

羅亞達[®] 錠 5 毫克

Arizole[®] Tablets 5mg

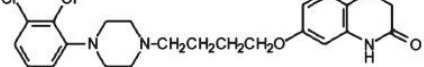
本藥須由醫師處方使用

網號：

舊語：(依文獻記載) <p>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。</p> <p>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 並未獲核准用來治療失智症相關的精神疾病。【參見警語及注意事項】。</p> <p>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。【參見警語及注意事項】。</p> <p>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。【參見警語及注意事項】。</p>

1. 性狀

Aripiprazole 是一非典型抗精神病藥物，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-dihydrocarbostyrl；其分子式為 C₂₃H₂₇Cl₂N₃O₂，分子量為 448.38；化學結構式如下：



1.1 有效成分及含量

Each tablet contains：Aripiprazole……5 mg

1.2 賦形劑：

Lactose monohydrate，Avicel 101，Primojel，Hydroxypropyl cellulose，Color blue No.2 (Al-lake)，Magnesium stearate，Avicel 102，Adsolider 101，Water purified (不殘留於最終產品)

1.3 劑型：錠劑。

1.4 **藥品外觀**：藍色長方形錠劑，一面刻有 CCP 及 5 字樣，另一面有割半刻痕。

2. **適應症**：成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。成人和兒童(10 至 17 歲)的雙極性疾患之躁症發作及混合型發作，可單獨使用或做為鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。第一型雙極性疾患維持治療之鋰鹽或 valproate 的輔助治療。重鬱症之輔助治療。兒童(6 至 17 歲)的自閉性疾患伴隨之急躁易怒。妥瑞氏症。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

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 3 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의療效。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

關於先前使用其他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。

雙極性疾患

躁症發作及混合型發作之急性治療

成人：Aripiprazole 單一藥物療法的建議起始劑量為 15 毫克/日，一日一次，而做為鋰鹽或 valproate 的輔助治療的建議起始劑量為 10-15 毫克/日，一日一次，不須考慮飲食因素。建議的目標劑量為 15 毫克/日，可做為單一藥物治療或做為鋰鹽或 valproate 的輔助治療。劑量可依臨床反應提高至 30 毫克/日。30 毫克/日以上之劑量的安全性尚未在臨床試驗評估過[參見臨床研究]。

兒童病人：Aripiprazole 做為 10 至 17 歲兒童單一藥物治療的建議起始劑量為 2 毫克/日，並於 2 天後調整為 5 毫克/日，再於另外 2 天之後調整至 10 毫克/日的目標劑量。Aripiprazole 做為鋰鹽或 valproate 的輔助治療的建議劑量與單一藥物治療相同。如果有需要的話，則後續應以每次增加 5 毫克的方式提高劑量。使用 Aripiprazole 時，並不須考慮飲食因素[參見臨床研究]。

重鬱症之輔助治療

成人—使用 Aripiprazole 做為已使用抗憂鬱劑治療之病人的輔助治療用藥時，建議起始劑量為 2 毫克/日至 5 毫克/日。建議劑量範圍是 2 毫克/日至 15 毫克/日。應以每次不超過 5 毫克/日的方式逐步調整劑量，且間隔不可少於 1 週[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。

自閉性疾患伴隨之急躁易怒

兒童病人(6~17 歲)—兒童自閉性疾患伴隨之急躁易怒之建議劑量範圍為 5 毫克/日至 15 毫克/日。

Aripiprazole 的起始劑量為每日劑量 2 毫克，如果需要，每日劑量增加至 5 毫克，接著再增加至 10 毫克/日或 15 毫克/日。應以每次不超過 5 毫克/日的方式逐步調整劑量，且間隔不可少於 1 週[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。

妥瑞氏症

兒童病人（6～18 歲）

妥瑞氏症之建議劑量範圍為 5 毫克/日至 20 毫克/日。

對於體重小於 50 公斤的病人，起始劑量為每日 2 毫克，並在 2 天後達到目標劑量 5 毫克/日。在抽動 (tics) 未獲理想控制的病人，可增加劑量至 10 毫克/日。應以每次不超過 5 毫克/日的方式逐步調整劑量，且間隔不可少於 1 週。

對於體重大於 50 公斤的病人，起始劑量為每日 2 毫克，使用 2 天，之後增加劑量至 5 毫克/日，使用 5 天，目標劑量為在第 8 天時達 10 毫克/日。在抽動 (tics) 未獲理想控制的患者，可增加劑量至 20 毫克/日。應以每次不超過 5 毫克/日的方式逐步調整劑量，且間隔不可少於 1 週【參見臨床研究】。

劑量調整

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)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	給予一般劑量的二分之一
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)	1 到 2 週內增為一般劑量之兩倍

使用 Aripiprazole 作為重鬱症輔助治療時，Aripiprazole 劑量如用法用量所示，不需調整劑量。

4. 禁忌(依文獻記載)

對 Aripiprazole 曾過敏者為 Aripiprazole 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】。

5. 警語及注意事項(依文獻記載)

5.1 舊語/注意事項

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，有增加死亡的風險性。

Aripiprazole 並未獲核准用來治療失智症相關精的神疾病【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 週安慰劑對照研究中，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哽噎【亦請參見黑框警語】。

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。在固定劑量的試驗裡，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 未被核准用來治療失智症相關的精神疾病【參見黑框警語】。

兒童、青少年與年輕成人之自殺念頭與自殺行為

重鬱症病人(包括成人與兒童)，不論他們是否使用抗憂鬱藥物治療，都可能會經歷憂鬱症惡化及(或)出現自殺之念頭與行為(自殺意圖)或行為異常改變的問題，且此風險可能會一直持續到病情明顯緩解為止。自殺乃是憂鬱症及某些精神疾患的已知風險之一，而且這些疾病本身就是最有力的自殺預測指標。不過，長久以來一直都有一個顧慮，亦即在初期治療期間，抗憂鬱劑可能會誘使某些病人發生憂鬱症惡化的現象及出現自殺意圖。針對短期安慰劑對照性抗憂鬱劑(包括選擇性血清素回收抑制劑(SSRIs)及其它藥物)試驗所進行的綜合分析顯示，這些藥物會增加患有重鬱症及其它精神疾患之兒童、青少年及年輕成人(18-24 歲)出現自殺之念頭與行為(自殺意圖)的風險。短期研究並未顯示對 24 歲以上的成人使用抗憂鬱劑時出現自殺意圖的風險會較使用安慰劑者升高；在 65 歲(含)以上的成人中，使用抗憂鬱劑時的風險有較使用安慰劑者降低的現象。

