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）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 5

2.5 臨床に関する概括評価 6

2.5.1 製品開発の根拠 6

2.5.1.1 自閉性障害/自閉スペクトラム症の臨床的側面と病態的生理学的側面 6

2.5.1.2 自閉性障害/自閉スペクトラム症の治療及び現状 6

2.5.1.3 開発計画及び海外データの利用計画 7

2.5.1.3.1 アリピプラゾールの特徴 7

2.5.1.3.2 アリピプラゾールの期待される効果 7

2.5.1.3.3 本申請のための開発計画について 7

2.5.1.3.4 海外臨床データの利用計画について 8

2.5.1.4 規制当局による助言 9

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 10

2.5.2.1 治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤 10

2.5.2.2 治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤間の生物学的同等性 10

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 12

2.5.3.1 小児における薬物動態 12

2.5.3.2 小児における QTc 間隔に対する影響 12

2.5.4 有効性の概括評価 13

2.5.4.1 試験の概略と結果 15

2.5.4.1.1 本申請のための試験 15

2.5.4.1.2 参考試験 21

2.5.4.2 有効性に関する考察 21

2.5.4.2.1 自閉性障害に伴う興奮性の症状に対する改善効果 21

2.5.4.2.2 自閉性障害に伴う興奮性の症状に対する改善効果の発現時期 22

2.5.4.2.3 自閉性障害に伴う興奮性の症状に対する改善効果の持続 22

2.5.4.2.4 全般的機能の改善効果 22

2.5.4.3 部分集団での結果と考察 23

2.5.4.4 臨床試験の対象集団と予想される患者集団との相違 23

2.5.4.5 有効性の結論 23

2.5.5 安全性の概括評価 25

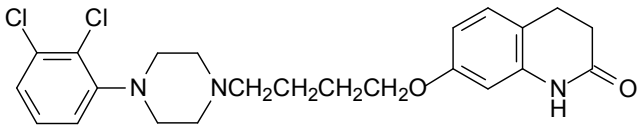
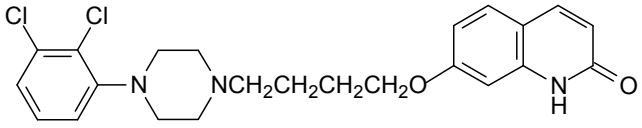
2.5.5.1 安全性評価対象試験及び安全性評価の概観 25

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた試験 25
2.5.5.1.2 安全性成績の評価 26
2.5.5.2 曝露状況 27
2.5.5.3 被験者集団の特徴，人口統計学的特性及びその他の特性 27
2.5.5.4 有害事象 28
2.5.5.4.1 比較的よく見られる有害事象 28
2.5.5.4.2 人口統計学的特性別，他の基準値の特性別での有害事象発現割合の差異 29
2.5.5.4.3 投与期間，投与用量と有害事象との関連 30
2.5.5.5 死亡 31
2.5.5.6 重篤な有害事象 31
2.5.5.7 投与中止に至った有害事象 32
2.5.5.8 減量に至った有害事象 32
2.5.5.9 注目すべき有害事象 32
2.5.5.9.1 錐体外路系有害事象 33
2.5.5.9.2 悪性症候群関連有害事象 33
2.5.5.9.3 痙攣関連有害事象 33
2.5.5.9.4 起立性障害関連有害事象 34
2.5.5.9.5 自殺・自殺企図関連有害事象 34
2.5.5.9.6 過鎮静関連有害事象 34
2.5.5.9.7 糖・脂質代謝関連有害事象 34
2.5.5.9.8 QT 間隔延長関連有害事象 35
2.5.5.9.9 発育障害関連有害事象 35
2.5.5.10 臨床検査 35
2.5.5.10.1 血液学的検査，生化学的検査，尿検査 35
2.5.5.10.2 CK（CPK） 36
2.5.5.10.3 プロラクチン 36
2.5.5.11 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 36
2.5.5.11.1 バイタルサイン 36
2.5.5.11.2 体重，身長 37
2.5.5.11.3 心電図 39
2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下での安全性 39
2.5.5.12.1 他の適応症で報告されている有害事象との比較 39
2.5.5.12.2 過量投与 41
2.5.5.12.3 依存性又は乱用を誘発する可能性 41

2.5.5.12.4 離脱症状及び反跳現象 41
2.5.5.13 機械操作に対する影響又は精神機能の障害 41
2.5.5.14 世界における市販後使用経験 41
2.5.5.15 安全性の結論 42
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 44
2.5.6.1 ベネフィット 44
2.5.6.2 リスク 45
2.5.6.3 最適な用量の範囲 45
2.5.6.4 結論 46
2.5.7 参考文献 47

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
ABC	Aberrant Behavior Checklist　異常行動チェックリスト
ABC-J	異常行動チェックリスト日本語版
AUC_{24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	定常状態時の投与間隔(τ)の血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index　肥満指数
CGAS	Children's Global Assessment Scale
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression - Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness
CK	Creatine kinase　クレアチンキナーゼ
C_{max}	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase　クレアチンホスホキナーゼ
CY-BOCS	Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
DSM-Ⅳ-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版新訂版
FAS	Full Analysis Set　最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Conference on Harmonisation　（日米 EU 医薬品規制）調和国際会議
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
OC	Observed case　観察された症例
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report　定期的ベネフィット・リスク評価報告
QOL	Quality of life
QTc 間隔	Corrected QT interval　補正 QT 間隔
QTcB 間隔	QT interval as corrected by Bazett's formula　Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF 間隔	QT interval as corrected by Fridericia's formula　Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcN 間隔	QT interval correct by heart rate by the US Food and Drug Administration Neuropharm Division formula　FDA の神経薬理部門により推奨された式で補正した QT 間隔
SD	Standard deviation　標準偏差
SE	Standard error　標準誤差

一般名及びコード名	構造式
アリピプラゾール（JAN） OPC-14597	
OPC-14857	

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　自閉性障害/自閉スペクトラム症の臨床的側面と病態的生理学的側面

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いないが，脳の機能障害が根底にあるとされている。また附随する行動障害には，いくつかの神経伝達物質が関与しているとの報告があり，興奮性の行動障害にはドパミン神経系の関与が示唆されている[3]。

本申請のための試験の診断基準に用いた米国精神医学会の診断基準：精神疾患の診断・統計マニュアル［Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision（DSM-IV-TR）］では，有病率は 10,000 人に対して 2～20 人であり[4]，厚生労働省の平成 23 年患者調査では，日本での患者数は 21,000 人と報告されている[5]。

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，中核症状は対人的相互反応における質的な障害及び行動・興味・活動の限定された反復的で常同的な様式の 2 つに変更されている[6]。

2.5.1.2　自閉性障害/自閉スペクトラム症の治療及び現状

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[7]。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。

2.5.1.3　開発計画及び海外データの利用計画

2.5.1.3.1　アリピプラゾールの特徴

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。

2.5.1.3.2　アリピプラゾールの期待される効果

自閉性障害に附随する攻撃性や自傷行為などの興奮性に対し，抗ドパミン作用を主体とした抗精神病薬が有効であることが臨床的に観察されており[8]，アリピプラゾールの作用機序から興奮性に対する効果が期待できる。

米国では，小児（6～17 歳）の興奮性を伴う自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験 2 試験でアリピプラゾールの有効性と安全性が確認され，2009 年に承認されている。これを受けて日本では，2011 年に日本小児心身医学会，日本小児精神神経学会，日本小児神経学会の 3 学会より医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に自閉性障害に伴う興奮性に対する開発要望が出され，2012 年には厚生労働省より申請者に対する開発要請が正式に通知されている。

アリピプラゾールはその薬理学的特徴及びこれまでの臨床試験のデータから，他の非定型抗精神病薬と比べて，プロラクチンの上昇や体重増加，糖・脂質代謝に対する影響などが少ないことが示されている。また，小児では QOL への影響が大きいとされる過鎮静を起こしにくく，QT 延長のリスクも比較的低いことが示されている[2, 9]。これらのことから，成長過程にある小児患者でも使いやすい安全性プロファイルに優れた薬剤と推測され，日本においても小児の自閉性障害に伴う興奮性に対する有用な治療薬になると考えられる。

2.5.1.3.3　本申請のための開発計画について

日本では定型抗精神病薬であるピモジドが自閉性障害の異常行動などに対して承認されているが，小児患者での安全性の問題を抱えているため，非定型抗精神病薬が適応外で使用されているのが現状である。そのため，非定型抗精神病薬の早期の適応取得が望まれている。

そこで，アリピプラゾールの日本における，小児の自閉性障害に伴う興奮性の効能追加を目的とし，臨床開発を開始した。日本での臨床試験の開始に先立ち，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）との治験相談（医薬品第Ⅱ相試験終了後相談，受付番号第 [redacted] 号）を行った。得られた助言を踏まえ，自閉性障害の小児患者（6～17 歳）を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）及び長期試験（031-[redacted]-003）を計画し，実施した。なお，長期試験の治験期間は医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までとしており，本申請にあたり 20[redacted] 年 [redacted]

月 [redacted] 日時点でデータカットオフし中間報告書としてまとめた。

- プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）：2012 年 6 月 22 日～2015 年 6 月 25 日

  小児（6～17 歳）の興奮性を伴う自閉性障害患者を対象に，アリピプラゾール 1～15 mg/日の有効性と安全性の検討を目的とし，日本にて実施した。
- 長期試験（031-[redacted]-003）：2012 年 8 月 29 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で進行中

  プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の完了例を対象に，アリピプラゾール 1～15 mg/日の長期投与における安全性と有効性の検討を目的とし，日本にて実施した。

上記 2 試験を実施することにより，小児の興奮性を伴う自閉性障害に対する有効性の検証及び安全性の検討と，長期投与時の安全性と有効性を確認することとした。

2.5.1.3.4　海外臨床データの利用計画について

海外で実施されたアリピプラゾールの自閉性障害及び他の適応症の小児患者を対象とした臨床試験データの利用計画について以下に示した。

(1)　有効性に関する海外臨床データの利用について

国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002），海外のアリピプラゾールの可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178）及びアリピプラゾールの固定用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CN138-179）は，DSM-IV-TR で自閉性障害と診断された 6～17 歳の患者を対象とし，ほぼ同じ選択基準を設定していることから，被験者集団は同様と考えられる。また，主要評価項目はいずれの試験でも ABC 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週におけるベースラインからの平均変化量と同様であった。国内の長期試験（031-[redacted]-003）及び海外の長期試験（CN138-180）は対象患者の診断に用いた基準が DSM-IV-TR であること，有効性評価に用いた評価尺度が主に ABC 興奮性下位尺度スコアであることから，類似した被験者集団，評価方法で実施したと考えられる。また，自閉性障害に伴う興奮性が 12 週間のアリピプラゾールの投与により安定した患者を対象にアリピプラゾールの再発予防に対する効果を検討する長期維持療法第 IV 相二重盲検試験（CN138-603）は，DSM-IV-TR で自閉性障害と診断された患者を対象としている。そのため，海外のプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178，CN138-179），長期試験（CN138-180）及び長期維持療法第 IV 相二重盲検試験（CN138-603）の有効性データを本申請の参考として提示することとした。

(2)　安全性に関する海外臨床データの利用について

(a)　自閉性障害

自閉性障害の小児患者に対する本剤の安全性に関するより多くの情報を活用するべく，海外臨床試験での安全性データを本申請の参考として提示することとした。

(b)　他の適応症

小児患者でのアリピプラゾールの安全性データを補完する参考データとして，海外の自閉性

障害，統合失調症，双極 I 型障害，及びトゥレット障害の小児患者を対象とした臨床試験の安全性データを統合した結果の概略を「2.5.5.12.1 他の適応症で報告されている有害事象との比較」で提示することとした。

2.5.1.4 規制当局による助言

国内での検証試験の実施に先立ち，総合機構との医薬品第 II 相試験終了後相談（受付番号第[redacted]号）を行い，[redacted]及び[redacted]について以下の助言を得た。

1) [redacted]で[redacted]として[redacted]する[redacted]及び[redacted]を[redacted]，[redacted]の[redacted]に異論はない。
2) [redacted]について，[redacted]は[redacted]とし，[redacted]及び[redacted]の[redacted]で，アリピプラゾールの[redacted]は[redacted]mg/日とし，[redacted] mg/日の[redacted]に異論はない。[redacted]は[redacted]とし，[redacted]は[redacted]，[redacted]とすること，また[redacted]を[redacted]とし，[redacted]は[redacted]及び[redacted]に[redacted]かつ[redacted]に異論はない。
3) [redacted]の[redacted]について，アリピプラゾールの[redacted]は[redacted] mg/日とし，[redacted]を[redacted] mg/日[redacted]に異論はない。[redacted]については，[redacted]での[redacted]を[redacted]し，[redacted]の[redacted]からの[redacted]として[redacted]を[redacted]に異論はない。

以上の助言を踏まえ，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）及び長期試験（031-[redacted]-003）を計画し，実施した。したがって，これらの臨床試験で得られたデータに基づき，本剤の適正使用が確保されるよう効能・効果，用法・用量及び使用上の注意を適切に設定することで承認申請を行うことは，妥当であると判断した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

今回の申請は，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能追加及びその開始用量である 1 mg 錠の剤形追加を目的としている。本申請のために実施された自閉性障害の小児患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）及び第Ⅲ相長期投与試験（031-[redacted]-003）ではアリピプラゾール錠 1 mg が治験用製剤として使用された。

アリピプラゾールの経口製剤としては，既に 3 mg 錠，6 mg 錠，12 mg 錠，OD 錠 3 mg，OD 錠 6 mg，OD 錠 12 mg，OD 錠 24 mg，1%散及び 0.1%内用液が承認されており，エビリファイ錠 1 mg の処方は，既承認のエビリファイ錠 3 mg，6 mg 及び 12 mg と同じ製剤設計により設定した。

2.5.2.1　治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤

治験用製剤の 12 mg 錠は，他含量の治験用製剤と同じ添加剤を使用しており，3 mg 錠及び 6 mg 錠との処方変更水準は[redacted]水準，1 mg 錠との処方変更水準は[redacted]水準に相当する。また，既承認製剤の 12 mg 錠との処方の差は，[redacted]であり，処方変更水準は[redacted]水準に相当する。

