

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] レキサルティ錠1 mg、同錠2 mg
[一 般 名] ブレクスピプラゾール
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 6 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 12 月 4 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

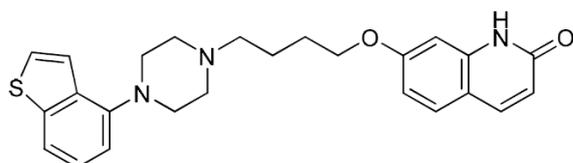
審査報告書

平成 29 年 11 月 16 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] レキサルティ錠 1 mg、同錠 2 mg
[一般名] ブレクスピプラゾール
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 6 日
[剤形・含量] 1 錠中にブレクスピプラゾール 1 又は 2 mg を含有する錠剤
[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]



分子式: $C_{25}H_{27}N_3O_2S$

分子量: 433.57

化学名:

(日本名) 7-{4-[4-(1-ベンゾチオフェン-4-イル)ピペラジン-1-イル]ブチルオキシ}キノリン-2(1H)-オン

(英名) 7-{4-[4-(1-Benzothiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butyloxy}quinolin-2(1H)-one

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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。

- [効能又は効果] 統合失調症
[用法及び用量] 通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から投与を開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。
[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 29 年 10 月 4 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	レキサルティ錠 1 mg、同錠 2 mg
[一般名]	ブレクスピプラゾール
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 29 年 1 月 6 日
[剤形・含量]	1 錠中にブレクスピプラゾール 1 又は 2 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	統合失調症
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から開始し、その後、維持用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	14
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	28
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	41
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	68
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	69

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、大塚製薬株式会社で創製された非定型抗精神病薬であり、アリピプラゾール水和物の後継品の開発を目的としたアリピプラゾールの構造変換の過程で発見された化合物である。アリピプラゾール水和物と同様にドパミン D₂ 受容体に対する部分アゴニスト作用及びセロトニン受容体に対する部分アゴニスト又はアンタゴニスト作用を有する。

海外では、20 年 月から本薬の臨床試験が開始され、2015 年 7 月に米国で統合失調症及び大うつ病性障害の補助療法の効能・効果で承認されて以降、2017 年 9 月現在、米国等 3 カ国で承認されている。本邦では、20 年 月から臨床試験が開始され、今般申請者は、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、アリピプラゾール及びその水和物、クエチアピンフマル酸塩、アセナピンマレイン酸塩等が承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～微黄白色の粉末であり、融点、解離定数、溶解度、各種 pH に対する溶解度、結晶形、旋光度、分配係数、熱分析及び吸湿性について検討されている。原薬には、2 種類の結晶形（ ）及び（ ）が認められているが、実生産における製造方法では である が得られることが確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は 及び を出発物質として合成される。重要工程として、 の合成工程、 の合成工程、 の合成工程及びブレクスピプラゾール（ ）の合成工程が設定されている。また、 、 、 、及びブレクスピプラゾール（ ）が重要中間体として管理されている。

さらに、クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、主に以下の検討もなされている。

- 製剤の目標製品品質プロファイル及び CQA を考慮して、原薬ブレクスピプラゾールに見込まれる CQA として（ ）、（ ）、（ ）、（ ）、（ ）、（ ）、及び を特定。
- 特定した CQA に影響を及ぼす製造工程及び製造中間体の物質特性を特定。
- 各工程操作について品質リスクアセスメントを実施し、潜在的な CPP を抽出した後、実験計画法に基づく製造実験により CPP を特定し、標準操作条件を設定。
- デザインスペースを設定。

2.1.3 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（紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質<HPLC>、 <HPLC>、 <GC>、残留溶媒<HPLC>）、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

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	製造所 A/パイロット/3 ロット	30°C	65% RH	ポリエチレン袋 (二重) /ファイ バードラム	■
	製造所 B/パイロット/3 ロット				■
加速試験	製造所 A/パイロット/3 ロット	40°C	75% RH		6 カ月
	製造所 B/パイロット/3 ロット				6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋及びファイバードラムに詰めて室温保存するとき、■と設定された。なお、実生産スケールで製造した原薬の長期保存試験が別途■まで実施される予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 1.0 mg 又は 2.0 mg を含有する錠剤である。製剤には、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、酸化チタン、黄色三二酸化鉄及び黒酸化鉄 (2 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は■、■、■、■、■、■、■、■及び■からなり、重要工程として、■工程が設定されている。また、■及び■の工程に工程管理が設定されている。

さらに、クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、主に以下の検討もなされている。

- CQA として■、■及び■並びに■を特定。
- 各 CQA に影響を及ぼす製造工程を特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製造実験により CPP を特定し、標準操作条件を設定。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (HPLC、紫外可視吸収スペクトル)、純度試験 (類縁物質 <HPLC>)、製剤均一性 (含量均一性試験 <HPLC>)、溶出性及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 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°C	60%RH	ポリプロピレン/アルミニウム箔 ^{a)}	■
				ポリエチレン瓶/ポリプロピレン製キャップ ^{b)}	
加速試験		40°C	75%RH	ポリプロピレン/アルミニウム箔 ^{a)}	6 カ月
				ポリエチレン瓶/ポリプロピレン製キャップ ^{b)}	

a) 1、2 及び 4 mg 錠の試験成績が提出されている。

b) ブラケットティング法が適用され、0.25 及び 4 mg 錠の試験成績が提出されており、1 及び 2 mg 錠の試験は省略されている。

以上より、製剤の有効期間は、ポリプロピレン/アルミニウム箔から構成される PTP 又はポリエチレン瓶/ポリプロピレン製キャップで包装して室温保存するとき、■と設定された。

2.R 機構における審査の概略

2.R.1 原薬の製造工程に関する検討内容について

機構は、原薬の製造工程において一貫した品質を担保するために、開発段階で検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤の目標製品品質プロファイル([] であること [] の [] を含有すること、 []、 [] が安全性に影響しないこと) 及び CQA を考慮して、原薬の CQA として [] ([]、 []、 []、 []、 []、 [])、 [] 及び [] を特定したことを説明した。その上で申請者は、 [] については原薬規格として管理できること、 [] については [] の条件により管理できることから、特に [] に着目して、各製造工程、製造中間体の特性、製造パラメータ等が CQA に影響を及ぼす可能性について以下のような検討を行い、CPP の特定と管理戦略の策定を行った上で、標準操作条件及びデザインスペースを設定したことを説明した。

- [] の合成工程は [] を用いた [] の反応を行う工程であり []、 []、 [] に影響する可能性がある。製造実験の結果、 [] は本工程及び他の工程の生成過程で十分 [] され、原薬中に [] する可能性は低いと判断されたことから、原薬規格及び有機不純物の [] を踏まえて、過剰な反応進行により副生する []¹⁾ を [] として、反応条件の最適化検討を行うこととした。潜在的な CPP について実験計画法により検討を行った結果、 [] 及び [] 並びに [] 操作における [] 及び [] を CPP として特定した。
- [] の合成工程は、 [] に対する [] の [] 反応を行う工程であり、 [] ([]) に影響する可能性がある。製造実験の結果を踏まえて潜在的な CPP を特定し、実験計画法により検討を行った結果、 [] の [] 及び [] が [] ([]²⁾ ([] のみ)、 []³⁾、 []⁴⁾ 及び []⁵⁾ に影響を及ぼしたことから、CPP として特定した。
- [] の合成工程は、 [] に対する [] の [] 反応を行う工程であり []、 [] に影響する可能性がある。製造実験の結果を踏まえて潜在的な CPP を特定し、実験計画法により検討を行った結果、 [] 及び [] の [] 並びに [] が [] ([]⁶⁾ 及び []⁷⁾ に影響を及ぼしたことから、CPP として特定した。
- ブレクスピプラゾール ([]) の合成工程における [] について、 []⁸⁾ の残存に対する影響が認められたことから、CPP として特定した。

機構は、以上について了承し、原薬の製造工程に対し一定の検討が行われ、適切な管理戦略が策定されているものとする。なお機構は、原薬中の残留金属の管理については、2.R.2 で引き続き議論したいと考える。

2.R.2 原薬中の残留金属の管理について

- 1) [] の等価体
- 2) [] : [] の等価体
- 3) [] : 過剰な反応進行により副生
- 4) [] : 過剰な反応進行により副生
- 5) [] : 過剰な反応進行により副生
- 6) [] : 過剰な反応進行により副生
- 7) [] : []⁴⁾ と [] の反応により副生
- 8) [] と [] の反応により副生

機構は、原薬中の残留金属の管理について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬中の残留金属の管理について、「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」（平成27年9月30日付け薬食審査発0930第4号）を参考に、以下の検討を行ったことを説明した。

- 原薬の製造工程における潜在的な混入起源を考慮し、潜在的な元素不純物として[]、[]及び[]（クラス1）、[]、A* 及び[]（クラス2A）、[]（クラス2B〔意図的に添加されるもの〕）並びに[]及び[]（クラス3〔意図的に添加されるもの〕）を特定した。
- 潜在的な元素不純物については、混入起源より下流の[]、[]、[]操作において十分に除去され、原薬中にはほとんど残留しないこと（定量下限未満であること）が確認されていることから、残留金属について特段の管理は不要と判断した。
- なお、これまでの製造実績の中で、少なくとも[]ロットにおいて A* の残留（[] ppm）が認められている。当該ロットではブレクスピプラゾール（[]）の合成工程の直前でロットを[]つに[]しており、もう一方のロットでは A* は定量下限未満であったことを踏まえ、A* 残留の原因について検討を行ったところ、ブレクスピプラゾール（[]）の合成工程における[]の[]操作において一時的に[]が[]するため、[]が[]されて A* が[]したものと考えられた。A* の[]は許容一日曝露量（[] µg/日）と比較しても十分低値であったことから、特段の管理は不要と判断した。

機構は、[]の直前に行われる[]操作において[]から[]が[]しているのであれば、A* に関する管理戦略の十分性及び[]に含まれる他の[]の管理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、A* の残留（[] ppm）が認められたロットでは、[]を考慮すると都合[] mg の A* が原薬中に[]したと考えられ、一定量の[]の[]が認められていることを説明した。その上で申請者は、現在までに認められている A* の[]は許容濃度限度値と比較しても十分低値であったことから、[]に用いる[]の[]、[]等の工程パラメータについて更なる検討は不要と考えることを説明した。なお申請者は、機構からの指摘も踏まえ、A* の残留（[] ppm）が認められたロットの製造に用いた[]では[]が一部[]している可能性もあることから、[]を用いて製造したロットについて A* 元素残留量のモニタリングを行い、必要に応じて A* の管理戦略について見直しを行うことを説明した。

次に申請者は、[]の[]に伴い、A* の他にも B* 、C* 、D* 、E* 及びF* が[]する可能性があることを説明した上で、以下の点を踏まえると、特段の管理は不要と考えることを説明した。

- 本剤の投与量（2 mg/日）を考慮すると、B* 、C* 及び D* については設定された許容一日曝露量（それぞれ[]、[]及び[] µg/日）に対して十分な安全域が担保できていると考えられること。
- E* 及びF* については、許容一日曝露量が設定されておらず、本剤の投与量（2 mg/日）を考慮すると、安全性上の問題が生じるとは考えにくいこと。
- 原薬には[]に関する規格（[]）が設定されており、B* 、C* 、D* 、E* 及びF* の過剰な[]が生じた場合には同試験法において検出可能と考えられること。

機構は、以下のように考える。

* 新薬承認情報提供時に置き換え

■■■■■■■■■■を用いる反応で、■■■■の■■■■に伴う■■■■の■■■■が認められているのであれば、リスク管理の観点からは■■■■の素材の変更についても積極的に検討することが適切である。現時点までの製造実績からは、A* 及びその他の■■■■が大量に■■■■し、残留する可能性は低いと考えられるため、ヒトでの安全性に大きな影響が生じる可能性は低いと考えるが、A* の残留(■■■■ ppm)が認められたロットを製造した■■■■では■■■■が一部■■■■している可能性が懸念されることを踏まえると、■■■■で製造したロットの A* 残留量については適切にモニタリングを行い、A* 残留量の高値又は増加傾向が認められた場合には、適切に管理戦略を見直す必要がある。

2.R.3 製剤の製造工程に関する検討内容について

機構は、製剤の製造工程において一貫した品質を担保するために、開発段階で検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤の CQA として■■■■、■■■■、■■■■、■■■■及び■■■■を特定したことを説明した上で、多数の海外向け製剤及び治験薬ロットの製造実績に基づき、■■■■、■■■■及び■■■■は製造工程による大きな影響を受けないと判断したことを説明した。また申請者は、原薬は■■■■及び■■■■に対して■■■■であることから、製剤の製造工程で■■■■が■■■■する可能性は低いと判断し、特に■■■■に着目して、ハイリスクと想定された工程について以下のような検討を行った上で、CPP を特定し、標準操作条件を設定したことを説明した。

- 工程について、製造実験では■■■■操作における■■■■及び■■■■の■■■■への影響が認められた。このため、■■■■操作の工程パラメータである■■■■、■■■■及び■■■■について、実験計画法により検討を行った結果、有意ではないものの■■■■への影響が認められた。したがって、当該検討結果に基づき、標準操作条件を設定した。
- 工程について、■■■■の■■■■及び■■■■が■■■■に与える影響を検討した結果、■■■■の■■■■の■■■■に伴い、■■■■は■■■■し、■■■■及び■■■■は■■■■した。一方で、■■■■については、検討を行った範囲では明確な影響は認められなかった。実際には製剤処方是一定として製造されることから、本工程の■■■■への影響は小さいと判断した。
- 工程について、■■■■及び■■■■の違いが製剤の■■■■に与える影響を検討した結果、いずれも■■■■への影響は小さいと判断した。

機構は、以上について了承し、製剤の製造工程に対し一定の検討が行われ、適切な管理戦略が策定されていると考える。

なお機構は、その他の原薬及び製剤の製造方法、規格及び試験方法、貯蔵方法並びに原薬のリテスト期間及び製剤の有効期間に関する事項は適切に規定、管理されていると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。また、一部の試験では、本薬の主要代謝物であるスルホキシド体についても検討が行われた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各受容体に対する親和性

3.1.1.1 受容体結合試験 (CTD 4.2.1.1-01~4.2.1.1-10、4.2.1.1-19、4.2.1.1-20)

ヒト各種受容体⁹⁾に対する本薬及びスルホキシド体の結合親和性を検討した結果、主な受容体に対する本薬、アリピプラゾール及びスルホキシド体の K_i は表3のとおりであった。

表3 主な受容体に対する本薬、アリピプラゾール、スルホキシド体及び対照薬の K_i

受容体	K_i (nmol/L)		
	本薬	アリピプラゾール	スルホキシド体
5-HT _{1A} ^{a)}	0.12	1.3	8.5
5-HT _{1A} ^{b)}	0.15	0.88	- ^{c)}
5-HT _{2A} ^{a)}	0.47	4.7	2.6
5-HT _{2B} ^{a)}	1.9	- ^{c)}	1.0
5-HT ₇ ^{a)}	3.7	- ^{c)}	66
5-HT _{7A} ^{a)}	9.5	28	- ^{c)}
D _{2L} ^{a)}	0.30	0.87	5.0
D ₃ ^{a)}	1.1	1.6	9.7
D ₄ ^{a)}	6.3	- ^{c)}	130
α_{1A} ^{a)}	3.8	52	64
α_{1B} ^{a)}	0.17	- ^{c)}	24
α_{1D} ^{a)}	2.6	- ^{c)}	140
α_{2C} ^{a)}	0.59	- ^{c)}	180
H ₁	19	18	27

平均値

- a) ヒト受容体を発現させた細胞の膜画分が用いられた。
 b) ヒト上前頭皮質の膜画分が用いられた。
 c) 測定せず

3.1.1.2 受容体刺激作用 (CTD 4.2.1.1-03、4.2.1.1-05、4.2.1.1-06、4.2.1.1-08、4.2.1.1-11、4.2.1.1-12)

ヒトのセロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2C(VSV)}並びにドパミン D_{2L} 及び D₃ 受容体に対する本薬、アリピプラゾール及び対照薬の刺激作用の E_{max} 及び EC_{50} は表4のとおりであった。

表4 本薬、アリピプラゾール及び対照薬のヒト受容体に対する刺激作用

受容体	本薬			アリピプラゾール			対照薬			薬物名
	濃度 (nmol/L)	E_{max} (%)	EC_{50} (nmol/L)	濃度 (nmol/L)	E_{max} (%)	EC_{50} (nmol/L)	濃度 (nmol/L)	E_{max} (%)	EC_{50} (nmol/L)	
5-HT _{1A} ^{a)}	0.001~1000	60 ^{b)}	0.49	0.001~1000	73 ^{b)}	2.1	0.01~1000	94 ^{b)}	5.1	セロトニン
5-HT _{1A} ^{c)}	0.001~1000	33 ^{d)}	2.2	0.01~1000	37 ^{d)}	17	0.01~10000	120 ^{d)}	77	セロトニン
5-HT _{2C(VSV)} ^{a)}	0.0001~1000	12 ^{b)}	22	0.01~1000	11 ^{b)}	44	0.001~50000	100 ^{b)}	15	セロトニン
D _{2L} ^{a,e)}	3~1000	43 ^{f)}	4.0	3~1000	61 ^{f)}	5.6	1~300	100 ^{g)}	3.4	ドパミン
D _{2L} ^{a,g)}	1~1000	15 ^{h)}	52	1~1000	50 ^{h)}	140	- ⁱ⁾	- ⁱ⁾	- ⁱ⁾	
D ₃ ^{a)}	0.01~1000	15 ^{h)}	2.8	0.01~10000	28 ^{h)}	5.9	0.01~10000	99 ^{h)}	3.5	ドパミン

平均値

- a) ヒト受容体を発現させた細胞の膜画分が用いられた。
 b) セロトニン (10 μ mol/L) に対する最大反応
 c) ヒト上前頭皮質の膜画分が用いられた。
 d) (+)8-OH-DPAT (10 μ mol/L) に対する最大反応
 e) フォルスコリン誘発性の環状アデノシンーリン酸蓄積を指標に評価した。
 f) ドパミン (1~300 nmol/L) の最大反応に対する各薬剤の最大反応
 g) カルシウム変動を指標に評価した。
 h) ドパミン (10 μ mol/L) に対する最大反応
 i) 測定せず

3.1.1.3 受容体拮抗作用 (CTD 4.2.1.1-09、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14)

ヒト遺伝子組換え型受容体¹⁰⁾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、主な受容体に対する本薬の IC_{50} は、5-HT_{2A}: 68 nmol/L、 α_{1A} : 13 nmol/L、 α_{1B} : 9.4 nmol/L、H₁: 28 nmol/L であった。

9) セロトニン受容体 (5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C/23c}、5-HT_{2C(VSV)}、5-HT_{5A}、5-HT₆、5-HT₇、5-HT_{7A})、ドパミン受容体 (D₁、D_{2L}、D₃、D₄)、アドレナリン受容体 (α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 β_1 、 β_2 、 β_3)、ヒスタミン受容体 (H₁)

10) セロトニン受容体 (5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT₆、5-HT_{7A})、アドレナリン受容体 (α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1D} 、 α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 、 β_1 、 β_2 、 β_3)、ヒスタミン受容体 (H₁)

3.1.1.4 モノアミン取込み阻害作用 (CTD 4.2.1.1-18)

ラット脳シナプトソームを用いた本薬、アリピプラゾール、リスペリドン及びオランザピンのモノアミン取込み阻害作用に対する IC₅₀ は表 5 のとおりであった。

表 5 本薬及び他の抗精神病薬のモノアミン取込み阻害作用

薬物名	IC ₅₀ (nmol/L)		
	セロトニン	ノルアドレナリン	ドパミン
本薬	29	140	950
アリピプラゾール	114	584	> 10000
リスペリドン	> 1000	> 3000	> 10000
オランザピン	> 3000	656	> 10000

平均値

3.1.1.5 脳内受容体占有率

本薬 (1~30 mg/kg) 又はアリピプラゾール (3~100 mg/kg) を経口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}、セロトニン 5-HT_{2A} 及び 5-HT₆ 受容体の占有率を検討した結果、本薬の ED₅₀ はそれぞれ 2.5、4.6 及び 17 mg/kg であり、アリピプラゾールの ED₅₀ はそれぞれ 5.9、121 及び 100 超 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-21)。

本薬 (0.03~1.0 mg/kg) を経口投与したマウス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、本薬の ED₅₀ はそれぞれ 0.09 及び 0.38 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-22)。

本薬 (1~30 mg/kg) 又はアリピプラゾール (1~30 mg/kg) を経口投与したラットの脳切片を用いて、セロトニン 5-HT_{1A}、5-HT₇ 受容体及び SERT の占有率を検討した結果、本薬の ED₅₀ はそれぞれ 5.6 及び 30 超 mg/kg 並びに「算出せず」¹¹⁾ であり、アリピプラゾールの ED₅₀ はそれぞれ「算出せず」¹²⁾ 並びに 30 超及び 30 超 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-23)。

3.1.2 神経活動に対する作用

3.1.2.1 神経伝達物質の遊離に対する作用

ラットに溶媒、本薬 (1~20 又は 1~10 mg/kg)、アリピプラゾール (2~40 mg/kg)、(-)-3-PPP (ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト、20 mg/kg)、(+)-terguride (ドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト、20 mg/kg)、bifeprunox (ドパミン D₂ 及びセロトニン 5-HT_{1A} 受容体の部分アゴニスト、1~10 mg/kg) 並びにオランザピン (20 mg/kg) を単回経口投与したときの側坐核及び内側前頭前皮質における神経伝達物質及びその代謝物の細胞外濃度に対する影響を検討した結果、投与前値からの最大変化率は表 6 のとおりであった (CTD 4.2.1.1-24、4.2.1.1-25)。

11) 最大用量である 30 mg/kg 投与時における SERT の占有率は 55% であったものの、検討した用量範囲における占有率は限られていたことから、ED₅₀ は算出されなかった。

12) 最大用量である 30 mg/kg 投与時における 5-HT_{1A} の占有率は 53% であったものの、検討した用量範囲における占有率は限られていたことから、ED₅₀ は算出されなかった。

表6 溶媒、本薬、アリピプラゾール、(-)3-PPP、(+)-terguride、bifeprunox 及びオランザピンを投与したときの側坐核及び内側前頭前皮質における神経伝達物質及びその代謝物の細胞外濃度に対する影響

	側坐核			内側前頭前皮質				
	ドパミン	3,4-ジドロキシフェニル酢酸	ホモバニリン酸	ドパミン	3,4-ジドロキシフェニル酢酸	ホモバニリン酸	ノルアドレナリン	5-ヒドロキシインドール酢酸
溶媒	87	96	92	120	120	110	68	110
本薬	82 ^{a)}	120 ^{a)}	130 ^{a)}	110 ^{b)}	210 ^{b)}	200 ^{b)}	78 ^{b)}	110 ^{b)}
アリピプラゾール ^{c)}	72	110	110					
(-)3-PPP	120	110	110					
(+)Terguride	87	91	110					
bifeprunox	63	83	89					
オランザピン	120	220	240					

投与 165 分後までに確認された最大変化率 (平均値) (%)

a) 20 mg/kg、b) 10 mg/kg、c) 40 mg/kg

ラットに本薬 (1~30 mg/kg) を単回経口投与し、内側前頭前皮質及び腹側海馬におけるドパミン、セロトニン及びノルアドレナリン並びに内側前頭前皮質におけるアセチルコリン及びヒスタミンの細胞外濃度に対する影響を検討した結果、10 及び 30 mg/kg 投与時にヒスタミン濃度の増加 (それぞれ最大で 121 及び 166%) が認められた (CTD 4.2.1.1-26、4.2.1.1-27)。

ラットの腹側海馬又は内側前頭前皮質に本薬 (5~100 又は 1~20 µmol/L) を灌流により直接投与し、腹側海馬及び内側前頭前皮質におけるセロトニン、ドパミン及びノルアドレナリンの細胞外濃度に対する影響を検討した結果、腹側海馬では 20 及び 100 µmol/L で、内側前頭前皮質では 5 及び 20 µmol/L でセロトニン濃度の増加 (それぞれ最大で 399、537、171 及び 324%) が認められた (CTD 4.2.1.1-28)。

3.1.2.2 神経発火に対する作用 (CTD 4.2.1.1-29)

麻酔下ラットに本薬又は対照薬を単回静脈内投与し、脳の各部位における神経発火に対する影響を検討した結果、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬又は対照薬の神経発火に対する影響

評価対象受容体	部位	本薬		対照薬					
		用量 (µg/kg)	結果	化合物名	用量 (µg/kg)	結果			
5-HT _{1A}	背側縫線核 ^{a)}	100~600	部分アゴニスト作用を示した。 ED ₅₀ = 230 µg/kg	アリピプラゾール	200~1500	部分アゴニスト作用を示した。 ED ₅₀ = 700 µg/kg			
	海馬 CA3 ^{b)}	局所投与 ^{c)}	アゴニスト作用を示した。 70 ± 3%抑制	セロトニン	局所投与 ^{c)}	アゴニスト作用を示した。 74 ± 4%抑制			
5-HT _{2A}	青斑核 ^{a)}	50~400	アンタゴニスト作用を示した。 ED ₅₀ = 110 µg/kg						
D ₂	腹側被蓋野 ^{a)}	200~800	抑制せず ^{d)}				アリピプラゾール	200~800	アゴニスト作用を示した。 最大 27 ± 18%抑制
		25~100 ^{d)}	部分アゴニスト作用を示した。 ED ₅₀ = 61 µg/kg						
α _{1B}	外側膝状体 ^{b)}	500~1000	アンタゴニスト作用を示した。 ED ₅₀ = 630 µg/kg						
α ₂	海馬 CA3 ^{d)}	500~1500 ^{d)}	アンタゴニスト作用を示した。						
SERT	海馬 CA3 ^{b)}	500~1500	抑制せず ^{d)}						
NET	海馬 CA3 ^{b)}	500~1500	抑制せず ^{d)}						

a) 自発発火

b) キスカル酸 (グルタミン酸受容体アゴニスト、1.5 mmol/L) による発火

c) マイクロイオントフォレシス法による局所投与 (本薬: 1.2 mmol/L、セロトニン: 10 mmol/L)

d) アボモルヒネ 40 µg/kg 静脈内投与併用

e) クロニジン 400 µg/kg 静脈内投与併用

f) 背側縫線核神経線維への電気刺激条件

3.1.2.3 ドパミン自己受容体に対する作用 (CTD 4.2.1.1-31)

ラットに本薬 (1~100 mg/kg) 又はアリピプラゾール (1~100 mg/kg) を単回経口投与し、レセルピン (1 mg/kg、皮下投与; DOPA の生合成を誘導) 及び 3-ヒドロキシベンジルヒドラジン二塩酸塩 (100 mg/kg、腹腔内投与; DOPA 脱炭酸酵素を阻害) により誘発される前シナプスでの DOPA 蓄積に対する、ドパミン自己受容体を介した抑制作用を検討した結果、ED₅₀ はそれぞれ 26 及び 13 mg/kg であった。

3.1.2.4 条件回避反応抑制作用 (CTD 4.2.1.1-33)

ラットに本薬 (1.5~12 mg/kg)、アリピプラゾール (7.5~60 mg/kg)、オランザピン (0.3~10 mg/kg)、ハロペリドール (0.3~1.2 mg/kg) 又はリスペリドン (1~10 mg/kg) を単回経口投与し、電撃刺激からの条件回避反応¹³⁾を抑制する作用を検討した結果、ED₅₀はそれぞれ 6.0、23、4.1、0.87 及び 3.3 mg/kg であった。

3.1.2.5 アポモルヒネ誘発性異常行動に対する作用

ラットに本薬 (1~4 mg/kg)、アリピプラゾール (2~8 mg/kg) 又はハロペリドール (0.1~0.4 mg/kg) を単回経口投与し、アポモルヒネ (0.25 mg/kg、皮下投与) 誘発性の自発運動量亢進¹⁴⁾に対する抑制作用を検討した結果、ED₅₀はそれぞれ 2.3、3.2 及び 0.20 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-34)。

ラットに本薬 (0.3~10 mg/kg)、アリピプラゾール (1~30 mg/kg)、オランザピン (0.3~10 mg/kg)、ハロペリドール (0.03~1 mg/kg) 又はリスペリドン (0.3~10 mg/kg) を単回経口投与し、アポモルヒネ (0.7 mg/kg、皮下投与) 誘発性の常同行動¹⁵⁾に対する抑制作用を検討した結果、ED₅₀はそれぞれ 2.9、6.1、2.5、0.45 及び 4.7 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-35)。

サルに本薬 (0.03~1 mg/kg) を単回経口投与し、アポモルヒネ (0.16 mg/kg、筋肉内投与) 誘発性の瞬目回数増加に対する抑制作用を検討した結果、ED₅₀は 0.03 mg/kg であった (CTD 4.2.1.1-36)。

3.1.2.6 カタレプシー惹起作用 (CTD 4.2.1.1-38)

ラットに本薬 (5~40 mg/kg)、アリピプラゾール (15~120 mg)、オランザピン (3~12 mg/kg)、ハロペリドール (0.4~10 mg/kg) 又はリスペリドン (1~30 mg) を単回経口投与し、カタレプシー惹起作用¹⁶⁾及び眼瞼下垂惹起作用¹⁷⁾を検討した結果、カタレプシー惹起作用の ED₅₀はそれぞれ 20、42、8.2、0.70 及び 6.6 mg/kg、眼瞼下垂惹起作用の ED₅₀はそれぞれ 40 超、120 超、12 超、10 超及び 6.7 mg/kg であった。

3.1.2.7 探索行動に対する作用 (CTD 4.2.1.1-39、4.2.1.1-41)

フェンサイクリジン亜慢性処置ラットに本薬 (0.3~3 mg/kg) を経口投与し、新奇物体への探索行動¹⁸⁾について検討した結果、本薬 1 及び 3 mg/kg 群において、フェンサイクリジン亜慢性処置による探索行動の低下に対する抑制作用が認められた。また、本薬 (3 mg/kg、経口投与) と WAY100,635 (選択的 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニスト) を併用したとき、探索行動の低下に対する抑制作用は本薬単独投与時と比較して減弱した。

3.1.2.8 血中プロラクチン濃度に対する影響 (CTD 4.2.1.1-32)

ラットに本薬 (3~30 mg/kg) 又はリスペリドン (3~30 mg/kg) を単回経口投与し、レセルピン (5 mg/kg、腹腔内投与) により誘発される血中プロラクチン濃度に対する作用を検討した結果、本薬では 3 mg/kg のみで濃度低下が認められたのに対し、リスペリドンではすべての投与量で濃度上昇 (30 mg/kg 群で 31 ng/mL) が認められた。申請者は、本薬が D₂ 受容体の部分アゴニストであるため、リスペリドン (D₂ 受容体のアンタゴニスト) とは異なる結果が得られたと考察している。

13) シャトルボックスの一方にラットを入れ、10 秒間の警告音の間に他方に移動しない場合は 1 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。

14) 円柱形の容器内での 1 時間の総活動量として計測された。

15) アポモルヒネ投与 20 分、30 分及び 40 分後にそれぞれ 1 分間ずつ観察し、常同行動の程度を 0 (薬剤非投与のラットと同様) ~4 (継続的な嚙付き、かじり行動及びなめずりが認められ探索的行動は認められない) でスコア化し、合計スコアで評価した。

16) 各ラットの右前肢を高さ 10 cm の台にかけ、その姿勢を 30 秒以上保持した場合はカタレプシー反応陽性と判断した。

17) まぶたの閉じ具合を 0 (正常) ~4 (完全下垂) でスコア化。両目の合計 (最大スコアは 8) で評価した。最大スコアである 8 を最大反応値とし、薬剤投与 8 時間後までに最大反応値の 50% (平均スコア 4) の作用を示す投与量を ED₅₀ として算出した。

18) 新奇物体の探索時間と馴れた物体の探索時間の差を総探索時間で除した値 (識別指数) で評価した。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2-01)

