新規抗精神病薬アリピプラゾールの処方動向 - 市販開始後 3 カ月間における処方の 12 週間追跡調査 -

桑原秀徳^{*a)}, 別所千枝, 原 妙美, 行武江利子, 小川真由美
特定医療法人大慈会三原病院薬局

Prescribing Trends for Aripiprazole, a Novel Antipsychotic - 12-Week Prescription Follow-up Survey within 3 Months of Launch -

Hidehiko Kuwabara^{*a)}, Kazue Bessyo, Taemi Hara,
Eriko Yukutake and Mayumi Ogawa
Department of Pharmacy, Daijikai Mihara Hospital

[Received March 5, 2007]
[Accepted June 11, 2007]

Aripiprazole, an antipsychotic having a novel dopamine D₂ partial agonist mechanism of action was launched in Japan in June 2006. Since there is still not much experience of using this new drug in Japan, we decided to find out how doctors prescribe it and whether its prescription has been affecting chlorpromazine (CP) equivalent dosages of antipsychotics and concomitant use of anticholinergics by examining antipsychotic and anticholinergic prescriptions over 12 weeks for patients who were started on aripiprazole within 3 months of approval. We also sent a questionnaire to prescribers concerning their expectations of aripiprazole and the reasons if it had been discontinued. It was found that aripiprazole was much prescribed to patients receiving a single antipsychotic medication, and the most common expectation was further improvement of hallucinations and delusions. After the 12 weeks of the follow up, the prescription of aripiprazole increased the number of antipsychotics significantly but did not affect the CP equivalent dosage and percentage of concomitantly used anticholinergics. We found that the most common reason for discontinuation of aripiprazole was insufficient effectiveness for hallucinations and delusions, but in no patient was it withdrawn due to adverse effects. It seems that a complete switch to aripiprazole takes time even though it was prescribed to patients for whom switching was relatively easy, raising the possibility of polypharmacy and prolonged administration of anticholinergics. It is thus necessary to continuously monitor the administration of aripiprazole as well as that of other antipsychotics in order to prevent polypharmacy.

Key words aripiprazole, prescription survey, antipsychotics, anticholinergics, polypharmacy, questionnaire concerning initiation and discontinuation

緒 言

アリピプラゾールは世界で初めてのドパミン D₂ 部分アゴニスト¹⁻⁴⁾というユニークな薬理学的特性を持つ抗精神病薬として、2006 年 6 月に国内で発売が開始された。すでに海外では、アメリカ精神医学会の統合失調症治療ガイドライン¹⁾をはじめとして、諸外国のガイドラインやアルゴリズム^{2,3)}において選択順位の高い薬剤の一つとしてアリピプラゾールは評価されている。しかし、国内でのアリピプラゾールの臨床における知見は、

現在のところこれまでの臨床試験成績⁵⁻¹³⁾が参照できるのみであり、さまざまな角度からの新しい報告が待ち望まれている。特にわが国の統合失調症に対する抗精神病薬の使用は多剤併用であることが顕著であり¹⁴⁾、この特有の背景を踏まえた新知見の集積が必要と考えられる。

アリピプラゾールの極めて高い D₂ 受容体への親和性^{4, 15, 16)}とドパミン D₂ 部分アゴニストであるという特性は、臨床用量で安定した適切な D₂ 受容体遮断効果¹⁷⁻¹⁹⁾を生み出し、十分な抗精神病作用を示しながらも過剰な D₂ 受容体遮断による錐体外路症状(Extrapyramidal Symptoms; 以下、EPS と略す)を少なくできると考えられて

* 広島県三原市中之町 6-31-1; 6-31-1, Nakano-cho, Mihara-shi, Hiroshima, 723-0003 Japan

a) 現: 医療法人せのがわ瀬野川病院薬剤部(広島市安芸区中野東 4-11-13; 4-11-13, Nakanohigashi, Aki-ku, Hiroshima-shi, 739-0323 Japan)

