

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗精神病薬

アリピプラゾール錠

アリピプラゾール錠 3mg「明治」
アリピプラゾール錠 6mg「明治」
アリピプラゾール錠 12mg「明治」
アリピプラゾール錠 24mg「明治」
ARIPIPAZOLE Tablets「MEIJI」

アリピプラゾール口腔内崩壊錠

アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」
ARIPIPAZOLE OD Tablets「MEIJI」

アリピプラゾール内用液

アリピプラゾール内用液 分包 3mg「明治」
アリピプラゾール内用液 分包 6mg「明治」
アリピプラゾール内用液 分包 12mg「明治」
ARIPIPAZOLE Oral solution「MEIJI」

アリピプラゾール散

アリピプラゾール散 1%「明治」
ARIPIPAZOLE Powder「MEIJI」

剤形	アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」：錠剤（素錠） アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」：錠剤（口腔内崩壊錠） アリピプラゾール散 1%「明治」：散剤 アリピプラゾール内用液 分包 3mg・6mg・12mg「明治」：経口液剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」： 1 錠中にアリピプラゾール 3.0mg・6.0mg・12.0mg・24.0mg アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」： 1 錠中にアリピプラゾール 3.0mg・6.0mg・12.0mg・24.0mg アリピプラゾール散 1%「明治」：1g 中にアリピプラゾール 10.0mg アリピプラゾール内用液 分包 3mg・6mg・12mg「明治」： 1 包中にアリピプラゾール 3.0mg/3mL・6.0mg/6mL・12.0mg/12mL
一般名	和名：アリピプラゾール（JAN） 洋名：Aripiprazole（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017 年 2 月 15 日 薬価基準収載年月日：2017 年 6 月 16 日 販売開始年月日：2017 年 6 月 16 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/

本 IF は 2024 年 10 月改訂（第 3 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあ

たっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	10
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	17
2. 製品の治療学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	17
3. 製品の製剤学的特性	1	9. 溶出性	17
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	10. 容器・包装	36
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特 殊な容器・包装に関する情報	36
(1) 承認条件	2	(2) 包装	37
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	37
6. RMPの概要	2	(4) 容器の材質	38
II. 名称に関する項目	3	11. 別途提供される資材類	38
1. 販売名	3	12. その他	38
(1) 和名	3	V. 治療に関する項目	39
(2) 洋名	3	1. 効能又は効果	39
(3) 名称の由来	3	2. 効能又は効果に関連する注意	39
2. 一般名	3	3. 用法及び用量	39
(1) 和名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	39
(2) 洋名（命名法）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	39
(3) ステム（stem）	3	4. 用法及び用量に関連する注意	39
3. 構造式又は示性式	4	5. 臨床成績	40
4. 分子式及び分子量	4	(1) 臨床データパッケージ	40
5. 化学名（命名法）又は本質	4	(2) 臨床薬理試験	40
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(3) 用量反応探索試験	40
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証的試験	40
1. 物理化学的性質	5	(5) 患者・病態別試験	42
(1) 外観・性状	5	(6) 治療的使用	42
(2) 溶解性	5	(7) その他	42
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	43
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	43
(5) 酸塩基解離定数	5	2. 薬理作用	43
(6) 分配係数	5	(1) 作用部位・作用機序	43
(7) その他の主な示性値	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	43
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 作用発現時間・持続時間	46
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	VII. 薬物動態に関する項目	47
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移	47
1. 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	47
(1) 剤形の区別	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	47
(2) 製剤の外観及び性状	7	(3) 中毒域	51
(3) 識別コード	8	(4) 食事・併用薬の影響	51
(4) 製剤の物性	8	2. 薬物速度論的パラメータ	52
(5) その他	8	(1) 解析方法	52
2. 製剤の組成	8	(2) 吸収速度定数	52
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	8	(3) 消失速度定数	52
(2) 電解質等の濃度	9	(4) クリアランス	53
(3) 熱量	9	(5) 分布容積	53
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	(6) その他	53
4. 力価	9	3. 母集団（ポピュレーション）解析	53
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	(1) 解析方法	53
		(2) パラメータ変動要因	53

4. 吸収	53	2. 毒性試験.....	66
5. 分布	53	(1) 単回投与毒性試験.....	66
(1) 血液－脳関門通過性	53	(2) 反復投与毒性試験.....	66
(2) 血液－胎盤関門通過性	53	(3) 遺伝毒性試験.....	66
(3) 乳汁への移行性	53	(4) がん原性試験.....	66
(4) 髄液への移行性	53	(5) 生殖発生毒性試験.....	66
(5) その他の組織への移行性.....	54	(6) 局所刺激性試験.....	66
(6) 血漿蛋白結合率	54	(7) その他の特殊毒性.....	66
6. 代謝	54	X. 管理的事項に関する項目.....	67
(1) 代謝部位及び代謝経路	54	1. 規制区分.....	67
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分		2. 有効期間.....	67
子種、寄与率	54	3. 包装状態での貯法.....	67
(3) 初回通過効果の有無及びその割合.....	54	4. 取扱い上の注意.....	67
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存		5. 患者向け資材.....	67
在比率	54	6. 同一成分・同効薬.....	67
7. 排泄	54	7. 国際誕生年月日.....	67
8. トランスポーターに関する情報.....	54	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基	
9. 透析等による除去率	54	準収載年月日、販売開始年月日.....	68
10. 特定の背景を有する患者.....	55	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加	
11. その他	55	等の年月日及びその内容.....	68
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目... 56		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ	
1. 警告内容とその理由	56	の内容.....	68
2. 禁忌内容とその理由	56	11. 再審査期間.....	68
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	56	12. 投薬期間制限に関する情報.....	68
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	56	13. 各種コード.....	69
5. 重要な基本的注意とその理由.....	56	14. 保険給付上の注意.....	69
6. 特定の背景を有する患者に関する注意... 57		XI. 文献.....	70
(1) 合併症・既往歴等のある患者.....	57	1. 引用文献.....	70
(2) 腎機能障害患者	58	2. その他の参考文献.....	71
(3) 肝機能障害患者	58	XII. 参考資料.....	72
(4) 生殖能を有する者	58	1. 主な外国での発売状況.....	72
(5) 妊婦	58	2. 海外における臨床支援情報.....	72
(6) 授乳婦	58	XIII. 備考	78
(7) 小児等	58	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに	
(8) 高齢者	58	あたっての参考情報.....	78
7. 相互作用	58	(1) 粉碎.....	78
(1) 併用禁忌とその理由	59	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ	
(2) 併用注意とその理由	59	の通過性.....	78
8. 副作用	60	2. その他の関連資料.....	79
(1) 重大な副作用と初期症状.....	60		
(2) その他の副作用	61		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	63		
10. 過量投与	64		
11. 適用上の注意	64		
12. その他の注意	65		
(1) 臨床使用に基づく情報	65		
(2) 非臨床試験に基づく情報.....	65		
IX. 非臨床試験に関する項目	66		
1. 薬理試験	66		
(1) 薬効薬理試験	66		
(2) 安全性薬理試験	66		
(3) その他の薬理試験	66		

略語表

略語	略語内容
AL - P	アルカリホスファターゼ
A/G	アルブミン/グロブリン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
CGI	臨床全般印象度
CK	クレアチニンキナーゼ
C _{max}	最高血漿中濃度
CYP	チロクロム P450
FAS	機能的攻撃性尺度
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
LOCF	欠測値を直前の評価又は測定値で補完する手法
NAG	N - アセチルグルコサミニダーゼ
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度
RMP	医薬品リスク管理計画
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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主作用とする非定型抗精神病薬である。また、その薬理学的特性からドパミン・システムスタビライザー (DSS : dopamine system stabilizer) と呼ばれている¹⁾。本邦では 2006 年に上市された。

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社、大原薬品工業株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有した。アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」は、Meiji Seika ファルマ株式会社、高田製薬株式会社の 2 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有した。いずれも 2017 年 2 月に承認を取得、同年 6 月に発売に至った。

2020 年 7 月に「双極性障害における躁症状の改善」に関する効能・効果及び用法・用量の一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 1 日 1 回又は 2 回経口投与の非定型抗精神病薬であり、「統合失調症」、「双極性障害における躁症状の改善」に適応が認められている。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- (2) 統合失調症の陽性症状モデルとして汎用されているメタンフェタミン投与マウスにおける、メタンフェタミン誘発運動量増加に対して、アリピプラゾール錠「明治」及びアリピプラゾール OD 錠「明治」は抑制効果を示した。(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) ラットに単回経口投与(臨床最大用量の約 10 倍量)したときの安全性を評価している。(「IX. 2. (1) 単回投与毒性試験」の項参照)
- (4) 重大な副作用として、悪性症候群、遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、痙攣、無顆粒球症、白血球減少、肺塞栓症、深部静脈血栓症、肝機能障害があらわれることがある。
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 錠剤、OD 錠ともに両面印刷製剤で、両面に「アリピプラゾール」、含量(「3」、「6」、「12」あるいは「24」)及び「明治」を印刷している。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)
- (2) 錠剤の 24mg 錠、OD 錠の 24mg 錠にはどちらも割線を入れている。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2024年10月現在)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

アリピプラゾール錠 3mg「明治」
アリピプラゾール錠 6mg「明治」
アリピプラゾール錠 12mg「明治」
アリピプラゾール錠 24mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」
アリピプラゾール散 1%「明治」
アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」
アリピプラゾール内用液分包 6mg「明治」
アリピプラゾール内用液分包 12mg「明治」

(2) 洋名

ARIPIPRAZOLE Tablets 「MEIJI」
ARIPIPRAZOLE OD Tablets 「MEIJI」
ARIPIPRAZOLE Powder 「MEIJI」
ARIPIPRAZOLE Oral solution 「MEIJI」

(3) 名称の由来

一般名＋剤形＋規格(含量)＋「明治」
OD 錠：Orally Disintegrating Tablets

2．一般名

(1) 和名（命名法）

アリピプラゾール（JAN）

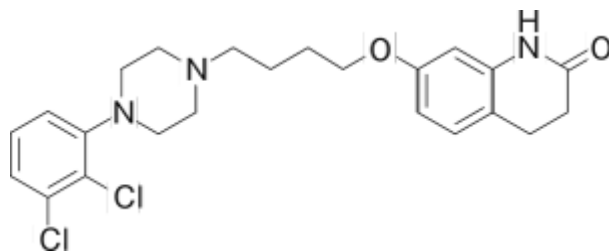
(2) 洋名（命名法）

Aripiprazole（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

psychotropics, phenylpiperazine derivatives：-piprazole²⁾

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂

分子量：448.39

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」
白色の結晶性の粉末である。

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」
白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）
- (2) 液体クロマトグラフィー
- (3) 粉末X線回析測定法

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」

液体クロマトグラフィー

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」：錠剤（素錠）

アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」：錠剤（口腔内崩壊錠）

アリピプラゾール散 1%「明治」：散剤

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」：経口液剤

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	剤形	色	外 形			重量 (mg)
			表	裏	側面	
アリピプラゾール錠 3mg 「明治」	素錠	青色				90
			直径 6. 0mm		厚さ 2. 5mm	
アリピプラゾール錠 6mg 「明治」	素錠	白色				125
			直径 7. 0mm		厚さ 2. 6mm	
アリピプラゾール錠 12mg「明治」	素錠	黄色				170
			直径 8. 0mm		厚さ 2. 8mm	
アリピプラゾール錠 24mg「明治」	楕円形の割線入り素錠	淡赤色				340
			長径 13. 5mm、短径 6. 5mm		厚さ 4. 2mm	
アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」	素錠	青色				85
			直径 6. 0mm		厚さ 2. 5mm	
アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」	素錠	白色				115
			直径 7. 0mm		厚さ 2. 6mm	
アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」	素錠	黄色				230
			直径 9. 0mm		厚さ 3. 8mm	
アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」	楕円形の割線入り素錠	淡赤色				460
			長径 16. 0mm、短径 7. 8mm		厚さ 4. 3mm	

販 売 名	剤 形	色
アリピプラゾール散 1%「明治」	散剤	白色

販 売 名	性 状	pH
アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」	無色澄明の液で、芳香がある。	2.7～3.5
アリピプラゾール内用液分包 6mg「明治」		
アリピプラゾール内用液分包 12mg「明治」		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」

溶出性：「IV. 9. 溶出性」の項参照

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

pH：「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	有 効 成 分 (1 錠中)	添 加 物
アリピプラゾール錠 3mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 3. 0mg	D-マンニトール、ケイ酸カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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、食用青色 2 号アルミニウムレーキ
アリピプラゾール錠 6mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 6. 0mg	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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
アリピプラゾール錠 12mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 12. 0mg	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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、黄色三二酸化鉄
アリピプラゾール錠 24mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 24. 0mg	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、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、三二酸化鉄
アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 3. 0mg	D-マンニトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン造粒物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、フマル酸、アスパルテム（L-フェニルアラニン化合物）、アセスルファムカリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、食用青色 2 号アルミニウムレーキ

販 売 名	有 効 成 分 (1錠中)	添 加 物
アリピプラゾール OD錠 6mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 6. 0mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン造粒物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、フマル酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、アセスルファムカリウム、フマル酸ステアрилナトリウム
アリピプラゾール OD錠 12mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 12. 0mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン造粒物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、フマル酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、アセスルファムカリウム、フマル酸ステアрилナトリウム、黄色三二酸化鉄
アリピプラゾール OD錠 24mg「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 24. 0mg	D-マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン造粒物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、フマル酸、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、アセスルファムカリウム、フマル酸ステアрилナトリウム、三二酸化鉄

販 売 名	有 効 成 分 (1g中)	添 加 物
アリピプラゾール散 1%「明治」	ア リ ピ プ ラ ゾ ール 10. 0mg	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、ケイ酸カルシウム

販 売 名	有 効 成 分	添 加 物
アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」	3mL 中 ア リ ピ プ ラ ゾ ール 3. 0mg	濃グリセリン、プロピレングリコール、塩酸、DL-リンゴ酸、水酸化ナトリウム、エデト酸ナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、スクラロース、タウマチン香料
アリピプラゾール内用液分包 6mg「明治」	6mL 中 ア リ ピ プ ラ ゾ ール 6. 0mg	
アリピプラゾール内用液分包 12mg「明治」	12mL 中 ア リ ピ プ ラ ゾ ール 12. 0mg	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

[錠剤]

アリピプラゾール錠 3mg「明治」

1) 加速試験³⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	6 ヶ月	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、溶出性、含量	規格内
	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)※			規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験⁴⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量、 硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
25℃ 60%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 91%RH		溶出性について、6 ヶ月の時点で判定基準より逸脱した。その他については判定基準の範囲内。硬度低下が認められた(52N→27N、3 ヶ月時点)。		
40℃ 75%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 60%RH	PTP	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ (開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

アリピプラゾール錠 6mg「明治」

1) 加速試験⁵⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	6 ヶ月	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、溶出性、含量	規格内
	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)※			規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験⁴⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物 質)、溶出性、含量、 硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
25℃ 60%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 91%RH		判定基準の範囲内 硬度低下が認められた (59N→ 28N、3 ヶ月時点)。		
40℃ 75%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 60%RH	PTP	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ (開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

アリピプラゾール錠 12mg「明治」

1) 加速試験⁶⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	6 ヶ月	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性、溶出性、含量	規格内
	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)※			規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験⁴⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量、 硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
25℃ 60%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 91%RH		判定基準の範囲内 硬度低下が認められた(56N→ 28N、3 ヶ月時点)。		
40℃ 75%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 60%RH	PTP	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ (開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量、 硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

アリピプラゾール錠 24mg「明治」

1) 加速試験⁷⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	6 ヶ月	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性、溶出性、含量	規格内

※：包装製品

2) 長期保存試験⁸⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ 60%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	36 ヶ月	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性、溶出性、含量	規格内

※：包装製品

3) 苛酷試験⁴⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶(密栓)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量、硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
25℃ 60%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 91%RH		判定基準の範囲内 硬度低下が認められた(80N→44N、3 ヶ月時点)。		
40℃ 75%RH		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
25℃ 60%RH	PTP	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。		
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

3) 分割後の安定性試験⁹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ 60%RH	褐色ガラス瓶(開放)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、溶出性、含量	分割面は試験開始時・終了時共に淡赤色だった。その他の項目については判定基準の範囲内
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)	120 万 lux・hr		分割面は試験開始時・終了時共に淡赤色だった。その他の項目については判定基準の範囲内

[OD錠]

アリピプラゾール OD錠 3mg「明治」

1) 加速試験¹⁰⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	6 ヶ月	性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、水分、崩壊性、溶出性、含量	規格内
	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)※			規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験¹¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶(密栓)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、水分、崩壊性、溶出性、含量、硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)	1 ヶ月		水分は 1 ヶ月の時点で増加が見られ、判定基準から逸脱した。その他については判定基準の範囲内 硬度低下が認められた (41N→24N) 。
25℃ 60%RH		6 ヶ月		判定基準の範囲内 硬度低下が認められた (41N→28N、3 ヶ月時点) 。
25℃ 60%RH	PTP			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

