

“晟德”

安立舒內服液劑

ApraZ Oral Solution

“CENTER”

衛署藥製字第

GMP
057998 號
G-12014

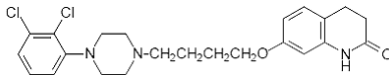
警語：失智症相關精神病患死亡率提高以及自殺意圖與抗憂鬱藥物

使用抗精神病藥物治療失智症相關精神病(dementia-related psychosis)病人的死亡風險增加。十七件安慰劑對照試驗的分析當中(為期十週)，大多數服用非典型抗精神病藥物的病患相較於安慰劑組的病患高出 1.6 到 1.7 倍的死亡率。超過十週療程的對照試驗，接受安慰劑組治療與藥物治療的死亡率分別為 2.6%和 4.5%。即使造成死亡的原因都大不相同，大多數的死亡與心血管相關(像是心臟衰竭、猝死)，或是傳染病(像是肺炎)。觀察研究指出，典型抗精神病藥物治療和非典型抗精神病藥物相似，皆會提高死亡率。從觀察研究中並不清楚死亡率的提高是否來自抗精神病藥物或是某些病人的特徵。Aripiprazole 是沒有被核准用來治療失智症相關的精神疾病。

在重鬱症(MDD)和其他的精神疾病的短期臨床實驗中，抗憂鬱藥比安慰劑組提高了兒童、青少年及年輕人自殺的想法及行動。任何人考慮使用輔助的 aripiprazole 或其他抗憂鬱藥在孩童、青少年或是年輕成人身上必平衡其中的風險和臨床的需要。相較於安慰劑組，在短期臨床研究中抗憂鬱藥組的自殺率於 24 歲以上的成人並沒有提高；抗憂鬱劑組 65 歲或以上的成人比安慰劑組風險更為降低。憂鬱症和某些其他的精神疾病和自殺率的提高有關聯性。各年齡層的病患開始接受抗憂鬱劑的治療後，應被適當的監測及密切的觀察其行為的臨床惡化、自殺率和不正常的改變。家庭及護理人員應被告知需要密切的觀察和醫師的溝通。aripiprazole 於憂鬱症的兒科病患的使用並沒有被核准。

主 成 份：

本品為作用於精神方面的口服溶液劑，每毫升含 aripiprazole.....1 毫克
Aripiprazole 是 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl；其化學簡式為 $C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$ ，分子量為 448.38；化學結構式為：



適應症：

1.成人和青少年(13 至 17 歲)的思覺失調症。

2.治療小兒思覺失調症的特殊考量：兒童及青少年的精神疾患的診斷標準通常與成人不一致。建議於充分診斷及評估相關風險後再給予藥物治療。藥物治療小兒思覺失調症應僅是總體治療(包含心理、教育及社會介入)的一部份。

3.妥瑞氏症。

用法用量：本藥須由醫師處方使用。

以下為 Aripiprazole 錠劑之用法用量。本藥品為口服溶液劑，當使用劑量小於 25 毫克時，與錠劑之用法用量相同。若病人之錠劑使用劑量為 30 毫克時，考量藥物動力學特性，則本口服溶液劑仍應給予 25 毫克即可。

1.思覺失調症

成人

劑量選擇：Aripiprazole 的建議起始劑量與目標劑量為每日 10 或 15 毫克，一天一次，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兩週，故在服藥達 2 週前不應該增加劑量。

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。病患應該定期評估是否需要繼續維持治療。

青少年

劑量選擇：Aripiprazole 的建議目標劑量為每日 10 毫克。在 Aripiprazole 的研究中曾針對 13 到 17 歲的青少年思覺失調症患者使用每日 10 毫克及 30 毫克的劑量。這些病患所使用的起始每日劑量為 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。

維持治療：目前尚未評估過使用 Aripiprazole 做為青少年思覺失調症患者之維持治療用藥的療效。雖然目前並無足夠的證據可解答使用 Aripiprazole 治療之青少年病患應持續治療多久的問題，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。因此，通常都是建議有療效反應的患者在出現急性療效反應之後繼續接受治療，但應採用維持完全緩解效果所必須的最低劑量。患者應定期接受重新評估，藉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。

2. 妥瑞氏症

兒童病患(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 公斤的患者，起始劑量為每日 2 毫克，並在兩天後達到目標劑量 5 毫克/日。在抽動(tics)未獲理想控制的患者，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 公斤的患者，起始劑量為 2 毫克/日，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。

應該定期重新評估病患狀態，以決定是否需要繼續維持治療。

劑量調整

成人一般不需要依年齡、性別、種族、或肝腎功能的受損來調整劑量。

合併使用 Aripiprazole 與 CYP3A4 強效抑制劑：當併用 CYP3A4 強效抑制劑(如：ketoconazole、clarithromycin)，Aripiprazole 的劑量應降為一半。當 CYP3A4 強效抑制劑停用後，Aripiprazole 應加回原來劑量。

合併使用 Aripiprazole 與 CYP2D6 潛在抑制劑：當併用 CYP2D6 潛在抑制劑(如：quinidine, fluoxetine, paroxetine)，Aripiprazole 應該降低劑量至少一半。當 CYP2D6 潛在抑制劑停用後，Aripiprazole 劑量應該增加。對於重鬱症輔助治療，Aripiprazole 不須調整劑量。

合併使用 Aripiprazole 與 CYP3A4 強效抑制劑及 CYP2D6 抑制劑：當併用 CYP3A4 強效抑制劑(如：ketoconazole、clarithromycin)，及 CYP2D6 潛在抑制劑(如：quinidine, fluoxetine, paroxetine)，Aripiprazole 的劑量應降為 25%。當 CYP3A4 強效抑制劑和 CYP2D6 潛在抑制劑停用後，Aripiprazole 應調升劑量。

合併使用 Aripiprazole 與 CYP3A4 強/中/弱抑制劑及 CYP2D6 強/中/弱抑制劑：當併用 CYP3A4 強/中/弱抑制劑，及 CYP2D6 強/中/弱抑制劑(如：CYP3A4 強效抑制劑及 CYP2D6 中效抑制劑，或 CYP3A4 中效抑制劑及 CYP2D6 中效抑制劑)，Aripiprazole 的初始劑量應降為 25%，之後再調整

至較佳的臨床反應所需劑量。

CYP2D6 代謝不全患者 (poor metabolizers, PM) 之劑量調整：CYP2D6 代謝不全患者使用 Aripiprazole 初始劑量應降為 50%，之後再調整至較佳的臨床反應所需劑量。CYP2D6 代謝不全患者合併使用 CYP3A4 強效抑制劑時，Aripiprazole 劑量應降為 25%。

合併使用 Aripiprazole 與 CYP3A4 潛在誘導劑：當併用 CYP3A4 潛在誘導劑 (如：carbamazepine)，Aripiprazole 的劑量應該加倍。當停用 CYP3A4 潛在誘導劑後，Aripiprazole 應降低劑量至 10 毫克到 15 毫克。

內服液劑的劑量調整

以上為 Aripiprazole 錠劑之用法用量。本藥品為口服溶液劑，當使用劑量小於 25 毫克時，與錠劑之用法用量相同。若病人之錠劑使用劑量為 30 毫克時，考量藥物動力學特性，則本口服溶液劑仍應給予 25 毫克即可。

禁忌：(依文獻記載)

已知對 aripiprazole 過敏的病人禁止使用。反應範圍包含搔癢/蕁麻疹致過敏性反應。

警語和注意事項：(依文獻記載)

使用於失智症相關精神病 (dementia-related psychosis)

病人死亡率增加

接受抗精神病藥物治療的失智症相關精神病病人，有較高的死亡風險。Aripiprazole 不被允許治療失智症相關精神病。

腦血管不良事件 (含中風)

失智症相關精神病的安慰劑對照試驗 (兩個可調整劑量試驗，一個固定劑量試驗)，服用 Aripiprazole (平均年齡 84 歲，範圍：78-88 歲)，有腦血管不良事件 (如：中風、暫時性缺血發作)，包含死亡的發生率增加。在固定劑量試驗中，服用 Aripiprazole 發生血管不良事件發生與劑量反應有統計上顯著相關性。Aripiprazole 不被允許治療失智症相關精神病。

併有阿茲海默症之精神疾病老年病患安全性經驗

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 週安慰劑對照研究中，在治療期間出現的通報發生率 $\geq 3\%$ 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 0%，Aripiprazole 4%)、及頭暈目眩 (安慰劑 1%，Aripiprazole 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。醫師若選擇使

用 Aripiprazole 治療這些病患，應保持警覺，特別要注意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。

憂鬱症之臨床表現惡化與自殺風險

重鬱症患者(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之已知風險之一，這些疾病本身是最有力的自殺預測指標。長久以來有一個顧慮，在初期治療期間，抗憂鬱劑可能會誘使某些患者發生憂鬱症惡化現象及自殺意圖。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及其他藥物)試驗所進行的綜合試驗分析顯示，這些藥物會增加患有重鬱症及其他精神疾患之兒童、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。

針對患有重鬱症、強迫症或其他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 患者。針對患有重鬱症或其他精神疾病之成人所進行之安慰劑對照試驗為目標的綜合分析，共含 295 項短期試驗(中期試驗期間為 2 個月)、11 種抗憂鬱藥物、超過 77000 患者。各種藥物的自殺風險有差異，但在較年輕病患風險有升高傾向。不同適應症中出現的自殺意圖有差異，重鬱症患者發生率最高。各年齡層及各適應症中風險差異(藥物和安慰劑比較)都呈現相對穩定狀態。這些風險差異(藥物與安慰劑差異，每 1000 患者的自殺意圖例數)如下表：

表 1：

年齡(歲)	藥物-安慰劑差異，每 1000 患者自殺意圖例數
<18	比安慰劑增加 多 14 例
18-24	多 5 例
25-64	比安慰劑減少 減 1 例
≥ 65	減 6 例

在所有兒童試驗中皆未發現自殺事件，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結論。

目前並不確知出現自殺意圖的風險是否會延伸到較長期的使用(亦即超過數個月)，針對憂鬱症成

人患者進行安慰劑對照維持療法有證據顯示，使用抗憂鬱劑可延緩憂鬱症復發期間。

對所有抗憂鬱劑治療任何適應症的病患應監視並觀察是否有臨床表現惡化、出現自殺意圖、及行為異常改變現象，特別是最初幾個月藥物治療期間，或是改變劑量的時候，不論是增加或是減少劑量。

使用抗憂鬱劑治療重鬱症及其他適應症(包括精神疾病與非精神疾病)的成人與兒童患者中，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、狂躁。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，但仍有此類症狀可能是出現自殺意圖前兆之顧慮。

對憂鬱症不斷惡化患者，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患者，特別是如果這些症狀很嚴重、突然、或並非患者原來表現症狀時，應考慮改變治療方式，包括可能要停止此藥物治療。

使用抗憂鬱劑治療重鬱症或其他適應症(包括精神疾病與非精神疾病)之患者家屬與照顧者，必須監視患者是否出現激動、易怒、行為異常改變、及前述其他症狀，還有是否出現自殺意圖，並立即向照護人員通報。此監視應包括由家人與照顧者每天進行觀察。為降低用藥過量的風險，Aripiprazole 應採用達到良好控制效果的最少劑量。