本申請の第Ⅲ相試験で使用された治験用製剤の 1 mg 錠，3 mg 錠及び 6 mg 錠は，初回申請時に使用された各含量の製剤と同一であり，1 mg 錠－3 mg 錠間及び 3 mg 錠－6 mg 錠間では，ヒトでの生物学的同等性試験が実施され，同等性が示されている。また，既承認製剤の 12 mg 錠については，剤形追加申請時に 6 mg 錠（治験用製剤と既承認製剤は同一処方）との溶出同等性試験による生物学的同等性の検証が実施され，同等性が示されている［エビリファイ錠 3 mg 等初回申請時添付 CTD 2.7.1（12 mg 錠は剤形追加申請）］。更に，3 mg 錠の治験用製剤と既承認製剤の生物学的同等性は，溶出同等性試験（[redacted]水準）により確認している。

市販予定製剤 1 mg 錠の治験用製剤及び既承認製剤との生物学的同等性は，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に準じて，治験用製剤 1 mg 錠－市販予定製剤 1 mg 錠間及び既承認製剤 3 mg 錠－市販予定製剤 1 mg 錠間の溶出同等性試験にて検証した。

また，治験用製剤 12 mg 錠の他の治験用製剤及び既承認製剤との生物学的同等性は，既承認製剤 12 mg 錠－治験用製剤 12 mg 錠間の溶出同等性試験及び上記の既承認製剤 12 mg 錠と他の治験薬製剤との生物学的同等性により確認した。

2.5.2.2　治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤間の生物学的同等性

臨床試験に用いた治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤に関して，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に準じて生物学的同等性を検討した。

治験用製剤 1 mg 錠及び市販予定製剤 1 mg 錠との生物学的同等性については，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出同等性試験を行ったところ，両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

既承認製剤 3 mg 錠と市販予定製剤 1 mg 錠の生物学的同等性については，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出同等性試験を行ったところ，水以外で

は判定基準に適合したが，水では基準に適合しなかった。しかしながら，水における溶出の差はヒトでの生物学的利用率には反映されないものと判断し（2.7.1.2.1.2 参照），水に替えて，0.2%塩化ナトリウム溶液を試験液として追加試験を行った結果は，判定基準に適合した。したがって，両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

既承認製剤 12 mg 錠及び治験用製剤 12 mg 錠との生物学的同等性については，「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い溶出同等性試験を行ったところ，両製剤は生物学的に同等であるとみなされた。

以上より，治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤間の生物学的同等性が認められた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

小児を対象とした臨床薬理試験は，海外では行為障害の小児患者を対象とした反復投与試験（資料番号 5.3.3.2-01：CN138-014）が実施されており，国内で小児対象の臨床薬理試験は実施されていない。

2.5.3.1　小児における薬物動態

行為障害の小児患者（小児：6～12 歳，青少年：13～17 歳）における反復投与時のアリピプラゾールの薬物動態を検討した結果，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の両方で反復投与後 14 日以内に定常状態に達した。また，定常状態時の C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値を用量で割った値は，両パラメータで青少年（13～17 歳）よりも小児（6～12 歳）の方が高い値となり，経口クリアランスの平均値では小児（6～12 歳）の方が低い値であった（2.7.2.3.1 参照）。しかし，体重で補正した経口クリアランスは小児（6～12 歳）と青少年（13～17 歳）で類似した（表 2.7.2.2-2 参照）。

2.5.3.2　小児における QTc 間隔に対する影響

外国人成人の統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（アリピプラゾールの用量：15，20 及び 30 mg/日）の成績を用いて母集団薬物動態/安全性解析が実施されており，QTc（QTcF，QTcB 又は QTcN）間隔のベースラインからの変化と血漿中薬物濃度との間に相関は認められず，いずれの QTc パラメータにおいても，QTc 間隔の延長は認められなかった（エビリファイ錠 3 mg 等初回申請時添付資料 CTD2.7.2.2.7.1）。また，日本人双極性障害躁状態患者での母集団薬物動態解析の結果，曝露量（C_{max} 及び AUC_{τ}）は外国人の統合失調症患者の曝露量と類似した（エビリファイ錠 3 mg 等双極性障害における躁症状の改善申請時添付資料 CTD2.7.2.3.3）。

行為障害の小児（6～12 歳）と本申請での自閉性障害の小児（6～12 歳）の体重の平均値（最小値-最大値）は大きく異なるものではなかった（2.7.2.3.2 参照）。本申請での小児における自閉性障害の最高用量は 15 mg/日であり，日本人成人の最高用量（30 mg/日）の半分である。アリピプラゾールの薬物動態は線形性を示すことから，行為障害の小児（6～12 歳）での各用量における定常状態時の C_{max} の幾何平均値を 15 mg/日に換算した場合，その C_{max} の値（327～413 ng/mL）は前述の母集団薬物動態/安全性解析で使用された血漿中アリピプラゾール濃度の実測値の範囲内であった。このことより，小児の曝露量は成人で検討された血漿中アリピプラゾール濃度の範囲内に収まると予想される。

なお，本申請のために実施された第Ⅲ相試験（031-[redacted]-002）で検討された QTc 間隔のカテゴリカル解析の結果においては，いずれの QTc パラメータからも QTc 間隔の延長は認められなかった（2.7.4.4.3 参照）。

以上のことより，成人と同様に小児においてもアリピプラゾールは QTc 間隔に影響しないことが推察された。

2.5.4　有効性の概括評価

小児（6～17 歳）の自閉性障害患者に伴う興奮性に対するアリピプラゾールの有効性を検討する試験を実施した。本剤の承認申請における有効性の臨床データパッケージを表 2.5.4-1 に示した。臨床データパッケージのうち，有効性の評価資料はプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）及び長期試験（031-[redacted]-003）である。なお，長期試験（031-[redacted]-003）は，投与期間を医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までとしていることから本申請にあたり 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でデータをカットオフし，中間報告書としてまとめた内容で記載した。

海外で実施したアリピプラゾールの可変用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178），アリピプラゾールの固定用量でのプラセボ対照二重盲検試験（CN138-179），長期試験（CN138-180）及び長期維持療法第 IV 相二重盲検試験（CN138-603）の 4 試験の結果については，自閉性障害の小児患者に対する有効性評価の参考として記載した。

表 2.5.4-1　　自閉性障害患者を対象とした有効性の臨床データパッケージ

試験略名 (試験番号)	試験目的	アリピプラゾール 投与量	 投与期間	有効性解析 対象例数	評価/参考 資料番号
本申請のための試験					
プラセボ対照二重盲検試験 (031-[redacted]-002)	有効性，安全性 プラセボに対する優越性試験	開始用量：1 mg/日 1～15 mg/日	8週間	92例 アリピプラゾール群:47例 プラセボ群:45例	評価資料 5.3.5.1-01
長期試験 (031-[redacted]-003)	安全性，有効性	開始用量：1 mg/日 1～15 mg/日	医薬品製造販売承認事項 一部変更承認時まで	85例	評価資料 5.3.5.2-01
参考試験					
プラセボ対照二重盲検試験 （可変用量, 海外） (CN138-178)	有効性，安全性 プラセボに対する優越性試験	開始用量：2 mg/日 2～15 mg/日	8週間	95例 アリピプラゾール群:46例 プラセボ群:49例	参考資料 5.3.5.1-02
プラセボ対照二重盲検試験 （固定用量, 海外） (CN138-179)	有効性，安全性 プラセボに対する優越性試験	開始用量：2 mg/日 5，10，15 mg/日	8週間	213例 アリピプラゾール5 mg群:52例 アリピプラゾール10 mg群 :59例 アリピプラゾール15 mg群 :53例 プラセボ群:49例	参考資料 5.3.5.1-03
長期試験（海外）[a] (CN138-180)	安全性，忍容性，有効性	開始用量：2 mg/日 2～15 mg/日	52週間	322例 アリピプラゾールからの移行例:169例 プラセボ群からの移行例:69例 新規例:84例	参考資料 5.3.5.2-02
長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験 （海外） (CN138–603)	有効性，安全性 プラセボに対する優越性試験	安定期： 開始用量：2 mg/日 2～15 mg/日 二重盲検期： 開始用量：安定期終了時の用量 2～15 mg/日	安定期：13～26週間 二重盲検期：16週間	安定期完了例:85例 二重盲検期:プラセボ群44例, アリピプラゾール群41例	参考資料 5.3.5.1-04

[a]：CN138-178 及び CN138-179 からの移行及び新規例での試験

2.5.4.1　試験の概略と結果

2.5.4.1.1　本申請のための試験

(1)　試験デザイン

(a)　試験デザインの概要

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）は，DSM-Ⅳ-TR で自閉性障害の診断基準を満たし，行動障害（かんしゃく，攻撃性，自傷行為，又はこれらの複合行為）を有する小児患者（6～17 歳）を対象に，アリピプラゾール 1～15 mg/日を 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。

本治験では，アリピプラゾール群又はプラセボ群に無作為割付し，治験薬を 8 週間投与した。アリピプラゾール群では，アリピプラゾール 1 mg/日を開始用量とし，1 週間ごとに増量基準に従って，順次，3，6，9，12，15 mg/日まで増量し，6 週目以降は投与量を固定した。プラセボ群では，該当するプラセボ錠を投与した。

長期試験（031-[redacted]-003）は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の完了例に，アリピプラゾール 1～15 mg/日を長期投与した際の安全性及び有効性を評価することを目的とした，多施設共同，非盲検試験である。アリピプラゾールの投与量は 1 mg/日を開始用量とし，順次，3，6，9，12，15 mg/日と増量した。投与期間は医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までとした。

(b)　対象集団

i)　プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）

対象は，自閉性障害の診断基準（DSM-IV-TR 基準で定義）を満たし，行動障害（かんしゃく，攻撃性，自傷行為，又はこれらの複合行為）を有する小児患者（6～17 歳）とした。スクリーニング検査時及び投与開始前検査時に CGI-S が 4 以上，かつ ABC-J（異常行動チェックリスト日本語版）の興奮性下位尺度のスコアが 18 以上の患者で，性別，入院・外来の別は問わなかった。また，文書による同意が代諾者より得られた患者とした。

ii)　長期試験（031-[redacted]-003）

対象は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）を完了し，自閉性障害の診断基準（DSM-IV-TR 基準で定義）を満たす小児患者（6～17 歳）とした。性別，入院・外来の別は問わなかった。また，文書による同意が代諾者より得られた患者とした。

(c)　アリピプラゾールの投与方法・投与期間

i)　プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）

アリピプラゾールの投与量は 1 mg/日を開始用量とし，1 週間ごとに順次，3，6，9，12，15 mg/日まで増量し，6 週目以降は投与量を固定した。増量は，CGI-I の評価で 3 以上（3.軽度改善，4.不変，5.軽度悪化，6.中等度悪化，7.重度悪化）でかつ忍容性に問題がない場合に行い，増量

後，忍容性に問題のある場合は，治験責任医師等の裁量により減量可とした。減量後，再度の増量は可能であるが，その後減量が必要となった場合は治験の中止を検討した。投与期間は 8 週間とした。

ii) 長期試験（031-[redacted]-003）

アリピプラゾールの投与量は 1 mg/日を開始用量とし，順次，3，6，9，12，15 mg/日と増量した。増量間隔は 1 週間以上とし，増量の判断は治験責任医師等の裁量により行った。増量後，忍容性に問題のある場合は，治験責任医師等の裁量により減量可とした。投与期間は医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までとした。

(d) 評価項目

i) プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）

主要評価項目は，ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量（LOCF）とした。

副次的評価項目は，CGI-S，CGI-I，反応率［反応例の定義：ABC-J の興奮性下位尺度スコアがベースラインから 25%以上減少し，かつ CGI-I が 1（著明改善）又は 2（中等度改善）である被験者］，ABC-J の他の下位尺度スコア（無気力，常同行動，多動，不適切な言語），ABC 反応率（ABC 反応例の定義：ABC-J の 5 つの下位尺度スコアのうち少なくとも 2 つ以上がベースラインから 50%以上減少し，かつ残りの下位尺度スコアが 10%以上増加していない被験者），CY-BOCS（強迫行為のみ），CGAS とした。

ii) 長期試験（031-[redacted]-003）

有効性評価項目は，ABC-J の 5 つの下位尺度スコア（興奮性，無気力，常同行動，多動，不適切な言語），CGI-S，CGI-I，CY-BOCS（強迫行為のみ），CGAS とした。

(2) 人口統計学的特性及びその他の特性

(a) プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）

年齢の平均値は，アリピプラゾール群で 10.3 ± 3.3 歳（平均値 ± 標準偏差，以下同様），プラセボ群で 9.9 ± 3.1 歳であった。性別は，アリピプラゾール群で男性が 83.0%（39/47 例），女性が 17.0%（8/47 例），プラセボ群で男性が 80.0%（36/45 例），女性が 20.0%（9/45 例）であり，いずれの群も男性が多かった。

精神遅滞診断では，精神遅滞なしがアリピプラゾール群で 38.3%（18/47 例），プラセボ群で 35.6%（16/45 例），精神遅滞ありはアリピプラゾール群で 61.7%（29/47 例），プラセボ群で 64.4%（29/45 例）であり，いずれの群も精神遅滞ありの被験者が 6 割以上を占めた。ベースラインの有効性評価項目のスコアに関して，ABC-J 興奮性下位尺度スコアの平均値はアリピプラゾール群で 27.1 ± 7.2, プラセボ群で 26.8 ± 6.5, CGI-S の平均値はアリピプラゾール群で 4.9 ± 0.7, プラセボ群で 5.0 ± 0.8 であった（表 2.7.3.3.1-3 参照）。

