

審議結果報告書

平成 28 年 2 月 24 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] リスパダール錠1 mg、同錠2 mg、同細粒1%、同OD錠0.5 mg、
同OD錠1 mg、同OD錠2 mg、同内用液1 mg/mL
[一 般 名] リスペリドン
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 4 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 5 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。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 1 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	① リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg ② リスパダール細粒 1% ③ リスパダール OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg ④ リスパダール内用液 1 mg/mL
[一 般 名]	リスペリドン
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 24 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にリスペリドン 1 又は 2 mg を含有する錠剤 ② 1 g 中にリスペリドン 10 mg を含有する細粒 ③ 1 錠中にリスペリドン 0.5、1 又は 2 mg を含有する口腔内崩壊錠 ④ 1 mL 中にリスペリドン 1 mg を含有する液剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 28 年 1 月 15 日

[販 売 名] ① リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg
② リスパダール細粒 1%
③ リスパダール OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg
④ リスパダール内用液 1 mg/mL

[一 般 名] リスペリドン

[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 4 月 24 日

[審 査 結 果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・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
小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

(下線部今回追加)

[用法・用量] ①、②、③ リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg、同細粒 1%、同 OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg :

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2~6 mg を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12 mg を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg ずつ増量する。但し、1 日量は 1 mg を超えないこと。

体重 20 kg 以上の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg より開始し、4 日目より 1 日 1 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量とし

て 0.5 mg ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 45 kg 以上の場合は 3 mg を超えないこと。

④ リスパダール内用液 1 mg/mL :

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg (1 mL) 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2~6 mg (2~6 mL) を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12 mg (12 mL) を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg (0.25 mL) より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg (0.5 mL) を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg (0.25 mL) ずつ増量する。但し、1 日量は 1 mg (1 mL) を超えないこと。

体重 20 kg 以上の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg (0.5 mL) より開始し、4 日目より 1 日 1 mg (1 mL) を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5 mg (0.5 mL) ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg (2.5 mL)、体重 45 kg 以上の場合は 3 mg (3 mL) を超えないこと。

(下線部今回追加又は変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 11 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg ② リスパダール細粒 1% ③ リスパダール OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg ④ リスパダール内用液 1 mg/mL
[一 般 名]	リスペリドン
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 24 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にリスペリドン 1 又は 2 mg を含有する錠剤 ② 1 g 中にリスペリドン 10 mg を含有する細粒 ③ 1 錠中にリスペリドン 0.5、1 又は 2 mg を含有する口腔内崩壊錠 ④ 1 mL 中にリスペリドン 1 mg を含有する液剤
[申請時効能・効果]	統合失調症 <u>小児期の自閉性障害に伴う易刺激性</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
[申請時用法・用量]	①、②、③ リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg、同細粒 1%、同 OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg : 1) <u>統合失調症</u> 通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg 1 日 2 回より始め、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2~6 mg を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12 mg をこえないこと。 2) <u>小児期の自閉性障害に伴う易刺激性</u> <u>体重 20 kg 未満の患者:</u> <u>通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg より開始し、3 日間経口投与する。4 日目より 1 日 0.5 mg を 2 回に分けて投与する。なお、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 1 mg を超えないこと。</u> <u>体重 20 kg 以上の患者:</u> <u>通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg より開始し、3 日間経口投与する。4 日目より 1 日 1 mg を 2 回に分けて投与する。なお、症状により適宜増減する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg、45 kg 以上の場合は 3 mg を超えないこと。</u>

④ リスパダール内用液 1 mg/mL :

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして1回1 mg (1 mL) 1日2回より始め、徐々に増量する。維持量は通常1日2~6 mg (2~6 mL) を原則として1日2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1日量は12 mg (12 mL) をこえないこと。

2) 小児期の自閉性障害に伴う易刺激性

体重 20 kg 未満の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.25 mg (0.25 mL) より開始し、3日間経口投与する。4日目より1日0.5 mg (0.5 mL) を2回に分けて投与する。なお、症状により適宜増減する。但し、1日量は1 mg (1 mL) を超えないこと。

体重 20 kg 以上の患者:

通常、リスペリドンとして1日1回0.5 mg (0.5 mL) より開始し、3日間経口投与する。4日目より1日1 mg (1 mL) を2回に分けて投与する。なお、症状により適宜増減する。但し、1日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は2.5 mg (2.5 mL)、45 kg 以上の場合は3 mg (3 mL) を超えないこと。

(下線部今回追加)

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。

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。また、ヒトにおいて自閉性障害に関連した自傷行為、攻撃性、常同行動、多動等に対してドパミン受容体拮抗薬が有効であり、これらの行動障害へのドパミン受容体の過剰な活性化亢進の関与が報告されていること (Kristen SL et al. *Res Dev Disabil* 2006; 27: 254-89)、リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg 及び同細粒 1% の初回承認申請時に *in vitro* 及び *in vivo* におけるドパミン受容体拮抗作用 (初回承認申請時添付資料ホ-1) 及びドパミン作動薬又は精神刺激薬による興奮/常同行動又は運動亢進、歩行量増加の抑制作用 (初回承認申請時添付資料ホ-3、ホ-4) が評価されていること、動物モデルにおける自傷行為及び攻撃性を本薬が改善すると報告されていること¹⁾ から、本申請の効能・効果に係る効力を裏付ける試験は実施されておらず、薬理試験成績は提出されていない。

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

リスパダール錠、同細粒、同 OD 錠及び同内用液（以下、「本剤」）の有効成分であるリスペリ

1) Skrebuhhova-Malmros T et al. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67: 339-43、Ricci LA et al. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 218-25、Wagner GC et al. *Neuropharmacology* 2004; 46: 700-8.

ドン（以下、「本薬」）は、ベルギーの Janssen 社にて開発された非定型抗精神病薬であり、本邦では 1 及び 2 mg 錠並びに細粒が 1996 年 4 月に統合失調症の効能・効果で承認されて以降、内用液が 2002 年 3 月、3 mg 錠が 2002 年 12 月、OD 錠 1 及び 2 mg が 2007 年 3 月、OD 錠 0.5 mg が 2009 年 7 月、持続性筋肉内注射剤が 2009 年 4 月に追加で承認されている。

海外では、2015 年 10 月現在、統合失調症及びその他の精神病性障害の効能・効果で 100 以上の国又は地域で承認されており、自閉性障害又は自閉性障害に伴う易刺激性の効能・効果では米国等 16 の国又は地域で承認されている。なお、本邦において小児期の自閉性障害に関連する効能・効果を有する薬剤としてピモジドが承認されている。

本邦での申請効能・効果に対する開発については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて本剤の「小児における自閉症・Disruptive Behavior Disorders（破壊的行動障害）」に対する適応は医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 12 月に申請者に対して開発要請が行われた（平成 22 年 12 月 13 日付け医政研発 1213 第 1 号及び薬食審査発 1213 第 1 号）。当該要請を受け申請者は、2012 年 8 月より臨床試験を開始し、小児期の自閉性障害に伴う易刺激性に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

2. 非臨床に関する資料

毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

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

反復投与毒性試験

幼若ラット（39 日間）及びイヌ（40 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、乳腺の腺房増殖、分泌活性化及び骨の発育遅延であった。幼若ラット（39 日間）及び幼若イヌ（40 週間）の無毒性量（ラット: 0.63 mg/kg/日、イヌ: 1.25 mg/kg/日）における活性成分（本薬及び活性代謝物の 9-OH-リスペリドン）の AUC_{0-24h} は、小児における臨床最大用量（3 mg/日）投与時の推定 AUC_{0-24h} (762~948 ng·h/mL)²⁾ と比較して、ラットでは約 1 倍 (751~888 ng·h/mL)、イヌでは約 7 倍 (5351~6333 ng·h/mL) であった。

1) 幼若ラットを用いた 39 日間低用量反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

生後 12 日齢の幼若ラット (SD、雌雄各 36 例/群) に本薬 0 (溶媒³⁾)、0.04、0.16 又は 0.63 mg/kg/日が生後 50 日まで 1 日 1 回 39 日間反復経口投与され、その後、一部の動物 (雌雄各 11~12 例/

2) 外国人小児 (5~11 歳) 及び青年 (12~16 歳) 精神疾患 (広汎性発達障害、注意欠陥及び破壊的行動障害並びに統合失調症及び他の精神障害) 患者に本剤 0.01~0.08 mg/kg/日 (最大 4 mg/日) を 1 日 2 回 8~31 日間経口投与したとき (RIS-USA-160 試験) の活性成分の $AUC_{\tau,ss}$ (1 mg 1 日 2 回用量補正值、小児及び青年でそれぞれ 316 及び 254 ng·h/L) に基づき、日本人小児及び青年自閉性障害患者に対する最大臨床用量 (3 mg/日) を投与したときの AUC_{0-24h} が推定された。

3) 酒石酸水溶液 (pH 5.0)

群)では14日間の休薬後に生殖能検査⁴⁾が実施された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、0.16 mg/kg/日以上で部分的閉眼及び自発運動の低下が認められた。血液検査では、0.04 mg/kg/日以上でプロラクチン濃度の増加が認められた。剖検では、0.04 mg/kg/日以上で脾臓の重量減少、0.63 mg/kg/日群で子宮の重量減少が認められた。病理組織学的検査では、0.04 mg/kg/日以上で黄体数増加、乳腺の腺房増殖及び分泌活性化、子宮内膜の休止期像及び顆粒球浸潤の減少、腔上皮での粘液形成化が認められ、これらの所見はいずれもプロラクチン介在性の変化であり、本薬投与により偽妊娠が惹起されたと申請者は判断している。生殖能検査では、0.63 mg/kg/日の群で黄体数及び着床数の増加が認められた。14日間の休薬により、投与期間中のいずれの所見についても回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を0.63 mg/kg/日と判断している。

2) 幼若ラットを用いた39日間高用量反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.3)

生後12日齢の幼若ラット(SD、雌雄各45例/群)に本薬0(溶媒³⁾)、1.25又は2.5/1.25⁵⁾ mg/kg/日が生後50日まで1日1回39日間反復経口投与され、その後、一部の動物(雌雄各15例/群)では14日間の休薬後に生殖能検査⁶⁾が実施された。死亡又は切迫屠殺が1.25 mg/kg/日群で雄2例、2.5/1.25 mg/kg/日群で雄7例及び雌3例⁷⁾に認められた。一般状態観察では、本薬群で部分的閉眼、自発運動の低下、浅速呼吸、筋痙攣、陰囊の腫脹、体重及び体重増加量の減少並びに眼瞼開裂の遅延が認められたが、性成熟(亀頭包皮分離及び腔開口)には影響は認められなかった。モリス水迷路試験では、本薬群でゴール到達時間の延長が認められたが、試験期間を通して認められた所見ではなかった。血液検査では、本薬群でプロラクチン濃度の増加が認められた。剖検では、本薬群で肝臓(雌のみ)及び卵巣の重量増加、副腎の重量減少が認められた。病理組織学的検査では、本薬群で乳腺の腺房増殖及び分泌活性化、子宮の萎縮並びに性周期変化として腔上皮の粘液形成化が認められた。14日間の休薬により、乳腺(腺房増殖及び分泌活性化)以外の所見には回復性が認められた。以上の結果及び幼若ラットを用いた本薬低用量反復経口投与毒性試験成績(4.2.3.2.2)より申請者は、無毒性量を0.63 mg/kg/日と判断している。

3) 幼若イヌを用いた40週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2.4)

生後10週齢の幼若イヌ(ビーグル、雌雄各8例/群)に本薬0(溶媒³⁾)、0.31、1.25又は5 mg/kg/日が生後50週まで1日1回40週間反復経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態観察では、0.31 mg/kg/日以上で自発運動の低下、縮瞳、強膜の発赤、振戦及び発情期の消失が認められた。心電図検査では、1.25 mg/kg/日以上で心拍数の増加が認められた。血液検査では、0.31 mg/kg/日以上でプロラクチン濃度の増加並びにプロゲステロン及びテストステロン濃度の減少が認められた。剖検では、0.31 mg/kg/日以上で卵巣及び前立腺の重量減少、1.25 mg/kg/日以上で精巣及び子宮の重量減少、大腿骨の骨密度低下(雌のみ)、5 mg/kg/日群で右大腿骨伸長低下(雌のみ)及び肩の高さの伸長低下が認められた。病理組織学的検査では、1.25 mg/kg/日以上で前立腺のコロイドの減少/萎縮が認められ、溶媒対照群で

4) 同用量群の雌雄で交配し、雌は妊娠13日、雄は生後約97日に剖検された。

5) 2.5 mg/kg/日群では体重減少又は一般状態の悪化による切迫屠殺例が認められたため、生後14日又は15日以降から1.25 mg/kg/日に減量され、離乳(生後21日)以降は1.25 mg/kgの群と併合して扱われた。

6) 同用量群の雌雄で交配し、雌は妊娠13日、雄は生後97~98日に剖検された。

7) 2.5/1.25 mg/kg/日群で認められた死亡又は切迫屠殺例はいずれも2.5 mg/kg/日を2、3日投与されていた。

認められた乳腺発達、黄体の明確化及び子宮内膜腺の過形成は、本薬群では認められなかった。12 週間の休薬により、5 mg/kg/日群の発情期の消失以外の所見には回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量を 1.25 mg/kg/日と判断している。

<審査の概略>

小児の成長及び発達に対する影響について

機構は、本薬投与により幼若動物において性ホルモン（プロラクチン、プロゲステロン及びテストステロン）及び骨成長への影響が認められたことから、小児の成長及び発達（身体的成長、性成熟、骨成長）に対する本剤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、幼若イヌを用いた 40 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2.4）では、性成熟への影響として、溶媒対照群に認められた乳腺発達、黄体の明確化及び子宮内膜腺の過形成は認められず、前立腺でのコロイド減少/萎縮が認められたこと、また、骨への影響として大腿骨骨密度の低下が認められたことを説明した。その上で申請者は、これらの所見は、本薬の薬理作用であるプロラクチン濃度の増加に起因するものと考えられるが、臨床最大用量投与時の曝露量の約 6.7 倍以上で認められた軽度な所見であること、休薬後に明らかな回復性を示したことから、これらの所見の毒性学的な意義は低いと考えることを説明した。

