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）

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次 2

略号一覧 5

2.5 臨床に関する概括評価 7

2.5.1 製品開発の根拠 7

2.5.1.1 双極性障害の臨床的側面 7

2.5.1.1.1 双極性障害の病態 7

2.5.1.1.2 双極性障害の疫学及び社会的な影響 8

2.5.1.1.3 双極性障害の予後 8

2.5.1.2 双極性障害維持治療の現状及び問題点 8

2.5.1.2.1 国内の双極性障害維持療法の治療ガイドライン 8

2.5.1.2.2 海外の双極性障害維持療法の治療ガイドライン 9

2.5.1.2.3 双極性障害維持療法における服薬アドヒアランスについて 11

2.5.1.3 アリピプラゾール IM デポ注射剤の特徴 12

2.5.1.4 アリピプラゾール IM デポ注射剤の期待される効果 12

2.5.1.5 アリピプラゾール IM デポ注射剤の臨床的位置づけ 12

2.5.1.6 臨床開発の概略 13

2.5.1.6.1 アリピプラゾール IM デポ注射剤の臨床開発の概略 13

2.5.1.6.2 双極性障害の臨床開発の概略 13

2.5.1.6.3 国内での開発における規制当局の助言 14

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15

2.5.3.1 薬物動態 15

2.5.3.1.1 双極 I 型障害患者における薬物動態の要約 15

2.5.3.1.2 民族・人種 15

2.5.3.1.3 その他の内因性要因及び外因性要因 16

2.5.4 有効性の概括評価 17

2.5.4.1 有効性評価の概略 17

2.5.4.2 試験デザインの概略 17

2.5.4.2.1 二重盲検試験（31-08-250） 17

2.5.4.2.2 長期投与試験（31-08-252） 18

2.5.4.3 評価項目 19

2.5.4.4 試験対象集団の特性 22

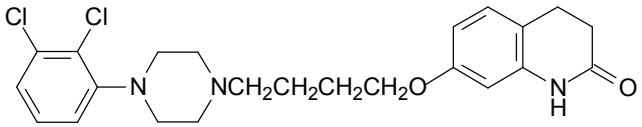
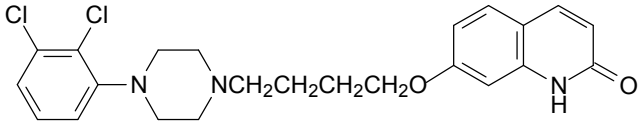
2.5.4.4.1 対象となった患者集団の特性 22
2.5.4.4.2 試験対象集団と予想される患者集団との相違 23
2.5.4.5 有効性の結果 23
2.5.4.5.1 二重盲検試験（31-08-250）－二重盲検期（Phase D）の結果 23
2.5.4.5.2 長期投与試験（31-08-252）－IM デポ剤維持治療期（Phase C）の結果 27
2.5.4.6 有効性に関する考察 28
2.5.4.6.1 気分エピソードの再発・再燃の抑制効果 28
2.5.4.6.2 長期間にわたる気分症状の安定・維持効果 28
2.5.4.6.3 社会機能及び QoL の改善の持続 29
2.5.4.7 部分集団における結果と考察 30
2.5.4.8 日本人部分集団での結果と考察 30
2.5.4.9 有効性の結論 31
2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 安全性評価対象試験及び安全性評価の概観 33
2.5.5.1.1 安全性評価対象試験 33
2.5.5.1.2 安全性評価に用いたデータ 33
2.5.5.2 特徴的な有害作用及びその作用を観察するための方法 34
2.5.5.2.1 特徴的な有害作用 34
2.5.5.2.2 有害作用を観察するための方法 34
2.5.5.3 曝露状況 34
2.5.5.4 被験者集団の特徴，人口統計学的特性及びその他の特性 35
2.5.5.5 有害事象 35
2.5.5.5.1 比較的よくみられる有害事象 35
2.5.5.6 死亡 37
2.5.5.7 重篤な有害事象 38
2.5.5.8 投与中止に至った有害事象 38
2.5.5.9 注目すべき有害事象 39
2.5.5.9.1 錐体外路系有害事象及び錐体外路症状 39
2.5.5.9.2 体重への影響 40
2.5.5.9.3 血糖への影響 41
2.5.5.9.4 脂質への影響 42
2.5.5.9.5 白血球異常 42
2.5.5.9.6 起立性障害 43

2.5.5.9.7 QT 間隔への影響 43
2.5.5.9.8 プロラクチン値への影響 44
2.5.5.9.9 自殺への影響 44
2.5.5.9.10 注射部位反応関連 45
2.5.5.10 臨床検査 46
2.5.5.11 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 47
2.5.5.11.1 バイタルサイン 47
2.5.5.11.2 心電図 47
2.5.5.12 特別な患者集団及び状況下での安全性 48
2.5.5.12.1 日本人集団での安全性 48
2.5.5.12.2 人口統計学的特性別，他の基準値の特性別及び外因性要因での有害事象発現割合の差異 49
2.5.5.12.3 高齢者 49
2.5.5.12.4 小児 49
2.5.5.12.5 薬物相互作用及び遺伝子多型 49
2.5.5.12.6 妊婦，授乳婦 50
2.5.5.13 投与期間及び投与用量と有害事象との関連 50
2.5.5.13.1 投与期間 50
2.5.5.13.2 投与用量 50
2.5.5.14 長期投与時の安全性 51
2.5.5.15 有害事象の予防，軽減，管理方法 51
2.5.5.16 過量投与 51
2.5.5.17 依存性又は乱用を誘発する可能性 52
2.5.5.18 離脱症状及び反跳現象 52
2.5.5.19 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 52
2.5.5.20 世界における市販後使用経験 52
2.5.5.21 安全性の結論 53
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1 ベネフィット 54
2.5.6.2 リスク 56
2.5.6.3 結論 57
2.5.7 参考文献 58

略号一覧

略号	定義
5-HT	5-Hydroxytryptamine　5-ヒドロキシトリプタミン
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale　異常不随意運動評価尺度
ANCOVA	Analysis of covariance　共分散分析
BAP	British Association for Psychopharmacology
BAS	Barnes Akathisia Rating Scale　Barnes　アカシジア評価尺度
BMI	Body mass index　肥満指数
Brief QoL.BD	Brief Quality of Life in Bipolar Disorder　双極性障害の生活の質簡易評価
C-CASA	Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment　自殺評価のためのコロンビア分類アルゴリズム
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale　コロンビア自殺評価スケール
CANMAT-ISBD	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment-International Society for bipolar disorder
CGI-BP change	Clinical Global Impression - Bipolar Version change from preceding phase
CGI-BP-S	Clinical Global Impression - Bipolar Version-Severity
CINP-BD	The International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment Guidelined for Bipolar Disorder
CMH	Cochran Mantel Haenszel　コクラン・マンテル・ヘンツェル
CT	Clinical table　臨床表
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6　チトクローム P450 2D6
DIEPSS	Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale　薬原性錐体外路症状評価尺度
DMC	Data monitoring committee　データモニタリング委員会
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
EU	European Union　欧州連合
FAST	Functioning Assessment Short Test　認知機能簡易検査
IM	Intramuscular　筋肉内
LAI	Long-acting injectables　持効性注射剤
LOCF	Last observation carried forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
M.I.N.I.	Mini-international Neuropsychiatric Interview　精神疾患簡易構造化面接法
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MMRM	Mixed models for repeated measures　混合モデル反復測定法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH 国際医薬用語集
OD	Orally disintegrating　口腔内崩壊
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report　定期的ベネフィット・リスク評価報告
QoL	Quality of life　生活の質
QTc	Corrected QT interval　心拍数補正 QT
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula　Bazett 式による補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula　Fridericia 式による補正 QT
QTcN	QT interval corrected for heart rate using FDA Neuropharmacological 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
SAS	Simpson-Angus Scale　Simpson-Angus の錐体外路症状評価尺度
SD	Standard deviation　標準偏差
SJS	Stevens-Johnson syndrome　皮膚粘膜眼症候群
TEN	Toxic epidermal necrolysis　中毒性表皮壊死融解症
VAS	Visual Analogue Scale　視覚的アナログ尺度
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry

略号	定義
WHO	World Health Organization　世界保健機関
YMRS	Young-Mania Rating Scale　ヤング躁病評価尺度

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

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

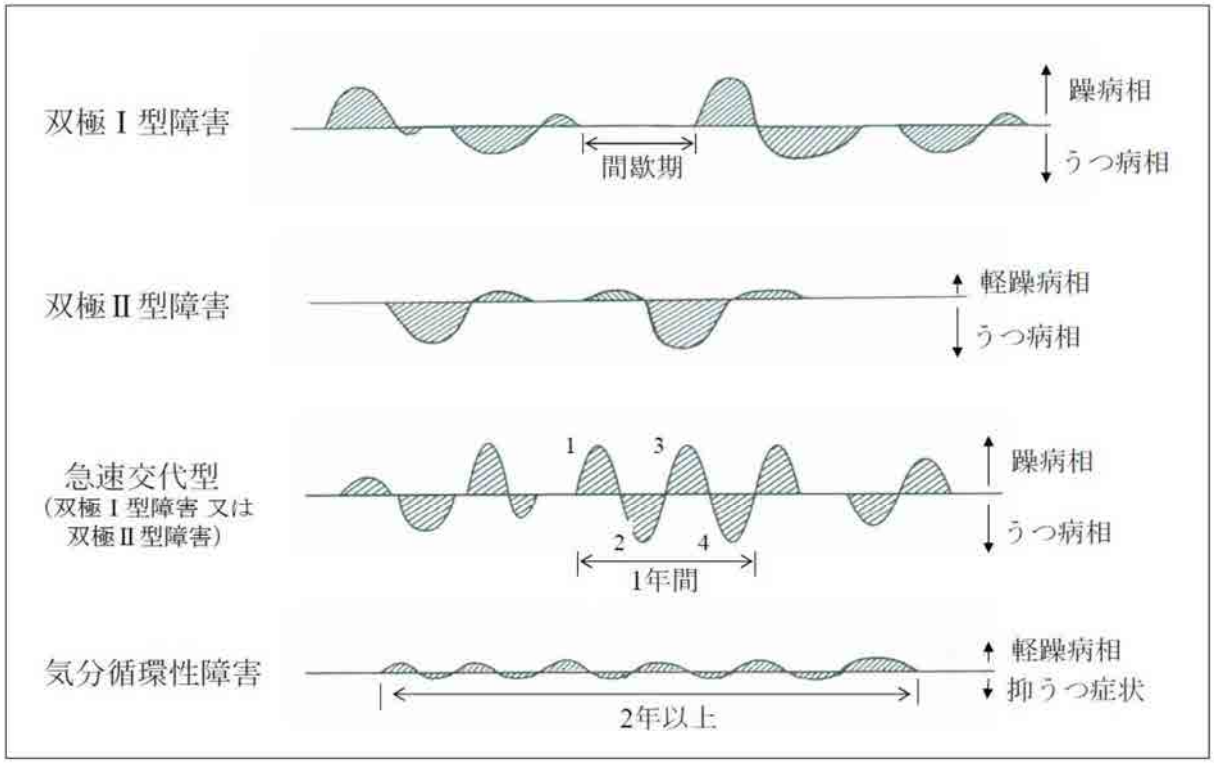
2.5.1.1　双極性障害の臨床的側面

2.5.1.1.1　双極性障害の病態

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。

躁症状では気分が高揚し，開放的あるいは易怒的となり，誇大性・過活動・多弁などの症状がみられ，患者本人だけでなく周囲の人々にまで重大な弊害をもたらす。一方，うつ症状では，抑うつ気分や意欲低下が存在し，焦燥・自責感・思考力減退などの症状がみられ，就労など社会機能面で深刻な障害を伴う。躁症状とうつ症状が同時期に存在する混合状態が認められることもある[1]。

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，双極性障害を図 2.5.1-1 に示すように躁状態の重症度によって I 型と II 型に分類しており，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が発現した場合は，双極 I 型障害と診断される。なお，本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。



精神医学（改訂 3 版），12 章気分障害 図 12-1 気分障害の経過より改変。

図 2.5.1-1　　双極性障害の分類

2.5.1.1.2　双極性障害の疫学及び社会的な影響

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%[2]，日本では約 0.7%程度と報告されている[3]。双極性障害が患者本人へ与える身体的・社会的影響及び周囲の人々へ与える社会的な影響は大きく，WHO の報告では，世界中の 15～44 歳の人々に対して障害を引き起こす疾病の 6 位に双極性障害が挙げられ[4]，米国では双極性障害が引き起こす社会機能・認知機能低下及び失職による経済的損失が年間 38 億ドルに上ると試算されている[5]。加えて，自殺行動及び自殺念慮を発現するリスクが高いことも知られており，双極性障害患者の死亡原因の約 15%が自殺であると報告されている[6]。

2.5.1.1.3　双極性障害の予後

双極性障害は，気分エピソードから回復後 1 年間で 48～60%，5 年間で 81～91%が再発する疾患であり[7]，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[8, 9]。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[10]。抗精神病薬及び気分安定薬の双極性障害維持療法の有効性を評価した臨床試験計 21 試験（計 5364 例）を対象にメタアナリシスを行った報告によると，プラセボ群と比較した実薬群のあらゆる気分エピソード再発の相対的リスクは 0.68 であり，薬剤治療を行うことで再発リスクが無治療時に比べ約 32%減少することが示されている[11]。そのため，双極性障害の治療では，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。

2.5.1.2　双極性障害維持治療の現状及び問題点

2.5.1.2.1　国内の双極性障害維持療法の治療ガイドライン

日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2017[12]（以下：日本うつ病学会治療ガイドライン）は，「躁病エピソード，抑うつエピソードはそのたびに寛解するが，再発を繰り返すことによって心理的・社会的な後遺症を引き起こしていく」ため，「再発予防療法（維持療法）が重要」とし，①重症の躁病エピソードが一度でもあった場合，②2 回以上の躁病エピソードがあった場合，③重症の抑うつエピソードを繰り返している場合，④家族歴がある場合などに維持療法開始を考慮することが推奨されている。また，維持療法の基本は薬物療法であり，薬物療法の長期継続のために心理教育が重要であることが記載されている。維持療法を継続するべき期間については各ガイドラインにより幅があるが，短くとも 2 年間[13]ないしは生涯に渡って維持治療を続けることが推奨されている[14]。

日本うつ病学会治療ガイドラインで，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。

これらの治療薬のうち，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ラモトリギン

のみである。ラモトリギンは，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。安全性の面では，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報告されており，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[15]。

2.5.1.2.2　海外の双極性障害維持療法の治療ガイドライン

海外の主な双極性障害治療ガイドラインで推奨されている薬物治療による維持療法を表 2.5.1-1 に示した。

BAP を除く 3 つのガイドライン（WFSBP[16]，CANMAT-ISBD[17]，CINP-BD[18]）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いる。また，アリピプラゾール IM デポ注射剤の米国承認後である 2018 年に発出された CANMAT-ISBD では，第一選択薬の一つとしてアリピプラゾール IM デポ注射剤が推奨されている。

WFSBP ガイドラインでは，再発予防する気分エピソードの種類別及び安全性・忍容性について薬剤ごとに評価している（表 2.5.1-2）。本ガイドラインにおいて推奨グレードが 1 の薬剤のうち，躁病エピソード再発予防に有効性が示されている薬剤はアリピプラゾール，クエチアピン及びリチウム，大うつ病エピソードの再発予防に有効性が示されている薬剤はラモトリギン，クエチアピン及びリチウムである。また，推奨グレード 1 の薬剤のうち安全性・忍容性が+（good）と評価されているものは，アリピプラゾール及びラモトリギンのみである。

また，BAP ガイドラインでは，第一選択はリチウムであるが，リチウム単剤では反応不十分な場合，患者の臨床状態別に推奨薬剤を示しており，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。また，抗精神病薬での治療継続が必要だが経口薬へのアドヒアランスが不十分な場合，抗精神病薬の持効性注射製剤が推奨されている。

以上よりアリピプラゾールは，主に躁病エピソード予防に対する効果及び長期投与に耐えうる高い安全性が評価され，海外の多くのガイドラインで第一選択薬の一つとして推奨されている薬剤である。更に，アリピプラゾール IM デポ注射剤の双極性障害維持療法に対する米国での承認（2017 年 7 月）後に更新されたガイドライン[17]では，アリピプラゾール IM デポ注射剤も第一選択薬として推奨されている。

なお，米国では現在，リチウム，ラモトリギン，アリピプラゾール経口剤，オランザピン経口剤，リスペリドン持効性注射剤，及びアリピプラゾール IM デポ注射剤が双極性障害の維持治療の効能を取得している。

表 2.5.1-1　　海外の主な双極性障害治療（維持療法）ガイドライン

WFSBP 2012 World Federation of Societies of Biological Psychiatry	CANMAT-ISBD 2018 Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment-International Society for bipolar disorder	BAP 2016 British Association for Psychopharmacology	CINP-BD- 2017 The International College of Neuro-Psychopharmacology Treatment Guidelined for Bipolar Disorder
推奨グレード 1： リチウム，ラモトリギン，アリピプラゾール，クエチアピン 推奨グレード 2： オランザピン，リスペリドン	第一治療法： 単剤：リチウム，クエチアピン，divalproex，ラモトリギン，アセナピン，アリピプラゾール，アリピプラゾール IM デポ注射剤 リチウム又は divalproex との併用療法：クエチアピン，アリピプラゾール， 第二治療法： 単剤：オランザピン，リスペリドン LAI，カルバマゼピン，パリペリドン（>6 ㎎） リチウム又は divalproex との併用療法：ルラシドン，ジプラシドン	服薬遵守の患者： リチウム リチウム単剤治療で反応不十分な場合： 下記のいずれかをリチウムと併用 Mania predominates： バルプロ酸，ドパミン拮抗薬/部分作動薬 [a] Depression predominates： ラモトリギン，クエチアピン，ルラシドン リチウムに忍容性低く不適応な場合： バルプロ酸，ドパミン拮抗薬/部分作動薬 [a]	第一選択薬： アリピプラゾール，リチウム，オランザピン，パリペリドン，クエチアピン，リスペリドン，リスペリドン LAI 第二選択薬： 第一選択薬とフルオキセチン又はリチウムの併用 リチウムとカルバマゼピンの併用 クエチアピンとリチウム又はバルプロ酸の併用 オランザピン又はアリピプラゾールと気分安定薬の併用 第三選択薬： 第 2 選択薬にリスペリドン LAI，バルプロ酸，カルバマゼピン，ラモトリギン又は N-アセチルシステインの追加，

[a]：リスペリドン，パリペリドンおよびアリピプラゾール等による治療の継続が必要だが経口薬へのアドヒアランスが不十分な場合，LAI 抗精神病薬が利用可能。

LAI：long-acting injectables

表 2.5.1-2　　WFSBP ガイドライン：再発予防する気分エピソードの種類別及び安全性・忍容性の評価

	推奨グレード	エピソード予防効果			安全性忍容性
		躁病	うつ病	すべての気分エピソード	
リチウム	1	B	B	B	−
ラモトリギン	1	D	A	A	+
アリピプラゾール	1	A	E	A	+
クエチアピン	1	A	A	A	−
リスペリドン	2	A	E	D	−
オランザピン	2	A	B	A	−
パリペリドン	3	B	E	B	0
バルプロ酸	3	F	F	C	0
カルバマゼピン	4	F	F	F	−

A：Full evidence from controlled studies
B：Limited positive evidence from controlled studies
C：Evidence from uncontrolled studies or case reports/expert opinion
D：Inconsistent results
E：Negative evidence
F：Lack of evidence
+：Good
0：Equally advantage and disadvantage or unknown
-：Some concerns

