

(新聞発表用)

製造

1	販 売 名	エビリファイ錠 3mg、エビリファイ錠 6mg、エビリファイ散 1%
2	一 般 名	アリピプラゾール
3	申 請 者 名	大塚製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	エビリファイ錠 3 mg (1 錠中にアリピプラゾールを 3 mg 含有) エビリファイ錠 6 mg (1 錠中にアリピプラゾールを 6 mg 含有) エビリファイ散 1% (1g 中にアリピプラゾールを 10 mg 含有)
5	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6~12 mgを開始用量、1日6~24 mg を維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。
6	効 能 ・ 効 果	統合失調症
7	備 考	本剤は、ドパミン D ₂ 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT _{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT _{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ非定型抗精神病薬である。 添付文書(案)を別紙として添付。

添 付 文 書 (案)

日本標準商品分類番号

871179

劇薬，指定医薬品，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

貯法：

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

使用期限：製造後3年 (外箱等に表示)

抗精神病薬

エビリファイ®錠 3 mg
 エビリファイ®錠 6 mg
 エビリファイ®散 1%

アリピプラゾール製剤

Abilify®

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2002年7月

【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)，(5)」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) エピネフ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・性状〕

1. 組成

	有効成分	添加物
エビリファイ錠 3 mg	1錠中にアリピプラゾールを 3 mg 含有	乳糖, 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 6 mg	1錠中にアリピプラゾールを 6 mg 含有	
エビリファイ散 1%	1g 中にアリピプラゾールを 10 mg 含有	乳糖, 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

2. 製剤の性状

	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	識別コード
エビリファイ錠 3 mg	白色の素錠		6	2.5	約 95	OG72
エビリファイ錠 6 mg	白色の素錠		7	2.7	約 135	OG71
エビリファイ散 1%	白色の散剤					

〔効能・効果〕

統合失調症

〔用法・用量〕

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため, 2週間以内に増量しないことが望ましい。(〔薬物動態〕の項参照)
- (2) 本剤の投与量は必要最小限となるよう, 患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
- (3) 他の抗精神病薬から本剤に変更する患者よりも, 新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすいため, このような患者ではより慎重に症状を観察しながら用量を調節すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- (2) 心・血管疾患, 低血圧又はそれらの疑いのある患者 [一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。]

- (3) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣閾値を低下させることがある。〕
- (4) 糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者〔血糖値が上昇することがある。〕（〔警告〕の項、「2. 重要な基本的注意(4), (5)」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) 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) 本剤の投与に際し、あらかじめ上記(4)の副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。（〔警告〕の項、「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)
- (6) 体重減少があらわれた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症も考えられるため、経過を慎重に観察し、体重減少の原因精査などを実施し、適切な処置を行うこと。
- (7) 他の抗精神病薬を既に投与しているなど血清プロラクチン濃度が高い場合に本剤を投与すると、血清プロラクチン濃度が低下し月経が再開することがあるので、月経過多、貧血、子宮内膜症などの発現に十分注意すること。
- (8) 嚥下障害が発現するおそれがあるので、特に誤嚥性肺炎のリスクのある患者に本剤を投与する場合には、慎重に経過を観察すること。

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
エピネフリン ボスミン	エピネフリンの作用を逆転させ、 血圧低下を起こすおそれがある。	エピネフ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

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

(1) 重大な副作用

1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (0.3%)

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

2) 遅発性ジスキネジア^{注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 (0.3%)

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

4) アナフィラキシー様症状^{注2)}

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^{注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^{注2)}、糖尿病性昏睡^{注2)}

