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］クロザリル錠25mg及び同錠100mg
［一　般　名］クロザピン
［申　請　者］ノバルティス　ファーマ株式会社
［申請年月日］平成19年12月21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上程することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は8年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

本剤については、下記の点を承認条件とした。

1．本剤による無顆粒球症等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、統合失調症の診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって、白血球数、好中球数、血糖値等の定期的な検査が実施されるとともに、その結果を評価した上で本剤の処方が行われ、これら検査が適正に行われたことを確認した上で調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。
2．本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得た後のみに本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
3．国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 21 年 2 月 10 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］　クロザリル錠 25 mg、同錠 100 mg

［一　般　名］　クロザピン

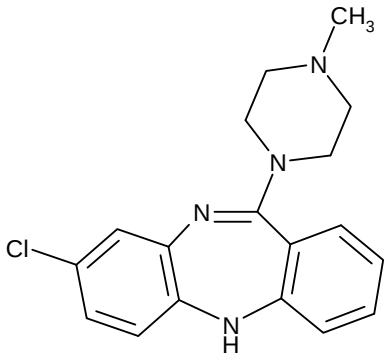
［申 請 者 名］　ノバルティス　ファーマ株式会社

［申請年月日］　平成 19 年 12 月 21 日

［剤型・含量］　1 錠中にクロザピン 25 又は 100 mg を含有する錠剤

［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

［化 学 構 造］



分子式：$C_{18}H_{19}ClN_4$

分子量：326.82

化学名：

（日 本 名）8-クロロ-11-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5*H*-ジベンゾ[b, e][1, 4]ジアゼピン

（英　　名）8-Chloro-11-(4-methylpiperazin-1-yl)-5*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepine

［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 10 日

［販　売　名］　クロザリル錠 25 mg、同錠 100 mg
［一　般　名］　クロザピン
［申 請 者 名］　ノバルティス　ファーマ株式会社
［申請年月日］　平成 19 年 12 月 21 日
［審 査 結 果］

提出された資料から、本剤の治療抵抗性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、国内臨床試験において、本剤の有効性及び安全性は少数例で検討されていること、本剤の投与により無顆粒球症等の重篤な有害事象が認められることから、Clozaril Patient Monitoring Service（CPMS）で規定された血液検査等を実施することが必要であり、CPMS の実施、遵守状況及び無顆粒球症等の血液障害、耐糖能異常、心筋炎、心筋症の発現状況等については、本剤を投与した全例を対象とした製造販売後調査を実施して確認することが必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能・効果］　治療抵抗性統合失調症
［用法・用量］　通常、成人にはクロザピンとして初日は 12.5 mg（25 mg 錠の半分）、2 日目は 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量し、原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量するが、1 日量が 50 mg を超える場合には 2～3 回に分けて経口投与する。維持量は 1 日 200～400 mg を 2～3 回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、最高用量は 1 日 600 mg までとする。
［承 認 条 件］
１．本剤による無顆粒球症等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、統合失調症の診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって、白血球数、好中球数、血糖値等の定期的な検査が実施されるとともに、その結果を評価した上で本剤の処方が行われ、これら検査が適正に行われたことを確認した上で調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。
２．本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得た後のみに本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。
３．国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に

係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

平成 20 年 12 月 16 日作成

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］	クロザリル錠 25 mg、同錠 100 mg
［一　般　名］	クロザピン
［申 請 者 名］	ノバルティス　ファーマ株式会社
［申請年月日］	平成 19 年 12 月 21 日
［剤型・含量］	1 錠中にクロザピンとして 25 又は 100 mg を含有する錠剤
［申請時効能・効果］	治療抵抗性統合失調症
［申請時用法・用量］	通常、成人にはクロザピンとして 12.5 mg（25 mg 錠の半分）を 1 日 1 回経口投与により開始し、翌日は 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。その後、症状に応じ 1 日量として 25 mg ずつ増量し、3 週間で 1 日量 200 mg まで漸増できる。なお、1 日量として 50 mg 以上を投与する場合は、1 日 2 又は 3 回に分けて経口投与する。 効果が不十分な場合は症状に応じて更に増量できるが、増量間隔は 4 日間以上とし、1 回の増量は 100 mg を超えないこと。 維持量としては、通常、1 日 200～400 mg を 2 又は 3 回に分けて経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減する。 ただし、1 日量は 600 mg を超えないこと。

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

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

１．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるクロザピン（本薬）は、スイス・ワンダー社（現スイス・ノバルティス　ファーマ社）で開発されたジベンゾジアゼピン系化合物である。

本剤は 1969 年 10 月にオーストリアで初めて承認されたが、1975 年 1 月に承認されたフィンランドにおいて発売後 6 ヶ月間（投与患者数約 3000 人）で死亡例 8 例を含む 16 例の無顆粒球症の発現が報告されたことから、本剤投与の危険性が示唆され、世界各国において本剤の一時販売停止又は開発中止の措置が行われた。その後、既存の抗精神病薬で治療困難な統合失調症患者に対する本剤の有効性が着目され、本剤投与による無顆粒球症の発現予防、早期発見及び治療を目的とした患者モニタリングを導入することにより、無顆粒球症による死亡率を減少させることが示されたことを踏まえて、対象患者を他剤に反応性不良又は耐容性不良の統合失調症患者に限定し、2008 年 10 月現在、欧州、米国及びアジア各国を含む世界 97 ヶ国で治療抵抗性統合失調症に対して承認されており、これらの国のうち、英国、米国、カナダ及びオーストラリアでは、患者モニタリングを主とした安全対策が実施されている。

本邦においては、19[redacted] 年 [redacted] 月より[redacted]株式会社（現[redacted]株式会社）により臨床試験が開始され、19[redacted] 年に承認申請がなされたが、海外で無顆粒球症が報告されたことから、当該申請につ

いては取り下げられ、開発が中断された。その後スイス・ワンダー社を吸収合併したスイス・サンド社（現スイス・ノバルティス ファーマ社）の日本法人であるサンド薬品株式会社（現ノバルティス ファーマ株式会社）が、19[redacted]年[redacted]月より新たに本剤の治療抵抗性統合失調症患者を対象とした臨床試験を実施し、20[redacted]年[redacted]月に承認申請が行われたが、安全性確保の方策である本剤の患者モニタリングシステムを、より多くの医療機関で適切に実施できることを確認する必要があると判断されたことから、当該申請については20[redacted]年[redacted]月に取下げられた。その後、申請者は追加臨床試験を実施し、今般、本剤の治療抵抗性統合失調症に対する有効性及び患者モニタリングを主とした安全対策の実施が本邦でも実施可能であることが確認されたとして製造販売承認申請を行った。

なお、本申請に関する非臨床試験について、海外における承認申請時に使用された非臨床試験成績はほとんどが GLP 非準拠で実施された試験であったことから、薬理試験では主に公表文献が、薬物動態試験については原資料が確認可能な試験報告書と公表文献が主な資料として提出された。また、毒性試験については、GLP に準拠して再度試験を実施した報告書が主な資料として提出されている。

２．品質に関する資料

＜提出された資料の概略＞

原薬であるクロザピンは 2 種類の製造方法によって製造されるが、製造方法 2 において出発物質として用いられる粗クロザピンは Arevipharma GmbH により MF 登録番号 220MF10053 として登録されている。粗クロザピンに関し提出された資料の概略及び審査の概略は別添のとおりである。

（１）原薬

原薬であるクロザピンは黄色の結晶性の粉末であり、一般特性として性状、溶解性、吸湿性、融点・熱分析、解離定数、分配係数及び結晶多形が検討されている。本薬は吸湿性を有さず、結晶多形は認められていない。

原薬の製造は、2 種類の製造方法があり、製造方法 1 は、[redacted]及び[redacted]を出発物質とし、第 1 工程（[redacted]の合成）、第 2 工程（[redacted]の合成）、第 3 工程（[redacted]の合成）、第 4 工程（粗クロザピンの合成）、第 5 工程（精製）、第 6 工程（粉砕）及び第 7 工程（一次包装）からなる。製造方法 2 は、粗クロザピンを出発物質とし、第 1 工程（精製）、第 2 工程（粉砕）及び第 3 工程（一次包装）からなる。なお、全ての反応は不活性ガス雰囲気下で行われる。製造方法 1 における第[redacted]工程、第[redacted]工程及び第[redacted]工程は審査の過程で重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の化学構造は元素分析、紫外吸収（UV）スペクトル、赤外吸収（IR）スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（^{1}H-NMR 及び ^{13}C-NMR）、質量スペクトル及び X 線結晶構造解析について確認されている。本薬は分子中に不斉炭素を有さず、光学異性体は存在しない。また不純物として、原薬の類縁物質、残留溶媒（[redacted]）及び重金属が検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR スペクトル）、融点、純度試験（溶状、重金属、類縁物質 E* ＜薄層クロマトグラフィー（TLC）＞、類縁物質＜液体クロマトグラフィー（HPLC）＞、残留溶媒＜ガスクロマトグラフィー（GC）＞）、乾燥減量、強熱残分、粒子径、含量（HPLC）

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

及び微生物限度[1]が設定されている。類縁物質については、類縁物質 B*（[redacted]体）、類縁物質 A*（[redacted]体）、類縁物質 D*（[redacted]体）、類縁物質 C*（[redacted]体）、類縁物質 E*及びその他の類縁物質（個々及び総量）について規格値が設定されており、類縁物質 A*、類縁物質 B*及び類縁物質 C*に関しては、安全性試験が実施された（「３．非臨床に関する資料、（iii）毒性試験成績の概要」の項参照）。

原薬の安定性は、実生産スケールで製造された原薬を用いて実施され、製造方法 1 で製造された原薬（原薬（製造方法 1））はポリエチレン袋及びファイバードラムで包装[2]、製造方法 2 で製造された原薬（原薬（製造方法 2））はポリエチレン袋（二重）及びメタルドラムで包装し、長期保存試験（原薬（製造方法 1）は 30℃/65 %RH/暗所[3]及び 25℃/60 %RH/暗所、60 ヶ月、原薬（製造方法 2）は 25℃/60 %RH/暗所、48 ヶ月（60 ヶ月まで継続中））、加速試験（原薬（製造方法 1）は 40℃/75 %RH/暗所[4]、24 ヶ月、原薬（製造方法 2）は 40℃/75 %RH/暗所、6 ヶ月）が実施された。また原薬（製造方法 1）を用いて苛酷試験（光＜無包装又は遮光、総照度 120 万 lx·h＋総近紫外放射エネルギー200 W·h/m^2＞）が実施された。長期保存試験及び加速試験においては、性状（外観）、確認試験（IR スペクトル）、溶状、類縁物質 E*（原薬（製造方法 2）のみ）、類縁物質（HPLC 又は TLC）、乾燥減量及び含量（滴定法又は HPLC）が試験項目であった。苛酷試験（光）においては、性状（外観）、確認試験（HPLC）、溶状、類縁物質 E*（TLC）、類縁物質（TLC）、乾燥減量及び含量（HPLC）が試験項目であった。長期保存試験及び加速試験においては、いずれの測定項目においても顕著な経時的変化は認められず安定であった。苛酷試験（光）においては、類縁物質 E*で増加が認められたが、規格の範囲内であった。これらの試験結果から、原薬の貯蔵方法は「気密容器、室温保存」、原薬のリテスト期間は 5 年と設定された。

（２）製剤

製剤は、原薬、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤及び滑沢剤により構成される黄色の素錠である。申請製剤は、原薬 25 又は 100 mg を含有し、25 mg 錠は片面割線入り製剤である。添加剤はいずれも日局収載品であり、新規添加剤は使用されていない。包装形態は、一次包装が PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）、二次包装が紙箱とされている。なお、国内臨床試験に用いた製剤と申請製剤では製造工程（[redacted]）及び製剤の[redacted]（[redacted] mg 錠の[redacted]）に軽微な変更があるため、変更前後の製剤を用いて溶出試験が実施され、生物学的同等性が確認されている。また、25 mg 錠を割線により分割した際の分割後の質量及び含量について、分割しても問題がないことが確認されており、申請製剤の 25mg 錠及び 100mg 錠の含量違い製剤間の生物学的同等性についても、溶出試験により確認されている。

製剤の製造工程は、第 1 工程（混合）、第 2 工程（練合/造粒）、第 3 工程（乾燥）、第 4 工程（整粒）、第 5 工程（混合）、第 6 工程（打錠）、第 7 工程（一次包装）及び第 8 工程（最終包装）からなり、審査の過程において、第[redacted]工程（[redacted]）及び第[redacted]工程（[redacted]）が重要工程に位置付けられ、管理項目及び管理値

---

1) 微生物限度試験は[redacted]として設定されている。

2) 現在製造されている原薬の容器及び施栓系（ポリエチレン袋（二重）に入れ、メタルドラムで保存）は、安定性試験の保存条件とは異なるが、現在の容器及び施栓系は、製造方法 1 で実施した保存条件と同等又はそれ以上の防湿性があると考えられている。

3) 長期保存試験における保存条件は、試験開始当初（19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月開始）は 30℃/75 %RH で開始されたが、19[redacted]年[redacted]月に 30℃/70 %RH に変更され、その後 20[redacted]年[redacted]月に 30℃/60 %RH に変更され、試験が実施されている。これらの変更は、ICH ガイドライン及び WHO ガイドラインを考慮したことによるものである。

4) 加速試験における保存条件は、試験開始当初（19[redacted]年[redacted]月）は 50℃/30 %RH で開始され、12 ヶ月保存した後、ICH Q1A ガイドラインで示された 40℃/75 %RH に変更し、さらに 12 ヶ月間保存された。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

が設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（UV スペクトル）、製剤均一性、溶出性及び含量（HPLC）が設定されている。製剤において認められる類縁物質は原薬由来であり、本剤の安定性試験で原薬由来の類縁物質の経時的増加は認められていないことから、類縁物質は規格及び試験方法として設定されていない。また本剤の製剤均一性の確認は質量偏差試験により行われ、含量均一性試験は規格及び試験方法として設定されていない。

製剤の安定性について、本剤 25 mg 錠及び 100 mg 錠ともに実生産スケールで製造された 3 ロットの PTP 包装品を用いて、長期保存試験（25℃/60 %RH/暗所、36 ヶ月）、加速試験（40℃/75 %RH/暗所、6 ヶ月）、中間的試験（30℃/60 %RH/暗所、12 ヶ月）及び苛酷試験（光＜無包装又は PTP 包装、25℃/60 %RH、総照度 120 万 lx·h＋総近紫外放射エネルギー200 W·h/m^2＞）が実施された。これらの試験では、性状（外観）、確認試験（UV スペクトル）、類縁物質（類縁物質 E*＜TLC、中間的試験以外で実施＞、類縁物質 E*以外＜HPLC 又は TLC＞）、硬度、水分、溶出試験及び含量が測定項目とされた。長期保存試験及び中間的試験では、いずれの測定項目においても開始時からの経時的な変化は認められなかった。加速試験では、水分の増加傾向が認められ、溶出試験では溶出速度が遅延する傾向が認められた。苛酷試験（光）では、無包装条件下で性状の変化（錠剤表面の色のくすみ）が認められたが、その他の項目にほとんど変化は認められなかった。これらの試験結果から、本剤は室温下 PTP 包装で保存することとされ、有効期間は 3 年間と設定された。

＜審査の概略＞

（1）原薬

機構は、原薬の製造方法は 2 通り設定されているが、両製造方法における不純物プロファイルの違い及びその管理方法について、申請者に説明を求めた。

申請者は、製造方法 2 では MF 登録されている粗クロザピン（MF 登録番号: 220MF10053）を用いるが、MF 開示情報より、類縁物質は両製造方法の原薬に共通であること、粗クロザピンを合成する際の出発物質[5]は製造方法 1 と同じであり、合成経路が異なるため得られる中間体は異なるものの、当該中間体は現在設定されている規格及び試験方法（類縁物質）において「その他の類縁物質」として管理できること、粗クロザピンの合成過程で用いられる可能性のある重金属（[redacted]及び[redacted]）並びに残留溶媒（[redacted]）についても規格値を設定していること、粗クロザピン以降の製造工程は両製造方法で共通であることを説明し、両製造方法における原薬各 3 ロットの不純物プロファイル試験結果は同等であったことから、いずれの製造方法で製造された原薬でも、設定された規格及び試験方法により適切に管理されると考えることを説明した。

機構は、長期保存試験及び加速試験において、類縁物質として類縁物質 E*を測定項目に含めていない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、類縁物質 E*は原薬の製造工程における出発物質であり、出発物質としての量は保存中に増加することはないと考えられること、クロザピンの[redacted]により類縁物質 D*と類縁物質 E*に[redacted]する

[5] MF 登録されている粗クロザピンの出発原料は[redacted]及び[redacted]であるが、これらはそれぞれ[redacted]及び[redacted]に該当する。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

可能性があるが、長期保存試験及び加速試験では類縁物質 D*を測定しており、類縁物質 D*と[redacted]生成する類縁物質 E*については測定していなかったが、類縁物質 D*については経時的な変化は認められなかったことを説明した。

（2）製剤

機構は、加速試験において溶出の遅延が認められているが、通常の保存条件下で規格外製剤が生じる可能性がないか申請者に説明を求めた。

申請者は、加速試験における溶出速度の遅延は、3 ヶ月時点までいずれのロットでも認められなかったこと、6 ヶ月時点では 100 mg 錠の 2 ロットで溶出試験の規格値（[redacted]%以上）を満たさない製剤がそれぞれ 6 個中 1 個認められたが、この 2 ロットについてさらに 6 個の製剤を用いて試験を実施した結果、規格を満たさない製剤は認められなかったことから、これら 2 ロットについても、溶出試験の規格に適合すると判断したことを説明した。なお申請者は、溶出速度の遅延の程度にはロット間及びロット内のバラツキがあり、加速試験の条件（40℃/75 %RH）では 6 ヶ月前後の保存で徐々に本剤の溶出特性が変化し始めると考えられたが、25 及び 100 mg 錠のすべてのロットで、長期保存試験及び中間試験では変化が認められないことから、加速試験の 6 ヶ月時点で認められた溶出特性の変化は、本剤を室温で保存する際には認められないと考えることを説明した。

その他機構は、光安定性試験で認められた錠剤のくすみについて、PTP 包装下では認められておらず、通常の使用実態下では錠剤にくすみが生じる可能性が低いことを踏まえ、くすみが生じた製剤は服用しないよう添付文書で注意喚起するよう申請者に求め、申請者は了承した。

機構は、以上の回答を了承し、原薬の規格、試験方法、貯法及びリテスト期間並びに製剤の規格、試験方法、貯法及び有効期間を妥当と判断した。

3．非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

海外における申請時に添付された非臨床試験成績は、本薬の開発時期が古いため、ほとんどが GLP 非準拠で実施されており、申請者は、最新の薬理学的知見を踏まえて考察することが適切と考え、本申請では効力を裏付ける試験について公表文献が主な資料として提出され、安全性薬理試験については、19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月までに実施された試験成績が提出された。機構は、本薬の開発時期等を考慮すると、最新の知見に基づき情報を整理することは必要であり、参考資料として提出された公表文献等を踏まえて評価することは可能と判断した。

（1）効力を裏付ける試験

1）受容体親和性（参考 4.2.1.1-1）

in vitro 受容体結合試験において、ドパミン D_2、D_4、セロトニン 5-HT_{2A}、ムスカリン M_1、アドレナリン

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

α_1及びヒスタミンH_1受容体に対するKi値（平均値 ± 標準誤差）は、本薬で 125 ± 20、9 ± 1 又は 21 ± 2[6)]、12 ± 3、1.9 ± 0.4、7 ± 4 及び 6 ± 2 nM、ハロペリドール（HAL）で 1 ± 0.04、5 ± 0.5、78 ± 22、1475 ± 300、46 ± 6 及び 3630 ± 85 nM、リスペリドン（RIS）で 3 ± 0.1、7 ± 1、0.6 ± 0.2、10000 以上、2 ± 0.1 及び 155 ± 35 nM、オランザピン（OLZ）で 11 ± 2、27 ± 3、4 ± 0.4、1.9 ± 0.1、19 ± 1 及び 7 ± 0.3 nMであった。

2）陽性症状に対する作用

アポモルヒネにより惹起されるマウスのClimbingに対する 50 %阻害用量（ID_{50}、mg/kg）は、本薬で 2（皮下投与（s.c.））、22.5 又は約 40（経口投与（p.o.））及び 12.3（腹腔内投与（i.p.））、HALで 0.2 又は 0.5（p.o.）及び 0.14（i.p.）、RISで 0.8（p.o.）及び 0.06（i.p.）、OLZで 2.8（p.o.）及び 0.45（i.p.）であった（参考 4.2.1.1-2、参考 4.2.1.1-3、参考 4.2.1.1-4、参考 4.2.1.1-5）。

アポモルヒネにより惹起される片側線条体破壊ラットのCirclingに対する本薬、HAL及びRISのID_{50}（mg/kg、p.o.）は、それぞれ 12.2、0.3 及び 0.8 であった（参考 4.2.1.1-3）。

アポモルヒネにより惹起されるラットの運動活性亢進に対する本薬及びHALのID_{50}（mg/kg、s.c.）は、それぞれ 6.5 及び 0.05 であった（参考 4.2.1.1-6）。

d-アンフェタミンにより惹起されるマウスの運動活性亢進に対する本薬の最小阻害用量（i.p.）は、3.3 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-2）。

d-アンフェタミンにより惹起されるラットの運動活性亢進に対するID_{50}（mg/kg）は、本薬で 0.4 又は 3.9（s.c.）及び 21.5（p.o.）、HALで 0.04 又は 0.1（s.c.）、RISで 0.1 又は 1.4（s.c.）、OLZで 0.4 又は 2.8（s.c.）であった（参考 4.2.1.1-3、参考 4.2.1.1-7）。

メタンフェタミンにより惹起されるマウスの運動活性亢進に対する本薬のID_{50}（p.o.）は、2.5 mg/kgであった（参考 4.2.1.1-8）。

マウスにおける自発運動活性の抑制作用に関する本薬の 50 %有効用量（ED_{50}、p.o.）は 6.7 mg/kgであった（参考 4.2.1.1-8）。

ラットにおける自発運動活性の抑制作用に関するED_{50}（mg/kg、s.c.）は、本薬で 8.1 又は 2.5、HALで 0.5 又は 0.2、RISで 1.1、OLZで 2.7 であった（参考 4.2.1.1-6、参考 4.2.1.1-7、参考 4.2.1.1-9、参考 4.2.1.1-10）。

ラットにおける条件回避反応の抑制作用について、最小抑制用量（mg/kg）は、本薬で 10（i.p.及びp.o.）、HALで 0.3（i.p.）又は 0.2（p.o.）、RISで 0.8（p.o.）であり、50 %以上の抑制を示す最小用量（mg/kg、s.c.）は、本薬、HAL及びOLZでそれぞれ 30、0.3 及び 3 であった。また、本薬、HAL、RIS及びOLZのED_{50}（mg/kg、p.o.）はそれぞれ 21.3、0.5、0.9 及び 4.7 であった。（参考 4.2.1.1-3、参考 4.2.1.1-4、参考 4.2.1.1-11、参考 4.2.1.1-12）

サルにおける条件回避反応の抑制作用について、本薬及びHALのED_{50}（mg/kg、p.o.）は、それぞれ 19.6 及び 0.52 であった（参考 4.2.1.1-6）。

以上より申請者は、本薬は、HAL、RIS 及び OLZ と同様に陽性症状に対し効果を有すると考えられることを説明した。

3）錐体外路系症状と血中プロラクチン上昇

アポモルヒネにより惹起されるマウスの常同行動に対する本薬、HAL及びRISのID_{50}（p.o.）は、それぞ

---

6) ドパミンD_4受容体に対するKi値は、Van Tol HHM et al, *Nature*, 350: 610-614, 1991（9 ± 1 nM）、Seeman P et al, *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 6: 602-608, 1993（21 ± 2 nM）が本文献中で引用されている。

れ 78.8、0.7 及び 2.2 mg/kgであり、ラットの常同行動に対する本薬、HAL及びRISのID_{50}（p.o.）は、それぞれ 100 以上、0.4 及び 1.5 mg/kgであった（参考 4.2.1.1-3）。

d-アンフェタミンにより惹起されるマウスの常同行動に対する本薬の最小阻害用量（i.p.）は、32.7 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-2）。

d-アンフェタミンにより惹起されるラットの常同行動に対するID_{50}（mg/kg）は、本薬で 30 以上又は 39.2 以上（s.c.）、HALで 2.5（i.p.）及び 0.1（s.c.）、RISで 4.5（s.c.）、OLZで 11.2（s.c.）であった（参考 4.2.1.1-9、参考 4.2.1.1-10、参考 4.2.1.1-12）。

メタンフェタミンにより惹起されるマウスの常同行動に対する本薬のID_{50}（p.o.）は、100 mg/kg以上であった（参考 4.2.1.1-8）。

マウスにおけるカタレプシー誘発作用の本薬、HAL及びRISのED_{50}（p.o.）はそれぞれ、161.2、3.3 及び 1.8 mg/kgであった（参考 4.2.1.1-3）。

ラットにおけるカタレプシー誘発作用のED_{50}（mg/kg）は、本薬で 80 以上（i.p.）、108 又は 39.2 以上（s.c.）及び 160 以上（p.o.）、HALで 0.5（i.p.）、0.1（s.c.）及び 1.1（p.o.）、RISで 5.7（i.p.）、7.0（s.c.）及び 6.3（p.o.）、OLZで 18.7（i.p.）、11.6（s.c.）及び 39.4（p.o.）であった（参考 4.2.1.1-2、参考 4.2.1.1-4、参考 4.2.1.1-5、参考 4.2.1.1-9、参考 4.2.1.1-10）。

サルにおける本薬、HAL、RIS 及び OLZ のジストニアの発現閾値（筋肉内投与）は、それぞれ 25 以上、0.025、0.025 及び 0.16 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-10、参考 4.2.1.1-13）。

ラットにおける血中プロラクチン上昇について、本薬、HAL 及び RIS の最小発現用量（i.p.）はそれぞれ 30、0.1 及び 0.1 mg/kg であった（参考 4.2.1.1-14、参考 4.2.1.1-15）。

以上より申請者は、本薬は類薬と比較して錐体外路系症状の発現が弱く、血中プロラクチン上昇作用も弱いと考えられることを説明した。

４）遅発性ジスキネジア惹起作用（参考 4.2.1.1-16）

ラットに本薬（12.2 mg/kg/日）、HAL（0.5 mg/kg/日）、RIS（0.45 mg/kg/日）及びOLZ（0.88 mg/kg/日）を 75 日間経口投与した後に*N*-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン（EEDQ、6 mg/kg、i.p.）を処置し、^{3}H-spiroperidolを標識リガンドとしてEEDQで不活化されなかった線条体D_2受容体への結合量を測定した結果、各薬剤による線条体D_2受容体占拠率は、それぞれ 58、80、72 及び 59 %であった。また、各薬剤を 75 日間投与した後 21 日間断薬し、5 分間の反復顎運動（repetitive jaw movement: RJM）エピソード数を遅発性ジスキネジアの指標として測定した結果、HAL投与群では溶媒投与群と比較しRJMを有意に増加させたが、本薬、RIS及びOLZ投与群ではRJMに影響は認められなかった。

５）陰性症状に対する作用（参考 4.2.1.1-17、参考 4.2.1.1-18）

フェンサイクリジン（PCP、10 mg/kg/日、s.c.）処置による陰性症状モデルマウスに本薬（1 及び 3 mg/kg）、RIS（0.1 及び 0.3 mg/kg）、OLZ（1 及び 3 mg/kg）及びHAL（0.3 及び 1 mg/kg）を単回経口投与し、強制水泳課題における無動時間を検討した結果、本薬（3 mg/kg）、RIS（0.3 mg/kg）及びOLZ（3 mg/kg）は強制水泳課題の無動時間を溶媒投与群と比較し有意に短縮したが、HALは無動時間に影響を及ぼさなかった。また、これらの薬物による無動時間の短縮作用は、5-$HT_{2A/2C}$受容体作動薬である(±)-1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノプロパン（DOI、3 mg/kg、i.p.）により阻害された。

６）5-HT_{2A}受容体阻害作用（参考 4.2.1.1-19、参考 4.2.1.1-20）

マウスに本薬（0.3、1、3 及び 10 mg/kg）、RIS（0.01、0.03 及び 0.1 mg/kg）及びHAL（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）

を経口投与し、DOI（1 mg/kg、s.c.）により誘発されるhead twitch反応[7]に対する阻害作用を検討した結果、本薬及びRISのID_{50}はそれぞれ1.39及び0.02 mg/kgであった[8]。一方、HALでは特異的抑制作用は認められなかった。

７）脳内 Fos タンパク発現領域（参考 4.2.1.1-21、参考 4.2.1.1-22）

ラットに本薬（10、20及び30 mg/kg）、HAL（0.5及び1 mg/kg）、RIS（0.5、1及び2 mg/kg）及びOLZ（5及び10 mg/kg）を皮下投与し、脳切片における Fos タンパク陽性細胞数を測定した結果、本薬は前頭前野大脳皮質（PFC）及び側坐核（NAc）で溶媒対照と比較して有意な増加が認められたが、背外側線条体（D-STR）では変化は認められなかった。HAL 及び RIS は NAc 及び D-STR（RIS は 1 mg/kg 以上）で溶媒対照と比較して有意な増加が認められたが、PFC では変化は認められなかった。OLZ は、PFC で 10 mg/kg、NAc 及び D-STR で 5 mg/kg 以上で溶媒対照と比較して有意な増加が認められた。

８）細胞外ドパミン濃度上昇作用（参考 4.2.1.1-23）

ラットに本薬（PFC で 2.5、5 及び 10 mg/kg、線条体（STR）で 5、10 及び 20 mg/kg）、HAL（0.05、0.1及び0.2 mg/kg）、RIS（0.1、0.2及び0.5 mg/kg）及びOLZ（0.3、1及び3 mg/kg）を皮下投与し、PFC及びSTRにおける細胞外ドパミン（DA）濃度を *in vivo* マイクロダイアリシス法で検討した結果、本薬は5 mg/kg以上で溶媒対照と比較してPFC及びSTRのDA濃度を有意に上昇させた。HALは0.05 mg/kg以上で溶媒対照と比較してSTRのDA濃度を有意に上昇させたが、PFCのDA濃度に変化は認められなかった。RISはPFC及びSTRいずれも0.1 mg/kg以上、OLZはPFCでは1 mg/kg以上、STRでは0.3 mg/kg以上で溶媒対照と比較して有意なDA濃度の上昇が認められた。

