

審議結果報告書

平成 28 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局審査管理課

〔販 売 名〕 シクレスト舌下錠5 mg、同舌下錠10 mg
〔一 般 名〕 アセナピンマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕 Meiji Seikaファルマ株式会社
〔申 請 年 月 日〕 平成 27 年 5 月 28 日

〔審 議 結 果〕

平成 28 年 2 月 24 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 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、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

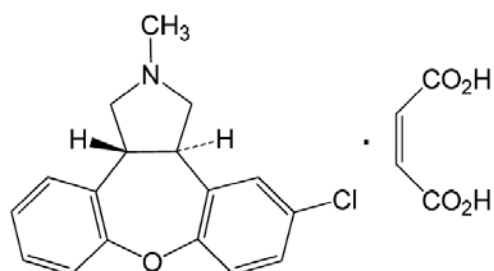
平成 28 年 2 月 9 日

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]	シクレスト舌下錠 5 mg、同舌下錠 10 mg
[一 般 名]	アセナピンマレイン酸塩
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 5 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中にアセナピンマレイン酸塩 7.03 又は 14.06 mg（アセナピンとして 5.00 又は 10.00 mg）を含有する舌下錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



及び鏡像異性体

[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 2 月 9 日

[販 売 名] シクレスト舌下錠 5 mg、同舌下錠 10 mg
[一 般 名] アセナピンマレイン酸塩
[申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 5 月 28 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の統合失調症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
[用法・用量] 通常、成人にはアセナピンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回舌下投与から投与を開始する。なお、維持用量は 1 回 5 mg を 1 日 2 回、最高用量は 1 回 10 mg を 1 日 2 回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。
[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 28 年 1 月 6 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	サフリス舌下錠 5 mg、同舌下錠 10 mg（申請時）
〔一 般 名〕	アセナピンマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	Meiji Seika ファルマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 5 月 28 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にアセナピンマレイン酸塩 7.03 又は 14.06 mg（アセナピンとして 5.00 又は 10.00 mg）を含有する舌下錠
〔申請時効能・効果〕	統合失調症
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはアセナピンとして 5 mg を 1 日 2 回舌下投与する。なお、年齢、症状に応じ 1 日 20 mg を超えない範囲で適宜増減すること。

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

サフリス舌下錠 5 mg、同舌下錠 10 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるアセナピンマレイン酸塩（以下、「本薬」）は、オランダのオルガノン社（現 MSD 社）で創製された非定型抗精神病薬であり、セロトニン受容体、ドパミン受容体等に対する阻害作用を有する。

海外では、1997 年より本薬経口剤の臨床試験が開始されたが、消化管吸収時の初回通過効果が大きくバイオアベイラビリティが低かったため、開発の過程で剤形が舌下錠に変更された。本剤は 2009 年 8 月に米国で統合失調症及び双極 I 型障害の効能・効果で、2010 年 9 月に欧州で双極 I 型障害の効能・効果で承認されて以降、2014 年 12 月現在、統合失調症又は双極 I 型障害の効能・効果で米国、欧州等 59 の国又は地域で承認されており、統合失調症については米国等 17 の国又は地域で承認されている。

本邦では、1997 年 12 月から日本オルガノン株式会社（現 MSD 株式会社）により臨床試験が開始された後、本剤の国内開発権が申請者に譲渡され、今般申請者は、日本人における本剤の統合失調症に対する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。

本邦では、統合失調症を効能・効果とする非定型抗精神病薬として、リスペリドン、パリペリドン、パリペリドンパルミチン酸エステル、オランザピン、アリピプラゾール水和物、クエチアピンフマル酸塩、ブロナンセリン等が承認されている。

なお、本剤の販売名（「サフリス舌下錠 5 mg」他）については、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号）を踏まえ、リスクマネジメントの観点から変更するよう指示したところ、申請者より「シクレスト舌下錠 5 mg」他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

原薬のアセナピンマレイン酸塩は、オランダの Aspen Oss B.V.により原薬等登録原簿（登録番号 227MF10107）に登録されている。

1) 特性

原薬は白色～灰白色の粉末であり、性状、溶解性、融点、pH、解離定数、分配係数、結晶多形、比旋光度及び██████について検討されている。原薬には、2 種類の結晶形（██████ 形及び ██████ 形）が確認されているが、現行の製造方法では ██████ 形のみが得られることが確認されている。

原薬の化学構造は、単結晶 X 線回折、元素分析、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$)、質量スペクトル（以下、「MS」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）及び紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）により確認されている。また、原薬はラセミ体である。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、結晶多形（粉末 X 線回折）、純度試験（重金属、類縁物質＜液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）＞、残留溶媒＜ガスクロマトグラフィー＞）、強熱残分、定量法（HPLC）及び██████████████████が設定されている。

4) 原薬の安定性

別添のとおりである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬、ゼラチン及び D-マンニトールからなる舌下錠であり、1 錠中に原薬を 7.03 又は 14.06 mg（アセナピンとして 5.00 又は 10.00 mg）含有する。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、██████、██████、充填、凍結、凍結乾燥、保管、シール、包装・表示、試験及び保管からなる。██████、██████及び██████が重要工程とされ、工程管理が設定されている。

クオリティ・バイ・デザイン（以下、「QbD」）の手法を利用し、主に以下の検討もなされている。

- ・ 重要品質特性（以下、「CQA」）として、██████、██████、██████████████████及び██████を特定。
- ・ 重要工程パラメータ（以下、「CPP」）を特定し、標準操作条件を設定。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、UV）、純度試験（類縁物質＜HPLC＞）、水分、製剤均一性（含量均一性試験＜HPLC＞）、崩壊性及び定量法（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。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であっ

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/3 ロット	25℃	60%RH	アルミニウム ブリスター	36 カ月 ^{a)}
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

a) 5 mg 錠の 1 ロットについては 32 カ月までのデータが提出された。

以上より、製剤の有効期間は、アルミニウムブリスター包装にて室温で保存するとき、3 年と設定された。

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/3ロット	25℃	60%RH	アルミニウム	36 カ月 ^{a)}
加速試験		40℃	75%RH	ブリスター	6 カ月

＜審査の概略＞

機構は、アセナピンマレイン酸塩を含有する舌下錠（以下、「本剤」）の放出特性に係る管理戦略について、溶出性試験ではなく崩壊試験を設定した理由及びそ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、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号）の経口固形製剤に関する内容を参考に検討した結果、本剤は放出調整製剤ではないこと、生理的 pH 範囲における溶解度は $\blacksquare \sim \blacksquare$ mg/mL と十分に高く、pH 変動による大きな影響を受けないことから、崩壊試験の設定を考慮することは可能と考えたことを説明した。また申請者は、本剤は $\blacksquare$ $\blacksquare$ 製剤であり、口腔内で速やかに崩壊する特性（崩壊時間の平均値は $\blacksquare \blacksquare \blacksquare \blacksquare$ （範囲: $\blacksquare \blacksquare \sim \blacksquare \blacksquare$ ））を有しているため、製剤の崩壊性と $\blacksquare$ を管理することで、本剤の溶出特性については一定の品質を担保可能と考えたことを説明した。

その上で申請者は、苛酷条件で保存（アルミニウムブリスター包装にピンホールを開け、40℃/75%RH で保存）したときの本剤の崩壊性と溶出性について検討した結果、溶出性については溶出開始後 1 分の溶出率が保存開始 1 時間後で 80～90%、2 時間後で 90～95%と経時的に溶出が遅延する傾向が認められた一方で、崩壊性については保存開始 1 時間後まで崩壊時間が規格値（15 分）以内、2 時間後では規格値（15 分）超であったことを説明し、わずかではあるが溶出性の方が製剤の劣化を鋭敏に検出できたことを説明した。しかしながら申請者は、本剤の口腔内での崩壊時間の平均値は 15.5 分（範囲：12～18 分）と短い一方で、血漿中未変化体の最高濃度到達時間（ t_{max} ）は 1 時間程度と比較的遅く、本剤の崩壊時間と血漿中未変化体の最高濃度（以下、「 C_{max} 」）及び最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）に相関はほとんど認められなかったことから（参考 5.3.5.4-13: 041026 試験）、本剤の吸収における律速段階は舌の粘膜上皮細胞から血中への移行であると考えられ、本剤の溶出速度又は崩壊時間のわずかな変動が C_{max} 及び AUC に著しい影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した（「4.（i）＜審査の概略＞含量違い製剤間の生物学的同等性について」の項参照）。

以上を踏まえ申請者は、本剤の放出特性を崩壊試験によってモニタリングすることは可能と考えることを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の薬物動態学的特性も考慮すると、放出特性に係る管理戦略は適切と考える。

機構は、QbD の手法に関連して、製剤の製造工程において検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

- []における「[]」について、[]を保証するパラメータであり、[]及び[]に影響することから、重要工程パラメータとして特定した。また、「[]」は工程管理を設定して管理することとした。
- []における「[]」及び「[]」について、[]製造条件が見出されたこと、[]と考えられたことから、重要工程パラメータとして特定した。当該パラメータは製造不良を生じないように、保守的に立証された許容範囲（以下、「PAR」）及び通常の稼働範囲（以下、「NOR」）を設定し、管理することとした。
- []における[]の「[]」及び「[]」について、[]を制御するパラメータであり、[]は製剤の品質に影響を与えることから、重要工程パラメータとして特定した。当該パラメータについては、PAR 及び NOR を設定して管理するとともに、[]を確認する管理戦略を策定した。
- []に関連する管理戦略については、別途管理戦略を策定した（[]）。

機構は、以上について了承し、製剤の品質特性について一定の検討が行われ、製剤の品質特性は適切に管理されているものとする。

また機構は、原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに有効期間は適切であると判断した。

(i) 薬理試験成績の概要

アセナピンマレイン酸塩（以下、「本薬」）の薬理試験として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験において、本薬の鏡像異性体並びにヒトにおける主要代謝物である *N*-脱メチル体、*N*-酸化体、11-水酸化硫酸抱合体及び *N*⁺-グルクロン酸抱合体についても検討が行われた。なお、特に記載のない限り、投与量はマレイン酸塩の量として示されており、数値については平均値又は平均値±標準誤差で記載されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 各種受容体に対する親和性

① 受容体結合試験

ヒト遺伝子組換え型受容体を発現させた細胞の膜画分を用いた *in vitro* 受容体結合試験において、ドパミン D₁、D_{2L}、D_{2S}、D₃、D₄、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT_{5A}、5-HT₆、5-HT₇、アドレナリン α_{1A} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、ヒスタミン H₁、H₂ 受容体に対する本薬、本薬の各鏡像異性体及び代謝物の結合阻害定数（以下、「K_i 値」）は表 2 のとおりであった。また、本薬及び代謝物はムスカリン M₁、M₂、M₃、M₄、M₅ 受容体並びにセロトニントランスポーター、ノルアドレナリントランスポーター及びドパミントランスポーターに対し、結合親和性を示さなかった（参考 4.2.1.1-01、4.2.1.1-04、参考 4.2.1.1-22、4.2.1.1-23）。

表 2 本薬及び代謝物の各種受容体に対する結合阻害定数

受容体	本薬	(-)-アセナピ ン	(+)-アセナピ ン	N-脱メチル 体	N-酸化体	11-水酸化硫 酸抱合体	N-グルクロ ン酸抱合体
D ₁	1.41	1.58	1.51	120	204	- ^{a)}	- ^{a)}
D _{2L}	1.26	2.04	1.91	55.0	631	- ^{a)}	- ^{a)}
D _{2S}	1.45	1.38	1.10	47.9	479	16	1000
D ₃	0.42	0.427	0.479	19.1	204	7.9	1000
D ₄	1.12	1.05	2.45	97.7	447	4.0	10000
5-HT _{1A}	2.51	9.12	2.69	6.17	1070	32	10000
5-HT _{1B}	3.98	1.70	2.51	200	35.5	- ^{a)}	- ^{a)}
5-HT _{2A}	0.07	0.0617	0.0398	2.40	6.03	0.13	1000
5-HT _{2B}	0.18	0.380	0.912	2.45	38.0	0.40	1000
5-HT _{2C}	0.03	0.100	0.0417	1.86	6.03	0.40	1000
5-HT _{5A}	1.45	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}	- ^{a)}
5-HT ₆	0.25	0.263	0.126	13.8	85.1	0.20	1000
5-HT ₇	0.11	0.0912	0.214	10.5	57.5	0.25	1000
α_{1A}	1.17	1.45	1.02	27.5	316	5.0	1000
α_{2A}	1.15	0.851	2.40	17.4	550	20	1000
α_{2B}	0.32	0.219	0.398	2.29	129	- ^{a)}	- ^{a)}
α_{2C}	1.23	1.10	4.90	37.2	617	16	1000
H ₁	1.00	3.31	1.20	63.1	331	1.6	1000
H ₂	6.17	12.0	56.2	4070	3310	- ^{a)}	- ^{a)}

平均値 (nmol/L)

a) 測定せず

② 受容体活性化阻害作用試験

ヒト遺伝子組換え型受容体を発現させた細胞の膜画分を用いた *in vitro* 受容体活性化阻害作用試験において、ドパミン D₂、D₃、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、5-HT₇、アドレナリン α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、ヒスタミン H₁ 受容体に対する本薬、リスペリドン、オランザピン、本薬の各鏡像異性体及び代謝物の解離定数の逆対数（以下、「pK_B」）値又は 50%阻害濃度（以下、「IC₅₀」）値は表 3 のとおりであった（4.2.1.1-04、4.2.1.1-05）。

表3 本薬（ラセミ体、光学異性体及び代謝物）、リスペリドン及びオランザピンのヒト受容体に対する阻害活性

受容体	本薬	リスペリドン	オランザピン	(-)-アセナピン	(+)-アセナピン	N-脱メチル体	N-酸化体
D ₂	9.1	9.5	9.1	9.1	9.2	7.7	8.1
D ₃	9.05	9.3	7.4	-	-	5.2	-
5-HT _{1A}	7.4	6.4	< 5.5	7.4	7.3	アゴニズム	6.2
5-HT _{1B}	8.1	7.7	6.7	8.3	7.9	< 5.5	6.9
5-HT _{2A}	9.1	9.2	8.6	-	-	-	-
5-HT _{2B}	0.14	2.0	0.4	-	-	4.4	-
5-HT _{2C}	9.0	6.6	7.7	-	-	-	-
5-HT ₆	8.0	< 5	7.4	-	-	-	-
5-HT ₇	8.5	8.5	6.9	-	-	-	-
α_{2A}	7.3	7.0	< 5	7.3	7.4	6.1	< 5
α_{2B}	8.3	7.5	< 5	8.6	8.4	6.8	6.3
α_{2C}	6.8	8.1	< 5	6.9	6.6	6.0	< 5
H ₁	8.4	7.9	8.6	8.3	8.3	7.5	7.0

pK_B 値、ただし 5-HT_{2B} は IC₅₀ 値 (nmol/L)

③ その他の受容体等に対する作用

ラット等の組織、ヒト遺伝子組換え型タンパク等を発現させた細胞等を用いて、各種受容体¹⁾、イオンチャネル²⁾及び酵素³⁾に対する本薬（1 μmol/L）の結合親和性を検討した結果、いずれの生体内分子に対しても結合親和性を示さなかった。

ラットの内側前頭前皮質切片を用いて本薬（1～100 nmol/L）による *N*-methyl-D-aspartate（以下、「NMDA」）誘発性の電気生理学的反応を検討した結果、本薬 5 nmol/L 添加時の反応は薬剤非投与群と比較して有意に強化されたが、本薬濃度の上昇に伴って反応強度は低下した。また、本薬（5 nmol/L）による反応は、クロザピン（100 nmol/L）より低く、リスペリドン（20 nmol/L）と同程度であった（参考 4.2.1.1-06: Franberg O et al. *Psychopharmacology (Berl)*, 196: 417-429, 2008）。

ヒト代謝型グルタミン酸受容体 mGluR4 を発現させた細胞において、本薬、*N*-脱メチル体及び *N*-酸化体（いずれも 1 μmol/L）はアゴニストが促進する Ca²⁺流入に影響を与えなかった（4.2.1.1-07）。

④ 脳内受容体占有率

本薬（0.001～0.3 mg/kg）、リスペリドン（0.01～3 mg/kg）又はオランザピン（0.01～30 mg/kg）を皮下投与したラットの脳ホモジネートを用いて、ドパミン D_{2/3} 及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体の占有率を検討した結果、50%有効用量（以下、「ED₅₀」）値は、それぞれ本薬で 16 μg/kg 及び 11 μg/kg、リスペリドンで 65 μg/kg 及び 45 μg/kg、オランザピンで 1150 μg/kg 及び 140 μg/kg であった（4.2.1.1-09）。

2) 神経活動に対する作用

① ドパミン及びセロトニン受容体に対する作用

マウスに本薬（0.01～46 mg/kg（皮下投与（以下、「s.c.」））、0.046～1.0 mg/kg（経口投与（以下、「p.o.」））、ハロペリドール、クロルプロマジン又はクロザピンを投与し、アポモルヒネにより惹起されるマウスのよじ登り行動に対する抑制作用を検討した結果、全ての薬物で抑制効果が認め

1) アデノシン受容体、GABA_A受容体（アゴニスト結合部位、ベンゾジアゼピン α_1 結合部位）、GABA_B受容体、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 受容体、カイニン酸受容体、NMDA 受容体（アゴニスト結合部位、グリシン結合部位）、メラトニン受容体、ニコチン性アセチルコリン受容体、オピオイド受容体、エストロゲン受容体、テストステロン受容体、ロイコトリエン受容体、トロンボキサン A₂ 受容体、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体、オキシトシン受容体、血小板活性化因子受容体、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体、アンジオテンシン II 受容体（AT₁、AT₂）、ブラジキニン受容体、コレシストキニン受容体（CCK₁、CCK₂）、エンドセリン受容体（ET-A、ET-B）、ガラニン受容体、ニューロキニン受容体（NK₁、NK₂、NK₃）、血管作用性小腸ペプチド受容体、バソプレシン 1 受容体

2) カルシウムチャネル（L 型、N 型）、カリウムチャネル（ATP 依存型、カルシウム依存型、hERG）

3) コリンアセチルトランスフェラーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルタミン酸デカルボキシラーゼ、モノアミンオキシダーゼ（MAO-A、MAO-B）、一酸化窒素合成酵素

られ、本薬の ED₅₀ 値は 0.02～0.04 mg/kg (s.c.) 及び 0.3 mg/kg (p.o.) であった (参考 4.2.1.1-02、参考 4.2.1.1-03)。

6-ヒドロキシドパミンにより脳の片側を損傷させたラットに SFK38393 (D₁ 受容体作動薬) 又は ペルゴリド (D₂ 受容体作動薬) を投与して誘発した旋回行動に対し、本薬 (0.046～4.6 mg/kg (SFK38393 誘発時)、0.046～1.0 mg/kg (ペルゴリド誘発時))、ハロペリドール、クロルプロマジン又はクロザピン (s.c.) はいずれも抑制作用を示し、ED₅₀ 値は本薬で 1.0 (SFK38393 誘発時) 又は 0.03 mg/kg (ペルゴリド誘発時) であった。なお、本薬の反復投与によって、D₁ 受容体拮抗作用は減弱する傾向が認められた (参考 4.2.1.1-02、参考 4.2.1.1-03)。

5-methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine (5-HT_{1A} 受容体刺激薬) により惹起されるラットの四肢繰り出し行動並びに CREM10195 (5-HT_{2A/2C} 受容体刺激薬) により惹起されるラットの首振り行動及び陰茎勃起に対し、本薬 (0.01～1.0 mg/kg (四肢繰り出し行動) 及び 0.00046～0.46 mg/kg (首振り行動及び陰茎勃起))、ハロペリドール又はクロザピン (s.c.) はいずれも抑制作用を示し、ED₅₀ 値は本薬で 0.08 mg/kg (四肢繰り出し行動)、0.001 mg/kg (首振り行動) 及び 0.02 mg/kg (陰茎勃起) であった (参考 4.2.1.1-02)。

② 神経発火に対する作用 (参考 4.2.1.1-10)

麻酔下ラットに本薬 (0.001～1 mg/kg) を静脈内投与し、アポモルヒネ (D₂ 受容体作動薬) による腹側被蓋野のドパミン作動性神経活動に対する抑制作用並びに 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane hydrochloride (5-HT_{2A} 受容体作動薬、以下、「DOI」) 及びクロニジン (α₂ 受容体作動薬) による青斑核のノルアドレナリン作動性神経活動に対する抑制作用を検討した結果、ED₅₀ 値はそれぞれ 40±2 µg/kg (アポモルヒネによる抑制作用)、75±2 µg/kg (DOI による抑制作用) 及び 85±2 µg/kg (クロニジンによる抑制作用) であった。

③ 神経伝達物質の遊離に対する作用

ラットに本薬 (0.01～0.5 mg/kg) を皮下投与し、内側前頭前皮質、海馬及び側坐核における神経伝達物質の遊離量に対する作用を検討した結果、ドパミン遊離量については、0.05 mg/kg 以上の群において内側前頭前皮質及び海馬で増加が認められ、0.5 mg/kg 群では側坐核でも増加が認められた。アセチルコリン遊離量については、0.1 及び 0.5 mg/kg 群において内側前頭前皮質で増加が認められ、0.5 mg/kg 群では海馬でも増加が認められた。ノルアドレナリン遊離量については、0.05 及び 0.1 mg/kg 群において内側前頭前皮質及び海馬で増加が認められた。脳内のドパミン及びアセチルコリン遊離量の増加は 5-HT_{1A} 受容体拮抗薬により抑制された。グルタミン酸及び γ-アミノ酪酸 (以下、「GABA」) 遊離量への影響は認められなかった (参考 4.2.1.1-11)。

④ 神経活動活性化に関する検討 (参考 4.2.1.1-12)

本薬 (0.05～0.5 mg/kg) を皮下投与したラットの脳組織切片を用いた *in situ* ハイブリダイゼーション法を用いて、*c-fos* mRNA の発現量を指標として本薬投与により活性化した部位について検討した。その結果、0.05 mg/kg 以上の群では側坐核被殻部、背内側線条体、背外側線条体、腹内側線条体及び腹外側線条体で、0.1 mg/kg 以上の群ではさらに内側前頭前皮質、外側中隔、嗅結節、脳梁膨大後部皮質⁴⁾、頭頂葉皮質⁴⁾、海馬 CA1 錐体細胞野、海馬 CA2 錐体細胞野⁴⁾、内側手綱⁴⁾、外側手綱内側亜核⁴⁾、外側手綱外側亜核⁴⁾、視床背側部⁴⁾、視床内側部⁴⁾、視床腹部⁴⁾ で活性化が

4) 0.5 mg/kg 群ではベースライン時と比較して有意差は認められなかった。

認められ、0.5 mg/kg 群ではさらに側坐核中核部、内側扁桃核、視床下部室傍核、視床室傍核で活性化が認められた。

⑤ 自発運動抑制作用

マウスに本薬 (0.0003~1.0 mg/kg) を皮下投与し、*d*-アンフェタミン (ドパミン遊離促進薬) 又は MK-801 (NMDA 受容体拮抗薬) により惹起されるマウスの運動亢進に対する抑制作用を検討した結果、ED₅₀ 値はそれぞれ 0.005 及び 0.003 mg/kg であった (4.2.1.1-13)。

ラットに本薬 (0.01~0.3 mg/kg) を皮下投与し、*d*-アンフェタミン (ドパミン遊離促進薬) により惹起されるラットの運動亢進に対する抑制作用を検討した結果、最小有効用量は 0.03~0.1 mg/kg であった (4.2.1.1-14)。

⑥ 条件回避反応抑制作用 (参考 4.2.1.1-06)

ラットに本薬 (0.05~0.2 mg/kg) を皮下投与し、電気刺激からの条件回避反応⁵⁾を抑制する作用を検討した結果、投与 90 分後に最大の効果が得られ、ED₅₀ 値は 0.12 mg/kg であった。

⑦ アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害に対する作用 (参考 4.2.1.1-15)

ラットに本薬 (0.001~3.0 mg/kg) 又はハロペリドールを皮下投与し、アポモルヒネにより誘発されるプレパルス抑制⁶⁾の障害に対する影響を検討した結果、本薬 0.03 mg/kg 以上の群及びハロペリドール群でプレパルス抑制の障害に対する改善効果が認められた。

⑧ 認知機能に対する作用

イボテン酸により内側前頭前皮質を障害したラットに本薬 (0.75 及び 75 µg/kg) を皮下投与し、認知機能に対する効果⁷⁾及び Fos 発現量を指標とした脳の活性化を検討した結果、75 µg/kg 群において認知機能障害の減弱作用及び Fos 発現量の増加が認められた (4.2.1.1-16)。

ラットに本薬 (0.025~0.075 mg/kg)、リスペリドン (0.05~0.2 mg/kg) 又はオランザピン (0.5~1.5 mg/kg) を腹腔内投与し、*d*-アンフェタミン又はフェンサイクリジンにより惹起されるオペラント条件付け試験による原学習及び逆転学習⁸⁾の障害に対する作用を検討した結果、本薬の 0.075 mg/kg 群 (*d*-アンフェタミン誘発時) 又は全ての用量 (フェンサイクリジン誘発時) において改善が認められた。また、リスペリドン 0.2 mg/kg 群及びオランザピン 1.0 mg/kg 群においてもフェンサイクリジン誘発障害改善が認められた (参考 4.2.1.1-17)。

視覚的弁別課題を習得⁹⁾させたサルにフェンサイクリジンを投与して逆転学習を障害した後、本薬 (0.05~0.15 mg/kg/日) を 1 日 2 回 4 週間皮下投与した結果、全ての用量群において逆転学習障害の改善が認められた (4.2.1.1-18)。

⑨ 抗うつ作用 (参考 4.2.1.1-19)

外因性ストレス¹⁰⁾を負荷したラットに本薬 (0.06~0.6 mg/kg/日、1 日 2 回)、オランザピン、

5) シャトルボックスの一方にラットを入れ、80 dB の白色雑音を聞かせて 10 秒以内に他方に移動しない場合は 0.3 mA の電撃を与えることで回避条件付けが行われ、電撃を回避する回数が測定された。

6) 音刺激の 100 ms 前に弱いプレパルスを与えることで、音刺激に対する驚愕反応が抑制される現象

7) 2 つの容器の一方に餌を入れ、正しい容器を選ぶと食餌が得られる学習をさせ、エラーの回数を測定した。

8) ランプが点灯したレバーを押すと食餌が与えられる強化学習を実施して課題を習得させた後、逆の強化学習 (点灯していないレバーを押すと食餌が与えられる) を実施して課題を習得させた。

9) ウィスコンシン一般テスト装置を用い、色及び形状が異なる 3 つの容器のうち正しい 1 つを選ぶと食餌が得られる等の学習を数段階させた後、透明な箱に入れた食餌を取り出す学習をさせた。

10) 「絶食又は絶水」、「45 度のケージ傾斜」、「2 時間おきのライトの点灯及び消灯」、「水で浸したおが屑を床敷きとして使用」、「2 匹飼い」、「150 回/分の低照度のフラッシュ点灯」の処置を行った。

リスペリドン及びイミプラミンを腹腔内に 5 週間反復投与し、ショ糖溶液の摂取量に対する影響を検討した結果、全ての薬剤でストレス負荷によるショ糖溶液の摂取量低下に対する改善作用が認められた。

⑩ 依存性に関する検討 (4.2.1.1-21)

ラットに本薬 (0.01～0.3 mg/kg)、アンフェタミン (1 mg/kg) 又はコカイン (5 mg/kg) を皮下投与し、脳内自己刺激試験¹¹⁾により依存性について検討した結果、アンフェタミン及びコカインでは周波数-反応率曲線は左方移行し報酬効果への感受性増大が認められたが、本薬では右方移行した。

⑪ その他の作用

ラットに本薬 (0.46～46 mg/kg)、ハロペリドール (0.05～22 mg/kg)、クロルプロマジン又はクロザピンを皮下投与し、カタレプシー誘発作用を検討した結果、本薬、ハロペリドール及びクロルプロマジンでカタレプシーが認められ、ED₅₀値はそれぞれ 3 mg/kg、1 mg/kg 及び 8 mg/kg であった (参考 4.2.1.1-02)。

サルに本薬 (0.01～0.25 mg/kg/日、筋肉内投与) を 1 週間間隔で漸増投与し、行動に対する影響を評価したとき、0.025 mg/kg 以上投与時に用量依存的な自発運動量の低下及び錐体外路障害が認められた (参考 4.2.1.1-20)。

ラットに本薬 (0.05～1.0 mg/kg) を皮下投与したとき、異常口唇運動は誘発されなかった (参考 4.2.1.1-02)。

(2) 安全性薬理試験

本薬、本薬の各鏡像異性体並びに代謝物 (*N*-脱メチル体及び *N*⁺-グルクロン酸抱合体) を用いた安全性薬理試験の概略は表 4～表 6 のとおりであった。なお、安全性薬理試験のうち中枢神経系に対する作用は、効力を裏付ける試験及び毒性試験において評価していることから、該当する資料は提出されていない。また、安全性薬理試験の一部は、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) の適用期日 (平成 15 年 7 月 1 日) 以前に、GLP 非適合下で実施された試験であり、参考資料として提出された。機構は、当該試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮した上で、提出された資料を参考として評価し、ヒトにおける安全性情報も踏まえて本薬の安全性について議論することは可能と判断した。

11) 腹側被蓋領域に電極を埋め込んだラットにおける電気刺激の周波数に対するレバー押し反応を評価し、周波数-反応率曲線を作成した。

表 4 安全性薬理試験（心血管系に対する作用）の概略

試験系 (資料番号)	評価項目	被験物質 用量	投与 経路	所見
hERG チャネル (参考 4.2.1.3-05)	電流阻害作用	本薬: 100~1000 nmol/L N-脱メチル体: 300~3000 nmol/L N'-グルクロン酸抱合体: 1000~30000 nmol/L	in vitro	本薬 IC ₅₀ : 300 nmol/L N-脱メチル体 IC ₅₀ : 700 nmol/L N'-グルクロン酸抱合体 IC ₅₀ : 9300 nmol/L
モルモット 心室乳頭筋 (参考 4.2.1.3-01)	活動電位 最大立ち上がり 速度	本薬: 1~100 µmol/L N-脱メチル体: 1~100 µmol/L	in vitro	本薬 30 µmol/L~: APD ₅₀ 短縮、V _{max} 低下、100 µmol/L: ERP 延長 N-脱メチル体 30 µmol/L~: V _{max} 低下、100 µmol/L: ERP 延長
イヌ プルキンエ線維 (4.2.1.3-03, 04)	活動電位	本薬: 30~3000 nmol/L N-脱メチル体: 30~3000 nmol/L	in vitro	本薬 300 nmol/L~: APD ₅₀ の短縮 N-脱メチル体 3000 nmol/L: APD ₅₀ 、APD ₇₀ 及び APD ₉₀ 短縮
ウサギ 摘出左心房、右心 房及び左心室標本 (参考 4.2.1.3-02)	心収縮	本薬: 0.001~100 µmol/L N-脱メチル体: 0.001~100 µmol/L	in vitro	本薬 3 µmol/L~: 収縮力の減弱、自発性の収縮頻度の抑制 N-脱メチル体 0.1 µmol/L~: 収縮力の減弱
ウサギ 大動脈輪標本 (参考 4.2.1.3-01)	KCl 刺激による 筋収縮への影響	本薬: 1~30 µmol/L N-脱メチル体: 1~30 µmol/L	in vitro	本薬 3 µmol/L~: 収縮の抑制 N-脱メチル体 3 µmol/L~: 収縮の抑制
麻酔ネコ (参考 4.2.1.3-10)	血圧、心拍数	本薬: 0.1~10 mg/kg	i.v.	0.1 mg/kg~: 血圧低下、1 mg/kg~: 迷走神経刺激による血圧低下の抑制、10 mg/kg: 頸動脈閉塞による血圧上昇の抑制
覚醒ウサギ (参考 4.2.1.3-10)	血圧、心拍数	本薬: 0.01~1 mg/kg	i.v.	0.01 mg/kg~: 心拍数低下、0.1 mg/kg~: ノルアドレナリン誘発性の血圧上昇の抑制、1 mg/kg: 血圧低下
麻酔イヌ (参考 4.2.1.3-01) (参考 4.2.1.3-10) (参考 4.2.1.3-14) (参考 4.2.1.3-15)	心拍数、血圧、心 電図	本薬: 0.1~10 mg/kg	i.v.	0.1 mg/kg~: 血圧低下、心拍数増加、心収縮力増加、1.0 mg/kg~: ノルアドレナリン誘発性血圧上昇の抑制、10 mg/kg: 心拍数増加、血圧低下、体位傾斜誘発性低血圧増強、拡張期血圧低下
	血行動態	N-脱メチル体: 0.1~10 mg/kg	i.v.	10 mg/kg: 心拍数増加、血圧低下
	血圧	本薬: 0.1~10000 µmol/L N-脱メチル体: 0.1~10000 µmol/L	頸動 脈同	本薬 100 µmol/L: 頸動脈同加圧刺激による拡張期血圧低下 N-脱メチル体 10000 µmol/L: 頸動脈同加圧刺激による拡張期血圧低下
覚醒イヌ (参考 4.2.1.3-02) (参考 4.2.1.3-11) (参考 4.2.1.3-12) (参考 4.2.1.3-13)	血行動態、心電 図	本薬: 1~50 mg/kg (-) - アセナビン: 5 mg/kg (+) - アセナビン: 5 mg/kg	p.o.	本薬 1 mg/kg~: 心収縮力減弱、血圧低下、心拍数増加、QTcB 延長 (-) - アセナビン 心拍数増加、収縮期血圧低下、拡張期血圧低下、心収縮力減弱、体位傾斜誘発性血圧低下の増強、体位傾斜誘発性頻拍の増加 (+) - アセナビン 心拍数増加、収縮期血圧低下
	血行動態、心電 図	本薬: 0.01~1 mg/kg (-) - アセナビン: 0.1 mg/kg (+) - アセナビン: 0.1 mg/kg	舌下	本薬 0.01 mg/kg~: 心拍数増加、1 mg/kg~: QTcB 延長 (-) - アセナビン 心拍数増加、収縮期血圧低下、体位傾斜誘発性頻拍の増加
	血行動態	本薬: 0.05~0.5 mg/kg N-脱メチル体: 0.5~5 mg/kg	i.v.	本薬 0.5 mg/kg: 心拍数増加、QTc 間隔延長 N-脱メチル体 5 mg/kg: 心収縮力減弱、心拍数増加
脊髄穿刺ラット (参考 4.2.1.3-07)	血圧、心電図	本薬: 0.1~3 mg/kg N-脱メチル体: 0.3~10 mg/kg	i.v.	本薬 0.1 mg/kg~: ノルアドレナリン誘発性血圧上昇の抑制、交感神経刺激による心拍数増加増強、3.0 mg/kg: ノルアドレナリン誘発性心拍数増加抑制 N-脱メチル体 0.3 mg/kg~: ノルアドレナリン誘発性血圧上昇の抑制
麻酔ラット (参考 4.2.1.3-02)	Bezold-Jarisch 反射への影響	本薬: 1 mg/kg N-脱メチル体: 1 mg/kg	i.v.	影響なし

表 5 安全性薬理試験（呼吸系に対する作用）の概略

試験系 (資料番号)	評価項目	被験物質 用量	投与 経路	所見
ラット (4.2.1.3-08)	呼吸圧の変動、1 回換気量	本薬: 0.7~7 mg/kg	s.c.	5 mg/kg: 1 回換気量、呼吸量及び気道抵抗増加

表 6 安全性薬理試験（その他）の概略

試験系 (資料番号)	評価項目	被験物質 用量	投与 経路	所見
カエル 単離座骨神経 (参考 42.1.3-06)	活動電位	本薬: 0.1~0.225 mmol/L	<i>in vitro</i>	リドカインを 1 とした場合の本薬の活性比は 2.5
幼若ラット (参考 42.1.3-09)	臓器重量	本薬: 0.4 mg/kg/日、7 日間	p.o.	副腎及び甲状腺重量の軽度の減少
副腎摘出ラット (参考 42.1.3-09)	生存率	本薬: 0.4 mg/kg/日、10 日間	p.o.	影響なし
卵巣摘出ラット (参考 42.1.3-09)	膣スメア			
幼若ウサギ (参考 42.1.3-09)	子宮内膜	本薬: 2 mg/kg/日、6 日間		
ラット (参考 42.1.3-09)	血漿中プロラクチン濃度	本薬: 0.032~0.5 mg/kg/日、 単回	p.o.	0.5 mg/kg: 血漿中プロラクチン高値
		本薬: 2.8 mg/kg/日、4 週間	s.c.	血漿中プロラクチン高値
麻酔モルモット (参考 42.1.3-06)	回腸の 自発収縮	本薬: 1~5 mg/kg	i.v.	1 mg/kg: 回腸の自発収縮回数増加、5 mg/kg: 回腸の自発収縮回数増加、収縮力減弱
絶食ラット (参考 42.1.3-06)	胃潰瘍 誘発作用	本薬: 1~10 mg/kg	p.o.	1 mg/kg~: 潰瘍発現
ラット (参考 42.1.3-06)	消化管運動、 体温、体重	本薬: 20 mg/kg、5 日間	p.o.	影響なし

