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）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

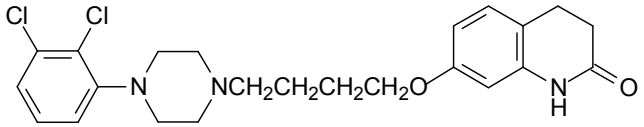
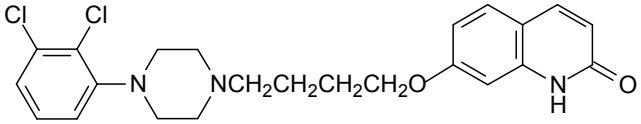
大塚製薬株式会社

目次

目次 2
略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 序論 4
2.7.1.1.2 製剤開発の経緯 5
2.7.1.1.2.1 治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤 6
2.7.1.1.2.2 *In vitro* 溶出試験条件及び分析法バリデーション 6
2.7.1.1.2.3 ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1 *In Vitro* 溶出同等性試験 9
2.7.1.2.1.1 治験用製剤 1 mg 錠及び市販予定製剤 1 mg 錠の溶出同等性試験（037416） 9
2.7.1.2.1.2 既承認製剤 3 mg 錠及び市販予定製剤 1 mg 錠の溶出同等性試験（037455） 9
2.7.1.2.1.3 既承認製剤 12 mg 錠及び治験用製剤 12 mg 錠の溶出同等性試験（038125） 10
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.3.1 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 12
2.7.1.4 付録 13

略号一覧

略号	省略していない表現
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法

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	

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　序論

エビリファイ錠について「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の適応及び 1 mg 錠の剤形を追加承認申請するにあたり，臨床試験で使用した治験用製剤，市販予定製剤及び既承認製剤を表 2.7.1.1-1 に示した［エビリファイ錠 3 mg 等初回申請時添付 CTD 2.7.1（12 mg 錠（剤形追加申請）及び 3 mg 錠（青色錠，一部変更承認申請）］。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，市販製剤としては 1 mg 錠（微赤白錠）を追加予定である。

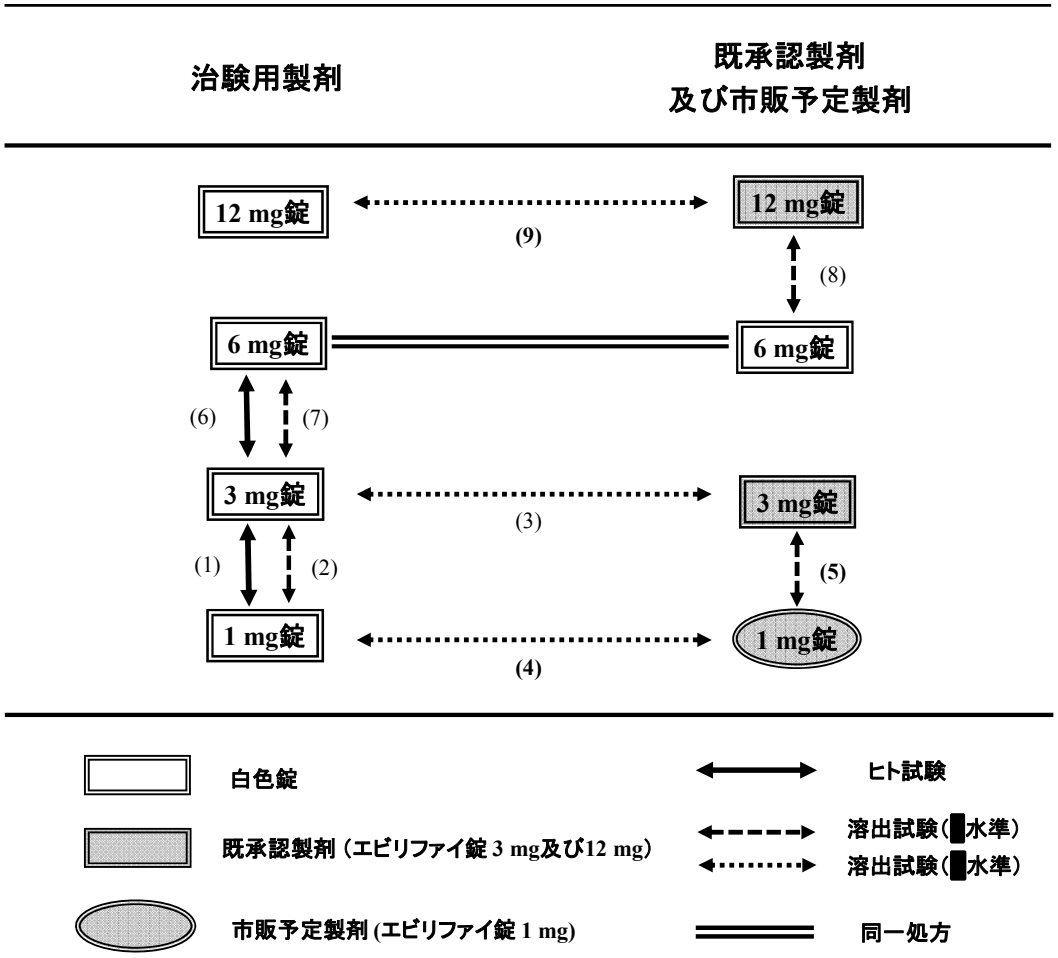
表 2.7.1.1-1　　アリピプラゾール治験用製剤，市販予定製剤及び既承認製剤

