

機構は以上について、本剤は、非定型抗精神病薬としての新たな選択肢になるものと考えられ、層別した集団での症例数も限られていることから、明確に結論付けることは困難であるが、現時点においては、国内臨床試験で組入れられた症例が比較的少ないような集団においても、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。また安全性については、製造販売後の調査等で各要因の影響について十分な検討が必要であり、長期投与時の安全性等にも十分な注意が必要であると考え、現時点で、本剤のベネフィットはリスクを上回るものとする。なお、新規統合失調症患者への投与については、より慎重な対応が必要と考えられ、適切な注意喚起を記載すべきと考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

## (2) ハロペリドールとの非劣性試験の解釈等について

機構は、国内第Ⅲ相試験での対照薬特にハロペリドールについて、臨床試験での用量と現在の臨床現場で実際に使用されている用量とが乖離していると考えられ、国内臨床試験での対照群の用法・用量及び本剤の対照薬に対する非劣性が示されたとの解釈が適切であるかについて、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、近年リスペリドン等の非定型抗精神病薬の処方率が増加しつつあるが、ハロペリドールの使用頻度は35.7%（■ 2002 市場調査）と、現時点でも汎用されている基本的な抗精神病薬であり、添付文書での用法・用量は、維持用量として3~6 mg/日で適宜増減すると設定されていること、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験でのハロペリドールの投与量については、3 mg で開始し、最高12 mg まで増量可と設定しており、平均投与量は $5.8 \pm 2.4$  mg/日（平均値±標準偏差）であったこと、一方、臨床現場におけるハロペリドールの実際の使用量は、入院・外来を問わず平均12.9 mg/日（併用投与13.3 mg/日、単独投与9.2 mg/日）と報告されていること（■ 2002 市場調査）を説明した。また申請者は、添付文書での用法・用量と実際の使用量とが異なっている理由として、①1960年~1970年代に欧米で用いられた高用量での療法が導入されたこと、②本邦では外来ではなく入院が治療方針の中心であり、治療抵抗性又は興奮の著しい患者に対しては、大量かつ多剤の抗精神病薬が投与されていることなどが考えられることを説明した。

また申請者は、本剤の国内第Ⅲ相臨床試験でのハロペリドールの投与量及びハロペリドールによる最終全般改善度での「中等度改善」以上の改善率（32.5%）は、近年承認された他の非定型抗精神病薬の臨床試験で用いられたハロペリドールの投与量（最大投与量は1試験での18 mg/kgを除きいずれも12 mg/日）及び改善率（25.8~45.3%）と同様であること、これらの薬剤市販後における使用量は、ハロペリドール換算で約4-9 mg/日の範囲内にあり（■ 2002 市場調査から）、定型抗精神病薬大量投与という治療法から低用量での非定型抗精神病薬による治療法に変わりつつあると考えられ、本剤で実施した非劣性試験の結果を臨床現場へ一般化することについて特に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、ハロペリドールでは臨床試験の投与量と診療実態とで大きな相違が認められ、ハロペリドール12 mg 超が投与されるような患者について、本剤への切替を推奨できるか申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相比較試験の本剤群で前治療薬としてハロペリドールが12 mg/日超投与されていた症例は240例中9例で、このうち3例が試験完了、6例は中止脱落した症例であり、中止脱落理由

は「副作用のため」が 3 例、「中止を申し出たため」「症状が悪化したため」「来院せず」がそれぞれ 1 例であったこと、これら 9 例中 8 例の患者はモサプラミン対照試験での症例であり、最終全般改善度を層別して集計したところ、「中等度改善」以上の改善率は、当該 8 例で 12.5 % (1/8 例)、それ以外の症例 (本剤投与開始前のハロペリドール投与量が 12 mg/日以下) で 33.0 % (37/112 例)、「軽度悪化」以下の悪化率は当該 8 例で 50.0 % (4/8 例)、それ以外の症例で 20.5 % (23/112 例) であり、ハロペリドール投与量が 12 mg/日を超えて投与されていた患者が本剤への切替えを実施した場合には、改善率が低く悪化率が高いという結果になっていたことを説明した。その上で申請者は、国内外での現時点におけるハロペリドールの通常推奨用量は 12 mg/日以下であると考えられており (McEvoy JP et al (大野裕訳), エキスパートコンセンサスガイドライン-精神分裂病の治療- (1999), ライフサイエンス, 東京, 2000、Geddes J et al, *BMJ*, 321: 1371-1376, 2000、日本精神神経学会監訳, 米国精神医学会治療ガイドライン-精神分裂病-, 医学書院, 東京, 1999)、12 mg/日を超える用量は、激しい興奮、すなわち激越症状に対して鎮静効果を目的に使用されている場合に必要と考えられ、このような患者に対して鎮静効果を目的として本剤を増量することは好ましくないと考えことから、添付文書の「2.重要な基本的注意」の項で、急性の激越症状を伴う統合失調症患者に対し、本薬投与にて十分な効果が得られない場合には鎮静剤の投与等、他の対処方法を考慮する必要がある旨を注意喚起すると説明した。

さらに申請者は、国内第Ⅲ相臨床試験は、前治療薬から本剤単独投与への切替により実施し、前治療薬との併用は禁止していたが、国内モサプラミン対照比較試験 (5.3.5.1-02: 031-95-003 試験) での最終全般改善度における「軽度悪化」以下の悪化率は、本剤群の方がモサプラミン群よりも高く (本剤群: 22.5 % (27/120 例)、モサプラミン群: 12.7 % (15/118 例))、症状悪化による中止例も本剤群で多かった (本剤群: 10.8 % (13/120 例)、モサプラミン群: 4.2 % (5/118 例)) という結果もあり、前治療薬から本薬への切り替え方法について詳細に検討していないが、急激な切替による興奮、敵意等の陽性症状の悪化も懸念され、米国のエキスパートコンセンサスガイドラインでは、前治療薬を徐々に漸減しながら、本剤を徐々に漸増する方法 (Cross-titration 法) 又は前治療薬に本薬を上乗せした後、前治療薬を徐々に漸減していく方法 (Overlap and taper 法) を推奨しており (Kane JM et al, *J Clin Psychiatry*, 64: 1-100, 2003)、切替についても具体的な注意喚起が必要と考え、添付文書の「2.重要な基本的注意」の項で、前治療からの切替にあたっては、精神症状の悪化も想定して慎重に観察を行い、前治療薬の用量を徐々に減らしつつ本剤を投与することが望ましい旨を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、ハロペリドール対照試験での症例数設定根拠が、最終全般改善度に対する非劣性を検証するために設定されたものではなく、BPRS の「情動の平板化」及び錐体外路系副作用の発現率を根拠としていること、一方モサプラミン対照試験における非劣性の事後的検出力から、両試験ともに十分な根拠をもって非劣性が検証されたとは言えないと考えるが、これらの試験は旧統計ガイドライン (「臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて」薬新薬第 20 号 平成 4 年 3 月 4 日) に基づき計画・実施されていること、両試験共に錐体外路系副作用の発現率が対照群に比べ有意に低いことは確認されていることなどを勘案し、本剤は対照薬と比べ同程度の位置付けであると判断する。