2.5.1.2.3　　双極性障害維持療法における服薬アドヒアランスについて

双極性障害患者では，病識の欠如などの要因により治療アドヒアランスが良好でないことが知られており，Keck ら[19]の報告では，躁病または混合エピソードを発症した 140 例の双極性障害患者を 12 ヵ月追跡した結果，51%の患者が服薬不遵守であった。治療アドヒアランス不良な場合には再発率の上昇[20]のみならず，再発時の躁症状の重症化[13,21]や，自殺行動上昇のリスク[22]が指摘されており，双極性障害の維持治療では心理教育を含む服薬アドヒアランスの改善の重要性が強調されている[23]。日本うつ病学会治療ガイドライン[12]では，薬物療法の長期継続のために心理教育が重要であるとし，WFSBP ガイドライン[16]でも服薬遵守の重要性に対する患者の理解向上に心理教育が寄与するとしている。なお，CANMAD-ISBD ガイドライン[17]では，薬剤不反応を示す双極性障害患者への維持治療について，薬剤不反応の要因に服薬不遵守が関連している場合もあり，心理教育などの心理社会的方策を講じても服薬アドヒアランスの向上が見られない場合は，持効性製剤の投与を検討すべきとしている。

以上より，双極性障害の維持療法では服薬アドヒアランスを長期的に維持することが重要であり，LAI などの投与間隔が長い剤形も選択肢の一つとして求められている。

なお，Greene らのコホート研究では，11,344 例の双極性障害患者を対象に抗精神病薬の服薬アドヒアランス及び治療中止までの時間を持続性注射剤と経口剤で比較し，持続性注射剤を受けた患者の方が良好な服薬アドヒアランス及び治療中止のリスクの低減を示した（Log-rank test：

$p < 0.001$）[24]。また，Yan らの報告では，計 15947 名の双極性障害患者を対象に経口抗精神病薬剤とアリピプラゾール IM デポ注射剤の服薬アドヒアランスについて比較を行ったコホート研究では，双極性障害患者に対するアリピプラゾール IM デポ注射剤治療は，経口抗精神病薬治療に比べ，服薬アドヒアランス良好な患者割合が有意に高く，アリピプラゾール IM デポ剤と錠剤の治療中止までの日数の中央値が 224 日及び 84 日と，アリピプラゾール IM デポ剤で有意に治療中止までの期間を延長した（Log-rank test ：$p < 0.001$）[25]。これら大規模なコホート研究からも，持効性注射製剤が，双極性障害の維持療法において服薬アドヒアランスを維持し長期的な治療継続に寄与する剤形であることが示されている。

2.5.1.3　アリピプラゾール IM デポ注射剤の特徴

アリピプラゾールは，大塚製薬株式会社が合成・開発した非定型抗精神病薬であり，ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用を主たる薬理学的特徴とし，更にセロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用，ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。アリピプラゾール経口剤は，統合失調症の治療薬として 2002 年に米国で承認され，欧州連合，日本を含むアジア諸国などの世界 60 以上の国又は地域（2019 年 8 月時点）で承認を取得している。日本では，普通錠（錠 1 mg，錠 3 mg，錠 6 mg，錠 12 mg），口腔内崩壊錠（OD 錠 3 mg，OD 錠 6 mg，OD 錠 12 mg，OD 錠 24 mg），散剤（散 1%），内用液剤（内用液 0.1%）の製造販売が承認されている。

今回申請するアリピプラゾール IM デポ注射剤は，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することで持続性製剤化されている。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。有効成分のエステル化やマイクロスフェアへの封入を行い，生体内での経時的な加水分解やマイクロスフェアの分解を徐放化の機序とした他の持続性抗精神病薬とは異なる製剤学的特徴を有する。

2.5.1.4　アリピプラゾール IM デポ注射剤の期待される効果

アリピプラゾール IM デポ剤は，日本を含む欧米アジアの国際共同治験として実施した本申請の臨床データパッケージである二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-0-252）の良好な有効性・安全性結果を受けて，米国をはじめとした 9 の国又は地域において双極 I 型障害の維持療法の適応を取得している。日本でもアリピプラゾール IM デポ注射剤により双極 I 型障害の維持療法に対する有効性及び良好な安全性が得られることが期待される。

2.5.1.5　アリピプラゾール IM デポ注射剤の臨床的位置づけ

日本で，双極性障害の維持療法に適応を持つ薬剤はラモトリギンのみである。しかし，国内外で行われたラモトリギンの臨床試験では，大うつ病エピソードの再発抑制効果は示されているものの，躁病エピソードの再発抑制効果は明確に示されておらず，安全性の面では，TEN や SJS といった重篤な皮膚障害発生リスクが報告されている。

また，双極性障害患者では治療アドヒアランス不良が指摘されており，服薬不遵守が気分エピ

ソード再発の一因となりうることからも，維持治療期を通して治療アドヒアランスを良好に保つことが重要である。

アリピプラゾールは，複数のガイドラインで主に躁病エピソード予防に対する効果及び長期投与に耐えうる高い安全性が評価されている。アリピプラゾール IM デポ注射剤は，アリピプラゾールのもつ双極 I 型障害維持治療に対する有効性及び良好な安全性に加えて，持効性製剤という剤形による服薬アドヒアランス維持効果が見込まれ，本邦の双極 I 型障害維持療法のアンメットメディカルニーズに対して新たな治療選択肢となることが期待される。

2.5.1.6　臨床開発の概略

2.5.1.6.1　アリピプラゾール IM デポ注射剤の臨床開発の概略

アリピプラゾール IM デポ注射剤は, 統合失調症の適応が 2013 年に米国で最初に承認され, EU, 日本を含むアジア諸国などの世界 50 以上の国又は地域（2019 年 8 月時点）で承認されている。また，上記承認の臀部筋投与に加え，2015 年に，EU，米国，2016 年に日本で三角筋への投与部位の追加が承認されている。更に，二重盲検試験（31-08-250）の結果を用いて，「双極 I 型障害の維持療法」の適応を，米国（2017 年 7 月），カナダ（2017 年 11 月），オーストラリア（2017 年 12 月），香港，韓国，フィリピン，サウジアラビア，台湾，タイの 9 の国又は地域で取得している。

2.5.1.6.2　双極性障害の臨床開発の概略

2.5.1.6.2.1　双極性障害の躁症状に対する臨床開発の概略

アリピプラゾール経口剤は，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 20[redacted] 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。

2.5.1.6.2.2　双極性障害の維持療法に対する臨床開発の概略

米国でアリピプラゾール経口剤での双極 I 型障害維持療法に対する試験を実施しており[26]，米国で 2005 年に「双極 I 型障害の維持療法」，欧州で 2008 年に「新たな躁病エピソード予防」に対し適応を獲得している。

双極性障害患者では服薬不遵守が再発の引き金となりうるため，4 週間に 1 回投与であるアリピプラゾール IM デポ注射剤が双極性障害維持療法の効能を取得することは有用であると考え，双極性障害維持療法の効能取得を目的とした米国・欧州・アジアでの国際共同治験として計画された。アリピプラゾールを投与したときの薬物動態は人種による影響が認められておらず，国内外の双極性障害の診断基準及び治療方針に違いがないことから，国際共同試験に日本も参加し本剤の有効性・安全性を検証することを計画し，独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下，総合機構）に医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行った。

2.5.1.6.3　　国内での開発における規制当局の助言

国際共同治験である二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）への本邦の参加に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に総合機構との医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行い，[redacted]について助言を得た。また，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品申請前相談を，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に医薬品追加相談を行い申請に至った。[redacted]。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

本申請に係る臨床試験では，本邦で既承認のエビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg を使用したため，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたり，薬物動態評価を行った第Ⅲ相試験を表 2.5.3-1 に示した。

双極 I 型障害患者において有効性及び安全性評価を行った第Ⅲ相試験を，日本を含む海外で 1 試験実施し，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与後の血漿中薬物濃度を検討した。また，本試験（31-08-250）及び過去に実施した統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-[redacted]-246）から得られた血漿中薬物濃度を用いて，双極 I 型障害患者と統合失調症患者間でのアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態の類似性について検討した。さらに，日本人と日本人以外におけるアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態の類似性について検討した（資料番号 5.3.5.3-02 参照）。

表 2.5.3-1　　薬物動態評価を行った第Ⅲ相試験一覧表

分類	試験番号	添付資料番号	試験名略称	対象被験者	実施国
有効性及び安全性試験	31-08-250	5.3.5.1-01	プラセボ対照二重盲検試験	双極 I 型障害患者	米国，カナダ，韓国，台湾，ポーランド，ルーマニア及び日本の 7 ヵ国

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　双極 I 型障害患者における薬物動態の要約

双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-08-250）において，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg/4 週又は 300 mg/4 週を反復投与したときの平均血漿中アリピプラゾールトラフ濃度は IM デポ剤安定期（Phase C）初回投与以降 4 回目投与前（初回投与後 12 週）まで徐々に上昇し，定常状態に達した［図 2.7.6.1.1-6（左）］。また，双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-08-250）及び過去に実施した統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検試験（31-[redacted]-246）から得られた血漿中アリピプラゾール及び OPC-14857 濃度を用いて，双極 I 型障害患者と統合失調症患者間でのアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態の類似性について検討した結果，疾患間で薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.1）。

2.5.3.1.2　民族・人種

双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対象二重盲検試験（31-08-250）結果を用いて，日本人及び日本人以外におけるアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態比較を行った結果，日本人と日本人以外との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.2）。

2.5.3.1.3　その他の内因性要因及び外因性要因

統合失調症患者において，日本人と米国人との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなく［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の CTD 2.7.2.3.1.2(3)参照］，双極 I 型障害患者においても，日本人と日本人以外との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.2）。また，統合失調症患者と双極 I 型障害患者間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.1）。

したがって，日本人双極 I 型障害患者における年齢，性別，体重，除脂肪体重，肝機能低下，腎機能低下，CYP2D6 代謝型，薬物間相互作用及び投与部位が及ぼすアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態への影響及びアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の QTc 間隔への影響については，日本人統合失調症患者における影響［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の CTD 2.7.2.3.1.4～CTD 2.7.2.3.1.10 及び CTD 2.7.2.3.2.1，既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（三角筋への投与部位追加申請時）の CTD 2.7.2.3.1.1 参照］と同様と考えられる。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価の概略

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4.1-1 に示した。双極 I 型障害患者の維持療法に対するアリピプラゾール IM デポ注射剤の有効性は国際共同治験である二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）に基づいて評価した。長期投与試験（31-08-252）は，二重盲検試験（31-08-250）から引き続いて実施した非盲検継続試験であるが，より多くの安全性及び有効性データ収集のため，継続例に加えて新規の患者も登録して実施した。アリピプラゾール IM デポ注射剤の有効性は，二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）及び長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の結果を中心に評価した。

表 2.5.4.1-1　有効性評価に用いた試験の一覧

試験略名 試験番号	試験デザイン （試験略名）	実施国	アリピプラゾール IM デポ注射剤	
			投与量	投与期間
二重盲検試験 31-08-250 （評価資料）	双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール IM デポ注射剤による維持療法の有効性，安全性及び忍容性を評価する，52 週間の多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験 （二重盲検試験）	日本，米国，カナダ，韓国，台湾，ポーランド，ルーマニア	400/300 mg	52 週間 [a]
長期投与試験 31-08-252 （評価資料）	双極 I 型障害患者を対象としたアリピプラゾール IM デポ注射剤の維持治療としての薬効を評価する，52 週間，多施設共同，非盲検試験 （長期投与試験）	日本，米国，カナダ，韓国，台湾，ポーランド，ルーマニア，ハンガリー，フランス，マレーシア	400/300 mg	52 週間又は 28 週間 [b]

[a]：二重盲検期（Phase D）の投与期間

[b]：IM デポ剤維持治療期（Phase C）の投与期間は 52 週間としたが，二重盲検試験から移行して継続する被験者（新規に参加した被験者は該当しない）については，試験途中に治験実施計画書の改訂を行い 28 週間に短縮した。なお，既に 28 週を超えていた被験者（日本は該当例なし）は，治験責任医師の裁量に基づき，次回の予定来院日を最終投与にするか，又は中止時来院とした。

2.5.4.2　試験デザインの概略

2.5.4.2.1　二重盲検試験（31-08-250）

二重盲検試験（31-08-250）は，スクリーニング期に続き，アリピプラゾール錠剤による単剤切り替え期（Phase A），アリピプラゾール錠剤による気分症状の安定化期（Phase B）及び IM デポ注射剤による安定化期（Phase C）並びに二重盲検期（Phase D）の 4 つの投与期から構成され，多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較，国際共同治験として実施した。試験デザインの概要を図 2.5.4.2-1 に示した。

アリピプラゾール IM デポ注射剤で 8 週間以上気分症状の安定（定義：表 2.5.4.2-1）が確認された後の二重盲検期（Phase D）に，アリピプラゾール IM デポ群又はプラセボ群のいずれかに 1：

1 の割合で無作為に割付けた。アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（開始用量が 400 mg の場合，300 mg に減量し，また 400 mg に戻すことが 1 回可能，開始用量が 300 mg の場合，400 mg に増量し，また 300 mg に戻すことが 1 回可能）又はプラセボを 4 週間に 1 回，52 週間（13 回）臀部筋内に投与した。

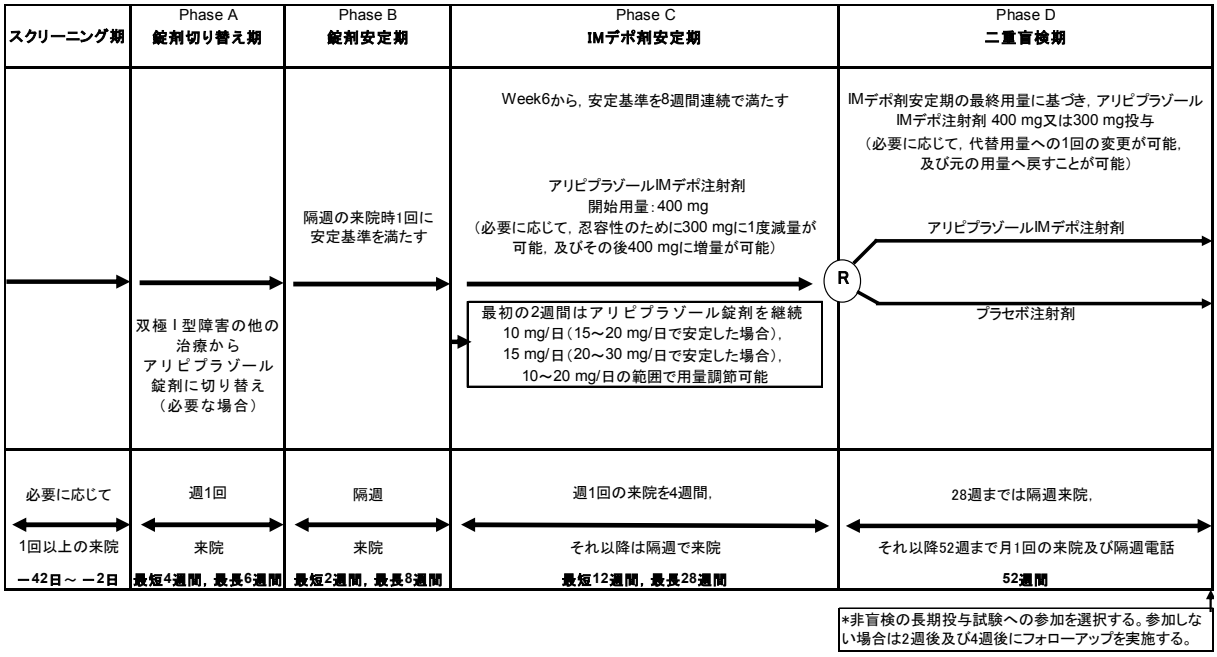


図 2.5.4.2-1　　試験デザインの概要（31-08-250）

R = 無作為割付け
＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 9.1-1 より作成＞

2.5.4.2.2　　長期投与試験（31-08-252）

長期投与試験（31-08-252）は，スクリーニング期に続き，アリピプラゾール錠剤による単剤切り替え期（Phase A），アリピプラゾール錠剤による気分症状の安定化期（Phase B）及び IM デポ剤維持治療期（Phase C）の 3 つの投与期から構成され，多施設共同，非盲検，国際共同治験として実施した。二重盲検試験（31-08-250）から移行する被験者（継続例）及び新規例を対象とした。なお，継続例は空白期間をおくことなく直接 IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行した。試験デザインの概要を図 2.5.4.2-2 に示した。

アリピプラゾール錠剤で 4 週間以上安定状態（定義：表 2.5.4.2-1）を維持した後（新規例のみ），アリピプラゾール IM デポ剤 400 mg（開始用量が 400 mg の場合，300 mg に減量し，また 400 mg に戻すことが可能，開始用量が 300 mg の場合，400 mg に増量し，また 300 mg に戻すことが可能）を 4 週間に 1 回，52 週間（13 回）臀部筋内に投与した。

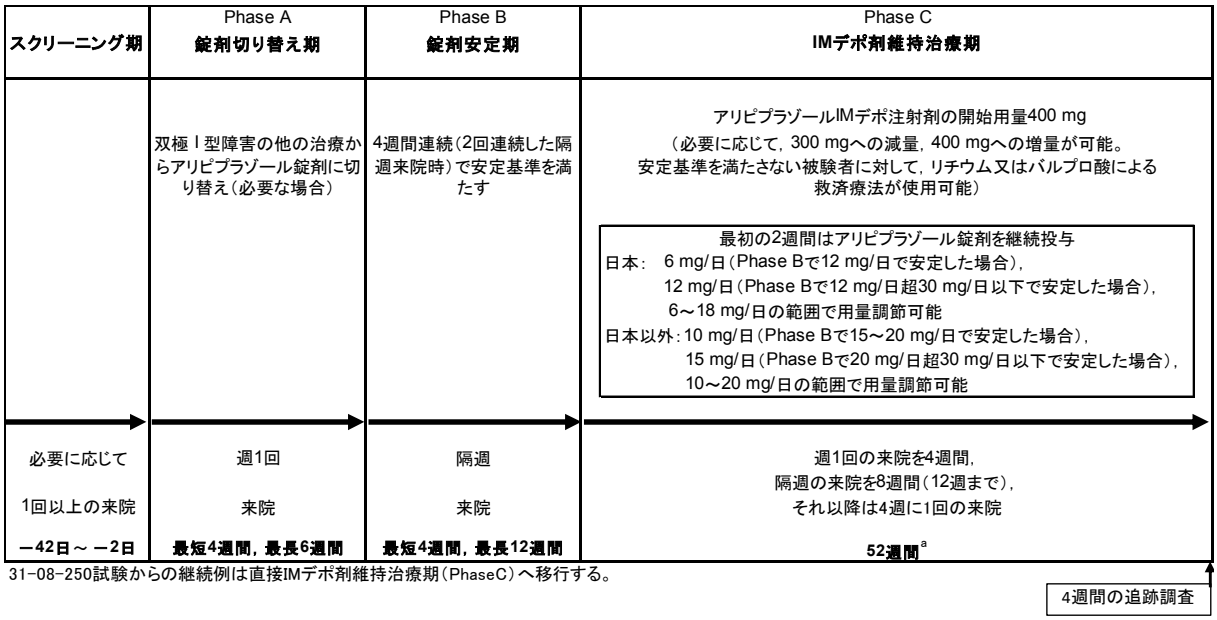


図 2.5.4.2-2　　試験デザインの概要（31-08-252）

[a]：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂（日本用：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改訂）の治験計画書で，31-08-250 試験からの継続例は 52 週間から 28 週間に短縮された（新規例は除く）。最終投与は 24 週。24 週を超えている被験者は，治験責任医師の裁量に基づき，次回の予定来院日を最終投与にするか，又は中止時来院とした。

