

再審査報告書

平成 30 年 1 月 19 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エビリファイ散 1% ② エビリファイ錠 3 mg ③ エビリファイ錠 6 mg ④ エビリファイ錠 12 mg ⑤ エビリファイ内用液 0.1% ⑥ エビリファイ OD 錠 3 mg ⑦ エビリファイ OD 錠 6 mg ⑧ エビリファイ OD 錠 12 mg ⑨ エビリファイ OD 錠 24 mg
有 効 成 分 名	アリピプラゾール
申 請 者 名	大塚製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①～⑨： <u>統合失調症</u> <u>双極性障害における躁症状の改善</u> ①～⑧： 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） 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>統合失調症</u> ①～⑨：通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。 <u>双極性障害における躁症状の改善</u> ①～⑨：通常、成人にはアリピプラゾールとして 12～24 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、開始用量は 24 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 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） ①～⑧：通常、成人にはアリピプラゾールとして 3 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 ①～⑧：通常、アリピプラゾールとして 1 日 1 mg を開始用量、1 日 1～15 mg を維持用量とし、1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として最大 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。
承 認 年 月 日 承 認 事 項 一 部 変 更 承 認 年 月 日	1. <u>平成 18 年 1 月 23 日：①～③において「統合失調症」に対する効能・効果及び用法・用量の承認取得</u> 2. <u>平成 19 年 4 月 2 日：④の剤形追加</u> 3. <u>平成 21 年 1 月 6 日：⑤の剤形追加</u> 4. <u>平成 24 年 1 月 18 日：⑥～⑨の剤形追加、①～⑨において「双極性障害における躁症状の改善」に対する効能・効果及び用法・用量の追加</u> 5. <u>平成 25 年 6 月 14 日：①～⑧において「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）」に対する効能・効果及び用法・用量の追加</u> 6. <u>平成 28 年 9 月 28 日：①～⑧において「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」に対する効能・効果及び用法・用量の追加</u>
再 審 査 期 間 *	1. <u>10 年</u> 2. <u>1.の残余期間（平成 19 年 4 月 2 日～平成 28 年 1 月 22 日）</u> 3. <u>1.の残余期間（平成 21 年 1 月 6 日～平成 28 年 1 月 22 日）</u> 4. <u>1.の残余期間（平成 24 年 1 月 18 日～平成 28 年 1 月 22 日）</u>

	5. 4年 6. 4年
備考	*「再審査に係る調査期間の延長に関する通知書」（平成19年4月1日付け厚生労働省発薬食第0401002号）に基づき、再審査期間が6年から8年に延長された。また、小児統合失調症の試験実施にあたり再審査期間が8年から10年に延長された（平成22年3月30日付け厚生労働省発薬食0330第100号）。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

再審査期間中に実施されたエビリファイ散1%、同錠3mg、同錠6mg、同錠12mg、同内用液0.1%、同OD錠3mg、同OD錠6mg、同OD錠12mg及び同OD錠24mg（以下、「本剤」）に関する製造販売後調査等の概要について、表1に示す。

また、統合失調症の小児患者を対象とした短期投与試験及び長期投与試験を実施する予定であったが、治験で実施することとなったため中止されている。

なお、使用成績調査は実施されていない。

表1. 製造販売後調査等の概要

調査の種類		調査の目的	予定症例数	対象症例	観察期間	調査方法	実施期間	収集症例数
特定使用成績調査	長期使用に関する調査	使用実態下における安全性及び有効性の検討	3,000例	統合失調症	1年間	中央登録方式	平成19年1月～平成22年10月	3,845例
	糖尿病に関する調査	糖尿病を合併した統合失調症患者の安全性及び有効性の検討	100例	糖尿病を合併した統合失調症患者	1年間	中央登録方式	平成19年1月～平成22年12月	119例
	水中毒に関する調査	本剤投与による水中毒の予兆について検討	100例	統合失調症の入院患者	1年間	中央登録方式	平成19年4月～平成23年3月	124例
	急性期に関する調査	使用実態下における急性期の統合失調症患者に対する有効性及び安全性の検討	1,000例	急性期の統合失調症患者	8週間	中央登録方式	平成23年1月～平成24年12月	966例
	妊産婦に対する調査	妊娠期間中の異常の有無、出産時の異常の有無、母体・出生児の異常の有無の確認		妊娠期間中に本剤を投与した統合失調症患者		全例調査方式	平成19年1月～平成20年4月	20例
	双極性障害に関する調査	使用実態下における安全性及び有効性の検討	500例	双極性障害における躁状態の患者	1年間	中央登録方式	平成24年8月～平成27年7月	633例

製造販売後臨床試験	糖代謝に対する影響を検討する臨床試験	高血糖、糖尿病及びその既往歴がない統合失調症患者に対する糖代謝への影響の検討	100例	高血糖、糖尿病及びその既往歴がない統合失調症患者	52週間	非盲検非対照試験	平成18年11月～平成22年3月	111例(安全性解析対象集団として)
-----------	--------------------	--	------	--------------------------	------	----------	------------------	--------------------

2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

2-1 安全性

収集された3,845例から計126例（初回投与以降来院なし44例、本剤未投与7例、登録違反75例）を除外した3,719例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は28.0%（1,042/3,719例、1,825件）であり、承認時までの副作用発現率60.8%（452/743例）に比べて高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した主な副作用は、アカシジア（202件）、不眠症（134件）、傾眠（72件）、振戦（71件）、悪心（46件）、便秘（43件）、パーキンソン病（39件）、流涎過多（38件）であり、いずれも承認時の副作用発現状況と比較して、特に問題となる傾向は認められなかった。なお、安全性解析対象症例から除外した126例のうち、初回投与以降来院なし44例及び本剤未投与7例を除いた75例における副作用発現率は21.3%（16/75例、32件）であった。重篤な副作用はなく、発現した主な副作用は不眠症（6件）、振戦（3件）であり、特段問題となる副作用は認められなかった。

2-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（20歳未満、20～30歳未満、30～40歳未満、40～50歳未満、50～60歳未満、60～70歳未満、70歳以上）、年齢層（15歳未満、15～65歳未満及び65歳以上）、投与開始時の受診区分（入院、外来）、使用目的（統合失調症、統合失調症以外）、病型（ICD-10：妄想型、破瓜型、緊張型、鑑別不能型、統合失調症後抑うつ、残遺型、単純型、他の統合失調症、特定不能及び未入力）、病型（DSM-IV：妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型及び未入力）、罹病期間（1年未満、1～5年未満、5～10年未満、10～20年未満、20年以上、不明及び未入力）、発症回数（初発、2回目、3回目、4回目、5回目以上、不明及び未入力）、合併症の有無、合併症の種類（糖尿病、高血圧症、高脂血症、肝疾患及び腎疾患）、既往歴の有無、自殺企図歴の有無、過敏性素因の有無、併用薬の有無、併用薬の種類（催眠鎮静剤・抗不安剤、抗てんかん剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、下剤・浣腸剤及び抗精神病薬）、前治療薬（本剤投与開始前1カ月間に使用した抗精神病薬）の有無、単剤治療（本剤投与開始前1カ月間及び投与中に抗精神病薬の使用なし）、統合失調症に対する併用療法の有無、併用療法の有無、1日平均投与量（1）（3mg未満、3～6mg未満、6～12mg未満、12～24mg未満、24～30mg未満及び30mg以上）、1日平均投与量（2）（30mg以下、30mg超）について検討された。その結果、年齢、罹病期間、発症回数、合併症の有無、既往歴の有無、自殺企図歴の有無、併用薬の有無、前治療薬の有無、併用療法の有無及び1日平均投与量における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

年齢については、年齢が低いほど副作用発現率が高い傾向（20歳未満：33.3%（47/141例）、20～30歳未満：34.4%（222/646例）、30～40歳未満：29.3%（275/938例）、40歳～50歳未満：25.9%（177/683例）、50～60歳未満：25.2%（164/651例）、60～70歳未満：23.2%（102/439例）、70歳

以上：24.9% (55/221 例)) が認められた。この傾向は、年齢と相関が高い罹病期間及び発症回数においても同様であり、罹病期間では1年未満で38.5% (184/478 例)、1～5年未満で29.5% (190/643 例)、5～10年未満で29.0% (163/563 例)、10～20年未満で25.4% (196/772 例)、20年以上で24.2% (265/1,094 例) (不明・未記入169例を除く)、発症回数では初発で34.0% (461/1,357 例)、2回目23.8% (93/390 例)、3回目26.7% (68/255 例)、4回目28.7% (27/94 例)、5回23.1% (120/519 例) であり (不明・未記入1,104例を除く)、それぞれ1年未満、初発の患者で副作用発現率が高い傾向であった。これらの患者において発現した副作用を器官別大分類 (以下、「SOC」) 別に確認したところ、SOC「神経系障害」の発現が多かった。一般に、初回エピソード又はそれに準ずる患者においては、抗精神病薬に対する感受性が高く、改善率が高い一方、錐体外路系の副作用が発現しやすいとの報告があり (Am J Psychiatry 1994; 151: 1819-1821、Br J Psychiatry 1998; 172: 66-70)、本調査においても、同様の傾向が認められたものとする。