<審査の概略>

(1) 他の抗精神病薬と本薬の薬理学的プロファイルの比較について

機構は、統合失調症の発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、統合失調症の発症機序として、中脳辺縁系でのドーパミン神経伝達の過活動によるものであるというドーパミン仮説が古くから提唱されてきたこと（仙波純一，*精神科薬物療法のプリンシプル*，中山書店，51-60，2012）、近年では他の非定型抗精神病薬のエビデンスに基づき、ドーパミン神経系だけでなく、5-HT 神経系も統合失調症の症状に関与するとするセロトニン・ドーパミン仮説も提唱されていること（Kuroki T, *Jpn J Neuropsychopharmacol*, 24: 257-264, 2004）を説明した。また申請者は、近年、NMDA 受容体拮抗薬が統合失調症の陽性症状、陰性症状及び認知機能障害を惹起することが明らかにされ、グルタミン酸神経系の機能低下を統合失調症の要因とするグルタミン酸仮説も提唱されていること（伊豫正臣，*臨床精神薬理*, 10: 1979-1985, 2007）を説明した。その上で申請者は、本薬の統合失調症における詳細な作用機序は不明であるものの、他の非定型抗精神病薬と同様に、D₂ 受容体拮抗作用が陽性症状に対する作用に、5-HT_{2A} 受容体拮抗作用が陰性症状、認知機能障害に対する作用に寄与しているものと考えているほか、5-HT_{1A} 受容体への間接的又は部分的な刺激作用及び 5-HT_{2C} 受容体拮抗作用により抗うつ・抗不安作用、5-HT₆ 及び 5-HT₇ 受容体拮抗作用により認知機能障害に対する作用も期待できると考えていることを説明した。

機構は、本薬及び他の抗精神病薬の薬理学的プロファイルを比較するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬及び他の非定型抗精神病薬のドーパミン受容体、セロトニン受容体、アドレナリン受容体、ヒスタミン受容体及びムスカリン受容体に対する結合親和性（K_i 値）と、K_i 値に対する臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度の比（表 7）を提示し、本薬は統合失調症の陽性症状に関与すると考えられる D₂ 受容体及び陰性症状に関与すると考えられる 5-HT_{2A} 受容体に対して他の非定型抗精神病薬と同様に濃度比が 1 以上であること、抗うつ・抗不安効果に寄与すると考えられる 5-HT_{2C} に対してクロザピンと同程度であり他の薬剤より高い値であることを説明した。また

申請者は、鎮静や血圧低下に関連すると考えられる α_{1A} 受容体並びに鎮静、傾眠、体重増加及び耐糖能異常との関連が示唆される H_1 受容体に対する濃度比も 1 よりも大きい、 α_{1A} 受容体についてはクロザピン、クエチアピン及びリスパリドンと比べて低いこと、 H_1 受容体についてはオランザピン、クエチアピン及びクロザピンと比べて低いことを説明した。

表 7 本薬及び他の抗精神病薬における各種受容体に対する親和性

受容体	本薬	オランザピン	クエチアピン	クロザピン	リスパリドン	アリピプラゾール	ハロペリドール
D_1	1.41/13	11.7/7.7	195/8.0	22.9/69	20.9/7.4	813/0.49	6.31/0.42
D_{2L}	1.26/14	21.4/4.2	417/3.7	135/12	6.17/25	1.15/340	1.45/1.8
D_{2S}	1.45/12	26.3/3.4	479/3.2	155/10	8.51/18	1.23/320	1.74/1.5
D_3	0.42/42	34.7/2.6	389/4.0	219/7.3	6.92/22	1.41/280	2.75/0.97
D_4	1.12/16	17.8/5.1	1410/1.1	46.8/34	6.17/25	129/3.1	1.48/1.8
5-HT _{1A}	2.51/7.1	1510/0.060	166/9.4	87.1/18	178/0.87	2.69/150	513/<0.01
5-HT _{1B}	3.98/4.4	251/0.36	>316/<4.9	269/5.9	51.3/3.0	2.82/140	>1000/<0.01
5-HT _{2A}	0.07/250	1.32/68	155/10	4.07/390	0.204/750	9.55/41	52.5/0.051
5-HT _{2B}	0.18/99	3.89/23	46.8/33	1.62/980	10.2/15	0.257/1500	331/<0.01
5-HT _{2C}	0.03/510	3.89/23	1050/1.5	2.75/580	6.76/23	28.2/14	1620/<0.01
5-HT _{5A}	1.45/12	100/0.90	2000/0.78	25.1/63	58.9/2.6	891/0.44	794/<0.01
5-HT ₆	0.25/71	3.24/28	2290/0.68	8.91/180	2190/0.070	229/1.7	3630/<0.01
5-HT ₇	0.11/150	37.2/2.4	56.2/28	6.46/250	0.741/210	34.7/11	89.1/0.030
α_{1A}	1.17/15	22.4/4.0	64.6/24	12.6/130	5.13/30	324/1.2	25.1/0.11
α_{2A}	1.15/15	148/0.61	562/2.8	28.8/55	8.13/19	69.2/5.7	871/<0.01
α_{2B}	0.32/55	331/0.27	83.2/19	28.2/56	9.55/16	191/2.1	562/<0.01
α_{2C}	1.23/14	40.7/2.2	38.0/41	1.58/1000	1.82/85	11.7/34	132/0.020
H_1	1.00/18	3.39/27	11.0/140	1.74/910	81.3/1.9	20.4/19	2090/<0.01
H_2	6.17/2.9	3160/0.028	6610/0.24	1230/1.3	479/0.32	7080/0.056	3160/<0.01
M_1	8130/<0.01	12.0/7.5	282/5.5	5.13/310	26900/<0.01	3890/0.10	5620/<0.01
M_2	31600/<0.01	39.8/2.3	603/2.6	70.8/22	38900/<0.01	12000/0.033	8910/<0.01
M_3	21400/<0.01	33.9/2.7	513/3.0	24.5/65	25100/<0.01	7760/0.051	13500/<0.01
M_4	9120/<0.01	22.4/4.0	245/6.3	20.9/76	10700/0.014	5890/0.067	5620/<0.01

K_i 値 (nmol/L; 平均値) / K_i 値に対する臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度との比
他の薬物のデータは、インタビューフォームより抜粋した。

機構は、以上の申請者の説明について了承した。

(2) 本薬の安全性について

機構は、本薬の安全性薬理試験に関連して、効力を裏付ける試験及び毒性試験において中枢神経系への影響を評価したと説明されていることから、評価の具体的な内容及び本薬の中枢神経系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、「安全性薬理試験ガイドラインについて」(平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号)において中枢神経系に対する評価項目として記載されている運動量、行動変化、協調性、感覚/運動反射反応及び体温について、評価した内容は表 8 のとおりであり、協調性については無影響量が得られなかったこと、運動量及び感覚/運動反射反応については安全域が 1 倍を下回ったことを説明した上で、認められた影響はいずれも本薬の薬理作用に関連した変化であると考えたことを説明した。その上で申請者は、本薬を含有する舌下錠(以下、「本剤」)投与時には傾眠、鎮静、痙攣、錐体外路症状等の中枢神経系への影響が認められたこと(「4. (iii) <審査の概略> (4) 1) 錐体外路症状について」及び「4. (iii) <審査の概略> (4) 2) 中枢神経系の有害事象について」の項参照)を踏まえ、本薬の中枢神経系への影響について添付文書で適切に注意喚起を行うことを説明した。

表 8 中枢神経系に対する評価

項目	試験系 (資料番号)	評価項目	被験物質/用量	投与 経路	所見
運動量	マウス (4.2.1.1-13)	自発運動	本薬: 0.01～1.0 mg/kg	s.c.	0.1 mg/kg 以上: 自発運動低下
行動変化	サル (参考 4.2.1.1-20)	瞬き、鎮静、覚醒、自発運動、常同運動、ジストニア、ジスキネジア、振戦、硬直、流涎、環境刺激への反応性	本薬: 0.01～0.25 mg/kg	i.m.	0.025 mg/kg 以上: 用量依存的な自発運動量の減少及び中等度のパーキンソン症状等
	ラット (参考 4.2.1.1-02)	カタレプシー	本薬: 0.46～46 mg/kg	s.c.	1 mg/kg 以上: カタレプシー誘発
協調性	ラット (参考 4.2.3.2-06)	行動観察	本薬: 25～75 mg/kg/日、4 週間	p.o.	75 mg/kg/日: 協調運動障害
	イヌ (4.2.3.2-20)	行動観察	本薬: 0.1～3 mg/kg/日、2 週間	i.v.	3 mg/kg/日: 協調運動障害
感覚/ 運動反射反応	ラット (参考 4.2.1.1-06)	条件回避反応	本薬: 0.05～0.2 mg/kg	s.c.	0.1 mg/kg 以上: 条件回避反応を抑制
	ラット (4.2.1.1-15)	ブレパルス抑制	本薬: 0.001～3.0 mg/kg	s.c.	0.1 mg/kg 以上: ブレパルス抑制の障害
体温	ラット (参考 4.2.1.3-6)	体温	本薬: 20 mg/kg/日、5 日間	p.o.	影響なし

機構は、本薬の中枢神経系への影響に関する安全性薬理試験は実施されていないものの、効力を裏付ける試験及び毒性試験において一定の評価は行われており、運動量、行動変化、協調性及び間隔/運動反射反応に対する影響が認められていることを踏まえると、提示された試験成績に基づき、本薬の中枢神経系への影響について検討することは可能と考える。その上で機構は、ヒトにおいて傾眠、鎮静、痙攣、錐体外路症状等中枢神経系への影響が認められたことを踏まえ、中枢神経系への影響については添付文書において適切に注意喚起する必要があると考える。また機構は、心血管系への影響に関連する安全性薬理試験では心機能、血圧、QT 間隔に対する影響が認められていることから、ヒトにおける安全性については「4. (ii) <審査の概略> (3) 本剤の QT/QTc 間隔延長作用について」及び「4. (iii) <審査の概略> (4) 3) 心血管系の有害事象について」の項で議論する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。生体試料中未変化体濃度は、ガスクロマトグラフィー-窒素リン検出法、液体クロマトグラフィー-質量分析（以下、「LC-MS」）法又は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法（定量下限: 0.05～10 ng/mL）により、生体試料中未変化体の各鏡像異性体（¹³C 標識体 ((-) -アセナピン）及び非標識体 ((+) -アセナピン）の濃度は LC-MS/MS 法（定量下限: 0.5 ng/mL）により測定された。生体試料中 *N*-脱メチル体の濃度は LC-MS 法又は LC-MS/MS 法（定量下限: 0.05～3 ng/mL）により測定された。また、³H 標識体及び ¹⁴C 標識体（本薬）並びに ³H 標識体 (*N*-脱メチル体) を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（定量下限: バックグラウンド値の 2 倍）により測定された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、本薬及び *N*-脱メチル体の投与量は遊離塩基の量で、反復投与時の投与量は 1 回あたりの投与量で、薬物動態パラメータのうち最高濃度到達時間（以下、「*t*_{max}」）は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示されて

いる。

(1) 吸収

雌性マウス（2例/時点）に ^{13}C 標識体（(-)-アセナピン）及び非標識体（(+)-アセナピン）の等量混合物 2 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中 (-)-アセナピン及び (+)-アセナピンの $t_{\max}$ はいずれも 0.25 時間、最高濃度（以下、「 $C_{\max}$ 」）はそれぞれ 54.4 及び 103 ng/mL、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）はそれぞれ 1.1 及び 0.9 時間、0 時間から無限大までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」）はそれぞれ 88.0 及び 134 ng·h/mL であった。（4.2.2.2-01）。

雌雄マウス（1～2例/時点/群）に本薬 0.35、0.71 又は 1.4 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与したとき、投与 13 週目における血漿中未変化体の $C_{\max}$ （雄/雌）はそれぞれ 27/27、55/42 及び 92/74 ng/mL、投与 0 時間から 6 時間までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 $\text{AUC}_{0-6\text{h}}$ 」；以降、投与 0 時間から x 時間までの濃度-時間曲線下面積を「 $\text{AUC}_{0-x\text{h}}$ 」と記載する）（雄/雌）はそれぞれ 45/27、78/57 及び 155/127 ng·h/mL であった（参考 4.2.3.2-03）。

雌雄ラット（3～4例/群）に ^3H 標識体（本薬）0.21 mg/kg を単回静脈内投与、 ^3H 標識体（本薬）0.21、1.28 若しくは 7.67 mg/kg を単回経口投与又は本薬 0.21、1.28 若しくは 7.67 mg/kg を 1 日 2 回 52 週間反復経口投与（最終投与時に ^3H 標識体（本薬）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 9 のとおりであり、絶対バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）は 17～93%と算出された。7.67 mg/kg 反復経口投与群において単回投与時と比較して $C_{\max}$ 及び AUC が減少したことについて、投与群において全身状態の悪化が認められたことが要因であると申請者は考察している（参考 4.2.3.2-10）。

表 9 雌雄ラットに ^3H 標識体（本薬）を単回又は反復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	投与方法	用量 (mg/kg)	性別	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$\text{AUC}_{0-7\text{h}}$ (ng·h/mL)
静脈内	単回	0.21	雄			3.2 ± 0.8	76 ± 13	71 ± 13
			雌			5.5 ± 2.5	158 ± 71	111 ± 32
経口	単回	0.21	雄 ^{b)}	16 ± 11	0.5	3.7 ± 1.1	61 ± 38	45 ± 28
			雌 ^{b)}	14 ± 3	0.5	$2.5, 4.1^{\text{c)}$	$33, 37^{\text{c)}$	47 ± 23
		1.28	雄	35 ± 15	0.3	3.4 ± 2.0	114 ± 36	88 ± 14
			雌	38 ± 24	0.3	$2.1^{\text{d)}$	$164^{\text{d)}$	103 ± 47
		7.67	雄	238 ± 46	1.6	6.5 ± 2.5	2296 ± 434	1177 ± 94
			雌	337 ± 223	5.1	$-^{\text{e)}$	$-^{\text{e)}$	1600 ± 1132
	反復	0.21	雄	15 ± 15	0.5	6.5 ± 0.8	75 ± 34	38 ± 26
		1.28	雄 ^{b)}	26 ± 17	0.4	10.2 ± 6.0	196 ± 99	93 ± 43
		7.67	雄 ^{b)}	110 ± 119	0.8	13.5 ± 5.1	1159 ± 312	355 ± 192

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 3 例/群

a) 中央値、b) 4 例、c) 2 例（個別値を記載）、d) 1 例、e) 算出せず

雌性ラット（2例/時点/群）に本薬 0.3、0.9 又は 1.5 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与したとき、血漿中未変化体及び N-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、単回投与時と反復投与時で類似した血漿中濃度を示した（4.2.2.2-03）。

表 10 雌性ラットに本薬を反復静脈内投与したときの血漿中未変化体及び *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	評価時期	未変化体		<i>N</i> -脱メチル体		
		t _{1/2} (h)	AUC _{0-7h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-7h} (ng·h/mL)
0.3	1 日目	2.2	75.6	19.0	7.0	85.4
	2 週目	1.7	88.0	17.9	4.0	107
0.9	1 日目	2.0	208	52.2	2.0	290
	2 週目	1.9	212	59.6	1.0	364
1.5	1 日目	1.8	401	94.7	4.0	586
	2 週目	1.7	392	137	2.0	752

平均値、評価例数: 2 例/時点/群

雌雄ラット (8 例/時点/群) に ¹³C 標識体 ((-)-アセナピン) 及び非標識体 ((+)-アセナピン) の等量混合物 5 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中(-) -アセナピン及び (+) -アセナピンの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、(+)-アセナピンの血漿中濃度は (-) -アセナピンと比較して高値を示した。また、各鏡像異性体ともに雌で AUC が高くなる傾向であった。(4.2.2.2-05)。

表 11 雌雄ラットに ¹³C 標識体 ((-)-アセナピン) 及び非標識体 ((+)-アセナピン) の等量混合物を単回皮下投与したときの (-)-アセナピン及び (+)-アセナピンの薬物動態パラメータ

測定対象	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
(-)-アセナピン	雄	97.9	1.0	2.6	472
	雌	110	0.25	3.8	785
(+) -アセナピン	雄	185	0.5	1.9	682
	雌	187	0.25	2.9	1165

平均値、評価例数: 8 例/時点/群

雌雄ラット (1 例/時点/群) に本薬 0.085、0.42 又は 2.1 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復皮下投与したとき、投与 2 週目における血漿中未変化体の C_{max} (雄/雌) はそれぞれ 3.6/6.4、22.9/36.3 及び 174/166 ng/mL であり、AUC_{0-24h} はそれぞれ 18.2 (雌)、73.0/62.0 (雄/雌) 及び 334/286 (雄/雌) ng·h/mL であった (参考 4.2.3.2-07)。

雌雄ラット (2 例/時点/群) に本薬 0.35、0.71 又は 1.4 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与したとき、投与 13 週目における血漿中未変化体の C_{max} (雄/雌) はそれぞれ 35/35、75/90 及び 103/128 ng/mL であり、AUC_{0-5h} (雄/雌) はそれぞれ 63/52、121/111 及び 315/234 ng·h/mL であった (4.2.3.2-11)。

雌雄幼若ラット (14 日齢、3 例/時点/群) に本薬 0.4、1.2 又は 3.2 mg/kg を 1 日 1 回 8 週間反復皮下投与したとき、投与 8 週目における血漿中未変化体の C_{max} (雄/雌) はそれぞれ 30.5/30.5、101/75.2 及び 231/212 ng/mL であり、AUC_{0-7h} (雄/雌) はそれぞれ 74.7/66.1、236/194 及び 579/586 ng·h/mL であった。また、血漿中 *N*-脱メチル体の C_{max} (雄/雌) はそれぞれ 18.0/23.6、59.7/74.1 及び 185/182 ng/mL であり、AUC_{0-24h} (雄/雌) はそれぞれ 306/335、980/1117 及び 2776/3022 ng·h/mL であった (4.2.3.5.4-02)。

雌雄イヌ (2~3 例/群) に ³H 標識体 (本薬) 0.35 mg/kg を単回静脈内投与、³H 標識体 (本薬) 0.071、0.43 若しくは 2.6 mg/kg を単回経口投与又は本薬 0.071 若しくは 2.6 mg/kg を 1 日 2 回 52 週間反復経口投与 (最終投与時に ³H 標識体 (本薬) 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 12 のとおりであり、単回投与時の薬物動態に顕著な性差はなかった。経口投与時の本薬の絶対 BA は概ね 10%未満であった (参考 4.2.3.2-19)。

表 12 イヌに本薬 ^3H 標識体 (本薬) を単回又は反復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	投与方法	用量 (mg/kg)	性別	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ (ng·h/mL)
静脈内	単回	0.36	雄			5.5 ± 3.8	100 ± 27	112.2 ± 50.2
			雌			2.8 ± 0.73	135 ± 39	132.4 ± 41.3
経口	単回	0.071	雄	4 ± 6	0.3	2.9 ± 1.3	5.3 ± 4.8	3.3 ± 5.0
			雌	1 ± 0	0.3	4.7 ± 3.8	1.9 ± 0.2	1.7 ± 0.0
		0.43	雄	2 ± 1	0.5	2.3, 3.8 ^{b)}	4.5, 12 ^{b)}	5.0 ± 3.3
			雌	3 ± 3	0.7	1.5 ^{c)}	16 ^{c)}	6.7 ± 6.7
		2.6	雄	23 ± 13	0.9	3.0 ^{c)}	132 ^{c)}	63 ± 40
			雌	28 ± 8	0.6	4.0 ± 3.7	79 ± 47	57 ± 28
	反復	0.071	雄 ^{b)}	0.2, 0.3	0.4, 0.6	- ^{d)}	- ^{d)}	0.4, 1.1
		2.6	雄 ^{b)}	13, 71	0.7, 2.5	- ^{d)}	- ^{d)}	44, 95

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 3 例/群

a) 中央値、b) 2 例 (個別値を記載)、c) 1 例、d) 算出せず

雌性イヌ (5 例/群) に本薬 1 mg 舌下錠を単回又は 1 日 2 回 2 週間反復舌下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、反復投与時の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ は、単回投与時と比較してそれぞれ 1.9 及び 1.7 倍高かった (4.2.2.2-07)。

表 13 イヌに本薬を単回又は反復舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与方法	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h) ^{b)}	$\text{AUC}_{0-2\text{h}}$ (ng·h/mL)
単回	134 ± 31	0.15	0.76	60.5 ± 5.3
反復	253 ± 149	0.15	0.43	103 ± 44

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 5 例/群

a) 中央値、b) 1 例

雌雄イヌ (3 例/群) に ^{13}C 標識体 ((-)-アセナピン) 及び非標識体 ((+)-アセナピン) の等量混合物 0.2 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 (-)-アセナピン及び (+)-アセナピンの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった (4.2.2.2-08)。

表 14 イヌに ^{13}C 標識体 ((-)-アセナピン) 及び非標識体 ((+)-アセナピン) の等量混合物を単回静脈内投与したときの (-)-アセナピン及び (+)-アセナピンの薬物動態パラメータ

測定対象	性別	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL (L·kg/h)	V (L/kg)
(-)-アセナピン	雄	2.5 ± 0.8	50.0 ± 3.8	2.01 ± 0.16	7.2 ± 2.3
	雌	2.0, 2.3 ^{a)}	38.4, 58.2	1.72, 2.60 ^{a)}	5.0, 8.5 ^{a)}
(+) -アセナピン	雄	1.5, 3.3 ^{a)}	51.6, 54.5 ^{a)}	1.83, 1.94 ^{a)}	4.0, 9.2 ^{a)}
	雌	2.0, 2.2 ^{a)}	36.9, 60.0 ^{a)}	1.67, 2.71 ^{a)}	5.2, 8.0 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 3 例/群

a) 2 例 (個別値を記載)

雌雄イヌ (3 例/群) に本薬 0.071、0.36 又は 1.8 mg/kg を 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与したとき、投与 13 週目における血漿中未変化体の消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) (雄/雌) はそれぞれ 3.1 ± 0.5/3.4 ± 1.7、2.7 ± 0.4/3.3 ± 1.1 及び 2.3 ± 0.6/2.9 ± 0.2 時間であり、 $\text{AUC}_{0-10\text{h}}$ (雄/雌) はそれぞれ 20 ± 5/16 ± 5、87 ± 31/85, 84¹²⁾ 及び 528 ± 48/486 ± 125 ng·h/mL であった (4.2.3.2-21)。

雌雄イヌ (3 例/群) に本薬 0.071、0.28 又は 1.1 mg/kg を 1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与したとき、投与 37 週目における血漿中未変化体の $t_{1/2}$ (雄/雌) はそれぞれ 1.4 ± 0.7/0.8 ± 0.2、1.4 ± 0.3/1.1 ± 0.3 及び 1.6 ± 0.5/1.5 ± 0.1 時間であり、 $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$ (雄/雌) はそれぞれ 20 ± 3/24 ± 13、72 ± 18/81 ± 8 及び 346 ± 89/439 ± 101 ng·h/mL であった (4.2.3.2-22)。

雌雄サル (2 例/群) に本薬 0.1 mg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中未変化体の $t_{1/2}$ (雄/雌) はそれぞれ 2.35, 44.9¹²⁾/6.00, 7.03¹²⁾ 時間であり、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ (雄/雌) はそれぞれ 39.5, 75.6¹²⁾/57.9, 58.9¹²⁾

12) 2 例のため個別値を記載

ng·h/mL であった。(参考 4.2.2.2-09)。

雄性サル (4 例/群) に本薬 6.25、12.5、25、50、100 又は 200 µg/kg を単回皮下投与したとき、血漿中未変化体及び *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった (参考 4.2.2.2-10)。

表 15 雄性サルに本薬を単回皮下投与したときの血漿中未変化体及び *N*-脱メチル体の薬物動態パラメータ

用量 (µg/kg)	未変化体					<i>N</i> -脱メチル体		
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}^a)$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
6.25	0.233 ± 0.136	1.0	— ^{b)}	0.801 ± 0.418	— ^{b)}	0.299 ± 0.216	10	4.25 ± 2.89
12.5	0.642 ± 0.409	1.0	14.4 ± 3.3	3.04 ± 0.47	4.15 ± 0.77	0.315 ± 0.036	6.0	5.57 ± 0.40
25	0.391 ± 0.204	3.0	16.8 ± 13.9	2.51 ± 0.46	3.93 ± 1.89	0.275 ± 0.111	4.0	4.13 ± 2.01
50	1.51 ± 0.38	2.0	12.8 ± 3.9	10.7 ± 2.3	15.0 ± 2.7	1.30 ± 0.35	8.0	23.4 ± 7.3
100	3.08 ± 1.31	0.75	10.4 ± 2.8	23.5 ± 4.6	29.2 ± 5.7	3.27 ± 0.67	24	49.8 ± 4.3
200	3.73 ± 0.91	1.0	10.9 ± 1.9	40.7 ± 6.5	52.9 ± 8.3	8.50 ± 2.42	18	149 ± 52

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 4 例/群

a) 中央値、b) 算出せず

雌性ウサギ (4 例) に ¹³C 標識体 ((-) -アセナピン) 及び非標識体 ((+) -アセナピン) の等量混合物 0.45 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中 (-) -アセナピン及び (+)-アセナピンの $t_{1/2}$ はそれぞれ 2.5 ± 0.2 及び 2.4 ± 0.3 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 119 ± 16 及び 160 ± 13 ng·h/mL であった (4.2.2.2-06)。

妊娠ウサギ (4～5 例/群) に本薬 0.018、0.088 又は 0.444 mg/kg を妊娠 6 日目から妊娠 18 日目まで 1 日 1 回反復静脈内投与したとき、血漿中未変化体の AUC_{0-3h} はそれぞれ 5.36 ± 2.68、36.9 ± 2.8 及び 158 ± 22 ng·h/mL であった。(4.2.3.5.2-06)。

(2) 分布

雌雄有色ラットに ³H 標識体 (本薬) 1.8 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能濃度は雌雄ともに多くの組織で投与 0.5～5 時間後で血液よりも高く、肝臓 (組織/血液比 7.4～27.5 倍)、腎臓皮質 (同 3.7～16.2 倍)、眼脈絡膜 (同 2.4～11.6 倍) 及び涙腺 (同 2.3～14.5 倍) で高値を示した。投与 96 時間後には、眼脈絡膜を除いた大部分の組織で放射能濃度の低下が認められた (参考 4.2.2.3-01)。

雄性白色ラットに ³H 標識体 (本薬) 1.7 mg/kg を単回経口投与したとき、未変化体、*N*-脱メチル体及び *N*-酸化体の脳中/血漿中濃度比は投与 3 時間後でそれぞれ 19.0 ± 4.2、2.4 ± 0.4 及び 0.7 ± 0.2 であり、未変化体の脳への移行性が高いことが示唆された。また、雄性白色ラットに ³H 標識体 (*N*-脱メチル体) 1.8 mg/kg を単回経口投与したとき、*N*-脱メチル体の脳中/血漿中濃度比は ³H 標識体 (本薬) 投与時と類似していたことから、アセナピンは脳内でほとんど代謝されないものと考えられた (参考 4.2.2.3-02)。

雄性白色ラットに本薬 1.0 mg/kg を単回皮下投与したとき、未変化体及び *N*-脱メチル体の AUC_{0-8h} 比 (脳中/血漿中) はそれぞれ 15.4 及び 3.2、 AUC_{0-8h} 比 (脳脊髄液 (以下、「CSF」) 中/血漿中) はそれぞれ 0.07 及び 0.02 であった。また、未変化体及び *N*-脱メチル体の脳ホモジネートに対する非結合率はそれぞれ 0.3～0.7% 及び 0.2～0.5% であった (参考 4.2.2.3-03)。

雌雄イヌに ¹⁴C 標識体 (本薬) 2.16 mg/kg を単回舌下投与したとき、組織中の放射能濃度は胃、肝臓、小腸、大腸、胆嚢、舌、肺の順に高値を示した。投与 168 時間後には、メラニン含有組織 (眼、皮膚) 以外の組織では放射能の消失が認められた (4.2.2.3-04)。

雌雄サルに本薬 50、100、150 µg/kg を 1 日 2 回 4 週間反復皮下投与したとき、未変化体及び *N*-脱メチル体の脑中（前頭部及び頭頂部）/血漿中濃度比はそれぞれ 36～48 及び 3.2～5.8 であり、未変化体及び *N*-脱メチル体が脳に移行することが示唆された。150 µg/kg を投与したときの未変化体の CSF 濃度（0.0874 ng/mL）は血漿中未変化体の非結合形濃度（0.229 ng/mL）より低値を示したことから、未変化体は血漿/CSF 関門の通過において輸送機能の影響を受ける可能性が示唆された。また、未変化体の脳ホモジネートに対する非結合率は 0.542%であった（参考 4.2.2.3-05）。

妊娠 10 日目の雌性ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）0.45 mg/kg を単回静脈内投与又は 1 日 1 回 8 日間反復静脈内投与し、本薬の組織分布を全身オートラジオグラフィーにより評価したとき、反復投与後の組織中放射能は肝臓、肺、脾臓、乳腺、胎盤、血漿を除く母体の全ての組織で投与 15 分後に最高値に達した。また、胎児においても放射能の分布は認められ、母体の全血の AUC_{0-24h} に対する胎児の各臓器における AUC_{0-24h} の比は肝臓、脳、肺、腎臓、全血の順に高く、その範囲は 0.5～1.2 であった。さらに、授乳ラットに ¹⁴C 標識体（本薬）0.45 mg/kg を単回静脈内投与したとき、乳汁中放射能濃度は血漿の約 1.5 倍であった（4.2.2.3-11）。

妊娠 10 日目の雌性ウサギに ¹⁴C 標識体（本薬）0.074 mg/kg を単回静脈内投与又は 1 日 1 回 9 日間反復静脈内投与し、本薬の組織分布を全身オートラジオグラフィーにより評価したとき、組織中放射能濃度は肝臓及び血漿を除く母体の全ての組織で投与 15 分後に最高値に到達した。また、胎児においても放射能の分布は認められ、母体の全血の AUC_{0-24h} に対する胎児の各臓器における AUC_{0-24h} の比は肝臓、腎臓、脳、肺、全血の順に高く、その範囲は 0.22～2.3 であった（4.2.2.3-12）。

雄性ラット及び雄性イヌの血漿に本薬 ³H 標識体（1.4～10268 ng/mL）を、雄性マウス及び雄性ウサギの血漿に本薬 ³H 標識体（2.1～10000 ng/mL）を添加したとき、血漿タンパク結合率（平衡透析法）は約 95%であり、濃度によって変動しなかった。また、ラットに ³H 標識体（本薬）1.8 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿タンパク結合率は、投与後 15 分で 91%、投与後 3 時間で 86%であった（参考 4.2.2.3-06、4.2.2.3-07）。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿に本薬又は *N*-脱メチル体（いずれも 1～500 ng/mL）を添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ濃度に依存せず約 96～98%及び約 97～99%であった。（参考 4.2.2.3-08）。

雄性マウス、雄性ラット、雄性ウサギ、雄性イヌの赤血球に ³H 標識体（本薬）（5～10000 ng/mL）を添加したとき、血球移行率はウサギ以外では高濃度ほど高い傾向が認められ、マウスでは 0.27～0.41、ラットでは 0.31～0.46、ウサギでは 0.22～0.27、イヌでは 0.29～0.47 であった。（4.2.2.3-10）。

（3）代謝

マウス、ラット、イヌ及びウサギの肝ミクロソームに ³H 標識体（本薬）25 nmol/mL 又は ¹⁴C 標識体（本薬）5.5 若しくは 22.3 nmol/mL を添加し、37℃で 30 分間インキュベートしたとき、各動物種における未変化体の残存率はそれぞれ 14.3～25.4、19.5～23.6、19.3～36.1 及び 68.5～73.7%であった。それぞれ 4、4、3 及び 6 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は *N*-酸化体（マウス、ラット及びイヌ）及び *N*-脱メチル体（マウス、イヌ及びウサギ）であった（参考 4.2.2.3-13、4.2.2.3-14）。

マウス、ラット、イヌ及びウサギの肝細胞に ³H 標識体（本薬）219 nmol/mL 又は ¹⁴C 標識体（本

薬) 4.7 若しくは 19.5 nmol/mL を添加し、37℃で 3 時間インキュベートしたとき、各動物種における未変化体の残存率はそれぞれ 24.5～38.0、25.0～31.0、8.5～16.4 及び 45.1～71.9%であった。それぞれ 7、11、9 及び 6 種類の代謝物が認められ、主な代謝物は *N*-脱メチル体(マウス、イヌ及びウサギ) 及び *N*-酸化体(マウス、ラット及びイヌ) であった。なお、イヌでは、2 種の極性代謝物も認められた(参考 4.2.2.3-15、4.2.2.3-16)。

以上の検討結果、並びにマウス、ラット、イヌ及びウサギに ¹⁴C 標識体(本薬) 0.1～3.0 mg/kg 又は ³H 標識体(本薬) 0.1～4.5 mg/kg を単回静脈内、経口、十二指腸内、皮下又は舌下投与したときに血漿、尿、糞及び胆汁中に認められた主な分子種から、本薬の主要代謝経路は図 1 のように推定されている。マウスでは尿中に *N*-脱メチル体及び *N*-酸化体等の代謝物及び未変化体が、糞中に *N*-脱メチル体が主に認められた。ラットでは尿中に *N*-脱メチル体及び *N*-酸化体が、糞中に *N*-脱メチル体が、胆汁中に *N*-脱メチル-*N*-カルバモイルグルクロン酸抱合体及び *N*-脱メチル体が主に認められた。イヌでは尿中に投与量の 1%を超える未変化体及び代謝物は認められず、糞中に *N*-脱メチル体が主に認められた。ウサギにおいては尿中に水酸化体のグルクロン酸抱合体と推定される代謝物が、糞中に未変化体が主に認められた。また、ヒトにおいて認められた代謝物は微量の極性代謝物を除き、他のいずれかの動物種において認められた(4.2.2.4-01、参考 4.2.2.4-02、4.2.2.5-01、参考 4.2.2.5-02、4.2.2.5-03、4.2.2.5-04、参考 4.2.2.5-05、4.2.2.5-06、)。

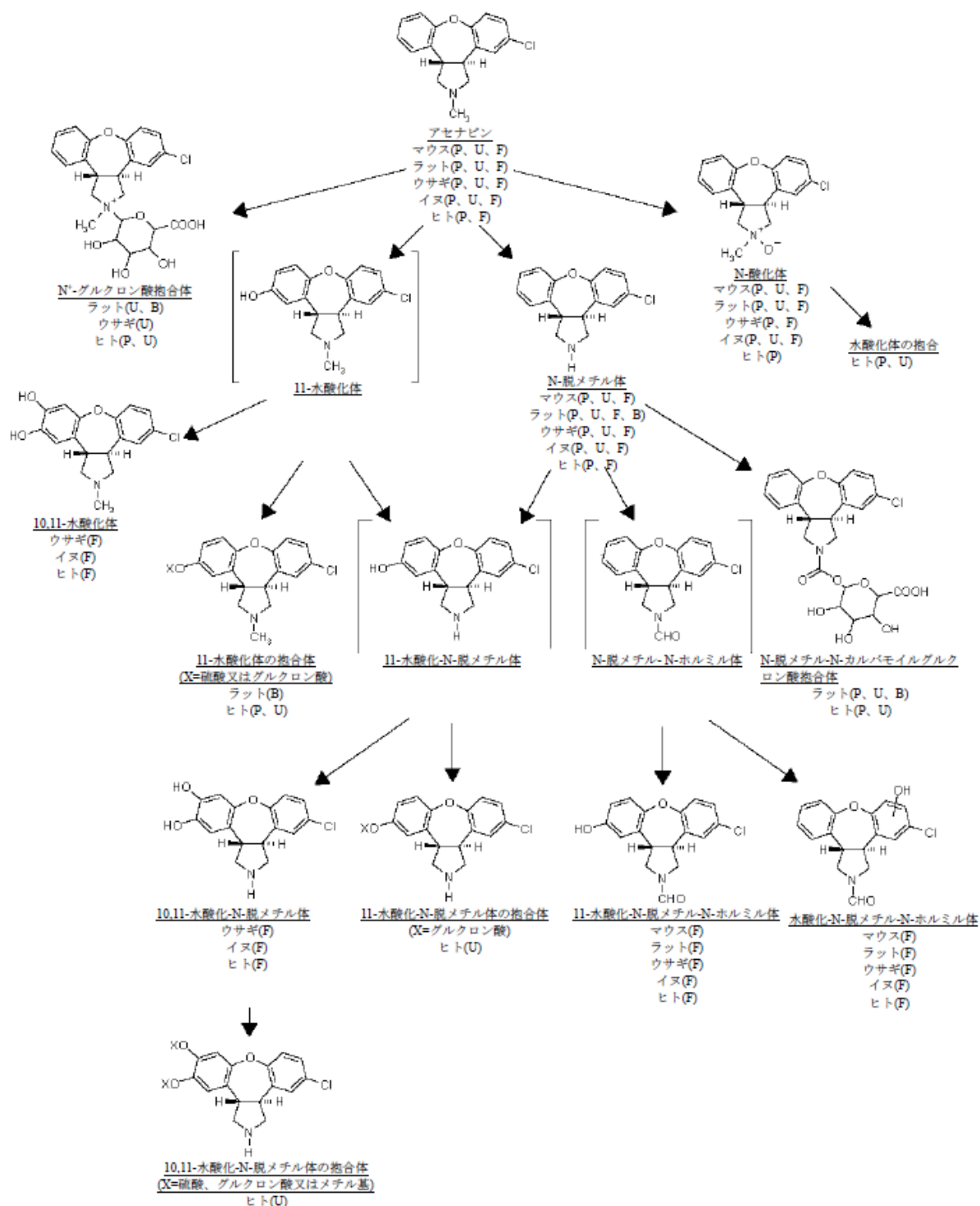


図1 本薬の推定主要代謝経路
(P: 血漿中、U: 尿中、F: 糞中、B: 胆汁中で検出)

