

エビリファイ錠 1 mg
エビリファイ錠 3 mg
エビリファイ錠 6 mg
エビリファイ錠 12 mg
エビリファイ散 1 %
エビリファイ内用液 0.1 %
エビリファイOD錠 3 mg
エビリファイOD錠 6 mg
エビリファイOD錠 12 mg
エビリファイOD錠 24 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

エビリファイに係る

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	(1)エビリファイ錠1mg/3mg/6mg/12mg (2)エビリファイ散1% (3)エビリファイ内用液0.1% (4)エビリファイ OD 錠3mg/6mg/12mg/24mg (5)エビリファイ持続性水懸筋注用300mg/400mg (6)エビリファイ持続性水懸筋注用300mgシリンジ/400mgシリンジ	有効成分	(1)～(4)アリピプラゾール (5)(6)アリピプラゾール水和物
製造販売業者	大塚製薬株式会社	薬効分類	87 117
提出年月		平成28年10月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
悪性症候群	5	低血糖	9	自殺行動, 自殺念慮	14
錐体外路症状	5	痙攣	10		
麻痺性イレウス	6	無顆粒球症, 白血球減少	11	【重要な不足情報】	頁
アナフィラキシー	7	肺塞栓症, 深部静脈血栓症	12	該当なし	14
横紋筋融解症	8	肝機能障害	12		
高血糖, 糖尿病性ケトアシドーシス, 糖尿病性昏睡	9				
1.2. 有効性に関する検討事項					
「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」における抗うつ薬併用時の有効性					15頁
「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」における長期投与時の有効性					15頁
「統合失調症」における持続性注射剤の使用実態下の有効性					15頁
「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」における使用実態下の有効性					15頁

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要				頁
通常の医薬品安全性監視活動				17
追加の医薬品安全性監視活動				頁
特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）	17	特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）		19
特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）	18			
市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）	19			
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要				頁
特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）	21	特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）		21
特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）	21			

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要				頁
通常のリスク最小化活動				22
追加のリスク最小化活動				
市販直後調査による情報提供（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）				22
医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成, 配布				22
患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成, 配布				22
企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表				23

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 10 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区神田司町 2-9

氏名：大塚製薬株式会社

代表取締役社長 樋口 達夫 印

標記について次の通り提出します。

品目の概要			
承認年月日	2006年1月23日	薬効分類	87 117
再審査期間	【統合失調症】①～⑨ 2006年1月23日 ～ 2016年1月22日 (10年) 【双極性障害における躁症状の改善】①～⑨ 2012年1月18日 ～ 2016年1月22日 【うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)】①～⑧, ⑭ 2013年6月14日 ～ 2017年6月13日 (4年) 【統合失調症】⑩～⑬ (6年) 【小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性】①～⑧, ⑭ (4年)	承認番号	① 21800AMZ10012000 ② 21800AMZ10013000 ③ 21800AMZ10014000 ④ 21900AMX00907000 ⑤ 22100AMX00006000 ⑥ 22400AMX00030000 ⑦ 22400AMX00031000 ⑧ 22400AMX00032000 ⑨ 22400AMX00033000 ⑩ 22700AMX00644000 ⑪ 22700AMX00645000 ⑫ 22700AMX00646000 ⑬ 22700AMX00647000 ⑭ 22800AMX00691000
国際誕生日	2002年7月17日		
販売名	① エビリファイ散 1% ② エビリファイ錠 3 mg ③ エビリファイ錠 6 mg ④ エビリファイ錠 12 mg ⑤ エビリファイ内用液 0.1% ⑥ エビリファイ OD 錠 3 mg ⑦ エビリファイ OD 錠 6 mg ⑧ エビリファイ OD 錠 12 mg ⑨ エビリファイ OD 錠 24 mg ⑩ エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg		