篩檢患者是否罹患雙極性疾患：重鬱症發作可能是雙極性疾患的初期表徵。一般認為(雖未在對照試驗中確立)，對有罹患雙極性疾患之風險的患者，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/躁症發作的可能性。目前並未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患者之前，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 並未被核准使用於治療兒童憂鬱症患者。

抗精神病藥物惡性症候群(簡稱 NMS)

投與抗精神病藥物，包括 Aripiprazole，與一種可能致命的複合癰候—抗精神病藥物惡性症候群(NMS)有關。在 Aripiprazole 上市前的全球性臨床藥物試驗中，於服用 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、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)，及未治療或治療不當之錐體外症候群(EPS)之病例。其它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，並有特定治療方式，可進行治療。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況。

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)，導致一些潛在性的不可逆、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，也就是病人容易發生此症狀的時期，想倚靠盛行率估計值來預測疾病的發生，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，體內抗精神病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，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人，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，本品的使用，應該以在儘可能減少遲發性運動困難為前提。長期抗精神病治療應該專用於下述慢性疾患：(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。

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

如果服用本品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，仍需要繼續服用本品。

代謝改變

非典型抗精神病藥物已知與代謝改變相關聯，包括：血糖過高症、糖尿病、血脂異常及體重增加。所有這類藥物已知有代謝改變情形，但每種藥物仍有自己的風險情形。

血糖過高症和糖尿病

接受非典型抗精神病藥物治療病患曾有這樣的報告，血糖過高症在一些案例與酮酸中毒或高滲透壓昏迷或死亡非常有關。接受 Aripiprazole 治療病患已有血糖過高症報告。

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，一般人的糖尿病發生率也增加。顧及這些混亂因素，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了解。流行病學研究顯示，接受非典型抗精神病藥物治療的病患發生血糖過高有關的不良事件的危險性增加。Aripiprazole 在這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事件的危險性，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。病患具有糖尿病潛在危險因子(例如：肥胖、糖尿病史家族史)，在開始服用非典型抗精神病藥物時，應做空腹血糖檢測；在治療期間應定期監測血糖的變化。服用非典型抗精神病藥物的病患，應監測血糖過高的症狀，包括劇渴、多尿、貪食和虛弱。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，血糖過高症立即解除；有些病患雖已停用懷疑藥物，仍需要繼續抗糖尿病藥物治療。

成人

分析 13 個使用於成人的安慰劑單一治療試驗，治療思覺失調症與雙極性疾患病患，空腹血糖改變值在 Aripiprazole 組(+4.4mg/dL;暴露期間為 25 天;N=1057)病患相較於安慰劑組(+2.5mg/dL;暴露期間為 22 天;N=799)並無顯著差異。下表指出 Aripiprazole 組(暴露期間為 25 天)及安慰劑組(暴露期間為 22 天)病患經過治療後分別從正常或臨界空腹血糖上升至高空腹血糖的比例：

表 2：治療成人安慰劑控制單一治療試驗空腹血糖改變

空腹血糖	血糖改變值 (至少發生一次)	治療組別	n/N	%
	正常值升高到高血糖值	Aripiprazole	31/822	3.8

	($<100\text{mg/dL}$ to $\geq 126\text{mg/dL}$)	安慰劑	22/605	3.6
	臨界值升高到高血糖值 ($\geq 100\text{mg/dL}$ and $<126\text{mg/dL}$ to $\geq 126\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	31/76	17.6
		安慰劑	13/142	9.2

在第 24 週，空腹血糖改變值在 Aripiprazole 組($+2.2\text{mg/dL}$; $n=42$)病患相較於安慰劑組($+9.6\text{mg/dL}$; $n=28$)並無顯著差異。

在輔助治療重鬱症病患，空腹血糖改變值在 Aripiprazole 組($+0.7\text{mg/dL}$; 暴露期間為 42 天; $N=241$)病患相較於安慰劑組($+0.8\text{mg/dL}$; 暴露期間為 42 天; $N=246$)並無顯著差異。下表指出兩個安慰劑控制試驗(暴露期間為 42 天)，輔助治療重鬱症成人病患後分別從正常或臨界空腹血糖上升至高空腹血糖的比例：

表 3：

空腹血糖	血糖改變值 (至少發生一次)	治療組別	n/N	%
	正常值升高到高血糖值 ($<100\text{mg/dL}$ to $\geq 126\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	2/201	1.0
		安慰劑	2/204	1.0
	臨界值升高到高血糖值 ($\geq 100\text{mg/dL}$ and $<126\text{mg/dL}$ to $\geq 126\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	4/34	11.8
		安慰劑	3/37	8.1

兒童及青少年病患

分析 2 個安慰劑對照試驗，使用於患有思覺失調症青少年(13 至 17 歲)，以及使用於患有雙極性疾患兒童(10 至 17 歲)，空腹血糖改變值在 Aripiprazole 組($+4.8\text{mg/dL}$; 暴露期間為 43 天; $N=259$)病患相較於安慰劑組($+1.7\text{mg/dL}$; 暴露期間為 42 天; $N=123$)並無顯著差異。

分析 2 個安慰劑對照試驗，使用於患有自閉性疾患伴隨之急躁易怒兒童及青少年(6 至 17 歲)，暴露期間中位數為 56 天，空腹血糖改變值在 Aripiprazole 組(-0.2mg/dL ; $N=83$)病患相較於安慰劑組(-0.6mg/dL ; $N=33$)並無顯著差異。下表指出患有思覺失調症青少年及雙極性疾患兒童(暴露期間為 42-43 天)，以及自閉性疾患伴隨之急躁易怒兒童及青少年(暴露期間為 56 天)分別從正常或臨界空腹血糖上升至高空腹血糖的比例：

表 4：

血糖改變值 (至少發生一次)	適應症	治療組別	n/N	%
正常值升高到高血糖值 ($<100\text{mg/dL}$ to $\geq 126\text{mg/dL}$)	思覺失調症 雙極性疾患	Aripiprazole	2/236	0.8
		安慰劑	2/110	1.8
	自閉性疾患伴隨之急 躁易怒	Aripiprazole	0/73	0
		安慰劑	0/32	0
臨界值升高到高血糖值 ($\geq 100\text{mg/dL}$ and $<126\text{mg/dL}$ to $\geq 126\text{mg/dL}$)	思覺失調症 雙極性疾患	Aripiprazole	1/22	4.5
		安慰劑	0/12	0
	自閉性疾患伴隨之急 躁易怒	Aripiprazole	0/9	0
		安慰劑	0/1	0

在第 12 週，使用於患有思覺失調症青少年，以及使用於患有雙極性疾患兒童，空腹血糖改變值在 Aripiprazole 組($+2.4\text{mg/dL}$; $n=81$)病患相較於安慰劑組($+0.1\text{mg/dL}$; $n=15$)並無顯著差異。

異常血脂症

在治療非典型精神病患者中，觀察到血脂的不正常改變。

觀察空腹/非空腹總膽固醇、空腹三酸甘油脂、空腹 LDLs、空腹/非空腹 HDLs 數值變化，Aripiprazole 組病患相較於安慰劑組並無顯著差異。由於病患數少，暴露 12 或 24 周的分析受到限制。

成人

下表說明思覺失調症及雙極性疾患成人接受單一安慰劑對照試驗中，總膽固醇改變(來自於 17 個試驗，暴露期間 21 到 25 天)，空腹三酸甘油脂(來自於 8 個試驗，暴露期間 42 天)，空腹 LDL(來自於 8 個試驗，暴露期間 39 到 45 天，不含安慰劑組空腹 LDL 正常的病患，暴露期間 24 天)，以及 HDL(來自於 9 個試驗，暴露期間 40 到 42 天)。

表 5：

血脂改變值	治療組別	n/N	%
總膽固醇 正常值升高到高 ($<200\text{mg/dL}$ to $\geq 240\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	34/1357	2.5
	安慰劑	27/973	2.8
空腹三酸甘油脂 正常值升高到高	Aripiprazole	40/539	7.4
	安慰劑	30/431	7.0

($<150\text{mg/dL}$ to $\geq 200\text{mg/dL}$)			
空腹 LDL	Aripiprazole	2/332	0.6
正常值升高到高	安慰劑	2/268	0.7
($<100\text{mg/dL}$ to $\geq 160\text{mg/dL}$)			
HDL	Aripiprazole	121/1066	11.4
正常值降低到低	安慰劑	99/794	12.5
($\geq 40\text{mg/dL}$ to $<40\text{mg/dL}$)			

一個成人單一治療試驗中，12 至 24 周 Aripiprazole 組血脂改變從正常值到高值的病人比例與安慰劑組相似：在第 12 週，Aripiprazole 組與安慰劑組分別為，總膽固醇(空腹/非空腹)為 1/71(1.4%)與 3/74(4.1%)；空腹三酸甘油酯為 8/62(12.9%)與 5/37(13.5%)；空腹 LDL 0/34(0%)與 1/25(4.0%)。在第 24 周，總膽固醇(空腹/非空腹)為 1/42(2.4%)與 3/37(8.1%)；空腹三酸甘油酯為 5/34(14.7%)與 5/20(25%)；空腹 LDL 0/22(0%)與 1/18(5.6%)。

下表顯示出兩個安慰劑控制的輔助治療試驗中，重鬱症的成人病患的總膽固醇（禁食/未禁食）、空腹三酸甘油酯、空腹低密度脂蛋白，和高密度脂蛋白（平均暴露 42 天）的變化比例。

表 6：安慰劑控制的輔助治療試驗的重鬱症成人病患的血脂參數變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇從正常值至高值 ($<200\text{mg/dL}$ 至 $\geq 240\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	3/139	2.2
	安慰劑組	7/135	5.2
空腹三酸甘油酯從正常值至高值 ($<150\text{mg/dL}$ 至 $\geq 200\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	14/145	9.7
	安慰劑組	6/147	4.1
空腹低密度脂蛋白從正常值至高值 ($<100\text{mg/dL}$ 至 $\geq 160\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	0/54	0
	安慰劑組	0/73	0
HDL 從正常值至低值 ($\geq 40\text{mg/dL}$ 至 $<40\text{mg/dL}$)	Aripiprazole	17/318	5.3
	安慰劑組	10/286	3.5

兒童及青少年病患

下表顯示罹患思覺失調症的青少年（13 到 17 歲）及雙極性疾患之兒童病患（10 到 17 歲）於總膽固醇、HDL（匯集來自兩個安慰劑控制試驗，平均暴露 42 至 43 天）和空腹三酸甘油酯（匯集來自兩個安慰劑控制試驗，平均暴露 42 至 44 天）。

表 7：兒童和青少年病患於安慰劑控制的單一治療試驗的血脂參數變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇從正常值至高值 (<170mg/dL 至 ≥200mg/dL)	Aripiprazole	3/220	1.4
	安慰劑組	0/116	0
空腹三酸甘油酯從正常值至高值 (<150mg/dL 至 ≥200mg/dL)	Aripiprazole	7/187	3.7
	安慰劑組	4/85	4.7
空腹高密度脂蛋白從正常值至低值 (≥40mg/dL 至 <40mg/dL)	Aripiprazole	27/236	11.4
	安慰劑組	22/109	20.2

