# 艾安 錠10、20毫克
# Ariple Tablets 10、20mg

# 立安達 錠 15 毫克
# Arika Tablets 15mg
**(Aripiprazole)**

10毫克 衛署藥製字第055227號 G-11050
15毫克 衛署藥製字第055544號 G-11154
20毫克 衛署藥製字第056726號 G-11403
本藥須由醫師處方使用

**警語：患有失智症相關精神疾病之老年病患的死亡率會升高，以及增加併服抗憂鬱藥物患者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患，有增加死亡的風險性。**
**Aripiprazole 並未被核准用來治療失智症相關的精神疾病。[參見警語和注意事項(5.1)]。**
**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 歲以上患者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)以上的患者中，使用抗憂鬱劑時的風險有降低的現象。**

**對開始接受抗憂鬱劑治療的所有年齡層的患者，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。**

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

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(14.1)]。
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患的試驗中獲得證實。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(14.1)]。病患應該定期評估是否需要繼續維持治療。

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患者使用每日 10 毫克與 30 毫克的劑量。這些病患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/日之劑量更佳的療效。使用 aripiprazole 時並不須考慮飲食因素[參見臨床研究(14.1)]。患者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
關於先前使用其他抗精神病藥物治療的思覺失調症病患轉換至服用 aripiprazole 或併服其他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患來說，立即停用先前使用的抗精神病藥物是可以接受，對於其他病患來說，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。

劑量調整
對已知為 CYP2D6 不良代謝(poor metabolizers)患者與同時併服 CYP3A4 抑制劑或 CYP2D6 抑制劑或強效 CYP3A4 誘導劑的患者建議調整劑量(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 與具強效、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)患者與同時併服 CYP2D6 抑制劑或 CYP3A4 抑制劑及/或 CYP3A4 誘導劑的患者使用 aripiprazole 之劑量調整建議

| 影響因子 | Aripiprazole劑量調整 |
|---|---|
| CYP2D6不良代謝患者 | 給予一般劑量的二分之一 |
| CYP2D6不良代謝患者併服強效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) | 給予一般劑量的二分之一 |
| 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
Aripiprazole 錠劑請見表 2。

表 2：Aripiprazole 錠劑

| 錠劑劑量 | 錠劑，顏色/形狀 | 錠劑記號（刻印） |
|---|---|---|
| 10 毫克 | 粉紅色,長方橢圓形雙凸錠劑 | 一面有"AX055"及"10"字樣,另一面空白 |
| 15 毫克 | 黃色，圓形雙凸錠劑 | 一面有"AX059"及"15"字樣,另一面為十字刻痕 |
| 20 毫克 | 白色，圓形雙凸錠 | 一面有"AX057"及"20"字樣,另一面空白 |

**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/蕁麻疹至過敏性反應[參見不良反應(6.2)]。**

**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患的死亡率會升高**
**依據隨機分派，有對照組的臨床試驗(Randomized controlled trial，RCT) 臨床試驗及回溯性世代研究(Retrospective cohort study)發現，抗精神病藥品，包括傳統(Conventional)與非典型(Atypical)之抗精神病藥品用於治療老年失智症病患(dementia-related psychosis)的死亡率與安慰劑組比較，其死亡之相對危險性較高。**

死亡率升高
服用抗精神病藥物的失智症相關精神疾病的老年病患比服用安慰劑者，有增加死亡的風險性。**Aripiprazole 並未被核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患的安全性相關經驗**
**在三個針對併有阿茲海默症之精神疾病老年病患(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患者的安全性與療效目前尚未確立。處方醫師如果選擇使用 aripiprazole 治療這類患者，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哽嗆[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 的病患(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。在固定劑量的試驗裡，服用 aripiprazole 病患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 未被核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(NMS)**
**投與抗精神病藥物，包括 aripiprazole，與一種可能致命的複合癥候一稱為「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 期間罕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。**

**為罹患此症狀的病患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錐體外徑症候群(EPS)之病例。其他鑑別診斷時的重要考量，包括有中樞抗膽鹼性毒性，熱中暑、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。**

**如果病患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惡性症候群的復發案例，所以應該小心地監控病患病況。**

**5.4 遲發性運動困難**
**服用抗精神病藥物的病患，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，在抗精神病治療初始期，也就是病患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，據信會隨著治療時間，和病患服藥後，體內抗精神藥物之總累積量增加而增加。然而，此症候群也可能發生在短時間、低劑量用藥的病患身上一雖然這種狀況很少。**

**如果停用抗精神病藥物，雖然遲發性運動困難可以部份或完全緩解，但對於確定為遲發性運動困難的病患，目前沒有已知的治療方式。然而，抗精神病藥物治療本身可能會抑制(或部分抑制)此症候群的症狀和癥候，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患：(1)抗精神病藥物對該病患有療效；(2)對該病患來說，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患，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 的病患身上出現遲發性運動困難的症狀和癥候，應考慮停藥。然而，某些病患，即使在發生此病症的情形下，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患曾有這樣的報告，血糖過高症在一些案例與酮酸酸中毒或高滲透壓昏迷或死亡非常有關。已有接受 aripiprazole 治療的病患有血糖過高症的報告[參見不良反應(6.1 及 6.2)]。**

**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，可能思覺失調症病患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患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 是否與此增加的危險性有關。對於接受非典型抗精神病藥物治療的病患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患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。病患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的變化。服用非典型抗精神病藥物的病患，應該監測血糖過高症的症狀，包括劇渴、多尿、貪食和虛弱等。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，即應進行空腹血糖的測試。有些案例，一旦病患停用非典型抗精神病藥物，血糖過高症立即解決；而有些病患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患，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)之病患，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患，應考慮停藥，有些病患停藥後仍須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，其納入之病患主要是思覺失調症患者或雙極性疾患之患者，以 aripiprazole 治療之成人患者其平均空腹血糖變化(+4.4mg/dL；暴露天數(中位數)：25 天；N=1057)和以安慰劑治療之成人患者平均空腹血糖變化(+2.5mg/dL；暴露天數(中位數)：22 天；N=799)並無顯著差異。表 3 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達臨界值(borderline)之病患，發生治療後空腹血糖過高的比例。

表 3: 以成人患者進行之安慰劑對照單一治療試驗中空腹血糖之變化

| | 從基線值起的類別變化 (至少發生一次) | 治療組別 | n/N | % |
|---|---|---|---|---|
| 空腹血糖 | 正常值到高血糖 (<100mg/dL to≧126mg/dL) | Aripiprazole | 31/822 | 3.8 |
| | | Placebo | 22/605 | 3.6 |
| | 臨界值到高血糖 (≧100mg/dL and <126mg/dL to≧126mg/dL) | Aripiprazole | 31/176 | 17.6 |
| | | Placebo | 13/142 | 9.2 |

在 24 週時以 aripiprazole 治療之成人患者其平均空腹血糖變化(+2.2mg/dL(n=42))和以安慰劑治療之成人患者平均空腹血糖變化( +9.6mg/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患者(13~17 歲)及雙極性疾患兒童患者(10~17 歲)試驗的分析中，以 aripiprazole 治療之患者其平均空腹血糖變化(+4.8mg/dL；暴露天數(中位數)：43 天；N=259)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(+1.7mg/dL；暴露天數( 中位數)：42 天；N=123)並無顯著差異。

