

再審査報告書

令和 4 年 1 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg ② エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg ③ エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ ④ エビリファイ持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
有 効 成 分 名	アリピプラゾール水和物
申 請 者 名	大塚製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. <u>統合失調症</u> 2. <u>双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内又は三角筋内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。
承 認 年 月 日	1. - (1) <u>平成 27 年 3 月 26 日*</u> 1. - (2) <u>平成 28 年 3 月 2 日</u> (承認事項一部変更承認：用法及び用量における投与部位 (三角筋) の追加) 2. 令和 2 年 9 月 25 日
再 審 査 期 間	1. - (1) <u>6 年</u> 1. - (2) <u>1. - (1) の残余期間 (平成 28 年 3 月 2 日～令和 3 年 3 月 25 日)</u> 2. 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	*初回承認時の用法・用量：通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目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

エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg、同持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ及び同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ（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"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・自殺行動・自殺念慮 	<ul style="list-style-type: none"> ・該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・「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 ・「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 		

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"> ・特定使用成績調査（双極性障害：経口剤） ・特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤） ・特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） ・特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤） ・特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤） 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査（双極性障害：経口剤） ・特定使用成績調査（うつ病・うつ状態：経口剤） ・特定使用成績調査（統合失調症：持続性注射剤） ・特定使用成績調査（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤） 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成、配布 ・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

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	本剤を投与する統合失調症患者を対象に、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、注射部位反応
有効性に関する検討事項	統合失調症における本剤の使用実態下の有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	統合失調症に対して、本剤を新たに投与開始する患者
実施期間	平成 27 年 12 月～平成 31 年 2 月
目標症例数	920 例（登録予定症例数として 1,200 例）
観察期間	原則として本剤投与開始日から 52 週
実施施設数	228 施設
収集症例数	1,256 例
安全性解析対象症例数	1,234 例
有効性解析対象症例数	1,220 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 27 年 5 月 25 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、アリピプラゾールの適正使用を依頼する。医師・薬剤師を介して患者等に配布する。
実施期間	平成 27 年 5 月 25 日～継続中
備考	

表 6 企業ホームページにおける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アリピプラゾール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 27 年 5 月 25 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

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は表 7 のとおりであった。承認時の治験副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

また、その他の検討事項の発現割合は、鎮静 1.5% (18/1,234 例、うち重篤 1 例)、精神障害 1.1% (14/1,234 例、うち重篤 8 例)、敵意・攻撃性 0.8% (10/1,234 例、うち重篤 6 例)、体重増加及び心血管系事象各 0.2% (2/1,234 例、うち重篤 0 例) 等であり、臨床上懸念となる事項はなかった。

表 7 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,234	
	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 ^{※1}	0	1 (0.1)
錐体外路症状 ^{※2}	7 (0.6)	62 (5.0)
麻痺性イレウス ^{※3}	0	0
アナフィラキシー ^{※4}	0	0
横紋筋融解症 ^{※5}	0	0
高血圧・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 ^{※6}	0	1 (0.1)
低血糖 ^{※7}	0	0
痙攣 ^{※8}	0	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	1 (0.1)
衝動制御障害 ^{※12}	0	0
重要な潜在的リスク	-	-
自殺行為・自殺念慮 ^{※13}	0	2 (0.2)
その他のリスク	-	-
注射部位反応 ^{※14}	0	8 (0.6)

MedDRA/J version (22.0)

※1：MedDRA PT：【悪性症候群】

※2：MedDRA SMQ 広域：【錐体外路症候群】に包含される PT 及び PT：【嚥下障害】、【悪性嚥下障害】、【誤嚥】、【誤嚥性肺炎】

※3：MedDRA SMQ：【消化管の閉塞】に包含される PT

※4：MedDRA SMQ 狭域：【アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態】に包含される PT

※5：MedDRA PT：【横紋筋融解症】

※6：MedDRA SMQ 狭域：【高血糖／糖尿病の発症】に包含される PT

※7：MedDRA SMQ 狭域：【低血糖】に包含される PT

※8：MedDRA SMQ 狭域：【痙攣】に包含される PT

※9：MedDRA SMQ 狭域：【無顆粒球症】、SMQ 狭域：【造血障害による白血球減少症】に包含される PT

※10：MedDRA SMQ 狭域：【静脈の塞栓および血栓】に包含される PT

※11：MedDRA SMQ 狭域：【薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ】に包含される PT

※12：MedDRA PT：【ギャンブル、ギャンブル障害、むちゃ飲み、リビドー亢進、過食、臥床癖、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】

※13：MedDRA SMQ 狭域：【自殺／自傷】に包含される PT

※14：MedDRA HLT：【注射部位反応】に包含される PT

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、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、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 179 例 245 件、予測できない重篤な副作用は 111 例 156 件、予測できない非重篤な副作用は 100 例 113 件であった。感染症報告に該当する症例はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 202 例 269 件であり、主な副作用（基本語で総数 5 件以上）は表 8 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者背景の影響が考えられること、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こと等から、現時点で「使用上の注意」への追記等の新たな安全対策は不要と考える。

なお、本剤による過量投与関連の報告は 2 例、薬物乱用関連の報告は 1 例であったが、いずれも副作用を伴う症例ではなかった。

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	202	269	111	156	100	113
感染症および寄生虫症	11	12	9	9	3	3
肺炎	8	8	7	7	1	1
代謝および栄養障害	15	17	11	13	4	4
脱水	9	9	7	7	2	2
精神障害	24	24	9	9	15	15
統合失調症	9	9	6	6	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	59	61	27	27	32	34
死亡	17	17	17	17	0	0
突然死	5	5	5	5	0	0
副作用*	8	8	0	0	8	8