	<p>⑪ エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg ⑫ エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ ⑬ エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ ⑭ エビリファイ錠 1 mg</p>
有効成分	<p>アリピプラゾール (①～⑨, ⑭) アリピプラゾール水和物 (⑩～⑬)</p>
含量及び剤形	<p>① 1 g中にアリピプラゾールとして10 mgを含有する白色散剤 ② 1錠中にアリピプラゾールとして3 mgを含有する白色素錠 ③ 1錠中にアリピプラゾールとして6 mgを含有する黄色素錠 ④ 1錠中にアリピプラゾールとして12 mgを含有する青色素錠 ⑤ 1 mL中にアリピプラゾールとして1 mgを含有する無色澄明の液剤 ⑥ 1錠中にアリピプラゾールとして3 mgを含有する白色素錠(口腔内崩壊錠) ⑦ 1錠中にアリピプラゾールとして6 mgを含有する白色素錠(口腔内崩壊錠) ⑧ 1錠中にアリピプラゾールとして12 mgを含有する白色素錠(口腔内崩壊錠) ⑨ 1錠中にアリピプラゾールとして24 mgを含有する白色素錠(口腔内崩壊錠) ⑩ 1バイアル中にアリピプラゾール水和物として390 mg(アリピプラゾールとして375 mg)を含有し、注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤(懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルからアリピプラゾール300 mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。) ⑪ 1バイアル中にアリピプラゾール水和物として494 mg(アリピプラゾールとして475 mg)を含有し、注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤(懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルからアリピプラゾール400 mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。) ⑫ 1シリンジ中にアリピプラゾール水和物として353.6 mg(アリピプラゾールとして340 mg)を含有し、注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤(懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し、1シリンジからアリピプラゾール300 mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。) ⑬ 1シリンジ中にアリピプラゾール水和物として457.6 mg(アリピプラゾールとして440 mg)を含有し、注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤(懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し、1シリンジからアリピプラゾール400 mgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。) ⑭ 1錠中にアリピプラゾールとして1 mgを含有する微赤白色素錠</p>
用法及び用量	<p>【統合失調症】 ①②③④⑥⑦⑧⑨⑭：通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 mgを開始用量、1日6～24 mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。 ⑤：通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12 mg(6～12 mL)を開始用量、1日6～24 mg(6～24 mL)を維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mg(30 mL)を超えないこと。 ⑩⑪⑫⑬：通常、成人にはアリピプラゾールとして1回400 mgを4週に1回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて1回300 mgに減量すること。 【双極性障害における躁症状の改善】 ①②③④⑥⑦⑧⑨⑭：通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24 mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24 mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。 ⑤：通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24 mg(12～24 mL)を1日1回経口投与する。なお、開始用量は24 mg(24 mL)とし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mg(30 mL)を超えないこと。 【うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が認められない場合に限る)】 ①②③④⑥⑦⑧⑨⑭：通常、成人にはアリピプラゾールとして3 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3 mgとし、1日量は15 mgを超えないこと。 ⑤：通常、成人にはアリピプラゾールとして3 mg(3 mL)を1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3 mg(3 mL)とし、1日量は15 mg(15 mL)を超えないこと。</p>

	<p>【小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性】 <u>①②③④⑥⑦⑧⑭：通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量，1日1～15mgを維持用量とし，1日1回経口投与する。なお，症状により適宜増減するが，増量幅は1日量として最大3mgとし，1日量は15mgを超えないこと。</u> <u>⑤：通常、アリピプラゾールとして1日1mg(1mL)を開始用量，1日1～15mg(1～15mL)を維持用量とし，1日1回経口投与する。なお，症状により適宜増減するが，増量幅は1日量として最大3mg(3mL)とし，1日量は15mg(15mL)を超えないこと。</u></p>
効能又は効果	<p>①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭：統合失調症 ①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑭：双極性障害における躁症状の改善 ①②③④⑤⑥⑦⑧⑭：うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る） ①②③④⑤⑥⑦⑧⑭：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性</p>
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。
備考	<p>2006年1月23日：散剤，3mg・6mg錠剤承認（①②③） 2007年4月2日：12mg錠剤追加承認（④） 2009年1月6日：内用液製剤追加承認（⑤） 2012年1月18日：OD錠剤追加承認（⑥⑦⑧⑨） 2012年1月18日：双極性障害における躁症状の改善追加効能 2013年6月14日：うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）追加効能 2015年3月26日：持続性注射剤の統合失調症承認（⑩⑪⑫⑬） 2016年1月22日：統合失調症（経口剤），双極性障害における躁症状の改善 再審査期間終了 2016年9月28日：1mg錠剤追加承認（⑭），小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性追加効能（①②③④⑤⑥⑦⑧⑭）</p>