９）抗不安様・抗うつ様活性

① 不安・うつに関連する受容体親和性プロフィール（参考 4.2.1.1-1）

*in vitro*受容体結合試験において、セロトニン$5\text{-}HT_{1A}$、$5\text{-}HT_{1B}$、$5\text{-}HT_{1D}$、$5\text{-}HT_{2C}$、$5\text{-}HT_3$及びアドレナリンα_2の各受容体に対するKi値 ± 標準誤差（nM）は本薬で770 ± 220、1200 ± 170、980 ± 115、8 ± 0.8、69 ± 8及び8 ± 3、HALで7930 ± 500、10000以上、6950 ± 950、3085[9]、1000以上及び360 ± 100、RISで490 ± 10、1325 ± 130、100 ± 11、26 ± 5、10000以上及び3 ± 0.7、OLZで1000以上、1355 ± 380、800 ± 190、11 ± 1、57 ± 6及び230 ± 40であった。

② 新奇環境と摂食欲求の提示状況下における抗不安様効果（参考 4.2.1.1-24）

ラットに本薬（0.3、1、3及び10 mg/kg）、HAL（0.05、0.125、0.5及び1.25 mg/kg）、ジアゼパム（0.625、1.25、2.5、5及び10 mg/kg）、イプサピロン（$5\text{-}HT_{1A}$受容体作動薬、0.5、1、2及び4 mg/kg）、リタンセリン（$5\text{-}HT_{2A/2C}$受容体拮抗薬、0.0625、0.125、0.25、0.5及び1 mg/kg）、トロピセトロン（$5\text{-}HT_3$受容体拮抗薬、0.00003、0.0001、0.0003、0.001、0.003及び0.01 mg/kg）及びスルピリド（D_2受容体拮抗薬、4及び8 mg/kg）を腹腔内投与し、飼料に対する摂食行動開始までの時間（摂食反応潜時）及び5分あたりのsquares交差回数（運動活性）を測定した結果、本薬（1 mg/kg）、ジアゼパム（2.5及び5 mg/kg）、イプサピロン（2 mg/kg）、リタンセリン（0.125及び0.25 mg/kg）及びトロピセトロン（0.001 mg/kg以上）では溶媒投

---

[7] DOIによるhead twitch反応は$5\text{-}HT_{2A}$受容体刺激によるものであることが示されている（Schreiber R et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 273: 101-112, 1995）。

[8] 同時に自発運動活性を測定した結果、各薬物の最大投与群において非特異的にhead twitch反応が抑制されたため、これらの投与群を除外してID_{50}を算出した。

[9] n=2 で算出。

与群と比較して運動活性に影響を与えずに摂餌反応潜時を有意に短縮させた。また、本薬 3 mg/kg以上の群では溶媒投与群と比較して運動活性の有意な低下及び摂餌反応潜時の有意な短縮が認められた。一方、HAL（0.125 mg/kg以上）及びスルピリド（4 mg/kg）では溶媒投与群と比較して運動活性を有意に低下させたが、摂餌反応潜時に影響は認められなかった。

③ 強制水泳による抗うつ様効果（参考 4.2.1.1-17）

マウスに本薬（3、10 及び 30 mg/kg）、HAL（0.3 及び 1 mg/kg）、RIS（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）及びリタンセリン（3、10 及び 30 mg/kg）を経口投与し、強制水泳させたときの無動時間[10)]について検討した結果、本薬は用量依存的に無動時間を短縮させ、30 mg/kgでは溶媒投与群と比較して有意に短縮させた。また、リタンセリンでは 30 mg/kgで溶媒投与群と比較し有意に無動時間を短縮させた。HAL及びRISは検討したいずれの用量でも無動時間に影響は認められなかった。

④ 水槽内の回転かご運動による抗うつ様効果（参考 4.2.1.1-6）

ラットに水槽内での強制回転かご運動を行わせた後、本薬（2.5、5.0 及び 10 mg/kg、i.p.）、HAL（0.031、0.062 及び 0.125 mg/kg、s.c.）、イミプラミン（30 mg/kg、i.p.）及びフルオキセチン（40 mg/kg、i.p.）を投与し、再度水槽内での強制回転かご運動を行わせた時の回転数を測定した結果、本薬（5 及び 10 mg/kg）、イミプラミン（30 mg/kg）及びフルオキセチン（40 mg/kg）は溶媒投与群と比較して有意に回転数を増加させたが、HAL はいずれの用量でも回転数に影響は認められなかった。

１０）代謝物の薬理作用

本薬の代謝物として、ヒトでの主要代謝物である N-脱メチル体及び N-オキシド体の薬理作用が検討されている。

① 受容体親和性（4.2.1.1-25）

*in vitro*受容体結合試験において、ドパミンD_1、D_2、セロトニン 5-HT_2、ムスカリンM並びにアドレナリンα_1各受容体に対するIC_{50} ± 標準誤差（nM）は、本薬で 279 ± 12、834 ± 88、7.5 ± 0.8、13.0 ± 2.3及び 2.1 ± 0.5、N-脱メチル体で 1318± 59、1052 ± 130、8.5 ± 0.7、121 ± 0.6及び 36 ± 8、N-オキシド体で 10000 以上、10000 以上、10000 以上、6252 ± 300及び 3169 ± 222であった。

② 一般症状に対する作用（4.2.1.1-26）

マウスに本薬、N-脱メチル体及び N-オキシド体（いずれも 3.2、10 及び 32 μmol/kg）を静脈内投与し、一般症状を観察した結果、本薬は 10 及び 32 μmol/kg で運動活性抑制、行動抑制、疼痛反応低下、筋弛緩、神経症候、自律神経作用、散瞳、直腸温低下等の症状が投与 75 分後まで観察されたが、これらの症状は投与 420 分後にはほとんど消失した。また、N-脱メチル体及び N-オキシド体についても本薬と同様の症状が認められたが、本薬と比較して軽度であり、投与 420 分後には完全に消失した。

③ DOI 誘発 head twitch 反応及び自発運動量抑制作用（4.2.1.1-20）

マウスに本薬（0.03、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）、N-脱メチル体（0.3、1、3 及び 10 mg/kg）及びN-オキシド体（1、3、10 mg/kg）静脈内投与した結果、DOIにより誘発されるhead twitch反応に対するID_{50}はそれぞれ 0.07、1.29 及び 3.28 mg/kgであった。また、自発運動量に対する最小有効量は、本薬で 0.3 mg/kg、N-脱メチル体で 10 mg/kgであったがN-オキシド体については算出できなかった。

---

10) 実験初日に強制水泳させ、2～15 日目までは生理食塩水を反復投与し、実験 16 日目に薬物投与後、強制水泳を行った。

（２）安全性薬理試験

一般症状に及ぼす影響について、マウスに本薬（10、32 及び 100 mg/kg）を経口投与したとき、運動活性の低下、筋弛緩、散瞳、体温低下等が認められた。本薬 10 及び 32 mg/kg の作用は、投与 7 時間後にほとんど消失したが、100 mg/kg の作用は投与 24 時間後も持続した（4.2.1.3-1）。

中枢神経系に及ぼす影響について、マウスに本薬（2、6、20 及び 60 mg/kg）を経口投与したとき、20 mg/kg 以上で自発運動活性の抑制が認められ、ペントバルビタール誘発睡眠試験では 6 mg/kg 以上で入眠時間の短縮及び睡眠時間の延長作用が認められた。本薬の電撃誘発痙攣及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する抗痙攣作用は認められなかったが、60 mg/kg でペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する痙攣協力作用が認められた。本薬は 6 mg/kg 以上で酢酸誘発ストレッチングを抑制させた。ラットに本薬（2、6、20 及び 60 mg/kg）を経口投与したとき、6 mg/kg 以上で体温低下が認められた（4.2.1.3-2）。

呼吸・循環器系に及ぼす影響について、麻酔イヌに本薬（0.03、0.3 及び 3 mg/kg）を静脈内投与したとき、0.03 mg/kg 以上で頸動脈血流量増加、0.3 mg/kg 以上で血圧低下及び脈圧減少、3 mg/kg で分時呼吸数の増加が認められたが、心電図異常及び QTc 延長は認められなかった（4.2.1.3-3、4.2.1.3-4）。

自律神経系に及ぼす影響について、本薬はアセチルコリン、ヒスタミン、5-HT及び$BaCl_2$によるモルモット摘出回腸収縮をそれぞれ 0.1～1 μM、0.01～0.1 μM、0.01 μM及び 10 μMで抑制した（4.2.1.3-2）。

消化器系に及ぼす影響について、マウスに本薬（2、6、20 及び 60 mg/kg）を経口投与したとき、20 mg/kg 以上で腸管輸送能が抑制された（4.2.1.3-2）。

腎機能に及ぼす影響について、ラットに本薬（2、6、20 及び 60 mg/kg）を経口投与したとき、6 mg/kg 以上で尿中Na^+/K^+比の減少、60 mg/kgで尿中Na^+とCl^-濃度の低下が認められた（4.2.1.3-2）。

＜審査の概略＞

（１）本薬の作用機序について

機構は、治療抵抗性の統合失調症に対する本薬の作用機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬のドパミンD_2受容体に対するKi値（平均値 ± 標準誤差）は 125 ± 20 nMであり（参考 4.2.1.1-1）、他の受容体（D_4、5-HT_{2A}、5-HT_{2C}、5-HT_3、M_1、α_1、α_2及びH_1）に対するKi値は 1.9～69 nMであることから、薬効用量範囲内（300 mg投与時のC_{max}: 1140 ± 336 ng/mL、本薬のタンパク結合率（91.7 %、4.2.2.3-3）から算出した遊離型未変化体濃度は 289.5 nM）では他の受容体に作用し、D_2受容体にほとんど作用しないと考えられるが、陽性症状に対する作用も示唆されていること、側坐核にも作用すること（参考 4.2.1.1-21、参考 4.2.1.1-22）、さらにD_2受容体阻害作用を有する抗精神病薬で臨床的に十分な効果が認められない治療抵抗性統合失調症に対し、本薬が奏功する場合があると報告されていること（Kane J et al, *Arch Gen Psychiat*, 45: 789-796, 1988）等を踏まえると、D_2受容体阻害に依存しない中脳皮質辺縁系に選択的な薬理学的作用機序が示唆され、アセチルコリン、セロトニン、アドレナリン及びグルタミン酸神経系等の関与が考えられることを説明した。また申請者は、本薬の受容体選択性について、D_4受容体への選択性が他の非定型抗精神病薬と比較して高く（参考 4.2.1.1-1）、D_4受容体が中脳皮質辺縁系に高密度に分布し、本薬の濃度が 20 nMでD_4受容体占拠率が 70 %に達すると報告されていること（Van Tol HH et al, *Nature*, 350: 610-614, 1991、Seeman P, *Neuropsychopharmacol*, 7: 261-284, 1992）を踏まえると、本薬の陽性症状改善の作用機序としてD_4受容体の関与が考えられるが、統合失調症とD_4受容体の関連性については未だ明確ではないことを説明した。さらに申請者は、本薬の代謝物であるN-脱メチル体について、① M_1

受容体に対してアゴニスト作用を示すこと（Sur C et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 13674-13679, 2003、Weiner DM et al, *Psychopharmacology (Berl)*, 177: 207-216, 2004）、② N-脱メチル体がNMDA受容体及びムスカリン受容体を介してシナプス反応増強効果を示すことが報告されていること（Kubota T et al, *Eur J Pharmacol*, 395: 37-42, 2000、Kubota T et al, *Neurosci Lett*, 211: 21-24, 1996、Sur C et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 13674-13679, 2003）を説明し、これらの機序により本薬は治療抵抗性統合失調症に対する有効性を示すと考えられることを説明した。

機構は、本薬の治療抵抗性統合失調症に対する作用機序については明確になっていないものの、現時点で適切な考察がなされていると考え、申請者の説明を了承した。

（２）本薬の血球系に対する影響について

機構は、本薬の投与により無顆粒球症及び顆粒球減少症等の重篤な有害事象が発現していることから、本薬の血球系への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット及びイヌを用いた本薬 26 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-1、4.2.3.2-2）において、ラットで最大 40 mg/kg/日、イヌで 30 mg/kg/日を投与したが、血液毒性等の所見は認められず、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-5）においても特に毒性所見は認められていないことから、非臨床試験より本薬の無顆粒球症・顆粒球減少症を再現することは困難と考えることを説明した。その上で申請者は、本薬による無顆粒球症・顆粒球減少症の発症機序として、半減期の極めて短い本薬の代謝中間体による直接的な細胞毒性（Williams DP et al, *J Pharmacol Exp Ther*, 283: 1375-1382, 1997）、代謝中間体に関連する代謝酵素（NQO2）の遺伝子多型や mRNA の発現低下（Ostrousky O et al, *Tissue Antigens*, 62: 483-491, 2003）、代謝中間体がハプテンとなった抗体の産生（Gardner I et al, *Mol Pharmacol*, 53: 999-1008, 1998）、代謝活性化によるフリーラジカル産生（Mason RP et al, *Drug Saf*, 7: 45-50, 1992、Liegeois JF et al, *Arch Biochem Biophys*, 370: 126-137, 1999）、本薬投与により TNF-α が上昇し、好中球に対してアポトーシスを誘導するといった免疫学的機序（Pollmächer T et al, *J Clin Psychopharmacol*, 16: 403-409, 1996）等、種々の報告がされているが、詳細は不明であることを説明した。また申請者は、遺伝学的な機序としてヒト白血球抗原（HLA）との相関について、ユダヤ人を対象とした研究から HLA-B38、DR4、DQw3 の関与が（Lieberman JA et al, *Arch Gen Psychiatry*, 47: 945-948, 1990）、ドイツ人を対象とした研究から HLA-Cw*7、DQB*0502、DRB1*0101 及び DRB3*0202 の関与がリスク要因として報告されており（Dettling M et al, *Pharmacogenetics*, 11: 135-141, 2001）、さらに最近ドイツ人を対象とした研究において HLA-DQB1 がリスク要因として報告されているが（Athanasiou M et al, *Schizophr Bull*, 33:493, 2007）、フィンランド人を対象とした研究では HLA-A1 がリスク低下因子として報告されていること（Lahdelma L et al, *J Clin Psychopharmacol*, 21: 4-7, 2001）、フィンランド人患者を中心とした北欧諸国の患者集団を対象とした研究では、HLA-A、B、C、DR 及び DQ に相関性はないと報告されている（Class FHJ et al, *Drug Safety*, 7: 3-6, 1992）ことを踏まえると、現時点では本薬の無顆粒球症の発現機序について明確になっていないことを説明した。

機構は、本薬の無顆粒球症等の血球系の有害事象の発症機序について現時点では明確になっていないことから、臨床において本剤を使用する際には、血球系の有害事象の発現に十分に注意すべきと考える（「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（４）本剤の安全性について、１）無顆粒球症、白血球減少症及び好中球減少症について」の項参照）。

（ⅱ）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

海外における申請に用いられた資料は、生データが確認可能な試験報告書及び国内での薬物動態追加解析の結果を評価資料とし、参考資料として公表文献が提出された。機構は、本薬の開発時期等を考慮すると、最新の知見に基づき情報を整理することは必要であり、国内の申請のために実施された追加解析結果と参考資料として提出された公表文献等を踏まえて評価することは可能と判断した。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。本薬の生体試料中未変化体及びその代謝物濃度は高速液体クロマトグラフィー/紫外検出（HPLC/UV）法を用いてバリデートされた方法で測定された（定量下限値: 5～25 ng/mL）。^{3}H標識体（本薬）又は^{14}C標識体（本薬）を用いた試験における放射能は液体シンチレーションカウンターによって測定された（定量下限: バックグラウンドの 3 倍又はバックグラウンド + バックグラウンドの標準偏差の 2 倍）。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）吸収

雄性マウスに^{3}H標識体（本薬）50 mg/kgを非絶食下で単回経口投与又は 10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、最高血液中放射能濃度（C_{max}、経口投与時は投与 1 時間後、静脈内投与時は投与 5 分後の放射能濃度）はそれぞれ 5.89 又は 2.72 μg eq./mLであり、12.1 又は 8.4 時間の消失半減期（$t_{1/2}$）で消失した。投与から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）は 69.2 又は 7.09 μg eq.·h/mLであった（4.2.2.2-1、参考 4.2.2.7-1）。

雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）5、20 及び 50 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、血液中放射能は投与 2.3～7.8 時間後にC_{max}（それぞれ 0.293 ± 0.083、1.25 ± 0.27 及び 2.83 ± 0.76 μg eq./mL）に達し、13.8～20.6 時間の$t_{1/2}$で消失した。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 6.80 ± 3.18、39.8 ± 6.9 及び 76.9 ± 11.9 μg eq.·h/mLであった（4.2.2.2-2、参考 4.2.2.7-1）。

雄性ラットに本薬 10 mg/kgを非絶食下で単回経口投与又は 2.5 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血清中未変化体濃度の$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 0.108 又は 0.538 μg·h/mLであり、経口投与時のバイオアベイラビリティー（BA）は 5.3 %であった（参考 4.2.2.2-5、参考 4.2.2.7-1）。

雌性ウサギに^{14}C標識体（本薬）20 mg/kgを非絶食下で単回経口投与又は 2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血液中放射能のC_{max}（経口投与時は 2.3 時間後、静脈内投与時は投与 5 分後の放射能濃度）はそれぞれ 2.81 ± 0.38 又は 0.541 ± 0.252 μg eq./mLであり、14.5～17.7 時間の$t_{1/2}$で消失した。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 29.3 ± 8.6 又は 3.25 ± 0.76 μg eq.·h/mLであり、経口投与時の吸収率は 90.2 %であった。また、血液中未変化体のC_{max}は経口投与時（投与 2 時間後）及び静脈内投与時（投与 5 分後）でそれぞれ 0.334 及び 0.412 μg/mLであり、3.3～8.0 時間の$t_{1/2}$で消失した。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 1.94 及び 1.16 μg·h/mLであり、経口投与時のBAは 16.8 %であった（4.2.2.2-3、参考 4.2.2.7-1）。

雄性サルに^{3}H標識体（本薬）10 mg/kgを非絶食下で単回経口投与又は 3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、血液中放射能のC_{max}（経口投与時は 5.5 時間後、静脈内投与時は投与 1 分後の放射能濃度）はそれぞれ 1.02 ± 0.13 又は 0.246 ± 0.123 μg eq./mLであり、26.5～26.9 時間の$t_{1/2}$で消失した。$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 32.8 ± 5.7 又は 10.8 ± 1.2 μg eq.·h/mLであり、経口投与時の吸収率は 91.0 %であった（4.2.2.2-4、参考 4.2.2.7-1）。

雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kg/日を 1 日 1 回 7 日間非絶食下で反復経口投与したとき、最終投

与後の血漿中放射能のC_{max}は 0.511 ± 0.125 μg eq./mLで、24.1 時間の$t_{1/2}$で消失し、AUC_{0-24}は 8.38 ± 1.81 μg eq.·h/mLであった。反復投与時のC_{max}、AUC_{0-24}及び$t_{1/2}$は単回経口投与時と比較してそれぞれ 1.7、1.8 及び 1.7 倍に増加又は延長した。また、トラフ濃度の推移より、投与 5 日目には定常状態に達すると考えられている（4.2.2.2-2、参考 4.2.2.7-1）。

雌雄ラットに本薬 10、20 及び 40 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間非絶食下で反復経口投与したとき、1、13 及び 24 週目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、C_{max}及びAUC_{0-24}は雄に比べて雌で高値を示し、雌雄とも反復投与により高値を示した。なお、ラットにおける性差の原因は代謝過程の性差によるものと考えられている（「（３）代謝」の項参照）（4.2.2.2-6、参考 4.2.2.7-1）。

表　雌雄ラットに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量		C_{max} (μg/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24} (μg·h/mL)	
（mg/kg/日）		雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	1 週目	0.023	0.191	1	1	0.023	0.238
	13 週目	0.087	0.230	1	1	0.155	0.462
	24 週目	0.044	0.237	1	1	0.044	0.569
20	1 週目	0.046	0.191	1	1	0.110	0.467
	13 週目	0.166	0.533	2	2	0.546	2.55
	24 週目	0.155	0.472	1	1	0.377	3.02
40	1 週目	0.413	1.10	1	2	0.844	4.86
	13 週目	0.638	1.11	1	1	2.81	11.7
	24 週目	0.714	1.54	1	1	2.88	12.8

雌雄イヌに本薬 3、10 及び 20-30 mg/kg/日[11] を 1 日 1 回 26 週間非絶食下で反復経口投与したとき、1 及び 26 週目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、大きな雌雄差は認められなかった。反復投与によりC_{max}及びAUC_{0-24}は初回投与時と比較して高値を示し、$t_{1/2}$は延長傾向を示した。（4.2.2.2-7、参考 4.2.2.7-1）。

表　雌雄イヌに本薬を反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量		C_{max} (μg/mL)		t_{max} (h)		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-24} (μg·h/mL)	
(mg/kg/日)		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
3	1 週目	0.129 ± 0.058	0.133 ± 0.025	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.5	3.2 ± 1.3[b)]	2.8 ± 1.0[b)]	0.714 ± 0.205	0.670 ± 0.263
	26 週目	0.171 ± 0.087	0.141 ± 0.052	2.3 ± 1.3	2.5 ± 1.0	6.7 ± 1.2	6.9 ± 2.8	1.21 ± 0.32	1.20 ± 0.38
10	1 週目	0.410 ± 0.197	0.164 ± 0.111	2.2 ± 1.8	3.5 ± 3.0	5.2 ± 1.7	6.3 ± 0.3	3.16 ± 1.14	2.08 ± 1.51
	26 週目	0.565 ± 0.197	0.621 ± 0.132	2.8 ± 1.5	2.5 ± 1.7	7.7 ± 1.6	7.3 ± 1.6	6.60 ± 2.61	4.52 ± 1.24
20-30[a)]	1 週目	0.671 ± 0.424	0.853 ± 0.400	3.4 ± 2.8	2.8 ± 1.3	6.1 ± 1.2	5.4 ± 0.6	6.57 ± 2.89	8.62 ± 3.32
	26 週目	1.75 ± 0.46	1.62 ± 0.66	3.0 ± 1.1	2.7 ± 1.5	9.1 ± 3.7	9.2 ± 1.6	19.5 ± 3.6	16.6 ± 4.50

a) 20 mg/kg/日で投与開始し、28 日間投与後に 30 mg/kg に変更
b) 投与 24 時間後の濃度が定量下限未満だったため参考値

雄性サルに^{3}H標識体（本薬）50 mg/日（11 mg/kg/日）を 1 日 1 回 10 日間非絶食下で反復経口投与したとき、最終投与後の血液中放射能は投与 11.7 時間後にC_{max}（3.07 ± 0.73 μg eq./mL）に達し、71.3 時間の$t_{1/2}$で消失した。AUC_{1-24}は 61.0 ± 10.6 μg eq.·h/mLであった。反復投与時のC_{max}、AUC_{1-24}及び$t_{1/2}$は単回経口投与時と比較してそれぞれ 3.0、1.9 及び 2.7 倍に増大又は延長した。また、投与 2、4 及び 7 時間後の放射能濃度推移より、投与 4 日目には定常状態に達すると考えられている（4.2.2.2-4、参考 4.2.2.7-1）。

（２）分布

雄性マウスに^{3}H標識体（本薬）50 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、甲状腺で投与 0.5 時間後、

[11] 20 mg/kg/日群では 28 日間投与後に 30 mg/kg/日に変更した。

肝臓、肺及び腎臓において投与 1 時間後に最も高い放射能が認められた。投与 4 時間後には投与 1 時間後と比較して、臓器・組織内放射能濃度は 1/2～1/4 に低下し、投与 8 時間後までほぼ同程度で推移した。投与 24 時間後には肝臓、副腎、肺、腎臓及び甲状腺で他の臓器・組織と比べ高い放射能が認められたが、肝臓、肺、腎臓及び甲状腺については、投与 1 時間後と比べ 1/5 以下まで低下した。視床下部及び脳(視床下部以外)への放射能の分布は、投与 0.5 時間後に血液中放射能濃度のそれぞれ 6 倍及び 5.1 倍を示し、投与 8 時間後まで血液中濃度の 2.5 倍以上で推移した（4.2.2.2-1、参考 4.2.2.7-1）。

雄性マウスに^{3}H標識体（本薬）10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、肺、腎臓、肝臓、脾臓、視床下部、脳（視床下部以外)、心臓及び筋肉では投与 0.25 時間後に放射能濃度は最高値を示し、血液中放射能濃度よりも高値を示した。投与 24 時間後に肝臓、副腎、腎臓及び甲状腺では、他の組織に比べ高濃度の放射能が認められたが、肝臓、腎臓及び甲状腺については投与 0.25 時間値の 1/8 以下まで低下した。視床下部及び脳（視床下部以外）では、投与 0.25 時間後に血液中放射能濃度のそれぞれ 5.3 及び 5.7 倍を示し、投与 1 時間後までは高濃度であったが、その後は血液中とほぼ同程度の濃度で推移した（4.2.2.2-1、参考 4.2.2.7-1)。

雌雄ラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、投与 1 時間後に肝臓及び腎臓で最も高い放射能濃度が認められ、次いで脾臓及び肺で高値を示し、これら組織・臓器では血液中放射能濃度よりも高い放射能濃度を示した。それ以外の組織･臓器では血液中と同程度かそれ以下であった。脳内の放射能についても、血液中濃度と同程度又はそれ以下で推移した（4.2.2.3-1、参考 4.2.2.7-1)。

雄性ラットに本薬（1～60 mg/kg）を単回腹腔内投与したとき、10 mg/kg以上の用量で投与 1 時間後の血清中には代謝物M-1（N-脱メチル体）が未変化体の約 58 %、M-2（N-オキシド体）が約 13 %認められた。脳内ではM-1 が約 5.6 %認められたが、M-2 は認められなかった。10 mg/kg投与時の血清中及び脳内における未変化体の$t_{1/2}$はそれぞれ 1.6 及び 1.5 時間であり同程度であった（参考 4.2.2.3-2)。

妊娠 6 日目のラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kg/日を 1 日 1 回 10 日間非絶食下で反復経口投与したとき、いずれの妊娠時期においても肝臓及び腎臓において高い放射能濃度を示し、卵巣及び胎児での放射能濃度は妊娠 15 日目で妊娠 10 及び 13 日目よりも高値を示した。投与 2 時間後の子宮の放射能濃度は妊娠時期に関わらずほぼ一定であった。胎盤、羊水及び胎児の放射能はそれぞれ母動物血液中の 1.1～2.6 倍、1/2 以下、1/3 からほぼ同程度であった（4.2.2.3-5、参考 4.2.2.7-1)。

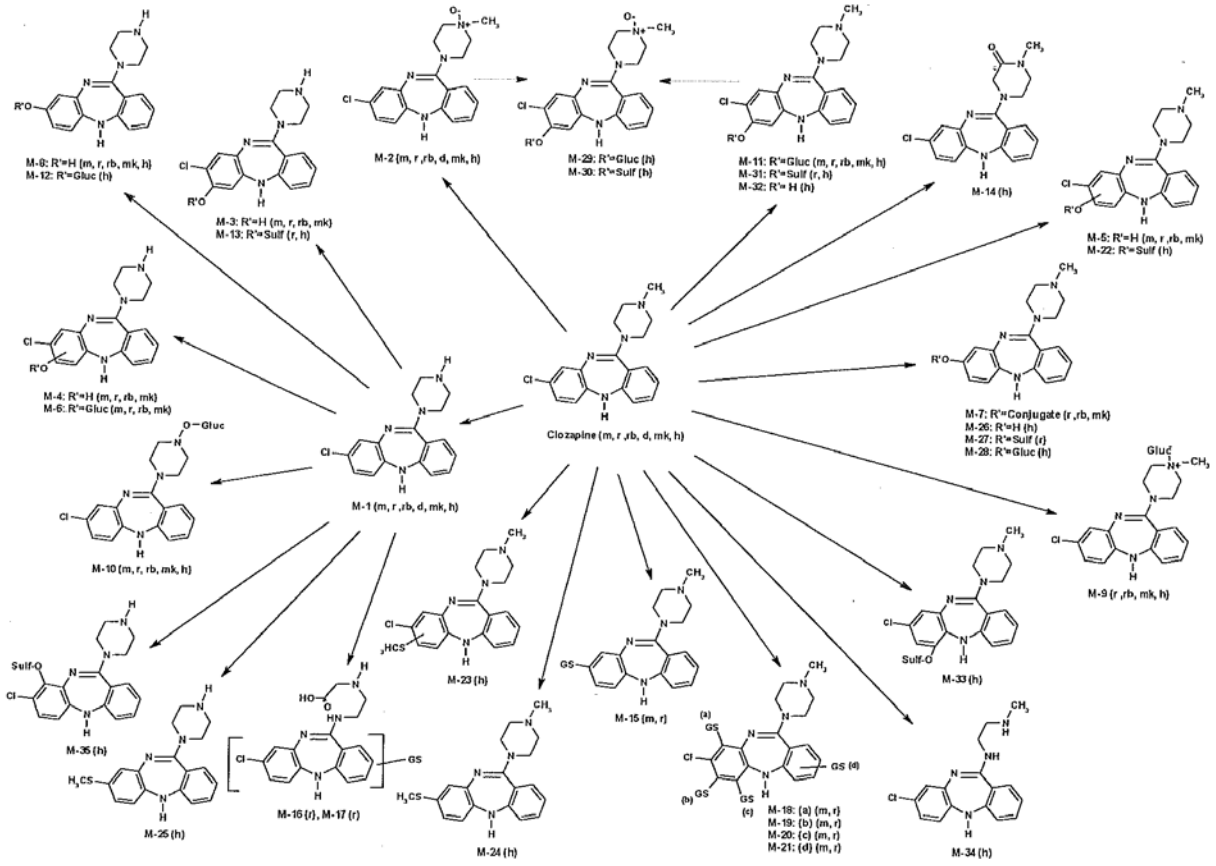
妊娠 6 日目のウサギに^{14}C標識体（本薬）20 mg/kg/日を 1 日 1 回で妊娠 18 日目まで非絶食下で反復経口投与したとき、いずれの妊娠時期においても肝臓及び腎臓において高い放射能が認められた。投与 2 時間後におけるその他の臓器・組織においても母動物血液中の放射能濃度に比べて高く、卵巣では 7.0～14.1 倍、子宮では 2.4～5.4 倍、黄体では 5.4～15.2 倍、胎盤では 3.4～4.2 倍、羊水では 1/10～2/3、胎児は血液とほぼ同じであった（4.2.2.3-6、参考 4.2.2.7-1)。