人口統計学的及び他の基準値の特性について，アリピプラゾール群とプラセボ群で類似して

いた。

(b) 長期試験（031-[redacted]-003）

全体で，年齢の平均値は 10.1 ± 3.0 歳（平均値 ± 標準偏差，以下同様），性別は男性が 80.0%（68/85 例），女性が 20.0%（17/85 例）であった。精神遅滞診断では，精神遅滞なしが 36.5%（31/85 例），精神遅滞ありが 63.5%（54/85 例）であった。ベースラインの有効性評価項目のスコアに関して，ABC-J 興奮性下位尺度スコアは全体で 17.7 ± 10.0 であり，CGI-S は全体で 3.8 ± 1.1 であった（表 2.7.3.3.1-8 参照）。

(3) 有効性の結果

(a) プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）

i) 主要評価項目

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）における ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF）を表 2.5.4-2，図 2.5.4-1 に示した。

ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量はアリピプラゾール群で−11.4 ± 1.3（平均値 ± 標準誤差，以下同様），プラセボ群で−7.5 ± 1.4 であり，プラセボ群と比較しアリピプラゾール群で統計学的に有意な改善が認められた（p = 0.044）。

ABC-J 興奮性下位尺度スコアの時期別の平均変化量において，アリピプラゾール群は，投与後 3 週から 8 週までのすべての評価時期で，プラセボ群に対して改善を認めた（p < 0.05）。したがって，アリピプラゾールの効果は，投与後 3 週と早期から認められ，投与後 8 週まで継続することが確認された。

表 2.5.4-2　ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（031-[redacted]-002，FAS，LOCF）

	アリピプラゾール群			プラセボ群			プラセボ群との差	
時期	例数	平均変化量	SE	例数	平均変化量	SE	(95%信頼区間)	p値[a]
ベースライン[b]	47	26.9	1.0	45	26.1	1.0	-	-
1週	47	-4.6	1.0	45	-2.8	1.1	-1.8 (-4.8,1.1)	0.220
2週	47	-7.0	1.1	45	-5.1	1.2	-1.9 (-5.1,1.2)	0.225
3週	47	-9.4	1.2	45	-3.9	1.3	-5.5 (-8.9,-2.1)	0.002
4週	47	-11.1	1.2	45	-6.0	1.3	-5.1 (-8.5,-1.7)	0.004
5週	47	-11.5	1.3	45	-6.9	1.4	-4.6 (-8.3,-0.8)	0.018
6週	47	-12.3	1.4	45	-7.6	1.4	-4.7 (-8.6,-0.8)	0.018
8週	47	-11.4	1.3	45	-7.5	1.4	-3.9 (-7.8,-0.1)	0.044

[a]：ベースラインは，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とした分散分析
ベースラインからの平均変化量は，投与群及びベースラインの体重区分（≥ 40 kg，< 40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析

[b]：ベースラインは実測値

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.1.2-2＞

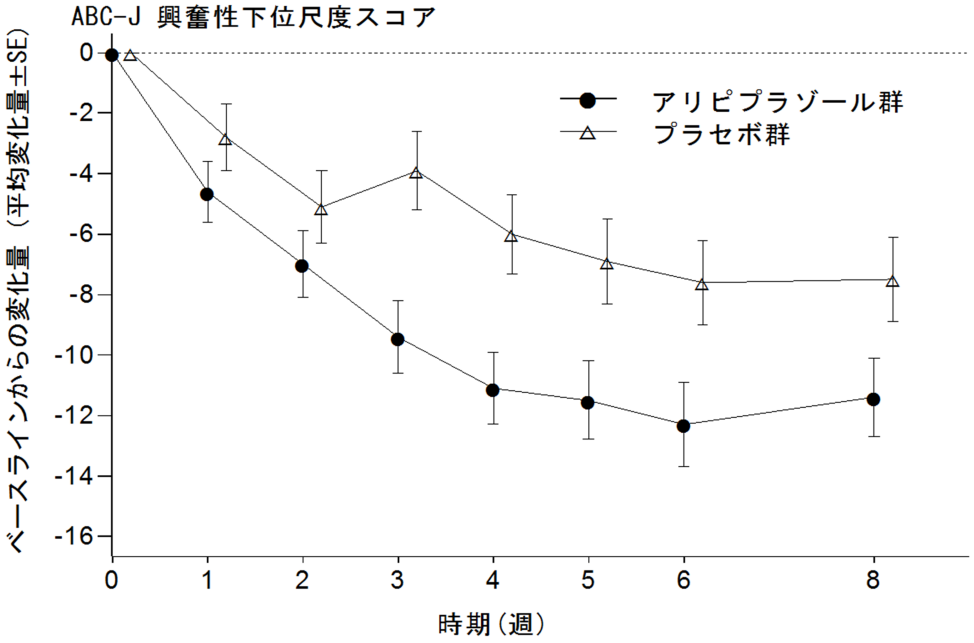


図 2.5.4-1　　ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（031-[redacted]-002，FAS，LOCF）

投与群及びベースラインの体重区分（≥40 kg，＜40 kg）を因子とし，ベースラインを共変量とした共分散分析
＜資料番号 5.3.5.1-01：図 14.2.1.2-1＞

ii)　副次的評価項目

アリピプラゾールの興奮性の症状に対する改善効果について，医師の印象に基づき総合的に評価する CGI を用いて検討した結果，CGI-S の投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，アリピプラゾール群で−1.4 ± 0.1，プラセボ群で−0.7 ± 0.2 であり，プラセボ群と比較しアリピプラゾール群で改善が認められた（p = 0.003）（表 2.7.3.3.2-4 参照）。投与後 8 週の CGI-I の平均値は，アリピプラゾール群で 2.7 ± 0.1，プラセボ群で 3.4 ± 0.1 であり，プラセボ群と比較しアリピプラゾール群で改善が認められた（p = 0.003）（表 2.7.3.3.2-5 参照）。また，被験者の親又は法的保護者による評価である ABC-J 興奮性下位尺度スコアの減少率と，医師による評価である CGI-I のスコアに基づく反応率を用いて検討した結果，投与後 8 週の反応率は，アリピプラゾール群で 40.4%，プラセボ群で 20.0%であり，プラセボ群と比較しアリピプラゾール群で改善が認められた（p = 0.033）（表 2.7.3.3.2-6 参照）。

また，全般的な機能レベルについて CGAS を用いて評価した結果，投与後 8 週でプラセボ群に対しアリピプラゾール群で改善が認められた（p = 0.006）（表 2.7.3.3.2-13 参照）。

(b)　長期試験（031-[redacted]-003）

i)　試験の結果

長期試験（031-[redacted]-003）は，投与期間を医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までとしていることから本申請にあたり 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でデータをカットオフし，中間報告書としてまとめた内容で記載した。

長期試験（031-[redacted]-003）の ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（OC）を表 2.5.4-3 に示した。

主な評価項目である ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインの平均値は，全体（85 例）で 17.7 ± 10.0（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であった。ABC-J 興奮性下位尺度スコアの平均変化量を時期別にみると，全体で投与後 8 週（83 例）に−4.0 ± 7.5 となり，投与後 24 週（62 例）で−5.0 ± 8.5，投与後 48 週（46 例）で−5.0 ± 8.3 と，投与後 8 週以降安定して推移した。

その他の評価項目である CGI-S の平均変化量を時期別にみると，全体でベースライン（85 例）で 3.8 ± 1.1 であったスコアが，投与後 24 週（62 例）で−0.9 ± 1.2，投与後 48 週（46 例）で−0.8 ± 1.1 となった（表 2.7.3.6-36 参照）。また，CGI-I の平均値を時期別にみると，全体で投与後 24 週（62 例）に 2.6 ± 1.1，投与後 48 週（46 例）に 2.5 ± 1.0 となった（表 2.7.3.6-37 参照）。更に，CGAS の平均変化量を時期別にみると，全体でベースライン（85 例）が 49.8 ± 17.9 であったスコアが，投与後 24 週（62 例）で 7.4 ± 14.3，投与後 48 週（46 例）で 4.9 ± 10.5 となった（表 2.7.3.6-43 参照）。

表 2.5.4-3　　ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（031-[redacted]-003，有効性解析対象集団，OC）

								ベースラインからの変化量					
	時期	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値	例数	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
全体	ベースライン	85	17.7	10.0	0	18.0	45						
	1週	85	17.6	10.1	0	17.0	45	85	-0.1	5.8	-15	0.0	20
	2週	85	15.9	10.3	0	15.0	45	85	-1.8	6.5	-23	-2.0	20
	4週	85	15.5	9.5	0	15.0	45	85	-2.2	6.6	-23	-2.0	14
	6週	84	14.2	10.0	0	13.0	42	84	-3.5	6.0	-25	-3.0	7
	8週	83	13.5	9.9	0	12.0	45	83	-4.0	7.5	-27	-3.0	15
	12週	76	13.8	10.0	0	12.0	44	76	-4.1	7.2	-30	-4.0	13
	16週	70	13.5	10.4	0	12.0	45	70	-4.5	7.6	-29	-5.0	15
	20週	68	12.8	9.6	0	11.0	45	68	-5.0	7.9	-28	-4.0	11
	24週	62	13.3	9.9	0	11.5	42	62	-5.0	8.5	-29	-5.0	19
	32週	58	13.3	9.9	0	13.5	45	58	-5.0	8.0	-27	-4.0	14
	40週	51	12.8	8.8	0	13.0	31	51	-4.4	7.8	-25	-4.0	14
	48週	46	11.6	8.8	0	11.0	36	46	-5.0	8.3	-26	-5.5	15
	56週	44	13.8	9.8	0	13.0	37	44	-3.1	7.9	-26	-3.0	17
	64週	42	13.5	10.2	0	14.5	38	42	-3.0	8.9	-28	-3.0	25
	72週	36	13.7	10.2	0	12.5	37	36	-2.3	10.5	-29	-1.0	21
	80週	32	15.4	10.3	0	14.5	40	32	-0.9	8.7	-22	-1.0	18
	88週	27	14.5	10.7	0	13.0	41	27	-1.2	7.9	-18	-1.0	21
	96週	26	14.9	10.3	0	13.0	38	26	-1.1	7.7	-17	-1.0	21
	104週	20	12.9	10.0	0	13.5	36	20	-2.1	6.5	-16	-3.0	11
	112週	18	10.3	7.2	0	10.0	26	18	-4.0	6.6	-18	-4.0	8
	120週	12	7.5	4.0	1	6.5	14	12	-5.8	7.7	-23	-5.0	4
	128週	9	7.3	5.0	1	6.0	15	9	-6.7	7.1	-21	-5.0	0
	136週	2	10.0	7.1	5	10.0	15	2	-10.5	14.8	-21	-10.5	0
	144週	1	10.0		10	10.0	10	1	5.0		5	5.0	5
	最終評価時（LOCF）	85	14.0	9.7	0	14.0	45	85	-3.6	7.5	-25	-3.0	21

＜資料番号 5.3.5.2-01：表 14.1.1.2-1 より作成＞

ii)　効果の持続に関する分析結果

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）から長期試験（031-[redacted]-003）へ移行した被験者のうち，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）でアリピプラゾールを投与され，アリピプラゾールに反応[ABC-J の興奮性下位尺度スコアがベースラインから 25%以上減少し, かつ CGI-I が 1（著明改善）又は 2（中等度改善）] した被験者 19 例の ABC-J 興奮性下位尺度スコアの推移を基に, アリピプラゾールを投与した際の興奮性の症状に対する改善効果の持続について検討した。

反応例 19 例において, プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のベースラインで 26.6 ± 6.9 であった ABC-J 興奮性下位尺度スコアは, 投与後 8 週で 10.3 ± 7.8 となり, 長期試験（031-[redacted]-003）移行後 24 週（14 例）で 10.7 ± 8.1，48 週（12 例）で 7.9 ± 6.5 と安定して推移した（表 2.7.3.6-44 参照）。

2.5.4.1.2　参考試験

自閉性障害の小児患者に対するアリピプラゾールの有効性を検討するために，海外ではプラセボ対照二重盲検試験 2 試験（CN138-178，CN138-179）及び長期試験（CN138-180）が実施された。

プラセボ対照二重盲検試験（CN138-178，CN138-179）において，主要評価項目である ABC 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群に比べアリピプラゾール群で統計学的に有意な改善が認められ（表 2.7.3.2.2-1 参照），アリピプラゾールの有効性が検証された。また，投与後 1～2 週から ABC 興奮性下位尺度スコアの平均変化量で改善が認められ（表 2.7.3.3.2-2，表 2.7.3.3.2-3 参照），アリピプラゾールの効果は早期に発現することが確認された。

また長期試験（CN138-180）において，投与後 52 週の ABC 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量に改善が認められた。時期別にみると，投与後 8 週までスコアの減少が認められ，その後スコアは安定して推移した（表 2.7.3.3.2-23 参照）。

2.5.4.2　有効性に関する考察

2.5.4.2.1　自閉性障害に伴う興奮性の症状に対する改善効果

(1)　プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）

主要評価項目である投与後 8 週の ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量で，プラセボ群と比較しアリピプラゾール群で統計学的に有意な改善を示し，アリピプラゾールの小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状に対する有効性が検証された。なお, 海外のプラセボ対照二重盲検試験の 2 試験（CN138-178，CN138-179）においても，主要評価項目でプラセボ群に対してアリピプラゾール群で統計学的に有意な改善が認められ, 国内試験と同様の結果であった。

副次的評価項目のうち, 興奮性の症状の重症度及び改善度を医師の印象に基づき総合的に評価する CGI-S 及び CGI-I において, 投与後 8 週でプラセボ群と比較しアリピプラゾール群で改善が認められた。また，被験者の親又は法的保護者による評価である ABC-J 興奮性下位尺度スコア

の減少率と，医師による評価である CGI-I のスコアに基づく反応率は，投与後 8 週においてプラセボ群と比較しアリピプラゾール群で高く，アリピプラゾール群で 4 割の被験者が反応例の基準を満たした。CGI-S，CGI-I 及び反応率の結果より，ABC-J 興奮性下位尺度スコアで示される被験者の親又は法的保護者による評価だけでなく，より客観的な医師の評価でも，アリピプラゾールは小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状を改善する効果があることが示され，主要評価項目で示された結果を支持するものであった。

主要評価項目及び副次的評価項目（CGI-S，CGI-I，反応率）の結果より，アリピプラゾールは小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状に対して改善効果を有することが示された。