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。

注1) 外国の臨床試験において報告 (0.4%) がある。

注2) 外国において市販後自発報告 (頻度不明) がある。

(2) その他の副作用

<国内臨床試験>

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神神経系	不眠, 神経過敏, 不安	めまい, 頭痛, 傾眠, うつ病, 幻覚	妄想, リビドー亢進, 痙攣, 昏迷, 自殺企図, 攻撃的反応, 異常思考, 拒食, 独語, 知覚減退, もやもや感, 末梢神経障害, 持続勃起, 失神, 感情不安定, 錯乱, 神経症, 譫妄, 躁病反応, 精神症状
錐体外路症状	アカシジア, 振戦, 筋強剛	流涎, 寡動, 歩行異常, ジストニア (筋緊張異常), ジスキネジア	構音障害, 嚥下障害, からだのこわばり, 口のもつれ, 眼瞼下垂, パーキンソン症候群, 眼球挙上
循環器		頻脈, 低血圧	高血圧, 心悸亢進, 徐脈, 起立性低血圧
消化器	食欲不振	便秘, 悪心, 腹痛, 嘔吐	下痢, 胃炎, 消化不良
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	月経異常	プロラクチン上昇
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇, LDH 上昇, γ -GTP 上昇, AI-P 上昇	AI-P 低下, LDH 低下, 総ビリルビン上昇, 総ビリルビン低下
腎臓		BUN 上昇, BUN 低下, 蛋白尿, 尿沈渣異常, 尿比重上昇	クレアチニン上昇, 尿糖, 尿ウロビリノーゲン上昇, 尿ビリルビン上昇, 尿中 NAG 上昇, 尿比重低下
泌尿器		尿潜血	排尿障害, 血尿, 膀胱炎, 尿閉
過敏症			発疹, 光線過敏性反応
代謝異常	CK (CPK) 上昇	口渇, コレステロール上昇, コレステロール低下, HDL-コレステロール上昇, トリグリセライド上昇, リン脂質低下	多飲症, 高血糖, 水中毒, HDL-コレステロール低下, トリグリセライド低下, CK (CPK) 低下
呼吸器			鼻炎, 咽頭炎, 気管支炎, 気管支痙攣, 咽喉頭症状
その他	体重減少	倦怠感, 体重増加, 発熱, 脱力感, 多汗, 総蛋白減少, グロブリン分画異常, ナトリウム低下, カリウム低下, クロール低下	ほてり, 熱感, 背部痛, 肩こり, 悪寒, 性器出血, 胸痛, 四肢痛, 総蛋白上昇, A/G 上昇, A/G 低下, アルブミン上昇, アルブミン低下, ナトリウム上昇, カリウム上昇, クロール上昇

<外国臨床試験及び外国市販後自発報告>^{注)}

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

注) a: 統合失調症に対するプラセボ対照試験において報告された有害事象でアリピプラゾール群(1079例)とプラセボ群(566例)の発現率の差が1%以上であったもの

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

c: 自発報告において認められた副作用のため頻度不明

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。

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)。
- (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[動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている]。

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：

本剤を過量投与した報告は少ない。外国の臨床試験及び市販後自発報告において、最高1260 mgまで偶発的又は企図的に急性過量投与された成人において嗜眠、傾眠、血圧上昇、頻脈、嘔吐等の症状が報告されているが、死亡例はない。また最高210 mgまで偶発的に服用した小児において、一過性の意識消失、傾眠等の症状が発現したが、死亡例はない。

処置：

特異的解毒剤は知られていない。本剤を過量に服用した場合は、補助療法、気道確保、酸素吸入、換気及び症状管理に集中すること。直ちに心機能のモニターを開始し、心電図で不整脈の発現を継続的にモニターしながら患者が回復するまで十分に観察すること。活性炭の早期投与は有用である。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

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

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

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 3 mg/kg/日以上、雌ラット 10 mg/kg/日）及び下垂体腫瘍（雌マウス 3 mg/kg/日以上）の発生頻度の上昇が報告されている。これらの腫瘍はげっ歯類では血中プロラクチンの上昇と関連した変化としてよく知られている。ラットのがん原性試験において、60 mg/kg/日（最高臨床推奨用量の100倍に相当）の雌の投与群で副腎皮質腫瘍の発生頻度の上昇が報告されている。
- (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。沈渣は本剤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15 mg/日投与、その後6日間30 mg/日反復経口投与時）はサル胆汁中における濃度の5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の5.4%以下であった。
- (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、突然死など）又は感染症（肺炎など）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。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