*in vitro*においてマウス、ラット、イヌ及びサル血漿に^{3}H標識体（本薬）を 0.01～1 μg/mLとなるよう添加したとき、本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 90.8～91.7、80.7～85.2、87.6～89.7 及び 81.2～84.4 %であった（4.2.2.3-3)。

*in vitro*においてマウス、ラット、イヌ及びサルの血液に^{3}H標識体（本薬）を 0.01～1 μg/mLとなるよう添加したとき、本薬の血球移行率はそれぞれ 36.9～47.2、57.9～58.8、63.7～65.6 及び 45.8～57.7 %であった（4.2.2.3-3)。

（3）代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに^{3}H又は^{14}C標識体（本薬）を投与したときの生体試料中の代謝物の単離及びそれらの構造を解析した結果から、本薬の代謝経路は下図のように推定されている。



m: マウス、r: ラット、rb: ウサギ、d: イヌ、mk: サル、h: ヒト
R': 置換基、Gluc: グルクロン酸、Sulf: 硫酸、GS: グルタチオン、Conjugate: 抱合体

図　クロザピンの推定代謝経路

雄性マウスに^{14}C標識体（本薬）50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 1 時間後の血液中に未変化体が 50.0 %、M-1 が 12.0 %認められた。その他、未変化体又はM-1 のグルクロン酸抱合体（M-6、M-10 及びM-11）が 6.0～9.0 %認められた。投与 48 時間後までの尿中に投与放射能の 13.0 %が検出され、未変化体 1.7 %、代謝物が 0.1～1.3 %認められた。また、投与 48 時間後までの糞中には投与放射能の 71.1 %が検出され、未変化体が 0.4 %、M-1、M-3、M-6、M-8、M-10 及びM-11 が 0.8～3.9 %認められた（4.2.2.4-1、参考 4.2.2.4-8）。

雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 5 時間後の血液中に未変化体が 13.0 %、M-1 及びM-2 がそれぞれ 10.0 及び 7.0 %認められた。その他、未変化体又はM-1 の水酸化体（M-3、M-4 及びM-5）及び未変化体又はM-1 のグルクロン酸抱合体（M-6、M-7、M-10、及びM-11）が 5.0～12.0 %認められた。投与 48 時間後までの尿中に投与放射能の 19.7 %が検出され、M-11 が 2.5 %、M-2、M-6、M-7、M-8、M-9 及びM-10 が 0.04～0.6 %認められたが、未変化体は認められなかった。また、投与 48 時間後までの糞中に投与放射能の 63.8 %が検出され、未変化体が 0.3 %、M-2、M-3 及びM-10 が 1.0～1.7 %認められた（4.2.2.4-2、参考 4.2.2.4-8）。

雌性ウサギに^{14}C標識体（本薬）20 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの尿中に投与放射能の 30.4 %の放射能が検出され、M-8、M-9 及びM-11 がそれぞれ 3.9 及び 4.0 %認められ、その他、M-1、M-2、M-6、M-7 及びM-10 が 0.3～1.7 %認められたが、未変化体は認められなかった。また、投与 72 時間後までの糞中に投与放射能の 66.3 %が検出され、未変化体が 1.6 %、M-1、M-2、M-3、M-4、M-5、M-8、M-9、M-10 及びM-11 が 0.6～1.0 %認められた（4.2.2.4-3、参考 4.2.2.4-8）。

雄性イヌに^{3}H標識体（本薬）50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 4 時間後の血液中に未変化体が 56.4 %、M-1 及びM-2 がそれぞれ 8.1 及び 14.0 %認められた。また、雄性イヌに^{3}H標識体（本薬）50 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、初回投与から 168 時間後までの尿中に投与放射能の 46.2 %が検出され、未変化体、M-1 及びM-2 がそれぞれ 27.7、0.6 及び 17.3 %認められた。また、投与 168 時間後までの糞中に投与放射能の 36.9 %が検出され、未変化体、M-1 及びM-2 がそれぞれ 17.2、1.0 及び 12.8 %認められた（4.2.2.4-4）。

雄性サルに^{14}C標識体（本薬）10 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 5 時間後の血液中に未変化体が 5.0 %、M-1 及びM-2 がそれぞれ 5.0 及び 3.0 %認められた。その他、M-6、M-7、M-10 及びM-11 が 7.0～15.0 %認められた。投与 48 又は 72 時間後までの尿中に投与放射能の 22.6 %の放射能が検出され、M-1、M-10 及びM-11 が 3.3～5.2 %認められ、その他、未変化体、M-6、M-7、M-8 及びM-9 が 0.6～2.2 %認められた。また、投与 24～72 又は 24～96 時間後までの糞中に投与放射能の 56.6 %が検出され、M-2、M-8、M-9、M-10 及びM-11 が 1.9～3.5 %認められ、その他、未変化体、M-1、M-3、M-4 及びM-5 が 0.2～0.9 %認められた（4.2.2.4-5、参考 4.2.2.4-8）。

胆管カニュレーションを施した雄性マウスに^{14}C標識体（本薬）0.98 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与 3 時間後までの胆汁中には投与放射能の 34.0 %が検出され、未変化体のグルタチオン抱合体（M-15、M-19、M-20 及びM-21）が 3.8～7.5 %認められた（参考 4.2.2.4-6、参考 4.2.2.7-1）。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）0.98 又は 4.9 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与 5 時間後までの胆汁中には投与放射能の 59.5 又は 51.7 %が検出され、M-15、M-16、M-17、M-20 及びM-21 が 3.5～17.5 %認められた（参考資料 4.2.2.4-6、参考 4.2.2.7-1）。

雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kgを単回又は 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、各組織・臓器における未変化体、M-1 及びM-2 の濃度について検討したとき、単回投与 1 時間後の血漿中には未変化体が投与放射能の 8.1 %、M-1 及びM-2 が 1.7 及び 6.5 %認められ、投与 6 時間後では未変化体及びM-2 がそれぞれ 3.0 及び 2.3 %認められ、M-1 は検出されなかった。反復投与時の血漿中では、未変化体、M-1 及びM-2 は同程度（投与 1 及び 6 時間後でそれぞれ 2.3～3.7 %及び 0.4～0.9 %）であった。単回投与後の未変化体の脳内/血漿中濃度比は投与 1 及び 6 時間後でそれぞれ 1.7 及び 0.3 であった。脳内未変化体濃度の放射能濃度に対する割合は他の臓器・組織に比べて高く、未変化体の脳内移行性は良好であると考えられている。また、単回投与 24 時間後までの尿中では未変化体及びM-2 が 1 %以下であり、M-1 は認められなかった。また、反復投与後 24 時間までの尿中でも未変化体、M-1 及びM-2 は 1 %以下であった（4.2.2.4-7）。

授乳中のラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kgを経口投与したとき、投与 1 時間後の乳汁中には未変化体、M-1 及びM-2 がそれぞれ乳汁中総放射能の 10.4、11.9 及び 1.2 %認められた（4.2.2.4-7）。

in vitro において雌雄マウス、雌雄ラット、雌雄モルモット、雄性イヌ及び雄性サルの肝ミクロソームに本薬 100 μmol/L を添加したとき、M-1 への代謝の割合はそれぞれ 14～17、26～28、4、5 及び 6 %であった。また、M-2 への代謝の割合は 7～14 %であり、モルモット、イヌ及びサルでは M-2 の生成割合が

M-1 と比較して高かった。また、マウス、ラット及びモルモットにおける M-1 及び M-2 の生成割合は雌に比べて雄で高値を示し、特にラットで顕著であった（参考 4.2.2.4-12）。

（4）排泄

雄性マウスに^{3}H標識体（本薬）50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 144 時間後までの尿中に投与放射能の 11.0 %が、投与 96 時間後までの糞中に 72.4 %が排泄された。また、雄性マウスに^{3}H標識体（本薬）10 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与 144 時間後までの尿中に投与放射能の 9.4 %が、糞中に 88.8 %が排泄された（4.2.2.2-1、参考 4.2.2.7-1）。

雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）5、20 及び 50 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの尿中に投与放射能の 17.0～18.7 %が、糞中に 76.2～80.0 %が排泄された（4.2.2.2-2、参考 4.2.2.7-1）。

雌性ウサギに^{14}C標識体（本薬）20 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの尿中に投与放射能の 30.4 %が、糞中に 66.3 %が排泄された。また、雌性ウサギに^{14}C標識体（本薬）2 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与 96 時間後までの尿中に投与放射能の 16.8 %が、糞中に 75.1 %が排泄された（4.2.2.2-3、参考 4.2.2.7-1）。

雄性サルに^{3}H標識体（本薬）10 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 96 時間後までの尿中に投与放射能の 27.3 %が、糞中に 35.3 %が排泄された。また、雄性サルに^{3}H標識体（本薬）3 mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与 144 時間後までの尿中に投与放射能の 36.9 %が、投与 168 時間後までの糞中に 37.2 %が排泄された（4.2.2.2-4、参考 4.2.2.7-1）。

雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kgを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、初回投与から 13 日後までの尿中に投与放射能の 16.4 %が、糞中に 84.1 %が排泄され、単回投与時とほぼ同様であった（4.2.2.2-2、参考 4.2.2.7-1）。

雄性サルに^{3}H標識体（本薬）50 mg/日（11 mg/kg/日）を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき、初回投与から 24 日後までの尿中に投与放射能の 33.3 %が、糞中に 42.6 %が排泄された（4.2.2.2-4、参考 4.2.2.7-1）。

胆管カニュレーションを施した雄性ラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 78.5、9.7 及び 4.6 %が排泄された。また、^{14}C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与し、投与 12 時間後までに採取した胆汁を別の胆管カニュレーションを施したラットの十二指腸内に投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 1.6、20.1 及び 62.9 %排泄されたことから、胆汁中に排泄された放射能の 21.7 %は再吸収されると考えられている（4.2.2.2-2、参考 4.2.2.7-1）。

分娩後 8～12 日目の授乳期ラットに^{14}C標識体（本薬）5 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿及び乳汁中放射能のC_{max}はそれぞれ 1.40 及び 1.82 μg eq./mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 22.6 及び 28.2 μg eq.·h/mLであり、投与後 1 時間の乳汁中には未変化体、M-1 及びM-2 が回収された放射能のそれぞれ 10.4、11.9 及び 1.2 %認められた（4.2.2.5-3）。

＜審査の概略＞

（1）本剤の組織蓄積性と安全性について

機構は、分布試験において高い放射能が認められる組織でのヒトにおける安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットに本薬 5 mg/kg を単回経口投与した分布試験（4.2.2.3-1、参考 4.2.2.7-1）において、投与 1 時間後に腎臓、肝臓、脾臓及び肺で血液の 2～4 倍の放射能が認められたが、投与 96 時間後にはいずれもピーク時の 1/10 以下まで低下しており、長期反復投与毒性試験において、これらの組織・臓器にリポフスチンの沈着が認められたものの、特に問題となる所見は得られていないことを説明し、国内外臨床試験においてもこれらの臓器に関する本剤との因果関係を否定できない有害事象として、ALT（GPT）、AST（GOT）及びγGTP の増加が認められたが、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

機構は、本薬の分布は、単回投与でのみ検討されているが、本剤は長期間投与することが予想されるため、反復投与した際の各組織での蓄積性について申請者に説明を求めた。

申請者は、妊娠ラット及び妊娠ウサギを用いた反復投与試験（4.2.2.3-5、4.2.2.3-6、参考 4.2.2.7-1）では、臓器・組織内放射能濃度は投与 5～10 日目で類似していたこと、妊娠ラットにおける反復投与時と非妊娠ラット（4.2.2.3-1、参考 4.2.2.7-1）における単回投与時の臓器・組織内放射能の分布パターンは類似していたこと、投与 2 時間後以降の臓器・組織中放射能は血液中濃度とほぼ同様に低下したこと、雄性ラット及び雄性サルに^{3}H標識体（本薬）又は^{14}C標識体（本薬）を反復投与した際の血中放射能濃度は投与 4～5 日で定常状態に達すること（4.2.2.2-2、4.2.2.2-4、参考 4.2.2.7-1）から、著しい蓄積は認められないと考えることを説明した。

機構は、非臨床試験で放射能の高い分布が認められた組織で、特に問題のある所見は認められていないが、これらの組織におけるヒトでの安全性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。

（ⅲ）毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として GLP 準拠で実施されたマウスにおける単回投与毒性試験、ラット及びイヌにおける反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、その他の毒性試験（抗原性試験、依存性試験）、代謝物及び不純物の毒性試験成績が提出された。その他、参考資料として、GLP 非準拠で実施されたマウス、ラット、モルモット及びイヌにおける単回投与毒性試験、開発当初に実施した毒性試験成績が提出された。なお、がん原性試験については GLP 非準拠で実施されたが、現行ガイドラインと比較した場合にも評価に大きく影響を与えるような不適合はないと考えられており、当該試験結果から本薬のがん原性は評価することは可能と判断されている。

機構は、がん原性試験については GLP 準拠で実施されたものではないが、認められた不適合は評価の上で特に問題はないと考えられ、本試験の実施時期及び本剤の海外における十分な臨床使用経験等を踏まえると、本試験の結果を参考としてがん原性を評価することは可能と判断した。

（1）単回投与毒性試験

マウス（雌雄各 5 例/群）に本薬 21、27、36、46 及び 60 mg/kgを単回静脈内投与したとき、雌雄ともに 46 mg/kg以上で死亡例が認められた。生存例においては、鎮静、跳躍、挙尾、呼吸抑制、振戦、間代性痙攣等が認められた。LD_{50}は雄で 44.9 mg/kg、雌で 47.4 mg/kgと判断されている（4.2.3.1-1）。

また、GLP 非準拠でマウス、ラット、モルモット及びイヌに本薬を経口、静脈内、腹腔内又は筋肉内に単回投与した試験成績が提出されており、いずれの動物種、投与経路においても、筋弛緩、流涎、眼瞼下垂、間代性・強直性痙攣等の中枢神経症状が認められている（参考 4.2.3.1-2、参考 4.2.3.1-3）。

（２）反復投与毒性試験

ラット（雌雄各 15 例/群）に本薬 1、10、20 及び 40 mg/kg/日を 26 週間反復経口投与し、その後 8 週間の回復期間を設定した。投与期間及び回復期間を通じて死亡例は認められなかった。10 mg/kg/日群の雌及び 20 mg/kg/日以上の群の雌雄で体重増加抑制、40 mg/kg/日群の雄で摂餌量の減少が認められた。一般状態では 10 mg/kg/日以上の群で自発運動の減少、流涎、流涙、20 mg/kg/日以上の群で過敏、鼻口部周囲の赤色汚れ、40 mg/kg/日群の雌で皮温低下等が認められた。剖検では 10 mg/kg/日以上の群で甲状腺の赤褐色変化、病理組織学的検査では 10 mg/kg/日以上の群で甲状腺濾胞上皮細胞の色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心性肝細胞空胞化が、40 mg/kg/日群で小葉中心性肝細胞色素沈着が認められた。8 週間の休薬により、体重増加抑制は回復傾向を示したが、甲状腺の暗赤褐色変化及び濾胞上皮細胞の色素沈着は回復が認められなかった。以上より、本試験における無毒性量は 1 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.2-1）。

イヌ（雌雄各 4 又は 6 例/群）に本薬 3、10 及び 20-30 mg/kg/日[12)]を 26 週間反復経口投与し、20-30 mg/kg/日群では 4 週間の回復期間が設定された。投与期間及び回復期間を通じて、死亡例は認められなかった。全ての本薬投与群で体重増加、3 及び 10 mg/kg/日群の雌で摂餌量の増加が認められた。一般状態では全ての本薬投与群で、流涎、眼瞼下垂、自発運動の減少及び運動失調等が認められ、10mg/kg/日以上の群で振戦、心拍数の増加、20-30 mg/kg/日群では攣縮、攻撃性、興奮性の亢進等が認められた。剖検では全ての本薬投与群において胆嚢粘膜に変化が認められ、病理組織学的検査では 10 mg/kg/日以上の群で胆嚢及び腎臓に褐色色素沈着、20-30 mg/kg/日群で胆嚢の粘膜上皮過形成が認められた。4 週間の休薬によっても、胆嚢及び腎臓の褐色色素沈着は回復を示さなかった。3 mg/kg/日群では本薬の薬理作用に起因する一般状態の変化のみが認められ、その他の検査項目に影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は 3 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.2-2）。

（３）遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験（4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2）、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験（4.2.3.3.1-3）、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた遺伝子突然変異試験（4.2.3.3.1-4）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（4.2.3.3.1-5）、ラット小核試験（4.2.3.3.2-1）が実施された。細菌を用いた復帰突然変異試験でコロニー数の僅かな増加が認められたが、陽性判定基準（陰性対照群の 3 倍以上のコロニー数の増加）を超えるものではなく、その他の遺伝毒性試験結果が陰性であることから、本薬は遺伝毒性を示すものではないと判断されている。

（４）がん原性試験

マウス（雌雄各 100 例/群）に本薬 6、21 及び 61 mg/kg/日[13)]を 18 ヶ月間混餌投与したとき、死亡例及び各臓器における腫瘍性病変の発生率は対照群と同様であった。非腫瘍性病変では、全ての本薬投与群で

---

12) 20-30 mg/kg/日群は、20 mg/kg/日で投与を開始したが、用量依存的な毒性所見が認められなかったため、投与 29 日目より 30 mg/kg/日に変更された。

13) 投与開始時はそれぞれ 10、40 及び 120 mg/kg/日を投与したが、投与開始 9 又は 11 日目に 10 %を超える体重増加抑制が認められたため、数日間の休薬後、投与開始 15 日目よりそれぞれ 6、21 及び 61 mg/kg/日に変更された。

精巣アミロイドーシスの頻度の増加、61 mg/kg/日群の甲状腺濾胞上皮におけるリポフスチン沈着頻度の増加が認められた。以上より、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断されている（参考 4.2.3.4.1-1）。

ラット（雌雄各 75 例/群）に本薬 3、10、35 mg/kg/日を 24 ヶ月間混餌投与したとき、死亡例及び各臓器における腫瘍性病変の発生率は対照群と同様であった。非腫瘍性病変として、投与 6 ヶ月で、10 mg/kg/日以上の群において甲状腺に、35 mg/kg/日群で心臓にリポフスチンの沈着が認められたが、投与 24 ヶ月では、リポフスチンの沈着が対照群を含む全ての群の甲状腺、心臓、脳、脊髄及び肝臓に認められ、発現頻度に違いは認められなかった。以上より、本薬はラットに対してがん原性を示さないと判断されている（参考 4.2.3.4.1-2）。

（５）生殖発生毒性試験

１）ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

ラット（雌雄各 20 例/群）に本薬 10、20 及び 40 mg/kg/日を雄は交配 4 週間前から雌の剖検まで、雌は交配 2 週間前から妊娠 16 日目まで経口投与した。親動物では、40 mg/kg/日の雄 3 例及び雌 1 例で投与過誤による死亡が認められ、全ての投与群の雄及び 20 mg/kg/日以上の群の雌で体重増加抑制が認められた。一般状態では全ての本薬投与群で自発運動量の減少等の本薬の薬理作用と考えられる所見及び散瞳が認められた。剖検では 20 mg/kg/日以上の群の雄及び 40 mg/kg/日群の雌で甲状腺の暗赤色変化が認められた。また、雌の 20 mg/kg/日以上の群で性周期の乱れ、着床前死亡数の増加及び受胎動物数の減少が、40 mg/kg/日群で平均交配所要日数の延長が認められたが、雄の本薬投与群では生殖器及び精子に異常は認められなかった。胎児では、40 mg/kg/日群で平均胎児体重の減少が認められた。胎児の骨格検査では 10 mg/kg/日以上の群で頸椎体未骨化、40 mg/kg/日群で頸肋が認められたが、頸椎体未骨化は、母動物あたりの胎児平均頸椎体数で比較した場合、対照群と有意差は認められなかった。以上より、親動物の一般毒性に関する無毒性量は雄で 10 mg/kg/日未満、雌で 10 mg/kg/日、親動物の生殖能に関する無毒性量は雄で 40 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日、胎児に関する無毒性量は 20 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.5.1-1）。

２）ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（16～20 例/群）に本薬 10、20 及び 40 mg/kg/日を妊娠 7 日から 20 日まで経口投与したとき、20 mg/kg/日と 40 mg/kg/日の母動物各 1 例に死亡が認められ（20 mg/kg/日の 1 例は投与過誤、40 mg/kg/日の 1 例は死因不明）、全ての本薬投与群で流産又は全胚吸収が認められたが、10 及び 20 mg/kg/日群で認められた所見は、同系統のウサギにおける背景値以下であったことから、本薬との関連性は否定されている。40 mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。母動物の一般状態では、20 mg/kg/日以上で自発運動減少等の薬理作用に関連する所見が認められ、剖検では 20 mg/kg/日以上で肝臓の黄色化が認められた。胎児では、20 mg/kg/日以上の群で平均胎児体重の低下、40 mg/kg/日群で矮小児、頸椎体未骨化、7 腰骨及び恥骨未骨化が認められた。以上より、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 10 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 20 mg/kg/日、胎児に関する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.5.2-1）。

３）ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラット（19～20 例/群）に本薬 5、10 及び 20 mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで経口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、5 mg/kg/日以上の群で自発運動量の減少及び散瞳が、10 mg/kg/日

以上の群で妊娠期間及び授乳期間中の体重増加抑制等が認められ、剖検では 20 mg/kg/日群で甲状腺の褐色変化が認められた。出生児では 20 mg/kg/日群で出生 4 日後生存率の低下が認められたが、一般状態、生後の体重増加、身体発達、機能・行動検査、生殖能等に影響は認められなかった。以上より、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 5 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 20 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断されている（4.2.3.5.3-1）。

（6）その他の毒性試験

抗原性試験として、モルモットを用いた能動的全身性アナフィラキシー（ASA）試験、受動的皮膚アナフィラキシー（PCA）試験が実施され、いずれの試験においても陰性であったことから、本薬はモルモットに対して抗原性を示さないと判断されている（4.2.3.7.1-1）。

ラット身体依存性試験として、ジアゼパムを陽性対照として退薬症状の有無を検討した結果、投与期間中及び休薬期間中における一般状態、摂餌量、体重に変化はなく身体依存を示さなかった。また、サル静脈内自己投与実験において、本薬は溶媒投与群と比べて自己投与回数の増加は認められず、強化効果は認められなかった（4.2.3.7.4-1）。

代謝物の毒性試験として、マウス（雌雄各 6 例）に N-オキシド体又は N-脱メチル体 60 mg/kg を単回静脈内投与したとき、N-オキシド体では死亡は認められなかったが、N-脱メチル体では投与直後に雄 2 例、雌 1 例で死亡が認められた。生存例では、自発運動の減少等が認められたが、剖検では所見は認められなかった（4.2.3.7.5-1）。

類縁物質の毒性試験として、原薬に含まれる類縁物質 A*（[redacted]体、規格:[redacted]%以下）、類縁物質 B*（[redacted]体、規格:[redacted]%以下）及び類縁物質 C*（[redacted]体、規格:[redacted]%以下）に関して、ラット 2 週間反復投与毒性試験が実施された。本薬単独群、3 種の類縁物質（類縁物質 A*を[redacted]%、類縁物質 B*及び類縁物質 C*を[redacted]%）含む本薬群（類縁物質投与群、両群ともに本薬の投与量は 20 及び 40 mg/kg/日）の両群間で観察された毒性所見に差は認められず、また暴露量も類縁物質添加群と本薬単独群で大きな違いは認められなかった（4.2.3.7.6-1）。また、類縁物質 A*、類縁物質 B*及び類縁物質 C*について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施され、いずれも陰性と判断されている（4.2.3.7.6-2、4.2.3.7.6-3、4.2.3.7.6-4）。

＜審査の概略＞

機構は、生殖発生毒性試験において性周期の乱れ、着床前死亡数の増加、流産が認められていることから、その発現機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬は類薬と比較して弱いものの、下垂体におけるドパミン受容体を抑制することによりプロラクチン放出を促進し、血清プロラクチン濃度を上昇させることから、性周期の乱れはプロラクチン濃度が上昇し、卵巣において排卵が抑制されたことに起因すると考えられること、高プロラクチン血症によりマウスにおける早期胚数の減少及びラットにおける着床遅延の誘発が報告されていることから（吉田耕治ら, *産業医科大学雑誌*, 9: 181-186, 1987、van der Schoot P et al, *Horm Res*, 24: 46-54, 1986）、着床前死亡数の増加についてもプロラクチン濃度の上昇に関連していると考えられることを説明した。また申請者は、流産について、流産が認められた 5 例では体重増加抑制が継続的に認められたことから、母動物の一般状態の悪化に伴う二次的な所見の可能性があることを説明した。

＊ 新薬承認情報提供時に置き換え

機構は、本薬のプロラクチンへの影響について、ヒトへの外挿性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットではヒトと異なり、プロラクチンが黄体刺激ホルモンとして妊娠の成立と維持に働くことが知られており（日本比較内分泌学会編, *ホルモンハンドブック*, 南江堂, 132-138, 1988）、生殖発生毒性試験に用いた妊娠ラットは、ドパミン受容体に作用してプロラクチン分泌に影響を及ぼす薬物に対し、感受性が高かったことが考えられ、このことは非妊娠ラットを用いた 26 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-1）において、生殖器等への影響は認められていないことから裏付けられるものと考えることを説明した。また申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-1: 1301 試験、5.3.5.2-2: 1201 試験、5.3.5.2-3: 1202 試験、5.3.5.2-4: 1203 試験）において、血中プロラクチン増加が 18.2 %（14/77 例）、高プロラクチン血症が 1.3 %（1/77 例）に認められており、いずれも軽度であったが、本薬はヒトにおいても血中プロラクチン濃度を増加する作用を有すると考えられることを説明した。

機構は、ラットにおいて認められた生殖発生毒性について、血中プロラクチンの上昇により発現したとする申請者の説明については了承するが、ヒトにおいても本薬投与により血中プロラクチン濃度の増加が認められていることから、注意が必要であると考える。

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

＜提出された資料の概略＞

生物学的同等性及び食事の影響に関する参考資料として海外で実施された臨床試験成績（5.3.1.2-1: 27 試験、5.3.1.1-2: 31 試験、5.3.1.1-1: 32 試験）が提出された。血漿中未変化体及び代謝物（N-脱メチル体、N-オキシド体）濃度はHPLC/UV法及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）によりバリデートされた方法で測定され（定量下限: 未変化体 1～5 ng/mL、N-脱メチル体 1～2 ng/mL、N-オキシド体 2 ng/mL）、標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンターを用いて測定された（定量限界: バックグラウンドの 2 倍）。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いる。なお、国内臨床試験（01 試験、1201 試験、1301 試験）においては、申請製剤と同一処方である処方CM製剤が使用され、海外臨床試験のうち 16 試験では処方DT製剤、30 試験では処方DC製剤が使用され、食事の影響を検討した 31 試験では処方OM製剤が使用された[14)]。

（１）生物学的同等性

外国人統合失調症患者 38 例を対象として、処方CM製剤 25 mg錠 6 錠、処方CM製剤 150 mg錠 1 錠、処方DT製剤 75 mg錠 2 錠及び本薬 150 mgを含有する溶液製剤をそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、4 剤 4 期の交叉比較試験法にて相対的バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性について検討した結果、溶液製剤に対する処方CM製剤 25 mg錠 6 錠、処方CM製剤 150 mg錠 1 錠及び処方DT製剤 75 mg

14) 申請製剤と同一処方である処方製剤CM（錠剤）と臨床試験で使用された各製剤（処方OM、DT及びDC）との相違は以下のとおりである。なお、処方内容は同一の場合でも、各製剤における処方量は異なる場合がある。
- 処方 OM: 処方 CM に[redacted]を追加した錠剤
- 処方 DT: 処方 CM に[redacted]及び[redacted]を追加した錠剤
- 処方 DC: 処方 CM から[redacted]を削除、[redacted]を追加したカプセル剤

錠 2 錠のC_{max}の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.97[0.89, 1.01]、1.03[0.92, 1.05]及び 0.94[0.85, 0.98]、AUC_{0-12}の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 0.97［0.93, 1.04］、0.99［0.92, 1.03］及び 0.96［0.91, 1.01］であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあったことから、溶液製剤に対する処方CM製剤 25 mg 錠 6 錠、処方CM製剤 150 mg錠 1 錠及び処方DT製剤 75 mg錠 2 錠の生物学的同等性が示された。また、処方DT製剤 75 mg錠 2 錠に対する処方CM製剤 25 mg錠 6 錠及び処方CM製剤 150 mg錠 1 錠のC_{max}とその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.03［0.97, 1.11］及び 1.09［1.00, 1.15］、AUC_{0-12}とその 90 %信頼区間はそれぞれ 1.01［0.97, 1.09］及び 1.03［0.96, 1.08］であり、いずれも 90 %信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあったことから、処方DT製剤 75 mg錠 2 錠に対する処方CM製剤 25 mg錠 6 錠及び処方CM製剤 150 mg錠 1 錠の生物学的同等性が示された（5.3.1.1-1: 32 試験）。

外国人統合失調症患者 28 例を対象として、処方OM製剤 25 mg錠 4 錠、処方OM製剤 100 mg錠 1 錠、処方DC製剤 100 mgカプセル 1 カプセル及び本薬 100 mgを含有する溶液製剤を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与し、4 剤 4 期の交叉比較試験法にて相対的BA及び生物学的同等性について検討した結果、溶液製剤に対する処方OM製剤 25 mg錠 4 錠、処方OM製剤 100mg錠 1 錠及び処方DC製剤 100 mgカプセル 1 カプセルのC_{max}の比とWestlakeの 95 %信頼区間はそれぞれ 0.87[0.74, 1.26]、0.76[0.68, 1.32]及び 0.91[0.79, 1.21]、AUC_{0-12}の比とWestlakeの 95 %信頼区間はそれぞれ 0.92［0.82, 1.18］、0.89［0.81, 1.19］及び 0.99［0.85, 1.15］であり、AUC_{0-12}については生物学的同等性の基準の範囲内であったが、C_{max}については生物学的同等性の基準を満たさなかった（参考 5.3.1.2-1: 27 試験）。

（２）食事の影響

外国人統合失調症患者 7 例を対象として、処方OM製剤 75 mg（25 mg錠 3 錠）を空腹時又は食後に投与したとき、C_{max}はそれぞれ 122 ± 56 又は 120 ± 49 ng/mL、AUC_{0-48}はそれぞれ 1130 ± 568 又は 1160 ± 586 ng·h/mLであり、食事の影響はほとんどないと考えられている（参考 5.3.1.1-2: 31 試験）。