変更の履歴	
前回提出日：	2015年5月15日
変更内容の概要：	<p>1. 1mg錠剤，市販直後調査[小児期・自閉スペクトラム症：経口剤]，特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）の追加及び記載整備</p> <p>2. 「双極性障害における躁症状の改善」における使用実態下の有効性，「双極性障害における躁症状の改善」における気分安定薬の併用時の有効性，特定使用成績調査（双極性障害：経口剤），市販直後調査（統合失調症：持続性注射剤），市販直後調査による情報提供（統合失調症：持続性注射剤）の削除</p> <p>3. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）の登録期間の短縮</p>
変更理由：	<p>1. 1mg錠剤追加承認（⑭），効能「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」追加承認に伴う変更。</p> <p>2. 特定使用成績調査（双極性障害：経口剤）終了および，市販直後調査（統合失調症：持続性注射剤）終了のため。</p>

3. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）の目標症例数の調査票の固定は完了し、また、変更前の登録期間では最終登録患者の観察期間終了と調査期間満了が同時期であるため、登録期間満了日を3ヵ月短縮し、調査票回収期間を確保した。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
悪性症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>悪性症候群は抗精神病薬で留意が必要とされており、発現すると生命予後に重大な影響を及ぼす可能性があるため注意喚起が必要である。国内の臨床試験において本剤との関連性が否定できない悪性症候群が報告されたため、類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。国内においても製造販売後において悪性症候群が副作用として報告されている。</p> <p>以上より悪性症候群を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常の医薬品安全性監視活動・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>）2. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）4. 特定使用成績調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤</u>） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における悪性症候群の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>）2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
錐体外路症状	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>承認された適応症及び剤型では、抗精神病薬で留意が必要とされている錐体外路症状が広範に認められている。特に難治性である遅発性ジスキネジアや、嚥下性肺炎を起すおそれのある嚥下障害に対する注意喚起が必要である。海外の臨床試験において本剤との関連性が否定できない遅発性ジスキネジアが報告されたため、類薬と同様に遅発性ジスキネジアが使用上の注意の重大な副作用に記載されている。国内の製造販売後においても遅発性ジスキネジアおよび嚥下障害を含む錐体外路症状が副作用として報告されている。</p> <p>以上より錐体外路症状を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤） 3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） 4. 特定使用成績調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤</u>） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における錐体外路症状の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し、適正使用の推進を図るため。</p>
<p>麻痺性イレウス</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>麻痺性イレウスが発現すると重篤な転帰に至る可能性があるため注意喚起が必要であり、国内の臨床試験において、本剤との関連性が否定できない麻痺性イレウスが報告されたため、類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。国内においても製造販売後において麻痺性イレウスが副作用として報告されている。</p> <p>以上より麻痺性イレウスを「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時）</u> 2. <u>特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</u> 3. <u>特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</u> 4. <u>特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</u> <p>【選択理由】 製造販売後における麻痺性イレウスの発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】 最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
	<p>アナフィラキシー</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>アナフィラキシーは発現すると生命予後に重大な影響を及ぼす可能性があるため注意喚起が必要である。海外にて本剤のアナフィラキシーが注意喚起されていることから，使用上の注意の重大な副作用に記載されている。国内の製造販売後において，アナフィラキシーが副作用として報告されている。</p> <p>以上よりアナフィラキシーを「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時）</u> 2. <u>特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</u> 3. <u>特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</u> 4. <u>特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</u> <p>【選択理由】 製造販売後におけるアナフィラキシーの発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>悪性症候群と関連して抗精神病薬の重大な副作用として横紋筋融解症が発現することがあるため注意喚起が必要である。海外にて本剤の横紋筋融解症が注意喚起されていることから，類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。国内の製造販売後において，横紋筋融解症が副作用として報告されている。</p> <p>以上より横紋筋融解症を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動 ・ 追加 of 医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. <u>特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</u> 3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） 4. <u>特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</u> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における横紋筋融解症の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p>

