

審議結果報告書

令和 2 年 9 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エビリファイ持続性水懸筋注用300 mg、同持続性水懸筋注用400 mg、同持続性水懸筋注用300 mgシリンジ、同持続性水懸筋注用400 mgシリンジ
[一 般 名] アリピプラゾール水和物
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年9月26日

[審 議 結 果]

令和2年8月27日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

[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。

審査報告書

令和2年8月12日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] ①エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg
②エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ、同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
- [一般名] アリピプラゾール水和物
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年9月26日
- [剤形・含量] ①1バイアル中にアリピプラゾール水和物 390 又は 494 mg (アリピプラゾールとして 375 又は 475 mg) ¹⁾を含有する用時懸濁注射剤
②1シリンジ中にアリピプラゾール水和物 353.6 又は 457.6 mg (アリピプラゾールとして 340 又は 440 mg) ²⁾を含有する用時懸濁注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

- ・統合失調症
- ・双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

(下線部追加)

[用法及び用量]

-
- 1) 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として 300 又は 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充てんされている。
 - 2) 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として 300 又は 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充てんされている。

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回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。
なお、症状、忍容性に応じて1回量300 mgに減量すること。

(変更なし)

[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。

審査報告(1)

令和2年7月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg
②エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ、同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
- [一般名] アリピプラゾール水和物
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年9月26日
- [剤形・含量] ①1 バイアル中にアリピプラゾール水和物 390 又は 494 mg (アリピプラゾールとして 375 又は 475 mg) ¹⁾を含有する用時懸濁注射剤
②1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物 353.6 又は 457.6 mg (アリピプラゾールとして 340 又は 440 mg) ²⁾を含有する用時懸濁注射剤

[申請時の効能・効果]

- ・統合失調症
- ・双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて1回量300 mgに減量すること。

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	39

- 1) 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として 300 又は 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充てんされている。
- 2) 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として 300 又は 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充てんされている。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価40

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、アリピプラゾールを水和物とし持効性製剤化された水性懸濁筋肉内注射製剤であり、本邦では、「統合失調症」を効能・効果として2015年3月に承認されている。本邦では、アリピプラゾールを有効成分とする経口剤として、錠剤及び散剤が「統合失調症」を効能・効果として2006年1月に承認され、2012年1月に「双極性障害における躁症状の改善」、2013年6月に「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）」、2016年9月に「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」がそれぞれ追加で承認されている。また、2009年1月に内用液、2012年1月にOD（口腔内崩壊）錠がそれぞれ承認されている。

海外では、2020年6月現在、本剤は米国、欧州等50以上の国又は地域で承認されており、このうち双極性障害に関連する効能・効果では、米国等9つの国又は地域で承認されている。

本邦においては、双極性障害に関する臨床開発が2012年8月から開始され、今般申請者は、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦において、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制を効能・効果とする医薬品としてラモトリギン（ラミクタール錠等³⁾）が承認されている。その他、双極性障害におけるうつ症状の改善を効能・効果とする医薬品としてクエチアピンフマル酸塩（ビプレッソ徐放錠等）及びルラシドン塩酸塩（ラツォダ錠）、双極性障害における躁症状及びうつ症状の改善を効能・効果とする医薬品としてオランザピン（ジプレキサ錠等）、躁病及び躁うつ病の躁状態に関連する効能・効果を有する医薬品として炭酸リチウム（リーマス錠等）、バルプロ酸ナトリウム（デパケン錠等）及びカルバマゼピン（テグレトール錠等）が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、本薬の双極性障害に対する薬理作用及び本剤の薬理作用の持続性については、アリピプラゾール経口剤の承認申請時及び本剤の初回承認申請時に提出された「非臨床薬理試験に関する資料」において評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、本剤又はアリピプラゾール即放性注射剤を筋肉内投与したときの薬物動態については、本剤の初回承認申請時に提出された「非臨床薬物動態試験に関する資料」において評価済みであり、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

3) ラミクタール錠小児用では双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に係る用法・用量が規定されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に係る臨床試験では本剤（既承認製剤）を使用したため、「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿中のアリピプラゾール濃度及び OPC-14857（ヒトにおける主代謝物）濃度は、いずれも液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（定量下限: 0.5 ng/mL）を用いて測定された。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人双極 I 型障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）の成績が提出された。なお、本剤の投与量はアリピプラゾールとしての量で記載する。

6.2.1 患者における検討（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）

日本人及び外国人双極 I 型障害患者（薬物動態評価例数: 日本人 28 例、外国人 371 例）を対象に、本剤安定期又は二重盲検期において、本剤 400 mg を 4 週間に 1 回反復筋肉内投与したとき、本剤初回投与後 4、12 及び 16 週における血漿中のアリピプラゾール濃度及び OPC-14857 濃度は、表 1 のとおりであった（試験デザインについては 7.1.1 項参照）。

表 1 日本人及び外国人双極 I 型障害患者に本剤 400 mg を反復筋肉内投与したときの血漿中のアリピプラゾール濃度及び OPC-14857 濃度

評価時期 (本剤初回投与後)	アリピプラゾール		OPC-14857	
	日本人	外国人	日本人	外国人
4 週	87.5 ± 44.0 (26)	97.6 ± 57.9 (335)	43.8 ± 22.3 (26)	41.5 ± 23.2 (335)
12 週	157 ± 63.7 (16)	171 ± 85.5 (217)	69.7 ± 28.5 (16)	64.6 ± 29.1 (217)
16 週	153 ± 36.1 (5)	186 ± 82.6 (74)	64.8 ± 26.3 (5)	71.2 ± 28.9 (74)

平均値 ± 標準偏差 (ng/mL) (評価例数)

6.R 機構における審査の概略

提出された双極 I 型障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）から得られたデータより日本人及び外国人における本剤の薬物動態に大きな違いは認められなかった旨を申請者は説明している。

機構は、上記の試験成績に加え、本剤の初回承認申請時に提出された、日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした本剤の単回投与試験（031-■■■-002 試験、CN138-020 試験）における薬物動態の比較結果（平成 27 年 1 月 28 日付け「エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他」審査報告書）等も踏まえると申請者の説明に大きな問題はなく、また提出された試験成績に特段の問題は認められていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す臨床試験の成績が提出された。なお、本剤の投与量はアリピプラゾールとしての量で記載する。

表2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際 共同	31-08-250 試験 5.3.5.1-01	III	双極 I 型 障害患者	【本剤安定期】 425 【二重盲検期】 265	【本剤安定期】 本剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間に 1 回、12~28 週 間筋肉内投与 【二重盲検期】 本剤 400 mg、300 mg 又はプラセボを 4 週間に 1 回、 52 週間筋肉内投与	有効性 安全性 薬物動態
	国際 共同	31-08-252 試験 5.3.5.2-01	III (長期投与)	双極 I 型 障害患者 ^{a)}	464 ^{a)}	本剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間に 1 回、28 週又は 52 週間筋肉内投与	安全性 有効性

a) 31-08-250 試験を完了した 85 例及び新規患者 379 例が対象とされた。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験<2012年8月~2016年4月>)

DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断された患者⁴⁾ (目標症例数 (二重盲検期移行例) : 238 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するための試験が 7 つの国又は地域⁵⁾ で実施された。本試験は、錠剤切替え期、錠剤安定期、本剤安定期及び二重盲検期から構成され、錠剤切替え期及び錠剤安定期は非盲検非対照デザイン、本剤安定期は単盲検非対照デザイン、二重盲検期はプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較デザインとして実施された (薬物動態については 6.2.1 項参照)。

錠剤切替え期では、双極 I 型障害に対してアリピプラゾール錠剤の単剤治療以外で治療を行っている場合には、4~6 週間かけてアリピプラゾール錠剤 15~30 mg を 1 日 1 回経口投与に切り替えることとされた⁶⁾。錠剤安定期では、アリピプラゾール錠剤 15~30 mg を 1 日 1 回⁷⁾、2~8 週間経口投与することとされ、安定基準⁸⁾を満たした被験者は本剤安定期へ移行した。

① 本剤安定期

本剤安定期の用法・用量は、本剤 400 mg を 4 週間に 1 回、臀部に筋肉内投与することとされ、投与開始 2 週間は、アリピプラゾール錠剤 10~20 mg を 1 日 1 回併用投与⁹⁾することとされた。投与開始 4 週以降は、忍容性に依りて 1 回のみ本剤を 300 mg に減量することが可能とされ、その後再度 400 mg に増量することが可能とされた。本剤安定期の投与期間は 12~28 週間とされ、二重盲検期への移行基準¹⁰⁾を満たした被験者は二重盲検期へ移行した。

- 4) スクリーニング時の主な選択基準は、①DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断され、M.I.N.I.で同診断が確認された患者で、現在の躁病エピソードに加えて、入院及び/又は気分安定薬・抗精神病薬の治療を必要とする重症度の躁症状を伴う躁病エピソード又は混合性エピソードの既往が 1 回以上ある患者 (過去 1 年間に 8 回以下の気分エピソードがあった急速交代型を含む)、②スクリーニング時に DSM-IV-TR に基づく躁病エピソードを有しており、YMRS 合計スコアが 20 以上の患者、③双極 I 型障害の治療を受けていない、又は双極 I 型障害の治療が服薬不遵守であるときに気分エピソードが再発又は気分症状が悪化したことのある患者
- 5) 日本、カナダ、韓国、ポーランド、ルーマニア、台湾及び米国
- 6) スクリーニング時において、アリピプラゾール錠剤 30 mg/日以下の単剤治療のみで治療中の患者又は双極 I 型障害の治療について休薬を必要としない十分な期間、中断していた患者については、直接、錠剤安定期に移行することとされた。
- 7) 忍容性に依りてアリピプラゾール錠剤の用量を 10 mg/日まで減量可能とされたが、本剤安定期に移行するまでにはアリピプラゾール錠剤 15~30 mg/日まで増量することとされた。
- 8) 安定基準は、以下の①~④とされ、すべてを満たす必要があるとされた。なお、錠剤安定期では 2 週間連続 (隔週の来院 1 回) で、安定基準を満たした被験者が、本剤安定期に移行可能とされた。
①外来患者であること、②YMRS 合計スコア ≤ 12、③MADRS 合計スコア ≤ 12、④切迫する希死念慮がない (MADRS の項目番号 10 のスコアが 4 未満であり、C-SSRS の質問 4 及び質問 5 への答えがいずれも「いいえ」である場合)
- 9) 錠剤安定期終了時に、アリピプラゾール錠剤の用量が 15 又は 20 mg/日の被験者は 10 mg/日、25 又は 30 mg/日の被験者は 15 mg/日が本剤安定期のアリピプラゾール錠剤の初回投与量とされ、投与開始 2 週間は、症状や忍容性に依りて 20 mg/日までの増量、又は 10 mg/日までの減量が可能とされた。
- 10) 本剤安定期に、以下の①及び②の基準をすべて満たした被験者は二重盲検期に移行可能とされた。
①二重盲検期の無作為化の前までに少なくとも 3 回以上、本剤の投与を受けた被験者、②本剤安定期において、本剤投与開始 6 週以降、8 週間連続 (隔週の来院 4 回連続) で安定基準 (本報告書の脚注 8) を参照) をすべて満たした被験者

本剤安定期において治験薬を1回以上投与された425例が本剤安定期の安全性解析対象集団とされた。本剤安定期での中止例は159例であり、主な中止理由は、被験者による同意撤回(56例)、有害事象(37例)、中止基準に抵触(26例)であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、68.5%(291/425例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は35例(うつ病7例、躁病6例、双極1型障害4例、自殺念慮・うつ病、横紋筋融解症、外陰部膿瘍、急性心筋梗塞、急性腎障害・腎尿細管壊死・腎盂腎炎・敗血症・腎結石症、自殺念慮・頭部損傷、偶発的過量投与、血栓症、自殺企図、神経根障害、振戦、心房細動、喘息、自殺念慮、乳癌、不安、腹痛及び抑うつ症状各1例)に認められ、このうち、うつ病(2例)、抑うつ症状、不安及び振戦(各1例)については、治験薬との因果関係は否定されていない。また、日本人集団では、有害事象(臨床検査値異常を含む)は82.1%(23/28例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は5例(うつ病及び躁病¹¹⁾各2例、抑うつ症状1例)に認められ、このうち、うつ病及び抑うつ症状(各1例)については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は56.0%(238/425例)に認められ、主な事象はアカシジア(74例)、体重増加(47例)、不眠症(26例)、落ち着きのなさ(24例)、疲労(21例)、注射部位疼痛(21例)であった。

バイタルサイン(心拍数、血圧及び体温)及び体重について、臨床的に意義のある変化¹²⁾として、仰臥位心拍数減少(3例)、座位心拍数増加(1例)、座位心拍数減少(2例)、仰臥位収縮期血圧低下(3例)、座位収縮期血圧低下(7例)、仰臥位拡張期血圧上昇(3例)、仰臥位拡張期血圧低下(1例)、座位拡張期血圧上昇(2例)、座位拡張期血圧低下(1例)、起立性低血圧(1例)、体温上昇(9例)、体重増加(44例)、体重減少(19例)が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変化¹³⁾として、上室性期外収縮(6例)、心室性期外収縮(6例)、対称性T波逆転(4例)、徐脈(2例)、心筋虚血(2例)、頻脈(1例)、洞性徐脈(1例)、心房細動(1例)、心筋梗塞(1例)、右脚ブロック(1例)、心室内伝導障害(1例)が認められた。治験薬投与後にQTcFがベースラインから30 msec超の延長を示した被験者が2例認められたが、60 msec超の延長を示した被験者は認められなかった。また、治験薬投与後にQTcFが450 msecを超えた被験者は7例認められたが、480 msecを超えた被験者は認められなかった。

② 二重盲検期

二重盲検期の用法・用量は、プラセボ又は本剤400 mg若しくは300 mgを4週間に1回、臀部に筋肉内投与することとされた。二重盲検期の開始用量は、本剤安定期の本剤の最終用量とされ、二重盲検期の開始用量が400 mgの被験者では、300 mgに1回のみ減量可能、減量後400 mgに増量可能と設定さ

11) スクリーニング時に発現して本剤安定期の投与開始日に消失した1例を含む。

12) 心拍数増加：120回/分超かつベースラインから15回/分以上の増加、心拍数減少：50回/分未満かつベースラインから15回/分以上の減少、収縮期血圧上昇：180 mmHg超かつベースラインから20 mmHg以上の上昇、収縮期血圧低下：90 mmHg未満かつベースラインから20 mmHg以上の低下、拡張期血圧上昇：105 mmHg超かつベースラインから15 mmHg以上の増加、拡張期血圧低下：50 mmHg未満かつベースラインから15 mmHg以上の低下、起立性低血圧：臥位から座位への体位変換により20 mmHg以上の減少かつ25回/分以上の心拍数増加、体温上昇：37.8℃以上かつベースラインから1.1℃以上の上昇、体重増加：ベースラインから7%以上の増加、体重減少：ベースラインから7%以上の減少

13) 頻脈：120回/分以上かつベースラインから15回/分以上の増加、徐脈：50回/分以下かつベースラインから15回/分以上の減少、洞性頻脈：120回/分以上かつベースラインから15回/分以上の増加、洞性徐脈：50回/分以下かつベースラインから15回/分以上の減少、QTcB、QTcF及びQTcN間隔：450 msec以上かつベースラインから10%以上の増加、一度房室ブロック：PR間隔が0.20秒以上延長かつベースラインから0.05秒以上の増加、心室内伝導障害：QRS間隔が0.12秒以上延長かつベースラインから0.02秒以上の増加、上室性期外収縮・心室性期外収縮・上室頻拍・心室頻拍・心房細動・心房粗動・二度房室ブロック・三度房室ブロック・左脚ブロック・右脚ブロック・早期興奮症候群・心筋梗塞・心筋虚血・対称性T波逆転：新たに発現

れ、300 mg の被験者では、400 mg に 1 回のみ増量可能、増量後 300 mg に減量可能とされた。二重盲検期の投与期間は、52 週間とされた。

二重盲検期における無作為化例 266 例（プラセボ群 133 例、本剤群 133 例、以下同順）のうち 1 回以上治験薬を投与された 265 例（133 例、132 例）が有効性解析対象集団¹⁴⁾及び安全性解析対象集団とされた。二重盲検期での中止例は 164 例（95 例、69 例）であり、主な中止理由は、気分エピソードの再発（関連する有害事象なし）（35 例、19 例）、気分エピソードの再発（関連する有害事象あり）（33 例、16 例）、被験者による同意撤回（10 例、13 例）であった。

主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発¹⁵⁾までの時間についての解析結果は表 3、その Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な延長が認められた。

