

再審査報告書

令和 7 年 7 月 28 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. 統合失調症 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)：平成 27 年 3 月 26 日* 1.-(2)：平成 28 年 3 月 2 日（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.： <u>令和 2 年 9 月 25 日</u>
再 審 査 期 間	1.-(1)：6 年 1.-(2)：1.-(1)の残余期間（平成 28 年 3 月 2 日～令和 3 年 3 月 25 日） 2.： <u>4 年</u>
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・用量は、「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。」であった。

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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

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、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

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
・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	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

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
・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（<u>双極Ⅰ型障害：持続性注射剤</u>）	・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）	・医療従事者向け資材：<u>適正使用と安全管理の手引きの作成、配布</u> ・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<u>アリピプラゾールの副作用発現頻度の公表</u>

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（双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）	
目的	気分エピソードの再発・再燃抑制を目的とする双極Ⅰ型障害患者を対象に本剤を投与し、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を確認する。アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え早期の安全性に関し、特に錐体外路症状及び悪性症候群について検討する。併せて有効性に関する情報を収集する。
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
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制に対して、アリピプラゾール経口剤からの切替えで本剤を新たに投与開始する患者
実施期間	令和3年4月～令和5年6月
目標症例数	400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	161施設
収集症例数	535例
安全性解析対象症例数	521例
有効性解析対象症例数	478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	医薬情報担当者（以下、「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	令和2年9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、本剤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	令和2年9月25日～継続中
備考	

表6 「企業ホームページによる情報提供」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	令和2年9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. 安全性検討事項

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。特定使用成績調査の副作用発現割合は 14.6% (76/521 例) であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合 62.1% (82/132 例) と比べて高くなる傾向は認められず、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。

表 7 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	521	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数(発現割合)	発現症例数(発現割合)
重要な特定されたリスク	—	—
悪性症候群 ^{a)}	1 (0.2%)	0
錐体外路症状 ^{b)}	2 (0.4%)	36 (6.9%)
麻痺性イレウス ^{c)}	0	0
アナフィラキシー ^{d)}	0	0
横紋筋融解症 ^{e)}	0	0
高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 ^{f)}	0	2 (0.4%)
低血糖 ^{g)}	0	0
痙攣 ^{h)}	0	0
無顆粒球症・白血球減少 ⁱ⁾	0	0
肺塞栓症・深部静脈血栓症 ^{j)}	0	0
肝機能障害 ^{k)}	0	0
衝動制御障害 ^{l)}	0	1 (0.2%)
重要な潜在的リスク	—	—
自殺行動・自殺念慮 ^{m)}	0	0

MedDRA/J version (26.0)

<リスクの定義>

- a) MedDRA PT【悪性症候群】
- b) MedDRA SMQ【錐体外路症候群】（広域）に包含される PT 又は、MedDRA PT【嚥下障害】【悪性嚥下障害】【誤嚥】【誤嚥性肺炎】
- c) MedDRA SMQ【消化管の閉塞】に包含される PT
- d) MedDRA SMQ【アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態】（狭域）に包含される PT
- e) MedDRA PT【横紋筋融解症】
- f) MedDRA SMQ【高血糖／糖尿病の発症】（狭域）に包含される PT
- g) MedDRA SMQ【低血糖】（狭域）に包含される PT
- h) MedDRA SMQ【痙攣】（狭域）に包含される PT
- i) MedDRA SMQ【無顆粒球症】（狭域）に包含される PT 又は【造血障害による白血球減少症】（狭域）に包含される PT

- j) MedDRA SMQ【静脈の塞栓および血栓】（狭域）に包含される PT
- k) MedDRA SMQ【薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ】（狭域）に包含される PT
- l) 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】【強迫的ためこみ】【死体狂】【自慰過剰】【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】
- m) MedDRA SMQ【自殺／自傷】（狭域）に包含される PT

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 102 例 118 件、予測できない重篤な副作用は 47 例 56 件、予測できない非重篤な副作用は 68 例 79 件であった。なお、感染症報告はなかった。

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のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された主な副作用は表 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要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤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」への追記は行わず、今後も同様の副作用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	111	135	47	56	68	79
精神障害	22	24	7	8	15	16
感情障害	5	5	2	2	3	3
統合失調症	3	3	3	3	0	0
気分の落ち込み	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	33	34	7	7	26	27
状態悪化	6	6	0	0	6	6
死亡	3	3	3	3	0	0
全身健康状態悪化	3	3	1	1	2	2
有害事象	3	3	0	0	3	3
副作用	5	5	0	0	5	5
社会環境	5	5	2	2	3	3
日常活動における個人の自立の喪失	4	4	1	1	3	3

MedDRA/J version (27.0)

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。

特定使用成績調査における本剤の有効性について、「気分エピソードの再発・再燃抑制状況」及び「CGI-BP-S¹⁾（躁病、うつ病、総合）スコアの推移」を検討した。

気分エピソードの再発・再燃抑制状況：有効性解析対象症例 478 例のうち、気分エピソードが再発・再燃した症例 91 例において、本剤投与開始から気分エピソードの再発・再燃までの平均日数は 114.6 日であった。再発・再燃した気分エピソードの種類は、抑うつエピソード 42.9% (39/91)

¹⁾ Clinical Global Impression-Bipolar. Version-Severity（双極性障害重症度）

例) が最も多く、躁病エピソード 34.1% (31/91 例)、軽躁病エピソード 15.4% (14/91 例)、混合型エピソード 7.7% (7/91 例) であった。

また、気分エピソードの初発の再発・再燃をイベントとした Kaplan-Meier 曲線により、気分エピソードの再発・再燃までの日数を検討した結果、気分エピソードの累積非再発率 (=100%－気分エピソードの累積再発・再燃割合) は 364 日までで 76.3% であった。

承認時までの臨床試験とは患者背景等が異なるため厳密な比較には限界があるが、承認時までの第Ⅲ相国際共同試験における Kaplan-Meier 法による気分エピソードの再発までの時間の解析結果は、本剤 52 週間投与群での再発率は 26.5% であり、本調査の成績は承認時までの臨床試験の成績と同程度であった。なお、承認時までの臨床試験において、再発までの時間 (中央値) は算出不可であった。

CGI-BP-S (躁病、うつ病、総合) スコアの推移：本剤投与前からの平均変化量は、躁病、うつ病及び総合で、本剤投与後 4 週目において、それぞれ -0.5、-0.2 及び -0.5 であり、その後 52 週目まで減少傾向を維持した。

以上、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」) に報告した外国の措置報告は 1 件、研究報告は 2 件あった。それらの概要を表 9 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可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	英国医薬品・医療製品規制庁が、アリピプラゾール (本剤及び後発品) の使用に関連したギャンブル障害及び病的賭博について、医療従事者に対して注意喚起を行ったとの情報 (令和 5 年 12 月)
研究報告	① ネットワークメタアナリシスにおいて、アリピプラゾールを含む非定型抗精神病薬の使用により、死亡率、脳血管関連等の有害事象による投与中止が必要とされるケースが高まる可能性が示唆されたとの研究報告 (令和 4 年 5 月) ② 無病原性受精卵へのアリピプラゾールの曝露はニワトリ初期胚の神経新生と発達を遅らせ、妊婦へのアリピプラゾールの使用は催奇形性がある可能性が示唆されたとの研究報告 (令和 6 年 7 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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に

実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上