以針對患有重鬱症、強迫症或其它精神疾患之兒童與青少年所進行之安慰劑對照試驗為目標的綜合分析共涵蓋 24 個短期試驗、9 種抗憂鬱藥物、以及超過 4400 名以上的病人。以針對患有重鬱症或其它精神疾患之成人所進行之安慰劑對照試驗為目標的綜合分析，共涵蓋 295 項短期試驗(中位試驗期間為 2 個月)、11 種抗憂鬱藥物、以及超過 77,000 名以上的病人。雖然各種藥物在出現自殺意圖的風險方面有著明顯的差異，但在幾乎所有的研究藥物中，較年輕之病人的風險有升高的傾向。不同適應症中的出現自殺意圖的絕對風險也有差異，並以重鬱症病人中的發生率最高。不過，各年齡層及各種適應症中的風險差異(藥物和安慰劑相比較)都呈現相對穩定的狀態。這些風險差異(藥物-安慰劑差異，每 1000 名治療病人中的自殺意圖病例數)如表 2 所示。

表 2：	
年齡範圍(歲)	藥物-安慰劑差異，每 1000 名治療病人中的自殺意圖病例
<18	比安慰劑增加
	多出 14 例
18-24	多出 5 例
	比安慰劑減少
25-64	減少 1 例
≥ 65	減少 6 例

在所有的兒童試驗中皆未發生自殺事件。在成人試驗中雖有自殺病例，但病例數並不足以做出任何關於藥物對自殺之影響方面的結論。

目前並不確知出現自殺意圖的風險是否會延伸至較長期的使用(亦即超過數個月)，不過，在針對憂鬱症成人病人所進行的安慰劑對照的維持治療試驗中有明確的證據顯示，使用抗憂鬱劑可延緩憂鬱症復發的時間。

對所有使用抗憂鬱劑治療任何適應症的病人都應進行適當的監視，並嚴密觀察是否有臨床表現惡化、出現自殺意圖、以及行為異常改變的現象，特別是在最初幾個月的藥物治療期間，或是改變劑量的時候，不論是增加劑量或減低劑量。

在使用抗憂鬱劑治療重鬱症及其它適應症(包括精神疾病與非精神疾病)的成人與兒童病人中，曾有發生下列症狀的報告：焦慮、激動、恐慌發作、失眠、易怒、敵意、攻擊行為、衝動行為、靜坐不能(精神運動性煩躁不安)、輕狂躁、以及狂躁。雖然出現此類症狀與憂鬱症惡化及(或)出現自殺衝動間的因果關係尚未確立，但是，還有此類症狀可能是出現自殺意圖之前兆的顧慮。

對憂鬱症不斷惡化的病人，或突然出現自殺意圖或發生可能為憂鬱症惡化或出現自殺意圖之前兆的症狀的病人，特別是如果這些症狀很嚴重、發生得很突然、或並非病人原來的表現症狀時，應考慮改變治療的方式，包括可能要停止此藥物的治療。

應囑咐使用抗憂鬱劑治療重鬱症或其它適應症(包括精神疾病與非精神疾病)之病人的家屬與照顧者，務必監視病人是否出現激動、易怒、行為異常改變、以及前述的其它症狀，還需是否出現自殺的意圖，並務必立即將此類症狀向健康照護人員通報。這種監視應包括由家屬與照顧者每天進行觀察。為降低用藥過量的風險，Aripiprazole 的處方應採用能夠達到良好病人控制效果的最少的錠劑量。

篩檢病人是否罹患雙極性疾患：重鬱症發作很可能是雙極性疾患的初期表徵。一般認為(雖然尚未在對照試驗中獲得確立)，對有罹患雙極性疾患之風險的病人，單獨使用抗憂鬱劑治療這種發作可能會升高突然發生混合型發作/躁症發作的可能性。目前並不確知上述任何症狀是否為這種轉變的徵兆。無論如何，在開始使用抗憂鬱劑治療出現憂鬱症狀的病人之前，皆應先進行適當的篩檢，藉以確認他們是否有罹患雙極性疾患的風險，此篩檢應包含詳盡的精神病史，包括自殺、雙極性疾患及憂鬱症的家族史。應注意的是，Aripiprazole 並未獲核准用於治療兒童憂鬱症病人。

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－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)及未治療或治療不善之錐體外徑症候群(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惡性症候群的復發案例，所以應該小心地監控病人病情。

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，據信會隨著治療時間，和病人服藥後，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癥候，應考慮停藥。然而，某些病人，即使在發生此病症的情形下，仍需要繼續服用 Aripiprazole。

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，可能思覺失調症病人同時罹患糖尿病的背景危險性增加和一般人口中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 是否與此增加的危險性有關。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的變化。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、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，一旦病人停用非典型抗精神病藥物，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，用藥中也要定期監測血糖。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，其納入之病人主要是思覺失調症病人或雙極性疾患之病人，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 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（至少發生一次）	治療組別	n/N	%
	正常值到高血糖（<100 mg/dL to ≥126 mg/dL）	Aripiprazole	31/822	3.8
	臨界值到高血糖（≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL）	Placebo	22/605	3.6
		Aripiprazole	31/176	17.6
		Placebo	13/142	9.2

在 24 週時以 Aripiprazole 治療之成人病人其平均空腹血糖變化(+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。

在重鬱症之輔助治療中，以 Aripiprazole 治療之成人病人其平均空腹血糖變化(+0.7 mg/dL，暴露天數(中位數)：42 天；N=241)和以安慰劑治療之成人病人平均空腹血糖變化(+0.8 mg/dL，暴露天數(中位數)：42 天；N=246)並無顯著差異。

表 4 顯示重鬱症成人病人於安慰劑對照輔助治療中空腹血糖之變化。

表 4：以重鬱症成人病人進行之安慰劑對照輔助治療中空腹血糖之變化

空腹血糖	從基線值起的類別變化（至少發生一次）	治療組別	n/N	%
	正常值到高血糖（<100 mg/dL to ≥126 mg/dL）	Aripiprazole	2/201	1.0
	臨界值到高血糖（≥100 mg/dL and <126 mg/dL to ≥126 mg/dL）	Placebo	2/204	1.0
		Aripiprazole	4/43	11.8
		Placebo	3/37	8.1

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）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。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病人(6～17 歲)，暴露天數（中位數）為 56 天，以 Aripiprazole 治療之病人其平均空腹血糖變化（-0.2 mg/dL；N=83）和以安慰劑治療之病人平均空腹血糖變化（-0.6 mg/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 治療之病人平均空腹血糖變化（0.79 mg/dL；N=90）和以安慰劑治療之病人平均空腹血糖變化（-1.66 mg/dL；N=58）並無顯著差異。

加的現象；在 6 倍 MRHD 的劑量下觀察到有出生後初期之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。對出生後的行為及生殖力發展方面並無任何影響。

6.2 哺乳

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，以及正在服用 Aripiprazole 的哺乳婦女發生乳汁分泌不足的情形。

應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對 Aripiprazole 的臨床需求及餵奶嬰兒因曝露於 Aripiprazole 或因潛在母體疾病而可能發生的不良影響一併考慮。

6.4 小兒：

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。

雙極性疾患

用於雙極性疾患躁症兒童病人時的安全性及有效性已在一項針對197個10至17歲之兒童病人所進行的4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式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。

目前尚未透過有系統的方法評估過使用Aripiprazole做為鋰鹽或valproate之輔助用藥治療躁症發作或混合型發作時在兒童病人的療效表現。不過，從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，以及aripiprazole與鋰鹽或valproate之間不具藥物動力學交互作用的情形仍可推斷出這方面的療效。