罹患思覺失調症的青少年和雙極性疾患的病患的單一試驗中，病人於 12 至 24 週的總膽固醇（禁食及未禁食）、空腹三酸甘油酯和空腹低密度脂蛋白從正常值至高值的變化比例在 aripiprazole 組和安慰劑治療組病患相似。十二週時，aripiprazole 組和安慰劑組的總膽固醇（禁食和未禁食）分別為 0/57(0%)和 0/15(0%)；空腹三酸甘油酯分別為 72 (2.8%) 和 1/14 (7.1%)；於二十四週時，aripiprazole 組和安慰劑組總膽固醇分別為（禁食及未禁食）為 0/36 (0%) 和 0/12 (0%)；空腹三酸甘油酯分別為 1/47 (2.1%) 和 1/10 (10.0%)。

下表顯示自閉症病童（6 至 17 歲）安慰劑控制試驗中，總膽固醇（禁食及未禁食）、空腹三酸甘油酯（平均暴露 56 天）以及 HDL（平均暴露 55 至 56 天）的變化比例。

表 8：自閉症兒童病患於安慰劑控制試驗的血脂參數變化

	治療組別	n/N	%
總膽固醇從正常值至高值 (<170mg/dL 至 ≥200mg/dL)	Aripiprazole	1/95	1.1
	安慰劑組	0/34	0
空腹三酸甘油酯從正常值至高值 (<150mg/dL 至 ≥200mg/dL)	Aripiprazole	0/75	0
	安慰劑組	0/30	0
HDL 從正常值至低值 (≥40mg/dL 至 <40mg/dL)	Aripiprazole	9/107	8.4
	安慰劑組	5/49	10.2

體重的增加

非典型抗精神病藥物會導致體重的增加，建議做體重的臨床監測。

成人

十三個安慰劑控制的單一試驗，主要是從思覺失調症雙極性疾患匯集，平均暴露 21 到 25 天，使用 aripiprazole 治療的病患體重平均值的改變為+0.3kg (N=1673)比較使用安慰劑治療的病人-0.1kg (N=1100)。於二十四週時，接受 aripiprazole 治療的病患體重平均值從基線的改變為-1.5kg (n=73)

相較於以安慰劑治療的病患為-0.2kg (n=46)。

於試驗中抗憂鬱藥並用 aripiprazole，病人先用八週的抗憂鬱藥治療，接著進行六週的 aripiprazole 或安慰劑的輔助治療。接受 aripiprazole 輔助治療的病人的體重平均值改變為+1.7kg (N=347)，接受安慰劑輔助治療的病人為+0.4kg (N=330)。

下表顯示體重增加百分之七以上的成人病患比例

表 9：安慰劑控制試驗中，體重增加百分之七以上的病患比例

	適應症	治療組別	N	Patients n (%)
體重增加百分之七	思覺失調症 ^a	Aripiprazole	852	69 (8.1)
		安慰劑組	379	12 (3.2)
	雙極性疾患 ^b	Aripiprazole	719	16 (2.2)
		安慰劑組	598	16 (2.7)
	重鬱症輔助治療 ^c	Aripiprazole	347	18 (5.2)
		安慰劑組	330	2 (0.6)

^a 為期 4-6 週 ^b 為期 3 週 ^c 為期 6 週

青少年及兒科病患

在兩個思覺失調症青少年 (13 到 17 歲) 和雙極性疾患病童 (10 到 17 歲)、平均曝露 42 至 43 天的安慰劑控制試驗中，aripiprazole 治療組與安慰劑治療組的病患體重平均值的改變分別為+1.6kg (N=381) 和+0.3kg (N=187)。在第二十四週，aripiprazole 治療組和安慰劑治療組病人的體重平均值從基線的改變分別為+5.8kg (n=62) 和+1.4kg (n=13)。

在兩個平均曝露 56 天、短期的自閉性疾患伴隨之急躁易怒病患 (6 到 17 歲) 的安慰劑控制試驗中，aripiprazole 治療與安慰劑治療的病患的體重平均值改變分別為+1.6kg (n=209) 和+0.4kg (n=98)。

下表顯示兒童及青少年病患體重增加百分之七以上之比例。

表 10：

	適應症	治療組別	N	Patients n (%)
體重增加百分之七以上	思覺失調症及雙極性疾患 ^a	Aripiprazole	381	20 (5.2)
		安慰劑組	187	3 (1.6)
	自閉性疾患伴隨之急躁易怒 ^b	Aripiprazole	209	55 (26.3)
		安慰劑組	98	7 (7.1)

^a 為期 4-6 週 ^b 為期 8 週

在一個開放性試驗招募的兩個短期思覺失調症青少年（13 到 17 歲）和雙極性疾患兒童病患（10 到 17 歲）的安慰劑控制試驗中，73.2%的病人（238/325）完成了二十六週的 aripiprazole 治療。二十六週後，32.8%的病人增加了百分之七以上的體重，不做正常生長的調整。利用 z-score 來標準化和調整不同年齡、性別的青少年及兒童病患之正常生長曲線。一個 z-score 的改變小於 0.5 標準差被視為不具臨床顯著性。二十六週後，z-score 平均值的改變為 0.09 標準差。

在一個開放性試驗招募的兩個短期的自閉性疾患伴隨之急躁易怒病患（6 到 17 歲）的安慰劑控制試驗中，60.3%（199/330）病人同樣的完成了一年的 aripiprazole 治療。接受九個月以上的治療的病患 z-score 體重的平均值改變為 0.26 標準差。

治療各種適應症的兒童病患時，對於正常成長線，體重的增加需被檢測和評估。

直立性低血壓

Aripiprazole 可能發生直立性低血壓。可能因為它具有 $\alpha 1$ -腎上腺素接受體拮抗作用。在短期安慰劑對照試驗裡，使用口服 Aripiprazole 治療成人患者(n=2467)中的直立性低血壓相關事件的發生率(Aripiprazole 與安慰劑組發生率)分別為：直立性低血壓(1%，0.3%)，姿勢性暈眩(0.5%，0.3%)，和暈厥(0.5%，0.4%)。口服 Aripiprazole 治療的 6 至 17 歲兒童患者(n=611)中分別為直立性低血壓(0.5%，0%)、姿勢性暈眩(0.3%，0%)，暈厥(0.2%，0%)。

Aripiprazole 組中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 17 歲兒童患者中為(0.2%，1%)。

Aripiprazole 應該特別注意使用在患有已知下述疾病患者身上時：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，或是會使病人產生低血壓的情形(脫水、血容積減少，以及服用降血壓藥的治療)。

白血球減少、中性白血球減少及粒性白血球缺乏症

同類效應：在臨床試驗和上市後經驗中，曾有報導指出白血球減少/中性白血球減少與抗精神藥物 aripiprazole 有關。粒性白血球缺乏症亦曾被報導。

導致白血球減少/中性白血球減少可能的風險因素為原先已具有低白血球數，以及藥物引起之白血球減少/中性白血球減少病史。病患若原先已具有低白血球數，或藥物引起之白血球減少/中性白血球減少病史，應於治療前幾個月頻率性監測白血球數，若病患無其他致病因素白血球卻顯著下降時，則應停止使用 aripiprazole。

若病患中性白血球顯著減少時，應監測是否發燒或其他感染症狀，並迅速治療。病患若有嚴重之中性白血球減少(嗜中性白血球 $<1000/\text{mm}^3$)，則應停止使用 aripiprazole 直到白血球數目恢復正常值。

癲癇發作/痙攣

在短期並以安慰劑作為對照的試驗中，癲癇/痙攣的發生率，在口服 Aripiprazole 成人病患有 0.1%(3/2467)，在兒童病患(6 至 17 歲)有 0.2%(1/611)。

如同其他抗精神病藥物，使用 Aripiprazole 要注意有癲癇病史的病人或是可能降低癲癇發作閾值的狀況(例如阿茲海默氏失智症)。65 歲以上族群，可能比較容易發生癲癇閾值降低的情形。

認知及運動能力受損的可能性

和其他的抗精神病藥物一樣，Aripiprazole 可能會損害判斷、思考或運動能力。如：在短期安慰劑對照試驗中，出現嗜睡(包括鎮靜)現象的通報率如下(Aripiprazole 發生率，安慰劑組發生率)：在使用口服 Aripiprazole 治療的成人病患($n=2467$)中為(11%，6%)，在 6 至 17 歲兒童病患($n=611$)中為(24%，6%)。在短期安慰劑對照試驗中，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 17 歲)中為 3%(15/611)。

雖然這些事件的發生率和安慰劑組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。

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，應忠告病人給予適當照護。

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，並給病患適切處置，以減少服藥過量的風險。

兩個為期六週、安慰劑對照，以 Aripiprazole 用於重鬱症之輔助治療臨床試驗證實，使用 Aripiprazole 自殺念頭及意圖的發生率為 0%(0/371)，安慰劑為 0.5%(2/366)。

吞嚥困難

食道蠕動不良和哽噎，已知與抗精神病藥物(含 Aripiprazole)之使用有關。吸入性肺炎是年長病人之間常見的病因和死因，特別是患有重度阿茲海默氏失智症的病人。Aripiprazole 與其他抗精神病藥物應該謹慎使用在可能發生吸入性肺炎的患者身上。

用於患有合併症的患者

對於伴有全身性疾病的病患，目前使用 Aripiprazole 的臨床經驗仍然有限。

Aripiprazole 使用在最近有心肌梗塞病史或不穩定心臟病的病患身上，尚未受到廣泛使用及評估。患有上述疾病的病患，都被排除在上市前藥物臨床試驗之外。

不良反應

整體不良反應概況

下列依此仿單之其他節做進一步討論。

- ◎用於患有失智症相關精神疾病的老年病患
- ◎憂鬱症臨床表現惡化及自殺風險
- ◎抗精神病藥物惡性症候群(NMS)
- ◎遲發性運動困難
- ◎代謝改變
- ◎直立性低血壓
- ◎白血球減少、中性白血球減少及粒性白血球缺乏症
- ◎癲癇發作/痙攣
- ◎認知及運動能力受損的可能性
- ◎體溫調節
- ◎自殺
- ◎吞嚥困難
- ◎用於患有合併症的患者

成人病患臨床試驗中，最常見($\geq 10\%$)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。

兒童病患臨床試驗中，最常見($\geq 10\%$)的不良反應有嗜睡、頭痛、嘔吐、錐體外徑症狀、疲勞、食欲增加、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 天，有 1933 位病患口服 Aripiprazole 至少一年。

Aripiprazole 安全性已在 1686 位的思覺失調症、雙極性疾患病患、自閉性疾患病患或妥瑞氏患者(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 天，及 556 位兒童病患接受口服 Aripiprazole 至少 1 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、比較和非比較開放標記研究、住院病患和門診病患之研究、固定劑量和彈性劑量研究，及短期和長期的暴露研究。

用藥期間的不良事件資料收集自接受檢查(如：理學檢查、生命跡象、體重、實驗室分析、和心電圖)後的結果。觀察人員會用他們自己的方式記下不良經驗。表格和製表都依照 MedDRA，初步用來分類臨床研究者記錄的不良事件，紀錄成種類較少、標準化的類別，以達到能估計受試個體發生不良事件比例之目的。

統計出的不良事件發生頻率顯示出受試者至少發生過一次需要緊急治療的不良事件(如表所列)的比例。在基準線評估後，當接受治療期間首度發生或是惡化的事件，可被視為需要緊急治療的不良事件。不必使用觀察員因果評估，亦即本評估結果皆已符合所定的標準(姑且不論觀察員的評估)。

