

衛 研 発 第 2961 号  
平成 12 年 10 月 4 日

厚生省医薬安全局長 殿

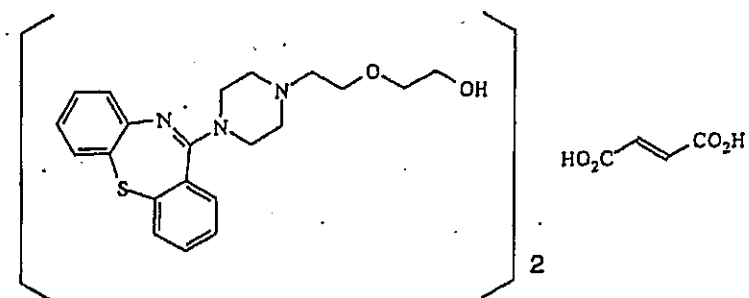
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を下記のとおり報告する。

記

[販売名] セロクエル 25mg 錠、同 100mg 錠  
[一般名] フマル酸クエチアピン  
[申請者名] ゼネカ株式会社 (現 アストラゼネカ株式会社)  
[申請年月日] 平成 10 年 12 月 28 日  
[剤型・含量] 1 錠中クエチアピンとして 25mg 又は 100mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) (新有効成分含有医薬品)  
[化学構造] 別紙  
[審査担当部] 審査第二部



## 化学名

(日本名) ビス {2-[2-(4-ジベンゾ [b, f] [1, 4] チアゼピン-11-イル-1-ピペラジニル) エトキシ]エタノール} - フマル酸塩

(英名) bis {2-[2-(4-dibenzo [b, f] [1, 4] thiazepin-11-yl-1-piperazinyl) ethoxy] ethanol} monofumarate

## 審査結果

平成12年10月4日

【販売名】 セロクエル 25mg 錠、同 100mg 錠  
【一般名】 フマル酸クエチアピン  
【申請者名】 ゼネカ株式会社 (現 アストラゼネカ株式会社)  
【申請年月日】 平成10年12月28日

### 【審査結果】

今回の承認申請資料から、精神分裂病に対して有効性・安全性が示されたと判断する。ただし、精神分裂病の陽性症状に対しては臨床試験に組み込まれた患者背景の制約等の理由から有効性が明確には示されていないが、申請者から本薬の陽性症状に対する有効性・安全性を市販後臨床試験により確認するとの回答が出されている。また、国内の臨床試験で十分な症例が得られなかった高齢者における有効性・安全性を適切な市販後調査により確認するとの回答が申請者から提出されている。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### 【効能・効果】

精神分裂病

### 【用法・用量】

通常、成人にはクエチアピンとして1回25mg、1日2又は3回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1日投与量は150～600mgとし、2又は3回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。但し、1日量として750mgを超えないこと。

## 審査報告(1)

平成 12 年 6 月 28 日作成

### 1. 品目の概要

【販売名】	セロクエル 25 mg 錠、セロクエル 100 mg 錠
【一般名】	フマル酸クエチアピン
【申請者名】	ゼネカ株式会社 (現 アストラゼネカ株式会社)
【申請年月日】	平成 10 年 12 月 28 日
【剤型・含量】	1 錠中クエチアピンとして 25 mg 又は 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
【申請時効能・効果】	精神分裂病
【申請時用法・用量】	通常、成人にはクエチアピンとして 1 回 25 mg、1 日 2 又は 3 回より投与を開始し、患者の状態に応じて徐々に増量する。通常、1 日投与量は 150～600 mg とし、2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、投与量は年齢・症状により適宜増減する。但し、1 日量として 750 mg をこえないこと。

### 2. 提出された資料の概略及び審査の概略

#### イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は米国ゼネカ社 (現米国アストラゼネカ社) で合成されたジベンゾチアゼピン系誘導体である。本薬はドパミン D<sub>2</sub>、セロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体等に高い親和性を示し、精神分裂病の陽性症状に加え陰性症状に有効性を示すこと、他薬に比べて錐体外路系症状の発現やプロラクチン値上昇が低いこと等が期待され、開発が行なわれた。海外において本薬は米国、英国等 53 カ国で承認されている (2000 年 5 月現在)。国内ではゼネカ株式会社 (現アストラゼネカ株式会社) により開発が行われた。

審査センターは、外国における臨床試験について各試験の有効性の指標及び比較対照薬との有害事象プロファイルの違いがわかるようにすること等の資料概要の記載の整備を行うよう指摘した。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本原薬の一般的名称はフマル酸クエチアピンであり、構造については NMR、MS 等で決定している。また結晶多形は認められていない。原薬の類縁物質はいずれも既知あるいは強制分解等により確認されたもので、規格として %以下に設定している。審査センターでは記載を「 %以下」等とするよう求めた。製剤に関しては安定性試験において

が増加しているため、そのみ規格値を %以下とし、その他の不純物については原薬での純度試験において担保可能だとしている。審査センターでは、この の毒性について検討しているかどうか尋ねたところ、申請者から高濃度の が含まれるロットの経口投与試験で毒性が見られなかったこと、またガイドラインにも試験不要の旨の記載があること等により試験の必要はないとの回答がなされ、これを了承した。

#### ハ. 安定性に関する資料

原薬に関しては、長期保存試験（36 ヶ月）、加速試験、及び苛酷試験が実施され、いずれの結果からも原薬は安定であるとしている。製剤に関しては、PTP 包装を施した製剤では長期保存試験（36 ヶ月）において、25 mg 錠について の増加がみられている。瓶（ポリエチレン）包装を施した製剤では、加速試験成績（40℃75%RH、6 ヶ月）及び長期保存試験の 12 ヶ月までの成績が申請時に提出され、25 mg 錠について のわずかな増加、及び 100 mg 錠について水分の増加がみられている。なお、申請後に、瓶包装を施した製剤について 24 ヶ月までの長期保存試験成績が提出され、本製剤は 36 ヶ月まで安定であると推定できることから、有効期間は 3 年とされている（長期保存試験は 36 ヶ月まで実施予定）。

審査センターでは が増加していることについて、ガイドラインに従い中間温度での試験の実施について照会したところ、他の試験条件での結果から、試験を実施せずとも安定性について担保できるとの回答がなされた。また、加速試験の結果も考慮して有効期間を検討するよう求めたところ、いずれも十分な検討を行ったとの回答が提出され、これらの回答を了承した。

#### ニ. 毒性に関する資料

急性毒性試験は、マウス、ラット及びイヌを用いて経口あるいは腹腔内投与により実施された。概略の致死量はマウス 7 週齢腹腔内投与で >100 mg/kg、8 週齢経口投与で 250 mg/kg、ラット 7 週齢腹腔内投与で >100 mg/kg、7 週齢経口投与で 500 mg/kg、34～43 日齢経口投与で 2000 mg/kg、イヌ（49～63 週齢）経口投与で >600 mg/kg と推察された。また、全ての動物に過度の鎮静が観察された。

亜急性及び慢性毒性試験は、ラット、イヌ及びサルを用いて経口投与により実施された。ラット 4 週間投与では 50 mg/kg/日以上投与群に脱落膜腫が認められたため、無毒性量は 25 mg/kg/日と推察された。イヌ 4 週間投与では 100 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は 100 mg/kg/日と推察された。ラット 6 ヶ月間投与では 25 mg/kg/日（最低投与量）以上投与群に乳腺肥大等が、イヌ 6 ヶ月間投与では 50 mg/kg/日以上投与群に体重増加抑制が、ラット 12 ヶ月間投与では 10 mg/kg/日（最低投与量）以上投与群に乳腺過形成が、イヌ 12 ヶ月間投与で

は 100 mg/kg/日（最高投与量）投与群に白内障が、サル 56 週間投与では 100 mg/kg/日以上投与群にヘモグロビン減少等の血液学的検査の変化が認められたため、無毒性量はそれぞれ 25 mg/kg/日未満、25 mg/kg/日、10 mg/kg/日未満、50 mg/kg/日、25 mg/kg/日と推察された。なお、本薬においても他の抗精神病薬と同様、無毒性量における AUC 及び Cmax がヒトでの予想最高臨床用量（750 mg/日）投与時の AUC 及び Cmax を上回る場合が見受けられた。

生殖発生毒性試験は、ラット及びウサギを用いて経口投与により実施された。ラット（雄）における受精能試験（Seg. I）では、一般毒性について 25 mg/kg/日（最低投与量）以上投与群に体重増加抑制が、生殖能について 150 mg/kg/日（最高投与量）投与群に無処置雌の妊娠成立までの期間延長が認められたが、胎児については 150 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見は認められなかったため、無毒性量は一般毒性 25 mg/kg/日未満、生殖能 50 mg/kg/日、胎児 150 mg/kg/日と推察された。ラット（雌）における妊娠前／妊娠期／授乳期投与試験（Seg. I + II + III）では、母動物の一般毒性及び生殖能について 50 mg/kg/日（最高投与量）投与群に体重増加率の低下及び交尾に要した期間の延長が認められたが、F1 及び F2 について 50 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能で 10 mg/kg/日、F1 及び F2 で 50 mg/kg/日（妊娠 17 日から分娩後 6 日まで投与量を 1 mg/kg/日に減量）と推察された。ラット器官形成期投与試験（Seg. II、妊娠末期胎児観察試験）では、母動物の一般毒性について 200 mg/kg/日（最高投与量）投与群に死亡及び体重増加抑制が、胎児について 50 mg/kg/日以上投与群に亜鈴型椎体が認められたため、無毒性量は母動物の一般毒性で 50 mg/kg/日、胎児で 25 mg/kg/日と推察された。ラット器官形成期投与試験（Seg. II、出生児観察試験）では、母動物の生殖能並びに出生児の発育、行動及び生殖能について 200 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められなかったため、それらの無毒性量は 200 mg/kg/日と推察された。ウサギを用いた同試験（Seg. II）では、母動物の一般毒性について 25 mg/kg/日（最低投与量）以上投与群に体重増加率の減少が認められたが、生殖能については 100 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められず、胎児については 100 mg/kg/日（最高投与量）投与群に体重の減少及び舌骨骨化不全が認められたため、無毒性量は、母動物の一般毒性で 25 mg/kg/日未満、生殖能で 100 mg/kg/日、胎児で 50 mg/kg/日と推察された。ラット周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）では、母動物の一般毒性及び生殖能について 20 mg/kg/日（最高投与量）投与群でも本薬による影響と思われる毒性所見が認められず、出生児について 20 mg/kg/日（最高投与量）投与群に体重増加抑制が認められたため、無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能で 20 mg/kg/日、出生児で 10 mg/kg/日と推察された。

依存性試験は、サル及びラットを用いて経口投与により実施され、本薬には依存性はないか、あるいはあるとしてもきわめて軽微であると考えられた。

抗原性試験は、モルモット及びウサギを用いて実施され、本薬が抗原性を有する可能性は

低いと考えられた。

変異原性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット小核試験が実施され、いずれの結果も陰性と推察されたため、本薬が生体内で変異原性を発現する可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施され、肝代謝酵素誘導あるいは本薬の薬理作用（高プロラクチン血症）に起因すると思われる甲状腺濾胞細胞腫（雄マウス、雄ラット）あるいは乳腺腺癌（雌ラット）が認められた。

局所刺激性試験では、ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験が実施され、本薬は皮膚刺激性及び眼刺激性を有すると考えられた。

代謝物及び類縁物質の毒性について、主代謝物の毒性では、マウス単回経口投与試験が実施され、その毒性は本薬と同等以下と考えられた。また、類縁物質は急性毒性及び反復投与毒性試験で使用された本薬に 10%以上含まれており、当該試験にて毒性評価は既に行われている。

審査センターでは、申請者に対し、①ラット2年間がん原性試験でみられた乳腺腺癌発生頻度の上昇、②ラット肝 T4 ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UDPGT) が雌で増加しているのに対し甲状腺腫が雄で増加していること及び甲状腺腫瘍発現に対する肝酵素誘導以外の可能性③イヌ6ヶ月間投与及び長期臨床投与で発現している白内障と本薬との関係、④ラット12ヶ月投与でみられた膵臓におけるグルカゴン分泌過形成増加の機序及び本所見に係わるヒトでの危険性について説明を求めた。

申請者は、①当該所見は本薬のドパミン受容体拮抗作用による高プロラクチン血症に起因すると考えられるが、プロラクチンの生理的意義については、ヒトとげっ歯類で異なっており、ヒトではプロラクチンと乳癌発生の因果関係が明らかでないこと、前投与薬（ハロペリドール等）によるプロラクチン濃度上昇を本薬投与により減少傾向とさせたことにより乳癌がヒトで誘発される可能性は低い。②本薬1日1回14日間投与によるラット肝 P450 含量及び T4UDPGT 活性の平均値は雌よりも雄の方が高い。また、腫瘍発現の原因に対する肝酵素誘導以外の可能性については、本薬の下垂体レセプターへの直接作用に起因するものも考えられるが、いずれも TSH レベルの上昇を介していると推察され、遺伝毒性試験の結果が陰性であることを考慮すると腫瘍発生のメカニズムとしては二次的なものに分類される。③追加実験の結果からイヌでみられた白内障は、水晶体におけるコレステロール合成阻害によるものと推察した。また、イヌのコレステロール合成阻害による白内障発現は他の動物種に比べ特に感受性が高いことが報告されている。ヒトでは血中コレステロール濃度はむしろ本薬投与後には上昇しており、かつ、海外での臨床試験（第Ⅱ相/Ⅲ相試験）における白内障の発現率はハロペリドールとほぼ同じ約 0.3%であり因果関係は証明されていない。④12ヶ月投与では血糖値に有意な変化が認められず、がん原性試験では本所見の発現頻度に用量依存性は認められなかった。また、プロラクチンはインスリン分泌増加及びランゲルハンス島β



細胞増殖作用を示すことが報告されており、血中のプロラクチン濃度の上昇がβ細胞の機能を亢進し、それに伴って本所見が引き起こされたものと考えられるが、プロラクチンの影響のみで本所見を説明するのは不十分であり詳細は不明である。ヒトではプロラクチン濃度の明らかな上昇が認められていないことから、ヒトに対する本所見発現の可能性は低いと考えられる、と回答している。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