アリピプラゾール OD錠 6mg「明治」

1) 加速試験¹²⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	6 ヶ月	性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、水分、崩壊性、溶出性、含量	規格内
	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)※			規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験¹¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶(密栓)	3 ヶ月		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)	1 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、水分、崩壊性、溶出性、含量、 硬度(参考値)	水分は1 ヶ月の時点で増加が見られ、判定基準から逸脱した。 その他については判定基準の範囲内 硬度低下が認められた(43N→23N)。
25℃ 60%RH	褐色ガラス瓶(開放)	6 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、水分、崩壊性、溶出性、含量、 硬度(参考値)	水分は2 週間の時点で増加が見られ、判定基準から逸脱した。 その他については判定基準の範囲内 硬度低下が2 週間の時点で認められた(43N→27N)。
25℃ 60%RH	PTP			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」

1) 加速試験¹³⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り) [※]	6 ヶ月	性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤 均一性、水分、崩壊性、 溶出性、含量	規格内
	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り) [※]			規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験¹¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶(密栓)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、水分、崩壊性、溶出性、含量、 硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)	1 ヶ月		水分は1 ヶ月の時点で増加が見られ、判定基準から逸脱した。 その他については判定基準の範囲内 硬度低下が認められた(32N→21N)。
25℃ 60%RH		6 ヶ月		水分は2 週間の時点で増加が見られ、判定基準から逸脱した。 その他については判定基準の範囲内 硬度低下が2 週間の時点で認められた(32N→20N)。

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ 60%RH	PTP			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」

1) 加速試験¹⁴⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	PTP/アルミ袋 (乾燥剤入り)※	6 ヶ月	性状、確認試験、純度 試験(類縁物質)、製剤 均一性、水分、崩壊性、 溶出性、含量	規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験¹¹⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶(密栓)	3 ヲ月	性状、純度試験(類縁物質)、水分、崩壊性、溶出性、含量、硬度(参考値)	判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶(開放)	1 ヲ月		水分は 1 ヲ月の時点で増加が見られ、判定基準から逸脱した。その他については判定基準の範囲内 硬度低下が認められた (58N→39N) 。
25℃ 60%RH		6 ヲ月		水分は 2 週間の時点で増加が見られ、判定基準から逸脱した。その他については判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
25℃ 60%RH	PTP			判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)		判定基準の範囲内 硬度低下は認められなかった。

3) 分割後の安定性試験¹⁵⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
25℃ 60%RH	褐色ガラス瓶(開放)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物 質)、崩壊性、溶出性、 含量	分割面は試験開始時・終了時共 に淡赤色だった。その他の項目 については判定基準の範囲内
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)	120 万 lux・hr		分割面は試験開始時・終了時共 に淡赤色だった。その他の項目 については判定基準の範囲内

[散剤]

アリピプラゾール散 1%「明治」

1) 加速試験¹⁶⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り) [※]	6 ヶ月	性状、確認試験(1)、確認試験(2)、純度試験(類縁物質)、粒度、溶出性、含量	規格内

※：包装製品

2) 苛酷試験¹⁷⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃	褐色ガラス瓶(密栓)	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、粒度、溶出性、含量	判定基準の範囲内
30℃ 75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)			判定基準の範囲内
25℃ 91%RH				粒度について、2 週間の時点で判定基準から逸脱した。判定基準の範囲内
40℃ 75%RH				判定基準の範囲内
60℃	ポリエチレン容器 (乾燥剤入り)			判定基準の範囲内
3000lux (25℃・60%RH)	シャーレ(開放)	400 時間 (120 万 lux・hr)		判定基準の範囲内

[内用液剤]

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

1) 加速試験¹⁸⁾

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃ 75%RH	3.0mg/3mL 分包品	6 ヶ月	性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、微生物限度、保存剤含量、pH、含量	規格内
	6.0mg/6mL 分包品			
	12.0mg/12mL 分包品			

2) 苛酷試験^{19、20)}

保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
60℃	12.0mg/12mL 分包品	3 ヶ月	性状、純度試験(類縁物質)、pH、含量	類縁物質の増加が見られ、3 ヶ月の時点で判定基準から逸脱した。その他については、判定基準の範囲内
5℃		2 週間		判定基準の範囲内
※1				判定基準の範囲内
1000lux (D65 ランプ) 温度・湿度なりゆき	※2	8 日間		判定基準の範囲内

※1：以下の 24 時間 1 サイクルの温度条件を保存期間中繰り返す。

Step	温度 (℃)	時間 (時間)
1	-10	10
2	-10→40	2
3	40	10
4	40→-10	2

※2：共栓三角フラスコ（透明）にアリピプラゾール内用液分包 12mg「明治」5 包全量入れ、密栓しパラフィルムを巻いて保存した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

9. 溶出性

＜溶出挙動における同等性及び類似性＞

[錠剤]

アリピプラゾール錠 3mg「明治」²¹⁾

（後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液②）

試験回数：12 ベッセル

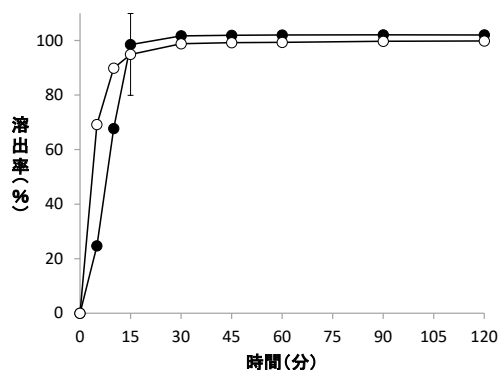
判定基準

試験条件		判定基準
pH1.2 （日局溶出試験第 1 液）	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH5.0 （薄めた McIlvaine の緩衝液）	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
pH6.8 （日局溶出試験第 2 液）	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
水	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
pH5.0 （薄めた McIlvaine の緩衝液）	100 回転	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が 60%及び 85%付近となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

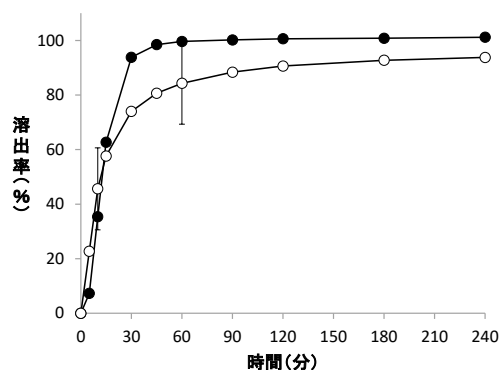
試験結果

各試験条件におけるアリピプラゾール錠 3mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

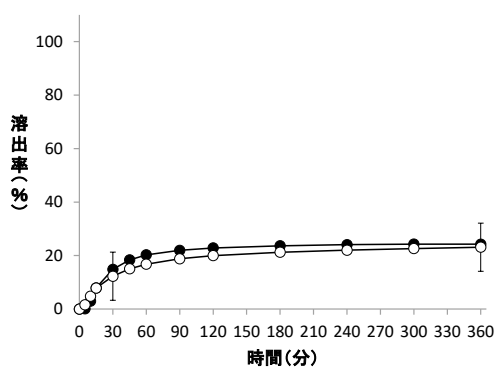
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



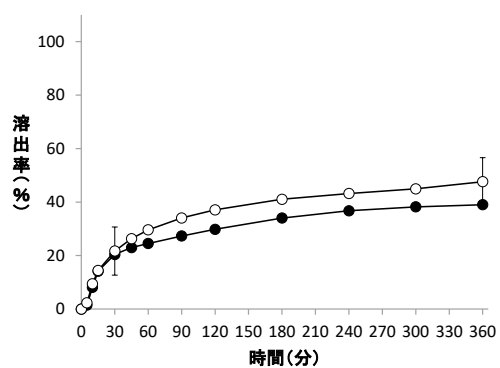
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



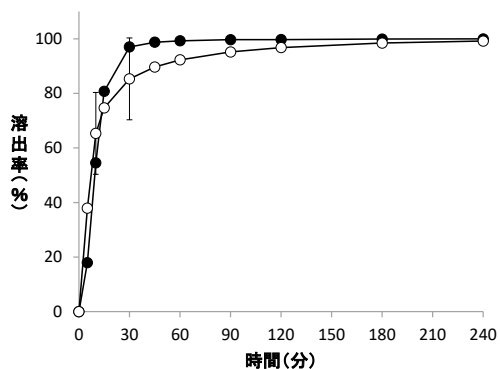
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液⑤pH5.0、毎分 100 回転



● アリピプラゾール錠 3mg「明治」 (試験製剤)
 ○ エビリファイ錠 3mg (標準製剤)
 □ : 判定時点における類似性判定基準範囲
 n=12

図IV-1 アリピプラゾール錠 3mg「明治」の溶出挙動における類似性
 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表Ⅳ-1 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	98.5	94.9	適合
		pH5.0	10 分	35.4	45.6	適合
			60 分	99.6	84.3	
		pH6.8	30 分	14.9	12.3	適合
			360 分	24.2	23.1	
		水	30 分	20.4	21.7	適合
			360 分	39.0	47.6	
	毎分 100 回転	pH5.0	10 分	54.5	65.3	適合
			30 分	97.0	85.3	

(n=12)

アリピプラゾール錠 6mg「明治」²²⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液②）

試験回数：12 ベッセル

判定基準

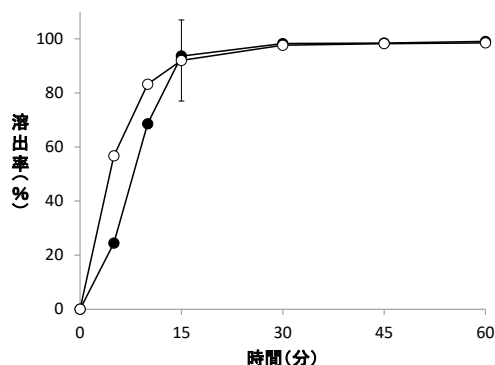
試験条件		判定基準
pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。
pH6.8 (日局溶出試験第 2 液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
水	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。

試験条件		判定基準
pH5.0 (薄めた McIlvaine の 緩衝液)	100 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 42 以上である。

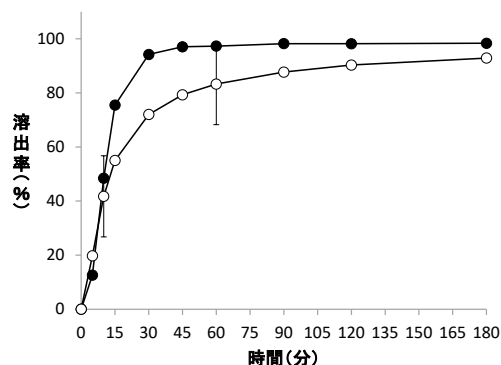
試験結果

各試験条件におけるアリピプラゾール錠 6mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

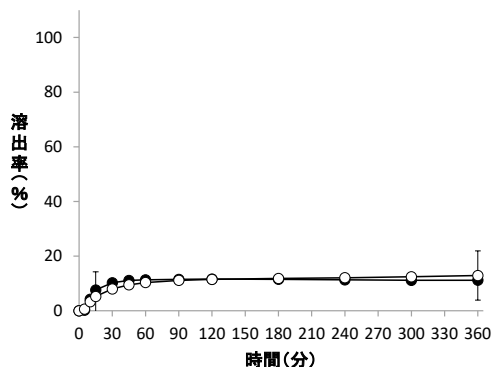
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



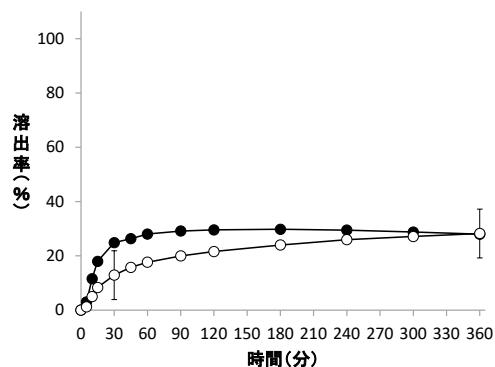
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



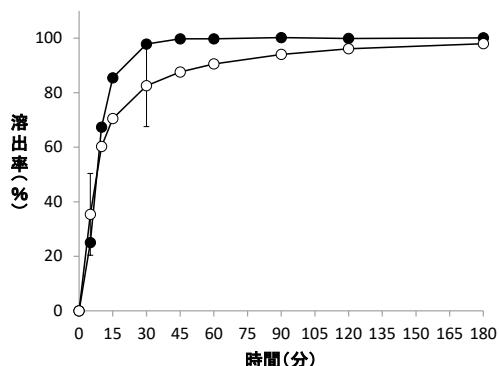
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



● アリピプラゾール錠 6mg「明治」(試験製剤)
○ エビリファイ錠 6mg (標準製剤)
○ : 判定時点における類似性判定基準範囲
n=12

図IV-2 アリピプラゾール錠 6mg「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表Ⅳ-2 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率（％）		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 （パドル法）	毎分 50 回転	pH1. 2	15 分	93. 6	92. 0	適合
		pH5. 0	10 分	48. 5	41. 8	適合
			60 分	97. 3	83. 3	
		pH6. 8	15 分	7. 6	5. 2	適合
			360 分	11. 2	12. 9	
		水	30 分	24. 9	12. 9	適合
			360 分	28. 0	28. 2	
			—	f2=53. 3		
	毎分 100 回転	pH5. 0	5 分	25. 0	35. 4	適合
			30 分	97. 8	82. 6	

(n=12)

アリピプラゾール錠 12mg「明治」²³⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(別紙 2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン:平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法:日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量:900mL

試験液温度:37±0.5℃

試験液:①pH1.2(日局溶出試験第 1 液)

②pH5.0(薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8(日局溶出試験第 2 液)

④水

回転数:毎分 50 回転(試験液①~④)、毎分 100 回転(試験液②)

試験回数:12 ベッセル

判定基準

試験条件		判定基準	
		(1) 平均溶出率	(2) 個々の溶出率
pH1.2 (日局溶出試験 第 1 液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。
pH6.8*1 (日局溶出試験 第 2 液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験時間の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±15%の範囲を超えるものがない。

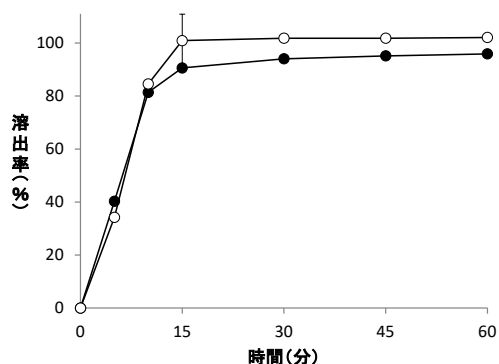
試験条件		判定基準	
		(1) 平均溶出率	(2) 個々の溶出率
水*1	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験時間の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±15%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	100 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。

*1：極大までの推移で溶出挙動を比較した。

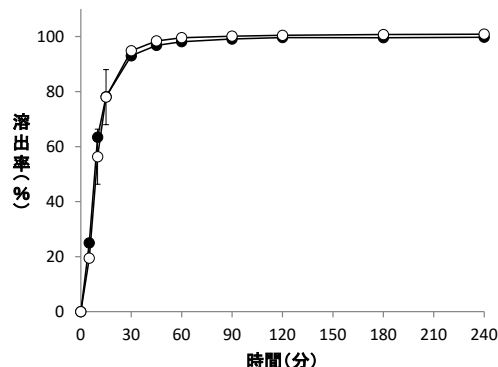
試験結果

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、アリピプラゾール錠 6mg「明治」を標準製剤としたとき、各試験条件におけるアリピプラゾール錠 12mg「明治」の溶出挙動は等しく、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

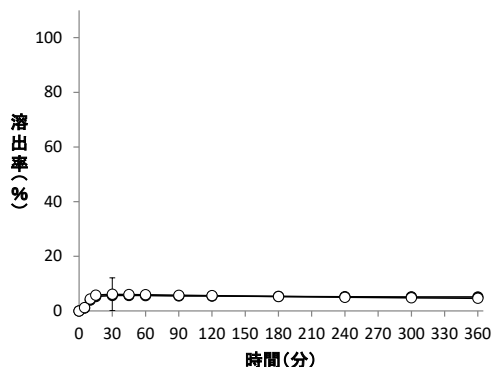
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



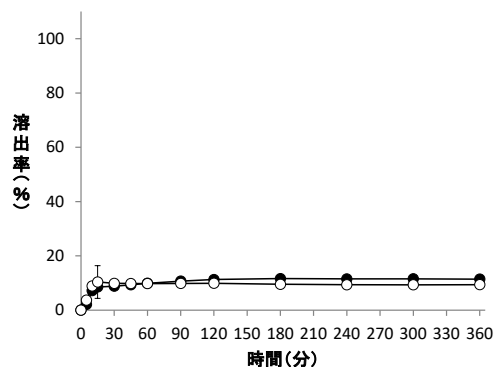
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