(4) 排泄

雌雄マウスに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.74 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に、雄では投与放射能のそれぞれ $15.1 \pm 6.0\%$ 及び $65.1 \pm 2.2\%$ 、雌ではそれぞれ $27.3 \pm 5.5\%$ 及び $54.4 \pm 6.2\%$ が排泄された (4.2.2.5-01)。

雌雄ラットに ^3H 標識体 (本薬) 1 mg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中に、雄では投与放射能のそれぞれ $21.8 \pm 1.0\%$ 及び $73.8 \pm 2.0\%$ 、雌ではそれぞれ $22.9 \pm 1.4\%$ 及

び $64.9 \pm 7.9\%$ が排泄された（参考 4.2.2.4-02）。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体（本薬） 3.0 mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に、雄では投与放射能のそれぞれ $18.3 \pm 6.1\%$ 及び $74.9 \pm 4.8\%$ 、雌ではそれぞれ $17.7 \pm 3.0\%$ 及び $75.0 \pm 0.8\%$ が排泄された（参考 4.2.2.5-02）。

雌雄ウサギに ^{14}C 標識体（本薬） 0.17 mg/kg を単回静脈投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に、雄では投与放射能のそれぞれ $67.0 \pm 4.2\%$ 及び $24.7 \pm 4.6\%$ 、雌ではそれぞれ $63.4 \pm 4.9\%$ 及び $29.2 \pm 6.1\%$ が排泄された（4.2.2.5-03）。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体（本薬） 2.14 mg を単回舌下投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に、雄では投与放射能のそれぞれ $8.9 \pm 1.8\%$ 及び $56.2 \pm 12.8\%$ 、雌ではそれぞれ $6.2 \pm 0.8\%$ 及び $47.7 \pm 15.9\%$ が排泄された（4.2.2.5-04）。

雌雄イヌに ^3H 標識体（本薬） 0.5 mg/kg を単回静脈内投与又は ^3H 標識体（本薬） 0.1 、 0.6 若しくは 3.6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中及び糞中に、投与放射能のそれぞれ $8.9 \sim 15.4\%$ 及び $58.0 \sim 81.9\%$ が排泄され、投与経路、用量及び雌雄で顕著な差は認められなかった（参考 4.2.2.5-05）。

雌雄イヌに ^{14}C 標識体（本薬） 1.02 mg を単回静脈内投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に、雄では投与放射能のそれぞれ $9.6 \pm 0.6\%$ 及び $81.9 \pm 1.1\%$ 、雌ではそれぞれ $11.6 \pm 0.9\%$ 及び $79.1 \pm 3.1\%$ が排泄された（4.2.2.5-06）。

（5）薬物動態学的相互作用

雌雄ラットに本薬 $3 \sim 5 \text{ mg/kg}$ を 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与した肝臓からミクロソームを調製したとき、ミクロソームタンパク量は本薬の用量の増加に伴いわずかに減少したが、CYP 含量に顕著な変化は認められなかった。各 CYP 分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A1、CYP3A1、CYP2B1/CYP2B2、CYP2C11、CYP2E1）の活性に対する影響を検討したとき¹³⁾、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/CYP2B2 及び CYP2E1 活性の上昇（ $10 \sim 90\%$ ）が認められた。また、雄性ラットにおいては CYP2C11 及び CYP3A1 活性の低下が認められた（4.2.2.6-01）。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、各動物種における本薬の吸収、分布、代謝及び排泄について適切に検討が行われており、特段の問題は認められないと考える。

（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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験及びその他の試験（局所刺激性試験、抗原性試験、光毒性試験、ラットを用いたプロラクチン産生及び自発運動量に関する試験、不純物の毒性試験）の成績が提出された。GLP 非適合下で実施された一部の試験成績については、参考資料として提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験では溶媒として生理食塩水、 $\blacksquare\%$ ゼラチン/ $\blacksquare\%$

13) CYP2A1、CYP2C11、CYP3A1: テストステロン、CYP1A1、CYP1A2、CYP2B1/2B2: エトキシレゾルフィン、メトキシレゾルフィン、ペントキシレゾルフィン、CYP1A2、CYP2E1: アニリンを用いて活性を検討した。

マンニトール水溶液、又はクエン酸/リン酸水素二ナトリウム/塩化ナトリウム/水酸化ナトリウム緩衝液が用いられた。また、特に記載のない限り、本薬の投与量はマレイン酸塩の量として示されている。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラットを用いた単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-02)

ラット (SD、雌雄各 6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、50、100 又は 200 mg/kg が単回経口投与された。100 mg/kg 以上の群で死亡が認められた。死亡例では 200 mg/kg で鎮静、眼瞼下垂、立毛、痙攣が認められた。一般状態の変化として、50 及び 100 mg/kg 以上の群で摂餌量の減少及び体重の増加抑制が認められた。以上の結果より申請者は、50%致死量 (以下、「LD₅₀」) は雄で約 150 mg/kg、雌で約 110 mg/kg と判断している。

2) ラットを用いた単回静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-03)

ラット (SD、雌雄各 6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、9、15 又は 21 mg/kg が単回静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群で鎮静、9 mg/kg 群で歩行失調、15 及び 21 mg/kg 群で痙攣が認められた。以上の結果より申請者は、LD₅₀ は雌雄で 21 mg/kg 超と判断している。

3) イヌを用いた単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-04)

イヌ (ビーグル、雄 2 例/群) に本薬 0 (プラセボカプセル)、50、100 又は 200 mg/kg が単回経口投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群で縮瞳及び自発運動の減少、100 mg/kg 以上の群で強迫行動、50 及び 200 mg/kg 群で嘔吐、200 mg/kg 群で体重の減少が認められた。以上の結果より申請者は、LD₅₀ は 200 mg/kg 超と判断している。

(2) 反復投与毒性試験

マウス (13 週) 及びラット (13 週) を用いた皮下投与、ラット (13 及び 52 週) 及びイヌ (4、13 及び 52 週) を用いた経口投与、並びにラット (2 週) 及びイヌ (13 及び 39 週) を用いた静脈内投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、肝毒性 (肝細胞の変性・壊死、小葉間線維増生) 並びに腎毒性 (尿細管上皮細胞の脱落等を伴う尿細管拡張及び好酸性円柱等) であった。なお、ラット (52 週経口投与)、イヌ (52 週経口投与) の無毒性量 (各 0.6 mg/kg/日、7.2 mg/kg/日) での AUC は、臨床最高用量 (20 mg/日) 反復舌下投与時の AUC と比較して、ラットでは 1.0 倍¹⁴⁾、イヌ (雄/雌) では 1.6/1.5 倍¹⁴⁾ であった。

1) マウスを用いた試験

マウスを用いた 13 週間反復皮下投与試験 (4.2.3.2-04)

マウス (CD-1、雌雄各 12 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、4 又は 5/7.5 mg/kg/日¹⁵⁾ が 1 日 1 回 13 週間反復皮下投与された。3 mg/kg/日以上以上の群の雄で死亡及び安楽死が認められた。死亡例の剖検では脾臓、リンパ節及び胸腺の萎縮が認められた。一般状態の変化として、全ての本薬群で自発

14) 各動物種に本薬を 1 日 2 回反復投与したときの AUC (ラット: AUC_{0-7h}、イヌ: AUC_{0-8h}) と、ヒトにおいて 20 mg/日を 1 日 2 回反復舌下投与したときの AUC_{0-12h} (37.5 ng・h/mL) を比較した。

15) 5 mg/kg/日から投与が開始され、第 6 週から 7.5 mg/kg/日に増量された。

運動の減少及び摂餌量の増加、雄で体重増加抑制が認められた。血液検査では、4 mg/kg/日以上群の雄で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値（以下、「PCV」）及び総白血球数の減少が認められた。剖検では、全ての本薬群で心重量の増加、4 mg/kg/日以上群の雌で肝重量の増加が認められた。病理組織学的検査では、5/7.5 mg/kg/日群の雄で投与部位の蜂窩織炎及び筋炎が認められ、雌では乳腺の腺房発達が認められた。

2) ラットを用いた試験

① ラットを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-08)

ラット（Wistar、雌雄各 8 例/群）に本薬 0（溶媒）、6.5、22.5 及び 75 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間反復経口投与された。また、本薬 0 及び 75 mg/kg/日群（雌雄各 8 例/群）で 6 週間の回復期が設定された。22.5 mg/kg/日以上群で死亡が認められた。一般状態の変化として、全ての本薬群で縮瞳、自発運動の減少、体重増加抑制及び投与初期の摂餌量減少、22.5 mg/kg/日以上群で過活動兆候、75 mg/kg/日群で流涙、眼瞼下垂、痙攣及び投与後期の摂餌量増加が認められた。血液検査では、全ての本薬群で血中グルコース、コレステロール、トリグリセリド及び総脂質の低下、血中尿素窒素（以下、「BUN」）、クレアチニン（以下、「CRE」）の上昇、22.5 mg/kg/日以上群の雌雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）の上昇、雄で白血球数の減少、75 mg/kg/日群の雌雄で赤血球沈降速度（以下、「ESR」）の上昇及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）の上昇、雌で白血球数の減少が認められた。尿検査では、75 mg/kg/日の雌でタンパク尿が認められた。剖検では、22.5 mg/kg/日以上群で硬化性萎縮に伴う胸腺重量の減少、75 mg/kg/日群で肝臓、副腎及び腎臓の重量増加が認められた。6 週間の休薬により、75 mg/kg/日群で認められた所見のうち、雌の血中グルコース低下以外の所見について回復性が認められた。以上の結果より申請者は、6.5 mg/kg/日群で認められた所見はいずれも軽微であったことから、無毒性量は 6.5 mg/kg/日と判断している。

② ラットを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-09)

ラット（Wistar、雌雄各 20 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.6、3.6 及び 21.6 mg/kg/日が 1 日 2 回に分けて 52 週間反復経口投与された。また、本薬 0 及び 21.6 mg/kg/日群（雌雄各 10 例/群）で 9 週間の回復期が設定された。21.6 mg/kg/日群で死亡が認められた。一般状態の変化として、全ての本薬群で縮瞳、自発運動の減少、体重増加抑制が認められ、3.6 mg/kg/日以上群の雄で摂餌量減少、21.6 mg/kg/日群で流涙、頻尿、振戦、旋回運動及び痙攣が認められた。血液検査では、全ての本薬群で白血球数、血中グルコース及びコレステロールの減少、3.6 mg/kg/日以上群の雌雄で BUN 及び CRE の上昇、血中トリグリセリド及び血中リン脂質の低下、雄でヘモグロビンの増加及び血中カリウムの低下が認められた。尿検査では、21.6 mg/kg/日の群の雌で尿量増加及び尿 pH 上昇、尿比重及びタンパク質濃度の低下が認められた。認められた所見について回復傾向が認められたが、一部の所見は回復期終了時点においても完全な回復は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は 0.6 mg/kg/日と判断している。

③ ラットを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-13)

ラット（Wistar、雌雄各 8 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.1、0.5 又は 3 mg/kg/日が 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群の雌雄で縮瞳及び体重増加抑制、0.5 mg/kg/日以上群の雄で摂餌量減少、流涙、自発運動の減少、3 mg/kg/日群の雌雄で眼瞼下垂及び刺激過敏性、雌で円背位及び摂餌量の増加が認め

られた。血液検査では、全ての本薬群で赤血球数、ヘモグロビン及びPCVの上昇、3 mg/kg/日群の雄で大型血小板比率の低下及び雌でMCVの増加が認められた。剖検では、0.5 mg/kg/日以上群の雄で胸腺重量の減少、雌で心重量の増加、3 mg/kg/日群で子宮重量及び卵巣重量の減少が認められた。

④ ラットを用いた13週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.2-11)

ラット (Wistar、雌雄各12例/群) に本薬0 (溶媒)、0.5、1又は2 mg/kg/日が1日1回13週間反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群の雌雄で自発運動の減少、眼瞼下垂、雄で体重増加抑制が認められた。血液検査では、全ての本薬群でヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン量 (以下、「MCH」) 及び平均赤血球容積 (以下、「MCV」) の上昇、CRE、コレステロール、ALT、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比 (以下、「A/G比」) の低下、1 mg/kg/日以上群の雌でビリルビンの低下、雄でBUN及びカルシウムの低下、2 mg/kg/日の群の雄でカリウムの上昇が認められた。剖検では、全ての本薬群の雄で副腎重量の増加、雌で子宮重量の減少、腔粘液分泌、発情休止期の頻度上昇、乳腺葉の発達及び分泌活性亢進が認められた。以上の結果より申請者は、1 mg/kg/日群で認められた所見はいずれも軽微であったことから、無毒性量は2 mg/kg/日と判断している。

⑤ ラットを用いた13週間反復皮下投与試験 (4.2.3.2-12)

ラット (SD、雌雄各10例/群) に本薬0 (溶媒)、3、4又は5 mg/kg/日が1日1回3カ月間反復皮下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群の雌雄で腹臥位及び活動性の低下、雄で体重増加抑制が認められた。血液検査では、全ての本薬群の雌雄でASTの上昇及び血中プロラクチンの低下、雄で白血球数及びリンパ球数の低下、血中カルシウムの低下、CREの上昇が認められた。剖検では、全ての本薬群で副腎重量の増加及び子宮重量の減少が認められた。投与部位の病理組織学的検査では、全ての本薬群で出血、5 mg/kg/日群で筋膜炎/線維化が認められた。内分泌系及び泌尿器系の病理組織学的検査では、5 mg/kg/日群の雌雄で副腎皮質肥厚及び甲状腺濾胞細胞肥大、雄で乳腺萎縮及び腎臓の硝子滴減少、雌で乳腺腺房の発達、黄体形成、発情休止期の子宮及び腔粘液分泌の増加が認められた。

3) イヌを用いた試験

① イヌを用いた4週間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.2-15)

イヌ (ビーグル、雌雄各3例/群) に本薬0 (プラセボ錠)、20、40又は80 mg/kg/日が1日1回4週間反復経口投与された。本薬に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群で縮瞳、自発運動の減少、異常行動 (鼻を柵に押しつける)、異常発声 (甲高い声で鳴く)、嘔吐、摂餌遅延及び心拍数上昇、40 mg/kg/日以上群で振戦、かじる動作、不穏及び運動失調、80 mg/kg/日群で摂餌量減少が認められた。血液検査では、全ての本薬群でALT及び総ビリルビンの上昇並びにブドウ糖負荷による高血糖、40 mg/kg/日以上群でAST及びALPの上昇が認められた。尿検査では、40 mg/kg/日以上群で尿中の糖、還元性物質 (還元糖等)、タンパク及び白血球が陽性であった。剖検では、全ての本薬群で肝重量の増加、80 mg/kg/日群の雌で胸腺重量の減少が認められた。病理組織学的検査では、全ての本薬群で肝細胞の壊死巣、40 mg/kg/日の群の雄で胆管上皮細胞の増生が認められた。40 mg/kg/日以上群で腎臓の皮質尿細管に変化 (好塩基性変化、上皮細胞の脱落等を伴う尿細管拡張、好酸性円柱) が認められ、雄では精子形成阻害も認められた。80 mg/kg/日群の雌で乳腺の腫脹及び分泌活性亢進が認められた。以上の結果より

申請者は、無毒性量は 20 mg/kg/日未満と判断している。

② イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-16)

用量漸増試験として、イヌ（ビーグル、雌雄各 3 例）に本薬が 7.2 mg/kg/日（2 日間）、10.8 mg/kg/日（4 日間）、14.4 mg/kg/日（3 日間）、21.6 mg/kg/日（5 日間）の順に漸増され、1 日 2 回に分けて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。一般状態の変化として、21.6 mg/kg/日投与時に縮瞳、自発運動の減少及び筋緊張の低下が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、肝重量の増加及び肝細胞肥大が認められた。

用量固定試験として、イヌ（ビーグル、雌雄各 2～3 例/群）に本薬 0（プラセボカプセル）及び 21.6 mg/kg/日が 4 週間 1 日 2 回に分けて反復経口投与された。本薬に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、本薬群で縮瞳、横臥位、振戦、呼吸数増加、常同行動、強迫行動、自発運動の減少及び筋緊張の低下、又はそのいずれかが認められた。剖検及び病理組織学的検査では、肝重量の増加及び肝臓において単核球集簇を伴った色素蓄積が認められた。

③ イヌを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-17)

イヌ（ビーグル、雌雄各 3～4 例/群）に本薬 0（プラセボ錠）、1.25、7.5 又は 20 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間反復経口投与された。また、本薬 0 及び 7.5 及び 20 mg/kg/日群（雌雄各 1 例/群）で 5 週間の回復期が設定された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群で縮瞳及び自発運動の亢進、7.5 mg/kg/日以上群で自発運動の減少、強迫行動、摂餌遅延、摂餌量減少及び体重減少が認められ、20 mg/kg/日群の雌雄で嘔吐、振戦、並びに粘膜及び眼強膜の黄色化、雌で乳汁分泌が認められた。血液生化学検査では、7.5 mg/kg/日以上群で ALT、AST、ALP 及び総ビリルビンの上昇が認められ、尿検査では、20 mg/kg/日群の雄で、尿中ビリルビン陽性が認められた。病理組織学的検査では、7.5 mg/kg/日以上群で肝臓の相対重量の増加を伴う限局性の肝紫斑、小葉間の線維増生、胆管上皮細胞の増生、胆汁栓、限局性の血管周囲炎並びに肝細胞の肥大及び細胞質空胞化が認められ、20 mg/kg/日群の雌で下垂体プロラクチン産生細胞の活性亢進が認められた。また、本薬群で認められた変化には回復性が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は 1.25 mg/kg/日と判断している。

④ イヌを用いた 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-18)

イヌ（ビーグル、雌雄各 4 例/群）に本薬 0（プラセボ錠）、0.2、1.2 又は 7.2 mg/kg/日が 1 日 2 回 52 週間反復経口投与された。また、本薬 0 及び 7.2 mg/kg/日群（雌雄各 1～2 例/群）に 6 週間の回復期が設定された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。全ての本薬群において、乳腺及び子宮に卵巣との発情周期の不一致が認められ、これらの変化には回復性が認められなかったが、認められた影響はいずれも本薬の薬理作用に関連した変化であると申請者は考察している。以上の結果より申請者は、無毒性量は 7.2 mg/kg/日と判断している。

⑤ イヌを用いた 13 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.2-21)

イヌ（ビーグル、雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.1、0.5 又は 2.5 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間反復静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群において自発運動の減少、散発的な興奮状態、振戦、呼吸数の増加及び異常発声（うなり声）が認められ、0.1 mg/kg/日群で常同行動、0.1 及び 2.5 mg/kg/日群で流涎過多、0.5 mg/kg/日以上群で横臥位、眼瞼下垂及び外部刺激への反応性低下、2.5 mg/kg/日群において強迫行動、嘔吐、縮瞳及び眼粘膜の赤色化が認められた。0.5 mg/kg/日以上群の雄及び 2.5 mg/kg/日群の雌で

体重減少が認められた。心電図検査では、全ての本薬群で T 波の逆転（陰性化）が認められた。血液検査では、2.5 mg/kg/日群の雄でヘモグロビン、PCV、赤血球数及びアルブミンの減少、グロブリンの増加並びに A/G 比の低下が認められ、雌で好酸球数及び比率の上昇が認められた。剖検では、全ての本薬群の雌で発情中期から後期における乳腺の分泌亢進、0.5 mg/kg/日以上群の雌雄で脾臓の重量増加及び腫脹、雄で前立腺腺房の萎縮が認められた。病理組織学的検査では、0.5 mg/kg/日以上群で脾臓のうっ血が認められた。

⑥ イヌを用いた 39 週間反復静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-22）

イヌ（ビーグル、雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.1、0.4 又は 1.6 mg/kg/日が 1 日 1 回 39 週間反復静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての本薬群において体重減少、縮瞳、眼結膜及び頬粘膜の赤色化、振戦、多呼吸・浅速呼吸、異常発声（うなり声、吠える）、流涎、興奮、強迫行動、創傷、自発運動の減少並びに筋緊張の低下、0.4 mg/kg/日以上群で横臥位及び眼瞼下垂、1.6 mg/kg/日群で嘔吐が認められた。心電図検査では、全ての本薬群で T 波の平坦化、心拍数増加並びに QTc 間隔及び JTc 間隔の延長が認められ、0.4 mg/kg/日以上群で T 波の逆転（陰性化）が認められた。病理組織学的検査では、全ての本薬群で脾臓重量増加、全ての本薬群の雌及び 1.6 mg/kg/日群の雄で洞内のうっ血が認められた。

（3）遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-01、4.2.3.3.1-02、4.2.3.3.1-03）、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（4.2.3.3.1-04）、ウサギリンパ球を用いた姉妹染色分体交換試験（4.2.3.3.1-05）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-06）、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験（4.2.3.3.2-01）が実施され、いずれの試験結果も陰性であった。

（4）がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施され、がん原性は示されなかった。

1) マウスを用いた長期がん原性試験（4.2.3.4.1-01、4.2.3.4.1-02）

マウス（CD-1、雌雄各 57～60 例/群）に本薬 0（無処置）、0（溶媒）、0.5、1.5、5.0/4.0（雄のみ）又は 7.5/5.0（雌のみ）mg/kg/日¹⁶⁾ が 1 日 1 回反復皮下投与された。投与期間は 104 週間の計画であったが、死亡率が高かったため、全ての投与群で雄は第 89～90 週、雌は第 98～99 週に安楽殺された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、マウスにおいて本薬はがん原性を示さないと判断された。

2) ラットを用いた長期がん原性試験（4.2.3.4.1-03、4.2.3.4.1-04）

ラット（SD、雌雄各 60 例/群）に本薬 0（無処置）、0（溶媒）、0.3、1.2 又は 3.0/5.0¹⁷⁾ mg/kg/日が 1 日 1 回反復皮下投与された。投与期間は 104 週間以上の計画であったが、死亡率が高かったため、全ての投与群で雌は第 100～102 週、雄は 106～107 週に安楽殺された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加は認められなかったことから、ラットにおいて本薬はがん原性を示さ

16) 投与期間中に著しい衰弱又は死亡が頻発したことから、第 25 週に雄では 5.0 mg/kg/日から 4.0 mg/kg/日に、雌では 7.5 mg/kg/日から 5.0 mg/kg/日に減量された。

17) 投与 6 週間後に 3.0 mg/kg/日から 5.0 mg/kg/日に増量した。

ないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。主な毒性所見として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験で雌の交尾までの時間延長、着床前/後胚損失率の増加、産児数及び新生児数の減少が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では骨格異常所見が認められたが、特定の母体に偏って認められたことから、催奇形性はないと申請者は判断している。なお、経口投与による生殖発生毒性試験での無毒性量（雌の受胎能：1 mg/kg/日未満（ラット）及び胚・胎児：5 mg/kg/日（ラット））での AUC は、臨床最高用量（20 mg/日）反復舌下投与時の AUC と比較して、各 2.0 倍未満及び 3.8 倍¹⁴⁾であった。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットを用いた受胎能及び胎児検査を含む 2 世代試験 (4.2.3.5.1-02)

ラット (Wistar、雌雄各 24 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、5 又は 30 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて、雄では交配 60 日前から交配期間中、雌では交配 14 日前から妊娠 21 日又は分娩後 21 日まで反復経口投与し、雌では妊娠 21 日目に各 12 例/群を帝王切開した。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。親動物では、全ての本薬群で立毛及び傾眠、5 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で異常姿勢及び体重増加抑制、雄で活動亢進、神経過敏、30 mg/kg/日群の雄で摂餌量の減少が認められた。雌の生殖能について、全ての本薬群で交尾までの時間延長が認められ、帝王切開された雌では 5 mg/kg/日以上以上の群で着床前胚損失率の増加、自然分娩させた雌では 5 mg/kg/日以上以上の群で着床後胚損失率の増加、産児数及び生後 4 日までの新生児数の減少が認められた。胎児検査では、1 mg/kg/日以上以上の群で骨格検査において発達遅滞が認められた。F1 出生児では、5 mg/kg/日以上以上の群で体重増加の遅延、30 mg/kg/日群で毛生、開眼、精巣下降及び膣開口の遅延、行動評価（掌把握反射及び水迷路試験）での低スコア並びに生殖能への影響（着床数及び産児数の減少）が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は親動物の一般毒性について 1 mg/kg/日、生殖能について 1 mg/kg/日未満、胚・胎児の発生について 30 mg/kg/日、F1 出生児について 1 mg/kg/日と判断している。

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験

① ラットを用いた胎児検査を含む 2 世代試験 (経口投与) (4.2.3.5.2-03)

妊娠ラット (Wistar、36 例/群) に本薬 0 (溶媒)、1、5 又は 30 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて、妊娠 7 日から妊娠 17 日まで反復経口投与した後、24 例/群は妊娠 21 日に帝王切開し、残りの 12 例/群は自然分娩による分娩後 21 日まで出生児を哺育させた。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。母動物では、全ての本薬群で被毛の汚れ、傾眠、円背位及び体重増加抑制、5 mg/kg/日以上以上の群で横臥位及び摂餌量減少が認められ、30 mg/kg/日群で着床後胚損失の増加、吸収胚率の増加及び胎児体重の増加抑制が認められた。胎児に催奇形性は認められず、F1 出生児の発達、行動及び生殖能に異常は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性について 1 mg/kg/日、胚・胎児の発生について 5 mg/kg/日、F1 出生児について 30 mg/kg/日と判断している。

② ラットを用いた胚・胎児毒性試験（静脈内投与）（4.2.3.5.2-04）

妊娠ラット（SD、22 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.42、1.27 又は 2.11 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 17 日まで 1 日 1 回反復静脈内投与され、妊娠 21 日に帝王切開した。本薬投与に起因する母動物の死亡は認められなかった。母動物では、全ての本薬群で自発運動の低下及び筋緊張の亢進が認められた。胎児では、2.11 mg/kg/日群で胎児体重の低値が認められ、骨格検査において痕跡頸肋、肋骨癒合、頬骨弓癒合、肩甲骨奇形及びダンベル型腰椎が認められたが、認められた骨格異常は一般状態の変化を認めた特定の母動物に偏っていたことから、本薬の投与に関連した変化ではないと申請者は判断している。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生について 2.11 mg/kg/日と判断している。

③ ウサギを用いた胚・胎児毒性試験（経口投与）（4.2.3.5.2-05）

妊娠ウサギ（チンチラ、16 例/群）に本薬 0（溶媒）、1、5 又は 30 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで反復経口投与した後、妊娠 28 日に帝王切開した。30 mg/kg/日群の母動物で死亡が認められた。母動物では、30 mg/kg/日群で体重の増加抑制が認められた。胎児では、30 mg/kg/日群で体重の増加抑制が認められたが、催奇形性は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児の発生について 5 mg/kg/日と判断している。

④ ウサギを用いた胚・胎児毒性試験（静脈内投与）（4.2.3.5.2-06）

妊娠ウサギ（NZW、16 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.025、0.125 又は 0.625 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 18 日まで 1 日 1 回反復静脈内投与され、妊娠 29 日に帝王切開した。0.125 mg/kg/日以上群の母動物で死亡が認められた。母動物では、0.025 mg/kg/日以上群で自発運動の亢進、0.625 mg/kg/日群で多呼吸、運動協調性の低下及び眼瞼下垂が認められた。胎児では、水腎症等の奇形が認められたが、発生頻度は自然発生率（Ema M et al, *Congenit Anom*, 52: 155-161, 2012）の範囲内であり、申請者は本薬投与との関連性は低いと考察している。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性について 0.025 mg/kg/日、胚・胎児の発生について 0.625 mg/kg/日と判断している。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

① ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（4.2.3.5.3-04）

妊娠ラット（SD、21～22 例/群）に本薬 0（溶媒）、0.42、1.27 又は 2.11 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回反復静脈内投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。母動物では、全ての本薬群で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められ、0.42 mg/kg/日以上群で自発運動の減少及び筋緊張の亢進が認められた。また、妊娠への影響として、全ての本薬群で着床後胚損失率の増加及び出生率の低下が認められ、1.27 mg/kg/日以上群では、出生 4 日後までの出生児死亡数（食殺を含む）の増加と出生児生存率の低下が認められた。F1 出生児では、1.27 mg/kg/日以上群で体重の増加抑制、2.11 mg/kg/日群で光回避性の低下が認められた。F1 出生児の生殖能に異常は認められなかった。以上の結果より申請者は、無毒性量は母動物の一般毒性について 0.42 mg/kg/日未満、F1 出生児について 0.42 mg/kg/日と判断している。

② ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（交叉哺育）（4.2.3.5.3-05）

ラットを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験（4.2.3.5.3-04）で認められた F1 出生児の死亡が母動物に対する本薬の薬理作用によるものか、出生児への毒性によるものかについて評価するため、交叉哺育により出生時の発生に対する影響を検討した。妊娠ラット（SD、30 例/群）に

本薬 0 (溶媒) 又は 1.5 mg/kg/日が妊娠 6 日から分娩後 10 日まで 1 日 1 回反復静脈内投与された。交叉哺育は、溶媒群の母動物とその出生児 (溶媒/溶媒群)、溶媒群の母動物と本薬群の出生児 (溶媒/本薬群)、本薬群の母動物と溶媒群の出生児 (本薬/溶媒群) 又は本薬群の母動物とその出生児 (本薬/本薬群) とした。対照群として、交叉哺育しない溶媒群の母動物とその出生児 (溶媒対照群) 及び本薬群の母動物とその出生児 (本薬対照群) を設定した。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。本薬対照群、本薬/本薬群及び溶媒/本薬群では出生率の低下が認められ、分娩後 4 日までの出生児死亡率も高かった。本薬/本薬群及び本薬対照群で F1 出生児の胃内に乳が認められない個体が増加した。溶媒/本薬群、本薬/本薬群及び本薬対照群で食殺が認められたが、本薬/溶媒群では少なかった。以上の結果より申請者は、分娩前後の母動物への本薬投与による周産期及び出生後の出生児死亡は、母動物の哺育行動の変化によるものではなく、胎児期に本薬の曝露を受けたことによる影響であると判断している。

(6) 幼若動物を用いた試験

1) 幼若ラットを用いた反復皮下投与毒性試験 (用量設定試験) (4.2.3.5.4-01)

14 日齢のラット (SD、雌雄各 2~6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.14、0.42、0.70、1.27、2.11 若しくは 3.52 mg/kg/日が生後 14 日から 20 日まで、又は本薬 0 (溶媒)、1.13、3.38 若しくは 5.63 mg/kg/日が生後 14 日から 34 日まで、1 日 1 回反復皮下投与された。一般状態の変化として、0.14 mg/kg/日以上以上の群の雌及び 0.42 mg/kg/日以上以上の群の雄で体重増加抑制、1.13 mg/kg/日以上以上の群で自発運動の低下及び眼瞼閉鎖が認められた。

2) 幼若ラットを用いた 8 週間反復皮下投与毒性試験 (4.2.3.5.4-02, 03)

14 日齢のラット (SD、雌雄各 22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.56、1.69 又は 4.51 mg/kg/日が生後 14 日から 69 日まで、1 日 1 回 8 週間反復皮下投与され、投与終了後 4 週まで神経行動学的検査を実施した。4.51 mg/kg/日群で死亡が認められた。一般状態の変化として、全ての本薬群の雌雄で自発運動の低下、筋緊張の亢進及び眼瞼下垂、雄で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。本薬投与終了後の神経行動学的検査では、全ての本薬群で自発運動の亢進が認められ、4.51 mg/kg/日群でロータロッド試験における保持時間の延長が認められた。本薬投与による聴覚及び学習機能への影響並びに性成熟の時期及び雌の発情周期への影響は認められなかったが、1.69 mg/kg/日以上以上の群の雌で受胎率が低下した。剖検では、4.51 mg/kg/日群の雄の精巣上体の重量低下が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は 0.56 mg/kg/日未満と判断している。

(7) その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験

① イヌを用いた局所刺激性試験 (低用量) (4.2.3.6-01)

イヌ (ビーグル、雌 4 例/群) に本薬 0 (プラセボ錠) 又は 0.56 mg 錠が 1 回 4 錠、1 日 2 回 7 日間反復舌下投与された。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、本薬群で流涎が認められた。剖検及び病理組織学的検査では口腔粘膜に対する局所刺激性は認められなかった。

② イヌを用いた局所刺激性試験 (高用量) (4.2.3.6-02)

イヌ (ビーグル、雌 2~4 例/群) に本薬 21.1 mg 錠が 1 回 1 錠、1 日 2 回 7 日間反復舌下投与さ

れた。本薬投与に起因する死亡は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査では、口腔粘膜に対する局所刺激性は認められなかった。

2) モルモットを用いた抗原性試験 (4.2.3.7.1-01)

本薬 0.03 又は 3 mg/kg/日を週 1 回 4 週間反復皮下投与又は週 3 回 4 週間反復経口投与して感作した雌性モルモット (10～15 例/群) において、受動的皮膚アナフィラキシー反応試験¹⁸⁾、能動的アナフィラキシー反応試験¹⁹⁾ 及び遅延型皮膚反応試験²⁰⁾ が実施され、受動的皮膚アナフィラキシー反応試験及び遅延型皮膚反応試験において、本薬の抗原性は認められなかった。能動的アナフィラキシー反応試験において、本薬又はその誘導体がハプテンとして働くことが示唆された。本薬単独投与による感作及び惹起を行った動物では、アナフィラキシー症状は認められなかった。

3) 光毒性試験 (参考 4.2.3.7.7-01)

マウス線維芽細胞に本薬 0.013、0.064、0.32、1.6、8.0、40、200 又は 1000 µg/mL を添加し、ニュートラルレッドの取込みを指標に細胞生存率が測定された。その結果、本薬の IC₅₀ は紫外線 A 波 (以下、「UVA」) の非存在下及び存在下において、それぞれ 16.6 µg/mL 及び 15.6 µg/mL であり、本薬の細胞生存率に UVA の影響は認められなかったことから、本薬は光毒性を有しないと申請者は説明している。

4) ラットを用いたプロラクチン産生及び自発運動量に関する試験 (4.2.3.7.7-02、4.2.3.7.7-03)

ラット (SD、雄 12 例/群) に本薬 0 (溶媒) 若しくは 2.8 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復皮下投与、又はリスペリドン 5 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与され、プロラクチン産生及び運動量に対する影響が評価された。また、最終投与後 8 週間の回復期が設定された。いずれの投与群においても死亡は認められなかった。本薬群及びリスペリドン群に体重増加抑制、眼瞼閉鎖及び自発運動の減少が認められた。血漿中プロラクチン濃度は、本薬群及びリスペリドン群ともに上昇が認められ、投与 1.5 時間後に最大値を示した。投与 28 日目の 3 時間後の血漿中プロラクチン濃度は、本薬群が溶媒対照群の 7.7 倍、リスペリドン群が 6.0 倍であった。運動量への影響について、投与 7 日に本薬群及びリスペリドン群で暗期の立ち上がり行動減少、リスペリドン群で歩行運動量の減少が認められたが、投与 18 日目には本薬群で暗期の立ち上がり行動が増加した。これらの所見は投与 28 日目には認められなかった。回復期において、本薬群の立ち上がり行動及び歩行運動量は一過性の増加を示したが、回復期終了時には溶媒群と同程度まで減少した。

5) 不純物の毒性試験

製剤中に「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」(平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号) に定められた「安全性の確認が必要とされる閾値」を超えて残留する分解物である 類縁物質 C* (N-酸化体) については、動物及びヒトにおける主要な代謝物であること、ラット及びイヌを用いた一般毒性試験における曝露量が臨床最高用量¹⁴⁾ (20 mg/日) 反復舌下投与時の AUC を上回ることから、非臨床試験及び臨床試験において安全性

18) IgG_{1a} 抗体-加熱血清を皮下投与した 4 時間後又は IgE / IgG_{1b} 抗体-非加熱血清を皮下投与した 48 時間後に、抗原 (本薬、本薬/モルモット血清アルブミンの混合溶液又はヒト血清アルブミン 10 又は 20 mg/kg) を含む 1%エバンスブルー色素溶液を心臓内注射し、抗原抗体反応を惹起した。30 分の惹起後、注射部位の青色化について評価され、各皮内注射部位の青色の程度を 0 から+++までスコア化して評価した。

19) 本薬に対する感作を行った 14 日後又は 21 日後に本薬、本薬/GPSA の混合溶液又はヒト血清アルブミン 10 mg/kg を単回皮下投与し、アナフィラキシーの徴候を 0 から+++++までスコア化して評価した。

20) 本薬に対する感作を行った 14 日後に、腹部の各部位に本薬 0.03、0.15 又は 0.45 mg、ヒト血清アルブミン 1 mg、モルモット血清アルブミン 1 mg 或いは本薬とモルモット血清アルブミンの混合溶液 1 mg を皮下投与し、投与部位の発赤を 0 から+++++までスコア化して評価した。また、発赤の直径 (mm) の測定も行った。

は確認されているものと申請者は判断している。その他、「安全性の確認が必要とされる閾値」を超えない不純物の毒性試験として、**類縁物質A*** 及び **類縁物質B***、並びに **類縁物質D*** 及び **類縁物質E*** について、一般毒性試験、遺伝毒性試験等が実施された。

< **類縁物質A*** >

① ラットを用いた **類縁物質A*** の 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (4.2.3.7.6-01)

