

が、副腎皮質の細胞内成分の変性をもたらし、変性した細胞成分が消耗色素として認められたと考えられる旨を述べ、消耗性色素量、過酸化脂質の生成量が雄に比べ雌で多いことから裏付けられることを併せて説明した。

機構は、ラットの生殖発生毒性試験において、暴露量から臨床使用時の安全域が得られていないことから、臨床使用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、安全域が臨床より低暴露であった変化は、発情期の延長等、臨床で認められないプロラクチンの増加や、母動物毒性（胎児体重及び胎盤重量の低下等）を介したと考えられる変化であり、類薬でも報告（米国 FDA 公開版 Review Report 参照）されており、本剤が妊婦に投与されたとしても、特にリスクがあるとは考えていないこと、しかしながら、胎盤や乳汁への移行性が実験動物で確認されており、妊婦や授乳婦への投与について臨床試験での裏付けがないことから、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で、注意を喚起する旨を説明した。

機構は、以上について了承し、毒性に関して特に問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

国内では、健康成人を対象とした試験の他、統合失調症患者で実施された臨床試験の中で、血中濃度も測定され、その成績が提出された。また、海外健康成人及び統合失調症患者を対象とした試験成績も参考に提出された（放射性同位体 (RI) で標識した本薬を用いた PK 試験を含む）。さらに母集団薬物動態解析の結果も提出された。

ヒト生体試料中未変化体及び代謝物濃度は HPLC/UV 又は LC/MS/MS を用いて、¹⁴C 標識化合物（本薬）を用いた試験では液体シンチレーションカウンターを用いて、バリデートした方法で測定が行われた。

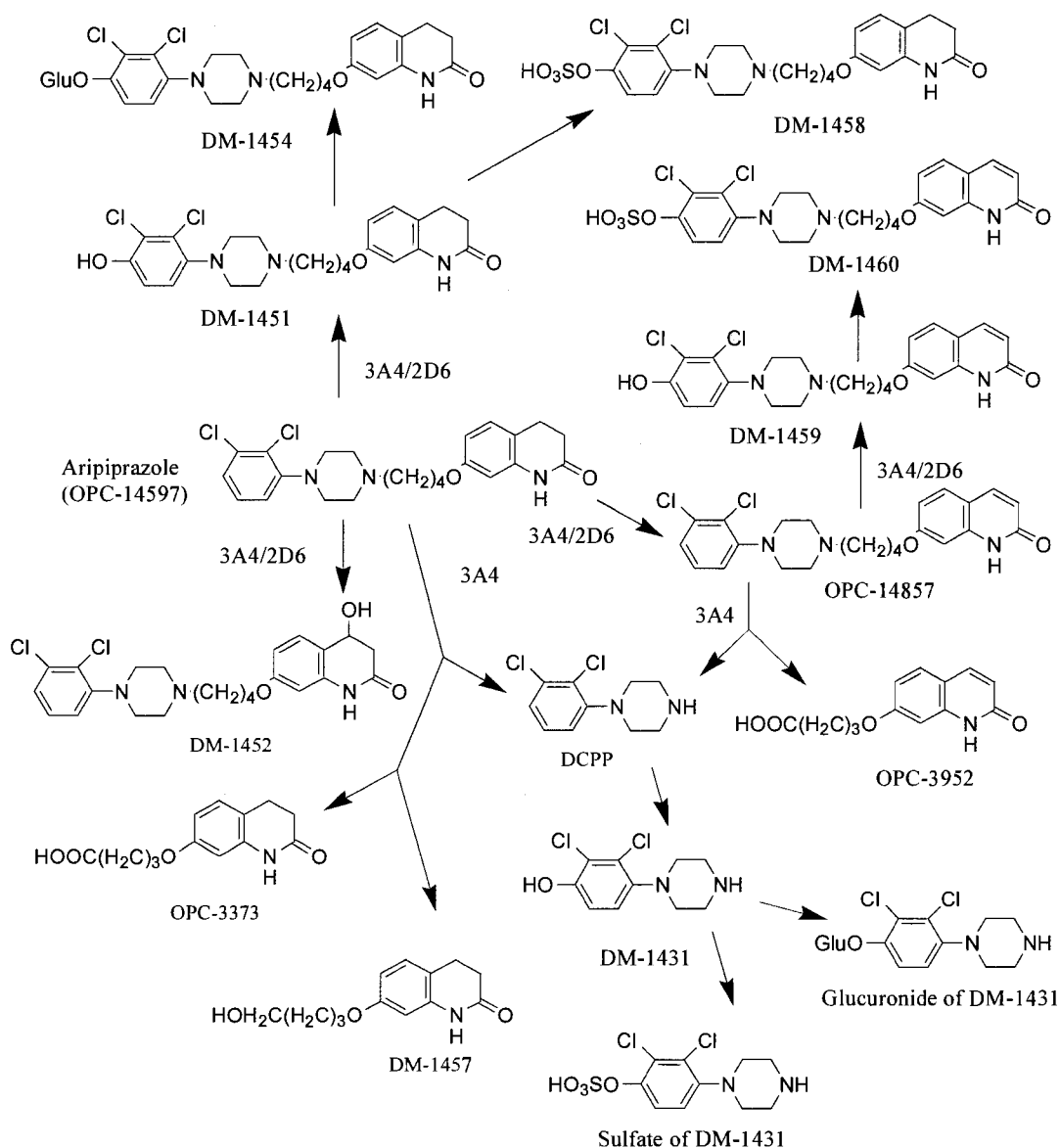
(1) ヒト生体試料を用いた試験

本薬（非標識体および ¹⁴C 標識体）を 500～5000 ng/mL になるように添加した *in vitro* でのヒト血清蛋白結合率は、99.7～99.9 %（平衡透析法）であり、本薬の血清蛋白結合率は高いこと、薬物濃度に依存しないこと、動物及びヒトにおいて同程度であることが示唆された。また、本薬の代謝物 OPC-14857（活性代謝物）、DM-1452、OPC-3373 及び N-2,3-ジクロロフェニルピペラジン（DCPP）の *in vitro* でのヒト血清蛋白結合率は、それぞれ 99.7～99.9 %（500～5000 ng/mL、平衡透析法）、88～91 %（250～1000 ng/mL、polydimethylsiloxane ガラス・ビーズ法）、90～91 %（100～1000 ng/mL、限外濾過法）及び 99 %（500～5000 ng/mL、限外濾過法）であった。

¹⁴C 標識体（本薬）を血液中濃度が 20～2000 ng/mL になるように添加した *in vitro* でのヒトにおける血球への移行率（血液/血漿中濃度比）は、0.59～0.63 であった。血液/血漿中濃度比は濃度にかかわらず一定であり、また赤血球への分布及び結合は小さいことが示唆された。

ヒト肝ミクロソームによる本薬の *in vitro* 代謝試験において、ジヒドロキノリノン環の脱水素化により生じる OPC-14857、N-脱アルキル化により生じる DCPP、OPC-3373 及び DM-1457、ジクロロベンゼン環の水酸化で生じる DM-1451、ジヒドロキノリノン環の水酸化で生じる DM-1452 が検出された。発現系ヒトチトクローム P450 及び抗ヒトチトクローム P450 抗体等による試験の結果、CYP3A4 及び CYP2D6 が水酸化及び脱水素化（DM-1451、DM 1452 及び OPC-14857 の生成）に関与するが、N-脱アルキル化

(DCPP 及び OPC-3373 等の生成) には CYP3A4 のみが関与し、CYP2D6 は関与しないことが示唆された。また、他の CYP (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1) は、本薬の代謝にはほとんど関与しないと考えられた。



注：一部の代謝物の生成経路として、ここに示した以外の経路の可能性も考えられる。例えば DM-1431 は、DM-1451 あるいは DM-1459 の N-脱アルキル化により生成する経路も考えられる。

図 アリピプラゾールの推定代謝経路

本薬及びその活性代謝物 OPC-14857 の CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害活性 (IC_{50}) を、発現系ヒトチトクローム P450 酵素を用いて *in vitro* で検討した結果、CYP1A2 に対する阻害は本薬及び OPC-14857 とともに実施した最高濃度 (本薬: 66 μ M、OPC-14857: 50 μ M) までの範囲で認められなかった。他の CYP に対しては阻害作用が認められ、本薬の IC_{50} 値は CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して、それぞれ 10、2.6、2.4 及び 25 μ M、OPC-14857 の IC_{50} 値はそれぞれ 17、3.6、4.8 及び 9.1 μ M であった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する IC_{50} を *in vitro* で検討した結果、CYP2C9 及び CYP3A4 活性に対する阻害は本薬及び OPC-14857 とともに実施した最高濃度 (本薬: 66 μ M、OPC-14857: 50 μ M) まで認められなかった。他の CYP について、本薬の IC_{50} 値は、CYP2C19 及び CYP2D6 活性に対してそれぞれ 54 及び 13 μ M で

あり、OPC-14857のCYP2D6活性に対する IC_{50} 値は $17\ \mu\text{M}$ であった。CYP2D6及びCYP3A4に対する本薬の阻害定数(K_i)を検討した結果、 K_i 値はそれぞれ 4.38 及び $276\ \mu\text{M}$ であった。最高臨床推奨用量(30 mg/day)における本薬及びOPC-14857の C_{max} はそれぞれ $419\ \text{ng/mL}$ ($0.93\ \mu\text{M}$)及び $138\ \text{ng/mL}$ ($0.31\ \mu\text{M}$)であり(5.3.3.2-2: 31-99-224 試験)、それぞれの蛋白結合率はいずれも約99.8%であることから、臨床適用時の血漿中濃度(*in vivo*)において、本薬及びOPC-14857がCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4を阻害する可能性は小さいと考えられた。

(2) 健康成人における検討

<日本人における成績>

日本人健康成人男子(14例、延べ31例)を対象として、食後又は絶食後に本剤を $0.25\sim 6\ \text{mg}$ の範囲で単回経口投与した時、 C_{max} 及びAUCは投与量の増加に伴い増大し、 t_{max} は約3時間、最終相の血中消失半減期 $t_{1/2}$ は約38~62時間であり、尿中に未変化体は検出されなかった。食後投与では空腹下投与に比べ t_{max} が約2時間遅延し、AUCの増加が認められ、尿中に未変化体は検出されなかった(定量限界: $20\ \text{ng/mL}$) (5.3.3.1-1: 031-90-001a 試験)。

日本人健康成人男子(15例)を対象として、本薬3mg錠を1日1回14日間朝食後30分に反復経口投与した時、本薬未変化体及び代謝物OPC-14857の血漿中濃度は、いずれも投与14日までにほぼ定常状態に達した。14日目(最終回投与後)の未変化体の C_{max} 、AUC及び $t_{1/2,z}$ はそれぞれ、 $44.3\ \text{ng/mL}$ 、 $678.0\ \text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ 及び約65時間であり、累積係数は C_{max} で3.7、AUCで4.3であった。この試験でCYP2D6の遺伝子解析が実施されており、中間代謝活性型の場合には、通常代謝活性型の場合よりも、投与14日目で本薬の C_{max} は約3.3倍、 $AUC_{24\text{hr}}$ は約3倍高値を示した(5.3.3.1-4: 031-99-002 試験)。

