エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

大塚製薬株式会社

2.2　緒言

双極性障害は，少なくとも 1 回以上の躁状態又は軽躁状態の病相（エピソード）からなる症候群である。多くの患者は躁状態とうつ状態のエピソードを繰り返し，その間は症状のない間歇期となる。双極性障害の発症年齢の平均は18～20歳であり，生涯有病率は世界的に約1.3～1.6%[1]，日本では約 0.7%程度と報告されている[2]。気分エピソードから回復後 1 年間で 48～60%，5 年間で 81～91%が再発することが知られており[3]，多くは慢性の経過をたどる。エピソードの経験回数が増えるごとに，エピソード間歇期が短くなりエピソード再発のサイクルが早くなることや，エピソード間歇期においても認知機能が低下することが報告されている[4, 5]。また，再発を繰り返すに従い，社会的烙印，自己評価の低下，社会的地位の剥奪，有意義な人間関係の喪失など，社会生活水準の低下を来たしていくことも双極性障害患者やその家族にとって大きな問題である[6]。そのため，双極性障害の治療では，気分エピソード発症時の気分症状の治療に加え，各気分エピソード寛解後も再発予防を目的とした長期的な治療を行うことが重要である。しかしながら，躁状態の患者は躁状態を本来の状態ととらえてしまうことで服薬アドヒアランスが損なわれやすく再発の要因となり得る[7,8,9,10]ことから，双極性障害維持療法として薬物療法を長期継続するための工夫も必要である。

日本うつ病学会治療ガイドライン[11]では，双極性障害維持療法として最も推奨される薬物療法はリチウムであり，次いで，単剤ではラモトリギン，オランザピン，クエチアピン，アリピプラゾール，パリペリドン及びバルプロ酸，併用療法ではリチウム又はバルプロ酸とクエチアピン併用，リチウムとラモトリギンの併用，リチウムとアリピプラゾールの併用，リチウムとバルプロ酸の併用が推奨されている。海外の主要な治療ガイドラインにおいては，WFSBP，CANMAT-ISBD，CINP-BD では共通してアリピプラゾール，クエチアピン，リチウムが第一選択薬として推奨されており，BAP では第一選択はリチウムであり，リチウム単剤治療で無効な場合は，躁病が優位な場合にはバルプロ酸，アリピプラゾールを含むドパミン拮抗薬/部分作動薬，うつ病が優位な場合にはラモトリギン，クエチアピン，ルラシドンをそれぞれリチウムと併用することが推奨されている。しかし，本邦で双極性障害の維持療法に対し承認されているのは，主にうつ病エピソードの予防における有効性が示されているラモトリギンのみである。また，ラモトリギンは中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）及び皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson Syndrom：SJS）等の重篤な皮膚障害発生リスクがあり，国内では死亡例も報告され，2015 年 2 月にブルーレターが発出され，用法用量の厳守，投与中の患者の観察を行うよう注意喚起がなされた。したがって，日本では，躁病エピソードの再発・再燃抑制効果が期待され，長期にわたり安全性に大きな懸念がない薬剤が求められている。

アリピプラゾールは，経口剤において，急性期の双極性障害の躁状態の適応が 2004 年に米国で承認され，双極性障害の治療薬として，EU を含む世界 50 以上の国又は地域で承認されている（2019 年 8 月時点）。日本では，双極性障害の躁状態に対する臨床試験を 2008 年から開始し，2012 年に双極性障害の躁症状の治療薬としてアリピプラゾール経口剤が承認された。加えて，米国で行われたアリピプラゾール錠剤の双極 I 型障害の維持療法に対する二重盲検試験（CN138010）で，アリピプラゾール錠剤の気分エピソード再発予防効果が示され，安全性に大きな懸念がなかったことから[12]，米国及び欧州で双極 I 型障害の維持療法の適応が承認された。一方，アリピプ