ヒト、マウス、ラット、モルモット又はウサギの各種受容体¹⁹⁾、イオンチャネル²⁰⁾、トランスポーター²¹⁾及び酵素²²⁾に対する *in vitro* における本薬 (10 µmol/L) の阻害効果を検討した結果、アドレナリン α₂受容体 (100%)、アドレナリン β受容体 (100%)、シグマ受容体 (96%)、ドパミントランスポーター (90%)、ナトリウムチャネル (サイト 2、88%)、オピオイド受容体 (85%)、ニューロキニン NK1 受容体 (85%)、オピオイド μ 受容体 (71%)、ムスカリン M1 受容体 (67%)、SERT (65%)、オキシトシン受容体 (55%)、ムスカリン受容体 (52%)、ニューロキニン NK2 受容体 (52%) 等において放射性リガンドの結合が阻害された。また、モノアミンオキシダーゼ B の活性は 73%阻害された。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-01~4.2.1.3-06)

本薬を用いた安全性薬理試験の概略は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性薬理試験の概略

項目	動物種又は細胞種	評価項目又は方法	投与量又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各 6 例/群)	Irwin の変法による観察、体温	10、30、100 mg/kg	経口	30 mg/kg 以上: 警戒性、自発運動、触反応、体幹緊張度及び四肢緊張度の低下、鎮静、異常姿勢、カタレプシー、眼瞼下垂、同側屈筋反射消失、体温低下 100 mg/kg: 受動性亢進、振戦、流涙	4.2.1.3-01
心血管系	CHO-K1 細胞 (各 5 標本/群)	hERG チャネル電流	0.01、0.1、1 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 0.117 µmol/L	4.2.1.3-03
	SD ラット摘出大動脈 (各 5 標本/群)	フェニレフリン誘発性の血管収縮の抑制作用	0.03、0.3、3、30 µmol/L	<i>in vitro</i>	0.3 µmol/L 以上: 競合的に拮抗	4.2.1.3-04
	ビーグル犬 (雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、心電図	1、3、10、30 mg/kg	経口	3 mg/kg 以上: 平均血圧の低下 30 mg/kg: QT 及び QTc 間隔の延長	4.2.1.3-02
	麻酔下ビーグル犬 (雄各 4 例/群)	心拍数、血圧、大腿動脈血流量、フェニレフリン誘発性の血圧上昇の抑制作用	0.3、3 mg/kg	静脈内	0.3 mg/kg: 大腿動脈血流量の増加 0.3 mg/kg 以上: 平均血圧の低下、フェニレフリン誘発性の血圧上昇の抑制 3 mg/kg: 心拍数及び大腿動脈血流量の低下	4.2.1.3-05
	麻酔下ビーグル犬 (雄各 4 例/群)	血圧、心拍数、心電図、单相性活動電位、有効不応期、活動電位終末相	0.3、3 mg/kg	静脈内	0.3 mg/kg 以上: 収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧の低下 3 mg/kg: 心拍数低下、QT 間隔、QTc 間隔、MAP ₉₀ 及び有効不応期の延長	4.2.1.3-06
呼吸系	ビーグル犬 (雄各 4 例/群)	呼吸数、血液ガス、pH	1、3、10、30 mg/kg	経口	10 mg/kg 以上: 血中 pH の低下	4.2.1.3-02

3.R 機構における審査の概略

3.R.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、中枢辺縁系のドパミン神経伝達の過剰活動によるものであるというドパミン仮説が最も広く受け入れられていること (分子脳科学. 化学同人; 2015. p183-6)、近年ではドパミン D₁ 又は D₂ 受容体の結合能の異常 (Nature 1997; 385: 634-6、Arch Gen Psychiatry 2002; 59:

19) アセチルコリン受容体 (ニコチン性、ムスカリン性 (非選択的、M₁、M₂))、アデノシン受容体、アドレナリン受容体 (α₂、β)、γ-アミノ酪酸受容体 (GABA_A (アゴニスト結合部位、ベンゾジアゼピン結合部位)、GABA_B)、アンジオテンシン II 受容体 (AT₁、AT₂)、エストロゲン受容体、エンドセリン受容体 (ET-A、ET-B)、オキシトシン受容体、オピオイド受容体 (非選択的、μ)、ストリキニーネ感受性グリシン受容体、グルタミン酸受容体 (AMPA、カイニン酸、NMDA (アゴニスト結合部位、グリシン結合部位))、血小板活性化因子受容体、コルチコトロピン放出因子受容体、コレシストキニン受容体 (CCKA、CCKB)、シグマ受容体 (非選択的)、テストステロン受容体、ニューロキニン受容体 (NK₁、NK₂、NK₃)、バゾプレシン 1 受容体、ヒスタミン受容体 (H₂、H₃)、ブラジキニン 2 受容体、メラトニン 1 受容体、血管作動性小腸ペプチド 1 受容体、ロイコトリエン D₄ 受容体

20) カリウムチャネル (アデノシン三リン酸感受性、小コンダクタンズカルシウム依存性)、カルシウムチャネル (L 型、N 型)、ナトリウムチャネル (サイト 2)

21) SERT、ドパミントランスポーター及び NET

22) モノアミンオキシダーゼ (MAO-A、MAO-B)

25-30) や、セロトニン神経伝達の異常 (Neuropharmacology 2011; 61: 364-81、Curr Opin Pharmacol 2011; 11: 59-67) も統合失調症の症状に関与するとの報告があることを説明した。その上で申請者は、本薬はアリピプラゾールと同様に D₂ 受容体部分アゴニスト作用及び 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有しており、①中脳辺縁系での D₂ 受容体を介した過剰な神経伝達を抑制することで陽性症状に対する作用、②ドパミン神経からのドパミン遊離を抑制的に制御している 5-HT_{2A} 受容体を抑制し、前頭前野のドパミン機能を亢進することで陰性症状及び認知機能障害に対する作用、③5-HT_{1A} 受容体を刺激することで中脳皮質系でのドパミン神経伝達の低下を改善し、陰性症状及び認知機能障害に対する作用を示すと考えられることを説明した。

機構は、本薬及び他の非定型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パミン受容体、セロトニン受容体、アドレナリン受容体及びヒスタミン受容体に対する結合親和性 (K_i) と、K_i に対する臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度の比 (表 9) を提示し、臨床推奨用量投与時には既存薬と同様に、統合失調症の陽性症状に関与すると考えられる D₂ 受容体並びに陰性症状及び認知機能障害に関与すると考えられる 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体を介して本薬は作用すると考えられることを説明した。また申請者は、その他の受容体に対する臨床推奨用量投与時の作用の有無は、D₁ 受容体を除きアリピプラゾールと類似していたことを説明した上で、本薬とアリピプラゾールの薬理作用の主要な差異について、以下のとおり説明した。

- D₁ 受容体は統合失調症における認知機能障害に関与していると考えられている (Nature 1997; 385: 634-6)。アリピプラゾールは臨床推奨用量投与時に D₁ 受容体に対する一定の作用を示すのに対し、本薬はほとんど作用を示さないと考える。
- D₂ 及び D₃ 受容体において、K_i に対する臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度の比がアリピプラゾールよりも低い。また、本薬の D₂ 受容体に対する部分アゴニストとしての固有活性はアリピプラゾールよりも低い (CTD 4.2.1.1-11)。D₂ 受容体アゴニストでは悪心・嘔吐の発現が知られていること (パーキンソン病 治療ガイドライン「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会; 2011, 80) から、本薬では D₂ 受容体を介した陽性症状に対する作用が減弱する可能性、及び悪心・嘔吐が軽減される可能性があると考ええる。
- α_{1B} 受容体において、K_i に対する臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度の比がアリピプラゾールよりも高い。α_{1B} 受容体は血管平滑筋に存在し、抗精神病薬投与時の起立性低血圧の発現に関連していると考えられていること (Br J Pharmacol 1994; 113: 723-8) から、本薬では起立性低血圧がアリピプラゾールより増強される可能性があると考ええる。
- H₁ 受容体において、K_i に対する臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度の比がアリピプラゾールよりも低い。H₁ 受容体は食欲の制御に関与すると考えられていること (Physiol Behav 2006; 89: 295-300、Brain Res 1988; 441: 403-7) から、本薬では食欲に対する影響がアリピプラゾールより軽減される可能性があると考ええる。

表9 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	アリピプラゾール	クエチアピン	オランザピン	リスペリドン
D ₁	160/0.27	390/2.0	990/3.1	58/1.5	61/1.7
D _{2L}	0.30/140	0.74/1100	700/4.4	31/2.9	1.7/62
D ₃	1.1/39	5.4/150	240/13	14/6.4	5.1/20
5-HT _{1A}	0.12/360	5.6/140	390/7.9	2100/0.044	430/0.24
5-HT _{2A}	0.47/91	56/14	730/4.3	3.1/29	0.24/423
5-HT _{2C}	34/1.3	180/4.4	1200/2.6	10/8.8	12/8.5
α _{1A}	3.8/11	25/32	22/140	110/0.83	5.0/20
α _{1B}	0.17/250	34/23	39/80	260/0.34	9.0/11
α _{2C}	0.59/72	38/21	29/110	29/3.1	1.3/78
H ₁	19/2.3	28/28	7.5/410	4.9/18	5.2/20

K_i (nmol/L) / K_iに対する臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度の比

他の非定型抗精神病薬における各種受容体に対する親和性、臨床推奨用量（アリピプラゾール 24 mg、クエチアピン 600 mg、オランザピン 10 mg、リスペリドン 6 mg）及び血漿中薬物濃度に関する情報は National Institute of Mental Health Psychoactive Drug Screening Program (<https://pdspdb.unc.edu/pdspWeb/>（最終確認日：2017年10月2日））及びインタビューフォームから引用した。

機構は、以上について了承するが、アリピプラゾールと本薬の受容体親和性の差異が安全性に与える影響及び添付文書における注意喚起内容については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の安全性薬理試験成績を踏まえて、本薬及び主要代謝物であるスルホキシド体のヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 中枢神経系への影響について、雄性ラットでは 30 mg/kg で自発運動の低下、鎮静、異常姿勢、カタレプシー、眼瞼下垂等が認められている（CTD 4.2.1.3-01）。雄性ラットに本薬 10 mg/kg を投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h}²³⁾は臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h}²⁴⁾と比較して 1.9 倍及び 0.77 倍、スルホキシド体の C_{max} 及び AUC_{0-24h}²³⁾は臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h}²⁴⁾と比較して 2.4 倍及び 0.73 倍であり、AUC_{0-24h}の安全域は 1 を下回っていた。その上で、ヒトにおける中枢神経系の有害事象の発現リスクが臨床的大きな問題となる可能性は低いと考えられたものの、本薬の作用機序を踏まえ、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（7.R.3.2 参照）。
- 心血管系への影響について、無麻酔の雄性ビーグル犬（4.2.1.3-02）では、3 mg/kg 以上で血圧下降、30 mg/kg で QT 間隔及び QT c の延長が認められている。雄性ビーグル犬に本薬 1 mg/kg を投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h}²⁵⁾は臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h}²⁴⁾と比較して 1.1 倍及び 0.5 倍、スルホキシド体の C_{max} 及び AUC_{0-24h}²⁶⁾は臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h}²⁴⁾と比較して 0.3 倍及び 0.1 倍であり、未変化体（AUC_{0-24h}）及びスルホキシド体の安全域は 1 を下回っていた。また、麻酔下のビーグル犬（CTD 4.2.1.3-05 及び 4.2.1.3-06）では投与した最低用量で平均血圧の低下等の影響が認められたことから、安全域を算出できなかった。その上で、ヒトに

23) ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-07）において雄性ラットに本薬 10 mg/kg/日を反復経口投与したときの初回投与後における血漿中本薬の C_{max}（157.4 ng/mL）、AUC_{0-24h}（1247 ng·h/mL）、スルホキシド体の C_{max}（80.0 ng/mL）、AUC_{0-24h}（536.4 ng·h/mL）

24) 日本人統合失調症患者を対象とした反復投与試験（CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験）における、4 mg/日を 14 日間反復投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を 0.5 倍した推定値（本薬の C_{max}: 82.3 ng/mL、AUC_{0-24h}: 1619 ng·h/mL、スルホキシド体の C_{max}: 33.4 ng/mL、AUC_{0-24h}: 733.5 ng·h/mL）

25) 雄性ビーグル犬を用いた呼吸系及び心血管系への影響検討試験（CTD 4.2.1.3-02）において本薬 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{max}（90.64 ng/mL）、AUC_{0-24h}（836.1 ng·h/mL）

26) イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.5.4-04）において雄性ビーグル犬に本薬 1 mg/kg を反復経口投与したときの投与 26 週における血漿中スルホキシド体の C_{max}（10.16 ng/mL）、AUC_{0-24h}（66.23 ng·h/mL）

おける心血管系の有害事象及び血栓塞栓症並びに QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用の発現リスクは明確には示唆されなかったものの、本薬の作用機序を踏まえ、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（6.R.4 及び 7.R.3.3 参照）。

- 呼吸系への影響について、雄性ビーグル犬（CTD 4.2.1.3-02）では 10 mg/kg で血中 pH の低下が認められている。雄性ビーグル犬に本薬 3 mg/kg を投与したときの血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁷⁾ は臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁴⁾ と比較して 4.0 倍及び 1.7 倍、スルホキシド体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁸⁾ は臨床推奨用量における C_{max} 及び AUC_{0-24h} ²⁴⁾ と比較して 0.95 倍及び 0.37 倍であり、スルホキシド体の安全域は 1 を下回っていた。その上で、国内臨床試験²⁹⁾における主な呼吸器系有害事象³⁰⁾の発現状況は表 10 のとおりであり、本剤による呼吸系への明確な影響は認められなかった。また、海外製造販売後安全性情報³¹⁾において、呼吸器系有害事象は 105 件（108.2 件/10 万人年）報告されており、主な事象は呼吸困難 21 件、胸痛及び会話障害各 7 件、咽喉絞扼感 6 件であったものの、重篤な事象は 15 件と限られていたことから、現時点で添付文書における特段の注意喚起は不要と考える。

表 10 国内臨床試験における主な呼吸器系有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1~4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	281
呼吸器系有害事象	17 (14.7)	14 (12.2)	17 (14.9)	13 (11.5)	83 (29.5)
主な事象					
鼻咽頭炎	11 (9.5)	12 (10.4)	8 (7.0)	10 (8.8)	65 (23.1)
インフルエンザ	0	0	2 (1.8)	0	9 (3.2)
口腔咽頭痛	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	5 (1.8)
鼻出血	2 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (1.1)
上気道の炎症	1 (0.9)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	5 (1.8)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上について了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、マウス、ラット、ウサギ、サル等における吸収、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及び代謝物濃度は、LC-MS/MS（定量下限: 0.3 又は 1 ng/mL）を用いて測定された。また、¹⁴C 標識体（本薬）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により測定された（定量下限: バックグラウンドの 2 倍）。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値又は平均値 ± 標準偏差で示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

27) 雄性ビーグル犬を用いた呼吸系及び心血管系への影響検討試験（CTD 4.2.1.3 -02）において本薬 3 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中本薬の C_{max} (328.9 ng/mL)、 AUC_{0-24h} (2764 ng·h/mL)

28) イヌを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.5.4-04）において雄性ビーグル犬に本薬 3 mg/kg を反復経口投与したときの投与 26 週における血漿中スルホキシド体の C_{max} (31.7 ng/mL)、 AUC_{0-24h} (273.4 ng·h/mL)

29) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 331-10-003 試験）

30) MedDRA SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、HLGT「呼吸器系検査（血液ガス検査を除く）」及び HLT「血液ガスおよび pH 検査」に含まれる事象

31) 集計期間 2015 年 4 月 18 日～2016 年 12 月 31 日、総曝露量 97,012.0 人年

雌雄ラット（3例/時点/群）に本薬を非絶食下で1、3、10、30 mg/kg 若しくは絶食下で3 mg/kg を単回経口投与、又は1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-01）。

表 11 雌雄ラットに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路 給餌状況	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	
静脈内	1	雄			0.8	431.3	
経口	非絶食	1	雄	10.2	2.0	2.9	58.61
		3	雄	24.7	2.0	3.5	144.5
		3	雌	48.2	2.0	3.0	266.7
		10	雄	107.2	2.0	3.1	535.9
		30	雄	453.9	2.0	3.1	2139
	絶食	3	雄	43.9	4.0	5.2	281.7

平均値、評価例数: 3例/時点/群

雌雄ラット（3例/時点/群）に本薬 3 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は雌及び雄でそれぞれ 71.92 及び 43.19 ng/mL、t_{1/2} はそれぞれ 3.7 及び 3.6 時間、AUC_{0-∞} はそれぞれ 369.0 及び 219.9 ng·h/mL であった。また、血漿中スルホキシド体の C_{max} は雌及び雄でそれぞれ 12.84 及び 14.56 ng/mL、t_{1/2} はそれぞれ 3.6 及び 3.9 時間、AUC_{0-∞} はそれぞれ 70.72 及び 61.55 ng·h/mL であった（CTD 4.2.2.4-05）。

4.1.1.2 サル単回投与試験

雄性サル（3例/群）に本薬を非絶食下で0.1、0.3、1、3 mg/kg 若しくは絶食下で3 mg/kg を単回経口投与、又は1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった（CTD 4.2.2.2-03）。

表 12 雄性サルに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路 給餌状況	投与量 (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	
静脈内	1			3.8 ± 0.5	3080 ± 210	
経口	非絶食	0.1	3.9 ± 0.9	4	10.1 ± 0.6	88.91 ± 36.14
		0.3	14.3 ± 8.2	4	11.2 ± 2.5	191.9 ± 36.5
		1	52.4 ± 10.6	4	8.0 ± 0.5	956.1 ± 92.4
		3	145.9 ± 40.7	4	9.4 ± 2.1	2954 ± 115
	絶食	3	220.4 ± 48.0	4	7.9 ± 1.4	4036 ± 1392

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 3例/群

a) 中央値

雄性サル（3例）に本薬 3 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は 186.2 ± 80.2 ng/mL、t_{1/2} は 7.4 時間、AUC_{0-∞} は 3493 ± 713 ng·h/mL であった。また、血漿中スルホキシド体の C_{max} は 154.0 ± 83.2 ng/mL、t_{1/2} は 8.0 時間、AUC_{0-∞} は 2922 ± 1519 ng·h/mL であった（CTD 4.2.2.4-06）。

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 マウス反復投与試験

雌雄マウス（3例/時点/群）に本薬 1、5、又は 10 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった（参考 CTD 4.2.3.2-13）。

表 13 雌雄マウスに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性	評価時期	未変化体			スルホキシド体		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	雌	1日目	129.5	1	1134	9.075	1	82.46
		28日目	117.5	1	1107	9.885	1	80.25
	雄	1日目	152.7	1	1489	5.254	2	49.46
		28日目	155.0	2	1538	5.295	1	44.18
5	雌	1日目	516.5	1	4489	39.57	1	372.7
		28日目	514.2	1	4334	63.00	1	379.9
	雄	1日目	506.5	2	5965	26.49	1	233.7
		28日目	686.5	1	7242	31.16	1	245.4
10	雌	1日目	601.4	1	8382	79.09	1	928.8
		28日目	743.9	1	7597	89.31	1	924.9
	雄	1日目	797.9	1	11190	52.20	1	633.9
		28日目	922.4	4	11970	39.59	4	462.8

平均値、評価例数: 3例/時点/群

4.1.2.2 ラット反復投与試験

雌雄ラット（3例/時点/群）に本薬 3、10、30 又は 100 mg/kg を 1日1回 26週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、血漿中本薬については反復投与により蓄積が認められた。この理由について申請者は、詳細な機序は不明であるものの、小腸と肝臓において代謝の低下が生じたために BA が増加したことが影響した可能性があると考えしている（CTD 4.2.3.2-07）。

表 14 雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性	評価時期	未変化体			スルホキシド体		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
3	雌	1日目	80.36	1.0	495.4	19.11	1.0	126.4
		182日目	188.5	1.0	939.5	24.69	1.0	141.5
	雄	1日目	66.61	1.0	387.3	26.76	1.0	119.3
		182日目	91.28	2.0	590.9	16.92	2.0	103.4
10	雌	1日目	315.3	1.0	1682	99.01	1.0	468.8
		182日目	551.3	2.0	3285	87.40	1.0	440.3
	雄	1日目	157.4	1.0	1247	80.01	1.0	536.4
		182日目	525.3	2.0	3603	75.58	2.0	572.3
30	雌	1日目	1274	2.0	8632	307.2	2.0	1730
		182日目	1457	2.0	15670	296.0	2.0	2147
	雄	1日目	830.0	2.0	5907	295.2	1.0	1715
		182日目	1619	2.0	19350	303.8	2.0	2407
100	雌	1日目	2449	8.0	41810	570.1	2.0	8623
		182日目	2651	2.0	34420	491.3	2.0	3982
	雄	1日目	1433	8.0	21880	566.6	1.0	6523
		182日目	2859	4.0	44230	605.0	4.0	6830

平均値、評価例数: 3例/時点/群

4.1.2.3 ウサギ反復投与試験

雌性ウサギ（3例/群）に本薬 10、30 又は 150 mg/kg を 1日1回 13日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった（参考 CTD 4.2.3.5.2-06）。

表 15 雌性ウサギに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	評価時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
10 mg/kg	1日目	220.4 ± 37.0	2	2037 ± 308
	13日目	206.4 ± 41.5	2	1958 ± 293
30 mg/kg	1日目	663.5 ± 230.3	4	8129 ± 2725
	13日目	842.4 ± 193.4	2	9202 ± 2501
150 mg/kg	1日目	2085 ± 456	8	31170 ± 6336
	13日目	4190 ± 268	4	43680 ± 6554

平均値±標準偏差、評価例数: 3例/群

a) 中央値

妊娠 6 日目のウサギ (3 例/群) に本薬 10、30 又は 150 mg/kg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 16 のとおり、妊娠ウサギでは投与 13 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が投与 1 日目と比較して増加した。この理由について申請者は、妊娠期間中の肝血流量の増加に起因する肝 BA の増加、吸収過程における小腸での吸収率や BA の増加等が関与した可能性があると考えしている (参考 CTD 4.2.3.5.2-07)。

表 16 妊娠ウサギに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量	評価時期	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
10 mg/kg	1 日目	205.0 ± 14.7	1	1987 ± 369
	13 日目	1188 ± 639	1	11870 ± 7085
30 mg/kg	1 日目	645.9 ± 190.1	1	7001 ± 1821
	13 日目	1720 ± 637	4	23220 ± 11920
150 mg/kg	1 日目	2059 ± 375	4	31640 ± 9754
	13 日目	3709 ± 1397	1	65350 ± 42510

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 3 例/群

a) 中央値

4.1.2.4 サル反復投与試験

雌雄サル (4 例/群) に本薬 1、3 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回 39 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった (CTD 4.2.3.2-11)。

表 17 雌雄サルに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	性	評価時期	未変化体			スルホキシド体		
			C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	AUC_{0-24} (ng·h/mL)
1	雌	1 日目	102.5 ± 16.3	2	831.0 ± 193.0	56.85 ± 20.94	2	368.0 ± 168.2
		273 日目	165.6 ± 74.6	3	1773 ± 882	91.55 ± 64.44	2	751.9 ± 574.0
	雄	1 日目	138.7 ± 69.6	2	1272 ± 546	58.06 ± 34.68	2	445.4 ± 244.3
		273 日目	156.2 ± 43.2	2	1680 ± 476	78.11 ± 18.85	2	640.7 ± 168.7
3	雌	1 日目	267.0 ± 156.0	3	3037 ± 1350	142.0 ± 81.6	2	1222 ± 488
		273 日目	306.5 ± 81.4	2	3211 ± 795	178.3 ± 43.0	2	1427 ± 392
	雄	1 日目	142.1 ± 13.9	2	1698 ± 429	63.29 ± 5.43	2	623.2 ± 144.5
		273 日目	206.4 ± 59.0	2	2588 ± 814	132.7 ± 57.3	2	1116 ± 458
30	雌	1 日目	798.0 ± 535.4	16	14680 ± 9400	405.0 ± 250.5	5	6962 ± 4540
		273 日目	412.9 ± 186.5	2	5235 ± 1288	330.9 ± 190.6	2	3587 ± 1918
	雄	1 日目	510.6 ± 165.6	4	9107 ± 2643	261.1 ± 117.5	2	4260 ± 1625
		273 日目	537.3 ± 101.7	4	7193 ± 1486	320.9 ± 120.6	4	3818 ± 1106

平均値 ± 標準偏差、評価例数: 4 例/群

a) 中央値

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雌雄白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度はほとんどの組織で投与 0.5 から 8 時間後に最高値に達し、投与 8 時間後まで胃、小腸、肝臓、大腸、副腎及びハーダー腺における放射能は血液中より明らかに高く、主に肝臓と消化管 (胃及び小腸) において高い放射能が認められた。投与 24 時間後には、大部分の組織で放射能濃度の低下が認められた (CTD 4.2.2.2-02)。

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、眼球及び皮膚 (有色) の放射能濃度は投与 24 時間後に最大となった。投与 672 時間後にも放射能が検出され、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 1333 及び 182.4 時間であった (CTD 4.2.2.3-02)。

雌雄白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、脳内への放射能の分布が認められたが、脳中放射能濃度はすべての測定時点において血液中放射能濃度を上回らなかった (CTD 4.2.2.3-01)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 1000 mg/kg を単回経口投与したとき、脳内の放射能分布は有髄線維や稀突起膠細胞を含む白質と比較して、神経細胞を含む灰白質で高くなる傾向が認められた。ラットを用いた反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-06) で脳毒性が認められた嗅球の顆粒細胞や小脳のプルキンエ細胞における放射能濃度は、周辺部位と大きく異ならなかった (参考 CTD 4.2.2.6-02)。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル血清に ^{14}C 標識体 (本薬) 0.05~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加し、平衡透析法により血清タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 99.4~99.6%、99.4~99.7%、99.0~99.4%、98.8~99.6%及び 99.5%であった (CTD 4.2.2.3-04)。

マウス、ラット及びサル血清にスルホキシド体 0.05~5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加し、平衡透析法により血清タンパク結合率を検討したとき、それぞれ 93.3~93.5%、92.6~93.1%及び 89.8~94.3%であった (CTD 4.2.2.3-05)。

雌雄ラット及び雄性サルに非絶食下で ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、ラットにおける放射能の血漿タンパク結合率は、投与 2~8 時間後に雄ラットでは 91.8~92.7%、雌ラットでは 92.3~94.0%であった。サルでは投与 4~48 時間後に 93.9~95.5%であった (CTD 4.2.2.3-06)。

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の血球移行率は雌で 0~9.2%、雄で 0~20.8%であった。雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、放射能の血球移行率は 14.9%~33.5%であった (CTD 4.2.2.2-02、4.2.2.2-04)。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) を単回経口投与したとき、胎盤及び胎児への放射能の分布が認められたが、胎児における組織中放射能濃度は、対応する母体の組織中濃度を上回らなかった (CTD 4.2.2.3-07)。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの肝臓 S9 画分に本薬 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ を添加し、37°C で 120 分間インキュベートしたとき、主な代謝物としてスルホキシド体の生成が認められた。また、その他の代謝物として、キノリノンが脱離したカルボン酸体、ベンゾチオフェン上の 7 位水酸化体、スルホン体、キノリノン上の 3,4-ジオール体、並びにベンゾチオフェンピペラジン及びベンゾチオフェンピペラジンが脱離したカルボン酸体等の生成が認められた (CTD 4.2.2.4-01)。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雌雄マウスに本薬 1~10 mg/kg を 4 週間反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体、スルホキシド体、ベンゾチオフェンピペラジンが脱離したカルボン酸体、ベンゾチオフェンピペラジン、キノリノンが脱離したカルボン酸体、cis-3,4-ジオール体が認められた (参考 CTD 4.2.3.2-13)。

雌雄ラットに本薬 3 mg/kg を単回経口投与又は 26 週間反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体、スルホキシド体、ベンゾチオフェン上の 7 位水酸化体等が認められた (CTD 4.2.2.4-05、4.2.3.2-07)。

雄性サルに本薬 3 mg/kg を単回経口投与、又は雌雄サルに本薬 1~30 mg/kg を 39 週間反復経口投与したとき、血漿中には主に未変化体、スルホキシド体、ベンゾチオフェンピペラジンが脱離したカルボン酸体、trans-3,4-ジオール体、ベンゾチオフェンピペラジン、キノリノンが脱離したカルボン酸体、スルホン体、ベンゾチオフェン上の 7 位水酸化体等が認められた (CTD 4.2.2.4-06、4.2.3.2-11)。

雌雄ラット及び雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、ラット及びサルの尿中には主にベンゾチオフェンピペラジンが脱離したカルボン酸体が認められた。ラット及びサルの糞中には、主に未変化体及びベンゾチオフェン上の 7 位水酸化体が認められた。また、ラット胆汁中には未変化体、スルホキシド体及びベンゾチオフェン上の 7 位水酸化体のグルクロン酸抱合体が認められた (CTD 4.2.2.4-07、4.2.2.4-08)。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 1.6~1.7%及び 93.8~95.3%が排泄された (CTD 4.2.2.2-02)。

雄性サルに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 15.4%及び 63.4%が排泄された (CTD 4.2.2.2-04)。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までに胆汁中及び尿中に総投与放射能のそれぞれ 66.2~73.3%及び 3.6~4.8%が排泄された。また、採取した胆汁を別の雄ラットの十二指腸内へ投与すると、投与 48 時間後までに投与放射能の 36.0%が胆汁中に排泄されたことから、プレクスピプラゾール及びその由来成分は腸肝循環することが示唆された (CTD 4.2.2.5-01)。

4.4.2 乳汁排泄 (CTD 4.2.2.3-07)

分娩後 12 日のラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血液中放射能の C_{\max} は 172.3 ng eq/mL、 t_{\max} は 1.0 時間、 $AUC_{0-\infty}$ は 1575 ng eq·h/mL であった。乳汁中放射能は投与 1.0 時間後に C_{\max} (173.0 ng eq/mL) に達した。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の組織蓄積性とヒトにおける安全性について

機構は、投与後に本薬が高濃度で分布する組織における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、有色ラットでは眼及び有色皮膚において高濃度での分布と緩徐な消失が認められたこと ($t_{1/2}$ はそれぞれ 1333 及び 182.4 時間) (CTD 4.2.2.3-02)、その他、白色ラットでは、消化器 (胃、小腸、大腸)、肝臓及び副腎において高濃度での分布が認められたことを説明した。その上で申請者は、これらの組織における安全性について、以下のように説明した。

- 眼及び皮膚について、白色ラットの眼及び皮膚並びに有色ラットの白色皮膚では放射能の速やかな消失が認められたこと (CTD 4.2.2.2-02、CTD 4.2.2.3-02) から、有色ラットの眼及び皮膚への分布はメラニン親和性との関連性が想定される。しかしながら、有色イヌ及び有色サルを用いた反復経口投与毒性試験 (イヌ : CTD 4.2.3.5.4-04、サル : CTD 4.2.3.2-08、4.2.3.2-09 及び 4.2.3.2-11) では、眼科検査 (眼球) 及び病理組織学的検査 (皮膚及び眼球) において本薬による影響は認められなかった。次に、ヒトでの安全性について、国内臨床試験²⁹⁾及び海外第Ⅲ相試験³²⁾における眼関連の有害事象³³⁾及び皮膚関連の有害事象³⁴⁾の発現状況 (表 18) について、有色人種ではプラセボ群及び本剤群で発現割合が高い傾向が認められた。また、海外第Ⅲ相試験の有色人種の本剤群では特に霧視及び発疹の発現割合が高い傾向が認められており、その理由については明確にはならなかったが、

32) CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験、CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231 試験

33) MedDRA SOC 「眼障害」、HLT 「眼機能診断法」及び「眼球病理組織学および画像検査」に含まれる事象

34) MedDRA SOC 「皮膚および皮下組織障害」、HLT 「皮膚検査」に含まれる事象

いずれも軽度又は中等度の事象であり、安全性上の懸念は示唆されていない。さらに、海外製造販売後安全性情報³¹⁾において報告された眼関連の有害事象及び皮膚関連の有害事象はそれぞれ 61 件 (62.9 件/10 万人年、うち重篤 6 件) 及び 231 件 (238.1 件/10 万人年、うち重篤 29 件) であったが、多くが人種不明の報告であった。重篤な皮膚関連の主な有害事象は舌腫脹、そう痒症及び発疹各 4 件であった。以上より、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。

