

審議結果報告書

平成 19 年 11 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロナセン錠 2mg、同錠 4mg、同散 2%

[一 般 名] ブロナンセリン

[申 請 者] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 9 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 19 年 10 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書

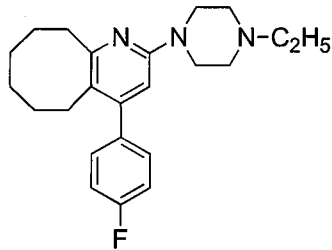
平成 19 年 10 月 2 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同散 2 %
[一 般 名]	ブロナンセリン
[申 請 者 名]	大日本住友製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 17 年 9 月 22 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 錠中にブロナンセリンを 2 mg 又は 4 mg 含有する錠剤 1 g 中にブロナンセリンを 20 mg 含有する散剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式 : $C_{23}H_{30}FN_3$

分子量 : 367.50

化学名 :

(日 本 名) 2-(4-エチル-1-ピペラジニル)-4-(4-フルオロフェニル)-5,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロシクロ
オクタ [b] ピリジン

(英 名) 2-(4-Ethyl-1-piperazinyl)-4-(4-fluorophenyl) -5,6,7,8,9,10-hexahydrocycloocta[b]pyridine

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 19 年 10 月 2 日

[販 売 名] ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同散 2 %
[一 般 名] プロナンセリン
[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 9 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性は示されたと判断する。しかしながら、耐糖能への影響、錐体外路系有害事象及びプロラクチン異常に伴う有害事象の発現状況、高齢者及び肝機能異常患者における安全性等については、製造販売後調査の中でさらに検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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] 統合失調症
[用法・用量] 通常、成人にはプロナンセリンとして 1 回 4 mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として 1 日 8~16 mg を 2 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 24 mg を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 19 年 8 月 31 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同散 2 %
[一 般 名]	ブロナンセリン
[申 請 者 名]	大日本住友製薬株式会社 (申請時：大日本製薬株式会社)
[申請年月日]	平成 17 年 9 月 22 日
[剤型・含量]	1 錠中にブロナンセリンを 2 mg 又は 4 mg 含有する錠剤 1 g 中にブロナンセリンを 20 mg 含有する散剤
[申請時効能・効果]	統合失調症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはブロナンセリンとして 1 回 4 mg、1 日 2 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。維持用量として 1 日 8 ~16 mg を 2 回に分けて食後経口投与する。 なお、投与量は年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 24 mg を超えないこと。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるブロナンセリンは、大日本製薬（株）（現：大日本住友製薬（株））で発見され、ドパミンD₂受容体及びセロトニン 5-HT₂受容体に対する遮断作用をもつシクロオクタピリジン骨格を有する化合物であり、本邦では 19 年 から、海外でも 20 年 から臨床試験が開始されている。

今般申請者は、本剤の統合失調症患者での有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、2007 年 8 月現在、外国において承認されていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるブロナンセリン（本薬）は、白色の結晶性の粉末であり、一般特性として、性状、溶解性（各種溶媒及び各種pH緩衝液）、吸湿性、融点及び熱分析、紫外吸収（UV）スペクトル、解離定数、分配比及び結晶多形について検討され、吸湿性は認められず、結晶多形も認められていない。

本薬の製造は、化合物A* を出発物質とする 工程からなり、

において製造される。製造工程中、第 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び管理値が設定されている。また、第 工程の原料である化合物B* が重要中間体とされ、工程管理項目（性状、確認試験＜赤外吸収（IR）スペクトル＞、純度＜液体クロマトグラフ（HPLC）法＞、類縁物質、乾燥減量、強熱残分）及び管理値が設定されている。なお、品質規格に適合した化合物B* を使用して製品標準書記載の製造条件でプロセスコントロールすることで、品質規格に適合したブロナンセリンが製造できることが確認されている。

本薬の構造について、元素分析、質量スペクトル、UVスペクトル、IRスペクトル、核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ ）により確認され、また、光学異性体はないことが確認されている。本薬の不純物としては、類縁物質（中間体、製造時の副生成物及び分解生成物）、残留溶媒及び無機化合物（重金属及び強熱残分）について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験＜UVスペクトル及びIRスペクトル＞、融点、純度試験（重金属及び類縁物質＜HPLC法＞）、乾燥減量、強熱残分、粒度分布及び定量法（含量）＜HPLC法＞が設定されている。類縁物質＜薄層クロマトグラフ（TLC）法＞、残留溶媒、ヒ素、定量法＜滴定法＞についても検討されたが、規格には採用されていない。

原薬の安定性については、パイロットスケールで製造された3ロットについて、長期保存試験（二重ポリエチレン袋/防湿ファイバードラム、25℃/60% RH、36ヶ月）、加速試験（二重ポリエチレン袋/防湿ファイバードラム、40℃/75% RH、6ヶ月）及び苛酷試験（温度〔褐色ガラス瓶開栓、50℃、6ヶ月及び60℃、3ヶ月〕、湿度〔褐色ガラス瓶開栓、25℃/93% RH及び40℃/75% RH、6ヶ月〕、光〔非包装（シャーレ）、約25℃、D65蛍光ランプ（60万lx・hr、120 W・h/m²及び120万lx・hr、240 W・h/m²）〕が実施された。試験項目として、性状（外観）、確認試験＜UVスペクトル及びIRスペクトル＞、融点、類縁物質＜HPLC法及びTLC法＞、乾燥減量、粒子径、含量＜HPLC法及び滴定法＞、粉末X線回折が設定された。また、長期保存試験及び加速試験においては、微生物限度試験も実施された。その結果、 についてのみ、いずれの保存条件下でも経時的な が認められた。及び保存条件（特に温度）の影響で の度合いは異なっていたが、いずれも規格値内の変動であり、長期保存試験の結果から、 が規格上限値に到達する期間は、最も した検体においても が約150年、 についてはさらに長い年数と推測された。以上から、原薬のリテスト期間は、室温保存の気密容器で36ヶ月と設定された。

（2）製剤

製剤は、ロナセン錠2 mg（2 mg錠）、ロナセン錠4 mg（4 mg錠）及びロナセン散2%（2%散）の3種類が申請されている。2 mg錠及び4 mg錠は、PTP包装又は高密度ポリエチレン瓶包装が施され、2%散は高密度ポリエチレン瓶包装が施される。これら製剤の処方成分として、原薬、賦形剤、崩壊剤（錠剤のみ）、結合剤及び滑沢剤からなり、選択された添加剤は、原薬の安定性への影響が小さいことが確認されている。臨床試験においては、申請処方製剤以外の製剤（0.05%散、0.5%散、1 mg錠、旧2 mg錠、旧4 mg錠及び8 mg錠）も使用されたが、臨床試験製剤と申請製剤の同等性及び申請製剤間の同等性については、「承認事項一部変更承認申請に係る生物学的同等性に関する試験の取扱について（昭和57年5月31日付薬審第452号）」、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等

性試験ガイドライン（平成12年2月14日付医薬審第67号）」、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成12年2月14日付医薬審第64号）」及び「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成13年5月31日付医薬審発第783号）」に基づき評価され、同等性が確認されている。

製剤の物理的・化学的性質として、錠剤及び散剤の溶出挙動が検討され、pH1.2及び[]のとき速やかな溶出挙動を示すこと、また、2 mg錠と4 mg錠の溶出挙動が同等であることが示された。また、2 %散については粒度及び粉体特性値[]についても検討された。

2 mg錠及び4 mg錠の製造工程は、第1工程（[]工程）、第2工程（[]工程）、第3工程（[]工程）、第4工程（[]工程）及び第5工程（包装工程）からなり、[]工程（[]工程）中の[]工程及び[]工程（[]工程）が重要工程とされ、それぞれ[]が管理項目として設定されている。また、2 %散の製造工程は、第1工程（[]工程）、第2工程（[]工程）及び第3工程（包装工程）から構成され、[]工程（[]工程）中の乾燥工程が重要工程とされ、乾燥減量が管理項目とされている。[]において製造される予定である。

2 mg錠及び4 mg錠の規格及び試験方法としては、性状、確認試験<UVスペクトル>、含量均一性、溶出性<溶出試験法>及び含量<HPLC法>が設定された。類縁物質<HPLC法>、溶出性<吸光度法>、[]についても検討されたが、規格に採用されていない。2 %散の規格及び試験方法としては性状、確認試験<UVスペクトル>、溶出性<溶出試験法>、粒度及び含量<HPLC法>が設定された。類縁物質<HPLC法>、溶出性<吸光度法>及び乾燥減量についても検討されたが、規格には採用されていない。

製剤の安定性試験として、長期保存試験（25℃/60 % RH、36ヶ月）及び加速試験（40℃/75 % RH、6ヶ月）が、2 mg錠、4 mg錠<PTP包装又はポリエチレン瓶包装（密栓）>及び2 %散<ポリエチレン瓶包装（100 g、500 g、密栓）>について実施された。また、苛酷試験（温度 [50℃、6ヶ月] 又は []℃、[]ヶ月）、湿度 []℃/[] % RH、[]ヶ月）又は [40℃/75 % RH、6ヶ月]）が全ての申請製剤<褐色ガラス瓶（開栓）>について、また、苛酷試験（光 [25℃、D65蛍光ランプ、60万lx・hr、150 W・h/m²又は120万lx・hr、300 W・h/m²]）が全ての申請製剤<シャーレ>について実施された。試験項目は、2 mg錠及び4 mg錠では、性状<外観（色、形状）>、確認試験<UVスペクトル>、溶出性<吸光度法（パドル法）>、含量<HPLC法>、類縁物質試験<HPLC法>及び硬度、また、2 %散については、性状<外観（色、形状）>、確認試験<UVスペクトル>、溶出性<吸光度法（パドル法）>、粒度、含量<HPLC法>、類縁物質試験<HPLC法>及び乾燥減量と設定された。その結果、2 mg錠及び4 mg錠では、長期保存試験及び加速試験においては、PTP包装における硬度のわずかな[]が認められた。また、苛酷試験（温度<[]℃>及び光）で類縁物質のわずかな増加、苛酷試験（光及び湿度）で硬度の[]、苛酷試験（湿度）で溶出率のわずかな[]が認められた。2 %散については、苛酷試験（温度<[]℃>及び光）で類縁物質のわずかな増加、苛酷試験（湿度）で吸湿に伴う乾燥減量の[]が認められたが、その他の測定項目において変化は認められなかった。

以上から、2 mg錠及び4 mg錠の有効期間は、PTP包装又はポリエチレン瓶包装で保存する場合に3年間、2 %散の有効期間は、ポリエチレン瓶包装で保存する場合に3年間と設定された。なお、実

生産スケールで製造された最初のロットについて、同様の安定性試験を実施し、長期保存試験及び加速試験を実施することが予定されている。

<審査の概略>

機構は、製剤の苛酷試験（湿度）において、2 mg 錠及び4 mg 錠では硬度の及び溶出率のわずかなが認められ、2%散では吸湿に伴う乾燥減量のが認められていることから、湿度に係る項目を規格として設定する必要がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、2 mg 錠及び4 mg 錠の長期保存試験及び加速試験において、硬度の僅かなが認められたが、その他の項目については変化なく安定であり、湿度が錠剤の品質に影響を与えることはないと考えていること、また2%散については、患者への投与時に必要量を量ることから、吸湿による質量変化が投与量に影響する可能性が考えられるが、苛酷試験の℃% RHにおける乾燥減量値は、開始時%から保存6ヶ月時%への変化であり、投与量に影響を及ぼすような吸湿は認められなかったことを説明し、いずれの製剤においても規格及び試験方法に湿度に係る項目を設定する必要はないものと判断したことを説明した。

機構は、原薬の類縁物質の総量及び乾燥減量の規格値が実測値と比べ高く設定されていたことから、それぞれ変更するよう申請者に求めたところ、規格が適切に改められた。

機構は、以上について了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間、製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間について妥当と判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

経口投与時の溶媒は、使用薬物によらず、すべて0.5%トラガント液が使用されている。

1) 条件回避反応抑制作用 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、参考資料 4.2.1.1-16)

ラットに本薬 (0.1~1 mg/kg)、ハロペリドール (0.1~1 mg/kg)、クロザピン (20~100 mg/kg) 又はリスペリドン (2~10 mg/kg) を単回経口投与すると、いずれの薬物においてもステップ・スルー法による条件回避反応を用量依存的に抑制し、ED₅₀ [95%信頼区間] (mg/kg) は本薬で 0.55 [0.33, 0.76]、ハロペリドールで 0.62 [0.42, 0.83]、クロザピンで 32 [21, 44]、リスペリドンで 3.7 [2.7, 4.8] であった。なお、本薬の条件回避反応抑制作用は投与4時間後にピークに達し、8時間後には減弱傾向を示した。

ラットに本薬 (0.5 及び 1 mg/kg/日) 又はハロペリドール (0.2 及び 0.5 mg/kg/日) を1日1回14日間反復経口投与しても、ステップ・スルー法において反復投与期間中に条件回避反応抑制作用の減弱は認められなかった。

2) メタンフェタミン誘発運動過多抑制作用 (4.2.1.1-3)

ラットに本薬 (0.03~1 mg/kg)、ハロペリドール (0.03~1 mg/kg) 又はリスペリドン (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与すると、いずれの薬物においてもメタンフェタミン誘発運動過多を用量依存的に抑制し、ED₅₀ [95%信頼区間] (mg/kg) は本薬で 0.446 [0.315, 0.671]、ハロペリドールで 0.287 [0.218, 0.376]、リスペリドンで 0.763 [0.440, 1.38] であった。

ラットに本薬 (0.03~1 mg/kg/日)、ハロペリドール (0.03~1 mg/kg/日) 又はリスペリドン (0.1~3 mg/kg/日) を1日1回14日間反復経口投与したときのメタンフェタミン誘発運動過多抑制作用のED₅₀ [95%信頼区間] (mg/kg/日) は、本薬で0.62 [0.38, 1.45]、ハロペリドールで1.02 [0.64, 2.70]、リスペリドンで1.16 [0.52, 4.93] であり、本薬及びリスペリドンの反復投与時の用量効力は単回投与時と比較して大きな差は認められなかったが、ハロペリドールの用量効力は1/3.6に減弱した。

3) アポモルヒネ誘発プレパルス抑制障害に対する改善作用 (4.2.1.1-4)

ラットに本薬 (0.1~3 mg/kg) 又はハロペリドール (0.1~3 mg/kg) を単回経口投与すると、本薬0.3 mg/kg以上及びハロペリドール1 mg/kg以上の用量で、溶媒群と比較してアポモルヒネ誘発プレパルス抑制率の低下を有意に改善した。

4) フェンシクリジン反復投与による無動時間延長に対する抑制作用 (4.2.1.1-5)

マウスに塩酸フェンシクリジン (10 mg/kg/日) を1日1回14日間反復皮下投与し、15日目に本薬 (0.3及び1 mg/kg) 又はリスペリドン (0.1及び0.3 mg/kg) を単回経口投与して強制水泳負荷を行うと、本薬群 (0.1及び0.3 mg/kg) 及びリスペリドン群 (0.3 mg/kg) において、溶媒群と比較してフェンシクリジン誘発無動反応の延長を有意に抑制した。

5) 側坐核内ドパミン投与による運動過多に対する抑制作用 (参考資料 4.2.1.1-16)

ラットに本薬 (0.3、1及び3 mg/kg) 又はハロペリドール (0.3、1及び3 mg/kg) を単回経口投与した1時間後に側坐核内に塩酸ドパミン (10 µg、1 µL) を投与すると、本薬群 (0.3 mg/kg以上) 及びハロペリドール群 (1 mg/kg以上) において、ドパミン投与による運動過多を抑制した。

6) 前頭前皮質神経細胞におけるメタンフェタミン誘発自発発火障害に対する改善作用 (参考資料 4.2.1.1-16)

麻酔下のラットに本薬 (1 mg/kg) を単回静脈内投与したところ、塩酸メタンフェタミン (0.5 mg/kg 静脈内投与) による前頭前皮質神経細胞の自発発火障害に対して改善作用を示した。

以上より申請者は、本薬が統合失調症の陽性症状及び陰性症状を改善する可能性があることを説明した。

(2) その他の作用

1) カタレプシー惹起作用 (4.2.1.1-6)

ラットに本薬 (2.5~80 mg/kg) 又はハロペリドール (1.25~20 mg/kg) を単回経口投与した時のカタレプシー惹起作用のED₅₀ [95%信頼区間] (mg/kg) は、本薬で16.4 [10.8, 25.0]、ハロペリドールで5.63 [3.82, 8.61] であった。

2) 反復投与後における SKF38393 誘発異常口唇運動増強作用 (参考資料 4.2.1.1-16)

ラットに本薬 (10 mg/kg/日) 又はハロペリドール (3 mg/kg/日) を1日1回21日間反復経口投与したところ、無作用量のドパミンD₁受容体作動薬 (SKF38393 塩酸塩 : 2 mg/kg) の単回腹腔内投与によりハロペリドール群で異常口唇運動の増強が認められたが、本薬群では増強は認められなかった。

3) 血中プロラクチン上昇作用 (4.2.1.1-7)

ラットに本薬 (0.03~1 mg/kg) 又はハロペリドール (0.03~1 mg/kg) を経口投与すると、本薬

0.1 mg/kg 以上の用量で血中プロラクチン濃度が約 28~51 ng/mL まで上昇し、ハロペリドール 0.3 mg/kg 以上の用量においても同程度まで上昇した。

4) 眼瞼下垂惹起作用 (4.2.1.1-6, 4.2.1.1-8)

ラットに本薬 (2.5~80 mg/kg)、ハロペリドール (1.25~20 mg/kg)、クロザピン (5~80 mg/kg) 又はリスペリドン (1.25~20 mg/kg) を経口投与したとき、眼瞼下垂惹起作用のED₅₀ [95%信頼区間] (mg/kg) は、本薬で > 80、ハロペリドールで 17.9 [15.6, 20.2]、クロザピンで 64.1 [54.8, 73.3]、リスペリドンで 7.78 [6.77, 8.79] であった。

5) 懸垂行動抑制作用 (4.2.1.1-6, 4.2.1.1-8)

ラットに本薬 (2.5~80 mg/kg)、ハロペリドール (1.25~20 mg/kg)、クロザピン (5~80 mg/kg) 又はリスペリドン (1.25~20 mg/kg) を経口投与したときの懸垂行動抑制作用のED₅₀ [95%信頼区間] (mg/kg) は、本薬で 50.9 [33.1, 113]、ハロペリドールで 11.4 [8.37, 16.8]、クロザピンで 17.7 [12.8, 24.0]、リスペリドンで 7.25 [5.14, 10.1] であった。

以上より申請者は、本薬の投与によるカタレプシー惹起作用や SKF38393 誘発異常口唇運動増強作用 (それぞれ急性期及び慢性期錐体外路症状の指標と考えられている)、眼瞼下垂惹起作用及び懸垂行動抑制作用 (過鎮静・眠気やふらつきの指標と考えられている) は、抗精神病効果を裏付ける作用に比べて弱かったが、血中プロラクチン濃度上昇作用 (内分泌系副作用の指標と考えられている) は、抗精神病効果を裏付ける作用と同程度の用量で発現したことから、本薬の臨床用量において血中プロラクチン濃度を上昇させる可能性が示唆されることを説明した。

(3) 作用機序

1) 受容体結合試験 (4.2.1.1-9)

in vitro 受容体結合試験において、ドパミンD₁、D₂、セロトニン 5-HT_{2A} 及びアドレナリンα₁ 受容体に対する親和性 [Ki値 (nmol/L) (平均値 ± 標準誤差)] は、本薬で 1070 ± 328、0.142 ± 0.002、0.812 ± 0.220 及び 26.7 ± 0.7、ハロペリドールで 2300 ± 240、2.73 ± 0.07、45.7 ± 2.0 及び 8.75 ± 0.23、リスペリドンで 761 ± 13、13.2 ± 1.7、1.09 ± 0.03 及び 0.657 ± 0.026 であった。また本薬のドパミンD₃、セロトニン 5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆ 受容体に対する親和性 [Ki値 (nmol/L) (平均値 ± 標準誤差)] は、それぞれ 0.494 ± 0.137、31.8 ± 0.8、26.4 ± 0.4 及び 41.9 ± 7.4 であった。

2) モノアミン及びそれら代謝物含量に対する作用 (4.2.1.1-10)

本薬 (0.1~1 mg/kg) を経口投与すると、いずれの用量においてもラット前脳におけるドパミン代謝物の 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) 含量を溶媒群と比較して有意に増加させ、0.5 mg/kg 以上でドパミン含量を有意に減少させた。ハロペリドール (0.1~1 mg/kg) は 0.2 mg/kg 以上で DOPAC 及び HVA 含量を有意に増加させ、0.5 mg/kg 以上でドパミン含量を有意に減少させた。

3) ドパミン関連行動抑制作用

① アポモルヒネ誘発 gnawing 抑制作用 (4.2.1.1-11)

ラットに本薬 (0.2~1 mg/kg) を単回経口投与すると、アポモルヒネ誘発 gnawing を用量依存的に抑制し (ED₅₀ [95%信頼区間] (mg/kg) : 0.292 [0.104, 0.457])、その用量効力はハロペリドール (0.426 [0.240, 0.695])、クロザピン (41.7 [17.7, 81.3]) 及びリスペリドン (1.52 [0.0779, 2.98])

と比較すると、それぞれ 1.5、140 及び 5.2 倍強力であった。

②アポモルヒネ誘発嘔吐抑制作用（参考資料 4.2.1.1-17）

イヌに本薬（0.02～0.1 mg/kg）を単回経口投与すると、アポモルヒネ誘発嘔吐の回数を用量依存的に減少させ（ED₅₀ [95%信頼区間]（mg/kg）：0.056 [0.028, 0.11]）、その用量効力はハロペリドール（0.044 [0.020, 0.098]）と同程度であった。

4）セロトニン関連行動抑制作用

①DOI 誘発首振り行動抑制作用（参考資料 4.2.1.1-17）

本薬（0.2～2 mg/kg）はセロトニン 5-HT_{2A}受容体アゴニストである 1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノプロパン（DOI）誘発首振り行動を用量依存的に減少させ（ED₅₀ [95%信頼区間]（mg/kg）：0.71 [0.33, 1.6]）、その用量効力はハロペリドール（7.4 [3.6, 15]）及びクロザピン（2.4 [0.89, 6.4]）と比較して、それぞれ 10 及び 3.4 倍強力であった。

②PCA 誘発首振り行動抑制作用（4.2.1.1-12）

本薬はセロトニン遊離薬 *p*-クロロアンフェタミン（PCA）誘発首振り行動を用量依存的に減少させ（ED₅₀ [95%信頼区間]（mg/kg）：0.434 [0.301, 0.566]）、その用量効力は、ハロペリドール（5.59 [4.28, 6.90]）、クロザピン（5.78 [4.35, 7.21]）及びリスペリドン（0.0977 [0.0817, 0.114]）と比較して、それぞれ 13、13 及び 1/4.4 倍強力であった。

（4）代謝物の作用（4.2.1.1-1、4.2.1.1-9、4.2.1.1-10、4.2.1.1-13、4.2.1.1-14 及び 4.2.1.1-15）

本薬の主要な代謝物 [M-1、M-2、M-3(7OH)-R、M-3(7OH)-S、M-3(8OH)-R、M-3(8OH)-S、M-4 及び M-8] の中で、M-1 はドパミンD₂及びセロトニン 5-HT_{2A}受容体への結合能 [Ki値 (nmol/L)（平均値 ± 標準誤差）はそれぞれ 1.38 ± 0.04、1.28 ± 0.12] とそれら受容体の遮断を介する薬理作用（条件回避反応抑制作用、HVA含量の増加及びPCA誘発首振り行動抑制作用）を示し、それぞれの受容体関連作用の強さは*in vitro*で未変化体の 1/1.6～1/9.7、*in vivo*で未変化体の 1/4.4～1/25 であった。また、M-1 はドパミンD₃、セロトニン 5-HT_{2C}及び 5-HT₆受容体に対しても親和性を示した [Ki値 (nmol/L)（平均値 ± 標準誤差）はそれぞれ 0.232 ± 0.048、4.50 ± 0.41、5.03 ± 1.11]。

以上より申請者は、M-1 は本薬の薬効発現に寄与する可能性が考えられることを説明した。

（5）副次的薬理試験

当該項目に該当する資料は提出されていない。

（6）安全性薬理試験

開発初期段階に一般薬理試験を実施したが、信頼性基準を十分に満たしていなかったため、改めて一般薬理試験が信頼性基準に基づき実施された。さらに、中枢神経系、呼吸系及び心血管系に関する安全性薬理試験並びに心血管系に関するフォローアップ試験が追加実施されている。本薬及び代謝物の安全性薬理コアバッテリー試験については、安全性薬理試験ガイドライン（平成 13 年 6 月 21 日 医薬審発第 902 号）に準拠して実施された。

1）安全性薬理コアバッテリー試験（GLP 試験）（4.2.1.3-1～7）

中枢神経系に及ぼす影響について、本薬 1 mg/kg 以上をラットに経口投与すると、自発運動の減

少、警戒性及び触反応の低下並びに閉眼が認められた。

呼吸系及び心血管系に及ぼす影響について、本薬、M-1、M-3(7OH)及びM-3(8OH)は10 µmol/L、M-4は1 µmol/L以上でモルモット摘出乳頭筋におけるAPD₃₀₋₉₀を増大させた。また、本薬、M-1、M-3(7OH)、M-3(8OH)及びM-4は、0.1又は1 µmol/LよりhERG電流を濃度依存的に抑制した。また、覚醒イヌに本薬(0.3~30 mg/kg)を経口投与すると、呼吸数、動脈血のpCO₂、pO₂、pH及びヘモグロビン酸素飽和度に有意な影響は認められなかった。フォローアップ試験として本薬(3及び30 mg/kg/日)を2週間反復経口投与し、覚醒イヌ心電図に対する作用を検討すると、3 mg/kg/日群で投与14日目において心電図RR及びQT間隔が短縮し、QRS幅が軽度に延長したがQTcに影響は認められず、30 mg/kg/日群では投与1、7及び14日目の心電図パラメータに影響は認められなかった。なお、30 mg/kg/日の投与1及び14日目においてそれぞれ2/4、1/4例で嘔吐が認められた。

2) 一般薬理試験 (非GLP試験) (4.2.1.3-8~29)

中枢神経系に及ぼす影響について、ラットにおいて、本薬は0.3 mg/kg以上の経口投与で自発運動量の減少、3 mg/kg以上でヘキソバルビタール誘発睡眠の延長、10 mg/kg以上で体温下降、30 mg/kgで鎮痛作用が認められた。