在一個包含 2 個安慰劑對照試驗的分析中，納入自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童及青少年患者(6~17 歲)，暴露天數(中位數)為 56 天，以 aripiprazole 治療之患者其平均空腹血糖變化(-0.2mg/dL ； N=83)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(-0.6mg/dL；N=33)並無顯著差異。

分析兩個安慰劑對照的妥瑞氏症兒童和青少年(6~18 歲)試驗，暴露天數中位數為 57 天，以 aripiprazole 治療之患者平均空腹血糖變化(0.79mg/dL；N=90)和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(-1.66mg/dL；N=58)並無顯著差異。

表 4 為以 aripiprazole 或安慰劑治療患有思覺失調症青少年患者和雙極性疾患兒童患者(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)(暴露天數(中位數)為 56 天)，以及患有妥瑞氏症兒童患者(6~18 歲)(暴露天數為 57 天)其空腹血糖變化的病患比例。

表 4：以兒童及青少年患者進行之安慰劑對照治療試驗中空腹血糖之變化

| 從基線值起的類別變化 (至少發生一次) | 適應症 | 治療組別 | n/N | % |
|---|---|---|---|---|
| 空腹血糖值 正常值到高血糖 (<100mg/dL to ≧126mg/dL | 思覺失調症與雙極性疾患 | Aripiprazole | 2/236 | 0.8 |
| | | Placebo | 2/110 | 1.8 |
| | 自閉性疾患伴隨之急躁易怒 | Aripiprazole | 0/73 | 0 |
| | | Placebo | 0/32 | 0 |
| | 妥瑞氏症 | Aripiprazole | 3/88 | 3.4 |
| | | Placebo | 1/58 | 1.7 |
| 空腹血糖值 臨界值到高血糖 (≧100mg/dL and <126mg/dL to ≧126mg/dL | 思覺失調症與雙極性疾患 | Aripiprazole | 1/22 | 4.5 |
| | | Placebo | 0/12 | 0 |
| | 自閉性疾患伴隨之急躁易怒 | Aripiprazole | 0/9 | 0 |
| | | Placebo | 0/1 | 0 |
| | 妥瑞氏症 | Aripiprazole | 0/11 | 0 |
| | | Placebo | 0/4 | 0 |

在青少年思覺失調症與兒童雙極性疾患試驗之合併分析中，在 12 週時以 aripiprazole 治療之患者其平均空腹血糖變化(+2.4mg/dL(n=81))和以安慰劑治療之患者平均空腹血糖變化(+0.1mg/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患已觀察到血脂異常。

以 aripiprazole 或安慰劑治療的病患，觀察空腹/非空腹總膽固醇、空腹三酸甘油脂、空腹低密度脂蛋白(LDLs)及空腹/非空腹高密度脂蛋白(HDLs)由正常值到具臨床意義值之改變的病患人數比例，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 5 顯示主要來自合併思覺失調症及雙極性疾患之安慰劑對照單一治療試驗之成人患者血脂變化之比例。包括總膽固醇(合併 17 個試驗；暴露天數(中位數)21~25 天)，空腹三酸甘油脂(合併 8 個試驗；暴露天數(中位數)42 天)，空腹低密度脂蛋白膽固醇(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 5：以成人患者進行之安慰劑對照單一治療試驗血脂參數之變化

| | 治療組別 | n/N | % |
|---|---|---|---|
| 總膽固醇 | Aripiprazole | 34/1357 | 2.5 |
| 正常到偏高(<200mg/dL to ≧240mg/dL) | Placebo | 27/973 | 2.8 |
| 空腹三酸甘油脂 | Aripiprazole | 40/539 | 7.4 |
| 正常到偏高(<150mg/dL to ≧200mg/dL) | Placebo | 30/431 | 7.0 |
| 空腹低密度脂蛋白膽固醇 | Aripiprazole | 2/332 | 0.6 |
| 正常到偏高(<100mg/dL to ≧160mg/dL) | Placebo | 2/268 | 0.7 |
| 高密度脂蛋白膽固醇 | Aripiprazole | 121/1066 | 11.4 |
| 正常到偏低(≧40mg/dL to < 40mg/dL) | Placebo | 99/794 | 12.5 |

在成人患者單一治療試驗中，在第 12 週及第 24 週時，血脂變化(從正常值變成高血脂)的病患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%)；空腹三酸甘油脂為 8/62(12.9%) vs. 5/37(13.5%)；空腹低密度脂蛋白膽固醇為 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%)；空腹三酸甘油脂為 5/34(14.7%) vs. 5/20(25%)；空腹低密度脂蛋白膽固醇為 0/22(0%) vs. 1/18(5.6%)。

兒童與青少年

表 6 顯示思覺失調症之青少年患者(13~17 歲)及雙極性疾患兒童患者(10~17 歲)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)；空腹三酸甘油脂合併兩個安慰劑對照試驗，暴露天數(中位數)為 42~44 天。

表 6：以思覺失調症患者和雙極性疾患兒童與青少年患者進行之安慰劑對照單一治療試驗中血脂參數之變化

| | 治療組別 | n/N | % |
|---|---|---|---|
| 總膽固醇 | Aripiprazole | 3/220 | 1.4 |
| 正常到偏高(<170mg/dL to ≧200mg/dL) | Placebo | 0/116 | 0 |
| 空腹三酸甘油脂 | Aripiprazole | 7/187 | 3.7 |
| 正常到偏高(<150mg/dL to ≧200mg/dL) | Placebo | 4/85 | 4.7 |
| 高密度脂蛋白膽固醇 | Aripiprazole | 27/236 | 11.4 |
| 正常到偏低(≧40mg/dL to < 40mg/dL) | Placebo | 22/109 | 20.2 |

在思覺失調症青少年患者及雙極性疾患兒童患者單一治療試驗中，在第 12 週及第 24 週時，血脂變化(從正常值變成高血脂)的患者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%)；空腹三酸甘油脂為 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%)；空腹三酸甘油脂為 1/47(2.1%) vs. 1/10(10%)。

表 7 顯示來自兩個安慰劑對照試驗中妥瑞氏症之兒童病患(6~18 歲)其空腹/非空腹總膽固醇及空腹三酸甘油脂(暴露天數(中位數)57 天)及高密度脂蛋白膽固醇(暴露天數(中位數)57 天)之變化。

表 7: 以妥瑞氏症兒童患者進行之安慰劑對照試驗中血脂參數之變化

| | 治療組別 | n/N | % |
|---|---|---|---|
| 總膽固醇 | Aripiprazole | 1/85 | 1.2 |
| 正常到偏高(<170mg/dL to ≧200mg/dL) | Placebo | 0/46 | 0 |
| 空腹三酸甘油脂 | Aripiprazole | 5/94 | 5.3 |
| 正常到偏高(<150mg/dL to ≧200mg/dL) | Placebo | 2/55 | 3.6 |
| 高密度脂蛋白膽固醇 | Aripiprazole | 4/108 | 3.7 |
| 正常到偏低(≧40mg/dL to < 40mg/dL) | Placebo | 2/67 | 3.0 |

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患者，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，患者先接受 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 8 顯示在各種不同的適應症下使用 aripiprazole 或安慰劑時，成人病患體重增加≧7%的比例。

