

審議結果報告書

平成 24 年 8 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ジプレキサ筋注用10 mg
[一 般 名] オランザピン
[申 請 者] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成23年10月5日

[審 議 結 果]

平成 24 年 8 月 3 日に開催された医薬品第一部会において、本品目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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 24 年 7 月 12 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]	ジプレキサ筋注用 10 mg
[一 般 名]	オランザピン
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 10 月 5 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にオランザピン 11 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分]	(3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 24 年 7 月 12 日

[販 売 名] ジプレキサ筋注用 10 mg
[一 般 名] オランザピン
[申 請 者 名] 日本イーライリリー株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 10 月 5 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の統合失調症における精神運動興奮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。なお、糖尿病患者及びその既往歴のある患者における安全性、耐糖能及び体重へ及ぼす影響、前治療薬及び併用薬等が安全性に及ぼす影響、本剤の追加投与及び複数日にわたる投与が安全性に及ぼす影響、中枢神経系有害事象、過鎮静、心血管系有害事象、呼吸器系有害事象の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 統合失調症における精神運動興奮
[用法・用量] 通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。
効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとすること。
年齢、症状に応じて減量を考慮すること。

審査報告 (1)

平成 24 年 5 月 24 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ジプレキサラピッド筋注 10 mg
[一 般 名]	オランザピン
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 10 月 5 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中にオランザピン 11 mg を含有する注射剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	統合失調症
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いる。 通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回もしくは 2 回、筋肉内注射する。年齢、症状に応じ、適宜減量すること。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるオランザピン（本薬）は、米国イーライリリー・アンド・カンパニーで開発された非定型抗精神病薬である。本邦では、本薬錠剤が 2000 年 12 月に、細粒剤が 2001 年 11 月に、口腔内崩壊錠（ザイディス錠）が 2005 年 3 月にそれぞれ統合失調症に対して承認されており、2010 年 10 月に双極性障害における躁症状の改善、2012 年 2 月に双極性障害におけるうつ症状の改善の効能が追加されている。

本剤は、本薬を有効成分とする速効性注射剤であり、海外において 19 年 月より臨床試験が開始され、2001 年に欧州、2004 年に米国で統合失調症及び双極性障害の精神運動興奮に対して承認されている。本邦では、20 年 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、統合失調症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申請を行った。

なお、販売名「ジプレキサラピッド筋注 10 mg」については、本薬を有効成分とする既存の注射剤は存在せず、速効性に関する情報を含める必要はないと考えられたこと、本剤が用時調製を要する粉末注射剤であることから、変更するよう指示したところ、申請者より「ジプレキサ筋注用 10 mg」に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の原薬であるオランザピンは、既承認製剤「ジプレキサ[®]錠 2.5 mg、同錠 5 mg、同錠 10 mg、同細粒 1 %、同ザイディス錠 5 mg 及び同ザイディス錠 10 mg」の原薬と同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1バイアル中に原薬 11.0 mg を含有する粉末筋肉内注射剤であり、用時、注射用水 2.1 mL に溶解して用いる。製剤には、乳糖水和物、酒石酸、塩酸及び水酸化ナトリウムが添加剤として含まれる。なお、本剤では採取容量に関する検討結果を踏まえて、10%の過量仕込みが行われている。

本剤の開発においては、当初、XXXXXXXXXX原薬XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXXことから、凍結乾燥注射剤として開発が行われた。

2) 製造方法

製剤は、薬液調製、無菌ろ過、充てん、凍結乾燥、巻き締め及び包装の各工程により製造される。XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが重要工程とされ、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXに管理項目及び管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収<IR>スペクトル）、pH、純度試験（溶状、類縁物質<液体クロマトグラフィー（HPLC）>）、水分、製剤均一性（XXXXXXXXXX）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表1のとおりである。1バイアル中に原薬XXXX mg が充てんされた製剤を用いた光安定性試験の結果、製剤及び再調製溶液は光に対して安定であった。また、XXXXヶ月間XXXXXXXXXX製剤を注射用水 2.1 mL に溶解した再調製溶液は、25℃でXX時間保存したとき、安定であった。

表1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 (申請製造所) 3ロット	25℃	60% RH	ガラスバイアル (10 mL) / XXXXXXXXXX ゴム製ゴム栓 /アルミシール (市販予定製剤と同一)	XX ヶ月
	実生産 (申請製造所) 3ロット				3ヶ月
加速試験	実生産 (申請製造所) 2ロット	40℃	75% RH	ガラスバイアル (10 mL) / XXXXXXXXXX ゴム製ゴム栓 /アルミシール (XXXXXXXXXX) (XXXXXXXXXX)	6ヶ月
	実生産 (XXXX) 3ロット				6ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、XXXXゴム製のゴム栓及びアルミシールにより気密された 10 mL のガラスバイアルで室温保存するとき XXヶ月と設定された。また、再調製溶液について、調製後は室温で保存し1時間以内に使用することとされた。

<審査の概略>

機構は、市販予定製剤と同一の包装形態で実施された加速試験が3ヶ月時点までしか実施されていないことから、本剤の貯蔵方法及び有効期間の設定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、市販予定製剤とはXXXXが異なるロット（XXXXXXXXXX）の

加速試験成績（6ヶ月；表1）を提示した上で、当該ロットと市販予定製剤の加速試験成績では3ヶ月時点までの各測定項目の経時推移が類似していることから、市販予定製剤についても加速試験条件下で6ヶ月間安定であると推定されることを説明した。その上で申請者は、市販予定製剤の長期保存試験において■ヶ月間安定であることが確認されていることから、本剤の保存条件を室温保存、有効期間を■年と設定することは可能と考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、製剤の規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

本薬の効力を裏付ける試験として、本薬経口剤の初回承認申請時から新たな試験は実施されていない。本申請においては、副次的薬理試験として、体重並びに耐糖能及び糖代謝に及ぼす影響を評価した試験成績が提出され、安全性薬理試験として、ヒト心臓イオンチャンネルに及ぼす影響を評価した公表文献が提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 副次的薬理試験

1) 体重に及ぼす影響

本薬がラットの体重増加に及ぼす影響について、皮下投与（s.c.）（0.1～2.5 mg/日（浸透圧ミニポンプを使用して持続投与）又は0.1～5 mg/kg）もしくは経口投与（p.o.）（2 mg/kg/日）により検討された。

本薬（0.1～1.75 mg/日、s.c.、10日間持続投与）により、雌性ラットでは0.5及び1.75 mg/日群で体重増加量の高値が認められたが、雄性ラットではいずれの用量群においても体重増加に対する影響は認められなかった（4.2.1.2.1）。

雌性ラットにおいて、本薬（①0.5～2.5 mg/日、s.c.、14日間持続投与又は②0.1及び0.3 mg/日、s.c.、19日間持続投与）により0.3 mg/日以上用量群で体重増加量の高値が認められた（4.2.1.2.2）。

雌性ラットにおいて、本薬（2 mg/kg、p.o.、31日間投与）により累積摂餌量、体重増加量及び体脂肪増加量の高値が認められた。これらのラットに対して、本薬（2 mg/kg、p.o.）及びカンナビノイド1（CB1）受容体拮抗薬（0.5及び2.5 mg/kg、p.o.）をさらに12日間併用投与したところ、CB1受容体拮抗薬（2.5 mg/kg）併用群では他の投与群と比較して体脂肪変化量の低値が認められた（4.2.1.2.3）。

雌性ラットにおいて、本薬（2 mg/kg、p.o.）を14日間単独投与又は本薬（2 mg/kg、p.o.）及びCB1受容体拮抗薬（0.5及び2.5 mg/kg、p.o.）を14日間併用投与したところ、本薬単独群で認められた体重増加量及び体脂肪増加量の高値はCB1受容体拮抗薬の併用により抑制される傾向が認められた（4.2.1.2.4）。

雌性ラットにおいて、本薬（2 mg/kg、p.o.、14日間投与）により累積摂餌量、体重増加量、体脂肪増加量及び除脂肪体重増加量の高値が認められた。これらのラットに対して、本薬（2 mg/kg、p.o.）及びオピオイド受容体拮抗薬（1及び3 mg/kg、p.o.）をさらに14日間併用投与したところ、オピオイド受容体拮抗薬（3 mg/kg）併用群では本薬単独群と比較して体脂肪変化量の低値が認められた（4.2.1.2.5）。

雌性ラットにおいて、主要栄養素（タンパク質、炭水化物及び脂質）飼育下で、本薬（2 mg/kg、p.o.、14日間投与）により体重増加量及び体脂肪増加量が高値を示す傾向が認められたが、栄養素選好性への

明らかな影響は認められなかった (4.2.1.2.6)。

雌性ラットにおいて、オランザピンパモ酸塩一水和物¹⁾ (160 mg/kg、s.c.、単回投与) により投与 6 日後の累積摂餌量及び体重増加量の高値が認められたが、血漿中グレリン濃度への影響は認められなかった (4.2.1.2.8)。

雄性ラットにおいて、本薬 (0.1~5 mg/kg、s.c.、単回投与) により視床下部外側野において全オレキシン発現細胞に対する Fos 及びオレキシン共発現細胞の割合の高値が認められた (4.2.1.2.9)。

2) 糖尿病の進行に及ぼす影響 (4.2.1.2.7)

雄性 Zucker 糖尿病肥満ラット (7 週齢) において、オランザピンパモ酸塩一水和物¹⁾ (160 mg/kg、s.c.、2 週おきに 4 回投与) により、溶媒群で認められた摂餌量の増加、血糖値の上昇及び血漿中インスリン濃度の低下は抑制される傾向を示した。

(2) 安全性薬理試験

本剤投与時のヒトでの推定最大曝露量 (最高血漿中濃度 (C_{max}) : 128 ng/mL、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) : 1337 ng·h/mL)²⁾ が、経口剤の初回承認申請時に提出された一般薬理試験における推定最大曝露量 (マウス一般薬理試験 (中枢神経系及び消化器系: ホ-25 及び 31) では C_{max} : 281 ng/mL、AUC: 1015 ng·h/mL、ラット一般薬理試験 (心血管系: ホ-30) では C_{max} : 761 ng/mL、AUC: 2940 ng·h/mL、ラット一般薬理試験 (泌尿器系: ホ-32 及び 33) では C_{max} : 381 ng/mL、AUC: 1470 ng·h/mL) の C_{max} を上回らないことが確認されていることから、本薬のヒト心臓イオンチャネルに及ぼす影響を評価した試験の成績のみが、参考資料として提出された。機構は、当該試験が安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号審査管理課長通知) が発出される以前に GLP 非準拠で実施された試験であること等を考慮し、提出された試験成績を参考として評価することとした。

1) 心血管系に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3.1)

本薬並びに本薬の代謝物である 2-ヒドロキシ体及びデスメチル体は、hERG 電流に対して抑制作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ 0.231 μ M、11.6 μ M 及び 14.2 μ M であった。また、本薬の I_{Na} 電流、 I_{to} 電流、 I_{sus} 電流及び I_{K1} 電流に対する抑制作用の IC_{50} は、いずれも 100 μ M 以上であった。

< 審査の概略 >

機構は、本薬が体重及び耐糖能に影響を与えることは、経口剤の臨床試験成績、製造販売後データ等から既に示されており、提示された副次的薬理試験成績からは本薬の体重増加に関連する新たなリスクは示唆されていないと考える。また、本剤の薬物動態学的特徴を踏まえると、本剤投与時の C_{max} は本薬経口剤投与時よりも高くなると想定されるが、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系等に及ぼす影響については、臨床試験成績を踏まえて判断したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

イヌ及びサルにおける吸収及び排泄に関する試験成績が提出された。イヌ及びサルの血漿中未変化体

¹⁾ 本薬の血漿中濃度が持続的に維持されるように合成されたオランザピン (遊離塩基) の塩違い化合物であり、ラットに当該化合物 (100 mg/kg) を単回筋肉内投与したとき、約 50 ng/mL の血漿中未変化体濃度が 14 日間維持されることが確認されている。

²⁾ 日本人健康成人に本剤を投与した LOBJ 試験について、平均血漿中未変化体濃度データを用いて重ね合わせ法によりシミュレーションを行い、本剤を 1 日 2 回投与 (初回投与 2 時間後に追加投与) したときの定常状態における C_{max} 及び AUC の推定値。

濃度は液体クロマトグラフィー/電気化学検出 (HPLC-EC) 法によりバリデートされた方法で測定された (定量下限: 1 ng/mL)。¹⁴C 標識体 (本薬) を用いた試験における生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

(1) 吸収

雌性イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回筋肉内又は静脈内投与したとき、血液中及び血漿中放射能並びに血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであり、血漿中放射能の AUC における血漿中未変化体の割合は筋肉内投与時で 20 %、静脈内投与時で 14 %であった。両投与経路における血漿中未変化体の AUC の比較により、筋肉内投与後の本薬の吸収は良好であると考えられている (4.2.2.2.1、4.2.2.2.2)。

表 2 イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) を単回筋肉内又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	測定対象	C _{max} (ng ^{a)} /mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	AUC ^{c)} (ng ^a ·h/mL)
筋肉内投与 ^{d)}	血液中放射能	2280 ± 717	0.83 ± 0.29	4.9 ± 0.70 (1~12) 22.2 ± 3.63 (12~48) 68.7 ± 7.40 (48~168)	34769 ± 12578
	血漿中放射能	1156 ± 422	1.0 ± 0.0	7.4 ± 0.1 (1~12) 16.3 ± 1.28 (12~48) 73.5 ± 11.3 (48~168)	19493 ± 7044
	血漿中未変化体	744 ± 353	0.7 ± 0.3	10.7 ± 1.47 (12~48)	3818 ± 832
静脈内投与	血液中放射能	2126 ± 185	0.36 ± 0.14	72.67 ± 6.17 (36~120)	32601 ± 3325
	血漿中放射能	1145 ± 113	0.39 ± 0.31	31.54 ± 1.45 (24~72)	18813 ± 1500
	血漿中未変化体	871 ± 139	0.08 ± 0.00	6.00 ± 0.76 (3~36)	2633 ± 601

各投与経路につき 3 例

a) 放射能については ng eq. ¹⁴C

b) 括弧内の数値 (h) は算出に用いた投与後時間の範囲

c) 筋肉内投与は投与 0.5 時間後から定量可能な濃度が得られた最後の測定時点、静脈内投与は投与 0.08 時間後から定量可能な濃度が得られた最後の測定時点の範囲で算出

d) 平均値 ± 標準偏差

雌性サルに本薬 0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg を単回筋肉内又は本薬 1.0、2.0 及び 4.0 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、経口投与時と比較して筋肉内投与時では最高濃度到達時間 (t_{max}) が短縮し、本薬 1.0 mg/kg を筋肉内投与したときの C_{max} は経口投与時の 10 倍、AUC_{0-t} は 3 倍であった。また、本薬 0.3 及び 1.0 mg/kg を筋肉内投与したときの C_{max} は同程度であり、本薬 4.0 mg/kg を経口投与したときの AUC_{0-t} は用量比以上に上昇した (4.2.2.2.3)。

表 3 サルに本薬を単回筋肉内又は経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
筋肉内投与	0.1	176.7 ± 70.5	0.17 ± 0.00	2.16 ± 0.30	129.5 ± 34.9
	0.3	461.7 ± 185.2	0.17 ± 0.00	2.58 ± 0.40	206.9 ± 39.0
	1.0	409.4 ± 53.7	0.39 ± 0.11	2.45 ± 0.28	513.5 ± 91.5
経口投与	1.0	40.4 ± 7.1	1.67 ± 0.33	2.46 ± 0.27	153.3 ± 31.4
	2.0	67.0 ± 12.7	2.00 ± 0.00	2.65 ± 0.34	300.9 ± 57.0
	4.0	154.5 ± 23.1	3.00 ± 1.53	3.06 ^{a)}	933.9 ± 59.2

各群 3 例

a) 2 例の値

雌雄イヌに本薬 0.5、1.25 及び 2.5 mg/kg/日を 1 ヶ月間反復筋肉内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、性差は認められなかった。AUC は用量の増加に伴って上昇し、試験 0 日目と試験 29 日目との間で大きな差異は認められなかったことから、蓄積は生じないものと考えられている (4.2.2.2.4)。