表 18 国内外臨床試験における眼関連及び皮膚関連の有害事象の発現状況

	331-10-002 試験 ^{a)}				331-10-003 試験 ^{a)}	海外第Ⅲ相試験			
	プラセボ群	本剤群			本剤 1~4 mg/日	プラセボ群		本剤群 (0.25~4 mg/日)	
		1 mg/日	2 mg/日	4 mg/日		白色人種	有色人種	白色人種	有色人種
評価例数	116	115	114	113	281	231	137	599	343
眼関連の有害事象	7 (6.0)	6 (5.2)	5 (4.4)	5 (4.4)	18 (6.4)	3 (1.3)	4 (2.9)	8 (1.3)	13 (3.8)
主な有害事象									
結膜炎	0	1 (0.9)	2 (1.8)	1 (0.9)	4 (1.4)	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)
眼乾燥	0	0	0	0	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.9)
霧視	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1 (0.2)	5 (1.5)
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.4)	0	2 (0.3)	2 (0.6)
皮膚関連の有害事象	21 (18.1)	23 (20.0)	14 (12.3)	22 (19.5)	60 (21.4)	10 (4.3)	18 (13.1)	29 (4.8)	37 (10.8)
主な有害事象									
挫傷	2 (1.7)	4 (3.5)	3 (2.6)	5 (4.4)	10 (3.6)	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.9)
湿疹	3 (2.6)	2 (1.7)	3 (2.6)	1 (0.9)	11 (3.9)	0	0	1 (0.2)	2 (0.6)
紅斑	0	0	2 (1.8)	0	2 (0.7)	0	0	1 (0.2)	0
足部白癬	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	0	6 (2.1)	1 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.3)
発疹	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	5 (1.8)	1 (0.4)	0	8 (1.3)	9 (2.6)
過角化	2 (1.7)	0	1 (0.9)	3 (2.7)	3 (1.1)	0	0	0	0
皮膚亀裂	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (1.1)	0	0	0	0
そう痒症	3 (2.6)	0	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (0.7)	1 (0.4)	8 (5.8)	2 (0.3)	1 (0.3)
裂傷	2 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0	0	0	0	5 (1.5)
擦過傷	1 (0.9)	2 (1.7)	0	2 (1.8)	5 (1.8)	0	0	1 (0.2)	3 (0.9)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.9)	5 (1.8)	0	0	0	0
ざ瘡	0	2 (1.7)	0	1 (0.9)	4 (1.4)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0
皮膚乾燥	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	4 (1.4)	0	2 (1.5)	1 (0.2)	4 (1.2)
接触性皮膚炎	0	1 (0.9)	0	1 (0.9)	3 (1.1)	0	1 (0.7)	0	1 (0.3)
皮膚びらん	0	2 (1.7)	0	1 (0.9)	2 (0.7)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) 有色人種のみ

- 消化器について、非臨床試験では重要な所見は認められなかった。その上で、ヒトにおける消化器系有害事象の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられたものの、本剤の作用機序を踏まえ、麻痺性イレウスについて添付文書で他の非定型抗精神病薬と同様の注意喚起を行う (7.R.3.4 参照)。
- 肝臓について、非臨床試験では重要な所見は認められなかった。ヒトでの安全性について、国内臨床試験²⁹⁾における肝臓関連の有害事象³⁵⁾の発現割合は、331-10-002 試験のプラセボ群で 4.3% (5/116 例)、本剤 1 mg 群で 0.9% (1/115 例)、2 mg 群で 3.5% (4/114 例)、4 mg 群で 1.8% (2/113 例)、331-10-003 試験で 5.3% (15/281 例) であり、本剤群で明確なリスクは示唆されなかった。また、海外製造販売後安全性情報³¹⁾で報告された肝臓関連の有害事象は 8 件 (8.2 件/10 万人年) とわずかであった。以上より、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。
- 副腎について、非臨床試験では重要な所見は認められなかった。ヒトでの安全性について、国内臨床試験²⁹⁾における副腎関連の有害事象³⁶⁾の発現割合は、331-10-002 試験のプラセボ群で 0.9% (1/116 例) 及び 331-10-003 試験で 0.4% (1/281 例) であり、本剤群で明確なリスクは示唆されなかった。

35) MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (広域)」に含まれる事象

36) MedDRA HLGT 「副腎障害」、HLT 「副腎病理組織学的検査」、「副腎皮質検査」、「副腎髄質検査」に含まれる事象

また、海外製造販売後安全性情報³¹⁾で報告された副腎関連の有害事象は1件(1.0件/10万人年)とわずかであった。以上より、現時点で特段の注意喚起は不要と考える。

機構は、以上について了承するが、発疹については本剤投与時に多く認められていることから、皮膚障害のリスクについては製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。また機構は、消化器系有害事象及び麻痺性イレウスのリスク並びに本薬の蓄積が認められたその他の組織・器官における安全性についても、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

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、局所刺激性試験及びその他の試験(光安全性試験、免疫毒性試験、機序検討試験、依存性試験)の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、*in vivo*試験では溶媒として5%アラビアゴム水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 ラットを用いた単回経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.1-01)

ラット(SD、雌雄各3例)に本薬2000 mg/kgが単回経口投与された。死亡は雌2例に認められた。一般状態観察では、体重及び摂餌量の低値、活動性低下、異常姿勢、体表冷感、陰囊の弛緩及び拡張、耳介の蒼白等が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を雄で2000 mg/kg超、雌で2000 mg/kgと判断している。

5.1.2 ラットを用いた単回経口投与毒性試験(CTD4.2.3.1-02)

ラット(SD、雌各3例/群)に本薬320又は800 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。一般状態観察では、320 mg/kg以上の群で体重及び摂餌量の低値、活動性低下、異常姿勢、体表冷感等が認められた。以上より申請者は、雌の概略の致死量を800 mg/kg超と判断している。

5.1.3 サルを用いた単回経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.1-03)

サル(カニクイザル、雌雄各1例/群)に本薬30又は100 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。一般状態観察では、30 mg/kg以上の群で摂餌量の低値、傾眠、四肢の振戦、活動性低下(雌のみ)、100 mg/kg群で体重の低値、昏睡、体温低下、心拍数の低値が認められた。以上より申請者は、概略の致死量を100 mg/kg超と判断している。

5.2 反復投与毒性試験

ラット(13及び26週)及びサル(13及び39週)を用いた反復経口投与毒性試験が実施された。主な毒性所見は、活動性低下、体温低下、振戦、QT間隔の延長、脳毒性及び精巣毒性であった。なお、ラット(26週)及びサル(39週)の反復経口投与毒性試験での無毒性量(ラット:3 mg/kg/日(雄)、10 mg/kg/日(雌)、サル:1 mg/kg/日)における血漿中本薬のAUC_{0-24h}³⁷⁾は、臨床推奨用量におけるAUC_{0-24h}²⁴⁾と比較して、ラットで0.4倍(雄)及び2.0倍(雌)、サルで1.0倍(雄)及び1.1倍(雌)であった。ま

37) ラット: 26週間反復経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-07)において雄性ラットに本薬3 mg/kg/日又は雌性ラットに本薬10 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与26週目における血漿中本薬のAUC_{0-24h}(雄: 591 ng·h/mL、雌: 3285 ng·h/mL)、スルホキシド体のAUC_{0-24h}(雄: 103 ng·h/mL、雌: 440.3 ng·h/mL)

サル: 39週間反復経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-11)において雌性サルに本薬1 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与39週目における血漿中本薬のAUC_{0-24h}(雄: 1680 ng·h/mL、雌: 1773 ng·h/mL)、スルホキシド体のAUC_{0-24h}(雄: 641 ng·h/mL、雌: 752 ng·h/mL)

た、スルホキンド体の AUC_{0-24h} ³⁷⁾は、臨床推奨用量における AUC_{0-24h} ²⁴⁾と比較して、ラットで0.1倍(雄)及び0.6倍(雌)、サルで0.9倍(雄)及び1.0倍(雌)であった。

5.2.1 ラットを用いた反復投与毒性試験

5.2.1.1 13週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-06)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10、30 (雌のみ)、100 又は 300 (雄のみ) mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間反復経口投与された。死亡及び安楽殺は 100 mg/kg/日群の雌 1 例、300 mg/kg/日群の雄 4 例で認められた。死亡例では、病理組織学的変化は認められなかった。生存例について、一般状態観察では、10 mg/kg/日以上以上の群で活動性低下及び体温低下、10 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 100 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の低値、100 mg/kg/日以上以上の群では流涙、陰囊の弛緩及び拡張が認められた。血液検査では、30 mg/kg/日以上以上の群でリン脂質の低値 (雌のみ)、100 mg/kg/日以上以上の群で γ -グルタミルトランスフェラーゼの高値、300 mg/kg/日群で好酸球数の低値が認められた。剖検では、3 mg/kg/日以上以上の群で子宮重量の低値、100 mg/kg/日以上以上の群で腺胃部粘膜に白色又は黒色巣及び副腎重量の高値 (雄のみ) が認められた。病理組織学的検査では、3 mg/kg/日以上以上の群で卵巣に黄体肥大、子宮頸部及び腔に粘液分泌、乳腺小葉の過形成 (雌のみ)、10 mg/kg/日以上以上の群で乳腺の雌化 (雄のみ)、30 mg/kg/日以上以上の群で腺胃のびらん、下垂体中間葉の萎縮、100 mg/kg/日以上以上の群で前立腺及び精囊に萎縮、副腎及び卵巣に黄褐色色素沈着、300 mg/kg/日群で脳に細胞密度増加 (神経膠症)、プルキンエ細胞の欠失及び壊死、稀突起膠細胞の壊死、脱髄、空胞化及び顆粒細胞の壊死、肺に黄褐色色素沈着、腺胃に主細胞萎縮、肝臓に肝細胞の空胞化及び黄褐色色素沈着、脾臓に肉芽腫、精巣に生殖細胞減少、精細管の萎縮、精巣上体に生殖細胞の剥離、精子減少等が認められた。4 週間の休薬により、精巣、精巣上体及び脾臓以外の所見には回復性が認められた。以上より申請者は、本薬投与による生殖器及び乳腺への影響は本薬の薬理作用に関連するプロラクチン上昇に起因するものと考えられることから、無毒性量を雄で 3 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と判断している。

5.2.1.2 26週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-07)

ラット (SD、雌雄各 15 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10、30 又は 100 mg/kg/日が 1 日 1 回 26 週間反復経口投与された。死亡は 100 mg/kg/日群の雌 1 例で認められた。死亡例では、胸腺及びリンパ節の萎縮が認められた。生存例について、一般状態観察では、10 mg/kg/日以上以上の群の雄及び 30 mg/kg/日群の雌で体重増加抑制及び摂餌量の低値、30 mg/kg/日以上以上の群で間代性痙攣、陰囊の弛緩及び拡張、100 mg/kg/日群で体温低下、活動性低下、流涙、反応性及び攻撃性の増加が認められた。血液検査では、100 mg/kg/日群で単球数の高値 (雌のみ)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの高値が認められた。剖検では、3 mg/kg/日以上以上の群で卵巣重量の増加及び子宮重量の低下、10 mg/kg/日以上以上の群で肝重量の低下 (雄のみ)、100 mg/kg/日群で腺胃部粘膜に暗赤色巣が認められた。病理組織学的検査では、3 mg/kg/日以上以上の群で卵巣に黄体肥大、子宮頸部に粘液分泌、下垂体中間葉の萎縮及び乳腺小葉の過形成 (雌のみ)、30 mg/kg/日以上以上の群で精細管の萎縮、前立腺及び精囊の萎縮、副腎及び卵巣に黄褐色色素沈着、100 mg/kg/日群で腺胃のびらん、甲状腺及び肝臓に黄褐色色素沈着が認められた。13 週間の休薬により、卵巣、子宮及び乳腺以外の所見には回復性が認められた。以上より申請者は、3 mg/kg/日群で認められた病理組織学的所見の毒性学的意義は低いと判断し、無毒性量を雄で 3 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と判断している。

5.2.2 サルを用いた反復投与毒性試験

5.2.2.1 13週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-09)

サル（カニクイザル、雌雄各 3 例/群）に本薬 0（溶媒）、1、3 又は 30 mg/kg/日が 1 日 1 回 13 週間反復経口投与された。死亡は 30 mg/kg/日群で雌 1 例に認められた。死亡例では、顕著な体温低下、副腎の束状帯肥大、毛細胆管拡張及び肝細胞の単細胞壊死が認められた。生存例について、一般状態観察では、1 mg/kg/日群以上の群で活動性低下、四肢の振戦、傾眠、摂餌量の低値、3 mg/kg/日以上以上の群で口腔粘膜の充血、30 mg/kg/日群で体温低下が認められた。心血管系検査では、1 mg/kg/日以上以上の群で血圧の低値、30 mg/kg/日群で QTc 間隔の延長が認められた。血液検査では、3 mg/kg/日群以上で白血球数及びリンパ球数の低値、30 mg/kg/日群で網赤血球数の低値、総コレステロール及びリン脂質の高値が認められた。剖検では、30 mg/kg/日群で胆汁に顆粒が認められた。4 週間の休薬により、すべての所見に回復性が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 1 mg/kg/日と判断している。

5.2.2.2 39 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-11)

サル（カニクイザル、雌雄各 4 例/群）に本薬 0（溶媒）、1、3 又は 30 mg/kg/日が 1 日 1 回 39 週間反復経口投与された。死亡又は安楽殺は 3 mg/kg/日群で雌 1 例、30 mg/kg/日群で雌雄各 2 例に認められた。死亡例では、顕著な体温低下、振戦、脳及び脊髄の神経細胞に色質融解が認められた。生存例について、一般状態観察では、1 mg/kg/日以上以上の群で活動性の低下、振戦、摂餌量の低値、3 mg/kg/日以上以上の群で傾眠が認められた。心血管系検査では、30 mg/kg/日の群で血圧の低値が認められた。剖検では、1 mg/kg/日以上以上の群で胆嚢に顆粒が認められた。病理組織学的検査では、30 mg/kg/日群で胃粘膜及び盲腸粘膜の萎縮、脾濾胞の萎縮が認められた。以上より申請者は、無毒性量を 1 mg/kg/日と判断している。

5.3 遺伝毒性試験

本薬の *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1-01)、ほ乳類細胞 (L5187Y TK^{+} 細胞) を用いた前進突然変異試験 (CTD 4.2.3.3.1-02)、ほ乳類細胞 (CHO-K1 細胞) を用いた染色体異常試験 (CTD 4.2.3.3.1-03)、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験 (CTD 4.2.3.3.2-01)、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 (CTD 4.2.3.3.2-02) が実施された。また、ベンゾチオフェンピペラジンの細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD 4.2.3.7.5-01) が実施された。ほ乳類細胞 (L5187Y/ TK^{+} 細胞) を用いた前進突然変異試験及びほ乳類細胞 (CHO-K1 細胞) を用いた染色体異常試験では陽性と判定されたが、当該試験において染色体異常を誘発する濃度は、臨床推奨用量投与時 (CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験) の C_{max} (82.3 $\mu\text{g/mL}^{24}$) の約 263 倍であること、他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果では陰性であったことから、申請者は本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断している。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験が実施され、マウスでは雌で下垂体前葉に腺腫、乳腺に腺癌及び腺扁平上皮癌が認められた。当該腫瘍性病変について、申請者は、本薬の薬理作用に関連する血中プロラクチンの増加に起因した変化と考えられ、げっ歯類固有の機序によるとの報告 (Toxicol Pathol 1995; 8: 89-100、Toxicol Pathol 2011; 39: 716-44) もあることを踏まえ、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと判断している。

5.4.1 マウスを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-01)

マウス (ICR、雌雄各 60 例/群) に本薬 0 (陰性対照³⁸⁾)、0 (溶媒)、0.75、2 又は 5 mg/kg/日が 1 日 1 回 91 週間 (雄) 又は 99 週間 (雌) 反復経口投与された。腫瘍性病変として、0.75 mg/kg/日以上以上の群

38) 水が用いられた。

の雌で乳腺に腺癌及び下垂体前葉の腺腫、2 mg/kg/日以上群の雌で乳腺に腺扁平上皮癌の発生頻度増加が認められた。非腫瘍性病変として、乳腺に小葉過形成、乳管又は腺房の拡張、扁平上皮化生、子宮に萎縮、腺筋症、膣に粘膜萎縮等が認められた。

5.4.2 ラットを用いた2年間反復経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-02)

ラット (SD、雌雄各 60 例/群) に本薬 0 (陰性対照³⁹⁾)、0 (溶媒)、1 (雄のみ)、3、10 又は 30 (雌のみ) mg/kg/日が 1 日 1 回 104 週間反復経口投与された。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度増加は認められなかった。非腫瘍性病変として、下垂体前葉の過形成 (雌のみ) 及び下垂体中間葉の萎縮等が認められた。

5.5 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。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は、雌で受胎率低下及び着床前死亡率の高値が認められた。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では F1 動物の生存率の低値が認められた。生殖発生毒性試験での無毒性量 (雄の受胎能: 100 mg/kg/日 (ラット)、雌の受胎能: 0.3 mg/kg/日 (ラット)、胚・胎児発生: 30 mg/kg/日 (ラット及びウサギ) における血漿中本薬の AUC_{0-24h}³⁹⁾は、臨床推奨用量における AUC_{0-24h}²⁴⁾と比較して、受胎能への影響で 28.4 倍 (雄) 及び 0.1 倍 (雌)、胚・胎児への影響で 10.1 倍 (ラット) 及び 14.3 倍 (ウサギ) であった。また、スルホキシド体の AUC_{0-24h}³⁹⁾は、臨床推奨用量の曝露量における AUC_{0-24h}²⁴⁾と比較して、ラットの受胎能への影響で 6.3 倍 (雄) 及び 0.03 倍 (雌)、胚・胎児への影響で 2.9 倍 (ラット) 及び 1.0 倍 (ウサギ) であった。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

5.5.1.1 雄ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.1-01)

ラット (SD、雄性各 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10 又は 100 mg/kg/日が、無処置の雌動物との交配 63 日前から交尾させた雌の妊娠 13 日まで 1 日 1 回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。100 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の低値、活動性低下、振戦、陰囊の弛緩及び拡張が認められた。本薬投与に起因する生殖能への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を雄動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、受胎能について 100 mg/kg/日と判断している。

5.5.1.2 雌ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.1-02)

ラット (SD、雌性 20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、0.3、3 又は 30 mg/kg/日が、交配 2 週間前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回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。30 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の低値、活動性低下等が認められた。雌生殖能及び初期胚発生に関する影響として、3 mg/kg/日以上群で発情休止期延長、受胎率低下、30 mg/kg/日群で交配に要した日数延長、着床前死亡率の高値が認められた。以上より申請者は、無毒性量を雌動物の一般毒性及び受胎能について 0.3 mg/kg/日、初期胚発生について 3 mg/kg/日と判断している。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

39) ラット: 26 週間反復経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-07) において、雄性ラットに本薬 100 mg/kg/日又は雌性ラットに本薬 30 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 13 週目における血漿中本薬の AUC_{0-24h} (雄: 45930 ng·h/mL、雌: 16390 ng·h/mL) 及びスルホキシド体の AUC_{0-24h} (雄: 4647 ng·h/mL、雌: 2123 ng·h/mL)、並びに雌性ラットに本薬 3 mg/kg を反復経口投与したときの投与 13 週目における血漿中本薬及びスルホキシド体の AUC_{0-24h} を 1/10 倍して求めた値 (114 及び 19.5 ng·h/mL)
ウサギ: トキシコキネティクス試験 (参考 CTD 4.2.3.5.2-07) において雌性ウサギに本薬 30 mg/kg/日を反復経口投与したときの投与 13 日目における血漿中本薬及びスルホキシド体の AUC_{0-24h} (23220 及び 716.8 ng·h/mL)

5.5.2.1 ラットを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.2-02)

妊娠ラット (SD、18~20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10 又は 30 mg/kg/日が、妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。母動物では、10 mg/kg/日以上で群で摂餌量の低値、活動性低下、30 mg/kg/日群で体重増加抑制等が認められた。本薬投与に起因する胚・胎児発生への影響は認められなかった。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性及び生殖能について 3 mg/kg/日、胚・胎児発生について 30 mg/kg/日と判断している。

5.5.2.2 ウサギを用いた試験 (CTD 4.2.3.5.2-05)

妊娠ウサギ (NZW、16~20 例/群) に本薬 0 (溶媒)、10、30 又は 150 mg/kg/日が、妊娠 6 日から 18 日まで 1 日 1 回反復経口投与された。母動物では、30 mg/kg 日以上で群で体重増加抑制及び摂餌量の低値、軟便、下痢、150 mg/kg/日群で活動性低下、流産等が認められた。胚・胎児発生への影響として、150 mg/kg/日群で内臓変異 (左方後大静脈)、骨格変異 (8 腰椎) 及び骨化遅延が認められた。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 10 mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生について 30 mg/kg/日と判断している。

5.5.3 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 (CTD 4.2.3.5.3-01)

妊娠ラット (SD、21~22 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10 又は 30 mg/kg/日が、妊娠 7 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回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。母動物では、10 mg/kg/日以上で群で呼吸不整、活動性低下、30 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。F1 出生児では、30 mg/kg/日群で体重の低値、黄体数の低値、着床数の低値が認められた。以上より申請者は、無毒性量を母動物の一般毒性について 3 mg/kg/日、母動物の生殖能、F1 出生児の発生及び生殖能について 10 mg/kg/日と判断している。

5.6 局所刺激性試験

剃毛したウサギ (NZW、雄性 3 例) の皮膚に本薬 0.5 g を塗布⁴⁰⁾したとき、本薬に起因する皮膚への影響は認められなかった (参考 CTD 4.2.3.6-02)。また、ウサギ (NZW、雄 3 例) の結膜嚢に本薬 (原薬のみ) 45.5~48.2 mg を単回投与したとき、本薬投与による影響は認められなかった (参考 CTD 4.2.3.6-03)。

5.7 その他の試験

5.7.1 光安全性試験

BALB/3T3 細胞を用いたニュートラルレッド取込み試験が実施され、陽性結果が得られた (CTD 4.2.3.6-04)。一方で、本薬 0 (溶媒)、5、10 又は 20 mg/kg/日を白色マウス (ICR、雌性 3 又は 6 例/群) に単回経口投与、又は有色マウス (B6D2F1、雌 3 又は 6 例/群) に 3 日間反復経口投与したとき、照射下 (UVA 照射量として 20 J/cm²) ではいずれのマウスでも皮膚反応は誘発されなかった (CTD 4.2.3.6-05、4.2.3.6-06)。以上より、本薬の光毒性について、臨床使用上特段の懸念はないと申請者は判断している。

5.7.2 免疫毒性試験 (CTD 4.2.3.7.2-01)

ラット (SD、雌雄各 10 例/群) に本薬 0 (溶媒)、3、10 又は 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与し、投与 24 日目にヒツジ赤血球を静脈内投与したとき、脾臓重量及びヒツジ赤血球に対する抗体産生に影響は認められなかった。

40) 本薬を水で湿らせてペースト状に調製したものを塗布し、ガーゼ片で覆い、4 時間後に取り除いた。

5.7.3 毒性発現の機序に関する試験

5.7.3.1 脳病変の分布 (参考 CTD 4.2.3.7.3-01)

ラット (SD、雄性 3 又は 20 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与された。脳の病理組織学的検査では、嗅球に顆粒細胞の壊死、外側嗅索、海馬交連、海馬采、嗅結節、脳梁及び前交連に脱髄、脳梁及び前交連に稀突起膠細胞の壊死、視床核、傍片葉の分子層、橋核及び延髄に空胞化、小脳の虫部、半球、傍片葉及び片葉にプルキンエ細胞の壊死が認められた。

5.7.3.2 脳病変の進展及び可逆性 (参考 CTD 4.2.3.7.3-02)

ラット (SD、雄性 3 又は 10 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与された。脳毒性 (嗅球における顆粒細胞の壊死、大脳における稀突起膠細胞の壊死及び空胞化、小脳におけるプルキンエ細胞の壊死及び空胞化、橋又は延髄における空胞化等) は投与開始後 7 日目までに認められた。また、1 週間の投与後、4 週間休薬した動物では、大脳に稀突起膠細胞の壊死の修復像と考えられる神経膠症が認められたが、その他に新たな脳毒性は認められなかった。

5.7.3.3 体温低下軽減による脳及び精巣病変への影響検討試験 (参考 CTD 4.2.3.7.3-03)

ラット (SD、雄性各 20 例/群) を金網ケージで個別飼育する群 (A 群) 又は床敷を敷いたプラスチックケージで集団飼育する群 (B 群) に分け、本薬 1000 mg/kg/日が 1 日 1 回、7 日間反復経口投与された。A 群では体温低下 (平均体温として 30°C 以下) が認められ、併せて脳毒性 (嗅球に顆粒細胞及び脳室上衣細胞の壊死、大脳に脱髄、稀突起膠細胞の壊死及び空胞化、小脳にプルキンエ細胞の壊死及び空胞化、延髄に空胞化等) 及び精巣毒性 (円形精子細胞の核の空胞化、生殖細胞 (ステージ VII 及び XIV) の変性・壊死、精細管に多核巨細胞等) が認められた。B 群では、平均体温として 34°C 以下への体温低下は認められず、脳毒性及び精巣毒性 (生殖細胞 (ステージ VII) の変性・壊死を除く) は A 群と比較して軽減された。以上より申請者は、XXXXXXXXXXにおいても脳毒性及び精巣毒性に対する体温低下の影響を示唆する成績が得られていること (参考 CTD 4.2.3.7.3-08)⁴¹⁾も踏まえ、ラットを用いた反復投与毒性試験で認められた脳毒性及び精巣毒性の発現には、本薬投与による体温低下が関連している可能性があると考えしている。

5.7.3.4 血清中プロラクチン濃度に及ぼす影響

マウス (ICR、雌雄各 6 例/群) に本薬 0 (溶媒) 又は 5 mg/kg/日を単回経口投与したとき、本薬群で血清中プロラクチンの高値が認められた (参考 CTD 4.2.3.7.3-06)。

ラット (SD、雌雄各 6 例/群) に本薬 0 (溶媒)、30 (雌のみ) 又は 100 (雄のみ) mg/kg/日を単回経口投与したとき、本薬群で血清中プロラクチンの高値が認められた (参考 CTD 4.2.3.7.3-07)。

5.7.4 依存性試験

5.7.4.1 ラットを用いた薬物弁別試験 (CTD 4.2.3.7.4-02)

餌ペレット獲得行動を条件付けしたラット (SD、雄性 38 例) に本薬 0 (溶媒)⁴²⁾又は 0.125 mg/kg を腹腔内投与したとき、6 例で本薬と溶媒の弁別が獲得されたことから、本薬は高用量投与時に弁別刺激効果を示す可能性があるとして申請者は判断している。なお、般化の検討も試みたが、弁別刺激効果を持続できた動物数が減少したため、評価できなかった。

41) ラット (SD、雄性各 10 例/群) を金網ケージで個別飼育する群 (A 群) 又は床敷を敷いたプラスチックケージで集団飼育する群 (B 群) に分け、XXXXXXXXXX 750 mg/kg/日が単回皮下投与された。A 群では体温低下 (平均体温として 30°C 以下) が認められ、併せて脳毒性 (嗅球に顆粒細胞及び脳室上衣下細胞の壊死、大脳に稀突起膠細胞の壊死及び空胞化、小脳に空胞化)、肝毒性 (肝細胞に空胞化)、腎毒性 (近位尿細管上皮の空胞化)、副腎毒性 (球状帯の肥大、皮質細胞の壊死、髓質細胞の空胞化等)、精巣毒性 (円形精子細胞の核の空胞化、生殖細胞の変性・壊死、精細管に多核巨細胞等) が認められた。B 群では、平均体温として 34°C 以下への体温低下は認められず、本薬投与による病理組織学的所見は A 群と比較して軽減された。

42) ジメチルスルホキシド (1.5%)、Tween 80 (1%)、乳酸 (0.1%) 及びヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (5%) の水溶液

5.7.4.2 サルを用いた自己投与試験 (CTD 4.2.3.7.4-03)

ペントバルビタールを静脈内に自己投与するように訓練されたサル（アカゲザル、雌雄各3例）に本薬を0.05、0.025、0.0125、0.006又は0.003 mg/kg/回の順に4日間ずつ静脈内に自己投与させ、強化効果について検討したとき、本薬投与期間中は持続的な高頻度の自己投与は認められなかった。以上より申請者は、本薬が強化効果を示す可能性は低いと判断している。

5.7.4.3 ラットを用いた身体依存性試験 (CTD 4.2.3.7.4-05)

ラット（SD、雄性各10例/群）に本薬（前半2週間/後半2週間）0/0、0.5/0.75若しくは0.75/1 mg/g・飼料又はジアゼパム（1週間毎に増量）2/4/6/8 mg/g・飼料を計4週間混餌投与した後、1週間の休薬により身体依存性を評価したとき、ジアゼパム群では活動性亢進、摂餌量及び体重の低値等の退薬症候が認められたが、本薬では認められなかった。以上より申請者は、本薬に身体依存形成能はないと判断している。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 脳毒性について

機構は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-04~07、参考CTD 4.2.3.7.3-02~03）で認められた脳毒性の発現機序を説明した上で、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬が臨床推奨用量において結合親和性を有するドパミン D₂ 受容体、セロトニン 5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体は体温低下に関与するとの報告があること（Acta Physiol Scand 2001; 172: 205-9、Neuroscience 2007; 147: 127-35、Neurosci Lett 2006; 395: 170-4）を説明した上で、以下の点を踏まえると、ラットで認められた脳毒性は本薬の直接的な作用によって惹起された所見ではなく、重度の体温低下に起因する二次的な影響と考えることを説明した。

- ラットを用いた反復経口投与毒性試験での脳毒性及び精巣毒性は、重度の体温低下（30℃以下）を発現した動物に偏って観察されたこと。
- 体温低下軽減による脳及び精巣毒性への影響検討試験（参考CTD 4.2.3.7.3-03）では、集団飼育及び床敷による体温低下の軽減措置により本薬投与による脳毒性及び精巣毒性が軽減されたこと。
- を単回皮下投与したラットにおいても、重度の体温低下（30℃以下）に伴って脳毒性が認められ、体温低下の軽減処置によって脳毒性及び精巣毒性が軽減されたこと（参考CTD 4.2.3.7.3-08）。
- ラットでは重度の体温低下により脊髄での脱髄及び軸索変性を生じるとの報告があること（J Neurol Sci 1989; 94: 231-40）。
- ¹⁴C 標識体（本薬）をラットに単回経口投与した薬物動態試験では、ラットを用いた反復経口投与毒性試験で脳毒性が認められた各部位において、特異的に高い放射能分布は確認されなかったこと（参考CTD 4.2.2.6-02）。

さらに申請者は、ヒトにおける安全性について、サルを用いた反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-09、4.2.3.2-11）では脳毒性は認められていないこと、サルを用いた13週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-09）では体温低下が認められているものの、体温の変動は公表されている正常値の範囲内であり（J Pharmacol Toxicol Methods 2007; 55: 159-75）、当該所見が認められなかった投与量（3 mg/kg/日）における C_{max}（雄: 309.4 ng/mL、雌: 273.5 mg/mL）は臨床推奨用量における C_{max}²⁴⁾の3.32~3.76倍であったことから、ヒトで重度の体温低下及び脳毒性が発現する可能性は低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、ヒトにおける中枢神経系への影響については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える（7.R.3.2 参照）。

5.R.2 精巣毒性について

機構は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-04～07、参考 CTD 4.2.3.7.3-02 及び 03）で認められた精巣毒性に関して、ヒトにおける安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットで認められた精巣毒性は、脳毒性と同様に、主に重度の体温低下に起因した変化と考えること（5.R.1 参照）を説明した。また申請者は、体温低下軽減による脳及び精巣毒性への影響検討試験（参考 CTD 4.2.3.7.3-03）で体温低下を軽減した動物に精巣毒性（生殖細胞（ステージ VII）の変性・壊死）が認められたことについて、ラットにおける精巣毒性は低栄養又は高プロラクチン血症による影響が報告されていること（Toxicol Pathol 2008; 36: 687-94、J Androl 1985; 6: 179-89、Endocrinology 1994; 135: 2608-14）を踏まえ、本薬投与に起因する血中プロラクチン濃度の増加及び摂餌量低下による影響と考えることを説明した。その上で申請者は、ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-07）で精巣毒性が認められた用量（30 mg/kg/日）における血漿中本薬の AUC_{0-24h} （19350 ng·h/mL）は、臨床推奨用量における AUC_{0-24h} ²⁴⁾ の 12 倍であったことから、ヒトで精巣毒性が発現する可能性は低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、ヒトでの血中プロラクチン濃度への影響については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える（7.R.3.6 参照）。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

