

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

PALI palm はパリペリドンのパルミチン酸エステルであり、非定型抗精神病薬に分類される。パリペリドンは、ベンズイソキサゾール骨格をもち、薬理的にはセロトニン 2A 型 (5-ヒドロキシトリプタミン 2A 型 ; 5-HT_{2A}) 受容体、及びドパミン 2 型 (D₂) 受容体に高い親和性を有する、セロトニン・ドパミンアンタゴニスト (SDA) である。今回申請する製剤は、PALI palm を持効性注射剤 (以下 LAI) として開発したもので、筋肉内に投与後、投与部位で溶解し加水分解され、活性本体であるパリペリドンとなる。

PALI palm はパリペリドンがもつ非定型抗精神病薬としての優れた特長に加えて、LAI であることから頻回の投与が不要である。また、初回に高用量の 150 mg eq. を三角筋内に、その 1 週間後に 100 mg eq. を三角筋内に投与することで、速やかに血漿中パリペリドン濃度を治療濃度域に到達させることができるため、急性期症状を有する患者にも有効で、統合失調症の急性期から維持期までの継続した治療が期待できる薬剤である。以下、PALI palm の用量は活性本体であるパリペリドンのミリグラム当量 (mg eq.) として表す。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

2.5.1.2.1 統合失調症の疫学及び診断

統合失調症は難治性で慢性の精神疾患である。統合失調症は、平均して、世界人口の約 0.45% で認められ、年間罹患率 (人口 10 万人当たり) は約 15 である¹⁾。統合失調症の罹患率及び罹患危険率 (morbidity risk) は、広範な地域、民族、文化及び患者の経済状況にかかわらず、おおむね同様である²⁾。本邦における 2008 年患者調査では、統合失調症あるいはそれに近い診断名で日本の医療機関を受診している 1 日の患者数は 25.3 万人 (入院 18.7 万人、外来 6.6 万人) で、そこから推計した受診中の患者数は 79.5 万人とされている³⁾。

統合失調症の症状は一般に陽性症状、陰性症状及び認知障害に分類される。陽性症状は正常な機能の過剰ないし歪みにより特徴づけられる、幻覚、妄想、思考の障害、奇異な行動などである。陰性症状は正常な機能の低下ないし喪失によって特徴づけられる、感情の鈍麻、会話の乏しさ、快感消失、非社交性などが知られる。認知障害には、情報処理と問題解決の障害がある。1 人の患者が 1 つのカテゴリーの症状だけを示すこともあれば、全カテゴリーの症状を示すこともある。統合失調症の診断基準としては、「精神疾患の分類と診断の手引き - 第 4 版用修正版」(DSM-IV-TR) 及び WHO による「疾病及び関連保健問題の国際統計分類 - 第 10 版」(ICD-10)⁴⁾ が世界的に認知され広く使われている。DSM-IV-TR によれば、診断には、2 つ以上の特徴的症狀 (妄想、幻覚、会話の解体、行動の解体、陰性症状) が発現していること、社会的、職業的機能が低下していること、最低 1 カ月の活動期を含み、このような障害が 6 カ月間持続していることが必要である。ICD-10 でも同様の診断基準が示されている。

統合失調症の中核的な特徴のひとつである社会的機能の低下⁵⁾ は、失業を招き、社会的疎外と貧困のリスクを増加させ、次いで社会的ひきこもり、治療遵守の低下、及び急性期症状の再発をもたらす。

統合失調症治療の全般的目標は、精神病症状の重症化を抑え、症状エピソードの再発とそれに伴う社会的機能の低下を防止し、患者が可能な限り高い機能水準を維持できるよう援助することである。抗精神病薬、地域支援サービスによるリハビリテーション、精神療法が治療の主な構成要素である。統合失調症は長期にわたる再発性疾患であるため、患者に疾患の自己管理技術を習得させることも重要な治療目標のひとつとなる。

治療の中心となる抗精神病薬には、ハロペリドールに代表される定型抗精神病薬及びパリペリドンなどの非定型抗精神病薬がある。非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬と薬理的及び臨床的プロファイルが異なり、統合失調症に随伴する陽性症状のみならず陰性症状に対しても有効である。また、錐体外路症状に関しても、良好な安全性プロファイルを示す^{6)・7)}。

2.5.1.2.2 非定型抗精神病薬の持効性注射剤開発の根拠

統合失調症の治療の中心は薬物療法であり、有効性及び安全性で定型抗精神病薬よりも優れる非定型抗精神病薬が第一選択薬とされている。統合失調症治療の目標も変化しており、初発時や急性期における早期治療だけでなく、維持期における精神症状の再発・再燃の予防と生活の質の向上が、非常に重要な目標として位置付けられている。統合失調症の再発・再燃に関しては、再発を繰り返すことにより、徐々に社会生活機能が低下して、完全な機能改善が困難になるなどの患者自身の問題、家庭や地域社会での他害行為が生じる可能性があること等の社会的問題に加え、再入院による治療費増大等の医療経済上の問題など、種々の問題が挙げられる。これらの問題を解決し治療を成功させるためには、患者自身が治療に前向きなる（以下、アドヒアランス）ことが重要で、特に薬物療法に対するアドヒアランスの向上が重要な課題として考えられている⁸⁾。

海外の研究報告によると、薬物治療中止によって統合失調症再発のリスクは約5倍高まり⁹⁾、1年後の再発率は、抗精神病薬を継続的に服薬した場合に7～33%、症状発現時の断続的な服薬では29～55%と、断続的に服薬した場合に再発率が高い¹⁰⁾。アドヒアランス低下の原因としては、患者に病識がなく薬物治療の必要性を認識できないこと、薬剤による効果が不十分でその効用を患者自身が実感していないこと、多剤併用により服薬が煩雑になること、錐体外路症状等の不快な副作用の存在、並びに人前での服薬によって病気を人に知られることを避けたい気持ち、服薬そのものに対するストレス等が挙げられ、アドヒアランスを妨げる因子は患者によって多岐にわたる。このような背景から、外来統合失調症患者の55%はアドヒアランスに問題があるといわれており¹¹⁾、多くの患者が治療中断による再発や再入院を繰り返しているのが現実である¹²⁾。我が国の精神科医を対象としたアンケート調査でも、受診中の患者の約半数に当たる53%で再発を経験しており、再発の原因としてほとんどの医師が挙げているのは「病識の欠如や服薬への否定的な姿勢、過去の非アドヒアランス」であった¹³⁾。2010年に日本全国の精神疾患の患者家族会を通じて行われた1000例を超える統合失調症患者の実態調査でも、68%が平均4.9回の再発を経験している。服薬に関しては、次の診察までに薬が余ってしまうことを経験している患者は44%おり、飲み忘れが最も多い理由として挙げられている¹⁴⁾。

抗精神病薬LAIは、長時間にわたって有効かつ安全な範囲で血漿中薬物濃度が維持できるといった、統合失調症治療において極めて重要なアドヒアランス向上に有用であり¹⁵⁾、統合失調症患者における再発リスクを低減させることが示されている¹⁶⁾。定型抗精神病薬LAIについては、

日本ではデカン酸フルフェナジン及びデカン酸ハロペリドールがあるが、いずれも安全性の面で錐体外路症状への懸念がある。加えて、油性製剤であるために注射部位の痛みもあり、その使用割合は低い。一方、非定型抗精神病薬のLAIとして初めての薬剤であるリスペリドン持続性注射剤（リスペリドンLAI）が、日本をはじめ、既に多くの国で統合失調症の治療に対して承認されている¹⁷⁾。日本でのリスペリドンLAIの上市は2009年で、臨床での有用性に関しては個別医療機関での報告に限られるが、平均投与期間・継続率（被験者数）は 605.1 ± 212.7 日・85.4%

(50)、 385.3 ± 244.6 日・87.4% (104)¹⁸⁾、 10.5 ± 6.9 カ月・95.8% (118)¹⁹⁾及び26週・86.2% (58)²⁰⁾と、いずれも高い継続率が報告されており、経口非定型抗精神病薬を上回るリスペリドンLAIの有用性が示唆されている。村上ら²⁰⁾はリスペリドンLAI投与開始26週後に、患者による治療効果の主観的評価を実施し、前治療薬と比較して、そう思う+ややそう思うと回答した患者の割合が、「効果がある」及び「副作用が少ない」についてはいずれも58%、「睡眠状態に問題がない」については76%、「服薬行為が楽」については86%と、いずれも高い割合での治療満足度が得られることを報告している。服薬アドヒアランスの向上のためには患者自身の満足度が高く受け入れられやすい薬物療法がひとつの大きな要因になると考えられており²¹⁾、薬物治療のアドヒアランスの向上に関して、LAIが既存抗精神病薬に比べて優れていることが示唆される。

今回申請するPALI palm LAIは、月1回投与するLAIとして開発された水性懸濁液製剤であり、適切な効果持続時間、許容される全身及び局所忍容性、並びに粘度が低い薬液をプレフィルドシリンジで提供することによる注射の簡便性が特長として挙げられる。更に初期投与方法（初回150 mg eq.、1週間後に2回目100 mg eq.を三角筋内に投与する、以下PALI palmの用量は活性本体であるパリペリドンのミリグラム当量 mg eq.として表す）を用いることにより、血漿中濃度が速やかに治療濃度域に到達し、投与開始期における補助的な経口抗精神病薬の服薬は不要である。このため、PALI palm LAIは急性期の治療から、単剤での治療が可能である。PALI palm LAIは非定型抗精神病薬LAIとして、アドヒアランス向上に寄与できる特長と投与の利便性を備えた薬剤である。

2.5.1.3 臨床開発計画

本申請データパッケージに含める全試験報告書を図2.5.1-1に示す。本項では、試験名の記載から「PALM-」及び「R092670-」を省略する。

本邦の承認申請においては、アジア共同試験を含む国内で実施した5試験の試験成績を評価資料、海外の申請に使用した臨床試験成績を参考資料とし、臨床データパッケージを構成した。開発の早期に実施した試験では、PALI palmの様々な用量群を設定して、有効性、安全性並びに薬物動態の検討が行われた。海外で開発早期に実施した第III相プラセボ対照試験は、PALI palmは固定用量で、臀部筋内への投与であった。これらの試験では、低用量群で統計学的に有意な改善効果が得られず、効果発現に時間を要する結果が得られ、投与初期の血漿中パリペリドン濃度の低値が認められた。母集団薬物動態（POP-PK）モデルシミュレーションを用いて検討し、血漿中パリペリドン濃度を速やかに上昇させるため、初回に高用量の150 mg eq.を三角筋内に投与し、1週後から維持用量を投与する方法が考えられ、PSY-3007試験が実施された。PSY-3007試験以降の試験で、初回150 mg eq.を三角筋内に、1週後に100 mg eq.を三角筋内に投与する投与方法

法（後に海外で承認される用法・用量の一部となる）を取り入れた試験は、開発後期の試験とし、種々の用量で開始した開発前期の試験と区別した。

なお、国内試験である JPN-5 試験は、1年間の長期投与時の安全性の検討を主要な目的として実施した。2012年9月の申請時には、登録された全被験者が Day 176（Week 25）の評価を終了するか、Day 176（Week 25）以前に治験を中止した時点でデータカットオフし、中間報告書を作成して添付した。また、2012年11月にすべての被験者が試験を終了したため、最終報告書を作成し、追加資料として提出する。

開発経緯図は M1.5 に示す【図 1.5-3 参照】。

開発の相	国内試験	海外試験
第 I 相	JPN-1 試験【5.3.3.2.1】 (単回投与/薬物動態：26 例)	BEL-4 試験【5.3.3.2.4】 (臨床薬理：54 例) BEL-7 試験【5.3.3.2.5】 (臨床薬理：60 例) INT-11 試験【5.3.1.2.2】 (臨床薬理：60 例) INT-12 試験【5.3.3.2.6】 (臨床薬理：48 例) USA-3 試験【5.3.3.2.7】 (臨床薬理：83 例) PSY-1001 試験【5.3.3.2.9】 (臨床薬理：49 例) PSY-1002 試験【5.3.1.2.1】 (臨床薬理：143 例) PSY-1004 試験【5.3.3.2.8】 (臨床薬理：201 例)
	JPN-2 試験【5.3.3.2.2】 (反復投与/薬物動態：56 例)	JPN-3 試験【5.3.3.2.3】 (反復投与/薬物動態：76 例)
第 II 相		SCH-201 試験【5.3.5.1.2】 (プラセボ対照試験：266 例)
第 III 相	JPN-4 試験*【5.3.5.1.1】：アジア共同（日本/韓国/台湾）試験 (プラセボ対照優越性：323 例)	
	JPN-5 試験*【5.3.5.2.1, 5.3.5.2.3】 (長期投与：201 例)	PSY-3003 試験【5.3.5.1.3】 (プラセボ対照優越性：387 例) PSY-3004 試験【5.3.5.1.4】 (プラセボ対照優越性：518 例) PSY-3007 試験*【5.3.5.1.5】 (プラセボ対照優越性：652 例) PSY-3006 試験*【5.3.5.1.8】 (実薬対照非劣性：1214 例) PSY-3008 試験*【5.3.5.1.9】 (実薬対照非劣性：452 例) PSY-3002 試験【5.3.5.1.7】 (実薬対照非劣性：749 例) PSY-3001 試験【5.3.5.1.6】 (移行期及び維持期：849 例) (二重盲検再発防止期：408 例) PSY-1008 試験*【5.3.3.2.10】 (長期投与/薬物動態：212 例) PSY-3005 試験【5.3.5.2.2】 (投与部位クロスオーバー：249 例)

太線枠：評価資料，そのほかは参考資料

括弧内例数は，安全性の解析対象集団の被験者数

*：開発後期の試験，そのほかは開発前期の試験 【 】：資料番号

図 2.5.1-1 臨床データパッケージ（PALI palm の臨床試験）

JPN-4 試験は急性期症状を有する統合失調症患者を対象とし、日本・韓国・台湾で実施したアジア共同試験として実施した。PALI palm 又はプラセボを初回 150 mg eq.を三角筋内、1 週間後に 100 mg eq.を三角筋内に投与し、その後は 4 週間隔で 5 週目及び 9 週目に 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与したときの有効性を二重盲検法で検証した。その結果、主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量で、PALI palm 群のプラセボ群に対する優越性が認められ、PALI palm の統合失調症患者での有効性が検証された。

JPN-5 試験は、JPN-4 同様の急性症状を有する統合失調症患者を対象として、PALI palm を初回 150 mg eq.を三角筋内、1 週間後に 100 mg eq.を三角筋内に投与し、その後は 4 週間隔で 25, 50, 75, 100 又は 150 mg eq.の用量で、三角筋内又は臀部筋内に 11 回投与したときの長期安全性を検討した。また、副次的に精神症状の改善及び治療効果の維持における有効性を検討した。その結果、PALI palm の忍容性及び安全性は良好であり、治療効果は長期投与により低下又は消失することなく維持されていた。

2.5.1.3.2 海外での臨床薬物動態及び臨床薬理試験計画

開発初期の第 I 相試験では、目標とする月 1 回の投与間隔で適切な放出プロファイルを示す製剤を選定するため、粒径分布の異なるパイロット製剤を用い、臀部筋内に単回及び反復投与したときの PALI palm の安全性、忍容性、及び薬物動態プロファイルを検討した (BEL-1 試験, BEL-2 試験及び BEL-4 試験)。更に、PALI palm を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態の検討と、初期投与法の最適化を検討した。

PALI palm で治療開始後、速やかに治療域濃度に到達させるための初期投与方法については、BEL-7 試験で 2 つの投与方法を比較し、月 1 回投与に移る前の初期投与として「1 週間隔で 2 回の投与」を行った方が、「2 倍の用量を初回投与」した場合に比べ、より速やかにみかけの定常状態に達することが示された。

投与部位の違いによる薬物動態への影響に関しては、USA-3 試験, PSY-1001 試験, 及び PSY-1004 試験で、PALI palm の単回及び反復投与後のパリペリドンの薬物動態特性を、三角筋内投与と臀部筋内投与の場合で比較した。