表 8: 在安慰劑對照試驗中成人病患體重增加≧7%的比例

| | 適應症 | 治療組別 | N | 病人數 n(%) |
|---|---|---|---|---|
| 體重增加≧7% | 思覺失調症[a] | Aripiprazole | 852 | 69(8.1) |
| | | Placebo | 379 | 12(3.2) |
| | 雙極性疾患[b] | Aripiprazole | 719 | 16(2.2) |
| | | Placebo | 598 | 16(2.7) |
| | 重鬱症輔助治療[c] | Aripiprazole | 347 | 18(5.2) |
| | | Placebo | 330 | 2(0.6) |

[a] 4~6 週治療期間 [b] 3 週治療期間 [c] 6 週治療期間

兒童與青少年

分析包含 2 個安慰劑對照組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)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)。

以自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童(6~17 歲)進行的兩個短期安慰劑對照試驗，暴露天數(中位數)56 天，平均體重變化在 aripiprazole 組為+1.6 公斤(N=209)，而安慰劑組為+0.4 公斤(N=98)。

以妥瑞氏症病患(6~18 歲)進行的兩個短期安慰劑對照試驗，暴露天數(中位數)57 天，平均體重變化在 aripiprazole 組為+1.5 公斤(n=105)，而安慰劑組為+0.4 公斤。

表 9 顯示在各種不同的適應症下使用 aripiprazole 或安慰劑時，兒童及青少年病患體重增加≧7%的百分比。

表 9:在安慰劑對照試驗中兒童及青少年病患體重增加≧7%的比例

| | 適應症 | 治療組別 | N | 病人數 n(%) |
|---|---|---|---|---|
| 體重增加≧7% | 思覺失調症與雙極性疾患 [a] | Aripiprazole | 381 | 20(5.2) |
| | | Placebo | 187 | 3(1.6) |
| | 自閉性疾患伴隨之急躁易怒 [b] | Aripiprazole | 209 | 55(26.3) |
| | | Placebo | 98 | 7(7.1) |
| | 妥瑞氏症 [c] | Aripiprazole | 105 | 21(20.0) |
| | | Placebo | 66 | 5(7.6) |

[a] 4~6 週治療期間 [b] 8 週治療期間 [c] 8-10 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患者(13~17 歲)及雙極性疾患兒童患者(10~17 歲)的開放性試驗中，73.2%(238/325)病患完成 26 週的 aripiprazole 治療。經 26 週後有 32.8%病患體重增加≧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)則視為不具臨床上顯著意義。26 週後，Z 值平均變化為 0.09 個標準偏差(SD)。

一項納入來自兩個短期安慰劑對照試驗之自閉性疾患伴隨之急躁易怒的兒童(6~17 歲)的開放性試驗中，60.3%(199/330)完成一年的 aripiprazole 治療。接受超過 9 個月治療的病患平均體重變化之 Z 值是 0.26 個標準偏差(SD)。
接受治療的兒童病患，應監控其體重增加並評估比對正常生長之體重增加的影響。

**5.6 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 腎上腺素接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 治療之成人患者(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 歲的兒童患者(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)的發生率和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 治療的成人患者中為(4%，2%)，在使用口服 aripiprazole 治療的 6 至 18 歲的兒童患者中為(0.4%，1%)。

Aripiprazole 應該特別注意使用於患有已知下述疾病之病患：心血管疾病(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，或是會使病患產生低血壓的情形(脫水、血容積減少，以及服用降血壓藥的治療)。[參見藥物交互作用(7.1)]。

**5.7 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，暫時性與抗精神病藥物(包括 aripiprazole)有關如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。曾經有過臨床上顯著的低白血球(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患在治療開始最初的幾個月必須經常監測全血血球計數(CBC)；在沒有其他的原因之下，當臨床上顯著的白血球(WBC)數降低的第一跡象出現時，應該考慮到停用 aripiprazole。

病患有臨床上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。病患有嚴重的嗜中性白血球減少(嗜中性白血球絕對數＜1000/mm$^3$)，必須停用 aripiprazole 而且追蹤 WBC 直到恢復。

**5.8 癲癇發作/痙攣**

在短期、安慰劑對照的試驗中，有癲癇病史不包括癲癇/痙攣的發生率，在未確診的成人病患口服 aripiprazole 有 0.1% (3/2467)，在兒童病患（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患或是可能降低癲癇發作閾值的狀況。65 歲或以上族群，可能比較容易發生癲癇閾值降低的情形。

**5.9 認知及運動能力受損的可能性**

和其它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 治療的成人患者(n=2467)中為(11%，6%)，在 6 至 17 歲的兒童患者(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患比率，在使用口服 aripiprazole 治療的成人患者中為 0.3%(8/2467)，在兒童患者(6 至 18 歲)中為 3% (20/732)。

雖然這些事件的發生率和安慰劑組相比較的相對升高程度並不大，仍應告誡患者不要操作危險機械(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。

**5.10 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、同時服用抗膽鹼性的藥物，或是容易脫水)的病患，應給予適當照護。

**5.11 自殺**

精神異常疾病、雙極性疾患及重鬱症裡，原本就可能包含自殺意圖，高危險群病患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，並且給病患適切的處置，以減少服藥過量的風險[參見不良反應(6.1 及 6.2)]。

**5.12 吞嚥困難**

食道蠕動不良和哽嗆，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患之間常見的病因和死因，特別是患有重度阿茲海默氏失智症的病患。在可能發生吸入性肺炎的病患身上，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(5.1)及不良反應(6.2)]。

**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患死亡率升高[參見黑框警語及警語和注意事項(5.1)]
- 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(5.2)]
- 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(5.3)]
- 遲發性運動困難 [參見警語和注意事項(5.4)]
- 新陳代謝變化 [參見警語和注意事項(5.5)]
- 直立性低血壓 [參見警語和注意事項(5.6)]
- 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(5.7)]
- 癲癇發作/痙攣 [參見警語和注意事項(5.8)]
- 認知及運動能力受損的可能性 [參見警語和注意事項(5.9)]
- 體溫調節 [參見警語和注意事項(5.10)]
- 自殺 [參見警語和注意事項(5.11)]
- 吞嚥困難 [參見警語和注意事項(5.12)]

成人病患臨床試驗中，最常見(≧10%)的不良反應有噁心、嘔吐、便祕、頭痛、暈眩、靜坐不能、焦慮、失眠及焦躁不安。

兒童病患臨床試驗中，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、重鬱症，及阿茲海默症類型失智症病人參與多劑量給藥治療的臨床試驗中加以評估：這些病患對於口服 aripiprazole 的暴露量為 7619 病人-年[patient-year]。總計有 3390 位病患接受口服 aripiprazole 至少 180 日，有 1933 位病患口服 aripiprazole 至少一年。

Aripiprazole 的安全性已在 1686 位的思覺失調症、雙極性疾患、自閉性疾患病患或妥瑞氏症患者(6 至 18 歲)參與多劑量給藥治療的臨床試驗中加以評估：這些病患對於口服 aripiprazole 的暴露量為 1342 病人-年。總計有 959 位兒童病患接受口服 aripiprazole 至少 180 日，有 556 位兒童病患口服 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、住院病患和門診病患之研究、固定劑量和彈性劑量研究，以及短期和長期的暴露研究。

**6.1 臨床研究經驗**

思覺失調症之成人病患

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患中，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%)。