以上を踏まえ機構は、本剤とハロペリドールとの非劣性は、ハロペリドール 12 mg/日以下の用量でのみ検証されており、現在臨床現場で実際に投与されているハロペリドールの投与量とは乖離があること、前治療薬から本剤への切替に際しては、慎重に症状を観察しながら実施する必要があることについて、

本剤を投与する医師は、十分に認識しておく必要があると考える。本剤は、非定型抗精神病薬としてのプロファイルを有しており、その使用方法・目的は、ハロペリドールと必ずしも同じではないと考えられることから、本剤の特徴（ベネフィットとリスク）が正しく臨床現場に認識されていれば、本剤の使用に際して今回設定された用法・用量が臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、本剤の適正使用を推進する観点から、さらなる注意喚起等の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

### （3）主要評価項目及びプラセボの使用について

機構は、海外試験での主要評価項目は PANSS（The Positive and Negative Syndrome Scale）、BPRS あるいは CGI（Clinical Global Impression）であるが、国内試験では最終全般改善度と設定した根拠及び各指標の相関性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-01: 031-95-002 試験、5.3.5.1-02: 031-95-003 試験）の計画時（19●●年～19●●年）では、本剤の PANSS、BPRS の成績は国内外で得られておらず、非劣性の基準を考える上で根拠となるデータ等がなかったことから、主要評価項目として採用しなかったこと、最終全般改善度は、本剤の国内第Ⅱ相試験や当時の類薬の臨床試験において、主要評価項目として設定されていたことを説明した。また申請者は、国内第Ⅲ相試験での成績について、各指標の相関性を検討したところ、BPRS 及び PANSS での投与前からの改善度が高いほど、最終全般改善度における改善度も高く評価されており、前治療薬投与時での改善度と本剤投与後の改善度での差を目的変数、BPRS 総スコア又は PANSS 全尺度合計点での変化量を説明変数とした時の投与群ごとの寄与率は 0.5922～0.7866 と高い相関性を示しており、最終全般改善度は、本剤の有効性を評価する上で十分な指標であったと考えられたことを説明した。

機構は、海外臨床試験ではプラセボ群を設定しているが、国内臨床試験でプラセボ群を設定しなかった理由、及び今後プラセボ対照試験を実施するために解決すべき課題について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、国内でプラセボ対照試験が実施できなかった理由として、①プラセボ対照試験に対する考え方に国内外の精神科医で相違があり、国内ではプラセボ投与による症状悪化の可能性が懸念され、プラセボを投与することについて受け入れ難いと考えられていること、②本剤の国内臨床試験を開始した当時（後期第Ⅱ相試験：19●●年、第Ⅲ相試験：19●●年）は、治験に対する社会的合意が現在ほどは得られておらず、同意取得が困難と考えられたこと、③米国と比較し、日本では国民皆保険制度や公費負担制度が充実しており、患者が治験に参加することについて経済的動機付けが乏しいことを説明し、今後、本疾患領域でプラセボ対照試験が実施可能となるためには、プラセボ対照試験受け入れに向けた種々の環境整備に加えて、薬効評価におけるプラセボ投与の科学性と倫理性とのバランスに対する社会的合意が必要と考えていることを説明した。

機構は以上について、本剤についての検証試験が開始された当時において、プラセボ対照試験の実施が困難であり、全般改善度を主要評価項目として設定していることについては理解するものの、今後の当該分野における医薬品開発においては、真の意味で有効性を証明するためにもプラセボ対照試験が実施できるような環境を整えていく必要があり、無効同等である可能性を排除できないため、非劣性試験のみでは有効性を評価する上で不適切であると考えており、主要評価項目についても、全般改善度ではなく、より連続的な評価が可能なスコア評価を実施すべきであると考えている。

#### (4) 陰性症状に対する有効性について

機構は、陰性症状に対する有効性の指標として、海外試験では複数の陰性症状をスコア化した PANSS 陰性サブセットが用いられているのに対し、ハロペリドール対照試験では、BPRS の中でも情動の平板化のみを取り出して主要評価項目とした理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①後期第Ⅱ相試験で BPRS の陰性症状項目のうち、情動の平板化と情動的ひきこもりの改善率が高かったこと、②陰性症状の中でも情動の平板化（感情鈍麻）は中核症状と考えられること、③ハロペリドールの陰性症状項目の改善率、特に情動の平板化の改善率は本剤よりも低いと推定されたこと、④第Ⅲ相試験立案時に陰性症状に関して立案可能な成績を得ていたのは BPRS の陰性症状項目だけであったこと、⑤一項目ではあっても、ハロペリドールに対する優越性検証ができれば、本剤の有効性の特長を示すことができると考えられたことから BPRS の情動の平板化を主要評価項目としたことを説明した。

機構は、陰性症状に有効とされる類薬が改善するのは、陰性症状の中でも、二次性（薬物療法などの影響による症状）の陰性症状である（Kopelowicz et al, *Am J Psychiatry*, 157: 987-993, 2000）と報告されていることから、本剤が有効と考えられる陰性症状は、一次性（病気本来の症状）と二次性のいずれなのか、申請者に考察を求めた。

申請者は、一次性陰性症状を明確に定義した対象を用い、プラセボ対照とした比較試験を実施していないため、一次性陰性症状への効果がどの程度か結論付けることは困難であるが、本剤の海外臨床試験及び国内のハロペリドール対照試験の成績をパス解析したところ、本薬の陰性症状に対する直接効果は、陰性症状に対する治療効果全体のハロペリドールとの差の約 6~7 割に寄与していると考えられることを説明した。

機構は、陰性症状に対する本剤の有効性を否定するものではないが、第Ⅲ相実薬対照試験で示された陰性症状に対する主要評価項目が、陰性症状全般ではなく、一部の症状に限定されていたこと、陰性症状改善作用を有するモサプラミンとの対照試験で、BPRS「情動の平板化」及び PANSS 陰性尺度の変化量は、対照薬と差がないことから、本剤が、陰性症状に対して類薬より優れた有効性を示すという申請者の主張を積極的に支持するデータは示されていないと考える。なお、最近のメタアナリシス（El-Sayeh HG & Morganti C, *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD004578, 2004）でも、本剤の陰性症状に対する有効性は類薬と同等と報告されている。

#### (5) 用法・用量について

機構は、海外での本剤の用法・用量は、開始及び目標用量が 10 又は 15 mg/日（1 日 1 回）で、10~30 mg/日の範囲で検討されたものの、増量効果は示されていないと記載されているが、本邦では 1 日 1 回又は 2 回で、開始用量が 6~12 mg/日、維持用量が 6~24 mg/日、最大用量が 30 mg/日と設定されていることから、これら用法・用量の設定に関する考え方の違い、海外と異なり 10 mg/日以下でも有効性が担保できると考える根拠、15 mg 以上の用量へ増量する意義、安全性上問題がないかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、日本での第Ⅰ相試験結果が、海外での第Ⅰ相試験開始時に利用されたが、それ以外の用法・用量設定に関しては、国内外ともそれぞれの国で実施された臨床試験結果に基づいていることを説明した。その上で申請者は、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験で、全般改善度が初めて「中等度改善」

