

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児精神神経学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名; )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名; )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 件 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>アリピプラゾール (アリピプラゾール)</p>
	<p>販売名</p>	<p>エビリファイ錠、エビリファイ散、エビリファイ内用液</p>
	<p>会社名</p>	<p>大塚製薬株式会社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本小児神経学会、日本小児心身医学会、日本児童青年精神医学会 (選定理由) 上記3学会は発達障害に関する主要学会であり、これまでも調査研究、対策整備等で連携を行っているため。</p>
<p>要望内容</p>	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬      <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>小児 (6-17 歳) の自閉性障害による興奮性 (他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>&lt;米国&gt; 通常小児 (6-17 歳) にはアリピプラゾールとして 2mg/日を開始用量、5mg/日に増量し必要に応じて 10~15mg/日に増量し、1 日 1 回投与とする。用量調節は 1 回 5mg/日以下、1 週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。5-10mg/日を推奨用量とし、患者の治療効果と忍容性に応じて用量を調整する。</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性          (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>自閉性障害は、言語・非言語コミュニケーション能力や社会性の発達の障害および限局した興味や反復的常同的行動様式などで特徴づけられる発達障害であり、その発生頻度は年々増加し、現在ではスペクトラム群も含めると1~2%と報告されている。生涯を通じて症状が継続し、早期の療育や症状コントロールが不十分な場合には、不登校や引きこもりなどの社会不適応のリスクや抑うつなどの精神障害や反社会的行動のリスクが増加し、著しく QOL が損なわれる。自閉性障害にはその関連症状として興奮性が知られており、興奮性は他者への攻撃性、自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状として現れ、これらの行動障害は患者本人だけでなく、家族や周囲の関係者にも極めて強い苦痛となることが考えられる。</p> <p>以上より、適応疾病の重篤性は、判断基準「ウ 日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」に該当すると考える。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>自閉性障害は、先天的あるいは出生早期の脳機能障害を基盤とする発達障害と考えられており、その発達特性自体を治療する方法はない。社会適応を目指すため、療育や心理社会的支援 (行動療法などの心理療法、社会性スキル・トレーニング、ペアレント・トレーニングや環境調整など) が対応の中心であり、それらの支援を円滑に進めるためにも関連症状をコントロールする薬物は、根本的治療がない現在極めて重要である。現在承認されている治療薬は、定型抗精神病薬のピモジドのみであり、錐体外路系副作用の発現や QTc 延長のリスクが高い。アリピプラゾールをはじめとする非定型抗精神病薬は、錐体外路系の副作用の発現リスクも少なく、定型抗精神病薬に変わる薬剤として推奨されている。また、非定型抗精神病薬の中でも、アリピプラゾールは安全性が高い薬剤として位置づけられており、医療上の有用性は高い。</p> <p>以上より、要望医薬品エビリファイは、医療上の有用性の判断基準「ウ</p>
--	--

	欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
	米国	販売名 (企業名) <b>ABILIFY Tablets, ABILIFY DISCMELT Orally Disintegrating Tablets, ABILIFY Oral Solution (Otsuka America Pharmaceutical, Inc. Bristol-Myers Squibb)</b>
	効能・効果 <u>自閉性障害による興奮性</u> <u>ABILIFY は、自閉性障害による興奮性の治療に用いられる。自閉性障害による興奮性 (他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性などの症状) を伴う小児患者 (6~17 歳) での 8 週間投与の 2 試験で有効性が確立された。</u>	
	用法・用量    推奨 1 日用量は 5-10mg/日である。患者の治療効果と忍容性に応じて用量を調整する。開始用量は 2mg/日で、1 週間後に 5mg/日に増量し、必要に応じて 10mg/日あるいは 15mg/日に増量する。1 週間以上の間隔で、最大 5mg/日の用量調節とする。 <u>自閉性障害による興奮性</u> 小児患者： <u>自閉性障害による興奮性を有する 6~17 歳の小児患者を対象として、アリピプラゾール 5~15 mg/日の有効性が確立されている。患者の忍容性及び効果に応じて、ABILIFY の用量を患者ごとに調整すること。</u> <u>開始用量は 2 mg/日である。5 mg/日に増量し、その後必要に応じて、10 mg/日又は 15</u>	

			<u>mg/日に増量する。1回5mg/日以下の用量調整は、1週間以上の間隔をあけてゆっくりと行う。</u>	
		備考		
	英国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	独国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	加国	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	承認なし	
		効能・効果		
用法・用量				
備考				
欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州			
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕			
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のある 記載箇所)		
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のある 記載箇所)		
ガイドライン の根拠論文				
	備			

	英国	ガイドライ 名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライ の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇	

		所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) 米国の国立衛生研究所（National Institutes of Health : NIH）の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用い検索した。

1. “aripiprazole” AND “autism”

Limits: Randomized Controlled Trial, Humans

Results 3

上記の複数の報告のうち、アリピプラゾールの児童・思春期の自閉性障害の興奮性に対する有効性及び安全性の評価に関連する文献を選択し引用した。

<海外における臨床試験等>

1) 無作為化比較試験

1. 児童思春期の自閉性障害患者を対象とした興奮性に対する第 3 相プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験

Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al.

Pediatrics. 124(6):1533-40, 2009.

背景: アリピプラゾールは、非定型抗精神病薬である。本薬の主な作用機序はドパミンパーシャルアゴニスト作用である。思春期の統合失調症及び双極性障害患者に対して、効果と忍容性が報告されていることから、児童・思春期の自閉性障害患者を対象に興奮に対するプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験を実施した。

方法: 6~17 歳の DSM-IV の自閉性障害の基準を満たし、かんしゃく、攻撃性、自傷傾向のある深刻な問題行動の患者 98 例をプラセボ群 51 例（平均年齢; 8.8 才）、アリピプラゾール群 47 例（平均年齢; 9.7 才）の 2 群に無作為に割り付け、8 週間投与し、主要評価項目として介護者による異常行動チェックリスト (Aberrant Behavior Checklist ; ABC) 興奮性サブスケールスコアのベースラインから 8 週時の平均変化量、副次評価項目として、8 週時の臨床医による Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)、ABC サブスケールスコア（多動、常同行動、不適切な言語、無気力/社会的引きこもり）の平均変化量、反応率（エンドポイントでの ABC 興奮性サブスケールスコアの 25%以上の減少、CGI-I スコアの 1 [著明改善]あるいは 2 [中等度改善]）、Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale（強迫行為のみ）及び CGI-S スコアの平均変化量を設定し、比較した。また、QOL の評価項目として、Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 及び Caregiver Strain Questionnaire (CGSQ)も測定した。