自殺企図歴の有無別の副作用は、それぞれ34.8% (108/310 例) 及び27.3% (868/3,182 例) であり、自殺企図歴「あり」症例で高かった (不明227例を除く)。自殺企図歴「あり」と「なし」の患者に発現した副作用を比較したが、自殺企図歴「あり」における自殺関連副作用の発現症例率が高かったことを除いて自殺企図歴の有無別で発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。なお、自殺企図等については、使用上の注意の「慎重投与」の項に記載しているため、新たな注意喚起等は不要と考える。

1日平均投与量別について、12 mg 未満の患者において、副作用発現率が高い傾向であった (3 mg 未満:50.0% (4/8 例)、3 mg 以上6 mg 未満:32.5% (75/231 例)、6 mg 以上12 mg 未満:31.2% (328/1,050 例)、12 mg 以上24 mg 未満:28.0% (524/1,870 例)、24 mg 以上30 mg 未満:20.8% (105/505 例)、30 mg 以上:10.9% (6/55 例))。14日未満で投与中止した主な理由が、「有害事象の発現」であり、投与初期に中止した場合、結果として1日平均投与量が少なくなるため、1日平均投与量が少ない患者で副作用発現率が高かった可能性が考えられた。

その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

2-1-2 重点調査項目

重点調査項目として、耐糖能異常、錐体外路系副作用、悪性症候群、水中毒、体重減少、プロラクチン低下及び心血管系の副作用について検討が行われた。

耐糖能異常について、類薬で因果関係が否定できない事象として高血糖、糖尿病性アシドーシス等が報告されていること、承認時までの臨床試験において、糖代謝関連の臨床検査 (空腹時血糖値、HbA1c、インスリン、尿糖等) が必須検査項目として設定されておらず、検討が十分ではなかったことから、重点調査項目に設定された。耐糖能異常に関連する副作用発現例数及び件数は、安全性解析対象症例3,719例中、37例41件 (副作用発現率は1.0%) 認められ、内訳は血中ブドウ糖増加 (15件)、糖尿病、耐糖能障害及び高血糖 (各5件)、尿中ブドウ糖陽性及びグリコヘモグロビン増加 (各4件)、低血糖症 (2件)、血中ブドウ糖異常 (1件) であった。重篤な副作用は、血中ブドウ糖増加及び低血糖症 (各1件) であった。承認時までの臨床試験においては、糖代謝関連の検査が必須検査項目として設定されていなかったものの、743例中糖尿病 (1例)、血中ブドウ糖増加 (2例) 及び尿中ブドウ糖陽性 (4例) が発現しており (副作用発現率は0.8%、重複1例)、製造販売後調査において発現率の明らかな上昇は認められなかった。

錐体外路系の副作用について、承認時までの臨床試験では、類薬と比較して有害事象の発現率

が高い傾向は認められなかったが、発現状況については注意深く観察する必要があることから、重点調査項目に設定された。錐体外路系の副作用の発現例数及び件数は、安全性解析対象症例 3,719 例中、389 例 503 件 (10.5%) 認められ、承認時までの臨床試験での発現率 (25.4%) と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用はアカシジア (202 件)、振戦 (71 件)、パーキンソニズム (39 件)、流涎過多 (38 件) であった。重篤な副作用として、ジストニー、錐体外路障害及びパーキンソニズム (各 1 件) が認められ、これら副作用の転帰は、ジストニー及び錐体外路障害は「回復」、パーキンソニズムは「回復したが後遺症」ながら「徐々に改善中」であった。

悪性症候群について、承認時までの臨床試験では、類薬と比較して有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったが、発現状況については注意深く観察する必要があることから、重点調査項目に設定された。悪性症候群の発現例数及び件数は、安全性解析対象症例 3,719 例中、9 例 9 件 (0.2%) 認められ、承認時までの臨床試験での発現率 (0.3%) と比較して、発現率に違いは認められなかった。悪性症候群が発現した 9 例のうち 7 例は回復又は軽快であったが、他の 2 例は「回復したが後遺症 (筋剛直)」及び「死亡」であった。なお、後遺症症例について、担当医師は、本剤との因果関係を不明、また、死亡症例は最終的には肝不全で亡くなっているが、悪性症候群と死因となった肝不全との関連性は否定的であるとコメントしている。

水中毒について、承認時までの臨床試験における発現は 1 例のみであったが、統合失調症患者において体重が急激に増加する典型的な副作用であり、発症した場合、痙攣、昏睡等の重篤な転帰となる可能性があるため、発現状況については注意深く観察する必要があることから、重点調査項目に設定された。水中毒の発現例数及び件数は、安全性解析対象症例 3,719 例中、5 例 5 件 (0.1%) 認められ、承認時までの臨床試験での発現率 (0.1%) と比較して、違いは認められなかった。なお、水中毒 5 例のうち未回復の 1 例以外はいずれも回復又は軽快している。

体重減少について、承認時までの臨床試験において、海外臨床試験と比較して、体重増加の割合が少なく、体重減少が高頻度で認められていることから、重点調査項目に設定された。体重減少の発現例数及び件数は、安全性解析対象症例 3,719 例中、18 例 18 件 (0.5%) 認められ、承認時までの臨床試験での発現率 (9.2%) と比較して高くなる傾向は認められず、重篤な副作用もなかった。

プロラクチン低下について、他の抗精神病薬ではプロラクチン上昇作用が知られているが、本剤の臨床試験では血清プロラクチン低下が認められたこと、他の抗精神病薬から本剤への切替えにより、月経が再開され、鉄欠乏性貧血等の月経合併症を顕在化させる可能性があることから、重点調査項目に設定された。プロラクチン低下に関連する副作用の発現例数及び件数は、安全性解析対象症例 3,719 例中、6 例 6 件 (0.2%) 認められ、承認時までの臨床試験での発現率 (10.9%) と比較して高くなる傾向は認められず、重篤な副作用もなかった。また、プロラクチン低下に関連する副作用の内訳は、血中プロラクチン減少 (5 件) 及び低プロラクチン血症 (1 件) であり、月経再開に伴う月経合併症に関連する副作用は認められなかった。

心血管系の副作用について、承認時までの臨床試験では、類薬と比較して発現率が高くなかったが、本剤と同様のキノリノン骨格を有するベスナリノン、シロスタゾールが PDE3 阻害作用を有することも踏まえ、重点調査項目に設定された。心血管系の副作用の発現例数及び件数は、安全性解析対象症例 3,719 例中、18 例 23 件 (0.5%) 認められ、承認時までの臨床試験での発現率 (0.3%) と比較して、著しく増加する傾向は認められなかった。発現した副作用は、洞性徐脈 (5 件)、心

電図 QT 延長（3 件）等で、重篤な副作用は 6 例 7 件（心筋虚血、心電図異常 P 波、心不全、高血圧クリーゼ、不安定狭心症、急性心不全及び心電図 QT 延長（各 1 件））であり、転帰死亡 2 例（心不全及び急性心不全）、未回復 1 例（心電図 QT 延長）以外は、いずれも回復又は軽快であった。

申請者は、重点調査項目として検討された副作用について、既に添付文書の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項で注意喚起を行っており、承認時までの臨床試験及び他効能の製造販売後調査の成績と比較して副作用発現率、副作用の種類、重症度に特段の問題となる傾向は認められていないことから、新たな対応が必要な特段の問題はないと考えると説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象例 3,719 例から使用目的が統合失調症以外であった 14 例を除いた 3,705 例が有効性解析対象症例とされた。有効性の評価は、調査担当医師により、精神症状改善度（欲動性低下、思考障害、興奮、敵意・疑惑、不安・抑うつ、全般改善度）について、7 段階 8 区分（「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」）で判定された。なお、「中等度改善」及び「著明改善」と判定された症例を改善例とし、「判定不能」の症例を除いた症例中の改善率が算出された。

