

再審査報告書

令和3年8月16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 うつ病・うつ状態(既存治療で十分な効果が得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*	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*	平成28年9月28日
再審査期間*	4年
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備考	*今回の再審査対象のみを記載

下線部：今回の再審査対象

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

また、承認条件については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 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、同 OD 錠 12 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして「衝動制御障害」が追加されている（平成 30 年 6 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・悪性症候群</li> <li>・錐体外路症状</li> <li>・麻痺性イレウス</li> <li>・アナフィラキシー</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡</li> <li>・低血糖</li> <li>・痙攣</li> <li>・無顆粒球症、白血球減少</li> <li>・肺塞栓症、深部静脈血栓症</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・衝動制御障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺行動、自殺念慮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・「統合失調症」における持続性注射剤の使用実態下の有効性</li> <li>・「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」における使用実態下の有効性</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</li> <li>・特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</li> <li>・特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤）</li> <li>・特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤）</li> <li>・特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成、配布</li> <li>・患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成、配布</li> <li>・企業ホームページにおけるアリピプラゾールの副作用発現頻度の公表</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	
	本剤を新たに投与する小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性を示す患者を対象に、1 年間（52 週間）の観察を行い、製造販売後の使用実態下における安全性、有効性を確認することを目的とする。

安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖、痙攣、無顆粒球症・白血球減少、肺塞栓症・深部静脈血栓症、肝機能障害、衝動制御障害、自殺行動・自殺念慮、過鎮静及び敵意・攻撃性関連の有害事象、体重及び成長への影響
有効性に関する検討事項	「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」における使用実態下の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児期（6歳以上18歳未満）の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対して本剤を新たに投与開始する患者
実施期間	平成29年4月～令和元年9月
目標症例数	300例（登録予定症例数として365例）
観察期間	原則として投与開始から1年間（52週間）
実施施設数	100施設
収集症例数	526症例
安全性解析対象症例数	510症例
有効性解析対象症例数	489症例
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4～表6に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 「医療従事者向け資材の作成、配布」の概要

医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成、配布	
目的	医師に対する注意喚起と薬剤の適正使用を促すため
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖、痙攣、無顆粒球症・白血球減少、肺塞栓症・深部静脈血栓症、肝機能障害、衝動制御障害、自殺行動・自殺念慮
具体的な方法	医療情報担当者（MR）等が医療機関訪問時に提供、説明し、本剤の適正使用を依頼する。
実施期間	平成28年9月28日～継続中
備考	

表5 「患者向け資材の作成、配布」の概要

患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成、配布	
目的	患者等が本剤を正しく理解し、重篤な副作用の早期発見や薬剤の適正使用について理解を促すため
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖、痙攣、無顆粒球症・白血球減少、肺塞栓症・深部静脈血栓症、肝機能障害、衝動制御障害、自殺行動・自殺念慮
具体的な方法	MR等が医療機関訪問時に提供、説明し、本剤の適正使用を依頼する。
実施期間	平成28年9月28日～継続中
備考	

表6 「企業ホームページへの副作用発現頻度の公表」の概要

企業ホームページにおける本剤の副作用発現頻度の公表	
目的	即時性のある情報提供のため
安全性検討事項	悪性症候群、錐体外路症状、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、横紋筋融解症、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖、痙攣、無顆粒球症・白血球減少、肺塞栓症・深部静脈血栓症、肝機能障害、衝動制御障害、自殺行動・自殺念慮
具体的な方法	企業ホームページにおいて、収集された副作用件数、本剤の情報や適正使用に係る注意喚起、副作用発現状況を踏まえた注意喚起等を公表する。

実施期間	平成 28 年 9 月 28 日～継続中
備考	

#### 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

###### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 22.7% (116/510 例) であり、承認時までの臨床試験の 72.7% (64/88 例) と比較して高くはなかった。発現した主な副作用 (発現割合 1%以上) は、傾眠が 9.4% (48/510 例) と最も多く、次いで体重増加 3.3% (17/510 例)、悪心 1.4% (7/510 例)、食欲亢進及び頭痛各 1.2% (6/510 例)、肥満 1.0% (5/510 例) であり、承認時までの臨床試験と同様な傾向であった。

###### 4.1.2 安全性検討事項

本調査における安全性検討事項の副作用発現状況を表 7 に示す。錐体外路症状関連の副作用の内訳は、アカンジア及びチック各 0.8% (4/510 例)、ジスキネジア、錐体外路障害、落ち着きのなさ及び振戦各 0.2% (1/510 例) であり、いずれも非重篤であった。痙攣関連の副作用の内訳は、てんかん及び部分発作各 0.2% (1/510 例) であり、いずれも重篤であったが、患者及び疾患背景の影響も考えられる症例であった。衝動制御障害関連の副作用の内訳は、過食 0.2% (1/510 例) であり、非重篤であった。その他の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの事象は認められなかった。

