

審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] インヴェガ錠 3mg、同錠 6mg、同錠 9mg

[一 般 名] パリペリドン

[申 請 者] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 6 月 10 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

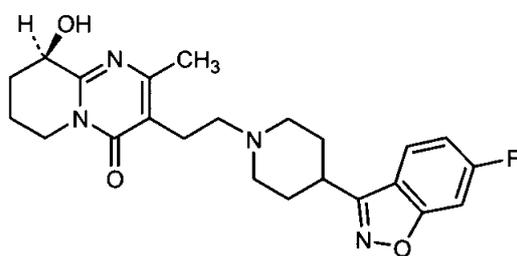
審査報告書

平成 22 年 5 月 12 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]	インヴェガ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 9 mg
[一般名]	パリペリドン
[申請者名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 10 日
[剤形・含量]	1 錠中にパリペリドン 3、6 又は 9 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]	



及び鏡像異性体

分子式： $C_{23}H_{27}FN_4O_3$

分子量： 426.48

化学名：

(日本名) (9*RS*)-3-{2-[4-(6-フルオロ-1,2-ベンゾイソキサゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル]エチル}-9-ヒドロキシ-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン

(英名) (9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 22 年 5 月 12 日

[販 売 名] インヴェガ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 9 mg

[一 般 名] パリペリドン

[申 請 者 名] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 6 月 10 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の統合失調症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、腎機能の程度と本剤の有効性及び安全性の関係、前治療別の有効性及び安全性、体重増加及び耐糖能異常に関連する有害事象、血中プロラクチンに関連する有害事象、精神神経系有害事象（自殺関連の有害事象を含む）の発現状況等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 統合失調症

[用法・用量] 通常、成人にはパリペリドンとして 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 12 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 5 日間以上の間隔をあけて 1 日量として 3 mg ずつ行うこと。

審査報告 (1)

平成 22 年 2 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	インヴェガ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 9 mg
[一 般 名]	パリペリドン
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 10 日
[剤型・含量]	1 錠中にパリペリドン 3、6 又は 9 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	統合失調症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはパリペリドンとして 6 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 1 回 3～12 mg の範囲で適宜増減する。

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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パリペリドン（本薬）は、本邦で承認されているリスペリドンの主活性代謝物（9-ヒドロキシ-リスペリドン）であり、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体及びドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有する薬物である。本剤は、米国 ALZA 社の浸透圧による放出制御システム（Osmotic controlled Release Oral delivery System: OROS[®]）を利用した徐放錠であり、海外では、19 年 月より健康成人を対象とした臨床試験が開始され、米国で 2006 年 12 月に統合失調症の急性期治療に対する適応が承認されて以来、2010 年 1 月現在、欧州等 92 の国と地域で承認されている。

本邦の開発においては、20 年 月より日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 2 試験（実施国は英国及び米国）、20 年 月より日本人統合失調症患者を対象とした第 II 相試験が開始され、今般申請者は、統合失調症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本邦においては類薬として、リスペリドン（リスパダール[®]錠等）、オランザピン（ジプレキサ[®]錠）等が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるパリペリドンは白色～黄色の粉末であり、一般特性として性状（外観）、融点、溶解性（溶媒、pH）、解離定数（pKa）、分配係数、比旋光度、吸湿性及び結晶多形が検討されている。本薬は吸湿性を有さず、5 種類の結晶形（ 、 、 、 、 ）及び ）が認められるが、実生産における製造方法では、熱力学的に安定な が常に生成されることが確認されている。なお、各結晶形については、粉末 X 線回析及び示差走査熱

量測定 (DSC) により識別が可能であり、通常の保存条件下 (30°C/65%RH) では、[REDACTED] の結晶形転位は認められないことが確認されている。

原薬の製造工程は、出発物質 A* ([REDACTED]) 及び出発物質 B* ([REDACTED]) を出発物質として Step 1 (中間体 A* ([REDACTED]) の合成工程)、Step 2 (中間体 B* ([REDACTED]) の合成工程)、Step 3 (中間体 C* の合成工程)、Step 4 (再結晶工程)、Step 5 (粉碎工程) 及び Step 6 (包装工程) からなり、Step [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] は重要工程、Step [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] で得られる中間体 A*、中間体 C* 及び [REDACTED] が重要中間体と設定され、Step [REDACTED] 及び [REDACTED] には管理項目及び管理値が設定されている。なお、本薬の製造方法は、実生産で適用する製造方法 3 (Ver.3) に至るまで 5 回の変更が行われているが、開発初期より合成経路に大きな変更はなく、不純物プロファイル、結晶形及び物理的・化学的性質は類似していることが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外吸収スペクトル、赤外吸収 (IR) スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR)、質量スペクトル、比旋光度、粉末 X 線回折及び DSC により確認され、化学構造上に 1 つの不斉炭素を有するラセミ体であることが確認されている。不純物としては、類縁物質、無機化合物、残留溶媒及び水分について検討されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観)、確認試験 (IR スペクトル、液体クロマトグラフィー <HPLC>)、純度試験 (重金属、類縁物質 <HPLC>、残留溶媒 ([REDACTED] 及び [REDACTED] <ガスクロマトグラフィー (GC) >))、水分、強熱残分、粒度分布及び含量 (HPLC) が設定されている。結晶形、[REDACTED] 及び比旋光度についても検討されたが、規格及び試験方法として設定されていない。類縁物質については、類縁物質 A* ([REDACTED]) で [REDACTED] %以下、その他の個々の類縁物質で [REDACTED] %以下、類縁物質総量で [REDACTED] %以下と設定されていたが、審査の過程で類縁物質 A* については [REDACTED] %以下、類縁物質総量で [REDACTED] %以下と変更されている。なお、類縁物質 A* については、本薬のラット及びイヌ 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (類縁物質 A* として 0.032 及び 0.016 mg/kg/日) が実施され、類縁物質 A* が認められない本薬の親化合物であるリスペリドン投与時の毒性所見と比較して差異は認められなかったことから、臨床最大用量 (12 mg/日、50 kg 体重) で換算した場合、6.7 %までの安全性が確認されている (「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照)。

原薬の安定性について、実生産スケールで製造方法 3 (Ver.2)¹⁾ 又は製造方法 3 (Ver.3) により製造された原薬について、二重の低密度ポリエチレン袋を一次包装、ファイバードラムを二次包装として、長期保存試験 (30°C/65 %RH、36 ヶ月 <製造方法 3 (Ver.2) >、48 ヶ月 <製造方法 3 (Ver.3) > 並びに 25°C/60 %RH、36 ヶ月 <製造方法 3 (Ver.2) のみ >)、加速試験 (40°C/75 %RH、6 ヶ月 <製造方法 3 (Ver.2 及び Ver.3) >) 及び苛酷試験 (温度 <50°C、3 ヶ月 >、光 <ペトリ皿、総照度 120 万 lux・h 以上 + 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m² 以上 >)、いずれも製造方法 3 (Ver.2

¹⁾ 製造方法 3 (Ver.2) から製造方法 3 (Ver.3) への変更点は、Step 3 (中間体 C* の合成工程) において [REDACTED] 追加されている点であり、両製造方法で原薬の品質は同等であることが確認されている。

■■■■を指標として検討された。さらに、本剤の特性として、攪拌及び外部の pH が本薬の放出性に及ぼす影響、*in vitro-in vivo* 相関関係が検討され、その他、ロットサイズ及び製造場所の相違による放出性に及ぼす影響が検討された。

本剤の開発に際して、国内臨床試験では申請製剤 3 mg 錠 (F039) と異なりフィルムコーティングが施されていない第Ⅲ相製剤 3 mg 錠 (F016) が用いられたが、本剤の薬物放出挙動はフィルムコーティングの量及び有無により影響を受けないことが溶出試験により確認されている。また含量が異なる申請製剤間の生物学的同等性について、3 mg 錠 (F039) 2 錠と 6 mg 錠 (申請製剤: F040) 1 錠、3 mg 錠 (F039) 3 錠と 9 mg 錠 (申請製剤: F041) 1 錠を用いた溶出試験により同等性が確認されている (「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」の項参照)。

製剤の製造工程は、第 1 工程 (■■■■)、第 2 工程 (■■■■)、第 3 工程 (■■■■)、第 4 工程 (■■■■)、第 5 工程 (■■■■)、第 6 工程 (■■■■)、第 7 工程 (■■■■)、第 8 工程 (■■■■)、第 9 工程 (■■■■) 及び第 10 工程 (包装工程) からなる。第 ■■■■工程以外はすべて重要工程とされ、それぞれ管理項目及び管理値が設定されている。

製剤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、HPLC)、純度試験 (類縁物質 <HPLC>、残留溶媒 (■■■■ <GC>))、水分、製剤均一性、放出性 (HPLC) 及び含量 (HPLC) が設定されている。類縁物質は、類縁物質 A* で ■■■■%以下、その他の個々の類縁物質で ■■■■%以下、類縁物質総量で ■■■■%以下と設定されていたが、審査の過程で、類縁物質 A* で ■■■■%以下、類縁物質総量で ■■■■%以下に変更されている。また含量についても、審査の過程で ■■■■%~■■■■%から、■■■■%~■■■■%に変更されている。

製剤の安定性²⁾ について、パイロットスケールで製造された 3、6、9、12 及び 15 mg 錠の PTP (ポリ塩化ビニル及びポリクロロトリフルオロエチレン/アルミニウム箔) 包装品を用いて、長期保存試験 (25°C/60 %RH 及び 30°C/65 %RH、いずれも 24 ヶ月)、加速試験 (40°C/75 %RH、6 ヶ月) 及び苛酷試験 (光 <総照度 120 万 lux·h 以上 + 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m² 以上>) が実施された。これらの試験では、性状 (外観)、類縁物質 (HPLC)、水分、放出性 (HPLC) 及び含量 (HPLC) が測定項目とされており、長期保存試験では微生物限度³⁾ についても測定されている。長期保存試験及び加速試験では、類縁物質 (類縁物質 A*) のわずかな増加及び水分の増加が認められ、加速試験では含量の低下も認められたが、いずれも規格値の範囲内であった。苛酷試験 (光) ではいずれの測定項目においても経時的な変化は認められなかった。以上の試験結果から、製剤の貯蔵方法及び有効期間は、PTP/紙箱包装で、室温 2 年間と設定された。

<審査の概略>

(1) 原薬

²⁾ 3、6、9、12 及び 15 mg 錠は、製剤間で処方が類似していることから、安定性試験にブラケットティング法が採用されており、3 及び 15 mg 錠について 3 ロットでの安定性の検討が行われ、6、9 及び 12 mg 錠については 1 ロットのみ安定性試験が実施されている。

³⁾ 微生物限度試験は試験開始時、12 及び 24 ヶ月時点でのみ実施されている。

(3) 新添加物について

本剤には、いずれも経口投与における使用前例量を超過する新添加物として、XXXXXXXXXXの酢酸セルロース (398-10)、XXXXXXXXXXのポリエチレンオキシド 200K、XXXXXXXXXXのポリエチレンオキシド 7000K が含有されている。これらの添加物に設定された規格及び試験方法は日局等の基準と照らしてみた上で特段の問題はなく、安定性についても、使用に際して十分な期間の安定性が確認されており、特段の問題はないものと判断した。また、臨床投与量におけるこれらの添加物の安全性について、提出された毒性試験成績、これまでの使用実績等に基づき、特段の問題はないと判断した。

以上、機構は本剤におけるこれらの添加物の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬はリスペリドンの主活性代謝物であり、本薬の薬理試験成績は、リスペリドン経口剤承認申請時に主活性代謝物に関する成績として提出されている。本申請においては、各種受容体に対する親和性を検討した試験、本薬の心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討した試験等の成績が新たに提出されている。なお、新たに実施した試験のうち効力を裏付ける試験は、生データが保管されていないため、参考資料として提出されている。機構は、提出された資料が海外の承認申請でも使用され、資料の作成時点で生データとの整合性が確認されていることを踏まえ、これらの試験成績を参考とし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) 各種受容体に対する親和性

ヒト遺伝子組み換え型受容体を発現させた細胞膜標本を用いた *in vitro* 受容体結合試験において、セロトニン 5-HT_{2A}、ドパミン D_{2L}、D₃、アドレナリン α_{2A} 、 α_{2B} 、 α_{2C} 及びヒスタミン H₁ 受容体に対する本薬の K_i 値 (nM) は、それぞれ 1.0、4.8、6.4、30、9.5、11 及び 32 であった。各受容体に対する本薬の K_i 値を 1 とした場合、(+)-パリペリドン ((+)体)、(-)-パリペリドン ((-)体) 及びリスペリドンにおける K_i 値は、それぞれ 0.6~2.1、0.83~2.9 及び 0.52~2.2 であった (参考 4.2.1.1.1)。

本薬の K_i 値を 1 とした場合、リスペリドン、クロザピン及びハロペリドールにおける K_i 値は、ヒト 5-HT_{2A} 受容体でそれぞれ 1、37 及び 260 であり、ラット D₂ 受容体でそれぞれ 0.30~0.49、15~26 及び 0.17~0.25 であった (参考 4.2.1.1.2)。

2) *in vivo* 試験

① 脳内受容体占有率の検討

ラット及びモルモットに本薬、(+)体、(-)体又はリスペリドン (0.01~40 mg/kg) を皮下投与 (s.c.) し、脳内受容体の占有率を検討した結果、5-HT_{2A}、D₂、 α_1 及び H₁ 受容体の 50 %を占有する用量 (ED₅₀) は下表のとおりであり、本薬の ED₅₀ は(+)体、(-)体の各エナンチオマーと同程度であり、

リスペリドンと比較して大きい傾向が認められた（参考 4.2.1.1.1）。

表 各種受容体に対する ED₅₀ (mg/kg)

	パリペリドン	(+)体	(-)体	リスペリドン
5-HT _{2A} 受容体	0.35	0.25	0.29	0.062
D ₂ 受容体	3.7	2.3	2.4	1.2
α ₁ 受容体	7.6	2.2	9.1	1.6
α ₂ 受容体	>10	24	7.1	3.7
H ₁ 受容体	2.4	-	-	0.44

-: 実施せず

ラット脳画分において、本薬の ED₅₀ を 1 とした場合、リスペリドン、クロザピン及びハロペリドールにおける ED₅₀ は、5-HT_{2A} 受容体でそれぞれ 0.16、3.2 及び 6.3 であり、D₂ 受容体でそれぞれ 0.28～0.63、3.8～7.5 及び 0.054～0.14 であった（参考 4.2.1.1.2）。

② 5-HT₂ 受容体作動薬を用いた行動薬理学的評価

ラットに本薬又はリスペリドン（0.00063～10 mg/kg、s.c.）を投与した 0.5～8 時間後に 5-HT₂ 受容体作動薬であるトリプタミン（40 mg/kg）を静脈内投与（i.v.）したとき、トリプタミンにより惹起される前肢間代性痙攣、振戦及びチアノーゼは本薬及びリスペリドンにより抑制され、その ED₅₀ は下表のとおりであった（参考 4.2.1.1.3）。

表 トリプタミンにより誘発される作用に対する ED₅₀ (mg/kg)

評価項目	時間 ^{a)} (h)	本薬	リスペリドン
前肢間代性痙攣	0.5	0.056	0.021
	8	0.68	0.68
振戦	0.5	0.34	0.049
	8	7.1 ^{b)}	>10
チアノーゼ	0.5	0.00068	0.0020
	8	0.011	0.019

a) 本薬又はリスペリドン投与からトリプタミン投与までの時間

b) 用量反応性が得られなかったため、実際に投与した最高用量の 2 倍の用量において全例の振戦が抑制されたと仮定して、Spearman-Kärber 法に基づき算出

ラットに本薬又はリスペリドン（0.00063～10 mg/kg、s.c.）を投与し、その 1 時間後に 5-HT₂ 受容体作動薬であるメスカリン（20 mg/kg、i.v.）を投与したとき、メスカリンにより惹起される首振り運動は本薬及びリスペリドンにより抑制され、その ED₅₀ はそれぞれ 0.056 及び 0.037 mg/kg であった（参考 4.2.1.1.4）。

③ D₂ 受容体作動薬を用いた行動薬理学的評価

ラットに本薬又はリスペリドン（0.00063～10 mg/kg、s.c.）を投与し、その 0.5～8 時間後に D₂ 受容体作動薬であるアポモルヒネ（1.25 mg/kg、i.v.）又は 0.75 時間後にアンフェタミン（2.5 mg/kg、s.c.）を投与したとき、アポモルヒネにより惹起される興奮・常同行動は本薬及びリスペリドンにより抑制され、その ED₅₀ はそれぞれ 0.34～5.4 及び 0.15～6.2 mg/kg であり、投与間隔に依存して大きくなった。また、アンフェタミンにより惹起される興奮及び酸素消費量亢進についても本薬及びリスペリドンにより抑制され、その ED₅₀ は興奮でそれぞれ 0.15 及び 0.056 mg/kg、酸素消費量亢進でそれぞれ 0.049 及び 0.016 mg/kg であった（参考 4.2.1.1.5）。

イヌに本薬又はリスペリドン（0.00063～10 mg/kg）を経口投与（p.o.）し、その 1～16 時間後にアポモルヒネ（0.31 mg/kg、s.c.）を投与したとき、アポモルヒネにより惹起される嘔吐は本薬及びリスペリドンにより抑制され、ED₅₀ はそれぞれ 0.0094～0.028 及び 0.0071～0.013 mg/kg であった（参考 4.2.1.1.3）。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験のうち、リスペリドン経口剤の承認申請時に代謝物の一般薬理試験成績、リスペリドン持効性注射剤の承認申請時に心血管系、血小板機能、凝固系及び線溶系に対する試験成績が提出され、新たに6試験が提出されている。そのうち4試験(参考4.2.1.3.7、参考4.2.1.3.11、参考4.2.1.3.12及び参考4.2.1.3.15)については、安全性薬理試験ガイドライン(平成13年6月21日医薬審発第902号審査管理課長通知)が発出される以前にGLP非準拠で実施された試験であり、1試験(参考4.2.1.3.8)については、一般薬理試験の補足的な位置付けとしてGLP非準拠で実施された試験であった。機構は、試験が実施された時期及び試験の位置付け等も考慮して、これらの試験成績を参考として評価することは可能と判断した。

1) 心血管系に及ぼす影響

① *in vitro* 試験

雌性モルモット摘出右心房に対する影響を検討したとき、本薬(1~10 µM)は収縮力に影響を及ぼさなかったが、収縮速度においては、溶媒群(DMSO)よりも有意に低下させた(参考4.2.1.3.7)。

本薬(0.1~10 µM)は、雌性ウサギ摘出ランゲンドルフ灌流心標本において、1 µM以上で活動電位持続時間(APD₆₀⁴⁾)及びTriangulation⁵⁾を延長し、3 µM以上でAPDの不安定性⁶⁾を増大させた。また、早期後脱分極(EAD)は、3及び10 µMとともに1/5例に認められ、Torsade de Pointesは、3 µMで1/5例に認められた。なお、APDの逆頻度依存性、期外収縮数、冠流量及び心室内伝導時間に対し、本薬は影響を及ぼさなかった(参考4.2.1.3.8)。

② *in vivo* 試験

麻酔モルモットに本薬(0.16 mg/kg/分、i.v.)を30分間持続投与したとき、QRS間隔への影響は認められなかったが、平均血圧の低下、PQ間隔、QT間隔及びBazettの式で補正したQTc間隔(QTcB間隔)の短縮が認められた。また、3/7例で心拍数の増加、1/7例でST上昇が認められた(参考4.2.1.3.11)。

麻酔モルモットに本薬(0.31 mg/kg/分、i.v.)を60分間持続投与したとき、平均血圧の低下、PQ間隔の短縮及び心拍数の増加が認められた。QT及びQTcB間隔は、投与開始5分後に一過性に延長し、その後短縮した(参考4.2.1.3.12)。

無麻酔イヌに本薬(0.08及び0.31 mg/kg、i.v.)を10又は60分間持続投与したとき、0.08 mg/kgの10分間投与群では、収縮期及び拡張期血圧の低下、PQ間隔の短縮、QTcB間隔、Fridericiaの式又はVan de Waterの式で補正したQTc間隔(QTcF、QTcVDW間隔)の延長及び振戦が認められ、60分間投与群では、心拍数の増加、収縮期血圧の低下、PQ及びQRS間隔の短縮、振戦、不穏及び咳が認められた。0.31 mg/kgの投与群では投与時間に関わらず、心拍数の増加、収縮期及び拡張期血圧の低下、PRPの増加、QT間隔の短縮、QTcB及びQTcF間隔の延長、振戦、不穏及び咳が認められ、60分間投与では、PQ間隔の短縮も認められた(参考4.2.1.3.15)。

2) 呼吸系に及ぼす影響

⁴⁾ 活動電位が60%再分極するまでの持続時間。

⁵⁾ APD₃₀とAPD₉₀(活動電位がそれぞれ30及び90%再分極するまでの持続時間)の差。

⁶⁾ APD₆₀の第1四分位と第3四分位の差と定義。

無麻酔ラットに本薬（2.5、10 及び 20 mg/kg）を経口投与したとき、2.5 mg/kg 群では投与 3.5 及び 8 時間後に、10 mg/kg 群では投与 8 時間後に呼吸数の増加が認められたが、20 mg/kg 群では認められなかった。また、一回換気量に対して本薬の影響は認められなかった（4.2.1.3.18）。

<審査の概略>

(1) 本薬とリスペリドンとの有効性の差異について

機構は、本薬及びリスペリドンで各種受容体の親和性に差異が認められていることから、臨床上の有効性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、脳内の各種受容体に対する占有率がリスペリドンよりも本薬で低い傾向が認められた（参考 4.2.1.1.1、参考 4.2.1.1.2）要因は、5-HT₂ 受容体及び D₂ 受容体作動薬の中枢性の作用（トリプタミン誘発前肢間代性痙攣、アポモルヒネ誘発興奮・常同行動等）に対する拮抗作用がリスペリドンと比較して本薬で作用発現が遅かったこと、末梢性の作用（トリプタミン誘発チアノーゼ）に対する拮抗作用は同程度以上であったことから（参考 4.2.1.1.3、参考 4.2.1.1.4、参考 4.2.1.1.5）、本薬の中枢への移行が遅いためと考えられることを説明した。その上で申請者は、臨床において本剤及びリスペリドン経口剤は長期的に服用する薬剤であること、Positron Emission Tomography（PET）検査を実施した海外臨床試験（参考 5.3.4.1.2: R076477-SIV-101）において、本剤の臨床用量である 6 mg を単回経口投与した 22 時間後の脳内 D₂ 受容体占有率は平均 66 %（範囲: 56～79 %）と抗精神病薬の至適用量と考えられている占有率 70～80 %（大久保善朗ら、*精神神経学雑誌*, 103: 329-340, 2001）に類似していたことを踏まえると、ラット単回投与時に認められたリスペリドンとの薬理作用の差異が臨床上的問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、本薬の有効性については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(2) 本薬の安全性について

機構は、安全性薬理試験において、本薬の心機能に対する影響が認められていることから、臨床でこれらの変化が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、*in vitro* において、摘出モルモット右心房を用いた試験（参考 4.2.1.3.7）及び摘出ウサギランゲンドルフ心臓標本を用いた試験（参考 4.2.1.3.8）において、両試験ともに 1 µM（426 ng/mL）以上でそれぞれ収縮速度の低下並びに APD₆₀ 及び Triangulation の延長が認められているが、ヒトに臨床最大用量（12 mg）を投与したときの個別症例における最大血漿中遊離型濃度⁷⁾と比較して約 8.4 倍の安全域があること、*in vivo* において、麻酔モルモットに本剤（0.31 mg/kg/分）を静脈内に 60 分間持続投与しても、QTc 間隔の延長は認められず（参考 4.2.1.3.12）、本試験における血漿中未変化体濃度は 3545 ng/mL で、ヒトに臨床最大用量（12 mg）を投与したときの個別症例における最大血漿中未変化体濃度⁸⁾と比較して約 19 倍の安全域があること、無麻酔イヌへの静脈内持続投与（参考 4.2.1.3.15）では、0.31 mg/kg の 10 分間持続投与により QTcB、QTcF 間

⁷⁾ 個別症例における最大血漿中遊離型濃度（51 ng/mL）は、日本人統合失調症患者（5.3.5.2.8: JNS007ER-JPN-S32）に本剤 12 mg を投与したときの最大血漿中未変化体濃度（189 ng/mL）と本剤のヒト血漿タンパク結合率（73.2%）を用いて算出。

⁸⁾ 日本人統合失調症患者（5.3.5.2.8: JNS007ER-JPN-S32）に本剤 12 mg を投与したときの個別症例における最大血漿中未変化体濃度（189 ng/mL）。

隔の延長が認められ、本試験における血漿中未変化体濃度は 350 ng/mL で、ヒトに臨床最大用量 (12 mg) を投与したときの個別症例における最大血漿中未変化体濃度⁸⁾と比較して約 1.9 倍以上の安全域があることを説明した。また申請者は、リスペリドンと麻酔モルモット (参考 4.2.1.3.10) に静脈内持続投与及び無麻酔イヌ (参考 4.2.1.3.14) に経口投与した際に心電図に影響を及ぼしたときの活性成分 (リスペリドン及び本薬の合計) の血漿中濃度は、それぞれ 1310 及び 222 ng/mL であり、ヒトにリスペリドン (6 mg) を経口投与したときの活性成分の最大血漿中濃度⁹⁾ (92.6 ng/mL) と比較して 2.4~14 倍の安全域があり、本薬と大きな差異は認められないことから、本薬の心血管系に対する安全性はリスペリドンと同程度であり、臨床用量で使用する場合には、心室再分極過程に関連する事象又は刺激伝導障害が発現する可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提出された資料から、本薬の心血管系に及ぼす影響は、リスペリドンと同程度であり、新たな問題は特に認められないと考え、以上について了承するが、本薬投与による心血管系に及ぼす影響については、臨床試験成績を踏まえて判断する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

マウス、ラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が新たに提出された。生体試料中未変化体及び各エナンチオマー (+)体及び(-)体濃度は、高速液体クロマトグラフィー-紫外検出 (HPLC-UV) 法 (定量下限: 血漿 2 ng/mL、組織 10 ng/g)、ラジオイムノアッセイ (RIA) 法 (定量下限: 0.20 ng/mL) 又は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法 (定量下限: 血漿中ラセミ体 0.5 ng/mL、血漿中 (+)体及び(-)体 1~10 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された。³H 又は ¹⁴C 標識体 (本薬) 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 (LSC) を用いて測定された (定量下限: BKG + 10·{BKG/(E·t)}^{1/2} 10¹⁰)。なお薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

ヒト結腸がん由来細胞 (Caco-2 細胞) 単層膜を用いて、本薬の細胞膜透過性について検討した結果、本薬は P-糖タンパク質 (P-gp) の基質となる可能性が示唆された。また、本薬 (50 µM < 約 21300 ng/mL >) は P-gp 基質であるタキソールの Efflux ratio¹¹⁾ を低下させたが、本濃度はヒトに臨床最大用量 (12 mg) を投与したときの定常状態時の C_{max} の最大値 (個別値で 214 ng/mL¹²⁾) を大きく上回っており、P-gp 阻害薬であるベラパミルと比較して弱かったことから、本薬の P-gp 阻害作用は小さいと考えられている (4.2.2.2.1)。