表4 イヌに本薬を1ヶ月反復筋肉内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg/日)	評価 時期	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		t _{1/2} (h)		AUC ^{a)} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0.5	0日目	64.3±3.2	54.7±8.9	0.25±0.0	0.25±0.0	2.8±0.7	2.7±0.4	169.0±28.3	123.1±18.2
	29日目	55.3±9.2	56.6±19.6	0.4±0.1	0.8±0.3	4.2±0.7	3.8±0.7	237.9±16.9	172.5±18.4
1.25	0日目	128.5±4.3	163.8±17.8	0.25±0.0	0.25±0.0	2.8±0.3	3.4±0.6	362.5±62.0	471.8±2.9
	29日目	116.3±7.3	168.8±9.4	0.4±0.1	0.5±0.0	4.0±0.3	3.9±0.4	389.0±33.6	519.5±16.7
2.5	0日目	327.0±13.2	289.0±23.0	0.25±0.0	0.25±0.1	4.5±0.5	3.4±0.9	1197.2±143.4	917.6±179.1
	29日目	368.1±10.0	356.4±40.6	0.5±0.0	0.5±0.0	4.2±0.7	4.0±0.9	1339.5±119.2	1185.7±156.0

雌雄各3例

a) 定量可能な濃度が得られた測定時点の範囲で算出

(2) 排泄

雌性イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、投与 168 時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 46.1 及び 42.2 % が排泄された (4.2.2.2.1)。

雌性イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までの尿及び糞中にそれぞれ投与放射能の 39.7 及び 37.4 % が排泄された (4.2.2.2.2)。

<審査の概略>

(1) 筋肉内投与時の分布及び代謝について

機構は、筋肉内投与時の分布及び代謝に関する検討を不要と判断した根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤と本薬経口剤の薬物動態学上の主な相違点は、筋肉内投与後の吸収速度が急速な点であるが、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.3.1.2: LOAC 試験) において検討した投与量での AUC は両投与経路とも類似しており、本薬経口剤投与における初回通過効果は大きくない又は筋肉内投与後のバイオアベイラビリティが本薬経口剤投与後と同程度であると考えられること、本剤投与後に尿中に検出された代謝物の種類及びその生成比は本薬経口剤投与時と類似しており、代謝物プロファイルに投与経路による本質的な差が認められなかったことから (「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略>」の項参照)、本薬が吸収された後の分布及び代謝に投与経路による違いは生じないと考えられ、筋肉内投与時の分布及び代謝に関する検討は不要と判断したことを説明した。

機構は、臨床薬理試験において示された本剤の薬物動態学的特徴から、非臨床試験において筋肉内投与時の分布及び代謝を検討しなかったことが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考え、申請者の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施されている。

(1) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、イヌ 1 ヶ月間筋肉内投与試験が実施された。ヒトでの推定最大曝露量²⁾ は C_{max}: 128 ng/mL、AUC: 1337 ng·h/mL であり、イヌ 1 ヶ月間筋肉内投与試験 (4.2.3.2.1) の無毒性量 (0.5 mg/kg/日) における C_{max} 及び AUC はそれぞれ 56.0 ng/mL 及び 234.8 ng·h/mL であったことから、安全

域はいずれも1倍を下回ったが、認められた所見は経口剤の初回承認申請時に実施した経口投与毒性試験と同様のものであり（一般状態の変化及び心拍数の増加）、本薬の薬理作用に関連すると考えられることから、本剤による新たなリスクを示唆するものではないと考えられている。また、投与部位の刺激性については、本薬群と対照群とで違いは認められなかった。

1) イヌ1ヶ月間筋肉内投与試験 (4.2.3.2.1)

イヌ（雌雄各3例/群）に本薬0.5、1.25及び2.5 mg/kg/日を1ヶ月間後肢大腿後部に筋肉内投与したとき、本薬投与に関連した死亡動物は認められなかった。すべての本薬群で縮瞳、活動性の低下、運動失調、頭部を押し付ける動作が認められ、1.25 mg/kg/日以上雌雄で振戦、心拍数の増加、2.5 mg/kg/日の雌雄で嗜眠、雌で間代性痙攣が認められた。以上より、1.25 mg/kg/日で認められた振戦を毒性所見と判断したことから、無毒性量は雌雄ともに0.5 mg/kg/日と判断されている。

(2) 局所刺激性試験

1) *in vitro* 局所刺激性試験 (4.2.3.6.1)

ラット骨格筋芽細胞株を本薬1.7、4.2、5.1及び8.4 mg/mLで1時間処理して、細胞内クレアチニンキナーゼ（CK）含量を指標として局所刺激性を評価したとき、1.7 mg/mLで軽度、4.2 mg/mL以上で中等度の刺激性が認められた。

2) *in vivo* 局所刺激性試験 (4.2.3.6.2)

ウサギ（雌雄各4例/群）に本薬1.7、4.2及び8.4 mg/mLを脊柱起立筋内に筋肉内投与したとき、すべての本薬群で筋組織の壊死及び鉍質沈着が認められ、8.4 mg/mL群で血清CK値の高値が認められた。以上より、いずれの濃度においても本薬の骨格筋に対する刺激性は軽度であると判断されている。

<審査の概略>

(1) 注射部位の刺激性について

機構は、本剤の注射部位への刺激性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験から本薬は濃度依存的な刺激性を有することが示唆されたが、市販予定製剤の調製濃度（5 mg/mL）よりも高濃度（8.4 mg/mL）の製剤を動物に投与した際に認められた投与部位の所見は軽度であったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）において、注射部位有害事象³⁾は認められなかったこと、海外臨床試験（5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）では0.9%（3/316例）に注射部位疼痛が認められたが、いずれも軽度又は中等度であったことから、臨床的に大きな問題となる可能性は低く、添付文書等において注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

³⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

注射部位萎縮、注射部位運動障害、注射部位壊死、注射部位炎症、注射部位潰瘍、注射部位痂皮、注射部位過敏反応、注射部位からの吸収不良、注射部位関節運動障害、注射部位関節腫脹、注射部位関節滲出液、注射部位関節疼痛、注射部位関節熱感、注射部位関節の炎症、注射部位関節発赤、注射部位感染、注射部位乾燥、注射部位丘疹、注射部位虚血、注射部位血管炎、注射部位血管外漏出、注射部位血腫、注射部位結節、注射部位血栓、注射部位硬結、注射部位光線過敏反応、注射部位紅斑、注射部位刺激感、注射部位湿疹、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位腫瘤、注射部位小水疱、注射部位静脈炎、注射部位神経損傷、注射部位蕁麻疹、注射部位石灰化、注射部位線維症、注射部位線条、注射部位蒼白、注射部位そう痒感、注射部位損傷、注射部位知覚異常、注射部位知覚消失、注射部位知覚不全、注射部位疼痛、注射部位熱感、注射部位嚢胞、注射部位膿疱、注射部位膿瘍、注射部位斑、注射部位癬痕、注射部位反応、注射部位肥厚、注射部位皮膚炎、注射部位皮膚剥脱、注射部位びらん、注射部位不快感、注射部位浮腫、注射部位分泌物、注射部位変色、注射部位蜂巣炎、注射部位発疹、注射部位無菌性膿瘍、注射部位リコール反応、注射部位リンパ節腫脹、注射部位冷感、注射部位裂傷

機構は、以上の申請者の説明を了承するが、注射部位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が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、外国で実施された相対的バイオアベイラビリティ (BA) に関する試験 (参考 5.3.1.1.1: LOAW 試験、参考 5.3.1.1.2: HGIO 試験) の成績等が提出された。血漿中未変化体濃度は、HPLC-EC 法 (定量下限: 0.25 ng/mL) を用いてバリデートされた方法で測定された。特に記載のない限り、本剤は注射用水を用いて調製したものであり、薬物動態パラメータは平均値で示されている。

(1) バイオアベイラビリティ (BA)

<外国人における成績>

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 22 例) を対象に、本剤 5 mg を 4 時間毎に 2 回筋肉内投与又は本薬経口剤 10 mg (5 mg 錠 2 錠) を単回投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は 2 回筋肉内投与後で 23.7 ng/mL、単回経口投与後で 15.1 ng/mL であり、 $AUC_{0-120\text{ h}}$ はそれぞれ 487 ng·h/mL 及び 462 ng·h/mL であった (参考 5.3.1.1.1)。

外国人健康成人男性 18 例を対象に、本剤 5 mg (注射用水又は 0.33 % 塩化ナトリウム水溶液で溶解) を単回筋肉内投与又は本薬経口剤 5 mg (5 mg 錠 1 錠) を単回経口投与したとき、経口投与時に対する筋肉内投与 (注射用水で溶解) 時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 4.50 [3.73, 5.43] 及び 1.11 [1.04, 1.18]、経口投与時に対する筋肉内投与 (0.33 % 塩化ナトリウム水溶液で溶解) 時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比とその 90 % 信頼区間はそれぞれ 5.59 [4.63, 6.74] 及び 1.23 [1.15, 1.31] であり、筋肉内投与時では経口投与時と比較して C_{max} は約 5 倍、 AUC_{0-inf} は同程度であった。また、経口投与時及び筋肉内投与 (注射用水又は 0.33 % 塩化ナトリウム水溶液で溶解) 時の t_{max} の中央値はそれぞれ 3.5 h、0.25 h 及び 0.17 h であり、筋肉内投与時では経口投与時と比較して t_{max} が短縮した (参考 5.3.1.1.2)。

<審査の概略>

機構は、本剤のバイオアベイラビリティに対する投与部位の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人健康成人を対象として本剤の投与部位⁴⁾の影響を検討した臨床薬理試験 (参考 5.3.1.1.2) において、臀部投与時に対する三角筋部投与時の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比とその 95 % 信頼区間はそれぞれ 1.4 [0.90, 2.12] 及び 1.3 [1.04, 1.55] であり、三角筋部投与時に曝露量が高くなる傾向が認められているものの、臀部に投与した被験者と三角筋部に投与した被験者における経口剤投与時の薬物動態の差異を考慮すると、臀部及び三角筋部への単回筋肉内投与時の薬物動態パラメータに実質的な差はないと考えられたことを説明した。その上で申請者は、本剤は筋肉内で有効成分を長時間保持させることを目的とした製剤ではなく、筋肉内投与後に本薬は速やかに吸収されることから、投与部位は本剤の薬物動態に大きな影響を与えないと考えられること、また上記試験において、有害事象の発

⁴⁾ 臀部に投与された被験者と三角筋部に投与された被験者は異なる。

現率及び重症度は投与部位の違いにより大きく異ならなかったことを考慮すると、医師の判断により本剤の投与部位を選択することは許容可能と考えることを説明した。

機構は、現在得られているデータからは、本剤の投与部位を規定しないことにより臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、投与部位による有効性及び安全性への影響について、製造販売後調査においても情報を収集することが適切と考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.1: HGJM 試験、5.3.4.1.1: LOBJ 試験) 及び日本人統合失調症患者を対象とした試験 (5.3.3.2.1: RAPK 試験) 成績が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.3.1.2: LOAC 試験、参考 5.3.3.3.1: LOBI 試験)、外国人統合失調症患者を対象とした試験 (参考 5.3.3.2.2: LOAR 試験、参考 5.3.5.2.2: LOAT 試験、参考 5.3.5.2.3: HGJA 試験) 及び薬物相互作用試験 (参考 5.3.3.4.1: LOAV 試験) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤は注射用水を用いて調製したものであり、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

また、QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する検討(非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について (平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)) について、本剤に関する QT/QTc 評価試験は実施されていないが、イヌ 1 ヶ月間筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2.1)⁵⁾ においてヒトでの推定最大曝露量²⁾ と比較して C_{max} に関して約 8.1 倍の安全域が確保されていること、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連した有害事象⁶⁾ について、国内外臨床試験成績 (国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) においては、本剤 2.5 mg 投与で心電図 QT 延長及び薬物離脱性痙攣が 1 例ずつ認められたのみであること、海外製造販売後データ (2001 年 7 月 2 日～2011 年 3 月 31 日、推定曝露患者数 2,646,767 例) においても QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連した有害事象の発現は 48 件 (失神 18 件、痙攣 10 件、心電図 QT 延長、突然死及び大発作痙攣各 5 件、トルサード ド ポアント及び心室細動各 2 件、心突然死 1 件) であったこと (報告率 (100 人年あたりの報告件数) 0.410) から、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクは低いと判断されている。

機構は、国内外臨床試験において QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連した有害事象はほとんど認められておらず、本薬経口剤を上回るリスクは示唆されていないと考えるが、海外製造販売後データにおいては突然死等の事象も報告されていることから、QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用に関連した有害事象の発現状況については、今後も情報を集積し検討していく必要があると考える。

(1) 健康成人における検討

<日本人における成績>

⁵⁾ t_{max} (投与後 0.5 時間) とは異なる時点 (投与 1 時間後) に心電図測定が実施され、心電図測定時の血漿中未変化体濃度は C_{max} の約 80% に相当する濃度 (290 ng/mL) であった。

⁶⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

心電図 QT 延長、QT 延長症候群、トルサード ド ポアント、突然死、心突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、間代性痙攣、強直性痙攣、局在性痙攣、痙攣、前弯痙攣、大発作痙攣、低血糖性痙攣、熱痙攣、熱性痙攣、薬物離脱性痙攣、失神

日本人健康成人男性 18 例を対象に、本剤 1、2 及び 4 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は用量の増加に伴って上昇した (5.3.3.1.1)。

表 5 日本人健康成人男性に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}^b$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
1 mg	8.31 (50.2)	0.250 (0.170, 0.250)	25.1 (21.8)	69.7 (28.3)
2 mg	14.5 (37.4)	0.250 (0.170, 0.500)	23.5 (12.4)	123 (22.0)
4 mg	41.1 (33.3)	0.250 (0.170, 0.500)	24.0 (7.90)	247 (10.8)

平均値 (変動係数 (%))、各群 4 例

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 幾何平均値 (幾何変動係数 (%))

日本人健康成人男性 12 例を対象に、本剤 1、2 及び 4 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-inf} は用量の増加に伴って上昇した (5.3.4.1.1)。

表 6 日本人健康成人男性に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}^b$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
1 mg	7.22 (38.9)	0.250 (0.250, 0.750)	22.2 (31.8)	59.1 (29.9)
2 mg	14.3 (32.7)	0.250 (0.250, 0.500)	25.7 (25.6)	131 (30.5)
4 mg	32.3 (30.0)	0.250 (0.170, 0.500)	25.7 (21.4)	263 (24.2)

平均値 (変動係数 (%))、評価例数 12 例

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 幾何平均値 (幾何変動係数 (%))

<外国人における成績>

中国人及び白人健康成人男性各 13 例を対象に、本剤 1、2 及び 4 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、いずれの人種においても C_{max} 及び AUC_{0-inf} は用量の増加に伴って上昇した (参考 5.3.3.3.1)。

表 7 外国人健康成人男性に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}^b$ (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)
中国人 (13 例)				
1 mg ^{c)}	6.07 (40.6)	0.375 (0.170, 0.750)	28.2 (12.6)	75.2 (14.1)
2 mg ^{c)}	15.6 (39.8)	0.250 (0.170, 0.500)	29.1 (13.1)	161 (12.4)
4 mg	39.7 (38.4)	0.250 (0.170, 0.500)	28.9 (8.49)	339 (11.7)
白人 (13 例)				
1 mg ^{c)}	5.16 (42.7)	0.250 (0.170, 0.750)	26.1 (16.9)	52.5 (17.3)
2 mg	12.1 (20.3)	0.250 (0.170, 0.500)	26.7 (18.9)	121 (24.0)
4 mg ^{c)}	28.1 (34.3)	0.250 (0.170, 0.500)	26.5 (15.1)	259 (15.4)

平均値 (変動係数 (%))

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 幾何平均値 (幾何変動係数 (%))

c) 12 例

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 36 例) を対象に、本剤 0.1~4 mg を単回筋肉内投与又は本薬経口剤 5 及び 10 mg (5 mg 錠 1 錠又は 2 錠) を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、経口投与時と比較して筋肉内投与時では t_{max} が短縮した。また、同用量の本薬を投与したときの C_{max} は、経口投与時より筋肉内投与時で約 3~4 倍高くなると考えられている。なお、本剤 4 mg 筋肉内投与時及び本薬経口剤 10 mg 投与時の、尿中代謝物の尿中未変化体に対する相対量比は、4'-N-デスメチル体について 0.01~0.64 及び 0.01~0.57、4'-N-オキシド体について 0.12~5.34 及び 0.06~8.97、10-N-グルクロン酸抱合体について 0.06~4.69 及び 0.18~17.62 であった (参考 5.3.3.1.2)。

