

審議結果報告書

平成 21 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リスパダール コンスタ筋注用 25mg、同筋注用 37.5mg 及び
同筋注用 50mg

[一 般 名] リスペリドン

[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 2 月 27 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 6 年とし、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当するとされた。

審査報告書

平成 21 年 2 月 9 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]	リスパダール コンスタ筋注用 25 mg、同筋注用 37.5 mg、同筋注用 50 mg
[一 般 名]	リスペリドン
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 12 月 20 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にリスペリドン 25 mg、37.5 mg 又は 50 mg を含有し、専用懸濁用液で用時懸濁して使用する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 21 年 2 月 9 日

[販 売 名] リスパダール コンスタ筋注用 25 mg、同筋注用 37.5 mg、同筋注用 50 mg
[一 般 名] リスペリドン
[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 12 月 20 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。なお、本剤投与初期及び増量時の臨床症状及び他の抗精神病薬の併用状況、耐糖能への影響、血中プロラクチン値増加、錐体外路症状及び心臓障害に関連した有害事象、注射部位反応の有害事象等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の効能・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、成人にはリスペリドンとして 1 回 25 mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は 25 mg とし、その後、症状により適宜増減するが、1 回量は 50 mg を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 20 年 12 月 24 日作成

I. 申請品目

[販 売 名]	リスパダール コンスタ筋注用 25 mg、同筋注用 37.5 mg、同筋注用 50 mg
[一 般 名]	リスペリドン
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 12 月 20 日
[剤型・含量]	1 バイアル中にリスペリドン 25 mg、37.5 mg 又は 50 mg を含有し、専用懸濁用液で用時懸濁して使用する注射剤
[申請時効能・効果]	統合失調症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 25 mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 回量は 50 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

リスペリドン（本薬）は、1984 年にベルギー Janssen 社（現 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.）にて合成されたベンズイソオキサゾール骨格を有する化合物であり、ドパミン D₂ 受容体及びセロトニン 5-HT₂ 受容体拮抗作用を有している。本邦では、既に経口剤として、錠剤及び細粒剤が 1996 年 4 月に、内用液が 2002 年 3 月に、OD 錠が 2007 年 3 月にそれぞれ統合失調症に対して承認されている。

本剤は、本薬を有効成分とする持効性注射剤であり、海外において 19 年より臨床試験が開始され、2002 年 4 月にドイツで承認されたのをはじめ、2008 年 12 月現在、米国、英国等、92 ヶ国で統合失調症に対して承認されている。また、本邦においては、200 年 月より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。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤の原薬であるリスペリドンは、既承認のリスパダール®錠、同細粒、同内用液及び同 OD 錠の原薬と同一であり、本申請において原薬に係る新たな資料は提出されていない。

(2) 製剤

本剤は、ラクチド及びグリコリドのモノマー組成比が 75 % 及び 25 %（モル比 = 75 : 25）の高分子

ポリマーである *d,l*-ラクチド-グリコリド共重合体 (PLGA) を基剤とし、原薬をマイクロスフェア化したリスペリドンマイクロスフェアに専用懸濁用液が添付された製剤であり、用時懸濁して使用する筋肉内注射用の持効性注射剤である。なお、二次包装においてバイアルアダプター及び注射針が同包されている。

1) リスペリドンマイクロスフェア

リスペリドンマイクロスフェアは、1 バイアル中に原薬を 25、37.5 又は 50 mg 含有する白色～微黄白色の粉末注射剤で、各製剤の処方は同一で充てん量のみが異なっている。添加剤は PLGA のみであり、PLGA は Alkermes, Inc.により販売名 Medisorb 7525 DL JN1 として原薬等登録原簿 (MF) に登録されている新規添加剤である (登録番号: 218MF 20003)。容器及び施栓系として、容量 5 mL の無色のガラスバイアルに充てんされ、塩化ブチルゴム栓及びアルミシールにより密封されている。

リスペリドンマイクロスフェアは、投与初期 (投与後 24 時間以内) に原薬がマイクロスフェア表面又は表面付近から拡散してわずかに放出 (初期放出) され、その後約 2 週間薬物放出はほとんど観察されないが (ラグタイム)、投与後 2～3 週以降にポリマーが加水分解されてマイクロスフェアが崩壊すると共に原薬が放出 (主要放出) されるよう製剤設計されている。製剤設計において、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX がマイクロスフェアからの原薬放出に及ぼす影響について検討され、開発段階では 2 種類の製剤 (処方番号 F066 及び F109 製剤) が用いられた。F066 製剤 (パイロット製剤) は、小スケール (XXXX g) で製造された製剤であり、海外第 I 相及び第 II 相臨床試験で使用された。F109 製剤 (市販予定製剤) は、XXXXXXXXXX に伴う XXXX の XXXX による XXXXXXXXXX の抑制を目的として、F066 製剤よりも XXXX の PLGA¹⁾ を用いて実生産スケール (XXXX kg) で製造された製剤であり、国内臨床試験及び海外第 III 相試験で使用された。

リスペリドンマイクロスフェアの製造工程は、第一工程 (XXXX 及び XXXX の XXXX)、第二工程 (XXXX)、第三工程 (XXXXXXXXXX の XXXX)、第四工程 (XXXX)、第五工程 (XXXXXXXXXX)、第六工程 (XXXX 及び XXXX)、第七工程 (XXXX 及び XXXX)、第八工程 (ラベル貼付) 及び第九工程 (二次包装) からなる。第 XXXX 工程が重要工程とされ、XXXXXXXXXX の工程管理値が設定されている。また、審査の過程で第 XXXX 工程、第 XXXX 工程、第 XXXX 工程及び第 XXXX 工程が重要工程に位置付けられた。

リスペリドンマイクロスフェアの規格及び試験方法として、性状、確認試験 (液体クロマトグラフィー <HPLC>、紫外可視吸光度測定法 <UV>)、純度試験 (類縁物質 <HPLC>、残留溶媒 <ガスクロマトグラフィー>)、エンドトキシン、製剤均一性 (含量均一性試験 <HPLC>)、放出性 (XXXX°C における XXXX 及び XXXX XXXXXXXXXX <HPLC>、XXXX°C における XXXX 及び XXXX XXXXXXXXXX <UV>)、無菌、粒度分布、ポリマー分子量 (HPLC) 及び含量 (HPLC) が設定されている。

リスペリドンマイクロスフェアの安定性について、実生産スケール (XXXX kg) で製造された 25 及び 75 mg 製剤²⁾ を用いたブラケットティング法により、5 mL 無色ガラスバイアル及び塩化ブチルゴム栓の包装形態で、長期保存試験 (5 ± 3°C、倒立、36 ヶ月)、加速試験 (25 ± 2°C/60 ± 5 %RH、倒立、6 ヶ月)、苛酷試験 (25 mg 製剤のみ、光 <25 ± 2°C、総照度 120 万 lx・h 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上>)、及び懸濁後の安定性試験 (長期保存試験の開始時、12、24 及び 36 ヶ月に懸濁用液で

¹⁾ F066 製剤では XXXX～XXXX kD の PLGA が用いられたのに対し、F109 製剤では XXXX～XXXX kD の PLGA が使用された。

²⁾ 市販予定製剤は 25、37.5 及び 50 mg 製剤であるが、安定性試験は 25 mg 製剤及び当初開発されていた 75 mg 製剤を用いて実施された。

懸濁後 $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ 、24 時間）が実施された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（光）では、性状、純度試験（類縁物質）、放出性（ 4°C 及び 25°C ）、ポリマー分子量及び含量が測定され、加えて長期保存試験ではエンドトキシン、無菌、粒度分布及び容器の完全性が測定され、加速試験では粒度分布が測定された。懸濁後の安定性試験では性状、純度試験（類縁物質）、放出性（ 4°C ）及び含量が測定された。

長期保存試験及び懸濁後の安定性試験では、いずれの測定項目にも経時的変化は認められなかった。加速試験では、放出性（ 4°C ）の $\times$ （最大 $\times$ 日）及びポリマー分子量（最大 $\times$ kD）の低下が認められたが規格値の範囲内であり、その他の測定項目において経時的変化は認められなかった。苛酷試験（光）では、類縁物質（総量： $\times$ %増加）、放出性（ 4°C ： $\times$ %増加、 $\times$ %増加、 25°C ： $\times$ 日減少、 $\times$ 日減少）、ポリマー分子量（ $\times$ kD 低下）の変化が認められたが、いずれも規格値の範囲内であった。これらの結果から、リスペリドンマイクロスフェアは $2\sim 8^\circ\text{C}$ で保存するとき 3 年間安定であり、微生物学的検討の結果も考慮し、懸濁後室温で少なくとも 6 時間までは使用可能であると考えられた。

2) 懸濁用液

懸濁用液は、リスペリドンマイクロスフェアの専用懸濁用液であり、粘稠化剤、界面活性剤、緩衝剤、抗酸化剤、等張化剤、pH 調節剤及び溶剤からなる。これらの配合成分のうち、抗酸化剤、等張化剤、pH 調節剤及び溶剤は日局収載品であり、粘稠化剤、界面活性剤及び緩衝剤は別紙規格が設定されている。なお、界面活性剤（ポリソルベート 20）及び緩衝剤（リン酸水素二ナトリウム二水和物）は新規添加物に該当する。容器及び施栓系は、3 mL 無色ガラスシリンジ、プロモブチルゴム製チップキャップ及びプロモブチルゴム製プランジャーストッパーである。

懸濁用液の製剤設計において、 $\times$ の $\times$ 、 $\times$ の $\times$ 、 $\times$ 及び $\times$ が検討され、開発段階では処方番号 F065、F101-1、F101-2 及び F101 製剤が用いられた。F065 製剤（パイロット製剤）は開発初期の海外第 I 相及び第 II 相臨床試験で使用された。その後、局所刺激性を低減する目的で $\times$ の $\times$ 、 $\times$ の $\times$ 及び $\times$ の変更がなされ、海外臨床試験においては F101-1 及び F101-2 製剤が使用され³⁾、国内臨床試験には F101 製剤（市販予定製剤）が使用された⁴⁾。また、製造工程の開発において、 $\times$ 工程、製造中の $\times$ が品質に及ぼす影響、 $\times$ の $\times$ 及び $\times$ が検討された。

懸濁用液の製造工程は、第一工程（ $\times$ の調製）、第二工程（ $\times$ ）、第三工程（ $\times$ ）、第四工程（ラベル貼付）からなる。第 $\times$ 工程及び第 $\times$ 工程が重要工程とされ、管理項目及び管理値が設定されている。

懸濁用液の規格及び試験方法として、性状、粘度、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子及び無菌が設定されている。

懸濁用液の安定性については、実生産スケール（ $\times$ L）で製造された 3 ロットにより、3 mL シリンジ、プロモブチルゴム製チップキャップ及びプロモブチルゴム製プランジャーストッパーの包装形態で、長期保存試験（ $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 及び $25 \pm 2^\circ\text{C}/60 \pm 5\% \text{RH}$ 、36 ヶ月）、加速試験（ $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、6 ヶ月）及び

³⁾ 国内第 I 相単回投与試験（RIS-JPN-16 試験）では F101 製剤に加えて一部 F101-2 製剤が使用された。

⁴⁾ F101-1、F101-2 及び F101 製剤は、配合した緩衝剤及び抗酸化剤の水和物数が異なる処方であるが、調整後の pH 等に違いはなく、これらは生物学的に同等であると考えられる。

苛酷試験（光＜総照度 120 万lx・h以上、総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上＞、温度＜-20 ± 5℃、6 ヶ月＞）が実施された。これらの試験においては性状、粘度、pH、 ⁵⁾（ 、 及び ）、エンドトキシン、不溶性微粒子、無菌及び ⁵⁾が測定された⁶⁾。

長期保存試験及び苛酷試験（温度）では、いずれの測定項目においても経時的変化は認められなかった。加速試験では、粘度の低下（最大 mPa・s低下）、 の増加（ ：最大 ppm）及び の増加（最大 ppm未満）が認められたが、粘度は規格値の範囲内であり、 総量は事前に定めた参考規格値 ppm以下⁷⁾、 は「医薬品の残留溶媒ガイドライン」（平成 10 年 3 月 30 日付医薬審発第 307 号）に定められている濃度限度値（5000 ppm）よりも十分に低い値であった。苛酷試験（光）では、加速試験と同様に粘度の低下（最大 mPa・s低下）、 の増加（ ：最大 ppm）及び の増加（最大 ppm未満）が認められたが、それぞれ規格値、参考規格値及びガイドラインに定められた濃度限度値の範囲内であった。これらの結果から、懸濁用液は遮光して室温で保存するとき 3 年間安定であると考えられている。

以上の安定性試験の結果より、リスペリドンマイクロスフェア及び懸濁用液が二次包装において同包されることから、本剤の貯法は 2～8℃、遮光保存、有効期間は 3 年と設定された。

＜審査の概略＞

（１）製剤

機構は、リスペリドンマイクロスフェアから原薬の放出性を管理する試験方法及び規格値について、*in vivo* での特性をどのように反映しているか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、*in vivo*及び*in vitro*原薬放出プロファイルの関係について、海外臨床試験（RIS-INT-54 試験及びRIS-INT-72 試験）の結果から、 ℃における*in vitro* 累積放出率は、*in vivo*投与後 1 日間（初期放出）の累積AUC率⁸⁾と相関し（寄与率 ）、 ℃における*in vitro* 累積放出率は、*in vivo* 投与後 24 日間（ラグタイム終点、主要放出開始点）の累積AUC率及び*in vivo*放出相（24～38 日間）の累積AUC率の増加速度と相関すること（寄与率 及び ～ ）、また実生産スケール（ kg）で製造された 8 ロットの結果から、 ℃における*in vitro* 累積放出率と ℃における*in vitro* 累積放出率は相関し（寄与率 ）、 及び ℃における 放出点（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ ± 日⁹⁾ 及び ± 日と、45℃では 37℃の約 5 倍の速度で放出が認められるため、効率的に放出性の検討が可能であること、 ℃における 放出点は各ロット間の相対標準偏差が小さいため、放出相の恒常性の指標として適切と考えること、 ℃における*in vitro* 累積放出率（平均値 ± 標準偏差）は ± %であり、放出の終点の指標となることを説明した（下図

⁵⁾ 及び は、懸濁用液に含まれるポリソルベート 20 から金属イオンを触媒として生成する可能性があるため、測定項目として設定された。

⁶⁾ 加速試験及び苛酷試験（光）では、エンドトキシン及び無菌は開始時のみ測定された。

⁷⁾ 総量は、開発段階において参考のために測定され、参考規格値 ppmは特段の根拠を以て設定されていないが、ラット及びマウスにおける 及び のTD₅₀（50 %腫瘍発現投与量）の最小値から算出されるTD₁₀（10 %腫瘍発現投与量）の 95 %信頼区間の下限値（13 ng/kg/日）及びヒト相対成長率の安全係数（6.2）に患者の体重を 60 kgと仮定したときの安全域（0.126 µg/日）から、本剤に参考規格値 ppmの が含有していた場合に許容されるリスペリドン投与量（ mg/日）は本剤の臨床最大投与量（50 mg/2 週間 = 約 3.57 mg/日）の約 倍に相当する。

⁸⁾ 本剤 50 mg投与後の血漿中リスペリドン濃度の平均値を用いて検討された。

⁹⁾ 3 ロットのデータ。

参照)。

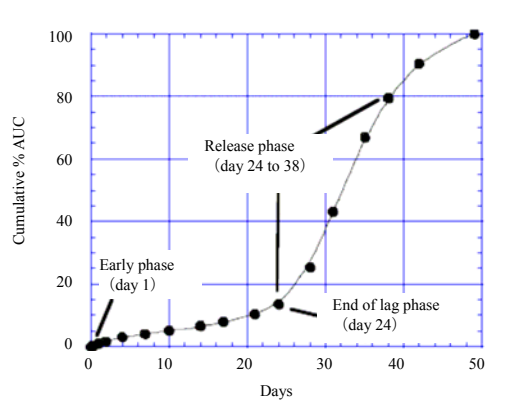


図. 海外 RIS-INT-54 試験 (市販予定製剤 50 mg) における血漿中リスペリドン (平均値) の *in vivo* 累積 AUC 率

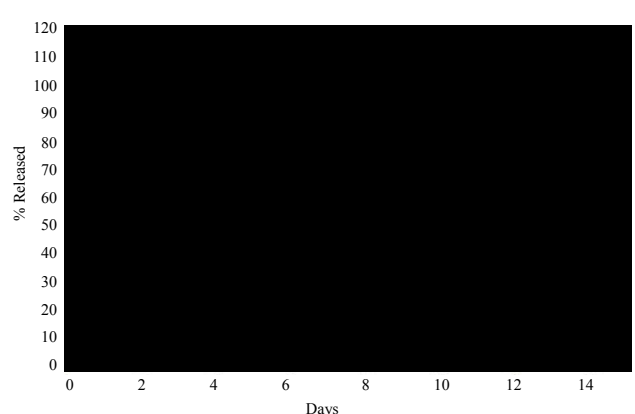


図. 実生産スケールで製造された 8 ロットの *in vitro* 放出プロファイル

その上で申請者は、放出性の規格値は市販予定製剤である F109 製剤の実測値に基づいて設定しており、海外では、前述の実生産スケールで製造された 8 ロットに加えて、海外臨床試験に使用された 22 ロットの実測値を考慮して規格値を設定し、下表の規格値が設定されていること、本邦では、さらに国内申請データパッケージに含めた国内臨床試験、毒性試験及び安定性試験に使用された 22 ロットの実測値を考慮して検討した結果、海外と同一の規格値での管理が可能であると判断したことを説明した。

表 放出性の規格値及び実測値 (F109 製剤)

	測定項目	管理される 放出プロファイル の指標	規格値	海外で規格値設定に 使用された 8 ロット ^{a)} の実測値	海外臨床試験に 使用された 22 ロット ^{b)} の実測値	国内臨床試験、 毒性試験、安定性 試験に使用された 22 ロット ^{c)} の実測値
■℃	■の 累積放出率 (%)	初期放出	■%以下	■± ■~ ■	■± ■~ ■	■± ■~ ■
	■の 累積放出率 (%)	ラグタイム終点 (主要放出開始点)	■%以下	■± ■~ ■	■± ■~ ■	■± ■~ ■
■℃	■放出点 (日)	放出相の恒常性	■~■日	■± ■~ ■	■± ■~ ■	■± ■~ ■
	■の 累積放出率 (%)	放出相の終点	■%以上	■± ■~ ■	■± ■~ ■	■± ■~ ■

上段: 平均値 ± 標準偏差、中段: 平均値 ± 3 標準偏差の範囲、下段: 実測値の範囲

a) 20 年に実生産スケール (■ kg) で製造された 8 ロット。

b) 19 年 月 ~ 20 年 月に実生産スケール (■ kg) で製造された 22 ロット。ただし、■℃における実測値は、14 ロットで測定されていないため、8 ロットのみデータ。

c) 20 年 月 ~ 20 年 月に実生産スケール (■ kg) で製造された 22 ロット。

機構は、以上の回答について了承し、製剤の規格及び試験方法の設定、設定された保存条件及び有効期間は妥当であると判断した。

(2) 新添加物

本剤には、新添加物として、Medisorb 7525 DL JN1 (一般名: *d,l*-ラクチド-グリコリド共重合体<75:25>) がリスペリドンマイクロスフェアの基剤として、リン酸水素二ナトリウム二水和物及びポリソルベート 20 がそれぞれ懸濁用液の緩衝剤及び界面活性剤として含有されている。

機構は、これらの添加物の規格及び試験方法並びに安定性について日局等を参考に審査した結果、特段の問題はないものと判断した。また機構は、安全性について、リン酸水素二ナトリウム及びポリソルベート 20 に特段の問題はないものと判断したが、Medisorb 7525 DL JN1 については、リスペリドンマイクロスフェアの粒子径（メジアン径）は■■～■■μm であり、マイクロスフェア化された状態で血管内に入った場合、肺等の臓器において毛細血管に塞栓を生じる可能性があるため、注意喚起するよう申請者に求めたところ、申請者は、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に静脈内に投与された場合、肺等の臓器に微小塞栓を誘発するおそれがある旨を記載し、注意喚起することを説明した。

機構は、本剤におけるこれらの添加物の使用について、前述の注意喚起を行った上で使用する場合において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

本申請においては、効力を裏付ける試験として本剤の薬理作用の発現時間及び持続時間を検討した試験成績が提出され、安全性薬理試験として本薬の更なる安全性を検討する目的で実施された心室再分極過程に及ぼす影響を検討した試験並びに血小板機能、凝固及び線溶系に対する影響を検討した試験成績が新たに提出された。効力を裏付ける試験では本剤の市販予定製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F109 製剤、懸濁用液⁴⁾：処方番号F101 製剤）が使用され、安全性薬理試験では本剤の有効成分であるリスペリドン及びその代謝物である 9-OH-リスペリドンが使用された。

なお、数値は特に記載のない限り、平均値 ± 標準誤差で記載している。

<提出された資料の概略>

（1）効力を裏付ける試験（4.2.1.1.1）

イヌ（雌雄各 2 例/群）の大腿二頭筋に、本剤（2.5 mg/kg）又はプラセボ（基剤: PLGA）を単回筋肉内投与し、投与後 1 及び 8 時間並びに 1、4、7、11、14、18、21、25、28、32、35、39、42、46 及び 49 日にアボモルヒネ（0.31 mg/kg）を皮下投与し、アボモルヒネ投与直後から 1 時間までの嘔吐抑制作用を指標に本剤の作用発現時間及び作用持続時間が検討された。プラセボ群では各観察時点において全例（4/4 例）に嘔吐が認められたのに対し、本剤群では投与後 1 及び 8 時間に全例（4/4 例）で嘔吐が抑制され、投与後 1～18 日まで嘔吐が認められたが、投与後 21 日から再び嘔吐が抑制され、その作用は少なくとも 1 週間持続した。このときの血漿中活性成分濃度（未変化体及び 9-OH-リスペリドンの合算値）は、本剤投与後 2～9 時間に初期放出を示し、その後低値を維持し（ラグタイム）、投与 28 日前後をピークとして投与後 18～39 日に主要放出を示した。

（2）安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験については、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 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）が発出される以前に、GLP 非準拠で実施された試験であった。機構は、提出された試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等を考慮し、提出された試験成績を参考として評価することとした。

1) 心室再分極過程に及ぼす影響

① *in vitro* 試験

本薬及び活性代謝物である 9-OH-リスペリドンのhERG電流抑制作用のIC₅₀は、それぞれ 0.65 ± 0.04 及び $1.18 \pm 0.06 \mu\text{M}$ であった (4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)。

モルモット単離心室筋細胞において、本薬及び 9-OH-リスペリドン (いずれも $10 \mu\text{M}$) は急速活性化遅延整流カリウム電流 (I_{Kr}) をそれぞれ 75 ± 5 及び $85 \pm 3 \%$ 、ナトリウム電流 (I_{Na}) をそれぞれ 16 ± 3 及び $15 \pm 3 \%$ 、L型カルシウム電流 ($I_{Ca,L}$) をそれぞれ 14 ± 1 及び $14 \pm 1 \%$ 抑制した。いずれも緩徐活性化遅延整流カリウム電流 (I_{Ks}) に対する抑制作用は認められなかった (参考 4.2.1.3.3)。

イヌプルキンエ線維、モルモット乳頭筋及びウサギプルキンエ線維の活動電位 (刺激頻度: 1 Hz) に対して、本薬及び 9-OH-リスペリドン (いずれもイヌプルキンエ線維及びモルモット乳頭筋では 0.01 、 0.1 、 1 及び $10 \mu\text{M}$ 、ウサギプルキンエ線維では 0.1 、 0.3 、 1 及び $3 \mu\text{M}$) は、いずれの組織においても $1 \mu\text{M}$ 以上で 90% 再分極時の活動電位持続時間 (APD₉₀) をそれぞれ $127 \sim 194 \%$ 及び $122 \sim 182 \%$ 延長させた。活動電位振幅 (AAP) 及び活動電位最大立ち上がり速度 ($V_{\max}$) に対する影響は認められなかった。ウサギプルキンエ線維では、有効不応期 (ERP) 及び活動電位回復時間 (RT) を延長させ、早期後脱分極 (EAD) が本薬 $1 \mu\text{M}$ で 3/10 例、本薬 $3 \mu\text{M}$ で 1/10 例に認められた (4.2.1.3.4、4.2.1.3.5、4.2.1.3.6)。

② *in vivo* 試験

麻酔下モルモットに本薬 (0.08 、 0.16 、 0.31 、 0.63 、 1.25 及び 5 mg/kg) 及び 9-OH-リスペリドン (0.08 、 0.16 、 0.32 、 0.64 、 1.25 及び 5 mg/kg) を 15 分間隔で静脈内投与したとき、本薬 $0.16 \sim 0.63 \text{ mg/kg}$ 及び 9-OH-リスペリドン $0.16 \sim 0.32 \text{ mg/kg}$ で心拍数の増加、9-OH-リスペリドン 0.08 、 1.25 及び 5 mg/kg で平均血圧の低下が認められたが、いずれも Bazett の補正式による QTc 間隔 (QTcB) の延長は認められなかった (4.2.1.3.7、4.2.1.3.8)。

無麻酔イヌに本薬及び 9-OH-リスペリドン (いずれも 0.08 及び 0.31 mg/kg) を経口投与したとき、いずれも 0.08 mg/kg 以上で心拍数、心収縮力及び心拍出量の増加、全身血管抵抗の低下等が認められたが、QTcB、Fridericia 及び Van de Water の補正式による QTc 間隔 (QTcF 及び QTcV) に対する影響は認められなかった (4.2.1.3.9、4.2.1.3.10)。

麻酔下ウサギのメトキサミン静脈内持続投与 ($15 \mu\text{g/kg/分}$) 不整脈モデル¹⁰⁾において、本薬及び 9-OH-リスペリドン (いずれも 0.04 、 0.08 及び 0.16 mg/kg/分 をメトキサミン投与後 15 分から 60 分間静脈内持続投与) は、いずれも検討したすべての用量でQTcB間隔を延長したが、QT延長に関連した心室頻拍及び心室細動は誘発されなかった。また、本薬 0.08 及び 0.16 mg/kg/分 でそれぞれ 2/7 例及び 2/8 例並びに 9-OH-リスペリドン 0.16 mg/kg/分 で 1/8 例に脚ブロック、本薬 0.16 mg/kg/分 で 1/8 例に第2度房室ブロックが認められた (4.2.1.3.11、4.2.1.3.12)。

¹⁰⁾ 本モデルは、QT延長をきたす薬物により多形性心室頻脈 (Torsade de Pointes) 様の不整脈が誘発されることが報告されている (Carlsson L et al, *J Cardiovasc Pharmacol*, 16: 276-285, 1990、Buchanan LV et al, *J Cardiovasc Pharmacol*, 22: 540-549, 1993)。

2) 血小板機能、凝固系及び線溶系に及ぼす影響 (参考 4.2.1.3.13)