精神症状改善度のうち、「全般改善度」については、承認時までの臨床試験において評価されており、製造販売後調査と最も条件が近いと考えられた第Ⅲ相長期投与試験と参考までに比較された。その結果、本調査における改善率は 37.8%（1,375/3,635 例）であり（「判定不能」70 例を除く）、第Ⅲ相長期投与試験における 32.1%（104/324 例）と比較して、改善率が低くなる傾向は認められなかった。

2-2-1 有効性に影響を及ぼす要因

有効性評価項目である全般改善度について、有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（20 歳未満、20～30 歳未満、30～40 歳未満、40～50 歳未満、50～60 歳未満、60～70 歳未満、70 歳以上）、年齢層（15 歳未満、15～65 歳未満及び 65 歳以上）、投与開始時の受診区分（入院、外来）、病型（ICD-10：妄想型、破瓜型、緊張型、鑑別不能型、統合失調症後抑うつ、残遺型、単純型、他の統合失調症、特定不能及び未入力）、病型（DSM-IV：妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型及び未入力）、罹病期間（1 年未満、1～5 年未満、5～10 年未満、10～20 年未満、20 年以上、不明及び未入力）、発症回数（初発、2 回目、3 回目、4 回目、5 回目以上、不明及び未入力）、合併症の有無、合併症の種類（糖尿病、高血圧症、高脂血症、肝疾患及び腎疾患）、併用薬の有無、併用薬の種類（催眠鎮静剤・抗不安剤、抗てんかん剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、下剤・浣腸剤及び抗精神病薬）、前治療薬（本剤投与開始前 1 カ月間に使用した抗精神病薬）の有無、単剤治療（本剤投与開始前 1 カ月間及び投与中に抗精神病薬の使用なし）、統合失調症に対する併用療法の有無、1 日平均投与量（3 mg 未満、3～6 mg 未満、6～12 mg 未満、12～24 mg 未満、24～30 mg 未満及び 30 mg 以上）、投与期間（4 週未満、4～8 週未満、8～24 週未満、24～52 週未満、52 週以上）、総投与量（420 mg 未満、420～840 mg 未満、840～2520mg 未満、2520～

5460 mg 未満、5460 mg 以上) について検討が行われた。その結果、性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、病型、罹病期間、発症回数、合併症の有無、併用薬の有無、前治療薬の有無、単剤治療、投与期間及び総投与量において、改善率に有意差が認められた。

これら有意差が認められた要因について、申請者は以下のように説明した。

性別について、男性の改善率は 34.4% (541/1,571 例、「判定不能」29 例を除く) であり、女性の改善率 40.4% (834/2,064 例、「判定不能」41 例を除く) より低かった。統合失調症の発症年齢、経過及び転帰について、男性では女性と比較して発症年齢が低く、経過及び転帰は臨床的により重篤であるという報告 (Schizophr Res 2008; 100(1): 4-19、橋本亮太, 臨床精神医学. アークメディア; 2001, 40(2): 163-166) もあり、本調査においても同様の傾向が認められたものと考えられる。

年齢別については、年齢が高くなるに従って改善率が低くなる傾向が認められ (例えば、20 歳以上 30 歳未満で 48.8% (308/631 例、「判定不能」14 例を除く)、60 歳以上 70 歳未満で 28.9% (124/429 例、「判定不能」8 例を除く)、また、年齢層別の改善率は、15 歳未満で 44.4% (8/18 例)、15 歳以上 65 歳未満で 38.7% (1,238/3,195 例、「判定不能」62 例を除く)、65 歳以上で 30.6% (129/422 例、「判定不能」8 例を除く) であり、年齢が高い患者では改善率が低い傾向が認められた。一般に統合失調症患者では、再発を繰り返すことにより薬剤に対する反応性が低下し、治療抵抗性となる傾向が報告 (J Clin Psychiatry 1996; 57(9): 5-9) されており、本調査において該当する症例が難治例か否かについては調査を行っていないものの、同様の傾向が認められた可能性が考えられる。

投与開始時の受診区分別の改善率は、入院で 35.7% (612/1,714 例、「判定不能」23 例を除く)、外来で 39.7% (763/1,921 例、「判定不能」47 例を除く) であり、入院患者の改善率が低かった。入院症例の 40% 以上が罹病期間 20 年以上であったことから、入院治療を要する患者では症状が慢性化しているものと考えられた。その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) における有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。

小児 (15 歳未満) : 安全性及び有効性解析対象症例として 18 例が収集された。副作用発現率は 22.2% (4/18 例) であり、成人 (15 歳以上 65 歳未満) の 28.4% (928/3,268 例) を上回るものではなかった。報告された副作用は、異常行動、アカシジア、感覚鈍麻、パーキンソニズム及び悪心各 1 件であり、小児に特異的な事象はなく、すべて非重篤で転帰は回復であった。また、小児における改善率は 44.4% (8/18 例) であり、成人の 38.7% (1238/3195 例) と比較してやや高い傾向であった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 433 例が収集され、安全性解析対象症例から使用目的が統合失調症以外の 3 例を除いた 430 例が有効性解析対象症例とされた。高齢者の副作用発現率は 25.4% (110/433 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) の 28.4% (932/3,286 例) を上回るものではなかった。高齢者のみに発現していた副作用は尿路感染、低プロラクチン血症、過小食、失見当職、幻視、自傷行動、筋緊張亢進、記憶障害、パーキンソン病、心不全、上気道の炎症、

鼓腸、亜イレウス、変形性関節症、骨粗鬆症、腎不全、血中カリウム増加、血中尿素増加及び開放創（各 1 件）であり、未知の事象は尿路感染、自傷行動、記憶障害、心不全、変形性関節症、骨粗鬆症、腎不全及び開放創であったが、いずれも 1 件のみであり、合併症等の患者背景の影響も考えられ、本剤との因果関係が明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考えられた。有効性について、高齢者における改善率 30.6%（129/422 例）は、非高齢者の 38.8%（1,246/3,213 例）と比較して低かった（「2-2-1 有効性に影響を及ぼす要因」の項参照）。

妊産婦:安全性及び有効性解析対象症例として 9 例収集され、母体に関する副作用が 5 例 10 件、出生児に関する副作用が 2 例 3 件報告された。母体に関する副作用は、アカシジア及びジスキネジー（各 2 件）、錯乱状態、妄想、自殺企図、ジストニー、パーキソニズム及び自然流産（各 1 件）であった。自然流産を除き、妊産婦に特異的な副作用は認められず、転帰はいずれも回復又は軽快であった。なお、出生児 2 例に 3 件の副作用（心臓弁膜症・心室中隔欠損症、胎児ジストレス症候群）が認められたが、いずれの副作用も転帰は回復であった。また、妊産婦における改善率は 55.6%（5/9 例）であった。

腎機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象症例として 13 例が収集された。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 46.2%（6/13 例）及び 28.0%（1,036/3,706 例）であり、腎機能障害「あり」症例で高い傾向を示したものの、有意差は認められなかった。腎機能障害「あり」症例で発現した副作用は、パーキソニズム（2 件）、不眠症、落ち着きのなさ、不安定狭心症、胸部不快感、便秘、腎不全、尿閉、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重減少、転倒及び捻挫（各 1 件）であり、腎機能障害「あり」症例のみに認められた副作用は、不安定狭心症、腎不全及び末梢性浮腫（各 1 件）であった。このうち、不安定狭心症及び腎不全については、未知の副作用であったが、いずれの事象も本剤との因果関係は明確ではなかった。また、腎機能障害の有無別の改善率は、それぞれ 25.0%（3/12 例）及び 37.9%（1,372/3,623 例）であり、腎機能障害「あり」症例で低い傾向であったが、有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者:安全性及び有効性解析対象症例として 164 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 29.9%（49/164 例）及び 27.9%（993/3,555 例）であり同程度であった。肝機能障害「あり」症例のみに発現した未知の副作用として、心電図 ST 部分上昇 1 件が認められたが、肝疾患に起因した可能性は低いことから、現時点で新たな対応は不要と考えられた。また、肝機能障害の有無別の改善率は、それぞれ 35.6%（58/163 例）及び 37.9%（1,317/3,472 例）であり同程度であった。

以上より申請者は、特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査（長期使用に関する調査）における特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 特定使用成績調査（糖尿病に関する調査）の概要

3-1 安全性

安全性解析対象症例として 119 例が収集され、副作用発現率は 19.3%（23/119 例、48 件）であった。発現した主な副作用は、不眠症 5 件等の精神障害であった。未知・重篤な副作用として、

尿閉 1 件が認められたが、転帰は回復であり、本剤の再投与により尿閉の再発は認められておらず、本剤と尿閉との関連は考えにくい症例であった。

3-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、使用目的、病型、罹病期間、発症回数、糖尿病の病型分類、糖尿病以外の合併症の種類、既往歴の有無、自殺企図歴の有無、過敏性素因の有無、併用薬の有無、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療、統合失調症に対する併用療法の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量及び BMI について、要因別に副作用発現率が検討されたが、有意差が認められた要因はなかった。