クエチアピンの4種類の塩の薬理活性に明確な差異は認められなかったことから、申請製剤はフマル酸塩であるが、薬理試験では塩酸塩が用いられた。なお、*in vivo*試験での投与量はクエチアピン換算量として表示した。

クエチアピン(5~20 mg/kg)経口投与では、用量依存的にリスザルの条件回避反応を抑制し、ED<sub>50</sub>値は本薬 10.5 mg/kg、ハロペリドール 0.30 mg/kg、クロザピン 23.8 mg/kg であった。

本薬の経口投与では、DA 作動薬であるアポモルヒネ誘発リスザルの瞬目抑制作用(ED<sub>50</sub> 値: 2.1 mg/kg)、アポモルヒネ誘発マウスよじ登り行動抑制及び遊泳障害抑制作用(MED 値: 80 mg/kg, 40 mg/kg)、DA 等カテコラミンを遊離するとされているアンフェタミンにより誘発されたラット自発運動亢進抑制作用(20 mg/kg 以上で有意な作用)を示した。これらの DA 抑制作用をクロザピンと比較すると、瞬目抑制作用はクエチアピン、よじ登り及び遊泳障害並びに自発運動亢進に対する抑制作用は、クロザピンの方が強い作用を示した。以上から、クエチアピンは抗精神病作用を有することが示唆された。

クエチアピン(2.5~20 mg/kg)経口投与は、5-HT 作動薬であるキパジン誘発ラット首振り運動を用量依存的に抑制した(ED<sub>50</sub> 値: 5 mg/kg)。クロザピンの効力は本薬より 3.3 倍強かった。

クエチアピン 1~10 mg/kg の筋肉内投与により、アンフェタミンで誘発されたカニクイザル社会隔離行動の回復が認められ、また服従行動の増加を有意に抑制した。クロザピン投与群においても同様の作用が認められ、精神分裂病の陽性及び陰性症状に対し効果を有することが説明された。

SD ラットにおいて、クエチアピン(2.5~7.5 mg/kg, *s.c.*)及びクロザピン(2.5~7.5 mg/kg, *i.p.*)は、フェンシクリジン(PCP)による prepulse inhibition(PPI)障害に対し回復作用を示したが、ハロペリドールでは回復が認められなかった。PCP 誘発 PPI 障害は治療抵抗性精神分裂病の認知障害のモデルと報告されていることから、このような症例に有効である可能性が示された。

ハロペリドール感作及び未感作オマキザルにおいて、ハロペリドール(1 mg/kg)の経口投与ではジストニアの発現率が高かったのに対し、クエチアピン 20 mg/kg では、ハロペリドールと比較してジストニア惹起作用が弱かったことから、抗精神病薬誘発性ジストニアを引

き起こす可能性が低いことが示唆された。

Wistar 系ラットにおいて、クエチアピン (20~80 mg/kg) の腹腔内投与により、ハロペリドールより弱いとされるカタレプシーが惹起され、クエチアピンの錐体外路症状 (EPS) 誘発能はクロザピンよりは強いが、ハロペリドールより弱いことが示唆された。

作用機序について電気生理学的な検討がなされ、クエチアピン (5~20 mg/kg) 単回経口投与時には、SD ラット腹側被蓋野 (A10) で自発発火している DA 神経細胞数を増加させたのに対し、黒質緻密質 (A9) では発火細胞数を増加させなかった。クロザピンも同様であったが、ハロペリドールは A10 DA 神経細胞と A9 DA 神経細胞の発火細胞数を、共に増加させた。反復投与では、本薬及びクロザピンは、A10 において DA 神経細胞の発火細胞数を減少させ、A9 では減少はみられなかったが、ハロペリドールでは A9 及び A10 において発火細胞数の有意な減少が認められた。本薬は腹側被蓋野-辺縁系に対して選択性を有することが示された。

*In vitro* での受容体結合能試験において、クエチアピンは、ラット脳内 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>2</sub> 受容体 (IC<sub>50</sub> 値 : 717、148 nM) 並びに D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub> 受容体 (IC<sub>50</sub> 値 : 1268、329 nM) に親和性を示し、相対的に D<sub>2</sub> 受容体に比べ 5-HT<sub>2</sub> 受容体が高い親和性を有することが示された。また、 $\alpha_1$  (IC<sub>50</sub> : 94 nM)、 $\alpha_2$  受容体 (IC<sub>50</sub> : 271 nM)、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体 (IC<sub>50</sub> 値 : 30 nM) 及び  $\sigma$  受容体に対しても親和性を示したが、ムスカリン受容体及びベンゾジアゼピン受容体には親和性を示さなかった。

*In vivo* 試験において、クエチアピン (20 mg/kg) の単回経口投与により、SD 系ラットの線条体及び嗅結節のホモバニリン酸 (HVA) 及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 濃度を上昇させた。また、本薬 (20 mg/kg) の経口及び腹腔内投与により、血漿プロラクチン濃度を一過性に上昇させ、本薬が DA 拮抗薬として作用することが示された。一方、本薬 (20 mg/kg) を 1 日 1 回 3 週間反復腹腔内投与すると (*ex vivo*)、線条体 D<sub>2</sub> 受容体の B<sub>max</sub> 及び K<sub>D</sub> に対し有意な増加を示さず D<sub>2</sub> 受容体過感受性を発現しなかったことから、本薬は遅発性ジスキネジア (TD) を生じる可能性が低いことが示唆された。

N-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (EEDQ) による受容体不活化に対するクエチアピン (40 mg/kg) の防御作用の結果から、D<sub>2</sub> 受容体より 5-HT<sub>2</sub> 受容体の占有率の方が高いことが示された。

主要代謝物の薬効薬理試験について、ヒト血漿中の主要代謝物である M4 及び M10 は D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対して親和性を示さず、行動薬理試験でも作用はみられなかった。一方、動物血漿中の主要代謝物である M2 及び M1 は、クエチアピンに比べ D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対して高い親和性を示した。また、M2 は行動薬理試験においてクエチアピンに比べ強い作用を示したが、M1 及び M2 ともヒト血漿中では検出限界以下あるいはそれと同程度であった。

一般薬理試験について、クエチアピンは、50 mg/kg の経口投与 (マウス) により鎮静作用を示し、12.5 mg/kg では局所麻酔作用が認められた。クエチアピンは抗 H<sub>1</sub> 作用 (モルモット回腸) 及び抗 5-HT<sub>2</sub> 作用 (ラット尾動脈) を示した。10<sup>-5</sup>M では非特異的な抗ムスカリン作用 (モルモット回腸)、抗  $\alpha_1$  (マウス輸精管) 及び抗 H<sub>2</sub> 作用 (モルモット右心房) が認めら

れた。50 mg/kg の経口投与により血圧下降等循環器系に対する作用（ラット、イヌ）、また、消化器系においては胃酸分泌の抑制（イヌ）及び炭末輸送能の抑制（マウス）が認められた。

また、動物における主要な血漿中代謝物である M2 及び M1 はクエチアピンと同様の作用を示したが、ヒトでの主要代謝物 M4 は局所麻酔作用及び抗 H<sub>1</sub> 作用以外には作用を示さなかった。

審査センターでは、下記の点について回答を求めた。

使用された動物における本薬の薬物動態の差異、特に活性代謝物が薬効に及ぼす影響も考慮した上で、行動薬理学的作用の検討において得られた結果について説明を求めた。

申請者より、ラット及びサルにおいては、薬理試験の用量で D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値を上回る未変化体及び活性代謝物濃度が得られたと推定され、この比率の差は両受容体に対する拮抗作用のプロファイルには影響を及ぼさない。行動薬理試験の用量における未変化体及び活性代謝物 M2 の血漿中濃度はラットとサルと同程度であることから、本薬の行動薬理試験における結果は、いずれにおいても本薬の D<sub>2</sub> あるいは 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対する親和性をほぼ反映していると説明され、了承した。

$\alpha_1$  受容体拮抗作用の結果から、起立性低血圧などの循環器系副作用の可能性について考察を求めた。

イヌにおいて、本薬 2.5 mg/kg 以上の静脈内及び 25 mg/kg の経口投与で血圧低下等が認められ、 $\alpha_1$  受容体に対する拮抗作用によるものと考察された。本薬を含む多くの抗精神病薬は起立性低血圧等の循環器系副作用を引き起こすことが予測されるが、本薬の臨床試験においては本薬投与により収縮期血圧及び拡張期血圧の有意な低下が認められなかったと説明され、了承した。

D<sub>4</sub> 受容体の他、5-HT<sub>2</sub> 受容体以外の神経伝達物質受容体が精神分裂病の病態に関連していると報告されていることから、本薬の作用発現との関連について説明を求めた。

クエチアピンは D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 受容体に対してクロザピン同様に親和性を示すが、D<sub>4</sub> 受容体に対しては親和性を示さない。また、非特異的なイオンチャネル型グルタミン酸受容体、PCP 結合部位及び NMDA 受容体への特異的結合に対して親和性を示さなかった。PCP 誘発 PPI 障害が  $\alpha_1$  受容体遮断薬で回復すること、 $\alpha_1$  作動薬で PPI 障害が誘発されることから、本薬の PPI 回復作用は  $\alpha_1$  受容体遮断作用を介している可能性がある。その他、本薬は  $\sigma$  受容体に対して親和性を示した。 $\sigma$  受容体と抗精神病作用との関連が報告されているが、精神分裂病における役割は明確ではない。種々の受容体について精神分裂病との関連が報告されているが、D<sub>2</sub> や 5-HT<sub>2</sub> 受容体のように、その効果が臨床において説明されているものはなく、本薬の精神分裂病に対する効果に明確な影響を及ぼしていないと説明され、了承した。

陰性症状への有効性に関し、カニクイザルの社会隔離試験のみから説明しているが、本薬の薬物動態がヒトとカニクイザルで異なっていることから説明を求めた。

カニクイザルにおけるアンフェタミン誘発社会隔離モデルは、臨床的に陰性症状に対し効果が弱いと考えられている抗精神病薬では作用を示さないことから、本薬は陰性症状に対し

て有効である可能性が示唆されたが、ヒトでの陰性症状を正確に反映した動物モデルとして確立されたものではない。本薬は、*in vitro*においてD<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>両受容体に対し親和性を示し、*in vivo*ではD<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>両受容体作動薬を用いた動物モデルにおいて拮抗作用を示したことから、本薬の陰性症状に対する有効性が予測される。サルにおいて、経口投与時には両受容体親和性に対する寄与は未変化体より活性代謝物(M1、M2)の方が大きい。本試験で用いた筋肉内投与では、ヒトの経口投与時と同様に活性代謝物よりも未変化体の寄与が大きく、未変化体の血漿中濃度がD<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>受容体に対するK<sub>i</sub>値を上回っていることから、サル及びヒトのいずれにおいても有効用量ではD<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>受容体に対する親和性及び拮抗作用は得られるものと考察された。

さらに、陰性症状に効果を示さない抗精神病薬を具体的に挙げ、それらの薬剤が臨床用量で5-HT<sub>2</sub>、D<sub>2</sub>受容体の両方を遮断しないことを確認し、考察が適切であったか説明を求めた。

ハロペリドール及びクロルプロマジン、臨床で陰性症状に対する効果が弱いと考えられており、サルのアンフェタミン誘発社会隔離に対しても回復作用を示さない。両薬物共に、臨床用量では5-HT<sub>2</sub>受容体よりD<sub>2</sub>受容体に対する遮断作用が強い。また、定型抗精神病薬ではD<sub>2</sub>受容体に対する占有率が約80%以上になると錐体外路症状の発現率が高くなるといわれており、D<sub>2</sub>受容体に対する強い遮断作用が陰性症状に対する効果に影響している可能性がある。臨床における陰性症状の改善にはD<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>両受容体に対する拮抗作用が重要と考えられているが、正確に反映した動物モデルはない。また、臨床での陰性症状に対する有効性やD<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>受容体に対する親和性と社会隔離モデルでの効果との関連も明確ではないが、定型抗精神病薬は一般的に陰性症状に対し効果が弱いとされており、陰性症状に有効とされるクロザピンが本モデルで有効であったことから、本モデルで有効な薬物は陰性症状に有効である可能性があるとして説明された。

審査センターは、陰性症状に対する本薬の有効性について、カニクイザルの社会隔離試験の結果のみから薬理的に説明することが妥当であるか、専門協議において議論する必要があると判断した。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

薬物動態の検討には、非標識体(フマル酸塩)、<sup>14</sup>C標識体を用いられ、標識体の放射化学的純度は98%以上であった。投与量はクエチアピン換算量で表示された。

##### (1) 動物における成績

雌雄ラットに<sup>14</sup>C標識体を単回静脈内投与(10 mg/kg)、単回経口投与(25、125 mg/kg)又は反復経口投与(25 mg/kg、1日1回7日間)し、放射能、未変化体及び代謝物(M2、M4)の血漿中濃度を測定した。単回経口投与時、未変化体のT<sub>max</sub>は投与後0.33~1時間、消失半減期は3~4時間(125 mg/kg)であった。25 mg/kgから125 mg/kgへの用量の

増加により、未変化体の  $C_{max}$  は 4.6~4.7 倍に増加した。静脈内投与時の血漿クリアランスの値より、本薬の消失に雌雄差がないことが示唆されたが、経口投与時 (125 mg/kg) のバイオアベイラビリティは雄ラットで 13%、雌ラットでは 44% であり、初回通過効果は雄が大きいとされた。放射能及び未変化体の血漿中濃度には、7 日間の反復投与による変化は認められないとされた。

雌雄イヌに  $^{14}C$  標識体を単回静脈内投与 (1mg/kg) 又は単回経口投与 (10 mg/kg) し、放射能及び未変化体血漿中濃度を測定した。単回経口投与時、未変化体の  $T_{max}$  は投与後 0.5 時間以内、消失半減期は 0.9~2.6 時間であり、経口投与時のバイオアベイラビリティは雄イヌで 17.8%、雌イヌでは 29.1% であるとされた。1 日 1 回 4 週間反復経口投与 (25、50、100 mg/kg) したとき、未変化体の血漿中濃度に蓄積は認められなかったとされた。