＜審査の概略＞

機構は、食事の影響を検討した試験（参考 5.3.1.1-2: 31 試験）において用いられた製剤（処方 OM 製剤）及び海外臨床試験で用いられた製剤（処方 DC 製剤）について、申請製剤（処方 CM 製剤）との生物学的同等性は検討されていないことから、申請製剤（処方 CM 製剤）での食事の影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、処方OM製剤又は処方DC製剤の投与時と本薬の溶液製剤を投与した際の生物学的同等性を検討した試験成績（参考 5.3.1.2-1: 27 試験）より、C_{max}については生物学的同等性の基準範囲からわずかに逸脱したものの、AUC_{0-12}は生物学的同等性の基準範囲内であったこと、また処方CM製剤と溶液製剤については、C_{max}及びAUC_{0-12}ともに比の 90 %信頼区間は、生物学的同等性の基準範囲内であったこと、27 試験（参考 5.3.1.2-1）及び 32 試験（参考 5.3.1.1-1）で用いられた本薬（溶液）の投与量で補正したC_{max}/D及びAUC_{0-12}/Dは、27 試験（参考 5.3.1.2-1）でそれぞれ 3.81 ± 1.76 ng/mL/mg及び27.1 ± 14.7 ng·h/mL/mg、32 試験（参考 5.3.1.1-1）でそれぞれ 3.73 ± 1.74 ng/mL/mg及び 26.9 ± 15.6 ng·h/mL/mgとC_{max}/D及びAUC_{0-12}/Dはほぼ同様であったことから、これらの製剤を投与した際の薬物動態に大きな差異はないと考えており、処方OM製剤を用いて食事の影響を検討した試験（5.3.1.1-2: 31 試験）の成績から、申請製剤である処方CM製剤でも食事の影響はないと考えることを説明した。

機構は、食事の影響は本来、申請製剤で検討すべきであると考える。その上で機構は、処方OM製剤と申請製剤（処方CM製剤）の厳密な生物学的同等性は示されていないものの、本薬の投与量で補正したC_{max}/D及びAUC_{0-12}/Dがほぼ同様であったことを踏まえると、両製剤を投与した際の薬物動態に大きな差異はないと考えられ、処方OM製剤で認められた結果と同様に、申請製剤においても食事が薬物動態に及ぼす影響は大きくないものと考える。

（ⅱ）臨床薬理の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として日本人統合失調症患者を対象に実施された後期第Ⅱ相臨床試験（5.3.5.2-2: 1201 試験）の成績が提出された。また、参考資料として日本人統合失調症患者を対象として実施された前期第Ⅱ相臨床試験（参考 5.3.5.2-5: 01 試験）、外国人健康成人を対象に実施された薬物動態試験（参考 5.3.3.1-1: 29 試験）、外国人統合失調症患者を対象に実施された薬物動態試験（参考 5.3.1.2-1: 27 試験、参考 5.3.3.2-1: 28 試験）の成績、薬物相互作用に関する公表文献（参考 5.3.2.2-6）が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験に関する公表文献（5.3.2.1-1）が提出された。特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

（1）ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿、ヒト血清アルブミン及びα_1-酸性糖タンパク質に^{3}H標識体（本薬）を 0.01～1 μg/mLとなるよう添加したとき、*in vitro*におけるタンパク結合率はそれぞれ 90.9～92.1、81.2～83.8、90.8～93.4 %であった（5.3.2.1-1）。

ヒト血液に^{3}H標識体（本薬）を 0.01～1 μg/mLとなるよう添加したとき、本薬の血球移行率は 47.3～49.7 %であった。（5.3.2.1-1）

ヒト血漿に^{3}H標識体（本薬）を 0.335 μg/mLとなるよう添加したとき、リポタンパク非含有画分、VLDL画分、LDL画分及びHDL画分に添加総放射能のそれぞれ 77.3、1.1、6.0 及び 13.0 %が認められた（参考 4.2.2.3-4）。

ヒト肝ミクロソームにおける本薬のN-脱メチル化反応及びN-酸化反応のK_m値はそれぞれ 121 ± 52 及び 336 ± 62 μmol/L、V_{max}値はそれぞれ 148 ± 117 及び 355 ± 233 pmol/mg protein/minであった。また 7 種のCYP分子種（CYP1A2、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A、CYP2C8、CYP2C9 及びCYP2C19）発現系ミクロソームを用いて、本薬のN-脱メチル化反応及びN-酸化反応に関与するCYP分子種について検討したとき、N-脱メチル反応についてはCYP1A2 及びCYP2D6 の関与が、N-酸化反応についてはCYP1A2、CYP3A4 及びCYP2D6 の関与が示唆された。さらに、ヒト肝ミクロソームにおいて、4 種のCYP分子種（CYP1A2、CYP3A、CYP2D6 及びCYP2C）に対する抗体を用いて、本薬のN-脱メチル反応及びN-酸化反応に対する阻害率を測定したとき、CYP1A2 及びCYP3Aに対する抗体はN-オキシド体の生成を 5.9～17.6 及び 32.6～45.2 %、N-脱メチル体の生成を 22.7～50.0 及び 26.4～33.3 %抑制した（参考 5.3.2.2-1）。

ヒト肝ミクロソームにおいて、5 種の CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C19、CYP2E1、CYP2D6 及び CYP3A4）の代謝活性と代謝物（N-脱メチル体及び N-オキシド体）の生成速度との相関を検討したとき、N-脱メチル体及び N-オキシド体の生成速度は CYP1A2 及び CYP3A4 と相関することが示された。また、10 種の CYP 分子種（CYP1A1、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9（野生型）、CYP2C9*2（活性低下型）、CYP2C19、

CYP2E1、CYP2D6、CYP3A4、及びCYP3A5）及びFMO3（フラビン含有モノオキシゲナーゼ）発現系ミクロソームを用いて、本薬の N-脱メチル反応及び N-酸化反応に関与する分子種について検討したとき、N-脱メチル反応にはCYP1A2、CYP2D6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 及びCYP3A5 が、N-酸化反応には主にCYP3A4 及びFMO3 の関与が示唆された（参考 5.3.2.2-2）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬のN-脱メチル反応及びN-酸化反応に対するFMO3 阻害剤（メチマゾール: 10～150 μmol/L）の影響を検討したとき、メチマゾール150 μmol/L の存在下でN-酸化反応は43.7 %まで抑制されたが、N-脱メチル化反応は79.1 %までの抑制であった（参考 5.3.2.2-3）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬のN-脱メチル反応及びN-酸化反応に対する各種CYP阻害剤及びFMO3 阻害剤の影響を検討したとき、N-脱メチル反応に対してケトコナゾール（CYP3A4 阻害剤）及びフラフィリン（CYP1A2 阻害剤）が阻害作用を示し、IC_{50}はそれぞれ 42.0 及び 3.6 μmol/Lであった。また、N-酸化反応に対してケトコナゾール、スルフェナゾール（CYP2C9/10 阻害剤）、p-ニトロフェノール（CYP2E1 阻害剤）及びメチマゾールが阻害作用を示し、IC_{50}はそれぞれ 39.0、58.4、44.6 及び 3.8 μmol/Lであった（参考 5.3.2.2-4）。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の N-脱メチル反応及び N-酸化反応に対する CYP 阻害剤の影響を検討したとき、CYP1A2 阻害剤であるフラフィリン（20 μmol/L）及びフルボキサミン（50 μmol/L）は N-脱メチル体の生成を42.2 及び48.5 %抑制した。また、CYP3A4 阻害剤であるトロレアンドマイシン（5 μmol/L）及びエリスロマイシン（100 μmol/L）は N-オキシド体の生成を 44.5 及び 45.0 %抑制した（参考 5.3.2.2-6）。

4 種の CYP 分子種（CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A）の特異的基質を用い、ヒト肝ミクロソームにおいて本薬による CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬の Ki 値はそれぞれ 32、69、19 及び 99 μmol/L であった（参考 5.3.2.2-5）。

（２）健康成人における検討

＜外国人における成績＞

外国人健康成人男性 6 例を対象として、^{14}C標識体（本薬）50 mgを空腹時に単回経口投与したとき、血中総放射能濃度は投与 3 時間後に最高値（204 ± 32 ng eq./mL）に達し、その際の血中未変化体濃度の総放射能濃度に対する比は 0.273 であった。投与 2～4 時間後の血液中には未変化体のほか、M-8、M-11、M-12、M-13、M-31、M-32 等が認められた。また、投与 144 時間後までの尿中には投与された総放射能の 49.0 %が排泄され、主な代謝物はM-8、M-12、M-13 及びM-2 であった。糞中においては投与された総放射能の29.6 %が排泄され、主な代謝物はM-9、M-11 及びM-2 であった（参考 5.3.3.1-1: 29 試験）。

（３）患者における検討

＜日本人における成績＞

日本人治療抵抗性統合失調症患者（薬物動態評価例 10 例）を対象として、本剤（処方CM製剤）25 mgを単回経口投与[15)]したとき、血漿中未変化体濃度は本剤投与 3.1 時間後にC_{max}（62 ± 24 ng/mL）に達し、16 時間の半減期（$t_{1/2}$）で消失した。$AUC_{0\text{-}24}$は 761 ± 349 ng·h/mLであった。また、日本人治療抵抗性統合失調症患者（薬物動態評価例 9 例）を対象として、本剤（処方CM製剤）50～200 mgを 1 日 1～3 回に分

15) 治験薬投与 2 日目（25 mg投与時）の薬物動態が測定された。

けて反復経口投与したとき、同一用法・用量で 1 週間以上維持した患者における血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、少数例での検討でありばらつきが大きく、明らかな傾向は認められなかった（5.3.5.2-2: 1201 試験）。

表　日本人治療抵抗性統合失調症患者に本剤を反復投与したときの血漿中未変化体濃度のAUC_{0-6}

1 日投与量	50 mg	75 mg	100 mg	125 mg	200 mg
例数	1	1	5	1	1
AUC_{0-6}（μg·h/mL）	6.34	4.11	2.82 ± 1.25	5.99	8.32

日本人治療抵抗性統合失調症患者 9 例を対象として、本剤（処方CM製剤）50 mgを単回又は漸増法にて本剤（処方CM製剤）50、100 及び 150 mgをそれぞれ 1 日 2 回 8 日間反復経口投与[16)]したとき、血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、反復投与時のC_{max}及びAUC_{0-12}は単回投与時と比較して高値を示したが、本試験及び 1201 試験（5.3.5.2-2）で得られた血漿中未変化体濃度データを用いた母集団薬物動態（PPK）解析に基づき、反復投与時の定常状態を予測した結果、投与 8 日目には定常状態に達するものと考えられている（参考 5.3.5.2-5: 01 試験）。

表　日本人治療抵抗性統合失調症患者に本剤を単回及び反復投与したときの血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメータ

	例数	C_{max}（μg/mL）	t_{max}（h）	$t_{1/2}$（h）	AUC_{0-12}（μg·h/mL）
50 mg（単回投与）	8	0.17 ± 0.06	1.8 ± 1.4	15.8 ± 4.5	0.91 ± 0.17
50 mg（反復投与）	8	0.45 ± 0.17	1.8 ± 1.0	15.0 ± 5.1	3.54 ± 1.59
100 mg（反復投与）	7	0.73 ± 0.28	4.7 ± 8.5	15.8 ± 9.0[a)]	5.44 ± 2.61
150 mg（反復投与）	3	1.14 ± 0.36	1.3 ± 0.6	14.2 ± 4.4	7.82 ± 3.78

a) n=6

＜外国人における成績＞

外国人統合失調症男性患者 12 例を対象として、漸増法により本剤（溶液製剤）37.5、75 及び 150 mgをそれぞれ 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、最終投与後の血漿中未変化体濃度は投与 1.0～1.9 時間後にC_{max}（それぞれ 0.13 ± 0.08、0.30 ± 0.18 及び 0.52 ± 0.29 μg/mL）に達し、14.8 時間の$t_{1/2}$で消失した。AUC_{0-12}はそれぞれ 0.96 ± 0.87、2.06 ± 1.79 及び 3.95 ± 2.87 μg·h/mLであった。また、投与 6～8 日目における血漿中未変化体のトラフ濃度より、投与 6 日目には定常状態に達していると考えられている（参考 5.3.3.2-1: 28 試験）。

外国人統合失調症男性患者 16 例を対象として、本剤（処方OM製剤）75 mgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与 2.8 時間後にC_{max}（0.11 ± 0.06 μg/mL）に達し、7.9 時間の$t_{1/2}$で消失した。AUC_{0-48}は 1.04 ± 0.61 μg·h/mLであった。また、単回投与後に 1 週間かけて 150～300 mgまで漸増し、患者個別の維持用量で最低 6 日間反復投与したとき、投与量を 75 mgに補正したC_{max}及びAUC_{τ}はそれぞれ 0.21 ± 0.14 μg/mL及び 1.44 ± 1.01 μg·h/mLであり、反復投与により増加した（参考 5.3.1.1-2: 31 試験）。

（4）薬物動態学的薬物相互作用

外国人統合失調症男性患者 9 例を対象として、本剤 50 mgを単独投与又はフルボキサミン 50 mgを 1 日 2 回 14 日間反復投与し、投与 13 日目に本剤 50 mgを併用投与したとき、フルボキサミン併用時における本剤の血漿中未変化体濃度のC_{max}及びAUC_{0-48}はそれぞれ 1.5 及び 2.8 倍上昇し、$t_{1/2}$は 15.5 時間から 28.7 時間に延長した（参考 5.3.2.2-6）。

16) 反復投与については、8 日間の連続投与期の間に 4 日間の漸増期（1 回量を 2 日で 25mgずつ増量、1 日 1 回投与）が設定された。

＜審査の概略＞

（１）本剤の血中濃度と安全性及び有効性について

機構は、本剤投与により無顆粒球症等の重篤な有害事象が発現することから（「（iii）臨床的有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）、本剤の血中濃度と有効性及び安全性の関係について説明し、有害事象の発現や薬効発現用量を予測できる可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、1201 試験（5.3.5.2-2）において測定された最低血漿中薬物濃度をもとに安全性との関係を検討した結果、中枢系、血液及びリンパ系及び心臓系における有害事象と最低血漿中薬物濃度との相関は認められなかったことを説明した。また有効性についても、1201 試験（5.3.5.2-2）における反応性不良の患者で臨床的有効性が認められた症例（最終評価時の BPRS 合計スコアが 20 %以上改善した患者）とそれ以外の症例での最低血漿中薬物濃度はそれぞれ0.41 ± 0.26及び0.58 ± 0.22 μg/mLであり最低血漿中薬物濃度と有効性についても相関は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤の最低血漿中薬物濃度と有効性及び安全性については相関が認められず、本剤の血中濃度を指標とした用量調節及び有害事象の予測は困難であると考えられることから、臨床において本剤を使用する際には、患者の状態を十分観察しながら症状に応じて本剤を投与する必要があると考えるが、本剤投与時の有害事象への対応については、臨床成績を踏まえて判断すべきと考える（「（iii）臨床的有効性及び安全性の試験成績の概要」の項参照）。

（２）本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、国内臨床試験（5.3.5.2-2: 1201 試験及び参考 5.3.5.2-5: 01 試験）で得られた血漿中薬物濃度データを用いたPPK解析から、CL/Fに体重及び性別が影響を及ぼす因子として示唆されたことを説明し、体重については体重が増加するに伴ってCL/Fも上昇することが示されていることを説明した。性別については、国内臨床試験（5.3.5.2-2: 1201 試験及び参考 5.3.5.2-5: 01 試験）において投与量で補正したAUC_{0-6}/Dは男性及び女性でそれぞれ 31.6 ± 11.7 及び 52.7 ± 30.8 ng·h/mL/mgと女性で高値を示したが、本剤の代謝にCYP1A2 及びCYP3A4 が関与することが示されており、非臨床試験でラットを用いた試験ではCYP1A2 の性差に起因すると考えられる血漿中未変化体濃度の性差が認められていること（参考 4.2.2.4-12）、CYP1A2 は喫煙により誘導されること（Zevin S et al, *Clin Pharmacokinet*, 36: 425-438, 1999）、本剤は喫煙患者に比較して非喫煙患者で血漿中濃度は高くなることが示唆されていること（Haring C et al, *Psychopharmacology*, 99: S38-S40, 1989）、本剤投与中に喫煙を中止した患者では中止前と比較して血漿中濃度が上昇したことが報告されていること（Meyer JM, *J Clin Psycopharmcol,* 21: 569-574, 2001、Zullino DF et al, *Int Clin Psychopharmacol*, 17: 141-143, 2002）を説明し、1201 試験（5.3.5.2-2）における薬物動態評価例 10 例のうち、女性（5 例）はすべての患者で喫煙習慣がなかったのに対し、男性は、3/5 例で喫煙習慣が認められたことから、CYP1A2 活性に対する喫煙の影響により、女性に比較して男性で本剤のクリアランスが大きくなっている可能性が考えられることを説明した。また申請者は、国内外臨床試験（国内: 5.3.5.2-2: 1201 試験及び 5.3.5.2-3: 1202 試験、海外: 5.3.5.1-1: 16 試験、5.3.5.1-2: 30 試験及び 5.3.5.4-1: ABA451 試験）における男女別の有効性及び安全性について比較した結果、有効性についてはBPRS合計スコアの変化量に差異は認められず、安全性についても本剤の特徴的な有害事象（無顆粒球症、心筋症、便秘、浮動性めまい

及び傾眠状態等）の発現率において、男女間で大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、高齢者では本剤を投与した際に血中薬物濃度が高値を示すことが報告されていることから（Haring C et al, *Psychopharmacology*, 99: S38-S40, 1989）、高齢者への本剤の投与は慎重に行うべきであると考え、添付文書で注意喚起することを説明した。

機構は、本剤の血漿中薬物濃度は男性よりも女性で高値を示したものの、認められた有害事象の発現率に特に大きな差異は認められていないこと、本剤は患者の症状に応じて慎重に用量調節を行う必要があることを踏まえると、申請者の説明に特に大きな問題はないと考えるが、本剤投与中の喫煙による影響については、添付文書上で注意喚起することが必要と考える。また本剤の有効性及び安全性における男女差、年齢及び喫煙の影響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。

（３）薬物相互作用について

機構は、本剤と併用される可能性がある薬剤との薬物相互作用について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と併用される可能性の高い薬剤として抗躁薬、抗てんかん薬、抗不安薬、催眠鎮静薬、抗パーキンソン薬及び抗うつ薬等が考えられること、これらの薬剤のうち CYP1A2 又は CYP3A4 を誘導する薬剤（カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン）、CYP1A2 を阻害する薬剤（フルボキサミン）、及び CYP3A4 によって代謝される薬剤（ベンゾジアゼピン系薬剤等）と本剤を併用した場合、薬物相互作用が生じ、本剤又は併用薬剤の血中濃度に影響を与える可能性があると考えられることを説明した。また、抗生剤又は非ステロイド系抗炎症剤は、顆粒球減少症や無顆粒球症を引き起こす可能性があることが知られており、本剤による無顆粒球症発現メカニズムは明確になっていないものの、本剤とこれらの薬剤を併用することで骨髄抑制のリスクを増加させる可能性が考えられることを説明した。なお申請者は、これらの薬剤との薬物相互作用については添付文書において注意喚起していることを説明した。

機構は、本剤の血中濃度と有効性及び安全性に明確な相関は認められていないものの（「（１）本剤の血中濃度と安全性及び有効性について」の項参照）、本剤の血中濃度を変動させる可能性がある薬剤を併用する際には、患者の症状を観察する等、十分な注意が必要であると考える。また、併用薬剤による本剤の有効性や安全性への影響については、製造販売後調査においてさらに検討が必要であると考える。

（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＞

有効性及び安全性の評価資料として、日本人を対象とした後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201 試験）、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 1301 試験）及び長期投与試験 2 試験（5.3.5.2-3: 1202 試験、5.3.5.2-4: 1203 試験）の成績が提出され、参考資料として日本人を対象とした前期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-5: 01 試験）、外国人を対象とした第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1: 16 試験、5.3.5.1-2: 30 試験）の成績等が提出された。

（１）第Ⅱ相試験

１）前期第Ⅱ相試験[17]（参考5.3.5.2-5: 01試験＜19[redacted]年[redacted]月～19[redacted]年[redacted]月＞）

ICD-10及びDSM-IVにより統合失調症と診断された治療抵抗性（反応性不良及び耐容性不良）[18]の患者

[17] 当該試験の実施にあたり当時のGCP基準に対して一部不遵守が認められたため、参考資料として提出された。

（目標症例12例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は、「（ⅱ）臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、原則食前投与とし、単回投与期として、投与初日に本剤12.5 mg（25 mg錠を半錠）、3日目に25 mg、5日目に50 mgを、朝に単回経口投与し、単回投与期の後、3期の連続投与期が設定され、本剤50、100又は150 mgの各用量を1日2回8日間朝及び夕に経口投与し（最終日は朝のみ）、各連続投与期の間は4日間の漸増期（1回量を25 mgずつ増量、1日1回投与）が設定された。その後至適用量検索期として、症例ごとに至適用量[19)]を設定し、投与期間は投与開始10週まで、その後漸減期として1～2週間かけて漸減すると設定された。なお、各連続投与期で耐容性不良により増量不可と判断された場合には、至適用量検索期に移行すると設定された。

総投与症例10例のうち、本剤投与後に投与直前の白血球数が組み入れ基準以下であることが判明した1例を除く9例が有効性及び安全性解析対象であった。また、全例が既存の薬物治療に対する反応性不良例であった。

主要評価項目である各評価時期におけるBPRS（Brief Psychiatric Rating Scale）合計スコア及び投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、最終評価時（投与12週後又は中止時）における投与前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は-14.6 ± 6.2であり、投与前と比較して有意に減少した（p<0.001、paired t検定）。なお、最終評価時におけるBPRS症状別スコアの投与前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、陽性症状で-6.6 ± 1.1、陰性症状で-3.7 ± 1.8、一般症状で-4.3 ± 0.8であり、陽性症状及び一般症状スコアは投与前と比較して有意に減少した（陽性症状及び一般症状: p<0.001、陰性症状: p=0.069、paired t検定）。

表　各評価時期におけるBPRS合計スコア及び投与前からの変化量の推移

評価時期	評価例数	BPRS合計スコア	変化量	p値（paired t検定）
投与前	9	54.0 ± 9.2	-	-
1週後	9	52.4 ± 10.2	-1.6 ± 2.8	0.133
2週後	9	47.8 ± 13.0	-6.2 ± 5.1	0.007
4週後	9	45.2 ± 13.1	-8.8 ± 4.9	0.001
6週後	8	42.9 ± 13.0	-10.6 ± 5.5	0.001
8週後	4	45.5 ± 18.4	-13.3 ± 9.0	0.060
10週後	7	41.3 ± 10.4	-13.0 ± 5.7	0.001
12週後	5	37.2 ± 8.1	-13.8 ± 7.8	0.017
最終評価時[a)]	9	39.4 ± 10.4	-14.6 ± 6.2	<0.001

平均値 ± 標準偏差
a) 投与12週後又は中止時

有害事象（臨床検査値異常を含む）は100.0 %（9/9例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は100.0 %（9/9例）に認められ、主な

---

18) 下記a）、b）のいずれかに該当する患者。
a）既存の薬物治療に反応不良: 下記に示すような抗精神病薬の使用にもかかわらず、治療に反応しない。
・ 1日あたりの総量としてクロルプロマジン換算700 mg/日以上の薬物を少なくとも8週間以上投与する薬物療法を、過去5年間に3回以上行っている。
・ 過去5年間に使用された薬剤は3剤以上で、かつ少なくとも2剤は異なるchemical class（butyrophenone系、phenothiazine系など）に属する。
b）既存の薬物治療に耐容性不良: 既存の抗精神病治療薬の副作用である遅発性ジスキネジアを有する。または、錐体外路系副作用を引き起こすため、十分な用量にて治療を行えなかった薬剤が過去に2剤以上ある。

19) 投与量、投与方法、増量方法等は以下の留意事項にしたがって実施することとされた。
・ 増量は最短で 4 日ごと、増量幅は 100 mg/日以内（最大用量は 900 mg/日）
・ 投与量が 200 mg/日以上の場合は 1 日 2 回以上に分割、450 mg/日以上である場合には 1 日 3 回以上に分割

事象は、傾眠9例、鎮静、浮動性めまい（回転性眩暈を除く）、流涎過多及び頻脈NOS各5例、起立性低血圧及び便秘各4例、口内乾燥及び白血球数増加各3例等であった。

臨床検査値異常変動は88.9 %（8/9例）で認められ、因果関係が否定されなかった臨床検査値異常変動は、白血球数増加3例、好酸球増加、ALT（GPT）増加、中性脂肪増加及びプロラクチン増加各2例等であった。

バイタルサインについては、一過性の血圧低下及び頻脈が認められ、心電図においても洞性頻脈が認められた。

以上より申請者は、治療抵抗性統合失調症患者に対し、本剤12.5 mgから投与を開始し、忍容性に留意しながら用量を適宜増減することにより、有用な薬剤である可能性が示唆されたことを説明した。

2）後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

ICD-10及びDSM-IVにより統合失調症と診断された治療抵抗性（反応性不良及び耐容性不良）[20)]の患者（目標症例25例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態は、「（ii）臨床薬理の概要」の項参照）。

用法・用量は、開始用量を本剤12.5 mg/日（1日1回、朝に経口投与）とし、原則として3週間かけて200 mg/日まで漸増した後、医師の判断により適宜増減して至適用量を決定し（増量幅は100 mg/日以内、増量は4日間以上間隔をあけて実施、最大用量は600 mg/日まで）、1日投与量が200 mg以上の場合には分割投与することと設定された。なお、200 mg/日に到達する前に十分な効果が得られた場合又は有効性及び安全性の観点から200 mg/日まで増量する必要がないと医師が判断した場合は増量を行わないこと、最大効果が得られた場合は漸減し可能な限り低用量で維持することと設定された。投与期間は26週間で、その後、2週間の漸減期が設定された。また、26週目以降にも本剤の投与継続が妥当と判断された場合には、漸減せずに患者及び代諾者の同意取得後に、長期投与試験（5.3.5.2-3: 1202試験）に移行することが可能と設定された。

総投与症例30例全例が有効性及び安全性解析対象であり、治療抵抗性の内訳は、反応性不良が22例、耐容性不良が8例であった。また、投与26週まで継続した症例（22例）における投与26週後の本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、355.0 ± 122.09 mg/日（中央値350 mg/日、最小値150 mg/日、最大値600 mg/日）であった。

主要評価項目である各評価時期におけるBPRS合計スコア及び投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、合計スコアは投与2週後より統計学的に有意な減少が認められ、最終評価時（投与26週後又は中止時）における投与前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は-14.2 ± 10.8であり、投与前と比較して有意に減少した（$p<0.001$、paired t検定）。なお、最終評価時におけるBPRS症状別スコアの投与前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、陽性症状で-7.2 ± 6.1、陰性症状で-3.2 ± 3.7、一般症状で-3.8 ± 4.1であり、

---

20) 下記のa）、b）のいずれかに合致する統合失調症患者。
a）既存の薬剤に対して反応性不良: 以下に示す抗精神病薬の使用に反応しない。
1日あたりの総量としてクロルプロマジン換算1000 mg/日以上の薬物を少なくとも6週間以上投与する薬物治療を過去5年間に3回以上行っている。使用された薬剤は主剤として3剤以上で、かつ少なくとも2剤は異なるchemical class（butyrophenone系、phenothiazine系等）に属する（抗精神病薬を複数使用している場合は、クロルプロマジン換算で最も量の多い（50 %以上）薬剤を主剤とする。3剤以上の薬剤を同時期に使用し、50 %以上の薬剤がない場合は、「主剤なし」とし、主剤の数には加えない。）。
b）既存の薬剤に対して耐容性不良: 精神症状が改善しないにもかかわらず、遅発性ジスキネジア・錐体外路系症状が発現するため、増量をできなかった抗精神病薬が過去に2剤以上ある。

各症状別スコアは投与前と比較して有意に減少した（いずれもp<0.001、paired t検定）。

表　各評価時期におけるBPRS合計スコア及び投与前からの変化量の推移

評価時期	評価例数	BPRS合計スコア	投与前からのBPRS合計スコアの変化量		p値（paired t検定）
			変化量	95 %信頼区間	
投与前	30	62.2 ± 8.4	-	-	-
1週後	30	59.8 ± 11.2	-2.4 ± 8.8	[-5.7, 0.9]	0.147
2週後	30	56.4 ± 11.2	-5.8 ± 9.3	[-9.3, -2.3]	0.002
4週後	29	53.2 ± 11.3	-9.2 ± 9.9	[-13.0, -5.4]	<0.001
8週後	27	51.2 ± 11.6	-11.4 ± 10.3	[-15.5, -7.4]	<0.001
12週後	24	48.8 ± 12.5	-13.7 ± 9.6	[-17.8, -9.7]	<0.001
16週後	24	48.3 ± 11.6	-14.2 ± 9.9	[-18.4, -10.0]	<0.001
20週後	22	48.5 ± 12.2	-13.3 ± 10.4	[-17.9, -8.7]	<0.001
26週後	22	45.8 ± 13.2	-16.0 ± 10.3	[-20.6, -11.4]	<0.001
最終評価時[a)]	30	48.0 ± 12.4	-14.2 ± 10.8	[-18.2, -10.2]	<0.001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 26 週後又は中止時

また、各評価時期におけるPANSS（Positive and Negative Syndrome Scale）合計スコア及び投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、合計スコアは投与4週後より統計学的に有意な減少が認められ、最終評価時における投与前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は-22.9 ± 19.0であり、投与前と比較して有意な減少が認められた（p<0.001、paired t検定）。なお、最終評価時におけるPANSS尺度別合計スコアの投与前からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、陽性尺度は-6.4 ± 5.4、陰性尺度は-6.1 ± 5.7、総合精神病理評価尺度は-10.4 ± 9.6であり、各尺度別合計スコアは投与前と比較して有意に減少した（いずれもp<0.001、paired t検定）。