呼吸系・心血管系に及ぼす影響について、麻酔イヌにおいて、本薬は1及び10 mg/kgの静脈内投与で呼吸数の増加、一回及び分時換気量の増加、血圧下降、心拍数減少、総頸及び大腿動脈血流量の減少、10 mg/kgの静脈内投与では心電図RR及びQT間隔の延長、QTcの軽度短縮、P、R及びT波の減高、S波の増高、ST領域電位の上昇が認められた。覚醒イヌでは、30 mg/kgの単回経口投与で心拍数の軽度増加及び心電図PR間隔の軽度短縮が認められたが、血圧や他の心電図パラメータへの影響は認められなかった。また、モルモット摘出右心房において、本薬は10 µmol/Lで自発収縮の張力及び頻度を減少させたが、M-1及びM-2は自発収縮に影響を及ぼさなかった。

自律神経系に及ぼす影響について、本薬1 µmol/Lはモルモット摘出回腸のアセチルコリン誘発収縮を抑制し、10 µmol/Lでヒスタミン及びセロトニン誘発収縮を抑制した。M-1は10 µmol/Lでアセチルコリン及びヒスタミン誘発収縮を抑制し、M-2は10 µmol/Lでアセチルコリン、ヒスタミン及びセロトニン誘発収縮を抑制した。

消化器系に及ぼす影響について、本薬、M-1及びM-2は1 µmol/Lよりウサギ摘出回腸の自発収縮を抑制した。ラットにおいて、本薬は3 mg/kg以上の経口投与により胃排出能を抑制し、10 mg/kg以上の十二指腸内投与で胃液量、胃酸分泌量及び胃酸濃度を減少させ、胃液pHを上昇させたが、30 mg/kgの経口投与でも小腸輸送能に影響は認められなかった。

腎機能に及ぼす影響について、生理食塩液負荷ラットにおいて、本薬は100 mg/kgの経口投与で尿量、尿中Na⁺、K⁺及びCl⁻排泄量を減少させた。

血液機能に及ぼす影響について、本薬、M-1及びM-2は10 µmol/Lでラット血液凝固とモルモット血小板凝集能に影響を及ぼさなかった。

(7) 薬力学的薬物相互作用 (4.2.1.4-1、4.2.1.4-2)

本薬(0.3 mg/kg)の単回経口投与でラットのエタノール睡眠時間(正向反射の消失時間)が延長した。また、ベンチレンテトラゾール誘発痙攣抑制試験においてジアゼパムとの薬力学的相互作用は認められなかった。

以上より申請者は、本薬及び本薬の代謝物は心室再分極時間遅延作用を有するが、安全性薬理試験における作用発現用量及び臨床における血中濃度を比較すると、本薬の臨床有効用量においてQT間隔の延長等の重篤な副作用を惹起する可能性は低い(下記、「審査の概略(2)」の項参照)と考えること、薬理作用に基づく自発運動量の減少、バルビツール酸誘導体との併用に対して注意が必要であるが、その他重篤な副作用につながると考えられる懸念すべき作用は認められなかったこと、本薬とエタノールの薬力学的薬物相互作用を検討した結果より、飲酒時における本薬の投与には注意が必要と考えられることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本薬の作用機序について

機構は、本薬の未変化体及び代謝物のドーパミンD₃、セロトニン 5-HT_{2C}及び 5-HT₆受容体への親和性が臨床作用に与える影響について、非臨床試験における薬物動態を踏まえて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬 1 mg/kgをラットに13週間反復経口投与したときの脳内濃度のC_{max}は、未変化体が193 nmol/L、M-1が60 nmol/Lとなり、D₃受容体、5-HT_{2C}受容体及び5-HT₆受容体に対する未変化体及びM-1のK_i値(未変化体:0.494、26.4及び41.9 nmol/L、M-1:0.232、4.50及び5.03 nmol/L)を上回っており、ラット反復経口投与毒性試験において認められた自発運動の減少、体重増加の亢進、投与初期の摂餌量の増加又は投与後期の摂餌量の減少等に、未変化体又はM-1のD₃、5-HT_{2C}又は5-HT₆受容体への作用が関与している可能性があることを説明した。その上で申請者は、D₃受容体の生理学的な機能は明らかになっていないが、行動への影響としては、比較的選択的なD₃受容体拮抗薬を用いた動物実験において、低用量で運動量が増加し、高用量で減少すること、D₃受容体への作用が陰性症状改善効果の一部を担っていると推察されていること(仙波純一, *日本神経精神薬理学雑誌*, 24: 3-11, 2004、Lane H-Y et al, *J Clin Psychopharmacol*, 25: 6-11, 2005)、D₃受容体のmRNAは側坐核に多く認められ、統合失調症患者におけるD₃受容体遺伝子多型とアカシジアの発現が相関することから、アカシジアの発現とD₃受容体の関与が推測されており(Eichhammer P et al, *Am J Med Genet*, 96: 187-191, 2000)、臨床試験においても発現頻度が高かったことから、本薬のD₃受容体親和性がアカシジアの発現に関与している可能性が推察されることを説明した。また、5-HT_{2C}及び5-HT₆受容体は脳内に局在して発現しており、5-HT_{2C}受容体はドーパミン神経系の機能を調整していると考えられ、5-HT_{2C}受容体を介した中脳-皮質路ドーパミン神経系機能の調節による非定型抗精神病薬の陰性症状改善作用(Giorgetti M et al, *Eur J Pharmacol*, 488: 1-9, 2004)、肥満及び糖尿病様障害への関与(Vickers SP et al, *Curr Opin Investig Drugs*, 5: 377-388, 2004)も推察されていること、5-HT₆受容体は、認知機能や摂食行動に関与する可能性があることと報告(Wooley KL et al, *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 3: 59-79, 2004、Meltzer HY et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27: 1159-1172, 2003)されているが、本薬の5-HT_{2C}及び5-HT₆受容体に対する親和性はD₂及びD₃受容体に比べて1/50以下、M-1の5-HT_{2C}及び5-HT₆受容体に対する親和性もD₂及びD₃受容体に比べて低いことから、5-HT_{2C}及び5-HT₆受容体に関連する有害事象は発現しにくいと考えていることを説明した。

機構は、本薬の未変化体及びM-1の5-HT_{2C}及び5-HT₆受容体に対する親和性がD₂及びD₃受容体に比べて低いものの、これらの受容体に対する親和性も有していることから、臨床における体重

増加や耐糖能異常等の有害事象を発現する可能性については否定できないと考えており、詳細については臨床試験成績や製造販売後の調査等を踏まえて判断する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料」の項参照）。また、アカシジアの発現状況についても同様に、製造販売後の調査で検討する必要があると考える。

（2）心血管系への影響について

機構は、本薬の未変化体及び代謝物は潜在的に心室再分極時間遅延作用を有すると考えられることについて、本剤をヒトに投与した時の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人健康成人に本剤 2 mg を 1 日 2 回朝夕食後に 10 日間反復経口投与したとき、10 日目の血漿中未変化体濃度の最大値 (0.898 ng/mL) より、本剤の最大 1 日投与量 (24 mg 1 日 2 回分割投与) における推定ヒト血漿中 C_{max} の最大値は 5.39 ng/mL (14.7 nmo/L) (日本人患者における 1 回 12 mg、1 日 2 回反復経口投与したときの 10 日目の個体間最大値 (5.77 ng/mL) とほぼ同程度) と算出され、非結合型の未変化体及び代謝物の推定ヒト血漿中 C_{max} (nmol/L) (未変化体: 0.047、M-1: 0.043、M-3(7OH): 1.16、M-3(8OH): 1.87、M-4: 0.021 及び M-8: 0.175) と、hERG 電流を 10% 以上抑制する本薬及び代謝物濃度 (nmol/L) (未変化体: 100、M-1: 100、M-3(7OH): 1000、M-3(8OH): 1000、M-4: 100 及び M-8: > 10000) との差が最も小さかった M-3(8OH) でも 530 倍以上の乖離が認められ、本薬単剤投与時と比較して、本薬とケトコナゾールとの併用により非結合型未変化体のヒト血漿中 C_{max} が約 13 倍 ($0.047 \times 13 = 0.611$ nmol/L) 上昇したとしても、160 倍以上の乖離があると想定されること、また、本薬 30 mg/kg をイヌに 2 週間反復経口投与したとき、14 日目の未変化体の血漿中 C_{max} (1725 nmo/L) は、本薬とケトコナゾールとの併用時における未変化体の推定ヒト血漿中 C_{max} ($14.7 \times 13 = 191.1$ nmol/L) の 9 倍高い濃度であったが、心電図パラメータに対する影響は認められなかったことから、非臨床試験成績より、ヒトにおいて重篤な心室再分極時間遅延が発現する可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、非臨床試験成績からは、本薬が心血管系に影響を及ぼす可能性について、特に問題となる事象は認められていないと考えるが、本薬の心血管系へのリスクについては臨床試験成績等を踏まえて慎重に判断する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料の項」参照）。

（ii）薬物動態試験の概要

<提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。 $[^{14}\text{C}]$ ブロナンセリン (^{14}C 標識体) を用いた試験における放射能は、液体シンチレーションカウンターを用いて測定された (定量下限: 試料放射能の正味計数率の標準偏差が正味計数率の 5% 以内であった場合を定量可能とした。なお、4.2.2.2-7 については、定量下限はバックグラウンドの値の 2 倍とした)。生体試料中の非標識体 (未変化体) 及び代謝物濃度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) (定量範囲: 0.1~100 ng/mL) 又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS/MS) (定量範囲: 脳ホモジネート: 0.5~20 ng/g、血漿: 0.02~2 ng/mL (一部の代謝物は 0.05~2 ng/mL)) を用いて、バリデートされた方法で測定された。薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 \pm 標準誤差で記載されている。

(1) 吸収

雄性ラットに本薬 0.3 及び 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体は 0.5 時間後に最高濃度 (C_{max}) 9 ± 2 及び 88 ± 16 ng/mL を示し、最終消失相の消失半減期 ($t_{1/2}$) は 5.0 時間であった。また、本薬 3 mg を静脈内投与したときの未変化体の血漿中濃度曲線下面積 ($AUC_{(0-\infty)}$) 比から算出した生物学的利用率は、10~15%であった (4.2.2.2-4)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 2、10 及び 50 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の C_{max} はそれぞれ 382 ± 27 、 1950 ± 70 及び 7620 ± 510 ng eq./mL を示し、最高濃度到達時間 (t_{max}) は 4~6 時間であり、以後 2 相性の消失を示し、 $t_{1/2}$ は α 相で 5.6~9.9 時間、 β 相で 36.8~42.1 時間であった。検討した用量範囲で C_{max} 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は投与量にほぼ比例した。また、 ^{14}C 標識体 (本薬) 2 mg/kg を単回経口及び単回静脈内投与したときの $AUC_{(0-\infty)}$ 比から推定された消化管吸収率は 84%であった (4.2.2.2-1)。

雄性イヌに本薬 0.3、1 及び 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は投与 0.8~1.3 時間後に 13 ± 2 、 90 ± 23 及び 1144 ± 487 ng/mL を示し、最終消失相の $t_{1/2}$ は 6.6~9.1 時間であった。また、本薬 0.3 mg を静脈内投与したときの未変化体の $AUC_{(0-\infty)}$ 比から算出した生物学的利用率は、19~53%であった (4.2.2.2-5)。

雌性イヌに ^{14}C 標識体 10 及び 100 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能濃度は、投与約 2 時間後にピークに達し、その後減少したが、24~48 時間後に再びピークが認められ、2 峰性の推移を示した (4.2.2.2-7)。

雄性サルに本薬 3 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} は投与 2.8 時間後に 8 ± 2 ng/mL を示し、最終消失相の $t_{1/2}$ は 17.3 時間であった。また、本薬 0.3 mg/kg を静脈内投与した時の未変化体の $AUC_{(0-\infty)}$ 比から算出した生物学的利用率は、3%であった (4.2.2.2-6)。

雌性サルに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中放射能の C_{max} は投与 6 時間後に 3.05 ± 0.28 μ g eq./mL を示し、最終消失相の $t_{1/2}$ は 36.4 時間であった (4.2.2.2-2)。

雄性ラットに本薬 3 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は、単回投与時と類似しており、蓄積性は認められなかった (4.2.2.2-4)。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、反復経口投与後の血漿中放射能濃度は、投与 2 時間後に C_{max} (2130 ± 190 ng eq./mL) を示し、単回投与時の結果に基づいた 2-コンパートメントモデルを用いて予測した値とほぼ一致したことから、反復投与による影響はほとんど受けないものと考えられている (4.2.2.2-3)。

in situ ループ法でラット消化管各部位からの吸収を検討したところ、本薬は胃を除く消化管全域から吸収され、その吸収率は 80~98%であった (4.2.2.2-8)。

(2) 分布

雄性ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中及び大部分の組織内放射能濃度は投与 4 時間後に最高となった。組織内放射能濃度は、消化管を除くと肺 (47.2 ± 3.71 μ g eq./g) が最も高く、血漿中放射能濃度 (1.65 ± 0.15 μ g eq./mL) の約 30 倍であり、次いで、ハーダー腺、肝臓、副腎で血漿中濃度の 15~23 倍、その他の組織内では 2~10 倍高かった。脳内放射能濃度は血漿中濃度の 1.4 倍であり、眼球内への移行は少なかった。以後、ほとんどの組織内放射能は血漿中とほぼ同様に減少したが、精巣及び精巣上体からの放射能の消失は緩徐であった (4.2.2.3-1、

4.2.2.3-4)。

雄性ラットに¹⁴C標識体 10 mg/kgを単回経口投与したときのオートラジオグラムでは、血液中及び組織内放射能濃度は投与 4 時間後で最大となり、ほとんどの組織に血液中放射能濃度より高く移行した。消化管内容物を除いて、肺、ハーダー腺、肝臓内の放射能濃度が最も高く、次いで副腎、包皮腺、脾臓、顎下腺、膵臓、腎臓等が高かった。脳内放射能濃度は血液中放射能濃度と同程度であった。投与 4 時間後以降放射能は経時的に減少し、72 時間後にはほとんどの組織で検出されなかった (4.2.2.3-5)。

雄性ラットに¹⁴C標識体 10 mg/kgを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、最終投与 4 時間後において、ほとんどの組織内放射能濃度は、血漿中放射能濃度 ($1.94 \pm 0.17 \mu\text{g eq./mL}$) よりも高く、ハーダー腺が血漿の 35 倍と最も高かった。次いで肺、副腎、肝臓及び精巣上体が血漿の 20 倍以上、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、脾臓、前立腺、腎臓、包皮腺、腸間膜リンパ節、精囊腺及び甲状腺で血漿の 10 倍以上であった。吸収部位と考えられる小腸においては、血漿の 18 倍の放射能濃度が検出された。また、標的組織である脳は $3.87 \pm 0.38 \mu\text{g eq./g}$ であり、血漿の 2 倍程度であった。最終投与 4 時間後以降、多くの組織内放射能濃度は、血漿中放射能濃度に比べて緩やかに減少した。脳を含むほとんどの組織において、投与 24 時間後の組織対血漿中濃度比は 14 日間投与後とほぼ同じであり、定常状態に達していると考えられた。最終投与後 168 時間における血漿中放射能濃度は定量限界未満であり、ほとんどの組織内放射能濃度は最終投与 4 時間後の 2/5 以下となったが、精巣上体では $27.8 \pm 1.52 \mu\text{g eq./g}$ であり、より緩徐に減少した (4.2.2.3-6)。

雄性ラットに本薬 3 mg/kgを単回経口投与したとき、未変化体の脳内 C_{\max} は $211 \pm 76 \text{ ng/g}$ であり、血漿中濃度 ($88.4 \pm 15.8 \text{ ng/mL}$) の 2.4 倍であった。代謝物 M-1 の脳内における C_{\max} は $74.0 \pm 8.0 \text{ ng/g}$ と未変化体の 1/3 程度であったが、脳移行性は高く血漿中濃度 ($9.5 \pm 2.1 \text{ ng/mL}$) の 7.8 倍であった (4.2.2.2-4)。

雄性ラットに本薬 1 mg/kgを 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したとき、脳内未変化体の C_{\max} は、投与後 1 時間に $71 \pm 24.3 \text{ ng/g}$ であった。代謝物 (M-1、M-3(8OH)、M-3(7OH)、M-4 及び M-8) の脳内における C_{\max} 及び AUCは、未変化体の値より低く、M-4 の脳内 C_{\max} は未変化体の 1/25 未満であり、M-8 の脳内濃度はすべて定量下限 (0.5 ng/g) 未満であった。M-1 の C_{\max} 及び AUCの脳対血漿比は 5.1 及び 6.4 であり、未変化体の脳対血漿比 (1.9 及び 3.5) より高く、高い脳移行性を示した。M-3(8OH)並びに M-3(7OH)の C_{\max} 及び AUCの脳対血漿比は 1.1 及び 1.2 並びに 1.5 及び 1.5 であり、未変化体と比べ低かった (4.2.2.3-8、4.2.2.3-9)。

妊娠 13 日目及び 17 日目のラットに¹⁴C標識体 10 mg/kgを単回経口投与したとき、胎児中放射能濃度は投与 4 時間後に母体血漿中放射能濃度とほぼ等しい濃度を示したが、72 時間後では胎児組織から放射能は消失していた。また、妊娠 13 日目と 17 日目では胎児への移行性はほぼ同様であった (4.2.2.3-2、4.2.2.3-3)。

in vitro における血清タンパクへの結合について、本薬 (2 又は $10 \mu\text{g/mL}$) を添加し、平衡透析法で検討したところ、ラット、イヌ及びサル血清タンパクへの本薬の結合率は、いずれも 99.8 % 以上であった (4.2.2.3-10)。

雄性ラットに¹⁴C標識体 2、10 及び 50 mg/kgを単回経口投与したとき、赤血球中放射能濃度は、4 ~ 8 時間で C_{\max} となり、血漿中 C_{\max} の 2/5 程度であった。以後放射能濃度は 2 相性で減少し、 $t_{1/2}$ は α 相: 9.7~18.0 時間で血漿の約 2 倍、 β 相: 172~299 時間で血漿の 5~7 倍であった (4.2.2.2-1)。

(3) 代謝

1) 代謝経路

ラット、イヌ及びサルに¹⁴C標識体又は本薬を投与した後の尿などから、種々の代謝物をHPLCなどにより分離し、その構造を解析した結果、本薬はいずれの動物種においてもピペラジン環の酸化的N-脱エチル化及びN-オキシド化、シクロオクタン環の酸化、これらに続く抱合反応又はピペラジン環の開環などが認められた。本薬の推定代謝経路を以下に示す。

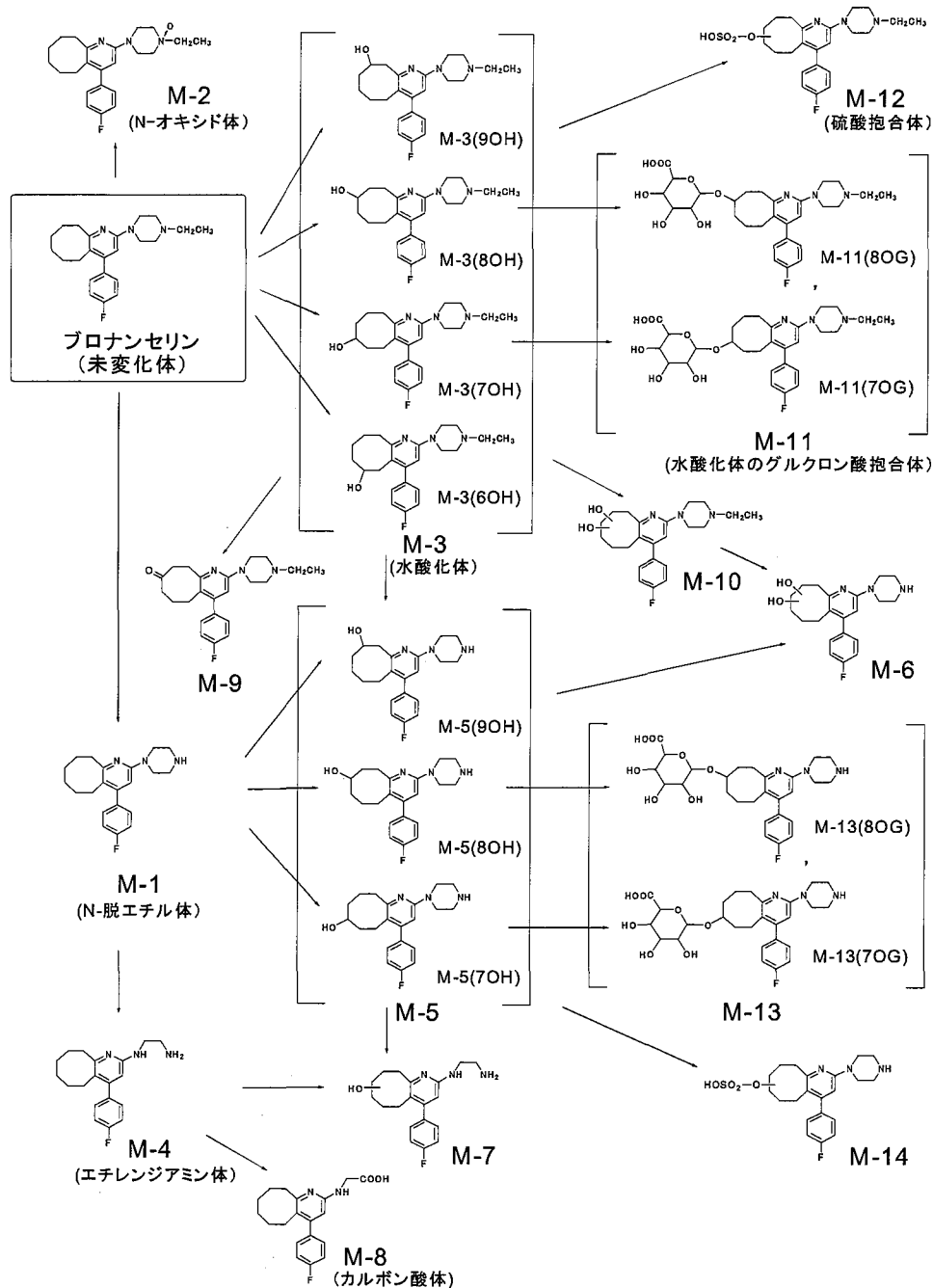


図 本薬の推定代謝経路 (M-3、M-5、M-11 及び M-13 には異性体が存在する。)

2) 血漿中代謝物

雄性ラットに¹⁴C標識体 10 mg/kg/日を単回又は1日1回21日間反復経口投与したとき、最終投

与4時間後における血漿中代謝物組成はM-3(8OH)が最も多く(17.8~19.8%)、単回投与時と反復投与時で大きな違いは認められなかった。また、M-3(7OH)は単回投与時ではほとんど認められなかったが、反復投与4時間後において血漿中放射能の約3%存在した(4.2.2.4-2)。

雌性イヌに¹⁴C標識体100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後2時間では未変化体の割合が最も大きかった(24.0±4.3%)が、投与24及び72時間後では代謝物の割合が増加し、投与72時間後ではM-8の割合が26.4±19.3%と最も大きかった(4.2.2.4-4)。

雌性サルに¹⁴C標識体10 mg/kgを単回経口投与したとき、投与6及び24時間後のいずれにおいても血漿中には抱合体が多く存在し、未変化体は少量であった。グルクロン酸抱合体であるM-11(異性体2種)及びM-13(異性体2種)を合わせると、抱合体はいずれの時点においても血漿中放射能の80%以上を占めた(4.2.2.4-5)。

3) M-1 及び M-2 の血漿中濃度推移

本薬をラット(3 mg/kg)、イヌ(1 mg/kg)及びサル(3 mg/kg)に単回経口投与したとき、M-2は未変化体より短い半減期で速やかに消失したのに対し、M-1の消失は未変化体よりも遅く、イヌ及びサルでは投与6時間後以降は未変化体よりも高濃度であった(4.2.2.2-4、4.2.2.2-5及び4.2.2.2-6)。

4) 脳内代謝物

雄性ラットに¹⁴C標識体10 mg/kg/日を単回又は1日1回21日間反復経口投与したとき、最終投与4時間後における脳内代謝物は、反復投与後においてM-1の割合が増加している傾向が認められるものの、単回投与時と反復投与時で大きな変化は認められなかった(4.2.2.4-2)。

雌性イヌに¹⁴C標識体100 mg/kgを単回経口投与したとき、投与2時間後の脳内には未変化体とM-1のみが検出されたが、投与24及び72時間後では未変化体の割合が減少してM-1以外の代謝物の割合が増加し、M-4の割合が上昇する傾向が見られた。投与24時間後以降の血漿中に多く存在したM-8は脳内には認められなかった(4.2.2.4-4)。

雌性サルに¹⁴C標識体10 mg/kgを単回経口投与したとき、投与6時間後において血漿中に多く認められたグルクロン酸抱合体は脳内には認められず、主としてM-1及び未変化体が認められた(4.2.2.4-5、参考資料4.2.2.4-18)。

5) 尿中代謝物

雄性ラットに¹⁴C標識体10 mg/kg/日を単回又は1日1回21日間反復経口投与、雌性イヌに¹⁴C標識体100 mg/kgを単回経口投与及び雌性サルに¹⁴C標識体10 mg/kgを単回経口投与したとき、尿中には10~20種以上の代謝物が認められたが、未変化体、M-1及びM-2はほとんど認められなかった。投与後0~24時間では、血漿中代謝物に比べてより代謝の進んだ代謝物が認められ、ラットの尿中の主な代謝物としてはM-10及びM-6等が、イヌの尿中の主な代謝物としてはM-3(8OH)、M-13(7OG)及びM-13(8OG)等の水酸化体並びにグルクロン酸抱合体が、サルの尿中の主な代謝物としてはM-13(8OG)、M-13(7OG)及びM-11(7OG)等のグルクロン酸抱合体が認められた(4.2.2.4-2、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5)。

6) 胆汁中代謝物

雄性ラットに¹⁴C標識体10 mg/kgを単回経口投与したとき、胆汁中には約10種の代謝物が認められた。胆汁中の主な代謝物は、グルクロン酸抱合体であるM-11(8OG)、M-11(7OG)及びM-13(7OG)、

並びに硫酸抱合体であるM-12及びM-14であった(4.2.2.4-3)。

7) 乳汁中代謝物

授乳期ラットに¹⁴C標識体 10 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能の主成分は未変化体であり、代謝物として最も多かったのはM-3(8OH)であった(4.2.2.4-1)。

