

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1mg「サワイ」
アリピプラゾール錠3mg「サワイ」
アリピプラゾール錠6mg「サワイ」
アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
アリピプラゾール内用液1mg分包「サワイ」
アリピプラゾール内用液3mg分包「サワイ」
アリピプラゾール内用液6mg分包「サワイ」
アリピプラゾール内用液12mg分包「サワイ」

ARIPIPRAZOLE Tablets, Oral Solution [SAWAI]

アリピプラゾール製剤

	アリピプラゾール錠					アリピプラゾール内用液分包			
	1 mg	3 mg	6 mg	12mg	24mg	1 mg	3 mg	6 mg	12mg
剤形	素錠	割線入り素錠				経口液剤			
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること								
規格・含量	1錠中アリピプラゾール含有量					1包中アリピプラゾール含有量 (1包容量)			
	1 mg	3 mg	6 mg	12mg	24mg	1 mg (1 mL)	3 mg (3 mL)	6 mg (6 mL)	12mg (12mL)
一般名	和名：アリピプラゾール (JAN) 洋名：Aripiprazole (JAN)								
製造販売承認年月日	2022年2月15日(1 mg) 2017年2月15日(3 mg/6 mg/12mg/24mg)					2022年2月15日(1 mg) 2017年2月15日(3 mg/6 mg/12mg)			
薬価基準収載年月日	2022年6月17日(1 mg)					2022年6月17日(1 mg)			
販売開始年月日	2017年6月16日(3 mg/6 mg/12mg/24mg)					2017年6月16日(3 mg/6 mg/12mg)			
製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社								
医薬情報担当者の連絡先									
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/								

本IFは2023年10月改訂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—

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か審査・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。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	55
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	55
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	55
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	55
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	55
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	55
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	58
1. 販売名	3	8. 副作用	59
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	62
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	63
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	63
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	64
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	65
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	65
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	65
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	66
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	66
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	66
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	66
2. 製剤の組成	8	4. 取扱い上の注意	66
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	66
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	66
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	67
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	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	67
7. 調製法及び溶解後の安定性	22	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	67
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	22	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	67
9. 溶出性	23	11. 再審査期間	68
10. 容器・包装	34	12. 投薬期間制限に関する情報	68
11. 別途提供される資材類	35	13. 各種コード	68
12. その他	35	14. 保険給付上の注意	68
V. 治療に関する項目	38	XI. 文献	69
1. 効能又は効果	38	1. 引用文献	69
2. 効能又は効果に関連する注意	38	2. その他の参考文献	71
3. 用法及び用量	38	XII. 参考資料	72
4. 用法及び用量に関連する注意	39	1. 主な外国での発売状況	72
5. 臨床成績	39	2. 海外における臨床支援情報	72
VI. 薬効薬理に関する項目	45	XIII. 備考	73
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45	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	73
2. 薬理作用	45	2. その他の関連資料	76
VII. 薬物動態に関する項目	47		
1. 血中濃度の推移	47		
2. 薬物速度論的パラメータ	51		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	52		
4. 吸収	52		
5. 分布	52		
6. 代謝	53		
7. 排泄	54		
8. トランスポーターに関する情報	54		
9. 透析等による除去率	54		
10. 特定の背景を有する患者	54		
11. その他	54		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アリピプラゾール錠 1 mg/錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/錠 24mg/内用液 1 mg分包/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12mg分包「サワイ」は、アリピプラゾールを含有する抗精神病薬である。本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

	アリピプラゾール 錠 1 mg/内用液 1 mg分包「サワイ」	アリピプラゾール 錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/錠 24mg/ 内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/ 内用液 12mg分包「サワイ」
承認申請に際し 準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号	
承認	2022年2月	2017年2月
上市	2022年6月	2017年6月

2018年9月に「双極性障害における躁症状の改善」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。[錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/錠 24mg/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12mg分包] (X. -9. 参照)

2019年3月に「うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。[錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12mg分包] (X. -9. 参照)

2022年6月に「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能又は効果、用法及び用量が追加承認された。[錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12mg分包] (X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

- 1) ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃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(VI. -2. 参照)。¹⁾
- 2) 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、肝機能障害が報告されている(VIII. -8. 参照)。

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 良好な崩壊性を目指した普通錠である。〈錠〉
- 2) 錠剤に成分名と含量を両面ストレート印字している(IV. -1. 参照)。〈錠〉
- 3) オレンジ様芳香で、添加剤由来の甘みを有する(IV. -1. 参照)。〈内用液〉

I. 概要に関する項目

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

(2023年11月27日時点)

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 1 mg「サワイ」
 アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」
 アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」
 アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
 アリピプラゾール内用液 1 mg分包「サワイ」
 アリピプラゾール内用液 3 mg分包「サワイ」
 アリピプラゾール内用液 6 mg分包「サワイ」
 アリピプラゾール内用液12mg分包「サワイ」

2) 洋名

ARIPIPRAZOLE Tablets [SAWAI]
 ARIPIPRAZOLE Oral Solution [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年 9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

アリピプラゾール(JAN)

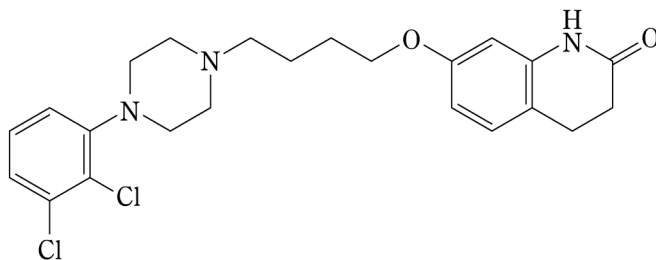
2) 洋名(命名法)

Aripiprazole (JAN、INN)

3) ステム(stem)

-piprazole : フェニルピペラジン系向精神薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$

分子量 : 448.39

II. 名称に関する項目

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
特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質
- 1) 外観・性状
 白色の結晶又は結晶性の粉末である。
- 2) 溶解性
 ベンジルアルコールに溶けやすく、酢酸(100)にやや溶けやすく、水、アセトニトリル、メタノール、エタノール(99.5)又はヘキサンにほとんど溶けない。
- 3) 吸湿性
 該当資料なし
- 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
 融点：139.0～139.5℃²⁾
- 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 1mg/錠 3mg/錠 6mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」
- 1) 紫外可視吸光度測定法
 2) 赤外吸収スペクトル測定法
 3) 粉末X線回折測定法
- アリピプラゾール内用液 1mg分包/内用液 3mg分包/内用液 6mg分包/内用液12mg分包「サワイ」
- 1) 紫外可視吸光度測定法
 2) 赤外吸収スペクトル測定法
- <定量法>
- 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 1 mg「サワイ」：素錠

アリピプラゾール錠 3 mg/錠 6 mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」：割線入り素錠

アリピプラゾール内用液 1 mg分包/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液12mg分包
「サワイ」：経口液剤

錠剤は導水性が高い添加剤を選択することで、良好な崩壊性を目指した製剤設計となっています。また有効成分の苦味を甘味剤と造粒することでマスキングしています。

2) 製剤の外観及び性状

品名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性状
アリピプラゾール錠 1 mg 「サワイ」	 6.0	 約90	 2.6	微赤白色
アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」	 6.0	 約90	 2.6	青色
アリピプラゾール錠 6 mg 「サワイ」	 7.0	 約130	 2.8	白色
アリピプラゾール錠12mg 「サワイ」	 8.0	 約175	 2.9	黄色
アリピプラゾール錠24mg 「サワイ」	 9.0	 約250	 3.3	赤色
アリピプラゾール内用液 1 mg分包「サワイ」	_____			無色澄明の液で、 芳香がある
アリピプラゾール内用液 3 mg分包「サワイ」	_____			無色澄明の液で、 芳香がある
アリピプラゾール内用液 6 mg分包「サワイ」	_____			無色澄明の液で、 芳香がある
アリピプラゾール内用液 12mg分包「サワイ」	_____			無色澄明の液で、 芳香がある

●アリピプラゾール内用液 1 mg分包/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液12mg分包「サワイ」
オレンジ様芳香で、添加剤由来の甘みを有する。

3) 識別コード

- アリピプラゾール錠1mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：アリピプラゾール 1 サワイ
- アリピプラゾール錠3mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：SW アリピプラゾール 3
- アリピプラゾール錠6mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：SW アリピプラゾール 6
- アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：SW アリピプラゾール 12
- アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
表示部位：錠剤本体(両面)
表示内容：SW アリピプラゾール 24

4) 製剤の物性

- アリピプラゾール錠1mg/錠3mg/錠6mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」
製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。
溶出性：日局一般試験法 溶出試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。
摩損度：日本薬局方 参考情報 錠剤の摩損度試験法により試験を行う。(25rpm、4分間)
0.20%(錠1mg)、0.07%(錠3mg)、0.00%(錠6mg)、0.00%(錠12mg)、0.00%(錠24mg)
- アリピプラゾール内用液1mg分包/内用液3mg分包/内用液6mg分包/内用液12mg分包「サワイ」
製剤均一性(分包品)：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により質量偏差試験を行うとき、規格に適合する。
pH：2.7～3.5

5) その他

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品名	アリピプラゾール錠 1mg 「サワイ」	アリピプラゾール錠 3mg 「サワイ」	アリピプラゾール錠 6mg 「サワイ」	アリピプラゾール錠 12mg 「サワイ」	アリピプラゾール錠 24mg 「サワイ」
有効成分 [1錠中]	アリピプラゾール				
	1mg	3mg	6mg	12mg	24mg
添加剤	カルメロース、クロスポビドン、結晶セルロース、スクラロース、ステアリン酸Mg、トウモロコシデンプン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸Mg				
	三二酸化鉄	青色2号アルミニウムレーキ	—	三二酸化鉄	

品名	アリピプラゾール内用液 1mg分包 「サワイ」	アリピプラゾール内用液 3mg分包 「サワイ」	アリピプラゾール内用液 6mg分包 「サワイ」	アリピプラゾール内用液 12mg分包 「サワイ」
容量	1包 1mL	1包 3mL	1包 6mL	1包 12mL
有効成分 [1包中]	アリピプラゾール			
	1mg	3mg	6mg	12mg
添加剤	エデト酸Na、グリセリン、水酸化Na、スクラロース、ステビア抽出物、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、プロピレングリコール、マクロゴール4000、DL-リンゴ酸、香料			

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

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

●アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」

1) 加速試験³⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
ロット番号	①694T9S0109、②694T9S0110、③694T9S0111

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	微赤白色の素錠			微赤白色の素錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁴⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T9S0109	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	43(4.4)	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 46(4.7)	変化なし	変化なし	変化なし 100.9
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) 22(2.2)	変化なし	変化なし	変化なし 100.1
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 33(3.4)	変化なし	変化なし	変化なし 101.4
光(120万lx・hr、 ≥200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 33(3.4)	変化なし	変化なし	変化なし 99.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：微赤白色の素錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁵⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T9S0109	室温	25°C/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)	純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	43(4.4)	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 38(3.9)	変化なし	変化なし	変化なし 99.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：微赤白色の素錠

●アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」

1) 加速試験⁶⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(ポリエチレン瓶/ポリプロピレンキャップ/乾燥剤)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①334T0110、②334T0111、③334T0112
	バラ包装	④334T0110、⑤334T0111、⑥334T0112

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装 ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	青色の割線入り素錠			青色の割線入り素錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験※	101.7	101.0	101.2	101.6	101.8	101.1

バラ包装 ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
性状	青色の割線入り素錠			青色の割線入り素錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験(類縁物質)	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験※	101.7	101.0	101.2	101.5	100.9	100.9

※：表示量に対する含有率(%)、平均値

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推察された。

IV. 製剤に関する項目

2) 無包装下の安定性試験⁷⁾

目的

本製剤の無包装状態での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
334T0111	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
		N	kgf			
イニシャル	青色の割線入り素錠	58	5.9	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし (48)	変化なし (4.9)	変化なし	変化なし	変化なし (99.2)
湿度(1ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (25)	変化あり (規格内) (2.6)	変化なし	変化なし	変化なし (100.8)
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (25)	変化あり (規格内) (2.6)	変化なし	変化なし	変化なし (98.1)
室温(1ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (35)	変化あり (規格内) (3.6)	変化なし	変化なし	変化なし (101.3)
室温(3ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (36)	変化あり (規格内) (3.7)	変化なし	変化なし	変化なし (99.4)
光(総照射量60万lx・hr、 100W・h/m ²)	変化なし	変化あり (規格内) (34)	変化あり (規格内) (3.5)	変化なし	変化なし	変化なし (100.0)
光(総照射量120万lx・hr、 200W・h/m ²)	変化なし	変化あり (規格内) (35)	変化あり (規格内) (3.6)	変化なし	変化なし	変化なし (99.3)

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

結論

温度条件(3ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

湿度条件(1ヵ月、3ヵ月)、室温条件(1ヵ月、3ヵ月)、光条件[(総照射量60万lx・hr、100W・h/m²)、(総照射量120万lx・hr、200W・h/m²)]において硬度低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験⁸⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
334T0111	室温	25°C/60%RH、遮光

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
		N	kgf			
イニシャル	青色の割線入り素錠	58	5.9	適合	適合	100.0
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし (43)	変化なし (4.4)	変化なし	変化なし	変化なし (99.2)
室温(6ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (40)	変化あり (規格内) (4.1)	変化なし	変化なし	変化なし (101.2)

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)

結論

室温条件(3ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

室温条件(6ヵ月)において硬度低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。

●アリピラゾール錠6mg「サワイ」

1) PTP包装品の安定性(加速試験)⁹⁾

アリピラゾール錠6mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.9	101.3

※: 表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) バラ包装品の安定性(加速試験)⁹⁾

アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。
その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	白色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.9	101.1