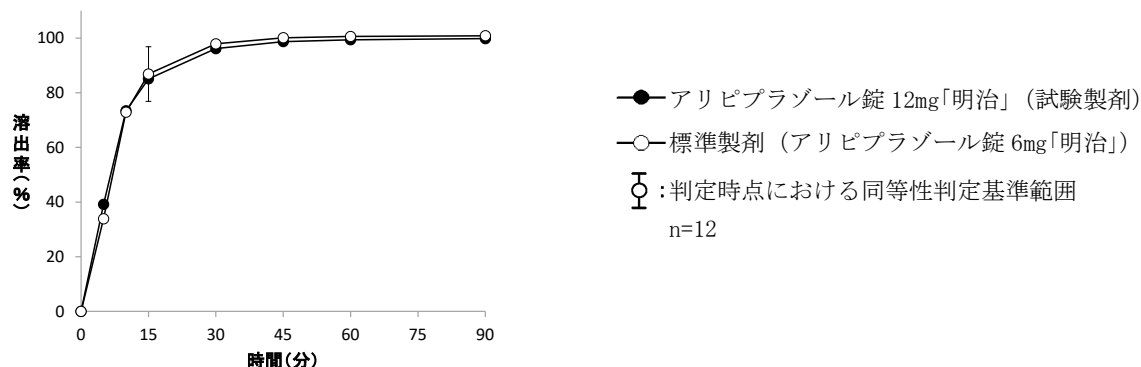
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



図IV-3 アリピプラゾール錠 12mg「明治」の溶出挙動における同等性
 (試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-3 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	90.6	100.9	適合
		pH5.0	10 分	63.4	56.3	適合
			15 分	78.1	78.0	
		pH6.8	30 分	5.7	6.1	適合
		水	15 分	8.6	10.4	適合
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	85.1	86.9	適合

(n=12)

表IV-4 試験製剤の個々の溶出率の比較

試験条件				アリピプラゾール錠 12mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	92.3、88.1、92.4、86.9、91.0、89.2、91.5、94.0、87.7、91.7、91.4、91.0	90.6	適合
		pH5.0	15 分	76.4、77.8、77.1、76.3、77.9、77.8、78.8、79.0、80.1、79.3、78.4、78.8	78.1	適合
		pH6.8	30 分	5.8、5.8、5.8、5.8、5.8、5.7、5.6、5.6、5.6、5.5、5.5、5.6	5.7	適合
		水	15 分	9.2、8.4、7.3、9.1、9.8、9.0、7.4、8.9、7.8、7.1、10.4、8.3	8.6	適合
		pH5.0	15 分	85.6、84.7、84.7、85.0、83.7、85.0、84.8、85.0、85.4、86.2、85.1、85.7	85.1	適合
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分			

(n=12)

アリピプラゾール錠 24mg「明治」²⁴⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(別紙 2) 含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン:平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法:日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量:900mL

試験液温度:37±0.5℃

試験液:①pH1.2(日局溶出試験第1液)

②pH5.0(薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8（日局溶出試験第2液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液②）

試験回数：12 ペッセル

判定基準

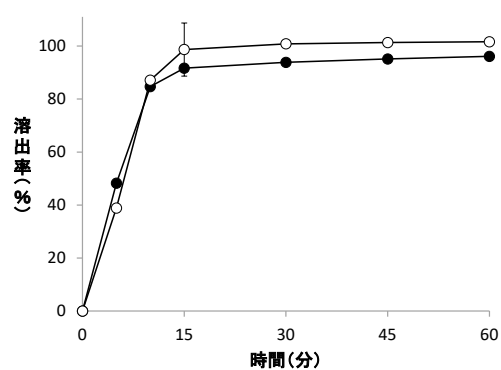
試験条件		判定基準	
		(1) 平均溶出率	(2) 個々の溶出率
pH1.2 (日局溶出試験 第1液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。
pH6.8* ¹ (日局溶出試験 第2液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験時間の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±15%の範囲を超えるものがない。
水* ¹	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験時間の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。	試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±15%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	100 回転	標準製剤が 15～30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。	試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。

*1：極大までの推移で溶出挙動を比較した。

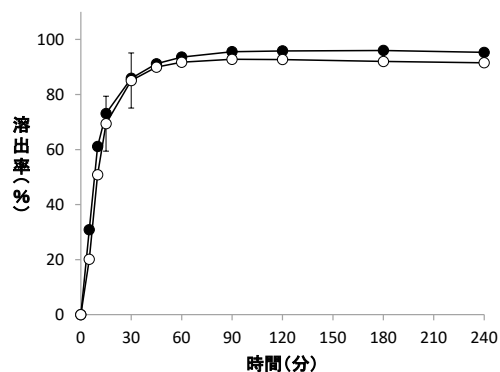
試験結果

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、アリピプラゾール錠 6mg「明治」を標準製剤としたとき、各試験条件におけるアリピプラゾール錠 24mg「明治」の溶出挙動は等しく、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

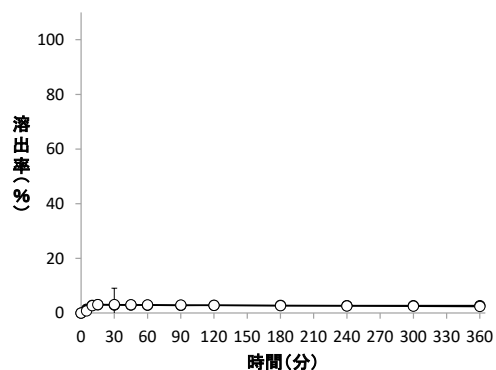
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



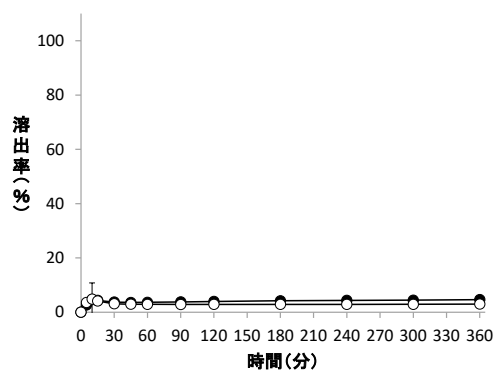
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



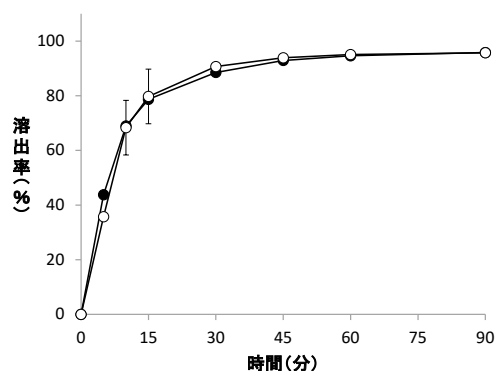
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



● アリピプラゾール錠 24mg「明治」(試験製剤)
○ 標準製剤 (アリピプラゾール錠 6mg「明治」)
○ : 判定時点における同等性判定基準範囲
n=12

図IV-4 アリピプラゾール錠24mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-5 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

方法	試験条件			平均溶出率 (%)		判定
	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	91.6	98.7	適合
		pH5.0	15 分	73.1	69.4	適合
			30 分	85.9	85.1	
		pH6.8	30 分	2.9	3.1	適合
	毎分 100 回転	水	10 分	4.6	4.8	適合
			15 分	68.9	68.3	適合
				78.7	79.7	

(n=12)

表Ⅳ-6 試験製剤の個々の溶出率の比較

試験条件				アリピプラゾール錠 24mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	93.0、89.0、91.1、92.6、92.1、91.7、 90.6、92.2、93.8、92.7、90.3、90.4	91.6	適合
		pH5.0	30 分	84.9、85.1、85.2、84.4、84.8、85.8、 87.1、87.1、86.6、86.5、86.8、86.4	85.9	適合
		pH6.8	30 分	3.0、2.9、2.9、3.0、2.9、3.0、 3.0、2.9、2.9、3.0、2.9、2.9	2.9	適合
		水	10 分	4.0、6.0、5.6、5.3、5.1、4.6、 2.7、5.0、3.9、3.4、5.5、4.6	4.6	適合
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	78.9、78.9、78.4、78.4、79.0、77.5、 78.4、79.6、78.6、78.3、79.3、79.0	78.7	適合

(n=12)

[OD 錠]

アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」²⁵⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液②）

試験回数：12 ベッセル

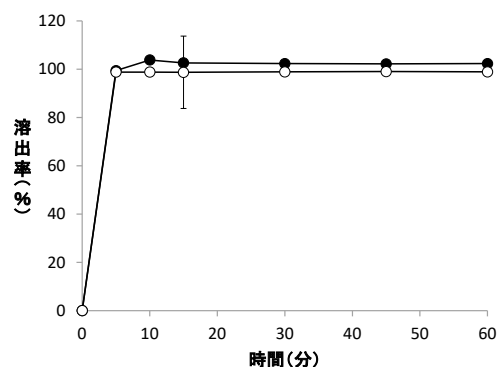
判定基準

試験条件		判定基準
pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH6.8 (日局溶出試験第 2 液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
水	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	100 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

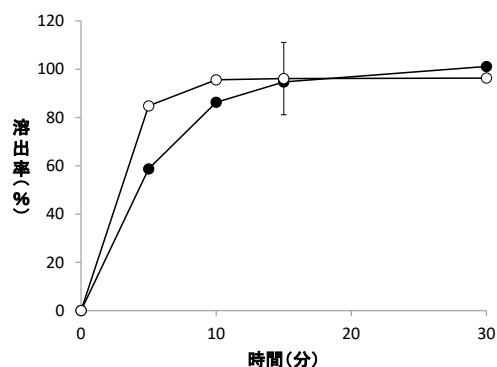
試験結果

各試験条件におけるアリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

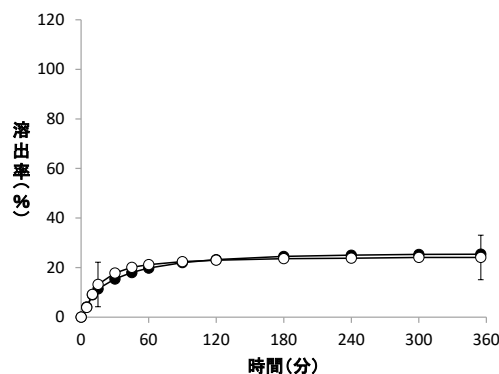
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



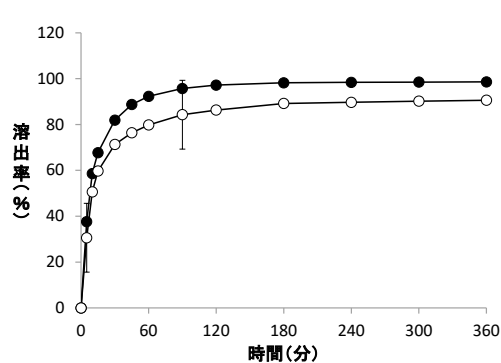
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



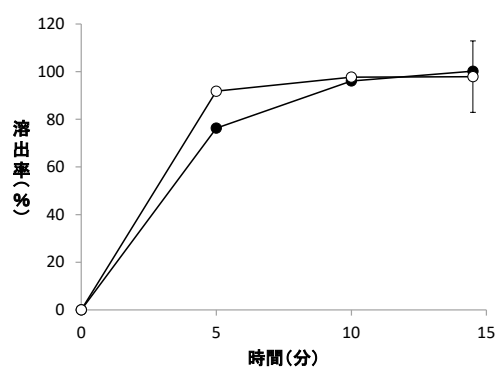
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



● アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」(試験製剤)
○ エビリファイ OD 錠 3mg (標準製剤)
○ : 判定時点における類似性判定基準範囲
n=12

図IV-5 アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表Ⅳ-7 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	102.6	98.7	適合
		pH5.0	15 分	94.7	96.1	適合
		pH6.8	15 分	11.4	13.2	適合
			360 分	25.4	24.1	
		水	5 分	37.6	30.6	適合
			90 分	95.7	84.3	
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	100.2	97.9	適合

(n=12)

アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」²⁶⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2（日局溶出試験第 1 液）

②pH5.0（薄めた McIlvaine の緩衝液）

③pH6.8（日局溶出試験第 2 液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液②）

試験回数：12 ベッセル

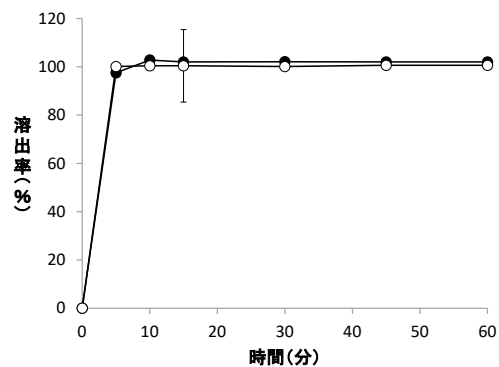
判定基準

試験条件		判定基準
pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。
pH6.8 (日局溶出試験第 2 液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
水	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	100 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

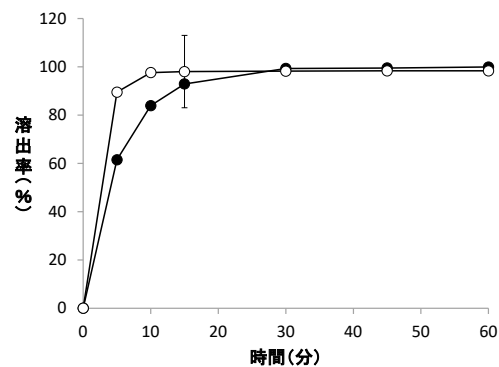
試験結果

各試験条件におけるアリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

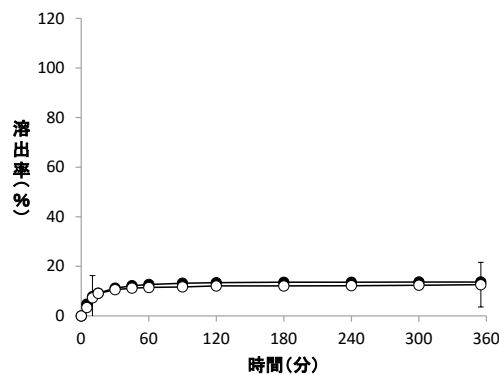
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



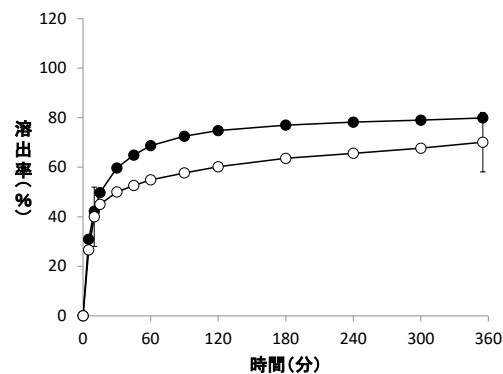
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



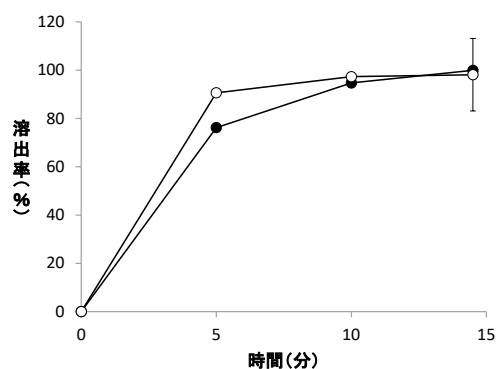
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



● アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」(試験製剤)
○ エビリファイ OD 錠 6mg (標準製剤)
○ : 判定時点における類似性判定基準範囲
n=12

図Ⅳ-6 アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表Ⅳ-8 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	102.0	100.4	適合
		pH5.0	15 分	92.9	98.0	適合
		pH6.8	10 分	7.8	7.3	適合
			360 分	13.7	12.6	
		水	10 分	42.2	40.0	適合
			360 分	79.9	70.1	
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	99.9	98.1	適合

(n=12)

アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」²⁷⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(別紙 2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)

②pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8 (日局溶出試験第 2 液)

④水

回転数：毎分 50 回転 (試験液①～④)、毎分 100 回転 (試験液②)