表8 外国人健康成人男性に本薬を単回筋肉内投与又は単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
筋肉内投与	0.1 mg (4)	0.785 (97.9)	0.51 (0.25, 1.00)	—	0.260 (31.1)
	0.2 mg (3)	0.569 (9.5)	0.58 (0.25, 0.75)	—	1.06 (84.7)
	0.4 mg (5)	1.13 (58.7)	0.27 (0.17, 0.50)	—	2.13 (81.7)
	0.5 mg (6)	1.08 (30.4)	0.46 (0.25, 0.50)	—	9.6 (11.3)
	1.0 mg (6)	2.55 (60.7)	0.52 (0.17, 1.50)	—	19.0 (24.1)
	1.5 mg (6)	4.05 (50.2)	0.86 (0.17, 3.0)	—	30.3 (21.4)
	2 mg (22)	6.93 (42.2)	0.35 (0.17, 0.75)	37.6 (17.0, 79.0) ^{b)}	66.3 (36.8)
	3 mg (6)	8.84 (33.9)	0.52 (0.17, 1.00)	25.4 (14.8, 35.0) ^{c)}	85.2 (47.0)
経口投与	4 mg (15)	20.2 (47.0)	0.27 (0.17, 0.50)	33.7 (21.7, 62.4) ^{d)}	141.4 (36.0)
	5 mg (9)	4.54 (31.6)	6.1 (3.0, 10.0)	38.5 (26.8, 54.4)	163.3 (32.4)
	10 mg (6)	13.6 (28.8)	2.92 (1.5, 5.0)	29.8 (23.2, 40.2)	384.2 (47.6)

平均値 (変動係数 (%))

— : 算出せず

a) 平均値 (最小値, 最大値)

b) 19 例、c) 3 例、d) 12 例

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 9 例) を対象に、本剤 10 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体は投与 0.23~1.02 時間後に C_{max} (29.8 ng/mL (41.5 %)) に達し、t_{1/2} は 42.4 h (19.2 %)、AUC_{0-inf} は 660 ng·h/mL (51.5 %) であった (いずれも幾何平均値 (幾何変動係数 (%))) (5.3.3.2.1)。

<外国人における成績>

外国人統合失調症患者 26 例を対象に、本剤 2.5~10 mg を 3 日間反復筋肉内投与⁷⁾ したとき、投与 1 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量の増加に伴って上昇した (参考 5.3.3.2.2)。

表 9 外国人統合失調症患者に本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (投与 1 日目)

投与量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
2.5 mg (4)	9.44 ± 2.78	0.29 ± 0.14	68.7 ± 18.5
5 mg (6)	19.9 ± 8.66	0.22 ± 0.04	128.6 ± 46.9
7.5 mg (6)	23.0 ± 15.2	1.08 ± 1.45	178.5 ± 29.6
10 mg (10)	33.0 ± 15.4	0.47 ± 0.59	248.2 ± 83.5

外国人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 20 例) を対象に、本剤 2.5~10 mg を少なくとも 3 回反復筋肉内投与⁸⁾ した後、本薬経口剤 5~20 mg (5 mg 錠 1~4 錠) を 1 日 1 回少なくとも 7 日間反復経口投

⁷⁾ 各グループの投与量及び投与回数は以下のとおりであり、治験薬の反応をみて治験担当医師と治験依頼者の医学専門家が合意した上で決定した。なお、1 回の最大投与量は 10 mg、2 日目以降の 1 日最大投与量は 20 mg (1 日目は規定量の 1 回投与)、7.5 又は 10 mg 投与後は次の投与まで少なくとも 4 時間の投与間隔を設けることとされた。

グループ 1 : 投与 1 日目は 2.5 mg を単回投与、投与 2 日目は 2.5 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 4 時間)、投与 3 日目は 2.5 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 2 時間)

グループ 2 : 投与 1 日目は 5 mg を単回投与、投与 2 日目は 5 又は 7.5 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 4 時間)、投与 3 日目は 5 又は 7.5 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 2~4 時間)

グループ 3 : 投与 1 日目は 5 又は 7.5 mg を単回投与、投与 2 日目は 5~10 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 4~6 時間)、投与 3 日目は 5~10 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 2~4 時間)

グループ 4 : 投与 1 日目は 5~10 mg を単回投与、投与 2 日目は 5~10 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 4~6 時間)、投与 3 日目は 5~10 mg を 1~4 回投与 (投与間隔は 2~4 時間)

⁸⁾ 1 回の最大投与量は 10 mg (初回投与量は原則 7.5 mg)、1 日最大投与量は 20 mg、1 日最大投与回数は 4 回、最長 3 日間投与、7.5 又は 10 mg 投与後は次の投与まで少なくとも 2 時間の投与間隔を設けることとされ、投与量及び投与回数は治験薬の反応をみて治験担当医師と治験依頼者の医学専門家が合意した上で決定した。

与⁹⁾したとき、血漿中未変化体濃度は経口投与開始前に定常状態には到達していないと考えられるものの、同一投与量であれば筋肉内投与時と経口投与時とで血漿中未変化体濃度に大きな差は認められなかった（参考 5.3.5.2.2）。

外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 10 mg を 1 回筋肉内投与後、鎮静の程度と忍容性に問題がない限り 4 時間以上の投与間隔を設けて初回投与 4～20 時間後の間に本薬 10 mg を 2 回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、投与回数が増えるごとに C_{max} の上昇が認められたが（20 例の平均値）、一部の患者では上昇が認められなかった。（参考 5.3.5.2.3）。

表 10 外国人統合失調症患者に本剤 10 mg を反復筋肉内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-4h} (ng·h/mL)
初回投与	27.1 ± 17.6	0.98 ± 1.31	45.2 ± 15.2
2 回目投与	29.5 ± 12.6	1.54 ± 1.54	79.5 ± 19.0
3 回目投与	41.5 ± 18.6	0.98 ± 1.10	115 ± 28.9

2 回しか投与されなかった 4 例を除く 20 例のデータ

(3) 薬物相互作用

1) ロラゼパム

外国人健康成人（薬物動態評価例数 11 例）を対象に、本剤 5 mg 及びロラゼパム 2 mg をそれぞれ単独又は併用¹⁰⁾にて単回筋肉内投与したとき、血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（ロラゼパム併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.83 [0.63, 1.10] 及び 0.93 [0.82, 1.05] であり、ロラゼパムの併用により C_{max} が低下した。また、血漿中ロラゼパムの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.96 [0.89, 1.03] 及び 1.00 [0.93, 1.08]、血漿中総ロラゼパム（ロラゼパム+ロラゼパムグルクロン酸抱合体）の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値の比（本剤併用時/非併用時）とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.03 [0.96, 1.10] 及び 0.99 [0.92, 1.07] であり、本剤の併用による影響は認められなかった。なお、DSST (Digit Symbol Substitution Test) 及び傾眠（有害事象）の発現状況による薬力学的評価では、本剤とロラゼパムの併用により、それぞれの単独投与時と比較すると DSST スコアの減少が大きくなり、傾眠の持続時間が延長した（参考 5.3.3.4.1）。

< 審査の概略 >

(1) 薬物相互作用について

機構は、本剤投与時では本薬経口剤投与時と比較して C_{max} が高くなることを踏まえて、本剤投与時に予測される薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験より、本薬が CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害する可能性は低いことが示されており（経口剤の初回承認申請時資料 へ-37、へ-38）、本剤投与時に想定される最高血漿中未変化体濃度の予測値 (247 ng/mL (0.79 μM)) の非結合型濃度 (0.055 μM) は経口剤投与時と同様、各 CYP 分子種に対する阻害定数 (36～920 μM) よりも低値を示し、本剤による阻害の程度は本薬経口剤と大きく変わらないと推定されたことを説明した。また申請者は、本剤がロラゼパム筋注の薬物動態に影響を及ぼさないこと（参考 5.3.3.4.1）、本薬経口剤がジアゼパム（主な

⁹⁾ 初回投与量は治験担当医師が原則 10～20 mg の範囲で決定した。筋肉内投与及び経口投与が同日に行われる場合には、両投与経路による本薬の投与量の合計が 20 mg を超えないこととされた。

¹⁰⁾ 本剤投与 1 時間後にロラゼパム筋注を投与することと設定された。

代謝酵素: CYP3A4 及び CYP2C19)、イミプラミン (主な代謝酵素: CYP3A4、CYP1A2 及び CYP2D6)、ワルファリン (主な代謝酵素: CYP2C9) 並びにテオフィリン (主な代謝酵素: CYP1A2) の薬物動態に影響を及ぼさないこと(経口剤の初回承認申請時資料 へ-参考 11 (HGAE 試験)、へ-参考 13 (HGAQ 試験)、へ-参考 15 (HGBE 試験) 及びへ-参考 20 (HGCB 試験)) から、本剤に関連する薬物相互作用の可能性は、本薬経口剤で想定される薬物相互作用と大きな相違はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤に関連する薬物相互作用については、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。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: RA01 試験、5.3.5.1.1: RA02 試験)、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験)、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.1.1: HGJM 試験、5.3.3.2.1: RAPK 試験、5.3.4.1.1: LOBJ 試験) の成績が提出された。特に記載のない限り、各試験で使用された製剤は注射用水を用いて調製され、プラセボとして生理食塩水が使用された。

(1) 国内第Ⅰ相試験

1) 健康成人における単回投与試験① (5.3.3.1.1: HGJM 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 18 例) を対象に、本剤を単回筋肉内投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験が実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 1、2、4 mg (いずれも 5 mg/mL) 又はプラセボを単回筋肉内投与すると設定された。

総投与例数 18 例 (プラセボ群 6 例、1 mg 群 4 例、2 mg 群 4 例、4 mg 群 4 例) 全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は傾眠 (プラセボ群 0 例、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群各 4 例) が認められ、いずれも因果関係は否定されていない。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン (体温、血圧、心拍数及び換気率) 並びに心電図について、臨床的に重要と判断された変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 1~4 mg を単回筋肉内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 健康成人における単回投与試験② (5.3.4.1.1: LOBJ 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 12 例) を対象に、本剤を単回筋肉内投与したときの安全性及び薬物動態を評価するため、無作為化二重盲検 3 用量 3 期交叉比較試験が実施された (薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 1、2 又は 4 mg (それぞれ 2.5、5 又は 10 mg/mL) を単回筋肉内投与すると設定され、休薬期間は 14~35 日と設定された。

総投与症例 12 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は傾眠（1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群各 12 例）が認められ、いずれも因果関係は否定されていない。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（体温、血圧及び心拍数）並びに心電図について、臨床的に重要と判断された変化は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人男性に本剤 1～4 mg を単回筋肉内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

3) 統合失調症患者における単回投与試験 (5.3.3.2.1: RAPK 試験<2006 年 3 月～2006 年 7 月>)

精神運動興奮を有する日本人統合失調症患者（目標症例数 10 例）を対象に、本剤を単回筋肉内投与したときの安全性及び薬物動態を評価するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg (10 mg/mL) を単回筋肉内投与すると設定された。

総投与例数 10 例全例が安全性解析対象であった。なお、本剤投与 30 分後に同意撤回による中止例が 1 例認められた。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は腹痛 1 例が認められたが、因果関係は否定されている。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

バイタルサイン（血圧及び心拍数）について、臨床的に重要と判断された変化は認められなかった。

心電図について、投与 2 時間後に PR 間隔延長 1 例、投与 24 時間後に QRS 間隔延長 1 例がそれぞれ認められた。

以上より申請者は、精神運動興奮を有する日本人統合失調症患者に本剤 10 mg を単回筋肉内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内第Ⅱ相試験

1) 非盲検群間比較試験 (5.3.5.2.1: RA01 試験<2004 年 6 月～2004 年 11 月>)

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition) により統合失調症と診断された日本人患者¹¹⁾（目標症例数 30 例、各群 15 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 7.5 又は 10 mg (いずれも 5 mg/mL) を単回筋肉内投与し、臨床的に必要と判断された場合には、初回投与 2～20 時間後に初回投与量と同量の本剤を 1 回追加投与可能とされ、観察期間は初回投与後 24 時間と設定された。

総投与症例 31 例 (7.5 mg 群 16 例、10 mg 群 15 例) 全例が有効性及び安全性の解析対象集団であった。7.5 mg 群 2 例 (12.5%)、10 mg 群 1 例 (6.7%) において、追加投与が実施された。

主な有効性評価項目である初回投与 2 時間後の PANSS-EC (Positive and Negative Syndrome Scale -Excited Component)¹²⁾ 合計点のベースラインからの変化量 ± 標準偏差は 7.5 mg 群 (評価例数 15 例¹³⁾) -9.93 ± 3.53 、10 mg 群 (15 例) -11.20 ± 3.26 であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、7.5 mg 群 43.8% (7/16 例)、10 mg 群 46.7% (7/15 例) に認

¹¹⁾ PANSS-EC 合計点が 14 点以上かつ少なくとも 1 項目において 4 点以上を示し、抗精神病薬の筋肉内投与による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると治験責任/分担医師が臨床的に判断した患者。

¹²⁾ PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) から衝動性の調節障害、緊張、敵意、非協調性及び興奮の 5 つの評価項目を抽出して構成される評価指標で、各項目について 1 (なし) ～7 (最重度) の 7 段階で評価される。

¹³⁾ 治験薬投与前に併用禁止療法が実施された 1 例を除外。

められたが、死亡例やその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、7.5 mg 群 31.3 % (5/16 例)、10 mg 群 26.7 % (4/15 例) に認められ、主な事象は悪心（7.5 mg 群 2 例、10 mg 群 0 例）、頭痛（7.5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例）、傾眠（7.5 mg 群 1 例、10 mg 群 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、臨床的に重要と判断される変動が認められた患者数は表 11 のとおりであった。

表 11 バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変動

		初回投与 2 時間後		初回投与 24 時間後	
		7.5 mg 群	10 mg 群	7.5 mg 群	10 mg 群
収縮期血圧（臥位）	低値	0 (0/15)	0 (0/15)	0 (0/15)	6.7 (1/15)
	高値	0 (0/10)	8.3 (1/12)	0 (0/12)	0 (0/14)
収縮期血圧（立位）	高値	0 (0/15)	6.7 (1/15)	0 (0/15)	0 (0/15)
	低値	0 (0/15)	7.1 (1/14)	0 (0/15)	0 (0/14)
拡張期血圧（臥位）	高値	0 (0/8)	9.1 (1/11)	0 (0/10)	7.7 (1/13)
	低値	0 (0/15)	0 (0/15)	0 (0/15)	0 (0/15)
脈拍数（臥位）	増加	6.7 (1/15)	0 (0/15)	0 (0/15)	0 (0/15)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

心電図について、投与 2 時間後に QRS 間隔延長（7.5 mg 群 0 例、10 mg 群 1 例）が認められた。

以上より申請者は、日本人統合失調症患者において、本剤 7.5 及び 10mg 群の有効性が示唆され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

2) プラセボ対照群間比較試験 (5.3.5.1.1: RA02 試験<2006 年 4 月~2007 年 5 月>)

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition, Text Revision) により統合失調症と診断された日本人患者¹¹⁾ (目標症例数 160 例、各群 32 例) を対象に、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、本剤 2.5、5.0、7.5、10 mg (それぞれ 2.5、5.0、7.5 又は 10 mg/mL) 又はプラセボを単回筋肉内投与し、臨床的に必要と判断された場合には、初回投与 2~20 時間後に初回投与時と同一の治験薬を 1 回追加投与できるとされ、観察期間は初回投与後 24 時間と設定された。

総投与症例 163 例 (プラセボ群 32 例、本剤 2.5 mg 群 34 例、5.0 mg 群 31 例、7.5 mg 群 34 例及び 10 mg 群 32 例) 全例が FAS (Full Analysis Set) であり、安全性解析対象であった。プラセボ群 1 例 (3.1 %) 及び本剤 2.5 mg 群 3 例 (8.8 %) において、追加投与が実施された。

有効性の主要評価項目である初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量は表 12 のとおりであり、本剤はいずれの用量群もプラセボ群との比較において統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.117$ 、Williams の多重比較法)。

表 12 PANSS-EC のベースライン合計点及び初回投与 2 時間後の変化量 (FAS、LOCF (Last Observation Carried Forward))

投与群	例数	PANSS-EC 合計スコア		変化量	プラセボ群との差とその 95 %信頼区間	p 値 ^{a)}
		ベースライン	初回投与 2 時間後			
プラセボ群	31 ^{b)}	18.0 ± 3.6	13.2 ± 5.2	-4.8 ± 3.4		
2.5 mg 群	34	18.0 ± 3.1	13.5 ± 3.9	-4.6 ± 3.7	0.3 [-1.5, 2.1]	-
5.0 mg 群	31	18.6 ± 3.5	12.3 ± 4.1	-6.3 ± 3.6	-1.2 [-3.1, 0.6]	-
7.5 mg 群	34	18.1 ± 2.5	12.0 ± 3.8	-6.0 ± 4.2	-1.2 [-3.0, 0.6]	-
10 mg 群	31 ^{b)}	17.6 ± 2.5	11.5 ± 3.0	-6.1 ± 4.2	-1.5 [-3.3, 0.4]	0.117