3-1-2 糖代謝に及ぼす影響

糖代謝に関する副作用として、重篤なグリコヘモグロビン増加 1 件、非重篤な副作用として、耐糖能異常 2 件及び体重増加 1 件が認められたことから、申請者は、糖尿病を合併している統合失調症患者に本剤を使用する場合は、添付文書の「警告」欄に記載のとおり、血糖値の測定等の観察を十分に行うことが重要であると説明し、機構は了承した。

3-1-3 重点調査項目

重点調査項目としていた錐体外路系副作用、悪性症候群、水中毒、体重減少、プロラクチン低下及び心血管系副作用については、錐体外路系副作用として、運動緩慢、ジストニー及び嚥下障害各 1 件が認められたが、いずれの副作用も非重篤で、未回復のジストニー以外は軽快であった。

3-2 有効性

有効性解析対象症例として 119 例が収集され、改善率は 16.0% (19/119 例) であった (評価基準は「2. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)」と同様)。本調査の改善率が特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) における改善率 (37.8%) と比較して低かったことについて、申請者は、本調査においては、年齢が高い、罹病期間が長い症例が多くを占めており、このことが改善率に影響を及ぼした要因であると考えたと説明し、機構はこれを了承した。

3-2-1 有効性に影響を及ぼす要因

性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、病型、罹病期間、発症回数、合併症の種類、併用薬の有無、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療、統合失調症に対する併用療法の有無、1 日平均投与量、投与期間、総投与量及び BMI について、要因別に改善率が検討された。その結果、病型、罹病期間、肝疾患合併の有無、精神神経用剤の有無及び BMI において有意差が認められたが、本剤の有効性について新たな対応が必要となるような問題は認められなかった。

3-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、肝機能障害を有する患者) については、収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において、小児、妊産婦及び腎機能障害を有する患者は収集されなかった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性及び有効性解析対象症例として 41 例が収集された。副作用発現率は 24.4% (10/41 例) で、非高齢者の 16.7% (13/78 例) と有意差はなかった。高齢者で発現した副作用は幻覚及び妄想 (各 3 件) 等で、未知・重篤な副作用として尿閉 (1 件) が認められた (「3-1 安全性」の項参照)。また、高齢者の改善率は、12.2% (5/41 例) であり、非高齢者の 17.9% (14/78 例) と有意差はなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として 12 例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ 25.0% (3/12 例) 及び 18.7% (20/107 例) で有意差はなかった。肝機能障害「あり」症例で発現した副作用は、不眠症、嘔気及びジストニア (各 1 件) で、肝機能障害を有する患者特有な副作用は認められなかった。また、肝機能障害の有無別の改善率は、それぞれ 50.0% (6/12 例) 及び 12.1% (13/107 例) で、肝機能障害「あり」症例で低くなる傾向はなかった。

機構は、特定使用成績調査 (糖尿病に関する調査) における特別な背景を有する患者 (高齢者、肝機能障害を有する患者) について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 特定使用成績調査 (水中毒に関する調査) の概要

4-1 安全性

安全性解析対象症例として 122 例が収集された。副作用発現率は 21.3% (26/122 例、55 件) であった。発現した主な副作用は、激越 (3 件) 等の精神障害であり、水中毒の発現は認められなかった。なお、水中毒に関連する副作用として、多飲症、低ナトリウム血症及び血中ナトリウム減少 (各 1 件) が認められたが、いずれの副作用も非重篤で転帰は回復であった。

4-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、使用目的、病型、罹病期間、発症回数、合併症の有無、合併症の種類、既往歴の有無、既往歴の種類、自殺企図歴の有無、過敏性素因の有無、併用薬の有無、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療、統合失調症に対する併用療法の有無、併用療法の有無及び 1 日平均投与量について、要因別に副作用発現率が検討された。その結果、前治療薬の有無別で有意差が認められたが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

4-1-2 重点調査項目

重点調査項目としていた耐糖能異常、錐体外路系副作用、悪性症候群、水中毒、体重減少、プロラクチン低下及び心血管系副作用については、耐糖能異常関連の副作用として、血中ブドウ糖増加 (2 件)、錐体外路系副作用として振戦 (2 件)、パーキンソニズム及びパーキンソン歩行 (各 1 件)、また、血中プロラクチン減少 (1 件) が認められた。いずれの副作用も非重篤で、未回復のパーキンソン歩行以外の転帰は回復又は軽快であった。

4-2 有効性

有効性解析対象症例として 122 例が収集され、改善率は 37.5% (45/120 例) であり (判定不能 2 例を除く) であった (評価基準は「2. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査)」と同様)。

4-2-1 有効性に影響を及ぼす要因

性別、年齢、年齢層、病型、罹病期間、発症回数、合併症の有無、合併症の種類、併用薬の有無、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療、統合失調症に対する併用療法の有無、1 日平均投与量、投与期間及び総投与量について、要因別に改善率が検討された。その結果、年齢、罹病期間、併用薬の有無、前治療薬の有無及び単剤治療で有意差が認められたが、新たな対応が必要となるような問題は認められなかった。

4-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、収集された症例より抽出され、安全性及び有効性について検討された。なお、本調査において、妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15歳未満）：小児症例（14歳）1例が収集されたが、副作用は認められず、有効性評価は「不変」であった。

高齢者（65歳以上）：安全性及び有効性評価対象症例として25例が収集された。高齢者の副作用発現率は16.0%（4/25例、11件）で、非高齢者の22.7%（22/97例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。高齢者で発現した副作用は、血中クレアチニン増加、血中カリウム減少等（各1件）で、いずれも既知・非重篤な副作用であった。また、高齢者の改善率は29.2%（7/24例）で、非高齢者の39.6%（38/96例）と比較してやや低かったものの有意差はなかった（判定不能1例を除く）。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として1例が収集されたが、副作用は認められず、有効性評価は「不変」であった。

肝機能障害を有する患者：安全性及び有効性解析対象症例として4例が収集されたが、副作用は認められず、有効性評価は「中等度改善」3例及び「軽度改善」1例であった。

機構は、特定使用成績調査（水中毒に関する調査）における特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 特定使用成績調査（急性期に関する調査）の概要

5-1 安全性

収集された966例から、計22例（初回投与以降来院なし18例、登録違反4例）を除いた944例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は、19.0%（179/944例、265件）であった。主な副作用は、アカシジア（47件）、便秘（23件）、流涎過多（15件）、振戦（14件）、傾眠（12件）、不眠症及び悪心（各10件）であり、承認時及び他の特定使用成績調査と比較して発現した副作用の種類、発現率ともに特異的な傾向は認められなかった。未知・重篤な副作用として、誤嚥性肺炎、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び心電図QT延長（各1件）が認められ、誤嚥性肺炎の転帰は未回復であったが、その他の副作用はそれぞれ軽快及び回復であった。

5-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、使用目的、病型、罹病期間、発症回数、合併症の有無、合併症の種類、既往歴の有無、自殺企図歴の有無、過敏性素因の有無、併用薬の有無、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療、統合失調症に対する併用療法の有無、その他の併用療法の有無、投与開始時の剤形、1日平均投与量及び投与開始時の1日投与量について、要因別に副作用発現率が検討された。その結果、性別、投与開始時の受診区分、罹病期間、発症回数、合併症の種類、併用薬の有無、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療及びその他の併用療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められたが、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

5-2 有効性

安全性解析対象症例 944 例から、使用目的が統合失調症以外であった 3 例を除いた 941 例が有効性解析対象症例とされた。このうち、投与開始前に簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale : BPRS) が判定されていない 2 例を除いた 939 例が有効性 (BPRS) 解析対象症例、8 週時点あるいは投与中止時の全般改善度が判定されていない 69 例を除いた 872 例が有効性 (全般改善度) 解析対象症例とされた。なお、BPRS 解析対象症例 939 例のうちで、本剤投与前及び投与 8 週目の BPRS スコアが評価できたのは 671 例であった。全般改善度は、本剤投与開始 8 週後又は本剤投与中止時に本剤投与開始前と比較した 7 段階 8 区分 (「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」、「判定不能」) で判定され、「中等度改善」以上の症例割合が改善率とされた。なお、「中等度改善」及び「著明改善」と判定された症例を改善例とし、「判定不能」の症例を除いた症例中の改善率が算出された。