日本人健康成人男子(28例: 3mg錠群及び1%散群それぞれ14例)を対象として、本薬3mg錠1錠又は1%散300mg投与時の食事の影響を検討するため、各製剤をそれぞれ空腹下又は食後に単回投与する交叉比較試験が実施され、両製剤とも C_{max} 、 $AUC_{0\rightarrow 168\text{hr}}$ に関して、食後と空腹下での平均値の比の90%信頼区間は $0.8\sim 1.25$ の範囲内にあり、食事による影響は認められないと考えられた(5.3.1.1-3: 031-01-001 試験)。

胃液酸性度が正常(12例)又は低値(6例)を示した健康成人男子を対象として、本剤の通常製剤(非劣化製剤)又は経時変化製剤(劣化製剤)を投与したところ、正常酸性度の健康成人で両製剤の薬物動態パラメータは同様であったが、低酸性度の健康成人では劣化製剤投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\rightarrow 168\text{hr}}$ は、通常製剤での値の54.7%及び61.5%に低下していた(5.3.1.2-01: 031-93-003 試験、5.3.1.2-02: 031-94-003 試験)。

日本及び米国の健康成人を対象とした臨床試験結果から、母集団薬物動態解析を行ったところ、検討した用量が日本人で $0.25\sim 6\ \text{mg}$ 、米国人で $1\sim 30\ \text{mg}$ と異なるものの、日本人及び米国人での本薬の薬物動態はいずれも類似した線形性を示し、得られた薬物動態パラメータも類似していることから、日本人と米国人で本薬の薬物動態は大きく異なるものと考えられている(5.3.3.5-2: 031-02-003-PK 試験)。

<外国人における成績>

米国の健康成人男子(57例)を対象として本剤1、3、6及び15mgを単回経口投与した時、未変化体及びその代謝物OPC-14857の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した(5.3.3.1-2: 31-01-236 試験)。

米国の健康成人男子(12例)に ^{14}C 標識体(本剤)20mgを単回経口投与した時、血漿中放射能AUC。

の 57%が未変化体、20%が代謝物 OPC-14857 であり、投与した放射能の約 27%が尿中、約 60%が糞中に排泄された。尿中の主たる代謝物は OPC-3373 と OPC-3952 であり、尿中に未変化体あるいは OPC-14857 は検出されなかった（定量限界：未変化体及び代謝物ともにアリピプラゾールとして 22.1 ng 当量）。未変化体、DM-1451 及び OPC-3952 は主に糞中へ排泄された。尿及び糞中ともに、未変化体あるいはその代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体の排泄は認められなかった（定量限界：未変化体及び代謝物ともにアリピプラゾールとして 22.1 ng 当量）（5.3.3.1-7: 31-96-201 試験）。

¹⁴C 二重標識した本薬を 5 mg の用量で単回経口投与し、投与後 384 時間までの放射能を測定した結果、血漿中の放射能は主に未変化体に由来し、また主要な代謝物は OPC-14857 であった。血漿中未変化体の C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{∞} は、それぞれ血漿中放射能の 55%、19%及び 18%であった。活性代謝物 OPC-14857 の血漿中における AUC_t は、全血漿放射能の AUC_t の 4%であった。他の代謝物は血漿中において僅かであった。尿中には未変化体は検出されず、N-脱アルキル化体、脱水素体及び DCPD 関連代謝物が尿中に認められた。また、糞中の放射能の 8%が未変化体であり、糞中代謝物としては芳香環の水酸化体及び脱水素化体関連代謝物が検出された。投与した放射能の約 36%が尿中、約 44%が糞中に排泄された（5.3.3.1-8 : CN138-028 試験）。

以上より、本薬は主に代謝により消失し、その主要代謝経路は DM-1451 を生成する芳香環の水酸化、OPC-14857 を生成する脱水素化、また OPC-3733 及び DCPD を生成する N-脱アルキル化の各代謝経路であることが示唆された。

（3）患者における検討

<日本人における成績>

日本人の統合失調症患者を対象とした 5 試験（5.3.5.2-2a: 031-91-003 試験、5.3.5.2-3a: 031-91-004 試験、5.3.5.2-1a: 031-93-001 試験、5.3.5.2-7a: 031-93-002 試験、5.3.5.2-8: 031-94-001 試験）において、本薬の血漿または血清中濃度が測定され、その結果が健康男子被験者を対象とした第 I 相試験での成績から予測される定常状態での本薬の血漿中濃度と比較検討された。患者における本薬の血漿中又は血清中濃度の実測値は、食後群で 90%以上（332/367 ポイント: 100/103 例）、非食後群では 85%以上（54/61 ポイント: 20/22 例）が、第 I 相試験の結果から予測された定常状態時のトラフの血漿中未変化体濃度の範囲（臨床第 I 相試験の各被験者の血漿中濃度データを用い、各被験者のデータに対し、それぞれ 1 次吸収及び吸収ラグタイム付 2-コンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出し、そのパラメータを用いて、本薬 1 mg を 1 日 1 回反復経口投与後定常状態時でのトラフの血漿中未変化体濃度を予測した最小値と最大値の範囲）内にあり、患者における本薬の体内動態は健康被験者と同様であると考えられた（5.3.3.5-3a: 031-02-002PK）。

<外国人における成績>

統合失調症あるいは統合失調感情障害を伴う患者（40 例）を対象とし、本薬 30~90 mg 用量範囲において 15 日間反復経口投与試験を実施したところ、本薬の血漿中動態は、30~90 mg/日の用量範囲で線形性を示した。15 日目（最終回投与後）の未変化体の C_{max} 及び定常状態時の投与間隔の AUC は投与量の増加に伴い増大し、 t_{max} は約 2~6 時間、 $t_{1/2}$ は約 43~104 時間であった。クリアランスと半減期は 30~90 mg の用量範囲において一定した値を示した（5.3.3.2-2: 31-99-224 試験）。

統合失調症患者を対象に実施された臨床試験結果から、母集団薬物動態解析を行ったところ、平均の

薬物動態パラメータ（クリアランス CL、分布容積 V、消失半減期 $t_{1/2}$ ）はいずれも他の試験で得られた健康成人での結果と類似した（5.3.3.5-1: 31-00-233 試験）。

（4）薬物相互作用の検討

In vitro ミクロソームを用いた試験において、本薬はチトクローム P450 (CYP) 3A4 と 2D6 によって代謝されることが示されたことから、イトラコナゾール及びケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）並びにカルバマゼピン（CYP3A4 誘導剤）及びキニジン（CYP2D6 阻害剤）との併用投与時における薬物間相互作用が検討された。また、抗精神病薬との併用投与の機会が多い情緒安定化剤であるリチウム及びバルプロ酸、薬物の過剰投与時の措置に用いられる活性炭、多くの CYP 分子種によって代謝され、また非特異的に CYP 分子種を阻害するエタノール等と本薬との相互作用についても検討された。さらに、本薬の血漿中動態に及ぼす第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での併用薬の影響についても海外データを対象として、母集団薬物動態解析により検討された。

健康成人（日本人）を対象に、イトラコナゾール併用（1日1回100mg経口投与）による本薬（1日1回3mg経口投与）の血漿中動態への影響について検討したところ、 C_{max} は19.4%増加し、経口クリアランス CL/F は32.5%低下した。また、活性代謝物 OPC-14857 についても C_{max} で18.6%、AUC で38.8%増加した（5.3.3.4-01: 031-00-003 試験）。

健康成人又は患者（いずれも外国人）を対象とした試験で本薬の血漿中濃度は、リチウムとの併用（5.3.3.4-12: CN138-021 試験）で差はなく、バルプロ酸との併用（5.3.3.4-11: CN138-023 試験）では AUC_c、 C_{max} が約24~26%程度低下したものの臨床的意義は低いと考えられている。カルバマゼピンとの併用

（5.3.3.4-13: CN138-022 試験<中間成績>）では、本薬の C_{max} 、AUC_∞ は約70~75%低下し、CL/F は約4倍に増加した。ファモチジンとの併用（5.3.3.4-08: 31-00-226 試験）では本薬の AUC_∞、CL/F/BW で影響は認められなかったが、 C_{max} は約40%低下した。キニジンとの併用（5.3.3.4-07: 31-98-207 試験）では、本薬の C_{max} で有意な差はなかったが、AUC_∞ が約2倍に増加、CL/F/BW は約50%低下、ケトコナゾールとの併用（5.3.3.4-06: 31-98-206 試験）では、本薬の C_{max} は約1.4倍、AUC_∞ は約1.8倍増加、CL/F/BW は約38%低下した。活性炭50gとの併用（5.3.3.4-09: 31-00-227 試験）では、本薬の C_{max} 、AUC_∞ は約40~45%低下し、CL/F/BW は約1.9倍に増加した。その他、デキストロメトルフアン（CYP2D6 及び CYP3A4 で代謝）、ワルファリン（CYP2C9 で代謝）及びオメプラゾール（CYP2C19 で代謝）との併用についても検討されたが、併用による影響は認められなかった。

（5）生物学的同等性

3mg錠（第Ⅲ相試験及び市販予定製剤）と1mg錠（後期第Ⅱ相試験）、6mg錠（第Ⅲ相試験及び市販予定製剤）及び1%散（市販予定製剤）について、健康成人（日本人）による生物学的同等性試験が実施され、いずれの製剤間でも生物学的な同等性が確認された（5.3.1.2-05: 031-00-002 試験、5.3.1.2-06: 031-99-001 試験、5.3.1.2-07: 031-00-001 試験）。

後期第Ⅱ相試験以降に使用された製剤及び市販予定製剤の溶出特性を比較したところ、1mg錠と3mg錠、1mg錠と4mg錠の試験において、水を試験液とした場合に溶出率に差が認められ、この原因は、錠剤に含まれるステアリン酸マグネシウムに起因する試験液の pH の違い及びステアリン酸との相互作用の違いによるものと推定された。しかしながら、1mg錠3錠と3mg錠1錠を投与した場合の生物学的同等性については、健康成人（日本人）で確認されており、1mg錠と4mg錠の溶出試験結果も1mg

錠と 3 mg 錠の結果と同様であることから、これら溶出試験での差異は、ヒトに投与した場合の消化管からの吸収の差として反映されるものではないと考えられている。

第 I 相試験及び初期第 II 相試験で使用した製剤についても溶出試験が実施され、第 I 相試験で用いられた 0.5 % 散と市販予定の 1 % 散、初期第 II 相試験で用いられた 4 mg 錠と後期第 II 相試験で用いられた 4 mg 錠の間で溶出挙動は同等であった。初期第 II 相試験で用いられた 1 mg 錠と後期第 II 相試験で用いられた 1 mg 錠については、崩壊試験液第 2 液を除く全ての試験条件で溶出挙動は同等であり、崩壊試験液第 2 液での差異についても小さかったことから、これら錠剤間での溶出挙動に違いはないものと判断されている。

< 審査の概略 >

(1) ヒトにおける薬物動態の線形性

機構は、健康成人（日本人、外国人）の成績における線形性の有無について説明を求めた。

申請者は、外国の健康成人を対象とした用量漸増法による 1 日 1 回 14 日間反復経口投与 2 試験（5.3.3.1-5: 31-93-201 試験（5~20 mg）、5.3.3.1-6: 31-93-204 試験（10~30 mg））において、 C_{max} 及び AUC_{24hr} は用量に比例した相関が認められ、 $t_{1/2,z}$ 、 CL/F については用量との相関が認められなかったことから、本薬 5~30 mg の用量範囲において線形であると考えられ、日本人健康成人については、各試験の例数が少ないが、単回経口投与 7 試験の結果を合わせて検討した結果（5.3.3.5-2: 031-02-003-PK 試験）、 C_{max} 及び $AUC_{0-∞}$ で用量に比例した相関が認められており、本薬 3~6 mg の範囲で用量比例性があると考えられることを説明した。