自閉性疾患伴隨之急躁易怒

用於自閉性疾患伴隨急躁易怒之兒童病人時的安全性及有效性已在針對 212 個 6 至 17 歲之兒童病人所進行的兩個 8 週、安慰劑對照的臨床試驗中獲得確立(參見適應症、用法用量、不良反應以及臨床研究)。在自閉性疾患伴隨急躁易怒之兒童病人(6~17 歲)進行維持性治療試驗。第一階段為開放性、彈性劑量(aripiprazole 2~15 毫克/日)階段，病人連續使用 Aripiprazole 12 週達穩定(穩定定義為 ABC-I 進步>25%，以及 CGI-I 評分為“改善”或“改善很多”)。總體而言，85 位病人達穩定並進入第二階段試驗。第二階段為 16 週，隨機雙盲試驗。病人隨機分配到繼續使用 Aripiprazole 或安慰劑組。在此試驗中，Aripiprazole 對自閉性疾患伴隨之急躁易怒維持治療的效果並未建立。

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（病人7～17歲）和另一個10週（病人6～18歲）試驗獲得確立（共194人）。【參見用法用量、不良反應、以及臨床研究】。目前尚未透過有系統的方式評估過維持治療在兒童病人中的療效表現。

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(陰道上皮粘液化、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。

6.5 老年人：

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1,073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伴有阿茲海默症之精神疾病病人【參見黑框警語、警語和注意事項】。

6.6 肝功能不全

不須依病人的肝功能（輕至重度肝功能受損，Child-Pugh score 為 5～15）狀況來調整 Aripiprazole 的劑量【參見臨床藥理學】。

6.7 腎功能不全

不須依病人的腎功能（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】。

6.8 其他族群

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】。

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】。

7. 交互作用(依文獻記載)

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）	併用口服 Aripiprazole 與強效的 CYP3A4 或 CYP2D6抑制劑會增加Aripiprazole的曝露量【參見臨床藥理學】。	Aripiprazole 與強效的 CYP3A4 或 CYP2D6抑制劑合併使用時，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的曝露量【參見臨床藥理學】。	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】。
抗高血壓藥物	由於Aripiprazole具有α ₁ 素上拮抗作用，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。

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】。

8. 副作用 (依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

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近一步的討論。

- 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【參見黑框警語及警語和注意事項】。
- 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/痙攣【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%）的不良反應有噁心、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 13,543 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：這些病人對於口服 Aripiprazole 的曝露量為 7,619 病人-年 [patient-year]。總計有 3,390 位病人接受口服 Aripiprazole 至少 180 日，有 1,933 位病人口服 Aripiprazole 至少一年。

Aripiprazole 的安全性已在 1,686 位的思覺失調症、雙極性疾患、自閉性疾患病人或妥瑞氏症病人（6 至 18 歲）參與多劑量給藥治療的臨床試驗中加以評估：這些病人對於口服 Aripiprazole 的曝露量為 1,342 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。

8.2 臨床試驗經驗

思覺失調症之成人病人

在 5 個安慰劑對照試驗裡（四個為期 4 週，一個為期 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%）。

雙極性疾患躁症發作之成人病人

單線藥物治療—在為期 3 週、安慰劑對照試驗裡，口服 Aripiprazole 使用劑量為每日 15 或 30 毫克，得到下列發現：

常見不良反應

在服用 Aripiprazole 的雙極性疾患躁症病人中，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 14 所列。

表 14：在短期、安慰劑對照試驗裡，以口服 Aripiprazole 單線藥物治療雙極性疾患躁症成人病人身上所發現的常見不良反應		
常用詞	通報不良反應的病人比例	
	Aripiprazole(917 人)	安慰劑(753 人)
靜坐不能	13	4
鎮靜	8	3
焦躁不安	6	3
錐體外徑症狀	5	2
顫抖	6	3

成人病人中較不常見的不良反應

表 15 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 15：在短期、安慰劑對照試驗裡，以口服 Aripiprazole 治療的成人病人中發生之不良反應

器官系統分類	通報不良反應病人比例	
	Aripiprazole(1,843 人)	安慰劑(1,166 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

† 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。

雙極性疾患躁症發作之成人病人的輔助治療

在針對雙極性疾患成人病人、安慰劑對照試驗裡，服用 Aripiprazole 的劑量為每日 15 或 30 毫克作為鋰鹽或 valproate 之輔助治療，得到下列發現：

與導致停藥相關的不良反應—在一個病人已經可以耐受鋰鹽或 valproate 為單一治療方式之臨床試驗中發現，以 Aripiprazole 為輔助治療方式的病人，因不良反應而導致停藥的發生率為 12%，而以 placebo 為輔助治療方式病人之發生率為 6%。

在 Aripiprazole 輔助治療組或是安慰劑輔助治療組中，與導致停藥相關的最常見的不良反應為靜坐不能(發生率分別為 5%及 1%)及顫抖(發生率分別為 2%及 1%)。

常見不良反應

在服用 Aripiprazole 作為鋰鹽或 valproate 之輔助療法的雙極性疾患躁症發作病人中，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)有靜坐不能、失眠及錐體外徑症狀。

輔助治療成人病人雙極性疾患躁症較不易發生的不良反應

表 16 列舉出在急性治療期間(長達 6 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 為鋰鹽或 valproate 輔助治療(每日劑量 15 或 30 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此 Aripiprazole 加上鋰鹽或 valproate 治療組合的病人高於安慰劑加上鋰鹽或 valproate 輔助治療者。

表 16：在短期、安慰劑對照試驗裡，使用輔助療法治療雙極性疾患躁症病人中所發生之不良反應

器官系統分類	通報不良反應病人比例	
	Aripiprazole+Li or Val [†] (253 人)	安慰劑+Li or Val [†] (130 人)
胃腸疾患		
噁心	8	5
嘔吐	4	0
唾液分泌過多	4	2
口乾	2	1
感染與寄生蟲感染		
咽炎	3	2
檢查		
體重增加	2	1
神經系統疾患		
靜坐不能	19	5
顫抖	9	6
錐體外徑症狀	5	1
暈眩	4	1
鎮靜	4	2
精神疾患		
失眠	8	4
焦慮	4	1
焦躁不安	2	1

† 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。

‡ 鋰鹽或 valproate

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

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。

雙極性疾患躁症發作之兒童病人(10 至 17 歲)

在一個為期 4 週、安慰劑對照試驗裡，口服 Aripiprazole 的劑量為每日 10 或 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(10 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 7%及 2%。

常見不良反應

在服用 Aripiprazole 治療雙極性疾患躁症發作之兒童病人(10 至 17 歲)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 17 所列。

表 17：在短期、安慰劑對照試驗裡，口服 Aripiprazole 治療雙極性疾患躁症兒童病人(10 至 17 歲)所發生之常見不良反應

常用詞	通報不良反應的病人比例	
	Aripiprazole(n=197)	安慰劑(n=97)
嗜睡	23	3
錐體外徑症狀	20	3
疲倦	11	4
噁心	11	4
靜坐不能	10	2
視覺模糊	8	0
唾液分泌過多	6	0
暈眩	5	1

