

安立妥錠 5 毫克

Aritero 5 (Aripiprazole Tablets 5mg)

衛部藥輸字第 027065 號

本藥須由醫師處方使用

(依文獻記載)

警語：患有失智症相關精神疾病之老年病人的死亡率會升高，以及增加併服抗憂鬱藥物病人之自殺念頭與自殺行為。

服用抗精神病藥物的失智症相關精神疾病的老年病人，有增加死亡的危險性。Aripiprazole 並未被批准用來治療失智症相關的精神疾病。【參見警語和注意事項】。

短期研究顯示抗憂鬱劑會升高兒童、青少年及年輕成人出現自殺念頭及自殺行為的風險。這些研究並未顯示對 24 歲以上病人使用抗憂鬱劑時出現自殺念頭與自殺行為的風險會升高；在 65 歲(含)以上的病人中，使用抗憂鬱劑時的風險有降低的現象。【參見警語和注意事項】。

對開始接受抗憂鬱劑治療的所有年齡層的病人，嚴密觀察是否有臨床表徵惡化、出現自殺念頭與自殺行為之緊急狀況。應告知家屬與照顧者嚴密觀察以及與處方醫師保持聯繫。【參見警語和注意事項】。

1.適應症

成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。

2.用法用量 (依文獻記載)

2.1 思覺失調症

成人

Aripiprazole 的建議起始劑量與目標劑量為每日 10 或 15 毫克，一日一次，不須考慮飲食因素。經系統性評估後顯示 aripiprazole 每日劑量在 10-30 毫克範圍內是有療效的。然而，高於每日 10-15 毫克的用藥量，並沒有顯示出有較佳的效果。藥效達到穩定狀態需要 2 週，故在服藥未達 2 週，不應該增加劑量【參見臨床研究】。

維持治療-維持治療之療效已在一個針對已經服用其他抗精神病藥物三個月或更久之病情穩定的思覺失調症病人的試驗中獲得證實。安排他們停用先前的藥物後，隨機分配至每日服用 aripiprazole 15 毫克或是安慰劑；觀察他們接下來的疾病復發狀況【參見臨床研究】。病人應該定期評估是否需要維持治療。

青少年

Aripiprazole 的建議目標劑量為 10 毫克/日。在 aripiprazole 的研究中曾針對 13 至 17 歲的青少年思覺失調症病人使用每日 10 毫克與 30 毫克的劑量。這些病人所使用之錠劑的起始每日劑量為 2 毫克，並於 2 天後調整為 5 毫克，再於另外 2 天之後調整至 10 毫克的目標劑量。後續則應以每次增加 5 毫克的方式提高劑量。30 毫克/日的劑量並未呈現出較 10 毫克/日之劑量更佳的效果。使用 aripiprazole 時並不須考慮飲食因素【參見臨床研究】。病人應定期接受重新評估，以確認維持治療的必要性。

由其他抗精神病藥物換用 Aripiprazole

關於先前使用其它抗精神病藥物治療的思覺失調症病人轉換至服用 aripiprazole 或併服其它抗精神病藥物的方式，目前尚未收集到有系統整理的資料來明確地說明。對某些思覺失調症病人來說，立即停用先前使用的抗精神病藥物是可以接受，對於其他病人來說，逐漸停藥的方式，可能是最適當的。在所有案例中，重疊服用不同精神病藥物的時期，應該盡量減至最小。

2.2 劑量調整

對已知為 CYP2D6 不良代謝(poor metabolizers)病人與同時併服 CYP3A4 抑制劑或 CYP2D6 抑制劑或強效 CYP3A4 誘導劑的病人建議調整劑量(表 1)。合併治療的藥物停用後，aripiprazole 的劑量應調整至正常劑量。當強效 CYP3A4 誘導劑停用後，應在 1-2 週內將 aripiprazole 的劑量降為正常劑量。當必須同時使用 aripiprazole 與其強效、中效或弱效的 CYP3A4 和 CYP2D6 抑制劑時(如：強效的 CYP3A4 抑制劑和中效的 CYP2D6 抑制劑，或中效的 CYP3A4 抑制劑和中效的 CYP2D6 抑制劑)，aripiprazole 的劑量應先減為一般劑量的四分之一(25%)，再根據臨床反應逐步調整劑量。

表 1：對於 CYP2D6 不良代謝(poor metabolizers)病人與同時併服 CYP2D6 抑制劑或 CYP3A4 抑制劑及/或 CYP3A4 誘導劑的病人使用 aripiprazole 之劑量調整建議

影響因子	Aripiprazole 劑量調整
CYP2D6 不良代謝病人	給予一般劑量的三分之二
CYP2D6 不良代謝病人併服強效 CYP3A4 抑制劑(如：itraconazole, clarithromycin)	給予一般劑量的四分之一
強效 CYP2D6 抑制劑(如：quinidine, fluoxetine, paroxetine)或 CYP3A4 抑制劑(如：itraconazole, clarithromycin)	給予一般劑量的四分之一
強效 CYP2D6 抑制劑及 CYP3A4 抑制劑	給予一般劑量的四分之一
強效 CYP3A4 誘導劑(如：carbamazepine, rifampin)	一到兩週內增為一般劑量之兩倍

3.劑型與劑量規格

本藥品為錠劑，每錠含 aripiprazole 5 毫克。

4.禁忌症 (依文獻記載)

對 aripiprazole 曾過敏者為本品之禁忌症。反應範圍包含搔癢/蕁麻疹致過敏性反應【參見不良反應】。

5.警語和注意事項 (依文獻記載)

5.1 用於患有失智症相關精神疾病的老年病人的死亡率會升高

死亡率增加

服用抗精神病藥物的失智症相關精神疾病的老年病人比服用安慰劑者，有增加死亡的危險性。Aripiprazole 並未被批准用來治療失智症相關的精神疾病【參見黑框警語】。

併有阿茲海默症之精神疾病老年病人的安全性相關經驗

在三個針對併有阿茲海默症之精神疾病老年病人(n=938;平均年齡:82.4 歲;年齡範圍:56-99 歲)所進行的 10 週安慰劑對照試驗中，不良反應通報發生率≥3%且 aripiprazole 組之發生率至少為安慰劑組之兩倍的不良事件包括昏睡(安慰劑組 2%，aripiprazole 組 5%)、嗜睡(包括鎮靜)(安慰劑組 3%，aripiprazole 組 8%)、失禁(主要為尿失禁)(安慰劑組 1%，aripiprazole 組 5%)、過度流涎(安慰劑組 0%，aripiprazole 組 4%)、以及頭暈目眩(安慰劑組 1%，aripiprazole 組 4%)。使用 aripiprazole 治療併有失智症之精神疾病病人的安全性與療效目前尚未確立。處方醫師如果選擇使用 aripiprazole 治療這類病人，要評估是否出現吞嚥困難或過度嗜睡的現象，因為這些現象很容易導致意外傷害或噁食【亦請參見黑框警語】。

5.2 腦血管不良事件，包括中風

在失智症相關的精神疾病的安慰劑對照的臨床試驗中(兩個臨床試驗採彈性劑量，一個臨床試驗採固定劑量)，服用 aripiprazole 的病人(平均年齡:84 歲;範圍:78-88 歲)有腦血管不良事件(例如:中風、暫時性缺血發作)包括死亡，發生率增加的情形。在固定劑量的試驗中，服用 aripiprazole 病人的腦血管不良事件發生與劑量反應有統計上顯著的相關性。注意:Aripiprazole 未被批准用來治療失智症相關的精神疾病【參見黑框警語】。

5.3 抗精神病藥物惡性症候群(簡稱 NMS)

投與抗精神病藥物，包括 aripiprazole，與一種可能致命的複合癱瘓-稱為「抗精神病藥物惡性症候群(NMS)」有關。在 aripiprazole 的全球性臨床試驗中，在服用 aripiprazole 期間早有發生疑似抗精神病藥物惡性症候群。抗精神病藥物惡性症候群的臨床表現為發高燒、肌肉僵硬、精神狀況改變，以及自主神經系統不穩定的現象(脈搏或血壓不規則、心跳過快、發汗、和心臟節律異常)。其他症狀可能包括有血清中肌酸磷酸激酶含量上升、肌球蛋白尿(橫紋肌溶解)、與急性腎衰竭。

為罹患此症狀的病人做診斷性評估相當複雜。要做出診斷，重要的是，要先排除臨床表現屬於內科重症(如：肺炎、全身性感染等等)及未治療或治療不當之雜體外徑症候群(EPS)之病例。其他鑑別診斷時的重要考量，包括有中樞抗膽鹼毒性，熱中署、藥物熱和原發性中樞神經系統病變。

抗精神病藥物惡性症候群之處置應包含：

1)立即停用抗精神病藥物以及對現階段治療非必須藥物；2)施以症狀治療並監控病情；3)如有伴隨發生的嚴重問題，並有特定之治療方式者，即應進行治療。針對無併發症的抗精神病藥物惡性症候群，學界還未有一致認同的特定藥物治療方式。

如果病人在自抗精神病藥物惡性症候群康復後，需要抗精神病藥物治療，應當慎重考慮用藥引起之症候群復發的可能性。由於曾有報告指出抗精神病藥物症候群的復發案例，所以應該小心地監控病人病況。

5.4 遲發性運動困難

服用抗精神病藥物的病人，可能發生的一種症候群(遲發性運動困難)，導致一些潛在性地不可逆的，不自主的，運動有障礙的動作。雖然此症狀的盛行率在老年人之間最高，特別是年長女性；但是，在抗精神病治療初期，也就是病人容易發生此症狀的時期，想倚靠盛行率估計值來預測此症候群之發生，是不可能的。各種抗精神病藥物引發遲發性運動困難的可能性仍然未知。

發生遲發性運動困難的風險，與該症候群變為不可逆之可能性，據信會隨著治療期間，和病人服藥後，體內抗精神病藥物的總累積量增加而增加。然而，此症候群也可能發生在短時間、低劑量服用病人身上-雖然這種狀況很少。

如果停用抗精神病藥物，遲發性運動困難可以部份或完全緩解。然而，抗精神病藥物治療本身可能會抑制(或部分抑制)此症候群的症狀和癱瘓，而且，可能遮蔽了潛在的病程。症狀抑制對此症候群長期病程的影響仍為未知。

顧及上述考量，aripiprazole 的使用，應該儘可能以減少遲發性運動困難的發生為前提。長期的抗精神病治療應該專用於下述慢性疾病病人：(1)抗精神病藥物對該病人有療效；(2)對該病人來說，沒有具同等治療效果，但傷害性較小的合適藥物可供選擇。

關於需要長期治療的病人，應該找出可達到讓人滿意的治療效果之最小劑量和最短治療時程。繼續治療的需求應當被定期評估。

如果服用 aripiprazole 的病人身上出現遲發性運動困難的症狀和癱瘓，應考慮停藥。然而，某些病人，即使在發生此病情形下，仍需要繼續服用 aripiprazole。

5.5 新陳代謝變化

非典型抗精神病藥物已知與新陳代謝的變化有關，這些變化包括血糖過高症/糖尿病，血脂異常及體重增加。非典型抗精神病藥物皆會造成代謝方面的影響，而每個藥物有其個別的風險概況。