表 3 気分エピソードの再発までの時間（31-08-250 試験：二重盲検期、有効性解析対象集団）

投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	再発までの時間の中央値 (日)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	133	68 (51.1)	308	0.451 [0.299, 0.678]	<0.0001
本剤群	132	35 (26.5)	—		

—: 算出不可

a) 本剤群/プラセボ群

b) 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出

c) Log-rank 検定、有意水準: 両側 0.049

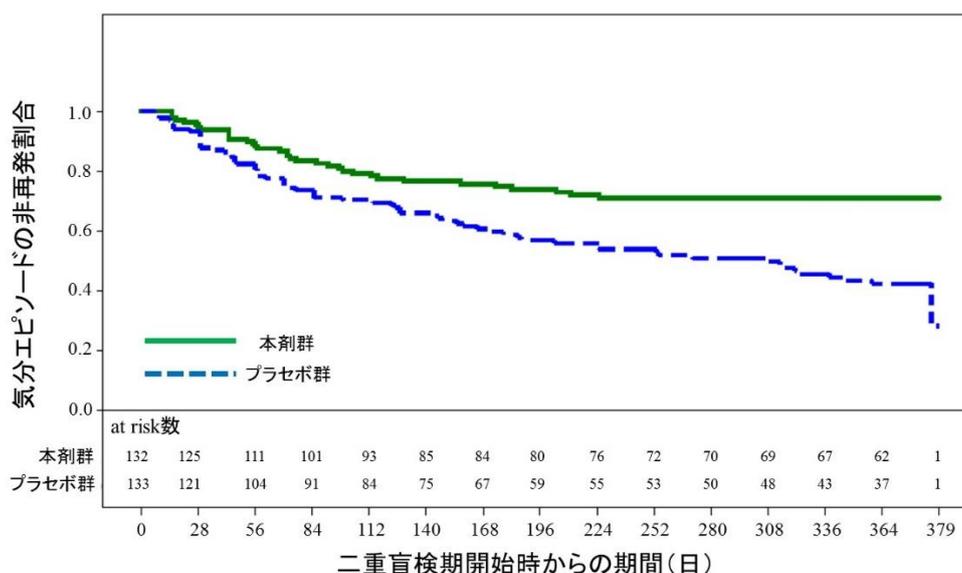


図 1 気分エピソードの再発までの時間の Kaplan-Meier 曲線（31-08-250 試験：二重盲検期、有効性解析対象集団）

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 80.5%（107/133 例）、本剤群の 76.5%（101/132 例）に認められた。死亡は本剤群の 1 例（呼吸不全・脳損傷）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている¹⁶⁾。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 25 例（躁病 10 例、双極性障害及び双極 1 型障害各 3 例、大うつ病 2 例、橈骨骨折、肺炎、感情障害、骨盤癒着症、自殺企図、潰瘍性大腸炎

14) 無作為化後に 1 回以上治験薬を投与され、ベースライン後の有効性評価を 1 回以上受けた被験者集団と定義された。

15) 以下の①～⑧のいずれかに該当した場合、気分エピソードの再発と定義された。

①何らかの気分エピソードによる入院、②YMRS 合計スコア ≥ 15 、③MADRS 合計スコア ≥ 15 、④CGI-BP-S（総合）スコア > 4 、⑤原疾患（双極 I 型障害）悪化の重篤な有害事象の発現、⑥効果不十分又は原疾患悪化の有害事象による中止、⑦原疾患悪化のために気分安定薬、抗うつ薬若しくは抗精神病薬の追加を必要とする場合、及び/又は潜在的な気分障害の症状の治療のために設定された許容量を超えた用量のベンゾジアゼピンの投与が必要であると判断された場合、⑧切迫する希死念慮があると判断された場合（MADRS の第 10 項目のスコアが 4 以上、又は C-SSRS の質問 4 若しくは質問 5 への答えが「はい」である場合）

16) 二重盲検期以外の死亡は、錠剤安定期に 1 例（心筋梗塞）認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

及び攻撃性各 1 例)、本剤群の 10 例(双極 I 型障害 2 例、痔出血・喘息・心肺停止、一過性脳虚血発作・躁病、感情不安定・軽躁、躁病、双極性障害、自殺企図、アカシジア及び心房細動各 1 例)に認められ、このうち、プラセボ群の 5 例(躁病 4 例、双極性障害 1 例)、本剤群の 2 例(双極性障害及びアカシジア各 1 例)については、治験薬との因果関係は否定されていない。また、日本人集団では、有害事象(臨床検査値異常を含む)はプラセボ群の 80.0% (8/10 例)、本剤群の 66.7% (6/9 例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の 3 例(躁病 3 例)、本剤群の 2 例(感情不安定・軽躁及び躁病各 1 例)に認められ、このうち、プラセボ群での躁病 2 例については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群の 50.4% (67/133 例)、本剤群の 62.1% (82/132 例)に認められ、主な事象は体重増加(プラセボ群 21 例、本剤群 30 例、以下同順)、アカシジア(17 例、27 例)、不眠症(6 例、4 例)、落ち着きのなさ(5 例、4 例)、不安(2 例、6 例)、疲労(4 例、4 例)、傾眠(1 例、5 例)、流涎過多(3 例、3 例)であった。

バイタルサイン(心拍数、血圧及び体温)及び体重について、臨床的に意義のある変化¹²⁾として、仰臥位心拍数減少(プラセボ群 0 例、本剤群 1 例、以下同順)、座位心拍数増加(1 例、0 例)、座位心拍数減少(0 例、1 例)、臥位収縮期血圧低下(1 例、0 例)、座位収縮期血圧低下(0 例、1 例)、仰臥位拡張期血圧上昇(1 例、0 例)、仰臥位拡張期血圧低下(0 例、1 例)、座位拡張期血圧上昇(1 例、2 例)、座位拡張期血圧低下(1 例、0 例)、体温上昇(2 例、3 例)、体重増加(17 例、23 例)、体重減少(16 例、12 例)が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変化¹³⁾として、心室性期外収縮(プラセボ群 2 例、本剤群 5 例、以下同順)、上室性期外収縮(2 例、3 例)、対称性 T 波反転(2 例、3 例)、右脚ブロック(1 例、0 例)、徐脈(0 例、1 例)、洞性徐脈(0 例、1 例)、心筋虚血(0 例、1 例)が認められた。治験薬投与後に QTcF がベースラインから 30 msec 超の延長を示した被験者が 7 例(5 例、2 例)認められたが、60 msec 超の延長を示した被験者は認められなかった。また、治験薬投与後に QTcF が 450 msec を超えた被験者は 13 例(8 例、5 例)認められたが、480 msec を超えた被験者は認められなかった。

7.1.2 国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験<2012 年 11 月~2016 年 11 月>)

国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験)を完了した患者¹⁷⁾(継続例)及び新たに DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断された患者¹⁸⁾(新規例)(目標症例数(試験登録例):1000 例)を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が 10 の国又は地域¹⁹⁾で実施された。本試験は、錠剤切替え期、錠剤安定期及び本剤維持治療期からなり、31-08-250 試験からの継続例は、直接、本剤維持治療期に移行することとされた。

用法・用量について、錠剤切替え期では、双極 I 型障害に対してアリピプラゾール錠剤の単剤治療以外で治療を行っている場合には、4~6 週間かけてアリピプラゾール錠剤 12 mg (日本人集団)又は 15 mg

17) 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験)を完了し、治験終了来院日において、気分エピソード再発基準(本報告書の脚注 15)を参照)に合致しなかった患者が対象とされた。

18) スクリーニング時の主な選択基準は、①DSM-IV-TR に基づき双極 I 型障害と診断され、M.I.N.I.で同診断が確認された患者で、現在の躁病エピソードに加えて、入院及び/又は気分安定薬・抗精神病薬の治療を必要とする重症度の躁病エピソード又は混合性エピソードの既往が 1 回以上ある患者(過去 1 年間に 8 回以下の気分エピソードがあった急速交代型を含む)、②双極 I 型障害の治療を受けていない、又は双極 I 型障害の治療が服薬不遵守であるときに気分エピソードが再発又は気分症状が増悪したことのある患者

19) 日本、カナダ、韓国、ポーランド、ルーマニア、台湾、マレーシア、フランス、ハンガリー及び米国

(外国人集団) を 1 日 1 回経口投与に切り替えることとされた⁹⁾。錠剤安定期では、アリピプラゾール錠剤 12~30 mg (日本人集団) 又は 15~30 mg (外国人集団) を 1 日 1 回²⁰⁾、4~12 週間経口投与することとされ、安定基準²¹⁾を満たした被験者は本剤維持治療期へ移行した。本剤維持治療期では、本剤 400 mg を 4 週間に 1 回、臀部に筋肉内投与することとされ、忍容性に応じて本剤を 300 mg に減量することが可能とされ、その後再度 400 mg に増量することが可能とされた。投与開始 2 週間は、アリピプラゾール錠剤 6~18 mg (日本人集団) 又は 10~20 mg (外国人集団) を 1 日 1 回併用投与²²⁾することとされた。本剤維持治療期の投与期間は、28 週間²³⁾又は 52 週間とされた。

本剤維持治療期において、1 回以上治験薬を投与された 464 例 (31-08-250 試験からの継続例 85 例、新規例 379 例、以下同順) が安全性及び有効性の解析対象集団とされた。本剤維持治療期中の中止例は 173 例 (17 例、156 例) であり、主な中止理由は被験者による同意撤回 (6 例、47 例)、有害事象 (3 例、45 例)、中止基準に抵触 (5 例、28 例)、追跡不可能 (1 例、28 例) であった。

有効性評価項目である本剤維持治療期のベースラインで安定基準⁸⁾を満たし、最終来院時 (治療終了時) まで安定基準を維持していた²⁴⁾被験者の割合は 88.9% (409/460 例) であり、継続例及び新規例の各評価時期及び最終来院時 (治療終了時) における安定基準を維持していた被験者の割合は、表 4 のとおりであった。

表 4 ベースラインから最終来院時 (治療終了時) まで安定基準を維持していた被験者の割合
(31-08-252 試験: 本剤維持治療期、有効性解析対象集団)

評価時期	継続例		新規例	
	評価例数	該当例数 (割合 (%))	評価例数	該当例数 (割合 (%))
ベースライン	84	84 (100)	379	379 (100)
12 週後	75	75 (100)	331	316 (95.5)
28 週後	70	70 (100)	276	259 (93.8)
40 週後	17	17 (100)	238	233 (97.9)
52 週後	13	13 (100)	224	214 (95.5)
最終来院時	84	82 (97.6)	376	327 (87.0)

本剤維持治療期における有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、継続例の 60.0% (51/85 例)、新規例の 85.2% (323/379 例) に認められた。死亡は新規例の 1 例 (心停止) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている²⁵⁾。死亡以外の重篤な有害事象は、継続例の 3.5% (3/85 例)、新規例の 6.9% (26/379 例) に認められ、その発現状況は表 5 のとおりであった。

20) 症状や忍容性にに応じて、アリピプラゾール錠剤の用量を 6 mg/日 (日本人集団) 又は 10 mg/日 (外国人集団) までの減量が可能とされたが、本剤維持治療期に移行するまでには 12~30 mg/日 (日本人集団) 又は 15~30 mg/日 (外国人集団) まで増量することとされた。

21) 4 週間連続 (隔週の来院 2 回連続) で、安定基準 (本報告書の脚注 8) を参照) をすべて満たした被験者は、本剤維持治療期に移行可能とされた。

22) 錠剤安定期終了時に、アリピプラゾール錠剤の用量が 12 mg/日の被験者は 6 mg/日、18 mg/日以上 30 mg/日以下の被験者は 12 mg/日 (以上、日本人集団)、15 又は 20 mg/日の被験者は 10 mg/日、25 又は 30 mg/日の被験者は 15 mg/日 (以上、外国人集団) が本剤維持治療期のアリピプラゾール錠剤の初回投与量とされた。また、投与開始 2 週間は、症状や忍容性にに応じて日本人集団では 6~18 mg/日 (6 mg ずつの増減)、外国人集団では 10~20 mg/日 (5 mg ずつの増減) の範囲で増減可能とされた。なお、継続例については、治験責任 (分担) 医師の判断に基づいたアリピプラゾール錠剤の投与が行われた。

23) 治験中に治験実施計画書の改訂が行われ、改訂後の継続例の投与期間は 52 週間から 28 週間に短縮された。最終投与は 24 週間とされ、24 週間を超えて投与された被験者は、治験責任 (分担) 医師の判断により、次回の予定来院日に最終投与又は中止とされた。

24) 安定基準を満たさなかった場合に救済治療として炭酸リチウム又はバルプロ酸ナトリウムの投与が許容された。

25) 本剤維持治療期以外の死亡は、錠剤切替え期に 1 例 (死亡)、錠剤安定期に 1 例 (各種物質毒性) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

表5 死亡以外の重篤な有害事象の発現状況 (31-08-252 試験: 本剤維持治療期、安全性解析対象集団)

本剤維持治療期 (継続例)	糖尿病*、自殺念慮、躁病 (以上、各1例)
本剤維持治療期 (新規例)	双極1型障害*、双極1型障害、胸痛 (以上、各2例)、双極性障害*、双極性障害、躁病*、躁病、大うつ病*、高プロラクチン血症、コントロール不良の糖尿病、攻撃性、社会逃避行動、心筋梗塞、プリンツメタル狭心症・自殺念慮、呼吸困難*・肥満*、遅発性ジスキネジア*、腎感染、乳癌、自殺念慮・自殺企図、自殺念慮、急性胆嚢炎、傾眠*、節足動物噛傷 (以上、各1例)

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

また、日本人集団では、有害事象（臨床検査値異常を含む）は継続例の 70.0%（7/10 例）、新規例の 98.5%（64/65 例）に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は新規例のみ 2 例（双極 1 型障害 2 例）に認められ、このうち 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は継続例の 30.6%（26/85 例）、新規例の 62.5%（237/379 例）に認められ、主な事象はアカシジア（継続例 8 例、新規例 60 例、以下同順）、体重増加（6 例、49 例）、注射部位疼痛（0 例、32 例）、不眠症（2 例、29 例）、振戦（1 例、24 例）、不安（1 例、23 例）、落ち着きのなさ（0 例、21 例）、疲労（3 例、15 例）、傾眠（0 例、17 例）、食欲亢進（0 例、16 例）、鎮静（0 例、16 例）、うつ病（0 例、15 例）、流涎過多（0 例、13 例）、錐体外路障害（0 例、12 例）、頭痛（1 例、9 例）であった。

バイタルサイン（心拍数、血圧及び体温）及び体重について、臨床的に意義のある変化¹²⁾は仰臥位心拍数増加（継続例 0 例、新規例 1 例、以下同順）、仰臥位心拍数減少（0 例、4 例）、座位心拍数増加（1 例、0 例）、座位心拍数減少（0 例、2 例）、仰臥位収縮期血圧上昇（0 例、1 例）、仰臥位収縮期血圧低下（2 例、4 例）、座位収縮期血圧上昇（0 例、1 例）、座位収縮期血圧低下（1 例、9 例）、仰臥位拡張期血圧上昇（1 例、7 例）、仰臥位拡張期血圧低下（0 例、4 例）、座位拡張期血圧上昇（0 例、12 例）、座位拡張期血圧低下（0 例、4 例）、体温上昇（1 例、10 例）、体重増加（14 例、79 例）、体重減少（9 例、57 例）が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変化¹³⁾として、対称性 T 波逆転（継続例 1 例、新規例 8 例、以下同順）、上室性期外収縮（3 例、5 例）、心室性期外収縮（1 例、3 例）、心筋虚血（1 例、1 例）、徐脈（0 例、1 例）、洞性徐脈（0 例、1 例）、右脚ブロック（0 例、1 例）、QTcB 間隔（0 例、1 例）が認められた。治験薬投与後に QTcF がベースラインから 30 msec 超の延長を示した被験者が 7 例（0 例、7 例）認められたが、60 msec 超の延長を示した被験者は認められなかった。また、治験薬投与後に QTcF が 450 msec を超えた被験者は 10 例（2 例、8 例）認められたが、480 msec を超えた被験者は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験による評価について

7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、双極 I 型障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）は国際共同試験として実施されていることから、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした本剤の単回投与試験（031-0002 試験、CN138-020 試験）における薬物動態の比較結果（平成 27 年 1 月 28 日付け「エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他」審査報告書）等において日本人と外国人の薬物動態に大きな違いは認められておらず、

また 31-08-250 試験においても日本人及び外国人双極 I 型障害患者に本剤 400 mg を投与したときの日本人と外国人の薬物動態に大きな違いは認められなかった (6.2.1 参照)。