雄カニクイザルに  $^{14}C$  標識体を単回静脈内投与 (0.5 mg/kg) 又は単回経口投与 (10 mg/kg) し、放射能及び未変化体血漿中濃度を測定した。経口投与時、未変化体の  $T_{max}$  は 2~3 時間、バイオアベイラビリティは 5.7% であり、初回通過効果は大きいとされた。

雌雄ラットに 150 mg/kg 及びイヌに 100 mg/kg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は増加する傾向を示したとされた。一方、雌雄カニクイザルに本薬 1 日 1 回 (43.5 mg/kg) 及び 1 日 3 回 (25、100、225 mg/kg) 12 ヶ月間反復経口投与したとき、反復投与中の薬物動態パラメータはほぼ一定であったとされた。

$^{14}C$  標識体をラット (5、25 mg/kg)、イヌ (1mg/kg) 及びカニクイザル (10 mg/kg) に投与したとき、尿、糞及び胆汁中放射能排泄率より、本薬の吸収率はラット及びイヌで 83% 以上、サルではほぼ 100% であるとされた。

雄白色ラットに  $^{14}C$  標識体 25 mg/kg を単回経口投与したとき、組織内放射能濃度は投与後 0.5~1 時間に最高値を示した。放射能は全身に広く分布したが、特に副腎、ハーダー腺、下垂体、腎臓、肝臓及び肺に高い放射能濃度が認められた。腎臓、肝臓、脾臓及び甲状腺以外の組織では放射能濃度は投与後 168 時間までに検出限界と同程度となった。1 日 1 回 9 日間反復投与時、組織内放射能濃度は投与開始後 9 日以内に定常状態に達し、その消失は単回投与時と同程度であったとされた。雄有色ラットへの  $^{14}C$  標識体の単回経口投与 (25 mg/kg) 及びイヌへの 1 日 1 回 7 日間反復経口投与 (25 及び 100 mg/kg) において、眼のメラニン含有組織への分布が認められた。妊娠ラット及びウサギに 200 及び 100 mg/kg を反復経口投与したとき、本薬は胎盤を通過して胎児に移行した。本薬の血漿蛋白結合率 (*in vitro*) は、ラット及びイヌで 62.8% 及び 68.4% (0.2~3.0  $\mu$ g/mL)、マウス及びウサギで 64.9% 及び 70.9% (0.25~5.0  $\mu$ g/mL) であり、ラットにおける血漿及び血球への分配は 72.2% 及び 27.8% (*in vitro*, 0.25~5.0  $\mu$ g/mL) であった。

本薬の推定代謝経路は、ラット、イヌ及びカニクイザルにおいて、芳香環の水酸化、脱アルキル化、側鎖の酸化、s-オキシド化及び第二相抱合化 (グルクロン酸抱合) であると推定された。主代謝経路はラット及びカニクイザルでは M1 への芳香環の水酸化及び N-脱アルキル化であり、イヌでは M2 への水酸化であるとされ、イヌ及びカニクイザルでは血漿中の抱合型代謝物の割合が高かった。雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 (25、50、

150 mg/kg) したとき、雄ラット 150 mg/kg 群でエトキシレゾルフィン O-脱エチル化酵素活性が増加し、300 mg/kg ではペントキシレゾルフィン O-脱アルキル化酵素及びサイロキシン UDP グルクロン酸転移酵素の誘導が認められた。雌雄イヌでは 100 mg/kg までの用量において肝薬物代謝酵素系への影響は認められないとされた。

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口投与 (25 mg/kg) したとき、投与量の約 10% が尿中に、90% 近くが糞中に排泄され、雌雄イヌに単回経口投与 (1, 10 mg/kg) したとき、糞中排泄率は雄で 73.9%、78.9% であり、雌で 68.1%、69.1% であった。ラット及びイヌでは雌雄差及び投与経路による差は認められず、主排泄経路は胆汁を介する糞中排泄であるとされた。1 日 1 回 7 日間反復投与した時、ラットにおける尿糞中排泄率に変化は認められなかった。カニクイザルへの単回経口投与 (10 mg/kg) 及び静脈内投与 (0.5 mg/kg) 時の尿及び糞への放射能排泄率はほぼ同程度であるとされた。ラット及びイヌにおける胆汁中放射能排泄率は高かったが、未変化体及び抱合体について合計したラット胆汁中排泄率は投与量の 0.4% 以下であり、本薬の腸肝循環については検討されていない。授乳ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体を単回経口投与 (25 mg/kg) したとき、放射能は乳汁に移行した。

## (2) ヒトにおける成績

本薬のヒトにおける薬物動態は、健康成人、精神分裂病患者 (若年者、高齢者) において検討された。健康人に対する忍容性を考慮して、臨床用量における薬物動態の検討は、精神分裂病患者を対象とする用量漸増試験において検討された。

健康成人男子に本薬 5、10 及び 20 mg を空腹時単回経口投与したとき、投与 1.2~1.4 時間に  $C_{\max}$  に達した後、半減期 3.3~3.5 時間の 1 相性の消失を示した。本薬 20 mg の空腹時及び食後投与時又は 10 mg の 1 日 1 回食後 4 日間反復経口投与時の成績より、本薬の吸収に及ぼす食事の影響は認められないとされた。健康成人男子への本薬 10 mg 1 日 1 回 4 日間反復投与において、血漿中濃度に明らかな蓄積性はないものとされた。

非高齢 (20~39 歳) 及び高齢 (65~74 歳) 精神分裂病患者を対象に、1 日 2 回反復経口投与し 25~100 mg の範囲で用量を漸増した後、100 mg で 7 回反復投与したとき、非高齢患者での未変化体の  $T_{\max}$  は 2.6 時間であり、消失半減期は 3.5 時間であった。活性代謝物 M1 及び M2 の血漿中濃度は未変化体の 10% 以下であった。高齢患者では、投与後 2 時間以降の未変化体濃度は非高齢者より高く推移し、 $AUC_{0-12}$  ( $2.59 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) は非高齢者 ( $1.69 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) の 1.5 倍であった。また、高齢患者 11 例中 2 例の  $C_{\max}$  は 740 ng/mL、963 ng/mL であり、非高齢者では 397 ng/mL であった。クリアランス (CL/F) ( $20.5 \text{L}/\text{h}$ 、 $14.4 \text{L}/\text{h}$ ) は非高齢者 ( $67.1 \text{L}/\text{h}$ ) の約 4 分の 1 であった。

海外では、健康成人、精神分裂病患者 (若年者、高齢者)、肝及び腎障害患者における薬物動態が検討され、これらは参考資料として提出された。

精神分裂病患者への 1 日 3 回反復投与により、線形性及び性差について検討され、75~250 mg では吸収量は用量に比例し、性差は認められなかったとされた。また、1 日 2 回反復経口

投与 (25~375 mg) においても本薬の吸収量は用量に比例するとされた。高齢者 (63~85 歳) への 100 及び 250 mg の 1 日 3 回反復経口投与時、CL/F は非高齢者の約 50%であったとされた。精神分裂病患者への 1 日 3 回反復経口投与 (100 mg) において、定常状態時の血漿中未変化体濃度推移には食事の影響は認められなかったとされた。

肝障害患者 (アルコール性肝硬変) 及び腎障害患者 (クレアチニンクリアランス (CCR) <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>) に本薬 25 mg を単回経口投与した時、肝障害患者では、C<sub>max</sub> 及び AUC は対照群の約 1.5 倍、半減期は 3.06 から 5.54 時間に延長したが、腎障害患者では、半減期の延長及び CL/F と CCR との相関性は認められなかったとされた。ヒトに本薬 150 mg を 1 日 3 回反復経口投与し、定常状態に達したところで <sup>14</sup>C 標識体 (150 mg) を投与したとき、血漿中未変化体濃度は放射能濃度の約 10~20%程度で推移し、本薬は速やかに代謝を受けるとされた。また、尿及び糞中累積放射能排泄率はそれぞれ 72.8%及び 20.2%であり、尿中主代謝物は M8 及び M10 であったことから、ヒトにおける主代謝経路は側鎖の酸化及び S-オキシド化であるとされた。

ヒトにおける本薬の血漿タンパク結合率 (*in vitro*, 0.2~3.0 µg/mL) は 83%であった。ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 代謝試験により、主要代謝物として M4 が生成し、その他に M2、M5、M6 及び M13 も検出され、本薬の代謝に関与する主な P450 分子種は CYP3A4 であるとされた。M10 (カルボン酸体) はヒト血漿及び尿における主代謝物であったが、肝ミクロゾームでは産生されなかったとされた。また、ヒト P450 に対する阻害作用を *in vitro* で検討した結果、本薬及び代謝物による阻害作用はヒトにおける血漿中濃度を考慮した場合には臨床上問題ないと判断された。

薬物相互作用について、精神分裂病患者を対象に海外で実施された試験成績が提出された。

本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響として、アンチピリン (1000 mg 単回)、リチウム (300~1200 mg、1 日 2 回) 及びロラゼパム (2mg 単回) の薬物動態が検討され、本薬併用 (初回投与量 25 mg とする 1 日 3 回反復投与後 250 mg 定常状態) はこれらの薬物動態に影響を及ぼさなかったとされた。他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、フェニトイン (100 mg、1 日 3 回 10 日間) 及びチオリダジン (200 mg、1 日 2 回 9 日間) との併用投与により、CL/F がそれぞれ約 5 倍及び約 1.7 倍に増加したとされた。一方、シメチジン (400 mg、1 日 3 回 4 日間)、イミプラミン (75 mg、1 日 2 回 7 日間)、リスペリドン (3mg、1 日 2 回 9 日間) 又はハロペリドール (7.5 mg、1 日 2 回 9 日間) を併用投与した場合には本薬の薬物動態に変化は認められなかったとされた。

生物学的同等性に関して、後期第 II 相試験終了後に製剤処方の変更が実施されたことから、第 II 相試験製剤と第 III 相試験製剤の 25 mg 錠、第 II 相試験製剤 100 mg 錠と 200 mg 錠、第 III 相試験製剤の 25 mg 錠と 100 mg 錠について、ヒトを対象とした生物学的同等性試験が海外において実施され、添付資料として提出された。また、溶出試験は、第 II 相試験製剤と第 III 相試験製剤の同一含量間 (25 mg 錠、100 mg 錠)、第 II 相試験製剤 100 mg と 200 mg 錠について実施された (なお、200 mg 錠は海外のみの市販製剤)。以上の試験成績から、後期第 II 相試験終了後の処方変更は、生物学的同等性の点で問題ないものと判断された。

審査センターでは、主として以下の点について検討を行った。

本薬の用法は1日2又は3回投与に設定されているが、用法の設定根拠について薬物動態学的考察を求めた。申請者より、海外で実施されたPET (Positron Emission Tomography) 試験の詳細が説明され、本薬の最終投与後12時間の血漿中濃度は投与後2時間の十数%であり、血漿からの消失は速やかであるが、投与後12時間における脳内D<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>受容体に対する本薬の占有率はそれぞれ27%及び58%であったことから、両受容体占有率の経時的減少は血漿中濃度の消失よりも緩やかであり、消失半減期から予想される以上に薬理作用は持続することが示唆された。また、1日用量が一致する375 mg 1日2回投与時及び250 mg 1日3回投与時に得られた血漿中濃度に基づいて750 mg/日の用量で1日2回あるいは1日3回反復経口投与したときの血漿中濃度推移が示され、1日用量が同じであれば1日あたりのAUCには投与回数による差は生じないと考えたと回答された。さらに、1日2回又は3回投与で実施された臨床試験における本薬の改善率を比較した結果、1日2回又は3回投与の両用法で同程度の有効性を示すと考えるとの回答が提出された。

高齢患者における薬物動態について、未変化体の血漿中濃度が特に高い日本人高齢患者2名の背景、及び高齢者における血漿中濃度が本邦と海外で同様な推移を示すと判断している点について説明することを求めたところ、該当高齢者2名の肝及び腎機能検査値に異常値は認められなかったことが説明され、本薬の血漿中濃度が高値を示した原因は不明であった。また、高齢者を対象として本邦及び海外で実施された薬物動態試験のデザインは異なっており、高齢者については薬物動態の民族間の比較は妥当ではないと判断され、資料概要から削除された。さらに、添付文書の高齢者の項に、薬物動態の評価に基づいて、開始用量を1日25 mgとし、1日増量幅を25~50 mgとする等患者の状態を観察しながら慎重に投与する旨の具体的な記載が追加された。

薬物相互作用に関して、フェニトインとの併用試験成績について、添付文書に定量的な情報も含めて記載することを求めたところ、相互作用の項に機序の考察とともにクリアランスにどの程度影響がみられるかについての情報が追加された。

以上の検討を踏まえ、添付文書の薬物動態の項が全面的に改められ、高齢患者の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移について非高齢者と比較した記載がなされ、肝障害の影響、食事の影響、薬物相互作用及び蛋白結合率等の記載が整備された。

眼のメラニン含有組織への本薬の分布について、毒性及び薬理試験成績も踏まえ安全性に関する考察を求めた。また、長期投与において、メラニン親和性に起因する有害事象の報告がないか指摘した。申請者より、雄有色ラット眼内放射能の消失半減期は11.6日であること、白色ラットでのデータと比較した結果、投与24時間の眼内放射能のほとんどはメラニン含有組織に結合していると考えたとの説明がなされた。網膜に対して毒性を示すクロロキンの半減期は187日であったこと、イヌ及びサル毒性試験では眼の色素沈着等の所見は認められなかったこと、有害事象に関するデータベースを検索した結果、メラニン親和性に関連すると考えられる報告はなかったと回答され、申請資料の記載が改められた。また、聴覚