血糖過高症/糖尿病

接受非典型抗精神病藥物治療的病人曾有這樣的報告，血糖過高症在一些案例與酮酸中毒或高滲透壓昏迷或死亡非常相關。已有接受 aripiprazole 治療的病人有血糖過高症的報告【參見不良反應】。

評估非典型抗精神病藥物之使用與血糖異常的相關性是非常複雜的，可能思覺失調症病人同時罹患糖尿病的背景危險性增加和一般人口的糖尿病發生率增加。顧及這些干擾因素，非典型抗精神病藥物之使用與血糖過高症相關的不良事件未被完全瞭解。然而，流行病學研究提示：接受非典型抗精神病藥物治療的病人會造成血糖過高症有關的不良反應有增加的危險性。由於 aripiprazole 在這些研究進行時尚未上市，不知道 aripiprazole 是否與此增加之危險性有關。對於接受非典型抗精神病藥物治療的病人發生血糖過高症有關的不良反應的危險性，尚未能精確估算。

已被診斷有糖尿病的病人開始服用非典型抗精神病藥物時，應該定期監測血糖控制的惡化。病人具有糖尿病潛在危險因子(例如:肥胖、糖尿病家族史)，在開始服用非典型抗精神病藥物時，應該做空腹血糖的檢測;在治療期間應該定期監測血糖變化。服用非典型抗精神病藥物的病人，應該監測血糖過高症的症狀，包括劇渴、多尿、食慾和虛弱等。接受非典型抗精神病藥物治療期間，若發現有血糖過高症的症狀，即應進行空腹血糖測試。有些案例，一旦病人停用非典型抗精神病

物，血糖過高症立即解決；而有些病人雖然已停用懷疑的藥物，仍需要繼續抗糖尿病藥物的治療。

本品為一種非典型抗精神病藥品，使用非典型抗精神病藥物會出現高血糖及增加罹患葡萄糖耐受性不良或糖尿病風險。少數嚴重之案例有可能出現酮酸血症(ketoacidosis)和高血糖高滲透壓非酮體性症候群(Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma)等急症導致昏迷甚至死亡。

所有接受非典型抗精神病藥品之病人，應密切留意高血糖症狀(如:多食、劇渴、多尿或無力)，若出現高血糖症狀時，應立刻測量血糖值。有糖尿病或糖尿病危險因子(如:肥胖、有糖尿病家族史等)之病人，用藥前應監測血糖，用藥中也應定期監測血糖。對於出現明顯需要緊急治療高血糖的病人，應考慮停藥，有些病人停藥後仍舊使用抗糖尿病藥品治療。

碳水化合物代謝平衡可能會受到改變而造成葡萄糖恆定狀況受損，因此可能會讓糖尿病前期徵狀顯現，或是造成既有的糖尿病病情惡化。

成人

在一個包含 13 個安慰劑對照之成人單一治療試驗的分析中，其納入之病人主要是思覺失調症病人或雙極性疾患之病人(此適應症本品未核准)，以 aripiprazole 治療之成人病人其平均空腹血糖變化(+4.4 mg/dL；暴露天數(中位數):25 天；N=1057)和以安慰劑治療之成人病人平均空腹血糖變化(+2.5 mg/dL；暴露天數(中位數):22 天；N=799)並無顯著差異。表 2 顯示 aripiprazole 組(暴露天數(中位數)25 天)與安慰劑組(暴露天數(中位數)22 天)空腹血糖基線值為正常和邊界值(borderline)之病人，發生活療後空腹血糖過高的比例。

表 2 以成人病人進行之安慰劑對照單一治療試驗中空腹血糖之變化

空腹血糖	從基線值起的類別變化(至少變化一次)		治療類別	n/N	%
	正常值到高血糖		Aripiprazole	31/822	3.8
	(<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)		Placebo	22/605	3.6
臨界值到高血糖	臨界值到高血糖		Aripiprazole	31/176	17.6
	(≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL)		Placebo	13/142	9.2

在 24 週時以 aripiprazole 治療之成人病人平均空腹血糖變化(+2.2 mg/dL (n=42))和以安慰劑治療之成人病人平均空腹血糖變化(+9.6 mg/Dl (n=28))並無顯著差異。

兒童與青少年

在一個包含 2 個安慰劑對照之思覺失調症青少年病人(13-17 歲)及雙極性疾患兒童病人(10-17 歲) (此適應症本品未核准)試驗的分析中，以 aripiprazole 治療之病人其平均空腹血糖變化(+4.8 mg/dL；暴露天數(中位數):43 天；N=259)和以安慰劑治療之病人平均空腹血糖變化(+1.7 mg/dL；暴露天數(中位數):42 天；N=123)並無顯著差異。

表 3 為以 aripiprazole 或安慰劑治療患有思覺失調症青少年病人和雙極性疾患兒童病人(此適應症本品未核准) (暴露天數(中位數)為 42-43 天)，患有自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童及青少年(6-17 歲) (此適應症本品未核准) (暴露天數(中位數)為 56 天)，以及患有安瑞氏症兒童病人(6-18 歲) (此適應症本品未核准) (暴露天數為 57 天)其空腹血糖變化的病人比例。

表 3 以兒童及青少年病人進行之安慰劑對照治療試驗中空腹血糖之變化

空腹血糖值	從基線值起的類別變化(至少變化一次)		治療類別	n/N	%
	適應症		Aripiprazole	2/236	0.8
	思覺失調症與雙極性疾患(此適應症本品未核准)		Placebo	2/110	1.8
正常值到高血糖	正常值到高血糖		Aripiprazole	1/22	4.5
	(<100 mg/dL to ≥126 mg/dL)		Placebo	0/12	0

在青少年思覺失調症與兒童雙極性疾患(此適應症本品未核准)試驗之合併分析中，在 12 週時以 aripiprazole 治療之病人其平均空腹血糖變化(+2.4 mg/dL (n=81))和以安慰劑治療之病人平均空腹血糖變化(+0.1 mg/dL (n=15))並無顯著差異

在青少年思覺失調症與兒童雙極性疾患(此適應症本品未核准)試驗之合併分析中，在 12 週時以 aripiprazole 治療之病人其平均空腹血糖變化(+2.4 mg/dL (n=81))和以安慰劑治療之病人平均空腹血糖變化(+0.1 mg/dL (n=15))並無顯著差異

血脂異常

接受非典型抗精神病藥物治療的病人已觀察到血脂異常。以 aripiprazole 或安慰劑治療的病人，觀察空腹/非空腹總膽固醇、空腹三酸甘油酯、空腹低密度脂蛋白(LDLs)及空腹/非空腹高密度脂蛋白(HDLs)由正常值到臨床意義之改變的病人數比例，在兩組間並無顯著差異。這些分析暴露期間至少 12 週或 24 週，但受限於病人數過少。

成人

表 4 顯示主要來自合併思覺失調症及雙極性疾患(此適應症本品未核准)之安慰劑對照單一治療試驗之成人病人血脂變化之比例。包括總膽固醇(合併 17 個試驗；暴露天數(中位數)21-25 天)，空腹三酸甘油酯(合併 8 個試驗)；暴露天數(中位數)42 天)，空腹低密度脂蛋白總膽固醇(合併 8 個試驗；暴露天數(中位數)39-45 天。但空腹低密度脂蛋白膽固醇基線值正常之安慰劑組其暴露天數(中位數)為 24 天除外)，以及高密度脂蛋白膽固醇(合併 9 個試驗；暴露天數(中位數)40-42 天)。

表 4 以成人病人進行之安慰劑對照單一治療試驗血脂參數之變化

	治療類別	n/N	%
總膽固醇	Aripiprazole	34/1357	2.5
	Placebo	27/973	2.8
空腹三酸甘油酯	Aripiprazole	40/539	7.4
	Placebo	30/431	7.0
空腹低密度脂蛋白膽固醇	Aripiprazole	2/332	0.6
	Placebo	2/268	0.7
高密度脂蛋白總膽固醇	Aripiprazole	121/1066	11.4
	Placebo	99/794	12.5

在成人病人單一治療試驗中，在第 12 週及第 24 週時，血脂變化(從正常值變成高血脂)的病人數比例在治療組和安慰劑組中無顯著差異：在第 12 週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為 1/71 (1.4%) vs. 3/74 (4.1%)；空腹三酸甘油酯為 8/62 (12.9%) vs. 5/37 (13.5%)；空腹低密度脂蛋白總膽固醇為 0/34 (0%) vs. 1/25 (4.0%)；而在第 24 週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為 1/42 (2.4%) vs. 3/37 (8.1%)；空腹三酸甘油酯為 5/34 (14.7%) vs. 5/20 (25%)；空腹低密度脂蛋白總膽固醇為 0/22 (0%) vs. 1/18 (5.6%)。

兒童與青少年

表 5 顯示思覺失調症之青少年病人(13-17 歲)及雙極性疾患兒童病人(10-17 歲) (此適應症本品未核准)血脂變化的比例。總膽固醇和高密度脂蛋白膽固醇(合併兩個安慰劑對照試驗，暴露天數(中位數)為 42-43 天)；空腹三酸甘油酯合併兩個安慰劑對照試驗，暴露天數(中位數)為 42-44 天。

表 5 以思覺失調症和雙極性疾患兒童與青少年病人(此適應症本品未核准)進行之安慰劑對照單一治療試驗中血脂參數之變化

	治療類別	n/N	%
總膽固醇	Aripiprazole	3/220	1.4
	Placebo	0/116	0
空腹三酸甘油酯	Aripiprazole	7/187	3.7
	Placebo	4/85	4.7
高密度脂蛋白總膽固醇	Aripiprazole	27/236	11.4
	Placebo	22/109	20.2

在思覺失調症青少年病人及雙極性疾患兒童病人(此適應症本品未核准)單一治療試驗中，在第 12 週及第 24 週時，血脂變化(從正常值變成高血脂)的病人數比例在治療組和安慰劑組中無顯著差異：在第 12 週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為 0/57 (0%) vs. 0/15 (0%)；空腹三酸甘油酯為 2/72 (2.8%) vs. 1/14 (7.1%)；而在第 24 週時，總膽固醇(空腹/非空腹)為 0/36 (0%) vs. 0/12 (0%)；空腹三酸甘油酯為 1/47 (2.1%) vs. 1/10 (10%)。

體重增加

使用非典型抗精神病藥物會造成體重增加。建議使用此類藥物要監控體重。

成人

分析包含 13 個安慰劑對照單一治療試驗，主要合併思覺失調症及雙極性疾患病人(此適應症本品未核准)，暴露天數(中位數)為 21-25 天。平均體重變化在 aripiprazole 組是+0.3 公斤(N=1673)，安慰劑組是-0.1 公斤(N=1100)。在 24 週時，從基線值的平均體重變化在 aripiprazole 組是-1.5 公斤(N=73)，安慰劑組是-0.2 公斤(N=46)。

在抗憂鬱劑併用 aripiprazole 作為附加治療的試驗中，病人先接受 8 週的抗憂鬱劑治療，然後再加上 aripiprazole 或安慰劑繼續治療 6 週。平均體重變化在 aripiprazole 組是+1.7 公斤(N=347)，而安慰劑組則是+0.4 公斤(N=330)。

表 6 顯示使用 aripiprazole 或安慰劑時，成人病人體重增加百分比

	適應症	治療類別	N	病人數%
體重增加百分比	思覺失調症 ^a	Aripiprazole	852	69 (8.1)
		Placebo	379	12 (3.2)