＜資料番号 5.3.5.2-01：Figure 9.1-1 より作成＞

表 2.5.4.2-1　　安定基準

31-08-250 試験： 錠剤安定期で，下記基準を 2 週間（隔週来院 1 回）すべて満たした場合，IM デポ剤安定期へ移行 IM デポ剤安定期で，下記基準を 8 週連続（隔週来院 4 回）すべて満たした場合，二重盲検期へ移行 31-08-252 試験： 錠剤安定期で，下記基準を 4 週連続（隔週来院 2 回）すべて満たした場合，IM デポ剤維持治療期へ移行	
1	外来患者であること
2	YMRS 合計スコア≤12
3	MADRS 合計スコア ≤12
4	切迫する希死念慮がない（以下のいずれの定義にも該当しない） MADRS の項目番号 10 のスコアが 4 以上 C-SSRS の質問 4 又は 5 への答えが「はい」である

2.5.4.3　評価項目

上記 2 試験の有効性評価項目を表 2.5.4.3-1 に示した。

表 2.5.4.3-1　　2 試験の有効性評価項目

評価項目	二重盲検試験 31-08-250 （二重盲検期）	長期投与試験 31-08-252 (IM デポ剤維持治療期)
何らかの気分エピソードの再発までの時間	●	－
何らかの気分エピソードの再発率	◎	－
CGI-BP-S（躁病）	○	□
気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間	○	－
IM デポ剤維持治療期のベースライン時に安定状態にあり，治療終了時にも安定状態が維持されていた被験者の割合	－	●
YMRS，MADRS，CGI-BP-S，CGI-BP change	□	□
あらゆる原因による中止までの時間	□	□
躁病，うつ病，混合[1]気分エピソードの再発までの時間	□	－
躁病，うつ病，混合[1]気分エピソードの再発率	□	－
寛解例	□	□
回復例	□	□
その他の評価項目：FAST	□	□
その他の評価項目：Brief QoL. BD	□	□

●：主要評価項目，◎：主な副次評価項目，○：副次評価項目，□：その他の有効性評価項目，－：評価せず

- 何らかの気分エピソードの再発までの時間

  二重盲検試験（31-08-250）の主要評価項目は，二重盲検期間中に表 2.5.4.3-2 に示す再発基準のいずれかに該当した何らかの気分エピソードの再発までの時間とした。

表 2.5.4.3-2　　再発基準［二重盲検試験（31-08-250）］

二重盲検期にて，以下のいずれかに合致する場合，気分エピソードが再発したとみなす。	
1	何らかの気分エピソードによる入院
2	YMRS 合計スコア ≥15
3	MADRS 合計スコア ≥15
4	CGI-BP-S スコア＞4 （総合スコア）
5	原疾患悪化（双極 I 型障害）の重篤な有害事象
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，抗うつ剤療法，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治療のためにベンゾジアゼピンの許容量を超えて増量する必要がある
8	以下の切迫する希死念慮の定義のいずれかに該当する。 MADRS の第 10 項目のスコアが 4 以上 C-SSRS の第 4 及び第 5 の質問への答えが「はい」である

- 何らかの気分エピソードの再発率

  二重盲検試験（31-08-250）の主な副次評価項目として，二重盲検期間中に表 2.5.4.3-2 に示す再発基準のいずれかに合致した被験者の割合について，アリピプラゾール IM デポ群と

1：混合エピソードについては探索的項目である。

プラセボ群間で比較した。

- 気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間
  二重盲検試験（31-08-250）では，気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間をアリピプラゾール IM デポ群とプラセボ群間で比較した。
- IM デポ剤維持治療期のベースライン時に安定状態にあり，治療終了時にも安定状態が維持されていた被験者の割合
  長期投与試験（31-08-252）では，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースラインで安定基準（表 2.5.4.2-1 参照）を満たし，IM デポ注射剤維持治療期（Phase C）終了時（最終来院時）にも安定状態を維持していた被験者の割合を主要な有効性の評価項目とした。
- YMRS，MADRS，CGI-BP-S，CGI-BP change
  二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）及び長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）における YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア及び CGI-BP-S（総合，躁病，うつ病）の各スコアについて，それぞれベースラインからの平均変化量を評価した。また，CGI-BP change（総合，躁病，うつ病）平均スコアも評価した。なお，二重盲検試験（31-08-250）では，52 週後の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量を副次評価項目とした。
- あらゆる原因による中止までの時間
  二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）及び長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）におけるあらゆる原因による中止までの時間を評価した。
- 躁病，うつ病，混合エピソードの再発までの時間
  二重盲検試験（31-08-250）では，二重盲検期（Phase D）における，躁病，うつ病，混合エピソードの再発基準に合致するまでの時間を評価した。
- 躁病，うつ病，混合エピソードの再発率
  二重盲検試験（31-08-250）では，二重盲検期（Phase D）における，躁病，うつ病，混合エピソードの再発基準に合致した被験者の割合を評価した。
- 寛解例
  二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）及び長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）における寛解の定義に合致した被験者（規定の各来院日に YMRS と MADRS の合計スコアが 12 点以下の被験者は，その特定の来院について寛解とみなされる）の割合を評価した。
- 回復例
  二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）及び長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）における回復の定義を満たした被験者（8 週間連続で寛解の定義に合致し続けた被験者）の割合を評価した。

いずれの試験も上記以外に，その他の評価項目として以下の評価項目を設定した。

- FAST

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）及び長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）における FAST スコアについて，ベースラインからの平均変化量を評価した。

- Breif QoL. BD
  二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）及び長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）における Breif QoL. BD 合計スコアについて，ベースラインからの平均変化量を評価した。

2.5.4.4 試験対象集団の特性

2.5.4.4.1 対象となった患者集団の特性

上記 2 試験では，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision（DSM-IV-TR）に基づき双極 I 型障害と診断され，精神疾患簡易構造化面接法（Mini-International Neuropsychiatric Interview：M.I.N.I.）の基準を満たしていることが確認された患者を対象とした。二重盲検試験（31-08-250）では，過去に 1 度でも躁病エピソード又は混合性エピソードを発症（いずれも入院又は薬物治療が必要な重症度の躁症状を発症）したことがあって，治験開始時にも躁病エピソードを発症しており，スクリーニング時の YMRS の合計スコアが 20 点以上である，年齢 18～65 歳の男女の被験者集団とした。長期投与試験（31-08-252）では，過去に 1 度でも躁病エピソード又は混合性エピソードを発症（いずれも入院又は薬物治療が必要な重症度の躁症状を発症）したことがある，年齢 18～65 歳（31-08-250 試験からの継続例は上限なし）の男女の被験者集団とした。さらに，新規例では，アリピプラゾール IM デポ剤の維持療法による効果が期待できると治験責任医師が判断した，躁病及び混合性エピソードを発症している患者に加え，既に維持期にある（最も新しい気分エピソードが躁病，うつ病，混合性である）患者も含めた。

二重盲検試験（31-08-250）では，266 例をアリピプラゾール IM デポ群 133 例，プラセボ群 133 例に無作為割付けした。無作為化例の平均年齢（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，IM デポ群 40.6 ± 10.8 歳，プラセボ群 40.6 ± 11.2 歳であり，性別は，男性の割合が IM デポ群 37.6%（50 例），プラセボ群 47.4%（63 例）であった。男性の割合がプラセボ群で高かった以外に，患者背景について群間で大きな違いはなかった（表 2.7.3.3.1-7 参照）。二重盲検期（Phase D）のベースライン時の各スコアの平均値は，IM デポ群，プラセボ群の順に，YMRS 合計スコア 2.9 ± 3.5，2.6 ± 3.0，CGI-BP-S（躁病）スコア 1.5 ± 0.7，1.4 ± 0.6，MADRS 合計スコア 3.0 ± 3.4，2.4 ± 3.4 であり，いずれの群も IM デポ剤安定期（Phase C）終了時から気分症状が安定した状態にあると考えられた。疾患の背景に関連する項目についても，いずれも各群で類似していた（表 2.7.3.3.1-8 参照）。

長期投与試験（31-08-252）には，二重盲検試験（31-08-250）を完了した被験者のうち 85 例が移行し，新規例の 379 例を加えると計 464 例が IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行した。IM デポ剤投与例 464 例での平均年齢（平均値 ± 標準偏差）は 41.1 ± 11.8 歳であり，性別は，男性が 42.2%（196 例），女性が 57.8%（268 例）であった（表 2.7.3.3.1-9 参照）。IM デポ剤維持治療期のベースライン時の各スコア（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，YMRS 合計スコア 2.3 ± 2.9，CGI-BP-S（躁病）スコア 1.5 ± 0.8，MADRS 合計スコア 3.2 ± 3.2 であり，既に気分症状が安定し

た状態と考えられた。なお，長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期では，期間中，安定基準を満たさなかった場合に，担当医師の判断に基づき救済療法としてリチウム又はバルプロ酸の投与が許容されていた。使用した救済療法の内訳は，リチウムが 6.0%（28/464 例），バルプロ酸が 7.8%（36/464 例）であった（表 2.7.3.3.1-10 参照）。

2.5.4.4.2　　試験対象集団と予想される患者集団との相違

試験計画では，選択基準，除外基準の規定により小児，妊婦・授乳婦などに対する有効性は検討していないが，いずれの試験でも共通して双極 I 型障害患者を対象としていることから，試験対象集団は，市販後に実際にアリピプラゾール IM デポ注射剤を投与されると予想される双極 I 型障害患者の母集団を代表しうると考えられた。

2.5.4.5　　有効性の結果

2.5.4.5.1　　二重盲検試験（31-08-250）－二重盲検期（Phase D）の結果

2.5.4.5.1.1　主要評価項目

主要評価項目である二重盲検期（Phase D）での何らかの気分エピソードの再発までの時間について，カプラン・マイヤー曲線を図 2.5.4.5-1 に，解析結果を表 2.5.4.5-1 に示した。

何らかの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 IM デポ群で統計学的に有意に長かった（Log-rank 検定，$p < 0.0001$）。アリピプラゾール IM デポ注射剤は，プラセボ投与と比較し，1 年に渡り再発のリスクを 1/2 程度に有意に低下させていた（ハザード比 0.451，95% 信頼区間：0.299－0.678）。

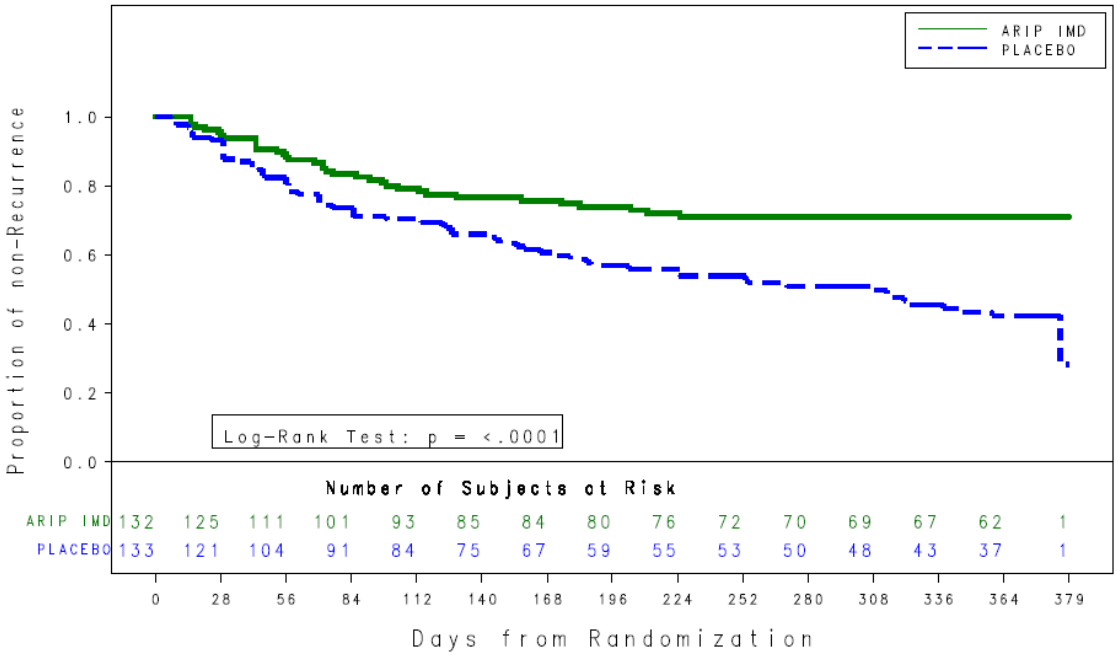


図 2.5.4.5-1　　何らかの気分エピソードの再発までの時間：カプラン・マイヤー曲線［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

＜資料番号 5.3.5.1-01：Figure 11.4.1.1.1-1 より作成＞

表 2.5.4.5-1　　主要評価項目の解析結果［二重盲検試験（31-08-250）：二重盲検期（Phase D）］

投与群	投与例数 例数	再発例数 例数	再発率 (%)	再発までの時間 中央値(日数)	ハザード比[a]	95% 信頼区間	p値[b]
IMデポ群	132	35	26.5	NE	0.451[c]	(0.299, 0.678)	<.0001
プラセボ群	133	68	51.1	308	2.220[d]	(1.475, 3.340)	

NE = 算出不可

[a]：ハザード比は，投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルから算出した。

[b]：p 値は，log-rank 検定から算出した。

[c]：ハザード比が 1 を下回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

[d]：ハザード比が 1 を上回る場合は，IM デポ群が優れていることを意味する。

＜資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.1.1-1 より作成＞

何らかの気分エピソードの再発までの時間について，事前に規定した複数の感度分析を行った結果，主要評価項目に対するそれぞれの結果に一貫性が認められ，主要解析で得られた結果の頑健性が確認できた（図 2.7.3.3.2-1 参照）。

2.5.4.5.1.2　副次評価項目及び他の有効性評価項目

(1)　主な副次評価項目

二重盲検期（Phase D）での何らかの気分エピソードの再発率は，IM デポ群 26.5%（35/132 例），プラセボ群 51.1%（68/133 例）であり，IM デポ群はプラセボ群に比べて有意に低いことが認められた（CMH 検定，$p < 0.0001$）。また，再発基準別の再発率についても，再発時の重症度が高いと考えられる「CGI-BP-S（総合）スコア>4」，重症度の高さに加えて臨床的・社会的影響が大きいと考えられる「気分エピソードによる入院」，「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」を含むすべての再発基準について，IM デポ群の再発率はプラセボ群に比べて有意に低かった（表 2.7.3.2.1-2 参照）。

(2)　その他の副次評価項目

気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間をプラセボ群と比較した結果，IM デポ群で有意に長く，IM デポ剤投与はプラセボ投与と比較して，1 年に渡り気分エピソードによる入院によって定義される再発のリスクを 85%程度有意に低下させた。（ハザード比 0.137，95%信頼区間：0.040－0.465，$p = 0.0002$，Log-rank 検定）。再発率は IM デポ群 2.3%（3/132 例）に対し，プラセボ群 13.5%（18/133 例）であった（表 2.7.3.2.1-4 参照）。日本人集団 19 例については，IM デポ群で気分エピソードによる入院によって定義される再発例はなく，プラセボ群の 2 例に認められた。

52 週後（MMRM）の CGI-BP-S（躁病）スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は，IM デポ群で−0.16 ± 0.058，プラセボ群で 0.27 ± 0.126 であり，群間で有意な差が認められ（$p = 0.0011$），IM デポ群では IM デポ剤維持治療期終了時に得られた躁症状の安定が有意に維持されることが確認された（表 2.7.3.2.1-3，表 2.7.3.6-1 参照）。

(3) その他の有効性評価項目

(a) 躁病，うつ病，混合エピソードの再発までの時間

i) 躁病エピソード

躁病エピソードの再発までの時間は，アリピプラゾール IM デポ剤投与によってプラセボ投与よりも有意に長く，1 年に渡り躁病エピソードの再発リスクを低下させた（ハザード比 0.259，95%信頼区間 0.136－0.495，log-rank 検定 $p < 0.0001$，表 2.7.3.3.2-1 参照）。

ii) うつ病エピソード

うつ病エピソードの再発までの時間は，投与群間でほぼ同様であった（ハザード比 0.932，95%信頼区間 0.497－1.747，log-rank 検定 $p = 0.8247$，表 2.7.3.3.2-1 参照）。

iii) 混合エピソード

探索的評価項目である混合エピソードの再発までの時間は，アリピプラゾール IM デポ剤投与によってプラセボ投与よりも有意に長く，1 年に渡り混合エピソードの再発リスクを低下させた（ハザード比 0.202，95%信頼区間 0.044－0.939，log-rank 検定 $p = 0.0237$，表 2.7.3.3.2-1 参照）。

(b) あらゆる原因による中止までの時間

あらゆる原因による中止までの時間は，アリピプラゾール IM デポ剤投与によってプラセボ投与よりも有意に長かった（ハザード比 0.622，95%信頼区間 0.455－0.850，log-rank 検定 $p = 0.0026$，表 2.7.3.3.2-1 参照）。

(c) YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア，CGI-BP-S スコア，CGI-BP-change スコア

i) 躁症状の抑制

52 週後の YMRS 合計スコアのベースラインからの変化量及び CGI-BP change（躁病）スコアの結果は，前述した CGI-BP-S（躁病）スコアの結果（2.5.4.5.1.2 (2)参照）と同様に，プラセボ群と IM デポ群で有意な差が認められ，IM デポ群では IM デポ剤安定期終了時に得られた躁症状の安定を有意に維持していたことが確認された［52 週後の YMRS スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）：IM デポ群−0.66 ± 0.395 vs プラセボ群 2.43 ± 0.957，$p = 0.0016$（MMRM），CGI-BP change（躁病）スコア平均：IM デポ群 3.78 ± 1.07 vs プラセボ群 4.40 ± 1.27，$p < 0.0001$（LOCF）］（表 2.7.3.3.2-3 参照）。

ii) うつ症状の抑制

52 週後の MADRS 合計スコア及び CGI-BP-S（うつ病）スコアのベースラインからの変化量，CGI-BP change（うつ病）スコアの結果は，いずれも群間で有意な差が認められなかったが，IM デポ群では，二重盲検期（Phase D）の期間中は，IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）に得られたスコアを概ね維持していた［52 週後（MMRM）のスコア変化量：CGI-

BP-S（うつ病）IM デポ群−0.04 vs プラセボ群−0.09，MADRS IM デポ群−0.86 vs プラセボ群−0.82，52 週後（LOCF）の CGI-BP change（うつ病）平均スコア IM デポ群 4.10 vs プラセボ群 4.28］（表 2.7.3.3.2-3 参照）。

iii) 全般的な気分変動の抑制

52 週後の CGI-BP-S（総合）スコアのベースラインからの変化量及び CGI-BP change（総合）スコアの結果は, いずれも投与群間で有意な差が認められており, IM デポ剤安定期（Phase C）終了時に得られた全般的な気分症状の安定は，二重盲検期（Phase D）の期間中もプラセボ群と比較して，IM デポ群で有意に維持されていた［52 週後の CGI-BP-S（総合）スコア変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）：IM デポ群−0.12 ± 0.076 vs プラセボ群 0.19 ± 0.126（MMRM：$p = 0.0223$），CGI-BP change（総合）スコア：IM デポ群 3.99 ± 1.29 vs プラセボ群 4.71 ± 1.31（LOCF：$p < 0.0001$）］（表 2.7.3.3.2-3 参照）。

(d) 寛解率及び回復率

最終来院時の寛解率及び回復率についても，いずれも IM デポ群の方がプラセボ群より有意に高かった［IM デポ群 74.0% vs プラセボ群 60.2%（$p = 0.0169$）及び IM デポ群 64.9% vs プラセボ群 49.6%（$p = 0.0122$）］（表 2.7.3.3.2-5 参照）。

