

日本標準商品分類番号

87 1179

薬価基準収載

2012年5月(改訂第7版)

市販直後調査

平成24年1月～平成24年7月

対象：双極性障害における躁症状の改善

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

●抗精神病薬●

劇薬、処方せん医薬品*

エビリファイ®錠3mg
エビリファイ®錠6mg
エビリファイ®錠12mg
エビリファイ®OD錠3mg
エビリファイ®OD錠6mg
エビリファイ®OD錠12mg
エビリファイ®OD錠24mg
エビリファイ®散1%
エビリファイ®内用液0.1%
アリピプラゾール製剤

*：注意－医師等の処方せんにより使用すること

ABILIFY®

【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。
(「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 (「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

製造販売元



Otsuka 大塚製薬株式会社

目次

はじめに	1
効能・効果	2
用法・用量	2
用法・用量に関連する使用上の注意	3
警告	6
禁忌	9
使用上の注意	11
1. 慎重投与	11
2. 重要な基本的注意	21
3. 相互作用	26
4. 副作用	37
5. 高齢者への投与	62
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	63
7. 小児等への投与	65
8. 過量投与	65
9. 適用上の注意	68
10. その他の注意	70
引用文献	75

はじめに

エビリファイの有効成分であるアリピプラゾールは1987年に大塚製薬により、キノリノン系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 (**D**opamine **S**ystem **S**tabilizer : **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、これらの薬理学的な性質から、アリピプラゾールは、統合失調症に対する有効性を示すことや、錐体外路系の副作用が少ない、プロラクチン値が上昇しない等の特性を持つものと推測されました。

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

また、躁病エピソード又は混合性エピソードを呈した双極Ⅰ型障害患者を対象とした国内及び国際共同試験において有用性が確認されたことから2012年1月に「双極性障害における躁症状の改善」の効能・効果が追加されました。

同時に、薬剤選択の可能性を広げ、医療現場の要望にきめ細かく対応するため、口腔内崩壊錠であるエビリファイOD錠3mg・OD錠6mg・OD錠12mg・OD錠24mgの製造販売承認を2012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。(2012年1月現在)

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説しております。本剤の適正使用の一助としてご活用願えれば幸甚に存じます。

本剤の〔効能・効果〕である「双極性障害における躁症状の改善」は、「市販直後調査」の対象となっておりますので、承認から6カ月間、先生方には本剤の安全使用にご留意の上、慎重にご使用いただくとともに、製薬企業においては副作用等の安全性情報のより一層迅速な把握及び提供を行い安全性確保に努めることが求められています。この制度の趣旨をご理解いただくとともにご協力を賜りたくお願い申し上げます。

お願い

弊社医薬品で副作用等を経験されました場合には弊社医薬情報担当者(MR)までご連絡の上、調査へのご協力をお願い申し上げます。

効能・効果

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善

用法・用量

●統合失調症

エビリファイ錠 3mg・6mg・12mg、散 1%

エビリファイ OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg

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。

エビリファイ内用液 0.1%

通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12mg (6～12mL) を開始用量、1 日 6～24mg (6～24mL) 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 (30mL) を超えないこと。

●双極性障害における躁症状の改善

エビリファイ錠 3mg・6mg・12mg、散 1%

エビリファイ OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg

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

エビリファイ内用液 0.1%

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

《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)

*：添付文書の〔薬物動態〕の項参照

(解説)

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

<参考>〔薬物動態〕1. 血漿中濃度

健康成人15例にアリピプラゾール錠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¹⁾。

アリピプラゾール錠3mg^{*}反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	t _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{24hr} (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、n=15) *：活性代謝物 **：投与間隔間のAUC

(外国人による成績)

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_{max}の累積係数は3.4～6.0であった。

※エビリファイ内用液、OD錠は「アリピプラゾール普通錠3mg(1錠)」
<添付文書>

●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)

*：添付文書の〔臨床成績〕の項参照

(解説)

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

(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。

(解説)

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

●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。

(解説)

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

また、双極性障害における躁症状の改善に対する臨床試験は、双極Ⅰ型障害の患者のみを対象としております。

つきましては、双極性障害の患者への本剤のご使用に際しては、以下の＜双極性障害に対する留意事項＞についてご確認いただくとともに、あわせて「適正使用に関するガイド」もご参照ください。

＜双極性障害に対する留意事項＞

- ・診断基準については、診断の重要性に関するリーフレット「双極性障害の診断の重要性」をご参照ください。
- ・双極性障害における躁症状の改善に対する臨床試験は、双極Ⅰ型障害の患者を対象としております。
- ・双極Ⅱ型障害の患者への薬物治療に対するエビデンスが乏しく、有効性及び安全性は確立していません。
- ・躁症状が改善した場合には、本剤の投与継続の要否について検討を行い、投与継続が必要な場合以外には、漫然と本剤を使用しないようにしてください。

●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150mL）くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。
- 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。（「9. 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。（「9. 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。（「9. 適用上の注意(3)」の項参照）
- 分包品（3mL、6mL、12mL）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）

内用液の服用に関する注意事項です。

内用液は、煮沸していない水道水、茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）、味噌汁及び一部のミネラルウォーター（硬度の高いものなど）とは希釈して使用しないよう患者及びその家族に対し、指導してください。

「9. 適用上の注意」の項の解説も参照してください。

●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。

（解説）

エビリファイOD錠における口腔粘膜吸収試験より、アリピプラゾールは口腔粘膜からはほとんど吸収されず、効果に寄与しないことが示されました²⁾。したがって、本剤は、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よう、指導してください。

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。

(解説)

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

また、米国で実施された複数の薬剤疫学的調査（本剤は含まれない）では、調査の対象となった非定型抗精神病薬の投与患者において、高血糖に関連する有害事象発現のリスクが高まることが示唆されています。しかし、統合失調症患者においては糖尿病の発現リスクが増加している可能性もあることから、非定型抗精神病薬の使用と高血糖に関連する有害事象との関係は完全には解明されていません。本剤はこれらの調査の実施時には販売されておらず、本剤がこのリスク上昇に関連するかは不明です。現時点で非定型抗精神病薬の投与患者における高血糖に関連する有害事象が発現する正確なリスク評価は得られていませんが、海外での使用上の注意の記載並びに日本においては類薬が厚生労働省医薬局安全対策課長通知（平成14年4月16日付 医薬安発第0416001号、平成14年11月7日付 医薬安発第1107001号）に基づき記載している状況等に鑑み、本剤においても警告の項を設け注意喚起することとしました。

なお、本剤は統合失調症承認時までの国内臨床試験において、副作用として糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の報告はありませんが、国内及び外国において市販後自発報告（頻度不明）があります（次頁に外国の症例概要を掲載しております）。

また、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として糖尿病が1/935例（0.11%）〔統合失調症承認時1/743例のみ〕認められました。

特に、糖尿病又はその既往歴もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、血糖値の測定や症状の観察等を十分に行い、慎重に投与してください。

「1. 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」の項の解説もご参照ください。

【糖尿病性ケトアシドーシス症例（外国自発報告）】

患者（性・年齢）	女・30歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔肥満、うつ病〕
投与量・投与期間	15mg/日・約1年6か月		
経過及び処置	投与開始日	オランザピン服用により体重が増加したため、医師と相談の結果アリピプラゾール 15mg/日に変更。	
	投与約9か月目	血糖値 90	
	投与約1年目	血糖値 89	
	死亡の6日前	状態は非常に良好で、糖尿病の徴候や症状は見られず、最近病気になるような危険因子にも気付かなかった。	
	死亡の1～2日前	隣人に、悪心があり気分が良くないと訴えていた。他に併用薬は追加されなかった。	
投与約1年6か月目	死亡。（体重：約 170kg）ケースマネージャーは患者のアパートを訪問し、患者が死亡しているのを発見した。検死証明書に、死因は糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）と記載しており、患者に糖尿病の既往はなかったと報告された。		
併用薬	BUSPIRONE、BUPROPTION HCl、ゾルピデム酒石酸塩		
治療歴	オランザピン、アセトアミノフェン		

患者（性・年齢）	男・10歳代	使用理由〔合併症〕	衝動制御障害〔糖尿病、肥満〕
投与量・投与期間	10mg/日・約7.5か月		
経過及び処置	投与開始日	メチルフェニデート塩酸塩の治療を受けていた。 アリピプラゾール 10mg/日の服用開始。行動は改善に向かい、良好であるように思われた。身長 157cm、体重 91kg であった。この過体重が医学的に問題であった。	
	投与7か月目上旬	投与後、女性化乳房を発現した。医師は経過観察のため内分泌科での診療を勧めた。そこでは、女性化乳房に目向けられ、血糖値については考慮されなかった。医師は母親が患者の体重超過の問題や栄養管理をうまく出来るのかどうか不安であった。 多尿症と嘔吐を発現し、症状の悪化の為病院へ運ばれた。その病院で、感染症と診断された。血糖値は約 500 であった。 その後、他院へ搬送され（理由不明）、インスリン注射を受けたが症状は悪化し、糖尿病性ケトアシドーシスに至った。	
	投与7か月目中旬	死亡。家族歴として糖尿病あり。母親は血糖降下薬を服用しており、また、叔母の幾人かもインスリンを投与されている。	
	併用薬	メチルフェニデート塩酸塩	

【糖尿病性昏睡症例（外国自発報告）】

患者（性・年齢）	男・60歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔糖尿病、頭部損傷、腎機能障害、肝機能検査値異常、精神障害〕
投与量・投与期間	投与量不明（1日/1回）・15日		
経過及び処置	投与開始	統合失調症の治療のためアリピプラゾールの服用を開始。（体重 109kg、約1年半前は 103kg）	
	投与11日目	患者は悪心と嘔吐を伴い体調不良であった。	
	投与15日目	アリピプラゾールの最終投与を受けた。	
	中止1日目	患者は気分不良、口渇、多尿を訴えていた。自宅で意識不明の無反応な状態で発見された。嘔吐の形跡あり。救急車で搬送中に痙攣を起し、高浸透圧状態であることが判明した。入院時、心拍数増加、微熱、アミラーゼ 21、リパーゼ 81 であった。	
	中止2～3日目	痙攣を伴う非ケトン性高浸透圧性糖尿病性昏睡と診断された。浸透圧上昇 344mos/kg、血糖上昇 1,946mg/dL、pH7.01、白血球数増加 14,500、右腕が冷たく、脈も触知できなかった。鎖骨下動脈の血栓除去手術が行われた。脳波検査で継続的な痙攣反応が認められ、CT スキャンでは、浮腫及び正中部の右から左への転移を伴う広範な脳虚血障害も認められた。人工呼吸器が装着された。	
中止4日目	予後は絶望的と判断、家族と協議して人工呼吸器がはずされ、患者は死亡した。 剖検が実施され、「患者は高浸透圧性糖尿病性昏睡により脳浮腫に至った。その原因として薬物反応の可能性が疑われる。高血糖は急性膵炎によるものと思われる。高浸透圧性糖尿病性昏睡から両側性鉤回・右小脳扁桃ヘルニア・壊死を伴う脳浮腫を起し、さらに脳死に至ったものである」と最終報告書に記載されている。剖検による最終診断は、高浸透圧性糖尿病性昏睡、急性膵炎、脳浮腫、小さな右脳梗塞、著明な急性両側性腎尿細管壊死及び肺水腫であった。病院の記録から患者はアリピプラゾール 7.5mg/日を服用していたものと推定される。		
併用薬	不明		
治療歴	オランザピン、ピオグリタゾン塩酸塩（HbA _{1c} <6.4、著明上昇なし）		
備考	看護師からの報告、及び病理学者からの報告。		

注意：本剤の国内において承認されている効能・効果は「統合失調症」、「双極性障害における躁症状の改善」です。

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。
(「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)

(解説)

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

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

「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」の項の解説もご参照ください。

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。]

（解説）

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

2. バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者 [中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。]

（解説）

抗精神病薬共通の注意事項です。本剤は中枢神経抑制作用があるため、バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者に投与した場合、さらに中枢神経抑制作用が増強されますので、このような患者には、本剤の投与を避けてください。

3. アドレナリンを投与中の患者（「**3. 相互作用**」の項参照）

（解説）

抗精神病薬共通の注意事項です。本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用を有しているため、アドレナリン α 、 β 受容体刺激薬であるアドレナリンと併用した場合、アドレナリンの β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されますので、アドレナリンとの併用は避けてください。「**3. 相互作用**」の項の解説もご参照ください。

4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として発疹 4/935 例 (0.43%) [統合失調症承認時 3/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例]、薬疹 2/935 例 (0.21%) [統合失調症承認時 1/743 例、双極性障害における躁症状の改善承認時 1/192 例] 等が報告されており、国内及び外国の市販後自発報告においてアナフィラキシー様症状（頻度不明）が報告されています。本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者に、本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられますので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

なお、Hartley 系モルモットを用いて実施し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みられませんでした。（社内資料）

アナフィラキシー様症状についての詳細は「**4. 副作用(1) 重大な副作用 4) アナフィラキシー様症状**」の項の解説をご参照ください。

【発疹、薬疹 症例一覧（国内）】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間（副作用発現時1日投与量）	転帰
併用薬				
女・40歳代	発疹	統合失調症 〔無〕	4mg～10mg・4日（10mg）	回復
併用薬：ニトラゼパム、フルニトラゼパム、テブレノン、ピペリデン塩酸塩				
男・50歳代	発疹	統合失調症 〔胃潰瘍、慢性胃炎〕	6mg～9mg・342日（9mg）	回復
併用薬：ゾピクロン、センナ・センナ実、ピモジド、ラニチジン塩酸塩、エチゾラム、テブレノン、センノシド、スルピリド、クロカプラミン塩酸塩水和物、マザチコール塩酸塩水和物、シサプリド、プロムペリドール、レボメプロマジンマレイン酸塩、プロチゾラム、ゾテピン、フルニトラゼパム				
男・40歳代	発疹	統合失調症 〔無〕	6mg～15mg・365日（15mg）	回復
併用薬：センナ・センナ実、ジスチグミン臭化物、カルバマゼピン、トリアゾラム、ハロペリドール、プロメタジン塩酸塩、エスタゾラム、レボメプロマジンマレイン酸塩				
男・60歳代	紅斑状丘疹	統合失調症 〔弛緩性便秘、糖尿病、慢性胃炎〕	6mg～15mg・29日（15mg）	回復
併用薬：ペルフェナジン、トリヘキシフェニジル塩酸塩、ピオチアスターゼ1000配合剤、酸化マグネシウム、クロルプロマジンヒベンズ酸塩、アセトヘキサミド、フルラゼパム塩酸塩、センノシド、モベロン塩酸塩				
女・40歳代	薬疹	躁病 〔肢端皮膚炎、背部痛、頭痛、季節性アレルギー、掌蹠角化症〕	24mg・13日（24mg）	回復
併用薬：アセトアミノフェン、ケトプロフェン、ムコ多糖体多硫酸エステル、エチゾラム、プロチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、カンゾウ末配合剤（1）、ジフルプレドナート、モサプリドクエン酸塩水和物				

【発疹、薬疹 症例一覧（外国）】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間（副作用発現時1日投与量）	転帰
併用薬				
女・40歳代	発疹	躁病 〔無〕	24mg～30mg・154日（24mg）	回復
併用薬：ジフェンヒドラミン塩酸塩				

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。〕

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として肝機能異常6/935例（0.64%）〔統合失調症承認時3/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時3/192例〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST(GOT)増加）4/935例（0.43%）〔統合失調症承認時1/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時3/192例〕、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ALT(GPT)増加）8/935例（0.86%）〔統合失調症承認時1/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時7/192例〕等が報告されています。また、臨床検査値異常も報告されています（56～61頁参照）。

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

【肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加 症例一覧（国内）】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間（副作用発現時1日投与量）					転帰
臨床検査値								
併用薬								
男・50歳代	肝機能障害	統合失調症 〔胃腸炎、高脂血症、腰痛症、糖尿病、糖尿病性神経障害、便秘症、慢性胃炎〕	6mg～24mg・56日（24mg）					回復
臨床検査値	正常（下）	正常（上）	投与開始日	投与29日目	終了1日目	終了4日目	終了38日目	
AST(GOT) (IU/L)	10	40	33	40	24	—	—	
ALT(GPT) (IU/L)	5	40	39	67	43	76	33	
γ-GTP (IU/L)	0	<50	25	26	32	—	—	
Al-P (IU/L)	80	260	198	194	248	—	—	
LDH (IU/L)	230	460	369	338	279	—	—	
T-Bil (mg/dL)	0.2	1	0.5	0.5	0.3	—	—	
併用薬：フルニトラゼパム、グリベンクラミド、エパルレスタット、テブレノン、センノシド、プラバスタチンナトリウム、メコバラミン、ナブメトン、シンパスタチン、酪酸菌製剤、ドンペリドン、ロペラミド塩酸塩、タンニン酸アルブミン、ロートエキス、次硝酸ピスマス								
男・30歳代	肝機能異常	統合失調症 〔無〕	6mg～24mg・56日（24mg）					未回復
臨床検査値	正常（下）	正常（上）	投与開始日	投与29日目	終了1日目	終了11日目	終了130日目	
AST(GOT) (IU/L)	11	36	35.3	77.6	67.4	50.1	55.6	
ALT(GPT) (IU/L)	2	34	70.5	179.6	140.9	122.7	127.1	
γ-GTP (IU/L)	8	38	86.7	142	125.7	120.9	117.5	
Al-P (IU/L)	82	240	211	246	230	—	—	
LDH (IU/L)	212	410	332	383	446	374	—	
T-Bil (mg/dL)	0.1	1.1	0.61	1.11	0.87	—	—	
併用薬：正露丸								

【肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加 症例一覧（国内）つづき】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間（副作用発現時1日投与量）											転帰		
臨床検査値																
併用薬																
女・50歳代	肝機能障害	統合失調症〔低血圧症〕	3mg～6mg・364日（6mg）											回復		
臨床検査値	正常（下）	正常（上）	投与7日前	投与29日目	投与57日目	投与86日目	投与113日目	投与141日目	投与169日目	投与174日目	投与225日目	投与281日目	投与337日目	終了3日目	終了73日目	終了99日目
AST(GOT) (IU/L)	10	40	20	17	22	28	34	26	94	44	21	49	69	39	—	—
ALT(GPT) (IU/L)	5	45	17	19	27	24	34	27	140	67	19	62	116	45	—	—
γ-GTP (IU/L)	0	60	31	24	40	48	35	48	84	74	31	74	100	67	56	—
Al-P (IU/L)	74	223	238	190	234	261	273	246	352	270	197	261	291	240	—	210
LDH (IU/L)	220	430	238	283	224	289	309	281	366	276	248	273	311	303	—	—
T-Bil (mg/dL)	0.2	1	0.4	0.2	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.5	0.3	0.4	0.5	0.4	—	—
併用薬：フルニトラゼパム、クロルプロマジン・プロメタジン、アメジニウムメチル硫酸塩、エチレフリン塩酸塩、ピペリデン塩酸塩、ピコスルファートナトリウム水和物、センノシド、パップ剤、ケトプロフェン、ジフェニルピラリン塩酸塩、ジクロフェナクナトリウム、レボフロキサシン水和物、ネチコナゾール塩酸塩、リスパリドン																
女・50歳代	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	統合失調症〔無〕	4mg～28mg・246日（20mg）											回復		
臨床検査値	正常（下）	正常（上）	投与2日前	投与28日目	投与56日目	投与154日目	投与239日目	投与246日目	中止28日目							
AST(GOT) (IU/L)	1	40	19	25	21	16	33	48	18							
ALT(GPT) (IU/L)	1	35	15	30	19	10	33	48	15							
γ-GTP (IU/L)	10	51	17	11	17	14	19	14	16							
Al-P (IU/L)	100	280	236	224	236	227	139	100	130							
LDH (IU/L)	230	460	310	281	330	351	619	762	418							
T-Bil (mg/dL)	0.1	1.2	0.4	0.5	0.5	0.4	0.6	0.6	0.6							
併用薬：センノシド、フルニトラゼパム、クロキサゾラム																
男・20歳代	肝機能異常	躁病〔パーキンソニズム〕	12mg・60日（12mg）											回復		
臨床検査値	正常（下）	正常（上）	投与25日前	投与開始日	投与17日目	投与31日目	投与52日目	投与60日目	中止12日目							
AST(GOT) (IU/L)	10	45	18	13	62	19	20	22	22							
ALT(GPT) (IU/L)	6	48	41	23	179	38	44	61	41							
γ-GTP (IU/L)	7	51	43	27	84	58	40	52	37							
T-Bil (mg/dL)	0.2	1.2	0.9	1	0.8	1	1.4	0.6	1							
併用薬：ピペリデン、センノシドA・B、エチゾラム、ゾルピデム酒石酸塩																
男・20歳代	AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加	躁病〔挫傷〕	24mg・21日（24mg）											回復		
臨床検査値	正常（下）	正常（上）	投与4日前	投与21日目	終了14日目	終了28日目	終了56日目	終了85日目	終了113日目	終了130日目	終了141日目					
AST(GOT) (IU/L)	10	45	51	25	23	27	40	27	31	32	28					
ALT(GPT) (IU/L)	6	48	43	36	31	31	65	39	53	44	29					
LDH (IU/L)	80	240	287	180	173	169	172	159	150	165	181					
併用薬：アセトアミノフェン、維持液（3）、プロチゾラム、フェルビナク、セフジニル、セフカペン・ピボキシル塩酸塩水和物、輸液																

【肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加 症例一覧 (外国)】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間 (副作用発現時1日投与量)										転帰	
臨床検査値														
併用薬														
男・10歳代	肝機能異常	躁病 〔無〕	24mg・167日 (24mg)										回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与 5日前	投与 14日目	投与 21日目	投与 29日目	投与 42日目	投与 70日目	投与 93日目	投与 126日目	投与 153日目	投与 167日目	終了 15日目	
AST(GOT) (IU/L)	10	45	29	126	29	24	39	69	64	46	31	43	51	
ALT(GPT) (IU/L)	6	48	17	221	59	12	14	61	70	48	33	44	58	
γ-GTP (IU/L)	7	51	17	52	45	37	27	18	18	22	22	22	21	
LDH (IU/L)	80	240	171	247	159	197	217	220	192	183	183	180	184	
併用薬：ゾルピデム、GAN MAO TONG、グルクロノラクトン、ピフェンダート														
女・20歳代	肝機能異常	躁病 〔無〕	24mg・15日 (24mg)										回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与6日前	中止1日目	中止8日目	中止15日目								
AST(GOT) (IU/L)	10	36	18	51	28	16								
ALT(GPT) (IU/L)	6	37	22	52	53	28								
γ-GTP (IU/L)	5	49	26	36	37	36								
LDH (IU/L)	80	240	165	310	258	225								
併用薬：トリヘキシフェニジル														
女・50歳代	AST(GOT)増加、 ALT(GPT)増加	躁病 〔無〕	24mg・14日 (24mg)										未回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与 4日前	投与 14日目	中止 7日目	中止 14日目	中止 28日目	中止 56日目	中止 84日目	中止 113日目	中止 141日目	中止 154日目	中止 168日目	
AST(GOT) (IU/L)	10	36	27	44	25	17	22	21	20	21	19	21	18	
ALT(GPT) (IU/L)	6	37	46	68	33	14	17	13	16	20	21	15	13	
併用薬：無														
男・60歳代	AST(GOT)増加、 ALT(GPT)増加	躁病 〔振戦、高血圧〕	24mg・21日 (24mg)										回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与6日前	投与16日目	投与18日目	中止2日目	中止13日目	中止38日目	中止47日目					
AST(GOT) (IU/L)	10	45	45	202	104	61	27	22	23					
ALT(GPT) (IU/L)	6	48	68	179	124	72	33	14	11					
γ-GTP (IU/L)	7	51	139	45	40	39	24	11	10					
LDH (IU/L)	80	240	286	786	629	528	351	183	174					
併用薬：ベタメタゾン、アセトアミノフェン、塩化ナトリウム、ゾルピデム、アムロジピン、バルプロ酸ナトリウム														
女・20歳代	ALT(GPT)増加	躁病 〔無〕	24mg・15日 (24mg)										未回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与 2日前	投与 15日目	中止 6日目	中止 13日目	中止 27日目	中止 55日目	中止 83日目	中止 111日目	中止 139日目	中止 153日目	中止 167日目	
ALT(GPT) (IU/L)	6	37	17	45	29	24	41	12	11	14	11	12	19	
γ-GTP (IU/L)	5	49	49	102	80	76	80	35	20	31	26	27	25	
併用薬：ゾルピデム														
男・40歳代	ALT(GPT)増加	躁病 〔耐糖能障害、高血圧〕	12mg～24mg・76日 (24mg)										回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与24日前	投与1日前	投与7日目	投与14日目	投与28日目	投与56日目	投与76日目	中止14日目				
ALT(GPT) (IU/L)	6	48	13	58	90	39	13	13	17	10				
γ-GTP (IU/L)	7	51	21	44	62	51	32	24	26	24				
併用薬：メトプロロール酒石酸塩、レボフロキサシン、バルサルタン、シリビニン														
女・50歳代	ALT(GPT)増加	躁病 〔無〕	12mg～24mg・154日 (12mg)										回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与 19日前	投与 1日前	投与 7日目	投与 14日目	投与 28日目	投与 56日目	投与 77日目	投与 92日目	投与 113日目	投与 141日目	終了 1日目	終了 11日目
AST(GOT) (IU/L)	10	36	26	20	15	17	15	30	63	25	26	36	47	31
ALT(GPT) (IU/L)	6	37	23	14	7	11	9	28	86	36	41	47	58	34
LDH (IU/L)	80	240	192	206	160	153	135	141	165	142	137	151	254	189
併用薬：トリヘキシフェニジル、ゾピクロン、ゾルピデム														

【肝機能異常、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加 症例一覧 (外国) つづき】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間 (副作用発現時1日投与量)					転帰	
臨床検査値									
併用薬									
男・20歳代	ALT(GPT)増加	躁病 〔無〕	24mg～30mg・55日 (24mg)					回復	
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与23日前	投与1日前	投与7日目	投与13日目	投与28日目	中止1日目	中止14日目
AST(GOT) (IU/L)	10	45	27	65	41	34	23	23	20
ALT(GPT) (IU/L)	6	48	48	203	122	120	79	37	33
LDH(IU/L)	80	240	220	273	225	194	122	175	154
併用薬：ゾルピデム									

<参考> 【薬物動態】6. その他 (外国人による成績)

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³⁾。

<添付文書>

(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。〕

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として起立性低血圧2/935例(0.21%)〔統合失調症承認時1/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時1/192例〕、低血圧1/935例(0.11%)〔双極性障害における躁症状の改善承認時1/192例のみ〕、血圧低下8/935例(0.86%)〔統合失調症承認時8/743例のみ〕、浮動性めまい26/935例(2.78%)〔統合失調症承認時18/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時8/192例〕、体位性めまい11/935例(1.18%)〔統合失調症承認時10/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時1/192例〕、失神1/935例(0.11%)〔統合失調症承認時1/743例のみ〕等が報告されています。

本剤はアドレナリン α_1 受容体遮断作用により起立性低血圧を起こす可能性があります。

循環器疾患(心筋梗塞又は虚血性心疾患の病歴、心不全又は伝導障害)又は脳血管疾患の既往を持つ患者や、低血圧を起こしやすい状況(脱水、循環血液量減少、降圧薬投与)にある患者には慎重に投与してください。

<参考>

5 警告及び使用上の注意

5.6 起立性低血圧

アリピプラゾールは、 α_1 -アドレナリン受容体アンタゴニスト作用により起立性低血圧を起こす可能性がある。短期プラセボ対照試験における起立性低血圧に関連した事象の発現率は、ABILIFYを経口投与された成人患者を対象とした試験(2,467例)では、起立性低血圧(アリピプラゾール1%、プラセボ0.3%)；体位性めまい(アリピプラゾール0.5%、プラセボ0.3%)；及び失神(アリピプラゾール0.5%、プラセボ0.4%)、ABILIFYを経口投与された小児患者(6~17歳)を対象とした試験(611例)では、起立性低血圧(アリピプラゾール0.5%、プラセボ0%)；体位性めまい(アリピプラゾール0.3%、プラセボ0%)；及び失神(アリピプラゾール0.2%、プラセボ0%)であった。

臨床的に意味のある起立性血圧低下(立位と仰臥位の値を比較した際、心拍数25以上の増加を伴って収縮期血圧が20mmHg以上低下した場合と定義)の発現率に、アリピプラゾールとプラセボで統計学的に有意な差はなかった(経口アリピプラゾールの成人対象試験：アリピプラゾール4%、プラセボ2%、経口アリピプラゾールの小児(6~17歳)対象試験：アリピプラゾール0.2%、プラセボ1%)。

<米国添付文書>

【血圧低下、低血圧、起立性低血圧 症例一覧（国内）】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間（副作用発現時1日投与量）							転帰		
臨床検査値												
併用薬												
男・60歳代	血圧低下	統合失調症〔高血圧症〕	2mg～10mg・56日（10mg）							回復		
臨床検査値	投与42日前	投与開始日	投与8日目	投与15日目	投与22日目	投与29日目	投与43日目	終了1日目	終了15日目			
収縮期血圧(mmHg)	196	154	160	150	126	136	106	128	142			
拡張期血圧(mmHg)	82	78	60	78	70	64	70	36	82			
併用薬：ニフェジピン、フルニトラゼパム												
女・20歳代	血圧低下	統合失調症〔無〕	2mg～10mg・56日（8mg）							未回復		
臨床検査値	投与開始日	投与7日目	投与14日目	投与21日目	投与28日目	投与42日目	投与56日目	終了26日目	終了705日目			
収縮期血圧(mmHg)	132	118	120	110	112	110	110	104	100			
拡張期血圧(mmHg)	70	54	58	60	62	58	60	74	60			
併用薬：センノシド、エチゾラム、ピペリデン塩酸塩、フルニトラゼパム、クロルプロマジン塩酸塩、ニトラゼパム、アメジニウムメチル硫酸塩												
女・30歳代	血圧低下	統合失調症〔糖尿病〕	6mg～24mg・56日（24mg）							回復		
臨床検査値	投与1日前	投与14日目	投与28日目	投与42日目	投与56日目	終了40日目	終了140日目					
収縮期血圧(mmHg)	104	106	102	102	94	92	103					
拡張期血圧(mmHg)	71	74	80	82	72	74	63					
併用薬：ボグリボース、酸化マグネシウム、フルニトラゼパム、グリバンクラミド、センナ・センナ実、センノシド、ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤												
女・50歳代	血圧低下	統合失調症〔高脂血症〕	6mg～9mg・364日（9mg）							回復		
臨床検査値	投与1日前	投与29日目	投与57日目	投与85日目	投与113日目	投与141日目	投与169日目	投与225日目	投与281日目	投与337日目	終了1日目	終了35日目
収縮期血圧(mmHg)	140	120	122	124	108	120	106	94	100	120	80	120
拡張期血圧(mmHg)	106	74	78	100	70	76	76	60	66	70	60	—
併用薬：ブロムペリドール、プロメタジン塩酸塩、プラバスタチンナトリウム												
男・60歳代	血圧低下	統合失調症〔慢性胃炎〕	3mg～6mg・89日（6mg）							回復		
臨床検査値	投与開始日	投与30日目	投与58日目	投与86日目	投与89日目							
収縮期血圧(mmHg)	148	118	96	110	116							
拡張期血圧(mmHg)	100	70	56	60	72							
併用薬：ブドウ糖、ジピリダモール、ブロムペリドール、クロルプロマジンヒベンズ酸塩、フルニトラゼパム、テプレノン、トリメプチンマレイン酸塩、ピペリデン塩酸塩、バルプロ酸ナトリウム、プロメタジン塩酸塩、インデノロール塩酸塩、センノシド、マザチコール塩酸塩水和物、エスタゾラム、ピコスルファートナトリウム水和物、ハロペリドール												
女・40歳代	血圧低下	統合失調症〔無〕	6mg・168日（6mg）							回復		
臨床検査値	投与開始日	投与30日目	投与58日目	投与86日目	投与114日目	投与142日目	終了1日目					
収縮期血圧(mmHg)	142	126	98	96	95	110	110					
拡張期血圧(mmHg)	86	84	58	50	68	70	80					
併用薬：ブロムペリドール、クロルプロマジン塩酸塩、ハロペリドール、レボプロマジンマレイン酸塩、センナ・センナ実、モサプラミン塩酸塩、フルニトラゼパム、アマタジン塩酸塩、テプレノン、ピペリデン塩酸塩、エチゾラム、ニトラゼパム、耐性乳酸菌製剤、ベンフォチアミン・B ₆ ・B ₁₂ 、プロメタジン塩酸塩、センノシド、ブロムワレリル尿素、シサプリド												
女・50歳代	血圧低下	統合失調症〔無〕	6mg・168日（6mg）							回復		
臨床検査値	投与開始日	投与30日目	投与58日目	投与86日目	投与114日目	投与142日目	終了1日目					
収縮期血圧(mmHg)	134	98	120	90	92	98	120					
拡張期血圧(mmHg)	66	62	78	60	62	66	70					
併用薬：クロルプロマジン塩酸塩、レボプロマジンマレイン酸塩、センナ・センナ実、ジピリダモール、アモバルピタール、ブロムペリドール、アマタジン塩酸塩、ピペリデン塩酸塩、エチゾラム、バンテチン、耐性乳酸菌製剤、プロメタジン塩酸塩、ブロムワレリル尿素、マザチコール塩酸塩水和物、シサプリド												

【血圧低下、低血圧、起立性低血圧 症例一覧（国内）つづき】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間（副作用発現時1日投与量）								転帰
臨床検査値											
男・60歳代	血圧低下	統合失調症 〔外痔核、肝機能障害、高脂血症、 常習便秘、鉄欠乏性貧血〕	3mg～24mg・365日（24mg）								回復
臨床検査値	投与 2日前	投与 27日目	投与 56日目	投与 83日目	投与 118日目	投与 139日目	投与 167日目	投与 223日目	投与 279日目	投与 335日目	投与 365日目
収縮期血圧(mmHg)	118	130	124	136	150	102	90	112	140	118	127
拡張期血圧(mmHg)	68	70	68	64	70	50	48	76	76	64	78
併用薬：ゾピクロン、センナ・センナ実、ネモナブリド、ニメタゼパム、ビペリデン塩酸塩、ピコスルファートナトリウム水和物、トリベノシド・リドカイン、スルピリド、シンバスタチン、レボフロキサシン水和物、オキサトミド、プラノプロフェン、乳酸ビペリデン											
男・60歳代	起立性低血圧	統合失調症 〔起立性低血圧、弛緩性便秘、慢性 胃炎〕	6mg～18mg・136日（12mg）								回復
臨床検査値	投与1日前	投与29日目	投与57日目	中止1日目							
収縮期血圧(mmHg)	140	144	130	128							
拡張期血圧(mmHg)	90	86	94	82							
併用薬：ビオチアスターゼ1000配合剤、プロムペリドール、スルピリド、プロフェナミン塩酸塩、ラクトミン、センノシド、アメリジウムメチル硫酸塩											
女・20歳代	低血圧	躁病 〔アカシジア、便秘、アトピー性皮 膚炎、筋損傷、筋挫傷〕	24mg・149日（24mg）								回復
臨床検査値	投与 8日前	投与 1日前	投与 14日目	投与 28日目	投与 56日目	投与 84日目	投与 112日目	投与 140日目	投与 149日目	終了 14日目	
収縮期血圧(mmHg)	98	109	92	97	110	96	92	106	107	99	
拡張期血圧(mmHg)	54	72	59	64	70	58	64	75	67	70	
併用薬：ゲンタマイシン硫酸塩、ビペリデン塩酸塩、クロルヘキシジングルコン酸塩、ケトプロフェン、酸化マグネシウム、チザニジン塩酸塩、エチゾラム、プロチゾラム、ORGAN LYSATE, STANDARDIZED、リルマザホン塩酸塩水和物、ナジフロキサシン、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン酪酸エステル、インフルエンザワクチン											
女・20歳代	起立性低血圧	躁病 〔副鼻腔炎、アレルギー性結膜炎、 アレルギー性鼻炎〕	12mg～24mg・167日（24mg）								回復
臨床検査値	投与 6日前	投与 1日目	投与 15日目	投与 29日目	投与 50日目	投与 91日目	投与 105日目	投与 136日目	終了 1日目	終了 17日目	
収縮期血圧(mmHg)	93	92	100	99	97	101	116	102	101	86	
拡張期血圧(mmHg)	71	60	56	60	59	66	65	60	64	61	
併用薬：カルボシステイン、フルオロメトロン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、オロパタジン塩酸塩											