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験¹⁰⁾

目的

本製剤の無包装状態での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T2S0302	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、D65ランプ(1000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
		N	kgf			
イニシャル	白色の割線入り素錠	57	5.8	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし (55)	変化なし (5.6)	変化なし	変化なし	変化なし (100.4)
湿度(1ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (29)	変化あり (規格内) (3.0)	変化なし	変化なし	変化なし (100.9)
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (31)	変化あり (規格内) (3.2)	変化なし	変化なし	変化なし (100.9)
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし (46)	変化なし (4.7)	変化なし	変化なし	変化なし (100.3)
光(総照射量 60万lx・hr)	変化なし	変化なし (49)	変化なし (5.0)	変化なし	変化なし	変化なし (99.3)

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

結論

温度条件(3ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。
 湿度条件(1ヵ月、3ヵ月)において硬度低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。
 室温条件(3ヵ月)、光条件(総照射量60万lx・hr)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹¹⁾**目的**

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T2S0302	室温	25°C/60%RH、遮光

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
		N	kgf			
イニシャル	白色の割線入り素錠	57	5.8	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし (56)	変化なし (5.7)	変化なし	変化なし	変化なし (100.9)

※: イニシャルを100としたときの含有率(%), 平均値

結論

室温条件(6ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

●アリピプラゾール錠12mg「サワイ」**1) PTP包装品の安定性(加速試験)¹²⁾**

アリピプラゾール錠12mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。
 その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.4	101.0

※: 表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) バラ包装品の安定性(加速試験)¹²⁾

アリピプラゾール錠12mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。
その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	黄色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.4	101.0

※：表示量に対する含有率(%)

3) 無包装下の安定性試験¹³⁾

目的

本製剤の無包装状態での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T3S0402	温度	40°C、遮光気密容器
	湿度	25°C/75%RH、遮光開放
	室温	25°C/60%RH、遮光開放
	光	25°C/60%RH、D65ランプ(1000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験※
		N	kgf			
イニシャル	黄色の割線入り素錠	55	5.6	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし (70)	変化なし (7.1)	変化なし	変化なし	変化なし (100.7)
湿度(1ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (33)	変化あり (規格内) (3.4)	変化なし	変化なし	変化なし (101.0)
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (35)	変化あり (規格内) (3.6)	変化なし	変化なし	変化なし (100.2)
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし (55)	変化なし (5.6)	変化なし	変化なし	変化なし (100.3)
光(総照射量 60万lx・hr)	変化なし	変化なし (47)	変化なし (4.8)	変化なし	変化なし	変化なし (100.4)

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

結論

温度条件(3ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。
 湿度条件(1ヵ月、3ヵ月)において硬度低下(規格内)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。
 室温条件(3ヵ月)、光条件(総照射量60万lx・hr)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

4) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁴⁾**目的**

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T3S0402	室温	25°C/60%RH、遮光

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
		N	kgf			
イニシャル	黄色の割線入り素錠	55	5.6	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし (57)	変化なし (5.8)	変化なし	変化なし	変化なし (101.0)

※: イニシャルを100としたときの含有率(%), 平均値

結論

室温条件(6ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

●アリピプラゾール錠24mg「サワイ」**1) PTP包装品の安定性(加速試験)¹⁵⁾**

アリピプラゾール錠24mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。
 その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	赤色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験*	100.2	100.3

※: 表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

2) バラ包装品の安定性(加速試験)¹⁵⁾

アリピプラゾール錠24mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。
その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	赤色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.2	100.5

※：表示量に対する含有率(%)

3) PTP包装品の安定性(長期保存試験)¹⁵⁾

アリピプラゾール錠24mg「サワイ」をPTP包装(ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔)した後、ピロー包装(アルミ袋)したものについて、安定性試験を行った。
その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	赤色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.2	100.4

※：表示量に対する含有率(%)

4) バラ包装品の安定性(長期保存試験)¹⁵⁾

アリピプラゾール錠24mg「サワイ」をバラ包装(ポリエチレン瓶、乾燥剤入り)したものについて、安定性試験を行った。
その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	25°C60%RH・遮光 24ヵ月
性状	赤色の割線入り素錠	同左
確認試験	規格に適合	同左
純度試験	規格に適合	同左
含量均一性試験	規格に適合	同左
溶出試験	規格に適合	同左
定量試験※	100.2	101.1

※：表示量に対する含有率(%)

5) 無包装下の安定性試験¹⁶⁾

目的

本製剤の無包装状態での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T5S0304	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、D65ランプ(1000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
		N	kgf			
イニシャル	赤色の割線入り素錠	64	6.5	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし (67)	変化なし (6.8)	変化なし	変化なし	変化なし (100.9)
湿度(1ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (37)	変化あり (規格内) (3.8)	変化なし	変化なし	変化なし (100.9)
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化あり (規格内) (38)	変化あり (規格内) (3.9)	変化なし	変化あり (規格外)	変化なし (101.2)
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし (54)	変化なし (5.5)	変化なし	変化なし	変化なし (101.0)
光(総照射量 60万lx・hr)	変化なし	変化なし (51)	変化なし (5.2)	変化なし	変化なし	変化なし (100.7)

※: イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

結論

温度条件(3ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。
湿度条件(1ヵ月)において硬度低下(規格内)、湿度条件(3ヵ月)において硬度低下(規格内)及び溶出率低下(規格外)が認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかった。
室温条件(3ヵ月)、光条件(総照射量60万lx・hr)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

IV. 製剤に関する項目

6) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁷⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)での安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を、下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した、評価分類基準^{A)}に従い、その結果について評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T5S0304	室温	25℃/60%RH、遮光

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・溶出試験	1回
定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の規格未設定のため参考値、割線が加圧板と垂直になるように錠剤を置き測定する

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度		純度試験 (類縁物質)	溶出試験	定量試験*
		N	kgf			
イニシャル	赤色の割線入り素錠	64	6.5	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし (64)	変化なし (6.5)	変化なし	変化なし	変化なし (99.8)

※: イニシャルを100としたときの含有率(%), 平均値

結論

室温条件(6ヵ月)において、すべての試験項目に変化は認められなかった。

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

●アリピプラゾール内用液 1 mg分包「サワイ」

1) 加速試験¹⁸⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	分包(ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンから構成されるフィルム)/紙箱
ロット番号	①694L8S26-1、②694L8S26-2、③694L8S26-3

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	無色澄明の液			無色澄明の液		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
pH測定	適合	適合	適合	適合	適合	適合
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
微生物限度試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
保存剤含量	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

●アリピプラゾール内用液 3 mg分包「サワイ」

1) 分包包装品の安定性(加速試験)¹⁹⁾

アリピプラゾール内用液 3 mg分包「サワイ」を液体スティック分包包装(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6ヵ月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	規格に適合	同左
pH	3.0	3.0
質量偏差試験	規格に適合	同左
微生物限度試験	規格に適合	同左
保存剤含量	規格に適合	同左
定量試験※	99.3	98.2

※：表示量に対する含有率(%)

IV. 製剤に関する項目

●アリピプラゾール内用液 6 mg 分包「サワイ」

1) 分包包装品の安定性(加速試験)²⁰⁾

アリピプラゾール内用液 6 mg 分包「サワイ」を液体スティック分包包装(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヵ月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	規格に適合	同左
pH	3.0	3.0
質量偏差試験	規格に適合	同左
微生物限度試験	規格に適合	同左
保存剤含量	規格に適合	同左
定量試験※	99.2	98.3

※：表示量に対する含有率(%)

●アリピプラゾール内用液 12 mg 分包「サワイ」

1) 分包包装品の安定性(加速試験)²¹⁾

アリピプラゾール内用液 12 mg 分包「サワイ」を液体スティック分包包装(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)したものについて、安定性試験を行った。

その結果、規格に適合した。

保存条件	イニシャル	40°C75%RH・遮光 6 ヵ月
性状	無色澄明の液	同左
確認試験	規格に適合	同左
pH	3.0	3.0
質量偏差試験	規格に適合	同左
微生物限度試験	規格に適合	同左
保存剤含量	規格に適合	同左
定量試験※	99.7	98.4

※：表示量に対する含有率(%)

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 1 mg 分包/内用液 3 mg 分包/内用液 6 mg 分包/内用液 12 mg 分包「サワイ」

XIII. - 2. 「配合変化試験成績」参照²²⁾

14.1.1 配合変化

(1) 煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。

(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)及び味噌汁

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

9. 溶出性

＜溶出挙動における同等性及び類似性＞

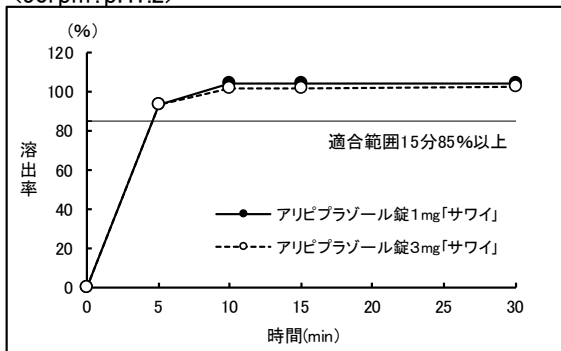
●アリピプラゾール錠 1 mg「サワイ」²³⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、「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)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH5.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、100rpm : pH5.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	アリピプラゾール錠 1 mg「サワイ」(ロット番号 : 694T9S0109)
	標準製剤	アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」(ロット番号 : 694T1S1313、割線なし製剤)
結果	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 比較時点15分及び標準製剤の平均溶出率が約85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲になかったが、f2関数の値が61以上であった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(60分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 比較時点15分及び標準製剤の平均溶出率が約85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>	

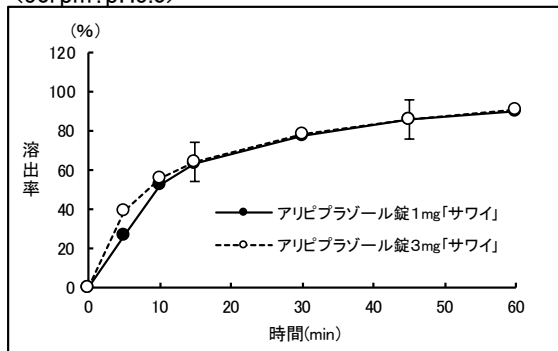
IV. 製剤に関する項目

結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。
----	---

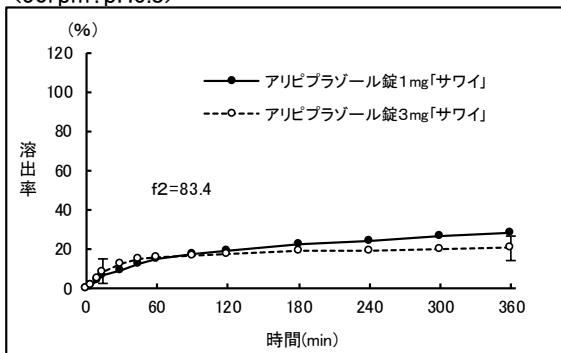
<50rpm:pH1.2>



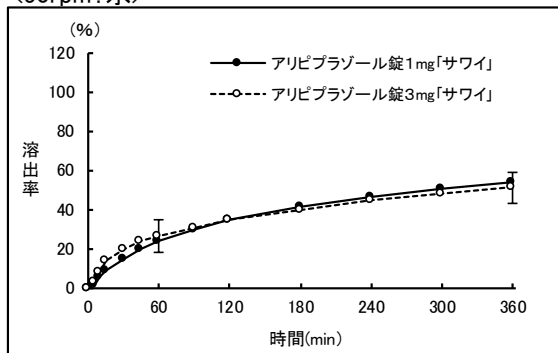
<50rpm:pH5.0>



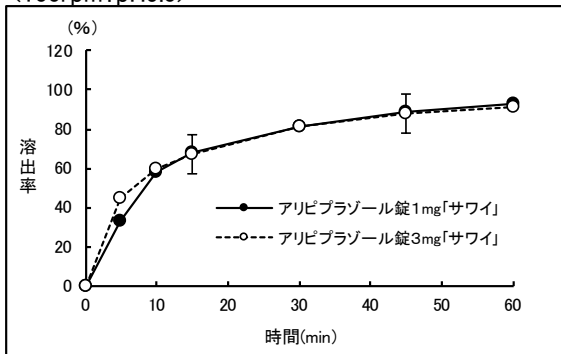
<50rpm:pH6.8>



<50rpm:水>



<100rpm:pH5.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

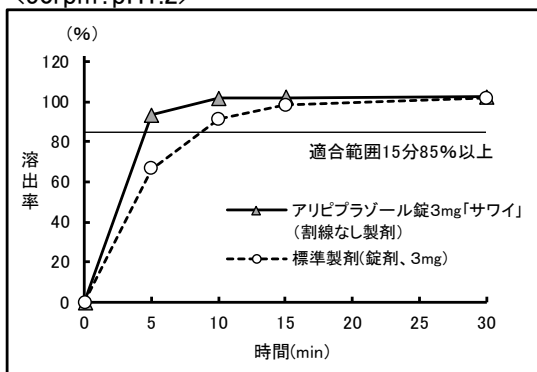
●アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」²⁴⁾

1) 【標準製剤との比較】

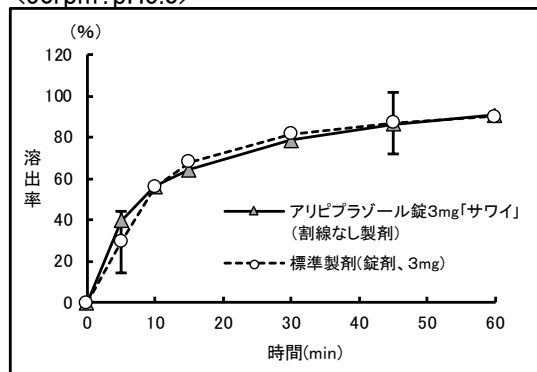
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出性を確認するため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に準じ、溶出挙動の類似性を判定する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 100rpm : pH5.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12 ベッセル
検体	試験製剤	アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」(ロット番号: 694T1S1313、割線なし製剤)
	標準製剤	エビリファイ錠 3mg(ロット番号: 3K94YC4)