雄性ラットに ¹⁴C 標識体 (本薬) 0.63 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能

⁹⁾ 日本人統合失調症患者 (RIS-JPN-16 試験) にリスペリドン 6 mg を投与したときの最大血漿中活性成分 (リスペリドン及びパリペリドンの合計) 濃度 (92.6 ng/mL) (リスペリドン持効性注射剤申請時資料)。

¹⁰⁾ BKG: バックグラウンド試料の計数値、E: 計数効率、t: 計測時間

¹¹⁾ 側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 [P_{app}(B→A)] / 頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数 [P_{app}(A→B)]

¹²⁾ 外国人統合失調症患者 (参考 5.3.5.1.2: R076477-SCH-303) において、本剤 12 mg を投与したときの定常状態における個別症例での最大血漿中未変化体濃度 (214 ng/mL)。

は投与 20 分後に最高血漿中濃度 (C_{max} : 174 ± 57 ng eq./mL) に達し、放射能の血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) は 612 ng eq.·h/mL であった (4.2.2.2.2)。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.63 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中放射能及び未変化体濃度はいずれも投与 30 分後に C_{max} (それぞれ 506 ± 72 ng eq./mL 及び 462 ± 87 ng/mL) に達し、消失半減期 ($t_{1/2}$) はそれぞれ 20.6 ± 6.3 及び 18.9 ± 4.0 時間であった。 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 6098 ± 2041 ng eq.·h/mL 及び 4979 ± 1913 ng·h/mL であり、血漿中放射能のほとんどは未変化体であった (4.2.2.2.3)。

雌雄イヌに本薬 2.12 mg 又は本剤 (開発製剤¹³⁾: 2 mg 錠) 2 mg を単回経口投与したとき、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、本薬投与時と比較し、本剤投与時の t_{max} は約 17 倍延長し、AUC から算出した本薬投与時に対する本剤投与時の相対的バイオアベイラビリティ (BA) は 15.1% であった (4.2.2.2.4)。

表 雌雄イヌに本薬又は本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	本薬 (2.12 mg)	本剤 (2 mg)
C_{max} (ng/mL)	131.78 ± 38.62	9.52 ± 6.07
t_{max} (h)	1.00 ± 0.00	16.67 ± 6.71
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1760.0 ± 834.4	253.9 ± 208.0
$t_{1/2}$ (h)	13.16 ± 5.77	9.97 ± 3.57

平均値 ± 標準偏差

雄性イヌに本薬 0.31 mg/kg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中未変化体は投与 1.4 時間後に C_{max} (352 ± 114 ng/mL) に達し、 17.5 ± 4.5 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は 6431 ± 3029 ng·h/mL であり、本薬 0.31 mg/kg を単回静脈内投与したときの $AUC_{0-\infty}$ (6794 ± 2631 ng·h/mL) から算出した経口投与時の絶対的 BA は 94.4% であった (4.2.2.2.5)。

雌雄イヌに本薬の各エナンチオマー ((+)体及び(-)体、それぞれ 0.01 mg/kg) を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中ラセミ体濃度はそれぞれ投与 1.8 及び 3.3 時間後に C_{max} (それぞれ 5.14 ± 1.98 及び 5.05 ± 1.96 ng/mL) に達し、それぞれ 10.5 ± 4.3 及び 12.1 ± 7.3 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 116 ± 50 及び 142 ± 66 ng·h/mL であり、(+)体投与時と比較して(-)体投与時では約 1.2 倍高値を示した (4.2.2.2.6)。

雄性イヌに本薬又は本薬の各エナンチオマー ((+)体及び(-)体) 0.31 mg/kg を単回静脈内投与したとき、血漿中各エナンチオマーの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本薬投与時において、(+)体と比較して、(-)体の $AUC_{0-\infty}$ は約 3.3 倍高値を示し、 $t_{1/2\beta}$ は約 1.2 倍延長した。また、各エナンチオマー投与時において、光学変換が認められ、(-)体から(+)体への変換率と比較して、(+)体から(-)体への変換率が高いことが示唆された (4.2.2.2.7)。

表 雄性イヌに本薬又は本薬の各エナンチオマー (0.31 mg/kg) を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与化合物	本薬		(+)		(-)	
	(+)体	(-)体	(+)体	(-)体	(+)体	(-)体
測定対象	(+)体	(-)体	(+)体	(-)体	(+)体	(-)体
$t_{1/2\beta}$ (h)	7.5 ± 2.5	9.2 ± 6.0	6.6 ± 3.0	8.9 ± 4.6	5.9 ± 2.3	7.6 ± 4.8
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	716 ± 361	2370 ± 1237	934 ± 490	1761 ± 872	339 ± 224	2140 ± 983

平均値 ± 標準偏差

雌雄マウスに本薬 0.63 、 2.5 及び 10 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 45 及び 87 日目の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、雌よりも雄で高値を示す傾

¹³⁾ 約 20 時間で製剤から薬物の 90%が放出されるように設計された開発初期の製剤。

向が認められたが、投与 45 及び 87 日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータに大きな差異は認められず、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴って増加した (4.2.3.2.1)。

表 雌雄マウスに本薬を 3 ヶ月間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

用量 (mg/kg/日)	0.63		2.5		10	
45 日目						
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	64.3 ± 3.1	55.2 ± 8.6	291 ^{a)}	264 ± 15	1281 ± 441	1147 ± 81
t_{max} (h)	0.5	0.5	1.0	0.5	0.5	1.0
$t_{1/2}$ (h)	2.8	2.4	3.1	3.0	2.5	2.3
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	307	211	1273	952	5256	4190
87 日目						
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	88.5 ± 30.4	51.9 ± 2.7	279 ± 22	258 ± 13	1269 ± 286	1241 ± 117
t_{max} (h)	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (h)	3.5	5.1	2.9	2.7	2.5	2.4
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	354	284	1170	931	5079	4232

平均値 ± 標準偏差又は平均値

a) n=2

雌雄マウスに本薬 10 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 87 日目の血漿中各エナンチオマーの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、(+)体と比較して(-)体でそれぞれ 2.76~3.31 及び 5.83~7.67 倍高値を示した (4.2.2.2.8)。

表 マウスに本薬 (10 mg/kg/日) を 3 ヶ月間反復経口投与したときの血漿中各エナンチオマーの薬物動態パラメータ

	雄		雌	
	(+)体	(-)体	(+)体	(-)体
C_{max} (ng/mL)	328 ± 81	905 ± 288	271 ± 78	899 ± 57
t_{max} (h)	0.5	0.5	0.5	0.5
$t_{1/2}$ (h)	2.3	2.6	1.5	1.9
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	704	4104	450	3453

平均値 ± 標準偏差又は平均値

雌雄ラットに本薬 0.63、2.5 又は 10 mg/kg/日を 1 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 26 日目における血漿中未変化体は投与 1 時間後に C_{max} (それぞれ 98.3~99.1、445~860 及び 2100~2849 ng/mL) に達し、1.6~3.4 時間の $t_{1/2}$ で消失した。 AUC_{0-24h} はそれぞれ 350~378、1742~2117 及び 7182~7593 ng·h/mL であり、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} はほぼ投与量の増加に伴って増加した (参考 4.2.3.2.3)。

雌雄ラットに本薬 0.63、2.5 又は 10 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 86 日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、雌雄の薬物動態に大きな差はなく、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与量の増加に伴って増加した (4.2.3.2.5)。

表 雌雄ラットに本薬を 3 ヶ月間反復経口投与したときの投与 86 日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	0.63		2.5		10	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C_{max} (ng/mL)	136	93	764	610	2635	3441
t_{max} (h)	2.0	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0
$t_{1/2}$ (h)	2.7	1.8	1.5	2.2	1.9	1.7
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	595	346	1763	1610	11101	11366

平均値

雌雄ラットに本薬 10 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、投与 77 日目における血漿中各エナンチオマーの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、(+)体と比較して(-)体の血漿中濃度は高値を示した (4.2.2.2.8)。

表 雌雄ラットに本薬（10 mg/kg/日）を3ヶ月間反復経口投与したときの投与77日目における血漿中各エナンチオマーの薬物動態パラメータ

性	雄		雌	
	(+)体	(-)体	(+)体	(-)体
C _{max} (ng/mL)	279 ± 147	3537 ± 2100	528 ± 40	3287 ± 274
t _{max} (h)	1.0	1.0	1.0	1.0
t _{1/2} (h)	1.5	1.3	-	-
AUC _{0-8h} (ng·h/mL)	554	7272	1761	14875

平均値 ± 標準偏差又は平均値

-: 算出せず。

雌雄ラットに本薬 0.63、2.5 又は 10 mg/kg/日 を6ヶ月間反復経口投与したとき、投与178日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_{0-24h} は投与量の増加に伴って増加し、雄と比較して雌で高値を示した（4.2.3.2.6）。

表 雌雄ラットに本薬を6ヶ月間反復経口投与したときの投与178日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	0.63		2.5		10	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
C _{max} (ng/mL)	212 ± 115	251 ± 35	812 ± 119	1387 ± 529	3717 ± 1903	5303 ± 2546
t _{max} (h)	1.0	1.0	0.5	0.5	1.0	0.5
t _{1/2} (h)	1.6	2.9	3.0	2.3	2.4	1.9
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	512	965	1948	5115	8476	23291

平均値 ± 標準偏差又は平均値

雌雄イヌに本薬 0.31、1.25 又は 5 mg/kg/日 を1ヶ月間反復経口投与したとき、投与29日目において、投与1.5時間後にC_{max}（それぞれ595、1310及び3710 ng/mL）に達し、5.17～9.63時間のt_{1/2}で消失した。AUC_{0-24h}はそれぞれ5630、15100及び36600 ng·h/mLであった。いずれの用量においても投与初日と投与29日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータに大きな差は認められず、雌雄差もなく、用量の増加に伴ったC_{max}及びAUCの増加が認められた（参考4.2.3.2.8）。

雌雄イヌに本薬 0.31、1.25 又は 5 mg/kg/日 を3ヶ月間反復経口投与したとき、投与初日と投与85日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、いずれの用量においても投与初日と投与85日目の血漿中未変化体の薬物動態パラメータに大きな差は認められず、用量の増加に伴った血漿中未変化体のC_{max}及びAUCの増加が認められた。また、雌雄の薬物動態に大きな差は認められていない（4.2.3.2.10）。

表 雌雄イヌに本薬を3ヶ月間反復経口投与したときの投与初日及び85日目における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg/日)	0.31		1.25		5	
	初日	85日目	初日	85日目	初日	85日目
C _{max} (ng/mL)	300 ± 98	183 ± 38	1077 ± 187	1109 ± 166	3275 ± 846	3277 ± 376
t _{max} (h)	1.4 ± 0.8	1.5 ± 0.6	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0.0	1.0 ± 0.0
t _{1/2} (h)	6.7 ± 1.0	7.7 ± 1.0	6.4 ± 1.1	7.1 ± 2.1	8.5 ± 1.9	5.7 ± 0.8
AUC (ng·h/mL)	3627 ± 1829	2041 ± 505	11799 ± 2494	10752 ± 2612	40799 ± 13142	34656 ± 9045

平均値 ± 標準偏差

AUC: 初日 AUC_{0-∞}、85日目 AUC_{0-24h}

雌雄イヌに本薬を2種類の投与形態（ゼラチンカプセルに本薬を封入した製剤<ゼラチンカプセル封入剤>90/60 mg/日¹⁴⁾及び本剤<申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤15 mg錠>30又は90 mg/日）を3ヶ月間反復経口投与したとき、投与84日目において、ゼラチンカプセル封入剤投与時では、投与2時間後にC_{max}（2886 ± 1468 ng/mL）に達したのに対し、本剤投与時では投与7～12時間後にC_{max}（それぞれ488 ± 356及び206 ± 124 ng/mL）に達し、本剤投与で

¹⁴⁾ 投与初日に過度な毒性が発現したため、投与1日目翌日より用量を90 mg/日から60 mg/日に減量された。

t_{\max} は延長した。なお、 AUC_{0-24h} はゼラチンカプセル封入剤投与時で 29599 ± 14783 ng·h/mL、本剤投与時で 7031 ± 5343 及び 2622 ± 1833 ng·h/mL であり、本剤の相対的 BA はいずれも低かった¹⁵⁾ (4.2.3.2.11)。

(2) 分布

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.63 mg/kg を単回経口投与したとき、組織内放射能はほとんどの組織において投与 1 時間以内に C_{\max} に達し、投与 8 時間後までの組織内放射能/血漿中放射能の AUC 比は唾液腺、小腸、肝臓、膀胱及び副腎の順に高値を示した。一方で、脳、精巣、白色脂肪及び筋肉ではいずれも 1 未満であった。組織内放射能は血漿中放射能の減少とともに減少し、投与 48 時間後には測定したすべての組織で組織内放射能は C_{\max} の 2 % 以下又は定量下限未満となった (4.2.2.2.2)。

雄性有色ラットに ^{14}C 標識体 (本薬) 0.63 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 時間後に眼球及び有色皮膚を除く測定したすべての組織で組織内放射能は C_{\max} に達し、肝臓で最も高かったが、投与 336 時間後にはほとんどの組織で組織内放射能は定量下限未満となった。眼球及び有色皮膚での組織内放射能は、それぞれ投与 24 時間及び 96 時間後に C_{\max} (それぞれ血漿中放射能の C_{\max} の約 18 及び 2 倍高値) に達し、投与 336 時間後においても各組織内放射能の C_{\max} と比較して約 20 % 程度しか減少しなかった (4.2.2.3.1)。

雄性ラットに ^3H 標識体 (本薬) 0.02 mg/kg を単回皮下投与したとき、脳組織内放射能の $t_{1/2}$ は血漿中放射能と比較して延長し、 $AUC_{0-\infty}$ は前頭葉及び線条体で高値を示したが、小脳では低値を示した。また、血漿中と各脳部位における代謝物の $AUC_{0-\infty}$ に大きな差は認められなかった (4.2.2.3.2)。

雌雄イヌに本薬 0.31、1.25 又は 5 mg/kg/日 を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、最終投与 24 時間後の組織内未変化体は、血漿中未変化体と比較して肝臓、肺及び腎臓で約 5~10 倍高値を示し、脳及び白色脂肪では約 1/2 であった (4.2.3.2.10)。

ラット及びイヌ血漿における ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー ((+)体又は(-)体)、それぞれ 50 ng/mL) の *in vitro* (平衡透析法) における血漿タンパク結合率は、(+)体でそれぞれ 68.00~71.52 及び 85.93 %、(-)体でそれぞれ 87.00~90.24 及び 77.40 % であり、ラットでは(-)体の方が、イヌでは(+)体の方が高かった。なお、いずれの血漿試料中においても各エナンチオマーの光学変換は認められなかった (4.2.2.3.3)。

(3) 代謝

in vitro において、雌雄マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ及び雄性イヌの肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞、肝ミクロソーム及び 12000×g 上清画分に ^{14}C 標識体 (本薬) 4.26 µg/mL 又は ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー ((+)体又は(-)体)) 2.13 µg/mL となるように添加したとき、本薬の代謝率はラットで高く、イヌで低い傾向が認められ、ラットでは雌よりも雄で高い傾向が認められた。また、マウス肝細胞懸濁液並びにウサギ肝細胞懸濁液及び初代培養肝細胞では、(-)体と比

¹⁵⁾ 薬物動態パラメータは、イヌの体重を 10 kg として補正した血漿中濃度より算出された。

< 審査の概略 >

(1) 本薬の分布特性と安全性について

機構は、ラットを用いた分布試験において、メラニン含有組織で組織中放射能が高値を示したことから、これらの組織におけるヒトでの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の第Ⅲ相プラセボ対照試験¹⁶⁾ 及び長期投与試験¹⁷⁾ におけるメラニン含有組織である眼関連有害事象¹⁸⁾ 及び皮膚関連有害事象¹⁹⁾ の発現状況は下表のとおりであり、第Ⅲ相プラセボ対照試験では国内外で大きな差異はなく、プラセボ群と比較して本剤群で高くなる傾向は認められなかったこと、長期投与試験では、海外と比較して国内で高い傾向が認められたが、認められた事象は軽度でありほとんどが回復・軽快していることを説明した。また申請者は、海外市販後データ（2006年12月19日～2009年9月30日）において、眼関連有害事象は115件（重篤39件、非重篤76件）、皮膚関連有害事象は178件（重篤29件、非重篤149件）に認められたが、当該期間の推定暴露患者数（363640人年）に基づいて算出したこれらの事象発現割合はそれぞれ3.16及び4.89件/万人年であり、いずれも低かったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、これらの組織（眼及び皮膚）における本剤の安全性について、特に大きな問題はないと考えることを説明した。

表 国内外臨床試験における眼及び皮膚関連有害事象の発現率

	第Ⅲ相プラセボ対照試験				長期投与試験	
	国内試験		海外試験		国内試験	海外試験
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	138	134	355	963	228	1171
眼関連有害事象	2.2 (3)	4.5 (6)	1.7 (6)	2.4 (23)	7.9 (18)	1.7 (20)
注視麻痺	0.0 (0)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.2 (5)	0.0 (0)
霧視	0.0 (0)	0.7 (1)	1.1 (4)	0.7 (7)	0.4 (1)	0.6 (7)
皮膚関連有害事象	5.8 (8)	7.5 (10)	4.2 (15)	2.3 (22)	25.9 (59)	3.8 (45)
湿疹	2.2 (3)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.8 (20)	0.0 (0)
そう痒症	0.0 (0)	0.7 (1)	1.1 (4)	0.5 (5)	3.1 (7)	0.7 (8)
皮膚剥脱	0.0 (0)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (6)	0.0 (0)
発疹	0.0 (0)	0.7 (1)	1.7 (6)	0.3 (3)	1.8 (4)	1.1 (13)
皮膚炎	0.0 (0)	0.7 (1)	0.3 (1)	0.2 (2)	1.3 (3)	0.0 (0)
接触性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (4)	0.3 (4)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、ラット及びイヌを用いた分布試験（ラット: 4.2.2.2.2 及び 4.2.2.3.1、イヌ: 4.2.3.2.10）においてメラニン含有組織以外で組織中濃度が高値を示した組織（唾液腺、小腸、肝臓、肺及び腎臓）におけるヒトでの安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、ラットを用いた反復経口投与毒性試験（3ヶ月: 4.2.3.2.4 及び 4.2.3.2.5、6ヶ月: 4.2.3.2.6）及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験（3ヶ月: 4.2.3.2.9、4.2.3.2.10 及び 4.2.3.2.11）において、メラニン含有組織以外で組織中濃度が高値を示した組織（ラット: 唾液腺、小腸及び肝臓、イヌ: 肝臓、肺及び腎臓）で、本薬の投与に起因する毒性所見は認められなかったことを説明した。また申請者は、国内外の第Ⅲ相プラセボ対照試験¹⁶⁾ 及び長期投与試験¹⁷⁾ におけるこれらの組織に

¹⁶⁾ 国内: JNS007ER-JPN-S31 試験 (5.3.5.1.1)、海外: R076477-SCH-303 試験 (5.3.5.1.2)、R076477-SCH-304 試験 (5.3.5.1.3)、R076477-SCH-305 試験 (5.3.5.1.4)

¹⁷⁾ 国内: JNS007ER-JPN-S32 試験 (5.3.5.2.8)、海外: R076477-SCH-702 試験 (5.3.5.2.6)、R076477-SCH-703 試験 (5.3.5.2.3)、R076477-SCH-704 試験 (5.3.5.2.4)、R076477-SCH-705 試験 (5.3.5.2.5)

¹⁸⁾ MedDRA の SOC 「眼障害」に該当する事象。

¹⁹⁾ MedDRA の SOC 「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。

おける有害事象²⁰⁾の発現状況は下表のとおりであり、国内外第Ⅲ相プラセボ対照試験では、本剤群ではプラセボ群よりも多く認められた事象はあったが、多くは軽度から中等度であったこと、長期投与試験では、国内外で発現率に差異が認められたが、国内外ともに多くの事象が軽度から中等度であり、回復又は軽快していること、長期投与により明らかに発現率が上昇する事象は認められなかったことを説明した。

表 国内外臨床試験における消化器、肝臓、呼吸器及び腎臓に関連する有害事象の発現率

	第Ⅲ相プラセボ対照試験				長期投与試験	
	国内試験		海外試験		国内試験	海外試験
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群		
評価例数	138	134	355	963	228	1171
胃腸障害	14.5 (20)	23.1 (31)	16.3 (58)	21.6 (208)	41.2 (94)	16.0 (187)
便秘	1.4 (2)	8.2 (11)	5.6 (20)	3.4 (33)	14.0 (32)	2.5 (29)
嘔吐	2.2 (3)	4.5 (6)	4.8 (17)	3.8 (37)	6.1 (14)	2.7 (32)
悪心	1.4 (2)	0.0 (0)	5.4 (19)	4.0 (39)	2.2 (5)	3.8 (45)
胃不快感	1.4 (2)	2.2 (3)	0.3 (1)	0.9 (9)	1.8 (4)	0.3 (3)
齲歯	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.3 (3)	7.0 (16)	0.1 (1)
胃炎	2.2 (3)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.2 (2)	0.4 (1)	0.4 (5)
上腹部痛	1.4 (2)	0.0 (0)	0.6 (2)	1.9 (18)	1.3 (3)	0.7 (8)
口唇炎	0.7 (1)	1.5 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (4)	0.0 (0)
下痢	0.7 (1)	1.5 (2)	2.3 (8)	1.5 (14)	6.1 (14)	2.6 (30)
消化不良	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (14)	3.3 (32)	0.0 (0)	1.7 (20)
口内乾燥	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (2)	2.5 (24)	0.0 (0)	1.4 (16)
歯痛	0.7 (1)	0.7 (1)	1.1 (4)	2.1 (20)	1.3 (3)	2.6 (30)
流涎過多	0.0 (0)	0.7 (1)	0.3 (1)	1.8 (17)	1.3 (3)	0.8 (9)
歯肉炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (4)	0.0 (0)
歯周病	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (4)	0.1 (1)
歯周炎	0.7 (1)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (4)	0.0 (0)
口内炎	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (3)	0.1 (1)
肝胆道系障害	1.4 (2)	5.2 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.5 (17)	0.4 (5)
肝機能異常	0.7 (1)	5.2 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.1 (14)	0.0 (0)
肝胆道系検査	1.4 (2)	3.7 (5)	1.7 (6)	2.2 (21)	9.6 (22)	2.3 (27)
ALT (GPT) 増加	0.0 (0)	1.5 (2)	1.1 (4)	1.1 (11)	3.5 (8)	1.5 (17)
AST (GOT) 増加	0.0 (0)	2.2 (3)	0.3 (1)	0.5 (5)	2.6 (6)	0.8 (9)
血中ビリルビン増加	1.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.3 (3)	0.1 (1)
γ-GTP 増加	0.0 (0)	0.7 (1)	0.6 (2)	0.3 (3)	1.8 (4)	0.8 (9)
肝機能検査異常	0.0 (0)	0.7 (1)	0.3 (1)	0.1 (1)	1.3 (3)	0.0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2.2 (3)	3.0 (4)	3.9 (14)	5.6 (54)	10.1 (23)	6.0 (70)
咳嗽	1.4 (2)	0.0 (0)	1.1 (4)	2.3 (22)	2.2 (5)	1.6 (19)
鼻閉	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (3)	1.1 (11)	0.0 (0)	0.8 (9)
上気道の炎症	0.0 (0)	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (4)	0.0 (0)
咽喉頭疼痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.8 (3)	0.7 (7)	1.3 (3)	1.5 (18)
腎および尿路障害	1.4 (2)	0.7 (1)	0.8 (3)	0.7 (7)	3.9 (9)	1.1 (13)
排尿困難	0.0 (0)	0.7 (1)	0.3 (1)	0.3 (3)	1.3 (3)	0.3 (3)
腎尿路系検査および尿検査	7.2 (10)	3.0 (4)	0.0 (0)	0.3 (3)	9.2 (21)	0.2 (2)
尿中血陽性	2.2 (3)	2.2 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.8 (11)	0.0 (0)
尿中タンパク陽性	2.9 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.9 (9)	0.0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	1.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (2)	0.1 (1)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、海外市販後データ (2011年11月1日～約33カ月*)において、これらの組織における有害事象は、「胃腸障害」で251件(重篤60件、非重篤191件)、「肝胆道系障害に関連する事象(「肝胆道系障害」と「肝胆道系検査」)」で59件(重篤29件、非重篤30件)、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で89件(重篤42件、非重篤47件)及び「腎尿路系に関連する事象(「腎および尿路障害」と「腎尿路系検査および尿検査」)」76件(重篤32件、

²⁰⁾ MedDRAのSOC「胃腸障害」、「肝胆道系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「腎および尿路障害」並びに「臨床検査」のうちMedDRAのHLGT「肝胆道系検査」及び「腎尿路系検査および尿検査」に該当する事象。

非重篤 44 件) 報告されており、当該期間の推定暴露患者数 (363640 人年) に基づいて算出した発現率はそれぞれ 6.90、1.62、2.45 及び 2.09 件/1 万人年であり、いずれの発現割合も極めて低かったことを説明した。

機構は、ラット及びイヌを用いた分布試験において認められたメラニン含有組織 (眼及び皮膚) 並びに組織中濃度が高値を示す組織 (唾液腺、小腸、肝臓、肺及び腎臓) における安全性について、国内外の臨床試験においてこれら組織で認められた有害事象はいずれも軽度から中等度であり、その多くは回復又は軽快していることから、現時点で特に大きな問題はないと考えるが、これらの組織における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

(2) 鏡像異性体の種差及び薬物動態の差異について

機構は、本薬の各エナンチオマー間で、光学変換の程度に差異が認められたことについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、イヌに本薬の各エナンチオマーを投与したとき、光学変換が認められ、(-)体から(+)体への変換よりも(+)体から(-)体への変換の方が多いと考えられたこと (4.2.2.2.7)、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞、肝ミクロソーム及び 12000×g 上清画分を用いた *in vitro* における検討結果 (参考 4.2.2.4.7) から、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいても、(-)体から(+)体への変換はほとんど認められなかったが、(+)体から(-)体への変換は認められたことを説明した。その上で申請者は、本薬の光学変換に関与する酵素の同定は行っていないものの、変換の経路として 9-OH 基のアルコール脱水素化によるケトン体の生成及びケトン体の再還元が考えられ、(+)体から(-)体への特異的な変換が認められた要因として、アルコール脱水素素に関与する酵素の基質特異性又はケトン体の還元に関与する酵素の生成物特異性が考えられることを説明した。

