

再審査報告書

平成 30 年 8 月 2 日

独立行政法人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 1 mg ③ エビリファイ錠 3 mg ④ エビリファイ錠 6 mg ⑤ エビリファイ錠 12 mg ⑥ エビリファイ内用液 0.1% ⑦ エビリファイ OD 錠 3 mg ⑧ エビリファイ OD 錠 6 mg ⑨ エビリファイ OD 錠 12 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 | 統合失調症 双極性障害における躁症状の改善 <u>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）</u> 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 |
| 承 用 法 ・ 認 用 量 の 用 量 | 統合失調症 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 30 mg を超えないこと。 双極性障害における躁症状の改善 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。 <u>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）</u> <u>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。</u> 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性 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. 平成 18 年 1 月 23 日：①③④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 2. 平成 19 年 4 月 2 日：⑤の剤型追加 3. 平成 21 年 1 月 6 日：⑥の剤型追加 4. 平成 24 年 1 月 18 日：⑦～⑨の剤型追加 5. 平成 24 年 1 月 18 日：①③④⑤⑥⑦⑧⑨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 6. <u>平成 25 年 6 月 14 日：①③④⑤⑥⑦⑧⑨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> 7. 平成 28 年 9 月 28 日：②の剤型追加 8. 平成 28 年 9 月 28 日：①～⑨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 |
| 再 審 査 期 間 | 1. 10 年 5. 1. の残余期間（平成 24 年 1 月 18 日～平成 28 年 1 月 22 日） 6. <u>4 年（ただし、②については、平成 28 年 9 月 28 日～平成 29 年 6 月 13 日）</u> 8. 4 年 |

| | |
|------|--|
| 承認条件 | 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。* |
| 備考 | *：「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果及び用法・用量の承認の際に、承認条件として付されている（平成28年9月28日）。 なお、「統合失調症」及び「双極性障害における躁症状の改善」については再審査結果通知が発出されている（平成30年3月29日付け）。 |

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、今回の再審査対象の効能・効果について、カテゴリ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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エビリファイ散 1%、同錠 1 mg、同錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同内用液 0.1%、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg 及び同 OD 錠 12 mg（以下、「本剤」）において、今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量にて実施された特定使用成績調査は、医薬品リスク管理計画策定以前より計画・実施された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査（うつ病・うつ状態） | |
|--------------------|--|
| 目的 | 使用実態下において、既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態の患者を対象に本剤の安全性・有効性を検討する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 既存治療で十分な効果が認められないうつ病・うつ状態で、本剤を新たに投与開始する患者 |
| 実施期間 | 平成 26 年 1 月～平成 29 年 1 月 |
| 目標症例数 | 1,000 例 |
| 観察期間 | 本剤投与開始後最長 1 年間 |
| 実施施設数 | 218 施設 |
| 収集症例数 | 1,121 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,103 例 |
| 有効性解析対象症例数 | 1,090 例 |
| 備考 | |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

本調査における副作用の発現割合は、21.7%（239/1,103 例）で、承認時までの臨床試験の 68.5%（320/467 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査で発現した主な副作用（発現割合 1%以上）を表 2 に示すが、承認時に発現した主な副作用と同様であった。

表 2 主な副作用の発現状況

| 副作用の種類（基本語） | 副作用発現件数（発現割合） |
|-------------|---------------|
| アカシジア | 52 件（4.7%） |
| 体重増加 | 39 件（3.5%） |
| 不眠症 | 23 件（2.1%） |
| 傾眠 | 21 件（1.9%） |
| 倦怠感 | 15 件（1.4%） |

MedDRA/J version（19.1）

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告を行った副作用は 686 例 1,076 件（特定使用成績調査：43 例 56 件、自発報告等：643 例 1,020 件）であった。感染症報告はなかった。主な重篤な副作用（基本語）は、悪性症候群（67 例 68 件）、横紋筋融解症（37 例 37 件）、糖尿病（30 例 30 件）、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加（29 例 30 件）、自殺既遂（23 例 23 件）であり、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

重篤な副作用のうち、再審査期間終了時の使用上の注意から予測できない副作用は 231 例 337 件（特定使用成績調査：15 例 18 件、自発報告等：216 例 319 件）であった。主な副作用（5 件以上）を表 3 に示す。

表 3 使用上の注意から予測できない主な重篤な副作用

| 副作用の種類（基本語） | 発現例数（発現件数） |
|-------------|------------|
| 未熟分娩 | 14 例（14 件） |
| 肺炎 | 12 例（12 件） |
| 意識変容状態 | 11 例（11 件） |
| 意識レベル低下 | 9 例（9 件） |
| 死亡 | 9 例（9 件） |
| 分娩開始切迫 | 9 例（9 件） |
| 早産児 | 7 例（7 件） |
| 早産 | 6 例（6 件） |
| 心不全 | 5 例（5 件） |
| 脱水 | 5 例（5 件） |

MedDRA/J version (20.0)

これらの未知・重篤副作用について、非重篤な副作用も含めて臨床上的重要性、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、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