表　各評価時期におけるPANSS合計スコア及び投与前からの変化量の推移

評価時期	評価例数	PANSS合計スコア	投与前からのPANSS合計スコアの変化量		p値（paired t検定）
			変化量	95 %信頼区間	
投与前	30	112.6 ± 15.8	-	-	-
4週後	29	97.5 ± 20.8	-14.9 ± 17.0	[-21.3, -8.4]	<0.001
8週後	27	92.8 ± 20.5	-19.5 ± 18.1	[-26.6, -12.3]	<0.001
12週後	24	89.0 ± 22.1	-22.3 ± 17.0	[-29.4, -15.1]	<0.001
16週後	24	88.0 ± 20.1	-23.3 ± 17.4	[-30.6, -15.9]	<0.001
20週後	22	87.6 ± 21.7	-22.7 ± 19.6	[-31.4, -14.1]	<0.001
26週後	22	83.9 ± 23.2	-26.5 ± 18.4	[-34.6, -18.4]	<0.001
最終評価時[a)]	30	89.7 ± 24.2	-22.9 ± 19.0	[-30.0, -15.8]	<0.001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与 26 週後又は中止時

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、100.0 %（30/30 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 6 例（心膜疾患 NOS・心膜炎 NOS、無顆粒球症・C-反応性タンパク増加・感染 NOS、尿路感染 NOS、肺炎 NOS、痙攣 NOS、悪性症候群 NOS 各 1 例）に認められ、尿路感染 NOS のみ因果関係が否定されている。有害事象による投与中止例は 8 例（好中球減少症 3 例、白血球減少症 NOS 2 例、駆出率減少、心膜疾患 NOS・心膜炎 NOS、無顆粒球症各 1 例）で認められ、白血球減少症 NOS 1 例のみ因果関係は否定されている。なお、無顆粒球症、好中球減少症及び白血球減少症 NOS は、本臨床試験で実施した患者モニタリングシステムにより発見されている（「審査の概略、（６）本剤の適正使用について、１）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS ＜Clozaril Patient Monitoring Service＞）の妥当性について」の項参照）。

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 100.0 %（30/30 例）に認められた。

主な事象は、流涎過多 16 例、ALT（GPT）増加及び傾眠各 13 例、白血球数増加 11 例、起立性低血圧 9 例、血中甲状腺刺激ホルモン減少及び嘔気各 8 例、γ-GTP 増加、AST（GOT）増加及び嘔吐 NOS 各 7 例、血中 ALP NOS 増加及び体重増加各 6 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）については、特記すべき変動は認められなかった。心電図については、洞性頻脈等が認められたが、長期投与に伴って頻度が増加する傾向は認められなかった。

各評価時期におけるDIEPSS（Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale）[21] 合計スコア及び投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、最終評価時における投与前からの変化量は-0.6 ± 2.8であり、投与前と比較して有意な変化は認められなかった（p=0.275、paired t検定）。

表　各評価時期におけるDIEPSS合計スコア及び投与前からの変化量の推移

評価時期	評価例数	DIEPSS 合計スコア	投与前からの DIEPSS 合計スコアの変化量		p 値 (paired t 検定)
			変化量	95 %信頼区間	
投与前	30	4.1± 4.6	-	-	-
1週後	30	4.1± 4.5	0.1 ± 2.0	[-0.7, 0.8]	0.859
2週後	30	3.9± 4.1	-0.1 ± 1.8	[-0.8, 0.5]	0.684
4週後	29	3.6± 3.5	-0.3 ± 2.8	[-1.4, 0.7]	0.515
8週後	27	3.5± 3.2	-0.6 ± 3.3	[-2.0, 0.7]	0.337
12週後	24	3.5± 2.9	-0.3 ± 2.8	[-1.5, 0.8]	0.613
16週後	24	4.0± 5.0	0.2 ± 3.1	[-1.2, -1.5]	0.797
20週後	22	3.1± 2.7	-0.5 ± 2.1	[-1.4, 0.4]	0.279
26週後	22	2.6± 2.6	-1.0 ± 1.9	[-1.8, -0.2]	0.019
最終評価時[a)]	30	3.5± 4.8	-0.6 ± 2.8	[-1.6, 0.5]	0.275

平均値 ± 標準偏差
a): 投与 26 週後又は中止時

なお、患者モニタリングシステムの逸脱は 3 件（いずれも血液検査スケジュール違反）で認められた。

以上より申請者は、本剤の治療抵抗性統合失調症患者に対する有効性が示唆され、頻回の血液検査が必要である患者モニタリングシステムが国内医療機関でも運用可能であり、安全性については忍容性を確認しながら投与することで、投与を継続できると考えられたことを説明した。

（2）第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 1301試験＜20[redacted]年[redacted]月～継続中（データカットオフ: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（24週間投与完了時））＞）

DSM-IVにより統合失調症と診断された治療抵抗性（反応性不良）[22] の患者（目標症例40例）を対象に、患者モニタリングシステムの一般化可能性（治験実施医療機関と緊急時搬送先医療機関関係者との連携等）、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（患者モニタリングシステムの詳細は、「審査の概略、（6）本剤の適正使用について、1）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS ＜Clozaril Patient Monitoring Service＞）の妥当性について」の項参照）。

用法・用量は、前治療薬である抗精神病薬の投与を終了した後、本剤12.5 mg/日（1日1回、朝に経口投与）で投与を開始し、原則3週間かけて200 mg/日まで漸増した後、医師の判断により適宜増減して至適用

[21] 1201 試験（5.3.5.2-2）及び 1202 試験（5.3.5.2-3）では、DIEPSSは、有効性評価項目の副次項目として評価された。
[22] 下記に示した抗精神病薬による治療のうち、2つ以上に反応がみられなかった（GAF評点が41点以上に相当する状態になったことがない）患者:
- リスペリドン4 mg/日以上を6週間以上投与
- ペロスピロン24 mg/日以上を6週間以上投与
- オランザピン15 mg/日以上を6週間以上投与
- クエチアピン400 mg/日以上を6週間以上投与

量を決定し（増量幅は100 mg/日以内、増量は4日間以上間隔をあけて実施、最大用量は600 mg/日まで）、1日投与量が200 mg以上の場合には分割投与することと設定された。最大効果が得られた場合は漸減し可能な限り低用量で維持、投与期間は24週間で、その後、2週間の漸減期が設定された。なお、24週間の投与が完了し、安全性に問題がなく希望する患者については、最大132週間まで継続投与可能と設定された。

総投与症例43例全例がFAS、有効性及び安全性解析対象であった。また、投与24週まで継続された症例（35例）における投与24週後の本剤の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、340.6 ± 123.0 mg/日（中央値325 mg/日、最小値125 mg/日、最大値600 mg/日）であった。

主要評価項目である各評価時期におけるBPRS合計スコア及びベースラインからの変化量の推移は、下表のとおりであり、最終評価時（投与24週後又は中止時）におけるベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差）は-17.2 ± 13.8であり、ベースラインと比較して有意に減少した（p<0.001、paired t検定）。

表　各評価時期におけるBPRS合計スコア及びベースライン[a)]からの変化量の推移

評価時期	評価例数	BPRS 合計スコア	ベースラインからの BPRS 合計スコア変化量
ベースライン[a)]	43	64.4 ± 10.9	-
投与前	43	67.2 ± 12.1	2.8 ± 9.1
4週後	43	57.7 ± 13.7	-6.7 ±11.1
8週後	40	51.5 ± 12.4	-11.4 ±12.2
12週後	38	48.7 ± 11.6	-14.0 ±11.3
16週後	36	46.0 ± 11.9	-16.5 ±12.9
20週後	35	43.7 ± 11.5	-19.9 ±11.9
24週後	34	43.0 ± 10.6	-21.2 ±11.1
最終評価時[b)]	43	47.2 ± 15.5	-17.2 ± 13.8

平均値 ± 標準偏差

a) 前治療薬である抗精神病薬投与中で wash out 開始前

b) 投与 24 週後又は中止時

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 100.0 %（43/43 例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 3 例（無顆粒球症、腸炎・発熱・腎機能障害、イレウス各 1 例）で認められ、いずれも因果関係は否定されていない。有害事象による投与中止例は 8 例（好中球減少症 2 例、心室機能不全、白血球数減少、腸炎・発熱・腎機能障害、好酸球数増加・白血球数増加・肝障害、無顆粒球症及び好酸球増加症各 1 例）に認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

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 97.7 %（42/43 例）に認められ、主な事象は、傾眠 32 例、流涎過多 18 例、便秘 15 例、ALT（GPT）増加 11 例、悪心 10 例、嘔吐及び白血球数増加各 9 例等であった。

バイタルサインについては、体重増加 6 例及び血圧低下 5 例が認められた。心電図については、心電図 T 波逆転及び心室機能不全等が認められ、心電図 T 波逆転及び心室機能不全を発現した 1 例は本剤の投与を中止したが、その他はいずれも軽度であり特に処置を必要としなかった。

各評価時期における DIEPSS 合計スコア及びベースラインからの変化量の推移は下表のとおりであった。

表　各評価時期におけるDIEPSS合計スコア及びベースラインからの変化量の推移

評価時期	評価例数	DIEPSS合計スコア	DIEPSS合計スコア変化量
ベースライン[a)]	43	5.8 ± 4.8	-
投与前	43	4.8 ± 4.9	-1.0 ± 2.8
4週後	43	4.3 ± 3.7	-1.5 ± 2.8
8週後	40	3.8 ± 3.2	-1.8 ± 3.3
12週後	38	3.6 ± 3.6	-2.0 ± 3.4
16週後	36	3.4 ± 3.7	-2.0 ± 3.8
20週後	35	2.9 ± 3.3	-2.4 ± 4.0
24週後	34	2.8 ± 3.0	-2.6 ± 4.2
最終評価時[b)]	43	3.1 ± 2.8	-2.7 ± 4.0

平均値 ± 標準偏差
a) 前治療薬である抗精神病薬投与中でwash out開始前
b) 投与24週後又は中止時

患者モニタリングシステムの逸脱は4件（モニタリングセンターへの検査結果未報告2件、血液検査未判定及びモニタリングセンターへの血液検査結果の誤報告各1件）が認められたが、モニタリングセンターから医療機関に検査結果未報告の連絡がなされ、また医療機関では血液学的一般検査は規定通りに実施され、その結果を確認した上で薬剤の払い出しは適切に実施されており、患者モニタリングシステムは適切に運用されていた。また、治験実施医療機関と緊急時搬送先医療機関関係者との連携については、総合病院では2医療機関で他科との連携が、精神科単科の医療機関では4医療機関で緊急時搬送先医療機関との連携がとられ、認められた安全性所見に対し、特に問題なく連携されていた。

以上より申請者は、既存の抗精神病薬に対し反応性が不良の統合失調症患者に対する本剤の有効性が示唆され、患者モニタリングシステムは総合病院及び精神科単科の医療機関においても運用可能であったこと、また患者モニタリングシステムの規定を遵守し、患者ごとの症状に応じて投与量を適宜増減することにより本剤を安全に使用することが確認されたと考えることを説明した。

（3）長期投与試験

1）長期投与試験（1）（5.3.5.2-3: 1202試験＜20■年■月～継続中（データカットオフ: 20■年■月■日）＞）

後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験）で有効性（BPRS又はPANSS合計スコアの低下あるいはDIEPSS又はAIMS合計スコアの低下）が認められ、治験責任医師又は分担医師により本剤の投与継続に問題がないと判断された患者（目標症例25例）を対象に、本剤の長期投与による安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（患者モニタリングシステムの詳細は、「審査の概略、（6）本剤の適正使用について、1）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS ＜Clozaril Patient Monitoring Service＞）の妥当性について」の項参照）。

用法・用量は、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験）完了時の用法・用量により本剤投与を開始し、その後は適宜増減（増量幅は100 mg/日以内、増量は4日間以上間隔をあけて実施、最大1日投与量は900 mg[23)]）し、1日投与量が200 mg以上の場合には分割投与することと設定された。

総投与症例19例のうち、GCP違反1例を除いた18例が安全性解析対象であり、さらに有効性が評価されていない1例を除いた17例が有効性解析対象であった。投与日数の中央値（最小値～最大値）は、1558.5日（217日～1937日）であった。

[23)] 20■年■月■日に治験実施計画書が改訂され、最大用量が600 mg/日と変更された。

有効性評価項目である各評価時期のBPRS及びPANSS合計スコア及び投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、BPRS及びPANSS合計スコア及び投与前からの変化量は投与4年後までほぼ一定に推移した。

表　各評価時期におけるBPRS及びPANSS合計スコア及び投与前からの変化量の推移

評価時期	評価例数	BPRS 合計スコア	投与前からの BPRS 合計スコア変化量	PANSS 合計スコア	投与前からの PANSS 合計スコア変化量
投与開始前日[a)]	17	60.4 ± 7.8	-	106.9 ± 16.1	-
26 週後[b)]	17	42.9 ± 10.4	-17.5 ± 10.3	78.9 ± 20.6	-28.0 ± 18.1
34 週後	16	42.1 ± 11.3	-18.6 ± 11.0	75.6 ± 21.7	-30.7 ± 18.5
42 週後	16	41.3 ± 10.5	-19.4 ± 10.3	75.1 ± 20.6	-31.2 ± 17.2
50 週後	16	41.9 ± 10.5	-18.8 ± 11.2	75.5 ± 20.6	-30.8 ± 17.5
66 週後	15	42.0 ± 11.4	-20.0 ± 10.9	76.9 ± 21.8	-31.7 ± 17.5
82 週後	15	41.7 ± 12.0	-20.3 ± 11.5	76.3 ± 23.3	-32.3 ± 18.7
98 週後	15	41.9 ± 11.0	-20.1 ± 10.5	75.7 ± 21.5	-32.9 ± 17.5
114 週後	13	40.4 ± 10.2	-22.0 ± 10.3	73.3 ± 20.3	-35.7 ± 17.3
130 週後	13	41.5 ± 11.1	-20.9 ± 11.0	75.5 ± 21.6	-33.5 ± 18.1
146 週後	13	41.3 ± 11.0	-21.1 ± 11.9	74.9 ± 21.4	-34.1 ± 19.6
162 週後	13	39.9 ± 11.1	-22.5 ± 11.9	73.2 ± 21.3	-35.8 ± 19.5
178 週後	13	40.7 ± 10.7	-21.7 ± 11.6	74.6 ± 21.3	-34.4 ± 19.3
194 週後	13	39.9 ± 9.9	-22.5 ± 10.8	73.2 ± 20.2	-35.8 ± 18.5
210 週後	13	40.4 ± 9.4	-22.0 ± 10.4	73.5 ± 19.7	-35.5 ± 18.4
226 週後	8	44.1 ± 8.7	-20.5 ± 12.5	81.5 ± 16.7	-33.9 ± 22.2
242 週後	7	46.1 ± 7.7	-18.7 ± 12.7	86.1 ± 12.7	-29.1 ± 20.2
258 週後	4	45.5 ± 3.7	-21.3 ± 13.1	86.5 ± 3.3	-34.5 ± 20.4
274 週後	1	50.0	-5.0	89.0	-11.0

平均値 ± 標準偏差

a)　後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201 試験）における投与開始前日

b)　後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201 試験）における投与終了時

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 100.0 %（18/18 例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 7 例（統合失調症 NOS 増悪 2 例、線維腫 NOS、虫垂炎・麻痺性イレウス・統合失調症 NOS 増悪、痙攣 NOS・統合失調症 NOS 増悪、自殺企画及び子宮内膜増殖症各 1 例）に認められ、このうち麻痺性イレウス、痙攣 NOS、子宮内膜増殖症は因果関係が否定されていない。有害事象による投与中止例は 3 例（好中球減少症 2 例、白血球減少症 NOS 1 例）であり、いずれも患者モニタリングシステムの中止基準に合致したものであった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 100.0 %（18/18 例）に認められ、主な事象は、白血球数増加 14 例、傾眠 13 例、ALT（GPT）増加 12 例、流涎過多 10 例、嘔気 8 例、血中 ALP NOS 増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、嘔吐 NOS 及び倦怠感各 7 例、AST（GOT）増加、血中 CPK 増加及び血中プロラクチン増加各 6 例、血中トリグリセリド増加、γ-GTP 増加、白血球数減少、便秘増悪、振戦及び起立性低血圧各 5 例、体重増加、頭痛 NOS 及び洞性頻脈各 4 例等であった。

バイタルサインについては、起立性低血圧及び徐脈 NOS が認められたが、起立性低血圧については先行試験でも認められた事象であり、徐脈 NOS については処置の必要なく消失した。心電図については、洞性頻脈が発現したがほとんどの症例で特に処置を必要としなかった。

各評価時期におけるDIEPSS[21)] 合計スコア及び投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、投与期間が長くなるほどスコアの減少傾向が認められた。

表　各評価時期における DIEPSS 合計スコア及び投与前からの変化量の推移

評価時期	評価例数	DIEPSS 合計スコア	投与前からの DIEPSS 合計スコア変化量
投与開始前日[a)]	17	3.3 ± 3.85	-
26 週後[b)]	17	2.3 ± 2.14	-1.0 ± 2.0
34 週後	16	2.0 ± 1.75	-1.4 ± 3.0
42 週後	16	1.8 ± 1.61	-1.7 ± 3.1
50 週後	16	1.8 ± 1.47	-1.6 ± 3.4
66 週後	15	1.7 ± 1.54	-1.9 ± 3.5
82 週後	15	1.8 ± 1.47	-1.7 ± 3.9
98 週後	15	1.7 ± 1.72	-1.9 ± 4.4
114 週後	13	1.5 ± 1.45	-2.6 ± 4.2
130 週後	13	1.7 ± 1.32	-2.4 ± 3.8
146 週後	13	1.5 ± 1.39	-2.5 ± 3.6
162 週後	13	1.4 ± 1.33	-2.7 ± 3.5
178 週後	13	1.3 ± 1.32	-2.8 ± 3.4
194 週後	13	1.5 ± 1.27	-2.6 ± 3.6
210 週後	13	1.3 ± 1.25	-2.8 ± 3.6
226 週後	8	1.6 ± 1.41	-4.0 ± 4.0
242 週後	7	1.7 ± 1.50	-3.9 ± 4.3
258 週後	4	2.3 ± 1.89	-5.8 ± 4.3
274 週後	1	1.0	-11.0

平均値 ± 標準偏差

a)　後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201 試験）における投与開始日

b)　後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201 試験）における投与終了時

患者モニタリングシステムの逸脱は 12 件（血液検査スケジュール違反 9 件、モニタリングセンターへの未報告 2 件及びモニタリングセンターへの処方日数誤報告 1 件）で認められた。

以上より申請者は、本剤は長期投与においても有効性が維持され、患者モニタリングシステムはほぼ問題なく稼動し、患者モニタリングシステム実施下で長期投与した場合に忍容性に問題はなかったと考えることを説明した。

2）長期投与試験（2）（5.3.5.2-4: 1203試験＜20[redacted]年[redacted]月～継続中（データカットオフ: 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）＞）

既存の抗精神病薬に反応性不良又は耐容性不良であり、本剤の提供を受けていた患者[24)]（目標症例4例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤の提供終了時の用法・用量により投与を開始し、その後は適宜増減（増量幅は100 mg/日以内、増量は4日間以上間隔をあけて実施）すると設定された。なお、最大用量は900 mg/日[23)]と設定され、1日投与量が200 mg以上の場合には分割投与することと設定された（患者モニタリングシステムの詳細は、「審査の概略、（6）本剤の適正使用について、1）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS＜Clozaril Patient Monitoring Service＞）の妥当性について」の項参照）。

総投与症例4例全例が安全性及び有効性解析対象であり、3例が反応性不良例、1例が耐容性不良例であった。前期第Ⅱ相試験（01試験）開始からの投与日数の中央値（最小値～最大値）は、3924.5日（77日～4642日）であった。

有効性評価項目であるBPRS合計スコアは、各患者において安定して推移し、特に長期投与時に悪化する傾向は認められなかった。

---

24)　国内 01 試験を完了し、治験終了後も治験薬の継続提供を受けていた患者 3 例、01 試験に組み入れられていないが、本剤の治験外提供を受けていた 1 例。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は100.0 %（4/4例）に認められたが、死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は2例（嵌入爪及び強迫行為各1例）に認められ、このうち強迫行為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は1例（強迫行為）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100.0 %（4/4例）に認められ、主な事象は、便秘4例、頻脈NOS及び多汗3例、痔核、流涎過多、血中プロラクチン増加、血中トリグリセリド増加、浮動性めまい、傾眠及び高尿酸血症各2例等であった。

バイタルサインについては、頻脈NOS、発熱、起立性低血圧が認められた。心電図については、心電図QT補正間隔延長、心電図T波逆転及び右脚ブロックが認められ、いずれも因果関係は否定されていない。

患者モニタリングシステムの逸脱は2件（血液検査スケジュール違反2件）で認められた。

以上より申請者は、患者モニタリングシステム運用下で本剤の安全性が確保され、患者モニタリングシステムについては長期間運用可能なモニタリングシステムであると考えることを説明した。

＜審査の概略＞

（１）治療抵抗性統合失調症の定義及び本剤の位置付けについて

機構は、治療抵抗性統合失調症の定義及び本邦での現状について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、抗精神病薬による治療では十分な治療効果が得られない反応性不良の統合失調症及び錐体外路症状等の副作用の発現によって抗精神病薬を必要量使用できない耐容性不良の統合失調症を併せて治療抵抗性統合失調症と考える基準（5.4-2: Juarez-Reyes MG et al, *Psychiatr Serv*, 46: 801-806, 1995、5.4-3: Essock SM et al, *Schizophr Bull*, 22: 15-25, 1996）が示されており、このうち最も厳しいと考えられる基準[25)]（5.4-3: Essock SM et al, *Schizophr Bull*, 22: 15-25, 1996）に該当するのは、本邦で入院中の統合失調症患者の9 %、反応性不良のみを治療抵抗性統合失調症とする基準（5.4-4: Kane J et al, *Arch Gen Psychiatry*, 45: 789-796, 1988）に該当するのは、本邦で入院中の統合失調症患者のうち3 %であると報告されている（5.4-1: 八木剛平ら, *厚生省精神・神経疾患研究委託費　精神分裂病の実態、治療・リハビリテーションに関する研究総括報告書*, 97-104, 1998）ことを説明した。

機構は、治療抵抗性統合失調症における本剤の位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、これまで治療抵抗性統合失調症患者に定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬を投与した場合に十分な有効性は示されておらず（5.4-8: Conley RR et al, *Am J Psychiatry*, 155: 914-920, 1998、5.4-9: Wirshing DA et al, *Am J Psychiatry*, 156: 1374-1379, 1999）、本剤は海外臨床試験（参考 5.3.5.1-1: 16 試験、参考 5.3.5.1-2: Kane J et al, *Arch Gen Psychiatry*, 45: 789-796, 1988: 30 試験）において、治療抵抗性統合失調症に対し有効性が検証されていること、本剤投与により重篤な有害事象である無顆粒球症等を発現する危険性はあるものの、定期的な血液学的検査の実施とその検査結果に基づく投与中止基準及び検査頻度の設定基準等を定めた患者モニタリングシステム（詳細は、「審査の概略、（６）本剤の適正使用について、１）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS ＜Clozaril Patient Monitoring Service＞）の妥当性について」の項参照）を導入することで、無顆粒球症のリスクを管理可能と考えられることを説明した。さらに申請者は、多くの世界的な治療アルゴリズム（5.4-10: Fawcett et al editors, *Text book of treatment algorithms in*

25) 使用した抗精神病薬について、2 系統の化学構造を有する薬剤を 2 種類以上、クロルプロマジン（CPZ）換算で 1000 mg/日以上を 6 週間投与しても症状の改善が認められず持続的に入院をしている症例を治療抵抗性統合失調症患者と定義されている。

psychopharmacology, John Wiley & Sons, 67-85, 1999、5.4-11: Osser DN et al, *Psychiatr Ann*, 29: 252-267, 1999、5.4-12: Miller AL et al, *J Clin Psychiatry*, 60: 649-657, 1999）やガイドライン（5.4-13: The expert consensus guideline series, *Treatment of schizophrenia 1999, J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 11: 3-80, 1999、5.4-14: National Institute for Clinical Excellence, *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia, NICE Technology Appraisal Guidance No. 43,* 2002 Jun）等において、新たな非定型抗精神病薬が登場した後も、本剤は治療抵抗性統合失調症の治療薬として推奨されており、本剤は既存の抗精神病薬に反応性不良又は耐容性不良である治療抵抗性統合失調症に対する最終選択薬として位置付けられると考えられることを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦における治療抵抗性の統合失調症治療において、新たな選択肢を与えるものと考えるが、本剤投与により無顆粒球症等の重篤な有害事象が生じる可能性があることから、本剤を安易に使用することは避けるべきであり、治療抵抗性の統合失調症に関し、患者モニタリングが適正に実施されるよう、具体的かつ明確な基準を添付文書で記載する等、必要な対策を講じることが必要と考える（「（２）治療抵抗性統合失調症（反応性不良及び耐容性不良）の基準について」の項参照）。

（２）治療抵抗性統合失調症（反応性不良及び耐容性不良）の基準について

機構は、治療抵抗性統合失調症のうち、添付文書で設定すべき反応性不良の基準を、国内臨床2試験（5.3.5.2-2: 1201試験及び5.3.5.2-1: 1301試験）で用いた反応性不良の基準と比較しながら説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点における製造販売後に使用予定の反応性不良の基準（案）及び国内臨床2試験で用いた反応性不良の基準は下表のとおりであり、1201試験（5.3.5.2-2）は海外臨床試験（参考5.3.5.1-2: Kane J et al, *Arch Gen Psychiatry*, 45: 789-796, 1988: 30試験）と同様の設定であったこと、1301試験（5.3.5.2-1）では日本臨床精神神経薬理学会内に設置されたクロザピン検討委員会により作成された定義を用いたことを説明し、本剤承認後に使用予定の反応性不良の基準（案）としては、クロザピン検討委員会により1301試験の基準をより実臨床に即したものとするために検討・修正された基準を用いる予定であることを説明した。また申請者は、反応性不良の基準（案）及び1301試験の基準では、抗精神病薬の治療効果の評価期間の設定が異なるが、抗精神病薬による改善は投与開始2週までの投与初期が最大で、それ以降は改善が緩徐であると報告されていることから（Agid O et al, *Arch Gen Psychiatry*, 60: 1228-1235, 2003、Leucht S et al, *Biol Psychiatry*, 57: 1543-1549, 2005）、抗精神病薬の効果を評価するためには、増量期間を含まず、一定用量以上に達した上で、評価期間を「4週間以上」と設定することは妥当と考えられることを説明した。さらに申請者は、抗精神病薬の用量反応関係は、クロルプロマジン（CPZ）換算で166～375 mg/日及び375 mg/日以上では有効性は同等であるとの報告（Bollini P et al, *Psychological Medicine*, 24: 307-316, 1994）や、多くの治療ガイドライン・アルゴリズムにおける定型抗精神病薬の維持用量上限はCPZ換算で600 mg/日とされていること（稲田俊也他, *各種ガイドライン・アルゴリズムから学ぶ統合失調症の薬物療法*, 2006）等を踏まえると、定型抗精神病薬の基準を「CPZ換算600 mg/日以上」と設定することは妥当と考えることを述べ、国内臨床試験のうち後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験）に組み入れられた反応性不良の21/22例及び第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 1301試験）に組み入れられた43例全例で、反応性不良の基準（案）に合致していたことを説明した。

表　本剤承認後の反応性不良の基準（案）及び国内臨床2試験における反応性不良の基準

	反応性不良の基準（案）	1301 試験（5.3.5.2-1）	1201 試験（5.3.5.2-2）
診断基準	DSM-IV-TR又はICD-10により「統合失調症」と診断された患者	DSM-IVにより「統合失調症」と診断された患者	DSM-IV及びICD-10の「統合失調症」診断基準に合致する患者
反応性不良の基準	下記に示した抗精神病薬による治療[a)]のうち、2つ以上に反応がみられなかった[b)]患者。また、服薬コンプライアンスを十分確認すること ・CPZ換算600 mg/日以上の定型抗精神病薬投与を4週間以上[c)] ・RIS 4 mg/日以上を4週間以上 ・PER 24 mg/日以上を4週間以上 ・OLZ 15 mg/日以上を4週間以上 ・QTP400 mg/日以上を4週間以上 ・ARI 20 mg/日以上を4週間以上	下記に示した抗精神病薬による治療のうち、2つ以上に反応がみられなかった[b)]患者 ・RIS 4 mg/日以上を6週間以上 ・PER 24 mg/日以上を6週間以上 ・OLZ 15 mg/日以上を6週間以上 ・QTP400 mg/日以上を6週間以上	以下に示す抗精神病薬の使用に反応しない。 CPZ換算1000 mg/日以上の薬物を少なくとも6週間以上投与する治療を過去5年間に3回以上行っている。使用された薬剤は主剤[d)]として3剤以上で、かつ少なくとも2剤は異なるchemical classに属する。
治療抵抗性持続期間の基準	-	-	過去2年6ヶ月のいかなる時期においても，抗精神病薬に対して十分に反応した時期が存在しない（持続的入院やGAF評点≦30を目安）

GAF: Global Assessment of Functioning
CPZ: クロルプロマジン、RIS:リスペリドン、PER: ペロスピロン、OLZ: オランザピン、QTP: クエチアピン、ARI: アリピプラゾール
a)　非定型抗精神病薬が併用されている場合は、CPZ換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする
b)　治療に反応が見られない: GAF評点が41点以上に相当する状態になったことがないこと
c)　当該事項が含まれる場合は、1年以上の治療歴があること
d)　抗精神病薬を複数使用している場合は、クロルプロマジン換算で最も量の多い（50 %以上）薬剤を主剤とする。3剤以上の薬剤を同時期に使用し，50 %以上の薬剤がない場合は「主剤なし」とし、主剤の数には加えない

機構は、治療抵抗性統合失調症のうち、添付文書で記載すべき耐容性不良の基準を後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験）で用いた耐容性不良の基準と比較しながら説明するよう申請者に求めた。

申請者は、現時点における製造販売後に使用予定の耐容性不良の基準（案）及び1201試験（5.3.5.2-2）で用いた耐容性不良の基準は下表のとおりであり、1201試験（5.3.5.2-2）は、海外臨床試験（参考5.3.5.1-1: Claghorn J et al, *J Clin Psychopharmacol*, 7: 377-384, 1987: 16試験）を参考に設定としたこと、耐容性不良の基準（案）としては、反応性不良の基準と同様にクロザピン検討委員会により作成された基準を用いる予定であること、1201試験（5.3.5.2-2）に組み入れられた耐容性不良8例はいずれも2剤以上の抗精神病薬により中等度以上の錐体外路症状が発現した症例ではあるが、非定型抗精神病薬1剤及び定型抗精神病薬1剤により錐体外路症状の評価が行われたのが7例、定型抗精神病薬1剤及び非定型抗精神病薬2剤の併用投与により評価されたのが1例であったことを説明した。