機構は、血漿中の各エナンチオマー濃度が、マウス及びラットでは(-)体が高値を示したが、ヒトでは(+)体が高値を示したことから、薬物動態に種差が認められた要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、マウス及びラットとヒトで各エナンチオマーの存在比率に差異が認められた要因を特定することは困難であるものの、代謝率では、ラット及びヒトにおいて各エナンチオマー間に差は認められなかったが、マウスでは(+)体の方が(-)体より高値を示したこと (4.2.2.4.1、4.2.2.4.2)、血漿タンパク結合率において、ラットでは(-)体で高値を示したが、ヒトでは(+)体で高値を示したこと (4.2.2.3.3)、(+)体から(-)体への光学変換活性は、ヒトよりもラットで大きかったこと (参考 4.2.2.4.7) から、マウス及びラットでは(-)体が高値を示し、ヒトでは(+)体が高値を示したと考えられることを説明した。なお申請者は、成人統合失調症患者及び小児の精神病又は神経発達障害患者にリスペリドン投与した場合においても、本薬と同様に、(+)体の方が(-)体に比べて血漿中濃度が高く推移したとの報告があることを併せて説明した (Yasui-Furukori N et al, *Drug Metab Dispos*, 29: 1263-1268, 2001、Aman MG et al, *Clin Ther*, 29: 1476-1486, 2007)。

機構は、本薬はリスペリドンの主活性代謝物である 9-ヒドロキシ-リスペリドンであり、リスペリドンの投与によっても各エナンチオマーの存在比率が同様に異なることが示されていることを踏まえると、本薬投与により認められた各エナンチオマーの存在比率が異なることが臨床上で

特に問題になることはないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、その他の試験（免疫毒性試験及び不純物の毒性試験）の成績が提出されている。なお、3及び6ヶ月間の反復投与毒性試験の成績から、本薬の毒性学的プロファイルはリスペリドンと同様であり、新たな毒性所見は認められなかったことから、本薬の長期投与による毒性及びがん原性については、既承認のリスペリドン経口剤申請時のリスペリドンを用いた毒性試験成績から評価可能と判断されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.1.3、4.2.3.1.4)

単回投与毒性試験として、マウス (4.2.3.1.1、4.2.3.1.2) 及びラット (4.2.3.1.3、4.2.3.1.4) における経口又は静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、マウスの経口投与で雌雄ともに 80 mg/kg 超、マウスの静脈内投与では 40 mg/kg (雄) 及び 20 mg/kg (雌)、ラットの経口投与では 80 mg/kg (雄)、40 mg/kg (雌)、ラットの静脈内投与では雌雄ともに 40 mg/kg 超と判断されている。マウス及びラットともに鎮静、眼瞼下垂、体重減少及び体重増加抑制が認められ、その他の所見として、マウスで呼吸困難、呼吸亢進及び貧血、ラットで軟便、低体温、カタレプシー、筋緊張低下、虚脱、振戦、運動失調、興奮及び間代性痙攣が観察された。なお、ラット静脈内投与試験では、投与部位の刺激性が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス (3ヶ月)、ラット (3及び6ヶ月) 及びイヌ (3ヶ月) を用いた経口投与試験が実施され、各試験では比較対照としてリスペリドン群が設けられた。また、本薬 ER 錠を用いた 3ヶ月強制経口投与試験がイヌで実施された。本薬の主な毒性所見として、中枢神経系の所見（鎮静、眼瞼下垂等）及び血清プロラクチン増加に起因する所見（乳腺刺激、雌性生殖器の休止期像等）が認められたが、同様の所見はリスペリドン群でも認められた。

1) マウス 3ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.1)

マウス (雌雄各 10例/群) に本薬 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日又はリスペリドン 10 mg/kg/日を 3ヶ月間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、全投薬群の雌雄で鎮静、眼瞼下垂、ヘマトクリット (Ht) 及びヘモグロビン (Hb) の増加、全投薬群の雄で体重減少、全投薬群の雌で体重増加、体重増加亢進、赤血球数 (RBC) の増加、ALT (GOT) の増加、肝臓重量の増加、副腎重量の減少、2.5 mg/kg/日以上以上の群の雄及び全投薬群の雌で総タンパクの増加、10 mg/kg/日群の雌で血中 Ca、無機リン及び尿素窒素 (BUN) の増加等が認められた。剖検では、10 mg/kg/日群の雌で乳腺刺激が認められ、病理組織学的検査において全投薬群の雌で乳腺の発達、2.5 mg/kg/日以上以上の群の雌で生殖器の休止期像、全投薬群の雌及び 10 mg/kg/日群の雄で下垂体中間部の肥大が認められた。以上より、本試験では無毒性量は求められていない。なお、リスペリドン群でも同様の所見が認められたが、血漿中パリペリドンの AUC_{0-24h} は、リスペリドン群と比較して、本薬 10 mg/kg/

日群では約 2.5 倍高値を示した。

2) ラット 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.4、4.2.3.2.5)

ラット (雌雄各 20 例/群) に本薬 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日又はリスペリドン 10 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、全投薬群の雌雄で鎮静、Ht、Hb 及び RBC の増加、血清プロラクチン濃度の著明な上昇、全投薬群の雄で副腎重量の増加、全投薬群の雌で肝臓重量の増加及び生殖腺重量の減少、全投薬群の雄及び 2.5 mg/kg/日以上以上の群の雌で眼瞼下垂、2.5 mg/kg/日以上以上の群の雄で肝臓重量の減少、体重減少及び体重増加抑制、2.5 mg/kg/日以上以上の群の雌で血中グルコースの低下及び尿量増加、10 mg/kg/日群の雄で血小板数の減少、コレステロールの増加、リン脂質の増加、トリグリセリドの減少及び BUN の増加、10 mg/kg/日群の雌で体重減少及び体重増加抑制が認められた。剖検では、全投薬群の雌で乳腺刺激が認められ、病理組織学的検査において全投薬群の雌で乳腺の発達、乳汁分泌の増加及び生殖器の休止期像、全投薬群の雄で乳腺の雌性化、前立腺の背側葉の炎症及び副腎皮質束状帯の腫脹、全投薬群の雄及び 2.5 mg/kg/日以上以上の群の雌で下垂体前葉プロラクチン免疫陽性細胞の増加、10 mg/kg/日群の雌雄で赤脾髄内赤血球の増加及びヘモジデリン沈着の増加、10 mg/kg/日群の雄で凝固腺上皮及び精囊上皮の低形成が認められた。以上より、本試験では無毒性量は求められていない。なお、リスペリドン群でも同様の所見が認められたが、血漿中パリペリドンの AUC_{0-24h} は、リスペリドン群と比較して、本薬 10 mg/kg/日群で 3~6 倍高値を示した。

3) ラット 6 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.6)

ラット (雌雄各 20 例/群) に本薬 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日又はリスペリドン 10 mg/kg/日を 6 ヶ月間反復経口投与したとき、リスペリドン群の雌雄各 1 例に死亡例が認められたが、投与中の事故による死亡であり、関連性は否定されている。全投薬群の雌雄で眼瞼下垂、Ht の増加、全投薬群の雄で体重減少、体重増加抑制及び尿量増加、全投薬群の雌で白血球数、リンパ球数の増加、血中 Ca 及び無機リンの増加並びに肝臓重量の増加、全投薬群の雄及び 2.5 mg/kg/日以上以上の群の雌で血管拡張、鎮静及び Hb の増加、2.5 mg/kg/日以上以上の群の雌で一過性の接触過敏、軟便及び好中球数の増加、0.63 及び 2.5 mg/kg/日群の雌で体重増加、体重増加亢進及び摂餌量の増加が認められた。血清プロラクチン濃度については、10 mg/kg/日群の雌を除く全投薬群で上昇が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。剖検では、全投薬群の雌で乳腺刺激が認められ、病理組織学的検査において全投薬群の雌で生殖器の休止期像及び乳腺の発達、2.5 mg/kg/日以上投薬群の雌で乳汁分泌増加、全投薬群の雄で乳腺の雌性化、10 mg/kg/日群の雄で腎盂鉍質沈着の増加が認められた。以上より、本試験では無毒性量は求められていない。なお、リスペリドン群でも同様の所見が認められたが、血漿中パリペリドンの AUC_{0-24h} は、リスペリドン群と比較して、本薬 10 mg/kg/日群で約 1.5~2.7 倍高値を示した。

4) イヌ 3 ヶ月間経口投与試験 (4.2.3.2.9、4.2.3.2.10)

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本薬 0.31、1.25 及び 5 mg/kg/日又はリスペリドン 5 mg/kg/日を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、全投薬群で鎮静、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下並びに血清プロラクチン濃度の顕著な上昇、1.25 mg/kg/日以上以上の群で心拍数の増加、PQ 間隔及び QT 間隔の短縮、Ht、Hb 及び RBC の減少、コレステロールの増加傾向及び脾臓重量の増加、5 mg/kg/日群で流涎、軟便及び QTc 間隔の延長が認められた。病理組織学的検査では、全投薬群

で赤脾髄内赤血球の増加、全投薬群の雌で生殖器の休止期像、全投薬群の雄で前立腺の低形成が認められた。以上より、本試験では無毒性量は求められていない。なお、リスペリドン群でも同様の所見が認められたが、血漿中パリペリドンの AUC_{0-24h} は、リスペリドン群と比較して本薬 5 mg/kg/日群で約 1.3 倍であった。

5) イヌ 3 ヶ月間経口投与試験 (本剤又は本薬) (4.2.3.2.11)

イヌ (雌雄各 4 例/群) に本剤²¹⁾ 30 及び 90 mg/日又は本薬²²⁾ 90/60 mg/日を 3 ヶ月間強制経口投与したとき、死亡例は認められず、本剤 30 及び 90 mg/日群で鎮静、縮瞳及び結膜充血、90 mg/日群で臥位及び振戦が認められ、本薬群では鎮静、縮瞳、結膜充血、臥位、振戦、旋回行動及び異常なかみつきが認められた。眼科学的検査では、本剤群及び本薬群ともに眼瞼裂の狭窄が認められ、心電図検査において、本剤群及び本薬群の雌で QTc 間隔の延長、本剤 90 mg/日群及び本薬群の雄で QT 間隔の短縮、本薬群で心拍数の増加が認められた。病理組織学的検査において、本剤群及び本薬群で赤脾髄内赤血球の増加、本剤群及び本薬群の雄で前立腺の低形成、本剤群及び本薬群の雌で乳腺発育抑制及び雌性生殖器の低形成、本剤 90 mg/日群及び本薬群で胸腺の退縮傾向が認められた。以上より、本試験では無毒性量は求められていない。なお、本剤 90 mg/日群における血漿中未変化体の AUC_{0-24h} は本薬群と比較して低値を示したが、本剤群と本薬群で病理組織学的所見に大きな差異は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1.1、4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.3、4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.2.1)

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及びラットを用いる骨髄小核試験が実施され、いずれも陰性の結果であったことから、遺伝毒性はないと判断されている。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラットにおける受胎能及び初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前・出生後の発生に関する試験が実施され、いずれの試験においても本薬投与による催奇形性は認められなかった。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄ラット授胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

雄ラット (各 24 例/群) に本薬 0.16、0.63 及び 2.5 mg/kg/日を交配 63 日前から交配期間を通じて 13 週間反復経口投与したとき、親動物に死亡例は認められず、0.63 mg/kg/日以上で自発運動の減少、眼瞼下垂及び精巣上体重量の減少、2.5 mg/kg/日群では体重増加抑制が認められた。交配所要日数及び雄生殖能への影響は認められず、母動物の妊娠パラメータにも影響は認められなかった。以上より無毒性量は、親動物の一般毒性について 0.16 mg/kg/日、生殖毒性について 2.5 mg/kg/日と判断されている。

② 雌ラット受胎能及び初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.2)

²¹⁾ 1 カプセルあたり本剤 (申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤 15 mg 錠) を 2 錠含有するゼラチンカプセルを 1 カプセル (30 mg/日) 又は 3 カプセル (90 mg/日) 経口投与された。

²²⁾ 1 カプセルあたり本薬 30 mg を含有するゼラチンカプセルを 3 カプセル (90 mg/日) 経口投与した。なお、投与初日に臥位を伴う鎮静が認められたことから、2 日目以降の本薬投与量は 60 mg/日に減量した。

雌ラット（各 24 例/群）に本薬 0.16、0.63 及び 2.5 mg/kg/日を交配 14 日前から交配期間を通じて妊娠 7 日まで反復経口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、0.63 mg/kg/日以上で眼瞼下垂、妊娠期間中の体重増加抑制及び交配所要日数の延長、2.5 mg/kg/日群で流涙、着床前死亡率の増加傾向とそれに伴う着床数及び平均生存胚数の減少が認められた。以上より無毒性量は、母動物に対する一般毒性及び生殖毒性について 0.16 mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.1)

妊娠ラット（各 24 例/群）に本薬 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与したとき、母動物に死亡例は認められず、全投薬群で眼瞼下垂、2.5 mg/kg/日以上で鎮静、軟便及び体重増加抑制、10 mg/kg/日群で摂餌量の減少が認められたが、黄体数、着床数及び着床前死亡率に影響は認められなかった。胎児では、本薬に関連する影響は認められなかった。以上より無毒性量は母動物では求められず、胎児では 10 mg/kg/日と判断されている。

② ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2.3、4.2.3.5.2.4)

妊娠ウサギ（16~23 例/群）に本薬 0.31、1.25 及び 5 mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで反復経口投与したとき、全投薬群で各 1~3 例の死亡例が認められたが、妊娠 3 日（投与開始前）の衰弱又は投与中の事故による死亡と考えられ、本薬との関連性は否定されている。母動物では全投薬群で体重増加抑制、1.25 mg/kg/日以上で嗜眠、5 mg/kg/日群では眼瞼下垂、縮瞳、排便量減少、体重減少、摂餌量減少及び着床後死亡率の増加が認められた。胎児では、5 mg/kg/日投与群で性比に統計学的な有意差が認められたが、背景値の範囲内の変化であり、毒性学的意義はないと考えられている。以上より無毒性量は、母動物では求められず、胎児では 1.25 mg/kg/日と判断されている。

3) ラット出生前及び出生後の発生に関する試験 (4.2.3.5.3.2)

妊娠ラット（各 25 例/群）に本薬 0.08、0.31 及び 1.25 mg/kg/日を妊娠 6 日から授乳 20 日まで反復経口投与したとき、母動物の 1.25 mg/kg/日群の 1 例で全出生児死亡のため切迫屠殺された。母動物において全投薬群で眼瞼下垂、0.31 mg/kg 以上の群で鎮静が認められ、1.25 mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制（妊娠 6~7 日）及び摂餌量の減少（授乳期間のみ）が認められたが、妊娠及び分娩に本薬の影響は認められなかった。出生児では、出生児の発達、受胎能及び交尾能並びに妊娠 13 日に実施した子宮内検査においても本薬と関連した影響は認められなかった。以上より無毒性量は、母動物では求められず、出生児の成長及び発達並びに生殖機能について、いずれも 1.25 mg/kg/日と判断されている。

(5) その他の毒性試験

1) 免疫毒性試験 (4.2.3.7.2.1)

ラット（雌雄各 8 例/群）に本薬 0.63、2.5 及び 10 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与し、プラーク形成細胞（PFC）アッセイにより脾臓からの T 細胞依存性抗体産生を検討したとき、T 細胞依存性抗体産生に本薬による影響は認められず、病理組織学的検査においても本薬に起因する所見は認められなかった。

2) 不純物の毒性試験

本薬の原薬及び本剤中に含まれる不純物又は分解生成物のうち、安全性確認の必要な閾値（原薬中 0.15%、製剤中 0.5%）を越える物質は類縁物質 A* である。

類縁物質 A* の安全性については、本剤の長期保存製剤及び強制劣化製剤²³⁾ によるイヌ反復投与毒性試験並びに本剤の強制劣化製剤による細菌を用いる復帰突然変異試験が実施されている。

イヌ（雌雄各 3 例/群）に本剤 0.31 及び 1.25 mg/kg（長期保存製剤又は強制劣化製剤）を 2 週間反復経口投与したとき、死亡例は認められず、全投薬群で鎮静、振戦、食欲低下、体重減少、赤脾髄内赤血球の増加並びに Ht、Hb 及び RBC の減少等が認められたが、両製剤間で毒性学的所見に大きな差異は認められなかった（4.2.3.7.6.1）。

強制劣化製剤による細菌を用いる復帰突然変異試験では、陰性の結果であった（4.2.3.7.6.2）。

<審査の概略>

(1) 本薬とリスペリドンにおける毒性の比較について

機構は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、本薬とリスペリドンの投与で同様の所見が認められているが、それぞれの所見の重症度や発症時期も踏まえた上で、本薬とリスペリドンの安全性を比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット 3 ヶ月（4.2.3.2.4、4.2.3.2.5）及び 6 ヶ月反復経口投与試験（4.2.3.2.6）において、本薬及びリスペリドンを 10 mg/kg/日投与したとき、両薬剤群の雌雄で認められた一般状態の変化（眼瞼下垂及び鎮静）は、投与開始時より投与終了時まで認められ、発現時期及び程度ともにいずれの試験においても同様であったこと、病理組織学的検査において、血清プロラクチンの増加に伴う二次的な変化と考えられる乳腺及び生殖器官への影響、脾臓の赤脾髄内赤血球の増加及びヘモジデリン沈着が両薬剤群の雌雄で認められたが、これらの所見の程度についても同様であったことを説明した。また申請者は、イヌ 3 ヶ月反復経口投与試験（4.2.3.2.9）において、本薬及びリスペリドン 5 mg/kg/日を投与したとき、両薬剤群の雌雄で鎮静の発現例数及び発現時期は同様であり、重症度についても投与初期に重度の症状が認められた後、症状は減弱する傾向を示したこと、病理組織学的検査では、脾臓の赤脾髄内赤血球の増加が両薬剤群の雌雄で認められ、雄で前立腺の低形成、雌で雌性生殖器の休止期像を示す所見が認められたが、これらの所見の程度は、いずれも両薬剤群で同様であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験の結果から、本薬及びリスペリドン投与により認められた毒性所見について、発現例数、発現時期及び重症度に両薬剤群で差異は認められないことから、両薬剤の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

(2) イヌにおいて認められた乳腺の発育抑制及び雌性生殖器の低形成について

機構は、本剤又は本薬を用いたイヌ反復経口投与試験（4.2.3.2.11）において血清プロラクチン濃度の上昇が認められているにもかかわらず、雌で乳腺の発育抑制及び生殖器の低形成が生じた機序について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤（30 及び 90 mg/日）又は本薬（90/60 mg/日）を 3 ヶ月間反復経口投与したとき、

²³⁾ 同一ロットの本剤 1.65 mg 錠を使用し、長期保存製剤は室温で ■ 週間保存した製剤。強制劣化製剤は ■ の条件下で ■ 週間保存した製剤。各保存条件で保存した後、製剤を顆粒状にして投与した。

雌で乳腺の発育抑制及び雌性生殖期の低形成が認められているが、プロラクチンは性腺刺激ホルモンの分泌を抑制すること（Ganong WF & Martini L editors, *Frontiers in Neuroendocrinology*, Raven Press, 7: 77-122, 1982）、プロラクチン濃度の上昇作用を有する薬剤をイヌに投与した場合、プロラクチンを介した性腺刺激ホルモンの分泌抑制に起因する雌性生殖器の低形成を示唆する所見が報告されていることから（Matsuzawa T et al, *基礎と臨床*, 24: 5085-5099, 1990）、イヌで乳腺の発育抑制及び雌性生殖器の低形成が認められた機序は不明であるが、本薬の薬理作用に起因した性腺刺激ホルモンの分泌抑制により発現した可能性が考えられると説明した。さらに申請者は、ラット、イヌ及びヒトでは乳腺に対するプロラクチンの生理機能が異なっていること（Ben-Jonathan N et al, *Endocr Rev*, 29: 1-41, 2008、Jöchle W, *Reprod Domest Anim*, 32: 183-193, 1997）、国内臨床試験（第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1: JNS007ER-JPN-S21）、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JNS007ER-JPN-S31）及び長期投与試験（5.3.5.2.8: JNS007ER-JPN-S32））及び海外臨床試験（第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2: R076477-SCH-303、参考 5.3.5.1.3: R076477-SCH-304 及び参考 5.3.5.1.4: R076477-SCH-305）及び長期投与試験（参考 5.3.5.2.3: R076477-SCH-703、参考 5.3.5.2.4: R076477-SCH-704、参考 5.3.5.2.5: R076477-SCH-705 及び参考 5.3.5.2.6: R076477-SCH-702））において乳腺の発育抑制は報告されていないことを踏まえると、本所見はイヌに特異的なものであり、ヒトへの外挿性は低いと考えることを説明した。

機構は、本薬はリスペリドンの活性代謝物であり、本薬とリスペリドンの安全性プロファイルに差異は認められていないことから、以上について了承し、毒性に関して特段の問題はないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、海外在住日本人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験（5.3.1.1.6: R076477-P01-1006）が提出された。参考資料として、外国人健康成人を対象としたバイオアベイラビリティに関する試験（参考 5.3.1.1.4: R076477-P01-1007）、食事の影響及び生物学的同等性に関する試験（参考 5.3.1.1.7: PALIOROS-P01-1012、参考 5.3.1.2.1: R076477-P01-1008）の成績等が提出された。血漿中未変化体及び各エナンチオマー濃度は、RIA 法（定量下限: 0.20 ng/mL）又は HPLC-タンデム型質量分析 (LC-MS/MS) 法（定量下限: 未変化体 0.100 ng/mL、各鏡像異性体 0.200 ng/mL）により、バリデートされた方法で測定された。¹⁴C 標識体（本薬）の放射能は液体シンチレーションカウンター（定量下限: 2.0 ng.eq./mL）によって測定された。なお、以下の試験では、速放性製剤並びに徐放性製剤として申請製剤の他、フィルムコーティングがなされていない第Ⅲ相製剤も用いられている。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。

(1) バイオアベイラビリティ (BA)

外国人健康成人 20 例 (CYP2D6 の活性正常者 (EM: extensive metabolizer) 及び活性欠損者 (PM:

poor metabolizer) 各 10 例) を対象に、空腹時に本薬 1 mg を静脈内投与、本薬 (0.1 mg/mL 溶液) 1 mg 又は本剤 (第Ⅲ相製剤 3 mg 錠) 1 錠を単回経口投与し、絶対的 BA を交叉試験法にて検討したとき、血漿中未変化体の $AUC_{0-\infty}$ から算出した本薬 1 mg 溶液又は本剤 3 mg 錠 1 錠を単回経口投与した時の BA は、それぞれ 106.11 及び 27.69 % であった (参考 5.3.1.1.4)。

(2) 食事の影響及び生物学的同等性

<日本人における成績>

日本人健康成人 (薬物動態評価例 18 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 mg 錠) 1 錠を空腹時又は食後に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事²⁴⁾ の影響を交叉試験法にて検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.36 [1.00, 1.84] 及び 1.37 [1.04, 1.81] であり、食後投与により上昇した (5.3.1.1.6)。

<外国人における成績>

外国人健康成人 (薬物動態評価例 57 例) を対象に、本剤 (申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤 12 mg 錠) 1 錠を自由行動下で高脂肪食²⁵⁾ 摂取後、自由行動下で空腹時又は 36 時間の安静条件下で空腹時に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事及び体位の影響を交叉試験法にて検討したとき、空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.60 [1.44, 1.77] 及び 1.56 [1.40, 1.72] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性基準 (0.80~1.25) の範囲を逸脱した。また、自由行動下に対する安静条件下の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.06 [0.96, 1.17] 及び 1.04 [0.94, 1.15] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性基準 (0.8~1.25) の範囲内であることから、体位の影響を受けないものと判断されている (参考 5.3.1.1.7)。

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例 58 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤) 3 mg 錠 2 錠及び 9 mg 錠 1 錠又は本剤 (申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤) 15 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与し、両製剤の生物学的同等性を交叉試験法にて検討したとき、本剤 (第Ⅲ相製剤: 3 mg 錠 2 錠 + 9 mg 錠 1 錠) に対する本剤 (申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤: 15 mg 錠 1 錠) の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.01 [0.92, 1.11] 及び 0.96 [0.88, 1.04] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性基準 (0.80~1.25) の範囲内であることから、両製剤は生物学的に同等と判断されている。また、本剤 (申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤) 15 mg 錠 1 錠を空腹時又は高脂肪食²⁵⁾ 摂取後に単回経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を交叉比較法にて検討したとき、空腹投与時に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比とその 90 % 信頼区間は、それぞれ 1.42 [1.29, 1.56] 及び 1.46 [1.34, 1.58] であり、いずれも 90 % 信頼区間が生物学的同等性基準 (0.80~1.25) の範囲を逸脱した (参考 5.3.1.2.1)。

²⁴⁾ 総エネルギー 427.4~482.5 kcal、総脂肪量 8.7~11.8 g。

²⁵⁾ 総エネルギー 1000 kcal 以下、脂肪のエネルギー量 500~600 kcal。

<審査の概略>

(1) 食事及び本剤投与時間による薬物動態への影響について

機構は、申請時の用法・用量においては、食事に関する規定が明記されていないが、食事の影響に関する試験（日本人: 5.3.1.1.6、外国人: 参考 5.3.1.1.7 及び参考 5.3.1.2.1）では、本剤の薬物動態に食事の影響が認められていること、本邦で実施した統合失調症患者を対象とした臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.8）ではいずれも朝食後投与と規定していることから、本剤の有効性及び安全性に対する食事の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人健康成人を対象に本剤 12 mg 投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討した試験（参考 5.3.1.1.7）において、 C_{max} 及び AUC が食後投与により約 1.6 倍上昇したが、有害事象発現率は空腹時投与で 25.0%（16/64 例）、食後投与で 24.2%（15/62 例）であり同程度であったこと、日本人健康成人を対象に本剤 3 mg 投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討した試験（5.3.1.1.6）において、 C_{max} 及び AUC が食後投与により約 1.4 倍上昇し、有害事象発現率は空腹時投与で 44.4%（8/18 例）、食後投与で 25.0%（5/20 例）であったことから、いずれの試験でも食事による本剤の暴露量の増加により有害事象発現率の大きな増加は認められず、臨床的に問題となるような事象も認められなかったことを説明した。その上で申請者は、海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4）では投与時期を規定しておらず、本剤の有効性及び安全性に及ぼす食事の影響は検討されていないが、国内臨床試験（5.3.5.1.1、5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.8）では、投与時期を朝食後と設定した上で有効性が示され、安全性が確認されていること、空腹時投与では食後投与と比較して血漿中濃度が低値を示すことから、空腹時に投与された場合には期待される血漿中濃度を維持できない可能性があること、本剤の投与時間について、本剤は 24 時間にわたり薬物を放出するよう設計された徐放性製剤であり、夜投与した場合には夜間の消化管運動の亢進により本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮し、本邦での用法・用量において、投与時期を「朝食後」と規定することを説明した。

機構は、以上について了承し、本剤投与後の薬物動態に食事の影響が認められ、投与時間により本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性が示唆されることから、本邦における本剤の投与時期として「朝食後」を規定することは適切と考える。

