

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エビリファイ錠1 mg、同錠3 mg、同錠6 mg、同錠12 mg、同
OD錠3 mg、同OD錠6 mg、同OD錠12 mg、同散1%、同内用液0.1%
[一 般 名] アリピプラゾール
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 7 日

[審議結果]

平成 28 年 9 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、エビリファイ錠 1 mg の承認申請並びにエビリファイ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同散 1%及び同内用液 0.1%の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 4 年とされた。また、エビリファイ錠 1 mg のうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は残余期間（平成 29 年 6 月 13 日まで）とし、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正前	訂正後
別紙 4 頁	6	さらに、2015 年 5 月に、持続性筋注製剤が統合失調症の効能・効果で承認されている。	さらに、2015 年 3 月に、持続性筋注製剤が統合失調症の効能・効果で承認されている。

(下線部修正)

以上

審査報告書

平成 28 年 8 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①エビリファイ錠 1 mg、②同錠 3 mg、③同錠 6 mg、④同錠 12 mg、⑤同 OD 錠 3 mg、⑥同 OD 錠 6 mg、⑦同 OD 錠 12 mg、⑧同散 1%、⑨同内用液 0.1%
- [一 般 名] アリピプラゾール
- [申 請 者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 27 年 12 月 7 日
- [剤形・含量] ①、②、③、④: 1 錠中にアリピプラゾール 1 mg、3 mg、6 mg 又は 12 mg を含有する錠剤
⑤、⑥、⑦: 1 錠中にアリピプラゾール 3 mg、6 mg 又は 12 mg を含有する口腔内崩壊錠
⑧: 1 g 中にアリピプラゾール 10 mg を含有する散剤
⑨: 1 mL 中にアリピプラゾール 1 mg を含有する内用液剤
- [申 請 区 分] ①: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中のもの)
②、③、④、⑤、⑥、⑦、⑧、⑨: 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能又は効果]
- ・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認め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

(下線部今回追加)

[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日6～12 mgを開始用量、1日6～24 mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。

・双極性障害における躁症状の改善

通常、成人にはアリピプラゾールとして12～24 mgを1日1回経口投与する。なお、開始用量は24 mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30 mgを超えないこと。

・うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）

通常、成人にはアリピプラゾールとして3 mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として3 mgとし、1日量は15 mgを超えないこと。

・小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

通常、アリピプラゾールとして1日1 mgを開始用量、1日1～15 mgを維持用量とし、1日1回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、増量幅は1日量として最大3 mgとし、1日量は15 mgを超えないこと。

（下線部今回追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 6 月 30 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	①エビリファイ錠 1 mg、②同錠 3 mg、③同錠 6 mg、④同錠 12 mg、 ⑤同 OD 錠 3 mg、⑥同 OD 錠 6 mg、⑦同 OD 錠 12 mg、⑧同散 1%、 ⑨同内用液 0.1%
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 12 月 7 日
[剤形・含量]	①、②、③、④: 1 錠中にアリピプラゾール 1 mg、3 mg、6 mg 又は 12 mg を含有する錠剤 ⑤、⑥、⑦: 1 錠中にアリピプラゾール 3 mg、6 mg 又は 12 mg を含 有する口腔内崩壊錠 ⑧: 1 g 中にアリピプラゾール 10 mg を含有する散剤 ⑨: 1 mL 中にアリピプラゾール 1 mg を含有する内用液剤
[申請時の効能又は効果]	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>統合失調症</u> ・<u>双極性障害における躁症状の改善</u> ・<u>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に 限る）</u> ・<u>小児期の自閉性障害に伴う興奮性</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
[申請時の用法及び用量]	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>統合失調症</u> 通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6～12 mg を開始用 量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投 与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 ・<u>双極性障害における躁症状の改善</u> 通常、成人にはアリピプラゾールとして 12～24 mg を 1 日 1 回経 口投与する。なお、開始用量は 24 mg とし、年齢、症状により適 宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。 ・<u>うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に 限る）</u> 通常、成人にはアリピプラゾールとして 3 mg を 1 日 1 回経口投与 する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量

として 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。

・小児期の自閉性障害に伴う興奮性

通常、18 歳未満の患者には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。

(下線部今回追加)

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABC	Aberrant Behavior Checklist	異常行動チェックリスト
ABC-J	Aberrant Behavior Checklist-Japanese Version	異常行動チェックリスト日本語版
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
CGI-S	Clinical Global Impression - Severity of Illness	臨床全般印象尺度-病気の重症度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent Total Clearance	みかけの全身クリアランス
CL/F/BW	Apparent Total Clearance per Body Weight	体重あたりのみかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版、新訂版
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版

略語	英語	日本語
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
LC/MS/MS	High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LOCF	Last Observation Carried Forward	最終観測値による補完
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OC	Observed Case	
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Terms	基本語
QTcB 間隔	QT Interval Corrected for Heart Rate Using Bazett's Method	Bazett 法を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SD	Sprague Dawley	
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
T _{max}	Time to Maximum Concentration	最高濃度到達時間
V/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		エビリファイ錠 1 mg、同錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 12 mg、同 OD 錠 3 mg、同 OD 錠 6 mg、同 OD 錠 12 mg、同散 1%、同内用液 0.1%
本薬		アリピプラゾール

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、大塚製薬株式会社において開発された非定型抗精神病薬であり、本邦では2006年1月に錠剤及び散剤が統合失調症の効能・効果で承認され、その後2012年1月に双極性障害における躁症状の改善、2013年6月にうつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）の効能・効果で承認されている。また、2009年1月に内用液、2012年1月にOD（口腔内崩壊）錠がそれぞれ承認されている。さらに、2015年5月に、持続性筋注製剤が統合失調症の効能・効果で承認されている。

海外においては、2016年6月現在、本薬は65の国又は地域で承認されており、自閉性障害における興奮性の効能・効果では米国等10の国又は地域で承認されている。なお、本邦において小児期の自閉性障害に関連する効能・効果を有する薬剤として、ピモジド及びリスペリドンが承認されている。

本邦での申請効能・効果に対する開発について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて本剤の「小児における自閉性障害による興奮性（かんしゃく、攻撃性、自傷行為などの症状）」に対する適応は医療上の必要性が高いと評価され、2012年4月に申請者に対して開発要請が行われた（平成24年4月6日付け医政研発0406第1号及び薬食審査発0406第1号）。本邦では2012年6月より臨床試験が開始され、今般、小児期の自閉性障害に伴う興奮性に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、エビリファイ錠1mgについては、剤形追加に係る医薬品としても承認申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新効能及び新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬はドパミンD₂及びD₃受容体部分アゴニスト作用、セロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用並びにセロトニン5-HT_{2A}受容体アンタゴニスト作用を介して、自閉性障害に伴う興奮性に有効性を示すと考えられたことから、本申請の効能・効果に係る効力を裏付ける試験は実施されておらず、「非臨床薬理試験に関する資料」は新たに提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認申請時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性は初回承認申請時に評価されているが、本申請は小児に係るものであることから、小児に対する本薬の安全性評価を補完することを目的として幼若動物を用いた反復経口投与毒性試験の成績が新たに提出された。

5.1 反復投与毒性試験

幼若ラット（2カ月間）及び幼若イヌ（6カ月間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、水迷路試験での試行回数の増加、血清プロラクチン増加による生殖器及び乳腺の変化並びに振戦であった。幼若ラット（2カ月間）及び幼若イヌ（6カ月間）の無毒性量（ラット: 10 mg/kg/日未満、イヌ: 3 mg/kg/日未満）における本薬の AUC_{0-24h} は、小児における臨床最大用量（15 mg/日）投与時の本薬未変化体の AUC_{0-24h}（3879.06 ng·h/mL、表 2）と比較して、ラットでは約 0.09～0.18 倍、イヌでは約 0.09～0.10 倍であった。

5.1.1 幼若ラットを用いた 2 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-02）

生後 21 日齢の幼若ラット（SD、雌雄各 72～84 例/群）に本薬 0（溶媒¹⁾）、10、20 又は 40 mg/kg/日が生後 80 日まで 1 日 1 回 2 カ月間反復経口投与され、一部の動物（雌雄各 19～20 例/群）には休薬期間中に受胎能及び生殖能検査が実施された。死亡又は切迫屠殺が 40 mg/kg/日群で雄 8 例及び雌 4 例に認められた。一般状態観察では、10 mg/kg/日以上群で自発運動量の増加、20 mg/kg/日以上群の雌で膈開口遅延、40 mg/kg/日群で活動性の低下、包皮分離遅延等が認められた。血液検査では、20 mg/kg/日以上群の雌でヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少等が認められた。病理組織学的検査では、10 mg/kg/日以上群で下垂体中葉の萎縮、副腎皮質の肥大、黄体数の減少、乳腺の腺房過形成及び分泌、膈粘膜及び子宮頸部粘膜の粘液分泌が認められた。神経病理学的検査では、40 mg/kg/日群で大脳縦断面距離の減少（雌のみ）、脳線条体横断面距離の増加（雌のみ）が認められた。M 型水迷路試験では、10 mg/kg/日以上群で試行回数の増加、不成功率の増加（雌のみ）が認められた。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する検査では、本薬投与に起因する生殖能への影響は認められなかった。70 日間の休薬により、膈開口遅延及び包皮分離遅延以外の所見に回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 10 mg/kg/日未満と判断している。

5.1.2 幼若イヌを用いた 6 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-04）

生後 8～9 週齢の幼若イヌ（ビーグル、雌雄各 6 例/群）に本薬 0（溶媒¹⁾）、3、10 又は 30 mg/kg/日が生後 35 週まで 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、3 mg/kg/日以上群で振戦及び活動性の低下、30 mg/kg/日群で歩行失調等が認められた。2 カ月間の休薬により、いずれの所見にも回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 3 mg/kg/日未満と判断している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 中枢神経系に対する影響について

機構は、幼若ラットを用いた 2 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-02）で認められた脳線条体横断面での対角線距離の増加について、毒性学的意義を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、脳線条体には黒質のドパミン作動性神経等の神経終末が存在することから、本薬のドパミン受容体拮抗作用が影響した可能性も考えられるが、線条体の体積は、一部のドパミン受容体拮抗薬では縮小した一方、一部のドパミン受容体拮抗薬では増大したことが報告

1) 5%アラビアゴム水溶液

(Neuropsychopharmacology 2002; 27: 143-51) されており、ドパミン受容体拮抗作用の影響は明確ではないこと、病理組織学的検査において器質的な変化は認められていないことから、毒性学的な意義は低いと考えることを説明した。

機構は、幼若ラットを用いた2カ月間反復経口投与毒性試験で認められたM型水迷路試験での不成功率及び試行回数の増加について、発現機序及び小児に対する安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、水迷路試験の成績を考察する際、潜在的な運動障害を考慮することが重要であるとされていること（哺乳類の生殖毒性試験およびその評価に関するガイダンス文書 OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No.43. 2008. p46）、本薬の薬理試験ではメタンフェタミン又はアポモルヒネ誘発による運動量増加の抑制並びにアポモルヒネ誘発による常同行動運動及び回転運動の抑制等が認められたこと（初回承認申請時CTD 4.2.1.4-01~08）、幼若ラットを用いた2カ月間反復経口投与毒性試験では高用量群で活動性の低下が認められたことから、M型水迷路試験での不成功率及び試行回数の増加については、本薬の薬理作用である神経伝達抑制作用による運動機能の低下が影響した可能性があることを説明した。また申請者は、自閉性障害患者を対象とした国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-01: 031-■■-002 試験、CTD 5.3.5.2-01: 031-■■-003 試験）では記憶・学習障害関連の有害事象²⁾は認められなかったこと、海外臨床試験（参考 5.3.5.1-02: CN138-178 試験、参考 5.3.5.1-03: CN138-179 試験、参考 5.3.5.2-02: CN138-180 試験）の本剤群において、記憶・学習障害関連の有害事象は3例（健忘2例、精神的機能障害1例）に認められたが、いずれも高度又は重篤な事象ではなく、投与継続可能であったことを説明した。以上より申請者は、M型水迷路試験における不成功率及び試行回数の増加について、毒性学的意義は低く、小児における安全性上の懸念は低いと考えることを説明した。