^a4-6 週治療期間。^b3 週治療期間。^c6 週治療期間

兒童與青少年

分析包含 2 個安慰劑對照試驗中罹患思覺失調症之青少年(13-17 歲)及雙極性疾患兒童(10-17 歲)(此適應症本品未核准)的體重變化，暴露天數(中位數)42-43 天。平均體重變化在 aripiprazole 組為+1.6 公斤(N=381)，安慰劑組為+0.3 公斤(N=187)。在 24 週時，從基線值的平均體重變化在 aripiprazole 組為+5.8 公斤(N=62)，安慰劑組為+1.4 公斤(N=13)。

表 7 顯示使用 aripiprazole 或安慰劑時，兒童及青少年病人體重增加百分比。

	適應症	治療類別	N	病人數%
體重增加百分比	思覺失調症與雙極性疾患(此適應症本品未核准) ^a	Aripiprazole	381	20 (5.2)
		Placebo	187	3 (1.6)

^a4-6 週治療期間。^b8 週治療期間。^c8-10 週治療期間

一項納入來自兩個安慰劑對照試驗之思覺失調症青少年病人(13-17 歲)及雙極性疾患兒童病人(10-17 歲) (此適應症本品未核准)的開放性試驗中, 73.2% (238/325)病人完成 26 週的 aripiprazole 治療。經 26 週後有 32.8% 病人體重增加 ≥7%, 此數據未經正常生長的調整。經正常生長校正, 利用比較年齡、性別標準化得到 Z 值。Z 值變化 <0.5 個標準偏差(SD)則視為不具臨床意義。26 週後, Z 值平均變化為 0.09 個標準偏差(SD)。

接受治療的兒童病人, 應監控其體重增加並評估對正常生長之體重增加的影響。

5.6 病態性賭博和其他強迫性的行為

上市後之通報案例中, 曾有服用 aripiprazole 的病人發生強烈的衝動, 特別是賭博及無法控制這些衝動。其他通報頻率較低之強迫性的衝動, 包括: 強迫性購物、強迫性飲食或暴食、及其他衝動性的或強迫性的行為。因為病人可能無法辨別這些異常行為, 處方者應特別提醒病人或其照護者注意, 於服用 aripiprazole 時, 可能出現新增的或加劇的賭博衝動、強迫性購物、強迫性飲食、或其他的衝動。應注意的是這種衝動控制的症狀, 可能與原發疾病有關。某些案件, 並非全部, 這些衝動在降低劑量或停藥後皆會停止。若未意識到這些強迫性的行為, 可能導致病人本身和他人的傷害。若病人出現這些無法控制的衝動, 應考慮降低劑量或停藥。

5.7 直立性低血壓

Aripiprazole 可能會引發直立性低血壓, 這也許是因為它具有 α1 腎上腺素受體拮抗作用的緣故。在短期安慰劑對照試驗中, 使用口服 aripiprazole 治療之成人病人(n=2467)中的直立性低血壓相關事件發生率(aripiprazole 組發生率, 安慰劑組發生率)分別為直立性低血壓(1%, 0.3%), 姿勢性暈眩(0.5%, 0.3%), 以及暈厥(0.5%, 0.4%); 在使用口服 aripiprazole 治療的 6 至 18 歲的兒童病人(n=732)中分別為直立性低血壓(0.5%, 0%), 姿勢性暈眩(0.4%, 0%), 以及暈厥(0.2%, 0%)。

Aripiprazole 組中的血壓出現明顯直立性變化(定義為立位檢測值和臥位檢測值相比較, 收縮壓降低 ≥20 毫米汞柱, 且心跳速率升高 ≥25)的發生率與安慰劑組相比較並無任何有意義的差異(aripiprazole 組發生率, 安慰劑組發生率); 在使用口服 aripiprazole 治療的成人病人中為(4%, 2%), 在使用口服 aripiprazole 治療的 6 至 18 歲的兒童病人中為(0.4%, 1%)。

Aripiprazole 應該特別注意用於患有已知下述疾病之病人: 心血管病(心肌梗塞、缺血性心臟病、心臟衰竭或傳導異常之病史), 腦血管疾病, 或是會使病人產生低血壓的情形(脫水、血容量減少, 以及服用降血壓藥的治療)。【參見藥物交互作用】。

5.8 跌倒

抗精神病藥物, 包括 OTSUKAABILIFY, 可能造成嗜睡、直立性低血壓、運動和感覺失調, 而導致跌倒及隨後發生骨折或其他損傷。對於具有可能加劇這些作用的疾病、狀況或藥物的病人, 在開始抗精神病治療時及長期抗精神病治療的復發時, 需要完成跌倒的風險評估。

5.9 白血球減少、嗜中性白血球減少、粒性白血球缺乏症

在臨床試驗和/或上市後的經驗中, 暫時性抗精神病藥物(包括 aripiprazole)有關白血球減少和嗜中性白血球減少的事件曾經有這樣的報告。粒性白血球缺乏症也曾經被報告過。

白血球減少和嗜中性白血球減少的可能的危險因素包括已存在的低白血球(WBC)數/絕對嗜中性白血球(ANC)數和藥品造成的白血球減少和嗜中性白血球減少的歷史。曾經有過臨床顯著的白血球(WBC)數/ANC 或藥品造成的白血球減少和嗜中性白血球減少的病人在治療開始最初的幾個月必須經常監測全血球計數(CBC); 在沒有其他的原因之下, 當臨床顯著的白血球(WBC)數降低的第一跡象出現時, 應該考慮到停用 aripiprazole。

病人有臨床顯著的白血球減少必須小心地監測發燒或其他症狀或感染徵兆, 若有這樣的症狀或徵兆, 立即治療。病人有嚴重的嗜中性白血球減少(嗜中性白血球絕對數 <1000/mm³), 必須停用 aripiprazole 而且追蹤 WBC 直到恢復。

5.10 癲癇發作/癲癇

在短期、安慰劑對照的試驗中, 有癲癇病史不包括癲癇/癲癇的發生率, 在未確診的成人病人口服 aripiprazole 有 0.1% (3/2467), 在兒童病人(6 至 18 歲)有 0.1% (1/732)。

如同其他抗精神病藥物, 使用 aripiprazole 時要注意有癲癇病史的病人或是可能降低癲癇發作閾值的狀況。65 歲以上族群, 可能比較容易發生癲癇閾值降低的情形。

5.11 認知及運動能力受損的可能性

和其他的抗精神病藥物一樣, aripiprazole 也可能會損害判斷、思考、或運動的能力。例如, 在短期的安慰劑對照試驗中, 出現嗜睡(包括鎮靜)現象的通報率如下(aripiprazole 組發生率, 安慰劑組發生率): 在使用口服 aripiprazole 治療的成人病人(n=2467)中為(11%, 6%), 在 6 至 17 歲兒童病人(n=611)中為(24%, 6%)。在短期的安慰劑對照試驗中, 因出現嗜睡(包括鎮靜)現象而導致停藥的病人比率, 在使用口服 aripiprazole 治療的成人病人中為 0.3% (8/2467), 在兒童病人(6 至 18 歲)中為 3% (20/732)。

雖然這些事件的發生率與安慰劑組相比較的相對升高程度並不大, 仍應告誡病人不要操作危險機械(包括汽車), 直到他們相當確定使用 aripiprazole 治療不會對他們造成不良影響為止。

5.12 體溫調節

抗精神病藥物被認為具有破壞身體自身降低核心體溫的能力。如果要處方 aripiprazole 給可能處於各種會導致核心體溫升高之情況(諸如劇烈運動、暴露在極熱的環境、同時服用抗膽碱性的藥物, 或是容易脫水)的病人, 應給予適當照護【參見不良反應】。

5.13 自殺

精神異常疾病、雙極性疾患及重鬱症(此適應症本品未核准), 原本就可能包含自殺意圖, 高危險群病人應該要同時接受嚴密的監督和藥物治療。處方最小劑量的 aripiprazole, 並且給病人適切的處置, 以減少服藥過量的風險【參見不良反應】。

5.14 吞嚥困難

食道蠕動不良和哽噎, 已知與抗精神病藥物(包括 aripiprazole)之使用有關。吸入性肺炎是年長病人之間常見的病因和死因, 特別是患有嚴重阿茲海默氏失智症的病人。在可能發生吸入性肺炎的病人身上, aripiprazole 與其他抗精神病藥物應該謹慎使用【參見警語和注意事項及不良反應】。

6. 不良反應 (依文獻記載)

由於臨床試驗的進行條件差異極大, 在一種藥品之臨床試驗中所觀察到的不良反應率不可直接和另一種藥品臨床試驗的不良反應率進行比較, 也可能無法反映臨床實務中所見的發生率。

下列不良反應依此仿單之其他節作進一步的討論。

- 用於患有失智症相關精神疾病的老年病人死亡率升高【參見黑框警語及警語和注意事項】
- 腦血管不良事件, 包括中風【參見黑框警語及警語和注意事項】
- 兒童、青少年與年輕成人自殺念頭與自殺行為【參見黑框警語】
- 抗精神病藥物惡性症候群(NMS)【參見警語和注意事項】
- 遲發性運動困難【參見警語和注意事項】
- 新陳代謝變化【參見警語和注意事項】
- 病態性賭博和其他強迫性行為【參見警語和注意事項】
- 直立性低血壓【參見警語和注意事項】
- 跌倒【參見警語和注意事項】
- 白血球減少、嗜中性白血球減少、粒性白血球缺乏症【參見警語和注意事項】
- 癲癇發作/癲癇【參見警語和注意事項】
- 認知及運動能力受損的可能性【參見警語和注意事項】
- 體溫調節【參見警語和注意事項】
- 自殺【參見警語和注意事項】
- 吞嚥困難【參見警語和注意事項】

成人病人臨床試驗中, 最常見(≥10%)的不良反應有嗜睡、嘔吐、便秘、頭痛、暈眩、靜坐不能、焦慮、失眠及焦躁不安。

兒童病人臨床試驗中, 最常見(≥10%)的不良反應有嗜睡、頭痛、嘔吐、錐體外徑症狀、疲倦、食慾增加、失眠、噁心、鼻咽炎及體重增加。

Aripiprazole 的安全性已在 13543 位的思覺失調症、雙極性疾患(此適應症本品未核准)、重鬱症(此適應症本品未核准), 及阿茲海默症類型失智症病人(此適應症本品未核准)參與多劑量給藥治療的臨床試驗中加以評估; 這些病人對於口服 aripiprazole 的曝露量為 7619 病人-年(patient-year)。總計有 3390 位病人接受口服 aripiprazole 至少 180 日, 有 1933 位病人口服 aripiprazole 至少一年。

Aripiprazole 的安全性已在 1686 位的思覺失調症、雙極性病人(此適應症本品未核准)、自閉性疾患病人或妥瑞氏症病人(6 至 18 歲)(此適應症本品未核准)參與多劑量給藥治療的臨床試驗中加以評估; 這些病人對於口服 aripiprazole 的曝露量為 1342 病人-年。總計有 959 位兒童病人接受口服 aripiprazole 至少 180 日, 有 556 位兒童病人口服 aripiprazole 至少一年。