<p>結果</p>	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 <50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5分) 及び 85% (45分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。 <50rpm : pH6.8> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。 <50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。 <100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が 60% (5分) 及び 85% (30分) 付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあった。</p>
<p>結論</p>	<p>以上の結果より、すべての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。</p>

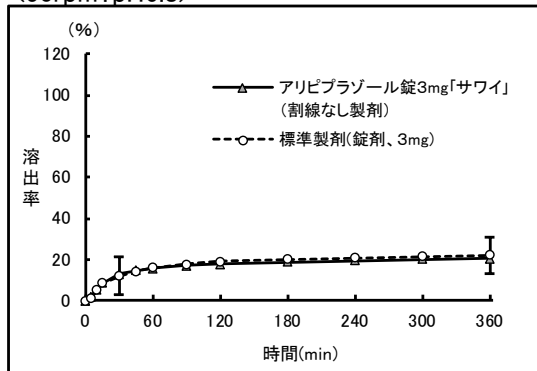
<50rpm : pH1.2>



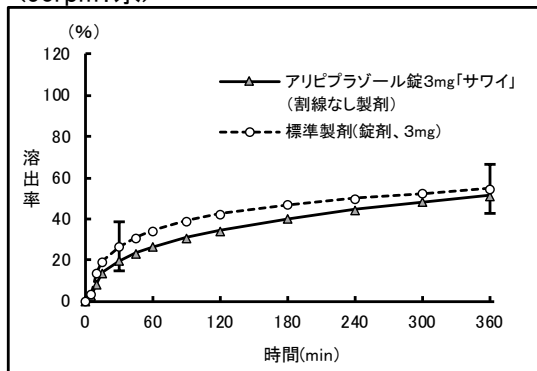
<50rpm : pH5.0>



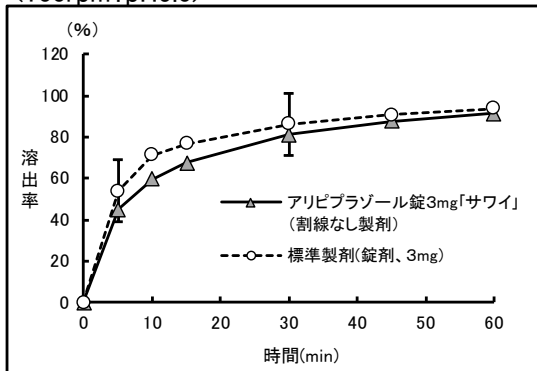
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH5.0>



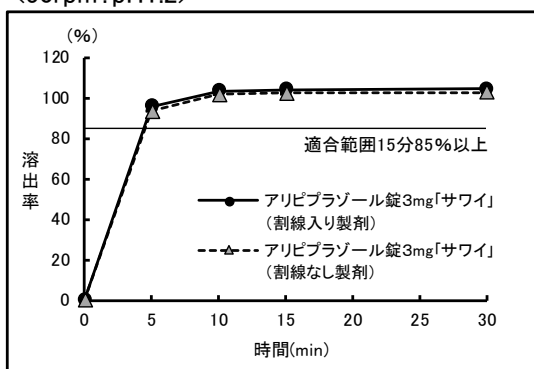
(I : 判定基準の適合範囲)

IV. 製剤に関する項目

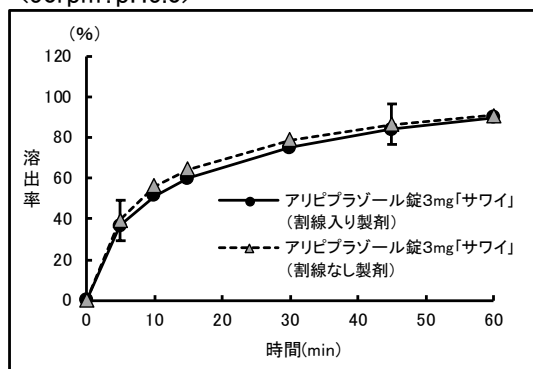
2) 【割線付与前後の製剤の比較】

目的	試験製剤(割線入り製剤)と標準製剤(割線なし製剤)の溶出挙動を比較するため、「経口固形製剤の処方変更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)に従い、溶出挙動を比較する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 100rpm : pH5.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12 ベッセル
検体	試験製剤	アリピプラゾール錠3mg「サワイ」 (ロット番号: 334T0110、割線入り製剤)
	標準製剤	アリピプラゾール錠3mg「サワイ」 (ロット番号: 694T1S1313、割線なし製剤)
結果	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(60分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±8%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率±12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>	
結論	以上の結果より、すべての条件において判定基準を満たしたため、割線入り製剤と割線なし製剤の溶出挙動は同等であると判断した。	

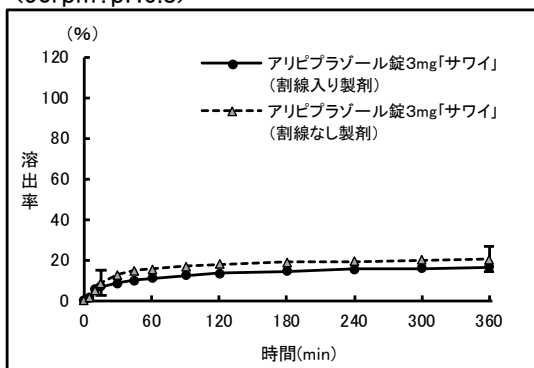
<50rpm : pH1.2>



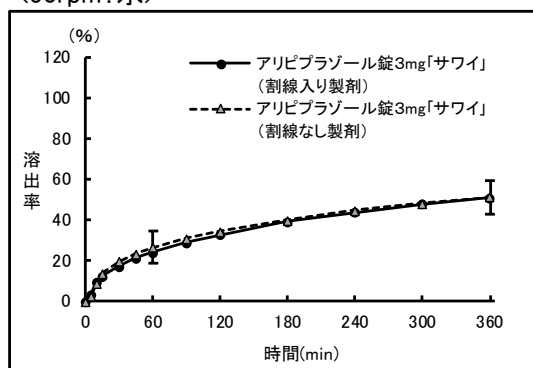
<50rpm : pH5.0>



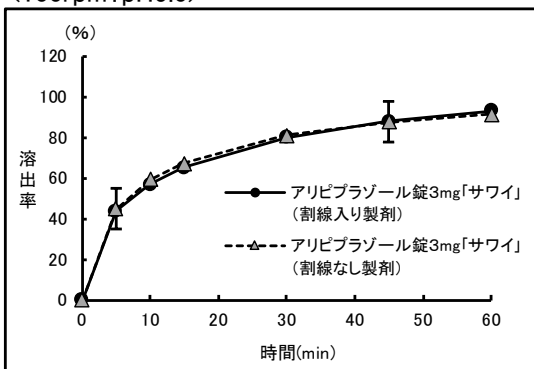
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH5.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

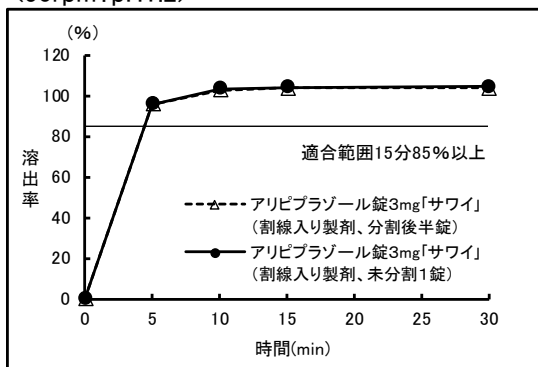
3) 【分割前後の製剤の比較】

目的	試験製剤(分割後半錠)と標準製剤(未分割1錠)の溶出挙動を比較するため、「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)に基づき、溶出挙動を比較する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、pH5.0、pH6.8、水 100rpm : pH5.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12 ベッセル
検体	試験製剤	アリピプラゾール錠3mg「サワイ」 (ロット番号: 334T0110、割線入り製剤、分割後半錠)
	標準製剤	アリピプラゾール錠3mg「サワイ」 (ロット番号: 334T0110、割線入り製剤、未分割1錠)

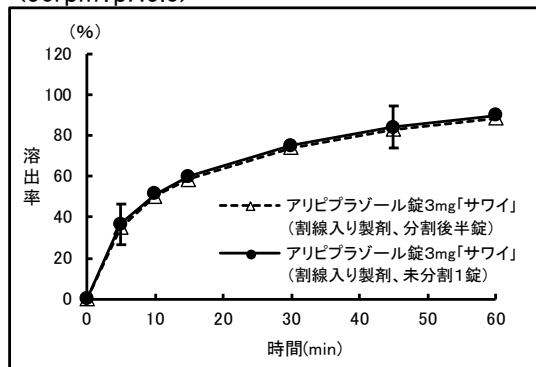
IV. 製剤に関する項目

<p>結果</p>	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも 15 分以内に平均 85%以上溶出した。 最終比較時点(15 分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5 分)及び 85% (45 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±10%の範囲にあった。 最終比較時点(45 分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> f 2 関数の値が 61 以上であった。 最終比較時点(360 分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360 分)における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す時点(60 分)及び規定された試験時間(360 分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±8%の範囲にあった。 最終比較時点(360 分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率 ±12%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±20%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が 40% (5 分)及び 85% (45 分)付近の 2 時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率 ±10%の範囲にあった。 最終比較時点(45 分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p>
<p>結論</p>	<p>以上の結果より、すべての条件において判定基準を満たしたため、分割後半錠と未分割 1 錠の溶出挙動は同等であると判断した。 従って、2) 及び 3) の結果から、割線付与後の未分割 1 錠並びに分割後の半錠について、承認製剤(割線なし製剤 1 錠)に対し、生物学的に同等と判断した。</p>

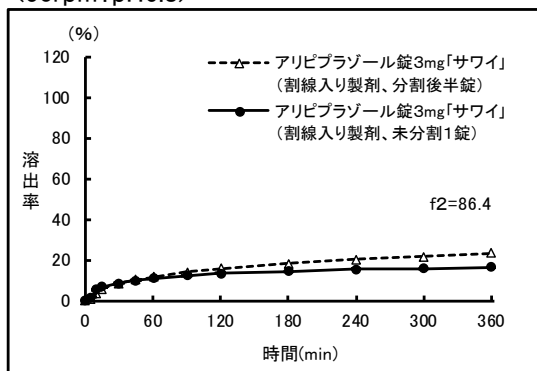
<50rpm : pH1.2>



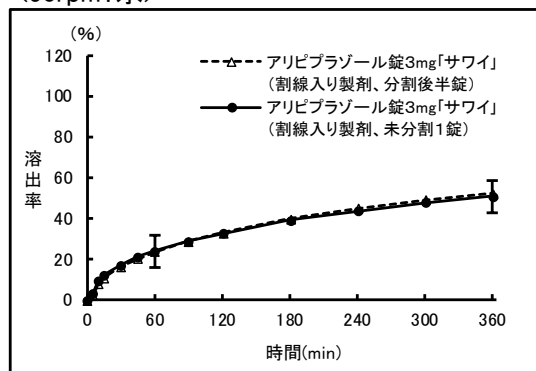
<50rpm : pH5.0>



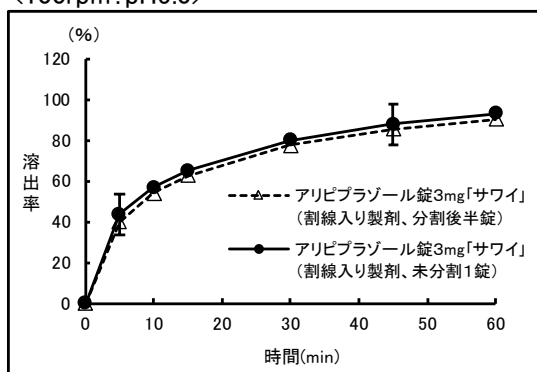
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH5.0>