機構は、幼若ラットでの脳線条体横断面の所見について、申請者の説明に加え、当該所見に回復性が認められることも踏まえると、当該所見の毒性学的意義は低いと考える。また機構は、幼若ラットでのM型水迷路試験における不成功率及び試行回数の増加についても、本薬の薬理作用が影響した可能性があること、臨床試験において大きな問題は認められていないことを踏まえると、小児における安全性上の懸念は低いと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

ヒト血漿中本薬未変化体及び OPC-14857（ヒトにおける主代謝物）濃度は、LC/MS/MS 法（定量下限: 0.1~2.5 ng/mL）により定量された。

主な臨床試験において、市販予定製剤と異なる処方錠剤が使用されたが、臨床試験用製剤の1 mg 錠と 3 mg 錠及び 3 mg 錠と 6 mg 錠については、日本人を対象とした生物学的同等性試験（初回承認申請時CTD 5.3.1.2-05: 031-■■-002 試験及びCTD 5.3.1.2-06: 031-■■-001 試験）において同等であることが示されており、臨床試験用製剤の6 mg 錠及び12 mg 錠については溶出試験において同等であることが示されている。また、臨床試験用製剤と市販予定製剤との差異は着色剤の有無

2) MedDRA PT で学習障害、読字障害、学習障害者、記憶錯誤、記憶障害、健忘、前向性健忘、逆行性健忘、一過性全健忘、精神的機能障害、アルコール性持続性認知症、外傷後健忘障害、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、健忘障害、コルサコフ症候群に該当する事象

のみであり、各含量規格間で溶出試験において同等であることが示されている。

6.1 臨床薬理試験

評価資料として、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 031-■■■-002 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人小児行為障害患者を対象とした第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-01: CN138-014 試験）の成績が提出された。

特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示されている。

6.1.1 患者における検討

6.1.1.1 日本人国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 031-■■■-002 試験）

日本人小児及び青年の自閉性障害患者（6～17歳、薬物動態評価例数47例）に、本剤1～15 mg/日を反復経口投与したとき、投与8週時に測定された血漿中未変化体及びOPC-14857濃度は、表1のとおりであった。

表1 日本人小児及び青年の自閉性障害患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及びOPC-14857濃度

測定対象	補正方法	直前の投与からの時間		
		0時間以上 6時間未満	6時間以上 12時間未満	12時間以上
未変化体	実測値 (ng/mL)	355 ± 398	220 ± 115	144 ± 98.9
	用量での補正值 (ng/mL/mg)	33.6 ± 17.0	28.2 ± 25.9	19.0 ± 8.40
	体重あたりの 用量での補正值 (ng/mL/mg/kg)	1.22 ± 0.63	1.12 ± 1.27	0.59 ± 0.47
OPC-14857	実測値 (ng/mL)	96.8 ± 116	64.6 ± 3.02	58.9 ± 37.5
	用量での補正值 (ng/mL/mg)	9.85 ± 5.08	7.32 ± 2.89	7.64 ± 2.85
	体重あたりの 用量での補正值 (ng/mL/mg/kg)	0.37 ± 0.20	0.27 ± 0.18	0.23 ± 0.16

平均値±標準偏差

評価例数: 0時間以上6時間未満4例、6時間以上12時間未満3例、12時間以上40例

6.1.1.2 外国人第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-01: CN138-014 試験）

外国人小児及び青年の行為障害患者（6～17歳、薬物動態評価例数23例）に、本剤1～15 mg/日³⁾を1日1回14日間反復経口投与したときの血漿中未変化体及びOPC-14857の薬物動態パラメータは表2のとおりであり、 AUC_{0-24h} 及び C_{max} について反復投与により2.4～6.4倍の累積が認められた。

3) 被験者の体重に応じて以下のとおり用量が選択され投与された。なお、試験途中に用量に係る治験実施計画書の改訂が行われ、薬物動態評価例数23例中5例には、改訂までの間治験実施計画書改訂前の用量が投与された。

スクリーニング時の体重	治験実施計画書改訂後の用量	治験実施計画書改訂前の用量
25 kg 以下	1 mg/日	2 mg/日
25 kg 超 50 kg 以下	2 mg/日	5 mg/日
50 kg 超 70 kg 以下	5 mg/日	10 mg/日
70 kg 超	10 mg/日	15 mg/日

表2 外国人の小児及び青年の行為障害患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	用量 (mg/日)	評価 例数	測定対象	評価時点	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	CL/F/BW (L/h/kg) ^{b)}
小児 (6~12歳)	1	3	未変化体	1日目	8.88 (53.69)	4.0 (3.0, 8.0)	150.87 (51.91)	0.11 ^{c)}
		3		14日目	21.82 (72.71)	4.0 (0, 6.0)	246.74, 897.30 ^{e)}	
		2	OPC-14857	1日目	0.87, 1.05	18.0 (12.0, 24.0)	-	
		3		14日目	4.06 (55.82)	1.0 (0, 6.0)	60.55 (76.25)	
	2	4	未変化体	1日目	16.51 (40.07)	3.0 (2.0, 8.0)	226.32 (37.15)	0.07 ± 0.04
				5	14日目	48.78 (53.34)	2.0 (1.0, 4.0)	
		4	OPC-14857	1日目	1.17 (56.54)	18.0 (6.0, 24.0)	18.64 (53.25)	
		5		14日目	11.92 (27.87)	6.0 (0, 24.0)	244.37 (28.37)	
	5	5	未変化体	1日目	50.00 (24.88)	1.0 (1.0, 4.0)	668.59 (20.65)	0.05 ± 0.02
				3	14日目	137.56 (21.55)	2.0 (1.0, 3.0)	
		3	OPC-14857	1日目	3.61 (36.95)	24.0 (24.0, 24.0)	56.13 (32.07)	
		5		14日目	28.05 (39.85)	2.0 (2.0, 4.0)	578.00 (44.37)	
青年 (13~17歳)	2	2	未変化体	1日目	11.73, 17.51	2.5 (2.0, 3.0)	209.72, 212.41	0.05
				2	14日目	39.75, 48.15	2.0 (2.0, 2.0)	
		2	OPC-14857	1日目	0.85, 0.92,	24.0 (24.0, 24.0)	14.22 ^{d)}	
		2		14日目	8.66, 10.13	3.5 (3.0, 4.0)	170.10, 209.01	
	5	5	未変化体	1日目	23.66 (13.30)	3.0 (2.0, 8.0)	410.80 (2.89)	0.07 ± 0.03
				5	14日目	73.06 (53.38)	4.0 (2.0, 6.0)	
		5	OPC-14857	1日目	2.19 (62.61)	24.0 (8.0, 24.0)	41.47 ^{e)} (54.46)	
		5		14日目	22.21 (25.24)	4.0 (0, 24.0)	422.27 (34.17)	
	10	3	未変化体	1日目	37.67 (48.11)	2.0 (2.0, 6.0)	553.27 (29.80)	0.05 ± 0.02
				3	14日目	135.97 (22.59)	3.0 (2.0, 24.0)	
		3	OPC-14857	1日目	2.50 (71.26)	24.0 (4.0, 24.0)	61.35, 89.54 ^{e)}	
		3		14日目	35.07 (56.46)	2.0 (1.0, 24.0)	710.91 (55.49)	
	15	1	未変化体	1日目	59.92	2.0	601.67	0.03
				1	14日目	194.22	2.0	
		1	OPC-14857	1日目	1.56	24.0	22.55	
		1		14日目	31.62	0	562.78	

3例未満: 個別値、3例以上: 幾何平均値(幾何変動係数(%))、-: 算出せず

a) 中央値(最小値, 最大値)、b) 平均値又は平均値±標準偏差

c) 2例、d) 1例、e) 3例

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 小児及び青年と成人における本剤の薬物動態の差異について

機構は、小児及び青年と成人における本剤の薬物動態を比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人小児及び青年の行為障害患者を対象とした第I相試験(参考 CTD 5.3.3.2-01: CN138-014 試験)において、同一用量を投与された青年と比較して小児では AUC_{0-24h} 及び C_{max} が高値を示したが、CL/F/BW は小児と青年で類似していたこと(表2)を説明した。その上で申請者は、小児及び青年を対象とした国内臨床試験⁴⁾並びに成人を対象とした国内臨床試験⁵⁾において、本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び OPC-14857 濃度は表3のとおりであり、日本人小児のデータが少なく比較に限界があると考えられる直前の投与から0時間以上6時間未満(吸収相に相当)を除いて、小児及び青年と成人において体重あたりの用量で補正したときの血漿中未変化体及び OPC-14857 濃度に大きな差異は認められなかったことを説明した。

4) 031-XXXXXXXXXX-002 試験 (CTD 5.3.5.1-01) 及び小児統合失調症患者対象の臨床試験 (031-XXXXXXXXXX-003 試験)

5) 031-XXXXXXXXXX-003 試験 (双極性障害における躁症状承認申請時 CTD 5.3.5.1-01)、031-XXXXXXXXXX-005 試験 (双極性障害における躁症状承認申請時 CTD 5.3.5.2-01)、031-XXXXXXXXXX-001 試験 (双極性障害における躁症状承認申請時 CTD 5.3.5.2-02)

表3 日本人小児及び青年、並びに日本人成人に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体及び OPC-14857 濃度

測定対象	補正方法	年齢区分 ^{a)}	直前の投与からの時間		
			0 時間以上 6 時間未満 ^{b)}	6 時間以上 12 時間未満 ^{c)}	12 時間以上 24 時間未満 ^{d)}
未変化体	実測値 (ng/mL)	小児及び青年	291 ± 278	139 ± 129	184 ± 188
		成人	322 ± 129	339 ± 126	282 ± 134
	用量での補正值 (ng/mL/mg)	小児及び青年	23.4 ± 11.7	14.8 ± 7.11	15.4 ± 7.06
		成人	15.6 ± 6.27	15.3 ± 5.20	12.7 ± 5.41
	体重あたりの 用量での補正值 (ng/mL/mg/kg)	小児及び青年	0.558 ± 0.499	0.311 ± 0.310	0.340 ± 0.250
		成人	0.259 ± 0.120	0.265 ± 0.116	0.219 ± 0.113
OPC-14857	実測値 (ng/mL)	小児及び青年	74.8 ± 77.0	49.8 ± 47.6	63.7 ± 60.6
		成人	101 ± 40.6	100 ± 39.3	101 ± 46.9
	用量での補正值 (ng/mL/mg)	小児及び青年	6.69 ± 3.70	5.29 ± 1.83	5.57 ± 2.33
		成人	5.01 ± 2.42	4.56 ± 1.70	4.60 ± 1.98
	体重あたりの 用量での補正值 (ng/mL/mg/kg)	小児及び青年	0.164 ± 0.156	0.106 ± 0.0623	0.123 ± 0.0876
		成人	0.0821 ± 0.0422	0.0780 ± 0.0367	0.0796 ± 0.0446

平均値 ± 標準偏差

- a) 小児及び青年: 6~17 歳、成人: 18~64 歳
 b) 評価例数: 小児及び青年 16 例、成人 57 例
 c) 評価例数: 小児及び青年 68 例、成人 201 例
 d) 評価例数: 小児及び青年 288 例、成人 196 例