*副作用名は不明

MedDRA/J version (23.1)

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。

特定使用成績調査における本剤の有効性については、CGI-I¹⁾、CGI-S²⁾、患者満足度及び EQ-5D³⁾より算出した QOL⁴⁾ スコアの推移により検討した。なお、CGI-I、CGI-S、EQ-5D による QOL は、評価時期の患者の状態に基づき、また、患者満足度は、評価時期の患者の主観的満足度を聞き取り、それぞれ調査担当医師により評価された。

CGI-S による重症度評価： CGI-S スコアの推移を表 9 に示すが、本剤投与前と比較していずれの

1) Clinical Global Impression-Global Improvement

2) Clinical Global Impression-Severity of Illness

3) Euro QOL 5 dimension

4) Quality of life

評価時点でも減少し、改善傾向を示した。

表 9 CGI-S スコアの推移

評価時期	例数	平均	標準偏差
投与時 (投与前)	1,219	3.9	0.9
投与 4 週目	1,183	3.5	0.9
投与 8 週目	1,129	3.4	1.0
投与 12 週目	1,059	3.3	1.0
投与 24 週目	924	3.2	1.0
投与 36 週目	842	3.1	0.9
投与 52 週目	725	3.0	0.9
最終評価時	1,184	3.3	1.1

EQ-5D による QOL 評価：EQ-5D による QOL スコアの推移を表 10 に示すが、本剤投与前と比較していずれの評価時期でも上昇し、改善傾向を示した。

表 10 EQ-5D による QOL スコアの推移

評価時期	例数	平均	標準偏差
投与時 (投与前)	1,220	0.7588	0.1536
投与 24 週目	853	0.8281	0.1452
投与 52 週目	781	0.8525	0.1425
最終評価時	1,146	0.8167	0.1717

患者満足度：患者満足度は、「1. かなり良い、この薬の方がよい」、「2. 少し良い」、「3. ほぼ同じ」、「4. 少し悪い」及び「5. かなり悪い、前の薬の方が良い」の 5 段階で評価した。その結果、最終評価時においても、「1. かなり良い、この薬の方がよい」及び「2. 少し良い」の合計が 63.9% (710/1,111 例) であった。

CGI-I による改善度評価：CGI-I スコアの推移を表 11 に示す。本剤は精神症状が安定している患者に対して投与されることから、本剤投与による更なる症状の改善は起きないことも予想されたが、CGI-I スコアは、評価時期を通じて減少傾向が認められた。

表 11 CGI-I スコアの推移

評価時期	例数	平均	標準偏差
投与 4 週目	1,182	3.3	1.0
投与 8 週目	1,128	3.2	1.1
投与 12 週目	1,058	3.1	1.1
投与 24 週目	923	2.9	1.1
投与 36 週目	841	2.8	1.1
投与 52 週目	725	2.7	1.1
最終評価時	1,184	3.0	1.4

また、CGI-I スコアを用いて精神症状の非悪化率及び悪化率⁵⁾を算出した結果、投与開始 52 週

⁵⁾ CGI-I スコア (0：判定不能、1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：軽度悪化、6：中等度悪化、7：著明悪化) が「5：軽度悪化」以上を精神症状の悪化と定義し、非悪化率及び悪化率を算出した。非悪化率は悪化が認められなかった症例の割合とした。

目における非悪化率は 97.8% (709/725 例)、悪化率は 2.1% (15/725 例) であった⁶⁾。

以上の本調査の結果より、使用実態下における本剤の有効性に特段の問題はないと考える。

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 6 件、研究報告は 4 件であった。それらの概要を表 12 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 12 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① フランスにおいて、適応外疾患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喚起を促す医療専門家へのレターを公表したとの情報（平成 28 年 3 月） ② 外国添付文書の改訂情報（4 件） ③ オーストラリアにおいて、アリピプラゾール持続性注射剤のバイアル製剤の注射用水が凍結した可能性があり、容器破損の可能性が否定できないため、回収したとの情報（平成 29 年 5 月）
研究報告	① 機構の医薬品副作用（JADER）データベースの副作用症例検索の結果、アリピプラゾールは他の第二世代精神病薬に比較して、流産関連事象のリスクが高かったとの研究報告（平成 28 年 4 月） ② 臨床観察及び <i>in vivo</i> の成績から、アリピプラゾールの投与時間が、患者の代謝に影響する可能性が示唆されたとする研究報告（平成 30 年 1 月） ③ 臨床観察及び <i>in vivo</i> の成績から、 <i>ABC11</i> *遺伝子多型を有する統合失調症患者では、アリピプラゾール投与により自律神経系機能不全のリスクが高まる可能性が示唆されたとする研究報告（平成 30 年 8 月） ④ 早産の潜在的リスク増加の可能性のある医薬品を明らかにするため、JADER データベースを用い検討した結果、特に重要性が高いと考えられた医薬品はアリピプラゾール等であったとする研究報告（令和 2 年 4 月）
備考	*ATP 結合カセット輸送体サブファミリー 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、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たものと判断した。

以上

⁶⁾ 投与 52 週目の CGI-I 評価の内訳は、0：判定不能（1 例）、1：著明改善（127 例）、2：中等度改善（197 例）、3：軽度改善（215 例）、4：不変（170 例）、5：軽度悪化（11 例）、6：中等度悪化（4 例）、7：著明悪化（0 例）。