本薬及び9-OH-リスペリドン (10 μ M) は、ヒト血小板セロトニン凝集を抑制し (最大凝集に対するIC₅₀はそれぞれ 1.2 nM及び0.5 nM)、ヒト血小板エピネフリン凝集速度を抑制したが、ADP又はコラーゲンによる凝集、血小板アラキドン酸代謝、凝固系パラメータ (活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間) 及び線溶系に対する影響は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、心室再分極過程に及ぼす影響について検討した試験において、本薬及びその代謝物である9-OH-リスペリドンの心機能への影響が認められていることから、当該結果のヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、*in vitro*及び*in vivo*試験における最小作用量及び最大無影響量について、国内反復投与試験 (5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験) における本剤の臨床最大投与量 (50 mg) 投与後の血漿中活性成分濃度 (未変化体及び9-OH-リスペリドンの血漿中濃度の合算値) のC_{max} (平均値) と比較した濃度比は、下表A及びBのとおりであり、*in vitro*試験では少なくとも6倍以上の安全域があり、本薬のタンパク結合率 (約90%) を考慮すると濃度比はさらに大きくなると考えられること、*in vivo*試験では無麻酔イヌにおいて臨床最大投与量の5倍までQTc間隔に無影響であり、麻酔下ウサギにおいてQT延長に関連した心室頻拍及び心室細動は98倍、脚ブロック及び第2度房室ブロックについてもそれぞれ22及び34倍まで無影響であることから、本剤の臨床用量において心室再分極過程及び刺激伝導障害が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

表 A *in vitro* 心臓電気生理学的影響とヒト血漿中濃度に対する発現濃度比

心臓電気生理学的影響		最小作用量 (変化率 ^{a)})		ヒト血漿中濃度に対する比 ^{b)}	
		本薬	9-OH-リスペリドン	本薬	9-OH-リスペリドン
hERG 電流抑制		IC ₅₀ =0.65μM	IC ₅₀ =1.2μM	6	12
イヌブルキンエ線維	APD ₉₀ 延長	1 μM (131 %)	1 μM (122 %)	9	10
モルモット乳頭筋	APD ₂₀ 延長	1 μM (116 %)	1 μM (113 %)	9	10
	APD ₅₀ 延長	1 μM (127 %)	1 μM (123 %)	9	10
	APD ₉₀ 延長	1 μM (127%)	1 μM (124 %)	9	10
ウサギブルキンエ線維	APD ₉₀ 延長	1 μM (194 %)	1 μM (182 %)	9	10
	ERP 延長	1 μM (184 %)	1 μM (167 %)	9	10
	RT 延長	1 μM (182 %)	1 μM (168 %)	9	10

a) 投与後30分 (ウサギブルキンエ線維では投与後20分) の投与前値に対する割合

b) 国内反復投与試験 (RIS-SIV-101 試験) において統合失調症患者に本剤50 mgを反復投与したときの定常状態における血漿中活性成分濃度のC_{max}の平均値 (44 ng/mL) に対する最小作用量投与時の血漿中活性成分濃度 (本薬1 μ M (410 ng/mL) 及び9-OH-リスペリドン1 μ M (426 ng/mL) の合算値) に対する比

表 B *in vivo* 心電図に及ぼす影響とヒト血漿中濃度の発現濃度比

心電図に及ぼす影響		最大無影響量 ^{a)}	血漿中活性成分濃度 ^{b)} (ng/mL)	ヒト血漿中濃度 ^{c)} に対する比
麻酔下モルモット	QTc 間隔延長	5 mg/kg, i.v.	1,356	31
無麻酔イヌ	QTc 間隔延長	0.31 mg/kg, p.o.	232	5
麻酔下ウサギ	QTc 間隔延長	0.04 mg/kg/min, i.v. ^{d)}	988	22
	心室頻拍及び心室細動	0.16 mg/kg/min, i.v.	4,296	98
	脚ブロック	0.04 mg/kg/min, i.v.	988	22
	第2度房室ブロック	0.08 mg/kg/min, i.v.	1,502	34

a) i.v.: 静脈内投与、p.o.: 経口投与

b) 麻酔下モルモットでは本薬投与後5分時、無麻酔イヌでは本薬投与後のC_{max}、麻酔下ウサギでは本薬60分間持続投与終了時における本薬及び9-OH-リスペリドンの血漿中濃度の合算値

c) 国内反復投与試験 (RIS-SIV-101 試験) において統合失調症患者に本剤50 mgを反復投与したときの定常状態における血漿中活性成分濃度のC_{max}の平均値 (44 ng/mL) に対する最大無影響量投与時の血漿中活性成分濃度に対する比

d) QTc 間隔を延長した用量

機構は、提出された資料から本薬の安全性薬理に関する新たな問題は認められていないと考えるが、本剤が持効性製剤であることも考慮し、心血管系への影響については臨床試験成績等を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌを用いて実施された吸収及び分布に関する試験成績が提出された。非臨床薬物動態試験では、本剤の開発過程で製造されたパイロット製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F066 製剤、懸濁用液：処方番号F065 製剤）及び市販予定製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F109 製剤、懸濁用液⁴⁾：処方番号F101 又はF101-2 製剤）が使用された（「2. 品質に関する資料、(2) 製剤」の項参照）。各試験で使用された製剤は、特に記載のない限り市販予定製剤を示す。

血漿中及び組織中の未変化体及び9-OH-リスペリドン（活性代謝物）濃度は、ラジオイムノアッセイ（RIA、定量下限：血漿中 0.20 ng/mL、組織中 5.0 ng/g）、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計（LC/MS/MS、定量下限：血漿中 0.5 ng/mL、組織中 10 ng/g）又は高速液体クロマトグラフィー（HPLC、定量下限：血漿中 2 ng/mL、組織中未変化体 10 ng/g、組織中 9-OH-リスペリドン 12.5 ng/g）によりバリデートされた方法で測定された。本薬の³H標識体及び¹⁴C標識体を用いた試験における放射能はHPLC放射能検出器（定量下限：223～775 dpm）又は液体シンチレーションカウンター（組織内放射能濃度に換算した定量下限：血漿及び血液 0.5 ng eq/mL、脂肪 2 ng eq/g、ホモジナイズした組織 3 ng eq/g、燃焼法により測定した組織 1 ng eq/g）により測定された。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 ± 標準偏差で示されており、活性成分は未変化体及び9-OH-リスペリドンの合算値で示されている。

(1) 吸収

1) パイロット製剤を用いた試験

雄性イヌに本剤（パイロット製剤）5 mg/kgを大腿二頭筋に単回投与したとき、血漿中活性成分濃度は、投与後5時間以内に初期放出のピーク（初期放出C_{max}: 28.2 ± 60 ng/mL）を示し、投与後35日に主要放出のピーク（主要放出C_{max}: 90.2 ± 52.7 ng/mL）を示したが、2/4例でラグタイム（初期放出と主要放出の間の通常は薬物放出が観察されない期間）に初期部分放出のピーク（部分放出C_{max}: 176 ng/mL）を示した。血漿中活性成分濃度の主要放出開始前及び観察期間を通じた血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_(0-21 d) 及びAUC_(0-56 d)）は、それぞれ15,486 ± 11,328 及び46,070 ± 11,739 ng·h/mLであった（4.2.2.2.4）。

雌雄イヌ¹¹⁾に本剤（パイロット製剤）5 mg/kgを正常な大腿二頭筋及び完全フロイントアジュバント投与により炎症を惹起させた大腿二頭筋に単回投与したとき、血漿中活性成分の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、部分放出C_{max}は正常筋肉内投与時には投与後8～10日に3/8例で認められたのに対し、炎症筋肉内投与時には投与後3～9日に全例で認められた。観察期間を通じたAUC_(0-55 d)は炎症の有無にかかわらず同程度であったが、主要放出開始前のAUC_(0-20 d)は正常筋肉内投与時に比べて炎症筋肉内投与時に高値を示した（4.2.2.2.5）。

¹¹⁾ イヌでは血漿中活性成分濃度に性差が認められなかったことから、雌雄の血漿中濃度を合わせて評価された。

表 雌雄イヌに本剤（パイロット製剤 5 mg/kg）を正常及び炎症部位に単回投与したときの血漿中活性成分の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	投与部位	
	正常筋肉	炎症筋肉
初期放出 $C_{\max}$ (ng/mL)	44.7 ± 11.2	53.7 ± 18.6 ^{b)}
部分放出 $C_{\max}$ (ng/mL)	86.6 ± 18.8 ^{a)}	240 ± 110 ^{c)}
主要放出 $C_{\max}$ (ng/mL)	55.1 ± 26.6 ^{a)}	-
AUC _(0-20 d) (ng・h/mL)	9,073 ± 6,372	34,535 ± 17,130 ^{c)} 、30,045 ± 7,883 ^{a), d)}
AUC _(0-55 d) (ng・h/mL)	31,548 ± 6,274 ^{a)}	34,022 ± 4,065 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差 (8 例) -: 検出されず a) 3 例、b) 4 例、c) 7 例、d) AUC_(0-55 d) を算出した同一個体の AUC

雌雄イヌに本剤（リスペリドンマイクロスフェアのパイロット製剤: 処方番号F066 製剤）5 mg/kg を、懸濁用液のパイロット製剤（処方番号F065 製剤）及び市販予定製剤（処方番号F101 製剤）を用いて外側広筋に単回投与したとき、両製剤とも投与後 5 時間以内に初期放出 $C_{\max}$ （それぞれ 27.4 ± 2.4 及び 31.5 ± 10.6 ng/mL）が認められ、投与後 35～42 日に主要放出 $C_{\max}$ （それぞれ 70.6 ± 28.1 及び 36.8 ± 9.9 ng/mL）が認められた。部分放出 $C_{\max}$ はパイロット製剤では投与後 9～11 日に全例で認められたのに対し、市販予定製剤では検出されなかった¹²⁾。市販予定製剤及びパイロット製剤における主要放出開始前のAUC_(0-21 d) は、それぞれ 6,034 ± 2,705 及び 12,271 ± 1,385 ng・h/mL、主要放出におけるAUC_(21-56 d) は、それぞれ 35,783 ± 14,016 及び 21,298 ± 4,306 ng・h/mLであり、市販予定製剤ではパイロット製剤に対して主要放出におけるAUCが約 1.7 倍高値を示した（4.2.2.2.6）。

雌性イヌに本剤（パイロット製剤）5 mg/kgを 2 週間ごとに合計 4 回（6 週間）大腿二頭筋に反復投与したとき、定常状態は確認されず、部分放出 $C_{\max}$ は初回投与後に認められたが、投与 2 回目以降は認められなかった。2 週間ごとの反復投与ではその前に投与した主要放出がほぼ同時期に重なることから、部分放出 $C_{\max}$ が確認できなかったと考えられている（4.2.2.2.10）。

雌雄イヌに本剤（パイロット製剤）を 1 ヶ月ごとに合計 6 回（6 ヶ月間）大腿二頭筋に漸増反復投与（低用量群: 1 回目 0.63 mg/kg、2～5 回目 5 mg/kg、6 回目 20 mg/kg、中用量群: 1 回目 2.5 mg/kg、2～5 回目 10 mg/kg、6 回目 40 mg/kg、高用量群: 1 回目 10 mg/kg、2～5 回目 20 mg/kg、6 回目: 80 mg/kg）したとき、投与前の血漿中活性成分濃度（ C_0 ）は投与 3 回目以降、投与後 14 日の血漿中活性成分濃度（ C_{14d} ）は投与 2 回目以降にほぼ一定となったことから、投与 2 回目以降に定常状態に達したと考えられている（4.2.3.2.5）。

雌雄イヌに本剤（パイロット製剤）を 1 ヶ月ごとに合計 6 回（6 ヶ月間）大腿二頭筋に漸増反復投与（低用量群: 1 回目 2.5 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3～6 回目 10 mg/kg、中用量群: 1 回目 5 mg/kg、2 回目 10 mg/kg、3～6 回目 20 mg/kg、高用量群: 1 及び 2 回目 20 mg/kg、3 回目 40 mg/kg、4～6 回目 80 mg/kg）したとき、初回投与のAUC_(0-33 d) 及び投与 6 回目のAUC_(0-30 d) は投与量にほぼ比例して増加した（4.2.3.2.6）。

2) 市販予定製剤を用いた試験

雌雄ラットに本剤 8 mg/kgを大腿二頭筋に単回投与したとき、雌雄ともに血漿中活性成分濃度は、投与後 24 時間に初期放出 $C_{\max}$ を示し、投与後 28 日に再び増加して主要放出 $C_{\max}$ を示し、投与後 91 日以降は定量下限未満であった。雄性及び雌性における血漿中活性成分の初期放出 $C_{\max}$ は、それぞれ

¹²⁾ 市販予定製剤では、懸濁用液の局所刺激性が低減されたことにより、投与部位局所の炎症反応に起因するpHの酸性化が抑制され、放出特性をより適切に制御することが可能になったと考えられている（審査の概略、「(1) 炎症等による本剤の薬物動態への影響について」の項参照）。

7.74 ± 5.50 及び 17.94 ± 13.93 ng/mL (未変化体 5.59 ± 4.03 及び 13.33 ± 10.46 ng/mL、9-OH-リスペリドン 2.15 ± 1.50 及び 4.61 ± 3.48 ng/mL)、主要放出C_{max}は、それぞれ 2.64 ± 1.41 及び 4.43 ± 2.46 ng/mL (未変化体 1.91 ± 0.88 及び 3.35 ± 1.91 ng/mL、9-OH-リスペリドン 0.73 ± 0.54 及び 1.08 ± 0.70 ng/mL)、最終測定可能時点 (t) までのAUC_(0-t) は、それぞれ 3,917.88 及び 7,671.00 ng・h/mL (未変化体 2,882.16 及び 5,746.32 ng・h/mL、9-OH-リスペリドン 1,035.72 及び 1,924.68 ng・h/mL) であり、雌雄ともに血漿中未変化体濃度が 9-OH-リスペリドンより高く、いずれも雄より雌で高値を示した (4.2.3.1.2)。

妊娠前ラットに本剤 10 又は 20 mg/kgを大腿二頭筋に単回投与し、投与後 18～22 日¹³⁾ に交配させたとき、器官形成期 (妊娠 6～17 日) に相当する本剤投与後 25～36 日における活性成分の主要放出C_{max}、平均血漿中濃度 (C_{average} (25-36 d)) 及びAUC_(25-36 d) はそれぞれ用量に伴って増加した (4.2.3.5.2.3)。

雌雄イヌに本剤 8 mg/kgを大腿二頭筋に単回投与したとき、血漿中活性成分の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、血漿中未変化体及び 9-OH-リスペリドン濃度の初期放出C_{max}は投与後 5 時間以内、主要放出C_{max}は投与後 28～31 日に認められ、部分放出C_{max}は認められなかった。また、AUC_(0-t) は未変化体よりも 9-OH-リスペリドンで高値を示した (4.2.3.1.3)。

表 雌雄イヌに本剤 8 mg/kgを単回筋肉内投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	活性成分	未変化体	9-OH-リスペリドン
初期放出C _{max} (ng/mL)	135.4 ± 48.7	88.1 ± 28.0	63.0 ± 17.6
初期放出t _{max} (h)	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	4.0 ± 2.0
主要放出C _{max} (ng/mL)	198.1 ± 138.4	32.0 ± 10.1	170.9 ± 127.2
主要放出t _{max} (h)	714.0 ± 84.0	660.0 ± 79.6	738.0 ± 81.7
AUC _(0-t) (ng・h/mL)	71,854.5 ± 45,220.2	11,703.9 ± 4,803.1	60,124.9 ± 40,618.9

平均値 ± 標準偏差 (4 例)

雌雄ラットに本剤 5 又は 40 mg/kgを 2 週間ごとに合計 52 回 (24 ヶ月間) 左右の大腿二頭筋に投与部位を変えて反復投与したとき、本剤投与後 14 日目の血漿中活性成分濃度 (C_{14 d}) は、雄性及び雌性において、投与 1 回目に 5 mg/kg群でそれぞれ 0.5 ng/mL未満及び 1.16 ng/mL (いずれも中央値)、40 mg/kg群でそれぞれ 9.46 ± 5.92 及び 11.2 ± 6.7 ng/mLであったのに対し、投与 6 回目以降は 5 mg/kg群でそれぞれ 5.02～9.00 及び 5.95～17.5 ng/mL、40 mg/kg群でそれぞれ 45.1～69.4 及び 57.7～71.4 ng/mLの間ではほぼ一定であり、雌雄ともに定常状態に達したと考えられた (4.2.3.4.1.1)。

雄性ラットに本剤 40 mg/kgを 2 週間ごとに合計 4 回 (6 週間) 左右の大腿二頭筋に投与部位を変えて反復投与又は本薬 12.8 mg/kg/日を 7 週間混餌投与したとき、最終投与後 (本剤は最終投与 1 週間後) の血漿中 9-OH-リスペリドン濃度の未変化体に対するAUC_(0-24 h) 比は、本剤筋肉内投与時に 0.7 (639 ± 56/910 ± 49 ng・h/mL) であったのに対し、本薬混餌投与時には 2.5 (1,293 ± 99/509 ± 77 ng・h/mL) であった (4.2.3.7.3.3)。

雌雄イヌに本剤を 2 週間ごとに合計 26 回 (12 ヶ月間) 左右の大腿二頭筋に投与部位を変えて漸増反復投与したとき、低用量群 (1 及び 2 回目 1.25 mg/kg、3 及び 4 回目 2.5 mg/kg、5～26 回目 5 mg/kg)、中用量群 (1 及び 2 回目 2.5 mg/kg、3 及び 4 回目 5 mg/kg、5～26 回目 10 mg/kg) 及び高用量群 (1 及び 2 回目 5 mg/kg、3 及び 4 回目 10 mg/kg、5～26 回目 20 mg/kg) における血漿中活性成分の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、いずれも各投与回で投与後 5 時間以内 (ただし、中用量群の投与 13 回目を除く) に初期放出C_{max}¹⁴⁾ が認められ、AUC_(0-14 d) は用量にほぼ比例して増加したが、C₀ 及びC_{14 d}は投与回数とともに増加し、定常状態に達していることは明確に確認されなかった

¹³⁾ 器官形成期 (妊娠 6～17 日) に主要放出が出現するように交配させられた。

¹⁴⁾ 提出された資料では「1 回目のピーク (C_{max 1})」と記載されているが、本報告書では「初期放出C_{max}」に読み替えて記載した。

(4.2.3.2.7)。

表 雌雄イヌに本剤を2週間ごとに合計26回(12ヶ月間)反復筋肉内投与したときの血漿中活性成分の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		投与回数(回)				
		1	3	5	13	26
低用量群	投与量(mg/kg)	1.25	2.5	5		
	初期放出 C_{max} (ng/mL)	8.3 ± 2.2	32.5 ± 2.9	73.1 ± 15.3	115 ± 28.3	162 ± 51
	初期放出 t_{max} (h)	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	2.0 ± 2.0
	C_0 (ng/mL)	-	-	30.1 ± 6.2	68.6 ± 19.0	107 ± 13
	C_{14d} (ng/mL)	-	-	29.7 ± 11.3	76.7 ± 12.7	109 ± 41
	AUC _(0-14d) (ng·h/mL)	594 ± 432	5,698 ± 1,677	11,564 ± 3,075	25,583 ± 5,349	32,760 ± 4,654
中用量群	投与量(mg/kg)	2.5	5	10		
	初期放出 C_{max} (ng/mL)	18.6 ± 4.6	74.3 ± 12.7	141 ± 35	247 ± 56	296 ± 69
	初期放出 t_{max} (h)	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	2.0 ± 2.0	6.8 ± 11.5	3.0 ± 2.3
	C_0 (ng/mL)	-	-	54.6 ± 15.6	145 ± 30	185 ± 35
	C_{14d} (ng/mL)	-	-	58.2 ± 11.2	162 ± 66	199 ± 63
	AUC _(0-14d) (ng·h/mL)	3,432 ± 2,541	12,183 ± 3,601	24,589 ± 7,779	55,004 ± 6,901	67,894 ± 10,213
高用量群	投与量(mg/kg)	5	10	20		
	初期放出 C_{max} (ng/mL)	50.6 ± 16.3	170 ± 23	522 ± 233	379 ± 87	710 ± 242
	初期放出 t_{max} (h)	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	3.0 ± 2.3	0.5 ± 0.6	3.0 ± 2.3
	C_0 (ng/mL)	-	-	323 ± 244	296 ± 39	463 ± 184
	C_{14d} (ng/mL)	-	-	324 ± 218	381 ± 122	492 ± 103
	AUC _(0-14d) (ng·h/mL)	10,687 ± 14,131	22,670 ± 8,431	109,861 ± 76,163	97,891 ± 27,432	168,815 ± 34,726

平均値 ± 標準偏差(4例)

-: 算出せず

(2) 分布

雌雄イヌに本剤(パイロット製剤)を1ヶ月ごとに合計6回(6ヶ月間)大腿二頭筋に漸増反復投与したとき、低用量群(1回目2.5 mg/kg、2回目5 mg/kg、3～6回目10 mg/kg)、中用量群(1回目5 mg/kg、2回目10 mg/kg、3～6回目20 mg/kg)及び高用量群(1及び2回目20 mg/kg、3回目40 mg/kg、4～6回目80 mg/kg)における最終投与後30日の組織内活性成分濃度の血漿中活性成分濃度に対する比(投与部位の筋肉を除く)は、肺で5.67～8.12倍と最も高く、次いで肝臓2.90～5.65倍及び腎臓3.18～5.27倍であり、脳では0.49～0.75倍であった。最終投与部位の筋肉内活性成分濃度は、投与部位以外の筋肉と比較して500倍以上高く、投与後30日では本薬は投与部位から完全に吸収されていないことが示唆された(4.2.3.2.6)。

雌雄イヌに本剤を2週間ごとに合計26回(12ヶ月間)左右の大腿二頭筋に投与部位を変えて漸増反復投与したとき、低用量群(1及び2回目1.25 mg/kg、3及び4回目2.5 mg/kg、5～26回目5 mg/kg)、中用量群(1及び2回目2.5 mg/kg、3及び4回目5 mg/kg、5～26回目10 mg/kg)及び高用量群(1及び2回目5 mg/kg、3及び4回目10 mg/kg、5～26回目20 mg/kg)における最終投与後14日(雄性)又は15日(雌性)の組織中活性成分濃度は、下表のとおりであった。最終投与後14又は15日における9-OH-リスペリドン濃度の未変化体濃度に対する比¹⁵⁾は、血漿3.1～5.4、肝臓6.5～17.3、腎臓4.0～8.2、リンパ節4.2～7.4であったのに対し、脳では0.34～0.80であった(4.2.3.2.7)。

¹⁵⁾ 提出された資料から各組織における9-OH-リスペリドン濃度(平均値)をリスペリドン濃度(平均値)で除して算出した。

組織 (ng/mL or g)	最終投与時の投与量 (mg/kg)		
	5	10	20
血漿	138 ± 56 (1.00)	231 ± 45 (1.00)	538 ± 77 (1.00)
脳	274 ± 76 (2.5 ± 1.6)	304 ± 99 (1.4 ± 0.4)	488 ± 186 (0.9 ± 0.5)
肺	885 ± 506 (6.4 ± 1.9)	5,931 ± 5,333 (27.5 ± 24.6)	10,311 ± 7,114 (18.6 ± 11.4)
肝臓	1,300 ± 540 (9.7 ± 1.9)	2,484 ± 372 (11.1 ± 2.7)	4,456 ± 1,245 (8.3 ± 1.8)
腎臓	795 ± 324 (5.9 ± 0.7)	1,474 ± 207 (6.6 ± 1.5)	2,927 ± 689 (5.4 ± 0.7)
リンパ節	489 ± 145 (3.7 ± 0.7)	1,285 ± 324 (5.8 ± 2.4)	2,677 ± 598 (5.0 ± 0.8)
最終投与部位の筋肉	2,153,520 ± 2,363,223 (24,849 ± 30,105)	1,544,098 ± 1,306,613 (6,596 ± 5,913)	13,199,468 ± 9,965,354 (26,550 ± 21,380)
最終投与部位以外の筋肉	8,444 ± 7,039 (81.0 ± 72.8)	1098 ^{a)} (4.6) ^{a)}	1,258 ± 989 (2.3 ± 1.7)

a) 中央値

(1) 炎症等による本剤の薬物動態への影響について

申請者は、まず発熱時の投与について、*in vivo* での検討は行っていないものの、*in vitro* での放出性について、試験開始後 24 時間の温度を 37、38.5、40、41.5 及び 45℃で一定にした場合の初期放出（■■■累積放出率）、試験開始後 11～15 日目に 37℃から 38.5、40 及び 41℃に上昇させた場合のラグタイム（■■■累積放出率）、試験開始後 31～35 日に 37℃から 38.5 及び 41℃に上昇させた場合並びに試験開始後 32 日に 4 時間のみ 37℃から 41.5 及び 45℃に上昇させた場合の主要放出（■■■■放出点）を検討した結果は下表のとおりであり、試験期間を通じて長期間 45℃で維持した場合は 37℃で維持した場合と比べて約 5 倍の速度で放出するが（「2. 品質に関する資料、審査の概略、（1）製剤」の項参照）、発熱時のように一時的な温度上昇の場合に、本剤の薬物動態に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

初期放出			
温度 (24 時間)		累積放出率	
37℃		±	
38.5℃		±	
40℃		±	
41.5℃		±	
45℃		±	

ラグタイム			
温度 (11~15 日)		■	■累積放出率
37℃			±
37℃→38.5℃			±
37℃→40℃			±
37℃→41℃			±

主要放出			
温度 (31~35 日)			放出点
37℃		±	
37℃→38.5℃		±	
37℃→41℃		±	
37℃→41.5℃ ^{a)}		±	
37℃→45℃ ^{a)}		±	

15

た結果、血漿中活性成分濃度推移のプロファイルに異なる傾向は認められず、有害事象の発現状況にも違いは認められなかったことを説明した上で、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、炎症部位への投与は避けるよう注意喚起する予定であることを説明した。

機構は、本剤を炎症部位へ筋肉内投与したときの血漿中活性成分濃度は、正常筋肉内投与と比較して高値を示すことから、炎症部位への投与は避けるべきとする申請者の説明を了承するが、発熱時の投与については、高熱が長期間続いた場合に本薬の吸収が早まる可能性は否定できないことから、添付文書の使用上の注意において、発熱時には臨床症状を注意深く観察するよう注意喚起する必要があると考える。

（iii）毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請においては、本剤を用いたラット及びイヌ単回筋肉内投与毒性試験、ラット 6 ヶ月間反復皮下投与毒性試験、ラット 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験、イヌ 6 ヶ月間及び 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、ラット 24 ヶ月間反復筋肉内投与がん原性試験、ラット胚・胎児発生に関する試験及びモルモット抗原性試験の成績が新たに提出された。毒性試験では、本剤の開発過程で製造されたパイロット製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F066 製剤、懸濁用液：処方番号F065 製剤）及び市販予定製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F109 製剤、懸濁用液⁴：処方番号F101 又はF101-2 製剤）が使用された（「2. 品質に関する資料、（2）製剤」の項参照）。特に記載のない限り、各試験で使用された製剤は市販予定製剤を示し、プラセボは基剤（PLGA）を懸濁用液に懸濁したものを示す。