系障害については、メラニン親和性に起因すると考えられる有害事象は報告はないと回答された。

本薬は主に肝代謝により消失し、主要代謝酵素として CYP3A4 の関与が示唆されているが、消化管での代謝の寄与の有無について、また、主要代謝物の 1 つとされている M10 の生成に関与する酵素について説明することを求めた。申請者より、<sup>14</sup>C 標識体及び非標識体投与時の薬物動態の検討より、本薬の全身クリアランスに占める代謝クリアランスの割合は 98%以上であると考えており、CYP3A4 を誘導するフェニトインにより本薬の CL/F が 5 倍に増加したことから、消化管における代謝の寄与も推察されると回答された。代謝実験より、CYP3A4 が S-オキシド化、7-水酸化、O-脱アルキル化及び N-脱アルキル化に関与し (M2、M4、M5、M6)、CYP2D6 が 7-水酸化に関与 (M2) すること、M10 の代謝に関与する酵素を同定するための実験は実施していないが、非ミクロゾーム酵素が関与していると考えたとの回答が提出された。以上の回答を踏まえて、ヒトにおける推定代謝経路に追加記載がなされた。さらに、代謝酵素の検討に基づき、本薬の薬物動態における個体差や民族差について考察することを求めた。申請者より、CYP3A4 の発現には 10~40 倍の個体差があるが遺伝多型についての報告はなく、本薬については代謝における個体差は示唆されるが、民族差はないと考えたと回答された。また、CYP3A4 で主に代謝される薬物の Cmax 及び AUC に関する変動係数は 33~157%であり (文献調査)、本薬と同程度か又は大きいことが示されたことから、M10 の生成に関与する酵素の寄与の可能性も否定できないが、本薬の血漿中濃度で見られる大きな個体差は主に CYP3A4 の個体差に基づくと考えたと回答された。なお、M10 の生成に関与する代謝酵素は明らかにされていないが、M10 はヒトにおいて血漿中及び尿中の主代謝物であることから、その生成に関わる代謝酵素を同定する必要があると考える。

生物学的同等性試験に関して、第Ⅱ相試験製剤と第Ⅲ相試験製剤の 100 mg 錠については、海外のみで市販される 200 mg 錠を橋渡しとした生物学的同等性の評価がなされている点について指摘した。さらに、ヒトを対象とした生物学的同等性試験は全て海外で実施されたことから、試験成績の日本人への外挿可能性についての考察を求めた。

審査センターでは、新たに申請者より提出された本薬の物理的・化学的性質、溶出試験及び海外で実施された生物学的同等性試験成績に基づく考察より、100 mg 錠について第Ⅱ相製剤第Ⅲ相製剤が生物学的に同等であるとの判断が妥当であるかについて専門協議において検討する必要があると判断している。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

### <提出された臨床試験成績の概略>

#### (1) 第Ⅰ相試験

単回投与試験は、健康成人男子を対象として本薬 2、5、10、20、25mg 投与 (各群 6 例、プラセボ群 10 例) として計画されたが、20mg 投与で中等度の眠気、ふらつき等が認められ

たため、25mg 投与は実施されなかった。同時に行われた食事の影響の検討では、本薬 20mg (5 例) が朝食 30 分後に投与された。

各投与群で眠気が発現し、特に 20mg 投与群では全例にみられ、うち 5 例は中等度であった。他の中等度の症状として、ぼんやり感、脱力感、口渇、ふらつきが 20mg 投与例 (同一被験者) に発現した。食後投与でも同用量の空腹時投与とほぼ同じ症状がみられた。また、1mg 群の 2 例、5mg 群の 1 例、10mg 群の 2 例、20mg 群の 3 例及び食後投与群の 2 例が「収縮期又は拡張期血圧が 20mmHg 以上低下して収縮期血圧が 100mmHg 未満、又は拡張期血圧が 50mmHg 未満」となった。うち 2 例でふらつきの自覚症状の訴えがあった。脈拍数、体温では特に臨床上問題となるような変動はみられなかった。12 誘導心電図所見では、本薬投与 2 及び 24 時間後に新たに認められた異常所見として、洞性徐脈、心室性期外収縮及びペースメーカー移動が見られたが、いずれも臨床上問題となる所見ではないとされた。また投与 24 時間後に中性脂肪及び A/G 比の上昇が見られたが、いずれもわずかな変動であり、本薬が原因とはされなかった。

タッピング検査では、10、20mg 空腹時及び食後投与で、投与 2 時間後のタッピング回数が投与前日に比し有意に減少し、これは本薬の鎮静作用によると推察された。血漿中プロラクチン濃度は各投与量ともにプラセボ群とほぼ同様の変化であった。他のホルモンでは、甲状腺刺激ホルモン、遊離型サイロキシン、卵胞刺激ホルモン等の変動がみられたが、いずれも各投与量で必ずしも一定した変動ではなかった。

反復投与試験では、健康成人男子を対象として、本薬 10mg (本薬群 6 例、プラセボ群 2 例) が 1 日 1 回、4 日間連続投与された。

本薬投与後には眠気、脱力感、ぼんやり感等が投与 1 日目からみられたが、反復投与によりその程度が増強することはなかった。また、本薬群 2 例に立位血圧の低下 (投与前に比し収縮期で 20mmHg 以上低下し、100mmHg 未満に低下) が認められ、立位脈拍数の上昇がみられた。体温には本薬の影響と思われる変動はなかった。12 誘導心電図では洞性徐脈及び I 度 AV ブロックがみられたが、いずれも臨床上問題となるものではないとされた。また、投与前に比し QT 間隔が 4 日目投与前、最終投与 24 時間後及び追跡検査で、QTc 間隔は追跡検査でいずれも有意に短縮した。また、本薬群の 1 例に、ホルター心電図で 4 日目の投与後 7.5 時間で非持続性心室性頻拍の出現がみられたが、本薬との関連性は不明とされた。心理作業検査では本薬による影響は特に認められなかった。生理学的検査では、本薬投与後に直立時重心動揺検査での閉眼時の軌跡面積の増加が見られたが、脳波検査及び運動指標追跡検査では異常所見はみられなかった。細隙灯顕微鏡検査及び瞳孔径でも本薬による異常所見は認められなかった。血漿中プロラクチン濃度の推移は本薬群とプラセボ群でほぼ同様であった。卵胞刺激ホルモンが本薬投与後 6 例中 4 例で低下 (異常値) がみられたが、他のホルモンには異常変動が認められなかった。

## (2) 前期第 II 相試験

第 II 相試験からは精神分裂病患者を対象としたが、前相の結果より、以降の相では定期的

に血圧測定、心電図検査を行う等、安全性に留意すべきであると考えられた。

前期第Ⅱ相試験は、多施設共同オープン試験として、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) の総スコアが 45 以上である精神分裂病の入院患者 54 例を対象に行われた。1 週間の観察期の後 1 回 20mg 1 日 3 回投与から開始し、4 日目からは 75mg/日に増量し、1 週間後より症状により適宜増減され、8 週間続けられた。なお、初回投与量は治験途中より 75mg/日に変更された。年齢違反の 3 例、BPRS スコアが 45 未満であった 7 例及び前治療薬が高用量であった 4 例、計 12 例は中央委員会での検討の結果解析対象に組み入れられた。服薬拒否のため服薬量が半分程度であった 1 例のみ完全除外例とされ、53 例が解析対象とされた。

最終全般改善度の改善率 (中等度改善以上) は 49.1%、悪化率 (軽度悪化以下) は 20.8% であった。プロトコル遵守例における改善率及び悪化率は、それぞれ 53.7% と 17.1% であった。BPRS の総スコアは投与前の  $55.5 \pm 10.9$  から投与終了時の  $45.4 \pm 13.0$  (平均値  $\pm$  標準偏差。以下同じ。) に有意に減少した ( $p < 0.01$ )。Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) における陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアとも、投与前に比し投与後に有意な減少がみられた。中等度改善以上の症例で判定された至適用量は 75~750mg/日に分布し、平均至適用量は  $374.0 \pm 204.3$ mg/日であった。概括安全度の安全率 (「安全性に問題なし」) は 66.0% であったが、投与 5 日目に自殺企図により骨折した 1 例は、投与中止されたため判定不能とされた。副作用は 53 例中 34 例に見られ、発現率が 5% 以上の副作用は、傾眠、不眠、神経過敏、めまい、倦怠感、起立性低血圧、頻脈、便秘、不安、食欲不振及び月経異常であった。錐体外路症状は 6 例に見られた。また、重篤な有害事象が 3 例 (自殺企図、出血性胃潰瘍及び意識消失) に見られた。臨床検査値では、血漿プロラクチン及び T4 濃度が投与前に比して投与後有意に低下した。TSH 及び T3 は有意な変動を示さなかった。主な異常変動はプロラクチン、T4、CPK、LDH、GOT、GPT、白血球数及び顆粒球数の異常変動がみられた。血圧、脈拍、体温及び体重に有意な変動はみられなかった。心電図の前後実施例 45 例中 1 例で、本薬との関連性が否定できない異常変動 (洞性頻脈、右房負荷) が見られた。

### (3) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験も多施設共同オープン試験として行われた。プラセボ対照二重盲検法は倫理的な理由等により困難とされた。対象患者の選択基準及び除外基準は前期第Ⅱ相試験と同じとされたが、入院患者だけでなく外来患者も対象とされた。1 週間の観察期の後に、本薬 75mg/日を 1 日 2~3 回分割投与にて開始し、第 1 週目の最高用量は 150mg/日以下とし、以後は適宜増減しながら 8 週間投与された。165 例が組み入れられたが、本薬投与 1 日で中止された 2 例が完全除外され、投与 3 日目に本人の希望により中止した 1 例と極めて服薬状況が悪かった 1 例の計 2 例が有効性解析除外例とされたため、有効性解析対象例が 161 例、安全性解析対象例が 163 例となった。年齢違反の 4 例、BPRS スコアが 45 未満であった 28 例、他の除外基準違反が 2 例及び前治療薬が高用量であった 6 例、計 38 例は中央委員会での検討の結果解析対象に組み入れられた。なお、163 例中 40 例が試験期間中に中止・脱落

した。

最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)は52.2%で、悪化率(軽度悪化以下)は20.5%であった。プロトコル遵守例における改善率及び悪化率は、それぞれ51.6%と22.2%であった。BPRSの総スコアは投与前の $53.1 \pm 14.1$ から $45.0 \pm 16.0$ に有意に減少した( $p < 0.001$ )。PANSSにおける陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度及び総スコアとも、投与前に比し投与後に有意な減少が見られた。中等度改善以上の症例の96.4%で至適用量は、600mg/日以下と判定された。平均至適用量は $294.0 \pm 164.0$ mg/日であった。概括安全度の安全率(「安全性に問題なし」)は62.0%であった。副作用は56.4%にみられた。発現率が5%以上の副作用は傾眠、不眠、神経過敏、倦怠感、めまい、運動過多、便秘、起立性低血圧であった。錐体外路症状は16.6%にみられた。遅発性ジスキネジアが4例にみられたが、全例ハロペリドール換算20mg/日以上投与を受けており、本薬投与初期に出現して、抗パーキンソン薬の投与で消失した。重篤な有害事象としてGPTの上昇がみられたが、本薬投与中止後正常化した。臨床検査値では、血漿プロラクチン濃度、GOT、GPT等の異常がみられた。血漿プロラクチン濃度は投与前に比して有意に低下し基準値に近づいた。T3及びT4はわずかではあるが有意に低下したが、TSHは有意な変動はみられなかった。血圧及び体温に有意な変動はなかったが、脈拍は臥位、立位とも、有意に増加した。体重も投与前と比して有意に増加した。心電図の投与前後実施例135例中異常変動は5例にみられた(洞性頻脈、頻脈傾向、QTc延長、洞性頻脈・左軸偏差・左脚前枝ブロック、ST低下・平低T波)が、臨床上問題とはならないものとされた。以上より至適用量は75~600mg/日と推察された。

#### (4) 第Ⅲ相比較試験

第Ⅲ相試験は、精神分裂病患者を対象に、ハロペリドールと塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験が2試験行われた。

ハロペリドールを対照薬とした二重盲検比較試験は、18才以上の精神分裂病の外来あるいは入院患者200名を対象に行われた。症例の除外基準は前期第Ⅱ相試験の除外基準に加え、ハロペリドール多量投与患者及びハロペリドールの禁忌または慎重投与に当たる患者とされた。一方、前期第Ⅱ相試験で用いられた症例の選択基準のうち、BPRSの総スコアが45以上という項目は、第Ⅲ相試験では採用されなかった。初回投与量(本薬50mg/日、対照薬1.5mg/日、1日2回分割投与)を投与開始後1週間以内に3倍以上に増量した後、症状により適宜増減し、8週間投与された。割付後、治験薬投与開始前に脱落し、治験薬の投与を受けなかった3例は完全解析除外例とされた。その他に選択あるいは除外基準違反例が4例みられた。また、解析対象例197例中、77例が中止・脱落した。

最終全般改善度の改善率(中等度改善以上)は、本薬群で38.1%、対照薬群で25.8%で、改善率の差の90%信頼区間は1.3~23.4%となり、本薬は改善率で対照薬と同等であった。1日最高投与量別の最終全般改善度では、本薬の1日最高投与量が150mg以上600mgまでの症例が91.8%を占め、その改善率は40.4%であった。BPRS総スコアの推移では、両群とも投与終了時に有意な減少を示さなかったが、「投与前のBPRS総スコアが45以上」のサブ

グループでは、本薬群のみ投与前に比して有意な低下が見られた（本薬群：投与前 55.2±8.6、投与後 48.9±16.2、対照薬群：投与前 57.3±12.0、投与後 53.2±17.6）。PANSS 評価尺度における陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアの投与前後の推移では、陰性尺度のみ両群とも投与前に比して有意な減少がみられたが、他の尺度では有意な変動は認めなかった。

概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）は、本薬群で 30.0%に対し対照薬群で 14.4%で、本薬群の方が対照群よりも高かった。副作用発現率は、本薬群で 67.0%、対照薬群で 82.5%で、副作用発現率は本薬群で有意に低かった（ $p=0.014$ ）。本薬群で発現率が 10%以上の副作用は、不眠、傾眠、倦怠感、神経過敏、振戦、不安、無力症であった。また、循環器系の副作用として、頻脈、心悸亢進などがみられた。錐体外路症状の発現率は、本薬群で 29.0%、対照薬群で 63.9%であり、本薬群で有意に低かった。抗パーキンソン薬の併用率も、投与開始後 2 週以降、本薬群で有意に低かった。重篤な有害事象は、本薬群に 5 例（悪性症候群不全型、過量投与による有害事象、てんかん発作、自傷行為、けいれん・意識消失・血圧低下・頻脈）、対照薬群に 6 例（悪性症候群 2 例、突然死、けいれん発作（死亡）、多飲・アカシジア、出血性胃潰瘍）にみられた。臨床検査値の異常変動は、本薬群で 84.0%、対照薬群で 80.4%にみられ、主なものは GOT、GPT、LDH、CPK 及び白血球数の異常であった。内分泌学的検査では、血漿プロラクチン濃度が、本薬群では投与前に比し投与終了時にはほぼ基準値まで低下した。甲状腺ホルモンは、本薬群では T3 及び遊離 T4 が有意に低下したが、TSH は有意な変動を示さなかった。バイタルサインは、本薬群で収縮期血圧（立位、臥位）、拡張期血圧（臥位）、脈拍数（立位、臥位）及び体温が投与前に比し、いずれも有意に増加した。心電図を実施した本薬群 96 例中 4 例に異常変動（洞性頻脈、非特異的 T 波異常 2 例、陰性 T 波）が出現した。有用度の有用率（有用以上）は、本薬群 23.7%に対し対照薬群 7.5%で、本薬群で高かった。