(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。]

(解説)

抗精神病薬共通の注意事項です。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として痙攣4/935例 (0.43%) [統合失調症承認時4/743例のみ]、大発作痙攣1/935例 (0.11%) [統合失調症承認時1/743例のみ] が報告されています。

アリピプラゾールの動物実験において痙攣増強作用が確認されています。(社内資料)

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⁴⁾。

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

「4. 副作用(1) 重大な副作用 8) 痙攣」の項の解説もご参照ください。

(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)

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として糖尿病が1/935例(0.11%)〔統合失調症承認時1/743例のみ〕が報告されています。また、臨床検査値異常も報告されています(56～61頁参照)。

【糖尿病症例(国内)】

患者(性・年齢)	女・60歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔糖尿病、高脂血症、胃炎、骨粗鬆症〕
投与量・投与期間	6mg～12mg/日・56日		
経過及び処置	43年前	統合失調症発症。	
	7年前	糖尿病を指摘され、治療を受ける。	
	投与開始日	アリピプラゾール 6mg/日で投与開始。	
	投与8日目	アリピプラゾール 12mg/日に増量。	
	投与12日目	高血糖が発現。	
	投与3週目	食事量に変化は見られないが、それまで比較的安定していた血糖値が高め(200以上)になっている。	
	投与21日目	血糖値が252mg/dLとなる。	
	投与22日目	経口血糖降下剤(グリベンクラミド)が追加された。	
	投与24日目	血糖値は経口血糖降下剤の内服が追加されて安定化してきている。	
	投与28日目	体重減少が発現。	
	投与55日目	下痢発現。下痢したためか、「おなかの調子が悪い」と食事が半分くらいしか入らず、血糖値が低めとなっている。	
投与56日目	下痢が回復。体重が最低値となる。アリピプラゾール投与終了。(8週間の試験終了)		
終了21日目	体重減少は未回復。		
転帰	回復(投与24日目)		

臨床検査値	正常(下)	正常(上)	投与直前	投与12日目	投与14日目	投与21日目	投与24日目	投与28日目	投与42日目	投与43日目	投与56日目	終了21日目
体重(kg)			47.5	—	45.5	—	—	44.5	44	—	43	43.5
血糖値(mg/dL)			—	—	—	—	—	126	—	110	98	—
血糖値(mg/dL)*	60	110	88	232	—	252	141	—	—	—	—	87
HbA _{1c} (%)			—	—	—	—	—	7.4	—	7.1	6.7	—
フケタミン(μ mol/L)			—	—	—	—	—	275	—	238	216	—
尿糖			(++)	—	—	—	—	(++)	—	—	(-)	—

(*:簡易血糖測定器)

併用薬	エスタゾラム、シサプリド、酸化マグネシウム、センナ・センナ実、プラバスタチンナトリウム、アカルボース、プラノプロフェン、セラペプターゼ、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン、アルファカルシドール、センブリ・重曹、ピコスルファートナトリウム水和物、グリベンクラミド
担当医のコメント	糖尿病(高血糖):7年前より糖尿病を指摘されており、食事療法と薬物療法により血糖値は良好にコントロールされていた。アリピプラゾール投与が始まり、増量された後から血糖値上昇が認められ、その後経口糖尿病薬の追加により再度安定化した。アリピプラゾール終了に伴い糖尿病薬も元に戻したが、血糖値の再上昇は認めていない。
関連性	糖尿病(高血糖):多分関連あり。

糖尿病又はその既往歴・家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、血糖値の測定や症状等の観察を十分に行い、慎重に投与してください。

【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」の項の解説もご参照ください。

(5) 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として自殺企図2/935例 (0.21%)〔統合失調症承認時2/743例のみ〕、自殺念慮2/935例 (0.21%)〔統合失調症承認時2/743例のみ〕が報告されています。

【自殺企図、自殺念慮 症例一覧 (国内)】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間 (副作用発現時1日投与量)	転帰
併用薬				
女・30歳代	希死念慮	統合失調症 〔原因不明の左膝関節痛、跛行〕	12mg～14mg・9日 (12mg)	回復
併用薬：エスタゾラム、プロチゾラム、プロメタジン塩酸塩、トリアゾラム、ブロムワレリル尿素、トリクロホスナトリウム、維持液、乳酸リンゲル液(ソルビトール加)、アミノ酸・糖・電解質				
男・20歳代	自殺企図の可能性がある行動	統合失調症 〔無〕	3mg～6mg・5日 (6mg)	回復
併用薬：フルニトラゼパム、ジアゼパム、プロチゾラム、セファクロル、乳酸ビペリデン、ハロペリドール				
男・20歳代	自殺	統合失調症 〔無〕	6mg～18mg・34日 (18mg)	死亡
併用薬：フルラゼパム塩酸塩、アルプラゾラム、フルニトラゼパム、ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤、ビペリデン塩酸塩、プロチゾラム、トリヘキシフェニジル塩酸塩、テルピナフィン塩酸塩				
女・30歳代	抑うつ状態(自殺念慮)	統合失調症 〔習慣性便秘、低血圧 (起立性)、鉄欠乏性貧血〕	6mg～18mg・36日 (15mg)	回復
併用薬：トリアゾラム、アマンタジン塩酸塩、モサプラミン塩酸塩、クロルプロマジン塩酸塩、フルニトラゼパム、乾燥硫酸鉄、ビペリデン塩酸塩、エチゾラム、センノシドA・B、ミドドリン塩酸塩、アメジニウムメチル硫酸塩、ロペラミド塩酸塩、人参養榮湯				

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、慎重に投与してください。

(6) 高齢者 (「5. 高齢者への投与」の項参照)

(解説)

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、慎重に投与してください。「5. 高齢者への投与」の項の解説をご参照ください。

<参考> [薬物動態] 6. その他 (外国人による成績)

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⁵⁾。

<添付文書>

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注意すること。

(解説)

本剤は中枢神経抑制作用を有するため、傾眠や神経機能・運動機能の低下をきたす可能性があります。したがって、自動車の運転、高所での作業等危険を伴う機械操作の作業等には従事させないよう十分注意してください。

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として嗜眠1/935例（0.11%）〔双極性障害における躁症状の改善承認時1/192例のみ〕、傾眠47/935例（5.03%）〔統合失調症承認時23/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時24/192例〕が報告されています。

(2) 統合失調症の場合、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。

(解説)

統合失調症の治療において、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。

一般的な切り替え方法として、〈米国のエキスパートコンセンサスガイドライン（2003年）〉では、クロス・タイトレーション（前薬を徐々に漸減しながら次の抗精神病薬を徐々に増やす）または重複してから漸減する（前薬は用量を維持して継続しながら次の抗精神病薬を治療レベルまで漸増し、その後前薬を漸減する）ことを推奨しています。

(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。

(解説)

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) 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）

(解説)

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

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

糖尿病又はその既往歴もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、血糖値の測定や症状の観察等を十分に行い、慎重に投与してください。

〔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」の項の解説もご参照ください。

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

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として低血糖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）。

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

「4. 副作用(1) 重大な副作用 7) 低血糖」の項の解説もご参照ください。

(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)

(解説)

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

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

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

〔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」の項の解説もご参照ください。

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

(解説)

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

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として体重増加40/935例（4.28%）〔統合失調症承認時22/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時18/192例〕、体重減少71/935例（7.59%）〔統合失調症承認時68/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時3/192例〕が報告されています。

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

(解説)

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

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として貧血1/935例(0.11%) [統合失調症承認時1/743例のみ]が報告されています。また、臨床検査値異常も報告されています(56～61頁参照)。

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

(解説)

抗精神病薬の副作用として錐体外路症状が知られています。錐体外路症状の一つとして、食道の運動障害を起こし、特に高齢者では、嚥下障害から誤嚥性肺炎に至る可能性があります。特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察してください。統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として嚥下障害5/935例(0.53%) [統合失調症承認時3/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時2/192例]が報告されています。

代表的な1例について、その概要を次頁に示します。

【嚥下障害 症例一覧(国内)】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間(副作用発現時1日投与量)	転帰
併用薬				
男・20歳代	嚥下障害	統合失調症 〔無〕	8mg～16mg・365日(16mg)	回復
併用薬：ゾピクロン、トリアゾラム				
女・30歳代	嚥下困難	統合失調症 〔無〕	4mg～30mg・58日(30mg)	回復
併用薬：フルニトラゼパム、マザチコール塩酸塩水和物				
男・40歳代	嚥下困難	統合失調症 〔無〕	6mg～12mg・56日(12mg)	回復
併用薬：フルニトラゼパム、センノシド、ニトラゼパム、ピオチアスターゼ・生薬配合剤(2)				
女・40歳代	嚥下障害	躁病 〔過敏症、口腔咽頭痛、腹部不快感、便秘、接触性皮膚炎、光線過敏性反応〕	12mg～24mg・11日(24mg)	回復
併用薬：デキサメタゾンプロピオン酸エステル、ドミフェン臭化物、ピコスルファートナトリウム水和物、トリアゾラム、ロルメタゼパム、プロチゾラム、整腸剤				
男・30歳代	嚥下障害	躁病 〔黄疸〕	12mg～24mg・166日(24mg)	回復
併用薬：ベバリデン塩酸塩、乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム、イブプロフェン、クロチアゼパム、ゾルピデム酒石酸塩				

【嚥下障害症例（国内）】

患者（性・年齢）	男・20歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔無〕
投与量・投与期間	8mg/日・351日、12mg/日・2日、16mg/日・12日		
経過 及び 処置	約3カ月前	統合失調症発症。	
	投与開始日	アリピプラゾール 8mg/日投与開始。	
	投与10日目	アリピプラゾール 16mg/日に増量。	
	投与21日目	2～3日で表情がなくなり一見不活発となる。	
	投与22日目	軽度の嚥下障害、振戦、筋強剛、脱力感、ふらつき、中等度の流涎が発現したため、アリピプラゾール 12mg/日に減量。	
投与24日目	さらに、アリピプラゾール 8mg/日に減量。		
投与29日目	本日時点で、筋強剛若干、とりあげる程のものではない口渴若干あるが、ほぼ改善してきている。嚥下障害、振戦、脱力感、ふらつき、流涎が消失。投与継続。		
転帰	回復（投与29日目）		
併用薬	ゾピクロン、トリアゾラム		
担当医のコメント	8mgではまったくside effectの出現みず。この患者の至適用量は8mg/日のようである。副作用については用量によりはっきりとした差が出てくるようである。		
関連性	嚥下障害：多分関連あり。		

(10) 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）

（解説）

抗精神病薬共通の注意事項です。

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

「4. 副作用(1) 重大な副作用 10) 肺塞栓症、深部静脈血栓症」の項の解説もご参照ください。

<参考>

4.4 警告及び使用上の注意

心血管障害：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（脱水、循環血液量減少、降圧薬投与）又は高血圧（進行性又は悪性）を起こしやすい状況にある患者にはアリピプラゾールを慎重に投与すること。

抗精神病薬使用中に静脈血栓塞栓症を発現した症例が報告されている。抗精神病薬を投与されている患者は、しばしば静脈血栓塞栓症発症の後天性の危険因子を有するので、ABILIFY治療開始前及び治療期間中は、静脈血栓塞栓症を起こす恐れのある全ての危険因子を特定し、予防策を講じること。

<欧州添付文書>

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）

*：添付文書の【薬物動態】の項参照

（解説）

薬物相互作用に関する注意喚起の一環として、代謝酵素の分子種等相互作用に関連する事項を記載しています。本剤の代謝に関与する肝薬物代謝酵素の分子種は主としてCYP3A4及びCYP2D6 であると考えられています。

(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 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。

<参考>

アリピプラゾールはラットアドレナリン α 受容体に対して中等度の親和性を有することが報告されています。アリピプラゾールはマウスにおいて128mg/kgまでの投与量では、アドレナリン誘発致死に対して影響を及ぼさないことが報告されています。

（社内資料）

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤 等	中枢神経抑制作用があるの で、減量するなど注意する こと。	ともに中枢神経抑制作用を 有する。

(解説)

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

本剤と中枢神経抑制剤の薬物相互作用について検討したデータはありません。

<参考>

アリピプラゾールはマウスを用いた試験でヘキソバルビタールによる睡眠時間を延長することが報告されています。

(社内資料)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤	相互に降圧作用を増強する ことがあるので、減量する など慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。

(解説)

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

本剤と降圧剤の薬物相互作用について検討したデータはありません。

<参考>

アリピプラゾールはラットアドレナリン α_1 受容体に対して中等度の親和性を有することが報告されています。

(社内資料)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。

(解説)

本剤のムスカリン (M₁、M₂、M₃) 受容体遮断作用は非常に小さい (IC₅₀<1,000nmol/L) ものの、抗コリン作用を有する薬剤と併用した場合、抗コリン作用が増強され、排尿障害、便秘、口渇、緑内障悪化等の副作用が発現しやすくなる可能性があります。統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、抗コリン作用に基づく可能性のある副作用として排尿困難8/935例 (0.86%) [統合失調症承認時7/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時1/192例]、便秘43/935例 (4.60%) [統合失調症承認時35/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時8/192例]、口渇33/935例 (3.53%) [統合失調症承認時30/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時3/192例] が報告されています。個々の患者の症状に留意し、必要に応じて減量等を考慮してください。

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

<参考>

アリピプラゾールはラットにおいて300mgの用量ではフィズスチグミン誘発致死に対して影響を及ぼさないことが報告されています。

(社内資料)

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

(解説)

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

本剤とドパミン作動薬との薬物相互作用について検討したデータはありません。

<参考>

アリピプラゾールはドパミン受容体に高い親和性とドパミン受容体遮断作用を有することが報告されています⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール (飲酒)	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。

(解説)

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

<参考> (海外データ)

健康成人において、エタノール (0.8g/kg) とアリピプラゾール10mg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⁷⁾。

薬物動態パラメータ		アリピプラゾール単独投与 14日目	エタノール併用投与 15日目
$C_{ss,max}$ (ng/mL)	平均値	167.05	170.89
t_{max} (hr)	中央値(範囲)	3.00(2.00~6.00)	4.50(1.00~6.00)
AUC_{24hr} (ng·hr/mL)*	平均値	3,128.87	3,139.58

n=10, 幾何平均値, $C_{ss,max}$: 定常時の C_{max}

*: 投与間隔間 (24hr) のAUC

(社内資料)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン等	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）

*：添付文書の〔薬物動態〕の項参照

（解説）

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

<参考>（海外データ）

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⁸⁾。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール単独投与	キニジン併用投与
C _{max} (ng/mL)	53.52±21.07	58.28±15.38
t _{max} (hr)	4(2~24)	4.09(2~12.07)
AUC _∞ (ng·hr/mL)	3,220.99±1,388.91	6,654.30±2,126.14
t _{1/2} (hr)	85.33±22.61	141.23±71.36

n=12, 平均値±標準偏差, t_{max}：中央値（範囲）

（社内資料）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、 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）

*：添付文書の〔薬物動態〕の項参照

（解説）

本剤の代謝は、主として肝代謝酵素P450分子種CYP3A4及びCYP2D6によると考えられています。CYP3A4阻害作用を有するイトラコナゾール、ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）等と本剤を併用した場合、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性が考えられますので、併用にあたっては注意してください。

イトラコナゾール

<参考>

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100mgとアリピプラゾール3mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した⁹⁾。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール単独投与	イトラコナゾール併用投与
C_{max} (ng/mL)	13.186±2.770	15.459±2.904
比 C_{max}	—	1.194±0.188
t_{max} (hr)	2.92±1.32	3.21±1.22
AUC _{336hr} (ng·hr/mL) [※]	726.13±176.24	1,074.54±334.77
比 AUC _{336hr}	—	1.480±0.272
$t_{1/2}$ (hr)	71.89±10.37	84.96±17.55

n=24, 平均値±標準偏差

*：投与後0時間から336時間までのAUC

(社内資料)

