エビリファイ持続性水懸筋注用
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は，大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

再審査申請資料概要

エビリファイ持続性水懸筋注用（双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）

大塚製薬株式会社

目次

1 資料概要 2
1.1 再審査申請品目の概要 2
1.2 承認時の状況 2
1.2.1 作用機序及び薬効薬理 2
1.2.1.1 作用機序 2
1.2.1.2 薬効薬理 2
1.2.2 薬物動態 3
1.2.2.1 吸収 3
1.2.2.2 分布 6
1.2.2.3 代謝 7
1.2.2.4 排泄 7
1.2.2.5 併用薬の影響 8
1.2.3 臨床試験成績の概要 10
1.2.3.1 安全性 12
1.2.3.2 有効性 12
1.2.4 承認条件 14
1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯 15
1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯 15
1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯 15
1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 15
1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 16
1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要 16
1.3.4 国内における使用状況 16
1.3.4.1 出荷数量の推移 16
1.3.4.2 推定使用患者数 17
1.3.5 外国における承認，販売状況 17
1.4 安全性に関する検討 19
1.4.1 副作用・感染症発現状況 19
1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用 19
1.4.1.2 重篤な副作用 20

1.4.1.3 安全性検討事項に該当する副作用 22
1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 25
1.4.2.1 副作用の発現状況 25
1.4.2.2 患者背景因子別の副作用の発現状況 26
1.4.2.3 安全性検討事項 26
1.4.2.4 その他の検討事項（注射部位反応） 27
1.4.2.5 アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における錐体外路症状に該当する副作用発現状況 27
1.4.2.6 アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における悪性症候群に該当する副作用発現状況 28
1.4.3 安全性に関する措置 28
1.4.4 安全性に関する研究報告 30
1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報 33
1.4.5.1 小児 33
1.4.5.2 高齢者 33
1.4.5.3 妊産婦 33
1.4.5.4 腎機能障害を有する患者 33
1.4.5.5 肝機能障害を有する患者 34
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果 34
1.4.7 その他の安全性に関する事項 35
1.4.7.1 過量投与とその処置 35
1.4.7.2 薬物乱用 35
1.4.7.3 医療機器不具合・感染症症例報告 35
1.4.7.4 PBRER/PSUR 35
1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察 35
1.5 有効性に関する検討 36
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果 36
1.5.1.1 気分エピソードの再発・再燃抑制状況 36
1.5.1.2 CGI-BP-S（躁病，うつ病，総合）スコアの推移 37
1.5.2 有効性に関する措置 38
1.5.3 有効性に関する研究報告 38
1.5.4 その他の有効性に関する事項 38

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 38
1.6 総合評価 39
1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否 39
1.6.2 承認条件の見直しの要否 39
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否 39
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否 39
1.7 引用文献の一覧 40

略号一覧

略号	省略していない表現
5-HT	5-Hydroxytryptamine　5-ヒドロキシトリプタミン
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{28d}	投与後 0 時間から 28 日までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC∞	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BAS	Barnes Akathisia Rating Scale Barnes　アカシジア評価尺度
Brief QoL. BD	Brief Quality of Life in Bipolar Disorder　双極性障害の生活の質簡易評価
CGI-BP-S	Clinical Global Impression - Bipolar Version-Severity
CI	信頼区間
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450　チトクローム P450
FAST	Functioning Assessment Short Test　認知機能簡易検査
IM	Intramuscular　筋肉内
LOCF	Last Observation Carried Forward　最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Rating Scale
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese　ICH 国際医薬用語集日本語版
MHRA	英国医薬品・医療製品規制庁
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures　混合モデル反復測定法
NPI-NH	Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version
OR	Odds Ratio　オッズ比
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report　定期的ベネフィット・リスク評価報告
PSUR	Periodic Safety Update Report　定期的安全性最新報告
PT	Preferred Terms　基本語
RMP	Risk Management Plan　医薬品リスク管理計画
SMD	標準化平均差
SMQ	Standardized MedDRA Queries　MedDRA 標準検索式
$t_{1/2,z}$	最終相の血漿中消失半減期
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$V_z/F/BW$	単位体重あたりの血管外投与時の最終相の分布容積
YMRS	Young-Mania Rating Scale　ヤング躁病評価尺度

1 資料概要

1.1 再審査申請品目の概要

別紙様式 1 に示した。

1.2 承認時の状況

1.2.1 作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1 作用機序

アリピプラゾールは，ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用，ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用，セロトニン 5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）$_{1A}$ 受容体部分アゴニスト作用，及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ薬剤である。明確な機序は不明であるが，これらの薬理作用が臨床における有用性に寄与しているものと考えられる。

1.2.1.2 薬効薬理

1.2.1.2.1 受容体親和性

受容体結合試験で，組換え型ヒトドパミン D_2，ヒトドパミン D_3，ヒトセロトニン 5-HT_{1A}，及びヒトセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して高い親和性を示し，ヒトドパミン D_4，ヒトセロトニン 5-HT_{2C}，ヒトセロトニン 5-HT_7，ラット大脳皮質α_1-アドレナリン，及びヒトヒスタミン H_1 受容体に中程度の親和性を示した[1,2]。ウシ線条体ムスカリン M_1，ラット心臓ムスカリン M_2，及びモルモット回腸ムスカリン M_3 受容体に対する親和性は低かった（*in vitro*）。

1.2.1.2.2 ドパミン D_2 受容体部分アゴニスト作用

ドパミン D_2 受容体に対して部分アゴニストとして作用した[1,3]（*in vitro*）。マウス及びラットにおいて，ドパミン作動性神経伝達が亢進した状態ではドパミン D_2 受容体に対してアンタゴニストとして作用し，ドパミン作動性神経伝達が低下した状態ではドパミン D_2 受容体に対してアゴニストとして作用した[3,4]。

1.2.1.2.3 ドパミン D_3 受容体部分アゴニスト作用

ドパミン D_3 受容体に対して部分アゴニストとして作用した[5]（*in vitro*）。

1.2.1.2.4 セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用

セロトニン 5-HT_{1A} 受容体に対して部分アゴニストとして作用した[2]（*in vitro*）。マウス脳内のセロトニン代謝物 5-ヒドロキシインドール酢酸含量を減少させた。また，ラット縫線核のセロトニンニューロン発火を抑制した。

1.2.1.2.5 セロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用

ラットにおいてセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アゴニストにより誘発される行動変化を抑制した[6]。また，セロトニンによるラット P11 細胞内 Ca^{2+}濃度の増加を抑制した（*in vitro*）。

1.2.1.2.6 統合失調症諸症状に関連する動物モデルでの改善作用

陽性症状の指標と考えられているラット条件回避反応を抑制し，不安症状の指標であると考えられているラットコンフリクト反応を抑制した。

1.2.1.2.7 カタレプシー惹起作用

マウス及びラットにおけるアポモルヒネ誘発常同行動抑制作用に対するカタレプシー惹起作用の 50%効果用量値の用量比は，クロルプロマジン及びハロペリドールより大きかった[4]。

1.2.1.2.8 血中プロラクチン濃度を調節する下垂体前葉ドパミン D_2 受容体に対する作用

ラット下垂体前葉ドパミン D_2 受容体に対して部分アゴニストとして作用した[3]（*in vitro*）。

1.2.2 薬物動態

本再審査対象の双極 I 型障害患者と統合失調症患者間でのアリピプラゾール筋肉内（IM）デポ注射剤（以下，本剤）投与時の薬物動態の類似性について検討した結果，疾患間で薬物動態に顕著な差はなかった。また，日本人と日本人以外との間での薬物動態の類似性について検討した結果，日本人と日本人以外との間で薬物動態に顕著な差はなかった。

以下に統合失調症患者での成績を示した。

1.2.2.1 吸収

1.2.2.1.1 単回投与（臀部筋肉内投与）

統合失調症患者に本剤 300 mg 及び 400 mg を臀部筋肉内に単回投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1.2.2.1.1-1 及び表 1.2.2.1.1-1 に示した。本剤における単回投与時の薬物動態試験の結果より，本剤 300 mg 及び 400 mg 単回投与後の血漿中アリピプラゾール濃度の中央値が，アリピプラゾール錠剤 6 mg/日のトラフ値の中央値（42.980 ng/mL）以下に低下するのに約 69 日から 83 日を要した。

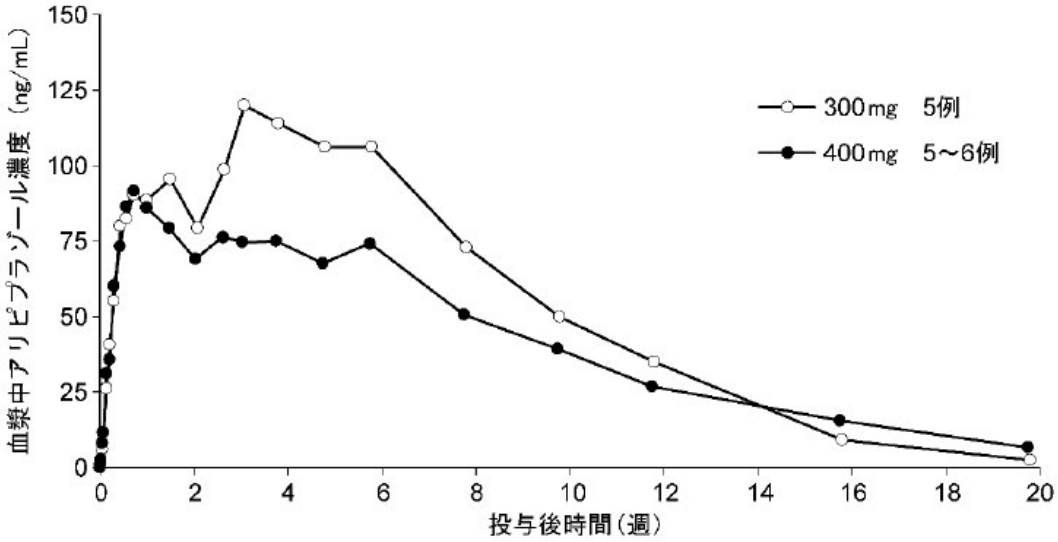

図 1.2.2.1.1-1　　統合失調症患者における臀部筋肉内単回投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移（中央値）

表 1.2.2.1.1-1　　臀部筋肉内単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	化合物	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	AUC_{∞} (mg·h/L)
300 mg (5 例)	未変化体	648 (96.3 - 816)	136 (95.2 - 791)	302 (187 - 660)	201 (170 - 250)
	主代謝物 (OPC-14857*)	984 (168.4 - 1273)	25.8 (19.1 - 118)	368 (222 - 702)	39.1 (32.9 - 57.2)
400 mg (6 例)	未変化体	841 (120 - 1680)	126 (38.8 - 168)	781 (388 - 984)	141 (107 - 267)
	主代謝物 (OPC-14857*)	841 (120 - 1680)	26.1 (12.8 - 35.1)	605 (432 - 760)[a]	45.0 (24.4 - 59.6)[a]

中央値（最小 - 最大）、＊：活性代謝物、a：5 例

1.2.2.1.2　反復投与

(1)　臀部筋肉内投与

統合失調症患者に本剤 300 mg 及び 400 mg を臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1.2.2.1.2-1 及び表 1.2.2.1.2-1 に示した。血漿中アリピプラゾール濃度は，本剤 4 回目投与前［初回投与後 12 週（84 日）］までにほぼ定常状態に達した。本剤 300 mg 及び 400 mg 投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は，初回投与以降，アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾールトラフ濃度の中央値（42.980 ng/mL）からアリピプラゾール錠剤 24 mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾール C_{max} の中央値（310.160 ng/mL）までの範囲内を推移した。

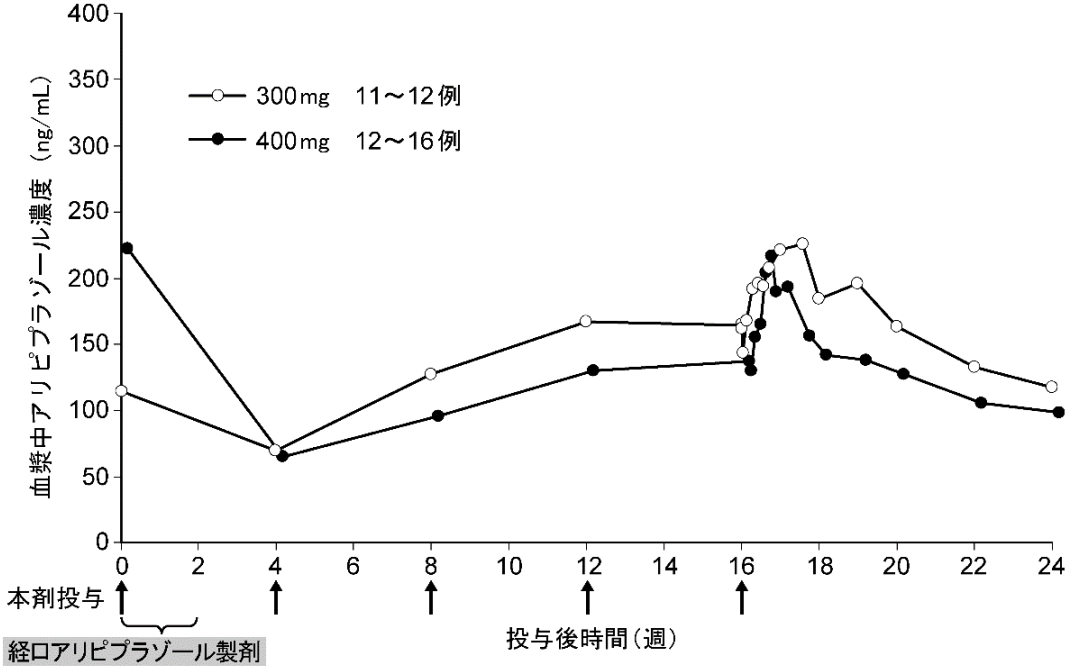

図 1.2.2.1.2-1　　統合失調症患者における臀部筋肉内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移（中央値）

本剤投与開始後 2 週間は経口アリピプラゾール製剤を併用

表 1.2.2.1.2-1　　臀部筋肉内 5 回目投与後のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ

投与量	化合物	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	AUC_{28d} (mg·h/L)
300 mg (11 例)	未変化体	120 (71.3 - 672)	244 (105 - 409)	—[a] (505 - 808)	126 (63.1-245)
	主代謝物 (OPC-14857*)	263 (47.3 - 672)	72.8 (53.7 - 107)	1030[b] (544 - 1720)	40.6 (26.8 - 58.3)
400 mg (13 例)	未変化体	95.7 (48.0 - 669)	217 (124 - 424)	1030[c] (759 - 3020)	104 (71.7 - 251)
	主代謝物 (OPC-14857*)	120 (8.00 - 673)	68.0 (40.5 - 129)	—[d] (884 - 2440)	35.9 (20.4 - 76.2)

中央値（最小 - 最大）、＊：活性代謝物、a：2 例、b：4 例、c：8 例、d：2 例、－：算出不可

(2)　三角筋内投与

統合失調症患者に本剤 400 mg を三角筋内に反復投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図 1.2.2.1.2-2，表 1.2.2.1.2-2，及び表 1.2.2.1.2-3 に示した。血漿中アリピプラゾール濃度は，本剤 4 回目投与前［初回投与後 12 週（84 日）］までにほぼ定常状態に達した。本剤 400 mg 投与後の血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値は，初回投与以降，アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時の定常状態における血漿中アリピプラゾールトラフ濃度の中央値（42.980 ng/mL）からアリピプラゾール錠剤 24 mg/日投与時の定常状態におけるアリピプラゾール C_{max} の中央値（310.160 ng/mL）までの範囲内を推移した。