(2) 長期試験（031-[redacted]-003）

主な評価項目である ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量は全体で投与後 8 週に−4.0 ± 7.5 と減少が認められ，投与後 24 週で−5.0 ± 8.5，投与後 48 週で−5.0 ± 8.3 と，投与後 8 週以降安定して推移した。また，興奮性の症状を評価した評価項目である CGI-S 及び CGI-I の結果でも同様の傾向であった。なお，海外の 52 週間投与の長期試験（CN138-180）においても，投与後 52 週の ABC 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量で改善が認められ，時期別にみても国内試験と同様の傾向が認められた。したがって，小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状に対してアリピプラゾールは，長期投与時にも有効であることが示唆された。

2.5.4.2.2 自閉性障害に伴う興奮性の症状に対する改善効果の発現時期

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）での ABC-J 興奮性下位尺度スコアの時期別の平均変化量において，アリピプラゾール群は，投与後 3 週からプラセボ群に対して改善を認め，アリピプラゾールの効果は早期に発現することが確認された。なお，海外のプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178，CN138-179）においても，ABC 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの時期別の平均変化量で投与後 1〜2 週と早期から改善が認められており，国内試験と同様の結果であった。

2.5.4.2.3 自閉性障害に伴う興奮性の症状に対する改善効果の持続

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）でアリピプラゾールに反応した被験者のうち，長期試験（031-[redacted]-003）に移行した被験者において，プラセボ対照二重盲検試験終了時に減少が認められた ABC-J 興奮性下位尺度スコアが，長期試験でも安定して維持された。

したがって，アリピプラゾールは小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状に対して長期にわたり有効であることが示唆された。

2.5.4.2.4 全般的機能の改善効果

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の副次的評価項目である投与後 8 週の CGAS で，プラセボ群に対してアリピプラゾール群で改善が認められた。また，長期試験（031-[redacted]-003）の評価項目である CGAS の平均変化量を時期別にみると，投与後 24 週及び 48 週でベースラインから改善が認められた。

心理的，社会的，学校的機能を全体的に評価する尺度である CGAS の結果より，アリピプラゾールは小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状を改善し，その効果を維持することで，全般的な機能レベルの改善にも貢献する可能性が示唆された。

2.5.4.3　部分集団での結果と考察

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）について，人口統計学的特性（性別，年齢，体重）及び他の基準値の特性（精神遅滞診断，ベースラインの ABC-J 興奮性下位尺度スコア，ベースラインの CGI-S） に基づくサブグループにおける有効性を，投与後 8 週の ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF）を用いて検討した。

年齢（6～12 歳, 13～17 歳）のサブグループ解析で投与群との交互作用が認められ（$p = 0.0259$），6～12 歳の集団でアリピプラゾール群とプラセボ群との平均変化量の差が小さかったものの，いずれの集団（6～12 歳，13～17 歳）でもプラセボ群よりアリピプラゾール群で平均変化量が大きい値であった。また，年齢の中央値［10.0 歳（表 2.7.3.3.1-3 参照）］におけるサブグループ解析では，年齢と投与群との交互作用は認められず（$p = 0.8867$），低年齢の集団でも全体の結果と同様にアリピプラゾールの有効性が認められると考えられた。したがって，年齢による影響に一定の傾向は認められず，年齢はアリピプラゾールの有効性に影響を与える因子ではないと考えられた。 また，ベースラインの ABC-J 興奮性下位尺度スコア（連続値）と投与群との交互作用が認められたが（$p = 0.0306$），ベースラインの中央値［25.0（表 2.7.3.3.1-3 参照）］におけるサブグループ解析では投与群との交互作用が認められず（$p = 0.2845$），いずれの集団（中央値以下，中央値超）でもプラセボ群よりアリピプラゾール群で平均変化量が大きい値であったことから，質的な交互作用ではないと考えられた。したがって，ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースライン値はアリピプラゾールの有効性に影響を与える因子ではないと考えられた。それ以外のサブグループにおいて，平均変化量がプラセボ群に比べアリピプラゾール群で大きい値であり，各サブグループと投与群との交互作用は認められなかった（表 2.7.3.3.3-1，表 2.7.3.3.3-2 参照）。

人口統計学的特性及び他の基準値の特性に基づくサブグループ解析を行った結果，各解析対象の被験者数が少なく，得られた結果の分析に限界があるものの，アリピプラゾールの有効性に大きな影響を及ぼす因子はないと考えられる。

2.5.4.4　臨床試験の対象集団と予想される患者集団との相違

DSM-IV-TR 分類において「自閉性障害」と診断された患者を対象としており，試験対象集団は，市販後に実際にアリピプラゾールを投与されると予想される自閉性障害の母集団を代表し得ると考えられた。

2.5.4.5　有効性の結論

自閉性障害の小児患者を対象として臨床試験を実施し，興奮性の症状に対するアリピプラゾール（1～15 mg/日）の有効性について検討し，以下の結論を得た。

1) プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）において，アリピプラゾールは主要評価項目である投与後 8 週の ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量でプラセボに対して統計学的に有意な改善を認め，小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状に対して

有効であることが示された。なお，海外のプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178, CN138-179）においても，アリピプラゾールは主要評価項目でプラセボに対して有意な改善を示し，国内試験の結果と同様であった。

2) プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）において，興奮性の症状を評価するために設定した副次的評価項目の CGI-S，CGI-I 及び反応率で，アリピプラゾールはプラセボに対して改善を示し，主要評価項目で示されたアリピプラゾールの興奮性の症状に対する有効性を支持する結果であった。
3) プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）でアリピプラゾールに反応した被験者のうち，長期試験（031-[redacted]-003）に移行した被験者において，プラセボ対照二重盲検試験終了時に減少が認められた ABC-J 興奮性下位尺度スコアが，長期試験でも安定して維持された。したがって，アリピプラゾールは小児の自閉性障害患者に伴う興奮性の症状に対して長期にわたり有効であることが示唆された。
4) プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）において，人口統計学的特性及び他の基準値の特性に基づくサブグループ解析を行った結果，各解析対象の被験者数が少なく，得られた結果の分析に限界があるものの，いずれの集団でもプラセボに対してアリピプラゾールで平均変化量が大きい値であり，アリピプラゾールの有効性に大きな影響を及ぼす因子はないと考えられた。

以上より，アリピプラゾールは，自閉性障害の小児患者に伴う興奮性に対して有効であり，その効果は長期にわたり維持されることが示された。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価対象試験及び安全性評価の概観

2.5.5.1.1　安全性評価に用いた試験

(1)　自閉性障害

安全性の評価又は参考に使用した，自閉性障害の小児患者を対象とした国内外の臨床試験 6 試験での，アリピプラゾールの用法及び用量，解析対象などを表 2.5.5-1 に示した。

自閉性障害の小児患者を対象に国内で実施した 2 試験の安全性成績を示した。2 試験の内訳は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）と，その完了例を対象とした長期試験（031-[redacted]-003）である。長期試験は，投与期間を医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までとしたため，本申請にあたり，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点でデータカットオフした中間解析の結果を示した。

更に，自閉性障害の小児患者を対象に海外で実施した 4 試験の安全性成績を示した。4 試験の内訳は，プラセボ対照二重盲検試験 2 試験（可変用量：CN138-178，固定用量：CN138-179），この 2 試験の完了例及び新規例を対象とした長期試験（CN138-180），長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）である。これらの海外試験は，対象が国内試験と同様であったことから，安全性成績を提示した。

表 2.5.5-1　　自閉性障害の小児患者を対象とした試験

試験番号	試験略名	対象患者	アリピプラゾール 投与量 投与期間	安全性解析対象	添付資料番号 国内/海外
031-[redacted]-002	自閉性障害のプラセボ対照二重盲検試験	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）	1～15 mg/日 8 週間	アリピプラゾール群：47 例 プラセボ群：45 例	5.3.5.1-01 国内
031-[redacted]-003	自閉性障害の長期試験	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）（031-[redacted]-002 試験の完了例）	1～15 mg/日 医薬品製造販売承認事項一部変更承認時まで	85 例 （アリピプラゾール群からの移行例：44 例，プラセボ群からの移行例：41 例） （20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ時点）	5.3.5.2-01 国内

表 2.5.5-1　　自閉性障害の小児患者を対象とした試験（続き）

試験番号	試験略名	対象患者	アリピプラゾール 投与量 投与期間	安全性解析対象例数	添付資料番号 国内/海外
CN138-178	自閉性障害のプラセボ対照二重盲検試験（可変用量，海外）	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）	2～15 mg/日 8 週間	アリピプラゾール群：47 例 プラセボ群：50 例	5.3.5.1-02 海外
CN138-179	自閉性障害のプラセボ対照二重盲検試験（固定用量，海外）	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）	開始用量 2 mg/日 5 mg/日 10 mg/日 15 mg/日 8 週間	アリピプラゾール 5 mg 群：52 例 10 mg 群：59 例 15 mg 群：54 例 プラセボ群：51 例	5.3.5.1-03 海外
CN138-180	自閉性障害の長期試験（海外）	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）（CN138-178 又は CN138-179 試験の完了例，及び新規例）	2～15 mg/日 52 週間	330 例 （アリピプラゾール群からの移行例：174 例，プラセボ群からの移行例：70 例，新規例：86 例）	5.3.5.2-02 海外
CN138-603	自閉性障害の長期維持療法第 IV 相二重盲検試験（海外）	自閉性障害の小児患者（6～17 歳）	2～15 mg/日 安定期：13～26 週間 二重盲検期：16 週間	安定期：155 例 二重盲検期： アリピプラゾール群：39 例 プラセボ群：43 例	5.3.5.1-04 海外

(2)　その他の小児患者

本申請の対象患者とは異なる疾患の患者が含まれるが，より多くの小児患者の安全性成績を参考とするため，自閉性障害，統合失調症，双極 I 型障害，トゥレット障害の小児患者を対象とした臨床試験での安全性成績を，「2.5.5.12.1 他の適応症で報告されている有害事象との比較」に提示した。この安全性成績は，米国でトゥレット障害の効能追加のため実施した統合解析結果（資料番号 5.3.5.3-04）を基に要約した。

2.5.5.1.2　　安全性成績の評価

国内の自閉性障害の小児患者を対象とした試験では，主に試験ごとの安全性成績を評価した。プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の安全性解析対象はアリピプラゾール群 47 例，プラセボ群 45 例，長期試験（031-[redacted]-003）の安全性解析対象は 85 例であり，プラセボ対照二重盲検試験の大半の被験者が，長期試験に移行した。そこで，プラセボ対照二重盲検試験と長期試験とを統合し，アリピプラゾールを 1 回でも投与されたアリピプラゾール投与例 88 例で，有害事象の初回発現時期別及び初回発現時用量別の解析，サブグループ解析，並びに他の適応症との比較を行った。

海外の自閉性障害のプラセボ対照二重盲検試験 2 試験（CN138-178，CN138-179）の安全性成績は，米国で自閉性障害の効能追加のため FDA に提出した Module 2.7.4 Clinical Summary of Safety（以下，米国の自閉性障害の CTD「2.7.4 臨床的安全性」：資料番号 5.3.5.3-03）から，統合解析の結果［以下，プラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）］を引用して示した。安全

性解析対象は，アリピプラゾール群 212 例，プラセボ群 101 例であった。

海外の長期試験（CN138-180）及び長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の安全性成績は，それぞれ総括報告書を基に示した。なお，本概括評価では，長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験の安全性成績は，主に二重盲検期の結果を評価した。各試験の安全性解析対象は表 2.5.5-1 に示した。

2.5.5.2 曝露状況

国内の 2 試験では，アリピプラゾールの用量は 1～15 mg/日（可変用量）とし，1 日 1 回投与した。投与開始用量は 1 mg/日とし，症状及び忍容性を確認しながら 15 mg/日まで順次増量可能とした。プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）では，アリピプラゾール又はプラセボのいずれかを 8 週間投与した。長期試験（031-[redacted]-003）では，自閉性障害に対するアリピプラゾールの医薬品製造販売承認事項一部変更承認時までを投与期間とした。

国内のプラセボ対照二重盲検試験では，アリピプラゾール群の 47 例がアリピプラゾールを投与され，その全例が 50 日以上投与された。平均投与期間は 55.9 ± 1.5 日（平均値 ± 標準偏差，以下同様），1 日平均投与量は 5.71 ± 2.73 mg であった（表 2.7.4.1.2-1，表 2.7.4.1.2-2 参照）。

国内の長期試験では，全体で 85 例がアリピプラゾールを投与され，このうち 169 日以上（24 週超）投与された被験者の割合は 70.6%（60/85 例），337 日以上（48 週超）投与された被験者の割合は 52.9%（45/85 例）であった。平均投与期間は 428.6 ± 297.2 日，1 日平均投与量は 6.36 ± 3.77 mg であった（表 2.7.4.1.2-4，表 2.7.4.1.2-5 参照）。

海外のプラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）では，アリピプラゾール群 212 例がアリピプラゾールを投与され，このうち 50 日以上投与された被験者は 85.4%（181/212 例）であった。1 日平均投与量が 3.5 mg 超 7.5 mg 以下であった被験者は 41.0%（87/212 例），7.5 mg 超 12.5 mg 以下であった被験者は 52.8%（112/212 例）であった（表 2.7.4.1.2-7，表 2.7.4.1.2-8 参照）。

海外の長期試験（CN138-180）では，全体で 326 例がアリピプラゾールを投与され，このうち 337 日以上投与された被験者は 61.3%（200/326 例）であった。最終評価時の 1 日平均投与量は 9.63 mg であった（表 2.7.4.1.2-9 参照）。

海外の長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の二重盲検期では，アリピプラゾール群 39 例がアリピプラゾールを投与され，このうち 106 日以上投与された被験者は 56.4%（22/39 例）であった。1 日平均投与量（1 週間ごとの平均投与量）は，8.9～10.5 mg であった（表 2.7.4.1.2-10 参照）。