PALI palm 筋肉内投与後のパリペリドン曝露に対し、腎機能や BMI 等の共変量の影響を評価するため、一部の第 I/II 相試験から得られた血漿中濃度推移と第 III 相試験から得られた血漿中濃度データを用いて POP-PK 解析を実施した。

2.5.1.3.3 海外での有効性及び安全性の臨床開発計画

海外では開発前期の第 II 相及び第 III 相試験として、統合失調症の急性期治療における PALI palm の有効性と安全性を評価したプラセボ対照試験 3 試験 (SCH-201 試験, PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験)、維持治療における有効性と安全性を評価した再発予防試験 1 試験 (PSY-3001 試験)、並びに PALI palm の有効性を対照薬 (リスペリドン LAI) と比較した非劣性試験 (PSY-3002 試験) を計画した。これらの試験では、PALI palm の投与部位は臀部筋とした。

プラセボ対照試験 3 試験（SCH-201 試験、PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の統合解析）から、PALI palm の 25 mg eq.～100 mg eq.はプラセボに比べて PANSS 総スコアの有意な改善を示し、PALI palm の有効性が示された。

PSY-3001 試験では、再発防止効果の検討のために、PALI palm 25～100 mg eq.で症状を安定させた後、プラセボを対照として二重盲検法で症状再発までの時間を評価した。その結果、PALI palm 群における症状再発までの時間は、プラセボ群に比べて統計学的に有意な延長を示した。PSY-3002 試験は、PALI palm のリスペリドン LAI に対する、非劣性を検証する目的の試験であったが、非劣性は検証できなかった。一方、第 I 相 3 試験（PSY-1004 試験、PSY-1001 試験及び USA-3 試験）並びに三角筋内投与及び臀部筋内投与のクロスオーバー試験として実施した第 III 相試験（PSY-3005 試験）で、PALI palm の三角筋内及び臀部筋内投与時の血漿中濃度を比較した結果、三角筋内投与ではパリペリドンの初期の血漿中濃度が高くなり、臀部筋内から投与を開始するよりも速やかに定常状態に到達することが示された。また、POP PK モデルを用いたシミュレーションから、Day 1 及び Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与することが、血漿中濃度の治療域濃度への早期到達に有用であることが示唆された。PSY-3005 試験で、血漿中濃度が定常状態に達した後は、臀部筋内投与と三角筋内投与の曝露量に明らかな差は認められなかったこと、並びに POP-PK モデルに基づくシミュレーションから定常状態に達した後は、血漿中濃度推移に投与部位間で差がみられなかったことから、3 回目以降の投与は三角筋内又は臀部筋内のいずれにも投与可能と考えられた。

プラセボ対照試験及びリスペリドン LAI との非劣性試験に共通して、BMI が高い被験者で血漿中パリペリドン濃度が低く、BMI が正常の被験者と比べると治療効果の一貫性も劣る所見が得られた。一方、再発防止 PSY-3001 試験で PALI palm を 33 週間投与した被験者では、再発防止効果は BMI にかかわらず認められた。したがって、BMI が有効性に及ぼす影響は、投与開始初期で認められるが、血漿中パリペリドン濃度が定常状態に到達した後は軽減すると考えられた。

注射針の長さが PALI palm 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、三角筋内及び臀部筋内投与時ともに、被験者の体重にかかわらず 1½ インチ注射針が用いられた USA-3 試験と、三角筋内投与に 1 インチ注射針及び臀部筋内投与に 1½ インチ注射針が用いられた試験（PSY-1004 試験及び PSY-1001 試験）の成績を比較した。その結果、いずれの試験でも三角筋内投与時の血漿中パリペリドン濃度は、臀部筋内投与時と比較して高値に推移し、USA-3 試験でみられた投与部位間での血漿中パリペリドン濃度 (C_{max}) の差は、PSY-1004 試験及び PSY-1001 試験でみられた投与部位間での血漿中パリペリドン濃度 (C_{max}) の差より大きいことが示唆された。

また、POP-PK モデルを用いて、患者背景に基づくシミュレーションを実施した結果、体重が 90 kg（POP-PK 解析に含めた集団における BMI 30 kg/m²に相当）以上の被験者に 1 インチと 1½ インチの注射針を用いて三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度の $C_{max,ss}$ は、1½ インチの方が高値を示した。

体重が 90 kg 以上の被験者の三角筋内投与では 1½ インチの注射針を用いることが、皮下脂肪層を貫通し筋肉内に到達する適切な投与を可能とし、より速やかに治療域濃度に到達するために必要と考えられた。

以上、海外の開発初期に実施した2つの第III相プラセボ対照試験（PSY-3003試験及びPSY-3004試験）及び1つの第II/III相プラセボ対照試験（SCH-201試験）の結果から、Day 1, 8, 36及び64にPALI palmを筋肉内に投与すると、統合失調症の治療に有効であることが裏付けられた。また、これらの試験で有効性の主要評価項目である最終評価時のベースラインからのPANSS総スコアの変化量は、PALI palm 25 mg eq., 50 mg eq.（PSY-3003試験を除く）及び100 mg eq.はプラセボより統計学的に有意であり、PALI palm 25～100 mg eq.は統合失調症の症状を改善することが示された。また、これらの試験でPALI palm 100 mg eq.は一貫して有効性が認められた。なお、PSY-3003試験には150 mg eq.も含まれていたが、治験薬キット割付けの不整合により投与例が少なく、この用量の有効性については明確な結論が得られなかった。第III相再発予防試験（PSY-3001試験）では、PALI palm 25～100 mgで統合失調症の再発予防におけるPALI palmの有効性が検証され、当該試験におけるPALI palmの最頻投与量は100 mgであった。

これらの試験結果を踏まえて、米国では2007年10月に、「統合失調症の急性期及び維持期の治療」の適応、「通常、成人には初回及び1週間後に100 mg eq.を三角筋内に投与し、その後は4週間隔で25 mg eq.から100 mg eq.の用量幅で適宜増減し、三角筋内又は臀部筋内に投与」の用法・用量で承認申請を行った。米国医薬品局（以下、FDA）での審査過程で、申請時に実施中であったPSY-3007試験（いずれの用量群にも、Day 1に150 mg eq.を三角筋内に、Day 8に維持用量25, 100又は150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与し、その後は各維持用量を1カ月間隔で2回三角筋内又は臀部筋内に投与）が完了し、150 mg eq.での第I相長期安全性及びPK試験PSY-1008試験の中間報告と合わせて、これらの成績を追加提出することについてFDAと相談し了解が得られた。PSY-3007試験の成績から、有効性の主要評価項目（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）で、PALI palm 3用量のプラセボに対する統計学的な優越性が確認された。いずれの用量群の忍容性も良好であり、検討した用量範囲におけるベネフィット/リスク比が望ましいことが示唆された。また、パリペリドンの有効血漿中濃度として設定した7.5 ng/mLを上回る濃度が、投与初期からより多くの被験者で得られる投与法は、Day 1に150 mg eq., Day 8に100 mg eq.をともに三角筋内に投与する方法であり、この高用量曝露でも安全性への影響はみられないことが明らかになった。これらのFDAに追加提出された検討結果を踏まえ、用法・用量は「通常、成人には初回150 mg eq.を三角筋内、1週間後に100 mg eq.を三角筋内に投与し、その後は4週間隔で75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与する。なお、3回目以降は25 mg eq.から150 mg eq.の用量幅で適宜増減」と変更した上で、2009年7月にFDAから承認を得た。

欧州では、FDAの審査中にはまだ実施中で、リスパリドンLAIとの非劣性が検証されたリスパリドンLAIとの非劣性試験PSY-3006試験及びPSY-3008試験、及び大部分の被験者が用量150 mg eq.で最長1年の投与を受けた第I相長期安全性及びPK試験（PSY-1008試験）の成績を追加して承認申請を行った。効能・効果は統合失調症の維持治療、用法・用量はFDAで承認されたものと同一の内容で、2011年3月に欧州医薬品庁（EMA）から承認を得た。

2.5.1.4 評価した臨床試験の標準的方法との一致点、不一致点

国内においては、現在、抗精神病薬の臨床評価ガイドラインやガイダンスとして、規制当局が提示しているものはない。一方、海外では、1998年に欧州医薬品委員会（CPMP、現CHMP）か

ら統合失調症に対する医薬品開発ガイダンスが提示されている（CPMP1998²²⁾，CPMP2003²³⁾）。また、急性期の症状を呈する患者での有効性評価には American Psychiatric Association が発行したガイドライン（APA 2004）⁵⁾ 及び Davis ら（2003）の報告⁶⁾ がある。海外の第 II 相及び第 III 相試験はこれらのガイダンスに準じて実施した。

海外での統合失調症に対する PALI palm の有効性の検証には、プラセボ対照優越性試験が実施された。また海外では抗精神病薬の LAI の有用性として期待される維持期の治療効果を検証するため、再発予防試験が実施された。そのほか、実薬対照比較試験としてリスペリドン LAI との非劣性試験、非盲検長期投与試験が実施された。国内試験デザインに関しても、プラセボ対照優越性試験と非盲検長期投与試験の 2 つの試験で、海外同様に PALI palm の統合失調症患者に対する急性期から維持期に及ぶ有効性及び安全性を検討した。

PALI palm の統合失調症患者を対象とした臨床試験では、国内外ともに国際的診断基準である DSM-IV-TR 又は DSM-IV を適用して診断を行った。

重症度の測定は、国際標準となっている評価尺度 PANSS(Positive and negative syndrome scale)を用いた。第 III 相試験は国内外ともに、試験開始前（スクリーニング及びベースライン）に、PANSS 総スコアが 60 又は 70 以上 120 以下の統合失調症患者を対象とした。

長期投与試験のうち PSY-3001 試験では、急性期治療後の再発防止の評価を目的としたため PANSS 総スコアが 120 以下の統合失調症患者を組み入れた。他の長期投与試験（PSY-1008 試験及び PSY-3005 試験）では、PANSS 総スコアが 70 以下の症状が安定した患者を組み入れた。

PALI palm 臨床試験での主要評価項目は、PANSS 総スコアの変化量（最終評価時－ベースライン）とした。PANSS は、統合失調症の症状（陽性症状及び陰性症状）を総合的に評価する評価尺度として、国内外の臨床研究や試験等で標準的な方法として汎用されている。PANSS は下位評価尺度ごとに厳密に症状が定義され、各項目について明確なアンカーポイントを備えた 7 段階の重症度基準が設定されており、これまでの様々な検討により、その高い信頼性及び妥当性が確認されている^{24)・25)}。

国内・海外試験ともに有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン、12 誘導心電図、錐体外路症状（EPS）の観察、理学的検査等を実施しており、ほぼ同様の項目で安全性を評価した。抗精神病薬に共通する副作用である EPS については、国内試験では DIEPSS（薬原性錐体外路症状評価尺度）を使用し、海外試験では AIMS（異常不随意運動評価尺度）、BARS（Barnes アカシジア評価尺度）、SAS（Simpson Angus EPS 評価尺度）を用いた。そのほかの副作用についても、器官別症候群別有害事象及び臨床的に重要なその他の有害事象として検討した。

JPN-4 試験及び JPN-5 試験では、自殺に関して自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた評価を実施した。

PALI palm の投与経路に関連した有害事象について、注射部位の評価では、国内・海外試験ともに治験担当医師による評価及び被験者による評価を行った。

2.5.1.4.1 規制当局によるガイダンス及び助言

国内開発で実施した独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品相談を表 2.5.1 -1 に示す。

参考文献

- 1) Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology, Schizophr Res 2008;102:1-18.
- 2) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005;2(e141):413-33.
- 3) 厚生労働省ホームページ: みんなのメンタルヘルス, 専門的な情報, 疾患の詳細, 統合失調症. Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_inte.html
- 4) World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993.
- 5) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Available from: http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/Schizophrenia2e_Inactivated_04-16-09.pdf
- 6) Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003;60:553-64.
- 7) Ascher-Svanum H, Kennedy JS, Lee D, Haberman M. The rate, pattern and cost of use of antiparkinsonian agents among patients treated for schizophrenia in a managed care setting. Am J Manag Care 2004;10:20-4.
- 8) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry. 2009;70(Suppl 4):1-46.
- 9) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-7.
- 10) Kane JM. Schizophrenia. N Engl J Med. 1996;334(1):34-41.
- 11) Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia; empirical and clinical findings. Schizophr Bull. 1997;23:637-51.
- 12) 稲垣 中, 藤井康男. 精神分裂病維持療法における非定型抗精神病薬とデポ剤の役割. 臨床精神薬理. 2001;4(3):361-7.
- 13) 岩田仲生, 藤井康男, 和気裕志, 高橋清久; 統合失調症再発予防研究会. 本邦における統合失調症の再発予防に関する認識と取り組みの実態. 臨床精神薬理. 2012;15(5):785-96.
- 14) 池淵恵美 監修. 精神障がい者の生活と治療に関するアンケート. 第1版. 東京: 公益社団法人 全国精神保健福祉会; 2011: 33-47.
- 15) McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. J Clin Psychiatry 2006;67(suppl 5):15-8.

- 16) Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):14-7.
- 17) Möller HJ. Long-acting injectable risperidone for the treatment of schizophrenia. *Clinical perspectives. Drugs* 2007;67(11):1541-66.
- 18) 石塚卓也, 菊池 勤. アドヒアランスと長期予後の改善を考慮した RLAI の長期使用経験－「服薬からの解放」その臨床的意義について－. *臨床精神薬理*. 2012;15(1):135-45.
- 19) 肥田裕久, 細谷 誠, 木村尚美. 当院の risperidone 持効性注射剤投与患者における薬物治療の継続と再発予防効果についての調査. *臨床精神薬理*. 2012;15(5):767-73.
- 20) 村上 忠, 花岡直木, 我那覇剛, 小暮孝道, 浜本 琢, 檀原 暢. 治療効果と患者満足度を考慮した統合失調症の治療選択. *最新精神医学*. 2010;15(5):529-37.
- 21) 柴田 勲, 丹羽真一. 統合失調症患者の治療アドヒアランス向上のために知っておきたいこと. *臨床精神薬理*. 2009;12:1635-44.
- 22) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note of guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.
- 23) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Appendix to the note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia: Methodology of clinical trials concerning the development of depot preparations of approved medicinal products in schizophrenia. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (CPMP/EWP/49/01), February 2003
- 24) Bell M, Milstein R, Beam-Goulet J, Lysaker P, Cicchetti D. The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale. Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:723-8.
- 25) Lindstrom E, Wieselgren IM, von Knorring L. Interrater reliability of the Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:192-5.