機構は、毒性試験で認められた所見に関する考察に特に問題はないと考えるが、本剤の小児の成長及び発達に対する影響については、臨床の項において引き続き検討したいと考える（「3. (ii) <審査の概略> (2) 2) 成長及び体重増加への影響について」の項参照）。

3. 臨床に関する資料

(i) 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、日本人小児及び青年自閉性障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、日本人及び外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.1.1: RIS-P01-101 試験）、外国人小児及び青年精神疾患⁸⁾患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.2.1: RIS-USA-160 試験）、外国人小児自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.3.2.2: RIS-BEL-21 試験、参考 5.3.5.2.1: RIS-BEL-22 試験）、外国人小児及び青年自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.3.2.3: RIS-USA-150 試験）、外国人小児及び青年の行為障害及びその他の破壊的行動障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.4.1: RIS-INT-41 試験）、外国人小児及び青年自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅳ相試験（参考 5.3.5.1.5: RIS-AUT-4002 試験）の成績が提出された。ヒト生体試料（血漿及び尿）中本薬未変化体及び活性代謝物である 9-OH-リスペリドン（以下、「9-OH-RIS」）の濃度は、ラジオイムノアッセイ法（定量下限: いずれも血漿中 0.2 ng/mL）又は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（定量下限: いずれも血漿中 0.1 ng/mL、尿中 2.0 ng/mL）により定量され

8) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition で広汎性発達障害、注意欠陥および破壊的行動障害、統合失調症および他の精神疾患に分類される疾患と診断された患者

た。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示されており、活性成分は未変化体及び 9-OH-RIS の合算値で示されている。

(1) 健康成人における検討

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例数各 24 例）を対象に、投与 1 日目に本剤（1 mg 錠）を空腹時に単回経口投与し、3 日間休薬した後、5～11 日目に本剤（1 mg 錠）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、日本人及び外国人における投与 1 及び 11 日目の血漿中活性成分、未変化体及び 9-OH-RIS の薬物動態パラメータは表 1 及び表 2 のとおりであった。また、反復投与後の日本人及び外国人における活性成分の尿中排泄率はそれぞれ 34 ± 8 及び $29 \pm 8\%$ であり、活性成分、未変化体及び 9-OH-RIS の薬物動態に関して、日本人及び外国人の間で大きな差異は認められなかった（参考 5.3.3.1.1: RIS-P01-101 試験）。

表 1 日本人及び外国人健康成人に本剤（1 mg 錠）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	被験者	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)
活性成分	日本人	11.4 ± 2.9	1.0 (1.0, 3.0)	20.4 ± 3.0	167 ± 35	105 ± 27
	外国人	11.5 ± 5.4	1.5 (0.5, 6.0)	21.7 ± 4.1	200 ± 93	96.9 ± 35
未変化体	日本人	6.33 ± 2.37	1.0 (0.5, 2.0)	3.1 ± 1.8	28.6 ± 20.9	873 ± 740
	外国人	7.46 ± 5.25	1.0 (0.5, 4.0)	3.6 ± 3.3	42.5 ± 43.5	794 ± 774
9-OH-RIS	日本人	5.89 ± 1.80	3.5 (1.0, 8.0)	20.6 ± 2.9	138 ± 30	127 ± 31
	外国人	5.65 ± 2.53	5.0 (1.5, 24.2)	22.4 ± 5.3	158 ± 68	120 ± 40

平均値±標準偏差、評価例数: 各 24 例

a) 中央値（最小値, 最大値）

表 2 日本人及び外国人健康成人に本剤（1 mg 錠）を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	被験者	C_{trough} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)
活性成分	日本人	3.29 ± 0.95	15.0 ± 5.0	1.0 (0.5, 2.0)	24.4 ± 4.3	176 ± 51	103 ± 32
	外国人	4.18 ± 2.04	16.0 ± 6.7	1.0 (0.5, 6.0)	26.3 ± 3.8	194 ± 70	95.6 ± 30.8
未変化体	日本人	BQL	6.94 ± 3.79	1.0 (0.5, 2.0)	4.7 ± 6.0	30.2 ± 21.5	899 ± 844
	外国人	BQL	7.89 ± 4.96	1.0 (0.5, 4.0)	4.7 ± 4.5	38.8 ± 29.8	671 ± 427
9-OH-RIS	日本人	3.15 ± 0.89	9.23 ± 2.86	3.5 (1.0, 8.0)	25.1 ± 5.1	145 ± 45	124 ± 36
	外国人	3.96 ± 1.93	9.31 ± 3.17	4.0 (1.0, 8.3)	30.3 ± 9.1	155 ± 57	120 ± 39

平均値±標準偏差、評価例数: 各 24 例、BQL: 定量下限未満

a) 中央値（最小値, 最大値）

(2) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人小児及び青年の自閉性障害患者（5～17 歳、薬物動態評価例数 35 例）に、表 8 に記載した用法・用量で本剤（内用液又は OD 錠）を反復経口投与したとき、投与 8、32 及び 56 週目（それぞれ長期投与期の 1 日目、24 週目及び 48 週目）における活性成分、未変化体及び 9-OH-RIS の血漿中濃度を採血直前の用量（2 mg/日 1 日 2 回）又は体重あたりの用量（0.04 mg/kg/日 1 日 2 回）で補正した血漿中濃度は表 3 のとおりであり、それぞれの評価時点の投与後濃度及びトラフ濃度に大きな差異は認められなかった（5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験）。

表3 日本人小児及び青年の自閉性障害患者に本剤（内用液又はOD錠）を反復経口投与したときの血漿中濃度（ng/mL）

補正方法	評価時点	活性成分		未変化体		9-OH-RIS	
		投与後濃度 ^{a)}	トラフ濃度 ^{b)}	投与後濃度 ^{a)}	トラフ濃度 ^{b)}	投与後濃度 ^{a)}	トラフ濃度 ^{b)}
2 mg/日 1日2回 補正值	8週目	21.7 ± 10.2	19.8 ± 9.76	4.31 ± 3.34	1.87 ± 1.70	17.4 ± 7.86	17.9 ± 9.46
	32週目	27.4 ± 16.7	11.0 ± 5.29	6.83 ± 7.25	0.83 ± 1.11	20.6 ± 11.7	10.1 ± 4.62
	56週目	26.4 ± 17.5	15.3 ± 6.39	5.87 ± 8.06	1.23 ± 1.72	20.6 ± 10.8	14.1 ± 5.40
0.04 mg/kg/日 1日2回 補正值	8週目	14.6 ± 7.05	10.8 ± 5.44	3.17 ± 2.78	1.02 ± 0.94	11.4 ± 4.79	9.83 ± 5.24
	32週目	18.4 ± 11.3	7.45 ± 3.70	4.37 ± 4.83	0.55 ± 0.58	14.0 ± 8.43	6.90 ± 3.45
	56週目	17.9 ± 10.5	9.54 ± 4.42	3.60 ± 4.24	0.66 ± 0.84	14.3 ± 7.52	8.88 ± 4.21

平均値±標準偏差

a) 採血直前の治験薬投与から0時間以上8時間以内に採血したときの投与後濃度

評価例数: 8週目11例、32週目21例、56週目15例

b) 採血直前の治験薬投与から8時間超30時間以内に採血したときのトラフ濃度

評価例数: 8週目7例、32週目10例、56週目11例

<外国人における成績>

外国人の小児自閉性障害患者（4～8歳、薬物動態評価例数6例）に、本剤（内用液）0.015又は0.03 mg/kgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表4のとおりであった（参考5.3.3.2.2: RIS-BEL-21試験）。

表4 外国人の小児自閉性障害患者に本剤（内用液）を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

測定対象	用量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/L)
活性成分	0.015 mg/kg	16.8 ± 5.8	1.02 (0.98, 1.03)	11.1 ± 2.5	141 ± 50
	0.03 mg/kg	23.6 ± 9.6	1.03 (0.88, 1.05)	15.5 ± 4.8	279 ± 89
未変化体	0.015 mg/kg	10.2 ± 2.2	1.02 (0.98, 1.03)	2.1 ± 0.3	34 ± 9.1
	0.03 mg/kg	15.1 ± 3.9	1.03 (0.88, 1.05)	1.9 ± 0.2	49 ± 12
9-OH-RIS	0.015 mg/kg	8.2 ± 2.3	2.00 (1.02, 2.00)	11.8 ± 2.7	108 ± 41
	0.03 mg/kg	11.7 ± 3.5	2.02 (1.97, 4.03)	14.7 ± 2.5	228 ± 78

平均値±標準偏差、評価例数: 各3例

a) 中央値（最小値, 最大値）

外国人の小児自閉性障害患者（3～9歳、薬物動態評価例数4例）に、本剤（内用液）0.06 mg/kg（0.005 mg/kgから開始し、3日目に0.01 mg/kg、5日目に0.02 mg/kg、7日目に0.04 mg/kgに増量し、9日目以降は0.06 mg/kg、有害事象による減量は可）を1日2回28日間反復経口投与したとき、投与28日目における血漿中活性成分濃度のトラフ値は2.32～4.57 ng/mLであった（参考5.3.5.2.1: RIS-BEL-22試験）。

外国人小児（6～11歳）及び青年（12～16歳）の精神疾患患者（薬物動態評価例数各12例）に、本剤（錠剤）を0.01～0.08 mg/kg/日（最大4 mg/日）1日2回7日間以上反復経口投与したとき、定常状態における活性成分、未変化体及び9-OH-RISの血漿中濃度を採血直前の用量（2 mg/日）又は体重あたりの用量（0.04 mg/kg/日）で補正した薬物動態パラメータは表5のとおりであった（参考5.3.3.2.1: RIS-USA-160試験）。

表5 外国人小児及び青年の精神疾患患者に本剤（錠剤）を反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ

測定対象	補正方法	対象	C _{trough} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/L)	CL _{tot} (mL/min/kg)	血漿タンパク 結合率 (%)
活性成分	2 mg/日	小児	16.2 ± 6.1	40.3 ± 14.6	316 ± 106		
		青年	15.2 ± 8.7	28.4 ± 12.5	254 ± 131		
	0.04 mg/kg/日	小児	11.4 ± 5.0	28.2 ± 12.4	221 ± 87	1.75 ± 0.71	-
		青年	20.7 ± 16.3	38.5 ± 26.6	347 ± 263	1.56 ± 1.04	-
未変化体	2 mg/日	小児	2.63 ± 3.18	17.1 ± 10.1	114 ± 72 ^{a)}		
		青年	5.63 ± 7.90	15.5 ± 13.6	127 ± 137 ^{b)}		
	0.04 mg/kg/日	小児	2.06 ± 2.68	12.4 ± 9.0	87.5 ± 61.5 ^{a)}	6.11 ± 4.15 ^{a)}	11.7
		青年	8.61 ± 13.10	22.5 ± 23.9	190 ± 235 ^{b)}	6.51 ± 6.72 ^{b)}	14.7
9-OH-RIS	2 mg/日	小児	13.0 ± 5.3	24.5 ± 10.7	222 ± 98		
		青年	9.20 ± 3.89	13.4 ± 4.3	136 ± 48		
	0.04 mg/kg/日	小児	8.98 ± 3.58	16.7 ± 6.8	152 ± 58	2.52 ± 1.00	25.0
		青年	11.7 ± 6.9	16.8 ± 8.8	172 ± 94	2.37 ± 1.01	29.1

平均値±標準偏差、評価例数: 各 12 例

a) 9 例、b) 11 例

(3) 母集団薬物動態解析

外国人小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした海外臨床試験⁹⁾並びに外国人小児及び青年の精神疾患患者を対象とした海外臨床試験¹⁰⁾で得られた活性成分及び未変化体の血漿中濃度データ（1080 例、2165 時点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された。性別、人種、年齢、体重、身長、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、除脂肪体重、BMI、体表面積及び試験が血漿中活性成分及び未変化体濃度に及ぼす影響が検討され、その結果、本薬の薬物動態は吸収過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、血漿中活性成分の見かけの全身クリアランスに対してクレアチニンクリアランス、年齢及び試験（RIS-BEL-21 試験）が有意な共変量であった（参考 5.3.3.5.1）。

<審査の概略>

本剤の小児及び青年と成人における薬物動態の差異について

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

申請者は、本剤を小児及び青年患者並びに健康成人に対して反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度は表 6 のとおりであり、試験間で投与方法、採血時点が異なることを考慮する必要があるが、小児及び青年と成人において体重あたりの用量で補正したときの血漿中活性成分の投与後濃度及びトラフ濃度は大きく異ならなかったことを説明した。

9) RIS-BEL-21 試験（参考 5.3.5.2.2）及び RIS-USA-150 試験（参考 5.3.3.2.3）

10) RIS-USA-160 試験（参考 5.3.3.2.1）、RIS-USA-93 試験、RIS-CAN-19 試験、RIS-INT-41 試験（参考 5.3.5.4.1）

表6 本剤を反復経口投与したときの体重あたりの用量で補正した血漿中活性成分の投与後濃度及びトラフ濃度 (ng/mL)