おり、実際に、ドパミン D₂ アンタゴニストである定型抗精神病薬ハロペリドールとのランダム化比較試験^{20, 21)}では、アリピプラゾールは有効性の点でハロペリドールと同等でありながら EPS や高プロラクチン血症等の副作用が少ないと報告されている。EPS の発現が少ないということは、これまで抗精神病薬に起因する EPS の治療・予防のためにしばしば処方されてきた、ピペリデンやトリヘキシフェニジル等の中枢性抗コリン薬の併用を減らせることにつながり、これらによる抗コリン性の副作用をなくすることができれば、間接的に患者の QOL 改善が期待できる。このような薬理学的特性から、アリピプラゾールは単剤で使用するからこそ真価を発揮する治療戦略になるという意見²²⁾や、アリピプラゾールは多剤併用大量療法からの脱却のために精神科医の意識を変えるツールであるという期待²³⁾がある。

このような背景を持つアリピプラゾールが、わが国における使用において、実際に抗コリン薬の併用を減らし、多剤併用大量療法から単剤治療への移行のインセンティブとなるかは興味深い。そこでこの度著者らは、医師が何を期待して、どのようにアリピプラゾールへ切り替えるのか調査するとともに、アリピプラゾールの処方が抗精神病薬全体の投与量や剤数ならびに抗コリン薬の併用状況に影響するかどうかを明らかにすることを試みた。また、中止理由の調査も行った。これらを通して、現在のアリピプラゾールの処方傾向を評価するとともに、薬剤師にとって医師の処方意図の理解を助ける知見の提供を目的として、本研究を行った。

対象と方法

1. 調査対象

今回の調査には、2006 年 6 月 8 日から 9 月 7 日まで特定医療法人大慈会三原病院(以下、当院と略す)でアリピプラゾールが処方開始となった全症例 78 例を調査対象とした。78 例の平均年齢は 45 ± 15.6 歳(最高 80 歳、最低 16 歳)、男性が 35 例、女性は 43 例であった。

2. アンケート調査

医師に対し、アリピプラゾールを投与開始または投与中止する際は、あらかじめ用意したアンケート用紙に必要項目を回答するよう依頼した。回答は、当院でアリピプラゾールを処方開始した 8 名の医師全員から得られ

た。アンケート用紙には開始にあたっての目的・期待および中止に至った原因の項目をそれぞれ用意し、複数回答可として集計した。

3. 処方調査と等価換算

海外で行われたアリピプラゾールへの切替試験²⁴⁾は 2 週間で切替が行われていることや、国内に紹介された症例報告²⁵⁾では 6 ~ 8 週間かけて切り替えることが推奨されていることから調査期間はそれより長めの 12 週間に設定した。当院薬局において、アリピプラゾールが処方された患者の開始前日、開始時ならびに投与開始 4 週間および 12 週後の処方を記録した。抗精神病薬ならびに抗コリン薬の投与量(mg/day, 以下, mg で記す)は、稲垣らの等価換算表^{26, 27)}に従って、それぞれクロルプロマジン(以下, CP と略す)換算、ピペリデン(以下, BP と略す)換算で表わして比較した。

4. 他剤からアリピプラゾールへの切り替え方法の定義

抗精神病薬を 1 剤以上中止すると同時にアリピプラゾールの投与を開始するものを急速置換法とした。抗精神病薬を 1 剤以上減量すると同時にアリピプラゾールの投与を開始するものを漸減漸増法とした。抗精神病薬を減量・中止せずにアリピプラゾールの投与を開始するものを上乗せ法とした。

5. 統計解析

抗精神病薬の CP 換算投与量・剤数ならびに抗コリン薬の BP 換算投与量をアリピプラゾール投与開始前と 12 週後で比較した際はそれぞれ、Wilcoxon の符号付き順位和検定を用い p 値として 0.05 未満を有意水準とした。

結 果

1. アリピプラゾールが処方された患者の処方について

アリピプラゾールの投与開始直前における抗精神病薬の CP 換算投与量または剤数の分布を表 1 に示す。78 例中 61 例は CP 換算として 1000 mg 未満であり、78 例中 47 例は単剤による治療を受けていた患者であった。また、単剤治療の 47 例の治療薬の内訳は、オランザピンが 15 例、リスペリドンが 14 例、クエチアピンが 8 例、ペロスピロンが 5 例、ハロペリドールが 2 例、クロルプロマジン、スルピリド、ゾテピンが各 1 例であった。

¹ American Psychiatric Association “Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia Second Edition”, APA, Washington D. C., 2004, [http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/Schizophrenia 2 ePG_05_15_06.pdf](http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/Schizophrenia%20ePG_05_15_06.pdf)