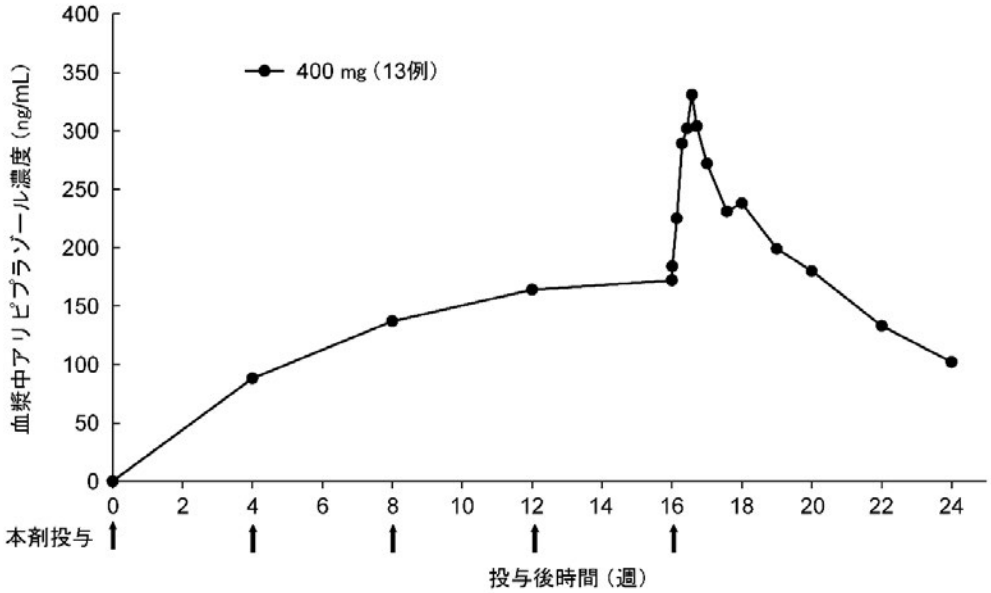

図 1.2.2.1.2-2　　統合失調症患者における三角筋内反復投与時の血漿中アリピプラゾールの濃度推移（中央値）

表 1.2.2.1.2-2　　三角筋内初回投与後のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ

投与量	化合物	t_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{28d}（mg･hr/L）
400 mg（13 例）	未変化体	117 (71.3 - 674)	114 (66.3 - 232)	55.9 (42.5 - 106)[a]
	主代謝物 (OPC-14857*)	265 (119 - 697)	34.3 (23.4 - 60.8)	17.5 (12.5 - 21.1)[b]

中央値（最小 - 最大）、*：活性代謝物、a: 8 例、b: 6 例

表 1.2.2.1.2-3　　三角筋内 5 回目投与後のアリピプラゾールの薬物動態パラメータ

投与量	化合物	t_{max}（hr）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2,z}$（hr）	AUC_{28d}（mg･hr/L）
400 mg（13 例）	未変化体	95.8 (48.5 - 262)	331 (190 - 595)	825[a] (551 - 2030)	153 (69.4 - 324)
	主代謝物 (OPC-14857*)	123 (94.9 - 671)	96.5 (71.0 - 148)	1060[b] (558 - 2240)	54.6 (31.6 - 89.7)

中央値（最小 - 最大）、*：活性代謝物、a: 12 例、b: 10 例

日本人及び外国人の統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し，構築されたモデルを用いて，本剤 400 mg を臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与したときの定常状態における血漿中アリピプラゾール濃度の推移を推定した。得られた薬物動態パラメータ（AUC，C_{max}）について，幾何平均値の比の信頼区間（CI）は 0.8 - 1.25 の範囲であった。

1.2.2.2　分布

統合失調症患者における本剤 400 mg を臀部筋肉内又は三角筋内に反復投与したときの V_z/F/BW の中央値は 114 L/kg 及び 44.8 L/kg であった。

未変化体の血清蛋白結合率は 99%以上で，主としてアルブミンと結合し，蛋白結合においてワルファリンとの結合置換は生じなかった。また，主代謝物である OPC-14857 の血清蛋白結合率も

99%以上であった（*in vitro*，平衡透析法）。

1.2.2.3　代謝

アリピプラゾールは主に肝臓で代謝される。チトクローム P450（CYP）3A4 と CYP2D6 によって脱水素化と水酸化を受け，CYP3A4 によって N-脱アルキル化を受ける（*in vitro*）。主代謝物である OPC-14857 は未変化体と同程度の薬理活性を示す活性代謝物である。本剤 400 mg 及び 300 mg の臀部筋肉内 5 回目投与後のアリピプラゾールに対する OPC-14857 の AUC_{28d} の割合の中央値はそれぞれ約 34 及び 33%であった。また，本剤 400 mg の三角筋内 5 回目投与後のアリピプラゾールに対する OPC-14857 の AUC_{28d} の割合の中央値は約 34%であった。ヒトにおけるアリピプラゾールの主な代謝経路を図 1.2.2.3-1 に示した。

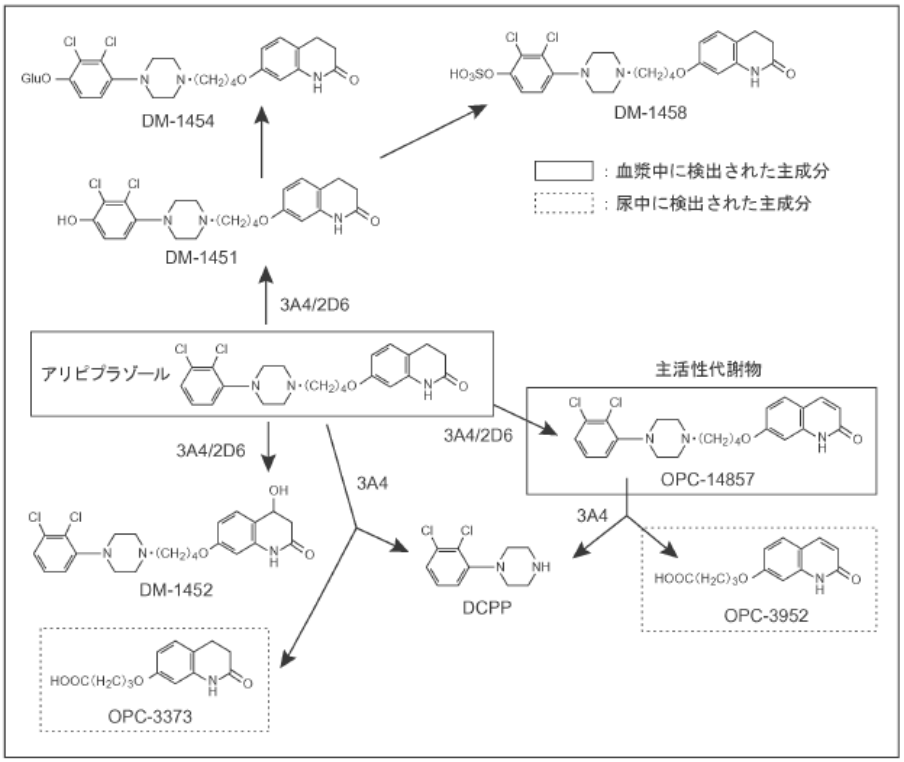

図 1.2.2.3-1　　アリピプラゾールの主な代謝経路

1.2.2.4　排泄

アリピプラゾールは代謝によって体内から消失する薬剤であり，各代謝物は尿及び胆汁中に排泄される。ヒトにアリピプラゾールを経口投与した場合，未変化体の尿中への排泄率は投与量の 1%未満，また糞中への排泄率は投与量の 18%であった。N-脱アルキル化によって生成する比較的低分子量の OPC-3373 と N-2,3-dichlorophenyl piperazine の各代謝物は主に尿中へ排泄される。一方，比較的高分子量の水酸化体及び脱水素体は硫酸抱合化又はグルクロン酸抱合化を受けた後，主に胆汁中へ排泄される。

1.2.2.5 併用薬の影響

アリピプラゾールはCYP2D6及びCYP3A4により代謝される。CYP3A4及びCYP2D6は消化管及び肝臓に存在し，その初回通過効果に寄与していると考えられるが，本剤投与時には，消化管及び肝臓での初回通過効果がないため，本剤投与時の薬物動態へのCYP3A4阻害剤，CYP2D6阻害剤，CYP3A4誘導剤，又はCYP2D6誘導剤の影響はアリピプラゾール錠剤投与時より小さいと考えられる。

以下にアリピプラゾール錠での成績を示した。

1.2.2.5.1 イトラコナゾール

健康成人において，CYP3A4の阻害作用を有するイトラコナゾール100 mgとアリピプラゾール3 mgの併用により，アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及び48%増加した[7]。

1.2.2.5.2 ケトコナゾール（海外データ）

健康成人において，CYP3A4の阻害作用を有するケトコナゾール200 mgとアリピプラゾール15 mgの併用により，アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ37%及び63%増加した。

1.2.2.5.3 キニジン（海外データ）

健康成人において，CYP2D6の阻害作用を有するキニジン166 mgとアリピプラゾール10 mgの併用により，アリピプラゾールのAUCは107%増加した。

1.2.2.5.4 パロキセチン（海外データ）

健康成人において，CYP2D6の阻害作用を有するパロキセチン20 mgとアリピプラゾール3 mgの併用により，アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ39%及び140%増加した[8]。

1.2.2.5.5 カルバマゼピン（海外データ）

統合失調症又は統合失調感情障害患者において，CYP3A4の誘導作用を有するカルバマゼピン400 mgとアリピプラゾール30 mgの併用投与により，アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ68%及び73%低下した。

1.2.2.5.6 バルプロ酸（海外データ）

統合失調症又は統合失調感情障害患者において，バルプロ酸（500～1,500 mg/日）とアリピプラゾール（30 mg/日）の21日間併用により，アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ26%及び24%低下した。健康成人において，バルプロ酸（1,000 mg/日）とアリピプラゾール（30 mg/日）の併用によるバルプロ酸のC_{max}及びAUCの変化は5%未満であった[9,10]。

1.2.2.5.7 リチウム（海外データ）

統合失調症又は統合失調感情障害患者において，リチウム（1,200～1,800 mg/日）とアリピプラゾール（30 mg/日）の21日間併用により，アリピプラゾールのC_{max}及びAUCはそれぞれ19%及

び 15%増加した。健康成人において，リチウム（900 mg/日）とアリピプラゾール（30 mg/日）の併用によるリチウムの C_{max} 及び AUC の変化は 10%以下であった [9,10]。

1.2.2.5.8 ラモトリギン（海外データ）

双極性障害躁状態患者において，ラモトリギン（100～400 mg/日）とアリピプラゾール（10～30 mg/日）の 14 日間併用によるラモトリギンの C_{max} 及び AUC の変化は 10%以下であった [11]。

1.2.2.5.9 ロラゼパム（海外データ）

健康成人において，ロラゼパム（2 mg）とアリピプラゾール（15 mg/日）の併用により，アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC の変化は 5%未満であり，ロラゼパムの C_{max} 及び AUC の変化は 5%以下であった。

1.2.2.5.10 エタノール（海外データ）

健康成人において，エタノール（0.8 g/kg）とアリピプラゾール 10 mg の併用投与によるアリピプラゾールの C_{max} 及び AUC の変化は 3%以内であり，投与 30 分，1 時間，及び 2 時間後の血液中エタノール濃度はそれぞれ 24%，13%，及び 6%低下した。また，運動機能及び刺激反応へのエタノールの作用にアリピプラゾールは影響を与えなかった。

1.2.2.5.11 ファモチジン（海外データ）

健康成人において，胃酸分泌抑制作用を有するファモチジン 40 mg とアリピプラゾール 15 mg の併用により，アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 37%及び 13%減少した。

1.2.2.5.12 デキストロメトルファン，ワルファリン，オメプラゾール（海外データ）

健康成人において，CYP2D6 及び CYP3A4 の基質であるデキストロメトルファン 30 mg とアリピプラゾール 30 mg の併用投与によるデキストロメトルファンの代謝比（代謝物と未変化体の尿中排泄量の比）の変化は 10%未満であった。健康成人において，CYP2C9 の基質であるワルファリン 30 mg 又は CYP2C19 の基質であるオメプラゾール 20 mg とアリピプラゾール 10 mg の併用投与による各薬剤の C_{max} 及び AUC の変化は 10%未満であった。

1.2.2.5.13 活性炭（海外データ）

健康成人において，アリピプラゾール 15 mg 投与 1 時間後の活性炭 50 g 投与で，アリピプラゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ 41%及び 51%低下した。

1.2.2.5.14 エスシタロプラム（海外データ）

健康成人において CYP2C19 及び CYP3A4 の基質であるエスシタロプラム（10 mg/日）とアリピプラゾール（10 mg/日）の併用によるエスシタロプラムの C_{max} 及び AUC の変化は 8%以下であった [12]。

1.2.3 臨床試験成績の概要

本再審査対象の効能又は効果に対する承認事項一部変更承認申請までに国際共同で実施した臨床試験一覧を表 1.2.3-1 に示した。

表 1.2.3-1　　国際共同で実施した臨床試験一覧

試験の種類 試験番号	試験略名 試験の目的	試験デザイン	対象	用量及び投与方法 （特に記載がなければ経口投与）	投与期間 （回数）	被験者数 登録/完了 （IM デポ群，プラセボ群）	試験期間
有効性及び安全性試験							
31-08-250	二重盲検試験 IM デポ注射剤で 8 週間以上，気分症状の安定が維持された双極 I 型障害患者に対するプラセボと比較した有効性，安全性，忍容性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 2 群並行群間 ［スクリーニング及びその後の 4 つの治療期（Phase A～D）から構成される］	双極 I 型障害患者	Phase A,B： アリピプラゾール錠剤 15～30 mg/日（目標用量） Phase C： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごと投与 開始後 2 週間はアリピプラゾール錠剤 10 mg 又は 15 mg/日と一緒に投与 Phase D： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごと，又はプラセボを 4 週間ごとに投与	Phase A：4～6 週間 Phase B：2～8 週間 Phase C：12～28 週間（3～7 回投与） Phase D：52 週間（13 回投与）	合計 731 例登録 Phase A：466/NA Phase B：632/NA Phase C：425/NA Phase D：266/102（133/133） うち日本人は Phase A：23/NA Phase B：32/NA Phase C：28/NA Phase D：19/10（9/10）	2012.8.[redacted] ～ 2016.4.[redacted]
31-08-252	長期投与試験 IM デポ注射剤の維持療法としての全体的な有効性，安全性，忍容性	非盲検 単群 ［スクリーニング及びその後の 3 つの治療期（Phase A～C）から構成される］	双極 I 型障害患者	Phase A： アリピプラゾール錠剤：日本 12 mg/日，日本以外 15 mg/日 Phase B： アリピプラゾール錠剤：日本 12～30 mg/日，日本以外 15～30 mg/日 Phase C： IM デポ注射剤 400 mg 又は 300 mg を 4 週間ごとに投与	Phase A：4～6 週間 Phase B：4～12 週間 Phase C：52 週間 [a]（13 回投与 [a]）	Phase A：501/NA Phase B：555/NA Phase C：464/291 うち日本人は Phase A：39/NA Phase B：72/NA Phase C：75/58	2012.11.[redacted] ～ 2016.11.[redacted]

二重盲検試験（31-08-250）：Phase A：錠剤切替え期，Phase B：錠剤安定期，Phase C：IM デポ剤安定期，Phase D：二重盲検期

長期投与試験（31-08-252）：Phase A：錠剤切替え期，Phase B：錠剤安定期，Phase C：IM デポ剤維持治療期

a：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日改訂（日本用：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日改訂）の治験計画書で，31-08-250 試験からの継続例は 52 週間から 28 週間（7 回投与）に短縮された（新規例は除く）。最終投与は 24 週。24 週を超えている被験者は，治験責任医師の裁量に基づき，次回の予定来院日を最終投与にするか，又は中止時来院とした。

1.2.3.1 安全性

二重盲検試験（31-08-250）における承認時までの副作用・感染症の発現状況を別紙様式 2 に示した。また，承認時までの臨床試験で認められた安全性の概要を以下に示した。

- 二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）で，IM デポ群で 5%以上かつプラセボ群より発現割合が 5%以上高かった有害事象はアカシジア及び体重増加であった。二重盲検期（Phase D）で 2 例以上認められた重篤な有害事象のうち，プラセボ群よりも発現割合の高い事象はなかった。
- 多くの有害事象が投与初期に認められ，投与期間に伴い発現割合が増加する事象はなかった。
- アカシジアに関して，二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）でのアカシジアの発現割合は IM デポ群で 21.2%，プラセボ群で 12.8%であったが，アカシジア評価尺度（BAS）スコアの 52 週後［最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法（LOCF）］のベースラインからの平均変化量は IM デポ群 0.05 ± 0.91（平均値 ± 標準偏差，以下同様），プラセボ群−0.05 ± 0.58 であり，群間で大きな違いは認められなかった。

