2001.
- 70) Gill, S.S. et al. : *Ann Intern Med.*, **146**, 775-786, 2007
- 71) Schneeweiss S, et al. : *CMAJ.*, **176**, 627-632, 2007
- 72) 新谷成之ほか : 社内資料, 2002
- 73) 北浦敬介 : 社内資料, 1990
- 74) 野村岳之 : 社内資料, 1989
- 75) Kowalski, R.L. : 社内資料, 2000
- 76) Bartek, W.J. : 社内資料, 2000
- 77) 北浦敬介 : 社内資料, 1990
- 78) 伊藤典男 : 社内資料, 1992
- 79) 橋本一也 : 社内資料, 1999
- 80) Bartek, W.J. : 社内資料, 2001
- 81) 野村岳之 : 社内資料, 1999
- 82) 野村岳之 : 社内資料, 1994
- 83) Thomford, P.J. : 社内資料, 2001
- 84) 松沢 淳 : 社内資料, 1991
- 85) 大井明英 : 社内資料, 2000
- 86) 松沢 淳 : 社内資料, 1992
- 87) 関谷公範 : 社内資料, 1996
- 88) 工藤 悟 : 社内資料, 1990
- 89) 関谷公範 : 社内資料, 1995
- 90) 柴原俊一 : 社内資料, 1989
- 91) 金子悦子 : 社内資料, 1989
- 92) Clements, J. : 社内資料, 1996
- 93) 伊藤俊明 : 社内資料, 1991
- 94) 伊藤俊明 : 社内資料, 1994
- 95) 青儀巧 : 社内資料, 1990
- 96) 田中成幸 : 社内資料, 1999
- 97) 青儀巧 : 社内資料, 2002
- 98) Hamilton, C.M. : 社内資料, 1994

- 99) Asanami, S. et al. : Mutation Res., **413**(1) : 7-14, 1998
- 100) Asanami, S. et al. : Mutation Res., **393**(1) : 91-98, 1997
- 101) 原田孝則 : 社内資料, 1997
- 102) 原田孝則 : 社内資料, 1998
- 103) 原田孝則 : 社内資料, 1996
- 104) Thomford, P.J. : 社内資料, 2001
- 105) Welsch, C.W. et al. : Cancer Res., **37**(4) : 951-963, 1977
- 106) Schyve, P.M. et al. : Arch. Gen. Psychiatry, **35**(11) : 1291-1301, 1978
- 107) 中桐直人 : 社内資料, 1994
- 108) Gonchoroff, D.G. : 社内資料, 2001
- 109) Merrill, J.C. : 社内資料, 2002
- 110) Beardsley, P.M. : 社内資料, 2001
- 111) Aceto, M.D. : 社内資料, 2001
- 112) Beardsley, P.M. : 社内資料, 2001
- 113) Aceto, M.D. : 社内資料, 2001
- 114) Sasaki, M. : 社内資料, 2003

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アリピプラゾールは欧米を含め、70カ国以上で承認されている。主な外国での発売状況は以下のとおりである。

表 33

| 発 売 国 | 発 売 名 | 販 売 会 社 | 発 売 年 |
|---------|-------------------|--|-------|
| アメリカ | ABILIFY | Otsuka America Pharmaceutical Inc. | 2002年 |
| メキシコ | ABILIFY | Bristol-Myers Squibb | 2003年 |
| オーストラリア | ABILIFY | Bristol-Myers Squibb | 2004年 |
| ドイツ | ABILIFY | Otsuka Pharma GmbH | 2004年 |
| フランス | ABILIFY | Otsuka Pharmaceutical France SAS | 2004年 |
| 韓 国 | ABILIFY | Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 2004年 |
| イギリス | ABILIFY | Otsuka Pharmaceuticals (U.K.) Ltd. | 2004年 |
| エジプト | ABILIFY | Egypt Otsuka Pharmaceutical Co., S.A.E. | 2005年 |
| インドネシア | ABILIFY | P.T. Otsuka Indonesia | 2005年 |
| フィリピン | ABILIFY | Otsuka(Philippines) Pharmaceutical, Inc. | 2005年 |
| スペイン | ABILIFY | Otsuka Pharmaceutical S.A. | 2005年 |
| 台湾 | OTSUKA ABILIFY | Taiwan Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 2005年 |
| タイ | ABILIFY | Thai Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. | 2005年 |

(2009年2月現在)

XIII. 備考

1. その他の関連資料

版数表示

エビリファイ錠 3 mg・錠 6 mg・錠 12 mg・散 1%・内用液 0.1% インタビューフォーム

| | | |
|-----------|-----|----------|
| 2006年 2月 | 1-0 | (新様式第1版) |
| 2006年 6月 | 2-0 | (改訂第2版) |
| 2007年 4月 | 3-0 | (改訂第3版) |
| 2007年 7月 | 4-0 | (改訂第4版) |
| 2007年 11月 | 5-0 | (改訂第5版) |
| 2008年 9月 | 6-0 | (改訂第6版) |
| 2009年 3月 | 7-0 | (改訂第7版) |
| 2009年 3月 | 7-1 | |
| 2009年 4月 | 7-2 | |
| 2009年 11月 | 8-0 | (改訂第8版) |
| 2009年 12月 | 9-0 | (改訂第9版) |