機構は、本剤の投与対象に小児が含まれることに対して、薬物動態の観点から本剤を使用する上で留意すべき事項がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人小児及び青年の統合失調症及び自閉性障害患者を対象とした PPK 解析において、血漿中未変化体及び OPC-14857 濃度に及ぼす影響を検討した結果、みかけの全身クリアランスに対して除脂肪体重が、みかけの分布容積に対して体重が有意な共変量であったことを説明した。その上で申請者は、PPK 解析の結果を用いて申請用法・用量の最大値である 15 mg/日を反復経口投与したときの年齢区分別の薬物動態パラメータを推定した結果は表 4 のとおりであり、6~17 歳の年齢の範囲では、AUC 及び C_{max} に約 2 倍程度変化することが推察されたことを説明した。しかしながら申請者は、本剤の開始用量を 1 mg/日とし、有効性及び安全性を確認しながら適宜増減することで、体重別の用量設定を行わずとも安全性を担保した状態で投与が可能と考えることを説明した。

表 4 日本人小児及び青年（年齢区分別）に本剤 15 mg を反復経口投与した時の薬物動態パラメータの推定値

年齢区分		体重 (kg)	除脂肪体重 (kg)	推定 CL/F (L/h)	推定 V/F (L)	推定 C _{max} (ng/mL)	推定 AUC _∞ (ng·h/mL)
小児	6 歳	21.1	18.4	1.4	83.6	514.2	10499
	12 歳	43.8	36.1	2.4	173.8	300.2	6327
青年	13 歳	48.1	39.3	2.5	190.8	280.6	5936
	17 歳	57.8	45.8	2.8	229.4	247.9	5287

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、小児及び青年と成人で本剤の薬物動態に大きな差異はないと考える。また機構は、患者の体重又は除脂肪体重が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があり、投与対象の年齢範囲で AUC 及び C_{max} が約 2 倍程度の変化が認められるものの、本剤の投与にあたっては低用量から開始し、患者ごとに慎重に状態を観察しながら徐々に増量していく用法・用量が遵守されることが重要であり、当該用法・用量が遵守されることを前提とすれば、患者の体重又は除脂肪体重による薬物動態の差異が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、興奮性を有する小児及び青年の自閉性障害患者（6～17歳）を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 031-■■-002 試験）及び国内長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 031-■■-003 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、小児の行為障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-01: CN138-014 試験）、小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: CN138-178 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: CN138-179 試験）及び海外長期継続投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-02: CN138-180 試験）、小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-04: CN138-603 試験）の成績が提出された。

7.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 031-■■-002 試験＜2012年6月～2015年6月＞）

DSM-IV-TR により自閉性障害と診断され、興奮性を有する6歳以上17歳以下の患者（目標症例数66例、各群33例）を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤1～15 mg/日（1 mg/日から投与開始し、CGI-I⁶⁾が3以上かつ忍容性に問題がない場合は1週間ごとに3、6、9、12及び15 mg/日に増量）を1日1回経口投与すると設定された。なお、増量後に忍容性に問題があった場合の減量及び減量後の再増量は可能と設定されたが、再増量後に減量が必要となった場合には治験の中止を検討すると設定された。治験薬の投与期間は8週間と設定された。

無作為化症例92例（プラセボ群45例、本剤群47例）⁷⁾全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団のFASであった。投与中止例は3例（いずれもプラセボ群）であり、中止理由は原疾患の症状の悪化（1例）及びその他の理由（2例）であった。

FASにおける本剤の最終投与量（平均値±標準偏差）は、8.2±4.9 mg/日であった。

主要評価項目であるFASでの投与8週時におけるABC-J⁸⁾の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）は表5のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.044$ 、投与群及びベースラインにおける体重区分（40 kg未満/以上）を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。

6) 医師が興奮性の改善度をベースラインの状態と比較して以下の8段階で評価した。

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. 重度悪化

7) 試験開始当初、患者背景を考慮すると対照群がプラセボである本試験の同意取得率は低いと考えられたため、目標症例数66例に対して50施設と施設数を多く選定し、組入れ期間も約3年間と長期間に設定したが、組入れ期間終了前に目標症例数に到達した。一方で、自閉性障害治療の第一選択は非薬物療法であることから、選択基準を満たした場合であっても、興奮性の症状が一時的でないことを確認するために、まず非薬物療法を行うこととしており、その後の治療選択肢として本試験への参加を伝えられていた患者や本試験参加のために長期休暇等の予定を調整中の患者が多数存在した。自閉性障害に対する薬物療法の選択肢は限られており、目標症例数に到達した時点で組入れを終了することは倫理的に困難と考えられたため、当初の予定組入れ期間中は組入れが継続されたことから、目標症例数を上回る被験者が試験に組み入れられた。

8) 知的障害者の異常行動に対する薬物療法の効果を測定する58項目（各項目は4段階（0: 問題なし、1: 問題行動の程度は軽い、2: 問題行動の程度は中等度、3: 問題行動の程度は著しい）でスコア化される）で構成される評価スケールであり、易刺激性（興奮性）（15項目）、無気力・社会的引きこもり（16項目）、常同行動（7項目）、多動/不服従（16項目）、不適切な言語（4項目）の5つのサブスケールに分類されている。

表5 国内第Ⅲ相試験の投与8週時におけるABC-Jの興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	評価例数	興奮性下位尺度スコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
		ベースライン	投与8週時		群間差 [95%信頼区間]	p値
プラセボ群	45	26.8 ± 6.5	20.2 ± 9.1	-6.7 ± 11.0	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
本剤群	47	27.1 ± 7.2	15.8 ± 10.1	-11.3 ± 9.1		

平均値±標準偏差

a) 投与群及びベースラインにおける体重区分 (40 kg 未満/以上) を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 73.3% (33/45 例)、本剤群の 83.0% (39/47 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1 例 (熱中症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 20.0% (9/45 例)、本剤群の 59.6% (28/47 例) に認められ、主な事象は、傾眠 (プラセボ群 4 例、本剤群 24 例; 以下同順)、食欲減退 (1 例、5 例)、倦怠感 (0 例、3 例)、悪心及び流涎過多 (1 例、2 例)、胃炎 (0 例、2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、収縮期血圧低下がプラセボ群の 12 例、本剤群の 13 例、拡張期血圧低下がプラセボ群の 12 例、本剤群の 10 例に認められた。心電図検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、興奮性を有する 6 歳以上 17 歳以下の自閉性障害患者に対する本剤 1~15 mg/日の有効性が示され、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

7.2 国内長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 031-■■■-003 試験 < 2012 年 8 月 ~ 継続中 (データカットオフ: 20■■■ 年 ■ 月 ■ 日) >)

国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 031-■■■-002 試験) の完了例 (目標症例数 40 例) を対象に、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1~15 mg/日 (1 mg/日より開始し、1 週間以上の間隔を空けて 3、6、9、12 及び 15 mg/日に増量、医師の判断により増減可) を 1 日 1 回経口投与すると設定された。

治験薬投与症例 85 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。投与中止例は 32 例であり、主な中止理由は代諾者又は被験者の申し出 (8 例)、有害事象 (5 例)、併用禁止薬・併用禁止療法の使用 (4 例)、その他の理由 (12 例) であった。

FAS における本剤の最頻投与量 (平均値±標準偏差) は 7.0 ± 4.4 mg/日であった。

有効性評価項目である FAS での ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量の推移 (OC) は表 6 のとおりであった。

表6 国内長期継続投与試験におけるABC-Jの興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量の推移 (FAS、OC)

	プラセボ群からの移行例		本剤群からの移行例	
	興奮性下位尺度スコア	ベースラインからの変化量	興奮性下位尺度スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン	19.9 ± 9.5 (41)		15.6 ± 10.1 (44)	
8 週時	12.5 ± 8.8 (40)	-7.2 ± 8.1 (40)	14.5 ± 10.9 (43)	-1.0 ± 5.6 (43)
24 週時	11.0 ± 8.1 (29)	-8.9 ± 7.9 (29)	15.3 ± 10.9 (33)	-1.6 ± 7.6 (33)
48 週時	13.0 ± 8.0 (20)	-5.8 ± 10.4 (20)	10.5 ± 9.3 (26)	-4.3 ± 6.4 (26)
最終評価時 ^{a)}	13.5 ± 9.1 (41)	-6.4 ± 6.8 (41)	14.5 ± 10.2 (44)	-1.1 ± 7.2 (44)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) LOCF

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、91.8% (78/85 例) に認められたが、死亡は認められな

かった。その他の重篤な有害事象は6例（自閉症2例、倦怠感・激越・性的虐待、細菌性リンパ節炎、急性糸球体腎炎及びアデノイド肥大各1例）に認められ、倦怠感については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、55.3%（47/85例）に認められ、主な事象は傾眠（25例）、体重増加（16例）、流涎過多（6例）、食欲亢進（6例）、悪心及び倦怠感（4例）、食欲減退（3例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、拡張期血圧低下が29例、収縮期血圧低下が18例、拡張期血圧上昇が11例、収縮期血圧上昇が6例、脈拍数増加が1例に認められた。心電図検査について、心拍数減少が2例、心拍数増加、PR間隔延長及びQTcB間隔延長が各1例に認められた。

以上より申請者は、興奮性を有する小児及び青年の自閉性障害患者に本剤1～15mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性は維持されたと考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 031- -002 試験）の試験デザインについて

7.R.1.1 主要評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目としてABC-Jの興奮性下位尺度スコアを設定したことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ABCは児童・青年から成人までのすべての年齢層における知的障害や発達障害の行動上の異常に対する治療効果を評価するために開発された評価尺度であり、行動障害の評価に関する研究や新規抗精神病薬の臨床開発試験の評価項目としても採用される等、多くの臨床研究で使用されていること（異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）による発達障害の臨床評価. じほう; 2006. p3-29）を説明した。その上で申請者は、ABC-Jは日本において精神遅滞者を対象として信頼性及び妥当性が確認されていること（Res Dev Disabil 1996; 17: 303-9）、自閉症スペクトラム障害に伴う異常行動の評価に際して再検査信頼性が検討されており、薬物治療における効果評価尺度として有用であることが示唆されていること（臨床医薬 2014; 30: 271-7）を説明した。さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考CTD 5.3.5.1-02: CN138-178 試験、参考CTD 5.3.5.1-03: CN138-179 試験）において、ABCの興奮性下位尺度スコアが主要評価項目とされ、興奮性を有する自閉性障害患者に対する有効性が確認されたことを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験の主要評価項目としてABC-Jの興奮性下位尺度スコアを設定したことは適切と考えることを説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験のABC-Jによる評価の均質性を担保するために講じた方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験において、ABC-Jの評価は被験者の親又は法的保護者が実施したことを説明した上で、評価者間で統一した評価を行う方策として、治験責任（分担）医師のABC-Jのトレーニングの受講又はDVDの閲覧を必須とし、医師間で統一した理解が得られるようにしたこと、被験者の親又は法的保護者に対して治験責任（分担）医師が評価方法を指導する際の説明内容を統一化したことを説明した。さらに申請者は、親又は法的保護者によるABC-Jの評価内容については、被験者及び親又は法的保護者への問診結果に基づいて治験責任（分担）医師が妥当性を確認したことを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験においてABC-Jによる評価は適切に行われたと考えることを説明した。