8) M-4生成の種差

¹⁴C標識体をラット(10 mg/kg)、イヌ(100 mg/kg)及びサル(10 mg/kg)に単回経口投与したとき、イヌの脳内にのみM-4が多く存在したことから、M-4への代謝活性の種差を検討したところ、ラット、サル及びヒトではプロナンセリンの減少量に対してM-1を介してM-4が生成する割合はそれぞれ0.06、0.14、0.30%と極めて低いのに対し、イヌでは12.07%と高かったことから、M-4への代謝活性の高さがイヌで血漿中又は脳内濃度が高い原因の一つであることが示唆された(4.2.2.4-10)。

9) M-3(8OH)及びM-3(7OH)の光学異性体の分析

雌雄ラットに本薬 10 mg/kg/日を1日1回49日間反復投与2時間後の血漿中M-3(8OH)及びM-3(7OH)の光学異性体の組成比(R体/S体)は、それぞれ雄では99.5/0.5及び0.6/99.4、雌では99.3/0.7及び5.4/94.6であった。雌雄イヌに本薬 30 mg/kg/日を1日1回49日間反復投与2時間後の血漿中M-3(8OH)及びM-3(7OH)の光学異性体の組成比(R体/S体)はそれぞれ、雄では92.5/7.5及び5.6/94.4、雌では88.6/11.4及び4.0/96.0であり、いずれの動物種においても雌雄ともにM-3(8OH)ではR体、M-3(7OH)ではS体が多く存在した(4.2.2.4-11)。

また、イヌ及びラットの肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験においても同様の結果が得られている(4.2.2.4-12)。

10) 肝薬物代謝酵素に及ぼす影響

雌性ラットに本薬 0.4、2及び10 mg/kg/日を1日1回7日間反復経口投与したとき、ラット肝ミクロソーム画分におけるCYP量、アニリン *p*-水酸化酵素活性、アミノピリンN-脱メチル化酵素活性及び7-エトキシマリノールO-脱エチル化酵素活性は対照群と変わらず、本薬は肝薬物代謝酵素を誘導しないものと考えられた(4.2.2.4-13)。

雌雄イヌに本薬 1、3、10及び30 mg/kg/日を1日1回52週間反復経口投与したとき、対照群と比較して、タンパク含量にはいずれの群においても有意な差はなかったものの、10又は30 mg/kg投与群においてCYP量及びアミノピリンN-脱メチル化酵素活性が有意に高く、酵素誘導が示唆された。しかし、イヌにおいて酵素誘導が認められなかった3 mg/kg/日の1日1回13週間反復投与後の血漿中未変化体平均C_{max}(雄160 ng/mL、雌228 ng/mL)は、臨床での1日最高用量である24 mgの反復投与における血漿中未変化体平均C_{max}(2.07 ng/mL)と比べ約80倍以上であり、臨床用量において肝薬物代謝酵素系の誘導が起こる可能性は低いと考えられている(4.2.3.2-8)。

(4) 排泄

雄性ラットに¹⁴C標識体を単回経口(2、10又は50 mg/kg)又は静脈内(2 mg/kg)投与したとき、放射能は尿中(経口投与では投与後96時間まで、静脈内投与では投与後144時間まで)に投与量の27.6~31.8%、糞中に65.8~68.6%排泄され、投与経路や投与量による排泄率の差異は認められなかった。投与96又は144時間後の屍体中に、1.5~2.3%の放射能が回収された。静脈内と経口投与後における放射能の尿中排泄率の比から、経口投与による吸収がほぼ完全であることが示唆

された (4.2.2.5-3)。

雄性ラットに¹⁴C標識体 10 mg/kgを単回経口投与したとき、投与された放射能の 52.0 %が 72 時間以内に胆汁中に排泄された。この胆汁を別のラットの十二指腸内に投与すると、48 時間後までにその約 40 %が尿中及び胆汁中に回収され、腸肝循環が認められた (4.2.2.5-4)。

雄性ラットに¹⁴C標識体 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したとき、各回投与後 24 時間尿中排泄率は累積投与量の約 30 %であり、投与回数にかかわらずほぼ一定であった。糞中への排泄率は 10 回投与前後まで漸増し、その後は累積投与量の 75 %前後がほぼ一定して排泄された。また、最終投与 168 時間後までに尿中に全投与量の約 30 %、糞中に全投与量の約 77 %の放射能が排泄された (4.2.2.5-1)。

授乳期ラットに¹⁴C標識体 10 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後に最大値 8.49 µg eq./mL (血漿中放射能濃度の約 7 倍) に達し、以後、血漿中放射能濃度とほぼ平行して減少した。乳汁中放射能の約 77 %は未変化体であった (4.2.2.5-2)。

(5) その他の薬物動態試験

雄性ラットに未粉碎又は粉碎¹⁾後の本薬 1 mg/kgを単回経口投与したとき、未粉碎及び粉碎後の本薬における未変化体の薬物動態パラメータは、 t_{max} は 0.5 及び 0.25 時間、 $t_{1/2}$ は 5.1 及び 5.6 時間、 C_{max} は 24.2 及び 30.1 ng/mL、投与後 0~24 時間のAUC₍₀₋₂₄₎は 81.8 及び 121.6 ng·h/mLであり、 C_{max} 及びAUCは粉碎後の本薬の方がわずかに高かったものの、類似した推移を示した (4.2.2.7-1、4.2.2.7-2)。

<審査の概略>

(1) 本薬の組織蓄積性について

機構は、ラットに¹⁴C標識体を反復投与した際に、精巣上体、甲状腺及び副腎等で高い放射能分布がみられていることから、ヒトに投与した際の蓄積性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ヒトに本剤 2 mgを 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した際の未変化体及び代謝物の $t_{1/2}$ はそれぞれ 63.3 時間、及び約 10~120 時間 (5.3.3.1-5、5.3.3.1-6) であり、ラット及びイヌに¹⁴C標識体を反復経口投与した際の最終相の $t_{1/2}$ (ラット: 約 60 時間、イヌ: 約 60~80 時間) に匹敵することから、ヒトにおいても投与初期に投与回数に伴う組織中薬物濃度が上昇する可能性はあるが、ラット (26 週間) 及びイヌ (52 週間) の反復経口投与試験で、暴露量がヒトでの最大臨床用量 (24 mg/日) 投与時の血漿中未変化体濃度 (C_{max} : 3.2 ng/mL、AUC: 36.7 ng·h/mL) を十分に上回っていると考えられる場合²⁾ (ラット: C_{max} で 233 倍以上、AUCで 76 倍以上、イヌ: C_{max} で 207 倍以上、AUCで 262 倍以上) においても、当該組織において特記すべき毒性所見は認められなかったこと、国内臨床試験 (第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1、5.3.5.1-2)、長期投与試験 (2) 及び (3) (5.3.5.2-5、5.3.5.2-6)) において、甲状腺及び副腎については関連のある有害事象は特に認められず、精巣上体に関連性

¹⁾ 非臨床試験においては未粉碎の原薬が使用されているが、臨床試験に用いられた製剤は粉碎した原薬から製造されている。

²⁾ 暴露量については、13 週間反復経口投与TK試験における 90 又は 91 日目の血漿中濃度とヒトに反復投与した場合の推定値を比較

のある有害事象として、射精障害が 2 例に認められたが、いずれも重篤なものではなかったことを説明した。

機構は、本剤を長期投与したとき、一部組織で蓄積が認められるものの、国内臨床試験では特に重篤な有害事象は認められていないことから、現時点で特に問題はないと考えるが、これら組織に関連する有害事象の発現状況については製造販売後調査等で確認する必要があると考える。

(2) 本剤の脳への移行と排泄機構について

機構は、本薬の未変化体及び代謝物 M-1 の脳移行性は高いことが示されているが、この機序について排泄機構も含めて説明し、これらの過程で薬物相互作用が生じる可能性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、まず本薬の脳内移行は、本薬を静脈内投与した際のオートラジオグラフィーの結果及び経口投与時に投与 15 分後から高い脳内薬物濃度を示すこと、脂溶性が高く比較的分子量が小さいことを踏まえると、血液脳関門を主に受動拡散によって透過すると考えられることを説明した。また申請者は、脳からの排泄について、デキサメタゾン、タキソール、ビンカアルカロイド類、ベラパミル、シクロスポリン等の脂溶性の高い CYP3A4 の基質又は阻害剤となる薬剤は P 糖タンパクの基質になりうると報告 (Wacher VJ et al., *Mol Carcinog*, 13: 129-134, 1995) されており、本薬も CYP3A4 で代謝されることから、P 糖タンパクの基質となる可能性があること、しかしながら、デキサメタゾン、タキソール、ビンカアルカロイド類、ベラパミル、シクロスポリン等については分子量が大きいため、受動拡散による生体膜透過性が低く、血液脳関門における排泄過程で P 糖タンパクが重要な役割を果たすと考えられるが、本薬は比較的分子量が小さいことから生体膜の透過性が高く、脳からの排泄は主として受動拡散に基づくと考えられることを説明し、受動拡散に関し併用薬による影響は一般的にないと考えられることから、本薬の脳への移行及び排泄の過程で薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬の排泄メカニズムについては未だ不明な点が多いものの、臨床試験において P 糖タンパクの基質となるデキサメタゾン、ジゴキシン、エリスロマイシン及びフェキシフェナジンを併用した症例が少数例ではあるが認められ、それらの症例では併用前後の BPRS 合計スコア及び全般改善度で大きな差異は認められず、重篤な有害事象も認められていないことから、現時点で特に大きな問題はないと考える。なお、P 糖タンパクや他のトランスポーターの基質になる薬剤等と併用する場合には、トランスポーターを介した相互作用に起因する有害事象が生じる可能性は否定できず、製造販売後調査等で確認が必要と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

雌雄ラットに本薬 250、500、1000 及び 2000 mg/kg を経口投与したとき、投与 4 日後に 2000 mg/kg 群雌 1 例が死亡した。また、雌雄ラットに本薬 500、1000 及び 2000 mg/kg を腹腔内投与したとき、500 mg/kg の雌雄各 1 例及び 2000 mg/kg の雌 1 例が投与 6 日又は 8 日後に死亡した。両投与経路の雌雄とも自発運動の減少、腹臥、眼瞼下垂、傾眠、呼吸緩徐及び体重減少、腹腔内投与の雌では乳腺の発達（組織学的に乳汁分泌を伴う腺房の増殖）が認められた。概略の致死量は経口投与の

雄 2000 mg/kg 超、雌 2000 mg/kg、腹腔内投与で雌雄とも 500 mg/kg であると判断されているが、用量依存性は認められていない (4.2.3.1-1)。

雌雄イヌに本薬 120、480 及び 960 mg/kg を単回経口投与したとき、死亡例は見られず、480 及び 960 mg/kg で腹筋の力み運動、嘔吐、自発運動の減少、傾眠及び震え等が認められた。概略の致死量は雌雄とも 960 mg/kg 超と判断されている (4.2.3.1-2)。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット反復経口投与毒性試験

ラットを用いた 13 週間及び 26 週間の反復経口投与毒性試験が実施された。

雌雄ラットに本薬 0.4、2、10 及び 50 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、主な毒性変化は 2 mg/kg/日以上で自発運動の減少並びに摂餌量及び摂水量の減少、10 mg/kg/日以上で眼瞼下垂及び体重増加抑制、50 mg/kg/日で肝臓の相対重量の増加が認められている。その他、上記以外の所見として、体重の増加促進、摂餌量の増加、性周期への影響 (発情休止期の延長)、血漿中総コレステロール及びリン脂質の減少並びに生殖器及び乳腺に変化が認められたが、いずれも本薬の薬理作用であるドパミンD₂受容体遮断作用に起因したものと判断されている。4 週間の回復性試験では、肝臓の相対重量の増加以外は回復性を認め、無毒性量は 0.4 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.2-1)。

雌雄ラットに本薬 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与したとき、主な毒性変化は 1 mg/kg/日以上で摂餌量及び摂水量の減少、血漿中Caの減少及び肝小葉周辺性の肝細胞空胞変性、10 mg/kg/日で自発運動の減少、眼瞼下垂及び体重増加抑制が認められた。その他、体重の増加促進、摂餌量の増加、性周期への影響 (発情休止期の延長)、血漿中総コレステロール及びリン脂質の減少、下垂体、生殖器及び乳腺の変化が認められたが、いずれも本薬の薬理作用であるドパミンD₂受容体遮断作用に起因したものと判断されている。無毒性量は 0.1 mg/kg/日と判断されている (4.2.3.2-2)。

なお、別途実施した 13 週間反復経口投与による未変化体のTK試験から推定されたラット 26 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量である 0.1 mg/kg/日最終投与時のC_{max} (2.4~3.2 ng/mL) 及び AUC (6.5~17.9 ng·h/mL) は、最終製剤PK試験 (反復) (5.3.3.1-5 及び 5.3.3.1-6) の結果から推定されたヒト最大 1 日投与量 (24 mg 1 日 2 回分割投与、1 回の投与量を 12 mg に想定) におけるC_{max} (3.2 ng/mL) 及びAUC (36.7 ng·h/mL) のそれぞれ 0.8~1.0 倍及び 0.2~0.5 倍に相当する。

2) イヌ反復経口投与毒性試験

イヌを用いた 13 週間及び 52 週間反復経口投与毒性試験 (追加試験を含む) が実施された。

雌雄イヌに本薬 1、10 及び 100 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき、主な毒性変化として 10 mg/kg/日以上で嘔吐、震え、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の増加、100 mg/kg/日で自発運動の減少、頭部褐色毛の脱色、体重及び摂餌量の減少及び肝臓の腫大等が認められた。また、100 mg/kg/日ではリンパ節及び主に消化管のリンパ小節におけるマクロファージの集簇巣並びに大脳、延髄及び脊髄における神経細胞の腫大を特徴とする脂質症が認められた。その他、血漿中総コレステロール及びリン脂質の増加並びに前立腺及び子宮の萎縮が認められたが、いずれも本薬の薬理作用であるドパミンD₂受容体遮断作用に起因したものと判断されている。6 週間の回復性試験では、脂質症を除きいずれも回復性を示した。脂質症は 6 週間の休薬で回復性を示さな

かったが、追加で実施したイヌ 13 週間反復投与試験（100mg/kg/日）における 12 週間の回復性試験では回復性を示した。無毒性量は 1 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.2-5）。

雌雄イヌに本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg/日を 52 週間反復経口投与したとき、主な毒性変化は 3 mg/kg/日以上で体重の増加抑制又は減少、血漿中ALP活性の増加、10 mg/kg/日以上で血漿中トリグリセリドの減少並びに肝Cytochrome P-450 量及び肝Aminopyrine N-demethylase活性の増加、30 mg/kg/日で血漿中遊離脂肪酸の減少及び肝臓重量の増加が認められている。その他、血漿中総コレステロール及びリン脂質の増加並びに前立腺重量の減少が認められたが、いずれも本薬の薬理作用であるドパミンD₂受容体遮断作用に起因したものと判断されている。また、13 週間反復経口投与試験で見られた脂質症は、本試験の 30 mg/kg/日群では認められていない。無毒性量は 1 mg/kg/日と判断されている。（4.2.3.2-8）

なお、無毒性量である 1 mg/kg/日最終投与時のC_{max}（51～58 ng/mL）及びAUC（214～265 ng・h/mL）は、最終製剤PK試験（反復）（5.3.3.1-5 及び 5.3.3.1-6）の結果から推定されたヒト最大 1 日投与量（24 mg 1 日 2 回分割投与、1 回の投与量を 12 mgに想定）におけるC_{max}（3.2 ng/mL）及びAUC（36.7 ng・h/mL）のそれぞれ、15.9～18.1 倍及び 5.8～7.2 倍に相当する。

（3）遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.2-1）

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類の培養細胞（CHL/IU 細胞）を用いた染色体異常試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施されているが、いずれの試験結果も陰性であり、遺伝毒性は認められていない。

（4）がん原性試験

雌雄 Fischer 344 ラットに本薬 0.1、0.3 及び 1 mg/kg/日を 104 週間強制経口投与したとき、雌の本薬 1 mg/kg/日群で乳腺腫瘍（腺がん、腺腫、線維腺腫）の発生率が 10/50 例、3/50 例、14/50 例であり、対照群（1/48 例、0/48 例、3/48 例）と比べ増加したが、乳腺腫瘍以外の腫瘍については本薬投与群での増加は見られていない。また、雄においては精巣間細胞腺腫の発生率が対象群で 47/50 例であったのに対し、本薬投与群では 30/50 例、8/50 例、1/50 例と用量依存的に減少した（4.2.3.4.1-4）。

雌雄B6C3F₁マウスに本薬 1、3 及び 10 mg/kg/日を 104 週間強制経口投与したとき、雌の本薬投与群で乳腺腫瘍（腺がん＋腺扁平上皮がん）の発生率が対照群（0/49 例）に対し、それぞれ 14/49 例、17/49 例、33/50 例、下垂体腫瘍（腺腫＋腺がん）が対照群（6/49 例）に対し、それぞれ 13/47 例、22/49 例、36/49 例と用量相関性を持って増加した（4.2.3.4.1-2）。

雌性ラット及びマウスにおける乳腺と下垂体の腫瘍発生は、ドパミンD₂受容体遮断作用を有する薬物をげっ歯類に投与した時に認められ、プロラクチン分泌亢進に起因すると考えられている（Meites J, *Arch Toxicol*, Suppl 2: 47-58, 1979）が、ヒトとげっ歯類の間でプロラクチンの生理機能に違いがあること（Gopinath C, *Endocrine and hormonal toxicology*, 155-167, 1999、林裕造ら、*日薬理誌*, 113: 19-30, 1999、Neumann F, *Mutat Res*, 248: 341-356, 1991）やヒトの疫学的調査でドパミンD₂受容体遮断作用を有する薬物が乳腺腫瘍や下垂体腫瘍の発がんリスクを高めるとの結果は得られていないこと（Schyve PM et al, *Arch Gen Psychiatry*, 35: 1291-1301, 1978、太田保之ら、*精神医学*, 23: 875-884, 1981、Mortensen PB, *J Epidemiol Community Health*, 43: 43-47, 1989、Mortensen PB, *Schizophr*

Res, 12: 185-194, 1994) から、ラット及びマウスのがん原性試験で本剤投与により誘発された腫瘍は、いずれもげっ歯類特有の反応によるものであり、ヒトに対する発がんリスクを示唆するものではないと考えられている。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 雄ラットにおける授胎能試験 (4.2.3.5.1-1)

雄ラットに本薬 0.4、2 及び 10 mg/kg/日を 9 週間反復経口投与後、無処置雌と交配し、妊娠 21 日に帝王切開し、生存胎児数、着床率及び成育に及ぼす影響について検討した結果、本薬 10 mg/kg/日群においても雄親動物の授胎能及び胎児へ影響は認められなかった。

2) 雌ラットにおける妊娠前投与試験 (4.2.3.5.1-2)

雌ラットに、本薬 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与後、無処置雄と交配させ生殖能が検討された。2 週間の交配期間で妊娠が認められなかった雌動物は休薬させ、さらに 2 週間交配が行われた。雌動物は妊娠 21 日に帝王切開し、生存胎児数、成育状態及び外表検査を実施した結果、0.1 mg/kg/日以上群でドパミンD₂受容体遮断作用に基づく発情休止期の延長、発情期の減少にともなう交配所要日数の延長が、1 mg/kg/日以上群で交配率の低下又はその傾向が、10 mg/kg/日群で黄体数の減少及びそれに伴う着床数の減少が認められた。胎児では、10 mg/kg/日群で黄体数の減少に伴う生存胎児数の減少が認められた。

3) 雌ラットにおける妊娠初期投与試験 (4.2.3.5.1-3)

雌ラットに本薬 0.01、0.1、1 及び 10 mg/kg/日を妊娠 0 日から 7 日まで経口投与し、妊娠 21 日に帝王切開して、雌親動物の生殖能、生存胎児数、発生及び成育について検討された。その結果、10 mg/kg/日群においても雌親動物の生殖能、胎児の生存性、発生及び成長に投与の影響は認められなかった。

4) ラットにおける胎児の器官形成期投与試験 (4.2.3.5.2-1、4.2.3.5.2-2)

妊娠ラットに、本薬 0.5、1.5 及び 5 mg/kg/日を妊娠 7 日から 17 日まで経口投与し、過半数の動物は妊娠 21 日に帝王切開し生存胎児数、発生及び成育について検討された。残りの動物は自然分娩後、母動物の分娩及び哺育、出生児の成長及び発達について検討された。その結果、5 mg/kg/日群で妊娠 24 日目において未分娩 2 例及びこれに伴う出産率の低下傾向が、また児集め、巣作りの不良、乳頭の未発達、児の喰殺などの哺育不良が 3 例で認められた。次世代児への影響として、胎児の 5 mg/kg/日群で生存胎児の体重減少が認められ、出生児では 1.5 mg/kg/日以上群で出生率の低下傾向及び生後 4 日生存率の低下、5 mg/kg/日群で死産児率の上昇傾向、生存出生児数の減少傾向及び哺育期間中の体重増加抑制が認められた。

5) ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験 (4.2.3.5.2-3、4.2.3.5.2-4)

妊娠ウサギに、本薬 2.5、10 及び 40 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで経口投与し、妊娠 28 日に帝王切開して、母動物の妊娠、生存胎児数、発生及び成育について検討された。その結果、40 mg/kg/日群においても母動物の妊娠、胎児の生存性、発生及び成長に投与の影響は認められなかった。

6) ラット周産期及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラットに、本薬 0.04、0.2 及び 1 mg/kg/日を妊娠 17 日から哺育 21 日まで経口投与し、自然分娩後、分娩、哺育、出生児の成長及び発達について検討された。その結果、全児死亡した母動

物が 1 mg/kg/日群で 3 例認められた。出生児では、1 mg/kg/日群で死産児率の上昇及びそれに伴う出生率の低下並びに生後 4 日生存率の低下が認められた。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験 (4.2.3.7.1-1)

モルモット及びマウスを本薬で感作した場合、検査したいずれの抗体検出系においても抗体は検出されなかった。また、本薬-卵白アルブミン結合物で感作した動物又はそれらから得られた血清で受身感作した動物に本薬を惹起投与した場合でもアレルギー反応は誘発されなかった。これらの結果より、本薬に抗原性はないものと判断されている。

2) 依存性試験 (4.2.3.7.4-1、4.2.3.7.4-2)

ラットを用いた依存形成試験が実施されたが身体依存形成能は認められなかった。サルの内服自己投与試験において、薬液を溶媒に置換した際 1/4 頭で強化消去抵抗と類似した一過性の自己投与回数の増加が認められたが、本薬の自己投与期間中に強化効果陽性と判断される自己投与回数の増加は認められなかった。本薬と同効であるドパミン_{D2}受容体遮断作用を有するハロペリドール及びセロトニン 5-HT_{2A}受容体遮断作用を有するリタンセリンで依存性が示されていないこと (栗原久ら, 医学のあゆみ, 136: 328-332, 1986、佐藤光源ら編, 統合失調症治療ガイドライン, 医学書院, 114-115, 2004、加藤信ら, 実中研・前臨床研究報, 15: 17-31, 1989)、両受容体の遮断作用を有するオランザピンではサル依存性試験において強化効果陽性判断基準に満たない自己投与回数の増加が認められたが、依存性を示さないと考えられていること (安東潔ら, 実中研・前臨床研究報, 19: 73-92, 1993) 等から、本薬がヒトに薬物依存又は乱用を誘起する可能性は低いと判断されている。

3) 代謝物の毒性 (一般毒性及び遺伝毒性) (4.2.3.7.5-1~4.2.3.7.5-10)

ヒトにおける本薬の主要な 5 つの代謝物 (M-1、M-3(7OH)、M-3(8OH)、M-4 及び M-8) は、TK 試験において、イヌ及びラットの両種又は片方にヒト最大 1 日投与量 (24 mg 1 日 2 回分割投与、1 回の投与量を 12 mg に想定) での推定暴露量を上回る濃度で検出されており、いずれもヒトに特異的な代謝物ではないと考えられた。また、ヒトでの代謝物プロファイルは安全性試験に用いた動物種と定性的に類似していた。したがって、代謝物の安全性は既に実施された本薬の毒性試験において評価可能と考えられ、代謝物単体での毒性試験は実施されていない。ラット及びイヌにおいてヒトでの暴露量を上回る血漿中代謝物濃度が認められた投与量での毒性所見はいずれも重篤ではなかったこと、これら代謝物の *in vitro* 遺伝毒性試験でいずれの代謝物も陰性の結果であったことから、代謝物のヒトにおける安全性に大きな問題はないと考えられている。

4) 不純物の毒性

本薬の不純物として 6 種の類縁物質が確認されている。安全性試験及び臨床試験に使用したすべてのロットの原薬及び製剤において、いずれの類縁物質も ■■■ %以下又は定量限界未満 (定量限界: ■■■ ~ ■■■ %) であり、「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて」(平成 7 年 9 月 25 日付薬審第 877 号厚生省薬務局審査課長通知) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」(平成 9 年 6 月 23 日付薬審第 539 号厚生省薬務局審査課長通知) において安全性の確認が必要とされている閾値 (0.15 % (原薬) 及び 0.5 % (製剤)) を下回っていたことから、類縁物質での安全性試験は実施されていない。

5) 脂質症に関する検討

本薬のイヌにおける13週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-5)の最高用量(100 mg/kg/日)で、リンパ節及び主に消化管のリンパ小節におけるマクロファージの集簇並びに大脳、延髄及び脊髄における神経細胞の腫大を特徴とする脂質症が認められ、12週間の休薬により回復性を示したことから、本薬投与に起因した脂質症は回復性を有する変化であると考えられている。また、イヌ52週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-8)の、最高用量30 mg/kg/日では脂質症が認められていないことから、イヌにおける脂質症の無作用量は30 mg/kg/日と考えられている。脂質症について、より詳細に検討するため、以下の試験が実施された。

① 52週間反復経口投与による脂質症検討試験(参考資料4.2.3.7.7-1)

イヌに本薬100 mg/kg/日を52週間にわたり反復経口投与し、長期投与時の脂質症について検討された。発生した脂質症は、投与期間の長期化に伴い組織学的に増悪する傾向を示したが、投与全期間を通じ神経組織の障害を示唆するような一般状態の異常は認められなかった。また、空胞化リンパ球百分率の増加が認められない個体においては、脂質症に関連した組織学的変化は認められなかったこと、本薬の血漿中濃度の低い個体では脂質症を示唆する組織学的変化は認められなかったこと等から、脂質症の発現は本薬の暴露量に依存していると考えられている。