表 2.5.2-1 生物薬剤学試験一覧

試験実施 計画書番号	製剤番号	試験目的	添付資料 番号
R092670- PSY-1002 (外国人)	パリペリドン IR (注射液) F011 製剤 (プレフィルドシ リンジ) 4 種類の [] の F013 製剤 (プレフィルドシリンジ)	4 種類の [] の F013 製剤を 50 mg eq. で臀部筋内に単回 投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態の検討 ・ [] が異なる F013 製剤における [] [] の検討 ([] の検 討) F013 製剤と F011 製剤の血漿中パリペリドンの薬物動態 の比較 パリペリドン IR 臀部筋内投与時と比較した F013 製剤及 び F011 製剤の相対的バイオアベイラビリティ	5.3.1.2.1
R092670- INT-11 (外国人)	F004 製剤 (バイアル) F011 製剤 (バイアル)	F004 製剤及び F011 製剤を 50 及び 150 mg eq. の用量で臀 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 動態の製剤間比較, 用量比例性	5.3.1.2.2

2.5.2.1 バイオアベイラビリティ

(1) パリペリドン IR に対する相対的バイオアベイラビリティ

F011 製剤及び F013 製剤を用いて、本剤 50 mg eq. を臀部筋内に単回投与し、パリペリドン IR 1 mg (注射液) 臀部筋内投与時に対する血漿中パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティを検討した (PSY-1002 試験)。

F011 製剤及び F013 製剤の AUC_{∞} に基づく相対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 114% 及び 126% であった【2.7.1.2.1(1)参照】。

(2) 製剤間の薬物動態比較

1) 投与方法を検討した製剤 (F004 製剤) と海外第 III 相試験製剤 (F011 製剤) の比較

開発初期の製剤 (F004 製剤) と海外第 III 相試験で用いられた製剤 (F011 製剤) で、本剤 50 又は 150 mg eq. を 4 週間隔で 4 回 (Day 1, 29, 57 及び 85) 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を比較した (INT-11 試験)。

F004 製剤及び F011 製剤を用いて投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態は両製剤間で同様であった【2.7.1.2.1(2)参照】。

2) 海外第 III 相試験製剤 (F011 製剤) と市販予定製剤 (F013 製剤) の比較

F011 製剤及び F013 製剤 50 mg eq. を臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した (PSY-1002 試験)。

血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値の比の点推定値は 93.7~105% (AUC_{∞} : 105.16%, AUC_{last} : 93.70%, C_{max} : 102.77%) であり、市販予定製剤 F013 製剤と海外第 III 相試験で用いられた F011 製剤でパリペリドンの曝露量は類似していた【2.7.1.2.1(1)参照】。また、POP-PK 解析の結果、製剤の違い (F011 製剤及び F013 製剤) は血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を及ぼさなかった【2.7.2.2.4 参照】。

2.5.2.2 徐放性プロファイル

分布（ μm ）の違いにより、パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度プロファイルが異なる4種類のF013製剤（超低速、低速、中速及び高速溶出製剤）を調整し、血漿中パリペリドンの薬物動態に対するパリペリドンパルミチン酸エステルの影響を検討した（PSY-1002試験）。

パリペリドンパルミチン酸エステルの増大に伴い、血漿中パリペリドン濃度の t_{max} （中央値）は延長し、 C_{max} （中央値）は低下した【2.7.1.2.1(1)参照】。これは、増大に伴い、パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度が遅くなり、結果として全身循環への移行が遅延することを反映していると考えられ、本剤の薬物動態に影響することが示された。

2.5.2.3 個体間変動

患者に本剤のF013製剤、F011製剤及びF004製剤を単回及び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 [C_{max} 及びAUCの変動係数、CV%：標準偏差/平均値×100(%)] から個体間変動を評価した。

F013製剤（市販予定製剤）を臀部筋肉内及び三角筋肉内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及びAUC $_{\infty}$ のCV%は、それぞれ39.3～83.6%及び19.3～51.8%であった。F013製剤を臀部筋肉内及び三角筋肉内に反復投与したときのみかけの定常状態における C_{max} 及びAUC $_{\tau}$ のCV%は、それぞれ37.0～80.0%及び33.2～79.3%であった。F013製剤を臀部筋肉内又は三角筋肉内に投与したときの薬物動態パラメータの個体間変動に大きな差がなかったことから、個体間変動に対して投与部位の違いは大きく影響しないと考えられた。また、薬物動態パラメータの個体間変動はF013製剤、F011製剤及びF004製剤の間で大きく異ならなかった。なお、POP-PK解析の結果、みかけのクリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（V/F）、一次吸収過程（一次吸収速度定数：KA）及び0次吸収過程により全身循環に入る画分（F2）の個体間変動（CL/F、V/F、KA：指数誤差モデル、F2：付加誤差モデル）は、それぞれ40%、69%、59%及び0.064(SD)であった【2.7.2.2.4参照】。

これらの結果より、本剤投与時のパリペリドンの薬物動態の個体間変動は、他の筋肉内投与薬物と同様に大きいこと¹⁾、また、パリペリドンER投与時と大きな差異はないことが示唆された。

2.5.2.4 生物薬剤学に関する結論

本剤の生物薬剤学的検討を実施した臨床試験より、以下の成績が得られた。

本剤50 mg eq.（F011製剤及びF013製剤）及びパリペリドンIR 1 mgを臀部筋肉内に単回投与したとき、パリペリドンIRに対する本剤の相対的バイオアベイラビリティはほぼ100%と算出された。

海外での開発初期の臨床試験に用いられたF004製剤と海外第III相試験に用いられたF011製剤を単回及び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に製剤間で大きな差異は

なかった。また、F011 製剤と市販予定製剤 F013 製剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態も類似していた。

本剤の各種製剤（F004 製剤，F011 製剤及び F013 製剤）を単回又は反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態の個体間変動は，製剤間及び投与部位間でそれぞれ同程度であった。

以上，海外臨床試験で用いられた製剤（F004 製剤及び F011 製剤）と市販予定製剤（F013 製剤）投与時のパリペリドンの薬物動態に大きな差異がないことが示唆された。よって，F004 製剤及び F011 製剤を用いた臨床薬理試験で得られた成績を市販予定製剤 F013 製剤の成績として適用できると考える。

参考文献

- 1) Zuidema J, Kadir F, Titulaer HAC, Oussoren C. Release and absorption rates of intramuscularly and subcutaneously injected pharmaceuticals (II). *Int J Pharm.* 1994;105:189-207.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤（以下、本剤）を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を、日本人統合失調症患者を対象とした第 I 相及び第 I/II 相試験 3 試験（JPN-1 試験、JPN-2 試験及び JPN-3 試験）、日本人、韓国人及び台湾人統合失調症患者を対象とした第 III 相試験（JPN-4 試験）、日本人統合失調症患者を対象とした第 III 相試験（JPN-5 試験）で検討した。また、外国人統合失調症患者を対象とした第 I 相試験 9 試験（BEL-4 試験、BEL-7 試験、INT-11 試験、INT-12 試験、USA-3 試験、PSY-1001 試験、PSY-1002 試験、PSY-1004 試験及び PSY-1008 試験）、第 II/III 相試験 1 試験（SCH-201 試験）及び第 III 相試験 6 試験（PSY-3002 試験、PSY-3003 試験、PSY-3004 試験、PSY-3005 試験、PSY-3006 試験及び PSY-3007 試験）において検討した（表 2.5.3-1）。

本剤投与後、投与部位において、パリペリドンパルミチン酸エステル粒子よりパリペリドンパルミチン酸エステルが緩徐に溶解した後、活性成分であるパリペリドンに速やかに加水分解され、パリペリドンとして全身循環に移行するため、未変化体であるパリペリドンパルミチン酸エステルの体内での曝露量は極めて小さい。また、パリペリドン ER を経口投与したときのパリペリドンの薬物動態に日本人と外国人で差がないことが示されている【1.13 2.7.2.3(4)1)a)項参照】。よって、本剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす影響（肝及び腎機能障害、薬物相互作用など）及び薬力学の評価には、パリペリドン経口剤を投与した国内外の臨床試験成績を参考にした。

表 2.5.3-1 臨床薬理試験一覧

検討薬剤	試験の種類	試験実施計画書番号 [資料番号]
パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤		
アジア共同及び国内試験 ^{a)}		
第 I 相及び I/II 相試験		PALM-JPN-1 [5.3.3.2.1], PALM-JPN-2 [5.3.3.2.2], PALM-JPN-3 [5.3.3.2.3]
第 III 相試験		PALM-JPN-4 ^{c)} [5.3.5.1.1], PALM-JPN-5 [5.3.5.2.3]
海外試験 ^{b)}		
第 I 相試験		R092670-BEL-4 [5.3.3.2.4], R092670-BEL-7 [5.3.3.2.5], R092670-INT-11 [5.3.1.2.2], R092670-INT-12 [5.3.3.2.6], R092670-USA-3 [5.3.3.2.7], R092670-PSY-1004 [5.3.3.2.8], R092670-PSY-1001 [5.3.3.2.9], R092670-PSY-1002 [5.3.1.2.1], R092670-PSY-1008 [5.3.3.2.10]
第 II/III 相試験		R092670-SCH-201 [5.3.5.1.2]
第 III 相試験		R092670-PSY-3003 [5.3.5.1.3], R092670-PSY-3004 [5.3.5.1.4], R092670-PSY-3005 [5.3.5.2.2], R092670-PSY-3002 [5.3.5.1.7], R092670-PSY-3007 [5.3.5.1.5], R092670-PSY-3006 [5.3.5.1.8]
パリペリドン経口剤 (ER 又は IR) ^{b)} [1.13]		
健康被験者における第 I 相試験		R076477-P01-1005 ^{d)} , R076477-P01-103 ^{f)} , R076477-P01-1007 ^{d)}
内因性要因を検討した第 I 相試験		R076477-SCH-1008 ^{f)} , R076477-REI-1001, PALIOROS-SCH-1011
外因性要因を検討した第 I 相試験		R076477-P01-1004, R076477-SCH-1016, R076477-BIM-1001, R076477-BIM-1003, R076477-BIM-1004
薬力学的試験	PET 試験	JNS007ER-JPN-S21 ^{e)} , R076477-SWE-1 ^{d)} , R076477-SIV-101
	QT/QTc 試験	R076477-SCH-1009 ^{f)} , R076477-SCH-1014

a): 評価資料, b): 参考資料, c): 日本, 韓国及び台湾で実施した JPN-4 試験はアジア共同第 III 相試験と記載, d): 日本人及び白人健康被験者を対象とした試験, e): 日本人患者を対象とした試験, f): パリペリドン IR を用いた試験

海外で実施した外国人患者を対象とした第 I 相試験 6 試験（INT-11 試験，INT-12 試験，USA-3 試験，PSY-1001 試験，PSY-1002 試験及び PSY-1004 試験），第 II/III 相試験 1 試験（SCH-201 試験）及び第 III 相試験 4 試験（PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3005 試験及び PSY-3002 試験）で得られた血漿中パリペリドン濃度データ（18,530 ポイント/1795 例）を用いて，非線形混合効果モデル（NONMEM）により，母集団薬物動態（以下，POP-PK）解析を実施し，本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に影響する因子（被験者の人口統計学的特性及び投与に関連する要因）を検討した。なお，POP-PK モデルの頑健性は，モデル構築に用いていない海外試験（PSY-3006 試験，PSY-3007 試験及び PSY-1008 試験）のデータを用いた外部バリデーション法により確認され，本 POP-PK モデルにより本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を説明できることを確認した。更に，本 POP-PK モデルに，日本人患者（JPN-1 試験，JPN-2 試験，及び JPN-3 試験）の被験者背景を当てはめて血漿中パリペリドン濃度を推定し，その 90% 予測区間と実測値を比較することにより，本剤投与後の血漿中パリペリドンの薬物動態が日本人と外国人患者で大きく異なることを確認した。

また，POP-PK モデルに基づくシミュレーションにより，本剤の推奨用法・用量を推定し，その適切性を PSY-3007 試験及び PSY-3006 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験で得られたデータを用いて確認した。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

日本人患者に本剤を 25，50 及び 150 mg eq. の用量で臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し，投与後 11～18 日（ t_{max} ，中央値）に最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達した。血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} は用量とともに増加した（JPN-1 試験）。

外国人患者に本剤を 25，50，100 及び 150 mg eq. の用量で三角筋内及び臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は投与後 12～17 日（中央値）で C_{max} に到達した。本剤を三角筋内投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，臀部筋内投与に比べて速やかに上昇し， C_{max} は臀部筋内投与時と比して高値であった。血漿中パリペリドンの AUC_{∞} は投与部位間で同程度であった。血漿中パリペリドンの AUC_{∞} は用量に比例して増加したが， C_{max} は 50 mg eq. を超える用量で用量比より低い増加であった（PSY-1004 試験）。

外国人患者に本剤（F011 製剤及び F013 製剤）50 mg eq. を臀部筋内に単回投与したときの，パリペリドン IR 1 mg（注射液）臀部筋内投与時に対する血漿中パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティは，約 100%（114% 及び 126%）であった（PSY-1002 試験）【2.7.1.2.1(1)参照】。

2.5.3.1.2 分布

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは，投与部位で活性成分であるパリペリドンに加水分解され，パリペリドンとして全身循環に移行し，組織へ分布する。

POP-PK 解析の結果、本剤を投与したときの血漿中パリペリドンのみかけの分布容積は 391 L と推定された。

外国人患者に本剤を筋肉内投与したときのパリペリドンの各鏡像異性体の血漿たん白結合率は、R078543(+)で 79.8%~82.7% 及び R078544(-)で 61.8~65.8% (PSY-1004 試験) であり、ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験成績 (R078543(+)で 81.6%及び R078544(-)で 63.2%) 及び健康成人を対象としたパリペリドン経口剤の試験成績 (R076477-P01-1007) と同様であった【1.13 2.7.2.2(2)b参照】。

患者に本剤を筋肉内投与したときの R078543(+)の血漿中濃度は R078544(-)を上回っていた。AUC から算出した R078543(+)/R078544(-)比は 1.5~1.8 であり、パリペリドン経口剤を健康被験者及び患者に投与したときの値と同様であった【1.13 2.7.2.3(3)1参照】。

2.5.3.1.3 消失 (代謝及び排泄)

(1) パリペリドンパルミチン酸エステル

In vitro 試験において、パリペリドンパルミチン酸エステルのパリペリドンへの加水分解にセリンエステラーゼが関与していることが示され、酸化還元酵素 (チトクローム P450, 以下 CYP) の関与は示唆されなかった。また、パリペリドンパルミチン酸エステルはヒトの筋肉、肝、腎及び血液で加水分解を受けることが示された。

日本人及び外国人患者に本剤を筋肉内投与したとき、測定したほとんどのサンプルで血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度が定量下限未満又は極めて低値であったことから、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位で溶解後、速やかにパリペリドンに加水分解されると推察された。

(2) パリペリドン

本剤筋肉内投与時に全身循環に移行したパリペリドンの体内からの消失経路は、パリペリドンを経口投与したときと同様であると考えられたため、本剤を筋肉内投与したときのマスバランスは検討していない。放射能標識したパリペリドンを経口投与したときのマスバランスを検討した結果、パリペリドンの主な消失経路は腎排泄であり、肝代謝をほとんど受けないことが示された【1.13 2.7.2.2(2)a参照】。したがって、本剤投与時に全身循環に移行したパリペリドンの大部分は、腎排泄されると推察された。

日本人患者に本剤を 25, 50 及び 150 mg eq.の用量で臀部筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドン濃度の消失半減期 ($t_{1/2}$, 中央値) は 30.2~45.2 日であった (JPN-1 試験)。外国人患者に本剤を 25, 50, 100 及び 150 mg eq.の用量で三角筋内又は臀部筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドンの $t_{1/2}$ (中央値) は投与部位間で同程度であり、用量の増加に伴い延長した (25 mg eq.の 24.9 及び 25.1 日, 100~150 mg eq.の 40.0~49.1 日)。また、みかけのクリアランス (CL/F) は 4.37~5.36 L/h (中央値) であった (PSY-1004 試験)。POP-PK 解析の結果、CL/F は 4.95 L/h と推定され、実測値及びパリペリドンを経口投与したときのクリアランス値 (4.99 L/h) と同程度の値であった【1.13 2.7.2.2(2)b参照】。

2.5.3.1.4 反復投与したときの薬物動態

本剤を単回投与及び反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} から算出した累積率 ($C_{max,ss}/C_{max}$) は、本剤単回投与時の血漿中パリペリドンの $t_{1/2}$ から算出した累積係数の範囲と大きな差異がなかったこと、AUC (実測値) から算出した $AUC_{\tau,ss}/AUC_{\infty}$ 比が 1 に近似していたことから、本剤投与時のパリペリドンの薬物動態は時間に依存しないと考えられた。

2.5.3.1.5 母集団薬物動態解析

外国人患者に本剤を投与したときの血漿中パリペリドン濃度データを用いて POP-PK 解析を実施し、得られた最終 POP-PK モデルを図 2.5.3-1 に示す。吸収過程には、0 次吸収過程とラグタイム (A_{LAG1}) の後に始まる一次吸収過程を仮定し、消失過程には一次消失過程を仮定した 1-コンパートメントモデルにより、本剤を筋肉内投与した後の血漿中パリペリドンの薬物動態を説明することが可能であった。