7.R.1.2 対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験の選択基準「スクリーニング検査時及び投与開始日に CGI-S スコアが 4 以上、かつ ABC-J 興奮性下位尺度のスコアが 18 以上の患者」の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、自閉性障害に伴う興奮性に対する薬物療法は、一般的に中等度以上の問題行動により日常生活に支障がある場合に行うことが推奨されていること（専門医から学ぶ 児童・青年期患者の診方と対応. 医学書院; 2012. p52-61）から、国内第Ⅲ相試験では中等度以上の症状の患者を対象とすることが妥当であると考え、医師により評価される CGI-S 及び被験者の親又は法的保護者により評価される ABC-J の 2 つの基準を設定したことを説明した。その上で申請者は、CGI-S については中等度以上に該当する「4 以上」と設定したこと、ABC-J については特別支援学級の児童・生徒に対する教師の評価結果において、興奮性下位尺度スコアの 85 パーセントイルに相当するのが 18 とされていること（異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）による発達障害の臨床評価. じほう; 2006. p67-93）から、「18 以上」と設定したことを説明した。なお申請者は、本剤の海外第Ⅲ相試験や自閉性障害患者を対象とした他剤の臨床試験でも同様の基準が用いられていることを併せて説明した。

機構は、以上について了承し、国内第Ⅲ相試験成績を中心に本剤の有効性を評価することに問題はないと考える。

7.R.2 本剤の有効性について

7.R.2.1 海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: CN138-178 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: CN138-179 試験）成績も踏まえた本剤の有効性について

機構は、海外第Ⅲ相試験成績も踏まえて、本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 031-■■■-002 試験）及び海外第Ⅲ相試験の投与 8 週時における ABC 又は ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は表 7 のとおりであり、試験間で用法・用量が異なるものの、いずれの試験においても本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されており、また国内第Ⅲ相試験におけるプラセボ群と本剤群との群間差（-3.9）は海外第Ⅲ相試験における群間差（-4.0～-7.9）と大きな差異はないと考えることを説明した。したがって申請者は、これらの試験成績から、小児期の自閉性障害に伴う興奮性に対する本剤の有効性は示されていると考えることを説明した。

表7 国内外第Ⅲ相試験の投与8週時におけるABC又はABC-Jの興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量（有効性解析対象集団、LOCF）

	投与群	評価例数	興奮性下位尺度スコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
			ベースライン	投与8週時		群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{b)}
国内第Ⅲ相試験	プラセボ群	45	26.8±6.5	20.2±9.1	-6.7±11.0		
	本剤群	47	27.1±7.2	15.8±10.1	-11.3±9.1	-3.9 [-7.8, -0.1]	0.044
海外 CN138-178 試験 ^{c)}	プラセボ群	49	30.3±6.6	25.6±8.6	-4.8±9.1		
	本剤群	46	29.6±6.3	17.5±10.0	-11.9±10.6	-7.9 [-11.7, -4.1]	<0.001
海外 CN138-179 試験 ^{d)}	プラセボ群	49	27.8±6.5	19.9±9.8	-7.9±8.8		
	本剤 5 mg/日群	52	28.8±7.5	16.1±9.3	-12.7±10.1	-4.0 [-7.7, -0.4]	0.032
	本剤 10 mg/日群	59	28.2±7.4	15.3±8.3	-12.9±9.6	-4.8 [-8.4, -1.3]	0.008
	本剤 15 mg/日群	53	28.8±6.5	14.3±10.4	-14.5±10.9	-6.0 [-9.6, -2.3]	0.001

平均値±標準偏差

- a) 国内第Ⅲ相試験: 投与群及びベースラインにおける体重区分 (40 kg 未満/以上) を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
 海外第Ⅲ相試験: 投与群、ベースラインにおける体重区分 (40 kg 未満/以上) 及び治験実施医療機関を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく
- b) 海外 CN138-179 試験では本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性を調整するために、本剤 10 mg/日群及び本剤 15 mg/日群とプラセボ群との比較においては Hochberg の方法を用い、さらに両方の比較において有意差が認められた場合にのみ本剤 5 mg/日群とプラセボ群との比較を行うこととした。
- c) 興奮性を有する 6~17 歳の自閉性障害患者を対象とし、プラセボ又は本剤 5~15 mg/日 (2 mg/日から開始し漸増) が投与された。
- d) 興奮性を有する 6~17 歳の自閉性障害患者を対象とし、プラセボ、本剤 5、10 又は 15 mg/日 (2 mg/日から開始し漸増) が投与された。

機構は、以上について了承し、小児期の自閉性障害に伴う興奮性に対する本剤の有効性は示されていると考える。

7.R.2.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 031-002 試験) の背景因子別の ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は表 8 のとおりであり、性別、年齢、体重及び ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースライン値について、部分集団間で群間差が異なる傾向が認められたことを説明した。一方で申請者は、海外第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-02: CN138-178 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: CN138-179 試験) におけるそれらの背景因子別の ABC の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差は表 9 のとおりであり、背景因子別のプラセボ群と本剤群の群間差に国内外の試験間で一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表 8 国内第Ⅲ相試験における背景因子別の ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

背景因子	プラセボ群	本剤群	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	
性別	男性	-7.8±11.8 (36)	-11.2±9.4 (39)	-2.9 [-7.1, 1.3]
	女性	-2.3±5.5 (9)	-12.0±7.8 (8)	-7.7 [-16.6, 1.1]
年齢	6~12 歳	-7.4±11.3 (36)	-9.9±8.8 (33)	-1.4 [-5.7, 2.9]
	13~17 歳	-3.8±9.4 (9)	-14.6±9.3 (14)	-11.4 [-19.0, -3.8]
体重	40 kg 未満	-7.5±10.9 (31)	-9.4±9.7 (26)	-1.1 [-5.9, 3.6]
	40 kg 以上	-4.7±11.2 (14)	-13.6±8.0 (21)	-8.7 [-14.8, -2.5]
BMI ^{b)}	17.05 未満	-5.5±10.1 (23)	-9.6±9.6 (23)	-4.2 [-9.6, 1.2]
	17.05 以上	-7.9±11.9 (22)	-13.0±8.5 (24)	-4.0 [-9.6, 1.6]
精神遅滞の有無	あり	-6.4±11.2 (29)	-11.4±10.5 (29)	-3.8 [-8.6, 1.0]
	なし	-7.1±10.8 (16)	-11.2±6.7 (18)	-4.0 [-10.2, 2.3]
ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースライン値 ^{b)}	25 以下	-3.3±7.7 (23)	-10.1±7.9 (24)	-6.5 [-12.3, -0.8]
	25 超	-10.2±12.8 (22)	-12.5±10.2 (23)	-2.1 [-8.0, 3.7]

平均値±標準偏差 (評価例数)

- a) 主要解析モデルに投与群と各部分集団の因子の交互作用を加えた共分散分析モデルに基づく
 ただし「ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースライン値」の区分別の部分集団解析では共変量にベースライン値を含めていない
- b) 中央値にて層別

表9 海外第Ⅲ相試験における背景因子別の ABC の興奮性下位尺度スコアの
ベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差（有効性解析対象集団、LOCF）

背景因子		海外 CN138-178 試験	海外 CN138-179 試験		
		本剤 5~15 mg/日	本剤 5 mg/日	本剤 10 mg/日	本剤 15 mg/日
性別	男性	-7.6 [-11.6, -3.7]	-4.3 [-8.1, -0.5]	-5.3 [-9.0, -1.5]	-6.7 [-10.4, -2.9]
	女性	-4.5 [-13.5, 4.5]	-3.0 [-13.0, 7.0]	-1.8 [-11.3, 7.8]	1.5 [-9.5, 12.5]
年齢	6~12 歳	-8.4 [-12.4, -4.3]	-3.3 [-7.4, 0.8]	-4.5 [-8.5, -0.5]	-5.7 [-9.8, -1.6]
	13~17 歳	-5.7 [-15.7, 4.3]	-8.7 [-16.0, -1.4]	-6.0 [-12.4, 0.4]	-7.4 [-14.3, -0.5]
体重	40 kg 未満	-7.2 [-12.0, -2.3]	-3.6 [-8.4, 1.2]	-6.5 [-11.4, -1.6]	-6.5 [-11.4, -1.6]
	40 kg 以上	-8.3 [-14.3, -2.3]	-6.3 [-11.8, -0.7]	-2.9 [-7.8, 2.0]	-5.7 [-10.9, -0.4]
ABC の興奮性下位尺度 スコアのベースライン値	中央値 ^{b)} 以下	-8.1 [-13.5, -2.7]	-1.1 [-6.0, 3.9]	-0.8 [-5.5, 3.9]	-2.7 [-7.8, 2.4]
	中央値 ^{b)} 超	-6.5 [-12.6, -0.4]	-8.9 [-14.4, -3.4]	-10.5 [-15.9, -5.0]	-10.1 [-15.4, -4.7]

群間差 [95%信頼区間]

a) 投与群及びベースラインにおける体重区分（40 kg 未満/以上）を因子、ベースライン値を共変量とし、投与群と各部分集団の因子の交互作用を加えた共分散分析モデルに基づく

ただし「ABC の興奮性下位尺度スコアのベースライン値」の区分別の部分集団解析では共変量にベースライン値を含めていない

b) 海外 CN138-178 試験: 30、海外 CN138-179 試験: 28

また申請者は、本剤は抗精神病薬に分類されることから、過鎮静関連の有害事象⁹⁾の発現の有無が有効性評価に及ぼした影響について検討したところ、表 10 のとおり、過鎮静関連の有害事象の有無で本剤群における ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量に大きな差異は認められず、また過鎮静関連の有害事象なしの部分集団においてもプラセボ群を上回る改善が認められたことを説明した。

表 10 国内第Ⅲ相試験における過鎮静関連の有害事象の有無別の
ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

			評価 例数	興奮性下位尺度スコア		ベースライン からの変化量
				ベースライン	投与 8 週時	
プラセボ群			45	26.8 ± 6.5	20.2 ± 9.1	-6.7 ± 11.0
本剤群	全体集団		47	27.1 ± 7.2	15.8 ± 10.1	-11.3 ± 9.1
	過鎮静関連 の有害事象	あり	27	26.1 ± 6.6	14.1 ± 9.8	-12.0 ± 9.7
		なし	20	28.5 ± 8.0	18.2 ± 10.3	-10.3 ± 8.4

平均値 ± 標準偏差

なお申請者は、国内第Ⅲ相試験では、本剤を含む抗精神病薬により治療されている患者や睡眠薬・抗不安薬を併用している患者の組入れも可能としていたが、いずれも評価例数が限られていたため、前治療薬や併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響について検討することは困難であったことを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、検討された各背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。また機構は、本剤は抗精神病薬に分類されることから、過鎮静関連の有害事象によりみかけ上 ABC-J の興奮性下位尺度スコアが改善する可能性が考えられるが、提示された臨床試験成績から、国内第Ⅲ相試験で認められた ABC-J の興奮性下位尺度スコアの改善が過鎮静によるものである可能性は低いと考える。なお機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす背景因子については製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3 本剤の安全性について

7.R.3.1 既承認効能・効果との安全性の差異について

機構は、興奮性を有する小児及び青年の自閉性障害患者と既承認効能・効果（統合失調症、双極性障害における躁症状、うつ病・うつ状態）における本剤の安全性の差異について説明するよ

9) MedDRA PT で傾眠、鎮静、無力症、無感情、倦怠感及び疲労に該当する事象

う申請者に求めた。

申請者は、自閉性障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01:031-002 試験）及び既承認効能・効果を対象とした国内短期投与試験¹⁰⁾における有害事象の発現割合は表 11 のとおりであり、自閉性障害の国内第Ⅲ相試験における傾眠の発現割合が既承認効能・効果の国内短期投与試験における発現割合と比較して高かったことを説明した。また申請者は、各試験での本剤群の投与量や投与期間が異なるために比較結果の解釈には限界があるものの、傾眠以外の事象については自閉性障害で既承認効能・効果の発現割合を大きく上回る事象は認められなかったことを説明した。