なお、アリピプラゾールの用法・用量については 2mg で開始し、標的用量は 5、10、15mg とし、15mg は超えないこととした。

統計解析については、LOCF データセットを用い、ベースライン値を共変量とした共分散分析を行った。有意水準は 5%とした。

結果（有効性）: 主要評価項目である 8 週時点での介護者による ABC 興奮性サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群-5.0、アリピプラゾール群-12.9（群間差-7.9 [95%信頼区間=-11.7, -4.1],  $p<0.001$ ）であり、アリピプラゾールで有意に改善を示した。副次評価項目である臨床医による CGI-I スコアはプラセボ群に比べてアリピプラゾール群で 1 週目より有意に改善しており（ $p<0.001$ ）、この改善は 8 週目まで継続していた（プラセボ群 3.6、アリピプラゾール群 2.2、群間差-1.4 [95%信頼区間=-1.9, -1.0],  $p<0.001$ ）。治療

反応を示した患者の割合は、2週目でプラセボ群 4.1%、アリピプラゾール群 30.4%であり (p<0.001)、8週目ではプラセボ群 14.3%、アリピプラゾール群 52.2%と、アリピプラゾール群で有意に高かった (p<0.001)。また、アリピプラゾールは QOL の評価尺度である PedsQL スコア及び CGSQ スコアにおいてプラセボ群に比べ有意に改善を示した (群間差 11.4 [95%信頼区間=-6.1, 16.8]及び群間差-1.9 [95%信頼区間=-2.7, -1.2])。

表 海外臨床試験におけるアリピプラゾールの有効性評価項目

	プラセボ	アリピプラゾール	95% CI P 値
評価例数	N=49	N=46	
<b>主要評価項目：</b>			
ABC 興奮性サブスケール	-5.0	-12.9	-11.7, -4.1 p<0.001
<b>副次評価項目：</b>			
ABC 多動サブスケール	-2.8	-12.7	-13.8, -5.9 p<0.001
ABC 常同行動サブスケール	-2.0	-4.8	-4.5, -1.2 p<0.001
ABC 不適切な言語サブスケール	-0.4	-2.5	-3.1, -1.0 p<0.001
ABC 無気力/社会的引きこもり サブスケール	-6.2	-7.9	-4.8, 1.3
CGI-S <sup>#</sup>	-0.4	-1.2	-1.2, -0.4 p<0.001
CY-BOCS (compulsions only)*	-0.8	-3.8	-4.3, -1.6 p<0.001

# Placebo: n=40; aripiprazole: n=40.

\* Placebo: n=44; aripiprazole: n=43

以上の結果から、小児の自閉性障害患者においてアリピプラゾールはプラセボ群に比べて、主要評価項目及び副次評価項目について有意な改善が確認された。

結果 (安全性)：小児の自閉性障害患者を対象に実施された第 3 相プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験投与で観察された有害事象は、主に疲労、傾眠、嘔吐、食欲亢進、鎮静等であった (下表参照)。多くの有害事象は軽度から中程度であり、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による脱落は、プラセボ群で 6.0%、アリピプラゾール群で 10.6%であった。



表 海外臨床試験におけるアリピプラゾールの有害事象の発現状況  
(いずれかの群で5%以上の頻度で発現した有害事象)

MedDRA バージョン 14.0 Preferred Term*	プラセボ n (%)	アリピプラゾール n(%)
評価例数	N=50	N=47
頭痛	8 (16.0)	3 (6.4)
傾眠	2 (4.0)	8 (17.0)
鎮静	1 (2.0)	5 (10.6)
よだれ	0 (0.0)	4 (8.5)
振戦	0 (0.0)	4 (8.5)
下痢 (LLT)	5 (10.0)	4 (8.5)
嘔吐	2 (4.0)	7 (14.9)
不眠症	4 (8.0)	3 (6.4)
攻撃性	4 (8.0)	1 (2.1)
疲労	2 (4.0)	10 (21.3)
発熱	1 (2.0)	4 (8.5)
上気道感染	5 (10.0)	1 (2.1)
鼻咽頭炎	3 (6.0)	2 (4.3)
鼻閉	1 (2.0)	3 (6.4)
食欲亢進	5 (10.0)	7 (14.9)
遺尿	4 (8.0)	3 (6.4)

\*一部、Lowest Level Term (LLT)

以上の結果から、小児自閉性障害患者において本薬の忍容性及び安全性が確認された。

2. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder.

Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al.

J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 48(11):1110-9, 2009.

背景：アリピプラゾールは、非定型抗精神病薬である。本薬の主な作用機序はドパミンパーシャルアゴニスト作用である。思春期の統合失調症及び双極性障害患者に対して、効果と忍容性が報告されていることから、児童・思春期の自閉性障害患者を対象に興奮の治療に対するアリピプラゾールの短期の効果と安全性をプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験で実施した。

方法：6～17歳のDSM-IVの自閉性障害の基準を満たし、かんしゃく、攻撃性、自傷傾向のある深刻な問題行動の患者218例をプラセボ群52例（平均年齢；

10.2 才)、アリピプラゾール 5mg 群 53 例 (平均年齢; 9.0 才)、10mg 群 59 例 (平均年齢; 10.0 才)、15mg 群 54 例 (平均年齢; 9.5 才) の 4 群に 1:1:1:1 で無作為に割り付け、8 週間投与し、主要評価項目として介護者による異常行動チェックリスト (Aberrant Behavior Checklist; ABC) 興奮性サブスケールスコアのベースラインから 8 週時の平均変化量、副次評価項目として、8 週時の臨床医による Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I)、ABC サブスケールスコア (多動、常同行動、不適切な言語、無気力/社会的引きこもり) の平均変化量、反応率 (エンドポイントでの ABC 興奮性サブスケールスコアの 25%以上の減少、CGI-I スコアの 1 [著明改善]あるいは 2 [中等度改善])、Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (強迫行為のみ) 及び CGI-S スコアの平均変化量を設定し、比較した。また、QOL の評価項目として、Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 及び Caregiver Strain Questionnaire (CGSQ) も測定した。