② 末梢血空胞化リンパ球百分率の上昇と脂質症発現の時間的関係の検討(参考資料4.2.3.7.7-2)

末梢血空胞化リンパ球百分率の上昇と脂質症の組織学的変化(リンパ節と中枢神経組織)について時間的関係を検討するため、イヌに本薬100 mg/kg/日を最長7週間反復経口投与した結果、末梢血空胞化リンパ球百分率の上昇と脂質症の組織学的変化は、投与開始後ほぼ同時期に発現すると考えられ、末梢血空胞化リンパ球百分率の上昇の頻度とその程度は、脂質症組織変化の分布とその重篤度に正の関連性を示していると考えられている。

③ 末梢血リンパ球の機能試験(参考資料4.2.3.7.7-5)

脂質症が誘発された末梢血リンパ球の機能を検討するため、本薬の13週間反復経口投与毒性試験(回復性試験)(4.2.3.2-8)での雌イヌを用い投与前3週目と1週目、投与後6週目と12週目、回復24週目に末梢血リンパ球を採取し、マイトジェンに対する応答性が評価された。末梢血リンパ球はそれぞれ3種類のマイトジェン(phytohemagglutinin、concanavalin A及びpokeweed mitogen)とともに培養され、マイトジェンにより誘導されるリンパ球の幼若化が³H-thymidineの取り込みにより測定された。

本薬投与の前後で得た末梢血リンパ球は、3種類のマイトジェンに対する応答性において差は認められなかった。さらに、溶媒対照群と本薬投与群で各時期におけるマイトジェンに対する末梢血リンパ球の応答性にも差は認められなかった。したがって、本薬投与により脂質症(リンパ球の空胞変性)が誘発された場合でも末梢血リンパ球の機能(幼若化反応)は正常であることが示唆された。

④ ヒト末梢血リンパ球における脂質症誘発能の評価(参考資料4.2.3.7.7-3)

脂質症の組織学的変化を予測するため、ヒト末梢血リンパ球を用いて*in vitro*での空胞化誘発能が、本薬とヒトでの主要5代謝物(M-1、M-3(7OH)、M-3(8OH)、M-4及びM-8)を用いて検討された。

本薬及び各代謝物を種々の濃度(0.1~10 µM)で添加した培地でリンパ球を24時間培養後、ギムザ染色塗抹標本を作製、空胞化リンパ球を計数し、空胞化リンパ球の発生率が■ %以上の場合

に脂質症陽性と判断し、■ %の空胞化リンパ球発生率を示す被験物質濃度 (CV■) を求め、本薬と各代謝物の脂質症誘発能の強さを比較したとき、M-4 の脂質症誘発能が最も強く、次いでM-1、本薬、M-3(8OH)の順であった。M-3(7OH)及びM-8については、最高濃度においても空胞化リンパ球が見られず、CV■ 値の算出は不能であり、脂質症誘発能を有しないものと考えられている。代謝物での脂質症誘発比は、本薬を1とした場合、M-4が8.13、M-1が3.15、M-3(8OH)が0.12であった。

⑤ 本薬がラット末梢血空胞化リンパ球百分率の上昇を惹起するか否かの検討 (4.2.3.7.7-4)

ラット13週間反復経口投与毒性試験で脂質症の組織学的変化が認められていないため、末梢血リンパ球での空胞化の有無について確認するため、本薬50 mg/kg (13週間反復投与の最大耐量)を4週又は13週間反復経口投与し、末梢血空胞化リンパ球百分率を算定した結果、溶媒対照群と比べ空胞化リンパ球百分率の上昇は認められず、ラットにおいて最大耐量を反復投与しても、脂質症は発現しないと判断されている。

<審査の概略>

機構はラットがん原性試験で、精巣間細胞腺腫の発生率が本薬投与群で用量依存的に低下した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、精巣間細胞腺腫の自然発生頻度はラット系統間で大きく異なり、本試験で用いたFischer 344ラットでは100%に近い高頻度で自然発生するが、Sprague-Dawleyラットでの発現頻度は約1~5%であると報告 (Cook JC et al, *Crit Rev Toxicol*, 29: 169-261, 1999) されており、Fischer 344ラットで精巣間細胞腺腫が高頻度に自然発生する原因は明確になっていないが、内分泌バランスの変化に起因しているものと推察されていること (Greaves P, *Histopathology of Preclinical Toxicity Studies*, 616, 1990)、また、雄Fischer 344ラットの腎被膜下に同系統の成熟雌ラットの下垂体を移植又はdiethylstilbestrolを投与して、高プロラクチン血症にした場合には、精巣間細胞腺腫の発生頻度が減少することから、高プロラクチン血症による血中LHレベルの減少が原因との報告 (Bartke A et al, *Exp Aging Res*, 11: 123-128, 1985) があること、本薬はドパミンD₂受容体拮抗作用により血中プロラクチン濃度の上昇を引き起こすことから、がん原性試験で認められた精巣間細胞腺腫の発生頻度の低下は血中プロラクチン濃度の上昇に関連したものと考えられることを説明した。その上で申請者は、本薬と同様に血中プロラクチン濃度の上昇を引き起こすオランザピン及びアリピプラゾールのがん原性試験もFischer 344ラットが用いられ、両薬剤においても最高用量で精巣間細胞腺腫の発生が低下することが認められていることから (ジプレキサ (オランザピン) 申請資料概要, 日本イーライリリー株式会社, 2000、FDA CDER Pharmacology review(s), Application number 21-436)、精巣間細胞腺腫の発生頻度の低下は、血中プロラクチン濃度の上昇を引き起こす薬物に共通してみられる変化であると考えられることを説明した。

機構は、依存性試験における休薬期間での本薬投与群の体重減少を退薬現象と判断しなかった理由について申請者に説明を求めた

申請者は、本薬の低用量群 (0.01 mg/g 飼料) では、投与期間中に体重増加の促進傾向が認められたが、休薬に伴い体重絶対値は対照群とほぼ同等の推移に回復したが、休薬直前の体重を100%とした場合の休薬期間中の体重相対値は対照群よりも低値を示したことから、その理由として、低用量群での体重変化は、投与期間中には本薬のドパミンD₂受容体遮断作用により、血中のプロラク

チン濃度が高く維持された結果、体重増加が促進されていたが、休薬により体重増加促進作用が消失し、体重相対値が低値になったものと考えられたことを説明した。また申請者は、本薬の高用量群（0.05 mg/g 飼料）では、投与期間中に体重増加の抑制傾向が認められていること、体重増加の抑制はラットの反復投与毒性試験においても認められており、本薬の毒性変化の一つと考えられること、休薬期間中においても体重絶対値は対照群よりも低値を示しており、投与期間中に生じた対照群との体重差が回復に至っていないため生じていると考えられること、休薬直前の体重を 100 %とした場合の休薬期間中の体重相対値は、対照群よりやや低く推移したものの、休薬に伴った明らかな体重減少は認められていないことを説明した。

その上で申請者は、身体依存形成の有無を判断する指標の 1 つとして、休薬期間中の体重減少率（休薬直前の体重を 100 %とした場合の休薬期間中の最大体重減少率）があり、退薬現象と判断される最大体重減少率の基準は 5 %との報告（柳浦才三ら、*日薬理誌*, 74: 303-316, 1978）があることから、低用量群で認められた休薬期間中の最大体重減少率（0.7 %）は、退薬現象の判断基準を超える変化ではなく、高用量群では休薬期間中に休薬直前の体重を下回ることはなかったため、雌ラット身体依存形成試験で認められた体重減少については、退薬現象と判断しなかったことを説明した。

機構は、以上について了承し、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

なお、機構は、最近 Dopamine の抑制が下垂体ホルモンの中でプロラクチンに作用する可能性以外に、gonadotrophin releasing hormone（GnRH）にも影響することが報告（Neill JD editor, *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, Third Edition*, Elsevier, 2327-2388, 2006）されており、今後も引き続き Dopamine 抑制作用により誘発される所見についてメカニズムを解明していくことが必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

評価資料として、本剤 2 mg 錠と本剤 2 %散の生物学的同等性を検討した 2 試験（5.3.1.2-1~4）が提出された。また、申請製剤と臨床試験に使用した製剤（0.05 %散、0.5 %散、1 mg 錠、旧 2 mg 錠及び旧 4 mg 錠）の同等性に関する溶出試験成績及び申請製剤である本剤 2 mg 錠と 4 mg 錠の同等性に関する溶出試験成績等が評価資料として提出されている。血漿中未変化体及び代謝物濃度は LC/MS/MS（定量下限：未変化体及び代謝物 ■ pg/mL）又は HPLC（定量下限：未変化体 ■ 又は ■ pg/mL、代謝物 ■ pg/mL）によってバリデートされた方法で測定された。

(1) 生物学的同等性

1) 生物学的同等性試験 (1) (5.3.1.2-1、5.3.1.2-2)

日本人健康成人（20~34 歳、28 例）に本剤 2 mg 錠と本剤 2 %散 100 mg を空腹時単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較試験にて検討したとき、薬物動態パラメータは下表のとおりであり、対数値の平均値の差とその 90 %信頼区間は C_{max} については $\log(0.99)$ [$\log(0.80)$, $\log(1.21)$] と判定基準（90 %信頼区間が $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ 以内）内であったが、 $AUC_{(0-12)}$ については $\log(1.17)$ [$\log(0.93)$, $\log(1.46)$] と判定基準の上限値を大きく逸脱し、後発医薬品の生物学的同等性ガイド

ライン（平成 9 年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号）の基準に基づくと、両製剤間の生物学的同等性は示されなかった。

表 日本人健康成人に 2 mg 錠と 2 %散を空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	AUC_{∞} (pg·h/mL)	T_{max} (h)	MRT_{0-12} (h)	kel (h ⁻¹)
標準製剤 新 2 mg 錠	75.4 ± 37.8	365.5 ± 237.4	460.3 ± 291.6	1.71 ± 1.16	3.95 ± 0.75	0.1842 ± 0.0606
試験製剤 2 %散	88.3 ± 118.5	524.4 ± 798.2	652.4 ± 948.1	1.57 ± 0.96	4.39 ± 0.81	0.1561 ± 0.0475

平均値 ± 標準偏差

これらの結果の主要因として、1 例（被験者 No. 18）において、錠剤服用時（ C_{max} : 102.3 pg/mL、 $AUC_{(0-12)}$: 336.7 pg·h/mL）より、散剤服用時（ C_{max} : 667.2 pg/mL、 $AUC_{(0-12)}$: 4415.5 pg·h/mL）で血漿中濃度が異常高値を示したことが考えられたが、その理由は不明であった。なお、当該症例を除いて解析した場合には、2 製剤間の生物学的同等性は成立したが、当該症例を除外する妥当性は見出せず、別途追加で生物学的同等性試験が実施された。

2) 生物学的同等性試験 (2) (5.3.1.2-3, 5.3.1.2-4)

日本人健康成人 (20~33 歳, 30 例) に本剤 2 mg 錠と本剤 2 %散 100 mg を空腹時単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉比較試験にて検討したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、対数値の平均値の差とその 90 %信頼区間は C_{max} で $\log(0.93)$ [$\log(0.79)$, $\log(1.09)$]、 $AUC_{(0-12)}$ で $\log(1.10)$ [$\log(0.93)$, $\log(1.31)$] となり、後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付医薬審発第 487 号）に基づくと、90 %信頼区間での判定基準 ($\log(0.8)$ ~ $\log(1.25)$) は満たさなかったものの、対数値の平均値の差については、いずれも $\log(0.90)$ ~ $\log(1.11)$ の範囲内であり、両製剤間の溶出挙動は同等と考えられていることから、本剤 2 mg 錠と本剤 2 %散は生物学的に同等な製剤と判断されている。

表 日本人健康成人に 2 mg 錠と 2 %散を空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{(0-12)}$ (pg·h/mL)	AUC_{∞} (pg·h/mL)	T_{max} (h)	$MRT_{(0-12)}$ (h)	kel (h ⁻¹)
標準製剤 新 2 mg 錠	89.1 ± 89.6	388.8 ± 316.2	485.2 ± 372.5	1.55 ± 0.87	3.78 ± 1.03	0.1889 ± 0.0760
試験製剤 2 %散	76.0 ± 59.6	416.1 ± 336.9	553.1 ± 393.2	1.57 ± 0.87	4.33 ± 0.93	0.1507 ± 0.0533

平均値 ± 標準偏差

<審査の概略>

(1) 予定用法・用量での製剤間での同等性について

機構は、健康成人を対象とした生物学的同等性試験の投与量は 2 mg であったが、本剤の予定用法・用量における維持用量は 1 日 8~16 mg（最大 24 mg）であり、これら臨床用量における各製剤の生物学的同等性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、健康成人を対象として行った第 I 相試験において、有害事象が高頻度で発生したことから、被験者の安全性を確保するために低用量である 2 mg での生物学的同等性試験を実施したこと、本剤 2 mg 錠と本剤 4 mg 錠及び本剤 2 %散は溶出試験において同等性が示されていること、予定用法・用量での 1 回あたりの用量は 4~12 mg であるが、これらの用量になるような複数の組み合わせにおいて溶出挙動を検討した結果、いずれもガイドラインの範囲内にあり、溶出挙動は同等であると考えられることを説明した。また申請者は、最終製剤 PK 試験における単回投与試験

(5.3.3.1-3) より、日本人健康成人に本剤 2 mg錠を用いて 4、6、8、10 及び 12 mgを投与したとき、血漿中未変化体の C_{max} 及びAUCがほぼ用量に伴って上昇すること、また 2 mg錠と 4 mg錠を組み合わせ投与した長期投与試験 (5.3.5.2-5、5.3.5.2-6) で、母集団解析から得られたパラメータで推定した定常状態における 24 時間のAUC ($AUC_{24,SS}$) が用量に伴って上昇したことから、本剤の予定用法・用量において、血漿中薬物濃度推移はいずれの製剤を用いても生物学的に同等と推察されることを説明した。

(2) 本薬の血漿中濃度が異常高値を示した症例について

機構は、生物学的同等性試験 (1) において、本剤 2 %散投与により血漿中薬物濃度が極端に高い値を示した症例 (被験者 No. 18) について、被験者背景や試験の実施体制、当該被験者と他の被験者における薬物動態を比較説明して、異常高値を示した原因について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、当該被験者 (男性、34 歳) の背景について、年齢は最高齢であったが、その他の項目 (身長、体重、BMI) は平均的で、既往歴及び合併症はなく、治験中の規制事項に関しても逸脱はなかったこと、試料中の薬物濃度の測定系や製剤のロット、分包及び投与状況にも問題がなかったと考えられること、当該被験者における薬物動態は、錠剤服用時では他の被験者と変わらないと考えられるが、散剤服用時には C_{max} 及びAUCのみが高値を示したものの、 $t_{1/2}$ が同程度であったことから代謝、排泄の過程は他の被験者と変わらないと考えられることを踏まえると、当該被験者に散剤を投与した際に、本薬の未変化体濃度が高値を示した理由は不明であると説明した。

機構は、当該被験者での臨床検査値の変動及び有害事象について説明した上で、市販後に本剤の血漿中濃度が異常高値を示す患者が生じる可能性及びそのような患者への対処方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該被験者では、本剤 2 %散投与後にAST (GOT)、ALT (GPT) の上昇のみが認められており、投与 7 日後の事後検診では正常範囲内に回復していることを述べた上で、本剤の血漿中濃度が異常高値を示す理由は不明であり、市販後に血漿中濃度が高値を示す患者が存在する可能性は否定できないこと、海外第 I 相試験で 50 mgを単回投与したときの C_{max} は 3.11~15.7 ng/mLであり、有害事象は傾眠 6/6 例、無力症及び不眠 3/6 例、運動過多 2/6 例、神経過敏、筋緊張亢進、筋痛、起立性低血圧、低血圧、インフルエンザ様症状が 1/6 例に認められたことから、血漿中濃度が平均血漿中濃度の 10 倍前後を示した場合 (前期及び後期第 II 相試験における 1 回 8 mg、1 日 2 回投与時の t_{max} 付近での平均血漿中薬物濃度: 1.45 ng/mL) には、上記の有害事象が発現する可能性が考えられるが、本剤の用法・用量は低用量から開始し、徐々に増量することを原則としており、血漿中薬物濃度の異常高値に伴うリスクは軽減できるものと考えていることを説明した。

機構は、以上の (1) 及び (2) について、臨床試験の中で異常高値を示した症例は 1 例のみが確認されており、本剤の血中濃度は基本的に用量に依存しているものと考えられることから、臨床使用において血中薬物濃度を測定する必要性は低いと考える。しかしながら、本剤の薬物動態は個体間のバラツキが大きいことが示唆され、本剤の投与開始時や増量時には患者の安全性に十分に注意すべきであり、投与初期及び増量時の安全性については、製造販売後調査の中で検討が必要と考える。

(ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-1, 2)、最終製剤 PK 試験 (5.3.3.1-3, 4)、食事の影響を検討した試験 (5.3.3.4-1, 2)、薬物相互作用試験 (5.3.3.4-3, 4)、統合失調症患者を対象とした試験 (5.3.5.2-3, 5.3.3.5-1, 5.3.5.2-8)、海外で実施されたマスバランス試験 (5.3.3.1-7) の成績が提出された。また、参考資料として海外で実施された第 I 相試験 (5.3.3.1-9, 10, 5.3.4.1-1, 5.3.3.4-5, 6) 及び患者を対象とした試験 (5.3.5.1-3) の成績等が提出された。その他に、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験成績 (4.2.2.3-10, 11, 4.2.2.4-6, 12, 4.2.2.6-1~5, 5.3.3.1-7) が提出された。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準誤差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

本薬のヒト血清タンパクへの結合率を *in vitro* (平衡透析法) で検討したとき、本薬 (2 µg/mL) の血清タンパクとの結合率は 99.88 % であり、ヒト血清アルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク質との結合率は、同濃度においてそれぞれ 98.07 %、80.71 % であった (4.2.2.3-10)。

未変化体及び代謝物 (M-1、M-3(8OH)、M-3(7OH)、M-4 及び M-8) のヒト血清タンパクへの結合率を *in vitro* (平衡透析法) で検討したとき、5 名の被験者から得たサンプル間において、また 10 及び 100 ng/mL の両濃度においてもほぼ一定の値 (92.65~99.83 %) を示した (4.2.2.3-11)。

ヒト肝ミクロソームにおける¹⁴C標識体 (50 µM) の代謝速度は、CYP3A4 活性の指標であるテストステロン 6 β -水酸化活性と最も高い相関を示した。また、10 種のヒト CYP 発現ヒトリンパ芽細胞 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11) のミクロソームを用いて¹⁴C標識体 (20 µM) の代謝速度を検討したところ、CYP3A4 発現系で最も高く、代謝物の生成は CYP3A4 の阻害薬により阻害された。これらの結果より、本薬は主として CYP3A4 で代謝されると考えられている (4.2.2.4-6)。

ヒト肝ミクロソームにおける¹⁴C標識体 (1~90 µM) の代謝物について検討したところ、M-1、M-2、M-3(7OH)、M-3(8OH) 及び M-3(9OH) が代謝物として認められたが、M-2 及び M-3(9OH) の生成速度は遅く、また M-2 の生成は低濃度の基質 (未変化体として 25 µmol/L 又は 9.2 µg/mL 以下) ではほとんど認められなかったことから、M-2 や M-3(9OH) が主な代謝物である可能性は低いと考えられている。本薬の水酸化活性及び N-脱エチル化活性について検討したところ、テストステロン 6 β -水酸化活性と良好な相関を示し、トロレアンドマイシン (CYP3A4 阻害薬) により強く阻害され、また、CYP3A4 発現ヒトリンパ芽細胞ミクロソームにおいては M-3(7OH) 及び M-3(8OH) に次いで M-1 の生成速度が高かった。本薬の N-オキシド化反応はいずれの CYP 特異的反応との間にも相関を示さず、FMO (フラビン含有モノオキシゲナーゼ) 阻害薬であるメチマゾールにより強く阻害された (4.2.2.4-6)。さらに、ヒト血漿及び尿の分析結果から、本薬は各種動物と同様にシクロオクタン環の酸化に続くグルクロン酸抱合等により広範に代謝されることが明らかとなった (5.3.3.1-7)。

ヒト肝細胞を用いた本薬の *in vitro* 代謝実験において、M-3(8OH) 及び M-3(7OH) の光学異性体比を検討したところ、イヌ及びラットと同様、M-3(8OH) の R 体及び M-3(7OH) の S 体がそれぞれもう一方の光学異性体よりも多く存在することが示された (4.2.2.4-12)。

アルブミン分子の 3 種の独立した結合部位にそれぞれ結合するワルファリン、ジアゼパム、ジギトキシン及び臨床で併用される可能性の高い 8 種類の薬物（ハロペリドール、ビペリデン、プロプラノロール、イミプラミン、トルブタミド、インドメタシン、カルバマゼピン及びフェニトイン）について、¹⁴C標識体の血清タンパク結合率に対する影響を*in vitro*で検討したところ、本薬のタンパク結合率はこれらの薬物共存下においても非共存下と有意差がなく、影響は認められなかった。また、¹⁴Cワルファリン、³Hジアゼパム、³Hジギトキシンのヒトタンパク結合率に及ぼす本薬の影響を検討したところ、ワルファリン、ジギトキシンの結合率に対して、本薬の影響は認められず、ジアゼパムの結合率は本薬共存下で有意に低下したが、非結合率が 1.11 %から 1.26 %に増加したのみであり、ジアゼパムの薬物動態に対する実質的な影響は少ないと考えられている（参考資料 4.2.2.6-5）。

本薬（0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ ）は、ヒト肝ミクロソームのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1 及びCYP3A4 各分子種に特異的な基質の代謝反応をいずれの濃度でも阻害せず、CYP2A6 及びCYP2D6 については、0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ では活性を阻害しなかったが、10 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれの活性を 79 %及び 68 %に低下させた。しかしながら、これらの分子種に対する本薬の阻害定数 (K_i) は、それぞれ 102 及び 15.0 $\mu\text{mol/L}$ であり、臨床での 1 日最高用量である 24 mgの反復投与における未変化体の C_{max} (2.1 ng/mL=5.7 nmol/L) を考慮すると、本薬によるCYP阻害作用に基づく薬物相互作用が临床上問題となる可能性は低いと考えられている（4.2.2.6-1、4.2.2.6-2）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、ケトコナゾール（50~200 nM）、エリスロマイシン（12.5~50 μM ）、イトラコナゾール（0.0008~2.5 μM ）、塩酸ニカルジピン（0.016~50 μM ）又はテルフェナジン（0.032~100 μM ）の存在下で、本薬の代謝は阻害され、当該薬物を臨床用量で併用した際には本剤の血漿中濃度が増加する可能性が示唆された。一方、塩酸ビペリデン（0.081~8.1 μM ）、塩酸クロルプロマジン（0.973~97.3 μM ）、塩酸プロメタジン（1.622~162.2 μM ）、塩酸トリヘキシフェニジル（0.18~18.0 μM ）、シメチジン（0.32~1000 μM ）、ハロペリドール（0.184~18.4 μM ）、ジアゼパム（0.384~38.4 μM ）、エスタゾラム（0.13~13.0 μM ）、フルニトラゼパム（0.048~4.8 μM ）、ニトラゼパム（0.15~15.0 μM ）、トリアゾラム（0.011~1.1 μM ）、エバスチン（0.147~14.7 μM ）又はクエン酸モサプリド（0.016~50 μM ）の存在下では本薬の代謝は大きな影響を受けなかった（4.2.2.6-3、4.2.2.6-4）。

（2）健康成人における検討

<日本人における成績>

1) 第 I 相試験（5.3.3.1-1、5.3.3.1-2）

① 単回投与

日本人健康成人男性（20~29 歳、1 群 6 例、計 30 例）に、本剤 0.5 % 散（0.25、0.5、1、2 及び 4 mg）を空腹時単回経口投与したとき、0.25 及び 0.5 mgでは定量下限未満であり薬物動態解析は実施できなかったが、1、2 及び 4 mgにおける血漿中未変化体濃度の t_{max} は 1.4~2.8 時間、 C_{max} はそれぞれ 0.10 ± 0.01 、 0.26 ± 0.03 及び 0.33 ± 0.03 ng/mLであった。 $t_{1/2}$ は α 相で 4.3 時間及び 4.6 時間（それぞれ 2、4 mg群）、 β 相は 13 時間（4 mg群でのみ算出）で消失した。1 mg群では血漿中未変化体濃度が低く半減期を算出できなかった。本剤単回投与後の未変化体のAUC₍₀₋₁₂₎ は 1、2 及び 4 mg

でそれぞれ 0.39 ± 0.11 、 1.23 ± 0.15 及び 2.52 ± 0.42 ng·h/mLであり、用量の増加に伴って上昇した。なお、血漿中M-1 及びM-2 は定量下限未満であった。

② 反復投与

日本人健康成人男性（27～40 歳、6 例）に本剤 0.5 %散 1 mgを空腹時単回経口投与し、その 3 日後より 1 日 1 回 7 日間朝食後に本剤 0.5 %散 1 mgを反復経口投与したとき、各投与 2 時間後の平均血漿中未変化体濃度は $0.05 \sim 0.07$ ng/mLとほぼ一定していた。反復投与終了後の血漿中未変化体濃度推移は単回投与時の値と類似しており、反復投与による体内動態への影響は認められなかった。単回及び反復投与終了後の t_{max} 、 C_{max} 、及びAUC₍₀₋₁₂₎ は、それぞれ 3.42 ± 1.46 時間、 0.09 ± 0.01 ng/mL、 0.61 ± 0.10 ng·h/mL及び 2.67 ± 0.80 時間、 0.10 ± 0.01 ng/mL、 0.43 ± 0.09 ng·h/mLであった。

2) 最終製剤 PK 試験

① 単回投与試験 (5.3.3.1-3、5.3.3.1-4)

日本人健康成人男性（20～31 歳）に申請製剤である本剤 2 mg錠（4、6、8、10 及び 12 mg）（1 群 8 例、10 mgのみ 7 例）を空腹時単回経口投与したとき、未変化体は速やかに吸収され、いずれの用量でも投与 0.5～3 時間後に最高血漿中濃度に達し、4～12 mgにおいて最終相の $t_{1/2}$ は 8.3～19.0 時間であった。用量にかかわらず血漿中の主代謝物はM-11(7OG)、M-11(8OG)及びM-3(8OH)であり、これらの C_{max} 及び最終定量可能時間までのAUC (AUC_{last}) は未変化体より高い値を示した。3 種類の主代謝物並びにM-3(7OH)及びM-2 は、未変化体と同程度又は未変化体より速やかな消失を示したが、M-1、M-4 及びM-8 は未変化体よりも緩やかな消失を示した。また、未変化体の血漿中濃度は下表のとおりであり、10 mgまでは用量の増加に伴って上昇したが、10 mgを超える用量では上昇が抑制される傾向が認められた。