	<p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し、適正使用の推進を図るため。</p>
<p>高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡は発現すると生命予後に重大な影響を及ぼす可能性があるため注意喚起が必要である。類薬にて因果関係を否定できない重篤な高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡が報告されており，海外にて本剤の糖代謝異常が注意喚起されていることから，使用上の注意の重大な副作用に記載されている。また，国内の製造販売後において，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡が副作用として報告されている。</p> <p>以上より高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤） 3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） 4. 特定使用成績調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤</u>） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，添付文書，患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
<p>低血糖</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>低血糖が発現すると重篤な転帰に至る可能性があるため注意喚起が必要である。国内の製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない低血糖が報告されたため、類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。</p> <p>以上より低血糖を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時） 2. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤） 3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） 4. 特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における低血糖の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
痙攣	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>抗精神病薬が痙攣閾値を下げ痙攣発作を起こしやすくする可能性があるとしており，国内の製造販売後において，本剤との関連性が否定できない痙攣が報告されたため，類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。</p> <p>以上より痙攣を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時） 2. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）

	<p>3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</p> <p>4. <u>特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</u></p> <p>【選択理由】 製造販売後における痙攣の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】 最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
	<p>無顆粒球症，白血球減少</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>米国で全ての抗精神病薬に無顆粒球症，白血球減少症，好中球減少症に関する注意喚起が追加される措置があり，本邦においても製造販売後において，本剤との因果関係が否定できない無顆粒球症，白血球減少も認められたため，類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。</p> <p>以上より無顆粒球症，白血球減少を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時）</u> 2. <u>特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</u> 3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） 4. <u>特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</u> <p>【選択理由】 製造販売後における無顆粒球症，白血球減少の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，添付文書，患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
肺塞栓症，深部静脈血栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>欧州での全ての抗精神病薬に静脈血栓塞栓症に関する注意喚起が追加される措置があり，国内の製造販売後に本剤との因果関係が否定できない肺塞栓症，深部静脈血栓症が報告されたため，類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。</p> <p>以上より肺塞栓症，深部静脈血栓症を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時）</u> 2. <u>特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</u> 3. <u>特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</u> 4. <u>特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</u> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における塞栓症，深部静脈血栓症の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，添付文書，患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

	<p>国内の製造販売後において本剤との関連性が否定できない肝機能障害が報告されたため、類薬と同様に使用上の注意の重大な副作用に記載されている。</p> <p>以上より肝機能障害を「重要な特定されたリスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤） 3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） 4. 特定使用成績調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤</u>） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書、患者向医薬品ガイドに、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 医療従事者向けの資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布 3. 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布 4. 企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表 <p>【選択理由】</p> <p>最新の発現状況及び早期発見と適切な診断・治療のための情報を提供し，適正使用の推進を図るため。</p>