以上となった用量に基づく用量別の累積反応率は以下のものであり、6 mg/日の用量においても24 mg/日で反応する症例の約30%程度（ハロペリドール対照試験19.2%/63.6%）が反応しており、開始用量の下限としては妥当と考えていること、一方、15 mg/日以上用量へ増量して初めて「中等度改善」と判定された症例がハロペリドール対照試験では12例、モサプラミン対照試験では16例存在し、15 mg/日以上用量へ増量する意義はあると考えることを説明した。

各用量における累積初回反応率  
（「中等度改善」以上の全般改善度に初めて到達した用量）

用量 (/日)	ハロペリドール対照試験				塩酸モサプラミン対照試験			
	投与 例数	反応開始 例数	打ち切り 例数 <sup>a)</sup>	累積初回 反応率 (%)	投与 例数	反応開始 例数	打ち切り 例数 <sup>a)</sup>	累積初回 反応率 (%)
6 mg	120	23	7	19.2	120	18	20	15.0
9 mg	90	3	5	21.9	--	--	--	--
12 mg	82	23	17	43.8	82	13	15	28.5
15 mg	42	0	2	43.8	--	--	--	--
18 mg	40	8	11	55.0	54	13	18	45.7
24 mg	21	4	17	63.6	23	3	20	52.8

a) : その用量で中止又は終了した症例

また申請者は、増量時の安全性について国内臨床試験の結果から、1日最高用量別の有害事象発現率は、6 mg/日までの症例で78.7%（111/141例）、12 mg/日までの症例で75.0%（117/156例）、18 mg/日までの症例で87.3%（110/126例）、24 mg/日までの症例で83.7%（113/135例）、30 mg/日までの症例で95.0%（19/20例）であり、症例数が十分ではないものの、最高用量を30 mg/日と設定しても、特にリスクが増大するものではないと考えていることを説明した。

機構は、米国FDA（Food and Drug Administration）から本剤承認時に10 mg/日以下の用量における有効性を確認する試験を実施するよう求められている経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2002年8月29日に米国FDAより承認可能通知書（Approvable Letter）が出され、本剤の固定用量で実施した3試験での最低用量（31-97-201試験では15 mg、31-97-202試験では20 mg、CN138-001試験では10 mg）における有効性は、それより高用量での結果と同等あるいは上回るものであったため、3試験中最も低用量である10 mgよりもさらに低用量で試験を実施し、最低有効用量について検討するよう求められたこと、そこで2002年11月15日に当該試験の実施を受け入れる旨FDAに対して回答し、最終的には2002年11月15日に承認通知書（Approval Letter）に市販後臨床試験の実施が明記され承認されたこと、市販後臨床試験として、プラセボと本剤2 mg/日、5 mg/日及び10 mg/日の計4群での比較試験（1日1回6週間投与）を実施し、主要評価項目であるPANSS全尺度合計点において、5 mg以上の群でプラセボ群よりも有意な改善が認められたこと、安全性上においても特に問題はないと考えられたことを説明した（なお申請者は、本結果は平成14年11月15日に米国FDAに提出しているが、現時点で協議等は行っていないことを併せて説明した）。

機構は、国内試験ではプラセボ対照試験の実施及び固定用量による検討がなされておらず、明確に結論付けることはできないが、国内第Ⅲ相試験では6~24 mg/日の用量範囲で実施され有効性が確認されていること、低用量から投与を開始し安全性を確認しながら増量する限り、30 mg/日までの範囲で本剤の安全性が臨床上問題となる可能性は低いと考えられることなどから、本邦で設定されている用量については特に変更は必要ないと考えますが、増量することで更なる改善が認められるか否かは明らかになっていないこと、各患者ごとに慎重に症状、副作用等を観察し、安易に増量することは避け必要最小用量の投与に留めるべきであることについて、注意喚起すべきであると判断しており、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

機構は、国内臨床試験では本剤が1日1回または2回で投与されており、これら投与方法の違いが有効性及び安全性に与える影響について、具体的なデータを示して考察するよう求めた。

申請者は、国内試験の有効性及び安全性解析対象743例について、投与回数により層別した集計結果を示し、有効性について、最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、最頻の投与回数別の集計で1日1回投与の時に34.2% (27/79例)、1日2回投与の時に38.4% (233/607例) 等であったこと、また、安全性について有害事象発現率は、初回発現時点までの用法別の集計で1日1回投与の時に83.54% (66/79例)、1日2回投与の時に83.24% (467/561例) 等であったことを説明し、多くの症例で1日2回が選択され分布が異なっており、国内臨床試験では、治験担当医師が患者の症状、経過等を考慮した上で1日の投与回数が決定されていたため、事後的な解釈には注意が必要であるが、特に大きな相違はなく1日2回の用法を否定する結果は得られていないと考える旨を説明した。

機構は、本剤の投与方法として1日1回あるいは1日2回のどちらが適切であるのかについては、明確なデータは得られていないと考えるが、国内第Ⅲ相試験ではほとんどの症例で1日2回の用法が選択されており、当該用法を設定することについて特に問題はないと考える。なお機構は、製造販売後の調査で用法の適切性についても更に検討が必要と考える。

また機構は、米国では本剤は投与開始から2週間は増量しないと規定されており、本邦でも同様の注意喚起が必要ないか申請者に説明を求めた。

申請者は、米国では開始用量が10又は15 mg/日と設定されており、基本的には開始用量で十分であり、増量を急ぐ必要はないと考えられること、一方国内では低用量から増量していく方法が一般的であり、国内臨床試験の結果に基づき、開始用量は6~12 mg/日と設定され、患者の症状によってはより速やかに増量することが必要な場合も想定され、維持用量範囲(6~24 mg/日)での安全性についても特に問題はないと考えるが、本剤の血漿中濃度は14日以内に定常状態に達することを増量の目安とすることが重要と考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい旨を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の用量を安易に増量しないよう十分な注意が必要であり、増量時の安全性等については製造販売後調査の中で更に検討が必要と考える。

#### (6) 本剤の耐糖能への影響について

機構は、国内臨床試験の安全性解析対象743例中2例に300 mg/dlを越える高血糖がみられ(1例は糖尿病性ケトアシドーシスにて死亡)、類薬にて因果関係を否定できない重篤な高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスが報告されているが、国内臨床試験では、血糖値、HbA<sub>1c</sub>等について詳細な検討が行われておらず、不十分であると考えられることから、国内試験データについて、血糖値に関するデータを可能な限り再度収集して詳細に解析し、類薬での事象と比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験立案・実施時において、非臨床試験成績、臨床試験成績、類薬の情報から、本剤の耐糖能への影響を示唆するような情報はなかったため、血糖値、HbA<sub>1c</sub>測定の実施は計画しなかったこと、また、オランザピンの血糖値上昇に関する緊急安全性情報が発出された段階(2002年4月16日)で、本剤の開発に係る臨床試験は全て終了していたため、特段の対応を加えていなかったことを説明し、国内臨床試験における血糖値上昇に対する検討は不十分であったと考える旨を説明した。