(2) 製剤間の生物学的同等性について

1) 第Ⅲ相製剤と申請製剤の生物学的同等性について

機構は、本剤の有効性が検証された国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）においては、第Ⅲ相製剤及び申請製剤が用いられていることから、第Ⅲ相製剤と申請製剤の生物学的同等性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、第Ⅲ相製剤から申請製剤への変更点は、フィルムコーティングが施されたことのみであり、本剤は浸透圧によって薬物放出挙動が制御されており、本剤が消化管内に達するとフィルムコーティングは速やかに溶解するため、フィルムコーティングは薬物放出挙動に影響を及ぼさないと考えられることを説明し、フィルムコーティングを施さない製剤及びフィルムコーティングの量を変動させた製剤を用いた溶出試験（pH ■■■）の結果から、フィルムコーティングの有

無及びその量は本剤の薬物放出挙動に影響を及ぼさないことが示されたこと、同じく pH ■にて実施した申請製剤と第Ⅲ相製剤（いずれも 3 mg 錠のみ）の溶出試験において、両製剤間の薬物放出挙動の類似性が示されたこと、本剤（第Ⅲ相製剤）3 mg 錠 2 錠及び 9 mg 錠 1 錠と本剤（申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤）15 mg 錠 1 錠を、外国人健康成人に単回投与したとき、両製剤の生物学的同等性が示されていることから、申請製剤と第Ⅲ相製剤の生物学的同等性は担保できると判断したことを説明した。なお申請者は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）では、第Ⅲ相製剤と申請製剤が用いられており、いずれかの製剤が投与された患者における有効性及び安全性について、第Ⅲ相製剤が用いられた患者が少ないことから厳密な評価は困難であるが、第Ⅲ相製剤又は申請製剤を投与された患者での PANSS スコアは下表のとおりであり、両製剤で本質的な差異はないと考えられること、安全性についても各製剤別の有害事象発現率は、第Ⅲ相製剤ではプラセボ群で 100 % (12/12 例) 及び本剤群で 93.3 % (14/15 例)、申請製剤ではプラセボ群で 77.8 % (98/126 例) 及び本剤群で 79.8 % (95/119 例) であり、認められた事象についても明確な差異は認められなかったことを併せて説明した。

表 国内第Ⅲ相試験における各製剤別の投与開始時及び最終評価時の PANSS 総スコア及びその変化量 (FAS)

製剤	投与群	例数	PANSS 総スコア		変化量	プラセボとの差 ^{a)} [95 %信頼区間]
			ベースライン	最終評価時		
第Ⅲ相製剤	プラセボ群	12	86.0 ± 11.4	87.4 ± 19.1	1.4 ± 13.9	-15.8 [-32.2, 0.5]
	本剤群	15	93.8 ± 15.4	76.7 ± 22.8	-17.1 ± 23.5	
申請製剤	プラセボ群	126	91.5 ± 11.1	95.5 ± 22.6	4.0 ± 19.3	-12.0 [-16.7, -7.4]
	本剤群	119	91.8 ± 12.7	83.8 ± 20.1	-8.0 ± 17.5	

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

2) 申請製剤における含量違いの製剤間の生物学的同等性について

機構は、申請製剤における含量違いの製剤間の生物学的同等性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、申請製剤における含量違いの製剤間の処方変更の基準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課通知）に基づくこと、水準となり、ヒトでの生物学的同等性試験が必要となるが、本剤の放出機構に変更はなく、実際の変更は本薬と ■ 及び ■ の配合比率の変化のみであり、本剤の放出に大きな影響を与えないと考えられ（「1）第Ⅲ相製剤と申請製剤の生物学的同等性について」の項参照）、当該ガイドラインに準じて 3 mg 錠 2 錠及び 6 mg 錠 1 錠並びに 3 mg 錠 3 錠及び 9 mg 錠 1 錠を用いて溶出試験を実施した結果、申請製剤の含量違いの製剤間における薬物の放出挙動の類似性が示されたことを説明した。その上で申請者は、各含量違い製剤（本剤 3 mg 錠（第Ⅲ相製剤）、本剤 6、9、12 及び 15 mg 錠（申請製剤又は申請製剤と同様にフィルムコーティングされた製剤））を用いて、本剤 3～15 mg を単回経口投与した際の血漿中未変化体濃度では用量比例性が認められていること（参考 5.3.1.1.5）等を踏まえると、申請製剤の含量違い製剤間の生物学的同等性は担保できると判断したことを説明した。

機構は、1) 及び 2) について申請者の説明を了承し、第Ⅲ相製剤及び申請製剤並びに申請製剤における含量違いの製剤を用いて実施された試験成績を評価することは可能であると判断した。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、海外在住日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1.1: R076477-P01-1005)、日本人統合失調症患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.5.2.1: JNS007ER-JPN-S21) 及び長期投与試験 (5.3.5.2.8: JNS007ER-JPN-S32)、海外で実施された特別な集団に関する試験 (5.3.3.3.1: R076477-SCH-1008、5.3.3.3.2: R076477-REI-1001、5.3.3.3.3: PALIOROS-SCH-1011) の成績が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.1.1.3: ALZA C-2003-044、参考 5.3.1.1.5: R076477-P01-1010、参考 5.3.1.1.4: R076477-P01-1007、参考 5.3.3.1.2: R076477-P01-103)、外国人統合失調症患者を対象とした第 I 相試験 (参考 5.3.4.2.1: PAL-SCH-101、参考 5.3.3.2.1: R076477-SCH-102)、外国人統合失調症患者を対象とした第 III 相試験 (参考 5.3.5.1.2: R076477-SCH-303、参考 5.3.5.1.3: R076477-SCH-304、参考 5.3.5.1.4: R076477-SCH-305、参考 5.3.5.1.5: R076477-SCH-302)、長期投与試験 (5.3.5.2.6: R076477-SCH-702)、薬物相互作用試験 (参考 5.3.3.4.1: R076477-SCH-1016、参考 5.3.3.4.2: R076477-P01-1004、参考 5.3.3.4.3: R076477-BIM-1001)、薬力学試験 (参考 5.3.4.1.1: R076477-SWE-1、参考 5.3.4.1.2: R076477-SIV-101、参考 5.3.5.4.1: R076477-SCH-1009、参考 5.3.5.4.2: R076477-SCH-1014、参考 5.3.5.4.3: R076477-SCH-1010) 等の成績が提出された。その他ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (4.2.2.3.3、4.2.2.3.4、4.2.2.4.1、4.2.2.4.4、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6) の成績も提出された。なお、薬物動態パラメータは、特に記載のない限り平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿に ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー ((+)体又は(-)体)) を $5\ \mu\text{g/mL}$ となるよう添加したとき、各エナンチオマーの光学変換は認められなかった。また、ヒト血漿に ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー ((+)体又は(-)体)) を $50\ \text{ng/mL}$ となるよう添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) でのヒト血漿タンパク結合率は、それぞれ 82.8 又は 65.9 % であり、(-)体と比較して(+)体で結合率がより高かった (4.2.2.3.3)。

ヒト血漿に ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー(+)体又は(-)体)) を $50\ \text{ng/mL}$ となるよう添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) でのヒト血漿タンパク結合率は、(+)体及び(-)体でそれぞれ 82 及び 65 %、血漿中非結合型分率は本薬、(+)体及び(-)体でそれぞれ 24、18 及び 35 %であった (5.3.1.1.4)。

外国人中等度肝機能障害者 (Child-Pugh スコア 7~9) 及び外国人健康成人に本薬 $1\ \text{mg}$ を単回経口投与したときの血漿における本薬、(+)体及び(-)体の血漿中非結合型分率は、肝機能障害患者でそれぞれ 35.3、30.6 及び 45.7 %、健康成人でそれぞれ 27.9、21.5 及び 38.5 % であり肝機能障害患者で高かったが、この差は肝機能障害者において血漿中 α_1 -酸性糖タンパク (AGP) 濃度が低下していることによると考えられている (5.3.3.3.1)。

ヒト血漿に ^{14}C 標識体 (本薬) 及び ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー ((+)体又は(-)体)) を $50\sim 250\ \text{ng/mL}$ となるよう添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) でのタンパク結合率は、それぞれ 72.4~73.8 及び 80.9~82.4 又は 61.5~64.8 % であり、エナンチオマーのタンパク結合率は、(-)体と比較して(+)体で高値を示した。また、ヒト血清アルブミン及び AGP に ^{14}C 標識体 (本薬) 及

び ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー ((+)体又は(-)体)) を 50 ng/mL となるよう添加したとき、*in vitro* (平衡透析法) でのタンパク結合率は、ヒト血清アルブミンにおいてそれぞれ 43.8 及び 38.5 又は 46.5 % であり、エナンチオマー間の結合率に大きな差異は認められなかったが、ヒト AGP ではそれぞれ 81.0 及び 85.1 又は 75.4 % であり、(-)体と比較して(+)体で結合率が高かった。以上より、本薬は主に AGP に結合し、血漿タンパク結合率のエナンチオマー間の差は、AGP との結合性の差に起因すると考えられている (4.2.2.3.4)。

^3H 標識体 (本薬) (50 ng/mL) の血漿タンパク結合に対する種々の薬物 (イミプラミン (200 ng/mL)、ジフェニルヒダントイン (20 $\mu\text{g/mL}$)、ジアゼパム (3 $\mu\text{g/mL}$)、トルブタミド (100 $\mu\text{g/mL}$)、スルファメタジン (100 $\mu\text{g/mL}$)、インドメタシン (3 $\mu\text{g/mL}$)、ワルファリン (10 $\mu\text{g/mL}$)、ハロペリドール (20 ng/mL)、カルバマゼピン (10 $\mu\text{g/mL}$)、ジギトキシン (20 ng/mL)、リスペリドン (100 ng/mL)) の影響について、*in vitro* (平衡透析法) にて検討したとき、 ^3H 標識体 (本薬) の非結合型画分の増加率は最大で 12 % であり、臨床的に問題となるような相互作用はないものと考えられている (参考 5.4.2.28: Mannens G et al, *Psychopharmacology*, 114: 566-572, 1994)。

ヒト肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞、肝ミクロソーム及び 12000 \times g 上清画分に ^{14}C 標識体 (本薬) (10 μM)、 ^{14}C 標識体 (本薬の各エナンチオマー ((+)体又は(-)体)) (5 μM) を添加したとき、本薬及び各エナンチオマーの代謝率は低く、最大で 12.9 % であった (4.2.2.4.1)。

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A5) 発現系ミクロソームを用いて、本薬の代謝に関与する CYP 分子種について検討したとき、本薬の代謝には CYP2D6 及び CYP3A4 が関与することが示唆された (4.2.2.4.4)。

ヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8/9/10、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A) の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、本薬はデキストロメトर्फアン *O*-脱メチル化反応 (CYP2D6 活性) に対して阻害作用を示したが (IC₅₀: 61.9 $\mu\text{g/mL}$)、その他の CYP 分子種に対する阻害作用は認められなかった (4.2.2.4.4)。

ヒト CYP 分子種 (CYP2D6、CYP3A4 及び CYP3A4/5) の特異的基質を用いて、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の CYP 分子種の活性阻害について検討したとき、デキストロメトर्फアン *O*-脱メチル化反応 (CYP2D6 活性) 及びミダゾラム 1'-又は 4-水酸化反応 (CYP3A4/5 活性) に対する阻害率はそれぞれ最大で約 20 及び 10 % であったが、阻害率が最大であった際の濃度 (5 $\mu\text{g/mL}$) は、ヒトに臨床最大用量 (12 mg) を投与したときの定常状態における C_{max} の最大値 (個別値で 214 ng/mL¹²⁾) よりも 20 倍以上高値であることから、临床上問題となる可能性は低いと考えられている (4.2.2.4.5)。

ヒト初代培養肝細胞に本薬 (2.5~50 μM) を添加し、CYP1A2、CYP2C19 及び CYP3A4 の酵素活性に及ぼす影響を検討したとき、本薬はこれらの酵素活性を誘導しないことが示唆された。また本薬は、オメプラゾールによる CYP1A2 誘導作用並びにリファンピシンによる CYP2C19 及び CYP3A4 誘導作用に対して阻害作用を示さなかった (4.2.2.4.6)。

(2) 健康成人における検討

日本人及び外国人健康成人 (薬物動態評価例はそれぞれ 24 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3

mg 錠) 3 mg を単回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与並びに本剤 (第Ⅲ相製剤 3 mg 錠) 6 mg を単回経口投与したとき、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、単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴い増大した。なお、日本人では用量比とほぼ同程度の上昇が認められたが、外国人では用量比を上回る上昇が認められた。反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は単回投与時の薬物動態から予測できる範囲であり、トラフ濃度の推移から、投与 5 日目には定常状態に達していると考えられている。本剤 3 mg 単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は外国人と比較し、日本人で高値 (それぞれ約 1.3 及び 1.2 倍) を示し、 C_{max} の日本人/外国人比の 90%信頼区間の下限は 100 %を超えたが、3 mg 反復投与時及び 6 mg 単回投与時の C_{max} 及び AUC については、人種間で大きな差異は認められなかった。血漿中各エナンチオマー濃度について、いずれの時点においても(-)体よりも(+)体で高値を示し、単回投与直後で約 2 倍、投与後 36 時間以降では約 1.2 倍であり、反復投与時の定常状態では約 1.4 倍であったが、このことは各エナンチオマーの血漿中タンパク結合率の差により、腎クリアランスが異なることに起因すると考えられている (5.3.3.1.1)。

表 日本人及び外国人健康成人に本剤を単回又は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

用量 (mg)	投与方法	日本人				外国人			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC^b (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC^b (ng·h/mL)
3	単回	6.60 ± 2.19	24.0 (9.0, 27.2)	19.6 ± 3.45	241 ± 84.2	5.59 ± 2.84	24.0 (20.0, 36.0)	20.8 ± 4.82	218 ± 114 ^c
	反復	11.8 ± 3.95	12.0 (2.0, 24.0)	25.4 ± 3.51	230 ± 78.2	12.5 ± 7.05	9.00 (2.0, 24.1)	27.6 ± 4.20	243 ± 140
6	単回	13.8 ± 8.22	24.0 (6.0, 24.1)	22.9 ± 6.48	565 ± 368 ^c	12.7 ± 6.19	24.0 (16.0, 27.1)	23.6 ± 3.74	513 ± 256

平均値 ± 標準偏差、24 例 (日本人での 3 mg 反復経口投与及び 6 mg 単回経口投与、外国人での 3 mg 反復経口投与は 23 例)

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) 単回投与時は $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与時は AUC_{0-24h}

c) 22 例

外国人健康成人男性 30 例を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 及び 9 mg 錠) 6、9、12 及び 15 mg を単回経口投与したとき、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、6~12 mg の用量範囲において、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した (参考 5.3.1.1.3)。

表 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h) ^{b)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
6	30	11.9 ± 3.68	24.0 (20.0, 27.0)	23.4 ± 2.8	484.9 ± 159.4
9	30	16.8 ± 5.55	27.0 (16.0, 30.0)	24.5 ± 3.0	711.0 ± 246.3
12	23	22.8 ± 9.12	27.0 (20.0, 27.0)	24.0 ± 3.2	976.8 ± 393.7
15	15	31.0 ± 5.62	27.0 (22.0, 27.0)	24.7 ± 2.9 ^{b)}	1478.3 ± 309.2

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)、b) 10 例

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例 48 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 mg 錠及び申請製剤 6、9 mg 錠、申請製剤と同様にフィルムコーティングされた 12 又は 15 mg 錠) 3、6、9、12 及び 15 mg を単回経口投与したとき、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、検討した用量範囲において、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した (参考 5.3.1.1.5)。

表 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
3	46	4.85 ± 2.16	24.0 (12.0, 29.0)	23.5 ± 5.2	192 ± 85.0
6	46	10.2 ± 3.90	24.0 (12.0, 29.0)	23.4 ± 4.5	401 ± 167
9	46	14.8 ± 6.90	24.0 (8.0, 32.0)	22.0 ± 3.4	567 ± 269
12	47	19.6 ± 8.01	24.0 (12.0, 29.0)	22.1 ± 4.5	778 ± 370
15	48	26.6 ± 11.8	24.0 (12.0, 29.1)	22.3 ± 4.4	1014 ± 454

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)

外国人健康成人男性 5 例 (CYP2D6 EM 3 例及び PM 2 例) を対象に、¹⁴C 標識体 (本薬) 1 mg を単回経口投与したとき、EM 及び PM における薬物動態に大きな差は認められず、血漿中総放射能及び未変化体濃度はいずれも投与約 1.5 時間後に C_{max} (それぞれ 9.54 ± 1.35 ng eq./mL 及び 8.85 ± 1.31 ng/mL) に達し、それぞれ 15.2 ± 2.15 及び 24.8 ± 4.35 時間の t_{1/2} で消失、AUC_{0-24h} はそれぞれ 114 ± 19.9 ng eq.·h/mL 及び 111 ± 22.0 ng·h/mL であり、血漿中総放射能はそのほとんどが未変化体であった。また投与 7 日後までの尿中及び糞中にそれぞれ投与放射能の 79.6 ± 4.20 及び 11.44 ± 3.07 % が排泄され、尿中放射能のほとんど (投与量の 59.4 ± 7.12 %) は未変化体であった (参考 5.3.3.1.2)。

外国人健康成人 20 例 (CYP2D6 EM 及び PM 各 10 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 mg 錠) 3 mg 及び本薬の各エナンチオマー ((+)体及び(-)体) 1 mg を単回経口投与したとき、EM 及び PM における薬物動態に大きな差は認められなかった。また、各薬剤投与時の血漿中未変化体、本薬の各エナンチオマー ((+)体及び(-)体) の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤 3 mg を投与した際の各エナンチオマーの血漿中濃度推移は同様であったが、いずれの測定時点においても(-)体よりも(+)体で高値を示した。本薬の各エナンチオマー ((+)体及び(-)体) 1 mg をそれぞれ単回投与したとき、各エナンチオマー間で相互変換が認められ、(+)体と(-)体間の相互変換率はいずれも約 40 % であった。なお、光学異性体間で薬理学的特性 (受容体結合率) は類似していたこと (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要」の項参照)、光学変換の個体差は大きくないことから、臨床で大きな問題とならないと考えられている (参考 5.3.1.1.4)。

表 外国人健康成人に本剤又は鏡像異性体を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
本剤 3 mg				
未変化体 (ラセミ体)	4.90 ± 2.14	24.0 (6.0, 28.0)	25.2 ± 4.2	210 ± 100
(+)体	3.16 ± 1.45	24.0 (6.0, 28.0)	25.3 ± 5.0	133 ± 64.7
(-)体	1.74 ± 0.71	24.0 (6.0, 28.0)	25.5 ± 3.8	85.3 ± 29.0 ^{b)}
(+体) 1 mg				
未変化体 (ラセミ体)	13.1 ± 5.34	1.5 (1.0, 8.0)	24.0 ± 4.2	275 ± 109
(+)体	12.2 ± 4.98	1.5 (1.0, 3.0)	24.4 ± 4.9	205 ± 84.0
(-)体	1.49 ± 0.50	8.0 (6.0, 24.0)	27.6 ± 3.6 ^{c)}	79.2 ± 23.3 ^{d)}
(-)体 1 mg				
未変化体 (ラセミ体)	6.14 ± 1.88	2.5 (1.5, 8.0)	26.3 ± 5.0	219 ± 77.9
(+)体	2.35 ± 1.64	8.0 (6.0, 24.0)	29.5 ± 5.0 ^{c)}	118 ± 43.5 ^{b)}
(-)体	4.88 ± 1.32	2.0 (1.0, 3.0)	24.1 ± 5.6	110 ± 32.8

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)、b) 18 例、c) 19 例、d) 17 例

(3) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例 47 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 及び 9 mg 錠) 3、9 又は 15 mg を朝食後に 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したとき、投与 2、4 及び 6 週時における血

漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、用量に比例して増加した（5.3.5.2.1）。

表 日本人統合失調症患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度（ng/mL）

	2週	4週	6週
3 mg	11.9 ± 6.0 (14)	12.0 ± 6.3 (14)	9.5 ± 3.7 (13)
9 mg	36.4 ± 17.9 (15)	42.3 ± 20.2 (13)	42.4 ± 16.9 (14)
15 mg	53.4 ± 26.8 (14)	46.1 ± 26.5 (12)	57.1 ± 25.5 (10)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

日本人統合失調症患者（薬物動態評価例 139 例）を対象に、本剤（申請製剤 3、6、9 mg 錠又は申請製剤と同様にフィルムコーティングされた 12 mg 錠）3、6、9 又は 12 mg を朝食後に 1 日 1 回 48 週間反復経口投与したとき、投与 24 及び 36 週時の血漿中未変化体濃度は下表のとおりであり、用量の増加に伴った上昇が認められた。なお、投与 24 及び 36 週時の血漿中未変化体濃度は、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1）における 6 週時の血漿中未変化体濃度と大きく異ならなかったことから、本剤の長期投与により過度な蓄積は生じないと考えられている（5.3.5.2.8）。

表 日本人統合失調症患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中未変化体濃度（ng/mL）

	24 週時	36 週時
3 mg	12.4 ± 7.0 (12)	15.4 ± 13.2 (12)
6 mg	27.6 ± 13.8 (72)	26.9 ± 15.2 (56)
9 mg	32.2 ± 15.2 (22)	35.3 ± 12.9 (21)
12 mg	61.1 ± 40.8 (24)	53.5 ± 34.9 (26)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

<外国人における成績>

外国人統合失調症患者（薬物動態評価例 113 例、薬力学作用評価例 101 例）を対象に、本剤（開発製剤 2 mg 錠）12 mg 又はリスペリドン 4 mg（1 日目は 2 mg）を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与、又は 1 日目にプラセボを投与し、その後本剤 12 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体及びリスペリドンの薬物動態パラメータは下表のとおりであり、投与 6 日目の血漿中未変化体濃度は本剤 12 mg の投与 5 日目と同程度であったことから、投与開始 4～5 日後には定常状態に達すると考えられている。

表 外国人統合失調症患者に本剤又はリスペリドンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与群	測定対象	測定時期	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
本剤 12 mg (1～6 日目)	未変化体	1 日目	37	23.1 ± 14.5	22.4 (12.0, 23.9)	270 ± 135
		6 日目	34	46.1 ± 27.1	22.1 (0.0, 24.0)	896 ± 507
本剤 12 mg (2～6 日目)	未変化体	6 日目	32	44.8 ± 23.7	2.1 (0.0, 24.3)	877 ± 454
リスペリドン (1 日目 2 mg、 2～6 日目 4 mg)	リスペリドン	1 日目	37	12.4 ± 5.8	2.3 (0.9, 4.0)	85.4 ± 62.9 ^{c)}
		6 日目	34	28.0 ± 15.2	2.3 (1.1, 4.0)	221 ± 227
	未変化体	1 日目	37	8.57 ± 3.61	6.2 (0.9, 22.3)	141 ± 59 ^{c)}
		6 日目	34	31.2 ± 10.8	4.0 (2.0, 22.3)	539 ± 196
	活性成分 ^{b)}	1 日目	37	19.4 ± 6.4	3.0 (0.9, 4.0)	227 ± 88 ^{c)}
		6 日目	34	56.8 ± 18.0	3.0 (2.0, 4.1)	760 ± 276

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

b) リスペリドンと本薬の和

c) 34 例

また、投与初日における収縮期血圧の起立性変化の差とその 95 %信頼区間は -1.02 mmHg [-4.07, 2.02] であり、事前に規定した非劣性限界値 (-10 mmHg) を上回っていたことから、本剤のリスペリドン 2 mg に対する非劣性が示された。血清中プロラクチンの C_{max}/トラフ濃度の比は、リスペリドン群よりも本剤群で低く、変動が小さかった（参考 5.3.4.2.1）。

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者（薬物動態評価例 本剤群 31 例、リスペリドン群

14例)を対象に、本剤(第Ⅲ相製剤:3及び9 mg錠、1~7日目:9 mg、8~14日目:15 mg)を1日1回反復経口投与又はリスペリドン(1 mgより開始し、1週間かけて8 mgまで漸増、8~14日目:8 mg)を1日2回反復経口投与したとき、定常状態における薬物動態パラメータは下表のとおりであり、本剤15 mgを1日1回反復投与したときの投与14日目の血漿中未変化体濃度は、リスペリドン8 mgを1日2回反復投与したときの血漿中活性成分濃度を超えないことが示された(参考5.3.3.2.1)。

表 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者に本剤又はリスペリドンを反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	未変化体		リスペリドン		活性成分 ^{a)}	
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
本剤 15 mg	57.4 ± 30.1	1111 ± 539				
リスペリドン 8 mg	122 ± 41.4	2392 ± 896	59.7 ± 35.8	668 ± 704	175 ± 66.3	3060 ± 1326

平均値 ± 標準偏差

a) リスペリドンと本薬の和

外国人統合失調症患者に本剤3、6、9、12又は15 mgを1日1回6週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は用量の増加に伴って上昇し、投与15及び36日目において、いずれの用量群でも投与前、投与1~2時間後及び投与4時間後以降の血漿中未変化体濃度は同程度であり、トラフ濃度とC_{max}の間の変動が小さいことが示された。また、投与15日目以降の血漿中未変化体濃度は同程度であり、蓄積はないと考えられている(参考5.3.5.1.2、参考5.3.5.1.3、参考5.3.5.1.4)。

(4) 内因性要因の検討

1) 肝機能の影響

外国人中等度肝機能障害者(Child-Pughスコア7~9)及び外国人健康成人(各群10例)を対象に、本薬1 mgを単回経口投与したとき、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、血漿中未変化体の総濃度は健康成人と比較し、肝機能障害者でC_{max}及びAUC_{0-∞}の低下が認められたが、血漿中非結合型分率²⁶⁾で補正した非結合型濃度は同程度であった(5.3.3.3.1)。

表 外国人肝機能障害者及び健康成人に本薬を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)
総濃度	健康成人	7.14 ± 2.28	1.0 (1.0, 2.0)	23.6 ± 3.6	176 ± 64.4	106 ± 34.9
	肝機能障害者	4.57 ± 1.05	1.3 (0.3, 4.0)	26.5 ± 6.4	128 ± 42.5 ^{b)}	143 ± 43.4 ^{b)}
非結合型濃度	健康成人	1.81 ± 0.29	1.3 (1.0, 2.0)	ND	45.8 ± 8.72	370 ± 67.1
	肝機能障害者	1.59 ± 0.32	1.3 (0.3, 4.0)	ND	45.7 ± 12.6 ^{c)}	386 ± 99.3 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差、ND: 算出せず

a) 中央値(最小値、最大値)、b) 9例、c) 8例

2) 腎機能の影響

外国人腎機能障害者(クレアチニンクリアランス(CLcr (mL/min))がそれぞれ50以上80未満(軽度)、30以上50未満(中等度)及び30未満(重度))33例及び健康成人(CLcr: 80 mL/min以上)12例を対象に、本剤(第Ⅲ相製剤3 mg錠)3 mgを単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、腎機能の低下に伴い血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_{0-∞}は高値を示し、t_{1/2}は延長した(5.3.3.3.2)。