平均値 ± 標準偏差

a) Williams の多重比較法 (有意水準 片側 0.025)

b) 選択除外基準違反によりそれぞれ 1 例を除外。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 25.0 % (8/32 例)、本剤 2.5 mg 群 17.6 % (6/34 例)、5.0 mg 群 19.4 % (6/31 例)、7.5 mg 群 11.8 % (4/34 例)、10 mg 群 18.8 % (6/32 例) に認められた。死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象はプラセボ群 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ

増加・中等度肝機能異常) に認められ、因果関係は否定されていない。

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 18.8 % (6/32 例)、本剤 2.5 mg 群 11.8 % (4/34 例)、5.0 mg 群 12.9 % (4/31 例)、7.5 mg 群 8.8 % (3/34 例)、10 mg 群 15.6 % (5/32 例) に認められ、主な事象は口渴 (プラセボ群 1 例、本剤 2.5 mg 群 0 例、5.0 mg 群 0 例、7.5 mg 群 0 例、10 mg 群 2 例)、血中トリグリセリド増加 (プラセボ群 0 例、本剤 2.5 mg 群 0 例、5.0 mg 群 0 例、7.5 mg 群 2 例、10 mg 群 0 例)、浮動性めまい (プラセボ群 1 例、本剤 2.5 mg 群 1 例、5.0 mg 群 1 例、7.5 mg 群 0 例、10 mg 群 1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 並びに心電図について、臨床的に重要と判断される変動が認められた患者数はそれぞれ表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 バイタルサイン (血圧及び脈拍数) の変動

		プラセボ群	2.5 mg 群	5.0 mg 群	7.5 mg 群	10 mg 群
初回投与 2 時間後						
起立性低血圧		0 (0/29)	6.9 (2/29)	0 (0/26)	6.3 (2/32)	11.1 (3/27)
拡張期血圧 (臥位)	低値	0 (0/31)	3.2 (1/31)	0 (0/30)	0 (0/33)	0 (0/31)
脈拍数 (臥位)	増加	0 (0/32)	2.9 (1/34)	0 (0/31)	0 (0/34)	0 (0/32)
脈拍数 (立位)	増加	3.4 (1/29)	3.2 (1/31)	0 (0/25)	3.2 (1/31)	0 (0/27)
初回投与 24 時間後						
起立性低血圧		0 (0/29)	0 (0/29)	3.8 (1/26)	6.3 (2/32)	3.7 (1/27)
収縮期血圧 (臥位)	低値	3.2 (1/31)	3.0 (1/33)	0 (0/30)	0 (0/33)	0 (0/32)
脈拍数 (臥位)	増加	0 (0/32)	0 (0/34)	0 (0/31)	0 (0/34)	3.1 (1/32)
脈拍数 (立位)	増加	0 (0/30)	0 (0/31)	0 (0/25)	0 (0/33)	3.7 (1/27)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

表 14 心電図の変動

		プラセボ群	2.5 mg 群	5.0 mg 群	7.5 mg 群	10 mg 群
初回投与 2 時間後						
心拍数	増加	0 (0/29)	2.9 (1/34)	0 (0/31)	0 (0/32)	0 (0/29)
	減少	3.3 (1/30)	0 (0/34)	0 (0/31)	0 (0/32)	0 (0/29)
PR 間隔	延長	0 (0/28)	0 (0/32)	3.4 (1/29)	0 (0/27)	4.2 (1/24)
QRS 間隔	延長	14.3 (3/21)	8.0 (2/25)	0 (0/22)	12.0 (3/25)	0 (0/21)
QTcF 間隔	延長	0 (0/30)	0 (0/34)	0 (0/30)	0 (0/32)	3.4 (1/29)
QT 間隔	延長	0 (0/29)	2.9 (1/34)	0 (0/31)	3.1 (1/32)	3.4 (1/29)
初回投与 24 時間後						
心拍数	増加	0 (0/30)	0 (0/34)	0 (0/31)	0 (0/33)	3.3 (1/30)
PR 間隔	延長	0 (0/29)	0 (0/32)	6.9 (2/29)	0 (0/28)	8.0 (2/25)
QRS 間隔	延長	22.7 (5/22)	12.0 (3/25)	13.6 (3/22)	7.7 (2/26)	4.8 (1/21)
QT 間隔	延長	0 (0/30)	2.9 (1/34)	3.2 (1/31)	0 (0/33)	0 (0/30)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上より申請者は、日本人統合失調症患者において、本剤の有効性は確認されなかったが、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 国内第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相試験① (5.3.5.1.2: RA03 試験<2008年3月~2008年7月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された日本人患者¹⁴⁾ (目標症例数 30 例、各群 15 例) を対象に、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、本剤 10 mg (10 mg/mL) 又はプラセボを単回筋肉内投与し、治験薬投与が無効又は効

¹⁴⁾ PANSS-EC 合計点が 20 点以上かつ ACES (Agitation-Calmness Evaluation Scale) 評点が 1 点 (高度の精神運動興奮) 又は 2 点 (中等度の精神運動興奮) であり、抗精神病薬の筋肉内投与による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると治験責任/分担医師が臨床的に判断した患者。

果不十分であり、かつ治験責任/分担医師が妥当と判断した場合には、初回投与 2～8 時間後に初回投与時と同一の治験薬を 1 回追加投与可能とされ、観察期間は初回投与後 24 時間と設定された。

総投与症例 33 例（プラセボ群 16 例、本剤群 17 例）全例が FAS であり、安全性解析対象であった。本剤群 8 例（47.1%）、プラセボ群 8 例（50.0%）において、追加投与が実施された。

有効性の主要評価項目である初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量 ± 標準偏差はプラセボ群（評価例数 16 例） -4.6 ± 4.5 、本剤群（16 例¹⁵⁾） -4.7 ± 4.8 であり、統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.940$ 、Student の t 検定）。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 12.5%（2/16 例）、本剤群 23.5%（4/17 例）に認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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、本剤群 11.8%（2/17 例、血圧上昇、尿中ブドウ糖陽性各 1 例）に認められた。

バイタルサイン（血圧及び心拍数）について、初回投与 2 時間後に起立性低血圧（プラセボ群 2 例、本剤群 1 例）、脈拍数（臥位）減少（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）が認められ、初回投与 24 時間後に起立性低血圧（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）が認められた。

心電図について、初回投与 2 時間後に PR 間隔延長（プラセボ群 2 例、本剤群 0 例）、QRS 間隔延長（プラセボ群 2 例、本剤群 2 例）、QT 間隔延長（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）が認められ、初回投与 24 時間後に心拍数減少（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）、PR 間隔延長（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）、QRS 間隔延長（プラセボ群 0 例、本剤群 1 例）、QT 間隔延長（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）が認められた。

以上より申請者は、日本人統合失調症患者において、本剤の有効性は確認されなかったが、安全性について大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 第Ⅲ相試験② (5.3.5.1.3: RACD 試験<2009 年 9 月～2011 年 4 月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された日本人患者¹⁶⁾（目標症例数 90 例、各群 45 例）を対象に、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、本剤 10 mg（5 mg/mL）又はプラセボを単回筋肉内投与し、治験薬投与が無効又は効果不十分かつ治験責任/分担医師が妥当と判断した場合には、初回投与 2～4 時間後に初回投与時と同一の治験薬を 1 回追加投与可能とされ、観察期間は初回投与後 24 時間と設定された。

総投与症例 90 例（プラセボ群 45 例、10mg 群 45 例）全例が FAS であり、安全性解析対象であった。本剤群 20 例（44.4%）、プラセボ群 26 例（57.8%）において、追加投与が実施された。

有効性の主要評価項目である初回投与 2 時間後の PANSS-EC 合計点のベースラインからの変化量は表 15 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の群間差及びその 95%信頼区間は -6.6 [$-8.5, -4.8$] であり、本剤のプラセボに対する優越性が示された（ $p < 0.001$ 、投与群及び施設を因子とする分散分析）。

¹⁵⁾ 治験薬投与前に併用禁止薬が投与された 1 例を除外。

¹⁶⁾ ACES 評点が 1 点又は 2 点であり、以下のいずれかの基準を満たし、「統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する」と判断された患者。

①過去 2 週間以内に興奮、焦燥又は激越が発現・増悪した患者。

②急速精神安定化を必要とする患者。

③診察や処置のために特別な配慮（複数名の医療スタッフ、特別な場所など）を要する患者。

表 15 PANSS-EC のベースライン合計点及び初回投与 2 時間後の変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	PANSS-EC 合計スコア		変化量	プラセボとの対比較 ^{a)}	
		ベースライン	初回投与 2 時間後		差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	44 ^{b)}	23.3 ± 4.9	20.5 ± 7.5	-2.8 ± 5.6		
本剤群	45	23.5 ± 6.1	14.3 ± 6.0	-9.2 ± 4.5	-6.6 [-8.5, -4.8]	<0.001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び施設を因子とする分散分析

b) 担当医師が調剤したことにより盲検性を維持できなかった 1 例を除外。

有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群 13.3%（6/45 例）、本剤群 28.9%（13/45 例）に認められたが、死亡例及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象はプラセボ群 8.9%（4/45 例）、本剤群 20.0%（9/45 例）に認められ、主な事象は傾眠（プラセボ群 2 例、本剤群 7 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に重要と判断される変動が認められた患者数は表 16 のとおりであった。

表 16 バイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変動

		初回投与 2 時間後		初回投与 24 時間後	
		プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
起立性低血圧		0 (0/25)	8.0 (2/25)	0 (0/26)	3.8 (1/26)
収縮期血圧 (臥位)	高値	0 (0/45)	0 (0/44)	2.2 (1/45)	0 (0/44)
	低値	2.3 (1/43)	0 (0/45)	0 (0/43)	0 (0/45)
収縮期血圧 (立位)	低値	0 (0/25)	4.0 (1/25)	3.8 (1/26)	3.8 (1/26)
	高値	2.2 (1/45)	2.4 (1/42)	2.2 (1/45)	0 (0/42)
拡張期血圧 (臥位)	低値	2.2 (1/45)	0 (0/45)	0 (0/45)	0 (0/45)
	高値	0 (0/25)	4.0 (1/25)	0 (0/25)	3.8 (1/26)
拡張期血圧 (立位)	低値	0 (0/26)	0 (0/26)	3.7 (1/27)	0 (0/27)
	高値	0 (0/25)	4.0 (1/25)	0 (0/25)	3.8 (1/26)
脈拍数 (臥位)	増加	0 (0/44)	2.2 (1/45)	0 (0/44)	0 (0/45)
脈拍数 (立位)	増加	0 (0/22)	8.0 (2/25)	8.7 (2/23)	0 (0/26)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

心電図について、初回投与 2 時間後に心拍数増加（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）、QRS 間隔延長（プラセボ群 3 例、本剤群 7 例）、QT 間隔延長（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）が認められ、初回投与 24 時間後に PR 間隔延長（プラセボ群 0 例、本剤群 1 例）、QRS 間隔延長（プラセボ群 3 例、本剤群 1 例）、QT 間隔延長（プラセボ群 1 例、本剤群 0 例）が認められた。

以上より申請者は、日本人統合失調症患者において、本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国内臨床試験における有効性評価について

機構は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.1.1: RA02 試験）及び国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: RA03 試験）において本剤の有効性が示されなかった要因を説明した上で、国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）成績から本剤の有効性が検証されたと判断した理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、RA02 試験（5.3.5.1.1）は、海外検証的試験（5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）

¹⁷⁾と同様の患者¹¹⁾を対象として実施したが、本剤の有効性及び用量反応性を確認できなかったこと、

¹⁷⁾ DSM-IV により統合失調症、統合失調症様障害又は統合失調感情障害と診断された患者で、PANSS-EC 合計点が 14 点以上かつ少なくとも 1 項目において 4 点以上を示し、抗精神病薬の筋肉内投与による治療が必要となる程度の十分な精神運動興奮を有すると治療責任/分担医師が臨床的に判断した患者。

部分集団解析を行った結果、表 17 のように、精神運動興奮がより強い患者（PANSS-EC 合計点が 20 点以上又は ACES 評点が 1 点又は 2 点の患者）において、少数例での検討結果ではあるものの、用量依存的に効果が認められたことから、RA03 試験（5.3.5.1.2）は、精神運動興奮が強く認められる患者¹⁴⁾を対象とし、1 回投与用量を 10 mg と設定して実施したことを説明した。

表 17 PANSS-EC 合計点の初回投与 2 時間後の変化量の部分集団解析（RA02 試験）（FAS、LOCF）

	プラセボ群	本剤群			
		2.5 mg	5.0 mg	7.5 mg	10 mg
PANSS-EC 合計点のベースライン値					
20 点以上	-4.3 ± 3.9 (9)	-5.9 ± 3.3 (9)	-7.0 ± 3.7 (10)	-9.2 ± 5.0 (9)	-10.1 ± 3.4 (8)
20 点未満	-5.0 ± 3.3 (22)	-4.1 ± 3.8 (25)	-6.0 ± 3.6 (21)	-4.9 ± 3.4 (25)	-4.7 ± 3.5 (23)
ACES 評点のベースライン値					
1 点又は 2 点	-4.6 ± 3.6 (10)	-5.1 ± 3.3 (15)	-7.8 ± 3.2 (13)	-8.6 ± 4.3 (14)	-10.1 ± 3.2 (11)
3 点	-4.7 ± 3.4 (19)	-4.1 ± 3.9 (17)	-5.4 ± 3.6 (16)	-4.4 ± 3.1 (16)	-3.9 ± 2.9 (17)
4 点以上	-7.0 ± 4.2 (2)	-4.5 ± 6.4 (2)	-4.5 ± 4.9 (2)	-3.5 ± 4.5 (4)	-4.0 ± 3.5 (3)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

次に申請者は、RA03 試験（5.3.5.1.2）では、主要評価項目における本剤のプラセボに対する優越性が検証されず、種々の部分集団解析からは本剤の有効性に影響を及ぼす因子は認められなかったが、各被験者の PANSS-EC 合計点の経時推移を確認したところ、本剤投与に反応しなかった症例及びプラセボ投与により症状が改善した症例が認められたこと、モニタリング報告書及びカルテ閲覧により各被験者の情報を精査した結果、当該試験には大別して ①統合失調症の急性増悪に伴った Acute Agitation を有する患者、②慢性期統合失調症の周期的な病状悪化に伴った Acute Agitation を有する患者、③非精神病性の興奮と考えられる Acute Agitation を有する患者及び ④治療抵抗性で慢性的に高い PANSS-EC 合計点を示す慢性統合失調症の固定的な症状を有する患者が組み入れられていたこと、各類型別の有効性は表 18 のとおりであったことを説明した。さらに申請者は、本剤の投与対象として必ずしも適切ではないと考えられる ③非精神病性の興奮と考えられる Acute Agitation を有する患者がプラセボ群に、④治療抵抗性で慢性的に高い PANSS-EC 合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状を有する患者が本剤群にそれぞれ偏在したため、本剤の有効性が検証されなかったと考えること、RA02 試験（5.3.5.1.1）において ACES 評点が 1 点又は 2 点であった症例の約半数についても同様の調査を行い、本剤の投与対象として必ずしも適切ではないと考えられる症例を除外して解析を行ったところ、本剤群とプラセボ群の群間差が拡大したことを説明した。

表 18 PANSS-EC 合計点の初回投与 2 時間後の変化量の部分集団解析（RA03 試験）（FAS、LOCF）

	プラセボ群	10 mg 群
① 統合失調症の急性増悪に伴った Acute Agitation を有する患者	-2.5 ± 1.9 (4)	-6.4 ± 5.5 (5)
② 慢性期統合失調症の周期的な症状悪化に伴った Acute Agitation を有する患者	-1.7 ± 2.0 (7)	-7.8 ± 1.0 (4)
③ 非精神病性の興奮と考えられる Acute Agitation を有する患者	-9.0 ± 1.6 (4)	-7.0 ± 2.8 (2)
④ 治療抵抗性で慢性的に高い PANSS-EC 合計点を示す慢性期統合失調症の固定的な症状を有する患者	- (0)	0.5 ± 2.4 (4)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

治験薬投与前に併用禁止薬が投与された本剤群 1 例、ベースラインの PANSS-EC または ACES 評価に逸脱が認められた 2 例（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）は除外

その上で申請者は、RACD 試験（5.3.5.1.3）では、選択基準として「統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越を有する」と明記すること¹⁶⁾、症状が慢性化して治療抵抗性を示す患者を適切に除外するため、入院期間が 12 週間以上の患者については仮登録により適格性を確認すること、治験責任/分担医師を対象に定期的にトレーニングを実施し、対象患者が適切に選択されて

いるかについて試験形式で確認すること等の方策を講じた上で試験を実施した結果、本剤のプラセボに対する優越性が検証されたこと（表 15）を説明した。

以上を踏まえて申請者は、RA02 試験（5.3.5.1.1）及び RA03 試験（5.3.5.1.2）では本剤の有効性は確認されていないものの、これらの試験内容を再検討し、本剤の投与対象として適切な患者を選択して実施した RACD 試験（5.3.5.1.3）では、プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な PANSS-EC 合計点の改善が認められたことから、本剤 10 mg の有効性は検証されたと考えることを説明した。