製剤		治験用製剤				市販予定製剤	既承認製剤
表示量		12 mg	6 mg	3 mg	1 mg	1 mg	3 mg
用途・ロット番号	生物学的同等性試験 溶出比較試験 [a]	-	-	[redacted]	[redacted]	-	-
	小児自閉性障害 第Ⅲ相試験 (031-[redacted]-002，031-[redacted]-003)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	-
	溶出同等性試験 （037416 試験）	-	-	-	[redacted]	[redacted]	-
	溶出同等性試験 （037455 試験）	-	-	-	-	[redacted]	[redacted]
	安定性試験 規格設定	-	-	-	-	[redacted]	-

[a] 生物学的同等性試験（031-[redacted]-002 試験），溶出比較試験（018133 試験）

2.7.1.1.2　　製剤開発の経緯

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いる。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。エビリファイ錠 1 mg の処方は，既承認のエビリファイ錠と同じ製剤設計により設定した。図 2.7.1.1-1 に治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤間の生物学的同等性の概略を示す。



ヒト試験 : (1) 031-■-002 試験* (6) 031-■-001 試験*

溶出試験 : (2) 溶出比較試験，018133 試験* (3)溶出同等性試験，023673 試験**
(4) 溶出同等性試験，037416 試験 (5) 溶出同等性試験，037455 試験
(7) 溶出比較試験，015660 試験* (8) 溶出同等性試験，023672 試験***
(9) 溶出同等性試験，038125試験

*** :エビリファイ錠 3 mg等の初回承認申請の際に実施した。**
**** :エビリファイ錠 3 mg（青色錠）の一部変更承認申請の際に実施し，同等であることを確認した。**
***** :エビリファイ錠 12 mgの剤形追加申請の際に実施し，同等であることを確認した。**

図 2.7.1.1-1　　治験用製剤，市販予定製剤及び既承認製剤間の生物学的同等性の概略

2.7.1.1.2.1　治験用製剤，既承認製剤及び市販予定製剤

本申請の臨床試験で使用した治験用製剤の 12 mg 錠を含む治験用製剤，市販予定製剤及び既承認製剤の処方を表 2.7.1.4-1 に示した。なお，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，「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」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 2）において，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，「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」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 3）において，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。

2.7.1.1.2.2　*In vitro* 溶出試験条件及び分析法バリデーション

溶出同等性試験では，市販予定製剤の規格及び試験方法として設定した試験条件及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の第 3 章，A. V に記載の試験条件を用いた。分析法バリデーションは，2.3.P.5.3 及び 2.3.P.2.2.1 に示す。なお，既承認製剤 12 mg 錠及び治験用製剤 12 mg 錠の溶出同等性試験に使用した試験方法の分析法バリデーションは，12 mg 錠の剤形追加申請時に提出済みである。

2.7.1.1.2.3　ヒト血漿中薬物濃度の測定法バリデーション

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）における血漿中アリピプラゾール濃度測定は，既承認時の血漿試料量より使用量を少なくした試験方法（NB[redacted]153V）で実施した。血漿サンプルの安定性試験（NB[redacted]182S）は既承認時に既に実施されている。また，米国で実施した行為障害の小児患者を対象とした反復投与試験（CN138-014）における血漿中アリピプラゾール濃度測定のバリデーション試験（[redacted]027，[redacted]015（20[redacted]年及び 20[redacted]年））も含め，これらの分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧を表 2.7.1.1-2 及び表 2.7.1.1-3

に示した。

本測定法は，特異性，直線性，真度及び精度とも良好な成績を示した。

表 2.7.1.1-2　　分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（国内）

試料		血漿	血漿
分析物		1) アリピプラゾール, 2) OPC-14857	1) アリピプラゾール, 2) OPC-14857
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	標準曲線範囲	1) 及び 2) : 0.1-100 ng/mL	1) 及び 2) : 0.1-100 ng/mL
	回帰モデル [a]	Linear 重み付け= $1/Y^2$	Linear 重み付け = $1/Y^2$
	精度：（変動係数%）		
	日内	---	1) ≤8.8% 2) ≤ 10.5%
	日間	---	1) ≤6.1% 2) ≤5.1%
	真度：（偏差%以内）		
	日内	---	1) −10.8%～4.5% 2) −9.5%～−3.1%
	日間	---	1) −8.3%～−2.8% 2) −7.6%～−4.7%
安定性	室温	---	24 時間
	凍結保存温度	12 ヵ月(369 日), −20°C	---
	凍結融解	---	6 サイクル
報告書番号		NB[redacted]182S[b*]	NB[redacted]153V
治験計画番号		031-[redacted]-002	031-[redacted]-002
試験報告書添付場所 （添付資料番号）		5.3.1.4-01	5.3.1.4-02