表 単回投与時の未変化体の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

用量 (mg)	t_{max} (h) #1	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
4	1.5 (1-3)	0.14 ± 0.04	0.91 ± 0.34	10.7 ± 9.36
6	1.5 (0.5-2)	0.33 ± 0.17	2.13 ± 0.981	13.70 ± 5.87
8	1.5 (0.5-2)	0.45 ± 0.22	2.82 ± 1.38	11.97 ± 4.36
10	1.5 (1-2)	1.09 ± 0.68	6.59 ± 2.82	19.43 ± 4.07
12	1.5 (1-3)	0.76 ± 0.44	6.34 ± 6.34	16.18 ± 4.94

#1: 中央値 (Min-Max)

② 反復投与試験 (5.3.3.1-5、5.3.3.1-6)

日本人健康成人男性（20～33 歳、10 例）に申請製剤である本剤 2 mg錠 1 錠を朝食後に単回経口投与し、その 4 日後より本剤 2 mg錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回朝夕食後に 10 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであった。未変化体の C_{max} は 2 時間後に認められ、2 又は 3 相性の消失を示した。反復投与後の血漿中の主代謝物は、M-11(7OG)、M-11(8OG)、M-3(8OH) 及びM-8 であり、それらの C_{max} 及びAUC₍₀₋₁₂₎ は未変化体よりもそれぞれ 1.5～6.7 倍及び 1.8～6.0 倍の高値を示した。未変化体の血漿中濃度は反復投与 5 日目までに定常状態に達し、反復投与後の C_{max} は単回投与時の 1.7 倍であった。

表 反復投与時の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

	T _{max} (h) ^{#1}	C _{max} (ng/mL)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
未変化体	2 (2-2)	0.57 ± 0.19	3.22 ± 1.10	67.92 ± 27.57
M-1	5 (0.5-10)	0.23 ± 0.09	2.13 ± 0.67	36.46 ± 10.50
M-2	2 (1-3)	0.07 ± 0.03	0.19 ± 0.09	3.66 ± 4.33
M-3(7OH)	2.5 (2-4)	0.57 ± 0.18	3.38 ± 1.13	23.8 ± 10.3
M-3(8OH)	3 (2-4)	2.06 ± 0.63	10.8 ± 5.03	18.08 ± 6.05
M-4	4 (1-10)	0.06 ± 0.02	0.56 ± 0.12	111.48 ± 117.80
M-8	5 (3-36)	0.83 ± 0.28	7.72 ± 2.80	155.79 ± 161.92
M-11(7OG)	2 (1-3)	3.74 ± 0.98	18.8 ± 4.37	37.37 ± 35.45
M-11(8OG)	3 (1-4)	1.00 ± 0.26	5.81 ± 2.00	12.07 ± 5.50

#1: 中央値 (Min-Max)、代謝物濃度は未変化体換算値で示す。

<外国人における成績>

1) ¹⁴Cマスバランス試験 (5.3.3.1-7、参考資料 5.3.3.1-8)

外国人健康成人男性 (30~50 歳、6 例) に¹⁴C標識体 4 mgカプセルを朝食 2 時間後に単回経口投与したとき、放射能の血漿中濃度は投与 2.2 ± 1.0 時間後にC_{max} (38.5 ± 4.7 ng eq./mL: 放射能濃度は本薬換算濃度、以下同様) に達した後、t_{1/2}は 13.5 ± 1.0 時間で低下した。血液中濃度は投与 2.0 ± 0.0 時間後にC_{max} (21.3 ± 2.4ng eq./mL) に達した後、t_{1/2}は 14.1 ± 2.3 時間と血漿中濃度とほぼ平行して低下したことから、赤血球中への移行は低いと考えられている。投与 2 時間後の血漿中には少量の未変化体以外にM-11(7OG)、M-11(8OG)及びM-3(8OH)など約 20 種の代謝物ピークが認められた。投与 0~72 時間後の尿中には未変化体は検出されなかったが、血漿中と同様にM-11(7OG)、M-11(8OG)、M-13(7OG)、M-13(8OG)など約 20 種の代謝物のピークが認められた。また、投与 11 日後までに、放射能は尿中及び糞中に投与量の 58.64 ± 3.11 %及び 30.38 ± 2.99 % (平均値 ± 標準偏差) が排泄された。尿中に未変化体は認められず、糞中には少量認められたものの糞中放射能の 4.42 ± 1.37 %であった。以上より、本薬は脱アルキル化及び水酸化を含む酸化的代謝及びそれに引き続くグルクロン酸抱合により速やかに広範に代謝され、主としてグルクロン酸抱合体として血漿から尿へ排泄されることが示唆された。

2) 単回投与試験 (参考資料 5.3.3.1-9)

外国人健康成人 (19~39 歳、36 例) に、本薬懸濁液 2、5、10、25、40 及び 50 mgを空腹時に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max}、AUC₍₀₋₄₈₎ 及びAUC_∞は用量増加に伴って上昇したが、これらの上昇は用量との比例関係から推定される値よりもやや高い傾向を示した。

表 外国人健康成人に本薬を空腹時単回経口投与したときの血漿中未変化体パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₍₀₋₄₈₎ (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)
2 ^{#1}	0.088 ± 0.020	1.5 ± 0.7	-	-	-
5	0.195 ± 0.086	1.8 ± 0.9	-	-	-
10	0.51 ± 0.35	2.1 ± 0.5	4.5 ± 1.1 ^{#1}	3.5 ± 2.7	4.6 ± 2.3 ^{#1}
25	3.38 ± 2.72	1.0 ± 0.3	7.7 ± 3.2	15.5 ± 8.9	15.5 ± 9.3
40	5.46 ± 2.55	1.3 ± 0.4	8.7 ^{#2}	32.9 ± 16.8	22.3 ^{#2}
50	8.21 ± 4.33	1.4 ± 0.4	14.1 ± 3.4 ^{#3}	46.7 ± 19.2	52.2 ± 2.6 ^{#3}

n=6、ただし、#1: n=4、#2: n=2、#3: n=3、-: 算出できず

3) 反復投与試験 (参考資料 5.3.3.1-10)

外国人健康成人 (19~34 歳、1 群 10 例) に、本薬懸濁液 5、10 及び 25 mgを 1 日 1 回 5 日間空腹時反復経口投与したとき、投与 1 日目及び 5 日目における血漿中未変化体濃度のC_{max}、AUC₍₀₋₁₂₎

、AUC₍₀₋₂₄₎ 及びAUC_∞は下表のとおりであり、投与1日目の10 mg以上の用量では5 mg投与時より線形的に推定される値よりやや高い傾向を示したが、投与5日目では用量5~10 mgの範囲で用量の増加に伴い、血漿中未変化体濃度も増加した。

表 外国人健康成人に本薬を空腹時反復経口投与したときの血漿中未変化体パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

投与日	用量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₍₀₋₁₂₎ (ng·h/mL)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (ng·h/mL)	AUC _∞ (ng·h/mL)
1日目	5	0.146 ± 0.141	1.3 ± 0.8 ^{#1}	5.6 ± 2.4 ^{#2}	0.743 ± 0.909 ^{#2}	0.898 ± 1.161 ^{#2}	1.268 ± 1.169 ^{#2}
	10	0.440 ± 0.329	2.4 ± 2.3	4.8 ± 0.7 ^{#1}	2.315 ± 2.191	2.622 ± 2.085	3.150 ± 2.588 ^{#1}
	25	2.415 ± 1.257	1.6 ± 0.8	7.0 ± 2.2	13.528 ± 6.130	13.685 ± 5.925	14.817 ± 6.425
5日目	5	0.129 ± 0.148	1.8 ± 1.0 ^{#2}	12.6 ± 18.6 ^{#3}	1.110 ± 1.174 ^{#3}	1.443 ± 1.555 ^{#3}	2.523 ± 2.095 ^{#3}
	10	0.338 ± 0.199	2.0 ± 1.2	8.0 ± 6.0 ^{#1}	2.796 ± 3.435	2.766 ± 2.335	4.107 ± 4.208 ^{#1}

n=8、ただし#1：n=7、#2：n=6、#3：n=5

25 mg は忍容性に乏しいため初回投与後に投与を中止した。

4) PET スキャン試験 (参考資料 5.3.3.1-10、5.3.4.1-1)

外国人健康成人5例 (各群1例) に本薬懸濁液2、5、10、25及び40 mgを空腹時単回経口投与したとき、投与2時間後の線条体ドパミンD₂受容体占有率及び血漿中未変化体濃度は、46.84~92.34%及び0.0996~1.97 ng/mLであり、用量10~25 mgの投与2時間後で線条体ドパミンD₂受容体占有率は80%前後の値であった。

外国人健康成人12例 (各時点 (投与2、4、8、12、24及び36時間後) 2例) に本薬25 mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度及び線条体ドパミンD₂受容体占有率は、投与2時間後に最高値 (2.29 ng/mL及び92.98%) を示し、以後緩徐に低下し投与24時間後に0.343 ng/mL及び69.14%、投与36時間後には0.106 ng/mL及び59.36%になった。

外国人健康成人男性6例 (各群2例) に本薬懸濁液5、10及び15 mgを1日1回5日間空腹時反復経口投与したとき、10 mg投与時の血漿中未変化体濃度及び線条体ドパミンD₂受容体占有率は投与2時間後に最高値0.407 ng/mL及び83%を示し、投与25時間後 (血漿中未変化体濃度は24時間後) には0.0370 ng/mL及び58%に低下した。また、各用量での同一個体において、本薬の初回投与前並びに最終投与2、12及び25時間後における^[11C]ラクロプライド (ドパミンD₂受容体リガンド) の脳内分布 (静脈内投与直後~50分後) をPETによる頭部断層撮影を用いて検討したところ、いずれの用量においても本薬の初回投与前には放射能の線条体ドパミンD₂受容体への特異的分布が高く見られたものの、投与2時間後には放射能の線条体ドパミンD₂受容体への分布は抑えられ、以後その特異的分布が回復する傾向が認められた。

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

1) 前期第II相試験及び後期第II相試験における薬物動態 (5.3.5.2-3)

国内前期第II相試験 (5.3.5.2-1) 及び後期第II相試験 (5.3.5.2-2) において、日本人統合失調症患者 (19~72歳) に本剤 (1 mg錠、2 mg錠又は4 mg錠) を1回2~12 mg、1日2回食後に8週間反復経口投与したとき、最終投与前及び最終投与1又は2時間後の血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、用量の増加に応じて上昇する傾向を示した。最高用量 (1回投与量12 mg、1日用量24 mg) における投与1又は2時間後の血漿中未変化体濃度は2.07 ± 0.34 ng/mL (19例) であった。

表 日本人統合失調症患者に本剤を食後反復経口投与したときの平均血漿中未変化体濃度

用量 (mg/回)	2	3	4	6	8	10	12
投与前 (n)	0.13 ± 0.13 (3)	0.21 (2)	0.50 ± 0.12 (18)	0.52 ± 0.07 (10)	0.79 ± 0.20 (13)	0.64 ± 0.10 (17)	1.10 ± 0.16 (18)
投与1又は2 時間後 (n)	0.23 ± 0.14 (3)	0.59 (2)	0.75 ± 0.13 (21)	0.73 ± 0.12 (13)	1.45 ± 0.25 (14)	1.69 ± 0.25 (17)	2.07 ± 0.34 (19)

平均値 ± 標準誤差 (ただし、3 mg/回のみ平均値)

2) 長期投与試験 (5.3.5.2-5, 6) におけるポピュレーション PK 解析 (5.3.3.5-1)

日本人統合失調症患者 (19~77 歳、135 例) に本剤 2~12 mg/回を 1 日 2 回経口投与した長期投与試験 (2) (5.3.5.2-5) 及び長期投与試験 (3) (5.3.5.2-6) における血漿 (血清) 中薬物濃度データ (351 例) を用いて、ポピュレーション PK 解析が行われた。ポピュレーション PK は、1 次吸収相を伴う 1-コンパートメント比例誤差モデルにて解析され、CL/F の変動要因として血清中トリグリセリド濃度、CYP3A4 の誘導作用のある併用薬及び年齢が、また Vd/F の変動要因として血清中トリグリセリド濃度及び CYP3A4 の誘導作用のある併用薬が、さらに $t_{1/2}$ の変動要因として年齢の影響が示唆された。

3) 継続長期試験における薬物動態 (5.3.5.2-8)

国内で実施中の継続長期試験において、本剤 (2 mg 錠、4 mg 錠及び 8 mg 錠) 4~12 mg/回を 1 日 2 回反復経口投与中 (投薬開始日から採血日までの期間 2 年 8 ヶ月~5 年 7 ヶ月) の統合失調症患者 (採血日の年齢: 22~47 歳) における未変化体及びその代謝物の血漿中濃度を測定したとき、服薬 2~4 時間後に採血された 9 例の患者において、未変化体の血漿中濃度は 0.22~2.38 ng/mL の範囲であり、平均値は 0.87 ng/mL であった。同じく、代謝物のうち M-1 の血漿中濃度は 0.22~1.90 ng/mL の範囲であり、平均値は 0.71 ng/mL と未変化体とほぼ同程度であった。また、代謝物のうち M-11(7OG)、M-3(8OH)、M-11(8OG) 及び M-8 の血漿中濃度の平均値は、それぞれ未変化体の平均値に比べ 2~8 倍高値であった。

(4) 外因性要因の検討

1) 食事の影響 (5.3.3.4-1、5.3.3.4-2)

日本人健康成人男性 (20~32 歳、12 例) に、本剤 2 mg を空腹時又は朝食 30 分後に単回経口投与し、食事が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、交叉比較試験が実施された。薬物動態パラメータは下表のようであり、空腹時と比較して食後投与時の C_{max} 及び $AUC_{(0-12)}$ はそれぞれ 2.68 ± 0.54 倍及び 2.69 ± 0.44 倍上昇した。また、空腹時と比較して食後投与時の t_{max} が遅延し、また平均滞留時間 (MRT) が延長し、統計学的に有意な差が認められたが、 kel については差は認められなかった。食後投与時の吸収量の上昇には、本薬の腸管内での溶解性の向上、食事による血流量の増加による初回通過効果の低下が因子として考えられている。また、摂食による胃内物排泄時間の延長が吸収の遅延をもたらすと考えられている。

表 日本人健康成人に本剤 2 mg を空腹時又は食後単回経口投与したときの血漿中未変化体パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{(0-12)}$ (pg·h/mL)	AUC_{∞} (pg·h/mL)	MRT (h)	kel (1/h)
空腹時	1.8 ± 0.2	62.9 ± 10.0	355.9 ± 49.4	439.2 ± 53.6	7.19 ± 0.36	0.159 ± 0.010
食後	3.8 ± 0.5	136.9 ± 19.2	833.9 ± 108.4	1151.3 ± 143.6	9.63 ± 1.17	0.153 ± 0.014

平均値 ± 標準誤差

2) 薬物相互作用

① エリスロマイシン (EM) の影響 (5.3.3.4-3)

日本人健康成人男性 (21~35 歳、12 例) に、EM 1 回 300 mg を 1 日 4 回 7 日間反復経口投与し、8 日目の朝食後に EM 300 mg の併用又は非併用下で本剤 2 mg を投与し、EM 併用による本剤の薬物動態への影響が交叉比較試験により検討された。未変化体の C_{max} は併用下で 0.628 ± 0.239 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、非併用下で 0.264 ± 0.113 ng/mL、AUC は併用下で 4.930 ± 1.652 、非併用下で 1.940 ± 1.026 ng·h/mL であり、併用により単独投与時と比較して、本薬の未変化体 C_{max} は 2.37 倍、AUC は 2.65 倍高く、統計学的に有意な差が認められた。

② グレープフルーツジュース (GFJ) の影響 (5.3.3.4-4)

日本人健康成人男性 (20~32 歳、12 例) を対象に、本剤 2 mg を単独投与又は本剤 2 mg の投与 60 分前 (朝食前) 及び朝食後の投与時に GFJ 200 mL を摂取し、GFJ による本剤の薬物動態への影響が交叉比較試験により検討された。未変化体の C_{max} は GFJ 非摂取時で 0.222 ± 0.131 、摂取時で 0.394 ± 0.246 ng/mL、AUC は非摂取時で 1.728 ± 0.964 、摂取時で 3.168 ± 1.707 ng·h/mL であり、GFJ 摂取により非摂取時と比較して、本薬未変化体の C_{max} は 1.77 倍、AUC は 1.82 倍高く、統計学的に有意な差が認められた。

③ ケトコナゾールの影響 (5.3.3.4-6)

外国人健康成人男性 (27~43 歳、12 例) を対象に、本剤 2.5 mg 錠を食後にケトコナゾール 400 mg の非併用下又は併用下で投与し、ケトコナゾールによる本剤の薬物動態への影響が検討された。未変化体の C_{max} は非併用下で 324.3 ± 128.7 、併用下で 4215.0 ± 2052.1 ng/mL、AUC は非併用下で 3135.0 ± 1705.5 ng·h/mL、非併用下で 50142.0 ± 24473.5 ng·h/mL であり、ケトコナゾールとの併用により非併用時と比較して本薬未変化体の C_{max} は 13 倍、AUC は 16 倍高く、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$ 、ANOVA)。また t_{max} は約 1.7 倍³⁾ (2.71 ± 1.16 時間、 4.25 ± 0.89 時間) 遅延したが、 $t_{1/2}$ (20.86 ± 9.03 時間、 18.19 ± 5.50 時間) に変化は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 長期投与時の本剤の血漿中濃度と有効性・安全性について

機構は、継続長期試験 (5.3.5.2-8) において測定された血漿中濃度について、健康成人での反復投与試験 (5.3.3.1-5) での血漿中濃度と比較して説明し、長期投与時の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、継続長期試験においては、健康成人での最終製剤 PK 試験における反復投与時よりも低い血漿中未変化体濃度を示す症例が散見されたこと、その原因として、本剤の C_{max} 及び AUC は空腹時よりも食後投与でそれぞれ 2.68 ± 0.54 倍及び 2.69 ± 0.44 倍上昇することが明らかとなっているが、最終製剤 PK 試験は食後に、継続長期試験は食前又は食後に本剤を服用しており、食事による影響があったものと考えられるが、例数が少なく比較は困難であることを説明した。また申請者は、長期投与試験において得られた血漿中未変化体濃度データを用いて母集団解析を実施した結果、24 時間の推定 $AUC_{24,SS}$ は健康成人と患者で類似しており、個体間変動は大きいものの、投与量と血漿中未変化体濃度との関係に大きな違いはないと考えること、全般的に継続長期試験開始

³⁾ Steinijs's Approach で算出された値

時では、先行する長期投与試験開始時よりも精神症状が改善し、血漿中濃度測定時も効果が保たれていたこと、血漿中未変化体濃度が低かった症例についても良好な精神症状改善効果が維持されており、不安及び不眠症等の精神障害に分類される有害事象が発現したものの、継続長期試験の他の症例で発現した有害事象と大きな違いはなかったことから、有効性及び安全性の観点で大きな問題はないと考えられることを説明した。

機構は、長期投与試験（継続長期試験を含む）において測定された血漿中薬物濃度とそれよりも短い期間で実施された臨床試験において測定された血漿中薬物濃度を比較し、長期投与により本剤の薬物動態が変化する可能性並びに本剤の有効性及び安全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、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2）及び長期投与試験（1）（5.3.5.2-4）において、投与開始8週後、6ヶ月後、12ヶ月後の薬物動態測定例（同一用量、同一症例において t_{max} 付近（投与2時間後）で測定）のデータを提示し、個々の症例では若干の変動があったものの、長期投与により血漿中薬物濃度の変動に一定の傾向は認められなかったこと、また、ほとんどの症例について血漿中未変化体濃度が変動しても、全般改善度及びPANSSの合計はほぼ安定しており、いずれの症例についても投与期間を通じて重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

機構は、現時点で特に問題はないと考えるが、長期投与時の本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

（2）薬物動態に及ぼす内因的要因について

機構は、長期投与試験での母集団解析の結果から、本剤の薬物動態に年齢の影響が認められたことから、年齢により投与量を変更する必要性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の有効性について年齢別の PANSS 合計スコア変化量について検討したところ、高齢者（65歳以上）群で変化量が小さかったものの、高齢者は全体の1割未満であったことから明確な結論は得られなかったこと、最終全般改善度については大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、安全性についても高齢者と非高齢者で発現しやすい有害事象に若干の違いはあるものの、全体として大きな違いは認められなかったことを説明し、現段階で高齢者での用量調節の必要性はないと考えているが、添付文書の高齢者への投与の項で、高齢者では、少量（2 mg）から投与を開始するなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与することを注意喚起することを説明した。

機構は、本剤の薬物動態に影響を及ぼすその他の要因について考察するよう求めた。

申請者は、母集団解析の結果から、血清中トリグリセリドの影響が示されているが、これは食事の有無が影響していると考えられること、また、本剤は肝クリアランス型の薬物と考えられることから肝機能で分類して検討したところ、ALT（GPT）高値（45 IU/L以上）の症例（8例）においてもALT（GPT）45 IU/L未満の群と比較して本剤のCL/F及びVd/Fとも有意差はなかったが、高度の肝機能異常時には本剤の消失速度が低下する可能性は否定できないため、添付文書の慎重投与の項で肝障害のある患者を設定し注意喚起することを説明した。

機構は、現段階で大きな問題はないと考えるが、高齢者及び肝機能障害患者における本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査で検討が必要と考える。

(3) 薬物相互作用について

機構は、ケトコナゾールと本剤を併用投与した際に、未変化体の C_{max} 及びAUCは単独投与時より13倍及び16～17倍高値を示すことから、注意喚起レベルが妥当であるか説明し、他のCYP3A4阻害剤と併用した際の血漿中薬物濃度が上昇する可能性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ケトコナゾールは本邦では外用剤としてのみ承認されており、内服される可能性はないが、イトラコナゾール、サキナビル、リトナビルは臨床用量で経口投与された場合、強いCYP3A4阻害作用を有し、文献調査(Olkkola KT et al, *Clin Pharmacol Ther*, 55: 481-485, 1994, Palkama VJ et al, *Clin Pharmacol Ther*, 66: 33-39, 1999, Greenblatt DJ et al, *J Acquir Immune Defic Syndr*, 24: 129-136, 2000) から推測すると、これらの薬剤と本剤が併用された場合、本剤の血漿中未変化体濃度は単独投与時と比較して、それぞれ11倍、8倍及び8倍上昇する可能性が考えられること、また海外臨床試験(健康成人: 5.3.3.1-9)において、最高用量である50mg投与時には、有害事象として6/6例に傾眠、3/6例に無力症及び不眠、2/6例に運動過多、1/6例に神経過敏、筋緊張亢進、筋痛、起立性低血圧、低血圧、インフルエンザ様症状が発現しており、これらの症例での C_{max} は3.11～15.7 ng/mLで、日本人統合失調症患者(第II相試験: 5.3.5.2-3)での臨床用量投与時の血漿中未変化体濃度(4 mg/回: 0.75 ± 0.13 ng/mL, 12 mg/回: 2.07 ± 0.34 ng/mL)を考慮すると、本剤と強力なCYP3A4阻害剤を併用した際の安全性を十分に担保することはできず、強力なCYP3A4阻害剤(例: ケトコナゾール等のアゾール系抗真菌薬及びHIVプロテアーゼ阻害剤)との併用については「併用禁忌」として設定することを説明した。また、他のCYP3A4阻害剤との併用についても、「併用注意」の項で記載し注意喚起することを説明した。

機構は、市販後に本剤と併用が想定される薬剤との薬物相互作用について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の薬物動態を考慮した際に起こりうる相互作用として、CYP3A4を介したものの以外に、①P糖タンパクに代表される脳外への排出輸送系を介したものの、②肝への取り込み輸送系を介したものの(OATP-2の関与)及び③胆汁中への排泄輸送系を介したものが考えられるが、①については本剤の脳移行及び脳からの排泄が主に受動拡散によるものと考えられること(「3. 非臨床に関する資料(ii)薬物動態試験の概要の項」参照)、②については臨床試験において、本剤とOATP-2により輸送されるスタチン系の薬剤を併用した際、有害事象発現率は非併用例と差が認められず特に問題となる事象は認められていないこと、③については非臨床試験及び臨床試験で胆汁分泌阻害に起因すると考えられる毒性所見及び有害事象が認められていないことから、これらの系を介して相互作用が生じる可能性は低いと考える旨を説明した。

機構は、日本人において本剤と強力なCYP3A4阻害剤を併用した際に、本剤の血漿中濃度がどの程度上昇するかについては明らかではないが、海外臨床試験の結果等を踏まえると、強力なCYP3A4阻害剤を併用禁忌とすることは妥当なことと考える。また機構は、他のCYP3A4阻害剤併用時の安全性についても併用に際しては十分に注意する必要があると考えており、添付文書で十分な注意喚起を行う必要があるとともに、製造販売後調査等で検討を行い、得られた情報を適切に医療現場へ伝達する必要があると考える。その他の併用薬に関しては、現段階で特に問題はないと考えるが、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

日本人を対象とした前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1)、後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-2)、第Ⅲ相試験 2 試験 (5.3.5.1-1.1、5.3.5.1-2) 及び長期投与試験 3 試験 (5.3.5.2-4、5.3.5.2-5、5.3.5.2-6) の成績が提出された。さらに、安全性の参考資料として継続長期試験 (5.3.5.2-7) の成績が提出された。また、参考資料として外国人統合失調症患者 307 例を対象に、プラセボとハロペリドールを対照薬とした比較試験 (参考資料 5.3.5.1-3) の成績が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験及び臨床薬理試験

1) 第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-1: AD5423-101 試験<19■■年■月~19■■年■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 30 例 (単回投与 22 例 (延べ 45 例)、反復投与 8 例)) を対象に、本剤の単回及び反復経口投与による安全性及び体内薬物動態を検討するため、無作為化ハロペリドール (HAL) 対照単盲検試験 (本剤群の予備単回投与のみ非盲検) が実施された。

用法・用量は、単回投与において、本剤の反応を予備的に検討するために本剤 0.04、0.1mg を朝空腹時に単回経口投与 (1 群 3 例) した後に、単回投与として朝空腹時に Step 1 (本剤 0.25 mg、HAL 0.25mg)、Step 2 (本剤 0.5 mg、HAL 0.5 mg)、Step 3 (本剤 1 mg、HAL 1 mg)、Step 4 (本剤 2 mg、HAL 2 mg)、Step 5 (本剤 4 mg、HAL 3 mg) を順次投与すると設定された。また、反復投与として、本剤又は HAL 1 mg を朝空腹時に単回経口投与した後に、2 日間の間隔を空け、本剤 1 mg 又は HAL 1 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復投与すると設定された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。