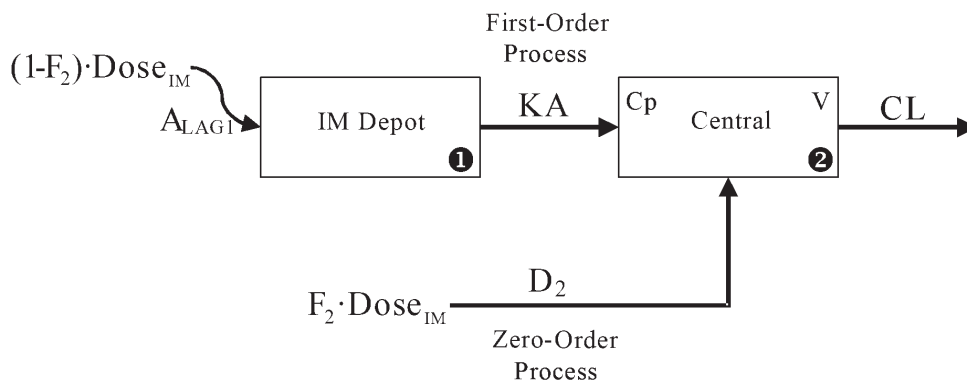


図 2.5.3-1 パリペリドンパルミチン酸エステルの POP-PK モデル

A_{LAG1} = 1 次吸収のラグタイム ; CL = みかけのクリアランス (CL/F) ; C_p = 血漿中パリペリドン濃度 ;
 D_2 = 0 次吸収過程の移行期間 ; F_2 = 0 次吸収過程により全身循環に移行する薬物の画分 ;
 IM = 筋肉内 ; KA = 一次吸収速度定数 ; V = みかけの分布容積 (V/F)

また、共変量解析の結果、クリアランス (CL/F) に対してはクレアチンクリアランスが、分布容積 (V/F) に対しては BMI 及び性別が影響することが示唆された。また、一次吸収過程 (一次吸収速度定数 : KA) に対しては性別、年齢、投与液量及び投与部位が、0 次吸収過程により全身循環に入る画分 (F_2) に対しては性別、BMI、注射針の長さ、投与部位及び投与液量が統計学的に有意な共変量であった。

2.5.3.1.6 本剤投与時のパリペリドンの吸収過程に影響する因子

本剤を投与したときのパリペリドンの全身循環への吸収に影響する因子について、臨床試験成績及び POP-PK 解析の結果を基に検討した。その結果、投与部位、使用する注射針の長さ及び患者の BMI 値が影響すると考えられた。

(1) 投与部位

国内第 I/II 相試験 (JPN-3 試験) , アジア共同及び国内第 III 相試験 (JPN-4 試験及び JPN-5 試験) , 海外第 I 相試験 (PSY-1004 試験, USA-3 試験及び PSY-1001 試験) 並びに海外第 III 相試

験 (PSY-3005 試験) で得られた薬物動態成績を用いて、本剤を三角筋内又は臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した【2.7.2.3.2(1)参照】。その結果、本剤を三角筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、臀部筋内投与時と比較してより速やかに上昇し、投与初期 [単回投与時又は反復投与時の 2 回目 (Day 8) 投与後] の C_{max} は臀部筋内投与に比べ若干高値を示す傾向があった。しかしながら、反復投与した後、血漿中パリペリドンの薬物動態がみかけの定常状態に到達したとき、血漿中パリペリドン濃度の投与部位間の差は小さくなった。なお、AUC は投与部位間で同程度であった。

POP-PK 解析の結果、投与部位は本剤の吸収過程に影響することが示唆された。すなわち、0 次過程で吸収される画分 (F2) 及びラグタイムの後の一次吸収過程 (KA) に対して投与部位は統計学的に有意な共変量であり、臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で F2 は 37% 高値を示したことは、臨床試験において投与初期に三角筋内投与したとき、臀部筋内に投与したときと比べ血漿中パリペリドン濃度がより速やかに上昇したことを支持すると考えられた。

投与部位による血漿中パリペリドンの薬物動態の差異は、投与部位間で筋肉組織と脂肪組織の分布が異なること^{1)・2)}に起因すると考えられた。脂肪組織は筋肉組織に比べ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、筋肉組織内へ投与した場合と比較して、血流内へのパリペリドンの移行が遅延する可能性が考えられる。三角筋部位/肩は臀部に比べ筋肉組織の分布割合が高く、三角筋内投与では本剤がより確実に筋肉組織内に投与される可能性が高いため³⁾、結果として投与初期に血漿中パリペリドン濃度が速やかに上昇したと推察された。

(2) 注射針の長さ

本剤の開発前期に実施された海外臨床試験の多くで、被験者の体重にかかわらず三角筋内及び臀部筋内投与にそれぞれ 1 インチ及び 1½ インチ注射針が用いられた。一方、USA-3 試験では両投与部位とも被験者の体重にかかわらず 1½ インチ注射針が用いられたことから、注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす影響を検討した【2.7.2.3.2(2)参照】。その結果、1½ インチ注射針を用いて三角筋内投与及び臀部筋内投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で高値に推移し、投与部位間の C_{max} の差分値は、1 インチ注射針を用いて三角筋内投与及び 1½ インチ注射針を用いて臀部筋内投与したとき (PSY-1004 試験及び PSY-1001 試験) の投与部位間の差分値に比べて大きいことが示唆された。なお、 AUC_{∞} 及び t_{max} には投与部位間で差はなかった。

また、POP-PK モデルを用いて、POP-PK 解析に組み込まれた被験者背景に基づくシミュレーションを実施した結果、体重が 90 kg (POP-PK 解析に含めた集団における BMI 30 kg/m² に相当) 以上の被験者に 1 インチと 1½ インチ注射針を用いて三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度の $C_{max,ss}$ (中央値) は、1½ インチの方が高値を示した。

注射針の長さの違いによる血漿中パリペリドンの薬物動態の差異は、体重による三角筋部位/肩の筋肉組織と脂肪組織の分布の差に起因すると考えられた。体重が重い (高 BMI) 患者では三角筋部位/肩の脂肪組織の分布割合が高く、1½ インチ注射針を用いることにより、1 インチ注射

針と比較して本剤がより確実に筋肉組織内に投与される可能性が高く、結果として投与初期に血漿中パリペリドン濃度が速やかに上昇したと推察された。

(3) BMI¹

1) 臀部筋肉内投与による臨床試験

海外第 II/III 相 (SCH-201 試験) 及び第 III 相試験 (PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験) で得られた血漿中パリペリドン濃度を BMI で層別し、比較した。その結果、投与初期の本剤 3 回目 (Day 36) 投与前までに採血したほとんどの時点で、BMI 25 kg/m²以上の群の血漿中パリペリドン濃度 (中央値) は、BMI 25 kg/m²未満群と比べ低値を示した。しかし、3 回目の投与以降、血漿中パリペリドン濃度と BMI に明確な関係は認められなかった。

日本人患者に本剤を臀部筋肉内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度 (用量 50 mg で規格化) を BMI で層別し、比較した (JPN-2 試験)。その結果、初回投与後から 4 回目投与前までの時点において、25 kg/m²以上群の血漿中パリペリドン濃度 (平均値及び中央値) は、25 kg/m²未満群と比較して若干低値であったものの、血漿中濃度の分布の範囲は BMI 区分間で重なっていた。4 回目投与後の平均血漿中パリペリドン濃度は BMI 区分間で同程度であり、用量で規格化した C_{max} 及び AUC_t についても層別した BMI 区分間で同程度であった。

2) 三角筋内投与時に被験者の体重に基づく長さの注射針を用いた臨床試験

投与開始 1 回又は 2 回 (Day 1 又は Day 1 及び Day 8) を三角筋内投与とし、被験者の体重に基づき 90 kg 以上の場合は 1½ インチ/22G、90 kg 未満の場合は 1 インチ/23G 注射針を用いて実施した海外臨床試験 (PSY-3007 試験, PSY-1008 試験) で得られた血漿中パリペリドン濃度を BMI で層別し、比較した。その結果、投与初期 (Day 8 若しくは 15) の血漿中パリペリドン濃度の中央値は、25 kg/m²未満群と比較して、25 kg/m²以上の群で若干低値を示したが、それ以降、血漿中パリペリドンの薬物動態に対する BMI の影響は小さくなった。

日本人患者に本剤を三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度 (用量 50 mg で規格化) を BMI で層別し、比較した (JPN-3 試験)。その結果、血漿中パリペリドン濃度 (平均値) は、25 kg/m²以上 30 kg/m²未満群で、25 kg/m²未満群と比較して低値に推移したが、濃度の分布の範囲は BMI 区分間で重なっていた。

POP-PK モデルに基づく種々のシミュレーションによる探索的検討により設定した推奨用法・用量 (Day 1 に 150 mg eq., Day 8 に 100 mg eq.) を被験者の体重に基づく長さの注射針を用いて三角筋内投与) で実施したアジア共同及び国内第 III 相試験 (JPN-4 試験及び JPN-5 試験) 並びに海外第 III 相試験 (PSY-3006 試験) の成績を用いて、血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす BMI の影響を確認した。その結果、JPN-4 試験及び JPN-5 試験において 30 kg/m²以上群の血漿中パリペリドン濃度の中央値は 25 kg/m²未満及び 25 kg/m²以上 30 kg/m²未満群と比較して低値であったものの、30 kg/m²以上の被験者数は少なく、その評価は難しかった。なお、30 kg/m²以上群の血漿中パリペリドン濃度の分布の範囲は 25 kg/m²未満及び 25 kg/m²以上 30 kg/m²未満群の濃度の分布

¹ BMI による層別には、「ベースラインにおける BMI 値」の 2 区分 (25 kg/m²未満, 25 kg/m²以上) 又は 3 区分 (25 kg/m²未満, 25 kg/m²以上 30 kg/m²未満, 30 kg/m²以上) のカテゴリーを用いた。

の範囲内にあった。また、PSY-3006 試験では Day 4 以降の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は BMI 区分間で同程度であった。

2.5.3.1.7 内因性要因

(1) 人種/民族

国内及び海外臨床試験で得られた薬物動態成績並びに POP-PK 解析結果を用いて、日本人、外国人（韓国人及び台湾人を含む）及び日本人以外のアジア人（韓国人及び台湾人）患者における本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した。その結果、本剤を単回及び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に日本人患者と外国人患者又はアジア人患者で大きな差がないことが示唆された。なお、パリペリドン ER を経口投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態についても日本人及び外国人患者で大きな差がないことが示されている【1.13 2.7.2.3(4)1a)参照】。

1) 患者に単回及び反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の比較

日本人及び外国人患者に本剤 25, 50 及び 150 mg eq. を臀部筋内に単回投与したとき（JPN-1 試験及び PSY-1004 試験）、並びに日本人及び外国人患者に本剤 100 mg eq. を臀部筋内に反復投与したとき（JPN-2 試験及び PSY-1001 試験）の血漿中パリペリドン濃度—時間推移に、日本人患者と外国人患者とで大きな差がなかった。

更に、日本人及び外国人患者に推奨用法・用量を含む種々の用法・用量で反復投与したとき、日本人患者で得られた血漿中パリペリドンのトラフ値の大部分は、外国人患者で得られた濃度値の分布の範囲内にあった（JPN-3 試験、JPN-4 試験及び JPN-5 試験と PSY-3005 試験、PSY-3006 試験、PSY-3007 試験及び PSY-1008 試験の比較）。また、日本人、韓国人及び台湾人患者に本剤を推奨用法・用量で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度値の分布は人種間で重なっていた（JPN-4 試験、図 2.5.3-2）。

2) 患者に単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータの比較

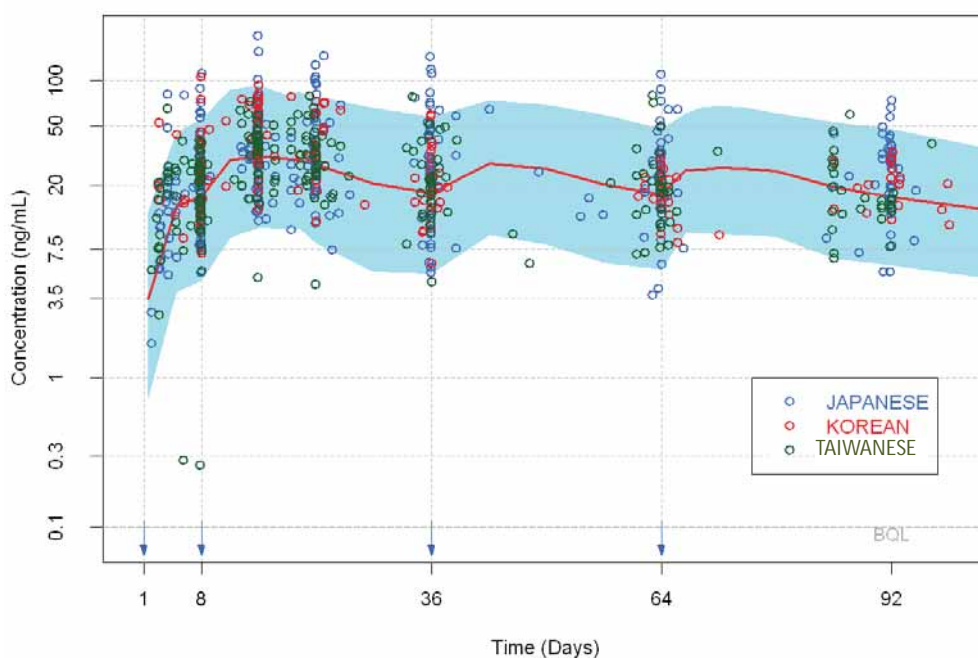
日本人患者に本剤を臀部筋内に単回投与（JPN-1 試験）又は反復投与（JPN-2 試験）したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC に、外国人患者における結果（単回：INT-12 試験、PSY-1002 試験及び PSY-1004 試験、反復：INT-11 試験、PSY-1001 試験、SCH-201 試験及び USA-3 試験）と大きな差異はなかった。

3) POP-PK 解析における検討

海外臨床試験から得られた血漿中パリペリドン濃度を用いて POP-PK 解析を実施した結果、日本人は含まれなかったものの、人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても共変量とはならなかった。

また、当該 POP-PK モデルに、日本人患者（JPN-1 試験、JPN-2 試験、JPN-3 試験、JPN-4 試験及び JPN-5 試験）の被験者背景を当てはめて血漿中パリペリドン濃度を推定し、用法・用量が異なる試験ごとに、その 90% 予測区間と実測値の分布を比較した結果、大きな差異は認められな

った（JPN-4 試験：図 2.5.3-2）。この結果より、本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態は日本人患者と外国人患者で同様であると考えられた。また、POP-PK モデルにより、日本人患者に本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を推定することができると考えられた。よって、POP-PK モデルを用いたシミュレーション結果に基づき設定された本剤の推奨用法・用量は、日本人患者に対しても適用可能であると考えた。



参照元：JPN-4 External Validation report Figure 4

図 2.5.3-2 POP-PK モデルにより推定された血漿中パリペリドン濃度－時間推移と
実測濃度値の比較 [JPN-4 試験]

POP-PK 解析より推定された血漿中パリペリドン濃度-時間推移 (赤実線及び水色の範囲)：

日本人、韓国人及び台湾人患者の被験者背景を POP-PK モデルに当てはめて 1000 例 (完了例) 及び 590 例 (中止例) を推定、その中央値 (50th percentiles) 及び 90% 予測区間 (5th~95th percentiles)