機構は、実施された国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）成績から本剤の有効性を議論することは可能と考えるが、国内臨床試験においては本剤投与による症状改善が期待できない患者が確認されていること、RACD 試験（5.3.5.1.3）では当該患者集団を除外することにより本剤のプラセボに対する優越性が検証されたことに十分に留意する必要があると考える。この点については、「(3) 効能・効果について」において更に議論することとする。

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可能性のある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（5.3.5.1.3: RACD 試験）における患者背景別の PANSS-EC 合計点の初回投与 2 時間後の変化量は表 19 のとおりであり、より強い精神運動興奮を呈する患者集団（PANSS-EC 合計点 23.0 点以上、ACES 評点 1 点）において、プラセボとの群間差が拡大する傾向が認められたこと、48 歳未満の患者集団、罹病期間が 20 年未満の患者集団、入院期間が 14 日未満の患者集団及び抗精神病薬による前治療が行われなかった患者集団では、プラセボ群での反応性が高く、群間差が縮小する傾向が認められたが、本剤の有効性評価に明らかに影響を及ぼす因子はないと考えることを説明した。

表 19 RACD 試験（5.3.5.1.3）における患者背景別の PANSS-EC 合計点の初回投与 2 時間後の変化量（FAS、LOCF）

		PANSS-EC 合計点の変化量		群間差
		プラセボ群	10 mg 群	[95%信頼区間]
性別	男性	-2.7 ± 4.9 (23)	-9.6 ± 4.8 (21)	-6.9 [-9.9, -4.0]
	女性	-3.0 ± 6.5 (21)	-8.9 ± 4.3 (24)	-6.0 [-9.2, -2.7]
年齢	48 歳以上	-0.7 ± 4.6 (21)	-9.1 ± 3.9 (24)	-8.4 [-10.9, -5.8]
	48 歳未満	-4.7 ± 5.9 (23)	-9.4 ± 5.2 (21)	-4.7 [-8.1, -1.3]
体重	61.0 kg 以上	-3.0 ± 4.8 (21)	-9.6 ± 4.4 (24)	-6.6 [-9.3, -3.8]
	61.0 kg 未満	-2.6 ± 6.4 (23)	-8.8 ± 4.7 (21)	-6.2 [-9.6, -2.8]
罹病期間	20 年以上	-1.5 ± 4.8 (22)	-9.1 ± 4.3 (24)	-7.6 [-10.3, -4.9]
	20 年未満	-4.1 ± 6.2 (22)	-9.4 ± 4.9 (20)	-5.3 [-8.8, -1.8]
入院期間	14 日以上	-1.3 ± 6.6 (20)	-10.0 ± 4.6 (26)	-8.7 [-12.0, -5.4]
	14 日未満	-4.1 ± 4.4 (24)	-8.2 ± 4.3 (19)	-4.1 [-6.8, -1.4]
PANSS-EC 合計点 ベースライン値	23.0 点以上	-2.7 ± 5.7 (24)	-11.3 ± 4.7 (23)	-8.6 [-11.7, -5.6]
	23.0 点未満	-3.0 ± 5.7 (20)	-7.0 ± 3.1 (22)	-4.1 [-6.9, -1.3]
ACES 評点 ベースライン値	1 点	-1.4 ± 3.9 (17)	-9.7 ± 3.8 (18)	-8.4 [-11.0, -5.7]
	2 点	-3.7 ± 6.4 (27)	-8.9 ± 5.0 (27)	-5.2 [-8.3, -2.1]
ベンゾジアゼピン系 薬剤による前治療	有り	-2.1 ± 6.2 (28)	-8.9 ± 4.1 (37)	-6.8 [-9.4, -4.3]
	無し	-4.1 ± 4.3 (16)	-10.6 ± 6.1 (8)	-6.6 [-11.0, -2.1]
抗精神病薬による 前治療	有り	-2.3 ± 5.6 (40)	-9.1 ± 4.8 (39)	-6.8 [-9.1, -4.5]
	無し	-8.0 ± 3.7 (4)	-10.2 ± 2.4 (6)	-2.2 [-6.6, 2.3]

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

機構は、統合失調症の病型が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、RACD 試験（5.3.5.1.3）では、適切な患者を選択するために「統合失調症の増悪に伴う急性かつ精神病性の明らかな興奮、焦燥又は激越（agitation）を有する患者」が選択基準に追加されたことにより、「精神病性」として最も解釈のしやすい症状である幻覚・妄想を有する妄想型統合失調症の患者が多く組み入れられ、他の病型の患者のデータは限られていること、海外検証的試験（5.3.5.1.4:

HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) においては統合失調症の病型に関する情報を収集していなかったことを説明し、病型での有効性の相違を結論することは困難であることを説明した。

機構は、本薬経口剤が国内外で病型を限定することなく広く統合失調症患者に適用されていることを踏まえると、本剤の有効性において病型が大きな問題となる可能性は低いと考えるが、臨床試験成績に基づく議論は困難と考えることから、製造販売後調査において引き続き情報を集積し、さらなる検討を行う必要があると考える。また、提示された国内臨床試験 (5.3.5.1.3: RACD 試験) 成績からは、他の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ものとするが、患者背景、前治療薬、併用薬等が本剤の有効性に及ぼす影響については、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) 本剤の安全性について

1) 耐糖能異常について

機構は、本剤の耐糖能への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) における HbA1c 及び血糖値 (空腹時又は随時) の経時推移は表 20 のとおりであり、多くの症例で随時血糖が測定されたことから厳密な評価は困難であるものの、本剤 (10 mg) 投与による変動はわずかであったこと、また、いずれの症例においても臨床上問題となる血糖値の変動は認められなかったことを説明した。

表 20 国内臨床試験^{a)}における HbA1c 値及び血糖値の経時推移

	HbA1c (%)		空腹時血糖値 (mg/dL)		随時血糖値 (mg/dL)	
	プラセボ	10 mg	プラセボ	10 mg	プラセボ	10 mg
ベースライン	5.6 ± 0.5 (61)	5.5 ± 0.5 (61)	84.7 ± 15.5 (24)	84.8 ± 10.0 (17)	105.2 ± 26.0 (69)	101.1 ± 26.9 (76)
24 時間後	5.6 ± 0.5 (60)	5.5 ± 0.5 (60)	77.7 ± 21.0 (3)	90.0 (1)	106.6 ± 25.1 (88)	107.8 ± 30.5 (92)
24 時間変化量	0.0 ± 0.1 (60)	0.0 ± 0.1 (59)	1.0 ± 23.9 (3)	-	4.5 ± 31.5 (68)	4.6 ± 28.1 (74)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) において耐糖能異常に関連する有害事象¹⁸⁾が認められた患者は本剤群で 3 例(ケトン尿、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性各 1 例)と少数であり、いずれも軽度の事象であったこと、海外検証の試験 (5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) では耐糖能異常に関連する有害事象¹⁸⁾は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後データ (2001 年 7 月 2 日～2011 年 3 月 31 日、推定曝露患者数 2,646,767 例) において報告された耐糖能異常に関連する有害事象¹⁸⁾は 19 件 (血中ブドウ糖増加及び糖尿病各 6 件、高血糖 3 件、糖尿病性高浸透圧性昏睡、妊娠糖尿病、耐糖能障害及びインスリン抵抗性各 1 件) であったこと (報告率 (100 人年あたりの報告件数) 0.162)、有害事象の発現時期が把握可能な報告例 (4 例; 糖尿病患者 2 例を含む) では、本剤投与 1～3 日以内に有害事象が発現していたことを説明した。

¹⁸⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

血中ブドウ糖増加、糖尿病を合併する妊娠、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧をともなう糖尿病、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性角膜症、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、妊娠糖尿病、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、妊娠糖尿、グリコヘモグロビン増加、高血糖、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性症候群、インスリン抵抗性糖尿病、インスリン必要 2 型糖尿病、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトーシス、代謝症候群、新生児糖尿病、尿中ケトン陽性、2 型糖尿病

機構は、本薬経口剤については、本邦で市販が開始された2001年6月から2002年4月までに報告された重篤な高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡の副作用症例9例（うち死亡例2例）に基づき、2002年に緊急安全性情報が発出され、糖尿病患者及び糖尿病の既往のある患者が禁忌に追加されていることを踏まえ、本剤の添付文書案において糖尿病患者を禁忌として設定しなくても安全性の担保が可能と考える根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の国内外プラセボ対照試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験、参考 5.3.5.4.1: HGHW 試験¹⁹⁾）において、プラセボと比較して有意な耐糖能異常に関連する有害事象¹⁸⁾の発現割合の増加、臨床的に重要と考えられる空腹時血糖又は随時血糖の異常を発現した患者数の増加は認められず、本剤を頓用した場合の耐糖能に及ぼす影響は小さいと考えられたこと、本剤は急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いる薬剤であり、投与前の血糖値測定が困難な場合が想定されることから、国内臨床試験（5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）はコントロール不良の糖尿病患者以外は組み入れ可能として実施し、管理された治験環境下において安全性データを収集することに意義があると考えたことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）には糖尿病の既往又は合併症を有する患者が本剤群で5例登録され、投与前後の血糖値が測定された3例のうち1例で本剤初回投与24時間後に随時血糖の異常高値が認められたが、耐糖能異常に関連する有害事象¹⁸⁾はいずれの症例においても認められなかったことを説明した。

次に申請者は、統合失調症並びに双極性障害における躁症状及びうつ症状の日本人患者を対象とした本薬経口剤の国内臨床試験²⁰⁾（1042例）における耐糖能異常に関連する有害事象¹⁸⁾として血中ブドウ糖増加及び高血糖各6例、尿中ブドウ糖陽性4例、尿中ケトン体陽性及びグリコヘモグロビン増加各3例、糖尿病2例、耐糖能障害1例が認められたが、いずれも本薬経口剤反復投与30日以降に発現したことから、本剤投与後の早期に耐糖能異常が発現する可能性は低いと考えられたこと、本薬経口剤の国内製造販売後2012年4月18日までの耐糖能異常に関連する有害事象¹⁸⁾の報告54例60件（重篤30件/非重篤30件）の投与期間別の発現状況は表21のとおりであり、必ずしも糖尿病患者で短期間に発現する傾向は認められていないことを説明した。その上で申請者は、①本剤は基本的に頓用での使用を想定し、経口剤への切り替えが可能となった時点で本剤投与を中止するよう添付文書で注意喚起しており、添付文書、適正使用資材等により頓用での使用を周知徹底することでリスクの最小化が可能と考えること、②本剤の対象患者である急激な精神運動興奮を有する患者では、救急搬送された患者の十分な情報が得られない場合、本剤投与前の血糖値測定が困難な場合も想定され、緊急時にはリスクベネフィットを考慮した上で医師判断による投与が必要な場合もあると考えられることを踏まえると、糖尿病患者を禁忌と設定する必要はないと考えることを説明した。なお、申請者は、本剤の頓用としての使用状況においても、糖尿病の患者、糖尿病の既往のある患者には慎重に投与することが必要と考えるため、添付文書に関連する注意喚起を記載し、投与前における患者及びその家族への説明、投与後の血糖値測定等の必要性についても経口剤とほぼ同様の注意喚起を行うことが妥当と考えることを併せて説明した。

¹⁹⁾ 双極性障害の躁病エピソードと診断され、急性精神運動興奮を有する患者を対象とした試験。

²⁰⁾ 統合失調症: 2001 試験 (ト-2)、202E 試験 (ト-3)、301E 試験 (ト-4)、305E 試験 (ト-6)、303E 試験 (ト-7)、304E 試験 (ト-8)、双極性障害における躁症状: BMAC 試験 (5.3.5.1.1.1)、BMEX 試験 (5.3.5.2.1)、双極性障害におけるうつ症状: HGMP 試験 (5.3.5.1.1)、HGMS 試験 (5.3.5.2.1)

表 21 本薬経口剤の国内製造販売後データにおける耐糖能異常に関連する有害事象の発現までの期間

	糖尿病患者		非糖尿病患者	
	重篤	非重篤	重篤	非重篤
3 日以内	0	0	2.6 (6)	1.3 (7)
4～7 日	0	3.3 (1)	0.4 (1)	1.3 (7)
8～14 日	6.7 (2)	0	1.3 (3)	2.0 (11)
15～30 日	10.0 (3)	3.3 (1)	2.6 (6)	3.5 (19)
31～90 日	16.7 (5)	10.0 (3)	11.0 (25)	9.1 (49)
91 日以上	30.0 (9)	36.7 (11)	37.3 (85)	27.4 (147)
不明	36.7 (11)	46.7 (14)	44.7 (102)	55.3 (297)

比率（報告件数）

機構は、本剤の耐糖能異常に係るリスクは国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）からは明確に示されていないが、臨床試験で検討された糖尿病患者の症例数は少数であること、コントロール不良の糖尿病患者は除外されていたことを踏まえると、これらの試験成績に基づく安全性の結論はきわめて限定的であり、本剤の安全性については、本薬経口剤と同等の潜在的なリスクを前提とした議論が必要と考える。その上で機構は、本剤については、基本的には頓用での使用が想定されているものの、製造販売後には、経口製剤の投与が困難な急性期の統合失調症患者等に連日で投与される可能性が否定できないこと、本薬経口剤の国内製造販売後のデータからは、投与開始早期においても高血糖、糖尿病関連の重篤な有害事象の発現が散見されることを踏まえると、基本的には、本剤についても本薬経口剤と同等のリスク管理が必要であり、糖尿病患者及び糖尿病の既往のある患者を禁忌と設定することが適切ではないかと考えるが、専門協議において、糖尿病患者等に対する本剤投与の必要性、本剤がやむを得ず連日投与される場合も視野に入れた適正使用徹底のための方策等を検討した上で、最終的に判断したいと考える。なお機構は、本剤の国内外臨床試験において、本薬経口剤を上回る耐糖能異常のリスクは示されていないことを考慮すると、耐糖能への影響に関するリスク、投与前における患者及びその家族への説明、投与後の血糖値測定等の必要性等について、経口剤での注意喚起に加えて現時点で特に新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、本剤の耐糖能への影響については、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。

2) 中枢神経系有害事象及び過鎮静について

機構は、本剤による中枢神経系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）における主な中枢神経系有害事象²¹⁾の発現割合は表 22 のとおりであり、認められた事象のほとんどは軽度又は中等度の事象であったことを説明した上で、本薬経口剤投与時²²⁾に認められた因果関係が否定できない中枢神経系有害事象²¹⁾は不眠症、傾眠、アカシジア、振戦、不安等であり、投与量、曝露期間及び安全性評価期間が異なることから厳密な比較は困難であるものの、本薬経口剤投与時での発現状況と比較して上回るリスクは認められていないことを説明した。

²¹⁾ MedDRA SOC で「神経系障害」及び「精神障害」に該当する事象。

²²⁾ 統合失調症患者を対象に実施された国内臨床試験 10 試験（経口剤の初回承認申請時資料 2001 試験（ト-2）、202E 試験（ト-3）、301E 試験（ト-4）、203E 試験（ト-5）、305E 試験（ト-6）、303E 試験（ト-7）、304E 試験（ト-8）、204E 試験（ト-9）、208E 試験（ト-10）、M01E 試験（ト-12））を併合。

表 22 国内臨床試験^{a)}における主な中枢神経系有害事象の発現割合

	プラセボ	本剤			
		2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg
評価例数	93	34	31	34	94
中枢神経系有害事象	8.6 (8)	11.8 (4)	6.5 (2)	5.9 (2)	14.9 (14)
傾眠	2.2 (2)	0	3.2 (1)	0	8.5 (8)
不眠症	0	5.9 (2)	0	2.9 (1)	2.1 (2)
浮動性めまい	1.1 (1)	2.9 (1)	3.2 (1)	0	2.1 (2)
構音障害	0	0	0	2.9 (1)	1.1 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

機構は、本剤による過鎮静の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) における過鎮静²³⁾ の発現状況は表 23 のとおりであり、認められた事象のほとんどは軽度又は中等度の傾眠であったこと、ACES 評点に基づく過鎮静発現例 (ACES 評点が 8 点 (深睡眠) 又は 9 点 (覚醒不能) になった患者) の割合は、プラセボ群 0 % (0/93 例)、本剤群 1.0 % (2/193 例) であったことを説明した。

