

審議結果報告書

平成 25 年 8 月 7 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ、同水懸筋注 50 mg シリンジ、同水懸筋注 75 mg シリンジ、同水懸筋注 100 mg シリンジ、同水懸筋注 150 mg シリンジ

[一 般 名] パリペリドンパルミチン酸エステル

[申請者名] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 25 日

[審議結果]

平成 25 年 8 月 2 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された。

審査報告書

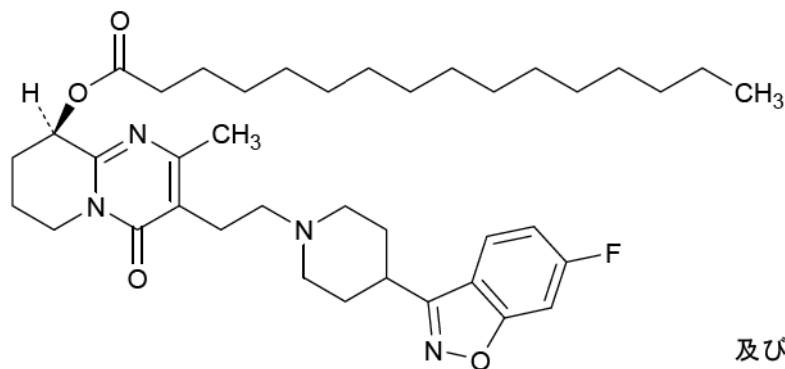
平成 25 年 7 月 9 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ、同水懸筋注 50 mg シリンジ、同水懸筋注 75 mg シリンジ、同水懸筋注 100 mg シリンジ、同水懸筋注 150 mg シリンジ
[一 般 名]	パリペリドンパルミチン酸エステル
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 9 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 シリンジ中にパリペリドンパルミチン酸エステル 39、78、117、156 又は 234 mg (パリペリドンとして 25、50、75、100 又は 150 mg) を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： $C_{39}H_{57}FN_4O_4$

分子量： 664.89

化学名：

(日 本 名) パルミチン酸(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}-2-メチル-4-オキソ-6,7,8,9-テトラヒドロ-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-9-イル

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第三部

審査結果

平成 25 年 7 月 9 日

[販 売 名] ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ、同水懸筋注 50 mg シリンジ、同水懸筋注 75 mg シリンジ、同水懸筋注 100 mg シリンジ、同水懸筋注 150 mg シリンジ

[一 般 名] パリペリドンパルミチン酸エステル

[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 25 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、患者背景（年齢、性別、体重、BMI、病型、投与部位等）、前治療薬及び併用薬が有効性及び安全性に及ぼす影響、投与部位反応、精神障害、錐体外路症状、鎮静、耐糖能異常及び体重増加、血中プロラクチン増加、自殺関連事象及び他害行為に関連する有害事象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初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。

審査報告 (1)

平成 25 年 5 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	インヴェガ サステナ水性懸濁筋注用シリンジ 25 mg、同水性懸濁筋注用シリンジ 50 mg、同水性懸濁筋注用シリンジ 75 mg、同水性懸濁筋注用シリンジ 100 mg、同水性懸濁筋注用シリンジ 150 mg
[一 般 名]	パリペリドンパルミチン酸エステル
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 24 年 9 月 25 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 シリンジ中にパリペリドンパルミチン酸エステル 39、78、117、156 又は 234 mg (パリペリドンとして 25、50、75、100 又は 150 mg) を含有する注射剤
[申 請 時 効 能 ・ 効 果]	統合失調症
[申 請 時 用 法 ・ 用 量]	通常、成人にはパリペリドンとして初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は月 1 回、75 mg を維持用量として、三角筋又は臀部筋内に投与する。ただし、患者の症状及び忍容性に依りて 25 mg から 150 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。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品に係るものであるが、本剤は投与後、主に投与部位筋肉内で活性本体であるパリペリドンに加水分解されて循環血中に移行することから、本剤投与後の全身作用はパリペリドンに起因するものと考えられること、パリペリドンの薬理作用についてはパリペリドン経口徐放錠（PAL-ERtab、インヴェガ[®]錠）の承認時に既に評価されていることから、「非臨床に関する資料」のうち、薬理試験成績は提出されていない。

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パルミチン酸エステル（本薬）は、パリペリドンを持効性筋肉内注射剤として開発するために化学修飾を行って溶解速度を調整したパリペリドンのプロドラッグであり、活性本体であるパリペリドン（PAL-ERtab）は、本邦では「統合失調症」を効能・効果として 2010 年 10 月に承認されている。

海外において本剤は、19■■年■■月より統合失調症患者を対象とした臨床試験が開始され、2009 年 7 月に米国で「統合失調症の急性期及び維持期の治療」の効能・効果で、2011 年 3 月に欧州で「統合失調症の維持治療」の効能・効果で承認され、以降 2012 年 12 月現在までに 66 の国又は地域で統合失調症に関連する効能・効果で承認されている。本邦において本剤は、20■■年■■月より健康成人を対象とした臨床試験が開始されており、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、統合失調症の適応をもつ持効性製剤であるリスペリドン（リスパダール コンスタ[®]筋注用）、ハロペリドールデカン酸エステル（ハロマンズ[®]注等）、フルフェナジンデカン酸エステル（フルデカシン[®]筋注等）等が承認されている。

また、本剤の販売名（「インヴェガ サステナ水性懸濁筋注用シリンジ 25 mg」他）については、有効成分が異なる「インヴェガ[®]錠」と名称が類似していること、溶液の注射剤であること等を踏まえ、リスクマネジメントの観点から変更するよう指示したところ、申請者より「ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ」他に変更する旨の説明がなされ、機構は了承した。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、溶解性、解離定数、分配係数、旋光性及び結晶多形について検討されており、結晶多形は認められていない。

原薬の化学構造は、赤外吸収スペクトル（IR）、元素分析、質量スペクトル（MS）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及び紫外吸収スペクトル（UV）により確認されている。また、原薬は分子中に1個の不斉炭素を有するラセミ体である。

2) 製造方法

原薬は [REDACTED]、[REDACTED] 及びパルミチン酸を出発物質として合成される。重要工程として、パリペリドンの [REDACTED] 工程及び [REDACTED] 工程並びにパリペリドンパルミチン酸エステルの [REDACTED] 工程が設定されており、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED]、パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステル（[REDACTED]）が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、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<ガスクロマトグラフィー>）、水分、強熱残分、エンドトキシン、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	製造所 A/実生産 /3 ロット	30℃	65 % RH	高密度ポリエチレン・低密度ポリエチレン袋 +硬質ポリエチレン製ドラム	36ヶ月
	製造所 B/実生産 /3 ロット			低密度ポリエチレン袋（二重） +硬質ポリエチレン製ドラム	
加速試験	製造所 A/実生産 /3 ロット	40℃	75 % RH	高密度ポリエチレン・低密度ポリエチレン袋 +硬質ポリエチレン製ドラム	6ヶ月
	製造所 B/実生産 /3 ロット			低密度ポリエチレン袋（二重） +硬質ポリエチレン製ドラム	

以上より、原薬のリテスト期間は、高密度ポリエチレン・低密度ポリエチレン袋又は二重の低密度ポ

リエチレン袋に入れ、これを硬質ポリエチレン製ドラムで室温下、遮光して保存するとき、 ヶ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬、ポリソルベート 20、マクロゴール 4000NF、クエン酸水和物、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、水酸化ナトリウム及び注射用水からなる水性懸濁注射剤であり、パリペリドン濃度として 100 mg/mL の薬液がシリンジに ～ mL (を含む) 充てんされている。また、本剤は良好な再分散性を有することが確認されている。

製剤は、水に の原薬粒子を懸濁状態で筋肉内に投与し、原薬が徐々に放出されることで徐放化を達成している。放出速度は に依存することから、開発の過程で種々の 及び の製剤 (% () が ～ μm の範囲の製剤¹⁾) を用いた検討が行われた。最終的に目標とする放出特性の製剤として F011 製剤 (が ～ μm) が開発され、製剤の安定性と保存条件の改善を目的として処方変更した F013 製剤 (が ～ μm) が申請製剤及び海外市販製剤とされた²⁾。海外の主要な臨床試験には F011 製剤及び F013 製剤が使用され、日本人患者を対象とした臨床試験では F013 製剤が使用されている。

なお、製剤の製造工程では 直前の ができないため、 に製造された原薬を用いて 下で薬液を 、 を行っている。

2) 製造方法

製剤の製造工程は の 、 、 の 、 、表示、包装、保管及び試験からなり、 工程が重要工程とされている。また、 の 工程及び 工程に工程管理が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、pH、純度試験 (分解生成物<HPLC>)、エンドトキシン、製剤均一性 (含量均一性試験<HPLC>)、不溶性微粒子、無菌、放出性 (HPLC)、粒度分布及び定量法 (HPLC) が設定されている。なお、審査の過程において、不溶性異物が追加設定された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。なお、50 及び 75 mg 製剤については、 法による 試験として実施されている。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

¹⁾ F001、F002 及び F004 製剤。いずれも申請製剤 (F013 製剤) との生物学的同等性は確認されていない。

²⁾ F011 製剤と F013 製剤は 工程及び 特性は同一であるため生物学的同等性試験は実施されず、外国人統合失調症患者を対象とした薬物動態比較試験 (参考 5.3.1.2.1) において相対的バイオアベイラビリティの検討が行われている (「4. (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

表2 製剤の安定性試験（実生産スケール製剤）

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 /3ロット ^{a)}	25℃	40% RH	環状オレフィンコポリ マー製シリンジ	24ヶ月
加速試験	実生産 /2ロット ^{b)} パイロット /2ロット ^{c)}	40℃	25% RH 以下		6ヶ月

- a) mg 製剤は ロット、及び mg 製剤はそれぞれ ロットずつ提出されている。
 b) mg 製剤は ロット、及び mg 製剤はそれぞれ ロットずつ提出されている。
 c) 及び mg 製剤については提出されていない。

以上より、製剤の有効期間は、シリンジに充てんし、室温保存するとき、2年と設定された。

<審査の概略>

(1) 製剤の放出特性の管理戦略について

機構は、製剤の放出特性の管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤は水に の原薬粒子を懸濁状態で筋肉内に投与し、原薬が徐々に放出されることで徐放化を達成していることから、懸濁液中の の粒度分布が製剤の放出特性に影響すると考えることを説明した。その上で申請者は、開発の過程で種々の の製剤（ が ～ μm の範囲の製剤¹⁾）を用いて検討を行い、目標とする放出特性の製剤（ が μm（F011 及び F013 製剤））を選択し、粒度分布を製剤規格として設定したことを説明した。また申請者は、ロットごとに再現性よく類似した粒度分布を有する製剤が得られるよう、 の条件、製剤製造時の 条件、 等の最適化検討を行い、適切に操作パラメータ及び管理値を設定したことを説明した。さらに申請者は、製剤ロットの放出特性をより直截的に確認できるよう、放出性（溶出性）に関する規格及び試験方法を設定したことを説明した上で、 が異なる製剤（ ～ μm）間の識別能を基に溶出試験条件を最適化したこと、 が異なる製剤（ ～ μm）それぞれの溶出試験結果とヒトでの薬物動態の相関性について検討した結果（参考 5.3.1.2.1: PSY-1002 試験）も参考に適切に溶出性に関する規格を設定したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、製剤の放出特性は原薬及び製剤の製造工程並びに製剤の粒度分布及び溶出性を適切に管理することで、一定の放出特性を有する製剤を供給可能と考えることを説明した。

機構は、設定された溶出性規格について、粒度分布（ 及び % 等）や の違いが薬物動態に及ぼす影響が考慮されていないことから、溶出性のみに基づき製剤の放出特性の一貫性及び類似性を保証することは困難と考えるものの、少なくとも の差異がバイオアベイラビリティに及ぼす影響及び が異なる製剤の識別能の観点からは適切な検討が行われており、原薬及び製剤の製造工程並びに製剤の粒度分布と併せて管理することで、品質の恒常性を担保することは可能と考える。

(2) シリンジと注射針の不具合について

機構は、本剤の国内臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験、5.3.5.2.3: JPN-5 試験）実施中に、医療機関宛に注射針の針基のひび割れに関する情報提供が行われていることから、当該不具合の詳細と是正措置について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、海外では本剤に注射針を同梱して市販しているが、海外製造販売後において、同梱していた注射針を製剤の一次包装容器（シリンジ）に取り付けた際、針基の大部分にわたるひび割れが発生するとの苦情が度々報告され、その報告割合は 10000 シリンジあたり約 2 件であったことを説明した。さ

らに申請者は、150 mg 製剤（2.25 mL シリンジ）では 10000 シリンジあたり約 6 件と高率で報告されたこと、注射針の種類の違い（22 G/1.5 inch 又は 23 G/1.0 inch）により報告率は大きく異ならなかったことを説明した。その上で申請者は、是正措置として、シリンジの製造工程を改良することによりシリンジ先端（円錐部分）の [] の [] を改善したこと、また、本邦では同梱は行わないものの、注射針の [] を行う際の [] を低減したことを説明した上で、これらの是正措置を行った後は、注射針の針基からの液漏れに関する苦情報告割合が減少傾向にあることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承するが、今後も引き続き情報収集を行い、必要に応じて更なる是正措置の要否について検討すべきと考える。

(3) 新添加剤について

製剤には、ポリソルベート 20、マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物が新添加剤として含有されている。

機構は、ポリソルベート 20 は []（ [] ）適合品であること、マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物には本邦公定書と同等の規格及び試験方法が設定されていることから、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、安全性についても、提出された資料から今回の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、イヌ及びブタにおける吸収、分布及び代謝に関する試験成績が提出された。なお、本薬の活性代謝物であるパリペリドンの分布、代謝及び排泄については、パリペリドン経口徐放錠（PAL-ERtab）の承認時に評価されていることから、新たな資料は提出されていない。

生体試料中未変化体及びパリペリドン濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）法（定量下限は、未変化体：血漿中 0.2 ng/mL、パリペリドン：血漿中 0.1~0.5 ng/mL、筋肉内 2 ng/g）によりバリデートされた方法で測定された。生体試料中パリペリドン各エナンチオマー（(+)体及び(-)体）の濃度は LC/MS/MS 法（定量下限：0.25~10 ng/mL（血液及びリンパ液中(-)体は 25 ng/mL））によりバリデートされた方法で測定された。³H 標識体及び ¹⁴C 標識体を用いた試験における生体試料中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター（¹⁴C 検出下限：11.2 ng eq.³⁾/g）又は定量的全身オートラジオグラフィー（³H 定量下限：772 ng eq.³⁾/g、¹⁴C 定量下限：447 ng eq.³⁾/g）により測定された。なお、特に記載のない限り、本剤投与量はパリペリドン当量（mg eq.）で示されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

1) 開発途上の製剤（F011 製剤）を用いた試験

雌雄イヌ（雌雄各 3 例）に F011 製剤 5 mg eq./kg を大腿二頭筋内に単回投与したとき、血漿中パリペ

³⁾ パリペリドン当量。

リドンの最高濃度到達時間 (t_{max}) は 292 時間、最高濃度 (C_{max}) は 126 ± 27 ng/mL、消失半減期 ($t_{1/2}$) は 77 ± 24 時間であった。また、投与後 0 から 672 時間の濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-672h}) は 37057 ± 4851 ng·h/mL であった (参考 4.2.3.1.2)。

雄性ミニブタに F011 製剤 5 mg eq./kg (6 例) 又はパリペリドン 0.31 mg/kg (48 例) を大腿筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの t_{max} はそれぞれ 7.5 及び 0.011 日、 C_{max} はそれぞれ 20.6 ± 9.7 及び 191 ± 51 ng/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.5 ± 2.3 及び 0.20 ± 0.06 日、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 265 ± 105 及び 16.3 ± 4.4 ng·day/mL であり、パリペリドン投与時に対する F011 製剤投与時のパリペリドンの相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) は 101 % であった (4.2.2.2.2)。

雄性ミニブタ (8 例/群) に F011 製剤 5 mg eq./kg を頸部背側の筋肉又は脂肪内に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの t_{max} はそれぞれ 10 及び 8 日、 C_{max} はそれぞれ 16.1 ± 3.1 及び 13.0 ± 3.9 ng/mL、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 11 ± 3 及び 23 ± 14 日、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 224 ± 25 及び 179 ± 33 ng·day/mL であった。また、本剤 1.25 mg eq./kg を単回静脈内投与したとき (6 例)、血漿中未変化体の $t_{1/2}$ は 1.4 ± 0.2 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 5.84 ± 0.57 ng·day/mL、血漿中パリペリドンの t_{max} は 0.21 日、 C_{max} は 55.5 ± 7.7 ng/mL、 $t_{1/2}$ は 2.25 ± 0.41 日、 $AUC_{0-\infty}$ は 75.7 ± 9.1 ng·day/mL であり、本剤の静脈内投与時に対する筋肉内及び脂肪内投与時のパリペリドンの F_{rel} はそれぞれ 74 及び 59 % であった (4.2.2.2.3)。

雌雄ラットに F011 製剤 20、80 又は 160 mg eq./kg/回を 4 週間ごとに計 3 回大腿二頭筋内に反復投与したとき、血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、投与された本剤の一部が静脈内に流入したことが原因と思われる投与後 24 時間以内の急峻なピーク (C_{max1}) と、筋肉内凝集体からの放出による投与 168~336 時間後のピーク (C_{max2}) が認められた。また、雄性ラットと比較して雌性ラットにおいて曝露量がやや高くなる傾向が認められた (4.2.3.2.2)。

表 3 ラットに F011 製剤 20、80 又は 160 mg eq./kg/回を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg eq./kg/回)	評価 時期	C_{max1} (ng/mL)		t_{max1} (h)		C_{max2} (ng/mL)		t_{max2} (h)		$t_{1/2}$ (h)		AUC_{0-672h} (μ g h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
20	1 回目	115	257	5.0	5.0	60.2	109	168	168	51	32	11.4	18.5
	3 回目	73.9	413	1.0	5.0	64.4	41.4	168	336	-	-	18.0	24.3
80	1 回目	257	417	1.0	5.0	217	436	168	168	64	137	46.1	82.6
	3 回目	461	631	5.0	1.0	236	348	168	336	-	-	84.9	131
160	1 回目	305	862	5.0	24	297	532	168	168	-	129	85.9	142
	3 回目	165	955	1.0	1.0	369	430	336	336	-	-	125	179

評価例数各 3 例、-: 算出不能

2) 申請製剤 (F013 製剤) を用いた試験

雄性ミニブタ (10 例) に F013 製剤 5 mg eq./kg を大腿筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの t_{max} は 13 日、 C_{max} は 12.5 ± 4.6 ng/mL、 $t_{1/2}$ は 10 日であった。また、 $AUC_{0-\infty}$ は 180 ± 52 ng·day/mL であった (4.2.2.2.1)。

雄性ミニブタ (3 例/時点/群) に F013 製剤 5 又は 20 mg eq./kg を大腿二頭筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの t_{max} はそれぞれ 10 及び 8.0 日、 C_{max} はそれぞれ 8.09 及び 43.4 ng/mL、 $t_{1/2}$ はいずれも 11 日、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 188 及び 988 ng·day/mL であった (4.2.3.1.3)。

雌雄ラットに F013 製剤 10、30 又は 60 mg eq./kg/回を 4 週間ごとに計 24 回大腿二頭筋内に反復投与したとき、3 及び 13 回目投与後の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、投与後 5 時間以内の急峻なピーク (C_{max1}) と投与 168~336 時間後のピーク (C_{max2}) が認められ、雄性ラットと比較して雌性ラットにおいて曝露量がやや高くなる傾向が認められた。また、本薬の AUC_{0-672h} は

パリペリドンの1%未満であった(4.2.3.4.1.1)。

表4 ラットにF013製剤10、30又は60 mg eq./kg/回を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg eq./kg/回)	評価 時期	C _{max1} (ng/mL)		t _{max1} (h)		C _{max2} (ng/mL)		t _{max2} (h)		AUC _{0-672h} (ng h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10	3回目	25.5	16.0	5.0	5.0	31.4	45.5	168	168	9460	11100
	13回目	38.2	48.7	1.0	1.0	50.3	73.8	168	168	15900	16600
30	3回目	174	83.6	5.0	5.0	46.4	157	168	168	23800	41300
	13回目	474	189	5.0	1.0	109	189	168	168	42800	59900
60	3回目	160	61.0	5.0	5.0	107	285	336	168	46100	89000
	13回目	539	351	5.0	1.0	205	391	168	168	82500	114000

評価例数各3例

雄性ミニブタにF013製剤5又は20 mg eq./kg/回を4週間ごとに計3回大腿二頭筋内に反復投与したとき、血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表5のとおりであった(4.2.3.2.3)。

表5 雄性ミニブタにF013製剤5又は20 mg eq./kg/回を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg eq./kg/回)	評価 時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-672h} (ng h/mL)
5	1回目	8.94 ± 4.22	272 ± 55	-	3004 ± 1330
	3回目	8.42 ± 4.41	216 ± 42	371 ± 125	-
20	1回目	64.1 ± 11.8	272 ± 55	-	19464 ± 3230
	3回目	57.3 ± 13.2	240 ± 0	351 ± 216	-

評価例数各3例、-: 算出せず

(2) 分布

雄性白色ラットに本薬¹⁴C標識体(パリペリドンを¹⁴Cで標識)及び³H標識体(パルミチン酸を³Hで標識)を混合(放射能比1:40)した水性懸濁液10 mg eq./bodyを左後肢腓腹筋内に単回投与したとき、投与部位筋肉の切片に認められた白色凝集物を中心に放射能濃度の勾配が確認されたことから、投与部位筋肉内に形成される凝集体から本薬が徐々に溶解して周囲に拡散することが示唆された。また、投与部位周辺組織において³Hのみが検出される領域が認められたこと、周辺組織における¹⁴C濃度に対する³H濃度の比が投与後に徐々に増大する傾向を示したことから、本薬は筋肉内でパリペリドン及びパルミチン酸に加水分解され、パリペリドンと比較してパルミチン酸由来放射能の方が筋肉組織内に長く留まることが示唆された。投与後の組織内¹⁴C濃度は、¹⁴C-パリペリドン経口投与時(インヴェガ®錠承認申請時資料4.2.2.2.2)と同様に腸内容物、尿及び唾液腺で高かった(4.2.2.3.1)。

雄性ミニブタ(3例/時点/群)にF013製剤5又は20 mg eq./kgを大腿二頭筋内に単回投与したとき、投与部位筋肉内パリペリドン濃度のt_{max}は10及び29日、C_{max}は1800及び5920 ng/g、t_{1/2}は15及び13日であった(4.2.3.1.3)。

(3) 代謝

雌雄ラット及び雄性イヌの血液、血漿、肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞、肝ミクロソーム及び肝12000 × g上清並びに雄性イヌのリンパ液及び筋ホモジネートに本薬(15 µmol/L)を添加したとき、ラット及びイヌの肝臓及び血液並びにラットの血漿では本薬の加水分解(パリペリドンの生成)が認められたが、イヌの血漿及び筋ホモジネートでの加水分解はわずかであり、イヌのリンパ液では加水分解は認められなかった。なお、加水分解により生成したパリペリドンの各エナンチオマーは、(-)体と比較して(+)体の方が多い傾向が認められた(4.2.2.4.1、4.2.4.2.2)。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び申請者の考察より、本申請に係る非臨床薬物動態の評価について特段の問題はないものと判断した。

(ii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬は投与後、主に投与部位筋肉内で活性本体であるパリペリドンに加水分解されて循環血中に移行することから、本薬投与後の全身作用はパリペリドンに起因するものと考えられており、本薬の活性代謝物であるパリペリドンの全身毒性については、PAL-ERtab の承認時に既に評価されている。本申請に際しては、主に本薬の投与局所に対する影響及びパリペリドンの経口投与時の毒性プロファイルから予期し得ない全身毒性の発現の有無を評価することを目的として、単回筋肉内投与毒性試験、反復筋肉内投与毒性試験、*in vitro* 遺伝毒性試験、筋肉内投与がん原性試験及び筋肉内投与による胚・胎児発生に関する試験並びにパリペリドンの光毒性試験及び光遺伝毒性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬投与量はパリペリドン当量 (mg eq.) で示されている。

(1) 単回投与毒性試験

1) イヌ単回筋肉内投与毒性試験 (参考 4.2.3.1.1、参考 4.2.3.1.2)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群) に F011 製剤 0 (プラセボ) 又は 5 mg eq./kg が単回筋肉内投与され、2 ヶ月の観察が行われた (トキシコキネティクス (TK) 測定については、「(i) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。死亡動物は認められず、体重や一般状態にも変化は認められなかった。投与部位では投与 1 週目から腫脹、硬化、発赤、膿瘍形成、浮腫等の所見が認められたが、投与 5 週間にはほとんどの動物で回復が認められた。剖検では、投与部位において皮下組織の癒着が認められた。病理組織学的検査では、投与部位筋肉の慢性炎症、筋線維の限局性壊死、筋内膜及び筋周膜の限局性肥厚に加え、投与部位付近の皮下組織に線維化が認められた。

2) ミニプタ単回筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.1.3)