塩酸モサプラミンを対照薬とした二重盲検比較試験は、18 才以上の精神分裂病の外来あるいは入院患者 181 名を対象に行われた。症例の除外基準は前期第 II 相試験の除外基準に加え、直前の治療で、塩酸モサプラミンが使用されていたもの及び塩酸モサプラミンの禁忌または慎重投与に当たる患者とされた。一方、前期第 II 相試験で用いられた症例の選択基準のうち、BPRS の総スコアが 45 以上という項目は採用されなかった。用法・用量は、ダブルダミー法が用いられ、初回投与量（本薬 75mg/日、対照薬 45mg/日、1 日 3 回分割投与）を投与開始後 1 週間以内に 2 倍以上に増量した後、症状により適宜増減し、8 週間投与された。対照薬の選定根拠及び用法・用量の設定根拠は、塩酸モサプラミンが本薬と同様に D2 及び 5-HT2 受容体遮断作用を有し、ハロペリドールに対する臨床力価が 1:17 であるためとされた。また、投与法は塩酸モサプラミンの承認用法・用量に準じて 1 日 3 回投与としたとされた。治験薬投与開始前に同意撤回のため、治験薬の投与を受けなかった 1 例は、完全解析除外例とされた。その他に選択あるいは除外基準違反例が 8 例みられた。また、解析対象例 180 例中、59 例が中止・脱落した。

最終全般改善度の改善率（中等度改善以上）は、本薬群で 37.2%、対照薬群で 28.8%で、改善率の差の 90%信頼区間は-3.5~20.4%となり、本薬は改善率で対照薬と同等であった。なお、有効性評価対象例の特性において投与前 BPRS 総スコア及び PANSS 構成尺度に群間で有意差が見られたため、BPRS 総スコア及び PANSS 構成尺度で調整を行ったところ、改善率の差の 90%信頼区間は、それぞれ-7.5~16.1%及び-3.5~20.7%となり、未調整の場合と同様の結果であった。1 日最高投与量別の最終全般改善度では、本薬の 1 日最高投与量が 150mg 以上 600mg までの症例が 91.9%を占め、その改善率は 40.5%であった。BPRS 総スコアの推移では、両群とも投与終了時に有意な減少を示さなかったが、「投与前の BPRS 総スコアが 45 以上」のサブグループにおいて、本薬群のみ投与前に比して有意な低下が見られた（本薬群：投与前 57.1±9.9、投与後 52.2±17.7、対照薬群：投与前 53.1±8.8、投与後 51.3±11.5）。PANSS 評価尺度における陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアの投与前後の推移では、陰性尺度のみ両群とも投与前に比して有意な減少がみられたが、他の尺度では有意な変動は認めなかった。

概括安全度の安全率（「安全性に問題なし」）は、本薬群で 24.4%に対し対照薬群で 12.2%で、本薬群の方が対照群よりも高かった。副作用発現率は、本薬群で 61.1%、対照薬群で 81.1%で、副作用発現率は本薬群で有意に低かった（ $p=0.004$ ）。本薬群で発現率が 10%以上の副作用は、神経過敏、不眠、不安、めまい、運動過多、振戦、倦怠感、無力症であった。また、循環器系の副作用として、頻脈などがみられた。消化器系では食欲不振、便秘、嘔気などがみられた。錐体外路症状の発現率は、本薬群で 30.0%、対照薬群で 61.1%であり、本薬群で有意に低かった。抗パーキンソン薬の併用率も、投与開始後 2 週以降、本薬群で有意に低かった。重篤な有害事象は、本薬群にはみられず、対照薬群で 2 例（アカシジア・呼吸性ジスキネジア及び悪性症候群）にみられた。臨床検査値の異常変動は、本薬群で 73.3%、対照薬群で 64.4%にみられ、主なものは総コレステロール、GOT、GPT、CPK 及び遊離 T4 の異常であった。内分泌学的検査では、血漿プロラクチン濃度が、本薬群では投与前に比し投与終了時にはほぼ基準値まで低下した。甲状腺ホルモンは、本薬群では遊離 T4 が有意に低下したが、TSH は有意な変動を示さなかった。バイタルサインは、本薬群で収縮期血圧（立位）、及び体重が投与前に比し、有意に増加した。心電図を実施した本薬群 82 例中 6 例に異常変動（右軸偏位、洞性頻脈 2 例、PR 間隔延長、心室性期外収縮 2 例）が出現した。有用度の有用率（有用以上）は、本薬群 30.2%に対し対照薬群 11.3%で、本薬群が高かった。

#### (5) 一般臨床試験

一般臨床試験として治療抵抗性精神分裂病を対象とした試験が行われた。症例選択基準は、20 才以上の精神分裂病患者（入院、外来問わず）少なくとも過去 5 年間に寛解を示さず、精神症状が持続しており、薬物治療（ハロペリドール換算で 21mg/日以上を少なくとも 8 週間以上服薬する薬物療法を 3 回以上実施、使用薬剤が 3 剤以上）に反応不良のもので、BPRS 総スコア 45 以上とされた。投与法は、本薬 75mg/日で開始し 1 週間以内に 2 倍以上に増量の上、適宜増減し、8 週間投与された。組み入れられた症例は 32 例だが、うち 11 例が選択

基準及び治験開始時の持効型抗精神病薬使用違反例で、そのうち 10 例が有効性解析より除外された。

最終全般改善度の改善率は 40.9%で、BPRS 総スコア、PANSS 評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアは、いずれも投与前に比し有意に減少した。前治療薬との有用度比較を前治療薬での主薬の種類別に層別集計した結果では、前治療薬の種類に係わらず有意差は認めなかった。概括安全度安全率は 53.1%であった。重篤な有害事象の発現は認めず、副作用発現率は 46.9%であった。

#### (6) 長期投与試験

長期投与試験は、本邦の 4 試験と海外の 1 試験で検討された。本邦における試験では、後期第 II 相試験からの継続投与を含めて、計 199 症例に、6 ヶ月から 12 ヶ月間行われた。死亡例は 3 例に認められ、その内容は肺炎、自殺（投与終了後 39 日後）、原因不明の死亡であった。そのうち原因不明の死亡は因果関係が判定不能とされ、他の 2 例は関連なしと判断された。重篤な有害事象は 6 例に出現し、その内容は、悪性乳腺腫、直腸癌、麻痺性イレウス、心筋梗塞、一過性（脳）虚血発作に起因する意識障害及び上顎顔面洞腫瘍であった。そのうち心筋梗塞は因果関係が判定不能とされ、残りの 3 件については、治験担当医師により関連なしと判断された。

外国長期投与試験は、4 つの臨床試験及び 7 つの臨床薬理試験の計 11 試験の症例を対象として本薬が継続投与され、計 1564 例において長期投与における安全性が検討されたが、継続投与試験に入る前の試験が、試験毎に治験実施計画書の規定が異なり、長期投与における評価が困難であることから、適切な評価が可能と考えられた試験（試験番号 55077IL/0012）が参考資料として提出された。その理由としては、①対象患者全例が精神分裂病患者、②長期投与試験移行前から全例に本薬が投薬されている、③本試験の症例数が外国長期継続試験の約 30%を占め、有害事象の種類及び頻度が全症例での集計とほぼ同様という 3 点が示された。症例の内訳は、前試験からの移行例が 429 例、本試験に直接組み込まれた症例が 40 例、計 469 例であった。平均投与期間は 225.8 日（1～1042 日）、1 日平均最高投与量は 570.7mg であった。有害事象の発現率は 47.8%で、死亡に至った有害事象が 3 例に見られ、その内容は心肺停止、交通事故、脳卒中で、いずれも治験担当医師により関連なしと判断された。その他に 58 例の重篤な有害事象がみられ、うち 31 例が本薬と関連があるとされた。内容は、白血球減少（6 例）、激越（3 例）、血清 GPT 上昇（3 例）、痙攣（2 例）、過量投与（2 例）等であった。

#### (7) 臨床薬理試験等

臨床薬理試験としては、脳内 D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対する本薬の占有率を脳 PET（Positron Emission Tomography）を用いて検討した PET 試験と、高齢者薬物動態試験が行われた。PET 試験はスウェーデンで施行され、症例はすべて白人男性の精神分裂病患者であった。脳内 D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>2</sub> 受容体占有率がそれぞれ 4 例で測定され、本薬 150mg 最終

投与後の線状体（被殻、尾状核）における $[^{11}\text{C}]$ -RCA結合、及び皮質（前頭皮質、側頭皮質）における $[^{11}\text{C}]$ -NMS結合の経時的推移が検討された。その結果、本薬投与により被殻と尾状核における $[^{11}\text{C}]$ -RCA結合、前頭皮質と側頭皮質における $[^{11}\text{C}]$ -NMS結合の置換がみられ、それぞれの $\text{D}_2$ 受容体または $5\text{-HT}_2$ 受容体を本薬または代謝物が占有するとされた。また、本薬の $5\text{-HT}_2$ 受容体に対する占有率は $\text{D}_2$ 受容体に対してよりも高く、投与12時間後においても本薬が両受容体を占有しているとされ、本薬1日2回投与で臨床効果が得られる可能性があると考えられた。

高齢者薬物動態試験では、65才以上75才未満の高齢患者及び20才以上40才未満の非高齢患者各12例、計24例を対象に本薬75~600mg/日を8週間投与された。最終全般改善度の改善率は高齢者群で18.2%、非高齢者群で27.3%、悪化率は高齢者群で36.4%、非高齢者群で45.5%であった。概括安全度の安全率は、高齢者群で41.7%、非高齢者群で33.3%であった。高齢者に1例死亡例がみられたが、死因は肺炎で、本薬とは関連なしとされた。薬理動態では、高齢者群の $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ が非高齢者群の1.5倍を示し、高齢者では本薬の肝クリアランスが低下する可能性が考えられた。

#### <審査センターでの審査の概要>

##### (1) 本薬の臨床的位置づけについて

精神分裂病は、本邦における生涯罹患率が少なくとも0.8%といわれており、精神疾患の半数以上を占めると思われる重大な疾患である。しかしながら、現在のところ病因は不明で、遺伝、環境などの複数の因子が関わっている可能性が示唆され、最近では、精神病理学的に病像の類似したいくつかの疾患が含まれているともいわれている。治療としては、症状の軽減や社会復帰を目指した精神療法や薬物療法が行われている。米国精神医学会の提唱した精神疾患の分類であるDSM-IVでは、従来の分裂病をさらに細分化しているが、治療の面からの意義の検討は十分ではないと考えられる。精神分裂病の主症状は幻覚（主として幻聴と身体幻覚）、妄想（主として被害的なもの）、他人に自らの思考を操作されていると感じるような異常な思考体験などの「陽性症状」と、社会性の低下、感情や表情の鈍麻、自発性の減退といった「陰性症状」の2種類に大別される。急性期には陽性症状が前面に出現するが、慢性期の分裂病患者では、むしろ陰性症状が社会復帰などの大きな障害となることが多い。従来、ブチロフェノン系やフェノチアジン系といった抗精神病薬が症状改善効果が見られ、その作用機序として「ドパミン仮説」が提唱された。しかしながら、ドパミン受容体拮抗作用の強いこれらの薬剤は、錐体外路症状の出現率が高く、また、長期使用により遅発性ジスキネジアの出現がみられ、これらの副作用が長期服用時のコンプライアンスを低下させるという問題をかかえていた。近年、ドパミンとセロトニン受容体拮抗作用を有する「非定型的抗精神病薬」が開発され、錐体外路症状等の副作用が少なく、陽性症状、陰性症状の両方に効果がみられ、さらに治療抵抗性の症例にも一定の効果がみられるという報告が散見される。

なお、ドパミン $\text{D}_2$ 受容体及びセロトニン $5\text{-HT}_2$ 受容体遮断作用をもつ抗精神病薬として



は、塩酸モサプラミンとリスペリドンが本邦で上市されている。

## (2) 有効性に関する評価

### 1) 試験の目的について

第Ⅲ相比較試験を非劣性検証試験として計画した理由を申請者に尋ねたところ、第Ⅲ相試験の主たる目的は、対照薬であるハロペリドール及び塩酸モサプラミンとの非劣性を検証することであった。安全性に関して、既存の抗精神病薬に優る利点を有すると考えられたため、有効性で非劣性が示され、安全性の面で本薬の特徴である錐体外路症状の発現率が低いこと、また血漿プロラクチン上昇作用が弱いこと等が確認されれば臨床上有用な薬剤であると結論できると考えたとの回答を得、これを了承した。

### 2) 選択・除外基準について

前・後期第Ⅱ相試験では、選択基準としてBPRS総スコアが45以上を使用した。第Ⅲ相試験ではこの基準は削除された。その理由について申請者からは、海外では治験薬の評価に必要な精神症状を多く確保するためにBPRS総スコア45以上の基準が採用されており、本邦でも当初は採用したが、第Ⅲ相試験では、実際の臨床使用に近い状況で試験を実施することが重要であると考え、BPRS総スコア45以上の基準をはずすことが妥当であると考えたと回答された。