試験名	年齢 (被験者)	投与方法	補正方法	評価時点	血漿中活性成分濃度			
					例数	投与後濃度	例数	トラフ濃度
RIS-AUT-JPN-01	5~17歳 (日本人)	1日2回 投与	0.04 mg/kg/日 1日2回	8週目	11	14.6 ± 7.1 (6.32, 27.4) ^{a)}	7	10.8 ± 5.44 (2.91, 19.4) ^{c)}
				32週目	21	18.4 ± 11.3 (BQL, 40.7) ^{a)}	10	7.45 ± 3.70 (3.66, 16.1) ^{c)}
				56週目	15	17.9 ± 10.5 (BQL, 40.0) ^{a)}	11	9.54 ± 4.42 (2.92, 18.1) ^{c)}
RIS-P01-101	21~50歳 (日本人)	1日1回 投与	0.04 mg/kg/日 1日1回	7日目	24	26.4 ± 7.7 (12.9, 45.9) ^{b)}	24	8.29 ± 2.95 (4.32, 18.5) ^{d)}
	20~49歳 (外国人)			7日目	24	31.8 ± 10.5 (18.2, 68.7) ^{b)}	24	10.7 ± 3.64 (3.87, 18.4) ^{d)}
RIS-USA-150	5~16歳 (外国人)	1日2回 投与	0.04 mg/kg/日 1日2回	8週目	15	22.9 ± 11.6 (5.57, 41.7) ^{a)}	30	9.64 ± 6.52 (1.40, 33.1) ^{c)}
				24週目	12	26.5 ± 20.2 (8.32, 67.6) ^{a)}	21	13.7 ± 11.5 (6.02, 60.2) ^{c)}
RIS-USA-160	6~11歳 (外国人)	1日2回 投与	0.04 mg/kg/日 1日1回	7日目	12	21.0 ± 10.1 (11.1, 45.6) ^{b)}	12	11.7 ± 5.27 (5.25, 20.0) ^{e)}
	12~16歳 (外国人)			7日目	12	34.0 ± 26.4 (9.68, 97.3) ^{b)}	12	20.8 ± 16.4 (5.32, 56.3) ^{e)}
RIS-INT-41	4~14歳 (外国人)	1日1回 投与	0.04 mg/kg/日 1日1回	4週目	32	20.7 ± 13.1 (BQL, 51.0) ^{a)}	367	11.4 ± 9.87 (BQL, 68.1) ^{c)}
				24週目	30	23.6 ± 16.4 (0.83, 70.3) ^{a)}	318	12.3 ± 11.0 (BQL, 111) ^{c)}
				52週目	39	22.7 ± 26.2 (0.34, 158) ^{a)}	273	11.6 ± 9.46 (BQL, 57.5) ^{c)}

平均値±標準偏差 (最小値, 最大値)、BQL: 定量下限未満

- a) 採血直前の治験薬投与から0時間以上8時間以内に採血したときの濃度
- b) 採血直前の治験薬投与から4時間後に採血したときの濃度
- c) 採血直前の治験薬投与から8時間超30時間以内に採血したときの濃度
- d) 採血直前の治験薬投与から24時間後に採血したときの濃度
- e) 採血直前の治験薬投与から12時間後に採血したときの濃度

機構は、以上について了承し、小児及び青年と成人で本剤の薬物動態に大きな差異はないと考
える。

(ii) 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、易刺激性を有する日本人小児及び青年自閉性障害患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験) の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として、外国人小児自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (参考 5.3.5.2.1: RIS-BEL-22 試験)、外国人小児及び青年自閉性障害患者並びに外国人小児自閉性障害若しくはその他の広汎性発達障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1.2: RIS-USA-150 Part 1 試験、参考 5.3.5.1.3: RIS-USA-150 Part 2/3 試験、参考 5.3.5.1.4: RIS-CAN-23 試験)、外国人小児及び青年自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅳ相試験 (参考 5.3.5.1.5: RIS-AUT-4002 試験) の成績が提出され、安全性に関する参考資料として、外国人小児自閉性障害患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (参考 5.3.3.2.2: RIS-BEL-21 試験)、行動障害又はその他の破壊的行動障害を有する外国人小児及び青年患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.4.1: RIS-INT-41 試験、参考 5.3.5.4.2: RIS-INT-84 試験) の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験<2012年8月~2014年10月>)

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, Text Revision (以下、「DSM-IV-

TR)により自閉性障害と診断され、易刺激性を有する5歳以上18歳未満の患者(表7)(目標症例数38例、各群19例)を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討するため、二重盲検期として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。さらに、引き続き継続投与が可能と判断された患者(表7)を対象として、長期投与期として非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については「(i)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

表7 国内第Ⅲ相試験における主な選択基準

二重盲検期	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の CGI-S スコアが 4 以上 スクリーニング時の ABC-J の易刺激性 (興奮性) サブスケールスコアが 18 点以上 スクリーニング前 1 年以内の田中ビネー知能検査若しくは新版 K 式発達検査等で精神年齢若しくは発達年齢が 18 カ月超又はウェクスラーの知能検査 (WPPSI 又は WISC-III、-IV) 等で全検査知能指数が 35 以上
長期投与期	<ul style="list-style-type: none"> 二重盲検期を完了した患者又は二重盲検期 4 週後以降において、治験責任医師若しくは治験分担医師が効果不十分を理由に継続が困難と判断した患者 (「効果不十分」は 3 週後以降の規定来院時における CGI-C で 2 回連続して中程度の悪化以上と評価された患者と定義された) 二重盲検期の最終評価時 (8 週後又は中止時) に ABC-J 評価を完了した患者

ABC-J: Aberrant Behavior Checklist-Japanese version, CGI-C: Clinical Global Impression-Change, CGI-S: Clinical Global Impression-Severity

本試験はスクリーニング期、二重盲検期 (8 週間)、長期投与期 (48 週間) 及び後観察期 (1 週間) から構成され、二重盲検期における治験薬 (内用液) の用法・用量は表 8 のとおりに設定された。

表 8 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期における用法・用量

<ul style="list-style-type: none"> 体重 20 kg 未満の場合: プラセボ又は本剤 0.25 mg/日 1 日 1 回 (夕) から開始し、4 日目に 0.5 mg/日 1 日 2 回に増量する。以降は規定来院ごとに 0.25 mg/日ずつ 1.0 mg/日 1 日 2 回まで増量する。なお、0.75 mg/日投与時は朝に 0.25 mg、夕方に 0.5 mg を投与する。 体重 20 kg 以上の場合: プラセボ又は本剤 0.5 mg/日 1 日 1 回 (夕) から開始し、4 日目に 1.0 mg/日 1 日 2 回に増量する。以降は規定来院ごとに 0.5 mg/日ずつ 2.5 mg/日 (体重 45 kg 以上の場合は 3.0 mg/日) 1 日 2 回まで増量する。 いずれの体重区分においても、CGI-C で「中等度の改善」以上の改善と判断された場合又は有害事象の発現により忍容性に問題があると判断された場合は用量を維持してもよい。投与 6 週後以降は用量を維持する。また、有害事象の発現により減量が必要と判断された場合は 0.25 mg/日まで減量してもよい。

なお、長期投与期における本剤 (内用液又は OD 錠) の用法・用量は、0.25 又は 0.5 mg/日から開始し、二重盲検期における用法・用量と同様の方法で経口投与すると設定されたが、用量調節は、有効性及び安全性及び忍容性を考慮し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により行うと設定された。

二重盲検期では、無作為化症例 39 例 (プラセボ群 18 例、本剤群 21 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の Full Analysis Set (以下、「FAS」) であった。投与中止例は 10 例 (プラセボ群 7 例、本剤群 3 例) であり、中止理由は効果不十分 8 例 (プラセボ群 7 例、本剤群 1 例) 及び同意撤回 2 例 (本剤群 2 例) であった。長期投与期では、総投与症例 35 例 (プラセボ群から移行した 17 例、本剤群から移行した 18 例) 全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団の FAS であった。投与中止例は 9 例 (プラセボ群からの移行例 3 例、本剤群からの移行例 6 例) であり、主な中止理由は 7 日以上連続で休薬 3 例 (プラセボ群からの移行例 1 例、本剤群からの移行例 2 例)、効果不十分 3 例 (プラセボ群からの移行例 1 例、本剤群からの移行例 2 例) 等であった。

FAS における本剤の最頻用量 (平均値±標準偏差) は、二重盲検期では 1.87±0.70 mg/日、長期

投与期では 1.61 ± 0.73 mg/日であった。

主要評価項目である二重盲検期における FAS での最終評価時（8 週後又は中止時）の Aberrant behavior checklist-Japanese version（以下、「ABC-J」）¹¹⁾ の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量は表 9 のとおりであり、プラセボ群と本剤群の間で統計学的な有意差が認められた（ $p = 0.0030$ 、投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析）。

表 9 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	サブスケールスコア		ベースラインからの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	18	27.5 ± 5.26	24.7 ± 9.47	-2.8 ± 6.62	$-7.1 [-11.6, -2.6]$	0.0030
本剤群	21	28.2 ± 6.36	18.5 ± 10.57	-9.7 ± 7.29		

平均値±標準偏差、LOCF: Last Observation Carried Forward

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

副次評価項目である長期投与期の FAS における最終評価時（48 週後又は中止時）の ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量は表 10 のとおりであった。

表 10 国内第Ⅲ相試験の長期投与期における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量（FAS、OC）

	プラセボ群からの移行例		本剤群からの移行例	
	サブスケールスコア	変化量	サブスケールスコア	変化量
ベースライン ^{a)}	24.5 ± 9.73 (17)		19.8 ± 10.65 (18)	
8 週時	12.9 ± 9.90 (16)	-10.8 ± 10.47 (16)	13.7 ± 10.46 (16)	-5.8 ± 8.75 (16)
24 週時	12.8 ± 9.90 (16)	-10.9 ± 10.76 (16)	13.1 ± 9.67 (14)	-6.8 ± 9.65 (14)
48 週時	11.6 ± 8.18 (14)	-12.5 ± 10.32 (14)	12.6 ± 9.84 (12)	-7.9 ± 9.18 (12)
最終評価時 ^{b)}	13.1 ± 8.31 (17)	-11.4 ± 10.70 (17)	13.0 ± 10.28 (18)	-6.8 ± 9.70 (18)

平均値±標準偏差（評価例数）、OC: Observed Case

a) 長期投与期の治験薬服用開始時

b) LOCF

二重盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 88.9%（16/18 例）、本剤群 90.5%（19/21 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（脱水）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。長期投与期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は 97.1%（34/35 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 2 例（マイコプラズマ性気管気管支炎・喘息 1 例、兎径ヘルニア 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

二重盲検期における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 27.8%（5/18 例）、本剤群 66.7%（14/21 例）に認められ、主な事象は、傾眠（プラセボ群 2 例、本剤群 11 例）、食欲亢進（プラセボ群 0 例、本剤群 5 例）、体重増加（プラセボ群 0 例、本剤群 4 例）等であった。長期投与期における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は 80.0%（28/35 例）に認められ、主な事象は、傾眠 17 例、体重増加 12 例、食欲亢進 9 例、高プロラクチン血症 4 例等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床上問題となる変動は認められなかった。心電図検査について、二重盲検期においてプラセボ群 1 例、本剤群 1 例に異常所見（心電図 QT 延

11) 知的障害者の異常行動に対する薬物療法の効果を測定する 58 項目（各項目は 4 段階（0: 問題なし、1: 問題行動の程度は軽い、2: 問題行動の程度は中等度、3: 問題行動の程度は著しい）でスコア化される）で構成される評価スケールであり、易刺激性（興奮性）（15 項目）、無気力・社会的引きこもり（16 項目）、常同行動（7 項目）、多動/不服従（16 項目）、不適切な言語（4 項目）の 5 つのサブスケールに分類されている。なお、情報提供可能な親等の適切な介護者の情報を基に治験責任医師、治験分担医師等が評価した。

長)が認められた。

以上より申請者は、易刺激性を有する5歳以上18歳未満の自閉性障害患者に対する本剤0.25～3.0 mg/日の有効性が示され、その有効性は長期にわたって維持されていたこと、また、安全性に大きな問題は認められなかったことを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験) の試験実施計画について

① 主要評価項目について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、主要評価項目としてABC-Jの易刺激性(興奮性)サブスケールスコアを設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ABCは小児を含むすべての年齢層の障害及び知的障害を有する発達障害患者に対する治療効果を評価するために開発された評価尺度であり(Aman MG et al. *Am J Ment Defic* 1985; 89: 485-91、Aman MG et al. *Am J Ment Defic* 1985; 89: 492-502)、自閉性障害の診断基準とABCの評価項目を比較した結果、ABCの評価項目は自閉性障害の主な症状を網羅していると考えられたことを説明した。また申請者は、ABCの日本語版であるABC-Jは精神遅滞者を対象としてその信頼性及び妥当性が確認されていること(Ono Y. *Res Dev Disabil* 1996; 17: 303-9)、異常行動を有する自閉症スペクトラム障害患者でのABC-Jの再検査信頼性は良好であったこと(榎園崇ら. *臨床医薬* 2014; 30: 271-7)、自閉性障害患者に対する臨床研究においても使用されていること(Kato K et al. *Clinical Neuropharmacology and Therapeutics* 2011; 2: 9-11、加藤晃司ら. *臨床精神薬理* 2011; 14: 1845-50)からも、ABC-Jが評価尺度として最も妥当であると考えたことを説明した。さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験(参考5.3.5.1.2: RIS-USA-150 Part 1 試験)においてABCの易刺激性(興奮性)サブスケールスコアが主要評価項目とされ、易刺激性を伴う自閉性障害患者に対する有効性が確認されたことも踏まえ、ABC-Jの易刺激性(興奮性)サブスケールスコアを主要評価項目に設定したと説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、有効性評価の評価者間の統一性を担保するために講じた方策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ABC-Jによる評価について、評価者間で統一した評価を行う方策として、治験責任(分担)医師等に対して対面形式の講習会又は講習会の記録DVDの視聴による評価者トレーニングを義務付け、またABC-Jの解説書を提供して受講後も評価者間で統一した評価の維持を図り、同一の評価者が同一の基準で同一の介護者と面談することにより評価の均質化を講じたことを説明した。さらに申請者は、適切な介護者を伴う被験者が組み入れられるよう選択基準¹²⁾で規定する等、評価の均質性が担保されるよう配慮したことを説明した。以上より申請者は、国内第Ⅲ相試験においてABC-Jによる評価は適切に行われたと考えることを説明した。