試験回数：12 ベッセル

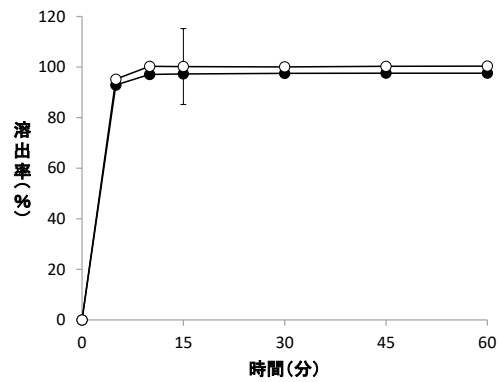
判定基準

試験条件		判定基準	
		(1) 平均溶出率	(2) 個々の溶出率
pH1.2 (日局溶出試験 第 1 液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。
pH6.8 (日局溶出試験 第 2 液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。	平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±15%の範囲を超えるものがない。
水	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 55 以上である。	平均溶出率±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±20%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	100 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、平均溶出率±25%の範囲を超えるものがない。

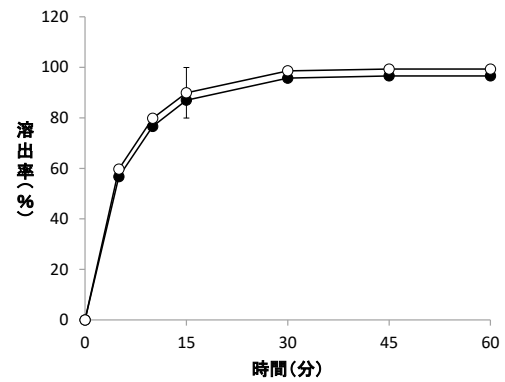
試験結果

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」を標準製剤としたとき、各試験条件におけるアリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」の溶出挙動は等しく、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

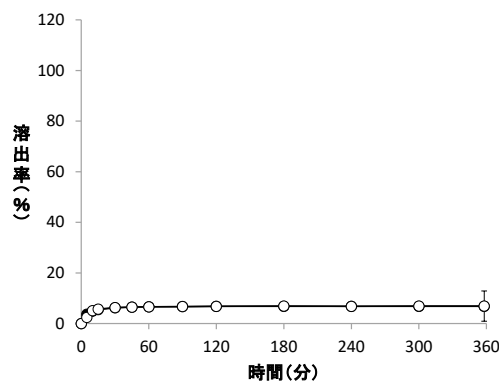
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



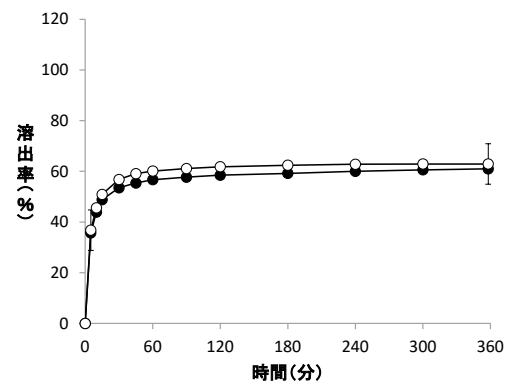
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



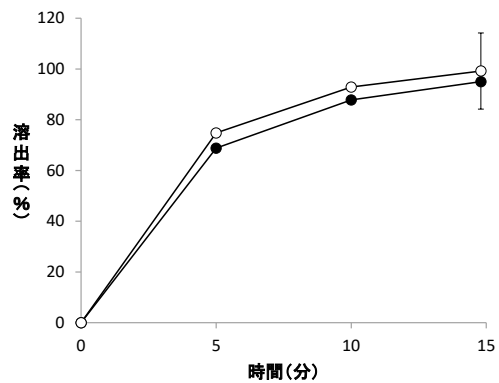
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



● アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」(試験製剤)
○ 標準製剤 (アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」)
○ : 判定時点における同等性判定基準範囲
n=12

図IV-7 アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-9 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	97.3	100.2	適合
		pH5.0	15 分	87.0	89.9	適合
		pH6.8	360 分	6.8	6.9	適合
		水	5 分	35.7	36.8	適合
			360 分	61.0	62.9	

	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	95.0	99.2	適合
--	-----------	-------	------	------	------	----

(n=12)

表Ⅳ-10 試験製剤の個々の溶出率の比較

試験条件				アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率(%)	平均溶出率(%)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	97.0、98.2、97.0、97.8、96.1、97.9、 98.1、96.4、96.1、98.7、97.1、96.7	97.3	適合
		pH5.0	15 分	85.5、84.9、87.0、87.2、87.8、87.6、 89.4、86.5、88.3、87.0、85.7、87.0	87.0	適合
		pH6.8	360 分	6.8、6.8、6.7、6.9、6.8、6.8、 6.7、6.8、6.8、6.8、6.8、6.7	6.8	適合
		水	360 分	62.9、60.7、64.7、65.1、60.4、63.4、 61.7、56.1、55.4、58.8、61.5、61.5	61.0	適合
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	93.8、93.8、96.3、94.5、95.7、94.9、 95.3、94.8、96.0、93.8、95.4、96.1	95.0	適合

(n=12)

アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」²⁸⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(別紙 2) 含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン:平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号)

試験方法:日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量:900mL

試験液温度:37±0.5℃

試験液:①pH1.2(日局溶出試験第1液)

②pH5.0(薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8(日局溶出試験第2液)

④水

回転数:毎分 50 回転(試験液①~④)、毎分 100 回転(試験液②)

試験回数:12 ベッセル

判定基準

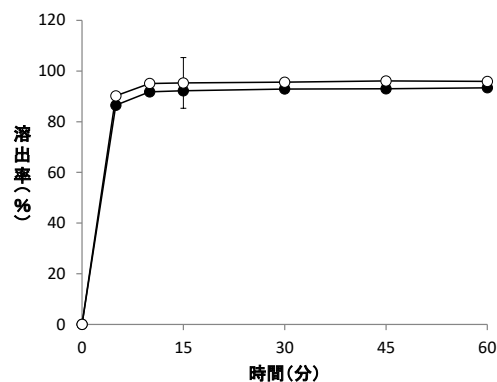
試験条件		判定基準	
		(1)平均溶出率	(2)個々の溶出率
pH1.2 (日局溶出試験 第1液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 15~30 分に平均 85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が約 60%及び 85%となる適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。	平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。
pH6.8 (日局溶出試験 第2液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。	平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

試験条件		判定基準	
		(1) 平均溶出率	(2) 個々の溶出率
水	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85% 以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50% 以上 85% に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 8\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 55 以上である。	平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 20\%$ の範囲を超えるものがない。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	100 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 10\%$ の範囲にある。	平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

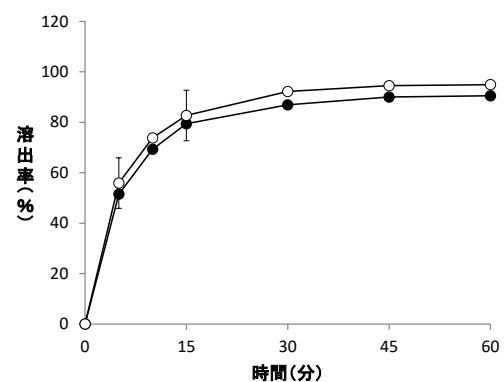
試験結果

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」を標準製剤としたとき、各試験条件におけるアリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」の溶出挙動は等しく、両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

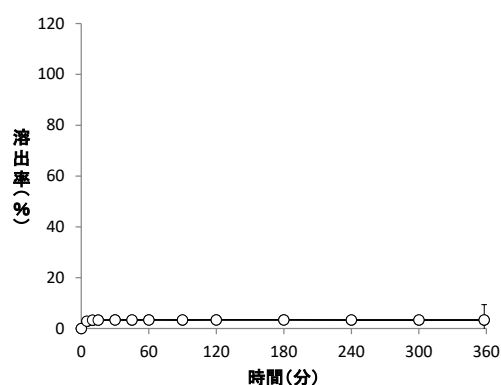
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



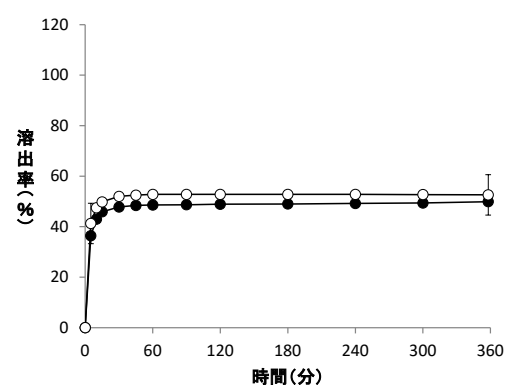
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



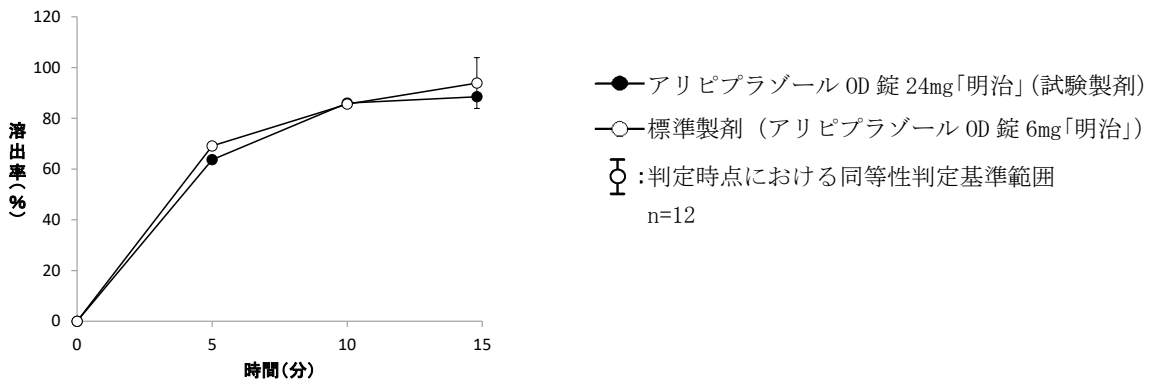
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



図Ⅳ-8 アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」の溶出挙動における同等性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表Ⅳ-11 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	92.2	95.3	適合
		pH5.0	5 分	51.5	55.9	適合
			15 分	79.4	82.7	
		pH6.8	360 分	3.3	3.4	適合
		水	5 分	36.4	41.3	適合
			360 分	49.9	52.6	
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	88.5	93.9	適合

(n=12)

表Ⅳ-12 試験製剤の個々の溶出率の比較

試験条件				アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	個々の溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	90.7、91.5、92.1、91.2、93.9、90.8、 94.4、91.1、92.6、93.8、92.4、91.6	92.2	適合
		pH5.0	15 分	80.3、78.4、79.8、78.5、78.9、79.5、 83.3、78.5、78.0、79.3、78.9、79.9	79.4	適合
		pH6.8	360 分	3.3、3.3、3.3、3.3、3.3、3.3、 3.4、3.3、3.2、3.3、3.3、3.3	3.3	適合
		水	360 分	50.8、48.5、51.2、53.1、46.9、51.2、 49.7、46.7、53.3、46.5、51.2、49.3	49.9	適合
	毎分 100 回転	pH5.0	15 分	88.6、88.4、88.7、88.5、88.4、88.4、 88.7、88.5、88.4、88.6、88.3、88.4	88.5	適合

(n=12)

[散剤]

アリピプラゾール散 1%「明治」²⁹⁾

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について：平成 24 年 2 月 29 日薬食審
査発 0229 第 10 号)

試験方法：日本薬局方 溶出試験法 パドル法

試験条件

試験液量：900mL

試験液温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2 (日局溶出試験第 1 液)

②pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)

③pH6.8（日局溶出試験第2液）

④水

回転数：毎分 50 回転（試験液①～④）、毎分 100 回転（試験液②）

試験回数：12 ベッセル

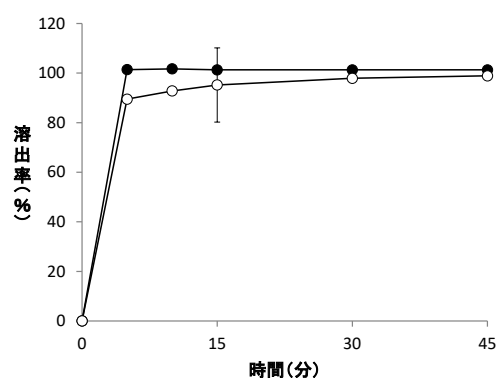
判定基準

試験条件		判定基準
pH1.2 (日局溶出試験第1液)	50 回転	標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合 試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
pH6.8 (日局溶出試験第2液)	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。
水	50 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 12\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。
pH5.0 (薄めた McIlvaine の緩衝液)	100 回転	標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

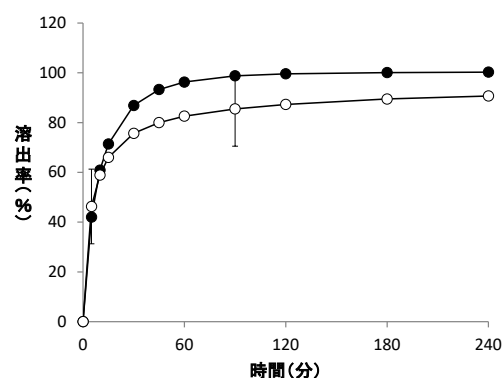
試験結果

各試験条件におけるアリピプラゾール散 1%「明治」の溶出挙動は判定基準に適合し、標準製剤との溶出挙動の類似性が確認された。

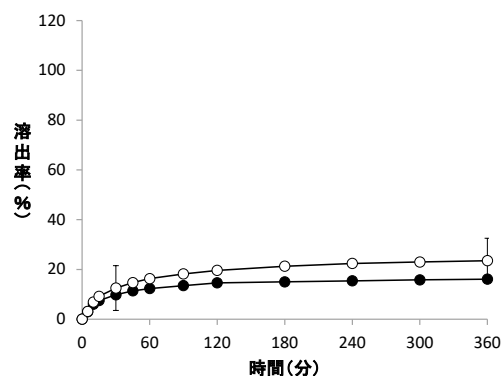
試験液①pH1.2、毎分 50 回転



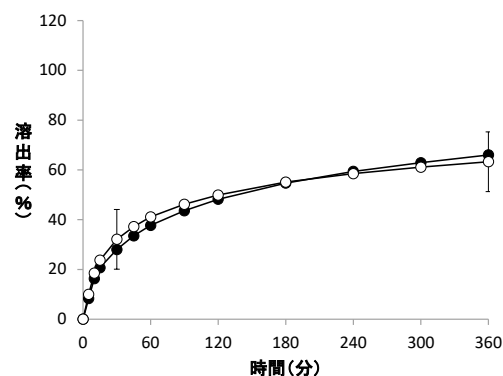
試験液②pH5.0、毎分 50 回転



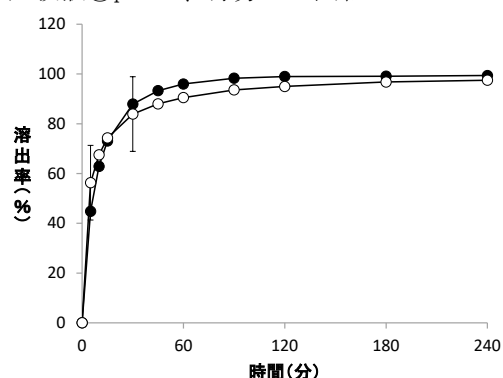
試験液③pH6.8、毎分 50 回転



試験液④水、毎分 50 回転



試験液②pH5.0、毎分 100 回転



● アリピプラゾール散 1%「明治」(試験製剤)
○ エビリファイ散 1% (標準製剤)
○ : 判定時点における類似性判定基準範囲
n=12

図IV-9 アリピプラゾール散 1%「明治」の溶出挙動における類似性
(試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較)

表IV-13 試験製剤と標準製剤の平均溶出率の比較

試験条件				平均溶出率 (%)		判定
方法	回転数	試験液	判定時点	試験製剤	標準製剤	
溶出試験法 (パドル法)	毎分 50 回転	pH1.2	15 分	101.3	95.2	適合
		pH5.0	5 分	42.0	46.3	適合
			90 分	98.8	85.5	
		pH6.8	30 分	9.8	12.5	適合
			360 分	16.1	23.5	
		水	30 分	28.0	32.1	適合
			360 分	66.0	63.3	
	毎分 100 回転	pH5.0	5 分	44.8	56.3	適合
			30 分	87.9	83.9	

(n=12)

10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈アリピプラゾール錠 3mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500 錠