在此提及之不良反應是依據不良事件的現有資訊，經過完整的評估，認為這些不良事件是與 Aripiprazole 的使用有關(藥物不良反應)。與 Aripiprazole 的因果關係通常不能由個別的案例建立。

開處方者應注意，表格的數據不能用來預測副作用的發生；因為病患的特性和其他條件可能與上述臨床試驗裡的狀況不同。同樣的，前述數據也不能和其他使用不同藥物、不同治療方式和不同臨床研究者的臨床試驗做比較。然而，這些數據仍然能提供醫師估計不良事件的依據，無論是藥物或非藥物因素造成的不良事件。

臨床研究經驗

思覺失調症之成人病患

在五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 到 30 毫克, 得到下列資訊:

與導致停藥相關的不良反應

綜觀來說, 因不良反應而導致停藥的發生率, 在 Aripiprazole 組(7%)與安慰劑組(9%)僅極小差異。導致必須停藥的不良反應種類, 在 Aripiprazole 治療組或是安慰劑治療都很相似。

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%以上, 且在 Aripiprazole 的發生率至少為安慰劑組兩倍以上)是靜坐不能(akathisia)(Aripiprazole 組為 8%; 安慰劑為 4%)。

雙極性疾患躁症發作之成人病患

單一藥物治療

在為期 3 週、安慰劑對照試驗中口服 Aripiprazole 使用劑量為每日 15 或 30 毫克, 發現:

與導致停藥相關的不良反應

綜觀來說, 針對雙極性疾患躁症病患, 因不良反應而導致停藥的發生率, 在 Aripiprazole 組(11%)與安慰劑組(10%)間僅有極小的差異。導致必須停藥的不良反應種類, 在 Aripiprazole 治療組或是安慰劑組都很相似。

常見不良反應

在服用 Aripiprazole 的雙極性疾患躁症病患中, 所發現的常見不良反應(發生率為 5%以上, 且在 Aripiprazole 的發生率至少為安慰劑的兩倍以上)如下表。

表 11: 在短期、安慰劑對照試驗中, 以口服 Aripiprazole 單一藥物治療雙極性疾患躁症成人病患常見不良反應

常用詞	通報不良反應的病患比例	
	Aripiprazole(917 人)	安慰劑(753 人)
靜坐不能	13	4
鎮靜	8	3
焦躁不安	6	3
顫抖	6	3
錐體外徑症狀	5	2

成人病患中較不常見的不良反應

下表列舉在急性治療期間(思覺失調症長達六週; 雙極性躁症長達三週)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%以上，且該不良反應之發生率 Aripiprazole 組高於安慰劑。

表 12：在短期、安慰劑對照試驗裡 Aripiprazole 治療的成人病患中所發生之不良反應

器官系統分類常用詞	通報不良反應的病患比例*	
	Aripiprazole 1843 人	安慰劑 1166 人
眼部疾患		
視覺模糊	3	1
胃腸疾患		
噁心	15	11
便秘	11	7
嘔吐	11	6
消化不良	9	7
口乾	5	4
牙痛	4	3
腹部不適	3	2
胃部不適	3	2
全身性反應與投藥部位反應		
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試驗並未顯示不同年齡、性別、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患的輔助治療

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

與導致停藥相關的不良反應

在一個病患已經可以耐受鋰鹽或 valproate 為單一治療方式臨床試驗中發現，以 Aripiprazole 為輔助治療方式病患，因不良反應而導致停藥的發生率為 12%，而以安慰劑為輔助治療方式病患之發生率為 6%。

Aripiprazole 輔助治療組或安慰劑組中，與導致停藥相關的最常見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

Aripiprazole 做為鋰鹽或 valproate 之輔助療法的雙極性疾患躁症發作病患中，所發現的常見不良反應(發生率為 5%以上，且在 Aripiprazole 的發生率至少為安慰劑組兩倍以上)有靜坐不能、失眠及錐體外症症狀。

輔助治療成人病患雙極性疾患躁症較不易發生的不良反應

表中列舉出在急性治療期間(長達六週)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)治療之病患中發生率為 2%以上，且該不良反應之發生率在此 Aripiprazole 加上鋰鹽或 valproate 治療組合病患高於安慰劑加上鋰鹽或 valproate 輔助治療者。

表 13：在短期、安慰劑對照試驗中，使用輔助療法治療雙極性疾患躁症病患中所發生不良反應

器官系統分類常用詞	通報不良反應的病患比例*	
	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
感染與寄生蟲侵染		
鼻咽炎	3	2
調查研究		
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 通報之不良反應，但不包括發生率等於或低於安慰劑組之不良反應。 **鋰鹽或 Valproate		

思覺失調症之兒童(13 至 17 歲)病患

在一個為期六週、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%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(10 至 17 歲)病患

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

在治療兒童病患(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%與 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(10 至 17 歲)病患時，所發現的常見不良反應(發生率為 5%以上，且在 Aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組兩倍以上)如下表。

表 14：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患(10 至 17 歲)所發生之常見不良反應。

常用詞	通報發生不良反應	
	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患(6 至 17 歲)

以下的發現建立於 2 個為期 8 周的安慰劑控制試驗，口服投與每天 2mg 至 15mg 的 aripiprazole。因不良反應而導致停藥

6 至 17 歲兒童病患因不良反應而導致停藥，於 aripiprazole 與安慰劑組發生率分別為 10%及 8%。

常見不良反應

下表為自閉性疾患之兒童病患常見不良反應(發生率>5%且 aripiprazole 組發生率為安慰劑組 2 倍

以上)

表 15：短期安慰劑控制試驗於自閉性疾患之兒童病患(6-17 歲)常見不良反應。

常用詞	通報不良反應的病患比例	
	Aripiprazole (212 人)	安慰劑 (101 人)
鎮靜	21	4
疲勞	17	2
嘔吐	14	7
嗜睡	10	4
顫抖	10	0
發燒	9	1
流口水	9	0
食慾減低	7	2
唾液過度分泌	6	1
錐體外徑症狀	6	0
昏睡	5	0

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，口服投與每天 2 至 20 毫克的 aripiprazole，得到下列發現：

常見不良反應

下表為妥瑞氏症之兒童病患常見不良反應(發生率為 5%[含]以上，且在 Aripiprazole 組的發生率至少為安慰劑組兩倍以上)。

表 16：在短期、安慰劑控制試驗裡，口服 Aripiprazole 治療妥瑞氏症之兒童病患(6-18 歲)常見不良反應。

常用詞	通報不良反應的病患比例	
	Aripiprazole (121 人)	安慰劑 (72 人)
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

下表列舉急性治療期間(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發生率。

表 17：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。

器官系統分類常用詞	通報發生不良反應的病患比例*	
	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
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
*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		

使用 Aripiprazole 作為重鬱症之輔助治療用藥的成人病患

下列發現的依據為兩個針對重鬱症患者使用 2 毫克至 20 毫克之 Aripiprazole 作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 輔助治療的患者中，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患者中則為 2%。

常見的不良反應

在使用 Aripiprazole 為輔助治療的重鬱症患者中，所發現的常見不良反應(發生率為 5%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、視覺模糊。

重鬱症成人患者較不常見的不良反應

下表列舉急性治療期間(最長六週)所發生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)之患者中的發生率為 2%以上，且在接受 Aripiprazole 輔助治療之患者中的發生率要高於接受安慰劑輔助治療的患者發生率。

表 18：針對重鬱症患者所進行之短期安慰劑對照輔助治療試驗中發生的不良反應。

器官系統分類常用詞	通報發生不良反應的病患的比例*	
	Aripiprazole+ADT** n=371	安慰劑+ADT** n=366
眼部疾患		
視覺模糊	6	1
胃腸疾患		
便秘	5	2
全身性反應與投藥部位反應		
疲倦	8	4
感到神經緊張	3	1
感染寄生蟲侵染		
上呼吸道感染	6	4
調查研究		
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
暈眩	4	2
注意障礙	3	1
錐體外徑症狀	2	0
精神疾患		
煩躁不安	12	2
失眠	8	2
*在接受 Aripiprazole 輔助治療之患者中的通報率至少為 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/day、5 毫克/day、10 毫克/day、15 毫克/day、20 毫克/day、30 毫克/day)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，惟一可能具有劑量反應關係的不良反應為嗜睡(包括鎮靜)，並只有在 30 毫克組中最高為明顯；(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，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%；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%)；顫抖(發生率分別為安慰劑組，2.0%；10 毫克組，2.0%；30 毫克，11.8%)。

雙極性疾患躁症

在雙極性疾患躁症兒童病患(10 至 17 歲)的研究中，第四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，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

在一個自閉性疾患之兒童病患(6 至 17 歲)試驗中，有一個常見不良反應可能與劑量相關：疲勞(發

生率分別為：安慰劑-0%、5mg-3.8%、10mg-22%、15mg-18.5%)。

妥瑞氏症

在妥瑞氏症兒童病患(7 至 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)病患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%。

這些試驗是以 Simpson Angus Rating Scales(評估 EPS)、Barnes Akathisia Scale(評估靜坐不能)、及 Assessments of Involuntary Movement Scales(評估運動障礙)進行評估而收集到客觀資料。成人思覺失調症試驗中，除了 Barnes Akathisia Scale 評估結果(Aripiprazole 組，0.08；安慰劑組，-0.05)之外，其他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 Scales 的評估結果(Aripiprazole 組，0.24；安慰劑組，-0.29)之外，其他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進行的長期(26 週)，安慰劑對照試驗中，利用 Simpson Angus Rating Scale 與 Barnes Akathisia Scale 與 Assessments of Involuntary Movement Scales 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患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 治療組的發生率為 16%，安慰劑組為 8%；靜坐不能相關事件，Aripiprazole 治療組的發生率為 13%，安慰劑組為 4%。在雙極性疾患躁症使用 Aripiprazole 做為鋰鹽或 valproate 之輔助治療用藥 6 週，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)，Aripiprazole 輔助治療組的發生率為 15%，安慰劑組為 8%；靜坐不能相關事件，Aripiprazole 輔助治療組的發生率為 19%，安慰劑組為 5%。在雙極性疾患躁症兒童(10 至 17 歲)病患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 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 與安慰劑的表現相似。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 及 Aripiprazole 組, 0.30; 安慰劑組, 0.11)。在 Assessments of Involuntary Movement Scales 中變化方面, Aripiprazole 輔助治療與安慰劑輔助治療表現大致相當。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 與安慰劑之間有明顯的差異(分別為 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 與安慰劑表現相當。

重鬱症

在重鬱症的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), Aripiprazole 輔助治療組的發生率為 8%, 安慰劑組為 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 及 Aripiprazole 組, 0.22; 安慰劑組, 0.02)。在 Assessments of Involuntary Movement Scales 中變化方面, Aripiprazole 輔助治療與安慰劑輔助治療表現大致相當。

自閉性疾患

在兒童(6 至 17 歲)患有自閉性疾患的短期安慰劑控制試驗中, 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 18%, 安慰劑組為 2%; 靜坐不能相關事件, Aripiprazole 治療組的發生率為 3%, 安慰劑組為 9%。

在兒童(6 至 17 歲)患有自閉性疾患的短期試驗中, 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 與 Assessments of Involuntary Movement Scales 中變化方面, Aripiprazole 治療與安慰劑治療表現大致相當。