○：青; 日本人, 赤; 韓国人, 緑; 台湾人における実測濃度値

(2) 腎機能障害

腎機能障害は、本剤のパリペリドンパルミチン酸エステル粒子からのパリペリドンパルミチン酸エステルの溶解、パリペリドンパルミチン酸エステルの加水分解、及び全身循環へのパリペリドンの移行に影響を及ぼさないと考えられること、体内からのパリペリドン消失に対する腎機能障害の影響についてはパリペリドン ER を用いて実施した臨床薬理試験 (R076477-REI-1001 試験) で評価されていることから、腎機能障害を有する被験者を対象とした本剤の臨床試験は実施しなかった。

本剤の臨床試験に組み込まれていた少数例の軽度腎機能障害を有する被験者の成績より、腎機能 [指標：クレアチニンクリアランス (以下、CL_{CR}) 値] の軽度の低下に伴いパリペリドンの曝露量が増加する傾向が示唆された。

また、POP-PK 解析の結果、 CL_{CR} がパリペリドンのクリアランスに対する共変量であることが示され、POP-PK モデルを用いて被験者背景に基づくシミュレーションを実施した結果、軽度腎機能障害患者 (CL_{CR} 値：50～80 mL/min) に本剤 75 mg eq. を投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、正常腎機能患者 (CL_{CR} 値：80 mL/min を超える) に本剤 100 mg eq. を投与したときの血漿中パリペリドン濃度と同程度となると推定された。

これらの所見は、パリペリドンは主に腎を介して排泄されること及び腎機能障害被験者を対象としてパリペリドン ER の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した試験の結果と一致した (R076477-REI-1001 試験) 【1.13 2.7.2.2(4)2参照】。

(3) 肝機能障害

肝機能障害被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。POP-PK 解析の結果、肝機能に関する臨床検査項目 (ALT 及び総ビリルビン) は、血漿中パリペリドンの薬物動態に対する有意な共変量でなかった。

なお、軽度及び中等度肝機能障害被験者を対象としてパリペリドン IR 1 mg を単回経口投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した結果、非結合型パリペリドンの曝露量に、中等度肝機能障害被験者と正常肝機能被験者で大きな差は認められなかった (R076477-SCH-1008 試験) 【1.13 2.7.2.2(4)1参照】。

(4) 年齢

年齢の影響を検討するための高齢被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。本剤の (65 歳超又は以上の被験者は除外と規定した) 第 I 相試験の成績を用いて、血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} に対する年齢の影響を検討した結果、これらの薬物動態パラメータに年齢による差異はなかった。また、POP-PK 解析の結果、年齢は KA に対する統計学的に有意な共変量であったが、血漿中パリペリドンの曝露量に対し大きな影響はなかった。

2.5.3.1.8 外因的要因

(1) 薬物相互作用

本剤を用いての薬物相互作用試験は実施していない。

1) POP-PK 解析における検討

POP-PK 解析の結果、本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に対して、POP-PK 解析に組み込んだ被験者のうち約 10% を超える被験者で併用された薬物 (ロラゼパム、アセトアミノフェン、ジアゼパム、オランザピン及びイブプロフェン) の影響は示唆されなかった。

2) パリペリドン経口剤における検討

パリペリドン経口剤を用いた薬物相互作用試験の成績を要約する。

a) カルバマゼピン

外国人患者に CYP3A4 及び p-糖たん白（以下、P-gp）誘導作用を有するカルバマゼピン（400 mg/日反復投与）とパリペリドン ER（6 mg/日反復投与）を 21 日間併用したとき、定常状態におけるパリペリドンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 37.5% 及び 36.6% 減少した。

本所見は、カルバマゼピン併用投与によるパリペリドンの代謝亢進、上部消化管の P-gp 誘導による吸収低下及び腎尿細管の P-gp 誘導による排泄促進に起因するものと推察された。

b) パロキセチン

外国人健康成人男性に CYP2D6 阻害作用を有するパロキセチン（20 mg/日反復投与）とパリペリドン ER（3 mg 単回投与）を併用したとき、パリペリドンの AUC_{∞} は 16.48% 増加した。本増加は、臨床的に問題となるものではないと考えられ、CYP2D6 阻害剤の投与開始又は中止時において、本剤の用量を調節する必要はないと考えられた。

c) バルプロ酸

外国人患者にバルプロ酸（徐放性製剤として 500～2000 mg/日反復投与）とパリペリドン ER（12 mg 反復投与）を併用したとき、バルプロ酸の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

外国人健康成人男性にバルプロ酸（徐放性製剤として 1000 mg/日反復投与）とパリペリドン ER（12 mg 単回投与）を併用したとき、パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} はそれぞれ 51.5% 及び 51.8% 増加した。本所見はバルプロ酸の併用投与による胃内容排出の遅延又は上部消化管の通過遅延に起因すると考えられる吸収時間の延長による曝露量増加と考えられたことから、バルプロ酸と本剤（筋肉内注射剤）との間に、臨床的に重要な相互作用はないものと推察される。

d) トリメトプリム

外国人健康成人男性 30 例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム（400 mg/日反復投与）とパリペリドン ER（6 mg 単回投与）を併用したとき、それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった。

2.5.3.2 薬力学

本剤を用いた PET 試験及び QT/QTc 評価試験（thorough QT/QTc 試験）は実施していない。

(1) D_2 受容体占有率—PET 試験

【1.13 2.7.2.3(5)1)a参照】

パリペリドン経口剤を用い、外国人健康被験者を対象として、PET 検査によりパリペリドンによる中枢神経系の線条体 D_2 受容体占有率を検討した 2 試験（R076477-SWE-1 試験、R076477-SIV-101 試験）の成績から、線条体 D_2 受容体結合に関する解離定数 K_D^{app} は 4.9 ng/mL と算出された。この K_D^{app} 値に基づき、 E_{max} モデルより推定された D_2 受容体占有率 70～80% に相当する血漿中パリペリドン濃度は 11.4～19.6 ng/mL（パリペリドン ER の用量範囲は、4.5～9 mg）であった。なお、本剤の推奨用法・用量を設定する際に基準とした血漿中パリペリドン濃度 7.5 ng/mL の D_2 受容体占有率は 60% と推定された（2.5.3.4）。

また、日本人患者を対象としたパリペリドン ER の国内第 II 相試験（JNS007ER-JPN-S21 試験）の PET 検査結果から、ED₅₀における血漿中パリペリドン濃度は 6.65 ng/mL であり、線条体 D₂受容体占有率 60、70 及び 80%を得るのに必要な血漿中パリペリドン濃度は 9.98、15.5 及び 26.6 ng/mL（パリペリドン ER の用量は 3.57、5.55 及び 9.52 mg）と推定された。

上記試験は、対象被験者や投与方法等が異なるため直接比較はできないものの、D₂受容体占有率 70～80%を満たす血漿中パリペリドン濃度範囲に日本人と外国人の間で大きな差はなかった。

(2) QT/QTc 評価

【1.13 2.7.2.3(5)2)c参照】

パリペリドン経口剤を用い、外国人患者を対象とした QT/QTc 評価試験を実施し、QT/QTc 間隔に対するパリペリドンの影響を評価した（R076477-SCH-1009 試験及び R076477-SCH-1014 試験）。

その結果、主要評価項目であるパリペリドン IR 投与時とプラセボ投与時との差の 90% 信頼区間 (CI) は 3.66～7.25 ms であり、90% CI の上限は事前に設定した上限値 10.0 ms を下回っていたが、パリペリドン IR 8 mg 反復投与時（定常状態）に日内平均 QTcLD の軽微な延長がみられた。また、血漿中パリペリドン濃度と QTcLD のベースラインからの変化量との関連性及び血漿中パリペリドン濃度と心拍数のベースラインからの変化量との関連性を検討した結果、パリペリドン IR を 4 及び 8 mg の用量で投与したときの血漿中パリペリドン濃度の平均値の増加に伴い、QTcLD、QTcLD のベースラインからの変化量、心拍数及び心拍数のベースラインからの変化量（いずれも平均値）に対する作用が増強されたが、血漿中パリペリドン濃度の個別値と各パラメータの個別値の間に相関関係は認められなかった（R076477-SCH-1009 試験）。

更に、パリペリドン ER（12 mg、1 日 1 回）の QTcLD に対する影響が、クエチアピン（400 mg、1 日 2 回）の QTcLD に対する影響と非劣性であることが示された（R076477-SCH-1014 試験）。プラセボと比較して、パリペリドン ER 12 及び 18 mg 並びにクエチアピン投与は QTcLD を若干延長させたが、軽微であり、臨床上大きな問題はないと考えられた。これらのことより、パリペリドン ER の推奨最高用量 12 mg（C_{max} の平均値 34.6 ng/mL）及びその 50% 高用量（54.0 ng/mL）における心血管系に対する安全性が確認された。

なお、パリペリドン IR 8 mg 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）は、本剤 150 mg eq.反復投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} の中央値（56.5 ng/mL : PSY-1008 試験）の 2 倍であった。また、JPN-4 試験及び JPN-5 試験において 113 ng/mL を超える血漿中パリペリドン濃度が認められた被験者（最高濃度値はそれぞれ 201 及び 135 ng/mL）に、心血管系の有害事象及び QTc 延長は認められていない【2.7.4.2.1.5(1)2参照】。以上の結果より、本剤投与時においても QT/QTc 間隔に対する影響は低いと考えられた。

2.5.3.3 薬物動態と薬力学の相関

海外第 III 相試験（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）において、本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度値と有効性評価項目との関係を視覚的に検討した。その結果、Day 64 及び Day 92 の血漿中パリペリドン濃度値と PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量との間に明らかな傾向又は相関関係は認められなかった。

2.5.3.4 推奨用法・用量の設定

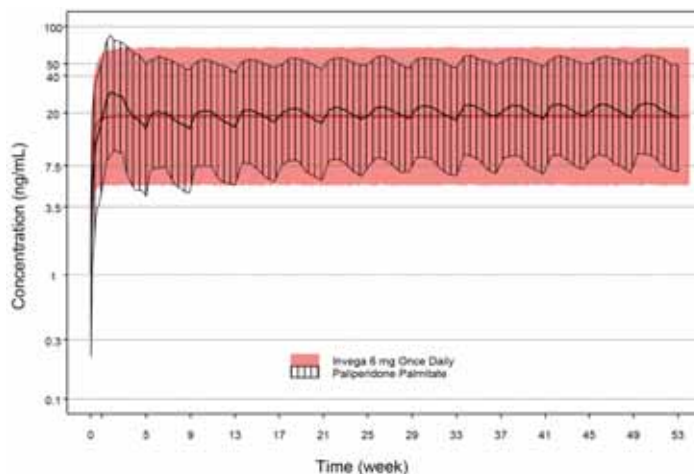
【評価資料 5.3.5.3.1】

本剤の投与間隔については、海外初期第 I 相試験（BEL-7 試験）結果より、本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度をより速やかにみかけの定常状態に到達させるために、「投与開始時の 1 週間隔の 2 回投与（Day 1 及び Day 8），以降 1 ヶ月に 1 回（Day 36 以降）」を選択した。

開発前期の海外臨床試験成績に基づき、本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域に到達するまでの期間（投与初期）と、それ以降（維持期）の推奨用法・用量を設定するため、投与部位、針の長さ、BMI 等の共変量を用いた POP-PK モデルに基づくシミュレーションを実施し、探索的に検討した【2.7.2.3.7 参照】。

投与初期については、推定血漿中パリペリドン濃度が本剤初回投与後 1 週時（Day 8）までにパリペリドン ER の推奨用量である 6 mg を 1 日 1 回反復経口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より選択した閾値 7.5 ng/mL を超えること、並びに Day 8 及び Day 36 の推定血漿中パリペリドン濃度の範囲がパリペリドン ER 6 mg を 1 日 1 回反復経口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の範囲（3.5～50 ng/mL）と同程度になることを指標として設定した。また、維持期の推奨用量についても、パリペリドン ER 6 mg 反復経口投与時の定常状態における推定血漿中濃度範囲と同程度となることを指標として設定した。

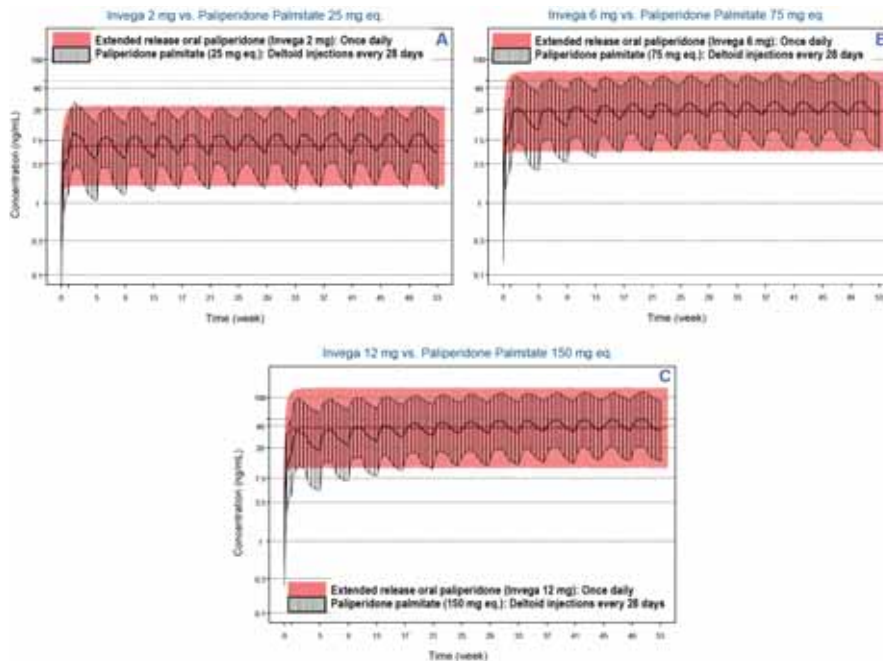
その結果、投与初期は「初回 150 mg eq.，1 週後に 2 回目 100 mg eq. を三角筋内に投与」，推奨維持用量として「その後は月 1 回，75 mg eq. を三角筋内又は臀部筋内に投与」を選択した（図 2.5.3-3）。また、維持期の用量範囲は、本剤の 25 及び 150 mg eq. を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度が、それぞれパリペリドン ER の 2 及び 12 mg を反復経口投与したときの定常状態時の血漿中パリペリドン濃度の範囲内に含まれていたことから、「25 mg eq. から 150 mg eq. の範囲で適宜増減」と設定した（図 2.5.3-4）。更に、三角筋内投与時に被験者の体重に基づく長さの注射針「90 kg 以上は 1½ インチ/22G，90 kg 未満は 1 インチ/23G」を用いて投与することにより、投与初期の血漿中パリペリドン濃度を BMI に影響されず速やかに治療濃度域に到達させることが可能となると考えられた。



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 44

図 2.5.3-3 PK シミュレーション：本剤及びパリペリドン ER の推奨用法・用量の比較

推奨用法・用量で投与したときの本剤とパリペリドン ER の POP-PK モデルに基づく予測の比較：
 本剤：Day 1 に 150 mg eq. を，Day 8 に 100 mg eq. を三角筋内に投与，それ以降 4 週間隔で 75 mg eq. を投与
 パリペリドン ER：6 mg 1 日 1 回反復経口投与
 実線は中央値，朱色及び斜線の範囲は 90% 予測区間



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 41

図 2.5.3-4 PK シミュレーション：本剤とパリペリドン ER の定常状態時の比較

- [A] 低用量：パリペリドン ER 2 mg を反復投与したときの定常状態 vs.本剤 25 mg eq. を Day 1/8 及びそれ以降 4 週間隔で三角筋内投与したときの定常状態
 - [B] 中間用量（推奨用量）：パリペリドン ER 6 mg を反復投与したときの定常状態 vs.本剤 75 mg eq. を Day 1/8 及びそれ以降 4 週間隔で三角筋内投与したときの定常状態
 - [C] 高用量：パリペリドン ER 12 mg を反復投与したときの定常状態 vs.本剤 150 mg eq. を Day 1/8 及びそれ以降 4 週間隔で三角筋内投与したときの定常状態
- 実線は中央値，陰影及び斜線（75 mg 反復投与の定常状態時）の範囲は 90% 予測区間