〈アリピプラゾール錠 6mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500 錠

〈アリピプラゾール錠 12mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500 錠

〈アリピプラゾール錠 24mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

〈アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500 錠

〈アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500 錠

〈アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

バラ包装（ボトル入、乾燥剤入） 500 錠

〈アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」〉

PTP 包装（乾燥剤入） 100 錠（10 錠×10）

〈アリピプラゾール散 1%「明治」〉

ボトル（乾燥剤入） 100g

〈アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」〉

28 包（7 包×4 袋）

〈アリピプラゾール内用液分包 6mg「明治」〉

28 包（7 包×4 袋）

〈アリピプラゾール内用液分包 12mg「明治」〉

28 包（7 包×4 袋）

※アリピプラゾール内用液分包には患者向け指導箋を同梱

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アリピプラゾール錠 3・6・12・24mg「明治」	アリピプラゾール OD 錠 3・6・12・24mg「明治」
PTP 包装 PTP シート：ポリプロピレン、金属 バンド：ポリプロピレン ピロー：ポリエチレン、金属 外箱：紙	PTP 包装 PTP シート：ポリプロピレン、金属 バンド：ポリプロピレン ピロー：ポリエチレン、金属 外箱：紙
バラ包装 ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン パッキン：ポリエチレン 詰め物：ポリエチレン 外箱：紙	バラ包装 ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン パッキン：ポリエチレン 詰め物：ポリエチレン 外箱：紙
アリピプラゾール散 1%「明治」	アリピプラゾール内用液分包 3・6・12mg「明治」
ボトル：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン パッキン：ポリエチレン 外箱：紙	分包：金属、ポリエチレン ピロー：ポリプロピレン 外箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈統合失調症〉

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

〈双極性障害における躁症状の改善〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして 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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[16.1.2 参照]

〈統合失調症〉

7.2 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。[増量による効果の増強は検証されていない。] [17.1.1、17.1.2 参照]

7.3 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

アリピプラゾール錠（普通錠）の成績を以下に示す。

〈統合失調症〉

①国内第Ⅲ相試験

- (i) 統合失調症患者 242 例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール 6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として 1 日 1 回又は 2 回 8 週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率^{#)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた³⁰⁾。

	改善率 ^{#)}
アリピプラゾール投与群	45.8% (55/120 例)

副作用発現頻度は、120 例中 93 例 (77.5%) であった。主な副作用は、不眠 (症) 36 例 (30.0%)、アカシジア 26 例 (21.7%)、振戦 25 例 (20.8%)、食欲不振 14 例 (11.7%) 及び筋強剛 13 例 (10.8%) であった³⁰⁾。

- (ii) 統合失調症患者 243 例を対象に実施した実薬対照二重盲検比較試験において、アリピプラゾール 6mg/日を開始用量とし、24mg/日を最高用量として 1 日 2 回 8 週間経口投与した。主要評価項目である最終全般改善度における改善率^{#)}は以下に示すとおりで、統合失調症に対する有効性が認められた³⁰⁾。

	改善率 ^{#)}
アリピプラゾール投与群	31.7% (38/120 例)

副作用発現頻度は、120 例中 87 例 (72.5%) であった。主な副作用は、不眠 (症) 42 例 (35.0%)、アカシジア 17 例 (14.2%)、振戦 17 例 (14.2%)、体重減少 16 例 (13.3%) 及び食欲不振 14 例 (11.7%) であった³⁰⁾。

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。[7.2 参照]

＜電子添文 17.1.1 より転記＞

②海外第Ⅲ相試験

(i) 急性期試験

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 (310 例、305 例、420 例) 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)^{注)}を 4 週間投与した 2 試験では、プラセ

ボ群：－2.9（102 例）、15mg/日群：－15.5（99 例）、30mg/日群：－11.4（100 例）又はプラセボ群：－5.0（103 例）、20mg/日群：－14.5（98 例）、30mg/日群：－13.9（96 例）であり、アリピプラゾール固定用量（10、15、20mg/日）^注を用いた 6 週間投与の試験では、プラセボ群：－2.3（107 例）、10mg/日群：－15.0（103 例）、15mg/日群：－11.7（103 例）、20mg/日群：－14.4（97 例）であった（各群とプラセボ群との比較結果は $p \leq 0.01$ ）³¹⁾。

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。[7.2 参照]

(ii) 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^注）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（ $p < 0.001$ 、log-rank 検定）。副作用発現頻度は、153 例中 76 例（50%）であった。主な副作用は、不眠症 36 例（24%）、アカシジア 11 例（7%）、不安 11 例（7%）、頭痛 9 例（6%）及び振戦 8 例（5%）であった³²⁾。

[7.2 参照]

※ 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。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、「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。」である。

<電子添文 17.1.2 より転記>

<双極性障害における躁症状の改善>

③第Ⅲ相国際共同試験（短期試験）

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（忍容性に応じて 12mg への減量可能）を 1 日 1 回 3 週間投与した時、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 V-1）³³⁾。

表 V-1 最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

投与群	例数	YMRS 合計点			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 ±14.4	－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 ±12.9		

(Mean±S. D.、a) ベースライン値及び国で調整した共分散分析)

副作用発現頻度は、123 例中 74 例（60.2%）であった。主な副作用は、アカシジア 23 例（18.7%）、振戦 14 例（11.4%）、不眠症 11 例（8.9%）、嘔吐 11 例（8.9%）及び流涎過多 9 例（7.3%）であった³⁴⁾。

<電子添文 17.1.3 より転記>

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

統合失調症に対してアリピプラゾール錠「明治」/OD錠「明治」/散1%「明治」/内用液「明治」を投与した患者を対象に、製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として、使用成績調査³⁵⁾（2017年7月～2019年12月）を実施した。

使用成績調査（終了）

試験の目的	アリピプラゾール錠「明治」/OD錠「明治」/散1%「明治」/内用液「明治」の使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	統合失調症に対して、アリピプラゾール錠「明治」/OD錠「明治」/散1%「明治」/内用液「明治」を初めて投与する患者
調査期間等	調査期間：2017年7月～2019年12月 観察期間：52週間
症例数	調査票回収症例数：361例（目標症例数：6週投与症例として300例、52週投与症例として100例以上） 安全性解析対象症例数：347例 有効性解析対象症例数：284例
主な試験結果	安全性 副作用発現率は11.0%（38/347例）であり、主な副作用は「アカシジア」が2.9%（10/347例）、「振戦」が1.2%（4/347例）であった。また、重篤な副作用は「糖尿病」2例2件、「高血圧」1例1件の計2例3件であり、いずれも添付文書に記載されている既知の事象であった。投与中止に至った有害事象は18例（10.8%）に認められた。なお、転帰死亡の症例は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群³⁶⁾

リスペリドン、パリペリドン、クエチアピンフマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩水和物、ブロナンセリン、オランザピン、クロザピン、アセナピンマレイン酸塩、クロルプロマジン塩酸塩、ゾテピン、モサプラミン塩酸塩、ハロペリドール等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アリピプラゾールは、ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用、ドパミン D_3 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³⁷⁾。

<電子添文 18.1 より転記>

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミン D_2 、ヒトドパミン D_3 、ヒトセロトニン $5-HT_{1A}$ 及びヒトセロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体に対して高い親和性を示し、ヒトドパミン D_4 、ヒトセロトニン $5-HT_{2C}$ 、ヒトセロトニン $5-HT_7$ 、ラット大脳皮質 α_1 -アドレナリン及びヒトヒスタミン H_1 受容体に中程度の親和性を示した。ウシ線条体ムスカリン M_1 、ラット心臓ムスカリン M_2 及びモルモット回腸ムスカリン M_3 受容体に対する親和性は低かった³⁸⁾ (*in vitro*)。

<電子添文 18.2 より転記>

2) ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用

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³⁹⁾ (*in vitro*)。マウス及びラットにおいて、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⁴⁰⁾。

<電子添文 18.3 より転記>

3) ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用

ドパミン D_3 受容体に対して部分アゴニストとして作用した⁴¹⁾ (*in vitro*)。

<電子添文 18.4 より転記>

4) セロトニン $5-HT_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用

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 (*in vitro*)。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⁴²⁾。

<電子添文 18.5 より転記>

5) セロトニン $5-HT_{2A}$ 受容体アンタゴニスト作用

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。また、セロトニンによるラット P11 細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加を抑制した⁴³⁾ (*in vitro*)。

<電子添文 18.6 より転記>

6) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用
陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し、不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した⁴⁴⁾。

＜電子添文 18.7 より転記＞

7) カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用のED₅₀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⁴⁵⁾。

＜電子添文 18.8 より転記＞

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

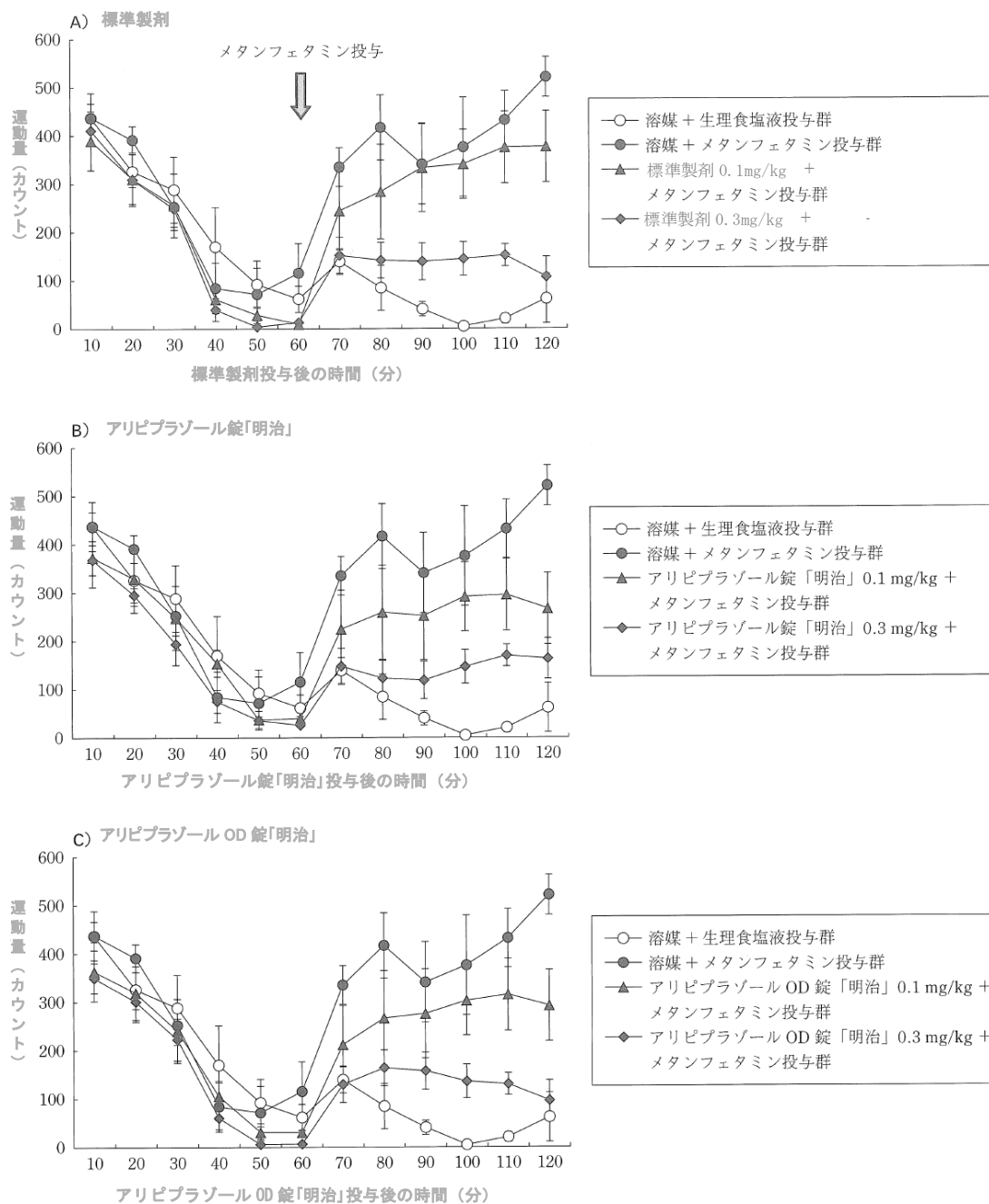
ラット下垂体前葉ドパミンD₂受容体に対して部分アゴニストとして作用した⁴⁶⁾ (*in vitro*)。

＜電子添文 18.9 より転記＞

9) 運動量増加に対する抑制作用 (マウス)

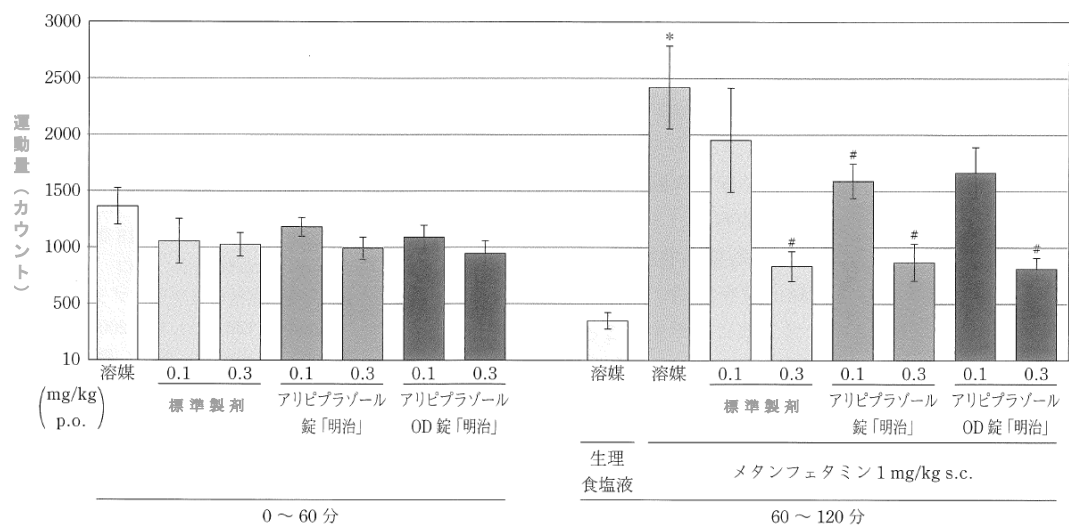
統合失調症の動物モデルとして汎用されるメタンフェタミン投与マウスの運動量増加に対する抑制効果を抗精神病作用の指標とし、各製剤 (標準製剤、アリピプラゾール錠「明治」及びアリピプラゾール OD 錠「明治」) の効果を検討した。試験では、まず各製剤 (アリピプラゾールとして 0.1 及び 0.3mg/kg) を経口投与し、その 60 分後に生理食塩液又はメタンフェタミン (1mg/kg) を皮下投与した。運動量の測定は各製剤投与直後から 120 分間 (生理食塩液又はメタンフェタミンの皮下投与 60 分後まで) 行った。

その結果、メタンフェタミンによるマウス運動量の増加に対し、各製剤は 0.1 及び 0.3mg/kg (アリピプラゾールとして) で用量依存的に抑制し、0.3mg/kg で溶媒投与群に対して有意な抑制作用を示した。(p<0.05、メタンフェタミン単独投与群との比較、Dunnett 型多重比較検定) (図VI-1、図VI-2)¹⁾。



10 分毎の運動量の平均値と標準誤差を経時的に示した。
(n=5-10)

図VI-1 メタンフェタミンがマウスに誘発する運動量の増加に対する各製剤の影響の経時変化



製剤投与後 60 分およびメタンフェタミン投与後 60 分の各実験群の運動量の平均値と標準誤差を示した。

* ; $p < 0.05$ 対生理食塩液投与群 (Student の t 検定)

; $p < 0.05$ 対メタンフェタミン単独投与群 (Dunnett 検定) $n = 5-10$

図VI-2 メタンフェタミンによる運動量の増加に及ぼす各製剤の影響

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人 20 例にアリピプラゾール 6mg を空腹時単回経口投与した時、最終相半減期は約 61 時間であった（表Ⅶ-1）⁴⁷⁾。

表Ⅶ-1 アリピプラゾール 6mg 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	1,692.9±431.7

(Mean±S.D.、20 例)

<アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」電子添文 16.1.1 より転記>

2) 反復投与

健康成人 15 例にアリピプラゾール 3mg を食後 1 日 1 回 14 日間反復投与した時、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Ⅶ-2）⁴⁸⁾。[7.1 参照]

表Ⅶ-2 アリピプラゾール 3mg 反復投与時の薬物動態パラメータ

	化合物	T _{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、Mean±S.D.、15 例)

*：活性代謝物、**：投与間隔間の AUC

<アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」電子添文 16.1.2 より転記>

<アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」電子添文 16.1.1 より転記>

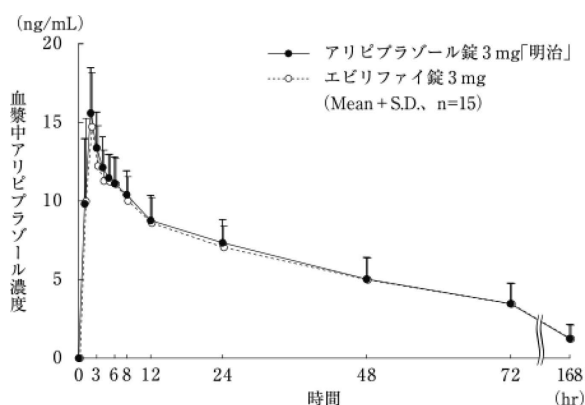
3) 生物学的同等性試験

(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)