  長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）のアカシジアの発現割合は 14.7%，BAS スコアの 52 週後（LOCF）のベースラインからの平均変化量は 0.02 ± 0.51 であった。
- 体重増加に関して，二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）での体重増加の有害事象の発現割合は IM デポ群で 23.5%，プラセボ群で 18.0%，ベースライン値からいずれかの時点で 7%以上の体重増加の発現割合は IM デポ群 18.0%，プラセボ群 12.9%であったが，52 週後のベースラインからの平均体重変化量は IM デポ群で 1.3 ± 5.9 kg，プラセボ群で 1.5 ± 6.1 kg であり，群間で大きな違いは認められなかった。

  長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）の体重増加の有害事象の発現割合は 13.4%，ベースライン値から 7%以上の体重増加の発現割合はいずれかの時点で 20.5%，IM デポ剤維持治療期（Phase C）の 52 週後のベースラインからの平均体重変化量は 1.0 ± 7.5 kg であった。

以上より，本剤の現在の添付文書に記載されている以外に安全性上の懸念はなく，長期投与に耐えうる忍容性を持つと考えた。

1.2.3.2 有効性

1.2.3.2.1 気分エピソードの再発予防効果・再燃抑制

二重盲検試験（31-08-250）の結果より，無作為化から何らかの気分エピソード再発までの時間について，プラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 0.451（95%CI 0.299 - 0.678，$p < 0.0001$）であり，本剤が気分エピソード再発までの時間を有意に延長することが検証された。加えて，二重盲検期（Phase D）の 52 週間での何らかの気分エピソードの再発率は，IM デポ群でプラセボ群に比べ有意に低かった（IM デポ群 26.5%，プラセボ群 51.1%，$p < 0.0001$）。

再発した気分エピソードの種類別にエピソード再発までの時間を評価したところ，躁病エピソードの再発までの時間のプラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 0.259（95%CI 0.136 - 0.495，$p < 0.0001$）であり，本剤は躁病エピソード再発までの時間を有意に延長した。また，混合性エピソードの再発までの時間のプラセボ群に対する IM デポ群のハザード比は 0.202（95%CI 0.044 - 0.939，$p < 0.0237$）であり，混合性エピソード再発までの時間も有意に延長した。

以上から，本剤の投与が気分エピソードの再発・再燃に効果があり，特に躁病エピソード及び混合性エピソードの再発・再燃を抑制することが期待された。

1.2.3.2.2 長期間にわたる気分症状の安定/維持効果

(1) 二重盲検試験（31-08-250）

躁病エピソードの症状を客観的に評価するヤング躁病評価尺度（YMRS）合計スコア及び躁症状の重症度を医師が全般的に評価する Clinical Global Impression - Bipolar Version-Severity（CGI-BP-S）（躁病）において，二重盲検期（Phase D）ベースラインから 52 週後の平均変化量がいずれのスコアでも IM デポ群でプラセボ群に比べ有意に安定/維持され［それぞれ $p = 0.0016$，$p = 0.0011$，混合モデル反復測定法（MMRM）］，本剤の投与により 1 年にわたりプラセボ投与に比べて躁症状が有意に安定した状態を保っていた。精神症状を中心として抑うつ症状と無快感症を重視して評価する Montgomery Åsberg Depression Rating Scale（MADRS）合計スコア及びうつ症状の重症度を医師が全般的に評価する CGI-BP-S（うつ病）において，統計学的に有意な差は認められなかったものの IM デポ群では試験期間を通じて IM デポ剤安定期（Phase C）で得られたスコアを維持していたことから，本剤投与によりうつ症状を悪化させることなく安定した気分状態を保っていたと考えられた。

また，気分症状の安定について双極性障害患者の臨床状態を医師が全般的に判定する CGI-BP-S（総合）の 52 週後のベースラインからの変化量の結果においても，上記に示した YMRS, MADRS, 及び CGI-BP-S（躁病，うつ病）の結果を支持するものであった（$p = 0.0223$，MMRM）。

(2) 長期投与試験（31-08-252）

長期投与試験（31-08-252）では，88.9%（409/460 例）の被験者が 52 週後に安定基準を満たしていた。また，IM デポ剤維持治療期（Phase C）のベースライン時及び 52 週後の YMRS 合計スコアの平均値は 2.31 及び 2.00，MADRS 合計スコアの平均値は 3.23 及び 4.47 であった。これは本試験において寛解の基準として設定していた YMRS 合計スコア及び MADRS 合計スコアそれぞれ 12 点をいずれも下回っており，さらに international society for bipolar disorder task force で示されている最も保守的な symptomatic remssion の基準[13]である YMRS 合計スコア 5 点未満又は MADRS 合計スコア 5 点以下をいずれも下回っていた。

以上から，本剤投与は，長期的に気分症状が安定した状態を維持していた。

(3) 二重盲検試験（31-08-250）から長期投与試験（31-08-252）への継続例

再発基準・中止基準に合致することなく二重盲検試験（31-08-250）を完了した 85 例が長期投与試験（31-08-252）に継続参加し，このうち 68 例（80.0%）が長期投与試験（31-08-252）を完了した。ほとんどの被験者［97.62%（82/84 例）］が 52 週後に安定基準を満たしていた。このうち，二重盲検試験（31-08-250）からの継続例では最長 104 週間投与された被験者も含まれており，長期にわたる有効性が示唆された。なお，継続例の長期投与試験（31-08-252）終了時の YMRS 合計スコア（LOCF）は 2.28 ± 4.37（平均値 ± 標準偏差，以下同様），MADRS 合計スコア（LOCF）は 2.41 ± 3.29 であった。

1.2.3.2.3 社会機能及び Quality of Life の安定維持

二重盲検試験（31-08-250）及び長期投与試験（31-08-252）では，認知機能簡易検査（FAST）を用いて社会機能の評価を行った。

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）において，FAST 合計スコアのベースラインからの平均変化量は 28 週後及び 52 週後に IM デポ群でプラセボ群に比べ有意に維持されており（それぞれ $p = 0.0117$，$p = 0.0279$，LOCF），52 週間にわたって社会機能が安定して維持されたことが示唆された。また，下位項目別にみると，家族・友人との関係性や社会的活動を評価する「Interpersonal Relationship」の項目でプラセボ群に比べて IM デポ群で平均変化量が有意に維持されており，悪化することなく安定した状態で推移していた。長期投与試験（31-08-252）の IM デポ剤維持治療期（Phase C）でも，IM デポ剤維持治療期のベースライン時のスコアが投与期間を通じて持続されていた［52 週後の平均変化量 : 0.16 ± 12.09（平均値 ± 標準偏差，以下同様），LOCF］。

被験者の Quality of Life については，双極性障害の生活の質簡易評価（Brief QoL. BD）を用いて評価した。

二重盲検試験（31-08-250）の二重盲検期（Phase D）において，Brief QoL. BD の変化量は，有意差はなかったものの, IM デポ剤安定期（Phase C）の最終時に得られたスコアを概ね維持していた。長期投与試験（31-08-252）では，Brief QoL. BD のベースラインのスコア（44.66 ± 8.17）からの変化量は小さく（−0.33 ± 9.36），期間を通して，Xiao らが報告[14]している症状のない寛解期にある双極性障害患者での平均スコアと同様の値であった。

以上より，本剤の投与は，社会機能の改善を持続させ生活の質を良好に保つことから，双極 I 型障害患者の社会復帰に寄与することが示唆された。

1.2.4 承認条件

承認に際して，「医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。」の承認条件が付された。

1.3 承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1 承認事項の一部変更，剤形追加の経緯

該当なし。

1.3.2 使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯を別紙様式 3 に示した。

1.3.3 医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画（RMP）の実施状況を別紙様式 4 に示した。また，本再審査期間中における RMP の変更の経緯を表 1.3.3-1 に示した。なお，本再審査の対象となる効能又は効果に係る内容を下線で示した。本再審査の対象となる効能又は効果は，第 5 版で承認事項一部変更承認に伴い追加された。

表 1.3.3-1 医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
2020 年 9 月（第 5 版）	—	—	「双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の承認事項一部変更承認に伴う変更
	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の追加
		特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）	特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の追加
	追加のリスク最小化活動	市販直後調査による情報提供（双極 I 型障害：持続性注射剤）	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の追加による活動の追加
2021 年 2 月（第 6 版）	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の開始
		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（統合失調症：持続性注射剤）の終了
		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（小児期・自閉スペクトラム症：経口剤）の終了
		特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）	特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の実施計画書等の提出
	追加のリスク最小化活動	市販直後調査による情報提供（双極 I 型障害：持続性注射剤）	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の開始による活動の開始

変更年月（版数）	活動項目	活動内容	変更の概要
2021 年 5 月（第 7 版）	追加の医薬品安全性監視活動	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の終了
		特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）	特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の開始
	追加のリスク最小化活動	市販直後調査による情報提供（双極 I 型障害：持続性注射剤）	市販直後調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の終了による活動の終了
2021 年 6 月（第 8 版）	追加の医薬品安全性監視活動	特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）	特定使用成績調査（双極 I 型障害：持続性注射剤）の調査票変更に関する改訂
2021 年 10 月（第 9 版）	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	再審査結果通知に伴い，エビリファイ経口剤に関する記載を削除
2022 年 5 月（第 10 版）	有効性に関する検討事項	「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	再審査結果通知に伴い，エビリファイ持続性水懸筋注用における「統合失調症」に関する記載を削除

1.3.3.1 追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査の概要を別紙様式 5 に示した。製造販売後データベース調査及び製造販売後臨床試験は実施していないため，別紙様式 6 及び別紙様式 7 を作成していない。

1.3.3.2 追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要を別紙様式 8 に示した。

1.3.4 国内における使用状況

1.3.4.1 出荷数量の推移

本剤の調査単位期間ごとの出荷数量の推移を表 1.3.4.1-1 に示した。

表 1.3.4.1-1 出荷数量の推移

調査期間	出荷数量			
	持続性水懸筋注用 300mg	持続性水懸筋注用 400mg	持続性水懸筋注用 300mg シリンジ	持続性水懸筋注用 400mg シリンジ
2020 年 9 月 25 日～2021 年 9 月 24 日	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本
2021 年 9 月 25 日～2022 年 9 月 24 日	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本
2022 年 9 月 25 日～2023 年 9 月 24 日	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本

調査期間	出荷数量			
	持続性水懸筋注用 300mg	持続性水懸筋注用 400mg	持続性水懸筋注用 300mg シリンジ	持続性水懸筋注用 400mg シリンジ
2023 年 9 月 25 日～ 2024 年 9 月 24 日	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本
合計	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本	[redacted] 本
原体換算	[redacted] g	[redacted] g	[redacted] g	[redacted] g

1.3.4.2 推定使用患者数

[redacted]

1.3.5 外国における承認，販売状況

本剤は 2013 年 2 月 28 日にアメリカにて最初に承認され，現在，欧米を含め 60 ヵ国以上で承認されている。主な外国における承認，販売状況を表 1.3.5-1 に示した。

表 1.3.5-1　　主な外国における承認，販売状況（2024 年 9 月現在）

発売国	発売名	剤形	承認年月日	発売年月	販売状況	効能又は効果
アメリカ*	ABILIFY MAINTENA	持続性懸濁注射液（300 mg，400 mg）	2013 年 2 月 28 日	2013 年 2 月（400 mg） 2013 年 3 月（300 mg）	販売中	ABILIFY MAINTENA (aripiprazole) is indicated for: - Treatment of schizophrenia in adults - Maintenance monotherapy treatment of bipolar I disorder in adults
EU/EEA**	ABILIFY MAINTENA	持続性懸濁注射液（300 mg，400 mg）	2013 年 11 月 15 日	－	販売中	Abilify Maintena is indicated for: - Maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilised with oral aripiprazole.
フランス	ABILIFY MAINTENA	持続性懸濁注射液（300 mg，400 mg）	2013 年 11 月 15 日	2015 年 1 月	販売中	
ドイツ	ABILIFY MAINTENA	持続性懸濁注射液（300 mg，400 mg）	2013 年 11 月 15 日	2014 年 6 月	販売中	
オーストラリア	ABILIFY MAINTENA	持続性懸濁注射液（300 mg，400 mg）	2014 年 7 月 22 日	2014 年 10 月	販売中	Abilify Maintena is indicated for: -The acute and maintenance treatment of schizophrenia in adults -Maintenance treatment to prevent the recurrence of manic or mixed episodes of bipolar I disorder in adult patients as monotherapy.
イギリス	ABILIFY MAINTENA	持続性懸濁注射液（300 mg，400 mg）	2021 年 1 月 1 日	2014 年 1 月（400 mg のみ）	販売中	Abilify Maintena is indicated for: - Maintenance treatment of schizophrenia in adult patients stabilised with oral aripiprazole.

* 本剤形の最初の承認国

** Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Liechtenstein, Lithuania, Luxembourg, Malta, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom (Northern Ireland).

1.4 安全性に関する検討

1.4.1 副作用・感染症発現状況

本再審査期間中に自発報告（文献学会情報等を含む）及び製造販売後調査にて収集した症例のうち，適応症が「双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」の症例，適応外使用の症例，及び適応症不明の症例を集計対象とした。適応症が「統合失調症」の症例は集計対象外とした。ただし，適応症が複数報告されており，「双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」又は適応外使用のいずれかと「統合失調症」が混在する場合は，「統合失調症」以外の適応症に含めた。

収集した副作用及び有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）version（27.0）でコーディングを行った。

本再審査期間中に収集した集計対象の副作用は 659 例 1089 件であり，感染症報告に該当する症例はなかった。このうち「双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制」（以下，双極 I 型障害）の症例は 327 例 542 件であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

主な副作用（25 例以上）は，アカシジア 101 例 103 件，注射部位疼痛 45 例 45 件，傾眠 43 例 44 件，うつ病 33 例 33 件，ジスキネジア 29 例 30 件，倦怠感 26 例 26 件であった。

1.4.1.1 使用上の注意から予測できない副作用

本再審査期間中に収集した集計対象の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ない副作用を別紙様式 9 に示した。なお，集計には転帰死亡又は重篤性により未知と評価した事象を含めた。

使用上の注意から予測できない副作用は 111 例 135 件であり，このうち重篤な副作用は 47 例 56 件であった。双極 I 型障害の症例は 52 例 65 件であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

使用上の注意から予測できない主な副作用（3 例以上）は，状態悪化 6 例 6 件，感情障害及び副作用各 5 例 5 件，日常活動における個人の自立の喪失 4 例 4 件，統合失調症，気分の落ち込み，死亡，全身健康状態悪化及び有害事象各 3 例 3 件であった。副作用 5 例 5 件及び有害事象 3 例 3 件［MedDRA 基本語（PT）名］については，何らかの副作用又は有害事象として報告され，事象名の特定に至らず詳細不明であった。状態悪化 6 例 6 件，感情障害 5 例 5 件，統合失調症，及び気分の落ち込み各 3 例 3 件については，原疾患の悪化及び再発や偶発症の可能性も考えられ，本剤との関連性が明確ではなかった。全身健康状態悪化 3 例 3 件については，合併症に起因する可能性や偶発症の可能性も考えられ，本剤との関連性が明確ではなかった。日常活動における個人の自立の喪失 4 例 4 件についてはいずれも情報不足であり，本剤との関連性が明確ではなかった。また，死亡 3 例 3 件については，死因を含め詳細情報が不明であり，本剤との関連性が明確ではなかった。

使用上の注意から予測できない副作用のうち，転帰死亡又は重篤性により未知とした副作用は 3 例 3 件であり，内訳は失神，肺塞栓症，及び心拍数減少各 1 例 1 件であった。

1.4.1.2 重篤な副作用

本再審査期間中に収集した集計対象の重篤な副作用を別紙様式 10 に示した。なお，総合機構への報告は本再審査期間中一貫して電子的に報告済みであるため，別紙様式 11 を作成していない。

重篤な副作用は 139 例 174 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 83 例 102 件であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