ケトコナゾール（経口剤は国内未承認）

<参考>（海外データ）

健康成人において、CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した¹⁰⁾。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール単独投与	ケトコナゾール併用投与
C_{max} (ng/mL)	61.31±17.36	85.25±25.39
t_{max} (hr)	3.5(2.0~12.0)	5.0(3.0~8.0)
AUC _∞ (ng·hr/mL)	3,750±1,940	6,803±5,844
$t_{1/2}$ (hr)	83±33	100±53

n=18, 平均値±標準偏差, t_{max} ：中央値（範囲）

(社内資料)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝代謝酵素（特に CYP3A4）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン等	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）

*：添付文書の【薬物動態】の項参照

（解説）

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

<参考>（海外データ）

統合失調症又は統合失調感情障害患者において、CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400mgとアリピプラゾール30mgの併用投与により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した¹¹⁾。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール単独投与	カルバマゼピン併用投与
C_{max} (ng/mL)	497	161
比 C_{max}	—	0.32
t_{max} (hr)	3 (2~4)	3 (3~4)
AUC _{24hr} (ng·hr/mL)*	9,400	2,505
比 AUC _{24hr}	—	0.27

n=6, 幾何平均値, t_{max} : 中央値 (範囲)

* : 投与間隔間 (24hr) の AUC

(社内資料)

<その他の向精神薬との併用に関するデータ>

バルプロ酸

<参考> (海外データ)

- ・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(500～1,500mg/日)とアリピプラゾール(30mg/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¹²⁾。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール単独投与 (Day 14)	バルプロ酸併用投与 (Day 36)
C_{max} (ng/mL)	426.9	315.5
比 C_{max}	—	0.74
t_{max} (hr)	2.0(1.0～2.0)	4.0(2.0～24.0)
AUC _{24hr} (ng·hr/mL)*	7,474	5,677
比 AUC _{24hr}	—	0.76

n=6, 幾何平均値, t_{max} : 中央値 (範囲)

*: 投与間隔間 (24hr) の AUC

- ・健康成人において、バルプロ酸 (1,000mg/日) とアリピプラゾール (30mg/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¹³⁾。

(社内資料)

リチウム

<参考> (海外データ)

- ・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^{注)} (1,200～1,800mg/日) とアリピプラゾール (30mg/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¹⁴⁾。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール単独投与 (Day 14)	リチウム併用投与 (Day 36)
C_{max} (ng/mL)	364.1	431.5
比 C_{max}	—	1.19
t_{max} (hr)	2.0	2.0
AUC _{24hr} (ng·hr/mL)*	6,113	7,041
比 AUC _{24hr}	—	1.15

n=7, t_{max} : 中央値

注): 炭酸リチウム

*: 投与間隔間 (24hr) の AUC

- ・健康成人において、リチウム (900mg/日) とアリピプラゾール (30mg/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¹⁵⁾。

(社内資料)

<その他の薬剤との併用に関するデータ>

ファモチジン

<参考> (海外データ)

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40mgとアリピプラゾール15mgの併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及びAUCはそれぞれ37%及び13%減少した¹⁶⁾。

薬物動態パラメータ	比 (%)
C_{max}	62.82
AUC _∞	87.10

n=16

(社内資料)

活性炭

<参考> (海外データ)

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_{max} 及びAUCはそれぞれ41%及び51%低下した^{注)17)}。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール単回投後 活性炭経口投与 (n=9)	アリピプラゾール 単独投与① (n=18)	アリピプラゾール 単独投与② (n=10)
C_{max} (ng/mL)	35.42	59.10	61.91
t_{max} (hr)	3.0 (2.0~7.0)	3.5 (2.0~12.0)	5.0 (3.0~12.0)
AUC _∞ (ng·hr/mL)	1,838	3,377	4,146
$t_{1/2}$ (hr)	76	76	79

幾何平均値, t_{max} : 中央値 (範囲)

注): アリピプラゾール 15mg 投与 2 試験 (①②) の平均値との比較

(社内資料)

デキストロメトルファン

<参考> (海外データ)

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ァン30mgとアリピプラゾール30mgの併用投与によるデキストロメトルファンの代謝比 (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¹⁸⁾。

薬物動態パラメータ	48 時間の平均尿中排泄量	
	デキストロメトルファン 単独投与	デキストロメトルファン 併用投与
デキストロメトルファン/dextrorphan 比	0.03	0.03
デキストロメトルファン/3-methoxymorphinan 比	4.37	4.12

n=22

(社内資料)

ワルファリン、オメプラゾール

<参考> (海外データ)

健康成人において、CYP2C9の基質であるワルファリン30mgあるいはCYP2C19の基質であるオメプラゾール20mgとアリピプラゾール10mg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^{19,20}。

S-ワルファリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ワルファリン単独投与 Day 1, 第1期試験	ワルファリン併用投与 Day 15, 第2期試験
C_{max} (ng/mL)	1,668	1,722
比 C_{max}	—	1.032
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	53,634	55,927
比 AUC_{∞}	—	1.043

n=12

R-ワルファリンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ワルファリン単独投与 Day 1, 第1期試験	ワルファリン併用投与 Day 15, 第2期試験
C_{max} (ng/mL)	1,649	1,735
比 C_{max}	—	1.053
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	78,196	83,255
比 AUC_{∞}	—	1.065

n=12

血漿中オメプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	比 (%)
C_{max}	105.37
AUC_{24hr} *	100.15

n=15

* : 投与間隔間 (24hr) の AUC

(社内資料)

ラモトリギン

<参考> (海外データ)

双極性障害躁状態患者において、ラモトリギン (100~400mg/日) とアリピプラゾール (10~30mg/日) の14日間併用によるラモトリギンの C_{max} 及びAUCの変化は10%以下であった²¹。

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール併用投与 (n=16)	ラモトリギン単独投与 (n=16)
投与量で標準化した C_{max} [(ng/mL)/mg]	23	26
投与量で標準化した AUC_{τ} [(ng·hr/mL)/mg] [±]	394.49	433.86
t_{max} (hr)	0.77 (0.0~6.0)	1.98 (0.5~24.0)

幾何平均値, t_{max} : 中央値 (範囲)

* : 投与間隔 (τ) の AUC

(社内資料)

ロラゼパム

<参考> (海外データ)

健康成人において、ロラゼパム (2mg) とアリピプラゾール (15mg/日) の併用により、アリピプラゾールの C_{\max} 及びAUCの変化は5%未満であり、ロラゼパムの C_{\max} 及びAUCの変化は5%以下であった²²⁾。

アリピプラゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	ロラゼパム併用投与 (n=23)	アリピプラゾール単独投与 (n=23)
C_{\max} (ng/mL)	52	54
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	3,392	3,441
AUC_t (ng·hr/mL) [*]	3,222	3,283

* : 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC

ロラゼパムの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アリピプラゾール併用投与 (n=23)	ロラゼパム単独投与 (n=23)
C_{\max} (ng/mL)	18	19
AUC_{∞} (ng·hr/mL)	378	378
AUC_t (ng·hr/mL) [*]	350	348

* : 投与後 0 時間から最終測定可能時間までの AUC

(社内資料)

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。(承認時)※

※エビリファイ内用液、OD錠は「(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)

(解説)

統合失調症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、主な副作用は、不眠、神経過敏、アカシジア、振戦(手指振戦含む)、不安、体重減少、筋強剛及び食欲不振でした。また、主な臨床検査値の異常変動はCK(CPK)上昇、プロラクチン低下及びALT(GPT)上昇でした。

また、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において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、主な副作用は、アカシジア、振戦、傾眠、寡動、流涎、不眠、体重増加、悪心、嘔吐及びジストニア(筋緊張異常)でした。

『副作用の種類別発現頻度一覧表、臨床検査値異常変動発現頻度一覧表』をご参照ください(56～61頁参照)。

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.2%)

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)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として悪性症候群が2/935例 (0.21%)

[統合失調症承認時2/743例のみ] 報告されています。悪性症候群は抗精神病薬による治療中に、発熱 (38°C以上)、意識障害、錐体外路症状 (筋強剛、振戦)、自律神経症状 (発汗、頻脈、血圧異常、尿閉) 等を呈する症候群です。多くの場合、抗精神病薬の投与開始後数時間から2週間以内に発症し (早期型)、1カ月を越える発症 (遅発型) は5%以下と少なく、発病率は0.07~1.4%、死亡率は10~20%との報告もあります。合併症としては、肺炎や腎不全等があります。

発症機序は、抗精神病薬のドパミンD₂受容体遮断により起こるとされていますが、未だ不明です。

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

<参考>Caroffらによる悪性症候群の診断基準 (1993) ²³⁾

1. 発症前7日以内の抗精神病薬の使用の既往 (デポ剤の場合、発症の2~4週前の使用の既往)
 2. 高熱 : 38°C以上
 3. 筋強剛
 4. 以下のうち5項目
(意識障害、頻脈、頻呼吸あるいは低酸素症、発汗あるいは流涎、振戦、尿失禁、CK(CPK)の上昇又はミオグロビン尿、白血球の増加、代謝性アシドーシス)
 5. 他の薬物性、全身性、精神神経疾患の除外
- 以上の診断基準の1~5を満たす

統合失調症の国内臨床試験時に、悪性症候群と報告された完全型の1例について、その概要を次頁に示します。

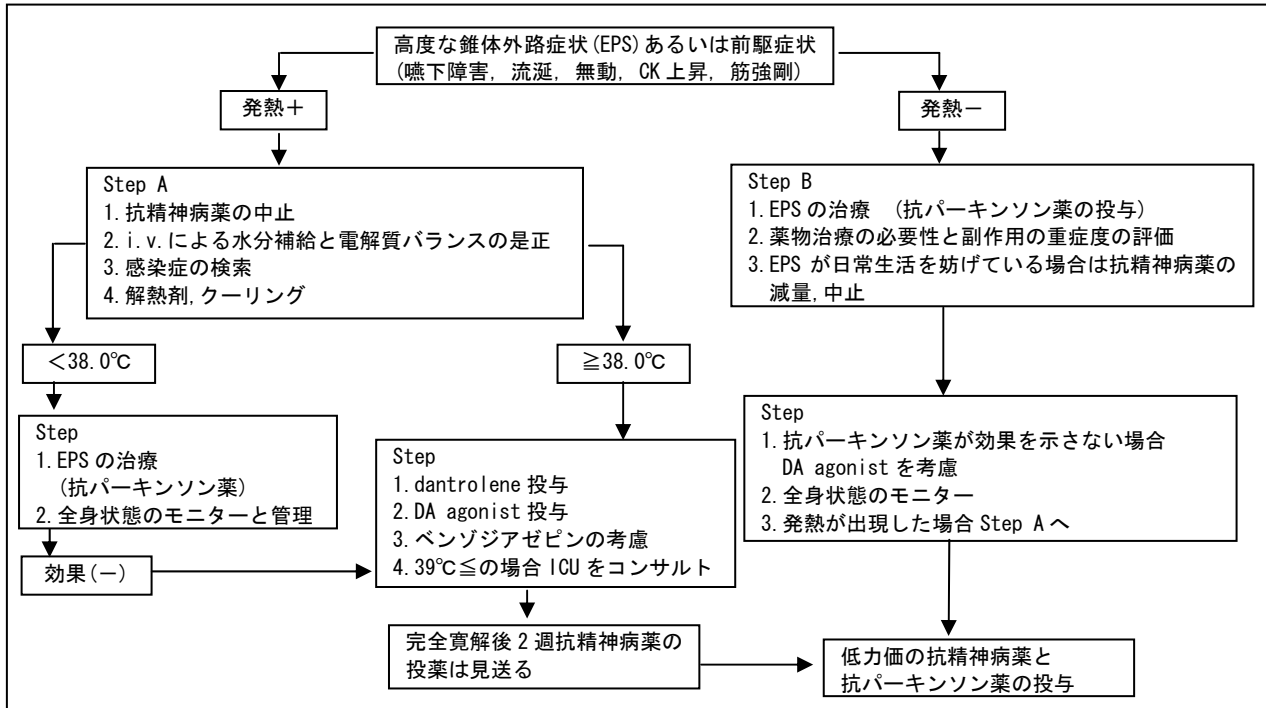
【悪性症候群症例（国内）】

患者（性・年齢）	女・60歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔胃炎〕
投与量・投与期間	6mg～18mg/日・56日		
36年前	統合失調症発症。		
投与開始日	アリピプラゾール 6mg/日投与開始。不眠が発現。		
投与4日目	アリピプラゾール 12mg/日に増量。		
投与6日目	アリピプラゾール 18mg/日に増量。		
投与52日目	表情がかたく、当惑したような感じとなり、悪性症候群の症状と考えられる重度の不安、焦燥、昏迷状態、食欲不振、興奮、易刺激性が発現。不眠も重度に悪化。		
投与56日目	アリピプラゾール投与終了。（8週間の試験終了）		
終了1日目	前治療抗精神病薬（ハロペリドール、プロペリシアンジン）に戻す。AST、LDH及びCK上昇、並びにK低下が認められた。		
終了2日目	発汗発現。		
終了3日目	発熱発現。		
終了5日目	37.9℃の発熱、ごく軽度の筋強剛。		
終了6日目	プロモクリプチンメシル酸塩投与開始。尿閉が発現。導尿を行った。昏迷状態、臨床検査値の異常が持続したため、悪性症候群と考え、		
終了8日目	アリピプラゾール投与終了後に投与再開していた抗精神病薬（ハロペリドール、プロペリシアンジン）を中止した。体温は38.0℃。（ピーク値）		
終了9日目	ダントロレンナトリウム水和物投与開始。尿閉は消失。 食事が摂れないため経鼻栄養を開始し、筋強剛も悪化し、寝たきりとなった。37℃台の熱がつづく。		
終了14日目	筋強剛が最も強くなった。		
終了26日目	昏迷状態が消失。		
終了37日目	食事も摂れるようになる。		
終了42日目	発熱が消失。		
終了43日目	筋強剛、発汗が消失。		
終了63日目	AST、LDH、CKは正常に戻った。		
終了64日目	興奮、易刺激性が消失。		
終了78日目	悪性症候群は消失したと判断した。しかし、この時点でも不眠、抑うつ、不安、摂食不良、活気に乏しい、言葉数が少ない、歩行が不安定などの症状があり、これらの症状は悪性症候群に起因していると考えられ、その後もすこしは改善傾向にあるものの、依然、持続している。		
転帰	消失（終了78日目）		

臨床検査値	正常(下)	正常(上)	投与直前	投与15日目	投与29日目	投与43日目	終了1日目	終了5日目	終了6日目	終了8日目	終了10日目	終了11日目	終了13日目	終了17日目	終了20日目	終了35日目	終了42日目	終了56日目	終了63日目
体温(℃)			36.5	36.4	36.6	36.8	36.5	37.9	37.2	38.0	—	37.5	36.8	37.1	37.8	37.4	36.5	—	—
脈拍数(/分)			66	72	72	72	72	90	90	72	—	90	95	—	—	—	—	—	—
血圧SBP(mmHg)			100	110	104	110	120	110	120	132	—	106	138	122	128	100	—	—	—
血圧DBP(mmHg)			54	72	60	60	60	60	70	—	—	70	90	70	90	66	—	—	—
AST(IU/L)	7	40	18	—	18	—	76	66	76	136	78	63	55	41	22	36	—	56	34
ALT(IU/L)	4	35	9	—	8	—	21	39	39	61	53	49	50	30	17	39	—	43	26
LDH(IU/L)	150	400	342	—	297	—	570	887	927	1,316	1,106	836	773	569	499	344	—	338	—
LDH1(%)			—	—	—	—	—	28	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LDH2(%)	28	35	—	—	—	—	—	38	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LDH3(%)			—	—	—	—	—	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LDH4(%)			—	—	—	—	—	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LDH5(%)			—	—	—	—	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
白血球数(/mm ³)	4,000	10,000	4,590	—	4,750	—	7,210	5,260	7,300	—	9,170	18,930	8,780	5,380	6,950	7,810	—	4,240	—
血清K(mEq/L)	3.7	4.9	4.3	—	4.0	—	3.5	3.2	3.2	3.3	3.9	4.2	4.2	4.5	4.7	4.0	—	3.1	—
BUN(mg/dL)	8	20	12	—	10	—	9	12	—	—	—	—	17	—	—	—	—	—	—
クレアチニン(mg/dL)	0.6	1.5	0.9	—	0.9	—	0.8	0.8	—	—	—	—	0.8	—	—	—	—	—	—
CPK(IU/L)	0	90	44	—	24	—	1,299	817	1,358	2,150	605	276	149	57	45	—	—	18	—
CPK BB(%)		2	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CPK MB(%)		6	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
CPK MM(%)	93	97	—	—	—	—	—	98	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ミオシンLCI(ng/mL)		2.5	—	—	—	—	—	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

併用薬	フルニトラゼパム、ニトラゼパム、ジラゼブ塩酸塩水和物、ユビデカレノン、アズレンスルホン酸ナトリウム・L-グルタミン、ハロペリドール、プロペリシアンジン
担当医のコメント	アリピプラゾールを投与はじめて、時間がたつての発現であるが、悪性症候群は向精神薬の投与をはじめてある程度たつてから発症することもあるということなので、アリピプラゾールと関連がないともいえないと判断した。
関連性	悪性症候群：関連ないともいえない。

【悪性症候群治療のフローチャート】²⁴⁾



2) 遅発性ジスキネジア (0.1%)

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

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として遅発性ジスキネジーが1/935例 (0.11%) [双極性障害における躁症状の改善承認時1/192例のみ] 報告されています。また、外国の臨床試験においては20/5,592例 (0.36%) 報告されています。

遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬の長期投与を受けている患者にあらわれる持続的な不随意運動の総称で、顔面、口部、舌、顎、四肢、軀幹等に出現します。

