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）

2.4 非臨床試験の概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 4
2.4.3　薬物動態試験 5
2.4.4　毒性試験 5
2.4.4.1　ラットを用いた試験 5
2.4.4.2　イヌを用いた試験 6
2.4.5　総括及び結論 6
2.4.6　参考文献 6

略号一覧

略号	省略していない表現
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
GLP	医薬品安全性試験実施基準

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

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，1990 年より臨床試験が開始され，2006 年 1 月に統合失調症の効能で承認を取得し，同年 6 月よりエビリファイ錠 3 mg，同錠 6 mg 及び同散 1%が上市されている。その後，エビリファイ錠 12 mg，同 OD 錠 3 mg，同 OD 錠 6 mg，同 OD 錠 12 mg 及び同 OD 錠 24 mg，同内用液 0.1%も同効能で追加承認されている。また，追加効能として双極性障害における躁症状の改善の適応が 2012 年 1 月に，うつ病・うつ状態への補助療法の適応が 2013 年 6 月に承認されている。アリピプラゾール水和物を水性懸濁筋肉内投与注射製剤とすることで持続性製剤化したエビリファイ持続性水懸筋注用注射剤が，2015 年 5 月に新投与経路医薬品として承認されている。

海外では，1993 年より米国にて臨床開発が開始され，2002 年に米国で統合失調症の効能で承認を取得し，その後欧州を含む世界 65 の国又は地域（2016 年 6 月時点）で同効能が承認されている。今回追加効能として申請する「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」については，2006 年より米国にて臨床開発が開始され，米国では 2009 年 11 月に「自閉性障害に伴う興奮性：Irritability associated with autistic disorder」の効能・効果が小児患者（6～17 歳）に対して承認されている。

有効成分であるアリピプラゾール（OPC-14597，OPC-31，[redacted]-337039）の薬理試験（効力を裏付ける試験，安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験），非臨床薬物動態試験並びに毒性試験（単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験，局所刺激性試験，抗原性試験，免疫毒性試験，毒性発現の機序に関する試験，依存性試験，光毒性試験及び代謝物における単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験）は，既承認の経口剤（エビリファイ錠 3 mg，エビリファイ錠 6 mg，エビリファイ散 1%）の申請時に実施している。経口剤の申請時には，イヌを用いた毒性試験は実施していないが，持続性水懸筋注剤の申請時にイヌを用いた毒性試験（反復筋肉内投与他）を実施し，その試験成績は承認申請時に提出した資料に基づき審査されている（経口剤承認申請資料概要 2.6.2，2.6.4 並びに 2.6.6，持続性水懸筋注剤承認申請資料概要 2.6.6 参照）。

今回，小児適用として申請を行うにあたり，非臨床安全性評価として新たに幼若動物（ラット及びイヌ）を用いた反復投与毒性試験を実施した。

2.4.2　薬理試験

今回の小児適用の承認申請にあたっては，自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の効力を評価する適切な非臨床試験系は確立されていない[1]ことから，効力を裏付ける試験として新たな評価は実施していない。

副次的薬理試験及び安全性薬理試験も，新たな評価は実施していない。

2.4.3　薬物動態試験

今回の小児適用の承認申請にあたり，新たな非臨床薬物動態試験は実施していない。

2.4.4　毒性試験

雌雄の幼若ラットに 2 ヶ月間（10, 20 及び 40 mg/kg/日, 2 ヶ月間回復性検討: 10, 20 及び 40 mg/kg/日）反復経口投与した際の毒性と休薬による回復性を検討した。さらに，雌雄の幼若ビーグル犬に 6 か月間（3，10 及び 30 mg/kg/日，2 ヶ月間回復性検討：3，10 及び 30 mg/kg/日）反復経口投与した際の毒性と休薬による回復性について検討した。これらの毒性試験は，GLP を遵守して実施した。新たに実施した幼若動物を用いた毒性試験の概略を表 2.4.4-1 に示す。

表 2.4.4-1　　アリピプラゾールの幼若動物を用いた主な毒性試験の概略

試験	動物など	投与（処置）	投与量（mg/kg/日）	結果	
反復投与毒性	ラット（幼若）	経口: 2 ヶ月間（8 週間）［休薬 2 ヶ月間（10 週間）］[a]	0，10，20，40	無毒性量 (mg/kg)	雌雄：< 10
	イヌ (幼若)	経口：6 ヶ月間（26 週間）［休薬 2 ヶ月間（8 週間）］[b]	0，3，10，30		雌雄：< 3

[a]：幼若ラット（投与開始時 21 日齢）　[b]：幼若イヌ（投与開始時約 8～9 週齢）

幼若ラット及び幼若イヌの毒性試験において，投与開始時の日齢 / 週齢は自閉症の対象年齢が 6 歳以上であることから離乳後とし[2,3]，発達神経毒性を評価する項目[4]を含めて，評価を行った。