主な重篤な副作用（5 例以上）は，双極 1 型障害 16 例 16 件，悪性症候群 7 例 7 件，躁病 6 例 7 件，ジストニア 6 例 6 件，うつ病，双極性障害，及び眼球回転発作各 5 例 5 件であった。

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 102 例 118 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 66 例 77 件であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。主な副作用（5 例以上）は，双極 1 型障害 16 例 16 件，悪性症候群 7 例 7 件，躁病 6 例 7 件，ジストニア 6 例 6 件，うつ病，双極性障害，及び眼球回転発作各 5 例 5 件であった。再審査期間中の主な重篤な副作用と同一であり，再審査期間中の主な重篤な副作用は既に添付文書にて注意喚起している事象であった。

重篤な副作用 139 例の転帰は，不明の 66 例を除いて回復 25 例，軽快 27 例，未回復 7 例，後遺症あり 3 例，死亡 11 例であった。

死亡に至った副作用は 11 例であり，以下にこれらの症例概要を記載した。併せて別添 死亡症例一覧も添付した。死亡に至った副作用のうち双極 I 型障害の症例は 6 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明であった。年齢別にみると，成人（15 歳以上 65 歳未満）が 7 例，高齢者（65 歳以上）が 4 例であり，小児（15 歳未満）の死亡症例は認められなかった。

死亡症例 1 例目：[redacted]

報告された症例は，5[redacted] 歳男性で，本剤を幻覚・妄想に使用していた。原疾患・合併症に統合失調症，被害妄想に伴ううつ症状，及び幻覚妄想状態，既往歴に入院及び自殺企図を有し，クアゼパム，フルボキサミンマレイン酸塩，エスタゾラム，及びハロペリドールを被疑薬としていた。また，精製ヒアルロン酸ナトリウム及び非ピリン系感冒剤（4）も併用していた。本症例は罹病期間の長い統合失調症患者で，入退院を繰り返していた。措置入院中に本剤 400 mg の投与を開始し，投与開始 5 ヵ月後の退院時に休薬したが翌月から再開した。本剤 400 mg の再開 1 年後の診察時に妄想的言動が認められたものの全身状態は良好であった。しかし診察から約 3 日後に自殺既遂により死亡した。

詳細や死因は不明で情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 2 例目：[redacted]

報告された症例は，30 歳代女性で，本剤を双極 I 型障害に使用していた。躁病エピソードがあり，炭酸リチウムを併用していた。本剤 400 mg の投与開始 5 ヵ月後の診察にて精神症状の明らかな変化は認められなかったが，その 1 ヵ月後に死亡が確認された。死因は警察からの情報開示不可のため不明であった。

報告者より原疾患の悪化が考えられると報告されているが，情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 3 例目：[redacted]

報告された症例は，6[redacted] 歳女性で，本剤を双極 I 型障害（双極性感情障害，躁症状）に使用していた。合併症に高血圧，甲状腺機能低下，及び便秘，既往歴に脊柱管狭窄症があり，その手術歴を有していた。バルプロ酸ナトリウム，炭酸リチウム，オランザピン，及びレボチロキシンナトリウム水和物を併用していた。本剤 400 mg の投与開始約 9 ヵ月後にふらつきの症状があることからバルプロ酸ナトリウムを減薬した。減薬から約 3 ヵ月後には，ふらつきなどの身体的な問題が認められないことから経過観察としていたが，本剤投与開始 1 年 1 ヵ月後に死亡が確認された。死因は不明であった。

死亡の経過や死因は不明で情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 4 例目：[redacted]

報告された症例は，年齢不明の成人男性で，本剤を双極 I 型障害に使用していた。合併症に糖尿病，脂質異常症，亜鉛欠乏症，及び糖尿病性壊疽を有し，エビリファイ口腔内崩壊錠，トラゾドン塩酸塩，及びインスリン リスプロ（遺伝子組換え）を併用していた。本剤 400 mg の投与開始約 7 ヵ月後に糖尿病性壊疽の悪化が発現し，全身状態の悪化に伴い本剤を含めすべての薬剤を中止した（本剤の投与は 7 回）。治療を希望されなかったため経過観察とし，本剤の最終投与から約 3 ヵ月後に糖尿病性壊疽の悪化及び糖尿病壊疽による全身状態悪化により死亡した。

報告者より投与開始時の合併症（糖尿病及び脂質異常症）が要因と報告されており，合併症の悪化が疑われるが，本剤投与下で合併症が悪化しているため本剤の関連を完全には否定できない。

死亡症例 5 例目：[redacted]

報告された症例は，7[redacted] 歳女性で，本剤を双極 I 型障害に使用していた。合併症に高血圧を有し，併用薬は不明であった。本剤 400 mg の投与開始後（投与量不明，日付不明）に自宅での死亡が確認された。死因は突然死であり，詳細は不明であった。

死亡の経過は不明で情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 6 例目：[redacted]

報告された症例は，4[redacted] 歳男性で，本剤の使用目的は不明であった。また，合併症及び併用薬も不明であった。本剤 400 mg の投与開始後（投与量不明，日付不明）に自殺既遂により死亡した。

情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 7 例目：[redacted]

報告された症例は，5[redacted] 歳女性で，本剤を双極 I 型障害に使用していた。既往歴に肺炎，脊椎圧迫骨折，及び脊柱損傷を有し，アリピプラゾール，プレガバリン，フルニトラゼパム，及びトリアゾラムを併用していた。本剤 400 mg の投与開始 2 週間後に悪性症候群の疑いが認められた（電話での相談）。受診を勧めたが受診せず，投与開始約 1 ヵ月後に死亡が判明した。警察から処方内容の照会により判明した死亡であり，死亡時の状況や死因は不明である。

情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 8 例目：[redacted]

報告された症例は，5[redacted] 歳男性で，本剤を幻覚，妄想，及び易怒性に使用していた。合併症に脳出血，高血圧，脂質異常症，及び入院を有し，リスペリドン及びバルプロ酸ナトリウムを併用していた。本剤 300 mg の投与開始 1 ヵ月以内の間にコロナ陽性を発現した。本剤は 1 回のみの投与であった。コロナ陽性は回復したが，コロナ陽性から約 3 週間後に低栄養及び心拍数低下が発現し，翌朝に死亡が確認された。死因は低栄養及び心拍数低下であった。

報告者より低栄養及び心拍数低下は，脳出血の既往があることからコロナ感染時の身体症状への影響が大きかったと考えられると報告があり，身体リスクの影響も疑われるが，本剤投与下のコロナ陽性の発現であるため本剤の関連を完全には否定できない。

死亡症例 9 例目：[redacted]

報告された症例は，60 歳代（性別不明）で，本剤の使用目的は不明であった。合併症に嚥下障害，リンパ腫を有し，てんかん薬を併用していた。本剤 300 mg を長期投与（投与量不明）しており，本剤の投与期間中（日付不明）に認知機能低下及びてんかん発作が認められた。てんかん発作に関しては治療薬の見直し後に回復した。その後（日付不明）肺塞栓により死亡した。

報告者より身体合併症による死亡が考えられ本剤との因果関係は否定できると報告があるが，情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 10 例目：[redacted]

報告された症例は，70 歳代女性で，本剤を双極 I 型障害に使用していた。合併症に便秘を有し，炭酸リチウム及びオランザピンを併用していた。本剤 400 mg の投与開始約 2 ヵ月後，日中のバイタルに異常は認められなかったものの，夜中に病院のトイレ内で死亡したことが確認された。排便によるショック死であり，死因は突然死であった。

報告者より本剤との因果関係は否定できると報告があるが，情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

死亡症例 11 例目：[redacted]

報告された症例は，4[redacted] 歳女性で，本剤の使用目的は不明であった。合併症も不明で，スルピリド，ミルタザピン及びラモトリギンを併用していた。本剤 400 mg の投与開始後（投与量不明，日付不明）にインフルエンザが発現した。その後（日付不明）死亡が確認された。死因は不明であった。

報告者よりインフルエンザの影響も考えられると報告があるが，情報不足のため評価は困難であり，本剤との関連性は否定できない。

1.4.1.3 安全性検討事項に該当する副作用

1.4.1.3.1 重要な特定されたリスク

本再審査期間中に収集した集計対象の副作用のうち，RMP の安全性検討事項において，重要な特定されたリスクとされた事象の副作用の発現状況は以下のとおりであった。

(1) 悪性症候群

悪性症候群関連の副作用は MedDRA PT「悪性症候群」を検討した。

悪性症候群関連の副作用は 7 例 7 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 5 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

いずれも重篤な副作用であり，転帰死亡は 1 例であった。なお，転帰死亡の 1 例については，上記の死亡症例 7 例目に概要を記載した。

(2) 錐体外路症状

錐体外路症状関連の副作用は「錐体外路症候群［MedDRA 標準検索式（SMQ）］広域」及び MedDRA PT「嚥下障害，悪性嚥下障害，誤嚥，誤嚥性肺炎」を検討した。

錐体外路症状関連の副作用は 214 例 247 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 126 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

主な副作用（15 例以上）は，アカシジア 101 例 103 件，ジスキネジア 29 例 30 件，振戦 24 例 24 件，錐体外路障害 17 例 17 件，落ち着きのなさ 15 例 15 件であった。

抗精神病薬では投与開始直後の錐体外路症状の発現が懸念されるが，投与開始から発現までの日数は，不明の 151 例を除いて，1～14 日 14 例，15～28 日 6 例，29～56 日 10 例，57～84 日 12 例，85～112 日 4 例，113～140 日 2 例，141～168 日 2 例，169～196 日 1 例，225～252 日 3 例，253～280 日 5 例，281～308 日 2 例，337 日以上 2 例であった。

重篤な副作用は 25 例 26 件であり，転帰死亡の副作用はなかった。

(3) 麻痺性イレウス

麻痺性イレウス関連の副作用は「消化管の閉塞（SMQ）」を検討した。

麻痺性イレウス関連の副作用は 1 例 1 件であり，双極 I 型障害の症例ではなく，適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳はイレウス 1 例 1 件であり，重篤な副作用（転帰：回復）であった。

(4) アナフィラキシー

アナフィラキシー関連の副作用は「アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（SMQ）狭域」を検討したが，アナフィラキシー関連の副作用はなかった。

(5) 横紋筋融解症

横紋筋融解症関連の副作用は MedDRA PT「横紋筋融解症」を検討した。

横紋筋融解症関連の副作用は 4 例 4 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 1 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

いずれも重篤な副作用であり，転帰死亡の副作用はなかった。

(6) 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡

高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡関連の副作用は「高血糖／糖尿病の発症（SMQ）狭域」を検討した。

高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡関連の副作用は 12 例 13 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 6 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は，糖尿病 4 例 4 件，高血糖及び血中ブドウ糖増加各 3 例 3 件，コントロール不良の糖尿病，妊娠糖尿病，及びグリコヘモグロビン増加各 1 例 1 件であった。

重篤な副作用は 7 例 7 件であり，転帰死亡の副作用はなかった。

(7) 低血糖

低血糖関連の副作用は「低血糖（SMQ）狭域」を検討したが，低血糖関連の副作用はなかった。

(8) 痙攣

痙攣関連の副作用は「痙攣（SMQ）狭域」を検討した。

痙攣関連の副作用は 3 例 3 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 2 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は，てんかん 2 例 2 件，てんかん重積状態 1 例 1 件であった。

いずれも重篤な副作用であり，転帰死亡の副作用はなかった。

(9) 無顆粒球症・白血球減少

無顆粒球症・白血球減少関連の副作用は「無顆粒球症（SMQ）狭域，造血障害による白血球減少症（SMQ）狭域」を検討した。

無顆粒球症・白血球減少関連の副作用は 2 例 2 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 1 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は白血球数減少 2 例 2 件であり，重篤な副作用ではなかった。

(10) 肺塞栓症・深部静脈血栓症

肺塞栓症・深部静脈血栓症関連の副作用は「静脈の塞栓および血栓（SMQ）狭域」を検討した。

肺塞栓症・深部静脈血栓症関連の副作用は 2 例 2 件であった。このうち双極 I 型障害の症例はなく，いずれも適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は，肺塞栓症及び静脈閉塞性肝疾患各 1 例 1 件であった。

いずれも重篤な副作用であり，転帰死亡は 1 例であった。なお，転帰死亡の 1 例については，上記の死亡症例 9 例目に概要を記載した。

(11) 肝機能障害

肝機能障害関連の副作用は「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（SMQ）狭域」を検討した。

肝機能障害関連の副作用は 3 例 3 件であった。このうち双極 I 型障害の症例はなく，いずれも適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は，肝障害，門脈圧亢進症，及び肝損傷各 1 例 1 件であった。

いずれも重篤な副作用であり，転帰死亡の副作用はなかった。

(12) 衝動制御障害

衝動制御障害関連の副作用は 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，自傷性皮膚症，衝動行為，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，強迫性咬頬，切毛癖，爪摘み取り」を検討した。

衝動制御障害関連の副作用は 14 例 16 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 5 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は，過食 4 例 4 件，衝動行為，強迫性購買，及びギャンブル障害各 3 例 3 件，リビドー亢進 2 例 2 件，強迫性性行動 1 例 1 件であった。

重篤な副作用は 1 例 1 件であり，転帰死亡の副作用はなかった。

1.4.1.3.2 重要な潜在的リスク

本再審査期間中に収集した集計対象の副作用のうち，RMP の安全性検討事項において，重要な潜在的リスクとされた事象の副作用の発現状況は以下のとおりであった。

(1) 自殺行動・自殺念慮

自殺行動・自殺念慮関連の副作用は「自殺／自傷（SMQ）狭域」を検討した。

自殺行動・自殺念慮関連の副作用は 5 例 5 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 3 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は，自殺既遂及び自殺念慮各 2 例 2 件，自殺企図 1 例 1 件であった。

いずれも重篤な副作用であり，転帰死亡は 2 例であった。なお，転帰死亡の 2 例については，上記の死亡症例 1 例目，6 例目に概要を記載した。

1.4.2 追加の医薬品安全性監視計画の実施結果

本再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動として，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，エビリファイ持続性水懸筋注用を投与し，観察期間を 52 週間とした特定使用成績調査（本調査）を実施した。

安全性解析対象症例 521 例の安全性について検討した結果を以下に示した。なお，副作用・有害事象発現状況の集計・検討には，調査担当医師が調査票に記載した事象及び判断（重篤性及び因果関係）を採用し，MedDRA/J version（26.0）でコーディングを行った。

1.4.2.1 副作用の発現状況

安全性解析対象症例 521 例中副作用は 76 例に認められ，副作用発現割合は 14.6%であり，承認時までの副作用発現割合 62.12%（82/132 例）と比較して低かった。

主な副作用（1.0%以上）は，アカシジア 3.5%（18/521 例），うつ病，躁病，及び注射部位疼痛各 1.2%（6/521 例），錐体外路障害 1.0%（5/521 例）であった。副作用のうち現行の使用上の注意から予測できない副作用は，統合失調感情障害，姿勢反射障害，体重支持困難，死亡，足関節部骨折，大腿骨骨折，及び各種物質毒性各 0.2%（1/521 例）であった。

重篤な副作用は，躁病 0.8%（4/521 例），双極 1 型障害，軽躁，不眠症，アカシジア，悪性症候群，パーキンソニズム，死亡，及び大腿骨骨折各 0.2%（1/521 例）であった。

死亡に至った症例は 5 例（死亡 2 例，糖尿病性壊疽，肺炎，及び自殺既遂各 1 例）であり，こ

のうち副作用による死亡は 1 例（死亡 1 例）であった。本剤との関連性を特定するには症例数が少なく検討できなかった。

承認時までに最も多く発現した副作用は，体重増加［22.73%（30/132 例）］，次いでアカシジア［20.45%（27/132 例）］であったのに対し，本調査ではそれぞれ 0.4%（2/521 例）及び 3.5%（18/521 例）であった。アカシジアは承認時及び本調査で高頻度に認められた副作用であった。

1.4.2.2 患者背景因子別の副作用の発現状況

患者背景因子別の副作用の発現割合は，2 値カテゴリは Fisher 直接確率検定，3 値以上のカテゴリはカイ 2 乗検定，順序カテゴリの傾向性は Cochran-Armitage 検定（正確検定，両側検定）を用いて比較した。