重要な潜在的リスク	
自殺行動，自殺念慮	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>これまでの臨床試験における自殺関連有害事象の発現率は類薬に比較して特に高いものではなかった。</p> <p>統合失調症，双極性障害，うつ病・うつ状態および，自閉スペクトラム症患者において，自殺関連有害事象の発現率は一般より高いとされ，アリピプラゾールと自殺関連有害事象の関連性は特定されていないが，本剤の製造販売後においてもこれらの自殺関連有害事象が発現している。</p> <p>以上より自殺行動，自殺念慮を「重要な潜在的リスク」に分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>） 2. 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤） 3. 特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） 4. 特定使用成績調査（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤</u>） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における自殺行動，自殺念慮の発現状況をより詳細に把握し，本剤との関連性を特定するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，添付文書，患者向医薬品ガイドに，投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載して注意喚起している。 ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <p style="margin-left: 2em;">市販直後調査による情報提供（<u>小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時</u>）</p> <p>【選択理由】</p> <p>現時点は十分な情報が蓄積されていないため，情報が得られた段階で更なるリスク最小化活動を設定する。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」における抗うつ薬併用時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由：一部の SSRI 及び SNRI については臨床試験で検討された症例数が限られていること、及び併用 SSRI 及び SNRI の種類が本剤の有効性に及ぼす影響は実臨床でも有益な情報となり得るため。また、国内外臨床試験において NaSSA、三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬等併用時の有効性が確認されていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称：特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：使用実態下における抗うつ薬併用時の有効性を確認するため、特定使用成績調査を選択した。
「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」における長期投与時の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由：本剤の維持投与の有効性を積極的に支持するデータは現時点で国内外のいずれにおいても得られていないため、また MDD に対する非定型抗精神病薬の維持療法に係る試験成績は限られているため。さらに「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の「5、製造販売後調査(2)調査計画に関する留意点」（平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 1 号）に、可能な限り 52 週で一般に使用される症状評価尺度を用いて評価した調査の実施を推奨されているため。
	有効性に関する調査・試験の名称：特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：使用実態下における長期投与時の有効性を確認するため、特定使用成績調査を選択した。
「統合失調症」における持続性注射剤の使用実態下の有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由：臨床試験における有効性に関する情報は限定的であり、本剤の統合失調症に対する使用実態下における有効性が有益な情報となり得るため。
	有効性に関する調査・試験の名称：特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の統合失調症に対する使用実態下における有効性を確認するため、特定使用成績調査を選択した。
「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」における使用実態下の有効性	

<p>有効性に関する検討事項とした理由：臨床試験における有効性に関する情報は限定的であり、本剤の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する使用実態下における有効性が有益な情報となり得るため。</p>
<p>有効性に関する調査・試験の名称：特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</p>
<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する使用実態下における有効性を確認するため、特定使用成績調査を選択した。</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置情報，臨床試験及び製造販売後調査等より報告される安全性情報の評価。	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>悪性症候群，錐体外路症状，麻痺性イレウス，アナフィラキシー，横紋筋融解症，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，低血糖，痙攣，無顆粒球症，白血球減少，肺塞栓症，深部静脈血栓症，肝機能障害，自殺行動，自殺念慮</p> <p>【目的】</p> <p>使用実態下において，既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態の患者を対象にエビリファイの安全性・有効性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：調査期間 平成 26 年 1 月～平成 28 年 12 月（3 年間）（予定） 登録期間 平成 26 年 1 月～平成 27 年 9 月（<u>1 年 9 ヶ月</u>） ・実施方法：EDC を用いた中央登録方式にて実施する。 ・観察期間：観察期間は投与開始から最長 1 年間とし，継続例については原則として投与開始後 6 ヶ月後，1 年後に調査票を回収する。 ・目標症例数：1,000 例（登録症例数として 1,200 例） ・小児等，高齢者，妊産婦，腎障害患者，肝障害患者については，本調査の中で安全性の検討を行う。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：登録期間が <u>1 年 6 ヶ月</u>，最長 1 年の観察期間，再審査期間（4 年）を考慮し，調査期間は 3 年間とした。 ・実施方法：通常診療の使用実態下における症例情報を収集するため，中央登録方式による特定使用成績調査を実施することとした。 ・観察期間：「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の「5.製造販売後調査(2)調査計画に関する留意点」（平成 22 年 11 月 16 日付薬食審査発 1116 第 1 号）に基づき 1 年と設定した。 ・目標症例数：既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態の患者が対象であり，抗うつ薬と併用して使用することとしている。そのため，0.5%の頻度で発現する未知の副作用を 99%以上の信頼度で検出できるよう 1,000 例とした。