² National Collaborating Centres for Mental Health. Schizophrenia “Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. Clinical Guideline 1.”, National Institute for Clinical Excellence, London, 2002, <http://www.nice.org.uk/pdf/CG1NICEguideline.pdf>

³ The International Psychopharmacology Algorithm Project Schizophrenia Algorithm 2006, <http://ipap.org/schiz/schizalg.php>

表1. アリピプラゾール開始前処方 of CP 換算投与量ならびに抗精神病薬剤数の分布

		CP 換算投与量 (mg/day)											
		200 未満	200 以上 400 未満	400 以上 600 未満	600 以上 800 未満	800 以上 1000 未満	1000 以上 1200 未満	1200 以上 1400 未満	1400 以上 1600 未満	1600 以上 1800 未満	1800 以上 2000 未満	2000 以上	計
抗 精 神 病 薬 剤 数	0	2											2
	1	8	10	12	7	10							47
	2			1	4	5	3	3		2		2	20
	3								1	2	2	1	6
	4									1	1	1	3
	計	10	10	13	11	15	3	3	1	5	3	4	78

表2. 開始時または中止時アンケートの回答

開始目的に関するもの				中止理由に関するもの			
回答		回答数	割合	回答		回答数	割合
効果に関する項目	幻覚・妄想の改善	53	68%	幻覚・妄想への効果不十分・悪化		26	63%
	興奮状態・不眠の改善	10	13%	興奮状態・不眠への効果不十分・悪化		11	27%
	不安・焦燥感の改善	14	18%	不安・焦燥感への効果不十分・悪化		10	24%
	意欲減退・感情鈍麻・白閉の改善	14	18%	意欲減退・感情鈍麻・白閉への効果不十分・悪化		2	5%
	認知機能の改善	10	13%	認知機能への効果不十分・悪化		0	0%
副作用に関する項目	錐体外路症状 (EPS) が出にくい	32	41%	何らかの有害事象		1	2%
	体重・糖脂質代謝への影響が少ない	32	41%				
	プロラクチン上昇が起こりにくい	12	15%				
その他	患者本人の希望	4	5%	患者本人の希望		8	20%
	その他	2	3%	その他		0	0%

図1. アリピプラゾールの開始用量の分布(グラフ中の数字は症例数)

2. 開始の理由・期待

回収率は100%(n=78)であった。回答は多い順に、「幻覚・妄想の改善」が53件(68%)、「EPSが少ない」が32

件(41%)、「体重・糖脂質代謝への影響が少ない」が32件(41%)と続き、以下、表2に示す通りとなった。

3. 他剤からの切り替え方法と開始用量

他剤での治療中にアリピプラゾールが開始された76例のうち、急速置換法が16例(21%)、漸減漸増法が20例(26%)、上乗せ法が40例(53%)であった。一方、開始用量は6mgが78例中62例と最も多く、次いで12mgの7例で、以下、図1に示す。切替方法別のCP換算投与量は、急速置換法で平均572mg、漸減漸増法で同878mg、上乗せ法で同853mgであった。アリピプラゾールの開始用量は各切替方法の間で明確な差は認められなかった。

図2. アリピプラゾール 12 週投与継続群におけるアリピプラゾール投与量の推移(グラフ中の数字は症例数)

表3. アリピプラゾール 12 週投与継続群(n = 37)における抗精神病薬 CP 換算投与量/剤数ならびに抗コリン薬 BP 換算投与量/併用患者数の投与開始前とその 12 週後の比較

		開始前	12 週後	p 値
CP 換算 (mg/day)	最大値	2088	1836	0.488
	平均	802	766	
	中央値	758	700	
	最頻値	800	700	
	最小値	0	150	
抗精神病薬 剤数 (剤)	最大値	4	4	< 0.001
	平均	1.5	2.0	
	中央値	1	2	
	最頻値	1	2	
	最小値	0	1	
BP 換算 (mg/day)	最大値	6	6	0.277
	平均	1.3	1.4	
	中央値	0	0	
	最頻値	0	0	
	最小値	0	0	
抗コリン薬 併用患者		15 名 (41%)	15 名 (41%)	—