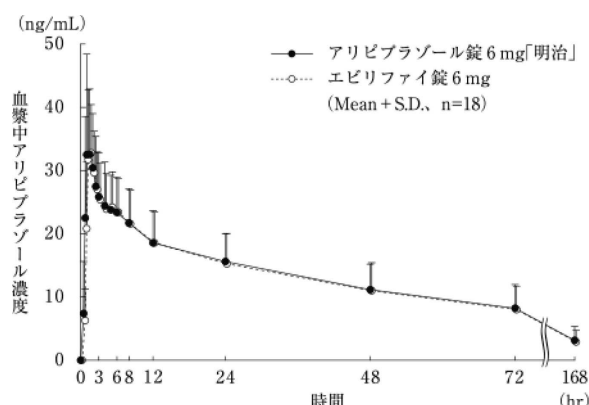
アリピプラゾール錠 3mg「明治」⁴⁹⁾、アリピプラゾール錠 6mg「明治」⁵⁰⁾

アリピプラゾール錠 3mg「明治」とエビリファイ錠 3mg、アリピプラゾール錠 6mg「明治」とエビリファイ錠 6mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アリピプラゾールとして 3mg 又は 6mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ

(AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも log (0.80) ～log (1.25) の範囲内であり、それぞれ両剤の生物学的同等性が確認された。



図VII-1 3mg 錠投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移



図VII-2 6mg 錠投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移

表VII-3 3mg 錠および 6mg 錠投与時の薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アリピプラゾール錠 3mg 「明治」	15	701±195	15.7±2.8	2.1±0.5	58.0±18.4
エビリファイ錠 3mg	15	687±192	15.1±2.7	2.4±1.3	58.0±17.8
アリピプラゾール錠 6mg 「明治」	18	1574±574	36.6±12.8	1.5±0.8	62.7±19.2
エビリファイ錠 6mg	18	1536±565	35.2±9.1	1.6±0.9	61.1±17.1

Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

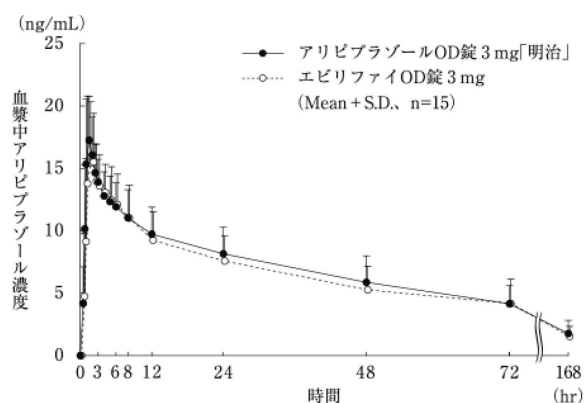
アリピプラゾール錠 12mg「明治」²³⁾、アリピプラゾール錠 24mg「明治」²⁴⁾

アリピプラゾール錠 12mg「明治」及びアリピプラゾール錠 24mg「明治」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき、アリピプラゾール錠 6mg「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。（「IV. 9. 溶出性」の項参照）

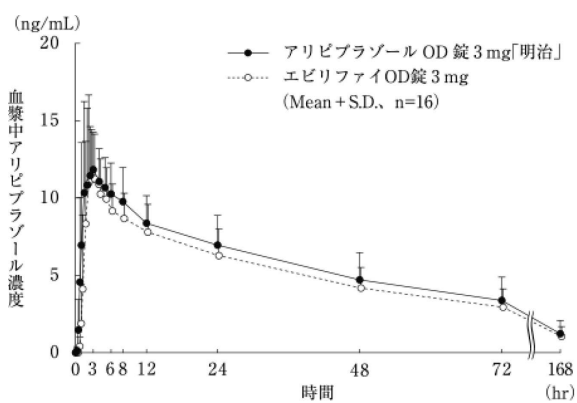
アリピプラゾール OD 錠 3mg 「明治」⁵¹⁾、アリピプラゾール OD 錠 6mg 「明治」⁵²⁾

アリピプラゾール OD 錠 3mg 「明治」とエビリファイ OD 錠 3mg、アリピプラゾール OD 錠 6mg 「明治」とエビリファイ OD 錠 6mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（アリピプラゾールとして 3mg 又は 6mg）健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも log (0.80) ～log (1.25) の範囲内であり、それぞれ両剤の生物学的同等性が確認された。

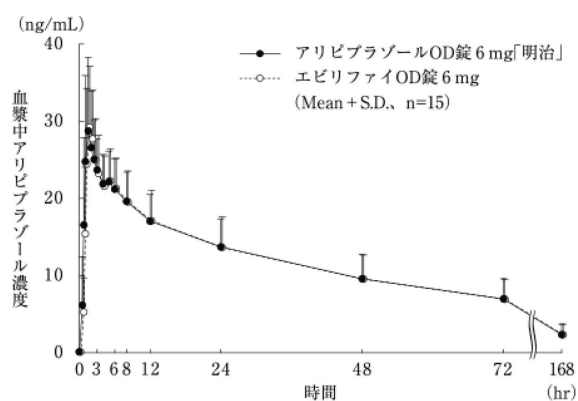
なお、アリピプラゾール OD 錠 3mg 「明治」とエビリファイ OD 錠 3mg 及びアリピプラゾール OD 錠 6mg 「明治」とエビリファイ OD 錠 6mg は、水あり及び水なしで投与した。



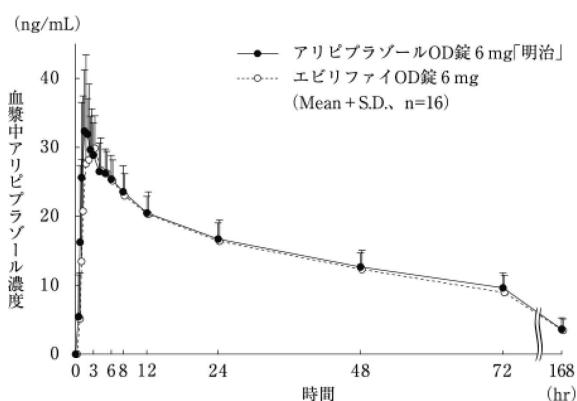
図VII-3 3mgOD 錠投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (水あり服用)



図VII-4 3mgOD 錠投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (水なし服用)



図VII-5 6mgOD 錠投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (水あり服用)



図VII-6 6mgOD 錠投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移 (水なし服用)

表VII-4 3mgOD 錠及び 6mgOD 錠投与時の薬物動態パラメータ

		被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
			AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
水あり服用	アリピプラゾール OD 錠 3mg 「明治」	15	820±245	18.2±3.6	1.7±1.0	67.9±20.2
	エビリファイ OD 錠 3mg	15	779±265	17.7±4.6	2.0±1.4	66.7±21.5
水なし服用	アリピプラゾール OD 錠 3mg 「明治」	16	662±236	13.7±3.2	2.5±1.2	59.3±15.0
	エビリファイ OD 錠 3mg	16	587±182	13.2±3.8	2.3±0.9	59.2±15.3
水あり服用	アリピプラゾール OD 錠 6mg 「明治」	15	1353±395	31.5±6.9	1.8±1.0	57.4±16.6
	エビリファイ OD 錠 6mg	15	1346±389	31.2±6.2	1.7±1.0	58.1±19.3
水なし服用	アリピプラゾール OD 錠 6mg 「明治」	16	1764±292	36.4±6.2	1.8±0.8	66.4±17.8
	エビリファイ OD 錠 6mg	16	1691±363	36.1±7.3	2.1±1.1	65.6±16.6

Mean±S. D.

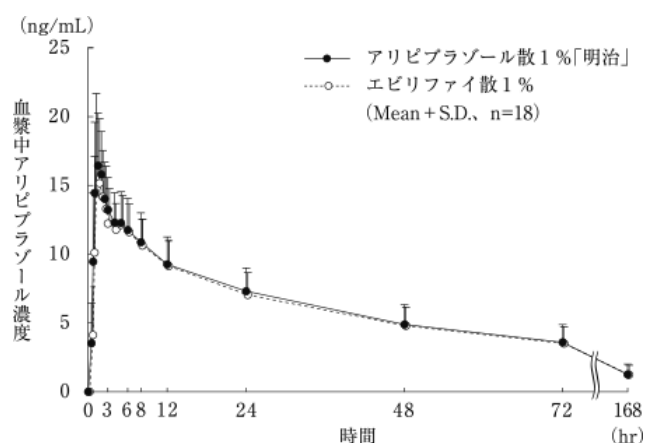
血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」²⁷⁾、アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」²⁸⁾

アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」及びアリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号)に基づき、アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。 (「IV. 9. 溶出性」の項参照)

アリピプラゾール散 1%「明治」⁵³⁾

アリピプラゾール散 1%「明治」とエビリファイ散 1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1g (アリピプラゾールとして 3mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれも log (0. 80) ～log (1. 25) の範囲内であり、それぞれ両剤の生物学的同等性が確認された。



図Ⅶ-7 1%散剤投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移

表Ⅶ-5 1%散剤投与時の薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アリピプラゾール散 1%「明治」	18	715±200	17.5±3.7	2.1±1.4	59.7±14.0
エビリファイ散 1%	18	698±191	17.1±5.1	1.8±1.1	60.6±13.3

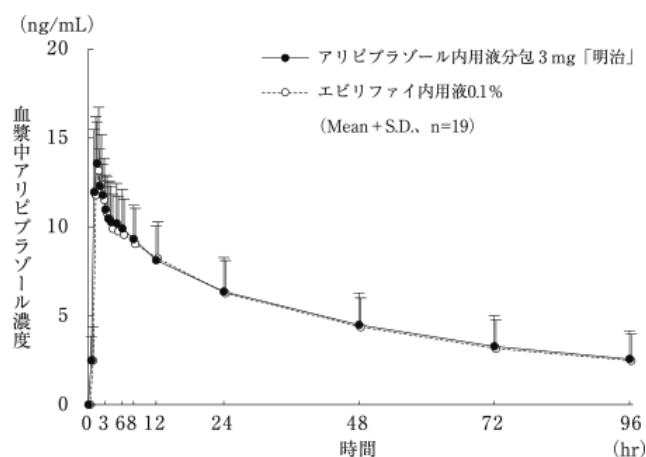
Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」⁵⁴⁾

アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」とエビリファイ内用液 0.1%を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 包 (アリピプラゾールとして 3mg) 健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log (0. 80) ～log (1. 25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

なお、アリピプラゾール内用液分包 6mg「明治」及びアリピプラゾール内用液分包 12mg「明治」については、同一処方の容れ目違い製剤であることから、試験を省略した。



図VII-6 3mg 内用液投与時の血漿中アリピプラゾール濃度推移

表VII-5 3mg 内用液投与時の薬物動態パラメータ

	被験者数	判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
アリピプラゾール内用液分包装 3mg 「明治」	19	494±163	14.2±2.4	1.7±0.9	55.8±27.3
エビリファイ内用液 0.1%	19	484±154	14.1±2.7	2.0±1.7	59.3±36.8

Mean±S. D.

血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人にアリピプラゾール 3mg を空腹時又は食後に単回経口投与した時、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC に及ぼす食事の影響は認められなかった⁵⁵⁾。

<電子添文 16. 2. 1 より転記>

2) 併用薬の影響

①キニジン

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⁵⁶⁾ (外国人データ)。[10. 2 参照]

<電子添文 16. 7. 1 より転記>

②パロキセチン

健康成人において、CYP2D6 の阻害作用を有するパロキセチン 20mg とアリピプラゾール 3mg の併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 39%及び 140%増加した⁵⁷⁾。[10. 2 参照]

<電子添文 16. 7. 2 より転記>

③イトラコナゾール

健康成人において、CYP3A4 の阻害作用を有するイトラコナゾール 100mg とアリピプラゾール 3mg の併用により、アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 19%及び 48%増加した⁵⁶⁾。[10. 2 参

照]

<電子添文 16.7.3 より転記>

④ケトコナゾール

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⁵⁶⁾ (外国人データ)。

<電子添文 16.7.4 より転記>

⑤カルバマゼピン

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⁵⁶⁾ (外国人データ)。[10.2 参照]

<電子添文 16.7.5 より転記>

⑥活性炭

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⁵⁶⁾ (外国人データ)。[13.2 参照]

<電子添文 16.7.6 より転記>

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析 (AUC : 台形法)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人男子にアリピプラゾール錠 3mg「明治」を 1 錠、又はアリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」を 1 錠、又はアリピプラゾール散 1%「明治」を 0.3g、又はアリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」を 1 包 (3.0mg/3mL) 単回経口投与 (水あり) したときの血漿中アリピプラゾール濃度推移から求めた消失速度定数は以下の通りであった⁴⁹⁾⁵¹⁾⁵³⁾⁵⁴⁾。

(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

表VII-5 消失速度定数

	被験者数	投与量 (アリピプラゾールとして)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
アリピプラゾール錠 3mg「明治」	15	3mg	0.0128±0.0029
アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」	15	3mg	0.0111±0.0037
アリピプラゾール散 1%「明治」	18	3mg	0.0122±0.0025
アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」	19	3mg	0.0143±0.0045

Means±S. D.

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

健康成人における 1 日 1 回アリピプラゾール 3mg 反復経口投与時の分布容積は 8.86L/kg であった⁵⁸⁾。

外国の健康成人におけるアリピプラゾール 2mg 静脈内投与時の分布容積は 4.94L/kg であった⁵⁹⁾。

<電子添文 16.3.1 より転記>

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

健康成人におけるアリピプラゾール経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 87% であった⁶⁰⁾（外国人データ）。

<電子添文 16.2.2 より転記>

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

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 の血清蛋白結合率も 99%以上である⁶¹⁾ (*in vitro*、平衡透析法)。

<電子添文 16.3.2 より転記>

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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⁶²⁾。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⁶³⁾。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⁶⁴⁾。[10. 参照]

<電子添文 16.4 より転記>

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VII. 6. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

7. 排泄

健康成人に ¹⁴C 標識アリピプラゾール 20mg を経口投与した時、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⁶⁵⁾ (外国人データ)。

<電子添文 16.5 より転記>

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

「VIII. 10. 過量投与」の項参照

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

重度の腎機能障害被験者 6 例（クレアチニンクリアランス<30mL/min）における試験では、腎機能障害による血中薬物動態への影響は少なかった⁶⁶⁾（外国人データ）。

＜電子添文 16.6.1 より転記＞

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害被験者 19 例（Child-Pugh 分類 A～C）における試験では、肝機能障害によるクリアランスへの影響は少なかった⁶⁷⁾（外国人データ）。

＜電子添文 16.6.2 より転記＞

(3) 高齢者

健康高齢者（65 歳以上）にアリピプラゾール 15mg を単回経口投与した時のクリアランスは、非高齢者（18～64 歳）よりも約 20%低かった⁶⁸⁾（外国人データ）。[9.8 参照]

＜電子添文 16.6.3 より転記＞

(4) 性別・喫煙

健康成人にアリピプラゾール 15mg を単回経口投与した時のアリピプラゾールの薬物動態に性差はみられなかった⁶⁹⁾。また、統合失調症患者での母集団解析の結果、喫煙はアリピプラゾールの薬物動態に影響を与える因子ではなかった⁷⁰⁾（外国人データ）。

＜電子添文 16.6.4 より転記＞

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[1.2、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6 参照]
- 1.2 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する場合があることを、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。[1.1、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6 参照]

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 昏睡状態の患者〔昏睡状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2.2 バルビツール酸誘導体・麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者〔中枢神経抑制作用が増強されるおそれがある。〕
- 2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）[10.1 参照]
- 2.4 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

- 8.1 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。
- 8.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[1.1、1.2、8.4、9.1.3、11.1.6 参照]
- 8.3 低血糖があらわれることがあるので、本剤投与中は、脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状に注意するとともに、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。[8.4、11.1.7 参照]
- 8.4 本剤の投与に際し、あらかじめ 8.2 及び 8.3 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。[1.1、1.2、8.2、8.3、9.1.3、11.1.6、11.1.7 参照]

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

8.6 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。

8.7 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。

8.8 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。

8.9 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。

〈統合失調症〉

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

前治療薬からの切り替えの際には前治療薬の用量を徐々に減らしつつ、本剤の投与を行うことが望ましい。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

8.11 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者

一過性の血圧降下があらわれるおそれがある。

9.1.2 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させることがある。

9.1.3 糖尿病又はその既往歴を有する患者、もしくは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

血糖値が上昇することがある。[1.1、1.2、8.2、8.4、11.1.6 参照]

9.1.4 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者

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

9.1.5 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害を悪化させるおそれがある。[11.1.11 参照]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が認められている⁷¹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。[16.6.3 参照]