使用 aripiprazole 治療(單一藥物治療及抗憂鬱劑或情緒穩定劑之輔助治療)的狀況和時間, 包括(類別有重疊)雙盲、比較和非比較開放性研究、住院病人和門診病人之研究、固定劑量和彈性劑量研究, 以及短期和長期的曝露研究。

6.1 臨床研究經驗

思覺失調症之成人病人

在 5 個安慰劑對照試驗裡(4 個為期 4 週, 1 個為期 6 週), 口服 aripiprazole 的使用劑量範圍為每日 2-30 毫克, 得到下列發現:

常見不良反應

在使用 aripiprazole 治療的思覺失調症病人中, 唯一常見的不良反應(發生率為 5% (含)以上, 且在 aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組的兩倍以上)是靜坐不能(akathisia)(aripiprazole 組為 8%; 安慰劑組為 4%)。

成人病人中較不常見的不良反應

表 8 列出急性治療期間[思覺失調症長達 6 週; 雙極性躁症長達 3 週(此適應症本品未核准)]所發生的不良反應的綜合發生率(取到最接近的整數百分比), 但僅包括使用 aripiprazole(每日劑量 ≥2 毫克)治療之病人中發生率為 2% (含)以上, 且該不良反應之發生率在 aripiprazole 組高於安慰劑組者。

表 8: 在短期、安慰劑對照試驗裡, 以口服 aripiprazole 治療的成人病人中所發生之不良反應

器官系統分類常用詞	Aripiprazole (1843 人)	安慰劑(1166 人)
眼部疾患		
視覺模糊	3	1
胃腸疾患		
噁心	15	11
便秘	11	7
嘔吐	11	6
消化不良	9	7
口乾	5	4
牙痛	4	3
腹部不適	3	2
胃部不適	3	2
全身性反應與投藥部位的反應		
疲勞	6	4
疼痛	3	2
肌肉骨骼及結締組織疾患		
肌肉骨骼僵硬	4	3
四肢疼痛	4	2
肌痛	2	1
肌肉痙攣	2	1

神經系統疾患		
頭痛	27	23
暈眩	10	7
靜坐不能	10	4
鎮靜	7	4
錐體外徑症狀	5	3
顫抖	5	3
嗜睡	5	3
精神疾患		
激動症狀	19	17
失眠	18	13
焦慮	17	13
焦躁不安	5	3
呼吸系統、胸部及橫膈膜疾患		
咽喉痛	3	2
咳嗽	3	2

*表示至少有 2% 口服 aripiprazole 之病人通報的不良反應, 但不包括發生率等於或低於安慰劑組的不良反應。

一個針對人口次族群的試驗並未顯示不同年齡、性別、和種族之間不良反應發生率有顯著差異。

思覺失調症之兒童病人(13 至 17 歲)

在一個為期 6 週、安慰劑對照試驗裡, 口服 aripiprazole 的劑量為每日 2 至 30 毫克, 得到下列發現:

與導致停藥相關的不良反應

在治療兒童病人(13 至 17 歲)時, aripiprazole 組及安慰劑組因不良反應而導致停藥的發生率分別為 5% 及 2%。

常見不良反應

思覺失調症、雙極性疾患躁症(此適應症本品未核准)、自閉性疾患或妥瑞氏症之兒童病人(6 至 18 歲) (此適應症本品未核准)中較不常見的不良反應表 9 列舉了急性治療期間[思覺失調症最長治療 6 週, 雙極性疾患躁症最長治療 4 週(此適應症本品未核准), 自閉性疾患最長治療 8 週(此適應症本品未核准), 妥瑞氏症最長治療 10 週(此適應症本品未核准)]所發生之不良反應的綜合發生率(取到最接近的整數百分比), 但僅包括在使用 aripiprazole (劑量 ≥2 毫克/日)治療之兒童病人中的發生率為 2% (含)以上, 且在使用 aripiprazole 治療之病人中的發生率要高於使用安慰劑治療之病人的發生率。

表 9 在短期、安慰劑對照試驗裡, 口服 aripiprazole 治療兒童病人(6 至 18 歲)所發生之較不常見的不良反應

器官系統分類常用詞	Aripiprazole (n=732)	安慰劑 (n=370)
眼部疾患		
視覺模糊	3	0
胃腸疾患		
胃部不適	2	1
嘔吐	8	7
噁心	8	4
腹瀉	4	3
唾液分泌過多	4	1
上腹痛	3	2
便秘	2	2
全身性反應與投藥部位反應		
疲倦	10	2
發燒	4	1
急躁易怒	2	1
無力	2	1
感染與寄生蟲傳染		
鼻咽炎	6	3
調查研究		
體重增加	3	1
代謝與營養疾患		
食慾增加	7	3
食慾降低	5	4
肌肉骨骼及結締組織疾患		
肌肉骨骼僵硬	2	1
肌肉僵硬	2	1
神經系統疾患		
嗜睡	16	4
頭痛	12	10
鎮靜	9	2
顫抖	9	1
錐體外徑症狀	6	1
靜坐不能	6	4
流口水	3	0
昏睡	3	0
暈眩	3	2
肌張力異常	2	1
呼吸系統、胸部及橫膈膜疾患		
鼻出血	2	1
皮膚及皮下組織疾患		
皮疹	2	1

*在使用口服 aripiprazole 治療之兒童病人中的通報率至少為 2% 的不良反應, 但不包括發生率等於或低於安慰劑組的不良反應。

與劑量相關的不良反應

思覺失調症

研究人員曾依據源自四個針對劑量不同固定劑量(2 毫克/日、5 毫克/日、10 毫克/日、15 毫克/日、20 毫克/日以及 30 毫克/日)之口服 aripiprazole 與安慰劑進行比較之思覺失調症成人病人試驗的數據, 評估在治療期間出現之不良事件的發生率與劑量關係。這項依研究分層的分析顯示, 唯一可能具有劑量反應關係的不良反應為嗜睡(包括鎮靜), 並且只有在 30 毫克組中為最明顯(發生率分別為安慰劑組, 7.1%; 10 毫克組, 8.5%; 15 毫克組, 8.7%; 20 毫克組, 7.5%; 30 毫克組, 12.6%)。

在針對思覺失調症兒童病人(13 至 17 歲)所進行的研究中, 有三種常見的不良反應可能具有劑量反應關係: 錐體外徑症狀(發生率分別為安慰劑組, 5.0%; 10 毫克組, 13.0%; 30 毫克組, 21.6%); 嗜睡(發生率分別為安慰劑組, 6.0%; 10 毫克組, 11.0%; 30 毫克組, 21.6%); 以及顫抖(發生率分別為安慰劑組, 2.0%; 10 毫克組, 2.0%; 30 毫克組, 11.8%)。

錐體外徑症狀

思覺失調症

思覺失調症成人病人所進行的短期安慰劑對照的試驗, 通報發生錐體外徑症狀(EPS)相關事件(不包括靜坐不能相關事件), aripiprazole 治療組的發生率為 13%, 安慰劑組為 12%; 靜坐不能相關事件, aripiprazole 治療組的發生率為 8%, 安慰劑組為 4%。思覺失調症兒童病人(13 至 17 歲)進行的短期安慰劑對照的試驗, 通報發生 EPS 相關事件(不包括靜坐不能相關事件), aripiprazole 治療組的發生率為 25%, 安慰劑組為 7%; 靜坐不能相關事件, aripiprazole 治療組的發生率為 9%, 安慰劑組為 6%。

這些試驗乃是以 Simpson Angus Rating Scales (評估 EPS)、Barnes Akathisia Scale (評估靜坐不能)、以及 Assessments of Involuntary Movement Scales (評估運動障礙)進行評估而收集到客觀的資料。在成人思覺失調症試驗中, 除了 Barnes Akathisia Scale 的評估結果(aripiprazole 組, 0.08; 安慰劑組, -0.05)之外, 其它客觀收集到的數據並未顯示 aripiprazole 與安慰劑間有任何差異。在兒童(13 至 17 歲)思覺失調症試驗中, 除了 Simpson Angus Rating Scales 的評估結果(aripiprazole 組, 0.24; 安慰劑組, -0.29)之外, 其它客觀收集到的數據並未顯示 aripiprazole 與安慰劑間有任何差異。

同樣地, 在一個思覺失調症成人病人所進行的長期(26 週), 安慰劑對照的試驗中, 利用 Simpson Angus Rating Scale (for EPS)、Barnes Akathisia Scale (for Akathisia)及 Assessments of Involuntary Movement Scales (for Dyskinesias)進行評估而客觀收集到的數據並未顯示 aripiprazole 與安慰劑間有任何差異。

肌張力異常

在最初幾天的治療期間, 較為敏感的病人可能會出現肌張力異常的症狀, 亦即肌肉群長時間異常收縮。肌張力異常的症狀包括: 頸部肌肉痙攣, 有時會進展成喉嚨攣縮、吞嚥困難、呼吸困難及(或)舌頭外吐。雖然這些症狀在低劑量下就會發生, 但若使用強效及較高劑量的第一代抗精神病藥物, 其發生率會更高, 症狀也會更嚴重。在男性及較年輕的族群中, 發生急性肌張力異常的風險有升高的現象。

臨床試驗中的其它發現

長期、雙盲、安慰劑對照試驗中的不良反應

在一個為期 26 週、雙盲試驗中, 比較口服 Aripiprazole 與安慰劑在思覺失調症病人所發生的不良反應, 除了顫抖反應的發生率較高之外(Aripiprazole 組為 8% (12/153), 安慰劑組為 2% (3/153), 其它見於報告的不良反應大都和短期、安慰劑對照試驗所報告的不良反應一致。在這個研究中, 發生顫抖反應的病例, 程度都不很嚴重(8/12 輕度, 4/12 為中度), 發生時間在治療早期(9/12 發生於前 49 天), 且持續時間不長(7/12 不超過 10 天), 顫抖反應極少導致停用 aripiprazole (<1%)。此外, 在一個長期(52 週)的有效對照研究中, aripiprazole 組的顫抖反應發生率為 5% (40/859)。

在 aripiprazole 的上市前評估期間所觀察到的不良反應

下面列出的不良反應不包括: 1) 已經列於前面表格或在仿單中其他處已提過的不良反應; 2) 非常罕見的不良反應, 3) 非常常見而無資訊價值的不良反應, 4) 不認為具顯著臨床相關性之不良反應, 或 5) 與安慰劑發生相等或低於安慰劑的不良反應。

不良反應以身體系統來分類, 發生率定義如下: 常見(frequent), 發生率為至少 1 例/100 位病人的不良事件; 少見(infrequent), 發生率為 1 例/100 位病人至 1 例/1000 位病人的不良事件; 以及罕見(rare), 發生率少於 1 例/1000 位病人的不良事件。

成人-口服投藥

血液與淋巴系統疾患:

罕見-血小板減少症

心臟疾患:

少見-心跳過慢、心悸; 罕見-心房撲動、心跳呼吸停止、房室傳導阻滯、心房纖維顫動、心絞痛、心肌缺血、心肌梗塞、心肺衰竭

眼睛疾患:

少見-畏光; 罕見-複視

胃腸道疾患:

少見-胃食道逆流相關疾病

全身性反應與投藥部位反應:

常見-無力; 少見-周邊水腫、胸痛; 罕見-臉部水腫

肝膽疾患:

