



統合失調症患者を対象とした アリピプラゾール錠「明治」/ OD 錠「明治」/ 散 1%「明治」/ 内用液「明治」の 安全性および有効性の検討： 使用成績調査

Meiji Seika ファルマ株式会社

小菅典子¹⁾ / 北村有紀¹⁾ / 原 良介¹⁾ / 小木恭子¹⁾ / 富永泰史¹⁾ / 松井大介¹⁾

● 要旨

アリピプラゾール錠「明治」/ OD 錠「明治」/ 散 1%「明治」/ 内用液「明治」の使用実態下における安全性および有効性を検討するため、2017年7月から2019年12月の期間に統合失調症患者を対象とした使用成績調査を実施した。52週間の観察期間に361例の調査票を回収し、安全性解析対象症例347例、有効性解析対象症例284例について検討した。

副作用発現率は11.0% (38/347例)であり、主な副作用は「アカシジア」が2.9% (10/347例)、「振戦」が1.2% (4/347例)であった。また、重篤な副作用は「糖尿病」2例2件、「高血圧」1例1件の計2例3件であり、いずれも添付文書に記載されている既知の事象であった。なお、転帰死亡の症例は認められなかった。

全般改善度を用いた有効性は、直前のaripiprazole使用歴有無別に評価した。軽度改善以上を「改善」とした52週後の改善率は、aripiprazole使用歴有群および無群では、それぞれ68.3% (41/60例)および79.1% (34/43例)であった。また、aripiprazole使用歴有群の全般改善度は全例が「不変」以上であったことから、本剤への切り替え後も有効性が維持されていたことが示された。

以上の結果から、本剤の安全性や有効性に問題は認められず、統合失調症治療において本剤は有用な薬剤であることが確認された。

1. はじめに

Aripiprazoleは、大塚製薬株式会社により開発されたキノリン骨格を有する抗精神病薬である。ドパミンD₂受容体部分アゴニスト作用を有することから、ドパミン・システムスタビライザー (dopamine system stabilizer : DSS) と呼ばれている。本邦では、2006年1月に「統合失調症」の治療薬として承認され、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)」、2016年9月に「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能・効果が追加され、広く臨床現場で使用されている¹⁾。

Meiji Seika ファルマ株式会社は、後発医薬品としてアリピプラゾール錠「明治」/ OD 錠「明治」/ 散 1%「明治」/ 内用液「明治」(以下、本剤という)の開発を企画し、薬食発 1121 第 2 号 (平成 26 年 11 月 21 日)に基づき規格の設定、および試験を実施した。安定性試験、生物学的同等性試験を実施した結果、先発医薬品と同等の品質、生物学的同

1) Meiji Seika ファルマ株式会社 安全管理統括部
〔〒 104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16〕

等性が認められ、2017年2月に「統合失調症」の治療薬として承認され、2020年7月に「双極性障害における躁症状の改善」の効能・効果が追加された²⁾。

本邦は、患者負担の軽減や医療保険財政の改善に資するため後発医薬品の普及を推進している。「経済財政運営と改革の基本方針2019」(骨太方針)³⁾では、2020年9月までに後発医薬品使用割合80%の達成が求められていた。インセンティブ強化も含めた後発医薬品使用が推進された結果、2019年度第4四半期の後発医薬品の数量シェアは78.5%であることが報告されている⁴⁾。一方、後発医薬品を積極的に処方しない理由として「品質に疑問がある」と回答した医師の割合は、平成25年では71.9%と非常に高く、平成29年では85.0%とさらに増加している。また、後発医薬品がいくら安くなっても使用したくない理由として「効果や副作用に心配があるから」と回答した患者の割合は、平成25年75.2%、平成29年61.9%と減少した⁵⁾ものの、未だに高い水準にあり、後発医薬品の安全性や有効性等に関する継続した情報発信は極めて重要である。

さらに、精神科受診患者においては「医薬品の見た目や飲み心地」などの自覚的薬物体験が良好なほど「治療継続性」「服薬アドヒアランス」が期待できる⁶⁾ことから、飲み続けやすい薬剤を提供することが治療継続においては必須である。先発医薬品OD錠および本剤OD錠は、ともに水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠であるため¹⁾²⁾、OD錠の服用性も重要な情報であると考えられる。

そこで我々は、本剤の使用実態下における使用成績調査(以下、本調査)を実施したので、その結果を報告する。

2. 調査方法

本調査は「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令」(平成16年12月20日付厚生労働省令第百七十一号)およびその他関連法令を遵守し実施した。

2.1 調査対象および方法

本調査は、本剤が初めて投与された統合失調症患者を調査対象とし、登録期間を2017年7月から2018年12月、調査期間を2017年7月から2019年12月として実施した。目標症例数は6週投与症例

として300例、52週投与症例として100例とした。調査方法は中央登録方式とし、患者登録および調査票入力にはElectronic Data Captureシステムを用いて実施した。観察期間は最長52週間とし、観察期間内に中止・終了した場合は、その時点までを観察期間とした。

2.2 調査項目

調査項目は、患者背景〔性別、年齢、身長、体重、受診区分、本剤の使用理由、発症区分、発症年齢、発症時期、病期、病型、既往歴・合併症、aripiprazole使用歴有無(本剤投与開始1カ月前から本剤投与前日までに使用したaripiprazole製剤の有無)〕、本剤の投与方法(剤型、1日投与量、投与期間、中止例については中止理由等)、本剤の選定理由(疾患に関する選定理由、疾患に関しない選定理由)、OD錠の服用性(錠からの切り替えによる服用性)、先発医薬品OD錠からの切り替えによる服用性)、直前・併用薬剤(薬剤名、1日投与量、投与経路等)、有害事象(有害事象名、重篤性、因果関係等)、臨床検査値(体重、空腹時・随時血糖値等)、有効性(全般改善度、QOL評価)とした。

2.3 安全性および有効性の評価方法

2.3.1 安全性

有害事象のうち、本剤との因果関係が否定できない事象を副作用とした。副作用発現率は「副作用発現症例数/安全性解析対象症例数×100」として算出した。副作用の集計には「ICH国際医薬用語集日本語版(以下、MedDRA/J)」バージョン23.0を用いた。同一症例に同一副作用(PT)が複数発現した場合、1例1件として集計した。

2.3.2 有効性

全般改善度は、本剤投与開始6、52週後において、投与前と比較して「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「軽度悪化」「中等度悪化」「著明悪化」の7段階で、医師が患者の状態を総合的に観察し、評価した。また、時点を問わず最終の評価日を最終時とした。

全般改善度が「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」を「改善」とした。また、aripiprazole使用歴有の症例は、「改善」に「不変」を加えた症例を「維持効果あり」とした。全般改善度の改善率(以下、改善率)を「改善症例数/有効性解析対象症例数×100」、維持効果ありの割合を「維持効果あり