### 3) 比較試験の対照薬の選定について

審査センターでは、第Ⅲ相試験でプラセボ対照としなかった理由、対照薬の選択基準、及び固定用量としなかった理由について尋ねた。申請者からは、精神分裂病に対する標準薬であり、広く使用されているという理由でハロペリドールが、また、本薬と同様にD<sub>2</sub>及び5-HT<sub>2</sub>受容体遮断作用を有し、広く使用されているという理由で塩酸モサプラミンがそれぞれ選定された。平成8年に同種同効薬であるリスペリドンが承認されたが、本薬の第Ⅲ相比較試験のプロトコル作成時点では、まだ承認されていなかった。また、プラセボ対照としなかった理由としては、精神分裂病ではプラセボ投与により症状の悪化を来す可能性が高く、プラセボ投与前の状態に復するまでに長期の治療が必要になること、また精神分裂病患者においては患者毎に至適用量が異なるため、固定用量による用量設定では中止・脱落例が多くなり、患者に不利益を与えるおそれがあるためと説明された。審査センターは回答を了承した。

### 4) 評価項目

審査センターは主要な評価項目である最終全般改善度の妥当性・信頼性について説明を求めた。

評価項目が適切かどうかについて、評価の判定基準を規定することが困難であったことから、評価者間のばらつきが小さくなるような方法を検討し、後期第Ⅱ相試験の成績から最終

全般改善度と前治療薬投与時の改善度の差に影響を与える因子であった BPRS 変化量、前治療薬の改善度及び症状悪化による中止・脱落の有無を説明変数とした回帰モデルによる評価を行い、治験担当医師による判定とモデルから推定された判定とのずれの大きな症例については、症例検討会で検討の上、必要に応じて治験担当医師に判定の再考を依頼した。このずれが 2 段階以上であった症例は、ハロペリドール対照試験で 18 例、塩酸モサプラミン対照試験では 14 例であった（うち 1 例は症例検討会が担当医師に再考を求め、結果が修正された）。また、判定不能例を除いた 552 例での最終全般改善度と BPRS スコア減少度の相関は高く、最終全般改善度は信頼できるものであり、妥当であったと申請者は回答した。

国内で実施された臨床試験では、倫理的配慮から wash-out/観察期間なしに前治療薬から治験薬に切り替えることが認められており、前治療薬の改善度を考慮した上で本薬の改善度が判定されている。審査センターは、この評価の妥当性及び前治療薬の評価の基準について説明を求めた。

申請者からは、前治療薬投与時の改善度評価の明確な基準はなく、治験開始前に過去の治療歴に基づき判定されたこと、前治療薬投与時の改善度と投与前 BPRS 総スコアに単調増加の相関が見られたことから、判定は妥当と考えることが回答された。

審査センターは、主要評価項目である最終全般改善度について以上の問題はあがるが、BPRS スコアとの相関が高いこと等から、今回の申請における薬効評価に耐えうるものであると考える。

#### 5) 試験の質について

前期第Ⅱ相試験では組入れ症例 54 例中 12 例が、後期第Ⅱ相試験では 165 例中 38 例がプロトコル違反例であった。第Ⅲ相試験ではハロペリドール対照試験で、組み入れ症例 200 例中本薬群 43 例、対照薬群 39 例、塩酸モサプラミン対照試験では組み入れ症例 181 例中、本薬群 51 例、対照薬群 50 例がそれぞれプロトコル逸脱例であった。これらの逸脱例は、症例検討会にて検討の上、大部分は解析対象として採用されたが、かかる取扱いが評価に与える影響については十分注意が必要と考えるが、薬効評価は可能であると審査センターは判断した。

#### 6) 用法・用量の設定

本薬の投与回数は、血漿中消失半減期からは 1 日 3 回が妥当であるとされる一方、海外で実施された PET 試験からは 1 日 2 回投与が妥当とされた。国内の臨床試験では 1 日 2-3 回であり、用法は固定されていない。審査センターでは用法設定の根拠が不明確であることと、1 日 3 回で長期間投与された場合の  $C_{max}$  上昇の可能性について指摘した。

申請者からは、投与回数毎の血漿中濃度のシミュレーションや PET 検査による本薬の脳内受容体占有率等を検討した結果が提出され、 $C_{max}$  については、1 日 3 回投与時のトラフの実測値はシミュレーションによる予測値の 1.5~3.6 倍で極端に上昇するとは考えにくいこと、また、本薬の脳内受容体占有率は血漿中濃度の推移よりも緩やかであるが、本薬 300mg/日

を1日2回投与時と3回投与時との脳内受容体占有率は大きく変わらないと推測されることから、両用法で同程度の有効性を示すと考えられることが述べられた。また、臨床試験における投与回数は、治験担当医師が患者の状況等を考慮した上で選択したものであり、精神分裂病の臨床現場においては患者個々の症状に合わせ、治療薬の投与回数に幅を持たせることが治療上有益であるとの回答がなされた。

用量に関しては、実施された試験が漸増法によっているため用量反応関係の説明は困難であるが、個々の患者に至適と判断された用量の分布から、75-600mg/日の範囲に用量を設定するのが妥当と判断したと回答されている。

#### 7) 比較試験結果について

第Ⅲ相比較試験で腫瘍評価項目である最終全般改善度でハロペリドール及び塩酸モサプラミンに対して同等性（非劣性）が示された。また、ハロペリドール対照第Ⅲ相試験において、PANSS 構成尺度で陰性症状優位の患者群で特に本薬群の改善率が高かったこと等から、本薬が特に陰性症状に対し有効であったと申請者は主張している。

審査センターでは、まず主たる評価項目の評価にあたり、ハロペリドール対照試験では、PANSS 構成尺度において陰性症状優位の症例が過半数を占めており（本薬群 68.0%、対照薬群 61.9%）ハロペリドールに不利な症例が多く組み込まれており、そのような対象集団で試験を実施したことの妥当性を尋ねた。

申請者からは、加齢に伴い陰性症状を呈する傾向がうかがわれているが、近年人口の高齢化とともに精神科における高齢分裂病患者の割合の増加が報告されていること、近年公表された精神分裂病の治験においても高齢の患者が組み入れられる割合が高いこと等から、陰性症状優位な被験者が治験対象として多く組み込まれることは医療現場の現状を反映した結果であると考えられると回答された。審査センターは、非劣性検証試験の計画にあたっては、不適切な対象集団を選定することで試験の妥当性が損なわれることのないよう注意が払われるべきであり、そのような視点からの試験の妥当性の検討が必要であるにも係わらず、申請者からの回答は十分ではないと考える。しかしながら、ハロペリドールは精神分裂病治療における標準薬として一定の評価のなされた薬剤であり、陽性症状、陰性症状を問わず使用されてきた実績がある。また、本試験の結果においても、投与終了時の PANSS 陰性尺度合計で本薬群とハロペリドール群で有意差は認められず、本薬の対照薬に優る陰性症状改善効果が示されたとは考えられず、結果的にもハロペリドールが陰性症状を対象とした患者層において不利ではなかったと考えられる。

本薬の有効性については、塩酸モサプラミン対照試験においても全般改善度で非劣性が検証されており、審査センターは、今般の比較試験結果は本薬の有効性を支持するものと判断する。なお、陰性症状に対する効果については、本邦の臨床試験結果から客観的に主張しうる範囲で申請資料に記載を行なうよう申請者に指摘を行なった。

#### 8) その他の臨床試験結果について

審査センターは、治療抵抗性精神分裂病を対象とした一般臨床試験で最終全般改善度の改善率が40.9%という成績であったが、本薬の有効性が示されたと主張しうるか尋ねた。

申請者からは、類薬における既存の薬物治療に反応不良を示す精神分裂病患者を対象とした治験成績は公表されていないが、類薬の第Ⅲ相比較試験における改善率と比較すると、塩酸モサプラミンが23%、ネモナプリドが36%、リスペリドンが36%、塩酸ペロスピロンが44%と、本治験における40.9%は有効と考えるに足る成績であると回答された。

審査センターは、本試験については解析対象例数が少ないこと等の問題はあるものの、BPRS 総スコア、PANSS 評価尺度における陽性尺度合計、陰性尺度合計、総合精神病理評価尺度合計及び総スコアが、いずれも投与前に比し有意に減少していることから、本試験の選択基準に合致する治療抵抗性精神分裂病患者に対して、一定の有効性を推測することは可能であると考える。

### (3) 安全性に関する評価

#### 1) 重篤な有害事象について

##### a. 死亡例

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で本薬群に死亡例は認められなかった。第Ⅲ相試験（ハロペリドール対照）において、対照薬群に死亡例が2例みられた。1例は突然死、1例はトイレで死亡しているところを発見され、けいれん発作を起こして転倒し、硬膜下血腫を起こして死亡したと推定された。

高齢者薬物動態試験及び国内長期投与試験において、それぞれ1例、3例の計4例の死亡例がみられた。死因は肺炎（2例）、自殺及び原因不明の死亡で、原因不明の死亡を除き、本薬との因果関係は否定された。外国における長期試験では3例の死亡例がみられたが、それぞれの死因は、心肺停止、交通事故、脳卒中でいずれも本薬との因果関係は否定された。

##### b. その他の重篤な有害事象

前期第Ⅱ相試験で自殺企図、出血性胃潰瘍及び意識消失が各1例、後期第Ⅱ相試験で血清GPT上昇が1例、第Ⅲ相試験では、ハロペリドール比較試験で本薬群に悪性症候群不全型、過量投与による消化器症状、てんかん発作、自傷行為及び痙攣・意識消失・血圧低下・頻脈が各1例みられた。塩酸モサプラミンとの比較試験では本薬群に重篤な有害事象はみられなかった。

自殺企図がみられた症例について、担当医が概括安全度を「判定不能」としたことに関して、審査センターは安全性の観点から問題がないかどうか尋ねた。申請者からは、当該症例が以前にも自殺企図があったこと及び本薬投与5日目に出現したことから、担当医は本薬とは「関連ないらしい」と判定していることから、概括安全度に関して「判定不能」と判断したことは妥当であるとの回答を得た。また、過量投与例に関しては、症例は入院患者であり、

投与4日目に治験実施計画書の規定を超える高用量（本薬 1200mg/日）を服薬した。本症例では、症状出現後（後述の「3）過量投与について」の項を参照）に治験薬を中断し、翌日に症状は消失している。治験担当医から申請者への連絡は、過量投与発生の2日後になされ、申請者からは、十分な観察と、投与7日目の臨床検査実施により、安全性を確認するよう依頼したとのことであった。

## 2) 中止・脱落症例について

中止・脱落例は、前期第Ⅱ相試験では、解析対象53例中11例、後期第Ⅱ相試験では、解析対象163例中40例、ハロペリドール対照第Ⅲ相試験では、解析対象197例（本薬群100例、対照薬群97例）中77例（本薬群34例、対照薬群43例）、塩酸モサプラミン対照第Ⅲ相試験では、解析対象180例（本薬群90例、対照薬群90例）中59例（本薬群26例、対照薬群33例）、長期投与試験では総症例77例中18例（うち12例が6ヶ月未満の中止・脱落）であった。前期Ⅱ相試験から第Ⅲ相試験までの中止・脱落症例は合計111例、うち症状悪化によるものが49例、副作用によるものが40例と、これら2つの理由が8割を占めていた。また、同意撤回による脱落例の中にも、患者本人が症状悪化や副作用を懸念して同意を撤回した例も一定数みられたが、これらの症例についても安全性で問題があった可能性はある。特にハロペリドール対照第Ⅲ相試験において、本薬投与群において症状悪化による中止・脱落例が多く見られたことに関し、申請者からは、①患者に対する倫理的配慮から中止された例、②有効性を示すと考えられる150mg/日まで増量されなかった例、③大量の前治療薬が使用されていた例の3種類の症例が本薬群に多く見られたことが主な要因であるとの見解が示され、この点については審査センターは了承した。

## 3) 過量投与について

第Ⅲ相試験（ハロペリドール対照）において、本薬群の1例で投与4日目にプロトコルの規定を超える高用量（1200mg/日）が投与された（服薬指導ミスが疑われるが原因は不明とされた）。本症例では過量投与後に悪心、嘔吐及び胃部不快感が出現したが、治験薬中断により、翌日に症状消失をみた。

海外における第Ⅱ相及び第Ⅲ相比較試験及びオープン試験では19例で過量投与がみられ、そのうち9例が本薬投与症例であった。用量は600～9300mgで、症状としては、CPK上昇、下背部痛、嗜眠、鎮静、低カリウム血症、低血圧、頻脈等が見られたが、投与中止により大部分が回復しており、過量投与による死亡例はみられていない。なお、米国の添付文書には、過量投与の際の兆候・症状として傾眠、鎮静、頻脈、低血圧などをあげており、推定9600mg服用した1例では低カリウム血症及び第1度房室ブロックがみられたと記されている。これらを踏まえ過量投与時の兆候と症状、及び処置が添付文書に記載されている。

## 4) 個々の有害事象の検討

#### a. 顆粒球減少

類薬のクロザピンは、海外において重篤な無顆粒球症が発現したため、治療抵抗性の精神分裂病に使用を限定された経緯がある。審査センターは、クロザピンでみられた重篤な顆粒球減少が本薬でも起こる可能性について検討した。

申請者からは、国内で実施された臨床試験では、全 553 例のうち 32 例 (5.8%) に顆粒球減少 ( $1500/\text{mm}^3$  未満) を認めたが、投与とともに顆粒球が減少する傾向は乳がんの 1 例以外にはみられず、顆粒球数が  $500/\text{mm}^3$  未満となる無顆粒球症もみられなかったこと、海外臨床試験では 2372 例中 1 例のみに無顆粒球症が発現したが、投与継続中に回復したこと、これらの結果より本薬で重篤な顆粒球減少が起こる可能性は低いとの回答を得た。なお、グレードを問わない白血球減少症は、海外での第 II 相、第 III 相比較試験及びオープン試験では計 2953 例中 60 例 (2.0%) にみられた。

#### b. 悪性症候群

ハロペリドール対照第 III 相試験では、悪性症候群は本薬群で 1 例、ハロペリドール群で 3 例に診断された。それ以外に、本薬群で錐体外路症状や昏迷状態を呈し、悪性症候群を疑われた症例が 1 例みられた。この症例が担当医から「判定不能」と判断されたことに関して申請者に検討を求めたところ、当該症例は上記の症状が出現したために本薬の投与を 12 日間で中止され、その後ハロペリドールを持続点滴にて投与されたところ、明らかな悪性症候群を発現したため、担当医からはハロペリドールによるものと判断されたとの回答を得た。また、塩酸モサプラミン対照第 III 相試験では対照薬群に 1 例悪性症候群の診断がなされたが、本薬群の 1 例でも、CPK 上昇、発熱、発汗、倦怠感などが出現し、悪性症候群の懸念がみられ投与中止した例が 1 例みられた。長期投与試験でも、投与開始後約 3 ヶ月頃に悪性症候群を懸念させる状態となり、投与を中止された症例が 1 例みられており、頻度は少ないが、本薬投与により悪性症候群が発現し得ると思われた。これらを踏まえ、添付文書の重大な副作用に悪性症候群が記載されている。