参考資料として、外国人健康成人を対象とした絶対的 BA 試験（参考 CTD 5.3.1.1-01: 331-10-241 試験）、生物学的同等性試験（参考 CTD 5.3.1.2-01: 331-10-243 試験、参考 CTD 5.3.1.2-02: 331-10-245 試験、参考 CTD 5.3.1.2-03: 331-13-209 試験）及び食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.1.1-02: 331-10-246 試験）の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS（定量下限: 0.300～1 ng/mL）を用いて測定された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

なお、本剤の主な臨床試験では、臨床試験用製剤（1 mg 錠、2 mg 錠、3 mg 錠及び 4 mg 錠）⁴³⁾が使用されており、臨床試験用製剤の 1 mg 錠と市販予定製剤の 1 mg 錠、臨床試験用製剤の 2 mg 錠と市販予定製剤の 2 mg 錠については、それぞれ溶出試験により生物学的同等性が確認されている。

6.1.1 BA（参考 CTD 5.3.1.1-01: 331-10-241 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、本剤（臨床試験用製剤）2 mg を単回経口投与、又は本薬注射剤 0.25 mg を単回静脈内投与（投与時間: 60 分間）したとき、経口投与時及び静脈内投与時における血漿中未変化体の C_{max} はそれぞれ 23.7 ± 6.88 及び 5.51 ± 2.22 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1670 ± 1090 及び 222 ± 118 ng·h/mL であり、経口投与時の持続静脈内投与時に対する BA は 101.6%であった。

6.1.2 生物学的同等性

外国人健康成人（薬物動態評価例数 40 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）2 mg 錠 1 錠又は本剤（臨床試験用製剤）1 mg 錠 2 錠を絶食下で単回経口投与し、交叉比較法にて生物学的同等性を検討したと

43) 臨床試験用製剤は、市販予定製剤とフィルムコーティング中の色素の有無が異なる製剤である。

き、血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-312h} の幾何平均値の比（本剤（市販予定製剤）2 mg 錠/本剤（臨床試験用製剤）1 mg 錠）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.93 [0.89, 0.98] 及び 0.96 [0.91, 1.01] であった（参考 CTD 5.3.1.2-01: 331-10-243 試験）。

外国人健康成人（薬物動態評価例数 25 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）4 mg 錠 1 錠又は 1 mg 錠 4 錠を絶食下で単回経口投与し、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 AUC_{0-312h} の幾何平均値の比（1 mg 錠/4 mg 錠）とその 90%信頼区間はそれぞれ 1.05 [0.97, 1.14] 及び 1.04 [0.99, 1.10] であった（参考 CTD 5.3.1.2-02: 331-10-245 試験）。

6.1.3 食事の影響（参考 CTD 5.3.1.1-02: 331-10-246 試験）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）4 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後に単回経口投与し、交叉比較法にて本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比（絶食下/高脂肪食摂取後）とその 90%信頼区間はそれぞれ 0.99 [0.86, 1.14] 及び 1.01 [0.87, 1.18] であり、食事による大きな影響は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.1-01: 331-07-002 試験）、日本人患者を対象とした薬物動態試験（CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験）、外国人患者を対象とした QT/QTc 評価試験（CTD 5.3.4.2-01: 331-10-242 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薬物動態試験⁴⁴⁾、外国人患者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.2-02: 331-08-205 試験）、特殊な集団に関する試験⁴⁵⁾、薬物相互作用試験⁴⁶⁾、薬力学試験⁴⁷⁾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⁴⁸⁾の成績も提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t_{max} は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清に ¹⁴C 標識体（本薬）0.5～5 µg/mL 又はスルホキシド体 0.05～5 µg/mL を添加したとき、平衡透析法による血清タンパク結合率はそれぞれ 99.8%及び 95.5～97.0%であった（CTD 4.2.2.3-04: 019405 試験、CTD 4.2.2.3-05: 023510 試験）。

ヒト肝 S9 画分に本薬 10 µmol/L を添加し、37°C で 120 分間インキュベートしたとき、主な代謝物としてスルホキシド体の生成が認められた。また、その他の代謝物として、キノリノンが脱離したカルボン酸体、ベンゾチオフェン上の 7 位水酸化体、スルホン体、ベンゾチオフェンピペラジン、ベンゾチオフェンピペラジンが脱離したカルボン酸体等の生成が認められた（CTD 4.2.2.4-01: 019521 試験、CTD 5.3.2.2-01: 019635 試験）。

各 CYP 分子種の発現系（CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に本薬 10 µmol/L を添加したとき、本薬は主に CYP3A4 及び CYP2D6

44) 参考 CTD 5.3.3.1-02: 331-07-201 試験、参考 CTD 5.3.3.1-03: 331-08-206 試験

45) 参考 CTD 5.3.3.3-01: 331-10-244 試験、参考 CTD 5.3.3.3-02: 331-09-225 試験、参考 CTD 5.3.3.3-03: 331-09-226 試験

46) 参考 CTD 5.3.3.4-01: 331-10-240 試験、参考 CTD 5.3.3.4-02: 331-08-207 試験、参考 CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験、参考 CTD 5.3.3.4-04: 331-09-224 試験、参考 CTD 5.3.3.4-05: 331-10-239 試験、参考 CTD 5.3.3.4-06: 331-12-207 試験

47) 参考 CTD 5.3.4.1-01: 331-07-202 試験、参考 CTD 5.3.4.2-02: 331-08-209 試験、参考 CTD 5.3.4.2-03: 331-09-219 試験

48) CTD 4.2.2.3-04: 019405 試験、CTD 4.2.2.3-05: 023510 試験、CTD 4.2.2.4-01: 019521 試験、CTD 4.2.2.4-02: 019018 試験、CTD 4.2.2.4-03: 021400 試験、CTD 4.2.2.4-04: 020893 試験、CTD 5.3.2.1-01: 022036 試験、CTD 5.3.2.1-02: 027656 試験、CTD 5.3.2.2-01: 019635 試験、CTD 5.3.2.2-02: 020858 試験、CTD 5.3.2.2-03: 024600 試験、CTD 5.3.2.2-04: 021328 試験、CTD 5.3.2.2-05: 022783 試験、CTD 5.3.2.2-06: 029149 試験、CTD 5.3.2.2-07: 022491 試験、CTD 5.3.2.2-08: 028953 試験、CTD 5.3.2.2-09: 028954 試験、CTD 5.3.2.2-10: 028790 試験、CTD 5.3.2.2-11: 029151 試験

によって代謝され、主にスルホキシド体が生成した。また、CYP1A1、CYP2B6 及び CYP2C19 も本薬の代謝への関与が認められた (CTD 4.2.2.4-02: 019018 試験)。

各 CYP 分子種 (1A1/2、2B6、2C9、2C19、2D6、3A4) の阻害剤⁴⁹⁾又は阻害抗体を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける ¹⁴C 標識体 (本薬) (20 µmol/L) の代謝について検討したとき、スルホキシド体、ベンゾチオフェンピペラジン及びベンゾチオフェンピペラジンが脱離したカルボン酸体の生成には主に CYP3A4 が関与していた (K_m はそれぞれ 33.0、69.6 及び 73.4 µmol/L) (CTD 4.2.2.4-03: 021400 試験)。

各 FMO の発現系 (FMO1、FMO3 及び FMO5) に ¹⁴C 標識体 (本薬) 30 µmol/L を添加したとき、本薬は FMO3 によって代謝され、主に *N*-オキシド体が生成した (CTD 4.2.2.4-04: 020893 試験)。

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 (阻害能のみ) 及び CYP3A4 に対する特異的基質⁵⁰⁾を用いて、ヒト肝ミクロソーム中の各 CYP 分子種に対する本薬 (1~100 µmol/L) 又はスルホキシド体 (1~100 µmol/L) の阻害能を検討したとき、本薬は CYP2B6 (IC₅₀: 8.19 µmol/L、以下同様)、CYP2C9 (22.23 µmol/L)、CYP2C19 (39.82 µmol/L)、CYP2D6 (13.44 µmol/L) 及び CYP3A4 (29.88 µmol/L (ミダゾラム 1'-ヒドロキシ化)、40.78 µmol/L (テストステロン 6β-ヒドロキシ化)) を、スルホキシド体は CYP2D6 (15.3 µmol/L) 及び CYP3A4 (25.8 µmol/L (ミダゾラム 1'-ヒドロキシ化)) を阻害した。また、本薬 (3~100 µmol/L) の時間依存的阻害作用について検討したとき、CYP3A4 に対して時間依存的阻害作用を示し、テストステロンの K_i 及び k_{inact} はそれぞれ 4.7 µmol/L 及び 0.0221 min⁻¹、ミダゾラムではそれぞれ 32.1 µmol/L 及び 0.0196 min⁻¹ であった (CTD 5.3.2.2-02: 020858 試験、CTD 5.3.2.2-03: 024600 試験、CTD 5.3.2.2-04: 021328 試験)。

ヒト肝細胞に本薬 0.05~10 µmol/L を添加し、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4/5 に対する本薬の誘導能を検討したとき、これらの代謝酵素に対する明確な誘導作用は認められなかった (CTD 5.3.2.2-05: 022783 試験、CTD 5.3.2.2-06: 029149 試験)。

MDR1 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞に本薬 1 µmol/L を添加したとき、本薬は MDR1、BCRP、OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の基質ではなかった (CTD 5.3.2.2-07: 022491 試験、CTD 5.3.2.2-08: 028953 試験、CTD 5.3.2.2-09: 028954 試験)。

MDR1 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、OAT1 又は OAT3 を発現させた S₂ 細胞、BSEP を発現させた細胞膜画分に本薬又はスルホキシド体を 0.1~30 µmol/L 添加したとき、本薬及びスルホキシド体は MDR1 (IC₅₀: 6.31 及び 7.84 µmol/L、以下同様)、BCRP (1.16 及び 3.04 µmol/L)、OCT1 (13.0 及び 11.4 µmol/L)、OCT2 (4.27 及び 6.50 µmol/L)、OATP1B1 (8.39 及び 9.13 µmol/L)、MATE1 (2.79 及び 1.83 µmol/L) 並びに MATE2-K (1.57 及び 0.154 µmol/L) に対して阻害作用を示した (CTD 5.3.2.2-07: 022491 試験、CTD 5.3.2.2-08: 028953 試験、CTD 5.3.2.2-09: 028954 試験、CTD 5.3.2.2-10: 028790 試験、CTD 5.3.2.2-11: 029151 試験)。

6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 45 例) を対象に、本剤 0.2、0.5、1、2、4 又は 6 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータは表 19 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量に比例して増加した (CTD 5.3.3.1-01: 331-07-002 試験)。

49) CYP1A1/2: Furofylline、CYP2B6: Orphenadrine、CYP2C9: Sulfaphenazole、CYP2C19: Tranylcypromine、CYP2D6: キニジン、CYP3A4: ケトコナゾール

50) CYP1A2: Phenacetin、CYP2A6: Coumarin、CYP2B6: Bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: *S*-Mephenytoin、CYP2D6: (±)-Bufuralol、CYP2E1: クロルゾキサゾン、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

表 19 日本人健康成人男性に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価 例数	未変化体				スルホキシド体			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.2	8	2.30±0.491	3.00	44.3±23.2	113±65.3	0.914±0.545	10.0 ^{b)}	66.3±31.7 ^{b)}	104±28.6 ^{b)}
0.5	8	5.76±3.74	3.00	43.9±7.01	202±41.3	2.29±0.841	12.0	40.9±7.60	148±47.8
1	8	9.09±1.15	6.00	56.5±16.9	514±149	2.41±0.753	10.0	63.6±28.7	212±51.6
2	8	18.0±2.50	6.00	52.9±16.2	851±165	6.73±1.27	12.0	57.9±17.0	542±155
4	5	37.3±9.77	6.00	66.6±17.8	2860±725	9.32±4.46	12.0	68.3±9.97	869±272
6	8	50.3±11.8	7.00	55.2±11.8	3080±1030	16.6±4.94	17.0	56.5±13.6	1260±238

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 5 例、c) 7 例

外国人健康成人（薬物動態評価例数 40 例）を対象に、本剤 0.2、0.5、1、2、4、6 又は 8 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量に比例して増加した（参考 CTD 5.3.3.1-02: 331-07-201 試験）。

表 20 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価 例数	未変化体				スルホキシド体			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
0.2	6	2.84±0.713	2.00	50.4±13.2	143±56.5	1.06±0.484	16.0	66.5±15.1	110±44.4
0.5	6	6.58±1.16	2.06	54.9±20.9	387±239	2.59±1.03	10.0	49.1±16.3	208±61.3
1	6	12.1±3.79	6.00	55.4±14.0	612±222	5.87±3.33	12.0	55.6±15.4	370±147
2	6	24.6±5.58	4.00	66.0±16.2	1940±989	8.79±3.40	24.0	63.8±15.2	950±489
4	6	47.3±16.4	6.00	48.3±15.8	2690±1710	22.5±8.94	24.0	48.6±13.6	1790±479
6	5	72.7±17.0	4.00	64.8±25.1	5040±2520	25.6±17.0	16.0	63.2±22.3	2420±167
8	5	93.0±48.9	6.00	80.8±31.7	7950±3310	24.3±20.6	24.0	77.5±33.1	2900±1870

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: 1 日目: 6 例、14 日目: 4 例）を対象に、本剤 2 mg/日を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 1 及び 14 日後の血漿中未変化体の C_{max} は 21.8±7.70 及び 69.3±15.3 ng/mL、AUC_{0-24h} は 366±130 及び 1377±365 ng·h/mL であり、反復投与により累積が認められた（参考 CTD 5.3.3.1-03: 331-08-206 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、¹⁴C 標識体（本薬）2 mg を単回経口投与したとき、投与 480 時間後までに総投与放射能のそれぞれ 24.6 及び 46.0% が尿中及び糞中に排泄され、尿中には未変化体（総投与放射能の 0.143%、以下同様）、スルホキシド体（6.55%）、キノリノン上の 3,4-ジオール体（1.00%）及びベンゾチオフェンピペラジンが脱離したカルボン酸体（7.06%）が認められた（参考 CTD 5.3.3.1-02: 331-07-201 試験）。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 年齢及び性別の影響（参考 CTD 5.3.3.3-01: 331-10-244 試験）

外国人健康高齢者及び非高齢者（薬物動態評価例数 48 例; 高齢男女各 12 例及び非高齢男女 12 例）を対象に、本剤 2 mg 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 21 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は高齢者と非高齢者で類似していたが、男性と比較して女性で高くなる傾向が認められた。なお申請者は、t_{1/2} 及び体重補正した CL/F に性差が認められなかったことを踏まえると、本薬未変化体の曝露量に性差が認められた理由について、男女間の体重の違いが関連している可能性があると考えしている。

表 21 外国人健康成人及び高齢者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (mL/h/kg)
非高齢男性	12	23.6±5.96	4.00	65.9±23.6 ^{b)}	1300±706 ^{b)}	22.4±9.32 ^{b)}
非高齢女性	12	34.6±11.4	4.00	69.0±21.7 ^{b)}	1830±759 ^{b)}	19.9±8.64 ^{b)}
高齢男性	12	19.3±4.82	3.54	80.4±13.1 ^{c)}	1290±430 ^{c)}	20.4±5.36 ^{c)}
高齢女性	12	29.2±6.04	3.00	82.3±19.6 ^{d)}	2010±774 ^{d)}	17.2±8.96 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中央値、b) 10 例、c) 7 例、d) 9 例

6.2.3.2 肝機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-02: 331-09-225 試験)

外国人健康成人及び肝機能障害被験者（薬物動態評価例数: 健康成人: 22 例、Child-Pugh 分類 A（軽度）: 8 例、B（中等度）: 8 例、C（高度）: 6 例）を対象に、本剤 2 mg 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 22 のとおりであり、軽度及び中等度肝機能障害被験者において $AUC_{0-\infty}$ が高くなる傾向が認められた。また、健康成人並びに軽度、中等度及び高度肝機能障害被験者における血漿タンパク結合率（平衡透析法）はそれぞれ 99.33~99.65、99.37~99.62、99.40~99.65 及び 99.10~99.61% であり、大きな差異は認められなかった。

表 22 外国人健康成人及び肝機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{max,u}$ ^{b)} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty,u}$ ^{b)} (ng·h/mL)
健康成人 A ^{c)}	8	26.7±9.09	3.50	64.7±24.6 ^{d)}	1390±881 ^{d)}	0.114±0.0270	5.85±3.11 ^{d)}
軽度肝機能障害被験者	8	22.9±7.60	3.50	103±51.1 ^{e)}	1830±1100 ^{e)}	0.104±0.0259	8.59±5.29 ^{e)}
健康成人 B ^{c)}	8	19.3±4.98	4.50	64.2±26.2 ^{e)}	1350±697 ^{e)}	0.0779±0.0224	5.62±3.13 ^{e)}
中等度肝機能障害被験者	8	14.6±4.63	4.50	116±25.8 ^{e)}	1960±579 ^{e)}	0.0648±0.0143	8.50±2.17 ^{e)}
健康成人 C ^{c)}	6	17.7±7.38	5.00	51.4±8.21 ^{f)}	788±230 ^{f)}	0.0760±0.0258	3.36±0.871 ^{f)}
高度肝機能障害被験者	6	7.65±2.69	5.00	81.8±17.1 ^{g)}	831±234 ^{g)}	0.0392±0.0105	3.49±0.848 ^{g)}

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 血漿タンパク非結合形の血漿中濃度より算出した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$

c) それぞれ軽度、中等度又は高度肝機能障害被験者と年齢、性別、体重をマッチングさせた健康成人

d) 6 例、e) 7 例、f) 5 例、g) 3 例

6.2.3.3 腎機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3-03: 331-09-226 試験)

外国人健康成人及び高度腎機能障害被験者 ($CL_{Cr} < 30$ mL/min)（薬物動態評価例数: 健康成人: 9 例、腎機能障害被験者: 10 例）を対象に、本剤 3 mg 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 23 のとおりであり、腎機能障害被験者において $AUC_{0-\infty}$ が高くなる傾向が認められた。また、健康成人及び高度腎機能障害被験者における血漿タンパク結合率（平衡透析法）はそれぞれ 99.41~99.58 及び 99.45~99.55% であり、大きな差異は認められなかった。

表 23 腎機能正常被験者及び腎機能障害被験者に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$C_{max,u}$ ^{c)} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty,u}$ ^{c)} (ng·h/mL)
健康成人 ^{b)}	9	41.0±13.2	4.00	71.7±23.8 ^{d)}	2050±510 ^{d)}	0.195±0.0662	9.58±2.26 ^{d)}
高度腎機能障害被験者	10	41.1±16.5	4.00	87.4±28.9 ^{d)}	3800±1970 ^{d)}	0.198±0.0702	18.0±8.72 ^{d)}

平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 高度腎機能障害被験者と年齢、性別、体重をマッチングさせた健康成人

c) 血漿タンパク非結合形の血漿中濃度より算出した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$

d) 7 例

6.2.3.4 CYP2D6 遺伝子型の影響

CYP2D6 EM 及び PM の外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 EM: 34 例、PM: 6 例）を対象に、本剤 2 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータは、CYP2D6 EM において C_{max} がそれぞれ 24.4±7.95 及び 8.66±4.26 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 1629±858 及び 804±400 ng·h/mL、CYP2D6 PM において C_{max} がそれぞれ 29.2±6.63 及び 3.73±1.17 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 3439±1477 及び 420±168 ng·h/mL であり、CYP2D6 PM では EM と比較して血漿中未変化体は高値を、スルホキシド体は低値を示した（参考 CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験）。

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とケトコナゾール、チクロピジン塩酸塩、グルコン酸キニジン、オメプラゾール、リファンピシン、Lovastatin、Bupropion、フェキソフェナジン及びロスバスタチンとの薬物相互作用試験における併用

薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、それぞれ表 24 及び表 25 のとおりであった。

表 24 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬（用法・用量）	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC _{0-∞}	
4 mg 単回	オメプラゾール (1回 40 mg 1日1回)	本薬未変化体	15	0.98 [0.83, 1.16]	1.18 [1.06, 1.32] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-01: 331-10-240 試験
2 mg 単回	ケトコナゾール (1回 200 mg 1日2回)	本薬未変化体	12	1.19 [1.10, 1.27]	1.97 [1.63, 2.37]	参考CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験
2 mg 単回	チクロピジン塩酸塩 (1回 250 mg 1日2回)	本薬未変化体	11	0.97 [0.80, 1.17]	1.00 [0.85, 1.19]	参考CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験
2 mg 単回	グルコン酸キニジン (1回 324 mg 1日1回)	本薬未変化体	11	1.11 [1.01, 1.22]	1.94 [1.49, 2.53]	参考CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験
4 mg 単回	リファンピシン (1回 600 mg 1日1回)	本薬未変化体	16	0.69 [0.61, 0.78]	0.27 [0.23, 0.33]	参考CTD 5.3.3.4-04: 331-09-224 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) 14 例

表 25 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬（用法・用量）	血漿中における測定対象	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%信頼区間]		CTD
				C _{max}	AUC	
1回 2 mg 1日 1回	Lovastatin (80 mg 単回)	Lovastatin	5	1.01 [0.79, 1.30]	1.03 [0.83, 1.28] ^{b)}	参考CTD 5.3.3.4-02: 331-08-207 試験
1回 2 mg 1日 1回	Bupropion (150 mg 単回)	Bupropion	5	0.98 [0.90, 1.07]	1.03 [0.98, 1.08] ^{c)}	参考CTD 5.3.3.4-02: 331-08-207 試験
1回 2 mg 1日 1回	フェキソフェナジン (60 mg 単回)	フェキソフェナジン	5	0.93 [0.60, 1.43]	1.03 [0.80, 1.33] ^{c)}	参考CTD 5.3.3.4-02: 331-08-207 試験
6 mg 単回	ロスバスタチン (10 mg 単回)	ロスバスタチン	24	0.76 [0.69, 0.84]	1.10 [0.95, 1.28] ^{c)}	参考CTD 5.3.3.4-06: 331-12-207 試験

a) 併用投与時/単独投与時、b) AUC_t、c) AUC_{0-∞}

6.2.5 薬力学試験 (CTD 5.3.4.2-01: 331-10-242 試験)

外国人統合失調症患者又は統合失調感情障害患者（薬力学評価例数 180 例）を対象に、プラセボ、本剤 4 若しくは 12 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回 1 日間経口投与し、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。11 日目の各測定時刻を一致させた $\Delta\Delta$ QTcI 間隔及び $\Delta\Delta$ QTcF 間隔について、プラセボ群との差（平均値）とその 90%信頼区間は表 26 のとおりであり、本剤群では 4 mg 群の 6 時間後の $\Delta\Delta$ QTcI 間隔を除き、90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。

表 26 外国人統合失調症患者又は統合失調感情障害患者に本剤又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta$ QTcI 間隔及び $\Delta\Delta$ QTcF 間隔のプラセボ群との差とその 90%信頼区間

	薬剤	評価例数	投与後時間					
			4 時間	6 時間	8 時間	12 時間	24 時間	t _{max} ^{a)}
$\Delta\Delta$ QTcI 間隔	本剤 (4 mg)	62	3.6 [-1.0,8.3]	8.3 [3.7,12.9]	4.0 [-0.2,8.3]	5.3 [0.7,9.9]	0.1 [-4.6,4.8]	3.6 [-1.0,8.3]
	本剤 (12 mg)	53	3.1 [-1.7,8.0]	1.3 [-3.5,6.1]	2.5 [-2.0,6.9]	2.6 [-2.2,7.4]	0.7 [-4.2,5.7]	1.3 [-3.4,6.0]
	モキシフロキサシン (400 mg)	62	10.5 ^{b)} [7.1,13.8]	7.3 [3.8,10.7]	7.5 [4.1,10.9]	6.8 [3.3,10.3]	2.1 [-1.5,5.7]	9.2 ^{b)} [5.8,12.6]
$\Delta\Delta$ QTcF 間隔	本剤 (4 mg)	62	1.2 [-3.2,5.6]	5.6 [1.5,9.6]	0.8 [-3.1,4.6]	3.0 [-1.1,7.1]	-1.1 [-5.6,3.4]	1.2 [-3.2,5.6]
	本剤 (12 mg)	53	4.6 [0.0,9.2]	2.7 [-1.5,7.0]	2.9 [-1.1,6.9]	3.9 [-0.3,8.2]	1.7 [-3.0,6.5]	2.2 [-2.5,6.8]
	モキシフロキサシン (400 mg)	62	9.6 ^{b)} [6.3,12.9]	6.4 [3.1,9.8]	7.4 [4.0,10.8]	7.1 [3.7,10.6]	3.3 [-0.2,6.8]	9.1 ^{b)} [5.8,12.4]

最小二乗平均値 (ms) [90%信頼区間]

a) 本剤 4 mg: 4 時間、本剤 12 mg: 3 時間、モキシフロキサシン: 1 時間

b) Bonferroni 調整した最小二乗平均値 [98%信頼区間]

6.2.6 患者における検討

日本人統合失調症患者（薬物動態評価例数: CYP2D6 EM: 15 例、CYP2D6 IM: 6 例）を対象に、本剤 1、4 又は 6 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日目における血漿中未変化体及びスル

ホキシド体の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであり、CYP2D6 EM と比較して CYP2D6 IM で C_{max} 及び AUC が高くなる傾向が認められた (CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験)。

表 27 日本人統合失調症患者に本剤を反復経口投与したときの
投与 14 日目における血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	CYP2D6 遺伝子型	評価 例数	未変化体				スルホキシド体			
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	EM	5	31.96 ± 15.21	4.10	74.44 ± 23.69	584.9 ± 261.0	17.44 ± 8.652	5.90	71.75 ± 17.21	362.9 ± 174.6
	IM	1	16.01 ^{b)}	7.70 ^{b)}	179.2 ^{b)}	294.2 ^{b)}	4.734 ^{b)}	24.00 ^{b)}	130.7 ^{b)}	99.45 ^{b)}
4	EM	4	87.10 ± 23.53	3.00	61.26 ± 31.29	1563 ± 530.1	57.88 ± 20.64	4.85	73.30 ± 66.26	1235 ± 501.1
	IM	3	268.0 ± 48.02	4.00	83.33 ± 17.42	5470 ± 900.5	78.95 ± 39.18	3.90	124.5 ± 60.12	1779 ± 914.4
6	EM	4	136.9 ± 61.61	4.30	50.17 ± 7.701	2275 ± 989.9	127.8 ± 66.37	5.95	50.38 ± 8.015	2561 ± 1340
	IM	2	286.1, 402.1 ^{b)}	4.20, 2.00 ^{b)}	55.32, 55.31 ^{b)}	5668, 7659 ^{b)}	121.1, 138.2 ^{b)}	6.00, 2.00 ^{b)}	61.41, 62.05 ^{b)}	2401, 2979 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 個別値を記載

外国人統合失調症患者又は統合失調感情障害患者 (薬物動態評価例数 48 例) を対象に、本剤 1、2、4、6、8、10 又は 12 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、投与 14 日目における血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった (参考 CTD 5.3.3.2-02: 331-08-205 試験)。

表 28 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者に本剤を反復経口投与したときの
投与 14 日目における血漿中未変化体及びスルホキシド体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価 例数	未変化体				スルホキシド体			
		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
1	12	39.2 ± 26.0	3.00	81.1 ± 32.6	728 ± 493	15.2 ± 8.76	6.00	72.0 ± 22.9	299 ± 170
4	5	199 ± 134	8.00	86.9 ± 14.5 ^{b)}	3950 ± 2860	64.3 ± 28.4	8.00	64.3, 45.8 ^{c)}	1280 ± 508
6	6	228 ± 93.9	14.5	96.0 ± 37.1	4530 ± 1910	57.6 ± 16.3	24.0	85.2 ± 34.5 ^{d)}	1190 ± 381
8	5	276 ± 80.7	4.30	107 ± 11.0 ^{e)}	5280 ± 1790	103 ± 25.9	8.00	87.4 ± 13.9 ^{b)}	1900 ± 463
10	6	200 ± 185	7.50	105 ± 44.2	4040 ± 3890	71.1 ± 68.2	8.00	99.0 ± 39.7	1390 ± 1390
12	4	382 ± 30.3	3.00	100 ± 32.0	6950 ± 797	209 ± 89.9	4.00	88.9 ± 49.9	4240 ± 1730

平均値 ± 標準偏差、

a) 中央値、b) 3 例、c) 2 例のため個別値を記載、d) 5 例、e) 4 例

6.2.7 PPK 解析

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-01: 331-07-002 試験)、日本人統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験) 及び第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ (398 例、2374 点) を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は 1 つの吸収コンパートメント及び 2 つの移行コンパートメントを移行速度定数で繋いだ吸収モデルを含み、一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述され、見かけの全身クリアランスに対して年齢、eGFR 及び CYP2D6 遺伝子型が共変量として特定された (参考 CTD 5.3.3.5-01: 331-15-003 解析)。

外国人を対象とした 12 試験⁵¹⁾ から得られた血漿中未変化体濃度データ (健康成人 154 例、統合失調症患者 1247 例及び大うつ病性障害患者 1140 例の計 10837 点) を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は一次吸収過程及び一次消失過程を有する 2-コンパートメントモデルにより記述された。また、見かけの全身クリアランスに対して性別、CYP2D6 遺伝子型、補助的抗うつ薬治療及び治験実施計画書で規定していない CYP2D6/CYP3A4 阻害剤、中央コンパートメントの見かけの分布容積に対して年齢、体重及び性別が共変量として特定された (参考 CTD 5.3.3.5-02: 331-12-208 解析)。

51) 参考 CTD 5.3.3.1-02: 331-07-201 試験、参考 CTD 5.3.3.3-01: 331-10-244 試験、参考 CTD 5.3.3.3-02: 331-09-225 試験、参考 CTD 5.3.3.3-03: 331-09-226 試験、CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験、CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231 試験、参考 CTD 5.3.5.1-05: 331-07-203 試験、及び大うつ病性障害患者を対象とした 5 試験 (331-09-221 試験、331-08-211 試験、331-09-222 試験、331-10-227 試験、331-10-228 試験)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人の薬物動態に民族差がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験）及び PPK 解析結果（参考 CTD 5.3.3.5-02: 331-12-208 解析）から、本薬の全身クリアランスに対する CYP3A4 及び CYP2D6 の寄与はそれぞれ 46.7 及び 35%と推定されたことを説明した上で、CYP2D6 については代謝活性が異なる遺伝子型が確認されており、PM の割合は外国人と比較して日本人では少ないとされている（Drug Metab Pharmacokinet 2003; 18: 48-70）ものの、遺伝子型毎の薬物動態には本質的な民族差は存在しないことを説明した。

その上で申請者は、国内単回投与試験（CTD 5.3.3.1-01: 331-07-002 試験）及び海外単回投与試験（参考 CTD 5.3.3.1-02: 331-07-201 試験）において、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は日本人と比較して外国人で高値を示す傾向が認められ（表 19 及び表 20）、反復投与試験（国内: CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験、海外: 参考 CTD 5.3.3.2-02: 331-08-205 試験）でも同様であったものの（表 27 及び表 28）、反復投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 分布は日本人と外国人で重なっていたことを説明した。さらに申請者は、日本人又は外国人を対象とした PPK 解析（国内: 参考 CTD 5.3.3.5-01: 331-15-003 解析、外国人: 参考 CTD 5.3.3.5-02: 331-12-208 解析）における CYP2D6 EM の CL/F の母集団推定値はそれぞれ 1.16 及び 1.46 L/h であり、日本人において CL/F が低値を示したものの、その差はわずかであり、個別値の分布は重複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、本剤の薬物動態に明らかな民族差は認められ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、CYP2D6 遺伝子型の割合には日本人と外国人とで差異が認められるものの、提示された試験成績及び PPK 解析の結果を踏まえると、現時点で、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。なお、CYP2D6 遺伝子型が本剤の薬物動態に及ぼす影響については、6.R.2 において議論したいと考える。