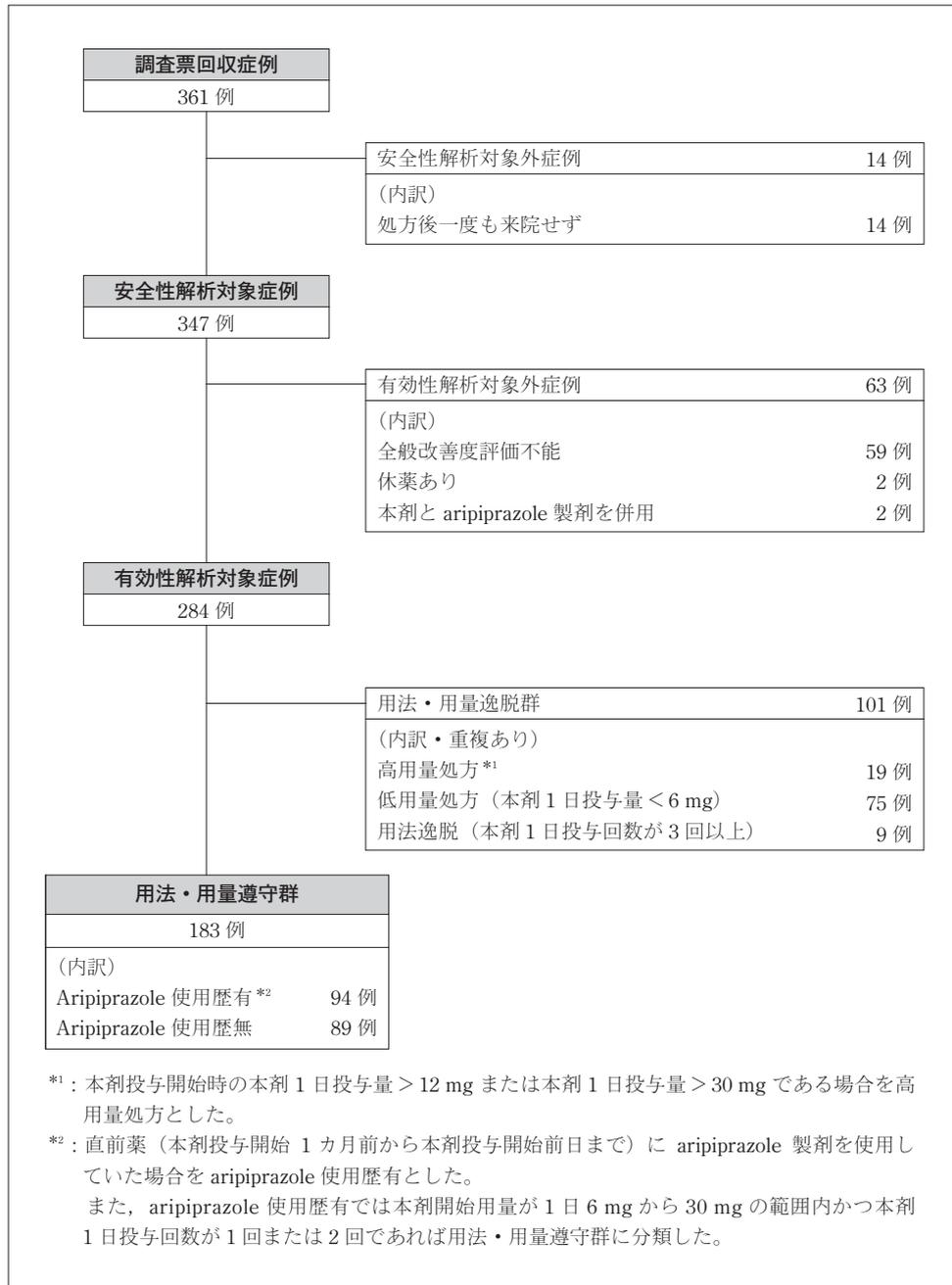


図 1 症例構成

症例数 / 有効性解析対象症例数 × 100」の計算式で算出した。

統合失調症患者の QOL 評価は、Wilkinson らにより開発された The Schizophrenia Quality of Life Scale⁷⁾ の日本語版 (以下, JSQLS)⁸⁾ を使用した。JSQLS は、疾患特異的かつ自己評価式の尺度で、「心理社会関係」(15 項目)、「動機 / 活力」(7 項目)、「症状 / 副作用」(8 項目) の 3 つの領域全 30 項目からなる。各項目は 0 点から 4 点までの 5 段階で評価され、それぞれの領域の評価幅は 0 点から

100 点で算出され、スコアが低いほど QOL が良好であることを示す。評価は、本剤投与開始前および本剤投与 6, 24, 52 週後に患者が実施した。また、本剤開始後に実施した JSQLS のうち、時点を問わず最終の実施日を最終時とした。

2.4 統計解析

スコアおよび検査値等の要約統計量は、平均値および標準偏差で示した。

表1 患者背景

項目		Aripiprazole 使用歴有 (n = 139)	Aripiprazole 使用歴無 (n = 208)	安全性解析対象症例 (n = 347)	
性別	男性	51 (36.7%)	91 (43.8%)	142 (40.9%)	
	女性	88 (63.3%)	117 (56.3%)	205 (59.1%)	
年齢	20歳未満	2 (1.4%)	23 (11.1%)	25 (7.2%)	
	20～29歳	15 (10.8%)	44 (21.2%)	59 (17.0%)	
	30～39歳	34 (24.5%)	43 (20.7%)	77 (22.2%)	
	40～49歳	38 (27.3%)	42 (20.2%)	80 (23.1%)	
	50～59歳	29 (20.9%)	24 (11.5%)	53 (15.3%)	
	60～69歳	14 (10.1%)	19 (9.1%)	33 (9.5%)	
	70～79歳	5 (3.6%)	9 (4.3%)	14 (4.0%)	
	80歳以上	2 (1.4%)	4 (1.9%)	6 (1.7%)	
	平均値±標準偏差 最小値～最大値	45.1±14.0 18～86	40.2±17.1 11～84	42.2±16.1 11～86	
BMI	18.5未満	5 (3.6%)	12 (5.8%)	17 (4.9%)	
	18.5以上25未満	28 (20.1%)	49 (23.6%)	77 (22.2%)	
	25以上30未満	14 (10.1%)	13 (6.3%)	27 (7.8%)	
	30以上	5 (3.6%)	8 (3.8%)	13 (3.7%)	
	不明	87 (62.6%)	126 (60.6%)	213 (61.4%)	
受診区分	入院	14 (10.1%)	23 (11.1%)	37 (10.7%)	
	外来	125 (89.9%)	185 (88.9%)	310 (89.3%)	
発症区分 ^{*1}	初発	87 (62.6%)	136 (65.4%)	223 (64.3%)	
	再発	52 (37.4%)	72 (34.6%)	124 (35.7%)	
初発からの罹病期間	5年未満	23 (16.5%)	91 (43.8%)	114 (32.9%)	
	5年以上10年未満	21 (15.1%)	21 (10.1%)	42 (12.1%)	
	10年以上20年未満	41 (29.5%)	32 (15.4%)	73 (21.0%)	
	20年以上	28 (20.1%)	23 (11.1%)	51 (14.7%)	
	不明	26 (18.7%)	41 (19.7%)	67 (19.3%)	
統合失調症病期	急性期	20 (14.4%)	119 (57.2%)	139 (40.1%)	
	回復期	9 (6.5%)	14 (6.7%)	23 (6.6%)	
	安定期	108 (77.7%)	70 (33.7%)	178 (51.3%)	
	その他	2 (1.4%)	5 (2.4%)	7 (2.0%)	
統合失調症病型	妄想型	94 (67.6%)	155 (74.5%)	249 (71.8%)	
	解体型	12 (8.6%)	12 (5.8%)	24 (6.9%)	
	緊張型	3 (2.2%)	4 (1.9%)	7 (2.0%)	
	識別不能型	18 (12.9%)	27 (13.0%)	45 (13.0%)	
	残遺型	12 (8.6%)	10 (4.8%)	22 (6.3%)	
本剤投与開始前日のCP換算値 ^{*2}	0 mg	0 (0.0%)	118 (56.7%)	118 (34.0%)	
	300 mg 未満	46 (33.1%)	42 (20.2%)	88 (25.4%)	
	300 mg 以上 600 mg 未満	44 (31.7%)	26 (12.5%)	70 (20.2%)	
	600 mg 以上 1000 mg 未満	33 (23.7%)	12 (5.8%)	45 (13.0%)	
	1000 mg 以上	16 (11.5%)	3 (1.4%)	19 (5.5%)	
	不明	0 (0.0%)	7 (3.4%)	7 (2.0%)	
	平均値±標準偏差 ^{*3} 最小値～最大値	490.0±381.5 25.0～1850.0	138.4±238.3 0.0～1250.0	282.1±350.3 0.0～1850.0	
	合併症	無	88 (63.3%)	140 (67.3%)	228 (65.7%)
有		47 (33.8%)	63 (30.3%)	110 (31.7%)	
有の内訳 (重複あり)		糖尿病	7 (5.0%)	8 (3.8%)	15 (4.3%)
		脂質異常症	7 (5.0%)	10 (4.8%)	17 (4.9%)
		錐体外路障害	11 (7.9%)	17 (8.2%)	28 (8.1%)
		その他	36 (25.9%)	57 (27.4%)	93 (26.8%)
不明	4 (2.9%)	5 (2.4%)	9 (2.6%)		
糖尿病の既往歴	無	133 (95.7%)	203 (97.6%)	336 (96.8%)	
	有	2 (1.4%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	
	不明	4 (2.9%)	5 (2.4%)	9 (2.6%)	

症例数 (構成比)

^{*1}: 主治医の診断結果に基づいた統合失調症の初発または再発の発症区分^{*2}: Brexpiprazole の CP 換算値は参考値として海外のデータ¹⁾を用いた。^{*3}: CP 換算値 0 mg または不明の薬剤を含む症例は対象外とした。