- 31-08-250 試験及び 31-08-252 試験の実施国又は地域においては、双極性障害の診断基準として DSM-IV-TR が普及しており、同一の基準に基づいて診断が行われていることから、国内外で双極性障害の診断基準に大きな違いはないと考えられた。
- 双極性障害と診断された場合の治療方針として、日本 (日本うつ病学会治療ガイドライン I 双極性障害, 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2012)、米国 (Am J Psychiatry 2002; 159 (4 Suppl): 1-50) 及び欧州 (World J Biol Psychiatry 2004; 5: 120-35、World J Biol Psychiatry 2009; 10: 85-116、World J Biol Psychiatry 2010; 11: 81-109) において発行されている双極性障害治療ガイドラインのいずれにおいても、気分安定薬や非定型抗精神病薬による薬物療法が推奨されており、長期にわたる再発予防が治療目標とされている。また、日本以外のアジア諸国では双極性障害治療ガイドラインは発行されていないが、米国精神医学会による双極性障害治療ガイドライン (Am J Psychiatry 2002; 159 (4 Suppl): 1-50) が周知されていることから、双極性障害の治療法に国内外で大きな違いはないと考えられた。
- 31-08-250 試験の有効性の主要評価項目に関連した評価スケールである YMRS 及び MADRS は、いずれの実施国又は地域でも普及しており、試験の実施にあたり、有効性評価基準を統一するために治験責任 (分担) 医師に対して、YMRS 及び MADRS の評価方法に関するトレーニングを実施した。以上を踏まえ、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験を国際共同試験として実施したことは適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験の実施国又は地域間で内因性及び外因性の民族的要因の差異が問題となる可能性は低いと判断した。

7.R.1.2 国際共同試験における有効性及び安全性の国内外差について

機構は、国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験) 及び国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験) における日本人集団と全体集団における有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 31-08-250 試験における全体集団及び日本人集団の気分エピソードの再発までの時間は表 6 のとおりであり、全体集団と比較して日本人集団ではハザード比が高値を示した。

表 6 全体集団及び日本人集団における気分エピソードの再発までの時間
(31-08-250 試験: 二重盲検期、有効性解析対象集団)

	投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	再発までの時間の中央値 (日)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}
全体集団	プラセボ群	133	68 (51.1)	308	0.451 [0.299, 0.678]
	本剤群	132	35 (26.5)	—	
日本人集団	プラセボ群	10	3 (30.0)	—	2.248 [0.496, 10.19]
	本剤群	9	4 (44.4)	—	

—: 算出不可

a) 本剤群/プラセボ群

b) 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出

- 日本人集団での有効性評価に影響を与えた要因について検討するため、31-08-250 試験における日本人被験者 19 例 (プラセボ群 10 例、本剤群 9 例) の患者背景や治験期間中の社会・生活環境、再発の経過と誘因、再発後の治療等を被験者毎に確認した結果、プラセボ群では、パーソナリティ障害

や発達障害の傾向等の生物学的な背景因子による気分の不安定さが認められた被験者は認められなかったが、本剤群では、生物学的な背景因子による気分の不安定さが認められた被験者が 6/9 例認められ、気分エピソードを再発した日本人被験者 4/9 例のうち、3 例では生物学的な背景因子による気分の不安定さが認められた。また、治験期間中に個々の被験者にとって症状悪化の引き金となりうる環境要因が発生したかについて被験者毎に確認したところ、プラセボ群では、9/10 例で症状悪化の引き金となりうる環境要因の発生は認められず、1/10 例では得られた情報から環境要因が発生していたか明確に判断できなかつた一方で、本剤群では、5/9 例に認められ、このうち 4 例で気分エピソードの再発が認められた。したがって、日本人集団では被験者数が限られていたために、双極性障害の臨床症状に影響を及ぼす生物学的な背景や臨床的及び心理社会的な要因を有する被験者に群間で偏りが生じ、有効性の評価に影響を与えた可能性があると考えられる。なお、31-08-250 試験では、海外の診療ガイドライン (J Psychopharmacol 2009; 23: 346-88) 等におけるアリピプラゾール経口剤の位置付けを踏まえて、選択基準を現在の気分エピソードが躁病エピソードの患者に限定したため、当該試験における日本人の目標症例数 (二重盲検期移行例: 24 例) は実施可能性を考慮して全体集団の 10% と設定していた。当該目標症例数において日本人集団と全体集団の一貫性が示される確率²⁶⁾は 73.42% であり、日本人患者の組入れを促進するために治験実施施設を追加する等の対策を講じたものの、最終的に二重盲検期に移行した日本人症例数は 19 例であった。

- 31-08-250 試験の主な副次評価項目である何らかの気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合について全体集団及び日本人集団別での結果は表 7 のとおりであり、日本人集団ではプラセボ群と比較して本剤群で高かったが、再発基準のうち、気分エピソードによる入院、CGI-BP-S (総合) スコア 4 超、原疾患悪化の重篤な有害事象、及び薬剤/療法追加を必要とする原疾患悪化については、プラセボ群より本剤群で低く、全体集団と同様の傾向が認められた。日本人集団において、気分エピソードによる入院によって定義される再発に該当した被験者は、本剤群では認められず、プラセボ群では 2 例認められており、入院が必要となるほどの重症度である気分エピソードの再発までの時間については本剤群で長くなることが示唆された。

表 7 全体集団及び日本人集団における気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合
(31-08-250 試験: 二重盲検期、有効性解析対象集団)

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	133	132	10	9
いずれかの再発基準に合致	68 (51.1)	35 (26.5)	3 (30.0)	4 (44.4)
・入院	18 (13.5)	3 (2.3)	2 (20.0)	0
・いずれかの評価尺度基準に合致	59 (44.4)	31 (23.5)	3 (30.0)	3 (33.3)
YMRS 合計スコア ≥ 15	39 (29.3)	10 (7.6)	2 (20.0)	2 (22.2)
MADRS 合計スコア ≥ 15	27 (20.3)	23 (17.4)	1 (10.0)	1 (11.1)
CGI-BP-S (総合) スコア > 4	16 (12.0)	7 (5.3)	1 (10.0)	0
・原疾患悪化の重篤な有害事象	18 (13.5)	4 (3.0)	2 (20.0)	0
・効果不十分又は原疾患悪化の有害事象	45 (33.8)	22 (16.7)	2 (20.0)	3 (33.3)
・薬剤/療法追加を必要とする原疾患悪化	45 (33.8)	18 (13.6)	2 (20.0)	1 (11.1)
・切迫する希死念慮 ^{a)}	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0

再発例数 (割合 (%))

a) MADRS の第 10 項目のスコアが 4 以上、又は C-SSRS の質問 4 若しくは質問 5 への答えが「はい」である場合

26) 「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号) に記載された日本人集団と全体集団で一貫した結果が得られていることを定量的に評価する方法の方法 1 を参考に、全体集団でのプラセボ群に対する本剤群のハザード比の半分のエフェクトサイズのエフェクトサイズのハザード比 $\exp(0.5 * \log(\text{全体集団でのハザード比}))$ よりも日本人集団でのハザード比が小さい場合に全体集団と日本人集団で一貫した傾向が認められたと判断することとされた。

- なお、最も新しい気分エピソードが躁病エピソード、うつ病エピソード又は混合性エピソードの患者を組み入れた 31-08-252 試験では、全体集団及び日本人集団における安定基準を維持していた被験者の割合は表 8 のとおりであり、日本人集団及び全体集団で大きな差異は認められなかった。

表 8 全体集団及び日本人集団におけるベースラインから最終来院時（治療終了時）まで安定基準を維持していた被験者の割合
(31-08-252 試験: 本剤維持治療期、有効性解析対象集団)

評価時期	全体集団		日本人集団	
	評価例数	該当例数 (割合 (%))	評価例数	該当例数 (割合 (%))
ベースライン	463	463 (100)	75	75 (100)
12 週後	406	391 (96.3)	67	65 (97.0)
28 週後	346	329 (95.1)	63	59 (93.7)
40 週後	255	250 (98.0)	50	50 (100)
52 週後	237	227 (95.8)	48	48 (100)
最終来院時	460	409 (88.9)	75	68 (90.7)

- 安全性について、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験における全体集団及び日本人集団の有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、全体集団と日本人集団で安全性上大きな問題となるような差異は認められなかった。

表 9 全体集団及び日本人集団における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	31-08-250 試験 (二重盲検期)				31-08-252 試験 (本剤維持治療期)	
	全体集団		日本人集団		全体集団	日本人集団
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	133	132	10	9	464	75
すべての有害事象	107 (80.5)	101 (76.5)	8 (80.0)	6 (66.7)	374 (80.6)	71 (94.7)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.2)	0
重篤な有害事象	25 (18.8)	10 (7.6)	3 (30.0)	2 (22.2)	30 (6.5)	2 (2.7)
投与中止に至った有害事象	34 (25.6)	23 (17.4)	3 (30.0)	3 (33.3)	47 (10.1)	6 (8.0)
主な有害事象						
体重増加	24 (18.0)	31 (23.5)	3 (30.0)	1 (11.1)	62 (13.4)	12 (16.0)
アカシジア	17 (12.8)	28 (21.2)	2 (20.0)	0	68 (14.7)	14 (18.7)
鼻咽頭炎	13 (9.8)	10 (7.6)	6 (60.0)	2 (22.2)	56 (12.1)	29 (38.7)
不眠症	10 (7.5)	10 (7.6)	1 (10.0)	0	51 (11.0)	11 (14.7)
不安	6 (4.5)	9 (6.8)	2 (20.0)	1 (11.1)	46 (9.9)	10 (13.3)
傾眠	1 (0.8)	6 (4.5)	0	0	20 (4.3)	2 (2.7)
落ち着きのなさ	5 (3.8)	6 (4.5)	0	1 (11.1)	23 (5.0)	1 (1.3)
双極性障害	5 (3.8)	5 (3.8)	0	0	4 (0.9)	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	5 (3.8)	0	0	6 (1.3)	0
頭痛	9 (6.8)	4 (3.0)	2 (20.0)	0	29 (6.3)	7 (9.3)
上気道感染	6 (4.5)	4 (3.0)	0	0	24 (5.2)	1 (1.3)
疲労	5 (3.8)	4 (3.0)	0	0	20 (4.3)	0
便秘	4 (3.0)	4 (3.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	10 (2.2)	4 (5.3)
口内乾燥	3 (2.3)	4 (3.0)	0	0	8 (1.7)	1 (1.3)
尿路感染	2 (1.5)	4 (3.0)	0	0	11 (2.4)	1 (1.3)
処置による疼痛	1 (0.8)	4 (3.0)	0	0	7 (1.5)	1 (1.3)
食欲亢進	1 (0.8)	4 (3.0)	0	0	16 (3.4)	1 (1.3)
うつ病	3 (2.3)	4 (3.0)	0	1 (11.1)	26 (5.6)	3 (4.0)
注射部位疼痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	34 (7.3)	10 (13.3)

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、31-08-250 試験の二重盲検期における気分エピソードの再発までの時間の結果において、全体集団と比較して日本人集団でハザード比が高値を示したが、これは群間で背景因子の偏りが生じたことに起因した可能性が示唆されており、また、当該試験の気分エピソードの各再発基準に合致した被験者の割合や 31-08-252 試験における有効性の結果を踏まえると、日本人の双極性障害患者での維持療法における本剤の有効性は否定されるものではなく、安全性についても全体集団と日本人集団で異なる傾向は認められなかったことから、国際共同試験である 31-08-250 試験及び 31-

08-252 試験の成績を基に、日本人双極性障害患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能であると考える。

機構は、以下のように考える。

- 31-08-250 試験の二重盲検期においては、主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間について、全体集団と日本人集団とで一貫した結果は得られていないものの、当該試験の評価対象となった日本人被験者は少数であり、各被験者の背景の詳細な検討結果から、群間での背景因子の偏りに起因した可能性が示唆されたとの申請者の説明は理解できる。
- また、31-08-250 試験では、気分エピソードによる入院、CGI-BP-S（総合）スコア 4 超、原疾患悪化の重篤な有害事象、及び薬剤/療法追加を必要とする原疾患悪化の割合については、日本人集団においてもプラセボ群より本剤群で低く、全体集団と同様の傾向が認められた。特に気分エピソードによる入院が本剤群では認められず、プラセボ群のみに認められているが、入院を必要とする再発を予防することは本剤の臨床的意義を考える上で重要と考える。
- 安全性については、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験において、全体集団及び日本人集団で大きな差異は認められなかった。
- 以上の点及び 7.R.1.1 の項における検討等を踏まえると、国際共同試験である 31-08-250 試験及び 31-08-252 試験の成績を基に、日本人双極性障害患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本剤の有効性について

機構は、有効性の主要評価項目である気分エピソードの再発の定義の妥当性について説明した上で、本剤の双極性障害の維持療法に対する有効性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）の主要評価項目である「何らかの気分エピソードの再発までの時間」は、双極 I 型障害の長期治療に用いられる他の非定型抗精神病薬の評価でこれまで使用されているものであり（Biol Psychiatry 2010; 68: 156-62、J Clin Psychiatry 2011; 72: 1452-64）、再発基準¹⁵⁾としては、これらの評価も参考に、実際の医療現場で現れる可能性が高いすべての気分エピソードの再発を厳密に特定できるような基準を設定した。
- 31-08-250 試験の二重盲検期の主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間について、本剤群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な延長が認められた（表 3 及び図 1）。また、主な副次評価項目として気分エピソードの再発基準に合致した被験者の割合を検討した結果、入院の再発基準を含めて、いずれも本剤群ではプラセボ群と比較して被験者の割合が低い傾向が認められた（表 7）。
- 国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）において、有効性評価項目である本剤維持治療期のベースラインで安定基準⁸⁾を満たし、最終来院時（治療終了時）まで安定基準を維持していた被験者の割合は 88.9%（409/460 例）であり、このうち 31-08-250 試験からの継続例での被験者の割合は、97.6%（82/84 例）であり、本剤の長期投与において、安定状態が維持されていることが確認された。

以上より、双極性障害の維持療法における本剤の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

- 31-08-250 試験の再発基準について、臨床的に重要な気分エピソードの再発に関連する項目が設定されており、当該試験における主要評価項目の設定に大きな問題はない。
- 31-08-250 試験では主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間に加え、気分エピソードの各再発基準に合致した被験者の割合等の有効性評価項目においても本剤群で良好な結果が示されていること、31-08-252 試験においても多くの被験者で安定状態が維持されていたことを踏まえると、双極性障害の維持療法における本剤の有効性が示されているとする申請者の説明に大きな問題はない。

7.R.2.2 本剤の気分エピソード別の有効性について

機構は、本剤の気分エピソード別の再発抑制効果について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極 I 型障害患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験) における躁病、混合性及びうつ病の気分エピソード別の再発までの時間の解析結果は表 10 のとおりであり、躁病及び混合性の気分エピソードについては、再発基準に合致した被験者の割合はプラセボ群と比較して本剤群で低く、再発までの時間も長かったが、うつ病エピソードについては、再発基準に合致した被験者の割合及び再発までの時間ともに、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 10 気分エピソード別の再発までの時間 (31-08-250 試験: 二重盲検期、有効性解析対象集団)

気分エピソード	投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	再発までの時間 の中央値 (日)	ハザード比 ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}
躁病	プラセボ群	133	40 (30.1)	377	0.259 [0.136, 0.495]
	本剤群	132	12 (9.1)	—	
混合性	プラセボ群	133	9 (6.8)	—	0.202 [0.044, 0.939]
	本剤群	132	2 (1.5)	—	
うつ病	プラセボ群	133	19 (14.3)	—	0.932 [0.497, 1.747]
	本剤群	132	20 (15.2)	—	

—: 算出不可

a) 本剤群/プラセボ群

b) 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出

また申請者は、31-08-250 試験における CGI-BP-S (躁病又はうつ病) スコアのベースラインから 52 週後までの変化量は表 11 のとおりであり、CGI-BP-S (躁病) スコアは、プラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が認められ、CGI-BP-S (うつ病) スコアは、プラセボ群と本剤群で大きな違いは認めなかったが、本剤群はうつ症状を悪化させることなく安定した推移を示したことを説明した。

表 11 CGI-BP-S (躁病又はうつ病) スコアにおけるベースラインから 52 週後までの変化量
(31-08-250 試験: 二重盲検期、有効性解析対象集団)