なお、アリピプラゾールの用法・用量については、すべてのアリピプラゾール群で 2mg で開始し、1 週間後 5mg に増量し、割付された用量に達するまで 1 週毎に 5mg ずつ増加した。用量調節は不可能とした。

統計解析については、効果の評価についてはベースライン値を共変量として共分散分析を行った。主要評価項目の統計的検討は、プラセボ群と 3 用量のアリピプラゾールを比較するために次の逐次手法を用いた。まず Hochberg の逐次棄却法を用いてアリピプラゾールの 2 つの高用量 (10 及び 15mg) 群をプラセボ群と比較した。対比較が共に 0.05 で有意であった場合、あるいは 2 つのうち 1 つが 0.025 で有意であった場合、プラセボ群に比べて優位性があるとした。2 つの高用量群が統計学的に有意であった場合、低用量 (5mg) のアリピプラゾール群をプラセボ群と比較した。0.05 で有意な場合、低用量群はプラセボ群に比べて優位性があるとした。全ての副次評価項目の統計は多重比較のための調整なしで有意水準 0.05% で行った。

結果 (有効性): 主要評価項目である 8 週時点での介護者による ABC 興奮性サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群-8.4、アリピプラゾール 5mg 群-12.4 ( $p=0.032$  vs プラセボ群)、10 mg 群-13.2 ( $p=0.008$  vs プラセボ群)、15mg 群-14.4 ( $p=0.001$  vs プラセボ群) であり、アリピプラゾール群で有意に改善を示した。15mg 群では 1 週目より、5 及び 10mg 群では 2 週目よりプラセボに比べて有意に改善した。副次評価項目である臨床医による CGI-I スコアは 8 週時にプラセボ群 3.3、アリピプラゾール 5mg 群 2.6 ( $p=0.003$ )、10mg 群 2.5 ( $p<0.001$ )、15mg 群 2.5 ( $p<0.001$ ) であり、アリピプラゾール群でプラセボ群に比べて有意に改善した。8 週目の反応率は、プラセボ群 (34.7%) に比べてアリピプラゾール 5mg 群 (55.8%)

は有意に高かったが ( $p=0.034$ )、アリピプラゾール 10mg 群 (49.2%) 及び 15mg 群 (52.8%) はプラセボ群と有意な差はなかった。また、アリピプラゾール 15mg 群は QOL の評価尺度である PedsQL スコア及び CGSQ スコアにおいてプラセボ群に比べ有意に改善を示した (群間差 8.2 [95%信頼区間; 1.2, 15.2 及び群間差

-1.1 [95%信頼区間; -1.9, -0.3])。

表 海外臨床試験におけるアリピプラゾールの有効性評価項目

(アリピプラゾール群で5%以上あるいはプラセボ群の2倍以上の頻度で発現した有害事象)

	プラセボ	アリピプラゾール		
		5 mg/day	10 mg/day	15 mg/day
評価例数	N=49	N=52	N=59	N=53
主要評価項目 :				
ABC 興奮性サブスケール	-8.4	-12.4 p=0.032	-13.2	-14.4
p 値			p=0.008	p=0.001
副次評価項目 :				
反応率 (%)	17 (34.7)	29 (55.8)	29 (49.2)	28 (52.8)
p 値		p≤0.05		
ABC 無気力/社会的引きこもりサブスケール	-5.2	-5.8	-4.9	-7.9
95% CI		-3.8, 2.4	-2.7, 32.	-5.8, 0.3
ABC 常同行動サブスケール	-1.8	-4.5	-4.2	-4.5
95% CI		-4.5, -0.8	-4.2, -0.6	-4.5, -0.8
p 値		p≤0.005	p≤0.01	p≤0.005
ABC 多動サブスケール	-7.7	-14.0	-13.3	-16.3
95% CI		-10.8, -1.9	-9.9, -1.3	-13.1, -4.3
p 値		p≤0.005	p≤0.05	p≤0.001
ABC 不適切な言語サブスケール#	-1.1	-2.0	-1.8	-2.3
95% CI		-2.1, 0.3	-1.9, 0.5	-2.5, -0.1
p 値				p≤0.05
CGI-S*	-0.6	-0.9	-1.0	-1.1
95% CI		-0.7, 0.1	-0.8, 0.0	-1.0, -0.2
p 値			p≤0.05	p≤0.005
CY-BOCS (compulsions only)**	-1.7	-2.6	-2.4	-3.2
95% CI		-2.3, 0.4	-2.0, 0.6	-2.9, -0.2
p 値				p≤0.05

# Placebo, n = 48; aripiprazole 5 mg/day, n = 52.

\* Placebo, n = 41; aripiprazole 5 mg/day, n = 44; aripiprazole 10 mg/day, n = 52; aripiprazole 15 mg/day, n = 44.

\*\*Placebo, n = 44; aripiprazole 5 mg/day, n = 46; aripiprazole 10 mg/day, n = 54; aripiprazole 15 mg/day, n = 53.

以上の結果から、小児の自閉性障害患者においてアリピプラゾールは主要評価

項目及び副次評価項目についてプラセボ群に比し、有意な改善が確認された。

結果（安全性）：小児の自閉性障害患者を対象に実施された第 III 相プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験投与で観察された有害事象は、主に鎮静、疲労、傾眠、疲労、発熱等であった（下表参照）。多くの有害事象は軽度から中程度であり、重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による脱落は、プラセボ群で7.7%、アリピプラゾール 5mg 群で9.5%、10mg 群で13.6%、15mg で7.4%であった。脱落につながった主な副作用は、鎮静であった。