以上のことから，その他の評価項目の結果は，主要評価項目及び副次評価項目の結果と一貫しており，アリピプラゾール IM デポ剤投与により長期間に渡り，双極性障害の気分症状が安定することが確認された。気分エピソード別にみると，アリピプラゾール IM デポ剤投与は躁病エピソード及び混合エピソードの再発を顕著に遅らせていた。うつ病エピソードに関しても，再発までの時間についてプラセボ群と差は認められなかったものの，うつ症状を悪化させることなく安定していた。

(4) その他の評価項目：FAST，Brief QoL. BD

アリピプラゾール IM デポ剤投与時の双極性障害患者の社会機能について，FAST を用いて評価した結果，二重盲検期における FAST 合計スコアのベースラインからの平均変化量は，28 週後及び 52 週後のいずれの時点でも，群間で有意な差が認められ，IM デポ群では，プラセボ群と比較して IM デポ剤安定期終了時までに得られた社会機能の改善を有意に持続していた［ANCOVA，28 週後（LOCF）$p = 0.0117$，52 週後（LOCF）$p = 0.0279$，表 2.7.3.3.2-7 参照］。また，下位項目の Interpersonal Relationships スコアの 52 週後のベースラインからの平均変化量も，投与群間で有意な差が認められた（ANCOVA，$p = 0.0108$，資料番号 5.3.5.1-01：CT-5.5.1.6.1 参照）。

被験者の生活の質について, Brief QoL. BD 合計スコアを用いて評価した結果, 52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコアのベースラインからの平均変化量に，群間で差は認められなかったものの，52 週後（LOCF）の Brief QoL. BD 合計スコアの平均値（平均 ± 標準偏差）は，IM デポ群 41.88 ± 10.10，プラセボ群 42.79 ± 9.74 であり，IM デポ群，プラセボ群共に，二重盲検期（Phase D）の期間中は IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時（28 週後，LOCF）に得られたスコ

ア（44.65 ± 7.84）からわずかに低下したものの，概ね維持していた。

以上のことから，社会機能を評価する FAST で，IM デポ群はプラセボ群に比較して有意に改善が持続されていた。生活の質については，群間で有意な差はみられなかったが，IM デポ群では IM デポ剤安定期終了時に得られた QoL を良好に保っていた。

2.5.4.5.1.3　中間解析

二重盲検試験（31-08-250）では，主要評価項目と主な副次的有効性評価項目について，統計解析計画書（31-08-250 試験の総括報告書，付録 16.1.9）に基づいて階層手順を適用した中間解析を実施したが，独立データモニタリング委員会（Data Monitoring Committee：DMC）は，試験の早期終了を推奨しなかった。

2.5.4.5.2　長期投与試験（31-08-252）－IM デポ剤維持治療期（Phase C）の結果

2.5.4.5.2.1　有効性評価項目

主要な有効性評価項目である「IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時に安定状態にあり，最終来院時にも安定状態を維持していた被験者の割合」は，新規例及び継続例を合わせた全体で 88.91%（409/460 例）[注]と高い値であった。IM デポ剤投与例 464 例のうち，新規例は 379 例，継続例は 85 例であり，継続例では 97.62%（82/84 例）が 52 週後に安定基準を満たしていた（表 2.7.3.3.2-2 参照）。

IM デポ剤投与例 464 例での YMRS 合計スコア及び CGI-BP-S（躁病）スコアの 52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差，以下同様）は，−0.30 ±3.97 及び−0.07 ± 0.81 であった。また，52 週後（LOCF）の CGI-BP change（躁病）スコアは 3.07 ± 1.28 であった。

MADRS 合計スコア及び CGI-BP-S（うつ病）スコアの 52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量は，1.24 ± 6.41 及び 0.17 ± 1.05 であった。また，52 週後（LOCF）の CGI-BP change（うつ病）スコアは 3.27 ± 1.36 であった（表 2.7.3.3.2-4 参照）。

CGI-BP-S（総合）スコアの 52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量は 0.10 ± 1.12，52 週後（LOCF）の CGI-BP change（総合）スコア平均は 3.17 ± 1.39 であった（表 2.7.3.3.2-4 参照）。

IM デポ剤維持治療期の最終来院時での寛解率は 89.4%（412/461 例）[注]，回復率は 79.3%（368/464 例）[注]と高い値を示した。

以上のことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与により，長期間に渡り気分症状が安定・維持されることが確認された。

2.5.4.5.2.2　その他の評価項目

アリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の双極性障害患者の社会機能について，FAST を用いて評価した結果，52 週後（LOCF）での FAST 合計スコアのベースラインからの平均変化量（平均 ± 標準偏差）は 0.16 ± 12.09 であり，IM デポ剤投与期間中はベースライン時のスコアを維持して推移していた。被験者の生活の質について，Brief QoL. BD 合計スコア用いて評価した結果，52 週後

[注] IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した。

（LOCF）でのベースラインからの平均変化量は−0.33 ± 9.36 であり，IM デポ剤投与期間中はベースライン時のスコアを維持して推移していた（表 2.7.3.3.2-8）。なお，52 週後（LOCF）の Brief QoL.BD 合計スコアの平均値（平均 ± 標準偏差）は，44.40 ± 10.06 であり，Xiao らの報告[27]によると症状のない寛解期にある双極性障害患者 41 例の Brief QoL.BD 合計スコアの平均値（42.14 ± 6.25）と同様の値であると考えられた。

以上のことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与は，社会機能の改善を持続し QoL を良好に保つことから，双極 I 型障害患者の社会復帰に寄与することが示された。

2.5.4.6 有効性に関する考察

2.5.4.6.1 気分エピソードの再発・再燃の抑制効果

双極性障害において，躁状態，うつ状態のエピソードはそのたびに寛解するが，再発を繰り返すことによって心理的・社会的な後遺症を引き起こしていくため，再発予防療法（維持療法）が重要である [12]。二重盲検試験（31-08-250）において，アリピプラゾール IM デポ注射剤は，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」をプラセボに対して有意に長くさせ，再発のリスクを 1 年に渡り 1/2 程度に低下させていた。また，気分エピソードによる入院によって定義される再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 85%以上有意に低下させた。気分障害治療ガイドライン第 2 版[28]では，入院治療が強く推奨される場合として，暴力行為，セルフケアの極度の悪化の危険性が高い場合及び重篤な精神病症状を伴う場合（特に行動に重大な影響を及ぼすような妄想や幻覚を伴う場合）が挙げられており，また，Juan らの報告[29]によると，双極性障害における自殺リスク増大に関連するリスクファクターの一つに入院の経験が挙げられていることから，アリピプラゾール IM デポ剤投与により入院に至る重度の気分エピソード再発を予防できることの臨床的・社会的意義は大きいと考える。気分エピソードの種類別では，特に IM デポ群の躁病エピソード及び混合エピソードの再発までの時間が有意に長かった。また，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率」も，プラセボと比較して有意に低かった。加えて，再発基準のうち再発時の重症度が高いと考えられる「CGI-BP-S（総合）スコア >4」，重症度の高さに加えて臨床的・社会的影響が大きいと考えられる「気分エピソードによる入院」，「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」を含むすべての再発基準について，IM デポ群の再発率はプラセボ群に比べて低かった。

主要評価項目及び副次評価項目の結果から，アリピプラゾール IM デポ注射剤の双極 I 型障害患者における，あらゆる気分エピソードの再発抑制効果が示され，双極 I 型障害患者に対する維持療法としての有効性が示された。さらに，入院や薬剤追加を必要とするような重症度の高い再発に対しても再発抑制効果が認められたと考える。

2.5.4.6.2 長期間にわたる気分症状の安定・維持効果

双極 I 型障害は慢性かつ再発を繰り返す疾患であるため，症状の再発を防ぐには，長期的な薬物治療が必要となることが多い。維持療法が不十分な場合，再発後に心理社会機能的能力障害が高確率で起きるなど，関連共存症が生じる確率が高まり，また医療スタッフや医療施設，医薬品といった医療リソースの利用も増加する。そのため双極 I 型障害の治療には，気分エピソードの

再発・再燃抑制に加え，その後の長期間にわたる気分症状の安定効果が求められる。

長期投与試験（31-08-252）の主要な有効性評価項目である IM デポ剤維持治療期のベースライン時に安定状態にあり治療終了時（最終来院時）にも安定状態を維持していた被験者の割合は 88.91%（409/460 例）[注]であり，二重盲検試験（31-08-250）からの継続例 85 例では 97.62%（82/84 例）[注]と更に高い値を示しており，長期間に渡って安定状態が維持されていることが確認された。

躁症状の安定・維持について，臨床面接に基づいて躁症状を客観的に評価する YMRS，医師が全般的に患者の臨床状態を評価する CGI-BP-S（躁病）及び CGI-BP- Change（躁病）の各スコアを用いて，二重盲検試験（31-08-250）にて IM デポ群とプラセボ群を比較し，IM デポ群で有意に安定/維持されることが確認され，本剤が躁症状の安定・維持に有効であることが示された。長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期においても，YMRS 合計スコア，CGI-BP-S（躁病）スコア，CGI-BP change（躁病）スコアは，新規例，継続例共に投与期間を通じて安定して推移していた。

うつ症状の安定・維持については，抑うつ症状と無快感症の評価を重視し，抑うつ症状の改善を鋭敏に反映する MADRS 及び医師が全般的に患者の臨床状態を評価する CGI-BP-S（うつ病）及び CGI-BP change（うつ病）の各スコアを用いて，二重盲検試験（31-08-250）にて IM デポ群とプラセボ群を比較したところ，群間で差はみられなかったが，IM デポ群はプラセボ群に対し悪化させることなく，安定して推移しており，本剤がうつ症状を悪化させていないことが確認された。長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期においても，MADRS 合計スコア，CGI-BP-S（うつ病）スコア，CGI-BP change（うつ病）スコアは，新規例，継続例共に投与期間を通じて安定して推移していた。

また，双極性障害の患者の臨床状態を医師が全般的に評価する CGI-BP-S（総合）及び CGI-BP change（総合）の各スコアにおいて，二重盲検試験（31-08-250）にてプラセボ群と比べて，IM デポ群で有意な安定状態が維持されており，本剤が気分症状を安定維持させたことが確認された。長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期においても，CGI-BP-S（総合）スコア，CGI-BP change（総合）スコアは，新規例，継続例共に投与期間を通じて安定して推移していた。

さらに，寛解率及び回復率について，二重盲検試験（31-08-250）ではいずれも IM デポ群の方がプラセボ群より有意に高い値を示し，長期投与試験（31-08-252）でも寛解率は約 90%，回復率は約 80%といずれも高い値であった。なお，継続例の中には二重盲検試験（31-08-250）と合わせて最長 104 週間投与された被験者も含まれており，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与により，長期に渡り気分症状が安定・維持していることが確認された。

2.5.4.6.3　社会機能及び QoL の改善の持続

双極 I 型障害は家族関係，社会機能，職業機能に重大な混乱を引き起こし，気分症状の重症度が機能障害と関連していることも報告されており，双極性障害治療の最終目標は，再発抑制に加えて就業や日常生活に支障がないように患者の社会機能を回復させることである。また，YMRS などの症候学的なスケールにおいて寛解がみられても，必ずしも社会的機能の回復に至っていな

注　IM デポ剤維持治療期（Phase C）で，安定基準を満たさなかった場合に救済治療（リチウム又はバルプロ酸）を行った被験者を含めて算出した。

いことが報告されている[30,31]。これらのことから，Keck ら[32]は，機能的な評価が，様々な精神学的な評価尺度によるスコアよりも双極 I 型障害の治療に対する反応を評価する上で意味があると述べている。

二重盲検試験（31-08-250）の結果から，双極性障害患者の社会機能を評価する FAST 合計スコアの二重盲検期（Phase D）52 週後のベースラインからの平均変化量は，IM デポ群でプラセボ群と比較して有意な差が認められ，IM デポ剤安定期（Phase C）終了時に得られた社会機能の改善を持続していた。長期投与試験（31-08-252）の結果についても，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時のスコアが投与期間を通じて持続されていた。

Brief QoL. BD 合計スコアについては，二重盲検試験（31-08-250）二重盲検期（Phase D）での 52 週後のベースラインからの平均変化量に，群間で有意な差はみられなかったが，いずれの投与群も二重盲検期（Phase D）の期間中は IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時に得られたスコアを概ね維持していた。長期投与試験（31-08-252）の結果についても，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時のスコアが投与期間を通じて維持されていた。また，IM デポ剤維持治療期（Phase C）52 週後の Brief QoL. BD 合計スコアの平均値は，Xiao らが報告[27]している症状のない寛解期にある双極性障害患者 41 例での平均スコアと同様の値であると考えられた。

以上のことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与は，社会機能の改善を持続し QoL を良好に保つことから，双極 I 型障害患者の社会復帰に貢献する可能性が示唆された。

2.5.4.7　部分集団における結果と考察

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）の主要評価項目，主な副次評価項目，その他の副次評価項目を指標として，被験者背景を因子［地域（北米，ヨーロッパ，日本，その他のアジア），性別（男性，女性），人種（白人，白人以外），民族（ヒスパニック系又はラテン系，ヒスパニック系又はラテン系以外），年齢（45 歳未満，45 歳以上），BMI（≤ 28 kg/m^2，> 28 kg/m^2）］として部分集団間での有効性の一様性について検討した。

その結果，主要評価項目である「何らかの気分エピソード再発までの時間」，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率」及びその他の副次評価項目の一つである「CGI-BP-S（躁病）スコアの 52 週後おけるベースラインからの変化量」では，［地域（日本）］を除くすべてのサブグループ解析の結果は，全集団での結果と同様の傾向であった。また，その他の副次評価項目の一つである「気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間」では，すべてのサブグループ解析の結果で全集団の結果と同様の傾向を示した。

なお，何らかの気分エピソードの再発までの時間について，Cox Proportional Hazard Model を用いて投与群と地域（North America, Europe, Japan, Other Asian Countries）の交互作用を検討した結果，p = 0.0776 であり投与群と地域の明確な交互作用はなかった。

以上より，本剤の双極性障害維持療法の有効性に明確な影響を与える背景因子は検出されなかった。

2.5.4.8　日本人部分集団での結果と考察

日本人集団での有効性結果の詳細は，2.7.3.3.3.2 に示した。

二重盲検試験（31-08-250）の日本人集団の主要評価項目である何らかの気分エピソードの再発

までの時間において，プラセボ群と比較した IM デポ剤群のハザード比が数値的に短い結果であった。

一方，副次評価項目の一つである気分エピソードによる入院によって定義される再発までの時間に関し，気分エピソードによる入院によって定義される再発は日本人のプラセボ群では 2 例認められたが，IM デポ群では認められなかった。IM デポ群で再発が認められなかったためハザード比は算出できなかったものの，入院によって定義される再発までの時間については日本人でも全体集団と同様 IM デポ剤投与により延長されたことが示唆された。また，再発基準のうち，「気分エピソードによる入院」以外の項目では，「CGI-BP-S（総合）スコア>4」，「原疾患悪化の重篤な有害事象」及び「薬剤/療法の追加を必要とする原疾患悪化」に合致した被験者割合は日本人集団でも全体集団と同様 IM デポ群でプラセボ群より低かった。

長期投与試験（31-08-252）では，75 例（全体集団 464 例中）の日本人被験者が IM デポ注射剤維持治療期（Phase C）にアリピプラゾール IM デポ注射剤を投与された。主要な有効性評価項目であるベースライン時に安定状態にあり，最終来院時に安定状態を維持していた被験者の割合は，日本人集団で全体集団と同様に高く，ほとんどの被験者で気分症状が安定していた。なお，二重盲検試験（31-08-250）の IM デポ剤安定期（Phase C）の期間中で安定基準に合致した被験者の割合においても日本人集団（28 例）と全体集団（425 例）で同様の結果であった。

以上より，全体集団と同様，日本人集団に対してもアリピプラゾール IM デポ剤を投与することにより，より重症度が高く臨床的・社会的な影響が大きい気分エピソードの再発抑制が期待できること，また本剤投与期間中ほとんどの被験者で気分症状が安定していることから，日本人集団でも全体集団と同様の有効性が期待できると考えられる。

2.5.4.9　有効性の結論

二重盲検試験（31-08-250）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は，IM デポ群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に長く，何らかの気分エピソードの再発のリスクをプラセボ投与と比較すると 1 年に渡り 1/2 程度に有意に低下させた。また，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率も，プラセボ群と比較して IM デポ群で有意に低く，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与により，あらゆる気分エピソードの再発・再燃を抑制することが示された。気分エピソードの種類別にみると，特に躁病エピソード及び混合エピソードの再発を顕著に遅らせた。IM デポ剤投与はプラセボ投与と比較して，1 年に渡り気分エピソードによる入院によって定義される再発のリスクを 85%程度有意に低下させた。

長期投与試験（31-08-252）において，主要な有効性評価項目である IM デポ剤維持治療期（Phase C）終了時に安定状態を維持している被験者の割合は 90.57%（413/464 例）であり，二重盲検試験（31-08-250）からの継続例 85 例では 97.56%（80/87 例）と更に高く，継続例の中には二重盲検試験（31-08-250）と合わせて最長 104 週間投与された被験者も含まれており，長期に渡る気分症状の安定効果が認められた。

また，上記 2 試験共に，YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア，CGI-BP-S（総合，躁病，うつ病）スコア，CGI-BP change（総合，躁病，うつ病）スコアの結果は，いずれも投与期間を通じて安定して推移していることが確認された。加えて，二重盲検試験（31-08-250）における，YMRS 合計スコア，CGI-BP-S（躁病）スコア，CGI-BP change（躁病）スコアのベースラインからの平均

変化量の結果から，IM デポ群ではプラセボ群と比較し，躁症状を長期間に渡り有意に安定していたことが示された。うつ病エピソードの再発は，プラセボ群と差がみられなかったものの，MADRS 合計スコア，CGI-BP-S（うつ病）スコア，CGI-BP change（うつ病）スコアにおいて，IM デポ群は悪化させることなく安定して推移していた。

最終来院時の寛解率及び回復率について，二重盲検試験（31-08-250）の結果から，IM デポ群の方がプラセボ群より有意に高いことが認められ，長期投与試験（31-08-252）でも最終来院時の寛解率は約 90%，回復率は約 80%といずれも高い値であった。

その他の評価項目である FAST 合計スコア及び Brief QoL. BD 合計スコアの結果から，いずれの試験でも，試験期間を通じてスコアが安定して推移しており，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与は，社会機能の改善を持続し QoL を良好に保つことから，双極 I 型障害患者の社会復帰に寄与することが示唆された。

以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤は，気分エピソードの再発・再燃を抑制し，躁病及び混合性エピソードの再発抑制に有効である。更に，アリピプラゾール IM デポ注射剤は，気分症状の安定効果に加え，社会機能の改善を持続し，QoL を良好に保つことから，双極 I 型障害患者の社会復帰に貢献する可能性が示唆された。アリピプラゾール IM デポ注射剤による双極 I 型障害の維持療法の有効性が期待される。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価対象試験及び安全性評価の概観

2.5.5.1.1　安全性評価対象試験

双極 I 型障害患者を対象として実施したアリピプラゾール IM デポ注射剤の試験は，合計 2 試験である。試験の内訳は，52 週間投与，多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験の 31-08-250 試験（以下，二重盲検試験），及び 31-08-250 試験の継続試験として実施した，52 週間投与，多施設共同，非盲検試験の 31-08-252 試験（以下，長期投与試験）である。いずれも国際共同治験として実施し，日本人被験者を含んでいる。各試験の投与期間（投与回数）及び解析対象例数などを表 2.5.5-1 に示した（表 2.7.4.1.1-1 参照）。