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

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

診断の必要条件、診断基準は次頁のとおりです。

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。

【遅発性ジスキネジア 症例一覧 (国内)】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間 (副作用発現時1日投与量)	転帰
併用薬				
男・20歳代	遅発性ジスキネジー	躁病 〔パーキンソニズム〕	12mg・60日 (12mg)	回復
併用薬：ピペリデン塩酸塩、センノシドA・B、エチゾラム、ゾルピデム酒石酸塩				

【遅発性ジスキネジア症例（外国自発報告）】

患者（性・年齢）	女・40歳代	使用理由〔合併症〕	2型双極性障害〔不明〕
投与量・投与期間	不明 mg/日・不明、10mg/日・80日		
経過 及 び 処 置	発現日の 10カ月以上前	別の精神科医からアリピプラゾールの処方を受けていた。	
	投与開始日	報告医が2型双極性障害の治療のためアリピプラゾール10mg/日の投与開始。	
処 置	投与60日目	障害につながる遅発性ジスキネジアの発現をうかがわせる下唇の“攣縮”を発現した。	
	投与約81日目 (中止日)	アリピプラゾール中止。 その後、日が経つにつれ症状は軽快、報告時点で80%程度回復している。	
併用薬	不明		

患者（性・年齢）	女・20歳代	使用理由〔合併症〕	妄想障害〔難聴〕
投与量・投与期間	15mg/日・185日、20mg/日・102日、15mg/日・不明		
経過 及 び 処 置	投与開始日	アリピプラゾール15mg/日の服用開始。不安に対しロラゼパムを頓用していた。	
	投与29日目	抗不安薬 buspirone (15mg 1日2回) の服用開始。	
処 置	投与184日目	ロラゼパムを中止してクロナゼパム (0.5mg 1日2回) を開始。	
	投与186日目	アリピプラゾール20mg/日に増量。	
処 置	投与288日目	受診の際、“頭を上下に動かしたり、口を細かく動かしたり”していたが、患者はこれを意識していなかった。患者からこれらの動きは本日より2カ月前頃から続いていると報告されたため、報告医はアリピプラゾールを15mg/日に減量した。	
	併用薬	ロラゼパム、buspirone、クロナゼパム	

患者（性・年齢）	女・30歳代	使用理由〔合併症〕	双極性障害〔不明〕
投与量・投与期間	15mg/日・約1カ月、30mg/日・不明		
経過 及 び 処 置	投与開始日	アリピプラゾール15mg/日の服用開始。	
	投与約1カ月目	アリピプラゾール30mg/日に増量。	
処 置	投与約4カ月目	舌が“震える”との訴え。バルプロ酸系薬剤 divalproex sodium (50mg/日) とクロナゼパムを頓用していた。アリピプラゾールを中止するよう指示された。	
	中止20日目	症状は回復した。	
併用薬	divalproex sodium、クロナゼパム、bupropion HCl		
治療歴	リスパリドン		

注意：本剤の国内において承認されている効能・効果は「統合失調症」、「双極性障害における躁症状の改善」です。

<参考>

Schooler, N. R. らによる診断の必要条件²⁵⁾

- 1) 少なくとも3カ月以上の抗精神病薬服用歴
- 2) 体の1カ所以上に少なくとも中等度以上の症状が存在するか、又は2カ所以上に軽度以上の症状が存在する
- 3) 異常不随意運動を起こす他の状態が無い

<参考>

Moore, D. C. らによる診断基準²⁶⁾

- 1) 6カ月以上の抗精神病薬服用
- 2) 数回の評価によって確立される遅発性ジスキネジアの診断
- 3) 異常運動が6カ月以上持続する
- 4) AIMSの総得点3点以上（又は1部位で2点以上）
- 5) 甲状腺機能亢進症、薬物嗜癖、Huntington舞踏病、Wilson病等の既往歴が無い

3) 麻痺性イレウス (0.2%)

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

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として麻痺性イレウスが2/935例(0.21%) [統合失調症承認時2/743例のみ] 報告されており、本剤のムスカリン (M₁、M₂、M₃) 受容体遮断作用は非常に小さい (IC₅₀<1,000nmol/L) もの、便秘43/935例 (4.60%) [統合失調症承認時35/743例、双極性障害における躁症状の改善承認時8/192例] も報告されています。抗コリン性副作用のうち、慢性便秘が放置され、腸管の蠕動運動が抑制されることにより、腸管内容物の通過障害が起こり、食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状がみられることがあります。便秘を繰り返す患者には、X線の撮影や、腹部の触診、聴診上のグル音を確認してください。腸管麻痺があらわれた場合には、投与を中止し、患者の状態に応じて保存的治療を行ってください。

【麻痺性イレウス症例（国内）】

患者（性・年齢）	男・40歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔低血圧症〕
投与量・投与期間	6mg～18mg/日・133日		
経過及び処置	35年前	統合失調症発症。	
	投与開始日	前治療薬のプロメタジン塩酸塩、プロペリシアジン、ミドドリン塩酸塩、アルジオキサは継続し、アリピプラゾール 6mg/日を追加投与開始。	
	投与 72 日目	アリピプラゾール 12mg/日に増量。	
	投与 114 日目	アリピプラゾール 18mg/日に増量する。	
	投与 133 日目 (中止日)	初期症状として食欲不振、腹痛、嘔気、発汗、発熱（39.1℃）、便秘、体重減少が認められ、二次的に一過性血圧低下による腎機能障害、低アルブミン血症も認められ、麻痺性イレウス症状を呈したため、朝食後の投与を最後にアリピプラゾールの投与を中止した。グリセリン液投与。セファゾリンナトリウム注、ジクロフェナクナトリウム坐剤、エチレフリン塩酸塩注投与により、	
	中止 1 日目	朝には嘔気、発汗、血圧低下は回復。パンテチンを点滴するも反応なく、低アルブミン血症、腎機能障害は持続したため、他院内科へ転院。排便、排ガスの停止、腸管運動の減弱、腹部膨満、腹痛およびX線検査の結果、小腸ガス像を大量に認めたため、麻痺性イレウスと診断された。パンテノール、ジノプロストを静注したが反応なく、	
	中止 3 日目	イレウスチューブを挿入。	
	中止 6 日目	排便、排ガスを確認。食欲不振、腹痛、便秘は回復。	
	中止 14 日目	イレウスチューブを抜去。	
	中止 18 日目	アルブミン投与を行う。	
中止 20 日目	流動食開始。		
中止 25 日目	腎機能および低アルブミン血症は正常化。		
中止 38 日目	麻痺性イレウスも消失した。全粥となる。排便に浣腸等の使用が必要であるが、全身状態改善された。		
転帰	消失（中止 38 日目）		
併用薬	プロメタジン塩酸塩、プロペリシアジン、ミドドリン塩酸塩、アルジオキサ		
担当医のコメント	麻痺性イレウスの発現は、投与量の多い他の抗精神病薬の影響が大きいと考えられるが、アリピプラゾールの併用により症状を起こした可能性も否定できない。		
関連性	麻痺性イレウス：関連ないともいえない。		

患者（性・年齢）	男・30歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔無〕
投与量・投与期間	6mg～12 mg/日・63日		
経過及び処置	19年前	統合失調症発症。	
	投与開始日	アリピプラゾール 6mg/日で投与開始。	
	投与 15 日目	アリピプラゾールを 12mg/日に増量。	
	投与 42 日目	不眠を認めたため、	
	投与 57 日目	アリピプラゾールを 6mg/日に減量。	
	投与 60 日目	夕方より、急性胃腸炎と思われる消化器症状(腹痛、嘔吐)及び発熱認め、それに対処していたが、	
投与 63 日目 (中止日)	上腹部圧痛を認め、腹部単純レントゲン検査にて、ニボーの出現を認め、イレウスと診断された。アリピプラゾールの投薬を中止し、他院入院の上、治療を行った。		
中止 7 日目	症状改善。		
処置薬	維持液（複合糖加）、パンテノール、ジノプロスト、メトクロプラミド、アミノ酸・糖・電解質（1）、チアミンジスルフィド・B ₆ ・B ₁₂ 配合剤、塩化マンガン・硫酸亜鉛水和物配合剤、生理食塩液、スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム		
転帰	消失（中止 7 日目）		
併用薬	プロメタジン塩酸塩、ピペリデン塩酸塩、ゾピクロン、クロルプロマジン、ブロムペリドール、ペルフェナジン、酸化マグネシウム、パンテチン、ジクロフェナクナトリウム、セファゾリンナトリウム、維持液（3）		
担当医のコメント	麻痺性イレウスについては、他剤の影響の方が大きいと思われるが、本剤併用により今回の症状をおこした可能性は否定できない。		
関連性	麻痺性イレウス：関連ないともいえない。		

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。

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、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あらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。

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

動物実験において、抗原性はみられませんでした。（社内資料）

【禁忌】の項の解説もご参照ください。

【アナフィラキシー様症状症例（外国自発報告）】

患者（性・年齢）	女・40歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔不明〕
投与量・投与期間	5mg/日・5日		
経過及び処置	投与開始日 アリピプラゾール 5mg/日を服用開始。 投与5日目 呼吸困難、眼窩周囲の腫れ、重度の蕁麻疹の症状が発現したために受診し、アナフィラキシー反応と診断。アリピプラゾールを中止し、救急室でジフェンヒドラミン塩酸塩静注の処置が行われた。 中止1日目 経過を観察するため救急室に留め置かれた。 その後、呼吸困難、眼窩周囲の腫れ、重度の蕁麻疹の症状は、回復。		
併用薬	benztropine mesylate、temazepam、sertraline HCl、アルプラゾラム		

患者（性・年齢）	女・不明	使用理由〔合併症〕	不明〔不明〕
投与量・投与期間	15mg/日・2日		
経過及び処置	投与開始日 アリピプラゾール 15mg/日を服用開始。 投与2日目 2回目にアリピプラゾールを服用した後に喉の閉塞と呼吸困難を来した。患者には喘息の既往があり、albuterol を1回吸入した。その後友人の運転で病院に運ばれた。救急室でどのような処置が行われたかは不明である。救急室でアリピプラゾールの服用を中止するよう助言された。 中止約2カ月目 その後、患者は良好となり後遺症はなかった。		
併用薬	不明		
備考	看護師（ケースマネージャー）からの報告。		

5) 横紋筋融解症 (0.2%)

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。

(解説)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として横紋筋融解が2/935例 (0.21%)

[双極性障害における躁症状の改善承認時2/192例のみ] 報告されています。また、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています。

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

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

また、悪性症候群の10~20%に合併して生じることもあります。

【横紋筋融解症 症例一覧 (国内)】

性・年齢	副作用名	使用理由 [合併症]	1日投与量・投与期間 (副作用発現時1日投与量)	転帰
臨床検査値				
併用薬				
女・40歳代	横紋筋融解	躁病 [季節性アレルギー、頭痛、肢端皮膚炎、掌蹠角化症、背部痛]	24mg・13日 (24mg)	回復
臨床検査値	投与2日前	中止1日目	中止16日目	
CPK(U/L)	78	660	293	
併用薬：アセトアミノフェン、ケトプロフェン、ムコ多糖体多硫酸エステル、エチゾラム、プロチゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、カンゾウ末配合剤(1)、ジフルプレドナート、モサプリドクエン酸塩水和物				
女・30歳代	横紋筋融解	躁病 [高プロラクチン血症、便秘]	24mg・2日 (24mg)	回復
臨床検査値	投与2日前	中止3日目	中止3日目	中止14日目
CPK(U/L)	756	1,020	1,059	69
併用薬：センソシドA・B、エチゾラム、プロチゾラム				

【横紋筋融解症症例（外国自発報告）】

患者（性・年齢）	男・30歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調感情障害〔不明〕		
投与量・投与期間	30mg/日・不明				
経過及び処置	投与開始	統合失調感情障害の治療のためアリピプラゾール（30mg/日）の服用を開始、その直後から重度の背部痛及び両下肢の筋痙縮が発現した。			
	中止日	アリピプラゾールは中止された。			
	中止1日目	痛みがひどくなったため救急治療室を受診、横紋筋融解と診断され入院。検査でびまん性リンパ節症が疑われたため、胸部、腹部、骨盤のCTスキャンを実施。非特異的な直腸・S状結腸の軽度肥厚がみられただけで、臨床的に意義のあるリンパ節症は認められなかった。背部痛の訴えがあったため、胸椎X線検査も実施したが、ごく軽度の脊椎症が認められただけであった。“重炭酸塩”の点滴静注を行い、腎機能をモニターされた。CPK 1,111U/L（基準値38～174）、血糖値123mg/dL（基準値74～106）、ALT 65U/L（基準値10～40）に上昇していた。			
	中止2日目	CPK 859U/L、血糖値85mg/dL、ALT 42U/L。			
	中止3日目	CPK 847U/L。			
併用薬	escitalopram, rofecoxib				
	臨床検査値	中止1日目	中止2日目	中止3日目	中止4日目
	CPK (U/L)	1,111	859	847	589
	ALT (U/L)	65	42	—	—
	AST (U/T)	—	45	—	—
	血糖値 (mg/dL)	123	85	—	—

患者（性・年齢）	女・70歳代	使用理由〔合併症〕	うつ病、認知症〔不明〕			
投与量・投与期間	30mg/日・不明					
経過及び処置	投与開始日	アリピプラゾール（30mg/日）の服用を開始した。				
	発現日	横紋筋融解による二次的な歩行困難のため救急外来に搬送された。				
	中止日	アリピプラゾールを中止、生理食塩水（100mL/hr）の点滴静注によりCPKは徐々に正常化した。				
併用薬	不明					
	臨床検査値	発現日	発現2日目	発現3日目	発現4日目	発現5日目
	CPK (U/L)	1,803	970	575	418	190

注意：本剤の国内において承認されている効能・効果は「統合失調症」、「双極性障害における躁症状の改善」です。

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。（「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項参照）

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

（解説）

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

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

【警告】の項、「1. 慎重投与(4)」の項及び「2. 重要な基本的注意(4)、(6)」の項の解説もご参照ください。

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) 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）

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

（解説）

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として低血糖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）。

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

「**2. 重要な基本的注意**（5）、（6）」の項の解説もご参照ください。

【低血糖症例（国内自発報告）】

患者（性・年齢）	女・70歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症〔糖尿病、慢性腎不全〕	
投与量・投与期間	6mg/日・16日間			
	透析は5年以上前より週3回行っている。 アリピプラゾール投与前のここ数カ月は、血糖：100～150mg/dLの間でコントロールされており、その値をはずれることはなかった。			
投与開始日	アリピプラゾール6mg/日の投与開始。			
経過及び処置	投与12日目	午前 血糖測定検査。うとうとしている。 昼頃 血糖：25mg/dL。低血糖症状みられ、50%ブドウ糖40mL静注。 5分後 血糖：299mg/dLへ回復。昼食は摂取できず。 30分後 血糖：175mg/dL。 1時間後 血糖：84mg/dLへ下降。5%ブドウ糖200mLを点滴静注。 3時間後 血糖：33mg/dL。50%ブドウ糖20mL静注。点滴内に50%ブドウ糖20mLを混注。 4時間半後 血糖：64mg/dL。点滴速度up。夕方のヒトインスリン（遺伝子組換え）は中止。 夕食は濃厚流動食のみ摂取。		
	投与13日目	早朝 血糖：81mg/dL。点滴終了。 昼頃 血糖：116mg/dL。 夕方 血糖：247mg/dL。この日は3食全量摂取。		
	投与15日目	昼頃 血糖：34mg/dL。シュガー5g摂取。		
	投与16日目 （最終投与日）	昼頃 血糖：61mg/dL。食事何とか摂取。		
	中止1日目	午前 血糖：45mg/dL。グラニュー糖10g摂取。 昼頃 血糖：30mg/dL。5%ブドウ糖200mLを点滴静注。 アリピプラゾール中止とした（最終投与日：投与16日目）		
	中止2日目	以降、血糖：100～150mg/dLの値でコントロールされており、低血糖にはなっていない。 経過中も通常通りに透析していた。		
	中止7日目	低血糖は回復。		
	転帰	回復（中止7日目）		
	併用薬	ヒトインスリン（遺伝子組換え）、アスピリン・ダイアルミネート、カルベジロール、センノシド、ファモチジン、ニフェジピン、レバミピド、メコバラミン、リスペリドン		

8) 痙攣 (0.5%)

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)

統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として痙攣が4/935例 (0.43%) [統合失調症承認時4/743例のみ]、大発作痙攣が1/935例 (0.11%) [統合失調症承認時1/743例のみ] の合計5/935例 (0.53%) 報告されています。

アリピプラゾールの動物実験において痙攣増強作用が確認されています。(社内資料)

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⁴⁾。

「1. 慎重投与(3)」の項の解説もご参照ください。

【痙攣、大発作痙攣 症例一覧 (国内)】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間 (副作用発現時1日投与量)	転帰
併用薬				
男・60歳代	けいれん発作	統合失調症 〔無〕	8mg～12mg・25日 (12mg)	回復
併用薬：フルニトラゼパム、乳酸ビペリデン				
男・40歳代	けいれん	統合失調症 〔無〕	3mg～6mg・7日 (6mg)	回復
併用薬：リルマザホン塩酸塩水和物、白虎加人參湯				
男・60歳代	けいれん発作	統合失調症 〔無〕	6mg・18日 (6mg)	回復
併用薬：フルニトラゼパム、ピコスルファートナトリウム水和物				
女・30歳代	痙攣発作	統合失調症 〔習慣性便秘、低血圧 (起立性)、 鉄欠乏性貧血〕	6mg～18mg・36日 (12mg)	回復
併用薬：トリアゾラム、アマンタジン塩酸塩、モサプラミン塩酸塩、クロルプロマジンヒベンズ酸塩、フルニトラゼパム、硫酸鉄水和物、ビペリデン塩酸塩、エチゾラム、センノシド、ミドドリン塩酸塩、アメジニウムメチル硫酸塩、プロムペリドール、人參養榮湯、非ピリン系感冒剤、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ミアンセリン塩酸塩、セフピロム硫酸塩、シメトリド・無水カフェイン				
男・20歳代	全身強直間代発作	統合失調症 〔無〕	2mg・3日 (2mg)	回復
併用薬：ベンフォチアミン・B ₆ ・B ₁₂ 、膵臓性消化酵素配合剤				