自閉性疾患之兒童病人(6 至 17 歲)

在兩個為期 8 週、安慰劑對照試驗裡，Aripiprazole 的口服劑量為每日 2 到 15 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(6 至 17 歲)時，Anipiprazole 組及安慰劑組因不良反應而導致停藥的發生率分別為 10%及 8%。

常見不良反應

在服用 Aripiprazole 治療自閉性疾患之兒童病人(6 至 17 歲)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 18 所列。

表 18：在短期、安慰劑對照試驗裡，口服 Aripiprazole 治療自閉性疾患兒童病人(6 至 17 歲) 所發生之常見不良反應		
通報不良反應的病人比例		
常用詞	Aripiprazole(n=212)	安慰劑(n=101)
鎮靜	21	4
疲倦	17	2
嘔吐	14	7
嗜睡	10	4
顫抖	10	0
發燒	9	1
流口水	9	0
食慾降低	7	2
唾液分泌過多	6	1
錐體外徑症狀	6	0
昏睡	5	0

安瑞氏症之兒童病人（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 至 20 毫克，得到下列發現：

與導致停藥相關的不良反應—兒童病人（6 至 18 歲）中因副作用而停用藥物的比率，在 Aripiprazole 治療組及安慰劑組分別為 7%及 1%。

常見不良反應

在服用 Aripiprazole 治療安瑞氏症之兒童病人時，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 19 所列。

表 19：在短期、安慰劑對照試驗裡，口服 Aripiprazole 治療安瑞氏症之兒童病人(6 至 18 歲) 所發生之常見不良反應		
通報不良反應的病人比例		
常用詞	Aripiprazole(n=121)	安慰劑(n=72)

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
鼻咽喉炎	9	0
疲倦	8	0
食慾增加	7	1

思覺失調症、雙極性疾患躁症、自閉性疾患或安瑞氏症之兒童病人（6 至 18 歲）中較不常見的不良反應
表 20 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，安瑞氏症最長治療 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），但僅包括在服用 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 20：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		
醫官系統分類	通報不良反應的病人比例*	
	Aripiprazole(n=732 人)	安慰劑(n=370 人)
眼部疾患		
視覺模糊	3	0
耳鼻疾患		
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
感染與寄生蟲感染		
鼻咽炎	6	3
檢查		
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
僵直	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

* 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。

使用 Aripiprazole 做為重鬱症之輔助治療用藥的成人病人

下列發現的依據為兩個針對重鬱症病人使用 2 毫克至 20 毫克之 Aripiprazole 做為持續抗憂鬱劑治療之輔助治療用藥的安慰劑對照試驗的綜合分析結果。

導致停止治療的不良反應—在接受 Aripiprazole 輔助治療的病人中，因不良反應而停止治療的發生率為 6%，在接受安慰劑輔助治療的病人中則為 2%。

常見的不良反應

在使用 Aripiprazole 做為輔助治療的重鬱症病人中，所發現的常見不良反應(發生率為 5% (含)以上，且 Aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組的兩倍)為靜坐不能、煩躁不安、失眠、便秘、疲倦、以及視覺模糊。

重鬱症成人病人中較不常見的不良反應

表 21 列舉了急性治療期間(最長 6 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)，但僅包括在接受 Aripiprazole 輔助治療(劑量≥2 毫克/日)之病人中的發生率為 2%(含)以上，且在接受 Aripiprazole 輔助治療之病人中的發生率要高於接受安慰劑輔助治療之病人的發生率。

表 21：針對重鬱症病人所進行之短期安慰劑對照的輔助治療試驗中發生的不良反應		
醫官系統分類	通報不良反應的病人比例*	
	Aripiprazole+ADT*(n=371)	安慰劑+ADT*(n=366)
眼部疾患		
視覺模糊	6	1
耳鼻疾患		
便秘	5	2
全身性反應與投藥部位反應		
疲倦	8	4
緊張不安	3	1
感染與寄生蟲感染		
上呼吸道感染	6	4
檢查		
體重增加	3	2
代謝與營養疾患		
食慾增加	3	2
肌肉骨骼及結締組織疾患		
關節痛	4	3
肌痛	3	1
神經系統疾患		
靜坐不能	25	4
嗜睡	6	4
顫抖	5	4
鎮靜	4	2
僵直	4	2
注意障礙	4	2
錐體外徑症狀	3	1
2	2	0
精神疾患		
煩躁不安	12	2
失眠	8	2

* 在接受 Aripiprazole 輔助治療之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。

抗憂鬱劑治療

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人試驗的數據，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%)。

雙極性疾患躁症

在雙極性疾患躁症兒童病人(10 至 17 歲)的研究中，第 4 週時有四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，3.1%；10 毫克組，12.2%；30 毫克組，27.3%)；嗜睡(發生率分別為安慰劑組，3.1%；10 毫克組，19.4%；30 毫克組，26.3%)；靜坐不能(發生率分別為安慰劑組，2.1%；10 毫克組，8.2%；30 毫克組，11.1%)；以及唾液分泌過多(發生率分別為安慰劑組，0%；10 毫克組，3.1%；30 毫克組，8.1%)。

自閉性疾患

在自閉性疾患之兒童病人(6 至 17 歲)的研究中，一種常見的不良反應可能具有劑量反應關係：疲倦(發生率分別為安慰劑組，0%；5 毫克組，3.8%；10 毫克組，22.0%；15 毫克組，18.5%)。

安瑞氏症

在安瑞氏症兒童病人（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（13 至 17 歲）病人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 與安慰劑間存有任何差異。

雙極性疾患躁症

在雙極性疾患躁症成人病人所進行的短期安慰劑對照的試驗中，通報發生 EPS 相關事件(不包括靜坐不能相關事件)在 Aripiprazole 治療組發生率為 16%，安慰劑組為 8%；靜坐不能相關事件在 Aripiprazole 治療組的發生率為 13%，安慰劑組為 4%。在雙極疾患躁症使用 Aripiprazole 做為鋰鹽或 valproate 之輔助治療用藥的 6 週，安慰劑對照的試驗中，通報發生 EPS 相關事件(不包括靜坐不能相關事件),Aripiprazole 輔助治療組發生率為 15%，安慰劑輔助治療組為 8%；靜坐不能相關事件，Aripiprazole 輔助治療組的發生率為 19%，安慰劑輔助治療組為 5%。在雙極性疾患躁症兒童病人(10 至 17 歲)所進行的短期安慰劑對照的試驗中，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 26%，安慰劑組為 5%；靜坐不能相關事件，Aripiprazole 治療組的發生率為 10%，安慰劑組為 2%。