ラゾール IM デポ剤は，アリピプラゾールを水和物とし水性懸濁筋肉注射製剤とした持続性製剤である。生理的条件下では難溶性であるアリピプラゾール水和物粒子が注射部位（筋肉内）に貯留された後，アリピプラゾール水和物粒子が徐々に溶解するのに伴い，筋肉内から血液中にアリピプラゾールが数週間にわたり緩徐に放出されることによって，有効血漿中濃度を維持する投与間隔が 4 週間の製剤である。本剤は，統合失調症を適応に 2013 年に米国に承認され，日本を含む世界 50 以上の国又は地域（2019 年 8 月時点）で承認されている。

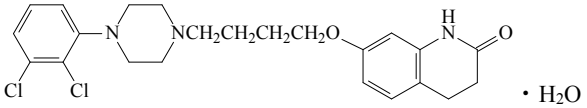
今般，双極 I 型障害患者を対象に，アリピプラゾール IM デポ剤又はプラセボを 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内投与し，何らかの気分エピソード再発までの時間についてプラセボに対する優越性を検証することを目的として実施した，多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検試験（31-08-250），及び二重盲検試験（31-08-250）からの継続例及び本試験から新規に参加する双極 I 型障害患者を対象として，アリピプラゾール IM デポ剤を 4 週間に 1 回 52 週間筋肉内投与し，アリピプラゾール IM デポ剤の安全性と忍容性を評価することを目的として実施した，多施設共同，非盲検試験（31-08-252）の 2 試験の全体集団において，良好な成績が得られた。この結果を用いて，すでに米国を始めとした 9 の国又は地域で双極性障害の維持療法の適応を取得しており，CANMAT-ISBD では，アリピプラゾール IM デポ剤が第一選択薬の一つとして推奨されている。

以上より，アリピプラゾール IM デポ剤は，長期間，安定的に投与可能な持続性注射剤として，患者の服薬アドヒアランスを向上させ，双極 I 型障害患者の気分エピソードの再発・再燃の予防及び良好な予後に貢献できる新たな選択肢を提供できる優れた薬剤と考え申請するものとする。

販売名： エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg
エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ
エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ

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

化学構造式：



予定する効能又は効果：

○ 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：今回の承認申請内容）

予定する用法及び用量：

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。

[1] Oerlinghausen BM, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. The Lancet. 2002;359:241-7.

[2] 厚生労働省. 専門的な情報：疾患の詳細：双極性障害（躁うつ病）[monograph on the Internet]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_bipolar.html

[3] Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I : A five-year prospective follow-up. The journal of nervous and mental disease. 1993;181(4):238-45.

[4] Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder I. Case register study. British journal of psychiatry. 1998;172:23-8.

[5] Jaramillo CL, Va´squez JL, Gallo A, Duque JO, Bell V, Torrent C, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar disorders. 2010;12:557-67.

[6] 加藤 忠史. G. 維持療法－双極 I 型障害. 双極性障害－病態の理解から治療戦略まで. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2011. p.141-51.

[7] 上島国利, 樋口輝彦, 野村 総一郎. 気分障害治療ガイドライン 第 2 版. 2010; 医学書院

[8] Yen CF, Chen CS, Ko CH, Yeh ML, Yang SJ, Yen JY, et al. Relationships between insight and medication adherence in outpatients with schizophrenia and bipolar disorder: Prospective study. Psychiatry Clinical Neurosciences. 2005;59:403-9.

[9] Kulhara P, Basu D, Mattoo SK, Sharan P, Chopra R. Lithium prophylaxis of recurrent bipolar affective disorder: Long-term outcome and its psychosocial correlates. Journal of affective disorders. 1999:87-96.

[10] Haywood TW, Kravitz HM, Grossman LS, Cavanaugh JL, David JM, Lewis DA. Predicting the “Revolving Door” phenomenon among patients with shizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. Am J Psychiatry. 1995;152:856-61.

[11] 日本うつ病学会治療ガイドライン Ⅰ.双極性障害 2017

[12] Keck PE, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al. Aripipirazole monotherapy for maintenance therapy in Bipolar I disorder: A 100-week, double-blind study versus placebo. J Clin Psychiatry. 2007;68:1480-91.