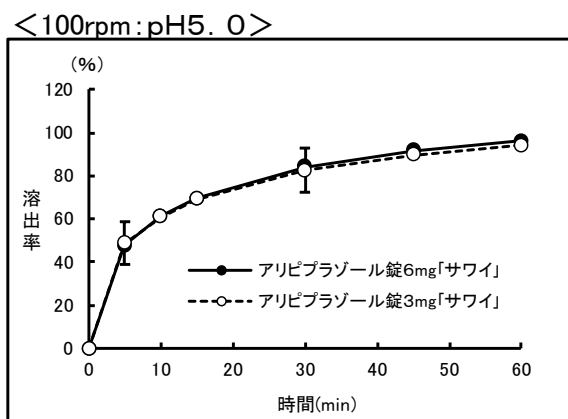
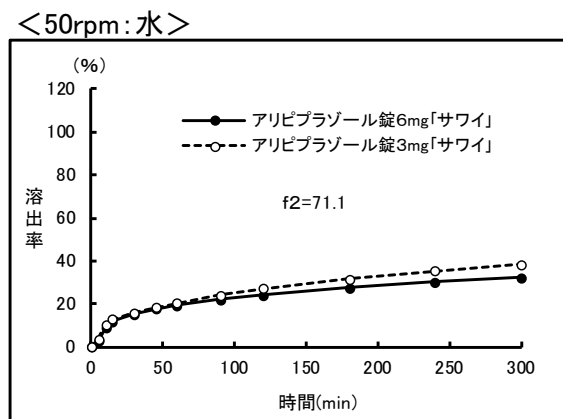
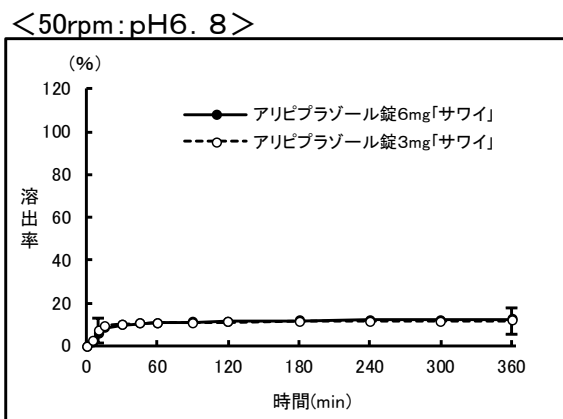
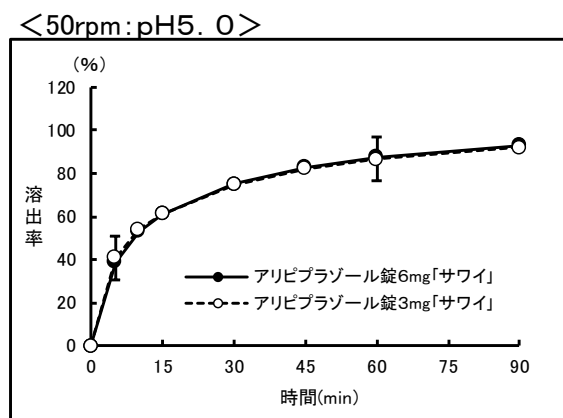
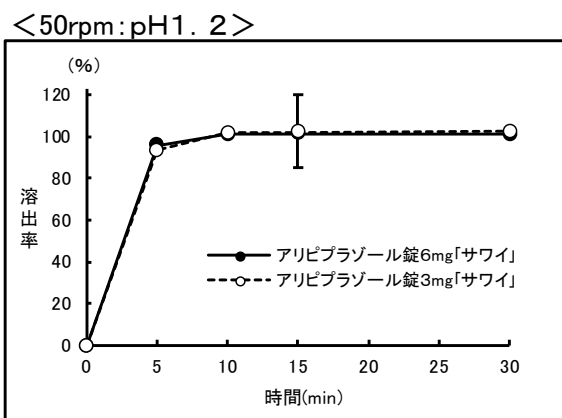
([] : 判定基準の適合範囲)

●アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」²⁵⁾

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm(pH5.0)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」(ロット番号：694T2S0302)	
標準製剤	アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」(ロット番号：694T1S1313、割線なし製剤)	
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (60分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(60分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p>	

IV. 製剤に関する項目

結果及び考察	<p><50rpm : 水> f_2 関数の値が61以上であった。 最終比較時点(240分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲を超えるものが12個中1個以下で、$\pm 15\%$の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 10\%$の範囲にあった。 最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 15\%$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かった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はB水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>
--------	---

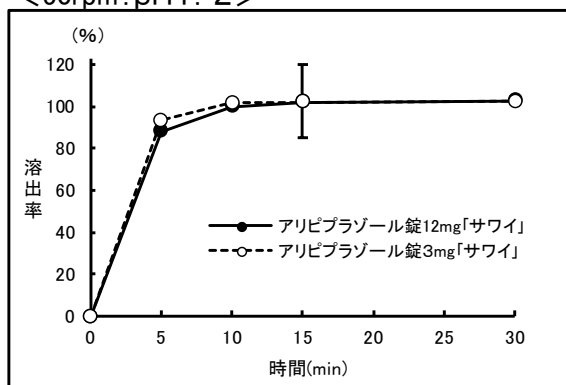


([] : 判定基準の適合範囲)

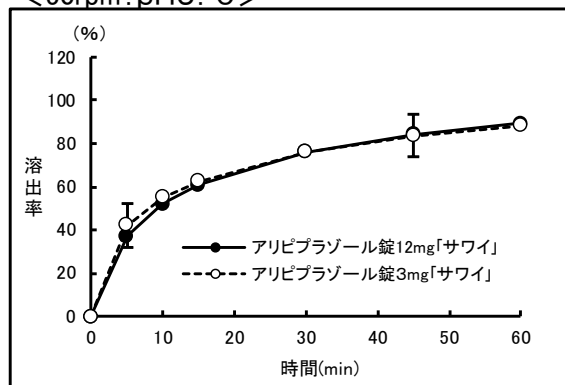
●アリピプラゾール錠12mg「サワイ」²⁶⁾

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm(pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm(pH5.0)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	アリピプラゾール錠12mg「サワイ」(ロット番号：694T3S0402)	
標準製剤	アリピプラゾール錠3mg「サワイ」(ロット番号：694T1S1313、割線なし製剤)	
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(45分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(45分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(30分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(30分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>	

<50rpm : pH1.2>

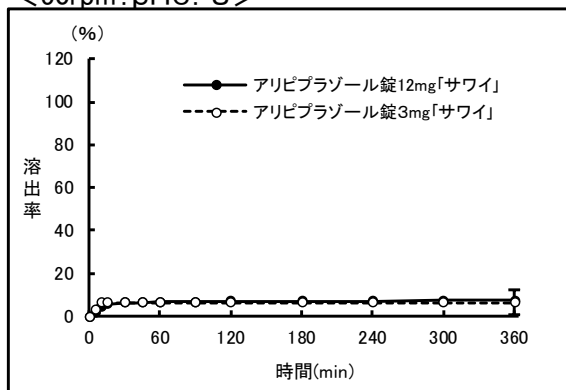


<50rpm : pH5.0>

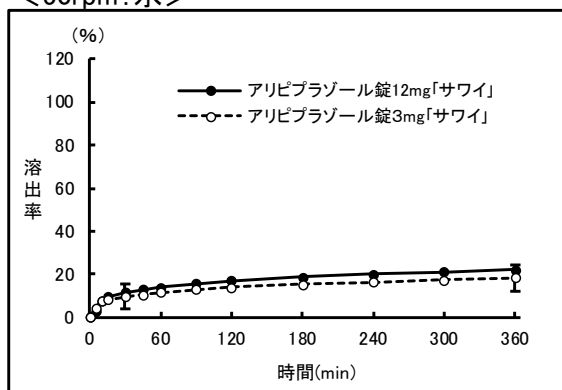


IV. 製剤に関する項目

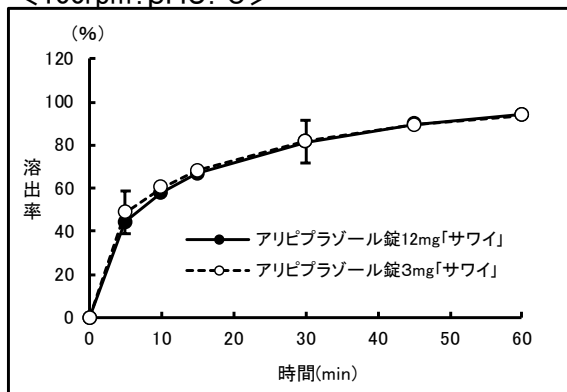
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH5.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

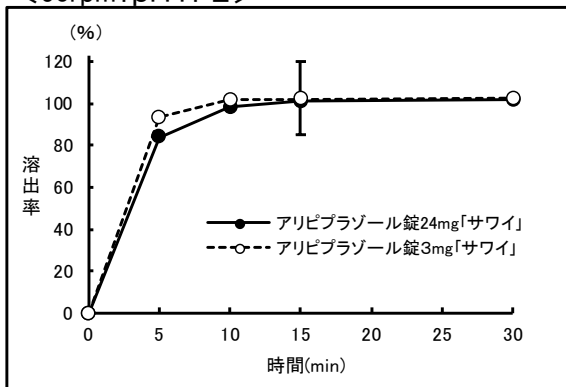
●アリピプラゾール錠24mg「サワイ」²⁷⁾

通知等	「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	
試験条件	パドル法	50rpm (pH1.2、5.0、6.8、水)、100rpm (pH5.0)
試験回数	12ベッセル	
試験製剤	アリピプラゾール錠24mg「サワイ」(ロット番号：694T5S0304)	
標準製剤	アリピプラゾール錠3mg「サワイ」(ロット番号：694T1S1313、割線なし製剤)	
結果及び考察	<p><50rpm : pH1.2> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 最終比較時点(15分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。<50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (120分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><50rpm : pH6.8> 規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p>	

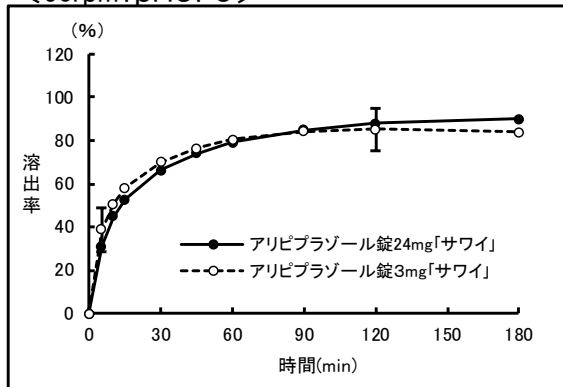
IV. 製剤に関する項目

結果及び考察	<p><50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあった。最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±15%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p><100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(60分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあった。最終比較時点(60分)における試験製剤の個々の溶出率は、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、±25%の範囲を超えるものがなかった。</p> <p>以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。本剤の処方変更水準はC水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。</p>
--------	--

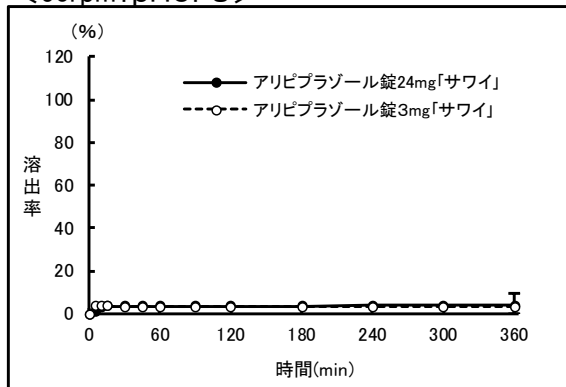
<50rpm : pH1.2>



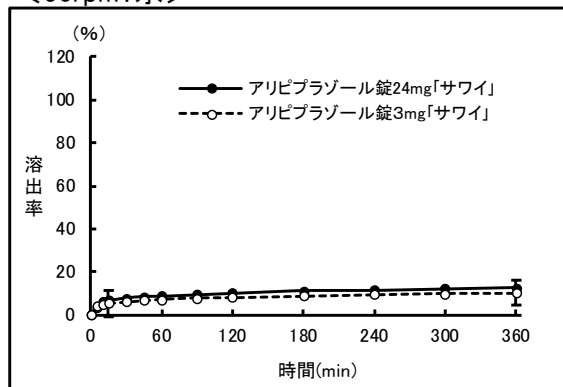
<50rpm : pH5.0>



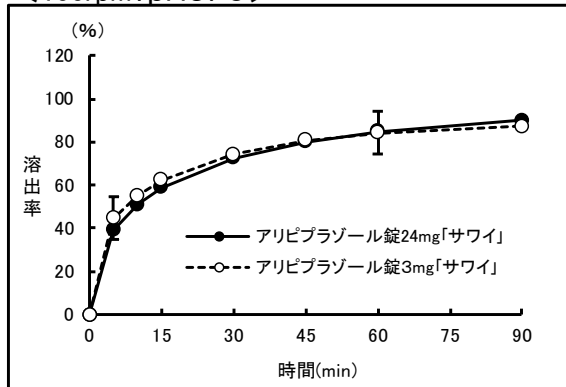
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH5.0>



([] : 判定基準の適合範囲)

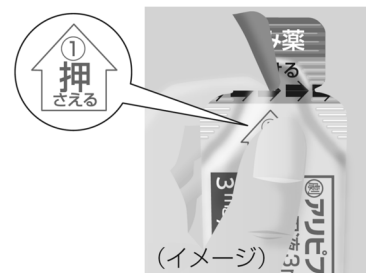
IV. 製剤に関する項目

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

●アリピプラゾール内用液 3mg分包/内用液 6mg分包/内用液12mg分包「サワイ」

右図のように「①押さえる」マークを押さえながら開封すると、
開け口の狭まりによって液飛びを防ぐ。



2) 包装

●アリピプラゾール錠 1mg/錠 3mg/錠 6mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」

<p>22. 包装</p> <p><アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」> PTP：100錠(10錠×10) バラ[乾燥剤入り]：200錠</p> <p><アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」> PTP：100錠(10錠×10) バラ[乾燥剤入り]：200錠</p> <p><アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」> PTP：100錠(10錠×10) バラ[乾燥剤入り]：200錠</p> <p><アリピプラゾール錠12mg「サワイ」> PTP：100錠(10錠×10) バラ[乾燥剤入り]：200錠</p> <p><アリピプラゾール錠24mg「サワイ」> PTP：100錠(10錠×10) バラ[乾燥剤入り]：100錠</p>

●アリピプラゾール内用液 1mg分包/内用液 3mg分包/内用液 6mg分包/内用液12mg分包「サワイ」

<p>22. 包装</p> <p><アリピプラゾール内用液 1mg分包「サワイ」> 1 mL×30包(10包×3)</p> <p><アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」> 3 mL×28包(7包×4)</p> <p><アリピプラゾール内用液 6mg分包「サワイ」> 6 mL×28包(7包×4)</p> <p><アリピプラゾール内用液12mg分包「サワイ」> 12 mL×28包(7包×4)</p>