なお、本薬の急性毒性については、既承認のリスペリドン経口剤申請時において、本薬の 50 %致死量（LD₅₀値）は、マウス及びラットに対する経口、静脈内及び皮下投与でそれぞれ 55.6～113、26.9～35.4 及び 98.0～172 mg/kg、イヌに対する経口投与で 18.3 mg/kgであることが確認されており、本剤を用いた単回投与毒性試験では、ヒトにおける臨床最大投与量（開発当時）の 75 mgの約 5 倍に相当する 8 mg/kgの単一用量しか設定されなかったため、本剤筋肉内投与時のLD₅₀値は算出されていない。また、本剤を用いた反復投与毒性試験では、すべての本剤群に本薬の作用に起因すると考えられる所見及びマイクロスフェアの緩徐な生体内分解に基づく投与部位炎症反応が認められ、本薬の作用に起因すると考えられる所見についてはその可逆性が評価されていないため、いずれの試験においても無毒性量は算出されていない（「審査の概略」の項参照）。

（1）単回投与毒性試験

1）ラット単回投与試験

雌雄ラット（1 群各 30 匹）に本剤（8 mg/kg）又はプラセボ（容量はいずれも 1 mL/kg）が単回筋肉内投与された。死亡例は認められず、本剤群に半眼、紅涙及び流涙が投与後 15 分より、自発運動の減少が投与後 2 時間より認められたが、いずれも投与翌日には消失した。病理組織学的検査では、本剤群及びプラセボ群の投与部位において、投与後 1 日に単核細胞浸潤、好中球浸潤、被験物質様残留物及び出血、投与後 14 及び 28 日に単核細胞浸潤、被験物質様残留物、異物巨細胞及び線維化が認められ、投与後 91 日にプラセボ群の 1 例にのみ被験物質様残留物、異物巨細胞及び線維化が認められたが、その後異常は認められなかった（4.2.3.1.2）。

2) イヌ単回投与試験

雌雄イヌ（1群各12匹）に本剤（8 mg/kg）又はプラセボ（容量はいずれも0.4 mL/kg）が単回筋肉内投与された。死亡例は認められず、投与後6時間以内に本剤群の全例に縮腫が認められ、その後一旦消失し、投与後24日から56日に再び観察例全例に縮腫が認められた。病理組織学的検査では、投与後1日に本剤群及びプラセボ群の投与部位に好中球浸潤及び単核細胞浸潤、異物巨細胞、筋線維壊死、被験物質様残留物及び出血が認められ、好中球浸潤を除くこれらの所見は投与後91日まで認められ、プラセボ群の雄1例及び雌2例に投与後182日にも認められたが、投与後364日では異常は認められなかった（4.2.3.1.3）。

（2）反復投与毒性試験

1) ラット6ヶ月間反復皮下投与毒性試験

雌雄ラット（1群各20匹）に本剤（パイロット製剤、低用量群: 1及び2回目20 mg/kg、3回目40 mg/kg、4～6回目80 mg/kg、中用量群: 1及び2回目40 mg/kg、3回目80 mg/kg、4～6回目160 mg/kg、高用量群: 1及び2回目160 mg/kg、3回目320 mg/kg、4～6回目640 mg/kg）又はプラセボ（容量はいずれも4 mL/kg）が1ヶ月ごとに合計6回（6ヶ月間）漸増反復皮下投与された。死亡例は、プラセボ群の雄1例（6回目投与後）、低用量群の雌1例（初回投与後）、中用量群の雄1例（6回目投与後）及び雌5例（初回投与後1例、4回目投与後3例、5回目投与後1例）、高用量群の雄2例（4回目投与後1例、5回目投与後1例）及び雌12例（初回投与後11例、5回目投与後1例）に認められ、また、中用量群の雌1例が4回目投与後に、高用量群の雄1例が5回目投与後に切迫屠殺された。死亡又は切迫屠殺例のうち、低用量群及び中用量群の雌各1例は腹腔内への誤投与による死亡であり、中用量群の雌4例は投与4回目に誤って160 mg/kgの代わりに320 mg/kgを投与された個体であったが、腹腔内への誤投与による死亡以外の死亡例における死因は不明で、用量依存性が認められた。血液学的検査では、高用量群の雄に好中球数増加が認められ、血液生化学的検査では、高用量群の雌雄にアルブミン減少、カルシウム（Ca）減少、総タンパク減少、グルコース減少、トリグリセリド減少及び無機リン増加、雄にALT（GPT）増加、雌にコレステロール減少及びリン脂質減少が認められた。器官重量では、高用量群の雄に副腎重量の軽微な増加が認められ、剖検では、プラセボ群を含むすべての群で投与部位に粉末状沈着物が認められた。病理組織学的検査では、すべての本剤群の雌雄に下垂体前葉好酸性細胞の減少、脾臓へモジデリン沈着、雄に前立腺の炎症性細胞浸潤、雌様乳腺、副腎皮質細胞腫脹、雌に乳汁分泌亢進、子宮腺発達が認められ、プラセボ群を含むすべての群で投与部位にマイクロスフェア被包化及び巨細胞反応が認められ、高用量群では雌雄に被包化した粉末状沈着物における膿瘍形成及び軽微な炎症反応が認められた（4.2.3.2.2）。

雌雄ラット（1群各20匹）に本剤（低用量群: 1及び2回目10 mg/kg、3及び4回目20 mg/kg、5回目以降40 mg/kg、中用量群: 1及び2回目20 mg/kg、3及び4回目40 mg/kg、5回目以降80 mg/kg、高用量群1及び2回目40 mg/kg、3及び4回目80 mg/kg、5回目以降160 mg/kg）又はプラセボ（容量はいずれも1及び2回目1 mL/kg、3及び4回目2 mL/kg、5回目以降4 mL/kg）が2週間ごとに13回（6ヶ月間）漸増反復皮下投与された。死亡例は、プラセボ群の雌1例、低用量群の雄1例に認められた。一般状態では、すべての本剤群の雌雄に眼瞼下垂、雄に用量依存的な体重減少、高用量群の雌に体重減少、中用量群以上の雌雄に用量依存的な鎮静が認められた。血液学的検査では、すべての

本剤群の雌雄に赤血球数減少、リンパ球数減少及び平均赤血球血色素（MCH）増加、雄に平均赤血球容積（MCV）増加、雌に平均赤血球血色素濃度（MCHC）増加、中用量群以上の雄に MCHC 増加、雌に血小板数増加が認められた。血液生化学的検査では、すべての本剤群の雌雄にクロライド（Cl）減少、グルコース減少、Ca 増加及び無機リン増加、雄にカリウム（K）減少、雌にナトリウム（Na）減少、中用量群以上の雄にトリグリセリド減少が認められた。尿検査では、すべての本剤群の雄に尿比重及び pH の低下が認められた。器官重量では、すべての本剤群の雌雄に脾臓重量の増加、胸腺重量の減少、雄に副腎重量の増加、精巣重量の減少、中用量群以上の雌に卵巣重量の減少が認められた。剖検では、すべての本剤群の雄に前立腺肥大、副腎腫脹、雌に乳汁分泌亢進、卵巣及び子宮の小型化が認められ、プラセボ群を含むすべての群で投与部位の粉末沈着物が認められた。病理組織学的検査では、すべての本剤群の雌雄に下垂体中間葉肥大、乳汁分泌亢進、赤脾髄の赤血球集積及びヘモジデリン沈着増加、雄に副腎皮質細胞腫脹、雌様乳腺、下垂体前葉酸好性細胞の減少、下垂体プロラクチン免疫反応細胞増加、前立腺の炎症、凝固腺及び精囊上皮の扁平化、雌に性周期の低下が認められ、プラセボ群を含むすべての群で投与部位に慢性炎症性線維肉芽腫及び被包化が認められた（4.2.3.2.3）。

2）ラット 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験

雌雄ラット（1 群各 20 匹）に本剤（5 mg/kg＜容量 0.1 mL/kg＞又は 40 mg/kg＜容量 0.8 mL/kg＞）、生理食塩液又はプラセボ（0.8 mL/kg）が 2 週間ごとに合計 26 回（12 ヶ月間）後肢筋肉内に反復投与された。死亡例は、5 mg/kg 群及び 40 mg/kg 群の雄に各 1 例認められた。一般状態では、すべての本剤群の雌雄に鎮静、雄に用量依存的な体重減少、40 mg/kg 群の雌雄に眼瞼下垂が認められた。血液学的検査では、5 mg/kg 群の雌に赤血球数減少、ヘマトクリット（Ht）減少、MCHC 増加、血小板数増加、単球数増加及び好中球数増加、40 mg/kg 群の雌雄に赤血球数減少、Ht 減少、MCHC 増加及び好中球数増加、雄に MCV 増加、MCH 増加及びリンパ球数減少、雌にヘモグロビン（Hb）減少、血小板数増加及び単球数増加が認められた。血液生化学的検査では、すべての本剤群の雄に無機リン増加、雌に Na 減少、Cl 減少及びグルコース減少、Ca 増加及び無機リン増加、40 mg/kg 群の雄に Na 減少、Cl 減少、総タンパク減少及びトリグリセリド減少、雌に K 増加が認められた。ホルモン測定では、40 mg/kg 群の雌雄にアルドステロン減少、5 mg/kg 群の雄及び 40 mg/kg 群の雌雄にプロラクチン増加が認められた。器官重量では、すべての本剤群の雄に精巣重量の減少、雌に肝臓重量の増加、胸腺の減少及び卵巣重量の減少、40 mg/kg 群の雌雄に腎臓及び副腎重量の増加、雄に脾臓重量の増加が認められた。剖検では、すべての本剤群の雌に肝臓の顕著な小葉化及び乳汁分泌亢進、40 mg/kg 群の雌雄に副腎肥大、雄に乳汁分泌亢進、下垂体肥大及び前立腺肥大が認められた。病理組織学的検査では、すべての本剤群の雌雄に下垂体プロラクチン免疫反応細胞の増加、下垂体中間葉肥大、乳汁分泌亢進、慢性腎症、赤脾髄の赤血球集積、脾臓のヘモジデリン沈着増加、雄に乳腺発達、凝固腺、精囊及び前立腺の炎症、雌に乳腺過形成、性周期の低下、40 mg/kg 群の雌雄に骨形成異常、雄に副腎束状帯及び網状帯細胞腫脹、雌に副腎束状帯細胞腫脹が認められ、プラセボ群及びすべての本剤群で投与部位にマイクロスフェア被包化を伴う慢性炎症性肉芽腫が認められた（4.2.3.2.4）。

3）イヌ 6 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験

雌雄イヌ（1 群各 4 匹）に本剤（パイロット製剤、低用量群: 1 回目 2.5 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3～6 回目 10 mg/kg、中用量群: 1 回目 5 mg/kg、2 回目 10 mg/kg、3～6 回目 20 mg/kg、高用量群: 1 及び

2 回目 20 mg/kg、3 回目 40 mg/kg、4～6 回目 80 mg/kg) 又はプラセボ (容量はいずれも 0.4 mL/kg) を 1 ヶ月ごとに合計 6 回 (6 ヶ月間) 漸増反復筋肉内投与された。死亡例は認められず、一般状態では、高用量群で最高血圧の軽微な低下が認められた。血液学的検査では、すべての本剤群で白血球数減少及び血小板数減少、高用量群で赤血球数減少、Ht 減少及び Hb 減少が認められ、血液生化学的検査では、すべての本剤群でグルコースの軽微な増加、中用量群以上で K の軽微な減少が認められた。尿検査では、すべての本剤群で尿 pH の軽微な低下が認められた。器官重量では、すべての本剤群で脾臓重量の増加、高用量群で膵臓重量の増加、前立腺重量の減少が認められた。剖検では、プラセボ群を含むすべての群で、膝窩リンパ節の腫脹及び投与部位に粉末状の沈着物が認められた。病理組織学的検査では、すべての本剤群の雌雄に赤脾髄赤血球集積、雌性生殖器官の休止期像、高用量群の雄に前立腺の腺組織発達抑制が認められ、プラセボ群を含むすべての群で投与部位においてマイクロスフェア被包化、線維肉芽腫及び膝窩リンパ節の慢性炎症性変化が認められた (4.2.3.2.6)。

4) イヌ 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験

雌雄イヌ (1 群各 4 匹) に本剤 (低用量群: 1 及び 2 回目 1.25 mg/kg<容量 0.031 mL/kg>、3 及び 4 回目 2.5 mg/kg<容量 0.062 mL/kg>、5 回目以降 5 mg/kg<容量 0.125 mL/kg>、中用量群: 1 及び 2 回目 2.5 mg/kg<容量 0.062 mL/kg>、3 及び 4 回目 5 mg/kg<容量 0.125 mL/kg>、5 回目以降 10 mg/kg<容量 0.25 mL/kg>、高用量群: 1 及び 2 回目 5 mg/kg<容量 0.125 mL/kg>、3 及び 4 回目 10 mg/kg<容量 0.25 mL/kg>、5 回目以降 20 mg/kg<容量 0.5 mL/kg>) 又はプラセボ (容量は高用量群と同一) が 2 週間ごとに合計 26 回 (12 ヶ月間) 大腿二頭筋に漸増反復投与された。死亡例は認められず、一般状態では、すべての本剤群で一過性の鎮静及び高用量群で最高血圧の軽微な低下が認められた。血液学的検査では、すべての本剤群で白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少、高用量群で血小板数減少が認められ、血液生化学的検査では、すべての本剤群でクレアチニン減少、高用量群でコレステロール及びリン脂質の軽微な増加が認められた。器官重量では、すべての本剤群で脾臓重量の増加、前立腺重量の減少、高用量群で精巣重量の減少が認められた。剖検では、プラセボ群を含むすべての投与群で、投与部位に白色の残留物質がみられた。病理組織学的検査では、すべての本剤群で前立腺萎縮、下垂体プロラクチン免疫反応細胞数増加、乳腺及び雌性生殖器官の休止期像、脾臓の赤脾髄における赤血球集積、副腎網状帯細胞の空胞化、腸骨及び膝窩リンパ節における洞組織球増殖が認められ、プラセボ群を含むすべての群で投与部位にマイクロスフェア被包化及び線維肉芽腫が認められ、プラセボ群、中用量及び高用量群の数例で肺に微細な肉芽腫巣、血管内にマイクロスフェア粒子が認められた (4.2.3.2.7)。

(3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、代謝活性化の有無にかかわらず 2500 µg/プレートまで復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかったことから、陰性と判断されている (4.2.3.3.1.1)。

(4) ラット 24 ヶ月間反復筋肉内投与がん原性試験

雌雄ラット (1 群各 50 匹) に本剤 (5 mg/kg<容量 0.1 mL/kg>又は 40 mg/kg<容量 0.8 mL/kg>)、生理食塩液又はプラセボ (0.8 mL/kg) が 2 週間ごと合計 52 回 (24 ヶ月間) 反復筋肉内投与された。

病理組織学的検査において、すべての本剤群の雌に乳腺腫瘍の発生増加、40 mg/kg 群の雌雄に脾臓の脾島細胞腺腫及び副腎褐色細胞腫の発生増加、雄に下垂体腺腫、乳腺腫瘍及び腎尿細管腺腫の発生増加が認められたが、副腎褐色細胞腫及び腎尿細管腺腫以外はいずれも本薬経口投与によるマウス及びラットががん原性試験で認められた所見と一致していた。副腎褐色細胞腫は本薬の薬理作用である高プロラクチン血症及び血清中 Ca 濃度の増加に起因するラットに特異的な現象と考えられ (Greaves P, *The Netherlands*. Elsevier, 736-822, 2000、Lynch BS, *Reg Toxicol Pharmacol*. 23: 256-297, 1996、Tischler AS, *Toxicol Appl Pharmacol*. 140: 115-123, 1996)、腎尿細管腺腫はがん原性試験に用いたラットの系統差 (本剤: Wistar Hannover 系ラット、本薬経口投与: Wistar Wiga 系ラット) によるものと考察されている (4.2.3.4.1.1)。

(5) 生殖発生毒性試験

非妊娠ラット (1 群各 24 匹) に本剤 (10 又は 20 mg/kg)、生理食塩液又は懸濁用液 (容量はいずれも 1 mL/kg) が後肢大腿二頭筋に単回投与され、器官形成期 (妊娠 6~17 日) に主要放出が重なるように本剤投与後 18~22 日に交配された。また、比較対照群として妊娠ラット (24 匹) に本薬 2.5 mg/kg を妊娠 6~17 日まで経口投与した。すべての本剤群及び経口投与群で母動物の黄体数、着床数、着床前死亡率に投与に関連する所見は認められず、胎児においても吸収胚数、着床後死亡率、生存胎児数、性比、外表及び内臓観察に異常は認められなかった。骨格検査では、20 mg/kg 群に中足骨骨化遅延が認められたが、背景データの範囲内であることから、毒性学的意義は低いと考えられている (4.2.3.5.2.3)。

(6) 局所刺激性試験

イヌに本剤 (パイロット製剤、5 mg/kg) を異なる容量 (0.1、0.2 又は 0.4 mL/kg) 及び異なる濃度 (2.5 mg/mL を 1 ヶ所又は 0.83 mg/mL を 3 ヶ所<容量はいずれも 2 mL>) でそれぞれ大腿二頭筋に単回投与した場合、並びに大腿二頭筋の同一部位に反復投与 (2 週間ごとに合計 3 回) した場合の影響について検討された。血液学的検査では、投与後 6 時間に白血球数増加、好中球数増加及びクレアチンキナーゼ (CK) 増加が認められ、容量依存적であったが、投与濃度間で差異は認められず、投与後 24 時間 (容量検討試験では 1 ヶ月) までに回復した。同一部位への反復投与では 2 回目投与時から投与部位に一過性の腫脹が認められ、病理組織学的検査では、いずれの試験条件においても投与部位に中等度の炎症性線維肉芽腫及び巨細胞を伴うマイクロスフェア被包化が認められ、反復投与では慢性炎症、筋線維壊死、筋周膜及び筋外膜の肥厚が認められた (参考 4.2.3.6.1、参考 4.2.3.6.2、参考 4.2.3.6.3)。

(7) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

雄性モルモット (1 群 5 匹) に本薬 (1.5 mg/kg)、PLGA (2.5 又は 25 mg/kg) 又は本薬 (1.5 mg/kg) と PLGA (2.5 mg/kg) の等量混合液を 1 週間ごとに合計 3 回 (3 週間) 大腿部筋肉又は背部皮下に投与して感作させ、感作 14 日後に本薬 (0.075 mg/body)、PLGA (0.01 mg/body) 又は PLGA 分解物¹⁶⁾ (0.01

¹⁶⁾ PLGA 1 本につき 5 mL の注射用水を入れて PLGA を分散させ、50℃で 2 週間インキュベートした後、フィルター (0.45 µm) を用いて濾過し、濾過液を凍結乾燥して調整された。

mg/body) を静脈内投与して惹起させ、能動的全身性アナフィラキシー (ASA) の発現について検討された。また、最終感作 12 日後に得た血清を雄性モルモット (1 群 2 匹) に皮内投与して受身感作し、感作 4 時間後に ASA と同一の方法で惹起させ、受身皮内アナフィラキシー (PCA) の発現についても検討された。その結果、いずれにおいても ASA 及び PCA の陽性反応は認められなかった (4.2.3.7.1.1)。

2) 注射部位病変の回復性に関する試験

雄性イヌ (10 匹) に本剤 (100 mg) を等量 (50 mg ずつ) に分割して大腿二頭筋の異なる 2 ヶ所に単回筋肉内投与 (容量 2 mL) したときの投与後 5 ヶ月までの投与部位の回復性及びマイクロスフェアの残存性が検討された。剖検では、投与後 4 ヶ月までに全例の投与部位に白色残留物が認められ、投与後 4.5 及び 5 ヶ月ではその程度が軽減した。病理組織学的検査では、投与後 3 ヶ月では全例の投与部位で慢性炎症性の線維肉芽腫、巨細胞を伴うマイクロスフェア被包化及びマイクロスフェア崩壊が認められ、投与後 3 ヶ月以降ではこれらの所見が認められた例数は減少し、投与後 5 ヶ月では 2/8 例でマイクロスフェアの残存はほとんど認められなかった (4.2.3.7.3.2)。

3) ラット 7 週間反復経口投与及び筋肉内投与毒性試験

雄性ラット (1 群 49 匹) に本剤 (40 mg/kg/日<容量 1 mL/kg>) を 2 週ごとに合計 4 回 (6 週間) 反復筋肉内投与又は本薬 (10 mg/kg/日) を 7 週間混餌反復投与し、投与経路の違いによるプロラクチンに対する影響が比較検討された。剖検では、プロラクチンを介した所見として乳汁分泌亢進及び前立腺の黄色斑点が認められ、いずれも経口 (混餌) 投与群で顕著であった。病理組織学的検査では、凝固腺、前立腺及び精囊の上皮低形成、前立腺の炎症及び腫大、乳汁分泌亢進及び下垂体中間部腫大が認められ、乳汁分泌亢進は経口投与群で顕著であり、雄性副生殖器における所見は本剤群で顕著であった。血漿中プロラクチン濃度測定では高値を示し、経口投与群でより顕著であり、24 時間プロラクチン濃度推移は、経口投与群では摂餌に起因した不規則な変動が認められたのに対し、本剤群では安定した推移を示した (4.2.3.7.3.3)。

<審査の概略>

機構は、本剤を用いた反復投与毒性試験において、無毒性量が算出されていないため、認められた毒性所見のヒトへの外挿性について説明した上で、ヒトへの投与において十分な安全域が確保されていると考える根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の市販予定製剤を用いて 2 週間ごとに反復筋肉内投与されたラット及びイヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.4、4.2.3.2.7) で認められた主な所見は下表のとおりであり、いずれもリスペリドン経口剤開発時に実施された本薬の反復経口投与毒性試験で認められた所見と同様で、予測できない毒性所見は認められなかったこと、本薬の反復経口投与毒性試験では、本薬の中枢神経系に対する作用に起因する鎮静、ドパミン D₂ 受容体拮抗作用によるプロラクチン上昇に起因する下垂体、乳腺及び雌雄生殖器における所見について、いずれも可逆性が確認されたため、毒性学的には無影響と考え、体重増加量の減少、副腎重量の増加等のその他の所見に基づき無毒性量が算出されたのに対し、本剤を用いた反復筋肉内投与試験では、回復群を設定していなかったため、本薬の薬理作用に基づくと考えられる所見についても可逆性が確認されず、またマイクロスフェアの緩徐な生体内分

解に基づく炎症反応が認められたことから、いずれの試験においても無毒性量は算出できなかったことを説明した。

表 ラット及びイヌ反復投与毒性試験における筋肉内投与時と経口投与時の最小作用量の比較

投与量 (mg/kg/回又は日)	ラット 12 ヶ月間反復投与毒性試験		イヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験	
	筋肉内投与	経口投与	筋肉内投与	経口投与
	5、40	0.63、25、10	1.25→2.5→5、 2.5→5→10、 5→10→20 ^{a)}	0.31、1.25、5
無毒性量	算出できず	2.5 mg/kg/日	算出できず ^{a)}	0.31 mg/kg/日
主な所見	最小作用量 (筋肉内投与: mg/kg/回、経口投与: mg/kg/日)			
鎮静*	5	-	1.25→2.5→5 ^{b)}	0.31
体重増加量の減少	40 (雄)	10 (雌雄)	-	1.25
Ht・Hb・RBC 減少	40 (雌雄)	-	-	5
リン脂質・コレステロール増加	-	-	5→10→20	1.25
副腎重量の増加	40 (雌雄)	10 (雄)	-	-
乳腺の腺発達 (雌)*	5	0.63	-	-
雌性生殖器の休止期像*	5	0.63	1.25→2.5→5	-
前立腺の亜急性炎症 (雄)*	5	2.5	-	-
下垂体のびまん性過形成*	5	2.5 (雄)	2.5→5→10	-

-: 著変なし、プラセボ又は生理食塩群と比較して有意差なし (p>0.05、Mann-Whitney U-test)

Ht: ヘマトクリット、Hb: ヘモグロビン、RBC: 赤血球数

*: 本薬の薬理作用 (ドパミンD₂受容体拮抗作用) に基づく作用であり、反復経口投与毒性試験では可逆性が確認されたため、無毒性量算出にあたって、毒性学的には無影響と考えられた。

a) 1 及び 2 回目: 1.25、2.5 又は 5 mg/kg/回、3 及び 4 回目: 2.5、5 又は 10 mg/kg/回、5 回目以降: 5、10 又は 20 mg/日で漸増投与

b) 2.5 mg/kg/回以上の投与時に発現

その上で申請者は、反復投与毒性試験で認められた所見はいずれもヒトへの投与でも同様に発現する可能性は否定できないが、ラット及びイヌ反復筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2.4、4.2.3.2.7) における活性成分の暴露量は、下表のとおり、国内反復投与試験 (5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験) における本剤の臨床最大投与量 (50 mg) 投与後の血漿中活性成分濃度以上であったことから、本剤のヒトにおける安全域は確保されていると考えることを説明した。

表 ラット及びイヌ反復投与毒性試験における定常状態での筋肉内及び経口投与時の暴露量のヒト暴露量との比較

	投与量 (mg/kg/回)	AUC _{0-14 d} (ng・h/mL)	ヒト暴露量比 ^{a)}
ラット 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験	5	雄: 3,091、雌: 4,075	雄: 0.29、雌: 0.38
	40	雄: 18,056、雌: 32,832	雄: 1.69、雌: 3.06
イヌ 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験 ^{b)}	1.25→2.5→5	32,760	3.07
	2.5→5→10	67,894	6.35
	5→10→20	168,815	15.79
ラット 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験	0.63 mg/kg/日	7,630 ^{c)}	0.45 ^{d)}

平均値

a) 国内反復投与試験 (RIS-SIV-101 試験) において、統合失調症患者に本剤 50 mg を合計 6 回反復筋肉内投与したときの定常状態における血漿中活性成分濃度の AUC_{0-12 h} の平均値 (10,674 ng・h/mL) との比

b) 1 及び 2 回目: 1.25、2.5 又は 5 mg/kg/回、3 及び 4 回目: 2.5、5 又は 10 mg/kg/回、5 回目以降: 5、10 又は 20 mg/日で漸増投与したときの最終投与量における定常状態 (投与 26 回目) の AUC_{0-14 d} (雌雄差は認められないため雌雄合計)

c) ラット 12 ヶ月反復経口投与毒性試験ではトキシコキネティクス測定が実施されていないため、ラットに本薬を 7 日間反復経口投与したときの AUC_{0-24 h} (545 ng・h/mL) を 14 倍して算出した値

d) 国内単回投与試験 (RIS-JPN-16 試験) において、試験開始前に少なくとも 1 ヶ月以上リスベリドン錠を経口投与されていた統合失調症患者にリスベリドン錠 6 mg/日を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したときの定常状態における血漿中活性成分濃度の AUC_t の平均値 (1,202 ng・h/mL) と、ラットに本薬を 7 日間反復経口投与したときの AUC_{0-24 h} (545 ng・h/mL) との比

機構は、本剤のマイクロスフェアが関連したと考えられる毒性所見について、本剤筋肉内投与後の放射能分布も考慮して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まずイヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験において、プラセボ群 2/8 例、本剤中用量 (10mg/kg) 群 3/8 例及び高用量 (20 mg/kg) 群 1/8 例の肺に肉芽腫巣が認められ、肺の凍結切片を用いた検査に