	<p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性情報について包括的検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。 ・中間解析を実施し、報告書を作成する。 ・調査終了時に、最終報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定された新たなリスクの安全性検討事項への追加要否について検討する。 ・抗うつ剤併用によるリスク要因等新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>悪性症候群，錐体外路症状，麻痺性イレウス，アナフィラキシー，横紋筋融解症，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，低血糖，痙攣，無顆粒球症，白血球減少，肺塞栓症，深部静脈血栓症，肝機能障害，自殺行動，自殺念慮</p> <p>【その他の検討事項】</p> <p>注射部位反応</p> <p>【目的】</p> <p>エビリファイ持続性水懸筋注用を投与する統合失調症患者を対象に，52週間の観察を行い，製造販売後の使用実態下における安全性，有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：調査期間 平成27年12月～平成31年11月（4年間）（予定） 登録期間 平成27年12月～平成29年11月（2年間）（予定） ・実施方法：EDCシステムを用いた中央登録方式にて実施する。 ・観察期間：原則として投与開始から52週を観察期間とする。投与中止の場合は本剤の最終投与日から8週間までを観察期間とする。 ・目標症例数：920例（登録症例数として1200例） ・小児等，高齢者，妊産婦，腎障害患者，肝障害患者については，本調査の中で安全性の検討を行う。 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施期間：登録期間が2年，52週間の観察期間，投与中止症例については本剤の最終投与日から8週間の後観察期間，さらに調査票回収及び症例固定までの期間を考慮し，調査期間は4年間と想定した。 ・実施方法：通常診療の使用実態下における症例情報を収集するため，中央登録方式による特定使用成績調査を実施することとした。 ・観察期間：対象疾患（統合失調症）の疾患特性，持続性注射剤の製剤特性から，通常，長期間投与されることが想定されるため，観察期間を52週とした。 ・目標症例数：統合失調症に対する経口剤の使用実態下における安全性については，

	<p>すでに終了済みの特定使用成績調査で4,900例以上の十分な情報を収集している。また臨床試験において、持続性注射剤群と錠剤群とで有害事象及び副作用の種類、発現率は大きく異ならなかったこと、及び持続性注射剤におけるまれな有害事象及び副作用については市販直後調査あるいは自発報告にて情報収集が可能であることから、製造販売後調査として使用実態下における持続性注射剤に特有の有害事象及び副作用（注射部位反応を含む）および「警告」及びその他の項において注意喚起されている糖代謝関連有害事象及び副作用を確認するためには、0.5%程度の発現率の有害事象及び副作用の捕捉が妥当と考えた。</p> <p>以上より、目標症例数は、0.5%の頻度で発現する副作用を99%以上の信頼度で検出するため920例と算出した。ただし、第Ⅲ相試験（実薬対照二重盲検試験）における52週完了率が74.1%であったことを考慮し、52週間の観察完了時に920例を確保するため登録症例数は1200例を予定している。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性情報について包括的検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。 ・52週間の観察を終了した症例を460例程度固定した時点で中間解析を実施し、報告書を作成する。 ・全症例のデータ固定が終わった時点で最終報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・特定された新たなリスクの安全性検討事項への追加要否について検討する。
市販直後調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）	
	<p>実施期間：効能追加承認後6ヵ月間</p> <p>評価・報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内</p>
特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>悪性症候群，錐体外路症状，麻痺性イレウス，アナフィラキシー，横紋筋融解症，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，低血糖，痙攣，無顆粒球症，白血球減少，肺塞栓症，深部静脈血栓症，肝機能障害，自殺行動，自殺念慮</u></p> <p>【その他の検討事項】</p> <p><u>過鎮静及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況、本剤投与後の体重及び成長への影響</u></p> <p>【目的】</p> <p><u>エビリファイを新たに投与する小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性を示す患者を対象に、1年間（52週間）の観察を行い、製造販売後の使用実態下における安全性、</u></p>

有効性を確認することを目的とする。

【実施計画】

- ・ 実施期間：調査期間 平成 29 年 4 月～平成 31 年 9 月（2 年 6 ヶ月）
登録期間 平成 29 年 4 月～平成 30 年 6 月（1 年 3 ヶ月）
- ・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。
- ・ 観察期間：原則として投与開始から 1 年間（52 週間）を観察期間とする。
- ・ 目標症例数：300 例（登録予定症例数として 365 例）