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。

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(解説)

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

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

なお、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として白血球減少症が1/935例 (0.11%) [双極性障害における躁症状の改善承認時1/192例のみ] 報告されています。

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

【白血球減少症 症例一覧 (国内)】

性・年齢	副作用名	使用理由 [合併症]	1日投与量・投与期間 (副作用発現時1日投与量)	転帰							
臨床検査値											
併用薬											
男・30歳代	白血球減少症	躁病 [季節性アレルギー、齲歯]	24mg~30mg・155日 (30mg)	回復							
臨床検査値	正常 (下)	正常 (上)	投与 25日前	投与 1日前	投与 14日目	投与 28日目	投与 57日目	投与 78日目	投与 113日目	投与 141日目	投与 155日目
白血球数 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	4.1	12.3	3.5	5.1	5.4	6.1	5.1	4	3.4	2.8	4
好中球 (%)	40.9	77	42.8	40.8	50	50.9	66.4	60.8	57.8	56.7	51.7
単球 (%)	3.1	12.5	5.6	6.6	5.7	6.4	3.4	2.3	4.4	4.5	2.8
リンパ球 (%)	15.5	46.6	48.1	48.2	38.4	37.9	28.2	35.8	36.9	37.3	43.6
併用薬：メビパカイン塩酸塩、CAVEX、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ホルマリン・グアヤコール											

<参考>

5 警告及び使用上の注意

5.7 白血球減少症・好中球減少症・無顆粒球症

薬効群共通の作用 (Class Effect)：臨床試験及び市販後経験より、ABILIFYを含む抗精神病薬投与との時間的関連性のある白血球減少症/好中球減少症が報告されており、無顆粒球症も報告されている。

白血球減少症/好中球減少症の危険因子と考えられるものとして、投与前からの白血球数減少と薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往がある。臨床的に意義のある白血球数減少又は薬剤性白血球減少症/好中球減少症の既往のある患者に関しては、治療開始数カ月間は頻繁に全血球数を測定し、他の要因も無く、臨床的に意義のある白血球数減少の最初の徴候がみられた場合には、ABILIFYの服用中止を考慮すべきである。

臨床的に意義のある好中球減少症を伴う患者に関しては、発熱や他の感染の症状や徴候について慎重に観察し、その様な症状や徴候が発現した場合には直ちに治療を開始すべきである。また、重度の好中球減少症 (好中球絶対数： $1,000/\text{mm}^3$ 未満) を伴う患者に関しては、ABILIFYの服用を中止し、白血球数が回復するまで追跡すること。

<米国添付文書>

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(10)」の項参照）

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

（解説）

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

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

なお、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験において、副作用として肺塞栓症及び深部静脈血栓症の報告はありませんが、国内及び外国の市販後自発報告において報告されています（頻度不明）。

「2. 重要な基本的注意(10)」の項の解説もご参照ください。

11) 肝機能障害 (頻度不明*)

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTP、Al-P の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、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。

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(解説)

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

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

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

「1. 慎重投与(1)」の項の解説もご参照ください。

【肝機能障害症例 (国内自発報告)】

患者 (性・年齢)	女・50歳代	使用理由 [合併症]	統合失調症 [貧血]		
投与量・投与期間	12mg/日・7日間、16mg/日・91日間、14mg/日・30日間				
	慢性固定例にて長期入院中の患者。				
投与開始日	アリピプラゾール12mg/日投与開始。				
投与8日目	アリピプラゾール16mg/日に増量。				
経過及び処置	投与99日目 アリピプラゾール14mg/日に減量。定期の臨床検査を実施。 AST : 20IU/L、ALT : 36IU/L、 γ -GTP : 53IU/L、ALP : 252IU/L、T-Bil : 0.3mg/dL。				
	投与127日目 定期の臨床検査を実施した所、肝障害が疑われた為、アリピプラゾールを即、中止した(最終投与日:投与128日目)。 AST : 1,009IU/L、ALT : 583IU/L、 γ -GTP : 676IU/L、ALP : 616IU/L、LDH : 1,131IU/L、T-Bil : 1.6mg/dL。 有害事象に対する処置:アリピプラゾールの中止のみ、その他特になし。				
	中止6日目 その結果、急速に回復した。 AST : 26IU/L、ALT : 162IU/L、 γ -GTP : 450IU/L、LDH : 450IU/L、T-Bil : 0.8mg/dL。				
	中止173日目 AST : 21IU/L、ALT : 33IU/L、 γ -GTP : 47IU/L、LDH : 303IU/L、T-Bil : 0.5mg/dL。				
転帰	回復 (中止6日目)				
併用薬	ビペリデン塩酸塩、ハロペリドール、レボメプロマジンマレイン酸塩、クエン酸第一鉄ナトリウム、リスパリドン、ペロスピロン塩酸塩水和物				
	臨床検査値	投与99日目	投与127日目	中止6日目	中止173日目
	AST (GOT) (IU/L)	20	1,009	26	21
	ALT (GPT) (IU/L)	36	583	162	33
	γ -GTP (IU/L)	53	676	450	47
	Al-P (IU/L)	252	616	—	—
	LDH (IU/L)	—	1,131	450	303
	総ビリルビン (mg/dL)	0.3	1.6	0.8	0.5

(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、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、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、嗜眠、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)	注意力障害
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、眼球回転発作、眼球回旋	
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、QT延長等)	
消化器	食欲不振	便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢	胃炎、消化不良、胃腸炎、食欲亢進、口内炎	膵炎
血液		赤血球減少、白血球減少、白血球增多、好中球減少、好中球增多、好酸球減少、好酸球增多、単球減少、単球增多、リンパ球減少、リンパ球增多、ヘモグロビン低下、ヘマトクリット値低下	貧血、赤血球增多、好塩基球減少、好塩基球增多、血小板減少、血小板增多、ヘモグロビン上昇、ヘマトクリット値上昇	
内分泌	プロラクチン低下		プロラクチン上昇、月経異常	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、ALP上昇	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、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、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、そう痒症	血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱	
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、高尿酸血症、高脂血症、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
呼吸器			鼻炎、咽頭炎、気管支炎、気管支支離、咽喉頭症状、しゃっくり	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害	羞明、眼のチカチカ、調節障害
その他	体重減少	倦怠感、脱力感、疲労、体重増加、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	ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、肩こり、悪寒、性器出血、胸痛、膿瘍、歯ざりり、睡眠時驚愕、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、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	脱毛、低体温、疼痛

*：自発報告又は海外のみに於いて認められた副作用

(解説)

「**その他の副作用**」の項は、統合失調症承認時までの国内臨床試験、双極性障害における躁症状の改善の効能追加承認時までの国内臨床試験及び国際共同試験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、「企業中核安全性情報（CCSI）」に基づいて記載しています。

受容体の遮断	副作用	症 状
ドパミンD ₂ 受容体	錐体外路症状	歩行障害、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアなど
	悪性症候群	発熱、発汗、筋強剛、ミオグロビン尿など
ムスカリン性アセチルコリン受容体	自律神経症状	口渇、便秘、排尿障害、視力調節障害など
	中枢神経症状	意識障害、認知機能障害
アドレナリンα ₁ 受容体	低血圧	めまい、立ち眩み
	心・循環器系症状	心電図変化、突然死
	性機能障害	勃起障害、射精障害、持続性勃起
ヒスタミンH ₁ 受容体	鎮静作用	眠気
	肥満	体重増加
その他	内分泌症状	乳汁分泌、プロラクチンの上昇（D ₂ 受容体の遮断）、糖尿病に対する影響、体重増加、水中毒、その他
	精神症状	過鎮静、無関心、感情鈍磨、自発性低下、意欲低下、抑うつなど
	皮膚症状	薬疹、光線過敏症、アレルギー性皮膚炎、色素沈着など
	血液症状	無顆粒球症、白血球減少、血小板減少症など
	眼症状	網膜色素変性症、緑内障など
	肝機能障害	倦怠感、脱力、疲労感、黄疸など

副作用の種類別発現頻度一覧表

本剤の副作用は、統合失調症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%)に認められている。(承認時)

また、双極性障害における躁症状の改善の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%)に認められている。(効能追加時)

	統合失調症		双極性障害における躁症状の改善		全体	
	承認時		効能追加時			
調査症例数〔女性例数〕	743	[290]	192	[107]	935	[397]
副作用発現症例数	452		144		596	
副作用発現症例率(%)	60.8		75.0		63.7	
副作用名	副作用発現数(%)					
感染症および寄生虫症						
膀胱炎	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
胃腸炎	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
四肢膿瘍	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
膿痂疹性湿疹	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
血液およびリンパ系障害						
貧血	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
白血球減少症	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
内分泌障害						
低プロラクチン血症	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
代謝および栄養障害						
糖尿病	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
拒食	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
多飲症	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
水中毒	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
食欲減退	46	(6.19)	4	(2.08)	50	(5.35)
高尿酸血症	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
食欲亢進	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
高脂血症	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
低カリウム血症	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
精神障害						
譫妄	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
抑うつ気分	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
失見当識	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
高揚状態	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
多幸気分	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
誇大的態度	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
敵意	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
初期不眠症	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
リビドー亢進	4	(0.54)	—	—	4	(0.43)
言葉もれ	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
中期不眠症	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
神経過敏	21	(2.83)	—	—	21	(2.25)
強迫性障害	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
被害妄想	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
独語	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
常同症	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
自殺念慮	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
自殺企図	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
緊張	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
思考異常	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
異常行動	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
精神症状	3	(0.40)	—	—	3	(0.32)
体感幻覚	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)

	統合失調症		双極性障害における躁症状の改善		全体	
	承認時		効能追加時			
精神障害（つづき）						
行為障害	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
早朝覚醒型不眠症	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
不眠症	197	(26.51)	19	(9.90)	216	(23.10)
躁病	—	—	6	(3.13)	6	(0.64)
不安	64	(8.61)	4	(2.08)	68	(7.27)
双極1型障害	—	—	4	(2.08)	4	(0.43)
妄想	5	(0.67)	3	(1.56)	8	(0.86)
うつ病	17	(2.29)	3	(1.56)	20	(2.14)
落ち着きのなさ	6	(0.81)	3	(1.56)	9	(0.96)
激越	58	(7.81)	2	(1.04)	60	(6.42)
歯ぎしり	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
誇大妄想	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
幻覚	4	(0.54)	1	(0.52)	5	(0.53)
幻聴	10	(1.35)	1	(0.52)	11	(1.18)
睡眠時驚愕	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
感情不安定	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
ディスフェミア	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
双極性障害	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
神経系障害						
痙攣	4	(0.54)	—	—	4	(0.43)
大発作痙攣	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
頭部不快感	8	(1.08)	—	—	8	(0.86)
悪性症候群	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
末梢性ニューロパチー	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
錯感覚	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
精神運動亢進	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
会話障害	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
失神	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
すくみ現象	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
パーキンソン病	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
アカシジア	87	(11.71)	58	(30.21)	145	(15.51)
振戦	78	(10.50)	31	(16.15)	109	(11.66)
傾眠	23	(3.10)	24	(12.50)	47	(5.03)
運動緩慢	23	(3.10)	14	(7.29)	37	(3.96)
頭痛	20	(2.69)	9	(4.69)	29	(3.10)
浮動性めまい	18	(2.42)	8	(4.17)	26	(2.78)
ジストニー	15	(2.02)	7	(3.65)	22	(2.35)
構語障害	2	(0.27)	3	(1.56)	5	(0.53)
ジスキネジー	15	(2.02)	3	(1.56)	18	(1.93)
運動低下	—	—	3	(1.56)	3	(0.32)
仮面状顔貌	—	—	3	(1.56)	3	(0.32)
パーキンソン歩行	—	—	3	(1.56)	3	(0.32)
筋緊張亢進	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
灼熱感	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
体位性めまい	10	(1.35)	1	(0.52)	11	(1.18)
構音障害	3	(0.40)	1	(0.52)	4	(0.43)
感覚鈍麻	2	(0.27)	1	(0.52)	3	(0.32)
反射減弱	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
思考散乱	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
嗜眠	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
不随意性筋収縮	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
鎮静	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
遅発性ジスキネジー	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
舌の麻痺	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
無表情	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)

	統合失調症		双極性障害における躁症状の改善		全体	
	承認時		効能追加時			
神経系障害 (つづき)						
頭部動揺	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
昏迷	4	(0.54)	—	—	4	(0.43)
眼障害						
眼瞼痙攣	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
眼瞼下垂	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
注視麻痺	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
眼球回転発作	—	—	3	(1.56)	3	(0.32)
霧視	—	—	3	(1.56)	3	(0.32)
眼乾燥	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
眼球回旋	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
視力障害	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
心臓障害						
心室性期外収縮	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
心房細動	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
心房粗動	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
徐脈	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
期外収縮	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
洞性頻脈	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
頻脈	12	(1.62)	1	(0.52)	13	(1.39)
動悸	4	(0.54)	—	—	4	(0.43)
血管障害						
潮紅	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
ほてり	2	(0.27)	2	(1.04)	4	(0.43)
低血圧	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
起立性低血圧	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
喘息	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
鼻漏	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
咽喉絞扼感	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
口腔咽頭痛	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
鼻出血	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
しゃっくり	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
鼻閉	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
胃腸障害						
麻痺性イレウス	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
流涎過多	33	(4.44)	20	(10.42)	53	(5.67)
悪心	27	(3.63)	17	(8.85)	44	(4.71)
嘔吐	17	(2.29)	15	(7.81)	32	(3.42)
便秘	35	(4.71)	8	(4.17)	43	(4.60)
下痢	4	(0.54)	6	(3.13)	10	(1.07)
腹部不快感	23	(3.10)	2	(1.04)	25	(2.67)
口内乾燥	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
嚥下障害	3	(0.40)	2	(1.04)	5	(0.53)
口内炎	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
上腹部痛	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
消化不良	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
胃炎	2	(0.27)	—	—	2	(0.21)
肝胆道系障害						
肝機能異常	3	(0.40)	3	(1.56)	6	(0.64)
皮膚および皮下組織障害						
多汗症	10	(1.35)	—	—	10	(1.07)
汗腺障害	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
光線性皮膚症	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
湿疹	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)

	統合失調症		双極性障害における躁症状の改善		全体	
	承認時		効能追加時			
皮膚および皮下組織障害（つづき）						
紅斑	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
そう痒症	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
ざ瘡	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
アレルギー性皮膚炎	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
アトピー性皮膚炎	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
薬疹	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
皮膚乾燥	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
皮脂欠乏性湿疹	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
発疹	3	(0.40)	1	(0.52)	4	(0.43)
皮膚剥脱	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
姿勢異常	3	(0.40)	—	—	3	(0.32)
筋固縮	49	(6.59)	10	(5.21)	59	(6.31)
筋骨格硬直	1	(0.13)	5	(2.60)	6	(0.64)
横紋筋融解	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
関節痛	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
筋肉痛	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
四肢痛	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
腎および尿路障害						
血尿	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
腎機能障害	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
蛋白尿	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
排尿困難	7	(0.94)	1	(0.52)	8	(0.86)
頻尿	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
多尿	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
尿閉	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
生殖系および乳房障害						
無月経	1	(0.34)	—	—	1	(0.25)
月経困難症	1	(0.34)	—	—	1	(0.25)
月経障害	1	(0.34)	—	—	1	(0.25)
持続勃起症	1	(0.22)	—	—	1	(0.19)
性器出血	1	(0.34)	—	—	1	(0.25)
射精障害	—	—	1	(1.18)	1	(0.19)
勃起不全	—	—	1	(1.18)	1	(0.19)
全身障害および投与局所様態						
胸痛	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
熱感	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)
易刺激性	26	(3.50)	—	—	26	(2.78)
疲労	—	—	9	(4.69)	9	(0.96)
歩行障害	21	(2.83)	5	(2.60)	26	(2.78)
倦怠感	30	(4.04)	5	(2.60)	35	(3.74)
口渇	30	(4.04)	3	(1.56)	33	(3.53)
末梢性浮腫	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
無力症	14	(1.88)	1	(0.52)	15	(1.60)
胸部不快感	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
悪寒	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
異常感	3	(0.40)	1	(0.52)	4	(0.43)
浮腫	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
不活発	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
発熱	14	(1.88)	—	—	14	(1.50)
臨床検査						
血圧低下	8	(1.08)	—	—	8	(0.86)
拡張期血圧上昇	1	(0.13)	—	—	1	(0.11)

	統合失調症		双極性障害における躁症状の改善		全体	
	承認時		効能追加時			
臨床検査（つづき）						
体重増加	22	(2.96)	18	(9.38)	40	(4.28)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.13)	7	(3.65)	8	(0.86)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.27)	7	(3.65)	9	(0.96)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.13)	3	(1.56)	4	(0.43)
血中プロラクチン減少	—	—	3	(1.56)	3	(0.32)
体重減少	68	(9.15)	3	(1.56)	71	(7.59)
血圧上昇	5	(0.67)	2	(1.04)	7	(0.75)
血中尿酸増加	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
心電図QT延長	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
肝酵素上昇	—	—	2	(1.04)	2	(0.21)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
血中コレステロール増加	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.13)	1	(0.52)	2	(0.21)
血中プロラクチン増加	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
血中トリグリセリド増加	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
好酸球数増加	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
単球数減少	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
心電図異常T波	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
血中アルカリホスファターゼ増加	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	—	—	1	(0.52)	1	(0.11)