表 海外臨床試験におけるアリピプラゾールの有害事象の発現状況

MedDRA バージョン 14.0 Preferred Term*	プラセボ n (%)	アリピプラゾール		
		5 mg/day n (%)	10 mg/day n (%)	15 mg/day n (%)
評価例数	N=51	N=52	N=59	N=54
鎮静	3 (5.9)	9 (17.3)	17 (28.8)	13 (24.1)
振戦	0	4 (7.7)	7 (11.9)	6 (11.1)
傾眠	2 (3.9)	4 (7.7)	5 (8.5)	5 (9.3)
よだれ	□	□ (3.8)	8□(13.6)	5 (9.3)
頭痛	2 (3.9)	3 (5.8)	5 (8.5)	5 (9.3)
錐体外路障害	0	2 (3.8)	4 (6.8)	6 (11.1)
嗜眠	0	4 (7.7)	3 (5.1)	3 (5.6)
過眠症	0	3 (5.8)	0	2 (3.7)
嘔吐	4 (7.8)	5 (9.6)	12 (20.3)	5 (9.3)
流涎過多	1 (2.0)	1 (1.9)	4 (6.8)	6 (11.1)
悪心	1 (2.0)	1 (1.9)	3 (5.1)	4 (7.4)
上腹部痛	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (1.7)	4 (7.4)
疲労	0	2 (3.8)	13 (22.0)	10 (18.5)
発熱	0	3 (5.8)	7 (11.9)	5 (9.3)
口渇	1 (2.0)	3 (5.8)	1 (1.7)	1 (1.9)
咳嗽	2 (3.9)	8 (15.4)	4 (6.8)	0
鼻漏（LLT）	1 (2.0)	2 (3.8)	5 (8.5)	1 (1.9)
鼻閉	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (1.7)	4 (7.4)
鼻出血	0	0	4□(6.8)	1 (1.9)
鼻咽頭炎	2 (3.9)	6 (11.5)	5 (8.5)	5 (9.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.9)	3 (5.1)	1 (1.9)
上気道感染	0	2 (3.8)	0	3 (5.6)
食欲亢進	2 (3.9)	10 (19.2)	3 (5.1)	7 (13.0)
食欲減退	1 (2.0)	5 (9.6)	5 (8.5)	3 (5.6)
発疹	1 (2.0)	0	3 (5.1)	1 (1.9)

体重増加	1 (2.0)	4 (7.□)	1 (1.7)	2 (3.7)
遺尿	1 (2.0)	0	1 (1.7)	3 (5.6)

\*一部、Lowest Level Term (LLT)

以上の結果から、小児自閉性障害患者において本薬の忍容性が確認された。

## 2) 長期試験

小児及び思春期（6～17歳）の自閉性障害の興奮性に対するアリピプラゾールの非盲検、52週間投与試験における結果

**Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Pediatric Patients (Aged 6–17 Years) with Autistic Disorder: Results from a 52-Week, Open-Label Study**

Marcus RN, Owen R, Manos G et al. *J of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 21: 229–236, 2011.

**背景：**児童思春期（年齢6～17歳）の自閉症障害の興奮性に対してアリピプラゾールは2つの多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（8週間投与）において有効性が検証され、安全性及び忍容性が高いことが示された（Marcus 2009, Owen2009）。これらの試験は同様な試験デザインであった。これらの2つの試験により、アリピプラゾールの短期投与における有効性と安全性・忍容性が示されたが、治療における意思決定に必要である、より長期のデータの検討の必要性が残った。このため、自閉性障害の興奮性に対して多施設共同非盲検下にてアリピプラゾールの可変用量で52週間投与した際の安全性と忍容性の評価を行うこととした。この試験の主要評価である安全性と忍容性の詳細については別途報告(Marcus, in press)しており、この報告では本試験における副次的評価である有効性の結果について報告する。

**方法：**6～17歳のDSM-IVの自閉性障害の基準を満たし、問題行動（例えば興奮、激越、自傷行動または組み合わせ）を伴った患者330例が対象となった。既に実施した2つの無作為化二重盲検プラセボ対照8週間投与試験でプラセボ投与群に割り付けられた患者70例、同じ2試験でアリピプラゾール投与群に割り付けられた患者174例、新たに今回の試験に参加した86例が登録された。52週間投与し、アリピプラゾールの用量は2-15mgで可変用量とした。

有効性の評価項目として介護者による異常行動チェックリスト（Aberrant Behavior Checklist ; ABC）、臨床医によるClinical Global Impression–Improvement (CGI-I)、CGI-S、Children’s Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CY-BOCS)を行った。また、QOLの評価項目として、Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)及び Caregiver Strain Questionnaire (CGSQ)も測定した。

CGI-S及びCGI-Iは、1、2、4、8、14、20、26、34、42、52週後に評価し、ABCはベースラインと4週以降のすべての時期で評価した。他の全ての有効性評価はベースラインとエンドポイントに評価した。

有効性の解析対象は、非盲検下のアリピプラゾールの投与を少なくとも1回は受け、かつ少なくとも有効性評価項目の一つがベースラインと投与後の評価がされた症例とした。

**結果：**52週間投与を完了した被験者は60.3%であった。試験完了率は先行投与状況の異なる3つのグループ間で概ね同程度であった。最も頻度の高かった中止理由は、有害事象(10.6%)であった。有害事象による中止はプラセボ先行投与患者群で15.7%、新規患者群10.5%、アリピプラゾール先行投与患者群8.6%であった。また、すべての患者の6.1%が有効性の欠如のため中止となった。

平均年齢は9.6歳で、その多く(79.7%)は6-12歳の範囲内であった。

ベースラインのABC興奮性サブスケールスコアは、新規患者群(n=80)で23.2±8.9(平均±標準偏差)、プラセボ先行投与患者群(n=68)で21.5±9.8、アリピプラゾール先行投与患者者群(n=166)で15.0±9.2であった。

52週後のアリピプラゾールの平均投与量は10.6mg/日(1.1~15.0mg/日)であった。早期の中止例を含む投薬最終日のアリピプラゾール平均用量は9.6mg/日(1.1~15mg/日)であった。52週時のアリピプラゾール投与量の分布は、0mg/日が1例(0.5%)、2mg/日が10例(5.0%)、5mg/日が35例(17.5%)、10mg/日がn=64(32.0%)、15mg/日が90例(45.0%)であった。