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン （アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く） ボスミン [2.3 参照]	アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすことがある。	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) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アドレナリン含有歯科麻酔剤 リドカイン・アドレナリン	血圧降下を起こすことがある。	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おそれがある。
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、投与量を調節するなど慎重に投与すること。	本剤はドパミン受容体遮断作用を有する。
アルコール （飲酒）	相互に中枢神経抑制作用を増強させることがある。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
CYP2D6 阻害作用を有する薬剤 キニジン、パロキセチン等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP2D6を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
CYP3A4 阻害作用を有する薬剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン等 [16.7.3 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるので、本剤を減量するなど考慮すること。	本剤の主要代謝酵素であるCYP3A4を阻害するため本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。
肝代謝酵素（特にCYP3A4）誘導作用を有する薬剤 カルバマゼピン、リファンピ	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。

シン等 [16.7.5 参照]		
--------------------	--	--

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 悪性症候群 (0.1%)

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

11.1.2 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。

11.1.3 麻痺性イレウス (0.1%)

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

11.1.4 アナフィラキシー（頻度不明）

11.1.5 横紋筋融解症 (0.1%)

CK上昇、血中及び尿中ミオグロビンの上昇等に注意すること。

11.1.6 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡（頻度不明）

本剤投与中は口渇、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。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。[1.1、1.2、8.2、8.4、9.1.3 参照]

11.1.7 低血糖（頻度不明）

脱力感、倦怠感、冷汗、振戦、傾眠、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.3、8.4 参照]

11.1.8 痙攣 (0.4%)

11.1.9 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少 (0.1%)

11.1.10 肺塞栓症、深部静脈血栓症（頻度不明）

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。[9.1.4 参照]

11.1.11 肝機能障害（頻度不明）

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

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越（不安、焦躁、興奮）、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯感覚	記憶障害、びくびく感、夢遊症、悪夢、衝動制御障害（病的賭博、病的性欲亢進、強迫性購買、暴食等）、性機能不全、吃音、運動過多、精神的機能障害、感覚障害、眉間反射性障害、異常、広場恐怖症、無感情、気分動揺、異常行動、下肢静止不能症候群
錐体外路症状	アカシジア、振戦、流涎	寡動、歩行異常、ジストニア（筋緊張異常）、ジスキネジア、構音障害、筋強剛	嚥下障害、からだのこわばり、筋緊張、口のもつれ、眼瞼下垂、パーキンソン症候群、眼球挙上、眼球回転発作	錐体外路障害、反射亢進
循環器		頻脈、高血圧	心悸亢進、徐脈、低血圧、起立性低血圧、心電図異常（期外収縮、QT延長、第一度房室ブロック等）	起立血圧異常、狭心症
消化器		便秘、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、食欲不振、食欲亢進	胃炎、びらん性胃炎、胃腸炎、腸炎、十二指腸炎、消化不良、口内炎、口唇炎、口唇腫脹、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、歯周病	脾炎、歯肉痛、舌障害、歯の知覚過敏
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、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、好酸球增多、単球減少、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	血中甲状腺刺激ホルモン増加、卵巣障害
肝臓	ALT 上昇	AST 上昇、LDH 上昇、	脂肪肝、Al-P 低下、LDH	肝炎、黄疸

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

＜アリピプラゾール錠「明治」/OD錠「明治」/散1%「明治」/内用液「明治」の使用成績調査＞
副作用発現頻度一覧表³⁵⁾

		安全性解析対象症例		
症 例 数		347		
副作用の発現症例数		38		
副作用の発現割合 (%)		11.0		
副作用の種類		副作用の種類別 発現症例数 (構成比)	本剤の処置 (例数)	
SOC *1	PT *2		継続 (減量増量含む)	中止
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1 (0.3)	1	0
代謝および栄養障害	糖尿病	3 (0.9)	3	0
精神障害	不安	1 (0.3)	1	0
	抑うつ気分	1 (0.3)	0	1
	不眠症	3 (0.9)	2	1
	易刺激性	1 (0.3)	0	1
	統合失調症	3 (0.9)	1	2
	無為	1 (0.3)	0	1
神経系障害	アカシジア	10 (2.9)	4	6
	浮動性めまい	2 (0.6)	0	2
	錐体外路障害	1 (0.3)	0	1
	頭痛	1 (0.3)	1	0
	傾眠	2 (0.6)	1	1
	振戦	4 (1.2)	2	2
	自律神経発作	1 (0.3)	1	0
眼障害	羞明	1 (0.3)	0	1
	霧視	1 (0.3)	1	0
耳および迷路障害	聴覚過敏	1 (0.3)	1	0
心臓障害	動悸	1 (0.3)	0	1
血管障害	高血圧	1 (0.3)	1	0
胃腸障害	便秘	1 (0.3)	1	0
	流涎過多	1 (0.3)	0	1
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	1 (0.3)	1	0
腎および尿路障害	排尿困難	1 (0.3)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1 (0.3)	0	1
	冷感	1 (0.3)	0	1
	倦怠感	1 (0.3)	1	0
	口渇	1 (0.3)	1	0
臨床検査	アラニアミントランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	1	0
	血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1	0
	血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	1	0
	体重減少	1 (0.3)	0	1
	体重増加	1 (0.3)	1	0

*1：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 23.0 の器官別大分類

*2：ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 23.0 の基本語

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

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。[16.7.6 参照]

11. 適用上の注意

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 小児の手の届かない所に保管すること。

〈錠、OD 錠〉

14.1.2 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD 錠〉

14.1.3 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。

14.1.4 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化

(1) 煮沸の有無にかかわらず水道水は、混合すると含量が低下するので混合しないこと。

(2) 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。

- ・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）

- ・茶葉由来飲料（紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等）、麦茶、はと麦茶、牛乳、コーヒー、オレンジジュース及び味噌汁

(3) ミネラルウォーターは、硬度の程度にかかわらず混合すると混濁を生じ、含量が低下することがあるので、混合しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

内服用にのみ使用させること。

14.3 薬剤交付時の注意

14.3.1 本剤は希釈せず直接服用すること。

- 14.3.2 水、白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて使用すると混濁・沈殿を生じ、含量が低下するので、希釈して使用しないこと。
- 14.3.3 分包品は、1回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用すること。
- 14.3.4 小児の手の届かない所に保管すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 本剤による治療中原因不明の突然死が報告されている。
- 15.1.2 外国で実施された高齢認知症患者を対象とした 17 の臨床試験において、本剤を含む非定型抗精神病薬投与群はプラセボ投与群と比較して、死亡率が 1.6～1.7 倍高かったとの報告がある。死因は様々であったが、心血管系（心不全、突然死等）又は感染症（肺炎等）による死亡が多かった。なお、本剤の 3 試験（計 938 例、平均年齢 82.4 歳；56～99 歳）では、死亡及び脳血管障害（脳卒中、一過性脳虚血発作等）の発現率がプラセボと比較して高かった。また、外国での疫学調査において、定型抗精神病薬も非定型抗精神病薬と同様に死亡率の上昇に関与するとの報告がある。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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。
- 15.2.2 サルの反復経口投与試験において胆のう内の沈渣（泥状、胆砂、胆石）が 4 週間～52 週間試験の 25mg/kg/日以上で、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/日反復経口投与时）はサル胆汁中における濃度の 5.6%以下であり、また、ヒト胆汁中における溶解度の 5.4%以下であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験（ラット）

アリピプラゾール錠「明治」、アリピプラゾール OD 錠「明治」をアリピプラゾールとして 6mg/kg（臨床最大用量の 30mg/man/day の約 10 倍に相当）の用量でラット（1 群 3 匹）に単回経口投与し、一般状態観察、体重測定及び剖検を行った結果、一般状態に変化はなく、体重推移及び剖検所見に異常は認められなかった¹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」
アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」
アリピプラゾール散 1%「明治」
アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：アリピプラゾール 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り
くすりのしおり：有り
その他の患者向け資材：有り（「XIII 2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エビリファイ錠 1mg・3mg・6mg・12mg、エビリファイ OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg、
エビリファイ散 1%、エビリファイ内用液 0.1%
同 効 薬：リスペリドン、パリペリドン、クエチアピンプマル酸塩、ペロスピロン塩酸塩水和物、
ブロナンセリン、オランザピン、クロザピン、アセナピンマレイン酸塩等

7. 国際誕生年月日

該当資料なし

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アリピプラゾール錠3mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00204000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾール錠6mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00205000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾール錠12mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00206000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾール錠24mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00207000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾールOD錠3mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00257000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾールOD錠6mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00258000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾールOD錠12mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00259000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾールOD錠24mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00260000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾール散1%「明治」	2017年2月15日	22900AMX00214000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾール内用液分包3mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00448000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾール内用液分包6mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00451000	2017年6月16日	2017年6月16日
アリピプラゾール内用液分包12mg「明治」	2017年2月15日	22900AMX00452000	2017年6月16日	2017年6月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能・効果及び用法・用量の追加（2020年7月22日付承認）

双極性障害における躁症状の改善

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
アリピプラゾール錠 3mg「明治」	1179045F1120	1179045F1120	125549201	622554901
アリピプラゾール錠 6mg「明治」	1179045F2127	1179045F2127	125551501	622555101
アリピプラゾール錠 12mg「明治」	1179045F3123	1179045F3123	125553901	622555301
アリピプラゾールOD錠 3mg「明治」	1179045F4120	1179045F4120	125559101	622555901
アリピプラゾールOD錠 6mg「明治」	1179045F5126	1179045F5126	125560701	622556001
アリピプラゾールOD錠 12mg「明治」	1179045F6122	1179045F6122	125561401	622556101
アリピプラゾール散 1%「明治」	1179045B1080	1179045B1080	125564501	622556401
アリピプラゾール内用 液分包3mg「明治」	1179045S2044	1179045S2044	125607901	622560701
アリピプラゾール内用 液分包6mg「明治」	1179045S3040	1179045S3040	125609301	622560901
アリピプラゾール内用 液分包12mg「明治」	1179045S4047	1179045S4047	125610901	622561001

統一名(告示名)	HOT(9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード (統一名)
アリピプラゾール24mg錠	125558401	1179045F9016	622610300
販売名		個別医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算処理 システム用コード (販売名)
アリピプラゾール錠24mg「明治」		1179045F9075	622555801

平成30年3月5日付厚生労働省告示第46号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件」による変更

統一名(告示名)	HOT(9 桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システム用コード (統一名)
アリピプラゾール24mg口腔内崩壊錠	125562101	1179045F7013	622610400
販売名		個別医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算処理 システム用コード (販売名)
アリピプラゾールOD錠24mg「明治」		1179045F7129	622556201

令和元年8月19日付厚生労働省告示第87号「使用薬剤の薬価(薬価基準)の一部を改正する件」による変更

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 大山昌代ほか：診療と新薬，54(1):12-16，2017
- 2) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances 2018(World Health Organization)
- 3) アリピプラゾール錠 3mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000941】
- 4) アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」の無包装及び PTP 包装安定性に関する資料（社内資料）【D000917】
- 5) アリピプラゾール錠 6mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000944】
- 6) アリピプラゾール錠 12mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000935】
- 7) アリピプラゾール錠 24mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000938】
- 8) アリピプラゾール錠 24mg「明治」の安定性に関する資料（長期保存試験）（社内資料）【D000937】
- 9) アリピプラゾール錠 24mg「明治」の分割性ならびに分割後の安定性に関する資料（社内資料）【D000915】
- 10) アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000921】
- 11) アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」の無包装及び PTP 包装安定性に関する資料（社内資料）【D000910】
- 12) アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000923】
- 13) アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000925】
- 14) アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」の安定性に関する資料（加速試験）（社内資料）【D000927】
- 15) アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」の分割性ならびに分割後の安定性に関する資料（社内資料）【D000908】
- 16) アリピプラゾール散 1%「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000931】
- 17) アリピプラゾール散 1%「明治」の無包装及び分包品安定性に関する資料（社内資料）【D000913】
- 18) アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」の安定性に関する資料（社内資料）【D000947】
- 19) アリピプラゾール内用液分包「明治」の各種条件下における安定性に関する資料（社内資料）【D000951】
- 20) アリピプラゾール内用液分包「明治」の無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）【D000919】
- 21) アリピプラゾール錠 3mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000940】
- 22) アリピプラゾール錠 6mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000943】
- 23) アリピプラゾール錠 12mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000090】
- 24) アリピプラゾール錠 24mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000091】
- 25) アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000929】
- 26) アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000930】
- 27) アリピプラゾール OD 錠 12mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000092】
- 28) アリピプラゾール OD 錠 24mg「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000093】
- 29) アリピプラゾール散 1%「明治」の溶出試験（生物学的同等性）に関する資料（社内資料）【D000934】
- 30) 国内第Ⅲ相試験（エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.6.5）
- 31) 急性期試験（エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.6.5）
- 32) 再発予防試験（エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2.7.6.5）
- 33) 第Ⅲ相国際共同試験（短期試験）（エビリファイ：2012 年 1 月 18 日承認、審査報告書）
- 34) 第Ⅲ相国際共同試験（短期試験）（エビリファイ：2012 年 1 月 18 日承認、CTD2.7.6.3）

- 35) 小菅典子ほか：診療と新薬 57(12):1055-1070, 2020
- 36) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2024/8/28 アクセス)
- 37) 作用機序 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 1. 2)
- 38) 受容体親和性 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 39) ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 40) ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 6)
- 41) Tadori, Y. et al. : Eur J Pharmacol. 2008 ; 597 (1-3) : 27-33.
- 42) セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 43) セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 44) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 45) カタレプシー惹起作用 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 46) 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 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 6. 2. 2)
- 47) 単回投与 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 1. 2)
- 48) 反復投与 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 49) アリピプラゾール錠 3mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000085】
- 50) アリピプラゾール錠 6mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000086】
- 51) アリピプラゾール OD 錠 3mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000087】
- 52) アリピプラゾール OD 錠 6mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000088】
- 53) アリピプラゾール散 1%「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000089】
- 54) アリピプラゾール内用液分包 3mg「明治」の生物学的同等性試験に関する資料 (社内資料) 【D000949】
- 55) 食事の影響 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 56) 薬物相互作用 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 57) 薬物相互作用 (エビリファイ：2013 年 6 月 14 日承認、CTD2. 7. 6. 2)
- 58) 分布容積 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 59) 分布容積 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 2. 3)
- 60) 絶対的バイオアベイラビリティ (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 1)
- 61) 血清蛋白結合率 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 2. 3)
- 62) 代謝 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 1. 2)
- 63) 代謝 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 2. 3)
- 64) 代謝 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 65) 排泄 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 66) 腎機能障害患者 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 67) 肝機能障害患者 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 68) 高齢者 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 69) 性別・喫煙 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 7. 6. 3)
- 70) 性別・喫煙 (エビリファイ：2006 年 1 月 23 日承認、CTD2. 5. 3. 2)
- 71) Schlotterbeck, P. et al. : Int J Neuropsychopharmacol. 2007 ; 10 (3) : 433. (PMID:17291382)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外での発売状況は以下のとおりである（2024年9月時点）

国名	販売名
米国	ABILIFY 他

注）上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

本邦における効能・効果及び用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能・効果

○統合失調症

○双極性障害における躁症状の改善

6. 用法・用量

〈統合失調症〉

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

〈双極性障害における躁症状の改善〉

通常、成人にはアリピプラゾールとして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。

2. 海外における臨床支援情報

（1）妊婦における海外情報（FDA、オーストラリアの分類）

本邦における電子添文の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトで乳汁中への移行が認められている。

米国の添付文書の記載（2022年11月）

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to atypical antipsychotics, including ABILIFY, during pregnancy. Healthcare providers are encouraged to register patients by contacting the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics at 1-866-961-2388 or visit <http://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>.

Risk Summary

Neonates exposed to antipsychotic drugs, including ABILIFY, during the third trimester of

pregnancy are at risk for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms following delivery. Overall available data from published epidemiologic studies of pregnant women exposed to aripiprazole have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother associated with untreated schizophrenia, bipolar I disorder, or major depressive disorder, and with exposure to antipsychotics, including ABILIFY, during pregnancy.

In animal reproduction studies, oral and intravenous aripiprazole administration during organogenesis in rats and/or rabbits at doses 10 and 19 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of 30 mg/day based on mg/m² body surface area, produced fetal death, decreased fetal weight, undescended testicles, delayed skeletal ossification, skeletal abnormalities, and diaphragmatic hernia. Oral and intravenous aripiprazole administration during the pre- and post-natal period in rats at doses 10 times the MRHD based on mg/m² body surface area, produced prolonged gestation, stillbirths, decreased pup weight, and decreased pup survival.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk

There is a risk to the mother from untreated schizophrenia or bipolar I disorder, including increased risk of relapse, hospitalization, and suicide. Schizophrenia and bipolar I disorder are associated with increased adverse perinatal outcomes, including preterm birth. It is not known if this is a direct result of the illness or other comorbid factors.