	投与群	評価例数	ベースライン	変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
CGI-BP-S (躁病) スコア	プラセボ群	133	1.30 ± 0.076	0.27 ± 0.126	-0.43 [-0.69, -0.17]
	本剤群	131	1.36 ± 0.076	-0.16 ± 0.058	
CGI-BP-S (うつ病) スコア	プラセボ群	133	1.35 ± 0.078	-0.09 ± 0.087	0.06 [-0.12, 0.23]
	本剤群	131	1.44 ± 0.078	-0.04 ± 0.068	

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 投与群、地域、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果とし、ベースラインと評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内の観測値に不均質の複合対称性の共分散構造を用いる) による解析に基づく

一方で申請者は、最も新しい気分エピソードが躁病エピソード、うつ病エピソード又は混合性エピソードの患者を組み入れた国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験) において、最も新しい気分エピソード別で、本剤維持治療期のベースラインで安定基準⁸⁾を満たし、最終来院時 (治療終了時) まで安定基準を維持していた被験者の割合は表 12 のとおりであり、気分エピソードにより大きな違いは認められず、最も新しい気分エピソードが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 12 最も新しい気分エピソード別のベースラインから最終来院時 (治療終了時) まで安定基準を維持していた被験者の割合 (31-08-252 試験: 本剤維持治療期、有効性解析対象集団)

最も新しい気分エピソード	ベースライン		最終来院時	
	評価例数	該当例数 (割合 (%))	評価例数	該当例数 (割合 (%))
躁病	267	267 (100)	265	250 (94.3)
混合性	83	83 (100)	83	68 (81.9)
うつ病	87	87 (100)	87	74 (85.1)

なお申請者は、直前のエピソードが躁病エピソード又は混合性エピソードである双極 I 型障害患者を対象に、26 週間の維持相での再発²⁷⁾までの時間を指標としてプラセボを対照にアリピプラゾール経口剤の安定維持効果の評価した海外臨床試験 (アリピプラゾール経口剤の双極性障害における躁状態の改善に対する承認申請時 CTD 5.3.5.1-15: CN138-010 試験) において、躁症状再発までの時間のプラセボ群に対するアリピプラゾール経口剤群のハザード比とその 95%信頼区間は 0.309 [0.123, 0.774] であり、躁症状再発までの時間を延長させる効果が認められたが、うつ症状再発までの時間のプラセボ群に対するアリピプラゾール経口剤群のハザード比とその 95%信頼区間は 0.833 [0.345, 2.011] であり、プラセボ群との間に差が認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、双極 I 型障害患者に本剤を投与することにより、躁病エピソード及び混合性エピソードに対する再発・再燃抑制効果は期待でき、うつ病エピソードに対しては、症状を悪化させることなく安定した状態を維持することが示唆されたが、躁病エピソード及び混合性エピソードと比較してうつ病エピソードに対する再発・再燃抑制効果は期待できないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

双極 I 型障害患者を対象とした 31-08-250 試験における本剤の気分エピソード別の再発までの時間及び CGI-BP-S (躁病又はうつ病) スコアの結果等を踏まえると、本剤の躁病エピソード及び混合性エピソードに対する再発・再燃抑制効果は期待でき、うつ病エピソードについては、その症状を悪化させる傾向は認められないが、躁病エピソード及び混合性エピソードと比較してうつ病エピソードに対する再発・

27) 効果不十分による中止と定義された。

再燃抑制効果は期待できないとする申請者の説明は理解できる。以上の本剤における気分エピソード別の有効性を踏まえて、本剤の投与対象を含めた効能・効果については、7.R.5 の項で引き続き議論する。

7.R.2.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）の二重盲検期における何らかの気分エピソードの再発までの時間について、組入れ時の背景因子別の部分集団解析結果は表 13 のとおりであり、いずれの背景因子の集団においても、気分エピソードの再発までの時間はプラセボ群と比較して本剤群で長く、背景因子の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

表 13 患者背景別の気分エピソードの再発までの時間（31-08-250 試験: 二重盲検期、有効性解析対象集団）

	投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	再発までの時間 の中央値 (日)	ハザード比 ^{a)}	
					[95%信頼区間] ^{b)}	
性別	男性	プラセボ群	63	28 (44.4)	377	0.582 [0.301, 1.125]
		本剤群	50	13 (26.0)	—	
	女性	プラセボ群	70	40 (57.1)	185	0.367 [0.217, 0.619]
		本剤群	82	22 (26.8)	—	
年齢 ^{c)}	40 歳未満	プラセボ群	60	30 (50.0)	338	0.373 [0.200, 0.694]
		本剤群	65	15 (23.1)	—	
	40 歳以上	プラセボ群	73	38 (52.1)	254	0.548 [0.318, 0.943]
		本剤群	67	20 (29.9)	—	
体重 ^{c)}	85.3 kg 未満	プラセボ群	65	32 (49.2)	322	0.532 [0.306, 0.923]
		本剤群	67	21 (31.3)	—	
	85.3 kg 以上	プラセボ群	68	36 (52.9)	225	0.375 [0.202, 0.698]
		本剤群	65	14 (21.5)	—	
躁病エピソードの 初回診断年齢 ^{c)}	22.0 歳未満	プラセボ群	64	31 (48.4)	308	0.403 [0.217, 0.749]
		本剤群	62	15 (24.2)	—	
	22.0 歳以上	プラセボ群	69	37 (53.6)	254	0.501 [0.290, 0.864]
		本剤群	70	20 (28.6)	—	
罹病期間 ^{c)}	10.9 年未満	プラセボ群	59	31 (52.5)	322	0.495 [0.281, 0.872]
		本剤群	72	20 (27.8)	—	
	10.9 年以上	プラセボ群	74	37 (50.0)	225	0.423 [0.232, 0.772]
		本剤群	60	15 (25.0)	—	
気分エピソード による入院回数 ^{c)}	2.0 回未満	プラセボ群	49	17 (34.7)	377	0.538 [0.238, 1.219]
		本剤群	48	9 (18.8)	—	
	2.0 回以上	プラセボ群	84	51 (60.7)	178	0.416 [0.259, 0.667]
		本剤群	84	26 (31.0)	—	
過去の 気分エピソード数 (生涯合計) ^{c)}	9.5 回未満	プラセボ群	78	38 (48.7)	315	0.401 [0.226, 0.711]
		本剤群	70	17 (24.3)	—	
	9.5 回以上	プラセボ群	54	29 (53.7)	203	0.526 [0.292, 0.948]
		本剤群	60	18 (30.0)	—	
過去 12 カ月での 気分エピソード数	4 回未満	プラセボ群	121	62 (51.2)	271	0.432 [0.279, 0.669]
		本剤群	118	30 (25.4)	—	
	4 回以上	プラセボ群	12	6 (50.0)	338	0.753 [0.217, 2.615]
		本剤群	14	5 (35.7)	—	

—: 算出不可

a) 本剤群/プラセボ群

b) 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出

c) 中央値で層別

機構は、以上の申請者の説明を了承し、背景因子の違いが本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 既承認効能・効果との異同を含む本剤の安全性プロファイルについて

機構は、双極性障害と既承認効能・効果である統合失調症の患者における本剤の安全性プロファイルの異同について、それぞれの臨床試験における結果を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極 I 型障害患者を対象とした国際共同第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）と、既承認効能・効果である統合失調症患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、31-08-250 試験の二重盲検期においてプラセボ群よりも本剤群で体重増加及びアカシジアの発現割合が比較的高く、本剤投与において、これらの事象は統合失調症患者と比較して双極 I 型障害患者において高い傾向であったが、それ以外に統合失調症患者と比較して双極 I 型障害患者において、本剤の投与により、特異的に認められた事象及び頻度高く認められた事象はなく、両疾患で安全性プロファイルは大きく異ならないと考えることを説明した。

表 14 双極 I 型障害患者及び統合失調症患者を対象とした臨床試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	双極性障害				統合失調症				
	国際共同第 III 相試験 (31-08-250 試験)			国際共同長期投与試験 (31-08-252 試験)	国際共同第 III 相試験 (031-■-003 試験)		海外第 III 相試験 (31-■-246 試験)		
	本剤 安定期	二重盲検期			二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
プラセボ群		本剤群	本剤群	錠剤群 ^{a)}	プラセボ群	本剤群			
評価例数	425	133	132	464	228	227	576	134	269
すべての有害事象	291 (68.5)	107 (80.5)	101 (76.5)	374 (80.6)	176 (77.2)	180 (79.3)	345 (59.9)	83 (61.9)	170 (63.2)
重篤な有害事象	35 (8.2)	25 (18.8)	10 (7.6)	30 (6.5)	13 (5.7)	20 (8.8)	25 (4.3)	9 (6.7)	11 (4.1)
投与中止に至った有害事象	37 (8.7)	34 (25.6)	23 (17.4)	47 (10.1)	17 (7.5)	26 (11.5)	28 (4.9)	18 (13.4)	19 (7.1)
主な有害事象									
体重増加	47 (11.1)	24 (18.0)	31 (23.5)	62 (13.4)	18 (7.9)	12 (5.3)	40 (6.9)	13 (9.7)	26 (9.7)
アカシジア	74 (17.4)	17 (12.8)	28 (21.2)	68 (14.7)	15 (6.6)	14 (6.2)	36 (6.3)	8 (6.0)	15 (5.6)
不眠症	41 (9.6)	10 (7.5)	10 (7.6)	51 (11.0)	17 (7.5)	20 (8.8)	46 (8.0)	12 (9.0)	27 (10.0)
鼻咽頭炎	22 (5.2)	13 (9.8)	10 (7.6)	56 (12.1)	54 (23.7)	53 (23.3)	11 (1.9)	7 (5.2)	10 (3.7)
不安	30 (7.1)	6 (4.5)	9 (6.8)	46 (9.9)	3 (1.3)	2 (0.9)	38 (6.6)	10 (7.5)	16 (5.9)
落ち着きのなさ	24 (5.6)	5 (3.8)	6 (4.5)	23 (5.0)	3 (1.3)	3 (1.3)	11 (1.9)	3 (2.2)	6 (2.2)
疲労	22 (5.2)	5 (3.8)	4 (3.0)	20 (4.3)	3 (1.3)	1 (0.4)	11 (1.9)	1 (0.7)	6 (2.2)
頭痛	12 (2.8)	9 (6.8)	4 (3.0)	29 (6.3)	8 (3.5)	7 (3.1)	34 (5.9)	7 (5.2)	16 (5.9)
振戦	8 (1.9)	2 (1.5)	3 (2.3)	28 (6.0)	5 (2.2)	11 (4.8)	21 (3.6)	2 (1.5)	16 (5.9)
双極 I 型障害	5 (1.2)	8 (6.0)	2 (1.5)	18 (3.9)	0	0	0	0	0
下痢	14 (3.3)	4 (3.0)	1 (0.8)	21 (4.5)	10 (4.4)	15 (6.6)	14 (2.4)	3 (2.2)	6 (2.2)
浮動性めまい	5 (1.2)	2 (1.5)	1 (0.8)	10 (2.2)	10 (4.4)	5 (2.2)	9 (1.6)	4 (3.0)	5 (1.9)
注射部位疼痛	21 (4.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	34 (7.3)	64 (28.1)	43 (18.9)	34 (5.9)	5 (3.7)	8 (3.0)
注射部位硬結	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)	26 (11.4)	11 (4.8)	1 (0.2)	0	5 (1.9)
注射部位腫脹	1 (0.2)	0	0	4 (0.9)	15 (6.6)	11 (4.8)	2 (0.3)	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (0.2)	34 (14.9)	22 (9.7)	0	1 (0.7)	1 (0.4)
統合失調症	0	0	0	0	12 (5.3)	17 (7.5)	13 (2.3)	5 (3.7)	2 (0.7)

発現例数（発現割合（％））

a) アリピプラゾール錠剤群

その上で申請者は、体重増加について、各試験でベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は表 15 のとおりであり、統合失調症患者と比較して双極 I 型障害患者で明らかに高い傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、アカシジアについて、双極 I 型障害患者で統合失調症患者よりも発現割合が高い傾向が認められたが、いずれの疾患の事象においても多くは重症度が軽度又は中等度であり、高度の事象や重篤な事象も少なかったことを説明した（高度の事象：31-08-250 試験の本剤群 1 例、31-08-252 試験 1 例、31-■-246 試験の本剤群 1 例、重篤な事象：31-08-250 試験の本剤群 1 例）。

表 15 ベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合（安全性解析対象集団）

	双極性障害			統合失調症			
	国際共同第Ⅲ相試験 (31-08-250 試験)		国際共同長期投与試験 (31-08-252 試験)	国際共同第Ⅲ相試験 (031-003 試験)		海外第Ⅲ相試験 (31-246 試験)	
	二重盲検期			二重盲検期		二重盲検期	
	プラセボ群	本剤群	本剤群	錠剤群 ^{a)}	プラセボ群	本剤群	
評価例数	132	128	454	228	227	134	267
体重増加 7%以上の被験者 該当例数 (割合 (%))	17 (12.9)	23 (18.0)	93 (20.5)	50 (21.9)	47 (20.7)	10 (7.5)	27 (10.1)

a) アリピプラゾール錠剤群

機構は、他の抗精神病薬の持効性注射剤²⁸⁾で製造販売後に死亡例が集積したことを踏まえて、本剤投与時における死亡リスクが臨床上問題となることがないか説明するよう申請者に求めた。

申請者はまず、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験で認められた死亡例について以下のように説明した。

- 31-08-250 試験の本剤投与における死亡について、本剤安定期では死亡例は認められず、二重盲検期では本剤群で死亡例が 1 例（呼吸不全・脳損傷）認められた。当該症例について、二重盲検期の 257 日目に喘息の重篤な有害事象が発現し救急外来で治療を受け、その翌日（258 日目）に息切れを訴えて再度救急外来を受診し、その後心室細動が発現して心肺停止となり、その 56 日後に死亡した。治験薬との因果関係について、治験責任医師は「関連性は多分ない」²⁹⁾と判断した。
- 31-08-252 試験では、本剤維持治療期に死亡例が 1 例（心停止）認められた。当該症例について、本剤維持治療期の 49 日目に急性心筋梗塞が発現し、心カテーテル検査後にステントが留置された。その後、本剤維持治療期の 277 日目に喫煙後胸痛及び息切れを発症し、心肺停止となった。治験薬との因果関係について、治験責任医師は「関連性はない」²⁹⁾と判断した。

次に申請者は、本剤及びアリピプラゾール経口剤の製造販売後安全性情報等を踏まえ、以下のように説明した。

- 本剤及びアリピプラゾール経口剤の特定使用成績調査³⁰⁾より集計した突然死³¹⁾の発現状況は表 16 のとおりであり、本剤の突然死による 1,000 人年あたりの死亡率は、アリピプラゾール経口剤と比較して本剤で高い傾向が認められた。

表 16 本剤及びアリピプラゾール経口剤の突然死の発現割合（特定使用成績調査）

	安全性解析対象症例数 (例)	突然死 (例)	1,000 人年あたりの突然死発現割合
本剤 (統合失調症) ^{a)}	1,234	3	2.63
アリピプラゾール経口剤 (統合失調症) ^{b)}	3,719	5	1.88
アリピプラゾール経口剤 (双極性障害) ^{c)}	626	0	0.00

a) 観察期間：約 1,142.27 人年

b) 観察期間：約 2,661.8 人年

c) 観察期間：約 359.6 人年

- 国内製造販売後安全性情報として、本剤及びアリピプラゾール経口剤の安全性定期報告における報告年次ごとの突然死の発現状況は表 17 のとおりであり、突然死の発現割合は、アリピプラゾール経口剤と比較して本剤で高いものの、本邦における突然死の年間発生率 1.0~1.6（人口千対）（臨床

28) 統合失調症治療薬「ゼプリオン水懸筋注」に関する安全性速報（ブルーレター）の発出について
(<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000043861.html> (最終確認日：2020 年 7 月 1 日))

29) 治験薬との因果関係は、5 段階（関連性は明らかにあり (Definite)、関連性は多分あり (Probable)、関連性はあるかもしれない (Possible)、関連性は多分ない (Not Likely)、関連性はない (Not Related)）の分類にて治験責任（分担）医師により評価された。

30) 本剤の特定使用成績調査の調査実施期間：2015 年 12 月 1 日～2019 年 2 月 27 日、アリピプラゾール経口剤の特定使用成績調査の調査実施期間：2007 年 1 月 4 日～2011 年 3 月 9 日（統合失調症）、2012 年 8 月 1 日～2015 年 7 月 27 日（双極性障害）

31) MedDRA HLT「死亡および突然死」に含まれる事象

精神薬理 2015; 18: 3-16) との比較では、いずれの製剤においても低い割合で推移していると考えられる。

表 17 本剤及びアリピプラゾール経口剤の突然死の発現割合 (安全性定期報告)