成人病患中較不常見的不良反應

表 10 列舉出在急性治療期間(思覺失調症長達 6 週；雙極性躁症長達 3 週)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)治療之病患中發生率為 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 10：在短期、安慰劑對照試驗裡，以口服 Aripiprazole 治療的成人病患中所發生之不良反應

| | 通報不良反應的病患比例 [a] | |
|---|---|---|
| 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 |
| 便祕 | 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、胸部及橫膈疾患** | | |
| 咽喉痛 | 3 | 2 |
| 咳嗽 | 3 | 2 |

[a]表示至少有 2%口服 aripiprazole 之病患通報的不良反應，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(13 至 17 歲)病患**
**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**
**在治療兒童病患(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**
**在服用 aripiprazole 治療青少年思覺失調症時，所發現的常見不良反應(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)為錐體外徑症狀、嗜睡及顫抖。**

**妥瑞氏症之兒童病患(6 至 18 歲)**
**在一個為期 8 週和另一個為期 10 週的安慰劑對照試驗裡，aripiprazole 的口服劑量為每日 2 到 20 毫克，得到下列發現：**

**與導致停藥相關的不良反應**
**兒童病患(6~18 歲)中因副作用而停用藥物的比率，在 aripiprazole 治療組與安慰劑組分別為 7% 和 1%。**

**常見不良反應**
**在服用 aripiprazole 治療妥瑞氏症之兒童病患時，所發現的常見不良反應(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)如表 11 所列。**

**表 11：在短期、安慰劑對照試驗裡，口服 aripiprazole 治療妥瑞氏症之兒童病患(6 至 18 歲)所發生之常見不良反應**

| | 通報發生不良反應的病患比例 | |
|---|---|---|
| 常用詞 | Aripiprazole (n=121) | 安慰劑 (n=72) |
| 鎮靜 | 13 | 6 |
| 嗜睡 | 13 | 1 |
| 噁心 | 11 | 4 |
| 頭痛 | 10 | 3 |
| 鼻咽炎 | 9 | 0 |
| 疲倦 | 8 | 0 |
| 食慾增加 | 7 | 1 |

**思覺失調症、雙極性疾患躁症、自閉性疾患或妥瑞氏症之兒童病患(6 至 18 歲)中較不常見的不良反應**

**表 12 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，自閉性疾患最長治療 8 週，妥瑞氏症最長治療 10 週)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)治療之兒童病患中的發生率為 2%(含)以上，且在使用 aripiprazole 治療之患者中的發生率要高於使用安慰劑治療之患者的發生率。**

**表 12：在短期、安慰劑對照試驗裡，口服 aripiprazole 治療兒童病患(6 至 18 歲)所發生之較不常見的不良反應**

| | 通報不良反應的病患比例[a] | |
|---|---|---|
| 器官系統分類<br>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 |
| 上腹疼痛 | 3 | 2 |
| 便祕 | 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 |
| **感染與寄生蟲侵染** | | |
| 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、胸部及橫膈疾患** | | |
| 鼻出血 | 2 | 1 |
| **皮膚及皮下組織疾患** | | |
| 皮疹 | 2 | 1 |

[a]在使用口服 aripiprazole 治療之兒童病患中的通報率至少為 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數種不同固定劑量(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患試驗的數據，評估在治療期間出現之不良事件的發生率的劑量反應關係。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 毫克組中最為明顯(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患(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%)。**

**妥瑞氏症**
**在妥瑞氏症兒童病患(7~17 歲)的試驗中，無與劑量相關之常見不良反應。**

**錐體外徑症狀**
**思覺失調症**
**思覺失調症成人病患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%。思覺失調症兒童病患(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%。**

**這些試驗中乃是以 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 與安慰劑間存有任何差異。在兒童(13 至 17 歲)思覺失調症試驗中，除了 Simpson Angus Rating Scale 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 與安慰劑間存有任何差異。**

**同樣地，在一個思覺失調症成人病患所進行的長期(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 與安慰劑間存有任何差異。**

**妥瑞氏症**
**在妥瑞氏症兒童病患(6~18 歲)之短期安慰劑對照試驗中，通報發生 EPS 相關事件(不包括靜坐不能相關事件)，在 aripiprazole 治療組的發生率為 7%，安慰劑治療組為 6%；靜坐不能相關事件，aripiprazole 組的發生率為 4%，安慰劑治療組為 6%。**

**在妥瑞氏症兒童(6 至 18 歲)病患的短期試驗中，Simpson Angus Rating Scale，Barnes Akathisia Scale 及 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，顯示 aripiprazole 治療組與安慰劑治療組之間無臨床上明顯的差異。**

**肌張力異常**
**在最初幾天的治療期間，較為敏感的患者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，有時會進展成喉嚨緊縮、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，其發生頻率會更高，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患者所發生的不良反應，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 為輕度，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)與安慰劑發生率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 位病患的不良事件；少見(infrequent)，發生率為 1 例/100 位病患至 1 例/1000 位病患的不良事件；以及罕見(rare)，發生率少於 1 例/1000 位病患的不良事件。**

**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 – 肝臟酵素升高、血糖升高、血中乳酸脫氫酶升高、γ 麩胺酸轉移酶升高；罕見 – 血中泌乳激素升高、血中尿素升高、血中肌酸酐升高、血中膽紅素升高、心電圖 QT 間期延長、醣化血色素升高**

**代謝與營養疾患：**

**常見 – 厭食；少見 – 罕見 – 低血鉀、低血鈉、低血糖**

**肌肉骨路及結締組織疾患；**

**少見 – 肌肉虛弱、肌肉緊繃；罕見 – 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、肌肉陣攣、動作遲緩；罕見 – 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 位病患-舞蹈指痙症**

**精神疾患：**

**少見 – 攻擊行為、性慾降低、譫妄；罕見 – 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：**

**罕見 – 尿滯留、夜尿**

**生殖系統及乳房疾患：**

**少見 – 勃起功能障礙；罕見 – 男性女乳症、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；罕見 – 蕁麻疹**

**血管疾患：**

**少見 – 低血壓、高血壓**

**兒童病患 – 口服投藥**

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

**眼睛疾患：**

**少見 – 眼球運動危相**

**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，因此並不一定能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)，以及血糖波動。**

**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 13：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) | CYP2D6 抑制劑會增加 aripiprazole 的暴露量[參見臨床藥理學(12.3)] | 劑合併使用時，應降低 aripiprazole 的劑量[參見用法用量(2.6)] |
| 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(12.3)] | Aripiprazole 與強效的 CYP3A4 誘導劑併用時，考慮增加 aripiprazole 劑量[參見用法用量(2.6)] |
| 抗高血壓藥物 | 由於 aripiprazole 具有 α 腎上素拮抗作用，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(5.6)]。 |
| 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(5.6)]。 | 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 的藥物動力學研究，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(12.3)]。**