²⁶⁾ 肝機能障害者では、血漿中AGP濃度が低いため、本薬の血漿中非結合型分率が高いことが示されている(「(1)ヒト生体試料を用いた試験」の項参照)。

表 外国人腎機能障害者及び健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)
健康成人 (CL _{cr} ≥ 80 mL/min)	12	2.63 ± 1.61	20.5 (12.0, 26.0)	23.2 ± 7.8	114 ± 74.0	561 ± 225
軽度腎機能障害者 (50 ≤ CL _{cr} < 80 mL/min)	11	4.29 ± 2.39	24.0 (12.0, 26.0)	23.6 ± 4.9	169 ± 83.1	433 ± 400
中等度腎機能障害者 (30 ≤ CL _{cr} < 50 mL/min)	12	6.65 ± 5.46	24.0 (12.0, 28.0)	40.2 ± 18.3	416 ± 444	271 ± 253
重度腎機能障害者 (CL _{cr} < 30 mL/min)	10	5.55 ± 2.81	24.0 (16.0, 26.0)	51.0 ± 15.4	429 ± 247	217 ± 261

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)

3) 年齢の影響

外国人健康成人及び健康高齢者各 30 例を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 mg 錠) 3 mg を単回経口投与及び 1 日 1 回 7 日間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は、下表のとおりであり、非高齢健康成人と比較し、高齢健康成人では C_{max} 及び AUC が高値を示し、t_{1/2} の延長及びクリアランス (CL/F) の低下が認められた (5.3.3.3.3)。

表 外国人健康成人及び健康高齢者に本剤を単回及び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

		評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL) ^{b)}	CL/F (mL/min)
単回	健康成人	30	5.49 ± 2.24	24.0 (9.0, 24.1)	20.9 ± 6.71 ^{c)}	211 ± 74.4 ^{c)}	272 ± 115 ^{c)}
	高齢者	30	5.91 ± 2.45	24.0 (12.0, 24.1)	32.4 ± 6.75 ^{d)}	288 ± 114 ^{c)}	207 ± 95.4 ^{c)}
反復	健康成人	28	10.7 ± 3.34	22.0 (2.0, 24.1)	28.4 ± 5.12	199 ± 54.0	270 ± 75.7
	高齢者	26	12.8 ± 3.79	24.0 (4.0, 24.1)	36.4 ± 7.86 ^{e)}	249 ± 72.0	217 ± 61.5

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値、最大値)

b) 単回投与時は AUC_{0-∞}、反復投与時は AUC_t

c) 28 例、d) 29 例、e) 25 例

外国人高齢統合失調症患者に本剤 (第Ⅲ相製剤 3 又は 9 mg 錠) 3、6、9 又は 12 mg のいずれかを 1 日 1 回 6 又は 24 週間反復経口投与したとき、各評価時期 (6 週間投与: 投与 15 及び 36 日、24 週間投与: 投与 169 日) における血漿中未変化体濃度は、非高齢患者 (参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4) と比較して高値を示す傾向にあったが、投与 15 日以降の血漿中未変化体濃度は安定しており、本剤の長期投与により過度の蓄積は生じないと考えられている (参考 5.3.5.1.5、参考 5.3.5.2.6)。

(5) 薬物相互作用の検討

1) パロキセチン

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例 50 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 mg 錠) 3 mg を単回経口投与又はパロキセチン 20 mg を 1 日 1 回 13 日間反復経口投与し、10 日目に本剤 3 mg を単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の平均値の比 (パロキセチン併用時/本剤単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.09 [0.98, 1.22] 及び 1.16 [1.04, 1.30] であり、併用により AUC_{0-∞} の平均値の比の 90 %信頼区間が生物学的同等性基準 (0.8~1.25) の範囲をわずかに逸脱したが、臨床上問題となる可能性は低いと考えられている (参考 5.3.3.4.1)。

2) トリメトプリム

外国人健康成人男性 30 例を対象に、本剤 (申請製剤 6 mg 錠) 6 mg を単回経口投与又はトリメトプリム 200 mg を 1 日 2 回 8 日間反復経口投与し、5 日目に本剤 6 mg を単回経口投与したとき、本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の平均値の比 (トリメトプリム併用時/本剤単独投与時)

とその 90 %信頼区間は、それぞれ 1.10 [0.96, 1.25] 及び 0.90 [0.79, 1.02] であり、併用により $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比の 90 %信頼区間が生物学的同等性基準 (0.80~1.25) の範囲をわずかに逸脱したが、臨床上問題となる可能性は低いと考えられている。また、定常状態における血漿中トリメトプリムのトラフ値は、本剤併用により影響を受けなかった (参考 5.3.3.4.2)。

3) カルバマゼピン

外国人統合失調症及び双極 I 型障害患者 (薬物動態評価例 55 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 6 mg 錠) 6 mg を 1 日 1 回 28 日間反復経口投与し、8~28 日目にカルバマゼピン 200 mg を 1 日 2 回反復併用投与したとき、本剤単独投与時 (7 日目) とカルバマゼピン併用投与時 (28 日目) の薬物動態パラメータを比較した結果、本剤の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値の比 (カルバマゼピン併用時/本剤単独投与時) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 0.62 [0.56, 0.70] 及び 0.63 [0.57, 0.70] であり、カルバマゼピン併用により低値を示した (参考 5.3.3.4.3)。

(6) 薬力学試験

1) 受容体占有率

外国人健康成人 3 例を対象に、本薬 (液剤又は速放錠) 1 mg を単回経口投与し、線条体における D_2 受容体 (投与 2.5 時間後) 及び大脳新皮質における $5-HT_{2A}$ 受容体 (投与 4.5 時間後) に対する本剤の受容体占有率を PET により測定した結果、 D_2 及び $5-HT_{2A}$ 受容体でそれぞれ 35~51 及び 65~71 %であった (参考 5.3.4.1.1)。

外国人健康成人 4 例を対象に、本剤 (開発製剤 2 mg 錠) 6 mg を単回経口投与し、投与 22 及び 46 時間後の線条体における本剤の D_2 受容体占有率を PET により測定した結果、占有率はそれぞれ 56~79 及び 40~62 %であった (参考 5.3.4.1.2)。

日本人統合失調症患者 (PET 解析例: 3 mg 群 6 例、9 mg 群 4 例、15 mg 群 3 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 3 又は 9 mg 錠) 3、9 又は 15 mg を 6 週間反復経口投与し、投与 16~36 日目の期間に線条体及び側頭皮質における本剤の D_2 受容体占有率を PET により測定した結果、占有率は線条体でそれぞれ 57.9 ± 4.5 、 77.4 ± 6.6 及び 80.4 ± 6.1 %、側頭皮質でそれぞれ 53.1 ± 14.5 、 76.2 ± 9.5 及び 77.7 ± 3.0 %であり、本剤の投与量及び血漿中未変化体濃度に依存して増加した (5.3.5.2.1)。

2) QT/QTc 間隔に及ぼす影響²⁷⁾

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者 (本薬群 44 例、モキシフロキサシン (MOX) 群 58 例) を対象に、本薬群では 1 日目にプラセボ、2、3 及び 4~8 日目に本薬 (速放性製剤 2 mg カプセル) それぞれ 4、6 及び 8 mg を 1 日 1 回経口投与し、MOX 群では 1~7 日目にプラセボ、8 日目に MOX 400 mg を単回経口投与したとき、QTcLD は下表のとおりであり、本薬 (速放性製剤) 8 mg の反復投与により、QTcLD の軽微な延長が認められたが、本薬投与時とプラセボ投与時の差の 90 %信頼区間の上限値が事前に設定した上限値である 10.0 ms を下回っていたことから、本薬の QTcLD に対する影響は大きくないと考えられている。なお、本薬 (速放性製剤 2 mg カプセル) 8 mg 反復投与時の C_{max} (113 ± 43.3 ng/mL) は、臨床最大用量である本剤 12 mg を反復投与したと

²⁷⁾ R076477-SCH-1009 試験 (参考 5.3.5.4.1) は、20 年 月~20 年 月に実施され、試験実施中 (20 年 月) に ICH E14 ガイドラインが Step 4 となったため、E14 ガイドラインに準拠して評価されている。R076477-SCH-1014 試験 (参考 5.3.5.4.2) は、20 年 月~20 年 月に実施されており、E14 ガイドラインに準拠して評価されている。

きの定常状態における C_{max} ($34.6 \pm 16.2 \text{ ng/mL}^{28}$) を 3.3 倍上回っていた (参考 5.3.5.4.1)。

表 外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者に本薬又は MOX を投与したときの QTc 間隔

投与群	時期	投与薬剤 ^{a)}	QTcLD	プラセボとの差 [90%信頼区間]	C_{max} (本薬群のみ) ^{b)}
本薬群	1 日目	プラセボ	387.6 ± 2.22	-	ND
	2 日目	IR 4 mg	390.6 ± 2.23	3.0 [1.18, 4.79]	35.2 ± 14.9
	3 日目	IR 6 mg	388.1 ± 2.22	0.6 [-1.23, 2.36]	ND
	4 日目	IR 8 mg	390.5 ± 2.23	2.9 [1.13, 4.75]	ND
	8 日目	IR 8 mg	393.0 ± 2.22	5.5 [3.66, 7.25]	113 ± 43.3
MOX 群	1 日目	プラセボ	391.8 ± 1.87	-	ND
	8 日目	MOX 400 mg	396.1 ± 1.87	4.3 [2.88, 5.64]	ND

ND: 測定せず

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 平均値 ± 標準偏差

外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者 (薬力学解析対象例: 本剤群 39 例、クエチアピン群 37 例、プラセボ群 20 例) を対象に、第 1 日目に全症例に MOX 400 mg を単回経口投与し、本剤群では 2~6、7 及び 8~11 日目にそれぞれ本剤 (第Ⅲ相製剤 6 及び 9 mg 錠) 12、15 及び 18 mg を 1 日 1 回経口投与し、クエチアピン群では 2、3、4 及び 5~11 日目にそれぞれクエチアピン 200、400、600 及び 800 mg/日を 1 日 2 回経口投与し、本剤 12 mg とクエチアピン 800 mg/日における QTcLD のベースラインからの変化量を比較した結果、最小二乗平均値の差 (ms) とその 90 %信頼区間は -5.1 [-9.2, -0.9] であり、事前に規定していた非劣性限界値 (10 ms) を超えなかったことから、クエチアピン 800 mg/日に対する非劣性が示された (参考 5.3.5.4.2)。

3) 睡眠構築に対する影響

統合失調症に関連した不眠症を呈する外国人統合失調症患者 (薬力学解析対象例 36 例: 本剤群 17 例、プラセボ群 19 例) を対象に、本剤 (第Ⅲ相製剤 9 mg 錠) 9 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、睡眠ポリグラフィ (Polysomnogram: PSG) により睡眠構築に対する影響を検討したとき、プラセボ群と比較して本剤群で Stage 1 の持続時間の有意な短縮、Stage 2 及び REM 睡眠の持続時間の有意な延長が認められたが、徐波睡眠 (Stage 3 及び Stage 4) への明確な影響は認められなかった。また、総睡眠時間の延長、睡眠潜時の短縮等が認められた (参考 5.3.5.4.3)。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子と性差について

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 5.3.1.1.3、参考 5.3.1.1.4、参考 5.3.1.1.5、参考 5.3.1.2.1、参考 5.3.3.2.1、5.3.3.3.2、5.3.3.3.3、参考 5.3.3.4.2、参考 5.3.4.2.1、参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4 及び参考 5.3.5.1.5) において得られた 1368 例の 2183 時点の血漿中未変化体濃度を用いた母集団薬物動態 (PPK) 解析 (5.3.3.5.1) において、本剤の CL/F に対する共変量として除脂肪体重及び CLcr が同定され、その他に検討した因子 (年齢、性別、人種、体重、BMI、体表面積、肝機能、血清中総タンパク及びアルブミン濃度、使用された製剤 (開発製剤、第Ⅲ相製剤、申請製剤)、喫煙習慣、健康成人又は患者、CYP2D6 表現型、国及び試験) については大きな影響を与えないと考

²⁸⁾ 統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした試験 (参考 5.3.5.4.2: R076477-SCH-1014) における本剤 12 mg 投与時の定常状態の C_{max} ($34.6 \pm 16.2 \text{ ng/mL}$)。

えられたことを説明した。また申請者は、海外第 I 相試験（参考 5.3.1.1.4）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 $AUC_{0-\infty}$ は男性よりも女性で高く、分布も男性と比較して女性で高かったが、男女が組み入れられた他の海外臨床試験（参考 5.3.1.1.2、参考 5.3.1.1.6、5.3.3.1.1、5.3.3.3.2 及び 5.3.3.3.3）では、男性と比較して女性で C_{max} は若干高値に分布していたものの、その範囲はほぼ重なっており、AUC の分布は大部分が重なっていたことを説明し、性別の影響は大きくないと考えることを説明した。なお申請者は、女性で血漿中未変化体濃度が高い傾向を示した要因について、女性では除脂肪体重及び CLcr が低いことが要因と考えられたことを説明した。

表 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（参考 5.3.1.1.4）

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h) ^{a)}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (mL/min)
男性	10	3.43 ± 1.64	24.0 (6.0, 28.0)	24.6 ± 5.51	146 ± 83.9	518 ± 429
女性	10	6.36 ± 1.50	24.1 (22.0, 28.0)	25.8 ± 2.49	273 ± 71.4	195 ± 53.1

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）

その上で申請者は、国内第 III 相試験（5.3.5.1.1）における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）について、プラセボ群との群間差とその 95% 信頼区間は、男性で -10.4 [-17.0, -3.8]、女性で -15.1 [-21.0, -9.1] であり、男性と比較して女性で大きかったものの、男女ともに本剤の有効性が認められていること、安全性について、国内第 II 相試験（5.3.5.2.1）、国内第 III 相試験（5.3.5.1.1）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.8）における男女別の有害事象発現率は下表のとおりであり、性別により発現率に大きな差異は認められないこと、個別事象に関して、短期試験では錐体外路障害、長期試験では、錐体外路障害、齧歯、高プロラクチン血症及び関節痛の発現率が男性よりも女性で高かったが、ほとんどが軽度又は中等度であったことから臨床で大きな問題とはならないと考えることを説明した。

表 国内臨床試験における男女別の有害事象発現率

	第 II 相試験		第 III 相試験				長期投与試験	
			プラセボ群		本剤群			
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
例数	33	14	72	66	70	64	115	114
有害事象	78.8 (26)	57.1 (8)	83.3 (60)	75.8 (50)	82.9 (58)	79.7 (51)	97.4 (112)	97.3 (110)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、女性において本剤の C_{max} 及び AUC が高値を示す傾向にあるが、本剤の有効性に男女で大きな差異は認められていないこと、本剤の安全性については、女性で発現率が高い有害事象が認められるものの、認められた事象の多くが軽度又は中等度であったことを踏まえると、現時点で性別の影響が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考える（高プロラクチン血症及び錐体外路障害については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、(3) 本剤の安全性について、2) プロラクチン増加に関連する有害事象について及び 3) 錐体外路症状について」の項参照）。なお、本剤の有効性及び安全性における性差については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(2) 特殊集団（腎機能障害患者、肝機能障害患者）及び高齢者における薬物動態について

機構は、腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験（5.3.3.3.2）において、腎機能障害により本

剤の暴露量が増大することが示唆されていることから、腎機能障害を有する患者における本剤の用量調節の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験（5.3.3.3.2）において、本剤 3 mg を単回経口投与したときの薬物動態をもとに、反復経口投与時の血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{τ} をシミュレーションした結果は下表のとおりであり、軽度腎機能障害患者に本剤 3 又は 6 mg を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{τ} は正常腎機能被験者に 6 又は 12 mg を反復投与したときと同程度であると考えられることから、軽度腎機能障害患者における用法・用量を初期用量 3 mg、最高用量 6 mg と設定することが適切と考えることを説明した。また申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.8）において認められた有害事象について、血清クレアチニン値から推測した軽度腎機能障害（ $50 \leq CLCr < 80$ mL/min）に分類される患者と正常腎機能の患者で発現率は同程度であり、認められた事象及び重症度についても大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 外国人腎機能障害患者に本剤を反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータの推測値

	用量 (mg)	C_{max} (ng/mL)			AUC_{τ} (ng·h/mL)		
		平均値 ± 標準偏差	中央値 (最大値、最小値)	四分位点 [25 %, 75 %]	平均値 ± 標準偏差	中央値 (最大値、最小値)	四分位点 [25 %, 75 %]
正常腎機能被験者 $CLCr \geq 80$ mL/min	6	10.4 ± 6.4	7.5 (5.7, 24.6)	[6.6, 11.6]	224 ± 144	157 (113, 522)	[138, 253]
	12	20.9 ± 12.8	15.0 (11.4, 49.1)	[13.1, 23.3]	448 ± 288	315 (227, 1044)	[276, 505]
軽度腎機能障害患者 $50 \leq CLCr < 80$ mL/min	3	7.9 ± 4.0	7.6 (1.7, 15.2)	[5.1, 9.3]	166 ± 82	170 (31, 304)	[107, 201]
	6	15.7 ± 8.0	15.2 (3.3, 30.5)	[10.1, 18.5]	331 ± 163	339 (61, 608)	[213, 401]
中等度腎機能障害患者 $30 \leq CLCr < 50$ mL/min	3	18.1 ± 19.2	14.0 (3.0, 72.2)	[6.5, 18.1]	411 ± 441	318 (64, 1659)	[140, 402]
重度腎機能障害患者 $CLCr < 30$ mL/min	3	18.4 ± 10.7	17.2 (2.5, 35.4)	[12.7, 26.7]	415 ± 245	382 (51, 814)	[296, 608]

また申請者は、中等度腎機能障害患者に本剤 3 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC_{τ} の中央値は、正常腎機能被験者における最高用量である 12 mg を投与したときと同程度であったこと、重度腎機能障害患者に 3 mg を投与したときの C_{max} 及び AUC_{τ} は、正常腎機能被験者に 12 mg を投与したときよりも高値を示すと考えられたことを説明し、高齢統合失調症患者を対象とした海外臨床試験（参考 5.3.5.1.5）において、血清クレアチニン値から推測した中等度腎機能障害患者（ $30 \leq CLCr < 50$ mL/min）が少数例存在し、これらの患者に本剤 6～12 mg を投与した際の安全性に大きな問題は認められなかったこと、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1）では本剤 15 mg が投与されており、このときの暴露量は重度腎機能障害患者に本剤 3 mg を投与した際の暴露量を上回るが、認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、臨床上大きな問題は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、米国及び欧州では、中等度から重度の腎機能障害患者に対する用量調節のために 1.5 mg 錠の開発が行われ、それぞれ 2008 年 8 月及び 2009 年 1 月に承認されているが、本邦において現時点で 1.5 mg 錠を開発する計画はなく、腎機能障害を有する統合失調症患者で使用可能な代替薬が承認されていることから、安全性に配慮し、中等度から重度の腎機能障害患者に対する本剤の投与は禁忌とすることが適切と判断したことを説明した。

機構は、肝機能障害患者において、血漿中未変化体濃度の低下が認められていることから、その要因について考察するとともに、本剤の有効性及び安全性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、肝機能障害患者においては血漿タンパク濃度の低下が認められており、特に AGP の濃度低下により血漿中未変化体濃度が低下したと考えられるが、非結合型濃度については健康成

人と同程度であったことを説明した上で、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.8）では、除外基準として「重大な肝機能障害を有する患者」を規定していたが、治験担当医師により組み入れ可能と判断された肝機能障害に関連する合併症（肝機能異常、肝障害、肝炎、B型肝炎、C型肝炎）を有する患者が、少数例組み入れられており、これらの患者における本剤の有効性及び安全性は、肝機能障害を有しない患者と明らかな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、軽度から中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類でクラスA又はB）を有する外国人統合失調症患者又は統合失調感情障害患者を対象とした本剤3～12mgを1日1回経口投与する非盲検非対照試験（参考5.3.5.4.4: R076477-SCH-4005）において認められた主な有害事象は、振戦8.3%（7/84例）、頭痛7.1%（6/84例）及び悪心6.0%（5/84例）等であり、これまでの臨床試験で肝機能正常患者に認められた有害事象と比較して新たに問題となる事象は認められなかったことを説明した。

機構は、高齢者では非高齢者と比較して血漿中未変化体濃度が高値を示し、消失が遅延する傾向が認められることから、高齢者における有効性及び安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）において、高齢者の組み入れが少数例であったことから明確に結論付けることは困難であるが、最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）のプラセボ群との群間差とその95%信頼区間は65歳未満で-12.8[-17.6, -8.0]、65歳以上で-11.9 [-24.9, 1.1]であり、有効性に大きな差異はないと考えられること、国内臨床試験（5.3.5.2.1、5.3.5.1.1、5.3.5.2.8）における有害事象発現率は下表のとおりであり、非高齢者と高齢者で大きく異なることはなかったことを説明した。

表 国内臨床試験における年齢別の有害事象発現率

	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験				長期投与試験	
		プラセボ群		本剤群		65歳未満	65歳以上
	65歳未満	65歳以上	65歳未満	65歳以上			
例数	47	122	16	117	17	202	26
有害事象 発現率（%）（発現例数）	72.3 (34)	81.1 (99)	68.8 (11)	81.2 (95)	82.4 (14)	97.0 (196)	100 (26)

また申請者は、高齢統合失調症患者を対象とした海外臨床試験（参考5.3.5.1.5、参考5.3.5.2.6）における本剤の有効性及び安全性は、非高齢患者を対象とした海外臨床試験（参考5.3.5.1.2、参考5.3.5.1.3、参考5.3.5.1.4、参考5.3.5.2.3、参考5.3.5.2.4、参考5.3.5.2.5）における成績と大きく異ならなかったことを説明し、高齢者において本剤の暴露量は高くなるものの、その程度は大きくなく、用量調節の必要性は低いと考えられるが、本剤の薬物動態は腎機能の影響を受け、高齢者では腎機能が低下していることが多いと考えられることから、添付文書の「高齢者への投与」の項において注意喚起を行うとともに、腎機能の程度により用量調節を行うことで特段の問題はないと考えることを説明した。

機構は、現時点では中等度から高度の腎機能障害患者に対して適切な用量調節を行える製剤が本邦では存在せず、腎機能障害患者に対して使用可能な他の統合失調症治療薬が存在することを踏まえると、中等度から重度の腎機能障害を禁忌とすることで临床上大きな問題はないと考えるが、これらの患者に対しても本剤を投与できるよう、1.5mg錠の開発を引き続き検討することが望ましいと考える。また機構は、軽度の腎機能障害患者並びに高齢者を「慎重投与」の項に設定した上で、軽度腎機能低下患者における用法・用量について、3mgより投与を開始し、最高用量

として 6 mg を設定することについて、臨床上特に大きな問題はないと考える。なお機構は、高齢者及び特殊集団（肝機能障害患者及び腎機能障害患者）における有効性及び安全性について、製造販売後調査で引き続き検討する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、統合失調症患者を対象とした国内臨床試験 3 試験（5.3.5.1.1: JNS007ER-JPN-S31、5.3.5.2.1: JNS007ER-JPN-S21 及び 5.3.5.2.8: JNS007ER-JPN-S32）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、日本人健康成人における食事の影響試験（5.3.1.1.6: R076477-P01-1006）及び日本人及び外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（5.3.3.1.1: R076477-P01-1005）の成績等が提出された。その他、参考資料として海外で実施された臨床試験成績等が提出された。

(1) 第 I 相試験

1) 食事の影響試験（5.3.1.1.6: R076477-P01-1006<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人（目標症例数 20 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態に対する食事の影響を検討するため、非盲検交叉比較試験が実施された（薬物動態は「(i) 生物薬学試験及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（第Ⅲ相製剤 3 mg 錠）3 mg を朝空腹時又は朝食後に単回経口投与すると設定され、休薬期間は 1 週間と設定された。

総投与症例 20 例全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与 44.4 %（8/18 例）、食後投与 25.0 %（5/20 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、空腹時投与 27.8 %（5/18 例）、食後投与 20.0 %（4/20 例）に認められ、主な事象は、下痢（空腹時 3 例及び食後 1 例）、腹痛（空腹時 3 例及び食後 0 例）、起立性低血圧（空腹時 1 例及び食後 2 例）及び浮動性めまい（空腹時 0 例及び食後 3 例）等であった。

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、健康成人に本剤 3 mg を朝空腹時又は朝食後に単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 単回及び反復投与試験（5.3.3.1.1: R076477-P01-1005<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数 60 例、各人種 30 例）を対象に、本剤を単回及び反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤（第Ⅲ相製剤 3 mg 錠）3 mg 又はプラセボを単回投与（1 日目）、本剤 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与（5～11 日目）及び本剤 6 mg 又はプラセボを単回投与（19 日目）することとされ、いずれも朝空腹時に経口投与することと設定された。

総投与症例 60 例（各人種 30 例（プラセボ群 6 例及び本剤群 24 例））全例が安全性解析対象であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）発現率は下表のとおりであったが、死亡及びその他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）の発現率及び主な事象は下表のとおりであった。

表 日本人又は外国人健康成人に本剤を単回又は反復経口投与したときの有害事象発現率

		単回投与		反復投与		単回投与	
		プラセボ群	3 mg 群	プラセボ群	3 mg 群	プラセボ群	6 mg 群
日本人							
例数		6	24	6	23	6	23
有害事象		33.3 (2)	41.7 (10)	16.7 (1)	43.5 (10)	16.7 (1)	34.8 (8)
因果関係が否定されなかった有害事象		33.3 (2)	41.7 (10)	16.7 (1)	43.5 (10)	16.7 (1)	34.8 (8)
因果関係が否定されなかった主な有害事象	体位性めまい	0 (0)	16.7 (4)	0 (0)	4.3 (1)	0 (0)	13.0 (3)
	傾眠	0 (0)	8.3 (2)	0 (0)	8.7 (2)	16.7 (1)	17.4 (4)
	浮動性めまい	16.7 (1)	8.3 (2)	0 (0)	13.0 (3)	0 (0)	8.7 (2)
	頭痛	16.7 (1)	0 (0)	0 (0)	21.7 (5)	0 (0)	0 (0)
外国人							
例数		6	24	6	24	6	24
有害事象		66.7 (4)	37.5 (9)	83.3 (5)	83.3 (20)	16.7 (1)	41.7 (10)
因果関係が否定されなかった有害事象		33.3 (2)	29.2 (7)	66.7 (4)	83.3 (20)	16.7 (1)	33.3 (8)
因果関係が否定されなかった主な有害事象	頭痛	0 (0)	16.7 (4)	50.0 (3)	41.7 (10)	0 (0)	4.2 (1)
	鼻閉	0 (0)	0 (0)	0 (0)	33.3 (8)	0 (0)	4.2 (1)
	嗜眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.8 (5)	0 (0)	12.5 (3)
	浮動性めまい	0 (0)	8.3 (2)	0 (0)	12.5 (3)	0 (0)	8.3 (2)
	傾眠	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (3)	16.7 (1)	4.2 (1)
	体位性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (3)	0 (0)	0 (0)
	関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (3)	0 (0)	0 (0)
霧視	0 (0)	0 (0)	16.7 (1)	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)	

発現率 (%) (発現例数)