ミニプタ (Göttingen、雄 15 例/群) に F013 製剤 0 (プラセボ)、5 又は 20 mg eq./kg⁴⁾ が単回筋肉内投与され、5 ヶ月 (投与 8、29、57、92 及び 149 日後に各群 3 例ずつ剖検) の観察が行われた (TK 測定については、「(i) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。本剤投与に起因した死亡動物は認められなかった。一般状態の変化として、5 mg eq./kg 群では投与 13~20 日後に少数例の動物で、20 mg eq./kg 群では投与 10~22 日後にほとんどの動物で行動異常を主とする中枢神経系への影響が認められた。また、20 mg eq./kg 群では投与 4~17 日後に軟便、下痢、摂餌量の低値が 7/15 例で認められ、投与 1~29 日後に体重増加量の低値や一過性の体重減少も認められた。投与部位では、5 mg eq./kg 群の 2/15 例で投与 9~18 日に軽微な腫脹が、20 mg eq./kg 群の 6/15 例で投与 8~20 日後に軽微から軽度の腫脹が認められた。病理組織学的検査では、本剤投与群において投与 8 及び 29 日後に投与部位筋肉の高度から重篤な肉芽腫性炎症が用量依存的に認められたが、投与 57 日以降は経時的な回復性が認められ、投与 149 日後では軽微な肉芽腫性炎症、間質性線維化や限局性のマクロファージ集簇が認められるのみであった。プラセボ群でも投与 8 日に投与部位筋肉の軽度から中等度の亜急性炎症が認められたが、投与 29 日以降は

⁴⁾ ミニプタの体重は約 15 kg であり、それぞれ 100 mg eq./mL の本剤 0.38 mL 及び 1.5 mL/箇所が左右 2 箇所投与された。

所見が認められなかった。また、本剤投与群では投与部位の皮下にもマクロファージ集簇や肉芽腫性炎症が認められたが、これらの所見についても経時的な回復が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 3ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2.2)

ラット (SD、雌雄各 20 例/群) に F011 製剤 0 (プラセボ)、20、80 又は 160 mg eq./kg/回が 4 週間ごとに 3 回反復筋肉内投与された。なお、TK 測定のために雌雄各 6 例/群がサテライト群として別途設定された (TK 測定については、「(i) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。本薬投与に起因した死亡動物は認められなかった。一般状態の変化として、すべての本薬投与群で眼瞼下垂及び投与部位の硬化が、80 mg eq./kg/回以上の群で鎮静が認められた。雄では 80 mg eq./kg/回以上の群で体重、体重増加量及び総摂餌量の低値が認められ、雌ではすべての本薬投与群で体重の高値が認められ、20 及び 80 mg eq./kg 群で総摂餌量の高値が認められた。血液学的検査において、雄では 160 mg eq./kg/回群で赤血球、白血球、リンパ球及び好塩基球の低値が認められ、雌ではすべての本薬投与群で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び網状赤血球の低値が、160 mg eq./kg/回群では血小板の高値が認められた。血液生化学的検査において、雄では 80 mg eq./kg/回以上の群でグルコース及び尿素窒素の低値が、160 mg eq./kg/回群で K、無機リン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) の低値、Cl 及びクレアチニンの高値が認められ、雌ではすべての本薬投与群で K、Ca 及びトリグリセリドの高値、Cl、Na、アルカリホスファターゼ及び AST の低値が、80 mg eq./kg/回以上の群でグルコースの低値が認められた。尿検査において、雌の 160 mg eq./kg/回群で扁平上皮細胞数の高値が認められた。ホルモン測定において、剖検時には血清中プロラクチン濃度に顕著な変化は認められなかったが、TK 測定用のサテライト群の雌で本薬 3 回目投与 7、14 又は 21 日後にプロラクチン濃度の高値が認められた。器官重量測定において、雄の 160 mg eq./kg/回群及び雌のすべての本薬投与群で内腸骨リンパ節重量の高値が認められ、雌のすべての本薬投与群では副腎重量の低値も認められた。病理組織学的検査において、すべての本薬投与群で投与部位に組織球浸潤を主体とする肉芽腫性炎症が用量依存的に認められ、一部の動物では筋肉の周囲組織においても組織球増殖や線維化が認められた。投与部位の炎症反応は残存したが、20 mg eq./kg/回投与の場合には 2 ヶ月で消失することが示唆された。雄の 160 mg eq./kg/回群及び雌の 80 mg eq./kg/回以上の群では、投与部位の炎症に伴うと考えられる内腸骨リンパ節のマクロファージ色素沈着が認められた。また、プロラクチンを介した変化として、雄ではすべての本薬投与群で前立腺背側葉の炎症が、80 mg eq./kg/回以上の群では、乳腺の雌性化が認められ、雌ではすべての本薬投与群で偽妊娠、乳腺発達及び乳腺過形成が認められた。なお、低用量群から投与部位の炎症性変化及び中枢神経系への影響が認められたことから、無毒性量は得られなかった。

2) ミニプタ 3ヶ月間反復筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2.3)

ミニプタ (Göttingen、雄 3 例/群) に F013 製剤 0 (生理食塩液)、0 (プラセボ)、5 又は 20 mg eq./kg/回⁴⁾ が 4 週間ごとに 3 回反復筋肉内投与された (TK 測定については、「(i) 薬物動態試験成績の概要」の項参照)。死亡動物は認められなかった。一般状態の変化として、すべての本剤投与群で自発運動の低下及び振戦が観察されたほか、20 mg eq./kg/回群では流涎及び強迫行動が認められた。血液学的検査において、20 mg eq./kg/回群で白血球、好中球及び単球の一過性の高値と赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの一過性の低値が認められた。病理組織学的検査において、すべての本剤投与群で投与部位の線維性組織球増殖を伴う限局性又は多巣性の慢性炎症が認められ、肉芽腫形成を伴う場合もあった。

なお、プラセボ群でも軽微な線維性組織球増殖及び慢性炎症が認められた。本試験では、低用量群から投与部位の炎症性変化及び中枢神経系への影響が認められたことから、無毒性量は得られなかった。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験（4.2.3.3.1.1）及びマウスリンフォーマ TK 試験（4.2.3.3.1.2）が実施され、いずれも陰性結果が得られた。

(4) がん原性試験

1) ラット 24 ヶ月間反復筋肉内投与長期がん原性試験（4.2.3.4.1.1）

ラット（SD、雌雄各 65 例/群）に F013 製剤 0（生理食塩液）、0（プラセボ）、10、30 又は 60 mg eq./kg/回が 4 週間ごとに 24 回反復筋肉内投与された。なお、TK 測定のために雌雄各 6 例/群がサテライト群として設定された（TK 測定については、「(i) 薬物動態試験成績の概要」の項参照）。腫瘍性変化として、すべての本剤投与群の雌で乳腺癌の発生割合の高値が、30 mg eq./kg/回以上の群の雄で乳腺腺腫又は腺癌の発生割合の高値が認められたが、これらはリスペリドン（生体内でパリペリドンに代謝される）のがん原性試験でも認められたものと同様、高プロラクチン血症に起因するものと考えられており、げっ歯類に特異的な反応であると判断されている。投与部位の差異に起因する腫瘍形成所見は認められず、リスペリドン及びパリペリドン（本薬及びリスペリドンの活性代謝物）における既知のがん原性プロファイルから予期し得ない変化は認められなかった。なお、非腫瘍性変化としては、すべての本剤投与群で下垂体過形成、卵巣における活性化黄体の増加及びセルトリ様細胞の減少、子宮における嚢胞変化及び扁平上皮化生の減少、粘液分泌期の増加、乳腺刺激を示唆する所見が、30 mg eq./kg/回以上の投与群で精囊腺の膨張、濃縮分泌物及び慢性炎症、凝固腺の膨張、精巣の萎縮が、60 mg eq./kg/回投与群では前立腺背側葉の滲出性炎症反応が認められた。また、投与部位ではすべての本剤投与群で肉芽腫形成を伴った線維組織球性炎症反応が用量依存的に認められ、60 mg eq./kg/回投与群では膿瘍も認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬の活性代謝物であるパリペリドンの生殖発生毒性については、既承認の PAL-ERtab の承認時に既に評価済みであり、プロラクチン血症に伴う偽妊娠等の影響が認められている。本申請では投与経路の差異に伴う予期し得ない影響の発現の有無を確認するために、ラットの胚・胎児発生に関する試験のみが実施された。

1) ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2.2）

妊娠ラット（SD、24 例/群）に F013 製剤 0（プラセボ）、20、80 又は 160 mg eq./kg が妊娠 3 日に単回筋肉内投与された。剖検は妊娠 21 日に行われた。なお、TK 測定のために 3（対照群）又は 6（投薬群）例/群の妊娠ラットがサテライト群として設定された。死亡動物は認められなかった。母動物の一般状態の変化として 80 mg eq./kg 以上の群で眼瞼下垂が認められた。80 mg eq./kg 以上の群では用量依存的な補正平均体重増加量⁵⁾の低値も認められた。生殖パラメータの変化は認められず、胎児の催奇形性を示唆する所見も認められなかった。なお、TK において器官形成期に母動物に対するパリペリドンの曝露が適切に行われたことが確認された。以上の結果より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 20 mg eq./kg、

⁵⁾（補正平均体重増加量）＝（妊娠 21 日体重）－（妊娠 6 日体重）－（子宮重量）

母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対していずれも 160 mg eq./kg と判断された。

(6) 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性については、単回投与試験、反復投与試験及びがん原性試験の結果から検討されており、本剤投与に起因する投与部位の筋肉又は周囲組織における炎症性変化が認められたが、この変化については経時的な回復性を有することが示唆された。

(7) その他の毒性試験

1) 不純物の毒性試験

本薬に含まれる類縁物質のうち、安全性確認の必要な閾値を超えるものは 類縁物質A*、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E*及び類縁物質F* であり、類縁物質A* の毒性については本薬及び PAL-ERtab の毒性試験において既に評価されている。また、類縁物質B*、類縁物質C*、類縁物質D*、類縁物質E* 及び類縁物質F* は、本薬とは脂肪酸の鎖長のみが異なる類縁物質であり、加水分解によって生じる脂肪酸はいずれも生体成分であることから、これらの類縁物質が本薬の毒性試験から予測されないような毒性を発現する可能性はきわめて低いものと判断されている。

2) 光安全性試験

本薬の活性代謝物であるパリペリドンでは、～ nm の領域で光吸収が認められたこと並びにラットを用いた本薬の分布試験において眼及び皮膚への分布が示唆されたことから、パリペリドンに関する光安全性試験が実施された。

① パリペリドンの光毒性試験 (4.2.3.7.7.1)

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込法によってパリペリドンの光毒性が検討され、陰性結果が得られた。

② パリペリドンの光遺伝毒性試験 (4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.3)

光 Ames 試験によって、UV 照射下でのパリペリドンの遺伝子突然変異誘発能が検討された。ネズミチフス菌株 (TA1535、TA1537、TA98 及び TA100) では陰性結果が得られたが、大腸菌株 (WP2_{uvrA}) では UV 照射による復帰突然変異コロニー数の増加が認められた。そのため、DNA 修復能を有する野性型の大腸菌株 WP2 を用いた追加試験が実施され、陰性結果が得られた。以上の結果から、パリペリドンの光遺伝毒性誘発能がヒトで問題となる可能性はきわめて低いものと判断されている。

<審査の概略>

(1) 局所刺激性及び投与部位反応について

機構は、非臨床試験では投与局所において筋肉等の組織破壊を示唆する所見が認められており、反復投与時には前回 (4 週間前) の投与に起因する投与局所の炎症所見等が残存していることから、臨床試験における投与部位反応の発現状況も踏まえ、申請用法・用量における投与局所の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、非臨床試験において局所刺激性がより強く発現した理由として、投与部位筋肉及び体重あたりの製剤投与容量がヒトに比べて多いことが考えられることを説明した。その上で申請者は、本剤及

⁹⁾ 類縁物質B*、類縁物質E*、類縁物質C*、類縁物質F*、類縁物質D*

びリスペリドン持効性注射剤（RIS-LAI）のヒトにおける局所刺激性及び投与部位反応について、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.3: JPN-5 試験）における局所性注射部位反応⁷⁾の発現状況を提示し（表 6）、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められたこと、ほとんどの事象は軽度又は中等度であったこと、JPN-5 試験（5.3.5.2.3）における注射部位硬結を除いた多くの事象は投与初期に認められたこと、ほとんどの事象は回復又は軽快したこと説明した。また申請者は、JPN-5 試験（5.3.5.2.3）では投与部位硬結の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した上で、当該事象の発現時期は特定の時期に集中せずに長期間に渡って散見されたことを説明した。

表 6 国内又はアジア国際共同試験における局所性注射部位反応の発現状況

	JPN-4		JPN-5
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	164	159	201
局所性注射部位反応	9.1 (15)	15.1 (24)	24.4 (49)
注射部位疼痛	6.7 (11)	13.2 (21)	15.4 (31)
注射部位硬結	2.4 (4)	3.8 (6)	12.4 (25)
注射部位腫脹	0	2.5 (4)	3.5 (7)
注射部位紅斑	0	0	2.0 (4)
注射部位そう痒感	0	0	1.5 (3)
注射部位熱感	0	1 (0.6)	1.0 (2)
注射部位炎症	0	0	1.0 (2)
注射部位血腫	0.6 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、初期負荷投与法の影響について、初期負荷投与法の設定が異なる国内外臨床試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験、5.3.5.1.5: 3007 試験、5.3.5.1.3: PSY-3003 試験及び 5.3.5.1.4: PSY-3004 試験併合）⁸⁾における投与初期の局所性注射部位反応⁷⁾の発現状況を提示し（表 7）、初期負荷投与法を用いた場合、投与 1～8 日目の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。

⁷⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

注射部位膿瘍、注射部位無菌性膿瘍、注射部位知覚消失、注射部位萎縮、注射部位石灰化、注射部位蜂巣炎、注射部位冷感、注射部位嚢胞、注射部位皮膚炎、注射部位分泌物、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位湿疹、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位皮膚剥脱、注射部位血管外漏出、注射部位線維症、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位感染、注射部位炎症、注射部位損傷、注射部位刺激感、注射部位虚血、注射部位リンパ節腫脹、注射部位腫瘤、注射部位運動障害、注射部位壊死、注射部位神経損傷、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位蒼白、注射部位丘疹、注射部位知覚異常、注射部位静脈炎、注射部位光線過敏反応、注射部位そう痒感、注射部位膿疱、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位痂皮、注射部位癬痕、注射部位腫脹、注射部位血栓、注射部位潰瘍、注射部位蕁麻疹、注射部位小水疱、注射部位熱感

⁸⁾ 各臨床試験における投与方法は下表のとおり。

	投与群	Day 1	Day 8	Day 36	Day 64
JPN-4 試験	プラセボ群	P, D	P, D	P, D/G	P, D/G
	本剤群	150 mg eq., D	100 mg eq., D	75 mg eq., D/G	75 mg eq., D/G
PSY-3007 試験	プラセボ群	P, D	P, D/G	P, D/G	P, D/G
	25 mg eq. 群	150 mg eq., D	25 mg eq., D/G	25 mg eq., D/G	25 mg eq., D/G
	100 mg eq. 群	150 mg eq., D	100 mg eq., D/G	100 mg eq., D/G	100 mg eq., D/G
	150 mg eq. 群	150 mg eq., D	150 mg eq., D/G	150 mg eq., D/G	150 mg eq., D/G
PSY-3003 試験 PSY-3004 試験	プラセボ群	P, G	P, G	P, G	P, G
	25 mg eq. 群 ^{a)}	25 mg eq., G	25 mg eq., G	25 mg eq., G	25 mg eq., G
	50 mg eq. 群	50 mg eq., G	50 mg eq., G	50 mg eq., G	50 mg eq., G
	100 mg eq. 群	100 mg eq., G	100 mg eq., G	100 mg eq., G	100 mg eq., G
	150 mg eq. 群 ^{b)}	150 mg eq., G	150 mg eq., G	150 mg eq., G	150 mg eq., G

治験薬、投与部位、P: プラセボ D: 三角筋 G: 臀部筋

a) PSY-3004 試験のみ、b) PSY-3003 試験のみ

表7 初期負荷投与法の有無が異なる海外臨床試験における投与初期の局所性注射部位反応の発現状況

	投与群	発現時期別			
		Day 1～8	Day 9～36	Day 37～64	Day 65～92
JPN-4 試験	プラセボ群	7.9 (13/164)	0.7 (1/147)	0	1.6 (1/64)
	本剤群	13.2 (21/159)	7.2 (10/139)	1.8 (2/109)	1.0 (1/101)
PSY-3007 試験	プラセボ群	3.7 (6/164)	2.0 (3/150)	0	0
	25 mg eq.群	9.4 (15/160)	0.7 (1/148)	0	0
	100 mg eq.群	6.1 (10/165)	2.0 (3/151)	0	0
	150 mg eq.群	8.6 (14/163)	1.4 (2/148)	1.6 (2/122)	2.0 (2/100)
PSY-3003 試験 /PSY-3004 試験	プラセボ群	0.8 (2/262)	0.8 (2/240)	0.6 (1/162)	0
	25 mg eq.群	0	0	0	0
	50 mg eq.群	2.2 (5/223)	1.0 (2/208)	1.2 (2/164)	0.7 (1/137)
	100 mg eq.群	3.5 (8/228)	4.6 (10/217)	0.6 (1/174)	0
	150 mg eq.群	6.7 (2/30)	7.1 (2/28)	0	0

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

さらに申請者は、投与部位による局所刺激性及び投与部位反応の発現状況の差異について、国内臨床試験ではほとんどの事象が投与初期⁹⁾ (三角筋内投与時) に発現しており、投与部位間での局所性注射部位反応⁷⁾ の発現割合の比較には限界はあるものの、JPN-5 試験 (5.3.5.2.3) の 45 週時における治験薬投与 30 分後の痛みの Visual Analog Scale (VAS) 値 (平均値 ± 標準偏差 (評価例数)) は臀部筋内投与時 (15.6 ± 17.77 mm (43)) と比較して三角筋内投与時 (23.6 ± 24.51 mm (76)) で高かったこと、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験、5.3.5.2.3: JPN-5 試験) で認められた高度の局所性注射部位反応 (注射部位疼痛、4 例) はいずれも三角筋内投与後に発現していることから、三角筋内投与時の方が痛みを強く感じる可能性が想定されることを説明した。その上で申請者は、国内臨床試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験、5.3.5.2.3: JPN-5 試験) における局所性注射部位反応⁷⁾ による中止例は 2 例のみであったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤投与時に投与部位反応が認められる可能性はあるものの、患者の状態等に合わせて投与部位を選択することで、治療継続に問題が生じる可能性は低いと考えられ、瘢痕形成等のリスクを低減できるよう三角筋又は臀部筋のいずれかへの投与を繰り返す場合には左右交互に投与するよう注意喚起することで、局所刺激性及び投与部位反応が临床上大きな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、以上について了承するが、本剤による投与部位反応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。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

参考資料として、海外で実施されたバイオアベイラビリティに関する試験の成績 (参考 5.3.1.2.1、参考 5.3.1.2.2) が提出された。未変化体の血漿中濃度は LC/MS/MS 法 (定量下限: 0.200 ng/mL)、本薬の活性代謝物であるパリペリドンの血漿中濃度は放射免疫測定法 (定量下限: 0.20 ng/mL) 又は LC/MS/MS 法 (定量下限: 0.100 ng/mL)、パリペリドンの各エナンチオマー ((+)体及び(-)体) の血漿中濃度は LC/MS/MS 法 (定量下限: いずれも 0.200 ng/mL) によりバリデートされた方法で測定された¹⁰⁾。なお、本剤投与量はパリペリドン当量 (mg eq.) で示されている。

⁹⁾ 初回及び 2 回目の投与部位は三角筋内と設定されており (脚注 8) 参照)、臀部筋内への投与は 3 回目投与以降に可と設定された。

¹⁰⁾ キラル分析を用いた場合、パリペリドン濃度は各エナンチオマー濃度の合計として算出された。

本剤の開発過程においては、F013 製剤（申請製剤）の他に、申請製剤と同一処方でも異なる原薬を使用した製剤（F013 処方製剤）及び開発途上の製剤（F004 製剤及び F011 製剤）が使用されている。

(1) バイオアベイラビリティ

外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 140 例）を対象に、パリペリドン速放性注射剤（PAL-IR）1 mg を臀部筋内に単回投与し、7～21 日間の休薬期間の後、異なる 4 種類の F013 処方製剤（ μm ）、（申請製剤）、 μm 及び μm ）又は F011 製剤（ μm ）50 mg eq を臀部筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、F013 処方製剤ではの増大に伴って t_{max} の延長と C_{max} の低下が認められた。F011 製剤に対する申請製剤投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾可平均値¹¹⁾ の比とその 90 %信頼区間はそれぞれ 102.77 [77.38, 136.48] 及び 105.16 [85.42, 129.47] であった。また、PAL-IR 投与時に対する F011 製剤投与時及び申請製剤投与時の投与量で調整した $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾可平均値¹¹⁾ の比 (%) とその 90 %信頼区間は、それぞれ 114.28 [101.28, 128.95] 及び 126.45 [105.82, 151.10] であった（参考 5.3.1.2.1）。

表 8 外国人統合失調症患者に対し PAL-IR 又は F013 処方製剤若しくは F011 製剤 50 mg eq を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

μm	PAL-IR	F013 処方製剤				F011 製剤
C_{max} (ng/mL)	8.94 ± 2.51 (140)	12.8 ± 9.08 (26)	9.91 ± 5.59 (25)	7.36 ± 3.16 (22)	4.39 ± 3.03 (29)	9.54 ± 5.99 (23)
t_{max} (h) ^{a)}	0.83 (0.08, 6.15) (140)	276.00 (47.90, 816.00) (26)	289.72 (72.00, 1176.00) (25)	384.00 (96.80, 1009.03) (22)	696.00 (73.12, 1320.50) (29)	289.63 (143.97, 1176.02) (23)
$t_{1/2}$ (h)	22.8 ± 4.8 (135)	717.7 ± 316.8 (21)	846.6 ± 288.3 (17)	663.7 ± 242.7 (13)	839.8 ± 489.1 (24)	675.6 ± 253.8 (17)
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	202 ± 66.2 (135)	12901 ± 3335 (21)	11992 ± 4531 (17)	10303 ± 1912 (13)	6828 ± 3800 (24)	11408 ± 4527 (17)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 中央値（最小値，最大値）

外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 60 例）を対象に、F004 製剤又は F011 製剤 50 又は 150 mg eq を 4 週間隔で 4 回臀部筋内に反復投与¹²⁾ したとき、F004 製剤初回投与時に対する F011 製剤初回投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_t の幾可平均値¹¹⁾ の比 (%) とその 90 %信頼区間は、50 mg eq 群で 85.89 [58.06, 127.04] 及び 75.43 [50.74, 112.13]、150 mg eq 群で 89.10 [65.80, 120.65] 及び 87.62 [67.40, 113.91] であった。また、150 mg eq 投与時には F004 製剤と比較して F011 製剤で t_{max} が延長する傾向が認められた（参考 5.3.1.2.2）。

<審査の概略>

機構は、F004 及び F011 製剤と申請製剤（F013 製剤）の生物学的同等性については確認されていないものの、本剤の主要な臨床試験及び薬物動態評価試験については申請製剤を用いて実施されていることから、提出された臨床試験成績に基づいて本剤の薬物動態、有効性及び安全性を評価することは可能と考える。また機構は、本剤投与時に認められる薬物動態のバラツキの程度を考慮すると、各製剤投与時の薬物動態の違いは評価が困難となるほど著しく大きいものではないと考えられることから、F004 製剤及び F011 製剤を用いて実施された臨床試験成績を参考として評価することは可能と考える。

¹¹⁾ 投与製剤を因子とした分散分析モデルにより算出された。

¹²⁾ 50 及び 150 mg eq 投与群各 30 例を対象に、F004 製剤又は F011 製剤の一方を 4 週間隔で 2 回投与し（初回及び 2 回目）、その 4 週後に他方を 4 週間隔で 2 回投与する交叉比較試験として実施された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、申請製剤（F013 製剤）を用いた日本人統合失調症患者を対象とした第 I 相試験（5.3.3.2.1）第 I/II 相試験（5.3.3.2.2、5.3.3.2.3）、第 III 相試験（5.3.5.1.1）及び長期投与試験（5.3.5.2.3）の成績が提出された。また、参考資料として、F004 製剤又は F011 製剤を用いた外国人統合失調症患者を対象とした第 I 相試験（参考 5.3.3.2.4、参考 5.3.3.2.5、参考 5.3.3.2.6、参考 5.3.3.2.7）及び第 II/III 相試験（参考 5.3.5.1.2）並びに申請製剤を用いた外国人統合失調症患者を対象とした第 I 相試験（参考 5.3.3.2.8、参考 5.3.3.2.9、参考 5.3.3.2.10）及び第 III 相試験（参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4、参考 5.3.5.1.5、参考 5.3.5.1.7、参考 5.3.5.1.8、参考 5.3.5.2.2）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（4.2.2.4.1、4.2.2.4.2）の成績、外国人統合失調症患者の母集団薬物動態（PPK）解析に関する資料（5.3.3.5.1）も提出された。なお、特に記載のない限り、本剤投与量はパリペリドン当量（mg eq.）で、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