【実施計画の根拠】

- ・ 実施期間：目標症例を収集するための実施可能性を考慮して調査期間を 2 年 6 ヶ月間とした。
- ・ 実施方法：プロスペクティブな観察研究を行うため、中央登録方式による特定使用成績調査を実施することとした。
- ・ 観察期間：小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性を示す患者に対する長期投与時の安全性及び有効性を観察するため 1 年間とした。
- ・ 目標症例数：1%の頻度で発現する副作用を 95%以上の信頼度で検出できるように 300 例とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性情報について包括的検討を行うため、安全性定期報告時に集計解析を実施する。
- ・ 全症例のデータ固定が終わった時点で最終報告書を作成する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

- ・ 特定された新たなリスクの安全性検討事項への追加要否について検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<p>特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</p>	
	<p>【有効性に関する検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」における抗うつ薬併用時の有効性 ・ 「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」における長期投与時の有効性 <p>【目的】【実施計画】【実施計画の根拠】【節目となる予定の時期及びその根拠】は「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の特定使用成績調査に同じ。</p>
<p>特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</p>	
	<p>【有効性に関する検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「統合失調症」における持続性注射剤の使用実態下の有効性 <p>【目的】【実施計画】【実施計画の根拠】【節目となる予定の時期及びその根拠】は「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の特定使用成績調査に同じ。</p>
<p>特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</p>	
	<p>【有効性に関する検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」における使用実態下の有効性 <p>【目的】【実施計画】【実施計画の根拠】【節目となる予定の時期及びその根拠】は「2 医薬品安全性監視計画の概要」の項の特定使用成績調査に同じ。</p>

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）	
	実施期間： <u>効能追加承認後 6 ヶ月間</u> 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成，配布	
	<p>【安全性検討事項】 悪性症候群，錐体外路症状，麻痺性イレウス，アナフィラキシー，横紋筋融解症，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，低血糖，痙攣，無顆粒球症，白血球減少，肺塞栓症，深部静脈血栓症，肝機能障害，自殺行動，自殺念慮</p> <p>【目的】 医師に対する注意喚起と薬剤の適正使用を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 MR 等が医療機関訪問時に提供，説明し，アリピプラゾールの適正使用を依頼する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 情報入手時及び安全性定期報告の提出時に，アリピプラゾールの副作用の発現状況等を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には，添付文書の改訂を含め，資材の改訂，追加の資材作成等を検討する。これらの必要性がないと判断される場合には，本情報提供の継続の要否について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，添付文書改訂時</p>
患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布	
	<p>【安全性検討事項】 悪性症候群，錐体外路症状，麻痺性イレウス，アナフィラキシー，横紋筋融解症，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，低血糖，痙攣，無顆粒球症，白血球減少，肺塞栓症，深部静脈血栓症，肝機能障害，自殺行動，自殺念慮</p> <p>【目的】 患者等がアリピプラゾールを正しく理解し，重篤な副作用の早期発見や薬剤の適正使用について理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 MR 等が医療機関訪問時に提供，説明し，アリピプラゾールの適正使用を依頼する。</p>

	<p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>添付文書改訂時に，必要に応じて改訂し，改訂版を医師・薬剤師に配布する。</p> <p>報告の予定時期：<u>安全性定期報告書提出時</u>，添付文書改訂時</p>
<p>企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>悪性症候群，錐体外路症状，麻痺性イレウス，アナフィラキシー，横紋筋融解症，高血糖，糖尿病性ケトアシドーシス，糖尿病性昏睡，低血糖，痙攣，無顆粒球症，白血球減少，肺塞栓症，深部静脈血栓症，肝機能障害，自殺行動，自殺念慮</p> <p>【目的】</p> <p>即時性のある情報提供のため</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>企業ホームページにおいて，収集された副作用件数，本剤の情報や適正使用に係る注意喚起，副作用発現状況を踏まえた注意喚起等を公表する。</p> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <p>報告の予定時期を迎えた後，速やかに公表する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時，重要な情報が得られた場合，適正使用上の新たな情報が得られた場合</p>