---：該当データなし

[a]：Linear =直線回帰，Y=ピーク面積比

[b]：凍結保存安定性試験

[*]：既承認時と同じ方法

表 2.7.1.1-3　　分析法及び定量分析バリデーション試験の一覧（海外）

試料		血漿	血漿	血漿
分析物		3) [redacted]-337039[b], 4) [redacted]-337044[c]	3) [redacted]-337039[b], 4) [redacted]-337044[c]	3) [redacted]-337039[b], 4) [redacted]-337044[c]
方法		LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
バリデーションパラメータ	標準曲線範囲	3) 及び 4)：0.5-500 ng/mL	3) 及び 4)：1-250 ng/mL	3) 及び 4)：2.5-500 ng/mL
	回帰モデル[a]	Linear 重み付け= $1/X^2$	Quadratic 重み付け= 1/X	Linear 重み付け= $1/X^2$
	精度：（変動係数%）			
	日内	3) ≤ 8.2% 4) ≤ 9.0%	3) ≤ 4.2% 4) ≤ 4.5%	3) ≤ 3.8% 4) ≤ 3.5%
	日間	3) ≤7.4% 4) ≤ 8.1%	3) ≤ 11.3% 4) ≤ 11.1%	
	真度：（偏差%以内）			
	日内	---	---	3) −4.9%～0.8% 4) −5.6%～0.9%
	日間	3) −6.3%～−0.1% 4) −0.6%～1.7%	3) −2.9%～−0.2% 4) −8.1%～−6.7%	---
安定性	室温	48 時間	---	---
	凍結保存温度	3.4 ヵ月, −20°C	---	---
	凍結融解	3 サイクル	---	---
報告書番号		[redacted]015 ([redacted], 20[redacted] 年報告書)	[redacted]027 ([redacted], 20[redacted] 年報告書)	[redacted]015 ([redacted], 20[redacted] 年報告書)
治験計画番号		CN138-014	CN138-014	CN138-014
試験報告書添付場所（添付資料番号）		5.3.1.4-03	5.3.1.4-04	5.3.1.4-03

---：該当データなし

[a]：Linear =直線回帰，X=薬物濃度

[b]：[redacted] コード [redacted]-337039（アリピプラゾール）

[c]：[redacted] コード [redacted]-337044（OPC-14857）

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　*In Vitro* 溶出同等性試験

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を検証するため，溶出同等性試験を実施した。その試験結果を以下に示す。試験条件及び試験結果の詳細は CTD 2.3.P.2.2.1 に示した。また，既承認製剤の 12 mg 錠と治験用製剤の 12 mg 錠との溶出同等性試験結果も以下に記載した。

2.7.1.2.1.1　治験用製剤 1 mg 錠及び市販予定製剤 1 mg 錠の溶出同等性試験（037416）

市販予定製剤の 1 mg 錠は，治験用製剤の 1 mg 錠に[redacted]の[redacted]を[redacted]%配合した錠剤であり，その処方の違いは CTD 2.3.P.2 表 2.3.P.2-1 に示すように[redacted]の[redacted]の[redacted]である。「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」において，これら製剤間の処方変更水準は[redacted]水準に相当する。そのため，規格及び試験方法として設定した溶出試験により，溶出同等性試験を実施した。その結果，両製剤の溶出挙動は同等と判定され，両製剤は生物学的に同等とみなされた。試験結果の詳細は CTD 2.3.P.2.2.1(1)(b)に示した。

2.7.1.2.1.2　既承認製剤 3 mg 錠及び市販予定製剤 1 mg 錠の溶出同等性試験（037455）

既承認製剤 3 mg 錠と市販予定製剤 1 mg 錠の処方の差は，有効成分と[redacted]の添加剤の[redacted]が異なること及び[redacted]の[redacted]の違い（既承認製剤 3 mg 錠は[redacted]の[redacted]を[redacted]%，市販予定製剤 1 mg 錠は[redacted]の[redacted]を[redacted]%配合）である。「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」において，製剤間の処方変更水準は[redacted]水準に相当する。そこで，「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の第 3 章，A. V. に記載の試験条件により，溶出同等性試験を実施した。

その結果，水以外の試験液では判定基準に適合したが，水の試験では判定基準に適合しなかった。エビリファイ錠 3 mg 等の初回承認申請時に実施した治験薬 1 mg 錠と治験薬 3 mg 錠の溶出比較試験においても同様の結果が得られ，水での溶出差は錠剤に含まれる[redacted]に起因し，[redacted]の違いにより，溶出試験容器中での[redacted]の[redacted]が両者で異なったことによる[redacted]の違い及び[redacted]とアリピプラゾール間の相互作用の違いによると推定された。しかし，これは水という全く[redacted]のない溶出試験条件で観察された現象であり，[redacted]が加えられることにより紛れてしまう程度のわずかな試験環境の違いで観察された現象であること，また，ヒトでの生物学的同等性試験では同等であったことから，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た。これらの資料は，エビリファイ錠 3 mg 等の初回承認申請で評価資料として提出済である。更に，水に替えて，ガイドラインに記載の 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，判定基準に適合した。

市販予定製剤 1 mg 錠と治験用製剤 1 mg 錠及び既承認製剤 3 mg 錠と治験用製剤 3mg 錠（いずれも[redacted]水準）の生物学的同等性は溶出試験により確認されていることからも，既承認製剤 3 mg 錠と市販予定製剤 1 mg 錠の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ず，両

製剤は生物学的に同等であるとみなされた。試験結果の詳細は CTD 2.3.P.2.2.1(1)(c)に示した。

2.7.1.2.1.3　既承認製剤 12 mg 錠及び治験用製剤 12 mg 錠の溶出同等性試験（038125）

既承認製剤 12 mg 錠と治験用製剤 12 mg 錠の処方の差は，[redacted]であり，「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」において，製剤間の処方変更水準は[redacted]水準に相当する。そこで，既承認製剤の 12 mg 錠の規格及び試験方法として設定した試験条件を用いて，既承認製剤を標準製剤，治験用製剤を試験製剤として溶出同等性試験を実施した。

試験結果を図 2.7.1.2-1 及び表 2.7.1.2-1 に示した。標準製剤は[redacted]分で平均溶出率が 85%以上となり，[redacted]分と[redacted]分において比較した結果，[redacted]分において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ± 10%の範囲を超えたが，[redacted]分，[redacted]分，[redacted]分及び[redacted]分より求めた f2 関数の値は[redacted]（50 以上）であった。さらに，最終比較時点（[redacted]分）において，試験製剤の個々の溶出率は試験製剤の平均溶出率 ± 15%の範囲を超えるものはなかった。したがって，両製剤の溶出挙動は同等と判定され，両製剤は生物学的に同等とみなされた。