**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：**

**在懷孕第三期暴露於抗精神病藥物(包括 aripiprazole)的新生兒有錐體外徑症狀和/或禁斷症狀的風險。Aripiprazole 目前沒有適當且控制良好的孕婦人體試驗。**

**Aripiprazole 的動物生殖研究已在大鼠和兔子的胎兒器官形成期及大鼠的出生前期和後期進行。在大鼠和/或兔子的胎兒器官形成期，口服投與及靜脈注射 aripiprazole 劑量高於 MRHD(人類口服最大建議劑量)，出現胎兒死亡、胎兒體重減輕、睪丸未下降、全身骨骼鈣化之延遲、骨骼異常和橫膈疝氣。在大鼠的出生前期和後期，口服投與及靜脈注射 aripiprazole 劑量高於 MRHD(人類口服最大建議劑量)，出現懷孕期延長、死產、幼兒體重偏低及幼兒存活率降低。僅有在可能的利益大於對胎兒潛在的風險下才能在懷孕期間使用 aripiprazole。**

<u>臨床考量</u>

<u>胎兒/新生兒的不良反應</u>

**在懷孕第三期暴露於抗精神病藥物(包括 aripiprazole)的新生兒已有錐體外徑症狀和/或禁斷症狀的報告，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。這些症狀的嚴重度是多變的。有些新生兒不需特別的治療在幾小時內或幾天內即可恢復，其他的則可能需要延長住院時間。需監測新生兒是否有錐體外徑症狀及/或禁斷症狀。**

**數據**

<u>動物的數據</u>

**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，給懷孕的雌性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公斤 3、10 和 30 毫克(根據 mg/m$^2$，分別為 MRHD 的 1、3 和 10 倍)。每日每公斤服用 30 毫克的大鼠，懷孕期稍微延長。在每日每公斤 30 毫克的高劑量治療下造成胎兒發育些微的延遲(胎兒體重減少)，睪丸未下降，以及全身骨骼鈣化之延遲(亦見於每日每公斤 10 毫克組)。實驗中並未發現任何影響胚胎或幼鼠存活率的不良事件。出生的幼鼠體重較輕(在每公斤 10 和 30 毫克組)；而且在每公斤 30 毫克組，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，在每日每公斤 10 和 30 毫克兩組有陰道開口延遲的現象，在每日每公斤 30 毫克組還有繁殖表現不健全的狀況(可能都因為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，著床失敗率上升)。在每日每公斤 30 毫克組發現有一些母體毒性，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)的結果顯示，在最高劑量下會出現胎兒體重減輕及骨骼鈣化延遲的現象，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 口服劑量每日每公斤 10、30 和 100 毫克(根據 AUC，分別為 MRHD 的 2 倍、3 倍和 11 倍；根據 mg/m$^2$，分別為 MRHD 的 6 倍、19 倍和 65 倍)。在每日每公斤服用 100 毫克的高劑量組別，母體食量減少，流產數增加及造成胎兒死亡率上升，胎兒體重減少(亦見於每日每公斤 30 毫克組)，骨骼異常發生率增加(胸骨部分粘連)(亦見於每日每公斤 30 毫克組)。**

**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)的結果顯示，在會導致明顯母體毒性的最高劑量下會出現胎兒體重減輕、胎兒畸形(主要為骨骼畸形)發生率升高、以及胎兒骨骼鈣化速度減慢的現象。對胎兒無影響的劑量為每日 10 毫克/公斤，依照 AUC 計算，此劑量所達到的曝藥量為人類在 MRHD 劑量下所達到之曝藥量的 5 倍，依照 mg/m$^2$ 計算則為 MRHD 的 6 倍。**

**另一個研究裡，自懷孕期至出生後(自懷孕期第 17 日起，至生產後第 21 日)，給懷孕的雌性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公斤 3、10 和 30 毫克(根據 mg/m$^2$，分別為 MRHD 的 1、3 和 10 倍)，每公斤服用 30 毫克這組呈現些微母體毒性而且懷孕期稍微延長。每公斤服用 30 毫克組還呈現死產機率增加，幼兒體重偏低(此現象持續至成長為成體)，存活率降低等現象。**

自懷孕第 6 日至產後 20 日期間對大鼠靜脈注射 aripiprazole(3、8 及 20 毫克/公斤/日)的結果顯示，在 8 與 20 毫克/公斤/日的劑量下有死產率升高的現象，在 20 毫克/公斤/日的劑量下有出生後初期之幼鼠體重及存活率降低的現象。這些反應曾出現在母體毒性。對出生後的行為及生殖力發展方面並無任何影響。

**8.2 分娩與生產**
**Aripiprazole 對人類分娩與生產的影響尚未為人所知。**

**8.3 授乳母親**
**Aripiprazole 會分泌到人類乳汁中。因為 aripiprazole 可能對餵奶嬰兒發生嚴重不良反應，應考量本藥對母親之重要性以決定是否停止哺乳或停止用藥。**

**8.4 兒童之使用**
**用於患有重鬱症或出現思覺失調症或雙極性疾患躁症發作之激動症狀的兒童病患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(12.3)]。**

**思覺失調症**

**用於思覺失調症兒童病患的安全性及有效性已在一個針對 202 位 13 至 17 歲之兒童病患所進行的 6 週、安慰劑對照的臨床試驗中獲得確立[參見用法用量(2.1)、不良反應(6.1)、以及臨床研究(14.1)]。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患中的療效表現，但仍可由成人的數據以及成人病患與兒童病患中之 aripiprazole 藥物動力學參數的比較推斷出維持治療的效果。**

**妥瑞氏症**

**Aripiprazole 治療兒童妥瑞氏症之安全性和療效已在一個 8 週(患者 7~17 歲)和另一個 10 週(患者 6~18 歲)試驗獲得確立(共 194 人)。[參見用法用量(2.5)、不良反應(6.1)、以及臨床研究(14.2)]。目前尚未透過有系統的方式評估過維持治療在兒童病患中的療效表現。**

**初生動物研究**

**在初生的大鼠，自斷奶(21 天大)到成鼠(80 天大)，投與 aripiprazole 口服劑量每日每公斤 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。在每日每公斤 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)增加以及腦垂體(萎縮)的、腎上腺的(腎上腺皮質肥大)、乳腺(增殖及分泌增加)和女性生殖器官(陰道上皮黏液化、子宮內膜萎縮、卵巢黃體減少)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激素增加的緣故。無法判定未觀察到不良效應之劑量(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)之全身性曝藥量(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效應之劑量(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)之全身性曝藥量(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。**

**8.5 老年人之使用**
**對老年病患並不建議調整劑量[參見黑框警語、警語和注意事項(5.1)及臨床藥理學(12.3)]。**

**13,543 位患者在使用口服 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、雙極性疾患躁症或重鬱症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患者[參見黑框警語、警語和注意事項(5.1)]。**

**8.6 CYP2D6 不良代謝者(Poor Metabolizers)**
**在已知為 CYP2D6 不良代謝的患者，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(2.6)及臨床藥理學(12.3)]。**

**8.7 肝功能與腎功能受損**
**不須依患者的肝功能(輕至重度肝障害，Child-Pugh score 為 5~15)或腎功能(輕至重度肝障害，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(12.3)]。**

**8.8 其他的特殊族群**
**不須依患者的性別、種族或抽菸狀態來調整 aripiprazole 的劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。**

**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 濫用及依賴性**
**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。在猴子身上進行的生理依賴性研究中，突然停藥後，可觀察到禁斷症狀。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。因此，有藥物濫用病史的病患應該接受仔細評估；同時也應當密切觀察這些病患有否誤用或濫用 aripiprazole 的跡象(例如，耐受性之產生，劑量增加，尋求藥物行為)。**