機構は、日本人での薬物動態の検討は、各試験での例数も少なく、ばらつき（個人差）が非常に大きいため、検討は不十分であると言わざるを得ず、日本人と外国人との類似性についても明確ではないため、日本人における本剤の薬物動態の線形性について明確に結論付けることは困難であるが、外国人では 5~30 mg の用量範囲で線形性が認められており、日本人においても本薬 3~6 mg の範囲で概ね用量比例性は認められていることから、現時点で特に線形性を否定する必要はないと考える。

(2) 薬物動態に及ぼす内因性要因について

機構は、本薬の代謝物の薬物動態パラメータに年齢の影響が認められ、未変化体の薬物動態パラメータに性差が認められているが、年齢又は性別（体重差も含めて）による投与量を変更する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人（5.3.3.3-5: 31-00-225 試験）において、本薬の未変化体及び代謝物の C_{max} 等の薬物動態パラメータに性差が認められているが、体重補正したパラメータ（ $CL/F/BW$ 、 $V_z/F/BW$ ）においては性差が認められていないこと、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析（31-00-233 試験、5.3.3.5-1）において、体重を因子として組み込まないモデルでは、性別が有意な影響因子として選択されたものの、性別の代わりに体重及び除脂肪体重を因子として組み込んだ最終モデルでは、性別の影響は体重によるものと考えられ、80 % の対象患者を含む除脂肪体重の範囲（45.2~70.9 kg）で、クリアランス（中央値からの違い）は 11 % を超えない程度の変動であったこと、また、日本人統合失調症患者（5.3.3.5-3: 031-02-002-PK 試験）で 1 日用量当たりの本薬の血漿中濃度（血漿中濃度/1 日用量）と体重を性別でプロットした結果、相関性は認められなかったことから、体重による投与量調整が必要になるほどの大きな影響はないと考えていることを説明した。

年齢の影響に関して申請者は、外国人健康成人（5.3.3.3-5: 31-00-225 試験）で本薬の未変化体及び活性代謝物の血漿中濃度に及ぼす年齢の影響はなく、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析（31-00-233 試験、5.3.3.5-1）では年齢の影響が認められたが、その程度は、全年齢範囲（18～68 歳）での分布容積で中央値からの違いは 30 %未満と小さかったこと、日本人統合失調症患者（5.3.3.5-3: 031-02-002-PK 試験）で 1 日用量当たりの本薬の血漿中濃度（血漿中濃度/1 日用量）と体重を年齢でプロットした結果、相関性は認められなかったことから、年齢による投与量調整の必要性はないと考えていることを説明した。

機構は、高度肝障害患者（n=3）（5.3.3.3-2: 31-98-205 試験）では、血漿中未変化体濃度及び代謝物濃度の同時低下が認められているが、その機序について説明し、薬物動態に及ぼす影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、未変化体及び代謝物の血漿中濃度の低下機序については明確になっていないものの、高度肝障害患者においては、肝固有クリアランスの低下とアルブミン濃度の低下（～35 %）による蛋白非結合型分率の上昇（20～36 %）とが相反すると考えられ、クリアランスに大きな変化はないと考えられたこと、血漿中濃度低下及び蛋白非結合型分率の上昇が認められたものの、それらの値から算出される血漿中遊離型薬物濃度（ C_{max} ）は変化しなかったことなどから、肝障害患者において用量調整が必要なほどの影響はないものと考えられることを説明した。

機構は、本薬の薬物動態に関連する遺伝的多型とその影響について説明を求めた。

申請者は、本薬は CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝され、CYP2D6 には Poor Metabolizer（PM）及び東洋人に特異的である中間的活性を持つ Intermediate Metabolizer（IM）の存在が知られており、日本人健康成人での検討から、単回投与時（5.3.1.2-06: 031-99-001 試験）に IM では Extensive Metabolizer（EM）に比して、本薬の AUC は約 70 %増加し、経口クリアランスは約 30 %低下すること、反復投与時（5.3.3.1-4: 031-99-002 試験）に IM は 1 例しか存在しなかったものの、IM では EM に比し、本薬の C_{max} 、AUC τ が約 3 倍に増加したこと、PM は日本人対象の試験で存在しなかったが、米国人健康成人での試験

（5.3.3.4-07: 31-98-207 試験）で、PM では EM に比し AUC が約 2 倍に増加し、IM での上昇は PM での上昇と同程度と考えられることを説明した。また申請者は、日本人健康成人でイトラコナゾール

（CYP3A4 阻害薬）併用時（5.3.3.4-01: 031-00-003 試験）に本薬の AUC は非併用時よりも EM で約 40 %増加したのに対し、IM では約 90 %増加したことを説明し、本剤の薬物動態の個人差は CYP2D6 の遺伝的多型のみではなく、CYP3A4 の酵素活性の個人差、併用薬、体重、肝血流など多くの因子が複合的に関与しているものと考えられ、本剤の有効性及び安全性については、これらの因子の他、薬理作用や有害事象発現における個人差も加味されることから、現在提示した用法・用量（開始用量は、1 日 6～12 mg、1 日維持用量は 6～24 mg でそれぞれ適宜調整）で患者ごとに用量を調節しながら投与すれば特に問題はないと考える旨を説明した。なお、申請者は、米国人の PM と日本人の IM で本薬の C_{max} 及び AUC に大きな差が認められなかったことから、日本人の PM においても過量となる可能性は低いと考える旨を併せて説明した。

機構は、これらの因子は本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるが、本剤の投与にあたって、低用量から開始し、患者ごとに慎重に観察しながら、徐々に増量していく限り、これらの因子が臨床で大いなる問題となる可能性は低いと考え、以上について了承した。

（ii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された試験の概要>

有効性・安全性評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相及び臨床薬理試験 11 試験、第Ⅱ相試験 3 試験、第Ⅲ相試験 2 試験、第Ⅱ相長期継続投与試験 2 試験、第Ⅲ相長期投与試験 3 試験の成績が提出された。また数多くの海外臨床試験成績についても参考資料として提出された。

(1) 第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験

1) PK 及び初期忍容性試験 (5.3.3.1-1: 031-90-001a <19■■年■■月~19■■年■■月>、5.3.3.1-3: 031-91-001 試験<19■■年■■月>、5.3.3.1-4: 031-99-002 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男子 (14 例、延べ 31 例) を対象として、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、単盲検単回経口投与試験が実施された。用法・用量は、ステップ 1 として本剤 (散剤) を 0.25 mg から段階的に増量し、軽度の眠気、倦怠感、脱力感が出現するまで増量 (最大 6 mg)、ステップ 2 として食事の影響を見るため、本剤 6 mg を絶食下と食後に単回投与、ステップ 3 として対照薬であるハロペリドール 3 mg 投与と同程度の臨床症状 (眠気、倦怠感、脱力感等が想定されるが、具体的な基準は設定されておらず、医師の判断による) が出現するまで本薬を増量 (最大 6mg) し絶食にて単回経口投与、ステップ 4 として食事の影響を確認するため本剤 6 mg を絶食下と食後に単回投与と設定された。有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、いずれの投与時にも全例で認められたが、死亡及び重篤な事象はなく、因果関係が否定できなかった主な事象は、傾眠、眠気、頭重感等であった。

日本人健康成人男子 6 例を対象として、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、単盲検試験が実施された。本剤 (散剤) 4 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したとき、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は全例で認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。認められたほとんどの事象は因果関係が否定されておらず、主な事象は、夜間覚醒 6 例、眠気 5 例、傾眠 4 例等であり、臨床検査値異常として、白血球減少 2 例が認められ因果関係は否定されていない。なお、本試験ではハロペリドール 2 mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した者も 2 例設定されており、夜間覚醒、傾眠・眠気等が認められた。

日本人健康成人男子 15 例を対象として、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は本剤 (錠剤) 3 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食後に反復経口投与と設定されており、有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 66.6 % (10/15 例) で認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。認められた多くの事象は因果関係が否定されておらず、主な事象は、眠気 7 例、頭重 (感) 4 例、頭痛 2 例、嘔気 2 例等であった。

2) 3 mg 錠と 1 %散についての食事の影響検討試験 (5.3.1.1-3: 031-01-001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男子 28 例 (3 mg 錠群及び 1 %散群それぞれ 14 例) を対象として、本薬 3 mg 錠 1 錠又は 1 %散 300 mg をそれぞれ空腹下又は食後に単回投与し、両製剤の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、2 期 2 処置の非盲検交叉比較試験が実施された。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、3 mg 錠群の空腹下投与時で 50 % (7/14 例)、食後投与時で 50 % (6/12 例)、1 %散群の空腹下投与時で 28.6 % (4/14 例)、食後投与時で 42.9 % (6/14 例) に認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、3 mg 錠群の空腹下投与時で 50 % (7/14 例)、食後投与時で 33.3 % (4/12 例)、1 %散群の空腹下投与時で 14.3 % (2/14 例)、食後投与時で 21.4 % (3/14 例) に認められ、主な事象は、頭痛 4 例 (3 mg 錠空腹下 3 例、1 %散食後 1

例)、眠気3例(3mg錠空腹下2例、1%散空腹下1例)等であった。

3) 通常製剤と経時変化製剤のPK比較試験(5.3.1.2-01: 031-93-003 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、5.3.1.2-02: 031-94-003 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

胃液酸性度が正常な日本人健康成人男子12例を対象として、通常製剤又は経時変化製剤(劣化製剤)の4mg錠1錠を空腹下单回経口投与し、両製剤の薬物動態を比較するため、2期2処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は両製剤投与時とも全例で眠気が認められ、その他嘔吐、立ちくらみ、ふらつき等が認められ、いずれの事象も因果関係は「関連あり」と判定されているが、重篤な事象は認められなかった。

同様に低胃液酸度の日本人健康成人男子6例を対象として、通常製剤又は経時変化製剤の4mg錠1錠を空腹下单回経口投与した2期2処置の非盲検交叉比較試験で、通常製剤投与時には50%(3/6例)で有害事象(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な事象は眠気2例で、うち1例は因果関係が否定されていないが、重篤な事象は認められなかった。また、経時変化製剤投与時には16.7%(1/6例)で有害事象(臨床検査値異常を含む)が認められ、CPK上昇1例であったが因果関係は否定されている。

4) 市販予定製剤(3mg錠、6mg錠、1%散)の生物学的同等性試験(5.3.1.2-05: 031-00-002 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>、5.3.1.2-06: 031-99-001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>、5.3.1.2-07: 031-00-001 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男子14例を対象とした3mg錠(第Ⅲ相試験及び市販予定製剤)と1mg錠(後期第Ⅱ相試験で使用)との生物学的同等性を検討するため、2期2処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は3mg錠群で38.5%(5/13例)、1mg錠群で35.7%(5/14例)で認められたが重篤な事象はなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、3mg錠群で38.5%(5/13例)、1mg錠群で21.4%(3/14例)であり、主な事象は眠気4例、嘔気4例等であった。