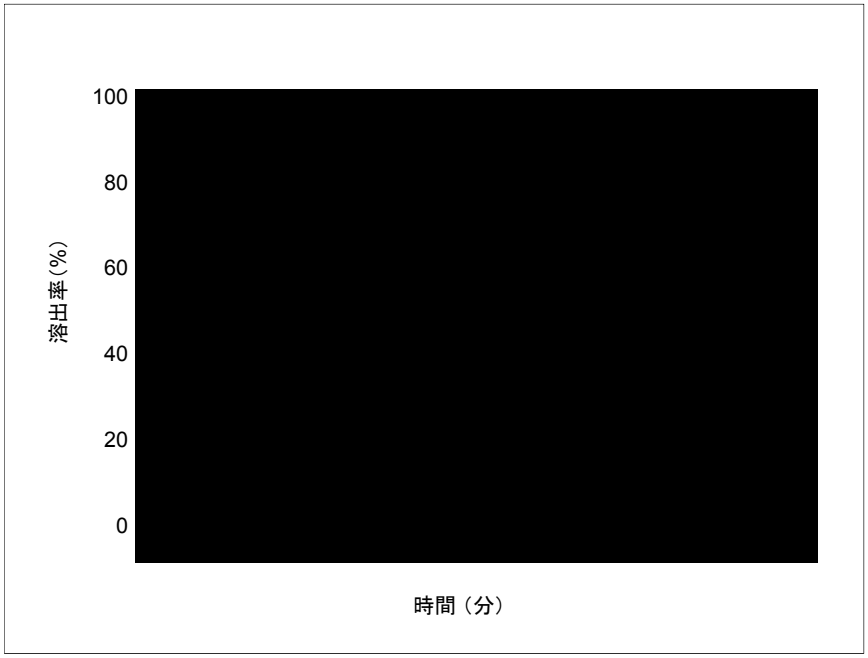


図 2.7.1.2-1　既承認製剤 12 mg 錠（標準製剤）と治験用製剤 12 mg 錠（試験製剤）の溶出曲線

（試験液：pH 5.0 酢酸塩緩衝液，900 mL，パドル法 75 rpm）

表 2.7.1.2-1　　既承認製剤 12 mg 錠（標準製剤）と治験用製剤 12 mg 錠（試験製剤）の溶出試験結果

ロット番号	試験条件	ベッセル数	採取時間 溶出率（平均／最小～最大；%）				
			[redacted] 分	[redacted] 分	[redacted] 分	[redacted] 分	[redacted] 分
[redacted] （標準製剤）	試験液： pH 5.0 酢酸塩緩衝液， 900 mL， パドル法， 毎分 75 回転	各 12	[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])
[redacted] （試験製剤）			[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])	[redacted] ([redacted]～[redacted])

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　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，同様に水での溶出比較試験のみで不適合となった治験用製剤1 mg錠と治験用製剤3 mg錠について，ヒトでの生物学的同等性試験では同等であったことから，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た。更に，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。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1.4-1　治験用製剤，市販予定製剤及び既承認製剤の処方（mg／錠）と製剤外観

製剤	治験用製剤			市販予定製剤	既承認製剤	治験用製剤及び既承認製剤	既承認製剤
表示量	1 mg	3 mg	12 mg	1 mg	3 mg	6 mg	12 mg
アリピプラゾール	1.0	3.0	12.0	1.0	3.0	6.0	12.0
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
トウモロコシデンプン	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
黄色三二酸化鉄	–	–	–	–	–	–	[redacted]
三二酸化鉄	–	–	–	[redacted]	–	–	–
青色 2 号アルミニウムレーキ	–	–	–	–	[redacted]	–	–
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
製剤外観	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	微赤白色の素錠	青色の素錠	白色の素錠	黄色の素錠

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）

2.7.2 臨床薬理試験

大塚製薬株式会社

目次

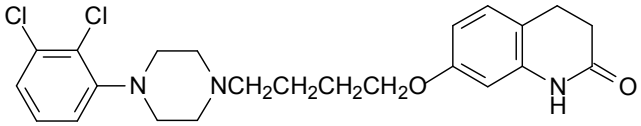
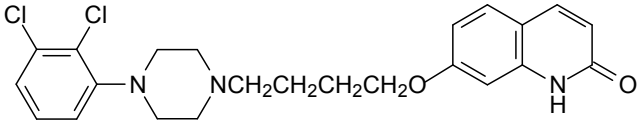
目次 2
略号一覧 3
2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 行為障害の小児患者を対象とした反復投与試験（CN138-014（海外）：添付資料番号 5.3.3.2-01） 5
2.7.2.1.2 自閉性障害の小児患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002：添付資料番号 5.3.5.1-01） 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.2.2.1 行為障害の小児患者を対象とした反復投与試験（CN138-014（海外）：添付資料番号 5.3.3.2-01） 6
2.7.2.2.2 自閉性障害の小児患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験（031-[redacted]-002：添付資料番号 5.3.5.1-01） 11
2.7.2.3 全試験を通しての試験結果の比較と解析 13
2.7.2.3.1 小児における薬物動態 13
2.7.2.3.2 小児における QTc 間隔に対する影響 14
2.7.2.4 特別な試験 14
2.7.2.5 付録 14

略号一覧

略号	省略していない表現
QTc	corrected QT interval，補正 QT 間隔
QTcB	QT interval as corrected by Bazett's formula，Bazett の式で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval as corrected by Fridericia's formula，Fridericia の式で補正した QT 間隔
QTcN	QT interval correct by the FDA 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