4. アリピプラゾールの用量の推移ならびに抗精神病薬と抗コリン薬処方の変化

12 週継続して投与された 37 例について投与量の推移を図 2 に示す。投与開始後 4 週, 12 週の時点では 12 mg 投与例が最も多く, それぞれ 18 例, 16 例であった。

次に, 抗精神病薬の CP 換算投与量と剤数, 抗コリン薬の BP 換算投与量と併用率をアリピプラゾール開始前と 12 週後で比較した結果を表 3 に示す。抗精神病薬剤数は有意な増加を見せた($p < 0.001$)が, その他には有意な差は認められず, 特に抗コリン薬併用率は 37 例中 15 例(41%)のまままったく変化がなかった。

5. 中止の理由

回収率は 100%(n = 41)であった。回答は多かった順

に, 「幻覚・妄想への効果不十分」が 26 件(63%), 「興奮・不眠への効果不十分」が 11 件(27%), 「不安・焦燥への効果不十分」が 10 件(24%)と続き, 以下, 表 2 に示す通りとなった。有害事象に含めた 1 件は, 肺炎の発症によって全処方中止となった 1 例であり, 詳細は製造販売元企業へ報告した。

考 察

1. どのような患者にアリピプラゾールが処方されたか

表 1 よりアリピプラゾールが投与された患者は, 多剤併用ほど大量投与となる分布が示されたが, CP 換算 1000 mg 未満の単剤治療を受けていた患者が中心となっており, これらに対して幻覚・妄想のさらなる改善を目

的として処方開始となるケースが多かったものと推察される。さらに開始時のアンケートからは、EPSの発現や体重・脂質代謝への影響が少ないという、アリピプラゾールの副作用プロフィール^{5, 28)}に対する医師の期待もまた同時に高いことが伺えた。本研究の期間において、当院の薬剤師は医師に対してアリピプラゾールの処方に関する積極的な情報提供や注意喚起は結果的に行っていない。製薬企業の医薬情報担当者等が医師に対してどのような情報提供を行ったのかは把握していないが、開始時のアンケート結果は医師が薬剤師以外からの情報によってどのようにアリピプラゾールの特徴を受け止めたかを示唆しているのではないかと考えられる。また、オランザピン、リスペリドン、クエチアピン等の単剤治療からアリピプラゾールへの切替が多いと思われる結果が出たが、これは当院では単剤で使われている薬剤のうち、これらの占める割合がもともと多いことによるものではないかと考えられる。

2. どのようにアリピプラゾールは処方されたか

図1と図2の結果より、アリピプラゾールは6 mgを開始用量として、その後4週までに12 mg前後へ増量されるというパターンが多かったものと推察される。また、アリピプラゾールへの切替方法は上乗せ法が53%を占め、切替方法の主流となっていた。アリピプラゾールは血中濃度が定常状態に達するまでにおよそ2週間を要するため、2週間以内には増量をしないことが望ましいとされている^{22, 29)}。この点が考慮されて、少なめの用量をまずは前薬と併用し、徐々に用量を上げていくパターンが多くなったのではないかと考えられる。しかしながら、4週後と12週後の間の8週で処方の明確な変化がみられなくなったことは、上記の薬物動態を考慮しても、切替が進んでいない実態を示している。2003年に吉尾らは抗精神病薬の処方実態調査を通して、発売から間もない薬剤への切替は長期間かかる可能性を指摘しており³⁰⁾、アリピプラゾールにおいても従来の抗精神病薬と同様もしくはそれ以上にゆっくりとした切替が起こっているのかもしれない。

3. アリピプラゾールは抗精神病薬や抗コリン薬の処方に影響を与えたか

アリピプラゾールへの切替は、上乗せと漸減漸増を合わせると76例中60例(79%)を占めた。これらの初回投与方法は開始直後の抗精神病薬剤数を確実に増加させるため、アリピプラゾールの投与開始から12週後の時点においても抗精神病薬剤数が開始前より有意に増加しているということは、アリピプラゾールと他剤との併用の状況が続いていることを示唆している。抗精神病薬の処方切替の際には症状が安定した等の理由で切替途中のま