A prospective, longitudinal study followed 201 pregnant women with a history of major depressive disorder who were euthymic and taking antidepressants at the beginning of pregnancy. The women who discontinued antidepressants during pregnancy were more likely to experience a relapse of major depression than women who continued antidepressants. Consider the risk of untreated depression when discontinuing or changing treatment with antidepressant medication during pregnancy and postpartum.

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, including agitation, hypertonia, hypotonia, tremor, somnolence, respiratory distress, and feeding disorder have been reported in neonates who were exposed to antipsychotic drugs (including ABILIFY) during the third trimester of pregnancy. These symptoms have varied in severity. Monitor neonates for extrapyramidal and/or withdrawal symptoms, and manage symptoms appropriately. Some neonates recovered within hours or days without specific treatment; others required prolonged hospitalization.

Data

Human Data

Published data from observational studies, birth registries, and case reports on the use of atypical antipsychotics during pregnancy do not report a clear association with antipsychotics and major birth defects. A retrospective study from a Medicaid database of 9258 women exposed to antipsychotics during pregnancy did not indicate an overall increased risk for major birth defects.

Animal Data

In animal studies, aripiprazole demonstrated developmental toxicity, including possible teratogenic effects in rats and rabbits.

In pregnant rats treated orally with aripiprazole during organogenesis at doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day, which are approximately 1, 3 and 10 times the MRHD of 30 mg/day based on mg/m²

body surface area, a slight prolongation of gestation and delay in fetal development, as evidenced by decreased fetal weight and undescended testes, were observed at 10 times the MRHD. Delayed skeletal ossification was observed at 3 and 10 times the MRHD. Delivered offspring had increased incidences of hepatodiaphragmatic nodules and diaphragmatic hernia were observed at 10 times the MRHD (the other dose groups were not examined for these findings). Postnatally, delayed vaginal opening was seen at 3 and 10 times the MRHD. Impaired reproductive performance (decreased fertility rate, corpora lutea, implants, live fetuses, and increased post-implantation loss, likely mediated through effects on female offspring) were observed at 10 times the MRHD; however, there was no evidence to suggest that these developmental effects were secondary to maternal toxicity.

In pregnant rats injected intravenously with aripiprazole during organogenesis at doses of 3, 9, and 27 mg/kg/day, which are 1, 3, and 9 times the MRHD of 30 mg/day based on mg/m² body surface area, decreased fetal weight and delayed skeletal ossification were observed at 9 times the MRHD; this dose also caused maternal toxicity.

In pregnant rabbits treated orally with aripiprazole during organogenesis at doses of 10, 30, and 100 mg/kg/day which are 6, 19, and 65 times the MRHD of 30 mg/day based on mg/m² body surface area, decreased maternal food consumption, and increased abortions as well as increased fetal mortality were observed at 65 times the MHRD. Decreased fetal weight and increased incidence of fused sternebrae were observed at 19 and 65 times the MRHD.

In pregnant rabbits injected intravenously with aripiprazole during organogenesis at doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day, which are 2, 6, and 19 times the MRHD of 30 mg/day based on mg/m² body surface area, decreased fetal weight, increased fetal abnormalities (primarily skeletal), and decreased fetal skeletal ossification were observed at 19 times the MRHD; this dose also caused maternal toxicity. The fetal no-effect dose was 10 mg/kg/day, which is 6 times the MRHD.

In rats treated orally with aripiprazole peri- and post-natally from gestation day 17 through postpartum day 21 at doses of 3, 10, and 30 mg/kg/day which are 1, 3, and 10 times the MRHD of 30 mg/day based on mg/m² body surface area slight maternal toxicity and slightly prolonged gestation were observed at 10 times the MHRD. An increase in stillbirths and, decreases in pup weight (persisting into adulthood) and survival were also seen at this dose.

In rats injected intravenously with aripiprazole from gestation day 6 through lactation day 20 at doses of 3, 8, and 20 mg/kg/day, which are 1, 3, and 6 times the MRHD of 30 mg/day based on mg/m² body surface area, increased stillbirths were observed at 3 and 6 times the MRHD; and decreases in early postnatal pup weight and survival were observed at 6 times the MRHD; these doses also caused some maternal toxicity. There were no effects on postnatal behavioral and reproductive development.

8.2 Lactation

Risk Summary

Limited data from published literature report the presence of aripiprazole in human breast milk, at relative infant doses ranging between 0.7% to 8.3% of the maternal weight-adjusted dosage.

There are reports of poor weight gain in breastfed infants exposed to aripiprazole and reports of inadequate milk supply in lactating women taking aripiprazole.

The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ABILIFY and any potential adverse effects on the breastfed infant from ABILIFY or from the underlying maternal condition.

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C※

参考：分類の概要

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

※ <https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>
(2024/8/28 アクセス)

(2) 小児等に関する記載

本邦における電子添文の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022 年 11 月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients with major depressive disorder or agitation associated with schizophrenia or bipolar mania have not been established. The pharmacokinetics of aripiprazole and dehydro-aripiprazole in pediatric patients, 10 to 17 years of age, were similar to those in adults after correcting for the differences in body weight. <i>Schizophrenia</i> Safety and effectiveness in pediatric patients with schizophrenia were established in a 6-week, placebo-controlled clinical trial in 202 pediatric patients aged 13 to 17 years. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients. <i>Bipolar I Disorder</i> Safety and effectiveness in pediatric patients with bipolar mania were established in a 4-week, placebo-controlled clinical trial in 197 pediatric patients aged 10 to 17 years. Although maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated, maintenance efficacy can be extrapolated from adult data along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients. The efficacy of adjunctive ABILIFY with concomitant lithium or valproate in the treatment of manic or mixed episodes in pediatric patients has not been systematically evaluated. However, such efficacy and lack of pharmacokinetic interaction between aripiprazole and lithium or valproate can be extrapolated from adult data, along with comparisons of aripiprazole pharmacokinetic parameters in adult and pediatric patients.

Irritability Associated with Autistic Disorder

Safety and effectiveness in pediatric patients demonstrating irritability associated with autistic disorder were established in two 8-week, placebo-controlled clinical trials in 212 pediatric patients aged 6 to 17 years. A maintenance trial was conducted in pediatric patients (6 to 17 years of age) with irritability associated with autistic disorder. The first phase of this trial was an open-label, flexibly dosed (aripiprazole 2 to 15 mg/day) phase in which patients were stabilized (defined as > 25% improvement on the ABC-I subscale, and a CGI-I rating of “much improved” or “very much improved”) on ABILIFY for 12 consecutive weeks. Overall, 85 patients were stabilized and entered the second, 16-week, double-blind phase where they were randomized to either continue ABILIFY treatment or switch to placebo. In this trial, the efficacy of ABILIFY for the maintenance treatment of irritability associated with autistic disorder was not established.

Tourette’s Disorder

Safety and effectiveness of aripiprazole in pediatric patients with Tourette’s Disorder were established in one 8-week (aged 7 to 17) and one 10-week trial (aged 6 to 18) in 194 pediatric patients. Maintenance efficacy in pediatric patients has not been systematically evaluated.

Juvenile Animal Studies

Aripiprazole in juvenile rats caused mortality, CNS clinical signs, impaired memory and learning, and delayed sexual maturation when administered at oral doses of 10, 20, 40 mg/kg/day from weaning (21 days old) through maturity (80 days old). At 40 mg/kg/day, mortality, decreased activity, splayed hind limbs, hunched posture, ataxia, tremors and other CNS signs were observed in both genders. In addition, delayed sexual maturation was observed in males. At all doses and in a dose-dependent manner, impaired memory and learning, increased motor activity, and histopathology changes in the pituitary (atrophy), adrenals (adrenocortical hypertrophy), mammary glands (hyperplasia and increased secretion), and female reproductive organs (vaginal mucification, endometrial atrophy, decrease in ovarian corpora lutea) were observed. The changes in female reproductive organs were considered secondary to the increase in prolactin serum levels. A No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) could not be determined and, at the lowest tested dose of 10 mg/kg/day, there is no safety margin relative to the systemic exposures (AUC_{0-24}) for aripiprazole or its major active metabolite in adolescents at the maximum recommended pediatric dose of 15 mg/day. All drug-related effects were reversible after a 2-month recovery period, and most of the drug effects in juvenile rats were also observed in adult rats from previously conducted studies.

Aripiprazole in juvenile dogs (2 months old) caused CNS clinical signs of tremors, hypoactivity, ataxia, recumbency and limited use of hind limbs when administered orally for 6 months at 3, 10, 30 mg/kg/day. Mean body weight and weight gain were decreased up to 18% in females in all drug groups relative to control values. A NOAEL could not be determined and, at the lowest tested dose of 3 mg/kg/day, there is no safety margin relative to the systemic exposures (AUC_{0-24}) for aripiprazole or its major

	active metabolite in adolescents at the maximum recommended pediatric dose of 15 mg/day. All drug-related effects were reversible after a 2-month recovery period.
--	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

アリピプラゾール散 1%「明治」、アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

アリピプラゾール錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール OD 錠 3mg・6mg・12mg・24mg「明治」、アリピプラゾール散 1%「明治」

個別に照会すること。

問い合わせ先：Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

TEL (03) 3273-3539 (0120) 093-396 FAX (03) 3272-2438

アリピプラゾール内用液分包 3mg・6mg・12mg「明治」

該当資料なし

2. その他の関連資料

<患者向け資料>

アリピプラゾール「明治」を服用される患者さんへ

表面

裏面

アリピプラゾール「明治」を服用される患者さんへ

アリピプラゾール「明治」は脳のはたらきを調整することで、さまざまな症状をやわらげるお薬です。



アリピプラゾール「明治」の剤形

今回の薬剤	剤形	規格
☒ 錠剤	一般的な剤形です。	3mg 6mg 12mg 24mg
☒ OD錠	□に入れると、だ液でとけて、水なしでも飲めます。甘みがあり、携帯性に優れています。	3mg 6mg 12mg 24mg
☒ 散剤	サラサラした細かい粒状のお薬です。	1%
☒ 内服液	液状のお薬です。甘みがあり、携帯性に優れています。	3mg (3mL) 6mg (6mL) 12mg (12mL)

※アリピプラゾール内服液分包装「明治」は希釈せず、袋から直接服用してください。

アリピプラゾール「明治」は、同じ成分でもさまざまな剤形があります。お薬を飲み続けられるように、あなたに合った剤形を選べます。医師または薬剤師に相談してください。

アリピプラゾール「明治」を飲み忘れた時

飲み忘れたことに気付いたら、すぐに1回分を服用してください。次の服用時間が近い場合は、次の服用時間に1回分を飲んでください。2回分を一度に服用しないでください。



アリピプラゾール「明治」を間違えて多く飲んでしまった時

嗜眠（睡眠を続け、強い刺激を与えなければ目覚めて反応しない状態）、ぼんやりする、血圧が上昇する、脈が速くなる、嘔吐などの症状があらわれることがあります。医師または薬剤師に相談してください。



Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16
<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>

AY000602②
(HM)
作成: 2019.10
09M-21Y

中面

アリピプラゾール「明治」を服用する時の注意点

次の方は医師または薬剤師に相談してください。

- ①妊婦または妊娠している可能性がある方、授乳中の方
授乳中の方は、授乳は避けてください。
- ②以前にお薬を服用して、かゆみ、発疹などのアレルギー症状が出たことがある方

眠気や、注意力・集中力・反射能力などの低下が起こることがあります。

自動車の運転など、危険を伴う機械の操作は行わないようにしてください。

アルコールと一緒に服用すると、ふらつき、立ちくらみなどの副作用が起こりやすくなります。

アリピプラゾール「明治」をアルコールと一緒に飲むことは避けてください。

ほかのお薬と組み合わせることによって、アリピプラゾール「明治」の作用が強くなり、副作用が出ることがあります。

ほかの医師を受診する場合や、薬局などでほかのお薬を購入する場合は、アリピプラゾール「明治」を服用していることを、必ず医師または薬剤師に伝えてください。

ほかのお薬から切り替えて服用した場合、次のような症状が出ることがあります。

- 不眠 ●悪心・嘔吐 ●頭痛

また、月経の再開、月経量増加、貧血、子宮内膜症がみられることがあります。

アリピプラゾール「明治」の副作用

アリピプラゾール「明治」を服用すると、次のような症状が出ることがあります。

不眠、悪心・嘔吐、頭痛、めまい、立ちくらみ、手足のふるえ、筋肉のこわばり、小刻みな歩行、めまい、食欲不振、体重減少、神経過敏（イライラ感、焦燥感、興奮など）、眠気、脈が速い、立ちくらみ、便秘、腰痛、下痢、月経異常、しゃっくり、倦怠感（体がだるい）、など

特に気を付けていただきたい症状

次のような症状が出たら、ただちに受診してください。

- 動かし難い、筋肉のこわばり、急激な発熱（38度以上）、発汗
- 舌を動かしたり、舌を出し入れしたり、絶えず噛むような口の動き
- 吐き気・嘔吐、便が出ない、激しい腰痛
- じんましん、眼と口のまわりのはれ、唇が腫れる
- 脱力感、筋肉の痛み、赤褐色尿
- 口が渇く、水を多く飲む、尿が多く出る（多尿）
- 脱力感、からだのだるい、冷汗、手足のふるえ
- けいれん
- 突然の高熱（38度以上）、さむけ、のどの痛み
- 息切れ、胸の痛み、手足の痛み、むくみ、意識低下、発熱
- からだのだるい、食欲低下、吐き気・嘔吐、黄疸

アリピプラゾール「明治」を飲んでこのような症状が出たり、何かいつもと違うと感じたら、できるだけ早めに医師または薬剤師に相談してください。

自分の判断で、服用量や服用する回数を増やしたり減らしたり、服用を中止したりしないでください。

<患者・家族向け資材>

アリピプラゾール「明治」を服用される患者さんご家族の方へ

表面



アリピプラゾール「明治」を服用される患者さんご家族の方へ

アリピプラゾール「明治」を服用する際は以下のような副作用があらわれることがあります。このような症状が認められた場合には、医師または薬剤師に相談してください。

1. 高血糖や低血糖があらわれることがあります。

高血糖の症状(激しいのどの渇き、水やジュースをたくさん飲む、尿の量が多い、尿の回数が多いなど)や低血糖の症状(脱力感、倦怠感、冷汗、手足のふるえ、うとうとする、意識が薄れるなど)があらわれたら、ただちに受診してください。

2. 衝動が抑えられない状態があらわれることがあります。

社会的に不利な結果を招くにもかかわらず、ギャンブルや過剰で無計画な買い物を繰り返したり、性欲や食欲が病的に亢進するなど、衝動が抑えられない状態があらわれることがあります。このような症状があらわれたら、医師または薬剤師に相談してください。



裏面

ご家族の方へ

患者さんの症状や行動が変化する可能性について十分に理解できるまで説明を受け、患者さんの状態の変化について観察し、変化がみられた場合には、医師または薬剤師に連絡してください。また、患者さんご自身も病状に変化があったと感じた場合には、ご家族の方にも伝えるようにしてください。



●医師の指示通りに服用してください。
●気になる症状や分からないことがある場合には医師または薬剤師に相談してください。

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16
<https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/>

AY001203⑤
(HM)
作成:2019.10
09M-21Y

<製品封入指導せん>

アリピプラゾール内用液分包「明治」を服用される患者さんへ

表面

meiji アリピプラゾール内用液分包「明治」を服用されている患者さんへ

飲み方

①「押さえてあける」部分を片手の親指で押さえ(図1)、切り口から開けてください(図2)。

②ゆっくりと袋をしぼるように、切り口から直接お飲みください。




❗ 本体を持つと中身が飛び出る恐れがあります。❗

裏面の注意事項も必ずお読みください➡

裏面

⚠️ このお薬はのみ薬のため、目、鼻、耳に使用しないでください。

(飲み方の注意)

本剤は希釈せず、袋から直接服用してください。

- 以下と混ぜると濁りや沈殿が発生し、お薬の効き目が弱くなるため、混合を避けてください。
 - ・水、白濁(さゆ)、湯冷まし、ジュース等
 - ・水道水(煮沸の有無にかかわらず混合を避ける)
 - ・茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶、玄米茶等)、麦茶、はと麦茶、牛乳、コーヒー、オレンジジュース、味噌汁
 - ・ミネラルウォーター(硬度の程度にかかわらず混合を避ける)
- 他に服用中のお薬がある場合には、医師または薬剤師にご相談ください。

(保管上の注意)

- 1回使い切りのお薬のため、開封後は全量を速やかにお飲みください。
- 小児の手の届かないところに保管してください。
- 直射日光や高温を避け、室温で保管してください。

※袋がへこんでいても、お薬の効き目に影響はありません。

Meiji Seika ファルマ株式会社

AY000701
(KMI)
B-AYS
MA14767-2

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFAY019510