② 対象患者について

機構は、国内第Ⅲ相試験の選択基準で規定した「スクリーニング時の Clinical Global Impression-

12) 「被験者の状態が観察でき、情報提供が可能で、適切な有効性評価が行えると治験責任医師又は治験分担医師が判断した親等又は施設職員等の適切な介護者がいる被験者」が選択基準として設定された。

Severity（以下、「CGI-S」）スコアが4以上の被験者、かつ、ABC-Jの易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが18点以上の被験者」の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与対象となる患者は易刺激性が中等度以上の自閉性障害患者と考えたことから、中等度以上の自閉性障害に相当する「CGI-Sスコアが4以上」と設定したことを説明した。また申請者は、ABC-Jの易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの「18点」は、発達障害の患者を対象とした複数の臨床試験における平均値と比較して標準偏差の1.3～1.5倍以上高値のスコアであること（McCracken JT et al. *N Engl J Med* 2002; 347: 314-21）、特別支援学級の児童・生徒に対する教師の評定結果で85パーセントाइルに相当すること（Aman MG, Singh NN. *異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）による発達障害の臨床評価* じほう, 2006）から、「18点以上」とすることにより易刺激性が比較的重度の自閉性障害患者を選択できると考えたことを説明した。

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

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相試験の二重盲検期最終評価時における患者背景別のABC-J易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量は表11のとおりであり、年齢が9歳以上の部分集団及び知能指数スコアが79以下の部分集団では、本剤群とプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたが、海外臨床試験（参考5.3.5.1.2: RIS-USA-150試験、参考5.3.5.1.4: RIS-CAN-23試験）ではそのような傾向は認められなかったことから、年齢及び知能指数スコアが本剤の有効性に及ぼす影響は明確ではないと考えることを説明した。また申請者は、体重については、20kg未満及び45kg以上の部分集団の評価例数が少ないため、本剤の有効性に及ぼす影響について検討することは困難であったことを説明した。なお申請者は、中枢神経抑制剤、CYP2D6阻害剤及びイトラコナゾール¹³⁾を併用した被験者はいなかったこと、非薬物療法を併用した被験者はブレセラピーが行われていた1例のみであったことから、これらの因子が本剤の有効性に及ぼす影響については検討できなかったことを説明した。

13) 本剤との併用により相互に作用を増強又は本剤及び活性成分の血中濃度が上昇することがあるとして併用注意薬として設定されていた。

表 11 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期最終評価時における患者背景別の ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	投与群	評価例数	サブスケールスコア		ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	
			ベースライン	最終評価時			
年齢	5～8 歳	プラセボ群	10	29.0 ± 5.21	28.5 ± 7.26	-0.5 ± 4.03	-10.3 [-16.2, -4.4]
		本剤群	11	28.3 ± 5.06	17.4 ± 9.52	-10.9 ± 7.78	
	9～12 歳	プラセボ群	4	27.5 ± 4.51	24.3 ± 8.69	-3.3 ± 10.14	-3.1 [-16.3, 10.1]
		本剤群	6	29.2 ± 9.47	23.0 ± 13.56	-6.2 ± 6.52	
	13 歳以上	プラセボ群	4	23.8 ± 5.38	15.5 ± 10.66	-8.3 ± 6.24	-4.6 [-17.6, 8.3]
		本剤群	4	26.8 ± 5.44	15.0 ± 8.60	-11.8 ± 6.80	
性別	男性	プラセボ群	14	28.3 ± 5.40	26.3 ± 9.51	-2.0 ± 6.60	-7.4 [-12.6, -2.1]
		本剤群	16	28.6 ± 6.87	19.3 ± 11.13	-9.3 ± 7.41	
	女性	プラセボ群	4	24.8 ± 4.19	19.0 ± 7.87	-5.8 ± 6.70	-5.4 [-18.8, 8.0]
		本剤群	5	27.2 ± 4.82	16.2 ± 9.23	-11.0 ± 7.58	
体重	20kg 未満	プラセボ群	2	28.5 ± 3.54	22.5 ± 4.95	-6.0 ± 1.41	-1.2 [-29.5, 27.0]
		本剤群	3	32.7 ± 5.51	27.0 ± 9.85	-5.7 ± 6.66	
	20 kg 以上 45 kg 未満	プラセボ群	15	27.1 ± 5.62	24.7 ± 10.26	-2.5 ± 7.17	-8.4 [-14.0, -2.8]
		本剤群	14	28.0 ± 6.77	17.4 ± 10.75	-10.6 ± 7.44	
	45 kg 以上	プラセボ群	1	31.0	29.0	-2.0	-6.8 [-61.3, 47.8]
		本剤群	4	25.8 ± 4.72	16.3 ± 9.67	-9.5 ± 8.06	
知能指数スコア ^{b)}	79 以下	プラセボ群	8	26.3 ± 4.37	21.5 ± 9.55	-4.8 ± 6.50	-2.2 [-8.9, 4.5]
		本剤群	12	28.9 ± 6.16	22.5 ± 9.22	-6.4 ± 6.78	
	79 超	プラセボ群	10	28.5 ± 5.91	27.2 ± 9.09	-1.3 ± 6.63	-12.6 [-18.7, -6.5]
		本剤群	9	27.3 ± 6.87	13.2 ± 10.34	-14.1 ± 5.64	
ABC-J の易刺激性 （興奮性）サブスケールスコアのベースライン値 ^{b)}	28 以下	プラセボ群	12	24.8 ± 3.17	21.9 ± 9.47	-2.8 ± 7.69	-5.6 [-12.5, 1.4]
		本剤群	10	23.2 ± 3.71	13.7 ± 9.24	-9.5 ± 7.75	
	28 超	プラセボ群	6	33.0 ± 4.20	30.2 ± 7.31	-2.8 ± 4.36	-7.0 [-13.4, -0.5]
		本剤群	11	32.8 ± 4.47	22.9 ± 10.10	-9.9 ± 7.23	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 中央値にて層別

また申請者は、本剤は抗精神病薬に分類されることから、鎮静関連の有害事象¹⁴⁾の発現の有無が本剤の有効性に及ぼす影響について検討したところ、表 12 のとおり、本剤群における ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量は、鎮静関連の有害事象の有無により大きな差異はなく、鎮静関連の有害事象の発現なしの部分集団においては、本剤群での変化量はプラセボ群と比較して大きかったことを説明した。なお申請者は、鎮静関連の有害事象の発現ありの部分集団においては本剤群での変化量と比較してプラセボ群での変化量の方が大きかったが、プラセボ群の評価例数は限られており、明確な結論を導くことは困難であること、国内第Ⅲ相試験の長期投与期及び海外臨床試験（RIS-USA-150 試験、RIS-CAN-23 試験）では鎮静関連の有害事象の発現の有無にかかわらず本剤の有効性が認められたことについても併せて説明した。

表 12 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期における鎮静関連の有害事象の発現の有無別の最終評価時の ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

	投与群	評価例数	サブスケールスコア		ベースラインからの変化量	プラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	
			ベースライン	最終評価時			
鎮静関連の有害事象の発現	あり	プラセボ群	2	25.5 ± 3.54	11.5 ± 4.95	-14.0 ± 1.41	4.7 [-8.6, 18.0]
		本剤群	11	29.4 ± 5.10	20.3 ± 9.11	-9.1 ± 7.41	
	なし	プラセボ群	16	27.8 ± 5.47	26.3 ± 8.61	-1.4 ± 5.55	-8.8 [-14.0, -3.5]
		本剤群	10	27.0 ± 7.59	16.6 ± 12.17	-10.4 ± 7.50	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

以上より申請者は、鎮静関連の有害事象の発現の有無が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は

14) MedDRA PT で傾眠、鎮静、嗜眠、過眠症、無力症、無感情、倦怠感、疲労、意識レベルの低下、昏迷、昏睡、昏眠、活動性低下、気力低下及び不活発に該当する事象

低いと考えることを説明した。

なお申請者は、国内第Ⅲ相試験では、本剤を含む抗精神病薬により治療されている患者の組入れも可能としていたが、抗精神病薬又は本剤による前治療の有無別の ABC-J の易刺激性(興奮性)サブスケールスコアの変化量は表 13 のとおりであり、本剤を含む抗精神病薬による前治療ありの評価例数が少なかったことから、抗精神病薬又は本剤による前治療が本剤の有効性に及ぼす影響について検討することは困難であったことを説明した。また申請者は、抗てんかん薬による前治療の有無別の ABC-J の易刺激性(興奮性)サブスケールスコアの変化量についても併せて検討したが(表 13)、抗てんかん薬による前治療ありの評価例数が少なかったため、抗てんかん薬による前治療が本剤の有効性に及ぼす影響について検討することは困難であったことを説明した。

表 13 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期最終評価時における前治療の有無別の ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコアのベースラインからの変化量(FAS、LOCF)

	投与群	評価例数	サブスケールスコア		ベースラインからの変化量	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	
			ベースライン	最終評価時			
抗精神病薬 ^{b)} による前治療	あり	プラセボ群	1	31.0	29.0	-2.0	-10.4 [-85.6, 64.9]
		本剤群	4	26.5 ± 2.65	20.3 ± 9.64	-6.3 ± 10.24	
	なし	プラセボ群	17	27.3 ± 5.35	24.4 ± 9.70	-2.9 ± 6.82	-8.1 [-12.7, -3.5]
		本剤群	17	28.6 ± 6.95	18.1 ± 11.01	-10.5 ± 6.57	
本剤による前治療	あり	プラセボ群	1	31.0	29.0	-2.0	22.0
		本剤群	2	24.5 ± 0.71	25.0 ± 2.83	0.5 ± 2.12	
	なし	プラセボ群	17	27.3 ± 5.35	24.4 ± 9.70	-2.9 ± 6.82	-8.4 [-12.9, -3.9]
		本剤群	19	28.6 ± 6.57	17.8 ± 10.88	-10.8 ± 6.79	
抗てんかん薬による前治療	あり	プラセボ群	3	24.7 ± 6.51	21.3 ± 13.28	-3.3 ± 8.08	-4.6 [-20.0, 10.9]
		本剤群	6	26.0 ± 4.38	18.3 ± 8.52	-7.7 ± 8.29	
	なし	プラセボ群	15	28.1 ± 5.05	25.3 ± 9.00	-2.7 ± 6.62	-8.2 [-13.1, -3.2]
		本剤群	15	29.1 ± 6.92	18.6 ± 11.56	-10.5 ± 7.00	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 本剤、アリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン又はレボメプロマジン

機構は、提示された臨床試験成績から、検討された各背景因子が本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えられるが、検討された例数は限られていることから、本剤の有効性に影響を及ぼす因子については、製造販売後調査においても引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の検討を踏まえ機構は、国内第Ⅲ相試験においてプラセボ群に対する本剤群の優越性が示されており、日本人小児及び青年の自閉性障害患者に伴う易刺激性に対する本剤の有効性は示されていると考える。

(2) 本剤の安全性について

機構は、易刺激性を有する小児及び青年の自閉性障害と既承認効能・効果における本剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の自閉性障害患者を対象とした臨床試験¹⁵⁾ 及び成人の統合失調症患者を対象とした臨床試験¹⁶⁾ における有害事象の発現状況は表 14 及び表 15 のとおりであり、成人の統合失調症患者と比較して、小児及び青年の自閉性障害患者において傾眠、食欲亢進及び体重増加の発現割合が高かったことを説明した。なお申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした国内臨床試験において、悪性症候群関連の有害事象¹⁷⁾ は、長期投与試験で 1/35 例 (2.9%) に発熱が認められたのみであることを説明した。