2.5.3.5 臨床薬理に関する結論

(1) 薬物動態

日本人及び外国人患者に本剤を投与したときのパリペリドンの薬物動態を検討した。本剤を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し，投与後約 11～18 日に C_{max} に達した後，25～50 日のみかけの半減期 ($t_{1/2}$) で低下した。三角筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，臀部筋内投与時と比較してより速やかに上昇した。25～150 mg eq. の範囲で投与したとき， AUC_{∞} は用量に比例して増加したが， C_{max} は 50 mg eq. を超える用量で用量比より低い増加であった。本剤及びパリペリドン IR を臀部筋内に単回投与したとき，パリペリドン IR に対する本剤（F011 製剤及び F013 製剤）の相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%（それぞれ 114% 及び 126%）と算出された。

本剤を三角筋内又は臀部筋内に 1 週間隔で 2 回（Day 1 及び Day 8），以降 4 週ごとに反復投与したとき，投与初期には，三角筋内投与時の血漿中パリペリドン濃度は臀部筋内投与時と比較して高値に推移した。しかしながら，反復投与した後，血漿中パリペリドンの薬物動態がみかけの定常状態に到達したとき，血漿中パリペリドン濃度の投与部位間の差は小さくなった。

本剤を筋肉内投与したとき，血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度はほとんどのサンプルで定量下限未満あるいは極めて低値であった。

国内及び海外臨床試験で得られた薬物動態成績並びに POP-PK 解析により、本剤を単回及び反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した結果、日本人患者と外国人患者又はアジア人（韓国人及び台湾人）患者で大きな差がないことが示唆された。

臨床試験に組み込まれていた少数例の軽度腎機能障害を有する患者において腎機能の軽度の低下に伴いパリペリドンの曝露量が増加する傾向が示唆されたこと、POP-PK 解析の結果、クレアチニンクリアランスがクリアランスに対して影響することが示唆されたこと、体内からのパリペリドン消失に対する腎機能障害の影響を評価したパリペリドン ER の臨床薬理試験において腎機能の重症度が増すとともに血漿中パリペリドン濃度上昇が認められたことから、腎機能障害を有する患者においては腎機能障害の程度に基づき本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

POP-PK 解析結果及び肝機能障害被験者を対象としたパリペリドン IR の臨床薬理試験成績より、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者において本剤の用量を調節する必要はないと考えられた。

POP-PK 解析の結果、年齢は KA に対する統計学的に有意な共変量であったが、パリペリドンの曝露量に対して大きな影響は示唆されなかった。しかしながら、クレアチニンクリアランスがクリアランスに対して影響することが示唆されたことから、腎機能低下等、加齢に伴う生理的变化によってパリペリドンの曝露量が高くなることが予想される。したがって、腎機能障害が予測される高齢患者においては、本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

POP-PK 解析の結果、本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に対して併用薬（ロラゼパム、アセトアミノフェン、ジアゼパム、オランザピン及びイブプロフェン）の影響はみられなかった。また、パリペリドン経口剤を用いて実施した臨床薬物相互作用試験の結果から、本剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に対する併用薬の影響を検討した。カルバマゼピン（CYP3A4 及び P-gp 誘導作用を有する）併用投与により、パリペリドン ER 反復経口投与後の定常状態におけるパリペリドンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 37.5% 及び 36.6% 減少した。このことより、本剤投与時にカルバマゼピンの併用投与を開始する際には、血漿中パリペリドン濃度の低下が予測されることから、本剤の増量を考慮する必要があると考えられた。逆に、カルバマゼピン併用投与を中止する場合には、血漿中パリペリドン濃度の上昇が予測されることから、本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。パロキセチン、バルプロ酸、トリメトプリムは血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を及ぼさないと推察された。

(2) 薬力学

パリペリドン経口剤を用い、パリペリドンによる中枢神経系の線条体 D_2 受容体占有率を PET 検査により検討した結果、 D_2 受容体占有率 70~80% に相当する血漿中パリペリドン濃度は 11.4~19.6 ng/mL と推定された。なお、本剤の推奨用法・用量を設定する際に指標とした 7.5 ng/mL は D_2 受容体占有率 60% と推定された。

パリペリドン経口剤を用いて、QT/QTc 間隔延長に対するパリペリドンの影響を評価した結果、パリペリドン経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響は低いと考えられた。しかしながら、国内外における対応を踏まえ、リスクの高い患者への注意喚起は必要であると判断されており、本剤についても同様な注意喚起が必要であると考えられる。

参考文献

- 1) Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections?. N Engl J Med. 1982;307:356-8.
- 2) Haramati N, Lorans R, Lutwin M, Kaleya RN. Injection granulomas. Intramuscle or intrafat?. Arch Fam Med. 1994;3:146-8.
- 3) Cohen LS, Rosenthal JE, Horner DW Jr, Atkins JM, Matthews OA, Sarnoff SJ. Plasma levels of lidocaine after intramuscular administration. Am J Cardiol. 1972;29:520-3.

2.5.4 有効性の概括評価

統合失調症に対する PALI palm の有効性は、日本、韓国及び台湾で実施したアジア共同第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）、国内の第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）及び第 I/II 相試験（JPN-2 試験及び JPN-3 試験）、海外の第 II/III 相、第 III 相及び長期投与試験で評価した。

本申請で有効性の評価に用いた臨床試験を表 2.5.4-1 に示す。

これらの試験のうち JPN-4 試験及び JPN-5 試験を中心に有効性の評価を行った。他の国内試験及び海外臨床試験は用法・用量の設定根拠及び有効性の結果を支持・補完するために用いた。

表 2.5.4-1 有効性の評価対象とした臨床試験

カテゴリー	試験	
アジア共同及び国内臨床試験 (4 試験) [評価資料]	第 III 相プラセボ対照比較試験 (1 試験)	JPN-4
	第 III 相長期投与試験 (1 試験)	JPN-5
	第 I/II 相試験 (2 試験)	JPN-2, JPN-3
海外臨床試験 (10 試験) [参考資料]	第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験 (4 試験) *	SCH-201, PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007***
	長期投与試験 (2 試験)	PSY-3001 (再発防止効果を評価した試験) PSY-1008 (第 I 相長期投与試験) ***
	第 III 相実薬対照比較試験 (3 試験) **	PSY-3002, PSY-3006***, PSY-3008***
	その他の第 III 相試験 (1 試験)	PSY-3005 (投与部位間の比較試験)

* 海外の第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験のうち、SCH-201 試験は第 II/III 相、他は第 III 相試験

** 第 III 相実薬対照比較試験は、いずれもリスペリドン持続性注射剤を対照とした。

*** 開発後期に実施した海外臨床試験

JPN-4 試験及び JPN-5 試験の成績を 2.5.4.1 項に、海外臨床試験の成績を 2.5.4.2 項に示し、2.5.4.3 項で国内外の成績を比較した。

国内の第 I/II 相臨床試験（JPN-2 試験及び JPN-3 試験）並びに投与部位間の安全性及び忍容性の比較を主な目的とした海外の第 III 相試験（PSY-3005 試験）の有効性成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

2.5.4.1 アジア共同及び国内第 III 相臨床試験（JPN-4 試験及び JPN-5 試験）の有効性評価に関する考察

2.5.4.1.1 対象とした患者集団の特性

JPN-4 試験及び JPN-5 試験では、スクリーニング時の少なくとも 1 年以上前から DSM-IV-TR による統合失調症の診断基準を満たす 20 歳以上の患者を対象とした。また、PANSS 総スコアが 60 以上 120 以下の統合失調症の急性期の症状を有する患者を対象とした。この PANSS 総スコアの範囲は、精神症状が明らかにみられ、かつ重症度が高すぎない範囲であり、急性症状に対して PALI palm の効果が十分に期待できる患者を組み入れるために設定した。

JPN-4 試験では、ベースラインの PANSS 総スコア平均値は、PALI palm 群が 85.7、プラセボ群が 83.5 であった。また、PALI palm 群 34.0% 及びプラセボ群 34.1% が clinical global impression-severity（臨床上の医師の印象による重症度、以下 CGI-S）でやや重度以上と評価された。被験者の罹病期間の平均値（SD）は 17.54（12.923）年であった。ほとんどの被験者で二重盲検開始前の抗精神病薬の使用経験があった。国別の被験者の割合は、日本 48.3%、韓国 22.0% 及び台湾 29.7% であり、日本が約半数をしめた。性別では男性（57.0%）が多かった。年齢の平均値は 44.8 歳で、65 歳超の被験者は 6.8% であった。ベースラインの BMI は、25 kg/m² 未満が 64.7%、25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満が 26.6%、30 kg/m² 以上が 8.7% であった。

JPN-5 試験では、ベースラインの PANSS 総スコアの平均値は 81.1 であり、多くの被験者（65.2%）が CGI-S で中等度以上と評価された。罹病期間の平均値（SD）は 17.25（12.286）年であった。ほとんどの被験者で観察期開始前の抗精神病薬の使用経験があった。性別では、男女の割合は同等であった（男性 51.5%）。年齢の平均値は 45.4 歳で、65 歳超の被験者は 7.6% であった。ベースラインの BMI は、25 kg/m² 未満が 55.1%、25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満が 31.8%、30 kg/m² 以上が 13.1% であった。

JPN-4 試験及び JPN-5 試験で組み入れられた試験対象集団は、薬効評価上で問題となる被験者を一部除外したが、上市後に PALI palm の投与が予想される統合失調症の患者集団を反映していると考えられた¹⁾。

2.5.4.1.2 試験方法

JPN-4 試験及び JPN-5 試験の試験方法の概要を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2 アジア共同及び国内第 III 相臨床試験（JPN-4 試験及び JPN-5 試験）の試験方法

試験（相）	主目的 試験デザイン	用法・用量 (PALI palm の単位は mg.eq.)	試験期間	解析対象例数
JPN-4 (III)	プラセボに対する優越性の検証 二重盲検，プラセボ対照， 並行群間比較， 多施設共同	Day 1 に PALI palm 150（又はプラセボ），第 1 週（Day 8）に PALI palm 100（又はプラセボ）を三角筋内へ投与，第 5 週（Day 36）及び第 9 週（Day 64）に PALI palm 75（又はプラセボ）を三角筋又は臀部筋内投与	13 週	計：323 例 PALI palm 群：159 例 プラセボ群：164 例
JPN-5 (III)	長期投与時の安全性及び忍容性の検討 非盲検，非対照， 多施設共同	Day 1 に PALI palm 150，第 1 週（Day 8）に PALI palm 100 を三角筋内投与，その後，4 週間隔で 11 回，PALI palm 25，50，75，100 又は 150 を，三角筋又は臀部筋内投与	49 週	198 例

試験期間は、JPN-4 試験では二重盲検期、JPN-5 試験では観察期を示す。

2.5.4.1.2.1 試験デザイン及び用法・用量

JPN-4 試験は、急性期の統合失調症患者に対する PALI palm の有効性を確認するため、プラセボ対照の二重盲検並行群間比較試験として実施した。JPN-5 試験は、PALI palm の長期投与の安全性の確認を主目的にした試験であったが、副次目的として統合失調症の症状改善及び治療効果の維持における有効性を検討した。

両試験ともに、被験者の安全確保のため、治験薬投与前にリスペリドン又はパリペリドンの使用経験を確認した。使用経験がない被験者にはスクリーニング期間に、リスペリドン経口剤又はパリペリドン経口剤による忍容性の確認を行った。

JPN-4 試験及び JPN-5 試験の用法・用量は、海外で推奨される用法・用量に準じて設定した【2.5.1.3.1 参照】。JPN-4 試験では、Day 1 に PALI palm 150 mg eq.又はプラセボを三角筋内、第1週 (Day 8) には PALI palm 100 mg eq.又はプラセボを三角筋内に投与した。その後、第5週 (Day 36) 及び第9週 (Day 64) に PALI palm 75 mg eq.又はプラセボを三角筋又は臀部筋内に投与した。JPN-5 試験でも治験薬投与の初期 (Day 1 及び Day 8) には JPN-4 試験と同じ用法・用量で PALI palm を投与した。その後、4週ごとに被験者の症状及び忍容性に応じ、PALI palm 25, 50, 75, 100 又は 150 mg eq.を三角筋又は臀部筋内に投与した。

両試験ともに、三角筋内投与では、体重 90 kg 以上の被験者には 1½インチ、22G の注射針、体重 90 kg 未満には 1 インチ、23G の注射針を用いた。臀部筋内投与では、体重にかかわらず 1½インチ、22G の注射針を用いた。

JPN-4 試験では、PALI palm の有効性及び安全性を評価するため、治験薬の初回投与から 13 週間を二重盲検期として各種の評価、検査を行った。JPN-5 試験では、長期投与時の安全性を評価するため、治験薬の初回投与から 49 週間を観察期とした。

2.5.4.1.2.2 有効性の評価項目及び評価方法

JPN-4 試験及び JPN-5 試験では、PANSS 総スコアの変化量を主要評価項目、CGI-S を副次評価項目とした。

PANSS は統合失調症の症状 (陽性症状及び陰性症状) を総合的に評価する評価尺度であり、下位評価尺度ごとに厳密に症状が定義され、各項目について 7 段階の重症度基準が設定されている【2.5.1.4 参照】。さらに、Marder 等の分類による PANSS 下位評価尺度スコアの分析により、統合失調症の 5 つの要素 (陽性症状、陰性症状、思考解体、敵意/興奮、不安/抑うつ) を評価した²⁾。また、下位評価の陰性症状で特に評価の一致性が向上するとされる構造化面接 (SCI-PANSS) を採用した³⁾。PANSS の評価はトレーニングを受けた評価者が行った。評価者へのトレーニングは適切に実施され、いずれの臨床試験でも信頼性の高い評価が行われたと考えられた。

CGI-S は被験者の全般的な全身状態の重症度を評価する評価尺度である⁴⁾。PALI palm の第 III 相試験では、CGI-S は 1 (なし) から 7 (最重度) の 7 段階で評価した。JPN-4 試験及び JPN-5 試験の CGI-S の評価では、PANSS の評価を実施した評価者が CGI-S のスコアを評価した。

2.5.4.1.2.3 併用禁止薬・併用制限薬

JPN-4 試験及び JPN-5 試験の治験薬投与中は、すべての抗精神病薬の併用を禁止した。また、JPN-4 試験では、抗不安薬、抗パーキンソン病薬及び睡眠薬、JPN-5 試験では抗パーキンソン病薬について、併用を制限した。

2.5.4.1.2.4 統計学的手法及び試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点

JPN-4 試験の主要評価項目は、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とし、last observation carried forward 法 (LOCF) を用いて欠測値の補完を行った。主要解析として、投与群及び国を因子としベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析

(ANCOVA) を行った。最小二乗平均値に基づき投与群間差を推定し、有意水準を両側 5% とし、群間比較を行った。また、プロラクチン値の情報は盲検性を損なう可能性があるため、JPN-4 試験では試験全期間を通して開示しなかった。

JPN-5 試験では、各評価時及び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記述統計量を算出した。

両試験ともに、試験結果の解釈に影響すると考えられる問題点はなかった。

2.5.4.1.3 JPN-4 試験及び JPN-5 試験の有効性評価

2.5.4.1.3.1 JPN-4 試験

(1) 主要評価項目－最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

最終評価時 (LOCF) の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.5.4-3 に示す。

最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値 (SD) は、PALI palm 群 -3.1 (20.32) , プラセボ群 6.9 (19.13) であり、PALI palm 群において PANSS 総スコアの平均値の減少 (改善) が認められた。最終評価時の変化量の最小二乗平均値の投与群間差 [95%CI] は -9.7 [-14.0; -5.4] であり、統計学的に有意な差 (p<0.0001) が認められた。

表 2.5.4-3 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 :