また、本剤の QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用のリスクについて、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）に従った QT/QTc 評価試験は実施されていない。しかしながら、以下の点から、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクはパリペリドン経口徐放錠（PAL-ERtab）を大きく上回るものではないと考えられており、本剤についてもパリペリドン及びリスペリドンと同様の注意喚起を行うことが適切と判断されている。

- 本薬の活性代謝物であるパリペリドンについては、経口速放製剤（PAL-IRcap、4～8 mg/日）を用いた QT/QTc 評価試験（インヴェガ[®]錠承認申請時資料 参考 5.3.5.4.1）が実施されており、PAL-IRcap 8 mg 群で QTcLD に対する軽微な延長が認められたものの、その影響は大きくないと判断されていること。
- 本剤を臨床最大用量（150 mg eq.）投与したときの定常状態における C_{max} の平均値（62.5 ng/mL、参考 5.3.3.2.10）は、PAL-IRcap 8 mg/日反復投与時の定常状態における血漿中パリペリドンの C_{max} の平均値（113 ng/mL）の 0.55 倍であること。
- 本剤の国内外臨床試験における心電図データ及び不整脈に関連する有害事象の発現状況からは、PAL-ERtab を上回るリスクは示唆されなかったこと。

(1) ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.4.1、4.2.2.4.2）

ヒトの血液、肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞並びに肝細胞画分（ミクロソーム及び 12000 × g 上清）に本薬（15 μmol/L）を添加したとき、本薬の 14.8～54.7%がパリペリドンに加水分解されたが、血漿に本薬を添加したときの加水分解はわずかであった。なお、加水分解により生成したパリペリドンの各エナンチオマーは同程度であった。

ヒトの肝ミクロソーム並びに肝、筋及び腎の 12000 × g 上清に本薬（5～3000 ng eq./mL）を添加したとき、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型、NADPH）の添加の有無にかかわらず本薬の加水分解が認められた。また、NADPH の添加による加水分解率の上昇は認められなかったことから、本薬の加水分解に CYP は関与しないことが示唆された。

ヒトの血液及び肝ミクロソームを用いて、種々のエステラーゼ阻害薬¹³⁾ 存在下又は非存在下で本薬の加水分解を検討したとき、セリンエステラーゼ阻害薬の添加により本薬の加水分解が阻害されたことから、本薬の代謝には主にセリンエステラーゼが関与することが示唆された。

(2) 患者における検討

1) 開発途上の製剤 (F004 製剤、F011 製剤) を用いた試験

<外国人における検討>

外国人統合失調症患者 54 例を対象に、F004 製剤 50、100 又は 150 mg eq. を 4 週間ごとに 4 又は 6 回臀部筋内に反復投与したとき、血漿中パリペリドン濃度はいずれの用量においても 4 又は 5 回投与後にみかけの定常状態に達し、 AUC_{τ} 、 C_{max} 及びトラフ値 (C_{min}) は投与量の増加に伴って増加した。また、6 回の反復投与を受けた被験者 20 例から採取された最終投与以降 (うち 2 例は初回投与以降) の検体のうち、未変化体が定量可能であった検体は 8.15 % (26/319 検体) であった (参考 5.3.3.2.4)。

外国人統合失調症患者 60 例を対象に、F004 製剤を表 9 の投与方法に従って 4 又は 5 回臀部筋内に反復投与したとき、血漿中パリペリドンの C_{max} 及び C_{min} の初回投与時 (IV 及び V 群では 2 回目投与時) に対する最終投与時の比は表 9 のとおりであった。申請者は、各群の血漿中パリペリドン濃度の推移も踏まえ、本剤を 4 週間ごとに投与する場合には、初回投与時に維持用量の 2 倍量を投与する (I ~ III 群) よりも、初回投与の 1 週間後に追加投与 (IV 及び V 群) を行った方が速やかに血漿中パリペリドン濃度を上昇させることが可能であることが示唆されたと考察している (参考 5.3.3.2.5)。

表 9 外国人統合失調症患者に F004 製剤を反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び C_{min} の初回投与時に対する最終投与時の比

	投与方法	評価例数	初回投与時 ^{a)} に対する最終投与時の平均値の比	
			C_{max}	C_{min} ^{b)}
I 群	初回 100 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 50 mg eq. ずつ投与	10	1.56	1.75
II 群	初回 200 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 100 mg eq. ずつ投与	9	1.88	1.49
III 群	初回 300 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 150 mg eq. ずつ投与	20	1.41	1.60
IV 群	初回 50 mg eq.、1 週間後に 50 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 50 mg eq. ずつ投与	9	1.34	1.11
V 群	初回 150 mg eq.、1 週間後に 150 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 150 mg eq. ずつ投与	10	1.24	1.57

a) IV 及び V 群では 2 回目投与時

b) 初回投与後 (IV 及び V 群では 2 回目投与後) のトラフ値に対する最終投与直前のトラフ値の比

外国人統合失調症患者 48 例を対象に、F011 製剤 25、50、100 又は 150 mg eq. を臀部筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量の増加に伴って増加する傾向を示した。25 及び 50 mg eq. 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は同程度であったが、症例数が少ないことによる偶発的な事象と判断されている。また、(+)-パリペリドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は (-)-パリペリドンの約 2 倍であった (参考 5.3.3.2.6)。

外国人統合失調症患者 83 例を対象に、F011 製剤 25 又は 150 mg eq. を 1 週間隔で 2 回三角筋内又は臀部筋内に反復投与したとき、2 回目投与後の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであり、臀部筋内投与時と比較して三角筋内投与時の C_{max} 及び AUC_{0-last} は高値を示した (参考 5.3.3.2.7)。

¹³⁾ カルボキシエステラーゼ阻害薬 (Bis(p-nitrophenyl)phosphate)、セリンエステラーゼ阻害薬 (Diisopropylfluorophosphate、Paraoxon)、コリンエステラーゼ及びカルボキシエステラーゼ阻害薬 (Eserine)、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (Acetyl choline)、偽コリンエステラーゼ阻害薬 (Benzoyl choline) 並びにレチニルパルミチン酸ヒドrolラーゼ阻害薬 (Chloral hydrate)。

表 10 外国人統合失調症患者に F011 製剤を反復投与したときの 2 回目投与後の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量	投与部位	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	t _{1/2} (day)	AUC _{0-last} (ng·h/mL)
25 mg eq.	三角筋	18	14.8 ± 5.08	6.05 (3.00, 14.16)	19.2 ± 6.8 ^{b)}	10594 ± 4774
	臀部筋	21	10.7 ± 5.52	7.00 (2.00, 35.00)	28.5 ± 14.8 ^{c)}	8151 ± 3864
150 mg eq.	三角筋	19	65.8 ± 24.1	10.00 (0.00, 28.00)	26.4 ± 8.9 ^{d)}	50951 ± 19638 ^{e)}
	臀部筋	21	51.4 ± 30.0	10.00 (2.01, 56.00)	29.0 ± 10.1 ^{e)}	41144 ± 15589

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 15 例、c) 18 例、d) 17 例、e) 13 例

外国人統合失調症患者 (経口剤導入期 266 例、二重盲検期 163 例) を対象に、パリペリドン経口製剤 (PAL-ERtab 6 若しくは 12 mg/日、又は PAL-IRcap 2 若しくは 4 mg/日) を 1 日 1 回 7 日間反復投与 (経口剤導入期) し、その後 F011 製剤 50 又は 100 mg eq. を 3 回 (1、8 及び 36 日目) 臀部筋内に反復投与 (二重盲検期) したとき、血漿中パリペリドン濃度は、経口剤から本剤に切り替えた後 1 週間で徐々に減少したが、50 mg eq. 群では 2 回目投与後、100 mg eq. 群では 3 回目投与後にそれぞれみかけの定常状態に達することが示唆された。本剤 3 回目投与後の 1 日あたりのパリペリドン曝露量 (AUC_{0-last}/28) は、経口剤投与時の AUC_{0-last} の 60~80 % 程度であった。また、BMI 区分別 (25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満、30 kg/m² 以上) の 2 回目投与前の血漿中パリペリドン濃度の中央値は、50 mg eq. 投与群で 10.8、7.37 及び 3.78 ng/mL、100 mg eq. 投与群で 10.0、9.79 及び 7.84 ng/mL であり、BMI の増加に伴い曝露量の低下が認められた (参考 5.3.5.1.2)。

2) 申請製剤 (F013 製剤) を用いた試験

<日本人における成績>

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 25 例) を対象に、F013 製剤 25、50 又は 150 mg eq. を臀部筋内¹⁴⁾ に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量に伴って増加した。なお、血漿中パリペリドンの各エナンチオマーについて、(+) 体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は (-) 体の 1.60~1.78 倍であった (5.3.3.2.1)。

表 11 日本人統合失調症患者に F013 製剤を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
25 mg eq.	8	3.678 ± 2.262	384 (96, 600)	1131.52 ± 1123.38	5713.18 ± 2829.37
50 mg eq.	8	7.940 ± 6.637	264 (96, 1012)	1073.08 ± 518.79	9197.76 ± 4764.32
150 mg eq.	9	17.23 ± 9.95	432 (96, 672)	1192.02 ± 543.18	20860.91 ± 9959.70

a) 中央値 (最小値, 最大値)

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 50 例) を対象に、F013 製剤 50、100 又は 150 mg eq. を 4 回 (初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与) 又は同様の投与方法で初回投与時に 150 mg eq. 及び 2~4 回目に 50 mg eq. (150/50 mg eq. 群) を臀部筋内¹⁴⁾ に反復投与したとき、4 回目投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_τ は投与量に伴って増加した。なお、血漿中パリペリドンの各エナンチオマーについて、(+) 体の C_{max} 及び AUC_τ は (-) 体の 1.57~1.74 倍であった (5.3.3.2.2)。

¹⁴⁾ 1.5 inch/22 G の注射針を使用。

表 12 日本人統合失調症患者に F013 製剤を臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _T (ng·h/mL)
50 mg eq.	13	13.7 ± 7.52	263.83 (47.83, 504.17)	1635.4 ± 1152.9 ^{b)}	7081 ± 3581
100 mg eq.	12	33.5 ± 19.8	189.27 (143.25, 523.50)	1404.8 ± 698.1 ^{b)}	15898 ± 7535
150 mg eq.	14	43.1 ± 30.3	180.00 (70.30, 648.33)	2290.9 ± 2370.8 ^{c)}	21853 ± 15534
150/50 mg eq.	11	21.6 ± 12.9	91.67 (17.08, 169.58)	2504.7 ± 2329.8	11109 ± 5390

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 10 例、c) 9 例

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 65 例) を対象に、F013 製剤 75 mg eq. を三角筋内¹⁵⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に、150 mg eq. を三角筋内¹⁵⁾ に 4 回反復投与 (初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与) したとき、2 及び 4 回目投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、2 回目投与時の三角筋内投与時では臀部筋内投与時と比較して血漿中パリペリドン濃度が高くなる傾向が認められたが、4 回目投与時にはその差は縮小した。また、三角筋内投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_T は投与量に伴って増加した。なお、4 回目投与時の血漿中パリペリドンの各エナンチオマーについて、(+) 体の C_{max} 及び AUC_T は (-) 体の 1.49 ~ 1.67 倍であった (5.3.3.2.3)。

表 13 日本人統合失調症患者に F013 製剤を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量	投与部位	投与回数	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	t _{1/2} (day)	AUC _T (ng·h/mL)
75 mg eq.	三角筋	2 回目	22	23.0 ± 12.4	7.16 (6.95, 13.94)	-	10296 ± 5338
		4 回目	19	22.2 ± 12.9	6.97 (1.97, 13.99)	129.4 ± 139.8 ^{b)}	10927 ± 5944
	臀部筋	2 回目	23	16.0 ± 9.34	12.92 (6.79, 28.97)	-	7276 ± 3510
		4 回目	22	19.0 ± 15.2	7.96 (3.87, 20.98)	79.0 ± 45.4 ^{c)}	9139 ± 7250
150 mg eq.	三角筋	2 回目	20	39.5 ± 20.5	9.99 (5.98, 28.02)	-	19253 ± 9566
		4 回目	20	44.0 ± 20.8	6.38 (1.98, 21.93)	67.3 ± 25.8 ^{d)}	22821 ± 11218

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 15 例、c) 9 例、d) 14 例

日本人、韓国人及び台湾人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 153 例) を対象に、F013 製剤を初回投与時に 150 mg eq.、その 1 週間後に 100 mg eq. をいずれも三角筋内¹⁵⁾ に投与し、その後は 4 週間ごとに 75 mg eq. を 2 回三角筋内¹⁵⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は 2 回目投与 7 日後に C_{max} に達し、2 ~ 4 回目投与後のトラフ濃度は同程度であった。4 回目投与 4 週後の血漿中パリペリドン濃度は、3 及び 4 回目にいずれも三角筋内に投与された症例で 25.1 ± 13.9 ng/mL (73 例)、臀部筋内に投与された症例で 18.8 ± 10.1 ng/mL (19 例) であり、三角筋内に投与したときに高くなる傾向が認められた。また、高 BMI (25 kg/m² 以上) の集団では低 BMI (25 kg/m² 未満) の集団と比較して血漿中パリペリドン濃度がやや低い傾向が認められたが、各測定値の分布はほとんど重なっていた (5.3.5.1.1)。

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 198 例) を対象に、F013 製剤を初回投与時に 150 mg eq.、その 1 週間後に 100 mg eq. をいずれも三角筋内¹⁵⁾ に投与し、その後は 4 週間ごとに 25、50、75、100 又は 150 mg eq. を三角筋内¹⁵⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に 11 回反復投与したとき、3 回目以降の投与量が 75 mg eq. であった症例における血漿中パリペリドンの 3 回目投与以降のトラフ濃度は同程度であった (5.3.5.2.3)。

<外国人における成績>

外国人統合失調症患者 192 例を対象に、F013 製剤 25、50、100 又は 150 mg eq. を三角筋内¹⁶⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、C_{max} 及び AUC_{0-∞} は投与量に伴って増加したが、いずれも三角筋内に投与したときに高くなる傾向が認められた。また、いずれの投与部位においても血漿中パリペリドンの各エナンチオマー濃度は (+) 体の方が高値

¹⁵⁾ 体重 90 kg 以上の患者では 1.5 inch/22 G の注射針、体重 90 kg 未満の患者では 1 inch/23 G の注射針を使用。

¹⁶⁾ 1 inch/23 G の注射針を使用。

で推移した。なお、(+)体の血漿タンパク非結合型分率は(-)体の約半分であった（参考 5.3.3.2.8）。

表 14 外国人統合失調症患者に F013 製剤を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量	投与部位	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
25 mg eq.	三角筋	22	5.88 ± 2.31	312.21 (96.00, 839.67)	612.7 ± 245.9 ^{b)}	6074 ± 1942 ^{b)}
	臀部筋	21	4.89 ± 2.10	384.08 (96.00, 1323.58)	651.2 ± 362.0 ^{c)}	5308 ± 1850 ^{c)}
50 mg eq.	三角筋	23	10.4 ± 6.23	312.00 (96.00, 1151.98)	798.9 ± 397.1 ^{d)}	11800 ± 4579 ^{d)}
	臀部筋	24	7.82 ± 3.28	321.88 (144.17, 984.00)	818.2 ± 343.8 ^{c)}	10556 ± 2039 ^{c)}
100 mg eq.	三角筋	22	13.4 ± 7.82	300.20 (95.83, 1343.67)	1097.7 ± 385.6 ^{e)}	20069 ± 7778 ^{e)}
	臀部筋	25	12.6 ± 7.04	338.92 (144.00, 1488.08)	975.0 ± 250.7 ^{d)}	19674 ± 8478 ^{d)}
150 mg eq.	三角筋	21	29.2 ± 11.8	336.00 (97.23, 1152.08)	912.6 ± 254.1 ^{d)}	36883 ± 11095 ^{d)}
	臀部筋	24	17.9 ± 9.52	408.72 (96.25, 1822.42)	1140.1 ± 475.5 ^{e)}	30415 ± 9287 ^{e)}

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 20 例、c) 19 例、d) 18 例、e) 16 例

外国人統合失調症患者 49 例を対象に、F013 製剤 100 mg eq. を三角筋内¹⁶⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に 4 回反復投与（初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与）したとき、血漿中パリペリドンの 2 回目投与時の C_{max} はそれぞれ 33.2 ± 12.3 (22 例) 及び 27.2 ± 13.0 ng/mL (24 例)、AUC_t はそれぞれ 15132 ± 5021 (22 例) 及び 12838 ± 5852 ng·h/mL (24 例)、4 回目投与時の C_{max} はそれぞれ 29.0 ± 14.4 (21 例) 及び 22.7 ± 11.1 ng/mL (24 例)、AUC_t はそれぞれ 14103 ± 5837 (20 例) 及び 11928 ± 5947 ng·h/mL (23 例) であり、いずれも三角筋内に投与したときに高くなる傾向が認められた（参考 5.3.3.2.9）。

外国人統合失調症患者 249 例を対象に、F013 製剤 50、75 又は 100 mg eq. を三角筋内¹⁶⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に 7 回反復投与¹⁷⁾ したとき、各投与量群の 2 回目投与直前の血漿中パリペリドン濃度は DG 群の方が高かった。また、50 及び 75 mg eq. 群の最終投与 4 週後の血漿中パリペリドン濃度は GD 群の方が高かった（参考 5.3.5.2.2）。

外国人統合失調症患者 212 例を対象に、F013 製剤 150 mg eq. を三角筋内¹⁵⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に 12 回反復投与（三角筋内への初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与）したとき、血漿中パリペリドン濃度のトラフ値は 2 回目投与前で 22.0 ± 11.9 ng/mL (200 例)、8 回目投与前で 33.1 ± 17.1 ng/mL (119 例)、14 回目投与前で 44.1 ± 20.0 ng/mL (105 例) であり、投与ごとに増加した（参考 5.3.3.2.10）。

外国人統合失調症患者 221 例¹⁸⁾ を対象に、F013 製剤 50、100 又は 150 mg eq. を臀部筋内¹⁴⁾ に 4 回反復投与（初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与）したとき、最終投与 4 週後の血漿中パリペリドン濃度は、それぞれ 10.2 ± 5.93 (36 例)、16.4 ± 11.0 (41 例) 及び 29.0 ± 14.0 ng/mL (9 例) であり、投与量に伴って上昇した（参考 5.3.5.1.3）。

外国人統合失調症患者 390 例を対象に、F011 及び F013 製剤 25、50 又は 100 mg eq. を臀部筋内¹⁴⁾ に 4 回反復投与（初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与）したとき、最終投与 4 週後の血漿中パリペリドン濃度は、それぞれ 6.01 ± 3.86 (54 例)、12.4 ± 8.68 (56 例) 及び 16.2 ± 10.6 ng/mL (57 例) であり、投与量に伴って上昇したが、100 mg eq. 群では用量比より低い増加であった（参考 5.3.5.1.4）。

外国人統合失調症患者 488 例を対象に、F013 製剤を初回投与時に 150 mg eq. (三角筋内¹⁵⁾ 投与)、その後 25、100 又は 150 mg eq. を三角筋内¹⁵⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に 3 回反復投与（初回投与の 1 週間後に 2

¹⁷⁾ 初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与すると設定され、各投与量群にさらに GD 群（最初の 4 回を臀部筋内及び残りの 3 回を三角筋内に投与）及び DG 群（最初の 4 回を三角筋内及び残りの 3 回を臀部筋内に投与）が設定された。

¹⁸⁾ 本剤を 1 回以上投与された被験者のうち、治験薬キット割付けの不整合により誤った投与を受けた 31 例を除いた例数。

回目投与を行い、その後は4週間ごとに投与)したとき、最終投与4週後の血漿中パリペリドン濃度は、それぞれ 10.2 ± 8.55 (78例)、 21.0 ± 13.0 (84例) 及び 28.4 ± 14.9 ng/mL (88例) であり、投与量に伴って上昇した (参考 5.3.5.1.5)。

外国人統合失調症患者 606例を対象に、F013製剤を初回投与時に 150 mg eq.、その1週間後に 50 又は 100 mg eq.¹⁹⁾ を三角筋内¹⁵⁾ に、その後4週ごとに 50~150 mg eq.を三角筋内¹⁵⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に2回 (投与3回目: 50 又は 100 mg eq.、投与4回目: 50、100 又は 150 mg eq.) 反復投与したとき、2~4回目に 100 mg eq.が投与された患者における、最終投与4週後の血漿中パリペリドン濃度は 18.7 ± 9.45 ng/mL (208例) であった。これは、RIS-LAI 25~50 mg を2週間ごとに反復投与したときの血漿中活性成分濃度と同程度であった (参考 5.3.5.1.8)。

外国人統合失調症患者 343例を対象に、F011及びF013製剤を初回投与時及びその1週間後に 50 mg eq.、以降4週間ごとに 25~100 mg eq. (25 mg eq.ずつ増減) を臀部筋内に13回反復投与したとき、投与量で調整した血漿中パリペリドン濃度は、RIS-LAI 25~50 mg を2週間ごとに反復投与したときの血漿中活性成分濃度と比較して一貫して低かった (参考 5.3.5.1.7)。

(3) PPK解析

外国人統合失調症患者を対象とした第I相試験 (参考 5.3.1.2.1、参考 5.3.1.2.2、参考 5.3.3.2.6、参考 5.3.3.2.7、参考 5.3.3.2.8、参考 5.3.3.2.9)、第II/III相試験 (参考 5.3.5.1.2) 及び第III相試験 (参考 5.3.5.1.3、参考 5.3.5.1.4、参考 5.3.5.1.7、参考 5.3.5.2.2) から得られた血漿中パリペリドン濃度データ 1795例 18530時点を用いて、PPK解析が実施された。その結果、表15に示した PPKモデルが構築され、本剤の薬物動態に影響を与える因子として、一次吸収速度定数 (k_a) に対して性別、投与部位、年齢及び投与液量が、全身クリアランス (CL/F) に対してクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) が、分布容積 (V/F) に対して性別及びBMIが、 F_2 (0次過程により全身循環に入る画分) に対して性別、投与部位、注射針の長さ、BMI及び投与液量がそれぞれ同定された (5.3.3.5.1)。

表15 外国人統合失調症患者から得られた血漿中パリペリドン濃度データを用いて構築した PPKモデル

$k_a = \text{SEX}_{KA} \times \text{INJS}_{KA} \times 0.488 \times 10^{-3} \times (\text{AGE}/42)^{0.311} \times \text{IVOL}^{-0.359}$
$CL/F = 4.95 \times (CL_{cr}/110.6)^{0.376}$
$V/F = \text{SEX}_V \times 391 \times (\text{BMI}/26.8)^{0.889}$
$F_2 = \text{SEX}_{F_2} \times \text{INJS}_{F_2} \times \text{NDLL}_{F_2} \times 0.168 \times (\text{BMI}/26.8)^{-0.642} \times \text{IVOL}^{-0.288}$
SEX _{KA} : 男性 = 1、女性 = 0.765
INJS _{KA} : 臀部筋 = 1、三角筋 = 1.23
SEX _V : 男性 = 1、女性 = 0.726
SEX _{F₂} : 男性 = 1、女性 = 0.781
INJS _{F₂} : 臀部筋 = 1、三角筋 = 1.37
NDLL _{F₂} : 臀部筋/1.5 inch 注射針 = 1、三角筋/1 inch 注射針 = 1、三角筋/1.5 inch 注射針 = 1.54

SEX: 性別、INJS: 投与部位、AGE: 年齢、IVOL: 投与液量、NDLL: 注射針の長さ

<審査の概略>

(1) 本剤投与時の曝露量及び用法・用量について

機構は、本剤と PAL-ERtab をそれぞれ投与したときの曝露量を比較し、本剤の維持用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、外国人統合失調症患者のデータを用いた PPK解析 (5.3.3.5.1) にて構築された PPKモデル (表15) を基に、本剤 25、75 及び 150 mg eq.を反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度推移

¹⁹⁾ 試験開始時は 50 mg eq.であったが、他試験の結果を踏まえ試験実施中に投与量が 100 mg eq.に変更された。

を、PAL-ERtab²⁰⁾ 3、6 及び 12 mg/日を外国人統合失調症患者に反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度と比較し(図 1)、本剤 75 及び 150 mg eq.を反復投与したときのパリペリドン曝露量は PAL-ERtab 6 及び 12 mg/日投与時の曝露量と同程度と推定されたことを説明した。また申請者は、本剤 25 mg eq.については、PAL-ERtab 3 mg/日と比較して定常状態における曝露量が若干低くなると推定されたものの、大部分は曝露量分布が重なっていたことを説明した。さらに申請者は、日本人統合失調症患者に本剤 25 mg eq.を 4 週間ごとに反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度のトラフ値²¹⁾ (5.3.5.2.3) は、日本人統合失調症患者に PAL-ERtab 3 mg/日を反復投与したときの定常状態における血漿中濃度²²⁾ (インヴェガ[®]錠承認申請時資料 5.3.5.2.1、5.3.5.2.8) と比較して、中央値はやや低かったものの、本剤 25 mg eq.投与時の血漿中濃度の分布は PAL-ERtab 3 mg/日投与時の血漿中濃度分布の範囲内であったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤 25~150 mg eq.を反復投与したとき、PAL-ERtab 3~12 mg/日投与時と類似したパリペリドン曝露量が得られると考えることを説明した。