罕見-肝炎、黃疸

免疫系統疾患:

罕見-過敏

外傷、中毒及手術併發症:

少見-跌倒; 罕見-中暑

檢查:

常見-體重減輕; 少見-肝臟酶素升高、血糖升高、血中乳酸脫氫酶升高、γ 胺基轉酶升高; 罕見-血中泌乳素升高、血中尿酸升高、血中肌酸酐升高、血中膽紅素升高、心电图 QT 期間延長、糖化血色素升高

代謝與營養疾患:

常見-厭食；少見-早見-低血鉀、低血鈉、低血糖
肌肉骨骼及結締組織疾患：
少見-肌肉虛弱、肌肉緊繃；早見-橫紋肌溶解、移動能力降低
神經系統疾患：
少見-帕金森氏症、記憶力減弱、齒輪狀僵硬、運動機能減退、肌肉痙攣、動作遲緩；早見-運動不能、肌肉陣
攣、協調不正常、說話障礙、癲癇大發作；<1/10,000 位病人-舞蹈指症
精神疾患：
少見-攻擊行為、性慾降低、譫妄；早見-性慾升高、性高潮缺失、顏面肌肉抽搐、殺人意念、緊張症、夢遊
腎臟與泌尿系統疾患：
早見-尿滯留、夜尿
生殖系統及乳房疾患：
少見-勃起功能障礙；早見-男性乳房症、月經不規則、閉經、乳房疼痛、陰莖異常勃起
呼吸道、胸部及縱膈膜疾患：
少見-鼻塞、呼吸困難
皮膚及皮下組織疾患：
少見-皮疹、多汗、搔癢、光敏感反應、禿髮；早見-蕁麻疹
血管疾患：
少見-低血壓、高血壓

兒童病人-口服投藥
在涵蓋 1686 位 6 至 18 歲之兒童病人的綜合資料庫中，所觀察到的不良事件大部份也見於成人病人。在兒童病人中所
觀察到的額外不良反應如下所列。

眼睛疾患：
少見-眼球運動危象
胃腸道疾患：
少見-舌頭乾燥、舌頭痙攣
檢查：
常見-血中胰島素升高
神經系統疾患：
少見-夢囈
腎臟與泌尿系統疾患：
常見-遺尿
皮膚及皮下組織疾患：
少見-多毛症

6.2 上市後的使用經驗
在 aripiprazole 的核准後使用期間曾發現下列不良反應。由於這些都是由不特定數量的對象主動通報的反應，因此並不
一定確立其與使用藥物間的因果關係：過敏反應(過敏性反應、血管水腫、喉部痙攣、搔癢症/蕁麻疹、或口咽部痙攣)、
病態性賭博、打嗝以及血糖波動、眼球運動危象和藥物性皮膚疹伴隨嗜酸性粒細胞增多和全身症狀(DRESS)。

7. 藥物交互作用 (依文獻記載)

7.1 在臨床上與 aripiprazole 有重要交互作用的藥物

表 10 和 aripiprazole 有重要交互作用的藥物

併用的藥名或藥品分類	臨床的理由	臨床的建議
強效的 CYP3A4 抑制劑 (如 itraconazole, clarithromycin) 或強效的 CYP2D6 抑制劑 (如 quinidine, fluoxetine, paroxetine)	併用口服 aripiprazole 與強效的 CYP3A4 或 CYP2D6 抑制劑會增加 aripiprazole 的暴露量【參見臨床藥理學】。	Aripiprazole 與強效的 CYP3A4 或 CYP2D6 抑制劑併用時，應降低 aripiprazole 的劑量【參見用法用量】。
強效的 CYP3A4 誘導劑 (如 carbamazepine, rifampin)	併用口服 aripiprazole 與 carbamazepine 會降低 aripiprazole 的暴露量【參見臨床藥理學】。	Aripiprazole 與強效 CYP3A4 誘導劑併用時，考慮增加 aripiprazole 的劑量【參見用法用量】。
抗高血壓藥物	由於 aripiprazole 具有 α 腎上腺素拮抗作用，因此可能會增強某些抗高血壓藥物的藥效。	監測血壓並依此來調整劑量【參見警語和注意事項】。
Benzodiazepines (如 lorazepam)	併用口服 aripiprazole 與 lorazepam 的鎮靜強度大於單獨使用 aripiprazole。觀察到合併使用時的直立式低血壓亦大於 lorazepam 單獨使用時【參見警語和注意事項】。	監測鎮靜現象及血壓，依此來調整劑量。

7.2 與 Aripiprazole 不會發生任何具臨床重要性之交互作用的藥物
依據口服 aripiprazole 的藥物動力學，當與 famotidine、valproate、lithium、lorazepam 併用時，不須調整 aripiprazole 的劑量。

此外，當合併使用 aripiprazole 時，不須調整 CYP2D6 (如 dextromethorphan、fluoxetine、paroxetine 或 venlafaxine)、CYP2C9 (如 warfarin)、CYP2C19 (如 omeprazole、warfarin、escitalopram) 或 CYP3A4 (如 dextromethorphan) 受質的劑量。另外，當合併使用 aripiprazole 時，也不須調整 valproate、lithium、lamotrigine、lorazepam 或 sertraline 的劑量【參見臨床藥理學】。

8. 特殊族群之使用 (依文獻記載)

8.1 懷孕

妊娠安全分類 C 級：

風險摘要：

懷孕第三期曝露於抗精神病藥物(包括 aripiprazole) 的新生兒有錐體外症和/或戒斷症狀的風險。從已發表的流行病學研究現有的總體數據顯示：孕婦曝露於 aripiprazole 與重大出生缺陷、流產或對母體或胎兒不良結果的藥物相關風險尚未建立(參見數據)。對於患有思覺失調症、第一型雙極性疾患或重鬱症(此適應症本品未核准)的母親，在懷孕期間未加治療及曝露於抗精神病藥物(包括 aripiprazole) 都會有風險存在(參見臨床考量)。

在動物生殖研究中，於大鼠和/或兔子的胎兒器官形成期，分別口服投與及靜脈注射 aripiprazole 劑量高達人類最大建議劑量(MRHD) 30 毫克/日(根據體表面積 mg/m²) 的 10 倍及 19 倍，出現胎兒死亡、胎兒體重減輕、果丸未下降、全身骨質鈣化之延遲、骨骼異常和橫膈疝氣。在大鼠的出生前期和後期，分別口服投與及靜脈注射 aripiprazole 劑量高達 MRHD (根據體表面積 mg/m²) 的 10 倍，出現懷孕期間延長、死產、幼兒體重偏低及幼兒存活率降低(參見數據)。

對於適用族群造成重大出生缺陷及流產的估算背景風險仍未知。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國的一般族群，經臨床確認懷孕之重大出生缺陷的估算背景風險為 2-4%，而流產的估算背景風險為 15-20%。

臨床考量

母體及/或胎兒/胎兒的疾病相關風險

對於患有思覺失調症或第一型雙極性疾患(此適應症本品未核准)而未治療的母親會有風險存在，包括增加疾病復發、住院和自殺的風險。思覺失調症和第一型雙極性疾患(此適應症本品未核准)與週產期不良結果的增加有關，包括早產。目前尚不清楚這是否由疾病直接造成的或是由其他共病因子造成的結果。

胎兒/新生兒的不良反應

在懷孕第三期曝露於抗精神病藥物(包括 aripiprazole) 的新生兒已有錐體外症和/或戒斷症狀的報告，包括激動、肌張力亢進、肌張力低下、顫抖、嗜睡、呼吸窘迫和餵食性疾患。這些症狀的最嚴重是多變的。需監測新生兒是否有錐體外症和/或戒斷症狀，並適當地處理症狀。有些新生兒不須特別的治療在幾小時內或幾天內即可恢復，其他的可能需要延長住院時間。

數據

人體的數據

在已發表的觀察性研究資料，出生登記簿(birth registries)以及於懷孕期間使用非典型抗精神病藥物的案例報告，皆未報告抗精神病藥物和重大出生缺陷間有明顯的關聯性。針對來自美國醫療補助保險資料庫(Medicaid database)的回溯性研究，9258 名於懷孕期間曝露於抗精神病藥物之婦女，未顯示重大出生缺陷的總體風險增加。

動物的數據

在動物研究中，aripiprazole 表現出對生長發育之毒性，包括對大鼠和兔產生可能形成畸胎之影響。

在胎兒器官形成期，給懷孕的大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公升 3、10 和 30 毫克，大約是 MRHD (根據體表面積 mg/m²) 30 毫克/日的 1、3 和 10 倍。在 10 倍 MRHD 的劑量下觀察到胎兒體重下降和果丸未下降，這顯示懷孕初期微延長及胎兒發育的延遲。在 3 倍和 10 倍 MRHD 的劑量下觀察到全身骨質鈣化之延遲。在 10 倍 MRHD 的劑量下觀察到出生的幼鼠肝橫膈結節和橫膈疝氣的發生率增加(服用其他劑量的各組並未檢查這些項目)。出生後，在 3 倍和 10 倍 MRHD 的劑量下有陰道開口延遲的現象。在 10 倍 MRHD 的劑量下觀察到繁殖表現不健全的狀況(可能是藉由藥物對於雌性後代的影響，生育力、黃體、受精卵著床、存活的胎兒都減少以及著床失敗率上升)；然而，並無證據指出對生長發育的影響來自母體毒性。

對懷孕大鼠在胎兒器官形成期間靜脈注射 aripiprazole 3、9 及 27 毫克/公斤/日，分別為 MRHD(根據體表面積 mg/m²) 30 毫克/日的 1、3 和 9 倍。在 9 倍 MRHD 的劑量下觀察到胎兒體重減輕及骨質鈣化延遲的現象，此劑量也會造成母體毒性。

在胎兒器官形成期，給懷孕的兔子投與 aripiprazole 口服劑量每日每公升 10、30 和 100 毫克，分別為 MRHD (根據體表面積 mg/m²) 30 毫克/日的 6 倍、19 倍和 65 倍。在 65 倍 MRHD 的劑量下觀察到母體食量減少、流產數增加及造成胎兒死亡率上升。在 19 及 65 倍 MRHD 的劑量下亦觀察到胎兒體重減少及胸骨粘連發生率增加。

對懷孕兔子在胎兒器官形成期間靜脈注射 aripiprazole 3、10 及 30 毫克/公斤/日，分別為 MRHD(根據體表面積 mg/m²) 30 毫克/日的 2、6 和 19 倍。在 19 倍 MRHD 的劑量下觀察到胎兒體重減輕、胎兒畸形(主要是骨質畸形)發生率升高、以及胎兒骨質鈣化速度減慢的現象；此劑量也會造成母體毒性。對胎兒無影響的劑量為每日 10 毫克/公斤，為 MRHD 的 6 倍。

自懷孕至產後(自懷孕第 17 日起至產後第 21 日)，給懷孕的大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公升 3、10 和 30 毫克，分別為 MRHD (根據體表面積 mg/m²) 30 毫克/日的 1、3 和 10 倍。在 10 倍 MRHD 的劑量下觀察到一些母體毒性和性徵及懷孕期間微延長。在此劑量下也出現死產率增加、幼兒體重偏低(此現象持續至成長為成體)及存活率降低等現象。