その上で申請者は、国内の統合失調症患者を対象とした試験において、治験薬（対照薬も含む）が投与された症例（1007例）の血糖値、HbA<sub>1c</sub>を可能な限り調査収集したこと、その結果本剤投与症例の34.5%（264/766例）で何らかの血糖値が得られ、投与前後で血糖値の比較が可能であった症例は17.8%（136/766例）であったことを述べた。その上で申請者は、血糖値に及ぼす影響を検討する一定の計画に基づいて収集されたデータではないことから、結果の解釈は限定的であるが、収集した血糖値について、本剤投与中に血糖値の上昇（空腹時血糖 $\geq$ 126 mg/dLあるいは随時血糖 $\geq$ 200 mg/dL）が認められた症例とそのリスクファクター（トリグリセライド、総コレステロール、HDL-コレステロール、体重、プロラクチン、尿糖）との関連を検討したところ、明らかに集団から高血糖域に逸脱していた症例は、ほぼ全例が糖尿病合併例であり、これらの症例の多くは、血糖コントロールの不良もしくは糖尿病患者の生理的な変動内であると考えられたこと、血糖値上昇（最高値又は投与前からの変化量）と因果関係があると推測できるリスクファクターはなく、血糖値上昇例での各推移（発現パターン）についても、特に様なパターンは認められなかったこと、また、血糖値上昇と体重の変化においても、体重の増減の理由は症例毎に異なり、類薬で認められるような体重の増加と血糖値上昇との因果関係は認められなかったことを説明した。

機構は、類薬で糖尿病患者への投与が禁忌と設定されているオランザピンを対照薬とした比較臨床試験（31-98-213（26週投与）、CN138-002、CN138-003（26週+継続期、52週以上投与））での血糖関連検査値異常について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験での血糖関連検査値異常発現率を以下のように提示し、有意差が認められた事象は、投与前血糖値異常あるいは糖尿病歴がある患者における随時血糖値のみであり、他の血糖関連検査値異常については本剤とオランザピンで同様であったことを説明した。

表 オランザピン対照試験における血糖関連検査値異常

検査項目	本剤			オランザピン			p 値*
	N	n	%	N	n	%	
<b>全患者</b>							
随時血糖値	431	8	1.9	435	16	3.7	0.146
空腹時血糖値	289	39	13.5	285	35	12.3	0.709
糖化ヘモグロビン	443	65	14.7	440	57	13.0	0.495
<b>糖尿病歴がなく投与前血糖値が正常な患者</b>							
随時血糖値	314	4	1.3	317	4	1.3	1.000
空腹時血糖値	188	20	10.6	184	15	8.2	0.479
糖化ヘモグロビン	386	40	10.4	399	32	8.0	0.268
<b>投与前血糖値が異常若しくは糖尿病歴がある患者</b>							
随時血糖値	22	4	18.2	20	10	50.0	0.049
空腹時血糖値	13	8	61.5	20	11	55.0	1.000
糖化ヘモグロビン	49	24	49.0	36	24	66.7	0.125

\*: Fisher's exact test

機構は、海外市販後での糖代謝関連の副作用について検討し、本剤の安全性について考察するよう求めた。

申請者は、海外市販後での報告（2002年7月17日（国際誕生日）～2005年1月16日）までに、糖代謝関連の有害事象は46例報告されており、内訳は血中ブドウ糖増加22例、糖尿病8例、高血糖5例、血中ブドウ糖異常1例、血中ブドウ糖変動1例、インスリン依存性糖尿病1例、インスリン非依存性糖尿病1例、糖尿病性ケトアシドーシス1例、糖尿病性ニューロパシー1例、血中ブドウ糖増加及び糖尿病1例、血中ブドウ糖増加及びインスリン依存性糖尿病1例、血中ブドウ糖増加及び糖尿病性ケトアシ



ドース 1 例、高血糖及び糖尿 1 例、耐糖能障害及びインスリン抵抗性 1 例であったこと、このうち死亡例は 4 例あったが、死因は自殺既遂及び呼吸不全が各 1 例、残る 2 例のうち 1 例は壊死性膵炎、心不全、腎不全等の複合的要因、もう 1 例は敗血症が死因と考えられており、いずれの症例でも糖代謝関連の事象が死因とは考えられていないことを説明し、本剤の使用量等を考慮した糖代謝の発現頻度は 6.4 人/10 万人と高いものではない<sup>\*)</sup>と考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスの副作用発現あるいは耐糖能異常を有する患者における安全性について、類薬と同様なリスクがあるか否かについて、現時点で判断可能なほどの十分な症例（特に日本人での症例）は集積されておらず、評価は困難であると考え、本剤の耐糖能異常患者に対する安全性上の懸念について明確に否定する根拠はないため、添付文書の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で、必要な注意喚起を行うとともに、製造販売後には医師向けあるいは患者及び家族向けの糖尿病に関するパンフレットを作成し注意喚起すること、製造販売後特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験で本剤の血糖値に与える影響、そのリスクファクターとの関連性について検討する旨を説明した。

機構は、本剤とオランザピンでのリスクが異なるというデータはなく、重篤な経過をたどることも想定されるため、オランザピン同様、糖尿病患者等への本剤の投与については禁忌とすべきではないか申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤が血糖値に影響を及ぼすという十分に蓄積された科学的なデータはなく、糖尿病患者や糖尿病の既往歴のある患者に対して、本剤の投与を禁忌とするよりも、適切な注意喚起のもとに慎重に投与する方が適切であるとする旨を説明した。

機構は、国内臨床試験では、極めて限定的なデータしか得られておらず、本剤投与による血糖上昇のリスクについては明確になっていないが、本剤による体重減少（「(7) 本剤投与と体重減少について」参照）が糖尿病に起因する可能性は否定できないと考えていること、申請者は製造販売後臨床試験等において統合失調症患者での本剤の血糖値に与える影響、リスクファクターとの関連性について検討すると説明していることから、本剤の血糖値上昇のリスクがさらに明らかとなるまでは、慎重に対応すべきと考える。なお、更なる注意喚起等の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

## (7) 本剤投与と体重減少について

機構は、本剤の投与が体重に及ぼす影響について、投与前 BMI (Body Mass Index) 別の体重変動を示して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、投与前 BMI 別の投与前からの投与中の体重増加並びに体重減少に関する最大程度について、国内全臨床試験での本剤投与症例と海外でのハロペリドール対照長期投与 (52 週) 試験 (31-98-217/31-98-304-01) における本剤投与症例を比較したところ、投与前 BMI が高くなるにつれ体重増加例の割合が低下するとともに体重減少例の割合は上昇し、高 BMI 群では国内外ともに体重減少を示す傾向が認められたが、国内成績は全体的に海外よりも減少方向へシフトしていると考えられることを説明した。