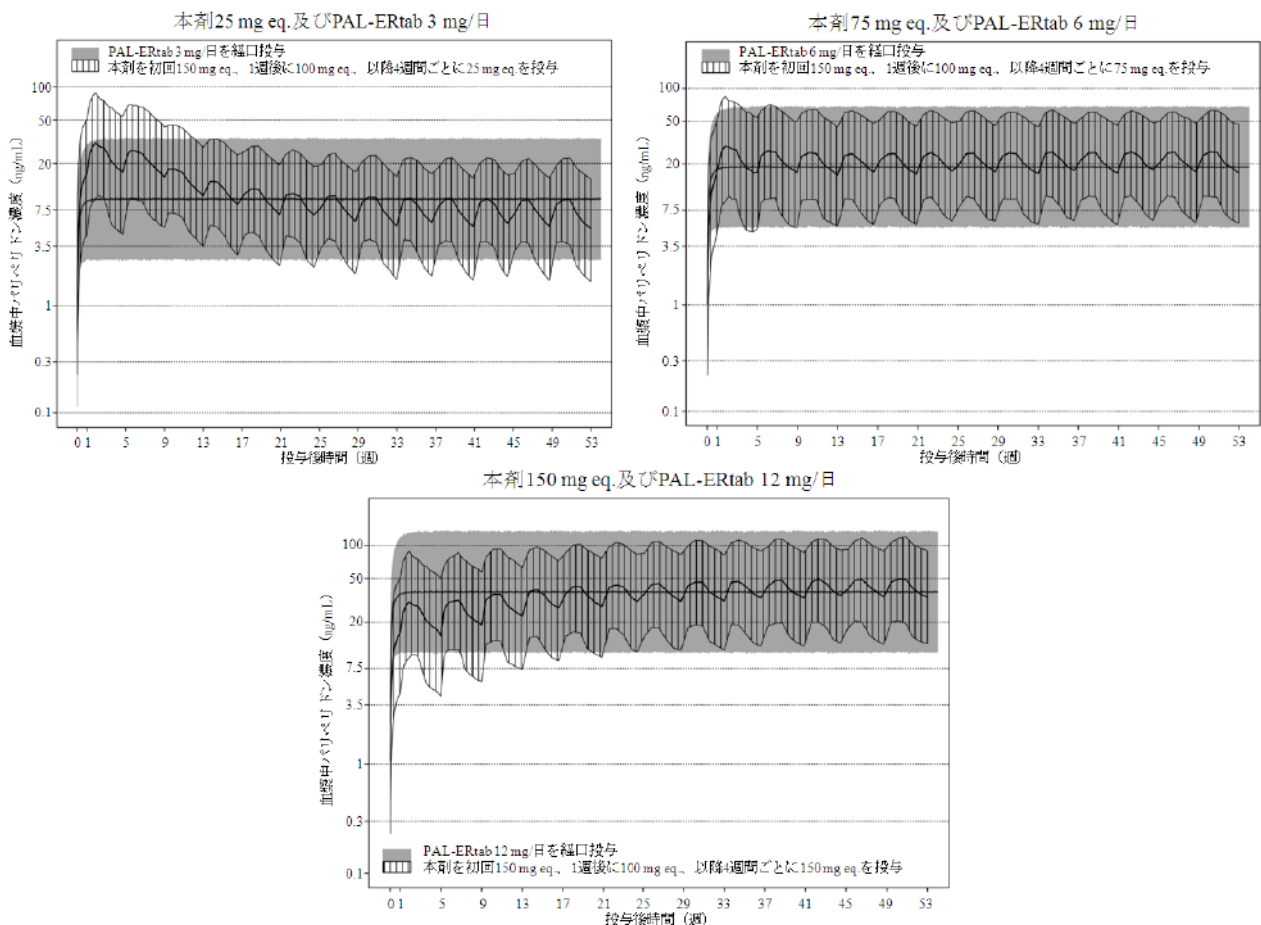


図 1 本剤 25、75 若しくは 150 mg eq.又は PAL-ERtab 3、6 若しくは 12 mg/日を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移のシミュレーション結果
(網掛け: 本剤、陰影: PAL-ERtab、いずれも実線は中央値、範囲は 90%予測区間)

機構は、本剤の初期負荷投与方法²³⁾ の設定根拠について、薬物動態の観点から説明するよう申請者に求

²⁰⁾ 本邦における承認用量範囲は 3~12 mg/日である。

²¹⁾ 3~7 回目投与以降 13 回目投与まで本剤 25 mg eq.を反復筋肉内投与した 5 例について、定常状態に達していると考えられる 11 回目投与前、13 回目投与前及び 13 回目投与 4 週後の値を検討した。

²²⁾ PAL-ERtab の消失半減期 (19.6~25.4 時間) を考慮すると、定常状態における血漿中パリペリドン濃度は、採血時間の違いによる影響をほとんど受けないと考えられたことから、測定時点は任意とされている。

²³⁾ 初回投与時に 150 mg eq.、その 1 週間後に 100 mg eq.をいずれも三角筋内に投与する投与方法。

めた。

申請者は、本剤は持効性注射剤であり、単回投与時には t_{max} が 10 日を超えることが確認されたことから、血漿中パリペリドン濃度上昇に一定の時間が必要と想定されたこと、一方で、統合失調症の治療においては、早期に十分な薬効が得られるように血漿中パリペリドン濃度を速やかに治療域に到達させることが重要と考えられたことを踏まえ、本剤の初期負荷投与法について、以下のとおり検討を行ったことを説明した。

まず、目標とする血漿中パリペリドン濃度として、PAL-ERtab の中心的な用量である 6 mg/日を反復経口投与したとき（インヴェガ[®]錠承認申請時資料 参考 5.3.5.1.2: SCH-303 試験、参考 5.3.5.1.3: SCH-304 試験）の定常状態において、90 %の濃度値が 7.5 ng/mL を上回っていたことから、当該濃度を初回投与 1 週間後（2 回目投与前）の目標値と設定し、さらに 90 %の濃度値が分布した範囲である 3.5～50 ng/mL を初回投与 5 週間後（3 回目投与前）の目標値と設定した。

次に、初回投与量について、PPK モデル（表 15）を用いて初期負荷投与法を検討した結果、本剤 75、100 又は 150 mg eq.を三角筋内に投与したときに、それぞれ 64、73 及び 84 %の被験者で投与 1 週間後（2 回目投与前）に血漿中パリペリドン濃度が目標値（7.5 ng/mL）を上回ると推定されたことから、初回投与量として 150 mg eq.を選択した。

その上で、2 回目投与量について、本剤 100 mg eq.を三角筋内に投与したときの 90 %予測区間（4.5～51 ng/mL）が、初回投与 5 週間後（3 回目投与前）における血漿中パリペリドン濃度が目標値（3.5～50 ng/mL）に最も類似していたことから、2 回目投与量として 100 mg eq.を選択した。なお、2 回目投与量を 100 mg eq.とした場合に、血漿中パリペリドン濃度の 90 %予測区間の上限が PAL-ERtab 6 mg/日を上回る時期があるものの（図 1 右上図参照）、本剤を初回 150 mg eq.（三角筋内）、その 1 週間後に 2 回目として 25 又は 100 mg eq.（三角筋又は臀部筋内）を投与した海外臨床試験（参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験）における両群の有害事象発現割合は同程度であり（「(iii) <審査の概略> (4) 2) 初期負荷投与法について」の項参照）、2 回目投与量としての 100 mg eq.の忍容性は低用量と比較して劣らないと考える。

さらに、初回及び 2 回目投与部位について、三角筋内投与と臀部筋内投与を比較した場合、血漿中パリペリドン濃度が目標値（7.5 ng/mL）を上回る被験者の割合は、初回投与 1 週間後（2 回目投与前）でそれぞれ 83 及び 70 %、初回投与 5 週間後（3 回目投与前）でそれぞれ 86 及び 84 %と推定されたことから、初期負荷投与法における投与部位として三角筋内を選択した。

機構は、外国人統合失調症患者のデータを用いた PPK 解析（5.3.3.5.1）にて構築された PPK モデル（表 15）に基づき、日本人統合失調症患者における薬物動態を推定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の活性本体であるパリペリドンについては、PAL-ERtab の承認申請時に日本人と外国人の薬物動態が類似していると判断されていること、本剤投与時には血漿中パリペリドン濃度の個人間のバラツキが大きく厳密な比較が困難であるものの、日本人（表 11）と外国人（表 14）で血漿中パリペリドンの薬物動態が異なる傾向は示唆されていないこと、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）及び国内長期投与試験（5.3.5.2.3: JPN-5 試験）において得られた血漿中パリペリドン濃度の実測値の分布は、PPK モデル（表 15）による推定血漿中パリペリドン濃度の範囲と大きく異ならなかったことから、外国人統合失調症患者のデータに基づく PPK モデルによって日本人統合失調症患者における薬物動態を推定することは可能と考えることを説明した。

機構は、本剤の維持用量について、薬物動態の観点からは大きな問題はないと考えるが、最終的な維持用量の範囲については臨床試験成績も踏まえて判断する必要があると考える。また機構は、本剤の初期負荷投与方法²³⁾について、薬物動態の観点からは特段の問題はないものと考えているが、2回目投与後にPAL-ERtabを超える血漿中パリペリドン濃度の上昇が認められることから、最終的な初期負荷投与方法²³⁾の適切性については、投与初期の有害事象発現状況等をさらに詳細に検討した上で判断する必要があると考える（「(iii) <審査の概略> (4) 2) 初期負荷投与方法について」の項参照）。

(2) 本剤の薬物動態に影響を与える因子について

機構は、本剤の薬物動態に影響を与える因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の投与部位による影響について、本剤を三角筋内又は臀部筋内に1週間ごとに2回投与したとき（参考 5.3.3.2.7: USA-3 試験）の血漿中パリペリドンの薬物動態を比較したところ、初回及び2回目投与時の血漿中パリペリドンのC_{max}及びAUC_{0-last}は、臀部筋内投与時と比較して三角筋内投与時に高値を示したこと（表 10）を説明した。その上で申請者は、この要因について、脂肪組織は筋組織と比較して血管分布が少ないため、本剤を脂肪組織内に投与した場合、筋肉組織内に投与した場合よりも血流へのパリペリドンの移行が遅延する可能性があること、三角筋部位は臀部と比較して脂肪層が薄く、脂肪組織に対する筋組織の分布割合が高いことから、本剤がより確実に筋組織内に投与され、初期投与時に血漿中パリペリドン濃度が速やかに上昇したと考えられることを説明した。

次に申請者は、被験者のBMIによる影響について、本剤を臀部筋内に4回反復投与⁸⁾した海外臨床試験（参考 5.3.5.1.3: PSY-3003 試験、参考 5.3.5.1.4: PSY-3004 試験）においてBMIによる部分集団解析を行った結果を提示し（表 16）、BMIが25 kg/m²以上の患者では、25 kg/m²未満の患者と比較して本剤投与初期の血漿中パリペリドン濃度が低くなる傾向が認められたこと、投与期間の延長に伴いその差は縮小したことを説明した上で、この要因についても、高BMI患者では一般的に筋組織に対する脂肪組織の分布割合が高いことが一因と考えられることを説明した。

表 16 海外第Ⅲ相試験におけるBMI別の血漿中パリペリドン濃度推移

	BMI (kg/m ²)	血漿中パリペリドン濃度 (ng/mL/50 mg eq.) (投与量を 50 mg eq. に換算)				
		1日目	8日目	36日目	64日目	92日目
PSY-3003 試験	25 未満	0.89 ± 1.37 (55)	9.32 ± 9.04 (72)	9.56 ± 6.31 (54)	8.75 ± 5.00 (44)	9.61 ± 5.85 (40)
	25 以上 30 未満	1.16 ± 1.88 (50)	5.37 ± 4.45 (59)	8.53 ± 7.77 (37)	7.12 ± 3.81 (20)	9.05 ± 6.26 (22)
	30 以上	1.28 ± 2.74 (67)	2.87 ± 1.55 (84)	7.79 ± 4.52 (44)	6.47 ± 4.18 (26)	8.63 ± 4.77 (24)
PSY-3004 試験	25 未満	2.83 ± 4.43 (138)	8.19 ± 6.91 (154)	10.7 ± 6.80 (117)	10.3 ± 7.74 (95)	11.2 ± 8.09 (83)
	25 以上 30 未満	2.36 ± 4.14 (101)	6.61 ± 5.21 (104)	8.89 ± 5.60 (68)	9.20 ± 4.97 (58)	9.61 ± 5.04 (52)
	30 以上	1.55 ± 2.35 (86)	4.89 ± 6.23 (91)	12.2 ± 17.8 (60)	10.1 ± 12.1 (52)	11.8 ± 9.39 (32)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

また申請者は、本剤の薬物動態に対する脂肪組織の分布の影響が示唆されたことから、使用する注射針の長さについても検討を行ったところ、三角筋内投与に1 inch/23 G、臀部筋内投与に1.5 inch/22 Gの注射針を用いた場合（参考 5.3.3.2.8: PSY-1004 試験: 表 14、参考 5.3.3.2.9: PSY-1001 試験）の血漿中パリペリドンのC_{max}の投与部位間の差は、三角筋内投与及び臀部筋内投与の両方に1.5 inch/21 Gの注射針を用いた場合（参考 5.3.3.2.7: USA-3 試験、表 10）と比較して小さかったことを説明した。さらに申請者は、PPK 解析（5.3.3.5.1）において本剤の薬物動態に対する共変量として三角筋内投与時の注射針の長さが同定されたことを説明し、これらの結果から、使用する注射針の長さについても本剤の薬物動態に影響すると考えられたことを説明した。その上で申請者は、シミュレーションに基づき検討を行ったと

ころ、三角筋内投与の際には体重 90 kg 以上²⁴⁾ の患者では 1.5 inch の注射針、体重 90 kg 未満の患者では 1 inch の注射針を使用することで、被験者間の血漿中パリペリドン濃度のバラツキを低減できると推測されたことを説明した。

さらに申請者は、本剤の開発後期に実施された臨床試験（5.3.3.2.3: JPN-3 試験、5.3.5.1.1: JPN-4 試験、5.3.5.2.3: JPN-5 試験、参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験、参考 5.3.5.1.8: PSY-3006 試験等）においては、上記の検討結果を踏まえて、本剤を三角筋内に投与するときには、体重 90 kg 以上の患者では 1.5 inch/22 G、90 kg 未満の患者では 1 inch/23 G の注射針を使用し、臀部筋内に投与するときには患者の体重によらず 1.5 inch/22 G の注射針を使用すると規定したことを説明した。その上で申請者は、JPN-4 試験（5.3.5.1.1）では、BMI 及び投与部位別の部分集団解析において、部分集団間で有効性に差異が認められたものの、いずれの患者集団においても本剤の有効性は期待できると考えられたこと（「(iii) <審査の概略> (2) 2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項参照）、安全性については、臀部筋内投与時と比較して三角筋内投与時で投与後の痛みの VAS 値が高かったものの、局所性注射部位反応により投与中止に至った症例はわずかであり臨床上大きな問題となる可能性は低いと判断されていること（「3. (ii) <審査の概略> (1) 局所刺激性及び投与部位反応について」の項参照）を説明した。以上より申請者は、上記の臨床試験における規定と同様の注射針を使用して投与することで、臨床上大きな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、本剤を三角筋内に投与するときには、体重 90 kg 以上の患者では 1.5 inch/22 G、90 kg 未満の患者では 1 inch/23 G の注射針を、臀部筋内に投与するときには患者の体重によらず 1.5 inch/22 G の注射針を使用するよう規定することに特に問題はないと考えるが、BMI 及び投与部位が本剤の有効性に及ぼす影響については、「(iii) <審査の概略> (2) 2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について」の項で議論することとする。

(3) 腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び用法・用量について

機構は、本剤の活性代謝物であるパリペリドンは主に未変化体として尿中に排泄されることから、腎機能障害患者における本剤の薬物動態及び用法・用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、腎機能障害患者における薬物動態について、国内外の第 I 相試験（5.3.3.2.1: JPN-1 試験、参考 5.3.1.2.1: PSY-1002 試験、参考 5.3.3.2.6: INT-12 試験、参考 5.3.3.2.8: PSY-1004 試験）の併合データ（軽度腎機能障害患者（ CL_{Cr} : 50 mL/min 以上 80 mL/min 未満）: 20 例、腎機能正常患者（ CL_{Cr} : 80 mL/min 以上）: 283 例）を用いて本剤（申請製剤、F013 処方製剤又は F011 製剤）投与時の薬物動態パラメータと CL_{Cr} の関係を検討したところ、 CL_{Cr} の低下に伴い血漿中パリペリドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が増加する傾向が示唆されたこと、PPK 解析（5.3.3.5.1）において血漿中パリペリドンの CL/F に対する共変量として CL_{Cr} が同定されたことを説明した。その上で申請者は、軽度腎機能障害患者に本剤を投与したときの血漿中パリペリドンの曝露量について、PPK モデル（表 15）を用いたシミュレーションにより検討したところ、初回及びその 1 週間後にそれぞれ 100 及び 75 mg eq.、その後 4 週間ごとに 50 mg eq. を反復投与したとき、腎機能正常患者（投与維持期には、4 週間ごとに 75 mg eq. を反復投与）と同程度の曝露量が得られると推定されたこと（図 2）を説明した。また申請者は、軽度腎機能障害患者に 4 週間ごとに

²⁴⁾ 国内外患者ともに、BMI と体重の相関性について検討されており、 30 kg/m^2 以上の患者は体重 90 kg 以上の患者にほぼ合致することが確認されている。

100 mg eq.を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度推移を推定したところ、腎機能正常患者に150 mg eq.を4週ごとに反復投与したときと同程度であったことから、軽度腎機能患者における最高投与量は100 mg eq.とすることが適切と考えることを説明した。なお申請者は、中等度以上の腎機能障害患者（ CL_{cr} が50 mL/min未満の患者）については、血漿中パリペリドン濃度が上昇するおそれがあるため、PAL-ERtabと同様に禁忌とすることが適切と考えることを説明した。

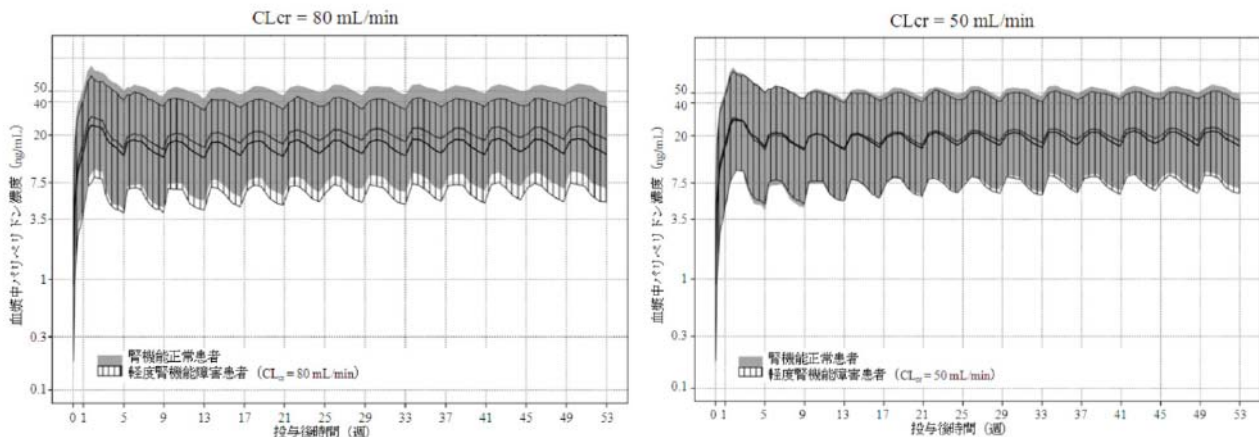


図2 腎機能正常患者及び軽度腎機能障害患者に本剤を投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移のシミュレーション結果
 (陰影: 腎機能正常患者に初回150 mg eq.、1週後に100 mg eq.、以降4週間ごとに75 mg eq.を反復投与、
 網掛け: 軽度腎機能障害患者(左図: CL_{cr} = 80 mL/min、右図: CL_{cr} = 50 mL/min)に初回100 mg eq.、1週後に75 mg eq.、以降4週間ごとに50 mg eq.を反復投与; いずれも実線は中央値、範囲は90%予測区間)

機構は、申請者の説明を了承し、軽度腎機能障害患者については用法・用量を別途設定すること、中等度以上の腎機能障害患者については禁忌とすることに特に大きな問題はないと考えるものの、軽度腎機能障害を有する日本人患者における薬物動態、有効性及び安全性については、製造販売後調査においてさらなる検討が必要と考える。

(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際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: JPN-4 試験)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.3: JPN-5 試験)の成績が提出され、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第Ⅰ相試験(5.3.3.2.1: JPN-1 試験、5.3.3.2.2: JPN-2 試験、5.3.3.2.3: JPN-3 試験)の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤投与量はパリペリドン当量(mg eq.)で示されている。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 単回投与試験(5.3.3.2.1: JPN-1 試験<20 年 月~20 年 月>)

DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition)により統合失調症と診断された日本人患者(目標症例数24例: 各群8例)を対象に、本剤を単回筋肉内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された(薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤25、50又は150 mg eq.を臀部筋内¹⁴⁾に単回投与すると設定され、観察期間は18

週間と設定された。なお、同意取得時にリスペリドンの使用経験がない患者には、治験薬投与 8 日前までにリスペリドン錠 (RIStab) を 7 日間以上経口投与し、忍容性を確認することとされた。

総投与症例 26 例 (25 mg eq.群 8 例、50 mg eq.群 9 例、150 mg eq.群 9 例) 全例が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 1 例であり、中止理由は有害事象の発現又は悪化であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、25 mg eq.群 87.5 % (7/8 例)、50 mg eq.群 100.0 % (9/9 例) 及び 150 mg eq.群 100.0 % (9/9 例) に認められた。死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は、25 mg eq.群 1 例 (統合失調症)、50 mg eq.群 2 例 (統合失調症及び息詰まり各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、25 mg eq.群 50.0 % (4/8 例)、50 mg eq.群 55.6 % (5/9 例) 及び 150 mg eq.群 100.0 % (9/9 例) で認められた。主な事象は、血中プロラクチン増加 (25 mg eq.群 1 例、50 mg eq.群 3 例及び 150 mg eq.群 5 例)、注射部位紅斑 (それぞれ 1 例、0 例及び 2 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 並びに心電図検査については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。体重については、すべての本剤投与群において、投与 10 及び 18 週後に増加傾向が認められた。

以上より申請者は、本剤 25~150 mg eq.を臀部筋内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) 反復投与試験① (5.3.3.2.2: JPN-2 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

DSM-IV により統合失調症と診断された日本人患者 (目標症例数 52 例: 各群 13 例)²⁵⁾ を対象に、本剤を臀部筋内¹⁴⁾ に反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 50、100 及び 150 mg eq.を 4 回 (初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与) 又は同様の投与方法で初回 150mg eq.、2 回目以降は 50 mg eq. (150/50 mg eq.群) を臀部筋内¹⁴⁾ に左右交互に投与すると設定され、観察期間は最終投与 22 週間後までと設定された。なお、同意取得時にリスペリドンの使用経験がない患者には、同意取得後に RIStab 1~6 mg/日を 4 日間以上経口投与し、忍容性を確認することとされた。

総投与症例 56 例 (各群 14 例) 全例が安全性解析対象集団であった。総投与症例のうち中止例は 9 例 (50 mg eq.群 2 例、100 mg eq.群 4 例及び 150/50 mg eq.群 3 例) であり、中止理由は同意撤回 (50 mg eq.群 1 例、100 mg eq.群 3 例及び 150/50 mg eq.群 2 例) 及び有害事象 (50、100 及び 150/50 mg eq.群各 1 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、50 mg eq.群、100 mg eq.群、150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群のすべてにおいて、100.0 % (14/14 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、50 mg eq.群 1 例 (統合失調症)、150 mg eq.群 2 例 (自殺企図・低体温・悪性症候群及び大発作痙攣各 1 例)、150/50 mg 群 3 例 (精神症状 2 例及び痙攣 1 例) に認められ、精神症状 2 例については治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との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、50 mg eq.群 100.0 %

²⁵⁾ スクリーニング時に PANSS の 9 項目 (妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心/迫害感、敵意、非協調性、衝動制御の障害) のスコアがいずれも 4 (中等度) 以下の患者が対象とされた。