#### c. 錐体外路症状

遅発性ジスキネジアを含む錐体外路症状全般の出現頻度は、ハロペリドール対照第 III 相試験では、本薬群 29% に対しハロペリドール群 63.9%、また塩酸モサプラミン対照第 III 相試験では本薬群 30% に対し、塩酸モサプラミン群 61.1% と、どちらの試験でも本薬群の方が対照薬群に比して有意に出現頻度が低かった。薬原性錐体外路症状評価尺度 (DIEPSS) は、投与終了時及び投与中最悪時のスコアとも、本薬群では対照薬群に比し有意に低値であった。本薬群では、投与終了時スコアは投与前スコアと有意な差を認めなかったが、対照薬群では投与前スコアに比し高値を呈した。一方、投与中最悪時の DIEPSS スコアは本薬群、対照薬群とも投与前スコアに比し有意に高値を呈した。また、治療抵抗性精神分裂病を対象とした試験では、DIEPSS のスコアは投与前に比し投与後に有意に改善したが、これは投与前治療における抗精神病薬が、ハロペリドール換算で  $27.1 \pm 13.2 \text{mg}/\text{日}$  と大量であることから、本

薬では前治療薬に比べ錐体外路症状惹起作用が弱いことを示唆する所見であるとの考察が申請者からなされ、審査センターは了承した。

#### d. 遅発性ジスキネジア

遅発性ジスキネジアは後期第Ⅱ相試験で4例に認められたが、他の試験では本薬群には見られなかった。一方、後期第Ⅱ相試験からの継続長期試験では、2例で遅発性ジスキネジアが新たに出現した。同試験における遅発性ジスキネジア評価(AIMS)の総スコアは、投与前後で有意な変動はみられなかった。

審査センターでは、本薬による遅発性ジスキネジアの発生に関して申請者に考察を求めた。国内試験で遅発性ジスキネジアの出現した6例中因果関係の否定できない症例が5例(0.86%)、海外では、臨床試験で10例(0.34%)、市販後調査における自発性報告で15例(0.0002~0.0004件/患者年)であった。一方文献報告によると、抗精神病薬投与下の遅発性ジスキネジア発生率は海外で2.9~4.3%、国内では3.7%で、本薬により遅発性ジスキネジアを生じる可能性はむしろ低いとの回答を得た。しかし、遅発性ジスキネジアの発症が、抗精神病薬投与開始後少なくとも数ヶ月から数年後で、時には減量・休薬後に発現し、薬物中止後にも不可逆的に持続するという特徴があるため、審査センターでは、臨床試験のみで遅発性ジスキネジアの発症頻度を論議することはできないと考える。また、海外における市販後調査及び自発報告も、上市後3年以内におけるデータであるため、発症頻度を正しく評価するにはさらに症例数を重ねることが必要であると考えた。

#### e. 循環器系への影響

本薬は $\alpha_1$ 受容体拮抗作用を有し、一般薬理試験において頻脈や降圧作用等循環器系に対する作用を示した。臨床試験においても起立性低血圧が5~10%程度、頻脈が数%にみられた。このことを踏まえ、添付文書に注意が反映された。高齢者を対象とした一般臨床試験においては、起立性低血圧や低血圧の頻度は非高齢者と比べ高くはなかったが、65才と66才の2症例が血圧低下を起こし、「安全性にかなり問題あり」と判定されていることから、審査センターでは、高齢者への投与に際しては、特に低血圧に注意する必要があると考えている。高齢者における安全性については専門協議での検討が必要と考えている。

#### f. 鎮静

本薬の主な副作用の1つであり、臨床試験でも傾眠が6~19%にみられたことを踏まえ、添付文書に注意が反映された。

#### g. 肝障害

各試験において肝障害の発現頻度は5%未満であった。本薬投与中に発現したGOT及びGPTの異常値について、グレード2以上の発現頻度はそれぞれ2.5%及び3.9%であった。また、異常変動の最高値は、GOTが397、GPTが529まで上昇したが、どちらも投与中止により改

善がみられた。

#### h. 乳がん誘発の可能性について

前臨床では、ラット雌において乳腺腺癌の出現頻度の増加がみられたが、本薬がヒトの乳がんを誘発する可能性は低いと考察されている（二項参照）。

臨床試験では、長期投与試験でみられた重篤な有害事象として、5才女性患者に本薬投与中に乳がんが発見されたが、本薬投与以前より胸のしこりが認められていたことから、因果関係はないとされた。また、同じく長期投与試験において4才男性患者に直腸癌が発見されたが、投与166日目に発見された時点での癌の進行状況などから、関連性はないとされた。

#### i. 甲状腺機能障害

臨床試験でみられた甲状腺機能障害に関しては、臨床検査値異常の項に詳述した。前臨床では、マウス及びラットにおいて甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、過形成及び腺腫が認められた（二項参照）。

#### j. その他

クロザピンで報告されている副作用のけいれん誘発・体重増加に関しては、国内試験における安全性評価対象584例中、痙攣の出現が4例（0.7%）、体重増加が11例（1.9%）と発現頻度は低かった。

本薬群で、激越、興奮等の用語で表現される有害事象が散見された。「安全性にかなり問題がある」とされた症例あるいは服薬中止の処置をとった症例の中で、「激越」又は「興奮」とされた例数は、ハロペリドール対照第Ⅲ相試験で本薬群に3例、対照薬群に3例、塩酸モサプラミン対照第Ⅲ相試験では、本薬群に8例、対照薬群に5例、長期試験4試験中では5例にみられた。また、海外における長期試験では、本薬に関連ありとされた重篤な有害事象を発現した31例のうち、激越が3例にみられた。

### 5) 臨床検査値異常等

#### a. 臨床検査値異常

異常変動がみられた主な検査項目は、血中プロラクチン濃度、T4あるいは遊離T4、CPK、GOT、GPT及び白血球数等であった。

血中プロラクチン濃度は、国内での試験全てにおいて、投与前の平均値は正常上限を上回っていたが、投与終了時には平均値はほぼ基準値まで下降した。この変動に関しては、申請者により投与前値が高値であったのは、大多数の症例が他の抗精神病薬を服用していたためであり、本薬はプロラクチン濃度上昇作用が弱いために、正常範囲内へ回復したと考察された。

甲状腺ホルモンの変動に関しては、塩酸モサプラミン対照第Ⅲ相試験以外の全ての試験に



において、T<sub>4</sub>あるいは遊離 T<sub>4</sub> の平均値が投与前に比し投与終了時には有意に低下していた。TSH は投与前後で有意な変動をみず、T<sub>3</sub> は前期第Ⅱ相試験及び塩酸モサプラミン対照第Ⅲ相試験以外の試験において、平均値が投与前に比し投与終了時に有意に低下していた。なお、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の平均値の変動は基準値の範囲内であった。この変動に関して申請者に考察を求めたところ、ラットにおいてみられた甲状腺ホルモンの変動と異なり、ヒトでは TSH が変動せず、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> の低下も軽微であることから、メカニズムは不明であるが、甲状腺機能の低下を示唆するものではなく、臨床的に意義の少ない変化であるとの回答を得、審査センターは了承した。

#### b. バイタルサイン

本薬の  $\alpha_1$  受容体拮抗作用による起立性低血圧が、副作用として 3~11% (平均 4.5%) 前後認められたが、ハロペリドール対照第Ⅲ相試験では、本薬投与終了時の収縮期及び拡張期血圧、脈拍数とも投与前と比べ有意に上昇していた。しかし、上昇後の数値も正常範囲内であり、安全性に多大な影響を及ぼすものではないと考えられた。

#### c. 心電図

前臨床における検討では、本薬は血圧低下や頻脈を発現するものの、QT 間隔等心電図には影響を及ぼさなかった。臨床試験では、後期第Ⅱ相試験で 1 例、長期投与試験 4 試験で 3 例にそれぞれ QT 延長が認められた。その他に、洞性頻脈、心室性期外収縮、非特異的 T 波異常等がみられた。現行の使用上の注意には心電図異常に関わる記載はないが、かかる記載の必要性について専門協議で検討が必要と考える。

#### d. 眼科検査

イヌにおける反復投与毒性試験で白内障の発現がみられたが、後期第Ⅱ相試験では、プロトコルで眼科検査が規定されているにも係わらずほとんど実施されず (4 例のみ実施)、また、第Ⅲ相試験等では眼科検査を実施する必要がないとされた。

審査センターはこれらの経緯について尋ねたところ、精神科において眼科検査が日常的な検査ではないために必須検査項目ではなかった眼科検査の実施率が低くなったこと、海外での第Ⅲ相試験では 2419 例中 451 例に眼科検査が実施され、因果関係が否定できない白内障の報告はなかったこと等が回答された。しかし、米、カナダ 2 ヶ国において、本薬による薬剤性白内障が使用上の注意に記載されている。このことに関し申請者は、EU 諸国では記載がないこと、マウス、ラット及びサルを用いた長期投与試験では白内障は認められず、白内障の発現がイヌに特異的なものであると考えられること、海外市販後調査及び海外で実施された臨床試験でも、白内障の自発報告頻度が変わらず、白内障発症例では他のリスクファクターの存在が認められる場合が多いこと、白内障の発現部位が薬剤性で多くみられる後囊下ではないこと等から、本薬と白内障の発現との関連は否定的であり、市販後調査等の必要性はないと申請者は主張した。また、本邦での 1 年間の長期投与試験において 2 例の白内障の症

例が見られたが、いずれも因果関係は否定された。

審査センターは、本薬投与と白内障発現との因果関係を示すデータがない旨は了承するが、市販後調査においてかかる主張を裏付ける必要があると判断する。

## 6) 特別な対象における安全性の検討

### a. 腎障害を有する患者

海外で実施された薬物動態試験成績が提出されているが、腎障害による用量調節の必要はないと判断された（へ項参照）。国内では腎障害患者に対する臨床試験は実施されていない。

### b. 肝障害を有する患者

本薬は肝臓において代謝されるため、肝機能低下患者では本薬の血中濃度が上昇する可能性が考えられた。国内では肝障害を有する患者群への投与データは得られていない。国内臨床試験における安全性評価対象 584 例中、肝疾患の合併のあった 26 例、投与前の血清 GPT 値が異常値であった 79 例について、それぞれ異常のない群と副作用発現頻度を比較したところ、特に差異はみられなかった。なお、肝障害患者へは、本薬が肝で主に代謝されることから、慎重投与とする旨が添付文書に記載されている。

### c. 高齢者

高齢及び非高齢精神分裂病患者を対象にした臨床薬理試験において、高齢者群の  $AUC_{0-12h}$  は非高齢者群の 1.5 倍を示し、高齢者において本薬のクリアランスが低下する可能性が考えられたため、高齢患者への投与は慎重投与とする旨が添付文書に記載された。また、高齢者に対する一般臨床試験で、2 例に血圧低下がみられ、うち 1 例（61 才男性）は肺炎等を併発し死亡していることから、高齢者への投与に際しては血圧に注意を払う必要があると考える。

### d. 小児

小児への投与データは得られていない。

### e. 妊婦・産婦・授乳婦

妊産婦に対する投与データは得られていない。また、ラットにおいて本薬の乳汁移行がみられた旨が添付文書に記載された。

## 7) 長期投与での安全性について

国内長期投与試験では、遅発性ジスキネジアの発現が 2 例に見られたほか、重篤な有害事象として乳腺腫（悪性）、直腸癌、麻痺性イレウス、心筋梗塞、一過性（脳）虚血発作に起因する意識障害及び上顎顔面洞腫瘍が出現したが、心筋梗塞以外は本薬との関連が否定されて

いる。また、死亡例としては、肺炎、原因不明の死亡、治験終了9日後（本薬投与は3日間で中止）に自殺した例が各1例みられた。

海外長期試験では、治験中の死亡例が3例みられたが、いずれも関連性を否定された。その他の重篤な有害事象として、白血球減少症、激越、痙攣、躁病反応、肝機能異常、自殺企図及び腎不全がみられたが、有害事象の発現率（47.8%）は、先行した6週間投与の二重盲検投与期（48.5%）とほぼ同程度で、二重盲検投与期の結果から予測できない副作用は見られなかった。

#### 8) 薬物相互作用（二項参照）

本薬の代謝に関与する主要なP450アイソフォームはCYP3A4であると推測されたことから、CYP3A4の誘導剤及び阻害剤に関する相互作用が添付文書案に記載された。また、外国において行われた薬物相互作用試験の結果から、チオリダジンが本薬の作用を減弱する可能性があるとして添付文書に記載された。

#### 9) 投薬中止の影響及び習慣性

本薬の投与中止による影響は、国内及び海外の臨床試験において報告されていない。国内長期投与試験において治験終了9日後に自殺した例が1例みられたが、担当医師の判定は「因果関係なし」であった。海外において本薬による退薬症候群は知られていない。

動物実験では本薬による身体依存能の形成はないか、あってもごく軽微なものと推察された。国内及び海外の臨床試験において、依存性、習慣性と思われる有害事象の報告はみられなかった。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び医薬品審査センターの判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があった（一部臨床試験成績での治験実施計画書からの逸脱等）。審査センターでは、併用禁止とされている睡眠剤併用例を治験実施計画書逸脱例として資料に記載させた上で、本調査結果に関して承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

#### (2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 実地調査においては特に重大な逸脱等は認められず、GCP 適合と判断した。

### 4. 審査センターの総合評価

提出された資料から、精神分裂病に対する本薬の有効性・安全性が示されたものと判断する。

有効性については、ハロペリドール及び塩酸モサプラミンを対照薬とした比較試験ではいずれも非劣性が検証されている。本薬の特徴と申請者が主張していた陰性症状の改善については、ハロペリドールとの比較試験で陰性症状スコアの改善においてハロペリドール群との差が見られていないが、陰性症状優位の症例に限った解析では、本薬の陰性症状スコアの改善度はハロペリドールに比べて高かった。