**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，曾有故意的或意外的口服 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。 有一個病患大量吞服 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。**

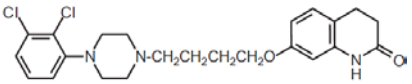
**口服 aripiprazole(單獨服用或併服其他藥物)用藥過量的案例中，最普遍的不良事件報告(所有用藥過量案例中至少有 5%通報)包括嘔吐、嗜睡和顫抖。在一個或多個服用 aripiprazole(單獨服用或併服其他藥物)過量的案例中，可觀察到的其他臨床上重要的徵候和症狀，包括酸中毒、攻擊、麩草酸轉氨酶增加、心房纖維顫動、心跳過慢、昏迷、混亂狀態、痙攣、血中肌氨酸磷酸激酶上升、意識抑制、高血壓、低血鉀、低血壓、昏睡、意識喪失、QRS Complex 延長、QT 區間延長、吸入性肺炎、呼吸停止、癲癇連續狀態和心跳過速。**

**10.2 用藥過量的處置**
**目前尚沒有治療 aripiprazole 服用過量的任何特別資訊。應該為用藥過量病患進行心電圖檢查，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，肺臟氧合與換氣功能正常，與症狀治療。密切的醫療照護和監測應持續至病患康復為止。**

**活性碳一發生 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 毫克一小時後，服用 50 公克活性碳，可以減低 aripiprazole 的平均 AUC 與 $C_{max}$ 達 50%。**

**血液透析一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 與血漿蛋白的緊密結合，血液透析應該對 aripiprazole 服藥過量沒幫助。**

11 性狀
Aripiprazole 是一作用於精神方面的藥物，可以口服藥錠、口溶錠的方式使用。
Aripiprazole 是
7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyril；
其分子式為 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$，分子量為 448.39；
化學結構式：



11.1 賦形劑
艾安錠 10 毫克：
colloidal silicon dioxide, crospovidone, ferric oxide red, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, titanium dioxide.

立安達錠 15 毫克：
colloidal silicon dioxide, crospovidone, ferric oxide yellow, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone.

艾安錠 20 毫克：
colloidal silicon dioxide, crospovidone, lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, povidone, titanium dioxide.

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的作用機制仍然未知。然而，有一假設指出，aripiprazole 可能是經由對多巴胺 $D_2$和血清素 5-$HT_{1A}$接受體的部分促動作用，以及對血清素 5-$HT_{2A}$接受體的拮抗作用而產生療效。針對 $D_2$、5-$HT_{1A}$和 5-$HT_{2A}$接受體之外的接受體產生的作用，也許可以解釋 aripiprazole 臨床上的其他藥效，例如：aripiprazole 對腎上腺素性 α1 接受體的拮抗作用，或許可以解釋使用 aripiprazole 後產生的直立性低血壓。

12.2 藥效學
Aripiprazole 對於多巴胺 $D_2$、$D_3$、血清素 5-$HT_{1A}$、5-$HT_{2A}$，aripiprazole 表現出高親和力(Ki 值分別為 0.34、0.8、1.7 和 3.4 nM)；對於多巴胺 $D_4$、血清素 5-$HT_{2c}$、5-$HT_7$、α1-腎上腺素性接受體，組織胺 $H_1$接受體和血清素再吸收部位則呈現中等親和力(Ki 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和力(IC50>1000nM)。[Aripiprazole 的功能是作為多巴胺 $D_2$和血清素 5-$HT_{1A}$接受體的部分促動作用劑； 也是血清素 5-$HT_{2A}$接受體的拮抗劑]。

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 $D_2$接受體親和力，並且暴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 不良代謝的患者，aripiprazole 的平均排除半衰期為 146 小時。

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，也可以單獨服用。合併

服用一顆 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 AUC，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。

分佈

經由靜脈注射投藥的 aripiprazole 之穩定狀態分佈體積很高(404 公升或 4.9 公升/公斤)，顯示廣泛的血管外分佈量。在達到具療效濃度時，aripiprazole 和其主要代謝物，與血清蛋白的結合率超過 99%，其中主要是跟白蛋白結合。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，$D_2$接受體有不等程度被佔據的情形；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、羥化作用，和 N-去烷化作用。根據體外研究，CYP3A4 和 CYP2D6 負責對 aripiprazole 進行去氫化及羥化作用，而 CYP3A4 催化 N-去烷化作用。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－約占 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 曝藥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 抑制劑及 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 的藥動學作用

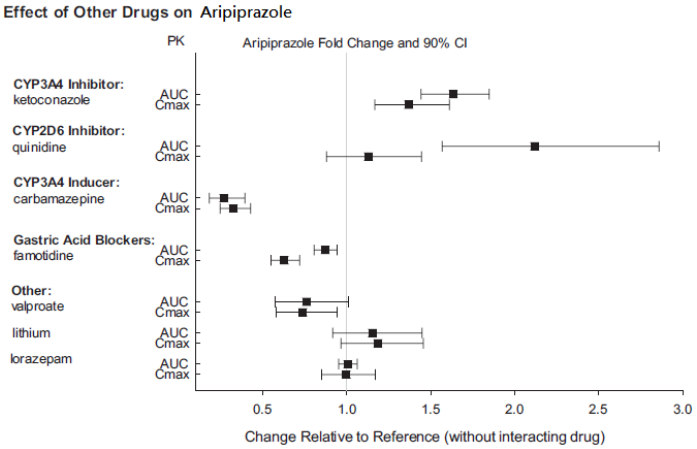
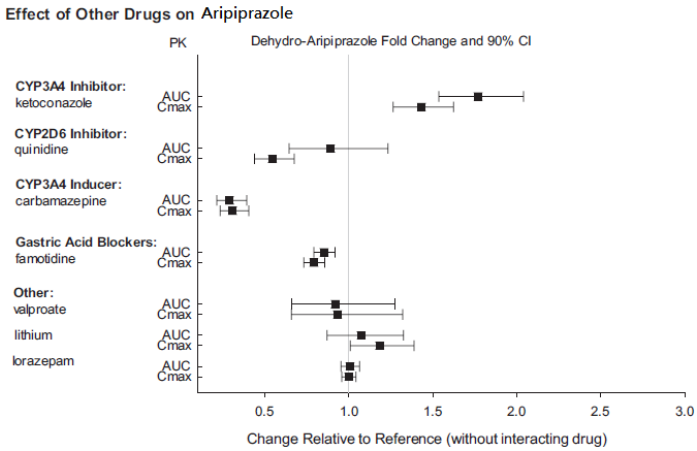
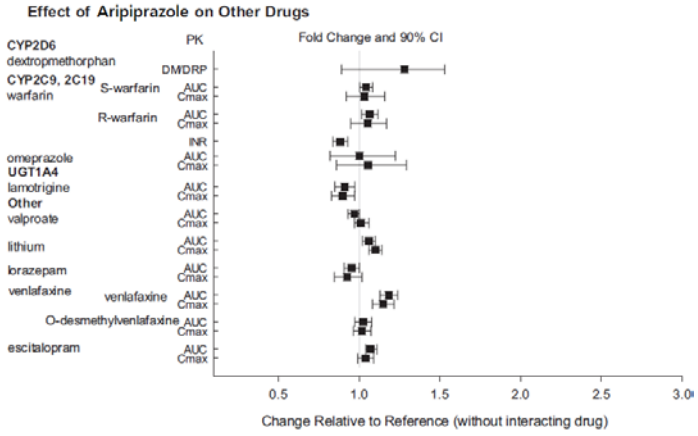