プラセボ先行投与患者と新規患者：

52週時点でのABC興奮性サブスケールスコアのベースラインからの平均変化量(OCデータ)はプラセボ先行投与患者群で-6.1±11.9、新規患者群で-8.0±10.0であった。52週後LOCFデータでも同様な結果が示された。また、両患者群でABC興奮性サブスケールスコアは早期に改善が認められ、その改善は試験終了まで維持された。CGI-Iスコアはプラセボ先行投与患者群で2.4±1.2、新規患者群で2.7±1.3であり、52週間有効性が維持されることを示した。両患者群の多くはCGI-Iスコアの1(非常に改善)または2(かなり改善)を示した。プラセボ先行投与患者群と新規患者群において、52週時のOC及びLOCFデータでCY-BOCSスコアはベースラインから改善を示し、PedsQLスコアは増加しQOLの改善を示した。

アリピプラゾール先行投与患者：

ABC興奮性サブスケールスコアは長期投与期間中一定であり、先行試験で示した改善が52週間の投与期間中維持されたことを示した。

ABC興奮性スコアの52週のベースラインからの平均変化(OCデータ)は0.7±10.2であった。CGI-Sスコアの本試験のベースラインは平均3.9ポイントであり、52週後OC及びLOCFのCGI-Sスコアは概ね変化なかった。CGI-Iスコアは52週(LOCF)で2.5±1.2であり、症状改善が維持されたことを示した。エンドポイント時には多くの被験者でCGI-Iスコアは1(著明に改善)か2(かなり改善)を示した。また、ABCの無気力、常同行動、多動、不適切な言語のサブスケールにおいて改善を示した。52週時(OC及びLOCF)時のCY-BOCSの強迫行為スコアはベースラインからわずかに改善を示した。また、CGSQの全般的な改善(LOCF)は見られなかったが、PedsQLスコアを増加させ、QOL

の改善を示した。

以上の結果から、小児の自閉性障害患者の興奮性に対してアリピプラゾールは長期（52週間）に効果が確認された。

＜日本における臨床試験等＞

1) 上記に記載した検索式にて、文献検索を行った結果、日本における臨床試験成績はなかった。

## (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) コクラン Controlled Trials Register (CCTR) や PubMed、EMBASE を用いて検索し、レビューを行った。

1. 米国の国立衛生研究所 (National Institutes of Health : NIH) の U.S. National Library of Medicine の文献データベース Pub Med

“aripiprazole” AND “autism”

Limits: Meta-Analysis, Review, Humans

Results 8

2. オランダのエルゼビアサービス (Elsevier Science B.V.) が運営する EMBASE “aripiprazole” AND “autism”

Limits: Humans, cochrane review, controlled clinical trial, meta analysis, randomized controlled trial, systematic review

Results 10

上記の複数のレビューのうち、児童・思春期の自閉性障害の興奮性に焦点を当てている試験を含む文献を選択し引用した。

1) A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders.

McPheeters M.L., Warren Z., Sathe N., et al. Pediatrics 127:5 (e1312-e1321), 2011

試験の選択基準は、少なくとも 30 例以上の 13 才以下の自閉症スペクトラム患者を対象にした試験で、2000 年から 2010 年 5 月までに公表された試験とした。このレビューでは、18 本の試験が選択され、その内訳は 9 本が抗精神病薬、5 つがセロトニン取り込み阻害薬、4 本が中枢刺激薬であり、無作為化比較試験 10 本が含まれた。

その内、アリピプラゾールのプラセボ対照の 2 試験（上記 2 文献）について評価が行われた。レビューの結果、アリピプラゾール投与によりプラセボと比較して主要評価項目である異常行動チェックリスト (ABC) の興奮性において改善が認められた。

以上より、アリピプラゾールは自閉症スペクトラム障害の周辺症状に対して臨床的意義のある改善を得る事ができると評価されている。

**2) Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects.**

**Robb A, Anderson C, Bellocchio E et al.**

**Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2011**

2つの小児を対象とした8週間のアリピプラゾールのプラセボ対照二重盲検比較試験のデータ（可変用量試験 Owen 2008、固定用量試験 Marcus 2009）を併合し、安全性について検討した。安全性の症例はアリピプラゾール群 212例、プラセボ群 101例である。アリピプラゾール群の平均年齢は9.6才であった。中止につながった有害事象はアリピプラゾール群で10.3%、プラセボ群で6.8%であった。アリピプラゾール群（vs プラセボ群）でよくみられた副作用としては、鎮静（20.8% vs 4.0%）、疲労（16.5% vs 2.0%）、嘔吐（13.7% vs 6.9%）、食欲亢進（12.7%、6.9%）、傾眠（10.4% vs 4.0%）、振戦（9.9% vs 0.0%）であった。ほとんどの事象は、軽度か中程度であり、いずれも投与初期に発現した。疲労のみに用量反応性が認められた（ $p < 0.05$ ）。平均体重変化はプラセボ群で0.4 Kg、アリピプラゾール群で1.6 Kgと有意な差が認められた（ $p < 0.001$ ）。代謝パラメーターについては、両群で差は認められなかった。錐体外路系症状に関する有害事象は、アリピプラゾール群で20.8%、プラセボ群9.9%であった。アカシジアに関する有害事象はアリピプラゾール群で3.3%、プラセボ群で8.9%であった。

以上の結果より、アリピプラゾールは、自閉性障害に伴う興奮性を有する6-17才の小児患者において、良好な忍容性が確認された。

**3) Aripiprazole for the treatment of irritability associated with autism.**

**Farmer CA, Aman MG.**

**Expert Opin Pharmacother. 12: 635-40, 2011.**

本レビューの臨床効果については、後方視的試験、オープン試験と無作為化対照試験について紹介している。

2つのチャートレビューにおいて（Valicenti-McDermott M 2006, Masi 2009）、アリピプラゾールは66例の広汎性発達障害の小児において、44%が改善を示し、その用量は1.25mgから30mgであった。