表 23 国内臨床試験^{a)}における過鎮静の発現割合

	プラセボ	本剤			
		2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg
評価例数	93	34	31	34	94
過鎮静の発現率	2.2 (2)	0	3.2 (1)	0	8.5 (8)
傾眠	2.2 (2)	0	3.2 (1)	0	8.5 (8)
疲労	1.1 (1)	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) における本剤の追加投与の有無別の過鎮静²³⁾ の発現状況は表 24 のとおりであり、本剤を追加投与された患者において追加投与後に傾眠の発現割合が高くなる傾向が認められたが、いずれも軽度であったこと、海外臨床試験 (5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) では本剤の追加投与の有無により過鎮静²³⁾ の発現状況に大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 24 国内臨床試験^{a)}における追加投与の有無別の過鎮静の発現割合

	追加投与無し		追加投与あり			
			初回投与以降		追加投与前まで	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	追加投与以降 プラセボ	追加投与以降 本剤
評価例数	58	162	35	31	35	31
過鎮静	3.4 (2)	1.9 (3)	0	6.5 (2)	0	12.9 (4)
傾眠	3.4 (2)	1.9 (3)	0	6.5 (2)	0	12.9 (4)
疲労	1.7 (1)	0	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

さらに申請者は、海外製造販売後データ (2001 年 7 月 2 日～2011 年 3 月 31 日、推定曝露患者数 2,646,767 例) において、過鎮静²³⁾ に関連する有害事象は 31 件 (意識レベルの低下 13 件、昏睡 9 件、過眠症 5 件、昏迷及び刺激無反応各 2 件) 報告されており (報告率 (100 人年あたりの報告件数) 0.265)、大多数の症例で本剤の投与量は 10 mg であったこと、鎮静作用のある薬剤 (非経口又は経口ベンゾジアゼピン系薬剤、抗精神病薬等) が併用されていたこと等から、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用、抗精神病薬の併用、高齢者への至適用量を超える投与等がリスク要因として考えられたことを説明した。

²³⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

鎮静、傾眠、過眠症、疲労、意識レベルの低下、昏迷、昏睡

以上を踏まえ申請者は、本剤による過鎮静及び中枢神経系有害事象の発現は、本薬経口剤と比較して大きく上回るものではないと推定されるものの、筋注剤である本剤の添付文書においては過鎮静について注意喚起を記載し、適正使用資材等において、本剤使用時に目指すべき鎮静の程度、追加投与の可否判断等に関して情報提供する予定であることを説明した。

機構は、本剤の薬物動態学的特性等を踏まえると、過鎮静のリスクは本薬経口剤を上回る可能性を否定できないと考えることから、追加投与のリスクベネフィットを慎重に判断し、投与後は十分に観察を行うよう注意喚起することが重要と考える。なお、ベンゾジアゼピン系薬剤との併用時の過鎮静のリスクについては、「6) ベンゾジアゼピン系薬剤との併用について」の項においてさらに議論したい。また、中枢神経系有害事象及び過鎮静の発現状況並びにそのリスク因子については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

3) 心血管系及び呼吸器系有害事象について

機構は、本剤による心血管系有害事象及び呼吸器系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）における主な心血管系有害事象²⁴⁾の発現状況は表 25 のとおりであり、国内臨床試験において本剤投与時に認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったこと、海外臨床試験においては高度の起立性低血圧及び心電図異常が認められたこと、海外製造販売後データ（2001年7月2日～2011年3月31日、推定曝露患者数 2,646,767 例）における心血管系有害事象と判断された事象の報告件数は 122 件（失神 18 件、心停止 17 件、徐脈及び頻脈各 14 件、意識消失 10 件等）であったこと（報告率（100 人年あたりの報告件数）1.045）を説明した。

表 25 国内外臨床試験における主な心血管系有害事象発現割合

	国内臨床試験 ^{a)}		海外臨床試験 ^{b)}	
	プラセボ	10 mg	プラセボ	10 mg
評価例数	93	94	99	177
心血管系有害事象	7.5 (7)	2.1 (2)	1.0 (1)	4.5 (8)
起立性低血圧	1.1 (1)	1.1 (1)	0	2.3 (4)
心電図異常	0	0	0	1.1 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3.2 (3)	1.1 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

b) 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験

また申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）において、呼吸器系有害事象²⁵⁾は認められず、海外製造販売後データ（2001年7月2日～2011年3月31日、推定曝露患者数 2,646,767 例）における呼吸器系有害事象²⁵⁾の報告件数は 19 件（呼吸抑制 8 件、呼吸停止 6 件、呼吸数減少 3 件、呼吸不全 2 件）であった（報告率（100 人年あたりの報告件数）0.162）ことを説明した。

その上で申請者は、本薬経口剤投与時²²⁾に認められた因果関係が否定できない血圧低下、徐脈及び

²⁴⁾ MedDRA SMQ で以下に該当する事象。

心室性頻脈性不整脈、上室性頻脈性不整脈、非特異的頻脈性不整脈用語、伝導障害、洞結節機能障害、非特異的不整脈用語、不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状、先天性および新生児不整脈、心不全、心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、心筋症

²⁵⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、減呼吸、呼吸音異常、呼吸音消失、呼吸深度減少、呼吸数減少、呼吸停止、呼吸不全、呼吸麻痺、呼吸抑制、重症急性呼吸器症候群、徐呼吸、心肺機能窮迫、新生児呼吸抑制、息こらえ、中枢性肺泡性低換気、低換気、乳児無呼吸発作、無呼吸、無呼吸発作

呼吸抑制に関連する有害事象は、浮動性めまい、動悸、血圧低下、起立性低血圧、徐脈、低血圧であり、投与量、曝露期間及び安全性評価期間が異なることから厳密な比較は困難であるものの、本薬経口剤投与時を上回るリスクは認められていないこと、しかしながら、海外臨床試験で本剤投与時に低血圧、徐脈の発現が認められていること等も踏まえ、筋注剤である本剤の添付文書においては心血管系及び呼吸器系有害事象について注意喚起を記載する予定であることを説明した。

機構は、以上について概ね了承するが、ベンゾジアゼピン系薬剤との併用時の心肺機能抑制のリスクについては、「6) ベンゾジアゼピン系薬剤との併用について」の項において更に議論したい。また、心血管系及び呼吸器系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も引き続き検討が必要と考える。

4) 錐体外路症状について

機構は、本剤による錐体外路症状の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) において、錐体外路症状に関連する有害事象²⁶⁾ は認められなかったこと、また、DIEPSS (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale) に基づく錐体外路症状²⁷⁾ の発現状況は表 26 のとおりであり、本剤により用量依存的に錐体外路症状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 26 国内臨床試験^{a)}における DIEPSS に基づく錐体外路症状の発現割合

	プラセボ	本剤			
		2.5 mg	5 mg	7.5 mg	10 mg
錐体外路症状	3.2 (3/93)	2.9 (1/34)	0 (0/31)	8.8 (3/34)	4.3 (4/93)
パーキンソニズム	3.4 (3/87)	3.3 (1/30)	0 (0/25)	3.6 (1/28)	3.6 (3/83)
アカシジア	0 (0/92)	0 (0/33)	0 (0/31)	3.0 (1/33)	0 (0/90)
ジストニア	0 (0/93)	0 (0/34)	0 (0/30)	0 (0/34)	0 (0/93)
ジスキネジア	0 (0/91)	0 (0/34)	0 (0/30)	3.0 (1/33)	1.1 (1/92)

発現割合 (%) (発現例数/ベースライン値が異常を示さなかった症例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

また申請者は、海外臨床試験 (5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) において認められた錐体外路症状に関連する有害事象²⁶⁾ は 2.2% (振戦 4 例、アカシジア 3 例、錐体外路症状及び筋固縮各 1 例) であったこと、本剤の海外製造販売後データ (2001 年 7 月 2 日～2011 年 3 月 31 日、推定曝露患者数 2,646,767 例) における錐体外路症状に関連する有害事象²⁶⁾ 報告件数は 56 件 (アカシジア 11 件、ジストニー及び振戦各 9 件等) であった (報告率 (100 人年あたりの報告件数) 0.479) ことを説明し、本剤による錐体外路症状に関連する有害事象の発現リスクは本薬経口剤を上回るものではないと考えることから、本剤の添付文書においては、錐体外路症状に関連する有害事象について本薬経口剤と同様の注

²⁶⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

アカシジア、錐体外路障害、運動過多、新生児運動過多、運動機能障害、運動障害、精神運動亢進、落ち着きのなさ、アテトーゼ、バリズム、頬舌症候群、舞蹈病、舞蹈病アテトーゼ、ドーパミン調節障害症候群、ジスキネジー、新生児ジスキネジー、食道ジスキネジー、しかめ面、眼球回転発作、舌突出、兔の口症候群、呼吸器ジスキネジー、遅発性ジスキネジー、よだれ、筋攣縮、チック、ジストニー、前弯痙攣、メージ症候群、弓なり緊張、口下顎ジストニー、側反弓、痙攣性発声障害、斜頸、開口障害、歩行不能、眼瞼痙攣、顔面痙攣、咽頭痙攣、不随意性筋収縮、筋痙縮、筋痙直、筋緊張、食道痙攣、口腔咽頭痙攣、姿勢異常、不自然な姿勢、痙笑、舌痙攣、心因性斜頸、口蓋垂痙攣、無動、運動緩慢、歯車様固縮、すくみ現象、筋緊張亢進、新生児筋緊張亢進、仮面状顔貌、筋固縮、オンオフ現象、パーキンソン発症、パーキンソン歩行、パーキンソン病安静時振戦、パーキンソニズム、パーキンソン病、精神緩慢、発声障害、歩行障害、運動低下、新生児運動減退、小字症、運動性低下、筋骨格硬直、姿勢反射異常、振戦、新生児振戦、歩行障害者

²⁷⁾ パーキンソニズムの発現は、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「流涎」、「筋強剛」、「振戦」の 5 項目のうち、1 項目で 3 点以上、2 項目で 2 点以上又はパーキンソニズム合計点の投与開始前から 3 点以上の増加のいずれかを満たすことと定義された。また、アカシジア、ジストニア、ジスキネジアの発現は、それぞれの項目で 2 点以上又は投与開始から 2 点以上の増加のいずれかを満たすことと定義された。

意喚起を記載する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承するが、錐体外路症状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が必要と考える。

5) 悪性症候群について

機構は、本剤による悪性症候群の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）において、悪性症候群に関連する有害事象²⁸⁾は認められなかったこと、海外製造販売後データ（2001年7月2日～2011年3月31日、推定曝露患者数2,646,767例）における悪性症候群に関連する有害事象²⁸⁾の報告件数は27件（悪性症候群25件、悪性高熱2件）であった（報告率（100人年あたりの報告件数）0.231）こと、これらの患者において、患者背景等に特定の傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、国内外臨床試験及び海外製造販売後データにおける検討は限定的であるものの、現時点で本剤による悪性症候群のリスクが本薬経口剤を上回る可能性は低いと考え、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことに特に問題はないと考える。なお、悪性症候群の発現状況については製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

6) ベンゾジアゼピン系薬剤との併用について

機構は、本剤は既にベンゾジアゼピン系薬剤による治療が行われている患者に投与される可能性が想定されること、また本剤とベンゾジアゼピン系薬剤の併用も想定されることから、ベンゾジアゼピン系薬剤の使用が本剤投与時の安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）において、経口又は非経口のベンゾジアゼピン系薬剤による前治療²⁹⁾の有無別の主な有害事象の発現割合は表 27 のとおりであり、海外臨床試験ではベンゾジアゼピン系薬剤による前治療が行われた患者において中枢神経系有害事象²¹⁾並びに血流学的指標及び呼吸抑制関連有害事象³⁰⁾の発現割合が高くなる傾向が認められたが、ベンゾジアゼピン系薬剤の最終投与から本剤初回投与までの期間が短い患者で、有害事象発現のリスクが高まる傾向は認められなかったことを説明した。

²⁸⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

悪性高熱、悪性症候群、セロトニン症候群

²⁹⁾ 国内試験: 治験薬投与 24 時間前から 4 時間前までに使用された薬剤。海外試験: 同意取得（最大で治験薬投与 24 時間前）から治験薬投与 4 時間前までに使用された薬剤。

³⁰⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

低血圧、起立性低血圧、失神、浮動性めまい、徐脈、洞性徐脈、動悸、血圧低下、血圧測定不能、起立血圧低下、収縮期血圧低下、心拍数減少、脈拍欠損、失神寸前の状態、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、減呼吸、呼吸音異常、呼吸音消失、呼吸深度減少、呼吸数減少、呼吸停止、呼吸不全、呼吸麻痺、呼吸抑制、重症急性呼吸器症候群、徐呼吸、心肺機能窮迫、新生児呼吸抑制、息こらえ、中枢性肺胞性低換気、低換気、乳児無呼吸発作、無呼吸、無呼吸発作

表 27 国内外臨床試験におけるベンゾジアゼピン系薬剤による前治療の有無別の主な有害事象の発現割合

	国内臨床試験 ^{a)}				海外臨床試験 ^{b)}			
	前治療あり ^{c)}		前治療なし		前治療あり ^{d)}		前治療なし	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	42	54	19	8	8	28	91	288
全有害事象	9.5 (4)	25.9 (14)	21.1 (4)	37.5 (3)	12.5 (1)	39.3 (11)	37.4 (34)	21.9 (63)
中枢神経系有害事象	0	13.0 (7)	21.1 (4)	25.0 (2)	0	25.0 (7)	35.2 (32)	12.8 (37)
傾眠	0	11.1 (6)	10.5 (2)	12.5 (1)	0	3.6 (1)	1.1 (1)	1.4 (4)
不眠症	0	0	0	12.5 (1)	0	0	5.5 (5)	2.1 (6)
頭痛	0	0	0	12.5 (1)	0	3.6 (1)	1.1 (1)	1.4 (4)
激越	0	0	0	0	0	7.1 (2)	11.0 (10)	3.5 (10)
血流学的指標及び呼吸抑制関連有害事象	0	3.7 (2)	5.3 (1)	0	0	21.4 (6)	2.2 (2)	4.2 (12)
低血圧	0	0	0	0	0	10.7 (3)	0	1.7 (5)
浮動性めまい	0	1.9 (1)	0	0	0	7.1 (2)	2.2 (2)	1.7 (5)
起立性低血圧	0	1.9 (1)	0	0	0	7.1 (2)	0	0.7 (2)
徐脈	0	0	5.3 (1)	0	0	3.6 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

b) 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験

c) 治験薬投与 24 時間前から 4 時間前までにベンゾジアゼピン系薬剤を投与された患者。

d) 同意取得 (最大で治験薬投与 24 時間前) から治験薬投与 4 時間前までにベンゾジアゼピン系薬剤を投与された患者。

次に申請者は、国内外臨床試験 (国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) において、非経口又は経口のベンゾジアゼピン系薬剤併用³¹⁾の有無別の有害事象の発現割合は表 28 のとおりであり、海外臨床試験ではベンゾジアゼピン系薬剤が併用された患者において中枢神経系有害事象²¹⁾並びに血流学的指標及び呼吸抑制関連有害事象³⁰⁾の発現割合が高くなる傾向が認められたが、その理由として、治験薬投与後に中枢神経系有害事象が発現した患者では治験薬の追加投与が困難と判断され、ベンゾジアゼピン系薬剤が追加投与された可能性が考えられることを説明した。また申請者は、本剤の最終投与からベンゾジアゼピン系薬剤の併用開始までの期間が短い患者で、有害事象発現のリスクが高まる傾向は認められなかったことを併せて説明した。