薬物動態パラメーター一覧表

略号及び用語	測定単位	省略していない表現又は定義
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
AUC_{24h}	ng·h/mL	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
CL/F	L/h	血管外投与時の血漿全身クリアランス
CL/F/BW	L/h/kg	単位体重あたりの血管外投与時の血漿全身クリアランス
C_{max}	ng/mL	最高血漿中濃度
t_{max}	h	最高血漿中濃度到達時間

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	

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

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（CN138-014：添付資料番号 5.3.3.2-01）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。

また，本申請のために国内で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：添付資料番号 5.3.5.1-01）では血漿中アリピプラゾール濃度測定を実施しており，その散布図と平均値 ± 標準偏差の値を示した。

2.7.2.1.1　行為障害の小児患者を対象とした反復投与試験（CN138-014（海外）：添付資料番号 5.3.3.2-01）

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。

体重が 25 kg 以下の被験者は 1 mg/日，25 kg 超 50 kg 以下の被験者は 2 mg/日，50 kg 超 70 kg 以下の被験者は 5 mg/日，70 kg 超の被験者は 10 mg/日を 14 日間反復投与した。開始用量は各被験者がおよそ 0.1 mg/kg となるように選択された。

2.7.2.1.2　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：添付資料番号 5.3.5.1-01）

自閉性障害の小児患者（6～17 歳）を対象にアリピプラゾールを 1～15 mg/日で 8 週間経口投与し，1 被験者に対して投与後 8 週又は中止時の 1 点で採血が実施され，アリピプラゾール及び主要代謝物 OPC-14857 の血漿中薬物濃度が測定された。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　行為障害の小児患者を対象とした反復投与試験（CN138-014（海外）：添付資料番号 5.3.3.2-01）

行為障害の小児患者（小児：6～12 歳，青少年：13～17 歳）を対象にアリピプラゾールを反復投与したときの薬物動態を評価する目的で，多施設共同，非盲検試験を実施した。

本治験は，A 期（スクリーニングから Day 15 まで）と B 期（1～36 ヵ月）で構成され，薬物動態を評価した A 期の結果を示す。A 期では，開始用量を体重に基づいて決定した（表 2.7.2.2-1）。

表 2.7.2.2-1　アリピプラゾールの開始用量

体重	開始用量(mg/日)
25 kg以下	1
25 kg超50 kg以下	2
50 kg超70 kg以下	5
70 kg超	10

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 5.5.1 より作成＞

治験薬を投与された 23 例中 5 例の被験者は，治験実施計画書改訂前の条件（開始用量は被験者の体重が 25 kg 以下の場合は 2 mg/日，25 kg 超 50 kg 以下の場合は 5 mg/日，50 kg 超 70 kg 以下の場合は 10 mg/日，70 kg 超の場合は 15 mg/日とする）に従って投与した。

小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の Day 1 及び Day 14 のアリピプラゾールの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-1，主要代謝物である OPC-14857 の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-2 に，Day 1 及び Day 14 のアリピプラゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2，OPC-14857 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-3 に示した。

Day 14 のアリピプラゾールの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値は，Day 1 と比較して 2.4～6.4 倍であり，これらの累積の程度は，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）で類似していた。

Day 14 のアリピプラゾールの CL/F/BW の平均値は，小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）の各投与群で類似していた。また，ほとんどの被験者で Day 14 の投与前及び投与後 24 時間の血漿中アリピプラゾール濃度は同程度であり，アリピプラゾールの投与開始後 14 日間以内に定常状態に達していることが示唆された。