総投与症例数 30 例 (延べ 53 例)、うち単回投与 22 例 (本剤群 18 例、HAL 群 4 例) (予備投与 0.04、0.1 mg 各 3 例、各 Step 8 例 (本剤群 6 例、HAL 群 2 例)、Step 1 と 3 及び Step 2 と 4 は同一症例、Step 5 は Step 1~4 の 7 例 (本剤群 6 例、HAL 群 1 例))、反復投与: 8 例 (本剤群 6 例、HAL 群 2 例) の全例が安全性解析対象であった。

単回投与時の有害事象 (随伴症状: 自覚症状及び他覚所見) は、22 例 (延べ 45 例) 全例で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった (なお、本試験では因果関係は収集されていない)。主な事象は下表のとおりであった。また、因果関係が否定できなかった臨床検査値異常は、好酸球増多 1 例 (本剤 4 mg 群) のみであったが、投与 7 日後の事後検査では回復傾向を示しており、臨床上問題ないと判断されている。

	本剤群							HAL 群				
	予備投与		単回投与					単回投与				
	0.04mg (n=3)	0.1mg (n=3)	0.25mg (n=6)	0.5mg (n=6)	1mg (n=6)	2mg (n=6)	4mg (n=6)	0.25mg (n=2)	0.5mg (n=2)	1mg (n=2)	2mg (n=2)	3mg (n=1)
傾眠	2	3	6	6	5	6	6	2	2	1	2	1
無力症	1	2	2	3	0	2	3	1	2	1	1	0
異常感	1	1	2	1	3	2	1	1	1	0	1	1
頭部不快感	0	0	2	1	2	2	0	0	0	0	1	0
頭痛	0	1	2	1	1	2	1	0	0	0	1	0
倦怠感	1	1	2	0	1	1	2	1	1	0	1	0
注意力障害	0	0	1	1	0	2	1	0	0	0	1	0
鼻閉	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

反復投与時の有害事象 (随伴症状: 自覚症状及び他覚所見) は本剤群及び HAL 群全例で認めら

れたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった主な事象は、傾眠（本剤群 5/6 例、HAL 群 2/2 例）、異常感（本剤群 4/6 例、HAL 群 1/2 例）、熱感（本剤群 3/6 例、HAL 群 0/2 例）、頭痛（本剤群 2/6 例、HAL 群 2/2 例）、ほてり（本剤群 2/6 例、HAL 群 0/2 例）であった。因果関係が否定できなかった臨床検査値異常は、AST (GOT) 上昇（本剤群 1/6 例、HAL 群 1/2 例）、ALT (GPT) 上昇（本剤群 1/6 例、2/2 例）であったが、追跡調査でいずれも回復していることが確認されている。

以上より申請者は、本剤の安全性に特に問題はなく、患者の身体的変化に十分注意を払えば、次相への移行は可能であると判断したことを説明した。

2) 最終製剤 PK 試験 (単回) (5.3.3.1-3: AD5423-111-18 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 50 例、各ステップ 10 例 (本剤群 8 例、プラセボ群 2 例)) を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg、6 mg、8 mg、10 mg、12 mg 又はプラセボを朝食前時に単回経口投与することと設定され、順次、安全性を確認後に 2 週間以上の間隔をあけて次の用量に移行すると設定された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。

総投与症例数 50 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 10 mg 群の 1 例を除く 49 例に認められた。死亡及び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かった有害事象は、本剤 4 mg 群 6/8 例、6 mg 群 6/8 例、8 mg 群 7/8 例、10 mg 群 7/8 例、12 mg 群 7/8 例、プラセボ群 5/10 例に認められ、主な事象は、傾眠 (本剤 4 mg 群 5 例、6 mg 群 6 例、8 mg 群 7 例、10 mg 群 7 例、12 mg 群 6 例、プラセボ群 3 例)、血中プロラクチン増加 (本剤 12 mg 群 2 例、プラセボ群 2 例) 等であった。

生理学的検査及び体重では、Step 1 のプラセボ群に中等度の心拍数の増加及び発熱、本剤 8 mg 群で軽度の血圧低下の各 1 例が認められたが、それ以外の異常変動は認められなかった。また、心電図検査で異常は認められなかった。

以上より申請者は、本剤最終製剤における本剤 4~12 mg の単回投与時の安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

3) 最終製剤 PK 試験 (反復) (5.3.3.1-5: AD5423-111-19 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の薬物動態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、本剤 2 mg 錠を 1 錠/回、1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与し、投与期間は 10 日間と設定された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)。

総投与症例数 10 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、10 例全例で認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、6/10 例に認められ、主な事象は、血中プロラクチン増加及び傾眠各 3 例、血中尿酸増加 2 例等であった。

生理学的検査 (血圧、脈拍、体温) 及び体重では異常変動は認められず、心電図検査でも異常は認められなかった。

以上より申請者は、本剤最終製剤 (2 mg) の 10 日間反復投与時の安全性には特に問題はないと考えることを説明した。

4) 食事の影響の検討試験 (5.3.3.4-1: AD5423-305-15 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数6例、延べ12例)を対象に、本剤の消化管吸収に及ぼす食事の影響を検討するために、2期2処置の非盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2mgを空腹時又は食後に1回経口投与と設定された(薬物動態は「(ii)臨床薬理」の項参照)。

総投与症例数12例全例が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、空腹時投与で16.7%(2/12例、頭痛1例、血中プロラクチン増加1例)、食後投与で8.3%(1/12例、くしゃみ・鼻漏1例)に認められたが、血中プロラクチン増加1例のみ因果関係が否定できておらず、全ての事象は処置を必要とせず試験期間中に回復が確認された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

以上から申請者は、本剤2mg投与時の安全性については、空腹時及び食後投与ともに特に問題はないと考えることを説明した。

5) 薬物相互作用試験(1)(5.3.3.4-3: AD5423-113-20 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数12例、1群6例)を対象に、エリスロマイシン(EM)が本剤の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討するため、2剤2期の無作為化非盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤単独群は水のみ1日4回7日間飲用後に本剤2mgを朝食後に投与、EM群はEM300mg/回を1日4回7日間投与(EM投与期)した後に本剤2mg及びEM300mgを朝食後に投与(本剤+EM期)すると設定され、各期の本剤のwash out期間は21日と設定された(薬物動態は「(ii)臨床薬理」の項参照)。

総投与症例数12例全例が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤単独期で91.7%(11/12例)、本剤+EM期で100%(12/12例)、EM投与期で91.7%(11/12例)に認められた。死亡及び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かった有害事象は、本剤+EM期で傾眠2例及びEM投与期で異常便1例が認められた。

生理学的検査(血圧、脈拍、体温)及び体重では異常変動は認められず、心電図検査においても異常は認められなかった。

以上から申請者は、本剤2mgとEM1200mg/日の併用で、重篤な有害事象は認められず、安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

6) 薬物相互作用(2)(5.3.3.4-4: AD5423-114-21 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

日本人健康成人男性(目標症例数12例、1群6例)を対象に、グレープフルーツジュース(GFJ)が本剤の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討するため、2剤2期の無作為化非盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤投与60分前に水200ml飲用し、朝食後に本剤2mg及び水200mlを投与、GFJ併用群は本剤投与60分前にGFJ200ml飲用し、朝食後に本剤2mg及びGFJ200mlを投与することと設定され、各期の本剤のwash out期間は14日と設定された(薬物動態は「(ii)臨床薬理」の項参照)。

総投与症例数12例全例が安全性解析対象であった。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は両群全例(本剤群12/12例、GFJ群12/12例)で認められ

たが、死亡及び重篤な有害事象は認めなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は傾眠のみで、本剤群及びGFJ群で各2例の計4例が認められた。

生理学的検査（血圧、脈拍、体温）及び体重では異常変動は認められず、心電図検査においても異常は認められなかった。

以上から申請者は、本剤2mgとGFJの併用で重篤な有害事象は認められず、安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

7) 生物学的同等性試験 (1) (5.3.1.2-1: AD5423-304-14 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数36例: 予試験6例（1群3例）、本試験30例（1群15例））を対象に、本剤2mg錠と本剤2%散の生物学的同等性を検討するため、2剤2期の無作為化非盲検交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2mg錠又は2%散100mgを空腹時に単回経口投与、休薬期間は1週間と設定された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。

総投与症例数36例（目標症例数: 予試験6例、本試験30例）のうち、本剤2mg錠群及び本剤2%散群各1例が脱落したため、35例（予試験6例、本試験29例）が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、予試験では本剤2mg錠群で33.3%（2/6例）、本剤2%散で50.0%（3/6例）に認められた。また、本試験では本剤2mg錠で17.2%（5/29例）、本剤2%散で27.6%（8/29例）に認められた。死亡及び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かった有害事象は、予試験では本剤2mg錠で33.3%（2/6例）、本剤2%散で33.3%（2/6例）であり、主な事象は倦怠感（本剤2mg錠1例、本剤2%散1例）等であった。本試験では本剤2mg錠で13.8%（4/29例）、本剤2%散で20.7%（6/29例）であり、主な事象は、好酸球百分率増加（本剤2mg錠2例、本剤2%散1例）、下痢（本剤2mg錠1例、本剤2%散1例）及び傾眠（本剤2mg錠1例、本剤2%散1例）等であった。

生理学的検査、心電図検査について異常変動は認められていない。

以上から申請者は、両製剤ともに安全性で特に問題はないと考えることを説明した。

8) 生物学的同等性試験 (2) (5.3.1.2-3: AD5423-307-16 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数30例）を対象に、本剤2mg錠と本剤2%散の生物学的同等性を検討するため、2剤2期の無作為化交叉比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤2mg錠又は2%散100mgを空腹時に単回経口投与、休薬期間は1週間と設定された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要」の項参照）。

総投与症例数30例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤2mg錠で23.3%（7/30例）、本剤2%散で20.0%（6/30例）に認められた。死亡及び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かった有害事象は本剤2mg錠で10.0%（3/30例）、本剤2%散で16.7%（5/30例）に認められ、主な事象は血中プロラクチン増加（本剤2mg錠1例、本剤2%散2例）等であった。

生理学的検査では軽度の発熱以外は認められず、心電図検査での異常は認められなかった。

以上から申請者は、両製剤ともに安全性に問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1: AD5423-201-2 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

ICD-10により統合失調症と診断された入院患者（目標症例数 80 例）を対象に、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、開始用量を本剤 2 mg/日（1 日 2 回、朝食及び夕食後に経口投与）とし、治験担当医師の判断により増減幅 2～4 mg/日で適宜増減可能（最大用量は 20 mg/日）、投与開始後 6 週間までに用量を決定し、以後 8 週目までは固定用量で投与すると設定された。なお、本試験では前治療抗精神病薬の wash out 期間は設定されていない。

総投与症例数 81 例のうち、服薬不良にて中止した不適格例 1 例を除く 80 例が有効性解析対象であり、症状悪化により服薬を 7 日未満で中止した 2 例を除く 78 例が安全性解析対象であった⁴⁾。本試験における投与完了例は 60/81 例（74.1%）であった。

有効性解析対象における本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、最高 1 日投与量 13.3 ± 6.0 mg/日、最終 1 日投与量 12.3 ± 6.2 mg/日（範囲 2～24 mg/日）であった。

主要評価項目である最終全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は、48.1%（38/79 例⁵⁾）であった。また、最終評価時におけるBPRS（Brief Psychiatric Rating Scale）の合計スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）及び 95%信頼区間は、-8.7 ± 14.7 及び [-11.9, -5.4] であった。

副作用⁶⁾は、70.5%（55/78 例）で認められたが、死亡及び重篤な副作用は認められなかった。主な事象は、不眠 20 例、アカシジア 19 例、振戦 12 例、流涎過多 11 例、構音障害及び傾眠各 10 例、便秘 9 例、易興奮性 7 例、筋骨格硬直、浮動性めまい、運動低下及び易刺激性各 6 例、血圧低下、食欲不振、ジストニー、鎮静及び不安各 5 例、倦怠感及び体位性めまい各 4 例等であった。

臨床検査値異常は、37.8%（28/74 例）で認められ、主な事象は、プロラクチン値上昇 17.5%（10/57 例）、脳波異常 8.0%（2/25 例）、ALT（GPT）上昇 6.8%（5/74 例）、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）上昇 5.6%（4/72 例）、トリグリセライド上昇 5.5%（4/73 例）、AST（GOT）上昇 5.4%（4/74 例）、プロラクチン低下 5.3%（3/57 例）等であった。なお、1 例が AST（GOT）及び ALT（GPT）上昇のために中止したが、その他の異常変動については、特に臨床的に問題はないと判断されている。

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と考えることを説明した。

2) 後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: AD5423-202-3 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

ICD-10により統合失調症と診断された入院患者（目標症例数 150 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、至適用量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、開始用量を本剤 4～8 mg/日（1 日 2 回、朝食及び夕食後に経口投与）とし、原則として全般改善度が「軽度改善」以下でかつ忍容性に問題がない場合に増量幅 4 mg/日で増量可能（最大用量は 24 mg/日）、投与開始後 6 週間までに用量を決定し、以後 8 週目までは固定用量で投与すると設定された（副作用発現や症状悪化に伴う投与量の増減は可とされている）。なお、本試験では前治療抗精神病薬の wash out 期間は設定されていない。

⁴⁾ 投与症例のうち安全性解析対象から除外されている 3 症例（不適格 1 例及び安全性解析対象除外 2 例）において、副作用は認められていない。

⁵⁾ 「判定不能」の 1 例を集計から除外している。

⁶⁾ 本試験では、有害事象及び臨床検査値異常は、本剤との因果関係（「関連あり」、「関連たぶんあり」、「関連たぶんなし」、「関連なし」、「判定不能」）のうち、「関連あり」、「関連たぶんあり」、「判定不能」と判定されたものを副作用とし、副作用のみが集計されている。

総投与症例数 149 例のうち、患者の申し出により服薬が 7 日未満で中止した 2 例を除く 147 例が解析対象と考えられるが、安全性については症状悪化により服薬が 7 日未満で中止した 1 例を除く 146 例⁷⁾が、また有効性については処置違反 6 例及び副作用により服薬が 7 日未満で中止した 1 例の計 7 例を除く 140 例が解析対象であった。本試験における投与完了例は 108/149 例 (72.5 %) であった。

有効性解析対象における本剤の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、最高 1 日投与量 15.4 ± 6.5 mg/日、最終 1 日投与量 14.6 ± 6.7 mg/日 (範囲 4~24 mg/日) であった。

主要評価項目である最終全般改善度の改善率 (「中等度改善」以上) は、48.6 % (68/140 例) であった。また、最終評価時の BPRS の合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差) 及び 95 %信頼区間は、それぞれ -7.3 ± 15.3 及び $[-9.9, -4.8]$ 、最終評価時の PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差) 及び 95 %信頼区間は、それぞれ -11.5 ± 24.2 及び $[-15.5, -7.4]$ であり、ともに投与前より減少した。

副作用⁸⁾ は、67.1 % (98/146 例) で認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な副作用として、投与開始 36 日目 (16 mg/日) に高度の向精神薬悪性症候群が 1 例 (39 歳、女性) に発現し、本剤投与の中止及び処置により消失しており、因果関係は否定されていない。その他の主な事象は、アカシジア 41 例、振戦 34 例、不眠 33 例、筋骨格硬直 21 例、易刺激性 18 例、倦怠感 16 例、流涎過多、傾眠及び不安各 15 例、食欲不振及び便秘各 14 例、無力症、構音障害及び易興奮性各 12 例、口渇 11 例、運動低下 10 例、月経障害 4/64 例、悪心及び浮動性めまい各 9 例、鎮静 8 例等であった。

臨床検査値異常は、51.0 % (73/143 例) で認められ、主な事象は、プロラクチン値上昇 27.7 % (31/112 例)、CPK 上昇 11.1 % (15/135 例)、ALT (GPT) 上昇 8.4 % (12/143 例)、LDH 上昇 6.3 % (9/143 例)、プロラクチン低下 6.3 % (7/112 例) 等であった。

以上より申請者は、本剤の至適用量を 8~24 mg/日と推測し抗精神病薬としての有効性及び安全性が示唆されたと考えることを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) ハロペリドール (HAL) を対照とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1: AD5423-301-5 試験<1997 年 3 月~2000 年 9 月>)

ICD-10 研究用診断基準 (DCR-10) により統合失調症と診断された患者 (目標症例数 220 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、HAL 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 8~24 mg/日 (開始用量 8 mg/日、増量幅 4 mg/日) 又は HAL 4~12 mg/日 (開始用量 4 mg/日、増量幅 2 mg/日) をダブルダミー法により 1 日 2 回、朝食及び夕食後に経口投与し、原則として全般改善度が「軽度改善」以下でかつ忍容性に問題がない場合に増量可能、投与

⁷⁾ 投与症例のうち、安全性解析対象から除外されている 3 症例 (解析対象除外 2 例及び安全性解析対象除外 1 例) において、副作用は認められていない。

⁸⁾ 本試験では、有害事象及び臨床検査値異常は、本剤との因果関係 (「関連あり」、「関連たぶんあり」、「関連たぶんなし」、「関連なし」、「判定不能」) のうち、「関連あり」、「関連たぶんあり」、「判定不能」と判定されたものを副作用とし、副作用のみが集計されている。

期間は 8 週間と設定された。なお、本試験では前治療抗精神病薬の wash out 期間は設定されていない。

総投与症例数 263 例（本剤群 129 例、HAL 群 134 例）のうち、原資料（診療録）が確認できず GCP 違反となった 2 例を除く 261 例（本剤群 129 例、HAL 群 132 例）が安全性解析対象及び有効性解析対象（FAS）であり、同意取得の不備 1 例、除外基準違反 8 例、服薬不遵守 1 例、併用薬違反 6 例及び服薬期間が 7 日未満 7 例の計 23 例を除く 238 例（本剤群 121 例、HAL 群 117 例）が有効性解析対象（PPS: Per Protocol Set）であった。本試験における投与完了例は、本剤群 98/129 例（76.0%）、HAL 群 95/134 例（70.9%）であった。

PPS における平均投与量及び最終評価時の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群 13.7 ± 4.1 及び 15.8 ± 6.1 mg/日、HAL 群 7.0 ± 2.1 及び 8.1 ± 2.9 mg/日であった。

主要評価項目である PPS における最終全般改善度の改善率（「中等度改善」以上）は、本剤群で 61.2%（74/121 例）、HAL 群で 51.3%（60/117 例）であり、改善率の差の両側 95%信頼区間 [-2.7%, 22.4%] の下限値が、事前に設定した非劣性マージン（ $\Delta=10\%$ ）の -10% を上回ったことから、本剤群の HAL 群に対する非劣性が検証された。

副次的評価項目である PANSS（合計スコア及び尺度別スコア）及び BPRS（合計スコア及びクラスター別スコア）の変化量は、下表のとおりであり、両群の変化量に統計学的に有意な差は認められなかった。

	本剤群	HAL 群	群間差と 95%信頼区間	p 値*
PANSS	N=114**	N=111**		
合計スコア	-10.0 ± 18.4	-7.8 ± 18.2	2.20 ± 2.44, [-2.61, 7.00]	0.215
陽性尺度	-1.9 ± 6.1	-1.9 ± 5.7	0.06 ± 0.79, [-1.49, 1.62]	0.818
陰性尺度	-3.4 ± 4.7	-2.2 ± 5.3	1.17 ± 0.66, [-0.14, 2.48]	0.025
総合精神病理評価尺度	-4.6 ± 9.5	-3.7 ± 9.3	0.96 ± 1.25, [-1.51, 3.43]	0.334
BPRS	N=121**	N=116**		
合計スコア	-7.0 ± 11.4	-5.1 ± 10.6	1.97 ± 1.43, [-0.84, 4.79]	0.187
不安-抑うつ	-1.9 ± 3.1	-1.0 ± 3.0	0.93 ± 0.40, [0.14, 1.71]	0.118
欲動性低下	-2.2 ± 2.5	-1.6 ± 2.7	0.66 ± 0.34, [-0.01, 1.33]	0.022
思考障害	-1.1 ± 3.1	-1.2 ± 3.4	-0.08 ± 0.42, [-0.92, 0.75]	0.801
興奮	-0.8 ± 2.7	-0.4 ± 2.7	0.43 ± 0.35, [-0.26, 1.12]	0.232
敵意-疑惑	-1.0 ± 2.7	-1.0 ± 2.3	0.03 ± 0.33, [-0.61, 0.68]	0.889

平均値 ± 標準偏差

*: Wilcoxon 順位和検定、

** 症例数については、有効性解析対象（PPS）のうち、PANSS については評価可能な投与後データのない 12 例（本剤群 7 例、HAL 群 5 例）及び評価可能な投与前データのない HAL 群 1 例、BPRS については評価可能な投与前データのない HAL 群 1 例を除外して評価している。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 93.0%（120/129 例）、HAL 群で 95.5%（126/132 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 3 例（血中ナトリウム減少 1 例、BUN 増加 1 例及び不安・易興奮性・不眠症・易刺激性 1 例）、HAL 群 4 例（自殺企図 2 例、運動緩慢・歩行異常・ジストニー・運動低下・筋骨格硬直 1 例及び向精神薬悪性症候群 1 例）が認められ、HAL 群の運動緩慢・歩行異常・ジストニー・運動低下・筋骨格硬直及び向精神薬悪性症候群各 1 例については因果関係が否定されていない。

錐体外路系の有害事象及び因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 56.6%（73/129 例）及び 52.7%（68/129 例）、HAL 群で 77.3%（102/132 例）及び 75.0%（99/132 例）であり、いずれも HAL 群と比較して本剤群で有意に低かった（それぞれ $p < 0.001$ Fisher's exact test）。

因果関係が否定できなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 82.2%（106/129

例)、HAL 群で 83.3 % (110/132 例) で認められ、主な事象は (本剤群での発現率が 5 %以上) 下表のとおりであった。

	本剤群 (N=129)	HAL 群 (N=132)
振戦	27.9 % (36 例)	43.9 % (58 例)
アカシジア	25.6 % (33 例)	40.9 % (54 例)
筋骨格硬直	19.4 % (25 例)	25.8 % (34 例)
流涎過多	17.8 % (23 例)	25.0 % (33 例)
運動緩慢	17.1 % (22 例)	31.1 % (41 例)
不眠症	17.1 % (22 例)	21.2 % (28 例)
歩行異常	15.5 % (20 例)	25.8 % (34 例)
運動低下	14.0 % (18 例)	17.4 % (23 例)
構音障害	14.0 % (18 例)	15.2 % (20 例)
不安	11.6 % (15 例)	12.1 % (16 例)
易刺激性	10.9 % (14 例)	12.9 % (17 例)
食欲不振	10.9 % (14 例)	9.8 % (13 例)
月経障害*	9.3 % (5/54 例)	3.7 % (2/54 例)
口渇	9.3 % (12 例)	9.8 % (13 例)
易興奮性	9.3 % (12 例)	9.1 % (12 例)
ジスキネジー	9.3 % (12 例)	6.8 % (9 例)
傾眠	8.5 % (11 例)	16.7 % (22 例)
便秘	8.5 % (11 例)	14.4 % (19 例)
ジストニー	7.8 % (10 例)	12.1 % (16 例)
血中プロラクチン増加	7.8 % (10 例)	12.9 % (17 例)
倦怠感	7.8 % (10 例)	12.1 % (16 例)
悪心	7.8 % (10 例)	5.3 % (7 例)
浮動性めまい	6.2 % (8 例)	5.3 % (7 例)
調節障害	5.4 % (7 例)	2.3 % (3 例)
嘔吐	5.4 % (7 例)	3.8 % (5 例)
体重減少	5.4 % (7 例)	6.1 % (8 例)

* 女性のみを母数として集計

以上より申請者は、本剤の HAL に対する非劣性が検証され、安全性にも特に問題はなく、本剤の錘体外路系有害事象の発現率は HAL よりも低いことが検証されたと考えることを説明した。

2) リスペリドン (RIS) を対照とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2: AD5423-308-17 試験<2003 年 8 月 ~2004 年 11 月>)

ICD-10 研究用診断基準 (DCR-10) により統合失調症と診断された患者 (目標症例数 300 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、RIS 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 8~24 mg/日 (開始用量 8 mg/日、増量幅 4 mg/日) 又は RIS 2~6 mg/日 (開始用量 2 mg/日、増量幅 1 mg/日) をダブルダミー法により 1 日 2 回、朝食及び夕食後に経口投与、投与開始前からの BPRS の合計スコア変化量が -5 以上の場合は増量し、投与期間は 8 週間と設定された (忍容性に問題がある場合は減量可)。なお、本試験では前治療抗精神病薬の wash out 期間は設定されていない。

総投与症例数 301 例 (本剤群 156 例、RIS 群 145 例) 全例が安全性解析対象であり、投与後の有効性データが全くない 1 例を除く 300 例 (本剤群 156 例、RIS 群 144 例) が有効性解析対象 (FAS) であった。本試験における投与完了例は、本剤群 110/156 例 (70.5 %)、RIS 群 108/145 例 (74.5 %) であった。

FAS における平均投与量及び最終評価時の投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、本剤群 13.4 ± 4.3 及び 16.3 ± 6.2 mg/日、RIS 群 3.3 ± 1.1 及び 4.0 ± 1.5 mg/日であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時の PANSS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)

は、本剤群で -11.05 ± 17.27 、RIS 群で -11.51 ± 17.38 であり、両群間差 (RIS 群-本剤群: 平均値 \pm 標準誤差) は -0.46 ± 2.00 で、両側 95 %信頼区間 $[-4.40, 3.48]$ の下限値が、事前に設定した非劣性マージン ($\Delta=7$) の-7を上回ったことから、本剤群の RIS 群に対する非劣性が検証された (投与群を因子とした分散分析)。

副次的評価項目である最終評価時の PANSS 尺度及び BPRS (合計スコア及びクラスター別スコア) の変化量は、下表のとおりであり、両群の変化量に統計学的に有意な差は認められなかった。