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 1mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔
[ピロー]アルミラミネートフィルム

●アリピプラゾール錠 3mg/錠 6mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」

PTP：[PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ：[本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

●アリピプラゾール内用液 1mg分包/内用液 3mg分包/内用液 6mg分包/内用液12mg分包「サワイ」

分包：ポリエチレンテレフタレート・アルミニウム・ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンから構成されるフィルム

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

<自動分包機錠剤落下試験>

●アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」²⁸⁾**目的**

本製剤について、全自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段及び最下段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤の錠剤サイズおよび硬度を測定する。

検 体：アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」(ロット:394T21802PQ)

保存条件：・イニシャル(無包装開始直後)

・無包装25°C/75%RH、14日間

試験機器：PROUD YS-TR-260FDS II (株式会社湯山製作所)

試験条件：1錠/包を50包、繰り返し1回

結果**落下試験**

保存条件	イニシャル		無包装25°C/75%RH 14日間	
	最上段	最下段	最上段	最下段
割れ欠け有り	0包	0包	0包	0包
変化なし	50包	50包	50包	50包

<参考>錠剤サイズおよび硬度変化(平均値)

	試験錠数	イニシャル	無包装25°C/75%RH 14日間
直径(mm)	5	6.04	6.12
厚さ(mm)	5	2.55	2.73
重さ(mg)	10	89.9	91.4
硬度(N*/kgf)	5	55/5.6	33/3.4

*：N=0.102kgf換算

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、割れ欠けは認められなかった。

25°C/75%RHに14日間保管した製剤は、イニシャルと比較して直径及び厚さの膨潤、硬度低下が認められた。本試験条件下での全自動錠剤分包機使用にて割れ欠けは認められなかった。

IV. 製剤に関する項目

●アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」²⁹⁾

目的

本製剤について、全自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段のカセットから落下させ、分包する。試験は3回行う。

分包後、外観観察(割れ、欠け)を行い、計数する。また、観察可能な落下経路への粉付きの確認を行う。

検 体：アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」(ロット:334T0112)

- ・イニシャル品(無包装開始直後)
- ・加湿下保存品(無包装25°C/75%RH、2週間保存)

試験機器：①YS-TR-152FDXⅢ-UC(株式会社湯山製作所)

②YS-TR-260FDSⅡ(株式会社湯山製作所)

分包条件：1錠/包×50包(試験1回あたり)

結果

試験機器	検体	外観(錠)		落下経路の粉付着
		割れ	欠け	
①	イニシャル品	0	0	認めず
	加湿下保存品	0	0	認めず
②	イニシャル品	0	0	認めず
	加湿下保存品	0	0	認めず

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル品・加湿下保存品のいずれにおいても割れ欠けは認められなかった。

●アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」³⁰⁾

湯山製作所製自動分包機による試験

試験機器：Ⅰ.YS-TR-330/260FDSⅡ(ユヤマ)

Ⅱ.YS-TR-130FDX-ⅡSE(ユヤマ)

試験方法：本剤の無包装品について、最上段のカセットからそれぞれ50錠落下させ分包した。

試験結果

	イニシャル	25°C75%RH2週間保存品
試験機器Ⅰ	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。
試験機器Ⅱ	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。

<参考：加湿による錠剤サイズの変化>

イニシャル				→	25°C75%RH2週間保存品			
質量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)	硬度(kg)		質量(mg)	直径(mm)	厚み(mm)	硬度(kg)
130.0	7.04	2.77	6.3		132.6	7.17	2.98	3.3

●アリピプラゾール錠12mg「サワイ」³¹⁾

湯山製作所製自動分包機による試験

試験機器： I.YS-TR-330/260FDS II(ユヤマ)

II.YS-TR-130FDX-II SE(ユヤマ)

試験方法： 本剤の無包装品について、最上段のカセットからそれぞれ50錠落下させ分包した。

試験結果

	イニシャル	25°C75%RH2週間保存品
試験機器 I	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。
試験機器 II	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。

<参考：加湿による錠剤サイズの変化>

イニシャル				→	25°C75%RH2週間保存品			
質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	硬度 (kg)		質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	硬度 (kg)
175.0	8.05	2.86	6.6		178.4	8.21	3.11	3.3

●アリピプラゾール錠24mg「サワイ」³²⁾

湯山製作所製自動分包機による試験

試験機器： I.YS-TR-330/260FDS II(ユヤマ)

II.YS-TR-130FDX-II SE(ユヤマ)

試験方法： 本剤の無包装品について、最上段のカセットからそれぞれ50錠落下させ分包した。

試験結果

	イニシャル	25°C75%RH2週間保存品
試験機器 I	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。
試験機器 II	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。	一包化された錠剤に割れ、欠けは認められなかった。

<参考：加湿による錠剤サイズの変化>

イニシャル				→	25°C75%RH2週間保存品			
質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	硬度 (kg)		質量 (mg)	直径 (mm)	厚み (mm)	硬度 (kg)
249.4	9.06	3.34	7.0		254.5	9.23	3.60	3.8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

●アリピプラゾール錠 1 mg/錠 3 mg/錠 6 mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」

4. 効能又は効果

<錠 1 mg、錠 3 mg、錠 6 mg、錠12mg>

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

<錠24mg>

- 統合失調症
- 双極性障害における躁症状の改善

●アリピプラゾール内用液 1 mg分包/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液12mg分包「サワイ」

4. 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
- うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)
- 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)>

5.1 選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等による適切な治療を行っても、十分な効果が認められない場合に限り、本剤を併用して投与すること。

5.2 抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤を投与する場合には、リスクとベネフィットを考慮すること。
[8. 12-8. 15、9. 1. 6、15. 1. 3参照]

<小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性>

5.3 原則として6歳以上18歳未満の患者に使用すること。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<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。

<うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)>

通常、成人にはアリピプラゾールとして3mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性＞

通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1～15mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

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. 用法及び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。][17.1.1-17.1.4参照]

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。

＜うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)＞

7.4 本剤は選択的セロトニン再取り込み阻害剤又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等と併用すること。[うつ病・うつ状態に対して本剤単独投与での有効性は確認されていない。][17.1.7、17.1.8参照]

5. 臨床成績**1) 臨床データパッケージ**

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験**＜統合失調症＞****17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験**

アリピプラゾール4～30mg^{*}を8週間経口投与した非盲検試験において、統合失調症患者129例における主な成績は次のとおりである。主要評価項目である最終全般改善度の改善率^{#)}は、48.8% (63/129例)であった³³⁾。[7.2参照]

※本剤の承認された用法及び用量は、「通常、1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とする。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。」である。

#)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。

V. 治療に関する項目

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

<統合失調症>

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1) 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。

	対象症例	改善率 ^{#)}
アリピプラゾール投与群	120	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³³⁾。

(2) 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。

	対象症例	改善率 ^{#)}
アリピプラゾール投与群	120	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³³⁾。

すべての国内臨床試験は任意増減法で実施されているため、増量することで効果の増強が認められるか否かは検証されていない³⁴⁾。[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。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

(1) 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)^{註)}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)^{註)}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 $p \leq 0.01$)³³⁾。

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³⁴⁾。[7.2参照]

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

〈双極性障害における躁症状の改善〉

17.1.5 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17-1)。

表17-1 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		

(平均値±標準偏差、a)ベースライン値及び国で調整した共分散分析)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^{35,36)}。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

抗うつ剤治療で十分な効果が認められない大うつ病性障害患者586例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)又はセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン)を承認用法・用量で8週間投与し、十分な効果が認められないことを前方視的に確認した後、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mg又は3mgを1日1回6週間投与した。最終評価時におけるMontgomery-Åsberg Depression Rating Scale(MADRS)合計点のベースラインからの変化量は下表に示すとおりであり、アリピプラゾール3~15mg群及び3mg群の両群で、プラセボ群に対し統計学的な有意差が認められた(3~15mg群p=0.006、3mg群p<0.001、ベースライン値で調整した共分散分析(3~15mg群、3mg群の順による閉検定手順))(表17-5)。

表17-5 最終評価時におけるMADRS合計点のベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	MADRS合計点		プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	195	25.5±7.4	-7.4	-	-
アリピプラゾール3~15mg群	194	25.3±7.3	-9.6	-2.2 [-3.7, -0.6]	0.006
アリピプラゾール3mg群	197	25.2±7.2	-10.5	-3.1 [-4.6, -1.5]	<0.001

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

副作用発現頻度は、アリピプラゾール3~15mg群で194例中132例(68.0%)、アリピプラゾール3mg群で197例中111例(56.3%)であった。主な副作用は、アリピプラゾール3~15mg群ではアカシジア71例(36.6%)、振戦20例(10.3%)、傾眠13例(6.7%)、便秘13例(6.7%)及びALT増加13例(6.7%)、3mg群でアカシジア28例(14.2%)、傾眠15例(7.6%)、ALT増加14例(7.1%)、振戦12例(6.1%)及びAST増加10例(5.1%)であった³⁷⁾。[7.4参照]

V. 治療に関する項目

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

17.1.9 国内第Ⅲ相試験

DSM^{注)}-IV-TRにより自閉性障害と診断され、易刺激性を有する患者92例(6～17歳)を対象に実施したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回8週間投与した時、最終評価時におけるABC-J(異常行動チェックリスト日本語版)の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群に対しアリピプラゾール群で統計学的な有意差が認められた(p=0.044、投与群及びベースラインの体重区分(≥40kg、<40kg)を因子とし、ベースラインを共変量とした共分散分析)(表17-7)。

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

表17-7 最終評価時におけるABC-J興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

投与群	例数	ABC-J 興奮性下位尺度スコア			プラセボ群との対比較 ^{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	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
アリピプラ ゾール群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1		

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

副作用発現頻度は、47例中28例(59.6%)であった。主な副作用は、傾眠24例(51.1%)、食欲減退5例(10.6%)及び倦怠感3例(6.4%)であった^{38,39)}。

(2) 安全性試験

〈統合失調症〉

17.1.3 国内長期投与試験

最終全般改善度を有効性評価項目とした24週間以上投与の長期投与3試験(6～24mg/日、最高30mg/日)での、統合失調症患者204例(25週以降も投与継続した症例)における最終評価時の改善率^{#)}は41.2%(84/204例)であった³³⁾。

#) 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。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

(2) 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³³⁾。[7.2参照]

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。

〈双極性障害における躁症状の改善〉

17.1.6 長期投与試験

(1) 国際共同試験

短期試験を完了した有効例(99例、日本人患者32例を含む)を対象に実施したプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-2)。

表17-2 YMRS合計点の推移(FAS、LOCF)

投与群	例数	ベースライン	4週	12週	22週
プラセボ群	42	8.6±7.58	11.9±12.13	12.4±13.98	12.1±14.33
アリピプラゾール群	54	7.4±7.02	6.6±9.37	6.9±11.36	6.3±11.54

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、54例中39例(72.2%)であった。主な副作用は、アカシジア17例(31.5%)、振戦8例(14.8%)、運動緩慢5例(9.3%)、不眠症5例(9.3%)及び流涎過多5例(9.3%)であった⁴⁰⁾。

(2) 国際共同試験(気分安定薬併用)

短期試験を完了した悪化例・不変例及び効果不十分中止例(59例、日本人患者11例を含む)を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回22週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-3)。

表17-3 YMRS合計点の推移(FAS、LOCF)

例数	ベースライン	4週	12週	22週
55	30.5±7.75	13.1±11.63	10.4±11.69	9.7±11.84

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、56例中39例(69.6%)であった。主な副作用は、体重増加11例(19.6%)、アカシジア10例(17.9%)、傾眠7例(12.5%)及び振戦7例(12.5%)であった⁴¹⁾。

(3) 国内臨床試験(気分安定薬併用)

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41例を対象に実施した非盲検試験において、気分安定薬として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムのいずれか1剤の併用下で、アリピプラゾール12~30mgを1日1回24週間投与した時、YMRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-4)。

表17-4 YMRS合計点の推移(FAS、LOCF)

例数	ベースライン	4週	12週	24週
40	23.2±5.50	8.8±8.46	5.1±7.19	4.4±7.23

(平均値±標準偏差)

副作用発現頻度は、41例中38例(92.7%)であった。主な副作用は、アカシジア19例(46.3%)、傾眠11例(26.8%)、振戦9例(22.0%)及び悪心8例(19.5%)であった⁴²⁾。

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

17.1.8 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相試験からの移行例及び新たに組み入れられた65歳以上のSSRI又はSNRI(パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリン、ミルナシプラン及びデュロキセチン)を投与中の大うつ病性障害患者155例を対象に実施した非盲検非対照試験において、SSRI又はSNRIの併用下で、アリピプラゾール3~15mgを1日1回52週間投与した時、MADRS合計点の推移は下表のとおりであった(表17-6)。

表17-6 MADRS合計点の推移(FAS、LOCF)

アリピプラゾール 投与例	例数	ベース ライン	6週	12週	24週	52週
全体(移行例と新規例)	155	18.2±9.6	13.3±9.2	13.1±10.2	13.7±10.6	12.3±10.5
移行例	122	16.4±8.9	13.3±9.0	13.0±10.0	13.4±10.4	11.8±10.2
新規例(65歳以上)	33	24.8±9.3	13.0±10.2	13.4±11.0	14.9±11.5	14.2±11.7

(平均値±標準偏差)

V. 治療に関する項目

副作用発現頻度は、155例中115例(74.2%)であった。主な副作用は、アカシジア42例(27.1%)、体重増加29例(18.7%)、傾眠15例(9.7%)、振戦14例(9.0%)及び血中トリグリセリド増加11例(7.1%)であった⁴³⁾。[7.4参照]

〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉

17.1.10 国内長期投与試験

国内第Ⅲ相試験を完了した患者85例(6～17歳)を対象に実施した非盲検非対照長期試験で、アリピプラゾールを1～15mg/日で1日1回投与した時、ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移は下表のとおりであった(表17-8)。

表17-8 ABC-J興奮性下位尺度スコアの推移(有効性解析対象集団、OC)

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

(平均値±標準偏差(評価例数))

副作用発現頻度は、85例中47例(55.3%)であった。主な副作用は、傾眠25例(29.4%)、体重増加16例(18.8%)、流涎過多6例(7.1%)及び食欲亢進6例(7.1%)であった⁴⁴⁾。

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

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用：ブレクスピプラゾール⁴⁵⁾

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

アリピプラゾールは、ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用、ドパミンD₃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¹⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 受容体親和性

受容体結合試験で、組換え型ヒトドパミンD₂、ヒトドパミンD₃、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D₄、ヒトセロトニン5-HT_{2C}、ヒトセロトニン5-HT₇、ラット大脳皮質α₁-アドレナリン及びヒトヒスタミンH₁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M₁、ラット心臓ムスカリンM₂及びモルモット回腸ムスカリンM₃受容体に対する親和性は低かった^{46~48)} (*in vitro*)。

18.3 ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用

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^{46,49)} (*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D₂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D₂受容体に対してアゴニストとして作用した^{49,50)}。

18.4 ドパミンD₃受容体部分アゴニスト作用

ドパミンD₃受容体に対して部分アゴニストとして作用した⁵¹⁾ (*in vitro*)。

18.5 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⁴⁷⁾ (*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⁵²⁾。

18.6 セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用

マウスにおいてセロトニン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⁵³⁾。また、セロトニンによるラットP11細胞内Ca²⁺濃度の増加を抑制した⁵⁴⁾ (*in vitro*)。

18.7 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⁵⁵⁾。

18.8 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⁵⁰⁾。

18.9 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

VI. 薬効薬理に関する項目

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⁴⁹⁾
(*in vitro*)。

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

●アリピプラゾール錠 1 mg/錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12 mg/錠 24 mg「サワイ」

16.1.1 単回投与

健康成人20例にアリピプラゾール 6 mg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16-1)^{56, 57)}。

表16-1 アリピプラゾール 6 mg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)
6 mg錠×1錠	3.6±2.5	30.96±5.39	61.03±19.59	1,692.9±431.7

(平均値±標準偏差、20例)

16.1.2 反復投与

健康成人15例にアリピプラゾール 3 mg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16-2)⁵⁸⁾。[7.1参照]

表16-2 アリピプラゾール 3 mg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 ^{a)})	18.4±8.6 ^{b)}	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 ^{c)}
	主代謝物 (OPC-14857 ^{a)})	6.2±6.7	10.88±6.42	110.23±64.94	185.7±93.4 ^{c)}

(—: 算出せず、平均値±標準偏差、15例)

a) 活性代謝物、b) 9例、c) 投与間隔間のAUC

<生物学的同等性試験>

●アリピプラゾール錠 1 mg「サワイ」

16.8 その他

アリピプラゾール錠 1 mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた²³⁾。

IV. -9. 参照

●アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」^{59, 60)}

目的

アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

VII. 薬物動態に関する項目

方法

「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号以下、ガイドラインと記載)に準じて、アリピプラゾール錠3mg「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(アリピプラゾールとして3mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中アリピプラゾール濃度を測定する。

採血時点	0、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72、96、168hr
休薬期間	21日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アリピプラゾール錠3mg「サワイ」(ロット:694T1S1313 製剤変更 [※] 前)
標準製剤	エビリファイ錠3mg(ロット:3K94YC4)

※2020年11月：割線追加(直径、重量、厚さ、性状に変更なし)

評価

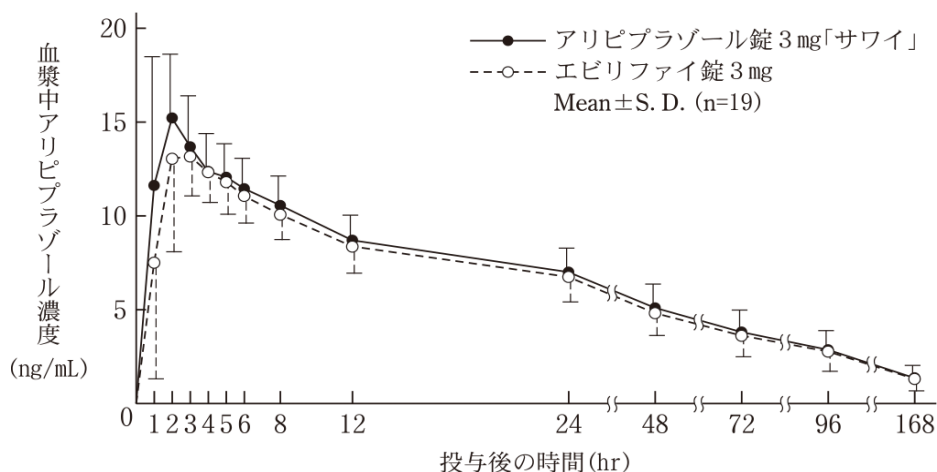
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)
アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」	16.25±3.71	2.3±1.0	62.7±13.2	708.30±166.53
エビリファイ錠3mg	15.56±1.61	2.4±1.0	63.3±13.8	673.24±160.46

(Mean±S.D., n=19)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-168hr}	log(1.05)	log(1.02)~log(1.08)
C _{max}	log(1.02)	log(0.95)~log(1.10)

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)~log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

●アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」

16.8 その他

アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた²⁵⁾。

IV. -9. 参照

●アリピプラゾール錠 12 mg「サワイ」

16.8 その他

アリピプラゾール錠 12 mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた²⁶⁾。

IV. -9. 参照

●アリピプラゾール錠 24 mg「サワイ」

16.8 その他

アリピプラゾール錠 24 mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた²⁷⁾。

IV. -9. 参照

●アリピプラゾール内用液 1 mg分包/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12 mg分包「サワイ」

16.1.1 単回投与

健康成人にアリピプラゾール 3 mg (内用液又は普通錠) を空腹時単回経口投与した時、血漿中未変化体濃度は投与後約 3 時間で最高値に達し、最終相半減期は約 60 時間であった。内用液 0.1% 3 mL と普通錠 3 mg は生物学的に同等であることが確認された (表 16-1)⁶¹⁾。

表 16-1 アリピプラゾール 3 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

剤形	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{168hr} (ng·hr/mL)
内用液	2.6 ± 1.0	15.77 ± 3.313	59.21 ± 13.40	762.1 ± 188.2
普通錠	3.5 ± 1.7	15.32 ± 2.521	62.11 ± 14.17	743.1 ± 196.6

(平均値 ± 標準偏差、20 例)

16.1.2 反復投与

健康成人 15 例にアリピプラゾール 3 mg 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 16-2)⁵⁸⁾。[7.1 参照]

表 16-2 アリピプラゾール 3 mg 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 ^{a)})	18.4 ± 8.6 ^{b)}	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 ^{c)}
	主代謝物 (OPC-14857 ^{a)})	6.2 ± 6.7	10.88 ± 6.42	110.23 ± 64.94	185.7 ± 93.4 ^{c)}

(—: 算出せず、平均値 ± 標準偏差、15 例)

a) 活性代謝物、b) 9 例、c) 投与間隔間の AUC

VII. 薬物動態に関する項目

<生物学的同等性試験>

●アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」^{59, 62)}

目的

アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「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号以下、ガイドラインと記載)に準じて、アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1包(アリピプラゾールとして3mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中アリピプラゾール濃度を測定する。

採血時点	0、0.33、0.67、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、168hr
休薬期間	21日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」(ロット番号：694L4S2615)
標準製剤	エビリファイ内用液0.1%(ロット番号：4B80YL1)

評価

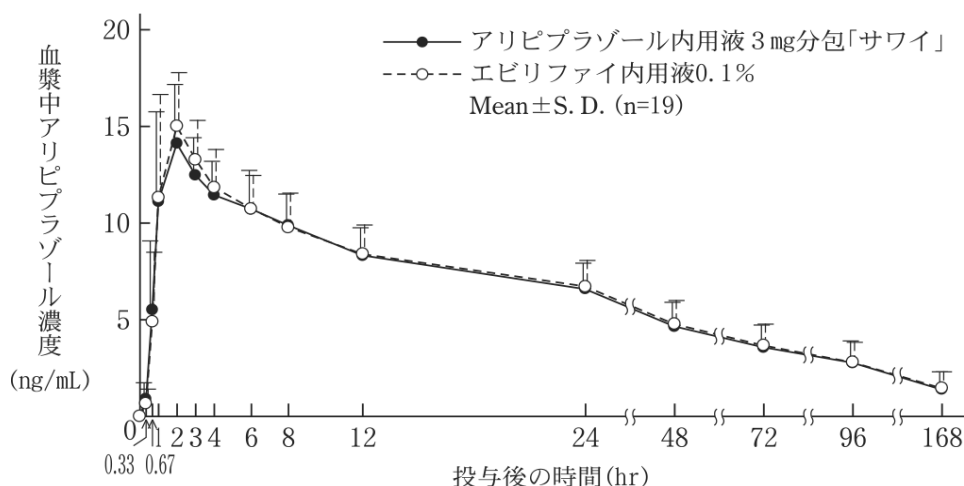
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)~log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

アリピプラゾールとして3mg投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-168hr} (ng・hr/mL)
アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」	14.97±2.67	2.2±1.2	71.2±25.7	667.96±177.13
エビリファイ内用液0.1%	15.50±3.04	2.0±0.6	72.8±30.3	682.37±172.41

(Mean±S.D., n=19)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-168hr}	log(0.98)	log(0.96)~log(1.00)
C _{max}	log(0.97)	log(0.92)~log(1.02)

血漿中濃度ならびにAUC_t、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。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max}) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響**16.2.1 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⁶³⁾。

16.7 薬物相互作用**16.7.1 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⁶⁴⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.2 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⁶⁵⁾。^[10.2参照]

16.7.3 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⁶⁶⁾。^[10.2参照]

16.7.4 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⁶⁷⁾(外国人データ)。

16.7.5 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⁶⁸⁾(外国人データ)。^[10.2参照]

16.7.6 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⁶⁹⁾(外国人データ)。^[13.2参照]

VIII. -7. 参照**2. 薬物速度論的パラメータ****1) 解析方法**

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3) 消失速度定数

●アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」

アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」(割線なし製剤)を健康成人男子に1錠(アリピプラゾールとして3mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{59, 60)}

$$0.011 \pm 0.002 \text{hr}^{-1}$$

●アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」

アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」を健康成人男子に1包(アリピプラゾールとして3mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{59, 62)}

$$0.011 \pm 0.003 \text{hr}^{-1}$$

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

16.3.1 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⁷⁰⁾。

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

16.2.2 絶対的バイオアベイラビリティ

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⁷¹⁾(外国人データ)。

VII. -1. -4) 参照

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

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。

3) 乳汁への移行性

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⁷²⁾。

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

16.3.2 血清蛋白結合率

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⁷³⁾ (*in vitro*、平衡透析法)。

6. 代謝.....

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝され、初回通過効果は少ない。主としてCYP3A4とCYP2D6によって脱水素化と水酸化を受け、またCYP3A4によってN-脱アルキル化を受ける。脱水素体(OPC-14857)が血漿中における主代謝物である。OPC-14857はアリピプラゾール(未変化体)と同様の代謝酵素及び代謝経路によって代謝される⁷⁴⁾。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⁵⁸⁾。[10. 参照]

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

VII. -6. -1) 参照

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

16.5 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⁷⁵⁾(外国人データ)。

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 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⁷⁶⁾(外国人データ)。

16.6.2 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⁷⁷⁾(外国人データ)。

16.6.3 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⁷⁸⁾(外国人データ)。^[9.8参照]

16.6.4 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⁷⁸⁾。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⁷⁹⁾(外国人データ)。

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可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。[1.1、8.2、8.4、9.1.3、11.1.6参照]

2. 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

V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

V. -4. 参照

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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

- 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可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、高血糖症状(口渴、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。
- 〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉
- 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。
- 〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉
- 8.12 うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。[5.2、8.13-8.15、9.1.6、15.1.3参照]
- 8.13 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア/精神運動不穏等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。[5.2、8.12、8.14、8.15、9.1.6、15.1.3参照]
- 8.14 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。[5.2、8.12、8.13、8.15、9.1.6、15.1.3参照]
- 8.15 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。[5.2、8.12-8.14、9.1.6、15.1.3参照]

＜小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性＞

8.16 定期的に安全性及び有効性を評価し、漫然と長期にわたり投与しないこと。

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

＜効能共通＞

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]

＜統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性＞

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。

＜うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)＞

9.1.6 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。[5.2、8.12-8.15、15.1.3参照]

9.1.7 脳の器質的障害のある患者

精神症状を増悪させることがある。

9.1.8 衝動性が高い併存障害を有する患者

精神症状を増悪させることがある。

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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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⁷²⁾。

7) 小児等

9.7 小児等
〈統合失調症、双極性障害における躁症状の改善、うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性〉
9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標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、血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。

2) 併用注意とその理由

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	血圧降下を起こすおそれがある。	アドレナリンはアドレナリン作動性 α 、 β 受容体の刺激剤であり、本剤の α 受容体遮断作用により β 受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体、麻酔剤等	中枢神経抑制作用があるので、減量するなど注意すること。	ともに中枢神経抑制作用を有する。
降圧剤	相互に降圧作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに降圧作用を有する。
抗コリン作用を有する薬剤	抗コリン作用を増強させることがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	ともに抗コリン作用を有する。
ドパミン作動薬 レボドパ製剤	ドパミン作動作用を減弱するおそれがあるので、投与量を調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、リファンピシン等 [16. 7. 5参照]	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。