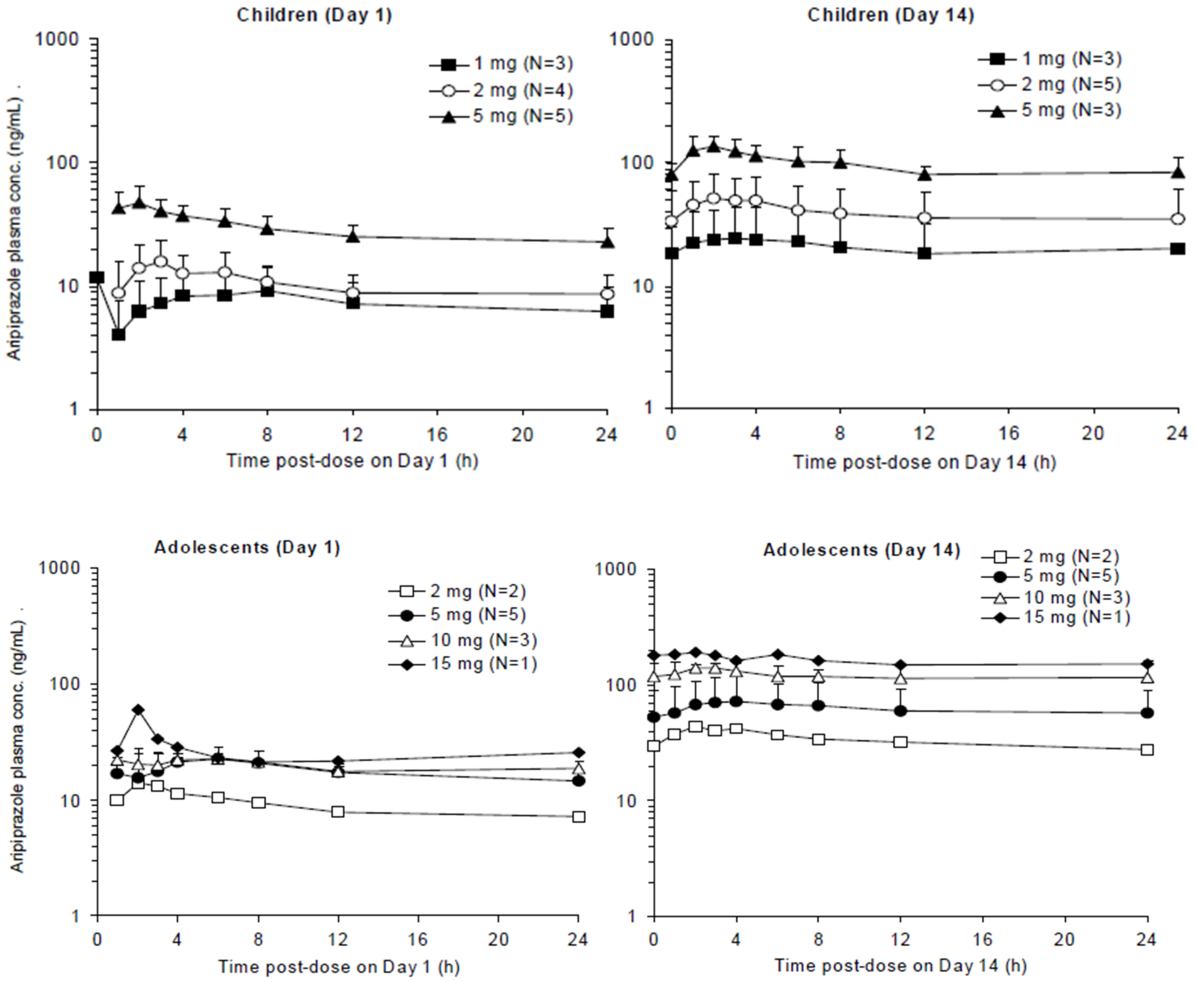


図 2.7.2.2-1　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）でのアリピプラゾール投与後 Day 1 及び Day 14 の血漿中アリピプラゾール濃度推移

上図：小児（6～12 歳），下図：青少年（13～17 歳）
定量下限未満（< 0.5 ng/mL）は，平均値及び標準偏差の算出では，欠測値として扱った。
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.2.1.A，Figure 11.2.1.B より作成＞

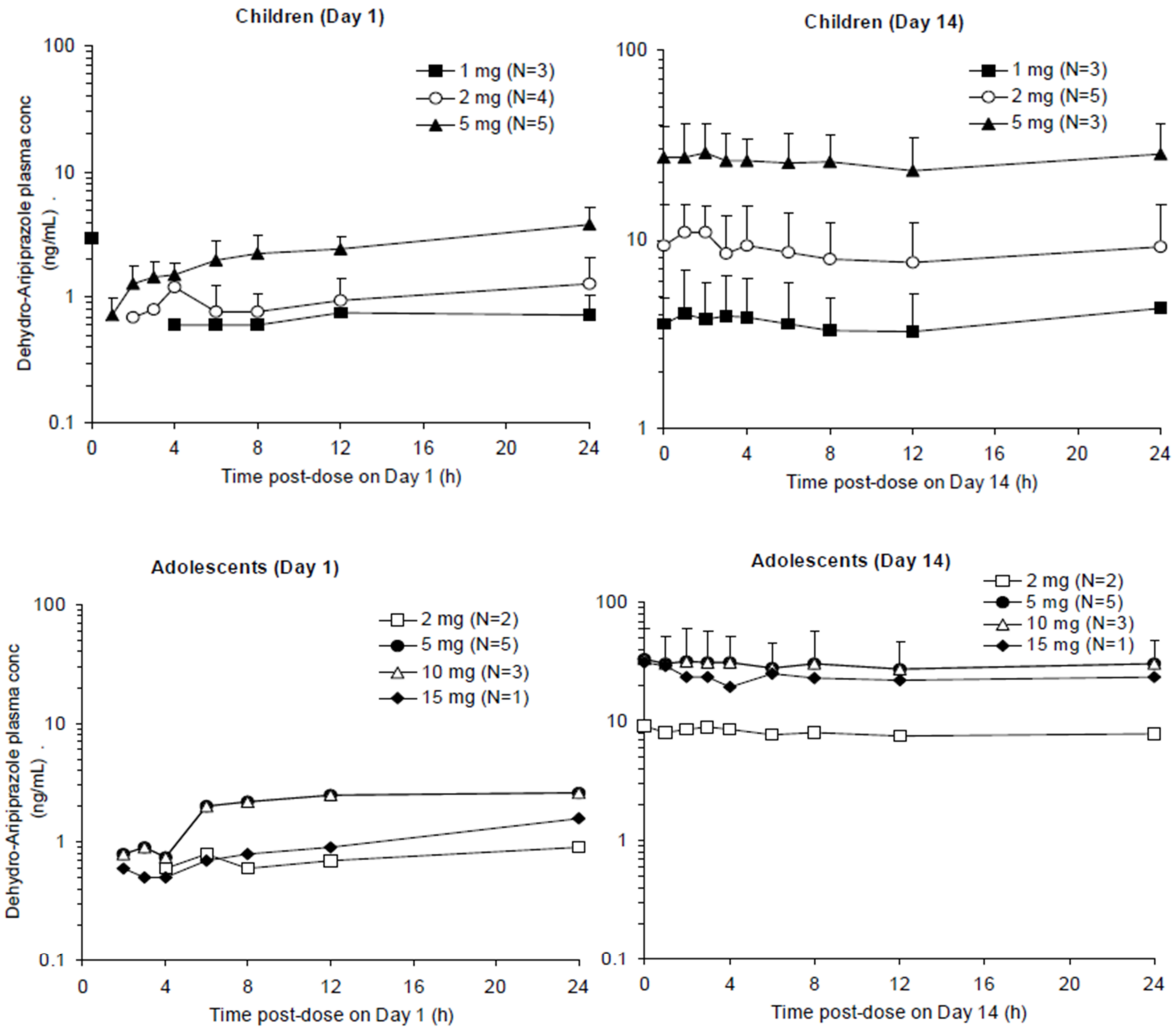


図 2.7.2.2-2　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）でのアリピプラゾール投与後 Day 1 及び Day 14 の血漿中 OPC-14857 濃度推移