MADRS（Montgomery-Asberg Depression Rating Scale）の合計点及び投与開始時（投与前）からの変化量の推移を表 4 に示す。MADRS の合計点の投与前からの変化量は各評価時期で漸減し、12 カ月後では -20.4 ± 10.4 （Mean \pm SD、以下同様）であった。

なお、承認までに実施された国内臨床試験（長期投与試験）の MADRS 合計点は、投与前 18.2 ± 9.6 、6 週後 12.6 ± 8.7 、12 週後 12.3 ± 9.7 、24 週後 11.6 ± 9.3 及び 52 週後 8.8 ± 8.3 であり、本調査においても承認時までの臨床試験と同程度の MADRS 合計点の改善が認められた。

表4 MADRS の合計点の推移

| 評価時期 | MADRS の合計点 | | | |
|------------|------------|-------------|----------------|--------------|
| | 実測値 | | MADRS の合計点の変化量 | |
| | 評価例数 | Mean ±SD | 評価例数 | Mean ±SD |
| 投与開始時（投与前） | 1,090 | 29.6 ± 9.2 | - | - |
| 1 カ月後 | 825 | 21.0 ± 10.4 | 825 | -9.2 ± 8.3 |
| 2 カ月後 | 200 | 17.9 ± 11.3 | 200 | -11.5 ± 10.5 |
| 3 カ月後 | 623 | 16.6 ± 10.3 | 623 | -13.9 ± 9.9 |
| 4 カ月後 | 146 | 14.9 ± 11.0 | 146 | -15.0 ± 10.8 |
| 5 カ月後 | 100 | 13.2 ± 10.7 | 100 | -17.0 ± 11.9 |
| 6 カ月後 | 594 | 13.7 ± 9.8 | 594 | -16.7 ± 10.4 |
| 7 カ月後 | 116 | 12.7 ± 10.0 | 116 | -16.5 ± 9.6 |
| 8 カ月後 | 74 | 10.7 ± 10.4 | 74 | -20.5 ± 10.3 |
| 9 カ月後 | 64 | 13.7 ± 10.3 | 64 | -16.1 ± 12.6 |
| 10 カ月後 | 55 | 11.3 ± 9.0 | 53 | -20.5 ± 10.6 |
| 11 カ月後 | 58 | 11.9 ± 10.7 | 58 | -20.1 ± 11.3 |
| 12 カ月後 | 376 | 9.9 ± 8.8 | 376 | -20.4 ± 10.4 |

また、CGI-S（Clinical Global Impression-Severity of Illness）及び CGI-S の投与開始時（投与前）からの変化量の推移を表5に示す。CGI-S の投与前からの変化量は各評価時期で漸減し、12 カ月後では-2.1±1.2であった。

表5 CGI-S の推移

| 評価時期 | CGI-S | | | |
|------------|-------|-----------|------------|------------|
| | 実測値 | | CGI-S の変化量 | |
| | 評価例数 | Mean ±SD | 評価例数 | Mean ±SD |
| 投与開始時（投与前） | 1,090 | 4.2 ± 0.7 | - | - |
| 1 カ月後 | 825 | 3.3 ± 1.0 | 825 | -0.9 ± 0.9 |
| 2 カ月後 | 200 | 3.0 ± 1.2 | 200 | -1.1 ± 1.1 |
| 3 カ月後 | 621 | 2.9 ± 1.1 | 621 | -1.4 ± 1.1 |
| 4 カ月後 | 146 | 2.7 ± 1.1 | 146 | -1.5 ± 1.1 |
| 5 カ月後 | 100 | 2.5 ± 1.2 | 100 | -1.7 ± 1.3 |
| 6 カ月後 | 593 | 2.6 ± 1.1 | 593 | -1.7 ± 1.1 |
| 7 カ月後 | 115 | 2.4 ± 1.1 | 115 | -1.7 ± 1.1 |
| 8 カ月後 | 74 | 2.4 ± 1.2 | 74 | -1.9 ± 1.1 |
| 9 カ月後 | 64 | 2.5 ± 1.3 | 64 | -1.6 ± 1.3 |
| 10 カ月後 | 53 | 2.5 ± 1.1 | 53 | -1.9 ± 1.1 |
| 11 カ月後 | 58 | 2.4 ± 1.3 | 58 | -1.9 ± 1.3 |
| 12 カ月後 | 376 | 2.1 ± 1.1 | 376 | -2.1 ± 1.2 |

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、機構に報告した外国措置報告は3件、研究報告は1件で、それらの概要を表6に示す。情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行った。なお、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表6 措置報告及び研究報告の概要

| | |
|------|--|
| 措置報告 | ① フランスにおけるアリピプラゾールの適応外疾患（特に自閉症）及び小児患者への使用による自殺の危険性について注意を促すレターの配布（平成28年3月） ② 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）によるアリピプラゾール製品の使用に伴う衝動制御障害に対する新たな警告の追加要請（平成28年5月） ③ FDAによる定型及び非定型抗精神病薬の表示に、転倒に関する注意喚起を警告欄に記載するようとの勧告（平成28年12月） |
| 研究報告 | ① 機構の医薬品副作用データベース（JADER）の副作用症例検索の結果、本剤は他の第二世代抗精神病薬と比較して、流産関連事象のリスクが高いとの報告（平成28年4月） |
| 備考 | |

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上