より血管内にマイクロスフェア粒子が認められたことを説明し、その理由として本剤に含有する本薬 1 mg はマイクロスフェア 2.7 mg (粒子数 7,081 個) に相当し、各群で投与されたマイクロスフェア粒子数は低用量群 460,265 個、中用量群 920,530 個、高用量群及びプラセボ群 1,841,060 個であることから、投与されたマイクロスフェア粒子数が多い群では偶発的に少量のマイクロスフェア粒子が血管内に漏出して肺組織に移行したと考えられること、一方、ヒトにおける臨床最大投与量 (50 mg) はマイクロスフェア粒子数 343,200 個に相当し、注射部位の筋肉容積はイヌ大腿二頭筋よりヒト臀部筋肉が大きいこと、臨床使用において本剤が血管内に漏出する可能性は低いと考えるが、添付文書において静脈内に投与しないよう注意喚起する予定であること、またイヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.7) において本剤筋肉内投与後の活性成分は、血漿中に比べて肺組織中に高濃度に分布したが、雄ラットに¹⁴C標識体 (本薬、溶液) を単回経口投与後 24 時間までの放射能濃度も、本剤の場合と同様に血漿中に比べて肺組織中で高く、一般に本薬のような塩基性化合物は肺胞の酸性高分子化合物及び酸性リン脂質等と結合して肺に高濃度に分布することが知られていること (加藤隆一, 薬の体内分布と臓器クリアランス, 南江堂, 35-61, 2003) が要因の一つとして考えられることを説明した。また申請者は、国内外のリスペリドン錠 (RIS-Tab) を対照とした比較臨床試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) における「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」の有害事象発現率は、国内 RIS-JPN-S31 試験で本剤群 10.2 % (15/147 例)、RIS-Tab 群 9.8 % (5/51 例)、海外 RIS-INT-61 試験で本剤群 2.2 % (7/319 例)、RIS-Tab 群 3.1 % (10/321 例) と両剤で同程度であったこと、海外製造販売後の自発報告 (報告期間: 本剤 2001 年 1 月 1 日<販売開始>~2008 年 5 月 31 日、リスペリドン経口剤 1993 年 6 月 1 日<国際誕生日>~2008 年 5 月 31 日) における「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」の重篤な有害事象の発現頻度は、本剤で 15.78 件/10 万人年、リスペリドン経口剤で 2.20 件/10 万人年であり、本剤で高かった理由は不明であるが、いずれの剤型においても臨床的に問題となる頻度ではないと考えることを説明した。

次に申請者は、イヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2.7) において、本剤筋肉内投与後の活性成分は血漿中に比べてリンパ節及び投与部位筋肉中に高濃度に分布したこと、ラット及びイヌ 12 ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2.2、4.2.3.2.3、4.2.3.2.7) において、リスペリドン経口剤の反復経口投与毒性試験では認められなかった所見として、腸骨及び膝窩リンパ節に洞組織球増殖、投与部位筋肉にマイクロスフェア被包化及び炎症反応が認められ、これらの所見は投与されたマイクロスフェア粒子数が多い群で病理所見スコアが高値を示したことから、マイクロスフェアに起因した所見と考えられることを説明した。また申請者は、国内外のリスペリドン錠 (RIS-Tab) を対照とした比較臨床試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) におけるリンパ節及び投与部位の筋肉に関連する有害事象¹⁷⁾ 発現率は、国内 RIS-JPN-S31 試験でそれぞれ本剤群 12.2 % (18/147 例) 及び 14.3 % (21/147 例)、RIS-Tab 群 7.8 % (4/51 例) 及び 0 % (0/51 例)、海外 RIS-INT-61 試験でそれぞれ本剤群 0.9 % (3/319 例) 及び 0.3 % (1/319 例)、RIS-Tab 群 2.8 % (9/321 例) 及び 0.9 % (3/321 例) と注射部位反応を除いて両剤で同程度であったこと、海外製造販売後の自発報告 (報告期間: 本剤 2001 年 1 月 1 日<販売開始>~2008 年 5 月 31 日、リスペリドン経口剤 1993 年 6 月 1 日<国際誕生日>~2008 年 5 月 31 日) におけるリンパ節及び投与部位の筋肉に関連する重篤な有害事象の発現

¹⁷⁾ リンパ節に関連する有害事象として、器官別大分類別「血液及びリンパ系障害」又は「臨床検査」に分類される有害事象のうち血液及びリンパ球に関連する事象が集計され、投与部位の筋肉に関連する有害事象として、器官別大分類別「全身障害及び投与局所様態」に分類される有害事象のうち注射部位反応に関連する事象が集計された。

頻度は、それぞれ本剤で 23.6 件/10 万人年及び 6.49 件/10 万人年、リスペリドン経口剤で 3.17 件/10 万人年及び 0 件/10 万人年であり、リンパ節に関連する重篤な有害事象の発現頻度が本剤で高かった理由は不明であるが、いずれの剤型においても臨床的に問題となる頻度ではないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤を筋肉内投与したときの安全性に大きな問題はないと考えるが、ヒトにおける安全性については、臨床試験成績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

(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、外国人統合失調症患者における本剤の開発過程で製造されたパイロット製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F066 製剤、懸濁用液：処方番号F065 製剤）と経口剤のバイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験）、リスペリドンマイクロスフェアに関するパイロット製剤（処方番号F066 製剤）と市販予定製剤（処方番号F109 製剤）の生物学的同等性試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験）及び市販予定製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F109 製剤、懸濁用液：処方番号F101-2⁴⁾ 製剤）を用いた第 I 相試験（5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）の成績が提出された（各製剤については、「2. 品質に関する資料、(2) 製剤」の項参照）。

血漿中及び尿中の未変化体及び 9-OH-リスペリドン濃度は、LC/MS/MS（定量下限：血漿中 0.1 又は 0.2 ng/mL、尿中 2.0 ng/mL）又は RIA（定量下限：未変化体 0.1 ng/mL、活性成分（未変化体及び 9-OH-リスペリドンの合算値）0.2 又は 2.2 ng/mL）により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 ± 標準偏差で示され、主代謝物である 9-OH-リスペリドンの薬理活性は未変化体と同程度であるため、薬物動態は主として血漿中活性成分濃度（未変化体及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度の合算値）で評価されている。

(1) 本剤（パイロット製剤）と経口剤のバイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験）

試験開始前に少なくとも 1 ヶ月以上リスペリドン錠（RIS-Tab）2、4 又は 6 mg を 1 日 1 回経口投与されている外国人統合失調症患者（薬物動態評価例：77 例）を対象に、1 週目は同一用法・用量の RIS-Tab（2、4 又は 6 mg）を反復経口投与し、2 週目より本剤（パイロット製剤）25、50 又は 75 mg にそれぞれ切り替えて 2 週間ごとに合計 5 回（10 週間）臀部筋肉内に反復投与し、RIS-Tab を 2～3 週目は同一用量及び 4～5 週は半量（1、2 又は 3 mg）を併用経口投与したときの RIS-Tab 及び本剤最終投与後（RIS-Tab: 投与 7 日後、本剤: 5 回目投与後）の薬物動態が検討された¹⁸⁾。活性成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドンの定常状態における平均血漿中濃度（ C_{ssav} ）及び AUC_(0-14 d) は、いずれも RIS-Tab 2～6 mg 及び本剤 25～75 mg の範囲において用量に比例して増加した。本剤 25、50 及び 75 mg 投与時の血漿中活性成分濃度の RIS-Tab 2、4 及び 6 mg に対する製剤間比（%）とその 90 % 信頼区間は、AUC_(0-14 d) でそれぞれ 88 [81, 97]、96 [89, 104] 及び 94 [85, 102]、 C_{ssav} でそれぞれ 89 [81, 97]、96 [89, 104] 及び 94 [85, 102] であり、製剤間で大きな違いは認められなかった。一方、本剤投与

¹⁸⁾ 本剤群では 5 回目（10 週目）投与後 14 日間、RIS-Tab 群では 7 日目投与後 24 時間のデータを用いて、それぞれ C_{max} 及び C_{min} が算出され、 C_{ssav} は本剤群の AUC_(0-14 d) 及び RIS-Tab 群の AUC_(0-24 h) をそれぞれ 336 時間（14 日間）及び 24 時間で除して算出された。RIS-Tab 群の AUC_(0-14 d) は AUC_(0-24 h) を 14 倍した値が用いられた。

時の血漿中活性成分濃度の C_{min} 及び C_{max} は、それぞれRIS-Tab投与時の 95～102 %及び 68～75 %であり、 C_{max}/C_{min} 比は本剤投与時 1.85～2.08、RIS-Tab投与時 2.71～3.48 であり、本剤投与時には C_{max} 及び C_{max}/C_{min} が低値を示した。本剤投与後 4 例（25 mg群 1 例、50 mg群 2 例、75 mg群 1 例）にラグタイムにおける高値及び主要放出の低下を示す大幅な変動（血漿中活性成分の C_{max}/C_{min} 比: 9.21～34.2）が認められた。

（２）その他の生物薬剤学試験（海外試験）

リスペリドンマイクロスフェアに関するパイロット製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験）において、市販予定の懸濁用液（処方番号F101-1⁴）製剤）を用いてリスペリドンマイクロスフェアの市販予定製剤（25、50 又は 75 mg）又はパイロット製剤（50 mg）を交叉比較法により単回筋肉内投与したとき、市販予定製剤投与時の血漿中活性成分、未変化体及び9-OH-リスペリドンの C_{max} 及びAUCは用量にほぼ比例して増加し、市販予定製剤 50 mgとパイロット製剤 50 mgのAUCはほぼ同様であったが、 C_{max} は市販予定製剤で 45 %高値を示した。

海外単回投与試験（5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）において、本剤（市販予定製剤）37.5、50 又は 62.5 mgを単回筋肉内投与したとき、血漿中活性成分濃度の t_{max} は 32 日、消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は 5.5～6.8 日であり、85 日目までに定量下限未満となった。

（ii）臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、リスペリドン経口剤を用いた日本人及び外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.1.1: RIS-P01-101 試験）、本剤の市販予定製剤（リスペリドンマイクロスフェア: 処方番号F109製剤、懸濁用液: 処方番号F101、F101-1、F101-2⁴）製剤）を用いた日本人統合失調症患者を対象とした第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験）及び第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験）、並びに外国人統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験、5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験、5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）の成績が提出された。

（１）リスペリドン経口剤を用いた健康成人における検討

1）日本人及び外国人における薬物動態比較試験（5.3.3.1.1: RIS-P01-101 試験）

日本人及び外国人健康成人（薬物動態評価例: 各 24 例）を対象に、1 日目にリスペリドン錠（RIS-Tab）1 mgを単回経口投与し、3 日間休薬した後、5～11 日目にRIS-Tab 1 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの薬物動態における民族差が検討された。日本人及び外国人における血漿中活性成分の薬物動態パラメータは、単回投与時に t_{max} はそれぞれ 1.3 ± 0.5 及び 1.7 ± 1.2 時間、 C_{max} はそれぞれ 11.4 ± 2.9 及び 11.5 ± 5.4 ng/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 20.4 ± 3.0 及び 21.7 ± 4.1 時間、 $AUC_{(0-\infty)}$ はそれぞれ 167 ± 35 及び 200 ± 93 ng·h/mLであり、反復最終投与時（11 日目）に t_{max} はそれぞれ 1.2 ± 0.4 及び 1.6 ± 1.1 時間、 C_{max} はそれぞれ 15.0 ± 5.0 及び 16.0 ± 6.7 ng/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 24.4 ± 4.3 及び 26.3 ± 3.8 時間、 AUC_{τ} はそれぞれ 176 ± 51 及び 194 ± 70 ng·h/mL、活性成分の尿中排泄率はそれぞれ 34 ± 8 及び 29 ± 8 %であり、活性成分、未変化体及び9-OH-リスペリドンの薬物動態に関して、日本人及び外国人の間で大きな差異はないことが示唆された。

(2) 本剤（市販予定製剤）を用いた患者における検討

<日本人における成績>

1) 国内単回投与試験（5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験）

試験開始前に少なくとも1ヶ月以上リスペリドン錠（RIS-Tab）2、4又は6 mg/日を経口投与されている日本人統合失調症患者（薬物動態評価例: 13例）を対象に、1～7日目に試験開始前と同一用量のRIS-Tab（2、4又は6 mg/日）を1日2回反復経口投与し、8日目にそれぞれ対応する本剤（市販予定製剤）25、50又は75 mgを臀部筋肉内に単回投与し、8～28日目（本剤投与後3週間）は同一用量のRIS-Tabを併用経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中活性成分濃度推移は、下図のとおりであり、いずれの用量においても投与後3～4週に主要放出（投与後約4～5週に C_{max} に達する）が認められ、別途推定された血漿中濃度推移¹⁹⁾からも、本剤投与後には血漿中濃度が上昇するまでに2～3週間のラグタイムがあると考えられた。

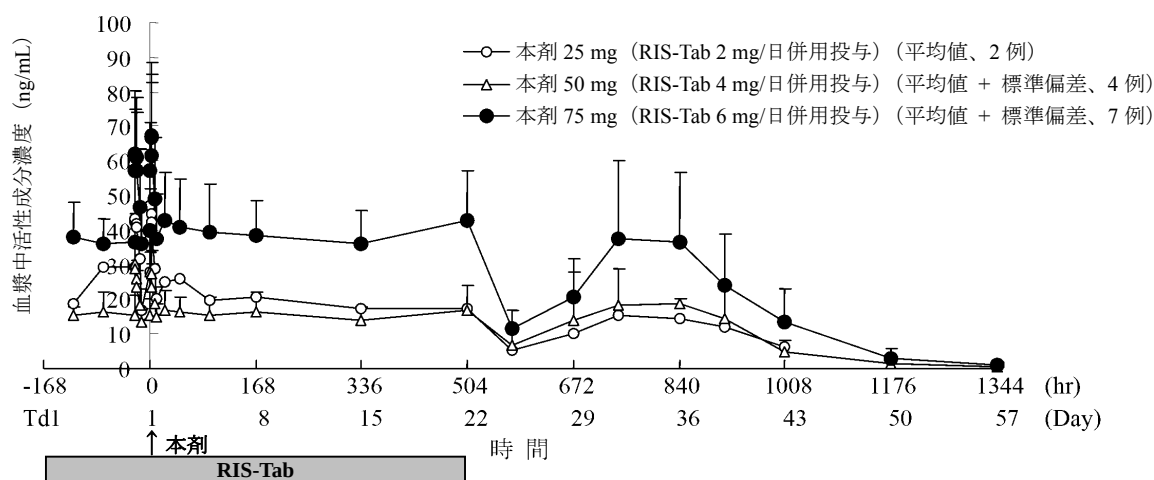


図 日本人統合失調症患者に本剤 25、50 及び 75 mg を単回筋肉内投与（投与後3週間はそれぞれリスペリドン錠（RIS-Tab）2、4 及び 6 mg/日を併用投与）したときの血漿中活性成分濃度推移（RIS-JPN-16 試験）

なお、活性成分、未変化体及び9-OH-リスペリドンの推定血漿中濃度から算出された薬物動態パラメータは下表のとおりであった。

表 国内単回投与試験（RIS-JPN-16 試験）において本剤（市販予定製剤）25～75 mg を単回筋肉内投与したときの活性成分、未変化体及び9-OH-リスペリドンの推定血漿中濃度から算出した薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	本剤 25 mg 群 (2 例)	本剤 50 mg 群 (4 例)	本剤 75 mg 群 (6 例)
活性成分			
C_{max} ng/mL	16.8	26.0 ± 6.9	47.8 ± 14.8
t_{max} day	33.0	33.0 ± 4.4	32.8 ± 3.0
AUC _(25 d-4) ng·h/mL	4,926.5	$6,683.1 \pm 1,986.0$	$14,333.5 \pm 4,709.0$
$t_{1/2}$ day	6.39	3.30 ± 0.24	3.72 ± 0.40
未変化体			
C_{max} ng/mL	6.87	6.42 ± 2.48	15.6 ± 8.0
t_{max} day	33.0	33.0 ± 4.4	32.8 ± 3.0
AUC _(25 d-4) ng·h/mL	1,801.3	$1,497.2 \pm 457.1$	$4,231.9 \pm 2,126.6$
$t_{1/2}$ day	4.13	2.64 ± 0.40	2.77 ± 0.86
9-OH-リスペリドン			
C_{max} ng/mL	9.98	19.6 ± 5.0	32.2 ± 11.5
t_{max} day	34.5	33.0 ± 4.4	32.8 ± 3.0
AUC _(25 d-4) ng·h/mL	3,125.2	$5,138.5 \pm 1,602.3$	$10,088.7 \pm 4,036.1$
$t_{1/2}$ day	-	3.53 ± 0.25	3.95 ± 0.43

平均値 ± 標準偏差 - : 算出不能 AUC_(25 d-4): 本剤投与後 25 日から最終測定可能時点 (t) までのAUC

¹⁹⁾ リスペリドン錠併用投与時における本剤の血漿中濃度は、本剤投与前（8日目）までに定常状態に達していることを確認した上で、試験開始後3、5、7及び8日目の投与前並びに7日目の投与12時間後の計5時点の平均 C_{min} （ $C_{ss min}$ ）を算出し、本剤投与後1～22日目の血漿中薬物濃度測定値から $C_{ss min}$ を差し引いて推定された。

2) 国内反復投与試験 (5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験)

日本人統合失調症患者（薬物動態評価例: 27 例）を対象に、本剤（市販予定製剤）25、37.5 又は 50 mg を 2 週間ごとに合計 6 回（10 週間）臀部筋肉内に反復投与し、前治療抗精神病薬を本剤初回投与後 3 週間併用経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中活性成分濃度推移は下図のとおりであり、活性成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度推移はいずれの用量においても初回投与後 6 週（投与 4 回目）までに定常状態に達し、本剤最終投与後における薬物動態パラメータは下表のとおりであった。25 mg 群 1 例で初回投与後 10 週目（71 日目）に原因不明の血漿中濃度の著しい高値（未変化体: 116 ng/mL、9-OH-リスペリドン: 80.0 ng/mL）が認められた。

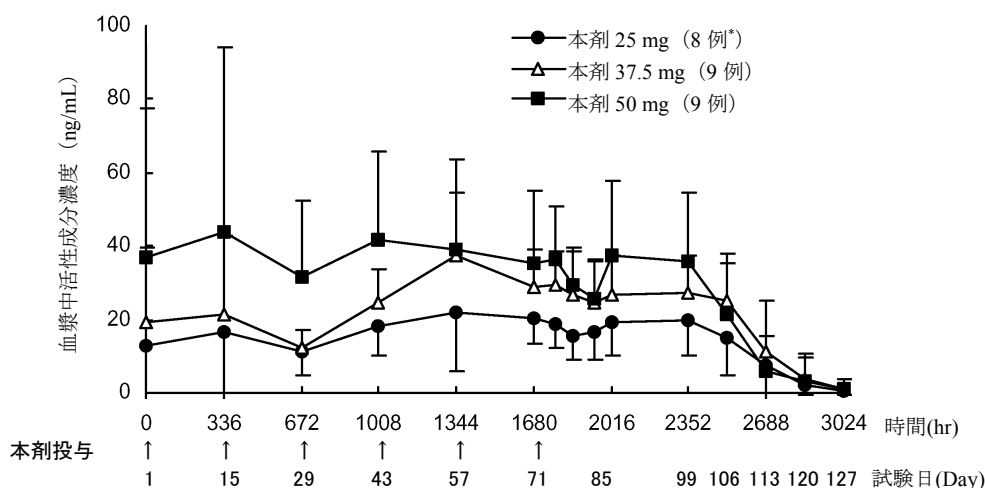


図 国内反復投与試験（RIS-SIV-101 試験）において合計 6 回反復筋肉内投与したときの血漿中活性成分濃度推移（平均値 $\pm$ 標準偏差）
（*10 週目に原因不明の血漿中濃度上昇が認められた症例（症例番号 03-A）は解析から除外された）

表 国内反復投与試験（RIS-SIV-101 試験）において本剤（市販予定製剤）を合計 6 回反復筋肉内投与したときの活性成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		本剤 25 mg 群 (8 例 ^{a)})	本剤 37.5 mg 群 (9 例)	本剤 50 mg 群 (9 例)
活性成分				
C_{max}	ng/mL	22.47 $\pm$ 7.47	34.15 $\pm$ 11.68	43.58 $\pm$ 15.37
t_{max}	Day	9.45 $\pm$ 4.76	6.59 $\pm$ 4.31	9.41 $\pm$ 4.46
AUC _(10-12 w)	ng·h/mL	5,898.19 $\pm$ 2,010.51	9,104.88 $\pm$ 3,169.44	10,673.61 $\pm$ 3,698.31
$t_{1/2}$	Day	3.93 $\pm$ 1.08	4.14 $\pm$ 1.68	3.99 $\pm$ 1.54
未変化体				
C_{max}	ng/mL	10.08 $\pm$ 6.83	15.31 $\pm$ 8.47	20.63 $\pm$ 11.49
t_{max}	Day	10.70 $\pm$ 4.39	6.59 $\pm$ 4.31	9.41 $\pm$ 4.46
AUC _(10-12 w)	ng·h/mL	2,618.02 $\pm$ 2,036.09	4,011.15 $\pm$ 2,343.85	4,961.47 $\pm$ 2,729.98
$t_{1/2}$	Day	5.22 $\pm$ 2.79 ^{b)}	4.25 $\pm$ 1.72	3.65 $\pm$ 1.31
9-OH-リスペリドン				
C_{max}	ng/mL	12.44 $\pm$ 6.22	18.83 $\pm$ 11.20	22.96 $\pm$ 10.45
t_{max}	Day	9.82 $\pm$ 5.01	6.59 $\pm$ 4.31	8.29 $\pm$ 4.43
AUC _(10-12 w)	ng·h/mL	3,280.17 $\pm$ 1,629.68	5,093.73 $\pm$ 3,161.32	5,712.14 $\pm$ 2,547.36
$t_{1/2}$	Day	4.32 $\pm$ 1.50	4.53 $\pm$ 1.97	4.38 $\pm$ 1.87

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 10 週目に原因不明の血漿中濃度上昇が認められた症例（症例番号 03-A）は解析から除外された

b) 算出不能の 1 例（症例番号 09-A）を除く 7 例

<外国人における成績>

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした海外プラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験）、海外リスペリドン経口剤対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）及び海外長期投与試験（5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）の結果から、本剤各用量群における活性

成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度のばらつきは大きいものの、リスペリドンマイクロスフェアからの早期放出に関連する大幅な変動は認められなかったこと、定常状態における血漿中活性成分濃度は 25～75 mg の用量範囲において用量に比例して増加したこと、血漿中活性成分濃度と有効性評価項目（陽性・陰性症状評価尺度＜Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS＞総スコアの変化量）及び安全性評価項目（錐体外路症状評価尺度＜Extrapyramidal Syndrome Rating Scale; EPRS＞、心拍数及び心電図パラメータ）との間に相関は認められなかったこと等が説明された。

（３）内因性要因の検討

国内外の単回投与試験（5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験、5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験及び 5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）における活性成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度推移のプロファイルは類似しており、国内外の反復投与試験（5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験、5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験及び 5.3.5.1.3 RIS-INT-61 試験）における本剤最終（６回目）投与後の血漿中活性成分濃度の民族差はばらつきの範囲内であり、日本人及び外国人統合失調症患者の間で本剤投与時の薬物動態に大きな差異はないことが示唆された。

（４）母集団薬物動態（PPK）解析

海外臨床試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験、5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験、5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験、5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験及び 5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）の成績を用いて PPK 解析を実施した結果、活性成分のクリアランスに対して乳酸脱水素酵素、未変化体及び活性成分のクリアランスに対して CYP2D6 表現型、除脂肪体重及び年齢、未変化体及び活性成分の血漿中濃度に対してカルバマゼピン（CYP3A4 誘導薬）並びに未変化体の血漿中濃度に対してフルオキセチン（CYP2D6 阻害薬）がそれぞれ影響を及ぼすことが示唆されたが、活性成分のクリアランスにおける CYP2D6 表現型間の差は個体間変動の幅に比べて小さいこと、未変化体のクリアランスに対する CYP2D6 表現型の影響は大きいものの、本薬投与時の薬理活性には活性成分が寄与することから、CYP2D6 表現型に基づく用量調節は必要ないと考えられている。また、乳酸脱水素酵素、除脂肪体重及び年齢の影響はわずかであり、臨床上問題になる可能性は低いと考えられている（5.3.3.5.1）。

<審査の概略>

（１）日本人及び外国人における薬物動態の類似性について

機構は、国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）における本剤の用法・用量を海外承認用法・用量と同一に設定した根拠について、日本人及び外国人における薬物動態の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、リスペリドン錠（RIS-Tab）及び本剤を投与したときの日本人及び外国人における血漿中濃度推移に関する下図を提示した上で、RIS-Tab 反復投与時の血漿中活性成分濃度推移は日本人と外国人で類似していたこと（図 A: 5.3.3.1.1: RIS-P01-101 試験）、外国人における本剤及び

RIS-Tabの反復投与時の血漿中活性成分濃度は同様であったこと²⁰⁾ (図B: 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験)、日本人にRIS-Tabから切替えて本剤を投与したときの定常状態における血漿中活性成分濃度はRIS-Tab投与時と本剤投与時で大きく異なること²¹⁾ (図C: 5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験)、日本人及び外国人における定常状態 (本剤投与 6 回目) の投与直前 (71 日目) 及び投与後 14 日 (85 日目) の血漿中活性成分濃度は同様であったこと (図D: 5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験、5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) から、日本人及び外国人におけるRIS-Tab及び本剤の薬物動態に大きな差異はないと考えられたため、国内RIS-Tab対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) における本剤の用法・用量は、海外承認用法・用量と同様に、本剤 25 mgより開始し、最大 50 mgまで適宜増量すると設定したことを説明した。

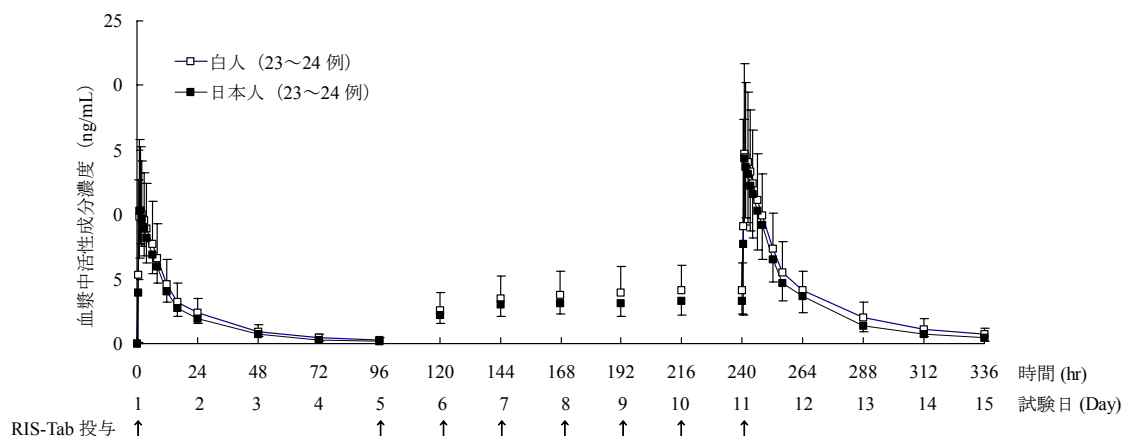


図 A 日本人及び外国人健康成人 (RIS-P01-101 試験) にリスペリドン錠 (RIS-Tab) 1 mg/日を単回経口投与及び 7 日間反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度推移 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