健康成人20例に本剤6mg（6mg錠×1錠）を空腹時単回経口投与した場合、最終相半減期は約61時間であった（図1、表1）。

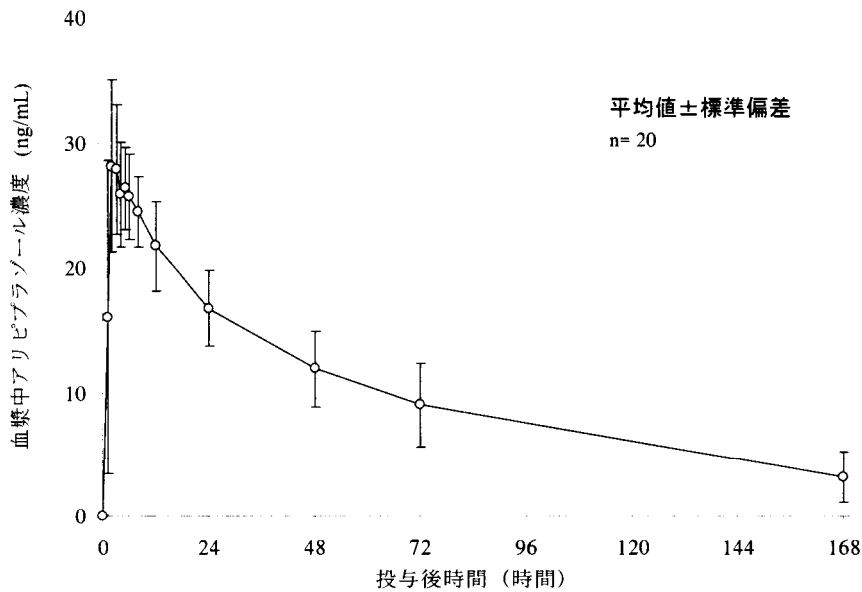


図1 健康成人におけるアリピプラゾール6mg投与時の血漿中濃度推移

表1 アリピプラゾール単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)
6mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1692.9±431.7

(平均値±標準偏差, n=20)

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

表2 アリピプラゾール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

本剤の C_{max} 及び AUC に及ぼす食事の影響は認められなかった。

(外国人による成績)

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

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

2. 分布

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

3. 代謝

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

4. 排泄 (外国人による成績)

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

5. 相互作用

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

(外国人による成績)

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

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するキニジン 166 mg と本剤 10 mg の併用により、本剤の AUC は 107% 増加した。

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

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 (500~1500 mg/日) と本剤 (30 mg/日) の 21 日間併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 26% 及び 24% 低下した。

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 (1200~1800 mg/日) と本剤 (30 mg/日) の 21 日間併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 19% 及び 15% 増加した。

健康成人において、エタノールと本剤 10 mg の併用投与による本剤の 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本剤は影響を与えなかった。

健康成人において、胃酸分泌抑制作用を有するファモチジン 40 mg と本剤 15 mg の併用により、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 37% 及び 13% 減少した。

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 30 mg と本剤 30 mg 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。

健康成人において、CYP2C9 の基質であるワルファリン 30 mg あるいは CYP2C19 の基質であるオメプラゾール 20 mg と本剤 10 mg の併用投与による各薬剤の C_{max} 及び AUC の変化は 10% 未満であった。

健康成人において、本剤 15 mg 投与 1 時間後の活性炭 50 g 投与で、本剤の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 41% 及び 51% 低下した。

6. その他 (外国人による成績)

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

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、肝機能低下による本剤のクリアランスへの影響は少なかった。

高齢者： 健康高齢者 (65 歳以上) における本剤のクリアランスは、非高齢者 (18~64 歳) よりも約 20% 低かった。

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

〔臨床成績〕

統合失調症患者を対象とし国内で実施された二重盲検2試験を含む臨床試験において、本剤が投与され、有効性の解析対象となった743例のうち承認された用法・用量の範囲における主な成績は次のとおりである。