<sup>\*)</sup> 2002 年 10 月 1 日～2004 年 9 月 30 日までに販売量からの推定で、本剤は 720,591 例に投与されたと考えられ、糖代謝関連の有害事象発現率は 6.4 人/10 万人と推定されている。一方、オランザピンでの国内調査では、1 年の観察期間に血糖値が 2 回以上糖尿病型を示した症例は、13/901 例と報告されている (佐々木幸哉, 臨床精神薬理, 8: 1077-1086, 2005)。



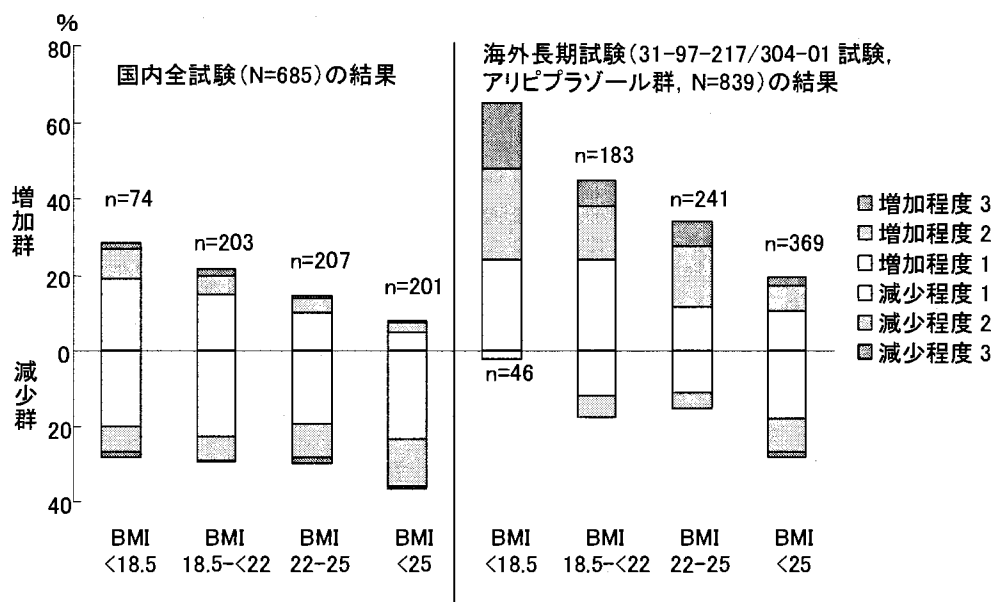


図 国内全試験アリピプラゾール投与例及び海外ハロペリドール対照長期投与試験におけるアリピプラゾール群での投与前 BMI 別の、体重に関する投与前からの投与中最高増加・減少程度発現率

機構は、特に日本人で、体重増加よりもむしろ、体重減少方向に本剤が作用することから、日本人において体重変化に影響を及ぼすファクターを整理して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験の安全性解析対象 743 例で、体重増加は 47 例 (6.33%) で認められたのに対し、体重減少はその 2 倍以上に当たる 126 例 (16.96%) で認められたこと、ホルモンは測定していないが、本剤の治験時において、体重の増減を起こす内分泌性疾患は報告されていないことを説明し、本剤が、体重変化に及ぼす特異的な原因は見出せていないことを説明した。

機構は、第Ⅲ相長期投与試験 (031-95-006 試験) における、大腸癌多発性肝転移による死亡例 (症例番号 T-16-06) について、臨床検査値あるいは体重の経過から、より早く癌が発見できた可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、投与開始から約 11 ヶ月後 (試験終了 1 ヶ月前) に Al-p 値の異常変動 (365 IU/L 基準値 74-223) が認められるまで、臨床検査値で明らかな異常は認められておらず、その時点の超音波検査で、回盲部の腫瘍と、肝に多発性転移を疑わせる所見が発見され大腸癌が疑われたこと、当該症例の体重は投与開始当時に 72 kg であったが、約半年後に 68 kg、試験終了時に 60.5 kg と大腸癌発見前の半年間で約 7.5 kg の体重減少があったことを説明した。

機構は、体重減少の原因が明らかでない上に、海外に比べて、国内試験では体重増加が著明ではなく、むしろ体重減少が高頻度だったという特異なプロファイルを考慮すると、日本人特有の未知の副作用が体重減少に関与している可能性を懸念する。中でも、糖尿病は、体重減少の重要な原因疾患の一つであり、国内試験で、本剤が耐糖能障害に及ぼす影響が系統的に検討されていない以上、体重減少の原因として、糖尿病は否定できないものとする。また一方で、第Ⅲ相長期投与試験での大腸癌の死亡例のように、他の重篤な疾患による体重減少を、本剤による体重減少と判断して、体重減少の原因検索が遅れる可能性があることも重大な問題点であるとする。したがって機構は、本剤製造販売後には、体重のモニタリングとともに、耐糖能障害者の定期的なチェック等を実施し、本剤による耐糖能異常発現、体重減少等に十分注意するとともに、重篤な合併症による体重減少を見逃すことがないよう留意する必要があると考える。



験においても同様で、日本人に特有の重要な心電図の変化は認められていないことを説明した。

機構は、国内試験における検討が不十分ではあるものの、現時点で本剤の心血管系有害事象の頻度が、類薬に比して明らかに高いとは言えないと考えるが、製造販売後調査で更に検討する必要があると考える。

#### (9) 錐体外路症状について

機構は、最近のメタアナリシスにおいて (Leucht S et al, *Lancet*, 361: 1581-1589, 2003)、非定型抗精神病薬による錐体外路症状発現は、定型抗精神病薬よりも必ずしも少ないとは言えないとの報告もあり、錐体外路症状の発現率について、国内外での臨床試験成績を整理し、他の定型及び非定型抗精神病薬での結果と比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外長期試験の結果から考察すると、プラセボ対照 26 週間長期投与試験 (5.3.5.1-08: CN138-047 試験) で錐体外路系有害事象の発現率は、本剤群で 20.3 % (31/153 例)、プラセボ群で 13.1 % (20/153 例)、定型抗精神病薬 (ハロペリドール) を対照とした 52 週長期投与試験 (5.3.5.1-09: 31-98-217/31-98-304-01 試験) での錐体外路系有害事象発現率は、本剤群 (30 mg/日) で 26.8 % (230/859 例)、ハロペリドール群 (10 mg/日) で 58.2 % (251/431 例) であり、本剤による錐体外路系有害事象の発現は、プラセボよりも高いが、定型抗精神病薬よりも明らかに低いと考えられる旨を説明した (国内第Ⅲ相ハロペリドール対照試験での錐体外路系有害事象発現率、本剤群: 44.2 % (53/120 例)、ハロペリドール群: 64.2 % (77/120 例))。