表 11 自閉性障害及び既承認効能・効果を対象とした国内短期投与試験における有害事象の発現割合

投与集団	自閉性障害 ^{a)}		うつ病・うつ状態 ^{b)}			双極性障害における躁症状 ^{b)}		統合失調症 ^{b)}
	プラセボ	本剤 1～15 mg/日	プラセボ	本剤 3 mg/日	本剤 3～15 mg/日	プラセボ	本剤 12～24 mg/ 日	本剤 6～24 mg/日
投与期間	8 週間		6 週間			3 週間		8 週間
評価例数	45	47	195	197	194	125	123	240
有害事象全体	33 (73.3)	39 (83.0)	117 (60.0)	141 (71.6)	151 (77.8)	82 (65.6)	103 (83.7)	206 (85.8)
主な事象								
傾眠	4 (8.9)	24 (51.1)	13 (6.7)	19 (9.6)	15 (7.7)	4 (3.2)	6 (4.9)	12 (5.0)
鼻咽頭炎	11 (24.4)	10 (21.3)	28 (14.4)	30 (15.2)	31 (16.0)	5 (4.0)	5 (4.1)	15 (6.3)
食欲減退	1 (2.2)	6 (12.8)	0	0	0	1 (0.8)	3 (2.4)	34 (14.2)
悪心	1 (2.2)	3 (6.4)	10 (5.1)	9 (4.6)	6 (3.1)	5 (4.0)	10 (8.1)	21 (8.8)
倦怠感	0	3 (6.4)	8 (4.1)	2 (1.0)	10 (5.2)	0	0	12 (5.0)
嘔吐	0	3 (6.4)	3 (1.5)	5 (2.5)	1 (0.5)	6 (4.8)	15 (12.2)	21 (8.8)
流涎過多	1 (2.2)	2 (4.3)	0	2 (1.0)	8 (4.1)	3 (2.4)	9 (7.3)	20 (8.3)
下痢	0	2 (4.3)	10 (5.1)	6 (3.0)	5 (2.6)	7 (5.6)	9 (7.3)	7 (2.9)
頭痛	0	2 (4.3)	15 (7.7)	9 (4.6)	4 (2.1)	9 (7.2)	8 (6.5)	18 (7.5)
胃腸炎	4 (8.9)	1 (2.1)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0	1 (0.8)	0
挫傷	3 (6.7)	1 (2.1)	2 (1.0)	0	1 (0.5)	0	2 (1.6)	3 (1.3)
発熱	1 (2.2)	1 (2.1)	0	1 (0.5)	4 (2.1)	1 (0.8)	1 (0.8)	19 (7.9)
アカシジア	0	1 (2.1)	8 (4.1)	28 (14.2)	71 (36.6)	7 (5.6)	27 (22.0)	45 (18.8)
振戦	0	1 (2.1)	5 (2.6)	14 (7.1)	20 (10.3)	4 (3.2)	15 (12.2)	47 (19.6)
ALT 増加	0	1 (2.1)	3 (1.5)	14 (7.1)	13 (6.7)	1 (0.8)	4 (3.3)	0
多汗症	0	1 (2.1)	2 (1.0)	0	2 (1.0)	0	0	15 (6.3)
歩行障害	0	1 (2.1)	0	0	1 (0.5)	0	2 (1.6)	15 (6.3)
運動緩慢	0	1 (2.1)	0	0	0	0	3 (2.4)	19 (7.9)
体重減少	0	1 (2.1)	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)	45 (18.8)
不眠症	2 (4.4)	0	3 (1.5)	8 (4.1)	10 (5.2)	12 (9.6)	20 (16.3)	103 (42.9)
便秘	1 (2.2)	0	4 (2.1)	7 (3.6)	15 (7.7)	8 (6.4)	10 (8.1)	20 (8.3)
口渇	1 (2.2)	0	3 (1.5)	10 (5.1)	13 (6.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	13 (5.4)
体重増加	1 (2.2)	0	1 (0.5)	8 (4.1)	12 (6.2)	0	0	9 (3.8)
血中 CPK 増加	0	0	0	10 (5.1)	6 (3.1)	1 (0.8)	8 (6.5)	0
筋固縮	0	0	4 (2.1)	5 (2.5)	2 (1.0)	2 (1.6)	6 (4.9)	28 (11.7)
易刺激性	0	0	1 (0.5)	0	2 (1.0)	0	0	29 (12.1)
腹部不快感	0	0	2 (1.0)	5 (2.5)	1 (0.5)	5 (4.0)	3 (2.4)	20 (8.3)
激越	0	0	0	1 (0.5)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	40 (16.7)
不安	0	0	2 (1.0)	0	0	0	2 (1.6)	44 (18.3)
双極 1 型障害	0	0	0	0	0	9 (7.2)	3 (2.4)	0

発現例数（発現割合（%））

a) 国内第Ⅲ相試験、b) 脚注 10)を参照

その上で申請者は、本剤が抗精神病薬であることを踏まえ、個別の有害事象として、過鎮静、錐体外路症状及び遅発性ジスキネジア、体重増加及び成長、悪性症候群並びに自殺及び敵意・攻

10) うつ病・うつ状態: 031-001 試験（うつ病・うつ状態承認申請時 CTD 5.3.5.1-01）

双極性障害における躁症状: 031-003 試験（双極性障害における躁症状承認申請時 CTD 5.3.5.1-01）

統合失調症: 031-002 試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-01）及び 031-003 試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-02）の併合成績（本剤群のみ）

撃性関連の有害事象について、以下のとおり説明した。

7.R.3.2 過鎮静関連の有害事象について

申請者は、自閉性障害患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験¹¹⁾及び国内外長期投与試験¹²⁾における過鎮静関連の有害事象⁹⁾の発現割合はそれぞれ表 12 及び表 13 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高かったこと、重症度は多くが軽度であり、投与初期の発現割合が高かったことを説明した。また申請者は、体重あたりの本剤の用量と過鎮静関連の有害事象の発現の関係について検討したところ、国内第Ⅲ相試験の本剤群における最終用量別の過鎮静関連の有害事象の発現割合は 0.2 mg/kg/日未満で 18/25 例 (72.0%)、0.2 mg/kg/日以上で 9/22 例 (40.9%)、国内長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 031-■■■■-003 試験) における最頻用量別では 0.2 mg/kg/日未満で 16/52 例 (30.8%)、0.2 mg/kg/日以上で 13/33 例 (39.4%) であり、体重あたりの用量が高いほど過鎮静関連の有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 12 国内外第Ⅲ相試験における過鎮静関連の有害事象の発現割合

投与群	国内第Ⅲ相試験		海外 CN138-178 試験		海外 CN138-179 試験			
	プラセボ	本剤 1~15 mg/日	プラセボ	本剤 5~15 mg/日	プラセボ	本剤 5 mg/日	本剤 10 mg/日	本剤 15 mg/日
評価例数	45	47	50	47	51	52	59	54
過鎮静関連の有害事象	4 (8.9)	27 (57.4)	4 (8.0)	22 (46.8)	5 (9.8)	15 (28.8)	34 (57.6)	26 (48.1)
傾眠	4 (8.9)	24 (51.1)	2 (4.0)	8 (17.0)	2 (3.9)	4 (7.7)	5 (8.5)	5 (9.3)
倦怠感	0	3 (6.4)	0	0	0	0	1 (1.7)	0
鎮静	0	1 (2.1)	1 (2.0)	5 (10.6)	3 (5.9)	9 (17.3)	17 (28.8)	13 (24.1)
無感情	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	2 (4.0)	10 (21.3)	0	2 (3.8)	13 (22.0)	10 (18.5)

発現例数 (発現割合 (%))

表 13 国内外長期投与試験における過鎮静関連の有害事象の発現割合

	国内長期継続投与試験	海外長期投与試験
評価例数	85	330
過鎮静関連の有害事象	29 (34.1)	62 (18.8)
傾眠	25 (29.4)	13 (3.9)
倦怠感	4 (4.7)	0
鎮静	2 (2.4)	27 (8.2)
無感情	1 (1.2)	1 (0.3)
疲労	0	23 (7.0)

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、国内外第Ⅲ相試験及び国内外長期投与試験における過鎮静関連の有害事象の発現の有無別の転倒・外傷関連の有害事象¹³⁾の発現割合は表 14 のとおりであり、転倒・外傷関連の有害事象の発現割合に過鎮静関連の有害事象の発現の有無による一定の傾向は認められず、本剤による過鎮静のリスクが転倒・外傷関連の有害事象の発現に影響した可能性は低いと考えることを説明した。

11) 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 031-■■■■-002 試験)、海外 CN138-178 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-02)、海外 CN138-179 試験 (参考 CTD 5.3.5.1-03)

12) 国内長期継続投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 031-■■■■-003 試験)、海外長期投与試験 (参考 CTD 5.3.5.2-02: CN138-180 試験)

13) MedDRA SMQ で「事故および損傷 (狭域)」に該当する事象

表 14 国内外第Ⅲ相試験及び国内外長期投与試験における過鎮静関連の有害事象の発現の有無別の転倒・外傷関連の有害事象の発現割合

			過鎮静関連の有害事象の発現	
			あり	なし
第Ⅲ相試験	国内第Ⅲ相試験	プラセボ群	1/4 (25.0)	2/41 (4.9)
		本剤 1～15 mg/日群	0/27 (0)	1/20 (5.0)
	海外 CN138-178 試験	プラセボ群	0/4 (0)	5/46 (10.9)
		本剤 5～15 mg/日群	1/22 (4.5)	1/25 (4.0)
	海外 CN138-179 試験	プラセボ群	1/5 (20.0)	4/46 (8.7)
		本剤 5 mg/日群	0/15 (0)	1/37 (2.7)
		本剤 10 mg/日群	0/34 (0)	0/25 (0)
		本剤 15 mg/日群	0/26 (0)	0/28 (0)
	長期投与試験	国内長期継続投与試験	本剤 1～15 mg/日	2/29 (6.9)
海外長期投与試験		本剤 5～15 mg/日	9/62 (14.5)	14/268 (5.2)

発現例数/評価例数（発現割合（%））

以上より申請者は、プラセボ群と比較して本剤群で過鎮静関連の有害事象の発現割合が高かったものの、多くの事象が軽度であり、過鎮静関連の有害事象が転倒、外傷等の事象を引き起こすリスクは低いと考えられること、過鎮静関連の有害事象については既に添付文書に眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意する旨を記載していることから、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

7.R.3.3 錐体外路症状及び遅発性ジスキネジアについて

申請者は、国内外第Ⅲ相試験及び国内外長期投与試験における錐体外路症状関連の有害事象¹⁴⁾の発現割合はそれぞれ表 15 及び表 16 のとおりであり、海外 CN138-179 試験ではプラセボ群と比較して本剤群の発現割合が高い傾向であったが、重篤な事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外長期投与試験において、投与期間の延長に伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、既承認効能・効果の国内短期投与試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は、うつ病・うつ状態のプラセボ投与集団で 20/195 例（10.3%）、本剤 3 mg/日投与集団で 50/197 例（25.4%）、本剤 3～15 mg/日投与集団で 89/194 例（45.9%）、双極性障害における躁症状のプラセボ投与集団で 15/125 例（12.0%）、本剤 12～24 mg/日投与集団で 48/123 例（39.0%）、統合失調症の本剤 6～24 mg/日投与集団で 112/240 例（46.7%）であり、既承認効能・効果と比較して自閉性障害では発現割合が低い傾向であったことを説明した。