日本人健康成人男子26例を対象とした3mg錠と6mg錠(第Ⅲ相試験及び市販予定製剤)との生物学的同等性を検討するため、2期2処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は各群とも92%(各群とも23/25例)で認められたが重篤な事象はなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、3mg錠群で84.0%(21/25例)、6mg錠群で92.0%(23/25例)であり、主な事象は眠気35例(3mg錠群18例、6mg錠群17例)、嘔気12例(各群6例)、脱力感10例(3mg錠群8例、6mg錠群2例)等であった。

日本人健康成人男子14例を対象とした1%散(市販予定製剤)と3mg錠(第Ⅲ相試験及び市販予定製剤)との生物学的同等性を検討するため、2期2処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は1%散投与時に42.9%(6/14例)、3mg錠投与時に33.3%(4/12例)で認められたが、重篤な事象はなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は1%散投与時にのみ28.6%(4/14例)で発現し、主な事象は立ちくらみ2例であった。

5) イトラコナゾール併用薬物相互作用試験(5.3.3.4-01: 031-00-003 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男子27例を対象として、イトラコナゾールと本剤(錠剤)との薬物動態学的相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は、1期が本剤3mgを単独で単回経口投与、2期は本剤3mgとイトラコナゾール(1日1回100mg)を併用で単回経口投与、なお、イトラコナゾール

ルについては、2期投与の7日前から投与を開始し、2期投与14日目（本剤投与終了後13日間）まで投与を継続すると設定された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は1期と2期開始までの休薬期で59.3%（16/27例：休薬期で3例発現）、2期で50.0%（12/24例）で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は1期で48.1%（13/27例）、2期で33.3%（8/24例）で認められ、主な事象は、眠気5例（1期4例、2期1例）、嘔気5例（1期3例、2期2例）、脱力（感）5例（1期3例、2期2例）、単球増多3例（2期3例）等であった。なお、休薬期で認められた事象はいずれも因果関係が否定されている。

6) 臨床薬理試験 (5.3.4.1-1: 031-94-002 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男子40例を対象として、本剤（錠剤）の脳波に及ぼす影響を検討するため、単盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤1mg、2mg、4mg又は、プラセボあるいはハロペリドール2mgを単回経口投与と設定された（各群8例）。

本剤群では、4mg群で脳波の変化が最も大きく、徐波の増加、 α 波から速波の減少傾向が認められ、抗精神病薬の特徴を有していることが示唆された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤1mg群で87.5%（7/8例）、本剤2mg群で50%（4/8例）、本剤4mgで87.5%（7/8例）、プラセボ群で50%（4/8例）、ハロペリドール群で100%（8/8例）で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤1mg群で75%（6/8例）、本剤2mg群で50%（4/8例）、本剤4mgで62.5%（5/8例）、プラセボ群で0%（0/8例）、ハロペリドール群で87.5%（7/8例）で認められ、主な事象は、眠気11例（本剤1mg群6例、本剤2mg群2例、本剤4mg群1例、ハロペリドール群2例）、嘔気3例（本剤1mg群1例、本剤4mg群2例）、起立性低血圧2例（本剤4mg群2例）等であった。

以上から申請者は、本剤の忍容性が確認され、患者を対象とした臨床試験を実施することに問題はないと考えた旨を説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 初期第Ⅱ相試験（関西地区）(5.3.5.2-2a: 031-91-003 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

ICD-9（International Classification of Diseases-version 9）の診断基準による統合失調症患者（目標症例30例以上：入院）を対象に、本剤（錠剤）の有効性、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が行われた。用法・用量は、開始用量を1.0mg/日又は2.0mg/日（1日1回朝食後）とし、適宜増減可能、最大用量は10.0mg/日までで、投与期間は4週間、可能な場合は安全性に注意しながら更に4週間の計8週間と設定された。

総投与症例数は26例で、GCP違反となった6例を除く20例が有効性及び安全性解析対象であった。4週間投与完了例は17例、継続投与への移行は11例、8週間投与完了例は9例であった。なお、治験開始前に抗精神病薬による治療があったものは18例（90.0%）で、ハロペリドール換算量としては7.5mg超15mg以下が6例（30%）と最も多く、次いで15mg超30mg以下5例（25%）、30mg超60mg以下3例（15%）、7.5mg以下3例（15%）の順であった。

主要評価項目であるLOCF（Last Observation Carried Forward）を用いた最終全般改善度の「中等度改

善」以上の割合は、4 週後、8 週後ともに 45.0 % (9/20 例、95 %信頼区間: CI、[23.1 %, 68.5 %]) であった。BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) 総スコア (平均値±標準偏差) は、投与前 51.7±14.2 であったが、投与 4 週後に 47.4±21.0、投与 8 週後に 46.4±20.9 へと低下した。

有害事象は 80.0 % (16/20 例) で認められ、錐体外路系の事象も 25.0 % (5/20 例) で認められた。重篤な有害事象は 3 例 (強直性間代性痙攣、興奮、損傷各 1 例) で発現し、痙攣の症例については、因果関係が否定されていないが、処置、本剤の投与中止により消失している。また、GCP 違反として解析から除外された 1 例において、本剤投与 30 日後に突然死 (死亡時 本剤 10 mg/日) が認められており、因果関係は「関連ないらしい」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は 60.0 % (12/20 例) で認められ、主な事象は、不眠 (症) 4 例、アカシジア 3 例、便秘 3 例、血圧上昇 3 例等であった。

プロラクチンを除いた臨床検査値異常は 65 % (13/20 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 40 % (8/20 例) であり、主な事象は、好中球低下 14.3 % (2/14 例)、血清カリウム低下 10.5 % (2/19 例)、好酸球低下 14.3 % (2/14 例)、リンパ球上昇 14.3 % (2/14 例)、白血球数減少 11.1 % (2/18 例) 等であった。プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値±標準偏差) は、8 週又は中止時で -17.32±24.56 (n=11) と低下する傾向にあり、異常上昇と判定された症例はなかった。また異常低下と判断された症例が 1 例あり、因果関係は否定されていない。血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として 2 例でのみ測定され、1 例で本剤投与終了後追跡時に異常高値 (353 mg/dl) を示したが因果関係は否定されている。また尿糖については 1/17 例で上昇が認められたが因果関係は否定されている。心電図検査では、異常変動を示した症例はなかった。

以上より申請者は、本剤の抗精神病薬としての有効性及び安全性が示唆されたことを説明した。

2) 初期第 II 相試験 (関東地区) (5.3.5.2-3a: 031-91-004 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

ICD-9 の診断基準による統合失調症患者 (目標症例 30 例以上: 入院) を対象に、本剤 (錠剤) の有効性、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が行われた。用法・用量は、開始用量を 1.0 mg/日又は 2.0 mg/日 (1 日 1~2 回) とし、適宜増減可能、最大用量は 10.0 mg/日までで、投与期間は 4 週間、可能な場合は安全性に注意しながら更に 4 週間の計 8 週間と設定された。

総投与症例数は 30 例で GCP 違反となった 3 例を除く 27 例が有効性及び安全性解析対象であった。4 週間投与完了例は 23 例、継続投与への移行は 20 例、8 週間投与完了例は 17 例であった。なお、治験開始前に抗精神病薬による治療があったものは 21 例 (77.8 %) で、ハロペリドール換算量としては 7.5 mg 以下が 10 例 (37.0 %) と最も多く、次いで 7.5 mg 超 15 mg 以下 7 例 (25.9 %)、15 mg 超 30 mg 以下 2 例 (7.4 %) の順であった。

主要評価項目である LOCF を用いた最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は 4 週後 44.4 % (12/27 例、95 % CI. [25.5 %, 64.7 %])、8 週後 48.1 % (13/27 例、95 % CI. [28.7 %, 68.1 %]) であった。BPRS 総スコア (平均値±標準偏差) は、投与前 49.5±14.4 であったが、投与 4 週後に 43.1±16.5、投与 8 週後に 43.2±16.8 へと低下した。

有害事象は 77.8 % (21/27 例) で認められ、錐体外路系の事象も 33.3 % (9/27 例) で認められた。死亡例はなかったが、重篤な有害事象は 4 例 (排尿障害及び腎機能障害 1 例、水中毒 1 例、興奮性により保護室収容後治療 1 例、焦燥、興奮、易刺激性により保護室収容後治療 1 例) で認められ、いずれも因果関係は否定されていないが、処置、本剤の投与中止等により消失している。

因果関係が否定できなかった有害事象は 63.0 % (17/27 例) で認められ、主な事象は、便秘 4 例、アカシジア 4 例、興奮 3 例等であった。

プロラクチンを除いた臨床検査値異常は 60.0 % (15/25 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 20 % (5/25 例) であり、主な事象は CK(CPK)上昇 9.1 % (2/22 例)、白血球数増加 8.0 % (2/25 例)、A/G 上昇 5.0 % (1/20 例)、リン脂質低下 14.3 % (1/7 例) 等であった。プロラクチンについては 17 例において評価可能で、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値±標準偏差) は、8 週又は中止時で -10.65 ± 26.65 (n=17) と低下する傾向にあり、異常上昇と判定された症例はなかった。血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として 1 例でのみ測定され、本剤投与開始 2 日目に 164 mg/dl と異常高値を示し因果関係は否定されていない。また、尿糖については 23 例で測定されたが、異常は認められなかった。心電図検査では、異常変動を示した症例はなかった。

以上より申請者は、本剤の抗精神病薬としての有効性及び安全性が示唆されたことを説明した。

3) 後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1a: 031-93-001 試験 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者 (目標症例 120 例~180 例: 入院) を対象に、本剤 (錠剤) の有効性、安全性及び至適用量を検討するとともに、ハロペリドールとの臨床力価比較を行うため、非盲検非対照試験が行われた。用法・用量は、開始用量を 1 日 4~8 mg とし、適宜増減可能、最大用量を 1 日 20 mg (中間検討幹事会後は 30 mg) までで、投与期間は 8 週間 (原則として用量探索期間 4 週間、用量維持期間 4 週間) と設定された。また、前治療抗精神病薬については、可能な場合には 1 週間の washout を実施後に本剤投与、不可能な場合には投与中止とともに本剤投与と規定され、原則として本剤単独で投与することと設定された。なお、ハロペリドール単独投与中で症状の安定している患者を少なくとも 1 症例/機関組入れ、ハロペリドールと本剤との臨床力価の比較が検討された。

総投与例数は 138 例で、そのうち GCP 違反 7 例、同意取得不適切 2 例の計 9 例を除く 129 例が安全性及び有効性の解析対象であった。85.3 % (110/129 例) の症例で、何らかの抗精神病薬が治験開始前に投与されており、wash out が可能であった症例は 27.9 % (36/129 例)、前治療抗精神病薬全てを washout せず直ちに本剤の単独投与へ切替えた症例 (切替(1)) は 41.9 % (54/129 例)、処方方の単純化・減量を施行した後、本剤の単独投与へ切り替えた症例 (切替(2)) は 11.6 % (15/129 例) であり、残る 5 例では前治療薬の 1 部のみ切替、前治療薬へ本剤を上乗せ投与等が実施されていた。前治療抗精神病薬のハロペリドール換算量は、7.5 mg 以下が 37.2 % (48/129 例)、7.5 mg 超 15 mg 以下が 23.3 % (30/129 例)、15mg 超 30mg 以下が 19.4 % (25/129 例) 等であった。