(14/14 例)、100 mg eq.群 92.9 % (13/14 例)、150 mg eq.群 92.9 % (13/14 例) 及び 150/50 mg eq.群 100.0 % (14/14 例) に認められた。主な事象は、血中プロラクチン増加 (50 mg eq.群 11 例、100 mg eq.群 9 例、150 mg eq.群 13 例及び 150/50 mg eq.群 10 例)、精神症状 (それぞれ 3 例、3 例、0 例及び 4 例)、注射部位疼痛 (それぞれ 1 例、1 例、3 例及び 2 例)、注射部位硬結 (それぞれ 2 例、1 例、2 例及び 0 例)、注射部位紅斑 (それぞれ 1 例、1 例、2 例及び 1 例)、不眠症 (それぞれ 2 例、1 例、1 例及び 1 例)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (それぞれ 0 例、1 例、0 例及び 3 例)、白血球数増加 (それぞれ 1 例、0 例、2 例及び 1 例)、よだれ (それぞれ 2 例、0 例、2 例及び 0 例)、アカシジア (それぞれ 0 例、1 例、0 例及び 2 例)、肝機能異常 (それぞれ 1 例、0 例、0 例及び 2 例)、高血圧 (それぞれ 3 例、0 例、0 例及び 0 例)、振戦 (それぞれ 0 例、0 例、0 例及び 2 例)、便秘 (それぞれ 0 例、2 例、1 例及び 0 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温)、体重並びに心電図検査については、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、本剤 25～150 mg eq.を臀部筋内に反復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。

3) 反復投与試験② (5.3.3.2.3: JPN-3 試験<20 年 月～20 年 月>)

DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) により統合失調症と診断された日本人患者 (目標症例数 66 例: 各群 22 例)²⁵⁾ を対象に、本剤を三角筋内¹⁵⁾ に反復投与したときの薬物動態、安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 75 mg eq.を三角筋内¹⁵⁾ 若しくは臀部筋内¹⁴⁾ に又は 150 mg eq.を三角筋内¹⁵⁾ に左右交互に 4 回反復投与 (初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行い、その後は 4 週間ごとに投与) すると設定され、観察期間は最終投与 18 週後までと設定された。なお、同意取得時にリスペリドン又はパリペリドンの使用経験がない患者には、RiStab 1 mg/日以上を治験薬投与開始 8 日前までに 4 日間以上経口投与し、忍容性を確認することとされた。

総投与症例 76 例 (75 mg eq./三角筋群 27 例、75 mg eq./臀部筋群 25 例及び 150 mg eq./三角筋群 24 例) 全例が安全性解析対象集団であった。総投与症例のうち中止例は 13 例 (それぞれ 7 例、3 例及び 3 例) であり、中止理由は、同意撤回 8 例 (それぞれ 3 例、3 例及び 2 例)、有害事象 4 例 (それぞれ 3 例、0 例及び 1 例)、効果不十分 1 例 (それぞれ 1 例、0 例及び 0 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、75 mg eq./三角筋群 92.6 % (25/27 例)、75 mg eq./臀部筋群 84.0 % (21/25 例) 及び 150 mg eq./三角筋群 91.7 % (22/24 例) に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、75 mg eq./三角筋群 3 例 (精神症状 2 例及び精神症状・幻覚・妄想 1 例)、75 mg eq./臀部筋群 2 例 (精神症状 2 例) 及び 150 mg eq./三角筋群 3 例 (不安、精神症状及び低ナトリウム血症各 1 例) に認められ、精神症状 3 例 (75 mg eq./三角筋群 2 例及び 75 mg eq./臀部筋群 1 例) 及び幻覚・妄想 1 例以外の治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との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、75 mg eq./三角筋群 85.2 % (23/27 例)、75 mg eq./臀部筋群 72.0 % (18/25 例) 及び 150 mg eq./三角筋群 79.2 % (19/24 例) に認められた。主な事象は、血中プロラクチン増加 (75 mg eq./三角筋群 12 例、75 mg eq./臀部筋群 10 例及び 150 mg eq./三角筋群 14 例)、注射部位硬結 (それぞれ 5 例、5 例及び 8 例)、注射部位疼痛 (それぞれ 8 例、2 例及び 7 例)、精神症状 (それぞれ 5 例、1 例及び 1 例)、注射部位紅斑 (それぞれ 3 例、0

例及び4例)、注射部位腫脹(それぞれ3例、0例及び4例)、不眠症(それぞれ4例、0例及び0例)、注射部位熱感(それぞれ1例、0例及び3例)、錐体外路障害(それぞれ2例、1例及び0例)、血中トリグリセリド増加(それぞれ2例、0例及び1例)、頭痛(それぞれ2例、0例及び0例)、湿疹(それぞれ0例、2例及び0例)等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体温)、体重並びに心電図検査については、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、本剤75 mg eq.を臀部筋内若しくは三角筋内に又は150 mg eq.を三角筋内に反復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) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験<2010年9月~2012年5月>)

DSM-IV-TRにより統合失調症と診断された急性期症状を有する患者²⁶⁾(目標症例数308例:各群154例、日本人症例各群52例以上)を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、韓国及び台湾の3ヶ国(日本47施設、韓国12施設及び台湾11施設)で実施された(薬物動態については、「(ii)臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、プラセボ又は本剤を初回投与時に150 mg eq.、その1週間後に100 mg eq.をいずれも三角筋内¹⁵⁾に投与し、その後は4週間ごとに75 mg eq.を2回三角筋内¹⁵⁾又は臀部筋内¹⁴⁾に左右交互に反復投与すると設定され、二重盲検期の観察期間は13週間、後観察期は8週間と設定された。なお、同意取得時にリスペリドン又はパリペリドンの使用経験がない患者では、使用中の抗精神病薬の投与を中止し、前観察期中(同意取得日~治験薬投与1日前)に、RISTab 2 mg/日以上又はPAL-ERtab 6 mg/日以上を4日間以上経口投与し、忍容性を確認することとされた。

総投与症例323例(プラセボ群164例、本剤群159例)全例が有効性解析対象集団のFAS(Full Analysis Set)及び安全性解析対象集団であった。総投与症例のうち二重盲検期での中止例は173例(プラセボ群109例、本剤群64例)であり、主な中止理由は、安全性上の理由(有害事象等)72例(プラセボ群45例、本剤群27例)、効果不十分66例(プラセボ群45例、本剤群21例)及び同意撤回29例(プラセボ群16例、本剤群13例)等であった。

主要評価項目であるFASでの最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからの変化量(LOCF; Last Observation Carried Forward)は表17のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が示された($p < 0.0001$ 、投与群及び国を因子、ベースラインのPANSS総スコアを共変量とした共分散分析)。

表17 PANSS総スコア変化量(FAS、LOCF)

	評価例数	PANSS総スコア		変化量	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差[95%信頼区間] ^{b)}	p値
プラセボ群	164	83.5±15.18	90.3±22.35	6.9±19.13	-9.7[-14.0, -5.4]	<0.0001
本剤群	159	85.7±14.57	82.4±23.52	-3.1±20.32		

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び国を因子、ベースラインのPANSS総スコアを共変量とした共分散分析モデル

b) 調整済み平均値

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群81.7%(134/164例)、本剤群85.5%(136/159例)に認められた。死亡例はプラセボ群1例(意識消失)に認められたが、因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、プラセボ群24例(精神症状12例、統合失調症3例、自殺企図2例、自傷行動、幻聴、妄想、精神症状・脱水、てんかん・低ナトリウム血症、胃炎及び急性胆嚢炎・卵巣嚢胞捻転

²⁶⁾ スクリーニング時及びベースライン時のPANSS総スコアが60~120の患者。

各 1 例) 及び本剤群 10 例 (精神症状及び統合失調症各 4 例、痙攣・精神状態変化及び足関節部骨折各 1 例) に認められ、プラセボ群の 11 例 (精神症状 5 例、統合失調症 2 例、自殺企図、急性胆嚢炎・卵巣嚢胞捻転、妄想及び幻聴各 1 例) 及び本剤群の 6 例 (統合失調症 4 例、精神症状及び痙攣・精神状態変化各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との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 51.2 % (84/164 例) 及び本剤群 64.8 % (103/159 例) に認められた。主な事象は、注射部位疼痛 (プラセボ群 10 例及び本剤群 19 例)、不眠症 (プラセボ群 12 例及び本剤群 17 例)、錐体外路障害 (プラセボ群 6 例及び本剤群 14 例)、精神症状 (プラセボ群 16 例及び本剤群 8 例)、アカシジア (プラセボ群 2 例及び本剤群 8 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温)、体重及び心電図検査については、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、統合失調症の急性期症状を有する患者において、本剤のプラセボに対する優越性が検証され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

(3) 国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験<2010 年 9 月~2012 年 11 月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された急性期症状を有する日本人患者²⁶⁾ (目標症例数 200 例) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤を、初回投与時に 150 mg eq.、その 1 週間後に 100 mg eq.をいずれも三角筋内¹⁵⁾ に投与し、その後は 4 週間ごとに症状に応じて 25、50、75、100 又は 150 mg eq.²⁷⁾ を 11 回三角筋内¹⁵⁾ 又は臀部筋内¹⁴⁾ に左右交互に投与すると設定され、観察期間は 49 週間、後観察期は 8 週間と設定された。なお、同意取得時にリスペリドン又はパリペリドンの使用経験がない患者では、使用中の抗精神病薬の投与を中止し、前観察期中 (同意取得日~治験薬投与 1 日前) に、RIStab 2 mg/日以上又は PAL-ERtab 6 mg/日以上を 4 日間以上経口投与し、忍容性を確認することとされた。

総投与症例 201 例全例が安全性解析対象集団であり、ベースライン及び本剤投与後に 1 時点以上の有効性評価が行われた 198 例が有効性解析対象集団の FAS であった。総投与症例のうち観察期間での中止例は 82 例であり、主な中止理由は、安全性上の理由 (有害事象等) 40 例、同意撤回 28 例等であった。

安全性解析対象集団における本剤の投与回数 (平均値 ± 標準偏差) は、 9.3 ± 4.8 回であり、最頻投与量 (平均値 ± 標準偏差) は、 96.23 ± 34.59 mg であった。

有効性評価項目である PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量の経時推移は表 18 のとおりであった。

²⁷⁾ PANSS スコア (総スコア又は下位評価尺度スコア) 又は CGI-S (clinical global impression-severity) が前回の評価と比較して増加した場合は増量、本剤との因果関係が否定されていない有害事象が発現した場合には減量を担当医師が検討し、1 回あたりの増量幅上限は 50 mg eq と設定された。

表 18 PANSS 総スコアの経時推移及びベースラインからの変化量 (FAS、OC)

	評価例数	PANSS 総スコア	ベースラインからの変化量
ベースライン	198	81.1 ± 13.89	
投与 5 週後	196	79.1 ± 15.51	-2.0 ± 10.52
投与 13 週後	157	76.4 ± 15.72	-5.5 ± 11.95
投与 25 週後	139	74.8 ± 15.52	-7.1 ± 12.41
投与 37 週後	126	74.3 ± 15.51	-8.2 ± 13.19
投与 49 週後	120	72.4 ± 15.54	-10.7 ± 12.37
最終評価時 (LOCF)	196	77.5 ± 17.67	-3.6 ± 16.26

平均値 ± 標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 91.5 %（184/201 例）に認められた。死亡例は 2 例（自殺既遂及び窒息各 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は 24 例（精神症状 15 例、統合失調症 3 例、不適切な投与計画での薬剤の使用、痙攣、痔核、意識変容状態・低ナトリウム血症、精神症状・大腿骨骨折及び精神症状・自殺企図・自殺念慮各 1 例）に認められ、精神症状 3 例、統合失調症 2 例、痙攣 1 例については、本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との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 69.7 %（140/201 例）に認められた。主な事象は、血中プロラクチン増加 59 例、注射部位疼痛 29 例、注射部位硬結 24 例、アカシジア及び体重増加各 14 例、便秘 11 例等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び体重）及び心電図検査については、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、統合失調症患者において、本剤 25～150 mg eq. を長期投与した際の安全性には特に大きな問題はなく、有効性も維持される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、統合失調症治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、統合失調症の治療においては、初発時や急性期での治療だけでなく、維持期における精神症状の再発及び再燃の予防も重要であるが、薬物治療の中止や断続的な服薬により再発のリスクが高くなることが報告（Robinson D et al, *Arch Gen Psychiatry*, 56: 241-247, 1999、Kane JM, *N Engl J Med*, 334: 34-41, 1996）されており、薬物治療に対するアドヒアランスの向上は重要な課題とされていること

（Velligan DI et al, *J Clin Psychiatry*, 70 (Suppl 4): 1-46, 2009）を説明した。また申請者は、抗精神病薬の持効性注射剤の使用により、統合失調症の治療におけるアドヒアランスが向上し、再発リスクが低減する可能性が示唆されていること（Schooler NR, *J Clin Psychiatry*, 64 (suppl 16): 14-17, 2003）、本邦で承認されている持効性注射剤には、定型抗精神病薬であるデカン酸フルフェナジン及びデカン酸ハロペリドール並びに非定型抗精神病薬であるリスペリドン持効性注射剤があるが、定型抗精神病薬の持効性注射剤については錐体外路症状等の安全性上の懸念があること、油性製剤であるため注射部位の疼痛を伴うこと等の課題が存在すること、リスペリドン持効性注射剤については、血漿中薬物濃度の上昇に 3 週間を要するため、投与開始時には経口抗精神病薬の補助投与が必要であったことを説明した。その上で申請者は、本剤については、① 臨床試験において全身及び局所の忍容性に特に大きな問題はないことが確認されており、アドヒアランス向上が期待できる非定型抗精神病薬の持効性筋注製剤であること、また、特にリスペリドン持効性注射剤と比較して、② 初期負荷投与法²³⁾ の設定により投与開始後 1 週間程度で血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域に到達するため、経口抗精神病薬の補助投与が不要であること、

③ リスペリドン持効性注射剤（2週間ごとに投与）と比較して投与間隔が広いこと（4週間ごと）等の特徴を持った利便性の高い製剤であると考えを説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤は統合失調症治療における選択肢の一つになるものと考え。なお機構は、本剤とリスペリドン持効性注射剤は、同様の有効成分を含有している一方で、薬物動態特性、初期負荷投与方法²³⁾の設定、経口抗精神病薬の補助投与の要否等が異なることから、臨床現場において誤った使用方法により安全性上の問題が生じないよう、医療機関向けの資材等により十分に情報提供を行う必要があると考える。

(2) 本剤の有効性について

1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）による評価について

① 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）はアジア地域（日本、韓国及び台湾）での国際共同試験として実施されているが、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、内因性の民族的要因について、パリペリドンの代謝には CYP2D6 が関与するが、海外第Ⅰ相試験（参考 5.3.3.2.5: BEL-7 試験、参考 5.3.1.2.2: INT-11 試験、参考 5.3.3.2.6: INT-12 試験、参考 5.3.3.2.7: USA-3 試験、参考 5.3.5.1.2: SCH-201 試験）において本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC）と CYP2D6 の各種遺伝子型及び表現型に関連は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、アジア国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）開始前に得られていた日本人における本剤の薬物動態データ（5.3.3.2.1: JPN-1 試験、5.3.3.2.2: JPN-2 試験、5.3.3.2.3: JPN-3 試験）と韓国及び台湾も参加した海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.3: PSY-3003 試験、参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験）における韓国人及び台湾人の薬物動態データを比較したところ、両者に大きな差異は認められなかったことから、日本人、韓国人及び台湾人では本剤及びパリペリドンの薬物動態に大きな差異はないと考えたことを説明した。

次に申請者は、外因性の民族的要因について、以下の点から、日本人、韓国人及び台湾人で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- i) 日本、韓国及び台湾ともに、統合失調症の診断基準として DSM-IV-TR 及び ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision) が普及しており、同一の基準に基づいて診断が行われていること。
- ii) 日本、韓国及び台湾ともに、統合失調症に対しては非定型抗精神病薬による治療が広く行われていること (Xiang YT et al, *Pharmacopsychiatry*, 45: 7-12, 2012、Shinfuku N et al, *Int Rev Psychiatry*, 20: 460-468, 2008)。
- iii) JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) の実施にあたり、有効性評価を統一化し、信頼性を高めるために、主要評価項目である PANSS の評価方法に関する講習を行い、評価者間信頼性を確保したこと。

② 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）における有効性及び安全性の地域間での異同について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）における各地域間で有効性及び安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、JPN-4 試験（5.3.5.1.1）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

量を提示し（表 19）、日本人及び韓国人での各群の変化量は全体集団と同様であったこと、一方で台湾では本剤群において PANSS 総スコアの変化がほとんど認められず、プラセボ群との群間差は日本及び韓国と比較して小さい傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、各地域間で患者背景に大きな差異は認められなかったことを説明し、PANSS 総スコアの傾向に差異が認められた要因として、台湾では一部の本剤群の症例で PANSS 総スコア 40 点以上の大幅な悪化が認められたことが考えられること、PANSS 総スコアに関する 20 %及び 30 %レスポonder率については各地域間で差異は認められなかったこと（表 20）から、各地域間で本剤の有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 19 JPN-4 試験（5.3.5.1.1）における地域別の PANSS 総スコア変化量（FAS、LOCF）

	評価例数	PANSS 総スコア		変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
		ベースライン	最終評価時		
全体	プラセボ群	164	83.5 ± 15.18	90.3 ± 22.35	6.9 ± 19.13
	本剤群	159	85.7 ± 14.57	82.4 ± 23.52	-3.1 ± 20.32
日本	プラセボ群	79	85.4 ± 16.05	94.3 ± 25.32	8.8 ± 23.26
	本剤群	77	86.5 ± 16.04	83.5 ± 24.53	-3.0 ± 19.72
韓国	プラセボ群	38	81.3 ± 13.24	86.6 ± 17.08	5.3 ± 11.93
	本剤群	33	86.5 ± 13.59	78.8 ± 24.27	-7.6 ± 20.94
台湾	プラセボ群	47	81.9 ± 15.03	86.8 ± 19.93	5.0 ± 15.87
	本剤群	49	84.1 ± 12.79	83.1 ± 21.50	-0.1 ± 20.68

平均値 ± 標準偏差

a) 全体: 主要解析モデルによる調整済み平均値の差、
国別の群間差: 投与群を因子、ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析モデル

表 20 JPN-4 試験（5.3.5.1.1）における地域別の PANSS 総スコアレスポonder率（FAS、LOCF）

	全体		日本		韓国		台湾	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	164	159	79	77	38	33	47	49
20%レスポonder	14.0 (23)	32.9 (52)	17.7 (14)	31.2 (24)	7.9 (3)	33.3 (11)	12.8 (6)	35.4 (17)
30%レスポonder	8.5 (14)	22.8 (36)	8.9 (7)	22.1 (17)	5.3 (2)	24.2 (8)	10.6 (5)	22.9 (11)

レスポonder率 (%) (該当例数)

次に申請者は、JPN-4 試験（5.3.5.1.1）における主な有害事象の地域別の発現割合を提示し（表 21）、精神症状は日本で、不眠症は韓国及び台湾で、不安は韓国でそれぞれ発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、精神症状、不眠症及び不安はいずれも原疾患に関連する事象であり、これらの事象のうちいずれかを発現した症例の割合は、日本ではプラセボ群 41.8 % (33/79 例) 及び本剤群 24.7 % (19/77 例)、韓国ではプラセボ群 55.3 % (21/38 例) 及び本剤群 36.4 % (12/33 例)、台湾ではプラセボ群 38.3 % (18/47 例) 及び本剤群 38.8 % (19/49 例) であり、各地域間で大きな差異は認められなかったことから、各地域間で本剤の有害事象の発現状況に大きな差異はないと考えることを説明した。

表 21 JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) における地域別の有害事象発現割合

	全体集団		日本		韓国		台湾	
	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	本剤群
評価例数	164	159	79	77	38	33	47	49
全有害事象	81.7 (134)	85.5 (136)	77.2 (61)	79.2 (61)	84.2 (32)	81.8 (27)	87.2 (41)	98.0 (48)
不眠症	15.2 (25)	17.0 (27)	3.8 (3)	6.5 (5)	23.7 (9)	24.2 (8)	27.7 (13)	28.6 (14)
注射部位疼痛	6.7 (6)	13.2 (21)	5.1 (4)	6.5 (5)	5.3 (2)	24.2 (8)	10.6 (5)	16.3 (8)
鼻咽頭炎	6.1 (10)	12.6 (20)	8.9 (7)	18.2 (14)	5.3 (2)	9.1 (3)	2.1 (1)	6.1 (3)
精神症状	26.2 (43)	11.3 (18)	39.2 (31)	18.2 (14)	23.7 (9)	3.0 (1)	6.4 (3)	6.1 (3)
錐体外路障害	4.9 (8)	10.1 (16)	2.5 (2)	7.8 (6)	5.3 (2)	9.1 (3)	8.5 (4)	14.3 (7)
不安	7.9 (13)	6.3 (10)	1.3 (1)	0	23.7 (9)	18.2 (6)	6.4 (3)	8.2 (4)
便秘	5.5 (9)	5.7 (9)	5.1 (4)	2.6 (2)	2.6 (1)	6.1 (2)	8.5 (4)	10.2 (5)
上気道感染	4.3 (7)	5.0 (8)	1.3 (1)	0	5.3 (2)	6.1 (2)	8.5 (4)	12.2 (6)
頭痛	3.7 (6)	5.0 (8)	1.3 (1)	3.9 (3)	7.9 (3)	15.2 (5)	4.3 (2)	0
アカシジア	1.8 (3)	5.0 (8)	1.3 (1)	7.8 (6)	0	3.0 (1)	4.3 (2)	2.0 (1)
嘔吐	1.8 (3)	5.0 (8)	2.5 (2)	3.9 (3)	0	9.1 (3)	2.1 (1)	4.1 (2)
統合失調症	6.1 (10)	3.1 (5)	3.8 (3)	1.3 (1)	7.9 (3)	6.1 (2)	8.5 (4)	4.1 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性について地域間で大きな差異はなく、JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) の成績を基に、日本人統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、上記①及び②について、申請者の説明を了承し、国際共同治験として実施された JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) の成績を基に、日本人統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性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、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) 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、患者背景別の部分集団解析結果 (表 22) を提示し、年齢、BMI、発症年齢、罹病期間、病型、ベースラインの PANSS 総スコア並びに 3 及び 4 回目の投与部位については、部分集団間で異なる傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、年齢及び病型については、それぞれ 65 歳以上の集団及び妄想型以外の各集団の例数が少なく、有効性の異同について検討することは困難と考えること、罹病期間については、部分集団間で一定の傾向がないことから、罹病期間は本剤の有効性に影響を及ぼさないと考えることを説明した。

表 22 JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) における患者背景別の PANSS 総スコア変化量 (FAS、LOCF)

		PANSS 総スコア変化量		群間差 ⁹⁾ [95%信頼区間]
		プラセボ群	本剤群	
年齢	65 歳未満	6.8 ± 19.22 (155)	-3.3 ± 20.74 (142)	-9.9 [-14.4, -5.3]
	65 歳以上	7.9 ± 18.49 (9)	-1.5 ± 16.84 (17)	-6.9 [-21.4, 7.5]
性別	男性	7.0 ± 20.53 (83)	-2.6 ± 19.45 (101)	-9.0 [-14.7, -3.3]
	女性	6.8 ± 17.70 (81)	-4.0 ± 21.88 (58)	-10.8 [-17.5, -4.0]
BMI (kg/m ²)	25 未満	5.6 ± 19.69 (103)	-5.0 ± 21.43 (106)	-10.2 [-15.7, -4.6]
	25 以上 30 未満	11.4 ± 17.61 (47)	0.6 ± 16.74 (39)	-11.1 [-18.5, -3.7]
	30 以上	1.4 ± 18.09 (14)	1.1 ± 20.06 (14)	0.6 [-15.0, 16.2]
発症年齢	25 歳 ^{a)} 未満	10.7 ± 17.64 (78)	-3.0 ± 22.25 (71)	-12.7 [-19.2, -6.2]
	25 歳 ^{a)} 以上	3.5 ± 19.86 (86)	-3.1 ± 18.72 (87)	-6.8 [-12.6, -1.0]
罹病期間	5 年未満	1.1 ± 17.29 (27)	-5.1 ± 19.30 (22)	-6.7 [-18.1, 4.7]
	5 年以上 10 年未満	4.8 ± 17.33 (43)	-7.1 ± 22.10 (29)	-10.7 [-20.4, -0.9]
	10 年以上 20 年未満	15.3 ± 18.37 (36)	-1.8 ± 19.18 (52)	-17.2 [-25.5, -9.0]
	20 年以上	5.9 ± 20.42 (58)	-1.3 ± 20.97 (56)	-7.0 [-14.6, 0.6]
病型	妄想型	8.3 ± 20.15 (115)	-1.4 ± 21.84 (99)	-9.4 [-14.9, -3.9]
	解体型	3.0 ± 12.98 (12)	-7.9 ± 14.26 (16)	-13.8 [-25.7, -1.9]
	緊張型	-13.5 ± 6.36 (2)	1.8 ± 30.96 (4)	50.5 [-186.9, 287.9]
	鑑別不能型	6.7 ± 16.15 (26)	-5.8 ± 17.94 (28)	-10.3 [-19.7, -0.9]
	残遺型	-1.6 ± 19.44 (9)	-6.4 ± 15.49 (11)	-6.0 [-21.4, 9.3]
ベースライン時の PANSS 総スコア	60 以上 80 未満	9.4 ± 16.67 (72)	-1.4 ± 20.06 (65)	-10.7 [-17.3, -4.2]
	80 以上 100 未満	7.2 ± 20.34 (64)	-3.6 ± 19.99 (67)	-10.6 [-17.7, -3.4]
	100 以上	-0.3 ± 20.99 (28)	-5.9 ± 22.18 (27)	-4.8 [-17.5, 7.9]
3 及び 4 回目の 投与部位 ^{b)}	三角筋	-6.0 ± 17.25 (43)	-10.7 ± 14.42 (77)	-5.5 [-11.1, 0.1]
	臀部筋	-1.1 ± 19.51 (17)	-18.8 ± 17.66 (23)	-18.8 [-32.0, -5.6]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 中央値

b) 4 回の投与を受けた症例について解析を行った。

c) 主要解析モデルによる調整済み平均値の差

また申請者は、他の患者背景について部分集団間で傾向の違いが認められた要因について以下のように説明した。

- i) BMI について、JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) の 30 kg/m² 以上の集団では、本剤群の PANSS 総スコア悪化例のうち 10 点未満の症例は 1 例のみであり、比較的大きな悪化を示した症例が多かった一方で、プラセボ群では 30 点以上の大きな改善を示した症例が 2 例いたことが影響した可能性が考えられる。しかしながら、各 BMI 区分の集団間で、20% 及び 30% レスポンダー率に大きな差異は認められなかったことから、BMI が 30 kg/m² 以上の集団においても本剤の有効性は期待できると考える。なお、海外第 III 相試験 (参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験) においても同様に、BMI が 30 kg/m² 以上の集団においてプラセボ群における PANSS 総スコアの改善が大きく、本剤群との群間差が小さい傾向が認められたが、当該試験では、BMI が 30 kg/m² 以上の集団においてもすべての本剤群 (25、100 及び 150 mg eq.) でプラセボ群を上回る改善が認められている。
- ii) ベーラインの PANSS 総スコアについて、PANSS 総スコアが 100 以上の集団のプラセボ群では、他の部分集団と異なり PANSS 総スコアが 20 以上改善した症例の割合が高く、大きな改善を示した症例による影響が考えられること、いずれの部分集団においても本剤群でプラセボ群より大きい症状の改善が認められていることから、PANSS 総スコアが 100 以上の集団においても本剤の有効性は期待できると考える。
- iii) 3 及び 4 回目の投与部位について、三角筋内投与集団では特にプラセボ群で症状の大幅な改善が認められたため、群間差が小さくなったと考えられるが、4 回の投与を受けた症例のみを解析対象としていることから、解析対象となった症例の多くが試験を中止せずに完了できた症例であったことがプラセボ群においても大幅な改善が認められた要因と考えられる。また、いずれの部分