14) MedDRA PT で落ち着きのなさ、歯ぎしり、ディスフェミア、アカシジア、振戦、運動緩慢、ジストニア、ジスキネジア、構語障害、運動低下、仮面状顔貌、パーキンソン歩行、パーキンソニズム、構音障害、筋緊張亢進、反射減弱、不随意性筋収縮、遅発性ジスキネジア、舌の麻痺、頭部動揺、眼球回転発作、眼運動障害、顔面痙攣、流涎過多、嚥下障害、筋固縮、筋骨格硬直、筋緊張、歩行障害、四肢不快感、易刺激性、握力低下、歯車様固縮、眉間反射異常、口下顎ジストニア、兎の口症候群、瞬目過多、眼瞼痙攣、注視麻痺、関節脱臼、精神運動亢進、筋攣縮、項部硬直、開口障害、錐体外路障害、会話障害、前弯痙攣、筋痙縮、筋痙直、ミオトニー、弓なり緊張、側反弓、瘻笑、斜頸、無動、固定姿勢保持困難、アテトーゼ、本態性振戦、すくみ現象、新生児運動減退、企図振戦、パーキンソン病、パーキンソン発症、パーキンソン病安静時振戦、新生児振戦、運動過多、新生児運動過多、バリズム、頬舌症候群、舞踏病アテトーゼ、不器用、新生児ジスキネジア、食道ジスキネジア、ファンブル、オンオフ現象、舞踏病、ハンチントン病、ミオクローヌス及び間代に該当する事象

表 15 国内外第Ⅲ相試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現割合

投与群	国内第Ⅲ相試験		海外 CN138-178 試験		海外 CN138-179 試験			
	プラセボ	本剤 1~15 mg/日	プラセボ	本剤 5~15 mg/日	プラセボ	本剤 5 mg/日	本剤 10 mg/日	本剤 15 mg/日
評価例数	45	47	50	47	51	52	59	54
錐体外路症状関連の有害事象	1 (2.2)	3 (6.4)	7 (14.0)	9 (19.1)	11 (21.6)	18 (34.6)	20 (33.9)	17 (31.5)
主な事象								
流涎過多	1 (2.2)	2 (4.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (1.9)	4 (6.8)	6 (11.1)
アカシジア	0	1 (2.1)	1 (2.0)	0	3 (5.9)	1 (1.9)	2 (3.4)	0
振戦	0	1 (2.1)	0	4 (8.5)	0	4 (7.7)	7 (11.9)	6 (11.1)
精神運動亢進	0	0	2 (4.0)	1 (2.1)	2 (3.9)	3 (5.8)	0	0
落ち着きのなさ	0	0	1 (2.0)	1 (2.1)	0	2 (3.8)	1 (1.7)	10 (18.5)
錐体外路障害	0	0	0	1 (2.1)	0	2 (3.8)	4 (6.8)	6 (11.1)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)	2 (3.4)	1 (1.9)
易刺激性	0	0	1 (2.0)	0	0	2 (3.8)	2 (3.4)	0
ジスキネジア	0	0	0	0	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (1.7)	0

発現例数 (発現割合 (%))

表 16 国内外長期投与試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現割合

	国内長期継続投与試験	海外長期投与試験
評価例数	85	330
錐体外路症状関連の有害事象	12 (14.1)	81 (24.5)
主な事象		
流涎過多	6 (7.1)	5 (1.5)
アカシジア	2 (2.4)	8 (2.4)
振戦	1 (1.2)	10 (3.0)
落ち着きのなさ	1 (1.2)	8 (2.4)
易刺激性	0	15 (4.5)
精神運動亢進	0	9 (2.7)
ジスキネジア	0	8 (2.4)
錐体外路障害	0	5 (1.5)
筋骨格硬直	0	4 (1.2)
歯車様固縮	0	3 (0.9)
会話障害	0	3 (0.9)

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、遅発性ジスキネジア関連の有害事象¹⁵⁾は国内第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験並びに海外 CN138-178 試験では認められず、海外 CN138-179 試験のプラセボ群で 1/51 例 (2.0%)、本剤 5 mg/日群で 2/52 例 (3.8%)、本剤 10 mg/日群で 1/59 例 (1.7%)、本剤 15 mg/日群で 0/54 例 (0%)、海外長期投与試験で 9/330 例 (2.7%) に認められたが、重症度が高度の事象及び重篤な事象は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者に対して本剤を投与した際の錐体外路症状及び遅発性ジスキネジアが発現するリスクは否定できないものの、既承認効能・効果と比較し、錐体外路障害の発現が臨床上の大きな問題となる可能性は低いと考えられること、当該リスクについては既に添付文書の重大な副作用及びその他の副作用の項で注意喚起していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.4 体重増加及び成長への影響について

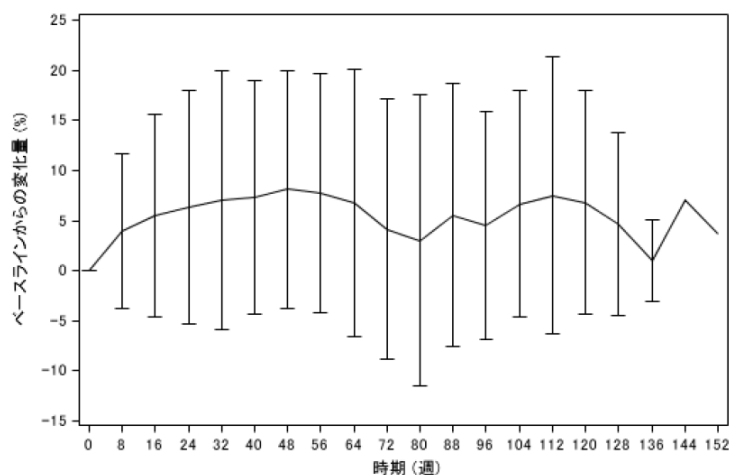
申請者は、国内第Ⅲ相試験における成長関連の有害事象¹⁶⁾の発現割合はプラセボ群で 1/45 例 (2.2%、体重増加 1 例)、本剤群で 1/47 例 (2.1%、体重減少 1 例) であり、国内長期継続投与試

15) MedDRA SMQ で「ジスキネジー (狭域)」に該当する事象

16) MedDRA PT で過少体重、過体重、成長障害、体重減少不良、体重増加不良、体重変動、身長異常、身長減少、身長増加、正常値を上回る身長、体重増加、正常値を下回る慎重、体重減少、体重異常、ボディ・マス・インデックス減少、ボディ・マス・インデックス増加、異常体重減少、異常体重増加、発育遅延、成長遅延、成長障害、成長促進、血中成長ホルモン異常、血中成長ホルモン減少、血中成長ホルモン増加、血中成長ホルモン放出ホルモン増加、成長ホルモン欠乏症、成長ホルモン産生性下垂体腫瘍、低身長症、骨端閉鎖遅延及び骨端早期閉鎖に該当する事象

験では 19/85 例 (22.4%、体重増加 19 例) であったこと、体重増加のほとんどは軽度であり、重篤な事象は認められなかったこと、海外臨床試験においても国内臨床試験と比較して大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、国内第Ⅲ相試験において、最終評価時にベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合はプラセボ群で 2/45 例 (4.4%)、本剤群で 10/47 例 (21.3%) であり、本剤群で高かったこと、海外 CN138-178 試験及び CN138-179 試験においてもプラセボ群と比較して本剤群で 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合が高かったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験併合成績における本剤投与開始時点を起点とした体重の変化量 (平均値±標準偏差) は投与 48 週後で 6.08±4.54 kg (49 例)、投与 96 週後で 9.15±8.08 kg (27 例) であり、BMI の変化量 (平均値±標準偏差) は投与 48 週後で 1.67±1.71 (49 例)、投与 96 週後で 1.86±2.50 (27 例) であったことを説明した。さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験併合成績における本剤投与開始時点を起点とした体重パーセントイル値¹⁷⁾の推移は図 1 のとおりであり、体重パーセントイル値のベースラインからの変化量は投与 48 週後までは増加が認められたが、それ以降ほぼ一定に推移したこと、海外臨床試験併合成績においても投与 26~28 週後までに約 7%の増加が認められたが、それ以降はほぼ一定に推移したことを説明した。



例数 88 87 76 66 59 54 49 45 43 39 35 29 27 23 19 17 10 6 1 1
 図 1 国内第Ⅲ相試験及び国内長期継続投与試験併合成績における
 体重パーセントイル値のベースラインからの変化量の推移 (平均値±標準偏差)

以上より申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者に本剤を投与した際に体重パーセントイル値が増加する傾向が認められたものの、投与半年から 1 年後以降はほぼ一定に推移したこと、体重の変動については既に添付文書で本剤投与中は体重の推移を注意深く観察し、体重の変動が認められた場合には原因精査 (合併症の影響の有無等) を実施し、必要に応じて適切な処置を行うよう注意喚起していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.5 悪性症候群について

機構は、本剤による悪性症候群のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

17) 日本成長学会・日本小児内分泌学会合同標準値委員会による日本人小児の体格の評価 (<http://jspe.umin.jp/medical/taikaku.html>) を基に体重及び BMI のパーセントイル値を算出した。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験及び国内外長期投与試験における悪性症候群関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合はそれぞれ表 17 及び表 18 のとおりであり、国内臨床試験と比較して海外臨床試験で発現割合が高い傾向であったこと、多くの事象が軽度であり、重篤な事象は海外長期投与試験における嚥下障害の 1 例のみであったことを説明した。

表 17 国内外第Ⅲ相試験における悪性症候群関連の有害事象の発現割合

投与群	国内第Ⅲ相試験		海外 CN138-178 試験		海外 CN138-179 試験			
	プラセボ	本剤 1~15 mg/日	プラセボ	本剤 5~15 mg/日	プラセボ	本剤 5 mg/日	本剤 10 mg/日	本剤 15 mg/日
評価例数	45	47	50	47	51	52	59	54
悪性症候群関連の有害事象	2 (4.4)	4 (8.5)	4 (8.0)	17 (36.2)	1 (2.0)	8 (15.4)	26 (44.1)	24 (44.4)
流涎過多	1 (2.2)	2 (4.3)	0	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (1.9)	4 (6.8)	6 (11.1)
発熱	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (2.0)	4 (8.5)	0	3 (5.8)	7 (11.9)	5 (9.3)
筋肉痛	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	0
振戦	0	1 (2.1)	0	4 (8.5)	0	4 (7.7)	7 (11.9)	6 (11.1)
多汗症	0	1 (2.1)	0	0	0	0	0	1 (1.9)
疲労	0	0	2 (4.0)	10 (21.3)	0	2 (3.8)	13 (22.0)	10 (18.5)
筋固縮	0	0	0	1 (2.1)	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (2.0)	0	0	0	1 (1.7)	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1 (1.7)	0

発現例数 (発現割合 (%))

表 18 国内外長期投与試験における悪性症候群関連の有害事象の発現割合

	国内長期継続投与試験	海外長期投与試験
評価例数	85	330
悪性症候群関連の有害事象	12 (14.1)	76 (23.0)
主な事象		
流涎過多	6 (7.1)	5 (1.5)
発熱	5 (5.9)	39 (11.8)
振戦	1 (1.2)	10 (3.0)
疲労	0	23 (7.0)

発現例数 (発現割合 (%))

なお申請者は、既承認効能・効果の国内短期投与試験における悪性症候群関連の有害事象の発現割合は、うつ病・うつ状態のプラセボ投与集団で 14/195 例 (7.2%)、本剤 3 mg/日投与集団で 33/197 例 (16.8%)、本剤 3~15 mg/日投与集団で 45/194 例 (23.2%)、双極性障害における躁症状のプラセボ投与集団で 16/125 例 (12.8%)、本剤 12~24 mg/日投与集団で 37/123 例 (30.1%)、統合失調症の本剤 6~24 mg/日投与集団で 86/240 例 (35.8%) であり、既承認効能・効果と比較して自閉性障害では発現割合が低い傾向であったことを説明した。