主要評価項目である投与終了時 (中止・脱落時を含む、以下同) における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は 48.8 % (63/129 例、95 % CI. [39.9 %, 57.8 %]) であった。BPRS 総スコア (平均値±標準偏差) は、投与前 49.8 ± 12.8 であったが、投与 8 週後に 39.9 ± 14.9 と低下した。

前治療にハロペリドールが単独投与され、かつ、治験担当医師により臨床力価が判定されたのは、129 例中 18 例であり、ハロペリドールに対する本剤の臨床力価比の平均は 2.3、中央値は 2.0 であった。

有害事象は 76.0 % (98/129 例) で認められ、錐体外路系の事象も 31.8 % (41/129 例) で認められた。死亡例はなかったが、重篤な有害事象は 7 例 (興奮及び易刺激性 2 例、興奮 1 例、筋強剛、発熱及び CK (CPK) 上昇 1 例、けいれん発作 1 例、出血性胃潰瘍 1 例、肺炎 1 例) で発現し、興奮及び易刺激性 1 例、筋強剛、発熱及び CK (CPK) 上昇 1 例、けいれん発作 1 例の計 3 例については因果関係が否定されていないが、いずれの症状も処置又は無処置、本剤の投与中止により消失している。

因果関係が否定できなかった有害事象は、65.9 % (85/129 例) で認められ、主な事象は、不眠症 45 例、アカシジア 19 例、筋強剛 16 例、興奮 12 例、焦躁感 10 例、振戦 9 例、刺激性 9 例、倦怠 (感) 9 例、不安 9 例等であった。

プロラクチンを除いた臨床検査値異常変動は、76.8 % (96/125 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 35.2 % (44/125 例) であり、主な事象は、CK(CPK) 上昇 13.0 % (14/108 例)、ALT(GPT) 上昇 6.4 % (8/125 例)、LDH 上昇 5.7 % (7/122 例)、リンパ球上昇 3.7 % (4/108 例)、ヘモグロビン低下 3.2 % (4/124 例)、AST(GOT) 上昇 3.2 % (4/125 例)、白血球数増加 3.2 % (4/124 例)、尿比重低下 3.0 % (2/66 例) 等であった。プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値±標準偏差) は、8 週又は中止時で -16.51 ± 32.45 (n=88) と低下する傾向にあり、異常上昇と判定された症例はなかった。また異常低下と判定された症例が 2 例あり、因果関係は否定されていない。血糖は測定されておらず、尿糖上昇が 1/114 例で認められたが、因果関係は否定されている。

心電図検査の異常変動は 5.1 % (5/98 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、洞性頻脈 1 例、軽度 ST-T 異常及び反時計回転 1 例、洞性不整脈 1 例の計 3 例であった。

以上より申請者は、本剤は有効性、安全性の面から臨床第Ⅲ相試験へ移行することに問題はないと考えられた旨を説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) ハロペリドールを対照薬とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-95-002 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者 (目標症例各群 120 例、合計 240 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ハロペリドール (HAL) を対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は開始量を 6 mg/日とし、症状の経過をみながら適宜増減、1 日最高量は 24 mg/日まで、HAL 群は開始量を 3 mg/日とし、症状の経過をみながら適宜増減、1 日最高量は 12 mg/日までと設定され、ダブルダミー法が採用された (各群の錠数を合わせて 1 日 1 回又は 2 回投与)。投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例数は 242 例 (各群 121 例) で、このうち、同意取得不適切 2 例を除く 240 例 (各群 120 例) が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、本剤群で 45.8 % (55/120 例)、HAL 群で 32.5 % (39/120 例) であり、改善率の差の両側 90 % 信頼区間は [3.1 %, 23.6 %] で、下限値が予め定められた -10 % を上回っていたことから、本剤の HAL に対する非劣性が検証されたと考えられている (参考: 両側 95 % 信頼区間 [1.1 %, 25.6 %])。

なお、重症度、前治療の内容等において、群間で偏りが認められたが、交互作用はないと考えられ、偏りが認められた因子を調整した場合においても結果は同様であった。また、同じく主要評価項目と設定されていた BPRS 「情動の平板化」 の最終評価時における投与前からの変化量の分布では、本剤群で HAL 群に比して有意な改善が認められた (Wilcoxon の順位和検定 $p=0.0189$)。なお、投与前値に群間で偏りが認められたが、投与前値を調整した場合にも有意差が認められた (Cochran-Mantel-Haenszel 検定 $p=0.0339$)。また BPRS 総スコア (平均値±標準偏差) の投与開始前からの変化量は、本剤群で -5.9 ± 11.2 、HAL 群で -4.6 ± 10.2 であった。

有害事象は、本剤群で 85.8 % (103/120 例)、HAL 群で 96.7 % (116/120 例) で認められ、死亡例は 4

例（誤飲による窒息1例、自殺1例、自殺と疑われる死亡1例、ウイルス性肺炎1例）でいずれもHAL群であり、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は本剤群で3例（興奮及び不安1例、肺炎1例、幻覚及び妄想1例）、HAL群で4例（自殺企図1例、興奮1例、CPK上昇1例、誤飲性肺炎1例）が、本剤群での幻覚及び妄想、HAL群での興奮1例、CPK上昇1例の計3例については因果関係が否定されていないが、いずれの事象も処置、投与中止等により消失している。錐体外路系の有害事象は本剤群で44.2%（53/120例）、HAL群で64.2%（77/120例）で認められ、本剤群で有意に低値を示した（Fisher's exact test p=0.0028）。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で66.7%（80/120例）、HAL群で85.8%（103/120例）で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

| | 本剤群 N=120 | HAL群 N=120 |
|-------------------|--------------|---------------|
| 因果関係が否定できなかった有害事象 | 66.7%（80例） | 85.8%（103例） |
| 不眠（症） | 30.0%（36例） | 33.3%（40例） |
| アカシジア | 21.7%（26例） | 30.0%（36例） |
| 振戦 | 20.8%（25例） | 30.8%（37例） |
| 食欲不振 | 11.7%（14例） | 11.7%（14例） |
| 筋強剛 | 10.8%（13例） | 25.8%（31例） |
| 不安 | 10.0%（12例） | 6.7%（8例） |
| 運動能遅延 | 10.0%（12例） | 25.0%（30例） |
| 興奮 | 9.2%（11例） | 5.8%（7例） |
| 体重減少 | 8.3%（10例） | 4.2%（5例） |
| 頭痛 | 7.5%（9例） | 2.5%（3例） |
| 悪心 | 7.5%（9例） | 4.2%（5例） |
| 嘔吐 | 7.5%（9例） | 4.2%（5例） |
| 歩行異常 | 6.7%（8例） | 22.5%（27例） |
| 流涎 | 6.7%（8例） | 18.3%（22例） |
| ジストニア（筋緊張異常） | 6.7%（8例） | 8.3%（10例） |
| 胃不快感 | 5.8%（7例） | 7.5%（9例） |
| 口渇 | 5.8%（7例） | 4.2%（5例） |
| 倦怠（感） | 4.2%（5例） | 15.0%（18例） |
| 眠気 | 4.2%（5例） | 7.5%（9例） |
| 便秘 | 4.2%（5例） | 10.0%（12例） |

プロラクチンを除いた臨床検査値異常変動は、本剤群で64.4%（76/118例）、HAL群で61.2%（71/116例）で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、本剤群で34.8%（41/118例）、HAL群で32.8%（38/116例）であり、主な事象は、CK(CPK)上昇25例（本剤群12/113例、HAL群13/110例）、ALT(GPT)上昇14例（本剤群7/116例、HAL群7/114例）、AST(GOT)上昇11例（本剤群7/116例、HAL群4/114例）、白血球数上昇8例（本剤群5/116例、HAL群3/114例）、尿沈渣8例（本剤群1/84例、HAL群7/86例）、ALP上昇7例（本剤群4/112例、HAL群3/112例）、LDH上昇7例（本剤群1/115例、HAL群6/113例）等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量（平均値±標準偏差）は、投与8週又は中止時において、本剤群で -18.08 ± 21.10 ng/ml (n=96)、HAL群で -8.94 ± 25.34 ng/ml (n=91)であり両群間に有意差が認められた（Wilcoxonの順位和検定 p=0.0001）。なお、異常変動の有無については判定されていない。

血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として1例でのみ測定され、本剤投与開始3週後に252 mg/dlと異常高値を示し因果関係は否定されていない。また、尿糖上昇は、本剤群で5/117例、HAL群で5/109例で認められ、本剤群での2例、HAL群での1例については因果関係が否定されていない。

心電図検査の異常変動は、本剤群で9.5%（7/74例）で認められ、因果関係が否定できなかった事象は

徐脈、心室性期外収縮及びT波増高各1例の計3例であった。

以上より申請者は、本剤は HAL と同等以上の有効性を示し、安全性についても特に問題はなく、錐体外路系有害事象の発現率は HAL よりも低く、プロラクチンの上昇も認められなかったことを説明した。

2) 塩酸モサプラミンを対照薬とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-02: 031-95-003 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者 (目標症例各群 120 例、合計 240 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、塩酸モサプラミン (MOS) を対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は開始量を 6 mg/日とし、最高 24 mg/日までの範囲で適宜増減、MOS 群は開始量を 45 mg/日とし、最高 180 mg/日までの範囲で適宜増減と設定され、ダブルダミー法が採用された (1 日 3 回投与、本剤群については昼投与をプラセボとした 1 日 2 回投与)。投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例数 243 例 (本剤群 123 例、MOS 群 120 例) のうち、血清プロラクチンが院内測定された 2 例及びそのうちの 1 例の最終評価がなされた後に治験薬投与が開始された同一組の 3 例の計 5 例については、盲検性が維持できなかったと判断され解析対象から除外され、238 例 (本剤群 120 例、MOS 群 118 例) が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、本剤群で 31.7% (38/120 例)、MOS 群で 30.5% (36/118 例) であり、群間差の両側 90%信頼区間は[-8.7%, 11.0%]で、下限値が予め定められた-10%を上回っていたことから、本剤の MOS に対する非劣性が検証されたと考えられている (参考: 95% CI. [-10.6%, 12.9%])。なお、重症度、前治療の内容等において、群間で偏りが認められたが、交互作用はないと考えられ、偏りが認められた因子を調整した場合においても結果は同様であった。また、ハロペリドール対照試験で主要評価項目として設定されていた BPRS「情動の平板化」の最終評価時における投与前からの変化量の分布については、両群間で有意差は認められなかった。

有害事象は、本剤群で 85.8% (103/120 例)、MOS 群で 94.1% (111/118 例) で認められ、死亡例は本剤群での 1 例 (自殺) の他、解析対象外であるが本剤群で更に 1 例 (自殺)、MOS 群で 1 例 (突然死) が報告された。本剤群での死亡例について、1 例目 (症例番号 08603) は 29 歳男性で、発症より 9 年を経過した残遺型の統合失調症で、治験開始後 1 ヶ月で飛び降り自殺した症例で、本剤群との因果関係は否定されていない。2 例目 (症例番号 06701) は 49 歳男性で、発症後 20 年を経過した残遺型の統合失調症であり、治験終了後 5 ヶ月後に縊死し、本剤との因果関係は否定されている (解析対象外)。