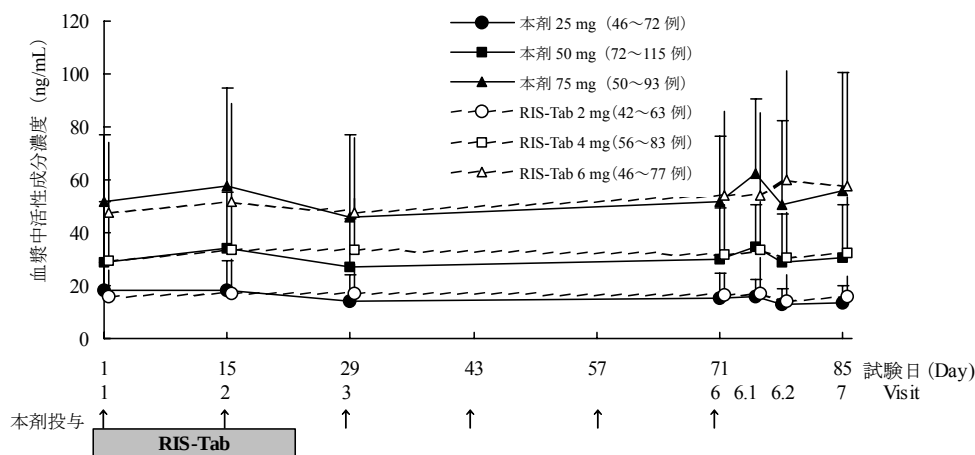


図 B 外国人統合失調症患者 (RIS-INT-61 試験) に本剤又はリスペリドン錠 (RIS-Tab) を反復投与したときの血漿中活性成分濃度推移 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

²⁰⁾ 海外リスペリドン錠対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) の二重盲検期における各群の用量は、導入期 (8 週間) においてリスペリドン錠 (RIS-Tab) の至適用量が 2 mg/日の患者は本剤 25 mg/2 週間又はRIS-Tab2 mg/日、導入期のRIS-Tab至適用量が 4 mg/日の患者は本剤 50 mg/2 週間又はRIS-Tab 4 mg/日、導入期のRIS-Tab至適用量が 6 mg/日の患者は本剤 75 mg/2 週間又はRIS-Tab群 6 mg/日にそれぞれ無作為に割付けられた。

²¹⁾ 国内反復投与試験 (5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験) における薬物動態評価例 27 例のうち、前治療抗精神病薬としてリスペリドン経口剤が使用された患者 16 例を対象に集計された。なお、当該 16 例はいずれも本剤投与開始前に 5 日以上、リスペリドン経口剤を継続投与されていたため、本剤投与前に血漿中薬物濃度は定常状態に到達していたと推察された。

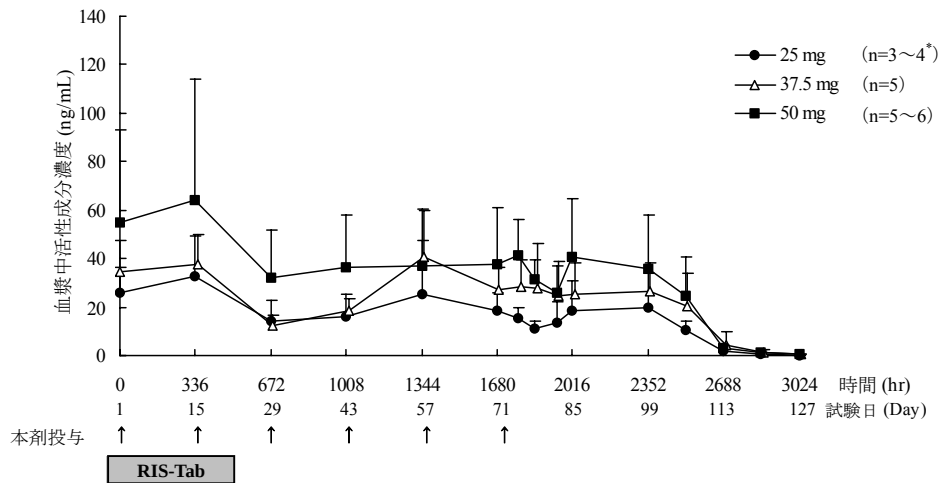


図 C 日本人統合失調症患者（RIS-SIV-101 試験）にリスペリドン錠から切替えて本剤を 6 回反復投与したときの血漿中活性成分濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（*10 週目に原因不明の血漿中濃度上昇が認められた症例（症例番号 03-A）は解析から除外された）

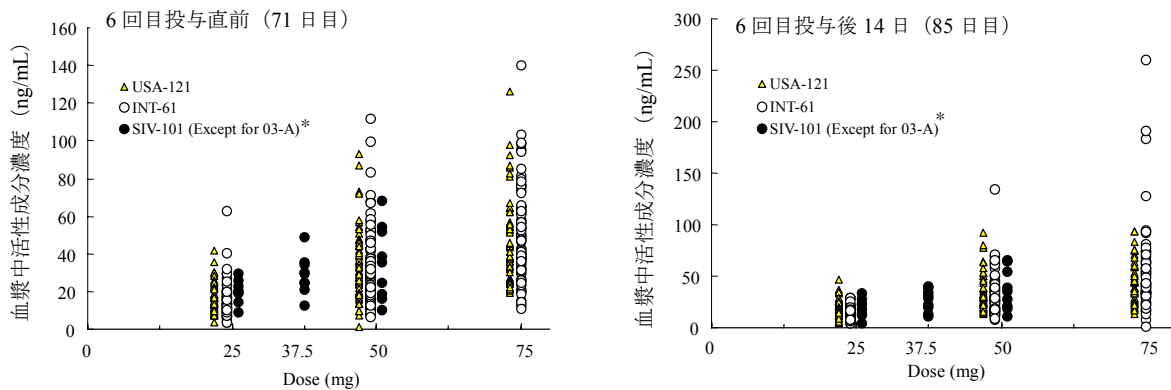


図 D 日本人（RIS-SIV-101 試験）及び外国人（RIS-USA-121、RIS-INT-61 試験）統合失調症患者に本剤を 6 回反復投与したときの定常状態（6 回目）投与直前（71 日目）及び投与後 14 日（85 日目）の血漿中活性成分濃度の比較
（*10 週目に原因不明の血漿中濃度上昇が認められた症例（症例番号 03-A）は解析から除外された）

また申請者は、リスペリドン経口剤の承認用量は本邦で開始用量 2 mg/日、維持用量 2～6 mg/日²²⁾、米国で開始用量 2 mg/日、維持用量 4～8 mg/日、英国で開始用量 2 mg/日、維持用量 4～6 mg/日とほぼ同様であること、本邦の使用実態下におけるリスペリドン経口剤の投与量は、リスペリドン錠で推定投与量 3.62～4.08 mg/日（諸川由実代、統合失調症の薬物療法 100 の Q & A, 星和書店; 107-108, 2008）、リスペリドン内用液で平均投与量（平均値 ± 標準偏差） 3.75 ± 2.48 mg/日（市販後調査 2006 年）と報告されており、海外における推奨維持用量 2.0～4.5 mg/日（初発エピソードの患者）及び 3.5～5.5 mg/日（複数エピソードの患者）（Kane JM et al, 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 精神病的障害薬物治療の最適化, アルタ出版, 2004）と大きく異なること、さらに国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）に組み入れられた症例の前治療抗精神病薬のリスペリドン換算投与量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群 3.86 ± 1.72 mg/日、RIS-Tab群 3.94 ± 1.56 mg/日であり、国内外の使用実態下におけるリスペリドン経口剤の投与量と同程度であったことを説明した。

²²⁾ 本邦における RIS-Tab の承認用量は、承認当時（1996 年）、開始用量 2 mg/日、維持用量 2～8 mg/日であったが、英国等において維持用量が 4～8 mg/日から 4～6 mg/日に変更されたことを踏まえて、本邦でも有効性が得られ、錐体外路症状等の副作用が軽減できる至適用量の見直しが行われ、2001 年に用量（維持用量）に関する承認事項一部変更が承認された。

機構は、本剤の薬物動態における製剤間の用量反応性について、民族差も考慮して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、各用量の製剤はいずれも同一処方でリスペリドンマイクロスフェアの粉末充てん量のみが異なる製剤であることを説明した上で、本剤単回投与後の血漿中活性成分の C_{max} （主要放出 C_{max} ）及びAUCは、海外生物学的同等性試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験）において 25、50 及び 75 mg 製剤で用量依存的に増加し、海外単回投与試験（5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）において 50 及び 62.5 mg 製剤は同程度であったが、37.5 及び 50 mg 製剤では用量依存的に増加したこと、国内単回投与試験（5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験）における 25、50 及び 75 mg 製剤投与後の推定血漿中活性成分濃度（ C_{max} 及びAUC_(25 d-t)）は、下図のとおりであり、海外単回投与試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験及び 5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）のばらつきの範囲内であると考えられることから、本剤の薬物動態に民族差は認められず、製剤間でも用量依存的に血漿中活性成分濃度が増加すると考えていることを説明した。

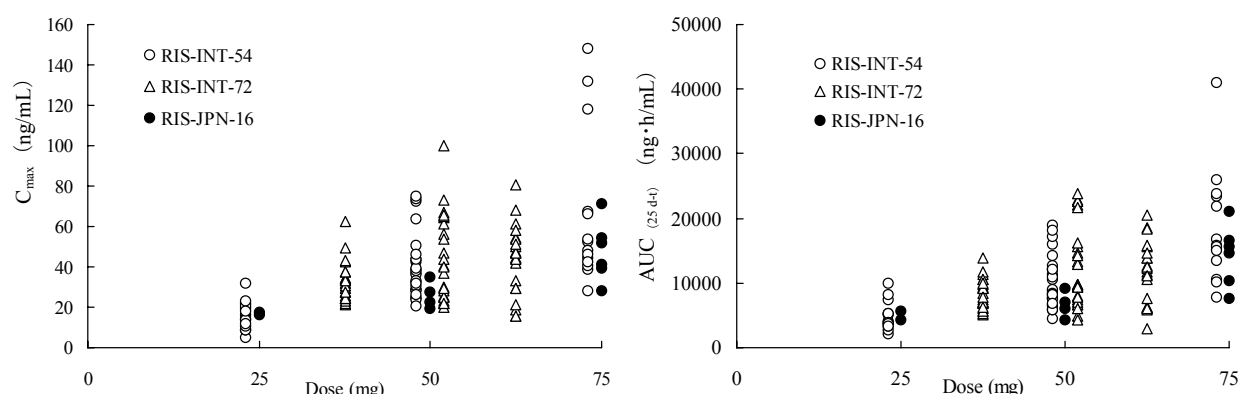


図 日本人（RIS-JPN-16 試験）及び外国人（RIS-INT-54 試験、RIS-INT-72 試験）に本剤 25～75 mg を単回筋肉内投与したときの血漿中活性成分の C_{max} 及びAUC_(25 d-t)と用量との関係

機構は、本剤の薬物動態における製剤間の用量反応性については、海外単回投与試験（5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）における本剤 62.5 mg 群の血漿中活性成分濃度は 50 mg 群と同程度で、個体間差が大きいこと、国内単回投与試験（5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験）は目標症例数に到達することなく試験が終了しており、日本人における単回投与時の薬物動態は極めて少数例のデータしか得られていないことから、明確に結論付けることは困難であるが、少なくとも本剤 25、37.5 及び 50 mg の範囲で C_{max} 及びAUCは用量依存的に増加すると考えられ、本剤 25 mg より投与を開始し、漸増投与することに特段の問題はないと考える。また機構は、定常状態におけるリスペリドン錠及び本剤の薬物動態について、現時点で得られているデータから民族的に大きな差異があるとは考えておらず、国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）における本剤の用法・用量を海外承認用法・用量と同一に設定した上で、臨床試験を実施したことについて、特に大きな問題はないと考える。

（２）前治療抗精神病薬の投与期間について

機構は、国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）において、前治療抗精神病薬の併用投与を同一用量で 3 週間と設定した根拠について、薬物動態の観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤初回投与後に主要放出が認められるまで約 3 週間のラグタイムがあるため、当該期間中に前治療抗精神病薬の血漿中濃度を治療域に維持する必要があること、パイロット製剤を用いた海外バイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験）ではリスペリドン錠（RIS-Tab）

を本剤初回投与後 2 週間は本剤投与前と同一用量、続く 2 週間は本剤投与前の半量を合計 4 週間併用投与し、特に問題は認められなかったが、臨床使用実態下では前治療抗精神病薬の用法・用量を変更することなく併用投与することがより適切であると考えたこと、本剤投与前と同一用量の RIS-Tab を本剤初回投与後 2、3 又は 4 週間併用投与したときの血漿中活性成分濃度推移を、海外生物学的同等性試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験）における本剤（市販予定製剤）25 mg 単回筋肉内投与時の血漿中活性成分濃度（中央値、12～14 例）を用いてシミュレーションした結果は下図のとおりであり、併用投与期間が 2 週間では血漿中活性成分濃度が 2～3 週に低下し、4 週間では 3～4 週に増加するおそれがあり、海外単回投与試験（5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）における主要放出開始時期の個体間差を考慮したシミュレーション結果でも同様の傾向が認められたため、併用投与期間は 3 週間が適切であると考えたこと、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）において本剤群（初回投与後 3 週間は導入期と同一用量の RIS-Tab 併用投与）及び RIS-Tab 群の各測定時点における血漿中活性成分濃度は下表のとおりであり、それぞれ対応する用量の本剤群及び RIS-Tab 群でほぼ同様であり、いずれも試験期間を通じて安定していたことを説明した。

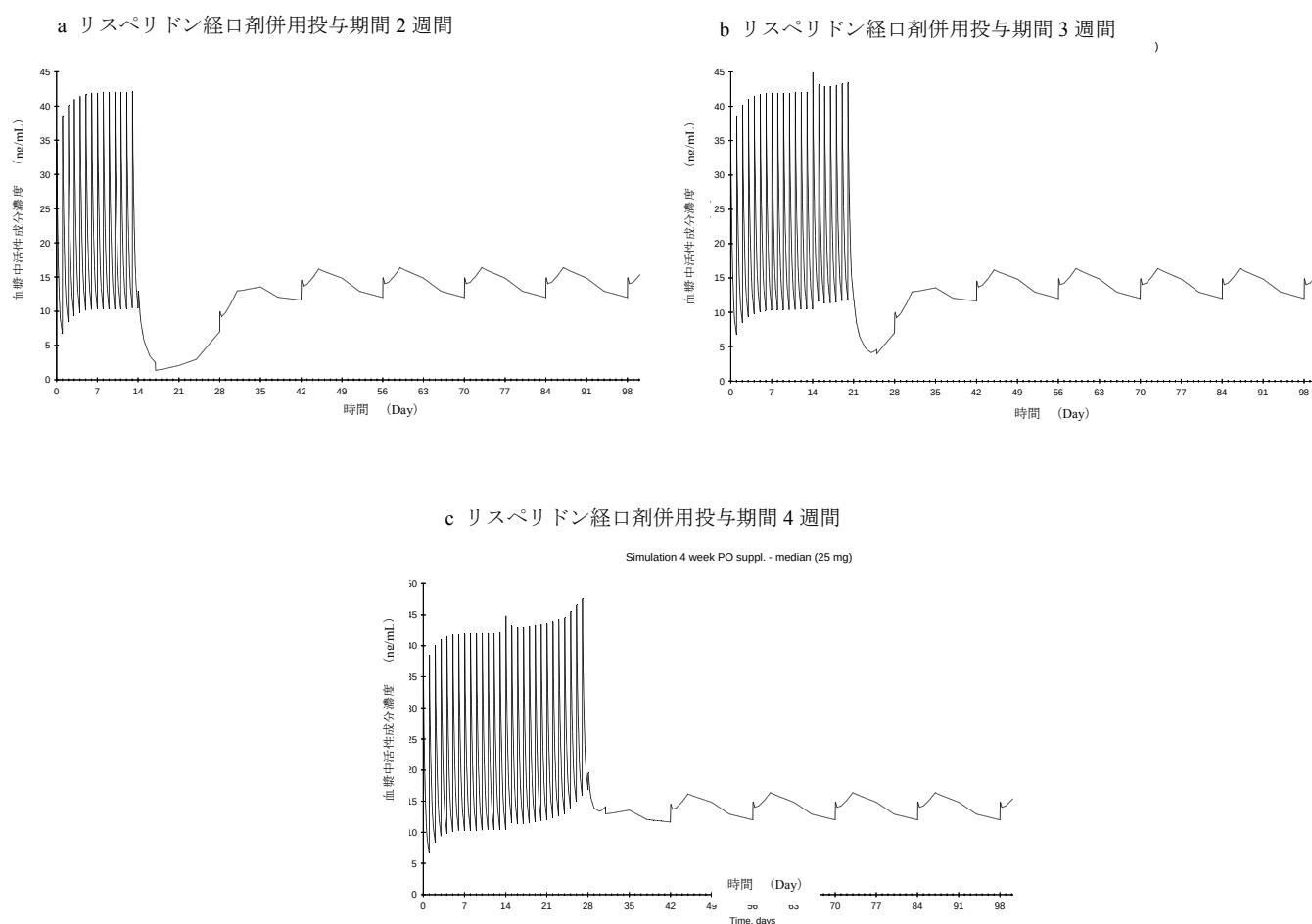


図 本剤（25 mg）を併用投与したときの血漿中活性成分濃度推移のシミュレーション結果

表 海外リスペリドン錠対照比較試験（RIS-INT-61 試験）における各用量群の血漿中活性成分濃度（ng/mL）

投与群	1 日目	15 日目	29 日目	71 日目	75 日目	78 日目	85 日目
RIS-Tab 2 mg/日	15.6 ± 10.5 (51)	17.0 ± 12.8 (63)	16.9 ± 11.4 (62)	16.5 ± 8.1 (58)	16.8 ± 13.8 (58)	14.1 ± 10.0 (54)	15.6 ± 8.0 (42)
RIS-Tab 4 mg/日	29.7 ± 17.7 (70)	33.7 ± 16.8 (83)	33.8 ± 19.1 (81)	31.9 ± 18.9 (70)	33.7 ± 18.1 (65)	30.3 ± 17.3 (68)	32.1 ± 21.3 (56)
RIS-Tab 6 mg/日	47.5 ± 26.5 (65)	52.0 ± 37.0 (76)	47.8 ± 27.9 (77)	54.1 ± 31.7 (57)	54.0 ± 31.3 (65)	59.8 ± 41.5 (61)	57.7 ± 42.9 (46)
本剤 25 mg	18.3 ± 10.8 (51)	18.5 ± 10.9 (57)	13.9 ± 10.4 (72)	15.4 ± 9.3 (64)	15.9 ± 6.4 (59)	12.8 ± 6.0 (58)	13.6 ± 6.5 (46)
本剤 50 mg	29.1 ± 22.5 (72)	34.4 ± 21.1 (82)	26.9 ± 18.6 (115)	30.2 ± 19.0 (100)	34.9 ± 15.4 (89)	28.9 ± 18.4 (89)	30.4 ± 19.9 (73)
本剤 75 mg	52.0 ± 25.2 (50)	57.8 ± 36.9 (63)	45.7 ± 31.2 (93)	51.5 ± 25.0 (73)	62.3 ± 28.3 (52)	50.5 ± 31.9 (62)	55.6 ± 44.7 (57)

平均値 ± 標準偏差 () : 評価例数 RIS-Tab: リスペリドン錠

機構は、海外リスペリドン錠（RIS-Tab）対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）において、本剤初回投与後 29 日目に血漿中活性成分濃度の低下が認められ、国内単回投与試験（5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験）及び海外プラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験）でも同様の傾向が認められていることから、RIS-Tab 併用投与終了直後の一過性の血漿中活性成分濃度の低下が臨床症状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、薬物動態と有効性及び安全性の評価が同時に行われた海外 3 試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験、5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験及び 5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）において有効性（PANSS 総スコアの変化量）及び安全性評価項目（ESRS、心拍数及び心電図パラメータ）と血漿中活性成分濃度との間に相関は認められなかったこと、RIS-INT-61 試験及び RIS-USA-121 試験ではともに 29 日目（5 週目）に血漿中活性成分濃度の一過性の低下が認められたが、効果不十分による中止例は下表のとおり試験間で異なっており、その理由として、RIS-USA-121 試験では前治療抗精神病薬の投与量にかかわらず導入期（1 週間）に RIS-Tab 4 mg/日 を投与した後に各用量群へ割付けられたのに対し、海外 RIS-INT-61 試験では導入期（8 週間）に非盲検下で RIS-Tab の至適用量を決定した上で RIS-Tab の至適用量に応じて各用量群へ割付けられた²⁰⁾ ことが影響したと考えられ、臨床的な観点では、本剤の用量調節期においては血漿中活性成分濃度の一過性の低下よりもむしろ絶対的な用量不足に注意が必要であり、特に増量後 3 週間では初回投与後と同様のラグタイムが想定されるため、必要に応じて RIS-Tab の追加投与を考慮することが適切と考えることを説明した。

表 海外 RIS-INT-61 試験及び RIS-USA-121 試験における効果不十分による中止例数及び中止率（%）

表 海外 RIS-INT-61 試験及び RIS-USA-121 試験における効果不十分による中止例数及び中止率 (%)											
		RIS-INT-61 試験						RIS-USA-121 試験			
安全性解析対象		本剤 25 mg 群 (88 例)	本剤 50 mg 群 (126 例)	本剤 75 mg 群 (105 例)	RIS-Tab 2 mg 群 (86 例)	RIS-Tab 4 mg 群 (126 例)	RIS-Tab 6 mg 群 (109 例)	プラセボ 群 (92 例)	本剤 25 mg 群 (93 例)	本剤 50 mg 群 (98 例)	本剤 75 mg 群 (87 例)
効果不十分による中止		3 (3.4)	1 (0.8)	8 (7.6)	2 (2.3)	3 (2.4)	3 (2.8)	28 (30.4)	22 (23.7)	15 (15.3)	12 (13.8)
中止時期	1～7 日	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.0)	0
	8～14 日	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.8)	0	5 (5.4)	6 (6.5)	1 (1.0)	2 (2.3)
	15～21 日	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	0	0	3 (3.3)	3 (3.2)	3 (3.1)	1 (1.1)
	22～28 日	0	0	0	0	0	0	4 (4.3)	3 (3.2)	2 (2.0)	3 (3.4)
	29～35 日	1 (1.1)	1 (0.8)	2 (1.9)	0	0	1 (1.9)	4 (4.3)	3 (3.2)	2 (2.0)	1 (1.1)
	36～42 日	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (1.1)	2 (2.0)	0
	43～49 日	0	0	2 (1.9)	0	0	0	3 (3.3)	2 (2.2)	2 (2.0)	3 (3.4)
	50～56 日	2 (2.3)	0	1 (1.0)	0	2 (1.6)	0	2 (2.2)	0	1 (1.0)	1 (1.1)
	57～63 日	0	0	1 (1.0)	1 (1.2)	0	2 (1.8)	4 (4.3)	2 (2.2)	0	1 (1.1)
	64～70 日	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0
	71～77 日	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0

機構は、以上について了承するが、臨床症状の安定した患者を対象とした RIS-INT-61 試験においても 5 週目（29～35 日目）に効果不十分による中止が散見されているため、特に本剤投与初期（前

治療抗精神病薬併用投与時及び併用投与終了直後)には臨床症状の変化に注意する必要があると考える。

(3) 血漿中濃度の個体間差について

機構は、国内単回投与試験 (5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験) において主要放出が認められなかった症例が 1 例、国内反復投与試験 (5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験) において本剤投与 71 日目に本剤の放出プロファイルから予測できない血漿中濃度 (活性成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドン) の異常高値を示した症例が 1 例認められたことから、これらの原因について考察するとともに、他の国内外の臨床試験において同様に予期せぬ血漿中濃度推移を示した症例がいなかったか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内単回投与試験 (5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験) において主要放出が認められなかった症例 (症例番号 C-08) に関して、治験担当医師から本剤投与時に懸濁後の薬液が注射針内で目詰まりして注射筒と注射針の間から漏出が認められたが、残液を投与した旨のコメントを得ており、本剤投与後 57 日目まで主要放出と考えられる血漿中濃度 (活性成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドン) のピークが認められなかったことから薬液漏出による投与量不足が原因である可能性があると考えていることを説明した。また申請者は、国内反復投与試験 (5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験) において 71 日目に本剤の放出プロファイルから予測できない異常高値を示した症例 (症例番号 03-A) に関して、原因を明確に特定することは困難であったが、71 日目 (本剤 6 回目投与時) 以外の本剤 3～5 回目投与前 (29～57 日) 及び本剤 6 回目投与後以降 2 週間 (75～85 日) の血漿中濃度は同程度であったことから、前治療抗精神病薬であるリスペリドン錠の規定外服用による可能性があると考えていることを説明した。その上で申請者は、国内外の臨床試験において予期せぬ血漿中濃度推移を示した症例は、前述の 2 例を含めて合計 5 例報告されており、その内訳は下表のとおりであり、海外臨床試験で認められた 3 例に予期せぬ血漿中濃度推移が発現した理由は不明であるが、海外生物学的同等性試験 (5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験) においてラグタイムに高値が認められた症例のうち 1 例 (症例番号 30024) は、市販予定製剤 50 mg 投与時に予期せぬ血漿中濃度推移を示したものの、パイロット製剤 50 mg 交叉投与時には予期せぬ血漿中濃度推移は認められなかったことから、特定の患者に繰り返し発現するものではないと考えられること、当該症例では重篤な有害事象として精神病性障害が発現したが、その他の 4 例で重篤な有害事象の発現は認められておらず、安全性上特に大きな問題はなかったことを説明し、個々の患者の臨床症状に応じて、至適用量の調節、投与継続の可否判断等を行い、必要に応じて RIS-Tab を併用投与することにより、本剤は特に問題なく投与できると考えていることを説明した。