8. 副作用

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>

1) 重大な副作用と初期症状

<p>11. 1. 1 悪性症候群(0.1%)</p> <p>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。</p>
--

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>11.1.4 アナフィラキシー(頻度不明)</p> <p>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。</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>11.1.8 痙攣 (0.4%)</p> <p>11.1.9 無顆粒球症(頻度不明)、白血球減少(0.1%)</p> <p>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]</p> <p>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]</p>

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	不眠、神経過敏、不安、傾眠	めまい、頭痛、うつ病、幻覚	リビドー亢進、リビドー減退、昏迷、自殺企図、攻撃的反応、異常思考、拒食、独語、知覚減退、注意力障害、もやもや感、末梢神経障害、持続勃起、射精障害、勃起不全、失神、感情不安定、錯乱、神経症、妄想、譫妄、躁病反応、精神症状、双極性障害、認知症、健忘、嗜眠、睡眠障害、鎮静、舌麻痺、気力低下、激越(不安、焦燥、興奮)、パニック反応、片頭痛、顔面痙攣、錯感覚	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

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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	嚙下障害、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	腭炎、歯肉痛、舌 障害、歯の知覚過 敏
血液		赤血球減少、白血 球減少、白血球増 多、好中球減少、 好中球增多、好酸 球減少、単球増 多、リンパ球減 少、リンパ球増 多、ヘモグロビン 低下、ヘマトクリ ット値低下	貧血、赤血球增多、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、 γ -GTP上 昇、Al-P上昇	脂肪肝、Al-P低下、 LDH低下、総ビリル ビン上昇、総ビリル ビン低下	肝炎、黄疸
腎臓		BUN上昇、BUN 低下、蛋白尿、尿 沈渣異常	クレアチニン上昇、尿 糖、尿ウロビリノーゲ ン上昇、尿ビリルビン 上昇、尿中NAG上昇、 尿比重上昇、尿比重低 下、血中尿素減少、血 中尿酸減少、尿量減少	ケトン尿
泌尿器		尿潜血	排尿障害、血尿、膀胱 炎、尿閉、頻尿、多尿	尿失禁
過敏症			発疹、光線過敏性反 応、湿疹、紅斑、そう 痒症、酒さ	血管浮腫、蕁麻 疹、薬物過敏症

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、外陰腔乾燥、無オルガズム症、死亡、関節脱臼、歯牙破折、筋痙攣、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

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

13.1 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 1mg/錠 3mg/錠 6mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 小児の手の届かない所に保管すること。

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。

●アリピプラゾール内用液 1mg分包/内用液 3mg分包/内用液 6mg分包/内用液12mg分包「サワイ」

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 配合変化

(1)煮沸していない水道水は、塩素の影響により混合すると含量が低下するので混合しないこと。

(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)、トリクロロールシロップ(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)及び味噌汁

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

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 本剤を直接服用するか、もしくは1回の服用量を白湯、湯冷まし又はジュース等に混ぜて、コップ一杯(約150mL)くらいに希釈して使用すること。なお、希釈後はなるべく速やかに使用すること。

14.3.2 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。

14.3.3 小児の手の届かない所に保管すること。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

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

〈うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)〉

15.1.3 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した⁸⁰⁾。[5.2、8.12-8.15、9.1.6参照]

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/日以上用量で、肝臓に限局性の肝結石症様病理組織所見が39週間試験の50mg/kg/日以上用量で報告されている。沈渣はアリピプラゾール由来の複数の代謝物がサル胆汁中で溶解度を超える濃度となり沈殿したものと考えられた。なお、これら代謝物のヒト胆汁中における濃度(1日目15mg/日投与、その後6日間30mg/日反復経口投与时)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」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
該当資料なし
 - 2) 反復投与毒性試験
VIII. -12. -2) 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) 参照
 - 5) 生殖発生毒性試験
VIII. -6. -5) 参照
 - 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

	規制区分
製剤	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	劇薬

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

●アリピプラゾール錠 1 mg/錠 3 mg/錠 6 mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」

室温保存

●アリピプラゾール内用液 1 mg分包/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液12mg分包「サワイ」

室温保存

4. 取扱い上の注意

●アリピプラゾール錠 1 mg/錠 3 mg/錠 6 mg/錠12mg/錠24mg「サワイ」

<p>20. 取扱い上の注意</p> <p><製剤共通></p> <p>20.1 開封後は高温・高湿を避けて保存すること。</p> <p><錠 1 mg、錠 3 mg、錠12mg、錠24mg></p> <p>20.2 錠剤表面に使用色素による斑点がみられることがある。</p>
--

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

- ・アリピプラゾール内用液 1 mg分包「サワイ」を服用されている方へ（XⅢ. -2. 参照）
- ・アリピプラゾール内用液 3 mg/ 6 mg/12mg分包「サワイ」を服用されている方へ（XⅢ. -2. 参照）
- ・アリピプラゾール「サワイ」をお飲みになる患者さんとそのご家族の方へ —統合失調症、うつ病・うつ状態、双極性障害—（XⅢ. -2. 参照）
- ・アリピプラゾール「サワイ」をお飲みになる患者さんとそのご家族の方へ —自閉スペクトラム症—（XⅢ. -2. 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：エビリファイ錠 1 mg/錠 3 mg/錠 6 mg/錠12mg/OD錠 3 mg/OD錠 6 mg/OD錠12mg /OD錠24mg/内用液0.1%/散1%

同効薬：ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用：ブレクスピプラゾール⁴⁵⁾

7. 国際誕生日日……………
該当しない

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……………

製品名	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 1 mg 「サワイ」	2022年 2 月 15 日	30400AMX00046000	2022年 6 月 17 日	2022年 6 月 17 日
アリピプラゾール錠 3 mg 「サワイ」	2017年 2 月 15 日	22900AMX00310000	2017年 6 月 16 日	2017年 6 月 16 日
アリピプラゾール錠 6 mg 「サワイ」	2017年 2 月 15 日	22900AMX00311000	2017年 6 月 16 日	2017年 6 月 16 日
アリピプラゾール錠 12mg 「サワイ」	2017年 2 月 15 日	22900AMX00312000	2017年 6 月 16 日	2017年 6 月 16 日
アリピプラゾール錠 24mg 「サワイ」	2017年 2 月 15 日	22900AMX00313000	2017年 6 月 16 日	2017年 6 月 16 日
アリピプラゾール内用液 1 mg分包「サワイ」	2022年 2 月 15 日	30400AMX00058000	2022年 6 月 17 日	2022年 6 月 17 日
アリピプラゾール内用液 3 mg分包「サワイ」	2017年 2 月 15 日	22900AMX00386000	2017年 6 月 16 日	2017年 6 月 16 日
アリピプラゾール内用液 6 mg分包「サワイ」	2017年 2 月 15 日	22900AMX00387000	2017年 6 月 16 日	2017年 6 月 16 日
アリピプラゾール内用液 12mg分包「サワイ」	2017年 2 月 15 日	22900AMX00388000	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……………

●アリピプラゾール錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/錠 24mg/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12mg分包「サワイ」

承認年月日：2018年 9 月 5 日

効能又は効果内容：「双極性障害における躁症状の改善」の効能又は効果を追加した。

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

●アリピプラゾール錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12mg分包「サワイ」

承認年月日：2019年 3 月 6 日

効能又は効果内容：「うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)」の効能又は効果を追加した。

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

●アリピプラゾール錠 3 mg/錠 6 mg/錠 12mg/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液 12mg分包「サワイ」

承認年月日：2022年 6 月 8 日

効能又は効果内容：「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能又は効果を追加した。

用法及び用量内容：効能又は効果追加に伴い、関連の用法及び用量を追加した。

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

X. 管理的事項に関する項目

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(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	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 1mg 「サワイ」	1179045F8036	1179045F8036	129113101	622911301
アリピプラゾール錠 3mg 「サワイ」	1179045F1015	1179045F1074	125590401	622559001
アリピプラゾール錠 6mg 「サワイ」	1179045F2070	1179045F2070	125591101	622559101
アリピプラゾール錠12mg 「サワイ」	1179045F3077	1179045F3077	125592801	622559201
アリピプラゾール錠24mg 「サワイ」	1179045F9016	1179045F9059	125593501	622559301
アリピプラゾール内用液 1mg分包「サワイ」	1179045S5027	1179045S5027	129114801	622911401
アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」	1179045S2052	1179045S2052	125598001	622559801
アリピプラゾール内用液 6mg分包「サワイ」	1179045S3059	1179045S3059	125599701	622559901
アリピプラゾール内用液 12mg分包「サワイ」	1179045S4055	1179045S4055	125600001	622560001

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)作用機序(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.1.2)
 - 2)The Merck Index 14th edition, 2006, p.788.
 - 3)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」
 - 4)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」
 - 5)沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」
 - 6)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
 - 7)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
 - 8)沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
 - 9)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」
 - 10)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」
 - 11)沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」
 - 12)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 - 13)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 - 14)沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 - 15)沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
 - 16)沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
 - 17)沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
 - 18)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール内用液 1mg分包「サワイ」
 - 19)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」
 - 20)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール内用液 6mg分包「サワイ」
 - 21)沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] アリピプラゾール内用液12mg分包「サワイ」
 - 22)沢井製薬(株) 社内資料[配合変化試験成績] アリピプラゾール内用液 1mg分包/内用液 3mg分包/内用液 6mg分包/内用液12mg分包「サワイ」
 - 23)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」
 - 24)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
 - 25)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」
 - 26)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 - 27)沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
 - 28)沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」
 - 29)沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
 - 30)沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」
 - 31)沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 - 32)沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
 - 33)統合失調症を対象とした臨床試験(エビリファイ錠/散:2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.5)

X I. 文献

- 34) 用法・用量(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、審査報告書)
- 35) 双極性障害における躁症状に対する短期試験(二重盲検試験：国際共同試験)①(エビリファイ錠/散/内用液/OD錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 36) 双極性障害における躁症状に対する短期試験(二重盲検試験：国際共同試験)②(エビリファイ錠/散/内用液/OD錠：2012年1月18日承認、審査報告書)
- 37) うつ病・うつ状態に対する短期試験(エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 38) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験①(エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2016年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 39) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する短期試験②(エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2016年9月28日承認、審査報告書)
- 40) 双極性障害における躁症状に対する長期投与試験(二重盲検試験：国際共同試験)(エビリファイ錠/散/内用液/OD錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 41) 双極性障害における躁症状に対する長期投与試験(気分安定薬併用非盲検試験：国際共同試験)(エビリファイ錠/散/内用液/OD錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 42) 双極性障害における躁症状に対する長期投与試験(気分安定薬併用非盲検試験：国内臨床試験)(エビリファイ錠/散/内用液/OD錠：2012年1月18日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 43) うつ病・うつ状態に対する長期試験(エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2013年6月14日承認、申請資料概要2.7.6.4)
- 44) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する長期試験(エビリファイ錠/OD錠/散/内用液：2016年9月28日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 45) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>> (2022/3/28 アクセス)
- 46) Burris, K. D. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002 ; 302(1) : 381-389
- 47) Jordan, S. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2002 ; 441(3) : 137-140
- 48) 受容体親和性(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 49) Inoue, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996 ; 277(1) : 137-143
- 50) Kikuchi, T. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 1995 ; 274(1) : 329-336
- 51) Tadori, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 2008 ; 597(1-3) : 27-33
- 52) セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 53) Hirose, T. et al. : J. Psychopharmacol., 2004 ; 18(3) : 375-383
- 54) セロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 55) 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.6.2.2)
- 56) 単回経口投与試験①(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 57) 単回経口投与試験②(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.1.2)
- 58) 反復経口投与試験(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 59) 田中孝典他：診療と新薬, 2017 ; 54(4) : 450-459
- 60) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
- 61) 東純一他：薬理と治療, 2008 ; 36(12) : 1131-1139
- 62) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] アリピプラゾール内用液 3mg分包「サワイ」
- 63) 食事による影響の検討(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 64) キニジンとの相互作用(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 65) Azuma, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 2012 ; 68(1) : 29-37
- 66) Kubo, M. et al. : Drug Metab. Pharmacokinet., 2005 ; 20(1) : 55-64
- 67) ケトコナゾールとの相互作用(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 68) カルバマゼピンとの相互作用(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 69) 活性炭併用投与時の薬物動態(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
- 70) 分布容積(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
- 71) 絶対的バイオアベイラビリティ(エビリファイ錠/散：2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.1)

- 72) Schlotterbeck, P. et al. : Int. J. Neuropsychopharmacol., 2007 ; 10(3) : 433
 73) 血清蛋白結合率(エビリファイ錠/散 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
 74) 代謝(エビリファイ錠/散 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
 75) 排泄(エビリファイ錠/散 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.2.3)
 76) 腎障害患者における薬物動態(エビリファイ錠/散 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
 77) 肝障害患者における薬物動態(エビリファイ錠/散 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
 78) 年齢、性別による影響(エビリファイ錠/散 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
 79) 母集団薬物動態及び薬力学解析(エビリファイ錠/散 : 2006年1月23日承認、申請資料概要2.7.6.3)
 80) Stone, M. et al. : BMJ, 2009 ; 339 : b2880
 81) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」
 82) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
 83) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」
 84) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 85) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] アリピプラゾール錠24mg「サワイ」
 86) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」
 87) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アリピプラゾール錠 3mg「サワイ」
 88) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アリピプラゾール錠 6mg「サワイ」
 89) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アリピプラゾール錠12mg「サワイ」
 90) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊・懸濁及びチューブ通過性試験] アリピプラゾール錠24mg「サワイ」