表　市販後の耐容性不良の基準（案）及び国内外臨床試験における耐容性不良の基準

	耐容性不良の基準（案）	1201 試験（5.3.5.2-2）	16 試験（参考 5.3.5.1-1）
診断基準	DSM-IV-TR 又は ICD-10 により「統合失調症」と診断された患者	DSM-IV 及び ICD-10 の「統合失調症」診断基準に合致する患者	臨床的に統合失調症に分類される患者
治療抵抗性の基準	RIS、PER、OLZ、QTP、ARIの5種類の非定型抗精神病薬のうち、2種類による単剤治療を試みたものの、以下の何れかの理由で十分な増量が不可能であり、十分な治療効果が得られなかった患者 ・中等度以上の遅発性ジスキネジア[a)]、遅発性ジストニア[b)]、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化 ・コントロール不良のパーキンソン症状[c)]、アカシジア[d)]、あるいは急性ジストニア[e)]の出現	精神症状が改善しないにもかかわらず、遅発性ジスキネジア・錐体外路系症状が発現するため、増量をできなかった抗精神病薬が過去に2剤以上ある。	薬原性の遅発性ジスキネジア（四肢の不随意運動を伴うことがある舌、顔面、顎の規則的な不随意運動など）を現在あるいは過去において有す。錐体外路系症状のため、投与量の減量がなされたり、十分量が投与できなかったり、あるいは錐体外路系症状の予防若しくは対症療法が必要となった抗精神病薬が2剤以上ある。

CPZ: クロルプロマジン、RIS: リスペリドン、PER: ペロスピロン、OLZ: オランザピン、QTP: クエチアピン、ARI: アリピプラゾール
a)　DIEPSSの「ジスキネジア」の評点が3点以上の状態
b)　DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状が見られる状態
c)　常用量上限の抗パーキンソン薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「歩行」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「振戦」の4項目のうち、3点以上が1項目、あるいは2点以上が2項目以上存在する状態
d)　常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「アカシジア」が3点以上である状態

e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSSの「ジストニア」の評点が3点に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きいこと

さらに申請者は、海外ガイドライン（5.4-14: National Institute for Clinical Excellence, *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia, NICE Technology Appraisal Guidance No. 43,* 2002 Jun、American Psychiatric Association（APA), *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia Second Edition*, 2002 Feb, http://www.psychiatryonline.com/ pracGuide/pracGuideTopic_6.aspx）では、2種類以上の抗精神病薬（1剤は非定型抗精神病薬）を投与しても十分な改善が得られない場合又は耐容性不良（APAガイドラインのみ）に本剤の投与を考慮することとされていること、また最近公表された大規模臨床試験（Clinical Antipsychotic Trials for Investigations Effectiveness（CATIE Study）: Lieberman JA et al, *N Engl J Med*, 353: 1209-1223, 2005、McEvoy JP et al, *Am J Psychiatry*, 163: 600-610, 2006、the Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study（CUtLASS）: Jones PB et al, *Arch Gen Psychiatry*, 63: 1079-1087, 2006、Lewis SW et al, *Schizophrenia Bulletin*, 32: 715-723, 2006）では、2種類（CATIE studyでは1種類）の抗精神病薬で効果不十分な場合あるいは耐容性不良（CATIE Studyのみ）の場合に本剤が有効であったとことが示されていることを述べ、CPMSを実施している海外（米国、カナダ、英国及びオーストラリア）の添付文書においても、2剤以上の薬剤に対して十分な効果が得られない又は耐容性不良の場合に本剤を投与することが基本となっており、本申請で提示した国内での治療抵抗性基準（案）と大きな差異はないと考えられることを説明した。

機構は、本邦における統合失調症の治療の現状は、非定型抗精神病薬による治療が主流になりつつあるものの、反応性不良の基準を非定型抗精神病薬のみで規定することは、治療全般を包括するものでなく、本剤の適正使用を推進する上でも定型抗精神病薬も含めた基準を設定することが適切と考える。また機構は、耐容性不良の基準（案）については、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験）における基準をより明確化した内容となっており、特に大きな問題はないと考えるが、反応性不良及び耐容性不良の定義については、専門協議での検討を踏まえて最終的に判断したいと考える。

（３）本剤の有効性について

１）国内臨床試験における試験デザインについて

機構は、国内臨床2試験（5.3.5.2-2: 1201試験、5.3.5.2-1: 1301試験）について、対照群を設定せずに非盲検非対照試験として実施した経緯及びそ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、本邦において、本剤の投与対象となる治療抵抗性統合失調症患者の多くは、総合病院や大学病院ではなく単科の精神科病院で治療を受けていると考えられるが、国内臨床試験では、安全性確保策を重点的に検討するため、まずは血液専門医を治験協力者として設置した総合病院や大学病院で、患者モニタリングシステムの運用による本剤の安全性確保策の妥当性を検討したこと（5.3.5.2-2: 1201試験）を説明した。また申請者は、単科の精神科病院においては、総合病院との連携が可能な環境下で患者モニタリングシステムの運用による本剤の安全性確保策の妥当性について更なる検討を実施することとしたが（5.3.5.2-1: 1301試験）、単科の精神科病院と総合病院との連携が整備された施設は少数しかなく、組み入れ可能な患者数には限界があると考えられたことから、国内臨床2試験（5.3.5.2-2: 1201試験及び5.3.5.2-1: 1301試験）ではいずれの試験においても非盲検非対照で実施したことを説明した。

機構は、本剤投与による重篤な有害事象として無顆粒球症等の発現が認められることを勘案すると、安

全性の確保の観点から本邦の医療環境下で、患者モニタリングシステムが適切に運用できるかを検討する必要があったことは理解するものの、国内臨床2試験（5.3.5.2-2: 1201試験、5.3.5.2-1: 1301試験）が非盲検非対照試験として実施されたため、これらの試験結果から有効性は示唆されるものの、明確に結論付けることは困難であると考える。その上で機構は、本剤については、海外において治療抵抗性統合失調症に対する最終選択薬としてガイドライン等で広く認識されており、国内臨床試験においても有効性を示唆する結果は得られていることから、本剤は本邦においても、治療抵抗性統合失調症の最終選択薬として適正に使用されることを前提とすれば、本剤を承認する上で、特に大きな問題はないと考える。

２）本剤の反応性不良及び耐容性不良の統合失調症に対する有効性について

機構は、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）における反応性不良[26)]の統合失調症に対する有効性について比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、1201試験では反応性不良及び耐容性不良の治療抵抗性統合失調症患者が組み入れられたが、1301試験においては反応性不良の治療抵抗性統合失調症患者のみを対象としたことを説明した上で、両試験におけるBPRS合計スコアの投与前又はベースラインからの変化量の推移は下表のとおりであり、1301試験における投与8週後以降及び最終評価時（本剤投与24週後又中止時（1301試験）、本剤投与26週後又は中止時（1201試験））におけるBPRS合計スコア変化量は、1201試験（5.3.5.2-2）の反応性不良例と比較して大きかったが、この要因として、両試験における「反応性不良」の基準設定に相違があり「（２）治療抵抗性統合失調症（反応性不良及び耐容性不良）の基準について」の項参照）、1301試験（5.3.5.2-1）では、治療抵抗性の持続期間を設定しておらず、GAF（Grobal Assesment of Functioning）評点の基準が41点以上に相当する状態になったことがないと規定されていたのに対し、1201試験（5.3.5.2-2）では、治療抵抗性の持続期間が過去2年6ヶ月以上で、持続的入院やGAF評点30点以下を目安とすると規定していたため、1301試験（5.3.5.2-1）の対象集団では、本剤への反応性が良好であった可能性があること、その他の患者背景（性別、年齢、体重、罹病期間、病態像、投与前のBPRS合計スコア、入院期間）については、試験間で差異は認められなかったことを説明した。

表　BPRS合計スコアの投与前又はベースラインからの変化量の推移（5.3.5.2-1: 1301試験、5.3.5.2-2: 1201試験）

	1301 試験	1201 試験	
	反応性不良	反応性不良	耐容性不良
投与前又はベースライン[a)]	64.4 ± 10.9 (43)	62.6 ± 8.7 (22)	61.0 ± 7.6 (8)
1 週後	-	-0.3 ± 7.2 (22)	-8.1 ± 10.8 (8)
2 週後	-	-3.4 ± 7.7 (22)	-12.4 ± 10.6 (8)
4 週後	-6.7 ± 11.1 (43)	-7.0 ± 9.5 (21)	-15.1 ± 9.0 (8)
8 週後	-11.4 ± 12.2 (40)	-8.3 ± 10.1 (19)	-19.0 ± 6.5 (8)
12 週後	-14.0 ± 11.3 (38)	-11.2 ± 9.6 (16)	-18.8 ± 7.9 (8)
26 週後[b)]	-21.2 ± 11.1 (34)	-11.9 ± 8.6 (15)	-24.7 ± 8.3 (7)
最終評価時[c)]	-17.2 ± 13.8 (43)	-10.6 ± 9.4 (22)	-24.0 ± 8.0 (8)
群内比較[d)]	p<0.001	p<0.001	p<0.001

平均値 ± 標準偏差、（　　）は評価例数

a）1301 試験: ベースライン（前治療薬である抗精神病薬投与中で wash out 開始前）での合計スコア
　1201 試験: 投与前の合計スコア

b）1301試験は投与24週後のデータを表示

c）1301試験：投与24週後又は中止時、1201試験：投与26週後又は中止時

d）投与前又はベースラインと最終評価時の前後比較：paired t 検定

26) 「（２）治療抵抗性統合失調症（反応性不良及び耐容性不良）の基準について」の項中、「表　本剤承認後の反応性不良の基準（案）及び国内臨床 2 試験における反応性不良の基準」を参照。

また申請者は、DSM-IV病型分類別の患者の割合は、1301試験（5.3.5.2-1: 反応性不良例）では解体型25.6 %（11/43例）及び妄想型60.5 %（26/43例）、1201試験（5.3.5.2-2）の反応性不良例では解体型40.9 %（9/22例）及び妄想型36.4 %（8/22例）であり、病型の組み入れ症例数の割合に差異が認められたが、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）の最終評価時（本剤投与24週後又は中止時（1301試験）、本剤投与26週後又は中止時（1201試験））における妄想型及び解体型別のBPRS合計スコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は、1301試験でそれぞれ-20.8 ± 11.6及び-14.6 ± 15.4、1201試験でそれぞれ-10.5 ± 11.4及び-13.1 ± 8.5であり、病型による有効性には一定の傾向が認められておらず、病型分類の割合の差異が反応性不良例での有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることを説明した。

機構は、反応性不良の統合失調症に対する本剤の有効性について、他の抗精神病薬と比較し説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外臨床試験（参考5.3.5.1-2: 30試験）おいて、反応性不良[27)]の統合失調症に対する本剤（100～900 mg/日）とクロルプロマジン（200～1800 mg/日）及びベンズトロピン6 mg/日併用（CPZ/BZP群）の有効性を検討した結果、BPRS合計スコアの投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、いずれの時点においても本剤群での変化量はCPZ/BZP群と比較して有意に大きかったことを説明した。

表　BPRS 合計スコアの投与前からの変化量（平均値）の推移

	評価例数	投与前 BPRS 合計スコア	BPRS 合計スコアの変化量					
			1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	5 週後	6 週後
本剤群	126	61.05	-5.20*	-7.88*	-11.54*	-13.2*	-14.24*	-15.95*
CPZ/BZP 群	139	60.92	-0.37	-2.67	-4.49	-5.39	-5.16	-5.25

*: 投与前の BPRS 合計スコア、治療群、施設及び治療群と施設の交互作用を因子とした ANCOVA、p<0.001

また申請者は、治療抵抗性（反応性不良及び耐容性不良）[28)]の統合失調症に対する本剤200～900 mg/日及びリスペリドン（RIS）2～15 mg/日の有効性を検討した報告（5.4-32: Azorin JM et al, *Am J Psychiatry*, 158: 1305-1313, 2001）において、主要評価項目であるBPRS合計スコアの最終評価時（投与12週後又は中止時）における投与前からの変化量は本剤群で-23.2 ± 13.2、RIS群で-17.7 ± 13.6であり、本剤群で有意に大きかったことを説明した（p=0.006、治療群を因子、投与前のBPRS合計スコアを共変量としたANCOVA）。

機構は、耐容性不良の統合失調症に対する本剤の有効性について、他の抗精神病薬と比較し、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験では、耐容性不良[29)]の患者は1201試験（5.3.5.2-2）における8例のみであったが、最終投与時（投与26週後又は中止時）のBPRS合計スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標

27) 以下の基準を満たす患者。
- 現在の精神病エピソードが 2.5 年以上持続している。
- 過去 5 年間に少なくとも 3 回（3 種類）のクロルプロマジン換算 1000 mg/日以上かつ 6 週間以上の抗精神病薬による治療を受けたことがあるが、反応しなかった患者。なお使用した抗精神病薬のうち少なくとも 2 剤は異なる chemical class に属し、少なくとも 2 回の治療は過去 2.5 年以内に行われている。

28) 以下の3条件を満たす患者。
- 6ヶ月間以上継続して抗精神病薬を投与しても十分な症状の改善が認められない。
- ハロペリドール換算で1日20 mg以上（有害事象により増量することができない患者の場合はこれ以下）の薬物を6週間以上投与する治療を行ったが効果が認められない。
- 過去2年間に2剤の異なるchemical classの抗精神病薬による治療、又は過去5年間に3剤の抗精神病薬による治療を行ったが、状態が良好な時期がない。

29) 「（2）治療抵抗性統合失調症（反応性不良及び耐容性不良）の基準について」の項中、「表　市販後の耐容性不良の基準（案）及び国内外臨床試験における耐容性不良の基準」を参照。

準偏差）は24.0±8.0であり、有意な改善が認められたこと（p<0.001、paired t検定）、また耐容性不良[30)]の統合失調症に対する本剤150～900 mg/日とクロルプロマジン（CPZ）300～1800 mg/日の有効性を検討した海外無作為化二重盲検並行群間比較試験（参考5.3.5.1-1: 16試験）において、各評価時点におけるBPRS合計スコアのベースラインからの変化量の推移は下表のとおりであり、いずれの時点においても本剤群での変化量はCPZ群と比較して大きかったことを説明した。

表　耐容性不良の治療抵抗性統合失調症患者における BPRS 合計スコアのベースラインからの変化量の推移

投与群	ベースライン	BPRS 合計スコアの変化量								
		1 週	2 週	3 週	4 週	5 週	6 週	7 週	8 週	最終評価時[a)]
本剤群	58.05 （62）	-10.76 (53)	-18.70* (49)	-23.62*** (41)	-24.51** (41)	-31.47 (25)	-31.53* (23)	-34.63 (18)	-36.82 (17)	-22.53*** (62)
CPZ 群	54.94 （63）	-8.32 (59)	-14.67 (52)	-16.02 (37)	-19.56 (37)	-27.58 (18)	-26.69 (14)	-26.11 (15)	-29.18 (11)	-14.64 (63)

ベースライン時の BPRS 合計スコア、治療群、治験責任医師及び治療群と治験責任医師の交互作用を因子とした ANCOVA
* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001、（　　）内は評価例数を表示
a) 投与 8 週後又は中止時

なお申請者は、治療抵抗性（反応性不良及び耐容性不良）の統合失調症において、本剤とオランザピン（OLZ）（5.4-33: Tollefson GD et al, *Biological Psychiatry*, 49: 52-63, 2001, Bitter I et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28: 173-180, 2004）又は本剤とRIS（Bondolfi G et al, *Am J Psychiatry*, 155: 499-504, 1998）の有効性が同程度であったとする報告があるが、最近公表された大規模臨床試験の結果（Clinical Antipsychotic Trials for Investigations Effectiveness（CATIE Study）: Lieberman JA et al, *N Engl J Med*, 353: 1209-1223, 2005、McEvoy JP et al, *Am J Psychiatry*, 163: 600-610, 2006、the Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study（CUtLASS）: Jones PB et al, *Arch Gen Psychiatry*, 63: 1079-1087, 2006、Lewis SW et al, *Schizophrenia Bulletin*, 32: 715-723, 2006）でも、治療抵抗性統合失調症患者における本剤の有効性は他の非定型抗精神病薬よりも優れていることが報告されていることを併せて説明した（なお、治療抵抗性の基準の適切性については、「（２）治療抵抗性統合失調症（反応性不良及び耐容性不良）の基準について」の項参照）。

機構は、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）は非盲検非対照試験であるものの、海外臨床試験（参考5.3.5.1-2: 30試験）及び公表文献等の報告を踏まえると、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）における本剤の反応性不良の統合失調症に対する有効性は示唆されているものと考える。また機構は、耐容性不良の統合失調症に対する本剤の有効性については、1201試験（5.3.5.2-2）において少数例の検討ではあるものの、海外16試験（参考5.3.5.1-1）の結果と矛盾するものではなく、耐容性不良の統合失調症に対する本剤の有効性について特に否定するものではないと考える。

（４）本剤の安全性について

１）無顆粒球症、白血球減少症及び好中球減少症について

機構は、本剤による無顆粒球症、白血球減少症及び好中球減少症の発現時期及び発現頻度について説明

30) 以下の基準を満たす患者。
薬原性の遅発性ジスキネジア（四肢の不随意運動を伴うことがある、舌、顔面、顎の不規則な不随意運動など）を現在あるいは過去において有する患者。
錐体外路系症状のため、投与量を減量した、または十分量が投与できなかった、あるいは錐体外路症状の予防又は対症療法が必要となった抗精神病薬が 2 剤以上ある患者。

するよう申請者に求めた。

申請者は、海外（米国、カナダ、英国及びオーストラリア）の市販後データに基づく推定発症率は、1990年1月5日～2003年6月30日の期間では、無顆粒球症で2.31件/1000人年、好中球減少症で6.54件/1000人年、白血球数減少で4.93件/1000人年、また2004年1月1日～2007年5月31日の期間では、それぞれ0.70件/1000人年、0.24件/1000人年及び2.19件/1000人年であった[31)]ことを説明した。また申請者は、海外各国（米国、英国及びオーストラリア）の市販後データによる投与期間別の白血球数減少又は好中球数減少の発症率は下表のとおりであり、いずれの国においても本剤による無顆粒球症、白血球減少症及び好中球減少症の発現リスクは投与開始初期に高いと考えられることを説明した。

表　米国における投与期間別の白血球（WBC）数減少又は好中球（ANC）数減少の発症率（1990年2月5日～2001年9月1日）

基準	WBC≦3000/mm^3			WBC<2000/mm^3			WBC≦1000/mm^{3}又は ANC≦500/mm^3		
期間	0-18 週	18-52 週	>52 週	0-18 週	18-52 週	>52 週	0-18 週	18-52 週	>52 週
発現例数/1000 人年	34.82	13.30	8.26	7.88	0.97	0.44	7.76	0.83	0.37
発現例数	1815	1020	2257	412	75	122	406	64	103
投与された患者数	178104	134025	104246	178104	134781	105309	178104	134806	105316
患者数/年	52124	76699	273380	52296	77305	279290	52301	77312	279348

表　英国における投与期間別の白血球（WBC）数減少又は好中球（ANC）数減少の発症率（1990年1月5日～2002年4月1日）

基準	WBC≦3000/mm^{3}又は ANC<2000/mm^3			WBC<2000/mm^{3}又は ANC<1000/mm^3			WBC≦1000/mm^{3}又は ANC<500/mm^3		
期間	0-18 週	19-52 週	>52 週	0-18 週	19-52 週	>52 週	0-18 週	19-52 週	>52 週
発現例数/1000 人年	87.61	22.96	7.42	32.19	4.04	1.96	21.37	1.44	0.70
発現例数	664	256	421	244	45	111	162	16	40
患者数/年	7579.46	11147.43	56757.91	7579.46	11147.43	56757.91	7579.46	11147.43	56757.91

表　オーストラリアにおける投与期間別の白血球（WBC）数減少又は好中球（ANC）数減少の発症率（1992年12月29日～2003年4月28日）

基準	WBC≦3000/mm^3			WBC<2000/mm^3			WBC≦1000/mm^{3}又は ANC≦500/mm^3		
期間	0-18 週	18-52 週	>52 週	0-18 週	18-52 週	>52 週	0-18 週	18-52 週	>52 週
発現例数/1000 人年	52.54	11.85	6.13	12.72	1.58	0.70	8.27	2.17	0.52
発現例数	165	60	165	40	8	19	26	11	14
投与された患者数	9646	8462	7159	9646	8481	7177	9646	8484	7177
患者数/年	3140	5064	26907	3145	5076	27052	3145	5076	27061

さらに申請者は、国内臨床4試験（5.3.5.2-1: 1301試験、5.3.5.2-2: 1201試験、5.3.5.2-3: 1202試験及び5.3.5.2-4: 1203試験）における血球減少関連の有害事象（無顆粒球症、好中球減少症、白血球減少症NOS）は12例14件に認められたが、死亡例は認められておらず、発現時期の中央値（最小値～最大値）は98日（16日～1493日）であり、そのうち無顆粒球症（2例）の発現時期はそれぞれ91及び57日と、海外各国の市販後データと大きな差異は認められず、本剤による無顆粒球症は投与後18週以内に発現することが多いと報告されていること（5.4-48: Cho HS et al, *Schizophr Res*, 36: 274-275, 1999、5.4-49: Copolov DL et al, *Med J Aust*, 168: 495-497, 1998、5.4-50: Galderisi S et al, *Eur Psychiatry*, 13: 52, 1998、5.4-51: Krupp P et al, *Br J Psychiatry*, 160 Suppl 17: 38-40, 1992、5.4-52: Munro J et al, *Br J Psychiatry*, 175: 576-580, 1999）を説明した。

機構は、本剤による無顆粒球症の経過について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤による無顆粒球症について、好中球が減少し始めると、通常は2～5日で急激に無顆粒球

31) 1990 年 1 月 5 日～2003 年 6 月 30 日までの発現率と 2004 年 1 月 1 日～2007 年 5 月 31 日までの発現率の差異は、後期での集計は本薬の後発品上市後以降であり、総投与患者数に後発品の販売数が含まれており算出方法が異なること、1998 年以降には無顆粒球症の発現時期に関する公表論文が公表されたことにより、本剤による無顆粒球症の特徴が医療従事者に認識されたことなどによるものと考えられている。

症に陥ると報告されており（Gerson SL et al, *Drug Safety*, 7 (Suppl. 1): 17-25, 1992）、回復については、通常、本剤の投与中止後1～3週間で回復すると報告されていること（Gaszner P et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 603-607, 2002、Chengappa KNR et al, *Psychopharmacol Bull*, 32: 111-121, 1996、Lamberti JS et al, *J Clin Psychiatry*, 56: 256-259, 1995、Wickramanayake PD et al, *Eur J Med Res*, 1: 153-156, 1995、Chengappa KNR et al, *Psychopharmacol Bull*, 31: 556, 1995、Hummer M et al, *J Clin Psychiatry*, 55: 429-432, 1994、Gullion G et al, *J Clin Psychiatry*, 55: 401-405, 1994、Gerson SL et al, *J Clin Psychiatry*, 55: 139-142, 1994、Oren R et al, *Br J Psychiatry*, 162: 686-687, 1993、Nielsen H et al, *J Intern Med*, 234: 529-531, 1993、Miller PR et al, *N Z Med J*, 110: 125-127, 1997）を説明した。また申請者は、他の薬剤性無顆粒球症の報告から（檀和夫, *成人病と生活習慣病*, 36: 1492-1496, 2006、猪口孝一, *臨床精神医学*, 36: 137-141, 2007、別所正美, *治療*, 89: 3231-3234, 2007、臼杵憲祐ら, *クリニカ*, 30: 330-339, 2003、野村武夫, *日本臨床*, 65: 460-464, 2007）、他の薬剤性無顆粒球症でも同様の経過をたどることが報告されており、本剤による無顆粒球症における投与中止後の経過は、特異的なものではないと考えることを説明した。

機構は、本剤による無顆粒球症、白血球減少症及び好中球減少症の危険因子並びに民族差について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与後の無顆粒球症は、加齢に伴い発現リスクが高まり（リスク比1.06）、男性より女性のリスクが高い（リスク比2.23）と報告されているが（Alvir JMJ et al, *N Engl J Med*, 329: 162-167, 1993）、投与量と発現頻度の間には正の相関はないと報告されていること（Alvir JMJ et al, *N Engl J Med*, 329: 162-167, 1993、J Munro et al, *Br J Psychiatry*, 175: 576-580, 1999）を説明した。また申請者は、海外臨床3試験（参考5.3.5.1-1: 16試験、参考5.3.5.1-2: 30試験、参考5.3.5.4-1: ABA451試験）における併合解析の結果、血球減少関連の有害事象（白血球減少症NOS及び白血球数減少）の発現頻度は白人で4.1 %（20/486例）、黒人で8.1 %（9/111例）、アジア人で0 %（0/5例）、その他で2.6 %（2/77例）であったが、アジア人での検討は少数例であり、民族差については明確になっていないこと、米国市販後データ（CPMSデータ: 1990年2月5日～2001年9月1日）において「白血球数が3000/mm^{3}以下」となった患者の割合は、アジア人で2.70 %（59/2185例）、白人で2.90 %（3495/120486例）で、英国市販後データ（CPMSデータ: 1990年1月5日～2002年4月1日）において「白血球数が3000/mm^{3}以下又は好中球数が2000/mm^{3}未満」となった患者の割合は、東アジア人（中国人、日本人等）で1.74 %（2/115例）、白人で4.53 %（1108例/24444例）であり、米国及び英国の市販後データからは白血球数減少又は好中球数減少の発症率はアジア人で低かったが、英国及びアイルランドのCPMS（1990年1月～1997年4月）に登録された12760例の患者を対象に血球減少関連の有害事象を検討した報告（J Munro et al, *Br J Psychiatry*, 175: 576-580, 1999）においては、好中球減少症の発現リスクは欧米人とアジア人で統計学的な有意差は認められなかったこと、無顆粒球症の発現リスクは欧米人と比較してアジア人で2.4倍高かった（ハザード比とその95 %信頼区間：2.388［1.098, 5.194］）と報告されていること等を踏まえると、白血球減少症及び好中球減少症の発現頻度における民族差については明確となっていないと考えることを説明した。

機構は、本剤による無顆粒球症の発現頻度について、類薬である他の向精神薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、各種非定型抗精神病薬の国内臨床試験における白血球数減少及び好中球数減少の発現頻度は、本剤で15.6 %（12/77例）及び3.9 %（3/77例）、クエチアピンで1.2 %（7/576例）及び0.9 %（5/553例）、オランザピンでは1.2 %（6/483例）及び0.8 %（4/472例）、リスペリドンでは0.0 %（0/723例）及び0.14 %

（1/723例）であり（セロクエル®医薬品インタビューフォーム, 2000年12月、ジプレキサ®医薬品インタビューフォーム, 2005年7月及びリスパダール®医薬品インタビューフォーム, 2007年7月）、本剤投与後の白血球数減少及び好中球数減少の発現率は類薬であるクエチアピン、オランザピン及びリスペリドンよりも高いこと、無顆粒球症については、本剤2.6 %（2/77例）であったのに対し、クエチアピンでは頻度不明との記載があるが、オランザピン及びリスペリドンでは記載されていないことを説明した。また申請者は、1993年から2000年に精神薬理学的治療を受けた122562例を対象にした調査における各薬剤での無顆粒球症の発現頻度は、本剤で0.16 %（25/15414例）、カルバマゼピンで0.11 %（15/13525例）、ペラジン（国内販売中止）で0.07 %（8/9391例）、オランザピンで0.05 %（5/9231例）の順に高かったことが報告されていること（Harpreet S, *Drug of Today*, 41: 517-526, 2005）を説明した。

機構は、本剤と他の抗精神病薬等を併用した際の白血球減少及び好中球減少の危険性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外の市販後データ（1990年1月1日～2008年2月29日）において、本剤と他の抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬及びベンゾジアゼピン（BZD）系薬剤を併用した際の白血球減少又は好中球減少の発現頻度は下表のとおりであり、本剤単独投与及び抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬又はBZD系薬剤を併用投与した際で白血球減少及び好中球減少の発現頻度には大きな差異は認められていないこと、本剤と抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬又はBZD系薬剤の併用投与による無顆粒球症の発現リスクへの影響は明確にはなっていないとの報告（Peacock L et al, *J Clin Psychiatry*, 55: 44-49, 1994）があるが、抗てんかん薬又はBZDの併用で白血球減少等が発現したとの症例報告がある（Gerson SL et al, *Lancet*, 338: 262-263, 1991、Madeb R et al, *Eur Psychiatry*, 17: 238-239, 2002、Pantelis C et al, *Aust N Z J Psychiatry*, 35: 544-545, 2001）ことから、本剤と抗うつ薬、抗てんかん薬及びBZD系薬剤と併用投与する際には注意する必要があると考えることを説明した。

表　本剤単独投与及び他剤併用による白血球減少又は好中球減少の発現頻度（海外市販後データ、1990年1月1日～2008年2月29日）

併用薬剤	なし[a)]	抗精神病薬	抗うつ薬	抗てんかん薬	BZD 系薬剤
投与例数	43381	5667	2975	2386	2195
白血球減少	1723（3.97）	267（4.71）	94（3.16）	92（3.86）	90（4.10）
好中球減少	2458（5.67）	145（2.56）	69（2.32）	151（6.33）	67（3.05）
好中球減少及び白血球減少	500（1.15）	82（1.45）	28（0.94）	43（1.80）	22（1.00）
白血球減少及び好中球減少発現なし	38700（89.21）	5173（91.28）	2784（93.58）	2100（88.01）	2016（91.85）

発現例数（%）

a）本剤単剤又は抗精神病薬、抗うつ薬、抗てんかん薬、BZD以外の薬剤と併用されている症例

機構は、本剤の患者モニタリングシステムにおける投与中止基準（白血球数3000/mm^{3}未満又は好中球数1500/mm^{3}未満、「（６）本剤の適正使用について、１）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS＜Clozaril Patient Monitoring Service＞）の妥当性について」の項参照）に合致した場合の対処法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与中止後も白血球数4000/mm^{3}以上かつ好中球数2000/mm^{3}以上に回復するまで、血液検査を毎日実施し、少なくとも中止後4週間は血液検査を週1回以上行う必要があり、当該事項は患者モニタリングシステムでも規定されていることを説明し、好中球数500/mm^{3}未満でかつ38℃以上の発熱が認められた場合は、血液内科医主導で治療を行う必要があると考えられ、患者搬送の準備等を踏まえると投与中止基準に合致した場合、まずは速やかに血液内科医に連絡を取る必要があると考えることを説明し、上記の内容については、申請者が本剤の無顆粒球症の対策として作成した「顆粒球減少症／無顆粒球症対処