年	本剤			アリピプラゾール経口剤		
	推定患者数 ^{a)} (例)	突然死 (例)	突然死発現割合 (人口千対)	推定患者数 ^{b)} (例)	突然死 (例)	突然死発現割合 (人口千対)
2006	—	—	—	42,604	2	0.05
2007	—	—	—	110,485	7	0.06
2008	—	—	—	180,156	2	0.01
2009	—	—	—	243,356	3	0.01
2010	—	—	—	292,730	1	0.003
2011	—	—	—	321,844	2	0.01
2012	—	—	—	363,800	3	0.01
2013	—	—	—	424,167	4	0.01
2014	—	—	—	450,741	2	0.004
2015	3,339	3	0.90	486,765	2	0.004
2016	9,073	4	0.44	504,332	3	0.01
2017	13,999	6	0.43	408,318	2	0.005
2018 ^{c)}	8,392	0	0.00	185,926	0	0.00
2019 ^{c)}	18,695	7	0.37	1,293,152	1	0.0008

a) 出荷数量 (本数) に基づき、一人当たりの投与量を年 13 本 (1 本/4 週、52 週間) と仮定して推定患者数が算出された。

b) 出荷数量 (kg) に基づき、一人当たりの投与量を 2700 mg (15 mg×180 日) と仮定して推定患者数が算出された。

c) 2018 年は 2018 年 1 月 17 日～2018 年 7 月 16 日までの 6 カ月間、2019 年は 2018 年 7 月 17 日～2019 年 7 月 16 日までの 1 年間の集計とされた。

- 国内外における製造販売後安全性情報より作成された本剤及びアリピプラゾール経口剤の定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER)³²⁾ から本剤の適応別における突然死の発現例数と 1,000 人年あたりの突然死の報告率を検討した結果、統合失調症患者では 42 例 (0.08/1,000 人年) (死亡 36 例、突然死 5 例、心突然死 1 例)、双極性障害患者では 6 例 (0.01/1,000 人年) (死亡 6 例) であり、双極性障害患者の報告率からも突然死のリスクが増加する傾向は認められなかった。
- FDA の有害事象データベース FAERS (2019 年第 3 四半期までのデータ) を用いて、突然死関連事象のシグナルを、アリピプラゾール (本剤及びアリピプラゾール経口剤を含む)、ラモトリギン、炭酸リチウム及びパリペリドンの 4 剤で比較した結果、「突然死」について、FDA が用いているシグナル検出基準である EB05 スコア (Empirical Bayes Geometric Mean の 95% 片側信頼区間下限値) が 2 以上を超えた薬剤は炭酸リチウムのみであり、「自殺既遂」についてはラモトリギンと炭酸リチウムで EB05 スコアが 2 以上であったが、アリピプラゾールでは EB05 スコアが 2 以上を示す事象は認められず、他剤と比較して本剤で突然死リスクが高くなる傾向は認められなかった。
- 以上より、本剤投与時における突然死のリスクが临床上問題となることはないと考えられるものの、本剤の突然死の報告割合はアリピプラゾール経口剤に比べて高い傾向にあったことから、本剤の投与にあたっては、急性期症状に対する治療や症状が不安定な患者には用いないこと、アリピプラゾール経口剤により症状が安定した後に投与する等の注意喚起は引き続き必要と考え、添付文書や適正使用資材等を用いて今後も継続して適正使用の推進を行う。

機構は、以下のように考える。

32) 本剤の集計期間：2013 年 3 月 1 日～2019 年 7 月 30 日、推定曝露患者数 541,481 人年

- 今般提出された本剤の臨床試験成績からは、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認効能・効果と同様の注意喚起の下で適正使用されることを前提とすれば、双極性障害患者における本剤の安全性について許容可能である。
- 本剤投与時における死亡リスクについて、双極性障害患者では統合失調症患者と比較して死亡リスクが高くなる傾向は認められず、他の抗精神薬と比較してもそのリスクが著しく高くなる傾向は認められないこと等も踏まえると、双極性障害患者に対する本剤投与において当該リスクが臨床問題となる可能性は低いと考えるが、本剤はアリピプラゾール経口剤と比較して死亡リスクが高い可能性があり、抗精神病薬における突然死の原因は必ずしも明確になっていないことから、添付文書及び適正使用資材等において引き続き十分な注意喚起を行う必要がある。

以上の判断の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

なお、次項以降において、統合失調症患者と比較して双極 I 型障害患者において発現割合が高い傾向が認められたアカシジア及び体重増加を含め、個別の有害事象として、錐体外路症状関連の有害事象、悪性症候群関連の有害事象、鎮静関連の有害事象、精神障害関連の有害事象、自殺、敵意・攻撃性及び衝動制御障害関連の有害事象、体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常、並びに心血管系の有害事象について引き続き検討する（7.R.3.2～7.R.3.8 参照）。

7.R.3.2 錐体外路症状関連の有害事象について

機構は、本剤による錐体外路症状関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）における錐体外路症状関連の有害事象³³⁾の発現状況は表 18 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、重篤な事象は、31-08-250 試験の本剤安定期に振戦 1 例、二重盲検期の本剤群にアカシジア 1 例、31-08-252 試験の新規例に遅発性ジスキネジア 1 例が認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されていないが、その他の事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、31-08-250 試験の本剤安定期での初回発現時期は、投与 1～14 日目は 4.0%（17/425 例）、投与 15～28 日目は 2.6%（11/425 例）であり、投与初期に多く、その後減少していく傾向が認められたことを説明した。

33) MedDRA PT で以下に該当する事象

落ち着きのなさ、歯ぎしり、ディスフェミア、アカシジア、振戦、運動緩慢、ジストニア、ジスキネジア、構語障害、運動低下、仮面状顔貌、パーキンソン歩行、パーキンソニズム、構音障害、筋緊張亢進、反射減弱、不随意性筋収縮、遅発性ジスキネジア、舌の麻痺、頭部動揺、眼球回転発作、眼球回旋、顔面痙攣、流涎過多、嚥下障害、筋固縮、筋骨格硬直、筋緊張、歩行障害、四肢不快感、易刺激性、握力低下、歯車様固縮、眉間反射異常、口下顎ジストニア、兔の口症候群、瞬目過多、眼瞼痙攣、注視麻痺、精神運動亢進、筋攣縮、項部硬直、開口障害、錐体外路障害、運動緩慢、関節脱臼

表 18 錐体外路症状関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（31-08-250 試験）			長期投与試験 （31-08-252 試験）	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	118 (27.8)	31 (23.3)	43 (32.6)	12 (14.1)	133 (35.1)
重篤な有害事象	1 (0.2)	0	1 (0.8)	0	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象	5 (1.2)	0	2 (1.5)	0	9 (2.4)
主な有害事象					
アカシジア	74 (17.4)	17 (12.8)	28 (21.2)	8 (9.4)	60 (15.8)
落ち着きのなさ	24 (5.6)	5 (3.8)	6 (4.5)	0	23 (6.1)
振戦	8 (1.9)	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.2)	27 (7.1)
流涎過多	7 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	0	14 (3.7)
錐体外路障害	6 (1.4)	2 (1.5)	2 (1.5)	0	12 (3.2)
ジスキネジア	2 (0.5)	2 (1.5)	2 (1.5)	2 (2.4)	6 (1.6)
筋骨格硬直	2 (0.5)	2 (1.5)	1 (0.8)	0	8 (2.1)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の錐体外路症状関連の有害事象は 1679 例（3.10 例/1,000 人年、うち重篤 275 例）であり、主な事象はアカシジア 490 例（うち重篤 63 例）、振戦 285 例（うち重篤 37 例）、落ち着きのなさ 215 例（うち重篤 32 例）、錐体外路障害 171 例（うち重篤 36 例）、ジスキネジア 110 例（うち重篤 19 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の錐体外路症状関連の有害事象は、統合失調症 614 例（1.25 例/1,000 人年）、双極性障害 195 例（0.40 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による錐体外路症状関連の有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績及び製造販売後安全性情報より、双極性障害患者において本剤の錐体外路症状関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低いと考えることから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

錐体外路症状関連の有害事象について、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないとする申請者の説明を了承する。一方で、今般提出された双極 I 型障害患者を対象とした臨床試験成績と既承認効能・効果である統合失調症患者を対象とした臨床試験成績を比較すると、その結果の解釈には注意を要するが、統合失調症患者と比較して双極 I 型障害患者ではアカシジアの発現割合が高い傾向が認められており、また統合失調症患者と同様に本剤の投与初期に錐体外路症状関連の有害事象の発現が多い傾向が認められていることから、製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要があると考える。

7.R.3.3 悪性症候群関連の有害事象について

機構は、本剤による悪性症候群関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）における悪性症候群関連の有害事象³⁵⁾の発現状況は表 19 のとおりであり、プ

34) 集計期間：（国内）2015 年 5 月 1 日～2019 年 7 月 16 日、（海外）2013 年 3 月 1 日～2019 年 7 月 16 日、推定曝露人年：（国内）51,244 人年、（海外）490,237 人年

35) MedDRA PT で以下に該当する事象

悪性症候群、発熱、意識障害、筋固縮、振戦、ジストニア、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクロウスムス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、横紋筋融解症、筋力低下、疲労、筋肉痛

ラセボ群と比較して本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、31-08-250 試験の本剤安定期に横紋筋融解症 1 例及び振戦 1 例、二重盲検期の本剤群に呼吸不全 1 例が認められたが、横紋筋融解症及び呼吸不全は本剤との因果関係は否定されていること、その他の事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、31-08-250 試験の本剤安定期での初回発現時期は、投与 1～14 日目は 1.9% (8/425 例)、投与 15～28 日目は 2.1% (9/425 例) であり、悪性症候群関連の有害事象の発現時期は散発している傾向であることを説明した。

表 19 悪性症候群関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国際共同第Ⅲ相試験 (31-08-250 試験)			長期投与試験 (31-08-252 試験)	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	47 (11.1)	12 (9.0)	11 (8.3)	6 (7.1)	75 (19.8)
重篤な有害事象	2 (0.5)	0	1 (0.8)	0	0
投与中止に至った有害事象	4 (0.9)	0	1 (0.8)	0	3 (0.8)
主な有害事象					
疲労	22 (5.2)	5 (3.8)	4 (3.0)	4 (4.7)	16 (4.2)
振戦	8 (1.9)	2 (1.5)	3 (2.3)	1 (1.2)	27 (7.1)
流涎過多	7 (1.6)	3 (2.3)	3 (2.3)	0	14 (3.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.5)	1 (0.8)	3 (2.3)	0	5 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の悪性症候群関連の有害事象は 1027 例 (1.90 例/1,000 人年、うち重篤 238 例) であり、主な事象は振戦 285 例 (うち重篤 37 例)、疲労 286 例 (うち重篤 23 例)、ジストニア 63 例 (うち重篤 22 例)、多汗症 62 例 (うち重篤 16 例)、悪性症候群 55 例 (うち重篤 55 例)、発熱 55 例 (うち重篤 15 例) であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の悪性症候群関連の有害事象は、統合失調症 375 例 (0.76 例/1,000 人年)、双極性障害 123 例 (0.25 例/1,000 人年) であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による悪性症候群関連の有害事象については既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績及び製造販売後安全性情報より、双極性障害患者に対する本剤の悪性症候群関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、申請者の説明より、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上について了承した。

7.R.3.4 鎮静関連の有害事象について

機構は、本剤による鎮静関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験) 及び国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験) における鎮静関連の有害事象³⁶⁾の発現状況は表 20 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、重篤な有害事象は、31-08-252 試験の新規例に傾眠 1 例が認められ、本剤との因果関係は否定されていないが、その他の事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、31-08-250 試験

36) MedDRA PT で以下に該当する事象

傾眠、鎮静、無力症、無感情、倦怠感、疲労

の本剤安定期での初回発現時期は、投与 1～14 日目は 2.4% (10/425 例)、投与 15～28 日目は 2.1% (9/425 例) であり、鎮静関連の有害事象の発現時期は散發している傾向であることを説明した。

表 20 鎮静関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国際共同第Ⅲ相試験 (31-08-250 試験)			長期投与試験 (31-08-252 試験)	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	54 (12.7)	7 (5.3)	14 (10.6)	4 (4.7)	55 (14.5)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象	3 (0.7)	0	1 (0.8)	0	4 (1.1)
主な有害事象					
傾眠	16 (3.8)	1 (0.8)	6 (4.5)	0	20 (5.3)
疲労	22 (5.2)	5 (3.8)	4 (3.0)	4 (4.7)	16 (4.2)
鎮静	12 (2.8)	0	2 (1.5)	0	17 (4.5)

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の鎮静関連の有害事象は 867 例 (1.60 例/1,000 人年、うち重篤 89 例) であり、主な事象は疲労 286 例 (うち重篤 23 例)、傾眠 244 例 (うち重篤 22 例)、倦怠感 234 例 (うち重篤 26 例)、鎮静 141 例 (うち重篤 15 例)、無力症 107 例 (うち重篤 20 例) であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の鎮静関連の有害事象は、統合失調症 355 例 (0.68 例/1,000 人年)、双極性障害 117 例 (0.24 例/1,000 人年) であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の鎮静関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、申請者の説明より、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上について了承した。

7.R.3.5 精神障害関連の有害事象について

機構は、本剤による精神障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験) 及び国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験) における精神障害関連の有害事象³⁷⁾の発現状況は表 21 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、31-08-250 試験のプラセボ群で 15.8% (21/133 例)、本剤群で 5.3% (7/132 例) に認められ、その多くの事象は躁病、双極性障害及び双極 I 型障害であったことを説明した。また申請者は、31-08-250 試験の本剤安定期での初回発現時期は、投与 1～14 日目は 4.0% (17/425 例)、投与 15～28 日目は 3.5% (15/425 例) であり、精神障害関連の有害事象の発現時期は散發している傾向であることを説明した。

37) MedDRA SOC 「精神障害」に含まれる事象

表 21 精神障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（31-08-250 試験）			長期投与試験 （31-08-252 試験）	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	125 (29.4)	49 (36.8)	43 (32.6)	10 (11.8)	138 (36.4)
重篤な有害事象	24 (5.6)	21 (15.8)	7 (5.3)	2 (2.4)	14 (3.7)
投与中止に至った有害事象	26 (6.1)	33 (24.8)	18 (13.6)	2 (2.4)	20 (5.3)
主な有害事象					
不眠症	41 (9.6)	10 (7.5)	10 (7.6)	2 (2.4)	49 (12.9)
不安	30 (7.1)	6 (4.5)	9 (6.8)	3 (3.5)	43 (11.3)
落ち着きのなさ	24 (5.6)	5 (3.8)	6 (4.5)	0	23 (6.1)
双極性障害	3 (0.7)	5 (3.8)	5 (3.8)	1 (1.2)	3 (0.8)
うつ病	18 (4.2)	3 (2.3)	4 (3.0)	0	26 (6.9)
躁病	7 (1.6)	14 (10.5)	3 (2.3)	1 (1.2)	3 (0.8)
リビドー減退	6 (1.4)	2 (1.5)	3 (2.3)	0	3 (0.8)
双極Ⅰ型障害	5 (1.2)	8 (6.0)	2 (1.5)	0	18 (4.7)
激越	11 (2.6)	4 (3.0)	1 (0.8)	0	8 (2.1)
自殺念慮	7 (1.6)	0	0	2 (2.4)	7 (1.8)
異常な夢	2 (0.5)	0	0	2 (2.4)	4 (1.1)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の精神障害関連の有害事象は 3101 例（5.73 例/1,000 人年、うち重篤 1285 例）であり、主な事象は精神病性障害 349 例（うち重篤 212 例）、統合失調症 267 例（うち重篤 123 例）、不安 267 例（うち重篤 52 例）、不眠症 250 例（うち重篤 35 例）、激越 215 例（うち重篤 57 例）、落ち着きのなさ 215 例（うち重篤 32 例）、精神症状 164 例（うち重篤 111 例）、攻撃性 162 例（うち重篤 75 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の精神障害関連の有害事象は、統合失調症 1398 例（2.85 例/1,000 人年）、双極性障害 376 例（0.77 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の精神障害関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

機構は、申請者の説明より、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上について了承した。

7.R.3.6 自殺、敵意・攻撃性及び衝動制御障害関連の有害事象について

7.R.3.6.1 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）における自殺関連の有害事象³⁸⁾の発現状況は表 22 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、31-08-250 試験の本剤安定期に自殺念慮 3 例及び自殺企図 1 例、二重盲検期のプラセボ群で自殺企図 1 例、本剤群で自殺企図 1 例、31-08-252 試験の新規例で自殺念慮 3 例及び自殺企図 1 例、