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

MedDRA 基本語による集計 (MedDRA Ver 12.1)

★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。

臨床検査値異常変動発現頻度一覧表

	統合失調症
	承認時
調査症例数	743 例

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

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

(2006年1月 社内集計)

★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。

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)

本剤は大部分が肝で代謝されるため、一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では少量から投与を開始し、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。「1. 慎重投与(6)」の項の解説もご参照ください。

<参考>【薬物動態】6. その他（外国人による成績）

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⁵⁾。

<添付文書>

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。〕

(解説)

非臨床安全性評価における生殖発生毒性試験並びに遺伝毒性試験の結果から、アリピプラゾールには催奇形性も遺伝毒性も認められませんでした。しかし、ヒトにおいて妊娠中の投与に関する安全性は確立されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するようにしてください。

また、「新生児の離脱症状及び錐体外路症状」に関する記載は、抗精神病薬の「新生児の離脱症状及び錐体外路症状」関連の副作用集積状況及び米国での措置（抗精神病薬共通の記載として、「新生児の離脱症状及び錐体外路症状」を追記）を踏まえた、抗精神病薬共通の記載です。〔厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知 薬食安発0322第1号（平成23年3月22日付）〕

<参考>

8.1 妊娠

催奇形性以外の影響

妊婦に対する適切で十分に管理された試験は実施されていない。アリピプラゾールが、妊婦に投与することで胎児に障害を起こすか否か、あるいは生殖能力に影響するか否かは不明である。妊娠後期（第三トリメスター*）に抗精神病薬に曝露された場合、出生後の新生児に錐体外路症状及び/又は離脱症状が発現するおそれがある。これらの新生児における激越、筋緊張亢進、筋緊張低下、振戦、傾眠、呼吸窮迫、及び哺乳障害が報告されている。これらの合併症の重症度は様々で、自然に治癒する場合もあれば、集中治療室での治療や入院期間の延長を要する場合もあった。

妊娠中は、胎児への潜在リスクを正当化する治療上の有益性がある場合にのみ、アリピプラゾールを投与すること。

<米国添付文書>

*：トリメスター（trimester；三半期）とは、欧米でしばしば用いられる分類である。妊娠全体を3分割したもので、一般的には第1三半期（～妊娠11週）は器官形成期、第2三半期（妊娠12～24週）は器官形成期が過ぎておおむね体外生活が可能になるまで、第3三半期（妊娠25週～）は体外生活が可能になってからというように分類されている。

<参考>

米国の添付文書の妊娠カテゴリー：C（動物における生殖毒性試験では、胎児に催奇形性、胎児毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照実験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること。）

Australian pregnancy category：C（催奇形性はないが、その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こす薬、または、その疑いのある薬。これらの効果は可逆的なこともある。詳細は付記した本文を参照のこと。）

【新生児離脱症状症例（国内自発報告）】

患者（性・年齢）	男・1日	使用理由〔合併症〕	母体 統合失調症〔母体 なし〕
投与量・投与期間	経胎盤：18mg/日・107日間、経乳：18mg/日・6日間 （母体経過）喫煙：10本/日<妊娠中：中止>、飲酒：無、過去の妊娠歴：無。		
投与134日前	（母体経過）最終月経日。		
投与開始日	（母体経過）アリピプラゾール18mg/日投与開始。妊娠22週+6日。 （母体経過）妊娠中の状況：正常。		
経過及び処置	投与107日目 （出生日） 骨盤位のため選択的帝王切開術にて出生。 出生時、自発呼吸を認めず、sleeping baby（約1分間）であった。 一過性の傾眠傾向が発現。 Apgar Score 1分値2点。酸素マスクによる陽圧換気を行い、自発呼吸が出現。 以後、自発呼吸問題なく経過した。 Apgar Score 5分値9点。哺乳状態も良好である。 血中アリピプラゾール濃度（臍帯血1回目）：96.4ng/mL。 血中アリピプラゾール濃度（臍帯血2回目）：93.7ng/mL。 （母体経過）分娩。妊娠38週+0日。分娩法：帝王切開、分娩時の状況：正常、母体の状態：正常。 血中アリピプラゾール濃度（術直後母体血）：181ng/mL。 （新生児経過）性別：男児、Apgar Score：（1分）2点、（5分）9点、身長：53cm、体重：2,866g、 頭囲：32.5cm、先天性異常：無、その他の異常：一過性の傾眠傾向が発現。		
	投与112日目	（母体経過）アリピプラゾール濃度（母乳）：29.5ng/mL。	
	投与113日目	（新生児経過）授乳の状況：有（授乳期間：投与108日目～投与113日目）、有害事象の再発：無。 血中アリピプラゾール濃度（児血）：7.59ng/mL。 （母体経過）アリピプラゾール濃度（母乳）：38.7ng/mL。 （母体経過）アリピプラゾールは継続中。	
	転帰	回復（投与107日目）	
併用薬	（経胎盤）：酸化マグネシウム、大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン、ピコスルファートナトリウム水和物、アジスロマイシン水和物、クエン酸第一鉄ナトリウム、リトドリン塩酸塩		

(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²⁸⁾。〕

(解説)

外国文献²⁸⁾において、ヒトで乳汁中にアリピプラゾールが移行する（乳汁中のアリピプラゾール濃度は母体血漿中アリピプラゾール濃度の約20%）ことが報告されていることから設定しました。

7. 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）

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

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が、死亡例はない。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。

*：添付文書の【薬物動態】の項参照

（解説）

過量投与の管理

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

<参考> 【薬物動態】5. 相互作用（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_{max} 及び AUC はそれぞれ 41% 及び 51% 低下した¹⁷⁾。

<添付文書>

<参考>

10.2 過量投与の管理

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

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

<米国添付文書>

【過量投与症例（外国臨床試験・外国自発報告）】

副作用名	企図的誤用、自殺企図		
患者（性・年齢）	男・20歳代	使用理由〔合併症〕	統合失調症、自殺目的の企図的誤用〔不明〕
投与量・投与期間	30mg/日・約4年、30mg×36錠（1,080mg）		
経過及び処置	投与開始	統合失調症に対し、アリピプラゾール 30mg/日の服用開始。	
	投与約4年目（発現日）	家族との衝突から、自殺目的でアリピプラゾール 30mg 錠を 36 錠（1,080mg）をボトル半分のアルコール飲料とともに服用した。服用後2回にわたって嘔吐した。	
	発現2日目	救急室に搬送され、胃洗浄が行われ、活性炭を投与された。集中治療室で数時間経過観察を受けたが、バイタルサインは安定しており、顕著な精神病理学的症状もなく、退院した。アリピプラゾールは中断された。	
	発現5日目	アリピプラゾールは再開された。	
転帰	回復		
処置	胃洗浄、活性炭投与		
併用薬	不明		
担当医のコメント	患者に自殺念慮の既往はなかった。企図的過量投与とアリピプラゾールとの関連性はない。		

副作用名	過量投与、自殺企図、嘔吐、傾眠、悪心、筋力低下、頻呼吸		
患者（性・年齢）	女・50歳代	使用理由〔合併症〕	妄想型統合失調症〔重症筋無力症・胸腺切除〕
投与量・投与期間	15mg/日・5週間、15mg×84錠（1,260mg）		
経過及び処置	投与開始	妄想型統合失調症に対しアリピプラゾール 15mg/日の服用開始。	
	投与5週目（発現日）	アリピプラゾール 15mg 錠を 84 錠（1,260mg）服用した。服用後すぐ自然に嘔吐した。2.5 時間後に集中治療室に到着、傾眠及び悪心を訴えた。検査の結果、上肢とまぶたの筋力低下及び頻呼吸（24 回/分）が認められたが、他に異常はなかった。血圧 128/73mmHg、心拍数 71 回/分、酸素飽和度（ SO_2 ）95%、心電図も正常であった。ピークフローは 340L/分（正常>450L/分）であった。20g の活性炭投与とピリドスチグミン静注（0.17mg/hr）を受けた。その後 20 時間にわたって経過観察を受けた後、何事もなく回復、通常の重症筋無力症の治療に戻された。ピークフローは 330L/分であった。	
	発現3日目	精神科病棟に移された。	
転帰	回復		
処置	活性炭投与		
併用薬	ピリドスチグミン、アザチオプリン		
担当医のコメント	患者は 6 年前に重症筋無力症と診断され、5 年前に胸腺切除を受け、ピリドスチグミン（60-10-60mg/日）とアザチオプリン（50mg/日）を服用していた。		

副作用名	偶発的過量投与、傾眠、意識消失、白血球数増加、洞性頻脈、協調運動異常、振戦、嘔吐		
患者（性・年齢）	女・2歳半	使用理由〔合併症〕	誤飲服用〔不明〕
投与量・投与期間	15mg×13錠（195mg）		
経過及び処置	発現日	アリピプラゾール 15mg 錠 13 錠（195mg）を誤って服用、傾眠状態になり、救急治療室に搬送された。服用直後に嘔吐、吐物の中に錠剤の断片が見つかった。入院時の脈拍 110 回/分、血圧 106/60mmHg、呼吸抑制はなく、呼吸数 20 回/分、体温 37℃、酸素飽和度 98%、意識不明で、呼びかけても目を開けなかったが、侵害刺激には適切に反応した。身体はピンク色、毛細血管の血行は保たれており四肢も温かかった。瞳孔は左右同じ大きさで丸く、反射も保持していた。神経学的検査は非焦点 1+、対称性の深部腱反射、足指は下向きになっていた。肺は清明であったが、腸雑音は減弱していた。白血球数 19,700、ヘモグロビン 12.2、ヘマトクリット 35、血小板数 40.7 万、Na 144、K 4.3、Cl 106、重炭酸塩 25、BUN 13、クロム 0.3、グルコース 105、AST 45、ALT 31、心電図は洞調律（110 回/分）、QTc 446msec、QRS 70msec であった。胃洗浄が行われ、服用約 3 時間後に活性炭 10g を投与された。	
	発現 2 日目	気道確保により酸素飽和度は良好、バイタルサインも正常範囲で安定していた。心電図検査で QTc 433msec、QRS 68msec であった。服用後 24 時間の間に傾眠から徐々に回復、午前 9 時頃までに家族と話せるようにはなったが、体幹の運動失調が残り、難なく腰掛けることができるようになるまでさらに 24 時間を要した。午前 8 : 30 に採血した血液を測定した結果、アリピプラゾール 1,420ng/mL、デヒドロアリピプラゾール 453ng/mL であった。	
	発現 4 日目	朝になってようやく立って歩けるようになった。手を細かく動かす際に震えが残るのみとなり、転倒に注意するよう指示されて退院した。午前 7:45 に採血した血液を測定した結果、アリピプラゾール 342ng/mL、デヒドロアリピプラゾール 300ng/mL であった。	
	発現 11 日目	症状は次第に減弱し、その後完全に消失した。	
転帰	回復		
処置	胃洗浄、活性炭投与		
併用薬	不明		
担当医のコメント	アリピプラゾールの過量投与により、中枢抑制が認められたが、循環器系や呼吸器系の副作用はみられず、心電図異常も認められなかった。アリピプラゾールの影響は 1 週間以上残存した。		

9. 適用上の注意

エビリファイ錠3mg、6mg、12mg

薬剤交付時： P T P包装の薬剤はP T Pシートから取り出して服用するよう指導すること。

[P T P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。]

(解説)

本剤の包装には一部P T P (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、P T P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)、デパケンシロップ (バルプロ酸ナトリウム) 及び抗アレルギー性精神安定薬のアタラックス-Pシロップ (ヒドロキシジン)

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)

エビリファイ内用液0.1%配合変化一覧表 (別資料) をご参照ください。

エビリファイOD錠3mg、6mg、12mg、24mg

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

(解説)

- (1) 本剤の包装はブリスターシートではありませんが、P T P (Press Through Package) シートと同様に、日薬連発第240号（平成8年3月27日付）に基づき、誤飲対策の一環として記載しました。
- (2) 本剤は、口腔内崩壊錠のため、通常の錠剤に比べてやわらかい製剤となっております。そのため、シートを剥がさずに押し出そうとすると割れることがあります。ブリスターシートから取り出す場合は、裏面のシートを剥がした後、ゆっくりと指の腹で押し出してください。
また、錠剤の欠けや割れが生じた場合は全量服用してください。
- (3) 本剤は、吸湿性を有する製剤のため、使用直前に乾いた手でブリスターシートから取り出して、直ちに口中に入れて、服用してください。
- (4) 本剤を寝たままの状態では水なしで服用させた場合、食道に付着して炎症を起こす可能性があるため、寝たままの状態では、水なしで服用しないでください。

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。

(解説)

抗精神病薬の一般的な注意です。

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

近年では、抗精神病薬による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。

<参考> (外国人の成績)

6.2 臨床試験における知見

統合失調症、双極性躁病又は大うつ病性障害患者におけるプラセボ対照試験の集計結果を群間比較したところ、心電図パラメーターで重要と思われる変化を示した患者の割合に、経口アリピプラゾールとプラセボで有意な差はなかった。心拍数増加の中央値は、プラセボが増加しなかったのに対し、アリピプラゾールは2拍/分であった。

<米国添付文書>

【突然死 症例一覧 (外国自発報告)】

性・年齢	副作用名	使用理由〔合併症〕	1日投与量・投与期間(副作用発現時1日投与量)	転帰
併用薬				
男・50歳代	突然死	統合失調症 〔非喫煙者、痩身、摂食障害〕	15mg～30mg・約2カ月(30mg)	死亡
併用薬：clozapine、oxcarbazepine、ロラゼパム				
男・50歳代	突然死	躁病 〔非喫煙者、高血圧〕	15mg～30mg・22日(30mg)	死亡
併用薬：ハロペリドール、clozapine、oxcarbazepine、クロナゼパム、バルプロ酸ナトリウム、リシノプリル				
男・60歳代	突然死	統合失調感情障害 〔ヘビースモーカー、冠動脈疾患〕	30mg・約4カ月(30mg)	死亡
併用薬：不明				

注意：本剤の国内において承認されている効能・効果は「統合失調症」、「双極性障害における躁症状の改善」です。

(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。

(解説)

非臨床試験における経口投与毒性試験の結果を記載しています。

げっ歯類（マウス、ラット）のがん原性試験において、乳腺腫瘍（雌マウス 3mg/kg/日以上、雌ラット 10mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されています。これらの腫瘍はげっ歯類では高プロラクチン血症と関連した変化として良く知られています。しかし、ヒトではプロラクチン濃度の上昇と腫瘍形成の関連性は明確にされていません。さらに、アリピプラゾールの投与を受けたヒトでは、血清中プロラクチン濃度を上昇させないことから、雌のマウス及びラットにみられた乳腺及び下垂体の腫瘍誘発性は、ヒトでの腫瘍誘発性を示すものではないと考えられました。

また、ラットのがん原性試験において、60mg/kg/日（最高臨床推奨用量の100倍に相当）の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されています。腫瘍発生頻度の上昇はアリピプラゾールが副腎皮質に軽度な細胞毒性をもたらし、その代償性反応として細胞増殖活性増加が継続したことによる二次的な変化であると考えられました。アリピプラゾールは遺伝毒性を示さず、腫瘍発生率の増加がみられなかった40mg/kg/日群の雌及び60mg/kg/日群の雄の曝露量（AUC）は、それぞれ最高臨床推奨用量である30mg/日投与時の曝露量（AUC）に対して、約7倍あるいは10倍高かったことから、アリピプラゾールの臨床使用上、腫瘍発生の可能性は低いと考えられました。

(3)サル¹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²の用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上²の用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度（1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。

(解説)

非臨床試験における経口投与毒性試験の結果を記載しています。

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

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

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

(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關与するとの報告がある。

(解説)

国内、海外共に、認知症に関連した精神病症状の治療に対してアリピプラゾールは承認されていません。

米国食品医薬品局(FDA)は、認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者を対象とした4つの非定型抗精神病薬(アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン)についての17の臨床試験(本剤の3試験を含む)の成績を解析し、薬剤投与群はプラセボ投与群と比較して死亡率が1.6～1.7倍高かったとの結果を得ました。この結果をもとに、FDAは2005年4月11日付で米国における全ての非定型抗精神病薬の製造業者に対し、この危険性及び認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に対する使用は適応外であることを警告(Boxed Warning)に記載するよう要求しました。

<2005年4月11日付 FDA Talk Paperの概要>

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

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

また、米国食品医薬品局(FDA)は、2008年6月16日付で、認知症に関連した精神病症状(承認外効能・効果)を有する高齢患者に対する疫学調査^{29,30)}の結果から、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率が上昇することを発表しました。この結果をもとに、FDAは定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬の製造業者に対し、2005年の非定型抗精神病薬の対応と同様に、この危険性及び認知症に関連した精神病症状を有する高齢患者に対する使用は適応外であることを警告に記載するよう要求しました。

<2008年6月16日付 FDA ALERTの概要>

FDAは、認知症関連の精神病を有する高齢患者への定型、非定型の抗精神病薬の使用は、ともに死亡リスク上昇と関連することを通知する。

2005年4月、FDAは医療従事者に対し、認知症関連の精神病を有する高齢患者への非定型抗精神病薬の使用により、死亡リスクが上昇することを通知した。FDAはこの通知以降、定型抗精神病薬も死亡リスク上昇と関連することを示唆する追加情報のレビューを行ってきた。

抗精神病薬は、認知症関連の精神病の治療薬として承認されていない。

<背景となる情報及びデータの概要>

最近、定型抗精神病薬の使用患者における死亡リスクを検討した2つの観察的疫学研究が発表された^{29,30}。

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

※FDAの発表内容については、下記FDAのWebサイトでご覧いただけます。

[http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsand Providers/ucm124830.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124830.htm)