また申請者は、海外での非定型抗精神病薬 (オランザピン) を対照とした 26 週間長期投与試験 (5.3.5.1-11: CN138-002 試験) での錐体外路系有害事象発現率は、本剤群で 16.8 % (26/155 例)、オランザピン群で 15.7 % (25/159 例) とほぼ同様であったこと、類薬 (リスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピン) での国内第Ⅲ相臨床試験は、いずれもハロペリドールを対照薬として実施されており、厳密な比較は困難であるものの、これら類薬での錐体外路系有害事象発現率は、ハロペリドールよりも低く (諸川由実代, *臨床精神薬理*, 5: 1391-1404, 2002)、本剤での結果と大きな差異はないと考えられたことを説明した。

機構は、本剤による錐体外路系症状の発現率はハロペリドールに比べ低いと考えられるが、プラセボよりは高く、その発現について注意が必要と考える。また機構は、現在提示されているデータから、国内において本剤による錐体外路系症状の発現率が他の非定型抗精神病薬と同等であるか否かは明らかでなく、製造販売後の調査において、引き続き本剤の安全性について十分に検討していく必要があると考える。

#### (10) 血中プロラクチン値について

機構は、臨床試験で、本剤投与時に血清プロラクチン濃度の低下が認められているが、その機序を説明し、類薬の作用と比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験の本剤投与前には、前治療の抗精神病薬が有するドパミン D<sub>2</sub> 受容体アンタゴニスト作用により、血清プロラクチン濃度が高い状況にあると想定され、治験ではそれら前治療薬を中止し本剤へ切り替えた症例が多いため、前治療抗精神病薬の体内からの消失にともない、血清プロラクチン濃度が低下すると考えられること、また、本剤のドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分アゴニスト作用によっても血

清プロラクチン濃度が低下すると考えられることを説明した。

機構は、本剤が血清プロラクチン濃度を上昇させないと説明していることについて、臨床的意義を明確化するよう申請者に求めた。

申請者は、血清プロラクチン濃度上昇の短期的な影響として、月経異常（無月経あるいは月経周期の異常）、女性の乳汁漏出症や乳房の腫大、性的不全（性欲減退、持続性勃起、オルガズム不全等）等が考えられること、長期的な影響としては、骨密度の低下や高血圧及び動脈硬化症になる素因となりうるものが示唆されているが、本剤投与時に血中プロラクチンが上昇しないということが、これらの副作用の発現抑制に寄与するか否かは明確になっていないと考えられることを説明した。

機構は、国内長期投与試験（031-95-005 試験）での重篤な有害事象として、貧血と子宮内膜症（症例 H-03-01）、月経過多と鉄欠乏性貧血（症例 H-22-02）が認められており、プロラクチン上昇作用を持った従来の抗精神病薬に代えて本剤を投与することによって、それまで抑制されていた月経が再開し、貧血や子宮内膜症といった合併症を顕在化させる可能性がないか申請者に考察を求めた。

申請者は、他の抗精神病薬から本剤へ切り替えることで、月経が再開され合併症を顕在化する可能性は否定できないが、月経再開などのような通常の状態へ戻すことで患者の QOL の向上に貢献できるものと考えていること、また、貧血との関連で本剤投与中のヘモグロビン値について国内第Ⅲ相比較試験での結果を解析すると、11 g/dL 未満となった症例は本剤群でのみ認められ、ハロペリドール群やモサプラミン群では認められず、長期投与試験では、女性での発現率が男性よりも高いという傾向（男性での正常下限を 11 g/dL ではなく 13 g/dL とすると男女差は小さくなるが 16 週後での累積発現率は女性の方が高い傾向にある）が認められていることを説明し、本剤長期投与時に月経の正常化などにより、血液流出量の増加から貧血傾向を示す可能性は否定できないと考える旨を説明した。

機構は、現時点で、本剤投与時に血中プロラクチン濃度が上昇しにくいということが、副作用の抑制につながるか否かは明らかでなく、むしろ、月経再開に伴い鉄欠乏性貧血をはじめとする月経合併症を顕在化する可能性があり、十分な注意が必要であると考え。この点について何らかの注意喚起が必要ではないかと考えるが、詳細は専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

#### （11）本剤投与と自殺について

機構は、塩酸モサプラミン対照試験（031-95-003）での本剤群において、いずれも自殺既遂での死亡 2 例が報告されていることから、本剤投与時の自殺リスクについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、1 例目は（症例番号 08603: 29 歳、男性）は中等度改善であり、awakenings（従来の抗精神病薬から非定型抗精神病薬への切り替えに関して生じた日常生活機能の明らかな改善、行動の活性化、周囲の状況の正しい把握）による自殺の可能性が考えられており、因果関係は「関連ないともいえない」と判定されていること、2 例目（症例番号 06701: 49 歳、男性）は、最終全般改善度が軽度改善で、投与終了後 5 箇月を経過した時点での自殺であり、因果関係は「関連なし」と判定されているが、精神的に安定した状態が継続していたため、awakenings による自殺の可能性は否定できないことを述べ、両患者ともに、ICD-10、DSM-IV 分類で残遺型であり、治験開始時には陰性型を呈していたことを説明した。その上で申請者は、薬物療法による症状の変化を慎重に評価しながら治療することが重要と考え、添付文書の「慎重投与」の項で自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者を追記する旨を説明した。

機構は、国内長期投与試験（031-95-005 試験）においても、本剤投与により著効していたにもかかわらず自殺した症例（症例番号 H-02-02）が報告されており、統合失調症治療の難しさが示されていると考える。機構は本剤投与によって症状が改善したとしても、自殺の可能性については常に念頭におきながら注意深く患者を観察し、患者の社会復帰に向けて、慎重に対応していくことが重要であるとする。

### （12）悪性症候群について

機構は、本剤投与時の悪性症候群の発現状況について整理して説明するよう求めた。

申請者は、文献上で悪性症候群の発現率は 0.02～12.2 % と開きがあるが、臨床試験においては国内で 0.27 %（2/743 例）、海外で 0.04 %（3/7487 例）で認められており、海外市販後における自発報告（2002 年 7 月 17 日～2005 年 1 月 16 日）では 53 例（全て重篤）で報告されていること、国内臨床試験での発現例は、いずれも塩酸モサプラミン対照試験（031-95-003 試験）での本剤群の症例で、1 例目（症例番号 05002）は投与開始 52 日目に不安、興奮、食欲不振、昏迷状態、焦躁、易刺激性が認められ、治験が終了する 56 日目の検査で CK 上昇等が認められた症例（本剤の投与は完了）で重篤と判定されたが、発現 83 日後に症状は消失しており、因果関係は「関連ないともいえない」と判定されていること、2 例目（症例番号 05202）は投与開始 14 日目に焦躁、不安、不眠が発現し、投与 22 日目の検査で CK 上昇等が認められた症例で、筋強剛、錐体外路症状がなく悪性症候群不全型で中等度（非重篤）と判断されており、本剤の投与を中止し、発現 21 日後に消失し、因果関係は「多分関連あり」と判定されていることを説明した。また申請者は、悪性症候群としての報告ではないが、後期第Ⅱ相試験（031-93-001 試験）の症例で、投与開始 19 日目に中等度の筋強剛が出現し、CK 上昇、微熱が認められ、悪性症候群への移行を危惧して、投与開始 22 日目に本剤の投与を中止した症例があったことを併せて説明し、添付文書の「重大な副作用」の項で当該事項を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、現時点で本剤投与による悪性症候群の発現率は類薬に比して特に高いものではないと考えるが、本剤投与中の悪性症候群の発現には十分な注意が必要であり、製造販売後の調査等で更に検討する必要があると考える。