表 28 国内外臨床試験におけるベンゾジアゼピン系薬剤の追加投与の有無別の主な有害事象の発現割合

	国内臨床試験 ^{a)}				海外臨床試験 ^{b)}			
	追加投与あり		追加投与なし		追加投与あり		追加投与なし	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤
評価例数	29	58	64	135	37	34	62	282
全有害事象	17.2 (5)	12.1 (7)	17.2 (11)	23.7 (32)	56.8 (21)	61.8 (21)	22.6 (14)	18.8 (53)
中枢神経系有害事象	6.9 (2)	8.6 (5)	9.4 (6)	12.6 (17)	54.1 (20)	44.1 (15)	19.4 (12)	10.3 (29)
傾眠	0	1.7 (1)	3.1 (2)	5.9 (8)	0	0	1.6 (1)	1.8 (5)
不眠症	0	6.9 (4)	0	0.7 (1)	13.5 (5)	11.8 (4)	0	0.7 (2)
激越	0	0	0	0	24.3 (9)	26.5 (9)	1.6 (1)	1.1 (3)
アカシジア	0	0	0	0	0	5.9 (2)	0	0.4 (1)
頭痛	3.4 (1)	0	0	0.7 (1)	0	5.9 (2)	1.6 (1)	1.1 (3)
血流学的指標及び呼吸抑制関連有害事象	0	1.7 (1)	4.7 (3)	3.7 (5)	0	8.8 (3)	3.2 (2)	5.3 (15)
低血圧	0	0	0	0	0	5.9 (2)	0	2.1 (6)
浮動性めまい	0	0	1.6 (1)	3.0 (4)	0	0	3.2 (2)	2.5 (7)
起立性低血圧	0	1.7 (1)	1.6 (1)	0.7 (1)	0	2.9 (1)	0	1.1 (3)
徐脈	0	0	1.6 (1)	0	0	0	0	0.4 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験 5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

b) 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験

しかしながら申請者は、本剤が米国で販売開始された 2004 年 1 月以降 2011 年 3 月までの安全性定期

³¹⁾ 治験薬投与 2 時間後から 24 時間後までに使用された薬剤。

報告 (PSUR) において、本剤と非経口ベンゾジアゼピン系薬剤 (クロナゼパム筋注、ジアゼパム筋注、ミダゾラム静注、ロラゼパム筋注) を同時投与又は短期間で併用投与された患者において、過鎮静、呼吸抑制等を伴う死亡例が 20 例報告されていること、本剤の 2004 年 1 月から 2005 年 9 月までの副作用自発報告症例等の分析から、併用薬が致死的及び重篤な副作用のリスク因子であり、非経口ベンゾジアゼピン系薬剤との併用に注意すべきと報告されていること (Marder SR et al., *J.Clin Psychiatry*, 71: 433-441, 2010) を説明し、本剤と非経口ベンゾジアゼピン系薬剤の併用投与により重篤副作用が発現する可能性は否定できないこと、併用投与は相加的な鎮静効果が臨床的に期待できると判断される場合にのみ限定されるべきと考えることから、添付文書において、非経口ベンゾジアゼピン系薬剤との併用は推奨されない旨を注意喚起する予定であることを説明した。

機構は、現在提示されている国内外臨床試験におけるデータは限定的であり、経口剤または非経口剤が区別されていないため、最終的には投与経路別の結果も踏まえて判断する必要があると考えるが、現時点において、経口ベンゾジアゼピン系薬剤が既に投与されている患者に対する本剤投与及び本剤と経口ベンゾジアゼピン系薬剤との併用については、臨床で大きな問題となる可能性は低いものとする。一方、本剤と非経口ベンゾジアゼピン系薬剤の併用投与については、海外製造販売後のデータから中枢神経系、心血管系、呼吸器系に対する重篤な副作用のリスクが示唆されており、相加的な鎮静効果の期待のみから安易に併用されるべきではなく、ベネフィットリスクを慎重に検討した上で投与の可否を判断する必要があると考えることから、添付文書に併用投与のリスクを記載するとともに、適正使用資材等においても十分な情報提供を行う必要があると考える。なお、非経口及び経口ベンゾジアゼピン系薬剤の併用による本剤の安全性への影響については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

7) 抗精神病薬との併用について

機構は、本剤は既に抗精神病薬による治療が行われている患者に投与されると想定されること、本剤投与により精神運動興奮が鎮静された場合には、経口抗精神病薬の投与に移行すると想定されることから、抗精神病薬が本剤投与時の安全性に及ぼす影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験 (国内: 5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験) において、抗精神病薬による前治療³²⁾の有無別の有害事象の発現割合は表 29 のとおりであり、国内外臨床試験における抗精神病薬による前治療の有無別の患者数は大きく異なることから、厳密な比較は困難であるが、抗精神病薬の前治療により有害事象の発現割合が高くなる傾向及び重症化する傾向は認められなかったこと、前治療抗精神病薬の投与量が高い患者、抗精神病薬の最終投与から本剤初回投与までの期間が短い患者で、有害事象の発現リスクが高まる傾向は認められなかったことを説明した。

³²⁾ 国内試験: 治験薬投与 24 時間前から 2 時間前までに使用された薬剤。海外試験: 同意取得 (最大で治験薬投与 24 時間前) から治験薬投与前までに使用された薬剤。

表 29 国内外臨床試験における抗精神病薬による前治療の有無別の主な有害事象発現割合

	国内臨床試験 ^{a)}				海外臨床試験 ^{b)}			
	前治療あり ^{c)}		前治療なし		前治療あり ^{d)}		前治療なし	
	プラセボ	10 mg	プラセボ	10 mg	プラセボ	10 mg	プラセボ	10 mg
評価例数	56	55	5	7	5	10	94	167
有害事象発現率	10.7 (6)	25.5 (14)	40.0 (2)	42.9 (3)	60.0 (3)	60.0 (6)	34.0 (32)	31.1 (52)
傾眠	0	10.9 (6)	40.0 (2)	14.3 (1)	0	0	1.1 (1)	3.0 (5)
不安	0	0	0	0	0	20.0 (2)	4.3 (4)	1.8 (3)
激越	0	0	0	0	20.0 (1)	10.0 (1)	9.6 (9)	6.6 (11)
浮動性めまい	0	1.8 (1)	0	0	20.0 (1)	0	1.1 (1)	3.0 (5)
頭痛	0	0	0	14.3 (1)	0	0	1.1 (1)	3.0 (5)
不眠症	0	1.8 (1)	0	0	0	10.0 (1)	5.3 (5)	3.0 (5)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

b) 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験

c) 治験薬投与 24 時間前から 2 時間前までに抗精神病薬を投与された患者。

d) 同意取得 (最大で本剤投与 24 時間前) から治験薬投与前までに抗精神病薬を投与された患者。

次に申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) においては、治験中止例において本剤の最終投与から 3~24 時間後に抗精神病薬³³⁾ が投与された患者が 24 例認められており、抗精神病薬の投与後に認められた有害事象は嘔吐 1 例 (本剤投与 15.8 時間後にハロペリドール及びクロロプロマジン塩酸塩・プロメタジン・フェノバルビタール配合剤、22.3 時間後にアリピプラゾールが投与され、28.0 時間後に発現、その 30 分後に消失) であったこと、海外臨床試験においては、治験中止/終了後の抗精神病薬の使用に関する情報を収集していないことを説明した。

機構は、本薬経口剤による治療が行われている患者に本剤が投与された場合、また、本剤投与後に本薬経口剤に切り替えられた場合には、いずれも本薬の一過的な高曝露が想定されることから、安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人健康成人に本剤を投与した LOBJ 試験 (5.3.4.1.1) 及び日本人健康成人に本薬経口剤を投与した G01E 試験 (ジブレキサ細粒 1 % 承認申請時資料 へ-1) について、各採血時点で最も高い血漿中未変化体濃度データを用いて重ね合わせ法によりシミュレーションを行った結果、本薬経口剤 20 mg 反復投与時の定常状態に本剤 10 mg を 2 時間間隔で 2 回投与した場合、 C_{max} は本剤単独投与時の約 2 倍に達すると想定されたことを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) において本薬経口剤の最終投与後 24 時間以内に本剤が投与された患者 12 例において認められた有害事象は、傾眠 (本薬経口剤 5 及び 10 mg 投与例各 1 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (本薬経口剤 10 mg 投与例 1 例)、痔核 (本薬経口剤 15 mg 投与例 1 例) 及び血圧上昇 (本薬経口剤 20 mg 以上投与例 1 例) であり、少数例での検討結果ではあるものの、本薬経口剤が 24 時間以内に投与されていなかった患者と比較して有害事象発現状況は大きく異ならなかったことを説明した。

また申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験) においては、治験中止例 5 例に対し本剤投与後 24 時間以内に本薬経口剤が投与されたが、本剤投与 24 時間以後の情報は収集していないこと、外国人統合失調症患者に本剤を投与し、24 時間以降に本薬経口剤を投与したときの安全性について検討した HGHB 試験³⁴⁾ (5.3.5.1.5) において認められた有害事象は表 30 のとおりであり、本剤投与期と本薬経口剤投与期のいずれにおいても本剤群で有害事象発現割合が高くなる傾向

³³⁾ 本剤投与後に追加投与された抗精神病薬はアリピプラゾール、オランザピン、クロロプロマジン塩酸塩、クロロプロマジン塩酸塩・プロメタジン・フェノバルビタール配合剤、スルトブリド、ゾテピン、チミペロン、ハロペリドール、プロナンセリン、ブロムペリドール、マレイン酸レボプロマジン、リスペリドンであった。

³⁴⁾ 本剤 10 mg 又はプラセボを初回投与後、24 時間以内に 1~2 回の治験薬の追加投与を可能とし (本剤投与期)、治験薬初回投与 24 時間以降は本薬経口剤 5~20 mg を 4 日間反復経口投与すると設定された (本薬経口剤投与期)。

は認められなかったことを説明した。

表 30 HGHB 試験 (5.3.5.1.5) における主な有害事象発現割合

	本剤投与期		本薬経口剤投与期	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{a)}
評価例数	54	131	47	122
有害事象発現率	51.9 (28)	39.7 (52)	55.3 (26)	40.2 (49)
激越	16.7 (9)	9.2 (12)	17.0 (8)	10.7 (13)
不眠症	7.4 (4)	4.6 (6)	8.5 (4)	8.2 (10)
不安	5.6 (3)	3.8 (5)	6.4 (3)	7.4 (9)
頭痛	1.9 (1)	3.8 (5)	2.1 (1)	4.9 (6)
傾眠	1.9 (1)	3.8 (5)	2.1 (1)	0.8 (1)
鎮静	1.9 (1)	3.1 (4)	4.3 (2)	0.8 (1)
便秘	1.9 (1)	0	2.1 (1)	3.3 (4)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 筋注剤投与時の投与群であり、本薬経口剤投与期にはいずれも本薬経口剤が投与された。

機構は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）における本剤と抗精神病薬（本薬経口剤以外）を併用したときのデータは限られているが、国内外における本薬経口剤の他の抗精神病薬との併用での使用実績を踏まえると、本剤の薬物動態学的特性を考慮した場合にも、本剤と他の抗精神病薬の併用により臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。また、国内外臨床試験成績からは、本薬経口剤による治療が行われている患者に本剤を投与したとき、本剤投与後に本薬経口剤に切り替えたときのいずれにおいても、安全性上の問題は示唆されていないことから、現時点で、本薬経口剤との併用が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、本剤投与後に、抗精神病薬を投与する場合には、本剤の薬物動態プロファイル、患者の症状を十分に考慮した上で投与を開始することが重要であり、本剤投与後十分な間隔をあけて投与されるよう、注意喚起する必要があると考える。本剤の投与開始前に使用されていた抗精神病薬が本剤の有効性及び安全性に与える影響、本剤投与後に抗精神病薬を投与した場合の安全性については、製造販売後調査において十分な情報を収集し、検討する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、欧米における本剤の効能・効果は統合失調症に伴う精神運動興奮 (agitation) とされていることを踏まえて、本邦での効能・効果を「統合失調症」とした理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦においては精神運動興奮を有する統合失調症患者に対しハロペリドール注射剤が「統合失調症」の効能・効果で承認されていること、国内ガイドラインにおいて、抗精神病薬の非持効性注射剤は、焦燥・興奮を呈する患者に投与する場合には必要な鎮静の程度に応じて筋注（眠らせる必要なし）又は静注（眠らせる必要あり）を選択するとされ（日本精神科救急学会、*精神科救急医療ガイドライン (2) (薬物療法)*、2009年12月9日版、2009）、ハロペリドールは対象となる患者で必要とされる鎮静の程度に応じて筋注又は静注で用いられる点で本剤とは異なるが、統合失調症の急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いるという使用目的に本剤との違いはないことから、本剤の効能・効果を「統合失調症」とすることが適当と判断したこと、海外の添付文書における効能・効果の記載とは異なるが、用法・用量において急激な精神運動興奮等で緊急を要する場合に用いる旨を記載することで、本剤の有効性を期待できる患者集団を特定できると考えることを説明した。

機構は、適正使用に資するよう、本剤投与の目的は焦燥、興奮等の精神運動興奮の鎮静であることを効能・効果において明確化すべきと考えること、国内臨床試験（5.3.5.1.3: RACD 試験）においては、主

に統合失調症の急性増悪に伴う Acute Agitation を有する患者、慢性期統合失調症の周期的な病状悪化に伴った Acute Agitation に対する本剤の有効性が検証されていること（「(1) 本剤の有効性について 1) 国内臨床試験における有効性評価について」の項参照）を踏まえ、申請者に再考を求めたところ、申請者は、本剤の効能・効果を「統合失調症における精神運動興奮」に変更することを説明した。

機構は、本剤の効能・効果を「統合失調症における精神運動興奮」とすることに大きな問題はないと考えるが、国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）成績からは、慢性期統合失調症の固定的な症状に対する本剤の有効性は明確ではないことから、本剤の適正使用に資するよう、臨床試験で有効性が確認された患者の背景、本剤投与の目的等について、医療機関向け資料等により臨床現場に十分に情報を提供する必要があると考える。なお、最終的な効能・効果については、専門協議での検討を踏まえて判断したいと考える。

(4) 用法・用量について

1) 追加投与について

機構は、国内臨床試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）において、投与回数を 1 日 2 回までと設定した理由、追加投与までの間隔を 2 時間以上と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験）では 1 日 3 回までの投与が許容されていたが、95%以上の被験者では追加投与 1 回までで精神運動興奮のコントロールが可能であったことから、国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）では 1 日 2 回までと設定したこと、また、海外臨床薬理試験成績からは、本剤の初回投与後 2 時間を経過すると血漿中未変化体濃度の変動が緩徐になると考えられ、海外臨床試験も追加投与までの間隔を 2 時間以上と設定していたことから、国内臨床試験（5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験）においても海外臨床試験と同様の追加投与の間隔を設定したことを説明した。

機構は、本剤を追加投与した場合の薬物動態及び有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤追加投与時の薬物動態について、日本人健康成人に本剤を投与した LOBJ 試験（5.3.4.1.1）について、試験の各採血時点で最も高い血漿中未変化体濃度データを用いて重ね合わせ法によりシミュレーションを行った結果、本剤 10 mg の初回投与から 2 又は 6 時間後に本剤 10 mg を追加投与した場合の血漿中未変化体濃度推移は図 1 のとおりであり、本剤の追加投与により初回投与時と比較して高い C_{max} 及び AUC が得られると推定されたことを説明した。さらに申請者は、日本人統合失調症患者を対象に本薬経口剤を長期反復投与³⁵⁾したときに認められた血漿中未変化体濃度の最高値は 132 ng/mL（図 1 中の破線）であり、投与間隔にかかわらず、本剤追加投与時の C_{max} は日本人統合失調症患者において確認されている本薬経口剤を長期投与した時の血漿中未変化体濃度の最高値を上回ると想定されるが、本剤投与時に認められる急峻な C_{max} は本剤の投与部位からの急速な吸収を反映したものであり、持続は短時間であることから、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

³⁵⁾ 経口剤の初回承認申請時資料 203E 試験（ト-5）、303E 試験（ト-7）、204E 試験（ト-9）。

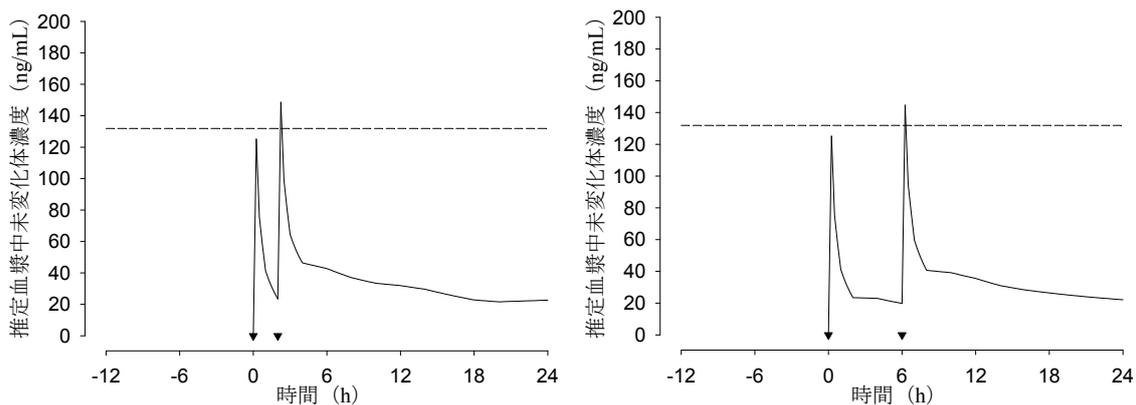


図1 本剤10 mgの初回投与から2又は6時間後（左：2時間後、右：6時間後）に本剤10 mgを追加投与した場合の血漿中未変化体濃度推移（▼：本剤10 mg投与）