ラット (Wistar、雌雄各 10 例/群) に **類縁物質A*** 0 (溶媒)、0.2、1 又は 5 mg/kg/日が 1 日 1 回 2 週間反復静脈内投与された。投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、全ての **類縁物質A*** 群で縮瞳、1 mg/kg/日以上以上の群の雌雄で自発運動の減少、四肢の外転、眼瞼下垂及び流涙、雄で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。心電図測定では、全ての **類縁物質A*** 群で心拍数増加が認められた。血液生化学検査では、1 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 5 mg/kg/日群の雌でコレステロール、高比重リポタンパクコレステロール及びリン脂質の低下が認められ、1 mg/kg/日以上以上の群の雄ではトリグリセリドの低下も認められた。剖検では、全ての **類縁物質A*** 群の雄で副腎重量の増加が認められた。以上の結果より申請者は、認められた所見はいずれも軽微であったことから、無毒性量は 5 mg/kg/日と判断している。

② **類縁物質A*** の遺伝毒性試験

類縁物質A* の遺伝毒性を評価するため、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (参考 4.2.3.7.6-02、参考 4.2.3.7.6-03、4.2.3.7.6-04) 及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (4.2.3.7.6-05) が実施され、いずれの試験でも陰性の結果が得られた。

< **類縁物質B*** >

① ラットを用いた **類縁物質B*** の 4 週間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.7.6-06)

ラット (Wistar、雌雄各 8 例/群) に **類縁物質B*** 0 (溶媒)、12.5、25 又は 50 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された。投与に起因する死亡は認められなかった。一般状態の変化として、25 mg/kg/日以上以上の群で自発運動の減少及び糞排泄量の減少、50 mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制、雌で一過性の摂餌量減少が認められた。血液生化学検査では、50 mg/kg/日群の雌で AST の上昇が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、50 mg/kg/日群の雌雄で肝重量の増加並びに肝細胞の膨化及び空胞化、雄で甲状腺の濾胞上皮肥大が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は 12.5 mg/kg/日と判断している。

② イヌを用いた **類縁物質B*** の 4 週間反復経口投与毒性試験 (参考 4.2.3.7.6-07)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に **類縁物質B*** 0 (プラセボ錠)、25、50 又は 75 mg/kg/日が 1 日 1 回 4 週間反復経口投与された。75 mg/kg/日群で一般状態悪化による安楽殺が認められた。一般状態の変化として、全ての **類縁物質B*** 投与群で鎮静及び興奮が認められた。血液生化学検査では、50 mg/kg/日以上以上の群で ALT 及び ALP の上昇が認められた。剖検では、50 mg/kg/日以上以上の群で胆管上皮細胞増生及び胆管周囲の慢性炎症、75 mg/kg/日群の雄で精子形成抑制、雌で乳腺の分泌能亢進が認められた。以上の結果より申請者は、無毒性量は 25 mg/kg/日と判断している。

③ **類縁物質B*** の遺伝毒性試験

類縁物質B* の遺伝毒性を評価するため、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (参考 4.2.3.7.6-08、参考 4.2.3.7.6-09、4.2.3.7.6-10、4.2.3.7.6-11)、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (参考 4.2.3.7.6-12)、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (4.2.3.7.6-13)、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験 (参考 4.2.3.7.6-14) が実施された。細菌を用いた復帰突然

変異試験では、古い時期に実施した予試験（参考 4.2.3.7.6-08、参考 4.2.3.7.6-09）では陽性の結果が得られたが、試験条件が適切に選択されておらず、本試験（4.2.3.7.6-10、4.2.3.7.6-11）では陰性の結果が得られていることを踏まえ、細菌を用いた復帰突然変異試験については陰性と申請者は判断している。また、CHO 細胞を用いた遺伝子突然変異試験では陽性結果が得られたが、溶媒標準範囲内の変動又は細胞毒性が強い条件での結果であり、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（4.2.3.7.6-13）及びラットを用いた骨髓小核試験（参考 4.2.3.7.6-14）では陰性結果が得られていることから、**類縁物質B*** が遺伝毒性を有する可能性は低いと申請者は判断している。

④ ウサギを用いた **類縁物質B*** の胚・胎児毒性試験（参考 4.2.3.7.6-15）

妊娠ウサギ（Dutch、12 例/群）に **類縁物質B*** 0（溶媒）又は 80 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 18 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。母動物では、**類縁物質B*** 投与によって着床後胚損失率が約 54% に増加した。胎児では、脛骨及び腓骨の短小化、成長阻害、水頭症等の重大な異常が認められた。以上の結果より申請者は、**類縁物質B*** は経口投与により催奇形性を有すると判断している。なお、ヒトでの安全域は投与量ベースで 160,000 倍となることから、ヒトにおいて **類縁物質B*** の催奇形性が問題となる可能性は低いと申請者は判断している。

< **類縁物質D*** >

類縁物質D* の遺伝毒性試験

類縁物質D* の遺伝毒性を評価するため、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.7.6-16）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（4.2.3.7.6-17）、ラット肝、胃及び十二指腸を対象としたコメットアッセイ（4.2.3.7.6-18）、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験（4.2.3.7.6-19）が実施された。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では陽性結果が得られたが、その他の試験では陰性結果が得られたことから、**類縁物質D*** が遺伝毒性を有する可能性は低いと申請者は判断している。

< **類縁物質E*** >

類縁物質E* の遺伝毒性試験

類縁物質E* の遺伝毒性を評価するため、*in vitro* 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.7.6-20）、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験（4.2.3.7.6-21）、ラット肝、胃及び十二指腸を対象としたコメットアッセイ（4.2.3.7.6-22）、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験（4.2.3.7.6-23）が実施された。ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験では陽性結果が得られたが、その他の試験では陰性結果が得られたことから、**類縁物質E*** が遺伝毒性を有する可能性は低いと申請者は判断している。

< 審査の概略 >

(1) 肝臓に対する影響について

機構は、イヌを用いた本薬の反復投与毒性試験において、経口投与時には本薬の肝臓への影響が認められた一方で、静脈内投与時には影響が認められなかったことから、投与経路の違いによって肝毒性の程度が異なる傾向が認められた理由を説明した上で、ヒトにおける肝機能障害のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は初回通過効果が大きく、経口投与した場合にはほとんどが肝臓で代謝されることを説明した上で、イヌを用いた反復経口投与毒性試験で認められた肝細胞の変性及び壊死に

については、高用量の本薬を経口投与したことにより、門脈血を介して肝臓が高濃度の本薬に曝露されたこと、本薬の代謝及びそれに伴う代謝酵素の誘導並びに胆汁排泄等により、経口投与時に肝臓が機能的な負荷を受けたことが可能性として考えられることを説明した。また申請者は、本薬未変化体及び構造が同定された全ての代謝物について、肝毒性が発現する可能性を *in silico* 毒性予測 (Derek Nexus 4.1.0) により検討したところ、肝毒性のアラートは検出されなかったことから、特定の代謝物が肝毒性の主な要因である可能性は低いと考えることを説明し、経口投与時のみで肝毒性が認められた理由の詳細は明確になっていないことを説明した。

その上で申請者は、ヒトにおける肝機能障害の発現状況について、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: P06124 試験) 及び長期継続投与試験 (5.3.5.1-02: P06125 試験) における肝機能障害関連の有害事象²¹⁾ の発現状況は表 16 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向であったこと、ほとんどが軽度及び中等度であったこと、一方で海外短期投与試験²²⁾ では、本剤投与時に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。また申請者は、本剤 0.4～4 mg/日を反復経口投与した海外臨床試験²³⁾ において、肝機能障害関連の有害事象は本薬群で AST、ALT 及び γ -グルタミルトランスフェラーゼの増加がそれぞれ 0.6% (1/157 例) に認められたのみであり、経口投与時にリスクが高くなる可能性は示唆されていないことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報 (2009 年 8 月 13 日～2014 年 8 月 12 日、推定曝露患者数: 139,638 人年、以下同様) において報告された肝機能障害関連の有害事象は 67 件 (48.0/10 万人年、うち重篤 19 件) であり、主な事象は肝機能検査異常 (14 件、うち重篤 4 件)、肝酵素上昇 (14 件、うち重篤 3 件) であったことを説明した。

表 16 P06124 試験及び P06125 試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
肝機能障害関連の有害事象	6 (3.4)	9 (5.1)	10 (5.5)	28 (13.9)
主な事象				
ALT 増加	4 (2.3)	2 (1.1)	6 (3.3)	16 (8.0)
肝機能異常	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.7)	5 (2.5)
AST 増加	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.7)	9 (4.5)
γ -GTP 増加	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	8 (4.0)
脂肪肝	0	2 (1.1)	0	3 (1.5)
血中 ALP 増加	0	0	1 (0.6)	3 (1.5)

発現例数 (発現割合%)

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、

γ -GTP: γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に肝機能障害関連の有害事象の発現が認められ、海外製造販売後安全性情報では重篤な有害事象が報告されていることを踏まえ、肝機能障害については添付文書において注意喚起を行うことを説明した。また申請者は、現時点では本薬の短期経口投与時に肝機能障害リスクが高くなる傾向は示唆されていないことから、本剤を誤飲した場合について肝機能障害に係る特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

21) MedDRA SMQ「肝障害 (狭域)」及び「薬剤に関連する肝障害一包括的検索 (広域)」に含まれる事象

22) 参考 5.3.5.1-03: 041013 試験、参考 5.3.5.1-04: 041002 試験、参考 5.3.5.1-05: 041004 試験、参考 5.3.5.1-06: 041021 試験、参考 5.3.5.1-07: 041022 試験、参考 5.3.5.1-08: 041023 試験

23) 参考 5.3.5.4-06: 25504 試験、参考 5.3.5.4-07: 87039 試験、参考 5.3.5.4-08: 25505 試験

機構は、以上について了承するが、肝機能障害関連の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する必要があると考える。なお機構は、イヌで認められた肝機能障害に対する投与経路の影響について、現時点では根拠となる具体的なデータは示されておらず、経口投与時に肝毒性が増強する可能性は否定できないと考えるものの、本剤舌下投与時にも本薬の一部は消化管から吸収されると考えられること、本剤を反復経口投与した海外臨床試験において安全性上特段の懸念は示唆されていないことから、本剤を誤飲した場合に肝機能障害リスクが著しく増加する可能性は低いと考える。

(2) 胎児への影響について

機構は、ラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験（静脈内投与）（4.2.3.5.2-03）において、2.11 mg/kg/日群の胎児で骨癒合等の骨格異常所見が認められたことを踏まえ、本薬の催奇形性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験（静脈内投与）の 2.11 mg/kg/日群で骨格異常が認められた胎児 10 例のうち 4 例が特定の母動物に偏っていたこと、当該母動物では胸腔内壁に腫瘍が認められており、交尾後 6～10 日に体重が減少していたことを説明した上で、この母体に由来する胎児のデータを除外すると、認められた骨格異常所見の発現率は溶媒対照群と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、ラットを用いた胎児検査を含む 2 世代試験（4.2.3.5.2-03）においては同様の骨格異常所見は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、ウサギを用いた胚・胎児毒性試験（4.2.3.5.2-06）においては骨格異常及び内臓異常所見が本剤の高用量群において認められたものの、その発現割合は自然発生率（Ema M et al, *Congenit Anom*, 52: 155-161, 2012）の範囲内と考えられることを説明した。

なお申請者は、ヒトでの催奇形性リスクについて、海外製造販売後安全性情報では妊娠が 40 例で報告されており、転帰に関する情報は得られなかったが、催奇形性を示唆する所見は報告されていないことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、非臨床試験で認められた胎児の骨格異常所見については、偶発的な事象であり、本薬による催奇形性がヒトにおいて問題となる可能性は低いと考えること、試験結果については添付文書に記載して情報提供を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による催奇形性については製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 腎臓に対する影響について

機構は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において腎臓への影響が認められたことについて、発現機序及びヒトにおける安全性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット 13 週間反復皮下投与試験（4.2.3.2-11）ではカリウムの上昇並びにカルシウム、アルブミン及び A/G 比の低下が認められたものの、ナトリウム、リン酸の低下や尿タンパクの増加は認められていないことから、これらの所見は腎障害とは関連がない偶発的な変化であると考えられることを説明した。その上で申請者は、ラット 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-09）では血漿中 BUN 及び CRE の増加、尿量の増加、尿 pH の上昇等が認められ、腎臓への影響が示唆さ

れたものの、腎臓に組織学的な変化は認められず、発現機序は不明であることを説明した。また申請者は、イヌ 4 週間反復経口投与毒性試験（参考 4.2.3.2-15）では病理組織学的検査で腎臓の皮質尿細管に好塩基性変化、上皮細胞の脱落等を伴う尿細管拡張、好酸性円柱が認められ、尿中のタンパク及び白血球が陽性となったこと、その発現機序の詳細は不明であるが、腎臓は本薬の排泄経路の 1 つであることを踏まえると、本薬の腎臓における組織分布によって、尿細管に何らかの影響を与えた可能性が考えられることを説明した。さらに申請者は、非臨床試験で認められた腎障害については発現機序が不明であり、ヒトにおいても腎臓は本薬の排泄経路の 1 つであることを踏まえると、当該所見のヒトへの外挿性を完全に否定することはできないと考えること、しかしながら腎障害に対するヒトでの安全域は、ラット及びイヌのいずれに対しても 9 倍以上あったことから、ヒトにおいて重篤な腎障害が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験）及び長期継続投与試験（5.3.5.1-02: P06125 試験）における腎機能障害関連の有害事象²⁴⁾の発現割合は、P06124 試験のプラセボ群で 2.3%（4/174 例）、本剤 10 mg/日群で 1.1%（2/175 例）、20 mg/日群で 1.1%（2/181 例）、P06125 試験で 3.0%（6/201 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が増加する傾向は認められな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いて報告された腎機能障害関連の有害事象は 29 件とわずかであったことから、本剤による腎障害のリスクは低く、特段の注意喚起等は不要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、非臨床試験成績から、本薬は腎臓に影響を与えるポテンシャルを有するものと考えことから、腎機能障害関連の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情報収集する必要があると考える。

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、外国人健康成人を対象としたアセナピンマレイン酸塩（以下、「本薬」）を含有する舌下錠（以下、「本剤」）のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）に関する試験（参考 5.3.1.1-02: 041036 試験、参考 5.3.1.1-06: 25506 試験、参考 5.3.1.1-07: INT00035825）、生物学的同等性試験（参考 5.3.1.2-01: 041009 試験、参考 5.3.1.2-03: 041014 試験、参考 5.3.1.2-04: A7501015 試験、参考 5.3.1.2-05: A7501016 試験）、飲水、喫煙、食事及び口腔内の投与部位の影響に関する試験（参考 5.3.1.1-03: 25537 試験、参考 5.3.1.1-04: 041029 試験、参考 5.3.1.1-05: 25545 試験、参考 5.3.1.2-06: 041030 試験）の成績等が提出された。

血漿中未変化体及び代謝物（N-脱メチル体、N-酸化体、11-水酸化硫酸抱合体及び N⁺-グルクロン酸抱合体）濃度は、ガスクロマトグラフィー-質量分析法又は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法により測定された（定量下限: 0.02～0.25 ng/mL）。生体試料中未変化体の各鏡像異性体（¹³C 標識体（(+) -アセナピン）及び非標識体（(-) -アセナピン））の濃度は LC-MS/MS 法（定量下限: 0.025 ng/mL）により測定された。尿中未変化体及び代謝物（N-脱メ

24) MedDRASMQ「急性腎不全（狭域）」、「慢性腎臓病（狭域）」、「腎血管障害（狭域）」及び HLGT「腎尿路系検査及び尿検査」に含まれる事象

チル体及び N^+ -グルクロン酸抱合体) 濃度は LC-MS/MS (定量下限: 0.5~10 ng/mL) 法により測定された。

なお、本剤の開発の過程において、旧製剤²⁵⁾、新製剤(多形 ■ 形使用)²⁶⁾、新製剤(多形 ■ 形・ ■■■■■ 原薬使用)²⁷⁾、臨床試験用製剤(多形 ■ 形・ ■■■■■ 原薬使用)²⁸⁾ 及び市販予定製剤(多形 ■ 形・ ■■■■■ 原薬使用) が使用されており、新製剤(多形 ■ 形・ ■■■■■ 原薬使用) と市販予定製剤の BA は大きく異なならないことが確認されており (A7501016 試験)、旧製剤では新製剤(多形 ■ 形使用) と比較して血漿中未変化体の最高濃度(以下、「 C_{max} 」) 及び濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC」; 以降、投与 0 時間から x 時間までの濃度-時間曲線下面積を「 AUC_{0-xh} 」と記載する) が低値を示すこと、新製剤(多形 ■ 形使用) では市販予定製剤と比較して C_{max} 及び AUC が高値を示すことが確認されている (041009 試験)。さらに、本剤の主な臨床試験では市販予定製剤及び市販予定製剤とゼラチンの供給元及び ■■■■■ が異なる製剤が用いられたが、両製剤は生物学的に同等であることが示されている (A7501015 試験)。また、本剤の含量違い製剤間の生物学的同等性については、溶出試験で確認されている (「<審査の概略> (1) 含量違い製剤間の生物学的同等性について」の項参照)。

以下では主な生物薬剤学試験の成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、本薬の投与量は遊離塩基の量で、反復投与時の投与量は 1 回あたりの投与量で、薬物動態パラメータのうち最高濃度到達時間(以下、「 t_{max} 」) は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

(1) バイオアベイラビリティ

<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 5 例)を対象に、本薬注射剤 0.5 mg を 30 分間又は 60 分間かけて持続静脈内投与したとき、血漿中未変化体の無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積(以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」)²⁹⁾ は 9.71 ± 0.997 ng·h/mL であった。本剤 5 mg を単回舌下投与した薬物動態試験 13 試験³⁰⁾ の統合解析結果から得られた $AUC_{0-\infty}$ は 33.8 ± 13.2 ng·h/mL であったことから、本剤 5 mg を単回舌下投与したときの BA は 34.8% と算出された(参考 5.3.1.1-07: INT00035825)。

(2) 生物学的同等性

<外国人における成績>

-
- 25) 1 錠中のゼラチン及びマンニトールの含量が市販予定製剤より少ない製剤であり、いずれも ■■■■■ であることから、■■■■■ である。
- 26) 市販予定製剤 (5 mg 錠) と同量のゼラチン及びマンニトールを含有する製剤であり、いずれも ■■■■■ であることから、■■■■■ である。
- 27) 市販予定製剤 (5 mg 錠) と同一の処方であり、■■■■■ 原薬 (■■■■■) を用いて製造した製剤
- 28) 本薬の含量が 5 mg 未満の製剤では、市販予定製剤 (5 mg 錠) と同量のゼラチン及びマンニトールが添加されており、含量が 15 mg の製剤では、原薬 (アセナビンとして 15 mg) に市販予定製剤 (10 mg 錠) と同量のゼラチン及びマンニトールが添加されている。■■■■■ 原薬 (■■■■■) を用いて製造され、製剤中の原薬は ■■■■■ である。
- 29) 静脈内投与時の $t_{1/2}$ を算出することができなかったため、 $t_{1/2}$ は本剤 5 mg を単回舌下投与した薬物動態試験 13 試験³⁰⁾ に基づいて 23.1 時間と仮定して算出した。
- 30) 参考 5.3.1.1-04: 041029 試験、参考 5.3.1.1-05: 25545 試験、参考 5.3.1.2-06: 041030 試験、参考 5.3.3.1-07: 25540 試験、参考 5.3.3.3-01: 25546 試験、参考 5.3.3.3-03: A7501018 試験、参考 5.3.3.3-05: A7501017 試験、参考 5.3.3.4-01: 25525 試験、参考 5.3.3.4-02: 25526 試験、参考 5.3.3.4-03: 25527 試験、参考 5.3.3.4-04: 25528 試験、参考 5.3.3.4-05: 25529 試験、参考 5.3.3.4-06: 041033 試験

外国人健康成人男女（薬物動態評価例数 33 例）を対象に、本剤（市販予定製剤（多形 ■ 形・ ■ ■ ■ 原薬使用））又は本剤（新製剤（多形 ■ 形・ ■ ■ ■ 原薬使用））5 mg 錠 1 錠を単回舌下投与し、交叉比較法にて両製剤の生物学的同等性を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_{0-last} 」）の幾何平均値の比（新製剤（多形 ■ 形・ ■ ■ ■ 原薬使用）/市販予定製剤）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.91 [0.81,1.02] 及び 0.92 [0.84,1.02] であった（参考 5.3.1.2-05: A7501016 試験）。

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者（薬物動態評価例数 8 例）に、本剤（市販予定製剤）5 mg 錠 3 錠又は本剤（臨床試験用製剤）15 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回反復舌下投与し、交叉比較法にて両製剤の BA を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均値の比（15 mg 錠 1 錠/5 mg 錠 3 錠）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.93 [0.81,1.07] 及び 1.00 [0.95,1.07] であった（参考 5.3.1.2-03: 041014 試験）。

（3）飲水、喫煙及び食事の影響

<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 15 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）10 mg 錠を 1 日 1 回 7 日間反復舌下投与し、舌下投与の 2 分後、5 分後、10 分後又は 30 分後に飲水（150 mL）させたときの薬物動態を交叉比較法にて検討したとき、30 分後に飲水させたときに対する血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、2 分後ではそれぞれ 0.79 [0.62,1.01] 及び 0.81 [0.65,1.00]、5 分後では 0.88 [0.69,1.12] 及び 0.90 [0.73,1.11]、10 分後では 0.98 [0.77,1.24] 及び 0.99 [0.80,1.23] であった（参考 5.3.1.1-03: 25537 試験）。

外国人健康成人男性³¹⁾（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤投与 5 分前から 10 分後まで喫煙した状況下、又は本剤の投与 30 分前から 10 分後まで喫煙を控えた状況下にて、本剤（市販予定製剤）5 mg 錠を単回舌下投与したときの薬物動態を交叉比較法にて検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（喫煙時/非喫煙時）とその 90%信頼区間は、それぞれ 1.02 [0.87,1.20]、1.06 [0.91,1.22] であった（参考 5.3.1.1-05: 25545 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、絶食時、高脂肪食摂食直後又は高脂肪食摂食 4 時間前に、本剤（市販予定製剤）5 mg 錠を単回舌下投与したときの薬物動態を交叉比較法にて検討したとき、絶食時に対する血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、摂食直後ではそれぞれ 0.90 [0.73,1.11]、0.79 [0.66,0.94]、摂食 4 時間前ではそれぞれ 1.02 [0.83,1.26]、0.87 [0.73,1.03] であった（参考 5.3.1.1-04: 041029 試験）。

（4）口腔内の投与部位の影響

<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 32 例）に、本剤（市販予定製剤）5 mg 錠を単回舌下投与、単回舌上投与及び単回バックル投与したとき、舌下投与時に対する血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、舌上投与ではそれぞれ 0.87 [0.74,1.02]、0.94 [0.81,1.10]、バックル投与ではそれぞれ 1.19 [1.02,1.40]、1.24 [1.06,1.45] であった。本剤の曝

31) 入手可能な最高量のタール及びニコチンを含む煙草を 1 日あたり 10 本以上喫煙している健康成人男性を対象とした。

露量は舌下投与に比べ舌上投与でやや低く、バツカル投与でやや高いことが示唆された（参考 5.3.1.2-06: 041030 試験）。

<審査の概略>

(1) 含量違い製剤間の生物学的同等性について

機構は、年齢・症状に応じ適宜増減する本剤の用法・用量（「(iii) <審査の概略> (6) 用法・用量について」の項参照）を踏まえ、本剤（市販予定製剤）5 mg 錠及び 10 mg 錠の生物学的同等性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 5 mg 錠及び 10 mg 錠は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正、以下、「ガイドライン」）に基づけば処方変更水準は Ⅲ 水準に該当すること、本剤 10 mg は忍容性の観点から健康成人に単回投与することはできなかったため、生物学的同等性試験は実施しなかったことを説明した上で、以下の点を踏まえると、本剤 5 mg 錠及び 10 mg 錠の BA が大きく異なる可能性は低いと考えることを説明した。

- 本剤は、ゼラチン及び D-マンニトールからなる凍結乾燥マトリクス内に Ⅲ 凍結乾燥錠である。また、服用後には当該マトリクスが速やかに崩壊する特性を有していること、溶出特性に Ⅲ が影響すること（「2. <審査の概略> (1) 放出特性に係る管理戦略について」の項参照）を踏まえると、同じ原薬を用いて製造する 5 mg 錠及び 10 mg 錠について、溶出特性及び吸収特性は大きく異ならないと考える。実際に、本剤 5 mg 錠及び 10 mg 錠の溶出挙動について、ガイドラインに準じて検討したところ、本剤は速やかに溶出し、溶出性は同等であることが確認されている。
- 本剤の口腔内での崩壊時間の平均値は Ⅲ Ⅲ Ⅲ Ⅲ（範囲: Ⅲ Ⅲ Ⅲ ~ Ⅲ Ⅲ Ⅲ）と短く、崩壊時間と血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-last} に相関は認められなかったこと（参考 5.3.5.4-13: 041026 試験）から、本剤において想定される崩壊時間の範囲で、 C_{max} 及び AUC に著しい影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、本剤の溶出性及び生体膜への透過性は高く、舌下で原薬が溶解した後には速やかに粘膜上皮細胞に移行すると考えられる一方で、本剤の t_{max} は 1 時間程度であることを踏まえると、粘膜上皮細胞から血中への移行が吸収における律速過程であると考ええる。
- 本剤 5 mg 錠 3 錠と本剤（臨床試験用製剤）15 mg 錠（本剤 10 mg 錠と添加剤の含量が同一）1 錠の BA を比較した臨床試験（5.3.1.2-3: 041014 試験）において、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは同様の値を示したこと及び本剤の製剤学的な特徴を踏まえると、本剤 5 mg 錠と 10 mg 錠の BA は大きく異ならないと考える。

機構は、本剤が舌下錠であること、ガイドラインに基づけば、本剤 5 mg 錠及び 10 mg 錠の処方変更水準は Ⅲ 水準に該当することを踏まえると、本来であれば生物学的同等性試験を実施し、含量違い製剤間の生物学的同等性を確認することが適切であったと考える。しかしながら、本剤（5 mg 錠、10 mg 錠、15 mg 錠）の製剤学的特性、薬物動態学的特性を考慮すると、本剤（市販予定製剤）における含量違い製剤間の処方の違いが本剤の BA に大きな影響を及ぼす可能性は高くないと考えること、本剤 5 mg 錠と 10 mg 錠の溶出性は同等であったことを踏まえ、提出された試験

成績から総合的に判断すると、本剤 5 mg 錠及び 10 mg 錠の BA が大きく異なる可能性は低いと考える。

(2) 食事及び飲水の影響について

機構は、食事及び飲水が本剤の薬物動態に与える影響について説明した上で、食事及び飲水のタイミングに関する注意喚起の内容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、飲水の影響を検討した臨床薬理試験（参考 5.3.1.1-03: 25537 試験）において、投与 2 分後及び 5 分後に飲水した被験者における血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ は、投与 30 分後に飲水した被験者と比較して低値を示しており、投与直後の飲水は本薬の口腔粘膜からの吸収に対して影響を及ぼすと考えられたこと、一方で投与 10 分後に飲水した場合の $AUC_{0-\infty}$ は投与 30 分後と大きく異ならなかったことから、本剤の投与後 10 分間は飲水及び食事を制限すべきと考えることを説明した。また申請者は、高脂肪食摂食時における本剤の薬物動態を検討した臨床薬理試験（参考 5.3.1.1-04: 041029 試験）において、高脂肪食の摂食直後に本剤を投与したとき、絶食時と比較して血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は低値を示したものの、影響は 10～20%程度であり、食事の内容等によっても変動すると想定されることから、食事のタイミングについてさらなる規定を追加設定する必要はないと考えたことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験）では、本剤の投与後 10 分間は飲食を控えることのみを規定し、食事から服薬までの時間は規定しなかったこと、P06124 試験成績において有効性及び安全性に大きな問題は認められなかったことから、注意喚起の内容に大きな問題はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

(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、日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.3-01: 25546 試験）の成績が提出された。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³²⁾、外国人統合失調症患者を対象とした第Ⅰ相試験³³⁾、マズバランスに関する試験（参考 5.3.3.1-06: 25532 試験）、特殊な集団に関する試験³⁴⁾、薬物相互作用試験³⁵⁾、薬力学試験³⁶⁾の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績も提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、市販予定製剤及び臨床試験用製剤を用いて試験が実施されており、反復投与時の投与量は 1 回あたりの投与量で、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いる。

32) 参考 5.3.3.1-01: 25509 試験、参考 5.3.3.1-02: 25511 試験、参考 5.3.3.1-03: 25514 試験、参考 5.3.3.1-04: 25542 試験、参考 5.3.3.1-05: 041028 試験、参考 5.3.3.1-07: 25540 試験

33) 参考 5.3.3.2-01: 041001 試験、参考 5.3.3.2-02: 041007 試験、参考 5.3.3.1-03: 041012 試験、参考 5.3.4.1-03: A7501001 試験

34) 参考 5.3.3.3-02: 25522 試験、参考 5.3.3.3-03: A7501018 試験、参考 5.3.3.3-04: 25521 試験、参考 5.3.3.3-05: A7501017 試験、参考 5.3.3.3-06: A7501022 試験、参考 5.3.3.3-07: A7501021 試験、

35) 参考 5.3.3.4-01: 25525 試験、参考 5.3.3.4-02: 25526 試験、参考 5.3.3.4-03: 25527 試験、参考 5.3.3.4-04: 25528 試験、参考 5.3.3.4-05: 25529 試験、参考 5.3.3.4-06: 041033 試験

36) 5.3.3.2-02: 041007 試験、5.3.4.1-01: 25510 試験、5.3.4.1-02: 25516 試験

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ^3H 標識体 (本薬) 1.4~10268 ng/mL を添加したとき、本薬の *in vitro* タンパク結合率 (平衡透析法) は $94.5 \pm 0.4\%$ であった (参考 4.2.2.3-06)。

ヒト血漿、ヒト α_1 -酸性糖タンパク質 (0.75 mg/mL) 及びヒト血清アルブミン (40 mg/mL) に ^3H 標識体 (本薬) 1~500 ng/mL を添加したとき、本薬の *in vitro* タンパク結合率 (平衡透析法) はそれぞれ $97.3 \pm 1.4\%$ 、 $77.0 \pm 4.6\%$ 及び $53.9 \pm 2.1\%$ であった (参考 4.2.2.3-08)。

ヒト赤血球に ^3H 標識体 (本薬) 5~10000 ng/mL を添加したとき、*in vitro* における血球移行率は 0.18~0.23 であり、本薬の濃度の増加に伴ってわずかに増加した (参考 4.2.2.3-10)。

ヒト肝ミクロソームに ^3H 標識体 (本薬) 5.3~25 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 30 分間インキュベートしたとき、未変化体の残存率は 63.8~81.7% であり、代謝物として *N*-脱メチル体及び *N*-酸化体を含む 4 種の代謝物が認められた (参考 4.2.2.3-13、4.2.2.3-14)。

ヒト肝細胞に ^3H 標識体 (本薬) 約 149 ng/mL を添加し、37°C で 3 時間インキュベートしたとき、未変化体の残存率は 2% であり、12 種の代謝物が認められた。また、ヒト肝細胞に ^3H 標識体 (本薬) 4.7 又は 19.5 nmol/L を添加し、37°C で 3 時間インキュベートしたとき、未変化体の残存率はそれぞれ 4.89 及び 31.1% であり、それぞれ 10 種及び 14 種の代謝物が認められた。いずれの濃度においても *N*-脱メチル体及び水酸化硫酸抱合体を含む 3 種の代謝物が主に認められた (参考 4.2.2.3-15、4.2.2.3-16)。

ヒトチトクロム P450 (以下、「CYP」) 発現系 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2D6、CYP2E1、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5) に ^3H 標識体 (本薬) 2 又は 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、*N*-脱メチル体への代謝活性は CYP1A2 及び CYP2C19 において高く、*N*-酸化体への代謝活性は CYP1A2 及び CYP3A4 において高かった。また、ヒト CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 発現系に ^3H 標識体 (本薬) 0.085~500 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、*N*-脱メチル体への代謝におけるミカエリス定数 (以下、「 K_m 」) 値は CYP1A2 において $16.6 \pm 8.4 \mu\text{mol/L}$ 、CYP2C19 において $99.1 \pm 14.7 \mu\text{mol/L}$ 、CYP3A4 において $453.5 \pm 166.0 \mu\text{mol/L}$ であった。*N*-酸化体への代謝における K_m 値は CYP1A2 において $0.7 \pm 0.2 \mu\text{mol/L}$ 、CYP3A4 において $77.0 \pm 27.9 \mu\text{mol/L}$ であった (5.3.2.2-01、5.3.2.2-03)。

ヒト CYP 発現系 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) に、 ^{14}C 標識体 (本薬) 又は ^3H 標識体 (本薬) 0.5~2000 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、本薬の代謝について検討したとき、 K_m 値は CYP2D6、CYP1A2、CYP2C19、CYP2B6、CYP3A4 の順に低値を示した (5.3.2.2-02)。

ヒト肝ミクロソームにおいて、各分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) の特異的阻害剤³⁷⁾ を用いて ^{14}C 標識体 (本薬) 又は ^3H 標識体 (本薬) 0.2~24.3 $\mu\text{mol/L}$ の代謝について検討したとき、*N*-脱メチル体の生成は CYP1A2 及び CYP3A4 阻害剤により、*N*-酸化体の生成は CYP1A2 阻害剤により阻害された (5.3.2.2-01、5.3.2.2-02)。

ヒトウリジン-5'-ジホスホ-グルクロノシルトランスフェラーゼ (以下、「UGT」) 発現系 (UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15) に本薬 92 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、UGT1A4 のみで N^+ -グルクロン酸抱合体の生成が認められた (参考 5.3.2.2-04)。

ヒト肝細胞に本薬 0.3~30 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、CYP1A2 及び CYP3A4 に対する本薬の誘導能を検

37) CYP1A2: フルボキサミン、フラフィリン、CYP2B6: 1-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピペリジン、オルフェナドリン、CYP2C19: ベンジルニルパノール、トラニルシプロミン、CYP2D6: キニジン、CYP3A4: ケトコナゾール

討したとき、本薬は CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示した（参考 5.3.2.2-11）。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する特異的基質³⁸⁾を用いて、各 CYP 発現系に対する本薬、*N*-脱メチル体及び *N*-酸化体の阻害能を検討したとき、本薬は CYP2D6 を競合的に阻害し、阻害定数（以下、「 K_i 」）値は 6.75～16.02 nmol/L であった。また、(-)-アセナピン及び(+)-アセナピンの K_i 値はそれぞれ 26.72 nmol/L 及び 12.43 nmol/L であった。*N*-脱メチル体及び *N*-酸化体は CYP2D6 をそれぞれ非競合的及び競合的に阻害し、 K_i 値はそれぞれ 62.08 nmol/L 及び 82.62 nmol/L であった（5.3.2.2-05、5.3.2.2-06、5.3.2.2-07、5.3.2.2-08、5.3.2.2-09）。

CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対する特異的基質³⁹⁾を用いて、ヒト肝ミクロソームに対する本薬の阻害能を検討したとき、本薬は CYP2D6 を阻害し、50%阻害濃度は 44 nmol/L であった（参考 5.3.2.2-10）。

ヒト P-糖タンパク（以下、「P-gp」）を発現させた Madin-Darby イヌ腎臓尿細管上皮細胞に ³H 標識体（本薬）31.6、100 又は 316 nmol/L を添加し、本薬の P-gp による輸送について検討したとき、本薬は P-gp に対して弱い基質となる程度であった（参考 5.3.2.3-01）。

（2）健康成人における検討

＜日本人における成績＞

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本剤 1、3 若しくは 5 mg を単回舌下投与又は本剤 3、5 若しくは 10 mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与⁴⁰⁾したとき、血漿中未変化体、*N*-脱メチル体及び *N*⁺-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC は用量に比例した増加を下回った。この理由について、口腔内での本薬の吸収が頭打ちになり、嚥下された量が増加したことが要因であると申請者は考察している（5.3.3.3-01: 25546 試験）。

38) CYP1A2: 7-エトキシ-3-シアノクマリン、CYP2A6: クマリン、CYP2C8: ジベンジルフルオレセイン、CYP2C9: 7-メトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン、CYP2C19: ジベンジルフルオレセイン、メフェニトイン、CYP2D6: 3-[2-(*N,N*-ジエチル-*N*-メチル-アミノ)エチル]-7-メトキシ-4-メチルクマリン、CYP3A4: ベンジルオキシレゾルフィン、7-ベンジルオキシキノリン、テストステロン

39) CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: ブプロピオン、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-メフェニトイン、CYP2D6: デキストロメトर्फアン、CYP3A4: フェロジピン、テストステロン、ミダゾラム

40) 3 mg を反復投与する場合、1 日目に 1 mg を 1 日 2 回投与した後、2～7 日目まで 3 mg を 1 日 2 回投与する。5 mg を反復投与する場合、1 日目に 1 mg を 1 日 2 回投与し、2 日目に 3 mg を 1 日 2 回投与した後、3～8 日目まで 5 mg を 1 日 2 回舌下投与する。10 mg を反復投与する場合、1 日目に 1 mg を 1 日 2 回投与し、2 日目に 3 mg を 1 日 2 回投与し、3 日目に 5 mg を 1 日 2 回投与した後、4～9 日目まで 10 mg を 1 日 2 回舌下投与する（いずれも最終日は朝投与のみ）。

表 17 日本人健康成人男性に本剤を単回又は反復舌下投与したときの
血漿中未変化体、N-脱メチル体及び N⁺-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