集団においても本剤群でプラセボ群より大きい症状の改善が認められていることから、本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、国内外臨床試験で検討された高 BMI の患者数は限られていることを考慮すると、上記の部分集団解析結果を以て当該患者での有効性は特に否定されるものではないと考えるが、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。また機構は、高齢者における有効性及び病型別の有効性についても、国内臨床試験での検討内容は限られていることから、製造販売後調査においても引き続き検討する必要があると考える。

3) 前治療薬及び併用薬の影響について

機構は、本剤の有効性に対する前治療薬及び併用薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、前治療薬の影響について、JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) 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、前治療抗精神病薬の種類別の部分集団解析結果 (表 23) を提示し、前治療薬が定型抗精神病薬のみの集団では本剤群で悪化する傾向が認められたが、当該集団については症例数が少なく評価は困難であると考え、非定型抗精神病薬のみの集団と非定型及び定型抗精神病薬を併用していた集団では群間差に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 23 JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) における前治療薬の種類別の PANSS 総スコア変化量 (FAS、LOCF)

前治療抗精神病薬の種類	投与群	評価例数	PANSS 総スコア		変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
			ベースライン	最終評価時		
非定型抗精神病薬のみ	プラセボ群	106	81.9 ± 15.53	87.8 ± 20.69	5.9 ± 18.03	-11.7 [-16.8, -6.5]
	本剤群	99	85.1 ± 14.20	78.4 ± 22.79	-6.2 ± 19.90	
定型抗精神病薬のみ	プラセボ群	4	78.5 ± 5.80	71.5 ± 4.80	-7.0 ± 4.62	7.1 [-27.2, 41.4]
	本剤群	14	83.6 ± 14.97	87.3 ± 25.02	3.6 ± 21.79	
非定型及び 定型抗精神病薬を併用	プラセボ群	50	86.2 ± 13.73	95.7 ± 25.24	9.5 ± 20.87	-7.8 [-16.5, 0.9]
	本剤群	44	88.3 ± 15.50	90.3 ± 23.29	2.1 ± 20.11	

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析モデルによる調整済み平均値の差

次に申請者は、併用薬の影響について、JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) 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、抗不安薬及び睡眠薬の併用の有無別の部分集団解析結果 (表 24) を提示し、睡眠薬の併用なしの患者集団において群間差が小さくなる傾向が認められたものの、本剤による PANSS 総スコアの改善効果は認められていることから、睡眠薬の併用の有無によらず本剤による一定の有効性は示唆されていると考えることを説明した。

表 24 JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) における併用薬の有無別の PANSS 総スコア変化量 (FAS、LOCF)

	投与群	評価例数	PANSS 総スコア		変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]	
			ベースライン	最終評価時			
抗不安薬	あり	プラセボ群	85	80.8 ± 13.37	91.8 ± 22.19	10.9 ± 17.58	-11.1 [-17.5, -4.6]
		本剤群	64	85.6 ± 13.26	85.6 ± 25.38	0.0 ± 21.29	
	なし	プラセボ群	79	86.3 ± 16.55	88.8 ± 22.56	2.6 ± 19.87	-8.2 [-13.9, -2.4]
		本剤群	95	85.8 ± 15.45	80.2 ± 22.03	-5.2 ± 19.47	
睡眠薬	あり	プラセボ群	110	83.4 ± 14.88	94.0 ± 23.01	10.7 ± 19.87	-12.1 [-17.5, -6.8]
		本剤群	110	85.5 ± 15.05	83.6 ± 23.40	-1.9 ± 20.24	
	なし	プラセボ群	54	83.6 ± 15.92	82.8 ± 19.00	-0.8 ± 14.92	-4.0 [-11.3, 3.3]
		本剤群	49	86.1 ± 13.56	79.5 ± 23.77	-5.7 ± 20.46	

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析モデルによる調整済み平均値の差

機構は、本剤の有効成分がパリペリドンであることを踏まえ、パリペリドンによる前治療が本剤の有効性評価に影響を及ぼした可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) 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、リスペリドン又はパリペリドンによる前治療²⁸⁾の有無別の部分集団解析結果(表 25)を提示し、前治療なしの集団においてプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたものの、前治療なしの集団の本剤群では変化量の中央値が-5.0 と平均値 (-0.6) から解離しており、一部の症例によって変化量の平均値が引き上げられた可能性が考えられること、プラセボ群との群間差については治療歴によらず改善傾向を示していることを説明した。以上より申請者は、本剤の有効性評価にリスペリドン又はパリペリドンによる前治療が及ぼした影響は小さいと考えることを説明した。

表 25 JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) におけるリスペリドン又はパリペリドン (RIS/PAL) による前治療の有無別の PANSS 総スコア変化量 (FAS、LOCF)

RIS/PAL による前治療	投与群	評価例数	PANSS 総スコア		変化量	群間差 ^{a)} [95%信頼区間]
			ベースライン	最終評価時		
あり	プラセボ群	109	82.2 ± 14.94	90.7 ± 22.28	8.5 ± 18.29	-13.0 [-18.5, -7.6]
	本剤群	94	85.9 ± 14.60	81.2 ± 24.23	-4.8 ± 20.57	
なし	プラセボ群	55	86.0 ± 15.47	89.7 ± 22.67	3.7 ± 20.49	-4.1 [-11.5, 3.2]
	本剤群	65	85.4 ± 14.62	84.2 ± 22.49	-0.6 ± 19.84	

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析モデルによる調整済み平均値の差

機構は、提示された臨床試験成績から、前治療薬及び併用薬の種類については本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考える。また機構は、パリペリドン又はリスペリドンによる前治療の有無が有効性評価に影響を与えた可能性は否定できないと考えるが、パリペリドン又はリスペリドンによる前治療なしの集団においても本剤群での PANSS 総スコアの変化量はプラセボ群を上回っており、当該集団に対する本剤の有効性に大きな問題はないものとする。なお機構は、前治療薬及び併用薬が本剤の有効性に及ぼす影響については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

(3) 本剤の安全性について

機構は、本剤と RIS-LAI 及び PAL-ERtab の安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の短期投与試験²⁹⁾ 及び長期投与試験³⁰⁾ における主な有害事象の発現割合(表 26 及び表 27)を提示し、不眠症、精神症状、統合失調症等の精神障害に関連する有害事象の発現割合が高かったことを説明した。また申請者は、長期投与試験において、RIS-LAI と比較して本剤で注射部位硬結の発現割合が高い傾向が認められたこと、他の事象については RIS-LAI 及び PAL-ERtab と比較して本剤投与時に発現割合及び重症度が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

²⁸⁾ 忍容性確認のための前観察期中の使用は「前治療なし」として集計された。

²⁹⁾ 本剤: JPN-4 試験 (5.3.5.1.1)、RIS-LAI: RIS-JPN-S31 試験 (リスパダール コンスタ[®]筋注用 承認申請時資料 5.3.5.1.1)、PAL-ERtab: JNS007ER-JPN-S31 試験 (インヴェガ[®]錠 承認申請時資料 5.3.5.1.1)。投与期間はそれぞれ 13 週間、24 週間、6 週間。

³⁰⁾ 本剤: JPN-5 試験 (5.3.5.2.3)、RIS-LAI: RIS-JPN-S32 試験 (リスパダール コンスタ[®]筋注用 承認申請時資料 5.3.5.2.10)、PAL-ERtab: JNS007ER-JPN-S32 試験 (インヴェガ[®]錠 承認申請時資料 5.3.5.2.8)。RIS-JPN-S32 試験及び JNS007ER-JPN-S32 試験は継続投与試験として実施されている。

表 26 本剤、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の短期投与試験における主な有害事象の発現割合

投与群	JPN-4 試験		RIS-JPN-S31 試験		JNS007ER-JPN-S31 試験	
	プラセボ群	本剤群	RIStab 群	RIS-LAI 群	プラセボ群	PAL-ERtab 群
評価例数	164	159	51	147	138	134
全有害事象	81.7 (134)	85.5 (136)	96.1 (49)	92.5 (136)	79.7 (110)	81.3 (109)
不眠症	15.2 (25)	17.0 (27)	35.3 (18)	34.7 (51)	10.1 (14)	11.2 (15)
注射部位疼痛	6.7 (11)	13.2 (21)	0	9.5 (14)	0	0
鼻咽頭炎	6.1 (10)	12.6 (20)	25.5 (13)	15.6 (23)	8.0 (11)	10.4 (14)
精神症状	26.2 (43)	11.3 (18)	9.8 (5)	9.5 (14)	1.4 (2)	0
錐体外路障害	4.9 (8)	10.1 (16)	5.9 (3)	2.7 (4)	0.7 (1)	7.5 (10)
不安	7.9 (13)	6.3 (10)	3.9 (2)	4.1 (6)	0.7 (1)	0.7 (1)
便秘	5.5 (9)	5.7 (9)	13.7 (7)	8.8 (13)	1.4 (2)	8.2 (11)
頭痛	3.7 (6)	5.0 (8)	7.8 (4)	4.8 (7)	4.3 (6)	3.0 (4)
アカシジア	1.8 (3)	5.0 (8)	5.9 (3)	4.1 (6)	0.7 (1)	1.5 (2)
嘔吐	1.8 (3)	5.0 (8)	5.9 (3)	1.4 (2)	2.2 (3)	4.5 (6)
上気道感染	4.3 (7)	5.0 (8)	0	0	0.7 (1)	0
体重増加	0	4.4 (7)	11.8 (6)	12.9 (19)	0	6.0 (8)
下痢	3.7 (6)	3.1 (5)	9.8 (5)	2.7 (4)	0.7 (1)	1.5 (2)
統合失調症	6.1 (10)	3.1 (5)	0	0	42.8 (59)	16.4 (22)
湿疹	1.8 (3)	2.5 (4)	5.9 (3)	5.4 (8)	2.2 (3)	1.5 (2)
ALT 増加	0.6 (1)	1.9 (3)	9.8 (5)	9.5 (14)	0	1.5 (2)
γ-GTP 増加	0	1.3 (2)	2.0 (1)	7.5 (11)	0	0.7 (1)
AST 増加	0	1.3 (2)	5.9 (3)	3.4 (5)	0	2.2 (3)
傾眠	0	1.3 (2)	2.0 (1)	0.7 (1)	0.7 (1)	2.2 (3)
白血球数増加	0	0.6 (1)	5.9 (3)	6.8 (10)	0.7 (1)	1.5 (2)
齲歯	0.6 (1)	0.6 (1)	7.8 (4)	1.4 (2)	0	0.7 (1)
浮動性めまい	3.0 (5)	0.6 (1)	2.0 (1)	3.4 (5)	1.4 (2)	0.7 (1)
血中プロラクチン増加	0	0	47.1 (24)	31.3 (46)	0	0
血中トリグリセリド増加	1.2 (2)	0	5.9 (3)	10.2 (15)	0	6.7 (9)
血中 CPK 増加	0	0	3.9 (2)	8.8 (13)	5.8 (8)	6.7 (9)
上気道の炎症	1.8 (3)	0	7.8 (4)	7.5 (11)	0	0.7 (1)
好塩基球数増加	0	0	0	0.7 (1)	5.8 (8)	0.7 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

表 27 本剤、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の長期投与試験における主な有害事象の発現割合

	JPN-5 試験	RIS- JPN-S32 試験	JNS007ER- JPN-S32 試験
治験薬	本剤	RIS-LAI	PAL-ERtab
評価例数	201	83	228
全有害事象	91.5 (184)	97.6 (81)	95.6 (218)
血中プロラクチン増加	29.9 (60)	28.9 (24)	39.9 (91)
鼻咽頭炎	26.9 (54)	45.8 (38)	31.6 (72)
精神症状	22.9 (46)	7.2 (6)	0.9 (2)
注射部位疼痛	15.4 (31)	13.3 (11)	0
注射部位硬結	12.4 (25)	2.4 (2)	0
体重増加	9.0 (18)	20.5 (17)	20.6 (47)
不眠症	8.5 (17)	42.2 (35)	7.5 (17)
アカシジア	7.0 (14)	7.2 (6)	3.1 (7)
便秘	6.5 (13)	13.3 (11)	10.5 (24)
下痢	4.0 (8)	4.8 (4)	5.7 (13)
挫傷	3.5 (7)	6.0 (5)	2.6 (6)
悪心	3.5 (7)	6.0 (5)	2.2 (5)
頭痛	3.0 (6)	9.6 (8)	5.7 (13)
発熱	3.0 (6)	3.6 (3)	5.7 (13)
血中トリグリセリド増加	2.5 (5)	12.0 (10)	7.9 (18)
湿疹	2.5 (5)	4.8 (4)	8.3 (19)
齲歯	2.5 (5)	4.8 (4)	7.0 (16)
錐体外路障害	2.5 (5)	0	16.2 (37)
AST 増加	2.0 (4)	6.0 (5)	2.2 (5)
ALT 増加	1.5 (3)	15.7 (13)	3.1 (7)
白血球数増加	1.5 (3)	12.0 (10)	3.9 (9)
上気道の炎症	1.5 (3)	12.0 (10)	1.8 (4)
統合失調症	1.5 (3)	0	29.8 (68)
血中 CPK 増加	1.0 (2)	15.7 (13)	10.5 (24)
筋肉痛	1.0 (2)	8.4 (7)	0.9 (2)
γ-GTP 増加	0.5 (1)	10.8 (9)	1.8 (4)
ジスキネジー	0	7.2 (6)	1.3 (3)
血中コレステロール増加	0	1.2 (1)	5.3 (12)

発現割合 (%) (発現例数)

その上で申請者は、個別の有害事象として、精神障害、錐体外路症状、鎮静、耐糖能異常及び体重増加、血中プロラクチン増加並びに自殺関連事象及び他害行為に関連する事象について、以下のように説明した。

1) 精神障害関連の有害事象について

申請者は、アジア国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験) における精神障害関連の有害事象³¹⁾ の発現割合 (表 28) を提示し、プラセボ群と比較して本剤群で明らかに発現割合が高い事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、認められた事象の多くは投与初期の発現割合が高い傾向が認められたこと、多くの事象が軽度又は中等度であり、転帰は回復又は軽快であったことを説明した。さらに申請者は、本剤、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の短期投与試験²⁹⁾ 及び長期投与試験³⁰⁾ において認められた主な精神障害関連の有害事象³¹⁾ は不眠症、精神症状、統合失調症等であり (表 26 及び表 27)、長期投与試験では RIS-LAI 及び PAL-ERtab と比較して本剤投与時に精神症状の発現割合が高くなる傾向が認められたこと、その他の事象については、本剤群で RIS-LAI 及び PAL-ERtab を上回るリスクは確認されていないことを説明した。その上で申請者は、薬剤間で精神症状、不眠症、統合失調症の発現状況に差異が認められた理由について、これらの症状はいずれも原疾患に関する事象であり、各試験における有害事象の収集方法に若干の違いがあったことにより、

³¹⁾ MedDRA SOC で「精神障害」に該当する事象。

報告される事象名に差異が生じたものと推察されることを説明し、精神障害関連の有害事象³¹⁾の発現リスクは、薬剤間で大きく異ならないと考えること説明した。

表 28 精神障害関連の主な有害事象の発現割合

	JPN-4 試験 (5.3.5.1.1)		JPN-5 試験 (5.3.5.2.3)
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	164	159	201
精神障害	54.3 (89)	42.1 (67)	34.3 (69)
不眠症	15.2 (25)	17.0 (27)	8.5 (17)
精神症状	26.2 (43)	11.3 (18)	22.9 (46)
不安	7.9 (13)	6.3 (10)	3.5 (7)
統合失調症	6.1 (10)	3.1 (5)	1.5 (3)
攻撃性	0.6 (1)	2.5 (4)	0
幻聴	1.2 (2)	1.3 (2)	2.5 (5)
妄想	1.2 (2)	1.3 (2)	0
精神病性障害	0.6 (1)	1.3 (2)	0
被害妄想	1.2 (2)	0.6 (1)	0
激越	2.4 (4)	0.6 (1)	0
自殺念慮	0.6 (1)	0	2.0 (4)
自殺企図	1.2 (2)	0	1.0 (2)
自傷行動	1.8 (3)	0	0.5 (1)
睡眠障害	1.2 (2)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、精神障害関連の有害事象³¹⁾は投与初期に発現割合が高い傾向が認められたが、本剤の初期負荷投与法の設定が異なる国内外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験、参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験、参考 5.3.5.1.3: PSY-3003 試験及び参考 5.3.5.1.4: PSY-3004 試験)⁸⁾における発現時期別の精神障害関連の有害事象³¹⁾の発現割合を提示し (表 29)、すべての投与群において投与初期 (特に 1~36 日目) に発現割合が高くなる傾向が認められたこと、本剤群各用量における個別事象の発現割合はプラセボ群と比較して高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 29 海外第Ⅲ相試験における主な精神障害の発現時期別の発現状況

	投与群	発現時期別				二重盲検期の 観察期間全体
		1~8 日目	9~36 日目	37~64 日目	65~92 日目	
JPN-4 試験	プラセボ群	22.0 (36/164)	27.9 (41/147)	24.2 (23/95)	14.1 (9/64)	54.3 (89/164)
	本剤群	17.6 (28/159)	20.9 (29/139)	11.0 (12/109)	10.9 (11/101)	42.1 (67/159)
PSY-3007 試験	プラセボ群	17.7 (29/164)	23.3 (35/150)	12.9 (13/101)	7.1 (6/84)	38.4 (63/164)
	25 mg eq.群	14.4 (23/160)	18.2 (27/148)	10.6 (12/113)	5.2 (5/97)	30.0 (48/160)
	100 mg eq.群	15.2 (25/165)	16.6 (25/151)	6.7 (8/119)	7.6 (8/105)	32.7 (54/165)
	150 mg eq.群	9.8 (16/163)	18.9 (28/148)	8.2 (10/122)	8.0 (8/100)	27.6 (45/163)
PSY-3003 試験 /PSY-3004 試験	プラセボ群	17.2 (45/262)	23.8 (57/240)	18.5 (30/162)	10.9 (13/119)	42.4 (111/262)
	25 mg eq.群	18.5 (24/130)	22.0 (27/123)	14.3 (13/91)	9.1 (7/77)	40.8 (53/130)
	50 mg eq.群	12.6 (28/223)	18.8 (39/208)	15.2 (25/164)	8.8 (12/137)	35.4 (79/223)
	100 mg eq.群	12.3 (28/228)	17.1 (37/217)	12.1 (21/174)	5.6 (8/144)	33.8 (77/228)
	150 mg eq.群	13.3 (4/30)	28.6 (8/28)	6.7 (1/15)	21.4 (3/14)	40.0 (12/30)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤による精神障害の発現リスクについて、RIS-LAI 及び PAL-ERtab を上回ることはないと考えられることを説明した。

2) 錐体外路症状について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験)

における錐体外路症状関連の有害事象³²⁾の発現割合(表30)を提示し、JPN-4試験(5.3.5.1.1)ではプラセボ群と比較して本剤群でアカシジア及び錐体外路障害の発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、錐体外路症状関連の有害事象³²⁾は投与初期に発現割合が高い傾向が認められたこと、JPN-4試験(5.3.5.1.1)とJPN-5試験(5.3.5.2.3)で認められた錐体外路症状関連の有害事象³²⁾の種類に大きな差異はなかったこと、重症度はほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

表30 錐体外路症状関連の有害事象の発現割合

	JPN-4試験		JPN-5試験
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	164	159	201
錐体外路症状関連の有害事象	12.8 (21)	23.3 (37)	18.4 (37)
振戦	1.2 (2)	2.5 (4)	4.5 (9)
ジストニー	0.6 (1)	2.5 (4)	1.0 (2)
眼球回転発作	0	0.6 (1)	0
斜頸	0	0.6 (1)	0
注視麻痺	0	0	0.5 (1)
アカシジア	1.8 (3)	5.0 (8)	7.0 (14)
精神運動亢進	0	0.6 (1)	0
落ち着きのなさ	0	0.6 (1)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0.5 (1)
錐体外路障害	4.9 (8)	10.1 (16)	2.5 (5)
パーキンソニズム	1.8 (3)	0.6 (1)	1.0 (2)
筋骨格硬直	1.2 (2)	0.6 (1)	1.5 (3)
運動緩慢	0.6 (1)	0	0.5 (1)
よだれ	0	0.6 (1)	1.5 (3)
歩行障害	0.6 (1)	0	0.5 (1)
筋固縮	0	0.6 (1)	0.5 (1)
項部硬直	0.6 (1)	0	0
頭部動揺	0	0.6 (1)	0
構語障害	0	0	0.5 (1)
構音障害	0	0	0.5 (1)
姿勢反射障害	0	0	0.5 (1)
ジスキネジー	0	0.6 (1)	0
遅発性ジスキネジー	0.6 (1)	0	0

発現割合(%) (発現例数)

その上で申請者は、投与初期に錐体外路症状関連の有害事象³²⁾の発現割合が高かったことについて、本剤の初期負荷投与法の設定が異なる国内外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: JPN-4試験、参考5.3.5.1.5: PSY-3007試験、参考5.3.5.1.3: PSY-3003試験及び参考5.3.5.1.4: PSY-3004試験)⁸⁾における錐体外路症状関連の有害事象³²⁾の発現状況を発現時期別に提示し(表31)、JPN-4試験並びにPSY-3003試験及びPSY-3004試験併合の150 mg eq.群において、他の投与群と比較して投与初期(1~36日目)の発現割合が高い傾向が認められたことを説明した。しかしながら申請者は、JPN-4試験(5.3.5.1.1)で認められた事象の多く

³²⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

歩行障害、アカシジア、無動、アテトーゼ、バリズム、眼瞼痙攣、運動緩慢、精神緩慢、頬舌症候群、舞蹈病、舞蹈病アテトーゼ、歯車様固縮、ドーパミン調節障害症候群、よだれ、構語障害、ジスキネジー、新生児ジスキネジー、食道ジスキネジー、構音障害、発声障害、ジストニー、前弯痙攣、本態性振戦、錐体外路症状、顔面痙攣、すくみ現象、歩行障害、注視麻痺、眉間反射異常、しかめ面、頭部動揺、運動過多、新生児運動過多、筋緊張亢進、新生児筋緊張亢進、運動低下、新生児運動減退、企図振戦、咽頭痙攣、仮面状顔貌、メージ症候群、小字症、運動性低下、運動機能障害、運動障害、不随意性筋収縮、筋拘縮、筋固縮、筋痙縮、筋痙直、筋緊張、筋痙縮、筋骨格硬直、ミオクロヌス、ミオトニー、項部硬直、眼球回転発作、食道痙攣、オンオフ現象、弓なり緊張、口下顎ジストニー、口腔咽頭痙攣、パーキンソン発症、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、パーキンソニズム・異常高熱症候群、パーキンソン病、周期性四肢運動障害、咽頭ジスキネジー、側反弓、姿勢反射障害、姿勢異常、不自然な姿勢、舌突出、精神運動亢進、兔の口症候群、呼吸性ジスキネジー、安静時振戦、下肢静止不能症候群、落ち着きのなさ、痙笑、痙攣性発声障害、遅発性ジスキネジー、チック、舌の麻痺、舌痙攣、斜頸、心因性斜頸、振戦、新生児振戦、開口障害、口蓋垂痙攣、歩行障害者