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
<p>自発報告，文献・学会情報，外国措置情報，臨床試験及び製造販売後調査等より報告される安全情報の評価及び当局への報告</p> <p>安全性定期報告の提出時，並びに臨時的安全性検討委員会により以下の検討事項につき，追加の医薬品安全性監視活動や添付文書改訂の要否について検討する。</p>				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 （双極性障害の躁 症状：経口剤）	・中間報告：250 例 ／500 症例 ・最終報告：500 例 ／500 例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	終了 [*]	・中間報告書：作成済み （第 15 回安全性定期報告書に添付） ・最終報告書：（再審査申請添付資料として提出）
特定使用成績調査 （うつ病・うつ状態：経口剤）	・中間報告：500 例 ／1000 症例 ・最終報告：1000 例 ／1000 例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時	実施中 [*]	・中間報告書：作成済み （2016 年 10 月第 17 回安全性定期報告書に添付） ・最終報告書：再審査申請時（2017 年 9 月予定）
市販直後調査 （統合失調症：持続性注射剤）	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	終了	・最終報告書：作成済み （2016 年 1 月提出）
市販直後調査 （小児期・自閉スペクトラム症：経口剤承認時）	該当せず	効能追加承認後 6 ヶ月	実施中	・最終報告書 ：効能追加承認後 8 ヶ月以内
特定使用成績調査 （統合失調症：持続性注射剤）	・中間報告：460 例 ／920 症例 ・最終報告：920 例 ／920 例	・安全性定期報告時 ・中間報告書作成時 ・最終報告	実施中	・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時

		書作成時		
特定使用成績調査 (小児期・自閉スペ クトラム症：経口 剤)	・最終報告：300 例 ／300 例	・安全性定 期報告時 ・最終報告 書作成時	市販直後調査 終了後開始予 定	・最終報告書作成時

※医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する 調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査 (双極性障害の躁 症状：経口剤)	・中間報告：250 例 ／500 症例 ・最終報告：500 例 ／500 例	・安全性定 期報告時 ・中間報告 書作成時 ・最終報告 書作成時	終了※	・中間報告書：作成済み (2015年10月第15回安 全性定期報告書に添付) ・最終報告書：作成済み (2016年4月再審査申請 添付資料として提出)
特定使用成績調査 (うつ病・うつ状 態：経口剤)	・中間報告：500 例 ／1000 症例 ・最終報告：1000 例／1000 例	・安全性定 期報告時 ・中間報告 書作成時 ・最終報告 書作成時	実施中※	・中間報告書：作成済み (2016年10月第17回安 全性定期報告書に添付) ・最終報告書：再審査申 請時 (2017年9月予定)
特定使用成績調査 (統合失調症：持 続性注射剤)	・中間報告：460 例 ／920 症例 ・最終報告：920 例 ／920 例	・安全性定 期報告時 ・中間報告 書作成時 ・最終報告 書作成時	実施中	・中間報告書作成時 ・最終報告書作成時
特定使用成績調査 (小児期・自閉スペ クトラム症：経口 剤)	・最終報告：300 例 ／300 例	・安全性定 期報告時 ・最終報告 書作成時	市販直後調査 終了後開始予 定	・最終報告書作成時

※医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動

添付文書，患者向医薬品ガイドによる情報提供・注意喚起		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (<u>統合失調症：持続性注射剤</u>)	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 最終評価，報告の予定時期： <u>作成済み</u> <u>(2016 年 1 月提出)</u>	<u>終了</u>
<u>市販直後調査による情報提供</u> (<u>小児期・自閉スペクトラム</u> <u>症：経口剤承認時</u>)	実施期間： <u>効能追加承認後 6 ヶ月間</u> 最終評価，報告の予定時期： <u>調査終了後</u> <u>2 ヶ月以内</u>	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材：適正使用 と安全管理の手引きの作成，配 布	安全性定期報告時，添付文書改訂時	実施中
患者向け適正使用リーフの作 成，配布	<u>安全性定期報告時</u> ，添付文書改訂時	<u>実施中</u>
企業ホームページにおけるアリ ピプラゾールの副作用発現頻度 の公表	安全性定期報告時，重要な情報が得られ た場合，適正使用上の新たな情報が得ら れた場合	<u>実施中</u>