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会 “錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日” 西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

 2. 海外における臨床支援情報
- 該当資料なし

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

●アリピプラゾール錠 1mg「サワイ」⁸¹⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
694T9S0110	室温	25°C/60%RH、遮光、開放シャーレ
	光	25°C/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放シャーレ

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・純度試験(類縁物質)・定量試験	1回

結果

試験項目	性状	純度試験(類縁物質)	定量試験※
イニシャル	微赤白色の粉末	適合	100.0
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
光(60万lx・hr、 ≥100W・hr/m ²)	変化なし	変化なし	変化なし 100.0

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

●アリピプラゾール錠3mg「サワイ」⁸²⁾

アリピプラゾール錠3mg「サワイ」を粉砕後、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	青色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	99.4	99.9	100.0

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●アリピプラゾール錠6mg「サワイ」⁸³⁾

アリピプラゾール錠6mg「サワイ」を粉砕後、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	98.8	99.7	99.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●アリピプラゾール錠12mg「サワイ」⁸⁴⁾

アリピプラゾール錠12mg「サワイ」を粉砕後、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	98.8	101.4	100.7

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

●アリピプラゾール錠24mg「サワイ」⁸⁵⁾

アリピプラゾール錠24mg「サワイ」を粉砕後、各種条件下で保存し、安定性試験を行った。その結果、以下の結果が得られた。

保存条件	イニシャル	透明瓶開放 (室温、30日)	透明瓶密栓 (室温、30日)	褐色瓶密栓 (室温、30日)
性状	赤色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
定量試験※	100.0	98.9	99.4	100.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

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 1 mg「サワイ」⁸⁶⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8 Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	694T9S0109
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤は完全には崩壊しなかったが、転倒混和により懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約7.3	

●アリピプラゾール錠 3 mg「サワイ」⁸⁷⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8 Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

●アリピプラゾール錠 6 mg「サワイ」⁸⁸⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55℃)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8 Fr. (外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

●アリピプラゾール錠12mg「サワイ」⁸⁹⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55°C)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

●アリピプラゾール錠24mg「サワイ」⁹⁰⁾

試験方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、温湯(約55°C)20mLを採取した。
2. 5分放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認した。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返した。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液を8Fr.(外径2.7mm)フィーディングチューブに注入し、水(20mL)でフラッシュ後、通過状態を観察した。

結果

懸濁状態	錠剤は5分後に崩壊し、転倒混和により懸濁液となった
チューブ通過性	通過した

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・アリピプラゾール内用液1mg分包「サワイ」を服用されている方へ

アリピプラゾール内用液1mg分包「サワイ」
を服用されている方へ

このお薬は「**のみ薬**」です。
目、鼻、耳には使用しないでください。

●**使用方法**



① ① 凹部分を押しさえながら、
② 開ける(●)の方向に開けてください。
※本体を押しさえると液が飛び出る恐れがあります。

ゆっくりと袋を絞るよう
にして、切り口から直接お飲みください。

●**保管上の注意**

- ・開封後は速やかに全量をお飲みください。
- ・小児の手の届かない所に保管してください。
- ・直射日光や高温を避けて保管してください。

(飲み方については裏面をご覧ください)

アリピプラゾール内用液1mg分包「サワイ」
を服用されている方へ

●**飲み方**

1. ゆっくりと袋を絞るようにして、切り口から直接お飲みください。
2. 飲みづらい場合は、コップ一杯くらいの白湯、湯冷まし、ジュースなどに混ぜて速やかにお飲みください。
3. 硬度の高い一部のミネラルウォーターなどと混ぜると濁ることがありますので、濁った場合は服用しないでください。
4. 水道水(煮沸していないもの)、茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶や玄米茶等)、味噌汁とは混ぜないでください。
5. 他の薬剤と混ぜると濁ることがありますので、他の薬剤と混ぜて服用する場合には、医師又は薬剤師にご相談ください。

沢井製薬株式会社

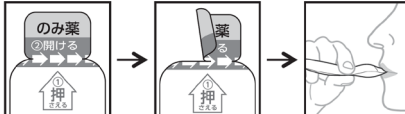
A01A220601
OAK

- ・アリピプラゾール内用液 3 mg/ 6 mg/12mg分包「サワイ」を服用されている方へ

アリピプラゾール 内用液
3mg/6mg/12mg分包「サワイ」を服用されている方へ

このお薬は「のみ薬」です。
目、鼻、耳には使用しないでください。

●使用方法



① ①部分を押さへながら、
②開ける(▲)の方向に開けてください。
※本体を押さえると液が飛び出る恐れがあります。

ゆっくりと袋を絞るよう
にして、切り口から
直接お飲みください。

●保管上の注意

- ・開封後は速やかに全量をお飲みください。
- ・小児の手の届かない所に保管してください。
- ・直射日光や高温を避けて保管してください。

(飲み方については裏面をご覧ください)

アリピプラゾール 内用液
3mg/6mg/12mg分包「サワイ」を服用されている方へ

●飲み方

1. ゆっくりと袋を絞るようにして、切り口から直接お飲みください。
2. 飲みづらい場合は、コップ一杯くらいの白湯、湯冷まし、ジュースなどに混ぜて速やかにお飲みください。
3. 硬度の高い一部のミネラルウォーターなどと混ぜると濁ることがありますので、濁った場合は服用しないでください。
4. 水道水(煮沸していないもの)、茶葉由来飲料(紅茶、ウーロン茶、緑茶や玄米茶等)、味噌汁とは混ぜないでください。
5. 他の薬剤と混ぜると濁ることがありますので、他の薬剤と混ぜて服用する場合には、医師又は薬剤師にご相談ください。

沢井製薬株式会社

A02A220102
1BC

- ・アリピプラゾール「サワイ」をお飲みになる患者さんとそのご家族の方へ — 統合失調症、うつ病・うつ状態、双極性障害 —
- ・アリピプラゾール「サワイ」をお飲みになる患者さんとそのご家族の方へ — 自閉スペクトラム症 —

沢井製薬株式会社「医療関係者向け総合情報サイト」<https://med.sawai.co.jp/> 参照

配合変化試験成績²²⁾

●アリピプラゾール内用液 1 mg分包/内用液 3 mg分包/内用液 6 mg分包/内用液12mg分包「サワイ」

1. pH変動試験

目的

アリピプラゾール内用液12mg分包「サワイ」について、他剤と配合した際の変化を確認するためにpH変動試験を実施する。

方法

本製剤に0.1mol/Lの塩酸(HCl)及び水酸化ナトリウム(NaOH)溶液をそれぞれ外観変化が確認されるまで滴加する。ただし、外観変化が確認されない場合の最大滴加量は5 mLとする。滴加前及び滴加直後の検体について以下の試験を実施する。

試験検体、試験項目及び試験回数

ロット番号	ARP012
試験項目	外観、pH
試験回数	1回

結果

試験実施：2016年12月

含量/容量	規格pH	滴加前		(A)0.1mol/L HCl (B)0.1mol/L NaOH	滴加直後		
		試料pH	外観		最終pH	移動指数	変化所見
12mg/12mL	2.7~3.5	3.00	無色澄明	(A)5.0mL	1.64	1.36	変化なし
				(B)5.0mL	4.17	1.17	変化なし

2. 配合変化試験

目的

アリピプラゾール内用液12mg分包「サワイ」を他剤、水道水、ミネラルウォーター及び飲料と配合した際の変化を確認するために配合変化試験を実施する。

方法

本製剤と他剤、水道水、ミネラルウォーター及び飲料を配合して下記条件で保存した後、下記試験項目について確認する。

保存条件及び保存容器

保存条件	室温(1~30℃)、成り行き散光下
保存容器	性状、pH：投薬瓶(プラスチック容器、密栓) 含量：メスフラスコ ^{※1} 、共栓付三角フラスコ

※1：シロップ剤との配合の場合。

試験検体、試験項目及び試験回数

ロット番号	ARP012
試験項目	性状(外観、におい ^{※2} 、再分散性 ^{※3})、pH ^{※4} 、含量 ^{※5}
試験回数	1回

※2：本製剤はオレンジ様芳香を有する。

※3：試験液を入れた投薬瓶を5秒間倒立させ、次いで5秒間正立する。この操作を1回として、懸濁液が均質に分散するまでの回数が9回までは良好、10回以上は不良とする。

※4：飲料については未実施。

※5：配合直後のアリピプラゾール量を100%とし、()に表示量に対する含有率を%で示す。

結果

【シロップ剤等との配合】

試験実施：2016年12月

分類	配合薬剤名(成分名) 外観、におい、pH、配合量	当社製剤 配合量	試験項目	配合結果			
				配合直後	1日後	3日後	7日後
精神神経用剤	リスパダール内用液 1mg/mL (リスペリドン) 外観：無色澄明の液 におい：なし pH：2.93 配合量：3mL	12mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい
			再分散性	良好	良好	良好	良好
			pH	2.96	3.02	2.99	2.97
			含量 (%)	100.0 (100.2)	—	—	99.4
矯味、 矯臭、 着色剤	日本薬局方 単シロップ (単シロップ) 外観：無色澄明の液 におい：なし pH：2.94 配合量：12mL	12mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい
			再分散性	良好	良好	良好	良好
			pH	2.95	3.00	2.97	2.94
			含量 (%)	100.0 (99.0)	—	—	99.3

【水道水との配合】

試験実施：2016年12月

分類	配合品名 外観、におい、pH、配合量	当社製剤 配合量	試験項目	配合結果						
				配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	3日後	7日後
水道水	湯冷まし(室温) 外観：無色透明の液 におい：なし pH：9.30 配合量：114mL	6 mL	外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明
			におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい
			再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好
			pH	3.61	3.49	3.55	3.51	3.57	3.55	3.52
			含量 (%)	100.0 (99.4)	—	—	—	98.9	—	99.6
	湯冷まし(室温) 外観：無色透明の液 におい：なし pH：9.30 配合量：147mL	3 mL	外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明
			におい	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
			再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好
			pH	4.19	4.16	4.17	4.10	4.21	4.20	3.94
			含量 (%)	100.0 (99.6)	—	—	—	92.4	—	108.4
	白湯(50℃) 外観：無色透明の液 におい：なし pH：8.76 配合量：114mL	6 mL	外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明
			におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい
			再分散性	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好
			pH	3.59	3.51	3.54	3.50	3.56	3.55	3.51
			含量 (%)	100.0 (100.3)	—	—	—	109.3	—	101.6
	白湯(80℃) 外観：無色透明の液 におい：なし pH：9.25 配合量：114mL	6 mL	外観	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明	無色透明
におい			わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	わずかに甘い におい	
再分散性			良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好	
pH			3.58	3.47	3.51	3.50	3.54	3.54	3.53	
含量 (%)			100.0 (102.0)	—	—	—	99.1	—	103.0	

—：未実施

【ミネラルウォーターとの配合】

試験実施：2016年12月

分類	配合品名 外観、におい、pH、配合量	当社製剤 配合量	試験項目	配合結果	
				配合直後	1時間後
ミネラルウォーター	サントリー天然水 外観：無色透明の液 におい：なし pH：6.93 配合量：147mL	3 mL	外観	無色透明	無色透明
			におい	なし	なし
			再分散性	良好	良好
			pH	3.91	3.85
			含量 (%)	100.0 (98.6)	100.1
	キリン アルカリイオンの水 外観：無色透明の液 におい：なし pH：8.78 配合量：147mL	3 mL	外観	無色透明	無色透明
			におい	なし	なし
			再分散性	良好	良好
			pH	4.58	4.46
			含量 (%)	100.0 (100.0)	99.2

【飲料との配合】

試験実施：2016年12月

分類	配合品名 外観、におい、配合量	当社製剤 配合量	試験項目	配合結果				
				配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
飲	上島珈琲BLACK無糖 プレミアムドライ 外 観：濃褐色の懸濁液 におい：コーヒーのにおい 配合量：75mL	6 mL	外観	濃褐色懸濁	濃褐色懸濁	濃褐色懸濁	濃褐色懸濁	濃褐色懸濁
			におい	コーヒーのにおい	コーヒーのにおい	コーヒーのにおい	コーヒーのにおい	コーヒーのにおい
			再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
			含量 (%)	100.0 (98.5)	—	—	—	100.1
料	Doleオレンジジュース 外 観：黄色の懸濁液 におい：オレンジのにおい 配合量：75mL	6 mL	外観	黄色懸濁	黄色懸濁	黄色懸濁	黄色懸濁	黄色懸濁
			におい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい	オレンジのにおい
			再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
			含量 (%)	100.0 (98.1)	—	—	—	99.7
料	カルピスウォーター 外 観：淡白色の懸濁液 におい：カルピスのにおい 配合量：75mL	6 mL	外観	淡白色懸濁	淡白色懸濁	淡白色懸濁	淡白色懸濁	淡白色懸濁
			におい	カルピスのにおい	カルピスのにおい	カルピスのにおい	カルピスのにおい	カルピスのにおい
			再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
			含量 (%)	100.0 (99.0)	—	—	—	100.3
料	ポカリスエット 外 観：微白色の懸濁液 におい：ポカリスエットのにおい 配合量：75mL	6 mL	外観	微白色懸濁	微白色懸濁	微白色懸濁	微白色懸濁	微白色懸濁
			におい	ポカリスエットのにおい	ポカリスエットのにおい	わずかに ポカリスエットのにおい	わずかに ポカリスエットのにおい	わずかに ポカリスエットのにおい
			再分散性	良好	良好	良好	良好	良好
			含量 (%)	100.0 (98.5)	—	—	—	101.1

—：未実施