安全性については、本薬は今回実施された比較試験の対照薬に比べて錐体外路症候群の発現率が低いこと、血漿プロラクチン濃度への影響が少ないこと等が示されており、また、それ以外の副作用プロファイル等について類薬と異なる重大な問題は見出されていない。

専門委員の意見を参考にした上で、特に問題がないと判断された場合には本薬を承認して差し支えないものとする。

## 審査報告 (2)

平成 12 年 10 月 2 日作成

専門協議以降、主として以下の点が検討され、必要な対応がなされた。

### ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理学的プロフィールについて説明を求めた。

申請者から、本薬は、ドパミン D<sub>2</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体に対して親和性を示し、非定型抗精神病薬としての性質を示すこと、クロルプロマジンより弱いが行動薬理試験において有効であったこと、定型抗精神病薬で効果が認められない陰性症状に対して有効性を示すこと、治療抵抗性精神分裂病の認知障害モデルに対して有効性を示すこと、錐体外路系に対する作用がハロペリドールより弱いこと、ラットにおける血漿中プロラクチン上昇は、ハロペリドールと異なり、一過性であること等が説明された。本薬の非定型抗精神病薬としての薬理学的特徴と一致して、臨床試験においてもその特徴が確認されていると説明された。

また、ヒスタミン受容体サブタイプに対して、*in vitro* における受容体結合試験及び摘出標本を用いた一般薬理試験から、本薬は H<sub>1</sub> 受容体に対して拮抗作用を示すが、H<sub>2</sub> 受容体に対する拮抗作用は弱いと説明された。

本薬の 5-HT<sub>2</sub> 受容体サブタイプに対する作用について説明を求めた。

申請者から、本薬は、ヒト及びラット 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対して親和性を示すこと、ブタ 5-HT<sub>2C</sub> 受容体に対する親和性が低いこと等が説明された。5-HT<sub>2B</sub> 受容体については検討されていないが、5-HT<sub>2B</sub> 受容体が関与する作用は明確となっていないことから、本薬が親和性を持つとしても *in vivo* における影響は明確ではない。従って、本薬は 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用により効果を示すと考えられると説明された。

審査センターは以上の回答について了承した。

### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

主要な代謝物 M4 と M10 において、「血中濃度の個体差は M4 を生成する CYP3A4 の個体差に基づく」と考えられているが、M4 のみで本薬の代謝をどの程度まで説明できるかについて説明を求めた。申請者より、本薬の代謝に関与する酵素の寄与率について、ヒトにおける尿糞中排泄の評価、*in vitro* 代謝試験、CYP3A4 誘導剤及び阻害剤による薬物相互作用試験等の成績に基づいて説明がなされ、併せて海外で実施されたケトコナゾールとの薬物相互作用に関する臨床試験成績 (Trial number 5077IL/0081) が追加参考資料として提出された。以上を踏まえて、本薬の代謝の大部分は CYP3A4 による代謝で説明できると考えられること、M10 生成に関与する酵素については今後検討する予定である旨回答された。また、ケトコナゾールとの相互作用に関する試験成績が資料及び添付文書(案)の

相互作用欄に追記された。

临床上、本薬と併用される可能性の高い薬剤との相互作用に関して説明を求めた。申請者より、抗精神薬、抗パーキンソン薬及び睡眠薬併用時の相互作用に関し、併用試験で影響が認められたチオリダジンについては既に添付文書に反映していること、他の薬剤については、代謝に関与する酵素から判断して薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えていること及び臨床試験から有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすとの結果は得られていないことが述べられた。抗精神薬、抗パーキンソン薬及び睡眠薬併用時の有効性及び安全性については、海外及び国内市販後データから検討する旨回答された。

審査センターは以上の回答について了承した。

## ト、臨床試験の試験成績に関する資料

### 1) 有効性について

国内で実施された臨床試験からは、本薬の陽性症状への効果が明確に示されていないのではないかという懸念が、専門委員から示された。また、本薬群にPANSSで悪化率の高い症状がいくつかみられていたため、類薬であるリスペリドンの臨床試験における悪化率との比較検討を求めた。

申請者からは、本薬群、対照薬群ともに陽性尺度合計スコアの投与前後での有意な変動がみられないこと、陽性症状の改善率は、改善の程度でも対照薬と同等であると説明された。また、陰性症状有意と判定された症例においても、陽性尺度項目が評価可能な症例が存在しており、最終全般改善度評価には陽性症状及び陰性症状の両方の推移に基づいて判定されたと説明された。

さらに、陽性症状に対する効果ははっきりと検証されなかった理由として、臨床試験で陰性症状優位の患者が多く組み込まれざるを得ない我が国の状況が挙げられた。なお、参考資料として提出された海外の試験（*Biol. Psychiatry* 1997; 42:233-46）では、陽性症状について本剤群がプラセボ群に対して有意に優る改善を示したことが示されたとされる。

リスペリドンの第Ⅲ相比較試験の公表論文（*臨床評価* 1993; 21:221-59、*臨床精神医学* 1994; 23:233-49）を参考として悪化率を比較したところ、BPRS項目別悪化率では、一部の項目では本薬で、他の項目ではリスペリドンで悪化率が高く、一定した結果ではないと説明された。しかしながら第Ⅲ相比較試験における患者背景を構成尺度で分類すると、ハロペリドールを対照とした試験では、本剤群で「陽性症状優位」4.0%、「優位性なし」28.0%、「陰性症状優位」68.0%、ハロペリドール群で「陽性症状優位」16.5%、「優位性なし」21.6%、「陰性症状優位」61.9%、塩酸モサプラミンを対照とした試験では、本剤群で「陽性症状優位」10.0%、「優位性なし」28.9%、「陰性症状優位」61.1%、塩酸モサプラミン群で「陽性症状優位」5.6%、「優位性なし」24.4%、「陰性症状優位」70.0%であり、いず

れも「陰性症状優位」が過半数を占めており、陽性症状優位な患者に対する検討症例は少なく、陽性症状に対するさらに詳細な効果を検討する必要があると考えると述べた。

申請者は、市販後調査（臨床試験）を実施し、初発又は急性増悪期の精神分裂病患者を対象にした本薬の陽性症状に対する効果を検討する予定である旨を回答した。

審査センターは、第Ⅲ相比較試験に共通して、最終全般改善度において本薬群で「著明悪化」が多い点について尋ねた。申請者からは、「著明悪化」を呈した各症例の詳細が示され、それらの症例に、患者に対する倫理的配慮から中止された症例や、増量が不十分であった症例などが多く、これらの症例が本薬群に偏って生じたことが主な原因であると考えられる旨が説明された。

審査センターは、これらの回答を了承した。

## 2) 安全性について

65歳以上の高齢者における安全性に関するデータが少ないこと（国内臨床試験では21例）が専門委員から指摘された。

申請者からは、海外において65歳以上の患者等を対象とした52週間投与の試験（J Clin Psychiatry 1999; 60:292-8に中間報告を公表）が進行中である旨が回答され、12週時点での中間結果が説明された。それによると、安全性評価例数151例中、主な有害事象として、傾眠が32%、めまいが14%、起立性低血圧が13%、激越が11%にみられ、錐体外路症状が6%にみられたとのことであった。また、本薬の $\alpha_1$ 拮抗作用による起立性低血圧の頻度については、他剤に比し本薬で特に多いことはないと説明されたが、申請者が実施した海外での臨床試験成績（第Ⅱ/Ⅲ相比較試験及び長期継続オープン試験）では起立性低血圧の有害事象は非高齢者6.7%（185/2755）、高齢者14.6%（29/198）であり、高齢者で高い傾向が認められたこと、国内における高齢者を対象に投与した症例数は合計21例と安全性を評価する上で十分な例数でなかったことから、高齢者において起立性低血圧の頻度が増加する傾向が認められることが添付文書へ反映された。なお、市販後に高齢者における本薬の有効性と安全性を検討する特別調査を実施することが回答された。

審査センターは、国内の臨床試験においてみられた本薬投与後の悪化について、薬の切り替え時における注意喚起の必要性について尋ねた。申請者からは、海外において、前治療薬を徐々に減量しながら新しい抗精神病薬を徐々に増量するクロスオーバー法が実施され、精神症状の悪化は認められず有効性、安全性において非常に有用であったとの結果が示されている（Ann Pharmacother 2000; 34:200-7）と説明された。本邦の試験においては十分な経験の蓄積はないものの、これらのことを踏まえ、精神症状の悪化が発現した場合についての注意を添付文書の「重大な基本的注意」の項に記載することが回答された。

審査センターは、プロラクチン濃度の推移について、投与前値が正常であった群と高値であった群の間に違いがなかったかどうかを尋ねた。申請者は、プロラクチンの投与前値が高

かった群は本薬投与後正常化し、投与前値が正常であった群ではプロラクチン濃度の変動がみられなかったことから、本薬がプロラクチン濃度に対して特に影響を与えていないと説明された。

審査センターは、後期第Ⅱ相試験で1例、長期投与試験4試験で2例にそれぞれQT延長が認められていることを踏まえ、心電図異常の添付文書への記載について尋ねた。申請者は、本薬の臨床試験において、心電図異常の発生頻度が対照薬とほぼ同程度であったこと、添付文書に心電図異常に関して記載する旨が説明された。

本薬の白内障誘起の可能性について、市販後調査により確認する必要性について申請者の意見を求めた。申請者からは、海外での市販後調査の結果からは本薬は白内障の発現には関与していないと考えられるが、この点を確認するために米国では本薬の長期投与例について眼科検査を実施する計画（対照群を設定した二重盲検下での試験）があり、その成績について今後速やかに報告すること、国内ではこのような試験を実施することが困難なことから使用成績調査で異常が認められた症例について詳細に追跡調査を行う予定であることが回答された。

審査センターでは以上の回答を了承した。

#### ○用法・用量の妥当性について

1日2回投与とする妥当性について説明を求めた。

申請者から Kapur ら (Arch Gen Psychiatry 57: 553-559, 2000) の文献を参考とした回答がなされた。PET 試験により、本薬投与12時間後の  $D_2$  受容体占有率は低かったが、抗精神病作用を有し、錐体外路症状及び血漿プロラクチン濃度上昇を改善するとされている。本薬 150~600mg/日を1日2回投与で12週間投与した結果、CGIにおける重症度及び改善度、PANSS 総スコア及び陽性尺度合計スコアは有意な改善を示し、その効果は投与3~4週後から認められ、投与11~12週後まで持続したこと、投与前には12例中5例のアカシジアが認められたが、投与3~4週後にはそれらのうち4例、投与11~12週後では全例が改善を示し、投与前に高値を示していた血漿中プロラクチン濃度は、本薬投与後正常方向に有意に低下していた。本論文では、本薬の臨床効果が投与2~3時間後の一過性の  $D_2$  受容体占有によっても発揮されること、 $D_2$  受容体占有率が低いことにより錐体外路症状や血漿中プロラクチン濃度上昇の改善が認められたと考察している。

また、本薬のヒトにおける薬物動態の結果から、1日2回反復投与と1日3回反復投与とを比較し、1日用量が同じであれば1日あたりのAUCは同程度であること、臨床試験において1日2回と1日3回投与ともに有効であることが説明された。

審査センターは回答を了承した。

#### ○製剤の処方変更について



審査の過程において、申請者から申請製剤のコーティング層の処方を変更したいとの申し出があった。その理由は、当初に申請製剤としていた第Ⅲ相試験製剤はコーティング層の配合量が % の製剤であるが、錠剤に刻印した文字の一部がやや見難いとの理由により、海外では 1996 年より % コーティング製剤に変更され、より効率的な供給が可能となることから、 % コーティング製剤を申請製剤とするとされた。この処方変更に伴い、 % 及び % コーティング製剤の相対比較安定性試験成績 (40℃75%RH・暗所、6 ヶ月) 及び溶出試験成績が新たに提出された。

審査センターでは、相対比較試験において、特に PTP 包装を施した % コーティング製剤 (申請製剤) は % コーティング製剤に比べて水分の増加と硬度の低下の程度が大きいことについて説明を求めた。申請者から問題となる含量の低下や総類縁物質量の増加はみられず、溶出率も設定された規格範囲内であり、 % コーティング製剤の安定性には問題はない旨が回答された。審査センターでは追加提出資料等より製剤の有効性・安全性に特に問題はないと判断したが、今後も継続して長期安定性試験等により安定性を確認するよう指導した。

また、審査センターでは、製剤の処方変更に伴う第Ⅱ相試験製剤、第Ⅲ相試験製剤 ( % コーティング製剤) 及び % コーティング製剤の生物学的同等性の評価について説明するよう求めた。申請者から、溶出試験及び海外で実施された生物学的同等性試験成績に基づいた回答が提出された。しかし、提出された溶出試験成績は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従った pH6.8 ではなく pH の試験液で検討されているものが多いこと、また、低胃酸被験者における薬物動態の考察が不十分であると考えられることから、審査センターは pH6.8 での溶出試験データを求めた。その結果に基きバイオアベイラビリティに対する胃酸度の影響の程度を再考察する必要がある、影響が大きいと判断される場合には市販後に低胃酸被験者を対象とした有効性・安全性の確認 (生物学的同等性試験等) が必要であると判断された。

以上の審査を踏まえ、審査センターは本品目について承認して差し支えないと判断した。なお、本品目は医薬品第一特別部会において審議されることが適当であると判断する。毒薬及び劇薬の指定に関しては、急性毒性等の成績から原体及び製剤は劇薬に該当し、また、本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
セロクエル25mg錠 セロクエル100mg錠	ゼネカ(株) (現アストラゼネカ(株))	<p>ビス{2-[2-(4-ジベンゾ[b, f][1, 4]チアゼピニル-1-イル-1-ヒドロキシ)エチル]エタノール}モノフumarate</p> <p>bis{2-[2-(4-dibenzo[b, f][1, 4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol}mono fumarate</p> <p>(一般的名称：フマル酸クエチアピン quetiapine fumarate)</p> <p>1錠中、フマル酸クエチアピンをクエチアピンとして25mg又は100mg含有する錠剤</p> <p>効能・効果は「精神分裂病」・ (精神神経用剤：117)</p>	6年	(注2)
規制区分			劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第111号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の11第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。