JPN-4 試験 (FAS-LOCF)		
	プラセボ	PALI palm
ベースライン		
N	164	159
平均値 (SD)	83.5 (15.18)	85.7 (14.57)
中央値 (範囲)	82.0 (61; 119)	83.0 (63; 129)
最終評価時		
N	164	158
平均値 (SD)	90.3 (22.35)	82.4 (23.52)
中央値 (範囲)	89.0 (37; 162)	83.0 (31; 149)
最終評価時のベースラインからの変化量		
N	164	158
平均値 (SD)	6.9 (19.13)	-3.1 (20.32)
中央値 (範囲)	5.5 (-47; 63)	-5.0 (-56; 54)
最小二乗平均値の群間差 (SE)		-9.7 (2.19)
95%CI		[-14.0; -5.4]
p 値		<0.0001

p 値 : 投与群 (プラセボ, PALI palm) 及び国を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。

参照元 : 5.3.5.1.1 PALM-JPN-4 試験 治験総括報告書 Table 19

PALI palm 群でプラセボ群に比較し統計学的に有意に精神症状が改善し、JPN-4 試験で用いた用法・用量について、統合失調症の急性期の治療での妥当性を支持する成績が示された。

(2) 副次評価項目

1) 臨床上の医師の印象による重症度に対する効果 (CGI-S)

CGI-S スコアの最終評価時 (LOCF) のベースラインからの変化量の中央値 (範囲) は、PALI palm 群及びプラセボ群のいずれでも 0.0 (-3~3) であった。CGI-S スコア変化量の比較では PALI palm 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した (順位化した CGI-S 変化量に対し、投与群及び国を因子とし、ベースライン値を共変量とした共分散分析, $p < 0.0001$)。

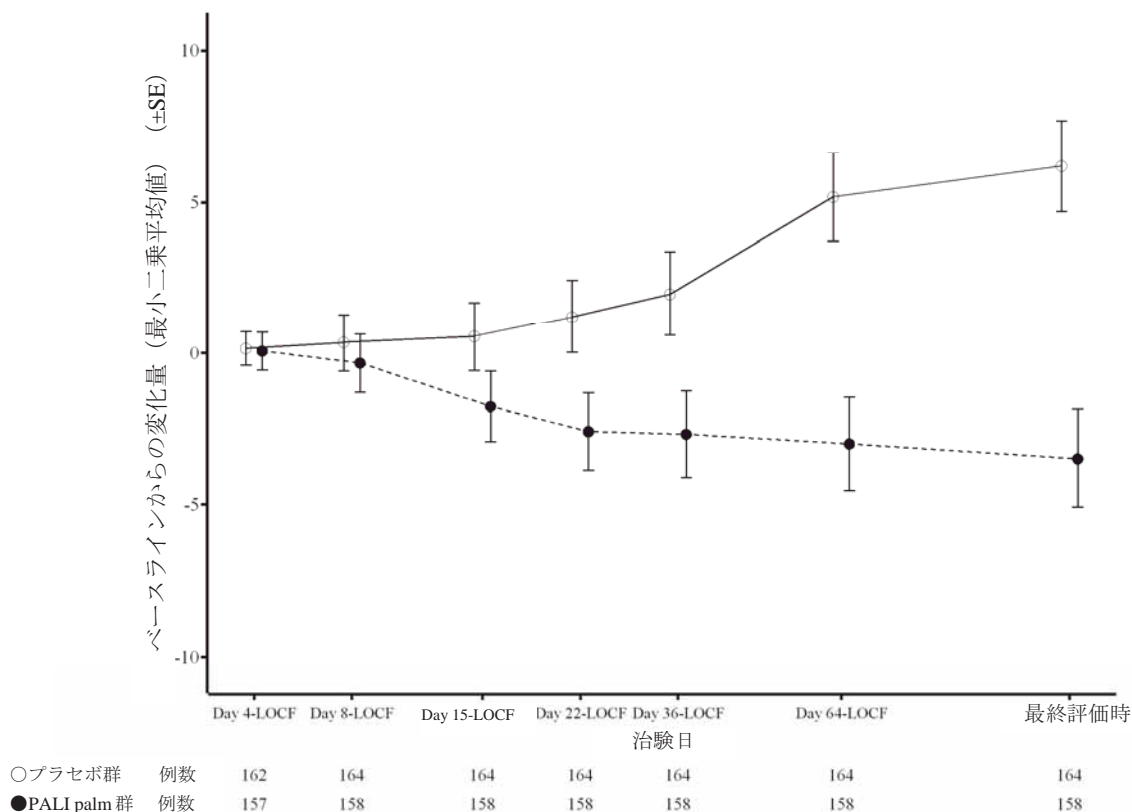
2) レスポンダーの割合

二重盲検期に PANSS 総スコアがベースラインと比較して 30%以上減少した被験者を、30%レスポンダーと定義した。最終評価時 (LOCF) における 30%レスポンダーの割合は、プラセボ群 (8.5%) に比べ PALI palm 群 (22.8%) で統計学的に有意に高かった (国で調整した Cochran Mantel Haenszel 検定, $p = 0.0005$)。

3) 治療効果の発現

PANSS 総スコア (LOCF) のベースラインからの変化量の経時的推移を図 2.5.4-1 に示す。

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の PALI palm 群とプラセボ群の差は、Day 4 から負の値を示し、いずれの評価時期においても、プラセボ群に比べ PALI palm 群でスコアの減少が大きかった。また、時間の経過とともにベースラインからの変化量の PALI palm 群とプラセボ群との差は大きくなることが示された。PALI palm 群とプラセボ群との差が統計学的に有意となった時点は Day 22 であり、その後の全評価時点で有意な改善は維持された。



参照元：5.3.5.1.1 PALM-JPN-4 試験 治験総括報告書 Figure 7

図 2.5.4-1 PANSS 総スコアの変化量の推移：JPN-4 試験（FAS-LOCF）

4) Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコア

最終評価時の Marder の分類による全 5 種類の PANSS 下位評価尺度に関して、PALI palm 群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていることが示された（投与群及び国を因子、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく（ $p \leq 0.0025$ ））。

(3) 部分集団における有効性

最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について、年齢別、性別、国別（日本、韓国、台湾）、ベースラインの PANSS 総スコアの分類別（60 以上 80 未満、80 以上 100 未満、100 以上）、罹病期間別、前治療抗精神病薬の 1 日総投与量別、並びに BMI 区分別（25 kg/m² 未満、25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満、30 kg/m² 以上）の部分集団解析を実施した。

これらの分類項目のうち BMI 区分別では、30 kg/m² 以上の部分集団で PALI palm 群での治療効果が小さかった [PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値の差 (PALI palm 群 - プラセボ群) は、25 kg/m² 未満：-10.2, 25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満：-11.1, 30 kg/m² 以上：0.6]。30 kg/m² 以上の部分集団は各投与群が 14 例で、被験者間の治療効果はばらつきが大きく規則性はなかった。プラセボ群と比較し、ベースラインから大きく改善した被験者は PALI palm 群が多かったものの、一方で悪化した被験者が多かったことが、この部分集団での治療効果を小さくした要因と考えられた。なお、BMI 区分と投与群との交互作用は認められなかった（ $p=0.4352$ ）。

他の分類項目では、年齢別では65歳以上、国別では台湾、ベースラインのPANSS総スコア分類別ではスコアが100以上、罹病期間別では5年未満及び20年以上、前治療抗精神病薬の1日総投与量別では4 mg 超 6 mg 以下の部分集団で、他の部分集団よりもプラセボとの変化量の差が小さかった。しかし、いずれの分類項目でもPALI palm群でベースラインより改善がみられ、プラセボ群よりPALI palm群の方で、PANSS総スコアの平均変化量の減少は大きかった。各部分集団の被験者数が少ないため、明確な傾向を結論付けることは不可能であるが、PALI palmの一貫した症状改善効果が示された。

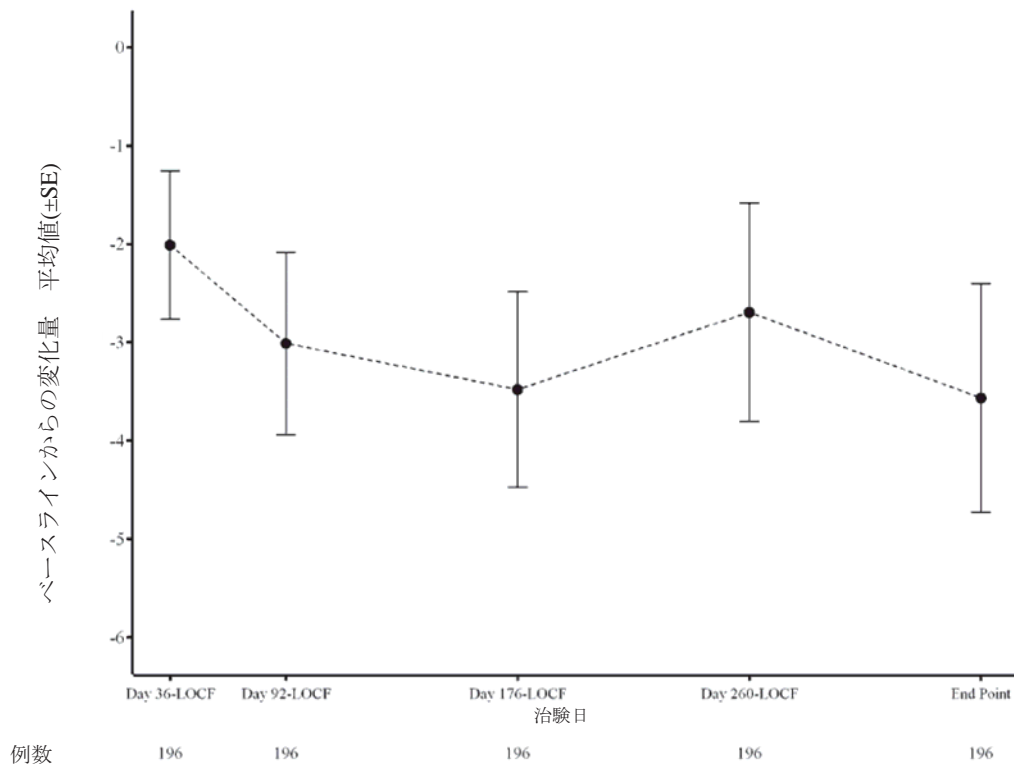
2.5.4.1.3.2 JPN-5 試験の有効性評価

JPN-5 試験で観察期を完了した被験者は119例、後観察期まで完了した被験者は180例であった。登録例のうちFAS（198例）を有効性の解析対象集団とした。

(1) PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

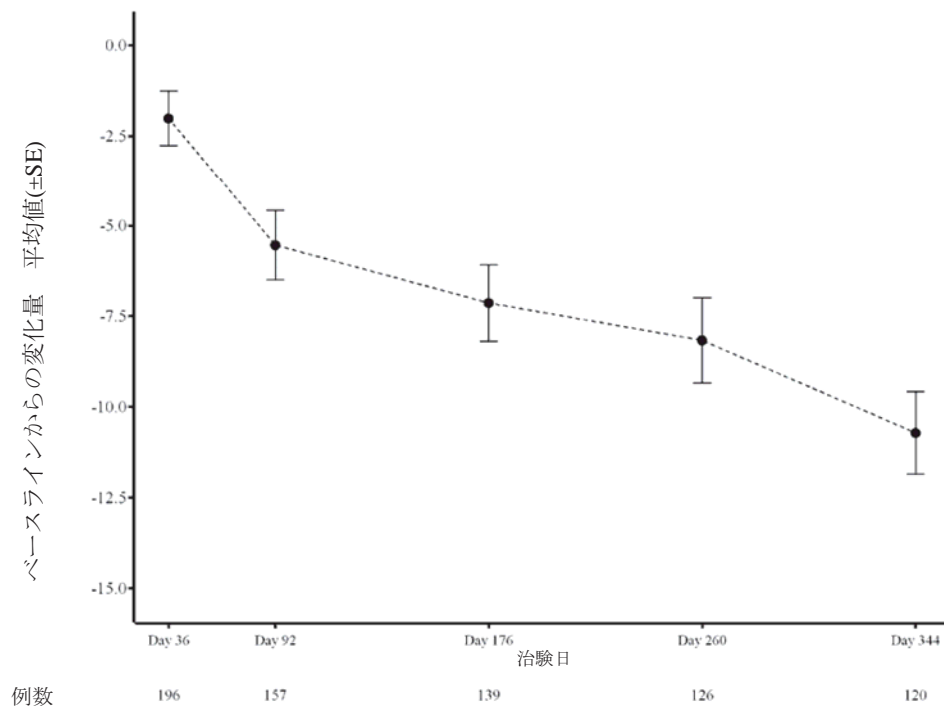
PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移について、LOCFデータを図2.5.4-2、observed case (OC) データを図2.5.4-3に示す。

ベースラインのPANSS総スコアの平均値(SD)は81.1(13.89)であった。PANSS総スコア(LOCFデータ)はDay 92まで減少し、その後はほぼ一定となった。最終評価時のPANSS総スコアのベースラインからのLOCFでの変化量の平均値(SD)は、-3.6(16.26)であった。OCでは、PANSS総スコアの平均値は観察期を通して低下し、最終評価時(Day 344)のベースラインからの変化量の平均値(SD)は、-10.7(12.37)であった。統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された。



参照元：5.3.5.2.3 PALM-JPN-5 試験 治験総括報告書 Figure 4

図 2.5.4-2 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移：JPN-5 試験 (FAS-LOCF)



参照元：5.3.5.2.3 PALM-JPN-5 試験 治験総括報告書 Figure 5

図 2.5.4-3 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移：JPN-5 試験 (FAS-OC)

(2) 各被験者の最頻投与量別の PANSS 総スコア

JPN-5 試験の 3 回目 (Day36) 以降の投与量は、被験者の症状及び忍容性に応じ、PALI palm 25, 50, 75, 100 又は 150 mg eq. の可変用量とした。投与量と有効性の関係を検討するため、各被験者の Day 36 から Day 316 の最頻投与量に基づき、被験者を分類した。

最頻投与量別の被験者数は、25 mg eq.が 6 例、50 mg eq.が 12 例、75 mg eq.が 59 例、100 mg eq.が 41 例及び 150 mg eq.が 32 例であり、最頻投与量が 75 mg eq.の被験者が最も多かった。

各被験者の最頻投与量別のベースライン及び最終評価時 (又は Day 344) の PANSS 総スコアを表 2.5.4-4 に示す。最終評価時の PANSS 総スコア (LOCF) の平均値は、いずれの最頻投与量でもベースラインより低下し、Day 344 の OC データでも同様の結果が得られた。

表 2.5.4-4 各被験者の最頻投与量別のベースライン及び最終評価時 (又は Day 344) の PANSS 総スコア : JPN-5 試験 (FAS)

最頻投与量 (mg eq.)	評価時	PANSS 総スコア					
		N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
25	ベースライン	6	76.0	12.17	74.5	61	95
	最終評価時	6	66.8	5.04	66.5	61	76
	ベースラインからの変化量	6	-9.2	10.78	-7.0	-29	0
	Day 344 OC	5	66.8	5.63	66.0	61	76
	ベースラインからの変化量	5	-11.0	10.95	-8.0	-29	0
50	ベースライン	12	79.3	11.82	75.0	67	100
	最終評価時	12	72.1	19.22	67.0	45	111
	ベースラインからの変化量	12	-7.2	12.16	-4.0	-32	14
	Day 344 OC	9	75.1	21.60	71.0	45	111
	ベースラインからの変化量	9	-7.0	14.15	-2.0	-32	14
75	ベースライン	59	80.6	12.99	78.0	61	116
	最終評価時	59	72.1	17.37	70.0	35	129
	ベースラインからの変化量	59	-8.6	15.78	-8.0	-69	55
	Day 344 OC	49	69.4	15.17	69.0	35	98
	ベースラインからの変化量	49	-11.1	13.26	-8.0	-69	8
100	ベースライン	41	83.6	15.16	85.0	61	120
	最終評価時	41	74.9	16.79	75.0	45	121
	ベースラインからの変化量	41	-8.7	15.56	-8.0	-49	51
	Day 344 OC	37	73.3	15.70	73.0	45	108
	ベースラインからの変化量	37	-10.9	11.75	-9.0	-49	13
150	ベースライン	32	83.7	13.61	81.5	61	113
	最終評価時	32	83.5	16.10	85.5	46	117
	ベースラインからの変化量	32	-0.2	18.36	-4.0	-39	36
	Day 344 OC	20	78.0	13.83	79.5	46	105
	ベースラインからの変化量	20	-11.2	11.65	-10.5	-39	17