自懷孕第 6 日至產後授乳第 20 日期間對大鼠靜脈注射 aripiprazole 3、8 及 20 毫克/公斤/日，分別為 MRHD (根據體表面積 mg/m²) 30 毫克/日的 1、3 和 6 倍。在 3 與 6 倍 MRHD 的劑量下觀察到有死產率增加的現象；在 6 倍 MRHD 的劑量下觀察到有出生後初期的幼鼠體重及存活率降低的現象。這些劑量也會造成一些母體毒性。在出生後的行為及生殖力發展方面並無任何影響。

8.2 授乳

風險摘要

已發表之文獻報告的有限資料顯示 aripiprazole 出現於人類乳汁中，嬰兒相對劑量為經體重校正的母體劑量的 0.7%-8.3%。有報告指出曝露於 aripiprazole 的哺乳中嬰兒發生體重增加不易的情形，以及在服用 aripiprazole 的哺乳婦女發生乳汁分泌不足的情形。應將母乳對發育與健康的效益和母親對 aripiprazole 的臨床需求及母乳嬰兒因曝露於 aripiprazole 或因潛在母體疾病而可能發生的不良影響一併考慮。

8.3 兒童之使用

用於患有重鬱症(此適應症本品未核准)或出現思覺失調症或雙極性疾患躁症(此適應症本品未核准)發作之激動症狀的兒童病人時的安全性及有效性目前尚未確立。

Aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 在兒童(10-17 歲)之藥物動力學經體重校正後和成人相似。【參見臨床藥理學】。

思覺失調症

用於思覺失調症兒童病人的安全性及有效性已在一個針對 202 位 13 至 17 歲之兒童病人所進行的 6 週、安慰劑對

照的臨床試驗中獲得確立【參見用法用量、不良反應、以及臨床研究】。雖然目前尚未透過有系統的方法評估過維持治療在兒童病人中的療效表現，但仍可由成人的數據以及成人病人與兒童病人中之 aripiprazole 藥物動力學參數的比較推斷出維持治療的效果。

初生動物研究

在初生的大鼠，自斷奶(21 天)到成鼠(80 天)，投與 aripiprazole 口服劑量每日每公升 10、20 和 40 毫克的結果顯示會造成死亡、中樞神經(CNS)臨床徵象、記憶力及學習減弱及性成熟延遲。在每日每公升 40 毫克組，在兩個性別皆觀察到死亡、活動力降低、後肢外張(splayed hind limbs)、弓背姿勢(hunched posture)、運動失調、顫抖及其他的中樞神經(CNS)徵象。此外，在雄鼠可觀察到性成熟延遲。在所有劑量及劑量依存性(dose-dependent manner)下亦觀察到記憶力及學習減弱、運動活動(motor activity)增加以及腦室體(萎縮)的、腎上腺的(腎上腺皮質肥大)、乳腺(增值及分泌增加)和女性生殖器官(陰道上皮黏液化、子宮內膜萎縮、卵巢實質減少)等組織病理學變化。女性生殖器官的變化被認為是由於血中泌乳素增加所致。無法判定未觀察到不良反應之劑量(No observed adverse effect level, NOAEL)及在最低試驗的劑量下(10 毫克/公斤/日)沒有與 aripiprazole 或其活性代謝物在青少年的最大建議劑量(15 毫克/日)之全身性暴露量(AUC₀₋₂₄)有相關的安全性界線(safety margin)。在 2 個月的恢復期後，所有藥物相關的作用是可逆的以及從先前的研究中發現在幼鼠的大部分作用亦可在成鼠觀察到。

針對 2 個月大的幼狗，口服投與 6 個月的 aripiprazole (3、10 和 30 毫克/公斤/日)的結果顯示，aripiprazole 會造成顫抖、活動減退、運動失調以及後肢的斜靠及限制使用等中樞神經(CNS)臨床徵象。相對於控制組，在所有藥物治療組的雌狗平均體重降低高達 18%。無法判定未觀察到不良反應之劑量(No observed adverse effect level, NOAEL)及在最低試驗的劑量下(3 毫克/公斤/日)沒有與 aripiprazole 或其活性代謝物在青少年的最大建議劑量(15 毫克/日)之全身性暴露量(AUC₀₋₂₄)有相關的安全性界線(safety margin)。在 2 個月的恢復期後，所有藥物相關的作用是可逆的。

8.4 老年人之使用

對老年病人並不建議調整劑量【參見黑框警語、警語和注意事項及臨床藥理學】。

13,543 位病人在使用口服 aripiprazole 治療的臨床試驗中，有 1073 位(8%)≥65 歲，並有 799 位(6%)≥75 歲。由於使用口服 aripiprazole 治療思覺失調症、雙極性疾患躁症(此適應症本品未核准)或重鬱症(此適應症本品未核准)的安慰劑對照研究並未收錄到人數足夠的 65 歲(含)以上的受試者，因此無法判定其治療反應是否不同於較年輕的受試者。

Aripiprazole 並未被核准用於治療併有阿茲海默症之精神疾病。【參見黑框警語、警語和注意事項】。

8.5 CYP2D6 不良代謝者(Poor Metabolizers)

在已知為 CYP2D6 不良代謝的病人，因為會產生高濃度之 aripiprazole，須作劑量的調整。大約 8% 的高加索人種及 3-8% 的非裔美國人，缺乏代謝 CYP2D6 受質的能力，這些人被視為不良代謝者。【參見用法用量及臨床藥理學】。

8.6 肝功能與腎功能受損
不須依病人的肝功能(輕至重度肝功能受損，Child-Pugh score 為 5-15)或腎功能(輕至重度腎功能受損，腎絲球過濾率 GFR 為 15-90 mL/minute)狀況來調整 aripiprazole 的劑量。【參見臨床藥理學】。

8.7 其他的特殊族群

不須依病人的性別、種族或抽菸狀態來調整 aripiprazole 的劑量。【參見臨床藥理學】。

9. 藥物濫用及依賴性 (依文獻記載)

9.1 管制藥品

Aripiprazole 並非管制藥品。

9.2 濫用

尚未在人體上針對 aripiprazole 濫用可能性、耐受性、或生理依賴性進行系統性研究。因此，有藥物濫用病史的病人應該接受仔細評估；同時也應當密切觀察這些病人有否誤用或濫用 aripiprazole 的跡象(例如，耐受性之產生，劑量增加，尋求藥物行為)。

9.3 依賴性

在猴子身上進行的生理依賴性研究中，突然停藥後，可觀察到戒斷症狀。雖然臨床試驗中，沒有呈現尋求藥物行為的傾向，但是這些試驗並非很有系統的，而且僅根據這項有限的資料，不可能去預測一個中樞神經作用藥物上市後，可能為人所誤用，用作他途，或濫用的程度。

10. 用藥過量 (依文獻記載)

MedDRA 專門用語已經用來分類下列不良事件。

10.1 人體經驗

在臨床試驗及上市後的經驗中，曾有故意或意外的口服 aripiprazole 過量的案例報告，包括 aripiprazole 單獨服用和併服其他藥物的用藥過量，並沒有單獨使用 aripiprazole 死亡的案例。有一個病人大量吞服 aripiprazole 1260 毫克(每日最大建議劑量的 42 倍)後完全復原。亦有報告指出 12 歲或更小的孩童，故意的或意外的服用 aripiprazole 劑量高達 195 毫克而未致死。

口服 aripiprazole (單獨服用或併服其他藥物)用藥過量的案例中，最普遍的不良事件報告(所有用藥過量案例中至少有 5% 通報)包括嘔吐、嗜睡和顫抖。在一個或多個服用 aripiprazole (單獨服用或併服其他藥物)過量的案例中，可觀察到的其他臨床重要的徵候和症狀，包括酸中毒、攻擊、鉀離子濃度增加、心房纖維顫動、心跳過慢、昏迷、混亂狀態、虛汗、血中肌酸磷酸激酶上升、意識抑制、高血壓、低血鉀、低血壓、昏睡、意識喪失、QRS Complex 延長、QT 區間延長、吸入性肺炎、呼吸停止、癲癇連續狀態和心跳過速。

10.2 用藥過量的處理

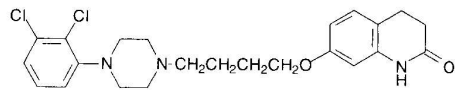
目前尚沒有治療 aripiprazole 服用過量的任何特別資訊。應該為用藥過量的病人進行心电图檢查，如果呈現 QT 區間延長，要立即實施心臟監測。否則，用藥過量的處理應該以支持性治療為主，保持呼吸道暢通，肺臟乳合與換氣功能正常，與症狀治療。密切的醫療照護和監測應持續至病人康復為止。

活性碳-發生效 aripiprazole 用藥過量時，及早服用活性碳，可能有助於防止 aripiprazole 吸收。在口服 aripiprazole 15 mg 一小時後，服用 50 公克活性碳，可以減低 aripiprazole 的平均 AUC 與 C_{max} 達 50 %。

血液透析-雖沒有關於血液透析對 aripiprazole 服用過量治療效果的資訊，但有鑒於 aripiprazole 與血漿蛋白緊密結合，血液透析應該對 aripiprazole 服藥過量沒幫助。

11. 性狀 (依文獻記載)

Aripiprazole 是一作用於精神方面的藥物，可以口服錠劑、口溶錠的方式使用。Aripiprazole 是 7-(4-(4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl) butoxy) -3,4-dihydrocarbostyryl；其分子式為 C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂，分子量為 448.39；化學結構式：



賦形劑包括有：Lactose monohydrate, Maize Starch, Cellulose microcrystalline, FD & C Blue #2 Indigo carmine AL 30%-36%, Hydroxy propyl cellulose, Magnesium stearate, Purified water。

12. 臨床藥理學 (依文獻記載)

12.1 作用機制

Aripiprazole 對思覺失調症或雙極性疾患躁症(此適應症本品未核准)的作用機制仍然不清楚。然而，aripiprazole 可能是經由多巴胺 D₂ 和血清素 5-HT_{1A} 接受體的部份促動作用，以及對血清素 5-HT_{2A} 接受體的拮抗作用而對所列適應症產生療效。

12.2 藥效學

Aripiprazole 對於多巴胺 D₂、D₃、血清素 5-HT_{1A}、5-HT_{2A}，表現出高親合力(K_i 值分別為 0.34、0.8、1.7 和 3.4 nM)；對於多巴胺 D₄、血清素 5-HT_{2C}、5-HT₇，α₁-腎上腺素性接受體，組織胺 H₁ 接受體和血清素再吸收部位則呈現中等親合力(K_i 值分別為 44、15、39、57、61 和 98 nM)。Aripiprazole 對於膽鹼素毒蕈素性接受體沒有很好的親合力(IC₅₀ > 1000 nM)。

12.3 藥物動力學

Aripiprazole 的活性大概主要來自於它的原型藥物 aripiprazole，較少部分來自於其主要代謝物 dehydro-aripiprazole。Dehydro-aripiprazole 具有類似原型藥物的 D₂ 接受體親合力，並且曝露量在血漿中佔原始藥物達 40%。Aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 之平均藥物排泄半衰期分別約為 75 小時和 94 小時。服藥 14 日內，上述兩種成分將達到藥物穩定狀態濃度。由單一投藥藥物動力學可以預測出 aripiprazole 累積量。在穩定狀態，aripiprazole 的藥物動力學是與劑量成比例的。Aripiprazole 的排泄，主要經由涉及兩種 P450 異功酶(CYP2D6 和 CYP3A4)的肝臟代謝作用。對於 CYP2D6 不良代謝的病人，aripiprazole 的平均排除半衰期為 146 小時。