オープン試験において、広汎性発達障害の不応性行動に対して5例全員良好な反応を示した。平均用量は12mgであった。体重は-13.5kg～0.5kgの増減であった。

25例（5-17才）のPDD-NOSあるいはアスペルガー障害の患者に対する14週



間のオープン試験において、88%が試験を完了し、これら全ての患者において反応（ABC や CGI スコア）を示した。平均用量は 7.8mg であった。

無作為化比較試験については、2つの第3相臨床試験（可変用量試験 Owen 2008、固定用量試験 Marcus 2009）と両試験を併合し各項目において post-hoc 解析した試験（Aman MG, 2010）を紹介している。また、これらの2つの試験のアリピプラゾール投与症例と新たな症例を含めた 52 週間のオープンの延長試験（Marcus 2011）についても紹介している。

安全性及び副作用については、鎮静/眠気が最も多く、EPS 及びアカシジアが 8-28%生じたが、程度は軽度から中等度であった。さらに、無作為化試験において、体重や BMI の有意な増加は認められなかった。また、2つの大規模試験を併合解析した 313 例の安全性データ（Robb 2011）についても紹介している。この試験で最も多かった有害事象は軽度あるいは中程度であり、有害事象が解消するまでの時間（中央値）は、20 日未満であり、鎮静は 19 日、錐体外路症状は 17 日であった。

52 週の延長試験における安全性／忍容性においては、体重増加が最も多く、続いて嘔吐であった。中止につながった有害事象としては、攻撃性（2.1%）、体重増加（2.1%）、EPS（0.6%）であった。

エキスパートの意見として、アリピプラゾールはリスペリドンよりもプロラクチン上昇など副作用プロファイルが優れており、また半減期も長いことから 1 日 1 回で用量についても簡便であることを評価している。

#### 4) Psychopharmacology in autism: An update

Canitano R., Scandurra V.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35:18-28, 2011

2001 年から 2010 年に実施された小児及び思春期の自閉性障害を対象とした二重盲検比較試験を選択した。26 本の二重盲検比較試験と 4 本のコントロール試験の再解析について、レビューを行った。このレビューでは、非定型抗精神病薬、メチルフェニデート及びアトモキセチン、選択的セロトニン取り込み阻害剤 4 試験、抗てんかん薬が紹介されており、アリピプラゾールについては、小児及び思春期（6-17 才）を対象とした短期の有効性及び安全性を検討した 2 試験（Owen 2008, Marcus 2009）について評価が行われた。

レビューの結果、アリピプラゾールはプラセボと比較して ABC の興奮性や全般改善度を有意に改善させた。中等度の体重増加が認められた。

以上より、小児・思春期の自閉性障害の興奮性の治療において、アリピプラゾールは臨床的意義のある改善を得る事ができ、忍容性についても評価されている。

#### 5) Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist: results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder.

Aman MG, Kasper W, Manos G et al.

J Child Adolesc Psychopharmacol. 20: 415-22, 2010

2つの小児を対象とした8週間のアリピプラゾールのプラセボ対照二重盲検比較試験のデータ（可変用量試験 Owen 2008、固定用量試験 Marcus 2009）から post-hoc 解析を行った。アリピプラゾールの ABC スコア 58 項目に対する効果を検討した。

アリピプラゾールはベースラインから8週の興奮性サブスケールの平均変化量において有意な改善を示した。また、興奮性サブスケールの15の項目のうち、両試験の全ての群においてプラセボ群に比べて有意な差が認められた項目は、「すぐに気分が変化する」「不適切に泣いたり叫んだりする」「物を壊す、地団駄を踏む、ドアをボタンと閉める」であった。また、可変用量試験及び固定用量試験の少なくとも1つの群においてプラセボ群に比べてアリピプラゾール群が有意であった項目は、「他者に対して攻撃的（暴力や暴言）」「かんしゃくを起こす」「怒りっぽい、不機嫌」「不適切な場面で叫ぶ」「要求がすぐに受け入れられないと気がすまない」「ちょっとしたことで泣き叫ぶ」「自分の思うようにできないとかんしゃくを起こす」であった。アリピプラゾールは、自傷行動の測定項目において中程度の改善を示したが、統計学的には有意な差は認められなかった。

アリピプラゾールは、ベースラインから8週の無気力サブスケールの平均変化量においてプラセボに比して有意な改善を示さなかったが、「かかわりを持つのが困難」の項目において有意な差が認められた。

アリピプラゾールはベースラインから8週の常同行動サブスケールの平均変化量において有意な改善を示した。「手・体・頭の反復的な動作」の項目については、両試験の全ての群においてアリピプラゾールがプラセボに比し有意に改善を示した。「頭を前後に動かす」、「奇異、奇妙な行動」、「手足を繰り返し振ったりゆすったりする」の項目においても、アリピプラゾールはプラセボに比べて有意な改善を示した。

アリピプラゾールはベースラインから8週の多動サブスケールの平均変化量において有意な改善を示した。18項目の内、「騒々しい」「常時部屋の中を走ったり跳んだりする」「はしゃぎすぎる傾向がある」の項目については、両試験の全ての群でプラセボに比べて有意な差が認められた。「家庭・学校・作業所などで過剰に活動的である」「衝動的（考えずに行動する）」「落ち着きがない、じっと座ってられない」「反抗的；手に負えない」「非協力的」「集団行動を妨げる」「すぐに席を立つ（授業、訓練、食事の時など）」「短い時間でもじっと座ってられない」「すぐに気が散ってしまう」「話しかけられても注意を向けない」「故意に指示を無視する」の項目については、可変用量試験及び固定用量の少なくとも1つの群においてプラセボよりも有意に改善が認められた。また、「指導に注意を向けようとしない」の項目については、固定用量試験の2つの用量において改善した。

アリピプラゾールはベースラインから8週の不適切な言語のサブスケールの平均変化量において有意な改善を示した。「しゃべりすぎる」の項目において、可変用量試験及び固定用量の少なくとも1つの群においてプラセボよりも有意な改善を示した。

以上の結果より、アリピプラゾールは小児・思春期の自閉性障害の興奮、特にかんしゃく行動に関する症状に対して効果を示すことが示唆された。

6) Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders.

McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA et al. J Clin Psychiatry. 69 Suppl 4:15-20, 2008.