圖 2：其它藥物對 dehydro-aripiprazole 的藥動學作用




Aripiprazole 對其他藥物曝藥量的作用概述如圖 3。一個針對重鬱症患者所進行的族群藥物動力學分析顯示，投藥至達到穩定狀態後的 fluoxetine(20 或 40 毫克/日)、paroxetine CR(37.5 或 50 毫克/日)或 sertraline(100 或 150 毫克/日)的血中濃度並不會出現明顯的變化。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，針對兒童患者(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

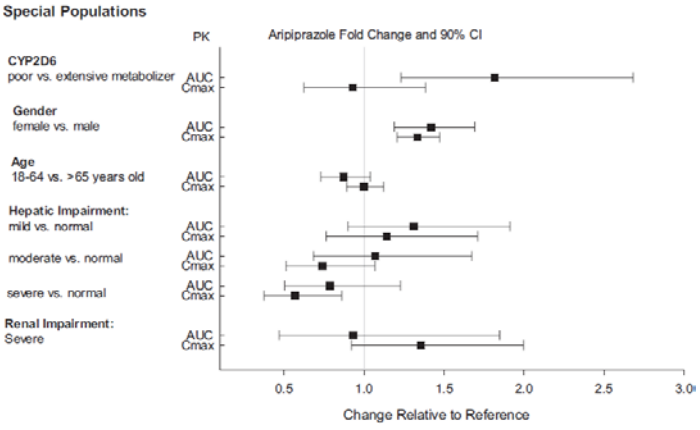
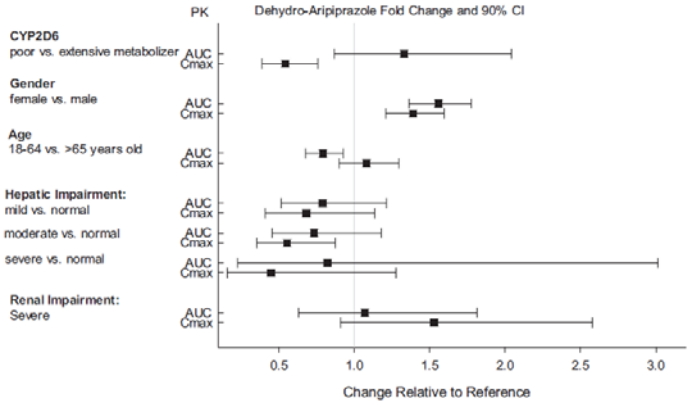



圖 5：內因性因子對 dehydro-aripiprazole 的藥動學作用




13 非臨床毒理學《依文獻記載》

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

終身致癌性研究利用 ICR 鼠、Sprague-Dawley(SD)和 F344 大鼠進行。連續兩年在實驗動物的食物中，投以下述劑量之 aripiprazole：ICR 鼠—每日每公斤 1、3、10、30 毫克；F344 大鼠—每日每公斤 1、3、10 毫克；SD 大鼠—每日每公斤 10、20、40、60 毫克(根據 $mg/m^2$，分別為最大建議人用劑量[MRHD]的 0.2~5 倍、0.3~3 倍和 3~19 倍)。Aripiprazole 在雄鼠或雄性大鼠身上沒有誘發腫瘤。在雌鼠方面，每日每公斤服用 aripiprazole 3~30 毫克(根據 AUC，0.1~0.9 倍的 MRHD；根據 $mg/m^2$，0.5~5 倍的 MRHD)的實驗個體，腦下腺瘤、乳腺癌、腺棘皮癌的發生率都上升。在雌性大鼠身上，服用飲食內含 aripiprazole 劑量每日每公斤 10 毫克（根據 AUC，0.1 倍的 MRHD；根據 $mg/m^2$，3 倍的 MRHD）者，乳腺纖維腺瘤的發生率增加了；aripiprazole 口服劑量每日每公斤 60 毫克（根據 AUC，14 倍的 MRHD；根據 $mg/m^2$，19 倍的 MRHD）者，腺皮質癌、合併腺皮質腺瘤/癌的發生率增加。

齧齒動物之腦垂腺和乳腺的增生性變化，也發生在長期服用其他抗精神病藥物的狀況下，並且被認為是經由泌乳激素造成的。在此 aripiprazole 致癌性研究中，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，觀察到雌性大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，仍為未知。

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
給雌性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公斤 2、6 和 20 毫克（根據 mg/m$^2$，分別為 0.6、2 和 6 倍的 MRHD），自交配前兩週起，至懷孕第七日。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。服用每日每公斤 6 和 20 毫克者的受精卵著床失敗率上升，而服用每日每公斤 20 毫克者還有胎兒體重減輕的現象。
給雄性大鼠投與 aripiprazole 口服劑量每日每公斤 20、40 和 60 毫克（根據 mg/m$^2$，分別為 6、13 和 19 倍的 MRHD），自交配前 9 週起，直到交配。服用每公斤 60 毫克者精蟲生成受到干擾，而服用每公斤 40 和 60 毫克者還有攝護腺萎縮的現象，但是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 年之致癌性研究裡，分別投與 aripiprazole 每公斤 60 毫克和每公斤 40~60 毫克的劑量，結果顯示 aripiprazole 造成視網膜退化。

投藥劑量每日每公斤 40 和 60 毫克，根據 mg/m$^2$，為 13 倍和 19 倍的最大建議人用劑量(MRHD)；根據 AUC，是 7 至 14 倍的 MRHD。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他研究尚未進行。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：
- 思覺失調症成人病患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患(13~17 歲)之一個短期試驗(14.1)
- 妥瑞氏症兒童(6~18 歲)之兩個短期性試驗(14.2)

14.1 思覺失調症
成人
針對急性復發的思覺失調症住院病患(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，包括正性症狀(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，及對病患總體狀況之評估。

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 14 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，這組的負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 14 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 14 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 14 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做的調查中，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患—已經服用其他抗精神病藥物三個月或以上之病情穩定者。這些病患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/日的病患，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)。

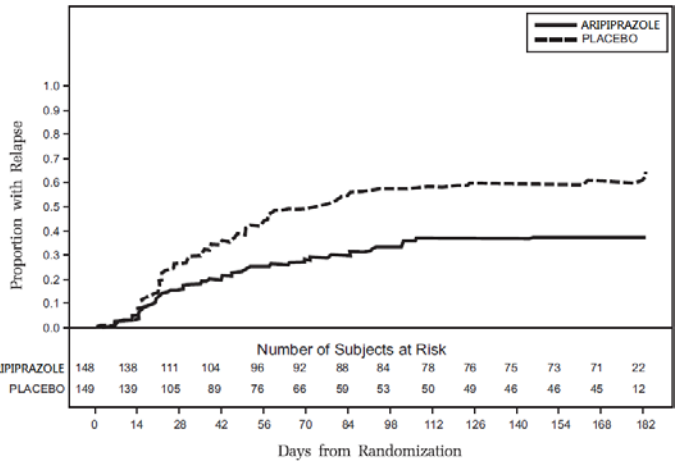
兒童病患
在一個針對符合 DSM-IV 思覺失調症診斷準則且基礎值 PANSS 分數≧70 之門診病患所進行的 6 週安慰劑對照試驗中，評估 aripiprazole 對兒童病患(13 至 17 歲)之思覺失調症的治療效果。在這個針對兩種固定劑量之 aripiprazole(10 毫克/日或 30 毫克/日)與安慰劑進行比較的試驗(n=302)中，aripiprazole 的起始劑量為每日 2 毫克，一組是在 5 天內調整至目標劑量每日 10 毫克，而另一組則是在 11 天內調整至目標劑量每日 30 毫克。在 PANSS 總分方面(表 14 之試驗 6)(這個研究的主要結果評估指標)，兩種劑量之 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患中的療效表現，但仍可由成人的數據以及成人病患與兒童病患中之 aripiprazole 藥物動力學參數的比較推斷出維持治療的效果。