與思覺失調症及雙極性疾患相關的躁動

在具有與思覺失調症及雙極性疾患相關的躁動之安慰劑控制試驗中, 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 2%, 安慰劑組為 2%; 靜坐不能相關事件, Aripiprazole 治療組的發生率為 2%, 安慰劑組為 0%。

在客觀收集的資料中, Simpson Angus Rating Scale(針對 EPS)與 Barnes Akathisia Scale(針對靜坐不

能)的評估結果顯示 Aripiprazole 治療與安慰劑治療之間無明顯的差異。

妥瑞氏症

在妥瑞氏症兒童病患(6 至 18 歲)之短期安慰劑控制試驗中，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 7%，安慰劑組為 6%；靜坐不能相關事件，Aripiprazole 治療組的發生率為 4%，安慰劑組為 6%。

在兒童(6 至 18 歲)患有妥瑞氏症的短期安慰劑控制試驗中，Simpson Angus Rating Scale，Barnes Akathisia Scale 及 Assessments of Involuntary Movement Scales 中的變化方面，顯示 Aripiprazole 治療與安慰劑治療之間無臨床上顯著的差異。

肌張力異常

類別作用：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，肌肉群長時間異常收縮。肌張力異常症狀包括：頸部肌肉痙攣，有時候會進展成喉嚨緊縮、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。在男性及較年輕族群中，發生急性肌張力異常的風險有升高的現象。

實驗室測試異常

一個在成人病患為期 3-6 週的安慰劑對照試驗或兒童病患(6 至 17 歲)為期 4-8 週之安慰劑對照試驗進行的組間比較，在常規血清化學、血液學、尿液分析參數出現可能具臨床意義之變化的病患比例方面，Aripiprazole 與安慰劑組，未發現有醫學上的重要差異。同樣地，在因血清化學、血液學、尿液分析結果出現變化而停止治療的病患比例方面，Aripiprazole 與安慰劑組間也沒有差異。

心電圖(ECG)變化

針對思覺失調症、雙極性疾患躁症或重鬱症患者所進行之安慰劑對照試驗的組間比較，於病患產生 ECG 參數變化之比例方面，服用 Aripiprazole 和安慰劑之間並未顯示重要差異。服用 Aripiprazole 病人中心心跳增加(每分鐘多跳 2 下)，安慰劑組未出現心跳速率升高現象。

針對思覺失調症或雙極性疾患躁症發作之激動症狀病患所進行之安慰劑對照試驗之組間比較，於病患產生 ECG 參數變化(以標準 12 導聯 ECG 觀察)之比例方面，使用 Aripiprazole 注射劑和安慰劑之間並未顯示重要差異。

臨床試驗中其他發現

長期、雙盲、安慰劑對照試驗中的不良反應

研究報告指出，在一個為期 26 週，比較 Aripiprazole 與安慰劑在思覺失調症患者發生的不良副作

用，通常跟一些短期、安慰劑對照試驗裡報告的副作用一致，除了顫抖發生率相對升高[服用 Aripiprazole 8%(12/153)，安慰劑 2%(3/153)]。在此試驗中，大部分發生顫抖的案例，程度都不很嚴重(8/12 輕度，而 4/12 中度)，發生時間在治療早期(9/12 發生於前 49 天)，而且僅發生於有限時間內(7/12 少於 10 天)。顫抖極少導致停用 Aripiprazole(少於 1%)。此外，在另一長期(為期 52 週)有效對照研究，服用 Aripiprazole 之顫抖發生率為 5%(40/859)。在雙極性疾患單一治療及 Lithium 和 valproate 之輔助治療長期研究中，也觀察到類似的不良反應報告。

在 Aripiprazole 上市前之評估中，觀察到的其他副作用

這些副作用報告來自 13543 受試病患中，服用 Aripiprazole 多劑量(每日大於 2 毫克)的病人，受試期間發生的所有不良副作用。除了較常發生的事件外，所有被評定為可能之藥物不良反應事件都已包含在內。具醫療/臨床意義的不良反應也包含在內，特別是可能對醫師有幫助或具有藥理學合理性不良反應。但已列於不良反應之其他部分事件，或在警語和注意事項或過量中已提到的事件都排除在外。雖然這些副作用在以 Aripiprazole 治療期間被記錄下來，但這些反應不見得是 Aripiprazole 引起。

依據 MedDRA 系統分類，並依發生率遞減順序來排，定義如下：100 位中至少有 1 位(1/100)發生的副作用(僅列出未列在安慰劑對照試驗的製表結果中的副作用)；發生率自 1/100 到 1/1000 的副作用；副作用發生率少於 1/1000。

成人-口服投藥

血液與淋巴系統疾患：

1/100 到 1/1000：白血球減少症、嗜中性白血球減少症、血小板減少症。

心臟疾患：

1/100 到 1/1000：心跳過慢、心悸、心肺衰竭、心肌梗塞、心跳呼吸停止、房室傳導阻滯、期外收縮、竇性心跳過速、心房纖維顫動、心絞痛、心肌缺血。

小於 1/1000：心房撲動、上室性心跳過速、室性心跳過速。

眼睛疾患：

1/100 到 1/1000：畏光、複視、眼瞼水腫、光幻視。

胃腸道疾患：

1/100 到 1/1000：胃食道逆流相關疾病、舌頭腫脹、食道炎。

小於 1/1000：胰臟炎。

全身性反應與投藥部位反應：

大於 1/100：無力、周邊水腫、易怒、胸痛。

1/100 到 1/1000：臉部水腫、口渴、血管水腫。

- 小於 1/1000 : 體溫過低。
- 肝膽疾患：
 - 小於 1/1000 : 肝炎、黃疸。
- 免疫系統疾患：
 - 1/100 到 1/1000 : 過敏。
- 外傷、中毒及手術併發症：
 - 大於 1/100 : 跌倒。
 - 1/100 到 1/1000 : 自殘行為。
 - 小於 1/1000 : 中暑。
- 檢查：
 - 大於 1/100 : 體重減輕、肌酸磷酸激酶升高。
 - 1/100 到 1/1000 : 肝臟酵素升高、血糖升高、血中泌乳激素升高、血中尿素升高、心電圖 QT 間期延長、血中肌酸酐升高、血中膽紅素升高。
 - 小於 1/1000 : 血中乳酸脫氫酶升高、醣化血紅素升高、 γ 麩胺酸轉移酶升高。
- 代謝與營養疾患：
 - 大於 1/100 : 食慾降低。
 - 1/100 到 1/1000 : 高膽固醇血症、厭食、糖尿病(包括血中胰島素升高、碳水化合物耐量降低、非胰島素依賴性糖尿病、葡萄糖耐量降低、糖尿、葡萄糖尿、出現葡萄糖尿現象)、高血糖、低血鉀、低血鈉、低血糖、劇渴。
 - 小於 1/1000 : 糖尿病酮酸中毒。
- 肌肉骨骼及結締組織疾患：
 - 1/100 到 1/1000 : 肌肉僵硬、肌肉虛弱、肌肉緊繃、移動能力降低。
 - 小於 1/1000 : 橫紋肌溶解。
- 神經系統疾患：
 - 大於 1/100 : 動作協調異常。
 - 1/100 到 1/1000 : 語言障礙、帕金森氏症、記憶力減弱、齒輪狀僵硬、腦血管意外、運動機能減退、遲發性運動困難、肌張力低下、肌肉陣攣、肌張力亢進、運動不能、動作遲緩。
 - 小於 1/1000 : 癲癇大發作、舞蹈指症。
- 精神疾患：
 - 大於 1/100 : 自殺意念。
 - 1/100 到 1/1000 : 攻擊行為、性慾降低、自殺意圖、敵意、性慾升高、發怒、性高潮缺失、譫妄、蓄意自殘、完成自殺、顏面肌肉抽搐、殺人意念。
 - 小於 1/1000 : 緊張症、夢遊。

腎臟與泌尿系統疾患：

1/100 到 1/1000：尿滯留、多尿、夜尿。

生殖系統及乳房疾患：

1/100 到 1/1000：月經不規則、勃起功能障礙、閉經、乳房疼痛。

小於 1/1000：男性女乳症、陰莖異常勃起。

呼吸道、胸部及縱膈疾患：

大於 1/100：鼻塞、呼吸困難、吸入性肺炎。

皮膚及皮下組織疾患：

大於 1/100：皮疹(包括紅斑性、剝落性、泛發性、斑狀、斑丘狀、丘狀皮疹；瘡瘡型、過敏性、接觸性、剝落性、脂漏性皮膚炎、神經性皮膚炎、藥疹)、多汗。

1/100 到 1/1000：搔癢、光敏感反應、禿髮、蕁麻疹。

血管疾患：

大於 1/100：高血壓。

1/100 到 1/1000：低血壓。

兒童病患- 口服投藥

在涵蓋 920 位 6 至 17 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。

胃腸道疾患：

1/100 到 1/1000：舌頭乾燥、舌頭痙攣。

檢查：

大於 1/100：血中胰島素升高。

神經系統疾患：

1/100 到 1/1000：夢話。

皮膚及皮下組織疾患：

1/100 到 1/1000：多毛症。

上市後的使用經驗：

在 Aripiprazole 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：罕見的過敏反應(過敏性反應、血管水腫、喉部痙攣、蕁麻疹、咽部痙攣)、血糖波動。

藥物交互作用

由於 Aripiprazole 主要作用於 CNS，將 Aripiprazole 與其他中樞作用藥物或酒精合併使用時應謹慎。

由於 Aripiprazole 具有 α 腎上腺素拮抗作用，因此可能會增加某些抗高血壓藥物的藥效。

其他藥物對 Aripiprazole 造成影響的可能性

Aripiprazole 不是下列酵素的受質：CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1。Aripiprazole 不直接經過醣酸化作用。Aripiprazole 不太可能跟這些酵素抑制劑或誘導劑，或其他因素(如抽煙)產生交互作用。

CYP3A4 和 CYP2D6 負責 Aripiprazole 代謝。會誘導 CYP3A4 的藥劑(像是 Carbamazepine)，會造成 Aripiprazole 清除率上升和血中濃度下降。CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole)或 CYP2D6 抑制劑(如 quinidine、fluoxetine、paroxetine)，可以抑制 Aripiprazole 的排泄，並造成血中濃度上升。

Ketoconazole 與其他 CYP3A4 抑制劑

合併使用 ketoconazole(每日 200 毫克連續 14 天)與單一劑量 Aripiprazole 每日 15 毫克，會使 Aripiprazole 和其活性代謝物的 AUC 分別增加 63%和 77%。更高劑量的 ketoconazole(400 毫克/day)之影響尚未得到研究結果。Ketoconazole 與 Aripiprazole 同時處方時，Aripiprazole 的劑量應減為正常量的一半。其他 CYP3A4 的強效抑制劑(itraconazole)也可能跟 ketoconazole 有類似影響，也要在合併處方時減低 Aripiprazole 藥量；較弱的抑制劑(紅黴素、葡萄柚汁)在這方面還沒有被研究。一旦合併藥物療法的 CYP3A4 抑制劑停用，Aripiprazole 的劑量應加回正常用量。