本レビューは自閉症及び他の広汎性発達障害の小児・思春期の興奮性の治療に対する非定型抗精神病薬の有用性について焦点を当てている。クロザピン、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、ジプラシドン、アリピプラゾールについて評価が行われた。アリピプラゾールは、前向きオープンラベルのケースシリーズ (Stinger 2004) が紹介されている。自閉症患者5例 (平均12.2才) が、平均12.8週間アリピプラゾール (平均12mg) を服用しており、全例で攻撃性、自傷行動、興奮性が臨床的に有意に改善し、反応が見られた。急性のEPSや心拍や血圧には臨床的に意味のある変化は認められなかった。2例において軽度で一時的な傾眠が観察された。2例では体重減少、2例で体重不変、1例で1ポンドの体重増加が認められ、5例の平均は-8.2ポンドであった。

また、アリピプラゾールが処方された32例の小児・思春期 (平均10.9才) の後方視的なチャートレビュー (Valicenti-McDermott M 2006) の結果も紹介しており、発達障害の患者 (診断の内訳はPDD24例、精神遅滞18例) に対してアリピプラゾール (平均10.6mg) を6-15ヶ月間の治療を行った。アリピプラゾールは18例 (56%) で効果を示した。50%の患者で副作用が報告され、中止に至った患者数は7例であった。体重増加については、思春期の患者よりも12才未満の患者で観察された。

前向き14週間のオープン試験も紹介されており (Stinger 2007)、25例のPDD NOS やアスペルガー障害の小児・思春期の患者 (平均8.6才) に対し、アリピプラゾールを平均7.8 mg 投与していた。22例が標的症狀である攻撃性、自傷行動、重度なかんしゃくなどに改善を示した。ABC興奮性サブスケールはベースラインの29からエンドポイントで6.6にまで低下した。16例の患者で軽度の疲労と1例の中等度の疲労が観察された。6例の患者が軽度のEPSが観察された。19例の患者で試験中に体重が増加した (平均2.3ポンド)。

以上の結果より、ユニークな作用メカニズムを有するアリピプラゾールはオープン試験において、自閉性障害の患者において攻撃性や興奮性の症状を改善したと評価した。また、今後はプラセボ対照試験、長期の安全性試験も必要であると述べている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Child and Adolescent Psychiatry 4<sup>th</sup> edition (2002年)

第38章「自閉症スペクトラム障害」に以下のように記載されている。  
現時点では自閉症を特異的に改善する薬剤はないが、薬物療法が心理的介入や教育的介入に対して、補助的であっても重要な役割を果たす場合もある。……ハロペリドールは、特に常同行為の軽減と行動の質的な改善に関して効果が期待できる。しかし、ハロペリドールは、特に退薬時に錐体外路性の副作用を高率に起こすことがある。結果的に、最近ではリスペリドンやオランザピンなどの新世代の抗精神薬に関心が集まってきている。……しかし、体重増加がこれらの新しい薬物の大きな問題である。自閉症とそれに関連する障害に対しては有意な効果が期待できるものとしては、選択的セロトニン取り込み阻害薬があり、制御不能な不安、強迫的反復的行為、自傷に対して時に有効である。……過活動のコントロールはしばしば困難であり、異なるタイプの薬物療法が必要となるであろう。社会性を高め、自傷行為を抑制する目的でオピオイド阻害剤薬の使用に関心が向けられることがあったが、その有効性には一貫性がなかった。他の薬物に関しては、現時点では、一貫して有効性が報告されているものは少ない。

2) Lewis's Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook 4<sup>th</sup> Edition (2007年)

5章に以下のように記載されている。  
自閉症や関連症状の治療に使用する薬剤は治療法として証明されていないが、抗精神病薬は重要な役割を示す。非定型抗精神病薬は行動の適応を改善し、問題行動を抑制し、矯正プログラムを行い易くする。臨床の内容や併存疾患により、他の薬剤による治療も考慮する。

<日本における教科書等>

1) 専門医をめざす人の精神医学第3版 (2011年)

12章に、以下のように記載されている。  
自閉症に対する治療は、環境調整、対応改善、療育、二次的な症状への薬物治療などである。……自閉症の薬物として効能が正式に認められているのは、ピモジドだけである。知的障害のある自閉症児の示す興奮、自傷、乱暴などには抗精神病薬が用いられる。

2) 精神科臨床ニューアプローチ7 児童期精神障害 (2005年)

II章(広汎性発達障害)に、以下のように記載されている。

自閉症に対する薬物療法の適応について、薬物は症状の緩和を目的として対症療法的に用いられる。適切な薬物の使用と環境調整とにより、相当程度の効果が期待できる。主として使用される薬物は向精神薬と抗てんかん薬である。しかし、わが国で自閉症の行動障害に適応となっている向精神薬はピモジドのみである。……

異常行動の頻度は非常に高く、興奮、不穏、不眠、こだわり行動、多動、自傷、常同行動、パニックなどが標的症状となる。これらの異常行動を標的にして、その種類や強さのていどにより、さまざまな向精神薬が使われる。特に、これらの異常行動全般にわたって、しばしばハロペリドール、ピモジドなどの抗ドーパミン作用の強い高力価の抗精神病薬やリスペリドンなどの非定型抗精神病薬が効果があり、少量の使用で効果が上がることがある。注意しなければならぬ副作用としては、錐体外路性症状や過鎮静がある。リスペリドンでは肥満に注意する必要がある。……

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### <海外におけるガイドライン等>

1) 米国小児科学会 (American Academy of Pediatrics) が自閉症スペクトラム障害の **management** として診療ガイドラインを 2007 年に発表している。自閉症の治療は、治療的教育などの非薬物的療法及び薬物療法である。薬物療法として、非定型抗精神病薬が選択されており、非定型抗精神病薬の 1 つとしてアリピプラゾールが記載されている。

また、米国児童青年精神医学会 (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry) の「Practice Parameter on the Use of Psychotropic Medication in Children and Adolescents」において、非定型抗精神病薬の推奨がされているが、体重増加など副作用のモニタリングの注意が記載されている。

##### <日本におけるガイドライン等>

1) なし

#### (5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1) 国内学会において、下記の報告が発表されている。

第 48 回日本児童精神医学会 (2007 年) Aripiprazole 投与により、自傷・他害行動が減少した強度行動障害を伴う自閉症成人の一例 吉川徹 (名古屋大学)  
この症例ではアリピプラゾールは、自閉症に伴う攻撃的行動、自傷行為の減少に有効であったことを示した。