6.R.2 CYP2D6 遺伝子型別の薬物動態及び薬物相互作用による用量調節の必要性について

6.R.2.1 CYP2D6 遺伝子型による用量調節の必要性について

機構は、CYP2D6 遺伝子型による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、薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験）において、本剤 2 mg を CYP2D6 EM 及び PM の健康被験者に単回経口投与したときの未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の比（CYP2D6 PM/EM）は 2.21 であったことを説明した。また申請者は、国内単回投与試験（CTD 5.3.3.1-01: 331-07-002 試験）及び 331-08-208 試験において、CYP2D6 EM、IM 及び PM に本剤 2 mg/日を経口投与したときの定常状態における血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値⁵²⁾の比は、それぞれ 1.55 及び 1.70 (CYP2D6 IM/EM) 並びに 1.94 及び 2.09 (CYP2D6 PM/EM) であり、CYP2D6 EM と比較して IM 及び PM では曝露量が高くなると推定されたことを説明した。

その上で申請者は、本剤の有効性について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験）、海外第Ⅲ相試験①（CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験）及び海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231

52) 331-07-002 試験の CYP2D6 IM 及び 331-08-208 試験の CYP2D6 PM（第 4 群）の血漿中未変化体の濃度推移に基づいて算出した。

試験)の投与後6週のPANSS合計スコア⁵³⁾のベースラインからの変化量のCYP2D6のEM、IM別の解析結果(表29)を提示し、331-10-002試験ではIM集団の本剤2mg/日群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ものの、限られた被験者数での検討結果であり、331-10-230試験ではIMでEMを上回る群間差が認められていること及び331-10-231試験ではEMとIMで同程度の群間差が認められていることから試験間で一貫した傾向が認められていないことを踏まえると、現時点でCYP2D6 IMに本剤を投与した場合に有効性に大きな影響が認められる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、331-10-230試験及び331-10-231試験に組み入れられたPMの患者はわずかであり、有効性について考察することは困難であったことを説明した。

表29 国内外臨床試験における投与後6週のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量のCYP2D6のEM、IM別の解析結果

		EM		IM	
		ベースラインからの変化量	プラセボ群との群間差 ^{a)}	ベースラインからの変化量	プラセボ群との群間差 ^{a)}
331-10-002 試験	プラセボ群 ^{b)}	-8.14 ± 2.12 (113)	-	-7.25 ± 2.21 (113)	-
	本剤1mg/日群	-6.91 ± 3.43 (45)	1.22 [-6.76, 9.21]	-9.63 ± 5.17 (21)	-2.38 [-13.5, 8.78]
	本剤2mg/日群	-16.60 ± 2.67 (60)	-8.46 [-15.2, -1.73]	-6.24 ± 6.20 (15)	1.01 [-12.0, 14.06]
	本剤4mg/日群	-10.96 ± 3.06 (50)	-2.82 [-10.2, 4.53]	-7.80 ± 5.61 (17)	-0.54 [-12.5, 11.40]
331-10-230 試験	プラセボ群 ^{b)}	-13.26 ± 1.53 (180)	-	-13.12 ± 1.70 (180)	-
	本剤1mg/日群	-20.83 ± 3.48 (32)	-7.57 [-15.1, -0.07]	-16.80 ± 4.43 (24)	-3.68 [-13.0, 5.68]
	本剤2mg/日群	-15.30 ± 2.31 (71)	-2.04 [-7.50, 3.41]	-21.16 ± 4.28 (27)	-8.04 [-17.1, 1.05]
	本剤4mg/日群	-18.69 ± 2.47 (63)	-5.43 [-11.2, 0.30]	-24.30 ± 4.09 (29)	-11.18 [-19.9, -2.44]
331-10-231 試験	プラセボ群 ^{b)}	-11.97 ± 1.60 (178)	-	-11.31 ± 1.73 (178)	-
	本剤0.25mg/日群	-13.18 ± 4.26 (25)	-1.21 [-10.2, 7.77]	-20.91 ± 5.07 (17)	-9.60 [-20.2, 1.01]
	本剤2mg/日群	-20.66 ± 2.70 (59)	-8.69 [-14.9, -2.50]	-18.47 ± 4.07 (29)	-7.16 [-15.9, 1.58]
	本剤4mg/日群	-19.94 ± 2.85 (52)	-7.97 [-14.4, -1.52]	-19.48 ± 3.50 (38)	-8.17 [-15.9, -0.47]

最小二乗平均値±標準誤差(評価例数)

- a) 本剤群-プラセボ群[95%信頼区間]、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量としたMMRM(分散共分散構造はUnstructured)に基づく。
b) プラセボ群ではCYP2D6の遺伝子型を記録していなかったため、プラセボ群は全被験者を対象として比較した。

次に申請者は、本剤の安全性について、海外反復投与試験(参考CTD5.3.3.2-02:331-08-205試験)においてのべ48例に初回用量として本剤1~12mgから投与を開始したとき、重篤な有害事象として不安及び薬物過敏症各1例が認められたものの、いずれの事象も投与中止後に回復が認められたことを踏まえると、本剤1mgから投与を開始した場合、CYP2D6IM及びPMの患者で安全性上の大きな問題は生じないと考えることを説明した。また申請者は、331-10-002試験におけるCYP2D6EM及びIMの有害事象発現割合は本剤1mg/日群で65.2%(30/46例)及び61.9%(13/21例)、2mg/日群で71.7%(43/60例)及び60.0%(9/15例)、4mg/日群で66.0%(35/53例)及び72.2%(13/18例)、全体集団のプラセボ群⁵⁴⁾では76.7%(89/116例)であり、1、2mg及び4mg/日投与時にはEMとIMで大きな差異は認められなかったことから、CYP2D6IM患者に本剤4mg/日を投与した場合についても、安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、患者を対象とした臨床試験に組み入れられたPMの患者はわずかであり、安全性について考察することは困難であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、CYP2D6PM及びIMについて、本剤投与時の曝露量は最大でCYP2D6EMの約2.2倍に増加すると考えられるものの、有効性及び安全性の観点での懸念は認められていないこと、また、本剤の減量を必須とした場合、IM患者の一部ではCYP2D6EMに本剤2mg/日を投与したときの曝露量に到達せず、十分な有効性を示さない可能性があることから、本剤投与時にCYP2D6遺伝子型による維持用量の調節を行う必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、米国添付文書では

53) 統合失調症の陽性症状、陰性症状及び全般的的精神症状を評価する際に使用する指標であり、陽性症状尺度及び陰性症状尺度各7項目、全般的的精神症状尺度16項目の合計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。

54) 331-10-002試験において、プラセボ群の遺伝子型検査用の検体は遺伝子検査機関の手順に従って破棄された。

CYP2D6 PM と判明している患者に本剤を投与する場合は、臨床推奨用量（2～4 mg/日）の半量に減量するよう注意喚起されていることを説明した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明及び国内外臨床試験成績において、本剤 1～4 mg/日を反復経口投与した場合に有害事象が用量依存的に増加する傾向は認められなかったことを踏まえると、CYP2D6 PM 及び IM の患者に開始用量として本剤 1 mg/日、臨床推奨用量及び最高用量として本剤 2 mg/日を投与した場合に安全性上の大きな問題が生じる可能性は低い。したがって、本剤投与前にすべての患者で CYP2D6 遺伝子型の測定を行い、用量調節を行う必要はない。しかしながら、本剤の臨床推奨用量として有効性が示され、安全性に問題が認められなかった用量は 2 mg/日のみであること、本剤では曝露量の増加に伴いアカシジア、錐体外路障害等の有害事象の発現割合が増加する可能性があること（7.R.3 参照）を踏まえると、CYP2D6 PM と判明している患者においては、CYP2D6 EM と比較して 2 倍超の曝露量増加が見込まれることから本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することを考慮するよう、添付文書において注意喚起することが適切である。なお、CYP2D6 遺伝子型別の安全性及び有効性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

6.R.2.2 薬物相互作用による用量調節の必要性について

機構は、CYP2D6 EM 患者が CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤を併用した場合における用量調節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、331-08-208 試験において、本剤と CYP2D6 阻害剤（チクロピジン塩酸塩、グルコン酸キニジン）又は CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）を併用したとき、AUC は最大で 2 倍程度上昇したこと（表 24）を説明した上で、実施した臨床試験成績を踏まえると、CYP2D6 PM 患者と同様に安全性上の懸念はないこと（6.R.2.1 参照）から、維持用量の調節を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、CYP2D6 PM 患者が CYP3A4 阻害剤を併用した場合、並びに CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤を併用した場合における用量調節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、CYP2D6 PM の患者に本剤 2 mg/日を CYP3A4 阻害剤と併用した場合の定常状態における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値⁵⁵⁾について、本剤 2 mg/日を単独で CYP2D6 EM に投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値⁵⁶⁾に対する比は 4.38 及び 4.85 であったことを説明した。また申請者は、CYP2D6 EM の患者に本剤 2 mg/日を CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤と同時に併用した場合の定常状態における血漿中本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値⁵⁷⁾について、本剤 2 mg/日を単独で CYP2D6 EM に投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値に対する比は 4.64 及び 5.13 であり、いずれの場合も血漿中本薬未変化体の曝露量が約 5 倍に増加すると考えられることを説明した。

その上で申請者は、331-08-205 試験においてのべ 48 例に初回用量として本剤 1～12 mg/日から投与を開始したときの安全性に大きな問題はなかったこと（6.R.2.1 参照）を説明し、本剤 1 mg/日から投与を開始した場合に安全性上の大きな問題は生じないと考えることを説明した。

55) 本剤の CL/F がそれぞれ 32%（外国人を対象とした PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5-02: 331-12-208 解析）における CYP2D6 PM での母集団推定値）及び 46.7%（薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験）の CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）併用時）減少とした場合の推定値

56) 本剤の CL/F が減少しない（参考 CTD 5.3.3.5-02: 331-12-208 解析における CYP2D6 EM での母集団推定値）とした場合の推定値

57) 本剤の CL/F がそれぞれ 35%（331-12-208 解析において、CYP2D6 阻害剤（パロキセチン、fluoxetine）が投与された CYP2D6 EM での母集団推定値）及び 46.7%（薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-03: 331-08-208 試験）の CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール）併用時）減少とした場合の推定値

次に申請者は、CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤を同時に併用する場合並びに CYP2D6 PM と判明している患者が CYP3A4 阻害剤と本剤を併用する場合は、CYP2D6 EM に本剤 4 mg/日を投与したときの曝露量を超えると考えられることから、本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することが適切と考えることを説明した。

なお申請者は、米国添付文書では、CYP2D6 PM と判明している中等度若しくは強力な CYP3A4 阻害薬を服用中の患者、又は中等度若しくは強力な CYP2D6 阻害薬及び中等度若しくは強力な CYP3A4 阻害薬を同時に服用している患者では、臨床推奨用量（2～4 mg/日）の 1/4 に減量するよう注意喚起されていることを説明した。

機構は、以下のように考える。

CYP2D6 EM の患者が CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤と本剤 2 mg/日を併用した場合について、申請者の説明及び国内外臨床試験成績において、本剤 1～4 mg/日を反復経口投与した場合に有害事象が用量依存的に増加する傾向は認められなかったことを踏まえると、安全性上の大きな問題が生じる可能性は低い。しかしながら、本剤の臨床推奨用量として有効性が示され、安全性に問題が認められなかった用量は 2 mg/日のみであること、本剤では曝露量の増加に伴いアカシジア、錐体外路障害等の有害事象の発現割合が増加する可能性があること（7.R.3 参照）を踏まえると、本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することを考慮するよう、添付文書で注意喚起を行うことが適切である。

次に、CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤を本剤と併用する場合並びに CYP2D6 PM の患者が CYP3A4 阻害剤を併用する場合について、申請者の説明を踏まえると、本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することで安全性上の大きな問題が生じる可能性は低い。したがって、本剤と CYP3A4 阻害剤を併用する場合に、CYP2D6 遺伝子型の測定を行って用量調節を行う必要はない。しかしながら、本剤の臨床推奨用量として有効性が示され、安全性に問題が認められなかった用量は 2 mg/日のみであること、本剤では曝露量の増加に伴いアカシジア、錐体外路障害等の有害事象の発現割合が増加する可能性があること（7.R.3 参照）、CYP2D6 EM（阻害剤非併用時）の約 5 倍まで曝露量が増加する可能性があることを踏まえると、本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することに加えて、投与間隔を 2 日に 1 回等に延長することを考慮するよう、添付文書で注意喚起を行うことが適切である。

なお、CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP2D6 阻害剤併用時の安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

6.R.3 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における用量調節の必要性について

機構は、肝機能障害被験者における薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3-02: 331-09-225 試験）の成績を踏まえ、肝機能障害患者における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、331-09-225 試験において軽度、中等度及び高度肝機能障害被験者に本剤 2 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体のタンパク非結合形濃度に基づく $AUC_{0-\infty,u}$ が肝機能正常被験者のそれぞれ 1.26、1.73 及び 1.04 倍となったこと、いずれの患者集団においても肝機能正常被験者と比較して $t_{1/2}$ が延長したこと（表 22）を説明した。また申請者は、高度肝機能障害被験者とマッチングさせた肝機能正常被験者の $AUC_{0-\infty,u}$ が、軽度及び中等度肝機能障害被験者とマッチングさせた肝機能正常被験者の $AUC_{0-\infty,u}$ と比較して低値を示した理由として、高度肝機能障害被験者とマッチングさせた肝機能正常被験者では血漿中本薬未変化体濃度のバラツキが大きく $AUC_{0-\infty}$ が算出できない被験者や著しく血漿中未変化体濃度が低い被験者が含まれていたこと、また、CYP2D6 IM に比較的活性の高いアレル構成（活性

及び不活性アレルのヘテロ接合体)を有する患者が含まれていたと考えられることを説明した。なお申請者は、高度肝機能障害被験者の C_{max} は肝機能正常被験者と比較して低値を示したこと、その理由については不明であることを説明した。

その上で申請者は、海外反復投与試験 (CTD 5.3.3.2-02: 331-08-205 試験) においてのべ 48 例に初回用量として本剤 1~12 mg から投与を開始したときの安全性に大きな問題はなかったこと (6.R.2.1 参照)、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験) において本剤 1~4 mg/日を反復経口投与した場合に有害事象が用量依存的に増加する傾向は認められなかったことから、1.73 倍の AUC 増加による安全性上の懸念はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、肝機能障害患者に対する特段の注意喚起又は用量調節の必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、米国の添付文書では中等度から高度の肝機能障害患者に本剤を投与する場合は、3 mg/日を超えないように投与するよう注意喚起されていること (米国における肝機能正常患者の臨床推奨用量: 2~4 mg/日) を説明した。

機構は、腎機能障害被験者における薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.3-03: 331-09-226 試験) の成績を踏まえ、腎機能障害患者における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、331-09-226 試験において高度腎機能障害被験者に本剤 3 mg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty,u}$ が肝機能正常被験者の 1.72 倍となったこと (表 23) を説明した上で、本剤は主に肝代謝により消失するものの、高度腎機能障害被験者において本剤の曝露量が増加した原因として尿毒素の CYP に対する転写又は修飾による肝クリアランスの低下が考えられる (Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 898-903) ことを説明した。

その上で申請者は、肝機能障害患者と同様の理由から、腎機能障害患者に対する特段の注意喚起又は用量調節の必要はないと考えることを説明した。なお申請者は、米国添付文書では、中等度、高度及び末期の腎機能障害患者に本剤を投与する場合は、3 mg/日を超えないように投与するよう注意喚起されていること (米国における腎機能正常患者の臨床推奨用量: 2~4 mg/日) を説明した。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害患者及び腎機能障害患者に本剤を投与した場合、曝露量の増加と消失半減期の延長が認められていることから、本剤の投与を慎重に行い、患者の状態を十分に観察するよう注意喚起を行う必要がある。

その上で、中等度肝機能障害被験者では、 $AUC_{0-\infty,u}$ が肝機能正常被験者の 1.73 倍となったこと、本剤の臨床推奨用量として有効性が示され、安全性に問題が認められなかった用量は 2 mg/日のみであること、本剤では曝露量の増加に伴いアカンジア、錐体外路障害等の有害事象の発現割合が増加する可能性があること (7.R.3 参照) を踏まえると、本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することを考慮するよう、添付文書で注意喚起を行うことが適切である。さらに、高度肝機能障害被験者についても、血漿中本薬未変化体濃度のバラツキが大きかったこと、血漿中本薬未変化体の $t_{1/2}$ の延長が認められていることを踏まえると、本剤の血漿中濃度が増加する可能性は否定できず、中等度肝機能障害患者と同様に本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することを考慮するよう注意喚起を行うことが適切である。

次に、腎機能障害患者について、高度腎機能障害患者では中等度肝機能障害患者と同程度の曝露量増加が見込まれることから、本剤の維持用量を 1 mg/日に減量することを考慮するよう、添付文書において注意喚起を行うことが適切である。一方で、中等度以下の腎機能障害患者においても、血漿中本薬未変化体濃度が増加する可能性は否定できないが、その程度は高度腎機能障害患者より低いと考えられる

こと、331-10-002 試験からは安全性上の明確な懸念は示唆されていないことを踏まえると、現時点では用量調節について特段の注意喚起は不要である。

なお、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性については、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

6.R.4 QT/QTc 間隔延長作用について

機構は、非定型抗精神病薬のリスクとして QT/QTc 間隔延長作用が知られていることを踏まえ、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、本剤の QT/QTc 間隔延長作用について検討した臨床薬理試験（CTD 5.3.4.2-01: 331-10-242 試験）では、本剤 4 mg 群の投与 6 時間後における $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔を除き、 $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔及び $\Delta\Delta\text{QTcF}$ 間隔の 90%信頼区間の上限値は 10 ms を下回ったこと、ベースラインからの QTcI 間隔の変化量が 30 ms を超えた被験者はプラセボ群で 3.2% (2/62 例)、本剤 4 mg 群で 6.5% (4/62 例)、本剤 12 mg 群で 1.9% (1/53 例)、モキシフロキサシン群で 17.5% (11/63 例) であり、 $\Delta\Delta\text{QTcI}$ 間隔の延長に用量依存的に増加する傾向は認められなかったことを説明した。

次に申請者は、国内臨床試験²⁹⁾及び海外臨床試験⁵⁸⁾における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 30 のとおりであり、QTcF 間隔延長の発現割合が用量依存的に増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 30 国内外臨床試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

			評価 例数	QTcF 間隔 (ms)		ベースラインからの QTcF 間隔変化量 (ms)	
				> 450	> 480	> 30	> 60
国内	331-10-002 試験	プラセボ群	115	2 (1.7)	0	5 (4.4)	1 (0.9)
		本剤 1 mg/日群	113	2 (1.8)	0	5 (4.4)	0
		本剤 2 mg/日群	114	2 (1.8)	0	6 (5.3)	0
		本剤 4 mg/日群	111	2 (1.8)	0	6 (5.4)	0
	331-10-003 試験	本剤 1~4 mg/日	281	11 (3.9)	0	23 (8.2)	1 (0.4)
海外	第Ⅲ相試験	プラセボ	338	6 (1.8)	1 (0.3)	25 (7.4)	0
		本剤 0.25 mg/日	85	1 (1.2)	0	8 (9.4)	0
		本剤 1 mg/日	113	3 (2.7)	0	10 (8.8)	0
		本剤 2 mg/日	352	5 (1.4)	0	23 (6.5)	1 (0.3)
		本剤 4 mg/日	342	4 (1.2)	0	15 (4.4)	0
	長期投与試験	本剤 1~6 mg/日	1004	32 (3.2)	2 (0.2)	110 (11.0)	3 (0.3)

発現例数 (発現割合 (%))

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⁵⁹⁾の発現状況について、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験) ではプラセボ群で 2.6% (3/116 例、心電図 QT 延長 3 例)、本剤 1 mg/日群で 1.7% (2/115 例、QT 延長症候群、心電図 QT 延長各 1 例)、2 mg/日群で 1.8% (2/114 例、心電図 QT 延長、意識消失各 1 例)、4 mg/日群で 1.8% (2/113 例、心電図 QT 延長 2 例)、国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 331-10-003 試験) では 1.4% (4/281 例、心電図 QT 延長 4 例) に認められたこと、海外第Ⅲ相試験³²⁾ではプラセボ投与集団で 0.5% (2/368 例、心電図 QT 延長 2 例)、本剤 2 mg/日投与集団で 0.3% (1/368 例、心電図 QT 延長 1 例)、4 mg/日投与集団で 0.3% (1/364 例、心電図 QT 延長 1 例)、海外長期投与試験⁵⁸⁾では 0.3% (3/1059 例、心電図 QT 延長 3 例) が認められたことを説明した。また申請者は、国内外臨床試験において認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であったこと、海外製造販売後安全性情報³¹⁾における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事

58) 海外第Ⅲ相試験: CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験、CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231 試験

海外長期投与試験: 参考 CTD 5.3.5.2-02: 331-08-210 試験、参考 CTD 5.3.5.4-01: 331-10-237 試験

59) MedDRA SMQ 「トルサーード ポアント/QT 延長」 (広域) に含まれる事象

象は16件（16.5件/10万人年）であり、認められた事象は失神7件、意識消失6件、心電図QT延長3件であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、現時点で本剤によるQT/QTc間隔延長及び催不整脈作用が明確に示されているとはいえないことから、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、以上について了承するが、QT/QTc間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象については、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表31に示す臨床試験（国内第I相試験2試験、国内第II/III相試験及び長期投与試験各1試験、海外第I相試験1試験、海外第III相試験2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、以下では主な試験成績を記載する。

表31 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	331-07-002 試験 5.3.3.1-01	I	健康成人	58 ^{a)}	プラセボ、本剤0.2、0.5、1、2、4、6、10、15、20又は30mgを単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	331-10-001 試験 5.3.3.2-01	I	統合失調症患者	21	本剤1、4又は6mg/日を1日1回朝食後に反復経口投与	安全性 薬物動態
	海外	331-10-242 試験 5.3.4.2-01	I	統合失調症患者又は 統合失調感情障害患者	218 ^{a)}	プラセボ、本剤4若しくは12mg/日を1日1回11日間反復経口投与又はモキシフロキサシン400mg/日を1日1回単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	331-10-002 試験 5.3.5.1-01	II/III	統合失調症患者	459 ^{a)}	プラセボ、本剤1、2又は4mg/日を1日1回経口投与	有効性 安全性
	国内	331-10-003 試験 5.3.5.2-01	長期 投与	統合失調症患者	306	本剤1~4mg/日の範囲で適宜増減して1日1回経口投与	有効性 安全性
	海外	331-10-230 試験 5.3.5.1-02	III	統合失調症患者	674 ^{a)}	プラセボ、本剤1、2又は4mg/日を1日1回経口投与	有効性 安全性
	海外	331-10-231 試験 5.3.5.1-03	III	統合失調症患者	636 ^{a)}	プラセボ、本剤0.25、2又は4mg/日を1日1回経口投与	有効性 安全性

a) 無作為化例数

7.1 国内第I相試験

7.1.1 単回投与試験（CTD 5.3.3.1-01: 331-07-002 試験<20 年 月~ 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数: 100例（各用量10例（プラセボ群2例、本剤群8例）））を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された（薬物動態については、6.2参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤0.2、0.5、1、2、4、6、10、15、20若しくは30mgを単回経口投与すると設定された。

無作為化された58例（プラセボ群12例、本剤0.2mg群8例、0.5mg群8例、1mg群8例、2mg群8例、4mg群6例⁶⁰⁾、6mg群8例）全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。本

60) 治験への組入れについて、治験実施計画書で定められた目標被験者数（10例〔プラセボ2例、本剤4mg8例〕）を達成できず、8例（プラセボ2例、本剤4mg6例）での投与が行われた。

剤 6 mg 投与時にステップ移行中止基準⁶¹⁾に該当する有害事象が発現したため、本剤 10 mg 以上の投与は行われなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む、以下同様）は、プラセボ群の 8.3%（1/12 例）、本剤 0.2 mg 群の 25.0%（2/8 例）、0.5 mg 群の 0%（0/8 例）、1 mg 群の 12.5%（1/8 例）、2 mg 群の 37.5%（3/8 例）、4 mg 群の 66.7%（4/6 例）、6 mg 群の 25.0%（2/8 例）に認められた。死亡及びその他の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は、プラセボ群の 8.3%（1/12 例）、本剤 0.2 mg 群の 12.5%（1/8 例）、0.5 mg 群の 0%（0/8 例）、1 mg 群の 12.5%（1/8 例）、2 mg 群の 25.0%（2/8 例）、4 mg 群の 66.7%（4/6 例）、6 mg 群の 25.0%（2/8 例）（以下同順）に認められ、主な事象は悪心 5 例（0 例、0 例、0 例、0 例、1 例、3 例、1 例）、浮動性めまい 4 例（0 例、0 例、0 例、0 例、1 例、2 例、1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）について、本剤 6 mg 投与時にステップ移行中止基準⁶¹⁾に該当する血圧低下（収縮期血圧 <80 mmHg）が認められ、治験薬との因果関係は否定されていない。心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人健康成人に本剤 0.2～6 mg を単回経口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。

7.1.2 反復投与試験（CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験<20 年 月～ 月>）

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された患者（目標症例数 18 例: 各群 6 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検試験が実施された（薬物動態については、6.2 参照）。

用法・用量は、本剤 1、4 又は 6 mg/日を 1 日 1 回朝食後に 14 日間反復経口投与することと設定された。

治験薬の投与を受けた 21 例（1 mg/日群 7 例、4 mg/日群 8 例、6 mg/日群 6 例）全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 1 mg/日群及び 4 mg/日群に各 1 例認められ、中止理由は有害事象であった。

有害事象は、1 mg/日群の 71.4%（5/7 例）、4 mg/日群の 100.0%（8/8 例）、6 mg/日群の 100.0%（6/6 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 1 mg/日群及び 4 mg/日群の各 1 例（統合失調症）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は、1 mg/日群の 42.9%（3/7 例）、4 mg/日群の 62.5%（5/8 例）、6 mg/日群の 83.3%（5/6 例）（以下同順）に認められ、主な事象は血中プロラクチン増加 7 例（1 例、3 例、3 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

61) 以下のいずれかを満たす場合、次ステップへの移行を中止した。

- ・「ワクチン臨床試験ガイドライン」（Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials. U.S. Dept of Health and Human Services, FDA, CBER; 2007）並びに当該ガイドラインに網羅されていない事象に関しては「医薬品等の副作用の重篤度分類基準」（平成 4 年 6 月 29 日付け薬安第 80 号）のグレード分類に基づき、被験者に 1 例でもグレード分類 3 以上に相当する有害事象が発現し、因果関係が否定されなかった場合
- ・被験者に 1 例でも 32.2℃未満の体温が認められた場合
- ・血漿中本薬濃度の C_{max} が、被験者のうち 1 例でも 230 ng/mL 又は AUC_{0-24h} が 2800 ng·h/mL を超えた場合
- ・本剤群の血漿中本薬濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24h} が、次の用量群で、被験者のうち 1 例でも C_{max} が 230 ng/mL 又は AUC_{0-24h} が 2800 ng·h/mL を超えると予測された場合
- ・上記の中止基準に相当しないが、有害事象の発現状況、因果関係の有無、C_{max}、AUC_{0-24h}等を考慮し、次の用量に移行できないと医学的な判断を行った場合

以上より申請者は、日本人統合失調症患者に本剤 1～6 mg/日を 1 日 1 回 14 日間反復経口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。

7.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験<2011 年 12 月～2015 年 7 月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された急性再発の日本人患者⁶²⁾(目標症例数 440 例: 各群 110 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、プラセボ又は本剤 1、2 若しくは 4 mg/日を 1 日 1 回 6 週間経口投与すると設定された。なお、本剤 2 又は本剤 4 mg/日群では本剤 1 mg/日から投与を開始し、治験薬投与 5 日目以降は本剤 2 mg/日、8 日目以降は本剤 4 mg/日 (4 mg/日群のみ) を 1 日 1 回経口投与することとされた。また、本剤の継続投与を希望する患者は、国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 331-10-003 試験) に移行可能とされた。

無作為化症例 459 例 (プラセボ群 116 例、本剤 1 mg/日群 115 例、2 mg/日群 115 例、4 mg/日群 113 例; 以下同順) のうち、本剤 2 mg/日群の治験薬未投与例 1 例を除いた 458 例 (116 例、115 例、114 例、113 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 11 例 (3 例、3 例、1 例、4 例) を除いた 447 例 (113 例、112 例、113 例、109 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 168 例 (46 例、43 例、34 例、45 例) であり、主な中止理由は有害事象 70 例 (21 例、19 例、12 例、18 例)、同意撤回 58 例 (17 例、14 例、11 例、16 例)、効果不十分 32 例 (7 例、7 例、9 例、9 例) 等であった。

主要評価項目である FAS における投与後 6 週の PANSS 合計スコア⁵³⁾のベースラインからの変化量は表 32 のとおりであり、本剤 2 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が、本剤 4 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった (投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく。本剤 2 mg/日群: $p = 0.0124$ 、4 mg/日群: $p = 0.1959$)⁶³⁾。

表 32 投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

投与群	PANSS 合計スコア		変化量 ^{a,b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与後 6 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	97.19 ± 19.27 (113)	81.74 ± 22.23 (70)	-7.63 ± 2.11		
本剤 1 mg/日群	99.26 ± 20.64 (112)	86.64 ± 23.27(73)	-8.26 ± 2.10	-0.63 [-6.50, 5.24]	- ^{c)}
本剤 2 mg/日群	96.55 ± 19.20 (113)	77.42 ± 20.73 (81)	-14.95 ± 2.00	-7.32 [-13.04, -1.59]	0.0124
本剤 4 mg/日群	96.39 ± 15.73 (109)	79.12 ± 21.52 (68)	-11.49 ± 2.10	-3.86 [-9.71, 2.00]	0.1959

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく

c) 本剤 4 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤 1 mg 群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

62) 以下の基準をいずれも満たす患者

①同意取得時点で統合失調症の急性再発のために入院している患者又は入院が必要であると判断された患者

②精神病症状の急性増悪及び日常機能の顕著な低下が認められ、スクリーニング時及びベースライン時に以下の基準をすべて満たす患者

- ・ BPRS 総スコアが 40 以上
- ・ BPRS の 4 項目 (幻覚による行動、不自然な思考内容、概念の統合障害、猜疑心) のうち 2 項目以上が 4 (中等度) 以上
- ・ CGI-S スコアが 4 (中等度) 以上

63) 本剤 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較し、検定結果が有意だった場合のみ、本剤 2 mg 群とプラセボ群及び 4 mg 群とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較した (グローバル検定の結果は $p = 0.0298$)。さらに、本剤 2 mg 群とプラセボ群及び 4 mg 群とプラセボ群との対比較の両方が有意であった場合のみ、本剤 1 mg 群とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較することで、検定の多重性を調整した。

有害事象は、プラセボ群の 76.7% (89/116 例)、本剤 1 mg/日群の 70.4% (81/115 例)、2 mg/日群の 69.3% (79/114 例)、4 mg/日群の 65.5% (74/113 例) に認められた。死亡は、本剤 4 mg/日群の 1 例 (窒息) に認められたが、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、プラセボ群の 5 例 (統合失調症 5 例)、本剤 1 mg/日群の 8 例 (統合失調症 7 例、精神症状・好酸球増加症・血中クレアチニンホスホキナーゼ増加・脳波異常 1 例)、2 mg/日群の 5 例 (統合失調症 4 例、出血性胃潰瘍・統合失調症 1 例)、4 mg/日群の 4 例 (統合失調症 4 例) に認められ、本剤 1 mg/日群の統合失調症 2 例、2 mg/日群の統合失調症 1 例、4 mg/日群の統合失調症 3 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は、プラセボ群の 34.5% (40/116 例)、本剤 1 mg/日群の 24.3% (28/115 例)、2 mg/日群の 22.8% (26/114 例)、4 mg/日群の 29.2% (33/113 例) (以下同順) に認められ、主な事象は統合失調症 (9 例、7 例、2 例、8 例)、アカシジア (4 例、2 例、2 例、4 例)、血中プロラクチン増加 (2 例、0 例、2 例、7 例)、便秘 (2 例、1 例、3 例、1 例)、錐体外路障害 (2 例、1 例、0 例、4 例)、振戦 (0 例、3 例、2 例、1 例)、心電図 QT 延長 (3 例、0 例、0 例、1 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動を示した被験者は表 33 のとおりであった。また、心電図について、臨床的に重要な所見として QTcB 間隔延長 (17 例、17 例、14 例、14 例)、QTcF 間隔延長 (2 例、2 例、2 例、2 例)、徐脈 (1 例、0 例、1 例、4 例)、洞性徐脈 (1 例、0 例、1 例、4 例)、右脚ブロック (1 例、1 例、1 例、0 例)、その他の心室性伝導ブロック (1 例、1 例、1 例、0 例)、1 度房室ブロック (0 例、0 例、1 例、0 例)、洞性頻脈 (0 例、0 例、0 例、1 例)、心室性期外収縮 (1 例、0 例、0 例、0 例) が認められた。