未変化体											
単回投与						反復投与					
用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
1	1.10±0.40	0.75	15.2±16.2	8.47±2.95	5.66±1.41	3	3.93±0.93	0.50	38.3±22.1	52.6±13.1	24.3±6.38
3	3.58±1.59	1.00	19.1±8.72	23.2±8.71	15.7±6.24	5	5.05±2.58	0.50	35.5±20.2	73.3±37.3	29.4±10.3
5	3.31±1.71	1.25	17.1±6.09	26.4±7.96	16.4±5.64	10	5.39±2.49 ^{b)}	1.00 ^{b)}	27.8±7.94 ^{b)}	91.2±46.6 ^{b)}	37.5±16.6 ^{b)}
N-脱メチル体											
単回投与						反復投与					
用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
1	0.13±0.03	8.00	36.6±25.2	6.59±5.64	0.92±0.31	3	0.97±0.22	6.00	15.8±4.73	24.9±7.10	9.74±2.09
3	0.31±0.09	6.00	14.5±6.47	5.77±2.03	2.38±0.79	5	1.21±0.45	5.00	21.8±12.9	28.6±9.05	11.5±4.32
5	0.52±0.22	7.01	15.5±3.40	12.7±6.02	3.98±1.77	10	2.43±1.62 ^{b)}	1.50 ^{b)}	18.7±4.95 ^{b)}	61.8±42.9 ^{b)}	23.1±16.2
N ⁺ -グルクロン酸抱合体											
単回投与						反復投与					
用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
1	1.70±0.62	6.00	5.52±1.06	19.2±5.62	12.8±4.17	3	9.77±3.92	4.00	15.7±5.60	152±78.7	81.9±34.4
3	4.16±2.12	5.00	12.3±10.2	49.5±22.9	31.1±13.8	5	15.7±5.43	4.00	18.8±8.36	214±58.6	124±43.1
5	8.90±5.00	6.00	11.6±8.68	107±54.5	66.8±35.1	10	35.5±26.0 ^{b)}	4.00 ^{b)}	12.7±4.33 ^{b)}	458±312 ^{b)}	282±207

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 6 例/群

a) 中央値、b) 5 例

<外国人における検討>

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 18 例）を対象に、本剤 1、3 若しくは 5 mg を単回舌下投与又は本剤 3、5 若しくは 10 mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与⁴⁰⁾したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞}は用量に比例した増加を下回った（5.3.3.3-01: 25546 試験）。

表 18 外国人健康成人男性に本剤を単回又は反復舌下投与したときの
血漿中未変化体、N-脱メチル体及び N⁺-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

未変化体											
単回投与						反復投与					
用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
1	1.02±0.16	1.50	12.7±6.82	7.50±1.34	5.30±0.71	3	3.40±0.76	0.50	28.9±6.82	44.2±8.8	21.9±2.43
3	2.90±1.07	1.00	13.3±14.7	20.0±6.61	14.7±5.10	5	3.56±1.82	1.50	25.7±13.2	40.3±17.0	22.1±8.26
5	3.99±1.79	0.50	15.1±8.01	26.0±10.7	18.3±7.21	10	8.18±5.41 ^{b)}	0.75 ^{b)}	34.1±25.1 ^{b)}	82.9±39.2 ^{b)}	41.7±19.2 ^{b)}
N-脱メチル体											
単回投与						反復投与					
用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
1	0.09±0.04	6.00	24.1, 84.0 ^{c)}	5.68, 7.89 ^{c)}	0.59±0.34	3	0.79±0.27	6.00	16.5±7.29	19.1±9.11	7.61±2.74
3	0.27±0.06	7.00	12.7±2.67	5.27±1.33	2.26±0.40	5	1.23±0.34	4.03	19.0±4.96	29.1±7.45	11.8±2.90
5	0.60±0.22	6.00	17.1±7.24	13.5±6.82	5.23±2.10	10	3.29±2.14 ^{b)}	5.01 ^{b)}	17.2±2.17 ^{b)}	62.2±30.9 ^{b)}	27.7±14.3 ^{b)}
N ⁺ -グルクロン酸抱合体											
単回投与						反復投与					
用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
1	1.49±0.65	6.00	5.24±1.42	15.1±5.18	10.6±4.47	3	9.40±3.62	4.00	13.6±3.73	141±66.1	76.8±28.9
3	4.41±1.12	6.00	10.5±8.30	52.1±14.8	33.8±7.55	5	16.5±4.26	4.00	15.8±1.96	229±35.6	129±26.3
5	6.53±1.58	4.00	13.4±9.99	77.2±27.1	50.5±13.0	10	33.7±10.2 ^{b)}	3.50 ^{b)}	18.6±3.62 ^{b)}	449±91.7 ^{b)}	261±53.3 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 6 例/群

a) 中央値、b) 4 例、c) 2 例（個別値を記載）

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 6 例）を対象に、本剤 2 又は 5 mg を単回舌下投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 1.30±0.46 及び 3.79±1.21 ng/mL、AUC_{0-∞}はそれぞれ 8.82±2.51 及び 16.9±4.35 ng·h/mL であった（参考 5.3.3.1-04: 25542 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、非標識体（(-)-アセナピンマレイン酸塩）2.5 mg 及び ^{13}C 標識体（(+)-アセナピンマレイン酸塩）2.5 mg を含有する舌下錠を単回舌下投与したとき、血漿中(-)-アセナピン及び ^{13}C 標識体（(+)-アセナピン）の $C_{\max}$ はそれぞれ 2.42 ± 0.949 及び 2.40 ± 0.948 ng/mL、 $t_{\max}$ はそれぞれ 0.75 及び 0.63 時間、消失半減期（以下、「 $t_{1/2}$ 」）はそれぞれ 12.6 ± 5.58 及び 10.2 ± 4.25 時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 17.2 ± 5.94 及び 15.9 ± 5.90 ng·h/mL であり、各鏡像異性体間の血漿中濃度推移に大きな差異は認められなかった（参考 5.3.3.1-05: 041028 試験）。

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤 3、5 及び 10 mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、朝投与時と夜投与時の血漿中濃度推移に大きな差異は認められなかった（参考 5.3.3.1-04: 25542 試験）。

表 19 外国人健康成人男性に本剤を反復舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与時間	評価例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ (ng·h/mL)
3	朝	5	2.76 ± 1.48	0.50	11.0 ± 2.91
	夜	5	2.95 ± 1.76	1.00	12.8 ± 4.75
5	朝	6	3.59 ± 1.27	0.50	15.5 ± 5.47
	夜	6	3.46 ± 1.62	0.50	14.6 ± 5.42
10	朝	5	4.93 ± 1.87	1.00	24.4 ± 13.0
	夜	5	5.57 ± 2.36	0.50	28.2 ± 16.0

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 4 例）を対象に、本剤 10 mg を 1 日 2 回 5 日間反復舌下投与し、最終投与日の翌日の朝に ^{14}C 標識体（本薬）10 mg を単回舌下投与したとき、 ^{14}C 標識体（本薬）投与後 11 日目までに総放射能のそれぞれ 48.9 及び 38.8%が尿中及び糞中に排泄された。尿中に排泄された放射能の内訳は N^+ -グルクロン酸抱合体（総放射能の 10～21%）、 N -脱メチル- N -カルバモイルグルクロン酸抱合体（総放射能の 2～3%）等であり、未変化体は認められなかった。糞中に排泄された放射能の内訳は未変化体（総放射能の 5～16%）等であった（参考 5.3.3.1-06: 25532 試験）。

(3) 内因性要因の検討

1) 腎機能の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数 9 例）及び腎機能障害被験者（薬物動態評価例数: 推定クレアチニンクリアランス（以下、「CL_{Cr}」）51～80 mL/min（軽度）、30～50 mL/min（中等度）、30 mL/min 未満（重度）各 8 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。また、健康成人並びに軽度、中等度及び重度腎機能障害被験者における血漿タンパク結合率（投与 4 時間後、平衡透析法）はそれぞれ 96.3、95.9、95.8 及び 95.7%であり、腎機能の低下による血漿タンパク結合率の変化は認められなかった（参考 5.3.3.3-05: A7501017 試験）。

表 20 外国人健康成人及び腎機能障害被験者に本剤 5 mg を単回舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
健康成人	9	5.34 ± 1.58	0.75	$23.1 \pm 5.68^{\text{b)}}$	$43.3 \pm 10.9^{\text{b)}}$
軽度腎機能障害被験者	8	7.72 ± 3.61	0.74	$24.3 \pm 6.82^{\text{c)}}$	$58.7 \pm 21.9^{\text{c)}}$
中等度腎機能障害被験者	8	4.73 ± 2.26	1.00	$33.3 \pm 10.6^{\text{d)}}$	$47.5 \pm 22.0^{\text{d)}}$
重度腎機能障害被験者	8	4.18 ± 2.11	1.51	$29.8 \pm 12.9^{\text{d)}}$	$48.6 \pm 21.4^{\text{d)}}$

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 8 例、c) 7 例、d) 6 例

2) 肝機能の影響

外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）及び肝機能障害被験者（薬物動態評価例数: Child-Pugh 分類 A（軽度）、B（中等度）、C（重度）各 8 例）を対象に、本剤（旧製剤）0.3 mg を単回舌下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった（参考 5.3.3.3-02: 25522 試験）。

表 21 外国人健康成人及び肝機能障害被験者に本剤 0.3 mg を単回舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{(0-∞)u^{c)}} (pg·h/mL)
健康成人	8	0.284 ± 0.104	1.75	22.7 ± 13.1	2.97 ± 0.865	39.2 ± 12.6
軽度肝機能障害被験者	8	0.196 ± 0.0530	1.50	19.1 ± 17.5	2.99 ± 1.93	42.1 ± 27.6
中等度肝機能障害被験者	8	0.187 ± 0.0884	3.00	64.2 ± 52.7 ^{b)}	7.26 ± 4.05 ^{b)}	123 ± 71.0 ^{b)}
重度肝機能障害被験者	8	0.226 ± 0.0743	1.75	48.7 ± 42.7	7.86 ± 5.82	140 ± 109

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 7 例、c) 血漿タンパク非結合形の血漿中濃度より算出した AUC_{0-∞}

外国人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）及び肝機能障害被験者（薬物動態評価例数: 軽度 8 例、中等度 8 例、重度 6 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。また、健康成人並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者における血漿タンパク結合率（投与 4 時間後、平衡透析法）はそれぞれ 95.3、94.1、94.3 及び 93.4%であり、肝機能の低下に伴って減少し、血漿中非結合形の AUC_{0-∞}は血漿中未変化体の AUC_{0-∞}の比を超えて増加した（参考 5.3.3.3-03: A7501018 試験）。

表 22 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本剤 5 mg を単回舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価 例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	AUC _{(0-∞)u^{c)}} (ng·h/mL)
健康成人	8	6.85 ± 2.51	0.63	39.1 ± 17.8	55.0 ± 15.9	2.57 ± 0.72
軽度肝機能障害被験者	8	6.12 ± 1.78	1.00	39.9 ± 16.6	68.4 ± 39.6	4.38 ± 3.44
中等度肝機能障害被験者	8	4.06 ± 1.79	1.75	49.8 ± 9.53 ^{b)}	68.9 ± 37.3 ^{b)}	3.93 ± 2.41 ^{b)}
重度肝機能障害被験者	6	7.50 ± 4.58	1.50	94.3 ± 31.7	304 ± 85.0	20.6 ± 7.71

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 7 例、c) 血漿タンパク非結合形の血漿中濃度より算出した AUC_{0-∞}

3) 年齢の影響

外国人精神疾患高齢患者（65 歳以上、薬物動態評価例数 87 例）を対象に、本剤 5 又は 10 mg を 1 日 2 回反復舌下投与⁴¹⁾したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、高齢患者の C_{max} 及び AUC_{0-12h} は非高齢患者（表 25）と比較して高値を示した（参考 5.3.3.3-07: A7501021 試験）。

表 23 外国人精神疾患高齢患者に本剤を反復舌下投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	用量(mg)	投与日数	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)
A 群	5	2	37	5.62 ± 3.52	1.00	36.3 ± 21.0
B 群	5	4	50	6.31 ± 4.15	1.00	40.4 ± 21.2
A 群及び B 群	10	4	60	10.3 ± 6.71	1.06	70.3 ± 41.8

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

41) A 群では、1～2 日目に本剤 2 mg を 1 日 2 回反復舌下投与し、3～4 日目に本剤 5 mg を 1 日 2 回反復舌下投与、B 群では 1～4 日目に本剤 5 mg を 1 日 2 回反復舌下投与した後、A 群及び B 群において 5～42 日目に本剤 10 mg を 1 日 2 回反復舌下投与した。

(4) 薬物相互作用

本剤とパロキセチン⁴²⁾、イミプラミン⁴³⁾、バルプロ酸⁴⁴⁾、カルバマゼピン⁴⁵⁾、シメチジン⁴⁶⁾、フルボキサミン⁴⁷⁾との薬物相互作用試験成績の概略は表 24 のとおりであり、主な薬物相互作用試験の成績について、申請者は以下のように考察している。

- ・ 本剤をフルボキサミンと併用投与したとき（参考 5.3.3.4-06: 041033 試験）、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 13 及び 29%増加したが、フルボキサミンの用量は 50 mg/日であり、臨床用量（最大 150 mg/日）においては CYP1A2 の阻害作用がより強く現れ、 C_{max} 及び AUC がさらに増加する可能性があると考ええる。
- ・ 本剤をパロキセチンと併用投与したとき（参考 5.3.3.4-01: 25525 試験）、血漿中パロキセチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 82 及び 92%増加した。本薬は CYP2D6 の弱い阻害作用を有することから、パロキセチンの単回投与時にはパロキセチンの代謝物による自己代謝阻害作用に本薬の弱い CYP2D6 阻害作用が加わることにより、パロキセチンの自己代謝阻害作用が増強されたものと考ええる。なお、パロキセチンの反復投与時には、パロキセチンの代謝物によって CYP2D6 が既に強く阻害されていることから、本剤を併用する場合でも、本薬の弱い CYP2D6 阻害作用の影響はほとんど認められないと考える。

表 24 薬物相互作用試験成績の概略

参考 5.3.3.4-01: 25525 試験				参考 5.3.3.4-02: 25526 試験					
未変化体 ^{a)}		パロキセチン ^{b)}		未変化体 ^{a)}		イミプラミン ^{b)}		デシプラミン ^{b,c)}	
C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
0.87 [0.80, 0.96]	0.91 [0.85, 0.97]	1.82 [1.59, 2.09]	1.92 [1.70, 2.17]	1.17 [1.05, 1.30]	1.10 [1.01, 1.20]	1.00 [0.91, 1.11]	1.04 [0.97, 1.10]	1.04 [0.98, 1.11]	1.08 [0.99, 1.17]
参考 5.3.3.4-03: 25527 試験		参考 5.3.3.4-04: 25528 試験		参考 5.3.3.4-05: 25529 試験		参考 5.3.3.4-06: 041033 試験			
未変化体 ^{a)} (バルプロ酸併用)		未変化体 ^{a)} (カルバマゼピン併用)		未変化体 ^{a)} (シメチジン併用)		未変化体 ^{a)} (フルボキサミン併用)			
C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$		
1.02 [0.91, 1.15]	0.99 [0.91, 1.08]	0.84 [0.74, 0.95]	0.84 [0.77, 0.91]	0.87 [0.77, 0.98]	1.01 [0.91, 1.13]	1.13 [0.99, 1.30]	1.29 [1.14, 1.46]		

幾何平均値の比 [90%信頼区間]

a) 被験薬併用時/非併用時、b) 本剤併用時/非併用時、c) イミプラミンの活性代謝物

(5) 薬力学試験

<外国人における成績>

QT/QTc 間隔に対する影響の検討

外国人統合失調症患者（薬力学評価例数 148 例）を対象に、本剤 5 mg を 1 日 2 回 10 日間反復舌下投与した後、本剤 10 mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与（A 群）、本剤 15 mg（投与 1 日目は

- 42) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与した後、パロキセチン 20 mg 錠を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与し、7 日目に本剤 5 mg を単回舌下投与した。また、外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 15 例）を対象に、パロキセチン 20 mg を単回経口投与した後、本剤 5 mg（投与 1 日目は 1 mg、2 日目は 3 mg）を 1 日 2 回 13 日間反復舌下投与し、11 日目にパロキセチン 20 mg を単回経口投与した（参考 5.3.3.4-01: 25525 試験）。
- 43) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 23 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与、イミプラミン 75 mg を単回経口投与又は本剤 5 mg とイミプラミン 75 mg をそれぞれ単回舌下投与及び単回経口投与にて併用した（参考 5.3.3.4-02: 25526 試験）。
- 44) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与、又はバルプロ酸 500 mg を 1 日 2 回 9 日間反復経口投与し、7 日目に本剤 5 mg を単回舌下投与した（参考 5.3.3.4-03: 25527 試験）。
- 45) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与した後、カルバマゼピン 200～400 mg を 1 日 2 回 19 日間反復経口投与し、17 日目に本剤 5 mg を単回舌下投与した（参考 5.3.3.4-04: 25528 試験）。
- 46) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 24 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与、又はシメチジン 800 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、5 日目に本剤 5 mg を単回舌下投与した（参考 5.3.3.4-05: 25529 試験）。
- 47) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 26 例）を対象に、本剤 5 mg を単回舌下投与、又はフルボキサミン 25 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、5 日目に本剤 5 mg を単回舌下投与した（参考 5.3.3.4-06: 041033 試験）。

5 mg、投与 2 日目は 10 mg) を 1 日 2 回 10 日間反復舌下投与した後、本剤 20 mg を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与 (B 群)、クエチアピン 25~375 mg を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した後、クエチアピン 375 mg を 1 日 2 回 6 日間反復経口投与 (C 群) 又はプラセボを 16 日間反復投与 (D 群) したとき、投与 10 又は 16 日目の $t_{\max}$ における QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (以下、「 Δ QTcF 間隔」) のプラセボ群との群間差 (以下、「 $\Delta\Delta$ QTcF 間隔」) とその 95%信頼区間は表 25 のとおりであり、本剤投与時において $\Delta\Delta$ QTcF 間隔の最大値の 95%信頼区間の上限値は 10 ms を超えており、本剤の QTcF 間隔の延長作用が認められた。また、曝露-反応モデルによる解析を行ったとき、 Δ QTcF 間隔は血漿中未変化体の $C_{\max}$ に対する一次式によって記述され、血漿中未変化体及びクエチアピンとも $\Delta\Delta$ QTcF 間隔及び $C_{\max}$ に相関が認められたが、 $\Delta\Delta$ QTcF 間隔は本剤の全用量群においてクエチアピンより低値を示した (参考 5.3.4.1-03-1: A7501001 試験、参考 5.3.4.1-03-2: 754-0046 解析)。

表 25 外国人統合失調症患者に本剤又はクエチアピンを投与したときの $t_{\max}$ における $\Delta\Delta$ QTcF 間隔

投与群		評価 例数	$\Delta\Delta$ QTcF 間隔 ^{a)} (ms)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	$\Delta\Delta$ QTcF 間隔の推定値 ^{a, b)} (ms)
A 群	本剤 5 mg	28	2.6 [-4.5, 9.7]	4.23 ± 1.91	26.6 ± 10.2	1.78 [0.605, 2.96]
	本剤 10 mg	25	10.5 [2.6, 18.3]	6.56 ± 3.33	43.4 ± 23.0	2.76 [0.938, 4.59]
B 群	本剤 15 mg	33	6.4 [-0.5, 13.4]	8.05 ± 4.37	51.2 ± 28.7	3.37 [1.14, 5.59]
	本剤 20 mg	29	5.2 [-2.5, 12.9]	10.6 ± 5.11	66.1 ± 30.7	4.50 [1.53, 7.48]
C 群	クエチアピン 375 mg	30	6.7 [-0.4, 13.8]	1100 ± 639	5800 ± 3330	7.88 [4.6, 11.2]
	クエチアピン 375 mg	27	9.9 [2.1, 17.8]	991 ± 466	5200 ± 2970	7.15 [4.17, 10.1]

平均値 ± 標準偏差

a) 幾何平均値 [95%信頼区間]

b) 曝露-反応モデルによる推定値

(6) 統合失調症及び統合失調感情障害患者における検討

<外国人における検討>

外国人統合失調症及び統合失調感情障害患者 (薬物動態評価例数 12 例) を対象に、本剤 (旧製剤) を 1 日 2 回漸増投与⁴⁸⁾ した後、本剤 (旧製剤) 2.4 又は 4.8 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復舌下投与したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ はそれぞれ 1.971 ± 1.75 及び 3.62 ± 1.84 ng/mL、 $t_{\max}$ は 1.50 及び 1.50 時間、AUC_{0-12h} はそれぞれ 11.5 ± 7.05 及び 22.4 ± 10.0 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 30.9 ± 12.5 及び 36.2 ± 8.32 時間であった。また、本剤のドパミン D₂ 受容体に対する占有率を陽電子放出断層撮影により測定したとき、最終投与の 2~6 時間後におけるドパミン D₂ 受容体占有率は 68~93%であり、その後は低下した (参考 5.3.3.2-02: 041007 試験)。

外国人統合失調症及び統合失調感情障害患者 (薬物動態評価例数 15 例) を対象に、本剤を 1 日 2 回漸増投与⁴⁹⁾ した後、本剤 15 又は 20 mg を 1 日 2 回 4.5 日間反復舌下投与したとき、血漿中未変化体の $C_{\max}$ は 7.80 ± 3.54 及び 8.28 ± 3.72 ng/mL、 $t_{\max}$ は 1.05 及び 1.03 時間、AUC_{0-12h} はそれぞれ 49.5 ± 18.9 及び 55.7 ± 34.9 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 39.0 ± 26.1 及び 31.0 ± 10.6 時間であった (参考 5.3.3.2-03: 041012 試験)。

日本人、韓国人及び台湾人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 275 例) を対象に、本剤 5 又は

48) 2.4 mg まで増量する場合、0.2~0.3 mg から開始し、1.2 mg までは 0.2~0.4 mg ずつ 1 日ごとに増量し、2.4 mg までは 0.4 mg ずつ 1~3 日ごとに増量する。4.8 mg まで増量する場合、0.4~0.6 mg から開始し、2.0 mg までは 0.4~0.6 mg ずつ 1 日ごとに増量し、4.8 mg までは 0.4~0.8 mg ずつ 1~2 日ごとに増量する。

49) 15 mg まで増量する場合、2~3 mg から開始し、1~5 mg ずつ 1 日ごとに増量する。20 mg まで増量する場合、5 mg から開始し、5 mg ずつ 1 日ごとに増量する。

10 mg を 1 日 2 回 46 週間反復舌下投与したとき、投与 14 日目及び 21 日目の血漿中未変化体のトラフ濃度は表 26 のとおりであった（5.3.5.1-01: P06124 試験）。

表 26 日本人、韓国人及び台湾人統合失調症患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度

用量	対象	14 日目		21 日目	
		評価 例数	血漿中濃度 (ng/mL)	評価 例数	血漿中濃度 (ng/mL)
5 mg	日本人	75	2.51 ± 1.03	71	2.60 ± 1.30
	韓国人	29	1.97 ± 0.94	26	2.13 ± 0.90
	台湾人	37	1.91 ± 1.16	33	1.74 ± 0.97
10 mg	日本人	68	4.59 ± 2.93	62	4.42 ± 2.49
	韓国人	24	3.27 ± 1.42	23	2.88 ± 1.56
	台湾人	42	2.97 ± 1.78	39	2.93 ± 1.82

平均値 ± 標準偏差

(7) 母集団薬物動態解析

健康成人又は統合失調症及び統合失調感情障害患者を対象とした臨床薬理試験⁵⁰⁾から得られた本剤 0.2～20 mg を単回又は 1 日 2 回反復舌下投与したときの血漿中未変化体濃度データ（346 例、8529 点）を用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された⁵¹⁾。共変量として健康成人/患者の別、年齢、性別、体重、身長、人種、CLcr、アルブミン濃度、ビリルビン濃度、ホルモン状態⁵²⁾、併用薬の有無（リチウム、バルプロ酸）、喫煙の有無及びアルコール摂取の有無が検討された。その結果、本薬の薬物動態は一次吸収過程、一次消失過程及び吸収ラグタイムのある 2-コンパートメントモデルにより記述され、相対的バイオアベイラビリティの用量依存的な低下を伴った。吸収定数及び吸収ラグタイムに対して健康成人/患者の別が、消失速度定数に対して人種が有意な共変量であった（参考 5.3.3.5-01: INT00036661 解析）。

統合失調症又は双極性障害患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁵³⁾から得られた本剤 5 又は 10 mg を 1 日 2 回反復舌下投与したときの血漿中未変化体濃度データ（656 例、5720 点）に対して、INT00036661 解析で構築した PPK モデルをもとに血漿中未変化体濃度の推移をシミュレートしたとき⁵¹⁾、血漿中未変化体濃度の実測値は PPK モデルに基づく予測値と比較して低値を示す傾向にあったが、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験におけるコンプライアンス不遵守が影響した可能性があるとして申請者は考察している（参考 5.3.3.5-02: INT00036719 解析）。

統合失調症、統合失調感情障害又は双極性障害患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験⁵⁴⁾から得られた本剤 0.2～20 mg を 1 日 2 回反復舌下投与したときの血漿中未変化体濃度データ（1137 例、6994 点）を用いて PPK 解析が実施された⁵⁵⁾。INT00036661 解析で構築された構造モデルを採用し、見かけのクリアランス及び見かけの分布容積に対する共変量として疾患（統合失調症/統

50) 参考 5.3.1.1-03: 25537 試験、参考 5.3.1.1-05: 25545 試験、参考 5.3.1.2-03: 041014 試験、参考 5.3.1.2-04: A7501015 試験、参考 5.3.1.2-05: A7501016 試験、参考 5.3.3.1-04: 25542 試験、参考 5.3.3.2-01: 041001 試験、参考 5.3.3.2-02: 041007 試験、参考 5.3.3.2-03: 041012 試験、5.3.3.3-01: 25546 試験、参考 5.3.4.1-03-1: A7501001 試験

51) NONMEM ver 5 が使用された。

52) 女性について、「閉経前」、「閉経後」及び「不明」に分類した。

53) 参考 5.3.5.1-05: 041004 試験、参考 5.3.5.1-06: 041021 試験、参考 5.3.5.1-07: 041022 試験、5.3.5.1-08: 041023 試験、参考 5.3.5.4-16: A7501004 試験、参考 5.3.5.4-17: A7501005 試験

54) 参考 5.3.1.2-03: 041014 試験、参考 5.3.3.2-01: 041001 試験、参考 5.3.3.2-02: 041007 試験、参考 5.3.3.2-03: 041012 試験、参考 5.3.4.1-03: A7501001 試験、参考 5.3.5.1-03: 041013 試験、参考 5.3.5.1-04: 041002 試験、参考 5.3.5.1-05: 041004 試験、5.3.5.1-06: 041021 試験、参考 5.3.5.1-07: 041022 試験、5.3.5.1-08: 041023 試験、参考 5.3.5.4-16: A7501004 試験、参考 5.3.5.4-17: A7501005 試験、参考 5.3.5.4-20: A7501008 試験

55) NONMEM ver 6.1 が使用された。

合失調感情障害、双極性障害)、体重、年齢、性別、人種、CLcr⁵⁶⁾、併用薬の有無(リチウム、バルプロ酸)が検討された。その結果、見かけのクリアランスに対して年齢が有意な共変量であった(参考 5.3.3.5-03: INT00079701 解析)。

<審査の概略>

(1) 薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の民族差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤は 10 mg/日以上用量において口腔内での吸収の飽和が認められること、タンパク結合率は 94.5~97.3%と高値であることから、本剤の薬物動態は民族的要因の影響を受けやすい特性を一部に有するものの、本剤の代謝においては複数の代謝経路(UGT1A4 による N⁺-グルクロン酸抱合、主に CYP1A2、一部 CYP3A4 及び CYP2D6 による酸化的代謝)を介して消失すること、本剤の代謝に関与する酵素に大きな民族差は知られていないことを踏まえると、本剤の薬物動態は民族的要因の影響を受けにくい特性についても併せ持っていることを説明した。

また申請者は、日本人及び外国人(Caucasian)健康成人に本剤を単回及び反復舌下投与した臨床薬理試験(5.3.3.3-01: 25546 試験)において、単回及び反復投与時ともに血漿中未変化体の薬物動態パラメータに大きな民族差は認められなかったこと(表 17 及び表 18)を説明した。さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1-01: P06124 試験)において日本人、韓国人及び台湾人統合失調症患者に本剤を反復舌下投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度の分布は図 2 のとおりであり、日本人においてやや高値を示す傾向が認められたこと、P06124 試験の投与 14 日目において血漿中未変化体のトラフ濃度が特に高値を示した 3 例の被験者は年齢が高く、体重が軽い傾向が認められており、これらの要因によってトラフ濃度が高値を示した可能性が考えられることを説明した。その上で申請者は、日本人において血漿中未変化体のトラフ濃度がやや高値を示す傾向が認められた理由については明確になっていないものの、日本人と外国人(Caucasian)の薬物動態に民族差は認められていないこと、日本人、韓国人及び台湾人における本剤の薬物動態に影響を及ぼす特段の要因は認められないこと、血漿中未変化体のトラフ濃度の分布範囲はほぼ重なっていることから、本剤の薬物動態に本質的な民族差が認められる可能性は低いと考えることを説明した。

56) 見かけのクリアランスに対してのみ検討された。

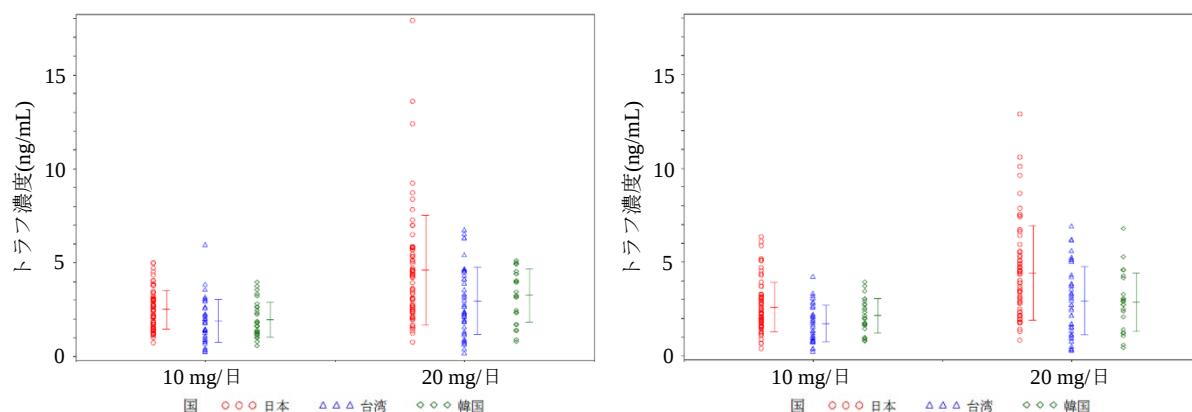


図2 日本人、韓国人及び台湾人統合失調症患者に本剤を反復舌下投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度
(左図：投与14日目、右図：投与21日目)

機構は、以上について了承し、本剤の薬物動態に大きな民族差が存在する可能性は低いと考える。

(2) 肝機能障害患者における薬物動態について

機構は、肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（参考 5.3.3.3-02: 25522 試験、参考 5.3.3.3-03: A7501018 試験）の成績を踏まえ、肝機能障害患者における本剤の用量調節及び注意喚起の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、肝機能正常被験者又は肝機能障害被験者を対象に、本剤 0.3 mg 又は 5 mg を単回舌下投与したとき、未変化体の血漿タンパク結合率は 93～98%以上と高値であったこと、結合率は肝機能の低下に伴い減少したことを説明した。また申請者は、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者における血漿中未変化体の非結合形濃度に基づく $AUC_{0-\infty}$ は、本剤 0.3 mg を単回舌下投与したときに肝機能正常被験者のそれぞれ 0.96、2.89 及び 2.72 倍（25522 試験）、本剤 5 mg を単回舌下投与したときにそれぞれ 1.39、1.34 及び 7.71 倍であった（A7501018 試験）こと、限られた症例数での検討結果ではあるものの、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者における有害事象の発現状況は肝機能正常被験者と大きな差異は認められなかったことを説明した。

その上で申請者は、軽度肝機能障害患者では、血漿中未変化体の薬物動態への影響は限定的であったことから、本剤の用量調節及び注意喚起は不要と考えることを説明した。また申請者は、中等度肝機能障害患者では、特に本剤 0.3 mg 投与時に血漿中未変化体の非結合形濃度に基づく C_{max} 及び AUC が増加する傾向が認められたこと（表 21）から、本剤投与時には患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう添付文書において注意喚起を行うことを説明した。さらに申請者は、重度肝機能障害患者では血漿中未変化体の非結合形濃度に基づく AUC が肝機能正常患者の 7.71 倍であったこと、本剤は割錠による用量調節が困難であることを踏まえ、米国と同様に重度肝機能障害患者に対する本剤の投与は禁忌に設定することを説明した。

機構は、以上について了承し、軽度肝機能障害患者において特段の注意喚起を行わないこと、中等度肝機能障害患者では患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう注意喚起を行うこと、重度肝機能障害患者を禁忌と設定することに大きな問題はないものとする。なお機構は、軽度

及び中等度肝機能障害患者における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(3) 本剤の QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、統合失調症患者を対象として本剤投与時の QT/QTc 間隔延長作用について検討した臨床薬理試験（5.3.4.1-03-1: A7501001 試験）において、プラセボ群と比較して本剤の各用量群で QT/QTc 間隔が延長する傾向が認められ、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の 95%信頼区間の上限が本剤 10 mg 以上の群で 10 ms を超えたものの、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の用量依存的な増加は認められなかったこと（表 25）を説明した。一方で申請者は、A7501001 試験において測定した血漿中未変化体濃度と $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の関係について曝露-反応モデルを用いて検討したところ、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔は血漿中未変化体濃度の増加に伴って増加する傾向が認められたこと、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔は本剤の全用量群においてクエチアピンより低値であったこと、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の 95%信頼区間の上限が 10 ms を超える血漿中未変化体濃度は約 12 ng/mL と推定されたこと（5.3.4.1-03-2: 754-00046 解析）を説明した上で、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験）では 4 例において血漿中未変化体のトラフ濃度が 12 ng/mL を超えたことを踏まえると、本剤 10～20 mg/日を統合失調症患者に投与したときに血漿中未変化体濃度が 12 ng/mL を超える可能性は否定できないことを説明した。

次に申請者は、本剤を統合失調症患者に投与したときの心電図パラメータを収集していた海外臨床試験⁵⁷⁾において、プラセボと本剤で最終評価時における ΔQTcF 間隔の平均値が大きく異なる傾向は認められず、用量相関性も認められなかったこと、海外短期投与試験⁵⁸⁾及び長期投与試験⁵⁹⁾における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果（表 27）では、発現割合が用量依的に増加する傾向は認められなかったこと、リスペリドンやオランザピンを上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。なお申請者は、P06124 試験及び長期継続投与試験（5.3.5.1-02: P06125 試験）では心電図パラメータを収集していなかったこと、日本人における心電図パラメータを収集していた臨床薬理試験（5.3.3.3-01: 25546 試験）における QTcF 間隔のベースラインからの変化量及びカテゴリカル解析の結果は海外臨床試験と同様であったことを説明した。

表 27 海外短期投与試験及び海外長期投与試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

		海外短期投与試験				海外長期投与試験	
		プラセボ	本剤		RIS	本剤 10～20 mg/日	OLZ
			< 10 mg/日	10 mg/日			
評価例数		173	282	57	117	860	293
最終評価時の QTcF 間隔	> 450	0	1 (0.4)	0	6 (5.1)	10 (1.2)	3 (1.0)
	> 480	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.3)
	> 500	0	0	0	0	0	0
ベースラインから の QTcF 間隔変化量	> 30	4 (2.3)	9 (3.2)	3 (5.3)	6 (5.1)	42 (4.9)	12 (4.1)
	> 60	0	2 (0.7)	0	1 (0.9)	1 (0.1)	1 (0.3)

発現例数（発現割合（%））、RIS: リスペリドン 6 mg/日、OLZ: オランザピン 10～20 mg/日

57) 参考 5.3.5.1-03: 041013 試験、参考 5.3.5.1-04: 041002 試験、参考 5.3.5.1-05: 041004 試験、参考 5.3.5.1-15: 25517 試験、参考 5.3.5.1-16: 25520 試験

58) 参考 5.3.5.1-03: 041013 試験、参考 5.3.5.1-04: 041002 試験、参考 5.3.5.1-05: 041004 試験

59) 参考 5.3.5.1-15: 25517 試験

さらに申請者は、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象⁶⁰⁾の発現状況は、P06124 試験ではプラセボ群でてんかん (0.6% (1/174 例)) が認められたのみであり、P06125 試験では認められなかったこと、海外短期投与試験²²⁾及び長期投与試験⁶¹⁾における発現状況は表 28 のとおりであり、海外長期投与試験の本剤群において心電図 QT 延長等が認められたが、その重症度はほとんどが軽度又は中等度であり、オランザピンを上回るリスクは示唆されな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 QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の報告は 84 件 (60.2 件/10 万人年) であり、報告された事象は失神 58 件、心電図 QT 延長 18 件、てんかん 4 件、心室細動、心室性頻脈、突然死、心電図 QT 間隔異常各 1 件であったことを説明した。

表 28 海外短期投与試験及び長期投与試験における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況

	海外短期投与試験					海外長期投与試験		
	プラセボ	本剤	RIS	OLZ	HP	本剤	OLZ	HP
評価例数	503	572	120	194	115	2134	613	43
QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象	4 (0.8)	4 (0.4)	0	0	0	36 (1.7)	12 (2.0)	0
心電図 QT 延長	2 (0.4)	4 (0.4)	0	0	0	21 (1.0)	7 (1.1)	0
失神	1 (0.2)	0	0	0	0	13 (0.6)	5 (0.8)	0
てんかん	0	0	0	0	0	2 (0.1)	0	0
心室性頻脈	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))、HP: ハロペリドール