### （13）嚥下障害について

機構は、国内長期投与試験（031-95-006 試験）で、嚥下障害、誤嚥性肺炎による死亡例があったことから、本剤が嚥下障害をきたす可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、当該症例は 46 歳男性（症例番号 T-19-02）で、本剤投与終了後 116 日目に嚥下障害が原因の食物誤嚥による窒息死をきたした症例であり、本剤との因果関係は否定されていること、国内臨床試験では 0.54 %（4/743 例）で死亡例以外の嚥下困難あるいは嚥下障害が有害事象として報告されているがいずれも軽度であり、海外臨床試験でも同様の割合で報告されていることを説明した。また申請者は、国内で承認されている類薬での嚥下困難及び嚥下障害の副作用発現率は、0.2～3.2 %（嚥下障害はリスペリドンで 3.2 %、オランザピンで 0.2 %）であり、本剤での発現率と大きな違いは認められなかったことを説明した。

機構は、現時点で本剤投与による嚥下障害発現のリスクは、他の非定型抗精神病薬と比較して高いものではないと考えるが、抗精神病薬の投与は食道の運動障害、嚥下障害を起し、誤嚥性肺炎のリスクになることが知られており、米国の添付文書では嚥下障害のリスクに関して記載されていることから、本邦でも記載する必要がないか専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

#### (14) 認知症を有する高齢者に関して

機構は、平成17年4月11日付で米国FDAが認知症を有する高齢者に対して非定型抗精神病薬を使用しないよう警告を発したことに對して、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、米国FDAは、非定型抗精神病薬を認知症に関連する精神病症状を有する患者（高齢者）へ投与した場合、プラセボ投与時に比して死亡率が1.6～1.7倍上昇し、死因としては心血管系の事象（心不全、突然死など）、感染症（肺炎など）が多かったとの結果をまとめ、全ての非定型抗精神病薬の添付文書で、①認知症を有する高齢者患者において死亡率上昇のリスクがあること、②認知症に対する適応は承認されていないことを明記するよう要請したこと、米国FDAが実施した解析には合計17試験が含まれており、どのような解析が米国FDAで実施されたかは不明であるが、そのうち3試験は本剤の臨床試験成績で、これらの試験で死亡と関連したあるいは死亡に至った有害事象発現率は、本剤群で3.5%（21/595例: 0.220/人・年）、プラセボ群で1.7%（6/343例: 0.111/人・年）であったことを説明した。

その上で申請者は、本邦においても、本件に関する情報を注意喚起することが必要と考え、添付文書の「その他の注意」の項で、当該事項を記載し注意喚起する旨を回答した。なお申請者は、統合失調症は経過の長い疾患であるが、思春期後期から壮年期に発病し、治療対象となるのは主に非高齢者であり、本剤を統合失調症患者に投与する場合の安全性については特に問題はないと考えていることを併せて説明した。

機構は、本剤を統合失調症患者に投与することについて、現時点で特に問題はないと考えるが、本剤を適正使用する観点からも、これらの情報が十分かつ適切に臨床現場に提供されるべきであるとする。また、統合失調症患者においても高齢者へ投与されることが想定され、本剤の安全性については、製造販売後にさらに検討する必要があると考える。

### III. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### (1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

なお、審査の過程で申請者より、申請資料として提出していた本薬の毒性試験のうち、XXXXXXXXXXで実施したTK分析において、データの取扱いが一部不適切である（分析したクロマトグラフでの数値の誤認）ことが判明したため、影響を受けたTKの成績（単回投与試験：ラット静脈内投与<4.4.1-4>、サル静脈内投与<4.4.1-6>、反復投与：ラット26週間経口投与<4.4.2-04>、サル39週間経口投与<4.4.2-10>、サル26週間TK試験<4.4.2-13>、がん原性：ラット104週間経口投与<4.4.1-08>、ラット4週間TK試験<4.4.1-09>、PK試験：ラット動脈内/筋肉内投与<4.3.2.1-08>、サル静脈内/筋肉内投与<4.3.2.1-14>、分析法バリデーション試験：ラット<4.3.1.2-2>、サル<4.3.1.5-3>、ヒト<5.3.1.4-26>）については、評価資料から削除又は参考資料へ変更する旨が報告され、削除又は参考資料へ変更した試験成績のうち、評価する上で重要と考えられる試験成績を補完するため、ラット動脈内単回投与PK試験（4.3.2.1-17）、サル静脈内単回投与PK試験（4.3.2.1-18）、ラット単回経口投与試験（4.3.2.1-16）、サルTK試験（4.4.2-14）、分析方法のバリデーション試験（ラット：4.3.1.2-8、サル：4.3.1.5-10及び4.3.1.5-11）

が追加で実施され、その結果が追加提出されるとともに、ラット 70 週間経口投与試験の成績についても新たに提出された。機構は、申請時に提出された資料の信頼性が損なわれるような事態となったことについては遺憾であり、再発防止に取り組む必要があるが、追加提出された試験成績をもとに評価することは可能と判断した。

## (2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.1.1.-3、5.3.1.2-01、5.3.1.2-02、5.3.1.2-05、5.3.1.2-06、5.3.1.2-07、5.3.3.1-1、5.3.3.1-3、5.3.3.1-4、5.3.3.4-01、5.3.4.1-1、5.3.5.1-01、5.3.5.1-02、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、5.3.5.2-4、5.3.5.2-5、5.3.5.2-6、5.3.5.2-7、5.3.5.2-8）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、5.3.5.2-1 の 7 症例（整理番号：5411、5412、5413、5241、5242、2841 及び 7122）、5.3.5.2-2 の 6 症例（症例番号：11401、11402、11403、11404、10701 及び 10702）、5.3.5.2-3 の 3 症例（症例番号：20501、20502 及び 20503）については、原資料が確認出来ず被験者の適格性の信頼性が担保できないこと及び 5.3.5.2-7 の 1 症例（整理番号：1062）については、治験実施計画書に規定された最高用量を超えて投与していたことから、これらの症例を解析対象から除外するという条件の下に GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該 17 症例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

## IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の統合失調症に対する有効性は示されていると判断するが、安易な増量は避け、患者の症状を十分に観察して適正使用を徹底することが重要であると考え。また安全性について、本剤と耐糖能異常との関連についての検討は不十分と言わざるを得ず、製造販売後に臨床試験を実施し評価することが必要であると考え。また、体重減少、心血管系の副作用、錐体外路症状の発現、月経合併症の顕在化、自殺及び自殺企図、悪性症候群、嚥下障害との関連、長期投与時の安全性等についても製造販売後の調査の中で更に検討が必要と考える。また、申請された効能・効果外ではあるが、認知症に対して本剤を使用した場合には、プラセボよりも本剤投与群で死亡率が高かったとの結果が米国 FDA より提示されており、本剤の製造販売後に不適切な使用がなされないよう、十分な注意喚起と情報提供が必要であると考え。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。