2.5.5.3 被験者集団の特徴，人口統計学的特性及びその他の特性

国内試験は，自閉性障害の小児患者（6～17 歳）を対象とした。長期試験（031-[redacted]-003）はプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の完了例が移行する試験であり，試験ごとに選択された対象集団が異なることはなかった。各試験の選択基準及び除外基準は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した（プラセボ対照二重盲検試験：2.7.6.2.1 参照，長期試験： 2.7.6.2.5 参照）。

国内のプラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では，年齢は 10.3 ± 3.3 歳（平均値 ± 標準偏差，以下同様）であり，被験者の多くは 6～12 歳であった［70.2%（33/47 例）］。性別は男性 83.0%（39/47 例），女性 17.0%（8/47 例），体重は 39.11 ± 17.57 kg，BMI は 18.73 ± 4.21，身

長は 140.69 ± 19.01 cm であった。アリピプラゾール群とプラセボ群とで被験者背景は大きく異ならなかった（表 2.7.4.1.3-1 参照）。

国内の長期試験の全体では，年齢は 10.1 ± 3.0 歳で，被験者の多くは 6～12 歳であった［77.6%（66/85 例）］。性別は男性 80.0%（68/85 例），女性 20.0%（17/85 例），体重は 38.08 ± 16.27 kg，BMI は 18.73 ± 4.00，身長は 139.23 ± 17.91 cm であった（表 2.7.4.1.3-2 参照）。

海外のプラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）では，アリピプラゾール群で，年齢 9.6 歳，性別は男性 88.7%（188/212 例），人種は白人 71.2%（151/212 例），体重 42.5 ± 1.62 kg であった。アリピプラゾール群とプラセボ群とで被験者背景は大きく異ならなかった（表 2.7.4.1.3-3，表 2.7.4.7.2-54 参照）。

海外の長期試験（CN138-180）では，全体の年齢 9.6 歳，性別は男性 87.0%（287/330 例），人種は白人 71.2%（235/330 例），体重 44.4 ± 21.78 kg，身長 141.5 ± 16.83 cm であった（表 2.7.4.1.3-4 参照）。

海外の長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の二重盲検期では，アリピプラゾール群で，年齢 10.1 歳，性別は男性 73.2%（30/41 例），人種は白人 75.6%（31/41 例），体重 51.7 ± 24.38 kg，身長 143.6 ± 14.24 cm であった。アリピプラゾール群とプラセボ群とで被験者背景は大きく異ならなかった（表 2.7.4.1.3-5 参照）。

2.5.5.4　有害事象

2.5.5.4.1　比較的よく見られる有害事象

2.5.5.4.1.1　国内試験

(1)　プラセボ対照二重盲検試験（国内，031-[redacted]-002）

プラセボ対照二重盲検試験の有害事象は，アリピプラゾール群 83.0%（39/47 例），プラセボ群 73.3%（33/45 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-1 参照）。

有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は，アリピプラゾール群では神経系障害 57.4%（27/47 例），プラセボ群では感染症および寄生虫症 44.4%（20/45 例）であった（表 2.7.4.2.1-3 参照）。

アリピプラゾール群で 10%以上に発現した有害事象は，傾眠 51.1%（24/47 例），鼻咽頭炎 21.3%（10/47 例），食欲減退 12.8%（6/47 例）であった。アリピプラゾール群で 5%以上に発現した有害事象のうち，プラセボ群と比べて発現割合が 2 倍以上高かった事象は，傾眠［アリピプラゾール群 51.1%（24/47 例），プラセボ群 8.9%（4/45 例），以下同順］，食欲減退［12.8%（6/47 例），2.2%（1/45 例）］，悪心［6.4%（3/47 例），2.2%（1/45 例）］，嘔吐，倦怠感［各 6.4%（3/47 例），0.0%（0/45 例）］であった（表 2.7.4.2.1-7 参照）。

いずれの投与群でも，高度な有害事象の発現はなかった。重症度別有害事象の発現割合は，アリピプラゾール群では中等度 6.4%（3/47 例），軽度 76.6%（36/47 例）であり，発現した有害事象の多くは軽度であった。プラセボ群では中等度 6.7%（3/45 例），軽度 66.7%（30/45 例）であった（表 2.7.4.7.1-8 参照）。

治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，アリピプラゾール群 59.6%（28/47

例），プラセボ群 20.0%（9/45 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-8 参照）。

(2) 長期試験（国内，031-[redacted]-003）

長期試験の有害事象は，全体で 91.8%（78/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-2 参照）。

全体で，有害事象の発現割合が最も高かった器官別大分類は，感染症および寄生虫症で，その発現割合は 67.1%（57/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-5 参照）。

全体で 10%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎 47.1%（40/85 例），傾眠 29.4%（25/85 例），体重増加 22.4%（19/85 例），インフルエンザ 18.8%（16/85 例），嘔吐 12.9%（11/85 例），胃腸炎 10.6%（9/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-9 参照）。

全体での重症度別有害事象の発現割合は，高度 5.9%（5/85 例），中等度 12.9%（11/85 例），軽度 72.9%（62/85 例）であり，発現した有害事象の多くは軽度であった。発現した高度な有害事象は，自閉症 2.4%（2/85 例），出血性胃炎，胃腸炎，インフルエンザ，レンサ球菌感染，細菌性リンパ節炎が各 1.2%（1/85 例）であった（表 2.7.4.7.1-10 参照）。

副作用は全体で 55.3%（47/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-10 参照）。

2.5.5.4.1.2 自閉性障害の海外試験

海外のプラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）の有害事象は，アリピプラゾール群 89.2%（189/212 例），プラセボ群 74.3%（75/101 例）に発現した。アリピプラゾール群で発現割合が最も高かった有害事象は，鎮静 20.8%（44/212 例）であった（表 2.7.4.2.1-11 参照）。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であり，高度又は極めて高度な有害事象の発現割合はアリピプラゾール群 7.1%（15/212 例），プラセボ群 6.9%（7/101 例）であった（表 2.7.4.7.2-11 参照）。

海外の長期試験（CN138-180）の全体の有害事象は，86.7%（286/330 例）に発現した。発現割合が最も高かった有害事象は，体重増加 23.0%（76/330 例）であった（表 2.7.4.2.1-12 参照）。全体で，発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7.2-12 参照）。

長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の二重盲検期の有害事象は，アリピプラゾール群 56.4%（22/39 例），プラセボ群 32.6%（14/43 例）に発現した。アリピプラゾール群で発現割合が最も高かった有害事象は，上気道感染 10.3%（4/39 例）であった（表 2.7.4.2.1-13 参照）。発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であり，極めて高度な有害事象はなく，高度な有害事象の発現割合はアリピプラゾール群 2.6%（1/39 例），プラセボ群 2.3%（1/43 例）であった（表 2.7.4.7.2-13 参照）。

2.5.5.4.2 人口統計学的特性別，他の基準値の特性別での有害事象発現割合の差異

国内の自閉性障害のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）及び長期試験（031-[redacted]-003）で発現した有害事象及び副作用を，年齢（6～12 歳，13～17 歳），性別，体重（40 kg 未満，40 kg 以上），入院又は外来でサブグループ解析し，各因子の影響を検討した。その結果，有害事象の発現割合が高くなる因子はなかった（表 2.7.4.7.1-24～表 2.7.4.7.1-39，表 2.7.4.7.1-141～表 2.7.4.7.1-148 参照）。

海外の自閉性障害のプラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）及び長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の二重盲検期では，年齢（6～12 歳，13～17 歳），性別，人種

でサブグループ解析した。いずれの試験でも，各因子の例数に偏りが認められ結果の解釈に限界があるものの，有害事象の発現割合はサブグループ間で大きく異ならなかった（表 2.7.4.7.2-16～表 2.7.4.7.2-21 参照）。

なお，自閉性障害，統合失調症，双極 I 型障害，及びトゥレット障害の小児患者を対象とした海外のプラセボ対照短期試験を統合して検討した結果，年齢，性別，人種は，有害事象の発現に影響しないと考えた（「2.5.5.12.1(2) 小児患者を対象とした海外試験」参照）。

2.5.5.4.3　投与期間，投与用量と有害事象との関連

2.5.5.4.3.1　投与期間

投与期間と有害事象との関連は，国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）と，その継続試験である長期試験（031-[redacted]-003）の 2 試験の統合結果を検討した。更に，参考として海外のプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178，CN138-179）と長期試験（CN138-180）の 3 試験の統合結果を検討した。

国内試験 2 試験（031-[redacted]-002，031-[redacted]-003）を統合したアリピプラゾール投与例で，初回発現時期別の有害事象の発現割合は Day 1～7 に最も高く 28.4%（25/88 例）で，Day 8～14 に 18.2%（16/88 例）であった。Day 15～91（0.5～3 ヵ月）での 1 週間ごとの発現割合は，0.0%～10.2%で，Day 92 以降での 3 ヵ月ごとの発現割合は，0.0%～7.9%で推移した。

アリピプラゾール投与例で，全期間に有害事象は 86 例に発現し，このうち 41 例の初回発現時期が投与初期（Day 14 まで）であった。Day 1～7 及び Day 8～14 に発現割合が最も高かった有害事象は，いずれの期間でも傾眠で，発現割合はそれぞれ 10.2%（9/88 例），12.5%（11/88 例）であった。

投与期間の延長に伴って発現割合が明らかに高くなった事象はなかった。Day 57（8 週超）以降に新たに発現した有害事象のうち，発現割合が 5%以上であった有害事象は，齲歯，アレルギー性鼻炎，上気道の炎症，自閉症であったが，その発現時期に特に偏りはなかった。なお，Day 365 以降での初回発現時期別の発現割合が 10%以上であった有害事象は，鼻咽頭炎，胃腸炎，インフルエンザのみであった（表 2.7.4.7.1-16 参照）。

以上より，アリピプラゾール投与後の有害事象の初回発現時期は，投与初期であるものが多かった。また，投与期間の延長に伴い明らかに発現割合が高くなる事象はなく，長期投与時に特に注意するべき安全性上の懸念はないと考えた。

なお，海外のプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178，CN138-179）と長期試験（CN138-180）を統合したアリピプラゾール投与例 368 例で，初回発現時期別の有害事象の発現割合は 3 ヵ月以内で最も高く，投与期間の延長に伴って発現割合が高くなった有害事象はなかった（表 2.7.4.7.2-14 参照）。

2.5.5.4.3.2　投与用量

投与用量と有害事象との関連は，国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）と，その継続試験である長期試験（031-[redacted]-003）の 2 試験の統合結果を検討した。更に，参考としてアリピプラゾールを固定用量 5，10，15 mg/日で投与した海外のプラセボ対照二重盲検試験（CN138-179）の

結果を，用量群別に検討した。

国内試験 2 試験（031-[redacted]-002，031-[redacted]-003）を統合したアリピプラゾール投与例で，初回発現時用量別の有害事象の発現割合は，1 mg/日 29.5%（26/88 例），3 mg/日 34.1%（30/88 例），6 mg/日 26.4%（19/72 例），9 mg/日 22.4%（11/49 例）であり，12 mg/日以上での初回発現はなかった。明らかに用量依存的に発現割合が高くなった事象はなかった（表 2.7.4.7.1-22 参照）。

なお，海外で実施したプラセボ対照二重盲検試験（CN138-179）では，アリピプラゾールを 5，10，15 mg/日の固定用量で投与した。各群での有害事象の発現割合は，アリピプラゾール 5 mg 群 88.5%（46/52 例），10 mg 群 89.8%（53/59 例），15 mg 群 85.2%（46/54 例），プラセボ群 72.5%（37/51 例）であった。3 用量群のいずれかで 10%以上に発現した有害事象のうち，用量の増加に伴い発現割合が高くなった有害事象は，錐体外路障害（5 mg 群 3.8%，10 mg 群 6.8%，15 mg 群 11.1%），流涎過多（5 mg 群 1.9%，10 mg 群 6.8%，15 mg 群 11.1%）であったが，いずれも軽度又は中等度であった（表 2.7.4.7.2-15，表 2.7.6.2.3-18 参照）。

2.5.5.5 死亡

いずれの国内試験（031-[redacted]-002, 031-[redacted]-003）及び海外試験（CN138-178, CN138-179, CN138-180, CN138-603）でも，死亡の報告はなかった。

2.5.5.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象は，国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群での発現はなく，プラセボ群では 2.2%（1/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）の全体では 7.1%（6/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.2.1-16 参照）。

国内の長期試験の全体で発現した重篤な有害事象は，自閉症 2.4%（2/85 例），倦怠感，細菌性リンパ節炎，激越，急性糸球体腎炎，アデノイド肥大，性的虐待が各 1.2%（1/85 例）であった。このうち，倦怠感，激越，及び性的虐待は同一被験者で発現した。倦怠感は治験薬との関連性は否定されず，そのほかの事象はいずれも治験薬との関連性は否定された。転帰は，自閉症（2 例）及び性的虐待は未回復で調査を終了し，倦怠感，細菌性リンパ節炎，激越，アデノイド肥大は回復であった（表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.7.1-51 参照）。

重篤な有害事象の発現時期及び発現時用量に，一定の傾向はなかった。未知の重篤な副作用はなかった。

海外のプラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）で，重篤な有害事象はアリピプラゾール群 0.9%（2/212 例）に発現し，プラセボ群での発現はなかった。アリピプラゾール群で発現した重篤な有害事象は，失神寸前の状態，攻撃性が各 0.5%（1/212 例）であった。このうち，治験薬との関連性が否定されなかった事象は失神寸前の状態であった（表 2.7.4.2.1-18，表 2.7.4.7.2-34 参照）。

海外の長期試験（CN138-180）で，重篤な有害事象は全体の 2.7%（9/330 例）に発現した。発現した重篤な有害事象は，攻撃性 0.6%（2/330 例），衝動行為，自殺念慮，急性中耳炎，咽頭扁桃炎，嚥下障害，副鼻腔炎，皮膚感染，胆嚢炎，胆石症，痙攣，喘息が各 0.3%（1/330 例）であった。このうち，治験薬との関連性が否定されなかった事象は痙攣であった（表 2.7.4.2.1-19，表 2.7.4.7.2-35 参照）。