以上を踏まえ申請者は、本剤による QT/QTc 間隔延長作用は示唆されているものの、QT/QTc 間隔延長リスクが他の非定型抗精神病薬と比較して高くなる可能性は低いと考えられることから、QT/QTc 間隔延長リスクについて他の非定型抗精神病薬と同様に注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤による QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の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、統合失調症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: P06124 試験)、長期継続投与試験 (5.3.5.1-02: P06125 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: P06238 試験) の成績が提出された。また、安全性に関する評価資料として、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.3-01: 25546 試験) の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。なお、以下においては上記の評価資料に加えて海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-08: 041023 試験) の成績を記載する。

(1) 第Ⅰ相試験 (5.3.3.3-01: 25546 試験<20 年 月~20 年 月>)

英国在住日本人及び外国人健康成人男性 (目標症例数: 日本人及び外国人各 24 例 (8 例/グループ、各グループにおいてプラセボ群 2 例、本剤群 6 例)) を対象に、本剤を単回及び反復舌下投与

60) MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長」及び PT で突然死、心室細動、心室粗動、失神、てんかんに該当する事象

61) 参考 5.3.5.1-10: 041512 試験、参考 5.3.5.1-11: 041513 試験、参考 5.3.5.1-14: A7501012 試験、参考 5.3.5.1-15: 25517 試験、参考 5.3.5.1-16: 25520 試験、参考 5.3.5.1-17: 25543 試験、参考 5.3.5.1-18: 25544 試験

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）。

グループ 1～3 の被験者はそれぞれ本剤群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた。単回投与期間においてはプラセボ又は本剤（グループ 1、2、3 でそれぞれ 1、3 又は 5 mg）を単回舌下投与した。6 日間以上の休薬後、反復投与期間においては本剤又はプラセボを漸増投与⁴⁰⁾した後、本剤群では、グループ 1、2、3 でそれぞれ 6、10 又は 20 mg/日を 1 日 2 回 6 日間反復舌下投与すると設定された。

治験薬の投与を受けた 49 例（プラセボ群 12 例、本剤群 37 例）全例が安全性解析対象集団であった。4 例が有害事象により治験を中止し、外国人被験者 1 例は単回投与期間で中止したため、反復投与期間に別の外国人被験者 1 例が追加された。

有害事象（臨床検査値異常を含む、以下同様）は、プラセボ群（グループ 1～3 併合）並びにグループ 1、2 及び 3 の本剤群で、単回投与期間ではそれぞれ 50.0% (3/6 例) /33.3% (2/6 例)（日本人/外国人、以下同順）、50.0% (3/6 例) /50.0% (3/6 例)、100% (6/6 例) /66.7% (4/6 例) 及び 100% (6/6 例) /83.3% (5/6 例)、反復投与期間ではそれぞれ 33.3% (2/6 例) /33.3% (2/6 例)、83.3% (5/6 例) /100% (6/6 例)、100% (6/6 例) /83.3% (5/6 例) 及び 100% (6/6 例) /100% (6/6 例) に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象⁶²⁾は、単回投与期間ではそれぞれ 33.3% (2/6 例) /0% (0/6 例)、50.0% (3/6 例) /16.7% (1/6 例)、100% (6/6 例) /66.7% (4/6 例) 及び 100% (6/6 例) /83.3% (5/6 例)、反復投与期間ではそれぞれ 16.7% (1/6 例) /33.3% (2/6 例)、66.7% (4/6 例) /100% (6/6 例)、100% (6/6 例) /83.3% (5/6 例) 及び 100% (6/6 例) /100% (6/6 例) に認められ、主な事象は口の感覚鈍麻及び傾眠であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図について、徐脈（単回投与期間の外国人 1 例）及び不整脈（反復投与期間の外国人 1 例）による投与中止が認められたが、投与中止例以外では臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人男性に本剤 5 mg までの単回投与及び 6～20 mg/日を 6 日間反復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) 第Ⅲ相試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験<20 年 月～20 年 月>）

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision（以下、「DSM-IV-TR」）により統合失調症と診断された急性増悪期の患者⁶³⁾⁶⁴⁾（目標症例数 528 例：各群 176 例、日本人症例 159 例以上）を対象に、本剤の有効性、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並行群間比較試験が日本、韓国及び台湾の 3 つの国又は地域（日本 81 施設、韓国 16 施設及び台湾 15 施設）で実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成

62) 治験担当医師によって「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連の可能性あり」と判定された事象

63) 以下の①～③の基準を全て満たし、治験担当医師が統合失調症の急性増悪と確認した患者

① スクリーニング検査時に現在のエピソード期間が 2 カ月以内である。

② 現在の症状に、現在のエピソード発現前の症状と比較して劇的及び本質的な変化が認められている。

③ 陽性症状の新たな発現、又は悪化のために治療の変更が必要である。

64) 本試験では、無作為割付前に単盲検下でプラセボ経口錠を 3～7 日間投与するスクリーニング期間を設定し、PANSS 合計スコアがスクリーニング開始時と比べてベースラインで 20%以上減少した被験者は組入れから除外すると規定された。

績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボ、本剤 10 mg/日又は本剤 20 mg/日を 1 日 2 回 6 週間舌下投与すると設定された。なお、本剤 20 mg/日群では、治験薬投与 1 日目は本剤 10 mg/日を 1 日 2 回舌下投与し、2 日目以降は本剤 20 mg/日を 1 日 2 回舌下投与すると設定された。また、本剤の継続投与を希望する患者は、長期継続投与試験 (5.3.5.1-02: P06125 試験) に移行可能とされた。

無作為化症例 532 例 (プラセボ群 174 例、本剤 10 mg/日群 176 例及び 20 mg/日群 182 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 2 例 (本剤 10 mg/日群及び 20 mg/日群各 1 例) を除いた 530 例 (174 例、175 例及び 181 例) が安全性解析対象集団であり、さらに治験薬投与後の利用可能な有効性データの無い⁶⁵⁾ 5 例 (本剤 10 mg/日群 2 例、本剤 20 mg/日群 3 例) を除いた 525 例 (174 例、173 例及び 178 例) が有効性解析対象集団の Full Analysis Set (以下、「FAS」) であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 227 例 (94 例、61 例及び 72 例) であり、主な中止理由は有害事象 105 例 (43 例、30 例及び 32 例)、同意撤回 57 例 (19 例、14 例及び 24 例) 及び効果不十分 49 例 (27 例、13 例及び 9 例) であった。

主要評価項目である Positive and Negative Syndrome Scale (以下、「PANSS」) 合計スコア⁶⁶⁾ の最終評価時点でのベースラインからの変化量は表 29 のとおりであり、本剤投与群はいずれもプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、投与群及び地域を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析、閉検定手順により検定の多重性を調整)。

表 29 PANSS 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF: Last Observation Carried Forward)

投与群	評価例数	PANSS 合計スコア		ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		変化量の群間差 ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	174	94.51 ± 17.26	93.38 ± 25.30	-1.13 ± 19.36		
本剤 10 mg/日群	173	94.23 ± 18.06	81.84 ± 26.10	-12.39 ± 18.93	-11.29 [-15.42, -7.16]	< 0.0001
本剤 20 mg/日群	178	92.83 ± 17.42	78.60 ± 25.01	-14.23 ± 20.45	-13.22 [-17.33, -9.12]	< 0.0001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び地域を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

c) 検定の多重性は閉検定手順により調整 (プラセボ群と本剤 10 mg/日群との比較において有意差が認められた場合にのみ、プラセボ群と本剤 20 mg/日群との比較を行う)

有害事象は、プラセボ群 81.6% (142/174 例)、本剤 10 mg/日群 84.6% (148/175 例) 及び 20 mg/日群 80.7% (146/181 例) に認められた。死亡は認められず、その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 13 例 (統合失調症 8 例、「統合失調症、妄想型」・自殺企図、激越、てんかん、高カリウム血症・腎機能障害及び低カリウム血症各 1 例)、本剤 10 mg/日群 10 例 (統合失調症 8 例、くも膜下出血及び嘔吐各 1 例) 及び 20 mg/日群 5 例 (統合失調症 3 例、統合失調症・発疹及び洞性徐脈各 1 例) に認められ、プラセボ群の 11 例 (統合失調症 8 例、低カリウム血症、高カリウム血症・腎機能障害及び激越各 1 例)、本剤 10 mg/日群の 9 例 (統合失調症 7 例、嘔吐及びくも膜下出血各 1 例) 及び 20 mg/日群の 3 例 (統合失調症・発疹、統合失調症及び洞性徐脈各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されていない。

65) 本試験では、二重盲検期の治験薬投与後 3 日以内 (服薬の影響が及ぶ間隔) に評価された有効性データのみを採用することと規定されていたため、これに該当する有効性データが取得されなかった 4 例 (本剤 10 mg/日群及び 20 mg/日群各 2 例) と、認定された評価者による有効性評価が行われなかった 1 例 (本剤 20 mg/日群) が利用可能な有効性データの無い被験者として有効性解析対象集団の FAS から除外された。

66) 統合失調症の陽性症状、陰性症状及び総合精神病理を評価する際に使用する指標であり、陽性症状、陰性症状及び総合精神病理スコア各 10 項目、合計 30 項目から成り、各項目は 7 段階 (1: なし～7: 最重度) で評価される。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象⁶²⁾は、プラセボ群 47.1% (82/174 例)、本剤 10 mg/日群 60.0% (105/175 例) 及び 20 mg/日群 58.6% (106/181 例) (以下同順) に認められ、主な事象は統合失調症 (36 例、19 例及び 19 例)、口の感覚鈍麻 (6 例、19 例及び 17 例)、アカシジア (7 例、17 例及び 18 例)、傾眠 (1 例、15 例及び 20 例)、浮動性めまい (2 例、7 例及び 12 例)、鎮静 (1 例、3 例及び 9 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧の低値 (6 例、4 例及び 4 例) 及び高値 (2 例、1 例及び 0 例)、拡張期血圧の低値 (4 例、1 例及び 7 例) 及び高値 (3 例、6 例及び 5 例)、脈拍数の低値 (0 例、2 例及び 1 例) 及び高値 (3 例、2 例及び 1 例) が認められた。心電図について、臨床的に重要な異常所見として徐脈 (プラセボ群 1 例、本剤 10 mg/日群 1 例)、期外収縮 (プラセボ群 1 例)、洞性不整脈 (本剤 20 mg/日群 1 例)、洞性徐脈 (本剤 20 mg/日群 1 例)、頻脈 (本剤 10 mg/日群 1 例) が認められた。

以上より申請者は、急性増悪期の統合失調症の患者において、本剤 10~20 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、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) 海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-08: 041023 試験<20■年■月~20■年■月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断され、急性増悪が認められた外国人患者 (目標症例数 404 例: 各群 101 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、プラセボ、本剤 10 mg/日若しくは 20 mg/日又はハロペリドール (以下、「HP」) 8 mg/日を 1 日 2 回 6 週間投与すると設定された。なお、本剤 20 mg/日群では、治験薬投与 1 日目は本剤 10 mg/日を 1 日 2 回舌下投与し、2 日目以降は本剤 20 mg/日を 1 日 2 回舌下投与すると設定された。また、本剤の継続投与を希望する患者は、長期継続投与試験 (参考 5.3.5.1-11: 041513 試験) に移行可能とされた。

無作為化症例 458 例 (プラセボ群 123 例、本剤 10 mg/日群 114 例、本剤 20 mg/日群 106 例及び HP 8 mg/日群 115 例、以下同順) のうち、治験薬未投与例 3 例 (本剤 10 mg/日群 3 例) を除いた 455 例 (123 例、111 例、106 例及び 115 例) が安全性解析対象集団であり、さらに治験薬投与後に有効性評価が行われなかった 4 例 (プラセボ群 1 例、本剤 10 mg/日群 2 例及び HP 8 mg/日群 1 例) 並びに他試験参加者 3 例 (本剤 20 mg/日群 1 例及び HP 8 mg/日群 2 例) を除いた 448 例 (122 例、109 例、105 例及び 112 例) が有効性解析対象の Intent-to-treat (以下、「ITT」) 集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 176 例 (53 例、41 例、35 例及び 47 例) であり、主な中止理由は同意撤回 71 例 (13 例、21 例、11 例及び 26 例)、効果不十分 46 例 (22 例、12 例、8 例及び 4 例) 及び有害事象 40 例 (13 例、5 例、10 例及び 12 例) であった。

主要評価項目であるベースラインから最終評価時までの PANSS 合計スコアの変化量は表 30 のとおりであり、本剤 10 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた ($p=0.0290$ 、投与群及び施設を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析、Hochberg の方法により検定の多重性を調整)。

表 30 PANSS 合計スコアの変化量 (ITT、LOCF)

投与群	評価例数	PANSS 合計スコア		ベースラインからの変化量	プラセボ群との比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		変化量の群間差 ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	122	88.9 ± 11.67	78.4 ± 19.88	-10.4 ± 18.05		
本剤 10 mg/日群	109	89.2 ± 12.01	73.3 ± 21.39	-15.9 ± 17.69	-5.5 [-9.9, -1.1]	0.0290
本剤 20 mg/日群	105	89.1 ± 12.88	74.4 ± 20.42	-14.6 ± 19.31	-4.1 [-8.5, 0.3]	0.0680
HP 8 mg/日群	112	88.6 ± 12.15	73.5 ± 19.33	-15.1 ± 16.29	-4.7 [-9.0, -0.4]	0.0342

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び施設を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

c) 主要解析であるプラセボ群と本剤両用量群の比較については、Hochberg の方法により検定の多重性を調整 (調整済み p 値を記載)

有害事象は、プラセボ群 72.4% (89/123 例)、本剤 10 mg/日群 64.9% (72/111 例)、本剤 20 mg/日群 75.5% (80/106 例) 及び HP 8 mg/日群 75.7% (87/115 例) に認められた。死亡はプラセボ群で 1 例 (悪性胸腺腫) に認められ、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 8 例 (統合失調症 4 例、「統合失調症、妄想型」2 例、「統合失調症、鑑別不能型」及び皮下組織膿瘍各 1 例)、本剤 10 mg/日群 7 例 («統合失調症、妄想型」2 例、統合失調症、悪性症候群、慢性閉塞性肺疾患、顔面損傷及び転倒・大腿骨骨折各 1 例)、本剤 20 mg/日群 9 例 (統合失調症 4 例、「統合失調症、妄想型」2 例、「統合失調症、鑑別不能型」、統合失調症・自傷念慮及び結核各 1 例) 並びに HP 8 mg/日群 8 例 (統合失調症及び「統合失調症、妄想型」各 4 例) に認められ、プラセボ群の 7 例 (統合失調症 4 例、「統合失調症、妄想型」2 例及び「統合失調症、鑑別不能型」1 例)、本剤 10 mg/日群 6 例 («統合失調症、妄想型」2 例、統合失調症、悪性症候群、慢性閉塞性肺疾患及び転倒・大腿骨骨折各 1 例)、本剤 20 mg/日群 4 例 («統合失調症、妄想型」2 例、統合失調症及び結核各 1 例) 及び HP 8 mg/日群 6 例 (統合失調症 4 例及び「統合失調症、妄想型」2 例) については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象⁶²⁾ は、プラセボ群 40.7% (50/123 例)、本剤 10 mg/日群 44.1% (49/111 例)、本剤 20 mg/日群 51.9% (55/106 例) 及び HP 8 mg/日群 56.5% (65/115 例) (以下同順) に認められ、主な事象はアカシジア (4 例、5 例、12 例及び 15 例)、パーキンソニズム (5 例、8 例、5 例及び 16 例)、不眠症 (6 例、5 例、8 例及び 7 例)、口の感覚鈍麻 (2 例、11 例、9 例及び 0 例)、鎮静 (4 例、6 例、5 例及び 4 例)、傾眠 (1 例、8 例、7 例及び 1 例)、ジストニア (0 例、4 例、2 例及び 10 例)、筋固縮 (0 例、3 例、4 例及び 6 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧の低値 (1 例、1 例、1 例及び 0 例)、拡張期血圧の低値 (0 例、2 例、0 例及び 0 例) 及び高値 (1 例、0 例、0 例及び 0 例)、脈拍数の低値 (1 例、0 例、2 例及び 1 例) 及び高値 (1 例、2 例、1 例及び 1 例) が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な変動として QTc 間隔延長 (プラセボ群 1 例、本剤 20 mg/日群 2 例)、QT 間隔延長 (プラセボ群 1 例)、洞性頻脈 (プラセボ群 1 例、本剤 10 mg/日群 2 例)、左脚ブロック (本剤 10 mg/日群 1 例)、心膜炎・洞性不整脈 (本剤 20 mg/日群 1 例)、洞性徐脈 (本剤 20 mg/日群 1 例) が認められた。

以上より申請者は、急性増悪が認められた外国人統合失調症患者において、本剤 10 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性について大きな問題はないと考えられることを説明した。

(3) 長期投与試験

1) 長期継続投与試験 (5.3.5.1-02: P06125 試験<20 年 月～20 年 月>)

国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験）で6週間の投与を完了した統合失調症患者⁶⁷⁾を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

本試験は、固定用量期（二重盲検）2週間、治療期（二重盲検）4週間、治療期（非盲検）46週間で構成され、治療期（非盲検）における用法・用量は、本剤 10 又は 20 mg/日より投与を開始し、患者の状態に応じて 10～20 mg/日の範囲で適宜増減する⁶⁸⁾と設定され、いずれも 1 日 2 回舌下投与すると設定された。

総投与症例 201 例全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後の利用可能な有効性データのない 4 例を除いた 197 例が有効性解析対象集団の FAS であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 115 例であり、主な中止理由は同意撤回 44 例、有害事象 43 例、効果不十分 14 例であった。

安全性解析対象集団から治療期（非盲検）開始前に中止した 37 例を除いた 164 例について、治療期（非盲検）における本剤の 1 日平均用量（平均値±標準偏差）は 15.29±4.48 mg であり、最終用量が 10 mg/日及び 20 mg/日であった被験者の割合は、それぞれ 41.5% (68/164 例) 及び 58.5% (96/164 例) であった。

有効性評価項目である PANSS 合計スコアの推移は、表 31 のとおりであった。

表 31 PANSS 合計スコアの推移 (FAS、OC: Observed Case)

	プラセボ/本剤集団 ^{a)}		本剤/本剤集団 ^{b)}	
	評価例数	合計スコア	評価例数	合計スコア
P06124 試験開始時	44	92.93 ± 15.10	153	91.77 ± 17.19
P06125 試験開始時	44	73.14 ± 17.72	153	68.37 ± 18.37
4 週時	31	71.00 ± 21.53	138	67.36 ± 19.19
8 週時	28	67.86 ± 18.26	131	66.41 ± 19.59
12 週時	26	71.73 ± 18.70	118	63.91 ± 18.53
24 週時	21	68.10 ± 19.69	94	64.60 ± 19.72
40 週時	18	69.00 ± 20.68	76	63.21 ± 19.16
52 週時	15	63.40 ± 14.53	70	64.37 ± 19.26
最終評価時 (LOCF)	44	74.64 ± 20.08	153	70.14 ± 20.88

平均値 ± 標準偏差

a) P06124 試験でプラセボ群に割り付けられ、P06125 試験では本剤を投与された集団

b) P06124 試験で本剤 10 mg/日群又は 20 mg/日群に割り付けられ、P06125 試験で引き続き本剤を投与された集団

有害事象は 86.6% (174/201 例) に認められた。死亡は韓国人で 1 例（抑うつ気分・睡眠障害・自殺既遂）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は 36 例（統合失調症 24 例、統合失調症・低血圧、水中毒・悪性症候群、傾眠、パニック発作・落ち着きのなさ、胃炎、うつ病・自殺念慮、自殺念慮、多飲症・低ナトリウム血症・統合失調症、異常行動・筋固縮、不安・自殺念慮・ストレス、遠隔転移を伴う肺癌及び易刺激性各 1 例）に認められ、このうち、統合失調症 18 例、水中毒・悪性症候群、傾眠、パニック発作・落ち着きのなさ、うつ病・自殺念慮、自殺念慮、多飲症・低ナトリウム血症・統合失調症、異常行動・筋固縮、不安・自殺念慮・ストレス及び易刺激性各 1 例については治験薬との因果関係は否定されていない。

67) P06124 試験（5.3.5.1-01）治験薬投与終了時において、Clinical Global Impressions – Improvement が著明改善、中等度改善又は軽度改善であり、安全性に大きな問題がなく、治験担当医師が治験への参加を適切と判断した被験者

68) 固定用量期では、P06124 試験（5.3.5.1-01）において割り付けられた治験薬を継続すると設定され、治療期（二重盲検）では、P06124 試験でプラセボ群に割り付けられた被験者は本剤 10mg/日の 1 日 2 回舌下投与を開始し、P06124 試験で本剤群に割り付けられた被験者は P06124 試験における用法・用量を継続すると設定された。全ての被験者は治療期（二重盲検）終了時に本剤 10 又は 20 mg/日群のいずれかに 1 : 1 の割合でランダムに再度割り付けられ、治療期（非盲検）では割付けられた用量を初期用量とし、10～20 mg/日の範囲で、Clinical Global Impressions – Severity が前回評価時より 1 段階以上悪化した場合は増量し、有害事象が発生して忍容性に問題がある場合は減量することが可能とされた。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象⁶²⁾は58.2% (117/201 例) で認められ、主な事象は統合失調症 (23 例)、傾眠 (21 例)、体重増加 (15 例)、アカシジア (13 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧の低値 (14 例) 及び高値 (1 例)、拡張期血圧の低値 (10 例) 及び高値 (11 例)、脈拍数の低値 (3 例) 及び高値 (6 例) が認められた。心電図について、臨床的に重要な異常所見として不整脈 (2 例)、頻脈 (1 例) 及び徐脈 (1 例) が認められた。

以上より申請者は、統合失調症患者に対して、本剤 10～20 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持され则认为ることを説明した。

2) 国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: P06238 試験<20 年 月～20 年 月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性又は高齢の患者⁶⁹⁾ (目標症例数 160 例、65 歳以上 20～30 例) を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg/日より開始し、投与 2 週目以降は患者の状態に応じて本剤 10～20 mg/日を 52 週間舌下投与すると設定され、いずれも 1 日 2 回に分けて投与すると設定された。

総投与症例 157 例全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後に利用可能な有効性データのない 4 例を除外した 153 例が有効性解析対象集団の FAS であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 78 例であり、主な中止理由は有害事象 37 例、同意撤回 31 例及び効果不十分 7 例であった。

安全性解析対象集団における本剤の 1 日平均用量 (平均値±標準偏差) は 11.36 ± 3.32 mg であり、最終用量が 10 mg/日及び 20 mg/日であった被験者の割合は、それぞれ 73.9% (116/157 例) 及び 26.1% (41/157 例) であった。

有効性評価項目である FAS における PANSS 合計スコア (平均値±標準偏差) は、ベースラインにおいて 90.20 ± 18.50 、最終評価時 (LOCF) において 84.72 ± 21.66 であり、最終評価時 (LOCF) におけるベースラインからの変化量 (平均値±標準偏差) は -5.48 ± 13.34 であった。

有害事象は 87.9% (138/157 例) に認められた。死亡は 5 例 (イレウス・上部消化管出血・肺炎・腹部膿瘍、死亡、窒息、心停止・蘇生後脳症・誤嚥性肺炎、自殺既遂各 1 例) に認められ、死亡、窒息及び自殺既遂各 1 例については本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は 10 例 (統合失調症 4 例、膀胱新生物、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腸閉塞、無力症・肺炎、頭蓋内動脈瘤、息詰まり・誤嚥性肺炎各 1 例) に認められ、このうち、統合失調症 2 例、膀胱新生物、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、腸閉塞、肺炎及び誤嚥性肺炎については本剤との因果関係は否定されていない。

69) 以下の①～⑤の基準を 1 つ以上満たす 20 歳以上の統合失調症患者

- ① 統合失調症の病型が残遺型の患者
- ② ベースラインの 1 カ月以上前から、抗精神病薬 3 剤以上の併用で治療している患者 (多剤併用の患者)
- ③ ベースラインの 1 カ月以上前から、ハロペリドール換算 18 mg/日 (クロロプロマジン換算 900 mg/日) を超える用量で治療している患者 (多量投与の患者)
- ④ 次の基準のいずれかに該当する統合失調症患者 (治療抵抗性の統合失調症患者)
 - a) 少なくとも 2 種類の非定型抗精神病薬で 4 週間以上の治療を受け、その用量がクロロプロマジン換算 600 mg/日 (ハロペリドール換算 12 mg/日) 以上に相当する量であり、いずれにも有意な症状の軽減がない患者
 - b) ベースライン前 12 週以内にクロザピンを服用している患者
- ⑤ ベースラインで PANSS サブスケール陽性症状尺度 7 項目 (妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心・迫害感、敵意) のうち、いずれかの項目で 3 (軽度) 以上の 65 歳以上の患者 (高齢患者)

因果関係が否定されなかった有害事象⁶²⁾は 58.0 % (91/157 例) で認められ、主な事象は傾眠 (18 例)、口の感覚鈍麻 (16 例)、体重増加 (13 例)、錐体外路障害 (10 例) であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧の低値 (12 例)、拡張期血圧の低値 (8 例) 及び高値 (4 例)、脈拍数の低値 (1 例) 及び高値 (9 例) が認められた。心電図について、臨床的に重要な異常所見として洞性徐脈 (2 例) が認められた。

以上より申請者は、残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性又は高齢者の統合失調症患者に対して、本剤 10～20 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されることが説明した。

<審査の概略>

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (P06124 試験) の計画について

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (P06124 試験) の計画当初に行った検討内容について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: P06124 試験) は最終的に検証的試験と位置づけられているが、当初は海外試験とのブリッジング戦略に基づいた開発が計画されていたことから、海外データの利用可能性及び本剤の開発計画について、P06124 試験の計画時に行った検討の内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、P06124 試験の計画時には、海外第Ⅲ相試験 (参考 5.3.5.1-06: 041021 試験、参考 5.3.5.1-07: 041022 試験、参考 5.3.5.1-08: 041023 試験)⁷⁰⁾ が既に実施され、結果が得られていたことを説明した上で、海外第Ⅲ相試験の主要評価項目である最終評価時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 32 のとおりであり、041021 試験及び 041022 試験では本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されなかったこと、041023 試験では本剤 10 mg/日群のみでプラセボ群に対する優越性が示されていたことを説明した。また申請者は、041023 試験について、欠測値を補完せず、MMRM (Mixed-Effect Model for Repeated Measure) を用いて解析を行った結果、最終評価時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 (標準誤差)) はプラセボ群で -13.8 (1.66)、本剤 10 mg/日群で -21.2 (1.76)、本剤 20 mg/日群で -19.5 (1.73) であり、本剤 20 mg/日群においてもプラセボ群に対する統計学的な有意差が認められたことを説明した ($p = 0.0182$ 、投与群、施設、評価時点及び投与群と評価時点の交互作用を固定効果、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした MMRM による解析 (分散共分散構造: Unstructured))。

70) DSM-IV により統合失調症と診断され、急性増悪が認められた外国人患者を対象に、本剤の有効性及び安全性について検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。041021 試験 (参考 5.3.5.1-06) では、プラセボ群、本剤 10 及び 20 mg/日群並びにオランザピン 15 mg/日群が、041022 試験 (参考 5.3.5.1-07) では、プラセボ群、本剤 10～20 mg/日群及びオランザピン 10～20 mg/日群が設定され、いずれも 1 日 2 回 6 週間投与すると設定された。

表 32 海外第Ⅲ相試験における最終評価時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT、LOCF)

		評価 例数	PANSS 合計スコア		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		変化量の群間差 ^{b)}	p 値 ^{c)}
041021 試験	プラセボ群	93	94.6 ± 12.69	83.8 ± 19.82	-10.7 ± 17.00		
	本剤 10 mg/日群	102	91.7 ± 15.47	78.1 ± 19.63	-13.7 ± 17.24	-3.4 [-7.7, 1.0]	0.2556
	本剤 20 mg/日群	96	94.4 ± 13.58	81.3 ± 20.13	-13.1 ± 18.49	-2.3 [-6.7, 2.1]	0.3046
	OLZ 15 mg/日群	95	93.7 ± 12.93	78.0 ± 18.01	-15.7 ± 16.15	-5.4 [-9.8, -1.0]	0.0168
041022 試験	プラセボ群	89	85.8 ± 11.23	74.3 ± 20.00	-11.5 ± 17.35		
	本剤 10～20 mg/日群	85	87.0 ± 12.01	76.3 ± 18.80	-10.8 ± 15.75	0.5 [-4.2, 5.1]	0.8477
	OLZ 10～20 mg/日群	85	86.9 ± 11.84	74.8 ± 18.86	-12.1 ± 16.06	-1.3 [-5.9, 3.3]	0.5795
041023 試験	プラセボ群	122	88.9 ± 11.67	78.4 ± 19.88	-10.4 ± 18.05		
	本剤 10 mg/日群	109	89.2 ± 12.01	73.3 ± 21.39	-15.9 ± 17.69	-5.5 [-9.9, -1.1]	0.0290
	本剤 20 mg/日群	105	89.1 ± 12.88	74.4 ± 20.42	-14.6 ± 19.31	-4.1 [-8.5, 0.3]	0.0680
	HP 8 mg/日群	112	88.6 ± 12.15	73.5 ± 19.33	-15.1 ± 16.29	-4.7 [-9.0, -0.4]	0.0342

平均値 ± 標準偏差、OLZ: オランザピン、HP: ハロペリドール

a) 投与群及び施設を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

c) 041021 試験及び 041023 試験では、主要解析であるプラセボ群と本剤両用量群の比較については、Hochberg の方法により検定の多重性を調整 (調整済み p 値を記載)

さらに申請者は、試験実施計画及び試験成績を検討した結果、海外第Ⅲ相試験 (041021 試験、041022 試験及び 041023 試験) の多くの本剤群で有効性が示されなかった要因について、以下のよう to 考察したことを説明した。

- 041022 試験は、オランザピン群においてもプラセボ群に対する優越性が示されていないため、十分な分析感度を有する試験ではなかったと考えられる。
- 海外第Ⅲ相試験では、海外後期第Ⅱ相試験 (参考 5.3.5.1-05: 041004 試験)⁷¹⁾ と比較して、現在のエピソード期間が 1 カ月以上の被験者が多く組み入れられており (041004 試験: 33.9%、041021 試験: 45.6%、041022 試験: 47.3%、041023 試験: 51.2%)、治療効果を得にくい慢性期の被験者がわずかに多かったことが本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性がある。
- 海外第Ⅲ相試験のプラセボ群における PANSS 合計スコアの変化量は、041004 試験と比較して大きかったが、その要因は明確にはならなかった。
- 海外第Ⅲ相試験では、服薬錠数記録からは良好なコンプライアンスが示されたものの、血漿中未変化体濃度の実測値は母集団薬物動態モデル (参考 5.3.3.5-02: INT00036719 解析) に基づく予測値と比較して低値を示す傾向にあり (「(ii) <資料の概略> (7) 母集団薬物動態解析」の項参照)、舌下投与による服薬方法の不遵守の可能性が示唆された。

なお申請者は、これらの試験成績に基づき欧米において承認申請を行ったところ、欧州では、海外第Ⅲ相試験においてプラセボ群との比較で統計学的な有意差が示されたのは 041023 試験の本剤 10 mg/日群のみであったことから、本剤の統合失調症患者に対する有効性を説明する根拠として不十分であることが指摘され、統合失調症に対する効能は承認には至らなかったこと、一方で米国では、041004 試験及び本剤 10 mg/日群の有効性が示された 041023 試験を中心に有効性評価が行われ、統合失調症に対して本剤 10～20 mg/日が承認されたことを説明した。

その上で申請者は、海外臨床試験成績を踏まえ、本剤の有効性が期待できる用量は 10～20 mg/

71) DSM-IV により統合失調症と診断され、急性増悪が認められた外国人患者を対象に、本剤の有効性及び安全性について検討したプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。プラセボ群、本剤 10 mg/日群及びリスペリドン 6 mg/日群が設定され、1 日 2 回 6 週間投与すると設定された。最終評価時における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差、ITT、LOCF) はプラセボ群 (60 例) で -5.27 ± 17.79、本剤 10 mg/日群 (58 例) で -15.86 ± 19.97、リスペリドン 6 mg/日群 (56 例) で -10.93 ± 20.02 であり、本剤 10 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた (p = 0.0024、t 検定)。

日であると考えたこと、本剤の薬物動態に明確な民族差はなく、他の内因性・外因性民族的要因についても大きな差異はないと考えたこと（「(2) 1) 内因性及び外因性の民族的要因について」の項参照）から、国内ではブリッジング試験を実施し、041023 試験をブリッジング対象試験と位置づけて本剤の開発を行うことが適切と考えたことを説明した。さらに申請者は、海外第Ⅲ相試験に関する考察を踏まえ、P06124 試験の計画時には海外第Ⅲ相試験から表 33 の事項を改訂して患者を適切に選択し、さらに服薬遵守のために入院期間と服薬の確認方法についても規定したことを説明した上で、P06124 試験で本剤群の有効性が認められ、ブリッジング成立要件⁷²⁾を満たした場合には、海外臨床試験成績を日本人患者に外挿して評価を行うことは可能と考えたことを説明した。

表 33 P06124 試験における試験計画の主な改訂内容

改訂事項	国際共同第Ⅲ相試験（P06124 試験）	海外第Ⅲ相試験
急性増悪に関する選択基準	以下の全ての状況を満たし、治験担当医師が統合失調症の急性増悪と確認した患者。 - スクリーニング検査時に現在のエピソード期間が 2 カ月以内である - 現在の症状が、現在のエピソード発現前の症状と比較して劇的及び本質的な変化が認められている - 陽性症状が新たに発現、若しくは悪化のために治療の変更が必要である。	規定なし。
プラセボに対する反応性に関する基準	スクリーニング期には、単盲検下でプラセボを投与。スクリーニング開始時とベースラインでの PANSS 合計スコアの比較において 20%以上減少した被験者を除外。	スクリーニング期間のプラセボ投与なし。PANSS 合計スコアがスクリーニング開始時と比べてベースラインで 20%以上減少した被験者を除外。
入院期間	治験薬投与開始後 3 週間（21 日間）は入院とし、以後は外来とする。	治験薬投与開始後 2 週間（14 日間）は入院とし、以後は外来とする。
服薬の確認方法	治験スタッフ若しくは病棟スタッフ、被験者及び介護者は服薬に関するトレーニングを受ける。被験者の服薬情報を記録し、治験スタッフが服薬状況を確認する。	治験スタッフ、病棟スタッフ若しくは介護者の補助により投薬される。

2) 国際共同第Ⅲ相試験（P06124 試験）を検証的試験と位置づけることの適切性について

機構は、P06124 試験成績を踏まえ、最終的に P06124 試験を本邦における検証的試験と位置づけて、本剤の有効性及び安全性を評価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、P06124 試験を実施した結果、事前に設定したブリッジングの成立要件⁷²⁾は満たされたと考えること、一方で、P06124 試験では本剤 20 mg/日群とプラセボ群の統計学的な有意差が認められていること、P06124 試験における最終評価時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量の本剤各用量群とプラセボ群との差異（群間差（本剤群－プラセボ群）：-11.29 及び-13.22）は、041023 試験（-5.5 及び-4.1）と比較して大きい傾向が認められたこと（表 29、表 30）を説明した上で、試験間で異なる傾向が認められた要因について、以下のように説明した。

- P06124 試験と 041023 試験の患者背景等を比較した結果、前治療抗精神病薬（非定型抗精神病薬又は定型抗精神病薬）の有無及び抗不安薬又は睡眠薬の併用の有無の分布に差異が認め

72) 以下の条件を満たしたとき、海外で実施された臨床試験の成績を日本人に外挿できると判断する。

- P06124 試験で、PANSS 合計点のベースラインからの変化量において、少なくとも本剤 10 mg/日群がプラセボ群よりも統計学的に有意に優れている。
- P06124 試験の有効性における用量反応関係が、041023 試験と視覚的に類似している。
- P06124 試験の安全性プロファイルが 041023 試験と比較したとき、P06124 試験の本剤 10 mg/日群及び 20 mg/日群で特異的な有害事象又は異常が認められない。

られたが⁷³⁾、P06124 試験における前治療薬及び併用薬に関する部分集団解析結果（表 38 及び表 39）からは、前治療抗精神病薬の有無及び併用薬の有無による本剤の有効性評価への影響は大きくないと考えられることを踏まえると、前治療抗精神病薬の有無及び抗不安薬又は睡眠薬の併用の有無の分布の差異が、P06124 試験及び 041023 試験の成績の差異の要因となった可能性は低いと考える。なお、その他の患者背景の分布には試験間で大きな差異は認められなかった。

- P06124 試験では、スクリーニング期に単盲検下でプラセボ投与を行い、PANSS 合計スコアが 20%以上減少した被験者を除外することとしていたが（「1）国際共同第Ⅲ相試験の計画当初に行った検討内容について」の項参照）、これに該当した被験者は 4/573 例（0.7%）のみであり、プラセボ投与に対する反応性に関する基準が本剤の有効性評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考える。
- プラセボ群における PANSS 合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は P06124 試験（-1.13 ± 19.36）と比較して 041023 試験（-10.4 ± 18.05）で小さい傾向が認められた。また、プラセボ群の中止例における PANSS 合計スコアの変化量は、041023 試験と比較して P06124 試験で大きく悪化する傾向（平均値±標準偏差、P06124 試験: 8.88 ± 14.76、041023 試験: 0.23 ± 14.80）が認められたことから、当該症例による影響で本剤各用量群とプラセボ群との群間差が試験間で異なると考えられる。なお、このような傾向が認められた要因については明確にはなかった。