表 14 小児及び青年の自閉性障害患者及び成人の統合失調症患者を対象とした国内臨床試験における有害事象の発現状況

	有害事象			因果関係が否定できない有害事象 ^{a)}				
	短期投与試験 ^{b)}		長期投与試験 ^{c)}	短期投与試験			長期投与試験	
対象患者	小児・青年 自閉性障害		小児・青年 自閉性障害	小児・青年 自閉性障害 ^{b)}		成人 統合失調症 ^{d)}	小児・青年 自閉性障害 ^{e)}	成人 統合失調症 ^{e)}
投与集団	プラセボ	本剤	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤	本剤
評価例数	18	21	35	18	21	201	35	83
有害事象全体	16 (88.9)	19 (90.5)	34 (97.1)	5 (27.8)	14 (66.7)	110 (54.7)	28 (80.0)	53 (63.9)
主な事象								
傾眠	2 (11.1)	11 (52.4)	17 (48.6)	2 (11.1)	11 (52.4)	11 (5.5) ^{d)}	17 (48.6)	5 (6.0) ^{d)}
食欲亢進	0	5 (23.8)	10 (28.6)	0	5 (23.8)	2 (1.0)	9 (25.7)	3 (3.6)
体重増加	0	4 (19.0)	12 (34.3)	0	4 (19.0)	2 (1.0)	12 (34.3)	3 (3.6)
嘔吐	0	3 (14.3)	6 (17.1)	0	0	11 (5.5) ^{e)}	0	3 (3.6) ^{e)}
鼻咽頭炎	1 (5.6)	2 (9.5)	10 (28.6)	0	0	0	0	0
よだれ	0	2 (9.5)	2 (5.7)	0	2 (9.5)	23 (11.4) ^{h)}	2 (5.7)	10 (12.0) ^{h)}
不安	0	2 (9.5)	1 (2.9)	0	2 (9.5)	16 (8.0) ⁱ⁾	1 (2.9)	5 (6.0) ⁱ⁾
浮動性めまい	0	2 (9.5)	1 (2.9)	0	2 (9.5)	9 (4.5) ^{j)} 4 (2.0) ^{k)}	1 (2.9)	3 (3.6) ^{j)} 3 (3.6) ^{k)}
倦怠感	0	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	11 (5.5)	0	8 (9.6)
インフルエンザ	0	1 (4.8)	7 (20.0)	0	0	0	0	0
胃腸炎	1 (5.6)	1 (4.8)	5 (14.3)	0	0	0	0	0
遺尿	2 (11.1)	1 (4.8)	2 (5.7)	2 (11.1)	0	0	1 (2.9)	1 (1.2)
下痢	2 (11.1)	1 (4.8)	2 (5.7)	0	0	0 ^{l)}	0	1 (1.2) ^{l)}
発熱	2 (11.1)	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	5 (14.3)	0	0	14 (7.0)	2 (5.7)	9 (10.8)
上気道の炎症	0	0	5 (14.3)	0	0	0	0	0
高プロラクチン血症	0	0	4 (11.4)	0	0	0	4 (11.4)	0
結膜炎	0	0	4 (11.4)	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 成人統合失調症患者を対象とした臨床試験については、現時点で提示可能なデータが因果関係が否定できない有害事象 (初回承認申請時資料概要 表ト-109) のみであるため、因果関係が否定できない有害事象の発現状況に基づき比較した。

b) 脚注 15) の①、c) 脚注 16) の①、d) 脚注 15) の②、e) 脚注 16) の②

f) 眠気、g) 悪心・嘔吐、h) 流涎、i) 不安・焦燥、j) ふらつき、k) めまい、l) 下痢・腹痛

- 15) ① 国内短期投与試験: 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験) の二重盲検期 (8 週間)
 ② 国内長期投与試験: 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験) の長期投与期 (48 週間)
 ③ 海外短期投与試験: RIS-USA-150 Part 1 試験 (8 週間) (参考 5.3.5.1.2)、RIS-CAN-23 試験 (8 週間) (参考 5.3.5.1.4) 及び RIS-AUT-4002 試験 (6 週間) (参考 5.3.5.1.5、二重盲検期の低用量本剤投与群を除く) の併合成績
 ④ 海外長期投与試験: RIS-USA-150 Part 2 試験 (4 カ月) (参考 5.3.5.1.3、Part 1 試験からの非盲検本剤投与期を含む) 及び RIS-AUT-4002 試験 (26 週間) (参考 5.3.5.1.5) の非盲検期の併合成績
- 16) ① 国内短期投与試験: クロカプラミン対照第Ⅲ相比較試験 (8 週間) (初回承認申請時資料ト-4) 及びハロペリドール対照第Ⅲ相比較試験 (8 週間) (初回承認申請時資料ト-5) の併合成績 (本剤群のみ)
 ② 国内長期投与試験: 長期投与試験 (6 カ月以上) (初回承認申請時資料ト-11)
 ③ 海外短期投与試験: RIS-INT-3 試験 (8 週間)、RIS-USA-1 試験 (6 週間) 及び RIS-USA-72 試験 (4 週間) の併合成績 (本剤群のみ)
 ④ 海外長期投与試験: RIS-USA-6 試験 (1 年間)、RIS-USA-9 試験 (1 年間) 及び RIS-INT-4 試験 (1 年間) の併合成績
- 17) MedDRA SMQ で「悪性症候群」に該当する事象

表 15 小児及び青年の自閉性障害患者及び成人の統合失調症患者を対象とした海外臨床試験における有害事象の発現状況

対象患者	短期投与試験				長期投与試験	
	小児・青年 自閉性障害 ^{a)}		成人 統合失調症 ^{b)}		小児・青年 自閉性障害 ^{c)}	成人 統合失調症 ^{d)}
投与集団	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤
評価例数	126	120	225	564	149	758
有害事象全体	105 (83.3)	115 (95.8)	162 (72.0)	453 (80.3)	114 (76.5)	506 (66.8)
主な事象						
食欲亢進	20 (15.9)	53 (44.2)	1 (0.4)	1 (0.2)	47 (31.5)	2 (0.3)
傾眠	15 (11.9)	51 (42.5)	2 (0.9)	29 (5.1)	27 (18.1)	23 (3.0)
疲労	11 (8.7)	36 (30.0)	0	11 (2.0)	33 (22.1)	29 (3.8)
鎮静	2 (1.6)	31 (25.8)	2 (0.9)	17 (3.0)	16 (10.7)	16 (2.1)
嘔吐	19 (15.1)	24 (20.0)	15 (6.7)	33 (5.9)	25 (16.8)	22 (2.9)
便秘	8 (6.3)	22 (18.3)	14 (6.2)	48 (8.5)	11 (7.4)	28 (3.7)
咳嗽	15 (11.9)	21 (17.5)	5 (2.2)	14 (2.5)	29 (19.5)	17 (2.2)
鼻咽頭炎	10 (7.9)	21 (17.5)	7 (3.1)	19 (3.4)	16 (10.7)	35 (4.6)
発熱	17 (13.5)	18 (15.0)	3 (1.3)	7 (1.2)	16 (10.7)	6 (0.8)
遺尿	12 (9.5)	18 (15.0)	0	0	27 (18.1)	2 (0.3)
頭痛	12 (9.5)	16 (13.3)	50 (22.2)	113 (20.0)	17 (11.4)	74 (9.8)
鼻漏	12 (9.5)	15 (12.5)	2 (0.9)	5 (0.9)	8 (5.4)	1 (0.1)
鼻閉	4 (3.2)	15 (12.5)	5 (2.2)	25 (4.4)	9 (6.0)	36 (4.7)
不安	13 (10.3)	13 (10.8)	24 (10.7)	80 (14.2)	18 (12.1)	66 (8.7)
よだれ	4 (3.2)	13 (10.8)	1 (0.4)	1 (0.2)	16 (10.7)	3 (0.4)
下痢	18 (14.3)	11 (9.2)	3 (1.3)	8 (1.4)	21 (14.1)	18 (2.4)
体重増加	3 (2.4)	10 (8.3)	0	5 (0.9)	10 (6.7)	36 (4.7)
浮動性めまい	2 (1.6)	10 (8.3)	5 (2.2)	34 (6.0)	7 (4.7)	29 (3.8)

発現例数（発現割合 (%)）

a) 脚注 15) の③、b) 脚注 16) の③、c) 脚注 15) の④、d) 脚注 16) の④

その上で申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者において多く認められた有害事象及び本剤の既知の安全性プロファイルを踏まえた個別の有害事象として、鎮静、成長及び体重増加、錐体外路症状、心血管系並びに自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象について、以下のとおり説明した。

1) 鎮静関連の有害事象について

申請者は、自閉性障害患者を対象とした国内外臨床試験¹⁵⁾における鎮静関連の有害事象¹⁴⁾の発現状況は表 16 のとおりであり、国内外の短期投与試験では、本剤投与集団で鎮静関連の有害事象の発現割合はプラセボ投与集団と比較して高かったが、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験）における本剤の最頻用量別の鎮静関連の有害事象の発現割合は、二重盲検期では 0.05 mg/kg/日未満で 5/9 例（55.6%）、0.05 mg/kg/日以上で 6/12 例（50.0%）、長期投与期では 0.05 mg/kg/日未満で 7/11 例（63.6%）、0.05 mg/kg/日以上で 4/6 例（66.7%）であり、本剤用量と鎮静関連の有害事象の発現割合に関連は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験における鎮静関連の有害事象は、投与初期の発現割合が高く、多くが投与開始 28 日以内に発現する傾向が認められたことを説明した。

表 16 国内外臨床試験における鎮静関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験				長期投与試験	
	国内試験 ^{a)}		海外試験 ^{b)}		国内試験 ^{c)}	海外試験 ^{d)}
投与集団	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤
評価例数	18	21	126	120	35	149
鎮静関連の有害事象	2 (11.1)	11 (52.4)	28 (22.2)	95 (79.2)	17 (48.6)	56 (37.6)
主な事象						
傾眠	2 (11.1)	11 (52.4)	15 (11.9)	51 (42.5)	17 (48.6)	27 (18.1)
倦怠感	0	2 (9.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
疲労	0	0	11 (8.7)	36 (30.0)	0	33 (22.1)
鎮静	0	0	2 (1.6)	31 (25.8)	0	16 (10.7)
嗜眠	0	0	2 (1.6)	6 (5.0)	0	4 (2.7)
不活発	0	0	0	3 (2.5)	0	0
過眠症	0	0	4 (3.2)	2 (1.7)	0	1 (0.7)
気力低下	0	0	0	2 (1.7)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 脚注 15) の①、b) 脚注 15) の③、c) 脚注 15) の②、d) 脚注 15) の④

また申請者は、国内第Ⅲ相試験において鎮静関連の有害事象を発現した被験者のうち外傷関連の有害事象¹⁸⁾を発現した被験者は認められなかったこと、海外臨床試験¹⁵⁾における鎮静関連の有害事象の発現の有無別による外傷関連の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、鎮静関連の有害事象と外傷関連の有害事象をともに発現した被験者数は限られていたことを説明した。

表 17 海外臨床試験における鎮静関連の有害事象の発現の有無別の外傷関連の有害事象の発現状況

鎮静関連の有害事象の発現	短期投与試験 ^{a)}				長期投与試験 ^{b)}	
	あり		なし		あり	なし
投与集団	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤
評価例数	28	95	98	25	56	93
外傷関連の有害事象	1 (3.6)	5 (5.3)	4 (4.1)	0	4 (7.1)	1 (1.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 脚注 15) の③、b) 脚注 15) の④

以上より申請者は、本剤による鎮静が外傷関連の有害事象の発現に影響した可能性は低いと考えることを説明した。

また申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2015 年 5 月 31 日データカットオフ、以下、「海外製造販売後安全性情報」) における年齢別の鎮静関連の有害事象の発現状況は、小児及び青年 (5 ~17 歳) で 972 件/7369983 人年 (0.1319 件/1000 人年 (以下同))、成人 (18 歳以上) で 5440 件/29573809 人年 (0.1839) と大きく異なることはなく、小児及び青年における適応別でも統合失調症で 99 件/77024 人年 (1.2853)、自閉性障害で 96 件/4306936 人年 (0.0223)、それ以外の適応で 763 件/2986025 人年 (0.2555) と自閉性障害で発現頻度が高い傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、易刺激性を有する小児及び青年の自閉性障害患者に対して本剤を投与したときに鎮静関連の有害事象は用量に関係なく認められるが、鎮静により外傷等の事象を引き起こすリスクは低く、また、成人の統合失調症と比較してリスクが高まる可能性は低いと考えられること、既に添付文書において眠気、注意力、集中力、反射運動能力等の低下が起こること等を記載していることから、新たな注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

2) 成長及び体重増加への影響について

申請者は、自閉性障害患者を対象とした国内外の臨床試験¹⁵⁾における成長障害関連の有害事象

18) MedDRA SMQ で「事故および損傷 (狭域)」に該当する事象

(身体的成長、精神発達及び性成熟関連の有害事象)の発現状況について、国内第Ⅲ相試験では認められなかったこと、海外臨床試験においては、性成熟関連の有害事象が短期投与試験のプラセボ投与集団で 1/126 例 (0.8%; 月経困難症 1 例)、本剤投与集団で 5/120 例 (4.2%; 無月経、月経障害、不規則月経、希発月経、膣障害各 1 例)、長期投与試験で 3/149 例 (2.0%; 不規則月経、陰嚢痛、陰嚢水腫各 1 例) に認められたのみであったことを説明した。その上で申請者は、高プロラクチン血症が性成熟に影響を及ぼすことが報告されている¹⁹⁾ が、高プロラクチン血症関連の有害事象は、国内臨床試験においては、短期投与試験では認められず、長期投与試験では男性 4/26 例 (15.4%; 高プロラクチン血症 4 例) 及び女性 1/9 例 (11.1%; 血中プロラクチン増加 1 例) に認められたものの、いずれも臨床症状は認められなかったことについても説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報における小児及び青年での適応別の成長障害関連の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、いずれの事象も発現頻度は低く、自閉性障害患者で発現頻度が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 18 海外製造販売後安全性情報における小児及び青年での成長障害関連の有害事象の発現状況

	自閉性障害	統合失調症	左記以外の適応
推定曝露人年	4306936	77024	2986025
身体的成長関連の有害事象	10 (0.0023)	4 (0.0519)	59 (0.0198)
精神発達関連の有害事象	0	0	2 (0.0007)
性成熟関連の有害事象	30 (0.0070)	56 (0.7270)	284 (0.0951)

発現例数 (発現頻度 (件/1000 人年))、2015 年 5 月 31 日データカットオフ

次に申請者は、国内外臨床試験¹⁵⁾の被験者における体重及び身長の変化について、国内外のデータベースに基づきパーセンタイル値²⁰⁾を算出した結果は表 19 のとおりであり、短期投与試験において、体重はプラセボ投与集団と比較して本剤投与集団で増加傾向が認められたが、身長はプラセボ投与集団と本剤投与集団で大きな差異は認められなかったこと、長期投与試験において、体重及び身長ともに増加傾向が認められたことを説明した。また申請者は、食欲亢進関連の有害事象²¹⁾の発現の有無別に体重及び身長パーセンタイル値を検討した結果、表 19 に示したとおり、国内臨床試験においては食欲亢進関連の有害事象の発現の有無で体重及び身長パーセンタイル値の変化量に大きな差異は認められなかったものの、海外臨床試験においては食欲亢進関連の有害事象の発現ありの部分集団では体重パーセンタイル値の増加傾向がより明らかであり、体重に対して食欲亢進が影響する可能性が示唆されたことを説明した。