が軽度又は中等度であり、他試験と比較して重症度が高くなる傾向は認められなかったこと、投与中止に至った事象はプラセボ群 0.6 % (1/164 例) 及び本剤群 1.3 % (2/159 例) のみであったから、初期負荷投与法の差異により錐体外路症状の発現リスクが大きく異なることはないことを説明した。

表 31 海外第Ⅲ相試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現時期別の発現状況

	投与群	発現時期別				二重盲検期の 観察期間全体
		1～8 日目	9～36 日目	37～64 日目	65～92 日目	
JPN-4 試験	プラセボ群	5.5 (9/164)	4.1 (6/147)	5.3 (5/95)	3.1 (2/64)	12.8 (21/164)
	本剤群	10.7 (17/159)	12.9 (18/139)	5.5 (6/109)	0 (0/101)	23.3 (37/159)
PSY-3007 試験	プラセボ群	4.3 (7/164)	3.3 (5/150)	1.0 (1/101)	1.2 (1/84)	7.9 (13/164)
	25 mg eq.群	3.8 (6/160)	4.1 (6/148)	0 (0/113)	0 (0/97)	6.9 (11/160)
	100 mg eq.群	6.7 (11/165)	2.0 (3/151)	0.8 (1/119)	1.0 (1/105)	9.7 (16/165)
	150 mg eq.群	4.3 (7/163)	5.4 (8/148)	2.5 (3/122)	1.0 (1/100)	11.0 (18/163)
PSY-3003 試験 /PSY-3004 試験	プラセボ群	6.1 (16/262)	4.2 (10/240)	2.5 (4/162)	0 (0/119)	11.1 (29/262)
	25 mg eq.群	6.2 (8/130)	4.9 (6/123)	1.1 (1/91)	1.3 (1/77)	12.3 (16/130)
	50 mg eq.群	4.5 (10/223)	5.8 (12/208)	1.8 (3/164)	2.2 (3/137)	10.8 (24/223)
	100 mg eq.群	5.7 (13/228)	3.7 (8/217)	1.7 (3/174)	0.7 (1/144)	11.0 (25/228)
	150 mg eq.群	13.3 (4/30)	10.7 (3/28)	6.7 (1/15)	0 (0/14)	20.0 (6/30)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

また申請者は、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の短期投与試験²⁹⁾における錐体外路症状関連の有害事象³²⁾の発現割合は、RIS-JPN-S31 試験の RISTab 群で 27.5 % (14/51 例) 及び RIS-LAI 群で 17.7 % (26/147 例)、JNS007ER-JPN-S31 試験のプラセボ群で 8.7 % (12/138 例) 及び PAL-ERtab 群で 17.2 % (23/134 例) であり、各薬剤間で大き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、長期投与試験³⁰⁾では、本剤及び RIS-LAI と比較して PAL-ERtab 投与時に錐体外路障害の発現割合が高くなる傾向が認められたが、その他の事象について製剤間で発現割合が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

なお申請者は、日本人患者を対象とした主要な臨床試験 (5.3.3.2.2: JPN-2 試験、5.3.3.2.3: JPN-3 試験、5.3.5.1.1: JPN-4 試験、5.3.5.2.3: JPN-5 試験) において、悪性症候群は 1 例 (JPN-2 試験; 150 mg eq.群) のみで認められており、治験薬との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、本剤、PAL-ERtab、RIS-LAI 及びリスペリドン経口製剤の国内外製造販売後安全性情報³³⁾における悪性症候群の 10 万人年あたりの報告率は、本剤 17.6 %、PAL-ERtab 5.7 %、RIS-LAI 7.1 % 及びリスペリドン経口製剤 2.4 % であり、PAL-ERtab、RIS-LAI 及びリスペリドン経口製剤と比較して本剤で悪性症候群の報告率が高い傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、報告率が高かった理由については販売開始から日が浅いため、有害事象報告率が高くなった可能性 (John Tablot et al, *Setephen's Detection of New Adverse Drug Reactions*, 5th Ed., 2004) があることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による錐体外路症状の発現リスクについて、RIS-LAI 及び PAL-ERtab を上回るものではないと考えること、また錐体外路症状及び悪性症候群については PAL-ERtab、RIS-LAI 及び RISTab において既に添付文書で注意喚起を行っており、本剤についても同様に添付文書において適切な注意喚起を行うことを説明した。

3) 鎮静について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験)

³³⁾ 本剤: 2009 年 7 月 31 日～2012 年 6 月 30 日、 人年 (海外のみ)

PAL-ERtab: 2006 年 2 月 19 日～2012 年 10 月 31 日、 人年

RIS-LAI: 1993 年 6 月 1 日～2012 年 10 月 31 日、 人年

リスペリドン経口製剤: 1993 年 6 月 1 日～2012 年 10 月 31 日、 人年

における鎮静関連の有害事象³⁴⁾の発現割合(表32)を提示し、JPN-4試験(5.3.5.1.1)では本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められたこと、認められた事象の多くが軽度又は中等度であり、投与継続が可能であったこと、JPN-5試験(5.3.5.2.3)では本剤の長期投与により発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤の初期負荷投与法の設定が異なる国内外第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: JPN-4試験、参考5.3.5.1.5: PSY-3007試験、参考5.3.5.1.3: PSY-3003試験及び参考5.3.5.1.4: PSY-3004試験)⁸⁾では、投与量の増加に伴い鎮静関連の有害事象³⁴⁾発現割合が増加する傾向が認められたが、試験間で発現状況は類似しており、認められた事象のほとんどが軽度又は中等度であったことから、臨床上大きな問題とはならないと考えることを説明した。

表32 鎮静関連の有害事象の発現割合

	JPN-4試験(5.3.5.1.1)		JPN-5試験 (5.3.5.2.3)
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	164	159	201
鎮静関連の有害事象	0.6(1)	3.1(5)	2.5(5)
過眠症	0.6(1)	0	0
鎮静	0	1.9(3)	0
傾眠	0	1.3(2)	2.5(5)

発現割合(%) (発現例数)

4) 耐糖能異常及び体重増加について

① 耐糖能異常について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: JPN-4試験)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.3: JPN-5試験)において、血糖値及びHbA_{1c}の平均値の変動は認められなかったことを説明した上で、血糖値及びHbA_{1c}が基準値を超えた症例の割合(表33)を提示し、いずれのパラメータについても、本剤投与後に基準値を超えた症例の大幅な増加は認められず、プラセボ群と同程度であったことを説明した。また申請者は、国内長期投与試験(5.3.5.2.3: JPN-5試験)において血糖値及びHbA_{1c}が基準値を超えた患者の割合(表34)を提示し、本剤の長期投与により、血糖値(空腹時)が基準値を超えた症例の割合が増加する傾向が認められたことを説明した。

表33 JPN-4試験(5.3.5.1.1)において血糖値及びHbA_{1c}が基準値を超えた症例の割合

		プラセボ群	本剤群
血糖値(空腹時)	ベースライン	9.8(4/41)	9.5(4/42)
	最終評価時	10.7(3/28)	6.5(2/31)
血糖値(随時)	ベースライン	40.2(49/122)	33.3(39/117)
	最終評価時	36.9(48/130)	41.5(51/123)
HbA _{1c}	ベースライン	1.3(2/158)	1.3(2/154)
	最終評価時	1.3(2/158)	3.2(5/154)

基準値を超えた患者の割合(%) (該当例数/評価例数)

表34 JPN-5試験(5.3.5.2.3)において血糖値及びHbA_{1c}が基準値を超えた症例の割合

	血糖(空腹時)	血糖(随時)	HbA _{1c}
ベースライン	6.3(5/80)	28.9(35/121)	0(0/198)
投与92日目	13.8(9/65)	34.8(31/89)	0(0/154)
投与176日目	13.5(7/52)	32.6(28/86)	0(0/138)
投与260日目	16.7(8/48)	37.7(29/77)	0(0/125)
投与344日目	24.5(12/49)	30.0(21/70)	0(0/119)
最終評価時	22.2(16/72)	31.7(40/126)	0(0/198)

基準値を超えた患者の割合(%) (該当例数/評価例数)

また申請者は、JPN-4試験(5.3.5.1.1)及びJPN-5試験(5.3.5.2.3)における耐糖能異常関連の有害事

³⁴⁾ MedDRA PTで過眠症、嗜眠、鎮静及び傾眠に該当する事象。

象³⁵⁾の発現割合(表35)を提示し、本剤とプラセボ群の間で差異はなかったこと、本剤の長期投与により発現リスクが高くなる傾向は示唆されなかったことを説明した。なお申請者は、耐糖能異常関連の有害事象³⁵⁾の発現割合は、RIS-JPN-S31試験のRIStab群で3.9%(2/51例)及びRIS-LAI群で4.1%(6/147例)、JNS007ER-JPN-S31試験のプラセボ群で5.1%(7/138例)及びPAL-ERtab群で4.5%(6/134例)であり、各薬剤間で大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表35 耐糖能異常関連の有害事象の発現割合

	JPN-4試験(5.3.5.1.1)		JPN-5試験(5.3.5.2.3)
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	164	159	201
耐糖能異常関連の有害事象	2.4(4)	3.1(5)	2.5(5)
高血糖	0	1.3(2)	0
血中ブドウ糖増加	1.2(2)	1.3(2)	1.0(2)
グリコヘモグロビン増加	0	0.6(1)	0
尿中ブドウ糖陽性	0.6(1)	0	0.5(1)
糖尿病	0	0	1.0(2)
糖尿	0.6(1)	0	0

発現割合(%) (発現例数)

さらに申請者は、糖尿病性昏睡に関連する有害事象³⁶⁾は本剤の国内外臨床試験においては認められなかったことを説明した上で、本剤、PAL-ERtab、RIS-LAI及びリスペリドン経口製剤の国内外製造販売後安全性情報³³⁾における糖尿病性昏睡に関連する有害事象³⁶⁾の10万人年あたりの報告率は本剤0%、PAL-ERtab 0.1%、RIS-LAI 0.3%及びリスペリドン経口製剤0.1%であり、各薬剤間で差異は認められなかったことを説明した。

② 体重への影響について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験(5.3.5.1.1: JPN-4試験)及び国内長期投与試験(5.3.5.2.3: JPN-5試験)における体重変化量、有害事象として報告された体重変化(増加及び減少)及び臨床的に問題となる体重変化(ベースラインから7%以上の変化)の発現割合は表36のとおりであり、長期投与により体重の平均変化量及び体重増加が認められた被験者の割合は高くなる傾向が認められたことを説明した。また申請者は、RIS-LAI及びPAL-ERtabの長期投与試験における体重変化量(平均値±標準偏差(評価例数))は、それぞれ0.49±6.30(76)及び3.84±8.35(49)、7%以上の体重増加が認められた患者の割合は、それぞれ13.3%(11/83例)及び25.0%(57/228例)であり、RIS-LAI及びPAL-ERtabと比較して本剤長期投与時に体重増加のリスクが高くなる傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、

³⁵⁾ MedDRA PTで以下に該当する事象。

アシドーシス、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖変動、血中ブドウ糖増加、血中ケトン体、血液浸透圧異常、血液浸透圧上昇、糖尿病性白内障、糖尿病を合併する妊娠、糖尿病、コントロール不良の糖尿病、高浸透圧をともなう糖尿病、糖尿病性筋萎縮、糖尿病性自律神経ニューロパシー、糖尿病性失明、糖尿病性水疱、糖尿病性心筋症、糖尿病性手障害、糖尿病性昏睡、糖尿病合併症、糖尿病性膀胱症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性末期腎疾患、糖尿病性腸障害、糖尿病性眼病変、糖尿病性足病変、糖尿病性足感染、糖尿病性壊疽、糖尿病性胃腸障害、糖尿病性胃不全麻痺、糖尿病性胃障害、糖尿病性緑内障、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性大血管障害、糖尿病性乳腺症、糖尿病性微小血管症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害性潰瘍、糖尿病性ニューロパシー、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病網膜症、糖尿病性潰瘍、糖尿病性ブドウ膜炎、糖尿病性血管障害、妊娠糖尿病、耐糖能低下、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、ブドウ糖負荷試験異常、尿中ブドウ糖陽性、糖尿、妊娠糖尿、グリコヘモグロビン増加、高血糖、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、低血糖症、新生児低血糖症、無自覚性低血糖、低血糖昏睡、低血糖性脳症、低血糖性痙攣、低血糖性意識消失、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン分泌障害、インスリン必要量の増加、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性症候群、インスリン抵抗性糖尿病、インスリン必要2型糖尿病、ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトosis、代謝性アシドーシス、糖尿病性脂肪類壊死症、神経低糖症、低血糖ショック、ソモギー現象、1型糖尿病、2型糖尿病、尿中ケトン体、尿中ケトン体陽性

³⁶⁾ MedDRA PTで糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡及び糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡に該当する事象。

JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-5 試験 (5.3.5.2.3) で耐糖能異常関連の有害事象が認められた患者は少数例のみであったが、体重増加と耐糖能異常との関連は認められなかったことを説明した。

表 36 JPN-4 試験及び JPN-5 試験における体重変化

	JPN-4 試験 (5.3.5.1.1)		JPN-5 試験 (5.3.5.2.3)
	プラセボ群	本剤群	
体重変化量 ^{a)}	-2.06 ± 3.45 (62)	0.74 ± 3.13 (99)	1.44 ± 6.14 (119)
体重増加 (有害事象)	0 (0/164)	4.4 (7/159)	9.0 (18/201)
体重減少 (有害事象)	4.3 (7/164)	1.9 (3/159)	2.5 (5/201)
7%以上の体重増加	2.4 (4/164)	9.4 (15/159)	17.4 (35/201)
7%以上の体重減少	12.2 (20/164)	5.0 (8/159)	9.5 (19/201)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

a) 平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、解析対象: 完了例

以上を踏まえ申請者は、本剤の長期投与により血糖値 (空腹時) が基準値を超えた患者の割合及び体重が増加する傾向が認められたものの、本剤による耐糖能異常及び体重増加のリスクは PAL-ERtab 及び RIS-LAI を上回るものではないと考えられたことから、本剤による耐糖能異常及び体重増加が臨床問題となる可能性は小さく、PAL-ERtab 及び RIS-LAI と同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

5) 血中プロラクチン増加関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験) における血中プロラクチン値 (表 37) を提示し、男性では大きな変化は認められなかったが、女性では血中プロラクチン値の増加が認められ、短期投与試験と比較して長期投与試験で増加量が大きかったことを説明した。また申請者は、JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-5 試験 (5.3.5.2.3) では血中プロラクチン値と用量に相関性は認められなかったが、海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3: PSY-3003 試験及び 5.3.5.1.4: PSY-3004 試験併合、5.3.5.1.5: PSY-3007 試験) では用量に依存して増加が認められたことを説明した。さらに申請者は、血中プロラクチン値が高値を示した患者の割合について、試験間で大きな差は認められなかったことを説明した。

表 37 JPN-4 試験及び JPN-5 試験における血中プロラクチン値 (ng/mL)

		JPN-4 試験 (5.3.5.1.1)		JPN-5 試験 (5.3.5.2.3)
		プラセボ群	本剤群	
男性	ベースライン	28.2 ± 21.0 (83)	30.6 ± 24.2 (101)	27.0 ± 25.0 (104)
	治療期終了時	8.0 ± 4.44 (37)	31.0 ± 27.3 (57)	28.6 ± 13.3 (66)
	変化量	-17.9 ± 17.2	-2.23 ± 24.4	3.2 ± 14.5
女性	ベースライン	74.8 ± 64.9 (81)	68.7 ± 50.9 (58)	65.5 ± 50.6 (97)
	治療期終了時	10.0 ± 8.02 (25)	74.5 ± 48.3 (41)	75.6 ± 34.6 (53)
	変化量	-52.5 ± 48.9	8.4 ± 52.7	21.2 ± 41.2

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

次に申請者は、JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) 及び JPN-5 試験 (5.3.5.2.3) におけるプロラクチン関連の有害事象³⁷⁾ の発現状況 (表 38) を提示し、有害事象の発現割合は女性で高い傾向が認められたこと、長期投与試験で発現割合が高かったが、大部分の事象は男女ともに血中プロラクチン増加であり、認められた事象はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。また申請者は、国内外のいずれの臨床試験においても、プロラクチン関連の有害事象³⁷⁾ の発現割合に用量相関性は認められなかったことを説明

³⁷⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

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

した。なお申請者は、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の国内臨床試験^{29) 30)}と比較して本剤投与時にプロラクチン関連の有害事象³⁷⁾の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。

表 38 JPN-4 試験及び JPN-5 試験における血中プロラクチン増加関連の有害事象の発現割合

	JPN-4 試験 (5.3.5.1.1)				JPN-5 試験 (5.3.5.2.3)	
	プラセボ		本剤		男性	女性
	男性	女性	男性	女性		
評価例数	83	81	101	58	85	74
プロラクチン関連の有害事象	0	1.2 (1)	0	0	27.1 (23)	44.6 (33)
血中プロラクチン増加	0	0	0	0	27.1 (23)	37.8 (28)
不規則月経	0	1.2 (1)	0	0	0	5.4 (4)
高プロラクチン血症	0	0	0	0	0	4.1 (3)
無月経	0	0	0	0	0	4.1 (3)
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	4.1 (3)
乳汁分泌障害	0	0	0	0	0	1.4 (1)
性機能不全	0	0	0	0	1.2 (1)	0

発現割合 (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤投与により血中プロラクチン値は増加するものの、プロラクチン増加関連の有害事象³⁷⁾の発現割合は低く、いずれも軽度又は中等度であったこと、また、血中プロラクチン値の変動及び血中プロラクチン増加関連事象の発現状況は PAL-ERtab 及び RIS-LAI を上回るものではないと考えられたことから、本剤による血中プロラクチン値への影響については臨床上問題となる可能性は小さく、PAL-ERtab 及び RIS-LAI と同様の注意喚起を行うことが適切と考えることを説明した。

6) 自殺関連事象及び他害行為に関連する事象について

① 自殺関連事象について

申請者は、自殺関連有害事象³⁸⁾について、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) では認められなかったこと、国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験) では、3.5 % (7/201 例; 自殺念慮 4 例、自殺企図 2 例、自傷行動及び自殺既遂各 1 例) に認められたことを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験³⁹⁾における自殺関連有害事象³⁸⁾の発現割合 (表 39) を提示し、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の臨床試験^{29) 30)}における自殺関連有害事象³⁸⁾の発現状況について、短期投与試験ではいずれの臨床試験においても認められず、長期投与試験では RIS-LAI で 0 % (0/147 例)、PAL-ERtab で 1.8 % (4/228 例; 自傷行動 3 例、自殺企図 1 例) であったことを説明した。

³⁸⁾ MedDRA PT で自殺既遂、故意の自傷行為、自傷行動、自殺行為、自殺念慮及び自殺企図に該当する事象。

³⁹⁾ 海外短期投与試験: SCH-201 試験 (5.3.5.1.2)、PSY-3003 試験 (5.3.5.1.3)、PSY-3004 試験 (5.3.5.1.4)、PSY-3007 試験 (5.3.5.1.5) 併合
海外長期投与試験: PSY-3001 試験 (5.3.5.1.6、非盲検延長期)、PSY-3002 試験 (5.3.5.1.7)、PSY-1008 試験 (5.3.3.2.10) 併合

表 39 海外臨床試験における自殺関連有害事象の発現割合

	短期投与試験 ^{a)}		長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	510	1262	979
自殺関連有害事象	1.8 (9)	1.9 (24)	1.8 (18)
自殺念慮	1.8 (9)	1.4 (18)	1.2 (12)
自殺企図	0	0.3 (4)	0.3 (3)
自殺行為	0	0.2 (2)	0
自殺既遂	0	0.1 (1)	0
故意の自傷行為	0	0	0.3 (3)

発現割合 (%) (発現例数)

a) SCH-201 試験 (5.3.5.1.2)、PSY-3003 試験 (5.3.5.1.3)、PSY-3004 試験 (5.3.5.1.4)、PSY-3007 試験 (5.3.5.1.5) 併合

b) PSY-3001 試験 (5.3.5.1.6、非盲検延長期)、PSY-3002 試験 (5.3.5.1.7)、PSY-1008 試験 (5.3.3.2.10) 併合

また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) 及び国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験) において、投与期間中に C-SSRS (Columbia suicide severity rating scale) による自殺リスクの評価が悪化した患者の割合は、JPN-4 試験 (5.3.5.1.1) においてプラセボ群で 3.0 % (5/164 例)、本剤群で 3.2 % (5/158 例)、JPN-5 試験 (5.3.5.2.3) において 2.5 % (5/200 例) であり、本剤により自殺リスクが悪化する傾向は示唆されなかったこと、海外臨床試験においても自殺リスクの悪化は示唆されていないことを説明した。

さらに申請者は、本剤、PAL-ERtab、RIS-LAI 及びリスペリドン経口製剤の国内外製造販売後安全性情報³³⁾ における自殺関連有害事象³⁸⁾ の報告率 (表 40) を提示し、本剤の海外製造販売後安全性情報では自殺関連有害事象の報告率が高くなる傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、報告率が高かった理由について、本剤については販売開始から日が浅いため、有害事象報告率が高くなった可能性 (John Tablot et al, *Setephen's Detection of New Adverse Drug Reactions*, 5th Ed., 2004) があると考えられることを説明した。

表 40 国内外製造販売後安全性情報における自殺関連有害事象の報告率

	本剤	PAL-ERtab	RIS-LAI	リスペリドン 経口製剤
推定投与患者数 (人年)				
自殺関連有害事象	35.3 (56)	14.8 (176)	16.0 (302)	3.6 (1797)
自殺既遂	12.6 (20)	2.9 (34)	7.1 (135)	0.7 (328)
自殺念慮	12.0 (19)	3.7 (44)	4.5 (85)	0.6 (310)
自殺企図	5.7 (9)	5.0 (59)	3.5 (66)	1.8 (867)
自傷行動	2.5 (4)	3.1 (37)	0.5 (10)	0.5 (260)
故意の自傷行為	1.9 (3)	0.2 (2)	0.3 (6)	0.1 (32)
自殺行為	0.6 (1)	0	0	0

10 万人年あたりの報告率 (報告件数)

② 他害行為関連有害事象について

申請者は、攻撃性又は激越関連の有害事象⁴⁰⁾ の発現状況について、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1: JPN-4 試験) ではプラセボ群 2.4 % (4/164 例; 激越 4 例、攻撃性 1 例) 及び本剤群 3.1 % (5/159 例; 攻撃性 4 例、激越、敵意及び精神運動亢進各 1 例) に認められ、国内長期投与試験 (5.3.5.2.3: JPN-5 試験) では認められなかったことを説明した。その上で申請者は、海外臨床試験における攻撃性又は激越関連の有害事象⁴⁰⁾ の発現割合 (表 41) を提示し、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、RIS-LAI 及び PAL-ERtab の短期投与試験²⁹⁾ における攻撃性又は激越関連の有害事象⁴⁰⁾ の発現割合は、RIS-JPN-S31 試験では RIStab 群 0 % (0/51 例) 及

⁴⁰⁾ MedDRA PT で攻撃性、激越、殺人念慮、敵意及び精神運動亢進に該当する事象。

び RIS-LAI 群 1.4 % (2/147 例)、JNS007ER-JPN-S31 試験ではプラセボ群 0.7 % (1/138 例) 及び PAL-ERtab 群 1.5 % (2/134 例) であり、薬剤間で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 41 海外臨床試験における攻撃性又は激越関連の有害事象の発現割合

	短期投与試験 ^{a)}		長期投与試験 ^{b)}
	プラセボ群	本剤群	
評価例数	510	1262	979
攻撃性又は激越 関連の有害事象	8.6 (44)	7.4 (94)	5.5 (54)
激越	7.5 (38)	6.6 (83)	4.2 (41)
攻撃性	1.4 (7)	0.9 (11)	1.5 (15)
精神運動亢進	0	0.2 (2)	0.3 (3)
敵意	0	0.2 (2)	0.1 (1)
殺人念慮	0.2 (1)	0	0.1 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

a) SCH-201 試験 (5.3.5.1.2)、PSY-3003 試験 (5.3.5.1.3)、PSY-3004 試験 (5.3.5.1.4)、PSY-3007 試験 (5.3.5.1.5) 併合

b) PSY-3001 試験 (5.3.5.1.6、非盲検延長期)、PSY-3002 試験 (5.3.5.1.7)、PSY-1008 試験 (5.3.3.2.10) 併合

さらに申請者は、本剤、PAL-ERtab、RIS-LAI 及びリスペリドン経口製剤の国内外製造販売後安全性情報³³⁾における、攻撃性又は激越に関連する有害事象⁴⁰⁾の報告率(表 42)を提示し、本剤の海外製造販売後安全性情報では攻撃性又は激越関連の有害事象の報告率が高くなる傾向が認められたことを説明した。なお申請者は、報告率が高かった理由について、本剤については販売開始から日が浅いため、有害事象報告率が高くなった可能性 (John Tablot et al, *Setephen's Detection of New Adverse Drug Reactions*, 5th Ed., 2004) があることを説明した。