藥物動力學研究顯示 aripiprazole 口溶錠與 aripiprazole 錠劑具生體相等性。

口服投與

吸收

錠劑：Aripiprazole 容易吸收，3-5 小時內可以達到血漿中藥物濃度高峰，其錠劑配方的絕對生物可用率為 87%。Aripiprazole 可以與食物同時服用，也可單獨服用。合併服用一類 15 毫克 aripiprazole 錠劑與標準高脂餐，對於 aripiprazole 或其活性代謝物 dehydro-aripiprazole 的 C_{max} 和 AUC₀₋₂₄ 都沒有顯著的影響，但是會造成 aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 的 T_{max} 分別延遲 3 小時與 12 小時。

分布

經由靜脈注射投藥的 aripiprazole 之穩定狀態分布體積很高(404 公升或 4.9 公升/公斤)，顯示廣泛的血管外分布量。在達到其療效濃度時，aripiprazole 和其活性代謝物，與血清蛋白的結合率超過 99%，其中主要是與白蛋白結合。在健康志願者人體試驗中，每日投與 0.5-30 毫克不等劑量之 aripiprazole 連續 14 日，受試者身上表現出，依服用劑量不同，D₂ 接受體有不同程度被佔據的情形；這顯示 aripiprazole 可滲透進入腦部。

代謝和排泄

Aripiprazole 的代謝主要是經由三種生物轉化途徑：去氫作用、氫化作用，和 N-去氫化作用。根據體外研究，CYP3A4 和 CYP2D6 負責對 aripiprazole 進行去氫化及氫化作用；而 CYP3A4 催化 N-去氫化作用。在全身循環中，aripiprazole 是主要的藥物型態(相較於 dehydro-aripiprazole)。在穩定狀態，活性代謝物—dehydro-aripiprazole—約佔 aripiprazole 血漿中 AUC 的 40%。

服用碳-14 標定的 aripiprazole 後，可在服藥者的尿液和糞便中，分別發現約為服用量 25% 和 55% 的放射性。口服後未經代謝即排出的 aripiprazole，在尿液中少於 1%，糞便中則發現約佔口服藥量 18%。

藥物交互作用研究

其他藥物對 aripiprazole 及 dehydro-aripiprazole 曝露量的作用分別概述如圖 1 及 2。根據模擬，當 CYP2D6 廣泛代謝者(extensive metabolizers)同時併服強效的 CYP2D6 抑制劑或 CYP3A4 抑制劑時，預期在達到藥物穩定狀態濃度時平均 C_{max} 和 AUC 值會上升 4.5 倍。在口服投與後，當 CYP2D6 不良代謝者(poor metabolizers)併服強效的 CYP3A4 抑制劑時，預期在達到藥物穩定狀態濃度時平均 C_{max} 和 AUC 值會上升 3 倍。

圖 1：其它藥物對 aripiprazole 的藥物學作用

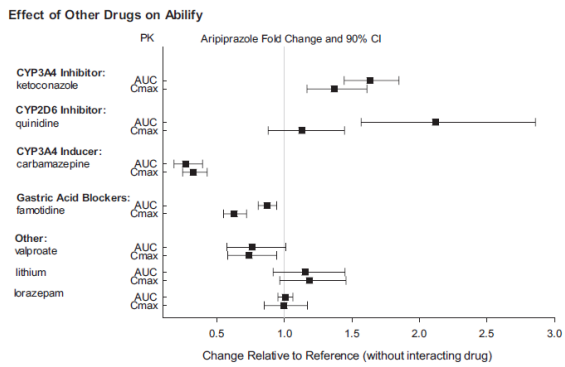
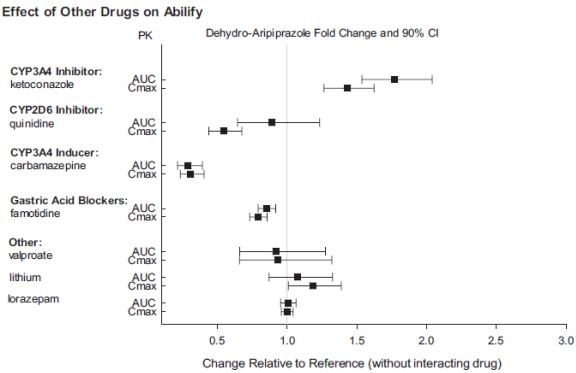
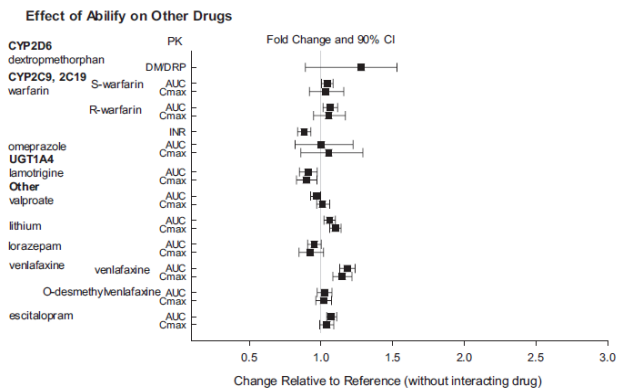


圖 2：其它藥物對 dehydro-aripiprazole 的藥動學作用



Aripiprazole 對其他藥物曝藥量的作用概述如圖 3。這些抗憂鬱藥物與 aripiprazole 同時投與時，fluoxetine 與 norfluoxetine 的穩定狀態血中濃度會分別升高約 18%與 36%，paroxetine 的濃度會降低約 27%，而 sertraline 與 desmethylsertraline 的穩定狀態血中濃度則無明顯變化。

圖 3：Aripiprazole 對其它藥物的藥動學作用



特殊族群的研究

Aripiprazole 及 dehydro-aripiprazole 在個別族群的曝藥量分別概述如圖 4 及 5。此外，針對兒童病人(10 至 17 歲)投與 aripiprazole (20 至 30 毫克)，經體重校正後的 aripiprazole 廓清率與成人相似。

圖 4：內因性因子對 aripiprazole 的藥動學作用

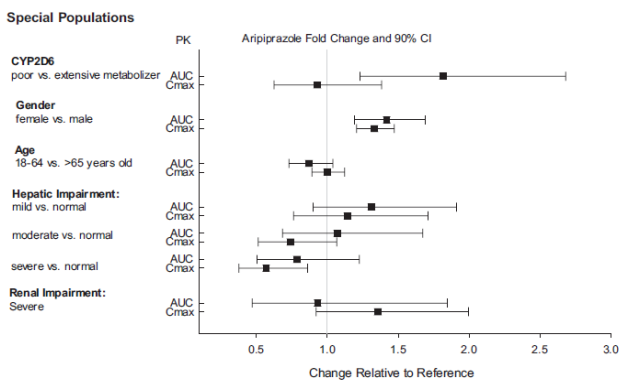
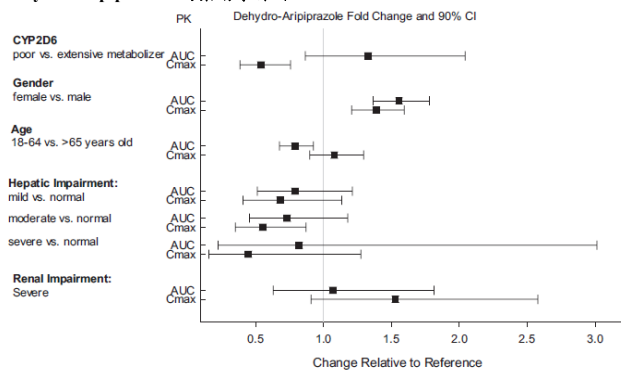


圖 5：內因性因子對 dehydro-aripiprazole 的藥動學作用



13. 非臨床毒理學 (依文獻記載)

13.1 致毒性、致突變性、生育力損害

致毒性
終身致毒性研究利用 ICR 鼠、F344 大鼠和 Sprague-Dawley (SD) 大鼠進行。連續兩年在實驗動物的食物中，投以下劑量之 aripiprazole：ICR 鼠—每日每公升 1、3、10、30 毫克；F344 大鼠—每日每公升 1、3、10 毫克；SD 大鼠—每日每公升 10、20、40、60 毫克(根據體表面積 mg/m²，[30 毫克/日]的 0.2、0.5、2、5 倍；0.3、1、3 倍；3、6、13、19 倍)。Aripiprazole 在雄鼠或雌性大鼠身上沒有誘發腫瘤。在雌鼠方面，每日每公升服用 aripiprazole 3~30 毫克(0.5~5 倍的 MRHD)的實驗個體，腦下垂體、乳腺腺、乳腺皮癌的發生率都上升。在雌性大鼠身上，服用飲食內含 aripiprazole 劑量每日每公升 10 毫克(3 倍的 MRHD)者，乳腺纖維腺瘤的發生率增加了；細體物 2,3-DCPP 造成試管內染色體偏差分析中，aripiprazole 和一種代謝產物(2,3-DCPP)呈現出對染色體的破壞性。而代謝物 2,3-DCPP 造成試管內中國倉鼠肺細胞(CHL cells，未經過代謝激活)分析的許多染色體變異。在利用小白鼠的活體微核分析中得到正面反應，然而，這個反應似乎屬於一個跟人體無關的機制。

長期服用其他抗精神病藥物後，在齧齒動物發現了乳腺、腦垂腺和內分泌腺腫瘤的增加，並且被認為這是經由延長多巴胺 D2 接受體拮抗作用及高泌乳激素造成的。在 aripiprazole 致毒性研究中，並未測量血清中泌乳激素。然而，在一為期 13 週，探討飲食中藥物劑量與乳腺腫瘤和腦垂腺腫瘤關係的研究中，觀察到雌鼠的血清中泌乳激素含量上升。在兩個為期 4 週和 13 週，探討飲食中藥物劑量與乳腺腫瘤關係的研究中，則雌性大鼠的血清中泌乳激素含量沒有上升。在齧齒動物身上的經由泌乳激素造成腫瘤的發現，與人類罹病可能性之關係，仍不清楚。

突變性

下列實驗曾測試 aripiprazole 的致突變可能性：試管內細菌反轉突變分析，試管內細菌 DNA 修復分析，試管內前向基因突變分析-利用鼠淋巴瘤細胞，利用中國倉鼠肺細胞(CHL cells)進行的染色體偏差分析，利用小白鼠的活體微核分析，以及利用大鼠進行的未預期去氧核糖核酸合成分析。在利用中國倉鼠肺細胞(CHL cells，無論經過代謝激活與否)進行的試管內染色體偏差分析中，aripiprazole 和一種代謝產物(2,3-DCPP)呈現出對染色體的破壞性。而代謝物 2,3-DCPP 造成試管內中國倉鼠肺細胞(CHL cells，未經過代謝激活)分析的許多染色體變異。在利用小白鼠的活體微核分析中得到正面反應，然而，這個反應似乎屬於一個跟人體無關的機制。