本剤投与開始時の BPRS トータルスコア (平均値±標準偏差) は 63.47 ± 15.56 、投与開始後 8 週時における投与開始時からの変化量は -23.47 ± 16.07 であった。本剤投与開始時の BPRS コアスコアは 17.99 ± 4.92 、投与 8 週時は 10.66 ± 4.58 であり、投与開始時から投与 8 週時の変化量は -7.33 ± 5.25 であり、クラスター別による欲動性低下、思考障害、興奮、敵意・疑惑、不安・抑うつにおいても、投与開始時から投与 8 週目までの各時点において減少がみられた。また、全般改善度について、改善率は 55.0% (474/862 例、「判定不能」10 例を除く) であった。申請者は、本調査は臨床試験等と異なり使用実態下での調査であるため、他の抗精神病薬との併用も多く、必ずしも本剤単独での臨床効果を示しているわけではないが、急性期統合失調症に対する本剤の臨床的有用性を確認することができたと説明した。

機構は、本調査において、本剤の有効性を否定するような結果は得られていないことから、本剤の急性期統合失調症に対する有効性に特段の問題はないと判断した。

5-2-1 有効性に影響を及ぼす要因

有効性 (全般改善度) 解析対象症例 872 例について、性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、病型、罹病期間、発症回数、合併症の有無、合併症の種類、既往歴の有無、併用薬の有無、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療、統合失調症に対する併用療法の有無、投与開始時の剤形、投与開始時の 1 日投与量、1 日平均投与量、1 日最大投与量、1 日最頻投与量、投与期間及び総投与量の各要因別に改善率が検討された。その結果、病型、罹病期間、発症回数、併用薬の種類、前治療薬の有無、単剤治療、投与期間及び総投与量における解析で改善率に有意差が認められた。改善率に有意差が認められた要因の多くは、罹病期間、発症回数、年齢などの患者の背景因子が関連しているものと推測されたが、有効性について新たな対応が必要となる特段の問題は認められなかった。

5-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) については、収集された症例より抽出され、安全性及び有効性 (全般改善度) について検討された。なお、本調査において、妊産婦症例は収集されなかった。

小児 (15 歳未満) : 小児症例 2 例 (いずれも 13 歳) が収集されたが、副作用は認められなかった。また、小児症例 2 例の有効性評価は、それぞれ「軽度改善」と「軽度悪化」であった。

高齢者 (65 歳以上) : 安全性解析対象症例として 105 例、有効性解析対象症例として 99 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 17.1% (18/105 例、21 件) であり、非高齢者の 19.2% (161/839

例)と同程度であった。高齢者で発現した副作用は、振戦及び便秘(各3件)、アカシジア(2件)等で、未知の副作用は認められず、高齢者に特異的な副作用も認められなかった。また、高齢者の改善率は51.0%(50/98例、「判定不能」1例を除く)で、非高齢者の55.5%(424/764例、「判定不能」9例を除く)と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として3例、有効性解析対象症例として2例が収集された。1例に2件の副作用(浮動性めまい、構音障害)が認められたが、いずれも既知・非重篤な副作用であった。また、2例の有効性評価は、いずれも「中等度改善」であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として31例、有効性解析対象症例として25例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ19.4%(6/31例、11件)及び18.9%(173/913例)であり同程度であった。肝機能障害「あり」症例で発現した副作用は、肝機能障害(2件)、他は各1件で、いずれも非重篤であった。肝機能障害「あり」症例のみで認められた副作用は乳房不快感(1件)のみであった。また、肝機能障害の有無別の改善率は、それぞれ48.0%(12/25例)及び55.2%(462/837例、「判定不能」10例を除く)であり同程度であった。

機構は、特定使用成績調査(急性期に関する調査)における特別な背景を有する患者(小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 特定使用成績調査(妊産婦に関する調査)の概要

症例登録期間中に妊娠症例30例が登録され、このうち20例の調査票が収集された。調査票が回収できなかった10例の内訳は、妊娠情報について詳細不明(他院処方、患者来院せず)5例、患者個人情報保護3例、医療機関に製造販売後調査の契約システムなし1例及び医師多忙1例であった。なお、本調査において、本剤の有効性に関する検討はされていない。

6-1 安全性

20例中出産に至った症例は15例、4例は出産に至らず、また、1例は出産の有無が不明であった。出産に至った15例の分娩法の内訳は、正常分娩9例、帝王切開4例、誘発分娩1例及び不明1例であった。出産に至らなかった4例の内訳は、流産、自然流産、人工流産及び子宮外妊娠各1例であった。

安全性解析対象症例20例において、母体4例4件の副作用(悪心、流産、自然流産及び異所性妊娠各1件)が、出生児2例に3件の副作用(心臓弁膜疾患、心室中隔欠損及び新生児薬物離脱症候群各1件)が認められた。申請者は、これらの副作用について以下のように説明した。

母体に発現した事象は、いずれも妊娠、出産時に一般に認められるものであり、本剤との関連性を評価することは困難と考える。出生児に発現した心臓弁膜疾患及び心室中隔欠損(同一症例)は、新生児にみられる代表的な先天性疾患の一つであることから、この事象についても本剤との関連性を評価することは困難と考える。また、新生児薬物離脱症候群については、情報不足であり評価は困難であった。なお、現行の使用上の注意の「その他の副作用」の項に、流産、薬剤離脱症候群を記載しており、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にも必要な情報を記載し注意喚起していることから、本調査の結果から使用上の注意の改訂等のさらなる対応は必要ないと考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6-1-1 重点調査項目

重点調査項目としていた耐糖能異常、錐体外路系副作用、悪性症候群、水中毒、体重減少、プロラクチン低下及び心血管系副作用については、該当する有害事象、副作用の発現は認められなかった。

以上の特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の結果を踏まえ、機構は、本剤の妊産婦に対する安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 特定使用成績調査（双極性障害に関する調査）の概要

7-1 安全性

収集された 633 例から、計 7 例（症例登録後受診なし 6 例、症例登録後服用なし 1 例）を除いた 626 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は、27.2%（170/626 例、275 件）であり、承認時の 75.0%（144/192 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、アカシジア（48 件）、傾眠及び振戦（各 18 件）、流涎過多（17 件）、抑うつ症状（14 件）、抑うつ気分及びパーキンソニズム（各 12 件）、構語障害及び倦怠感（各 7 件）、不眠症及び運動緩慢（各 6 件）、悪心（5 件）であり、承認時と比較して、本調査で特に問題となる事象は認められなかった。

7-1-1 安全性に影響を及ぼす要因

治験時との比較、性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、使用目的、気分障害の分類、急速交代型の有無、罹病期間、発症回数、合併症の有無、合併症の種類、過敏性素因の有無、既往歴の有無、自殺企図歴の有無、併用薬の有無、併用薬の種類、単剤治療、双極性障害に対する薬剤以外の治療の有無、薬剤以外のその他併用療法の有無、1 日平均投与量、投与開始日の 1 日投与量、投与期間、投与開始時の気分エピソード分類、投与開始時 CGI-BP（Clinical Global Impression-Bipolar）（躁病）、投与開始時 CGI-BP（うつ病）及び投与開始時 CGI-BP（総合）について、要因別に副作用発現率が検討された。その結果、治験時との比較、年齢、年齢層、合併症の有無、合併症の種類、既往歴の有無、併用薬の有無、併用薬の種類、単剤治療及び薬剤以外のその他併用療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

1 日平均投与量については、「24 mg 未満」症例の副作用発現率が 36.4%（145/398 例）、「24 mg」症例が 7.3%（12/164 例）、「24 mg 超」症例が 20.6%（13/63 例）であり、「24 mg 未満」症例で高く、「24 mg」症例で低かった。これは、副作用発現時に投与量を減量していることが影響している可能性が考えられた。また、投与期間別では、投与期間が短いほど副作用発現率が高い傾向が認められ（例えば、「4 週未満」32.6%（28/86 例）、「52 週以上」18.2%（36/198 例））、副作用の発現により投与を中止した影響が考えられた。その他の背景因子についても検討したが、現時点で新たな対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特定使用成績調査（双極性障害に関する調査）における安全性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7-2 有効性

安全性解析対象症例 626 例から、計 5 例（登録違反 4 例、使用目的が双極性障害における躁症状の改善ではない 1 例）を除いた 621 例が有効性解析対象症例とされた。調査担当医師により、精神症状の推移（ヤング躁病評価尺度：Young Mania Rating Scale (YMRS)、CGI-BP 及び気分エピソード）、全般改善度（7 段階 8 区分：「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「変化なし」、「やや悪化」、「悪化」、「著明悪化」、「判定不能」）が判定され、本剤投与開始前と比較された。

