

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	大塚製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-25.1
	成分名 (一般名)	アリピプラゾール (アリピプラゾール)
	販売名	エビリファイ [®] 錠 3 ^{mg} , エビリファイ錠 [®] 6 ^{mg} , エビリファイ [®] 錠 12 ^{mg} , エビリファイ [®] 散 1%, エビリファイ [®] 内用液 0.1%
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	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)
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<米国> 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、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。1回5mg/日以下の用量調節は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。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等) 現在開発準備中	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	

「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、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

自閉性障害児は、多くは思春期から青年期にかけて、適切な働きかけと条件を整えることにより、言葉をはじめ認知と情緒は発達していく。しかし、自活できるほど十分な改善が認められず、様々な不適応行動を示すことが多い。成人期に入り就職し独立して生活できる、あるいは、わずかな助けで何とか自立した生活をできる患者は併せても 20~30%程度であり、独立した生活ができず、作業所やグループホームなどで支援を受けなければならない患者は半数~70%に及んでいるのが実情である。

以上より、適応疾患の重篤性は「ウ その他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。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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
- エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

米国では、2009年にアリピプラゾールは小児自閉症患児(6-17歳)の興奮性に対して効能を取得しており、現在、標準的療法として用いられている。日本では1982年に定型抗精神病薬であるピモジドが自閉性障害の異常行動等に承認されたのみで、その後承認された薬剤はない。ピモジドは錐体外路症状やQTc延長など多くの副作用を起こすことから、米国で承認を得ているリスペリドンやアリピプラゾールなどの非定型抗精神病薬が適応外使用で使用されているのが現状である。

なお、アリピプラゾールは非定型抗精神病薬に比べ、プロラクチンの上昇を引き起こさず、糖、脂質代謝に対する影響も少ないことから、日本においても小児自閉性障害による興奮性に対する有用な治療薬と考えられる。

以上より、アリピプラゾールは医療上の有用性は「ウ 欧米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」該当すると考える。

備考	
----	--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 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] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		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)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	
	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)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	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	<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]																																																									

<p>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。）</p>	<p>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）</p>		
	<p>米国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</p>	
		<p>用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）</p>	
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>英国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</p>	
		<p>用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）</p>	
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>独国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</p>	
		<p>用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）</p>	
		<p>ガイドライン の根拠論文</p>	
		<p>備考</p>	
	<p>仏国</p>	<p>ガイドライ ン名</p>	
		<p>効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）</p>	

		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	
	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)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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) 本剤は 2009 年に米国において、小児（6～17 歳）での自閉性障害における興奮性（かんしゃく，攻撃性，自傷行為，又はこれらの複合行為）に対して適応取得をしている。

本邦において現在開発計画中であり，米国と同様に対象は小児（6～17 歳）

での自閉性障害における興奮性（かんしゃく、攻撃性、自傷行為、又はこれらの複合行為）を予定しており、要望効能・効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 米国での承認用量は開始用量 2 mg/日、推奨用量 5-10 mg/日、最高用量 15 mg/日であり、用法は食事の摂取に関係なく 1 日 1 回服薬である。

本邦での開発は、日本における発達障害患者に対する使用状況調査結果と、日本で 6~17 歳を対象にした初めての治験であることから安全性に考慮し開始用量は 1 mg/日を予定している。維持用量は 1~15 mg/日、最高用量は米国と同じ 15 mg/日、用法は 1 日 1 回での開発を予定している。

<臨床的位置づけについて>

1) 自閉性障害に対する薬物治療として、現在、中核症状に対する特異的な薬物治療は存在しないが、併発している攻撃行動・自傷行為・不眠・抑うつなどの行動障害に対して薬物治療の介入が行われている。

自閉性障害で併発する行動障害の 1 つである興奮性に対し、世界中で抗ドパミン作用を主体とした抗精神病薬が経験的に頻用されているが、承認されている薬剤はほとんどなく、抗精神病薬の少数のみが承認されているのが現状である。米国では 2006 年に非定型抗精神病薬であるリスペリドンが、2009 年にアリピプラゾールが承認されている。しかしながら日本では 1982 年に定型抗精神病薬であるピモジドが自閉性障害の異常行動等に承認されたのみで、その後承認された薬剤はない。ピモジドは錐体外路症状や QTc 延長など多くの副作用を起こすことから、児童・青年期の患者に対して使用する上で多くの問題が生じており、非定型抗精神病薬が適応外使用で使用されているのが現状である。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、適応取得した際には第一選択薬になりうると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) DSM-IV-TR の診断基準に基づき自閉性障害と診断され、興奮性の行動障害（かんしゃく、攻撃性、自傷行為、又はこれらの複合行為）がある小児患者（6~17 才）を対象に、アリピプラゾールを 1~15 mg/日で 8 週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験を計画している。

治験責任又は分担医師は、代諾者からの文書による同意取得及び被験者本人から可能な限り文書による同意又はアセント取得した後、治験薬投与開始日の投与前 1~28 日の間にスクリーニング検査を実施し適格性の確認を行う。投与開始前検査を実施し、CGI-S が 4 以上かつ ABC 興奮性下位尺度のスコアが 18 以上の患児に対し、アリピプラゾール群又はプラセボ群に二重盲検下で

無作為割付をする。

割付けられた治験薬を 1 日 1 回，8 週間，経口投与する。治験薬の開始用量はアリピプラゾール 1 mg/日又はそれに該当するプラセボとし，順次，3，6，9，12，15 mg/日まで増量する。ただし，6 週目以降は投与量を固定とし，2 週間投与を継続し，8 週目まで投与する。なお，増量間隔は，1 週間間隔とし，増量は CGI-I の評価で 3 以上の場合 (3. Minimally improved, 4. No change, 5. Minimally worse, 6. Much worse, 7. Very much worse) でかつ忍容性に基づいて行う。増量後，忍容性に問題のある場合は，担当医師の裁量により随時減量可とする。

治験薬投与期間は 8 週間とし，投与完了した被験者は終了時検査を実施する。治験薬投与後に何らかの理由で早期中止する場合は中止時検査を実施する。

なお，8 週間のプラセボ対照二重盲検試験を完了し，かつ本剤の継続投与を希望した自閉性障害の被験者に対する長期継続投与試験を併せて計画している。投与期間は，自閉性障害に対する本剤の製造販売承認時までとする。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)