Quinidine 與其他的 CYP2D6 抑制劑

合併使用單一劑量 Aripiprazole 每日 10 毫克與 quinidine(一種強效 CYP2D6 抑制劑，每日 166 毫克連續 13 天)，會使 Aripiprazole AUC 增加 112%，但其活性代謝物 dehydro-aripiprazole 的 AUC 減少 35%。Quinidine 與 Aripiprazole 同時處方時，Aripiprazole 的劑量應減為正常量的一半。其他重要的 CYP2D6 抑制劑，例如 Fluoxetine、paroxetine，也可能跟 quinidine 有類似效果，也要在合併處方時減低 Aripiprazole 藥量。一旦合併藥物療法的 CYP2D6 抑制劑停用，Aripiprazole 的劑量應加回正常用量。對重鬱症患者使用 Aripiprazole 作為輔助用藥時，依據用法用量指示，不須調整 Aripiprazole 劑量。

Carbamazepine 與其他 CYP3A4 誘導劑

Carbamazepine(強效 CYP3A4 誘導劑，200 毫克一日 2 次)與 Aripiprazole(每日 30 毫克)合併使用，會讓 Aripiprazole 和其活性代謝物(dehydro-aripiprazole)的 AUC 和 C_{max} 都減少約 70%。在 Aripiprazole 治療中加入 carbamazepine 時，Aripiprazole 劑量要加倍。額外的劑量增加，應該根據臨床評估結果而定。一旦合併藥物療法的 carbamazepine 停用，Aripiprazole 的劑量應降回正常用量。

Aripiprazole 對其他藥物造成影響的可能性

Aripiprazole 跟經由細胞色素 P450 酵素代謝的藥物，不太可能產生具有臨床上重要的藥動學交互作用。在 in vivo 研究中，每日服用 Aripiprazole 10 到 30 毫克，對於 CYP2D6(Dextromethorphan)，CYP2C9(Warfarin)，CYP2C19(omeprazole, warfarin)，CYP3A4(dextromethorphan)受質的代謝沒有顯著影響。此外，在體外，Aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 並未展現會改變經 CYP1A2 之代謝作用的可能性。

Aripiprazole 對鋰鹽及 valproate 之藥動學沒有影響。

酒精：Aripiprazole 併服乙醇與安慰劑併服乙醇比較，對健康受試者的刺激反應和整體運動能力之表現影響沒有太大差異。跟其他治療精神病藥物一樣，應建議病人在服用 Aripiprazole 期間避免飲酒。

Aripiprazole 不會發生任何具臨床重要性之交互作用藥物

Famotidine

單一劑量 Aripiprazole 15 毫克與強效胃酸阻斷劑單一劑量的 H₂ 拮抗劑 Famotidine 40 毫克合併使用，會減少 Aripiprazole 溶解度，因此其吸收率，即 Aripiprazole 及 dehydro-aripiprazole 的 C_{max} 各別被減少 37%和 21%，吸收程度方面，Aripiprazole 及 dehydro-aripiprazole 的 AUC 也個別減少 13%和 15%。當 Aripiprazole 併服 Famotidine 時，不須調整劑量。

Valproate

當 valproate(500-1500 毫克/day)和 aripiprazole(30 毫克/day)合併使用，在穩定狀態下，Aripiprazole 的 C_{max} 與 AUC 降低 25%。當 Valproate 併服 Aripiprazole 時，不須調整劑量。

當 Aripiprazole(30 毫克/day)和 valproate(1000 毫克/day)合併使用，在穩定狀態下，valproate 的 C_{max} 和 AUC 皆無臨床上有意義的改變。當 Valproate 與 Aripiprazole 併服不須調整劑量。

鋰鹽

Aripiprazole 與鋰鹽不太可能發生藥物動力學交互作用，因為鋰鹽不會和血漿蛋白結合，也不會被代謝，且幾乎完全以原型排入尿液。同時投與治療劑量的鋰鹽(1200-1800 毫克/day)與 Aripiprazole(30 毫克/day)連續 21 天，不會使 Aripiprazole 或其活性代謝物(dehydro-aripiprazole)的藥物動力學表現發生具臨床意義的改變(C_{max} 與 AUC 升高程度不到 20%)。和鋰鹽同時投與時，並不需調整 Aripiprazole 的劑量。

將 Aripiprazole(30 毫克/day)與鋰鹽(900 毫克/day)同時投與，不使鋰鹽的藥物動力學表現發生具臨床意義的改變。和 Aripiprazole 同時服用，不須調整鋰鹽劑量。

Lamotrigine

對第 I 型雙極性疾患患者合併投與每日 10-30 毫克口服劑量的 Aripiprazole 連續 14 日，結果並未對 100-400 毫克/day 之 lamotrigine(UDP-glucuronosyltransferase 1A4 的作用受質)穩定狀態藥物動力學表現造成任何影響。在 lamotrigine 療程中加入 Aripiprazole 時，不須調整 lamotrigine 劑量。

Dextromethorphan

每日服用 Aripiprazole 10-30 毫克連續 14 日，不影響 dextromethorphan 經由 O-去烷化作用形成之主要代謝物 Dextrophan，所仰賴之 CYP2D6 活性。Aripiprazole 也不影響 Dextromethorphan 經由 N-去甲基作用形成主要代謝物 3-methoxymorphan，所靠之 CYP3A4 活性。當合併服用 Aripiprazole 時，不須調整 Dextromethorphan 劑量。

Warfarin

每日服用 Aripiprazole 10 毫克連續 14 天，不影響 R-或 S-warfarin 的藥動學，或國際標準化比值(INR Ratio)的藥效學指標；意即 Aripiprazole 在 CYP2C9 和 CYP2C19 代謝上，或是在 warfarin 高蛋白結合率上，缺乏臨床上具相關的影響。當合併服用 Aripiprazole 時不須調整 warfarin 劑量。

Omeprazole

在健康受試者身上，每日投與 Aripiprazole 10 毫克連續 15 天，對單一劑量的 omeprazole 20 毫克(CYP2C19 受質)之藥動學沒有影響。當併服 Aripiprazole 時，不須調整 omeprazole 劑量。

Lorazepam

對健康受試者(N=40：男性 35 人，女性 5 人；年齡為 19-45 歲)合併投與 Lorazepam 注射劑(2 毫克)及 Aripiprazole 注射劑(15 毫克)，並未導致兩種藥物臨床上重要的藥代動力學變化。合併投與 Lorazepam 時不需調整 Aripiprazole 劑量。然而，相較於單獨投與 Aripiprazole，合併投與 Lorazepam 及 Aripiprazole 所產生的鎮靜效果較強；相較於單獨投與 Lorazepam，合併投與 Lorazepam 及 Aripiprazole 所產生的姿勢性低血壓較為嚴重。

Escitalopram

對健康受試者合併投與每日 10 毫克口服劑量的 Aripiprazole 連續 14 日，結果並未對 10 毫克/day 之 escitalopram(CYP2C19 與 CYP3A4 的作用受質)的穩定狀態藥物動力學表現造成任何影響。在 Escitalopram 療程中加入 Aripiprazole 時，不須調整 escitalopram 劑量。

Venlafaxine

對健康受試者合併投與每日 10-20 毫克的口服劑量的 Aripiprazole 連續 14 天，結果並未對投予 75 毫克/day 之 venlafaxine XR(CYP2D6 的作用受質)後的 venlafaxine 與 O-desmethylvenlafaxine 的穩

定狀態藥物動力學表現造成任何影響。在 venlafaxine 的療程中加入 Aripiprazole 時並不須調整 venlafaxine 劑量。

Fluoxetine、Paroxetine 與 Sertraline

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 毫克/day 或 40 毫克/day)、paroxetine CR(37.5 毫克/day 或 50 毫克/day)或 sertraline(100 毫克/day 或 150 毫克/day)的血中濃度並不會出現明顯變化。這些抗憂鬱藥物與 Aripiprazole 同時投予時，fluoxetine 與 norfluoxetine 的穩定狀態血中濃度分別升高 18%與 36%，paroxetine 濃度降低 27%，sertraline 與 desmethylsertraline 的穩定狀態血中濃度無明顯變化。Aripiprazole 的投與劑量為 2-15 毫克/day(與 fluoxetine 或 paroxetine 併用時)或 2-20 毫克/day(與 sertraline 併用時)。

特殊族群之使用

一般而言，不須依患者的年齡、性別、種族、抽煙狀態、肝功能或腎功能來調整 Aripiprazole 的劑量。

懷孕

畸胎影響

妊娠安全分類 C 級

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予 Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 3，10，30 毫克(根據毫克/平方公尺，分別為 1，3，10 倍的 MRHD)。每公斤服用 30 毫克的大鼠，懷孕期稍微延長。這項藥物治療造成胎兒發育些微的延遲，證據諸如：胎兒體重減少(在每公斤 30 毫克組)，睪丸未下降(在每公斤 30 毫克組)，以及全身骨骼鈣化之延遲(在每公斤 10 和 30 毫克兩組)。實驗中並未發現任何影響胚胎或幼鼠存活率的不良副作用。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)。(暴露劑量為每公斤 30 毫克下的胎兒發生橫膈疝氣的機率很低)。出生後，在每公斤 10 和 30 毫克兩組有陰道開口延遲的現象，在每公斤 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)。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、27 毫克/公斤/天)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，此劑量會造成某種程度母體毒性。

在胎兒器官形成期，給懷孕的兔子投予 Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 10、30、100 毫克(根據

AUC, 2 倍、3 倍、11 倍的 MRHD；根據毫克/平方公尺，6 倍、19 倍、65 倍 MRHD)。每公斤服用 100 毫克的組別，母體食量減少、流產數增加。這項藥物治療造成胎兒死亡率上升(在每公斤 100 毫克組)，胎兒體重減少(在每公斤 30 和 100 毫克組)，骨骼異常發生率增加(在每公斤 30 和 100 毫克組，發生胸骨部分黏連)，和一些較輕微的骨骼變異(在每公斤 100 毫克組)。對懷孕兔子在胎兒器官形成期間靜脈注射 Aripiprazole(3、10、30 毫克/公斤/天)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，及胎兒骨骼鈣化速度減慢現象。對胎兒無影響的劑量為 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，依照毫克/平方公尺計算則為 MRHD 的 6 倍。

另一個研究裡，自懷孕期至出生後(自懷孕期第 17 天起，至生產後第 21 天)，給懷孕的雌性大鼠投予 Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 3、10、30 毫克(根據毫克/平方公尺，分別為 1，3，10 倍的 MRHD)，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 天至產後 20 天期間對大鼠靜脈注射 Aripiprazole(3、8、20 毫克/公斤/天)的結果顯示，在 8 與 20 毫克/公斤的劑量下有死產率升高的現象，在 20 毫克/公斤的劑量下有出生後初期之幼鼠體重及存活率降低的現象。這些劑量也會造成某種程度的母體毒性。在出生後的行為及生殖力發展方面並無任何影響。

非畸胎影響

目前沒有適當並控制良好的人體孕婦試驗，處方 Aripiprazole 給孕婦服用，是否會對胎兒造成傷害，或是否會影響生殖能力，目前仍然未知。懷孕末期嬰兒暴露於抗精神病藥物下，將處於錐體外症狀及戒斷症狀的風險。已有報導指出這些嬰兒於生產後會發生躁動、張力亢進、張力減退、震顫、嗜睡、呼吸困難及進食障礙。這些併發症具有多樣化嚴重性，有些症狀會自行緩解，有些會住進加護病房並延長住院時間。