表 2.5.5-1　　安全性評価に使用した試験

試験番号	試験略名	対象疾患	投与期間 （投与回数）	解析対象例数	添付資料 番号
31-08-250	二重盲検試験	双極 I 型障害患者	Phase C：12～28 週間 （3～7 回投与） Phase D：52 週間 （13 回）	Phase C：425 例 Phase D：IM デポ群 132 例，プラセボ群 133 例	5.3.5.1-01
31-08-252	長期投与試験	双極 I 型障害患者	Phase C：52 週間 （13 回）	Phase C：464 例	5.3.5.2-01

31-08-250 試験：Phase C：IM デポ剤安定期。IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごと投与。Week1～2 はアリピプラゾール錠剤 10～20 mg/日と一緒に投与。Phase D：二重盲検期。IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごと，又はプラセボを 4 週間ごとに投与
31-08-252 試験：　Phase C：IM デポ剤維持治療期。IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごとに投与。Week1～2 は日本ではアリピプラゾール錠剤 6～20 mg/日と一緒に投与。

2.5.5.1.2　安全性評価に用いたデータ

双極 I 型障害患者でのアリピプラゾール IM デポ注射剤の安全性及び忍容性を評価するための主要なデータは，二重盲検試験，二重盲検期（Phase D）のデータである。また，長期での安全性評価及び日本人での直前の気分エピソードによらない本剤の維持療法による安全性評価のために，長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）のデータも主要なデータと位置付けた。そのほか，主要データを支持するためのデータとして，二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）のデータも使用した。本概要中でも，二重盲検試験，二重盲検期（Phase D）及び IM デポ剤安定期（Phase C），並びに長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の安全性成績を示した。

安全性解析対象となったアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg）を投与された IM デポ群の被験者は二重盲検試験，二重盲検期（Phase D）で 132 例であり，IM デポ注射剤を 12 ヵ月（合計 13 回）以上投与された被験者は 65 例であった。このうち 64 例が二重盲検期（Phase D）を完了した。二重盲検試験の継続試験である長期投与試験では，二重盲検試験からの継続例及び新規例が組み入れられた。長期投与試験では，継続例及び新規例 464 例にアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg）が投与され，継続例及び新規例 223

例が 12 ヵ月（IM デポ注射剤 13 回）以上投与された。このように，IM デポ注射剤を 12 ヵ月投与した被験者 100 例以上で安全性が評価されており，ICH E1 ガイドラインで要求されている本剤の安全性を確認することが可能な被験者数は確保できたと考える。また，長期投与試験では，最も新しい気分エピソードが躁病の日本人 50 例（継続例 10 例は躁病，新規例は軽躁病 7 例及び混合性エピソード 4 例を含む），最も新しい気分エピソードがうつ病の日本人 25 例，計 75 例の日本人にアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg）が投与された（資料番号 5.3.5.3-01：31-08-252 Table 5.3.5.3-3 参照）。

2.5.5.2　特徴的な有害作用及びその作用を観察するための方法

2.5.5.2.1　特徴的な有害作用

抗精神病薬の投与時に留意が必要な有害事象として，錐体外路系有害事象および錐体外路系症状，体重，糖・脂質代謝，白血球異常，起立性障害，QT 間隔延長，プロラクチン，及び自殺，並びに IM デポ注射剤の特徴から注射部位反応に着目した。各項目ではそれぞれの特徴を反映するような有害事象を定義し集計した（表 2.7.4.7-1 参照）。

2.5.5.2.2　有害作用を観察するための方法

本剤の安全性を評価するために，二重盲検試験及び長期投与試験では，治験薬との関連の有無の判断に関わらず，治験参加中に患者又は被験者に発現したあらゆる好ましくない医学上のできごとを有害事象として収集した。二重盲検試験及び長期投与試験共に，同意取得以降に発現した事象を有害事象とした。本概要では，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に発現した有害事象を主として提示した。有害事象に加えて，二重盲検試験及び長期投与試験では臨床検査，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，以下同様），体重，BMI，ウエスト周囲径，心電図検査，AIMS，BAS，DIEPSS（海外は SAS），C-SSRS，注射部位反応，注射部位疼痛自己評価（VAS）で安全性を評価した（2.7.4.1.1.3 参照）。

2.5.5.3　曝露状況

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群 132 例，プラセボ群 133 例の計 265 例にアリピプラゾール IM デポ注射剤又はプラセボ注射剤が 4 週間に 1 回投与された。IM デポ群 132 例中，開始用量が 400 mg であった被験者 113 例のうち 103 例，300 mg であった 19 例のうち 18 例の被験者が二重盲検期間中に用量変更を実施しなかった。二重盲検期（Phase D）では，52 週間の投与期間で，4 週間に 1 回，計 13 回投与することとした。アリピプラゾール IM デポ注射剤及びプラセボ注射剤が 13 回以上投与された被験者の割合は，IM デポ群で 48.9%（65/133 例），プラセボ群で 30.8%（41/133 例）であった［2.7.4.1.2.1 (1)参照］。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，425 例の被験者にアリピプラゾール IM デポ注射剤が投与された。全被験者が開始用量を 400 mg として投与を開始し，忍容性に問題がある場合は，1 回のみ 300 mg に減量することが可能であったが，IM デポ剤安定期（Phase C）では 425 例のうち 366 例の被験者が用量を変更しなかった。IM デポ剤安定期（Phase C）では，12～28 週間の投与期間で，4 週間に 1 回，計 3～7 回投与することとした。アリピプラゾール IM デポ注射

剤を 3 回以上投与された被験者の割合は，82.8%（352/425 例）であった。また，IM デポ剤安定期（Phase C）では，最初の 2 週間はアリピプラゾール錠剤の投与も継続した。IM デポ剤安定期（Phase C）でアリピプラゾール錠剤を併用していた被験者は，423 例であった［99.5%（423/425 例），1 日平均用量 ± SD = 12.1 ± 3.0 mg］［2.7.4.1.2.1 (2)参照］。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，464 例の被験者にアリピプラゾール IM デポ注射剤が投与された。開始用量が 300 mg であった被験者 2 例のうち 2 例，400 mg であった 462 例のうち 334 例の被験者が用量を変更しなかった。13 回以上投与された被験者の割合は，48.1%（223/464 例）であった。また，IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，最初の 2 週間はアリピプラゾール錠剤の投与も継続した。IM デポ剤維持治療期（Phase C）でアリピプラゾール錠剤を併用していた被験者は，379 例であった［81.7%（379/464 例），1 日平均用量 ± SD = 10.7 ± 2.8 mg］（2.7.4.1.2.2 参照）。

2.5.5.4　被験者集団の特徴，人口統計学的特性及びその他の特性

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）の IM デポ群の 133 例では，年齢 40.6 ± 10.8 歳（平均値 ± SD，以下同様）で，男性 37.6%（50 例），女性 62.4%（83 例）であり，地域別は日本 6.8%（9 例），北米 77.4%（103 例）であった。体重は 89.3 ± 24.1 kg で，躁病エピソードの初回診断時の年齢は 25.2 ± 10.3 歳，YMRS 合計スコアは 2.9 ± 3.5，MADRS 合計スコアは 3.0 ± 3.4，CGI-BP-S（躁病）スコアは 1.5 ± 0.7 であった。プラセボ群の 133 例では，年齢 40.6 ± 11.2 歳で，男性 47.4%（63 例），女性 52.6%（70 例），地域別は日本 7.5%（10 例），北米 76.7%（102 例）であった。体重は 89.2 ± 22.6 kg で，躁病エピソードの初回診断時の年齢は 24.8 ± 9.9 歳，YMRS 合計スコアは 2.6 ± 3.0，MADRS 合計スコアは 2.4 ± 3.4，CGI-BP-S（躁病）スコアは 1.4 ± 0.6 であった。IM デポ群とプラセボ群で他の基準値の特性は類似していた［2.7.4.1.3.1 (1)参照］。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）の 425 例では，年齢 40.3 ± 11.3 歳で，男性 39.8%（169 例），女性 60.2%（256 例）であり，地域別は日本 6.6%（28 例），北米 80.2%（341 例）であった。体重は 87.7 ± 22.4 kg で，YMRS 合計スコアは 5.8 ± 4.1，MADRS 合計スコアは 3.7 ± 4.1，CGI-BP-S（躁病）スコアは 2.0 ± 0.8 であった［2.7.4.1.3.1 (2)参照］。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の 464 例では，年齢 41.1 ± 11.8 歳で，男性 42.2%（196 例），女性 57.8%（268 例）であり，地域別は日本 16.2%（75 例），北米 70.0%（325 例）であった。体重 86.6 ± 24.8 kg で，躁病エピソードの初回診断時の年齢は 25.0 ± 10.4 歳であった。YMRS 合計スコアは 2.3 ± 2.9，MADRS 合計スコアは 3.2 ± 3.2，CGI-BP-S（躁病）スコアは 1.5 ± 0.8 であった（2.7.4.1.3.2 参照）。

2.5.5.5　有害事象

2.5.5.5.1　比較的よくみられる有害事象

有害事象の読替えには MedDRA Version 19.0 を使用し，和訳の際も同じバージョンの MedDRA を使用した。

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）での安全性解析対象は IM デポ群で 132 例，プラセボ群で 133 例であった。有害事象の発現割合は，IM デポ群で 76.5%（101/132 例），プラセボ群で 80.5%

（107/133 例）であり，IM デポ群で低かった［2.7.4.2.1 (1) (a)参照］。器官別大分類別有害事象で発現割合が最も高かったものは，IM デポ群では神経系障害 35.6%（47/132 例），プラセボ群では精神障害 36.8%（49/133 例）であった［2.7.4.2.1.1. (1) (a)参照］。最も発現割合が高かった有害事象は，IM デポ群では体重増加 23.5%（31/132 例），プラセボ群でも，体重増加 18.0%（24/133 例）であった。IM デポ群で発現した有害事象のうち，発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は，体重増加，アカシジアであったが，IM デポ群で，発現割合が 5%以上かつプラセボ群と比較して発現割合が 2 倍以上の有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1. (1) (b)参照］。IM デポ群の重症度別有害事象の発現割合は，高度 6.1%（8/132 例），中等度 37.1%（49/132 例），軽度 33.3%（44/132 例）であり，プラセボ群では，高度 11.3%（15/133 例），中等度 39.8%（53/133 例），軽度 29.3%（39/133 例）であった。IM デポ群では 2 例以上に発現した高度と判定された有害事象はなかった［2.7.4.2.1.1. (1) (c)参照］。

治験薬との関連性があると判断された有害事象（以下，副作用）の発現割合は，IM デポ群が 62.1%（82/132 例），プラセボ群が 50.4%（67/133 例）であった。IM デポ群で，発現割合が 5%以上かつプラセボ群と比較して発現割合が 2 倍以上の副作用はなく，高度と判定された副作用はアカシジア 1 例のみであった［2.7.4.2.1.1. (1) (a)～(c)参照］。

二重盲検試験でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に発現した初回発現時期別有害事象のうち，最も有害事象の発現割合が高かった初回発現時期は，投与 3 ヵ月以下で 59.5%（253/425 例）であった。3～6 ヵ月では 24.0%（84/350 例），6～9 ヵ月では 19.8%（46/232 例），9～12 ヵ月では 20.0%（33/165 例），12 ヵ月超では 18.3%（23/126 例）であった。二重盲検試験でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に発現した有害事象では，投与期間の後期に発現割合が高くなることはなかった。二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）及び二重盲検期（Phase D）を通じて発現割合が最も高かった有害事象は，体重増加 9.9%（42/425 例）で，次いでアカシジア 9.2%（39/425 例）であった。これらの有害事象はいずれも 3 ヵ月以下での発現割合が最も高く，投与期間に伴い発現割合が高くなることはなかった［2.7.4.2.1.1. (1) (d)参照］。持続期間別で最も発現割合が高かったのは，IM デポ群では 15～28 日間で 8.3%（11/132 例），プラセボ群では 1～14 日間が 10.5%（14/133 例）であった。持続期間の長かった事象（持続期間が 57 日以上の事象）で発現割合が 2%以上であったのは，IM デポ群ではアカシジア 2.3%（3/132 例）で，プラセボ群では，体重増加 4.5%（6/133 例），アカシジア 3.0%（4/133 例），落ち着きのなさ 2.3%（3/133 例）であった。発現割合の高い持続期間は IM デポ群でプラセボ群より 2 週間長かったが，持続期間の長かった事象の種類は IM デポ群で少なく，臨床上で重大な問題点にならないと考える［2.7.4.2.1.1. (1) (e)参照］。IM デポ群及びプラセボ群共に，発現した有害事象の多くが回復又は軽快（回復途上）であった。二重盲検期（Phase D）で 5%以上に発現した基本語別有害事象のうち，転帰が回復又は軽快（回復途上）の発現割合より，転帰が未回復の発現割合が高かった事象は，IM デポ群では体重増加（17.4%，23/132 例），プラセボ群でも体重増加（9.8%，13/133 例）であった［2.7.4.2.1.1. (1) (f)参照］。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）での安全性解析対象は 425 例であった。有害事象の発現割合は 68.5%（291/425 例）であり，器官別大分類別有害事象で発現割合が最も高かったものは，神経系障害 32.0%（136/425 例）で，最も発現割合が高かった有害事象は，アカシジア 17.4%

（74/425 例）であった。重症度別有害事象で高度と判定された有害事象の発現割合は，6.6%（28/425 例）で，最も例数が多かった高度な有害事象は，不安 4 例，躁病 4 例であった。副作用の発現割合は 56.0%（238/425 例）で，発現割合の高かった事象，発現した副作用の重症度の割合などは，有害事象と大きく傾向が異なるものではなかった［2.7.4.2.1.1. (2) (a)～(c)参照］。

持続期間別で最も発現割合が高かったのは，1～14 日間で 11.1%（47/425 例）であった。持続期間が長かった事象（持続期間が 57 日以上の事象）のうち，発現割合が 2%以上であった事象はなかった［2.7.4.2.1.1. (2) (d)参照］。IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した有害事象の多くが回復又は軽快（回復途上）であった。IM デポ剤安定期（Phase C）で 5%以上に発現した基本語別有害事象のうち，転帰が未回復の発現割合が 5%以上であった事象は，体重増加（6.1%，26/425 例）であった［2.7.4.2.1.1. (2) (e)参照］。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）での安全性解析対象は 464 例であった。有害事象の発現割合は 80.6%（374/464 例）であり，器官別大分類別有害事象で発現割合が最も高かったものは，神経系障害 37.9%（176/464 例）で，最も発現割合が高かった有害事象は，アカシジア 14.7%（68/464 例）であった。重症度別有害事象で高度と判定された有害事象の発現割合は，8.8%（41/464 例）で，最も例数が多かった高度な有害事象は，体重増加 4 例であった。副作用の発現割合は 56.7%（263/464 例）で，発現割合の高かった事象，発現した副作用の重症度の割合などは，有害事象と大きく傾向が異なるものではなかった［2.7.4.2.1.1. (3) (a)～(c)参照］。

最も有害事象の発現割合が高かった初回発現時期は，投与 3 ヵ月以下で 58.2%（270/464 例）であった。3～6 ヵ月では 41.1%（173/421 例），6～9 ヵ月では 34.9%（129/370 例），9～12 ヵ月では 31.7%（89/281 例），12 ヵ月超では 13.9%（34/245 例）であった。有害事象の発現割合は投与期間に伴って高くなることはなかった［2.7.4.2.1.1. (3) (d)参照］。持続期間別で最も発現割合が高かったのは，1～14 日間で，8.8%（41/464 例）であった。持続期間が長かった事象（持続期間が 57 日以上の事象）のうち，発現割合が 2%以上であった事象は 113～336 日間の体重増加 2.4%（11/464 例）であった［2.7.4.2.1.1. (3) (e)参照］。IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した有害事象の多くが回復又は軽快（回復途上）であった。IM デポ剤維持治療期（Phase C）で 5%以上に発現した基本語別有害事象のうち，転帰が回復又は軽快（回復途上）の発現割合より，転帰が未回復の発現割合が高かった事象は，体重増加（7.1%，33/464 例）であった［2.7.4.2.1.1. (3) (f)参照］。

2.5.5.6　死亡

二重盲検試験では錠剤安定期（Phase B）に 1 例，二重盲検期（Phase D）の IM デポ群で 1 例に死亡が認められた。錠剤安定期（Phase B）の 1 例（被験者番号 [redacted]，4[redacted]歳[redacted]）は，アリピプラゾール錠剤 20 mg 投与 15 日目に心筋梗塞が発現し，死亡に至った。心筋梗塞は重篤及び高度の事象と判定され，治験薬との因果関係は「関連性はない」であった。二重盲検期（Phase D）の 1 例（被験者番号 [redacted]，4[redacted]歳[redacted]）は，アリピプラゾール IM デポ注射剤 300 mg 投与 258 日目に発現した脳損傷，呼吸不全のため，315 日目に死亡した。いずれの事象も重篤及び高度の事象と判定され，治験薬との因果関係は「関連性はない」であった［2.7.4.2.1.2 (1)参照］。

長期投与試験では錠剤切り替え期（Phase A）で 1 例，錠剤安定期（Phase B）で 1 例，IM デポ剤維持治療期（Phase C）で 1 例の計 3 例に死亡が認められた。錠剤切り替え期（Phase A）の 1 例（被験者番号 [redacted]，5[redacted]歳[redacted]）は，アリピプラゾール錠剤 15 mg 投与 20 日目（投

与開始から 7 日間 5 mg/日，7 日間 10 mg/日，5 日間 15 mg/日）に死亡したことが確認された。死因は不明であった。重篤及び高度の事象と判定され，治験薬との因果関係は「多分関連なし」であった。錠剤安定期（Phase B）の 1 例（被験者番号 [redacted]，2[redacted]歳[redacted]）は，投与 41 日目［投与開始から 13 日間 15 mg/日，1 日間 0 mg/日（服薬不遵守），15 日間 10 mg/日（有害事象：アカシジア）］に各種物質毒性のため死亡に至った。各種物質毒性の発現時に治験薬は使用していなかった。剖検の結果，コカイン及びフェンタニル中毒と判明した。各種物質毒性は重篤及び高度の事象と判定され，治験薬との因果関係は「多分関連なし」であった。IM デポ剤維持治療期（Phase C）の 1 例（被験者番号 [redacted]，5[redacted] 歳[redacted]）は，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg 投与 277 日目に心停止のため死亡に至った。心停止は重篤及び高度の事象と判定され，治験薬との因果関係は「関連なし」であった［2.7.4.2.1.2 (2), 資料番号 5.3.5.2-01 Section 14.3.1 参照］。

2.5.5.7　重篤な有害事象

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）で発現した重篤な有害事象（死亡例を含む）の発現割合は，IM デポ群で 7.6%（10/132 例），プラセボ群で 18.8%（25/133 例）であり，IM デポ群の発現割合はプラセボ群と比較して低かった。IM デポ群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，双極 1 型障害 2 例（1.5%，プラセボ群 3 例，2.3%），躁病 2 例（1.5%，プラセボ群 10 例，7.5%）であった。IM デポ群では転帰が「死亡」であった脳損傷，呼吸不全（IM デポ群各 1 例，同一被験者），転帰が「回復したが後遺症あり」であった心肺停止（IM デポ群 1 例，死亡例と同一被験者）を除いて，いずれの重篤な有害事象も転帰は「回復」であった［2.7.4.2.1.3 (1) (a)参照］。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した重篤な有害事象（死亡例を含む）の発現割合は 8.5%（36/425 例）であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象はうつ病 8 例（1.9%）であった。転帰が「未回復」であった乳癌（1 例），転帰が「回復したが後遺症あり」であった外陰部膿瘍（1 例），転帰が「不明」であった腎結石症（1 例）を除いて，いずれの重篤な有害事象も転帰は「回復」であった［2.7.4.2.1.3 (1) (b)参照］。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した重篤な有害事象（死亡例を含む）の発現割合は，6.5%（30/464 例）であった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象は双極 1 型障害 4 例（0.9%），自殺念慮 4 例（0.9%）であった。転帰が「死亡」であった心停止（1 例），転帰が「未回復」の呼吸困難 1 例，肥満 1 例，遅発性ジスキネジア 1 例，転帰が「回復したが後遺症あり」であった糖尿病 1 例を除いて，いずれの重篤な有害事象も転帰は「回復」又は「軽快（回復途上）」であった［2.7.4.2.1.3 (2)参照］。