在 Aripiprazole 單一療法的成人雙極性疾患躁症試驗中，Simpson Angus Rating Scale 與 Barnes Akathisia Scale 的評估結果顯示 Aripiprazole 與安慰劑間有明顯的差異(分別為 Aripiprazole 組，0.50；安慰劑組，-0.01 以及 Aripiprazole 組，0.21；安慰劑組，-0.05)。在 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，Aripiprazole 組與安慰劑組的表現大致相當。在使用 Aripiprazole 做為鋰鹽或 valproate 之輔助治療用藥的雙極性疾患躁症試驗中，Simpson Angus Rating Scale 與 Barnes Akathisia Scale 的評估結果顯示 Aripiprazole 輔助治療與安慰劑輔助治療之間有明顯的差異(分別為 Aripiprazole 組，0.73；安慰劑組，0.07 以及 Aripiprazole 組，0.30；安慰劑組，0.11)。在 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，Aripiprazole 輔助治療組與安慰劑輔助治療組的表現大致相當。在兒童(10 至 17 歲)短期雙極性疾患躁症試驗中，Simpson Angus Rating Scale 的評估結果顯示 Aripiprazole 與安慰劑間有明顯的差異 (Aripiprazole 組，0.90；安慰劑組，-0.05)。在 Barnes Akathisia Scale 與 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，Aripiprazole 組與安慰劑組的表現大致相當。

重鬱症

在重鬱症的短期安慰劑對照的試驗中，通報發生 EPS 相關事件(不包括靜坐不能相關事件)，在 Aripiprazole 輔助治療組的發生率為 8%，安慰劑輔助治療組為 5%；靜坐不能相關事件，Aripiprazole 輔助治療組的發生率為 25%，安慰劑輔助治療組為 4%。

在重鬱症試驗中，Simpson Angus Rating Scale 與 Barnes Akathisia Scale 的評估結果顯示 Aripiprazole 輔助治療與安慰劑輔助治療之間有明顯的差異(分別為 Aripiprazole 組，0.31；安慰劑組，0.03 以及 Aripiprazole 組，0.22；安慰劑組，0.02)。在 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，Aripiprazole 輔助治療組與安慰劑輔助治療組的表現大致相當。

自閉性疾患

在自閉性疾患兒童病人(6 至 17 歲)的短期安慰劑對照的試驗中，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 18%，安慰劑治療組為 2%；靜坐不能相關事件，Aripiprazole 治療組的發生率為 3%，安慰劑治療組為 9%。

在自閉性疾患兒童病人(6 至 17 歲)的短期試驗中，Simpson Angus Rating Scale 的評估結果顯示 Aripiprazole 治療與安慰劑治療之間有明顯的差異(分別為 Aripiprazole 組，0.1；安慰劑組，-0.4)。在 Barnes Akathisia Scale 及 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，Aripiprazole 治療組與安慰劑治療組的表現大致相當。

安瑞氏症

在安瑞氏症兒童病人（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 治療組的發生率為 4%，安慰劑治療組為 6%。

在安瑞氏症兒童病人（6 至 18 歲）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 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）。在雙極性疾患的一個長期的單一藥物治療及一個長期的做為鋰鹽或 valproate 的輔助治療的研究中，也觀察到類似的不良反應報告。

在Aripiprazole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

肝臟疾患：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 羧胺酸轉移酶升高；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、心电图 QT 間期延長、醛化血紅素升高

代謝與營養疾患：常見—厭食；少見-罕見—低血鉀、低血鈉、低血糖

肌肉骨骼及結締組織疾患：少見—肌肉虛弱、肌肉緊縮；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位病人-舞蹈症症

精神疾患：少見—攻擊行為、性慾降低、謔妄；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

兒童病人—口服投藥

在涵蓋1,686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

檢查：常見—血中胰島素升高

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

8.3 上市後經驗

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)、病態性賭博、打嗝、血糖波動、眼球運動危象和藥物性皮疹伴隨嗜酸性粒細胞增多和全身症狀(DRESS)。

9. 藥物過量(依文獻記載)

MedDRA 專門用語已經用來分類下列不良事件。

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 單獨服用和併服其它藥物的用藥過量，並沒有單獨使用 Aripiprazole 死亡的案例。有一個病人大量吞服 Aripiprazole 1,260 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、羧酸轉氨酶增加、心房纖維顫動、心跳過慢、昏迷、混亂狀態、痙攣、血中肌氨酸磷酸酶上升、意識抑制、高血壓、低血鉀、低血壓、昏迷、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。

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。應該為用藥過量病人進行心電圖檢查，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人康復為止。

活性炭－發生Aripiprazole用藥過量時，及早服用活性炭，可能有助於防止Aripiprazole吸收。在口服Aripiprazole 15毫克1小時後，服用50公克活性炭，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 與血漿蛋白的緊密結合，血液透析應該對 Aripiprazole 服藥過量沒幫助。

10. 藥理特性（依文獻記載）

10.1 作用機轉：

Aripiprazole 對思覺失調症或雙極性疾患躁症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} 接受體的部分促動作用，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。

10.2 藥效藥理特性

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 3.4nM）；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 98nM）。Aripiprazole 對於膽鹼素毒蕈素性接受體沒有很好的親合力（IC₅₀>1000nM）。

10.3 臨床前安全性資料

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 2 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（根據體表面積 mg/m²，分別為 MRHD [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，每日每公斤服用 Aripiprazole 3～30 毫克（0.5～5 倍的 MRHD）的實驗個體，腦下腺瘤、乳腺瘤、腺棘皮瘤的發生率都上升。在雌性大鼠身上，服用飲食內含 Aripiprazole 劑量每日每公斤 10 毫克（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（19 倍的 MRHD）者，腎上腺皮質瘤、合併腎上腺皮質腺瘤/瘤的發生率增加。

長期服用其他抗精神藥物後，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 2 週起至懷孕第 7 日，給雌性大鼠投與 Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 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大的現象，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，給雌性大鼠投與 Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 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。

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 每日每公斤 60 毫克以及每日每公斤 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。

11. 藥物動力學特性（依文獻記載）

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 口服錠與 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。

分布：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布量。在達到其療效濃度時，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，每日投予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

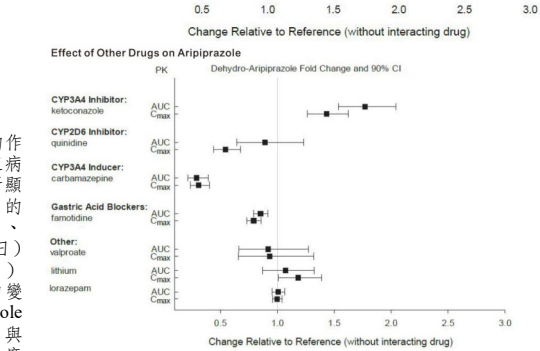


圖 2：其它藥物對 dehydro-Aripiprazole 的藥動學作用

Aripiprazole 對其他藥物曝藥量的作用概述如圖 3。一個針對重鬱症病人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