表 33 バイタルサイン (血圧及び脈拍数) の臨床的に重要な変動

			プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	
評価例数			116	115	114	113	
脈拍数	臥位	減少	2 (1.7)	0	3 (2.6)	1 (0.9)	
		増加	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	
	立位	増加	4 (3.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	3 (2.7)	
		減少	2 (1.7)	0	0	1 (0.9)	
収縮期血圧	臥位	上昇	0	0	0	1 (0.9)	
		低下	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (1.8)	
	座位	上昇	0	0	0	1 (0.9)	
		低下	2 (1.7)	4 (3.5)	1 (0.9)	3 (2.7)	
	立位	上昇	0	0	0	1 (0.9)	
		低下	1 (0.9)	5 (4.3)	4 (3.5)	2 (1.8)	
	拡張期血圧	臥位	上昇	0	1 (0.9)	0	2 (1.8)
			低下	6 (5.2)	2 (1.7)	5 (4.4)	1 (0.9)
座位		上昇	4 (3.4)	5 (4.3)	4 (3.5)	5 (4.4)	
		低下	2 (1.7)	3 (2.6)	0	2 (1.8)	
立位		上昇	6 (5.2)	4 (3.5)	4 (3.5)	5 (4.4)	
		低下	1 (0.9)	1 (0.9)	0	3 (2.7)	
起立性低血圧			6 (5.2)	3 (2.6)	4 (3.5)	3 (2.7)	

該当例数 (割合 (%))

以上より申請者は、急性再発の日本人統合失調症患者において、本剤 2 mg/日の有効性が示され、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。

7.3 海外第Ⅲ相試験

7.3.1 海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験<2011年7月~2014年1月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された急性再発の患者⁶²⁾ (目標症例数 660 例: 本剤 1 mg/日群 120 例、プラセボ群、本剤 2 mg/日群及び 4 mg/日群各 180 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、プラセボ又は本剤 1、2 若しくは 4 mg/日を 1 日 1 回 6 週間経口投与すると設定された。なお、本剤 2 又は 4 mg/日群では本剤 1 mg/日から投与を開始し、治験薬投与 5 日目以降は本剤 2 mg/日、8 日目以降は本剤 4 mg/日 (4 mg/日群のみ) を 1 日 1 回経口投与することとされた。

無作為化症例 674 例 (プラセボ群 184 例、本剤 1 mg/日群 120 例、2 mg/日群 186 例、4 mg/日群 184 例; 以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、ベースライン又は治験薬投与後に有効性評価が行われなかった 17 例 (4 例、3 例、7 例、3 例) を除いた 657 例 (180 例、117 例、179 例、181 例) が有効性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 216 例 (66 例、39 例、57 例、54 例) であり、主な中止理由は同意撤回 84 例 (21 例、15 例、25 例、23 例)、効果不十分 66 例 (21 例、9 例、20 例、16 例)、有害事象 57 例 (22 例、11 例、11 例、13 例) 等であった。

主要評価項目である有効性解析対象集団における投与後 6 週の 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、本剤 4 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が、本剤 2 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった (投与群、施設、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく。本剤 2 mg/日群: $p = 0.1448$ 、4 mg/日群: $p = 0.0022$)⁶⁴⁾。

表 34 投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団、MMRM)

投与群	PANSS 合計スコア		変化量 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与後 6 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	94.63 ± 12.84 (180)	77.40 ± 21.10 (119)	-13.53 ± 1.52		
本剤 1 mg/日群	93.17 ± 12.74 (117)	71.56 ± 16.75 (81)	-16.90 ± 1.86	-3.37 [-8.06, 1.32]	- ^{c)}
本剤 2 mg/日群	96.30 ± 12.91 (179)	76.37 ± 17.56 (130)	-16.61 ± 1.49	-3.08 [-7.23, 1.07]	0.1448
本剤 4 mg/日群	94.99 ± 12.38 (181)	71.55 ± 15.94 (128)	-20.00 ± 1.48	-6.47 [-10.6, -2.35]	0.0022

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、施設、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく。

c) 本剤 2 mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかったことから、本剤 1 mg 群とプラセボ群の対比較における検定は行われなかった。

有害事象は、プラセボ群の 55.4% (102/184 例)、本剤 1 mg/日群の 56.7% (68/120 例)、2 mg/日群の 58.6% (109/186 例)、4 mg/日群の 63.0% (116/184 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 10 例 (統合失調症 7 例、易刺激性・統合失調症、精神病性障害及び急性精神病各 1 例)、本剤 1 mg/日群の 3 例 (統合失調症、精神病性障害及び攻撃性各 1 例)、2 mg/日群の 4 例 (統合失調症及び精神病性障害各 2 例)、4 mg/日群の 4 例 (統合失調症 2 例、統合失調症・自殺念慮及び精神病性障害各 1 例) に認められ、プラセボ群の統合失調症 1 例、本剤 2 mg/日群の統合失調症 1 例、4 mg/日群の統合失調症・自殺念慮 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。

64) 本剤 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較し、検定結果が有意だった場合のみ、本剤 2 mg 群とプラセボ群及び 4 mg 群とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較した (グローバル検定の結果は $p = 0.0093$)。さらに、本剤 2 mg 群とプラセボ群及び 4 mg 群とプラセボ群との対比較の両方が有意であった場合のみ、本剤 1 mg 群とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較することで、検定の多重性を調整した。

治験薬との因果関係が否定されなかった⁶⁵⁾有害事象は、プラセボ群の 30.4% (56/184 例)、本剤 1 mg/日群の 29.2% (35/120 例)、2 mg/日群の 32.3% (60/186 例)、4 mg/日群の 37.0% (68/184 例) (以下同順) に認められ、主な事象は不眠症 (12 例、8 例、13 例、11 例)、頭痛 (17 例、5 例、11 例、8 例)、アカシジア (12 例、5 例、9 例、11 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に重要な変動として脈拍数 (立位) 増加 (3 例、2 例、0 例、2 例)、収縮期血圧低下 (1 例 (立位)、1 例 (臥位、座位及び立位)、0 例、0 例)、拡張期血圧 (臥位) 低下 (0 例、0 例、1 例、0 例)、拡張期血圧 (立位) 上昇 (1 例、0 例、0 例、0 例)、起立性低血圧 (3 例、0 例、1 例、0 例) が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な所見として QTcF 間隔延長 (5 例、4 例、8 例、3 例)、対称性陰性 T 波 (4 例、1 例、5 例、4 例)、心室性期外収縮 (2 例、1 例、2 例、4 例)、陳旧性心筋梗塞 (3 例、2 例、0 例、5 例)、上室性期外収縮 (5 例、2 例、2 例、1 例)、洞性頻脈 (1 例、0 例、1 例、1 例)、洞性徐脈 (0 例、0 例、0 例、2 例)、右脚ブロック (0 例、0 例、1 例、1 例) が認められた。

以上より申請者は、急性再発の外国人統合失調症患者において、本剤 4 mg/日の有効性が示され、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。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231 試験<2011 年 8 月~2013 年 12 月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された急性再発の患者⁶²⁾ (目標症例数 630 例: 本剤 0.25 mg/日群 90 例、プラセボ群、本剤 2 mg/日群及び 4 mg/日群各 180 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、プラセボ又は本剤 0.25、2 若しくは 4 mg/日を 1 日 1 回 6 週間経口投与することとされた。なお、本剤 2 又は 4 mg/日群では本剤 1 mg/日から投与を開始し、治験薬投与 5 日目以降は本剤 2 mg/日、8 日目以降は本剤 4 mg/日 (4 mg/日群のみ) を 1 日 1 回経口投与することとされた。

無作為化症例 636 例 (プラセボ群 184 例、本剤 0.25 mg/日群 90 例、2 mg/日群 182 例、4 mg/日群 180 例; 以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、ベースライン又は治験薬投与後に有効性評価が行われなかった 13 例 (6 例、3 例、2 例、2 例) を除いた 623 例 (178 例、87 例、180 例、178 例) が有効性解析対象であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 226 例 (75 例、34 例、58 例、59 例) であり、主な中止理由は同意撤回 89 例 (21 例、13 例、24 例、31 例)、有害事象 76 例 (32 例、12 例、15 例、17 例)、効果不十分 49 例 (18 例、7 例、17 例、7 例) 等であった。

主要評価項目である有効性解析対象集団における投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 35 のとおりであり、本剤 2 mg/日群及び 4 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 (投与群、施設、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく。本剤 2 mg/日群: $p < 0.0001$ 、4 mg/日群: $p = 0.0006$)⁶⁶⁾。

65) 治験薬との因果関係 (「関連なし」、「多分関連なし」、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」の 4 段階) のうち、「関連あるかもしれない」又は「関連あり」と判断された有害事象が因果関係の否定されなかった有害事象、「関連なし」又は「多分関連なし」と判断された有害事象が因果関係の否定された有害事象と定義された。

66) 本剤 2 mg 群及び 4 mg 群の平均効果とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較し、検定結果が有意だった場合のみ、本剤 2 mg 群とプラセボ群及び 4 mg 群とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較した (グローバル検定の結果は $p < 0.0001$)。さらに、本剤 2 mg 群とプラセボ群及び 4 mg 群とプラセボ群との対比較の両方が有意であった場合のみ、本剤 0.25 mg 群とプラセボ群を有意水準 0.05 (両側) で比較することで、検定の多重性を調整した。

表 35 投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインから変化量（有効性解析対象集団、MMRM）

投与群	PANSS 合計スコア		変化量 ^{a,b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与後 6 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	95.69 ± 11.46 (178)	75.15 ± 18.73 (108)	-12.01 ± 1.60		
本剤 0.25 mg/日群	93.61 ± 11.53 (87)	71.64 ± 17.60 (56)	-14.90 ± 2.23	-2.89 [-8.27, 2.49]	0.2910
本剤 2 mg/日群	95.85 ± 13.75 (180)	70.70 ± 18.53 (123)	-20.73 ± 1.55	-8.72 [-13.1, -4.37]	<0.0001
本剤 4 mg/日群	94.70 ± 12.06 (178)	70.45 ± 18.17 (121)	-19.65 ± 1.54	-7.64 [-12.0, -3.30]	0.0006

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、施設、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM（分散共分散構造は Unstructured）に基づく。

有害事象は、プラセボ群の 62.0%（114/184 例）、本剤 0.25 mg/日群の 48.9%（44/90 例）、2 mg/日群の 56.6%（103/182 例）、4 mg/日群の 56.7%（102/180 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群の 7 例（統合失調症及び精神病性障害各 2 例、統合失調症（妄想型）、大発作痙攣及び胃潰瘍各 1 例）、本剤 0.25 mg/日群の 4 例（統合失調症 2 例、精神病性障害及び急性心筋梗塞各 1 例）、2 mg/日群の 4 例（統合失調症 2 例、精神病性障害及び横紋筋融解症各 1 例）、4 mg/日群の 2 例（統合失調症 2 例）に認められ、プラセボ群の精神病性障害 2 例、統合失調症、大発作痙攣及び胃潰瘍各 1 例、本剤 2 mg/日群の統合失調症 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。

治験薬との因果関係が否定されなかった⁶⁵⁾有害事象は、プラセボ群の 28.8%（53/184 例）、本剤 0.25 mg/日群の 26.7%（24/90 例）、2 mg/日群の 31.9%（58/182 例）、4 mg/日群の 38.3%（69/180 例）（以下同順）に認められ、主な事象は不眠症（9 例、5 例、9 例、8 例）、頭痛（12 例、7 例、11 例、16 例）、アカシジア（3 例、0 例、8 例、12 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に重要な変動として脈拍数（臥位）減少（0 例、0 例、1 例、0 例）、脈拍数（座位）増加（0 例、1 例、0 例、0 例）、脈拍数（立位）増加（0 例、1 例、1 例、2 例）、収縮期血圧（座位）低下（1 例、0 例、0 例、0 例）、収縮期血圧（立位）低下（1 例、0 例、1 例、0 例）、拡張期血圧（座位）低下（1 例、0 例、0 例、0 例）、拡張期血圧（座位）上昇（0 例、0 例、0 例、1 例）、起立性低血圧（2 例、1 例、3 例、3 例）が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な所見として対称性陰性 T 波（10 例、2 例、4 例、2 例）、洞性徐脈（4 例、0 例、2 例、0 例）、心室性期外収縮（3 例、2 例、1 例、5 例）、陳旧性心筋梗塞（3 例、1 例、1 例、2 例）QTcF 間隔延長（3 例、2 例、1 例、3 例）、上室性期外収縮（2 例、2 例、1 例、3 例）及び右脚ブロック（1 例、0 例、3 例、0 例）、洞性頻脈（0 例、0 例、1 例、0 例）、1 度房室ブロック（0 例、0 例、1 例、0 例）が認められた。

以上より申請者は、急性再発の外国人統合失調症患者において、本剤 2 及び 4 mg/日の有効性が示され、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。

7.4 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2-01: 331-10-003 試験<2011 年 10 月～2015 年 6 月>）

国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験）の 6 週間の投与を完了した患者及び投与 4 週以降に試験を中止した、CGI-I⁶⁷⁾が 5（軽度悪化）以上の患者（以下、「継続例」）並びに DSM-IV-TR により統合失調症と診断され経口抗精神病薬による治療を受けている患者⁶⁸⁾（以下、「新規例」）（目標

67) 治験責任医師又は分担医師が、ベースラインと比較した疾患の改善度を「1: 著明改善」から「7: 著明悪化」の 7 段階で評価した。

68) 経口抗精神病薬（クロザピンを除く）による治療を受け、抗精神病薬による維持療法が必要と判断され、本剤の単剤療法が可能と考えられる患者

症例数: 完了例として 100 例以上) 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、切替え期 4 週間 (新規例のみ)、治療期 52 週間で構成され、切替え期の用法・用量は、本剤 1 mg/日より投与を開始し⁶⁹⁾、投与後 2~3 週に本剤 2 mg/日に増量することとされた。治療期の用法・用量は、本剤 2 mg/日より開始し、被験者の状態に応じて本剤 1~4 mg/日の範囲で 1 mg/日ずつ適宜増減し⁷⁰⁾、いずれも 1 日 1 回経口投与することとされた。

新規例 208 例のうち治療期に移行した被験者は 184 例であり、切替え期における中止例は 24 例であった。主な中止理由は、同意撤回 9 例、有害事象 6 例であった。

治療期の総投与症例 281 例 (継続例 98 例 (継続例 (プラセボ群) 28 例、継続例 (本剤群) 70 例)、新規例 183 例; 以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、有効性データが得られなかった 2 例 (1 例、0 例、1 例) を除外した 279 例 (27 例、70 例、182 例) が有効性解析対象集団の FAS であった。中止例は、132 例 (19 例、38 例、75 例) であり、主な中止理由は、同意撤回 61 例 (7 例、10 例、44 例)、有害事象 41 例 (6 例、16 例、19 例)、効果不十分 15 例 (3 例、8 例、4 例) 等であった。

治療期における本剤の 1 日平均投与量 (平均値±標準偏差) は 3.08±0.81 mg/日であり、最終投与量が 1、2、3 及び 4 mg/日であった被験者の割合は、それぞれ 4.3% (12/281 例)、22.8% (64/281 例)、19.6% (55/281 例)、52.7% (148/281 例) であった。

有効性評価項目である PANSS 合計スコアの経時推移は表 36 のとおりであった。

表 36 PANSS 合計スコアの経時推移 (FAS、OC)

	継続例 (プラセボ群 ^{a)})	継続例 (本剤群 ^{a)})	新規例
切替え期開始時			69.62 ± 21.90 (201)
切替え期 4 週			67.17 ± 20.88 (189)
治療期開始時	82.52 ± 22.29 (27)	83.51 ± 22.21 (70)	66.93 ± 20.42 (182)
4 週	74.19 ± 20.87 (21)	79.57 ± 22.59 (60)	64.30 ± 20.20 (169)
8 週	74.12 ± 24.17 (17)	75.30 ± 23.32 (53)	62.77 ± 20.07 (154)
12 週	71.50 ± 18.72 (16)	73.80 ± 23.84 (46)	62.58 ± 19.92 (146)
24 週	66.50 ± 18.28 (14)	69.86 ± 23.87 (37)	60.93 ± 19.56 (123)
40 週	59.20 ± 14.31 (10)	67.66 ± 24.09 (32)	59.66 ± 18.70 (116)
52 週	62.33 ± 12.03 (9)	68.16 ± 25.72 (32)	58.86 ± 19.23 (109)
最終評価時 (LOCF)	77.56 ± 24.14 (27)	81.86 ± 25.81 (70)	63.82 ± 22.61 (182)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 国内第Ⅲ相試験における投与群

有害事象は、83.3% (255/306 例) に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 44 例 (統合失調症 33 例、脱水・統合失調症及びアカシジア各 2 例、悪心・嘔吐、胃腸炎、胃腸出血、各種物質毒性、熱中症、錐体外路症状、無菌性髄膜炎各 1 例) に認められ、統合失調症 9 例、アカシジア 2 例、悪心・嘔吐及び錐体外路症状各 1 例については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 50.0% (153/306 例) に認められ、主な事象はアカシジア 25 例、統合失調症 17 例、体重増加 16 例等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧低下 (臥位 7 例、座位 6 例、立位 16 例)、拡張期血圧低下 (臥位 22 例、座位 12 例、立位 7 例)、拡張期血圧上昇 (臥位 1 例、座位 3 例、立位 4 例)、起立性低血圧 10 例、心拍数減少 (臥位 9 例、座位 7 例、立位 3 例) 及び心拍数増加 (立位 4 例) が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な所見として、

69) 切替え期においては、前治療抗精神病薬を投与後 2~3 週で減量後、投与後 4 週で中止した。

70) CGI-I⁷⁰⁾ の評価が 3 (軽度改善) ~7 (著明悪化) で忍容性に問題ないと治験担当医師が判断した場合に 1 mg/日の増量を行うこと、忍容性に問題があると治験担当医師が判断した場合に 1 mg/日の減量を行うこととされた。

QTcB 間隔延長 66 例、QTcF 間隔延長 15 例、洞性徐脈及び徐脈各 10 例、右脚ブロック及びその他の心室性伝導ブロック各 5 例、上室性期外収縮 2 例及び 1 度房室ブロック 1 例が認められた。

以上より申請者は、日本人統合失調症患者に対して、本剤 1~4 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と考えることを説明した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の開発戦略及び臨床データパッケージについて

7.R.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験) の計画時に検討した内容について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験) は、最終的に検証的試験と位置付けられているが、計画当初は海外第Ⅲ相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、331-10-002 試験の計画時に検討した内容について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、331-10-002 試験の計画時には、海外第Ⅲ相試験³²⁾は開始されていなかったが、以下の検討を行った結果、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、国内ではブリッジング試験を実施し、海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験) をブリッジング対象試験と位置付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。

- 日本人及び外国人における本剤投与時の薬物動態の差異について、本薬の代謝には主に CYP3A4 及び CYP2D6 が関与するが、このうち CYP3A4 が寄与する薬物代謝については、民族差はないことが報告されている (Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61)。CYP2D6 については、代謝活性が異なる遺伝子型が確認されており、PM の割合は外国人と比較して日本人では少ないとされている (Drug Metab Pharmacokinet. 2003; 18: 48-70) もの、遺伝子型毎の薬物動態には本質的な民族差は存在しないと考えられる。実際に、日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした反復投与試験 (CTD 5.3.3.2-01: 331-10-001 試験、参考 CTD 5.3.3.2-02: 331-08-205 試験) において、本剤の薬物動態に明らかな差異は認められなかったことから、本剤の薬物動態に大きな民族差は存在しないと考えられたこと。
- 統合失調症の診断基準として DSM-IV-TR が国際的に普及しており、同一の基準に基づいて診断が行われていたこと。
- 統合失調症に対する治療は、国内及び海外の診療ガイドライン⁷¹⁾において薬物療法が主体とされており、主に推奨されている非定型抗精神病薬の種類及び承認用量の範囲に大きな差異はなかったこと。

なお申請者は、ブリッジングの成立要件について、331-10-002 試験の開始時点では 331-10-230 試験は実施中であったことから詳細には設定せず、331-10-230 試験と類似した用量反応関係が 331-10-002 試験でも認められることを確認する計画としたことを説明した上で、331-10-230 試験成績を踏まえて事後的に、主要評価項目である投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に、①本剤 4 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ること、及び②本剤 2 mg/日群でプラセボ群と比較して改善傾向が示されることを設定したことを説明した。

7.R.1.2 331-10-002 試験を検証的試験と位置付けることの適切性について

機構は、331-10-002 試験成績を踏まえ、最終的に 331-10-002 試験を本邦における検証的試験と位置付けて、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。

71) 統合失調症治療ガイドライン 第 2 版. 2009. 47-120、Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2nd edition 2004、J Clin Psychiatry 2003; 64: 1-100、Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. 2009、World J Biol Psychiatry 2012; 13: 318-78、World J Biol Psychiatry 2013; 14: 2-44.

申請者は、主要評価項目である投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、331-10-002 試験では、本剤 2 mg/日群のみでプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められ、本剤 4 mg/日群とプラセボ群との統計学的な有意差は認められなかったこと（表 32）から、ブリッジングの成立要件は満たさなかったことを説明した。

その上で申請者は、現時点までに得られた国内外臨床試験の成績を踏まえて、各臨床試験の位置付けについて再検討した結果、以下の点を考慮すると、331-10-002 試験について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付けた上で、海外臨床試験成績も利用して、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について包括的に検討することは可能と考えたことを説明した。

- 331-10-002 試験ではプラセボ群と本剤 2 mg/日群及び 4 mg/日群のそれぞれの対比較に対して一定の検出力（80%以上）が担保可能と考えられる目標被験者数が設定されていたこと。
- 331-10-230 試験では、投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について本剤 2 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められず（表 34）、患者背景別の部分集団解析等の検討を行ったものの、その原因については明確にならなかった（7.R.5.2 参照）。しかしながら、海外第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231 試験）の本剤 2 mg/日群及び 4 mg/日群（表 35）並びに 331-10-230 試験の本剤 4 mg/日群（表 34）ではプラセボ群に対する優越性が示されており、331-10-230 試験における本剤 2 mg/日群でもプラセボ群と比較して改善傾向が認められた。さらに、331-10-230 試験及び 331-10-231 試験において副次評価項目として設定されていた CGI-S⁷²⁾、CGI-I⁶⁷⁾、反応例の割合⁷³⁾等の結果（表 37）からも本剤 2 mg/日の有効性が示唆されたことから、海外第Ⅲ相試験³²⁾において本剤 2～4 mg/日の有効性は認められたと考えられること。また、当該データに基づき、米国では本剤 2～4 mg/日の有効性が示されたと判断され、2～4 mg/日を推奨用量として承認されていること。

表 37 海外第Ⅲ相試験における CGI-S、CGI-I、反応例の割合（有効性解析対象集団）

		CGI-S		CGI-I		反応例の割合 (%)	
		投与後 6 週までの変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]	投与後 6 週の測定値 ^{b)}	群間差 [95%信頼区間]	割合 ^{c)}	相対リスク [95%信頼区間] ^{d)}
331-10-230 試験	プラセボ群	-0.81±0.09 (120)	-	3.48±1.46 (181)	-	31.67 (57/180)	-
	本剤 1 mg/日群	-0.91±0.11 (82)	-0.10 [-0.37, 0.16]	3.20±1.45 (120)	-0.24 [-0.56, 0.08]	43.59 (51/117)	1.35 [1.02, 1.79]
	本剤 2 mg/日群	-0.99±0.09 (130)	-0.19 [-0.42, 0.05]	3.17±1.34 (180)	-0.30 [-0.60, -0.01]	38.55 (69/179)	1.22 [0.92, 1.62]
	本剤 4 mg/日群	-1.19±0.08 (130)	-0.38 [-0.62, -0.15]	2.95±1.33 (183)	-0.49 [-0.78, -0.20]	49.72 (90/181)	1.54 [1.20, 2.00]
331-10-231 試験	プラセボ群	-0.82±0.09 (109)	-	3.48±1.47 (181)	-	30.34 (54/178)	-
	本剤 0.25 mg/日群	-0.85±0.12 (56)	-0.03 [-0.31, 0.26]	3.37±1.46 (89)	-0.14 [-0.50, 0.22]	39.08 (34/87)	1.27 [0.92, 1.76]
	本剤 2 mg/日群	-1.15±0.08 (124)	-0.33 [-0.56, -0.10]	2.94±1.34 (181)	-0.54 [-0.82, -0.26]	47.78 (86/180)	1.59 [1.23, 2.05]
	本剤 4 mg/日群	-1.20±0.08 (121)	-0.38 [-0.61, -0.15]	2.94±1.29 (178)	-0.50 [-0.77, -0.22]	46.07 (82/178)	1.48 [1.14, 1.91]

a) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）、投与群、施設、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM（分散共分散構造は Unstructured）に基づく。

b) 平均値±標準偏差（評価例数）、LOCF

c) 割合（該当例数/評価例数）

d) 施設で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づいて算出

- 331-10-002 試験において本剤 4 mg/日の有効性のプラセボに対する優越性が示されなかった要因を検討した結果、海外第Ⅲ相試験と比較して、前治療薬として抗精神病薬の多剤大量投与を受けていた被験者が多く組み入れられており、本剤 4 mg/日群では当該患者集団において投与後 6 週の PANSS 合計スコアの改善が小さくなったことが影響した可能性が考えられた（7.R.5.2 参照）。前治療薬として抗精神病薬の多剤大量投与を受けていた被験者は、washout の影響を受けやすいこと、多剤大

72) 治験責任医師又は分担医師が、患者の症状を「1:正常」から「7:最重症」の 7 段階で評価した。

73) 投与後 6 週におけるベースラインからの PANSS 合計スコアの減少率が 30%以上、又は CGI-I が 1（著明改善）又は 2（中等度改善）の被験者の割合

量投与の原因により前治療薬減量後の経過が異なることが想定され、必ずしも薬効評価に適切ではない集団であった可能性が考えられたことから、当該患者集団を除外して解析を行ったところ、本剤 4 mg/日群では本剤 2 mg/日群と遜色のない有効性が認められた。したがって、日本人患者と外国人患者で本剤の有効性及び用量反応関係が著しく異なる可能性は示唆されていないと考えられること。

- 安全性について、331-10-002 試験及び 331-10-230 試験における主な有害事象の発現状況は表 38 のとおりであり、331-10-002 試験では統合失調症、331-10-230 試験では激越の発現割合が高い等、一部の事象では試験間で発現割合が異なったものの、いずれの試験でも類似した事象が認められており安全性プロファイルが試験間で大きく異なる可能性は示唆されなかった。さらに、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試験間で大きな差異は認められなかったことから、国内外で本剤の安全性に大きな差異はないと考えられたこと。

表 38 331-10-002 試験及び 331-10-230 試験における有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-230 試験			
	プラセボ群	本剤群			プラセボ群	本剤群		
		1 mg/日	2 mg/日	4 mg/日		1 mg/日	2 mg/日	4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	184	120	186	184
有害事象	89 (76.7)	81 (70.4)	79 (69.3)	74 (65.5)	102 (55.4)	68 (56.7)	109 (58.6)	116 (63.0)
重篤な有害事象	5 (4.3)	8 (7.0)	5 (4.4)	5 (4.4)	10 (5.4)	3 (2.5)	4 (2.2)	4 (2.2)
投与中止に至った有害事象	20 (17.2)	19 (16.5)	12 (10.5)	17 (15.0)	22 (12.0)	11 (9.2)	11 (5.9)	13 (7.1)
主な有害事象								
統合失調症	33 (28.4)	27 (23.5)	18 (15.8)	27 (23.9)	18 (9.8)	4 (3.3)	8 (4.3)	10 (5.4)
頭痛	5 (4.3)	8 (7.0)	9 (7.9)	3 (2.7)	27 (14.7)	9 (7.5)	20 (10.8)	19 (10.3)
便秘	9 (7.8)	8 (7.0)	8 (7.0)	7 (6.2)	7 (3.8)	3 (2.5)	9 (4.8)	7 (3.8)
鼻咽頭炎	11 (9.5)	12 (10.4)	8 (7.0)	10 (8.8)	3 (1.6)	1 (0.8)	4 (2.2)	3 (1.6)
悪心	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)	3 (2.7)	6 (3.3)	2 (1.7)	6 (3.2)	1 (0.5)
嘔吐	4 (3.4)	7 (6.1)	5 (4.4)	8 (7.1)	7 (3.8)	2 (1.7)	3 (1.6)	1 (0.5)
アカシジア	8 (6.9)	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)	13 (7.1)	5 (4.2)	9 (4.8)	12 (6.5)
下痢	2 (1.7)	4 (3.5)	3 (2.6)	6 (5.3)	4 (2.2)	1 (0.8)	9 (4.8)	5 (2.7)
血中プロラクチン増加	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.6)	7 (6.2)	0	0	0	1 (0.5)
不眠症	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.7)	27 (14.7)	15 (12.5)	25 (13.4)	28 (15.2)
齲歯	1 (0.9)	6 (5.2)	0	4 (3.5)	0	1 (0.8)	0	2 (1.1)
消化不良	1 (0.9)	0	0	0	6 (3.3)	7 (5.8)	7 (3.8)	6 (3.3)
激越	0	0	0	0	13 (7.1)	10 (8.3)	16 (8.6)	13 (7.1)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、以下のように考える。

本剤では、ブリッジング対象試験となる海外第Ⅲ相試験 (331-10-230 試験) が実施されている段階で、当該試験において期待する結果が得られることを前提として、ブリッジング戦略に基づく開発が計画されていたが、本来であれば結果が得られた臨床試験をブリッジング対象試験として位置付け、ブリッジング試験との用量反応関係の類似性を確認することが適切である。また、結果的に 331-10-230 試験において米国で臨床推奨用量と位置付けられている本剤 2 mg/日の有効性が認められなかったことも踏まえると、331-10-230 試験をブリッジング対象試験として選択したことは適切ではなかった。さらに、ブリッジング試験として位置付けられた 331-10-002 試験では本剤 2 mg/日群のみで有効性が認められ、本剤 4 mg/日群では有効性が示唆されなかったことから、ブリッジングの成立要件は満たされておらず、試験間で用量反応関係が類似していたとも判断できない。したがって、本来であれば日本人統合失調症患者を対象として本剤の有効性及び安全性を確認するための検証的試験を追加実施することが適切である。

しかしながら、331-10-002 試験ではプラセボ群と本剤 2 mg/日及び本剤 4 mg/日群のそれぞれの対比較に対して十分な検出力を担保可能な目標被験者数が設定されており、331-10-231 試験と同様に本剤 2 mg/

日のプラセボに対する優越性が示されていること、331-10-002 試験で本剤 4 mg/日群とプラセボ群との有意差が示されなかった理由については明確になっていないものの (7.R.5.2 参照)、内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、日本人と外国人で本剤 2 mg/日に対する反応性が大きく異なる可能性は示唆されていないことから、本剤の本邦における維持用量及び最高用量が 2 mg/日と設定されるのであれば、再度 331-10-002 試験と同様の臨床試験を追加実施する意義は低く、現在までに得られている臨床試験成績を用いて臨床データパッケージを構築し、331-10-002 試験を本邦における検証的試験と位置付けて日本人統合失調症患者における有効性及び安全性を評価することは可能である。なお、本剤の臨床データパッケージの適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 中止例が有効性評価に及ぼした影響について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験) では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影響を及ぼした可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、331-10-002 試験における FAS での中止例の割合は、プラセボ群で 40.7% (46/113 例)、本剤 1 mg/日群 38.4% (43/112 例)、2 mg/日群 30.1% (34/113 例)、4 mg/日群 41.3% (45/109 例) であり、本剤 2 mg/日群では中止例の割合がわずかに低かったものの、他の群では中止例の割合に大きな偏りは認められなかったことを説明した。また申請者は、各投与群における中止理由についても、主なものは有害事象、同意撤回、効果不十分等で共通しており、群間で大きな偏りは認められなかったこと (7.2 参照) を説明した。