患者背景因子を要因として副作用発現に影響を及ぼす背景因子を検討した結果，各因子のカテゴリ間に有意な差，又は傾向性が有意に認められた患者背景因子は，本剤投与開始時の最も新しい気分エピソードの分類（カイ 2 乗検定；$p = 0.0129$），投与開始時の CGI-BP-S の躁病（Cochran-Armitage 検定；$p < 0.0001$），投与開始時の CGI-BP-S の総合（Cochran-Armitage 検定；$p < 0.0001$），既往歴の有無（Fisher 直接確率検定；$p = 0.0097$），及び本剤の投与期間（Cochran-Armitage 検定；$p < 0.0001$）であった。

本剤投与開始時の最も新しい気分エピソードの分類別の副作用発現割合は，抑うつエピソードが 20.6%（27/131 例）と最も高く，次いで軽躁病エピソード及び躁病エピソードはそれぞれ 15.1%（11/73 例）及び 13.8%（34/246 例）であり，混合性エピソードは 3.1%（2/64 例）と最も低く，気分エピソードによる偏りが認められ，統計学的にもその影響が認められた。投与開始時の CGI-BP-S の躁病及び総合では，CGI-BP-S のスコアが小さいほど，副作用発現割合が高くなる傾向が示唆された。既往歴の有無では，既往歴なしと比較して既往歴ありで副作用発現割合は高かった。本剤の投与期間では，投与期間の副作用発現割合への影響は統計学的に有意であったが，その傾向性についての片側検定は実施していない。

発現時期別の副作用発現状況について検討した結果，副作用発現割合は 14 日以下が 3.8%（20/521 例）と最も高く，その後減少傾向が認められ，長期投与に伴い発現症例数が増加傾向を示す副作用はなかった。

年齢区分別の副作用発現割合は，30 歳以上 40 歳未満が 17.3%（13/75 例）と最も高く，次いで 60 歳以上 70 歳未満が 16.0%（15/94 例），40 歳以上 50 歳未満が 15.8%（19/120 例），50 歳以上 60 歳未満が 15.4%（19/123 例），20 歳以上 30 歳未満が 12.7%（7/55 例），70 歳以上 80 歳未満が 7.5%（3/40 例）であった。20 歳未満及び 80 歳以上では副作用の発現はなかった。各年齢区分で 3%以上に発現した副作用は，アカシジア［20 歳以上 30 歳未満：7.3%（4/55 例），70 歳以上 80 歳未満：5.0%（2/40 例），50 歳以上 60 歳未満：4.1%（5/123 例），40 歳以上 50 歳未満：3.3%（4/120 例）］，注射部位疼痛［40 歳以上 50 歳未満：3.3%（4/120 例）］，及び躁病［60 歳以上 70 歳未満：3.2%（3/94 例）］であった。

1.4.2.3 安全性検討事項

本調査の安全性検討事項の副作用発現状況を別紙様式 12 に示した。

安全性検討事項である重要な特定されたリスクの副作用発現割合は，悪性症候群 0.2%（1/521 例）（重篤），錐体外路症状 7.3%（38/521 例）［重篤 0.4%（2/521 例），非重篤 6.9%（36/521 例）］，高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 0.4%（2/521 例）（いずれも非重篤），衝動制御障害 0.2%（1/521 例）（非重篤）であった。その他の麻痺性イレウス，アナフィラキシー，横紋筋融解症，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，及び肝機能障害は認められなかった。重要な潜在的リスクである自殺行動・自殺念慮は認められなかった。

安全性解析対象症例 521 例中 41 例に安全性検討事項に該当する副作用が認められ，副作用発現割合は 7.9%であった。主な重要な特定されたリスクの内訳（0.5%以上）は，アカシジア 3.5%（18/521 例），錐体外路障害 1.0%（5/521 例），ジスキネジア及びパーキンソニズム各 0.8%（4/521 例），振戦 0.6%（3/521 例）であった。

1.4.2.4 その他の検討事項（注射部位反応）

その他の検討事項とした注射部位反応に該当する副作用発現割合は 1.5%（8/521 例）と低く，既に添付文書で注意喚起しており，新たな対応は不要と考えた。

発現時期別の注射部位反応に該当する副作用発現症例数は，14 日以下が 4 例（0.8%）と最も多かったものの，副作用発現割合は 1%未満と低く，長期投与に伴い発現症例数が増加傾向を示す副作用もなかった。

1.4.2.5 アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における錐体外路症状に該当する副作用発現状況

アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における錐体外路症状に該当する副作用の発現割合は 7.1%（34/479 例）であった。

アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における錐体外路症状に該当する副作用に影響を及ぼす患者背景因子を検討した結果（解析方法は「1.4.2.2 患者背景因子別の副作用の発現状況」の項と同様），各因子のカテゴリ間に有意な差，又はその影響が有意に認められた患者背景因子は，投与開始時の CGI-BP-S の躁病（Cochran-Armitage 検定；$p = 0.0114$），投与開始時の CGI-BP-S の総合（Cochran-Armitage 検定；$p = 0.0415$），及び本剤の投与期間（Cochran-Armitage 検定；$p = 0.0099$）であった。

投与開始時の CGI-BP-S の躁病及び総合では CGI-BP-S のスコアが小さいほど，錐体外路症状に該当する副作用発現割合が高くなる傾向が示唆された。本剤の投与期間では，投与期間の錐体外路症状に該当する副作用発現割合への影響は統計学的に有意であったが，その傾向性についての片側検定は実施していない。

発現時期別の錐体外路症状に該当する副作用発現割合は，14 日以下が 1.9%（9/479 例）と最も高く，その後減少傾向が認められ，長期投与に伴い発現割合が増加傾向を示す副作用はなかった。本調査で最も発現割合の高い副作用であるアカシジア［3.5%（17/479 例）］は，14 日以下及び 15 日以上 28 日以下の切替え早期で高い発現割合［1.3%（6/479 例），0.6%（3/479 例）］を示した。

また，錐体外路症状に該当する副作用発現に影響を及ぼす患者背景因子を，錐体外路症状に該当する副作用発現の有無を応答変数，患者背景因子を説明変数とし，多変量ロジスティック解析を用いて検討した。説明変数は，患者背景項目のうち「患者背景因子別のアリピプラゾール経口

剤から本剤への切替え症例における錐体外路症状に該当する副作用発現状況」の検定において各項目のカテゴリ間に有意な差，又は傾向性が有意に認められた項目，及び臨床的に意義のある項目を因子として検討した。

多変量ロジスティック解析の結果，影響因子として有意であったのは，本剤投与開始時の入院状況（p＝0.0396），罹病期間の 1 年以上 5 年未満（p＝0.0071），5 年以上 10 年未満（p＝0.0017），10 年以上 15 年未満（p＝0.0048），15 年以上 20 年未満（p＝0.0040），20 年以上（p＝0.0032），及び本剤の投与期間の 337 日以上（p＝0.0394）であった。

本剤投与開始時の入院状況では，入院ありと比較して入院なしで，罹病期間では，1 年未満と比較して 1 年以上の罹病期間のすべてのカテゴリで, 本剤の投与期間では, 28 日以下と比較して 337 日以上で，副作用の発現割合が低かった。

1.4.2.6 アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における悪性症候群に該当する副作用発現状況

アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における悪性症候群に該当する副作用の発現割合は 0.2%（1/479 例）であった。アリピプラゾール経口剤から本剤への切替え症例における悪性症候群に該当する副作用を発現した症例は 1 例のみであったため，副作用発現に影響を及ぼす背景因子の検討は行わなかった。

以上の追加の医薬品安全性監視活動の検討結果から，使用実態下における安全性に新たな懸念事項は認められなかった。

1.4.3 安全性に関する措置

本再審査期間中に，国内において緊急安全性情報，安全性速報，安全性に起因する回収，及び出荷停止等の措置に該当する事項はなかった。

また，本再審査期間中に入手した情報のうち，総合機構へ報告した 1 件の外国措置報告を別紙様式 13 に示した。別紙様式 13 に記載した外国措置報告の概要及び国内での対応について以下に示した。なお，以下の＜措置報告の概要＞及び＜国内での対応＞内の記載は，総合機構への報告時点での記載であるが，その後，再審査申請時点までに更新を行った対応はなかった。

識別番号 : AG-23001191（第 1 報報告日 : 2023 年 12 月 27 日，最新報告日 : 2023 年 12 月 27 日）
＜措置報告の概要＞
英国医薬品・医療製品規制庁（MHRA）は，アリピプラゾール（エビリファイ及び後発品）の使用に関連したギャンブル障害及び病的賭博の報告数が増加していることを受け，以下の内容にて勧告を行った。
【医療従事者に対する勧告】

- アリピプラゾールの使用に関連するギャンブル障害及び病的賭博の Yellow Card 報告が増加している。また，本件に関する認識の低さが懸念されている。
- 英国での報告は，ギャンブル障害の既往歴の有無に関わらず発現しており，大半がアリピ

プラゾールの減量又は中止により改善した。

- 患者及びその介護者に対し，ギャンブルに対する新たな衝動又は衝動の増大，過食や浪費，異常な性欲亢進等の衝動制御障害症状の発現に注意するよう助言を行う。
- これらの症状が発現した場合，アリピプラゾールの減量又は中止を検討すること。
- ギャンブルは自殺に繋がる一般的な危険因子として認識されており，患者及び医療従事者の双方でこのリスクに対する認識を高める必要がある。
- アリピプラゾールの関連が疑われる副作用について，Yellow Card で報告する。

【医療従事者が患者に提供すべき情報】

- アリピプラゾールは統合失調症や双極性障害に有効な薬剤である。
- 医師への相談なしにアリピプラゾールの服用を中止しないこと。
- 過度のギャンブル行動や行動制御障害の既往がある場合，アリピプラゾールの服用前に医師に知らせること。
- 患者自身やその家族，友人が，患者の常習的なギャンブル，過食や浪費，異常な性欲亢進等の異常な行動に対する衝動や欲求に気が付いた場合，医師に相談すること。

【アリピプラゾールによる病的賭博のレビュー】

（前略）

MHRA は関係者より，アリピプラゾールと常習的なギャンブル行動の発現又は悪化との関連についての認識不足を懸念する報告を受けた。2023 年に入り，ギャンブル，ギャンブル障害，又は強迫性障害を含むアリピプラゾールの Yellow Card 報告が増加している。

（中略）

製品特性概要書においては，衝動制御障害が認識されない場合，患者や他者に危害を及ぼす可能性があり，アリピプラゾール服用中に衝動が増大した場合には減量又は中止を検討するよう勧告している。この問題を検討するにあたり，the Neurology, Pain and Psychiatry expert advisory group は MHRA に対し，医療従事者と患者にこれらのリスクを再認識させるよう勧告した。

【英国におけるアリピプラゾールによる病的賭博及びギャンブル障害の報告】

MHRA は，2009 年 6 月 30 日から 2023 年 8 月 28 日までに，ギャンブル又はギャンブル障害の副作用が疑われる医薬品としてアリピプラゾールを挙げた Yellow Card 報告を 69 件受けた。このうち 32 件は 2023 年に受理されたものである。また，アリピプラゾールによる強迫性障害又は関連症状を記載した報告も 14 件寄せられている。アリピプラゾールは頻繁に処方される抗精神病薬であり，使用量は過去 4 年間で着実に増加している。現在入手可能なデータから，これらの副作用の頻度を決定することはできない。

ギャンブル及びギャンブル障害に関する 69 件の報告において，多くは 20～40 歳の報告であったが，60 歳までの報告もあった。多くの場合，ギャンブル行動の既往歴はなかった。このうち 8 例は多額の金銭を失い，借金を抱えた。ほとんどの症例でアリピプラゾールの服用を中止すると，ギャンブルへの衝動は著しく減少するか，完全に消失した。患者が副作用であると認識していないケースもあった。ギャンブルは自殺に繋がる一般的な危険因子として認識されており，患者及び医療従事者の双方でこのリスクに対する認識を高める必要がある。

＜国内での対応＞

MHRAによる患者及び医療関係者向けのアリピプラゾールに関連したギャンブル障害及び病的賭博に関する注意喚起である。ギャンブル障害及び病的賭博に関しては，既にアリピプラゾールの英国の添付文書に記載があるが，最近の報告件数の増加を受けて，再度注意喚起が行われた。実際の報告数は，2009 年から 2023 年 8 月 28 日の期間で 69 件であるが，うち半数近くの 32 件が 2023 年 1～8 月の短期間に受領されたものであった。それらはギャンブルセンターから報告されており，その多くはギャンブル関連疾患の既往歴があった。

本剤の国内の添付文書においては，重要な基本的注意及びその他の副作用の項に病的賭博を含む衝動性障害について記載して注意喚起を行っている。また患者向医薬品ガイドでも注意喚起を行っている。国内の衝動制御障害関連の副作用収集症例数は，2020 年 11 例，2021 年 10 例，2022 年 9 例，2023 年 8 例，このうちギャンブル障害は各 2 例であり，特に増加傾向を認めていない。

以上より，この MHRA の措置に関連して国内において特段の措置を行う必要はないものと考える。

1.4.4 安全性に関する研究報告

本再審査期間中に入手した情報のうち，総合機構へ報告した 2 件の安全性に関する研究報告を別紙様式 14 に示した。別紙様式 14 に記載した研究報告の概要及び国内の対応について以下に示した。なお，以下の＜研究報告の概要＞及び＜国内での対応＞内の記載は，総合機構への報告時点での記載であるが，その後，再審査申請時点までに更新を行った対応はなかった。

識別番号：F-22000165（第 1 報報告日：2022 年 5 月 24 日，最新報告日：2022 年 5 月 24 日）

＜研究報告の概要＞

序論：認知症関連精神病は幻覚と妄想を特徴とし，認知症状を悪化させる可能性がある疾患である。本研究ではネットワークメタアナリシスにより，認知症関連精神病の治療として適応外使用される非定型抗精神病薬の有効性，安全性，及び受容性を評価した。

方法：認知症関連精神病の治療に適応外使用された非定型抗精神病薬（クエチアピン，リスペリドン，オランザピン，アリピプラゾール，及びブレクスピプラゾール）に関する文献レビューから 22 の研究をもとに研究を行った。結果は以下の 3 項目で評価した。（1）有効性として Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version（NPI-NH）精神病サブスケール，（2）安全性として死亡率，脳血管関連有害事象，及びその他有害事象（傾眠，転倒，骨折，及び傷害など），（3）受容性として有効性の欠如，有害事象，及びその他あらゆる要因による投与中止。ランダム効果モデリングを使用し，NPI-NH 精神病サブスケールスコアにおいてはプールされた標準化平均差（SMD）を，他の 2 つの評価項目においてはオッズ比（OR）を，それぞれの 95%CI で算出した。

結果：プラセボと比較し，アリピプラゾール（SMD −0.12；95%CI −0.31 - 0.06）及びオランザピン（SMD −0.17；95%CI −0.04 - 0.02）は，有意ではないものの NPI-NH 精神病スコアのわずかな改善を示した（5 件の研究；n = 1891）が，クエチアピン（SMD 0.04；95%CI −0.23 - 0.32）は症状の改善を示さなかった。死亡率は，アリピプラゾール（OR 1.58；95%CI 0.62 - 4.04），ブ