19) Peuskens J et al. *CNS Drugs* 2014; 28: 421-53、Maranghi F et al. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 1309-16、Rosenbloom AL. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; pii: 159402、Talib HJ, Alderman EM. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26: 7-15、Eren E et al. *J Clin Res Ped Endo* 2011; 3: 65-69

20) それぞれ以下の基準値を基にパーセンタイル値を算出した。

国内: 日本小児内分泌学会, <http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo1.pdf>

海外: Centers for Disease Control and Prevention, http://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/wtage.htm (体重)、http://www.cdc.gov/growthcharts/html_charts/statage.htm (身長)

21) MedDRA PT で食欲亢進、過食、気晴らし食い、食物のためこみ、食欲渴望、神経性過食症及び満腹感欠如に該当する事象

表 19 国内外の臨床試験におけるベースラインからの身長及び体重のパーセンタイル値の変化量

投与集団	短期投与試験				長期投与試験		
	国内試験 ^{a)}		海外試験 ^{b)}		国内試験 ^{c)}	海外試験 ^{d)}	
	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤	
体重	全体集団						
	ベースライン	48.14 ± 29.16 (18)	42.34 ± 29.45 (21)	63.51 ± 30.32 (125)	61.74 ± 31.00 (114)	44.39 ± 29.47 (35)	64.11 ± 31.71 (141)
	最終評価時	49.56 ± 28.55 (18)	51.08 ± 28.49 (21)	64.47 ± 29.52 (123)	70.76 ± 27.00 (118)	54.93 ± 27.88 (35)	73.39 ± 28.07 (148)
	ベースラインからの変化量	1.43 ± 4.87 (18)	8.73 ± 5.06 (21)	1.17 ± 6.89 (122)	9.34 ± 11.27 (112)	10.54 ± 11.52 (35)	9.47 ± 12.77 (140)
	食欲亢進関連の有害事象の発現あり						
	ベースライン	-	33.73 ± 37.51 (5)	64.54 ± 30.80 (20)	59.36 ± 31.03 (49)	41.17 ± 37.57 (10)	64.25 ± 31.63 (75)
	最終評価時	-	40.11 ± 35.74 (5)	66.66 ± 30.22 (20)	69.08 ± 27.05 (54)	51.35 ± 36.56 (10)	75.29 ± 27.20 (81)
	ベースラインからの変化量	-	6.39 ± 3.73 (5)	2.12 ± 3.65 (20)	11.34 ± 12.67 (49)	10.18 ± 13.55 (10)	11.68 ± 14.34 (75)
	食欲亢進関連の有害事象の発現なし						
	ベースライン	48.14 ± 29.16 (18)	45.04 ± 27.37 (16)	63.31 ± 30.38 (105)	63.53 ± 31.10 (65)	45.68 ± 26.36 (25)	63.95 ± 32.04 (66)
	最終評価時	49.56 ± 28.55 (18)	54.50 ± 26.24 (16)	64.04 ± 29.51 (103)	72.19 ± 27.09 (64)	56.36 ± 24.34 (25)	71.10 ± 29.12 (67)
	ベースラインからの変化量	1.43 ± 4.87 (18)	9.46 ± 5.29 (16)	0.99 ± 7.36 (102)	7.78 ± 9.88 (63)	10.68 ± 10.91 (25)	6.92 ± 10.21 (65)
	身長	全体集団					
ベースライン		40.66 ± 28.00 (18)	37.80 ± 29.09 (21)	54.30 ± 30.73 (83)	49.44 ± 33.40 (74)	36.26 ± 26.82 (35)	52.10 ± 32.52 (138)
最終評価時		42.00 ± 27.84 (18)	38.05 ± 28.81 (21)	55.22 ± 29.58 (84)	50.56 ± 31.86 (77)	42.49 ± 27.85 (35)	54.61 ± 31.54 (148)
ベースラインからの変化量		1.34 ± 3.38 (18)	0.25 ± 4.28 (21)	0.85 ± 7.26 (80)	-0.56 ± 11.37 (72)	6.23 ± 6.64 (35)	2.47 ± 10.56 (137)
食欲亢進関連の有害事象の発現あり							
ベースライン		-	22.50 ± 21.71 (5)	43.97 ± 28.79 (16)	47.22 ± 35.86 (41)	33.80 ± 31.69 (10)	49.97 ± 33.35 (72)
最終評価時		-	22.16 ± 19.67 (5)	44.26 ± 28.71 (16)	46.86 ± 31.71 (45)	38.51 ± 33.22 (10)	51.90 ± 31.99 (81)
ベースラインからの変化量		-	-0.34 ± 2.57 (5)	0.29 ± 8.17 (16)	-1.23 ± 14.25 (41)	4.72 ± 7.43 (10)	2.35 ± 11.92 (72)
食欲亢進関連の有害事象の発現なし							
ベースライン		40.66 ± 28.00 (18)	42.58 ± 30.00 (16)	56.77 ± 30.87 (67)	52.21 ± 30.37 (33)	37.25 ± 25.28 (25)	54.41 ± 31.67 (66)
最終評価時		42.00 ± 27.84 (18)	43.02 ± 29.89 (16)	57.80 ± 29.40 (68)	55.77 ± 31.84 (32)	44.08 ± 25.99 (25)	57.89 ± 30.90 (67)
ベースラインからの変化量		1.34 ± 3.38 (18)	0.43 ± 4.75 (16)	0.99 ± 7.08 (64)	0.32 ± 5.81 (31)	6.83 ± 6.35 (25)	2.60 ± 8.90 (65)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、-: 該当例なし

a) 脚注 15) の①、b) 脚注 15) の③、c) 脚注 15) の②、d) 脚注 15) の④

以上より申請者は、国内外の臨床試験において、本剤投与集団では一般集団と比較して体重増加量が多い傾向が認められていることを考慮し、本剤を小児期の自閉性障害患者に投与する際には定期的に安全性及び有効性を評価し、長期にわたって漫然と投与しないよう注意喚起を行うが、その他の成長障害関連の有害事象の発現割合は低いため、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

3) 錐体外路症状関連の有害事象について

申請者は、自閉性障害患者を対象とした国内外の臨床試験¹⁵⁾における錐体外路症状関連の有害事象²²⁾の発現状況は表 20 のとおりであり、国内臨床試験において臨床大問題となる事象は認められなかったこと、海外短期投与試験においてはプラセボ投与集団と比較して本剤投与集団で発現割合が高く、投与初期の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。また申請者

22) MedDRA SMQ で「錐体外路症候群」(遅発性ジスキネジアを除く)に該当する事象

は、国内外の臨床試験において遅発性ジスキネジアは認められなかったことを説明した。その上で申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者に対して本剤を投与した際の錐体外路障害関連の有害事象及び遅発性ジスキネジアが発現するリスクは否定できないものの、当該リスクについては既に添付文書に記載していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

表 20 国内外の臨床試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験				長期投与試験	
	国内試験 ^{a)}		海外試験 ^{b)}		国内試験 ^{c)}	海外試験 ^{d)}
投与集団	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤
評価例数	18	21	126	120	35	149
錐体外路症状関連の有害事象	0	2 (9.5)	24 (19.0)	38 (31.7)	3 (8.6)	29 (19.5)
主な事象						
よだれ	0	2 (9.5)	4 (3.2)	13 (10.8)	2 (5.7)	16 (10.7)
振戦	0	0	1 (0.8)	11 (9.2)	0	7 (4.7)
ジスキネジア	0	0	3 (2.4)	5 (4.2)	0	4 (2.7)
筋骨格硬直	0	0	2 (1.6)	4 (3.3)	0	4 (2.7)
落ち着きのなさ	0	0	6 (4.8)	3 (2.5)	0	1 (0.7)
アカシジア	0	0	2 (1.6)	3 (2.5)	0	1 (0.7)
筋固縮	0	0	0	3 (2.5)	0	1 (0.7)
精神運動亢進	0	0	2 (1.6)	2 (1.7)	0	3 (2.0)
錐体外路障害	0	0	0	2 (1.7)	0	0
仮面状顔貌	0	0	0	2 (1.7)	0	0
運動障害	0	0	0	2 (1.7)	0	0
筋緊張亢進	0	0	3 (2.4)	1 (0.8)	0	1 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 脚注 15) の①、b) 脚注 15) の③、c) 脚注 15) の②、d) 脚注 15) の④

4) 心血管系への影響について

申請者は、自閉性障害患者を対象とした国内外の臨床試験¹⁵⁾におけるQT/QTc間隔の延長及び催不整脈作用関連の有害事象²³⁾の発現割合は表 21 のとおりであり、本剤投与集団とプラセボ投与集団で発現状況に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外の臨床試験において450 msを超えるQTcF間隔を示した被験者は認められなかったこと、QTcF間隔のベースラインからの変化量が60 msを超えた被験者は、国内第Ⅲ相試験及び海外短期投与試験では認められず、海外長期投与試験の投与4カ月及び最終評価時において各1例認められたのみであったことを説明した。さらに申請者は、本剤投与による心血管系への影響として血栓塞栓症、起立性低血圧及び脳血管障害が知られているが、国内外臨床試験においてこれらに関連する有害事象は認められなかったことを説明した。

23) MedDRASMQで「トルサード ド ポアント/QT延長」並びにPTで痙攣、てんかん及びびてんかんにおける原因不明の突然死に該当する事象

表 21 国内外臨床試験における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況

	短期投与試験				長期投与試験	
	国内試験 ^{a)}		海外試験 ^{b)}		国内試験 ^{c)}	海外試験 ^{d)}
投与集団	プラセボ	本剤	プラセボ	本剤	本剤	本剤
評価例数	18	21	126	120	35	149
QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用関連の有害事象	1 (5.6)	1 (4.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (5.7)	3 (2.0)
心電図 QT 延長	1 (5.6)	1 (4.8)	1 (0.8)	0	0	0
てんかん	0	0	0	0	2 (5.7)	0
失神	0	0	0	1 (0.8)	0	0
痙攣	0	0	1 (0.8)	0	0	3 (2.0)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 脚注 15) の①、b) 脚注 15) の③、c) 脚注 15) の②、d) 脚注 15) の④

以上より申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者に本剤を投与したときに心血管系の有害事象が発現するリスクは否定できないが、既に添付文書に心血管系リスクについて記載していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

5) 自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、自閉性障害患者における自殺念慮及び自殺企図に関する調査 (Mayes SD et al. *Res Autism Spectrum Disord* 2013; 7: 109-19) によれば、自殺念慮及び自殺企図を示す患者の割合²⁴⁾ は、1~16 歳の自閉性障害患者で 13.8%、6~12 歳の定型発達児で 0.5%、8~16 歳のうつ病患者で 42.9% であり、自閉性障害患者ではうつ病患者と比較して高くないものの、一般集団と比較して自殺リスクが高い傾向にあることを説明した。その上で申請者は、国内外の臨床試験¹⁵⁾ における自殺関連の有害事象²⁵⁾ の発現状況について、国内臨床試験では認められず、海外短期投与試験のプラセボ投与集団で 1/126 例 (0.8%)、海外長期投与試験で 2/149 例 (1.3%) に自傷行動が認められたことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報における年齢別の自殺関連の有害事象の発現状況は、小児及び青年 (5~17 歳) で 229 件/7369983 人年 (0.0311 件/1000 人年 (以下同))、成人 (18 歳以上) で 1883 件/29573809 人年 (0.0637) と大きく異なることはなく、小児及び青年における適応別でも統合失調症で 13 件/77024 人年 (0.1688)、自閉性障害で 19 件/4306936 人年 (0.0044)、それ以外の適応で 88 件/2986025 人年 (0.0295) と自閉性障害で発現頻度が高い傾向は認められなかったことを説明した。

さらに申請者は、国内外の臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象²⁶⁾ の発現状況について、国内臨床試験では認められなかったこと、海外臨床試験における発現状況は表 22 のとおりであり、短期投与試験の本剤投与集団における発現割合はプラセボ投与集団と比較して低かったことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報における年齢別の敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況は、小児及び青年 (5~17 歳) で 756 件/7369983 人年 (0.1026 件/1000 人年 (以下同))、成人 (18 歳以上) で 2998 件/29573809 人年 (0.1014) と大きく異なることはなく、小児及び青年における適応別でも統合失調症で 50 件/77024 人年 (0.6491)、自閉性障害で 144 件/4306936 人年 (0.0334)、それ以外の適応で 555 件/2986025 人年 (0.1859) であり、自閉性障害で発現頻度が高い傾向は認められなかったことを説明した。

24) 自殺念慮及び自殺企図の頻度を「全くない」、「時々」、「頻繁」、「非常に頻繁」の 4 段階で評価したとき、「全くない」以外を回答した患者の割合

25) MedDRA PT で自殺既遂、希死念慮を有する鬱病、企图的過量投与、故意の自傷行為、故意の中毒、自傷行動、自傷念慮、自殺行為、自殺念慮、自殺企図に該当する事象

26) MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性」に該当する事象

表 22 海外臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

投与集団	短期投与試験 ^{a)}		長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ	本剤	本剤
評価例数	126	120	149
敵意・攻撃性関連の有害事象	22 (17.5)	12 (10.0)	17 (11.4)
主な事象			
攻撃性	9 (7.1)	4 (3.3)	4 (2.7)
易刺激性	9 (7.1)	3 (2.5)	7 (4.7)
激越	6 (4.8)	3 (2.5)	3 (2.0)
精神運動亢進	2 (1.6)	2 (1.7)	3 (2.0)
異常行動	2 (1.6)	2 (1.7)	2 (1.3)
裂傷	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.7)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 脚注 15) の③、b) 脚注 15) の④