以上より申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者に本剤を投与した際の悪性症候群の発現リスクは既承認効能・効果を上回るものではなく、悪性症候群については既に添付文書の重大な副作用の項で注意喚起していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.3.6 自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、自殺関連の有害事象¹⁹⁾は国内第Ⅲ相試験の本剤群、海外 CN138-179 の本剤各群及び国内長期継続投与試験では認められず、海外 CN138-178 試験のプラセボ群で 3/50 例 (6.0%)、本剤群で 1/47 例 (2.1%)、海外長期投与試験で 11/330 例 (3.3%) に認められたことを説明した。その上で申請者は、既承認効能・効果の国内短期投与試験における自殺関連の有害事象の発現割合

18) MedDRAPT で悪性症候群、発熱、意識変容状態、筋固縮、振戦、ジストニア、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクロヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中 CPK 増加、白血球数増加、横紋筋融解症、筋力低下、疲労及び筋肉痛に該当する事象

19) MedDRAPT で自殺既遂、自殺行動、自殺企図、自傷念慮、自殺念慮、故意の自傷行為、自殺行為、企図的過量投与、企図的薬剤誤用、希死念慮を有するうつ病及び故意の中毒に該当する事象

は、うつ病・うつ状態のプラセボ投与集団で 2/195 例 (1.0%)、本剤 3 mg/日投与集団で 1/197 例 (0.5%)、本剤 3~15 mg/日投与集団で 1/194 例 (0.5%)、双極性障害における躁症状のプラセボ投与集団で 0/125 例 (0%)、本剤 12~24 mg/日投与集団で 0/123 例 (0%)、統合失調症の本剤 6~24 mg/日投与集団で 3/240 例 (1.3%) であり、既承認効能・効果と自閉性障害で大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内外製造販売後安全性情報 (2002 年 7 月 17 日から 2016 年 2 月 15 日までの報告、推定患者数: 20,403,917 例) において、自殺関連の有害事象は 1844 例 (1000 人あたり 00.904) に認められ、診断名を収集していないため効能・効果間での比較は困難であるが、18 歳未満で報告件数が多かった事象 (自殺念慮 68 件、自殺企図 56 件、企图的過量投与 26 件等) と 18 歳以上で報告件数が多かった事象 (自殺企図 397 件、自殺念慮 386 件、自殺既遂 264 件等) に大きな差異は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、敵意・攻撃性関連の有害事象²⁰⁾は国内第Ⅲ相試験では認められず、国内長期継続投与試験では 1/85 例 (1.2%) に認められたのみであったこと、海外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は表 19 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、既承認効能・効果の国内短期投与試験において、敵意・攻撃性関連の有害事象は認められなかったこと、国内外製造販売後安全性情報において、敵意・攻撃性関連の有害事象は 788 例 (1000 人あたり 0.0386) に認められ、診断名を収集していないため効能・効果間での比較は困難であるが、18 歳未満で報告件数が多かった事象 (攻撃性 137 件、怒り 45 件等) と 18 歳以上で報告件数が多かった事象 (攻撃性 308 件、怒り 104 件等) に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 19 海外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合

投与群	海外 CN138-178 試験		海外 CN138-179 試験				海外長期投与試験
	プラセボ	本剤 5~15 mg/日	プラセボ	本剤 5 mg/日	本剤 10 mg/日	本剤 15 mg/日	本剤 5~15 mg/日
評価例数	50	47	51	52	59	54	330
敵意・攻撃性関連の有害事象	5 (10.0)	1 (2.1)	3 (5.9)	3 (5.8)	3 (5.1)	0	30 (9.1)
攻撃性	4 (8.0)	1 (2.1)	3 (5.9)	2 (3.8)	3 (5.1)	0	29 (8.8)
怒り	1 (2.0)	0	0	0	0	0	1 (0.3)
間欠性爆発性障害	0	0	0	1 (1.9)	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上より申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者に本剤を投与した際の自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクは既承認効能・効果を上回るものではなく、既に添付文書に自殺関連有害事象に関するリスクについて記載していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、既承認効能・効果と比較して自閉性障害で傾眠等の過鎮静関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、軽度の事象が多く、転倒・外傷関連の有害事象の発現に影響した可能性も示唆されていないことから、添付文書における注意喚起を継続することで臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える。また機構は、その他の事象については、既承認効能・効果におけるリスクを上回るものではなく、添付文書における新たな注意喚起は不要と考える。なお機構は、過鎮静、錐体外路症状及び遅発性ジスキネジア、体重増加及び成長への影響、悪性症候

20) MedDRA PT で間欠性爆発性障害、境界性パーソナリティ障害、近親相姦、好戦的態度、攻撃性、素行障害、殺人、殺人念慮、児童虐待、身体的虐待、身体的暴行、性的虐待、精神病質人格、敵意、怒り、反社会性パーソナリティ障害、反社会的行動及び暴力関連症状に該当する事象

群並びに自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.4 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、自閉性障害の治療における本剤の臨床的位置付けを説明するよう申請者に求めた。

申請者は、自閉性障害の中核症状である「相互的対人反応の障害」、「コミュニケーションの障害」、「限局した関心と活動」等に対する治療の中心は療育であり、薬物療法は付随する興奮性、攻撃性、常同行為や強迫行為、睡眠障害の行動障害が療育により改善しない場合に対症療法として実施され、興奮性には抗精神病薬が使用されていること（臨床精神薬理 2004; 7, 1259-68、日常診療で出会う発達障害のみかた. 中外医学社; 2009, 161-72）を説明した。さらに申請者は、自閉性障害に伴う興奮性に関連する効能・効果を有する薬剤としてピモジド及びリスペリドンがあるが、ピモジドには錐体外路症状、QT 間隔の延長等の副作用があること知られており、小児患者に使う上で安全性に問題があること、本剤とリスペリドンの使い分けは明確ではないが、傾眠又は鎮静、錐体外路症状等の副作用のリスクは本剤の方が低いとする報告（Pediatrics 2016; 137: 124-35）があることを説明した。その上で申請者は、本剤は興奮性を有する小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験で有効性及び安全性が確認されたことから、新たな治療選択肢の 1 つとなり得ることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は小児期の自閉性障害に伴う興奮性に対する対症療法として新たな治療選択肢の 1 つとなり得ると考える。なお機構は、本剤は自閉性障害に対する補助的な対症療法であり、中核症状に対して直接的な効果は期待できないと考えられることを踏まえると、本剤を小児及び青年の自閉性障害患者に対して漫然と投与することのないよう注意喚起する必要がある、医療現場には適正使用を推進するための適切な情報提供を行う必要があると考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、申請効能・効果の適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、効能・効果における疾患名について、国内外第Ⅲ相試験¹¹⁾では DSM-IV-TR により「自閉性障害」と診断された患者を対象として有効性及び安全性が確認されていることから、承認申請時には効能・効果における疾患名を「自閉性障害」としたことを説明した。一方で申請者は、2013 年に米国精神医学会の診断基準が DSM-5 に改訂された際に、DSM-IV-TR では広汎性発達障害の下位カテゴリーとされていた自閉性障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害は独立した障害単位であることを支持するエビデンスはないとされ、これらは連続的な障害であるという考えに基づき「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害」に統一されたこと（DSM-5 を読み解く 1. 中山書店; 2014. p68-74）を説明した。その上で申請者は、DSM-IV-TR による自閉性障害、アスペルガー障害、小児期崩壊性障害及び特定不能の広汎性発達障害のいずれにおいても、興奮性が発現し社会的に問題となる場合があること、治療法の一つとして 18 歳未満の患者に対しても抗精神病薬による薬物治療が推奨されており（Pediatrics 2007; 120: 1162-82）、今後の医療現場では DSM-5 に基づく「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害」の普及が予想されること、類薬であるリスペリドンの効能・効果では疾患名が「自閉スペクトラム症」とされていることを踏まえると、本剤の効能・効果における疾患名を「自閉スペクト

ラム症」とすることがより適切と考えることを説明した。

次に申請者は、本剤の投与対象となる患者の年齢について、海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: CN138-178 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: CN138-179 試験）では、自閉性障害の診断が適切に行われると考えられる年齢が 6 歳頃からと考えられていること、主要評価項目である ABC 興奮性下位尺度スコアが 6 歳から 54 歳の年齢層で使用可能とされていることから、年齢の下限を 6 歳と設定したことを説明した。また申請者は、均質な集団で試験が実施できるよう、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）における「青少年」の上限（16 歳又は 18 歳）を参考に、海外長期投与試験（参考 CTD 5.3.5.2-02: CN138-180 試験）終了時の年齢が 18 歳以下となることも考慮して、海外第Ⅲ相試験における年齢の上限を 17 歳と設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 031-002 試験）においても、対象年齢を海外第Ⅲ相試験と同様に 6～17 歳と設定して試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたことから、効能・効果で「小児期」と表記することは適切と考えることを説明した。なお申請者は、成人期においても興奮性の症状が継続する場合があります、海外の成人自閉性障害ガイドライン（National Institute for Health and Care Excellence. Autism in adults diagnosis and management, 2012）において興奮性に対し非薬物治療で効果が不十分な場合には抗精神病薬の使用が推奨されていること、成人を対象とした「自閉性障害に伴う興奮性」に関連する効能・効果を有する薬剤は存在しないことから、18 歳未満から投与を開始され、有効性が十分に認められ、安全性に問題がない場合に限り、18 歳以上でも継続投与を可能とすることが適切と考えることを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験では ABC-J における記載を基に、承認申請時には効能・効果における症状の表記を「興奮性」としていたが、類薬の効能・効果では同様の症状が「易刺激性」と表記されていることを踏まえると、医療現場での混乱を避けるため、本剤の効能・効果においても「易刺激性」と表記することがより適切と考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤の効能・効果を「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」とした上で、効能・効果に関連する使用上の注意において、18 歳未満で本剤により薬物治療を開始した患者において、18 歳以降も継続して投与する場合には、治療上の有益性と危険性を考慮して慎重に投与するとともに、定期的に有効性及び安全性を評価し、有用性が認められない場合には中止を考慮し、漫然と投与しないよう注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、「自閉性障害」は最新の診断基準では「自閉スペクトラム症」とされていること、本剤の国内外臨床試験で有効性及び安全性が確認されている年齢範囲は 6～17 歳であること、医療現場での混乱は避けるべきと考えることを踏まえると、類薬における効能・効果と同様に、本剤の効能・効果を「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」とすることは適切と考える。一方で機構は、18 歳以上の患者への継続投与について、18 歳以上の自閉性障害患者を対象とした臨床試験は国内外ともに実施されておらず、当該患者における本剤の有効性及び安全性は確認されていないこと、本剤は興奮性に対する対症療法であり、漫然と投与すべきではないと考えることから、18 歳以上への継続投与は推奨できないと考える。なお機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 体重別の用量を設定しないことについて