表 42 国内外製造販売後安全性情報における攻撃性又は激越関連の有害事象の報告率

	本剤	PAL-ERtab	RIS-LAI	リスペリドン 経口製剤
推定投与患者数 (人年)				
攻撃性又は激越関連の 有害事象	99.5 (158)	13.3 (158)	23.8 (451)	4.4 (2154)
攻撃性	46.6 (74)	5.4 (64)	9.4 (177)	1.5 (729)
激越	42.8 (68)	6.5 (77)	12.1 (229)	2.4 (1188)
精神運動亢進	4.4 (7)	1.1 (13)	1.4 (27)	0.4 (195)
殺人念慮	3.2 (5)	0.2 (2)	0.5 (10)	< 0.1 (16)
敵意	2.5 (4)	0.2 (2)	0.4 (8)	0.1 (26)

10 万人年あたりの報告率 (報告件数)

上記①及び②を踏まえ申請者は、国内外臨床試験成績及び国内外製造販売後安全性情報からは、本剤の自殺関連有害事象及び攻撃性又は激越関連の有害事象の発現リスクは PAL-ERtab、RIS-LAI 及びリスペリドン経口製剤大きく上回るものではないと考えられることから、本剤についても添付文書において PAL-ERtab、RIS-LAI 及びリスペリドン経口製剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

上記 1) ～6) を踏まえ機構は、国内外臨床試験成績からは、本剤の安全性について、RIS-LAI 及び PAL-ERtab を上回るリスクは示されておらず、これらの薬剤と本剤の有効成分は同様であることも考慮すると、本剤で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、現時点では、本剤の添付文書においてこれらの薬剤と同様の注意喚起を行うことで大きな問題はないと考える。なお機構は、悪性症候群、自殺及び攻撃性又は激越関連の有害事象については、海外製造販売後安全性情報において PAL-ERtab、RIS-LAI 及びリスペリドン経口製剤と比較して報告率が高い傾向が認められているが、承認時期、推定投与患者数及びデータ収集期間が異なっていることを踏まえると、これらのデータに基づく現時点の本

剤のリスク評価には限界があるものとする。その上で機構は、本剤と既存の RIS-LAI 及び PAL-ERtab の薬物動態特性、用法・用量の相違等が、安全性に影響を与える可能性は否定できないことから、製造販売後調査も含めた今後得られる国内外の安全性情報における、精神障害、錐体外路症状、鎮静、耐糖能異常及び体重増加、血中プロラクチン増加、自殺関連事象及び他害行為に関連する事象の発現状況に基づき、本剤特有のリスクが存在する可能性を引き続き検討する必要があるとあり、新たな情報が得られた場合には医療現場に速やかに情報提供する必要があると考える。

(4) 用法・用量について

1) 本剤の推奨用量及び維持用量について

機構は、本剤の推奨用量を 75 mg eq. と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、薬物動態の観点から、PAL-ERtab の推奨用量である 6 mg/日を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度と同程度の曝露が得られるように、本剤の推奨用量として 75 mg eq. を選択したこと（「(ii) <審査の概略> (1) 本剤投与時の曝露量と用法・用量について」の項参照）を説明した。その上で申請者は、初期負荷投与²³⁾の後に本剤 75 mg eq. を反復投与したときの有効性及び安全性を評価した国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）において本剤の有効性が確認されたこと（表 17）、また、PAL-ERtab 及び RIS-LAI を上回る安全性上の懸念は確認されていないこと（「(3) 本剤の安全性について」の項参照）から、本剤の推奨用量を 75 mg eq. と設定することは適切と考えることを説明した。

機構は、本剤の最小用量及び最大用量をそれぞれ 25 及び 150 mg eq. と設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、薬物動態の観点から、本剤の最大用量（150 mg eq.）を反復投与した時の血漿中パリペリドン濃度の曝露量は、PAL-ERtab の最大用量である 12 mg/日を反復投与したときの定常状態における曝露量と類似していると推定されること、また、本剤の最小用量（25 mg eq.）を反復投与した時の血漿中パリペリドン濃度の曝露量は、PAL-ERtab の最小用量である 3 mg/日を反復投与したときの定常状態における曝露量と比較してやや低値となるものの、その分布は大きく異ならないと考えられること（「(ii) <審査の概略> (1) 本剤投与時の曝露量と用法・用量について」の項参照）を説明した。

その上で申請者は、本剤 25、100 及び 150 mg eq. を反復投与⁸⁾した海外第Ⅲ相試験（参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験）における ITT（Intent to treat）集団での最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）（表 43）を提示し、すべての本剤群で有効性が確認されたことを説明した。さらに申請者は、本剤 25～150 mg eq. を反復投与したときの安全性及び有効性について検討した国内長期投与試験（5.3.5.2.3: JPN-5 試験）における最頻投与量別の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（表 44; LOCF 及び OC; Observed Case）を提示し、最頻投与量が 25 mg eq. の集団における変化量（LOCF）は 50～100 mg eq. の集団と同程度であり、日本人患者においても本剤 25 mg eq. の有効性についても示唆されたと考えることを説明した。また申請者は、最頻投与量が 150 mg eq. の集団での PANSS 総スコアの変化量（LOCF）の絶対値は他の集団と比較して小さい傾向が認められたが、その要因として、JPN-5 試験（5.3.5.2.3）は本剤を可変用量で投与しており、150 mg eq. の集団ではその他の集団より効果不十分であった症例が多かったこと、150 mg eq. の集団における中止例のほとんどで PANSS 総スコアが悪化していたことが考えられることを説明した。その上で申請者は、OC での結果では 150 mg eq. の集団とその他の集団で PANSS 総スコアの変化量は同程度であったことから、150 mg eq. についても有効性が期待できる

と考えることを説明した。

表 43 PSY-3007 試験における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (ITT、LOCF)

	評価例数	PANSS 総スコア		変化量	プラセボ群との対比較 ^{a)}	
		ベースライン	最終評価時		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{c)}
プラセボ群	160	86.8 ± 10.31	83.9 ± 21.44	-2.9 ± 19.26		
25 mg eq. 群	155	86.9 ± 11.99	78.8 ± 19.88	-8.0 ± 19.90	-5.1 [-9.01, -1.10]	0.034
100 mg eq. 群	161	86.2 ± 10.77	74.6 ± 18.06	-11.6 ± 17.63	-8.7 [-12.62, -4.78]	< 0.001
150 mg eq. 群	160	88.4 ± 11.70	75.2 ± 18.59	-13.2 ± 18.48	-9.8 [-13.71, -5.85]	< 0.001

平均値 ± 標準偏差

a) 投与群及び国を因子、ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析モデル

b) 最小二乗平均値

c) Dunnett の方法により検定の多重性を調整

表 44 JPN-5 試験における最頻投与量別の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

最頻投与量	PANSS 総スコア		
	ベースライン	変化量	
		LOCF	OC
25 mg eq.	76.0 ± 12.17 (6)	-9.2 ± 10.78 (6)	-11.0 ± 10.95 (5)
50 mg eq.	79.3 ± 11.82 (12)	-7.2 ± 12.16 (12)	-7.0 ± 14.15 (9)
75 mg eq.	80.6 ± 12.99 (59)	-8.6 ± 15.78 (59)	-11.1 ± 13.26 (49)
100 mg eq.	83.6 ± 15.16 (41)	-8.7 ± 15.56 (41)	-10.9 ± 11.75 (37)
150 mg eq.	83.7 ± 13.61 (32)	-0.2 ± 18.36 (32)	-11.2 ± 11.65 (20)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

解析対象: FAS のうち 3 回目投与以降に同一用量を 2 回以上投与された被験者

さらに申請者は、JPN-5 試験 (5.3.5.2.3) における最頻投与量別の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合 (表 45) を提示し、25~150 mg eq. で大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、本剤 25、100 及び 150 mg eq. を反復投与⁸⁾ した海外第 III 相試験 (参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験) における有害事象の発現割合は、プラセボ群 65.2 % (107/164 例)、25 mg eq. 群 63.1 % (101/160 例)、100 mg eq. 群 60.0 % (99/165 例) 及び 150 mg eq. 群 63.2 % (103/163 例) であり、本剤の各用量間で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 45 JPN-5 試験における最頻投与量別の有害事象の発現状況

	最頻投与量				
	25 mg eq.	50 mg eq.	75 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
評価例数	6	12	56	48	37
全有害事象	83.3 (5)	100.0 (12)	35.7 (20)	93.8 (45)	94.6 (35)
投与中止に至った有害事象	0	16.7 (2)	10.7 (6)	14.6 (7)	18.9 (7)

発現割合 (%) (発現例数)

以上を踏まえ申請者は、本剤 25 及び 150 mg eq. を反復投与したときの有効性及び安全性が確認されていることから、本剤の最小用量及び最大用量をそれぞれ 25 及び 150 mg eq. と設定することは適切であると考えることを説明した。

2) 初期負荷投与方法について

機構は、初期負荷投与方法²³⁾ を設定した経緯及び適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、統合失調症の治療では早期に十分な薬効が得られるように血漿中パリペリドン濃度を速やかに治療域に到達させることが重要と考え、本剤の投与方法として初期負荷投与方法の検討を行ったことを説明した。その上で申請者は、初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行う方法と初回に維持用量の 2 倍量を投与する方法を比較した海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.2.5: BEL-7 試験) の試験成績から、初回投与の 1 週間後に 2 回目投与を行う方法を選択したことを説明した。しかしながら申請者は、当該投与方法により実施した海外第 III 相試験 (参考 5.3.5.1.3: PSY-3003 試験、参考 5.3.5.1.4: PSY-3004 試験) では、投与初期から有効性が認められたのは 100 mg eq. 群のみであったこと、投与初期に血漿中パリペリドン濃度が

治療域に達していない症例が認められたことから、その後実施した PSY-3007 試験（参考 5.3.5.1.5）では、維持用量にかかわらず初回投与量として 150 mg eq. を投与する方法を選択したことを説明した。さらに申請者は、これら海外 3 試験における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差の経時推移（表 46）を提示し、探索的な検討結果ではあるが、初回投与量として 150 mg eq. を設定した PSY-3007 試験（参考 5.3.5.1.5）では、本剤の効果発現が早くなる傾向が示唆されたことを説明した。

表 46 海外第Ⅲ相試験における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差の経時推移 (FAS, LOCF)

	評価例数	PANSS 総スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}					
		8 日目	22 日目	36 日目	64 日目	最終評価時	
PSY-3007 試験	25 mg eq. 群 ^{b)}	155	-3.1 [-5.95, -0.34]	-4.0 [-7.31, -0.78]	-4.4 [-7.92, -0.92]	-4.4 [-8.06, -0.67]	-5.1 [-9.01, -1.10]
	100 mg eq. 群 ^{b)}	161	-1.1 [-3.84, 1.71]	-4.5 [-7.72, -1.24]	-6.7 [-10.20, -3.26]	-7.1 [-10.74, -3.43]	-8.7 [-12.62, -4.78]
	150 mg eq. 群	160	-3.1 [-5.88, -0.31]	-6.1 [-9.33, -2.84]	-6.3 [-9.81, -2.85]	-8.1 [-11.75, -4.41]	-9.8 [-13.71, -5.85]
PSY-3003 試験 /PSY-3004 試験	25 mg eq. 群	129	-1.1 [-3.78, 1.50]	-2.6 [-6.22, 0.96]	-4.2 [-8.27, -0.14]	-5.1 [-9.41, -0.86]	-5.9 [-10.30, -1.47]
	50 mg eq. 群	221	-0.1 [-2.25, 1.98]	-2.4 [-5.30, 0.47]	-4.6 [-7.87, -1.35]	-5.1 [-8.58, -1.71]	-4.9 [-8.48, -1.39]
	100 mg eq. 群	224 ^{c)}	-0.2 [-2.35, 1.87]	-3.4 [-6.24, -0.49]	-6.3 [-9.59, -3.10]	-7.4 [-10.77, -3.94]	-8.3 [-11.78, -4.73]
	150 mg eq. 群	30	-1.6 [-6.09, 2.98]	-0.4 [-6.57, 5.77]	-1.8 [-8.76, 5.19]	-3.5 [-10.86, 3.82]	-1.8 [-9.42, 5.75]

a) 投与群及び国を因子、ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析モデルによる最小二乗平均値

b) 初回投与量として 150 mg eq. を投与

c) 36 及び 64 日目並びに最終評価時は 225 例

また申請者は、PPK 解析 (5.3.3.5.1) によるシミュレーション結果からは、2 回目投与量を 100 mg eq. とした場合に、血漿中パリペリドン濃度の 90% 予測区間の上限が PAL-ERtab 6 mg/日を上回る時期があるが（「(ii) <審査の概略> (1) 本剤投与時の曝露量と用法・用量について」の項参照）、海外第Ⅲ相試験試験（参考 5.3.5.1.3: PSY-3003 試験及び参考 5.3.5.1.4: PSY-3004 試験併合、参考 5.3.5.1.5: PSY-3007 試験）における発現時期別の有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合（表 47）を提示し（表 47）、投与初期（1～36 日目）に発現割合が高くなる傾向が認められたものの初回投与量の差異により発現状況が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、抗精神病薬の血中濃度上昇に伴って発現が特に懸念される精神障害（表 29）及び錐体外路症状（表 31）について、初期負荷投与法の設定により安全性上の問題点は認められなかったことを説明した。

表 47 海外第Ⅲ相試験における有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現時期別の発現割合

有害事象	投与群	発現時期				二重盲検期の 観察期間全体
		1～8 日目	9～36 日目	37～64 日目	65～92 日目	
PSY-3007 試験	プラセボ群	46.3 (76/164)	40.7 (61/150)	17.8 (18/101)	14.3 (12/84)	65.2 (107/164)
	25 mg eq. 群	43.1 (69/160)	34.5 (51/148)	23.0 (26/113)	15.5 (15/97)	63.1 (101/160)
	100 mg eq. 群	38.8 (64/165)	34.4 (52/151)	13.4 (16/119)	17.1 (18/105)	60.0 (99/165)
	150 mg eq. 群	41.1 (67/163)	38.5 (57/148)	18.9 (23/122)	17.0 (17/100)	63.2 (103/163)
	PSY-3003 試験 /PSY-3004 試験	プラセボ群	47.7 (125/262)	45.0 (108/240)	33.3 (54/162)	23.5 (28/119)
PSY-3003 試験 /PSY-3004 試験	25 mg eq. 群	46.9 (61/130)	40.7 (50/123)	25.3 (23/91)	15.6 (12/77)	75.4 (98/130)
	50 mg eq. 群	44.8 (100/223)	45.2 (94/208)	29.3 (48/164)	20.4 (28/137)	69.5 (155/223)
	100 mg eq. 群	49.6 (113/228)	41.5 (90/217)	26.4 (46/174)	10.4 (15/144)	72.4 (165/228)
	150 mg eq. 群	60.0 (18/30)	57.1 (16/28)	33.3 (5/15)	28.6 (4/14)	83.3 (25/30)
投与中止に至った有害事象	プラセボ群	2.4 (4/164)	2.7 (4/150)	3.0 (3/101)	0 (0/84)	6.7 (11/164)
	25 mg eq. 群	2.5 (4/160)	4.7 (7/148)	0 (0/113)	0 (0/97)	6.3 (10/160)
	100 mg eq. 群	1.8 (3/165)	2.6 (4/151)	0.8 (1/119)	1.9 (2/105)	6.1 (10/165)
	150 mg eq. 群	2.5 (4/163)	3.4 (5/148)	0.8 (1/122)	3.0 (3/100)	8.0 (13/163)
	PSY-3003 試験 /PSY-3004 試験	プラセボ群	1.5 (4/262)	2.5 (6/240)	4.9 (8/162)	2.5 (3/119)
25 mg eq. 群		0.8 (1/130)	3.3 (4/123)	1.1 (1/91)	2.6 (2/77)	6.2 (8/130)
50 mg eq. 群		2.7 (6/223)	0.5 (1/208)	1.2 (2/164)	0.7 (1/137)	4.5 (10/223)
100 mg eq. 群		0.4 (1/228)	1.8 (4/217)	0.6 (1/174)	0.7 (1/144)	3.5 (8/228)
150 mg eq. 群		3.3 (1/30)	0 (0/28)	0 (0/15)	7.1 (1/14)	6.7 (2/30)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

さらに申請者は、薬物動態の観点から2回目投与量として100 mg eq.を、投与部位として三角筋内投与を選択したこと（「(ii) <審査の概略> (1) 本剤投与時の曝露量と用法・用量について」の項参照）を説明した上で、これらの試験成績を踏まえ、米国においては、初期負荷投与法として「初回投与時に150 mg eq.、その1週間後に2回目100 mg eq.をいずれも三角筋内に投与する」方法で承認されたことを説明した。

以上の試験成績を踏まえ申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1: JPN-4 試験）では初期負荷投与法として「初回150 mg eq.、1週後に2回目100 mg eq.を三角筋内に投与する」方法を設定したことを説明した。その上で申請者は、当該試験におけるPANSS総スコアの経時推移（表48）及び発現時期別の有害事象の発現状況（表49）を提示し、設定した初期負荷投与法における本剤の有効性及び安全性が確認されたことを説明した。

表48 JPN-4 試験（5.3.5.1.1）におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量の経時推移（EAS、LOCF）

	評価例数	PANSS総スコアのベースラインからの変化量				
		8日目	22日目	36日目	64日目	最終評価時
プラセボ群	164	0.7 ± 12.11	1.6 ± 15.50	2.3 ± 17.83	5.8 ± 18.58	6.9 ± 19.13
本剤群	158	-0.1 ± 12.11	-2.3 ± 15.97	-2.6 ± 17.89	-2.7 ± 19.28	-3.1 ± 20.32
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}		-0.7 [-3.3, 2.0]	-3.8 [-7.3, -0.3]	-4.6 [-8.6, -0.7]	-8.2 [-12.3, -4.0]	-9.7 [-14.0, -5.4]

平均値 ± 標準偏差

a) 主要解析モデルによる最小二乗平均値

表49 JPN-4 試験（5.3.5.1.1）における有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現時期別の発現割合

	発現時期				二重盲検期の観察期間全体
	1～8日目	9～36日目	37～64日目	65～92日目	
有害事象					
プラセボ群	49.4 (81/164)	46.9 (69/147)	46.3 (44/95)	39.1 (25/64)	81.7 (134/164)
本剤群	59.7 (95/159)	58.3 (81/139)	33.0 (36/109)	35.6 (36/101)	85.5 (136/159)
投与中止に至った有害事象					
プラセボ群	4.9 (8/164)	16.3 (24/147)	16.8 (16/95)	1.6 (1/64)	29.9 (49/164)
本剤群	6.9 (11/159)	8.6 (12/139)	2.8 (3/109)	1.0 (1/101)	17.0 (27/159)

発現割合 (%) (発現例数/評価例数)

以上より申請者は、初期負荷投与法として「初回投与時に150 mg eq.、その1週間後に2回目100 mg eq.をいずれも三角筋内に投与する」と設定することにより安全性上特段の問題はなく、十分な血漿中パリペリドン濃度と治療効果を早期に得られる初期負荷投与法を設定することは臨床上有用であると考えられることを説明した。

機構は、本剤の推奨用量、最小用量及び最大用量について、申請者の説明を了承し、それぞれ75、25及び150 mg eq.と設定することは問題ないと考える。また機構は、初期負荷投与法として、初回に本剤150 mg eq.、1週後の2回目に本剤100 mg eq.を三角筋内に投与と設定することについて、当該投与法が設定されたJPN-4 試験（5.3.5.1.1）及びJPN-5 試験（5.3.5.2.3）において本剤の有効性が検証されていること、投与初期の安全性に特段の懸念は認められていないことから、用法・用量（案）において、提示された初期負荷投与法を設定することは問題ないと考える。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量は、JPN-4 試験（5.3.5.1.1）及びJPN-5 試験（5.3.5.2.3）において設定された用法・用量に基づき、以下のように設定することが適切と考えるが、最終的な用法・用量については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

〔用法・用量〕 通常、成人にはパリペリドンとして初回150 mg、1週後に2回目100 mgを三角筋内に投与する。その後は4週に1回、パリペリドンとして75 mgを三角筋又は臀部筋内

に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。

(5) 製造販売後の対応について

機構は、本剤の用法・用量では初期負荷投与方法²³⁾が設定されていること、投与部位及び体重によって使用する注射針が異なること等については、医療現場に十分な情報提供が必要と考えることから、本剤の適正使用に資するよう、情報提供資材等を用いて医療現場に本剤の投与方法に係る情報を周知徹底する必要があると考える。

また機構は、患者背景（年齢、性別、体重、BMI、病型、投与部位等）、前治療薬及び併用薬が有効性及び安全性に及ぼす影響、投与部位反応、精神障害、錐体外路症状、鎮静、耐糖能異常及び体重増加、血中プロラクチン増加、自殺関連事象及び他害行為に関連する事象の発現状況について、製造販売後調査において検討が必要と考えるが、専門協議における検討も踏まえ、最終的に判断することとしたい。

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、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障は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（5.3.3.2.2、5.3.3.2.3、5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、保存すべき記録の一部が保存されていない事例、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、併用禁止薬の投与、検査項目の一部未実施等）が認められた。また、治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等の情報入手後、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない事例、治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触する被験者の組み入れ）をモニタリングで把握していたにもかかわらず了承していた事例等が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の統合失調症に対する有効性は示され、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。既存のリスペリドン持効性筋注製剤と比較して投与間隔が広い等の特徴を有することを踏まえると、本剤は、統合失調症治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。なお、本剤の投与部位反応、錐体外路症状、鎮静、耐糖能異常及び体重増加、血中プロラクチン増加並びに自殺関連事象及び他害行為に関連する事象等については、製造販売後調査において検討が必要と考える。

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 25 年 7 月 8 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ、同水懸筋注 50 mg シリンジ、同水懸筋注 75 mg シリンジ、同水懸筋注 100 mg シリンジ、同水懸筋注 150 mg シリンジ
[一 般 名]	パリペリドンパルミチン酸エステル
[申 請 者 名]	ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 25 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、患者背景（年齢、性別、体重、BMI、病型、投与部位等）、前治療薬及び併用薬が有効性及び安全性に及ぼす影響、投与部位反応、精神障害、錐体外路症状、鎮静、耐糖能異常及び体重増加、血中プロラクチン増加、自殺関連事象及び他害行為に関連する有害事象の発現状況等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、上記事項を検討するため、統合失調症患者を対象に、目標登録症例数として 1050 例、1 症例あたり 1 年間を観察期間とした特定使用成績調査を実施することを説明した。

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確認するとともに、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) 本剤の適正使用について

専門協議では、本剤の適正使用について、審査報告 (1) で機構が指摘した点（審査報告 (1) 「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の対応について」の項参照）に加えて、専門委員より、本剤には初期負荷投与法²³⁾ が設定されていることから、本剤投与中に急性増悪が認められた場合に、通常の 4 週に 1 回の投与に加えて本剤の追加投与が行われないよう、本剤投与中の急性増悪時の対応方法について医療現場に適切に情報提供すべきとの意見が出された。以上を踏まえ機構は、本剤の適正使用を推進するための方策を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の用法・用量では初期負荷投与方法²³⁾が設定されていること、投与部位及び体重によって使用する注射針が異なること、本剤投与中の急性増悪時における対応方法、本剤処方時及び投与時の注意点等を解説した医師等の医療関係者向けの適正使用ガイドを作成し、医療現場に適切に情報提供することを説明した。また申請者は、上記の事項に加えて、患者が規定通りに来院できない等の理由で投与間隔が空いた後に再開する場合やリスペリドン持効性筋注製剤から切り替える場合には、本剤の薬物動態を考慮して投与時期及び投与量を選択する必要があることから、このような場合の投与方法について PPK 解析 (5.3.3.5.1) に基づいて検討したシミュレーション結果を添付文書の薬物動態の項に記載するとともに、医師等の医療関係者向けの適正使用ガイドにも当該情報を記載し、情報提供することを説明した。

機構は、以上について了承した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
3	38	20 年 月より健康成人を対象とした臨床試験が開始されており、	20 年 月より統合失調症患者を対象とした臨床試験が開始されており、
28	12	プロラクチン増加 (25 mg eq.群 1 例、50 mg eq.群 3 例及び 150 mg eq.群 5 例)、注射部位紅斑 (それぞれ 1 例、0 例及び 2 例)	プロラクチン増加 (25 mg eq.群 1 例、50 mg eq.群 3 例及び 150 mg eq.群 5 例)、 <u>注射部位疼痛</u> (それぞれ 1 例、1 例及び 3 例)、 <u>注射部位紅斑</u> (それぞれ 1 例、0 例及び 2 例)
29	13	本剤 25~150 mg eq.を臀部筋内に反復投与したときの安全性に大きな問題はない	本剤 50~150 mg eq.を臀部筋内に反復投与したときの安全性に大きな問題はない
41	表 29	海外第Ⅲ相試験における主な精神障害の発現時期別の発現状況	国内外第Ⅲ相試験における主な精神障害の発現時期別の発現状況
43	表 31	海外第Ⅲ相試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現時期別の発現状況	国内外第Ⅲ相試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現時期別の発現状況

IV. 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。なお、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初回 150 mg、1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回、パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが、増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。