また、その他の検討事項である過鎮静関連の副作用の発現割合は 9.8% (50/510 例) で、その内訳は、傾眠 9.4% (48/510 例)、倦怠感 0.8% (4/510 例)、疲労 0.2% (1/510 例) であり、いずれも非重篤であった。敵意・攻撃性関連の副作用発現割合は 1.4% (7/510 例) で、その内訳は、易刺激性 0.6% (3/510 例)、激越 0.4% (2/510 例)、怒り及び感情不安定各 0.2% (1/510 例) であり、いずれも非重篤であった。体重増加関連の副作用発現割合は 4.3% (22/510 例) で、その内訳は、体重増加 3.3% (17/510 例) 肥満 1.0% (5/510 例) であり、いずれも非重篤であった。

以上、重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、その他の検討事項ともに新たな安全性上の懸念は認められなかった。

表 7 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	510	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
悪性症候群 <sup>※1</sup>	0	0
錐体外路症状 <sup>※2</sup>	0	11 (2.2)
麻痺性イレウス <sup>※3</sup>	0	0
アナフィラキシー <sup>※4</sup>	0	0
横紋筋融解症 <sup>※5</sup>	0	0
高血圧・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 <sup>※6</sup>	0	0
低血糖 <sup>※7</sup>	0	0

痙攣※8	2 (0.4)	0
無顆粒球症・白血球減少※9	0	0
肺塞栓症・深部静脈血栓症※10	0	0
肝機能障害※11	0	0
衝動制御障害※12	0	1 (0.2)
重要な潜在的リスク		
自殺行為・自殺念慮※13	0	0

MedDRA/J version (22.1)

※1：悪性症候群（PT）

※2：錐体外路症候群（SMQ 広域）、嚥下障害、悪性嚥下障害、誤嚥、誤嚥性肺炎（PT）

※3：消化管の閉塞（SMQ）

※4：アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック（SMQ 狭域）

※5：横紋筋融解症（PT）

※6：高血糖／糖尿病の発症（SMQ 狭域）

※7：低血糖（SMQ 狭域）

※8：痙攣（SMQ 狭域）

※9：無顆粒球症（SMQ 狭域）、造血障害による白血球減少症（SMQ 狭域）

※10：静脈の塞栓および血栓（SMQ 狭域）

※11：薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（SMQ 狭域）

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

※13：自殺／自傷（SMQ 狭域）

SMQ：標準検索式、PT：基本語

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 172 例 224 件、予測できない重篤な副作用は 95 例 130 件、予測できない非重篤な副作用は 299 例 377 件であった。感染症報告に該当する症例はなかった。なお、報告された適応症が「統合失調症」、「双極性障害における躁症状の改善」及び「うつ病・うつ状態」であり、かつ、年齢が「15 歳以上」である場合は集計に含めていない。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語で総発現件数 5 件以上）を表 8 に示すが、「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患の悪化が原因の症例、情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明である症例等であることから、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	380	507	95	130	299	377
精神障害	40	44	0	0	40	44
チック	8	8	0	0	8	8
異常行動	12	12	0	0	12	12
神経系障害	53	63	23	25	34	38
てんかん	5	5	5	5	0	0
運動障害	8	8	1	1	7	7
眼障害	24	27	0	0	24	27
眼精疲労	5	5	0	0	5	5
耳および迷路障害	7	7	0	0	7	7
聴覚障害	7	7	0	0	7	7
血管障害	10	10	3	3	7	7
蒼白	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	41	13	14	25	27

呼吸困難	11	11	1	1	10	10
胃腸障害	38	41	5	5	33	36
呼気臭	6	6	0	0	6	6
腎および尿路障害	14	15	5	5	9	10
着色尿	5	5	0	0	5	5
妊娠、産褥および周産期の状態	14	20	9	11	7	9
早産児	9	9	6	6	3	3
低出生体重児	7	7	3	3	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	65	69	11	12	55	57
状態悪化	12	12	0	0	12	12
有害事象	6	6	0	0	6	6
副作用	21	21	3	3	18	18
外科および内科処置	10	10	7	7	3	3
入院	5	5	5	5	0	0

MedDRA/J version (23.0)

## 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。

特定使用成績調査の有効性は、ABC-J<sup>1)</sup>、SDQ<sup>2)</sup>、CGI-S<sup>3)</sup>、CGI-I<sup>4)</sup>及び平均睡眠時間で評価した。ABC-J及びSDQは保護者が、CGI-S及びCGI-Iは調査担当医師が、平均睡眠時間は問診により評価した。なお、承認時までの臨床試験では、SDQ及び平均睡眠時間による評価は行われていない。