第 104 回日本小児精神神経学会 (2010 年) 発達障害の情緒・行動の問題に対す

るアリピプラゾールの有用性-47例の経験から- 石崎朝世ら(王子クリニック)  
2010年1～6月にアリピプラゾールを使用した発達障害47例について有用性を評価した。易興奮性の改善に14例中11例が著効し、広汎性発達障害例では精神遅滞合併32例中著効2例、高機能型9例中著効6例で、副作用は4件認められ、投与中止に至ったのは1例だった。

第51回日本児童精神医学会(2010年) Aripiprazole (アリピプラゾール) の易刺激性への効果について～広汎性発達障害児の不登校症例を中心に～ 金子浩二ら(かねこクリニック)

平成19年5月以降よりアリピプラゾールを使用した6-18才の広汎性発達障害424例について調査した。広汎性発達障害の易刺激性に対しアリピプラゾールを投与したところ不登校が改善し、二次障害の興奮やかん黙など様々な身体化の症状についても軽快した。投与中止につながった有害事象は424例中16例であった。

第53回日本小児神経学会総会(2011年) 当院におけるアリピプラゾールの有用性の検討-70例の経験から- 小出博義(ハロークリニック)

2009年1月～翌年8月にアリピプラゾールを服用した症例を対象に服薬継続、有効性等を評価した。特に広汎性発達障害については、高機能型とそれ以外に分けて解析を行った。アリピプラゾール処方後本剤服用が確認できた患者は70例であり、平均年齢は15才であった。評価日までの服薬継続率は72%で、高機能型PDDは76%、その他のPDDでは79%であった。服薬継続群の平均服薬期間は586日であった。有効以上の評価は68%であった。

#### (6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

##### <要望効能・効果について>

1) 以下の理由から、要望効能・効果は「小児(6-17歳)の自閉性障害による興奮性(他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性を含む)の治療」と記載した。

- ▶ 米国で実施された臨床試験の対象患者が小児(6-17歳)の自閉性障害患者であり、承認されている効能・効果が「小児(6-17歳)の自閉性障害による興奮性(他者への攻撃性、故意の自傷行為、かんしゃく発作、気分の易変性を含む)の治療」となっていること。
- ▶ また、本邦に承認されているピモジドの効能・効果が「小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う以下の症状:動き、情動、意欲、対人関係等にみられる異常行動、睡眠、食事、排泄、言語等にみられる病的症状、常同症等がみられる精神症状」となっており、自閉性障害の具体的な症状まで記載があること。

<要望用法・用量について>

1) 要望者は本邦でも米国と同様に本剤が使用できることを要望する。現時点では、米国における承認用法・用量「通常、小児（6-17歳）にはアリピプラゾールとして1日2mgを開始用量、1週間後に5mg/日に増量し、必要に応じて10mgあるいは15mgに増量し、1日1回投与する。なお、5-10mg/日を推奨用量とし、患者の治療効果と忍容性に応じて用量を調整する。」を要望するが、本邦における最終的な本剤の用法・用量（本邦の承認用法・用量）については、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考ええる。

<臨床的位置づけについて>

1) 要望医薬品アリピプラゾールは、キノリノン骨格とする種々の誘導体のひとつとして合成された新しいタイプの抗精神病薬で、作用機序はドパミンD2受容体パーシャルアゴニストと考えられており、作用機序が現在国内で承認されているD2受容体アンタゴニストと異なっている。

要望医薬品アリピプラゾールは、D2受容体アンタゴニスト作用を有する他の抗精神病薬と比較して安全性の高い薬剤であることが小児の統合失調症や双極性障害の試験からも示唆されており、国内での利用が可能となることが望まれる。

米国小児科学会診療ガイドラインとして、非薬物療法以外に薬物療法が記載されており、その中で非定型抗精神病薬の1つとしてアリピプラゾールが記載されている。

なお、本邦における本剤の位置づけについては、実施される日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切であると考ええる。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 本邦において、病院受診している自閉性障害者数は32.4万人と推定される（厚生労働省平成20年患者調査）。本邦における患者数が多くないことやこの分野の小児を対象とした試験は本邦ではほとんど経験がないことから、大規模な試験を実施することやプラセボコントロール試験は難しいと考えられるが、当該要望医薬品は、適応外薬であり、日本人自閉性障害患者に対する投与経験がないことから、有効性及び安全性が検討できるような臨床試験の実施が必要と考える。米国承認時の臨床試験成績と本邦で実施される臨床試験成績とが比較可能なように、本邦での臨床試験プロトコルについては米国承認時の臨床試験プロトコルも参考にしながら計画し、実施することが適切と考える。

#### 5. 備考

<その他>

1)

## 6. 参考文献一覧

- 1) Owen R, Sikich L, Marcus RN, et al. Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*. 124(6):1533-40, 2009.
- 2) Marcus RN, Owen R, Kamen L, et al. A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 48(11):1110-9, 2009.
- 3) Marcus RN, Owen R, Manos G et al. Aripiprazole in the Treatment of Irritability in Pediatric Patients (Aged 6–17 Years) with Autistic Disorder: Results from a 52-Week, Open-Label Study. *J of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 21: 229–236, 2011.
- 4) McPheeters ML, Warren Z, Sathe N, et al. A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 127:5 (e1312-e1321), 2011
- 5) Robb A, Anderson C, Bellocchio E et al. Safety and tolerability of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder in pediatric subjects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2011
- 6) Farmer CA, Aman MG. Aripiprazole for the treatment of irritability associated with autism. *Expert Opin Pharmacother*. 12: 635-40, 2011.
- 7) Canitano R., Scandurra V. Psychopharmacology in autism: An update. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35:18-28, 2011
- 8) Aman MG, Kasper W, Manos G et al. Line-item analysis of the Aberrant Behavior Checklist: results from two studies of aripiprazole in the treatment of irritability associated with autistic disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 20: 415-22, 2010
- 9) McDougle CJ, Stigler KA, Erickson CA et al. Atypical antipsychotics in children and adolescents with autistic and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*. 69 Suppl 4:15-20, 2008.
- 10) Myers SM, Johnson CP. American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 120:1162-82, 2007.