2.5.5.8　投与中止に至った有害事象

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は，IM デポ群では 17.4%（23/132 例），プラセボ群では 25.6%（34/133 例）であり，IM デポ群の発現割合はプラセボ群と比較して低かった。IM デポ群で発現した投与中止に至った有害事象のうち，最も発現割合が高かった事象は双極性障害 5 例（3.8%，プラセボ群 4 例，3.0%）で，次いでうつ病 4 例（3.0%，プラセボ群 3 例，2.3%）あった［2.7.4.2.1.4 (1) (a)参照］。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は，8.7%（37/425 例）であった。最も発現割合が高かった事象はうつ病 8 例（1.9%），次いで躁

病 6 例（1.4%）であった［2.7.4.2.1.4 (1) (b)参照］。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は，10.1%（47/464 例）であった。最も発現割合が高かった事象は体重増加 7 例（1.5%），次いで双極 1 型障害 4 例（0.9%）であった［2.7.4.2.1.4 (2)参照］。

2.5.5.9　注目すべき有害事象

本項では，抗精神病薬の投与時に留意が必要な項目として錐体外路系有害事象および錐体外路系症状，体重，糖・脂質代謝，白血球異常，起立性障害，QT 間隔延長，プロラクチン，及び自殺，並びに IM デポ注射剤の特徴から注射部位反応に着目した。各項目ではそれぞれの特徴を反映するような有害事象を定義し集計した（有害事象の定義：表 2.7.4.7-1 参照）。また，体重，糖・脂質代謝，プロラクチンでは臨床的に重要な検査値の変動を示した被験者の割合を分析した（2.7.4.3 参照）。

2.5.5.9.1　錐体外路系有害事象及び錐体外路症状

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）で発現した錐体外路系有害事象は，IM デポ群で 27.3%（36/132 例），プラセボ群で 16.5%（22/133 例）であった。錐体外路系有害事象のうち最も発現割合の高かった事象は，いずれの群でもアカシジアで，IM デポ群 21.2%（28/132 例），プラセボ群 12.8%（17/133 例）であった。IM デポ群で発現したアカシジア 1 例が重篤と判断された。事象は二重盲検期（Phase D）開始 57 日目に発現し，高度と判定され，投与中止に至った。治験薬との因果関係は「関連性は明らかにあり」であった。転帰は「回復」であった。また，IM デポ群でアカシジア 2 例（1.5%）が投与中止に至った。この 2 例のうち 1 例は，重篤と判断された事象である。投与中止に至った 2 例はいずれの転帰も「回復」であった。DIEPSS，AIMS 合計スコア，BAS スコア及び SAS 合計スコアのいずれも，IM デポ群及びプラセボ群共にベースラインからの変化量に特記すべき変化は認められず，群間でも明らかな違いは認められなかった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した錐体外路系有害事象の発現割合は，21.6%（92/425 例）であった。錐体外路系有害事象のうち最も発現割合の高かった事象は，アカシジア 17.4%（74 例）であった。重篤と判断された錐体外路系有害事象は振戦 1 例で，IM デポ剤安定期（Phase C）開始 104 日目に発現し，中等度と判定された。用量の変更は行われず，治験薬との因果関係は「関連性は多分あり」であった。転帰は「回復」であった。また，投与中止に至った錐体外路系有害事象は，アカシジア 2 例（0.5%），振戦 1 例（0.2%）であった。投与中止に至った 3 例はいずれの転帰も「回復」であった。DIEPSS，AIMS 合計スコア，BAS スコア及び SAS 合計スコアのいずれも，ベースラインからの変化量に特記すべき変化は認められなかった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した錐体外路系有害事象の発現割合は，25.6%（119/464 例）であった。錐体外路系有害事象のうち最も発現割合の高かった事象は，アカシジア 14.7%（68 例/464 例）であった。重篤と判断された錐体外路系有害事象は，遅発性ジスキネジア 1 例で，IM デポ剤維持治療期（Phase C）開始 169 日目に発現し，高度と判定され，投与中止に至った。治験薬との因果関係は「関連性は明らかにあり」で，最終観察時点で転帰は「未回復」であった。また，投与中止に至った錐体外路系有害事象は，アカシジア 3 例（0.6%），錐体外路障害 2 例（0.4%），パーキンソニズム 1 例（0.2%），振戦 2 例（0.4%），遅発性ジスキネジ

ア 2 例（0.4%）であった。遅発性ジスキネジアの 1 例は重篤と判断された事象で，他の 1 例は IM デポ剤維持治療期（Phase C）開始 246 日目に発現した事象で，軽度と判定された。投与中止に至った錐体外路系有害事象は遅発性ジスキネジア 2 例及び遅発性ジスキネジアを発現した被験者が発現していたアカシジア 1 例を除き，転帰は「回復」であった。DIEPSS，AIMS 合計スコア，BAS スコア及び SAS 合計スコアのいずれも，ベースラインからの変化量に特記すべき変化は認められなかった［2.7.4.2.1.5 (1) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.2　体重への影響

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）でのベースラインの体重の実測値（平均値 ± SD，以下同様）は，IM デポ群で 89.5 ± 24.1 kg（132 例），プラセボ群で 89.2 ± 22.6 kg（133 例）であり群間に顕著な違いはなかった。最終時点での実測値及びベースラインからの体重の平均変化量は，IM デポ群で 89.6 ± 24.0 kg，0.9 ± 5.3 kg（128 例），プラセボ群で 89.4 ± 23.1 kg，0.0 ± 5.9 kg（132 例）であり，群間で特記すべき違いはなかった。また，BMI 別体重で，最終時点のベースラインからの体重の平均変化量は IM デポ群では 23 kg/m^2 未満で 2.1 kg（12 例），23 kg/m^2 以上 27 kg/m^2 以下で 0.5 kg（25 例），27 kg/m^2 超で 0.9 kg（91 例）であった。プラセボ群では，23 kg/m^2 未満で −0.8 kg（16 例），23 kg/m^2 以上 27 kg/m^2 以下で 1.7 kg（33 例），27 kg/m^2 超で−0.4 kg（83 例）であった。治験薬投与後，二重盲検期（Phase D）のいずれかの時点で，臨床的に重要な体重増加（7%以上）を示した被験者の割合は，IM デポ群で 18.0%（23/128 例），プラセボ群で 12.9%（17/132 例）であり，IM デポ群で高い割合であった。しかし，最終時点では，IM デポ群で 13.3%（17/128 例），プラセボ群で 12.1%（16/132 例）であり，群間で特記すべき違いはなかった。また，いずれかの時点で臨床的に重要な体重減少（7%以上）を示した被験者の割合は，IM デポ群で 9.4%（12/128 例），プラセボ群で 12.1%（16/133 例）であった。最終時点では，IM デポ群で 5.5%（7/128 例），プラセボ群で 10.6%（14/132 例）であった。

二重盲検期（Phase D）で発現した体重関連有害事象の発現割合は，IM デポ群で 23.5%（31/132 例），プラセボ群で 22.6%（30/133 例）であり，IM デポ群とプラセボ群で同程度であった。体重増加は IM デポ群で 23.5%（31/132 例），プラセボ群で 18.0%（24/133 例）に発現し，体重減少は IM デポ群で 0.0%（0/132 例），プラセボ群で 4.5%（6/133 例）に発現した。体重増加は，いずれの群でも軽度又は中等度で，投与中止に至った体重増加が IM デポ群で 1 例（0.8%）に発現したが，重篤と判断された体重増加は認められなかった。アリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に発現した体重増加は，3 ヵ月以下での発現割合が最も高く，投与期間に伴い発現割合が高くなることはなかった（表 2.7.4.2.1-7 参照）。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）でのベースラインの体重の実測値は 87.7 ± 22.4 kg（425 例），最終時点の実測値及びベースラインからの体重の平均変化量は 88.6 ± 22.9 kg，1.0 ± 4.0 kg（403 例）であった。治験薬投与後，IM デポ剤安定期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な体重増加（7%以上）を示した被験者の割合は 10.9%（44/403 例），体重減少（7%以上）を示した被験者の割合は 4.7%（19/403 例）であった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した体重関連有害事象の発現割合は，12.7%（54/425 例）であり，体重増加は 11.1%（47/425 例）に発現した。体重増加は軽度又は中等度で，投与中止に至った体重増加が 1 例（0.2%）に発現したが，重篤と判断された体重増加は認められ

なかった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）でのベースラインの体重の実測値 86.6 ± 24.8 kg（464 例），最終時点の実測値及びベースラインからの体重の平均変化量は 87.0 ± 25.3 kg，0.5 ± 6.7 kg（454 例）であった。また，BMI 別体重で，最終時点のベースラインからの体重の平均変化量は 23 kg/m^2 未満で 0.9 kg（68 例），23 kg/m^2 以上 27 kg/m^2 以下で 0.6kg（106 例），27 kg/m^2 超で 0.4 kg（280 例）であった。治験薬投与後，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な体重増加（7%以上）を示した被験者の割合は 20.5%（93/454 例），最終時点では 15.6%（71/454 例）であった。また，いずれかの時点で臨床的に重要な体重減少（7%以上）を示した被験者の割合は 14.5%（66/454 例），最終時点では 10.6%（48/454 例）であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した体重関連有害事象の発現割合は，16.2%（75/464 例）であり，体重増加は 13.4%（62/464 例）に発現した。体重増加は，4 例（0.9%）が高度であったことを除き，軽度又は中等度であり，投与中止に至った体重増加が 7 例（1.5%）に発現したが，重篤と判断された体重増加は認められなかった。IM デポ剤維持治療期（Phase C）でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に初めて発現した体重増加は 50 例（10.8%）であった。そのうち 21 例（4.5%）が 3 ヵ月以下で発現し，24 例（5.7%）が 3 ヵ月超 6 ヵ月未満で発現していた。投与期間に伴い発現割合が増加することはなかった［2.7.4.2.1.5 (2) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.3　血糖への影響

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，空腹時血糖のベースラインから最終時点までの変化量は，IM デポ群とプラセボ群とで同程度であり，臨床的に意味のある違いではなかった。治験薬投与後，二重盲検期（Phase D）のいずれかの時点で，臨床的に重要な空腹時血糖値の変動を示した被験者の割合は，IM デポ群で 12.5%（14/112 例），プラセボ群で 15.3%（17/111 例）であり，IM デポ群で低い割合であった。また，投与前に基準値内又は軽度高値（126 mg/dL 未満，以下同様）であった空腹時血糖が，投与後に高値（126 mg/dL 以上，以下同様）に変化した被験者の割合は，IM デポ群で 4.3%（4/94 例），プラセボ群で 5.5%（5/91 例）であり，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも，投与前後の空腹時血糖の変化に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群で糖代謝関連有害事象は発現しなかった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，空腹時血糖のベースラインから最終時点までの変化量は小さく，臨床的に意味のある空腹時血糖の変化は認められなかった。治験薬投与後，IM デポ剤安定期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な空腹時血糖値の変動を示した被験者の割合は 9.2%（29/316 例）であった。また，投与前に基準値内又は軽度高値であった空腹時血糖が，投与後に高値に変化した被験者の割合は，2.6%（7/273 例）であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した糖代謝関連有害事象は 0.5%（2/425 例）であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，空腹時血糖のベースラインから最終時点までの変化量は小さく，臨床的に意味のある空腹時血糖の変化は認められなかった。治験薬投与後，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な空腹時血糖値の変動を示した被験者の割合は 11.4%（39/329 例）であった。また，投与前に基準値内又は軽度高値であった空腹時血糖が，投与後に高値に変化した被験者の割合は，3.3%（10/299 例）であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した糖代謝関連有害事象は 1.1%（5/464 例）であった

［2.7.4.2.1.5 (3) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.4　脂質への影響

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，いずれの脂質パラメータでも，IM デポ群とプラセボ群との間で，ベースラインから最終時点までの変化量に臨床的に意味のある違いは認められなかった。治験薬投与後，二重盲検期（Phase D）のいずれかの時点で，臨床的に重要な脂質パラメータの変動を示した被験者の割合では，IM デポ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。投与前に基準値又は軽度高値であった脂質パラメータの値が投与後に高値に変化した被験者の割合は，空腹時トリグリセライドでは，IM デポ群 15.2%（12/79 例），プラセボ群 7.5%（6/80 例）であり，変化した被験者の割合が IM デポ群でプラセボ群の 2 倍であったが，500 mg/dL を超える被験者は認められなかった。そのほかのパラメータでは，IM デポ群とプラセボ群の間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群及びプラセボ群共に，脂質代謝関連有害事象は発現しなかった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のある脂質パラメータの変化は認められなかった。治験薬投与後，IM デポ剤安定期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な脂質パラメータの変動を示した被験者の割合が最も高かった項目は，空腹時トリグリセライドで 44.1%（137/311 例）であった。投与前に基準値又は軽度高値であった脂質パラメータの値が，投与後に高値に変化した被験者の割合が最も高かった項目は，空腹時トリグリセライドで 9.5%（22/231 例）であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した脂質代謝関連有害事象は 0.2%（1/425 例）であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のある脂質パラメータの変化は認められなかった。治験薬投与後，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な脂質パラメータの変動を示した被験者の割合が最も高かった項目は，空腹時トリグリセライドで 36.7%（124/338 例）であった。投与前に基準値又は軽度高値であった脂質パラメータの値が，投与後に高値に変化した被験者の割合が最も高かった項目は，空腹時コレステロールで 9.3%（25/269 例）であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）で発現した脂質代謝関連有害事象は 0.4%（2/464 例）であった［2.7.4.2.1.5 (4) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.5　白血球異常

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群及びプラセボ群共に，ベースラインから最終時点まで，好中球，好塩基球，好酸球及び白血球数の変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。治験薬投与後，二重盲検期（Phase D）のいずれかの時点で，臨床的に重要な好中球，好酸球及び白血球数の変動を示した被験者の割合は，IM デポ群及びプラセボ群共に小さく，群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。

二重盲検期（Phase D）で発現した白血球異常に関連する有害事象は，IM デポ群，プラセボ群共に 1 例（0.8%）であった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意

味のある好中球，好塩基球，好酸球及び白血球数の変化は認められなかった。治験薬投与後，IM デポ剤安定期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な好中球，好酸球及び白血球数の変動を示した被験者の割合は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した白血球異常に関連する有害事象は 1 例（0.2%）であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のある好中球，好塩基球，好酸球及び白血球数の変化は認められなかった。治験薬投与後，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のいずれかの時点で，臨床的に重要な好中球，好酸球及び白血球数の変動を示した被験者の割合は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では白血球異常に関連する有害事象は発現しなかった［2.7.4.2.1.5 (5) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.6　起立性障害

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，起立性低血圧の基準（表 2.7.4.7-150 参照）に該当した被験者の割合は IM デポ群及びプラセボ群共に認められなかった。

二重盲検期（Phase D）の IM デポ群で起立性障害に関連する有害事象は発現しなかった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，1 例（0.2%）に起立性低血圧の基準に該当する被験者が認められた。

IM デポ剤安定期（Phase C）で発現した起立性障害に関連する有害事象は 1 例（0.2%）であった。発現した事象は中等度の失神で，治験薬との関連性はなく，転帰は「回復」であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では起立性低血圧の基準に該当する被験者は認められなかった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では 2.6%（12/464 例）に起立性障害に関連する有害事象が発現した。最も発現割合が高かった事象は体位性めまい，起立性低血圧で，いずれも 1.1%（5/464 例）の被験者に発現し，すべて軽度であった［2.7.4.2.1.5 (6) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.7　QT 間隔への影響

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，最悪時の QTcF が 500 msec 超であった被験者は，IM デポ群及びプラセボ群のいずれでも認められず，480 msec 超であった被験者も認められなかった。QTcF が 450 msec 超であった被験者は，IM デポ群で 4.1%（5/123 例），プラセボ群で 6.4%（8/125 例）であった。最悪時のベースラインからの変化量では，QTcF の変化量が 60 msec 以上の増加であった被験者は，IM デポ群及びプラセボ群のいずれでも認められず，30 msec 以上 60 msec 未満の増加であった被験者は，IM デポ群で 1.7%（2/121 例），プラセボ群で 4.1%（5/122 例）であった。QTcB の結果でも群間に特記すべき違いはなく，QTcN は QTcF による結果と同様であった。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群及びプラセボ群のいずれでも QT 延長関連有害事象は発現しなかった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，最悪時の QTcF が 500 msec 超であった被験者，480 msec 超であった被験者のいずれも認められなかった。QTcF が 450 msec 超であった被験

者は, 1.9%（7/377 例）であった。最悪時のベースラインからの変化量では, QTcF の変化量が 60 msec 以上の増加であった被験者は認められず, 30 msec 以上 60 msec 未満の増加であった被験者は 0.5%（2/374 例）であった。QTcB 及び QTcN の結果も，QTcF による結果と顕著に傾向が変わらない結果であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）では QT 延長関連有害事象は発現しなかった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，最悪時の QTcF が 500 msec 超であった被験者，480 msec 超であった被験者のいずれも認められなかった。QTcF が 450 msec 超であった被験者は 2.4%（10/412 例）であった。最悪時のベースラインからの変化量では，QTcF の変化量が 60 msec 以上の増加であった被験者は認められず，30 msec 以上 60 msec 未満の増加であった被験者は 1.7%（7/409 例）であった。QTcB 及び QTcN の結果も QTcF による結果と顕著に傾向が変わらない結果であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では QT 延長関連有害事象は発現しなかった［2.7.4.2.1.5 (7) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.8　プロラクチン値への影響

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群とプラセボ群との間で，ベースラインから最終時点までのプロラクチン変化量に，男女のいずれも臨床的に意味のある違いは認められなかった。二重盲検期（Phase D）のいずれかの時点で臨床的に重要なプロラクチンの上昇（基準値上限の 1 倍超）が認められた被験者の割合は IM デポ群が 3.4%（4/117 例），プラセボ群が 6.8%（8/117 例）であった。基準値上限の 2 倍超であった被験者は IM デポ群及びプラセボ群ともに 1 例（0.9%）であった。3 倍超であった被験者はいずれの群でも男女共に認められなかった。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群でプロラクチン関連有害事象は発現しなかった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，プロラクチンのベースラインから最終時点までの変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。IM デポ剤安定期（Phase C）のいずれかの時点で臨床的に重要なプロラクチンの上昇（基準値上限の 1 倍超）が認められた被験者の割合は 2.2%（8/357 例）であった。基準値上限の 2 倍超であった被験者は女性に 1 例で，3 倍超であった被験者は男女共に認められなかった。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，プロラクチン関連有害事象は 1 例（0.2%）に発現した。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，プロラクチンのベースラインから最終時点までの変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。IM デポ剤維持治療期（Phase C）のいずれかの時点で臨床的に重要なプロラクチンの上昇（基準値上限の 1 倍超）が認められた被験者の割合は女性が 0.7%（1/141 例），男性が 3.2%（3/95 例）であった。うち男性 1 例（1.1%）は基準値上限の 3 倍超であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，プロラクチン関連有害事象は 1.1%（5/464 例）に発現した［2.7.4.2.1.5 (8) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.9　自殺への影響

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群とプラセボ群共に C-SSRS のベースラインから最終時点までの変化量は小さく, 臨床的に意味のある変化は認められなかった。C-CASA/C-