バイタルサイン（血圧及び脈拍数）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図について、日本人 1 例（3 mg 単回投与時）において PR 間隔延長が認められ投与中止に至ったが、当該症例では初回投与前から延長が認められており、その他には臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人及び外国人健康成人に本剤 3 mg を単回又は 7 日間反復投与及び 6 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1: JNS007ER-JPN-S21<20 年 月～20 年 月>)

DSM-IV により統合失調症と診断された患者（目標症例数 45 例、各群 15 例）を対象に、本剤の有効性、安全性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、非盲試験が実施された（薬物動態及び薬力学的作用は「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。

用法・用量は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、任意に治験薬の用量を選択後、本剤（第Ⅲ相製剤 3 及び 9 mg 錠）3、9 又は 15 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与すると設定され、投与期間は 6 週間と設定された。なお、本試験では前治療抗精神病薬の wash-out 期間は設定されておらず、抗不安薬は投与開始時に併用している場合には、用法・用量を変更せずに継続投与する（ただし、減量又は中止は可）と設定された。

総投与症例 47 例（3 mg 群 16 例、9 mg 群 15 例及び 15 mg 群 16 例）全例が FAS (Full Analysis Set)

であり、有効性及び安全性解析対象であった。

有効性評価項目である FAS における最終評価時の PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) 総スコアのベースラインからの変化量は、3 mg 群で -1.9 ± 4.8 、9 mg 群で -4.0 ± 3.9 、15 mg 群で -2.9 ± 6.1 であり、9 mg 群では統計学的な有意差が認められた ($p = 0.0013$ 、対応のある t 検定)。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、3 mg 群 68.8 % (11/16 例)、9 mg 群 73.3 % (11/15 例)、15 mg 群 75.0 % (12/16 例) に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、3 mg 群 50.0 % (8/16 例)、9 mg 群 66.7 % (10/15 例)、15 mg 群 68.8 % (11/16 例) に認められ、主な事象は血中プロラクチン増加 (3 mg 群 3 例、9 mg 群 7 例及び 15 mg 群 6 例)、高プロラクチン血症 (3 mg 群 0 例、9 mg 群 2 例及び 15 mg 群 2 例) 及びアカシジア (3 mg 群 0 例、9 mg 群 2 例及び 15 mg 群 2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧及び脈拍数) 及び心電図には、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、統合失調症患者に対する本剤 3~15 mg の安全性に大きな問題は認められず、本剤の有効性が示唆されたと考えることを説明した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JNS007ER-JPN-S31 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

DSM-IV により統合失調症と診断された患者 (目標症例数 329 例 (本剤群及びプラセボ群各 141 例、オランザピン (OLZ) 群 47 例)) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 (第Ⅲ相製剤又は申請製剤 3 mg 錠²⁹⁾) 6 mg、OLZ 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に投与することと設定され、投与期間は 6 週間と設定された。なお、本試験では前治療抗精神病薬の wash-out 期間は設定されておらず、抗不安薬 (ロラゼパム及びジアゼパム) については医師の判断により併用可能とされた。

総投与症例 319 例 (プラセボ群 138 例、本剤群 134 例及び OLZ 群 47 例) 全例が安全性解析対象であり、投与後の有効性評価が行われていない 1 例を除外した 318 例 (プラセボ群 138 例、本剤群 134 例、OLZ 群 46 例) が FAS であり、有効性解析対象であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群では統計学的に有意な減少が認められた ($p < 0.0001$ 、投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析)。なお、副次解析である FAS における本剤群と OLZ 群の変化量の群間差とその 95 %信頼区間は 0.4 [-5.6, 6.4] であった。

²⁹⁾ 本試験中に未使用であった第Ⅲ相製剤と申請製剤の入れ替えが実施された (20 年 月 日 ~ 20 年 月 日)。なお、一人の被験者には、治験期間を通して第Ⅲ相製剤又は申請製剤のいずれかのみが投与された。

表 最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量及びその群間差 (FAS、LOCF)

投与群	例数	PANSS 総スコア		変化量			
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較 ^{a)}		OLZ 群との対比較 ^{a)}
					群間差 [95%信頼区間]	p 値	群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群	138	91.0 ± 11.2	94.8 ± 22.4	3.8 ± 18.9	-	-	-
本剤群	134	92.0 ± 12.9	83.0 ± 20.4	-9.1 ± 18.4	-12.7 [-17.2, -8.3]	<0.0001	0.4 [-5.6, 6.4]
OLZ 群	46	94.1 ± 12.6	84.2 ± 20.1	-9.9 ± 16.8	-	-	-

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群 79.7 %（110/138 例）、本剤群 81.3 %（109/134 例）及び OLZ 群 85.1 %（40/47 例）に認められた。死亡例は、本剤群 1 例（統合失調症 1 例）に認められ、因果関係は否定されていない³⁰⁾。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（統合失調症 1 例）、本剤群 3 例（統合失調症 2 例及び肺炎 1 例）及び OLZ 群 2 例（統合失調症 1 例及び気分変動 1 例）に認められ、気分変動を除いて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、プラセボ群 69.6 %（96/138 例）、本剤群 71.6 %（96/134 例）及び OLZ 群 78.7 %（37/47 例）に認められ、主な事象は、統合失調症（プラセボ群 57 例、本剤群 22 例及び OLZ 群 11 例）、不眠症（プラセボ群 12 例、本剤群 14 例及び OLZ 群 4 例）、便秘（プラセボ群 2 例、本剤群 11 例及び OLZ 群 5 例）、錐体外路障害（プラセボ群 1 例、本剤群 9 例及び OLZ 群 1 例）及び血中トリグリセリド増加（プラセボ群 0 例、本剤群 7 例及び OLZ 群 2 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、本剤群及び OLZ 群で血圧（収縮期及び拡張期）のベースラインからの減少が認められ、6 週時の収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量とその 95 %信頼区間は、プラセボ群で 0.9 [-3.5, 5.3] 及び 0.4 [-3.0, 3.9]、本剤群で -4.5 [-8.4, -0.6] 及び -1.3 [-4.3, 1.8]、OLZ 群で -6.7 [-12.0, -1.4] 及び -3.6 [-7.9, 0.7] であった。脈拍数は、プラセボ群でベースラインからの減少が認められたが、本剤及び OLZ 群では各評価時期で一定の傾向は認められなかった。体温は、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

心電図³¹⁾について、ベースラインに異常所見なしから投与後にありと判定されたのは、本剤群 4 例（洞性頻脈 2 例、不整脈及び QTc 延長各 1 例）、プラセボ群 2 例（洞性頻脈及び心室性期外収縮各 1 例）及び OLZ 群 3 例（洞性頻脈 2 例、心室性期外収縮 1 例）であったが、心電図検査値（PR 間隔、QRS 幅及び QT 間隔）については、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、統合失調症患者においてプラセボに対する本剤 6 mg の優越性が検証され、安全性にも大きな問題はないと考えられることを説明した。

2) 長期投与試験 (5.3.5.2.8: JNS007ER-JPN-S32 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) を完了又は 2 週時評価まで治験を継続し、それ以降に効果不十分のため治験を中止した患者及び DSM-IV により統合失調症と診断された新規患者（目標症例数: 未治療患者として 30 例以上）を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤（申請製剤 3、6 及び 9 mg 錠又は申請製剤と同様にフィルムコーティング

³⁰⁾ 本症例の詳細は、「<審査の概略> (3) 本剤の安全性について、5) 自殺関連の有害事象について」の項参照。

³¹⁾ 当該項においては、有害事象と判定されなかった所見も含む。

された 12 mg 錠) 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与で開始し、患者の状態に応じて 3~12 mg の範囲内で適宜増減可能とし、投与期間は 48 週間と設定された。

総投与症例 228 例全例が FAS であり、有効性及び安全性解析対象であった。

FAS における最終評価時の本剤の 1 日投与量 (平均値 ± 標準偏差) は 7.64 ± 3.60 mg であり、最終評価時の投与量分布は 3 mg 15.4 % (35/228 例)、6 mg 42.5 % (97/228 例)、9 mg 17.5 % (40/228 例)、12 mg 24.1 % (55/228 例)、12 mg 超 0.4 % (1/228 例) であった。

有効性評価項目である PANSS 総スコアの推移 (第Ⅲ相試験における投与群別) は下図表のとおりであった。

表 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	第Ⅲ相試験での投与群			
	なし (新規) (NO)	プラセボ群 (PLA)	本剤群 (PAL)	OLZ 群 (OLZ)
例数	7	92	97	32
ベースライン	70.9 ± 14.3	91.2 ± 20.4	79.2 ± 18.6	77.8 ± 16.3
1 週時	-3.9 ± 27.2 (7)	-4.9 ± 10.5 (92)	-1.8 ± 7.1 (97)	-1.4 ± 9.6 (32)
4 週時	-22.4 ± 7.8 (5)	-9.3 ± 15.9 (83)	-2.9 ± 9.2 (88)	-2.6 ± 13.6 (30)
8 週時	-24.2 ± 8.6 (5)	-12.0 ± 17.1 (72)	-5.0 ± 11.6 (78)	-5.3 ± 13.9 (23)
12 週時	-22.0 ± 12.2 (5)	-14.0 ± 17.7 (68)	-5.1 ± 11.7 (71)	-6.7 ± 13.9 (21)
24 週時	-23.6 ± 11.7 (5)	-14.5 ± 18.1 (66)	-7.5 ± 13.2 (63)	-6.9 ± 15.1 (18)
36 週時	-25.0 ± 12.6 (5)	-14.7 ± 18.4 (56)	-9.1 ± 17.9 (57)	-3.1 ± 16.3 (15)
48 週時	-27.0 ± 9.7 (5)	-15.1 ± 18.4 (51)	-12.4 ± 14.2 (53)	-8.3 ± 16.7 (12)
最終評価時 (LOCF)	-13.4 ± 31.9	-11.1 ± 20.8	-4.6 ± 18.0	2.8 ± 20.7

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

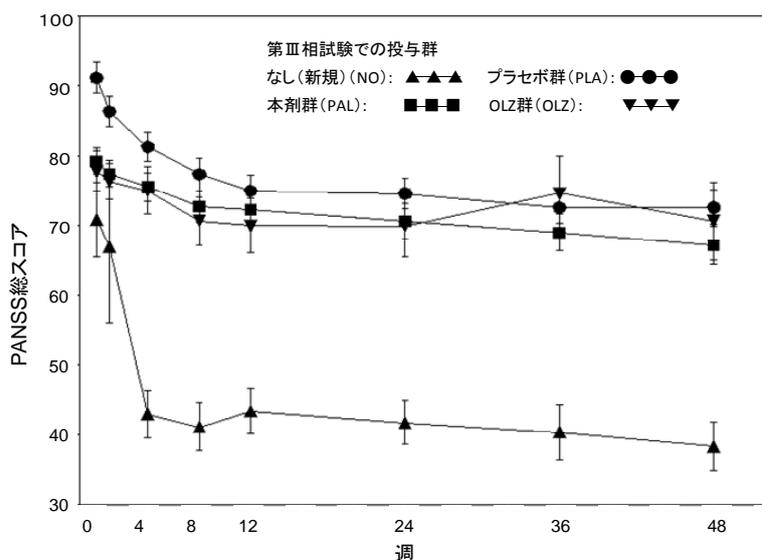


図 PANSS 総スコアの推移 (平均値 ± 標準誤差、FAS、OC)

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 95.6 % (218/228 例) に認められた。死亡例は 1 例 (肺炎・多臓器不全) に認められ、肺炎については因果関係が否定されていない。その他の重篤な有害事象は、25 例 (統合失調症 12 例、自傷行動、肺炎、自殺企図、骨折による偽関節、血管芽腫、パニック発作、胃潰瘍、アルコール症、口渇、誤嚥、錐体外路障害、徐脈及び統合失調症・過量投与各 1 例) に認められ、統合失調症 9 例、肺炎、自殺企図、胃潰瘍、口渇、誤嚥、錐体外路障害及び徐脈各 1 例については、因果関係が否定されていないが、いずれも回復又は症状軽快により追跡不要と判断されている。

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、89.9 % (205/228 例) に認

められ、主な事象は血中プロラクチン増加 91 例、統合失調症 54 例、体重増加 43 例、錐体外路障害 37 例、便秘 19 例、不眠症 15 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 17 例、血中トリグリセリド増加 16 例及び血中コレステロール増加 12 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）には、臨床上問題となる変動は認められなかった。

心電図について、ベースラインに異常所見なしから各評価時期にありと判定されたのは、1 週時 3/217 例（QTc 延長、洞性徐脈及び心室期外収縮各 1 例）、12 週時 4/181 例（洞性頻脈、心室三段脈、QTc 延長及び徐脈各 1 例）、24 週時 1/151 例（洞性徐脈 1 例）、36 週時 0/128 例、48 週時 3/81 例（徐脈、洞性徐脈及び QT 延長各 1 例）、52 週時 3/48 例（QT 延長 2 例、洞性徐脈 1 例）、最終評価時 7/216 例（QT 延長及び徐脈各 2 例、洞性徐脈、洞性頻脈及び QTc 延長 1 例＜重複あり＞）であった。

以上より申請者は、本剤 3～12 mg の 48 週間投与における有効性及び安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の統合失調症治療における臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、リスペリドン及びオランザピンを代表とする非定型抗精神病薬は、国際的な統合失調症の治療ガイドライン（McEvoy JP et al, *J Clin Psychiatry*, 60; 8-80, 1999）において第一選択薬に位置付けられているが、多くの薬剤が副作用の軽減を目的として治療開始時には低用量又は最低の維持用量から投与する必要があるために、治療の初期段階から十分な薬効が期待できないこと、1 日複数回の服用を必要とし、服用が煩雑であること等が問題となっていることを説明した。また申請者は、本剤は浸透圧を利用した徐放性製剤であり、24 時間にわたって薬物が緩徐に放出されることから、急激な血漿中濃度の上昇を防ぐとともにピーク時とトラフ時の濃度差を少なくして安定した血漿中薬物濃度が保たれ、初回投与時から有効な維持用量を安全に投与でき、1 日 1 回の服用で治療初期から治療効果が持続可能なこと、リスペリドンの主活性代謝物が有効成分であり、リスペリドンと比較して代謝の個体差が少なく、薬物相互作用を軽減できること等が期待されることを説明した。その上で申請者は、本邦において初めて統合失調症患者に対し、プラセボ対照試験を実施し、プラセボに対する本剤の優越性が示された薬剤であり、国内外の臨床試験成績より、本剤が統合失調症の初発時や急性期における早期治療のみならず、維持期の治療や再発予防においても有用であると考えられることを説明した。

機構は、本剤については、本邦の統合失調症患者を対象として初めてプラセボ対照比較試験（5.3.5.1.1）が実施され、プラセボに対する本剤の優越性が検証されており、日本人統合失調症患者においてのエビデンスが明確に示されたことの意義は大きく、本剤は、現在の本邦における統合失調症の治療において第一選択薬となりうる薬剤と考える。

(2) 本剤の有効性について

1) 本剤の有効性に影響を及ぼす要因について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす患者背景について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）での最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について、患者背景によるサブグループ解析の結果は下表のとおりであり、いずれの集団においても本剤群での変化量が大きく、ベースラインの PANSS 総スコアが高い集団及び再発の集団において、変化量が大きくなる傾向が認められたことを説明した。また、病型及び罹病期間については、各集団における症例数が限られているため明確に結論付けることは困難であるが、患者背景により大きな差異はないと考えられることを説明した。

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）

		プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
年齢	65 歳未満	4.1 ± 18.7 (122)	-8.9 ± 18.9 (117)	-12.8 [-17.6, -8.0]
	65 歳以上	1.5 ± 20.9 (16)	-10.3 ± 15.0 (17)	-11.9 [-24.9, 1.1]
性別	男性	2.3 ± 20.3 (72)	-8.5 ± 19.6 (70)	-10.4 [-17.0, -3.8]
	女性	5.4 ± 17.2 (66)	-9.6 ± 17.1 (64)	-15.1 [-21.0, -9.1]
ベースライン PANSS 総スコア	70 以上 80 未満	0.7 ± 15.4 (24)	-4.6 ± 18.5 (28)	-5.1 [-14.8, 4.6]
	80 以上 100 未満	5.3 ± 18.7 (83)	-8.4 ± 18.2 (66)	-13.7 [-19.7, -7.6]
	100 以上	2.2 ± 21.9 (31)	-13.2 ± 18.1 (40)	-16.0 [-25.7, -6.3]
病型	妄想型	3.9 ± 21.3 (87)	-6.4 ± 19.8 (80)	-10.2 [-16.5, -3.9]
	解体型（破瓜型）	4.2 ± 16.7 (19)	-12.5 ± 16.3 (29)	-16.5 [-26.5, -6.6]
	緊張型	7.9 ± 14.1 (8)	-19.4 ± 8.2 (5)	-32.7 [-51.9, -13.5]
	鑑別不能型	6.1 ± 5.4 (11)	-20.1 ± 16.5 (10)	-23.6 [-34.4, -12.8]
	残遺型	-2.4 ± 14.5 (13)	-4.0 ± 10.4 (10)	-1.4 [-12.7, 10.0]
罹病期間	5 年未満	4.3 ± 11.2 (18)	-11.9 ± 15.6 (28)	-16.1 [-24.8, -7.3]
	5 年以上 10 年未満	1.7 ± 18.3 (26)	-1.8 ± 22.6 (21)	-3.2 [-15.3, 9.0]
	10 年以上 15 年未満	9.5 ± 18.1 (21)	-10.5 ± 17.8 (22)	-20.0 [-31.3, -8.8]
	15 年以上 20 年未満	6.4 ± 15.1 (15)	-3.7 ± 19.9 (14)	-9.3 [-23.1, 4.5]
	20 年以上	1.5 ± 22.1 (57)	-11.4 ± 16.9 (47)	-12.7 [-20.5, -4.9]
	不明	16.0 (1)	-13.5 (2)	-23.8

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

機構は、提示されたサブグループ解析の結果から、いずれの集団においても本剤群での PANSS 総スコア変化量はプラセボ群より大きく、本剤の有効性は期待できると想定されるが、少数例での検討に留まる集団も認められることから、患者背景と本剤の有効性の関係については、製造販売後調査で引き続き検討が必要と考える。

2) 前治療薬の違いが本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、抗精神病薬による前治療の有無による本剤の有効性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）における抗精神病薬による前治療の有無別³²⁾の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、未治療例はごく少数であり厳密な比較は困難であるが、未治療例及び既治療例ともに本剤群で改善が認められたこと、国内長期投与試験（5.3.5.2.8）においても、少数例ではあるが未治療患者が組み入れられており、当該患者における PANSS 総スコアは経時的に減少していたことから、本剤の有効性は未治療例及び既治療例のいずれにおいても認められると考えることを説明した。

³²⁾ 治験薬投与前 28 日以内に抗精神病薬による治療が行われていない患者を「未治療例」、治験薬投与前 28 日以内に抗精神病薬による治療が行われた患者を「既治療例」と定義。

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）

	プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
未治療例	2.0 ± 8.4 (4)	-9.8 ± 11.5 (4)	-11.0[-22.9, 0.8]
既治療例	3.8 ± 19.1 (134)	-9.0 ± 18.6 (130)	-12.8[-17.3, -8.2]

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

機構は、前治療薬の種類による本剤の有効性に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）では、投与開始前に1剤以上の抗精神病薬を使用していた患者の割合は97.2%（309/318例）であり、投与群別の抗精神病薬の投与量（リスペリドン換算量）及び前治療抗精神病薬別の最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、各集団の症例数が限られており、前治療薬の違いによる本剤の有効性に及ぼす影響の有無を明確にすることは困難であるが、いずれの集団においてもプラセボ群では PANSS 総スコアが増加し、本剤群では PANSS 総スコアの減少が認められていることから、特定の前治療抗精神病薬の種類に関わらず、本剤の有効性は認められると考えることを説明した。

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）における前治療抗精神病薬の1日平均投与量（FAS）

投与群	前治療薬の種類（リスペリドン換算量（mg））				
	リスペリドン単剤	定型のみ	非定型のみ	定型+非定型	未使用
プラセボ群	4.4 ± 2.5 (39)	11.0 ± 9.2 (6)	6.1 ± 4.0 (48)	6.1 ± 2.7 (41)	- (4)
本剤群	4.7 ± 2.3 (32)	5.3 ± 3.7 (10)	6.8 ± 4.2 (48)	6.1 ± 3.4 (40)	- (4)

平均値 ± 標準偏差（例数）

表 第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）における前治療抗精神病薬別の最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	前治療薬の種類				
	リスペリドン単剤	定型のみ	非定型のみ	定型+非定型	未使用
プラセボ群	5.1 ± 21.3 (39)	1.8 ± 14.1 (6)	1.9 ± 14.8 (48)	5.1 ± 22.2 (41)	2.0 ± 8.4 (4)
本剤群	-12.9 ± 18.2 (32)	-12.1 ± 24.7 (10)	-7.3 ± 12.9 (48)	-7.2 ± 22.7 (40)	-9.8 ± 11.5 (4)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-18.2 [-27.7, -8.7]	-15.4 [-41.1, 10.3]	-9.2 [-14.9, -3.5]	-11.8 [-21.8, -1.9]	-11.0 [-22.9, 0.8]

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）において、前治療薬の種類により本剤の有効性が大きく異なる傾向は認められていないことから、前治療薬の違いが本剤の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は小さいと考えるが、前治療薬の有効性に与える影響については、製造販売後調査において引き続き検討が必要と考える。

3) レスキュー薬剤（抗不安薬及び睡眠薬）が本剤の有効性に及ぼす影響について

機構は、レスキュー薬剤の併用が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）において、有効性評価に影響を及ぼす可能性があることから、抗不安薬の使用は原則禁忌としていたが、患者が激越症状を呈し、医師がやむを得ず必要と判断した場合には、レスキュー薬としてロラゼパム及びジアゼパムのみ使用可能としていたこと、睡眠薬についてはベースライン評価前に使用していた場合は、可能な限り用法・用量を変更せずに継続して投与することとしていたが、医師がやむを得ず必要と判断した場合には、変更を可と設定していたことを説明した。その上で申請者は、レスキュー薬剤の併用有無別の最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、レスキュー薬剤を併用した集団では、併用しなかった集団と比較して PANSS 総スコアの減少量が小さかったが、プラセボ群でも PANSS 総スコアの増加量が大きく、同様の傾向であったこと、この要因として、

レスキュー薬剤を使用した集団では試験開始後も激越症状や睡眠障害を呈していたために、症状の改善が併用しなかった集団と比較して小さかった可能性が考えられるが、いずれの集団においても本剤投与により改善傾向が認められており、プラセボ群との群間差は同程度であることから、本剤の有効性を評価する上で大きな問題はないと考えることを説明した。

表 レスキュー薬剤の併用有無別の最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

	プラセボ群	本剤群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
併用なし	0.4 ± 18.4 (86)	-11.6 ± 17.1 (94)	-11.9 [-17.1, -6.7]
併用あり	9.3 ± 18.6 (52)	-3.1 ± 20.1 (40)	-12.3 [-20.3, -4.2]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

機構は、レスキュー薬剤を併用した集団において、本剤群における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（減少量）は小さく、レスキュー薬剤が影響している可能性は否定できないものの、レスキュー薬剤の併用の有無にかかわらず、本剤群での改善効果は認められており、本剤の有効性を評価する上で大きな問題はないと考える。なお、併用薬剤が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査で引き続き検討することが必要と考える。

4) オランザピン (OLZ) との有効性の比較について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）において、既承認の統合失調症薬である OLZ 群が設定されていることから、本剤の有効性について、OLZ と比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）におけるプラセボ群、本剤群及び OLZ 群の最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は下表のとおりであり、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）では本剤群の OLZ 群に対する優越性又は非劣性を検証する目的ではなかったが、両薬剤群間で差は認められず、本剤群と OLZ 群で有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 第Ⅲ相試験における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

投与群	例数	PANSS 総スコア		変化量			
		ベースライン	最終評価時	ベースラインからの変化量	プラセボ群との対比較 ^{a)}		OLZ 群との対比較 ^{a)}
					群間差 [95%信頼区間]	p 値	
プラセボ群	138	91.0 ± 11.2	94.8 ± 22.4	3.8 ± 18.9	-	-	-
本剤群	134	92.0 ± 12.9	83.0 ± 20.4	-9.1 ± 18.4	-12.7 [-17.2, -8.3]	<0.0001	0.4 [-5.6, 6.4]
OLZ 群	46	94.1 ± 12.6	84.2 ± 20.1	-9.9 ± 16.8	-	-	-

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインスコアを共変量とした共分散分析

また申請者は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）における評価時期ごとの PANSS 総スコアの経時推移は下表のとおりであり、投与1週時では、OLZ 群と比較して本剤群でスコアの減少が大きかったが、経時推移としては OLZ と本剤で類似していたこと、PANSS 下位評価尺度スコア、PANSS レスポンダー³³⁾ の割合、CGI-S 評価の分布、効果不十分による中止例の割合、レスキュー薬剤を使用した患者の割合についても本剤群と OLZ 群で大きく異ならなかったことから、本剤は OLZ と同程度の有効性を有すると考えることを説明した。

³³⁾ PANSS レスポンダーとして、PANSS 総スコアがベースラインと比較して 30%以上減少した症例を「30%レスポンダー」、20%以上減少した症例を「20%レスポンダー」と定義。

表 Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) における PANSS 総スコアの経時推移 (FAS、OC)

	PANSS 総スコア			ベースラインからの変化量		
	プラセボ群	本剤群	OLZ 群	プラセボ群	本剤群	OLZ 群
ベースライン	91.0 ± 11.2 (138)	92.0 ± 12.9 (134)	94.1 ± 12.6 (46)			
1 週時	91.8 ± 18.2 (138)	88.8 ± 16.5 (134)	92.8 ± 16.3 (46)	0.8 ± 13.9	-3.3 ± 11.8	-1.3 ± 10.8
2 週時	88.4 ± 17.3 (118)	84.3 ± 17.5 (124)	86.3 ± 15.0 (43)	-2.1 ± 14.3	-7.6 ± 13.2	-8.0 ± 8.9
4 週時	85.3 ± 19.2 (68)	79.3 ± 17.7 (98)	78.7 ± 14.6 (33)	-6.3 ± 14.5	-12.3 ± 14.8	-14.5 ± 10.1
6 週時	82.9 ± 20.8 (54)	76.1 ± 18.5 (89)	76.4 ± 15.8 (32)	-7.9 ± 16.3	-15.7 ± 16.1	-16.7 ± 11.9
最終評価時	94.8 ± 22.4 (138)	83.0 ± 20.4 (134)	84.2 ± 20.1 (46)	3.8 ± 18.9	-9.1 ± 18.4	-9.9 ± 16.8

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、国内Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) の成績より、本剤は OLZ と同程度の有効性を示すとの申請者の見解に特に大きな問題はないと考える。

(3) 本剤の安全性について

1) 耐糖能異常及び体重増加について

機構は、抗精神病薬の投与により耐糖能異常が発現することが知られており、類薬である OLZ 等では糖尿病患者への投与が禁忌又は慎重投与として注意喚起されていることから、本剤の耐糖能への影響について説明するよう求めた。