表 14：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) | -9.0(-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) | -9.4(-15.71, -3.08) |
| | Aripiprazole (20 毫克/日)* | 92.5(20.9) | -14.4(2.45) | -12.1(-18.53, -5.68) |
| | 安慰劑 | 92.3(21.8) | -2.3(2.35) | -- |
| Study 4 | 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) |
| | 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) | -- |
| Study 5 (兒童病患 13-17 歲) | Aripiprazole (10 毫克/日)* | 93.6(15.7) | -26.7(1.91) | -5.5(-10.7, -0.21) |
| | Aripiprazole (30 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 Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.
[a]Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.
*Doses statistically significantly superior to Placebo.

圖 6: 累計復發患者比例的 Kaplan-Meier 估計法(思覺失調症試驗 5)



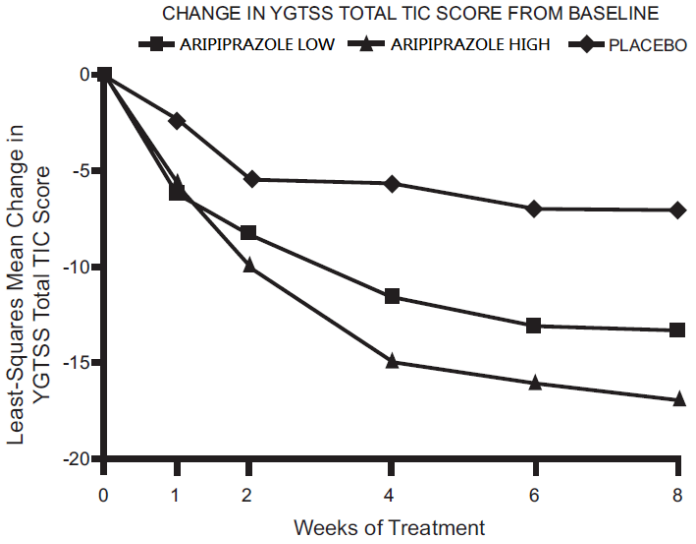

14.2 妥瑞氏症
兒童病患
Aripiprazole 對於妥瑞氏症的療效在一個八週(7~17 歲)及 10 週(6~18 歲)的安慰劑對照試驗中已獲確認。納入的病患符合妥瑞氏症之 DSM-IV 標準且 Yale Global Tic Severity Scale(YGTSS)之 Total Tics score(TTS)≧20-22。YGTSS 是一個經過確效的指標，被用於評估抽動(Tics)的嚴重度。使用兩個量表評估療效：1) YGTSS 之 TTS 評量表；2) Clinical Global Impressions Scale for Tourette's Syndrome(CGI-TS)，這是一個臨床醫師將病患所有可得資訊加以評估的方法。超過 65%的病患在 13 歲以下。

兩個試驗之主要療效結果測量方式都是 YGTSS 之 TTS 從基礎值到試驗終點之變化。TTS 評分對動作型抽動和聲語型抽動分五個方面，分別從 0~5 分評分。10 個分數的總和得到 TTS 分數(即 0-50)。

這些試驗的結果如下：
在 8 週安慰劑對照的固定劑量試驗中，7~17 歲之患有妥瑞氏症之兒童、青少年(n=133)

被 1:1:1 的分到低劑量 aripiprazole，高劑量 aripiprazole 及安慰劑組。在使用 aripiprazole 組別中的目標劑量依體重調整。在低劑量 aripiprazole 組別中，體重小於 50 公斤者，起始劑量為 2 毫克/日，目標劑量為在 2 天後調整至 5 毫克/日。體重大於 50 公斤者，起始劑量為 2 毫克/日，在 2 天後調整至 5 毫克/日，目標劑量為在第 7 天調整至 10 毫克/日。在高劑量 aripiprazole 組別中，體重小於 50 公斤者，起始劑量為 2 毫克/日，在 2 天後調整至 5 毫克/日，目標劑量為在第 7 天調整至 10 毫克/日。體重大於 50 公斤者，起始劑量為 2 毫克/日，在 2 天後調整至 5 毫克/日，在第 7 天調整至 10 毫克/日，並允許每周增加 5 毫克/日至目標劑量 20 毫克/日(第 21 天)。Aripiprazole(高劑量組及低劑量組)在改善 YGTSS TTS(表 15 之試驗 1)及 CGI-TS 與安慰劑相比，統計上皆達顯著差異。試驗中 YGTSS TTS 的改善顯示於圖 7。

圖 7: YGTSS TTS 從基礎值改變之最小均方值(least square means)(妥瑞氏症試驗 1)




在 10 週安慰劑對照的固定劑量試驗中，6~18 歲之患有妥瑞氏症之兒童、青少年(n=61)接受安慰劑或 aripiprazole 治療。起始劑量為 2 毫克/日，依臨床反應可增加到 20 毫克/日。Aripiprazole 證明相對於安慰劑能改善 YGTSS TTS 分數達統計上意義(表 15 之試驗 2)。在試驗終期，aripiprazole 平均每日劑量為 6.54 毫克。

表 15：妥瑞氏症試驗(兒童病患)

| 試驗號碼 | 治療組別 | 主要療效評估：YGTSS TTS 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 (低劑量組)* | 29.2(5.63) | -13.4(1.59) | -6.3(-10.2, -2.3) |
| | Aripiprazole (高劑量組)* | 31.2(6.40) | -16.9(1.61) | -9.9(-13.8, -5.9) |
| | 安慰劑 | 30.7(5.95) | -7.1(1.55) | -- |
| Study 2 | Aripiprazole (2-20 毫克/日)* | 28.3(5.51) | -15.0(1.51) | -5.3(-9.8, -0.9) |
| | 安慰劑 | 29.5(5.60) | -9.6(1.64) | -- |

SD: standard deviation; SE: standard error; LS Mean: least-squares mean; CI: unadjusted confidence interval.
[a]Difference (drug minus placebo) in least-squares mean change from baseline.
*Doses statistically significantly superior to Placebo.

15 包裝／儲存及處置

15.1 包裝
艾安錠 10 毫克，2~1000 錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。
立安達錠 15 毫克，2~1000 粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。
艾安錠 20 毫克，2~1000 錠鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

15.2 儲存
25℃以下儲存。

有效期限：標示於包裝外盒。

委託者：瑩碩生技醫藥股份有限公司
地　址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3
製造廠：歐帕生技醫藥股份有限公司
地　址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路 1 號