死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 10 例 (自殺企図 2 例、痙攣 2 例、背部痛 1 例、不眠 (症) 1 例、妄想 1 例、不安 1 例、悪性症候群 1 例、胃潰瘍及び痔出血 1 例)、MOS 群で 2 例 (興奮 1 例、不眠 (症) 1 例) で認められ、本剤群での背部痛 1 例、妄想 1 例、胃潰瘍及び痔出血 1 例及び自殺企図 1 例の計 4 例以外については、因果関係が否定されていない。錐体外路系有害事象は本剤群で 34.2% (41/120 例)、MOS 群で 65.3% (77/118 例) で認められ、本剤群で有意に低値を示した (Fisher's exact test $p < 0.001$)。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 68.3% (82/120 例)、MOS 群で 83.1% (98/118 例) で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

| | 本剤群 N=120 | MOS 群 N=118 |
|-------------------|---------------|----------------|
| 因果関係が否定できなかった有害事象 | 68.3 % (82 例) | 83.1 % (98 例) |
| 不眠 (症) | 35.0 % (42 例) | 36.4 % (43 例) |
| アカシジア | 14.2 % (17 例) | 28.0 % (33 例) |
| 振戦 | 14.2 % (17 例) | 27.1 % (32 例) |
| 体重減少 | 13.3 % (16 例) | 5.1 % (6 例) |
| 食欲不振 | 11.7 % (14 例) | 6.8 % (8 例) |
| 不安 | 10.8 % (13 例) | 11.0 % (13 例) |
| 筋強剛 | 10.0 % (12 例) | 23.7 % (28 例) |
| 興奮 | 10.0 % (12 例) | 5.9 % (7 例) |
| 流涎 | 7.5 % (9 例) | 25.4 % (30 例) |
| 焦躁感 | 6.7 % (8 例) | 11.0 % (13 例) |
| 運動能遅延 | 4.2 % (5 例) | 19.5 % (23 例) |
| 倦怠 (感) | 3.3 % (4 例) | 10.2 % (12 例) |
| 歩行異常 | 3.3 % (4 例) | 12.7 % (15 例) |
| ジスキネジア | 2.5 % (3 例) | 10.2 % (12 例) |

プロラクチンを除いた臨床検査値異常変動は、本剤群で 77.0 % (87/113 例)、MOS 群で 68.4 % (80/117 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、本剤群で 40.7 % (46/113 例)、MOS 群で 41.0 % (48/117 例) であり、主な事象は、CK(CPK)上昇 34 例 (本剤群 19/110 例、MOS 群 15/116 例)、ALT(GPT)上昇 19 例 (本剤群 11/113 例、MOS 群 8/115 例)、AST(GOT)上昇 16 例 (本剤群 9/113 例、MOS 群 7/116 例)、LDH 上昇 15 例 (本剤群 12/113 例、MOS 群 3/115 例)、総蛋白低下 11 例 (本剤群 5/113 例、MOS 群 6/114 例)、 γ GTP 上昇 8 例 (本剤群 4/112 例、MOS 群 4/115 例)、好中球上昇 7 例 (本剤群 5/89 例、MOS 群 2/94 例)、リンパ球低下 7 例 (本剤群 6/102 例、MOS 群 1/110 例)、トリグリセリド上昇 7 例 (本剤群 1/107 例、MOS 群 6/113 例)、白血球数上昇 7 例 (本剤群 4/113 例、MOS 群 3/114 例)、BUN 低下 7 例 (本剤群 2/113 例、MOS 群 5/115 例)、尿蛋白上昇 (本剤群 3/106 例、MOS 群 4/115 例) 等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値 \pm 標準偏差) は、投与 8 週又は中止時において、 -21.01 ± 24.46 ng/mL (n=99)、MOS 群で 10.59 ± 24.98 ng/mL (n=102) であり、両群間に有意差が認められた (Wilcoxon の順位和検定 $p < 0.001$)。なお、異常変動の有無については判定されていない。

血糖は測定されておらず、尿糖上昇は本剤群で 5/106 例、MOS 群で 3/115 例で認められ、本剤群での 1 例、MOS 群での全 3 例については因果関係が否定されていない。

心電図検査の異常変動は、本剤群で 5.1 % (5/98 例) で認められ、内訳は洞性頻脈 1 例、心肥大及び洞性頻脈 1 例、低電位 1 例、QT 延長 1 例、上室性頻脈 1 例であり、いずれも因果関係は否定されていない。本剤群で QT 延長のあった 1 例 (症例番号 07803) については、投与開始 2 日後に軽度の胸部異和感により投与中止となり、その時点で的心電図測定で QT/QTc が 488/455 msec と異常値を示しており、因果関係は「多分関連あり」と判断された。この症例の投与前値は 442/431 msec と正常上限付近にあり、中止翌日の測定では 402/430 msec と正常に復していた。

以上より申請者は、本剤は MOS と同等の有効性を示し、安全性についても特に問題はなく、錐体外路系有害事象の発現率は MOS よりも低く、プロラクチンの上昇も認められなかったことを説明した。

(4) 長期投与試験

1) 後期第Ⅱ相試験からの継続長期投与試験(12ヶ月)(5.3.5.2-7a: 031-93-002 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

後期第Ⅱ相試験(5.3.5.2-1a: 031-93-001 試験)で十分な効果が認められ、更に安全性上特に問題がないと判断された統合失調症患者(目標症例数50例以上)を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、後期第Ⅱ相試験終了時における投与量を参考に、1日最高20mg(中間検討にて安全性が確認された場合には1日最高30mg)の範囲内で適宜増減し、原則として1日1回~2回経口投与、投与期間は、後期臨床第Ⅱ相試験期間も含めて6ヶ月以上、可能な症例については12ヶ月までと設定された。

総投与症例57例のうち、GCP違反2例を除く55例が有効性及び安全性解析対象であった。6ヶ月完了例は42例、12ヶ月完了例は27例であった。

長期投与終了時(6ヶ月以上可能な場合は12ヶ月まで又は中止時)の最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、67.3%(37/55例、95%CI.[53.3%, 79.3%])であった。

有害事象(後期臨床第Ⅱ相試験での発現を含む)は、89.1%(49/55例)で認められ死亡例はなかったが、重篤な事象は6例(意識レベルの低下及び自殺企図1例、右大腿骨骨頸部骨折1例、被害関係妄想1例、被害妄想1例、うつ状態1例、肺炎1例)であり、被害関係妄想の1例については因果関係が否定されていないが、処置、本剤投与中止により消失している。錐体外路系有害事象は43.6%(24/55例)で認められた。有害事象の大部分は本剤投与開始から57日目までに発現していた。

因果関係が否定できなかった有害事象は、74.6%(41/55例)で認められ、主な事象は、不眠(症)21例、アカシジア13例、筋強剛6例、振戦6例、流涎5例、焦躁感5例、便秘5例、倦怠(感)4例、不安4例であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は85.2%(46/54例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は37.0%(20/54例)であり、主な事象は、好中球上昇6.5%(3/46例)、好酸球低下6.5%(3/46例)、ALT(GPT)上昇5.7%(3/53例)、LDH上昇7.8%(4/51例)、LDH低下5.9%(3/51例)、CK(CPK)上昇8.5%(4/47例)、尿比重上昇5.9%(2/34例)であった。プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量(平均値±標準偏差)は、投与6ヶ月後で、 -19.88 ± 41.27 ng/mL (n=29)、12ヶ月又は中止時で -20.21 ± 38.65 ng/mL (n=42)であり、異常上昇と判定された症例はなかった。血糖は測定されておらず、尿糖上昇が3/50例で認められたが、因果関係は否定されている。

心電図検査の異常変動は13.3%(6/45例)で認められたが、長期試験中(12ヶ月まで)に認められたものは房室ブロック1例、所見不明1例の計2例であり、いずれも因果関係は不明と判定されている。

以上より申請者は、本剤長期投与により有効性が維持され、安全性上も特に問題はなかったと考えられる旨を説明した。

2) 後期第Ⅱ相試験からの継続長期投与試験(24ヶ月)(5.3.5.2-8: 031-94-001 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

長期投与試験(5.3.5.2-7a: 031-93-002 試験)の12ヶ月後で、本剤による十分な効果が認められ、安全性上特に問題がないと考えられた統合失調症患者(目標症例24例以内)を対象に、24ヶ月までの本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、先行した12ヶ月長期投与試験終了までの用量を参考に、1日最高30mgまでの範囲で適宜増減し、原則として1日1回~2回経口投与、投与期間は前試験との通算で24ヶ月間までと設定された。

総投与症例 8 例のうち、同意取得違反 2 例を除く 6 例が安全性及び有効性解析対象であった。

全般改善度の「中等度改善」以上の割合は 12 ヶ月時点で 66.7 % (4/6 例) であったが、24 ヶ月後には 100 % (6/6 例) であった。

有害事象は 100 % (6/6 例) で認められ死亡例はなく、本期間中 (投与 12 ヶ月後～24 ヶ月) に重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象も 100 % (6/6 例) で認められ、主な事象はアカシジア 3 例、不眠 (症) 3 例であった。錐体外路系症状は 4/6 例で認められた。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は 100 % (6/6 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 50.0 % (3/6 例) であり、主な事象は、LDH 低下 33.3 % (2/6 例)、総ビリルビン上昇 33.3 % (2/6 例) 等であった。プロラクチンについては、本剤投与後の低下が維持されており、6 例中で異常上昇と判定された症例はなかった。血糖は測定されておらず、尿糖は 5 例で測定されたが異常変動は認められなかった。

心電図検査の異常変動は 40 % (2/5 例) で認められたが、12 ヶ月以降の長期試験中に認められた事象はなかった。

以上より申請者は、本剤 24 ヶ月投与時にも有効性が維持されており、安全性上も問題ないとする旨を説明した。

3) 第Ⅲ相長期投与試験 (福島県グループ) (5.3.5.2-4: 031-95-004 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者 (目標症例: 24 週完了例として 60～80 例、52 週完了例として 30 例以上) を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、開始量を 6 mg/日とし、最大 24 mg/日までの範囲で適宜増減、24 mg/日で効果不十分又は更に効果を期待したい場合には、安全性に注意しつつ最高 30 mg/日まで増量可能、原則として 1 日 1～2 回経口投与、投与期間は 24 週以上可能な限り 52 週までと設定された。

総投与症例 97 例全例が 24 週間までの安全性及び有効性解析対象であり、24 週で治験終了又は 24 週までに中止・脱落した症例 38 例を除く 59 例が、25 週以降も投与を継続し、52 週までの安全性及び有効性解析対象であった (52 週投与完了例は 40 例)。

最終全般改善度において、24 週までの「中等度改善」以上の割合は 28.9 % (28/97 例)、52 週までの「中等度改善」以上の割合は 40.7 % (24/59 例) であった。