如果 Aripiprazole 必須在懷孕時使用，則必須對胎兒的潛在危險性加以衡量。

分娩與生產

Aripiprazole 對人類分娩與生產的影響尚未為人所知。

授乳母親

在大鼠授乳時，Aripiprazole 會分泌到乳汁中。Aripiprazole 或其代謝物會不會分泌至人類乳之中，目前還不清楚。故建議服用 Aripiprazole 的女性不要哺乳母乳。

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。

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。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。

用於雙極性疾患躁症兒童病患時的安全性及有效性已在一項針對 197 個 10 至 17 歲之兒童病患所進行的 4 週、安慰劑對照的臨床試驗中獲得確立。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。

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

自閉性疾患伴隨之急躁易怒兒童病患的安全性與療效性，已於兩個為期 8 週，共 212 位兒童病患 (6 至 17 歲) 的安慰劑控制臨床試驗建立。兒童病患之維持療效尚未被系統性評估。

經體重差異修正過後，Aripiprazole 與 dehydro-aripiprazole 在 10 至 17 歲之兒童病患中的藥物動力學表現和成人大致相同。

老年人之使用

正式的單一劑量藥物動力學研究(投予單劑 15 毫克的 Aripiprazole)顯示，Aripiprazole 在老年(≥ 65 歲)受試者中的清除率要比較年輕的成人受試者(18 至 64 歲)低 20%。針對思覺失調症患者所進行的族群藥物動力學分析中，並未發現任何明顯的年齡影響。此外，對老年病患投予多劑量之 Aripiprazole 後的藥物動力學表現也和在年輕健康受試者中的觀察結果類似。對老年病患不建議調整劑量。

13543 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。在這 1073 位患者中，大部分(81%)皆經診斷確定患有阿茲海默氏型失智症。

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受試者。

針對併有阿茲海默症之精神疾病老年病患所進行的研究顯示，此族群中的耐受性狀況可能與較年輕的思覺失調症患者不同。使用 Aripiprazole 治療併有阿茲海默症之精神疾病患者的安全性與療效目前尚未確立。如果處方醫師選擇使用 Aripiprazole 治療這類患者，應保持警覺。

腎功能不全

在嚴重腎功能不全的病患(肌酸酐清除率小於 30 毫升/分鐘)，投予單一劑量 Aripiprazole 15 毫克，Aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 的 C_{max} 各增加 36% 和 53%，但 Aripiprazole AUC 卻下降 15%，dehydro-aripiprazole AUC 上升 7%。未改變的 Aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 兩者的腎排出量，不到服用量的 1%。腎功能受損者不須調整劑量。

肝功能不全

在一個單一劑量研究中(Aripiprazole 15 毫克)，患有各種不同程度肝功能不全者(Child-Pugh 分級 A、B、C)的受試者，與健康者相比較，輕度肝功能不全者 Aripiprazole AUC 上升了 31%，中度肝功能不全者 Aripiprazole AUC 上升 8%，嚴重肝功能不全者 Aripiprazole AUC 降低 20%，這些差異都不須調整劑量。

性別

Aripiprazole 和其活性代謝物 Dehydro-aripiprazole 之 C_{max} 和 AUC，女性都比男性高 30-40%，相對的女性的 Aripiprazole 口服清除率也明顯較低。這些差異多可由男女間體重(25%)差異來解釋。不須依性別不同做劑量調整。

種族

雖沒有特別針對不同種族服用 Aripiprazole 後分布的影響進行的藥物動力學研究，族群藥物動力學評估並未顯示出在 Aripiprazole 藥動學上具有臨床上重要的種族相關差異。不須依種族不同做劑量調整。

抽煙

根據體外利用人類肝臟酵素進行的研究，Aripiprazole 不是 CYP1A2 的受質，也不直接經過醛醯酸化作用(glucuronidation)。所以抽煙應該不會影響 Aripiprazole 的藥物動力學，與上述體外(in vitro)實驗結果一致，族群藥動學評估並未顯示抽煙者和不抽煙者之間在藥動學上的重大差異。不須依據抽煙情形調整劑量。

藥物濫用與依賴性

管制藥品

本品並非管制藥品。

濫用與依賴

Aripiprazole 尚未在人體上進行全身性的濫用可能性、耐受性、或生理依賴性研究。在猴子身上進行的生理依賴性研究中，突然停藥後，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，但這些試驗非很有系統的，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人應該接受仔細評估；同時也應當就近觀察這些病人有否誤用或濫用 Aripiprazole 的跡象(例如，耐藥性之產生，劑量增加，尋求藥物行為)。

用藥過量：(依文獻記載)

MedDRA 專門用語已用來分類下列不良事件。

人體經驗

在臨床試驗及上市後經驗中已有故意或意外口服 aripiprazole 過量案例報告。這些包含單獨使用 aripiprazole 或是合併其他藥物造成的。其中沒有因為單獨使用而死亡的報告。目前所知道最大有服用到 1260 毫克 aripiprazole(相當於 42 倍的每日最大建議劑量)的病人，完全康復。其中也有 12 歲以下的兒童，服用達 195 毫克 aripiprazole 未造成死亡之報告。

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。

用藥過量的處置

目前尚沒有治療 Aripiprazole 服用過量的任何特殊資訊。應該為用藥過量病人進行心電圖檢查，如果呈現 QTc 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 毫克一小時後，服用 50g 活性炭，可以減低 Aripiprazole 的平均 AUC 與 Cmax

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，但鑒於 Aripiprazole 與血漿蛋白緊密結合，血液透析應該對 Aripiprazole 服藥過量沒幫助。

臨床藥理學：(依文獻記載)

作用機轉：

Aripiprazole 作用機轉如同其他思覺失調症、雙極性疾患、重鬱症、自閉性疾患伴隨之急躁易怒、思覺失調症或雙極性疾患伴隨之躁動藥物相同，仍然未知。有一假設指出 Aripiprazole 可能經由對多巴胺 D2 和血清素 5-HT1A 受體的部份作用，以及對血清素 5-HT2A 受體拮抗作用產生療效。針對 D2、5-HT1A 和 5-HT2A 受體外的受體產生的作用，或許可解釋 Aripiprazole 臨床上的其他藥效；例如：Aripiprazole 對 α_1 -adrenergic 受體的拮抗作用，或許可解釋使用 Aripiprazole 後產生的直立性低血壓。

藥效學：

Aripiprazole 對於多巴胺 D2、D3，血清素 5-HT1A、5-HT2A 表現出高親和力(K_i 值分別為 0.34、0.8、1.7、3.4nM)；對於多巴胺 D4，血清素 5-HT2C、5-HT7， α_1 -adrenergic 受體，組織胺 H1 受體和血清素再吸收部位呈現中等親和力(K_i 值分別為 44、15、39、57、61、98nM)。Aripiprazole 對於 cholinergic muscarinic receptors 沒有很好的親和力($IC_{50} > 1000$ nM)。Aripiprazole 功能是作為多巴胺 D2 和血清素 5-HT1A 受體部分作用劑；也是血清素 5-HT2A 受體拮抗劑。

藥物動力學特性：

本品的活性主要來自於它原始藥物 Aripiprazole，較少部份來自於其主要代謝物 dehydro-aripiprazole。Dehydro-aripiprazole 具有類似原始藥物的 D2 接受體親和力，並且曝露量在血漿中佔原始藥物達 40%。Aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 之平均藥物排除半衰期分別約為 75 小時和 94 小時。服藥 14 天內，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 的排除，主要經由兩種 P450 異功酶(CYP2D6 和 CYP3A4)的肝臟代謝作用。

吸收：

Aripiprazole 錠劑容易吸收，3-5 小時內可達到血漿中藥物濃度高峰。錠劑之絕對生體可用率為 87%。Aripiprazole 可與食物同時服用，也可單獨服用。合併服用 15mg 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 都沒有顯著影響。但會造成 Aripiprazole 和 dehydro-aripiprazole 的 T_{max} 分別延遲 3 小時與 12 小時。

Aripiprazole 內服液劑容易吸收。相同劑量下，口服溶液劑之血中濃度較錠劑高。30 毫克口服溶

液劑與 30 毫克錠劑相對生體可用率比較中，Cmax 與 AUC 的口服溶液劑/錠劑的比值分別為 122% 與 114%。Aripiprazole 在 5 到 30 毫克的藥物動力學呈線性且與劑量成比例。

分布：

經由靜脈注射投藥的 aripiprazole 之穩定狀態分佈體積很高(404L 或 4.9L/kg)，顯示廣泛的血管外分布量。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。在健康試驗者人體試驗中，每日投與 0.5-30 毫克不等劑量之 aripiprazole 連續 14 天，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 40%的 aripiprazole 血漿中 AUC。

大約 8%的高加索人種和 3-8%黑人，缺乏代謝 CYP2D6 受質的能力，這些人被視為不良代謝者：相對地，其餘人就被稱作廣泛代謝者。相對於廣泛代謝者，不良代謝者血液中 aripiprazole 濃度會增加(高出)約 80%，而活性代謝物的濃度會減少 30%，導致不良代謝者血液中有有效藥物曝露量比廣泛代謝者高了 60%。對廣泛代謝者授予本品合併使用已知的 CYP2D6 抑制劑，如 quinidine 或 fluoxetine，會造成 aripiprazole 血漿曝露量上升一倍，並且需要劑量調整。同樣的，由於不良代謝者暴露量高於廣泛代謝者，故不良代謝者劑量應減半。Aripiprazole 的平均藥物排除半衰期，在廣泛代謝者和不良反應代謝者身上，分別約為 75 小時和 146 小時。Aripiprazole 不會抑制或誘導 CYP2D6 途徑。

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%。

非臨床毒理學：

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(根據毫克/平方公尺，分別為

最大建議人用量[MRHD]的 0.2-5 倍、0.3-3 倍和 3-19 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(根據 AUC, 0.1-0.9 倍的 MRHD; 根據毫克/m², 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; 根據毫克/平方公尺，3 倍的 MRHD)者，乳腺纖維腺瘤的發生率增加；Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 60 毫克(根據 AUC, 14 倍的 MRHD; 根據毫克/m², 19 倍的 MRHD)者，腺皮質瘤、合併皮質腺瘤/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。

致突變性

下列實驗曾測試 Aripiprazole 的致突變性可能性：試管內細菌逆突變分析，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，利用小白鼠的活體內微核分析，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

給雌性大鼠授予 Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 2, 6 和 20 毫克(根據毫克/平方公尺，分別為 0.6、2、6 倍的 MRHD)，自交配前兩週起，至懷孕第七天。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。服用每公斤 6 和 20 毫克者的授精卵著床失敗率上升，而服用每公斤 20 毫克者還有胎兒體重減輕的現象。

給雄性大鼠授予 Aripiprazole 口服劑量每日每公斤 20, 40 和 60 毫克(根據毫克/平方公尺，分別為 6, 13, 19 倍的 MRHD)，自交配前九週起，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。

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，分別授予 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。投藥劑量每公斤 40 和 60 毫克，根據毫克/平方公尺，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，並未顯示視網膜退化情形。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關係猶為未知。

臨床研究：(依文獻記載)