その上で申請者は、331-10-002 試験の主要評価項目である投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、主要解析である MMRM に基づく解析は欠測値に対して Missing At Random を仮定していることから、感度分析として Missing Not At Random を仮定した Pattern Mixture Model による解析⁷⁴⁾を用いた Tipping Point Analysis⁷⁵⁾を予め計画していたこと、最も保守的な条件である条件③ (本剤各群のすべての欠測値に対して Missing Not At Random を仮定) の解析において、70%のペナルティを課した場合までプラセボ群と本剤 2 mg/日群との間に統計学的な有意差が認められたこと (表 39) から、主要解析の結果は安定性があり、中止例が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ことを説明した。

表 39 331-10-002 試験における投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との比較 (FAS)

条件 ^{a)}	ペナルティ	本剤 1 mg/日群		本剤 2 mg/日群		本剤 4 mg/日群	
		群間差 ^{b)}	p 値	群間差 ^{b)}	p 値	群間差 ^{b)}	p 値
-	0%	-1.55 [-7.97, 4.87]	0.6350	-8.21 [-14.40, -2.02]	0.0095	-4.86 [-11.23, 1.50]	0.1336
条件①	200%	-0.86 [-7.62, 5.91]	0.8036	-6.54 [-12.52, -0.56]	0.0320	-3.63 [-10.13, 2.87]	0.2725
条件②	100%	-0.98 [-7.60, 5.64]	0.7713	-6.56 [-12.71, -0.40]	0.0370	-3.52 [-10.27, 3.24]	0.3066
	110%	-0.80 [-7.34, 5.75]	0.8110	-6.01 [-12.12, 0.11]	0.0541	-3.01 [-9.53, 3.51]	0.3652
条件③	70%	-1.13 [-7.51, 5.24]	0.7272	-6.12 [-12.12, -0.12]	0.0456	-2.95 [-9.25, 3.35]	0.3580
	80%	-0.65 [-6.94, 5.64]	0.8390	-5.97 [-12.15, 0.21]	0.0584	-3.39 [-10.42, 3.63]	0.3422

a) Pattern Mixture Model による解析⁷⁴⁾

条件①：本剤各群の効果不十分による中止例の欠測値に対して Missing Not At Random を仮定

条件②：本剤各群の効果不十分又は有害事象による中止例の欠測値に対して Missing Not At Random を仮定

条件③：本剤各群のすべての欠測値に対して Missing Not At Random を仮定

b) 投与 6 週目の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値のプラセボ群と本剤各群との群間差 [95%信頼区間]

74) Multiple Imputation により欠測値を補完した上で、本剤各群の欠測値のうち Missing Not At Random を仮定した欠測値に対しては、プラセボ群と本剤各群の群間差からペナルティの割合に応じて補完された値を調整し、そのデータセットに対して主要解析と同様の MMRM による解析を実施する。ペナルティが 0% の場合はすべての欠測値に Missing At Random を仮定していることとなり、ペナルティが 100% の場合には、Missing Not At Random を仮定した欠測値はプラセボ群と同様の推移となる。

75) Pattern Mixture Model による解析においてペナルティを 0% から最大 200% まで増大させ、プラセボ群と本剤各群との比較の結論が変わる点 (p 値が 0.05 以上となる点) を探索することにより、主要解析 (欠測値に対して Missing At Random を仮定した MMRM による解析) の結果の安定性を評価する。

機構は、331-10-002 試験では中止例が多く認められたものの、中止例及び中止理由に投与群間で大きな偏りは認められなかったこと、欠測値についての仮定を変えた感度分析の結果、主要解析の結果の安定性が認められたことから、当該試験において中止例が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。

7.R.2.2 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、331-10-002 試験における投与後 6 週の 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 40 のとおりであり、女性、発症年齢が 25 歳未満、及び病型が解体型の集団において、本剤 2 mg/日群と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、当該患者集団における有効性について以下のように説明し、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。

- 女性及び発症年齢が 25 歳未満の集団では、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 2 mg/日群におけるベースラインからの変化量は男性及び発症年齢が 25 歳以上の集団と大きく異ならなかった。いずれの部分集団においても本剤 2 mg/日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から、本剤の有効性は期待できると考える。
- 病型が解体型の集団では、本剤 2 mg/日群で他の病型と比較して変化量が小さかったものの、少数例での検討結果であり、本剤 1 mg/日群及び 4 mg/日群では同様の傾向が認められていないことを踏まえると、偶発的な結果であり、本剤の有効性が減弱する可能性は低いと考える。

表 40 331-10-002 試験における患者背景別の投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

背景因子		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 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群
性別	男性	-3.97±3.43 (32)	-4.42±3.60 (30)	-14.55±3.04 (43)	-9.95±3.30 (36)	-0.45 [-10.29, 9.38]	-10.57 [-19.63, -1.52]	-5.98 [-15.39, 3.43]
	女性	-10.41±2.65 (38)	-11.08±2.51 (43)	-15.43±2.68 (38)	-12.81±2.73 (32)	-0.67 [-7.88, 6.55]	-5.02 [-12.45, 2.41]	-2.39 [-9.90, 5.12]
年齢 ^{c)}	45 歳未満	-5.99±2.91 (33)	-10.87±2.96 (33)	-13.41±2.59 (42)	-10.37±2.92 (30)	-4.88 [-13.11, 3.34]	-7.42 [-15.12, 0.28]	-4.38 [-12.53, 3.76]
	45 歳以上	-10.09±2.98 (37)	-6.85±2.92 (40)	-16.79±3.03 (39)	-13.01±2.94 (38)	3.24 [-4.99, 11.48]	-6.71 [-15.09, 1.68]	-2.92 [-11.17, 5.33]
体重 ^{c)}	61.2 kg 未満	-6.98±2.90 (36)	-8.22±2.84 (41)	-14.90±2.71 (43)	-12.70±3.37 (24)	-1.24 [-9.28, 6.81]	-7.92 [-15.78, -0.05]	-5.71 [-14.48, 3.06]
	61.2 kg 以上	-7.69±3.23 (34)	-8.77±3.26 (32)	-14.60±3.12 (38)	-10.25±2.82 (44)	-1.08 [-10.14, 7.98]	-6.91 [-15.80, 1.99]	-2.56 [-11.04, 5.92]
ベースラインの PANSS 合計スコア ^{c)}	96.0 未満	-6.21±2.74 (41)	-2.89±3.22 (30)	-15.35±2.73 (44)	-5.79±3.19 (29)	3.33 [-5.05, 11.70]	-9.13 [-16.80, -1.46]	0.43 [-7.90, 8.75]
	96.0 以上	-7.16±3.42 (29)	-12.50±2.93 (43)	-14.37±3.04 (37)	-16.67±3.00 (39)	-5.34 [-14.19, 3.52]	-7.21 [-16.25, 1.84]	-9.51 [-18.56, -0.47]
発症年齢 ^{c)}	25 歳未満	-10.75±2.88 (39)	-6.12±3.13 (31)	-13.29±2.98 (35)	-12.90±3.17 (30)	4.63 [-3.76, 13.02]	-2.53 [-10.74, 5.67]	-2.15 [-10.65, 6.34]
	25 歳以上	-3.33±3.11 (31)	-10.12±2.86 (42)	-16.63±2.72 (46)	-10.67±2.82 (38)	-6.78 [-15.18, 1.61]	-13.30 [-21.45, -5.15]	-7.34 [-15.66, 0.97]
罹病期間 ^{c)}	14 年未満	-8.01±3.03 (25)	-16.13±2.73 (35)	-14.85±2.36 (47)	-16.47±2.73 (31)	-8.13 [-16.20, -0.05]	-6.85 [-14.44, 0.74]	-8.46 [-16.52, -0.40]
	14 年以上	-7.53±2.83 (45)	-0.96±3.06 (38)	-14.77±3.25 (34)	-7.40±3.06 (37)	6.57 [-1.68, 14.82]	-7.24 [-15.75, 1.27]	0.13 [-8.10, 8.37]
病型	妄想型	-8.50±2.39 (56)	-7.12±2.59 (48)	-15.77±2.40 (59)	-11.96±2.73 (42)	1.37 [-5.58, 8.32]	-7.27 [-13.96, -0.58]	-3.47 [-10.63, 3.70]
	解体型	-5.62±8.47 (4)	-9.23±5.17 (10)	-7.14±5.47 (7)	-14.43±4.27 (12)	-3.61 [-24.33, 17.10]	-1.52 [-22.45, 19.40]	-8.82 [-27.78, 10.15]
	緊張型	7.24±12.10 (4)	10.30±16.78 (2)	-18.04±8.66 (8)	-4.52±9.65 (5)	3.06 [-41.53, 47.65]	-25.27 [-58.26, 7.72]	-11.76 [-45.20, 21.68]
	残遺型	-5.80±6.48 (6)	-12.36±5.08 (13)	-18.40±6.82 (7)	-10.79±6.06 (9)	-6.56 [-23.50, 10.38]	-12.60 [-31.96, 6.75]	-5.00 [-23.18, 13.19]

a) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

b) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく

c) 中央値による部分集団解析結果

機構は、本剤の有効性に対する前治療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、331-10-002 試験における投与後 6 週の 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 41 のとおりであり、前治療抗精神病薬が定型抗精神病薬のみの集団については、プラセボ群での変化量が大きい傾向が認められたため、プラセボ群と比較して本剤各群で改善傾向が認められなかったことを説明した。また申請者は、331-10-230 試験及び 331-

10-231 試験においても同様の傾向が認められたことを説明した上で、いずれの試験においても少数例での検討結果であり、明確な結論を導くことは困難と考えられること、本剤 2 mg/日群の変化量は非定型抗精神病薬のみの集団と同程度であったことから、前治療薬の種類が本剤の有効性に大きな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 41 331-10-002 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、MMRM)

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 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群
前治療抗精神病薬なし	-5.18±4.95 (17)	-16.39±4.49 (18)	-20.88±4.73 (16)	-16.66±4.14 (22)	-11.21 [-24.8, 2.39]	-15.70 [-29.5, -1.86]	-11.48 [-24.5, 1.58]
非定型抗精神病薬のみ	-7.22±2.56 (82)	-6.20±2.58 (81)	-14.57±2.43 (80)	-9.42±2.70 (72)	1.02 [-6.16, 8.19]	-7.35 [-14.3, -0.39]	-2.20 [-9.54, 5.14]
定型抗精神病薬のみ	-21.99±9.80 (5)	-10.38±9.27 (4)	-21.46±8.11 (5)	-12.62±6.67 (6)	11.61 [-19.5, 42.71]	0.53 [-28.3, 29.36]	9.36 [-18.3, 37.01]
非定型及び定型抗精神病薬	-4.92±9.27 (9)	-8.19±10.77 (9)	-9.23±8.76 (12)	-9.79±9.90 (9)	-3.27 [-32.7, 26.21]	-4.31 [-31.6, 22.98]	-4.87 [-34.1, 24.32]

a) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

b) 本剤群ープラセボ群 [95%信頼区間]、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく

機構は、以上について了承し、患者背景が本剤の有効性に与える影響は小さいと考えるが、前治療薬の種類については、少数例での検討結果ではあるものの、国内外臨床試験において、定型抗精神病薬による前治療を受けていた患者ではプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められなかったことを踏まえると、現時点で本剤の有効性に影響を与える可能性を完全に否定することは困難と考える。したがって機構は、現時点では特段の注意喚起は不要と考えるものの、前治療薬及びその他の患者背景が有効性に及ぼす影響について、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 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、国内臨床試験²⁹⁾における錐体外路症状関連の有害事象⁷⁶⁾の発現状況は表 42 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤各群で発現割合が大幅に増加する傾向は認められなかったこと、重篤な有害事象は国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-01: 331-10-003 試験) (本剤 1~4 mg/日投与) で 3 例 (アカシジア 2 例、錐体外路症状 1 例) で認められたこと、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

76) MedDRA PT で以下に該当する事象

アカシジア、運動過多、精神運動亢進、バリズム、頬舌症候群、舞踏病アテトーゼ、不器用、ジスキネジー、新生児ジスキネジー、食道ジスキネジー、ファンブル、うなづき、オンオフ現象、遅発性ジスキネジー、頸部痙縮、ジストニー、前弯痙縮、不随意性筋収縮、筋固縮、筋痙縮、筋痙直、ミオトニー、項部硬直、眼球回転運動、後弓反張、側反弓、痙笑、斜頸、開口障害、無動、固定姿勢保持困難、アテトーゼ、運動緩慢、歯車様固縮、本態性振戦、錐体外路障害、すくみ現象、加速歩行、筋緊張亢進、運動低下、新生児運動減退、企図振戦、仮面様顔貌、パーキンソン発症、パーキンソン歩行、パーキンソン病安静時振戦、パーキンソンニズム、パーキンソン病、振戦、新生児振戦、舞踏病、ハンチントン舞踏病、筋攣縮、ミオクローヌス、落ち着きのなさ、構語障害、構音障害、眼球回転発作、顔面痙縮、流涎過多、筋骨格硬直、筋緊張、眉間反射異常、瞬目過多、眼瞼痙縮、注視麻痺、舌痙縮、舌の麻痺、弓なり緊張、筋拘縮、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、よだれ、運動障害、兔の口症候群、歩行障害

表 42 国内臨床試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1~4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	281
錐体外路症状関連の有害事象	18 (15.5)	8 (7.0)	14 (12.3)	19 (16.8)	57 (20.3)
主な事象					
アカシジア	8 (6.9)	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)	24 (8.5)
流涎過多	0	1 (0.9)	3 (2.6)	1 (0.9)	4 (1.4)
振戦	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	12 (4.3)
錐体外路障害	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (3.5)	8 (2.8)

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、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 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、プラセボ群で 10.3%（12/116 例）、本剤 1 mg/日群で 6.1%（7/115 例）、2 mg/日群で 12.3%（14/114 例）、4 mg/日群で 8.8%（10/113 例）、331-10-003 試験では 16.7%（47/281 例）であったこと、主な事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、振戦、流涎過多等であったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象が 331-10-002 試験の本剤 1 mg/日群で 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ）に認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度の事象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³¹⁾において報告された悪性症候群関連の有害事象は 300 件（309.2 件/10 万人年）あり、主な事象は振戦 84 件、疲労 78 件等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臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、本剤は非定型抗精神病薬であること並びに国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において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が認められていることを踏まえ、添付文書で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、以上について了承するが、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は、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.2 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、国内臨床試験²⁹⁾における中枢神経系の有害事象⁷⁸⁾の発現状況は表 43 のとおりであり、本剤投与時に浮動性めまい等の発現割合がわずかに高くなる傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して明確な発現割合の上昇は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は 331-10-002 試験のプラセボ群で 4.3%（5/116 例）、本剤 1 mg/日群で 7.0%（8/115 例）、本剤 2 mg/日群で 4.4%（5/114 例）、本剤 4 mg/日群で 3.5%（4/113 例）、331-10-003 試験で 12.1%（34/281 例）に認められたものの、多く認められた事象は統合失調症であったこと、その他の事象はほとんど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、高齢者におけるリスクについて、331-10-003 試験では安全性解析対象集団のうち 10.3%（29/281 例）が 65 歳以上であったことを説明した上で、限られた例数に

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、ジストニー、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

78) MedDRA SOC 「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

おける検討であるが、中枢神経系の有害事象の発現割合は、65歳未満の集団（55.6%（140/252例））と65歳以上の集団（58.6%（17/29例））で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 43 国内臨床試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1~4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	281
中枢神経系の有害事象	54 (46.6)	44 (38.3)	41 (36.0)	41 (36.3)	157 (55.9)
主な事象					
統合失調症	33 (28.4)	27 (23.5)	18 (15.8)	27 (23.9)	63 (22.4)
頭痛	5 (4.3)	8 (7.0)	9 (7.9)	3 (2.7)	22 (7.8)
浮動性めまい	1 (0.9)	0	5 (4.4)	3 (2.7)	8 (2.8)
アカシジア	8 (6.9)	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)	24 (8.5)
傾眠	1 (0.9)	2 (1.7)	3 (2.6)	0	16 (5.7)
振戦	3 (2.6)	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	12 (4.3)
錐体外路障害	2 (1.7)	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (3.5)	8 (2.8)
不眠症	3 (2.6)	3 (2.6)	1 (0.9)	3 (2.7)	17 (6.0)
自殺念慮	2 (1.7)	1 (0.9)	0	1 (0.9)	7 (2.5)

発現例数（発現割合（%））

機構は、国内臨床試験において、転倒等による外傷が認められていることから、浮動性めまい等の中枢神経系の有害事象との関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、331-10-002 試験における転倒・外傷関連の有害事象⁷⁹⁾の発現割合は、プラセボ群で 4.3%（5/116 例）、本剤 1 mg/日群で 7.8%（9/115 例）、2 mg/日群で 4.4%（5/114 例）、4 mg/日群で 8.8%（10/113 例）、331-10-003 試験では 10.7%（30/281 例）であり、主な事象は挫傷であったこと、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。その上で申請者は、331-10-002 試験において転倒・外傷関連の有害事象を発現した被験者のうち、プラセボ群の 20.0%（1/5 例）、本剤 1 mg/日群の 55.6%（5/9 例）、2 mg/日群の 20.0%（1/5 例）、4 mg/日群の 50.0%（5/10 例）、331-10-003 試験の 26.7%（8/30 例）で転倒・外傷関連の有害事象と中枢神経系有害事象が同時期に認められたものの、転倒・外傷関連の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されていることから、現時点で中枢神経系の有害事象との関連性について明確にはなら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³¹⁾において報告された転倒・外傷関連の有害事象は 46 件（47.4 件/10 万人年、うち重篤 20 件）あり、主な事象は転倒 18 件、挫傷 10 件であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による中枢神経系の有害事象及び転倒・外傷の発現リスクが臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、本剤の作用機序並びに国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において中枢神経系の有害事象の発現が認められていることを踏まえ、中枢神経系の有害事象について添付文書で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、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、国内臨床試験で認められた痙攣関連の有害事象⁸⁰⁾は、331-10-002 試験のプラセボ群での 0.9%（1/116 例）のみであったこと、海外第Ⅲ相試験³²⁾ではプラセボ投与集団で 0.3%（1/368 例）、本剤 4 mg/日投与集団で 0.3%（1/364 例）、海外長期投与試験⁵⁸⁾では 0.2%（2/1059 例）に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³¹⁾において報告された痙攣関連の有害事象は 26 件（26.8 件/10 万人年、うち重篤 17 件）あり、主な事象は痙攣発作（24 件、うち重篤 16 件）であったことを説明した。以上より申請者は、一般に非定型抗精神病薬は痙攣閾値を低下させるとされていること

79) MedDRA SMQ 「事故および損傷」に含まれる事象

80) MedDRA SMQ 「痙攣（狭域）」に含まれる事象

も踏まえ、痙攣関連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、本剤による中枢神経系の有害事象、転倒・外傷及び痙攣のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.3 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、331-10-002 試験において血圧及び脈拍数の臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合は表 33 のとおりであり、本剤投与時には収縮期血圧の低下が認められた患者の割合が多かったことを説明した。また申請者は、国内臨床試験²⁹⁾における心血管系の有害事象⁸¹⁾の発現割合は表 44 のとおりであり、本剤投与時には浮動性めまい等の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、重篤な有害事象は 331-10-002 試験の本剤 2 mg/日群で 1/114 例（出血性胃潰瘍）、331-10-003 試験で 1/281 例（胃腸出血）に認められたものの、ほとんどが軽度又は中等度の事象であ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³¹⁾において報告された心血管系の有害事象は 288 件（296.9 件/10 万人年）あり、主な事象は浮動性めまい 61 件等であったことを説明した。

表 44 国内臨床試験における心血管系の有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1~4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	281
心血管系の有害事象	13 (11.2)	9 (7.8)	21 (18.4)	15 (13.3)	46 (16.4)
主な事象					
浮動性めまい	1 (0.9)	0	5 (4.4)	3 (2.7)	8 (2.8)
挫傷	2 (1.7)	4 (3.5)	3 (2.6)	5 (4.4)	10 (3.6)
心電図 QT 延長	3 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.8)	4 (1.4)
高血圧	1 (0.9)	0	1 (0.9)	0	6 (2.1)

発現例数（発現割合 (%)）

機構は、本剤投与による血栓塞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、国内臨床試験²⁹⁾において認められた血栓塞栓症に関連する有害事象⁸²⁾は、331-10-002 試験の本剤 2 mg/日群で肺塞栓症・深部静脈血栓症が 1 例で認められたこと、海外第Ⅲ相試験³²⁾では本剤 0.25 mg/日群で急性心筋梗塞及び脳虚血が各 1 例に認められたことを説明した上で、331-10-002 試験で認められた肺塞栓症及び深部静脈血栓症については治験薬との因果関係が否定されていないことを説明した。また申請者は、海外製造販売後安全性情報³¹⁾において報告された血栓塞栓症に関連する有害事象は 13 件（13.4 件/10 万人年）認められ、主な事象は脳血管発作（7 件、いずれも重篤）、血栓症（2 件、いずれも非重篤）であったこと、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。

以上より申請者は、起立性低血圧等の心血管系の有害事象及び血栓塞栓症の発現リスクについて、浮動性めまいを除いて現時点では本剤による明確な影響は認められていないものの、本剤の作用機序及び海外製造販売後安全性情報における心血管系の有害事象及び血栓塞栓症の報告状況を踏まえ、添付文書で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、以上について了承するが、心血管系の有害事象及び血栓塞栓症のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

81) 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

82) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓」に含まれる事象

7.R.3.4 消化器系有害事象について

機構は、本剤による消化器系有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験²⁹⁾における消化器系有害事象⁸³⁾の発現状況は表 45 のとおりであり、本剤投与により悪心、嘔吐の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったこと、投与中止に至った有害事象は 331-10-002 試験のプラセボ群における悪心 1 例及び 331-10-003 試験の胃腸出血のみであったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による消化器系有害事象の発現リスクについて、現時点では本剤による明確な影響は認められていないものの、本剤の作用機序を踏まえ、麻痺性イレウスについて添付文書で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。

表 45 国内臨床試験における消化器系有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1~4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	281
消化器系有害事象	31 (26.7)	30 (26.1)	31 (27.2)	32 (28.3)	87 (31.0)
主な事象					
便秘	9 (7.8)	8 (7.0)	8 (7.0)	7 (6.2)	13 (4.6)
悪心	2 (1.7)	4 (3.5)	6 (5.3)	3 (2.7)	10 (3.6)
嘔吐	4 (3.4)	7 (6.1)	5 (4.4)	8 (7.1)	7 (2.5)
下痢	2 (1.7)	4 (3.5)	3 (2.6)	6 (5.3)	13 (4.6)
齲歯	1 (0.9)	6 (5.2)	0	4 (3.5)	11 (3.9)

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、以上について了承するが、消化器系有害事象及び麻痺性イレウスのリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5 体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常について

7.R.3.5.1 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。

申請者は、国内臨床試験²⁹⁾の併合成績における本剤投与時の体重の変化量について、331-10-002 試験のプラセボ群 (331-10-003 試験の投与開始時を基点) で 52 週後に 2.68 ± 6.39 kg (9 例)、本剤群 (331-10-002 試験の投与開始時を基点) で 58 週後に 4.19 ± 6.85 kg (32 例)、331-10-003 試験の新規例で 56 週後に 0.64 ± 4.99 kg (109 例) であり、投与期間に応じて体重が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、国内臨床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 46) を提示し、7%以上体重が増加した被験者の割合は本剤投与集団で増加する傾向が認められたことを説明した。

表 46 国内臨床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

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1~4 mg/日
評価例数	115	113	114	111	281
+7%以上	1 (0.9)	3 (2.7)	6 (5.3)	3 (2.7)	46 (6.4)
+0%以上、+7%未満	26 (22.6)	42 (37.2)	46 (40.4)	32 (28.8)	109 (38.8)
-7%以上、+0%未満	77 (67.0)	58 (51.3)	53 (46.5)	72 (64.9)	102 (36.3)
-7%未満	7 (6.1)	7 (6.2)	4 (3.5)	2 (1.8)	20 (7.1)

該当例数 (割合 (%))

83) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

その上で申請者は、本剤投与による体重増加について、他の抗精神病薬と比較したメタアナリシスでは、アセナピン、アリピプラゾール、オランザピン及びパリペリドンと比較して体重増加のリスクが明確に高くなる傾向は認められなかったこと（Clin Schizophr Relat Psychoses 2016; 9: 177-86）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ことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤による体重増加について、添付文書で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、以上について了承するが、体重増加のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.5.2 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、国内臨床試験²⁹⁾における空腹時血糖及び HbA1c のベースラインからの変化量について、いずれの投与群でも大きな変動は認められなかったことを説明した上で、空腹時血糖及び HbA1c が基準値範囲内から高値に変化した被験者の割合は表 47 のとおりであり、331-10-003 試験において本剤投与時に空腹時血糖及び HbA1c が基準値を超えた被験者が認められたことを説明した。

表 47 国内臨床試験における空腹時血糖及び HbA1c が基準値範囲内から高値に変化した被験者の割合

	331-10-002 試験			331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群
空腹時血糖 (基準値: 70~<100 mg/dL)	2/79 (2.5)	1/73 (1.4)	1/89 (1.1)	0/75 (0)
HbA1c (基準値: 4.6~6.1% (NGSP 値))	0/107 (0)	0/106 (0)	0/111 (0)	0/103 (0)

空腹時血糖: 試験期間中に高値 (126 mg/dL) 以上であった被験者数 / ベースラインにおいて基準値範囲内であった被験者数 (割合 (%))

HbA1c: 試験期間中に基準値の上限を上回った被験者数 / ベースラインにおいて基準値範囲内であった被験者数 (割合 (%))

次に申請者は、国内臨床試験における耐糖能異常関連の有害事象⁸⁴⁾の発現状況は表 48 のとおりであり、331-10-002 試験の本剤 1 mg/日群における血中ブドウ糖増加 1 例、並びに 331-10-003 試験における糖尿病及び 2 型糖尿病については治験薬との因果関係が否定されていないことを説明した。また申請者は、海外第Ⅲ相試験³²⁾における耐糖能異常関連の有害事象の発現割合について、プラセボ群と本剤各群の間で大きな差異は認められなかったこと、海外長期投与試験⁵⁸⁾では 2.0% (21/1059 例) で発現が認められ、主な事象は 2 型糖尿病 0.8% (9/1059 例)、血中ブドウ糖増加 0.4% (4/1059 例) 等であ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³¹⁾において報告された耐糖能異常関連の有害事象は 43 件 (44.3 件/10 万人年、うち重篤 9 件) 認められ、認められた事象は血中ブドウ糖増加 32 件、糖尿病 4 件、血中ブドウ糖異常 3 件、2 型糖尿病 2 件、糖尿病性ケトアシドーシス及びグリコヘモグロビン増加各 1 件であったこと、ほとんどの事象で本剤との因果関係は否定されていないことを説明した。

84) MedDRA PT で以下に該当する事象

血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖増加、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、耐糖能低下、耐糖能障害、ブドウ糖負荷試験異常、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、グリコヘモグロビン増加、高血糖、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン必要量の増加、インスリン耐性試験異常、ケトン尿、1 型糖尿病、2 型糖尿病、高浸透圧を伴う糖尿病、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、尿中ブドウ糖陽性、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、インスリン抵抗性症候群、インスリン必要 2 型糖尿病、ケトアシドーシス、ケトシス、代謝症候群、尿中ケトン陽性

表 48 国内臨床試験における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1～4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	281
耐糖能異常関連の有害事象	3 (2.6)	1 (0.9)	0	0	3 (1.1)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.9)	0	0	0
尿中ケトン体陽性	2 (1.7)	0	0	0	1 (0.4)
糖尿病	0	0	0	0	1 (0.4)
2型糖尿病	0	0	0	0	1 (0.4)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.9)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

機構は、本剤における耐糖能異常のリスクについて、他の非定型抗精神病薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外プラセボ対照試験（参考 CTD 5.3.5.1-06: 14644A 試験）⁸⁵⁾における耐糖能異常関連の有害事象の発現割合はプラセボ群で 0.6%（1/161 例）、本剤 2～4 mg/日群で 0.7%（1/150 例）、クエチアピン 400～800 mg/日群で 1.3%（2/153 例）であり、クエチア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。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のリスク並びに注意喚起内容の適切性について、以下のとおり説明した。

- 非定型抗精神病薬のうち、本薬と同様の薬理作用を有するオランザピン及びクエチアピンは、他の抗精神病薬と比較して耐糖能異常の発現リスクが高いとされており（World J Biol Psychiatry 2012; 13: 318-78、CNS Drugs 2012; 26: 733-59）、本邦の添付文書でも、糖尿病の患者及び糖尿病の既往歴のある患者を禁忌とするとともに、警告欄において血糖値モニタリング並びに患者及びその家族への説明の必要性について注意喚起されている。
- 非定型抗精神病薬のうちアリピプラゾールは、初回承認申請時において、海外臨床試験成績及び製造販売後安全性情報からは耐糖能に与える影響は大きくないと考えられたものの、血糖値及び HbA1c の体系的な評価結果が得られていなかったこと、オランザピン及びクエチアピンにおける注意喚起の状況等を踏まえ、注意喚起内容を見直すよう医薬品部会で指摘されたこと（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/txt/s1013-2.txt>（最終確認日：平成 29 年 10 月 2 日））を踏まえ、予防的な措置として警告欄に血糖値モニタリング並びに患者及びその家族への説明の必要性についてオランザピン等と類似した注意喚起を記載している。しかしながら、糖尿病の患者及び糖尿病の既往歴のある患者は禁忌とされておらず、上記の公表文献等においてもアリピプラゾールの耐糖能異常のリスクが他の非定型抗精神病薬（オランザピン及びクエチアピンを除く）と比較して明確に高いとはされていない。アリピプラゾールの海外添付文書における注意喚起内容も、他の非定型抗精神病薬と同様である。
- 本薬の国内外臨床試験成績及び海外製造販売後安全性情報を踏まえると、他の非定型抗精神病薬（オランザピン及びクエチアピンを除く）と比較して耐糖能異常のリスクは高くないと考えられるため、添付文書では他の非定型抗精神病薬と同様に警告欄は設定せず、慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用の項で注意喚起を行うことが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤長期投与時には、空腹時血糖及び HbA1c が異常高値となった患者が一定数存在すること、国内外臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において本剤との因果関係が否定できない耐糖能異常関連の

85) DSM-IV-TR より統合失調症と診断された外国人患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態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 2～4 mg/日群、クエチアピン 400～800 mg/日群が設定され、1 日 1 回 6 週間投与することと設定された。

有害事象の発現が認められていることを踏まえると、本剤は一定の耐糖能異常のリスクを有する。現時点で、本剤と他の抗精神病薬の耐糖能異常のリスクについて検討されたメタアナリシスの結果等は提示されておらず、リスクの差異について結論付けることは困難であるが、申請者の説明を踏まえると、少なくとも他の非定型抗精神病薬と同様に慎重投与、重要な基本的注意及び重大な副作用の項で注意喚起を行う必要がある。なお、注意喚起の適切性については専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。また、耐糖能異常のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.5.3 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、331-10-002 試験における脂質代謝異常関連の有害事象⁸⁶⁾の発現割合は、本剤 2 mg/日群で 1.8% (2/114 例；血中トリグリセリド増加 2 例)、331-10-003 試験では 1.4% (4/281 例；脂肪肝、血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症及び脂質異常症各 1 例) であり、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、海外第Ⅲ相試験³²⁾では本剤 2 mg/日群で 0.8% (3/368 例；血中トリグリセリド増加 3 例)、本剤 4 mg/日群で 0.5% (2/364 例；脂肪肝及び高トリグリセリド血症各 1 例) に認められ、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。さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報³¹⁾において報告された脂質代謝異常関連の有害事象は 13 件 (13.4 件/10 万人年、うち重篤 1 件) 認められたことを説明した上で、本剤は非定型抗精神病薬であることを踏まえ、脂質代謝異常について添付文書で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、以上について了承するが、脂質代謝異常のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.6 高プロラクチン血症について