その上で申請者は、本剤 10 mg/日群のみで有効性が認められた 041023 試験成績を踏まえ、041023 試験から試験計画を改訂（表 33）して P06124 試験を実施した結果、P06124 試験において本剤 10 mg/日及び 20 mg/日の有効性が明確に示されたこと、P06124 試験ではプラセボ群と本剤 10 mg 群の比較について一定の検出力（80%以上）が担保されていたことを踏まえ、各臨床試験の位置づけを再考した結果、P06124 試験はブリッジング試験ではなく本邦における検証的試験と位置づけ、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することが適切と考えたことを説明した。

機構は、041023 試験の主解析ではプラセボ群との統計学的な有意差が認められたのは本剤 10 mg/日群のみであったにもかかわらず、041023 試験をブリッジング対象試験と位置づけて、本剤 10 及び 20 mg/日の有効性をブリッジング戦略に基づき検討する開発方針は、必ずしも適切なものではなかったと考える。その上で機構は、041004 試験及び 041023 試験において本剤 10 及び 20 mg/日の有効性を示唆する傾向が認められていること、本剤における海外データの利用について内因性及び外因性の民族的要因の影響は大きくないと考えられること（「(2) 1) 内因性及び外因性の民族的要因について」の項参照）、海外臨床試験成績を踏まえて P06124 試験は適切に計画されており、一定の検出力のもとで本剤 10 mg/日及び 20 mg/日の有効性が明確に示されたことを踏ま

73) 前治療抗精神病薬

なし: P06124 試験: 42/525 例 (8.0%) 及び 041023 試験: 91/448 例 (20.3%) (以下同順)、定型抗精神病薬のみ: 53/525 例 (10.1%) 及び 159/448 例 (35.5%)、非定型抗精神病薬のみ: 338/525 例 (64.4%) 及び 144/448 例 (32.1%)、定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬: 92/525 例 (17.5%) 及び 54/448 例 (12.1%)

抗不安薬の併用

併用あり: 425/525 例 (81.0%) 及び 225/448 例 (50.2%)、併用なし: 100/525 (19.0%) 及び 223/448 例 (49.8%)

睡眠薬の併用

併用あり: 396/525 例 (75.4%) 及び 109/448 例 (24.3%)、併用なし: 129/525 例 (24.6%) 及び 339/448 例 (75.7%)

えると、P06124 試験を本邦における検証的試験として位置づけて、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。ただし、P06124 試験において中止例が本剤の有効性評価に及ぼした影響については、「(3) 1) 中止例が有効性評価に及ぼした影響について」の項において引き続き議論したいと考える。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (P06124 試験) による評価について

1) 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: P06124 試験) の計画に際し、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、内因性の民族的要因について、以下の検討を行ったことを説明した。

- 本剤の C_{max} 及び AUC は非線形性を示すものの、口腔粘膜からの受動拡散による吸収が頭打ちになることが原因と考えられている。また、本剤は複数の代謝経路 (UGT1A4 による N^+ -グルクロン酸抱合、CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6 等による酸化的代謝) を有しており、本剤の薬物動態に大きな民族差が存在する可能性は高くないと考えられる。さらに、日本人及び外国人健康成人被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.3-01: 25546 試験) において、日本人と外国人の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) に大きな差異は認められなかった (「(ii) <審査の概略> (1) 薬物動態の民族差について」の項参照)。
- 本剤と同様に、セロトニン、ドパミン系に作用する非定型抗精神病薬について、国内外で承認用量の範囲に大きな差異はなく、本剤に対する反応性が日本人と外国人で大きく異なる可能性は低いと考えられた。

また申請者は、外因性の民族的要因について、以下の検討を行ったことを説明した。

- 日本、韓国及び台湾ともに、欧米と同様、統合失調症の診断基準として DSM-IV-TR が普及しており、同一の基準に基づいて診断が行われていた。
- 日本、韓国及び台湾ともに、統合失調症の治療は国際的に普及した治療ガイドライン⁷⁴⁾に基づき行われており、これらのガイドラインで第一選択薬として推奨されている非定型抗精神病薬の種類に大きな差異はなかった。
- P06124 試験の実施にあたり、治験担当医師に対して PANSS に関する評価者トレーニングを実施することによって有効性評価の方法を統一し、評価者の適格性確認を行うことにより、評価方法の均一性を確保した。

以上を踏まえ申請者は、内因性及び外因性の民族的要因について、本剤の有効性及び安全性に影響する大きな差異はないと考えることを説明した。

2) 国際共同第Ⅲ相試験 (P06124 試験) における有効性及び安全性の国・地域間での差異について

機構は、P06124 試験における参加国・地域間での有効性及び安全性の結果の差異について説明するよう申請者に求めた。

74) Argo TR et al, *Texas Medication Algorithm Project Procedural manual: Schizophrenia Treatment Algorithms*, 2008、Hasan A et al, *World J Biol Psychiatry*, 13: 318-378, 2012、Hasan A et al, *World J Biol Psychiatry*, 14: 2-44, 2013、Lehman AF et al, *American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia Second Edition*, 2004、Dixon L et al, *Guideline Watch (September 2009): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia*, 2009、Kane JM et al, *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 12: 2-97, 2003

申請者は、P06124 試験において、本剤の薬物動態に国・地域間で大きな差異は認められなかったこと（「(ii) <審査の概略> (1) 薬物動態の民族差について」の項参照）を説明した上で、国・地域別の最終評価時における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 34 のとおりであり、日本人及び台湾人集団でのプラセボ群と本剤各群との群間差は全体集団と同様であったこと、韓国人集団では、プラセボ群との群間差が本剤 10 mg/日群と比較して本剤 20 mg/日群で縮小する傾向が認められており、全体集団の結果と異なる傾向であったことを説明した。その上で申請者は、国・地域間で一部の患者背景（病型、罹病期間及びベースラインの PANSS 合計スコア等）に差異が認められたものの、患者背景による部分集団解析において有効性に対する大きな影響は示唆されていないこと（表 37）から、その要因は明確にならなかったことを説明し、限られた症例数での検討結果であること、韓国人集団における本剤各群の PANSS 合計スコアの変化量のプラセボ群との群間差の 95%信頼区間は全体集団とほぼ重複していること、95%信頼区間の上限値は本剤 10 mg/日群及び 20 mg/日群のいずれにおいても 0 を下回っていることから、国・地域間で本剤の有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 34 P06124 試験における国・地域別の PANSS 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)

		評価 例数	PANSS 合計スコア		ベースライン からの変化量	変化量のプラセボ群 との群間差 ^{a)}
			ベースライン	最終評価時		
全体	プラセボ群	174	94.51 ± 17.26	93.38 ± 25.30	-1.13 ± 19.36	
	本剤 10 mg/日群	173	94.23 ± 18.06	81.84 ± 26.10	-12.39 ± 18.93	-11.29 [-15.42, -7.16]
	本剤 20 mg/日群	178	92.83 ± 17.42	78.60 ± 25.01	-14.23 ± 20.45	-13.22 [-17.33, -9.12]
日本	プラセボ群	91	96.87 ± 15.76	96.40 ± 24.26	-0.47 ± 18.73	
	本剤 10 mg/日群	95	98.48 ± 17.58	86.64 ± 28.28	-11.84 ± 21.71	-11.20 [-16.85, -5.55]
	本剤 20 mg/日群	87	96.01 ± 17.24	80.67 ± 24.99	-15.34 ± 22.92	-14.96 [-20.73, -9.19]
韓国	プラセボ群	33	105.85 ± 16.33	106.06 ± 22.19	0.21 ± 20.61	
	本剤 10 mg/日群	30	98.63 ± 19.50	83.53 ± 20.24	-15.10 ± 11.65	-16.07 [-25.80, -6.33]
	本剤 20 mg/日群	35	99.29 ± 18.54	89.31 ± 27.47	-9.97 ± 18.43	-10.87 [-20.23, -1.51]
台湾	プラセボ群	50	82.72 ± 13.52	79.52 ± 23.15	-3.20 ± 19.86	
	本剤 10 mg/日群	48	83.06 ± 12.82	71.27 ± 21.89	-11.79 ± 16.69	-8.56 [-16.33, -0.78]
	本剤 20 mg/日群	45	83.84 ± 13.22	68.68 ± 19.77	-15.16 ± 17.32	-11.84 [-19.33, -4.36]

平均値 ± 標準偏差

a) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

投与群及び地域を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

次に申請者は、P06124 試験における国・地域別の主な有害事象の発現状況（表 35）を提示し、韓国人集団における有害事象の発現割合が日本人集団及び台湾人集団と比較して高く、特に統合失調症、不眠症等の事象で高い傾向であったことを説明した上で、本剤投与時の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に国・地域間で大きな差異は認められず、国・地域間で本剤の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 35 P06124 試験における国・地域別の有害事象の発現状況

	日本			韓国			台湾		
	プラセボ群	10 mg/日群	20 mg/日群	プラセボ群	10 mg/日群	20 mg/日群	プラセボ群	10 mg/日群	20 mg/日群
評価例数	91	96	87	33	30	37	50	49	57
有害事象	74 (81.3)	78 (81.3)	68 (78.2)	31 (93.9)	29 (96.7)	33 (89.2)	37 (74.0)	41 (83.7)	45 (78.9)
重篤な有害事象	7 (7.7)	4 (4.2)	3 (3.4)	1 (3.0)	3 (10.0)	0	5 (10.0)	3 (6.1)	2 (3.5)
投与中止に至った有害事象	21 (23.1)	15 (15.6)	18 (20.7)	18 (54.5)	6 (20.0)	10 (27.0)	1 (2.0)	7 (14.3)	3 (5.3)
主な有害事象									
鼻咽頭炎	6 (6.6)	11 (11.5)	9 (10.3)	1 (3.0)	1 (3.3)	2 (5.4)	1 (2.0)	1 (2.0)	0
上気道感染	0	0	0	2 (6.1)	0	0	6 (12.0)	3 (6.1)	3 (5.3)
不安	0	0	0	2 (6.1)	3 (10.0)	3 (8.1)	0	0	1 (1.8)
不眠症	3 (3.3)	4 (4.2)	2 (2.3)	14 (42.4)	8 (26.7)	6 (16.2)	4 (8.0)	5 (10.2)	6 (10.5)
統合失調症	25 (27.5)	13 (13.5)	13 (14.9)	20 (60.6)	7 (23.3)	10 (27.0)	4 (8.0)	3 (6.1)	5 (8.8)
睡眠障害	0	0	0	2 (6.1)	2 (6.7)	3 (8.1)	0	0	0
アカシジア	3 (3.3)	8 (8.3)	9 (10.3)	3 (9.1)	8 (26.7)	6 (16.2)	3 (6.0)	4 (8.2)	4 (7.0)
浮動性めまい	0	2 (2.1)	6 (6.9)	1 (3.0)	0	1 (2.7)	4 (8.0)	5 (10.2)	10 (17.5)
錐体外路障害	3 (3.3)	6 (6.3)	6 (6.9)	0	2 (6.7)	7 (18.9)	0	1 (2.0)	1 (1.8)
頭痛	5 (5.5)	3 (3.1)	2 (2.3)	3 (9.1)	3 (10.0)	2 (5.4)	3 (6.0)	5 (10.2)	6 (10.5)
パーキンソニズム	0	3 (3.1)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	1 (1.8)
鎮静	1 (1.1)	0	0	0	2 (6.7)	5 (13.5)	1 (2.0)	2 (4.1)	4 (7.0)
傾眠	1 (1.1)	13 (13.5)	15 (17.2)	0	2 (6.7)	4 (10.8)	2 (4.0)	2 (4.1)	3 (5.3)
便秘	3 (3.3)	3 (3.1)	3 (3.4)	5 (15.2)	1 (3.3)	5 (13.5)	3 (6.0)	6 (12.2)	5 (8.8)
消化不良	0	0	0	3 (9.1)	3 (10.0)	5 (13.5)	0	0	0
歯痛	2 (2.2)	0	1 (1.1)	1 (3.0)	2 (6.7)	0	0	3 (6.1)	4 (7.0)
嘔吐	4 (4.4)	6 (6.3)	4 (4.6)	0	1 (3.3)	1 (2.7)	2 (4.0)	1 (2.0)	4 (7.0)
口の感覚鈍麻	2 (2.2)	13 (13.5)	12 (13.8)	0	1 (3.3)	0	4 (8.0)	5 (10.2)	5 (8.8)
血中CK増加	4 (4.4)	2 (2.1)	8 (9.2)	0	1 (3.3)	0	0	0	4 (7.0)

発現例数（発現割合）、CK: クレアチンホスホキナーゼ

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に国・地域間で大きな差異はなく、P06124 試験の成績を基に、日本人統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性を評価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、国際共同試験として実施された P06124 試験の成績を基に、日本人統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

(3) 本剤の有効性について

1) 中止例が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験）において中止例が多く認められたことから、中止例が本剤の有効性評価に及ぼした影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、P06124 試験における有効性解析対象集団（FAS）での中止例の割合は、プラセボ群で 54.0%（94/174 例）、本剤 10 mg/日群で 34.1%（59/173 例）、本剤 20 mg/日群で 38.8%（69/178 例）であり、本剤各用量群と比較してプラセボ群で中止例の割合が高かったことを説明した。また申請者は、群間で偏りがみられた中止理由は、有害事象の「統合失調症」（プラセボ群 33 例、本剤 10 mg/日群 15 例、本剤 20 mg/日群 16 例、以下同順）、効果不十分（27 例、13 例及び 9 例）等であり、治験薬の効果が不十分であったために治験中止に至った症例がプラセボ群に偏って認められたことを説明した。

その上で申請者は、P06124 試験の主要解析である LOCF（Last Observation Carried Forward）により欠測値を補完した解析（LOCF-ANCOVA）、予め計画されていた感度分析である OC（Observed Case）による解析（OC-ANCOVA）及び MMRM（Mixed-Effect Model for Repeated Measure）による

解析並びにプラセボ多重代入法⁷⁵⁾により欠測値を補完した追加解析 (pMI-ANCOVA) の結果は表 36 のとおりであり、欠測値の取扱いが異なるいずれの解析方法でも本剤各群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められていることから、中止例が本剤の有効性評価に及ぼした影響は大きいものではなかったと考えることを説明した。

表 36 P06124 試験における PANSS 合計スコアの変化量のプラセボ群との比較 (FAS)

解析方法	本剤 10 mg/日群		本剤 20 mg/日群	
	群間差 [95%信頼区間]	p 値	群間差 [95%信頼区間]	p 値
LOCF-ANCOVA ^{a) b)}	-11.29 [-15.42, -7.16]	<0.0001	-13.22 [-17.33, -9.12]	<0.0001
OC-ANCOVA ^{a) c)}	-8.81 [-13.59, -4.03]	0.0003	-11.17 [-15.99, -6.35]	<0.0001
MMRM ^{d)}	-13.10 [-17.87, -8.32]	<0.0001	-16.36 [-21.17, -11.56]	<0.0001
pMI-ANCOVA ^{a) e)}	-10.12 [-15.58, -4.66]	0.0003	-12.11 [-17.47, -6.74]	<0.0001

a) 投与群及び地域を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

b) 欠測値を LOCF により補完

c) 試験完了例のみを解析対象

d) 投与群、地域、評価時点及び投与群と評価時点との交互作用を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした繰返し測定値に対する混合効果モデルによる解析 (誤差分散の共分散構造: 無構造)

e) 欠測値をプラセボ多重代入法により補完

機構は、P06124 試験では中止例が多く、また投与群間で中止例の割合が異なったことから、中止例が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないものと考え。しかしながら機構は、欠測値の取扱いを変えた複数の解析方法において、群間差の点推定値及び 95%信頼区間に変動は認められるものの、その程度は大きいものではなく、一貫してプラセボ群に対する本剤各群の優越性が認められていることから、当該試験に基づき本剤の有効性を評価することは可能と考える。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

① 患者背景の影響について

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、P06124 試験の最終評価時における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団解析結果は表 37 のとおりであり、病型が解体型の集団及び罹病期間が 5 年未満の集団においてプラセボ群との群間差が縮小する傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、病型が解体型の部分集団については、限られた症例数での検討結果であり、いずれの部分集団においても本剤各群でプラセボ群よりも大きな改善が認められていること、罹病期間が 5 年未満の集団については、プラセボ群で大幅な改善が認められたために群間差が縮小する傾向が認められたものの、本剤群では他の部分集団と同程度の変化量であったことから、これらの患者背景が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

75) 試験中止例の欠測値には、その被験者の投与群にかかわらず、プラセボ群のデータを用いる多重代入法

表 37 P06124 試験における患者背景別の PANSS 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)

		ベースラインからの変化量 ^{a)}			プラセボ群との群間差 ^{b)}	
		プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群
性別	男性	1.56 ± 18.40 (81)	-12.19 ± 17.60 (75)	-14.27 ± 21.16 (97)	-13.80 [-19.84, -7.76]	-15.90 [-21.58, -10.23]
	女性	-3.46 ± 19.96 (93)	-12.55 ± 19.97 (98)	-14.19 ± 19.69 (81)	-9.09 [-14.77, -3.41]	-10.72 [-16.69, -4.74]
年齢 ^{c)}	< 41.00 歳	-1.12 ± 20.01 (90)	-12.40 ± 19.85 (87)	-14.91 ± 19.94 (85)	-11.38 [-17.30, -5.46]	-13.89 [-19.84, -7.93]
	≥ 41.00 歳	-1.13 ± 18.75 (84)	-12.38 ± 18.06 (86)	-13.61 ± 20.99 (93)	-11.07 [-16.90, -5.23]	-12.57 [-18.29, -6.84]
体重 ^{c)}	< 61.20 kg	-1.29 ± 18.83 (87)	-12.53 ± 20.36 (91)	-14.80 ± 19.72 (84)	-11.23 [-17.06, -5.41]	-13.51 [-19.44, -7.58]
	≥ 61.20 kg	-0.97 ± 19.97 (87)	-12.24 ± 17.31 (82)	-13.72 ± 21.17 (94)	-11.72 [-17.65, -5.79]	-13.18 [-18.91, -7.45]
病型	妄想型	-1.04 ± 20.18 (137)	-13.74 ± 18.50 (138)	-13.93 ± 19.93 (136)	-12.76 [-17.39, -8.12]	-12.98 [-17.64, -8.32]
	解体型	-2.46 ± 13.46 (13)	-8.08 ± 21.79 (13)	-8.57 ± 19.34 (14)	-5.03 [-19.96, 9.90]	-5.04 [-19.90, 9.82]
	緊張型	-9.75 ± 25.73 (4)	-13.00 ± 26.85 (3)	-34.50 ± 21.89 (4)	-2.14 [-47.52, 43.25]	-33.90 [-82.79, 14.99]
	鑑別不能型	0.90 ± 16.00 (20)	-5.47 ± 18.55 (19)	-15.83 ± 22.76 (24)	-5.32 [-17.79, 7.14]	-16.87 [-28.58, -5.15]
ベースライン PANSS 合計スコア ^{c)}	92 未満	-0.56 ± 18.98 (78)	-12.50 ± 14.46 (78)	-10.48 ± 13.83 (91)	-11.95 [-16.95, -6.95]	-9.93 [-14.74, -5.11]
	92 以上	-1.58 ± 19.75 (96)	-12.30 ± 22.00 (95)	-18.15 ± 25.10 (87)	-10.72 [-17.08, -4.35]	-16.56 [-23.07, -10.05]
発症年齢 ^{c)}	< 26 歳	0.12 ± 17.82 (99)	-7.98 ± 19.20 (82)	-10.88 ± 19.95 (81)	-8.07 [-13.65, -2.50]	-10.93 [-16.53, -5.33]
	≥ 26 歳	-2.77 ± 21.23 (75)	-16.37 ± 17.85 (91)	-17.03 ± 20.54 (97)	-13.35 [-19.34, -7.35]	-14.35 [-20.26, -8.44]
罹病期間	5 年未満	-10.86 ± 21.44 (35)	-15.35 ± 21.45 (34)	-16.76 ± 19.83 (33)	-4.91 [-15.00, 5.17]	-6.60 [-16.87, 3.66]
	5 年以上 10 年未満	-0.26 ± 16.72 (34)	-16.54 ± 15.78 (37)	-18.39 ± 21.81 (38)	-16.96 [-25.55, -8.37]	-18.11 [-26.62, -9.61]
	10 年以上 20 年未満	3.11 ± 19.05 (47)	-9.28 ± 18.63 (57)	-11.49 ± 19.56 (59)	-12.17 [-19.65, -4.70]	-14.61 [-22.00, -7.23]
	20 年以上	0.81 ± 18.19 (58)	-10.69 ± 19.31 (45)	-12.56 ± 20.72 (48)	-11.48 [-19.11, -3.85]	-13.36 [-20.85, -5.87]

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]、投与群及び地域を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

c) 中央値による部分集団解析結果

また申請者は、国内長期投与試験 (5.3.5.2-01: P06238 試験) では残遺型、多剤併用、多量投与、治療抵抗性又は高齢の患者⁶⁹⁾ における有効性についても検討を行ったことを説明した上で、P06124 試験では除外された残遺型の統合失調症患者での有効性について、最終評価時 (LOCF) におけるベースラインからの PANSS 合計スコアの変化量 (平均値±標準偏差) は残遺型の被験者で -5.87 ± 1.37 (80/157 例)、残遺型以外の被験者で -5.07 ± 1.68 (77/157 例) であり、遜色のない結果であったことを説明した。さらに申請者は、P06238 試験に組み入れられた多剤併用 (36/157 例)、多量投与 (69/157 例)、治療抵抗性 (35/157 例) 又は高齢 (53/157 例) の統合失調症患者⁶⁹⁾ において、それぞれの非該当被験者と同程度の PANSS 合計スコアの変化が認められたことから、これらの患者集団においても一定の有効性が期待できる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、患者背景が有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

② 前治療薬及び併用薬の影響について

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬及び併用薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、P06124 試験の最終評価時における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、前治療抗精神病薬の種類別の解析結果は表 38 のとおりであり、特定の部分集団において本剤 10 mg/日群と 20 mg/日群でプラセボ群との群間差が一貫して縮小する傾向は認められておらず、いずれの部分集団においてもプラセボ群を上回る改善が認められていることから、前治療薬の種類が本剤の有効性に影響を及ぼした可能性は小さいと考えることを説明した。

表 38 P06124 試験における前治療抗精神病薬の種類別の PANSS 合計スコア変化量 (FAS、LOCF)

前治療抗精神病薬の種類	ベースラインからの変化量 ^{a)}			プラセボ群との群間差 ^{b)}	
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群
前治療抗精神病薬なし	-1.54 ± 14.86 (13)	-18.42 ± 11.59 (12)	-9.59 ± 16.96 (17)	-15.60 [-28.02, -3.17]	-7.94 [-19.11, 3.23]
非定型抗精神病薬のみ	-1.10 ± 16.95 (109)	-13.29 ± 17.95 (118)	-16.08 ± 19.93 (111)	-12.26 [-17.04, -7.48]	-15.16 [-20.02, -10.30]
定型抗精神病薬のみ	7.75 ± 25.50 (20)	3.07 ± 19.89 (15)	-11.28 ± 16.69 (18)	-7.19 [-21.50, 7.12]	-19.42 [-32.85, -6.00]
非定型及び定型抗精神病薬	-6.59 ± 22.88 (32)	-14.32 ± 21.67 (28)	-11.94 ± 25.35 (32)	-8.68 [-20.80, 3.45]	-5.63 [-17.25, 5.99]

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

投与群及び地域を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

次に申請者は、P06124 試験の最終評価時における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、抗不安薬及び睡眠薬の併用有無別の解析結果は表 39 のとおりであり、これらの薬剤の併用による有効性への影響はほとんど認められなかったことを説明した。

表 39 P06124 試験における抗不安薬及び睡眠薬の併用有無別の PANSS 合計スコア変化量 (FAS、LOCF)

		ベースラインからの変化量 ^{a)}			プラセボ群との群間差 ^{b)}	
		プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群
抗不安薬又は睡眠薬	あり	-0.91 ± 19.67 (162)	-12.19 ± 19.21 (160)	-14.06 ± 21.01 (162)	-11.27 [-15.64, -6.90]	-13.23 [-17.59, -8.87]
	なし	-4.00 ± 14.83 (12)	-14.85 ± 15.33 (13)	-16.00 ± 13.84 (16)	-10.42 [-22.52, 1.67]	-11.39 [-23.08, 0.30]
抗不安薬のみ	あり	-1.56 ± 19.02 (140)	-13.12 ± 19.21 (140)	-14.43 ± 21.45 (145)	-11.56 [-16.24, -6.87]	-12.90 [-17.55, -8.25]
	なし	0.68 ± 20.90 (34)	-9.30 ± 17.63 (33)	-13.33 ± 15.22 (33)	-10.25 [-18.97, -1.53]	-15.11 [-23.91, -6.31]
睡眠薬のみ	あり	-0.52 ± 19.33 (128)	-11.53 ± 20.03 (131)	-14.72 ± 21.87 (137)	-10.82 [-15.80, -5.85]	-14.36 [-19.28, -9.44]
	なし	-2.83 ± 19.53 (46)	-15.10 ± 14.86 (42)	-12.59 ± 14.84 (41)	-11.53 [-18.56, -4.49]	-9.23 [-16.28, -2.17]

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]

投与群及び地域を因子、ベースラインの PANSS 合計スコアを共変量とした共分散分析モデルに基づく

機構は、以上について了承するが、前治療薬及び併用薬が有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

(4) 安全性について

1) 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、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: P06124 試験) 及び長期継続投与試験 (5.3.5.1-02: P06125 試験) における錐体外路症状関連の有害事象⁷⁶⁾ の発現割合は表 40 のとおりであり、本剤投与により発現割合が高くなる傾向が認められたこと、投与初期に発現割合が高い傾向が認められたことを説明した上で、重篤な有害事象は P06125 試験の筋固縮及び落ち着きのなさ各 1 例のみであり、ほとんどの事象が軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、P06124 試験では、プラセボ群 (0.6% (1/174 例)) 及び本剤 10 mg/日群 (0.6% (1/175 例)) と比較して本剤 20 mg/日群 (2.8% (5/181 例)) で投与中止に至った有害事象が多い傾向が認められたものの、多くの症例で投与継続が可能であ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安全性情報において報告された錐体外路症状関連の有害事象は 1610 件 (1153.0 件/10 万人年) で

76) MedDRA PT で以下に該当する事象

アカシジア、歯車様固縮、ジスキネジア、ジストニア、錐体外路障害、運動過多、筋緊張亢進、仮面状顔貌、運動障害、パーキンソニズム、遅発性ジスキネジア、振戦、パーキンソン病安静時振戦、眉間反射異常、眼瞼痙攣、眼球回転発作、斜頸、歩行障害、眼球回転発作、開口障害、舌痙攣、舌の麻痺、前弯痙攣、ミオトニー、側反弓、痙攣、筋痙攣、弓なり緊張、顔面痙攣、筋拘縮、不随意性筋収縮、筋痙攣、アテトーゼ、舞蹈病、舞蹈病アテトーゼ、ミオクロヌス、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、落ち着きのなさ、運動緩慢、よだれ、筋骨格硬直、無動、運動低下、項部硬直、パーキンソン歩行、筋固縮、筋緊張、オンオフ現象、パーキンソン病、パーキンソン発症、本態性振戦、企図振戦、構語障害、構音障害、流涎過多、注視麻痺、瞬目過多

あり、主な事象はアカシジア 331 件、振戦 140 件、錐体外路障害 137 件、ジストニア 113 件、下肢静止不能症候群 102 件、ジスキネジア 93 件、遅発性ジスキネジア 71 件であったことを説明した。

表 40 P06124 試験及び P06125 試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
錐体外路症状関連の有害事象	22 (12.6)	42 (24.0)	38 (21.0)	64 (31.8)
主な事象				
アカシジア	9 (5.2)	20 (11.4)	19 (10.5)	24 (11.9)
錐体外路障害	3 (1.7)	9 (5.1)	14 (7.7)	16 (8.0)
振戦	2 (1.1)	5 (2.9)	2 (1.1)	11 (5.5)
流涎過多	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.2)	8 (4.0)
パーキンソニズム	0	3 (1.7)	2 (1.1)	3 (1.5)
運動緩慢	0	3 (1.7)	1 (0.6)	3 (1.5)
ジストニア	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (1.0)
筋骨格硬直	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	4 (2.0)
舌の麻痺	0	0	3 (1.7)	2 (1.0)
筋固縮	0	2 (1.1)	0	4 (2.0)
落ち着きのなさ	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.0)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
ジスキネジア	3 (1.7)	0	0	5 (2.5)
構語障害	1 (0.6)	0	0	3 (1.5)

発現例数 (発現割合 (%))

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、P06124 試験及び P06125 試験における悪性症候群関連の有害事象⁷⁷⁾の発現割合は、P06124 試験のプラセボ群で 10.3% (18/174 例)、本剤 10 mg/日群で 12.0% (21/175 例)、本剤 20 mg/日群で 11.0% (20/181 例)、P06125 試験で 22.9% (46/201 例)であったこと、重篤な有害事象は P06124 試験では認められず、P06125 試験では筋固縮及び悪性症候群各 1 例が認められたことを説明した上で、認められた事象の多くは軽度であったこと、投与中止に至った有害事象の発現はわずかであったことを説明した。また申請者は、海外長期投与試験⁶¹⁾における悪性症候群関連の有害事象の発現割合は、本剤 10～20 mg/日投与時に 13.7% (293/2134 例)、オランザピン 5～20 mg/日投与時に 14.5% (89/613 例)であり、大きな差異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安全性情報において報告された悪性症候群関連の有害事象は 791 件 (566.5 件/10 万人年)であり、主な事象は振戦 140 件、疲労 122 件、ジストニア 113 件、嚥下障害 88 件であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による錐体外路症状関連の有害事象及び悪性症候群関連の有害事象の発現リスクが他の非定型抗精神病薬を大きく上回る可能性は低いと考えることから、添付文書において他の非定型抗精神病薬と同様の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤による錐体外路症状及び悪性症候群のリスクについて、国内外臨床試験において関連する有害事象の発現が認められているものの、多くは軽度又は中等度の事象であり、投与継続が可能であったこと、現時点で他の非定型抗精神病薬を大きく上回るリスクは示唆されていない

77) MedDRA PT で以下に該当する事象

悪性症候群、悪性高熱、発熱、意識変容状態、筋固縮、振戦、ジストニア、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクロヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、横紋筋融解症、筋力低下、疲労、筋肉痛

いことを踏まえると、これらの事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。なお機構は、本剤投与時の錐体外路症状及び悪性症候群については、添付文書において注意喚起を行った上で、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) 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤による中枢神経系の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、P06124 試験及び P06125 試験における中枢神経系の有害事象⁷⁸⁾の発現状況は表 41 のとおりであり、本剤の用量増加に伴って傾眠、浮動性めまい、錐体外路障害及び鎮静の発現割合が高くなる傾向が認められたこと、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったこと、投与初期に発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、高齢者におけるリスクについて、高齢者（65 歳以上）が組み入れられた国内長期投与試験（5.3.5.2-01: P06238 試験）における中枢神経系の有害事象の発現割合は、高齢者で 45.3%（24/53 例）、非高齢者で 52.9%（55/104 例）であり、高齢者で発現リスクが高くなる傾向は認められなかったこと、浮動性めまいの発現割合は高齢者において発現割合が高い可能性が示唆されたこと（高齢者: 7.5%（4/53 例）、非高齢者: 1.0%（1/104 例））を説明した。

表 41 P06124 試験及び P06125 試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
中枢神経系の有害事象	94 (54.0)	101 (57.7)	100 (55.2)	154 (76.6)
主な事象				
統合失調症	49 (28.2)	23 (13.1)	28 (15.5)	47 (23.4)
傾眠	3 (1.7)	17 (9.7)	22 (12.2)	44 (21.9)
アカシジア	9 (5.2)	20 (11.4)	19 (10.5)	24 (11.9)
不眠症	21 (12.1)	17 (9.7)	14 (7.7)	25 (12.4)
浮動性めまい	5 (2.9)	7 (4.0)	17 (9.4)	23 (11.4)
錐体外路障害	3 (1.7)	9 (5.1)	14 (7.7)	16 (8.0)
頭痛	11 (6.3)	11 (6.3)	10 (5.5)	25 (12.4)
鎮静	2 (1.1)	4 (2.3)	9 (5.0)	10 (5.0)
味覚異常	1 (0.6)	5 (2.9)	6 (3.3)	6 (3.0)
不安	2 (1.1)	3 (1.7)	4 (2.2)	6 (3.0)
振戦	2 (1.1)	5 (2.9)	2 (1.1)	11 (5.5)
激越	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.7)	7 (3.5)

発現例数（発現割合（%））

さらに申請者は、P06238 試験では転倒が高齢者において多く認められたこと（高齢者: 15.1%（8/53 例）、非高齢者: 1.9%（2/104 例））、転倒が認められた高齢者のうち 4/8 例で浮動性めまい、傾眠、鎮静等の併発が認められたことを説明した上で、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったこと、6/8 例で本剤との因果関係が「関連なし」又は「おそらく関連なし」であ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いて転倒は 50 件（うち重篤 19 件）報告されており、浮動性めまい、徐脈、洞性徐脈又は低血圧を併発していた報告は 17 件（重篤 2 件；非高齢者 1 件、不明 1 件、非重篤 15 件；非高齢者 8 件、不明 7 件）であったことを説明した。その上で申請者は、本剤の臨床試験に組み入れられた高齢者数は限られており、現在までに得られた臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報からは高齢者における転倒のリスク及び浮動性めまい等の有害事象との関連性については明確になっていないと考えることを説明し、高齢

78) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

者については添付文書において慎重投与に設定するものの、高齢者における転倒のリスクについて特段の注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、非定型抗精神病薬では痙攣閾値を低下させることが知られていることを踏まえ、本剤投与による痙攣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、P06124 試験及び P06125 試験における痙攣関連の有害事象⁷⁹⁾の発現割合は、P06124 試験のプラセボ群で 2.9% (5/174 例)、本剤 10 mg/日群で 1.1% (2/175 例)、本剤 20 mg/日群で 0.6% (1/181 例)、P06125 試験で 1.5% (3/201 例) であったこと、いずれも軽度又は中等度の事象であり、重篤な有害事象は P06124 試験のプラセボ群におけるてんかん (1 例) のみであったことを説明した。また申請者は、海外長期投与試験⁶¹⁾における痙攣関連の有害事象の発現割合は、本剤 10～20 mg/日投与時で 0.2% (5/2134 例)、オランザピン 5～20 mg/日投与時で 0.2% (1/613 例) であり、大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された痙攣関連の有害事象は 114 件 (81.6 件/10 万人年、うち重篤 109 件) であり、主な事象は痙攣 93 件 (うち重篤 92 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与により傾眠、浮動性めまい、鎮静等の発現割合が用量依存的に増加していること、海外製造販売後安全性情報において重篤な痙攣関連の有害事象が多く報告されていることから、これらの有害事象について添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、本剤による中枢神経系の有害事象のリスクについて、ほとんどが軽度又は中等度の事象であり、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、用量増加に伴って傾眠、浮動性めまい、鎮静等の発現割合が高くなっていることから、添付文書において注意喚起を行った上で、高齢者における転倒のリスクも含めて、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、本剤による痙攣のリスクについて、海外製造販売後安全性情報において重篤な痙攣が報告されていることを踏まえ、痙攣の発現について添付文書において注意喚起を行った上で、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。

3) 心血管系の有害事象について

機構は、本剤投与による心血管系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、P06124 試験及び P06125 試験における心血管系の有害事象⁸⁰⁾の発現状況は表 42 のとおりであり、重篤な有害事象は、P06124 試験の本剤 20 mg/日群における洞性徐脈 (1 例)、P06125 試験における低血圧 (1 例) のみであったこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度の事象であり、投与を継続可能であったことを説明した。また申請者は、海外長期投与試験⁶¹⁾の本剤群における心血管系の有害事象の発現割合は、本剤 10～20 mg/日投与時で 10.2% (218/2134 例)、オランザピン 5～20 mg/日投与時で 10.8% (66/613 例) であり、大きな差異は認められなかったことを説明した。

79) MedDRA SMQ「痙攣 (狭域)」に含まれる事象

80) MedDRA SOC「心臓障害」及び「血管障害」並びに HLGT「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に含まれる事象

表 42 P06124 試験 P06125 試験における心血管系の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
心血管系の有害事象	10 (5.7)	11 (6.3)	7 (3.9)	24 (11.9)
主な事象				
高血圧	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (2.5)
低血圧	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.0)
動悸	3 (1.7)	3 (1.7)	0	7 (3.5)
不整脈	0	0	0	2 (1.0)
徐脈	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (1.0)