上図：小児（6～12 歳），下図：青少年（13～17 歳）
定量下限未満（< 0.5 ng/mL）は，平均値及び標準偏差の算出では，欠測値として扱った。
＜資料番号 5.3.3.2-01：Figure 11.2.2.A，Figure 11.2.2.B より作成＞

表 2.7.2.2-2　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）での Day 1 及び Day 14 のアリピプラゾールにおける薬物動態パラメータ

年齢区分	用量 (mg)	時期	例数	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	t_{max} (h) 中央値 (最小値，最大値)	AUC_{24h} (ng·h/mL) 幾何平均値 (CV%)	CL/F (L/h) 平均値 (SD)	CL/F/BW (L/h/kg) 平均値 (SD)
小児（6～12歳）	1	Day 1	3	8.88 (53.69)	4.00 (3.00, 8.00)	150.87 (51.91)	-	-
		Day 14	3	21.82 (72.71)	4.00 (0.00, 6.00)	470.53[a] (-)[b]	2.59[a] (-)[b]	0.11[a] (-)[b]
	2	Day 1	4	16.51 (40.07)	3.00 (2.00, 8.00)	226.32 (37.15)	-	-
		Day 14	5	48.78 (53.34)	2.00 (1.00, 4.00)	827.38 (62.38)	2.66 (1.07)	0.07 (0.04)
	5	Day 1	5	50.00 (24.88)	1.00 (1.00, 4.00)	668.59 (20.65)	-	-
		Day 14	3	137.56 (21.55)	2.00 (1.00, 3.00)	2216.75 (22.88)	2.31 (0.61)	0.05 (0.02)
青少年（13～17歳）	2	Day 1	2	14.33 (-)[b]	2.50 (2.00, 3.00)	211.06 (-)[b]	-	-
		Day 14	2	43.75 (-)[b]	2.00 (2.00, 2.00)	801.08 (-)[b]	2.50 (-)[b]	0.05 (-)[b]
	5	Day 1	5	23.66 13.30	3.00 (2.00, 8.00)	410.80 (2.89)	-	-
		Day 14	5	73.06 (53.38)	4.00 (2.00, 6.00)	1340.14 (57.26)	4.09 (1.77)	0.07 (0.03)
	10	Day 1	3	37.67 (48.11)	2.00 (2.00, 6.00)	553.27 (29.80)	-	-
		Day 14	3	135.97 (22.59)	3.00 (2.00, 24.00)	2387.35 (37.23)	4.36 (1.43)	0.05 (0.02)
	15	Day 1	1	59.92 (NA)	2.00 (2.00, 2.00)	601.67 (NA)	-	-
		Day 14	1	194.22 (NA)	2.00 (2.00, 2.00)	3879.06 (NA)	3.87 (NA)	0.03 (NA)

NA = not applicable

[a]：例数 ＝2

[b]：SD 及び CV%を算出したが，例数 ＝2 のため表記せず

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.2.1A，Table S.11.2.1C より作成＞

表 2.7.2.2-3　　小児（6～12 歳）及び青少年（13～17 歳）での Day 1 及び Day 14 の主要代謝物 OPC-14857 における薬物動態パラメータ

年齢区分	用量 (mg)	時期	例数	C_{max} (ng/mL) 幾何平均値 (CV%)	t_{max} (h) 中央値 (最小値，最大値)	AUC_{24h} (ng·h/mL) 幾何平均値 (CV%)
小児（6～12歳）	1	Day 1	2	0.96	18.00	NA
				(-)[d]	(12.00, 24.00)	
		Day 14	3	4.06	1.00	60.55
				(55.82)	(0.00, 6.00)	(76.25)
	2	Day 1	4	1.17	18.00	18.64
				(56.54)	(6.00, 24.00)	(53.25)
		Day 14	5	11.92	6.00	244.37
				(27.87)	(0.00, 24.00)	(28.37)
	5	Day 1	5	3.61	24.00	56.13
				(36.95)	(24.00, 24.00)	(32.07)
		Day 14	3	28.05	2.00	578.00
				(39.85)	(2.00, 4.00)	(44.37)
青少年（13～17歳）	2	Day 1	2	0.89	24.00	14.22[a]
				(-)[d]	(24.00, 24.00)	(NA)
		Day 14	2	9.37	3.50	188.56
				(-)[d]	(3.00, 4.00)	(-)[d]
	5	Day 1	5	2.19	24.00	41.47[b]
				(62.61)	(8.00, 24.00)	(54.46)
		Day 14	5	22.21	4.00	422.27
				(25.24)	(0.00, 24.00)	(34.17)
	10	Day 1	3	2.50	24.00	74.12[c]
				(71.26)	(4.00, 24.00)	(-)[d]
		Day 14	3	35.07	2.00	710.91
				(56.46)	(1.00, 24.00)	(55.49)
	15	Day 1	1	1.56	24.00	22.55
				(NA)	(24.00, 24.00)	(NA)
		Day 14	1	31.62	0.00	562.78
				(NA)	(0.00, 0.00)	(NA)