2.4.4.1　ラットを用いた試験

雌雄の幼若ラットに 2 ヶ月間（10, 20 及び 40 mg/kg/日, 2 ヶ月間回復性検討: 10, 20 及び 40 mg/kg/日）反復経口投与した際の毒性と休薬による回復性を検討した。全てのアリピプラゾール投与群で, 自発運動量の増加及び下垂体中間葉の萎縮が雌雄に, 雌では水迷路課題での不成功率の増加, 副腎皮質肥大及び生殖器及び乳腺の病理組織学的変化（乳腺増生，乳汁分泌，子宮頸部及び膣粘膜の粘液分泌及び卵巣の黄体数減少）がみられた。中及び高用量群では，眼瞼下垂が雌雄に，体重増加の抑制と摂餌量の減少が雄で，高用量群ではさらに，活動性低下が雌雄に，雄では水迷路課題での試行回数の増加がみられ，雌では脳線条体（尾状核被殻）横断面での対角線距離（長さ）の軽微な増加がみられたが，病理組織学的には脳に変化は認められなかった。高用量群では死亡例又は瀕死屠殺例も雌雄で発現した。休薬期間終了時には，雌の自発運動量亢進及び脳線条体横断面での対角線距離の軽微な増加が引き続き認められた以外には，雌雄で投与期間中にみられた変化はいずれも消失した。

2.4.4.2　イヌを用いた試験

雌雄の幼若ビーグル犬に 6 ヶ月間（3，10 及び 30 mg/kg/日，2 ヶ月間回復性検討：3，10 及び 30 mg/kg/日）反復経口投与した際の毒性と休薬による回復性について検討した。全ての投与群において，雌雄で振戦（全身及び四肢）及び活動性低下が用量に依存した発生頻度の増加を示し，雌では最終体重及び体重増加量の減少がみられた。高用量群では，歩行失調（雄のみ），投与期間終了時に赤血球ヘモグロビン濃度及び赤血球容積粒度分布幅の軽微な減少が雌雄でみられた。休薬により，投与期間中又は終了時にみられた変化はすべて回復した。

2.4.5　総括及び結論

小児適用として申請を行うにあたり，非臨床安全性評価として新たに実施した幼若動物を用いた反復投与毒性試験の総括を以下に記載する。

幼若ラットを用いた毒性試験において，本薬投与に関連した変化は薬理作用による変化，あるいは薬理作用により血清中プロラクチンが上昇したため二次的に生じた変化であると評価された。雄でみられた全ての所見及び雌でみられたほぼ全ての所見は可逆的であった。加えて，神経毒性を示唆する病理組織学的変化は 40 mg/kg/日までみられず，その際のアリピプラゾールの曝露量は，小児に最大適用用量である 15 mg を投与した際の曝露量に対して，AUC 換算で約 6 倍高値であった。

幼若イヌを用いた毒性試験の結果，薬物投与に起因した主な変化として，薬理作用を介した中枢神経系への影響による臨床症状及び体重の減少がみられた。毒性学的に注目すべき臨床病理学的変化はみられなかった。また，本薬投与に関連した形態変化はいずれの組織にもみられず，本薬投与に関連した臨床症状はいずれも可逆的であった。更に，神経行動学的評価と中枢及び末梢神経系の総合的な病理組織学的評価を実施した結果，本薬投与に起因した変化は 30 mg/kg/日までみられず，その際のアリピプラゾールの曝露量は，小児に最大適用用量である 15 mg を投与した際の曝露量に対し，AUC 換算で約 4 倍（雌）あるいは 6 倍（雄）高値であった。

以上の幼若動物の試験とこれまでに実施したアリピプラゾールの成熟動物を用いた試験の結果，アリピプラゾールを小児患者に最大 15 mg を経口投与した際の安全性に，問題となる成績は認められなかった。

2.4.6　参考文献

1　Ruhela RK, Prakash A, Medhi B. An urgent need for experimental animal model of autism in drug development. Annals Neurosciences. 2015; 22(1):44-9.

2　Hurtt ME, Daston G, Davis-Bruno K, Feuston M, Silva Lima B, Makris S, et al. Workshop summary - Juvenile animal studies: Testing strategies and design. Birth Defects Res. (Part B) 2004; 71: 281-8.

3　Baldrick P. Developing drugs for pediatric use: a role for juvenile animal studies ?. Regulatory Tox and Pharmacol. 2004; 39: 381-9.

4　吉岡孝文，小林久美子，串田昌彦，池田真矢，佐々木まどか，辻良三. 発達神経毒性研究　－現状と課題－. 住友化学 2002; I: 51-9.