表2 本剤平均投与量 (mg/日) の推移
【Aripiprazole 使用歴有】

	症例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
投与開始時	139	13.5	8.3	3.0	36.0
6週後	129	13.3	8.1	3.0	30.0
52週後	84	12.5	7.9	1.5	30.0

【Aripiprazole 使用歴無】

	症例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
投与開始時	208	8.2	7.2	1.5	60.0
6週後	163	9.3	8.1	0.5	60.0
52週後	85	10.8	7.8	3.0	30.0

3. 結果

3.1 症例構成

361例の調査票を回収し、各除外理由に基づき347例を安全性解析対象症例、284例を有効性解析対象症例とした(図1)。有効性解析対象284例のうち、本剤の用法・用量を遵守していた症例は183例(64.4%)であった。用法・用量逸脱群101例のうち、本剤1日投与量が添付文書より少ない量(本剤1日投与量<6mg)で処方された患者が75例と最も多かった。

3.2 患者背景

安全性解析対象症例347例の患者背景一覧を表1に示す。性別は男性が142例(40.9%)、女性が205例(59.1%)であり、平均年齢(平均値±標準偏差)は42.2±16.1歳、病型は妄想型が249例(71.8%)と最も多く、次いで識別不能型45例(13.0%)、解体型24例(6.9%)、残遺型22例(6.3%)、緊張型7例(2.0%)の順であった。

Aripiprazole 使用歴有無別の初発からの罹病期間は、aripiprazole 使用歴有では10年以上20年未満が41例(29.5%)と最も多く、aripiprazole 使用歴無では5年未満が91例(43.8%)と最も多かった。統合失調症の病期は、aripiprazole 使用歴有では安定期が108例(77.7%)と最も多く、aripiprazole 使用歴無では急性期が119例(57.2%)と最も多かった。本剤投与開始前日のchlorpromazine換算値^{9)~11)}(以下、CP換算値)(平均値±標準偏差)は、aripiprazole 使用歴有が490.0±381.5、aripiprazole 使用歴無が138.4±

238.3であった。また、合併症有は、aripiprazole 使用歴有が47例(33.8%)、aripiprazole 使用歴無が63例(30.3%)と同程度であった。

3.3 本剤平均投与量

安全性解析対象症例347例の本剤平均投与量の推移を表2に示す。本剤投与開始時の平均投与量(mg/日)(平均値±標準偏差)は、aripiprazole 使用歴有が13.5±8.3、aripiprazole 使用歴無が8.2±7.2であり、52週後の平均投与量(mg/日)はaripiprazole 使用歴有が12.5±7.9、aripiprazole 使用歴無が10.8±7.8であった。本剤投与開始時の平均投与量はaripiprazole 使用歴無の方が低かった。

3.4 Aripiprazole の投与剤型の内訳および本剤OD錠の服用性

安全性解析対象症例347例のうち、本剤投与開始前139例および本剤開始時347例のaripiprazole製剤の投与剤型の内訳を図2に示す。Aripiprazole 使用歴有139例が本剤開始前に使用していたaripiprazole製剤の投与剤型は、錠が101例(72.7%)と最も多く、次いでOD錠32例(23.0%)、内用液6例(4.3%)の順であった。また、本剤開始時点の剤型は、錠232例(66.9%)、OD錠88例(25.4%)、内用液26例(7.5%)、散1例(0.3%)の順であった。本剤開始時点のOD錠の割合25.4%(88/347例)は、本剤投与開始前のOD錠の使用割合23.0%(32/139例)と同程度であった。

本剤OD錠の服用性の調査結果を表3に示す。錠から本剤OD錠の切り替えによる服用性は、「飲みやすい」6例(40.0%)、「変わらない」9例(60.0%)であり、「飲みにくい」と評価した症例は認め

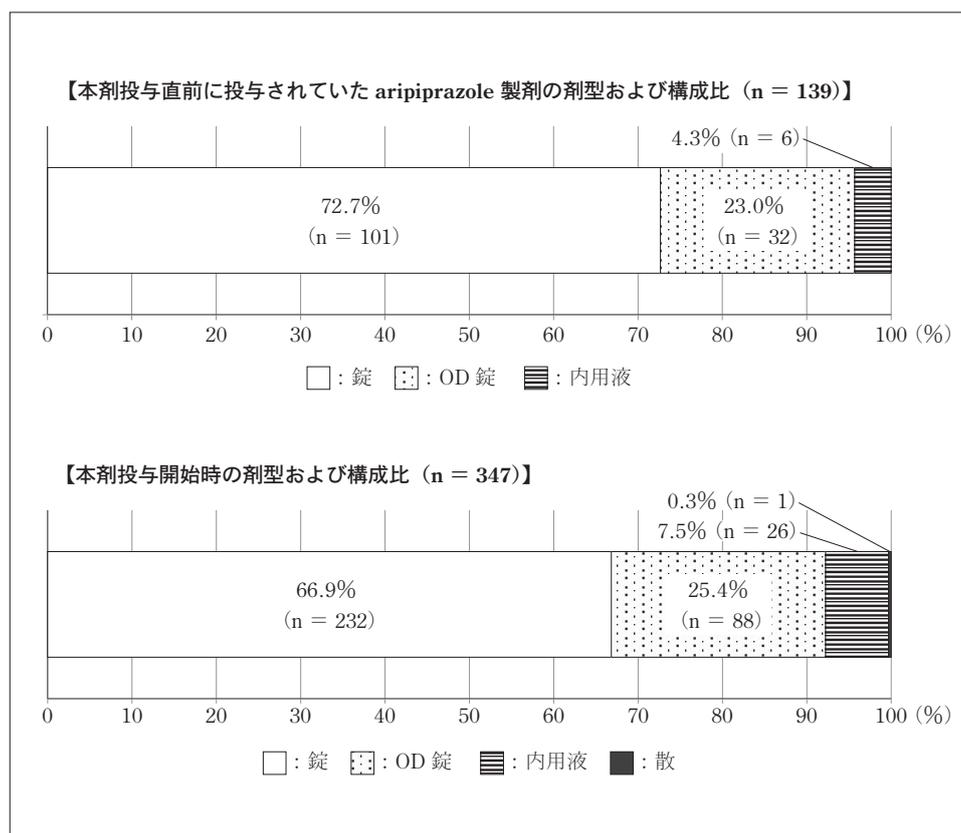


図2 Aripiprazole 製剤の投与剤型の内訳

表3 本剤 OD 錠の服用性

	飲みやすい	変わらない	飲みにくい	合計
錠から本剤 OD 錠への切り替え ^{*1}	6 (40.0%)	9 (60.0%)	0 (0.0%)	15 (100.0%)
先発医薬品 OD 錠から本剤 OD 錠への切り替え ^{*2}	4 (21.1%)	15 (78.9%)	0 (0.0%)	19 (100.0%)

症例数 (構成比)

*1: Aripiprazole 使用歴有のうち「錠」から本剤「OD錠」に切り替えた症例または本剤「錠」を使用し6週以降に初めて本剤「OD錠」を服用した症例

*2: Aripiprazole 使用歴有のうち先発医薬品「OD錠」から本剤「OD錠」に切り替えた症例

られなかった。先発医薬品の OD 錠から本剤 OD 錠への切り替えによる服用性は、「飲みやすい」4例 (21.1%), 「変わらない」15例 (78.9%) であり、「飲みにくい」と評価した症例は認められなかった。

3.5 本剤の選定理由

本剤の選定理由の調査結果を図3に示す。Aripiprazole 使用歴有無別の疾患に関する選定理由について、aripiprazole 使用歴有では、「効果改善の維持」が99件 (87.6%) と最も多く、次いで「前薬の効果不十分」7件 (6.2%), 「疾患の急性増悪」

5件 (4.4%), 「前薬の有害事象」2件 (1.8%) であった。Aripiprazole 使用歴無では、「疾患の急性増悪」が112件 (54.6%) と最も多く、次いで「前薬の効果不十分」46件 (22.4%), 「効果改善の維持」30件 (14.6%), 「前薬の有害事象」17件 (8.3%) であった。一方、aripiprazole 使用歴有無別の疾患に関しない選定理由について、aripiprazole 使用歴有では、「薬剤費」119件 (85.0%), 「内用液に複数規格がある」10件 (7.1%), 「OD錠がある」7件 (5.0%), 「24 mg 錠の規格がある」「製剤名が