以上より申請者は、小児及び青年の自閉性障害患者に本剤を投与したときに自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象が発現する可能性は否定できないものの、既承認効能・効果と比較してリスクが高くなる可能性は低いと考えられ、既に添付文書に自殺関連有害事象に関するリスクについて記載していることから、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。提示された臨床試験成績等から、易刺激性を有する小児及び青年の自閉性障害患者において、本剤投与により成長、特に体重増加に影響を及ぼす可能性が考えられることから、添付文書において漫然と投与しないよう注意喚起を行うことは適切である。また、自閉性障害患者では自殺のリスクが高いことが知られていることから、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクも含めて、それらについては資材等により医療現場に適切に情報提供する必要がある。一方、それら以外の有害事象については、易刺激性を有する小児及び青年の自閉性障害患者において発現する可能性は否定できないものの、既承認効能・効果におけるリスクを上回るものではないと考えること、いずれも添付文書で既に注意喚起されていることから、新たな注意喚起を行う必要はない。なお、錐体外路症状関連及び心血管系の有害事象、鎮静、成長及び体重増加並びに自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象等については、製造販売後調査において情報収集する必要がある。

(3) 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

1) 臨床的位置付けについて

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

申請者は、自閉性障害には、中核症状（社会的相互関係の障害、コミュニケーションの障害、反復性、儀式的異常行動及び固執性）の他に、関連症状として、けいれん発作、消化器系障害、睡眠障害、挑戦的行動（攻撃性、自傷行為）等があること（Myers SM et al. *Pediatrics* 2007; 120: 1162-82）を説明した。その上で申請者は、自閉性障害の治療として非薬物療法及び薬物療法が行われるが、中核症状に対しては、幼児期からの療育及び特別支援教育等の治療教育を中心とした非薬物療法が主体であり（杉山登志郎. *精神科治療学* 2008; 23: 178-82）、薬物療法の効果は期待できないことを説明した。また申請者は、攻撃性、かんしゃく、刺激性、多動性、自傷行為等の問題となる精神医学的な関連症状に対して薬物療法による軽減が可能であり（American Academy of Pediatrics. *Am Fam Physicians* 2008; 78: 1399-404）、これらの関連症状に対して非薬物療法が反応し

ない場合又は非薬物療法の妨げとなる場合には、補助的な薬物療法が検討され得ること（長尾圭造ら監訳. *新版児童青年精神医学*. 明石書店, 2007: 739-69）を説明した。以上より申請者は、自閉性障害における薬物療法は関連症状等に対する補助的な治療方法の 1 つであること、本邦では自閉性障害に関連する効能・効果を有する薬剤はピモジドのみであることを踏まえると、本剤は自閉性障害に伴う易刺激性に基づく自傷行為や攻撃性等の問題行動を抑制する薬剤の 1 つになり得ると考えると説明した。

機構は、以下のように考える。自閉性障害に伴う易刺激性に対する臨床試験において示された本剤の有効性及び安全性の成績を踏まえると、本剤は自閉性障害に伴う易刺激性に対する薬物療法の選択肢の 1 つになり得る。なお、易刺激性に対する薬物療法は補助的な対症療法であることから、本剤を漫然と投与しないよう注意喚起を行う必要があり、また、本剤の適正使用を推進するため、本剤に自閉性障害の中核症状に対する効果は期待できないこと、本剤は自閉性障害の関連症状である易刺激性に対する補助療法として使用される薬剤であることについては、資材により医療現場に適切に情報提供する必要がある。

2) 本剤の効能・効果について

機構は、効能・効果に「小児期の自閉性障害」と表記することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、DSM-IV-TR により定義される「自閉性障害」について、2013 年に米国精神医学会の診断基準が DSM-5 に改訂された際に、自閉性障害、アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害が独立した障害単位であるとするエビデンスはないと判断されたこと、小児期崩壊性障害については患者数も少なく、また、診断として確立しにくいことから、これらを包括した「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害」に統一されたこと²⁷⁾を説明した。その上で申請者は、自閉性障害、小児期崩壊性障害及びアスペルガー障害のいずれにおいても易刺激性を有する患者は存在し、易刺激性に対する薬物療法としては主に抗精神病薬が使用されていること²⁸⁾、今後、医療現場においては DSM-5 に基づく「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害」の診断基準が普及していくと推察されることを説明した。しかしながら申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験）は DSM-IV-TR により「自閉性障害」と診断された患者を対象に実施したこと、世界保健機関による疾病及び関連保健問題の国際統計分類（以下、「ICD」）の最新版である ICD-10 では DSM-IV-TR と同様の分類が用いられており、医療現場では ICD-10 も使用されていると推察されることから、本剤の効能・効果における疾患名を「自閉性障害」と表記することが適切と考えることを説明した。

また申請者は、本剤の投与対象となる年齢について、国内第Ⅲ相試験においては、海外臨床試

27) 神庭重信総編集. *DSM-5 を読み解く—伝統的精神病理、DSM-IV、ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断 神経発達症群、食行動障害および摂食障害群、排泄症群、秩序破壊的・衝動制御・素行症群、自殺関連* 中山書店 2013; 68-74

28) 「精神科治療学」編集委員会編. *児童・青年期の精神障害治療ガイドライン（新訂版）* 星和書店 2008; 178-82、山崎晃資ら編. *現代児童青年精神医学* 永井書店 2002; 137-44、「精神科治療学」編集委員会編. *児童・青年期の精神障害治療ガイドライン（新訂版）* 星和書店 2008; 187-90

験で年齢下限が 5 歳、年齢上限が 12～17 歳 2 カ月と設定されていたことを踏まえ、5 歳以上 18 歳未満の患者を対象として本剤の有効性及び安全性を検討したことを説明した。その上で申請者は、5 歳未満で自閉性障害と診断される可能性は否定できないこと²⁹⁾、海外の成人自閉性障害ガイドライン（National Collaborating Centre for Mental Health. *Autism: The NICE guideline on the recognition, referral, diagnosis and management of adults on the autism spectrum*, 2012）には易刺激性や攻撃性、過活動及び自傷行為に対する治療として心理学的介入だけでなく薬物療法にも関心が高まっていることが記載されていることから、5 歳未満及び 18 歳以上の患者においても本剤の投与が必要とされるケースがあることは否定できないことを説明した。しかしながら申請者は、国内外の臨床試験において本剤の有効性及び安全性が確認されているのは 5 歳以上 18 歳未満の患者であり、それ以外の年齢の患者に対して本剤の投与は推奨できないと考えることを説明した。

以上より申請者は、本剤の効能・効果に「小児期の自閉性障害」と表記することは適切と考えること、5 歳未満の患者及び 18 歳以上の患者における本剤の有効性及び安全性は確立されていないことを添付文書で注意喚起する必要があると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。効能・効果における疾患名について、DSM-5 において自閉性障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害が同一の疾患単位として「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害」に統一されたこと、DSM-IV-TR による小児期崩壊性障害及びアスペルガー障害患者においても薬物療法の対象となる易刺激性を有する場合は抗精神病薬が使用されていることを踏まえると、「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害」と表記することが適切である。ただし、最終的な効能・効果の表記については、「自閉性障害」と「自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害」の疾患概念の差異、DSM-5 の普及状況等を踏まえて、専門協議において議論することとしたい。

また機構は、以下の点を踏まえると、5 歳未満及び 18 歳以上の患者に対して本剤の投与を積極的に推奨するエビデンスは乏しいことから、効能・効果において本剤の投与対象となる年齢範囲を「小児期」と表記することは適切と考えるが、専門協議における検討を踏まえて最終判断したい。

- 国内第Ⅲ相試験は 5 歳以上 18 歳未満の患者を対象として実施され、本剤の有効性及び安全性が確認されていること。
- DSM-5 によれば、自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害の症状は、小児期早期や学童期早期に最も顕著であることが多く、ごく一部の患者において思春期に行動面での悪化を認めるが、他のほとんどの患者においては改善していくとされていること。
- 5 歳未満及び 18 歳以上の患者に対して本剤の使用を積極的に推奨するような臨床試験成績等の根拠は国内外に存在せず、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性は確認されていないこと。
- 本剤による治療は易刺激性に対する補助的な対症療法であり、漫然と投与すべきではないと考えること。

29) Center for Disease Control and Prevention. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2014; 63: 1-21、Howlin P et al. *Autism* 1997; 1: 135-62、今井美保、伊東祐恵. *リハビリテーション研究紀要* 2012; 23: 41-5

(4) 用法・用量について

1) 体重区分別の用量について

機構は、体重区分（20 kg 未満、20 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上）に応じて本剤の用量を設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 RIS-USA-150 試験（参考 5.3.5.1.2）では体重が 15 kg 以上 20 kg 未満、20 kg 以上 45 kg 未満、45 kg 以上の区分別に用量を設定したのに対し、海外 RIS-CAN-23 試験（参考 5.3.5.1.4）では体重あたりの用量（mg/kg）を設定したが、両試験において選択された用量範囲が大きく異ならなかったことから、米国では利用可能な製剤や利便性が考慮されて体重区分別の用量が設定されたと説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験では、海外 RIS-USA-150 試験及び米国の承認用法・用量を参考に体重区分別に用量を設定し、当該試験で本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、体重区分別に用量を設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。なお申請者は、国内第Ⅲ相試験では 15 kg 未満の小児を除外していたことを踏まえ、用法・用量の項の「体重 20 kg 未満の患者」については「体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者」に修正すると説明した。

2) 開始用量について

機構は、開始用量を体重 20 kg 未満の患者では 0.25 mg/日、体重 20 kg 以上の患者では 0.5 mg/日とし、いずれも 3 日間経口投与と設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験では、海外 RIS-USA-150 試験及び米国の承認用法・用量を参考に、投与開始時の忍容性を確保するため、また、易刺激性の症状を速やかに抑制する観点から、当該開始用量と開始用量の投与期間を設定したと説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の投与開始 3 日間における有害事象の発現状況は、プラセボ群で 5/18 例（27.8%）、本剤群 5/21 例（23.8%）であり、本剤群で認められた中等度以上の有害事象は傾眠 1 例のみであったこと、投与中止に至った有害事象は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、本剤投与初期における忍容性に問題はなかったことから、開始用量を体重 20 kg 未満の患者の場合は 0.25 mg/日、体重 20 kg 以上の患者の場合は 0.5 mg/日とし、いずれも開始用量を 3 日間経口投与と設定することは適切と考えることを説明した。

3) 推奨用量及び最大用量について

機構は、本剤の推奨用量及び最大用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 RIS-USA-150 試験で設定された用量範囲（投与 4 日目以降に体重 20 kg 未満の患者は 0.5～1.0 mg/日、体重 20 kg 以上では 1.0～2.5 mg/日（体重 45 kg 以上では 1.0～3.5 mg））において、最終評価時の最頻用量が 1.0 mg/日以下であった被験者 9 例の ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] は -10.0 [-16.0, -4.0] であり改善が認められたことから、米国では体重 20 kg 未満では 0.5 mg/日、体重 20 kg 以上では 1 mg/日が推奨用量の最小用量とされたことを説明した。また申請者は、海外 RIS-USA-150 試験成績及び米国の承認用法・用量を参考に、国内第Ⅲ相試験では体重 20 kg 未満では 0.5～1.0 mg/日、体重 20 kg 以上 45 kg 未満では 1.0～2.5 mg/日、体重 45 kg 以上では 1.0～3.0 mg/日の用量範囲で本剤の有効性を確認するとしたこと、忍容性に問題がある場合は 0.25 mg/日までの減量も可としたことを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験の二重盲検期の本剤群における最終用量別の ABC-J の易刺

激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量は表 23 のとおりであり、最大用量未満の用量で維持した被験者でも ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの改善が認められたことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験の長期投与期において、最頻用量が 0.5 mg/日未満（体重 20 kg 未満）又は 1.0 mg/日未満（体重 20 kg 以上）であった被験者は 3 例のみであり、本剤 0.5 又は 1.0 mg/日未満における本剤の有効性を評価することは困難であったが、最頻用量が 0.5 mg/日（体重 20 kg 未満）又は 1.0 mg/日（体重 20 kg 以上）であった被験者は 7 例認められ、1 例を除いて ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアに改善（-11～-19）が認められたことを説明した。

表 23 国内第Ⅲ相試験の二重盲検期の本剤群における
最終用量別の ABC-J の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量（FAS、LOCF）

体重区分 ^{a)}	最終用量 ^{b)}	評価 例数	実測値		ベースライン からの変化量
			ベースライン	最終評価時	
20 kg 未満	0.25 mg/日	1	30.0	30.0	0.0
	1.0 mg/日	1	29.0	16.0	-13.0
	1.5 mg/日	1	39.0	35.0	-4.0
20 kg 以上	0.5 mg/日	1	25.0	9.0	-16.0
	1.0 mg/日	1	37.0	28.0	-9.0
	1.25 mg/日	1	15.0	0	-15.0
	1.5 mg/日	2	30.0 ± 1.41	18.5 ± 0.71	-11.5 ± 0.71
	2.0 mg/日	6	26.5 ± 5.61	13.0 ± 7.46	-13.5 ± 8.04
	2.5 mg/日	5	29.4 ± 7.47	24.6 ± 10.31	-4.8 ± 3.77
	3.0 mg/日	2	26.0 ± 1.41	16.5 ± 14.85	-9.5 ± 16.26

平均値 ± 標準偏差

a) ベースラインにおける体重により区分した。

b) 最終用量が体重 20 kg 未満で 0.5、1.25、2.0、2.5 又は 3.0 mg/日、体重 20 kg 以上で 0.25 mg/日であった被験者は 0 例であった。

さらに申請者は、国内第Ⅲ相試験における最頻用量区分別の有害事象の発現状況は表 24 のとおりであり、最大用量で維持した場合にも安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