ま多剤併用となるケースがしばしばみられることが指摘されており³¹⁾、このことは処方の切替が当初予想した12週以内に明らかにならなかった原因の一つである可能性がある。アリピプラゾールは単剤で最もその特性を発揮するという考え²²⁾や、アリピプラゾールの併用により激越が増悪したとの報告³²⁾もあるため、必要最小限の併用期間を意識して切替を完遂させるための取り組みが必要であるかもしれない。さらに、アリピプラゾールの処方は、抗コリン薬の併用状況には影響を与えなかった。抗コリン薬の減量や中止には依存や離脱症状等の問題があるために慎重であるべきだが、EPSが少ないとされるアリピプラゾールへの切替の際には抗コリン薬の減量や中止は積極的に試みられてよいと考えられる。このように、従来の抗精神病薬とは異なる特徴を持つアリピプラゾールが処方の選択肢に加わったことだけでは、抗精神病薬の多剤併用や抗コリン薬の漫然投与の問題は解決しないと考えられるため、薬剤師によるアプローチのあり方やその方策について検討していかなければならないだろう。

4. 中止理由の解釈

中止理由のアンケートは、幻覚妄想に対する効果が不十分と回答されたものが多かった。アリピプラゾールの幻覚や妄想に対する効果は従来の抗精神病薬と同等と考えられている³³⁾が、結果的には幻覚や妄想の改善を過度に期待していたと考えられる症例が多く、それらは中止例を増加させたと推察される。また、興奮や不眠、不安や焦燥感に対する効果不十分のため中止となった例が次に続いている原因は、アリピプラゾールの鎮静作用が少ないという特徴がかえって不利に働いた例であると考えられる。アリピプラゾールを服用する患者では不眠、不安、興奮等を訴える場合が多いことが臨床試験の結果からも示唆されている⁶⁻⁹⁾。そのため、この点を十分に把握して使用し、状況に応じた用法の変更またはベンゾジアゼピン系薬等の補助薬を併用する等による対応が望ましいという意見がある^{25, 34)}。アリピプラゾールへの切替後8週における投与継続率が65%であったとする報告³⁵⁾があることから、本研究における投与継続率(12週で78例中37例、47%)は絶対的に低いものとは思われないが、上述のような適切な適用と対応によってアリピプラゾールによる治療継続の可能性を上げる余地はあるものと考えられる。一方で今回の調査で有害事象による中止とした1例は、経過や国内臨床試験成績²⁹⁾を参照する限りはアリピプラゾールとの因果関係を強く疑わせるものではなかった。長期的な副作用については今後も慎重に観察していかなければならないが、12週以内という期間に限れば、患者が副作用を訴え中止に至る例が皆無であったことはアリピプラゾールの忍容性の高さに期

待が持てる。

以上、本調査は当院においてアリピプラゾールが処方された患者の抗精神病薬ならびに抗コリン薬処方の変化、アリピプラゾールの処方目的、切替方法について市販開始直後における傾向を明らかにした。アリピプラゾールは処方の切替が単純な患者に多く処方されたにもかかわらず、前薬との併用が長期間続く可能性が示された。このことから、新しいタイプの抗精神病薬として登場したアリピプラゾールといえども他の抗精神病薬と包括的に捉えながら、抗精神病薬の多剤併用大量処方の問題を解消していかなければならないと考えられる。処方の切替が完遂されるような方策によって医師をサポートしていくことが精神科領域の薬剤師には求められるのではないだろうか。そのためにも、問題点を具体的に明らかにする手段としての処方動向調査は価値あることと考える。

謝辞 本研究において、アリピプラゾールの開始および中止理由に関するアンケート調査に極めて好意的にご協力いただきました、当院医局の精神科医の皆様様に深謝いたします。