機構は、本剤の用量を体重に関係なく設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、行為障害の小児患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.3.2-01: CN138-014 試験）において、A 期（14 日間）では体重区分別の開始用量が設定され、それに続く B 期（36 カ月間）では 15 mg/日以下で医師の判断で増減可能と設定されていたが、安全性に大きな問題はなかったことを説明した。また申請者は、5～18 歳の広汎性発達障害患者に本剤 5～10 mg/日で投与を開始し、症状に応じて 10～15 mg/日に増量したときの安全性に問題はなかったことが報告されていること（J Child Adolesc Psychopharmacol 2004; 14: 455-63）も考慮し、体重別の用量設定は不要と考え、海外第Ⅰ相試験の 25 kg 超 50 kg 以下の被験者における開始用量であった 2 mg/日から開始し、1 週間ごとに忍容性を確認しながら漸増するデザインで海外第Ⅲ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-02: CN138-178 試験、参考 CTD 5.3.5.1-03: CN138-179 試験）を実施したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験においても、海外第Ⅲ相試験を参考に体重に関係なく同一の用量を設定したが、国内外第Ⅲ相試験¹¹⁾における ABC 又は ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量について、体重別の部分集団解析結果に一定の傾向は認められなかったこと（7.R.2.2 参照）を説明した。さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験の本剤群における有害事象の発現割合は体重が中央値（34.2 kg）未満及び以上の部分集団でそれぞれ 18/22 例（81.8%）及び 21/25 例（84.0%）であり、低体重で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、海外第Ⅲ相試験でも同様の傾向であったことを説明した。以上より申請者は、体重に関係なく同一の用量を設定することは適切と考えることを説明した。

7.R.6.2 開始用量について

機構は、開始用量を 1 mg/日と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外第Ⅲ相試験では開始用量を 2 mg/日と設定し、安全性に問題はなかったものの、国内第Ⅲ相試験は日本人小児を対象とした最初の臨床試験であったことから、より低用量である 1 mg/日を開始用量に設定したことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の本剤群における投与開始 7 日間の有害事象の発現割合は、体重が中央値（34.2 kg）未満及び以上の部分集団でそれぞれ 9/22 例（40.9%）及び 7/25 例（28.0%）であり、体重が中央値未満の部分集団で発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの事象も軽度であり、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 031-■■■-003 試験）のプラセボ群からの移行例における投与開始 7 日間の有害事象の発現割合は、体重が中央値（33.3 kg）未満及び以上の集団でそれぞれ 4/20 例（20.0%）及び 5/21 例（23.8%）であり、体重によらず有害事象の発現割合は同程度であったことを説明した。以上より申請者は、本剤の開始用量を 1 mg/日と設定することは適切と考えることを説明した。

7.R.6.3 推奨用量について

機構は、推奨用量を 1～15 mg/日と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 CN138-178 試験において 5～15 mg/日で本剤の有効性が示されたものの、海外 CN138-179 試験において、本剤 5 mg/日群、10 mg/日群及び 15 mg/日群で用量反応関係は認められなかった一方で、用量依存的に錐体外路症状及び流涎過多の発現割合が高かったこと、そのため

米国では 10 mg/日までの用量で効果不十分かつ忍容性に問題がない場合のみ 15 mg/日まで増量する用法・用量が設定されたことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の本剤群における投与 8 週時での最終投与量及び最頻投与量別の ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は表 20 のとおりであり、本剤 15 mg/日も有効性が期待できると考えること、12 mg/日以上で初回発現した有害事象は認められず、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象も認められなかったことから、15 mg/日を推奨用量に含めることは適切と考えることを説明した。また申請者は、1 mg/日を推奨用量に含めることについて、最終投与量及び最頻投与量が 1 mg/日であった被験者はそれぞれ 2 例及び 3 例であり当該被験者のみから本剤 1 mg/日の有効性を説明することは困難であるが、国内第Ⅲ相試験では本剤 1~15 mg/日の可変用量で本剤の有効性が示されていること、全例が 1 mg/日で投与された投与開始 1 週後の ABC-J 興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量は、プラセボ群で -2.8 ± 1.1 、本剤群で -4.6 ± 1.0 であり、プラセボ群と比較して本剤群で変化量が大きい傾向が認められたことから、推奨用量に 1 mg/日を含めることは適切と考えることを説明した。なお申請者は、国内外臨床試験では増量間隔を 1 週間と設定していたが、本剤の血漿中濃度が定常状態に達するまで約 2 週間を要すること、増量は十分に注意して行うことが望ましいと考えることから、既承認効能・効果と同様に、2 週間以内に増量しないことが望ましい旨を添付文書で注意喚起することを説明した。

表 20 国内第Ⅲ相試験の本剤群における投与 8 週時での最終投与量及び最頻投与量別の ABC-J の興奮性下位尺度スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

		評価 例数	興奮性下位尺度スコア		ベースライン からの変化量
			ベースライン	投与 8 週時	
最終投与量	1 mg/日	2	22.0 ± 2.8	24.5 ± 9.2	2.5 ± 12.0
	3 mg/日	13	27.6 ± 6.0	12.7 ± 8.3	-14.9 ± 6.6
	6 mg/日	8	24.9 ± 5.9	15.5 ± 11.8	-9.4 ± 10.3
	9 mg/日	9	26.8 ± 8.2	12.1 ± 7.7	-14.7 ± 9.2
	12 mg/日	3	22.0 ± 3.6	11.7 ± 9.7	-10.3 ± 6.7
	15 mg/日	12	30.4 ± 8.8	21.8 ± 10.7	-8.7 ± 8.9
最頻投与量	1 mg/日	3	30.0 ± 5.3	21.0 ± 3.0	-9.0 ± 2.6
	3 mg/日	14	26.4 ± 6.1	13.7 ± 8.6	-12.7 ± 9.1
	6 mg/日	9	24.6 ± 5.7	14.9 ± 12.2	-9.7 ± 10.3
	9 mg/日	8	27.8 ± 8.2	12.8 ± 7.9	-15.0 ± 9.8
	12 mg/日	2	20.0 ± 1.4	7.5 ± 9.2	-12.5 ± 7.8
	15 mg/日	11	30.1 ± 9.1	21.5 ± 11.2	-8.5 ± 9.4

平均値 ± 標準偏差

機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、体重に関係なく同一の用量を設定すること、開始用量を 1 mg/日と設定することに問題はないと考える。また機構は、推奨用量について、国内第Ⅲ相試験は可変用量の試験デザインであったことから、国内第Ⅲ相試験成績に基づき用量反応関係及び各用量の位置付けについて検討することは困難であるが、以下の点を踏まえれば、本剤の推奨用量を 1~15 mg/日と設定することは可能と考える。

- 海外 CN138-179 試験で用量依存的に錐体外路症状及び流涎過多の発現割合が高くなる傾向が認められたものの、国内第Ⅲ相試験において、本剤 15 mg/日投与時の安全性に大きな問題は認められておらず、安易な増量が行われないよう 2 週間以内に増量しないことが望ましい旨を添付文書で注意喚起する予定であること
- 最終投与量又は最頻投与量が 1 mg/日であった被験者は限られるものの、国内第Ⅲ相試験では本剤 1~15 mg/日の用量範囲でプラセボに対する優越性が検証されており、本剤の用量は必要最小限に留めるべきと考えること

なお機構は、本剤の用法・用量の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、これまでに実施された本剤の臨床試験成績、製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後に、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、自殺行動、自殺念慮について検討する必要があると考える。また機構は、製造販売後調査においては、過鎮静及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況、本剤投与後の体重及び成長への影響、背景因子が有効性に与える影響についても併せて検討する必要があると考える。

なお、申請者からは、本剤の製造販売後調査として、小児自閉スペクトラム症患者を対象に、目標症例数を 300 例、1 例あたりの観察期間を 1 年間とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

機構は、製造販売後の検討事項の詳細については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の効能・効果、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 22 日

申請品目

[販 売 名]	①エビリファイ錠 1 mg、②同錠 3 mg、③同錠 6 mg、④同錠 12 mg、⑤同 OD 錠 3 mg、⑥同 OD 錠 6 mg、⑦同 OD 錠 12 mg、⑧同散 1%、⑨同内用液 0.1%
[一 般 名]	アリピプラゾール
[申 請 者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 12 月 7 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点に関する機構の判断は専門委員から支持された。機構は、下記の点について追加で検討し必要な対応を行った。

1.1 効能・効果について

本剤の効能・効果を「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」とすること、効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として 6 歳以上 18 歳未満の患者に使用する旨の注意喚起を行うことが適切であるとの機構の考えは専門委員から支持されたことから、機構は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のとおり変更するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]（関連部分のみ）

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<効能・効果に関連する使用上の注意>（関連部分のみ）

● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の場合
原則として 6 歳以上 18 歳未満の患者に使用すること。

1.2 用法・用量について

体重に関係なく同一の用量を設定し、開始用量を 1 mg/日、推奨用量を 1~15 mg/日とすることは可能との機構の考えは専門委員から支持された。また、本剤の投与対象となる患者の年齢については、効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載されていることから、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおり変更するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量] (関連部分のみ、取消し線部削除)

● 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

通常、~~18歳未満の患者には~~アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1～15mg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3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)として、表21に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表22に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表21 医薬品リスク管理計画(案)における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 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺行動、自殺念慮 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表22 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成、配布 患者向け資材の作成、配布 市販直後調査による情報提供 企業ホームページにおける本薬の副作用発現頻度の公表

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、小児期の自閉スペクトラム症患者を対象として、表23に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表23 特定使用成績調査計画の骨子(案)

目的	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、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
観察期間	1年間
予定症例数	1年間の観察完了例として300例(登録症例数として365例)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景(性別、年齢、既往歴等) 本剤の投与状況(剤形、投与量、投与期間等) 前治療歴、併用療法の実施状況 臨床症状(ABC-J、CGI-S、CGI-I) 成長に関する項目(身長、体重) 有害事象の発現状況、臨床検査値

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する安全性及び有効性を確認するとともに、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

1.4 現在継続中の国内長期継続投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 031-■■■-003 試験）の最新の状況について

機構は、現在継続中の国内長期継続投与試験における有害事象の発現状況について、最新の状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、20■■■年■■月■■日のデータカットオフ以降20■■■年■■月■■日までに収集された重篤な有害事象として、喘息発作重積、手骨折、扁桃肥大、アデノイド肥大及びメラノサイト性母斑（各1例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されており、現時点で安全性上の新たな懸念を示唆するものではないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤を長期投与したときの安全性について、現時点で新たに懸念される問題はないと考えるが、長期投与時の安全性については製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 2	小児（6～12歳） 用量：5 mg/日、測定対象：OPC-14857 評価時点：1日目 評価例数： <u>3例</u> 評価時点：14日目 評価例数： <u>5例</u>	小児（6～12歳） 用量：5 mg/日、測定対象：OPC-14857 評価時点：1日目 評価例数： <u>5例</u> 評価時点：14日目 評価例数： <u>3例</u>
19	表 15	海外 CN138-179 試験 本剤 15 mg/日 落ち着きのなさ： <u>10(18.5)</u>	海外 CN138-179 試験 本剤 15 mg/日 落ち着きのなさ： <u>1(1.9)</u>
22	7	1844 例（1000 人あたり 00.904）	1,844 例（1,000 人あたり 0.0904）
22	15	788 例（1000 人あたり 0.0386）	788 例（1,000 人あたり 0.0386）
23	12	QT 間隔の延長等の副作用があること知られており	QT 間隔の延長等の副作用があることが知られており

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その

結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（治験薬投与に係る規定の不遵守）

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果、並びに用法及び用量を以下のように整備し、本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能又は効果並びにその用法及び用量の再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。また、エビリファイ錠 1 mg は、新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請のみでなく、剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）としての申請でもあることから、うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）に係る再審査期間は残余期間（平成 29 年 6 月 13 日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

- ・ 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認め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

（下線部今回追加）

[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 日 6～12 mg を開始用量、1 日 6～24 mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。
- ・ 双極性障害における躁症状の改善
通常、成人にはアリピプラゾールとして 12～24 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、開始用量は 24 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30 mg を超えないこと。
- ・ うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）
通常、成人にはアリピプラゾールとして 3 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 3 mg とし、1 日量は 15 mg を超えないこと。
- ・ 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

通常、アリピプラゾールとして1日1mgを開始用量、1日1～15mg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3mgとし、1日量は15mgを超えないこと。

(下線部今回追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上