マニュアル」においても規定していることを説明した。また申請者は、白血球減少により本剤の投与を中止し、回復後に本剤を再投与した場合、短期間で血液障害が再発したことが報告されていること（Honigfeld G et al, *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 3: 3-7, 1998、Dunk LR et al, *Br J Psychiatry*, 188: 255-263, 2006）から、血球減少により本剤の投与を中止した症例では、本剤を再投与しないよう注意喚起する必要があると考えることを説明した。さらに申請者は、血球減少による本剤投与の中止後の他の抗精神病薬の投与について、国内臨床試験（5.3.5.2-1: 1301試験）では、本剤投与により無顆粒球症を発現した1例で、無顆粒球症の回復後にオランザピンを投与したとき、白血球減少症及び好中球減少症の発現が認められたこと、また公表文献による症例報告（Flynn SW et al, *J Clin Psychopharmacol*, 17: 494-495, 1997、Thangadurai P et al, *Am J Psychiatry*, 163: 1298, 2006、Sayin A et al, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30: 958-959, 2006、Hong X et al, *Am J Psychiarty*, 158: 1736-1737, 2001、Schuld A et al, *Acta Psychiatr Scand*, 102: 153-155, 2000、Benedetti F et al, *Lancet*, 354: 567, 1999、Konakanchi R et al, *J Clin Psychopharmacol*, 20: 703-704, 2000、Teter CJ et al, *J Clin Psychiatry*, 61: 872-873, 2000、Oyewumi LK et al, *J Clin Psychopharmacol*, 20: 279-281, 2000、Swartz JR et al, *J Clin Psychiatry*, 60: 119-121, 1999、Lokshin P et al, *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 13: 583-584, 1998）においても、本剤による無顆粒球症を発現した後にオランザピンが投与された症例で、血球減少が再度発現したことが報告されているが、単剤で血球減少の発現率が高いと考えられたカルバマゼピンやクエチアピンでの報告は認められなかったことを説明した。

機構は、本剤による無顆粒球症、白血球減少症及び好中球減少症が発現した際の重篤性を考慮すると、本剤使用に際しては、患者モニタリングシステムの適切な運用が必要不可欠であり、特に投与開始から18週間程度は慎重に観察する必要があると考える。また機構は、血球減少による本剤の投与中止後に他の抗精神病薬を投与した際には、血球減少が再発するという複数の症例報告が存在することから、血球減少による本剤中止後の他の抗精神病薬、特にオランザピンの投与については十分な注意喚起が必要と考える。さらに機構は、これら血球減少の発現リスクに関する民族的差異については明確になっていないものの、日本人（アジア人）において高い可能性があることなどを踏まえると、本剤による血球減少等の発現状況については製造販売後においても引き続き慎重に検討していく必要があると考える（なお、本邦での患者モニタリングシステムの妥当性については、「（６）本剤の適正使用について、１）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS ＜Clozaril Patient Monitoring Service＞）の妥当性について」の項、本剤と他の抗精神病薬の併用については、「（５）用法・用量について」の項を参照）。

２）本剤による心筋炎及び心筋症について

機構は、本剤による心筋炎の発現頻度、発現時期及び危険因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床4試験（5.3.5.2-1: 1301試験、5.3.5.2-2: 1201試験、5.3.5.2-3: 1202試験及び5.3.5.2-4: 1203試験）では心筋炎は認められなかったが、1201試験（5.3.5.2-2）においては、本剤投与189日目に心膜炎NOS及び心膜疾患NOSが1例で認められたこと、海外（米国、カナダ、英国及びオーストラリア）の1990年1月5日～2003年6月30日までの市販後データに基づく心筋炎の推定発症率は、0.38件/1000人年であり、2004年1月1日～2007年5月31日の市販後データに基づく心筋炎の推定発症率は、0.51件/1000人年であったことを説明した。また申請者は、本剤による心筋炎の発現時期について、海外各国（米国、カナダ、英国及びオーストラリア）における市販後調査（カットオフ日、米国: 1990年2月5日～2001年8月、カナダ: 1991年3月20日～2001年4月、英国: 1990年1月5日～2001年8月、オーストラリア: 1992年12月29日～1999年3月）では、本剤が投与された82/253201例に心筋炎が発現し、その発現時期は本剤投与開始後1ヶ月以内が

62.2 %（51/82例）、1ヶ月以降が30.5 %（25/82例）、発現時期不明が7.3 %（6/82例）であったこと、本剤投与後に心筋炎を発現した15例に関する報告（Kilian JG et al, *Lancet*, 354: 1841-1845, 1999）では、心筋炎の発現時期は投与開始3～21日後であったことを説明した。さらに申請者は、本剤投与により心筋炎を発現した症例のうち、男性の割合が72.2～77.6 %と高く（Hägg S et al, *J Clin Psychopharmacol*, 21: 382-388, 2001、Haas SJ et al, *Drug Safety*, 30: 47-57, 2007）、市販後に本剤を投与された患者における男性の割合（米国: 57.0 %及び英国: 67.5 %）よりも高かったことから、心筋炎は男性患者で発現リスクが高い傾向が認められたが、その他の因子（年齢、発現時期、投与量）との関係は見出せなかったことを説明した。

機構は、本剤による心筋症の発現頻度、発現時期及び危険因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床4試験（5.3.5.2-1: 1301試験、5.3.5.2-2: 1201試験、5.3.5.2-3: 1202試験及び5.3.5.2-4: 1203試験）において心筋症は認められなかったことを説明し、心筋症の推定発症率は、海外（米国、カナダ、英国及びオーストラリア）の1990年1月5日～2003年6月30日までの市販後データに基づくと0.36件/1000人年、2004年1月1日～2007年5月31日の市販後データに基づくと0.39件/1000人年であったことを説明した。また申請者は、本剤投与後に心筋症を発現した41例では、発現時期の中央値（最小値～最大値）は9ヶ月（2週～7年）であったこと、発現した症例のうち男性の割合は78.0 %（32/41例）で女性より4倍多く発現していたと報告されていること（La Grenade L et al, *N Engl J Med*, 345: 224-225, 2001）を説明した。

機構は、本剤投与時の心筋炎及び心筋症の発現頻度は低いものの、各々の初期徴候で、心筋炎は感冒症状や消化器症状が先行する場合が多いと考えられ（日本循環器学会, *急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン, Circ J*, 68: 1231-1263, 2004）、心筋症では、無症状の場合もあるが、呼吸困難、胸痛、動悸や失神などの訴えがある場合が多いと考えられること（日本循環器学会, *肥大型心筋症の診療に関するガイドライン*, 1-52, 2007）、いずれも非特異的な症状で、発現早期より的確に診断することは困難であり、心筋炎及び心筋症の重篤性も勘案すると、本剤の使用に際しては、心筋炎及び心筋症に関する十分な知識を有する医師との連携も考慮する必要があると考える（「（６）本剤の適正使用について、２）本剤の流通管理について」の項参照）。なお、心筋炎及び心筋症の発現状況については、製造販売後にもさらに確認することが必要と考える。

３）本剤による耐糖能異常について

機構は、本剤による耐糖能異常の発現頻度について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床4試験（5.3.5.2-1: 1301試験、5.3.5.2-2: 1201試験、5.3.5.2-3: 1202試験及び5.3.5.2-4: 1203試験）では、耐糖能関連の有害事象として耐糖能障害2/77例、高血糖1/77例、血中ブドウ糖増加5/77例、尿中ブドウ糖陽性1/77例が認められたが、いずれも重篤なものではなく、投与量の増加や投与期間の延長に伴って発現率が上昇することはなかったことを説明し、高血糖の推定発症率は、海外（米国、カナダ、英国及びオーストラリア）の1990年1月5日～2003年6月30日までの市販後データに基づくと4.47件/1000人年、2004年1月1日～2007年5月31日までの市販後データに基づくと1.61件/1000人年であったこと、また海外市販後データ（1990年1月1日～2008年2月29日）に基づく糖尿病性昏睡の推定発症率は、0.21件/1000人年であったことを説明した。

機構は、本剤の耐糖能異常のリスクを他の抗精神病薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、抗精神病薬（本剤、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、ジプラシドン及び多剤併用のいずれか）で治療され、かつ糖尿病を合併していない患者における空腹時血糖値を検討した報告（Sernyak MJ et al, *J Clin Psychiatry*, 66: 1463-1467, 2005）において、本剤が投与されていた患者では高血糖

（空腹時血糖で100 mg/dL以上）の症例が他の薬剤群と比較して有意に多かったこと（p=0.001、χ^2検定）を説明した。また申請者は、定型抗精神病薬と比較した非定型抗精神病薬による糖尿病の発現リスクに関する報告は下表のとおりであり、本剤による高血糖及び糖尿病の発現リスクは、他の非定型抗精神病薬より高い傾向が認められたことを説明した。

表　本剤及び他抗精神病薬による糖尿病の発現リスクの比較

	Citromeらの報告[a)]		Leslieらの報告[b)]		Gianfrancescoらの報告[c)]	
	オッズ比	95%信頼区間	ハザード比	95%信頼区間	オッズ比	95%信頼区間
本剤	2.06	[1.07, 3.99]	1.57	[1.31, 1.89]	1.27	[1.02, 1.58]
オランザピン	1.57	[0.87, 2.82]	1.15	[1.07, 1.24]	1.00	[0.89, 1.12]
クエチアピン	3.09	[1.59, 6.03]	1.20	[0.99, 1.44]	0.89	[0.77, 1.03]
リスペリドン	1.50	[0.81, 2.79]	1.01	[0.93, 1.10]	0.92	[0.82, 1.03]
ジプラシドン	-	-	-	-	0.67	[0.44, 1.04]
定型抗精神病薬	1	-	1	-	0.89	[0.79, 1.00]

a)　Citrome L et al, *Psychiatric Services*, 55: 1006-1013, 2004
b)　Leslie DL et al, *Am J Psychiatry*, 161: 1709-1711, 2004
c)　Gianfrancesco F et al, *Am J Health-Syst pharm*, 63: 431-441, 2006
オッズ比とその 95 %信頼区間はロジスティック回帰モデル（c は無治療群に対するオッズ比）、ハザード比とその 95 %信頼区間は Cox 比例ハザードモデルにより算出

機構は、本剤による耐糖能障害の発現時期について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外市販後データ（1990年1月1日～2008年2月29日）による耐糖能異常関連の有害事象は、半数以上は発現時期が不明であったが、発現時期が特定できた有害事象の発現時期は下表のとおりであり、高血糖は比較的投与初期に発現する傾向が認められたが、その他の耐糖能異常関連の有害事象の発現時期には一定の傾向は認められなかったことを説明した。

表　発現時期別における耐糖能異常関連の有害事象の発現例数

	発現時期								
	≦3 週	≦12 週	≦24 週	≦1 年	≦2 年	≦3 年	>3 年	不明	合計
高血糖	63	80	27	27	31	6	34	245	513
血中ブドウ糖増加	40	31	9	15	28	13	48	320	504
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	0	0	0	2	2	4
糖尿病	32	56	37	46	43	35	98	422	769
糖尿病性昏睡	1	1	1	1	3	2	4	9	22
糖尿病性高血糖昏睡	2	3	0	0	1	2	4	5	17
糖尿病性ケトアシドーシス	1	3	4	4	6	6	13	45	82

機構は、本剤による高血糖及び糖尿病の発現リスクは、他の非定型抗精神病薬より高い傾向が認められ、オランザピン及びクエチアピンでは禁忌とされていることを踏まえると、理論的にはこれら薬剤と同等の注意喚起が必要と考えるものの、本剤が治療抵抗性統合失調症の最終選択薬と臨床的に位置付けられることを勘案すると、糖尿病を合併する治療抵抗性統合失調症患者に対し本剤を禁忌とすることは、本剤の治療対象となる患者層を大きく制限することとなることから、定期的な血糖測定を実施し、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること等を義務付けることで、糖尿病を合併する患者で使用することができないか、具体的な注意喚起及び対応策については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。なお、本剤の投与による耐糖能異常については、製造販売後調査においても検討が必要であると考える。

4）本剤による体重増加について

機構は、本剤による体重増加の発現頻度について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）の併合解析及び海外臨床3試験（参考5.3.5.1-1: 16試験、参考5.3.5.1-2: 30試験及び参考5.3.5.4-1: ABA451試験）の併合解析における発現時

期別の体重増加の初発の発現頻度は下表のとおりであり、国内外ともに本剤の長期投与に伴い体重増加の発現頻度が増加する傾向は認められなかったこと、各評価時期における発現頻度には大きな差異がないこと、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）では、臨床的に重要な体重増加（投与前と比較して7 %以上増加）は、BMIが比較的低い被験者（BMI 25未満）に多く認められたことを説明した。なお、体重増加の推定発症率は、海外（米国、カナダ、英国及びオーストラリア）の1990年1月5日～2003年6月30日までの市販後データに基づくと0.99件/1000人年、2004年1月1日～2007年5月31日までの市販後データに基づくと1.16件/1000人年であったことも説明した。

表　国内臨床試験併合解析における発現時期ごとの体重増加の初発発現頻度
（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）

投与期間	≦3 週	≦6 週	≦12 週	>12 週
評価例数	73	72	67	62
発現例数 (%)	2（2.7）	3（4.2）	5（7.5）	2（3.2）

表　海外試験併合解析における発現時期ごとの体重増加の初発発現頻度
（参考 5.3.5.1-1: 16 試験、参考 5.3.5.1-2: 30 試験及び参考 5.3.5.4-1: ABA451 試験）

投与期間	≦3 週	≦6 週	≦12 週	≦24 週	≦52 週	≦104 週	> 104 週
評価例数	680	601	449	386	362	336	157
発現例数 (%)	19（2.8）	11（1.8）	28（6.2）	24（6.2）	40（11.0）	23（6.8）	2（1.3）

また申請者は、定型抗精神病薬に対する各非定型抗精神病薬におけるBMI関連の有害事象[32)]発現率を検討した報告（Brixner DI et al, *Ann Pharmacother*, 40: 626-632, 2006）では、定型抗精神病薬に対する各非定型抗精神病薬のBMI有害事象発現率のオッズ比及びその95 %信頼区間はそれぞれオランザピンで1.76［1.50, 2.07］、クエチアピンで1.36［1.13, 1.64］、リスペリドンで1.39［1.16, 1.66］と定型抗精神病薬と比較して有意に高かったが（それぞれp=0.00、p<0.001、p=0.00、ベースライン時のBMI、年齢、性別、診断、併用薬を因子としたロジスティック回帰分析、以下同様）、本剤は1.01［0.56, 1.81］であり、定型抗精神病薬と比較して統計学的な有意差は認められなかった（p=0.97）ことから、他の非定型抗精神病薬と比較して特に本剤の体重増加の頻度が高いとは考えられないことを説明した。

機構は、本剤による高血糖及び糖尿病の発現リスクは他の非定型抗精神病薬より高い傾向が認められていることから（「３）本剤による耐糖能異常について」の項参照）、本剤投与による体重増加の影響については製造販売後調査でさらに検討する必要があると考える。

５）本剤による錐体外路症状について

機構は、本剤による錐体外路症状について、類薬と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤とオランザピン（OLZ）との比較試験（参考5.3.5.4.-1: ABA451試験）におけるESRS（Extrapyramidal Symptom Rating Scale）の合計スコア及び各症状スコアの変化量は本剤群及びOLZ群両群とも流涎以外の各項目で、投与前と比較して投与終了時には低下し、両群間で統計学的な有意差は認められなかったことを説明した。

32) 「投与前と比較して投与後 1 年以内にBMIが 7 %以上上昇」及び「BMIが投与後に 25 kg/m^{2}以上に上昇」と定義した。

表　ESRS の合計スコア及び各症状スコアの変化量（ABA451 試験: 5.3.5.4-1）

サブスケール	ESRS 項目	本剤群	OLZ 群	群間比較 p 値*	95%信頼区間
合計スコア	1-55	-8.3 ± 16.5（423）	-6.7 ± 12.6（439）	0.8128	[-1.02, 1.30]
各症状スコア					
パーキンソニズム、ジストニア、ジスキネジア	1-12	-1.7 ± 4.6（423）	-1.8 ± 4.0（439）	0.0684	[-0.03, 0.84]
パーキンソニズム	13-27, 30	-4.8 ± 8.6（422）	-3.6 ± 6.9（439）	0.1486	[-1.08, 0.16]
急性捻転ジストニア	31-39	-0.4 ± 2.0（423）	-0.2 ± 1.4（439）	0.6372	[-0.06, 0.10]
慢性遅発性ジストニア	40-48	-0.7 ± 3.1（423）	-0.3 ± 1.4（439）	0.5083	[-0.13, 0.07]
不随意運動（ジスキネジア）	49-55	-0.5 ± 3.0（423）	-0.4 ± 2.8（439）	0.9577	[-0.30, 0.28]
アカシジア	28	-0.4 ± 1.0（423）	-0.4 ± 1.1（439）	0.7502	[-0.07, 0.10]
流涎	29	0.1 ± 0.9（423）	-0.1 ± 0.7（439）	<0.0001	[-0.21, 0.37]
CGI（パーキンソニズム）	56	-0.6 ± 1.3（423）	-0.4 ± 1.2（439）	0.1185	[-0.22, 0.02]
CGI（ジストニア）	57	-0.2 ± 0.8（423）	-0.1 ± 0.6（439）	0.1415	[-0.08, 0.01]
CGI（ジスキネジア）	58	-0.2 ± 1.1（423）	-0.1 ± 1.0（439）	0.3218	[-0.16, 0.05]
CGI（アカシジア）	59	-0.4 ± 1.2（297）	-0.5 ± 1.3（326）	0.7921	[-0.11, 0.14]
パーキンソニズム病期分類	60	-0.3 ± 1.0（421）	-0.3 ± 0.8（439）	0.5681	[-0.12, 0.06]

平均値±標準偏差　（　　）内は評価例数
*: 治療群、併合した国、ベースライン時の（合計又は各症状）スコアを説明変数とした ANCOVA

また申請者は、リスペリドン（RIS）との比較試験（5.4-32: Azorin JM et al, *Am J Psychiatry*, 158: 1305-1313, 2001）では、錐体外路症状発現率は本剤群で13.2 %（18/136例）、RIS群で28.4 %（38/134例）であり、本剤群で統計学的に有意に少なかったこと（p=0.008、Fisherの直接法）、OLZとの比較試験（5.4-33: Tollefson GD et al, *Biological Psychiatry*, 49: 52-63, 2001）では、流涎の発現率は本剤群で62.8 %（54/86例）、OLZ群で14.6 %（13/89例）であり、本剤群で統計学的に有意に多く発現したが（p<0.001、Pearson χ^2検定）、遅発性ジスキネジアは本剤群で0 %（0/86例）、OLZ群で5.6 %（5/89例）であり、本剤群で統計学的に有意に少なかったこと（p=0.026、Pearson χ^2検定）を説明した。さらに申請者は、本剤及び他の非定型抗精神病薬（オランザピン、クエチアピン、リスペリドン）と低力価定型抗精神病薬（力価: クロルプロマジンと同等又はそれ以下）による錐体外路症状の発現リスクを比較したメタアナリシスの結果（Leucht S et al, *Lancet*, 361: 1581-1589, 2003）、各薬剤のリスク差とその95 %信頼区間は、本剤で-0.15［-0.26, -0.04］、オランザピンで-0.15［-0.31, 0.01］、クエチアピンで0.03［-0.07, 0.13］、リスペリドンで-0.10［-0.30, 0.11］で、本剤のみが錐体外路症状の発現リスクを有意に低減（p=0.008）させることが示されていることから、本剤による錐体外路症状は他の非定型抗精神病薬と比較して発現率が低いと推察されることを説明した。また申請者は、本剤で多く認められた流涎に対し、アミトリプチリンやピレンゼピンが効果を示したことが報告されたことから、錐体外路症状によるものでなく、ムスカリン受容体刺激作用によると考えられている（Copp PJ et al, *Br J Psychiatry*, 159: 166, 1991、Fritze J et al, *Lancet*, 346: 1034, 1995、Schneider B et al, *Pharmacopsychiatry*, 37: 43-45, 2004、Bai YM et al, *J Clin Psychopharmacol*, 21: 608-611, 2001）ことを説明した。

機構は、反応性不良例及び耐容性不良例に対する本剤の錐体外路症状の発現状況について、比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験）における反応性不良例及び耐容性不良例のDIEPSS（Drug Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale）及びAIMS（Abnormal Involuntary Movement Scale）合計スコアの投与前からの変化量の推移は下表のとおりであり、反応性不良例及び耐容性不良例の変化量には大きな違いは認められなかったことを説明した。

表　DIEPSS及びAIMS合計スコアの投与前からの変化量の推移

投与週	DIEPSS 合計スコア変化量		AIMS 合計スコア変化量	
	反応性不良	耐容性不良	反応性不良	耐容性不良
投与前[a)]	4.1 ± 4.9（22）	3.9 ± 4.1（8）	2.8 ± 4.5（22）	2.3 ± 3.5（8）
1 週後	-0.1 ± 2.2（22）	0.6 ± 1.4（8）	-0.7 ± 1.4（22）	0.5 ± 1.3（8）
2 週後	-0.1 ± 1.7（22）	-0.1 ± 2.2（8）	-0.3 ± 1.2（22）	0 ± 0.9（8）
4 週後	-0.1 ± 2.7（21）	-1.0 ± 3.2（8）	-0.2 ± 2.0（21）	-0.8 ± 2.4（8）
8 週後	-0.4 ± 2.7（19）	-1.1 ± 4.8（8）	-0.3 ± 2.5（19）	-1.4 ± 3.5（8）
12 週後	-0.3 ± 2.8（16）	-0.4 ± 3.0（8）	-0.3 ± 1.9（16）	-0.4 ± 0.7（8）
16 週後	-0.4 ± 2.3（16）	1.4 ± 4.3（8）	-0.2 ± 2.0（16）	-0.1 ± 0.8（8）
20 週後	-0.7 ± 2.3（15）	-0.1 ± 1.8（7）	-0.8 ± 2.0（15）	0 ± 0.8（7）
26 週後	-1.1 ± 1.9（15）	-0.7 ± 1.8（7）	-0.9 ± 1.9（15）	-0.7 ± 1.0（7）
最終評価時	-1.0 ± 1.8（22）	0.8 ± 4.5（8）	-0.5 ± 1.7（22）	-0.5 ± 1.1（8）

平均値 ± 標準偏差

a) 投与前は実測値を表示

機構は、本剤による錐体外路症状の発現頻度について、定型抗精神病薬及び他の非定型抗精神病薬より低いことが示唆されており、現時点で安全性上問題となる可能性は低いと考える。また機構は、本剤の耐容性不良例に対する錐体外路症状の発現リスクは、国内臨床試験（5.3.5.2-2: 1201試験）における検討は少数例であるものの反応性不良例と比較して明らかに高いものではないと考える。なお、錐体外路症状の発現状況については、製造販売後調査においてもさらに検討が必要と考える。

（5）用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量の設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の開始用量について、本剤の投与開始初期に起立性低血圧、循環虚脱及び呼吸停止が惹起されるおそれがあること（Sassim N et al, *Pharmacopsychiatry*, 21: 306-307, 1988、Friedman LJ et al, *N Engl J Med*, 325: 518, 1991、Lieberman JA et al, *Psychiatr Q*, 63: 51-70, 1992）、起立性低血圧及び痙攣の発現頻度は投与量及び増量幅に依存すること（Lieberman JA et al, *Psychiatr Q*, 63: 51-70, 1992、Devinsky O et al, *Neurology*, 41: 369-371, 1991）から、海外では開始用量として「12.5 mg（25 mg錠半錠）を1日1回又は2回」が推奨されており、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）においても、開始用量を12.5 mg（1日1回）としたときの忍容性は良好であったことから、本剤の開始用量について「12.5 mgを1日1回」と設定することは妥当と考えることを説明した。また申請者は、本剤の維持用量について、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）における最頻1日投与量と「改善例」（BPRS合計スコアが投与前と比較して最終評価時に20 %以上減少した例）の分布は下図のとおりであり、1201試験（5.3.5.2-2）においては、改善例13/17例（76.5 %）が200～400 mg/日の範囲に分布していたこと（耐容性不良例（8/8例が改善例）では6/8例、反応性不良例（9/22例が改善例）では7/9例）、1301試験（5.3.5.2-1）においても1201試験と同様の結果（改善例22/29例（75.9 %）が200～400 mg/日に分布）であったことから、本剤の維持用量を200～400 mg/日と設定することが妥当と考えることを説明した。

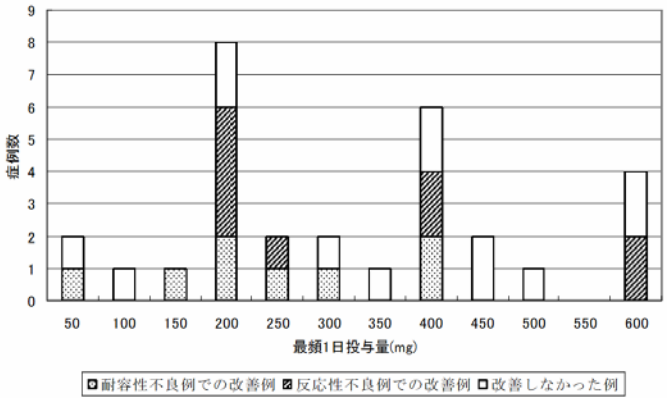


図　最頻1日投与量と改善例の分布（5.3.5.2-2: 国内1201試験）

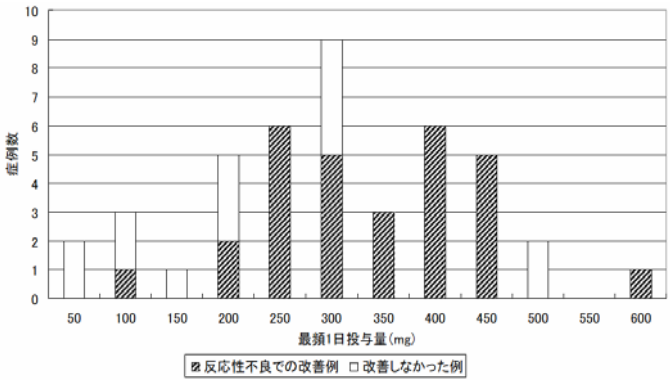


図　最頻1日投与量と改善例の分布（5.3.5.2-1: 1301試験）

さらに申請者は、最高用量について、海外では900 mg/日と設定されているが、痙攣発作の発現頻度に用量依存性があると報告されていること（Devinsky O et al, *Neurology*, 41: 369-371, 1991）、日本人では本剤の未変化体血漿中濃度は外国人と比較して高くなる傾向があること（「（ii）臨床薬理の概要、審査の概略、（2）本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因について」の項参照）から、本邦での最高用量は海外の最高用量（900 mg/日）より低い用量に設定する必要があると考えており、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）では、最高用量を600 mg/日と設定して実施した結果、最頻1日投与量が600 mgであった2/4例で改善例が認められ、200～600 mg/日の範囲で増量に伴い副作用発現率が高くなる傾向は認められなかったことから、本剤の最高用量を600 mg/日と設定することは妥当と考えることを説明した。なお申請者は、本剤の増量方法について、急激な増量により起立性低血圧や痙攣が発現する可能性があること（Lieberman JA et al, *Psychiatr Q*, 63: 51-70, 1992、Devinsky O et al, *Neurology*, 41: 369-371, 1991）を考慮して、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）とも、本剤200 mg/日までは1回の増量幅を25 mgで3週かけて増量することとし、本剤50 mg/日以上の投与では2回又は3回に分割投与すること、本剤200 mg/日以上では増量間隔は4日以上、1回の増量幅は100 mg以下と設定した結果、1201試験（5.3.5.2-2）では漸増期間中に白血球減少以外の中止例がなかったこと、1301試験（5.3.5.2-1）では漸増期間中の中止例が認められなかったことから、本剤の増量方法の設定についても妥当と考えることを説明した。

機構は、他の抗精神病薬から本剤への切り替え方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与で認められる有害事象の重篤性及び多様性を考慮すると、本剤による治療は単剤で行う必要があり、前治療薬の投与終了後に本剤の投与を開始する必要があると考えること、前治療薬の減量中の精神症状の悪化等により前治療薬の中止が困難な場合には、前治療薬の漸減と並行して本剤を漸増（クロスタイトレーション）することも可とするが、その期間は4週間程度を目処として本剤の増量はより緩徐に実施する必要があると考えることを説明した。

機構は、本剤の開始用量、維持用量、最大用量及び増量方法について、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）で設定された用法・用量で特に大きな問題は認められなかったことから、本申請における用法・用量の設定に特に大きな問題はないと考える。その一方で機構は、本剤については、投与により血球減少等の重篤な有害事象が発現するリスクが高く、他の抗精神病薬でも血球減少等のリスクが認められていることなどを踏まえると、本剤は原則単剤で投与し、他剤との併用は避けるべきであり、他剤を投与している患者から本剤へ切り替える場合には、他剤の投与終了後に本剤の投与を開始すべきで

あると考えるが、他剤からの具体的な切り替え方法及び注意喚起については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

（6）本剤の適正使用について

1）本邦における患者モニタリングシステム（CPMS ＜Clozaril Patient Monitoring Service＞[33)]）の妥当性について

機構は、本剤を投与する際に実施される患者モニタリングシステムについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、米国、英国及びオーストラリア等で導入されている患者モニタリングシステム（CPMS）は、血液検査のモニタリングのシステム化とその補助となる制度であり、本邦においても、医療実態に即した同様のシステムCPMSを導入し、無顆粒球症発現時の危険性を最小限に留める計画であることを説明した。本邦で導入するCPMSでは、本剤を使用する全ての医療機関、医療従事者（本剤を処方する医師、本剤を管理する薬剤師及び医療機関の事情に応じコーディネート業務を行う看護師等）並びに本剤の投与を受ける全ての患者が登録されること、本剤の調剤及び払い出しが行われるまでには、血液検査が適切に実施されていることを確認するプロセスが設けられており、① 医師はCPMSの血液検査の実施基準（下表参照）に従い、一定の頻度で血液検査を実施し、白血球数及び好中球数が投与可能な規定範囲内であることを確認し、本剤を処方する、② 医師が規定どおりに検査を実施し、適切に結果が判定されているかをCPMSコーディネート業務担当者が確認し、その結果をCPMSセンター（申請者であるノバルティス　ファーマ社内に設置されるセンターで、本剤に係わる検査結果を一元的に管理する）へ報告する、③ CPMSセンターでは、医療機関から得られた血液検査結果に基づき、血液検査の実施頻度及び検査結果に基づく医師の対応が適切であるかを確認し、血液検査や医師の対応が規定どおりに行われていない場合には、当該医療機関又は医師に連絡して検査の実施や投与中止といった必要な対応を依頼する、④ クロザリル管理薬剤師は処方量の適切性を確認するとともに、CPMSコーディネート業務担当者から規定どおりのモニタリングが実施されており、本剤の払い出しが可能であるとの連絡を受け取った場合にのみ本剤を患者に渡すといった過程で構成されていることを説明した。なお申請者は、1201試験、1202試験及び1203試験で認められた血液検査スケジュール違反を踏まえて、1301試験では「次回検査予定日」と「検査結果に基づく処方期間及び日数」の項をCPMSセンターへの検査結果報告書に設定し、1301試験では検査未実施等の逸脱は認められず、適切に運用されることが確認されたことを説明した。