38) MedDRA PT で以下に該当する事象

自殺既遂、自傷行動、自殺企図、自傷念慮、自殺念慮、故意の自傷行為、自殺行為、企図的過量投与、企図的製品誤用、希死念慮を有するうつ病、故意の中毒

継続例で自殺念慮 1 例が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

表 22 自殺関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（31-08-250 試験）			長期投与試験（31-08-252 試験）	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	9 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (2.4)	10 (2.6)
重篤な有害事象	4 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	3 (0.8)
投与中止に至った有害事象	2 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (1.2)	2 (0.5)
主な有害事象					
自殺企図	1 (0.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	3 (0.8)
自殺念慮	7 (1.6)	0	0	2 (2.4)	7 (1.8)
自殺行動	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.8)
故意の自傷行為	0	0	0	0	1 (0.3)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の自殺関連の有害事象は 328 例（0.61 例/1,000 人年、うち重篤 295 例）であり、主な事象は自殺念慮 134 例（うち重篤 130 例）、自殺既遂 84 例（うち重篤 84 例）、自殺企図 70 例（うち重篤 70 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の自殺関連の有害事象は、統合失調症 119 例（0.24 例/1,000 人年）、双極性障害 52 例（0.11 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の自殺関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は必要ないと考えることを説明した。

7.R.3.6.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）における敵意・攻撃性関連の有害事象³⁹⁾の発現割合は、31-08-250 試験における二重盲検期のプラセボ群 0.8%（1/133 例；攻撃性）、31-08-252 試験における新規例 0.3%（1/379 例；攻撃性）であり、いずれも重篤な事象であったこと、31-08-250 試験の本剤安定期及び二重盲検期の本剤群、並びに 31-08-252 試験の継続例では発現が認められなかったことを説明した。

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の敵意・攻撃性関連の有害事象は 288 例（0.53 例/1,000 人年、うち重篤 105 例）であり、主な事象は攻撃性 162 例（うち重篤 75 例）、怒り 67 例（うち重篤 11 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の敵意・攻撃性関連の有害事象は、統合失調症 150 例（0.31 例/1,000 人年）、双極性障害 34 例（0.07 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低いと考えられることを説明した。

7.R.3.6.3 衝動制御障害関連の有害事象について

機構は、本剤による衝動制御障害関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

39) MedDRA PT で以下に該当する事象

間欠性爆発性障害、境界性パーソナリティ障害、近親相姦、好戦的態度、攻撃性、素行障害、殺人、殺人念慮、児童虐待、身体的虐待、身体的暴行、性的虐待、精神病質人格、敵意、怒り、反社会性パーソナリティ障害、反社会的行動、暴力関連症状

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）における衝動制御障害関連の有害事象⁴⁰⁾の発現割合は、31-08-252 試験における新規例 0.3%（1/379 例；衝動行為）であり、軽度の事象であったこと、31-08-250 試験では発現が認められなかったことを説明した。

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の衝動制御障害関連の有害事象は 276 例（0.51 例/1,000 人年、うち重篤 42 例）であり、主な事象はギャンブル障害 140 例（うち重篤 21 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の衝動制御障害関連の有害事象は、統合失調症 110 例（0.22 例/1,000 人年）、双極性障害 54 例（0.11 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の衝動制御障害関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は必要ないと考えるが、本剤はドパミン D₂ 及び D₃ 受容体部分アゴニスト作用を持ち、衝動制御障害とドパミン受容体活性化との関連性が示唆されていること、また衝動制御障害は双極性障害患者の躁症状等と区別がつきにくく、患者及びその家族が注意することが重要であることから、本剤の衝動制御障害のリスクについては引き続き添付文書等において注意喚起することを説明した。

機構は、7.R.3.6.1～3 における申請者の説明より、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上について了承した。

7.R.3.7 体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常について

7.R.3.7.1 体重増加について

機構は、本剤の体重に対する影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）におけるベースラインからの体重変化量別の被験者割合は表 23 のとおりであり、7%以上の体重増加を示した被験者割合は、プラセボ群と本剤群で大きく異ならなかったこと、日本人被験者数が少なく解釈に限界はあるが、日本人と外国人で体重変化量別の被験者割合に大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 23 31-08-250 試験の投与終了時又は中止時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者割合（安全性解析対象集団）

	本剤安定期		二重盲検期			
			プラセボ群		本剤群	
	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	28	375	10	122	9	119
+7%以上	4 (14.3)	36 (9.6)	2 (20.0)	14 (11.5)	2 (22.2)	15 (12.6)
+0%以上かつ7%未満	11 (39.3)	200 (53.3)	1 (10.0)	50 (41.0)	3 (33.3)	51 (42.9)
+0%未満かつ-7%超	12 (42.9)	125 (33.3)	6 (60.0)	45 (36.9)	4 (44.4)	46 (38.7)
-7%以下	1 (3.6)	14 (3.7)	1 (10.0)	13 (10.7)	0	7 (5.9)

該当例数（割合（%））

また申請者は、31-08-252 試験におけるベースラインからの体重変化量別の被験者割合は表 24 のとおりであり、日本人と外国人とで体重変化量別の被験者割合に大きな違いは認められなかったことを説明した。

40) MedDRA PT で以下に該当する事象

気晴らし食い、神経性過食症、強迫行為、自慰過剰、ギャンブル、危険のある性行動、過食、衝動行為、間欠性爆発性障害、窃盗癖、リビドー亢進、強迫性障害、徘徊癖、乱交、放火癖、抜毛癖、性的活動亢進、爪咬癖、衝動制御障害、死体狂、自傷性皮膚症、強迫性咬唇、性欲過剰、爪摘み取り、強迫性性行動、強迫性購買、強迫のためこみ、むちゃ飲み、強迫洗手、切毛癖、強迫性咬頬、臥床癖、ギャンブル障害

表 24 31-08-252 試験の投与終了時又は中止時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者割合（安全性解析対象集団）

	継続例		新規例	
	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	10	74	65	305
+7%以上	2 (20.0)	8 (10.8)	9 (13.8)	52 (17.0)
+0%以上かつ7%未満	5 (50.0)	37 (50.0)	24 (36.9)	108 (35.4)
+0%未満かつ-7%超	3 (30.0)	23 (31.1)	26 (40.0)	109 (35.7)
-7%以下	0	6 (8.1)	6 (9.2)	36 (11.8)

該当例数（割合（%））

さらに申請者は、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験における体重増加関連の有害事象⁴¹⁾の発現状況は表 25 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められたものの、重篤な有害事象は認められず、事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 25 体重増加関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（31-08-250 試験）			長期投与試験（31-08-252 試験）	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	61 (14.4)	25 (18.8)	33 (25.0)	6 (7.1)	67 (17.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	0	1 (0.8)	0	8 (2.1)
主な有害事象					
体重増加	47 (11.1)	24 (18.0)	31 (23.5)	6 (7.1)	56 (14.8)
食欲増加	19 (4.5)	1 (0.8)	4 (3.0)	0	16 (4.2)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験における体重減少関連の有害事象⁴²⁾の発現状況は表 26 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、重篤及び高度な有害事象は認められなかったことを説明した。

表 26 体重減少関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（31-08-250 試験）			長期投与試験（31-08-252 試験）	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	12 (2.8)	6 (4.5)	2 (1.5)	1 (1.2)	19 (5.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
主な有害事象					
食欲減退	6 (1.4)	0	2 (1.5)	0	7 (1.8)
体重減少	8 (1.9)	6 (4.5)	0	1 (1.2)	12 (3.2)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の体重関連（体重増加及び減少）の有害事象は 777 例（1.43 例/1,000 人年、うち重篤 106 例）であり、主な事象は体重増加 602 例（うち重篤 78 例）、体重減少 97 例（うち重篤 14 例）、食欲減退 64 例（うち重篤 9 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の体重関連の有害事象は、統合失調症 327 例（0.67 例/1,000 人年）、双極性障害 93 例（0.19 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

41) MedDRA PT で以下に該当する事象
食欲亢進、体重増加、浮腫、異常体重増加、過体重

42) MedDRA PT で以下に該当する事象
食欲減退、体重減少

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の体重増加関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起は必要ないと考えたことを説明した。

7.R.3.7.2 耐糖能異常について

機構は、本剤による耐糖能異常関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験) 及び国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験) におけるベースラインの空腹時血糖値別の異常変動は表 27 のとおりであることを説明した。

表 27 ベースラインの空腹時血糖値別の最終評価時での異常変動 (安全性解析対象集団)

国際共同第Ⅲ相試験 (31-08-250 試験)		プラセボ群 (97 例)			本剤群 (96 例)		
最終評価時の空腹時血糖値		低値	正常	高値	低値	正常	高値
ベースラインの 空腹時血糖値	低値	0	0	0	0	2 (2.1)	0
	正常	4 (4.1)	53 (54.6)	20 (20.6)	1 (1.0)	55 (57.3)	14 (14.6)
	高値	0	8 (8.2)	12 (12.4)	0	10 (10.4)	14 (14.6)
長期投与試験 (31-08-252 試験)		継続例 (65 例)			新規例 (247 例)		
最終評価時の空腹時血糖値		低値	正常	高値	低値	正常	高値
ベースラインの 空腹時血糖値	低値	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	3 (1.2)	0
	正常	0	35 (53.8)	8 (12.3)	1 (1.2)	152 (61.5)	31 (12.6)
	高値	0	5 (7.7)	15 (23.1)	0	20 (8.1)	38 (15.4)

該当例数 (割合 (%))

低値: 70 mg/dL 未満、正常: 70~100 mg/dL、高値: 100 mg/dL 超

また申請者は、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験における耐糖能異常関連の有害事象⁴³⁾の発現状況は表 28 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、重篤な有害事象は、31-08-252 試験の新規例にコントロール不良の糖尿病 1 例、継続例に糖尿病 1 例が認められ、糖尿病については本剤との因果関係は否定されていないが、その他の事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。また、31-08-250 試験ではベースラインの空腹時血糖値 (異常低値・正常値・異常高値) により、安全性に大きな差異は認められなかった一方、31-08-252 試験ではベースラインの空腹時血糖値が異常高値 (126 mg/dL 以上) の新規例で有害事象の発現割合が 35.7% (5/14 例) と他の集団よりも高い傾向が認められたことを説明した。

43) MedDRA PT で以下に該当する事象

糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性高血糖昏睡、高浸透圧性高血糖状態、インスリン必要量の増加、ケトン尿、糖尿病網膜症、糖尿病性網膜浮腫、血中ブドウ糖変動、空腹時血中ブドウ糖不良、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性昏睡、グリコヘモグロビン増加、糖尿、高血糖、耐糖能障害、糖尿病性ケトアシドーシス、2型糖尿病、1型糖尿病、コントロール不良の糖尿病、糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、尿中ブドウ糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖異常、口渇、多飲症、頻尿、無力症、多尿

表 28 耐糖能異常関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（31-08-250 試験）			長期投与試験 （31-08-252 試験）	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	8 (1.9)	4 (3.0)	2 (1.5)	1 (1.2)	21 (5.5)
重篤な有害事象	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (1.2)	3 (0.8)
主な有害事象					
高血糖	0	0	1 (0.8)	0	2 (0.5)
無力症	3 (0.7)	0	1 (0.8)	0	4 (1.1)
口渇	0	0	0	0	1 (0.3)
耐糖能障害	0	0	0	0	1 (0.3)
血中ブドウ糖増加	2 (0.5)	2 (1.5)	0	0	4 (1.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (0.3)
グリコヘモグロビン増加	0	2 (1.5)	0	0	1 (0.3)
糖尿病性ニューロパチー	1 (0.2)	0	0	0	0
頻尿	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.5)
糖尿病	0	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2)	0	0	1 (1.2)	1 (0.3)
2型糖尿病	0	1 (0.8)	0	0	3 (0.8)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の耐糖能異常関連の有害事象は 267 例（0.49 例/1,000 人年、うち重篤 89 例）であり、主な事象は無力症 107 例（うち重篤 20 例）、血中ブドウ糖増加 53 例（うち重篤 16 例）であり、重篤な事象として糖尿病性ケトアシドーシス 7 例及び糖尿病性昏睡 1 例が認められていることを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の耐糖能異常関連の有害事象は、統合失調症 104 例（0.21 例/1,000 人年）、双極性障害 29 例（0.06 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による耐糖能異常関連の有害事象については、既に添付文書において注意喚起を行っており、臨床試験成績を踏まえ、双極性障害患者に対する本剤の耐糖能異常関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低いと考えることから、添付文書において新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.7.3 脂質代謝異常について

機構は、本剤による脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）における脂質代謝異常関連の有害事象⁴⁴⁾の発現状況は表 29 のとおりであり、重篤な有害事象及び重症度が高度の有害事象は認められなかったことを説明した。

44) MedDRA HLT「トリグリセリド検査」、「コレステロール検査」、「リポ蛋白および脂質検査 NEC」、「トリグリセリド上昇」、「高脂血症 NEC」、「脂質代謝障害および脂質沈着症 NEC」、「コレステロール上昇」及び「トリグリセリド上昇を伴うコレステロール上昇」に該当する事象

表 29 脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	国際共同第Ⅲ相試験 (31-08-250 試験)			長期投与試験 (31-08-252 試験)	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	3 (0.7)	2 (1.5)	0	0	4 (1.1)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
主な有害事象					
高脂血症	1 (0.2)	1 (0.8)	0	0	2 (0.5)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	2 (0.5)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.2)	1 (0.8)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の脂質代謝異常関連の有害事象は 47 例 (0.09 例/1,000 人年、うち重篤 11 例) であり、主な事象は血中コレステロール増加 12 例 (うち重篤 2 例)、血中トリグリセリド増加 10 例 (うち重篤 1 例) であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の脂質代謝異常関連の有害事象は、統合失調症 24 例 (0.05 例/1,000 人年)、双極性障害 5 例 (0.01 例/1,000 人年) であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の脂質代謝異常関連の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、7.R.3.7.1~3 における申請者の説明より、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上について了承した。

7.R.3.8 心血管系の有害事象について

機構は、本剤による心血管系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験) 及び国際共同長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験) における心血管系の有害事象⁴⁵⁾の発現状況は表 30 のとおりであり、本剤群のみで発現が認められたことを説明した。その上で申請者は、重篤な有害事象は、31-08-250 試験の本剤安定期に急性心筋梗塞 1 例、二重盲検期の本剤群で心肺停止及び一過性脳虚血発作各 1 例、31-08-252 試験の新規例で急性心筋梗塞・心停止、心筋梗塞及びプリンツメタル狭心症各 1 例が認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。

45) MedDRA PT で以下に該当する事象

急性心筋梗塞、一過性黒内障、不安定狭心症、冠動脈攣縮、脳底動脈狭窄、脳幹出血、脳幹梗塞、脳幹部虚血、心停止、心肺停止、心原性ショック、頸動脈塞栓、頸動脈狭窄、頸動脈血栓症、頸動脈内膜剥離術、小脳動脈血栓症、小脳出血、小脳梗塞、大脳動脈塞栓症、大脳動脈閉塞、大脳動脈血栓症、脳循環不全、脳出血、脳梗塞、脳虚血、脳血栓症、脳血管発作、循環虚脱、冠動脈バイパス、冠動脈塞栓症、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、冠動脈血栓症、冠動脈内膜剥離術、冠動脈入口部狭窄、解離性冠動脈瘤、塞栓性脳卒中、頭蓋内出血、出血性脳梗塞、出血性卒中、脳室内出血、外側髄症候群、心筋梗塞、心筋虚血、乳頭筋梗塞、脳実質外動脈閉塞、プリンツメタル狭心症、ショック、くも膜下出血、突然死、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、心室無収縮、心室細動、心室粗動、心室性頻脈、椎骨動脈狭窄、椎骨脳底動脈不全、冠動脈解離、脳底動脈閉塞、頸動脈閉塞、椎骨動脈閉塞、脊髄出血、移植血管閉塞、脊髄硬膜外出血、心突然死、脊髄動脈塞栓症、無症候性心筋梗塞、冠動脈血行再建、心臓死、冠動脈形成、フレンベルグ症候群、頸動脈解離、回復性虚血性神経脱落症候、ラクナ梗塞、急性冠動脈症候群、心筋再灌流障害、冠動脈ステント挿入、冠動脈不全、頸動脈バイパス、冠動脈再開塞、小脳動脈閉塞、スネドン症候群、死戦調律、卒中の出血性変化、冠動脈出血、冠動脈再狭窄、バリエント症候群、心臓処置合併症、椎骨動脈血栓症、梗塞後狭心症、心内膜下虚血、無脈性電気活動、脳血管不全、視床出血、被殻出血、冠動脈バイパス血栓症、進行性脳卒中、塞栓性脳梗塞、虚血性脳梗塞、梗塞、虚血性脳卒中、脳血管狭窄、脳幹血栓症、脳底動脈血栓症、前庭虚血、大脳動脈狭窄、頸動脈不全、視床梗塞、心室性頻脈性不整脈、脳低灌流、経皮的冠インターベンション、頸動脈ステント挿入、処置後脳卒中、処置後心筋梗塞、大脳基底核出血、小脳塞栓症、血栓性脳梗塞、冠動脈ノーリフロー現象、ステント塞栓形成、小脳虚血、脳幹卒中、大脳基底核梗塞、虚血性脳小血管疾患、大脳基底核卒中、脳幹微小出血、小脳微小出血