SSRS では，IM デポ群で 6.9%（9/131 例），プラセボ群で 12.0%（16/133 例）に「自殺の可能性」が認められた。C-CASA 項目のうち，最も割合が高かったのは「自殺念慮」で，IM デポ群で 6.9%（9/131 例），プラセボ群で 11.3%（15/133 例）であった。C-SSRS では，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも 0.8%（1 例）に「自殺行動の出現」が認められ，「自殺念慮の出現」は IM デポ群で 6.1%（8/131 例），プラセボ群で 11.3%（15/133 例）に認められた。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群で 0.8%（1/132 例），プラセボ群 0.8%（1/133 例）に自殺関連有害事象が発現した。事象はいずれも自殺企図で，いずれも重篤と判断され，投与中止に至った。IM デポ群で発現した自殺企図の治験薬との因果関係は「関連性は多分ない」であり，転帰は「回復」であった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，C-SSRS のベースラインから最終時点までの変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。C-CASA/C-SSRS では，11.2%（47/425 例）に「自殺の可能性」が認められた。C-CASA 項目のうち，最も割合が高かったのは「自殺念慮」で 11.2%（47/425 例）であった。C-SSRS では「自殺行動の出現」が 0.7%（3/421 例）に認められ，「自殺念慮の出現」が 10.9%（46 例）に認められた，

IM デポ剤安定期（Phase C）では，1.9%（8/425 例）に自殺関連有害事象が発現し，自殺念慮が 1.6%（7/425 例），自殺企図が 0.2%（1/425 例）であった。このうち，自殺念慮 3 例，自殺企図 1 例が重篤と判断され，自殺念慮の 1 例，自殺企図は投与中止に至った。治験薬との因果関係は「関連性は多分ない」又は「関連性はない」であった。事象の転帰はいずれも「回復」であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，C-SSRS のベースラインから最終時点までの変化量は小さく，臨床的に意味のある変化は認められなかった。C-CASA/C-SSRS では，9.9%（46/463 例）に「自殺の可能性」が認められた。C-CASA 項目のうち，最も割合が高かったのは「自殺念慮」で 9.9%（46/463 例）であった。C-SSRS では「自殺企図の出現」が 9.1%（42/464 例）に認められ，「自殺行動の出現」が 1.7%（8/464 例）に認められた。IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，2.4%（11/464 例）に自殺関連有害事象が発現し，最も発現割合が高かった事象は自殺念慮 1.9%（9/464 例）であった。重篤と判断された事象は，自殺念慮 4 例，自殺企図 1 例で，投与中止に至った事象は，重篤と判断された 2 例を含む，自殺念慮 3 例であった。治験薬との因果関係は非重篤の故意の自傷行為 1 例，非重篤の自殺念慮 1 例が「関連性はあるかもしれない」で，そのほかは「関連性は多分ない」又は「関連性はない」であった。事象の転帰はいずれも「回復」であった［2.7.4.2.1.5 (9) (a)～(c)参照］。

2.5.5.9.10　注射部位反応関連

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，VAS による注射部位疼痛の程度（0 mm = no pain ～100 mm = unbearably painful，以下同様）は，IM デポ群で初回投与後 5.2 であり，最終投与後に 4.0 に減少した。プラセボ群では初回投与後 5.7 であり，最終投与後には 5.8 であった。IM デポ群では VAS による注射部位疼痛の程度は減少し，13 回目の投与まで低い値で推移した。治験責任医師等による注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結について評価した結果，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも，初回投与後からそれぞれの項目で「なし」と判定された被験者の割合は 80%以上であり，最終投与後まで「なし」と判定された被験者の割合は 80%前後と，高い割合で推移した。

二重盲検期（Phase D）では，IM デポ群 0.8%（1/132 例），プラセボ群 1.5%（2/133 例）に注射部位反応関連有害事象が発現した。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，VAS による注射部位疼痛の程度は，初回投与後は 6.1 で最終投与後に 5.6 であった。治験責任医師等による注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結について評価した結果，初回投与後にそれぞれの項目で「なし」と判定された被験者の割合は，81.0%～100.0%であり，最終投与後では 84.2%～99.5%であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，5.4%（23/425 例）に注射部位反応関連有害事象が発現した。

IM デポ剤安定期（Phase C）から二重盲検期（Phase D）での VAS による注射部位疼痛の程度は，二重盲検期（Phase D）で IM デポ剤の投与を受けた IM デポ群の 132 例で，初回投与後 6.4（131 例）であり，最終投与後に 4.0（132 例）に減少した。プラセボ群の 133 例では初回投与後 5.7（133 例）であり，最終投与後には 5.8（133 例）であった。治験責任医師等による注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結についての評価結果では，初回投与後にそれぞれの項目で「なし」と判定された被験者の割合は，IM デポ群で 78.6%～100.0%，プラセボ群で 75.9%～100.0%であり，最終投与後にでは，IM デポ群で 87.1%～100.0%，プラセボ群で 85.0%～100.0%であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，VAS による注射部位疼痛の程度は，初回投与後は 4.9 で最終投与後に 2.4 であった。治験責任医師等による注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結について評価した結果，初回投与後にそれぞれの項目で「なし」と判定された被験者の割合は 87.9%～99.6%であり，最終投与後では 91.6%～100.0%であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，9.1%（42/464 例）に注射部位反応関連有害事象が発現した［2.7.4.2.1.5 (10) (a)～(d)参照］。

2.5.5.10　臨床検査

本項では「2.5.5.9 注目すべき有害事象」で検討した臨床検査項目（血液学的検査，生化学的検査，尿検査，以下同様）は除いて記載した。

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，臨床検査の各項目で IM デポ群及びプラセボ群共に投与後に臨床検査値の顕著な変化は認められず，群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。臨床検査項目のアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後の値について臨床的に重要な変動（表 2.7.4.7-2 参照）を示した被験者の割合を求めた結果，いずれの項目でも IM デポ群及びプラセボ群共に変動を示した被験者の割合は同程度であった。

二重盲検期（Phase D）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査に関連する有害事象の発現割合は IM デポ群及びプラセボ群共に 3%未満であった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のある臨床検査パラメータの変化は認められなかった。臨床的に重要な臨床検査項目の変動を示した被験者の割合はいずれの項目も 5%未満であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査に関連する有害事象の発現割合は 1%未満であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的

に意味のある臨床検査パラメータの変化は認められなかった。臨床的に重要な臨床検査項目の変動を示した被験者の割合はいずれの項目も 5%未満であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，生化学的検査，血液学的検査，及び尿検査に関連する有害事象の発現割合は 2%未満であった。

二重盲検試験及び長期投与試験のいずれでも，Hy's Law の基準（2.7.4.1.1.4(2)(b)参照）に該当する被験者は認められず，悪性症候群の発現も認められなかった（2.7.4.3 参照）。

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

本項では「2.5.5.9 注目すべき有害事象」で記載した項目は除いて記載した。

2.5.5.11.1　バイタルサイン

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，バイタルサイン各項目で IM デポ群及びプラセボ群共に投与後に顕著な変化は認められず，群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。バイタルサイン各項目のアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後の値について臨床的に重要な変動（表 2.7.4.7-3 参照）を示した被験者の割合を求めた結果，いずれの項目でも IM デポ群及びプラセボ群共に変動を示した被験者の割合は同程度であった。

二重盲検期（Phase D）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，バイタルサインパラメータに関連する有害事象の発現割合は，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも 2%未満であった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のあるバイタルサインパラメータの変化は認められなかった。臨床的に重要なバイタルサインの変動を示した被験者の割合はいずれの項目も 3%未満であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，バイタルサインパラメータに関連する有害事象の発現割合は 1%未満であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のあるバイタルサインパラメータの変化は認められなかった。臨床的に重要なバイタルサインの変動を示した被験者の割合はいずれの項目も 3%未満であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，バイタルサインパラメータに関連する有害事象の発現割合は 1%未満であった（2.7.4.4.1 参照）。

2.5.5.11.2　心電図

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では，心電図パラメータで IM デポ群及びプラセボ群共に投与後に顕著な変化は認められず，群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。心電図パラメータのアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後の値について臨床的に重要な変動（表 2.7.4.7-4，表 2.7.4.7-5 参照）を示した被験者の割合を求めた結果，いずれの項目でも IM デポ群及びプラセボ群共に変動を示した被験者の割合は同程度であった。

二重盲検期（Phase D）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，

心電図パラメータに関連する有害事象の発現割合は，IM デポ群及びプラセボ群のいずれも 1%未満であった。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のある心電図パラメータの変化は認められなかった。臨床的に重要な心電図パラメータの変動を示した被験者の割合はいずれの項目も 5%未満であった。

IM デポ剤安定期（Phase C）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，心電図パラメータに関連する有害事象の発現割合は 1%未満であった。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，ベースラインから最終時点まで臨床的に意味のある心電図パラメータの変化は認められなかった。臨床的に重要な心電図パラメータの変動を示した被験者の割合はいずれの項目も 5%未満であった。

IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，MedDRA の器官別大分類で臨床検査に分類される有害事象のうち，心電図パラメータに関連する有害事象の発現はなかった［2.7.4.4.3 参照］。

2.5.5.12　特別な患者集団及び状況下での安全性

治験実施計画書での除外基準として設定された肝・腎障害患者，心疾患患者，血液疾患患者，糖尿病患者など，及び治験実施計画書で除外された高齢者についてはデータが十分ではなく，安全性を評価することに限界がある。

既に上市している現行の添付文書では，腎機能の低下による血中薬物濃度への影響，肝機能低下によるクリアランスへの影響は共に少ないこと，及び健康高齢者（65 歳以上）におけるクリアランスは，非高齢者（18～64 歳）よりも約 20%低いことを示している。更に糖尿病及びその既往がない統合失調症患者を対象とした試験結果[33]より，アリピプラゾールは糖代謝に影響を及ぼさないことが示されている。心疾患，血液疾患患者に対して本剤の双極 I 型障害患者への影響を調査していないため，現行の添付文書と同様の対応が必要と考える。

以上より，これらの患者に対する本剤の双極 I 型障害患者への投与は現行の添付文書と同様の注意喚起に基づき慎重に投与されるべきと考えられる。

2.5.5.12.1　日本人集団での安全性

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では IM デポ群に組み入れられた日本人が 9 例であったため，日本人集団での詳細な安全性を検討することは困難であった。しかし，長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では，75 例の日本人に IM デポ注射剤が投与されており，日本人での本剤の安全性を考察できると考えた。

長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）でアリピプラゾール IM デポ注射剤の開始用量が 400 mg であったのは 74 例であった。この 74 例のうち 300 mg に減量した被験者は 24 例であった。24 例のうち 1 例がその後 400 mg に増量した。

長期投与試験から参加した新規の被験者は，錠剤安定期（Phase B）を経て IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行した。

錠剤安定期（Phase B）に移行した日本人全体 72 例の錠剤安定期（Phase B）のアリピプラゾール錠剤の平均投与量は 16.1 ± 5.6 mg（平均値 ± SD）であった。錠剤安定期（Phase B）に移行した日本人全体 72 例のうち，IM デポ剤維持治療期（Phase C）に移行した日本人全体 65 例の錠剤安

定期（Phase B）でのアリピプラゾール錠剤の最終錠剤投与量の分布は，12 mg/日 36 例（55.4%），18 mg/日 13 例（20.0%），24 mg/日 11 例（16.9%），30 mg/日 5 例（7.7%）であった。

長期投与試験の日本人の平均年齢，性別分布，平均体重，IM デポ剤維持治療期（Phase C）ベースラインの YMRS 合計スコア，MADRS 合計スコア及び CGI-BP-S の平均値は，体重はやや軽い傾向であったが全体集団と類似していた。長期投与試験で得られた日本人での有害事象発現状況は全体集団と大きく異ならず，大きな懸念はなかった。また，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の投与例である日本人 75 例で，最も新しい気分エピソードが躁病であったのは 50 例（軽躁病 7 例及び混合性エピソード 4 例を含む），うつ病であったのは 25 例で，最も新しい気分エピソードごとの有害事象発現割合は大きく異ならなかった。錠剤安定期（Phase B）でアリピプラゾール錠剤が投与された日本人 72 例の，錠剤安定期（Phase B）での有害事象発現状況にも特記すべき事項はなかった。

以上，本剤での安全性については，既承認エビリファイ錠 3 mg 他（双極性障害躁症状効能追加申請時）及び既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の申請時資料で報告した日本人での有害事象発現状況に加えて特記すべき事項はなかった（2.7.4.5.1 参照）。

2.5.5.12.2　人口統計学的特性別，他の基準値の特性別及び外因性要因での有害事象発現割合の差異

二重盲検試験で発現した有害事象を，人口統計学的及び他の基準値の特性別（年齢，性，人種，民族，BMI カテゴリ）並びに地域で層別解析し，各因子による有害事象発現割合の差異を検討した。その結果，有害事象発現傾向に影響を及ぼす因子はなかった［2.7.4.2.1.1 (1) (g)，2.7.4.5.3.1 参照］。

2.5.5.12.3　高齢者

双極 I 型障害患者を対象とした試験では，二重盲検試験では対象を同意取得時点の年齢が 18～65 歳とし，その継続投与試験となる長期投与試験では，同意取得時点の年齢が 18 歳以上としていた。二重盲検試験では 66 歳が 1 例，長期投与試験でも 66 歳が 1 例であり，高齢者での安全性を評価するために十分な例数ではなかったが，これらの被験者で死亡及び重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

一般に高齢者では生理機能が低下していることから，患者の状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考えられる。

2.5.5.12.4　小児

本申請に際し，小児患者を対象とする試験は実施していない。

2.5.5.12.5　薬物相互作用及び遺伝子多型

双極 I 型障害患者を対象とした試験では，薬物相互作用及び遺伝子多型に関する検討は実施していない。

統合失調症患者では，日本人と米国人との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなく［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の

CTD 2.7.2.3.1.2(3) 参照］，双極 I 型障害患者でも，日本人と日本人以外との間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.2）。また，統合失調症患者と双極 I 型障害患者間でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態に顕著な差はなかった（2.7.2.3.1.1）。したがって，日本人双極 I 型障害患者での薬物間相互作用が及ぼすアリピプラゾール IM デポ注射剤投与時の薬物動態への影響については，日本人統合失調症患者での影響［既承認エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他（新投与経路申請時）の CTD 2.7.2.3.1.9 参照］と同様と考えられる。

現行の添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「3．相互作用」に関する注意が必要と考えられる。

2.5.5.12.6　妊婦，授乳婦

二重盲検試験及び長期投与試験ともに，妊婦，授乳中の女性，妊娠している可能性のある女性への投与は除外基準に設定していた。

本剤は現行の添付文書のとおり，妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから，妊婦又は妊娠している可能性のある患者，及び授乳中の患者には，治療上の有益性が危険性を上回ると判定される場合にのみ，投与されるべきである。

2.5.5.13　投与期間及び投与用量と有害事象との関連

2.5.5.13.1　投与期間

二重盲検試験及び長期投与試験の初回発現時期別有害事象では，各試験で 5%以上に発現した有害事象は投与 3 ヵ月未満の時期に高い割合で発現しており，その後割合が高くなることはなかった。また，いずれの試験でも，投与期間の延長に伴って発現割合が高くなる有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1 (1) (d)，(2) (d)，(3) (d)参照］。

2.5.5.13.2　投与用量

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では 400 mg を 4 週間に 1 回投与としたが，忍容性が認められない場合，300 mg へ減量 1 回と 400 mg へ増量 1 回が許容された。二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では IM デポ剤安定期（Phase C）での最終用量を開始用量として 4 週間に 1 回投与し，開始用量が 400 mg の被験者は，300 mg へ減量 1 回と 400 mg へ増量 1 回が許容され，開始用量が 300 mg の被験者は，400 mg へ増量 1 回と 300 mg へ減量 1 回が許容された。長期投与試験では 400 mg を 4 週間に 1 回投与としたが，忍容性に応じて何度でもアリピプラゾール IM デポ注射剤の用量を 300 mg 又は 400 mg に柔軟に調整可能であった。このように，いずれの試験でも減量及び増量を可能としていたため，用量別の安全性の解析は実施困難であった。二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）では IM デポ群で，発現割合が 5%以上かつプラセボ群と比較して発現割合が 2 倍以上の有害事象は認められず，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して低かった。なお，400 mg で投与開始後に 300 mg に減量した被験者は，二重盲検期（Phase D）の IM デポ群で 113 例中 10 例，IM デポ剤安定期（Phase C）で 425 例中 59 例であり，長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）では 462 例中 128 例であった。以上

のことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg（忍容性に応じて 300 mg）のいずれも安全性上の重大な懸念点はないと考える［2.7.4.1.2.1，2.7.4.1.2.2，2.7.4.2.1，2.7.4.2.1.1.(1) (b)参照］。

2.5.5.14　長期投与時の安全性

二重盲検試験での IM デポ剤の投与期間は，64～80 週間（デポ剤安定期 12～28 週間，二重盲検期 52 週間），その継続投与試験となる長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）での投与期間も 52 週間である。

二重盲検試験でアリピプラゾール IM デポ注射剤投与後に発現した初回発現時期別有害事象では，投与 3 ヵ月未満での発現割合が最も高く，投与期間に伴って発現割合が高くなることはなかった。長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）でも同様に，投与 3 ヵ月未満での発現割合が最も高く，投与期間に伴って発現割合が高くなることはなかった。また，いずれの試験でも，発現割合が 5%以上であった有害事象は投与期間に伴って発現割合が高くなることはなく，投与期間の後期に高い割合で発現することもなかった［2.7.4.2.1.1.(1) (d)，(3) (d)参照］。

以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤は，長期投与での忍容性は良好であり，長期維持治療に貢献できる薬剤であると考える。

2.5.5.15　有害事象の予防，軽減，管理方法

本剤はすでに統合失調症を適応として上市されていることから，有害事象の予防，軽減，管理方法については現行の添付文書のとおりと考える。

双極 I 型障害患者での注射部位反応を検討した結果は「2.5.5.9.10 注射部位反応関連」に示した。検討の結果，VAS による注射部位疼痛の程度は初回投与後は減少傾向であり，13 回目の投与まで低い値で推移した。また，注射部位の疼痛，発赤，腫脹及び硬結について評価した結果でも，アリピプラゾール IM デポ注射剤の最終投与後ではそれぞれの項目の総合判断で「なし」と判定された被験者の割合が高くなった。注射部位反応関連有害事象の発現は二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）で 5.4%，二重盲検期（Phase D）の IM デポ群で 0.8%，長期投与試験の IM デポ剤維持治療期（Phase C）で 9.1%であった。

本剤投与に際しては，左右の臀部筋及び左右の三角筋へ交互に注射するなど，同一部位への反復投与は行わないことにより，注射部位反応の発現を予防，軽減することが可能であると考えられる。

2.5.5.16　過量投与

二重盲検試験及び長期投与試験共にアリピプラゾール IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を一度に 2 倍量投与するなどの過量投与はなかった。また，長期投与試験の 2 例が，いずれも 1 回だけ 25 日間隔で投与されていたのを除き，ほとんどの IM デポ注射剤が 26 日以上の間隔で投与されていた。

本剤は，医療従事者により投与されるため，複数・同科の病院に通院しているなど特別な場合を除き，過量投与の可能性は低いと考えられる。

2.5.5.17　依存性又は乱用を誘発する可能性

本申請のための試験では，薬物乱用に関して観察することを目的とした試験は実施していない。

二重盲検試験及び長期投与試験では，薬物依存・多幸気分などの薬物乱用を示唆する有害事象の発現は認められなかった。

本剤は，医療従事者により投与されるため，乱用の可能性は低いと考えられる。

2.5.5.18　離脱症状及び反跳現象

本申請のための試験では，離脱症状及び反跳現象を観察することを目的とした試験は実施していない。

二重盲検試験の二重盲検期（Phase D）での初回発現時期別の有害事象発現割合からも離脱症状及び反跳現象を示唆する結果は認められなかった。また，IM デポ剤安定期（Phase C）で 8 週間以上アリピプラゾール IM デポ注射剤の治療を受け，その後二重盲検期にプラセボ群に割付けられた被験者でも，離脱症状や反跳現象を示唆する結果は認められなかった（2.7.4.5.8 参照）。