YMRS トータルスコア（平均値±標準偏差）の推移は、投与開始時（開始前）の 26.7 ± 11.7 から、1 カ月後には 13.9 ± 11.7 （変化量： -12.8 ± 12.7 ）、12 カ月後には 6.9 ± 10.4 （変化量： -19.9 ± 13.6 ）へと低下した。承認時まで実施された治験のうち、躁病エピソード又は混合型エピソードを呈した双極 I 型障害患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果（投与 3 週間後）と、本調査における双極 I 型障害患者を対象とした結果（投与 1 カ月後）を参考までに比較したところ、YMRS トータルスコアの投与前からの変化量は、治験では -12.0 ± 12.9 （ $n=122$ ）、本調査では -14.6 ± 13.4 （ $n=446$ ）であり、同程度の成績であった。

CGI-BP(総合)の推移は、投与開始時の 4.4 ± 1.2 から、1 カ月後には 3.0 ± 1.4 （変化量： -1.4 ± 1.5 ）、12 カ月後には 2.2 ± 1.4 （変化量： -2.2 ± 1.7 ）へと低下した。CGI-BP(躁病)の推移は、投与開始時の 4.4 ± 1.3 から、1 カ月後に 3.0 ± 1.4 （変化量： -1.5 ± 1.5 ）、12 カ月後には 1.9 ± 1.3 （変化量： -2.5 ± 1.7 ）へと低下した。なお、気分エピソード分類の躁病、軽躁病及び各エピソードが各観察時点でどのように変化したかが検討されたが、各時点の観測数が大きく異なるため、各エピソードの変化を時系列で調べることはできなかった。

また、調査担当医師が判定した最終全般改善度を集計した結果、「改善」以上の改善率は 71.5%（435/608 例、「判定不能」13 例を除く）であった。

7-2-1 有効性に影響を及ぼす要因

性別、年齢、年齢層、投与開始時の受診区分、気分障害の分類、急速交代型の有無、罹病期間、発症回数、合併症の有無、合併症の種類、過敏性素因の有無、既往歴の有無、自殺企図歴の有無、併用薬の有無、併用薬の種類、単剤治療、薬剤以外のその他併用療法の有無、1 日平均投与量、投与開始日の 1 日投与量、投与期間、投与開始時の気分エピソード分類、投与開始時 CGI-BP（躁病）、投与開始時 CGI-BP（うつ病）及び投与開始時 CGI-BP（総合）について、要因別に改善率が検討された。その結果、罹病期間、発症回数及び投与期間における解析で改善率に有意差が認められたが、本剤の有効性について新たな対応が必要となるような問題は認められなかった。

7-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、収集された症例より抽出され、安全性及び有効性（全般改善度）が検討された。なお、本調査において、妊産婦症例は収集されなかった。

小児（15 歳未満）：小児症例 1 例（13 歳）が収集されたが副作用は認められず、有効性評価は「著明改善」であった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 122 例、有効性解析対象症例として 120 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 35.2%（43/122 例、68 件）で、非高齢者の 25.2%（127/504 例）と比較して高かった。高齢者で発現した主な副作用は、パーキンソニズム（9 件）、抑うつ症状（8 件）、流涎過多、アカシジア及び振戦（各 4 件）で、重篤な副作用として腹部膨満、腹痛、悪心、抑うつ症状及びパーキンソニズム（各 1 件）が認められたが、いずれの副作用も既知であ

り、投与中止により回復又は軽快している。また、高齢者の改善率は76.9%（90/117例、「判定不能」3例を除く）で、非高齢者の70.3%（345/491例、「判定不能」10例を除く）と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者として8例が収集され、2例3件の副作用が認められた。発現した副作用は、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖増加及び抑うつ気分（各1件）で、グリコヘモグロビン増加及び血中ブドウ糖増加（同一症例）は重篤な副作用として報告されたが、本症例は糖尿病、糖尿病性腎症、高血圧症、高脂血症等多くの疾患を合併しており、担当医師は合併症である糖尿病の悪化に伴うものと判断している。なお、抑うつ気分は既知・非重篤であった。また、腎機能障害「あり」症例の有効性については、8例中7例が「改善」以上であった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者として35例が収集された。肝機能障害の有無別の副作用発現率は、それぞれ34.3%（12/35例、19件）及び26.7%（158/591例）であり有意差はなかった。肝機能障害「あり」症例で発現した副作用は、流涎過多（4件）、傾眠、振戦、血中ブドウ糖増加（各2件）等であり、肝機能障害に起因する副作用は認められなかった。なお、重篤な副作用としてグリコヘモグロビン増加及び血中ブドウ糖増加各1件（同一症例）が認められた（本症例は、「腎機能障害を有する患者」の項で記載した症例と同一症例）。また、肝機能障害の有無別の改善率は、それぞれ81.3%（26/32例、「判定不能」2例を除く）及び71.0%（409/576例、「判定不能」11例を除く）であり有意差はなかった。

機構は、特定使用成績調査（双極性障害に関する調査）における特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 製造販売後臨床試験の概要

高血糖、糖尿病及びその既往がない統合失調症患者を対象として、本剤の糖代謝に及ぼす影響を検討し、併せて有効性及び安全性について検討することを目的に、本剤投与期間を52週間（1年）とする多施設共同非盲検による製造販売後臨床試験が実施された。国内41施設より、糖代謝解析対象症例として101例（新規治療群：43例、既治療群：58例）、有効性解析対象症例として100例（新規治療群：43例、既治療群：57例）及び安全性解析対象症例として111例（新規治療群：48例、既治療群：63例）が収集された。

8-1 糖代謝に及ぼす影響

8-1-1 主要評価項目（空腹時血糖）

糖代謝解析対象症例101例において、空腹時血糖値が126 mg/dL以上を示した被験者は認められなかった。110 mg/dL以上を示した被験者は、投与群全体で5例（5.0%）、そのうち新規治療群で1例（2.3%）及び既治療群で4例（6.9%）であった。また、随時血糖値が200 mg/dL以上を示した被験者も認められなかった。140 mg/dL以上を示した被験者は、既治療群の1例に認められた。これらの高値は、いずれも一時的なもので、本剤の投与を変更せず、未治療で回復している。なお、空腹時血糖値が110 mg/dL以上又は随時血糖値が140 mg/dL以上を示した6例を対象に、糖代謝総合評価委員による総合評価が実施された結果、いずれの症例も本剤に関連すると考えられ

る糖代謝異常は認められないと判断されている。

8-1-2 副次的評価項目 (HbA1c、グリコアルブミン、空腹時 CPR、アディポネクチン、レプチン、HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance)、摂食量、体重及び腹囲)

副次的評価項目のいずれの平均推移値は、本剤投与前から投与後 52 週まで明らかな変化は認められず、本剤投与開始後に HbA1c が基準値上限の 5.8%を超えた被験者も認められなかった。なお、新規治療群において、体重及び摂食量が軽度増加し、空腹時 CPR、レプチン、HOMA-IR 及び腹囲の軽度増加、アディポネクチンの軽度減少が認められた。

8-2 有効性

8-2-1 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)

PANSS の評価は、PANSS 日本語版を用い、7 段階 (「なし」、「ごく軽度」、「軽度」、「中等度」、「やや重度」、「重度」及び「最重度」) で評価された。

投与群全体の PANSS 評価尺度の平均値 (LOCF) は、すべての項目 (全尺度重症度合計、陽性尺度重症度合計、陰性尺度重症度合計、総合精神病理尺度重症度合計) において本剤投与前より低値を示し、投与開始後 52 週の全尺度重症度合計は、投与開始前から 20.4 ± 22.1 (平均値 \pm 標準偏差) 減少した。

8-2-2 Clinical Global Impression-Global Improvement (CGI-I)

CGI-I は、PANSS 評価及び精神症状の推移を参考に、ベースラインとの比較を基に、7 段階 (「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」及び「著明悪化」) で評価された。

投与群全体の投与開始後 4 週及び 52 週における「中等度改善」以上の改善率 (LOCF) は、それぞれ 21.0% (21/100 例) 及び 53.0% (53/100 例) であった。「軽度改善」以上の改善率 (LOCF) は、それぞれ 67.0% (67/100 例) 及び 78.0% (78/100 例)。

8-3 安全性

安全性解析対象症例 111 例において、有害事象は 105 例に 514 件認められ、有害事象の発現率は 94.6% (105/111 例) であった。発現した主な有害事象は、血中プロラクチン減少 (46 件)、鼻咽頭炎 (38 件)、アカシジア (22 件)、体重増加 (19 件)、便秘 (18 件)、不眠症 (16 件) であった。重篤な有害事象は、10 例に 13 件認められ、精神症状 (5 件)、落ち着きのなさ (2 件) 等であり、未回復 1 件 (激越)、不明 2 件 (精神症状、大腸癌) 以外の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。なお、本試験において、死亡症例は認められなかった。