なお、本論文の内容の一部は、第34回日本精神科病院協会精神医学会(2006年11月、三重)において発表した。

引用文献

- 1) 堂前真理子, 山田勝士, 古川達雄, 新規 dopamine 受容体作用薬 OPC-14597 の prolactin 放出に対する作用, 日本神経精神薬理学雑誌, **14**, 524 (1994).
- 2) T. Inoue, M. Domae, K. Yamada, T. Furukawa, Effects of the novel antipsychotic agent 7-(4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **277**, 137-143 (1996).
- 3) C.P. Lawler, C. Prioleau, M.M. Lewis, C. Mak, D. Jiang, J.A. Schetz, A.M. Gonzalez, D.R. Sibley, R.B. Mailman, Interactions of the novel antipsychotic aripiprazole (OPC-14597) with dopamine and serotonin receptor subtypes, *Neuropsychopharmacology*, **20**, 612-627 (1999).
- 4) K.D. Burris, T.F. Molski, C. Xu, E. Ryan, K. Tottori, T. Kikuchi, F.D. Yocca, P.B. Molinoff, Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D₂ receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302**, 381-389 (2002).
- 5) 島田栄子, 村崎光邦, 川口毅, 福山嘉綱, Aripiprazole の臨床第 I 相試験 健康成人男子における単回及び反復投与時の安全性と薬物動態の検討, 臨床精神薬理, **8**, 695-731 (2005).
- 6) 村崎光邦, 三浦貞則, 栗原雅直, 谷川和夫, 融道男, 山内俊雄, 上島国利, 八木剛平, 統合失調症に対する aripiprazole の初期臨床第 II 相試験 関東地区多施設共同オープン試験, 臨床精神薬理, **9**, 75-93 (2006).
- 7) 木下利彦, 工藤義雄, 三浦貞則, 川北幸男, 堺俊明, 齋藤正己, 西村健, 中嶋照夫, 統合失調症に対する aripiprazole の初期臨床第 II 相試験 関西地区多施設共同オープン試験, 臨床精神薬理, **9**, 95-112 (2006).
- 8) 大森哲郎, 三浦貞則, 山下格, 小山司, 融道男, 八木剛平, 村崎光邦, 工藤義雄, 堺俊明, 齋藤正己, 渡辺昌祐, 中根允文, 統合失調症に対する aripiprazole の後期臨床第 II 相試験, 臨床精神薬理, **9**, 271-293 (2006).
- 9) 石郷岡純, 三浦貞則, 小山司, 融道男, 村崎光邦, 八木剛平, 上島国利, 牛島定信, 統合失調症に対する aripiprazole の臨床評価 Haloperidol を対照薬とした第 II 相二重盲検比較試験, 臨床精神薬理, **9**, 295-329 (2006).
- 10) 大森哲郎, 三浦貞則, 山下格, 小山司, 融道男, 八木剛平, 村崎光邦, 工藤義雄, 堺俊明, 齋藤正己, 渡辺昌祐, 中根允文, 統合失調症に対する aripiprazole 長期投与の有効性と安全性の検討 後期臨床第 II 相試験からの継続投与, 臨床精神薬理, **9**, 453-474 (2006).
- 11) 中山誠, 伊藤公一, 岡五百理, 平林良登, 浅野裕, Aripiprazole の統合失調症に対する長期投与試験 北海道地区多施設共同非盲検試験, 臨床精神薬理, **9**, 635-658 (2006).
- 12) 丹羽真一, 岩崎稔, 田中勝正, 本多幸作, 深津敏彦, 佐久間啓, 統合失調症に対する aripiprazole の長期投与試験 福島県グループ多施設共同非盲検試験, 臨床精神薬理, **9**, 909-931 (2006).
- 13) 菱川泰夫, 兼子直, 近藤毅, 酒井明夫, 上田均, 阿部佐倉, 稲村茂, 田代哲男, 樋口久, 統合失調症に対する aripiprazole の長期安全性試験 青森・岩手・秋田地区多施設共同非盲検試験, 臨床精神薬理, **9**, 1211-1235 (2006).
- 14) K. Sim, A. Su, J.Y. Leong, K. Yip, M.Y. Chong, S. Fujii, S. Yang, G.S. Ungvari, T. Si, E.K. Chung, H.Y. Tsang, N. Shinfuku, E.H. Kua, C.H. Tan, High dose antipsychotic use in schizophrenia: findings of the REAP (research on east Asia psychotropic prescriptions) study, *Pharmacopsychiatry*, **37**, 175-179 (2004).
- 15) A. DeLeon, N.C. Patel, M.L. Crismon, Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability, *Clin. Ther.*, **26**, 649-666 (2004).
- 16) 菊池哲郎, 広瀬毅, 中井哲, ドパミン D₂ 受容体パースナルアゴニスト - 新規抗精神病薬アリピプラゾール, 臨床精神医学, **34**, 461-468 (2005).
- 17) 伊豫雅臣, Aripiprazole の薬理と脳内ドパミン D₂ 受容体占拠率, 臨床精神薬理, **9**, 191-196 (2006).
- 18) L. Farde, F.A. Wiesel, C. Halldin, G. Sedvall, Central D₂-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs, *Arch. Gen. Psychiatry*, **45**, 71-76 (1988).
- 19) F. Yokoi, G. Grunder, K. Biziere, M. Stephane, A.S. Dogan, R.F. Dannals, H. Ravert, A. Suri, S. Bramer,