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。正性與負性症狀評量表(PANSS)是一般精神病理學用的多項目評量表，用來評估思覺失調症用藥療效。PANSS 裡的正性症狀評量表是個小型的評量表，可評估思覺失調症的七種正性症狀(妄想、概念混亂、幻覺行為、亢奮、誇大、多疑/被害、敵意)。PANSS 裡的負性症狀評量表也是個小評量表，可評估思覺失調症的七種負性症狀(情感遲滯、情感退縮、人際關係不佳、冷漠社交退縮、抽象思考困難、言談缺乏自發/流暢性、刻板思考)。臨床整體印象評估表(CGI)反映出一個有經驗的觀察者-即熟知思覺失調症一切臨床表現之觀察者，對病患總體狀況之評估。在一為期四週(受試人數 414 人)，服用兩種固定劑量 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、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、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、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의 6 週試驗(受試人數 367 人)顯示，10 毫克劑量的 Aripiprazole 在 PANSS 總分(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。

第五個研究是一為期四週(受試人數 103 人),服用 Aripiprazole(5-30 毫克/日)與安慰劑相比較的試驗, Aripiprazole 組僅在本研究之主要療效指標-依據 CGI-嚴重度設計之回應分析,相對於安慰劑,表現出有義意的差異。

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(惡化極少);在敵意、不合作等項目上,正性與負性症狀量表(PANSS)得分大於等於 5(中度嚴重),或 PANSS 總分大於等於 20%。服用 Aripiprazole 15 毫克的病患,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。

兒童

在一個針對符合 DSM-IV 精神分裂診斷準則且基礎值 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(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。

2. 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患(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。這些試驗的病患包括有或無精神病的特質與其中兩個試驗之病患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(易怒、決

裂性/攻擊性的行為、睡眠、高昂的心情、說話能力、活動增加、性欲的興致、語言/思考障礙、思考內容、容貌及洞察力)。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 15 毫克, 另二個試驗之起始劑量為每日 30 毫克)與安慰劑對照的試驗中, 服用 Aripiprazole 組的 Y-MRS 總得分、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 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 6 週的雙盲研究(N=384)中獲得確立, 這個研究係以符合 DSM-IV 第 I 型雙極性疾患診斷準則的成人病患為對象, 並有一段為期 2 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是混合型發作且併有或未併有精神疾病特徵的患者。

患者一開始先已開放式使用可達治療血清濃度的鋰鹽(0.6-1.0mEq/L)或 valproate(50-125µg/ml), 並以穩定劑量持續治療 2 週。在 2 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患者(Y-MRS 總分 ≥ 16 且 Y-MRS 總分的改善程度 $\leq 25\%$)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 6 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 50-125µg/ml)之輔助用藥在降低 Y-MRS 總分及 CGI-BP 疾病嚴重分數(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 6 週研究終點時, 有 71%併用 valproate 的患者和 62%併用鋰鹽的患者, 仍使用每日劑量 15 毫克 Aripiprazole。

兒童病患

在一個針對符合 DSM-IV 第 I 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 之門診病患所進行的 4 週安慰劑對照試驗(N=296)中, 評估 Aripiprazole 對兒童病患(10 至 17 歲)之第 I 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 的表現都要優於安慰劑。

第一型雙極性疾患之維持治療

單一藥物維持治療

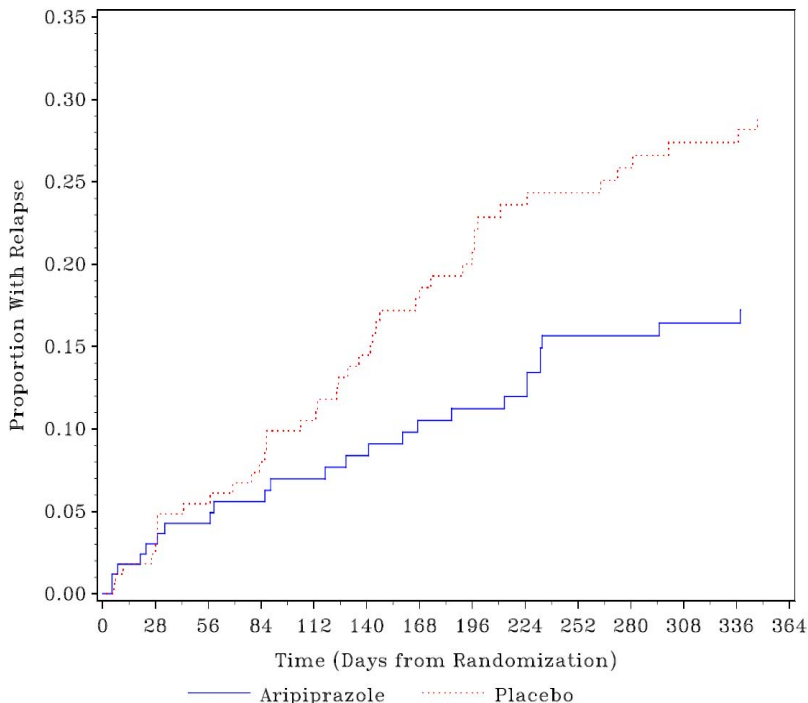
針對符合 DSM-IV 診斷準則的第一型雙極性疾患，最近有躁症發作或混合型發作，接受開放標記(open-label) Aripiprazole 治療，病情穩定而且維持臨床反應至少六週以上的病患所進行的試驗。這個試驗的第一期是開放式穩定期，住院和門診病患服用 Aripiprazole 每日 15 或 30 毫克(起始劑量為 30 毫克/日)，穩定病情而且維持臨床反應至少六週以上。以雙盲方式，161 位病患被隨機分配至服用與穩定期末期和維持期相同劑量的 Aripiprazole 組或安慰劑組，然後被監視其躁症或憂鬱症的復發情形。本試驗主要結果的評量是針對多數合併有情感性(躁症加上憂鬱)復發的時間，在隨機分配期，Aripiprazole 組優於安慰劑組。在雙盲治療階段中觀察到總共 55 個情緒事件，其中有 19 件發生於 Aripiprazole 組，36 件發生於安慰劑組。躁症發作事件中發生於 Aripiprazole 組(6 件)少於安慰劑組(19 件)。抑鬱發作事件中發生於 Aripiprazole 組(9 件)相似於安慰劑組(11 件)。

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，並無足夠的病患數來適當地評估族群間的差異。

輔助維持治療

一個符合 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的成人病患，接受輔助維持治療試驗。患者一開始先以開放式使用可達治療血清濃度的鋰鹽(0.6-1.0 mEq/L)或 valproate(50-125μg/ml)，並以穩定劑量持續治療 2 週。在 2 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患者(Y-MRS 總分 ≥ 16 且 Y-MRS 總分的改善程度 $\leq 35\%$)，以起始劑量為 15 毫克/日之 Aripiprazole，在第 4 天提高至 30 毫克/日或降低至 10 毫克/日，加上開放式之鋰鹽或 Valproate 的輔助治療。在隨機分組之前，單盲使用 Aripiprazole 及鋰鹽或 valproate 連續 12 週的患者需要維持穩定(Y-MRS 及 MADRS 總分 ≤ 12)。針對 337 位病患為期 52 週之隨機雙盲試驗，將病患分配到在穩定期間末期使用相同劑量的 Aripiprazole 或安慰劑以做為鋰鹽或 valproate 的輔助治療，並且監控躁症發作、混合型發作或鬱症發作的復發。從隨機分配到任何情緒事件的復發中，主要指標顯示 Aripiprazole 優於安慰劑。情緒事件的定義為住院的躁症發作、混合型發作或鬱症發作，由於缺乏療效並伴隨 Y-MRS 總分 >16 及/或 MADRS 總分 >16 ，或惡化至嚴重不良事件並伴隨 Y-MRS 總分 >16 及/或 MADRS 總分 >16 。在雙盲治療階段中觀察到總共 68 個情緒事件，其中有 25 件發生於 Aripiprazole 組，43 件發生於安慰劑組。躁症發作事件中發生於 Aripiprazole 組(7 件)少於安慰劑組(19 件)。抑鬱發作事件中發生於 Aripiprazole 組(14 件)相似於安慰劑組(18 件)。下圖 Kaplan-Meier 曲線中顯示為期 52 週從隨機分配到任何情緒事件的復發、在雙盲治療階段觀察到的 Aripiprazole 組及安慰劑組。

圖 1：Kaplan-Meier 估計 Aripiprazole 組及安慰劑組之任何情緒事件的復發比例



在一個人口次族群觀察中，未發現任何明確的證據顯示出年齡與性別的藥物反應差異，然而每一族群並沒有足夠病患數來適當評估不同族群間的差異。

3. 重鬱症之輔助治療

成人

使用 Aripiprazole 作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)中也未能產生適當療效反應的成人病患。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，患者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(外表悲傷程度、報告悲傷程度、內在壓力、睡眠減少、食慾減低、注意力集中困難、困乏、感受力變差、悲觀的想法、以及自殺念頭)。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(工作/學業、社交生活、以及家庭生活)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。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，患者都是使用 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 的患者，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。

4. 自閉性疾患伴隨之急躁易怒

兒童病患

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患所進行的兩個八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患(6 至 17 歲)的治療效果。超過 75%的病患在 13 歲以下。

用以評估療效的兩種評估量表：Aberrant Behavior Checklist(ABC)及 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情感上和行為上的症狀，包含攻擊別人，故意自我傷害，脾氣憤怒和心情快速變化。

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患(6 至 17 歲)服用安慰劑或是 Aripiprazole 2 毫克/日-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。

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患(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。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。

5. 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) $\geq$ 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。

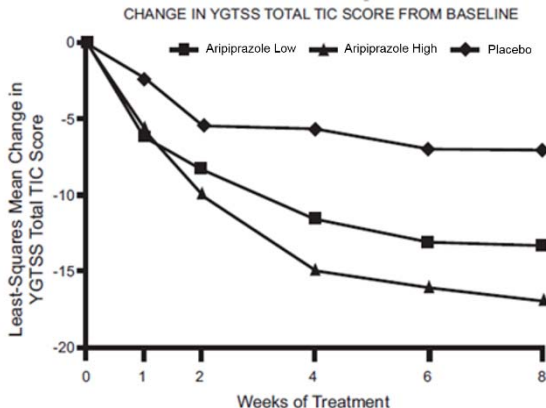
兩個試驗之主要療效結果測量方式都是 YGTSS 之 TTS 從基礎值到試驗終點之變化。TTS 評分對動作型抽動和聲語型抽動分五個方面，分別從 0~5 分評分。10 個分數的總和得到 TTS 分數(即 0-50)。

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 天後調整劑量為 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 19 之試驗一)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 2。

圖 2：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 19 之試驗 2)。在試驗終期，Aripiprazole 平均每日劑量為 6.54 毫克。

表 19：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.

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

*Doses statistically significantly superior to placebo.

賦形劑：Sucrose, Propylene Glycol, High Fructose syrup, Malic Acid, Sodium Hydroxide, Edetate Disodium, Methylparaben, Propylparaben, Water Purified

包裝：4000 毫升以下塑膠瓶裝。

儲存：(1)本品應置於兒童不及之處。

(2)請密封儲存於 25°C 以下，毋須冰存並避免陽光直射。

(3)有效期間：2 年(開封使用 90 日後丟棄)。

晟德大藥廠股份有限公司(公司)

CENTER LABORATORIES INC.

地 址：臺北市南港區園區街3之2號7樓

晟德大藥廠股份有限公司新竹廠(製造廠)

廠 址：新竹縣湖口鄉實踐路2號

公司電話：(02)2655-8680 圖文傳真：(02)2655-8380

工廠電話：(03)598-1829 圖文傳真：(03)598-1820

CTRA-099 20190910

14A100-E03