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116912.htm>

引用文献

- 1) 久保正則：社内資料（反復経口投与試験），2002
- 2) 原敦子：社内資料（口腔内粘膜吸収性の検討），2010
- 3) Lasseter, K. : 社内資料（肝障害患者における薬物動態），2001
- 4) 下地明友: 医薬ジャーナル, **35**(2), 651-655, 1999
- 5) Hoelscher, D. et al. : 社内資料（年齢、性別による影響），2001
- 6) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. , **274**, 329-336, 1995
- 7) Kisicki, J. C. : 社内資料（エタノールとの相互作用），2001
- 8) Hoelscher, D. : 社内資料（キニジンとの相互作用），2001
- 9) 久保正則：社内資料（イトラコナゾールとの相互作用），2002
- 10) Hunt, T. : 社内資料（ケトコナゾールとの相互作用），2001
- 11) Reeves, R. A. : 社内資料（カルバマゼピンとの相互作用），2002
- 12) Bark, N. et al. : 社内資料（統合失調症又は統合失調感情障害患者におけるバルプロ酸との相互作用），2001
- 13) Harris, S. : 社内資料（健康成人におけるバルプロ酸との相互作用），2005
- 14) Josiassen, R. et al. : 社内資料（統合失調症又は統合失調感情障害患者におけるリチウムとの相互作用），2001
- 15) Stoltz, R. : 社内資料（健康成人におけるリチウムとの相互作用），2005
- 16) Kelly, E. : 社内資料（ファモチジンとの相互作用），2001
- 17) Kisicki, J. C. : 社内資料（活性炭併用投与時の薬物動態），2001
- 18) Leese, P. T. : 社内資料（デキストロメトルファンとの相互作用），2001
- 19) Warrington, S. : 社内資料（ワルファリンとの相互作用），2001
- 20) Kelly, E. et al. : 社内資料（オメプラゾールとの相互作用），2001
- 21) Schieber, F. C. et al. : Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp. , **24**(2), 145-152, 2009
- 22) Hoelscher, D. : 社内資料（ロラゼパムとの相互作用），2005
- 23) Caroff, S. N. et al. : Med. Clin. North Am. , **77**(1), 185-202, 1993
- 24) 山脇成人: 悪性症候群, 今日の精神科治療指針, P184-P186, 星和出版, 1997
- 25) Schooler, N. R. et al. : Arch. Gen. Psychiatry, **39**, 486-487, 1982
- 26) Moore, D. C. et al. : Biol. Psychiatry, **18**(12), 1393-1402, 1983
- 27) 編集/社団法人東京都病院薬剤師会: 薬剤師のための精神科薬物療法<統合失調症編>, P13, 薬事日報社, 2005年
- 28) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol. , **10**, 433, 2007
- 29) Gill SS. et al. : Ann Intern Med. , **146**, 775-786, 2007
- 30) Schneeweiss S. et al. : CMAJ. , **176**, 627-632, 2007

抗精神病薬(アリピラゾール製剤)

劇薬、処方せん医薬品
注意—医師等の処方せんにより使用すること

エビリファイ錠3mg・錠6mg・錠12mg・OD錠3mg・OD錠6mg・OD錠12mg・OD錠24mg・散1%・内用液0.1%の概要

日本標準商品分類番号	87 1179					貯法	使用期限
販売名	承認番号	薬価収載	販売開始	※効能追加			
エビリファイ錠3mg	21800AMZ10013	2006年6月	2006年6月	2012年1月	室温保存(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。)(PTP包装品:アルミビロー開封後は高温・高湿を避けて保存すること。)	製造後3年(外箱等に表示)	
エビリファイ錠6mg	21800AMZ10014	2006年6月	2006年6月	2012年1月			
エビリファイ錠12mg	21900AMX00907	2007年6月	2007年6月	2012年1月	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)	製造後2年6箇月 (外箱等に表示)	
エビリファイOD錠3mg	22400AMX00030	2012年4月	2012年5月				
エビリファイOD錠6mg	22400AMX00031	2012年4月	2012年5月		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)	製造後2年6箇月 (外箱等に表示)	
エビリファイOD錠12mg	22400AMX00032	2012年4月	2012年5月				
エビリファイOD錠24mg	22400AMX00033	2012年4月	2012年5月		遮光・室温保存	製造後2年(外箱等に表示)	
エビリファイ内用液0.1%	22100AMX00006	2009年3月	2009年4月	2012年1月			
エビリファイ散1%	21800AMZ10012	2006年6月	2006年6月	2012年1月	室温保存	製造後3年(外箱等に表示)	

【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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。〔1. 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. パ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〔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	製剤の性状																																																																																														
<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>有効成分</th> <th>添加物</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エビリファイ錠3mg</td> <td>1錠中アリピラゾール3mg</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>エビリファイ錠6mg</td> <td>1錠中アリピラゾール6mg</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>エビリファイ錠12mg</td> <td>1錠中アリピラゾール12mg</td> <td>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、黄色三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム</td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠3mg</td> <td>1錠中アリピラゾール3mg</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠6mg</td> <td>1錠中アリピラゾール6mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠12mg</td> <td>1錠中アリピラゾール12mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠24mg</td> <td>1錠中アリピラゾール24mg</td> <td></td> </tr> <tr> <td>エビリファイ散1%</td> <td>1g中アリピラゾール10mg</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>エビリファイ内用液0.1%</td> <td>1ml中アリピラゾール1mg</td> <td>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、エド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</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	有効成分	添加物	エビリファイ錠3mg	1錠中アリピラゾール3mg	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6mg	1錠中アリピラゾール6mg	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12mg	1錠中アリピラゾール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、黄色三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム	エビリファイOD錠3mg	1錠中アリピラゾール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錠中アリピラゾール6mg		エビリファイOD錠12mg	1錠中アリピラゾール12mg		エビリファイOD錠24mg	1錠中アリピラゾール24mg		エビリファイ散1%	1g中アリピラゾール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、エド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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>性状</th> <th>外形</th> <th>直径(mm)</th> <th>厚さ(mm)</th> <th>重さ(mg)</th> <th>識別コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エビリファイ錠3mg</td> <td>青色の素錠</td> <td></td> <td>6</td> <td>2.5</td> <td>約95</td> <td>OG72</td> </tr> <tr> <td>エビリファイ錠6mg</td> <td>白色の素錠</td> <td></td> <td>7</td> <td>2.7</td> <td>約135</td> <td>OG71</td> </tr> <tr> <td>エビリファイ錠12mg</td> <td>黄色の素錠</td> <td></td> <td>8</td> <td>2.8</td> <td>約180</td> <td>OG70</td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠3mg</td> <td></td> <td></td> <td>約10</td> <td>約3</td> <td>約12</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠6mg</td> <td>白色の素錠(口腔内崩壊錠)</td> <td></td> <td>約12</td> <td>約3</td> <td>約23</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠12mg</td> <td></td> <td></td> <td>約14</td> <td>約3</td> <td>約35</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>エビリファイOD錠24mg</td> <td></td> <td></td> <td>約18</td> <td>約5</td> <td>約71</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>エビリファイ散1%</td> <td>白色の散剤</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72	エビリファイ錠6mg	白色の素錠		7	2.7	約135	OG71	エビリファイ錠12mg	黄色の素錠		8	2.8	約180	OG70	エビリファイOD錠3mg			約10	約3	約12	—	エビリファイOD錠6mg	白色の素錠(口腔内崩壊錠)		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	—	エビリファイ散1%	白色の散剤					
販売名	有効成分	添加物																																																																																													
エビリファイ錠3mg	1錠中アリピラゾール3mg	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6mg	1錠中アリピラゾール6mg	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12mg	1錠中アリピラゾール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、黄色三酸化鉄、ステアリン酸マグネシウム																																																																																													
エビリファイOD錠3mg	1錠中アリピラゾール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錠中アリピラゾール6mg																																																																																														
エビリファイOD錠12mg	1錠中アリピラゾール12mg																																																																																														
エビリファイOD錠24mg	1錠中アリピラゾール24mg																																																																																														
エビリファイ散1%	1g中アリピラゾール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、エド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																																																																																													
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3mg	青色の素錠		6	2.5	約95	OG72																																																																																									
エビリファイ錠6mg	白色の素錠		7	2.7	約135	OG71																																																																																									
エビリファイ錠12mg	黄色の素錠		8	2.8	約180	OG70																																																																																									
エビリファイOD錠3mg			約10	約3	約12	—																																																																																									
エビリファイOD錠6mg	白色の素錠(口腔内崩壊錠)		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	—																																																																																									
エビリファイ散1%	白色の散剤																																																																																														
<p>※効能・効果</p> <p>●統合失調症 ●双極性障害における躁症状の改善</p>	<p>エビリファイ内用液0.1%: 本剤は無色澄明の液で、芳香がある。pHは2.7~3.5である。</p>																																																																																														

【用法・用量】
 ●統合失調症
 エビリファイ錠3mg・錠6mg・錠12mg・OD錠3mg・6mg・12mg・24mg・散1%
 通常、成人にはアリピラゾールとして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。
 エビリファイ内用液0.1%
 通常、成人にはアリピラゾールとして1日6~12mg(6~12mL)を開始用量、1日6~24mg(6~24mL)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(30mL)を超えないこと。
 ●双極性障害における躁症状の改善
 エビリファイ錠3mg・錠6mg・錠12mg・OD錠3mg・6mg・12mg・24mg・散1%
 通常、成人にはアリピラゾールとして12~24mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。
 エビリファイ内用液0.1%
 通常、成人にはアリピラゾールとして12~24mg(12~24mL)を1日1回経口投与する。なお、開始用量は24mg(24mL)とし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mg(30mL)を超えないこと。
【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。
 ●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。
 ●内服液のみの注意事項
 ・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150mL)くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用するよう指導すること。
 ・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。(〔9. 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。(〔9. 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。(〔9. 適用上の注意(3)〕の項参照)
 ・分包品(3mL、6mL、12mL)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。

【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。〕(〔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〔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注意すること。
 (2)統合失調症の場合、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、〔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るので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。(〔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場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等)、低血糖症状(脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等)に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。(〔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)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変移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査(合併症の影響の有無等)を実施し、必要に応じて適切な処置を行うこと。
 (8)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。

- (9) 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。
 (10) 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 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。

(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)

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%)、便秘(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)

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群(Syndrome malin)(0.2%)

無動緘縮、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。

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(0.2%)

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。

5) 横紋筋融解症(0.2%)

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(0.5%)

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(10)】の項参照)

11) 肝機能障害(頻度不明*)

AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP、ALPの上昇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。

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

(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、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、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、嗜眠、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)	注意障害
錐体外路症状	アカシジア、振戦、筋強剛、流涎	舞動、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、口のものが、眼輪下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作、眼球回旋	
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、QT延長等)	
消化器	食欲不振	便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢	胃炎、消化不良、胃腸炎、食欲亢進、口内炎	肺炎
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	プロラクチン上昇、月経異常	
肝臓	ALT(GPT)上昇	AST(GOT)上昇、LDH上昇、γ-GTP上昇、ALP上昇	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、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、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反応、湿疹、紅斑、掻痒症	血管浮腫、蕁麻疹
皮膚			ざ瘡、皮膚炎、皮膚乾燥、皮膚剥脱	
代謝異常	CK(CPK)上昇	口渴、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、高尿酸血症、高脂血症、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
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	嚥下性肺炎
眼			霧視、眼乾燥、視力障害	羞明、眼のチカチカ、調節障害
その他	体重減少	倦怠感、脱力感、疲労、体重増加、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	ほてり、熱感、灼熱感、背部痛、四肢痛、関節痛、筋痛、肩こり、悪寒、性器出血、胸痛、膿瘍、歯ざしばし、睡眠時驚悸、鼻出血、末梢性浮腫、挫傷、気分不良、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	脱毛、低体温、疼痛

*：自発報告又は海外のみにおいて認められた副作用

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。[妊婦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。]
 (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。]

7. 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。)

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まで投与の発現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

エビリファイ錠3mg、6mg、12mg：
 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OD錠3mg・6mg・12mg・24mg：
 薬剤交付時：以下の点に注意するよう指導すること。

<p>※使用上の注意</p>	<p>(1) プ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。]</p> <p>(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すと割れることがある。]</p> <p>(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。</p> <p>(4) 寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。 エビリファイ内用液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) 催吐鎮静薬のフェノバルエリキシル(フェノバルビタール)、トリクロロエチルシロップ(トリクロホスナトリウム)、抗精神病薬のニューレプチル内服液(プロペリシアジン)、抗てんかん薬のザロンチンシロップ(エトスクシミド)、デパケンシロップ(バルプロ酸ナトリウム)及び抗アレルギー性精神安定薬のアラックス-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。</p> <p>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、雄ラット 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越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するとの報告がある。</p>																																																																
	<p>※臨床成績</p>	<p>アリピプラゾール普通錠の成績を以下に示す。</p> <p>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。</p> <p>(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^{a)}は、47.2% (25/53例)であった。</p> <p>(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^{a)}は表に示すとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="175 862 790 913"> <thead> <tr> <th></th> <th>対象症例</th> <th>改善率^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アリピプラゾール投与群</td> <td>111</td> <td>46.8% (52/111例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>●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^{a)}は表に示すとおりであった。</p> <table border="1" data-bbox="175 952 790 1003"> <thead> <tr> <th></th> <th>対象症例</th> <th>改善率^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アリピプラゾール投与群</td> <td>119</td> <td>31.9% (38/119例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>(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^{a)}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。</p> <p>(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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>(1) 短期試験(国際共同試験) 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3)。</p> <table border="1" data-bbox="877 817 1508 963"> <caption>表3 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)</caption> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">例数</th> <th colspan="2">YMRS合計点</th> <th colspan="2">プラセボ群との対比較^{a)}</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>最終評価時</th> <th>ベースラインからの変化量</th> <th>群間差 [95%信頼区間] p値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>125</td> <td>28.0±5.97</td> <td>22.0±15.23</td> <td>-6.0±14.41</td> <td rowspan="2">-6.0 [-9.4, -2.7] <0.001</td> </tr> <tr> <td>アリピプラゾール群</td> <td>122</td> <td>28.3±5.96</td> <td>16.3±13.37</td> <td>-12.0±12.94</td> </tr> </tbody> </table> <p>(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)</p> <p>(2) 長期投与試験(国際共同試験) 1) 二重盲検試験(国際共同試験) 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4)。</p> <table border="1" data-bbox="901 1086 1508 1198"> <caption>表4 YMRS合計点の推移(FAS、OC)</caption> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ベースライン</th> <th>4週</th> <th>12週</th> <th>22週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>8.6±7.58(42)</td> <td>9.7±9.55(34)</td> <td>7.3±10.22(26)</td> <td>3.1±6.25(19)</td> </tr> <tr> <td>アリピプラゾール群</td> <td>7.4±7.02(54)</td> <td>3.3±3.65(42)</td> <td>2.6±2.54(32)</td> <td>1.4±1.59(29)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(平均値±標準偏差(評価例数))</p> <p>2) 気分安定薬併用非盲検試験(国際共同試験) 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5)。</p> <table border="1" data-bbox="901 1332 1508 1422"> <caption>表5 YMRS合計点の推移(FAS、OC)</caption> <thead> <tr> <th>ベースライン</th> <th>4週</th> <th>12週</th> <th>22週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>30.5±7.75(55)</td> <td>11.0±10.53(45)</td> <td>5.1±6.50(29)</td> <td>3.8±6.30(23)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(平均値±標準偏差(評価例数))</p> <p>3) 気分安定薬併用非盲検試験(国内臨床試験) 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6)。</p> <table border="1" data-bbox="901 1534 1508 1601"> <caption>表6 YMRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、OC)</caption> <thead> <tr> <th>ベースライン</th> <th>4週</th> <th>12週</th> <th>24週</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>23.2±5.50(40)</td> <td>8.1±8.23(33)</td> <td>2.3±3.39(28)</td> <td>1.5±2.80(19)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(平均値±標準偏差(評価例数))</p> <p>※取扱い上の注意 エビリファイOD錠3mg・6mg・12mg・24mg、エビリファイ内用液0.1%：小児の手の届かない所に保管すること。</p> <p>※包装 エビリファイ錠3mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、[プラスチックボトル]500錠・1,000錠 エビリファイ錠6mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、[プラスチックボトル]500錠・1,000錠 エビリファイ錠12mg：[PTP]100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、[プラスチックボトル]500錠 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) エビリファイ散1%：[プラスチックボトル]100g・500g エビリファイ内用液0.1%：3mL×28包(7包×4)、6mL×28包(7包×4)、12mL×28包(7包×4)</p>		対象症例	改善率 ^{a)}	アリピプラゾール投与群	111	46.8% (52/111例)		対象症例	改善率 ^{a)}	アリピプラゾール投与群	119	31.9% (38/119例)	投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] p値	プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4, -2.7] <0.001	アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94	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)	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)	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)
		対象症例	改善率 ^{a)}																																																														
アリピプラゾール投与群	111	46.8% (52/111例)																																																															
	対象症例	改善率 ^{a)}																																																															
アリピプラゾール投与群	119	31.9% (38/119例)																																																															
投与群	例数	YMRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}																																																													
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] p値																																																												
プラセボ群	125	28.0±5.97	22.0±15.23	-6.0±14.41	-6.0 [-9.4, -2.7] <0.001																																																												
アリピプラゾール群	122	28.3±5.96	16.3±13.37	-12.0±12.94																																																													
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)																																																													
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)																																																														
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)																																																														

◇本剤の詳細については、添付文書をご参照ください。また、「警告・禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