表 24 国内第Ⅲ相試験における最頻用量別の有害事象の発現状況

最頻用量 (mg/日)	体重 20 kg 未満			体重 20 kg 以上			
	0.5 以下	0.5 超 1.0 以下	1.0 超	1.0 以下	1.0 超 2.0 以下	2.0 超 3.0 以下	
二重盲検期 (本剤群)							
評価例数	1	1	1	2	10	6	
有害事象	1 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	8 (80.0)	6 (100)	
主な 事 象	傾眠	1 (100)	0	1 (100)	2 (100)	5 (50.0)	2 (33.3)
	体重増加	0	0	1 (100)	0	1 (10.0)	2 (33.3)
	食欲亢進	0	0	1 (100)	2 (100)	2 (20.0)	0
	胃腸炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0
	嘔吐	1 (100)	0	0	0	2 (20.0)	0
長期投与期							
評価例数	2	1	2	8	15	7	
有害事象	2 (100)	1 (100)	2 (100)	8 (100)	14 (93.3)	7 (100)	
主 な 事 象	体重増加	0	0	1 (50.0)	1 (12.5)	6 (40.0)	4 (57.1)
	傾眠	1 (50.0)	0	0	6 (75.0)	7 (46.7)	3 (42.9)
	食欲亢進	1 (50.0)	0	1 (50.0)	2 (25.0)	3 (20.0)	3 (42.9)
	インフルエンザ	0	0	0	0	5 (33.3)	2 (28.6)
	鼻咽頭炎	0	1 (100)	1 (50.0)	3 (37.5)	3 (20.0)	2 (28.6)
	胃腸炎	1 (50.0)	0	0	1 (12.5)	1 (6.7)	2 (28.6)
	高プロラクチン血症	0	0	0	0	3 (20.0)	1 (14.3)
	上気道の炎症	1 (50.0)	0	0	1 (12.5)	2 (13.3)	1 (14.3)
	咽頭炎	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (14.3)
	喘息	0	0	0	0	2 (13.3)	1 (14.3)
	便秘	1 (50.0)	0	2 (100)	0	2 (13.3)	0
	下痢	0	0	0	0	2 (13.3)	0
	嘔吐	1 (50.0)	0	2 (100)	2 (25.0)	1 (6.7)	0
	結膜炎	1 (50.0)	0	2 (100)	1 (12.5)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

以上より申請者は、体重 20 kg 未満の患者では 0.5~1.0 mg/日、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の患者では 1.0~2.5 mg/日、体重 45 kg 以上の患者では 1.0~3.0 mg/日の用量範囲で、本剤の有効性が期待でき、安全性についても大きな問題はないと考えることから、これらの用量範囲を推奨用量と設定し、最大用量を体重 20 kg 未満の患者では 1.0 mg/日、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の患者では 2.5 mg/日、体重 45 kg 以上の患者では 3.0 mg/日とすることが適切と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。提示された臨床試験成績等から、体重区別に開始用量とその投与期間を設定することに問題はない。また、国内第Ⅲ相試験では、体重 20 kg 未満の場合は 0.5 mg/日、体重 20 kg 以上の場合には 1.0 mg/日に増量するとされ、最頻用量又は最終用量が当該用量と比較して低かった被験者は限られていること、最大用量未満の用量で維持した被験者でも易刺激性の症状の改善が認められたこと、最大用量における安全性に大きな問題はなかったことを踏まえると、増量時期 (投与開始 4 日目から) 及び最大用量の設定にも大きな問題はない。なお、以上については、専門協議における検討を踏まえて最終判断したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、これまでに実施された本剤の臨床試験成績、国内外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後に、本剤による QT 延長、錐体外路症状・ジスキネジア、悪性症候群、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、持続勃起症、脳血管障害、静脈血栓塞栓症、無顆粒球症・白血球減少、横紋筋融解症、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、肝機能障害・黄疸、不整脈並びに低血糖の発現状況について引き続き検討する必要があると考える。ま

た機構は、製造販売後調査においては、患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響、本剤による鎮静、自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況並びに本剤が成長及び体重増加へ及ぼす影響についても、併せて情報収集する必要があると考える。

なお申請者からは、本剤の自閉性障害に係る製造販売後調査として、易刺激性を有する小児及び青年の自閉性障害患者を対象に、目標症例数を330例、1例あたりの観察期間を12カ月とする特定使用成績調査を実施予定であることが説明されている。

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

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

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、小児期の自閉性障害に伴う易刺激性に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、小児期の自閉性障害に伴う易刺激性に対する新たな選択肢を提供するものであると考える。なお、本剤の効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、専門協議での検討を踏まえ最終的に判断したいと考える。

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 28 年 1 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg ② リスパダール細粒 1% ③ リスパダール OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg ④ リスパダール内用液 1 mg/mL
[一 般 名]	リスペリドン
[申 請 者]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 4 月 24 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。なお機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) リスパダール錠、同細粒、同 OD 錠及び同内用液（以下、「本剤」）の有効性について

専門協議では、本剤の有効性に関する機構の考えは概ね支持されたが、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RIS-AUT-JPN-01 試験）の成績だけでなく、海外臨床試験成績との比較も踏まえて総合的に本剤の有効性を評価すべきとの意見が示された。機構は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: RIS-USA-150 試験、参考 5.3.5.1.4: RIS-CAN-23 試験）での最終評価時における aberrant behavior checklist（以下、「ABC」）（国内第Ⅲ相試験は日本語版の ABC-J）易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量は表 25 のとおりであり、いずれの試験においても本剤群のプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められていること、対象患者、用法・用量等が異なるため厳密な比較は困難であるものの、試験間で群間差に大きな差異は認められていないことから、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する本剤の有効性は示されていると考えることを説明し、機構の考えは支持された。

表 25 国内外第Ⅲ相試験の最終評価時における ABC (又は ABC-J) 易刺激性 (興奮性) サブスケールスコアの
ベースラインからの変化量 (LOCF)

試験名	投与群	評価 例数	サブスケールスコア		ベースライン からの変化量	プラセボとの比較 ^{a)}	
			ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間]	p 値
国内第Ⅲ相試験 (FAS)	プラセボ群	18	27.5 ± 5.26	24.7 ± 9.47	-2.8 ± 6.62	-7.1 [-11.6, -2.6]	0.0030
	本剤群	21	28.2 ± 6.36	18.5 ± 10.57	-9.7 ± 7.29		
海外 RIS-USA-150 試験 (ITT) ^{b)}	プラセボ群	52	25.0 ± 7.00	21.6 ± 9.52	-3.5 ± 8.12	-10.6 [-13.8, -7.5]	< 0.001
	本剤群	49	26.1 ± 8.35	11.3 ± 7.39	-14.9 ± 10.42		
海外 RIS-CAN-23 試験 (ITT) ^{c)}	プラセボ群	38	21.2 ± 9.74	14.7 ± 11.46	-6.5 ± 8.41	-6.3 [-9.4, -3.2]	< 0.001
	本剤群	37	18.9 ± 8.84	6.9 ± 5.52	-12.1 ± 5.81		

平均値 ± 標準偏差、FAS: Full Analysis Set、ITT: Intention To Treat、LOCF: Last Observation Carried Forward

a) 国内第Ⅲ相試験:

投与群を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

海外 RIS-USA-150 試験及び RIS-CAN-23 試験:

投与群及び治験責任医師を因子、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 5 歳～17 歳 2 カ月の自閉性障害患者 (ABC の易刺激性 (興奮性) サブスケールスコアが 18 点以上) を対象とし、体重区分に応じて本剤 0.25～3.5 mg/日 が投与された。

c) 5 歳～12 歳の自閉性障害及びその他の広汎性発達障害を対象とし、本剤 0.01～0.06 mg/kg/日 が投与された。

(2) 本剤の効能・効果及び用法・用量について

本剤の効能・効果及び用法・用量に関する機構の考えは専門協議において支持された。その上で、効能・効果については、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) の日本語版では、疾患名として「自閉スペクトラム症」と「自閉症スペクトラム障害」が併記されているが、DSM-5 日本語版の公表以降、関連学会の学術大会において「自閉スペクトラム症」の使用が増加していること、将来的には「自閉スペクトラム症」に統一されていくことが予想されることを踏まえると、効能・効果における疾患名を「自閉スペクトラム症」と表記することが適切との意見が示された。また、対象となる年齢層について、自閉スペクトラム症に伴う易刺激性は 18 歳以降でも認められる場合があるとの意見も示されたが、小児期と成人期では病態が異なると考えられること、18 歳以上の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する本剤の有効性を検討した臨床試験成績はないことを踏まえ、効能・効果において「小児期」と表記した上で、効能・効果に関連する使用上の注意において、原則として 5 歳以上 18 歳未満に使用する旨を注意喚起すべきとの結論に至った。

以上より機構は、本剤の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意、並びに用法・用量について、以下のとおり変更するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。なお、小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性の用法・用量の設定に伴い、既承認の統合失調症の用法・用量についても以下のとおり記載を整備した。

[効能・効果]

統合失調症

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

<効能・効果に関連する使用上の注意>

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に本剤を使用する場合は、原則として 5 歳以上 18 歳未満の患者に使用すること。

[用法・用量] (下線部：申請時からの変更点)

リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg、同細粒 1%、同 OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg：

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2～6 mg を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12 mg を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者：

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg ずつ増量する。但し、1 日量は 1 mg を超えないこと。

体重 20 kg 以上の患者：

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg より開始し、4 日目より 1 日 1 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5 mg ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg、体重 45 kg 以上の場合は 3 mg を超えないこと。

リスパダール内用液 1 mg/mL：

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg (1 mL) 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2～6 mg (2～6 mL) を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12 mg (12 mL) を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者：

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg (0.25 mL) より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg (0.5 mL) を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg (0.25 mL) ずつ増量する。但し、1 日量は 1 mg (1 mL) を超えないこと。

体重 20 kg 以上の患者：

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg (0.5 mL) より開始し、4 日目より 1 日 1 mg (1 mL) を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5 mg (0.5 mL) ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg (2.5 mL)、体重 45 kg 以上の場合は 3 mg (3 mL) を超えないこと。

(2) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 26 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を

設定すること、表 27 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 悪性症候群 錐体外路症状・ジスキネジア 麻痺性イレウス 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 肝機能障害・黄疸 横紋筋融解症 不整脈 脳血管障害 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 低血糖 無顆粒球症・白血球減少 静脈血栓塞栓症 持続勃起症 	<ul style="list-style-type: none"> QT 延長 	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下における有効性 		

表 27 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 医療従事者向け資材の作成及び配布 患者向け資材の作成及び配布

機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求め、以下についても検討できるよう調査項目、調査票等に配慮するよう指導した。

- 患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響
- 本剤による鎮静、自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況
- 本剤が小児の成長及び体重増加へ及ぼす影響

申請者は、易刺激性を有する小児期の自閉スペクトラム症患者を対象として、表 28 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 28 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	初めて本剤による治療を開始した易刺激性を有する小児期の自閉スペクトラム症患者
観察期間	12 カ月
予定症例数	330 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（性別、年齢、身長、体重、罹病期間、病歴等） 本剤の投与状況（投与量、剤形、投与期間等） 前治療歴、併用療法・併用薬 有害事象の発現状況 臨床検査値、血清プロラクチン値、身長・体重 CGI

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

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
19	脚注 15③	海外短期投与試験: RIS-USA-150 Part 1 試験 (8 週間) (参考 5.3.5.1.2)、RIS-CAN-23 試験 (8 週間) (参考 5.3.5.1.4) 及び RIS-AUT-4002 試験 (6 週間) (参考 5.3.5.1.5、二重盲検期の低用量本剤投与群を除く) の併合成績	海外短期投与試験: RIS-USA-150 Part 1 試験 (8 週間) (参考 5.3.5.1.2)、RIS-CAN-23 試験 (8 週間) (参考 5.3.5.1.4) 及び RIS-AUT-4002 試験の二重盲検期 (6 週間) (参考 5.3.5.1.5、二重盲検期の低用量本剤投与群を除く) の併合成績
19	脚注 15④	海外長期投与試験: RIS-USA-150 Part 2 試験 (4 カ月) (参考 5.3.5.1.3、Part 1 試験からの非盲検本剤投与期を含む) 及び RIS-AUT-4002 試験 (26 週間) (参考 5.3.5.1.5) の非盲検期の併合成績	海外長期投与試験: RIS-USA-150 Part 2 試験 (4 カ月) (参考 5.3.5.1.3、Part 1 試験からの非盲検本剤投与期を含む) 及び RIS-AUT-4002 試験の非盲検期 (26 週間) (参考 5.3.5.1.5) の併合成績

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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。なお、本申請は新効能医薬品及び新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

統合失調症

小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

(下線部今回追加)

[用法・用量]

①、②、③ リスパダール錠 1 mg、同錠 2 mg、同細粒 1%、同 OD 錠 0.5 mg、同 OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg :

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2~6 mg を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12 mg を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg ずつ増量する。但し、1 日量は 1 mg を超えないこと。

体重 20 kg 以上の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg より開始し、4 日目より 1 日 1 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5 mg ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未

満の場合は 2.5 mg、体重 45 kg 以上の場合は 3 mg を超えないこと。

④ リスパダール内用液 1 mg/mL :

1) 統合失調症

通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 1 mg (1 mL) 1 日 2 回より開始し、徐々に増量する。維持量は通常 1 日 2~6 mg (2~6 mL) を原則として 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、1 日量は 12 mg (12 mL) を超えないこと。

2) 小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性

体重 15 kg 以上 20 kg 未満の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25 mg (0.25 mL) より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg (0.5 mL) を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25 mg (0.25 mL) ずつ増量する。但し、1 日量は 1 mg (1 mL) を超えないこと。

体重 20 kg 以上の患者 :

通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5 mg (0.5 mL) より開始し、4 日目より 1 日 1 mg (1 mL) を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5 mg (0.5 mL) ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20 kg 以上 45 kg 未満の場合は 2.5 mg (2.5 mL)、体重 45 kg 以上の場合は 3 mg (3 mL) を超えないこと。

(下線部今回追加又は変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。