発現例数（発現割合（％））

さらに申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2-01: P06238 試験）において「死亡」及び「心停止」による死亡が各 1 例で認められ、「死亡」については本剤との因果関係が否定されていないことを説明した上で、海外製造販売後安全性情報において心血管系の有害事象による死亡は 18 件報告されており、主な事象は心筋梗塞（7 件）、心停止（3 件）及び心肺停止（2 件）であったこと、これらの患者に共通する背景因子は認められず、心血管系有害事象による死亡のリスク因子は特定できなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与による心血管系の有害事象の発現リスクが他の非定型抗精神病薬を大きく上回る可能性は低いと考えることから、添付文書において他の非定型抗精神病薬と同様の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤投与による肺塞栓及び血栓症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、P06124 試験及び P06125 試験の本剤群において、肺塞栓・血栓症関連の有害事象⁸¹⁾は認められなかったこと、海外長期投与試験⁶¹⁾の本剤 10～20 mg/日群では心筋梗塞 0.09% (2/2134 例)、肺塞栓症、血栓性静脈炎及び表在性血栓性静脈炎各 0.05% (1/2134 例) が、オランザピン 5～20 mg/日群では急性心筋梗塞及び心筋梗塞各 0.2% (1/613 例) 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肺塞栓・血栓症関連の有害事象は 58 件 (41.5 件/10 万人年) であり、主な事象は心筋梗塞 14 件、脳血管発作 14 件、肺塞栓症 10 件等であったこと、ほとんどが重篤な事象として報告されていたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与により肺塞栓・血栓症リスクの明確な増加は認められなかったものの、発現した有害事象の多くが重篤であったことを踏まえ、肺塞栓症及び深部静脈血栓症について、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤による心血管系の有害事象及び肺塞栓・血栓症の発現リスクについて、他の非定型抗精神病薬を大きく上回る可能性は示唆されていないことから、これらの有害事象について他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書で注意喚起を行った上で、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。

4) 体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常について

① 体重増加について

機構は、本剤による体重増加について説明するよう申請者に求めた。

81) MedDRA SMQ「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（狭域）」及び「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に含まれる事象

申請者は、P06124 試験及び P06125 試験の併合成績における体重の変化について、本剤投与開始前を基点とした体重変化量の推移は表 43 のとおりであり、投与期間の長期化に伴って体重変化量が増加したことを説明した。

表 43 P06124 試験及び P06125 試験における本剤投与開始前を基点とした体重変化量の推移

評価時期 ^{a)}	プラセボ/本剤集団 ^{b)}		本剤/本剤集団 ^{c)}	
	評価例数	変化量 ^{d)}	評価例数	変化量 ^{e)}
8 週／10 週時	28	0.86 ± 2.62	137	1.09 ± 3.40
16 週／18 週時	23	1.27 ± 3.45	118	1.79 ± 4.93
24 週／30 週時	21	1.50 ± 4.23	95	2.23 ± 6.60
40 週／46 週時	18	2.15 ± 5.42	77	2.99 ± 7.16
52 週／58 週時	15	0.87 ± 6.74	70	2.54 ± 7.42

平均値 ± 標準偏差 (kg)

a) 本剤投与開始からの期間 (プラセボ/本剤集団／本剤/本剤集団)

b) P06124 試験でプラセボ群に割り付けられ、P06125 試験では本剤を投与された集団

c) P06124 試験で本剤 10 mg/日群又は本剤 20 mg/日群に割り付けられ、P06125 試験で引き続き本剤を投与された集団

d) P06125 試験のベースラインからの変化量

e) P06124 試験のベースラインからの変化量

また申請者は、P06124 試験及び P06125 試験の最終評価時におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合 (表 44) を提示し、7%以上体重が増加した被験者の割合は、P06124 試験において用量の増加に伴って増加する傾向が認められたこと、本剤の長期投与により増加する傾向が認められたことを説明した。さらに申請者は、P06124 試験及び P06125 試験における体重増加関連の有害事象⁸²⁾の発現割合は、P06124 試験のプラセボ群で 0.6% (1/174 例)、本剤 10 mg/日群で 2.9% (5/175 例)、本剤 20 mg/日群で 2.8% (5/181 例)、P06125 試験で 16.9% (34/201 例) に認められたことを説明した。

表 44 P06124 試験及び P06125 試験の最終評価時におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合

	P06124 試験 ^{a)}			P06125 試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	171	172	178	188
+7%以上	0	8 (4.7)	13 (7.3)	48 (25.5)
+0%以上、+7%未満	47 (27.5)	92 (53.5)	93 (52.2)	76 (40.4)
-7%以上、+0%未満	108 (63.2)	66 (38.4)	66 (37.1)	44 (23.4)
-7%未満	16 (9.4)	6 (3.5)	6 (3.4)	20 (10.6)

該当例数 (割合 (%))

a) 投与期間 6 週間

b) 投与期間 52 週間

その上で申請者は、本剤の体重増加に対する影響について他の抗精神病薬と比較したメタアナリシスにおいて、本剤は ziprasidone、lurasidone、アリピプラゾール、amisulpride とともに体重増加に対する影響が小さい薬剤であるとされていること (Leucht S, et al. *Lancet*, 382: 951-962, 2013) から、本剤による体重増加のリスクは他の非定型抗精神病薬を上回るものではないと考えるものの、臨床試験成績を踏まえ、本剤による体重増加について添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

② 耐糖能異常について

機構は、本剤による耐糖能異常について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、P06124 試験及び P06125 試験における空腹時血糖及び HbA1c (JDS 値) のベースラインからの変化量の平均値について、いずれの投与群でも大きな変動を認めなかったことを説明

82) MedDRA PT で肥満、過体重、体重変動、体重増加に該当する事象

した。また申請者は、空腹時血糖及び HbA1c が基準値を超えた被験者の割合は表 45 のとおりであり、本剤の長期投与により空腹時血糖及び HbA1c が基準値を超えた被験者の割合は増加する傾向が認められたことを説明した。

表 45 P06124 試験及び P06125 試験における空腹時血糖及び HbA1c が基準値を超えた被験者の割合

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
空腹時血糖	15/123 (12.2)	15/138 (10.9)	16/137 (11.7)	38/163 (23.3)
HbA1c	5/154 (3.2)	0/157 (0)	4/154 (2.6)	9/171 (5.3)

試験期間中に基準値の上限を上回った被験者数 / P06124 試験のベースラインにおいて正常値であった被験者数 (割合%)

空腹時血糖の基準値 (mg/dL) : 日本 70～109、韓国 70～110、台湾 74～109

HbA1c の基準値 (%) : 日本 4.3～5.8 (JDS 値)、韓国 4.7～6.4、台湾 4.3～6.1

次に申請者は、P06124 試験及び P06125 試験における耐糖能異常関連の有害事象⁸³⁾の発現状況は表 46 のとおりであり、P06124 試験のプラセボ群と本剤群における発現割合に大きな差異は認められなかったこと、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、P06125 試験では糖尿病が 6 例で認められているものの、いずれも治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。さらに申請者は、海外長期投与試験⁶¹⁾における耐糖能異常関連の有害事象の発現割合は、本剤 10～20 mg/日群で 2.7% (57/2134 例)、オランザピン 5～20 mg/日群で 5.1% (31/613 例) であり、オランザピンを上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。なお申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された耐糖能異常関連の有害事象は 103 件 (73.8 件/10 万人年) であり、糖尿病性高浸透圧性昏睡、ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス等の重大な事象についても報告されていたことを説明した。

表 46 P06124 試験及び P06125 試験における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
耐糖能異常関連の有害事象	4 (2.3)	6 (3.4)	4 (2.2)	13 (6.5)
血中インスリン増加	4 (2.3)	2 (1.1)	2 (1.1)	5 (2.5)
血中ブドウ糖増加	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.0)
血中インスリン減少	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
高インスリン血症	0	2 (1.1)	0	0
糖尿病	0	1 (0.6)	0	6 (3.0)
2 型糖尿病	0	0	0	1 (0.5)
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	1 (0.5)

発現例数 (発現割合%)

また申請者は、体重増加と耐糖能異常の関連性について、P06124 試験では体重増加を示した被験者が少なかったため検討が困難であったことを説明した上で、P06125 試験では、体重増加 (ベースラインから 7%以上の増加) ありの集団において耐糖能異常関連の有害事象は 9.3% (7/75 例)、体重増加なしの集団において 4.8% (6/126 例) で認められており、体重増加が認められた被験者で耐糖能異常に関連する有害事象の発現割合が高くなる可能性が示唆されたことを説明した。

その上で申請者は、本剤と他の非定型抗精神病薬における耐糖能異常に関連するリスクについ

83) MedDRA PT で以下に該当する事象

糖尿病、コントロール不良の糖尿病、耐糖能障害、高血糖、代謝症候群、空腹時血中ブドウ糖不良、高インスリン血症、1 型糖尿病、2 型糖尿病、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、血中インスリン減少、血中インスリン増加、グリコヘモグロビン増加、血中ブドウ糖変動、糖尿病を合併する妊娠、高浸透圧をとともう糖尿病、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、妊娠糖尿病、妊娠時の耐糖能障害、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、妊娠糖尿、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、インスリン抵抗性、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、代謝症候群、新生児糖尿病、尿中ケトン体陽性

て、本剤投与時における血糖値の増加はパリペリドン等と大きく異ならず、耐糖能異常のリスクはリスペリドンと類似していること（De Hert M et al, *CNS drugs*, 26: 733-759, 2012、Stoner SC et al, *Clinical Therapeutics*, 34: 1023-1040, 2012）を説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による耐糖能異常については、リスペリドン等の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行うが、警告欄における注意喚起までは不要と考えることを説明した。

③ 脂質代謝異常について

機構は、本剤による脂質代謝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、P06124 試験及び P06125 試験における脂質代謝異常関連の有害事象⁸⁴⁾の発現状況は表 47 のとおりであり、本剤投与時に発現割合が高い傾向が認められたものの、用量増加に伴いリスクが高くなる傾向は認められなかったこと、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、海外長期投与試験⁶¹⁾における脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、本剤 10～20 mg/日群で 2.4%（51/2134 例）、オランザピン 5～20 mg/日群で 4.9%（30/613 例）であり、オランザピンを上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された脂質代謝異常関連の有害事象は 22 件（15.8 件/10 万人年、うち重篤 6 件）であり、安全性上の大きな問題は認められていないと考えることを説明した。

表 47 P06124 試験及び P06125 試験における脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
脂質代謝異常関連の有害事象	4 (2.3)	10 (5.7)	5 (2.8)	20 (10.0)
主な事象				
高脂血症	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (0.6)	8 (4.0)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.5)
高トリグリセリド血症	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)
脂肪肝	0	2 (1.1)	0	3 (1.5)
脂質異常症	0	1 (0.6)	0	3 (1.5)

発現例数（発現割合（%））

機構は、本剤の投与により体重増加のリスクが示唆されていること、体重増加が認められた患者で耐糖能関連の有害事象の発現リスクが高くなる可能性を否定できないことを踏まえると、本剤投与時には体重の変化を観察するとともに、体重増加が認められた場合には糖代謝パラメータ等を確認することが適切と考える。なお機構は、本剤による体重増加について、添付文書において適切に注意喚起を行った上で、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。

また機構は、本剤投与時は血糖値及び HbA1c の上昇並びに耐糖能異常関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえると、リスペリドン等の抗精神病薬と同様に添付文書において十分な注意喚起を行う必要があると考えるが、本剤による耐糖能異常のリスクはリスペリドン等と同程度との報告があることを考慮すると、現時点で糖尿病患者に対する本剤の投与を禁忌とする必要はないものとする。なお機構は、耐糖能異常関連の有害事象の発現状況及びリスク因子につ

84) MedDRA HLT 「トリグリセリド検査」、「コレステロール検査」、「リポ蛋白および脂質検査 NEC」、「トリグリセリド上昇」、「高脂血症 NEC」、「脂質代謝障害および脂質沈着症 NEC」、「コレステロール上昇」及び「トリグリセリド上昇を伴うコレステロール上昇」並びに PT で高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、高脂血症、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加に該当する事象

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。

さらに機構は、脂質代謝異常関連の有害事象について、提示されたデータから添付文書において注意喚起を行わないことで臨床上大きな問題となる可能性は低いものとするが、そ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情報収集する必要があると考える。

5) 血中プロラクチン値への影響について

機構は、本剤による血中プロラクチン値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、本剤投与により血中プロラクチン値が基準値の上限を上回った被験者の割合⁸⁵⁾は、P06124試験のプラセボ群で21.5% (17/79例)、本剤10 mg/日群で43.8% (35/80例)、本剤20 mg/日群で44.3% (35/79例)、P06125試験で70.7% (70/99例)であり、本剤投与により増加する傾向が認められたことを説明した。また申請者は、高プロラクチン血症関連の有害事象⁸⁶⁾の発現割合は、P06124試験のプラセボ群で0.6% (1/174例)、本剤10 mg/日群で2.3% (4/175例)、本剤20 mg/日群で1.1% (2/181例)、P06125試験で6.0% (12/201例)であり、発現例数が少なく本剤によるリスクは明確にはならなかったこと、いずれも軽度の事象であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による血中プロラクチン上昇に関連するリスクについて、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、高プロラクチン血症関連の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情報収集する必要があると考える。

6) 自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

① 自殺関連事象について

機構は、本剤による自殺関連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、自殺関連の有害事象⁸⁷⁾の発現状況について、P06124試験ではプラセボ群で1例（自殺企図）に認められたのみであったこと、P06125試験では2.5% (5/201例、自殺念慮4例、自殺既遂1例)で認められたこと、自殺既遂による死亡について治験薬との因果関係は否定されていないことを説明した。また申請者は、海外短期投与試験²²⁾及び海外長期投与試験⁶¹⁾における自殺関連の有害事象の発現状況は表48のとおりであり、他の抗精神病薬と比較して本剤で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、本剤投与時に自殺既遂が認められた7例のうち6例では、治験薬との因果関係が否定されていることを説明した。

85) 血中プロラクチン値がベースラインにおいて低値又は基準値内であった被験者を母集団とし、試験期間中のいずれかの時点で基準値の上限を上回った被験者の割合として定義された。なお、基準値 (ng/mL) は以下のとおり。

日本 (20 年 月 日まで) : 3.58~12.78 (男性)、6.12~30.54 (女性)

日本 (20 年 月 日以降) : 4.29~13.69 (男性)、4.91~29.32 (閉経前女性)、3.12~15.39 (閉経後女性)

韓国: 4.04~15.20 (男性)、4.79~23.30 (女性)

台湾: 3.46~19.40 (男性)、5.18~26.53 (女性)

86) MedDRA PT で以下に該当する事象

血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症、乳汁漏出症、女性化乳房、乳房腫脹、無月経、過少月経、リビドー消失、リビドー減退、勃起不全、男性型多毛症、性機能不全、乳汁漏出無月経症候群、無オルガズム症、血中プロラクチン、血中プロラクチン異常、乳房分泌、射精障害、女性性機能不全、乳汁分泌障害、リビドー障害、男性性機能不全、不規則月経、希発月経、オルガズム異常、オルガズム感減少

87) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に含まれる事象

表 48 海外短期投与試験及び海外長期投与試験における自殺関連の有害事象の発現状況

	海外短期投与試験					海外長期投与試験		
	プラセボ	本剤	RIS	OLZ	HP	本剤	OLZ	HP
評価例数	503	572	120	194	115	2134	613	43
自殺関連の有害事象	6 (1.2)	3 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.5)	0	42 (2.0)	14 (2.3)	1 (2.3)
自殺企図	1 (0.2)	2 (0.3)	0	0	0	11 (0.5)	5 (0.8)	1 (2.3)
自殺念慮	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.8)	1 (0.5)	0	24 (1.1)	5 (0.8)	0
自傷念慮	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	7 (0.3)	2 (0.3)	0
故意の自傷行為	1 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.1)	1 (0.2)	0
希死念慮を有するうつ病	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0
自殺行為	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0

発現例数（発現割合（％））、RIS: リスペリドン 6 mg/日、OLZ: オランザピン 10～20 mg/日（海外短期投与試験）／5～20 mg/日（海外長期投与試験）、HP: ハロペリドール 8 mg/日（海外短期投与試験）／4～16 mg/日（海外長期投与試験）

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象の報告頻度は表 49 のとおりであったことを説明した。

表 49 海外製造販売後安全性情報における自殺関連の有害事象の報告状況

自殺関連の有害事象	155 (111.0)
自殺念慮	82 (58.7)
自殺既遂	29 (20.8)
自殺企図	18 (12.9)
企図的過量投与	11 (7.9)
故意の自傷行為	4 (2.9)
自傷行動	4 (2.9)
自傷念慮	4 (2.9)
自殺行為	3 (2.2)

報告件数（報告率（件/10 万人年））

その上で申請者は、本剤と既存の抗精神病薬の自殺リスクについて比較検討した公表文献等は見当たらなかったものの、海外臨床試験成績を踏まえると、本剤による自殺リスクが他の非定型抗精神病薬と比較して高くなる可能性は低いと考えることから、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

② 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤による敵意・攻撃性関連の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、P06124 試験及び P06125 試験における敵意・攻撃性関連の有害事象⁸⁸⁾の発現状況は表 50 のとおりであり、本剤投与により有害事象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。また申請者は、海外短期投与試験²²⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は、プラセボで 15.3% (77/503 例)、本剤 10～20 mg/日で 13.8% (79/572 例)、リスペリドン 6 mg/日で 18.3% (22/120 例)、オランザピン 10～20 mg/日で 13.4% (26/194 例)、ハロペリドール 8 mg/日で 12.2% (14/115 例)、海外長期投与試験⁶¹⁾では本剤 10～20 mg/日で 15.3% (327/2134 例)、オランザピン 5～20 mg/日で 8.6% (53/613 例)、ハロペリドール 4～16 mg/日で 16.3% (7/43 例)であり、本剤による発現リスクは他の抗精神病薬と大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された敵意・攻撃性関連の有害事象は 608 件 (435.4 件/10 万人年、うち重篤 214 件)、主な事象は激越 (186 件、うち重篤 18 件)、躁病 (107 件、うち重篤 69 件) であったことを説明した。

88) MedDRA SMQ「敵意／攻撃性（広域）」に含まれる事象

表 50 P06124 試験及び P06125 試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
敵意・攻撃性関連の有害事象	9 (5.2)	6 (3.4)	8 (4.4)	13 (6.5)
主な事象				
激越	2 (1.1)	3 (1.7)	3 (1.7)	7 (3.5)
攻撃性	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.6)	2 (1.0)
易刺激性	0	0	1 (0.6)	2 (1.0)

発現例数（発現割合（％））

以上を踏まえ申請者は、本剤投与による敵意・攻撃性関連のリスクは他の非定型抗精神病薬と比較して高くなる可能性は低いと考えることから、他の非定型抗精神病薬と同様に、添付文書において特段の注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤による自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが他の非定型抗精神病薬のリスクを大きく上回る可能性は低いと考えることから、既存の非定型抗精神病薬と同様、自殺リスクについて添付文書において注意喚起を行うことに大きな問題はないものとする。なお機構は、自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の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及び情報収集を行う必要があると考える。

7) 血液障害について

機構は、他の一部の抗精神病薬で無顆粒球症等の重大な血液障害が報告されていることを踏まえ、本剤による血液障害のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、血液障害関連の有害事象⁸⁹⁾の発現割合は、P06124 試験ではプラセボ群で 0% (0/174 例)、本剤 10 mg/日群で 1.1% (2/175 例、血小板数異常及び白血球数増加各 1 例)、本剤 20 mg/日群 1.1% (2/181 例、好酸球数増加及び血小板数減少各 1 例)、P06125 試験では 3.5% (7/201 例、白血球数増加 2 例、白血球数減少、好中球数増加、血小板数異常、血小板数減少、貧血及びリンパ節症各 1 例)に認められたこと、いずれも軽度の事象であ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いて報告された血液障害関連の有害事象は 77 件 (55.1 件/10 万人年、うち重篤 38 件)であり、無顆粒球症の報告は 3 件であったことを説明した。その上で申請者は、海外長期投与試験⁶¹⁾における血液障害関連の有害事象の発現割合は、本剤 10～20 mg/日群で 2.0% (42/2134 例)、オランザピン 5～20 mg/日群で 3.6% (22/613 例)であり、他の非定型抗精神病薬を大きく上回るリスクは示唆されなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による血液障害について、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以上について了承するが、血液障害関連の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する必要があると考える。

8) 投与部位への影響について

89) MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」及び HLGT「血液学的検査（血液型検査を含む）」に含まれる事象

機構は、本剤の投与部位である口腔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、P06124 試験及び P06125 試験における口腔関連の有害事象⁹⁰⁾の発現状況は表 51 のとおりであり、本剤投与により口の感覚鈍麻等が認められたほか、口腔及び舌の潰瘍を生じた症例も認められたことを説明した上で、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、用量の増加に伴って発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、長期投与による発現割合の増加や重症化は認められなかったことを説明した。

表 51 P06124 試験及び P06125 試験における口腔関連の有害事象の発現状況

	P06124 試験			P06125 試験
	プラセボ群	本剤 10 mg/日群	本剤 20 mg/日群	本剤 10～20 mg/日
評価例数	174	175	181	201
口腔関連の有害事象	15 (8.6)	28 (16.0)	32 (17.7)	46 (22.9)
主な事象				
口の感覚鈍麻	6 (3.4)	19 (10.9)	17 (9.4)	25 (12.4)
口の錯感覚	0	0	5 (2.8)	3 (1.5)
口腔内不快感	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	2 (1.0)
口渇	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (2.5)
口腔内潰瘍形成	0	3 (1.7)	0	3 (1.5)
口唇炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.0)
口内炎	3 (1.7)	0	2 (1.1)	6 (3.0)
口内乾燥	2 (1.1)	0	2 (1.1)	2 (1.0)
舌痛	0	1 (0.6)	0	3 (1.5)
舌潰瘍	0	0	0	2 (1.0)

発現例数（発現割合（%））

次に申請者は、海外製造販売後安全性情報において報告された口腔関連の有害事象は 1307 件（936.0 件/10 万人年、うち重篤 150 件）であり、ほとんどが非重篤の事象であったものの、舌腫脹（154 件、うち重篤 84 件）については重篤な事象が一定数集積していたこと、また、投与部位とは直接的な関連性は低いと考えるものの、咽頭浮腫（46 件、うち重篤 35 件）についても重篤な事象が多く報告されていたことを説明した。さらに申請者は、重篤な舌腫脹及び咽頭浮腫が報告された症例では、呼吸困難及び嚥下障害の併発が報告されていたこと（咽頭浮腫：呼吸困難 6 件、呼吸障害 1 件及び嚥下障害 4 件、舌腫脹：呼吸困難 9 件及び嚥下障害 5 件）、転帰が死亡の報告はなかったことを説明した。その上で申請者は、重篤な舌腫脹及び咽頭浮腫の発現機序について、海外製造販売後安全性情報ではアナフィラキシー反応を認めた症例の一部に舌腫脹及び咽頭浮腫を伴った症例が報告されていたものの、過敏性反応に関連しないと考えられる舌腫脹及び咽頭浮腫も報告されていたことを説明した上で、本剤投与時に急性アレルギー反応が生じた場合には、血管浮腫により舌腫脹及び咽頭浮腫が生じ、呼吸困難等を併発すると考えられること、一方で、アレルギー反応様の症状を伴わない場合には、本剤の神経伝導遮断作用によると考えられる口の感覚鈍麻や口の錯感覚、D₂ 遮断作用によると考えられる口下顎ジストニアが舌腫脹及び咽頭浮腫として報告された可能性があるものの、現時点で詳細な機序は不明であることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の投与部位である口腔への影響として、口腔関連の有害事象が認められ、重篤な事象となる場合があることから、これらの事象について添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

90) MedDRA SOC の「一般・全身障害及び投与部位の状態」及び「胃腸障害」に分類される事象のうち、「舌」、「口」、「適用部位」、「咽頭」のいずれかの単語を含む PT に該当する事象及び MedDRA PT で以下に該当する事象
咽頭感覚鈍麻、咽頭出血、喉頭蓋潰瘍、扁桃潰瘍、咽頭病変、咽喉病変、扁桃出血、扁桃の炎症、咽頭びらん、咽頭壊死、咽頭の炎症、咽頭血腫、咽頭損傷、咽頭潰瘍、口腔咽頭水疱形成、口腔内損傷、舌損傷

機構は、口腔関連の有害事象について、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報における有害事象の発現/報告割合及び重症度等を踏まえると、当該事象が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、海外製造販売後安全性情報では呼吸困難や嚥下障害を伴う重篤な舌腫脹や咽頭浮腫が報告されていることから、添付文書において適切な注意喚起を行った上で、口腔関連の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する必要があると考える。

9) 本剤舌下投与時に誤飲した場合の安全性について

機構は、本剤舌下投与時に誤飲した場合の安全性及び処置の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤舌下投与時に誤飲した場合、本剤は消化管から吸収されることとなるが、本剤は初回通過効果が非常に大きいため、血漿中未変化体の曝露量が低下し、代謝物の曝露量が増加すると考えられることを説明した。また申請者は、非臨床試験において、本薬経口投与時には非経口投与時と比較して肝毒性が増強する可能性が示唆されているものの、その要因については明確になっておらず、ヒトにおいて本薬経口投与時に肝機能障害リスクが高くなる傾向は示唆されていないこと（「3. (iii) <審査の概略> (1) 肝臓に対する影響について」の項参照）を説明した。

その上で申請者は、本薬 10～30 mg/回を健康成人に対して単回又は反復経口投与した海外臨床試験⁹¹⁾における有害事象の発現割合は、単回経口投与試験のプラセボで 10.0% (1/10 例)、本薬 10 mg で 0% (0/4 例)、本薬 30 mg で 66.7% (8/12 例)、反復経口投与試験のプラセボで 37.5% (3/8 例)、本薬 10 mg/回で 83.3% (5/6 例)、本薬 15 mg/回で 66.7% (4/6 例) (以下同順) であったことを説明した。また申請者は、経口投与試験で認められた主な有害事象は、傾眠 (0/10 例、0/4 例、4/12 例、0/8 例、1/6 例、0/6 例)、頭痛 (0/10 例、0/4 例、0/12 例、3/8 例、4/6 例、0/6 例)、浮動性めまい (0/10 例、0/4 例、4/12 例、0/8 例、0/6 例、0/6 例) であり、本剤 5～10 mg/回を舌下投与したときの安全性プロファイルと大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本薬経口投与時の重篤な有害事象として、単回経口投与試験の本薬 30 mg 投与時に洞停止が 1 例で認められたものの、本剤の臨床用量 (5～10 mg/回) より高用量投与時の事象であることから、同様の有害事象が本剤誤飲時に多く認められる可能性は低いと考えることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤舌下投与時に誤飲した場合に有害事象の発現割合が著しく増加する可能性は低いことから、本剤舌下投与時に誤飲した場合の有害事象発現に対する処置方法につ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。

機構は、以上について了承するが、本剤舌下投与時に誤飲した場合の安全性に関する新たな情報が得られた場合には、適切に対応する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

91) 単回経口投与試験: 参考 5.3.5.4-01: 85029 試験、参考 5.3.5.4-04: 25501 試験、参考 5.3.5.4-05: 25507 試験
反復経口投与試験: 参考 5.3.5.4-02: 85136 試験

機構は、本剤の効能・効果（統合失調症）について、特段の問題はないものとする。

(6) 用法・用量について

機構は、本剤の開始用量及び推奨用量を 10 mg/日、最高用量を 20 mg/日と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、海外で実施された後期第Ⅱ相試験（参考 5.3.5.1-03: 041013 試験、参考 5.3.5.1-05: 041004 試験）において、本剤 4.8 mg/日群の有効性は示唆されず、本剤 10 mg/日群において有効性を示唆する結果が得られていたことから、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1-06: 041021 試験、参考 5.3.5.1-07: 041022 試験、参考 5.3.5.1-08: 041023 試験）では本剤 10 mg/日から投与を開始し、投与 2 日目以降本剤 10 又は 20 mg/日を投与するとの用法・用量が設定され、有効性及び安全性について検討されたことを説明した。また申請者は、日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.3-01: 25546 試験）において、本剤 5 mg 単回投与時の安全性が確認されていたことを踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験）においても、海外第Ⅲ相試験と同様に本剤 10 mg/日（1 回 5 mg を 1 日 2 回投与）から投与を開始し、10 又は 20 mg/日を投与すると設定したことを説明した。

その上で申請者は、P06124 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 52 のとおりであり、投与開始 1 日目の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向がみられたが、ほとんどが軽度又は中等度であり投与継続が可能であったこと、投与開始 2 日目以降の有害事象の発現割合は、本剤各群とプラセボ群で大きな差異は認められなかったことから、設定された開始用量及び漸増方法に大きな問題はないと考えることを説明した。

表 52 P06124 試験における発現時期別の有害事象の発現状況

	全ての有害事象			重篤な有害事象			投与中止に至った有害事象		
	P 群	本剤群		P 群	本剤群		P 群	本剤群	
		10 mg/日	20 mg/日		10 mg/日	20 mg/日		10 mg/日	20 mg/日
評価例数	174	175	181	174	175	181	174	175	181
投与 1 日目 ^{a)}	24 (13.8)	44 (25.1)	55 (30.4)	0	0	0	4 (2.3)	5 (2.9)	8 (4.4)
投与 2 日目	19 (10.9)	17 (9.7)	19 (10.5)	0	0	0	4 (2.3)	3 (1.7)	1 (0.6)
投与 3～7 日目	65 (37.4)	58 (33.1)	68 (37.6)	0	0	0	14 (8.0)	7 (4.0)	12 (6.6)
投与 8～14 日目	49 (28.2)	55 (31.4)	57 (31.5)	3 (1.7)	2 (1.1)	0	11 (6.3)	5 (2.9)	5 (2.8)

発現例数（発現割合%）、P 群: プラセボ群

a) 本剤 20 mg/日群では 1 日目のみ 10 mg

さらに申請者は、P06124 試験では統合失調症患者に対する本剤 10 mg/日及び 20 mg/日の有効性が示されたこと、本剤 20 mg/日群では本剤 10 mg/日群を上回る有効性が示唆されたこと（表 29）を説明した。また申請者は、P06124 試験における有害事象の発現割合はプラセボ群で 81.6%（142/174 例）、本剤 10 mg/日群で 84.6%（148/175 例）、本剤 20 mg/日群で 80.7%（146/181 例）であり、本剤 20 mg/日群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、投与中止に至った有害事象のうち、錐体外路症状関連の有害事象⁷⁶⁾（プラセボ群 0.6%（1 例）、本剤 10 mg/日群 0.6%（1 例）、本剤 20 mg/日群 2.8%（5 例））は本剤 20 mg/日群で発現割合が高くなる可能性が示唆されていることを説明した。その上で申請者は、長期継続投与試験（5.3.5.1-02: P06125 試験）における最頻用量の分布は 10 mg/日が 68/164 例（41.5%）、20 mg/日が 96/164（58.5%）であったことを説明し、本剤 20 mg/日が選択される患者は一定数存在すると考えられることを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤の推奨用量を 10 mg/日、最高用量を 20 mg/日と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。

機構は、以上について了承するが、用法・用量の記載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。

(7) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、統合失調症の薬物治療において、国際的な統合失調症の治療ガイドライン⁷⁴⁾ではリスペリドン、オランザピン、クエチアピン等の非定型抗精神病薬が第一選択薬に位置づけられていること、本剤も海外では非定型抗精神病薬に分類されていることを説明した。また申請者は、非定型抗精神病薬では、定型抗精神病薬に特徴的な有害事象である錐体外路障害や高プロラクチン血症は軽減されているが、既存の非定型抗精神病薬は有害事象の軽減のために有効用量まで漸増する必要があること、本剤は開始用量が推奨用量と同一であり、治療の早期から有効用量の投与が可能となる特徴を有していることを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: P06124 試験）において本剤の有効性が確認され、安全性上の大きな問題が認められていないことを踏まえると、本剤は既存の非定型抗精神病薬と同様、統合失調症の薬物治療における第一選択薬のひとつになり得ると考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における統合失調症の薬物治療において、治療選択肢のひとつを提供するものとする。

(8) 製造販売後の対応について

機構は、提出された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、製造販売後調査において、軽度及び中等度肝機能障害患者における有効性及び安全性、肝機能障害関連の有害事象、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の有害事象、錐体外路症状関連の有害事象、悪性症候群関連の有害事象、痙攣関連の有害事象、耐糖能異常関連の有害事象、脂質代謝異常関連の有害事象、血液障害関連の有害事象、肺塞栓症・深部静脈血栓症、舌腫脹及び咽頭浮腫、横紋筋融解症、アナフィラキシー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、催奇形性、患者背景、前治療抗精神病薬及び併用薬が有効性及び安全性に及ぼす影響、腎機能障害関連の有害事象、中枢神経系関連の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、体重への影響、心血管系への影響、口腔への影響、高プロラクチン血症の発現状況、高齢者における転倒のリスクについても情報収集する必要があると考える。なお申請者は、統合失調症患者を対象とする使用成績調査（目標症例数 3000 例）を実施する予定であることを説明している。

機構は、これらの製造販売後における検討事項及び調査内容の適切性については、専門協議における検討も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（5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

IV. 総合評価

提出された資料から、統合失調症に対する本剤の有効性は示され、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。本剤は統合失調症治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

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 2 月 8 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	シクレスト舌下錠 5 mg、同舌下錠 10 mg
〔一 般 名〕	アセナピンマレイン酸塩
〔申 請 者 名〕	Meiji Seika ファルマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 5 月 28 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、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

（1）本剤の用法・用量について

本剤の開始用量を 10 mg/日、推奨用量を 10 mg/日、最高用量を 20 mg/日と設定するという機構の考え方は、専門協議においても支持された。なお、専門委員からは、本剤の投与を開始するとき、はじめの 2 回は 1 回 5 mg を投与すること等、開始用量、維持用量及び最高用量の位置づけが明確になるよう、用法・用量の記載を整備する必要があるとの意見が示された。

以上を踏まえ機構は、用法・用量の記載を整備し、以下のとおり変更するよう申請者に求め、申請者は適切に対応した。

〔用法・用量〕

通常、成人にはアセナピンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回舌下投与から投与を開始する。なお、維持用量は 1 回 5 mg を 1 日 2 回、最高用量は 1 回 10 mg を 1 日 2 回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。

（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. 4. (iii) <審査の概略>（8）製造販売後の対応について」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）として、表 53 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 54 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 53 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
・ 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア ・ 悪性症候群 ・ 舌及び咽喉の腫脹 ・ 口腔粘膜病変 ・ 肝機能障害 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 痙攣 ・ 高血糖、糖尿病性アシドーシス、糖尿病性昏睡 ・ 横紋筋融解症 ・ 無顆粒球症、白血球減少 ・ 肺塞栓症、深部静脈血栓症 ・ 麻痺性イレウス ・ 低血糖	・ QT 延長 ・ 高コレステロール血症 ・ 肝機能障害患者への投与	・ なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下における有効性		

表 54 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
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、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た。

申請者は、統合失調症患者を対象として、表 55 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 55 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	統合失調症患者
観察期間	52 週間
予定症例数	6 週投与症例として 3000 例 ^{a)}
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、合併症、既往歴、糖尿病家族歴、自殺企図歴、発症年月、初発・再発の別、病型等） ・ 本剤の投与状況（1 回投与量、1 日投与回数、投与期間、休薬の理由等） ・ 併用薬の投与状況 ・ 有害事象の発現状況 ・ 臨床検査値（バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、心電図所見等） ・ Clinical Global Impression-Improvement（CGI-I）、Positive and Negative Syndrome Scale（PANSS）、The Schizophrenia Quality of Life Scale 日本語版（JSQLS）

a) 52 週投与症例として 300 例以上（目安）を含む。

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、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
3	20	オランダのオルガノン社（現 MSD 社）で創製された	オランダのオルガノン社（現 Merck Sharp & Dohme Corp.）で創製された
3	26	2014 年 12 月現在、統合失調症又は双極 I 型障害の効能・効果で米国、欧州等 59 の国又は地域で承認されており、統合失調症については米国等 17 の国又は地域で承認されている。	2016 年 1 月現在、統合失調症又は双極 I 型障害の効能・効果で米国、欧州等 61 の国又は地域で承認されており、統合失調症については米国等 19 の国又は地域で承認されている。
24	9	50 及び 100 mg/kg 以上の群で	本薬投与群の生存例では
32	脚注 18	IgG1a 抗体-加熱血清を皮下投与した 4 時間後又は IgE/IgG1b 抗体-非加熱血清を皮下投与した 48 時間後に、	IgG1a 抗体-加熱血清を皮内投与した 4 時間後又は IgE/IgG1b 抗体-非加熱血清を皮内投与した 48 時間後に、
32	脚注 19	ヒト血清アルブミン 10 mg/kg を単回皮下投与し、	ヒト血清アルブミン 10 mg/kg を単回心臓内投与し、
32	脚注 20	本薬とモルモット血清アルブミンの混合溶液 1 mg を皮下投与し、	本薬とモルモット血清アルブミンの混合溶液 1 mg を皮内投与し、
34	12~13	なお、ヒトでの安全域は投与量ベースで 160,000 倍となることから、ヒトにおいて 類縁物質B* の催奇形性が問題となる可能性は低いと申請者は判断している。	なお、妊娠ウサギにおいて 類縁物質B* 1.0 mg/kg/日が反復静脈内投与された結果、母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、催奇形性は認められず、ヒトでの安全域は投与量ベースで 2,000 倍となることから、類縁物質B* の催奇形性が問題となる可能性は低いと申請者は判断している。
60	脚注 70	DSM-IV により統合失調症と診断され、	DSM-IV-TR により統合失調症と診断され、
65	表 34 台湾・本剤 20 mg/日群の評価例数	45	56

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、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する。再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品又は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
[用法・用量]	通常、成人にはアセナピンとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回舌下投与から投与を開始する。なお、維持用量は 1 回 5 mg を 1 日 2 回、最高用量は 1 回 10 mg を 1 日 2 回までとするが、年齢、症状に応じ適宜増減すること。
[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。