レクスピプラゾール（OR 2.22 ; 95%CI 0.30 - 16.56），オランザピン（OR 2.21 ; 95%CI 0.84 - 5.85），クエチアピン（OR 1.68；95%CI 0.70 - 4.03），及びリスペリドン（OR 1.63；95%CI 0.93 - 2.85）においてプラセボよりも高かった（15 件の研究；n = 4989）。リスペリドン（OR 3.68；95%CI 1.68 - 8.95）及びオランザピン（OR 4.47；95%CI 1.36 - 14.69）は，プラセボと比較して有意に高い脳血管関連有害事象の OR を示した。プラセボと比較し，あらゆる原因による投与中止の OR は，アリピプラゾールで有意に低く（OR 0.71；95%CI 0.51 - 0.98；20 件の研究；n = 5744），他の非定型抗精神病薬でより高かった。アリピプラゾール（OR 0.5；95%CI 0.31 - 0.82）及びオランザピン（OR 0.48；95%CI 0.31 - 0.74）は，プラセボと比較して有効性の欠如による投与中止の OR が有意に低かった（OR12 試験；n = 4382）。クエチアピンとリスペリドンの結果は有意ではなかった。プラセボと比較して，有害事象による投与中止のオッズは，オランザピン（OR 2.62；95%CI 1.75 - 3.92），ブレクスピプラゾール（OR 1.80；95%CI 0.80 - 4.07），クエチアピン（OR 1.25；95%CI 0.82 - 1.91），アリピプラゾール（OR 1.38；95%CI 0.90 - 2.13），及びリスペリドン（OR 1.41；95%CI 1.02 - 1.94）であった（19 試験；n = 5445）。
結論：全体的な結果は，プラセボと比較して，クエチアピンは認知症患者の精神病の改善とは関連はないが，オランザピンとアリピプラゾールは有意ではないがわずかな改善があることを示した。これらの適応外使用された非定型抗精神病薬（クエチアピン，リスペリドン，オランザピン，アリピプラゾール，及びブレクスピプラゾール）は，プラセボよりも死亡率，脳血管関連有害事象，及び有害事象による投与中止の OR が高いこととの関連が指摘される。以上の結果は，認知症関連精神病に対しより好ましいベネフィットリスクプロファイルを備えた新しい薬理学的選択肢が必要とされることを強く示唆している。
＜国内での対応＞
本論文で検討対象とされた研究は，二重盲検無作為化比較試験 18 件，評価者盲検無作為化比較試験 1 件，非盲検試験 2 件，観察研究 1 件，合計 22 件の臨床研究である。認知症関連精神病の非定型抗精神病薬による治療のネットワークメタアナリシスに関しては，同じ著者による 17 件の臨床研究（うち 15 件は本研究でも使用）を用いた先行研究[15]があり，アリピプラゾール治療群の死亡率はプラセボ群の 1.66 倍であったが統計的に有意ではなかったと報告されている。
エビリファイ及びレキサルティの添付文書においては，15.その他の注意の項に，この先行研究の結果等を引用し，認知症関連精神病治療における死亡率がプラセボ群より高かったことを記載している。本研究では新たにブレクスピプラゾールが検討対象となっているものの，死亡率が高いが統計的に有意ではないという点では先行研究の結果と同様であること，適応外使用に関する研究であることから，添付文書改訂等の措置の必要はないものと評価する。今後とも関連情報の収集・評価・対応を行う。

識別番号：AF-24000315（第 1 報報告日：2024 年 7 月 24 日，最新報告日：2024 年 7 月 24 日）
＜研究報告の概要＞
はじめに：アリピプラゾールは最近開発された抗精神病薬で，第 2 世代の抗精神病薬に属する。米国食品医薬品局はアリピプラゾールを妊娠カテゴリ C にカテゴリしており，ヒトにおいて胎児に対する有害性の可能性を示すエビデンスがあることを示している。ただし，妊婦への投与

によるベネフィットについては，そのリスクを考慮し，ベネフィット/リスク比を慎重に評価した上で使用することとしている。一方で，アリピプラゾールの妊婦への利用と胚の成長への影響に関する知識は少ない。本研究は，特にアリピプラゾールを服用していた母親から生まれた幼児におけるその形態学的，病理組織学的，及び遺伝学的影響に焦点を当て，神経管閉鎖の過程に対するアリピプラゾールの影響を検討することを目的とした。ニワトリ胚モデルは，その手頃さと利便性から研究材料として選択した。

方法：125 個の無病原性受精卵を 28 時間培養し，25 個ずつ 5 群（対照群を含む）に分け，各群から無傷の 18 個を選んだ。実験群に分けた後，アリピプラゾールをハミルトンマイクロインジェクターを用いて 4 種類の用量（1 mg/kg，5 mg/kg，10 mg/kg，及び 20 mg/kg）で胚葉下に投与した。培養 48 時間目にすべての卵を孵化させ，胚を胚膜から取り出した。そして，形態学的［神経管の位置（開口又は閉鎖），頭-尻長，体節数，胚発生状態］，病理組織学的［アポトーシス（カスパーゼ 3），細胞増殖（増殖細胞核抗原），デオキシリボ核酸切断の *in situ* 認識（トンネル）］，及び遺伝学的（BRE 遺伝子発現）分析を行った。

結果：形態学的解析の結果，神経管開存頻度を実験群間で評価したところ，対照群とアリピプラゾール投与群との間に統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.001$）。また，胚の平均頭殿長及び体節数は，対照群と比較して用量依存的に減少した。BRE 遺伝子の mRNA レベルは，対照群と比較してアリピプラゾールに曝露した胚で減少した（$p < 0.001$）。

結論：形態学的，病理組織学的，及び遺伝学的に，アリピプラゾール曝露はニワトリ初期胚の神経発生と発達を遅延させた。これらの所見から，妊婦への使用は催奇形性がある可能性が示唆される。これらの結果は妊婦に関する予備的なものであり，今後さらに他のサンプルを用いて検討する必要がある。

＜国内での対応＞

ニワトリ初期胚を用いた検討により，本剤投与群における神経管開存頻度の増加，平均頭殿長，体節数及び BRE 遺伝子 mRNA レベルの減少を認めたという非臨床研究である。

本剤は，1～20 mg/kg の用量で胚盤葉下投与されている。投与部位が胚の直近であることから，胚局所における実効的な本剤濃度は表示された濃度よりも相当程度大きいと考えられる。著者は投与量をラット及びマウスの腹腔内投与による研究を参考に決定したとしているが，投与経路の違いを考慮すれば，この投与量が本剤の臨床使用における催奇形性評価の目的に使用するのに適切であったかどうかは疑問である。

本剤の生殖発生毒性試験では，ラット及びウサギの母体投与における胎児に対する無毒性量はいずれも 10 mg/kg/日であり，30 mg/kg/日以上では胎児への影響が認められている。哺乳類と鳥類という種差及び投与経路・観察方法の違いを考慮すれば，本研究結果がヒトにおける催奇形性に関する新たなリスクを示唆する知見であると評価することはできない。

本剤の添付文書では，9.特定の背景を有する患者に関する注意における妊婦の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，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」と記載し注意喚起を行っている。よって，本研究に関して添付文書改訂等の新たな措置は不要であると判断する。

1.4.5 特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1 小児

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，小児（15 歳未満）における副作用を集計した。なお，年齢層のみ報告された場合は，年齢層が「20 歳代未満」の症例及び「新生児，乳幼児，小児，青少年」とのみ報告された症例を集計に含めた。

小児の副作用は 6 例 9 件であった。このうち双極 I 型障害の症例はなく，いずれも適応外使用又は適応症不明の症例であった。

副作用の内訳は，妊娠時の胎児の曝露が 2 例 2 件，傾眠，新生児呼吸困難，早産児，耳奇形，注射部位硬結，注射部位疼痛，及び副作用各 1 例 1 件であった。

重篤な副作用は 1 例 1 件（耳奇形）であり，転帰死亡の副作用はなかった。

1.4.5.2 高齢者

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，高齢者（65 歳以上）における副作用を集計した。なお，年齢層のみ報告された場合は，「60 歳代以上」の症例及び「高齢者」とのみ報告された症例を集計に含めた。

高齢者の副作用は 91 例 131 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 53 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明の症例であった。

主な副作用（3 例以上）は，アカシジア 17 例 17 件，振戦 8 例 8 件，錐体外路障害 7 例 7 件，うつ病及び倦怠感各 5 例 5 件，ジスキネジア 4 例 4 件，注射部位疼痛及び鎮静合併症各 3 例 3 件であった。双極 I 型障害の症例の副作用 53 例の主な副作用（3 例以上）は，アカシジア 13 例，錐体外路障害 5 例，倦怠感 4 例，うつ病 3 例であった。

重篤な副作用は 22 例 28 件であり，転帰死亡は 4 例であった。主な重篤な副作用（2 例以上）は，感情障害，うつ病，及び悪性症候群各 2 例 2 件であった。

1.4.5.3 妊産婦

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，妊産婦における副作用は 21 例 34 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 7 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明であった。

主な副作用（2 例以上）は，妊娠時の母体の曝露 10 例 10 件，切迫早産及び妊娠時の胎児の曝露各 2 例 2 件であった。双極 I 型障害の症例の副作用 7 例の内訳は，妊娠時の母体の曝露 5 例，流産，妊娠糖尿病，状態悪化，及び帝王切開各 1 例であった。

重篤な副作用は 5 例 11 件であり，転帰死亡の副作用はなかった。重篤な副作用の内訳は，子宮内感染，流産，切迫流産，妊娠糖尿病，切迫早産，前期破水，死産，子宮出血，子宮ポリープ，耳奇形，及び帝王切開各 1 例 1 件であった。

1.4.5.4 腎機能障害を有する患者

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，腎機能障害を有する患者における副作用は 4 例 4 件であった。このうち双極 I 型障害の症例は 3 例であり，その他は適応外使用又は適応症不明であった。

副作用の内訳は攻撃性，双極 1 型障害，錐体外路障害，及び振戦各 1 例 1 件であった。双極 I 型障害の症例の副作用 3 例の副作用は，双極 1 型障害，錐体外路障害，及び振戦各 1 例であった。

重篤な副作用は 2 例 2 件であり，転帰死亡の副作用はなかった。重篤な副作用の内訳は，攻撃性及び双極 1 型障害各 1 例であった。

1.4.5.5 肝機能障害を有する患者

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，肝機能障害を有する患者における副作用は 6 例 9 件であった。いずれも双極 I 型障害の症例であった。

副作用の内訳は，双極 1 型障害及びアカシジア各 2 例 2 件，うつ病，軽躁，感覚鈍麻，下肢静止不能症候群，及び筋痙縮各 1 例 1 件であった。

重篤な副作用は 3 例 3 件であり，転帰死亡の副作用はなかった。重篤な副作用の内訳は，双極 1 型障害 2 例 2 件，アカシジア 1 例 1 件であった。

1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果

本再審査対象の効能又は効果に係る追加のリスク最小化活動の実施結果を表 1.4.6-1 に示した。

表 1.4.6-1 追加のリスク最小化活動の実施結果

追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となった時期	実施結果
市販直後調査による情報提供（双極 I 型障害：持続性注射剤）	効能追加承認から 6 ヵ月後（最終評価，報告：2021 年 5 月）	本剤納入時より，医療機関へ適正使用情報の提供を実施した。新たな問題点は認められず，使用上の注意の改訂は実施しなかった。
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	安全性定期報告時 添付文書改訂時 再審査申請時	本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。
患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布	安全性定期報告時 添付文書改訂時 再審査申請時	本剤納入時等に MR が医療機関に提供，説明し，資材の活用を依頼した。再審査申請時までに新たな問題点は認められなかった。
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	安全性定期報告時	企業ホームページにおいて，収集された副作用数を公表した。

1.4.7 その他の安全性に関する事項

1.4.7.1 過量投与とその処置

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，過量投与関連の有害事象を検討した。過量投与関連の有害事象は MedDRA PT「偶発的過量投与，企図的過量投与，過量投与，処方に基づく過量投与」を検討した。

過量投与関連の有害事象は 1 例 1 件であり適応症不明であった。

有害事象名は過量投与であった。

1.4.7.2 薬物乱用

本再審査期間中に収集した集計対象のうち，薬物乱用関連の有害事象を検討した。薬物乱用関連の有害事象は「薬物乱用および依存（SMQ）狭域」（MedDRA PT「企図的過量投与」を除く）を検討したが，薬物乱用関連の有害事象はなかった。

1.4.7.3 医療機器不具合・感染症症例報告

本再審査期間中に，エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg，エビリファイ持続性水懸筋注用 400mg，エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg シリンジ，及びエビリファイ持続性水懸筋注用 400mg シリンジにおけるコンビネーション製品の機械器具部分に係る不具合・感染症の症例報告はなかった。

1.4.7.4 PBRER/PSUR

本再審査期間中に入手した最新の定期的安全性最新報告（PSUR）（2023 年 7 月 17 日～2024 年 7 月 16 日）を入手し検討を行った。その結果，使用上の注意改訂等の措置を行う必要はなく，RMP の安全性検討事項の変更も不要と考えた。

1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察

本再審査期間中に収集した副作用報告，特定使用成績調査の調査結果，措置報告，研究報告，及び PSUR 等を検討した結果，安全性検討事項及びその他の安全性に関して，本剤との関連性のある問題点は認められず，新たな懸念はなかった。

以上により，双極 I 型障害の患者に対し，製造販売後の使用実態下においても，本剤は安全に使用可能と考えられ，安全性検討事項，医薬品安全性監視活動，及びリスク最小化活動を RMP から削除予定である。なお，突然死を含む死亡症例に関しては，今後も継続して注意喚起を行っていく。

本剤の安全性については，今後とも十分な情報を収集し，評価を行い，さらなる注意喚起が必要と判断した場合には，適切な対応を行っていく。

1.5 有効性に関する検討

1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果

本再審査期間中に実施した，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，エビリファイ持続性水懸筋注用を投与し，観察期間を 52 週間とした特定使用成績調査において，有効性に関する情報を収集することも目的とした。

有効性解析対象症例 478 例の有効性について検討した結果を以下に示した。

1.5.1.1 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。

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%であり，高い割合で気分エピソードの再発・再燃抑制が維持されていた。

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 例）が最も多く，次いで躁病エピソード 34.1%（31/91 例），軽躁病エピソード 15.4%（14/91 例），混合性エピソード 7.7%（7/91 例）であった。

1.5.1.1.1 患者背景因子別の気分エピソードの再発・再燃状況

患者背景因子を要因とし，要因ごとにカテゴリ間の比較を行い，気分エピソードの再発・再燃に影響を及ぼす背景因子を検討した。2 値カテゴリ間の比較は Fisher 直接確率検定，3 値以上のカテゴリ間の比較はカイ 2 乗検定, 順序カテゴリの再発・再燃の発現割合の傾向性の検定は Cochran-Armitage 検定を行った。

気分エピソードの再発・再燃状況について，各因子のカテゴリ間に有意な差，又は傾向性が有意に認められた患者背景因子は，性別（Fisher 直接確率検定；$p = 0.0358$），本剤投与開始時の入院状況（Fisher 直接確率検定；$p = 0.0144$），罹病期間（Cochran-Armitage 検定；$p = 0.0495$），エピソードの回数（累計）（Cochran-Armitage 検定；$p = 0.0318$），急速交代型の有無（Fisher 直接確率検定；$p = 0.0136$），合併症の有無（Fisher 直接確率検定；$p = 0.0141$），合併症（脂質異常症）の有無（Fisher 直接確率検定；$p = 0.0233$），併用薬剤（気分安定薬）の有無（Fisher 直接確率検定；$p = 0.0072$），及び併用薬剤（定型抗精神病薬）の有無（Fisher 直接確率検定；$p < 0.0001$）であった。

性別では，女性と比較して男性で気分エピソードの再発・再燃割合が高く，本剤投与開始時の入院状況，急速交代型の有無，合併症の有無，合併症（脂質異常症）の有無，併用薬剤（気分安定薬）の有無，及び併用薬剤（定型抗精神病薬）の有無では，いずれも「あり」で気分エピソードの再発・再燃割合が高かった。罹病期間は長くなるほど，エピソードの回数（累計）は回数が増えるほど，気分エピソードの再発・再燃割合が高くなる傾向が示唆された。本剤投与開始時の入院状況別の気分エピソードの累積非再発率は，本剤投与開始日から 364 日までで入院あり及びなし

でそれぞれ 70.4%及び 81.8%であり，調査期間を通して，本剤投与開始時の入院ありと比較して入院なしで気分エピソードの再発・再燃抑制が高い割合で維持されていた。

1.5.1.1.2 本剤投与開始時の最も新しい気分エピソードの分類別の再発・再燃した気分エピソードの種類

本剤投与開始時の最も新しい気分エピソードの分類別の本剤投与開始後初発の再発・再燃した気分エピソードの種類について検討した。その結果，再発・再燃した気分エピソードでは，混合性エピソードを除いて，本剤投与開始時の最も新しい気分エピソードと同じエピソードの再発・再燃の割合，及び抑うつエピソードの再発・再燃の割合が高くなることが示唆された。また，本剤投与開始時の最も新しい気分エピソードが抑うつエピソードの症例では，すべての気分エピソードで 2 例以上の症例に再発・再燃が認められた。