海外の長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の二重盲検期に，重篤な有害事象は発現しなかった。

2.5.5.7　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は，国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群での発現はなく，プラセボ群では 2.2%（1/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）の全体では 8.2%（7/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-20，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

国内の長期試験の全体で投与中止に至った有害事象は，体重増加，自閉症が各 2.4%（2/85 例），悪心，鼻咽頭炎，過食，食欲亢進，傾眠が各 1.2%（1/85 例）であった。このうち，体重増加と食欲亢進の各 1 例は同一被験者，悪心と過食の各 1 例は同一被験者であった。転帰は，体重増加（2 例），自閉症（2 例），過食，食欲亢進は未回復で調査を終了し，傾眠，悪心，鼻咽頭炎は回復又は軽快であった（表 2.7.4.2.1-21，表 2.7.4.7.1-55 参照）。

国内の長期試験で，投与中止に至った有害事象の発現時期及び発現時用量に，一定の傾向はなかった。

海外のプラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）の投与中止に至った有害事象は，アリピプラゾール群 10.4%（22/212 例），プラセボ群 7.9%（8/101 例）に発現した。アリピプラゾール群で発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は鎮静 3.3%（7/212 例）であった（表 2.7.4.2.1-24 参照）。長期試験（CN138-180）での投与中止に至った有害事象の発現割合は，全体で 10.0%（33/330 例）であり，発現割合が最も高かった事象は体重増加，攻撃性が各 2.1%（7/330 例）であった（表 2.7.4.2.1-25 参照）。長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の二重盲検期に，投与中止に至った有害事象はなかった。

2.5.5.8　減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は，国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）ではアリピプラゾール群 23.4%（11/47 例），プラセボ群 6.7%（3/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）の全体では 25.9%（22/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-22，表 2.7.4.2.1-23 参照）。

減量に至った有害事象は，国内のプラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群で傾眠 12.8%（6/47 例），食欲減退 4.3%（2/47 例），下痢，悪心，活動性低下，体重減少，鎮静が各 2.1%（1/47 例）であった。国内の長期試験の全体で 2 例以上に発現した減量に至った有害事象は，傾眠 11.8%（10/85 例），流涎過多 3.5%（3/85 例），悪心，活動性低下，倦怠感，食欲減退が各 2.4%（2/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-22，表 2.7.4.2.1-23 参照）。

国内のプラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群で減量に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して高かったが，治験薬を減量することにより，治験薬の投与を中止することなく治験を継続できた。また，国内の長期試験で，減量に至った有害事象の発現割合は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群と比較して特に高くなることはなかった。

2.5.5.9　注目すべき有害事象

国内試験では，小児患者への抗精神病薬の投与時に留意が必要な有害事象として，錐体外路系有害事象，悪性症候群関連有害事象，痙攣関連有害事象，起立性障害関連有害事象，自殺・自殺

企図関連有害事象, 過鎮静関連有害事象, 糖・脂質代謝関連有害事象, QT 間隔延長関連有害事象, 及び発育障害関連有害事象に着目した。錐体外路系有害事象は治験責任医師等が錐体外路系有害事象と判断した事象を集計し，そのほかの各関連有害事象の定義は表 2.7.4.7.1-1 に示した。本項には国内試験の検討結果を示し，海外試験の結果は「2.7.4.2.1.5 (2) 海外試験」に示した。

2.5.5.9.1 錐体外路系有害事象

錐体外路系有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）ではアリピプラゾール群 6.4%（3/47 例），プラセボ群 2.2%（1/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）では全体で 9.4%（8/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-26，表 2.7.4.2.1-28 参照）。

発現割合が最も高かった錐体外路系有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では流涎過多 4.3%（2/47 例）であり，長期試験の全体でも流涎過多 7.1%（6/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-26，表 2.7.4.2.1-28 参照）。

両試験共に，発現した錐体外路系有害事象は，すべて軽度であり，重篤と判断された事象，投与中止に至った事象はいずれもなかった（表 2.7.4.2.1-27，表 2.7.4.2.1-29，表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.2.1-20，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群及び長期試験の全体で，錐体外路系有害事象に対し，処置薬を使用した被験者や治験薬を減量した被験者が認められたが，いずれも治験薬の投与を中止することなく治験を継続できた（表 2.7.4.7.1-64，表 2.7.4.7.1-66，表 2.7.4.7.1-68，表 2.7.4.7.1-70 参照）。

長期試験の全体で発現した錐体外路系有害事象で，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群と比較して発現割合が特に高かった事象はなかった。

発現した錐体外路系有害事象のうち，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群及び長期試験の全体で最も発現割合が高かった流涎過多の重症度はすべて軽度であり，重篤と判断された事象，投与中止に至った事象はなかった。なお，遅発性ジスキネジア及びジスキネジアの発現はなかった（表 2.7.4.2.1-26，表 2.7.4.2.1-28，表 2.7.4.2.1-27，表 2.7.4.2.1-29，表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.2.1-20，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

2.5.5.9.2 悪性症候群関連有害事象

国内試験（031-[redacted]-002，031-[redacted]-003）で，MedDRA 基本語の「悪性症候群」の発現はなかった。

悪性症候群関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）ではアリピプラゾール群 8.5%（4/47 例），プラセボ群 4.4%（2/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）の全体では 14.1%（12/85 例）に発現した。いずれの事象も重症度は軽度であり，重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象はなかった（表 2.7.4.2.1-30，表 2.7.4.2.1-31，表 2.7.4.7.1-8，表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.2.1-20，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

長期試験で発現した悪性症候群関連有害事象で，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群と比較して発現割合が特に高かった事象はなかった。

2.5.5.9.3 痙攣関連有害事象

国内試験（031-[redacted]-002，031-[redacted]-003）で，痙攣関連有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-132，

表 2.7.4.7.1-133 参照）。

2.5.5.9.4　起立性障害関連有害事象

国内試験（031-[redacted]-002，031-[redacted]-003）で，起立性障害関連有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-134，表 2.7.4.7.1-135 参照）。

2.5.5.9.5　自殺・自殺企図関連有害事象

自殺・自殺企図関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群で発現はなく，プラセボ群では 4.4%（2/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）の全体での発現はなかった（表 2.7.4.2.1-32，表 2.7.4.7.1-136 参照）。

2.5.5.9.6　過鎮静関連有害事象

過鎮静関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）ではアリピプラゾール群 57.4%（27/47 例），プラセボ群 8.9%（4/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）では全体で 34.1%（29/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-33，表 2.7.4.2.1-34 参照）。

発現割合が最も高かった過鎮静関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では傾眠 51.1%（24/47 例）であり，長期試験の全体でも傾眠 29.4%（25/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-33，表 2.7.4.2.1-34 参照）。

過鎮静関連有害事象の重症度は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群ではいずれの事象も軽度又は中等度であり，重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象はなかった。長期試験の全体では，いずれの事象も軽度又は中等度であり，重篤と判断された事象は倦怠感 1.2%（1/85 例），投与中止に至った事象は傾眠 1.2%（1/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-33，表 2.7.4.2.1-34，表 2.7.4.7.1-8，表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.2.1-20，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

長期試験で発現した過鎮静関連有害事象で，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群と比較して発現割合が特に高かった事象はなかった。

2.5.5.9.7　糖・脂質代謝関連有害事象

糖代謝関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群で発現はなく，プラセボ群では 2.2%（1/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）全体での発現はなかった（表 2.7.4.2.1-35，表 2.7.4.7.1-137 参照）。脂質代謝関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験では両群共に発現はなく，長期試験の全体では 2.4%（2/85 例）に発現した（表 2.7.4.7.1-138，表 2.7.4.2.1-36 参照）。

長期試験の全体で発現した脂質代謝関連有害事象は，血中トリグリセリド増加 2.4%（2/85 例）であり，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群と比較して発現割合が特に高かった事象はなかった。重症度はいずれも軽度であり，重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象はなかった（表 2.7.4.2.1-36，表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

また，糖・脂質代謝に関連する臨床検査値として血糖，ヘモグロビン A1c，総コレステロール，及びトリグリセリド（中性脂肪）をみると，いずれの項目でも，実測値の平均値はそれぞれ基準

範囲内で変動し，アリピプラゾール投与前後での変動は小さかった（表 2.7.4.7.1-102，表 2.7.4.7.1-103 参照）。

以上より，アリピプラゾールが糖・脂質代謝に影響を与えないと考えた。

2.5.5.9.8　QT 間隔延長関連有害事象

国内試験（031-[redacted]-002，031-[redacted]-003）で，QT 間隔延長関連有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-139，表 2.7.4.7.1-140 参照）。なお，QTc の解析結果は「2.5.5.11.3 心電図」に記載した。

2.5.5.9.9　発育障害関連有害事象

小児患者を対象としたため，発育障害関連有害事象に着目した。

発育障害関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）ではアリピプラゾール群 2.1%（1/47 例），プラセボ群 2.2%（1/45 例）に発現し，長期試験（031-[redacted]-003）では全体で 22.4%（19/85 例）に発現した（表 2.7.4.2.1-37，表 2.7.4.2.1-38 参照）。

発現した発育障害関連有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では体重減少 2.1%（1/47 例）であり，長期試験の全体では体重増加 22.4%（19/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-37，表 2.7.4.2.1-38 参照）。

発育障害関連有害事象の重症度は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では軽度であり，非重篤で，投与は継続された。長期試験の全体ではいずれも軽度又は中等度であり，重篤と判断された事象はなかった。投与中止に至った発育障害関連有害事象は，体重増加 2.4%（2/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-37，表 2.7.4.2.1-38，表 2.7.4.7.1-8，表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.2.1-20，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

発育障害関連有害事象のうち，体重増加は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群と比較して長期試験の全体で発現割合が高かったが，ほとんどが軽度であった。

なお，プラセボ対照二重盲検試験及び長期試験の体重，並びに長期試験の身長については「2.5.5.11.2 体重，身長」に記載した。

2.5.5.10　臨床検査

本項では，国内試験の検討結果を示した。

2.5.5.10.1　血液学的検査，生化学的検査，尿検査

アリピプラゾール投与後に，臨床検査値（血液学的検査，生化学的検査）が臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合を求めた。変動の基準は表 2.7.4.1.1-3 に示した。なお，CK（CPK）については「2.5.5.10.2 CK（CPK）」に，プロラクチンについては「2.5.5.10.3 プロラクチン」に記載した。

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群で，臨床的に問題となる臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が 5%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目は，プロラクチンの低下［アリピプラゾール群 85.1%（40/47 例），プラセボ群 4.5%（2/44 例）］であった（表 2.7.4.7.1-104 参照）。長期試験（031-[redacted]-003）の全体で，臨床的に問題となる臨床検査値の変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は，プロラクチンの低下 90.1%（73/81

例），総コレステロールの上昇 14.8%（12/81 例），空腹時トリグリセリド（中性脂肪）の上昇 11.1%（2/18 例）であった（表 2.7.4.7.1-105 参照）。

プロラクチンの変動や関連有害事象に関しては「2.5.5.10.3 プロラクチン」に，脂質代謝関連有害事象に関しては「2.5.5.9.7 糖・脂質代謝関連有害事象」に記載した。

2.5.5.10.2 CK（CPK）

国内試験（031-[redacted]-002，031-[redacted]-003）で，臨床的に問題となる CK（CPK）の上昇が認められた被験者はなく，有害事象として報告された CK（CPK）の上昇（有害事象名は血中クレアチンホスホキナーゼ増加）もなかった（表 2.7.4.7.1-104，表 2.7.4.7.1-105，表 2.7.4.7.1-4，表 2.7.4.7.1-6 参照）。

2.5.5.10.3 プロラクチン

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群で，プロラクチンのベースラインでの実測値（平均値，OC，以下同様）は 14.286 ng/mL（47 例），投与後 8 週の実測値及びベースラインからの変化量（平均値，OC，以下同様）は 1.571 ng/mL，−12.715 ng/mL（47 例）であった。プラセボ群で，ベースラインでの実測値は 16.734 ng/mL（45 例），投与後 8 週の実測値及びベースラインからの変化量は 14.073 ng/mL，−3.226 ng/mL（42 例）であった（表 2.7.4.7.1-106 参照）。投与後 8 週のプロラクチンは，アリピプラゾール群で，プラセボ群と比較して低下が認められた。

長期試験（031-[redacted]-003）でプラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群からの移行例のベースラインでの実測値は 1.425 ng/mL（44 例），投与後の実測値及びベースラインからの変化量は，投与後 24 週 0.932 ng/mL，−0.268 ng/mL（33 例），投与後 48 週 1.055 ng/mL，−0.277 ng/mL（26 例），投与後 96 週 0.670 ng/mL，−0.285 ng/mL（15 例）であった。プラセボ群からの移行例のベースラインでの実測値は 14.032 ng/mL（41 例），投与後の実測値及びベースラインからの変化量は，投与後 24 週 0.904 ng/mL，−14.017 ng/mL（28 例），投与後 48 週 0.822 ng/mL，−12.378 ng/mL（20 例），投与後 96 週 0.756 ng/mL，−14.407 ng/mL（11 例）であった（表 2.7.4.7.1-107 参照）。

以上のことから，アリピプラゾールの投与後にプロラクチンの上昇は認められなかったため，安全性に大きな問題はないと考えた。なお，プラセボ対照二重盲検試験及び長期試験のいずれでも，プロラクチン上昇関連有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-110，表 2.7.4.7.1-112 参照）。

2.5.5.11 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項では国内試験を中心に示し，体重の評価では海外試験の結果も参照した。

2.5.5.11.1 バイタルサイン

各バイタルサイン項目の記述統計量及び臨床的に問題となる変動を示した被験者の割合を検討した。

バイタルサインの各項目のベースラインからの平均変化量では，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）及び長期試験（031-[redacted]-003）のいずれの試験でも，特に注目すべき変化は認められなかった（表 2.7.4.7.1-114，表 2.7.4.7.1-115 参照）。