表 国内外の臨床試験において予期せぬ血漿中濃度推移を示した症例

試験名	症例番号 (年齢・性別)	投与日・投与量 ^{a)}	血漿中活性成分濃度 (ng/mL)	有害事象（発現日）
国内単回投与試験 (RIS-JPN-16 試験)	C-08 (31 歳男性)	-7～21 日: RIS-Tab 6 mg/日 1 日: 本剤 75 mg 単回 41～44 日: RIS-Tab 4 mg/日 45～57 日: RIS-Tab 6 mg/日	<主要放出の欠損> -5～-1 日: 25.2～40.1 1～22 日: 25.7～54.4 25～39 日: 2.58～7.96 42～57 日: 49.2～55.1	注射部位硬結（1 日） CK 増加（29～43 日）
国内反復投与試験 (RIS-SIV-101 試験)	03-A (21 歳男性)	1～21 日: RIS-Tab 12 mg/日 1～71 日: 本剤 25 mg、2 週間ごと	<71 日目の高値> 1 日: 199、15 日: 213 29～57 日: 33.3～44.3 71 日: 196 75～85 日: 37.1～61.8 99～113 日: 13.1～29.6 120～127 日: 5.32～6.41	女性化乳房（64～85 日） 流涎過多（29～113 日）
海外生物学的同等性 試験 (RIS-INT-54 試験)	30024 (31 歳女性)	1 日: 本剤 50 mg 単回	<ラグタイムにおける高値> 1～15 日: 4.80～50.8 (1 回目の放出 t_{max} : 5 日) 18～43 日: 2.15～37.3 (2 回目の放出 t_{max} : 32 日) 50～85 日: NQ～0.52	頭痛（23 日） 精神病性障害（38 日～ ^{b)} ） 硬結（46～71 日）
	30032 (31 歳男性)	1 日: 本剤 75 mg 単回	<ラグタイムにおける高値> 1 日: 9.00～13.3 2～8 日: 20.8～148 (1 回目の放出 t_{max} : 3 日) 11～22 日: 4.52～5.68 25～36 日: 10.2～36.3 (2 回目の放出 t_{max} : 29 日) 39～85 日: NQ～4.64	不安（1 日、9～29 日） 咳嗽（73～83 日） 体重増加（85 日～ ^{b)} ） 錯乱状態（107～109 日）
海外単回投与試験 (RIS-INT-72 試験)	A30013 (41 歳男性)	1 日: 本剤 50 mg 単回	<主要放出後の放出> 1～22 日: 0.14～1.59 25～43 日: 3.26～22.25 (1 回目の放出 t_{max} : 32 日) 50～57 日: 0.30～1.15 64～85 日: 18.84～40.84 (2 回目の放出 t_{max} : 71 日)	なし

NQ: 定量下限未満

a) 投与された本剤はいずれも市販予定製剤

b) 転帰未回復

機構は、本剤投与後の血漿中濃度（活性成分、未変化体及び 9-OH-リスペリドン）の推移に関しては、個体間変動が大きく、原因が特定できていない予期せぬ血漿中濃度を示す症例が認められていることから、添付文書の使用上の注意において、本剤の放出プロファイルから予測できない血漿中濃度推移を示す可能性がある旨を注意喚起するとともに、本剤投与に際して、特に本剤の投与初期には各症例における臨床症状を注意深く観察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>

有効性及び安全性に関する評価資料として国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）、国内長期投与試験（5.3.5.2.10: RIS-JPN-S32 試験）、海外第Ⅲ相試験 2 試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）及び海外長期投与試験（5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）の成績が、安全性に関する評価資料として国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験）、国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験）、海外第Ⅰ相試験 2 試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験及び 5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）及び海外第Ⅱ相試験（5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験）の成績が提出された。また、有効性及び安全性に関する参考資料として海外第Ⅲ相試験 2 試験²³⁾（5.3.5.2.3: RIS-USA-259 試験及び 5.3.5.2.4: RIS-INT-85

²³⁾ リスペリドン以外の経口抗精神病薬から本剤への切替えに関する探索的非盲検試験（RIS-USA-259 試験）及び定型抗精神病薬持効性製剤から本剤への切替えに関する探索的非盲検試験（RIS-INT-85 試験）の成績が提出された。

試験)の成績が提出された。特に記載のない限り、各試験で使用された製剤は市販予定製剤を示し、本剤のプラセボは基剤(PLGA)を懸濁用液に懸濁したものを示す(各製剤については、「2. 品質に関する資料、(2) 製剤」の項参照)。また、有害事象について、特に記載のない投与群は発現例数が0例であることを示す。

<日本人における成績>

(1) 国内単回投与試験(5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験<200 年 月~200 年 月>)

DSM-IVにより統合失調症と診断された日本人患者(目標症例数24例、各群8例)を対象に、本剤(25、50又は75mg)を単回投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。各用量群への割付けは、前治療抗精神病薬の投与量に応じて決定された²⁴⁾。

用法・用量は、リスペリドン錠(RIS-Tab)2、4又は6mg/日を1日2回(朝夕食後)4週間反復経口投与し、8日目(朝)に本剤25、50又は75mgを臀部筋肉内に単回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13例(25mg群2例、50mg群4例及び75mg群7例)全例が安全性解析対象であった。なお、本試験は症例の組入れが困難であり²⁵⁾、組入れ期間を7ヶ月延長したものの目標症例数に満たないまま終了された。

有害事象(臨床検査値異常含む)は、25mg群2例全例、50mg群4例全例、75mg群6/7例(85.7%)に認められ、このうち因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常含む)は、25mg群2例全例(血圧低下2例)、50mg群2/4例(注射部位紅斑及び心拍数増加 各1例)、75mg群4/7例(注射部位疼痛3例、注射部位硬結1例)に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は75mg群1例(肺炎)に認められたが、因果関係は否定されている。

臨床検査値異常変動は、25mg群では認められず、50mg群2/4例(白血球数増加及び血中クレアチンキナーゼ(CK)増加 各1例)、75mg群5/7例(白血球数増加及び血中トリグリセリド増加 各2例、赤血球数増加、血小板数増加、CK増加及び血中乳酸脱水素酵素増加 各1例)に認められた。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)では、25mg群2例全例に血圧低下、50mg群1例に心拍数増加が認められ、心電図では臨床上問題となる変動は認められず、50mg群1/4例に体重減少が認められた。

以上より申請者は、本剤25、50及び75mgを単回投与したときの忍容性に特に問題はないと考えることを説明した。

(2) 国内反復投与試験(5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験<200 年 月~200 年 月>)

DSM-IVにより統合失調症と診断された日本人患者(目標症例数24例、各群8例)を対象に、本剤(25、37.5又は50mg)を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤25、37.5又は50mgを2週間ごとに合計6回(10週間)臀部筋肉内(左右交互)に投与し、本剤初回投与後3週間は前治療抗精神病薬を併用経口投与すると設定され、後観察期

²⁴⁾ 前治療抗精神病薬としてリスペリドン経口剤2、4及び6mg/日を投与されている患者が、それぞれ本剤群25、50及び75mg群に割付けられた。

²⁵⁾ 国内第I相試験(5.3.3.2.1: RIS-JPN-16 試験)の組入れが困難であった理由として、選択基準であるRIS-Tab単剤投与患者(同意取得前の30日間)が予想より少なかったこと、単回投与であり治療的要素が少なかったこと等が考えられた。

は 8 週間と設定された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。

総投与症例 28 例（25 mg 群 10 例、37.5 mg 群 9 例、50 mg 群 9 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、25 mg 群 100 %（10/10 例）、37.5 mg 群 100 %（9/9 例）、50 mg 群 88.9 %（8/9 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、25 mg 群 80.0 %（8/10 例）、37.5 mg 群 77.8 %（7/9 例）、50 mg 群 66.7 %（6/9 例）に認められ、主な事象は、血中プロラクチン増加（25 mg 群 5 例、37.5 mg 群 3 例、50 mg 群 4 例）、不眠症（25 mg 群 1 例、37.5 mg 群 1 例、50 mg 群 1 例）、注射部位疼痛（37.5 mg 群 3 例）、振戦（25 mg 群 1 例、37.5 mg 群 1 例）、便秘（50 mg 群 2 例）、体重増加（25 mg 群 1 例、37.5 mg 群 1 例）等であった。

臨床検査値異常変動は、25 mg 群 7 例、37.5 mg 群 5 例、50 mg 群 6 例に認められ、主な事象は血中プロラクチン増加（25 mg 群 5 例、37.5 mg 群 3 例、50 mg 群 4 例）、CK 増加（25 mg 群 2 例、37.5 mg 群 1 例、50 mg 群 3 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）では 37.5 mg 群 1 例に最低血圧上昇が認められ、心電図では 37.5 mg 群 2 例に異常 T 波及び右脚ブロック（各 1 例）、50 mg 群 1 例に洞性頻脈が認められた。また、25 mg 群 1 例及び 37.5 mg 群 1 例に体重増加が認められた。

以上より申請者は、本剤 25、37.5 又は 50 mg を 2 週間ごとに合計 6 回反復投与したときの忍容性に特に問題はないと考えることを説明した。

（3）国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験<200 年 月～200 年 月>）

DSM-IV により統合失調症と診断された PANSS 総スコアが 60 以上 120 未満の日本人患者（目標症例数 200 例、本剤群 150 例、リスペリドン錠（RIS-Tab）群 50 例）で、試験開始前 28 日間、リスペリドン換算で 6 mg/日以下の抗精神病薬を用法・用量を変更せずに投与されている患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化 RIS-Tab 対照非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤を初回 25 mg より開始し、増量基準²⁶⁾に従い 12.5 mg ずつ最高 50 mg まで適宜増減して 2 週間ごとに臀部筋肉内（左右交互）に合計 12 回（24 週間）反復投与（初回投与後 3 週間は前治療抗精神病薬を併用投与）、又は RIS-Tab を初回 2 mg/日より開始し、増量基準²⁶⁾に従い 2 mg/日ずつ最高 6 mg/日まで適宜増減して 1 日 2 回 24 週間反復経口投与すると設定され、本剤群及び RIS-Tab 群とも 18 週目以降は用量の変更は行わないことと設定された。後観察期は本剤群で 6 週間、RIS-Tab 群で 1 週間と設定された。また、レスキュー薬として 18 週目まではロラゼパムの頓用（上限 3 mg/日）が併用可能と設定された。

総投与症例 198 例（本剤群 147 例、RIS-Tab 群 51 例）が FAS（Full Analysis Set）、有効性及び安全性の解析対象であり、FAS から 8 週時の有効性評価実施前に中止した症例 25 例（本剤群 18 例、RIS-Tab 群 7 例）、増量規定に違反した症例 2 例（本剤群 1 例、RIS-Tab 群 1 例）等の合計 31 例（本剤群 21 例、RIS-Tab 群 10 例）を除外した 167 例（本剤群 126 例、RIS-Tab 群 41 例）が PPS（Per Protocol

²⁶⁾ 増量基準は「BPRS 総スコアがベースラインと比較し、1 ポイント以上悪化した場合は増量する。ただし、副作用の発現が予想される等、治験担当医師が増量を不適と判断する場合はこの限りではない。」と設定され、本剤の増量は「同一用量を少なくとも 2 回以上投与した後に行う」と設定された。また、減量は「治験担当医師が必要と判断した場合に行う」と設定された。

Set) であった。FAS における総投与量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は本剤群で 307.48 ± 128.87 mg、RIS-Tab 群で 444.00 ± 261.62 mg、中央値 (最大値、最小値) は本剤群で 300 mg (25.0、525.0)、RIS-Tab 群で 337.00 mg (8.0、974.0)、用量固定期 (18 週以降) における本剤の最頻投与量は、25 mg が 57.4 % (66/115 例)、37.5 mg が 26.1 % (30/115 例)、50 mg が 16.5 % (19/115 例) 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 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、本剤群及び RIS-Tab 群の群間差 (最小二乗平均値 $\pm$ 標準誤差) とその 95 % 信頼区間は -0.3 ± 2.58 [-5.35, 4.82] であり、95 % 信頼区間の上限値は予め設定した非劣性限界値 ($\Delta=7$) を下回った²⁷⁾。また、PPS における最終評価時の PANSS 総スコア変化量の群間差 (平均値 $\pm$ 標準誤差) とその 95 % 信頼区間は、 -0.4 ± 2.75 [-5.82, 5.06] であった。

表 国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) における PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量の群間比較 (FAS)

投与群	例数	ベースライン	最終評価時	変化量 ^{a)}	群間差 ^{a)} 95 % 信頼区間
本剤群	147	76.7 ± 1.18	70.1 ± 1.69	-6.7 ± 1.31	-0.3 ± 2.58 [-5.35, 4.82]
RIS-Tab 群	51	78.3 ± 2.29	71.8 ± 3.08	-6.4 ± 2.22	

平均値 $\pm$ 標準誤差

a) 投与群を因子、PANSS 総スコアのベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデルから得られた最小二乗平均値 (変化量) 及びその群間差 (本剤群 - RIS-Tab 群)

また、FAS における PANSS 総スコアの平均値の経時推移 (LOCF) は下図のとおりであった。

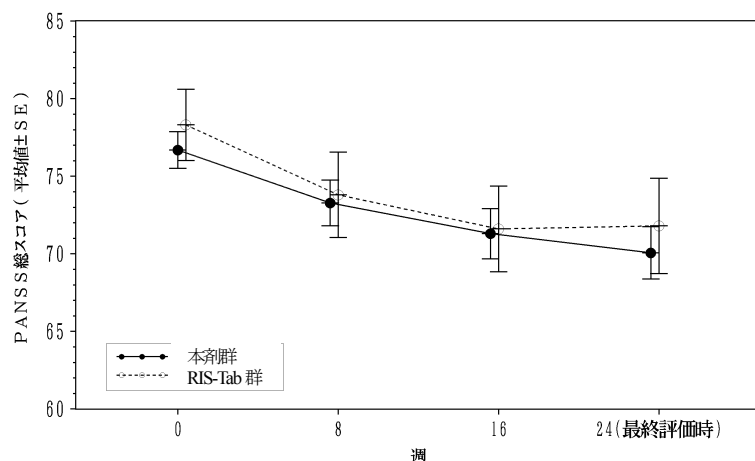


図 国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) における PANSS 総スコアの平均値の経時推移 (FAS、LOCF)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群 93.2 % (137/147 例)、RIS-Tab 群 96.1 % (49/51 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は本剤群 17 例 (精神症状 8 例、昏迷、被害妄想・精神運動亢進、被害妄想、不安・錯乱状態、幻覚、易興奮性、多飲症、発熱・浮動性めまい及び痔核 各 1 例)、RIS-Tab 群 3 例 (精神症状 2 例、不安 1 例) に認められ、このうち精神症状 (本剤群 7 例、RIS-Tab 群 1 例)、被害妄想 (本剤群 2 例)、昏迷、精神運動亢進、発熱、浮動性めまい、多飲症、幻覚 (いずれも本剤群各 1 例) については因果関係が否定されていない。有害事象による中止例は、本剤群 23 例、RIS-Tab 群 7 例に認められ、このうち本剤群 20 例 (精神症状 10 例、心電図 T

²⁷⁾ 国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験の試験実施計画書においては、非劣性の検証を行うことが計画されていたが、機構は、本試験が非盲検下で実施された試験であり、適切な試験デザインとは言えないことから、本試験成績から本剤群の RIS-Tab 群に対する非劣性は検証されたとは言えないと判断している (審査の概略「(2) 国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験デザインの妥当性及び本剤の有効性について」の項参照)。

波逆転 2 例、昏迷、被害妄想・精神運動亢進、精神症状・精神運動亢進・思考異常、不眠症、不安、ジストニー、心電図 QT 補正間隔延長、嚥下障害 各 1 例)、RIS-Tab 群 7 例 (精神症状、精神症状・錐体外路障害 各 2 例、錐体外路障害、不眠症・食欲不振・悪心・注視麻痺、光線過敏性反応 各 1 例) については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤群で 78.9 % (116/147 例)、RIS-Tab 群で 74.5 % (38/51 例) に認められ、主な事象は、不眠症 (本剤群 34 例、RIS-Tab 群 9 例)、精神症状 (本剤群 13 例、RIS-Tab 群 4 例)、アカシジア (本剤群 6 例、RIS-Tab 群 3 例)、錐体外路障害 (本剤群 4 例、RIS-Tab 群 3 例)、便秘 (本剤群 10 例、RIS-Tab 群 6 例)、注射部位疼痛 (本剤群 14 例)、血中プロラクチン増加 (本剤群 47 例、RIS-Tab 群 25 例)、体重増加 (本剤群 18 例、RIS-Tab 群 6 例)、ALT 増加 (本剤群 12 例、RIS-Tab 群 4 例)、血中トリグリセリド増加 (本剤群 9 例、RIS-Tab 群 2 例)、血中 CK 増加 (本剤群 6 例、RIS-Tab 群 3 例)、 γ -GTP 増加 (本剤群 9 例) であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群 86 例、RIS-Tab 群 32 例に認められ、いずれも有害事象として報告された。

薬原性錐体外路症状の評価尺度 (DIEPSS; Drug Induced Extrapyrimal Symptoms Scale) の合計スコアの投与後最大値のベースラインからの変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、本剤群 0.25 ± 1.25 、RIS-Tab 群 0.69 ± 2.00 であった。

バイタルサイン (血圧、心拍数、体温) では、RIS-Tab 群 2 例に血圧異常変動 (血圧上昇、低血圧 各 1 例)、本剤群 6 例、RIS-Tab 群 1 例に体温異常変動が認められた。体重では、7 % を超える体重増加が両群とも経時的に増加する傾向が認められ、24 週時に本剤群 21.6 % (24/111 例)、RIS-Tab 群 14.6 % (6/41 例) に認められた。心電図では、本剤群 9 例 (心室性期外収縮 3 例、心電図 T 波逆転 2 例、心電図 QT 補正間隔延長、上室性期外収縮、心室性期外収縮・心電図 QT 補正間隔延長、上室性期外収縮・心電図 QT 補正間隔延長・心電図 T 波逆転 各 1 例) に異常変動が認められ、QTcF 間隔の延長 (ベースラインと比較して 60 ms を超える延長) が 8 週時に本剤群 2 例に認められた。

以上より申請者は、本剤の有効性及び安全性はリスペリドン錠と同様であり、本剤の有用性が確認されたと考えることを説明した。

(4) 国内長期投与試験 (5.3.5.2.10: RIS-JPN-S32 試験<200 年 月~200 年 月>)

国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) を完了し、本剤の継続投与を希望する統合失調症患者を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。なお、目標症例数は設定されていない。

用法・用量は、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) の最終投与量と同一の用量で開始し、以降 2 週間ごとに 12 回 (RIS-JPN-S31 試験を含めて合計 24 回、48 週間) 臀部筋肉内 (左右交互) に反復投与し、同一用量を少なくとも 2 回以上投与した後に治験担当医師の判断により 12.5 mg ずつ最大 50 mg まで増量可能、減量は治験責任医師が必要と判断した場合に行うと設定され、後観察期は 6 週間と設定された。

国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) を完了した 110 例のうち、本試験に移行した 83 例全例が安全性解析対象であり、本試験において有効性の評価が行われなかった 1 例を除く 82 例が FAS、有効性解析対象であった。

有効性評価項目である FAS における PANSS 総スコア (平均値 $\pm$ 標準誤差) のベースライン (国

内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験開始時) は 75.4 ± 1.39 であり、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験から通算した各評価時点におけるベースラインからの変化量(LOCF)は 8 週 -6.5 ± 1.04 、16 週 -10.4 ± 1.17 、24 週 -12.2 ± 1.29 、32 週 -12.3 ± 1.54 、40 週 -12.7 ± 1.69 、48 週(最終評価時) -14.5 ± 1.63 であり、PANSS 総スコアの経時推移は下図のとおりであった。

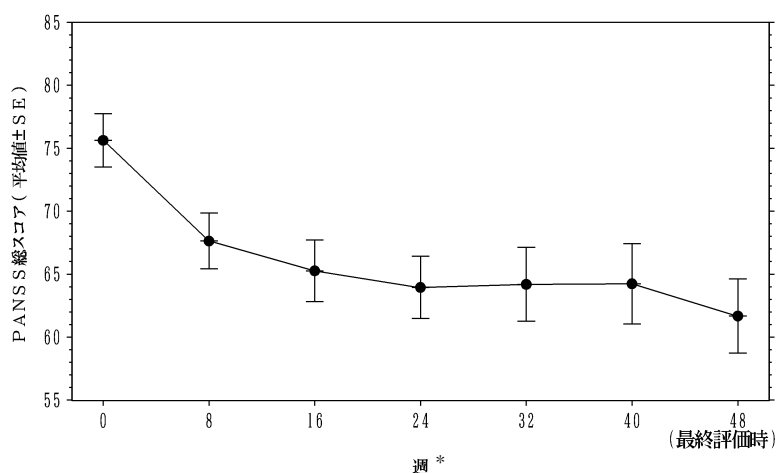


図 国内長期投与試験 (RIS-JPN-S32 試験) における PANSS 総スコア (LOCF) の推移 (FAS、平均値 ± 標準誤差)

(* 国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) から通算した評価時点)

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、97.6% (81/83 例)に認められ、12 週ごとの有害事象発現率は、0~12 週 80.7% (67/83 例)、13~24 週 74.7% (62/83 例)、25~36 週 66.3% (55/83 例)、37~48 週 64.1% (50/78 例)であった。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 6 例(精神症状 2 例、妄想、異常行動、多飲症及び不安各 1 例)に認められ、このうち精神症状 2 例、妄想及び多飲症 各 1 例については因果関係が否定されていない。有害事象による中止例は 3 例に認められ、このうち 2 例(いずれも精神症状)については因果関係が否定されていない。

因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、84.3% (70/83 例)に認められ、主な事象は、血中プロラクチン増加 23 例、不眠症 22 例、体重増加 16 例、ALT 増加及び注射部位疼痛各 11 例、便秘 9 例、血中トリグリセリド増加 8 例、CK 増加及び γ -GTP 増加 各 7 例、精神症状、アカシジア及びジスキネジー 各 6 例等であった。

臨床検査値異常変動は 56 例に認められ、いずれも有害事象として報告された。

DIEPSS 合計スコアの各評価時点におけるベースラインからの変化量は経時的に低下し、投与後最大値のベースラインからの変化量(平均値 ± 標準偏差)は 0.24 ± 1.10 あった²⁸⁾。

バイタルサイン(血圧、脈拍数、体温)に临床上問題となる変動は認められなかった。体重の異常変動は 19 例(体重増加 17 例、体重減少及び多飲症 各 1 例)に認められ、7%を超える体重増加は 24 週時 16.9% (14/83 例)、48 週時 14.5% (11/76 例)に認められたが、体重増加が認められた症例で耐糖能異常を示す所見は認められなかった。心電図では心室性期外収縮 3 例、心電図 T 波逆転 1 例が認められ、QTcF 間隔延長(ベースラインと比較して 60 ms を超える延長)は 8 週時に 1 例認められた。

以上より申請者は、本剤 25、37.5 及び 50 mg を長期間(48 週間)投与したときの安全性に特に問題はなく、治療効果も維持されることを説明した。

²⁸⁾ DIEPSS の 1 項目について評価が行われなかった 1 例を除く 82 例における結果。

<外国人における成績>

(1) 本剤（パイロット製剤）と経口剤のバイオアベイラビリティ比較試験（海外試験）（5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

DSM-IVにより統合失調症と診断され、試験開始前に少なくとも 1 ヶ月以上リスペリドン錠（RIS-Tab） 2、4 又は 6 mg/日を経口投与されている外国人患者（目標症例 90 例、各群 30 例）を対象に、本剤（25、50 又は 75 mg）のパイロット製剤（リスペリドンマイクロスフェア：処方番号F066 製剤、懸濁用液：処方番号F065 製剤）を単回投与したときの安全性及び薬物動態（RIS-Tabに対するバイオアベイラビリティの比較）を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）。各用量群への割付けは、試験開始前のRIS-Tabの 1 日投与量に応じて決定された²⁴⁾。

用法・用量は、1 週目は試験開始前と同一用法・用量の RIS-Tab（2、4 又は 6 mg を 1 日 1 回）を経口投与し、2 週目よりそれぞれ本剤 25、50 又は 75 mg を 2 週間ごとに合計 5 回（10 週間）臀部筋肉内（左右交互）に反復投与し、RIS-Tab を 2～3 週目は 1 週目と同一用量及び 4～5 週目は半量（1、2 又は 3 mg）併用経口投与すると設定された。

総投与症例数²⁹⁾ 86 例（25 mg群 25 例、50 mg群 32 例、75 mg群 29 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、25 mg 群 76.0 %（19/25 例）、50 mg 群 81.3 %（26/32 例）、75 mg 群 75.9 %（22/29 例）に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 50 mg 群 1 例（うつ病・自殺念慮）、75 mg 群 3 例（不安・自殺念慮、入院・過量投与、精神病性障害各 1 例）に認められ、このうちうつ病（50 mg 群 1 例）、自殺念慮（50 mg 群 1 例、75 mg 群 1 例）、不安及び精神病性障害（75 mg 群 1 例）については因果関係が否定されていない。投与中止に至った有害事象は、25 mg 群 1 例（不安）、50 mg 群 1 例（疲労）に認められた。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、25mg 群 36.0 %（9/25 例）、50 mg 群 56.3 %（18/32 例）、75 mg 群 48.3 %（14/29 例）に認められ、主な事象は、頻脈（50 mg 群 3 例、75 mg 群 3 例）、不眠症（25mg 群 1 例、50 mg 群 3 例、75 mg 群 2 例）、精神病性障害（50 mg 群 1 例、75 mg 群 4 例）、不安（50 mg 群 1 例、75 mg 群 2 例）、疲労（25mg 群 1 例、50 mg 群 3 例）、ジストニー（25 mg 群 2 例）等であった。

臨床検査値異常変動は、25 mg 群 3 例、50 mg 群 3 例、75 mg 群 7 例に認められ、主な事象はカリウム（K）増加（50 mg 群 2 例、75 mg 群 3 例）、白血球数増加（50 mg 群 1 例、75 mg 群 2 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数）及び体重に臨床上問題となる変動は認められず、心電図では QTcB 間隔の延長（ベースラインと比較して 60 ms を超える延長）が 106 日目に 25 mg 群 2 例、75 mg 群 1 例に認められた。

以上より申請者は、リスペリドン錠 2、4 又は 6 mg からそれぞれ本剤 25、50 又は 75 mg へ切替えて投与したときの忍容性に特に問題はないと考えることを説明した。

²⁹⁾ RIS-Tab を 1 回以上投与された症例を示し、本剤投与前に中止された 4 例（25 mg群 2 例、50 mg群 1 例及び 75 mg群 1 例）を含む。

（２）その他の海外臨床試験

申請者は、外国人統合失調症患者を対象に実施されたリスペリドンマイクロスフェアに関するパイロット製剤と市販予定製剤の生物学的同等性試験（5.3.3.2.3: RIS-INT-54 試験）及び海外単回投与試験（5.3.3.2.4: RIS-INT-72 試験）の結果から、認められた有害事象は他の試験と同様であり、本剤 25～75 mg を単回筋肉内投与したときの忍容性に特に問題はないと考えることを説明した。

また申請者は、最終評価時（投与期間 12 週間）におけるPANSSを指標とした有効性について、海外プラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験）の成績から、本剤 25、50 及び 75 mg 群のいずれにおいてもプラセボ（基剤）に対する優越性が検証されたこと、リスペリドン錠（RIS-Tab）対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）の成績から、非盲検下でRIS-Tab（2、4 及び 6 mg）の至適用量を調節した後に、二重盲検下でRIS-Tabの至適用量に応じて²⁰⁾ RIS-Tabを継続又はRIS-Tabから本剤（25、50 及び 75 mg）へ切替えて投与したときの本剤のRIS-Tabに対する非劣性が検証されたこと、これらの試験において発現した有害事象はこれまでにリスペリドン経口剤で報告されている事象と同様であり、安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