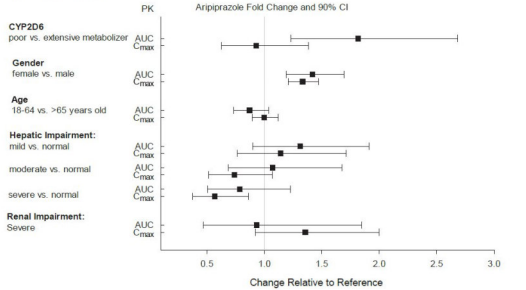
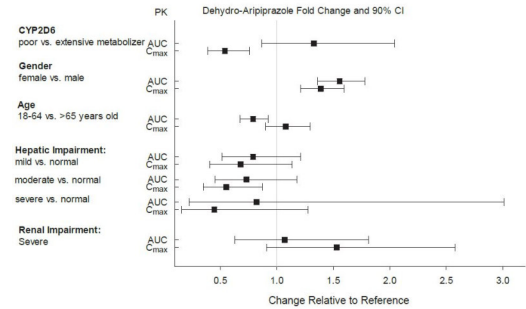


圖 5：內因性因子對 dehydro-Aripiprazole 的藥動學作用



12. 臨床試驗資料（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• 躁症或混合型發作成人病人之四個單一治療和一個六週輔助性治療以及躁症或混合型發作之兒童病人(10-17 歲)之一個短期單一治療試驗• 雙極性疾患成人病人之單一維持性治療試驗與輔助維持性治療試驗• 對抗憂鬱藥物治療反應不佳的重鬱症成人病人之兩個短期試驗• 自閉性疾患伴隨之急躁易怒兒童病人(6-17 歲)之兩個短期試驗• 妥瑞氏症兒童病人（6～18 歲）之兩個短期性試驗

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，及對病人總體狀況之評估。在一為期 4 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 22 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 22 之試驗 2）、PANSS 正性次評量表得分、負性次向評量表得分、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 22 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22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。這些試驗並沒有記錄顯示上述劑量中，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人－已經服用其他抗精神病藥物 3 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/日的病人，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 22 之試驗 6）（這個研究的主要結果評估指標），兩種劑量之 Aripiprazole 的表現都要優於安慰劑。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 22：思覺失調症之療效試驗

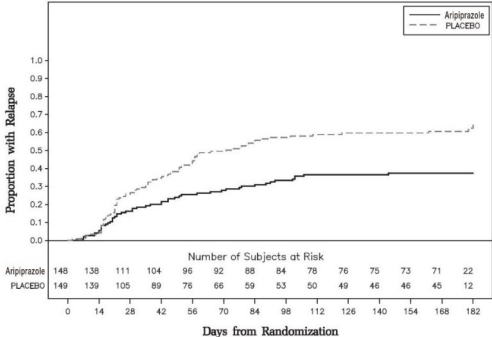
試驗號碼	治療組別	主要療效評估： PANSS 總分		
		基礎期平均得分(SD)	從基礎期開始之最小平方(LS)平均變化(SE)	Placebo-subtracted Difference ^a (95% CI)
Study 1	Aripiprazole (15 毫克/日)*	98.5 (17.2)	-15.5 (2.40)	-12.6 (-18.9, -6.2)
	Aripiprazole (30 毫克/日)*	99.0 (19.2)	-11.4 (2.39)	-8.5 (-14.8, -2.1)
	安慰劑	100.2 (16.5)	-2.9 (2.36)	—
Study 2	Aripiprazole (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 6 (兒童病人 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：累計復發病人比例的 Kaplan-Meier 估計法（思覺失調症試驗 5）



雙極性疾患

躁症發作及混合型發作之急性治療

成人—單一藥物治療

針對第一型雙極性疾患之躁症發作或混合型發作的住院病人(符合 DSM-IV 診斷準則)，進行四個為期三週的安慰劑對照試驗來評估 Aripiprazole 治療急性躁症發作之效果。這些試驗的病人包括有或無精神病的特質與其中兩個試驗之病人也包含有或無快速週期病程。

用來評估躁症症狀的主要工具是 Young Mania Rating Scale (Y-MRS)，它是一種 11 項臨床醫師評量表從 0 分(為無躁症特質)到 60 分(最高分數)，傳統上是用來評估躁症徵狀學的程度。另一重要的次要評估工具包括臨床整體印象-雙極性(Clinical Global Impression – Bipolar (CGI-BP))評量表。

在四個為期三週(受試人數分別為 268 人；248 人；480 人；485 人)，服用 Aripiprazole 每日一次 15 至 30 毫克(其中二個試驗之起始劑量為每日 30 毫克，另二個試驗之起始劑量為每日 15 毫克)與安慰劑對照的試驗中，服用 Aripiprazole 組的 Y-MRS 總得分(表 23 之試驗 1~4)、臨床整體印象-雙極性疾患(CGI-BP)之躁症嚴重度得分之降低皆優於服用安慰劑組。在二個起始劑量為每日 15 毫克之臨床試驗中，其目標值分別為 48%及 44%。在二個起始劑量為每日 30 毫克之臨床試驗中，其目標值分別為 86%及 85%。

輔助治療—使用 Aripiprazole Y 做為鋰鹽或 valproate 之輔助用藥治療躁症發作或混合型發作的療效已在一個為期六週的雙盲研究(n=384)中獲得確立，這個研究係以符合 DSM-IV 第一型雙極性疾患診斷準則的成人病人為對象，並有一段為期兩週的前導情緒安定劑單一藥物治療期。這個研究乃是收錄發生躁症發作或混合型發作且併有或未併有精神病特徵的病人。

病人一開始先以開放式使用可達治療血清濃度的鋰鹽(0.6~1.0mEq/L)或 valproate (50~125 μ g/mL)，並以穩定劑量持續治療兩週。在兩週的治療結束之後，將未能對鋰鹽或 valproate 產生適當療效反應的病人(Y-MRS 總分≥16 且 Y-MRS 總分的改善程度≤25%)予以隨機分組，分別使用 Aripiprazole(15 毫克/日，或儘早在第 7 天提高至 30 毫克/日)或安慰劑加上開放式之鋰鹽或 valproate 的輔助治療。在為期六週的安慰劑對照期中，以起始劑量為 15 毫克/日之 Aripiprazole 做為鋰鹽或 valproate (治療範圍分別為 0.6~1.0mEq/L 或 50~125 μ g/mL)之輔助用藥在降低 Y-MRS 總分(表 23 之試驗 5)及 CGI-BP 疾病嚴重度分數(躁症)方面的表現要優於使用安慰劑做為鋰鹽或 valproate 之輔助用藥的表現。在達六週研究終點時，有 71%併用 valproate 的病人和 62%併用鋰鹽的病人，仍使用每日劑量 15 毫克的 Aripiprazole。