プラセボ対照二重盲検試験で臨床的に問題となるバイタルサインの変動が認められた被験者の割合が 10%以上かつプラセボ群の 2 倍以上であった項目はなかった（表 2.7.4.7.1-116 参照）。長期試験の全体で，臨床的に問題となるバイタルサインの変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は，収縮期血圧の低下が 6～12 歳で 16.7%（11/66 例），13 歳以上で 36.8%（7/19 例），拡張期血圧の上昇が 6～12 歳で 12.1%（8/66 例），13 歳以上で 15.8%（3/19 例），拡張期血圧の低下が 6～12 歳で 30.3%（20/66 例），13 歳以上で 47.4%（9/19 例）であった（表 2.7.4.7.1-117 参照）。

長期試験で発現した有害事象のうち，MedDRA 基本語に「血圧」を含む事象はなかった（表 2.7.4.7.1-6 参照）。

2.5.5.11.2　体重，身長

(1)　体重

国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群では，体重のベースラインの実測値（平均値 ± 標準偏差，以下同様）が 39.11 ± 17.57 kg（47 例），投与後 8 週（OC）の実測値及びベースラインからの変化量（平均値，以下同様）は 40.34 ± 17.60 kg，1.24 kg（47 例）であった。プラセボ群のベースラインでの実測値は 36.44 ± 15.47 kg（45 例），投与後 8 週（OC）の実測値及びベースラインからの変化量は 35.22 ± 14.39 kg，0.59 kg（42 例）であった（表 2.7.4.4.2-1 参照）。国内の長期試験（031-[redacted]-003）で，全体の体重のベースラインでの実測値が 38.08 ± 16.27 kg（85 例），投与後（OC）の実測値及びベースラインからの変化量は，投与後 24 週 42.06 ± 17.01 kg，3.19 kg（62 例），投与後 48 週 45.15 ± 16.86 kg，5.58 kg（46 例），投与後 96 週 50.22 ± 17.66 kg，9.27 kg（26 例）であった（表 2.7.4.4.2-2 参照）。

標準的な成長との比較のため，日本小児内分泌学会による成長曲線データ[10]を用いて体重の z-スコア及びパーセンタイルを算出した。国内のプラセボ対照二重盲検試験で，体重の z-スコアは，アリピプラゾール群のベースラインでの実測値が 0.08 ± 1.16（47 例），投与後 8 週（OC）の実測値及びベースラインからの変化量は 0.21 ± 1.08，0.13（47 例）であった。プラセボ群のベースラインでの実測値は 0.06 ± 1.17（45 例），投与後 8 週（OC）の実測値及びベースラインからの変化量は 0.02 ± 1.28，−0.01（42 例）であった。体重のパーセンタイルは，アリピプラゾール群のベースラインでの実測値は 50.87 ± 32.20（47 例），投与後 8 週（OC）の実測値及びベースラインからの変化量は 54.53 ± 31.19，3.65（47 例）であった。プラセボ群のベースラインでの実測値は 53.04 ± 29.79（45 例），投与後 8 週（OC）の実測値及びベースラインからの変化量は 52.23 ± 31.42，0.30（42 例）であった。投与後 8 週の体重の z-スコア及びパーセンタイルのベースラインからの平均変化量は，いずれの群でも小さかった（表 2.7.4.7.1-118，表 2.7.4.7.1-119 参照）。国内の長期試験の全体では，体重の z-スコアは，ベースラインでの実測値が 0.16 ± 1.18（85 例），投与後（OC）のベースラインからの変化量は投与後 4～48 週に 0.05～0.23，投与後 56～96 週に 0.07～0.20，投与後 104～144 週に−0.23～0.11 で推移した。投与後 48 週の実測値及びベースラインからの変化量は 0.28 ± 1.35，0.23（46 例），投与後 96 週の実測値及びベースラインからの変化量は 0.15 ± 1.60，0.10（26 例）であった。体重のパーセンタイルは，ベースラインでの実測値が 54.66 ± 31.18（85 例），投与後（OC）のベースラインからの変化量は投与後 4～48

週に 1.46～6.24，投与後 56～96 週に 1.89～5.29，投与後 104～144 週に−0.54～5.22 で推移した。投与後 48 週の実測値及びベースラインからの変化量は 58.17 ± 32.85，6.24（46 例），投与後 96 週の実測値及びベースラインからの変化量は 56.28 ± 34.45，3.42（26 例）であった。投与期間を通して，体重の z-スコア及びパーセンタイルのベースラインからの変化量は小さかった（表 2.7.4.7.1-121，表 2.7.4.7.1-122 参照）。

有害事象として，国内のプラセボ対照二重盲検試験では，体重増加がアリピプラゾール群 0.0%（0/47 例），プラセボ群 2.2%（1/45 例），体重減少がアリピプラゾール群 2.1%（1/47 例），プラセボ群 0.0%（0/45 例）に発現した。いずれの有害事象も重症度は軽度であり，重篤と判断された事象及び投与中止に至った事象はなかった（表 2.7.4.2.1-37，表 2.7.4.7.1-8，表 2.7.4.2.1-14，表 2.7.4.2.1-20 参照）。国内の長期試験では，全体で体重増加が 22.4%（19/85 例）に発現し，体重減少の発現はなかった。発現した体重増加の重症度はほとんどが軽度であり，重篤と判断された事象はなかった。投与中止に至った体重増加は，2.4%（2/85 例）であった（表 2.7.4.2.1-38，表 2.7.4.7.1-10，表 2.7.4.2.1-16，表 2.7.4.2.1-21 参照）。

海外のプラセボ対照二重盲検統合（CN138-178，CN138-179）で，最終評価時（8 週，LOCF）の体重のベースラインからの変化量は，アリピプラゾール群 1.6 kg，プラセボ群 0.4 kg であった（表 2.7.4.7.2-54 参照）。海外の長期試験（CN138-180）の全体で，最終評価時（52 週，LOCF）の体重のベースラインからの変化量は 6.3 kg であった（表 2.7.4.7.2-59 参照）。海外の長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験（CN138-603）の二重盲検期で，最終評価時（16 週，LOCF）の体重のベースラインからの変化量は，アリピプラゾール群 2.2 kg，プラセボ群 0.6 kg であった（表 2.7.4.7.2-65 参照）。

標準的な成長との比較のため，Centers for Disease Control and Prevention による成長曲線[11]を用いて体重の z-スコアを算出した。海外のプラセボ対照二重盲検統合で，z-スコアの最終評価時（8 週，LOCF）のベースラインからの変化量は，アリピプラゾール群で 0.116，プラセボ群で−0.014 であった（表 2.7.4.7.2-55 参照）。海外の長期試験で，z-スコアのベースラインからの変化量（OC）は，3 ヵ月以下で 0.10 と初期にやや増加傾向であったが，その後 3～6 ヵ月で 0.22，6～9 ヵ月で 0.26，9 ヵ月超で 0.26 と同様の値で推移し，投与期間の延長に伴い特に増加することはなかった（表 2.7.4.7.2-60 参照）。海外の長期維持療法第Ⅳ相二重盲検試験の二重盲検期で，アリピプラゾール群での z-スコアのベースラインからの変化量（OC）は投与後 2～16 週に 0.0～0.2 で推移し，最終評価時（16 週，LOCF）には 0.1 であった。プラセボ群での z-スコアのベースラインからの変化量（平均値，OC）は投与後 2～16 週に−0.1～0.1 で推移し，最終評価時（16 週，LOCF）には−0.0 であった（表 2.7.4.7.2-66 参照）。

国内試験，海外試験のいずれも，アリピプラゾール投与後の体重の推移は標準的な成長と比べ大きく異ならなかった。また，国内試験で発現した体重増加の有害事象はほとんどが軽度であった。

(2) 身長

身長は，長期試験（031-[redacted]-003）のみで評価した。

長期試験の全体で，身長は，ベースラインでの実測値（平均値 ± 標準偏差，以下同様）が 139.23 ± 17.91 cm（85 例），投与後（OC）の実測値及びベースラインからの変化量（平均値，以

下同様）は投与後 24 週 142.62 ± 17.45 cm, 2.43 cm（62 例）, 投与後 48 週 147.53 ± 16.05 cm, 4.93 cm（46 例），投与後 96 週 153.61 ± 14.46 cm，9.85 cm（26 例）であった（表 2.7.4.4.2-5 参照）。

標準的な成長との比較のため，日本小児内分泌学会による成長曲線データ [10] を用いて身長の z-スコア及びパーセンタイルを算出した。身長の z-スコアは，ベースラインでの実測値が −0.01 ± 1.00（85 例），投与後（OC）のベースラインからの変化量は，投与後 24 週−0.02 ± 0.22（62 例），投与後 48 週 0.01 ± 0.27（46 例），投与後 96 週−0.11 ± 0.43（26 例）であった。身長のパーセンタイルは，ベースラインでは 50.16 ± 27.59（85 例），投与後（OC）のベースラインからの変化量は，投与後 24 週−0.93 ± 7.11（62 例），投与後 48 週 0.04 ± 8.63（46 例）であり，投与後 96 週−1.90 ± 13.22（26 例）であった。

投与期間を通して, 身長の z-スコア及びパーセンタイルのベースラインからの平均変化量は小さく, 身長の推移は標準的な成長と比べ大きく異ならなかった（表 2.7.4.7.1-121, 表 2.7.4.7.1-122 参照）。

2.5.5.11.3　心電図

心電図パラメータのベースラインからの平均変化量では，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）で，アリピプラゾール群とプラセボ群とを比較して特に注目すべき変化は認められず，長期試験（031-[redacted]-003）でも，特に注目すべき変化は認められなかった（表 2.7.4.7.1-126，表 2.7.4.7.1-129 参照）。

臨床的に問題となる心電図パラメータの変動が認められた被験者の割合が 10%以上であった項目は，両試験共になかった（表 2.7.4.7.1-127，表 2.7.4.7.1-130 参照）。

QTcF 間隔は，プラセボ対照二重盲検試験では，いずれかの時点で 500 ms を超えた被験者はいずれの群でもなく, ベースラインからの変化量の増加が 60 ms 以上であった被験者もいなかった。QTcF 間隔の分布は, アリピプラゾール群とプラセボ群で大きく異ならなかった（表 2.7.4.7.1-128）。長期試験でも，いずれかの時点で 500 ms を超えた被験者はなく，ベースラインからの変化量の増加が 60 ms 以上であった被験者もいなかった。

いずれの試験でも，QTcN 間隔，QTcB 間隔でも同様の結果が認められた（表 2.7.4.7.1-128，表 2.7.4.7.1- 131 参照）。

なお，QT 間隔延長関連有害事象の発現はなかった（「2.5.5.9.8 QT 間隔延長関連有害事象」参照）。

2.5.5.12　特別な患者集団及び状況下での安全性

本申請に際し，高齢者，妊婦，授乳婦を対象とする試験は実施していない。また，小児を対象とした薬物相互作用の検討も実施していない。

2.5.5.12.1　他の適応症で報告されている有害事象との比較

日本で，アリピプラゾールは小児患者を対象とした適応症はないため，成人での安全性プロファイルとして現行のアリピプラゾール添付文書の安全性情報を用い，自閉性障害の国内試験 2 試験で発現した副作用を検討した。また，アリピプラゾールの小児患者での安全性の参考データとして，海外で実施した小児患者を対象とした試験全体（一部，日本試験を含む）を統合したデー

タを示した。

(1) 国内の小児患者と成人患者

現行のアリピプラゾール添付文書の安全性情報を用い，小児患者を対象とした自閉性障害の国内試験 2 試験を統合したアリピプラゾール投与例での副作用を検討した。アリピプラゾール投与例で 5%以上に発現した副作用は，傾眠 48.9%（43/88 例），体重増加 18.2%（16/88 例），流涎過多，食欲亢進が各 9.1%（8/88 例），悪心，食欲減退が各 6.8%（6/88 例），倦怠感 5.7%（5/88 例）であった。これらの事象は，いずれも現行のアリピプラゾールの添付文書で既に注意喚起している。また，アリピプラゾール投与例で高度な副作用の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-41，表 2.7.4.7.1-43 参照）。

(2) 小児患者を対象とした海外試験

海外では，自閉性障害，統合失調症，双極 I 型障害，及びトゥレット障害の小児患者を対象とした臨床試験が実施され，米国のトゥレット障害の CTD「2.7.4 臨床的安全性」（資料番号 5.3.5.3-04）では，海外で実施したプラセボ対照短期試験の 6 試験（短期統合例：732 例），及び長期維持療法試験 1 試験と長期試験 7 試験（長期統合例：1408 例）で，それぞれ統合解析を行った。これらの統合解析対象には，本申請とは適応症が異なる患者が含まれるものの，小児でのアリピプラゾールの安全性の参考として示した。

短期統合例のアリピプラゾール群で発現割合が最も高かった有害事象は，傾眠 16.7%，次いで頭痛 13.4%，疲労 11.2%であった（表 2.7.4.5.1-1 参照）。また，長期統合例で発現割合が最も高かった有害事象は体重増加 14.4%であり，次いで頭痛 11.4%であった（表 2.7.4.5.1-2 参照）。長期統合例での有害事象の発現割合は，短期統合例のアリピプラゾール群に比べて低く，投与期間の延長に伴い発現割合が高くなることはなかった。

短期統合例での有害事象の発現割合を年齢別，性別，人種別に検討した結果，いずれの因子も有害事象の発現に大きな影響を与えないと考えた（表 2.7.4.7.2-22, 表 2.7.4.7.2-23, 表 2.7.4.7.2-24 参照）。

海外で実施したすべての小児患者を対象とした試験でのアリピプラゾール全体で，死亡が 3 例報告された（表 2.7.4.5.1-3 参照）。3 例共に長期統合例に含まれる統合失調症患者で，死亡に至った有害事象は，感電死，細菌性肺炎，各種物質毒性（症例報告書用語：acute heroin toxicity, accidental）であった。いずれも治験薬との関連性は否定された。

短期統合例のアリピプラゾール群で発現割合が最も高かった重篤な有害事象は，双極性障害 0.7%，次いで攻撃性 0.5%であった（表 2.7.4.7.2-25 参照）。長期統合例で発現割合が最も高かった重篤な有害事象は統合失調症 1.7%，次いで自殺念慮 0.8%であった（表 2.7.4.7.2-26 参照）。