申請者は、国内外の短期投与試験 (国内: 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.2.1、海外: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4) 及び国内外の長期投与試験 (国内: 5.3.5.2.8、海外: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6) の併合解析における血糖値及び HbA_{1c} (国内長期投与試験 (5.3.5.2.8) のみ) のベースラインからの変化量は下表のとおりであり、国内臨床試験では随時血糖を、海外臨床試験では空腹時血糖を測定しており、国内外の臨床試験において採血時期が異なるため、厳密な比較はできないものの、短期投与試験では国内外臨床試験ともに用量の増加に伴う血糖値上昇の傾向は認められなかったこと、長期投与試験では、血糖値がわずかに上昇したものの、短期投与試験におけるプラセボ群でも同程度の上昇が認められていることから、個体内変動の範囲内であると考えられ、本剤投与により血糖値が上昇する可能性は低いと考えられたことを説明した。また申請者は、国内外の臨床試験において、糖尿病性ケトアシドーシス及び糖尿病性昏睡を発現した症例は報告されていないことを併せて説明した。

表 国内外短期投与試験の 6 週時における血糖値のベースラインからの変化量 (mg/dL)

	国内臨床試験	海外臨床試験
プラセボ	3.7 ± 22.7 (55) ^{a)}	0.5 ± 24.9 (155)
3 mg	0.2 ± 13.8 (14) ^{b)}	-2.0 ± 34.3 (74)
6 mg	-4.3 ± 25.7 (90) ^{a)}	0.7 ± 19.6 (135)
9 mg	6.4 ± 20.9 (14) ^{b)}	2.1 ± 20.1 (168)
12 mg	-	2.6 ± 15.9 (154)
15 mg	1.5 ± 12.2 (10) ^{b)}	-0.6 ± 15.0 (85)
OLZ	1.8 ± 19.7 (32) ^{a)}	3.0 ± 22.6 (230)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1)

b) Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1)

表 国内外長期投与試験の各評価時期における血糖値及び HbA_{1c} のベースラインからの変化量

	国内臨床試験		海外臨床試験
	HbA _{1c} (%)	血糖値 (mg/dL)	血糖値 (mg/dL)
24 週	0.04 ± 0.22 (152)	2.0 ± 23.9 (152)	2.8 ± 25.6 (962)
48/52 週 ^{a)}	0.10 ± 0.27 (121)	2.0 ± 25.6 (122)	3.9 ± 24.7 (524)
最終評価時	0.06 ± 0.25 (226)	3.9 ± 27.2 (228)	3.1 ± 23.9 (992)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国内臨床試験: 48 週、海外臨床試験: 52 週

機構は、本剤投与による体重増加の経時的な推移について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の短期投与試験(国内: 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.2.1、海外: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4) 及び国内外の長期投与試験(国内: 5.3.5.2.8、海外: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6) におけるベースラインからの体重変化量及び変化率の経時的推移³⁴⁾ は下表のとおりであり、短期投与試験においては用量の増加に伴って変化量が増加したこと、また長期投与試験においてベースラインからの 7 %を超える体重増加が認められた患者の割合は 36 週まで経時的に増加したことを説明した。

表 国内外の短期投与試験における体重のベースラインからの変化量 (kg)

	プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg	OLZ
国内	-1.6 ± 2.2 (55) ^{a)}	-0.3 ± 2.4 (14) ^{b)}	0.4 ± 2.5 (89) ^{a)}	0.6 ± 2.2 (14) ^{b)}	-	0.1 ± 1.3 (10) ^{b)}	1.4 ± 3.0 (32) ^{a)}
海外	-0.4 ± 3.5 (323)	0.6 ± 2.8 (112)	0.6 ± 3.2 (215)	1.0 ± 3.0 (235)	1.1 ± 3.1 (218)	1.9 ± 3.6 (107)	2.0 ± 3.7 (328)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1)

b) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1)

表 国内外の長期投与試験における体重のベースラインからの変化の推移

		国内臨床試験						海外臨床試験
時期		1 週	12 週	24 週	36 週	48 週	最終評価時	最終評価時
例数		227	178	152	134	121	227	917
体重 変化 率	-7 %未満	0.4 (1)	2.2 (4)	3.9 (6)	7.5 (10)	8.3 (10)	5.7 (13)	7.2 (66)
	-7 %以上	49.3	36.5	25.7	26.1	24.8	34.8	28.2
	0 %以下	(112)	(65)	(39)	(35)	(30)	(79)	(259)
	0 %超	48.9	41.6	37.5	26.1	27.3	33.5	40.7
	7 %以下	(111)	(74)	(57)	(35)	(33)	(76)	(373)
	7 %超	1.3 (3)	19.7 (35)	32.9 (50)	40.3 (54)	39.7 (48)	26.0 (59)	23.9 (219)
体重変化量 ^{a)}		0.3 ± 1.4	1.4 ± 3.4	2.2 ± 4.6	2.8 ± 5.9	3.0 ± 6.5	1.8 ± 5.4	1.0 ± 5.3

発現率 (%) (発現例数)

a) 平均値 ± 標準偏差 (kg)

機構は、本剤投与による体重増加により、耐糖能異常と関連する可能性のある有害事象の発現率が増加していないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内外の短期投与試験(国内: 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.2.1、海外: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4) 及び国内外の長期投与試験(国内: 5.3.5.2.8、海外: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6) における血糖関連の有害事象について、体重増加の有無別に発現率を比較した結果は下表のとおりであり、体重増加の有無により認められた事象に大きな差異は認められなかったこと、国内外の長期投与試験(国内: 5.3.5.2.8、海外: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6) において、最終評価時の体重変化率と血糖値、総コレステロール及び尿酸の相関は高くなかったこと、各臨床検査値、バイタルサインについても、明確な相関は認められなかったことを説明した。

³⁴⁾ 海外長期投与試験においては、ベースラインと最終評価時の体重のみ評価されている。

表 国内臨床試験における体重増加の有無別の血糖関連の有害事象発現率

	第Ⅲ相試験						長期投与試験	
	プラセボ群		本剤 6 mg 群		OLZ 群			
	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
評価例数	137	0	124	10	40	7	168	59
血糖関連の有害事象	4.4 (6)	0 (0)	4.0 (5)	10.0 (1)	7.5 (3)	0 (0)	6.5 (11)	5.1 (3)
高血糖	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)	1.2 (2)	1.7 (1)
低血糖症	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	3.6 (5)	0 (0)	1.6 (2)	10.0 (1)	5.0 (2)	0 (0)	3.6 (6)	3.4 (2)
尿中ブドウ糖陽性	1.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (2)	0 (0)
グリコヘモグロビン増加	0 (0)	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中インスリン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1) では7%以上の体重増加は認められていないため記載せず。

表 海外臨床試験における体重増加の有無別の血糖関連の有害事象発現率

	短期投与試験						長期投与試験	
	プラセボ		本剤		OLZ			
	なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
評価例数	340	15	882	81	304	60	905	266
血糖関連の有害事象	0.6 (2)	0 (0)	0.6 (5)	3.7 (3)	0.7 (2)	0 (0)	0.9 (8)	1.1 (3)
糖尿病	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
インスリン非依存性糖尿病	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
高血糖	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.8 (2)
低血糖症	0.3 (1)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	0.3 (1)	0 (0)	0.2 (2)	2.5 (2)	0.3 (1)	0 (0)	0.4 (4)	0.4 (1)
尿中ケトン体陽性	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)

発現率 (%) (発現例数)

以上より申請者は、国内外臨床試験において糖尿病患者は組み入れられていないものの、本剤投与により耐糖能異常が発現する危険性は低く、本剤はリスペリドンの代謝物であり、リスペリドンでは糖尿病又はその既往を有する患者等を慎重投与と設定していることを考慮すると、本剤についてもリスペリドンと同様の対応を行うことで問題はないと考えることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験における本剤投与時の血糖値の推移から、糖尿病患者に対する本剤の投与を禁忌とする必要はなく、本剤はリスペリドンの代謝物であり、リスペリドンでは糖尿病患者に対する投与は慎重投与と設定されており、大きな問題は報告されていないことから、同様の注意喚起を行うことで特に問題はないと考える。また機構は、本剤投与により体重増加が認められているものの、体重増加が認められた症例において、耐糖能異常と関連する特定の有害事象の発現する傾向は認められていないことから、現時点で临床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えるが、長期投与時の体重推移及び耐糖能異常をはじめとする有害事象の発現状況及びその関連性については、製造販売後調査においてさらに検討する必要があると考える。

2) プロラクチン増加に関連する有害事象について

機構は、本剤投与時の血中プロラクチン値の経時推移及びプロラクチン増加に関連する有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外の短期投与試験(国内: 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.1.1、海外: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4) 及び長期投与試験(国内: 5.3.5.2.8、海外: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6) におけるプロラクチン値の変化量は下表のとおりであり、国内外の臨床試験で観察期における前治療抗精神病薬の wash-out 期間に関する設定が異なり(国内: wash-out 期間なし、海外: wash-out 期間あり(最大 5 日間))、厳密に比較することは困難であるが、男女ともに

本剤投与によりプロラクチン増加が認められ、用量の増加に伴って変化量が大きくなる傾向が認められたこと、プロラクチン値の上昇は1週目までに認められ、長期投与によりさらに上昇する傾向は認められなかったことを説明した。

表 国内外短期投与試験の6週時におけるプロラクチン値のベースラインからの変化量 (ng/mL)

	国内臨床試験		海外臨床試験	
	男性	女性	男性	女性
プラセボ	-15.0 ± 17.4 (34) ^{a)}	-37.5 ± 41.5 (21) ^{a)}	-0.8 ± 18.2 (90)	-16.3 ± 45.3 (44)
3 mg	1.6 ± 8.7 (9) ^{b)}	-4.3 ± 17.0 (5) ^{b)}	14.4 ± 18.5 (42)	91.2 ± 164.5 (24)
6 mg	15.9 ± 28.2 (49) ^{a)}	32.2 ± 77.1 (41) ^{a)}	24.6 ± 29.1 (62)	65.8 ± 59.1 (63)
9 mg	22.2 ± 17.0 (11) ^{b)}	61.4 ± 70.4 (3) ^{b)}	29.8 ± 25.1 (92)	100.3 ± 75.1 (66)
12 mg	-	-	30.6 ± 21.5 (84)	95.0 ± 62.7 (66)
15 mg	12.8 ± 14.7 (7) ^{b)}	-0.9 ± 30.9 (3) ^{b)}	37.1 ± 32.8 (51)	125.0 ± 58.4 (28)
OLZ	-3.4 ± 18.8 (12) ^{a)}	-42.9 ± 79.5 (20) ^{a)}	0.1 ± 12.0 (142)	-13.1 ± 55.8 (74)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

国内臨床試験: a) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1)、b) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1)

表 国内外長期投与試験の各評価時期におけるプロラクチン値のベースラインからの変化量 (ng/mL)

	国内臨床試験		海外臨床試験	
	男性	女性	男性	女性
24 週	12.9 ± 24.5 (86)	43.7 ± 70.8 (66)	10.6 ± 29.5 (537)	28.9 ± 89.5 (410)
48/52 週 ^{a)}	13.0 ± 26.9 (66)	24.6 ± 70.8 (55)	5.4 ± 28.3 (214)	24.1 ± 87.3 (185)
最終評価時	13.8 ± 23.8 (115)	37.0 ± 75.7 (112)	8.5 ± 29.1 (551)	20.3 ± 90.2 (429)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国内臨床試験: 48 週、海外臨床試験: 52 週

さらに申請者は、国内臨床試験（短期投与試験: 5.3.5.1.1 及び 5.3.5.2.1、長期投与試験: 5.3.5.2.8）及び海外臨床試験（短期投与試験: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4、長期投与試験: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6）におけるプロラクチン増加に関連する主な有害事象³⁵⁾の発現状況は下表のとおりであり、発現した事象が少ないことから用量との相関は明確ではないが、多くは軽度又は中等度であったこと、プロラクチン関連の有害事象は国内臨床試験においては海外臨床試験よりも発現頻度が高いが、長期投与試験では、国内臨床試験において試験開始4週後以降は医師により血中プロラクチン値を確認することができたのに対し、海外臨床試験では先行試験から試験期間中に医師により血中プロラクチン値を確認することができなかつたため、血中プロラクチン増加及び高プロラクチン血症の発現率が大きく異なつたと考えられることを説明し、プロラクチン増加に関連する有害事象の発現状況に国内外で差異はないと考えることを説明した。なお申請者は、国内短期投与試験において、用量間でプロラクチン関連の有害事象の発現頻度に差異が生じた理由として、第Ⅱ相試験(5.3.5.2.1)は非盲検試験であり、医師により血中プロラクチン値を確認することを可能としたが、第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1)は二重盲検試験であり、試験期間中に医師により血中プロラクチン値を確認することを許容しなかつたため、プロラクチン関連の有害事象の発現率が大きく異なつたと考えられることが要因と考えられることを説明した。

³⁵⁾ MedDRA の PT における以下の事象。

無月経、乳汁漏出無月経症候群、乳汁漏出症、女性化乳房、高プロラクチン血症、希発月経、血中プロラクチン増加、無オルガスム症、勃起不全、女性性機能不全、リビド減退、性欲障害、リビド消失、男性性機能不全、オルガスム異常、オルガスム感減少、性機能不全、乳房分泌、乳房痛、プロラクチン産生性下垂体腫瘍、プロラクチン産生腫瘍、血中プロラクチン、血中プロラクチン異常、乳房圧痛、乳房腫大、不規則月経、不正子宮出血、射精障害

表 国内臨床試験におけるプロラクチン関連の有害事象発現率

	短期投与試験					長期投与試験
	プラセボ ^{a)}	3 mg ^{b)}	6 mg ^{a)}	9 mg ^{b)}	15 mg ^{b)}	
評価例数	138	16	134	15	16	228
プロラクチン関連有害事象	0.7 (1)	18.8 (3)	0.7 (1)	60.0 (9)	50.0 (8)	44.7 (102)
血中プロラクチン増加	0 (0)	18.8 (3)	0 (0)	46.7 (7)	37.5 (6)	39.9 (91)
高プロラクチン血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	13.3 (2)	12.5 (2)	3.5 (8)
無月経	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)
リビドー減退	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	0 (0)
乳汁漏出症	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
不正子宮出血	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
射精障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)
不規則月経	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)

発現率 (%) (発現例数)

a) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1)、b) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1)

表 海外臨床試験におけるプロラクチン関連の有害事象発現率

	短期投与試験						長期投与試験
	プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg	
評価例数	355	127	235	246	242	113	1167
プロラクチン関連有害事象	0.6 (2)	0.8 (1)	1.3 (3)	0.8 (2)	1.7 (4)	4.4 (5)	4.3 (50)
無月経	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	1.6 (19)
乳汁漏出症	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0.9 (1)	0.8 (9)
勃起不全	0.3 (1)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.7 (8)
不規則月経	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (8)
性機能不全	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (4)
無オルガスム症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)	0.9 (1)	0.1 (1)
リビドー減退	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.1 (1)
乳房痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.2 (2)
女性化乳房	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.2 (2)
リビドー消失	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.1 (1)
血中プロラクチン増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
高プロラクチン血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)
乳房分泌	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
乳房圧痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)

発現率 (%) (発現例数)

機構は、本剤と他の非定型抗精神病薬におけるプロラクチン関連の有害事象について、比較して説明するよう求めた。

申請者は、国内外臨床試験において OLZ 群を設定した試験での OLZ の維持用量は 10 mg のみであり、このことを考慮して比較する必要があるが、本剤の推奨維持用量である 6 mg 群と OLZ 10 mg 群の結果を比較したところ、プロラクチン関連の有害事象発現率は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) においては本剤群 0.7 % (1/134 例) 及び OLZ 群 0 % (0/47 例)、海外プラセボ対照比較試験 (参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4) においては本剤 6 mg 群 1.3 % (3/235 例) 及び OLZ 群 0.8 % (3/364 例) であり、いずれも発現率が低く明確な差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本剤と他の非定型抗精神病薬 (リスペリドン (リスパダール[®]錠³⁶⁾) オランザピン (ジプレキサ[®]錠)、フマル酸クエチアピン (セロクエル[®]錠)、アリピプラゾール (エビリファイ[®]錠) 及びプロナンセリン (ロナセン[®]錠) におけるプロラクチン関連の有害事象の発現頻度について、国内承認申請資料をもとに検討した結果、血中プロラクチン値の変動を有害事象として収集していない薬剤があり、厳密な比較は困難であったものの、乳汁分泌や月経に関連する臨床症状等の身体合併症の発現頻度についてはいずれも低く (0.2~3.0 %)、本剤での発現

³⁶⁾ リスペリドンについては、リスパダール コンスタ[®]筋注用の承認申請資料における対照薬であるリスペリドン錠の成績を提示。

頻度と比較して大きな差異は認められないと考えられることを説明した。

以上より申請者は、本剤投与により血中プロラクチン濃度は増加するものの、プロラクチン増加に伴う有害事象の発現頻度は低く、そのほとんどが軽度又は中等度であったことから、臨床で大きな問題とならないと考えられ、本剤のプロラクチン関連の有害事象に対するリスクは他の抗精神病薬と同程度と考えることを説明した。

機構は、国内外の臨床試験で認められたプロラクチン関連の有害事象の発現頻度や発現事象の内容は他の非定型抗精神病薬とほぼ同様であると考えられ、本剤においても他の非定型抗精神病薬と同様の注意喚起を行うことが適切であり、本剤投与中にはプロラクチン関連の有害事象の発現について注意深く患者の状態を観察すべきであるとする。なお、本剤によるプロラクチン関連の有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要とする。

3) 錐体外路症状について

機構は、錐体外路症状関連の有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（短期投与試験: 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.1.1、長期投与試験: 5.3.5.2.8）及び海外臨床試験（短期投与試験: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4、長期投与試験: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6）における主な錐体外路症状関連の有害事象³⁷⁾ は下表のとおりであり、用量の増加に伴って発現率が上昇する傾向を示したが、発現時期に関しては一定の傾向は認められず、重症度に関しても、多くが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 国内臨床試験における錐体外路症状関連の有害事象発現率

	短期投与試験					長期投与試験
	プラセボ ^{a)}	3 mg ^{b)}	6 mg ^{a)}	9 mg ^{b)}	15 mg ^{b)}	
評価例数	138	16	134	15	16	228
錐体外路症状関連有害事象	8.0 (11)	0 (0)	17.2 (23)	13.3 (2)	31.3 (5)	30.7 (70)
錐体外路障害	0.7 (1)	0 (0)	7.5 (10)	0 (0)	12.5 (2)	16.2 (37)
アカシジア	0.7 (1)	0 (0)	1.5 (2)	13.3 (2)	12.5 (2)	3.1 (7)
パーキンソニズム	1.4 (2)	0 (0)	2.2 (3)	0 (0)	6.3 (1)	2.6 (6)
注視麻痺	0 (0)	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)	0 (0)	1.8 (4)
筋骨格硬直	2.2 (3)	0 (0)	1.5 (2)	0 (0)	0 (0)	1.8 (4)
振戦	1.4 (2)	0 (0)	2.2 (3)	0 (0)	0 (0)	0.9 (2)
ジストニー	0.7 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.8 (4)
流涎過多	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	1.3 (3)
ジスキネジー	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (3)

発現率 (%) (発現例数)

a) 第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1)、b) 第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1)

³⁷⁾ MedDRA の PT における、以下の事象。

眼球回転運動、開口障害、舌痙攣、舌の麻痺、前弯痙攣、ミオトニー、側反弓、痙攣、筋痙縮、眼瞼痙攣、ジストニー、弓なり緊張、斜頸、顔面痙攣、筋拘縮、ジスキネジー、不随意性筋収縮、筋攣縮、アテトーゼ、舞蹈病、舞蹈病アテトーゼ、遅発性ジスキネジー、ミオクローヌス、運動障害、アカシジア、運動過多、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、落ち着きのなさ、筋緊張亢進、運動緩慢、歯車様固縮、よだれ、筋骨格硬直、無動(症)、運動低下、項部硬直、パーキンソン歩行、パーキンソン病安静時振戦、パーキンソニズム、筋固縮、筋緊張、眉間反射異常、オンオフ現象、パーキンソン病、パーキンソン発症、錐体外路障害、仮面状顔貌、振戦、本態性振戦、企図振戦、構語障害、構音障害、流涎過多、注視麻痺、瞬目過多

表 海外臨床試験における錐体外路症状関連の有害事象発現率

	短期投与試験						長期投与試験
	プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg	
評価例数	355	127	235	246	242	113	1167
錐体外路症状関連有害事象	11.0 (39)	12.6 (16)	10.2 (24)	25.2 (62)	26.0 (63)	23.9 (27)	24.3 (283)
アカシジア	3.9 (14)	3.9 (5)	3.0 (7)	8.1 (20)	9.5 (23)	9.7 (11)	10.2 (119)
錐体外路障害	2.3 (8)	4.7 (6)	2.1 (5)	6.9 (17)	7.4 (18)	8.0 (9)	6.3 (73)
振戦	3.4 (12)	3.1 (4)	2.6 (6)	4.5 (11)	3.3 (8)	2.7 (3)	4.0 (47)
筋緊張亢進	1.1 (4)	2.4 (3)	1.3 (3)	4.1 (10)	3.3 (8)	3.5 (4)	3.7 (43)
ジストニー	0.6 (2)	0.8 (1)	1.3 (3)	3.7 (9)	3.7 (9)	0.9 (1)	2.0 (23)
パーキンソニズム	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	2.0 (5)	1.2 (3)	1.8 (2)	1.1 (13)
ジスキネジー	0.8 (3)	0 (0)	0.4 (1)	0.4 (1)	1.7 (4)	0.9 (1)	1.4 (16)
よだれ	0.3 (1)	0 (0)	0.9 (2)	0.4 (1)	0 (0)	1.8 (2)	0.9 (10)
筋固縮	0 (0)	0.8 (1)	0 (0)	1.2 (3)	0.4 (1)	0 (0)	0.3 (3)
眼球回転運動	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.0 (5)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)
筋痙縮	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0.8 (2)	0.9 (1)	0.3 (3)
筋骨格硬直	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.8 (2)	0 (0)	0.3 (4)
運動緩慢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)
運動低下	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.2 (2)
筋攣縮	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)

発現率 (%) (発現例数)

また申請者は、錐体外路症状の評価尺度を用いた評価を行った結果(国内: DIEPSS (Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale) 合計スコア、海外: SAS (Simpson-Angus Rating Scale)、BARS (Barnes Akathisia Rating Scale) 及び AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)) は下表のとおりであり、有害事象での比較と同様に本剤群でスコアの増加が認められ、海外臨床試験においては、いずれの指標でも大きな変化は認められなかったが、SAS 及び BARS のスコア分布では高用量群でスコア増加が認められた症例の割合が多かったことを説明した。

表 国内臨床試験における DIEPSS 合計スコア

	第Ⅱ相試験			第Ⅲ相試験		長期投与試験
	3 mg	9 mg	15 mg	プラセボ群	6 mg 群	
ベースライン	0.7 ± 1.3 (16)	1.5 ± 1.7 (15)	1.9 ± 2.5 (16)	2.2 ± 2.7 (138)	2.0 ± 3.1 (134)	1.6 ± 2.6 (228)
最終評価時 ^{a)}	0.6 ± 1.1 (14)	1.1 ± 1.5 (14)	2.4 ± 2.6 (10)	1.7 ± 2.7 (137)	1.8 ± 2.9 (134)	1.6 ± 2.6 (228)
変化量	-0.1 ± 0.7	-0.1 ± 0.5	0.6 ± 1.3	-0.5 ± 2.1	-0.2 ± 1.8	0.0 ± 2.2
投与後最大値	0.6 ± 1.1 (16)	1.5 ± 1.9 (15)	3.7 ± 5.5 (16)	1.7 ± 2.8 (137)	2.3 ± 3.5 (134)	2.7 ± 3.0 (228)
変化量	-0.1 ± 0.7	0.0 ± 0.8	1.8 ± 4.2	-0.5 ± 2.1	0.3 ± 2.4	1.0 ± 2.4

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験においては6週時

表 海外短期投与試験における錐体外路症状関連のスコア評価の変化量

		プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg
SAS	6週時	-0.1 ± 0.2 (141)	-0.1 ± 0.2 (69)	-0.1 ± 0.2 (127)	0.0 ± 0.2 (162)	0.0 ± 0.2 (158)	0.0 ± 0.3 (81)
	最終評価時	0.0 ± 0.2 (337)	-0.1 ± 0.2 (120)	0.0 ± 0.2 (225)	0.0 ± 0.2 (243)	0.0 ± 0.3 (238)	0.0 ± 0.3 (113)
BARS	6週時	-0.1 ± 1.5 (143)	-0.1 ± 1.0 (69)	-0.2 ± 1.2 (132)	0.0 ± 1.2 (162)	-0.1 ± 1.3 (158)	0.0 ± 1.2 (81)
	最終評価時	0.0 ± 1.5 (343)	-0.1 ± 1.1 (122)	-0.2 ± 1.1 (232)	0.1 ± 1.3 (244)	0.0 ± 1.3 (239)	0.1 ± 1.3 (111)
AIMS	6週時	-0.1 ± 1.7 (143)	-0.2 ± 1.3 (69)	-0.3 ± 1.4 (131)	-0.1 ± 0.9 (162)	-0.1 ± 0.9 (157)	-0.3 ± 1.5 (82)
	最終評価時	-0.1 ± 1.6 (341)	0.0 ± 1.4 (120)	-0.2 ± 1.2 (231)	0.1 ± 1.2 (244)	-0.1 ± 1.4 (238)	-0.3 ± 1.3 (113)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

機構は、本剤と他の非定型抗精神病薬における錐体外路症状関連の有害事象について、比較して説明するよう求めた。

申請者は、国内外臨床試験において OLZ 群を設定した試験での OLZ の維持用量は 10 mg のみであり、このことを考慮して比較する必要があるが、本剤の推奨維持用量である 6 mg 群と OLZ 10 mg 群の結果を比較したところ、錐体外路症状関連の有害事象発現率は、国内第Ⅲ相試験においては本剤群 17.2 % (23/134 例)、OLZ 群 10.6 % (5/47 例)、海外臨床試験 (参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3

及び参考 5.3.5.1.4) においては本剤 6 mg 群 10.2 % (24/235 例)、OLZ 群 8.5 % (31/364 例) と本剤群で高かったが、多くが軽度又は中等度であり、発現時期についても一定の傾向は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本剤と他の非定型抗精神病薬 (リスペリドン (リスパダール[®]錠³⁶⁾)、オランザピン (ジプレキサ[®]錠)、フマル酸クエチアピン (セロクエル[®]錠)、アリピプラゾール (エビリファイ[®]錠) 及びブロナンセリン (ロナセン[®]錠)) における錐体外路症状関連の有害事象³⁸⁾ の発現頻度 (オランザピン及びフマル酸クエチアピンについては、発現頻度が算出されていない) について、国内承認申請資料をもとに検討した結果、ブロナンセリン 53.1 % (354/667 例) で発現率が高かったが、本剤 27.2 % (85/312 例)、リスペリドン 25.5 % (13/51 例) 及びアリピプラゾール 28.1 % (209/743 例) では同程度であり、個別事象の発現率では薬剤間で異なる事象も認められたが、本剤の錐体外路症状のリスクは他の抗精神病薬と比較して高くないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の錐体外路症状関連有害事象の発現頻度、発現時期及び重症度に関して、国内外で差異は認められず、他の非定型抗精神病薬と比較しても錐体外路症状関連有害事象に対するリスクは高くないと考えることを説明した。