機構は、国内外における患者モニタリングシステム（本邦のCPMSと海外のCPMS）を比較した上で、CPMSの設定の妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦で実施予定のCPMS及び海外（米国、英国及びオーストラリア）のCPMSにおける血液検査の基準は下表のとおりであり、週2回の血液検査の基準は、後期第Ⅱ相試験（5.3.5.2-2: 1201試験）開始時は海外CPMSと同様に「白血球数3500/mm^{3}以上かつ好中球数2000/mm^{3}以上」と設定していたが、当該試験実施中に無顆粒球症が発症したことから、「白血球数4000/mm^{3}以上かつ好中球数2000/mm^{3}以上」と基準を再設定し、第Ⅲ相試験（5.3.5.2-1: 1301試験）は同基準で実施されたことを説明し、投与開始26週

33) 国内臨床試験においては、「Clozapine Patient Monitoring System in Japan（クロザピン患者モニタリングシステム）」の名称で運用されていた。

以降に血液検査の間隔が2週に1回に変更可能となることは、米国と同様に最も厳しい基準であることを説明した。また申請者は、CPMSでは投与中止後4週間は血液検査を週1回以上行うことと設定されているが、本剤による血球減少は、通常投与中止後1～3週間で回復することが報告されており（Chin-Yee I et al, *Can J Psychiatry*, 41: 280-284, 1996、Feldman J, *Psychiat Serv*, 47: 1177-1178, 1996、Mendelowitz AJ et al, *CNS Drugs*, 4: 412-421, 1995、Krupp P et al, *Br J Psychiatry*, 160 (suppl 17): 38-40, 1992、Atkin K et al, *Br J Psychiatry*, 169: 483-488, 1996、Black LL et al, *Psychiat Serv*, 47: 81-83, 1996、Copolov et al, *Med J Aust*, 168: 495-497, 1998）、国内臨床2試験（5.3.5.2-1: 1301試験及び5.3.5.2-2: 1201試験）で発現した無顆粒球症2例もそれぞれ投与中止の6日後及び9日後に回復し、これらの報告での骨髄抑制期間と同様であったことから、CPMSにおいて投与中止後の血液検査実施期間を4週間としたことは妥当と考えることを説明した。

表　本邦及び海外（米国、英国及びオーストラリア）の CPMS における血液検査の基準

	日本	米国	英国	オーストラリア
血液検査の間隔				
通常検査間隔	投与開始後 26 週間まで: 週 1 回 26 週以降[b] : 2 週に 1 回	投与開始後 6 ヶ月まで: 週 1 回 6 ヶ月以降[b] : 2 週に 1 回 1 年以降[b] : 4 週に 1 回	投与開始後 18 週まで: 週 1 回 18 週以降[b] : 4 週に 1 回	投与開始後 18 週まで: 週 1 回 18 週以降[b] : 4 週に 1 回
週 1 回検査	WBC ≧ 4000/mm^{3}かつ ANC ≧ 2000/mm^3	WBC ≧ 3500/mm^3	WBC ≧ 3500/mm^{3}かつ ANC ≧ 2000/mm^3	WBC ≧ 3500/mm^{3}かつ ANC ≧ 2000/mm^3
週 2 回検査	WBC ＜ 4000/mm^{3}又は ANC ＜ 2000/mm^3	WBC ＜ 3500/mm^{3}かつ ANC ≧ 1500/mm^3	WBC ＜ 3500/mm^{3}又は ANC ＜ 2000/mm^3	WBC ＜ 3500/mm^{3}又は ANC ＜ 2000/mm^3
投与中止基準				
一時中止[a]	-	WBC ＜ 3000/mm^{3}又は ANC ＜ 1500/mm^3	-	-
投与中止	WBC ＜ 3000/mm^{3}又は ANC ＜ 1500/mm^3	WBC ＜ 2000/mm^{3}又は ANC ＜ 1000/mm^3	WBC ＜ 3000/mm^{3}又は ANC ＜ 1500/mm^3	WBC ＜ 3000/mm^{3}又は ANC ＜ 1500/mm^3
投与中止後の 血液検査の間隔				
血液検査基準 による中止	WBC ≧ 4000/mm^{3}かつ ANC ≧2000/mm^{3}まで 毎日実施。 回復後も少なくとも中止後 4 週間は週 1 回以上実施。	中止理由にかかわらず、 中止日から 4 週間以上が 経過するか、 WBC ≧ 3500/mm^{3}かつ ANC ≧ 2000/mm^{3}に 回復するまで週 1 回の 間隔で実施。	WBC ≧ 3000/mm^{3}かつ ANC ≧ 1500/mm^{3}に回復 するまで毎日実施。	WBC ≧ 3000/mm^{3}かつ ANC ≧ 1500/mm^{3}に回復 するまで毎日実施。 WBC ≧ 3500/mm^{3}かつ ANC ≧ 2000/mm^{3}に回復 するまで週 2 回実施。
血液検査基準 以外の中止	中止後 4 週間		本剤中止時の血液検査頻度 が週 1 回の場合は、4 週間 は週 1 回血液検査を実施。 月 1 回の頻度の場合は、 中止後 1 ヶ月の間に 1 回の 血液検査を実施。	本剤中止時の血液検査頻度 が週 1 回の場合は、中止後 4 週間は週 1 回血液検査を 実施。月 1 回の頻度の場合 は、中止後 1 ヶ月の間に 1 回の血液検査を実施。

WBC: 白血球、ANC: 好中球
a)　感染症状が現れず、白血球数が 3000/mm^{3}以上、好中球数が 1500/mm^{3}以上に回復した場合は投与再開可能。
b)　WBC ≧ 3500/mm^{3}かつANC ≧ 2000/mm^{3}が、以下の期間で継続すれば間隔変更可能
日本: 26 週以上、米国: 6 ヶ月以上、英国及びオーストラリア 18 週以上

機構は、申請者が提示したCPMSにおける血液検査の基準設定に関して、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、本剤はCPMSを遵守できる医療機関でのみ使用されるべきであり、CPMSが適切に運用できることが本剤の適正使用において必要不可欠と考える。なお、CPMSの適切性及びその状況については、製造販売後においても引き続き検討する必要がある。なお、CPMSへの登録等については、「２）本剤の適正使用のための流通管理の方策について」の項で検討することとしたい。

２）本剤適正使用のための流通管理の方策について

機構は、CPMSを適切に運用し、本剤の適正使用をモニタリングするための医師、薬剤師等の登録手順及び本剤の流通管理との関連について、申請者に説明を求めた。

申請者は、まず、本剤を使用するためには、本剤の使用を希望する医療機関、医療従事者（本剤を処方する医師、本剤を管理する薬剤師及び医療機関の事情に応じコーディネート業務を行う看護師等）及び患者の全てがCPMSに登録されている必要があることを説明した上で、医療従事者については、講習会を受講し理解度テストに合格することが登録のためには必須であること、さらに医師に関しては、統合失調症の診断、治療に十分な経験を有していることが必要と考えており、これについては、現在、日本臨床精神神経薬理学会で検討中のクロザリル認定医[34)]の基準を適用することが可能と考えていることを説明した。また申請者は、医療機関については、以下の事項が全て満たされる場合にのみ登録可能とする計画であることを説明した。

① CPMSの規定を遵守する旨に署名すること
② クロザリル登録医、クロザリル管理薬剤師、CPMSコーディネート業務担当者が各々2名以上確保できること（クロザリル管理薬剤師はCPMSコーディネート業務担当者と兼務可能）
③ 原則として投与開始から18週までは入院治療が可能であること
④ 採血日当日に血液検査結果を得られること
⑤ 無顆粒球症等の有害事象に対して適切な対応が可能であること（常に血液内科医のアドバイスが受けられ、必要に応じて血液内科による治療を受けられる体制が確保されている、緊急時にはすぐに個室の確保が可能であり、感染症対策について知識のあるスタッフ（看護師等）がいる、G-CSF製剤の緊急投与が可能である、抗菌剤等の感染症に対する薬剤が常備されている）
⑥ 自施設で無顆粒球症に対する緊急対応が困難な場合には、患者を緊急搬送する他の医療機関が文書による契約で予め確保されており、その医療機関において入院下で、無顆粒球症の治療を行いながら、必要な内科治療や精神科治療の実施が可能であること
⑦ パーソナルコンピューターでインターネットに接続し、CPMSをIT化したシステムであるeCPMSを導入し適切に運用可能であること

その上で申請者は、本剤は登録されている医療機関に登録されている医療従事者がいる場合にのみ、納入されるよう流通管理を行う予定であり、CPMSの遵守に向けて、十分なトレーニングを実施する予定であることを併せて説明した。

機構は、以上について、本剤の適正使用を遵守する観点から、提示された基準に基づき本剤の流通管理を徹底することが必要であると考えており、本剤承認後には、個別の医療機関ごとに、CPMSの基準適合性を慎重に評価する必要があると考える。また機構は、医療機関の登録基準に関し、本剤による無顆粒球症に対する対処が中心に設定されているが、発現頻度は低いものの心筋炎及び心筋症が発現し、その重篤性及び初期診断の困難性（「（４）本剤の安全性について、２）本剤による心筋炎及び心筋症について」項参照）を考慮すると、心筋炎及び心筋症に十分な知識を有する医師との連携も考慮する必要があると考える。さらに機構は、医師及び医療従事者の登録に関し、国内外の新たな知見や国内の使用経験を踏まえ

---

34) クロザリル認定医の条件としては以下のとおり。
以下の全てを満たすもの
1）日本国の医師免許を有するもの
2）統合失調症の診断・治療に十分な経験を持つもの（精神保健指定医又は精神科実務経験を 3 年以上有するもの）
3）精神科専門医（日本精神神経学会）又は臨床精神神経薬理学専門医（日本臨床精神神経薬理学会）を有するもの
4）クロザリル講習会を受講し、理解度確認テストに合格したもの

た安全性情報の周知等を図るためにも、更新制にすることが必要ではないかと考える。これらの点については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

３）本剤投与に関わる入退院の規定について

機構は、本剤投与に関し、原則18週間は入院により治療すると規定していることに関し、詳細を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与初期には有害事象の発現の可能性が高いことから、本剤による治療は入院にて開始し、無顆粒球症の多くは投与開始後18週間以内に発現することが多いことが本剤の海外市販後データから認められているため、投与開始後18週までは原則入院により治療すると規定したこと、しかしながら、本剤の効果が確認され、安全性上も特に問題がなく患者が希望した場合には、退院等が可能となるような措置が必要と考えていることを説明した。その上で申請者は、心筋炎の多くは投与3週間以内に発現することが報告されていること（Kilian JG et al, *Lancet*, 354: 1841-1845, 1999）から投与開始後3週間の入院、及び本剤の漸増時期に有害事象が発現する可能性が高いため、至適用量設定後1週間までの入院については、必須とする必要があると考えており、以下の条件を全て満たした場合には退院等が可能となるようにしたいと考えており、退院等に先立っては、担当医師又はCPMSコーディネート業務担当者から患者及び家族に対して、CPMSの遵守及び無顆粒球症等の副作用発現時の徴候となる症状等について説明し、症状が認められた場合には、直ちに受診するよう指示するとともに、患者の緊急連絡先を予め確認しておくことが必要と考えていることを説明した。

① 投与開始後3週間を経過し、かつ至適用量設定後1週間が経過している。
② 患者が退院を希望している。
③ 担当医師が本剤の臨床的有用性を認め、かつ入院期間中、安全性に特に問題がないことを確認し、通院治療が可能と判断している。
④ 患者の住居に同居し、患者の症状及び服薬状況を確認できる者がいる。
⑤ CPMSで規定している採血頻度を遵守して来院することが可能である。

機構は、以上について、本剤の投与開始時には、前治療薬から本剤への切り替えを慎重に行うとともに、血球減少や心筋炎等の重篤な有害事象の発現についても十分に観察すべきであると考えており、本剤の投与を入院下で開始することは適切であると考える。また機構は、一定期間後の退院等に関し、提示された基準について、特に大きな問題はないと考えるが、本剤は定期的な血液検査が必要であり、無顆粒球症等の重篤な有害事象が発現するリスクがあることから、緊急の対応が必要となることが想定されるため、本剤投与開始にあたっては、本剤投与時のリスク、CPMSを遵守する必要性等を、予め患者及びその家族に十分に説明し、文書による同意を得ることが必要であり、規定した頻度で来院できないなど基準を満たさなくなった場合には、入院下での治療を再開するか、投与を中止する等の処置を徹底することが必要と考える。なお、入退院下でのCPMSの遵守状況や有害事象発現状況については、製造販売後調査において検討する必要があると考える。

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が実施され、その結果、特に重大な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

いものと判断した。

２．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1: 1301 試験、5.3.5.2-2: 1201 試験、5.3.5.2-3: 1202 試験、5.3.5.2-4: 1203 試験）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験審査委員会の運営が手順書に従って行われていなかったこと（治験責任医師の変更等）、実施医療機関の長が治験責任医師より治験の終了報告書を受理したにもかかわらず治験審査委員会に通知していなかったこと、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、治験薬の投与増量規定からの逸脱、一部の検査の未実施及び実施日からの逸脱）及び症例報告書と原資料の不整合等が認められた。治験依頼者において上記の事項に対し、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいこと等が認められたものの大きな問題は認められないことから、提出された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、本剤の治療抵抗性統合失調症に対する有効性は示されていると判断して差し支えないと考える。なお、治療抵抗性の定義については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断したいと考える。本剤の安全性について、本剤の投与に際しては、無顆粒球症等の血球系の重篤な有害事象が認められることから、患者モニタリングシステム（CPMS）が適切に遵守できるような体制のみで本剤が使用されるような仕組みを構築することが必要不可欠であると考える。また血球減少をはじめ、心筋炎・心筋症、高血糖等の耐糖能異常等の有害事象については、製造販売後調査において十分に検討する必要があると考える。

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

（1）本剤投与による耐糖能異常について

本剤による高血糖又は糖尿病等の耐糖能異常のリスクは、オランザピン及びクエチアピンと同程度以上と考えられるものの、本剤が治療抵抗性統合失調症の最終選択薬として臨床的に位置付けられていることを勘案すると、糖尿病を合併する治療抵抗性統合失調症患者に対し本剤を禁忌とすることは、本剤の治療対象となる患者層を大きく制限することとなることから、定期的な血糖測定を実施し、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること等を義務付けることで、糖尿病を合併する患者への使用を禁忌とはしないという機構の考え方は専門協議においても支持された。そこで機構は、投与前の血糖値等の結果に基づき測定頻度を規定する等、耐糖能異常のリスクがある患者に本剤を投与するための具体的な方策について検討するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤投与開始前に血糖値（空腹時血糖又は随時血糖）又はヘモグロビンA_{1C}（HbA_{1C}）に基づき、3 つのタイプ［「正常型（空腹時血糖値: 110 mg/dL未満、随時血糖値: 140 mg/dL未満、HbA_{1C}: 5.6 %未満）」、「境界型（空腹時血糖値: 110～125 mg/dL、随時血糖値: 140~179 mg/dL、HbA_{1C}: 5.6～6.0 %）」及び「糖尿病・糖尿病を強く疑う（空腹時血糖値: 126 mg/dL以上、随時血糖値: 180 mg/dL以上、HbA_{1C}: 6.1 %以上）」］に区分し、各区分ごとに、下表のとおり血糖値等の測定時期を設定することを説明した。

表　「正常型」における血糖値等のモニタリング方法

項目	調査・測定時期（調査開始後の週数）												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値[a)]	○	○		○			○			○			○
HbA_{1C}（原則）	○	○		○			○			○			○
血清脂質値[b)]	○						○						○
身長	○												
体重	来院ごとに測定する												
臨床症状[c)]	来院ごとに確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○												○

表　「境界型」における血糖値等のモニタリング方法

項目	調査・測定時期（調査開始後の週数）												
	投与前	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
血糖値[a)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA_{1C}（原則）	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清脂質値[b)]	○			○			○			○			○
身長	○												
体重	来院ごとに測定する												
臨床症状[c)]	来院ごとに確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○						○						○

表　「糖尿病・糖尿病を強く疑う」における血糖値等のモニタリング方法

項目	調査・測定時期（調査開始後の週数）												
	投与前	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
血糖値[a)]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
HbA_{1C}	○		○		○		○		○		○		○
血清脂質値[b)]	○						○						○
身長	○												
体重	来院ごとに測定する												
臨床症状[c)]	来院ごとに確認する												
糖尿病の既往・家族歴	○						○						○

a) 可能な限り空腹時に測定
b) 総コレステロール，高比重リポタンパク（HDL）コレステロール，中性脂肪
c) 口渇，多飲，多尿，頻尿，ソフトドリンク摂取

また申請者は、上記血糖値等のモニタリング方法に従い、投与中に血糖値等の上昇が認められた場合には、血糖値又はHbA_{1C}の測定結果に基づき、血糖値等の測定頻度を変更すること、「糖尿病・糖尿病を強く疑う」の区分に合致した場合には、あらかじめ医療機関で定めた糖尿病治療に十分な知識と経験を有する内科医（以下、「内科医」）に相談することを必須とすること、正常型及び境界型においても、臨床症状等に異常が認められた場合（口渇、多飲、多尿、頻尿、ソフトドリンク摂取）や感染等により急激に血糖値が変動した場合には内科医に速やかに相談すること等を規定し、これらの規定を遵守することで、糖尿病を合併する患者（耐糖能異常のリスクを有する患者を含む）においても本剤の投与が可能と考えるため、「糖尿病又は糖尿病の既往のある患者」については原則禁忌とし、「糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者」については慎重投与の項で記載することが適切と考えることを説明した。

機構は、血糖値等の測定頻度のモニタリングを確実に実施するため、Clozaril Patient Monitoring Service（CPMS）を利用して適切な時期に検査の実施を促すとともに、検査結果に基づき適切な頻度で血糖値等の測定が実施されていることを確認することが必要と考え、申請者に対応を求めた。

申請者は、CPMSにおいて、① 医師又はCPMSコーディネート業務担当者がeCPMS（CPMSをIT化したシステム）の入力画面から、患者の血糖値、HbA_{1C}及び検査実施日を入力する。② eCPMSは、自動的にガイダンスに従った適切な検査頻度に基づき、次回血糖検査日を算出し、表示する。③ eCPMSは検査予定日に血糖値等の入力がない場合には、医療従事者に血糖値等の測定を実施するよう注意喚起する。④ eCPMSは、血糖値等が変動し該当する区分（「正常型」、「境界型」及び「糖尿病・糖尿病を強く疑う」）に変更があった場合には、医師及びCPMSコーディネート業務担当者等に注意喚起を行い、耐糖能異常に関して内科医への相談を実施するよう促すこと等を説明し、血糖値等の測定が適切な頻度で実施されるように注意喚起し、人為的なミスによる血糖値等の検査未実施を低減することを説明した。

機構は、血糖値及びHbA_{1C}により検査頻度を設定すること、糖尿病と判断された場合には、あらかじめ指定した内科医に相談し、本剤の投与中止・中断等の判断及びインスリン投与の処置を行うこと等の対応を適格かつ確実に実施することで、糖尿病又は糖尿病の既往のある患者を「禁忌」ではなく「原則禁忌」として設定することは可能と考える。また機構は、上記の対応が適切に実施されるよう、CPMSに医療機関を登録する際に耐糖能異常に関するケーススタディーを実施し、適切に連携できることを確認した上で、CPMSに登録することが必要と考える（「（２）本剤の適正使用の推進について」の項参照）。なお、欧米においても、糖尿病及び糖尿病の既往歴のある患者への本剤の投与は、禁忌とはなっていない。

（２）本剤の適正使用の推進について

機構は、本剤の無顆粒球症等の重篤な有害事象及び耐糖能異常が懸念される事象が発現した際に、CPMS を適切かつ確実に運用することができることを事前に確認しておく必要があると考えることから、医療機関の CPMS への登録に際しケーススタディーを実施し、診療科間の連携が適切に行われること等を確認した後に登録するよう申請者に求めた。

申請者は、CPMSへの登録を希望するすべての医療機関で、関連する医師、CPMSコーディネート業務担当者、クロザリル管理薬剤師等の連絡先を記載した緊急連絡表を作成した後、無顆粒球症発現時（好中球数 500/mm^3未満に減少し、かつ体温が 38℃以上になった状況）を想定したケーススタディー及び耐糖能異常が認められた際の内科医との連携を想定したケーススタディーを実施し、これらのケーススタディーでの結果を踏まえ、適切に改訂された連携手順書が提出された後に、クロザリル適正使用委員会で登録審査を行った上で、CPMSに登録することを説明した。

機構は、本剤を院外処方する際の CPMS 登録手順、登録要件並びに登録する際のケーススタディーの実施方法等について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、院外処方時には、① 登録医は、CPMS で規定された間隔で血液検査を実施し、その結果と本剤の投与量を eCPMS に入力する。② 登録医は、次回検査日までの本剤を処方し、CPMS コーディネート業務担当者に血液検査結果及び院外処方箋を渡す。③ CPMS コーディネート業務担当者は血液検査結果を確認し、CPMS センターに血液検査結果及び本剤の投与量を報告する。④ CPMS コーディネート業務担当者は、クロザリル血液検査確認書を作成し、院外処方箋とともに患者に渡す。⑤ 院外調剤薬局におけるクロザリル管理薬剤師は、eCPMS から血液検査実施の有無、クロザリル継続の可否、次回検査日までの処方量について、院外処方箋及びクロザリル血液検査確認書と照合し、問題ないことを確認した上で本剤の調剤を行うことを説明し、これらの手順を遵守することで本剤投与が適切に行われると考えることを説明した。また申請者は、これらの手順が適切に実施できるかについては、院外薬局を登録する前にケーススタディーを実施して確認することも併せて説明した。

機構は、以上について特に問題はないと考えるが、本剤は無顆粒球症等の重篤な有害事象及び耐糖能異常が懸念される事象が発現する可能性があり、CPMS で定める基準等を遵守することが本剤の適正使用には不可欠であることを踏まえ、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

［承認条件］

1．本剤による無顆粒球症等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、統合失調症の診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって、白血球数、好中球数、血糖値等の定期的な検査が実施されるとともに、その結果を評価した上で本剤の処方が行われ、これら検査が適正に行われたことを確認した上で調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

2．本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得た後のみに本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

（3）製造販売後調査について

機構は、本剤は無顆粒球症等の重篤な有害事象が発現することが知られているが、国内臨床試験での症例は限定されていること等から、本剤の製造販売後には、本剤を投与した全症例を対象とした調査を実施し、本剤の安全性及び有効性について十分に検討することが必要と考えるため、申請者に検討を求めた。

申請者は、本剤が投与される全例を対象として、1 症例あたり 2 年間を観察期間とする特定使用成績調査を実施すること、この中で反応性不良又は耐容性不良別、年齢、性別、喫煙の有無、ベースラインの血糖値及びHbA_{1C}、糖尿病の有無別等で本剤の安全性及び有効性に及ぼす影響を検討すること、前治療薬からの切り替え状況（前治療薬の漸減方法、本剤の漸増方法）、併用薬の使用状況等による有効性及び安全性との関連性、痙攣発作、自殺関連事象との関連性を検討すること、血球減少等で本剤の投与を中止した症例については、血液検査結果が回復するまで治療に要した薬剤、中止後の抗精神病薬の投与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、本剤の承認にあたっては、以下の事項を承認条件として付すことが適切と判断した。

［承認条件］

3．国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（4）治療抵抗性統合失調症（反応性不良）の定義について

機構は、本剤の統合失調症治療における臨床的位置付けを考慮すると、今回提示された反応性不良の基準（案）では、一部の非定型抗精神病薬の用量がクロルプロマジン換算用量よりも低く、前治療薬の有効性が十分に評価されているとは言えないとの意見が専門委員からあったことを踏まえ、反応性不良の基準については、クロルプロマジン換算で 600 mg/日以上での規定に変更するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり反応性不良の基準を変更すると説明した。

＜反応性不良の基準＞

忍容性に問題がない限り、2 種類以上の十分量の抗精神病薬[a) b)]（クロルプロマジン換算 600 mg/日以上の抗精神病薬（1 種類以上の非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む）を十分な期間（4 週間以上）投与しても反応がみられなかった[c)] 患者。なお、服薬コンプライアンスは十分に確認すること。

a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。
b) 定型抗精神病薬については、1 年以上の治療歴があること。
c) 治療に反応が認められない: GAF（Global Assessment of Functioning）評点が 41 点以上に相当する状態になったことがないこと

機構は、以上について了承するが、新たに設定された基準を満たす患者での本剤の有効性及び安全性については、製造販売後調査において、引き続き検討していく必要があると考える。

（5）主な有害事象の発現状況について

機構は、無顆粒球症、心筋炎、高血糖等の主な有害事象について、海外市販後の最新の状況も含めて集計した結果を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、米国、英国、カナダ及びオーストラリアにおける主な有害事象の集計結果（1990 年 1 月 5 日～2008 年 10 月 31 日）と国内臨床試験における結果を下表のとおり提示し、国内臨床試験で死亡例は認められておらず、無顆粒球症が発現した 2 例を除き、いずれも重篤な症例は認められていないことを説明した。

表　海外市販後及び国内臨床試験における主な有害事象発現率及び死亡率

	海外市販後		国内臨床試験	
	推定患者数 346,355 例[a)]		77 例	
	発現例数（%）	死亡例数（%）	発現例数（%）	死亡例数（%）
無顆粒球症	1600 (0.46)	60 (0.017)	2 (2.60)	0
好中球減少症	4261 (1.23)	25 (0.007)	8 (10.39)	0
白血球減少症	2490 (0.72) [b)]	54 (0.016) [b)]	3 (3.90)	0
心筋炎	440 (0.13)	51 (0.015)	0	0
心筋症	380 (0.11)	46 (0.013)	0	0
高血糖	363 (0.10) [c)]	11 (0.003) [c)]	10 (12.99) [d)]	0
体重増加	1014 (0.29)	40 (0.012)	14 (18.18)	0

a) 患者数=米国、英国、カナダ及びオーストラリアの CPMS に登録された患者
b) 白血球数減少を含む
c) 耐糖能異常を含む
d) 血中ブドウ糖増加、耐糖能異常及び尿中ブドウ糖陽性を含む。

機構は、海外市販後の自発報告における集計結果と国内臨床試験では、有害事象の収集方法が異なるため一概に比較できないが、無顆粒球症等の客観的な指標に基づく有害事象においても、海外よりも国内で発現率が高いことに留意する必要があり、製造販売後にはこれらの事象の発現状況を注視する必要があると考える。また機構は、海外市販後データから、これらの有害事象が発現した場合には重篤化して死亡に至る場合もあることが示唆されていることから、医師、看護師、薬剤師等本剤の投与に係わる医療関係者は、CPMS の規定を遵守するとともに、本剤投与時にはこれらの有害事象が発現することを常に念頭において対応することが必要であり、投与前には本剤のリスクについて患者に十分説明する必要があると考える。

（6）前治療薬から本剤への切り替えについて

前治療薬から本剤への切り替えについて専門協議で検討した結果、機構は、原則として前治療薬の投与終了後に本剤を投与すべきであるが、前治療薬の中止が困難な場合には、前治療薬を本剤投与開始から 4 週間以内に漸減して、その後は本剤単独で投与するということが適切と考え、申請者に前治療薬から本剤への切り替えについて用法及び用量に関する使用上の注意の項で記載するよう求め、申請者は了承した。なお、本剤への切り替え時における前治療薬の漸減及び本剤の漸増方法並びにそれらの安全性については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも

劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

［効能・効果］　治療抵抗性統合失調症

［用法・用量］　通常、成人にはクロザピンとして初日は 12.5 mg（25 mg 錠の半分）、2 日目は 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。3 日目以降は症状に応じて 1 日 25 mg ずつ増量し、原則 3 週間かけて 1 日 200 mg まで増量するが、1 日量が 50 mg を超える場合には 2～3 回に分けて経口投与する。維持量は 1 日 200～400 mg を 2～3 回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1 回の増量は 4 日以上の間隔をあけ、増量幅としては 1 日 100 mg を超えないこととし、最高用量は 1 日 600 mg までとする。

［承認条件］

1．本剤による無顆粒球症等の重篤な有害事象に対して、他の医療機関との連携も含めて十分に対応できる体制が確認できた医療機関・薬局において、統合失調症の診断、治療に精通し、本剤の適正使用について十分に理解している医師によって、白血球数、好中球数、血糖値等の定期的な検査が実施されるとともに、その結果を評価した上で本剤の処方が行われ、これら検査が適正に行われたことを確認した上で調剤が行われるよう、製造販売にあたって本剤に関する管理者の設置も含め必要な措置を講じること。

2．本剤の投与が適切と判断される患者を対象に、あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得た後のみに本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じること。

3．国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象とした使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の患者背景を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

（別添）

クロザリル錠 25 mg、同 100 mg の原薬粗原料のマスターファイル（MF 登録番号 220MF10053）に係る提出された資料の概略

［販　売　名］　　クロザピン　クルード
［一　般　名］　　クロザピン
［提出者名］　　Arevipharma GmbH
［登録番号］　　220MF10053

＜原薬について提出された資料の概略＞

原薬粗原料であるクロザピン　クルードは、黄色～緑黄色の結晶性の粉末であり Arevipharma GmbH（ドイツ）により MF 登録番号 220MF10053 として登録されている。

原薬粗原料の製造は、[redacted]及び[redacted]を出発物質とし、[redacted]（Step1）、[redacted]（Step2）、[redacted]（Step3）、[redacted]（Step4）、包装（Step5）及び試験・保管（Step6）からなり、Step[redacted]の後に再処理過程が設定されている。重要工程は Step[redacted]であり、各工程の生成物が重要中間体とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

機構は、以上について了承し、原薬粗原料の製造方法は妥当であると判断した。