投与開始時の最も新しい気分エピソードの分類別の気分エピソードの累積非再発率は，軽躁病エピソード，混合性エピソード，及び抑うつエピソードでは，本剤投与開始から 140 日までは同程度の累積非再発率を示した。その後，混合性エピソードでは 168 日以降で，軽躁病エピソードでは 224 日以降で，気分エピソードの初発の再発・再燃は認められなかった。抑うつエピソードでは 252 日以降 336 日まで気分エピソードの初発の再発・再燃は認められなかった。224 日以降の軽躁病エピソード及び抑うつエピソードの累積非再発率は同程度であった。一方，躁病エピソードでは調査期間を通して，最も低い累積非再発率を示した。

1.5.1.1.3 気分エピソードの再発・再燃時期別の再発・再燃状況

本剤投与開始後初発の気分エピソードの再発・再燃時期別の再発・再燃割合は，投与開始日から 140 日まで 2.8%～3.4%で推移し，それ以降は減少傾向が認められた。

1.5.1.1.4 再発・再燃状況別の本剤投与状況

有効性解析対象症例を対象とした再発・再燃状況別の本剤投与状況は，中止症例における再発・再燃ありの症例が 42 例であり，主な中止理由（上位 4 つ）は，有害事象発現 3.6%（17/478 例）が最も多く，次いで症状悪化 1.7%（8/478 例），転院 1.3%（6/478 例），効果不十分 1.0%（5/478 例）であったのに対し，再発・再燃なしの症例 149 例では，患者又は家族の希望 9.0%（43/478 例）が最も多く，次いで転院 8.2%（39/478 例），有害事象発現 6.1%（29/478 例），来院せず 4.4%（21/478 例）であり，症状悪化及び効果不十分といった有効性に関連した中止理由は少なかった。

1.5.1.2 CGI-BP-S（躁病，うつ病，総合）スコアの推移

CGI-BP-S のスコアの投与開始前・投与開始後の平均値の差については，対応のある t 検定を行った。

CGI-BP-S スコアの本剤投与開始前からの平均変化量は，躁病，うつ病，及び総合で，本剤投与 4 週目に-0.5，-0.2，及び-0.5 まで減少し，その後 52 週目まで減少傾向を維持した。いずれも本剤投与開始前と比較してすべての評価時点で統計学的に有意に減少し，改善傾向を示した（対応のある t 検定；$p < 0.0001$）。

以上の特定使用成績調査の有効性の検討結果から，気分エピソードの再発・再燃抑制に対する1年間の有効性が確認された。

1.5.2 有効性に関する措置

該当なし。

1.5.3 有効性に関する研究報告

該当なし。

1.5.4 その他の有効性に関する事項

該当なし。

1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

本再審査期間中に収集した特定使用成績調査の調査結果を検討した結果，有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関して，新たな懸念はなかった。

以上により，双極 I 型障害の患者に対し，製造販売後の使用実態下における本剤の有効性が確認され, RMP への有効性に関する検討事項及び有効性に関する調査・試験の追加は不要と考える。

1.6 総合評価

1.6.1 用法及び用量，効能又は効果の変更の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」に記載したとおり，新たな安全性及び有効性の懸念は認められず，本再審査対象の用法及び用量，効能又は効果の変更は不要と判断した。

1.6.2 承認条件の見直しの要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」に記載したとおり，新たな安全性及び有効性の懸念は認められず，承認条件は満たされたものと判断した。そのため，承認条件を削除することが可能と考えた。

1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否

「1.4.8 安全性検討事項及びその他の安全性に関する考察」及び「1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察」に記載したとおり，新たな安全性及び有効性の懸念は認められず，添付文書の改訂は不要と判断した。

1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更，追加又は終了の要否

「1.6.2 承認条件の見直しの要否」に記載したとおり，承認条件は満たされたものと判断し，本剤の RMP は終了することが適切であると考えた。

1.7 引用文献の一覧

1 Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, et al. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302:381-9.

2 Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. Eur J Pharmacol. 2002;441:137-40.

3 Inoue T, Domae M, Yamada K, Furukawa T. Effects of the novel antipsychotic agent 7-{4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597) on prolactin release from the rat anterior pituitary gland. J Pharmacol Exp Ther. 1996;277:137-43.

4 Kikuchi T, Tottori K, Uwahodo Y, Hirose T, Miwa T, Oshiro Y, et al. 7-{4-[4-(2,3-Dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butyloxy}-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (OPC-14597), a new putative antipsychotic drug with both presynaptic dopamine autoreceptor agonistic activity and postsynaptic D2 receptor antagonistic activity. J Pharmacol Exp Ther. 1995;274:329-36.

5 Tadori Y, Forbes RA, McQuade RD, Kikuchi T. Characterization of aripiprazole partial agonist activity at human dopamine D3 receptors. Eur J Pharmacol. 2008;597:27-33.

6 Hirose T, Uwahodo Y, Yamada S, Miwa T, Kikuchi T, Kitagawa H, et al. Mechanism of action of aripiprazole predicts clinical efficacy and a favourable side-effect profile. J Psychopharmacol. 2004;18(3):375-83.

7 Kubo M, Koue T, Inaba A, Takeda H, Maune H, Fukuda T, et al. Influence of itraconazole co-administration and CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics of the new antipsychotic ARIPIPRAZOLE. Drug Metab Pharmacokinet. 2005;20(1):55-64.

8 Azuma J, Hasunuma T, Kubo M, Miyatake M, Koue T, Higashi K, et al. The relationship between clinical pharmacokinetics of aripiprazole and CYP2D6 genetic polymorphism: effects of CYP enzyme inhibition by coadministration of paroxetine or fluvoxamine. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(1):29-37.

9 Citrome L, Josiassen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. J Clin Pharmacol. 2005;45(1):89-93.

10 Boulton DW, Kollia GD, Mallikaarjun S, Kornhauser DM. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction between lithium and valproate when co-administered with aripiprazole. J Clin Pharm Ther. 2012;37(5):565-70.

11 Schieber FC, Boulton DW, Balch AH, Croop R, Mallikaarjun S, Benson J, et al. A non-randomized study to investigate the effects of the atypical antipsychotic aripiprazole on the steady-state pharmacokinetics of lamotrigine in patients with bipolar I disorder. Hum Psychopharmacol. 2009;24(2):145-52.

12 Boulton DW, Balch AH, Royzman K, Patel CG, Berman RM, Mallikaarjun S, et al. The pharmacokinetics of standard antidepressants with aripiprazole as adjunctive therapy: studies in healthy subjects and in patients with major depressive disorder. J Psychopharmacol. 2010;24(4):537-46.

13 Tohen M, Frank E, Bowden CL, Colom F, Ghaemi SN, Yatham LN, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. Bipolar Disorders. 2009;11:453-73.

14 Xiao L, Gao Y, Zhang L, Chen P, Sun X, Tang S. Validity and reliability of the Brief version of Quality of Life in Bipolar Disorder" (Bref QoL.BD) among Chinese bipolar patients. J Affect Disord. 2016;193:66-72.

15 Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(3):e190828.

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号	①22700AMX00644000 ②22700AMX00645000 ③22700AMX00646000 ④22700AMX00647000	承認年月日	①②③④2015 年 3 月 26 日 2020 年 9 月 25 日
薬効分類	87 1179		
再審査期間	4 年（2020 年 9 月 25 日～2024 年 9 月 24 日）		
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		
含量及び剤形	含量： ① 1 バイアル中にアリピプラゾール水和物として 390 mg（アリピプラゾールとして 375 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し，1 バイアルからアリピプラゾール 300 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） ② 1 バイアル中にアリピプラゾール水和物として 494 mg（アリピプラゾールとして 475 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し，1 バイアルからアリピプラゾール 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） ③ 1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物として 353.6 mg（アリピプラゾールとして 340 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し，1 シリンジからアリピプラゾール 300 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。） ④ 1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物として 457.6 mg（アリピプラゾールとして 440 mg）を含有し，注射用水で用時懸濁して使用する持続性注射剤（懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し，1 シリンジからアリピプラゾール 400 mg を注射可能な量を確保するために過量充填されている。）		
用法及び用量	【統合失調症】 通常，成人にはアリピプラゾールとして 1 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 300 mg に減量すること。 【双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制】 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 300 mg に減量すること。		
効能又は効果	1）統合失調症 2）双極Ⅰ型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制		
薬価収載年月日	①②③④2015 年 5 月 20 日	発売年月日	①②③④2015 年 5 月 25 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項	該当なし		
備考	・本製品はコンビネーション製品である。 【担当者】[redacted] 【連絡先】[redacted]		

別紙様式2

承認時までの副作用・感染症の発現状況
（双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制：持続性注射剤）

試験名：31-08-250[注1)]

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	132
副作用等の発現症例数	82
副作用等の発現割合	62.12%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合（%））
感染症および寄生虫症	1 (0.76)
尿路感染	1 (0.76)
血液およびリンパ系障害	1 (0.76)
貧血	1 (0.76)
白血球減少症	1 (0.76)
好中球減少症	1 (0.76)
代謝および栄養障害	4 (3.03)
高血糖	1 (0.76)
食欲亢進	4 (3.03)
精神障害	23 (17.42)
激越	1 (0.76)
不安	6 (4.55)
無感情	1 (0.76)
うつ病	4 (3.03)
初期不眠症	1 (0.76)
不眠症	4 (3.03)
リビドー減退	2 (1.52)
躁病	1 (0.76)
中期不眠症	1 (0.76)
落ち着きのなさ	4 (3.03)
夢遊症	1 (0.76)
ディスフェミア	1 (0.76)
双極性障害	1 (0.76)
神経系障害	39 (29.55)
アカシジア	27 (20.45)
運動緩慢	2 (1.52)
浮動性めまい	1 (0.76)
ジスキネジア	2 (1.52)
錐体外路障害	1 (0.76)
過眠症	1 (0.76)
嗜眠	1 (0.76)
錯感覚	1 (0.76)
パーキンソニズム	1 (0.76)
鎮静	2 (1.52)
傾眠	5 (3.79)
遅発性ジスキネジア	1 (0.76)
振戦	3 (2.27)
眼障害	4 (3.03)
羞明	1 (0.76)
霧視	3 (2.27)
耳および迷路障害	1 (0.76)
耳鳴	1 (0.76)
心臓障害	1 (0.76)
第一度房室ブロック	1 (0.76)
血管障害	1 (0.76)
高血圧	1 (0.76)
胃腸障害	8 (6.06)
便秘	2 (1.52)
口内乾燥	2 (1.52)
悪心	1 (0.76)

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	132
副作用等の発現症例数	82
副作用等の発現割合	62.12%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合（%））
流涎過多	3 (2.27)
嘔吐	1 (0.76)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.76)
皮膚炎	1 (0.76)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.52)
筋骨格痛	1 (0.76)
開口障害	1 (0.76)
生殖系および乳房障害	5 (3.79)
射精遅延	1 (0.76)
月経過多	1 (0.76)
卵巣嚢胞	1 (0.76)
性機能不全	1 (0.76)
勃起不全	2 (1.52)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (3.79)
疲労	4 (3.03)
注射部位疼痛	1 (0.76)
不活発	1 (0.76)
臨床検査	32 (24.24)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.52)
体重増加	30 (22.73)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.52)
挫傷	1 (0.76)
注射に伴う反応	1 (0.76)

感染症報告に該当する症例はなかった。 MedDRA/J version(19.0)
同一症例内で複数の発現事象（PT）が認められた場合，1例に集約して集計している。
注1） 注射剤の双極I型障害患者を対象とした国際共同第III相試験

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

<table>
<tr><th>改訂年月</th><th>改訂内容</th><th>改訂理由</th></tr>
<tr><td>2023 年 10 月</td><td>「2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）」の項に下線部を追記した。
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1～2.2 <略>
2.3 アドレナリン（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）、クロザピンを投与中の患者［10.1 参照］
2.4 <略>

「10. 相互作用」の項に下線部を追記した。
10.1 併用禁忌（併用しないこと）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アドレナリン
（アナフィラキシーの救急治療、又は歯科領域における浸潤麻酔もしくは伝達麻酔に使用する場合を除く）
ボスミン
［2.3 参照］</td><td>アドレナリンの作用を逆転させ、血圧降下を起こすおそれがある。</td><td>アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強される。</td></tr>
</table>
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>アドレナリン含有歯科麻酔剤
リドカイン・アドレナリン</td><td>血圧降下を起こすおそれがある。</td><td>アドレナリンはアドレナリン作動性α、β受容体の刺激剤であり、本剤のα受容体遮断作用によりβ受容体刺激作用が優位となり、血圧降下作用が増強されるおそれがある。</td></tr>
<tr><td><略></td><td></td><td></td></tr>
</table></td><td>自主改訂</td></tr>
</table>

別紙様式4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

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（双極Ⅰ型障害：持続性注射剤） ・市販直後調査（双極Ⅰ型障害：持続性注射剤）	・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）	・市販直後調査による情報提供（双極Ⅰ型障害：持続性注射剤） ・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

別紙様式 5

使用成績調査の概要

エビリファイ持続性水懸筋注用特定使用成績調査（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エビリファイ持続性水懸筋注用を投与し，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も収集する。
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エビリファイ持続性水懸筋注用を新たに投与開始する患者
実施期間	調査期間：2021 年 4 月～2023 年 6 月（2 年 3 ヵ月間） 登録期間：2021 年 4 月～2022 年 3 月（1 年間）
目標症例数	400 例（登録症例として 500 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	調査の詳細な報告書：再審査申請添付資料 205_製造販売後調査等の報告書.pdf 実施計画書の変更： 2021 年 2 月 1 日　誤記修正のため，注射部位反応を安全性検討事項からその他の検討事項に変更した。

別紙様式６

製造販売後データベース調査の概要

該当資料なし

別紙様式７

製造販売後臨床試験の概要

該当資料なし

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

市販直後調査による情報提供（双極 I 型障害：持続性注射剤）	
目的	日常診療において本剤の適正使用を促し，必要な副作用等の情報を迅速に収集・評価するため
安全性検討事項	―
具体的な方法	医療機関に対して本剤の新効能（双極 I 型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）の説明を行う。 効能追加承認から 2 ヵ月間は概ね 2 週間に 1 回，医薬情報担当者が納入先医療機関に対して本剤の説明を行った。さらに，因果関係が否定できない重篤な副作用等が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降，概ね 1 ヵ月に 1 回程度，同様の活動を行った。
実施期間	2020 年 9 月 25 日～2021 年 3 月 24 日（6 ヵ月間）
備考	―

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	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。
実施期間	2020 年 9 月 25 日～継続中
備考	再審査申請添付資料 204_RMP-6.pdf

患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成，配布	
目的	患者等がアリピプラゾールを正しく理解し，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	2020 年 9 月 25 日～継続中
備考	再審査申請添付資料 204_RMP-7.pdf

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	2020 年 9 月 25 日～継続中
備考	再審査申請添付資料 204_RMP-8.pdf エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg，400mg： https://www.otsuka-elibrary.jp/product/di/abj/tekisei/index.html エビリファイ持続性水懸筋注用 300mg シリンジ，400mg シリンジ： https://www.otsuka-elibrary.jp/product/di/abl/tekisei/index.html

別紙様式9

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況[注1)]