NA = not applicable

[a]：例数 ＝1

[b]：例数 ＝3

[c]：例数 ＝2

[d]：CV%を算出したが，例数 ＝2 のため表記せず

＜資料番号 5.3.3.2-01：Table 11.2.2A，Table S.11.2.2C より作成＞

2.7.2.2.2　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：添付資料番号 5.3.5.1-01）

本治験は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision（DSM-Ⅳ-TR）の診断基準に基づき自閉性障害と診断され，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）がある小児患者（6～17 歳）を対象に，アリピプラゾールを 1～15 mg/日で 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験である。

アリピプラゾールを 8 週間経口投与し，1 被験者に対して投与後 8 週又は中止時の 1 点で採血が実施され，アリピプラゾール及び主要代謝物 OPC-14857 の血漿中薬物濃度が測定された。

アリピプラゾールが投与され，薬物濃度測定データが得られた症例 47 例中全例の 47 点のデータが得られた。血漿中アリピプラゾール及び主要代謝物 OPC-14857 濃度の実測値の散布図を図 2.7.2.2-3 に，実測値，採血直前の用量補正値及び体重あたりの用量補正値の平均値及び標準偏差を表 2.7.2.2-4 に示した。

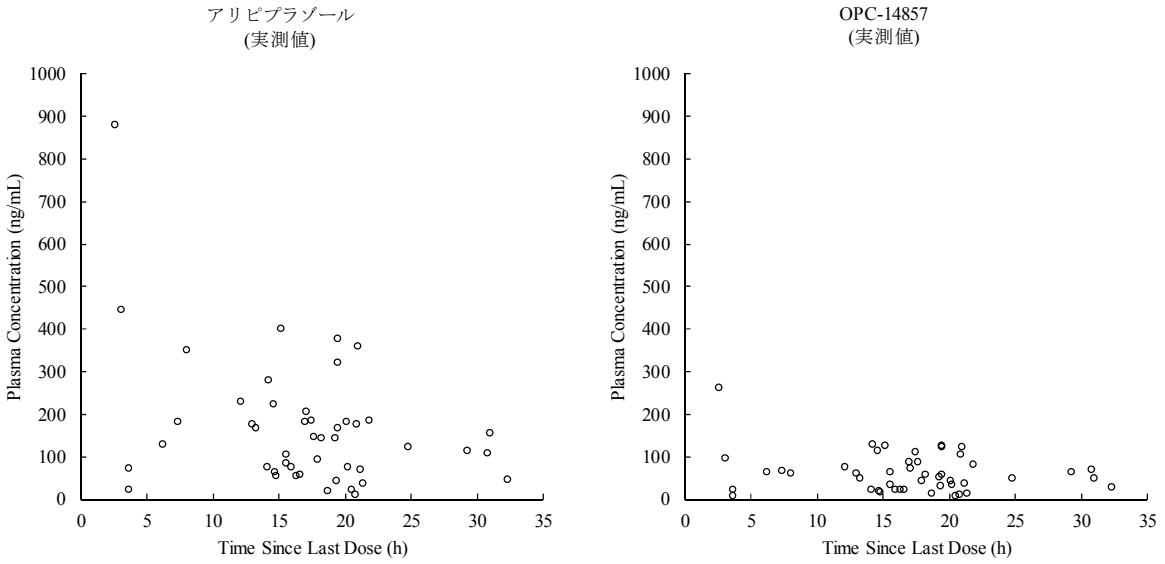


図 2.7.2.2-3　投与後 8 週時の血漿中アリピプラゾール及び主要代謝物 OPC-14857 濃度（実測値）

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.2.1-1 より作成＞

表 2.7.2.2-4　　投与 8 週時の血漿中アリピプラゾール及び主要代謝物 OPC-14857 濃度の実測値，用量補正値及び体重あたりの用量補正値（平均値 ± 標準偏差）

化合物	表示形式	直前投与後 0 時間以上 6 時間未満 (n = 4)	直前投与後 6 時間以上 12 時間未満 (n = 3)	直前投与後 12 時間以上 (n = 40)
アリピプラゾール	実測値 （ng/mL）	355 ± 398	220 ± 115	114 ± 98.9
	用量補正値 (ng/mL/mg)	33.6 ± 17.0	28.2 ± 25.9	19.0 ± 8.40
	体重あたりの 用量補正値 (ng/mL/mg/kg)	1.22 ± 0.625	1.12 ± 1.27	0.591 ± 0.471
OPC-14857	実測値 (ng/mL)	96.8 ± 116	64.6 ± 3.02	58.9 ± 37.5
	用量補正値 (ng/mL/mg)	9.85 ± 5.08	7.32 ± 2.89	7.64 ± 2.85
	体重あたりの 用量補正値 (ng/mL/mg/kg)	0.369 ± 0.198	0.270 ± 0.179	0.228 ± 0.155

＜資料番号 5.3.5.1-01：表 14.1.2.1-1 より作成＞

2.7.2.3　全試験を通しての試験結果の比較と解析

2.7.2.3.1　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，小児（6～12 歳）でそれぞれ 21.8～27.5 ng/mL/mg，414～471 ng·h/mL/mg，青少年（13～17 歳）でそれぞれ 13.0～21.9 ng/mL/mg，239～401 ng·h/mL/mg となり，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。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（小児：0.05～0.11 L/h/kg，青少年：0.03～0.07 L/h/kg）。

2.7.2.3.2　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 CTD 2.7.2.2.7.1）。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，それぞれ 36.3 kg（21.5 - 60.5 kg），31.2 kg（17.0 - 63.2 kg）（資料番号 5.3.5.1-01 参照）であり，行為障害の小児で若干高いが大きく異なるものではなかった。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，327～413 ng/mL となり，これ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。

2.7.2.4　特別な試験

本項に該当する試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

該当する資料なし