表 30 心血管系の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験（31-08-250 試験）			長期投与試験 （31-08-252 試験）	
	本剤安定期	二重盲検期		継続例	新規例
		プラセボ群	本剤群		
評価例数	425	133	132	85	379
すべての有害事象	2 (0.5)	0	2 (1.5)	0	3 (0.8)
重篤な有害事象	1 (0.2)	0	2 (1.5)	0	3 (0.8)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	1 (0.3)
主な有害事象					
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.3)
心肺停止	0	0	1 (0.8)	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.8)	0	0
心停止	0	0	0	0	1 (0.3)
心筋梗塞	0	0	0	0	1 (0.3)
大脳動脈狭窄	1 (0.2)	0	0	0	0
プリンツメタル狭心症	0	0	0	0	1 (0.3)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、国内外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤の心血管系の有害事象は 77 例（0.14 例/1,000 人年、うち重篤 76 例）であり、主な事象は脳血管発作 18 例（うち重篤 18 例）、心筋梗塞 15 例（うち重篤 15 例）、心停止 9 例（うち重篤 9 例）、突然死 7 例（うち重篤 7 例）、循環虚脱 5 例（うち重篤 4 例）であったこと、国内製造販売後安全性情報において最も報告が多かった事象は突然死 4 例（うち重篤 4 例）であったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において、本剤の対象疾患別の心血管系の有害事象は、統合失調症 25 例（0.05 例/1,000 人年）、双極性障害 10 例（0.02 例/1,000 人年）であり、統合失調症と比較して双極性障害で高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、双極性障害患者に対する本剤の心血管系の有害事象の発現リスクが臨床上新たな問題となる可能性は低いものの、国内外の製造販売後調査において突然死が報告されていることから（7.R.3.1 参照）、添付文書等において引き続き注意喚起を行い、今後も継続して適正使用の推進を行うことを説明した。

機構は、申請者の説明より、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上について了承した。

機構は、7.R.3.2～8 の項における検討を踏まえ、いずれの有害事象についても、双極性障害患者に対して本剤を使用した場合に、統合失調症患者と安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極性障害の維持療法に対する本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

- 双極性障害は、躁病エピソード、うつ病エピソード又はその混合状態（混合性エピソード）が認められる疾患で、寛解し症状のない間歇期が存在することが特徴であり、回復後 1 年間で 48～60%、5 年間で 81～91%が再発するとの報告（J Nerv Ment Dis 1993; 181: 238-45）もあり、多くは慢性再発性の経過をたどる。再発を繰り返すことによって、気分エピソードの間歇期が短くなること（Br J Psychiatry 1998; 172: 23-8）や、間歇期においても認知機能の低下が起こること（Bipolar Disord 2010; 12: 557-67）も報告されており、再発は心理的・社会的な後遺症を引き起こすとされ、日本うつ病学

会の診療ガイドライン（日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害, 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2017）では薬物による維持療法が重要であるとされている。

- 日本うつ病学会の診療ガイドライン（日本うつ病学会治療ガイドライン I.双極性障害, 日本うつ病学会気分障害の治療ガイドライン作成委員会; 2017）では、双極性障害の維持療法において最も推奨される薬物療法は炭酸リチウムであり、次いで単剤ではラモトリギン、オランザピン（経口剤）、クエチアピソール、アリピプラゾール（経口剤）、パリペリドン（経口剤）及びバルプロ酸ナトリウムが推奨されている。このうち国内で双極性障害の維持療法に関する効能・効果を取得しているのは、経口剤であるラモトリギン（双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）のみであり、国内外における臨床試験成績からラモトリギンは主にうつ病エピソードの再発・再燃抑制効果は示されているが、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害発牛リスクが報告されている。また、本邦では、双極性障害の維持療法に対する持効性注射剤等の投与間隔が長い薬剤は承認されていない。
- 双極性障害患者では、病識の欠如等の要因により薬物治療のアドヒアランスが良好ではないことが知られており、躁病又は混合性エピソードが発現した 140 例の双極性障害患者を 12 カ月追跡した結果、51%（71/140 例）の患者でアドヒアランスが不良であったとの報告がある（Psychopharmacol Bull 1997; 33: 87-91）。また、アドヒアランスが不良な患者においては、気分エピソードの再発率の上昇（Hum Psychopharmacol 2008; 23: 95-105）のみならず、躁症状の重症化（J Clin Psychiatry 1996; 57: 292-7）や自殺行動のリスク（Bipolar Disord 2006; 8: 618-24）が指摘されている。このため、双極性障害の維持療法では心理教育を含むアドヒアランスの改善の重要性が指摘されており（臨床精神薬理 2013; 16: 1441-8、World J Biol Psychiatry 2013; 14: 154-219）、心理教育等の心理社会的方策を講じてもアドヒアランスの向上が見られない場合は、持効性注射剤等の投与間隔が長い薬剤の投与を検討すべきとされている（Bipolar Disord 2018; 20: 97-170）。
- 海外の診療ガイドラインのうち、WFSBP ガイドライン（World J Biol Psychiatry 2013; 14: 154-219）、CINP-BD ガイドライン（Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20: 180-95）及び CANMAT-ISBD ガイドライン（Bipolar Disord 2018; 20: 97-170）では、アリピプラゾール⁴⁶⁾、クエチアピソール及び炭酸リチウムが双極性障害の維持療法における第一選択薬として位置付けられており、特にこれらの薬剤は躁病エピソードの再発予防に対して推奨され⁴⁷⁾、このうち本剤の米国承認後である 2018 年に発出された CANMAT-ISBD ガイドラインでは、双極性障害の維持療法における第一選択薬の一つとして持効性注射剤である本剤が推奨されている。
- 今般実施した双極 I 型障害患者を対象とした臨床試験成績より、本剤の双極性障害の維持療法における有効性は示され（7.R.2 参照）、安全性も臨床上大きな問題は認められなかった（7.R.3 参照）。
- 以上より、持効性製剤である本剤は、双極性障害の維持療法におけるアドヒアランスの維持が期待され、双極性障害の維持療法における新たな治療選択肢となると考える。

46) WFSBP ガイドライン及び CINP-BD ガイドラインではアリピプラゾール経口剤、CANMAT-ISBD ガイドラインではアリピプラゾール経口剤及び本剤が双極性障害の維持療法における第一選択薬として位置付けられている。

47) 海外の診療ガイドラインのうち、WFSBP ガイドライン（World J Biol Psychiatry 2013; 14: 154-219）では、推奨グレードが最上位の 1（2 つ以上の無作為化並行群間比較試験で有効性が示されており、良好なリスク-ベネフィットバランスを有する）である薬剤（炭酸リチウム、ラモトリギン、アリピプラゾール経口剤、クエチアピソール）のうち、躁病エピソードの再発予防に対してはアリピプラゾール経口剤、クエチアピソール及び炭酸リチウム、うつ病エピソードの再発予防に対してはラモトリギン、クエチアピソール及び炭酸リチウムが推奨され、このうち忍容性・安全性が good (+) と位置付けられている薬剤は、アリピプラゾール経口剤とラモトリギンとされている。

機構は、以下のように考える。

- 国内外の診療ガイドライン及び提出された本剤の臨床試験成績等を踏まえると、本剤は双極性障害の維持療法における治療選択肢の一つになりうる。
- ただし、本剤は持効性注射剤であり、薬物治療のアドヒアランス向上に寄与する一方で、双極性障害患者における気分エピソードの再発・再燃を抑制することを目的とした製剤であること、また副作用発現時に体内から本薬を排除する方法がないというリスクを有することを踏まえると、双極性障害の急性期症状に対する治療や症状が不安定な患者に本剤を用いないようにするとともに、アリピプラゾール経口剤による治療で症状が安定している患者に対して本剤を投与することが適切である。したがって、これらの点について既承認効能・効果と同様に添付文書にて注意喚起を行い、さらに医療現場には適正使用を推進するための適切な情報提供を行う必要がある。
- なお、本剤の投与対象を含めた効能・効果については、7.R.5 の項で引き続き議論する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、双極 I 型障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）成績から、本剤のうつ病エピソードに対する再発・再燃抑制効果は期待できないと考えられることを踏まえ（7.R.2.2 参照）、申請効能・効果を「双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」とすることの適切性について、本剤の投与対象を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 双極性障害の病態について、双極性障害の診断に用いられる精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV-TR）では、双極性障害は躁状態の重症度によって大きく I 型と II 型に分類されており、少なくとも 1 回の躁病エピソード又は混合性エピソードの発現が認められた場合は双極 I 型障害、過去に躁病エピソード又は混合性エピソードの発現がなく、軽躁病エピソード及びうつ病エピソードが認められる場合は双極 II 型障害と診断される。なお、31-08-250 試験開始後に改訂された DSM-5 でもこの分類は変更されていない。
- 31-08-250 試験及び 31-08-252 試験はいずれも双極 I 型障害患者を対象とし、本剤の有効性が認められたことから、当該試験成績に基づき、米国において本剤は「Maintenance monotherapy treatment of bipolar I disorder in adults」を効能・効果として承認されている。
- 31-08-250 試験から、本剤投与による躁病エピソード及び混合性エピソードに対する再発・再燃抑制効果は期待でき、うつ病エピソードに対しては、症状を悪化させることなく安定した状態を維持することが示唆されたが、躁病エピソード及び混合性エピソードと比較してうつ病エピソードの再発・再燃抑制効果は期待できないと考えられた（7.R.2.2 参照）。
- 海外の診療ガイドラインのうち、本剤を双極性障害の維持療法の第一選択薬の一つと位置付けている CANMAT-ISBD ガイドライン（Bipolar Disord 2018; 20: 97-170）では、本剤は何らかの気分エピソード又は躁病エピソードの予防効果についてレベル 2（信頼区間の広いメタアナリシス又は単一の無作為化比較試験により有効性が示されている）と評価されているが、うつ病エピソードの予防効果は示されていないことが記載されており、WFSBP ガイドライン（World J Biol Psychiatry 2013; 14: 154-219）では、本剤のうつ病エピソード予防効果は「E」（Negative evidence）と評価されている。なお、CANMAT-ISBD ガイドライン（Bipolar Disord 2018; 20: 97-170）では、双極 II 型障害の維持療法として本剤又はアリピプラゾール経口剤は推奨される薬剤には位置付けられていない。

- 本剤は持効性注射剤であることから、アリピプラゾール経口剤と比較して安全性への配慮が必要であり、現時点では双極Ⅰ型障害以外の双極性障害患者に対する本剤の安全性は確認されていないことから、適正使用の観点も踏まえると、本剤の投与対象は双極性障害患者のうち双極Ⅰ型障害患者に限定することが適切であると判断した。
- 以上を踏まえ、本剤の効能・効果を「双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」に修正することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 31-08-250 試験及び 31-08-252 試験の成績から、アリピプラゾール経口剤による治療で症状が安定している双極Ⅰ型障害患者において、本剤の気分エピソードの再発・再燃抑制に係る有効性は示されており（7.R.2.1 参照）、その安全性も許容可能なものであることが確認されている（7.R.3 参照）。また、31-08-250 試験の気分エピソード別の有効性の結果より、躁病エピソード又は混合性エピソードに対する本剤の再発・再燃抑制効果は期待でき、一方で当該エピソードと比較してうつ病エピソードに対する再発・再燃抑制効果は期待できないものの、その症状を悪化させる傾向までは認められていない（7.R.2.2 参照）。加えて、DSM-IV-TR 及び DSM-5 では入院を要する気分の障害は軽躁病エピソードではなく躁病エピソードと判断されるが、31-08-250 試験では気分エピソードによる精神科への入院割合がプラセボ群と比較して本剤群で低い傾向が認められている（表 7 参照）。以上を踏まえると、双極Ⅰ型障害患者の維持療法における本剤の臨床的有用性は示されていると判断できる。
- 一方で、双極性障害の病態に加え、今般提出された臨床試験成績からは、双極Ⅱ型障害患者でみられる軽躁病エピソードに対する本剤の再発・再燃抑制効果は明らかでないこと、31-08-250 試験成績等から、うつ病エピソードに対する本剤の再発・再燃抑制効果は期待できないこと等を踏まえると、本剤の投与対象は双極性障害患者のうち双極Ⅰ型障害患者に限定することが適切との申請者の説明は理解できる。

以上より、本剤の効能・効果を「双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」とする申請者の説明は受入れ可能と考えるが、効能・効果については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 本剤の用法・用量について

機構は、双極Ⅰ型障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験）及び国際共同長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験）における用法・用量の設定根拠を説明した上で、本剤の申請用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤及びアリピプラゾール経口剤を日本人統合失調症患者に投与したときの薬物動態データ（本剤の初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-01: 031-■■-002 試験及びアリピプラゾール経口剤の初回承認申請時 CTD 5.3.3.1-4: 031-■■-002 試験）を用いたシミュレーションの検討から、本剤 300 及び 400 mg/4 週投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールのトラフ濃度は、いずれも統合失調症の適応におけるアリピプラゾール経口剤の維持用量である 6～24 mg/日投与時のトラフ濃度の範囲内であると推定された。本剤の統合失調症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（本剤の初回承認申請時

CTD 5.3.5.1-01: 031-003 試験) では、より高いトラフ濃度を維持できると推定された 400 mg/4 週を開始用量及び維持用量とし、症状や忍容性に応じて 300 mg/4 週に減量する用法・用量が設定され、統合失調症の適応における承認用法・用量とされた。

- 双極性障害について、本邦では、双極性障害における躁状態の改善の適応におけるアリピプラゾール経口剤の通常用量は 12～24 mg/日であるが、当該用量は、統合失調症におけるアリピプラゾール経口剤の維持用量 (6～24 mg/日) の範囲内であり、シミュレーションの検討からも本剤 300 及び 400 mg/4 週投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールのトラフ濃度は、アリピプラゾール経口剤 12 mg/日投与時のトラフ濃度を下回らないと想定された。
- 31-08-250 試験の二重盲検期における用法・用量は、統合失調症患者で検討された用法・用量を踏まえて設定され、本剤 400 mg を 4 週間に 1 回投与 (忍容性が認められない場合は 300 mg への減量 1 回と 400 mg への再増量 1 回を許容) することとし、31-08-252 試験では、開始用量を 400 mg とし、忍容性に応じて 300 mg 又は 400 mg に適宜調節可能とした。
- その結果、31-08-250 試験の二重盲検期では、主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間について、本剤群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な延長が認められた (表 3 及び図 1)。また、双極性障害における本剤の安全性について、31-08-250 試験及び 31-08-252 試験成績から、既承認効能・効果を明らかに上回るリスクは認められなかった (7.R.3 参照)。以上を踏まえると、本剤の双極性障害の維持療法に係る用法・用量について、統合失調症の用法・用量と同様に、本剤 400 mg を 4 週間に 1 回投与とし、症状、忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量することは適切と考える。

7.R.6.2 アリピプラゾール経口剤の用法・用量について

機構は、アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え時に併用するアリピプラゾール経口剤の用法・用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 31-08-250 試験の本剤安定期では、錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量が 15 又は 20 mg/日の場合はアリピプラゾール錠剤 10 mg/日、25 又は 30 mg/日の場合はアリピプラゾール錠剤 15 mg/日を本剤投与開始 2 週間併用投与し、10～20 mg/日の範囲で用量調節可能とした。31-08-250 試験における錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量別での二重盲検期への移行割合及び二重盲検期における気分エピソードの再発までの時間は表 31 のとおりであり、アリピプラゾール錠剤の最終用量により、二重盲検期への移行割合及び気分エピソードの再発までの時間が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 31 アリピプラゾール錠剤の最終用量別における二重盲検期への移行割合及び気分エピソードの再発までの時間
(31-08-250 試験: 二重盲検期、有効性解析対象集団)