有害事象は 0～24 週までで 68.0 % (66/97 例)、0～52 週までで 76.3 % (45/59 例) に認められ、多くは投与開始から 57 日目までに発現しており、死亡例が 1 例 (糖尿病性ケトアシドーシスによるショック) 報告されたが、因果関係は否定されている。死亡例は 64 歳女性で、以前から糖尿病を有しておりグリクロピラミド 500 mg/日を服用中で本剤の投与を開始している。投与開始時には、空腹時血糖は 160-220 程度であったが、約 2.5 ヶ月後食欲不振が出現し、経口摂取不能となり、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された (血糖値 596mg/dL、動脈血ガス分析では、pH 7.292、pCO₂ 26.9mmHg、pO₂ 128.1 mmHg、HCO₃ 12.6mmol/L、ABE -12.3mmol/L)。生理食塩水を中心とする補液、即効性インスリンの投与が行われたが、18 時 30 分にショック状態となり、昇圧剤の投与も行われたが、ショック状態から回復せず、乏尿となり、9 月 27 日死亡した。錐体外路系症状は 24 週までで 14.4 %、52 週までで 15.3 %であった。

重篤な有害事象は 9 例 (幻覚、興奮、易刺激性、焦躁感及び不安 1 例、体重減少、発熱、麻痺性イレウス及び肺炎 1 例、興奮及び不安 1 例、幻覚、興奮、独語及び内的異常体験 1 例、易刺激性 1 例、幻覚及び不安 1 例、痔核増悪 1 例、ジスキネジア、ジストニア、アカシジア、幻覚、思考異常、不安及び妄

想1例、喉頭がん1例)で易刺激性までの前者5例については、因果関係が否定されていない事象があるが、処置又は無処置、投与中止等により消失又は回復している。

因果関係が否定できなかった有害事象は、0~24週までで44.3% (43/97例)、0~52週までで42.4% (25/59例)に認められ、主な事象は、興奮(24週まで11.3% (11/97例)、52週まで8.5% (5/59例))、不眠(症)(24週まで10.3% (10/97例)、52週まで13.6% (8/59例))、口渇(24週まで8.3% (8/97例)、52週まで11.9% (7/59例))、体重減少(24週まで8.3% (8/97例)、52週まで8.5% (5/59例))等であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は24週までに61.9% (60/97例)、52週までに69.5% (41/59例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、24週までに26.8% (26/97例)、52週までに30.5% (18/59例)であり、主な事象は、好中球低下(24週まで4.9% (4/82例)、52週まで1.9% (1/54例))、単球低下(24週まで5.0% (4/80例)、52週まで9.6% (5/52例))、BUN低下(24週まで4.7% (4/85例)、52週まで5.8% (3/52例))、CK(CPK)上昇(24週まで3.7% (3/82例)、52週まで7.6% (4/53例))等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量(平均値±標準偏差)は、投与24週後で、 -18.53 ± 28.84 ng/mL (n=78)、52週後で -18.77 ± 26.96 ng/mL (n=50)であり、異常上昇と判定された症例は1例、異常低下の症例が10例認められており、因果関係は否定されていない。血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として5例でのみ測定され、そのうち1例で異常値が認められ、因果関係は否定されていない。また、尿糖上昇は、24週までで4/66例で認められ、2例については因果関係が否定されていない。また、52週まででは、1/37例で認められたが、因果関係は否定されている。

心電図検査の異常変動は、24週までで18.6% (8/43例)、52週までで20.7% (6/29例)で認められ、因果関係が否定できなかった事象は洞性徐脈2例、右房負荷及び心室性期外収縮を単独で発現した各1例の計4例であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の有効性の維持が示唆され、安全性上も特に問題がないと考える旨を説明した。

4) 第Ⅲ相長期投与試験(北海道グループ)(5.3.5.2-5: 031-95-005 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

ICD-10の診断基準に基づく統合失調症患者(目標症例:24週完了例として70~100例、52週完了例として35例以上)を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、開始量を6mg/日とし、最大24mg/日までの範囲で適宜増減、24mg/日で効果不十分又は更に効果を期待したい場合には、安全性に注意しつつ最高30mg/日まで増量可能、原則として1日1~2回経口投与、投与期間は24週以上可能な限り52週までと設定された。

総投与症例115例全例が安全性及び有効性解析対象であり、24週で治験終了又は24週までに中止・脱落した症例33例を除く82例が、25週以降も投与を継続し、52週までの安全性及び有効性解析対象であった(52週投与完了例は58例)。

最終全般改善度において、24週までの「中等度改善」以上の割合は33.0% (38/115例)、52週までの「中等度改善」以上の割合は48.8% (40/82例)であった。

有害事象は0~24週までで71.3% (82/115例)、0~52週までで75.6% (62/82例)に認められ、多くは投与開始から57日目までに発現しており、死亡例が1例(自殺)報告されたが、因果関係は否定されている。死亡例は36歳の男性(症例番号H-02-02)で、自殺2年前に統合失調症を発症し、本剤6mg/

日で投与を開始し、投与開始約2ヶ月後に9 mg/日、投与開始約3ヶ月後に12 mg/日まで増量し改善が認められていたが、投与開始約8.5ヶ月後に投身自殺により死亡した。錐体外路系症状は、24週までで6.1%、52週までで8.5%に認められた。

重篤な有害事象は12例（精神運動興奮1例、興奮、焦燥及び不安1例、傾眠、興奮及び不安1例、痙攣1例、幻覚、妄想、精神運動興奮、易刺激性及び不安1例、麻痺性イレウス1例、幻覚、興奮、不安及び妄想1例、貧血及び子宮内膜増殖（症）1例、胃潰瘍及び心不全悪化1例、精神症状（無為、自閉的）悪化1例、嘔吐、胃潰瘍による出血及び胃がん1例、貧血1例）で麻痺性イレウスまでの前者6例については、因果関係が否定されていない事象があるが、処置又は無処置、投与中止等により消失又は回復している。

因果関係が否定できなかった有害事象は、0~24週までで53.0%（61/115例）、0~52週までで50.0%（41/82例）に認められ、主な事象は、不眠（症）（24週まで17.4%（20/115例）、52週まで15.9%（13/82例））、興奮（24週まで9.6%（11/115例）、52週まで4.9%（4/82例））、便秘（24週まで1.74%（2/115例）、52週まで7.3%（6/82例））、体重減少（24週まで9.6%（11/115例）、52週まで7.3%（6/82例））、体重増加（24週まで4.4%（5/115例）、52週まで7.3%（6/82例））等であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は24週までに80.0%（92/115例）、52週までに82.9%（68/82例）で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、24週までに23.5%（27/115例）、52週までに28.1%（23/82例）であり、主な事象は、AST(GOT)上昇（24週まで3.9%（4/103例）、52週まで8.5%（6/71例））、ALT(GPT)上昇（24週まで5.8%（6/104例）、52週まで11.1%（8/72例））、LDH上昇（24週まで2.0%（2/100例）、52週まで5.9%（4/68例））、CK(CPK)上昇（24週まで11.7%（12/103例）、52週まで9.9%（7/71例））等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量（平均値±標準偏差）は、投与24週後で、 -24.68 ± 24.68 ng/mL（n=52）、52週後で -23.25 ± 22.38 ng/mL（n=32）であり、異常上昇と判定された症例は1例認められたが、因果関係は否定されている。また、異常低下の症例が24週までに8例認められ、因果関係は否定されていない。

血糖は測定されておらず、尿糖上昇は、24週までで7/98例に、52週までで10/68例で認められたが、いずれも因果関係は否定されている

心電図検査の異常変動は、24週までで7.7%（6/78例）、52週までで19.6%（11/56例）で認められ、本剤との因果関係が否定できなかった症例は、T波平低化、洞性徐脈及びST低下1例、異常Q波疑い及びST低下1例、ST低下1例、洞性頻脈1例、ST上昇及びQT延長1例、右脚ブロック1例の計6例であった。脳波検査では1例に異常変動が認められ、本症例は重篤な有害事象として痙攣発作を発現した症例であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の有効性の維持が示唆され、安全性上も特に問題がないと考える旨を説明した。

5) 第Ⅲ相長期投与試験（青森・岩手・秋田県グループ）（5.3.5.2-6: 031-95-006 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>）

ICD-10の診断基準に基づく統合失調症患者（目標症例: 24週完了例として60~80例、52週完了例として30例以上）を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、開始量を6 mg/日とし、最大24 mg/日までの範囲で適宜増減、24 mg/

日で効果不十分又は更に効果を期待したい場合には、安全性に注意しつつ最高 30 mg/日まで増量可能、原則として1日1~2回経口投与、投与期間は24週以上可能な限り52週までと設定された。

総投与症例116例のうち、同意取得違反1例を除く115例が安全性及び有効性解析対象であり、24週で治験終了又は24週までに中止・脱落した症例52例を除く63例が、25週以降も投与を継続し、52週までの安全性及び有効性解析対象であった(52週投与完了例は55例)。

最終全般改善度において、24週までの「中等度改善」以上の割合は24.3%(28/115例)、52週までの「中等度改善」以上の割合は31.7%(20/63例)であった。

有害事象は0~24週までで82.6%(95/115例)、0~52週までで81.0%(51/63例)に認められ、多くは投与開始から57日目までに発現しており、死亡例が2例(大腸がん多発性肝転移1例、誤嚥1例)報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。死亡例についてがん肝転移1例は、62歳男性(症例番号T-16-06)で、治験開始前の臨床検査値に異常はなく、本剤6mg/日から投与を開始し、最高15mg/日まで投与され治験を終了した。治験終了後3日後に大腸癌肝転移が診断され、2ヶ月後に死亡した。誤嚥の症例は、46歳の男性(症例番号T-19-02)で、26歳で統合失調症を発症し、本剤6mg/日で投与を開始し、用量の変更なく24週間の投与が終了した。治験中に体重減少(44→35kg)、嚥下障害、糖尿病、慢性気管支炎が認められ、治験終了後17週目に朝食内容の誤嚥により窒息死した。

重篤な有害事象は13例(興奮、焦燥感及び幻覚1例、興奮1例、幻覚及び妄想1例、出血性胃潰瘍及び胃潰瘍再発1例、興奮1例、大腸がん1例、興奮、不安及び不眠1例、不安及びしびれ(四肢)1例、難聴1例、心筋梗塞1例、興奮及び焦燥1例、昏迷及び緊張状態1例、大腿骨頸部内側骨折及び自殺企図1例)で幻覚及び妄想までの前者3例については、因果関係が否定されていない事象があるが、処置又は無処置、投与中止等により消失又は回復している(なお、同意取得違反により安全性解析対象から除外された1例においても、重篤な事象として、幻覚、妄想、焦燥、不安、興奮及び易刺激性が認められており、因果関係は否定されていない)。錐体外路系有害事象の発現率は、24週までで24.3%、52週まででは27.0%で認められた。