さらに申請者は、海外長期投与試験（5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）の結果から、本剤 25、50 又は 75 mg を 50 週間投与したとき、PANSS を指標とした有効性は維持されたこと、有害事象（臨床検査値異常を含む）は 84.7 %（521/615 例）、因果関係が否定されなかった有害事象は 65.0 %（400/615 例）に認められ、主な事象は不安、不眠症、精神病性障害等で他の試験と同様であり、本剤を長期間投与したときの安全性に特に問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

（１）本剤の統合失調症治療における位置付けについて

機構は、統合失調症治療における本剤の臨床的位置付けについて、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、海外診療ガイドライン（American Psychiatric Association, *Am J psychiatry*, 161: 1-56, 2004、Taylor D et al, *The Maudsley 2005-2006 Prescribing Guidelines 8th Edition*, Taylor & Francis, 2005）において、本剤の投与対象として、定型抗精神病薬の持効性注射剤（デカン酸ハロペリドール及びデカン酸フルフェナジン）と同様に、経口抗精神病薬での維持治療期にアドヒアランス不良が原因で再発を繰り返す患者が推奨されていること、一方、国内外の診療ガイドライン（American Psychiatric Association, *Am J Psychiatry*, 161: 1-56, 2004、Taylor D et al, *The Maudsley 2005-2006 Prescribing Guidelines 8th Edition*, Taylor & Francis, 2005、Kane JM et al, 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、佐藤光源ら, *統合失調症治療ガイドライン*, 医学書院, 2004、伊豫雅臣ら, *臨床精神薬理*, 7: 1836-1844, 2004）ではリスペリドン経口剤は統合失調症治療の第 1 選択薬に位置付けられており、海外では統合失調症と診断されて 12 ヶ月以内の患者を対象にリスペリドン内用液から本剤へ切り替えて 24 ヶ月間投与したときに有効性及び忍容性が示唆されたとの報告（Emsley R et al, *J Clin Psychopharmacol*, 28: 210-213, 2008）もあることから、本剤の主な治療対象は、経口抗精神病薬の維持治療に対するアドヒアランス不良な患者であると考えるが、飲み忘れ等の潜在的なアドヒアランス不良の可能性を有する患者、アドヒアランス不良が危惧される患者等の初期治療においても本剤が有用な選択肢の一つになる可能性があると考えることを説明した。

機構は、本剤は、アドヒアランス不良等における統合失調症の維持治療において、有用な選択肢の一つになるものと考えるが、急性期及び初発の統合失調症患者を対象とした本剤の適切な比較臨床試

験は実施されておらず、当該患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、本剤の適切な使用方法等については、臨床現場に適切に情報を提供して周知する必要があると考える。

（２）国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験デザインの妥当性及び本剤の有効性について

機構は、リスペリドン錠（RIS-Tab）を対照とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）を非盲検試験として実施したことの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外では２つの第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）及び長期投与試験（5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）の成績から、前治療抗精神病薬の投与量にかかわらず、開始用量を 25 mg とし、症状に応じて適宜漸増する用法・用量が承認されていたため、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）は漸増法により実施することが適切と判断したこと、RIS-Tab 対照二重盲検比較試験として実施する場合にはダブルダミー法が必要であるが、本剤は薬物動態特性から初回投与後 3 週間は血漿中濃度が上昇しないため（「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）、本剤群のみ前治療薬抗精神病薬の併用投与が必要となり、また本剤と RIS-Tab では増量方法（増量する投与間隔）が異なっていることから、ダブルダミー法では試験方法が極めて煩雑になり、実施可能性の観点から非盲検試験として実施することが適切と判断したことを説明した。

機構は、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）における非劣性限界値（ $\Delta=7$ ）が、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）における非劣性限界値（ $\Delta=6$ ）とは異なっていることから、両試験における設定根拠の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）では、漸増法により実施することを考慮し、RIS-Tab の漸増法により実施された国内非盲検試験（R107 試験、藤井康男ら、*臨床精神医学*, 22: 101-116, 1993）における PANSS 総スコアの平均変化量-10.1（RIS-Tab の最終平均投与量 6.2 mg/日）、RIS-Tab の強制漸増により実施された海外プラセボ対照二重盲検比較試験（RIS-INT-3 試験: Marder SR et al, *Am J Psychiatry*, 151: 825-835, 1994、Chouinard G et al, *J Clin Psychopharmacol*, 13: 25-40, 1993）におけるプラセボ群の PANSS 総スコアの平均変化量 3.6 を用いて、その差 13.7 の約 1/2 である 7 を非劣限界値として設定したこと、一方、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）では、固定用量により実施されることを考慮し、前述した RIS-Tab の海外プラセボ対照二重盲検比較試験（RIS-INT-3 試験）における PANSS 総スコアの平均変化量の RIS-Tab 群とプラセボ群との差は RIS-Tab 6 mg 群で 22.2、RIS-Tab 10 mg 群で 13.0 であり、小さい方の差である 13.0 の 1/2 より小さい 6 を非劣性限界値として設定したこと、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験における PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値における本剤群と RIS-Tab 群の差とその 95 %信頼区間は-0.3[-5.35, 4.82]であり、事後解析ではあるものの 95 %信頼区間の上限は海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験における非劣性限界値（ $\Delta=6$ ）を下回ったことを説明した。

機構は、以上について、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）における有効性の主要評価項目が主観的な評価指標であることを踏まえると、非盲検下での有効性評価にバイアスを与えた可能性は排除できず、また、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験で設定された非劣性限界値は、十分な根拠に基づき設定されていないことから、本剤の RIS-Tab に対する非劣性が検証されたとまでは言えないものの、当該試験成績から本剤の有効性は示唆されていると考える。なお機構は、これらの点については、今後の開発において、より適切な計画とするよう留意する必要があると考える。

その上で機構は、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）の結果から本剤の有効性が示唆されていることに加え、RIS-Tab の日本人統合失調症患者における有効性は確立していると考えられること、国内反復投与試験（5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験）、海外で実施された本剤（パイロット製剤）と経口剤のバイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験）、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）等の薬物動態に関する結果から、本剤投与後の定常状態における活性成分の平均血漿中濃度は、RIS-Tab 投与時と同様と考えられること、現在の統合失調症治療においては、本薬をはじめとする非定型抗精神病薬が第 1 選択薬と位置付けられており、アドヒアランス向上のためには持効性製剤の役割が重要であるが、本邦では非定型抗精神病薬の持効性製剤は未だ承認されていないこと、本剤は既に海外の多くの国で承認されており、海外では本剤のプラセボに対する優越性及び RIS-Tab に対する非劣性が検証されていること（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）等を勘案すると、本剤の有効性について RIS-Tab と同程度の治療効果が期待できると判断して差し支えないと考えるが、この点については専門協議での検討を踏まえて最終的に判断することとしたい。

（３）本剤の用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、前治療抗精神病薬の投与量にかかわらず開始用量を 25 mg、最高用量を 50 mg と設定した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外における本剤の開発当時、欧州規制当局（EMA）は抗精神病薬の持効性注射剤の開発ガイドライン（pLondon, 20 February 2003 CPMP/EWP/49/01）を作成中であり、この中では同一成分の経口剤と同等な薬物動態を示すこと及び経口剤との非劣性を検証することが要求されていたため、Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.は本剤（パイロット製剤）と経口剤のバイオアベイラビリティ比較試験（5.3.1.2.1: RIS-INT-32 試験）成績に基づき、反復投与時の暴露量が同等であった用量のリスペリドン錠に対する非劣性検証試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）を計画して実施したこと、しかしながら、2 つの海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）及び海外長期投与試験（5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験）において、有効性の主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインからの変化量と定常状態における血漿中活性成分濃度との間に相関は認められなかったこと、海外プラセボ対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験）では前治療抗精神病薬の種類や投与量にかかわらず本剤群（25、50 又は 75 mg）又はプラセボ群に無作為に割付けられた結果、最終評価時における PANSS 総スコア及び下位評価尺度スコア（陽性症状スコア、陰性症状スコア及び総合精神病理尺度スコア）のベースラインからの変化量並びに有害事象発現率は下表のとおりであり、本剤 25 mg 以上のすべての用量群で有効性が確認されたが、本剤 75 mg 群の有効性は本剤 50 mg 群を上回らず、一方で重篤な有害事象及び錐体外路症状関連の有害事象発現率は用量依存的に増加したことから、最高用量は 50 mg と設定することが適切と判断したことを説明した。

表 海外プラセボ対照二重盲検比較試験（RIS-USA-121 試験）における PANSS 総スコア及び下位評価尺度スコア変化量

	プラセボ群 (92 例)	本剤 25 mg 群 (93 例)	本剤 50 mg 群 (98 例)	本剤 75 mg 群 (87 例)
ベースライン PANSS 総スコア	82.0 ± 1.54	81.7 ± 1.32	82.3 ± 1.41	80.1 ± 1.53
PANSS 総スコア	2.5 ± 1.73	-6.1 ± 2.08 (0.002)	-8.7 ± 1.55 (<0.001)	-5.6 ± 1.88 (<0.001)
陽性症状尺度スコア	0.9 ± 0.63	-1.2 ± 0.65 (0.056)	-3.1 ± 0.50 (<0.001)	-1.8 ± 0.60 (<0.001)
陰性症状尺度スコア	0.8 ± 0.45	-2.4 ± 0.61 (<0.001)	-1.6 ± 0.52 (0.003)	-1.1 ± 0.61 (0.003)
総合精神病理尺度スコア	0.8 ± 1.00	-2.5 ± 1.08 (0.023)	-4.0 ± 0.79 (0.001)	-2.7 ± 0.98 (0.003)

平均値 ± 標準誤差、() : p 値

投与群、治験担当医師を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いたプラセボ群との対比較（Dunnett の多重比較）

表 海外プラセボ対照二重盲検比較試験（RIS-USA-121 試験）における有害事象の発現例数及び発現率（%）

	プラセボ群 (98 例)	本剤 25 mg 群 (99 例)	本剤 50 mg 群 (103 例)	本剤 75 mg 群 (100 例)
全有害事象	81 (82.7)	79 (79.8)	86 (83.5)	82 (82.0)
重篤な有害事象	23 (23.5)	13 (13.1)	14 (13.6)	15 (15.0)
錐体外路症状関連の有害事象	18 (18.4)	14 (14.1)	27 (26.2)	31 (31.0)

また申請者は、海外リスペリドン錠（RIS-Tab）対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）では、導入期に決定された RIS-Tab 至適用量に応じて本剤又は RIS-Tab の各用量群へ割付けられたため、用量反応性を判断することはできないものの、対応するいずれの用量においても本剤群の RIS-Tab 群に対する群間差は同様であることから、少なくとも本剤 25 mg は RIS-Tab 2 mg/日に劣らない有効性が示唆されたこと、本剤及び RIS-Tab の薬物動態プロファイルにおいて国内外で大きな差異は認められないこと（「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照）、RIS-Tab の国内外における承認用量はほぼ同様であることから、前述の海外臨床試験成績を踏まえて、本剤 25、37.5 及び 50 mg を用いて国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）を実施したことを説明した。その上で申請者は、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験において、本剤群（FAS）147 例のうち 115 例（78.2 %）が用量固定期（18 週目以降）に移行し、用量固定期における本剤の最頻投与量別症例数の割合は、25 mg 57.4 %（66/115 例）、37.5 mg 26.1 %（30/115 例）、50 mg 16.5 %（19/115 例）であり、約 6 割の症例が本剤 25 mg により治療されていたこと、用量固定期における前治療抗精神病薬の投与量別の本剤の最頻投与量は下図のとおりであり、両者に明らかな関係は認められず、前治療抗精神病薬の投与量（リスペリドン換算）が 4 mg/日を超える症例 43 例のうち 16 例（37.2 %）で本剤 25 mg による治療が行われ、レスキュー薬（ロラゼパム）が投与された症例もいなかったこと、

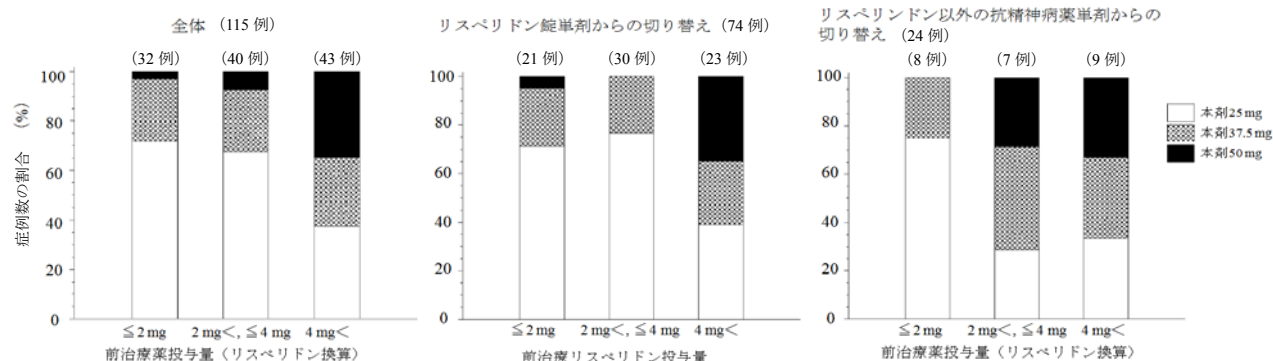


図 国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（RIS-JPN-S31 試験）における前治療抗精神病薬の投与量別の用量固定期の本剤の最頻投与量

その理由として一般的に持効性注射剤は経口剤と比べて血漿中濃度が安定しているため暴露量が同じ用量よりやや低い用量で有効性を示したとの報告（Nair NPV et al., *J Clin Psychopharmacol* 6 (1 Suppl): 30S-37S, 1986）があり、本剤でも同様の傾向が認められたと考えること、前治療抗精神病薬の投与量別の PANSS 総スコア変化量は下表のとおりであり、臨床症状に応じて本剤 50 mg まで増量することにより有効性が認められた症例が存在したことから、本邦においても本剤の推奨用量を 25～50 mg と設定することは妥当と考えることを説明した。

表 国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（RIS-JPN-S31 試験）における前治療抗精神病薬の投与量別最終評価時のベースラインからの PANSS 総スコア変化量

前治療抗精神病薬投与量 ^{a)}	最頻投与量 ^{b)}	例数	PANSS 総スコア変化量	
			平均値 ± 標準誤差	中央値（最小値, 最大値）
≤ 2 mg	25 mg	23	-8.2 ± 1.83	-8.0 (-33, 2)
	37.5 mg	8	-13.6 ± 5.86	-13.0 (-42, 6)
	50 mg	1	-11.0	-11.0 (-11, -11)
2 mg <, ≤ 4 mg	25 mg	27	-14.9 ± 2.53	-14.0 (-43, 0)
	37.5 mg	10	-14.1 ± 3.24	-12.0 (-32, -1)
	50 mg	3	0.3 ± 0.33	0.0 (0, 1)
4 mg <	25 mg	16	-12.8 ± 3.33	-8.5 (-44, 3)
	37.5 mg	12	-13.8 ± 3.10	-12.0 (-33, 2)
	50 mg	15	-3.6 ± 3.24	-2.0 (-23, 26)

a) リスペリドン換算投与量

b) 用量固定期（投与 18 週以降）における最頻投与量

さらに申請者は、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）及びその継続試験である国内長期投与試験（5.3.5.2.10: RIS-JPN-S32 試験）における初回投与後 18 週目以降の最頻投与量別、並びに任意漸増法で実施された海外 2 試験（参考 5.3.5.2.3: RIS-USA-259 試験、参考 5.3.5.2.4: RIS-INT-85 試験）の最終投与量別の症例数の分布は下表のとおりであり、本剤 37.5 mg により治療された症例が約 3 割存在したことから、本剤の増量幅を 12.5 mg とし、中間用量として 37.5 mg を設定することは妥当と考えることを説明した。

表 任意漸増法により実施された国内外の臨床試験における最頻投与量別又は最終投与量別症例数（割合 %）

本剤投与量	国内試験 ^{a)}		海外試験 ^{b)}	
	RIS-JPN-S31 試験 (115 例)	RIS-JPN-S32 試験 (82 例)	RIS-USA-259 試験 (141 例)	RIS-INT-85 試験 (166 例)
25 mg	66 (57.4)	46 (56.1)	45 (32)	104 (63)
37.5 mg	30 (26.1)	23 (28.0)	39 (28)	40 (24)
50 mg	19 (16.5)	13 (15.9)	57 (40)	22 (13)

a) 初回投与後 18 週目以降の最頻投与量別

b) 最終投与量別

機構は、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）における本剤群の用量は 25、50 及び 75 mg であるため、海外承認用量である本剤 25 及び 50 mg のリスペリドン錠（2、4 及び 6 mg）に対する有効性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）の主要評価項目である PPS における最終評価時の PANSS 総スコアの変化量は下表のとおりであり、本剤群及び RIS-Tab 群の群間差（最小二乗平均値 ± 標準誤差）とその 95 %信頼区間は、本剤群全体（25、50 及び 75 mg）で 0.9 ± 0.94 [-0.90, 2.78]、本剤 25 及び 50 mg 群で 0.2 ± 1.02 [-1.82, 2.18] といずれもほぼ同様の結果であることを説明した。

表 海外リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照二重盲検比較試験 (RIS-INT-61 試験) における PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量の群間比較 (PPS)

投与群	例数	ベースライン	最終評価時	変化量 ^{a)}	群間差 ^{a)} 95 %信頼区間
本剤群	全体	266	68.4 ± 0.96	63.3 ± 1.11	-5.1 ± 0.71
	25 及び 50 mg	181	66.6 ± 1.10	61.3 ± 1.26	-5.3 ± 0.82
	25 mg	72	64.0 ± 1.73	58.2 ± 1.92	-5.8 ± 1.32
	50 mg	109	68.3 ± 1.41	63.4 ± 1.63	-4.9 ± 1.06
	75 mg	84	72.2 ± 1.85	67.6 ± 2.17	-4.5 ± 1.38
RIS-Tab 群	全体	275	69.3 ± 0.91	63.3 ± 0.97	-6.0 ± 0.65
	2 mg	73	66.4 ± 1.51	58.7 ± 1.68	-7.7 ± 1.11
	4 mg	108	70.0 ± 1.55	64.2 ± 1.62	-5.8 ± 1.14
	6 mg	91	71.5 ± 1.55	66.2 ± 1.66	-5.3 ± 1.06

平均値 ± 標準誤差 RIS-Tab: リスペリドン錠

a) 投与群、実施国及び層化した用量群を因子、PANSS総スコアのベースラインスコアを共変量とした共分散分析モデルから得られた最小二乗平均値 (変化量) 及びその群間差 (本剤群-RIS-Tab群)

b) 本剤 25 及び 50 mg群-RIS-Tab群

機構は、前治療抗精神病薬の投与量を考慮せずに本剤の各用量群に割付けられた海外プラセボ対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.2: RIS-USA-121 試験) では、リスペリドン錠の至適用量を決定した上で対応する本剤の各用量群に割付けられた海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) と比べて効果不十分による中止例が多く認められていることから (「(ii) 臨床薬理の概要、審査の概略、(2) 前治療抗精神病薬の投与期間について」の項参照)、前治療抗精神病薬の投与量を考慮せずに本剤 25 mg より投与開始した場合に効果不十分となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) では効果不十分による中止が評価されなかったため、精神症状の悪化による中止により間接的に比較したところ、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験における精神症状の悪化による中止例は本剤群 12.2 %、RIS-Tab 群 9.8 % であり、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) における効果不十分による中止例 (本剤群 3.8 %、RIS-Tab 群 2.5 %) と比べて発現率は高かったこと、中止時期は下表のとおりであり、本剤群では特に 29～42 日 (初回投与後初めて増量が可能となる 3 回目投与後に相当) に多く認められたことから、絶対的な用量不足により増量過程で多く発現したと考えられることを説明した。

表 任意漸増法により実施された国内試験における精神症状の悪化及び海外試験における効果不十分による中止例数 (発現率 %)

	国内試験		海外試験	
	RIS-JPN-S31 試験		RIS-USA-259 試験	RIS-INT-85 試験
安全性解析対象	本剤群 (147 例)	RIS-Tab 群 (51 例)	本剤群 (141 例)	本剤群 (166 例)
効果不十分又は精神症状の悪化による中止例 ^{a)}	18 (12.2)	5 (9.8)	6 (4.3)	2 (1.2)
中止時期				
1～14 日	1 (0.7)	0	1 (0.7)	0
15～28 日	2 (1.4)	2 (3.9)	2 (1.4)	0
29～42 日	6 (4.1)	1 (2.0)	2 (1.4)	0
43～56 日	0	0	0	2 (1.2)
57～70 日	2 (1.4)	0	1 (0.7)	0
71 日～ ^{b)}	7 (4.8)	2 (3.9)	0	0

a) RIS-JPN-S31 試験では「効果不十分による中止例」が評価されなかったため、「精神症状の悪化による中止例」を示す

b) 国内試験 (RIS-JPN-S31 試験) では 169 日まで、海外試験 (RIS-USA-259 試験及び RIS-INT-85 試験) では 84 日までの結果

また申請者は、国内RIS-Tab対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) における前治療抗精神病薬のリスペリドン換算投与量別の精神症状の悪化による中止例は 2 mg/日以下 7.9 % (3/38 例)、2 mg/日超 4 mg/日以下 11.1 % (6/54 例)、4 mg/日超 16.4 % (9/55 例) と前治療抗精神病薬の投与量が

多いほど精神症状の悪化による中止例が多かったこと、用量固定期前のレスキュー薬（ロラゼパム）併用症例の割合は用量固定期における本薬の最頻投与量別で、RIS-Tab群では2 mg 15.8 % (3/19 例)、4 mg³⁰⁾ 17.6 % (3/17 例)、6 mg 16.7 % (1/6 例)と同程度であったのに対し、本剤群では25 mg 6.1 % (4/66 例)、37.5 mg 23.3 % (7/30 例)、50 mg 47.4 % (9/19 例)であり、最終的に高用量の本剤を必要とする症例ほど、用量固定期に至るまでの過程でレスキュー薬を併用する割合が高いと考えられたこと³¹⁾、一方、本剤初回投与後3週間以降も精神症状が悪化した場合に任意でRIS-Tabの併用を可能と設定した任意漸増法による海外2試験³²⁾（参考 5.3.5.2.3: RIS-USA-259 試験及び参考 5.3.5.2.4: RIS-INT-85 試験）ではそれぞれ40.3 % (52/129 例)及び27.1 % (45/166 例)に任意のRIS-Tab追加投与が行われ、効果不十分による中止例は本剤群でそれぞれ4.3 %及び1.2 %であり、前治療抗精神病薬の投与量にかかわらず本剤25 mgから開始した場合であっても、本剤初回投与後3週間以降も臨床症状に応じて適宜リスペリドン経口剤を併用投与することにより効果不十分による中止は低減できると考えることを説明した。

機構は、以上について、本剤が持効性製剤であること、国内RIS-Tab対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）において、本剤及び前治療抗精神病薬の投与量の関係は明確ではなく、前治療抗精神病薬の投与量がリスペリドン換算で4 mg/日を超える症例の約4割が本剤25 mgで症状を維持できたことを考慮すると、前治療抗精神病薬の投与量にかかわらず、本剤の開始用量を25 mgとし、症状に応じて最高50 mgまで適宜漸増することに特に問題はないと考える。また機構は、本剤の投与開始初期及び増量時には臨床症状を注意深く観察しながら、他の経口抗精神病薬を適宜併用投与して症状をコントロールする必要があるが、安易な併用等が行われないうように、本剤の使用方法、他の抗精神病薬からの切替え方法等については、十分な注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

（４）本剤のリスペリドン経口剤と比較した安全性について

機構は、本剤の安全性について、リスペリドン経口剤と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、リスペリドン錠（RIS-Tab）を対照とした国内非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）及び海外二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）における有害事象に関して、下表を提示し、安全性解析対象における全有害事象発現率は本剤群とRIS-Tab群で異なる傾向は認められていないことを説明した上で、重要と考えられる錐体外路症状関連、プロラクチン関連、血糖関連、心臓障害関連、血管障害関連及び注射部位反応関連の有害事象について以下のとおり説明した。

³⁰⁾ 用量固定期の最頻投与量が3 mgであった1例を含む。

³¹⁾ 用量固定期（18週目以降）ではレスキュー薬（ロラゼパム）の併用は禁止されており、用量固定期に至った症例（本剤群115例、RIS-Tab群42例）のうち、多くの症例（本剤群95例、RIS-Tab群35例）はレスキュー薬非併用例であったことから、レスキュー薬の併用が有効性評価に影響した可能性は低いと考えられている。

³²⁾ リスペリドン以外の経口抗精神病薬から本剤への切替えに関する探索的非盲検試験（RIS-USA-259 試験）及び定型抗精神病薬持効性製剤から本剤への切替えに関する探索的非盲検試験（RIS-INT-85 試験）においては、導入期にそれぞれ前治療抗精神病薬（経口剤）及び定型抗精神病持効性製剤を4週間及び2サイクル（2～8週間）投与した後に、観察期（12週間）に本剤25 mgを開始用量として規定来院日ごと（ただし同一用量を4週間以上投与した後）に増量可能と設定され、規定来院間は任意でRIS-Tabの併用が可能（RIS-USA-259 試験では本剤初回投与後3週間は前治療抗精神病薬を併用）と設定された。

表 リスペリドン錠 (RIS-Tab) を対照とした国内非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) 及び海外二重盲検比較試験 (RIS-INT-61 試験) における全有害事象の発現時期別発現率 (%、発現例数/安全性解析対象例数)

評価時期		全期間	0～4 週	5～8 週	9～12 週	13～16 週	17～20 週	21～24 週	25 週～
国内RIS-JPN-S31 試験 ^{a)}	本剤群	93.2 % (137/147)	47.6 % (70/147)	60.9 % (84/138)	45.7 % (59/129)	41.1 % (51/124)	36.4 % (43/118)	38.4 % (43/112)	12.6 % (11/87)
	RIS-Tab 群	96.1 % (49/51)	56.9 % (29/51)	64.4 % (29/45)	38.6 % (17/44)	35.7 % (15/42)	47.6 % (20/42)	26.8 % (11/41)	4.3 % (1/23)
海外RIS-INT-61 試験 ^{b)}	本剤群	61.1 % (195/319)	39.5 % (126/319)	31.1 % (96/309)	32.7 % (90/275)	-	-	-	-
	RIS-Tab 群	58.9 % (189/321)	35.2 % (113/321)	29.7 % (92/310)	26.9 % (80/297)	-	-	-	-

a) 本剤 (25、37.5 及び 50 mg) 及び RIS-Tab (2、4 及び 6 mg) の BPRS に係る増量基準に基づく可変用量による試験の結果

b) 本剤 (25、50 及び 75 mg) 及び RIS-Tab (2、4 及び 6 mg) の固定用量による試験における各 3 用量を併合した結果

-: 該当期間なし

表 リスペリドン錠 (RIS-Tab) を対照とした国内非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) 及び海外二重盲検比較試験 (RIS-INT-61 試験) における重要な有害事象の発現例数及び発現率 (%)