兒童病人—在一個針對符合 DSM-IV 第一型雙極性疾患躁症診斷準則、併有或未併有精神疾病特徵、且基礎 Y-MRS 分數≥20 之門診病人所進行的四週安慰劑對照試驗(n=296)中，評估 Aripiprazole 對兒童病人(10 至 17 歲)之第一型雙極性疾患的治療效果。這個雙盲安慰劑對照試驗係針對兩種固定劑量的 Aripiprazole(10 毫克/日或 30 毫克/日)和安慰劑進行比較。Aripiprazole 的起始劑量為 2 毫克/日，並在 2 天後調整至 5 毫克/日，一組是在 5 天內調整至目標劑量 10 毫克/日，而另一組則是在 13 天內調整至目標劑量 30 毫克/日。在第 4 週的 Y-MRS 總分相對於基礎值的變化方面，兩種劑量之 Aripiprazole 的表現都優於安慰劑(表 23 之試驗 6)。

表 23：雙極性疾患之療效試驗

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 (30/15 毫克/日)*	29.0 (5.9)	-12.52 (1.05)	-5.33 (-7.9, -2.76)
	安慰劑	28.5 (4.6)	-7.19 (1.07)	—
		27.8 (5.7)	-8.15 (1.23)	-4.8 (-7.80, -1.80)
Study 2	Aripiprazole (30/15 毫克/日)*	29.1 (6.9)	-3.35 (1.22)	—
	安慰劑	28.5 (5.6)	-12.64 (0.84)	-3.63 (-5.75, -1.51)
Study 3	Aripiprazole (15-30 毫克/日)*	28.9 (5.9)	9.01 (0.81)	—
	安慰劑	28.0 (5.8)	-11.98 (0.8)	-2.28 (-4.44, -0.11)
		28.3 (5.8)	-9.70 (0.83)	—
Study 4	Aripiprazole (15-30 毫克/日)*	23.2 (5.7)	-13.31 (0.5)	-2.62 (-4.29, -0.95)
	安慰劑	23.0 (4.9)	-10.70 (0.69)	—
Study 5	Aripiprazole (15 或 30 毫克/日)* +Lithium/Valproate	29.8 (6.5)	-14.2 (0.89)	-5.99 (-8.49, -3.50)
	安慰劑	29.5 (6.3)	-16.5 (0.87)	-8.26 (-10.7, -5.77)
	安慰劑	30.7 (6.8)	-8.2 (0.91)	—

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.

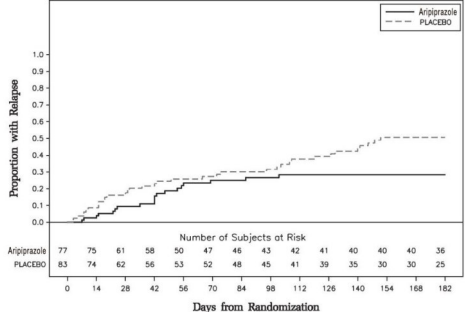
第一型雙極性疾患的維持治療

維持治療的單一藥物治療

針對符合 DSM-IV 診斷準則的第一型雙極性疾患，最近有躁症發作或混合型發作，接受開放性(open-label)Aripiprazole 治療，病情穩定而且維持臨床反應至少六週以上的病人所進行的試驗。這個試驗的第一期是開放式穩定期，住院和門診病人服用 Aripiprazole 每日 15 或 30 毫克(起始劑量為 30 毫克/日)，穩定病情而且維持臨床反應至少六週以上。

以雙盲方式，161 位病人被隨機分配到服用與穩定期末期和維持期相同劑量的 Aripiprazole 組或安慰劑組，然後被監視其躁症或憂鬱症的復發情形。本試驗主要結果的評量是針對多數合併有情感性(躁症加上憂鬱症)復發的時間，在隨機分配期，Aripiprazole 組優於安慰劑組(圖 7)。在雙盲治療階段中觀察到 55 個情感性事件(mood events)，其中 19 件發生於 Aripiprazole 組，36 件發生於安慰劑組。在 Aripiprazole 治療組發生躁症(6 件)少於安慰劑組(19 件)；發生鬱症事件在 Aripiprazole 治療組(9 件)與安慰劑組(11 件)則相似。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、性別之間有不同藥物反應；然而，在每一族群，並無足夠的病人數來適當地評估族群間的差異。

圖 7：累計復發病人比例的 Kaplan-Meier 估計法(雙極性疾患試驗 7)



維持治療的輔助治療

針對符合 DSM-IV 第一型雙極性疾患診斷準則，最近有躁症發作或混合型發作的成人病人所進行的一個輔助的維持治療試驗中，病人一開始先以開放性(open-label)使用可達治療血清濃度的鋰鹽(0.6~1.0mEq/L)或 valproate(50~125 μ g/mL)，並以穩定劑量持續治療兩週。在兩週的治療結束之後，將對鋰鹽或 valproate 未能產生適當療效反應的病人(Y-MRS 總分≥16 且 Y-MRS 總分的改善程度≤35%)給予 Aripiprazole 15 毫克/日的起始劑量並儘早在第 4 天提高至 30 毫克/日或減少至 10 毫克/日以做為開放性(open-label)之鋰鹽或 valproate 的輔助治療。以單盲的方式合併使用 Aripiprazole 及鋰鹽或 valproate 的病人須連續 12 週維持病情穩定(Y-MRS 及 MADRS 總分≤12)始可接受隨機分配，共有 337 位病人以雙盲隨機分配的方式分配到服用與穩定期末期相同劑量的 Aripiprazole 或安慰劑以做為鋰鹽或 valproate 的輔助治療，然後被監視其躁症、混合型或憂鬱症的復發情形不超過 52 週。

Aripiprazole 組的主要療效指標(自隨機分配到情感性事件復發的時間)優於安慰劑組(圖 8)。情感性事件的定義為因躁症、混合型或憂鬱症發作而住院、療效不佳伴隨著 Y-MRS 分數>16 和/或 MADRS 分數>16 而退出試驗、或疾病惡化的嚴重不良事件伴隨著 Y-MRS 分數>16 和/或 MADRS 分數>16。在雙盲治療期間共觀察到 68 個情感性的事件(mood events)，25 個來自 Aripiprazole 組及 43 個來自安慰劑組。在 Aripiprazole 組觀察到的躁症發作數目為 7 個少於安慰劑組的 19 個，而 Aripiprazole 組觀察到的憂鬱症發作數目 14 個與安慰劑組的 18 個相似。圖 8 顯示 Aripiprazole 組及安慰劑組在 52 週雙盲治療期間的自隨機分配到情感性事件復發的時間的 Kaplan-Meier curves。

圖 8：累計各種情感事件復發病人比例的 Kaplan-Meier 估計法(雙極性疾患試驗 8)

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、性別之間有不同藥物反應；然而，在每一族群並無足夠的病人數來適當地評估族群間的差異。

重鬱症之輔助治療

成人—使用 Aripiprazole 做為重鬱症之輔助治療用藥的療效已在兩個短期(6 週)的安慰劑對照試驗中獲得證實，這兩個試驗的研究對象為符合 DSM-IV 重鬱症診斷準則、目前的發作在先前的抗憂鬱劑治療(1 至 3 個療程)中未能產生適當療效反應、並且在 8 週的後來抗憂鬱劑治療(paroxetine 控制釋出劑型、venlafaxine 延長釋出劑型、fluoxetine、escitalopram 或 sertraline)中也能產生適當療效反應的成人病人。對後來的治療未能產生適當療效反應的定義為 17 項目版的 Hamilton 憂鬱評估量表(HAMD17)的改善程度低於 50%、最低 HAMD17 分數為 14、且臨床整體印象改善評估的結果沒有比最小改善程度好。對先前之治療未能產生適當療效反應的定義為使用高於最低有效劑量(含)的抗憂鬱劑治療至少 6 週之後，病人所認定的改善程度低於 50%。