機構は、本剤による高プロラクチン血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、331-10-002 試験において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⁸⁷⁾は、プラセボ群で 19.8% (18/91 例)、本剤 1 mg/日群で 16.1% (15/93 例)、2 mg/日群で 13.5% (12/89 例)、4 mg/日群で 16.7% (15/90 例)、331-10-003 試験で 23.2% (51/220 例) であり、プラセボ群と本剤群で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、331-10-002 試験における高プロラクチン血症関連の有害事象⁸⁸⁾の発現割合は、プラセボ群で 3.4% (4/116 例)、本剤 1 mg/日群で 0.9% (1/115 例)、2 mg/日群で 2.6% (3/114 例)、4 mg/日群で 8.0% (9/113 例)、331-10-003 試験で 5.3% (15/281 例) であり、主な事象は血中プロラクチン増加であったこと、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、現時点では本剤による明確な影響は認められていないことから、本剤による高プロラクチン血症について、他の多くの非定型抗精神病薬と同様に添付文書での注意喚起は不要と考えることを説明した。

86) MedDRA HLGT 「脂質代謝障害」及び「脂質検査」に含まれる事象

87) 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、基準値は、男性: 3.58~12.78 ng/mL、女性: 6.12~30.54 ng/mL。

88) MedDRA PT で以下に該当する事象

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

機構は、以上について了承するが、高プロラクチン血症のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.7 自殺関連事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.3.7.1 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、国内外臨床試験における自殺関連の有害事象⁸⁹⁾の発現割合は、331-10-002 試験のプラセボ群で 1.7% (2/116 例；自殺念慮 2 例)、本剤 1 mg/日群で 1.7% (2/115 例；自殺念慮及び自傷行動各 1 例)、2 mg/日群で 0.9% (1/114 例；故意の自傷行為 1 例)、4 mg/日群で 0.9% (1/113 例；自殺念慮 1 例)、331-10-003 試験では 4.3% (12/281 例；自殺念慮 7 例、自傷行動 3 例、故意の自傷行為 2 例)であったこと、また、海外第Ⅲ相試験³²⁾ではプラセボ群で 0.3% (1/368 例；自殺念慮 1 例)、本剤 1 mg/日群で 1.7% (2/120 例；故意の自傷行為及び自殺念慮各 1 例)、4 mg/日群で 0.3% (1/364 例；自殺念慮 1 例)、海外長期投与試験⁵⁸⁾では 0.8% (8/1059 例；自殺念慮 6 例、自殺既遂及び自殺企図各 1 例)であったこと、このうち海外第Ⅲ相試験の本剤 4 mg/日群で認められた自殺念慮については、治験薬との因果関係が否定されていない⁶⁵⁾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³¹⁾において報告された自殺関連の有害事象は 82 件 (84.5 件/10 万人年、うち重篤 68 件)認められ、主な事象は自殺念慮 50 件、自殺行為 8 件、自殺既遂 7 件、自殺企図 7 件、故意の自傷行為 5 件等であったことを説明した。

その上で申請者は、本剤と他の非定型抗精神病薬の自殺リスクについて比較検討した公表文献は見当たらなかったものの、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、添付文書で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。

7.R.3.7.2 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、国内臨床試験²⁹⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象⁹⁰⁾の発現状況は表 49 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、高度な事象は 331-10-002 試験の本剤 4 mg/日群における窒息 1 例、331-10-003 試験における衝動行為 1 例であ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³¹⁾において報告された敵意・攻撃性関連の有害事象は 294 件 (303.1 件/10 万人年)認められ、主な事象は激越 54 件、躁病 45 件、易刺激性 34 件、怒り 31 件等であったことを説明した。

89) MedDRA PT で以下に該当する事象

自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、企図的過量投与、故意の自傷行為、自傷行動、自傷念慮、自殺行為、自殺念慮、自殺企図、故意の中毒

90) MedDRA SMQ 「敵意／攻撃性（広域）」に含まれる事象

表 49 国内臨床試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	331-10-002 試験				331-10-003 試験
	プラセボ群	本剤 1 mg/日群	本剤 2 mg/日群	本剤 4 mg/日群	本剤 1～4 mg/日
評価例数	116	115	114	113	281
敵意・攻撃性関連の有害事象	4 (3.4)	0	1 (0.9)	4 (3.5)	1 (0.4)
裂傷	2 (1.7)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	0
精神運動亢進	1 (0.9)	0	0	2 (1.8)	0
窒息	0	0	0	1 (0.9)	0
易刺激性	1 (0.9)	0	0	0	0
衝動行為	0	0	0	0	1 (0.4)

発現例数（発現割合 (%)）

以上を踏まえ申請者は、本剤による敵意・攻撃性関連のリスクについて、現時点では明確なリスクは示唆されていないこと、本剤は非定型抗精神病薬であることを踏まえ、添付文書で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、以上について了承するが、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リスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.3.8 血液障害について

機構は、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、331-10-002 試験における血液障害関連の有害事象⁹¹⁾の発現割合は、プラセボ群で 5.2% (6/116 例；白血球数増加 3 例、好中球数減少、血小板数減少及び白血球数減少各 1 例)、本剤 1 mg/日群で 1.7% (2/115 例；好酸球増加症及び血小板数減少各 1 例)、2 mg/日群で 0.9% (1/114 例、血小板数減少 1 例)、4 mg/日群で 1.8% (2/113 例；白血球数増加 2 例、好中球数増加 1 例)、331-10-003 試験では 4.3% (12/281 例；主な事象は白血球数増加 3 例、高ビリルビン血症、活性化部分トロンボプラスチン時間延長及び白血球数減少各 2 例等)であったことを説明し、プラセボ群と比較して本剤群で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、海外製造販売後安全性情報³¹⁾において報告された血液障害関連の有害事象は 14 件 (14.4 件/10 万人年)認められ、主な事象は好中球数減少及び白血球数減少各 2 件等であったことを説明した。以上より申請者は、本剤による血液障害関連の有害事象について、現時点では明確なリスクは示唆されていないものの、本剤の作用機序及び海外製造販売後安全性情報における血液障害の報告状況を踏まえ、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、本剤による血液障害のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

なお機構は、その他の本剤の安全性について、特段の問題はないものと判断した。

7.R.4 効能・効果について

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。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 開始用量及び漸増方法について

91) 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、本剤の開始用量及び漸増方法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、海外後期第Ⅱ相試験⁹²⁾（参考 CTD 5.3.5.1-05: 331-07-203 試験）において、開始用量からの漸増を設定せずに目標用量（最大 5 mg/日）を初回投与時から投与したところ、投与後 8 日以降と比較して投与後 7 日以内で悪心及び嘔吐の発現割合が高かったこと、一般に非定型抗精神病薬では、消化器系有害事象、起立性低血圧等が投与初期に発現しやすいとされていることを踏まえ、本剤においても開始用量からの漸増が必要と考えたことを説明した。また申請者は、331-07-203 試験の 1.0±0.5 mg/日群において 1.0 mg からの減量を必要とした被験者は 2.2% (2/89 例) とわずかであったことを踏まえ、開始用量については 1 mg/日が適切と考えたこと、また、漸増方法については、1 週間以内に目標用量まで漸増できることが適切と考えたことから、3～4 日以上の間隔を開けて増量することが適切と考えたことを説明した。したがって申請者は、開始用量を 1 mg/日、漸増方法を投与後 5 日以降に本剤 2 mg/日、投与後 8 日以降に本剤 4 mg/日を投与すると設定して海外第Ⅲ相試験³²⁾及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験）を実施したことを説明した。

その上で申請者は、331-10-002 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 50 のとおりであり、投与後 1～4 日に認められた全有害事象、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はプラセボ群と本剤群で大きく異ならなかったこと、海外第Ⅲ相試験³²⁾についても同様であったことから、開始用量を 1 mg/日と設定することで安全性上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。また申請者は、本剤 2 mg/日への増量が行われた投与後 5～8 日では、投与中止に至った有害事象の発現割合がプラセボ群及び本剤 1 mg/日群と比較して本剤 2 及び 4 mg/日群で多い傾向が認められたことを説明した上で、投与後 5～8 日に本剤 2 及び 4 mg/日群で認められた中止に至った有害事象はすべて統合失調症であり、プラセボ群及び本剤 1 mg/日群においても認められていること、海外第Ⅲ相試験³²⁾では投与後 5～8 日に本剤 2 及び 4 mg/日群で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が高くなる傾向は認められなかったことから、設定された漸増方法に安全性上の大きな問題はないと考えることを説明した。

表 50 331-10-002 試験における発現時期別の有害事象の発現状況

		投与後 1～4 日	投与後 5～8 日	投与後 9 日以降
すべての有害事象	プラセボ群	12.9 (15/116)	21.8 (24/110)	36.6 (37/101)
	本剤 1 mg/日群	9.6 (11/115)	18.7 (20/107)	41.0 (41/100)
	本剤 2 mg/日群	9.6 (11/114)	11.4 (13/114)	41.5 (44/106)
	本剤 4 mg/日群	15.9 (18/113)	17.9 (19/106)	27.0 (27/100)
重篤な有害事象	プラセボ群	0.9 (1/116)	0 (0/110)	3.0 (3/101)
	本剤 1 mg/日群	1.7 (2/115)	0.9 (1/107)	4.0 (4/100)
	本剤 2 mg/日群	0.9 (1/114)	0 (0/114)	1.9 (2/106)
	本剤 4 mg/日群	0.9 (1/113)	0 (0/106)	3.0 (3/100)
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	5.2 (6/116)	1.8 (2/110)	11.9 (12/101)
	本剤 1 mg/日群	5.2 (6/115)	2.8 (3/107)	10.0 (10/100)
	本剤 2 mg/日群	0.9 (1/114)	3.5 (4/114)	6.6 (7/106)
	本剤 4 mg/日群	3.5 (4/113)	4.7 (5/106)	8.0 (8/100)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤の開始用量を 1 mg/日とし、4 日以上の間隔をあけて増量すると設定することは適切と考えることを説明した。

7.R.5.2 維持用量及び最高用量について

機構は、331-10-002 試験及び海外第Ⅲ相試験³²⁾における用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

92) DSM-IV-TR により統合失調症と診断された外国人患者を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態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 0.25 mg/日群、本剤 1.0±0.5 mg/日群、2.5±0.5 mg/日群、5.0±1.0 mg/日群及びアリピプラゾール 15±5 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。

申請者は、331-07-203 試験では、主要評価項目である投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、本剤 1.0±0.5 mg/日群、本剤 2.5±0.5 mg/日群及び本剤 5.0±1.0 mg/日群のいずれにおいてもプラセボ群と比較して統計学的な有意差は認められなかったものの、いずれの本剤投与群においてもアリピプラゾール 15±5 mg 群と同程度の有効性が認められたことから、本剤の最小有効用量は 1.0±0.5 mg/日程度と想定したことを説明した。また申請者は、331-07-203 試験ではアカシジア、傾眠及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が用量依存的に認められ、本剤 5.0±1.0 mg/日群の 5.0 又は 6.0 mg/日投与時には有害事象の発現割合が特に増加する傾向が認められたことを踏まえ、本剤の臨床最高用量は 4 mg/日程度と想定したことを説明した。以上より申請者は、331-10-002 試験及び海外第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験) では本剤 1、2 及び 4 mg/日群を、海外第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1-03: CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231 試験) では本剤 0.25、2 及び 4 mg/日群をそれぞれ設定したことを説明した。

機構は、331-10-002 試験における本剤各群の有効性を踏まえて、維持用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、331-10-002 試験の主要評価項目である投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (表 32) について、本剤 2 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が示されており、海外第Ⅲ相試験³²⁾の本剤群 (表 34、表 35) と比較しても遜色のない結果が得られた一方で、本剤 4 mg/日群については、プラセボに対する優越性が示されなかったことを説明した。また申請者は、331-10-002 試験において副次評価項目として設定されていた CGI-S、CGI-I、反応例の割合⁷³⁾ は表 51 のとおりであり、CGI-S 及び CGI-I については本剤 2 mg/日群で海外第Ⅲ相試験³²⁾ (表 37) と遜色のない結果であったこと、本剤 4 mg/日群については有効性を示唆する結果は得られなかったことを説明した。

表 51 331-10-002 試験における CGI-S、CGI-I、反応例の割合 (有効性解析対象集団)

	CGI-S		CGI-I		反応例の割合 (%)	
	投与後 6 週までの変化量 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]	投与後 6 週の測定値 ^{b)}	群間差 [95%信頼区間]	割合 ^{c)}	相対リスク [95%信頼区間]
プラセボ群	-0.57 ± 0.11	-	3.83 ± 1.49	-	20.35 (23/113)	-
本剤 1 mg/日群	-0.52 ± 0.11	0.04 [-0.27, 0.36]	3.90 ± 1.32	0.07 [-0.30, 0.44]	16.07 (18/112)	0.79 [0.45, 1.38]
本剤 2 mg/日群	-0.85 ± 0.11	-0.28 [-0.58, 0.03]	3.49 ± 1.30	-0.35 [-0.71, 0.02]	25.66 (29/113)	1.26 [0.78, 2.04]
本剤 4 mg/日群	-0.62 ± 0.11	-0.05 [-0.37, 0.26]	3.78 ± 1.33	-0.05 [-0.43, 0.32]	24.77 (27/109)	1.22 [0.75, 1.99]

a) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM (分散共分散構造は Unstructured) に基づく。

b) 平均値±標準偏差 (評価例数)、LOCF

c) 割合 (該当例数/評価例数)

さらに申請者は、日本人統合失調症患者における本剤 4 mg/日の有効性について、以下の検討を行ったものの、本剤 4 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なかった理由については明確にならなかったことを説明した。

- 331-10-002 試験に組み入れられた患者の背景、前治療抗精神病薬及び併用薬⁹³⁾の投与群間での偏りについて検討した結果、本剤 4 mg/日群ではベースライン時の PANSS 合計スコアが 120 以上の患者の割合が少ない傾向が認められた (プラセボ群 14.2% (16/113 例)、本剤 1 mg/日群 13.4% (15/112 例)、2 mg/日群 8.0% (9/113 例)、4 mg/日群 5.5% (6/109 例))。一般に、ベースライン値が大きいほど治療介入後の変化量は大きくなることから、ベースライン時の PANSS 合計スコアが 120 以上の患者の分布の差異が有効性に影響した可能性が考えられる。しかしながら、本剤 2 mg/日群でも当該患者集団の割合は低かったものの、本剤 2 mg/日群ではプラセボ群との統計学的な有意差が認め

93) 経ロベンゾジアゼピン類 (ロラゼパム、ジアゼパム) の激越、不眠に対するレスキュー投与、非ベンゾジアゼピン系睡眠補助剤 (ゾルピデム、ゾピクロン、エソゾピクロン) の投与が可能とされた。

られており、ベースライン時の PANSS 合計スコアの群間での偏りによる有効性評価への影響については明確にならなかった。その他の患者背景等については、投与群間で偏りは認められなかった。

- 本邦の医療現場では、海外と比較して抗精神病薬の多剤大量療法が行われている患者が一定数存在している。331-10-002 試験及び海外第Ⅲ相試験³²⁾では前治療抗精神病薬の種類及び用量に上限を規定していなかったため、抗精神病薬の多剤大量投与による前治療を受けていた被験者の影響について検討を行った。統合失調症薬物療法ガイドライン（統合失調症 薬物治療ガイドライン 第1版. 医学書院; 2016. p63-7、統合失調症治療の新たなストラテジー. 先端医学社; 2011. p190-7、Br J Clin Pharmacol 2009; 67: 110-7、Br J Psychiatry 2005; 187: 243-7）、治療抵抗性統合失調症の定義等を参考に申請者が定義した「前治療抗精神病薬多剤大量投与例」⁹⁴⁾への該当の有無別に、331-10-002 試験の投与後6週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について部分集団解析（表52）を実施したところ、本剤4 mg/日群の「前治療抗精神病薬多剤大量投与例」ではプラセボ群と比較して症状が悪化する傾向が認められた。当該患者集団では、前治療薬の washout の影響を受けやすい可能性、多剤大量投与の原因により前治療薬減量後の経過が異なる可能性が想定されるため、薬効評価には適していない当該患者集団により試験成績に影響が生じた可能性が考えられた。しかしながら、331-10-002 試験の本剤2 mg/日群では「前治療抗精神病薬多剤大量投与例」においても症状改善が認められており、「前治療抗精神病薬多剤大量投与例」の本剤の有効性評価への影響については明確にならなかった。なお、海外第Ⅲ相試験では、多剤大量投与を受けていた被験者が少数であったため、抗精神病薬の多剤大量投与の有無が本剤の有効性に及ぼした影響を検討することは困難であった。

表52 331-10-002 試験における「前治療抗精神病薬多剤大量投与例」への該当の有無別の投与後6週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、MMRM)

「前治療抗精神病薬多剤大量投与例」への該当性	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1 mg/日群	本剤2 mg/日群	本剤4 mg/日群	本剤1 mg/日群	本剤2 mg/日群	本剤4 mg/日群
非該当	-7.44±2.13 (67)	-7.66±2.15 (67)	-15.16±2.03 (76)	-13.64±2.18 (64)	-0.22 [-6.20, 5.76]	-7.72 [-13.52, -1.92]	-6.21 [-12.22, -0.19]
該当	2.41±16.74 (3)	-11.93±9.60 (6)	-10.45±10.23 (5)	7.75±14.02 (4)	-14.34 [-60.16, 31.49]	-12.86 [-63.42, 37.70]	5.34 [-49.86, 60.55]

a) 最小二乗平均値±標準誤差（評価例数）

b) 本剤群－プラセボ群 [95%信頼区間]、投与群、時期及び投与群と時期の交互作用を固定効果、ベースライン値及びベースライン値と時期の交互作用を共変量とした MMRM（分散共分散構造は Unstructured）に基づく

以上を踏まえ申請者は、本剤1 mg/日の有効性は331-10-002 試験及び331-10-230 試験において認められていないこと、日本人統合失調症患者における本剤4 mg/日の有効性は明確になっていないことから、本剤の維持用量及び最高用量はいずれも2 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の維持用量及び最高用量がいずれも2 mg/日と設定された場合、本剤1 mg/日では有効性を示唆する成績は得られていないことから、本剤の維持投与時には2 mg/日のみで投与が行われることになると考えられるが、本邦における統合失調症の治療ガイドラインの記載等も踏まえ、症状に応じた用量調節を行えない本剤を上市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、国内の統合失調症治療ガイドライン（統合失調症 薬物治療ガイドライン 第1版. 医学書院; 2016）では、抗精神病薬の効果が不十分な場合、増量する余地があり、忍容性に問題がなければ増量することが推奨されていること、既存の抗精神病薬はいずれも維持用量～最高用量の範囲内で複数用量

94) 以下のいずれかの基準を満たす被験者

- 同意取得30日前から入院日前日までの期間に3種類以上の抗精神病薬が投与されており、うち2種類以上の抗精神病薬それぞれについてクロルプロマジン換算で600 mg/日以上用量で投与されていた被験者
- 同意取得30日前から入院日前日までの期間に3種類以上の抗精神病薬が投与されており、各薬剤のクロルプロマジン換算投与量の和が1000 mg/日以上であった被験者

を選択可能であり、低用量で効果不十分な場合には増量が検討されているものと考えられることを説明した。その上で申請者は、本剤の維持用量及び最高用量を 2 mg/日と設定し、症状に応じた用量調節を行えない本剤を上市することの適切性について国内の医学専門家の意見を聴取したところ、以下の見解が得られたことから、本剤の用法・用量については臨床上大きな問題はなく、医療現場の大きな混乱も想定されないと考えることを説明した。

- 現在までに得られたデータを踏まえると、本剤の維持用量及び最高用量を 2 mg/日と設定して上市することに大きな問題はない。
- 主に外来で管理可能な患者、統合失調症の初発の患者、維持期の患者等における薬物療法では、用量調節を必要としないことが多いため、2 mg/日の 1 用量のみでも十分である。
- 抗精神病薬の用量反応性には患者間で差があり、患者毎の至適用量幅はそれほど広くない。したがって、抗精神病薬による薬物療法において、必ずしも各薬剤を最高用量まで増量する必要性は高くなく、本剤の維持用量及び最高用量を 2 mg/日と設定して上市することに大きな問題はない。
- 維持用量を 1 用量とすることで、患者にとって不要な増量を抑制できる。
- 本剤 2 mg/日で十分な効果が得られない場合、患者によっては本剤 4 mg/日で有効性が認められる可能性があるため、一部の医師が誤って本剤 2 mg/日超の投与を行ってしまう可能性は想定される。

以上を踏まえ申請者は、申請用法・用量の記載について、漸増方法が明確になるよう、以下のように整備することが適切と考えることを説明した。

[用法・用量 (変更案)]

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から開始し、その後、維持用量として 1 日 1 回 2 mg を経口投与する。なお、増量は 4 日以上の間隔をあけて行うこと。

機構は、以下のように考える。

提示された国内外臨床試験成績等から、本剤 1 mg/日を開始用量と設定すること、4 日以上の間隔をあけて増量することに大きな問題はない。また、維持用量及び最高用量について、①331-10-002 試験において本剤 2 mg/日の有効性が示されていること、②本剤 4 mg/日の有効性については副次評価項目、部分集団解析の結果等を踏まえても有効性が期待できるとはいえないこと、③申請者が本邦の医学専門家に聴取した意見から、本剤の維持用量及び最高用量を 2 mg/日と設定し、症状に応じた用量調節を行うことができない本剤を上市した場合であっても、臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えられることを踏まえると、現時点では、本剤 2 mg/日を維持用量及び最高用量に位置付けることは可能である。なお、申請者による意見聴取において医学専門家からも指摘されているように、一部の医師が誤って本剤 2 mg/日超を処方してしまう可能性は否定できないことから、本剤の用法・用量及び 331-10-002 試験の成績については十分に情報提供を行う必要があり、製造販売後に本邦の医療現場において本剤 4 mg/日への増量が強く希望される場合には、本剤 4 mg/日を用法・用量に追加するための開発を積極的に検討することが適切である。なお、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。

7.R.6 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付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、国内外の統合失調症の治療ガイドライン⁹⁵⁾では、定型抗精神病薬と比較して錐体外路症状等の有害事象が軽減された非定型抗精神病薬が第一選択薬に位置付けられていることを説明した。また申請者は、本剤は米国における承認が2015年であり、欧州では現在審査中であることから、本剤の臨床的位置付けについて記載されたガイドライン等は海外においても確認できなかったことを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験）において、本剤 2 mg/日群とプラセボとの間に統計学的な有意差が認められ、安全性上も大きな問題は認められなかったことを踏まえると、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、治療の選択肢のひとつを提供するものとする。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

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、錐体外路症状、悪性症候群、中枢神経系の有害事象、転倒・外傷、痙攣、心血管系の有害事象、血栓塞栓症、消化器系有害事象、麻痺性イレウス、体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常、高プロラクチン血症、QT/QTc 間隔延長作用及び催不整脈作用関連の有害事象、皮膚関連の有害事象、自殺関連事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、血液障害のリスク、本薬の蓄積が認められた組織・器官（眼、肝臓、副腎）における安全性、患者背景及び前治療薬が本剤の有効性に及ぼす影響、CYP2D6 遺伝子型別の安全性及び有効性、CYP3A4 及び/又は CYP2D6 阻害剤併用時の安全性、肝機能障害患者及び腎機能障害患者における安全性について、製造販売後に適切な医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

なお機構は、これらの製造販売後における検討事項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。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 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、治験依頼者の担当者が症例報告書の変更又は修正を行っていたが、治験責任医師は症例報告書の一部の変更又は修正を確認できない状況であったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 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（CTD 5.3.5.1-01、CTD 5.3.5.1-03、CTD 5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請

95) Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia, Second Edition. American Psychiatric Association; 2004.、GUIDELINE WATCH (SEPTEMBER 2009): PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SHIZPPHRENIA. American Psychiatric Association; 2009.、World J Biol Psychiatry 2012; 13: 318-78、World J Biol Psychiatry 2013; 14: 2-44、J Clin Psychiatry 2003; 64 (Suppl 12): 1-100、統合失調症治療ガイドライン 第2版. 医学書院; 2009. p47-120、統合失調症 薬物治療ガイドライン 第1版. 医学書院; 2016.

資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬及び前治療薬のウォッシュアウトに係る規定の不遵守）

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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治療選択肢のひとつを提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の有効性、用法・用量及び製造販売後の検討事項の適切性等については専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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 29 年 11 月 16 日

申請品目

[販 売 名] レキサルティ錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] ブレクスピプラゾール
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 1 月 6 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員に支持された。

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。

1.1 本剤の臨床データパッケージについて

提示された臨床試験成績を踏まえると、日本人と外国人で本剤 2 mg/日に対する反応性が大きく異なる可能性は示唆されていないことから、本剤の本邦における維持用量及び最高用量が 2 mg/日と設定されるのであれば、再度国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01: 331-10-002 試験) と同様の臨床試験を追加実施する意義は低く、現在までに得られている臨床試験成績を用いて臨床データパッケージを構築し、331-10-002 試験を本邦における検証的試験と位置付けて日本人統合失調症患者における有効性及び安全性を評価することは可能との機構の考え (審査報告 (1) 7.R.1 参照) は、専門委員に支持された。

なお、本剤の臨床データパッケージにおいて主要な臨床試験となる海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-02: 331-10-230 試験及び CTD 5.3.5.1-03: 331-10-231 試験) の利用可能性については、参加国を明確にした上で検討すべきであるとの意見が専門委員から示された。この点について、331-10-230 試験はロシア、米国等 8 の国又は地域⁹⁶⁾で実施されており、ロシア (39.5% (266/674 例)) 及び米国 (36.1% (243/674 例)) の患者が多数を占めたこと、331-10-231 試験は米国、ウクライナ等 10 カ国⁹⁷⁾で実施されており、米国 (35.8% (228/636 例))、東欧諸国 (ウクライナ [18.1% (115/636 例)]、ルーマニア [17.1% (109/636 例)]、セルビア [11.8% (75/636 例)]) の患者が多数を占めたことを説明した上で、これらの国において統合失調症の診断基準として DSM-IV-TR 及び ICD-10 が用いられていたこと、国際的な診療ガイドライン⁷¹⁾では非定型抗精神病薬が第一選択として推奨されている点には違いがなく、ロシア及び東欧諸

96) ロシア、米国、コロンビア、クロアチア、メキシコ、台湾、フィリピン及びスロバキア

97) 米国、ウクライナ、ルーマニア、セルビア、ラトビア、マレーシア、日本、ポーランド、韓国及びカナダ

国においても米国等の診療ガイドラインが採用されており、記載内容に大きな差異は認められなかったことから、機構は、海外臨床試験も利用して本剤の有効性及び安全性評価を行うことは可能と考える。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 用法・用量について

提示された国内外臨床試験成績等から、本剤 1 mg/日を開始用量と設定すること、4 日以上の間隔をあけて増量すること、本剤 2 mg/日を維持用量及び最高用量に位置付けることは可能であるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.5 参照）は、専門委員に支持された。なお、審査報告（1）7.R.5.2 に記載のある申請者が聴取した「国内の医学専門家の意見」について、「主に外来で管理可能な患者、統合失調症の初発の患者、維持期の患者等における薬物療法では、用量調節を必要としないことが多い」等、エビデンスが明確ではなく、日常診療の感覚とも一部異なるものがあり、意見聴取時の申請者の説明が「国内の医学専門家の意見」に影響した可能性があるとの意見が専門委員から示された。

その上で専門協議では、本剤の維持用量及び最高用量を 2 mg/日と設定することが可能であることが確認された上で、製造販売後に本邦の医療現場において本剤 4 mg/日の使用が希望される、又は承認用法・用量を逸脱した使用が認められるようであれば、申請者は適切な対応を行った上で、本剤 4 mg/日の追加開発を積極的に検討すべきであると結論された。機構は、以上の点について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応すると説明した。

さらに機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはブレクスピプラゾールとして 1 日 1 回 1 mg から投与を開始した後、4 日以上の間隔をあけて増量し、1 日 1 回 2 mg を経口投与する。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の 7.R.7 における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 53 に示す安全性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。なお、審査報告（1）の 7.R.7 項に記載された検討事項のうち、販売開始時点において追加の医薬品安全性監視活動を実施しない項目についても、通常の医薬品安全性監視活動において注視し、製造販売後の状況に応じて医薬品安全性監視活動・リスク最小化活動等の内容を見直すことが適切であると判断した。

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 錐体外路症状・遅発性ジスキネジア ・ 痙攣発作 ・ 脂質異常症（トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール） ・ 悪性症候群 ・ 麻痺性イレウス ・ 横紋筋融解症 ・ 高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 ・ 無顆粒球症・白血球減少 ・ 肺塞栓症・深部静脈血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自殺行動・自殺念慮 ・ 低血糖 	なし
有効性に関する検討事項		
・ なし		

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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 製造販売後データベース調査（錐体外路症状・遅発性ジスキネジア、脂質異常症（トリグリセリド、LDL コレステロール、HDL コレステロール、総コレステロール）、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、無顆粒球症・白血球減少、低血糖） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後の安全性及び有効性に係る検討を適切に行うよう申請者に指示し、申請者は適切に検討すると説明した。

2. 審査報告（1）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
2	2	アリピプラゾール水和物の後継品の開発を目的としたアリピプラゾールの構造変換の過程で発見された化合物である	アリピプラゾールの構造変換の過程で発見された化合物である
2	3	アリピプラゾール水和物	アリピプラゾール
34	1	CYP2D6 EM と比較して CYP2D6 IM で	未変化体は CYP2D6 EM と比較して CYP2D6 IM で
40	表 30 331-10-002 試験・プラセボ群の「>30」	5 (4.4)	5 (4.3)
49	下から 6	主要評価項目である投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に、	主要評価項目である投与後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、
58	表 46 331-10-003 試験の「+7%以上」	46 (6.4)	46 (16.4)
64	3	最大 5 mg/日	最大 <u>5.0±1.0</u> mg/日
64	脚注 92	1 日 <u>2</u> 回 6 週間	1 日 <u>1</u> 回 6 週間
65	表 51 脚注 a)	最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)	最小二乗平均値±標準誤差
65	表 51 脚注 b)	平均値±標準偏差 (評価例数)	平均値±標準偏差

3. 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、承認申請された用法・用量を以下のように整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新有効成分含有医

薬品に該当することから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原薬及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

- [効 能 ・ 効 果] 統合失調症
- [用 法 ・ 用 量] 通常、成人にはブレクスピプラゾールとして1日1回1mgから投与を開始した後、4日以上の間隔をあけて増量し、1日1回2mgを経口投与する。
- [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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AMPA	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid	α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸排泄ポンプ
cAMP	Adenosine 3',5'-cyclic monophosphate	アデノシン 3',5'-サイクリックナーリン酸
CGI-I	Clinical Global Impression-Global Improvement	臨床全般改善度
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity of Illness	臨床全般重症度
CHO	Chinese Hamster Ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CLcr		クレアチニンクリアランス
CL/F		みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanine	3,4-ジヒドロキシフェニルアラニン
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版、新訂版
EC ₅₀	Effective Concentration, 50%	50%有効濃度
ED ₅₀	Effective Dose, 50%	50%効果量
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体ろ過量
EM	Extensive Metabolizer	
E _{max}	Maximum Effect	最大反応
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FMO	Flavin-containing Monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GABA	Gamma-aminobutyric Acid	γ -アミノ酪酸
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	High-Level Group Terms	高位グループ用語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision	疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）
IM	Intermediate Metabolizer	

略語	英語	日本語
K_m	Michaelis-Menten Constant	ミカエリスメンテン定数
K_i	Inhibitory Constant	阻害定数
k_{inact}	Maximum Inactivation Rate Constant	最大不活性化速度定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LOCF	Last Observation Carried Forward	
MAP ₉₀	Monophasic Action Potential Duration at 90% Repolarization	90%再分極レベルでの単相性活動電位持続時間
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	
MDR	Multidrug Resistance Protein	多剤耐性タンパク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
NET	Noradrenarine Transporter	ノルアドレナリントランスポーター
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	HbA1c の国際標準値
NZW	New Zealand White	
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed Case	
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
(+)-8-OH-DPAT	(+) 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin	
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PM	Poor Metabolizer	
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
(-)-3-PPP	(-)-3-(1-Propyl-3-piperidinyl)phenol	
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QTc 間隔	Corrected QT interval	QT 間隔補正值
QTcB 間隔	Bazett-corrected QT Interval	Bazett 法により補正された QT 間隔
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
QTcI 間隔	Individually-corrected QT Interval	個別の被験者毎の心拍数で補正した QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	
SERT	Serotonin Transporter	セロトニントランスポーター
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Elimination Half-life	消失半減期
t_{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		レキサルティ錠 1 mg、同錠 2 mg
本薬		ブレクスピプラゾール