## 審査報告（2）

平成 17 年 9 月 21 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

### 1. ラット抗コンフリクト行動に対する作用について

機構は、ラット抗コンフリクト行動に対する作用について実施された 2 試験において、結果が異なること及び用量依存性が認められなかったことに対する理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2 試験の試験条件に大きな違いがないこと、本薬が非定型抗精神病薬であるオランザピン及びクロザピンと同程度の抗コンフリクト作用を有するものの、その作用はベンゾジアゼピン系抗不安薬及び 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分アゴニスト作用を示す抗不安薬に比べて弱いと考えており、本薬による用量反応性が平坦であったため、2 試験で有意差が認められた用量が異なると考えられること、また先に実施した試験では陽性対照群を設定しておらず、新たに陽性対照群（クロザピン）及び陰性対照群（ハロペリドール）を設定した上で再度試験を実施しており、この試験では 30 mg/kg で効果が認められていることから、本薬の抗コンフリクト作用を示す用量は 30 mg/kg であると考えていることを説明した。

機構は、2 試験の試験条件に殆ど違いはなかったが、試験実施時期が異なっていたことを確認し、先に実施された試験については予備的な試験であったとの申請者の考えについては理解する。なお、抗コンフリクト作用については、抗不安作用を検討するものであり、本試験結果から本薬の陰性症状改善作用が明確になっているとは言えないと判断しており、添付文書での記載を整備するよう指示し、記載内容が改訂された。

その他薬理学的な事項として、本薬の作用機序と臨床効果との関連についても検討し、本薬は多様な作用機序を有するものの、臨床効果への寄与については明確になっておらず、既承認薬と異なった作用機序を有することが本剤のメリットであるかのような記載は、誤解を生じ不適切であると判断し、添付文書での記載は事実関係にとどめるよう指示し、記載内容が改訂された。

### 2. 遺伝毒性試験の結果について

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で低頻度ながら染色体異常がみられ、申請者は細胞毒性用量での非特異的な結果であると説明していたが、専門協議において、弱いながらも陽性と判断する事が適切との意見が示された。

本件について機構は、審査報告（1）「（3）遺伝毒性試験」の項で、「いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった」と記載しているが、この記載は遺伝毒性全般で総合評価したものであり、染色体異常試験結果が弱陽性と判定される結果については了承するものの、審査内容の変更は必要ないと判断した。

### 3. 製造販売後臨床試験及び製造販売後調査の実施について

機構は、本剤投与と耐糖能異常との関連については、十分に検討が行われていないことから、製造販

売後に臨床試験を実施する必要があると判断し、投与期間を1年以上、新規症例と他剤からの切替症例のバランスについても考慮し、製造販売後臨床試験を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数を100例、投与期間を52週間、投与完了又は中止後の観察期間を12週間とし、糖代謝に関連する検査（空腹時血糖、HbA<sub>1c</sub>、空腹時インスリン、空腹時CPR）、摂食量、体重等を定期的に測定し、併せてPANSS等による有効性等を評価する臨床試験を実施することを説明した。

機構は、本剤については、上記の製造販売後臨床試験の他、より多くの症例で安全性情報の集積が必要と判断し、3000例を目標とした使用成績調査を実施するとともに、血糖上昇のリスクが高い患者、高齢者を対象とした特定使用成績調査、水中毒の発現に関する特定使用成績調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、3000例を対象とした使用成績調査（観察期間1年間）を実施し、耐糖能異常、錐体外路系副作用、悪性症候群、水中毒、体重減少、プロラクチン低下、心血管系副作用の発現を重点調査項目として、本剤の安全性（増量時の変化を含む）について詳細に検討すること、糖尿病を合併した統合失調症患者及び65歳以上の統合失調症患者、過去1年以内に水中毒あるいは多飲症の既往歴がある統合失調症患者を対象として、それぞれ特定使用成績調査を実施し、各リスク因子と本剤の安全性との関連について詳細に検討することを説明した。

機構は、これら製造販売後臨床試験及び製造販売後調査を速やかに実施し、得られた結果を踏まえて本剤の安全性についてさらに検討する必要があると考えるが、現時点で、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断する。また、製造販売後に新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであるとする。

#### 4. さらなる注意喚起について

機構は、本剤の用法・用量に関して、安易な増量は避けるべきであり、新規症例で副作用が発現しやすいことについても注意を喚起する必要があると考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節する旨及び他剤からの切替例よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすく、慎重に観察しながら用量を調節する必要がある旨を記載すると説明した。

機構は、本剤投与により体重は増加よりも減少する傾向があること、プロラクチン値の低下が認められていることについて、他の抗精神病薬とは、異なったプロファイルを有しており、これらの事象が本剤のメリットであるかのような誤解を生じることは、本剤の適正使用の観点において好ましくないため、当該事象について、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意を喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、体重減少が認められた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症も考慮し、慎重に観察しながら原因を精査し適切な処置を行う必要がある旨、プロラクチン濃度が高値である場合に本剤の投与を開始すると、プロラクチン濃度が低下し、月経再開に伴う、月経過多、貧血、子宮内膜症等が発現するおそれがある旨を記載し注意を喚起すると説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の使用にあたって、医師は本剤投与時に想定されるリスクを十分に認識し、患者ごとに慎重に観察しながら対応する必要がある旨、体重減少、プロラクチン低下等についても、誤った認識を持つことがないよう十分な情報提供が必要であるとする。

また、機構は、本剤と耐糖能異常との関連について、今後とも慎重に検討する必要があるとあり、糖尿病を合併する患者、その危険因子を有する患者に本剤を投与する場合には慎重に観察する必要があるとあり、耐糖能異常による体重減少等との関連についても注意が必要であるとする。しかしながら、国内臨床試験での安全解析対象である743例中、糖代謝関連の有害事象は2例（糖尿病性ケトアシドーシスによる死亡1例、高血糖1例<いずれも糖尿病を合併していた症例>）で報告されているのみであり、また、海外においても、その頻度は高くないと考えられる。機構は、本剤の耐糖能異常について、添付文書の「警告」の項で注意喚起すべきか否かについて、厚生労働省医薬食品局安全対策課とも協議した結果、本剤の耐糖能異常について、現時点までの国内臨床試験成績からは、警告として注意を喚起する必要があるとまでは言えず、また、海外の添付文書においても警告（boxed warning）にはなっていないことから、現時点では「警告」の項の記載は要しないが、製造販売後に実施される臨床試験及び調査の結果を踏まえて検討する必要があるとあり、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の項で注意喚起することが適切と判断した。

その他、機構からの指示を踏まえて、嚥下障害のリスクについても添付文書の「重要な基本的注意」の項で記載された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は6年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	統合失調症
[用法・用量]	通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。