生育力受損

自交配前兩週起至懷孕第七日，給雌性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公升 2、6 和 20 毫克，分別為 MRHD(根據體表面積 mg/m²)30 毫克/日的 0.6、2 和 6 倍。服用後無論各種劑量都有動情週期不規則與黃體增加的現象，但是並未發現生育力受損。在 2 倍及 6 倍 MRHD 的劑量下觀察到受精卵著床失敗率上升，而在 6 倍 MRHD 的劑量下還有胎兒體重減輕的現象。

自交配前 9 週起直到交配，給雄性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公升 20、40 和 60 毫克，分別為 MRHD (根據體表面積 mg/m²)30 毫克/日的 6、13 和 19 倍。在 19 倍 MRHD 的劑量下觀察到精蟲生成受到干擾，而在 13 倍及 19 倍 MRHD 的劑量下還觀察到有攝護腺萎縮的現象但並未發現生育力受損。

13.2 動物毒理學及(或)藥理學

在利用白化大鼠進行的為期 26 週之慢性毒性研究和為期 2 年之致毒性研究裡，分別投與 aripiprazole 每日每公升 60 毫克和每日每公升 40 和 60 毫克的劑量，即為 MRHD(根據體表面積 mg/m²)30 毫克/日的 13 和 19 倍，結果顯示 aripiprazole 造成視網膜退化。評估白化小鼠和猴子的視網膜，並未顯現視網膜退化情形。進一步評估該機制的其它研究尚未進行。此發現與人類罹病可能性之關係猶為未知。

14. 臨床研究 (依文獻記載)

口服 Aripiprazole 的療效已在下列試驗中確立：

- 思覺失調症成人病人之四個短期和一個維持性治療試驗以及思覺失調症青少年病人(13~17 歲)之一個短期試驗(14.1)

14.1 思覺失調症

成人

針對急性復發的思覺失調症住院病人(符合 DSM-III/IV 診斷準則)，進行五個短期(4 週和 6 週)的安慰劑對照試驗，以評估 aripiprazole 治療思覺失調症之效果。這五個試驗中，其中四個試驗顯示 aripiprazole 的效果有別於安慰劑；但在另一試驗中(也是規模最小的一個)，兩者作用沒有差別。這些研究中，其中三個包含具療效對照組(一個使用 risperidone，另兩個使用 haloperidol)，但這三個研究皆非設計來比較 aripiprazole 與其他精神病治療藥物的療效。

在 aripiprazole 表現出治療效果的四個試驗裡，使用了四個主要測量標準來評估精神科徵候和症狀。思覺失調症用藥療效以正性與負性症狀評量表(PANSS)評估。PANSS 共有 30 個評估項目，包括正向症狀(7 個評估項目)，負性症狀(7 個評估項目)，及一般精神病理學(16 個評估項目)，每項的評分由 1 分(無)至 7 分(極度)；PANSS 總得分範圍從 30 至 210 分。臨床整體印象評估表(CGI)反映出一個有經驗的觀察者非常熟悉思覺失調症一切臨床表現，及對病人總體狀況之評估。

在一為期四週(受試人數 414 人)，使用兩種固定劑量 aripiprazole (15 或 30 毫克/日)與安慰劑相比較的試驗中，服用兩種不同劑量 aripiprazole，這兩組的 PANSS 總得分(表 11 之試驗 1)、PANSS 正性次評量表得分、臨床整體印象嚴重度得分遠高於服用安慰劑的組別。此外，每日服用 aripiprazole 15 毫克，這組的正性次評量表得分高於安慰劑組。

在一為期四週(受試人數 404 人)，服用 aripiprazole 兩種固定不同劑量(20 或 30 毫克/日)與安慰劑相比較的試驗中，服用兩種不同劑量 aripiprazole，這兩組的 PANSS 總得分(表 11 之試驗 2)、PANSS 正性次評量表得分、負性次評量表得分、臨床整體印象嚴重度得分都高於服用安慰劑的組別。

在一為期六週(受試人數 420 人)，服用三種固定劑量 aripiprazole (10、15 或 20 毫克/日)與安慰劑相比較的試驗中，服用三種不同劑量 aripiprazole，這三組的 PANSS 總得分(表 11 之試驗 3)、PANSS 正性次評量表得分、負性次評量表得分都高於服用安慰劑的組別。

一個針對三種固定劑量之 aripiprazole (2、5 或 10 毫克/日)與安慰劑進行比較的 6 週試驗(受試人數 367 人)顯示，10 毫克劑量的 aripiprazole 在 PANSS 總分(表 11 之試驗 4)(這項研究的主要結果評估標準)方面的表現要優於安慰劑。2 毫克及 5 毫克的劑量在主要結果評估標準方面的表現並未優於安慰劑。

因此，在前述的幾個研究中，有兩個可以顯示每日服用 aripiprazole 10 毫克、15 毫克、20 毫克、30 毫克的個別劑量療效。這些試驗並沒有證據顯示上述劑量中，高劑量組比低劑量組有利。

在一個針對人口次族群的調查中，並未清楚顯示不同年齡、性別、種族之間有不同藥物反應。

在一較長期試驗裡，囊括了 310 位符合 DSM-IV 診斷準則之思覺失調症的住院或門診病人-已經服用其他抗精神病藥物三個月或以上之病情穩定者。這些病人停用先前的抗精神病藥物後，依隨機分配，改為服用 aripiprazole 15 毫克/日或是安慰劑，持續 26 週，並接受觀察是否精神病復發。雙盲試驗期間，復發定義如下：CGI-進步得分大於等於 5(惡化最低程度)；在正性與負性症狀量表(PANSS)中，敵意、不合作等項目之得分大於等於 5(中度嚴重)，或 PANSS 總分大於等於 20%。服用 aripiprazole 15 毫克的病人，在後續進行試驗的 26 週裡，較服用安慰劑者經歷了顯著較長的時間才再度發病(圖 6)。

兒童病人

在一個針對符合 DSM-IV 思覺失調症診斷準則且基礎值 PANSS 分數 ≥70 之門診病人所進行的 6 週安慰劑對照試驗中，評估 aripiprazole 對兒童病人(13 至 17 歲)之思覺失調症的治療效果。在這個針對兩種固定劑量之 aripiprazole (10 毫克/日或 30 毫克/日)與安慰劑進行比較的試驗(n=302)中，aripiprazole 的起始劑量為每日 2 毫克，一組是在 5 天內調整至目標劑量每日 10 毫克，而另一組則是在 11 天內調整至目標劑量每日 30 毫克。在 PANSS 總分方面(表 11 之試驗 6)(這個研究的主要結果評估指標)，兩種劑量之 aripiprazole 的表現都優於安慰劑。每日 30 毫克的劑量的療效並未呈現出比每日 10 毫克之劑量更有效。雖然目前尚未透過有系統的方法評估過維持治療在兒童病人中的療效表現，但仍可由成人的數據以及成人病人與兒童病人中之 aripiprazole 藥物動力學參數的比較推斷出維持治療的效果。

表 11 思覺失調症之療效試驗

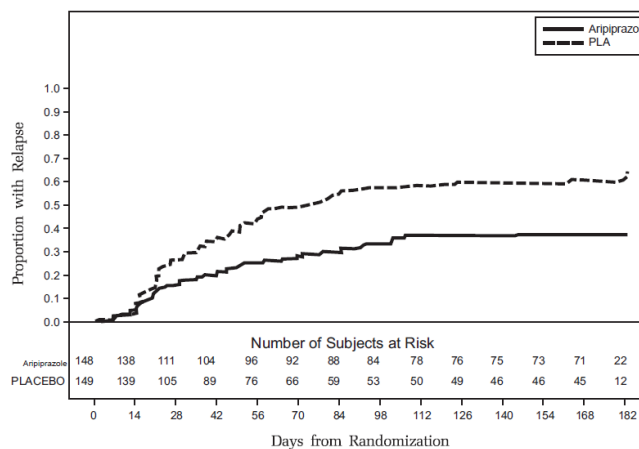
試驗號碼	治療組別	主要療效評估：PANSS 總分		
		基礎期平均得分(SD)	從基礎期開始之最小平方(LS)平均變化(SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	Aripiprazole (15 毫克/日) [*]	98.5 (17.2)	-15.5 (2.40)	-12.6 (-18.9, -6.2)
	Aripiprazole (30 毫克/日) [*]	99.0 (19.2)	-11.4 (2.39)	-8.5 (-14.8, -2.1)
	安慰劑	100.2 (16.5)	-2.9 (2.36)	--
Study 2	Aripiprazole (20 毫克/日) [*]	92.6 (19.5)	-14.5 (2.23)	-9.6 (-15.4, -3.8)
	Aripiprazole (30 毫克/日) [*]	94.2 (18.5)	-13.9 (2.24)	-8.5 (-14.8, -3.1)
	安慰劑	94.3 (18.5)	-5.0 (2.17)	--
Study 3	Aripiprazole (10 毫克/日) [*]	92.7 (19.5)	-15.0 (2.38)	-12.7 (-19.00, -6.41)
	Aripiprazole (15 毫克/日) [*]	93.2 (21.6)	-11.7 (2.38)	-8.5 (-15.71, -3.08)
	Aripiprazole (20 毫克/日) [*]	92.5 (20.9)	-14.4 (2.45)	-12.1 (-18.53, -5.68)
Study 4	安慰劑	92.3 (21.8)	-2.3 (2.35)	--
	Aripiprazole (2 毫克/日)	90.7 (14.5)	-8.2 (1.90)	-2.9 (-8.29, 2.47)
	Aripiprazole (5 毫克/日)	92.0 (12.6)	-10.6 (1.93)	-5.2 (-10.7, 0.19)
Study 6 (兒童病人 13-17 歲)	Aripiprazole (10 毫克/日) [*]	90.0 (11.9)	-11.3 (1.88)	-5.9 (-11.3, -0.58)
	安慰劑	90.8 (13.3)	-5.3 (1.97)	--
	Aripiprazole (30 毫克/日) [*]	93.6 (15.7)	-26.7 (1.91)	-5.5 (-10.7, -0.21)
	Aripiprazole (10 毫克/日) [*]	94.0 (16.1)	-28.6 (1.92)	-7.4 (-12.7, -2.13)
	安慰劑	94.6 (15.6)	-21.2 (1.93)	--

SD：standard deviation；SE：standard error；LS：least-squares mean；CI：unadjusted confidence interval.

^aDifference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.

^{*}Dose statistically significantly superior to Placebo.

圖 6：累計復發病人比例的 Kaplan-Meier 估計法(思覺失調症試驗 5)



15. 包裝/貯存及處置

15.1 包裝

2-1000 錠 Alu-Alu 鋁箔盒裝。

15.2 貯存

儲存於 25°C (77°F) 以下。

有效期限：標示於外包裝。

16. 賦形劑

Lactose monohydrate, Maize Starch, Cellulose microcrystalline, FD & C Blue #2 Indigo carmine AL 30%-36%, Hydroxy propyl cellulose, Magnesium stearate, Purified water.

製造廠：Hetero Labs Limited, Unit V

廠址：Sy. No 439, 440, 441 & 458, TSIC Formulation SEZ, Polepally Village, Jachchera Mandal, Mahaboobnagar District, Telangana, India

藥商：星寶國際股份有限公司

地址：臺北市松山區南京東路五段 188 號 9 樓之 12