副作用等の種類	総数[注2)]		重篤[注2)]		非重篤[注2)]	
	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]
合計	111	135	47	56	68	79
感染症および寄生虫症	8	9	5	5	4	4
虫垂炎	1	1	1	1	0	0
蜂巣炎	1	1	1	1	0	0
インフルエンザ	1	1	0	0	1	1
中耳炎	1	1	0	0	1	1
肺炎	2	2	2	2	0	0
コロナウイルス感染	1	1	0	0	1	1
注射部位膿疱	1	1	0	0	1	1
子宮内感染	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1	1	1	0	0
結腸癌	1	1	1	1	0	0
血液およびリンパ系障害	2	2	1	1	1	1
リンパ節痛	1	1	0	0	1	1
欠乏性貧血	1	1	1	1	0	0
代謝および栄養障害	1	1	1	1	0	0
栄養補給障害	1	1	1	1	0	0
精神障害	22	24	7	8	15	16
感情障害	5	5	2	2	3	3
現実感消失	1	1	0	0	1	1
自己否定気分	2	2	0	0	2	2
早漏	1	1	0	0	1	1
精神運動制止	1	1	0	0	1	1
統合失調感情障害	2	2	2	2	0	0
統合失調症	3	3	3	3	0	0
ストレス	2	2	0	0	2	2
自閉症スペクトラム障害	1	1	1	1	0	0
頑固	1	1	0	0	1	1
強迫性症状	1	1	0	0	1	1
身体症状症	1	1	0	0	1	1
気分の落ち込み	3	3	0	0	3	3
神経系障害	13	13	8	8	5	5
意識変容状態	1	1	1	1	0	0
運動失調	1	1	0	0	1	1
意識レベルの低下	1	1	1	1	0	0
てんかん	2	2	2	2	0	0
運動障害	2	2	0	0	2	2
てんかん重積状態	1	1	1	1	0	0
失神	1	1	1	1	0	0
平衡障害	1	1	0	0	1	1
姿勢反射障害	1	1	0	0	1	1
知的能力障害	2	2	2	2	0	0
眼障害	2	2	1	1	1	1
眼の障害	1	1	0	0	1	1
眼瞼ミオクローヌス	1	1	1	1	0	0
血管障害	1	1	0	0	1	1
出血	1	1	0	0	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3	1	1	2	2
過換気	1	1	0	0	1	1
肺塞栓症	1	1	1	1	0	0
新生児呼吸困難	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	0	0	1	1
歯の障害	1	1	0	0	1	1
肝胆道系障害	1	2	1	2	0	0
門脈圧亢進症	1	1	1	1	0	0
静脈閉塞性肝疾患	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	6	6	3	3	3	3
褥瘡性潰瘍	1	1	0	0	1	1
皮膚障害	1	1	0	0	1	1
皮膚臭異常	1	1	0	0	1	1
皮膚出血	2	2	2	2	0	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	2	0	0	2	2
咀嚼障害	1	1	0	0	1	1
体重支持困難	1	1	0	0	1	1
腎および尿路障害	4	4	3	3	1	1
着色尿	1	1	0	0	1	1
腎不全	1	1	1	1	0	0
尿細管間質性腎炎	1	1	1	1	0	0
急性腎障害	1	1	1	1	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態	4	6	1	3	3	3
早産児	1	1	0	0	1	1
早産	1	1	0	0	1	1
切迫早産	2	2	1	1	1	1
前期破水	1	1	1	1	0	0
死産	1	1	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	3	3	1	1	2	2
射精不能	1	1	0	0	1	1
乳汁漏出症	1	1	0	0	1	1
子宮ポリープ	1	1	1	1	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1	1	1	1	0	0
耳奇形	1	1	1	1	0	0
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
注射部位溢出	1	1	0	0	1	1
注射部位知覚異常	2	2	0	0	2	2

副作用等の種類	総数[注2)]		重篤[注2)]		非重篤[注2)]	
	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]	症例数[注3)]	件数[注4)]
苦悶感	1	1	0	0	1	1
突然死	1	1	1	1	0	0
活動状態低下	1	1	0	0	1	1
全身健康状態悪化	3	3	1	1	2	2
硬結	1	1	0	0	1	1
有害事象	3	3	0	0	3	3
疾患再発	2	2	1	1	1	1
評価不能の事象	1	1	0	0	1	1
早期老化	1	1	0	0	1	1
副作用	5	5	0	0	5	5
注射部位知覚低下	2	2	0	0	2	2
症状再発	1	1	1	1	0	0
臨床検査	6	6	1	1	5	5
Ｃ－反応性蛋白増加	2	2	0	0	2	2
腎クレアチニン・クリアランス増加	1	1	0	0	1	1
心拍数減少	1	1	1	1	0	0
抗精神病薬濃度	1	1	0	0	1	1
アンドロゲン異常	1	1	0	0	1	1
傷害、中毒および処置合併症	7	7	5	5	2	2
足関節部骨折	1	1	1	1	0	0
大腿骨骨折	1	1	1	1	0	0
骨折	2	2	2	2	0	0
交通事故	1	1	1	1	0	0
各種物質毒性	1	1	0	0	1	1
歯科修復不成功	1	1	0	0	1	1
外科および内科処置	2	2	2	2	0	0
帝王切開	1	1	1	1	0	0
外科手術	1	1	1	1	0	0
社会環境	5	5	2	2	3	3
寝たきり	1	1	1	1	0	0
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)

注1）転帰死亡又は重篤性により未知（使用上の注意から予測できない副作用）と評価した事象を含む。
注2）各副作用等の種類の「重篤」及び「非重篤」の「症例数」，「件数」及び「総数」の「症例数」については，それぞれを計算した。
　「総数」の「件数」については，「重篤」と「非重篤」の件数の和とした。
注3）同一症例において，基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「症例数」は1例として計算した。
　・「重篤」及び「非重篤」の「症例数」では，重篤性ごとにそれぞれ1例として計算した。
注4）同一症例において，基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

別紙様式10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数[注1)注2)]				
	2020年9月25日～2021年9月24日	2021年9月25日～2022年9月24日	2022年9月25日～2023年9月24日	2023年9月25日～2024年9月24日	再審査期間中の合計
感染症および寄生虫症	3	0	1	1	5
虫垂炎	1	0	0	0	1
蜂巣炎	1	0	0	0	1
肺炎	0	0	1	1	2
子宮内感染	1	0	0	0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1	0	1
結腸癌	0	0	1	0	1
血液およびリンパ系障害	0	0	1	0	1
欠乏性貧血	0	0	1	0	1
代謝および栄養障害	0	0	3	3	6
糖尿病	0	0	1	3	4
コントロール不良の糖尿病	0	0	1	0	1
栄養補給障害	0	0	1[1]	0	1[1]
精神障害	6	14	25	7	52
感情障害	0	1	1	0	2
攻撃性	0	0	1	1	2
双極１型障害	0	4	11	1	16
自殺既遂	1[1]	0	1[1]	0	2[2]
うつ病	1	0	3	1	5
幻覚	0	0	2	1	3
軽躁	0	0	1	0	1
不眠症	0	0	2	0	2
躁病	0	4	2	0	6
統合失調感情障害	0	1	1	0	2
統合失調症	1	1	1	0	3
自殺念慮	1	1	0	0	2
自殺企図	0	0	1	0	1
抑うつ症状	1	0	0	0	1
感情不安定	0	0	1	0	1
双極性障害	0	2	0	3	5
精神症状	1	0	0	0	1
自閉症スペクトラム障害	0	0	1	0	1
強迫性購買	0	0	1	0	1
神経系障害	6	6	16	10	38
アカシジア	2	0	2	0	4
意識変容状態	1	0	0	0	1
意識レベルの低下	0	0	1	0	1
浮動性めまい	1	0	0	0	1
ジスキネジア	0	0	1	0	1
ジストニア	0	2	3	1	6
てんかん	0	1	0	1	2
運動過多	0	0	1	0	1
意識消失	0	0	1	1	2
ミオクローヌス	0	1	0	0	1
悪性症候群	1	0	4[1]	2	7[1]
パーキンソニズム	0	1	1	1	3
てんかん重積状態	0	1	0	0	1
失神	0	0	0	1[1]	1[1]
遅発性ジスキネジア	0	0	1	1	2
パーキンソン歩行	1	0	0	0	1
パーキンソン病	0	0	0	1	1
知的能力障害	0	0	1	1	2
眼障害	0	0	2	4	6
眼球回転発作	0	0	2	3	5
眼瞼ミオクローヌス	0	0	0	1	1
心臓障害	1	0	0	0	1
狭心症	1	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1	1
肺塞栓症	0	0	0	1[1]	1[1]
胃腸障害	0	0	1	0	1
イレウス	0	0	1	0	1
肝胆道系障害	2	1	0	1	4
肝機能異常	0	1	0	0	1
肝障害	1	0	0	0	1
門脈圧亢進症	0	0	0	1	1
静脈閉塞性肝疾患	0	0	0	1	1
肝損傷	1	0	0	0	1
皮膚および皮下組織障害	2	0	1	0	3
皮膚出血	2	0	0	0	2
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	0	1	0	1
筋骨格系および結合組織障害	2	0	0	2	4
横紋筋融解症	2	0	0	2	4
腎および尿路障害	0	1	0	2	3
腎不全	0	0	0	1	1
尿細管間質性腎炎	0	1	0	0	1
腎機能障害	0	1	0	0	1
急性腎障害	0	0	0	1	1
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	1	0	3
流産	0	0	1	0	1
切迫流産	1	0	0	0	1
妊娠糖尿病	0	1	0	0	1
切迫早産	1	0	0	0	1
前期破水	1	0	0	0	1
死産	1	0	0	0	1
生殖系および乳房障害	2	0	0	1	3

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数注1）注2）				
	2020年9月25日～2021年9月24日	2021年9月25日～2022年9月24日	2022年9月25日～2023年9月24日	2023年9月25日～2024年9月24日	再審査期間中の合計
子宮出血	1	0	0	0	1
子宮ポリープ	1	0	0	0	1
性器出血	1	0	0	0	1
勃起不全	0	0	0	1	1
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1	1
耳奇形	0	0	0	1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	4	3	1	9
死亡	0	2[2]	0	1[1]	3[3]
歩行障害	1	0	1	0	2
突然死	0	1[1]	0	0	1[1]
全身健康状態悪化	0	1[1]	0	0	1[1]
疾患再発	0	0	1	0	1
症状再発	0	0	1	0	1
臨床検査	0	2	2	5	9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1	1
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1	1
血圧低下	0	1	1	1	3
心電図ＱＴ延長	0	0	0	1	1
心拍数減少	0	0	1[1]	0	1[1]
体重増加	0	0	0	1	1
肝機能検査値上昇	0	1	0	0	1
傷害、中毒および処置合併症	2	1	3	1	7
足関節部骨折	0	0	1	0	1
転倒	0	0	1	0	1
大腿骨骨折	0	1	0	0	1
骨折	1	0	0	1	2
交通事故	0	0	1	0	1
鎮静合併症	1	0	0	0	1
外科および内科処置	0	0	2	0	2
帝王切開	0	0	1	0	1
外科手術	0	0	1	0	1
社会環境	0	2	0	0	2
寝たきり	0	1	0	0	1
日常活動における個人の自立の喪失	0	1	0	0	1

MedDRA/J version (27.0)

注1）集計は症例の初回入手日を含む調査期間に集約して表示している。
　初回入手日が再審査期間以前の場合は，2020年9月25日 ～ 2021年9月24日に集約して表示している。
注2）同一症例の中で同一の副作用・感染症が複数回発現している場合は，1 例として計算した。
　症例数横の[]内の数字は，死亡例数。

剤形	出荷数量			
	2020年9月25日～2021年9月24日	2021年9月25日～2022年9月24日	2022年9月25日～2023年9月24日	2023年9月25日～2024年9月24日
エビリファイ持続性水懸 筋注用 300 mg	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本
エビリファイ持続性水懸 筋注用 400 mg	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本
エビリファイ持続性水懸 筋注用 300 mg シリンジ	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本
エビリファイ持続性水懸 筋注用 400 mg シリンジ	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本	[redacted]本

別紙様式12　追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査名：エビリファイ持続性水懸筋注用特定使用成績調査
（双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）

安全性解析対象症例数	521例	
安全性検討事項	重篤	重篤でない
	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 (0.0%)
錐体外路症状[b]	2 (0.4%)	36 (6.9%)
麻痺性イレウス[c]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
アナフィラキシー[d]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
横紋筋融解症[e]	0 (0.0%)	0 (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 (0.0%)	2 (0.4%)
低血糖[g]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痙攣[h]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
無顆粒球症・白血球減少[i]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肺塞栓症・深部静脈血栓症[j]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
肝機能障害[k]	0 (0.0%)	0 (0.0%)
衝動制御障害[l]	0 (0.0%)	1 (0.2%)
重要な潜在的リスク	—	—
自殺行動・自殺念慮[m]	0 (0.0%)	0 (0.0%)

MedDRA/J version (26.0)

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】【強迫性咬頬】【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

別紙様式 13

外国措置報告の状況

外国措置報告の概要	公表国	外国における措置の公表状況	PMDA 識別番号	種類
MHRA は，アリピプラゾール（エビリファイ及び後発品）の使用に関連したギャンブル障害及び病的賭博の報告数が増加していることを受け，医療従事者に対しこれら医薬品の処方に関する注意喚起を行った。	イギリス	https://www.gov.uk/drug-safety-update/aripiprazole-abilify-and-generic-brands-risk-of-pathological-gambling	AG-23001191	安全性

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
認知症関連精神病において，非定型抗精神病薬の適応外使用による治療を行った際の有効性，安全性，及び受容性の評価をネットワークメタアナリシスにより行った。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，脳血管関連有害事象，及びその他各種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。	1) Yunusa I, et al. Comparative Outcomes of Commonly Used Off-Label Atypical Antipsychotics in the Treatment of Dementia-Related Psychosis: A Network Meta-analysis. Advances in Therapy. 2022;39(5):1993-2008. 2) https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02075-8	F-22000165	安全性
無病原性受精卵にアリピプラゾールを曝露し，形態学的，病理組織学的，及び遺伝学的に解析を行った。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た。妊婦への使用は催奇形性がある可能性が示唆された。	1) Gursoy BK, Atay E, Bilir A, Firat F, Soylemez ESA, Kurt GA, et al. Effect of aripiprazole on neural tube development in early chick embryos. Toxicology and Applied Pharmacology. 2024;489(00):117009 2) https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041008X24002072?via%3Dihub	AF-24000315	安全性

別紙様式15　製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：エビリファイ持続性水懸筋注用特定使用成績調査
（双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	521
副作用等の発現症例数	76
副作用等の発現割合	14.6%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
代謝および栄養障害	2 (0.4%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.2%)
食欲亢進	1 (0.2%)
精神障害	19 (3.6%)
攻撃性	1 (0.2%)
激越	1 (0.2%)
予期不安	1 (0.2%)
双極１型障害	1 (0.2%)
うつ病	6 (1.2%)
不快気分	1 (0.2%)
軽躁	2 (0.4%)
不眠症	3 (0.6%)
易刺激性	1 (0.2%)
言葉もれ	1 (0.2%)
躁病	6 (1.2%)
落ち着きのなさ	1 (0.2%)
統合失調感情障害	1 (0.2%)
強迫性購買	1 (0.2%)
神経系障害	41 (7.9%)
アカシジア	18 (3.5%)
構語障害	1 (0.2%)
ジスキネジア	4 (0.8%)
ジストニア	1 (0.2%)
錐体外路障害	5 (1.0%)
意識消失	1 (0.2%)
悪性症候群	1 (0.2%)
パーキンソニズム	4 (0.8%)
傾眠	2 (0.4%)
遅発性ジスキネジア	1 (0.2%)
振戦	3 (0.6%)
下肢静止不能症候群	2 (0.4%)
姿勢反射障害	1 (0.2%)

別紙様式15　製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査名：エビリファイ持続性水懸筋注用特定使用成績調査
（双極I型障害における気分エピソードの再発・再燃抑制）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	521
副作用等の発現症例数	76
副作用等の発現割合	14.6%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
胃腸障害	4 (0.8%)
便秘	1 (0.2%)
悪心	1 (0.2%)
流涎過多	2 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.6%)
脱毛症	2 (0.4%)
多汗症	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.4%)
筋力低下	1 (0.2%)
姿勢異常	1 (0.2%)
体重支持困難	1 (0.2%)
腎および尿路障害	1 (0.2%)
尿失禁	1 (0.2%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.2%)
妊娠糖尿病	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (2.1%)
死亡	1 (0.2%)
注射部位疼痛	6 (1.2%)
注射部位反応	1 (0.2%)
注射部位熱感	1 (0.2%)
疼痛	1 (0.2%)
発熱	1 (0.2%)
体調不良	1 (0.2%)
注射部位腫脹	1 (0.2%)
臨床検査	2 (0.4%)
体重増加	2 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.6%)
足関節部骨折	1 (0.2%)
転倒	1 (0.2%)
大腿骨骨折	1 (0.2%)
各種物質毒性	1 (0.2%)

感染症報告に該当する症例はなかった。　MedDRA/J version (26.0)

同一症例において同一事象が複数認められた場合，1例に集約して集計した。