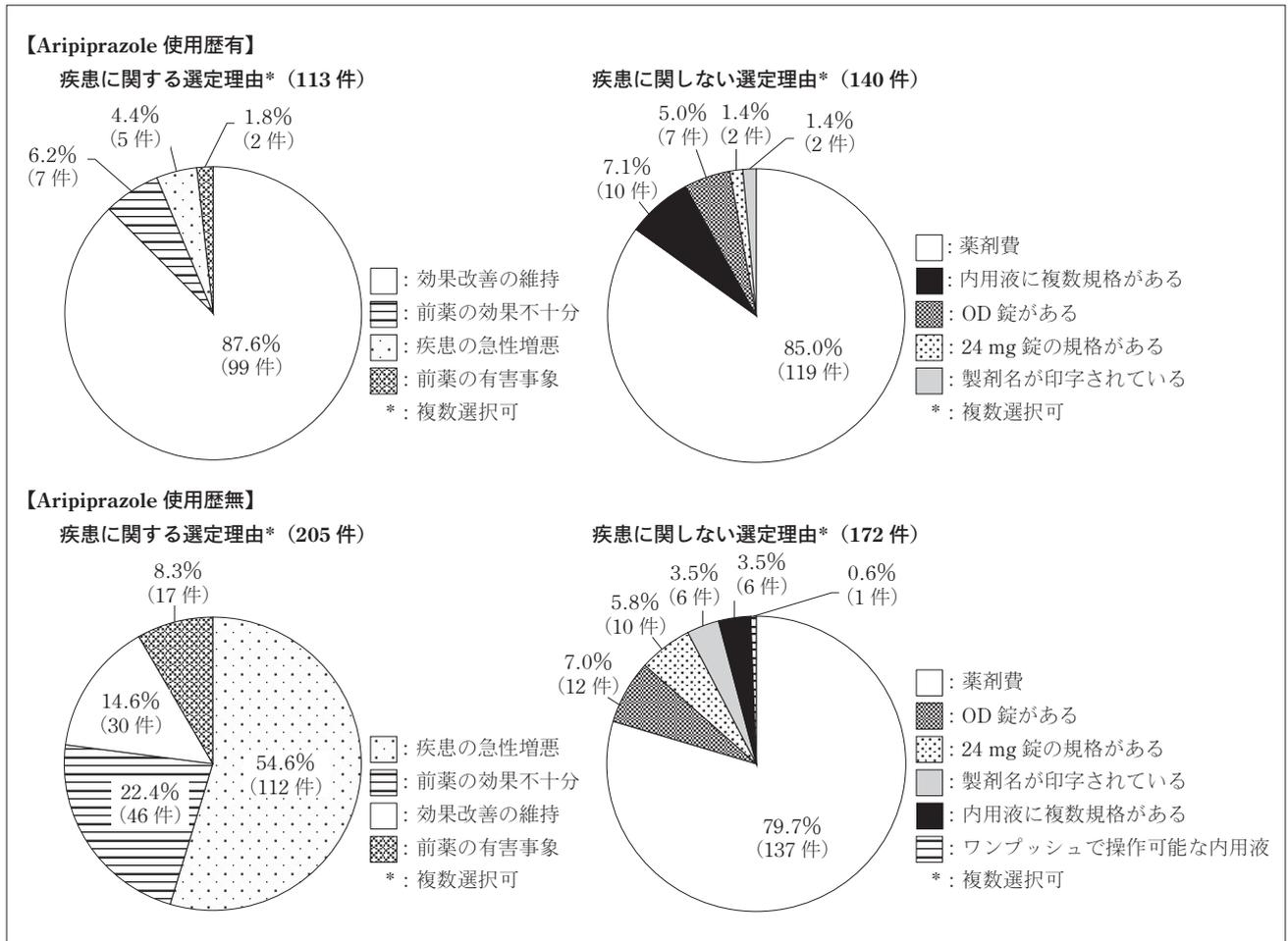


図 3 本剤の選定理由

印字されている」各 2 件 (1.4%) であった。Aripiprazole 使用歴無では、「薬剤費」137 件 (79.7%)、「OD 錠がある」12 件 (7.0%)、「24 mg 錠の規格がある」10 件 (5.8%)、「製剤名が印字されている」「内用液に複数規格がある」各 6 件 (3.5%)、「ワンプッシュで操作可能な内用液」1 件 (0.6%) であった。Aripiprazole 使用歴有無に関わらず、いずれも「薬剤費」が約 8 割と大部分を占めていた。

3.6 本剤継続状況および本剤中止理由

安全性解析対象症例 347 例における本剤の継続状況および本剤中止理由を図 4、表 4 に示す。投与 6 週後の継続症例は 292 例 (84.1%)、52 週後の継続症例は 169 例 (48.7%)、52 週時点で抗精神病薬が本剤のみであった症例は 105 例 (30.3%) であった。

Aripiprazole 使用歴有無別の本剤の継続率は、aripiprazole 使用歴有 139 例のうち、投与 6 週後の継続症例は 129 例 (92.8%)、52 週後の継続症例は

84 例 (60.4%) であった。Aripiprazole 使用歴無 208 例のうち、投与 6 週後の継続症例は 163 例 (78.4%)、52 週後の継続症例は 85 例 (40.9%) であった。

また、安全性解析対象症例 347 例のうち本剤を中止した症例は 167 例 (48.1%) であり、中止理由は「途中から来院せず (転院、転居等)」が 79 例 (47.3%) と最も多く、次いで「患者の希望」31 例 (18.6%)、「効果不十分」22 例 (13.2%)、「有害事象発現」18 例 (10.8%)、「その他」12 例 (7.2%)、「治癒または寛解」5 例 (3.0%) であった。なお、中止理由「その他」12 例のうち、10 例は先発医薬品持効性注射剤への切り替えによる中止であった。

3.7 直前抗精神病薬および併用薬剤投与状況

安全性解析対象症例 347 例の直前抗精神病薬の使用有無および aripiprazole 製剤の使用状況を図 5、併用薬剤の投与状況を表 5 に示す。

本剤投与開始 1 カ月前から本剤投与開始前日まで

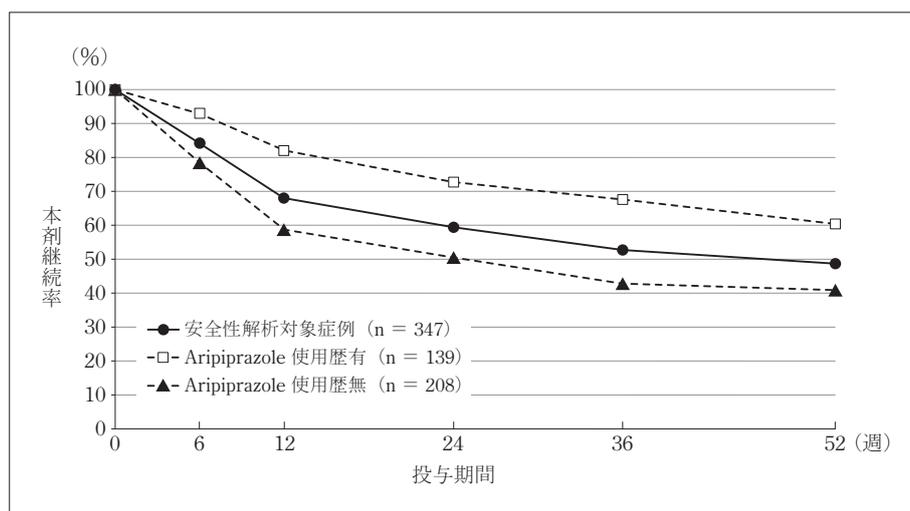


図4 本剤継続状況

表4 本剤継続状況および本剤中止理由

	安全性解析 対象症例 (n = 347)	Aripiprazole 使用歴有 (n = 139)	Aripiprazole 使用歴無 (n = 208)	
投与開始時	347 (100.0%)	139 (100.0%)	208 (100.0%)	
6 週後継続	292 (84.1%)	129 (92.8%)	163 (78.4%)	
12 週後継続	236 (68.0%)	114 (82.0%)	122 (58.7%)	
24 週後継続	206 (59.4%)	101 (72.7%)	105 (50.5%)	
36 週後継続	183 (52.7%)	94 (67.6%)	89 (42.8%)	
52 週後継続	169 (48.7%)	84 (60.4%)	85 (40.9%)	
[52 週後本剤単剤治療]	105 (30.3%)	42 (30.2%)	63 (30.3%)	
不明*	11 (3.2%)	4 (2.9%)	7 (3.4%)	
中止	167 (48.1%)	51 (36.7%)	116 (55.8%)	
中止理由	有害事象発現	18 (10.8%)	5 (9.8%)	13 (11.2%)
	患者の希望	31 (18.6%)	14 (27.5%)	17 (14.7%)
	効果不十分	22 (13.2%)	9 (17.6%)	13 (11.2%)
	途中から来院せず (転院, 転居等)	79 (47.3%)	21 (41.2%)	58 (50.0%)
	治癒または寛解	5 (3.0%)	0 (0.0%)	5 (4.3%)
	その他	12 (7.2%)	2 (3.9%)	10 (8.6%)