用以評估憂鬱症狀的主要工具為 Montgomery-Asberg 憂鬱評估量表(MADRS)，這是一種包含 10 個項目的醫師評估量表，用以評估憂鬱症狀的嚴重程度。次要的評估工具為 Sheehan 失能量表(SDS)，這是一種包含 3 個項目的自我評估工具，用以評估憂鬱症對三個領域之能力表現的影響，每一個項目的評分皆為 0(無任何影響)至 10 分(影響極大)。

在這兩個試驗中(n=381, n=362)，Aripiprazole 在降低平均 MADRS 總分方面的表現都要優於安慰劑(表 24 之試驗 1、2)。在其中一個研究中，Aripiprazole 在降低平均 SDS 分數方面的表現也優於安慰劑。

在這兩個試驗中，病人都是使用 Aripiprazole 每日 5 毫克的劑量做為抗憂鬱劑的輔助治療用藥。依據耐受性與療效的表現，可以間隔 1 週增加 5 毫克的方式調整劑量。允許使用的劑量為：2 毫克/日、5 毫克/日、10 毫克/日、15 毫克/日，對未使用強效 CYP2D6 抑制劑 fluoxetine 及 paroxetine 的病人，亦可使用 20 毫克/日的劑量。這兩個試驗達研究終點時的平均最終劑量分別為 10.7 毫克/日與 11.4 毫克/日。

針對人口次族群進行分析的結果並未發現任何療效反應會因年齡、後來抗憂鬱劑之選擇或種族而有差別的證據。在性別方面，MADRS 總分平均降幅在男性比女性小。

表 24：重鬱症之輔助治療試驗

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 (5-20 毫克/日)* +抗憂鬱劑	25.2 (6.2)	-8.49 (0.66)	-2.84 (-4.53, -1.15)
	安慰劑+抗憂鬱劑	27.0 (5.5)	-5.65 (0.64)	—
Study 2	Aripiprazole (5-20 毫克/日)* +抗憂鬱劑	26.0 (6.0)	-8.78 (0.63)	-3.01 (-4.66, -1.37)
	安慰劑+抗憂鬱劑	26.0 (6.5)	-5.77 (0.67)	—

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.

自閉性疾患伴隨之急躁易怒

兒童病人—在針對符合 DSM-IV 自閉性疾患診斷準則、表現憤怒、攻擊、自我傷害等行為或合併有這些問題之病人所進行的兩個 8 週安慰劑對照試驗中，評估 Aripiprazole 對自閉性疾患伴隨之急躁易怒之兒童病人(6 至 17 歲)的治療效果。超過 75%的病人在 13 歲以下。

用以評估療效的兩種評估量表：Aberrant behavior Checklist (ABC) and Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)Scale。這兩個試驗的主要結果之評估是在 Aberrant behavior Checklist (ABC)的急躁易怒次要估量表(ABC-I)中，由基礎值到終點之變化。ABC-I 次要估量表是測量自閉性疾患伴隨之急躁易怒的症狀。

兩個臨床試驗的結果如下：

在一個為期八週，安慰劑對照試驗 (n=98)中，自閉性疾患之兒童及青少年病人(6 至 17 歲)服用安慰劑或是 Aripiprazole 2-15 毫克/日。Aripiprazole 的起始劑量為 2 毫克/日，依據臨床治療反應，允許增加至 15 毫克/日，和安慰劑組比較，在 ABC-I 次要估量表及 CGI-I 評估量表有很顯著的改善。在八週治療結束時，Aripiprazole 的每日平均劑量為 8.6 毫克/日(表 25 之試驗 1)。

另一個為期八週，安慰劑對照試驗(n=218)中，自閉性疾患之兒童及青少年病人(6 至 17 歲)服用 Aripiprazole 固定劑量(5 毫克/日、10 毫克/日、15 毫克/日)或是安慰劑。Aripiprazole 的起始劑量為 2 毫克/日，在一週後增加至 5 毫克/日；在 10 毫克組及 15 毫克組，第二週後增加至 10 毫克/日；在 15 毫克組，第三週後增加至 15 毫克/日(表 25 之試驗 2)。和安慰劑組比較，服用 Aripiprazole 的三種劑量組在 ABC-I 次要估量表有很顯著的改善。

表 25：自閉性疾患伴隨之急躁易怒試驗(兒童病人)

試驗號碼	治療組別	主要療效評估：ABC-I 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 (2-15 毫克/日)*	29.6 (6.37)	-12.9 (1.44)	-7.9 (-11.7, -4.1)
	安慰劑	30.2 (6.52)	-5.0 (1.43)	—
Study 2	Aripiprazole (5 毫克/日)*	28.6 (7.56)	-12.4 (1.36)	-4.0 (-7.7, -0.4)
	Aripiprazole (10 毫克/日)*	28.2 (7.36)	-13.2 (1.25)	-4.8 (-8.4, -1.3)
	Aripiprazole (15 毫克/日)*	28.9 (6.41)	-14.4 (1.31)	-6.0 (-9.6, -2.3)
	安慰劑	28.0 (6.89)	-8.4 (1.39)	—

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.

妥瑞氏症

兒童病人—Aripiprazole 對於妥瑞氏症的療效在一個 8 週（7~17 歲）及 10 週（6~18 歲）的安慰劑對照試驗中已獲確證。納入的病人符合妥瑞氏症之 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人所有可得資訊加以評估的方法。超過 65%的病人在 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 的分配到低劑量 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 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 7 天調整至 10 毫克/日，並允許每週增加 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 26 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 9。

圖 9：YGTSS TTS 從基礎值改變之最小均方差(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，依臨床反應可增加至 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 26 之試驗 2)。在試驗終期，Aripiprazole 平均每日劑量為 6.54 毫克。

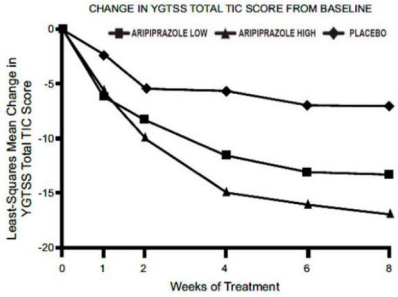


表 26：妥瑞氏症試驗（兒童病人）

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.

13. 包裝及儲存

13.1 **包裝**：2~1000 錠 PVDC/Al 鋁箔盒裝、HDPE 塑膠瓶裝。

13.2 **效期**：如外包裝所示。

13.3 **儲存條件**：30℃以下貯存及小孩接觸不到之處所。



中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠

CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200

新豐工廠：新竹縣新豐鄉上坑村坑子口 182-1 號