	国内 RIS-JPN-S31 試験					海外 RIS-INT-61 試験						
	本剤群 (147 例)			RIS-Tab 群 (51 例)		本剤群 (319 例)			RIS-Tab 群 (321 例)			
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
錐体外路症状関連の有害事象	27	(18.4)	38	13	(25.5)	13	43	(13.5)	58	28	(8.7)	43
プロラクチン関連の有害事象	50	(34.0)	53	26	(51.0)	27	5	(1.6)	5	7	(2.2)	8
血糖関連の有害事象	7	(4.8)	8	2	(3.9)	2	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3
心臓障害関連の有害事象	7	(4.8)	8	0		0	21	(6.6)	24	12	(3.7)	15
血管障害関連の有害事象	2	(1.4)	2	1	(2.0)	1	4	(1.3)	7	7	(2.2)	7
注射部位反応関連の有害事象	20	(13.6)	46	0		0	1	(0.3)	2	3	(0.9)	3

1) 錐体外路症状関連の有害事象

国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) において認められた錐体外路症状関連の有害事象は下表のとおりであり、本剤群の発現率は RIS-Tab 群と比較して低く、本剤群で認められた事象のうち RIS-Tab 群で認められなかった事象はジスキネジー、流涎過多及び嚥下障害であったが、両群に認められた事象の種類はほぼ同様であった。

表 国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) における錐体外路症状関連の有害事象

	本剤群 (147 例)			RIS-Tab 群 (51 例)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
錐体外路症状関連の有害事象	27	(18.4)	38	13	(25.5)	13
神経系障害	22	(15.0)	27	10	(19.6)	10
アカシジア	6	(4.1)	6	3	(5.9)	3
ジスキネジー	7	(4.8)	7	0		0
錐体外路障害	4	(2.7)	4	3	(5.9)	3
ジストニー	4	(2.7)	5	1	(2.0)	1
振戦	4	(2.7)	4	1	(2.0)	1
パーキンソニズム	1	(0.7)	1	2	(3.9)	2
眼障害	2	(1.4)	2	1	(2.0)	1
注視麻痺	2	(1.4)	2	1	(2.0)	1
胃腸障害	7	(4.8)	8	0		0
流涎過多	6	(4.1)	7	0		0
嚥下障害	1	(0.7)	1	0		0
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.7)	1	2	(3.9)	2
筋固縮	1	(0.7)	1	2	(3.9)	2

国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) 及び海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) における発現時期別の錐体外路症状関連の有害事象発現率は下表のとおりであり、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験では、0～4 週における発現率が RIS-Tab 群よりも本剤群で低かったが、他の時期においては両群間でほぼ同様であった。固定用量で実施された海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) では、本剤群及び RIS-Tab 群とも用量依

存的に発現率は増加し、0～4 週に発現率が高かったが、両群間に異なる傾向は認められなかった。また、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験における本剤群 0～4 週（当該期間は増量不可であるため、投与量は 25 mg）の発現率は、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験における本剤 25 mg 群の発現率と大きな差異は認められなかった。

表 リスペリドン錠（RIS-Tab）を対照とした国内非盲検比較試験（RIS-JPN-S31 試験）及び海外二重盲検比較試験（RIS-INT-61 試験）における発現時期別の錐体外路症状関連の有害事象発現率（%、発現例数/安全性解析対象例数）

評価時期			0～4 週	5～8 週	9～12 週	13～16 週	17～20 週	21～24 週
国内 RIS-JPN-S31 試験	本剤群	18.4 % (27/147 例)	6.1 % (9/147 例)	6.6 % (9/136 例)	3.9 % (5/128 例)	4.9 % (6/123 例)	1.7 % (2/117 例)	0.9 % (1/112 例)
	RIS-Tab 群	25.5 % (13/51 例)	17.6 % (9/51 例)	4.5 % (2/44 例)	0.0 % (0/43 例)	4.8 % (2/42 例)	0.0 % (0/42 例)	0.0 % (0/41 例)
海外 RIS-INT-61 試験	本剤 25 mg 群	8.0 % (7/88 例)	6.8 % (6/88 例)	1.2 % (1/85 例)	0.0 % (0/75 例)	-	-	-
	本剤 50 mg 群	14.3 % (18/126 例)	7.9 % (10/126 例)	2.5 % (3/121 例)	6.3 % (7/111 例)	-	-	-
	本剤 75 mg 群	17.1 % (18/105 例)	9.5 % (10/105 例)	5.8 % (6/103 例)	4.5 % (4/89 例)	-	-	-
	RIS-Tab 2 mg 群	2.3 % (2/86 例)	1.2 % (1/86 例)	0.0 % (0/84 例)	1.2 % (1/82 例)	-	-	-
	RIS-Tab 4 mg 群	7.1 % (9/126 例)	3.2 % (4/126 例)	4.2 % (5/119 例)	2.7 % (3/111 例)	-	-	-
	RIS-Tab 6 mg 群	15.6 % (17/109 例)	7.3 % (8/109 例)	4.7 % (5/107 例)	7.7 % (8/104 例)	-	-	-

-: 該当期間なし

2) プロラクチン関連の有害事象

国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）において認められたプロラクチン関連の有害事象は下表のとおりであり、血中プロラクチン増加の発現率は RIS-Tab 群で高かったが、乳汁漏出症、無月経及び月経障害の 3 事象を合わせた発現率は、本剤群 2.7 %（4/147 例）、RIS-Tab 群 2.0 %（1/51 例）と両群間でほぼ同様であった。

表 国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（RIS-JPN-S31 試験）におけるプロラクチン関連の有害事象

	本剤群（147 例）			RIS-Tab 群（51 例）		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
プロラクチン関連の有害事象	50	(34.0)	53	26	(51.0)	27
内分泌障害	2	(1.4)	2	0		0
高プロラクチン血症	2	(1.4)	2	0		0
生殖系及び乳房障害	4	(2.7)	4	1	(2.0)	1
乳汁漏出症	2	(1.4)	2	0		0
月経障害	1	(0.7)	1	1	(2.0)	1
無月経	1	(0.7)	1	0		0
臨床検査	47	(32.0)	47	26	(51.0)	26
血中プロラクチン増加	47	(32.0)	47	25	(49.0)	25
血中プロラクチン減少	0		0	1	(2.0)	1

なお、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）におけるプロラクチン関連の有害事象発現率（本剤群 34.0 %、RIS-Tab 群 51.0 %）は、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）における発現率（本剤群 1.6 %、RIS-Tab 群 2.2 %）と比較して高かったが、海外試験では、臨床検査値異常に臨床的な問題があると判断された場合にのみ有害事象と判断されたことが影響したと考えられた。

3) 血糖関連の有害事象

国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）において認められた血糖関連の有害事象は下表のとおりであり、本剤群と RIS-Tab 群の発現率に大きな差異は認められなかった。

表 国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) における血糖関連の有害事象

	本剤群 (147 例)		RIS-Tab 群 (51 例)		
	例数	(%)	例数	(%)	件数
血糖関連の有害事象	7	(4.8)	2	(3.9)	2
臨床検査	7	(4.8)	2	(3.9)	2
血中ブドウ糖増加	5	(3.4)	1	(2.0)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.7)	1	(2.0)	1
グリコヘモグロビン増加	2	(1.4)	0		0

海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) では、本剤群 0.3 % (1/319 例: 75mg 群で血中ブドウ糖増加 1 例)、RIS-Tab 群 0.9 % (3/321 例: 2 mg 群でインスリン非依存性糖尿病 1 例、4 mg 群で糖尿病 1 例、6 mg 群で高血糖 1 例) に認められ、本剤群と RIS-Tab 群の発現率に大きな差異は認められなかった。

また、国内外の RIS-Tab 対照比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) 及び長期投与試験 (5.3.5.2.10: RIS-JPN-S32 試験及び 5.3.5.2.2: RIS-INT-57 試験) におけるベースラインからの体重変化量及び 7 % を超える体重増加が認められた症例の割合は下表のとおりであり、いずれも本剤群と RIS-Tab 群で大きく異ならなかった。また、国内 RIS-JPN-S31 試験及び海外 RIS-INT-61 試験において血糖関連の有害事象及び体重増加の有害事象を同時に併発した症例は認められなかった。

表 リスペリドン錠 (RIS-Tab) を対照とした国内非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) 及び海外二重盲検比較試験 (RIS-INT-61 試験) 及び国内外長期投与試験 (RIS-JPN-S32 試験、RIS-INT-57 試験) における体重の変動

試験名・投与群 ^{a)}		体重 (平均値 ± 標準偏差) (kg) (安全性解析対象例数)				7 % を超える体重増加が認められた 症例の割合 (%) (発現例数/安全性解析対象例数)		
		ベースライン	ベースラインからの変化量			12 週	24 週	48~50 週 ^{b)}
			12 週	24 週	48~50 週 ^{b)}			
国内 RIS-JPN-S31 試験	本剤群	66.2 ± 12.9 (147)	0.3 ± 3.3 (126)	1.0 ± 5.1 (111)	-	11.1 (14/126)	21.6 (24/111)	-
	RIS-Tab 群	62.3 ± 11.9 (51)	0.8 ± 3.4 (42)	1.6 ± 5.3 (41)	-	9.5 (4/42)	14.6 (6/41)	-
海外 RIS-INT-61 試験	本剤群	81.5 ± 17.5 (312)	0.5 ± 3.6 (217)	-	-	8.5 (18/213)	-	-
	RIS-Tab 群	80.5 ± 17.4 (312)	0.5 ± 3.5 (223)	-	-	9.3 (20/216)	-	-
国内 RIS-JPN-S32 試験	本剤群	67.5 ± 12.7 (83)	-	0.2 ± 4.6 (83)	0.5 ± 6.3 (76)	9.6 (8/83)	16.9 (14/83)	14.5 (11/76)
海外 RIS-INT-57 試験	本剤群	81.3 ± 17.7 (608)	-	1.7 ± 5.4 (451)	2.6 ± 6.5 (327)	-	19.5 (87/447)	24.9 (81/325)

-: 該当時期なし

a) 海外 RIS-INT-61 試験では本剤群 (25、50 及び 75 mg)、RIS-Tab 群 (2、4 及び 6 mg) の各用量群の結果の合算値で表示

b) 国内長期投与試験 (RIS-JPN-S32 試験) では 48 週、海外長期投与試験 (RIS-INT-57 試験) では 50 週の結果を表示

4) 心臓障害及び血管障害関連の有害事象

国内リスペリドン錠 (RIS-Tab) 対照非盲検比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験) において認められた心臓障害及び血管障害関連の有害事象並びに治験担当医師により報告された心電図検査異常変動は下表のとおりであり、心臓障害関連の有害事象及び治験担当医師により報告された心電図検査異常の発現率は、本剤群で RIS-Tab 群と比較して高かったが、治験担当医師とは独立して心電図判読医師によって非盲検下で判定された心電図検査異常変動の発現率は、本剤群 11.6 % (17/147 例)、RIS-Tab 群 9.8 % (5/51 例) と大きな差異は認められなかった。なお、本剤群に認められた心臓障害関連の有害事象 (発現例数 7 例) はいずれも非重篤であり、重症度は心室性期外収縮 (2 例) が中等度であったが、いずれも無処置で回復しており、その他はいずれも軽度であった。

表 国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（RIS-JPN-S31 試験）における心臓障害関連及び血管障害関連の有害事象並びに心電図検査異常変動

安全性解析対象例数	本剤群（147 例）		RIS-Tab 群（51 例）	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
心臓障害関連の有害事象	7 (4.8)	8	0	0
心室性期外収縮	4 (2.7)	4	0	0
上室性期外収縮	2 (1.4)	2	0	0
動悸	1 (0.7)	2	0	0
血管障害関連の有害事象	2 (1.4)	2	1 (2.0)	1
高血圧	1 (0.7)	1	0	0
低血圧	0	0	1 (2.0)	1
起立性低血圧	1 (0.7)	1	0	0
心電図検査異常変動	9 (6.1)	12	0	0
心室性期外収縮	4 (2.7)	4	0	0
上室性期外収縮	2 (1.4)	2	0	0
心電図 T 波逆転	3 (2.0)	3	0	0
心電図 QT 補正間隔延長	3 (2.0)	3	0	0

海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）では、心臓障害関連の有害事象は本剤群 6.6 %（21/319 例: 25 mg 群 6/88 例、50 mg 群 8/126 例、75 mg 群 7/105 例）、RIS-Tab 群 3.7 %（12/321 例: 2 mg 群 4/86 例、4 mg 群 6/126 例、6 mg 群 2/109 例）に認められ、本剤群では RIS-Tab 群と比較して発現率が高かったが、因果関係が否定されなかった心臓障害関連の有害事象発現率は、本剤群 3.8 %（12/319 例）、RIS-Tab 群 2.8 %（9/321 例）と大きく異ならなかった。血管障害関連の有害事象は本剤群 4 例（高血圧、虚血、高血圧・虚血及びびほてり 各 1 例）、RIS-Tab 群 7 例（高血圧 6 例、起立性低血圧 1 例）に認められた。また、QTcF 間隔の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 25 mg 群 1.4 ± 26.1 ms、本剤 50 mg 群 -0.3 ± 25.1 ms、本剤 75 mg 群 2.6 ± 23.4 ms、RIS-Tab 2 mg 群 -1.8 ± 26.0 ms、RIS-Tab 4 mg 群 -2.3 ± 25.7 ms、RIS-Tab 6 mg 群 -3.1 ± 27.7 ms であり、本剤の用量依存的な影響は認められなかった。

5) 注射部位反応関連の有害事象

国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.10: RIS-JPN-S32 試験）において、本剤群に認められた注射部位反応関連の有害事象は、下表のとおりであり、発現した事象の多くは注射部位疼痛であった。

表 国内リスペリドン錠（RIS-Tab）対照非盲検比較試験（RIS-JPN-S31 試験）及び国内長期投与試験（RIS-JPN-S32 試験）における注射部位反応関連の有害事象

安全性解析対象例数	国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験 (RIS-JPN-S31 試験) (147 例)		国内長期投与試験 (RIS-JPN-S32 試験) (83 例)	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
注射部位反応関連の有害事象	20 (13.6)	46	15 (18.1)	23
全身障害及び投与局所様態	20 (13.6)	46	15 (18.1)	23
注射部位疼痛	14 (9.5)	27	11 (13.3)	15
注射部位硬結	4 (2.7)	10	2 (2.4)	6
注射部位紅斑	3 (2.0)	6	0	0
注射部位そう痒感	1 (0.7)	1	1 (1.2)	1
注射部位反応	1 (0.7)	1	0	0
注射部位不快感	1 (0.7)	1	0	0
注射部位腫脹	0	0	1 (1.2)	1

ダブルダミー法により実施された海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験（5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）における注射部位反応関連の有害事象は、本剤群 0.3 %（1/319 例）、RIS-Tab 群（プラセボ注射剤投与）0.9 %（3/321 例）に認められた。なお、海外 RIS-Tab 対照二重盲検比較試験では、有害事象とは別に注射部位反応の重症度を評価した上で臨床的に問題となる異常又は変化が認められた場合に有害事象として報告されたため、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験）と比

較して発現率が低かったが、国内 RIS-Tab 対照非盲検比較試験で認められた有害事象の程度は中等度 1 例を除いていずれも軽度であり、有害事象の集積方法の違いによる影響と考えられた。

6) 海外製造販売後における安全性情報

海外製造販売後に本剤及びリスペリドン経口剤で報告された自発報告（報告期間：本剤 2001 年 1 月 1 日＜販売開始＞～2008 年 5 月 31 日、リスペリドン経口剤 1993 年 6 月 1 日＜国際誕生日＞～2008 年 5 月 31 日）における悪性症候群、プロラクチン増加関連、糖尿病、糖尿病性昏睡及び体重増加、心臓障害関連の重篤な有害事象は下表のとおりであり、いずれの有害事象もリスペリドン経口剤に比べ本剤で発現頻度が高かった。

表 海外製造販売後に報告された本剤及びリスペリドン経口剤の主な重篤な有害事象（報告期間：本剤 2001 年 1 月 1 日＜販売開始＞～2008 年 5 月 31 日、リスペリドン経口剤 1993 年 6 月 1 日＜国際誕生日＞～2008 年 5 月 31 日）

有害事象名 ^{a)}	本剤		リスペリドン経口剤	
	報告件数 (件)	発現頻度 ^{b)} (件/10 万人年)	報告件数 (件)	発現頻度 ^{b)} (件/10 万人年)
悪性症候群	61	9.00	610	1.87
神経系障害				
悪性症候群	61	9.00	610	1.87
プロラクチン増加関連	340	50.15	733	2.24
内分泌障害				
高プロラクチン血症	62	9.15	139	0.43
生殖系及び乳房障害				
無月経	50	7.38	85	0.26
乳房痛	4	0.59	12	0.04
乳房腫脹	5	0.74	3	0.01
乳房圧痛	6	0.89	6	0.02
乳汁漏出症	40	5.90	146	0.45
女性化乳房	18	2.66	48	0.15
不規則月経	7	1.03	9	0.03
性機能不全	7	1.03	7	0.02
勃起不全	16	2.36	35	0.11
臨床検査				
血中プロラクチン増加	115	16.96	211	0.65
糖尿病、糖尿病性昏睡及び体重増加	305	44.99	1214	3.72
代謝及び栄養障害				
1 型糖尿病	4	0.59	42	0.13
2 型糖尿病	13	1.92	142	0.43
高血糖	14	2.07	53	0.16
糖尿病	39	5.75	384	1.18
糖尿病性ケトアシドーシス	8	1.18	51	0.16
臨床検査				
血中ブドウ糖増加	14	2.07	48	0.15
体重増加	195	28.76	355	1.09
心臓障害関連	306	45.14	2174	6.66
心臓障害				
うっ血性心不全	5	0.74	41	0.13
徐脈	9	1.33	80	0.24
心筋梗塞	31	4.57	85	0.26
心室性期外収縮	5	0.74	24	0.07
心停止	22	3.25	95	0.29
心不全	8	1.18	62	0.19
動悸	7	1.03	27	0.08
洞性頻脈	4	0.59	17	0.05
頻脈	31	4.57	185	0.57
不整脈	5	0.74	47	0.14
全身障害及び投与局所状態				
死亡	71	10.47	782	2.39
突然死	11	1.62	74	0.23
臨床検査				
心電図 QT 延長	19	2.80	139	0.43
心電図異常	4	0.59	13	0.04

a) 悪性症候群、プロラクチン増加関連、糖尿病、糖尿病性昏睡及び体重増加、心臓障害関連の重篤な有害事象について集計

された。個々の事象については本剤で4件以上報告があるものを記載した。

b) 人年法による発現頻度 本剤: (報告件数/677,946 人年) × 100,000、リスペリドン経口剤: (報告件数/32,654,022 人年) × 100,000

以上より申請者は、リスペリドン錠 (RIS-Tab) を対照とした国内外の比較試験 (5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験、5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験) において、錐体外路症状関連、プロラクチン関連、血糖関連、心臓障害関連及び血管障害関連の有害事象の発現率は、本剤群及び RIS-Tab 群で大きな差異は認められなかったこと、海外製造販売後の自発報告におけるこれらに関連する重篤な有害事象の発現頻度は、リスペリドン経口剤と比較して本剤で高い傾向が認められたが (重篤な全有害事象の発現頻度は本剤で 702.12 件/10 万人年、リスペリドン経口剤で 68.51 件/10 万人年)、その理由は不明であり、両剤ともに臨床的に問題となる頻度ではないと考えることから、本剤の安全性に特別な問題があるとは考えていないことを説明した。

また申請者は、これらの事象に関する本薬のリスクについて、錐体外路症状に関しては、本薬、オランザピン及びアリピプラゾール、クロザピン及びクエチアピンの順にリスクが高く (Davis MJ et al, *N Engl J Med*, 2: 518-520, 2006、渡邊衡一郎ら, *臨床精神薬理*, 11: 29-41, 2008)、本薬の錐体外路症状の発現頻度は用量依存的でリスペリドン経口剤 6 mg/日以下ではオランザピンと同程度であると報告 (Haddad MP et al, *CNS Drug*, 11: 911-936, 2007、工藤喬ら, *臨床精神薬理*, 5: 155-165, 2002) されていること、プロラクチン増加に関しては、本薬は定型抗精神病薬と比べて影響が大きく (岸本泰士郎ら, *臨床精神薬理*, 5: 185-196, 2002)、オランザピンは定型抗精神病薬より影響が小さく、クロザピン及びクエチアピンによる影響はほとんど認められず (岸本泰士郎ら, *臨床精神薬理*, 5: 185-196, 2002、Haddad MP et al, *CNS Drug*, 11: 911-936, 2007)、アリピプラゾールはプロラクチン値を減少させ (Marder SR, *臨床精神薬理*, 10: 695-712, 2007、Haddad MP et al, *CNS Drug*, 11: 911-936, 2007)、高プロラクチン血症の発現頻度はリスペリドン経口剤 6 mg/日以下ではオランザピンと同程度であると報告 (工藤喬ら, *臨床精神薬理*, 5: 155-165, 2002) されていること、耐糖能異常及び体重増加に関しては、本薬はアリピプラゾールと比べてリスクが高く、クエチアピンと同程度で、クロザピン及びオランザピンより低いと報告 (Barrett E et al, *Diabetes Care*, 27: 596-601, 2004、Haddad MP et al, *CNS Drug*, 11: 911-936, 2007) されていること、QTc 間隔延長に関しては、セルチンドール (+24~+30 ms)、ジプラシドン (+4.7~+20.6 ms)、クエチアピン (+8.0~+14.5 ms) の順で影響が大きく、本薬 (+4.4~+10.0 ms) 及びオランザピン (-4.9~+6.8 ms) は影響が小さいと報告 (岸本泰士郎ら, *臨床精神薬理*, 5: 185-196, 2002、Haddad MP et al, *CNS Drug*, 11: 911-936, 2007、Mackin P, *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 23: 3-14, 2008) されていること、注射部位反応に関しては、本剤の臨床試験で認められた有害事象発現率は、既存の持効性定型抗精神病薬 (デカン酸フルフェナジン及びデカン酸ハロペリドール) で報告されている注射部位反応の発現頻度 (疼痛 26~40 %、硬結 17~27 %、そう痒感 20~22 %、発赤 11 %) (稲垣中, *デボ剤による精神科治療技法のすべて*, 星和書店, 107-125, 1995) と比較して高いことを説明し、本剤の錐体外路症状関連、プロラクチン関連、血糖関連、心臓障害関連及び注射部位反応関連の有害事象発現リスクは、既存薬と比較しても特に高いと考えることを説明した。

機構は、海外製造販売後の自発報告における悪性症候群、プロラクチン増加関連、糖尿病、糖尿病性昏睡及び体重増加、心臓障害関連の重篤な有害事象の発現頻度は、いずれもリスペリドン経口剤と比較して本剤群で高かったこと、さらに本剤は持効性製剤であり、国内反復投与試験 (5.3.3.2.2: RIS-SIV-101 試験) 成績から本剤最終投与後に血漿中活性成分濃度が低下するまで約 5~6 週間、消失するまでには約 8 週間を要し (「(ii) 臨床薬理の概要」の項参照)、有害事象発現時にも容易に体外

へ排出できないことから、本剤を投与する必要性について予め十分に検討するとともに、本剤投与前にリスペリドン経口剤により忍容性等を確認し、投与期間中は観察を十分に行う必要があると考える。また機構は、本剤の安全性については、製造販売後調査において、更なる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、特に問題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のないものと機構は判断した。

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（RIS-JPN-16 試験、RIS-SIV-101 試験、RIS-JPN-S31 試験、RIS-JPN-S32 試験）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等が速やかに治験責任医師及び実施医療機関の長に通知されていない事例が認められたものの、その他大きな問題は認められないことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障のないものと機構は判断した。

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及び安全性は示されていると判断するが、本剤投与初期及び増量時の臨床症状及び抗精神病薬の併用投与状況、血漿中濃度の個体間差又は個体内差が臨床症状に及ぼす影響、血中プロラクチン値増加及び体重増加の発現状況、錐体外路症状、血糖及び心臓障害に関連した有害事象、注射部位反応の有害事象等については、製造販売後調査において更なる検討が必要と考える。

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 21 年 2 月 9 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）は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、申請者が計画している観察期間 1 年間、目標症例数 1,000 例を対象とした長期特定使用成績調査において、血中プロラクチン値増加に関連する有害事象、錐体外路症状、悪性症候群、血糖に関連する有害事象、体重増加、心臓障害に関連する有害事象及び注射部位反応に関する情報を収集するとともに、前治療抗精神病薬の投与状況と本剤の有効性及び安全性との関係、本剤投与中（特に本剤初回投与後及び増量時）の経口抗精神病薬の追加投与が有効性及び安全性に及ぼす影響、本剤から他の抗精神病薬へ切替えた際の安全性及び有効性、炎症又は発熱と有害事象の発現状況との関係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を設定すること、本剤の薬物動態学的特性を考慮し、観察期間中に投与を中止した症例については投与中止後 2 ヶ月間の追跡調査期間を設定し、本剤以外の抗精神病薬の投与状況、有害事象の発現状況等を調査することを説明した。

機構は、以上について了承するが、当該長期特定使用成績調査を速やかに実施し、得られた結果を適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

（2）その他の事項について

本剤の有効性について、リスペリドン錠と同程度の治療効果が期待できると判断した機構の考え方（「審査報告（1）、Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞、（2）国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験デザインの妥当性及び本剤の有効性について」の項参照）は、専門協議でも支持された。

機構は、本剤の安全性について、海外製造販売後の自発報告における重篤な有害事象の発現頻度がリスペリドン経口剤に比べて本剤で高かった要因について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、自発報告に基づく集計であるため、患者背景に関する詳細な検討は行っていないことを説明した上で、安全性情報の報告期間は、本剤で約 7 年間（2001 年 1 月 1 日＜販売開始＞～2008 年 5 月 31 日）であるのに対し、リスペリドン経口剤では約 15 年間（1993 年 6 月 1 日＜国際誕生日＞～2008 年 5 月 31 日）であり、PSUR の調査単位期間別の有害事象発現頻度は、本剤及びリスペリドン経口剤ともに販売開始直後が最も高く、その後は経時的に低下する傾向が認められるため、報告期間が影響した可能性があると考えており、また、医薬品の安全性に関する規制環境の変化、医師及び患者の副作用に関する捉え方の変化等が影響した可能性も否定できないと考えていることを説明した。

機構は、本剤で有害事象の発現頻度が高かった理由は明確ではないものの、海外製造販売後の自発報告に基づく結果のみで判断することは困難であること、リスペリドン錠を対照とした国内外の比較試験（5.3.5.1.1: RIS-JPN-S31 試験及び 5.3.5.1.3: RIS-INT-61 試験）において大きな差異は認められてい

ないことから、現時点で本剤を承認する上で問題はないと考えるが、本剤の安全性については、製造販売後調査において、さらに検討する必要があると考える。

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

[効能・効果]

統合失調症

[用法・用量]

通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 25 mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は 25 mg とし、その後、症状により適宜増減するが、1 回量は 50 mg を超えないこと。

*