症例数 (構成比)

*: 投与6週時点は「継続」だが, その後の本剤投与状況が入手できなかった症例

に抗精神病薬を使用した症例は227例(65.4%)であり, 抗精神病薬を使用していない症例は114例(32.9%), 不明は6例(1.7%)であった。抗精神病薬を使用した症例のうち, aripiprazoleを使用していた症例は139例(61.2%) (先発医薬品: 128例, 他社後発医薬品: 11例), aripiprazole以外の抗精神病薬を使用していた症例は88例(38.8%)であった。

本剤投与後に本剤と併用された薬剤は, 催眠鎮静剤・抗不安剤が131例(37.8%), ベンゾジアゼピ

ン系製剤が122例(35.2%), 抗てんかん剤が48例(13.8%), 抗パーキンソン剤が42例(12.1%), 抗うつ薬が47例(13.5%), 抗精神病薬が146例(42.1%)であった。本剤と併用された抗精神病薬の内訳は, risperidoneが39例(11.2%)と最も多く, 次にolanzapineが33例(9.5%)であった。

4. 安全性

4.1 副作用の発現状況

副作用の種類別の発現状況を表6に示す。安全

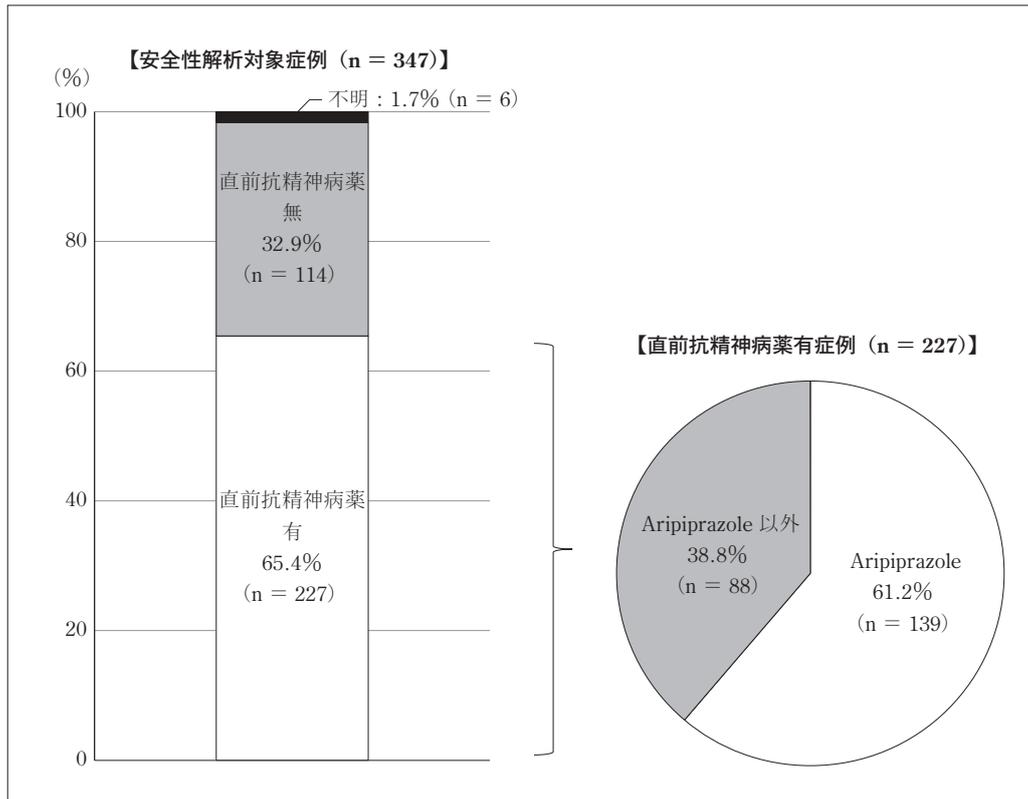


図 5 直前抗精神病薬の使用有無および aripiprazole 製剤の使用状況

表 5 併用薬剤の投与状況

併用薬剤		安全性解析対象症例 (n = 347)
催眠鎮静剤・抗不安剤* ¹		131 (37.8%)
ベンゾジアゼピン系製剤* ²		122 (35.2%)
抗てんかん剤* ³		48 (13.8%)
抗パーキンソン剤* ⁴		42 (12.1%)
抗うつ薬		47 (13.5%)
抗精神病薬		146 (42.1%)
薬剤名* ⁵	Risperidone	39 (11.2%)
	Olanzapine	33 (9.5%)
	Quetiapine	16 (4.6%)
	Paliperidone	14 (4.0%)
	Levomepromazine	12 (3.5%)
	Blonanserin	12 (3.5%)
	Brexpiprazole	10 (2.9%)
	Haloperidol	10 (2.9%)
	Sulpiride	8 (2.3%)
	Chlorpromazine	8 (2.3%)
その他		23 (6.6%)

症例数 (構成比)

薬剤名は「医薬品データファイルコード表 (医薬情報研究所)」を用いて集計した。

*¹: 薬剤コード上 3 桁 112 (催眠鎮静剤・抗不安剤) に該当する薬剤

*²: 薬剤コード上 4 桁 1124 (ベンゾジアゼピン系製剤) に該当する薬剤

*³: 薬剤コード上 3 桁 113 (抗てんかん剤) に該当する薬剤

*⁴: 薬剤コード上 3 桁 116 (抗パーキンソン剤) に該当する薬剤

*⁵: 複数の抗精神病薬が併用されている症例を含む。(抗精神病薬の併用薬剤数が

1 剤の症例は 116 例, 2 剤は 27 例, 3 剤以上は 3 例であった。)

表6 副作用の種類別の発現状況

		Aripiprazole 使用歴有	Aripiprazole 使用歴無	安全性解析 対象症例		
症例数		139	208	347		
副作用の発現症例数		15	23	38		
副作用の発現割合(%)		10.8	11.1	11.0		
副作用の種類		副作用の種類別発現症例数 (構成比)			本剤の処置 (例数)	
SOC* ¹	PT**				継続 (減量・増量含む)	中止
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
代謝および栄養障害	糖尿病	2 (1.4)	1 (0.5)	3 (0.9)	3	0
精神障害	不安	—	1 (0.5)	1 (0.3)	1	0
	抑うつ気分	—	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1
	不眠症	1 (0.7)	2 (1.0)	3 (0.9)	2	1
	易刺激性	1 (0.7)	—	1 (0.3)	0	1
	統合失調症	—	3 (1.4)	3 (0.9)	1	2
	無為	—	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1
神経系障害	アカシジア	2 (1.4)	8 (3.9)	10 (2.9)	4	6
	浮動性めまい	—	2 (1.0)	2 (0.6)	0	2
	錐体外路障害	1 (0.7)	—	1 (0.3)	0	1
	頭痛	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
	傾眠	—	2 (1.0)	2 (0.6)	1	1
	振戦	1 (0.7)	3 (1.4)	4 (1.2)	2	2
	自律神経発作	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
眼障害	羞明	1 (0.7)	—	1 (0.3)	0	1
	霧視	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
耳および迷路障害	聴覚過敏	—	1 (0.5)	1 (0.3)	1	0
心臓障害	動悸	—	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1
血管障害	高血圧	—	1 (0.5)	1 (0.3)	1	0
胃腸障害	便秘	—	1 (0.5)	1 (0.3)	1	0
	流涎過多	1 (0.7)	—	1 (0.3)	0	1
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
腎および尿路障害	排尿困難	—	1 (0.5)	1 (0.3)	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1 (0.7)	—	1 (0.3)	0	1
	冷感	1 (0.7)	—	1 (0.3)	0	1
	倦怠感	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
	口渇	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
	血中クレアチニン増加	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
	血中トリグリセリド増加	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0
	体重減少	—	1 (0.5)	1 (0.3)	0	1
	体重増加	1 (0.7)	—	1 (0.3)	1	0