副作用は 93 例に 255 件認められ、副作用発現率は 83.8% (93/111 例) であった。発現した主な副作用は、血中プロラクチン減少 (46 件)、アカシジア (22 件)、体重増加 (17 件)、不眠症 (13 件) であった。重篤な副作用は、5 例に 5 件認められ、精神症状 (3 件)、無力症及びうつ病 (各 1 件) であり、転帰不明の 1 件 (精神症状) 以外は、いずれも回復であった。

本試験の結果より、機構は本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

9. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用の発現例数及び件数は 1,493 例 2,268 件（自発報告から 1,226 例 1,878 件、製造販売後調査から 267 例 390 件）であった。このうち、使用上の注意から予測できない（未知）副作用は 404 例 502 件であった。主な未知・重篤な副作用は、肺炎（28 件）、意識変容状態（23 件）、死亡（15 件）、てんかん（14 件）、突然死（12 件）、心不全、早産、統合失調症、急性腎不全及び異常行動（各 10 件）で、これらを含めて、再審査期間中に収集された事象のうち、転帰が死亡の副作用は 153 例 192 件（死亡（15 件）、突然死（12 件）、肺炎（8 件）、心不全（7 件）等）であった。これらの未知・重篤な副作用及び転帰死亡症例について、申請者は以下のように説明した。

未知・重篤な副作用及び転帰死亡症例について、臨床上的重要性、転帰、累積件数等の観点から検討したが、いずれも併用薬等他の要因との関連も考えられる症例、基礎病態等他の要因との関連が強く疑われる症例、詳細情報が入手できず評価困難な症例等であり、現時点では特に新たな対応の必要はないと判断した。

なお、再審査期間中に感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用及び感染症について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

10. 相互作用

再審査期間中に収集された副作用は 10 例 10 件であり、転帰は回復又は軽快 4 例、不明 6 例であった。これらの症例について、申請者は以下のように説明した。

相互作用が疑われた薬剤のうちパロキセチン、クラリスロマイシン等、CYP2D6、CYP3A4 阻害作用を有する薬剤については、既に添付文書における使用上の注意の「相互作用」の項に記載していること、その他の薬剤について相互作用が疑われる薬物併用時の血中濃度の測定値が得られず、評価困難であり、本剤との関連性は明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、相互作用について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

11. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 29 年 8 月末時点において世界 50 カ国以上で承認されている。

再審査期間中に本邦でとられた重大な措置はなかった。また、再審査期間中に機構に報告された海外措置報告（14 件）は表 2 のとおりであった。

表 2 海外措置報告一覧

	機構提出（年月）	措置概要
措置報告 1	平成 21 月 11 月	欧州規制当局の委員会である Committee for Medicinal Products for Human Use(以下、「CHMP」)の要請を受け、アリピプラゾール（以下、「本剤」）を含む抗精神病薬の服用に伴う自殺関連事象（自殺既遂及び自殺企図）の発現率を比較する薬剤疫学試験（CN138-458）及び延長試験（CN138-537）を実施した。延長試験から得られた過去に抗精神病薬の投与記録のない患者計 5,114 例を対象として解析した結果、他の非定型抗精神病薬使用者と比較して本剤服用者における自殺関連事象（自殺企図又は自殺既遂）のリスク上昇は認められなかった（調整ハザード比 1.11、95%信頼区間：0.57～2.16）との報告がなされた。CHMPはこの報告書の評価に基づき、「本剤使用に伴う自殺リスクの上昇は認められないことが確認できた」との結

		論を採択した。
措置報告 2	平成 19 年 11 月	米国における効能追加（抗うつ薬との併用による大うつ病の治療）承認（2007 年 11 月 16 日）に伴い、添付文書に既存の抗うつ薬と同様の自殺関連事象に関する枠組み警告（Boxed Warning）が追加された。
措置報告 3	平成 21 年 3 月	米国食品医薬品局（以下、「FDA」）の Division of Psychiatry Products（以下、「DPP」）により、「開発中の向精神薬のすべての治験実施計画書において、いかなる適応症であろうとも自殺傾向に対する前向き評価を必ず規定しなければならない。この評価は全ての開発相の全ての治験実施計画書におけるすべての計画された観察時点において必須となる。評価尺度は、Columbia Classification Algorithm for Suicide Assessment に定められたものを採用し、推奨する評価尺度は The Columbia Suicide Severity Rating Scale（C-SSRS）である。」との指針が発出された。 この指針は即時施行とされ、DPP にこれから提出される全ての新しい治験実施計画書、DPP に申請済みの IND 下で現在進行中の治験実施計画書に対し適用された。また、この評価を規定した治験実施計画書はその改訂版を提出しなければならないとされた。
措置報告 4	平成 21 年 5 月	FDA による本剤を含む抗精神薬の米国添付文書改訂を求める勧告（白血球関連事象に関する警告及び使用上の注意の追加）がなされた。FDA 有害事象報告システムのデータベースにおける白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症の自発報告に対する再評価の結果、これらの事象は多くの抗精神薬と関連して報告され、その中には死亡例も含まれていたことが判明し、本剤を含む全ての抗精神薬において、白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症に対するリスクの上昇が示唆された。この結果に基づき、この情報を「新規安全性情報」とし、これらのリスクを記載していない全抗精神薬クラスにおいて、添付文書の「警告及び使用上の注意」に規定の文言を含める改訂（クラスラベル）の勧告がなされた。
措置報告 5	平成 21 年 5 月	CHMP は、Pharmacovigilance Working Party による抗精神薬と静脈血栓塞栓症とのリスクに関する評価結果に基づき、本剤を含む全ての抗精神薬について、静脈血栓塞栓症に対するリスク上昇に関する注意喚起を欧州製品情報に追記することを勧告した。
措置報告 6	平成 21 年 12 月	韓国食品医薬品安全庁が乳糖（無水乳糖及び乳糖水和物など）を含有する全ての経口剤、注射剤について、下記内容を使用上の注意に記載するよう指示した。 「次の患者には投与しないこと（経口剤及び注射剤に限る）。本剤は乳糖を含有しているため、ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、グルコース-ガラクトース吸収不良等の遺伝的な問題を有する患者には使用しないこと。」
措置報告 7	平成 23 年 8 月	FDA が安全性情報データベース（AERS）の市販後情報を評価した結果、妊娠中に定型あるいは非定型抗精神薬を使用した場合、新生児に錐体外路症状や離脱症状を引き起こす可能性が示唆された。これは公表文献の情報とも一致していた。FDA は、米国で市販されている本剤を含む全ての抗精神薬の添付文書に以下の注意喚起文を記載するよう指示した。 「妊娠：非催奇形性の作用 妊娠後期（第 3 トリメスター）に抗精神薬を服用した場合、分娩後の新生児に錐体外路症状や離脱症状を起こすおそれがある。また、「激越」、「筋緊張亢進」、「筋緊張低下」、「振戦」、「傾眠」、「呼吸困難」及び「摂食障害」の報告がある。これらの事象の重症度は様々で、自然に治癒する場合もあれば、集中治療室での治療や入院期間の延長を要する場合もある。妊娠時においては、胎児への潜在リスクを正当化する有益性がある場合のみ Abilify（アリピプラゾール）を使用すること。」 また、オーストラリア保健省薬品・医薬品行政局は、本剤を含む全ての抗精神薬の「Prescribing information」における妊婦に対する安全性情報の更新を指示するとともに、Australian pregnancy category を C に変更した。
措置報告 8	平成 22 年 10 月	Abilify ODT の包装資材であるアルミフィルムにおいて、米国での承認内容の 4 層フィルムとは異なる 3 層フィルムを使用した製品が出荷されたため、米国において回収を決定した。Abilify ODT の包装資材は、申請時は 3 層アルミフィルムであったが、上市までに Consumer Product Safety Commission の PPPA-16CFR 1700 法の観点から、4 層アルミフィルムに変更の申請を行い、承認を受けていた。出荷された製品が承認内容（4 層アルミフィルム）と異なるため、該当ロットの回収を決定した。
措置報告 9	平成 23 年 1 月	台湾食品医薬品局により、アスパルテームを含有する全ての薬剤について添付文書の警告に以下のとおり記載するよう指示された。 「フェニルケトン尿症を有する患者はアスパルテームを添加剤として含有する製品を使用してはいけない。」
措置報告 10	平成 23 年 11 月	製剤包装メーカー（米国、病院調剤に代わって患者向け薬剤を包装しているメーカー）で Abilify 2mg、5mg、10mg、15mg 錠を再包装する際、特定ロット品がβラクタム系抗生物質（ペニシリン）に二次汚染された可能性があるため、米国において当該ロット品の製剤包装メーカーによる自主回収に至った。
措置報告 11	平成 24 年 12 月	CHMP が「病的賭博」に関わる 24 の症例について、薬剤との関連性について評価した。その結果、24 症例の大部分が病的賭博の既往歴、他の抗精神薬の併用、統合失調症や双極性障害など常習行為を起こす危険因子を持つ基礎疾患等、多くの交絡因子があるものの、本剤が病的賭博症状を増悪させる可能性は完全に払拭できないと結論した。これに対し、大塚製薬は Summary of Product Characteristics（以下、「SmPC」）第 4.4 項に「病的賭博：エビリファイを処方された患者に病的賭博が稀に報告されたが、これらは市販後に報告されている。過去に病的賭博を発症している患者はリスクが増加する可能性があるため、注意して監視する必要がある（第 4.8 項を参照）。」と追加し第 4.8 項の「精神障害」に「病的賭博」を追加し、