2.5.5.19　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本申請のための試験では，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を観察することを目的とした試験は実施していない。

二重盲検試験の IM デポ剤安定期（Phase C）では，傾眠，鎮静，浮動性めまいが発現した。また，二重盲検期（Phase D）では，傾眠，鎮静，浮動性めまいが発現した。IM デポ群とプラセボ群の発現割合は同程度であった。二重盲検期（Phase D）の IM デポ群で発現した傾眠 1 例が投与中止に至ったが，重篤と判断された事象は発現しなかった（2.7.4.5.9 参照）。

現行のアリピプラゾール IM デポ注射剤の添付文書には，これらの注意喚起を既に記載していることから，添付文書に記載されている内容と同様の注意が必要と考える。

2.5.5.20　世界における市販後使用経験

本申請では，アリピプラゾール IM デポ注射剤を含むすべての剤形についてのアリピプラゾールの市販後の安全性情報について PBRER 第 [redacted] 版を基に 2.7.4.6 に記載した。

PBRER 第 [redacted] 版で収集されたアリピプラゾール IM デポ注射剤の自発報告の重篤な副作用は 892 件，市販後の非介入試験からの報告は 308 件であった。

アリピプラゾール IM デポ注射剤と経口剤の突然死関連事象の副作用の発現数（推定曝露人年 1000 人年当たりの報告率）は，Interval でアリピプラゾール IM デポ注射剤で 15 件（0.13），経口剤が 26 件（0.05）で，Cumulative でアリピプラゾール IM デポ注射剤が 152 件（0.43），経口剤が 831 件（0.07）であり，本剤の突然死関連事象の報告率は経口剤に比べて高い傾向であった。主な各突然死関連事象について，各製剤の全副作用報告数に占める割合は類似していた。

本剤及び本薬経口剤の突然死関連事象から，双極性障害への投与において新たに見られた死因はなかった。疾患ごとに本剤と本薬経口剤を比較すると，双極性障害患者，統合失調症患者への投与時にいずれも本薬経口剤と比較し本剤のみに見られた事象はなかった。限られたデータのため結果の解釈には限界があるものの，対象疾患の違いによる本剤と本薬経口剤の突然死リスクに明確な差異は認められないと考えられた。

2.5.5.21　安全性の結論

双極 I 型障害患者を対象として実施した二重盲検試験及び長期投与試験の結果から，アリピプラゾール IM デポ注射剤の忍容性は良好であり，双極 I 型障害患者に長期にわたって安全に使用できる薬剤であることが示された。また，安全性上の懸念点は少なく，現行の添付文書に対して安全性上の注意点を新たに追加するなどの対応は必要ないと考える。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

双極性障害は気分エピソードから回復後 1 年間で 48～60%，5 年間で 81～91%の患者が再発する慢性疾患であるため[7]，長期的な再発予防が治療の最終目標となる。双極性障害に対する維持治療は 2 年間～生涯を通じての治療となるため，治療薬には有効性に加えて高い安全性が求められる。

双極性障害の維持療法として，国内で承認されている薬剤はラモトリギンのみであり，治療の選択肢は非常に限られている。ラモトリギンは主にうつ病エピソードの再発・再燃抑制に効果が示されているが，躁病エピソードへの効果は明確に示されておらず，安全性の面では皮膚障害発生のリスクが指摘されている。そのため，日本において，特に躁病エピソードの再発・再燃抑制に効果があり，安全性の高い治療薬が求められている。

2.5.6.1　ベネフィット

(1)　気分エピソードの再発予防効果・再燃抑制

二重盲検試験（31-08-250）の結果より，無作為化から何らかの気分エピソード再発までの時間について，プラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 0.451（95%信頼区間：0.299－0.678，$p < 0.0001$）であり，アリピプラゾール IM デポ注射剤が気分エピソード再発までの期間を有意に延長することが検証された。加えて，二重盲検期（Phase D）の 52 週間での何らかの気分エピソードの再発率は，IM デポ群でプラセボ群に比べ有意に低かった（IM デポ群 26.5%，プラセボ群 51.1%，$p < 0.0001$）。

再発した気分エピソードの種類別にエピソード再発までの時間を評価したところ，躁病エピソードの再発までの時間のプラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 0.259（95%信頼区間：0.136－0.495，$p < 0.0001$）であり，本剤は躁病エピソード再発までの時間を有意に延長した。また，混合性エピソードの再発までの時間のプラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 0.202（95%信頼区間：0.044－0.939，$p < 0.0237$）であり，混合性エピソード再発までの時間も有意に延長した。

以上から，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与が気分エピソードの再発・再燃に効果があり，特に躁病エピソード及び混合性エピソードの再発・再燃を抑制することが期待される。

(2)　長期間にわたる気分症状の安定/維持効果

(a)　二重盲検試験（31-08-250）

躁病エピソードの症状を客観的に評価する YMRS 合計スコア及び躁症状の重症度を医師が全般的に評価する CGI-BP-S（躁病）において，二重盲検期（Phase D）ベースラインから 52 週後の平均変化量がいずれのスコアでも IM デポ群でプラセボ群に比べ有意に安定/維持され（それぞれ $p = 0.0016$，$p = 0.0011$，MMRM），アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与により 1 年に渡りプラセボ投与に比べて躁症状が有意に安定した状態を保っていた。精神症状を中心として抑うつ症状と無快感症を重視して評価する MADRS 合計スコア及びうつ症状の重症度を医師が全般的に評価する CGI-BP-S（うつ病）において，統計学的に有意な差はみられなかったものの

IM デポ群では試験期間を通じて IM デポ剤安定期（Phase C）で得られたスコアを維持していたことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与によりうつ症状を悪化させることなく安定した気分状態を保っていたと考えられる。

また，気分症状の安定について双極性障害患者の臨床状態を医師が全般的に判定する CGI-BP-S（総合）の 52 週後のベースラインからの変化量の結果においても，上記に示した YMRS，MADRS 及び CGI-BP-S（躁病，うつ病）の結果を支持するものであった（p＝0.0223，MMRM）。

(b)　長期投与試験（31-08-252）

長期投与試験（31-08-252）では，88.9%（409/460 例）の被験者が 52 週後に安定基準を満たしていた。また，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時及び 52 週後の YMRS 合計スコアの平均値は 2.31 及び 2.00，MADRS 合計スコアの平均値は 3.23 及び 4.47 であった。これは本試験において寛解の基準として設定していた YMRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアそれぞれ 12 点をいずれも下回っており，更に international society for bipolar disorder task force で示されている最も保守的な symptomatic remssion の基準[34]である YMRS 合計スコア 5 点未満又は MADRS 合計スコア 5 点以下をいずれも下回っていた。

以上から，アリピプラゾール IM デポ注射剤投与は，長期的に気分症状が安定した状態を維持していたといえる。

(c)　二重盲検試験（31-08-250）から長期投与試験（31-08-252）への継続例

再発基準・中止基準に合致することなく二重盲検試験（31-08-250）を完了した 85 例が長期投与試験（31-08-252）に継続参加し，このうち 68 例（80.0%）が長期投与試験（31-08-252）を完了した。ほとんどの被験者［97.62%（82/84 例）］が 52 週後に安定基準を満たしていた。このうち，二重盲検試験（31-08-250）からの継続例では最長 104 週間投与された被験者も含まれており，長期にわたる有効性が示唆された。なお，継続例の長期投与試験（31-08-252）終了時の YMRS 合計スコア（LOCF）は 2.28 ± 4.37（平均値 ± 標準偏差），MADRS 合計スコア（LOCF）は 2.41 ± 3.29（平均値 ± 標準偏差）であった。

(3)　社会機能及び Quality of Life の安定維持

二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）では，FAST を用いて社会機能の評価を行った。

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）において，FAST 合計スコアのベースラインからの平均変化量は 28 週後及び 52 週後に IM デポ群でプラセボ群に比べ有意に維持されており（それぞれ p＝0.0117，p＝0.0279，LOCF），52 週間にわたって社会機能が安定して維持されたことが示唆された。また，下位項目別にみると，家族・友人との関係性や社会的活動を評価する「Interpersonal Relationship」の項目でプラセボに比べて IM デポ群で平均変化量が有意に維持されており，悪化することなく安定した状態で推移していた。長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）でも，IM デポ剤維持治療期のベースライン時のスコアが投与期間を通じて持続されていた（52 週後の平均変化量 ± 標準偏差：0.16 ± 12.09，LOCF）。

被験者の Quality of Life については，Brief QoL. BD を用いて評価した。

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）において，Brief QoL. BD の変化量は，有意差はなかったものの，IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時に得られたスコアを概ね維持していた。長期投与試験（31-08-252）では，Brief QoL. BD のベースラインのスコア（44.66 ± 8.17）からの変化量は小さく（−0.33 ± 9.36），期間を通して，Xiao らが報告 [27] している症状のない寛解期にある双極性障害患者での平均スコアと同様の値であった。

以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤の投与は，社会機能の改善を持続させ QoL を良好に保つことから，双極 I 型障害患者の社会復帰に寄与することが示唆された。

(4) 4 週間に 1 回投与の持続性製剤

双極性障害では，治療薬に対する服薬不遵守が気分エピソード頻度増加と関連していることが報告[35]されており，気分エピソード再発の主な要因の一つと考えられる。アリピプラゾール IM デポ注射剤は 4 週間に 1 回投与で再発抑制及び気分症状の安定効果が期待でき，服薬アドヒアランスの向上による再発防止効果が期待される。

2.5.6.2 リスク

アリピプラゾール IM デポ剤の長期投与時の安全性について，以下に記載した。

- 二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）で，IM デポ群で 5%以上かつプラセボ群より発現割合が 5%以上高かった有害事象はアカシジア及び体重増加であった。二重盲検期（Phase D）で 2 例以上みられた重篤な有害事象のうち，プラセボ群よりも発現割合の高い事象はなかった。
- 多くの有害事象が投与初期にみられ，投与期間に伴い発現割合が増加する事象はなかった。
- アカシジアに関して，二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）でのアカシジアの発現割合は IM デポ群で 21.2%，プラセボ群で 12.8%であったが，BAS スコアの 52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量（平均値 ± 標準偏差）は IM デポ群 0.05 ± 0.91，プラセボ群−0.05 ± 0.58 であり，群間で大きな違いはみられなかった。
  長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）のアカシジアの発現割合は 14.7%，BAS スコアの 52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量は 0.02 ± 0.51 であった。
- 体重増加に関して，二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）での体重増加の有害事象の発現割合は IM デポ群で 23.5%，プラセボ群で 18.0%，ベースライン値からいずれかの時点で 7%以上の体重増加の発現割合は IM デポ群 18.0%，プラセボ群 12.9%であったが，52 週後のベースラインからの平均体重変化量（平均値 ± 標準偏差）は IM デポ群で 1.3 ± 5.9kg，プラセボ群で 1.5 ± 6.1kg であり，群間で大きな違いはみられなかった。
  長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の体重増加の有害事象の発現割合は 13.4%，ベースライン値から 7%以上の体重増加の発現割合はいずれかの時点で 20.5%，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の 52 週後のベースラインからの平均体重変化量は 1.0 ± 7.5kg であった。

以上より，アリピプラゾール IM デポ注射剤の現在の添付文書に記載されている以外に安全性上の懸念はなく，長期投与に耐えうる忍容性を持つと考える。なお，本試験で安全性上のリスクとして着目したアカシジア及び体重増加については，引き続き添付文書において注意喚起する。

また，PBRER 第[redacted]版において，本剤の cumulative での突然死関連有害事象の発現割合は，五十嵐らが報告した抗精神病薬を使用した場合の突然死の発現割合[36]と比べて低い傾向であったものの，経口剤に比べて高い傾向であった。本邦において IM デポ剤による双極性障害の維持療法の適応取得は初めてであるため，本剤の効能追加にあたっては，統合失調症適応取得時に実施していた適正使用資材を用いた適正使用の周知徹底，問題事例に対する分析，アドバイザリー会議による安全性評価等の実施に加えて，突然死リスクに対する注意と適正な使用を促すための資材を別途提供し，本剤による突然死について注意喚起する予定である。

2.5.6.3　結論

アリピプラゾール IM デポ注射剤は，双極 I 型障害患者の再燃・再発を抑制し，気分症状を長期間安定維持させる。更に長期投与に耐えうる安全性・忍容性というベネフィットを持つ。また，本剤は 4 週間に 1 回投与の持続性注射剤であるため，双極 I 型障害維持療法の大きな障壁となる服薬コンプライアンスを向上させる解決策の一つとなり得る。現在，国内では双極性障害維持療法に対し適応を取得している薬剤は，主に抑うつエピソードの再発抑制に効果を示すラモトリギンのみであり，アリピプラゾール IM デポ注射剤は双極 I 型障害の維持療法に大きく寄与するというベネフィットを提供できると考える。

治験の安全性結果からは，現行のアリピプラゾール IM デポ注射剤の添付文書で注意喚起されている以上の安全性上の懸念はなかったものの，PBRER 第[redacted]版で経口剤に比べて本剤の突然死の発現割合が高い傾向であった。本邦において IM デポ剤による双極性障害の維持療法の適応取得は初めてであるため，本剤の効能追加にあたっては，統合失調症適応取得時に実施していた適正使用資材を用いた適正使用の周知徹底，問題事例に対する分析，アドバイザリー会議による安全性評価等の実施に加えて，突然死リスクに対する注意と適正な使用を促すための資材を別途提供し，本剤による突然死について注意喚起することで，リスクを回避又は最小限にすることが可能であると考える。また，本薬経口剤から本剤への切り替えに関して，本剤の対象患者が明確になるよう添付文書 8.重要な基本的注意の 8.1 項で規定し，適正使用資材を用いて周知徹底することが有用と考えた。

以上のことから，アリピプラゾール IM デポ注射剤は，長期的な再発抑制が不可欠な双極 I 型障害患者に対する薬物療法の新たな選択肢となると判断した。

2.5.7　参考文献

1　坂元 薫，第 4 章症候学．In：上島 国利，樋口 輝彦，野村 総一郎，大野 裕，神庭 重信，尾崎 紀夫，編．気分障害．東京：医学書院；2008．p.37-45．（資料番号 5.4-01）

2　Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A, Bauer M. Bipolar disorder. The Lancet. 2002;359:241-7.（資料番号 5.4-02）

3　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）[Internet]．東京；[2016 年 10 月 4 日接続]．接続先：http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_bipolar.html.（資料番号 5.4-03）

4　The Global Burden of Disease. World Health Organization; 2004 update.（資料番号 5.4-04）

5　Hirschfeld RMA, Vornik LA. Bipolar disorder-costs and comorbidity. Am J Manag Care. 2005;11(3):S85-90.（資料番号 5.4-05）

6　Tondo L, Isacsson G, Baldessarini RJ. Suicidal behaviour in bipolar disorder risk and prevention. CNS drugs. 2003;17(7):491-511.（資料番号 5.4-06）

7　Keller MB, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Mueller TI. Bipolar I: A five-year prospective follow-up. J Nerv Ment Dis. 1993;181(4):238-45.（資料番号 5.4-07）

8　Kessing LV, Andersen PK, Mortensen PB, Bolwig TG. Recurrence in affective disorder I. Case register study. Br J Psychiatry. 1998;172:23-8.（資料番号 5.4-08）

9　López-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A, Ospina-Duque J, 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 Disord. 2010;12:557-67.（資料番号 5.4-09）

10　加藤 忠史．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．G．維持療法－双極 I 型障害；p.141-51.（資料番号 5.4-10）

11　Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials, Int J Neuropsychopharmacol. 2011;14(8):1029–49.（資料番号 5.4-11）

12　日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドラン作成委員会．日本うつ病学会治療ガイドライン I．双極性障害．2017．東京；2017．（資料番号 5.4-12）

13　坂元 薫．V．再発予防治療（維持療法）．In：精神医学講座担当者会議 監修，上島 国利，樋口 輝彦，野村 総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第 2 版．東京：医学書院；2010．p.278-87.（資料番号 5.4-13）

14　Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2016;30:495-553.（資料番号 5.4-14）

15　ラミクタール（lamictal）安全性速報．グラクソ・スミスクライン株式会社．2015 年 2 月．（資料番号 5.4-15）

16　Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Moller HJ, et al. 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. World J Biol Psychiatry. 2013;14:154-219.（資料番号 5.4-16）

17 Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond D, Frey BN, et al. 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. Bipolar Disord. 2018. 20:97-170.（資料番号 5.4-17）

18 Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(2):180-95. （資料番号 5.4-18）

19 Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Bourne ML, West SA. Cmpliance with maintenance treatment in bipolar disorder. Psychopharmacol Bull. 1997;33(1):87-91.（資料番号 5.4-19）

20 Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. Hum Psychopharmacol. 2008;23:95-105.（資料番号 5.4-20）

21 Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. J Clin Psychiatry. 1996;57:292-7.（資料番号 5.4-21）

22 Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, López P, Ramı´rez F, Vieta E, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. Bipolar Disord. 2006;8:618-24.（資料番号 5.4-22）

23 徳倉 達也，尾崎 紀夫．双極性障害における治療アドヒアランスと心理教育．臨床精神薬理．2013；16(10)：1441-8． （資料番号 5.4-23）

24 Greene M,Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. J Med Econ. 2018;21(2):127-34. （資料番号 5.4-24）

25 Yan T, Greene M, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication Adherence and Discontinuation of Aripiprazole Once-Monthly 400 mg (AOM 400) Versus Oral Antipsychotics in Patients with Schizophrenia or Bipolar I Disorder: A Real-World Study Using US Claims Data. Adv Ther. 2018;35(10):1612-25.（資料番号 5.4-25）

26 Keck PE Jr, 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（資料番号 5.4-26）

27 Xiao L, Gao Y, Zhang L, Chen P, Sun X, Tang S. Validity and reliability of the Brief version of Quality of Life in Bipolar Disorder" (Bref QoL.BD) among Chinese bipolar patients. J Affect Disord. 2016;193:66-72.（資料番号 5.4-27）

28 坂元 薫．II．急性期治療．In：精神医学講座担当者会議 監修，上島 国利，樋口 輝彦，野村 総一郎，編．気分障害治療ガイドライン．第 2 版．東京：医学書院；2010．p.268-74.（資料番号 5.4-28）

29 Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. J Clin Psychiatry. 2012;73(6):778-82.（資料番号 5.4-29）

30 Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. Value Health. 2010;13(8):984-8.（資料番号 5.4-30）

31 西山 聡．Aripiprazole を使いこなす 第 7 回 症状寛解と機能回復を目指した双極性障害の躁病エピソード治療．臨床精神薬理．2014；17(2)：277-85． （資料番号 5.4-31）

32 Keck PE Jr. Defining and improving response to treatment in patients with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2004;65(suppl 15):25-9.（資料番号 5.4-32）

33 石郷岡 純，宇都宮 一典，小山 司，田中 逸，中込 和幸．糖代謝異常のみられない統合失調症患者を対象とした aripiprazole の糖代謝能に及ぼす影響．臨床精神薬理．2011；14(8)：1371-86．（資料番号 5.4-33）

34 Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar Disorders. 2009;11:453-73.（資料番号 5.4-34）

35 Gutiérrez-Rojas L, Jurado D, Martínez-Ortega JM, Gurpegui M. Poor adherence to treatment associated with a high recurrence in a bipolar disorder outpatient sample. Journal of Affective Disorders. 2010;77-83.（資料番号 5.4-35）

36 五十嵐 桂，藤井 康男，三澤 史斉，岸本 泰士郎．統合失調症患者における死亡率と突然死についての検討．臨床精神薬理．2016；19：1003-14．（資料番号 5.4-36）