*¹: ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 23.0 の器官別大分類*²: ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) バージョン 23.0 の基本語

性解析対象症例の副作用発現率は347例中38例(11.0%)であった。Aripiprazole 使用歴有無別の副作用発現率は、aripiprazole 使用歴有が139例中15例(10.8%)、aripiprazole 使用歴無が208例中23例(11.1%)であり、aripiprazole 使用歴有無に関わらず同様の結果であった。

発現した副作用は、「アカシジア」が10例(2.9%)と最も多く、次いで「振戦」4例(1.2%)、「糖尿病」「不眠症」「統合失調症」各3例(0.9%)等であった。投与中止に至った副作用は表6に示す

通り、「アカシジア」が6例、「統合失調症」「浮動性めまい」「振戦」が各2例等であった。

また、重篤な副作用は2例3件に認められ、「糖尿病」2例2件、「高血圧」1例1件であった。「糖尿病」「高血圧」が報告された症例は60歳男性の外来患者で、本剤開始14日後に事象が発現した。本剤を継続し、事象発現から約1年後に軽快した。本患者は合併症として「糖尿病」「脂質異常症」「高血圧」を有しており、本剤以外の要因として生活習慣の関与が疑われた。「糖尿病」が報告された症例

表7 体重 (kg) の推移

観察ポイント	症例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
投与前	73	64.6	14.1	41.3	109.0
6週後	60	63.8	13.3	41.1	110.0
12週後	23	67.6	14.6	41.3	113.0
24週後	25	69.6	16.6	41.2	111.0
36週後	16	68.2	9.6	57.0	85.1
52週後	26	65.6	16.7	41.1	109.0
最終時	73	64.2	14.7	41.1	109.0

表8 空腹時・随時血糖値の推移

投与開始前	最終時	正常型	境界型	糖尿病型	合計
正常型		20 (83.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	24 (100.0)
境界型		0 (—)	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)
糖尿病型		2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (100.0)
合計		22 (71.0)	6 (19.4)	3 (9.7)	31 (100.0)

症例数 (構成比)

正常型：空腹時血糖値 < 110 mg/dL, 随時血糖値 < 140 mg/dL

境界型：110 mg/dL ≤ 空腹時血糖値 < 126 mg/dL, 140 mg/dL ≤ 随時血糖値 < 200 mg/dL

糖尿病型：126 mg/dL ≤ 空腹時血糖値, 200 mg/dL ≤ 随時血糖値

は51歳男性の外来患者で、本剤開始約1年後に事象が発現した。本剤を継続し、転帰は不明であった。本患者は合併症として「肝機能障害」「糖尿病」「脂質異常症」を有していた。なお、転帰死亡の症例は認められなかった。

4.2 臨床検査値の推移

体重の推移を表7、空腹時・随時血糖値の推移を表8に示す。安全性解析対象347例のうち、検査を実施した症例を対象とした。

体重 (kg) の推移 (平均値 ± 標準偏差) について、本剤投与前は 64.6 ± 14.1 、52週後は 65.6 ± 16.7 、最終時は 64.2 ± 14.7 であった (表7)。なお、副作用として「体重増加」が報告された症例は1例であった。

空腹時・随時血糖値の推移について、日本糖尿病学会が定めた糖尿病診断基準の血糖値¹²⁾を参考に糖尿病型、境界型、正常型の3つに分類し、本剤開始前と最終時の結果を示す (表8)。本剤開始前と比較して最終時に分類が変化しなかった症例が31例中22例と最も多く、悪化の分類へ変化した症例は5例、改善の分類へ変化した症例は4例であった。

5. 有効性

5.1 全般改善度

有効性解析対象284例のうち、本剤の用法・用量を遵守した183例の全般改善度を図6に示す。

Aripiprazole 使用歴有の52週後の全般改善度 (60例) は、中等度改善22例 (36.7%)、軽度改善19例 (31.7%)、不変19例 (31.7%) であり、悪化した症例は認められなかった。また、軽度改善以上を「改善」とした改善率は68.3% (41/60例) であり、不変以上を「維持効果あり」とした割合は100%であった。最終時の全般改善度 (94例) は、中等度改善25例 (26.6%)、軽度改善26例 (27.7%)、不変42例 (44.7%)、軽度悪化1例 (1.1%) であった。

Aripiprazole 使用歴無の52週後の全般改善度 (43例) は、著明改善6例 (14.0%)、中等度改善19例 (44.2%)、軽度改善9例 (20.9%)、不変9例 (20.9%) であり、悪化した症例は認められなかった。また、軽度改善以上を「改善」とした改善率は79.1%であった。最終時の全般改善度 (89例) は、著明改善8例 (9.0%)、中等度改善30例 (33.7%)、

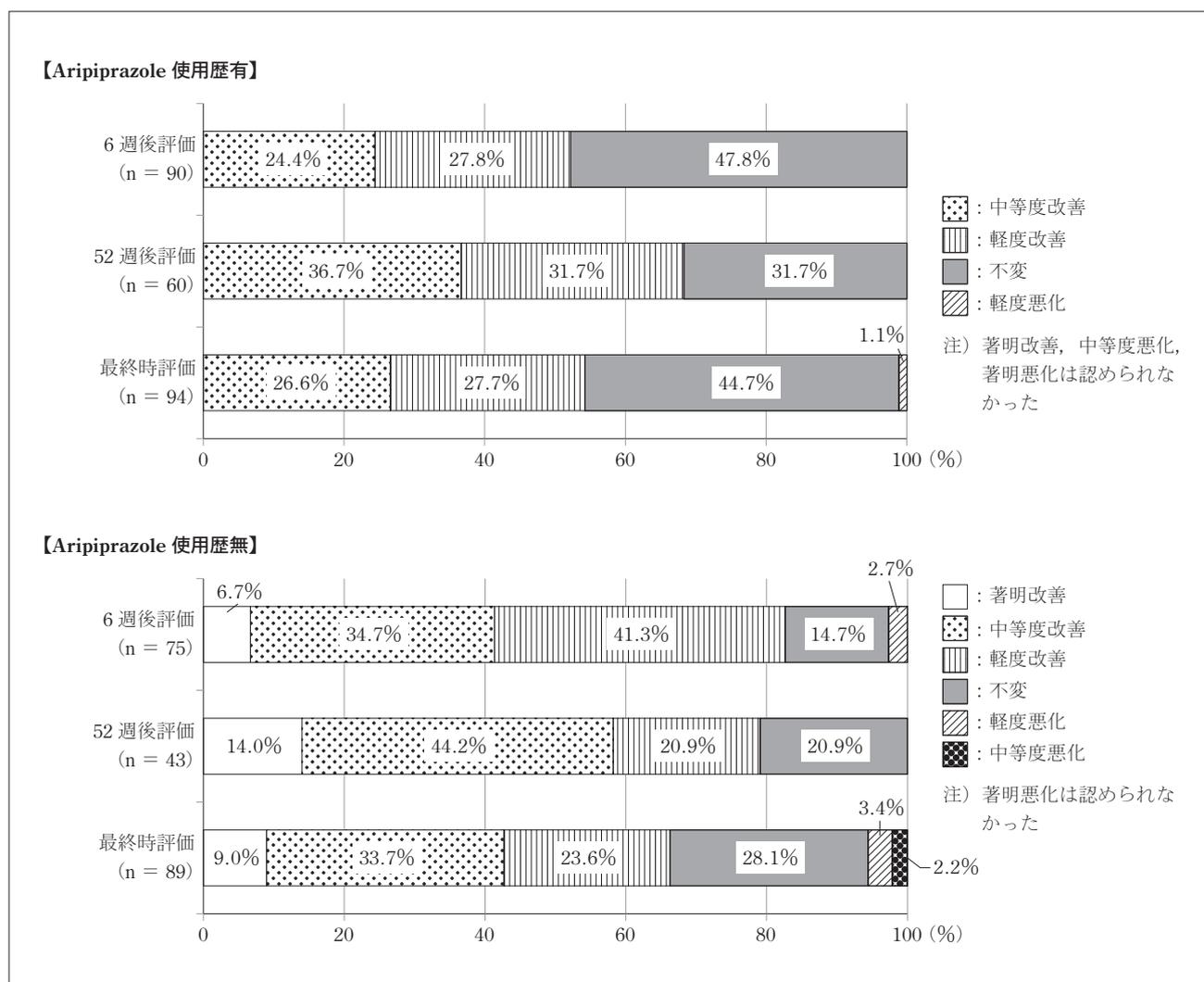


図6 全般改善度

軽度改善 21 例 (23.6%), 不変 25 例 (28.1%), 軽度悪化 3 例 (3.4%), 中等度悪化 2 例 (2.2%) であった。

5.2 QOL 評価

有効性解析対象症例 347 症例のうち, 本剤の用法・用量を遵守し JSQLS を実施した患者を対象とした。本剤投与開始前, 6, 24, 52 週後, 最終時の JSQLS による QOL 評価の結果を図 7 に示す。