- D.F. Wong, Dopamine D₂ and D₃ receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole (OPC 14597) : a study using positron emission tomography and [¹¹C] raclopride, *Neuropsychopharmacology*, **27**, 248 259 (2002).
- 20) J.M. Kane, W.H. Carson, A.R. Saha, R.D. McQuade, G.G. Ingenito, D.L. Zimbroff, M.W. Ali, Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, *J. Clin. Psychiatry*, **63**, 763 771 (2002).
- 21) S. Kasper, M.N. Lerman, R.D. McQuade, A. Saha, W. H. Carson, M. Ali, D. Archibald, G. Ingenito, R. Marcus, T. Pigott, Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia, *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **6**, 325 337 (2003).
- 22) 岩本邦弘, 稲田俊也, 統合失調症の薬物療法における aripiprazole の位置づけ, 臨床精神薬理, **9**, 223 236 (2006).
- 23) 大下隆司, Aripiprazole への期待 - 「病因・自己治癒力モデル」でドパミン仮説を考える - , 臨床精神薬理, **9**, 2221 2227 (2006).
- 24) D. E. Casey, W. H. Carson, A.R. Saha, A. Liebeskind, M.W. Ali, D. Jody, G.G. Ingenito, Aripiprazole Study Group, Switching patients to aripiprazole from other antipsychotic agents : a multicenter randomized study, *Psychopharmacology (Berl)*, **166**, 391 339 (2003).
- 25) H.L. Millar, 堤祐一郎, 栗田征武, 新規抗精神病薬 Aripiprazole の投与方法についての考察 - 英国における経験から - , 臨床精神薬理, **9**, 343 351 (2006).
- 26) 稲垣中, 稲田俊也, 藤井康男, 八木剛平, 吉尾隆, 中村博幸, 山内惟光, “向精神薬の等価換算” 星和書店, 東京, 1999, pp. 11 73.
- 27) 稲垣中, 稲田俊也, 第 17 回 : 新規抗精神病薬の等価換算(その 4) Aripiprazole, 臨床精神薬理, **9**, 249 258 (2006).
- 28) M.J. Travis, T. Burns, S. Dursun, T. Fahy, S. Frangou, R. Gray, P.M. Haddad, R. Hunter, D.M. Taylor, A.H. Young, Aripiprazole in schizophrenia : consensus guidelines, *Int. J. Clin. Pract.*, **59**, 485 495 (2005).
- 29) 医薬品インタビューフォーム “エビリファイ(改訂第 2 版)” 大塚製薬株式会社, 2006 年 6 月.
- 30) 吉尾隆, 中谷真樹, 佐藤康一, 永井努, 稲田俊也, 佐藤忠彦, 精神科における処方調査 - 桜ヶ丘記念病院における非定型抗精神病薬の処方実態と統合失調症(精神分裂病)患者に対する影響 - , 病院・地域精神医学, **46**, 240 242 (2003).
- 31) 藤井康男, 多剤併用への私の処方箋 多剤併用を防止するためには?, 臨床精神医学, **32**, 667 670 (2003) .
- 32) J.R. DeQuardo, Worsened agitation with aripiprazole : adverse effect of dopamine partial agonism?, *J. Clin. Psychiatry*, **65**, 132 133 (2004).
- 33) 久住一郎, 小山司, 海外における Aripiprazole の臨床成績, 臨床精神薬理, **9**, 197 203 (2006).
- 34) 尾鷲登志美, 上島国利, 話題のくすり アリピプラゾール, 日本病院薬剤師会雑誌, **42**, 1639 1941 (2006).
- 35) R. Tandon, R.N. Marcus, E.G. Stock, L.C. Riera, D. Kostic, M. Pans, R.D. McQuade, M. Nyilas, T. Iwamoto, D.T. Crandall, A prospective, multicenter, randomized, parallel-group, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder in general psychiatric practice : Broad Effectiveness Trial With Aripiprazole (BETA). *Schizophr. Res.*, **84**, 77 89 (2006).