一般臨床試験

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

二重盲検試験

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

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
本剤投与群	111	46.8%(52/111)

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

	対象症例	改善率 ^{注)}
本剤投与群	119	31.9%(38/119)

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^{注)}は32.5%(82/252)であった。

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

(外国人による成績)

外国における二重盲検試験

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

日群：-15.0(n=103)，15 mg/日群：-11.7(n=103)，20 mg/日群：-14.4(n=97)であった（各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$ ）。

- ・安定期にある慢性統合失調症患者310例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（26週間投与，15 mg/日）において，CGI改善度あるいはPANSSを用いて再発を定義し，主要有効性評価項目を「無作為化割付から再発までの期間」とした。本剤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。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

(1) 受容体親和性

本剤は，*in vitro* 受容体結合試験で，組換え型ヒトドパミン D_2 ¹⁾，ヒトドパミン D_3 ，ヒトセロトニン $5-HT_{1A}$ ²⁾ 及びヒトセロトニン $5-HT_{2A}$ ³⁾ 受容体に対して高い親和性を示し，ヒトドパミン D_4 ³⁾，ヒトセロトニン $5-HT_{2C}$ ³⁾，ヒトセロトニン $5-HT_7$ ³⁾，ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミン H_1 ³⁾ 受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリン M_1 ，ラット心臓ムスカリン M_2 及びモルモット回腸ムスカリン M_3 受容体に対する親和性は低かった。

(2) ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用

本剤は，*in vitro* 試験においてドパミン D_2 受容体に対して部分アゴニストとして作用した¹⁾。本剤は，*in vitro* 及び *in vivo* 試験において，ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミン D_2 受容体に対してアンタゴニストとして作用し，ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミン D_2 受容体に対してアゴニストとして作用した^{1), 4), 5)}。

(3) セロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用

本剤は，*in vitro* 試験においてセロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体に対して部分アゴニストとして作用した²⁾。本剤は，マウス脳内のセロトニン代謝物 5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させ，ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

(4) セロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用

本剤は，セロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した⁶⁾。また，本剤は，*in vitro* 試験で，セロトニンによるラット P11 細胞内 Ca^{++} 濃度の増加を抑制した³⁾。

(5) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

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

(6) カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおける本剤のアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用の ED_{50} 値の用量比は，クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった⁴⁾。

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

本剤は、*in vitro* 試験においてラット下垂体前葉ドパミン D₂ 受容体に対して部分アゴニストとして作用した⁵⁾。

2. 作用機序

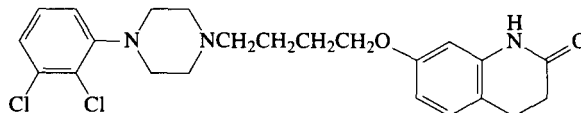
本剤は、ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが、これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられている。

[有効成分に関する理化学的知見]

一般名：アリピプラゾール [aripiprazole (JAN, INN)]

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

構造式：



分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

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

[包装]

エビリファイ錠 3 mg：100 錠・500 錠（PTP），500 錠・1000 錠（プラスチックボトル入）

エビリファイ錠 6 mg：100 錠・500 錠（PTP），500 錠・1000 錠（プラスチックボトル入）

エビリファイ散 1%：100 g・500 g（プラスチックボトル入）

[主要文献及び文献請求先]

主要文献

- 1)Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **302**, 381-389, 2002
- 2)Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **441**, 137-140, 2002
- 3)Burris, K. D. et al. : Neuropsychopharmacology, Planned submission
- 4)Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **274**, 329-336, 1995
- 5)Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., **277**, 137-143, 1996
- 6)Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., **18**, 375-383, 2004

文献請求先

大塚製薬株式会社 信頼性保証本部 医薬情報センター

〒101-8535 東京都千代田区神田司町 2-2 大塚製薬神田第2ビル

電話 050-316-12345

FAX 03-3257-6566

製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町 2-9