	本剤群	RIS 群	群間差と 95 %信頼区間	p 値*
PANSS 尺度	N=156	N=144		
陽性尺度	-2.5 ± 5.5	-3.1 ± 5.9	$-0.56 \pm 0.66, [-1.86, 0.73]$	0.984
陰性尺度	-3.4 ± 4.6	-3.0 ± 4.3	$0.43 \pm 0.51, [-0.58, 1.44]$	0.382
総合精神病理評価尺度	-5.1 ± 9.1	-5.5 ± 9.1	$-0.33 \pm 1.05, [-2.40, 1.74]$	0.960
BPRS	N=156	N=144		
合計スコア	-7.2 ± 11.0	-7.4 ± 11.2	$-0.21 \pm 1.28, [-2.74, 2.31]$	0.876
不安-抑うつ	-1.6 ± 3.2	-1.6 ± 3.6	$0.06 \pm 0.39, [-0.71, 0.83]$	0.891
欲動性低下	-2.2 ± 2.6	-2.0 ± 2.7	$0.23 \pm 0.30, [-0.37, 0.83]$	0.348
思考障害	-1.4 ± 3.2	-1.6 ± 3.3	$-0.15 \pm 0.38, [-0.89, 0.58]$	0.948
興奮	-1.0 ± 2.4	-1.1 ± 2.5	$-0.14 \pm 0.28, [-0.70, 0.43]$	0.444
敵意-疑惑	-1.0 ± 2.6	-1.2 ± 2.9	$-0.21 \pm 0.32, [-0.84, 0.41]$	0.821

平均値 \pm 標準偏差

*: Wilcoxon 順位和検定

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群で 98.1 % (153/156 例)、RIS 群で 98.6 % (143/145 例) で認められた。死亡例は RIS 群で自殺既遂 1 例 (男性、46 歳、投与開始 3 日目) が認められたが、因果関係は不明と判定されている。その他重篤な有害事象は、本剤群 3 例 (不眠症・被害妄想、自殺企図、企図的過量投与各 1 例)、RIS 群 1 例 (幻聴) が認められたが、いずれも投与中止と処置により消失しており、因果関係は否定されている。

錐体外路系の有害事象は、本剤群で 66.7 % (104/156 例)、RIS 群で 61.4 % (89/145 例) であり、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.40$ Fisher's exact test)。なお、全ての錐体外路系有害事象の因果関係は否定されていない。

因果関係が否定できなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群で 94.9 % (148/156 例)、RIS 群で 97.9 % (142/145 例) に認められ、主な事象は下表のとおりであった。

	本剤群 (N=156)	RIS 群 (N=145)
血中プロラクチン増加	45.5 % (71 例)	78.6 % (114 例)
運動緩慢	35.9 % (56 例)	37.9 % (55 例)
不眠症	35.3 % (55 例)	25.5 % (37 例)
振戦	30.8 % (48 例)	24.1 % (35 例)
アカシジア	28.8 % (45 例)	17.2 % (25 例)
流涎過多	19.9 % (31 例)	17.9 % (26 例)
歩行異常	17.3 % (27 例)	15.2 % (22 例)
倦怠感	15.4 % (24 例)	20.7 % (30 例)
筋骨格硬直	14.7 % (23 例)	13.1 % (19 例)
傾眠	14.7 % (23 例)	13.1 % (19 例)
口渇	11.5 % (18 例)	10.3 % (15 例)
構音障害	11.5 % (18 例)	8.3 % (12 例)
不安	10.9 % (17 例)	6.9 % (10 例)
血中 CPK 増加	10.9 % (17 例)	8.3 % (12 例)
運動低下	9.6 % (15 例)	13.8 % (20 例)
食欲不振	9.6 % (15 例)	10.3 % (15 例)
歩行困難	7.7 % (12 例)	11.7 % (17 例)
便秘	5.8 % (9 例)	11.7 % (17 例)

耐糖能関連の臨床検査（血糖値、HbA_{1c}、インスリン）のいずれかに異常が認められたのは、本剤群 5.1 % (8/156 例)、RIS群 6.3 % (9/144 例) であり、同程度であった。また、心電図検査において、QT又はQTc延長は本剤群 1.9 % (3/155 例)、RIS群 1.4 % (2/144 例) であったが、QTc (QTcB、QTcF) の変化量は本剤群で-0.0011~-0.0004 秒及びRIS群で 0.0001~0.0027 秒であり、両群ともにQT時間への影響は小さいと考えられている。

以上より申請者は、本剤の RIS に対する非劣性が検証され、安全性に特に問題はなく、本剤によるQT延長、耐糖能異常への影響も RIS と同程度であると考えられることを説明した。

(4) 長期投与試験

1) 長期投与試験 (1) (5.3.5.2-4: AD5423-203-4 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

後期第Ⅱ相試験で有効性（原則として後期第Ⅱ相試験での最終全般改善度が「中等度改善」以上）及び安全性が認められた患者を対象（目標症例数 50 例）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、原則として後期第Ⅱ相試験終了時の投与量を継続投与するが、24 mg/日を上限として治験担当医師の判断で適宜増減、投与期間は最大 1 年 2 ヶ月と設定された。

総投与症例数は 52 例（本試験への組み入れには後期第Ⅱ相試験での最終全般改善度が原則として「中等度改善」以上であることが規定されていたが、移行時に最終全般改善度が「軽度改善」以下であった 11 例（「軽度改善」が 10 例、「不変」が 1 例）が組み込まれている）全例が安全性解析対象であり、後期第Ⅱ相試験において有効性解析から除外した不適格例 1 例（服薬不良にて中止）を除外した 51 例が有効性解析対象であった。

本試験開始時（本剤投与開始 8 週後）、投与 28 週後及び 52 週後における有効性解析集団での最終全般改善度（「中等度改善」以上）、BPRS 及び PANSS の合計スコアは下表のとおりであった。

投与期間	後期第Ⅱ相試験開始時*	8 週後 (本試験開始時)	28 週後	52 週後	最終評価時
全般改善度が「中等度改善」以上の改善の割合	6.4 % (9/140 例)	76.0 % (38/50 例)	75.9 % (22/29 例)	70.6 % (12/17 例)	60.4 % (29/48 例)
BPRS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	49.2 ± 13.5	-16.8 ± 14.0 (50 例)	-17.4 ± 14.4 (36 例)	-19.8 ± 16.2 (17 例)	-14.9 ± 15.6 (48 例)
PANSS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	89.0 ± 22.6	-25.4 ± 22.2 (51 例)	-26.8 ± 25.7 (40 例)	-33.1 ± 28.5 (17 例)	-23.6 ± 27.2 (48 例)

投与期間は後期第Ⅱ相試験開始からの期間

* 後期第Ⅱ相試験の有効性解析対象 (140 例) で、本剤投与開始直前における全般改善度、BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコア

副作用（臨床検査値異常を含む）⁹⁾ は 65.4 % (34/52 例) で認められた。死亡例は認められなかったが、重篤な副作用として、不安・うつ病・易興奮性・不眠症・易刺激性、幻聴、パニック障害、直腸脱、言葉もれ各 1 例が認められ、不安・うつ病・易興奮性・不眠症・易刺激性 1 例は本剤との因果関係は判定不能と判定されたが、他 4 例の因果関係は否定されており、処置により軽快又は消失している。主な事象は、アカシジア 15 例、不眠症 13 例、振戦 8 例、流涎過多及び傾

⁹⁾ 本試験では、有害事象及び臨床検査値異常は、本剤との因果関係（「関連あり」、「関連たぶんあり」、「関連たぶんなし」、「関連なし」、「判定不能」）のうち、「関連あり」、「関連たぶんあり」、「判定不能」と判定されたものを副作用とし、副作用のみが集計されている。

眠各 7 例、便秘、口渇及び筋骨格硬直各 6 例、月経障害 2/19 例、血圧低下、構音障害及び易刺激性各 5 例、倦怠感及び易興奮性各 4 例、高プロラクチン血症、無力症、頭痛、運動低下、不安、排尿困難及び起立性低血圧各 3 例等であった。

心電図検査では本剤との因果関係が否定できなかった異常が 4.0 % (2/50 例)、体重の異常が 10.0 % (5/50 例) で発現したが、脳波異常は認められなかった。

以上から申請者は、本剤の至適用量を 8~24 mg/日と判定し、本剤を長期投与したときの有効性が示され、安全性上も特に問題はないと考えることを説明した。

2) 長期投与試験 (2) (5.3.5.2-5: AD5423-302-8 試験<1998 年 3 月~2000 年 9 月>)

ICD-10 研究用診断基準 (DCR-10) により統合失調症と診断された患者 (目標症例数: 26 週以上投与例を 50 例以上、52 週以上投与例を 25 例以上) を対象に、本剤の長期投与時における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、開始用量を本剤 8 mg/日 (高齢者は 4 mg/日)、増減幅 2~8 mg/日で治験担当医師の判断で適宜増減可能、最大用量は 24 mg/日と設定され、投与期間は 26~56 週間と設定された。前治療抗精神病薬がある場合は、HAL を上限 12 mg/日を併用可能とするが、原則として本剤投与 12 週間以内に HAL を中止すると設定された。

総投与症例数は 61 例で、全 61 例が有効性及び安全性解析対象であった。28 週投与完了例は 48 例、52 週投与完了例は 38 例であった。

有効性評価項目である最終全般改善度、BPRS 合計スコアおよび PANSS 合計スコアの変化量の推移は、以下のとおりであった。

	ベースライン*	28 週完了例	52~56 週完了例	最終評価時
全般改善度が「中等度改善」以上の改善の割合	24.6 % (15/61 例)	75.0 % (36/48 例)	86.8 % (33/38 例)	68.3 % (41/60 例)
BPRS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	37.9 ± 11.1 (61 例)	-8.2 ± 9.6 (45 例)	-9.7 ± 7.1 (32 例)	-5.7 ± 11.6 (61 例)
PANSS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	69.9 ± 22.5 (59 例)	-11.3 ± 17.5 (45 例)	-13.9 ± 13.1 (32 例)	-8.8 ± 19.0 (59 例)

* 本試験において本剤投与開始直前での全般改善度、BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコア

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 96.7 % (59/61 例) で認められた。このうち再発乳がんによる死亡 1 例が認められており、本剤投与開始時には再発及び転移は認められておらず、本剤との因果関係は否定されていない。重篤な有害事象は、易興奮性 1 例、妄想及び幻覚 3 例、貧血 1 例が認められたが、貧血以外は因果関係が否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は、72.1 % (44/61 例) で認められた。主な事象は、アカシジア 20 例、振戦 13 例、不眠症 11 例、傾眠及び口渇各 9 例、運動緩慢 8 例、流涎過多、ジスキネジー及びジストニー各 6 例、便秘、歩行異常、体重増加、浮動性めまい、不安及び易刺激性各 5 例、霧視、倦怠感、筋骨格硬直、体位性めまい、構音障害及び月経障害各 4 例等、臨床検査値では、血中プロラクチン増加 18 例、ALT (GPT) 上昇及び血中乳酸脱水素酵素増加各 3 例、CPK 上昇、トリグリセリド増加、赤血球数減少及び尿中タンパク陽性、ヘマトクリット減少各 2 例等であった。

DIEPSS (Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale) の最終評価時の合計スコア (平均値 ± 標準偏差) は 1.9 ± 1.9 で、最終評価時における合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差) は -0.7 ± 2.1

であった。

以上より申請者は、本剤の長期投与における有効性及び安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

3) 長期投与試験 (3) (5.3.5.2-6: AD5423-302-12 試験<1998年12月~2002年4月>)

ICD-10 研究用診断基準 (DCR-10) により統合失調症と診断された患者 (目標症例数: 26 週以上 250 例以上、52 週以上 100 例以上) を対象に、本剤の長期投与時における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、本剤群は開始用量を 8 mg/日 (高齢者は 4 mg/日)、増減幅 2~8 mg/日で治験担当医師の判断で適宜増減可能、最大用量は 24 mg/日と設定され、投与期間は 26~56 週間と設定された。RIS、フマル酸クエチアピン、塩酸ペロスピロン水和物、オランザピン以外の抗精神病薬は併用可と設定された。

総投与症例数は 321 例で、全例が有効性及び安全性解析対象であった。28 週投与完了例は 264 例、52 週投与完了例は 155 例であった。

有効性の主要評価項目である最終全般改善度、BPRS 合計スコア変化量及び PANSS 合計スコア変化量の推移は下表の通りである。

	ベースライン*	28 週完了例	52~56 週完了例	最終評価時
全般改善度が「中等度改善」以上の改善の割合	24.6% (79/318 例)	51.9% (137/264 例)	55.5% (86/155 例)	48.1% (153/318 例)
BPRS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	42.6 ± 13.4 (320 例)	-5.6 ± 8.8 (256 例)	-7.3 ± 9.1 (154 例)	-4.3 ± 10.1 (320 例)
PANSS 合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	79.4 ± 24.6 (315 例)	-8.1 ± 12.6 (255 例)	-11.4 ± 14.3 (154 例)	-6.4 ± 16.0 (315 例)

* 本試験において本剤投与開始直前での全般改善度、BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコア

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 96.9% (311/321 例) で認められた。死亡は自殺既遂 1 例 (57 歳、女性) が認められたが、自殺前に精神症状の悪化は認められなかったため、本剤との因果関係は否定されている。重篤な有害事象は 18 例 (妄想・幻覚 2 例、被害妄想、食欲不振・不安・無力症・うつ病・易刺激性・倦怠感、昏迷、異常感・消極的思考、不安・易刺激性・アカシジア、偶発的暴露 (誤飲)・無力症・歩行困難・傾眠・嘔吐、不眠症・易刺激性、昏睡、悪性新生物、妄想・幻覚・幻聴、幻聴・被害妄想、易興奮性・幻覚、不安・易興奮性・易刺激性、咯血、骨折・脳挫傷・外傷性頭蓋内出血、妄想・幻聴各 1 例) に認められ、昏迷、不安・易刺激性・アカシジアの 2 例を除き因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は 68.5% (220/321 例) で認められ、主な事象は、不眠症 55 例、アカシジア 54 例、振戦 51 例、便秘 41 例、傾眠 37 例、運動緩慢 31 例、口渇 30 例、易刺激性 29 例、倦怠感 27 例、流涎過多及び構音障害各 24 例、浮動性めまい、頭痛及び不安各 23 例、悪心 20 例、易興奮性 19 例、無力症 18 例、骨格筋硬直及びジスキネジー各 16 例等、臨床検査値では、血中プロラクチン上昇 64 例、体重増加 16 例、CPK 上昇 15 例、ALT (GPT) 上昇 11 例、血中トリグリセリド増加 9 例等であった。

DIEPSS の最終評価時の合計スコア (平均値 ± 標準偏差) は 2.1 ± 3.0 で、最終評価時における合計スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差) は -0.3 ± 1.7 であった。

以上より申請者は本剤の長期投与における有効性及び安全性に特に問題はないと考えることを

説明した。

4) 継続長期試験 (5.3.5.2-7: AD5423-302-13 試験<1999年12月~2006年3月 (データカットオフ日: 2006年3月31日))

長期投与試験 (2) (5.3.5.2-5) 及び長期投与試験 (3) (5.3.5.2-6) に参加し、治験責任医師又は治験分担医師により各試験終了後も本剤投与の継続が必要と判断された患者を対象に、本剤の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。なお、本試験は現在も継続中である。

用量・用法は、先行する長期投与試験終了時の投与量から開始し、治験担当医師の判断で4~24 mg/日の範囲で適宜増減可能と設定された。

総投与症例数は21例であり、全例が安全性解析対象であった。なお、2006年3月31日現在、11例が本治験を中止し、10例が投与継続中である。また、有効性の評価結果については、提出されておらず、安全性の結果のみ提出されている。継続長期試験における投与日数 (中央値, 最小~最大) は、1446, 57~2284日であった。

有害事象 (臨床検査値の異常を含む) は100% (21/21例) で認められた。死亡例として、企図的過量投与1例 (男性、34歳) が認められたが、本剤との因果関係は関連不明と判定されている。その他の重篤な有害事象は、HIV感染・発熱・虫垂炎・アメーバ赤痢・企図的過量投与、幻聴・妄想、横紋筋融解・AST (GOT) 増加・ALT (GPT) 増加・血中乳酸脱水素酵素増加・血中CPK増加・血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少・ヘマトクリット減少・赤血球数減少・貧血、うつ病・幻聴・痔瘻及び精神症状 (孤独感・疎外感) 各1例であり、データカットオフ以降20██年██月██日までに幻覚・妄想1例が新たに認められているが、全例で因果関係は否定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は90.5% (19/21例) で認められ、主な事象は、アカシジア及び傾眠10例、血中プロラクチン増加9例、口渇、体位性めまい及び倦怠感各8例、便秘7例、月経障害及び浮動性めまい各6例、霧視及び振戦各5例、食欲亢進4例等であった。

以上から申請者は、現時点で本剤を長期に継続投与した場合に、特に安全性上問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 病相時期及び陽性症状に対する本剤の有効性等について

機構は、2つの国内第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) に組入れられた患者は、罹病期間が5年以上で慢性経過をたどり、PANSS 構成尺度は陰性優位症例の組入れが多かったことから、試験開始時の病態像で層別した結果を提示し、本剤の有効性に与える影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、試験開始時の病態像で、「幻覚・妄想が前景に出ている場合」、「妄想が前景に出ている場合」及び「自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅰ (新鮮な破瓜型など)」を「急性期」と定義し、これ以外の「自発性欠如、感情鈍麻が前景にある場合Ⅱ (慢性経過、症状固定のもの)」、「神経症様状態が前景に出ている場合」、「うつ状態が前景に出ている場合」及び「その他」を「急性期以外」と定義して集計したこと、その結果、病相時期ごとのPANSS 合計スコア及び最終評価時PANSS 合計スコア変化量並びに病相時期ごとの有害事象発現状況は下表のとおりであり、試験開始時のPANSS 合計スコアは80~90の範囲であり、急性期で高い傾向が認められたこと、最終評価時のPANSS 合計スコアの変化量は、本剤群、HAL 群及びRIS 群ともに「急性期以外」より「急

性期」の患者で大きかったこと、また、安全性については、いずれの群でも有害事象発現率、重篤な有害事象発現率及び投与中止率は病相時期に関わらずほぼ同じであったことを説明した。

表 第Ⅲ相試験での病相時期ごとの試験開始時の PANSS 合計スコア及び病相時期ごとの最終評価時の PANSS 合計スコア変化量

	第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1)				第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2)			
	本剤群		HAL 群		本剤群		RIS 群	
	急性期 (n=36)	急性期以外 (n=78)	急性期 (n=36)	急性期以外 (n=75)	急性期 (n=61)	急性期以外 (n=95)	急性期 (n=67)	急性期以外 (n=77)
PANSS 合計スコア	84.3 ± 19.3	80.2 ± 22.2	87.1 ± 23.9	80.2 ± 20.2	88.3 ± 15.0	86.4 ± 14.6	90.4 ± 14.9	83.5 ± 14.9
PANSS 合計スコア変化量 平均値 ± 標準偏差	-17.1 ± 18.9	-6.7 ± 17.3	-12.8 ± 21.7	-5.4 ± 15.8	-14.5 ± 18.3	-8.9 ± 16.3	-16.0 ± 20.3	-7.6 ± 13.3

表 第Ⅲ相試験の病相時期ごとの有害事象発現状況と投与中止率

	第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1)				第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2)			
	本剤群		HAL 群		本剤群		RIS 群	
	急性期 (n=43)	急性期以外 (n=86)	急性期 (n=44)	急性期以外 (n=88)	急性期 (n=61)	急性期以外 (n=95)	急性期 (n=67)	急性期以外 (n=78)
有害事象発現例数	40	80	42	84	60	93	67	76
有害事象発現率 (%)	93.0	93.0	95.5	95.5	98.4	97.9	100.0	97.4
重篤な有害事象発現例数	2	1	1	3	0	3	1	1
重篤な有害事象発現率 (%)	4.7	1.2	2.3	3.4	0.0	3.2	1.5	1.3
投与中止例数	13	18	15	24	20	26	15	22
投与中止率 (%)	30.2	20.9	34.1	27.3	32.8	27.4	22.4	28.2

機構は、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) の PANSS 陽性尺度変化量がともに小さいため、臨床的に陽性症状の改善効果が検証できたと言えるかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) の PANSS 陽性尺度変化量は下表のとおりであり、第Ⅲ相試験における本剤群の変化量とその 95 %信頼区間は、HAL 対照試験 (5.3.5.1-1.1) で-1.9 [-3.1, -0.8]、RIS 対照試験 (5.3.5.1-2) で-2.5 [-3.4, -1.6] であり、本剤での PANSS 陽性尺度スコア変化量の 95 %信頼区間の上限が 0 を下回っていたことから、本剤投与により改善は認められていると考えられること、第Ⅲ相試験における本剤群と対照薬群 (HAL 又は RIS) の変化量が同程度であったことから、本剤の陽性症状に対する改善効果は示されているものと考えられることを説明した。

表 第Ⅲ相試験の PANSS 陽性尺度スコア変化量

	薬剤群	n	PANSS 陽性尺度スコア平均値		PANSS 陽性尺度スコア変化量 (最終評価時-試験開始時)			検定
			試験開始前	最終評価時	平均値 ± 標準偏差	95% 信頼区間	群内比較 ^{#1}	
第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1)	本剤	114	16.3	14.3	-1.9 ± 6.1	[-3.1, -0.8]	p<0.001	p=0.818
	HAL	111	17.2	15.3	-1.9 ± 5.7	[-2.9, -0.8]	p<0.001	
第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2)	本剤	156	18.8	16.3	-2.5 ± 5.5	[-3.4, -1.6]	p<0.001	p=0.984
	RIS	144	19.0	15.9	-3.1 ± 5.9	[-4.0, -2.1]	p<0.001	

#1 Wilcoxon 符号付き順位和検定 #2 Wilcoxon 順位和検定

機構は、層別した集団での症例数が限られており、明確に結論付けることは困難であり、本試験結果から急性期や陽性症状に対する本剤の改善効果が検証されたとは言えないが、本剤を承認する上で、現時点においては特に大きな問題はないと考える。また当該事項については、引き続いて製造販売後調査において検討することが必要と考える。

(2) 非劣性試験デザインの妥当性について

機構は、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) での対照薬 (HAL 及び RIS)

について、臨床試験で投与された用量と臨床現場で実際に用いられている用量との乖離の有無について説明し、第Ⅲ相試験で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説明するよう申請者に求めた。

申請者は、HAL 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1) で最終評価時における HAL の投与量は 8.1 ± 2.9 mg/日 (平均値 \pm 標準偏差) であったが、国内での HAL 使用量は 9.0 mg/日と報告されていること (IMS 2006 国内市場調査)、米国のエキスパートコンセンサスガイドライン (大野裕監訳、エキスパートコンセンサスガイドラインシリーズ-精神病性障害 薬物治療の最適化, アルタ出版, 2004) では、HAL の維持用量として、初回エピソード患者には 1.5~10.5 mg/日、複数エピソード患者には 6.0~13.5 mg/日が推奨されていること、統合失調症患者での HAL の適切な投与量は 8~12 mg/日と考えられるとの報告 (角田健一ら, *臨床精神薬理*, 8: 1185-1190, 2005) があること、非定型抗精神病薬の国内臨床試験ではほとんどが HAL の上限を 12 mg/日と設定していること (村崎光邦ら, *臨床評価*, 21: 221-259, 1993、村崎光邦ら, *臨床評価*, 24: 159-205, 1997、Ishigooka J et al, *Psychiatry Clin Neurosci*, 55: 403-414, 2001、石郷岡純ら, *臨床精神薬理*, 9: 295-329, 2006) 等を述べ、本試験で HAL の最高用量を 12 mg/日と設定したことは妥当であると考えることを説明した。また申請者は、RIS 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) で、最終評価時における RIS の投与量は 4.0 ± 1.5 mg/日 (平均値 \pm 標準偏差) であったが、国内における RIS 使用量は 4.8 mg/日と報告されていること (IMS 2006 国内市場調査)、米国のガイドライン (大野裕監訳、エキスパートコンセンサスガイドラインシリーズ-精神病性障害 薬物治療の最適化, アルタ出版, 2004) では、RIS の推奨維持用量として初回エピソード患者には 2.0~4.5 mg/日、複数エピソード患者には 3.5~5.5mg/日が推奨されていることから、本試験で RIS の最高用量を 6 mg/日と設定したことは妥当であると考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、HAL 及び RIS ともに最高用量の設定は妥当であり、本試験結果を臨床現場へ一般化することに問題はないと考えることを説明した。

機構は、RIS 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) での PANSS 合計スコア変化量の非劣性マージン ($\Delta=7$) の設定根拠を説明するとともに、この許容値に無効同等域が含まれている可能性について、申請者に考察を求めた。

申請者は、RIS の海外臨床試験 (Marder SR et al, *J Clin Psychiatry*, 58: 538-546, 1997) 成績でプラセボの投与前後の PANSS 合計スコア変化量は 3.8 であったこと及び RIS の国内臨床試験 (藤井康男ら, *臨床精神医学*, 22: 101-116, 1993) 成績で、RIS の PANSS 合計変化量が -10.1 であったことより、CPMP/EWG/2158/99 を参考に、国内で統合失調症患者を対象とした本剤又は RIS とプラセボとの比較試験は実施されていないものの、RIS とプラセボの PANSS 合計スコア変化量の差を 13.9 と見積もり、その約 1/2 である 7 を非劣性マージンと設定したことを説明した。また申請者は、新規抗精神病薬の非劣性限界値としてのエフェクトサイズ 0.30~0.35 を提案している報告 (Fleischhacker WW et al, *Arch Gen Psychiatry*, 60: 458-464, 2003) に基づくと、RIS 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) の計画立案時に仮定した RIS による PANSS 合計スコア変化量の標準偏差 (20) から、非劣性マージンは 7.0~6.0 となり、設定した非劣性マージン ($\Delta=7$) は妥当と考えられるが、実際に得られた RIS 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) の結果 (RIS による PANSS 合計スコア変化量の標準偏差 17.3) からは、非劣性マージンは 6.1~5.2 と算出され、設定した非劣性マージン ($\Delta=7$) が無効同等域を含んでいる可能性は否定できないこと等を説明した。

機構は、第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1 及び 5.3.5.1-2) での対照薬 (HAL 及び RIS) の最高用量の設定

には特に大きな問題はないと考える。また機構は、RIS 対照試験 (5.3.5.1-2) で設定された非劣性マージンについて十分な根拠があるとは言えず、無効同等域が含まれている可能性は否定できないと考えるが、本剤の検証試験が開始された当時の状況を考慮すると、今回の試験結果について特に大きな問題はなく、RIS と同程度の有効性は示されているものと判断する。しかしながら、現在では当該疾患分野においてもプラセボ対照試験が実施されるようになっており、今後は、プラセボ対照試験の成績も含めて評価すべきであり、今後の開発においては留意すべきと考える。