短期統合例のアリピプラゾール群で発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，鎮静 1.4%，次いで疲労 1.0%，錐体外路障害 0.8%，傾眠 0.8%であった（表 2.7.4.7.2-27 参照）。長期統合例で発現割合が最も高かった投与中止に至った有害事象は，統合失調症 1.3%，次いで体重増加 0.7%，攻撃性 0.7%であった（表 2.7.4.7.2-28 参照）。

自閉性障害の国内試験 2 試験で発現した有害事象を，海外の自閉性障害，統合失調症，双極 I 型障害及びトゥレット障害の小児患者を対象とした臨床試験で発現した有害事象と視察的に比

べると，発現した有害事象の種類は大きく異ならなかった。

2.5.5.12.2　過量投与

国内のプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）では，1 回量として 15 mg を超える用量を服用した被験者はいなかった（資料番号 5.3.5.1-01：16.2.5.1 参照）。国内の長期試験（031-[redacted]-003）では，1 回の投与量が 24 mg であった被験者が 1 例報告された。当該被験者は，処方量 15 mg/日のところ，1 回で 24 mg を 1 日服用した。この服用後 1 ヵ月以内に有害事象の発現はなく，被験者はその後 1 年以上治験を継続した（資料番号 5.3.5.2-01：16.2.5.1，16.2.7.1 参照）。

2.5.5.12.3　依存性又は乱用を誘発する可能性

国内及び海外共に，薬物乱用に関して観察することを目的とした小児対象試験は実施していない。国内試験の安全性解析対象例では，多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現はなかった（表 2.7.4.7.1-4，表 2.7.4.7.1-6 参照）。

2.5.5.12.4　離脱症状及び反跳現象

国内及び海外共に，離脱症状及び反跳現象を観察することを目的とした試験は実施していない。

2.5.5.13　機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内及び海外共に，機械操作に対する影響又は精神機能の障害を観察することを目的とした試験は実施していない。

国内試験では，傾眠がプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール群で 51.1%（24/47 例），長期試験（031-[redacted]-003）の全体で 29.4%（25/85 例）に発現した。浮動性めまい及び体位性めまいの発現はいずれの試験でもなかった（表 2.7.4.7.1-4，表 2.7.4.7.1-6 参照）。

以上より，本剤投与中は危険を伴う機械の操作に従事させないように注意する必要がある。なお，現行のアリピプラゾール添付文書には，これらの注意喚起を既に記載している。

2.5.5.14　世界における市販後使用経験

アリピプラゾールの市販後データは，2013 年 7 月 17 日～2014 年 7 月 16 日に収集された情報より作成された，アリピプラゾールの定期的ベネフィット・リスク評価報告（Periodic Benefit-Risk Evaluation Report，以下 PBRER）第 [redacted] 版のデータに基づいて記載した。

19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に米国で初めて治験を開始して以降，2014 年 7 月 16 日までの間，治験に参加した 28195 人の患者にアリピプラゾールが投与されている。また，2002 年 7 月 1 日以降，2014 年 3 月 31 日までに販売されたアリピプラゾールは 47266766382 mg（主要な国のデータを元にした近似値）であり，患者 1 人あたり 15 mg/日を 0.5 年間，計 2700 mg 投与されたとすると，8753105 人・年の患者に投与されたと推定される。

PBRER 第 [redacted] 版で収集された重篤な副作用は，自発報告では 2612 件，市販後の非介入試験からの報告では 129 件だった。このうち，最も多く報告された重篤な副作用は，自発報告では自殺念慮 102 件，市販後の非介入試験からの報告では肺炎 8 件であった。

2.5.5.15　安全性の結論

自閉性障害の小児患者にアリピプラゾールを投与した結果から得られた安全性の結論を，以下に示した。

国内で実施した 2 試験で，安全性解析対象はプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）ではアリピプラゾール群 47 例，プラセボ群 45 例であり，長期試験（031-[redacted]-003）では 85 例であった。

- プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では, 1 日平均投与量は 5.71 ± 2.73 mg（平均値 ± 標準偏差，以下同様），平均投与期間は 55.9 ± 1.5 日であった。長期試験の全体では，1 日平均投与量は 6.36 ± 3.77 mg，平均投与期間は 428.6 ± 297.2 日であった。
- 有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群で 83.0%に発現し，プラセボ群の 73.3%と比べて大きく異なることはなかった。長期試験の全体では 91.8%に発現した。いずれの試験も，有害事象の重症度別でみると，軽度又は中等度の発現割合が高かった。発現割合が最も高かった有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群で傾眠 51.1%，長期試験の全体では鼻咽頭炎 47.1%であった。
- 死亡例は，いずれの試験でも認められなかった。
- 重篤と判断された有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では発現はなかった。長期試験の全体では 7.1%に発現したが，副作用と判断されたのは倦怠感（1 例）のみであり，これは既知の事象であった。重篤な有害事象の発現時期及び発現時用量に一定の傾向はなかった。
- 投与中止に至った有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験のアリピプラゾール群では発現はなかった。長期試験の全体では 8.2%に発現したが，発現時期及び発現時用量に，一定の傾向はなかった。
- アリピプラゾールの安全性は，背景因子（年齢，性別，体重，入院又は外来）によって影響を受けなかった。
- 初回発現時期別にみると，有害事象は投与初期の発現が多かった。アリピプラゾールを長期投与した際に，投与期間の延長に伴って発現割合が明らかに高くなった有害事象もなかったことから，長期投与で特に注意するべき安全性上の懸念はないと考えた。
- 初回発現時用量別にみると，明らかに用量依存的に発現割合が高くなった有害事象はなかった。
- 錐体外路系有害事象は，プラセボ対照二重盲検試験ではアリピプラゾール群 6.4%，プラセボ群 2.2%，長期試験の全体では 9.4%に発現し，いずれの試験でも流涎過多の発現割合が最も高かった。両試験共に，発現した錐体外路系有害事象に重篤と判断された事象はなく，重症度はすべて軽度であった。錐体外路系有害事象に対して処置薬を使用した被験者や治験薬を減量した被験者が認められたが，いずれも治験薬の投与を中止することなく治験を継続できた。
- アリピプラゾールが糖・脂質代謝に影響を与えないと考えた。
- アリピプラゾールの投与後にプロラクチンの上昇は認められなかったため，安全性に大き

な問題はないと考えた。

- アリピプラゾールは臨床検査値，バイタルサイン，心電図に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。
- アリピプラゾール投与後の体重の推移は標準的な成長と比べ大きく異ならなかった。また，発育障害を疑う所見は認められなかった。

自閉性障害の小児患者（6～17 歳）にアリピプラゾール 1～15 mg/日を投与した際の忍容性は良好であり，長期投与した際にも安全性に関するリスクの増加は認められなかった。以上のことから，アリピプラゾールは自閉性障害の小児患者で，長期にわたって安全性に大きな問題なく使用できる薬剤であることが示された。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

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[7]。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。

2.5.6.1　ベネフィット

(1)　自閉性障害の興奮性に対する有効性

小児（6～17 歳）の興奮性を伴う自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）では，主要評価項目である ABC-J 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準誤差）はアリピプラゾール群で−11.4 ± 1.3，プラセボ群で−7.5 ± 1.4 であり，アリピプラゾールはプラセボに比べ統計学的に有意な改善を示した（$p = 0.044$）。

興奮性を評価した副次的評価項目では，投与後 8 週における CGI-S のベースラインからの平均変化量及び CGI-I の平均値で，アリピプラゾールはプラセボと比べ改善を示した（共に $p = 0.003$）。また，ABC-J 興奮性下位尺度スコアの減少率と CGI-I のスコアに基づく反応率は，投与後 8 週においてアリピプラゾールはプラセボと比べ高かった（$p = 0.033$）。アリピプラゾールは ABC-J 興奮性下位尺度スコアで示される被験者の親又は法的保護者による評価だけでなく，CGI-S 及び CGI-I で示される医師による臨床症状の総合的な評価でも興奮性を改善することが示された。

なお，海外のプラセボ対照二重盲検試験（CN138-178，CN138-179）においても，主要評価項目である ABC 興奮性下位尺度スコアの投与後 8 週のベースラインからの平均変化量で，アリピプラゾールはプラセボに比べ統計学的に有意な改善を示し，国内試験と同様の結果であった。

以上の結果から，アリピプラゾールは自閉性障害に伴う興奮性に対して確かな有効性を有し，臨床的に意義のある薬剤であることが示された。

(2)　長期投与時の有用性

長期試験（031-[redacted]-003）では，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）からの移行例全体で ABC-J 興奮性下位尺度スコアは投与初期に減少し，投与期間中は安定して推移した。また移行例のうちプラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）のアリピプラゾール反応例では，ABC-J 興奮性下位尺度スコアは投与期間を通じて安定して推移し，アリピプラゾールの有効性が長期に渡り維持されることが確認された。安全性では，発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，

投与期間の延長に伴って発現割合の高くなる有害事象もないことから，長期投与時に特に注意するべき安全性上の懸念はないと考えられた。

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ため，附随する興奮性も長期に渡る可能性がある。そのため長期投与における有効性と安全性が確認されたアリピプラゾールは治療に有用であると考える。

2.5.6.2 リスク

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の有害事象の発現割合はアリピプラゾール群で 83.0%（39/47 例），プラセボ群で 73.3%（33/45 例）であった。アリピプラゾール群で発現した有害事象はほとんどが軽度であり，高度な有害事象は認められなかった。また，アリピプラゾール群で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。長期試験（031-[redacted]-003）の有害事象の発現割合は 91.8%（78/85 例）であり，発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。投与期間の延長に伴って発現割合の高くなる有害事象はなかった。重篤な有害事象は 7.1%（6/85 例）に発現したが，副作用と判断されたのは倦怠感（1 例）のみであった。重篤な有害事象の発現時期に一定の傾向は認められなかった。

国内試験 2 試験を統合したアリピプラゾール投与例での副作用を，現行のアリピプラゾール添付文書の安全性情報を用い検討した。アリピプラゾール投与例で 10%以上に発現した副作用は，傾眠 48.9%（43/88 例），体重増加 18.2%（16/88 例）であった。これらの事象は，いずれも現行のアリピプラゾールの添付文書で既に注意喚起しており引き続き適切に対応する必要がある。なお，新たに添付文書に記載すべきリスクは認められなかった。

2.5.6.3 最適な用量の範囲

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）では，用量を「開始用量は 1 mg/日とし，有効性と安全性に応じ順次 3，6，9，12，15 mg/日まで増量する」と設定したアリピプラゾール群とプラセボ群との比較により，自閉性障害に伴う興奮性に対するアリピプラゾールの有効性が検証された。長期試験（031-[redacted]-003）では，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の完了例に「開始用量は 1 mg/日とし，有効性と安全性に応じ順次 3，6，9，12，15 mg/日まで増量する」の用量でアリピプラゾールを長期投与した結果，自閉性障害に伴う興奮性に対しアリピプラゾールは長期に渡り有効であることが示された。

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）の投与後 7 日までの有害事象の発現割合はアリピプラゾール群で 34.0%（16/47 例）であり，プラセボ群の 20.0%（9/45 例）と比べて大きな違いは認められず，発現した有害事象はほとんどが軽度であった。また，投与後 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者及び有害事象により投与中止となった被験者は存在しなかった。長期試験（031-[redacted]-003）のプラセボ群からの移行例では，投与後 7 日までに認められた有害事象の発現割合は 22.0%（9/41 例）で，発現した有害事象はすべて軽度であり，投与後 7 日までに重篤な有害事象を発現した被験者及び有害事象により投与中止となった被験者は存在しなかった。したがって，開始用量 1 mg/日での投与初期の忍容性は良好であると考えられた。

プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）でのアリピプラゾール群の有害事象の発現割合はプラセボ群と比べて大きな違いは認められず，発現した有害事象はほとんどが軽度であった。また，

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は認められなかった。長期試験（031-[redacted]-003）で発現した有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり，投与期間の延長に伴って発現割合の高くなる有害事象は認められなかった。したがって，アリピプラゾール 1～15 mg/日の忍容性は良好であると考えられた。

以上のことから自閉性障害に伴う興奮性に対し，安全性に大きな問題がなく，有益な効果を示すことができるアリピプラゾールの用量は「開始用量 1 mg/日，維持用量 1～15 mg/日」と考えられた。

2.5.6.4　結論

国内の臨床試験において，アリピプラゾールは自閉性障害に伴う興奮性に有効であることが検証され，その効果は長期に渡り維持することも確認された。

安全性に関しては，プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002）では重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現はなかった。長期試験（031-[redacted]-003）では投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる事象はなく，長期投与時の忍容性も確認された。

以上より，自閉性障害に伴う興奮性に対するアリピプラゾールのベネフィットは，リスクを上回るものであった。したがって本剤は，自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する薬物治療における新たな治療選択肢となり得るものと考える。

2.5.7　参考文献

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 森 健治. 自閉症スペクトラムへの対応－児の将来を念頭に 医療的対応. 脳と発達. 2010；42： 199-203. （資料番号 5.4-03）

4 高橋 三郎，大野 裕，染矢 俊幸 訳. DSM-Ⅳ-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 東京：医学書院；2004. p.82-7. （資料番号 5.4-04）

5 厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 23 年患者調査（傷病分類編）. 2011. 傷病別年次推移表；p.40. （資料番号 5.4-05）

6 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）

7 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）

8 鈴木 勝昭, 杉山 登志郎. 自閉症スペクトラムと脳. BRAIN MEDICAL. 2012；24（4）：309-16. （資料番号 5.4-07）

9 岡田 俊. 児童・青年に対する第二世代抗精神病薬の有効性と副作用. 臨床精神薬理. 2011；14：1813-9. （資料番号 5.4-08）

10 日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会. 日本人小児の体格の評価.［Internet］：2011 年 7 月［2015 年 1 月 13 日接続］. 接続先：http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html.（資料番号 5.4-09）

11 Percentile Data Files with LMS Values [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; [cited 2015 Jan 13]. Available from: http://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm.（資料番号 5.4-10）