アリピプラゾール錠剤		二重盲検期への移行割合 (%)	二重盲検期				
錠剤安定期の最終用量	本剤安定期の初回用量 ^{a)}		投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	再発までの時間の中央値 (日)	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間] ^{c)}
15 mg/日	10 mg/日	64.6 (95/147 例)	プラセボ群	47	24 (51.1)	254	0.452 [0.234, 0.876]
			本剤群	48	14 (29.2)	—	
20 mg/日		57.0 (61/107 例)	プラセボ群	29	14 (48.3)	315	0.632 [0.286, 1.399]
			本剤群	32	11 (34.4)	—	
25 mg/日	15 mg/日	64.3 (27/42 例)	プラセボ群	15	8 (53.3)	349	0.345 [0.073, 1.628]
			本剤群	12	2 (16.7)	—	
30 mg/日		62.9 (78/124 例)	プラセボ群	39	19 (48.7)	338	0.387 [0.170, 0.886]
			本剤群	39	8 (20.5)	—	

—: 算出不可

a) 本剤投与開始時におけるアリピプラゾール錠剤の併用投与量として治験実施計画書で規定された初回用量

b) 本剤群/プラセボ群

c) 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出

- 31-08-252 試験の外国人集団の新規例における本剤投与初期のアリピプラゾール錠剤の用量は 31-08-250 試験と同様であったが、日本人集団の新規例では本邦のアリピプラゾール経口剤の双極性障害における躁状態の改善の適応に対する承認用法・用量 (12~30 mg/日) 等を考慮し、錠剤安定期ではアリピプラゾール錠剤 12~30 mg/日 が投与され、錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量が 12 mg/日の場合はアリピプラゾール錠剤 6 mg/日、18 mg/日以上 30 mg/日以下 (18, 24 又は 30 mg/日) の場合はアリピプラゾール錠剤 12 mg/日 を本剤投与開始 2 週間併用投与し、6~18 mg/日の範囲で用量調節可能とした。31-08-252 試験における錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量別に、有効性評価項目である本剤維持治療期のベースラインで安定基準⁸⁾を満たし、最終来院時 (治療終了時) まで安定基準を維持していた被験者の割合を検討した結果は表 32 のとおりであり、アリピプラゾール錠剤の最終用量により、安定基準を維持していた被験者の割合が大きく異なる傾向は認められなかった。

表 32 アリピプラゾール錠剤の最終用量別におけるベースラインから最終来院時 (治療終了時) まで安定基準を維持していた被験者の割合 (31-08-252 試験: 本剤維持治療期、有効性解析対象集団)

アリピプラゾール錠剤		投与集団 ^{c)}	評価例数	該当例数 (割合 (%))
錠剤安定期の最終用量 ^{a)}	本剤安定期の初回用量 ^{b)}			
12 mg	6 mg	新規例 (日本人)	36	30 (83.3)
	10 mg	継続例	21	21 (100.0)
15 mg	10 mg	新規例 (外国人)	147	126 (85.7)
	12 mg	新規例 (日本人)	13	12 (92.3)
20 mg	10 mg	継続例	21	21 (100.0)
	10 mg	新規例 (外国人)	93	80 (86.0)
24 mg	12 mg	新規例 (日本人)	11	11 (100.0)
	15 mg	継続例	12	12 (100.0)
25 mg	15 mg	新規例 (外国人)	21	21 (100.0)
	15 mg	継続例	29	27 (93.1)
30 mg	12 mg	新規例 (日本人)	5	5 (100.0)
	15 mg	新規例 (外国人)	49	41 (83.7)

a) 継続例では 31-08-250 試験の錠剤安定期、新規例では 31-08-252 試験の錠剤安定期

b) 本剤投与開始時におけるアリピプラゾール錠剤の併用投与量として治験実施計画書で規定された初回用量

c) 31-08-250 試験からの継続例は日本人集団と外国人集団を合算した例数

- 31-08-250 試験における錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量別の本剤安定期での有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、アリピプラゾール錠剤の最終用量により、有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。同様に 31-08-250 試験の二重盲検期及び 31-08-252 試験の有害

事象の発現状況においても、アリピプラゾール錠剤の最終用量により、有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 33 錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量別における本剤安定期の有害事象の発現状況
(31-08-250 試験: 本剤安定期、安全性解析対象集団)

本剤安定期	錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量			
	15 mg	20 mg	25 mg	30 mg
評価例数	95	61	27	78
すべての有害事象	69 (72.6)	47 (77.0)	15 (55.6)	43 (55.1)
重篤な有害事象	4 (4.2)	1 (1.6)	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
有害事象の初回発現時期	1~14 日目	18 (18.9)	17 (27.9)	4 (14.8)
	15~28 日目	2 (2.1)	6 (9.8)	0
主な有害事象				
アカシジア	25 (26.3)	8 (13.1)	3 (11.1)	9 (11.5)
体重増加	17 (17.9)	9 (14.8)	2 (7.4)	10 (12.8)
不眠症	11 (11.6)	5 (8.2)	0	1 (1.3)
不安	8 (8.4)	4 (6.6)	3 (11.1)	3 (3.8)
食欲亢進	9 (9.5)	2 (3.3)	0	2 (2.6)
鼻咽頭炎	6 (6.3)	4 (6.6)	1 (3.7)	2 (2.6)
疲労	5 (5.3)	3 (4.9)	2 (7.4)	2 (2.6)
落ち着きのなさ	5 (5.3)	3 (4.9)	1 (3.7)	2 (2.6)
傾眠	5 (5.3)	1 (1.6)	0	1 (1.3)
激越	4 (4.2)	1 (1.6)	1 (3.7)	0
背部痛	3 (3.2)	1 (1.6)	0	2 (2.6)
注射部位疼痛	2 (2.1)	5 (8.2)	3 (11.1)	1 (1.3)
振戦	2 (2.1)	1 (1.6)	1 (3.7)	1 (1.3)
鎮静	1 (1.1)	4 (6.6)	0	3 (3.8)
下痢	1 (1.1)	5 (8.2)	1 (3.7)	0
異常な夢	0	0	2 (7.4)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 31-08-252 試験における日本人集団の新規例において、錠剤安定期のアリピプラゾール錠剤の最終用量が 30 mg/日の場合にアリピプラゾール錠剤 12 mg/日を本剤投与開始 2 週間併用投与した症例は 5 例のみと限られていたことから、31-08-250 試験の投与成績を踏まえて、本剤切替え前にアリピプラゾール錠剤 30 mg/日が投与されている場合には、15 mg/日を本剤投与開始 2 週間併用投与することが適切であると考えます。
- 以上より、本邦でのアリピプラゾール経口剤の双極性障害における躁状態の改善の適応に対する承認用法・用量 (12~30 mg/日)、31-08-252 試験の日本人集団の新規例におけるアリピプラゾール経口剤の用法・用量の規定等を踏まえ、アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え時に併用するアリピプラゾール経口剤の投与量の目安は、本剤切替え前のアリピプラゾール経口剤 12~15 mg/日が投与されている場合には 6 mg/日、18~24 mg/日が投与されている場合には 12 mg/日、30 mg/日が投与されている場合には 15 mg/日を本剤投与開始 2 週間併用投与することが適切であると考えます。なお、本剤切替え前のアリピプラゾール経口剤の用量 (12~30 mg/日) は、統合失調症におけるアリピプラゾール経口剤の承認用法・用量 (6~30 mg/日) の範囲内であり、現行の添付文書の用法・用量に関連する注意の項に記載されている本剤への切替え時に併用するアリピプラゾール経口剤の投与量と大きく異なることから、添付文書で新たな注意喚起は不要と考えます。

機構は、7.R.6.1~2 における申請者の説明について以下のように考える。

- 本剤の双極性障害の維持療法に係る用法・用量について、提出された臨床試験成績を踏まえると統合失調症と同様の用法・用量とすることに大きな問題はない。

- アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え時に併用するアリピプラゾール経口剤の用法・用量について、提出された臨床試験成績及び本邦のアリピプラゾール経口剤の双極性障害における躁状態の改善の適応に対する承認用法・用量等を踏まえると大きな問題はないと考えるが、本剤の切替え前後におけるアリピプラゾール経口剤の用法・用量については、適切に情報提供する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の双極性障害の維持療法に係る製造販売後の検討事項について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤の統合失調症患者を対象とした臨床試験において、医薬品リスク管理計画における安全性検討事項のうち、錐体外路症状及び悪性症候群に関連する有害事象が本剤投与初期に発現する傾向が認められている(平成27年1月28日付け「エビリファイ持続性水懸筋注用300mg他」審査報告書)。
- 以上の点等を踏まえ、双極I型障害患者を対象とした本剤の維持療法における追加の医薬品安全性監視活動として、これらの事象に特に着目して、アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え早期の安全性の確認や事象発現に影響を与える患者背景等のリスク因子の検討を行うため、製造販売後調査(登録予定症例数500例、観察期間52週間)を実施する。
- 本調査では、患者背景、本剤及びアリピプラゾール経口剤を含む併用薬の投与状況、精神科への入院状況、双極性障害の臨床症状、有害事象等の情報を収集し、上述の点を含めて本剤の安全性等について検討を行う予定である。

機構は、7.R.3の項における検討も踏まえると、申請者が実施を予定している製造販売後調査において本剤への切替え早期の安全性等について更なる検討を行うことに大きな問題はないと考えるが、製造販売後調査の内容を含めた医薬品リスク管理計画の具体的な内容については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

1. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は双極I型障害の維持療法に対する治療選択肢の一つを提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、

国際共同第Ⅲ相試験における有効性、安全性、効能・効果、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年8月12日

申請品目

- [販 売 名] ①エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg
②エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ、同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
- [一 般 名] アリピプラゾール水和物
- [申 請 者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 令和元年9月26日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 国際共同第Ⅲ相試験による評価について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.1.2 国際共同試験における有効性及び安全性の国内外差について」に関する検討より、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験)の二重盲検期において、主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発までの時間について全体集団と日本人集団とで一貫した結果は得られていないものの(審査報告(1)表6)、その要因として、31-08-250 試験の評価対象となった日本人被験者は少数であり、各被験者背景の検討結果から群間での背景因子の偏りに起因した可能性が示唆されていること、31-08-250 試験では、本剤の臨床的意義を考える上で重要である気分エピソードによる入院の割合等については、日本人集団においてもプラセボ群より本剤群で低く全体集団と同様の傾向が認められていること(審査報告(1)表7)等を踏まえると、31-08-250 試験及び国際共同長期投与試験(CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験)の成績を基に、日本人双極性障害患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.3 安全性について」に関する検討を踏まえ、本剤の安全性について、以下のように考えた。

- 今般提出された本剤の臨床試験成績からは、双極性障害患者に対する本剤の投与において新たな安全性上のリスクは示唆されていないこと等から、既承認効能・効果である統合失調症と同様の注意喚起の下で適正使用されることを前提とすれば、双極性障害患者における本剤の安全性は許容可能である。

- 本剤投与時における死亡リスクについて、双極性障害患者では統合失調症患者と比較して死亡リスクが高くなる傾向は認められず、他の抗精神薬と比較してもそのリスクが著しく高くなる傾向は認められないこと等も踏まえると、双極性障害患者に対する本剤投与において当該リスクが臨床問題となる可能性は低い。しかしながら、本剤はアリピプラゾール経口剤と比較して死亡リスクが高い可能性があり、抗精神病薬における突然死の原因は必ずしも明確になっていないことから、添付文書及び適正使用資材等において引き続き十分な注意喚起を行う必要がある。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、他の抗精神病薬の持効性注射剤²⁸⁾で製造販売後に死亡例が集積したことを踏まえて、本剤の製造販売後における死亡例の発現状況については引き続き注視する必要があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、専門委員からの意見も踏まえ、製造販売後においては、本剤投与時における死亡リスクについて、添付文書及び適正使用資材等による注意喚起、並びに死亡例の発現状況等に関する情報収集を引き続き適切に実施するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)に記載した「7.R.4 臨床的位置付けについて」に関する検討より、本剤を双極性障害の維持療法における治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。また、審査報告(1)に記載した「7.R.5 効能・効果について」に関する検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、以下のように考えた。

- 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1-01: 31-08-250 試験)及び国際共同長期投与試験(CTD 5.3.5.2-01: 31-08-252 試験)の成績から、アリピプラゾール経口剤による治療で症状が安定している双極Ⅰ型障害患者において本剤の気分エピソードの再発・再燃抑制に係る有効性は示されており(審査報告(1) 7.R.2.1 参照)、その安全性も許容可能なものであることが確認されていること(審査報告(1) 7.R.3 参照)、31-08-250 試験の気分エピソード別の有効性の結果より、躁病エピソード又は混合性エピソードに対する本剤の再発・再燃抑制効果は期待でき、一方で当該エピソードと比較してうつ病エピソードに対する再発・再燃抑制効果は期待できないものの、その症状を悪化させる傾向までは認められていないこと(審査報告(1) 7.R.2.2 参照)等を踏まえると、双極Ⅰ型障害患者の維持療法における本剤の臨床的有用性は示されていると判断できる。
- 双極性障害の病態に加え、今般提出された臨床試験成績からは、双極Ⅱ型障害患者でみられる軽躁病エピソードに対する本剤の再発・再燃抑制効果は明らかでないこと、31-08-250 試験成績等から、うつ病エピソードに対する本剤の再発・再燃抑制効果は期待できないこと等を踏まえると、本剤の投与対象は双極性障害患者のうち双極Ⅰ型障害患者に限定することが適切であることから、本剤の効能・効果を「双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」に修正するとの申請者の説明は受入れ可能である。

専門協議では、専門委員から、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が示された。

- 本剤の臨床試験成績からはうつ病エピソードに対する本剤の再発・再燃抑制効果は期待できないものの、次に起こる気分エピソードは予測できないことも踏まえると、本剤の効能・効果を、躁病エピソード又は混合性エピソードの再発・再燃抑制に限定する必要はないと考える。ただし、31-08-250 試験における本剤の気分エピソード別の有効性の結果については、適切に情報提供する必要がある。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を以下のように修正するとともに、31-08-250 試験等における本剤の気分エピソード別の有効性の結果を適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 35 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・衝動制御障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・自殺行動、自殺念慮 	該当なし
有効性に関する検討事項 ^{a)}		
該当なし		

a) 本申請に関連する有効性に関する検討事項のみ記載

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 ^{a)}	追加のリスク最小化活動 ^{a)}
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の作成、配布 ・患者向け資料の作成、配布 ・企業ホームページにおける副作用発現頻度の公表

a) 本申請に関連する追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、双極 I 型障害患者を対象として、表 36 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 36 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の使用実態下における安全性（本剤への切替え早期における錐体外路症状及び悪性症候群に関する安全性を含む）等について検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	双極 I 型障害患者
観察期間	52 週間
予定症例数	400 例（登録予定症例数として 500 例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、合併症、既往歴、双極 I 型障害の発症時期、過去の気分エピソード回数及び本剤投与開始時の最も新しい気分エピソード等） ・本剤の投与状況（1 回投与量、投与部位等） ・前治療薬及び併用薬（アリピプラゾール経口剤を含む）の投与状況 ・双極 I 型障害の臨床症状（CGI-BP-S（総合、躁病及びうつ病）スコア、気分エピソードの再発・再燃の状況等） ・有害事象

機構は、以上について了承した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果を以下のように整備し、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

- ・統合失調症
- ・双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制

（下線部追加）

[用法・用量]

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 回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお、症状、忍容性に依じて 1 回量 300 mg に減量すること。

（変更なし）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CANMAT-ISBD ガイドライン	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients With Bipolar Disorder	—
CGI-BP-S	Clinical Global Impressions: Bipolar Version - Severity of Illness	全般印象評価尺度：双極性障害－重症度
CINP-BD ガイドライン	The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines	—
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
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
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ用語
HLT	High Level Terms	高位用語
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	Montgomery-Åsberg うつ病評価尺度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集日本語版
M.I.N.I.	The Mini-International Neuropsychiatric Interview	精神疾患簡易構造化面接法
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
PT	Preferred Term	基本語
QTcB	Bazett-corrected QT Interval	Bazett 法により補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
SOC	System Organ Class	器官別大分類
WFSBP ガイドライン	The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the Long-Term Treatment of Bipolar Disorder	—
YMRS	Young Mania Rating Scale	ヤング躁病評価尺度
アリピプラゾール経口剤	—	エビリファイ錠 1 mg、同錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同 OD 錠 24 mg、同散 1%、同内用液 0.1%
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

本剤	—	エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg、 同持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ、 同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
本薬		アリピプラゾール水和物