(3) 前治療や開始時の PANSS スコアが本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、2つの第Ⅲ相試験 (HAL 対照:5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) について、各試験における前治療薬の種類、用量、PANSS 等の情報を示し、前治療薬による影響及び wash out 期間を設定せずに試験を実施したことによる影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、前治療抗精神病薬は投与 6 日前から使用したものを集計対象としたとき、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) の開始直前の治療状況は下表のとおりであり、PANSS 合計スコアの変化量は、前治療抗精神病薬あり群よりも前治療抗精神病薬なし群で大きかったこと、前治療抗精神病薬の種類別では非定型抗精神病薬のみの場合に変化量が最も大きかったこと、前治療抗精神病薬 1 日用量別では一定の傾向が認められなかったこと、試験開始時の PANSS 合計スコアが 100 以上では 100 未満より変化量が大きかったことを説明した。その上で申請者は、これらの傾向は本剤群でも対照薬 (HAL 及び RIS) でも同様であったこと、BPRS 合計スコアでも同様の推移を示したことを併せて説明した。

表 第Ⅲ相試験における最終評価時の患者背景別 PANSS 合計スコア変化量

		第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1)						第Ⅲ相試験 (RIS 対照: 5.3.5.1-2)					
		本剤群			HAL 群			本剤群			RIS 群		
		n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD	n	平均値	SD
前治療 抗精神病薬の 種類	非定型のみ	13	-13.9	15.9	12	-8.3	10.7	76	-12.3	17.3	71	-10.6	15.2
	定型のみ	79	-8.3	18.4	73	-5.8	17.8	42	-7.3	17.6	37	-9.0	15.7
	非定型+定型	9	-1.8	10.3	17	-2.9	15.4	25	-6.4	12.2	22	-10.3	22.1
	なし	13	-21.9	20.4	9	-32.3	17.8	13	-25.2	17.2	14	-24.7	20.0
前治療 抗精神病薬の 1 日用量 (HAL 換算)	≤4mg	28	-9.5	18.5	18	-5.1	18.8	36	-8.2	16.3	38	-14.6	19.5
	5 ≤ ≤8mg	35	-9.3	19.9	32	-6.6	14.1	56	-13.1	16.5	49	-9.3	14.2
	9 ≤ ≤12mg	18	-5.8	11.4	28	-5.9	21.0	22	-8.5	12.8	29	-6.4	18.5
	12mg<	20	-7.8	17.8	24	-4.5	12.9	29	-6.3	19.8	14	-8.2	8.1
	なし	13	-21.9	20.4	9	-32.3	17.8	13	-25.2	17.2	14	-24.7	20.0
試験開始時の PANSS 合計ス コア	≤59	19	-2.3	17.5	16	-0.4	6.4	0	-	-	0	-	-
	60 ≤ ≤79	34	-7.6	15.2	38	-5.7	13.8	56	-10.9	13.4	53	-10.5	11.6
	80 ≤ ≤99	36	-9.9	17.5	33	-6.1	22.0	64	-8.6	17.7	59	-9.5	18.5
	100 ≤ ≤120	22	-16.1	19.9	20	-18.8	21.6	36	-15.7	20.9	32	-16.8	22.0
	121 ≤	3	-41.3	20.7	4	-16.5	13.7	0	-	-	0	-	-

SD: 標準偏差

また申請者は、wash out 期間を設定した場合には、精神症状は悪化し、試験開始時の PANSS 合計スコアが上昇すると考えられるが、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) では wash out 期間を設定しなかったことによる影響は、本剤及び対照薬 (HAL 及び RIS) の両群に等しく影響すると考えられ、群間比較を行う上での影響は小さく本剤の有効性を評価する上で大きな問題はないと考えることを併せて説明した。

機構は、前治療薬や投与前の PANSS スコアについては、両試験とも本剤群と対照群で同様の傾向が認められており、特に評価する上で大きな問題はないと考えるが、wash out 期間を設定しなかったことについては適切ではなく、今後の開発においては留意すべきと考える。

(4) 用法・用量について

機構は本剤の維持用量を 8~16 mg/日とすることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、2つの第Ⅲ相試験（HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2）での最終投与量ごとの用量別全般改善度は下表のとおりであり、全般改善度は本剤 16 mg/日まで増大する傾向にあるが、20mg/日以上に増量しても改善度が大きく増大することはなく、本剤の維持用量を 8~16 mg/日と設定することが妥当と考えることを説明した。なお申請者は、全般改善度の他、BPRS についても経時推移を評価していたが、全般改善度の場合と同様に本剤 16 mg/日までの改善効果が高かったことを併せて説明した。

表 最終用量ごとの用量別全般改善度（第Ⅲ相試験）

試験名	最終用量	評価時用量														
		8 mg/日			12 mg/日			16 mg/日			20 mg/日			24 mg/日		
		n	改善例	%	n	改善例	%	n	改善例	%	n	改善例	%	n	改善例	%
第Ⅲ相試験 合計	8 mg/日	42	25	59.5												
	12 mg/日	57	21	36.8	63	30	47.6									
	16 mg/日	49	15	30.6	51	21	41.2	54	38	70.4						
	20 mg/日	29	9	31.0	30	11	36.7	32	16	50.0	35	21	60.0			
	24 mg/日	71	14	19.7	69	19	27.5	76	26	34.2	68	24	35.3	82	37	45.1
第Ⅲ相試験 (HAL 対照) 5.3.5.1-1.1	8 mg/日	20	12	60.0												
	12 mg/日	27	9	33.3	31	17	54.8									
	16 mg/日	18	8	44.4	19	11	57.9	21	16	76.2						
	20 mg/日	8	2	25.0	9	2	22.2	11	7	63.6	13	8	61.5			
	24 mg/日	29	4	13.8	27	5	18.5	32	12	37.5	26	11	42.3	35	18	51.4
第Ⅲ相試験 (RIS 対照) 5.3.5.1-2	8 mg/日	22	13	59.1												
	12 mg/日	30	12	40.0	32	13	40.6									
	16 mg/日	31	7	22.6	32	10	31.3	33	22	66.7						
	20 mg/日	21	7	33.3	21	9	42.9	21	9	42.9	22	13	59.1			
	24 mg/日	42	10	23.8	42	14	33.3	44	14	31.8	42	13	31.0	47	19	40.4

全般改善度の「著明改善」+「中等度改善」を改善として集計。
評価時用量の集計は、個々の症例での当該用量の最も遅い時期のデータを使用（減量した症例については以降のデータは集計に含まれていない）

機構は、最終評価時の本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差）が、第Ⅲ相試験（HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2）では、それぞれ 15.8 ± 6.1 mg/日及び 16.3 ± 6.2 mg/日であり、長期投与試験（2）及び（3）（5.3.5.2-5 及び 5.3.5.2-6）では、それぞれ 12.8 ± 6.1 mg/日及び 13.0 ± 6.7 mg/日であったことから、第Ⅲ相試験で高い 1 日用量となった理由について、申請者に考察を求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験（HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2）では忍容性に問題がない限り、全般改善度が「軽度改善」以下（5.3.5.1-1.1: HAL 対照試験）又は BPRS 合計スコア変化量が「-5 以上」であれば増量する規定となっていたが、長期投与試験（2）及び（3）（5.3.5.2-5 及び 5.3.5.2-6）では、症状の変化に応じ適宜増減するという規定となっていたため、第Ⅲ相試験では症状改善が不十分な場合に確実に増量され、用量が高くなったと考えられることを説明した。また申請者は、第Ⅲ相試験では抗精神病薬の併用を禁止しているのに対し、長期投与試験では併用可としていたことから、抗精神病薬の併用による影響を検討したが、長期投与試験における本剤の最終時投与量は併用した抗精神病薬の用量に関係なく約 13.0 mg/日であり、抗精神病薬を併用しなかった場合でも 12.3 mg/日と大きな違いは認められなかったことから、抗精神病薬の併用による影響はなかったと考えることを併せて説明した。

機構は、国内第Ⅲ相試験では8～24 mg/日の用量範囲で実施され本剤の有効性及び安全性が確認されており、実施した時期等を考慮すると、維持用量を8～16 mg/日、最高用量 24 mg/日と設定することについて特に大きな問題はないと考える。

(5) 本剤による錐体外路系の有害事象について

機構は、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) における抗パーキンソン剤の併用状況を考慮して、本剤による錐体外路系の有害事象が発現するリスクについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、錐体外路系の有害事象発現率はHAL対照第Ⅲ相試験(5.3.5.1-1.1)では、HAL群で77.3% (102/132例)、本剤群で56.6% (73/129例)と本剤群で有意に低く ($p<0.001$ Fisher's exact test)、治験薬投与後に抗パーキンソン剤を併用していた割合も本剤群で低かった¹⁰⁾ ことを説明した。また申請者は、RIS対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) における錐体外路系の有害事象発現率は本剤群で66.7% (104/156例)、RIS群で61.4% (89/145例)とほぼ同等であったこと ($p=0.400$ Fisher's exact test)、治験薬投与後に抗パーキンソン剤を併用していた割合は、本剤群で多かった¹¹⁾ が、両群で認められた有害事象の程度はほぼ同様であったこと、有害事象発現率は両群ともに抗パーキンソン剤併用ありの場合に高く、両群間に差は認められなかったこと、DIEPSSの概括重症度の推移においても大きな差異は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、非定型抗精神病薬では定形抗精神病薬と比較して錐体外路系の有害事象発現率が低いとの報告 (諸川由美代, *臨床精神薬理*, 5: 1391-1404, 2002, Leucht S et al, *Schizophr Res*, 35: 51-68, 1999)、錐体外路系有害事象の発現リスクはRIS>オランザピン>クエチアピンであるとの報告 (工藤喬ら, *臨床精神薬理*, 5: 155-165, 2002, Seeman P et al, *Mol Psychiatry*, 3: 123-134, 1998) 等を踏まえると、本剤の錐体外路系症状発現のリスクはHALよりも低く、RISとほぼ同程度か又はやや高いと考えられることを説明した。

機構は、錐体外路系の有害事象の発現に十分な注意が必要であると考えており、製造販売後調査において十分に検討する必要があると考える。

(6) 本剤の体重増加及び耐糖能への影響について

機構は、本剤の体重増加への影響を他の非定型抗精神病薬と比較して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、体重増加の有害事象発現率は、HAL 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1.1) では、本剤群で2.3% (3/129例)、HAL 群で0% (0/132例)であり統計学的な有意差は認められなかったこと ($p=0.119$ Fisher's exact test)、RIS 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) では、本剤0.6% (1/156例)、RIS 群4.8% (7/145例)であり、RIS 群と比較して本剤群で有意に少なかった ($p=0.031$ Fisher's exact test) こと、国内長期投与試験 (2) 及び (3) (5.3.5.2-5 及び 5.3.5.2-6) を統合した結果では、体重増加は7.3% (28/382例)で認められたが、全集団における推移では下表のとおりであり、長期投与時においても体重

¹⁰⁾ HAL対照試験

治験薬投与前に抗パーキンソン剤を併用し、治験薬投与後に抗パーキンソン剤の併用が不要又は中止可能と判定された症例の割合: HAL 群 21.3% (23/108例)、本剤群 55.1% (54/98例)、治験薬投与開始前に抗パーキンソン剤を併用しておらず、治験薬投与開始後にも抗パーキンソン剤の併用が不要であった症例の割合: HAL 群 45.8% (11/24例)、本剤群 64.5% (20/31例)

¹¹⁾ RIS対照試験

治験薬投与開始8週後における抗パーキンソン剤併用の割合: RIS 群 20.2% (22/109例)、本剤群 34.8% (39/112例)

変動はほとんど認められていないことから、本剤による体重増加のリスクは高くないと考えていることを説明した。

表 第Ⅲ相試験及び長期投与試験における体重の推移

	n	投与前		投与後		変動		
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
第Ⅲ相試験 (HAL 対照)	本剤群	115	61.97	12.96	60.92	12.67	-1.06	2.68
	HAL	116	61.35	13.67	60.52	13.34	-0.83	2.61
第Ⅲ相試験 (RIS 対照)	本剤群	155	61.49	12.77	60.35	12.72	-1.15	2.38
	RIS	144	61.15	12.94	61.00	13.19	-0.15	2.77
長期試験 (2) 及び (3)	401	61.79	12.79	62.00	12.80	0.20	4.72	

機構は、本剤の耐糖能異常への影響を他の非定型抗精神病薬と比較して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2)、長期投与試験 (2) 及び (3) (5.3.5.2-5、5.3.5.2-6) の成績を統合した結果、本剤投与群での耐糖能異常に関連する有害事象として、血糖増加 4 例、血中インスリン増加 5 例、尿糖陽性 14 例が認められたこと、このうち血糖増加 2/4 例、血中インスリン増加 0/5 例、尿糖陽性 7/14 例では本剤投与前より糖尿病を合併していたが、発現した耐糖能異常に関連する有害事象のほとんどは軽度～中等度であり、糖尿病性昏睡や糖尿病性ケトアシドーシス等の重篤な有害事象の発現はなかったことを説明した。また申請者は、RIS 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) では耐糖能 (血糖、HbA1c 及びインスリン値) について検討しており臨床検査値の推移は下表のとおりで、大きな変動は認められておらず、本剤群でのこれらの検査項目に関連する有害事象発現率は RIS 群と同程度であったことを説明した。

表 RIS 対照第Ⅲ相試験における耐糖能に関する臨床検査値の推移

項目 (単位)	測定時期	本剤群				RIS 群			
		n	平均値	標準偏差	検定 ^{#1}	n	平均値	標準偏差	検定 ^{#1}
血糖 (mg/dL)	投与前	154	89.6	10.6	-	141	88.6	10.6	-
	2 週後	137	90.1	13.8	0.800	119	90.6	11.7	0.094
	4 週後	116	88.5	9.4	0.096	110	89.6	11.2	0.368
	8 週後	101	88.2	11.2	0.108	105	88.9	10.3	0.654
	最終評価時	140	89.5	14.7	0.500	134	89.4	10.6	0.379
HbA1c (%)	投与前	156	4.81	0.41	-	144	4.83	0.43	-
	2 週後	143	4.81	0.46	0.641	127	4.86	0.41	0.351
	4 週後	123	4.80	0.45	0.708	116	4.86	0.42	0.760
	8 週後	109	4.81	0.40	0.678	108	4.90	0.41	0.740
	最終評価時	154	4.82	0.43	0.509	144	4.85	0.41	0.327
インスリン (μU/mL)	投与前	151	7.90	6.55	-	139	7.50	6.02	-
	2 週後	135	7.88	5.23	0.550	119	7.84	6.05	0.148
	4 週後	111	7.41	5.59	0.951	107	7.73	13.20	0.661
	8 週後	98	7.72	7.00	0.679	102	7.22	10.21	0.184
	最終評価時	136	8.01	6.91	0.689	130	7.57	9.43	0.279

#1: Wilcoxon 符号付順位和検定

機構は、本剤については耐糖能異常に関する警告での注意喚起が必要ないと判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、オランザピンと直接比較した試験を実施していないことから、耐糖能異常に関するリスクの大小を比較することはできないが、本剤では、安全性を評価した日本人 891 例及び外国人 183 例の統合失調症患者で、糖尿病性昏睡及び糖尿病性ケトアシドーシス等の重篤な有害事象は発現していないこと、抗精神病薬ではオランザピン>クエチアピン>RIS>ペロスピロンの順に糖代謝のリスクが高いとする報告 (長嶺敬彦, 臨床精神薬理, 9: 113-121, 2006) があること、糖尿

病誘発の大きな一因 (ADA, APA, *Diabetes Care*, 27: 596-601, 2004) と考えられている肥満 (体重増加) のリスクは本剤で低いと考えられること等を述べ、本剤による糖尿病性昏睡や糖尿病ケトアシドーシスが認められていない現時点では、警告欄での注意喚起は必要ないと考えていることを説明した。

機構は、本剤の耐糖能障害は少数例で認められており、国内の治験では情報を収集していなかった試験がある等限定的なデータしか得られていないことから、本剤の耐糖能への影響は明確になっていないと考えるが、注意喚起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。また、当該事項については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

(7) 本剤の心血管系への影響について

機構は、心電図上の QTc 延長等の発現リスクを他の抗精神病薬と比較して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、RIS 対照第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2) で、QTc 時間 (Bazett 補正及び Fridericia 補正) が延長したのは、本剤群で 1.9 % (3/156 例)、RIS 群で 1.4 % (2/145 例) と両群で同程度に低かったこと、QTc は、類薬であるジプラシドン及びチオリダジンで、オランザピン、クエチアピン、RIS 及び HAL 等と比較して明らかに延長したとの報告があること (Prakash SM, 山内俊雄監訳, *臨床精神薬理*, 5: 1302-1315, 2002)、種々の抗精神病薬とその代謝阻害薬を併用した試験でも RIS はオランザピン及びクエチアピンと比較して QTc 延長はわずかであったこと (Kammen DP, 村崎光邦監修, *臨床精神薬理*, 4: 483-492, 2001) 等を説明し、本剤の QTc 延長のリスクは RIS と同程度に低いと考えていることを説明した。

機構は、以上について了承し、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、国内臨床試験では限定的なデータしか得られておらず、製造販売後調査でさらに検討が必要と考える。

(8) 本剤の血中プロラクチン値増加への影響について

機構は、本剤の血中プロラクチン増加への影響について、他の抗精神病薬と比較して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、第Ⅲ相試験 (HAL 対照: 5.3.5.1-1.1 及び RIS 対照: 5.3.5.1-2) における血中プロラクチン値の推移は下表のとおりであり、本剤投与後に血中プロラクチン値は正常方向へ低下したことからプロラクチン増加には前治療の抗精神病薬が影響していると考えられることを説明した。その上で申請者は、クロザピンとクエチアピンはプロラクチン濃度をほとんど上昇させず、オランザピンは定型抗精神病薬よりプロラクチン濃度上昇のリスクが低いとの報告があること (Breier AF et al, *Am J Psychiatry*, 156: 294-298, 1999、Peuskens J et al, *Acta Psychiatr Scand*, 96: 265-273, 1997、Tollefson GD et al, *Am J Psychiatry*, 154: 457-465, 1997)、RIS は用量に比例してプロラクチンを上昇させ、そのリスクは定型抗精神病薬以上であるとの報告もあること (Peuskens J, *Br J Psychiatry*, 166: 712-726, 1995) を踏まえると、本剤の血中プロラクチン値上昇のリスクは RIS よりも低いと推測されることを説明した。

表 第Ⅲ相試験（HAL 及び RIS 対照）におけるプロラクチンの推移

	測定時期	本剤群				HAL 群			
		n	平均値	標準偏差	検定 ^{#1}	n	平均値	標準偏差	検定 ^{#1}
第Ⅲ相試験 (HAL 対照)	投与前	98	24.59	24.87	-	98	29.28	30.22	-
	4 週後	79	16.29	17.83	<0.001	77	20.88	21.54	<0.001
	8 週後	96	16.82	19.26	<0.001	93	22.38	21.78	0.001
	最終評価時	96	16.82	19.26	<0.001	95	22.20	21.58	0.002
第Ⅲ相試験 (RIS 対照)									
	投与前	156	39.37	46.74	-	144	37.76	45.30	-
	2 週後	146	23.15	27.02	<0.001	130	54.55	47.06	<0.001
	4 週後	123	27.45	37.47	<0.001	116	58.47	48.97	<0.001
8 週後	109	26.14	36.58	<0.001	108	58.61	50.11	<0.001	
最終評価時	154	27.90	37.86	<0.001	143	57.93	53.47	<0.001	

#1 : Wilcoxon 符号付順位和検定、単位 (ng/mL)

機構は、本剤による血中プロラクチン値増加の有害事象発現率が、HAL 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1.1）では 8.5 % であるのに対し、RIS 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2）では 46.8 % であり、発現頻度が大きく異なった原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、HAL 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1.1）では投与後に異常値であっても正常方向への変動であれば異常変動とせずに集計したのに対し、RIS 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2）では正常方向への変動であっても投与後の異常値について本剤との関連が否定できない場合には異常変動として集計していること、これら第Ⅲ相試験の本剤群におけるプロラクチン値において、異常と考えられる症例を同一の基準¹²⁾ で集計したところ、発現率は HAL 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1.1）で 26.0 %（25/96 例）、RIS 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2）で 22.1 %（34/154 例）であり、大きな差異はなかったことから、集計方法の違いが影響していると考えられることを説明した。

機構は、HAL 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1.1）における血中プロラクチン値増加の有害事象発現率の集計方法は適切ではなく、本剤による血中プロラクチン値増加については RIS 対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2）での有害事象発現率が実質的な発現率を反映していると考えており、本剤投与時にはプロラクチン値の異常変動が多く発現すると考える。臨床試験では月経障害、乳汁漏出症等も認められていることから、当該事項については製造販売後調査の中でさらに検討が必要と考える。

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

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を実施し、その結果、一部の治験実施医療機関において治験依頼者以外の第三者を介した治験薬の交付が行われていたが重大な違反は認められなかったことから、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。

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（5.3.1.2-1: AD5423-304-14、5.3.1.2-3: AD5423-307-16、5.3.3.1-1: AD5423-101、5.3.3.1-3: AD5423-111-18、5.3.3.1-5: AD5423-112-19、5.3.3.4-1: AD5423-305-15、5.3.3.4-3: AD5423-113-20、5.3.3.4-4: AD5423-114-21、5.3.5.1-1: AD5423-301-5、

¹²⁾ プロラクチンの投与前から投与後（最終検査時）の変動のうち、投与前後ともに異常値で悪化方向への変動及び正常から異常への変動を異常変動とした。

5.3.5.1-2: AD5423-308-17、5.3.5.2-1: AD5423-201-2、5.3.5.2-2: AD5423-202-3、5.3.5.2-4: AD5423-203-4、5.3.5.2-5: AD5423-302-8、5.3.5.2-6: AD5423-302-12) に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、5.3.5.1-1: AD5423-301-5 が実施された一部の治験実施医療機関において原資料（診療録）が確認できない 2 症例（症例番号: ■■■ 及び ■■■）を GCP 不適合とすることとした。また、一部の治験実施医療機関において治験依頼者より通知された副作用等情報に関し継続可否について治験審査委員会の意見を聴いていない等の治験審査委員会の運営の不備に関する事項、除外基準症例の登録、用法・用量に関する治験実施計画書からの逸脱等（以上、治験実施医療機関）、モニタリングに関する手順書に従ったモニタリングが実施されていなかった事例、治験実施計画書からの逸脱を治験終了後に確認した事例等（以上、治験依頼者）が認められた。以上の結果であったが、GCP 不適合とした 2 症例について承認申請資料から削除した上で、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、当該 2 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。また、本剤の安全性については、耐糖能異常及び体重への影響、QT 延長等心血管系への影響、錐体外路系の有害事象の発現、プロラクチン異常変動に伴う有害事象の発現、及び長期投与時の安全性等について、製造販売後調査の中で十分に検討する必要があると考える。

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

審査報告 (2)

平成 19 年 9 月 28 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。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

（1）製造販売後調査について

機構は、製造販売後に 3000 例を対象とした使用成績調査を実施し、1 年以上の継続使用例を最低 500 例以上収集するとともに、糖尿病を合併した統合失調症患者 100 例を対象に観察期間を 1 年とした特定使用成績調査を実施し、耐糖能への影響（血糖、HbA1c、インスリン、尿糖等の臨床検査）、体重への影響、心血管系への影響、錐体外路系症状の発現状況、血清プロラクチン異常変動に伴う有害事象の発現状況、高齢者、肝機能低下患者における安全性、CYP3A4 阻害剤との併用時の安全性、精巣上体、甲状腺及び副腎での有害事象発現状況、有害事象発現時の摂食状況等について詳細に検討するよう申請者に求めた。

申請者は了承し、上記内容について検討できるよう調査項目、調査票等を作成することを説明した。

機構は、上記の使用成績調査及び特定使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

（2）現在実施中の継続長期試験の最新状況について

機構は、現在継続中の継続長期試験（AD5423-302-13 試験）について、直近までのデータを提示するよう申請者に求めた。

申請者は、継続長期試験に関し、1999 年 12 月から 2007 年 3 月 31 日（データカットオフ：前回は 2006 年 3 月 31 日）までに収集されたデータに基づき新たに解析を行った結果、総投与症例数 21 例中、継続中は 9 例、投与中止は 12 例であり、前回のデータカットオフ時から症状悪化による投与中止 1 例が認められており、投与日数は、1811 日（中央値）と 57～2648 日（最小～最大）であったこと、有効性について、BPRS 合計スコアは、長期投与試験開始時で 38.0 ± 12.1 、本試験開始時で 24.6 ± 6.9 、本試験最終評価時¹³⁾ で 24.3 ± 7.7 であったこと、有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100 % (21/21 例) に認められ、このうち因果関係が否定できない有害事象は 90.5 % (19/21 例) であり、主な事象は、アカシジア及び傾眠各 11 例、血中プロラクチン増加 10 例、口渇 9 例、体位性めまい及び倦怠感各 8 例、便秘及び月経障害各 7 例、浮動性めまい 6 例、霧視及び振戦各 5 例、食欲亢進 4 例等であったこと、また、錐体外路系の有害事象は、81.0 % (17/21 例)、因果関係が否定できない錐体外路系の有害事象は 76.2 % (16/21 例) に認められたことを述べ、本剤の長期投与時における有効性及び安全性に関して、特に大きな問題はないと考えていることを説明した。

¹³⁾ 中止例では中止時、継続例では 2007 年 3 月 31 日以前の最終評価データ

機構は、以上について了承するが、本剤の安全性等については、製造販売後調査の中で引き続き検討が必要と考える。

(3) その他

機構は、本剤の耐糖能への影響に関する注意喚起の必要性について、国内臨床試験では情報を収集していない試験がある等、限定的な情報しか得られていないことから、専門協議を踏まえて検討したが、リスペリドン（RIS）対照第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2）では臨床検査値（血糖、HbA1c、インスリン）に大きな変動は認められておらず、RISと比較しても同程度の変動であったこと、現時点で糖尿病性昏睡や糖尿病性ケトアシドーシス等の重篤な有害事象の発現は認められていないことから、本剤の耐糖能異常に関する注意喚起についてはRISと同様とし、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で糖尿病又はその既往歴のある患者への投与に関して記載することが適切と判断した。また機構は、本剤の吸収は食事の影響を受けることから、「用法・用量」の項に食後投与を明記するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で食後の服用を推奨する旨を記載し注意喚起することについて、申請者に対応を求め、関連する記載が変更された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備した上で、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8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	統合失調症
[用法・用量]	通常、成人にはプロナンセリンとして1回4 mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8~16 mgを2回に分けて食後経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は24 mgを超えないこと。