Aripiprazole 使用歴有群の各領域のスコア (平均値 ± 標準偏差) は, 本剤投与開始前, 投与 52 週後, 最終時の順に, 心理社会関係は 48.4 ± 18.6 , 45.9 ± 16.4 , 46.4 ± 17.2 , 動機 / 活力は 55.9 ± 16.7 , 53.9 ± 12.7 , 54.8 ± 14.1 , 症状 / 副作用は 26.1 ± 12.6 , 23.8 ± 15.2 , 22.7 ± 13.6 であり, 本剤投与開始前, 投与 52 週後, 最終時のいずれの時点もスコアは同程度であった。

Aripiprazole 使用歴無群の各領域のスコア (平均値 ± 標準偏差) は, 本剤投与開始前, 投与 52 週後, 最終時の順に, 心理社会関係は 59.1 ± 19.8 , 41.7 ± 16.3 , 45.2 ± 18.9 , 動機 / 活力は 63.4 ± 14.4 , 51.9 ± 15.6 , 54.5 ± 16.9 , 症状 / 副作用は 29.2 ± 17.6 , 19.0 ± 19.2 , 20.1 ± 16.2 であり, 本剤投与開始前と比較して投与 52 週後, 最終時のいずれの時点もスコアは減少していた。

6. 考 察

本調査は, 後発医薬品である本剤の使用実態下における安全性, 有効性に関する情報を収集し医療現場へ情報提供することを目的に実施した。

6.1 安全性

本調査における副作用発現率は 11.0% (38/347 例) であった。重篤な副作用は 2 例 3 件であり,

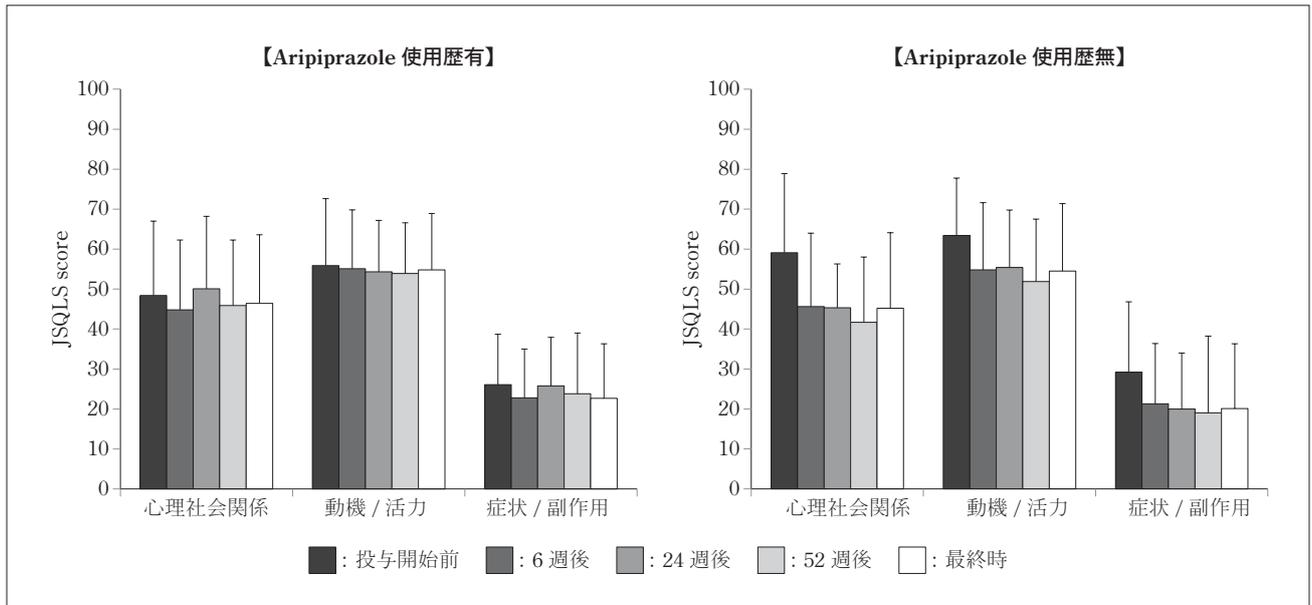


図7 JSQSLによるQOL評価

いずれも添付文書に記載された既知の事象であった。Aripiprazole 使用歴有無別の副作用発現率は、aripiprazole 使用歴有が 10.8% (15/139 例)、aripiprazole 使用歴無が 11.1% (23/208 例)であった。Aripiprazole 使用歴有無で副作用発現率の結果に大きな差がないことから、aripiprazole 使用歴有無の患者背景に関わらず継続した副作用モニタリングが重要と考えられた。

Aripiprazole は 2006 年に本邦で発売され、2007 年から 2010 年の期間に実施された先発医薬品の統合失調症患者を対象とした特定使用成績調査の副作用発現率は 28.02% (1,042/3,719 例)であった¹⁾¹³⁾。調査の条件や患者背景などが異なるため本調査の結果と先発医薬品の調査結果を直接比較することはできないが、本調査の結果から本剤の安全性に問題がないことが確認された。なお、本調査の副作用発現率が低かった要因として、処方医の aripiprazole 製剤の使用経験が増えたことや、本調査開始時には aripiprazole 発売後約 11 年が経過し、複数回にわたる添付文書改訂により aripiprazole の副作用に関する注意喚起がなされたこと、2014 年度診療報酬改定¹⁴⁾以降、抗精神病薬処方 of 適正使用が進んだこと等が考えられた。

6.2 有効性

Aripiprazole 使用歴無群について、最終時の「軽度改善」以上の改善率は 66.3% (59/89 例)であ

り、「中等度改善」以上の改善率は 42.7% (38/89 例)であった。一方、先発医薬品の統合失調症患者を対象とした特定使用成績調査では、観察終了時の「中等度改善」以上の改善率は 37.8% (1,374/3,635 例)¹³⁾であった。調査の条件や患者背景などが異なるため本調査の結果と先発医薬品の調査結果を直接比較することはできないが、本調査の結果から本剤の有効性が確認された。

また、aripiprazole 使用歴有群について、52 週後および最終時の「不変」の割合は、31.7% (19/60 例)および 44.7% (42/94 例)であった。最終時の「軽度悪化」1 例を除き、後発医薬品の本剤に切り替えても効果が維持されていることが確認された。

JSQSL による QOL 評価について、本剤投与開始前の各領域のスコア (平均値 ± 標準偏差) は、aripiprazole 使用歴有群、aripiprazole 使用歴無群の順に「心理社会関係」は 48.4 ± 18.6, 59.1 ± 19.8, 「動機/活力」は 55.9 ± 16.7, 63.4 ± 14.4, 「症状/副作用」は 26.1 ± 12.6, 29.2 ± 17.6 であり、使用歴有の方がスコアは低かった。投与開始前のスコアの違いは、aripiprazole 使用歴有では安定期の患者割合が 77.7% と高かったことや、疾患に関する本剤の選定理由として「効果改善の維持」が 99/113 件 (87.6%) と大部分を占めていたことから、比較的症状が安定している患者が登録されたためと考えられる。

本剤投与52週後の各領域のスコア(平均値±標準偏差)は、aripiprazole 使用歴有群、aripiprazole 使用歴無群の順に、「心理社会関係」は45.9±16.4, 41.7±16.3, 「動機/活力」は53.9±12.7, 51.9±15.6, 「症状/副作用」は23.8±15.2, 19.0±19.2であった。Aripiprazole 使用歴有群では開始前と同程度のスコアであったことから、後発医薬品である本剤への切り替え後も、治療効果が少なくとも維持されていることが推察された。Aripiprazole 使用歴無群ではJSQLSの3領域全てのスコアが減少していた。

