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 OD 錠 3 mg
エビリファイ OD 錠 6 mg
エビリファイ OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

アリピプラゾールは，大塚製薬株式会社が合成・開発した非定型抗精神病薬であり，ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴とし，更にセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用，ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。日本では，統合失調症，双極性障害における躁症状の改善及びうつ病・うつ状態の効能・効果にて承認されており，経口剤としては，普通錠（錠 3 mg，錠 6 mg，錠 12 mg），口腔内崩壊錠（OD 錠 3 mg，OD 錠 6 mg，OD 錠 12 mg，OD 錠 24 mg），散剤（散 1%），内用液剤（内用液 0.1%）が販売されている。また統合失調症の効能・効果で持続性水懸筋注製剤が販売されている。

自閉性障害は発達障害の 1 つとして位置づけられており，対人的相互反応における質的な障害，コミュニケーションの質的な障害，行動・興味・活動の限定された反復的で常同的な様式で特徴づけられ，これら 3 つの中核症状が 3 歳未満に現れるとされる疾患である[1]。また，これらの中核症状に加えて，攻撃性や自傷行為などの興奮性，常同行動，強迫行動など様々な行動障害を附随することが知られている。なかでも中等度から重度の興奮性は患者の 20%程度にみられるとの報告があり，患者本人及びその家族に重大な影響をもたらす場合もある[2]。

自閉性障害の原因は特定されておらず中核症状に対する特異的な薬物治療は存在しないが，興奮性に対しては世界中で抗ドパミン作用を主体とした抗精神病薬が経験的に頻用されており，米国では自閉性障害に伴う興奮性に対して非定型抗精神病薬であるリスペリドン，アリピプラゾールがそれぞれ，2006 年，2009 年に承認されている。日本では 1982 年に定型抗精神病薬であるピモジドが小児の自閉性障害の異常行動に対して承認されたものの，ピモジドは錐体外路症状，QT 延長など多くの副作用が発現することから，小児患者に対して使用するうえで安全性の問題を抱えており，定型抗精神病薬に比べ忍容性の高い非定型抗精神病薬の早期の適応取得が望まれていた[3]。このような環境下，日本でも 2016 年に非定抗精神病薬であるリスペリドンが「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果で承認された。リスペリドンと同じく非定型抗精神病薬である本剤が適応を取得することで，実臨床においては患者の症状に応じてより適切な薬剤選択が可能になると考えられる。

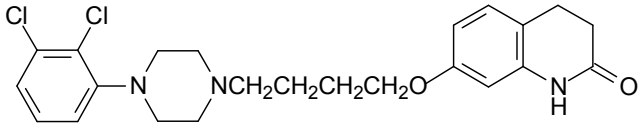
なお，自閉性障害は DSM-IV-TR では広汎性発達障害の下位カテゴリーの 1 つとされていたが，2013 年の DSM-5 への改訂により，広汎性発達障害の 5 つの下位カテゴリー（自閉性障害，レット障害，小児期崩壊性障害，アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害）のうち，レット障害を除く 4 つのカテゴリーが下位カテゴリーをもたない自閉スペクトラム症に置き換えられた[4]。DSM-IV-TR 診断における小児期崩壊性障害，アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害は自閉性障害と同様，興奮性が認められることから，DSM-5 の自閉スペクトラム症に伴う興奮性に対する薬物療法としても抗精神病薬が必要と考えられる。

今般，小児（6～17 歳）の興奮性を伴う自閉性障害患者を対象に日本で実施した臨床試験で，アリピプラゾールによる有効性及び安全性が確認されたことから，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に対する効能を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請，及びエビリファイ錠 1 mg の製造販売承認申請を行うこととした。

販売名： エビリファイ錠 1 mg，同錠 3 mg，同錠 6 mg，同錠 12 mg
エビリファイ OD 錠 3 mg，同 OD 錠 6 mg，同 OD 錠 12 mg
エビリファイ散 1%
エビリファイ内用液 0.1%

一般名（JAN）：アリピプラゾール（日本名），Aripiprazole（英名）

化学構造式：



予定する効能・効果：

統合失調症，双極性障害における躁症状の改善，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），小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

予定する用法・用量：

○ 統合失調症

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。

○ 双極性障害における躁症状の改善

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。

○ 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）

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。

○ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

通常，アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量，1 日 1～15 mg 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 3 mg とし，1 日量は 15 mg を超えないこと。

（下線部：今回の承認申請内容）

引用文献

1 Lord C, Bailey A. 自閉症スペクトラム障害（Autism Spectrum Disorders）. In: Rutter M, Taylor E, 編. 長尾 圭造，宮本 信也 監訳. 日本小児精神医学研究会 訳. 児童青年精神医学. 初版. 東京：明石書店；2007. p.739-69. （資料番号 5.4-01）

2 岡田 俊. 児童・青年期精神疾患患者における aripiprazole の有効性と安全性. 臨床精神薬理. 2014；17：1035-55. （資料番号 5.4-02）

3 佐々木 征行. 自閉症の薬物療法. 小児科臨床. 2008；61(12)：65-9. （資料番号 5.4-06）

[4] 神尾 陽子．自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害．In：神庭 重信，神尾 陽子，編．DSM-5 を読み解く 1．中山書店；2014．p.68-74．（資料番号 5.4-11）