		Package Leaflet 第2項の「エビリファイの使用には細心の注意を払うこと」の項目に、エビリファイ投与開始前に担当医に報告すべき症状として「過度のギャンブル行動の経験」を追加するとともに、第4項に「エビリファイの販売以降以下のような副作用が報告されているが、発生頻度は不明である：… 過度のギャンブル行動、…」と追加した。
措置報告 12	平成 25 年 3 月	CHMP は本剤に関して、Pharmacovigilance Risk Assessment Committee が提出した 16 回目の Periodic Safety Update Report の評価報告書に基づき、セロトニン症候群と肝不全を SmPC の第 4.8 項好ましくない作用 (Undesirable effects) に新たに追加すること並びに第 4.6 項妊娠及び授乳 (Fertility, pregnancy and lactation) の項に本剤のヒト乳汁移行について、第 4.5 項他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用 (Interaction with other medicinal products and other forms of interaction) の項にセロトニン症候群に関する潜在的な薬物相互作用についての情報を更新し、Package Leaflet もこれに従って改訂することを求めた。
措置報告 13	平成 25 年 3 月	米国において、打錠工程で不良品とされた本剤 (30mg 錠) のドラム (100 錠入りプリスターパック 21 個分) が、不注意でそのロットの他の部分と区別されることなく引き渡され、包装・出荷されたため、現行の GMP に逸脱するとして回収を決定した。
措置報告 14	平成 25 年 5 月	CHMP は本剤に関して、小児 (18 歳以下) の自殺リスクに関し、他の抗精神病薬との比較データは乏しいが、本剤を含む非定型抗精神病薬は投与開始 4 週間を超えても自殺リスクが依然としてあるというエビデンスがあることを SmPC の第 4.4 項 (警告と使用上の注意) に追加するよう求めた。この勧告は EU における小児用医薬品規制 (Paediatrics Regulation) の規制 No 1901/2006 の第 46 項に基づき提出された疫学研究の結果を受けて発出されたものである。

これらの措置報告に関して、最新の対応状況を踏まえて申請者は以下のように説明した。

措置報告 1 について、本剤では自殺関連事象のリスク上昇は認められていないことから、添付文書における対応は不要と考えた。

措置報告 2 について、当該情報入手時は、本邦ではうつ病の効能がなかったため対応不要としていたが、平成 25 年 6 月の追加効能承認時に本剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項において、うつ病・うつ状態に対して本剤を投与する際の自殺関連有害事象の発現に関する注意喚起を行った。

措置報告 3 について、報告時点で実施中の臨床試験では自殺リスクの高い患者を除外していたことから、プロトコル又は同意・説明文書の改訂は不要と考えたが、本報告については、国内で試験を実施している医療機関の長・治験責任医師へ情報伝達し注意喚起する予定とした (平成 21 年 5 月～6 月に伝達実施)。

措置報告 4 について、国内の添付文書において、白血球減少及び好中球減少は「その他の副作用」の項に記載しており、当該情報入手時は、国内で無顆粒球症の報告は 1 件のみであることから、添付文書における改訂は不要としていたが、その後、国内での該当症例が集積したため、平成 21 年 12 月に、「重大な副作用」の項に、無顆粒球症、白血球減少を追記した。

措置報告 5 について、国内では血栓塞栓症関連の事象として、肺塞栓症 4 件が報告されているが、いずれも肥満、静脈瘤、深部静脈血栓症、身体拘束の可能性等のリスクファクターが存在することから、本剤との関連性は明らかではなく、当該情報入手時は、添付文書における対応は不要としていたが、その後、国内での該当症例が集積したため、平成 22 年 3 月に、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、肺塞栓症、深部静脈血栓症を追記した。

措置報告 6 について、当該情報入手時は、国内では同様の事象の報告はないことから、添付文書における対応は不要と考えた。

措置報告 7 について、国内の添付文書において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること (妊娠中の投与に関する安全性は確立していない)」と記載しており、平成 22 年の米国 FDA の措置時点では、国内で報告された新生児における関連事象は、新生児薬物離脱症候群、新生児傾眠及び新生児チアノーゼ (各 1 件) であり、いずれも本剤との因果関係を示すものではないことから、添付文書における対応

は不要としていたが、その後、薬食安発 0322 第 1 号（平成 23 年 3 月）に基づいて、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、妊娠後期の抗精神病薬投与による新生児における離脱症状や錐体外路症状を追記し注意喚起を行った。

措置報告 8 について、回収となった製剤ロットは国内には出荷されておらず、対応は特に必要ないと考えた。

措置報告 9 について、当該情報入手時は、国内で口腔内崩壊錠が承認されていないことから、対応不要としていたが、平成 24 年 1 月に口腔内崩壊錠の承認時に本剤の添付文書に反映した。

措置報告 10 について、米国における製剤包装メーカーによる問題であり、本邦には影響はないことから、国内における対応は不要と考えた。

措置報告 11 について、当該情報入手時は、国内では同様の事象の症例報告はないことから添付文書における対応は不要としていたが、その後の国内外集積状況を踏まえ、平成 28 年 9 月に、「その他の副作用」の項に衝動制御障害を記載した。しかしながら、Company Core Data Sheet や米国、豪州等の海外添付文書が改訂されたこと、また、「その他の副作用」の項の改訂以降も国内外で継続して衝動制御障害の症例が報告されたことから、さらなる注意喚起が必要と判断し、平成 30 年 1 月に「重要な基本的注意」の項に衝動制御障害に関する記載を追記し注意喚起を強化することとした。

措置報告 12 について、セロトニン症候群は、当該情報入手時に集積された報告のうち、本剤との関連性が明確に認められる事象はなく、肝不全として集積されている 1 例は、「重大な副作用」の項に記載済みである肝機能障害の悪化に該当する事例と考えられた。また、ヒトの乳汁移行は既に添付文書に記載されている。以上より、添付文書における追加の対応は不要と考えた。

措置報告 13 について、回収となった製剤ロットは国内には出荷されておらず、国内における対応は不要と考えた。

措置報告 14 について、当該情報入手時は、国内では小児適応が承認されていないことから対応不要としていた。その後、平成 28 年 9 月の追加効能（小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性）承認時に追記の要否を検討したが、小児及び青年の自閉性障害患者に本剤を投与した際の自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクは既承認効能・効果を上回るものではなく、既に添付文書に自殺関連有害事象に関するリスクについて記載していることから、新たな注意喚起は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、措置報告に関して、対応済み以外については現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

12. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 1 報であり、申請者は以下のように説明した。

抗精神病薬薬物療法の投与経験の少ない小児及び青年に対する第二世代抗精神病薬投与の体重及び代謝に対する影響を検討するため、4～19 歳の小児及び青年 272 例を対象として、各第二世代抗精神病薬治療集団（本剤、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン）及び非治療集団に割付けを行い、体組成及び代謝パラメータを測定し、比較検討を行った。その結果、各第二世代抗精神病薬治療集団で、非治療集団に比較して有意な体重増加が認められ、代謝パラメータ（総コレステロール、トリグリセリド等）については各薬剤投与集団で異なる傾向を示したが本剤投

与集団では有意な影響は認められなかった。

本剤では、体重増加は既知の事象であること、代謝パラメータについては非治療集団と有意差が認められていないことから、本研究報告による本剤の国内の添付文書への反映は不要と考えた。

機構は、申請者の説明を了承し、研究報告について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性評価に基づき、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上