その上で申請者は、本剤初回投与 2～4 時間後に本剤の追加投与を許容して実施した国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.3: RACD 試験）における PANSS-EC 合計点の変化量の経時推移について、本剤の追加投与の有無別に解析を行った結果は表 31 のとおりであり、本剤の追加投与により PANSS-EC 合計点がさらに低下したこと、本剤を追加投与された患者では PANSS-EC 合計点のベースライン値が高い傾向が認められたことから、強い興奮状態にあり本剤の単回投与では精神興奮状態が十分に改善しない症例に本剤を追加投与することで精神運動興奮の改善が期待できると考えることを説明した。

表 31 追加投与の有無別の PANSS-EC 合計点の変化量の経時推移 (FAS、OC)

		ベースライン値	PANSS-EC 合計点変化量			
			初回投与 2 時間後	追加投与直前	追加投与 2 時間後	初回投与 24 時間後
追加投与有り	プラセボ群	25.4 ± 4.2 (26)	-1.5 ± 3.5 (26)	-1.0 ± 3.1 (26)	-2.4 ± 5.4 (25)	-1.5 ± 5.8 (13)
	10 mg 群	28.0 ± 4.4 (20)	-8.3 ± 3.3 (20)	-8.2 ± 3.3 (20)	-16.8 ± 8.1 (20)	-2.9 ± 3.4 (19)
追加投与無し	プラセボ群	20.3 ± 4.5 (18)	-4.7 ± 7.5 (18)			-5.9 ± 6.9 (16)
	10 mg 群	20.0 ± 4.8 (25)	-10.0 ± 5.2 (25)			-7.7 ± 6.5 (25)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、本剤を追加投与した場合の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験、追加投与までの時間の中央値はそれぞれ 5.8 時間、2.5 時間、2.5 時間、2.9～3.0 時間及び 3.0～3.7 時間）における本剤追加投与の有無別の有害事象発現状況は表 32 のとおりであり、国内臨床試験では本剤の追加投与により有害事象発現割合の増加傾向が認められたことを説明した。また申請者は、追加投与までの間隔により有害事象発現割合の増加傾向及び重症化傾向は認められなかったことから、本剤初回投与 2 時間後以降に本剤を追加投与した場合に臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

表 32 国内外臨床試験における追加投与の有無別の主な有害事象発現割合

	追加投与無し		追加投与有り			
	プラセボ	10 mg	初回投与～追加投与直前まで		追加投与以降	
			プラセボ	10 mg	プラセボ群	10 mg
国内臨床試験 ^{a)}						
評価例数	58	66	35	28	35	28
全有害事象	17.2 (10)	19.7 (13)	2.9 (1)	10.7 (3)	17.1 (6)	28.6 (8)
傾眠	3.4 (2)	3.0 (2)	0	7.1 (2)	0	14.3 (4)
海外臨床試験 ^{b)}						
評価例数	42	135	57	42	57	42
全有害事象	31.0 (13)	27.4 (37)	8.8 (5)	26.2 (11)	35.1 (20)	33.3 (14)
激越	4.8 (2)	4.4 (6)	1.8 (1)	2.4 (1)	12.3 (7)	9.5 (4)
不眠症	2.4 (1)	2.2 (3)	0	0	7.0 (4)	7.1 (3)

発現割合 (%) (発現例数)

a) 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験

b) 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB 試験

機構は、本剤を 2 時間より短い時間で追加投与したときの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.1.1: RA02 試験、5.3.5.1.2: RA03 試験、5.3.5.1.3: RACD 試験、海外: 5.3.5.1.4: HGHV 試験、5.3.5.1.5: HGHB）はいずれも本剤初回投与後 2 時間未満での追加投与を禁止していたこと、海外添付文書においても本剤初回投与後 2 時間未満での追加投与は禁止されていることから、本剤を 2 時間に満たない間隔で追加投与した場合の安全性については明確になっていないこと、これまでに得られている臨床薬理試験成績からは t_{max} が 0.75 時間程度となる患者も想定され、このような患者では投与間隔の短縮により曝露量が増加する可能性を否定できないことから、本剤を追加投与する場合には、少なくとも初回投与後 2 時間以降に投与する必要があると考えることを説明した。

2) 連続投与日数について

機構は、国内外臨床試験において本剤が連日投与された試験成績は限られていることを踏まえ、本剤が連続投与された場合の安全性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験における最大連続投与日数は 3 日であること、海外製造販売後データ（2001 年 7 月 2 日～2011 年 3 月 31 日、推定曝露患者数 2,646,767 例）において、本剤単回投与症例及び連続投与症例³⁶⁾の有害事象の報告数はそれぞれ 188 例（497 件）及び 252 例（743 件）であるが、そのうち重篤例の投与回数及び投与間隔は症例により異なることを考慮すると、連続投与時に有害事象の発現率が大きく増加又は重篤化する傾向は認められないこと、また、連続投与症例でのみ報告された有害事象はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、遅発性ジスキネジア、体重増加等であり、いずれも本薬経口剤反復投与時に認められる事象であったことを説明した。また申請者は、本剤のバイオアベイラビリティが本薬経口剤と大きく異なることを考慮すると、本剤反復投与により本薬経口剤反復投与時と比較して未変化体が大幅に蓄積することはないと考えること、本剤の投与が必要な期間は患者によって異なっており、海外製造販売後データからは重症の患者では 3 日を超えての処方も想定されることから、連続投与日数を制限する必要は無いと考えることを説明した。

その上で申請者は、本剤は頓用での使用を想定した製剤であること、国内臨床試験において本剤を 3 回以上反復投与した経験は無く、長期間反復投与された場合の安全性は明確になっていないことから、経口抗精神病薬による治療が可能となった場合には、本剤の投与を終了するよう添付文書において注意喚起する予定であることを説明した。

³⁶⁾ 1 日に本剤を 2 回以上投与された症例又は 2 日以上期間にわたり本剤が投与された症例。

機構は、本剤の追加投与、1日あたりの投与回数、連続投与日数について了承するが、本剤が連日投与されたときの安全性データは限られていること、経口抗精神病薬のアドヒアランスの低い患者に対して本剤が漫然と投与されないよう十分な注意喚起が必要であることから、本薬経口剤及び他の経口抗精神病薬により精神興奮運動症状のコントロールが可能となった場合には速やかに経口投与に移行するよう注意喚起するとともに、国内外臨床試験において安全性が確認されている連続投与日数について添付文書上で適切に情報提供する必要があると考える。

以上の検討を踏まえ、本剤の用法・用量については以下のように設定することが適切と考えるが、専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したいと考える。また、本剤の追加投与の有無、本剤の連続投与日数が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

〔用法・用量〕 通常、成人にはオランザピンとして1回10mgを筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1回10mgまでを追加投与できるが、前回の投与から2時間以上あけること。また、投与回数は追加投与も含め1日2回までとすること。

年齢、症状に応じ適宜減量すること。

(5) 本剤の臨床的位置付け及び適正使用について

機構は、統合失調症における精神運動興奮の治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、アメリカ精神医学会のガイドラインでは本剤を含む非定型抗精神病薬の注射剤が定型抗精神病薬の注射剤とともに推奨されていること（American Psychiatric Association, *PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition*, 2004）、英国 NICE のガイドラインでは経口投与による治療が可能な限り考慮された上で、非経口薬物療法として抗精神病薬（ハロペリドール）及びベンゾジアゼピン系薬剤（ロラゼパム）が推奨されているが、中等度の症状を認める場合には本剤の使用も考慮すべきとされていること（NICE, *Clinical Guideline 25 Violence: February 2005*, 2005）を説明した。また申請者は、現在の国内ガイドラインでは統合失調症の精神運動興奮に対する治療として非定型抗精神病薬の経口投与が推奨され、経口投与が不可能又は困難な患者においては、定型抗精神病薬の注射剤及びベンゾジアゼピン系薬剤の注射剤が推奨されている（日本精神科救急学会, *精神科救急医療ガイドライン (2)*, 2009年12月9日版, 2009）が、定型抗精神病薬では錐体外路症状、心電図異常、過鎮静等の副作用が非定型抗精神病薬と比較して多く認められ（Casey DE, *Int Clin Psychopharmacol*, 10: 105-114, 1995、Reilly JG et al, *Lancet*, 355: 1048-1052, 2000、荒川亮介ら, *臨床精神医学*, 36 (増刊): 69-72, 2007）、ベンゾジアゼピン系薬剤では呼吸抑制が問題とされていること（田中輝明ら, *臨床精神医学*, 35: 1647-1652, 2006）を説明し、本剤は急性期統合失調症患者における精神運動興奮に対する治療として、新たな選択肢となり得ると考えることを説明した。

機構は、本剤の適正使用のための方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の適正使用のため、本剤の適応対象となる患者の特性、前治療薬や本剤の連続投与の影響についての注意点、目標とすべき鎮静の程度や追加投与の可否の判断基準、本剤の薬物動態特性を考慮し本薬経口剤と比較して注意が必要と考える過鎮静及び心血管系有害事象等に関する情報、ベンゾ

ジアゼピン系薬剤及び抗精神病薬との併用及び切り替えに関する情報等について情報提供を行う予定であることを説明した。

機構は、統合失調症の急性期における精神運動興奮に対しては非経口的な治療が必要とされており、現時点において本邦で使用可能な注射剤は定型抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤に限られていることを踏まえると、非定型抗精神病薬である本薬の筋注製剤は、新たな選択肢を提供するものとする。その上で機構は、本剤が適正に使用されるためには、本剤の使用目的に加えて、本剤の有効性が期待できる患者、過鎮静が発生した場合の対処法、経口抗精神病薬への適切な切り替え等について十分に理解されることが重要であると考え、継続的に十分な情報提供を行う必要があると考える。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1、5.3.5.1.2、5.3.5.1.3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（PANSS-EC 及び ACES の評価方法に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、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判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の統合失調症における精神運動興奮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。本剤は統合失調症における精神運動興奮に対する治療の新たな選択肢を提供するものと考えられ、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の耐糖能への影響、過鎮静、中枢神経系有害事象、心血管系有害事象等の発現状況、併用薬が安全性に及ぼす影響等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ジプレキサ筋注用 10 mg
[一 般 名]	オランザピン
[申 請 者 名]	日本イーライリリー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 10 月 5 日

II. 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、本申請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 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) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 糖尿病患者及び糖尿病の既往のある患者への投与について

専門協議において、糖尿病患者及び糖尿病の既往のある患者に対する本剤の投与については、一部の委員から本薬経口剤と同様に禁忌とすることが適切との意見が示された一方で、一部の委員からは、統合失調症の精神運動興奮により救急搬送された患者では患者背景の確認が困難な場合も想定されること、本剤の数回の投与により高血糖及び糖尿病性急性合併症が発現する可能性は低いと考えられることを勘案すると、糖尿病の合併・既往の有無等の患者背景が不明な場合であってもやむを得ず投与することは許容すべきとの意見が示された。

これらの意見を踏まえ専門協議においては、糖尿病患者等を禁忌としない場合の製造販売後の安全対策についてさらに検討した。その結果、耐糖能異常の早期の検知には血糖値の測定等の適切な観察が重要であることを踏まえると、本剤投与前に可能な限り血糖値の測定等を行い、糖尿病等の耐糖能異常のリスクを有する患者には原則として本剤を投与しないことに加え、投与前の血糖値の測定が困難な場合には、投与後速やかに血糖値のモニタリング等を行い慎重に観察するよう添付文書、適正使用資材等で十分に注意喚起することにより、重篤な耐糖能異常のリスクを最小化できるのではないかと結論された。なお、糖尿病患者等を禁忌としない場合には、本剤の連続投与日数を制限することもリスク最小化の方策の一つと考えられるため、併せて検討されたが、本剤の投与が必要な期間は患者の病態により異なることも考慮し、本剤投与前後の血糖値の測定等の観察が適切に行われ、経口抗精神病薬による管理が可能となり次第速やかに本剤投与を終了する旨の注意喚起を行うのであれば、連続投与日数の制限は必須ではないと結論された。

以上の議論を踏まえ機構は、本剤については糖尿病患者及び糖尿病の既往のある患者を禁忌に設定せず、添付文書の警告欄において、①投与前に血糖値の測定等を行い、糖尿病又はその既往のある患者あ

るいはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合以外は投与しないこと、②投与前に血糖値の測定等が困難な場合においても、投与後に血糖値のモニタリング等の観察を十分に行うことを注意喚起することが適切と判断し、申請者に対応を求めたところ、申請者は了承した。なお機構は、本剤投与時の血糖値モニタリング等の観察の必要性、糖尿病又は高血糖の徴候に対する観察の必要性等については、適正使用資材等において具体的かつ十分な情報提供を行う必要があり、製造販売後調査においては、糖尿病及び糖尿病の既往のある患者、耐糖能異常のリスク因子を有する患者に本剤が投与された場合の安全性について十分に検討する必要があると考える。

(2) 本剤の効能・効果及び用法・用量について

本剤の効能・効果を「統合失調症における精神運動興奮」とすることについては、専門協議において支持された。また本剤の用法・用量の記載、連続投与日数についても、機構の考え方は専門協議において支持されたことから、機構は、用法・用量の記載の変更を申請者に指示し、申請者は了承した。

(3) 製造販売後調査について

機構は、急激な精神運動興奮を有する統合失調症患者を対象として、患者背景（性別、年齢、統合失調症の病型、前治療薬、併用薬等）と本剤の安全性及び有効性の関係、耐糖能及び体重に及ぼす影響、糖尿病患者あるいはその既往歴を有する患者に投与した場合の安全性、中枢神経系有害事象、過鎮静、心血管系及び呼吸器系有害事象等の発現状況、本剤の投与量（追加投与の有無、連日投与された場合の日数）と安全性及び有効性の関係、本剤から経口抗精神病薬へ切り替えた時の安全性及び有効性等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、目標症例数を 1000 例、1 症例あたりの観察期間を本剤投与後 3 日目まで（本剤投与日を含む）を観察期間とする使用成績調査を実施し、上記の点について検討することを説明した。また申請者は、本剤が 2 日以上連続して投与された症例については、連日投与された場合の安全性及び有効性が検討できるよう、観察期間を本剤最終投与後 3 日目まで（本剤投与日を含む。最大で本剤投与開始日から 7 日間）とし、追加投与及び継続治療が必要とされた理由についても収集することを説明した。

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、急激な精神運動興奮状態にある統合失調症患者に対する本剤の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、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(4) 本剤の有効期間について

本剤の安定性については、申請者より、安定性試験ガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）の気候区分 IV での承認申請を目的に安定性試験（30℃/65 % RH）を実施していたが、 ヶ月時点で の逸脱が認められたことから、本邦は同区分 II であるものの室温の定義が 1-30℃であることも考慮し、本剤の有効期間を室温保存するとき 24 ヶ月に変更したいとの申し出があった。

機構は、本剤の有効期間について了承した。

(5) ベンゾジアゼピン系薬剤との併用について

本剤とベンゾジアゼピン系薬剤との併用時の安全性（「4. 臨床に関する資料」、「(iii) 有効性及び安全

性試験成績の概要、〈審査の概略〉」の項参照)については、申請者より、国内外臨床試験で本剤投与前後にベンゾジアゼピン系薬剤を使用した時の有害事象の発現状況について、経口/非経口の投与経路別の結果が提示され、国内臨床試験では前治療薬又は併用薬として非経口ベンゾジアゼピン系薬剤を使用した症例は認められなかったこと、海外臨床試験において本剤の投与前後に非経口ベンゾジアゼピン系薬剤が投与された患者は少数であり、有害事象は前治療薬の場合で2例中1例、併用薬の場合で6例中3例に認められたことが説明された。

機構は、上記の内容を検討し、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

III. 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
10	14	薬物動態評価例 22 例	薬物動態評価例数 22 例
12	11	薬物動態評価例 36 例	薬物動態評価例数 36 例
16	34	-9.33 ± 3.53	-9.93 ± 3.53
19	13	脈拍数(臥位) 低値	脈拍数(臥位) 減少
21	表 17 表題	初回投与 2 時間後までの変化量	初回投与 2 時間後の変化量
22	表 19 48 歳以上 10 mg 群	-9.1 ± 5.2 (24)	-9.1 ± 3.9 (24)
29	9~10	悪性症候群 25 例、悪性高熱 2 例	悪性症候群 25 件、悪性高熱 2 件
35	9~10	追加投与までの時間の中央値はそれぞれ 2.5 時間、2.5 時間、2.9~3.0 時間及び 3.0~3.7 時間	追加投与までの時間の中央値はそれぞれ 5.8 時間、2.5 時間、2.5 時間、2.9~3.0 時間及び 3.0~3.7 時間

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 統合失調症における精神運動興奮

[用法・用量] 通常、成人にはオランザピンとして 1 回 10 mg を筋肉内注射する。

効果不十分な場合には、1 回 10 mg までを追加投与できるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。また、投与回数は、追加投与を含め 1 日 2 回までとすること。

年齢、症状に応じて減量を考慮すること。