因果関係が否定できなかった有害事象は、0~24週までで53.9%(62/115例)、0~52週までで54.0%(34/63例)に認められ、主な事象は、不眠(症)(24週まで27.0%(31/115例)、52週まで30.2%(19/63例))、体重減少(24週まで14.8%(17/115例)、52週まで23.8%(15/63例))、興奮(24週まで10.4%(12/115例)、52週まで7.9%(5/63例))、アカシジア(24週まで7.8%(9/115例)、52週まで9.5%(6/63例))、振戦(24週まで8.7%(10/115例)、52週まで9.5%(6/63例))、不安(24週まで7.8%(9/115例)、52週まで6.4%(4/63例))、歩行異常(24週まで4.4%(5/115例)、52週まで6.4%(4/63例))、悪心(24週まで3.5%(4/115例)、52週まで6.4%(4/63例))等であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は24週までに71.9%(82/114例)、52週までに82.3%(51/62例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、24週までに33.3%(38/114例)、52週までに45.2%(28/62例)であり、主な事象は以下のとおりであった。

| | 0~24週まで 33.3% (38/114例) | 0~52週まで 45.2% (28/62例) |
|------------|----------------------------|---------------------------|
| CK(CPK)上昇 | 16.8% (17/101例) | 26.8% (15/56例) |
| ALP 上昇 | 7.8% (8/103例) | 5.4% (3/56例) |
| ヘモグロビン低下 | 6.1% (6/98例) | 10.9% (6/55例) |
| ALT(GPT)上昇 | 6.7% (7/104例) | 8.9% (5/56例) |
| 尿沈渣異常 | 5.6% (4/71例) | 4.6% (2/44例) |
| ヘマトクリット低下 | 4.0% (4/99例) | 8.9% (5/56例) |

| | 0～24 週まで 33.3 % (38/114 例) | 0～52 週まで 45.2 % (28/62 例) |
|------------|-------------------------------|------------------------------|
| 白血球数上昇 | 4.0 % (4/101 例) | 7.1 % (4/56 例) |
| γGTP 上昇 | 4.0 % (4/100 例) | 3.6 % (2/55 例) |
| 好中球上昇 | 3.6 % (3/84 例) | 6.0 % (3/50 例) |
| リンパ球低下 | 3.6 % (3/84 例) | 6.0 % (3/50 例) |
| AST(GOT)上昇 | 2.9 % (3/103 例) | 5.4 % (3/56 例) |
| 赤血球数減少 | 2.0 % (2/98 例) | 7.3 % (4/55 例) |

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量（平均値±標準偏差）は、投与 24 週後で、 -14.64 ± 20.97 ng/mL (n=89)、52 週後で -12.21 ± 17.32 ng/mL (n=54) であり、異常上昇と判定された症例は 24 週までで 4 例、52 週までで 4 例認められ、24 週まででの 1 例については因果関係が否定されていない。異常低下の症例は 13 例認められ、因果関係は否定されていない。

血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として 1 例でのみ測定され、本剤投与 8 週後に 265 mg/dl と異常高値を示したが因果関係は否定されている。また、尿糖については 24 週までで 9.1 % (9/99 例)、52 週までで 11.1 % (6/54 例) に異常上昇が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

心電図の検査異常は 24 週までで 9.0 % (7/78 例)、52 週までで 22.2 % (10/45 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は上室性期外収縮 1 例、房室ブロック及び洞性不整脈 1 例、QTc 短縮及び洞性頻脈 1 例、T 波平低化 1 例、軽度 ST-T 異常及び QT 延長 1 例、心室性期外収縮 1 例、QT 短縮 1 例の計 7 例であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の有効性の維持が示唆され、安全性上も特に問題がないと考える旨を説明した。

<審査の概略>

(1) 国内臨床試験での対象患者と本剤の有効性及び臨床的位置づけについて

機構は、2つの国内第Ⅲ相比較臨床試験（5.3.5.1-01: 031-95-002 試験、5.3.5.1-02: 031-95-003 試験）に組入れられた患者の背景等を因子として層別し、本剤の有効性に与える影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、本剤の統合失調症患者に対する有効性は、2つの国内第Ⅲ相比較試験の結果から検証されており、陰性症状の改善についてはハロペリドールよりも優れていたこと、安全性面においても錐体外路系副作用が少ないなどの結果が示されていることを説明した。

その上で申請者は、国内第Ⅲ相試験での主要評価項目である最終全般改善度について病型、陽性型/陰性型、PANSS 及び BPRS での投与前値により層別した結果を下記の表のように示し、病型について、ハロペリドール対照試験（5.3.5.1-01: 031-95-002 試験）では妄想型で改善率が高かったが、モサプラミン対照試験（5.3.5.1-02: 031-95-003 試験）では妄想型でむしろ改善率が低く、悪化率が高いという結果であったこと、症例数は限られているものの陽性型/陰性型分類では両試験ともに陽性型で、BPRS 総スコアの投与前値では両試験ともに 65 点以上の群で比較的改善率が高く、PANSS 全尺度合計点の投与前値については大きな影響は認められなかったことを説明した。また申請者は、BPRS 総スコアや PANSS 全尺度合計点について層別した場合にも同様の結果が得られたことを説明した。

最終全般改善度における層別結果

| | | アリピプラゾール群 | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|---------|-------------|----------|------------|----------|------------|--------------|----------|------------|----------|------------|----------|----------|------------|----------|------------|
| | | ハロペリドール対照試験 | | | | | 塩酸モサプラミン対照試験 | | | | | 2試験 合計 | | | | |
| 因子 | 水準 | 評価 例数 | 改善 例数 | 改善率 (%) | 悪化 例数 | 悪化率 (%) | 評価 例数 | 改善 例数 | 改善率 (%) | 悪化 例数 | 悪化率 (%) | 評価 例数 | 改善 例数 | 改善率 (%) | 悪化 例数 | 悪化率 (%) |
| 合計 | | 120 | 55 | 45.8 | 16 | 13.3 | 120 | 38 | 31.7 | 27 | 22.5 | 240 | 93 | 38.8 | 43 | 17.9 |
| 病型 (DSM-IV分類) | 妄想型 | 25 | 17 | 68.0 | 3 | 12.0 | 19 | 4 | 21.1 | 7 | 36.8 | 44 | 21 | 47.7 | 10 | 22.7 |
| | 解体型 | 38 | 17 | 44.7 | 5 | 13.2 | 31 | 9 | 29.0 | 8 | 25.8 | 69 | 26 | 37.7 | 13 | 18.8 |
| | 緊張型 | 4 | 1 | 25.0 | 1 | 25.0 | 7 | 2 | 28.6 | 1 | 14.3 | 11 | 3 | 27.3 | 2 | 18.2 |
| | 鑑別不能型 | 6 | 3 | 50.0 | 0 | 0.0 | 28 | 10 | 35.7 | 4 | 14.3 | 34 | 13 | 38.2 | 4 | 11.8 |
| | 残遺型 | 43 | 17 | 39.5 | 6 | 14.0 | 33 | 13 | 39.4 | 7 | 21.2 | 76 | 30 | 39.5 | 13 | 17.1 |
| | その他 | 4 | 0 | 0.0 | 1 | 25.0 | 2 | 0 | 0.0 | 0 | 0.0 | 6 | 0 | 0.0 | 1 | 16.7 |
| 陽性型-陰性型 分類 | 陽性型 | 6 | 3 | 50.0 | 0 | 0.0 | 10 | 6 | 60.0 | 2 | 20.0 | 16 | 9 | 56.3 | 2 | 12.5 |
| | 陰性型 | 58 | 25 | 43.1 | 5 | 8.6 | 63 | 21 | 33.3 | 12 | 19.0 | 121 | 46 | 38.0 | 17 | 14.0 |
| | 混合型 | 28 | 12 | 42.9 | 6 | 21.4 | 22 | 4 | 18.2 | 8 | 36.4 | 50 | 16 | 32.0 | 14 | 28.0 |
| | 分類不能 | 28 | 15 | 53.6 | 5 | 17.9 | 23 | 6 | 26.1 | 4 | 17.4 | 51 | 21 | 41.2 | 9 | 17.6 |
| | 不明 | 0 | — | — | — | — | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 |
| BPRS total score 投与前値 | ～44 | 55 | 25 | 45.5 | 6 | 10.9 | 60 | 20 | 33.3 | 12 | 20.0 | 115 | 45 | 39.1 | 18 | 15.7 |
| | 45～54 | 38 | 17 | 44.7 | 7 | 18.4 | 35 | 9 | 25.7 | 9 | 25.7 | 73 | 26 | 35.6 | 16 | 21.9 |
| | 55～64 | 15 | 7 | 46.7 | 1 | 6.7 | 16 | 5 | 31.3 | 5 | 31.3 | 31 | 12 | 38.7 | 6 | 19.4 |
| | 65～ | 12 | 6 | 50.0 | 2 | 16.7 | 7 | 3 | 42.9 | 0 | 0.0 | 19 | 9 | 47.4 | 2 | 10.5 |
| | 不明 | 0 | — | — | — | — | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 |
| PANSS 全尺度 合計点投与前値 | ～60 | 12 | 7 | 58.3 | 2 | 16.7 | 15 | 2 | 13.3 | 2 | 13.3 | 27 | 9 | 33.3 | 4 | 14.8 |
| | 61～90 | 61 | 26 | 42.6 | 7 | 11.5 | 57 | 24 | 42.1 | 12 | 21.1 | 118 | 50 | 42.4 | 19 | 16.1 |
| | 91～120 | 42 | 21 | 50.0 | 6 | 14.3 | 39 | 9 | 23.1 | 11 | 28.2 | 81 | 30 | 37.0 | 17 | 21.0 |
| | 121～150 | 5 | 1 | 20.0 | 1 | 20.0 | 7 | 2 | 28.6 | 1 | 14.3 | 12 | 3 | 25.0 | 2 | 16.7 |
| | 不明 | 0 | — | — | — | — | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 | 2 | 1 | 50.0 | 1 | 50.0 |

改善率：「中等度改善」以上の改善率。悪化率：「軽度悪化」以下の悪化率

機構は、本剤の安全性についても、上記と同様に層別して解析し考察するよう申請者に求めた。

申請者は、上記と同様の因子を用いて検討した結果、症例数が限られており十分な検討は困難であるものの、層別した各患者層で有害事象発現率に大きな差異はないと考えられる旨を説明した。

機構は、国内臨床試験で組入れられた患者については、慢性難治例が多いと考えられるが、本剤の急性期あるいは新規統合失調症患者に対する有効性及び安全性についても、層別した結果等を示して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、試験実施計画書において、急性期あるいは新規統合失調症患者に該当する患者の定義は規定しておらず、海外試験等を参考に急性期患者については「PANSS 全尺度合計点 60 点以上、かつ 4 つの PANSS psychotic 項目のうち少なくとも 2 項目で 4 点（中等度）以上」、新規統合失調症患者については「発症回数が初回、罹病期間が 5 年未満でかつ初発年齢が 45 歳以下」と定義して 2 つの国内第Ⅲ相臨床試験の結果を解析したこと、その結果、急性期患者の定義を満たす症例は、41.3 % (99/240 例) であり、当該症例での最終全般改善度、BPRS 総スコア等における改善度、有害事象発現率等は、急性期以外の患者における値と同様であったこと、一方、新規統合失調症患者の定義を満たす症例は 9.2 % (22/240 例) で、当該症例での最終全般改善度、BPRS 総スコア等における改善度は、新規以外の患者に比して高かったが（2 試験合計での最終全般改善度での「中等度改善」以上の割合：新規 54.5 %、新規以外：37.2 %）、運動過多、振戦、緊張亢進等の有害事象も新規例で高いという結果（新規：新規以外 運動過多 22.8 %：12.0 %、振戦 22.8 %：10.8 %、緊張亢進 17.5 %：6.6 %）であったことを説明し、十分な症例数での検討ではないものの、急性期あるいは新規統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性は確保されていると考えるが、新規例では錐体外路症状への感受性が高いと考えられていること（Aguilar EJ et al, *Am J Psychiatry*, 151: 1819-1821, 1994、Remington G et al, *Br J Psychiatry*, 172: 66-70, 1998 など）から、これらの症状発現に対する注意が必要と考えていることを説明した。