**ABC-Jによる評価：**ABC-J興奮性サブスケールスコアの平均値は、投与開始時で $19.8 \pm 9.5$  (396例) (平均値±標準偏差 (評価症例数)、以下同様)、最終評価時 (LOCF<sup>5)</sup>) で $13.0 \pm 9.0$ であった。投与開始時からの変化量は、投与後4週で $-5.7 \pm 6.8$  (288例)、投与後8週以降は $-7.0 \sim -8.3$ で推移し、最終評価時 (LOCF) で $-6.8 \pm 8.3$ であり、各評価時点において投与開始時と比較してスコアが低下した。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内臨床試験のベースラインからの変化量は、短期試験の投与後8週 (LOCF) で $-11.4 \pm 1.3$  (47例)、長期試験の投与後8週で $-1.1 \pm 5.5$  (85例)、最終評価時 (LOCF) で $-0.5 \pm 8.5$  (86例) であり、本調査における本剤の有効性に問題は認められなかった。

**SDQによる評価：**SDQ行為サブスケールスコアの平均値は、投与開始時で $4.6 \pm 2.1$  (313例)、投与開始時から最終評価時 (LOCF) の変化量は $-1.0 \pm 1.9$ であり、投与開始時と比較してスコアの低下が認められた。

**CGI-Sによる評価：**CGI-Sの平均値は、投与開始時で $4.3 \pm 0.8$  (489例)、投与後4週 $3.7 \pm 0.9$  (410例) から投与後52週 $3.2 \pm 0.9$  (280例) まで経時的に低下し、最終評価時 (LOCF) で $3.3 \pm 1.0$ であった。投与開始時からの変化量は、投与後4週で $-0.7 \pm 0.7$ 、投与後52週で $-1.1 \pm 0.9$ 、最終評価時 (LOCF) で $-1.0 \pm 1.0$ であり、各評価時点において投与開始時と比較してスコアが低下した。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内臨床試験のベースラインからの変化量

1) Aberrant Behavior Checklist-Japanese version (異常行動チェックリスト日本語版)

2) Strengths and Difficulties Questionnaire (子どもの強さと困難さアンケート)

3) Clinical Global Impression-Severity of Illness (臨床全般印象評価尺度－重症度)

4) Clinical Global Impression-Global Improvement (臨床全般印象評価尺度－改善度)

5) Last Observation Carried Forward (欠測値を最直前の測定値を代入して補完する単一代入法)

は、短期試験の投与後 8 週 (LOCF) で  $-1.4 \pm 0.1$  (47 例) で、長期試験では最終評価時 (LOCF) で  $-0.6 \pm 1.3$  (86 例) であり、本調査における本剤の有効性に問題は認められなかった。

**CGI-I による評価:** CGI-I の平均値は、投与後 4 週  $3.0 \pm 0.9$  (412 例)、投与後 8 週以降 2.5~2.8 で推移し、最終評価時 (LOCF) で  $2.7 \pm 1.1$  (488 例) であった。患者背景等が異なるため厳密な比較は困難であるが、国内臨床試験 (短期試験) の投与後 8 週 (LOCF) で  $2.7 \pm 0.1$  (47 例)、長期試験の最終評価時 (LOCF) で  $2.9 \pm 1.3$  (86 例) であり、本調査における本剤の有効性の問題は認められなかった。

**平均睡眠時間:** 平均睡眠時間は、投与開始時で  $8.16 \pm 1.26$ h (286 例)、投与後 24 週で  $8.36 \pm 1.08$ h (189 例)、投与後 52 週で  $8.33 \pm 0.96$ h (185 例)、最終評価時 (LOCF) で  $8.28 \pm 1.02$ h であった。

## 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。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中において、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国措置報告は 4 件、研究報告は 4 件であった。それらの概要を表 9 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国における添付文書の改訂情報 (「転倒」に関する注意喚起) (平成 28 年 12 月)</li> <li>② オーストラリアにおける添付文書の改訂情報 (「睡眠時無呼吸」に関する注意喚起) (令和元年 7 月)</li> <li>③ 英国で製造販売されている後発品の回収に関する情報 (令和元年 8 月)</li> <li>④ カナダにおける添付文書の改訂情報 (「好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 (DRESS)」に関する注意喚起) (令和 2 年 1 月)</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 他の第二世代抗精神病薬と比較して本剤で流産関連事象のリスクが高いとする国内データベース調査 (平成 28 年 4 月)</li> <li>② 臨床観察及び <i>in vivo</i> 試験の成績から、本剤の投与時間が、患者の代謝異常リスクに影響する可能性を示唆する研究報告 (平成 30 年 1 月)</li> <li>③ 臨床観察及び <i>in vivo</i> 試験の成績から、<i>ABCBI</i>*遺伝子多型を有する統合失調症患者における本剤投与による自律神経系機能不全リスク増加の可能性を示唆する研究報告 (平成 30 年 8 月)</li> <li>④ 早産の潜在的リスク増加の可能性を示唆する国内データベース調査 (令和 2 年 4 月)</li> </ul>
備考	* <i>ABCBI</i> : ATP 結合カセット輸送サブファミリー B メンバー 1

## 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。

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上