機構は、錐体外路症状関連の有害事象の発現頻度や発現事象の内容等を踏まえると、本剤の錐体外路症状に関するリスクは他の非定型抗精神病薬より高くないと考えるが、他の非定型抗精神病薬と同様に、錐体外路症状関連の有害事象の発現に注意すべきであると考え。また当該事象については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

4) QTc 間隔延長のリスクについて

機構は、類薬 (リスペリドン) では QT 間隔が延長する可能性があることから、添付文書上において QT 延長のリスクを有する患者に対する投与は慎重投与と設定されていることを踏まえ、本剤投与による QTc 間隔に及ぼす影響について、関連する有害事象の発現状況も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、健康成人を対象として本薬の速放性製剤を用いた Thorough QT 試験の結果、陽性対照であるモキシフロキサシンと同程度の QTc 間隔の延長が認められたが (参考 5.3.5.4.1)、フマル酸クエチアピンを対照として徐放性製剤 (第Ⅲ相製剤) を用いた試験においては、クエチアピンに対する非劣性が検証されていること (参考 5.3.5.4.2、「(ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略>、(6) 薬力学試験、2) QT/QTc 間隔に及ぼす影響」の項参照)、国内外プラセボ対照試験 (国内: 5.3.5.1.1、海外: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4) における QTcLD は下表のとおりであり、QTcLD のベースラインからの変化量は、申請用法・用量の範囲内である本剤 3~12 mg において、プラセボ群と比較して延長する傾向は認められなかったことを説明した。

表 国内第Ⅲ相試験における QTcLD 間隔

	プラセボ群	6 mg 群
ベースライン	393.4 ± 20.9 (138)	398.6 ± 22.6 (134)
6 週時	394.6 ± 24.2 (55)	394.8 ± 20.8 (88)
変化量	0.1 ± 22.2	-2.5 ± 20.4
最終評価時	391.8 ± 22.4 (137)	396.8 ± 20.5 (134)
変化量	-1.6 ± 19.9	-1.8 ± 21.6

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

³⁸⁾ 参照元の記載事象名のうち、MedDRA の PT に変換可能な事象を変換して集計されている。

表 海外プラセボ対照試験における QTcLD 間隔の変化量

	プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg
投与前平均値	393.1 ± 16.3 (355)	394.0 ± 17.7 (127)	395.1 ± 15.2 (235)	395.0 ± 17.4 (245)	394.9 ± 17.1 (241)	394.9 ± 16.4 (113)
6 週時	395.2 ± 19.4 (139)	395.8 ± 17.7 (70)	396.8 ± 19.1 (122)	396.4 ± 18.2 (159)	397.9 ± 16.6 (150)	397.8 ± 17.0 (81)
変化量	1.7 ± 13.4	-0.9 ± 13.8	1.8 ± 14.5	-0.2 ± 14.2 ^{a)}	1.7 ± 11.9	3.6 ± 13.3
最終評価時	393.5 ± 18.5 (350)	393.9 ± 18.8 (124)	396.2 ± 18.1 (232)	393.8 ± 19.0 (243)	395.3 ± 16.2 (238)	396.4 ± 16.9 (113)
変化量	0.4 ± 13.9	-0.1 ± 13.8	1.1 ± 13.8	-1.1 ± 13.3 ^{b)}	0.6 ± 12.6	1.4 ± 13.6

平均値 ± 標準偏差

a) 158 例、b) 242 例

また申請者は、本剤投与中に QTcLD が 450 msec を超えた症例又は変化量が 30 msec を超えた症例の割合は下表のとおりであり、QTcLD が 450 msec を超えた症例及び変化量が 30 msec を超えた症例の発現率が国内長期投与試験 (5.3.5.2.8) で高かったものの、両基準に該当した症例の割合はその他の試験と大きな差異はなく、その他の試験においては、いずれの基準についてもプラセボ群と大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 国内臨床試験における QTcLD 間隔の測定値又は変化量の閾値を超えた症例の発現率

	国内			海外						
	第Ⅲ相試験		長期投与試験	プラセボ対照試験						長期投与試験
	プラセボ群	6 mg 群		プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg	
測定値の閾値 (450 msec) を超える	2.2 (3/138)	1.5 (2/132)	4.0 (9/225)	1.1 (4/350)	0.8 (1/122)	2.2 (5/231)	1.2 (3/241)	1.7 (4/238)	1.8 (2/113)	1.3 (15/1155)
変化量の閾値 (30 msec) を超える	7.2 (10/138)	9.1 (12/132)	17.3 (39/225)	8.9 (31/350)	4.9 (6/122)	7.8 (18/231)	6.6 (16/241)	7.6 (18/238)	9.7 (11/113)	8.1 (93/1155)
測定値及び変化量の閾値を超える	0.7 (1/138)	0	2.7 (6/225)	0.9 (3/350)	0.8 (1/122)	1.7 (4/231)	0.8 (2/241)	1.3 (3/238)	0.9 (1/113)	0.8 (9/1155)

発現率 (%) (発現例数/評価例数)

その上で申請者は、国内外臨床試験において認められた不整脈を示唆する有害事象³⁹⁾ は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) ではプラセボ群 0.7 % (1/138 例、痙攣) 及び本剤群 3.7 % (5/134 例、頻脈、洞性徐脈、不整脈、動悸及び心電図 QT 補正間隔延長各 1 例)、国内長期投与試験 (5.3.5.2.8) においては、8.8 % (20/228 例、頻脈 4 例、心電図 QT 補正間隔延長 3 例、洞性徐脈、徐脈、心電図 QT 延長及び心拍数増加各 2 例、痙攣、てんかん、動悸、洞性頻脈、心室性期外収縮及び心電図異常各 1 例) であり、海外プラセボ対照試験 (参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4) では、プラセボ群 0.3 % (1/355 例、失神)、3 mg 群 0.8 % (1/127 例、失神)、6 mg 群 1.3 % (3/235 例、失神 2 例、大発作痙攣 1 例)、9 mg 群 1.2 % (3/246 例、失神)、12 mg 群 0.8 % (2/242 例、失神及び大発作痙攣各 1 例)、15 mg 群 0.9 % (1/113 例、失神)、海外長期投与試験では、0.4 % (5/1171 例、失神 2 例、循環虚脱、意識消失、痙攣及び大発作痙攣各 1 例) であったが、突然死、心室細動及びトルサード・ド・ポアンの発現は認められなかったことを説明した。

また申請者は、海外市販後データにおいて本剤 (20 年 月 日～36カ月*、推定暴露患者数: 395064 人年) とリスペリドン経口剤 (19 年 月 日～198カ月*、推定暴

³⁹⁾ MedDRA の PT における以下の事象。

トルサード・ド・ポアン、心停止、心臓死、心肺停止、突然死、心突然死、心室無収縮、頻脈性固有室調律、心室性頻脈、心室性頻脈性不整脈、心細動、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、循環虚脱、意識消失、失神、間代性痙攣、痙攣、てんかん、大発作痙攣、強直性間代性運動、強直性痙攣、てんかん重積状態、脱力発作、複雑部分発作、非痙攣性全般てんかん、不整脈、徐脈、心電図 QRS 群延長、心電図 QT 補正間隔延長、心拍数増加、動悸、頻脈、心室性期外収縮、心電図 QT 延長、心電図異常、洞性頻脈

*:新薬承認情報公開時に置き換え

露患者数: 36154439 人年) における不整脈を示唆する有害事象³⁹⁾ の発現状況を比較した結果は下表のとおりであり、いずれの事象もリスペリドンと比較して本剤で発現率が高かったが、自発報告の収集期間が異なることが要因と考えられ、同時期 (本剤: 20 年 月 日～6カ月*、リスペリドン経口剤: 20 年 月 日～6カ月*) の発現状況では本剤及びリスペリドンで報告された事象及び傾向は類似しており、本剤の不整脈を示唆する有害事象のリスクはリスペリドンを上回ることはないと考えられたことから、リスペリドンと同様に QT 延長のリスクを有する患者については「慎重投与」と設定することを説明した。

表 海外市販後における本剤及びリスペリドン経口剤の不整脈を示唆する有害事象の発現件数

	本剤				リスペリドン			
	重篤	非重篤	合計	発現率 (件数/10万人年)	重篤	非重篤	合計	発現率 (件数/10万人年)
心停止	2	0	2	0.51	155	1	156	0.43
トルサード・ド・ポアン	2	0	2	0.51	14	0	14	0.04
心室細動	1	0	1	0.25	17	0	17	0.05
心室性頻脈	1	0	1	0.25	24	2	26	0.07
心肺停止	0	0	0	-	27	0	27	0.08
心突然死	2	0	2	0.51	12	0	12	0.03
突然死	1	0	1	0.25	142	0	142	0.39
痙攣	33	0	33	8.35	572	13	585	1.62
失神	19	6	25	6.33	149	77	226	0.63
大発作痙攣	4	0	4	1.01	154	1	155	0.43
意識消失	2	1	3	0.76	137	18	155	0.43
てんかん	0	1	1	0.25	85	3	88	0.24
てんかん重積状態	0	0	0	-	15	0	15	0.04
循環虚脱	0	0	0	-	47	3	50	0.14

機構は、提出された国内外試験成績においては、本剤による QTc 延長の著しいリスクは認められておらず、海外市販後データにおいては、収集時期が異なり厳密な比較は困難ではあるものの、リスペリドンと同様のリスクが認められていることから、リスペリドンと同様の注意喚起を行うことが適切と考える。なお、本剤投与時の不整脈を示唆する有害事象については、製造販売後調査においても検討が必要と考える。

5) 自殺関連の有害事象について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) で自殺例が認められていることから、当該症例の詳細を説明するとともに、本剤投与における自殺関連有害事象の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験における自殺関連の有害事象は、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) では、有害事象として統合失調症を発現した患者 1 例に自殺既遂が、国内長期投与試験 (5.3.5.2.8) では、自傷行動 3 例、過量投与及び自殺企図各 1 例が認められていること、国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1) で認められた自殺既遂例については、統合失調症の悪化が回復することなく自殺に至っていることから、治験担当医師は自殺に至るまでを一連の事象と捉え、治験薬との因果関係を可能性大と判断したが、医学専門家の見解では、① 治験薬の投与終了から 29 日経過していること、② 治験薬投与中止後、担当医師が原疾患の悪化に基づく幻聴が弱まり、幻聴に左右される言動がなくなって軽快したと判断し、患者は退院していること、③ 治験薬投与中止後、自殺までの間に他の抗精神病薬により治療されていることから、本剤と自殺との因果関係はないと判断されたことを説明した。また申請者は、長期投与試験 (5.3.5.2.8) で認められた自殺関連有害事象について、重篤

な有害事象であった過量投与、自傷行為及び自殺企図各 1 例のうち、自傷行為及び過量投与は因果関係が否定されたが、自殺企図については投与中止後に回復したことから、因果関係が否定されていないことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験（参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4）及び海外長期投与試験（参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6）における自殺関連有害事象の発現状況は下表のとおりであり、プラセボ対照試験では、本剤 15 mg 群での発現頻度が 2.7 %（3/113 例）と高かったが、その他の用量群における発現率はプラセボ群と同程度であったこと、長期投与試験非盲検期における発現頻度は、2.6 %（30/1171 例）であり、うち 2 例が自殺既遂であったが、それ以外の自殺企図関連の有害事象のほとんどは自殺念慮であったこと、またこれらの事象の多くは投与継続中又は投与中止により消失したことから、本剤投与により自殺リスクが高まる可能性は低いと考えられたことを説明した。

表 海外臨床試験における自殺関連有害事象の発現率

	プラセボ対照試験						長期投与試験
	プラセボ	3 mg	6 mg	9 mg	12 mg	15 mg	
評価例数	355	127	235	246	242	113	1171
自殺関連有害事象	1.4 (5)	1.6 (2)	0.9 (2)	0.8 (2)	0.4 (1)	2.7 (3)	2.6 (30)
自殺念慮	1.1 (4)	1.6 (2)	0.9 (2)	0.4 (1)	0.4 (1)	2.7 (3)	1.9 (22)
自殺企図	0.3 (1)	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0.6 (7)
自殺既遂	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)

発現率 (%) (発現例数)

さらに申請者は、海外市販後データにおける本剤（20 年 月 日～36カ月*、推定暴露患者数: 395064 人年）及びリスペリドン経口剤（19 年 月 日～198カ月*、推定暴露患者数: 36154439 人年）の自殺関連有害事象の発現頻度は、下表のとおりであり、本剤群で発現率が高い傾向が認められたが、自発報告の収集期間が異なることが要因と考えられ、同時期（本剤: 20 年 月 日～6カ月*、リスペリドン経口剤: 20 年 月 日～6カ月*）の発現状況では、自殺企図（本剤 8.9 件/10 万人年、リスペリドン 26.4 件/10 万人年）、自殺念慮（本剤 8.9 件/10 万人年、リスペリドン 3.0 件/10 万人年）、自殺既遂（本剤 1.3 件/10 万人年、リスペリドン 1.5 件/10 万人年）であり、本剤の自殺に関するリスクはリスペリドンを上回るものではないと考えられることを説明した。

表 海外市販後における本剤及びリスペリドン経口剤の自殺関連有害事象の発現件数

	本剤				リスペリドン			
	重篤	非重篤	合計	発現率 (件数/10 万人年)	重篤	非重篤	合計	発現率 (件数/10 万人年)
自殺企図	38	0	38	9.62	619	1	620	1.72
自殺既遂	21	0	21	5.32	236	0	236	0.65
自殺念慮	20	0	20	5.06	209	26	235	0.65

機構は、本剤投与における自殺関連の有害事象の発現リスクについて、現時点で得られている臨床試験成績等からリスペリドンを上回るものではないと考えるが、本剤投与時には、患者の状態を注意深く観察する必要があると考える。なお、本剤投与時の自殺関連有害事象については、製造販売後調査においても引き続き検討が必要と考える。

6) 静脈血栓塞栓症 (Venous Thromboembolism: VTE) のリスクについて

機構は、2009 年 10 月に欧州において、抗精神病薬の投与患者における VTE のリスクに関し、VTE のリスクファクターを特定し予防的な処置をとるべきことを、製品情報に反映するよう勧告されていることから、本邦での対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内臨床試験（短期投与試験: 5.3.5.2.1 及び 5.3.5.1.1、長期投与試験: 5.3.5.2.8）及び海外臨床試験（短期投与試験: 参考 5.3.5.1.2、参考 5.3.5.1.3 及び参考 5.3.5.1.4、長期投与試験: 参考 5.3.5.2.3、参考 5.3.5.2.4、参考 5.3.5.2.5 及び参考 5.3.5.2.6）において VTE に関連する有害事象は認められていないこと、本剤の海外市販後データベース（20■■年■■月■■日～36カ月*）に集積された副作用報告症例について検討した結果、当該期間に 9 例（肺塞栓症 5 例及び深部静脈血栓症 4 例）の VTE 関連事象の報告が集積されたこと、多くの症例は本剤以外の要因の関与が考えられ、本剤の副作用とは結論付けられなかったことを説明した。その上で申請者は、現時点で本剤の因果関係が否定できない有害事象として VTE は認められていないが、欧州添付文書では、2009 年 11 月に抗精神病薬の類似作用（Class Effect）として VTE に関する注意喚起を追記したことを説明した。

機構は、国内外臨床試験では、VTE に関連する有害事象は認められておらず、海外市販後データにおいて VTE に関連する有害事象は認められているが、本剤と VTE の因果関係は明確になっていないことから、現時点で本邦での添付文書において注意喚起する必要はないと考えるが、今後も海外規制当局の情報を遅滞なく把握するとともに、本剤が VTE のリスクを増強する可能性がないか、製造販売後調査において検討が必要と考える。

（4）本剤の用法・用量の設定について

1) 本剤の開始及び維持用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）において、本剤の用量を 6 mg と設定したことの根拠について説明するとともに、本剤の開始及び維持用量の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は、国内における市場データ及び使用成績調査に基づくリスペリドンの 1 日平均用量（約 3.7 mg）は、海外の市販後臨床試験成績に基づく 1 日平均用量（3.3～4.9 mg/日）及び米国のエキスパートコンセンサスガイドライン（Kane JM et al, 大野裕監訳, エキスパートコンセンサスガイドラインシリーズ 精神病的障害薬物治療の最適化, アルタ出版, 2004）の推奨用量（初発エピソード: 2.0～4.5 mg/日、複数エピソード: 3.5～5.5 mg/日）とも一致していたことから、リスペリドンの 1 日平均用量に国内外で大きな差異はないと考えられたことを説明した。また申請者は、本剤はリスペリドンの主活性代謝物であるが、国内外での本剤の薬物動態は類似していたこと（「(ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）、国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1）で検討した 3、9 及び 15 mg 群において、いずれの用量群でも前治療抗精神病薬と同等の有効性が示唆されたが、有害事象による中止率は 15 mg 群で高かったことから、本剤の推奨用量は 15 mg より低用量であると考えられたこと、PET 検査において、線条体 D₂ 受容体占有率 70～80 %を満たすのに必要な本剤の用量は 5.55～9.52 mg と算出されたことから、海外で設定されている推奨用量である 6 mg を開始及び維持用量として設定した第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）を実施し、その結果、本剤 6 mg の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の開始及び維持用量として 6 mg を設定することは妥当と考えることを説明した。

機構は、本邦において、本剤の厳密な用量反応試験は実施されていないものの、本剤がリスペリドンの主活性代謝物であり、国内外でリスペリドンの 1 日平均用量が類似していること、国内外で本剤の薬物動態は類似していること等を踏まえると、海外での用量を参考として実施された

国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1）で、本剤 6 mg の有効性及び安全性が示されたことから、本剤 6 mg を開始及び維持用量とすることに特に問題はないと考える。

2) 本剤の最高用量について

機構は、本剤の 1 日最高用量を 12 mg と設定することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.8）における最終投与量別の PANSS 総スコアの変化量は下表のとおりであり、ベースラインの PANSS 総スコアが高い患者において本剤の最終投与量が高く、高用量を必要としている患者が多いと考えられたこと、そのような集団においても PANSS 総スコアの減少傾向が認められていることから、本剤は 6 mg で多くの患者に有効であるものの、一部の患者では 9 又は 12 mg の高用量の投与がより有効となる場合も考えられることを説明した。

表 国内長期投与試験（5.3.5.2.8）における最終投与量別 PANSS 総スコアの推移（FAS）

最終投与量	例数	ベースライン	最終評価時	変化量
3 mg	35	84.2 ± 18.6	68.5 ± 17.6	-15.7 ± 24.3
6 mg	97	87.6 ± 17.8	75.1 ± 23.2	-12.5 ± 23.0
9 mg	40	91.3 ± 14.8	78.2 ± 23.8	-13.2 ± 18.7
12 mg	55	93.3 ± 17.2	84.7 ± 19.7	-8.6 ± 21.3
12 mg 超	1	51.0	114.0	63.0

平均値 ± 標準偏差

機構は、本剤の高用量投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、国内長期投与試験（5.3.5.2.8）において発現時用量別の有害事象の発現率は、3 mg 投与時 68.4 %（26/38 例）、6 mg 投与時 77.6 %（177/228 例）、9 mg 投与時 68.5 %（85/124 例）及び 12 mg 投与時 77.2 %（61/79 例）であり、用量の増加に伴って有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかったこと、6 mg から 9 mg への増量例における有害事象の発現率は、6 mg 投与時 79.2 %（42/53 例）、9 mg 投与時 88.7 %（47/53 例）と 9 mg 投与時で若干高いものの、6 mg 投与時と比較して 9 mg 投与時に発現率が高かった事象は錐体外路障害（6 mg 投与時 3 例、9 mg 投与時 7 例）、発疹（6 mg 投与時 0 例、9 mg 投与時 3 例）及び背部痛（6 mg 投与時 0 例、9 mg 投与時 4 例）であったこと、12 mg への増量例における有害事象の発現率は、6 mg 投与時 50.7 %（36/71 例）、9 mg 投与時 53.5 %（38/71 例）及び 12 mg 投与時 84.5 %（60/71 例）で、12 mg 投与時で高く、6 及び 9 mg 投与時と比較して、12 mg 投与時に発現率が高かった事象は鼻咽頭炎、不眠症、錐体外路障害、下痢、湿疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中プロラクチン増加及び血中トリグリセリド増加等であり、抗精神病薬に特徴的な事象である錐体外路障害は 6 mg 投与時 1 例、9 mg 投与時 6 例及び 12 mg 投与時 8 例、血中プロラクチン増加は 6 mg 投与時 4 例、9 mg 投与時 5 例及び 12 mg 投与時 18 例であり、用量依存的に多く認められたが、ほとんどが軽度又は中等度であり、臨床上大きな問題とはならなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤は 6 mg の投与により、多くの患者で有効性を示すが、一部の患者には 9 又は 12 mg の高用量での治療がより有効な場合があると考えられたこと、本剤の最高用量である 12 mg 投与時の忍容性について、錐体外路障害や血中プロラクチン増加等の用量増加に伴って発現率が上昇する事象が認められたが、これらの事象の多くが軽度から中等度であり、臨床上大きな問題はないと考えられたことから、最高用量を 12 mg と設定することは適切であると考えられることを説明した。

機構は、国内長期投与試験（5.3.5.2.8）の最終投与時の用量別の PANSS 総スコアの分布において、有効性が示唆されていることから、PANSS 総スコアが高い患者等で本剤 12 mg までの用量が必要な場合が想定されること、安全性については、用量の増加に伴い発現率が上昇する有害事象が認められるものの、多くは軽度から中等度であり、忍容性に大きな問題はないと考えられることを考慮すると、最高用量を 12 mg と設定することに大きな問題はないと考えるが、本剤を増量する際には、患者の状態を観察しながら慎重に行う必要があると考える。なお、高用量投与時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が必要と考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された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。

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（5.3.5.1.1: JNS007ER-JPN-S31、5.3.5.2.1: JNS007ER-JPN-S21 及び 5.3.5.2.8: JNS007ER-JPN-S32）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験施設支援機関との治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約に不備があったこと、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬が投与されたこと、中央検査機関による測定とされていたプロラクチン値を院内測定したこと、交付予定外の治験薬を誤って投与したこと）、原資料の一部（投与 24 週時の DIEPSS の評価結果）が保存されていない症例があったことが認められたが、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、本剤の統合失調症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は漸増投与を行うことなく、投与初期から維持用量を投与することが可能で、本邦の統合失調症治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また機構は、腎機能障害患者における本剤の投与については、さらに検討が必要と考える。なお、本剤投与による耐糖能への影響、血中プロラクチン増加に関連する有害事象、錐体外路症状に関連する有害事象、自殺関連有害事象等の発現状況については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

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 22 年 5 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	インヴェガ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 9 mg
[一 般 名]	パリペリドン
[申 請 者 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 10 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 製造販売後調査について

機構は、統合失調症患者を対象として、性別、年齢又は腎機能の程度、病型、罹病期間等の患者背景と本剤の有効性及び安全性との関係、前治療抗精神病薬の種類と本剤の有効性及び安全性との関係、他の抗精神病薬又はレスキュー薬剤の併用と本剤の有効性及び安全性との関係、体重増加及び耐糖能異常に関連する有害事象、プロラクチンに関連する有害事象、錐体外路症状関連の有害事象、心血管系の有害事象、精神神経系有害事象（自殺関連の有害事象を含む）等の発現状況、本剤の投与量と有効性及び安全性の関係を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、統合失調症患者を対象に、目標症例数として 1350 例、1 症例あたりの観察期間を 12 ヶ月とした特定使用成績調査を実施し、上記の点について検討することを説明した。また申請者は、当該調査において、腎機能障害患者を少なくとも 100 例組み入れ、投与量と有効性及び安全性との関係を検討するとともに、リスペリドンにおける使用成績調査等の結果と比較する予定であることを併せて説明した。

機構は、以上について了承するが、本調査を速やかに実施し、本剤の統合失調症患者に対する有効性及び安全性を検討するとともに、得られた結果について、適切に臨床現場に情報提供する必要があると考える。

(2) 添付文書における注意喚起について

機構は、本剤の有効成分であるパリペリドンはリスペリドンの活性代謝物であり、リスペリド

ン含有製剤との併用により作用が増強するおそれがあることから、本剤とリスペリドン含有製剤との併用は避けることが望ましい旨を注意喚起するため、用法・用量に関連する使用上の注意の項で記載するよう申請者に求め、申請者は了承した。

また機構は、リスペリドン等の抗精神病薬の添付文書において、使用上の注意に関する改訂指示（平成 22 年 3 月 23 日付薬食安発 0323 第 1 号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）により、血栓塞栓症に対する注意喚起がなされたことから、本剤についても重要な基本的注意及び重大な副作用の項に同様の注意喚起を行うよう申請者に求め、申請者は了承した。

(3) 海外製造所における製剤の回収について

申請者は、本剤の海外製造所（Janssen Cilag Manufacturing LLC: プエルトリコ）で 6 mg 錠を製造する際に、本来は淡褐色のコーティング剤を用いるべきところに、9 mg 錠のコーティング剤である桃色のコーティング剤を用いるというミスが発生し、その後の検査手順においても発見できず、色調が異なった 6 mg 錠が米国に出荷されるという問題が 2009 年 10 月に生じたこと、原因は操作手順の不遵守による人為的ミスであったこと、本件に関し、米国 FDA から本剤の回収を指導されたことを説明した。また申請者は、米国本社において、再発防止策として、当該製造所の全ての関係者を対象とした GMP トレーニングの実施、試験時に色調見本を使用することを規定した試験操作手順書の改訂、全てのバッチレコードを電子化し、秤量作業中に表示を確認するシステムの確立等が実施され、これらの対策については、既に米国 FDA との間で合意に至っていることを説明した。

その上で申請者は、米国で発生した当該事実は、本剤が本邦で未承認であったことから 2009 年 10 月の段階で米国本社から日本支社（申請者）に通知されておらず、申請者の品質管理部門が本件を把握したのは 2010 年 3 月であったこと、これを踏まえて、今後の情報伝達の遅れを防止するため、米国本社と申請者との連携の強化、申請者内の情報共有プロセスの改善等を実施しており、今後同様の問題が発生しないように対策を講じたことを説明した。

機構は、本件に関し、誤った色調で製造された製剤が検査過程で発見されずに米国内に出荷されており、本邦への出荷に際しても同様の事態が生じる可能性は否定できないと考えられたが、本剤の海外製造所に対する実地調査を実施した結果、現在では改善された操作手順に基づき、適切に本剤が製造されていることを確認した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 統合失調症

[用法・用量]

通常、成人にはパリペリドンとして 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 12 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 5 日間以上の間隔をあけて 1 日量として 3 mg ずつ行うこと。