6.3 本剤の選定理由と本剤 OD 錠の服用性

疾患に関する主な選定理由について、aripiprazole 使用歴無では「疾患の急性増悪」が112/205件(54.6%)と過半数を占め、次いで「前薬の効果不十分」46/205件(22.4%), 「効果改善の維持」30/205件(14.6%)であった。一方、aripiprazole 使用歴有では「効果改善の維持」が99/113件(87.6%)と大部分を占めており、aripiprazole 使用歴有無の患者背景により選定理由の割合は異なっていた。

また、本剤は後発医薬品であることから、aripiprazole 使用歴有の先発医薬品からの切り替え症例が多数を占めることが予想されたが、本調査の結果ではaripiprazole 使用歴有は139例(40.1%)と半数以下であった。使用実態下ではaripiprazole 使用歴無の患者にも後発医薬品の本剤を用いることが確認された。

疾患に関しない主な選定理由について、aripiprazole 使用歴有無に関わらず、いずれも「薬剤費」が約8割と大部分を占めていた。これは、「経済財政運営と改革の基本方針2019」(骨太方針)³⁾により医療機関が後発医薬品の使用割合を積極的に増やしていることや、後発医薬品が先発医薬品と同等の品質、生物学的に同等であることが周知され、患者自身も薬剤費の軽減を希望したためと推察する。また、初発の統合失調症を含む「初発精神病性障害」では、急性期のみならず再発予防の観点から抗精神病薬を少なくとも1年間は続けることが強く推奨され、維持期の統合失調症においても、抗精神病薬の服薬継続が強く推奨されている¹⁵⁾。後発医薬品である本剤は、薬剤費軽減の観点から患者の長期的な治療に貢献できると考えられる。

先発医薬品 OD 錠から本剤 OD 錠へ変更した際の服用性について、「飲みにくい」と評価した患者は認められず、約8割の患者は「変わらない」、約2割の患者は「飲みやすい」と評価したことから、本剤 OD 錠の服用性は問題ないと考えられた。また、服用時に水を必要とする錠から本剤 OD 錠へ剤型変更した際の服用性についても、「飲みにくい」と評価した患者は認められず、4割の患者が「飲みやすい」と評価したことから、服用時に水を必要としない OD 錠は、患者にとって利便性が高い剤型であることが示唆された。以上より、本剤 OD 錠への剤型変更に伴うアドヒアランスへの影響は少ないと考えられた。

今回の統合失調症に対するアリピプラゾール「明治」の使用成績調査の結果から、aripiprazole の後発医薬品としての安全性および有効性が確認された。本調査ではaripiprazole 使用歴有、aripiprazole 使用歴無の患者が登録されていたが、いずれの患者層においても安全性および有効性に問題は認められなかった。更に、本剤 OD 錠の服用性も良好であり、統合失調症に対して本剤が有用な薬剤であることが確認された。

6.4 本調査の限界

本調査は、使用成績調査として使用実態下において行われた前向き調査ではあるものの、観察調査であるために、次のような限界を考慮する必要がある。① 本報告の解析対象症例に限定された結果である、② 対照薬を設定していない非介入の調査である、③ 詳細な登録基準は設けていないため患者背景が多様である、④ 併用薬に制限がないため安全性および有効性に対する併用薬の影響を除外できない、⑤ 有害事象は医師からの報告に基づいており報告にばらつきが生じている可能性は否定できない、⑥ 臨床検査は必須でないため全例の検査値は入手できていない。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、本調査にご参加・ご協力いただき、貴重なデータをご提供いただいた全国の医療機関の先生方に心より感謝申し上げます。

利益相反

著者らは Meiji Seika ファルマ株式会社の社員である。

参 考 文 献

- 1) 大塚製薬株式会社：エビリファイ[®]錠 エビリファイ[®]OD錠 エビリファイ[®]散 エビリファイ[®]内用液. 医薬品インタビューフォーム 2020年9月改訂(第24版).
- 2) Meiji Seika ファルマ株式会社：アリピプラゾール錠「明治」アリピプラゾールOD錠「明治」アリピプラゾール散「明治」アリピプラゾール内用液「明治」. 医薬品インタビューフォーム 2020年11月改訂(第7版).
- 3) 内閣府：経済財政運営と改革の基本方針2019～「令和」新時代：「Society 5.0」への挑戦～(骨太方針). 令和元年6月21日閣議決定, 2019.
- 4) 日本ジェネリック製薬協会：ジェネリック医薬品シェア分析結果(速報値；平成31(2019)年度第4四半期)について. 令和2年6月30日.
- 5) 厚生労働省 HP：後発医薬品使用促進事業 平成30年度行政事業レビュー公開プロセス資料. https://www.mhlw.go.jp/jigyo_shiwake/dl/h30_jigyoku01a_day1.pdf (2020年10月14日閲覧).
- 6) 長郷千香子, 勝俣はるみ, 中村佳弘, 忽滑谷和孝：わが国の精神科医療における精神神経系ジェネリック医薬品の使用状況と問題点 今後の課題. 臨床精神薬理 2015 ; **18** : 879-88.
- 7) Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, et al: Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. Br J Psychiatry 2000; **177**: 42-6.
- 8) 兼田康宏, 今倉 章, 大森哲郎: The Schizophrenia Quality of Life Scale 日本語版(JSQLS). 精神医学 2004 ; **46** : 737-9.
- 9) 稲垣 中, 稲田俊也: 第25回持続性抗精神病薬の等価換算(その4): Aripiprazole 持続性水懸筋注用製剤. 臨床精神薬理 2015 ; **18** : 1475-80.
- 10) 稲垣 中, 稲田俊也: 第26回新規抗精神病薬の等価換算(その7): Asenapine. 臨床精神薬理 2017 ; **20** : 89-97.
- 11) Leucht S, Crippa A, Sifakis S, et al: Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. Am J Psychiatry 2020; **177**: 342-53.
- 12) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版). 糖尿病 2012 ; **55** : 485-504.
- 13) 高山智代, 岩竹紀明, 近藤正彦, 呉利波, 黄勇他: Aripiprazole の使用実態下における安全性と有効性: 統合失調症に関する特定使用成績調査結果より. 臨床精神薬理 2012 ; **15** : 1347-61.
- 14) 厚生労働省 HP: 平成26年度診療報酬改定: 平成26年度診療報酬改定の概要 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000039378.pdf> (2020年10月14日閲覧)
- 15) 日本神経精神薬理学会 編: 患者さん・ご家族・支援者のために—統合失調症薬物治療ガイド, じほう, 2018.

**Evaluation of Safety and Effectiveness of
ARIPIPRAZOLE Tablets “Meiji” / OD Tablets “Meiji” /
Powder 1% “Meiji” / Oral Solution “Meiji” in Patients with Schizophrenia:
Post-Marketing Surveillance Study**

**Noriko KOSUGE¹⁾ / Yuki KITAMURA¹⁾ / Ryosuke HARA¹⁾ / Kyoko OGI¹⁾ /
Yasufumi TOMINAGA¹⁾ / Daisuke MATSUI¹⁾**

1) Safety Vigilance & Management Dept. Meiji Seika Pharma Co., Ltd.
2-4-16, Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

Abstract

To evaluate the safety and efficacy of aripiprazole tablets (Meiji) / orally disintegrating (OD) tablets (Meiji) / powder 1% (Meiji) / oral solution (Meiji) in actual clinical settings, a drug use surveillance was conducted in patients with schizophrenia between July 2017 and December 2019. During an observation period of 52 weeks, case report forms of 361 patients were collected, and 347 and 284 patients were included in the analyses of safety and efficacy, respectively.

The incidence of adverse reactions was 11.0% (38/347 patients), and the major adverse reactions were “akathisia” (2.9%; 10/347 patients) and “tremor” (1.2%; 4/347 patients). There were 3 cases of serious adverse reactions in 2 patients (2 cases of “diabetes mellitus” in 2 patients and 1 case of “hypertension” in 1 patient). All the adverse reactions are known events listed in the package insert. There were no cases of death.

The efficacy was evaluated on the basis of the overall improvement according to the use/non-use of aripiprazole. When slight or better improvement was defined as “improvement,” the improvement rate after 52 weeks of treatment was 68.3% (41/60 patients) and 79.1% (34/43 patients) in patients with and without a history of use of aripiprazole, respectively. In addition, in all patients with a history of use of aripiprazole, the overall improvement was “unchanged” or better, indicating that the efficacy was maintained after switching to this drug.

The above results confirmed that there are no new safety or efficacy concerns in relation to the use of this drug and that the drug is useful for the treatment of schizophrenia.