Day 36 から Day 316 までの最頻投与量により分類した。この間に投与を 1 回しか受けていない被験者、又は複数回の投与を受けたがいずれの投与量も 1 回の被験者は除外した。

JEDI_DEV00 \ 0900de9803e568e \ 3.1 \ 2013-05-09 17:28

(3) CGI-S 及び Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコア

CGI-S のベースラインからの変化量 (LOCF) の中央値 (範囲) は 0.0 (-3~4) であった。また、敵意/興奮を除くすべての PANSS 各下位評価尺度で改善がみられ、変化量は陰性症状で特に大きかった。

2.5.4.2 海外臨床試験の有効性評価に関する考察

本項では、海外で実施した第 II/III 相、第 III 相及び長期投与試験の結果を説明する。

第 II/III 相、第 III 相及び長期投与試験の内訳は、プラセボ対照比較試験が 4 試験、長期投与試験が 2 試験、実薬対照比較試験が 3 試験であった。長期投与試験のうち PSY-3001 試験は再発防止効果の評価を目的とした第 III 相試験であった。他の長期投与試験である PSY-1008 試験は第 I 相試験であり、主に薬物動態、並びに長期安全性及び忍容性を評価した試験だが、維持治療に対する効果の参考として有効性データを評価した (表 2.5.4-1 参照)。

2.5.4.2.1 海外臨床試験で対象とした患者集団の特性

試験対象集団の選択基準には、JPN-4 試験及び JPN-5 試験と同様に、DSM-IV の診断基準を用いた。第 II/III 相及び第 III 相臨床試験では、PSY-3001 試験及び PSY-3005 試験を除き、組入れ基準にスクリーニング時の被験者の PANSS 総スコアが 60 (一部の試験では 70) 以上 120 以下を設定し、統合失調症の急性期の症状を有する患者を対象とした。また、JPN-4 試験及び JPN-5 試験と同様、精神症状が明らかにみられ、かつ重症度が高すぎない患者が組み入れられるよう設定した。

再発防止効果の評価を目的とした PSY-3001 試験では PANSS 総スコアが 120 未満の統合失調症患者を組み入れた。9 週間の移行期での PALI palm による治療後、症状が安定した被験者

(PANSS 総スコア 75 以下) が維持期及び二重盲検再発防止期に移行した。第 I 相長期投与試験である PSY-1008 試験では PANSS 総スコアが 70 以下の症状が安定した患者を組み入れた。

以下に各試験に組み入れられた被験者の概要を説明する。

(1) 第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験 (PSY-3003 試験, PSY-3004 試験, PSY-3007 試験及び SCH-201 試験)

各試験の主な有効性解析対象集団である ITT で、すべての被験者が統合失調症の急性期の症状を発現していたと考えられた。PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の併合解析対象集団では、ベースラインの PANSS 総スコアの平均値は、PALI palm 群で 90.7、プラセボ群で 91.5 であった。PSY-3007 試験のベースラインの PANSS 総スコアの平均値は 87.1 であり、SCH-201 試験では 87.0 であった。

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の併合解析対象集団の全 PALI palm 群では、男性 (68%) が多く、平均年齢は 40.2 歳であった。PSY-3007 試験でも男性 (67%) が多く、平均年齢は 39.4 歳であった。SCH-201 試験では男性 (62%) が多く、平均年齢は 39.3 歳であった。いずれの試験も、ほとんどの被験者が白人、黒人又はアジア系に分類された。PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の併合解析対象集団、PSY-3007 試験では過半数が白人 (それぞれ、56%, 54%) であり、SCH-201

試験では大多数が白人（81%）であった。ベースラインの BMI について、PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合解析対象集団、PSY-3007 試験では、被験者の過半数が「25 kg/m²以上 30 kg/m²未満」又は「30 kg/m²以上」であった。SCH-201 試験では、「25 kg/m²以上 30 kg/m²未満」又は「30 kg/m²以上」の被験者は過半数に満たなかった。

組み入れられた被験者集団は、上市後に PALI palm の投与が予想される統合失調症の患者集団を反映していると考えられた。

(2) 長期投与試験

1) 再発防止効果を評価した試験（PSY-3001 試験）

PSY-3001 試験の全投与被験者集団のベースラインの PANSS 総スコアの平均値は 71.8 であった。被験者には男性（58%）が多く、人種別では、白人 61%、黒人 18%、アジア系 17%であった。平均年齢は 37.8 歳であった。

2) 第 I 相長期投与試験（PSY-1008 試験）

PSY-1008 試験の安全性の解析対象集団のベースラインの PANSS 総スコアの平均値は 54.9 であった。被験者には男性（73%）が多く、人種別では、白人 45%、黒人 20%、アジア系 34%であった。平均年齢は 40.7 歳であった。過半数の被験者がベースラインの BMI で「25 kg/m²以上 30 kg/m²未満」又は「30 kg/m²以上」に分類された。

(3) 第 III 相実薬対照比較試験（PSY-3002 試験、PSY-3006 試験及び PSY-3008 試験）

各試験の安全性の解析対象集団のベースラインの PANSS 総スコアの平均値は、PSY-3002 試験が 81.6、PSY-3006 試験が 83.8、PSY-3008 試験が 83.2 であった。各試験で統合失調症の診断及び病型、疾患の重症度、診断時の年齢、PANSS 総スコアのベースラインスコア、並びに治療前入院歴は、PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群の間で類似していた。

PSY-3002 試験及び PSY-3006 試験の被験者は、過半数が男性で（PSY-3002 試験：59%、PSY-3006 試験：58%）、平均年齢は約 40 歳、大半が白人であった（PSY-3002 試験：92%、PSY-3006 試験：78%）。過半数の被験者がベースラインの BMI で「25 kg/m²以上 30 kg/m²未満」又は「30 kg/m²以上」に分類された。

中国で実施した PSY-3008 試験の被験者は女性が多く（60%）、平均年齢は 31.7 歳であった。被験者のベースラインの BMI は 25 kg/m²以上 30 kg/m²未満が 22.6%、30 kg/m²以上が 5.3%であった。

2.5.4.2.2 統合失調症患者を対象とした海外臨床試験の試験方法

各試験の試験方法の概要を、第 II/III 相及び第 III 相試験プラセボ対照比較試験について表 2.5.4-5 に、長期投与試験について表 2.5.4-6 に、第 III 相実薬対照試験について表 2.5.4-7 に示す。

CHMP のガイダンスでは、統合失調症の治療における抗精神病薬の使用目的の一つとして、再発及び再燃防止を目的とした長期治療が挙げられており⁵⁾、長期投与試験である PSY-3001 試験

では症状再発に対する PALI palm の防止効果を評価した。第 I 相長期投与試験である PSY-1008 試験は、主に薬物動態、並びに長期安全性及び忍容性を評価した試験であった。実薬対照比較試験の 3 試験では、いずれもリスペリドン LAI を対照として非劣性を検証した。

表 2.5.4-5 海外の第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験の試験方法

試験 (相)	主目的 試験デザイン	用法・用量 (PALI palm の単位は mg eq.)	試験 期間	解析対象例数
SCH-201 (II/III)	プラセボを対照とした 優越性の検証 二重盲検, プラセボ対 照, 並行群間比較, 多 施設共同, ランダム化	Day 1, 8 及び 36 に臀部筋内投 与 PALI palm の用量: 50 又は 100	9 週	計 197 例 PALI palm 100 mg eq.群: 68 例 PALI palm 50 mg eq.群: 63 例 プラセボ群 : 66 例
PSY-3003 (III)	プラセボを対照とした 優越性の検証 二重盲検, プラセボ対 照, 並行群間比較, 多 施設共同, ランダム化	Day 1, 8, 36 及び 64 に臀部筋 内投与 PALI palm の用量: 50, 100 又 は 150	13 週	計 349 例 PALI palm 150 mg eq.群: 30 例 ^{注)} PALI palm 100 mg eq.群: 94 例 PALI palm 50 mg eq.群: 93 例 プラセボ群 : 132 例 PALI palm 150 mg eq./プラセボ群: 0 例 ^{注)}
PSY-3004 (III)	プラセボを対照とした 優越性の検証 二重盲検, プラセボ対 照, 並行群間比較, 多 施設共同, ランダム化	Day 1, 8, 36 及び 64 に臀部筋 内投与 PALI palm の用量: 25, 50 又 は 100	13 週	計 514 例 PALI palm 100 mg eq.群: 131 例 PALI palm 50 mg eq.群: 128 例 PALI palm 25 mg eq.群: 130 例 プラセボ群 : 125 例
PSY-3007 [*] (III)	プラセボを対照とした 優越性の検証 二重盲検, プラセボ対 照, 並行群間比較, 多 施設共同, ランダム化	Day 1 は三角筋内, Day 8, 36 及び 64 は三角筋又は臀部筋内 投与 PALI palm の用量: ・ 150 – 150 – 150 – 150 ・ 150 – 100 – 100 – 100 ・ 150 – 25 – 25 – 25	13 週	計 636 例 PALI palm 150 mg eq.群: 160 例 PALI palm 100 mg eq.群: 161 例 PALI palm 25 mg eq.群: 155 例 プラセボ群 : 160 例

注: PSY-3003 試験では治験薬キット割付けの不整合により、一部の被験者に PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された (PALI palm 150 mg eq./プラセボ群)。PALI palm 150 mg eq./プラセボ群の 31 例は有効性の解析対象とはしなかった。

* 開発後期に実施した臨床試験

表 2.5.4-6 海外の長期投与試験の試験方法

試験 (相)	主目的 試験デザイン	用法・用量 (PALI palm の単位は mg eq.)	試験 期間	解析対象例数
PSY-3001 (III)	再発防止効果における優越性の検証 二重盲検, 並行群間比較, 多施設共同, ランダム化 (非盲検延長期を伴う)	非盲検移行期及び維持期: Day 1, 8 に PALI palm 50 を投与後, 4 週間隔で PALI palm 25, 50 又は 100 を臀部筋に反復投与 二重盲検再発防止期: 維持期完了時と同用量の PALI palm, もしくはプラセボ 非盲検延長期: PALI palm 25, 50, 75 又は 100	非盲検移行期及び維持期: 33 週 二重盲検再発防止期: 期間不定 非盲検延長期: 最長 52 週	非盲検移行期: 849 例 二重盲検再発防止期: 計 408 例 PALI palm 群: 205 例 プラセボ群: 203 例
PSY-1008* (I)	長期投与時の安全性及び忍容性の検討 非盲検, 非対照, 多施設共同	Day 1, 8 日に投与し, その後 4 週間隔で反復投与 PALI palm 150 投与に忍容性不良又は引き続いての頻回な PK サンプルングに同意しなかった被験者は B 群, それ以外の被験者を A 群とした。 PALI palm の用量: A 群: Day 1, 8 は 150 (三角筋内), その後は 150 (三角筋又は臀部筋内) B 群: Day 1 は 150 (三角筋内), Day 8 以降は 50~150 (増減可能) (三角筋又は臀部筋内)	53 週	計 209 例 A 群: 183 例 B 群: 26 例

* 開発後期に実施した臨床試験

表 2.5.4-7 海外の第 III 相実薬対照比較試験の試験方法

試験 (相)	主目的 試験デザイン	用法・用量 (単位は PALI palm が mg eq. リスペリドン LAI が mg)	試験 期間	解析対象例数
PSY-3002 (III)	リスペリドン LAI に対する非劣性の検証 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較, 多施設共同, ランダム化	PALI palm の用量: Day 1, 8 に 50 を投与後, 4 週間隔で 25, 50, 75 又は 100 を反復投与 (臀部筋内投与) リスペリドン LAI の用量: 第 1 週及び第 3 週に 25 を投与後, 2 週間隔で 25, 37.5 又は 50 を投与	53 週	計 674 例 PALI palm 群: 343 例 リスペリドン LAI 群: 331 例
PSY-3006* (III)	リスペリドン LAI に対する非劣性の検証 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較, 多施設共同, ランダム化	PALI palm の用量: Day 1 に 150, Day 8 に 100, Day 36 に 50 又は 100, Day 64 に 50, 100 又は 150 (Day 1, 8 は三角筋内投与, Day 36, 64 は三角筋又は臀部筋内投与) リスペリドン LAI の用量: Day 8, 22 に 25, Day 36, 50 に 25~37.5, Day 64, 78 に 25~50	13 週	計 913 例 PALI palm 群: 453 例 リスペリドン LAI 群: 460 例
PSY-3008* (III)	リスペリドン LAI に対する非劣性の検証 非盲検, 実薬対照, 並行群間比較, 多施設共同, ランダム化	PALI palm の用量: Day 1 は 150, Day 8 は 100, Day 36 は 50 又は 100, Day 64 は 50, 100 又は 150 (Day 1, 8 は三角筋内投与, Day 36, 64 は三角筋又は臀部筋内投与) リスペリドン LAI の用量: Day 8, 22 に 25, Day 36, 50 に 25~37.5, Day 64, 78 に 25~50	13 週	計 446 例 PALI palm 群: 228 例 リスペリドン LAI 群: 218 例

* 開発後期に実施した臨床試験

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e568e \ 3.1 \ 2013-05-09 17:28

2.5.4.2.2.1 用法・用量

PALI palm の投与間隔は、第 I 相試験である BEL-7 試験の結果に基づき、血漿中パリペリドン濃度を速やかにみかけの定常状態に到達させるため、1 回目と 2 回目の投与間隔は 1 週間とし、その後は 1 カ月の間隔で投与を行うこととした。

各試験で用いた用量及び投与部位を、開発前期／開発後期別に、表 2.5.4-8 に要約する。開発前期の臨床試験（SCH-201 試験、PSY-3003 試験、PSY-3004 試験、PSY-3001 試験及び PSY-3002 試験）の PALI palm の用量は 25～150 mg eq. の範囲であり、いずれの試験でも、PALI palm の投与部位は臀部筋であった。開発後期の臨床試験では、PALI palm の初回投与量として 150 mg eq.、投与部位として三角筋を設定した。PSY-3007 試験の各 PALI palm 群では、初回に 150 mg eq. を三角筋内に投与し、2 回目以降は 25, 100 又は 150 mg eq. を三角筋内又は臀部筋内に投与した。忍容性の検討を目的とした PSY-1008 試験では、初回に 150 mg eq. を三角筋内に投与し、忍容性不良又は頻回な PK サンプルングに同意しなかった被験者（投与群 B）を除き、引き続き、2 回目（Day 8）以降も 150 mg eq. を投与した（投与群 A）。PSY-3006 試験及び PSY-3008 試験の PALI palm 群でも、初回に 150 mg eq. を三角筋内に投与し、その 1 週間後には 100 mg eq. を三角筋内に投与した。この 2 試験では、JPN-4 試験及び JPN-5 試験と同じ初期投与法が用いられた。

表 2.5.4-8 海外第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに長期投与試験の PALI palm の用量及び投与部位の要約

試験	PALI palm 投与量(mg eq.)					投与部位		
	25	50	75	100	150			
開発前期	プラセボ対照比較試験	SCH-201		X		X	臀部筋	
		PSY-3003		X		X	X	臀部筋
		PSY-3004	X	X		X		臀部筋
	長期投与試験	PSY-3001	X	X*	X	X		臀部筋
	実薬対照比較試験	PSY-3002	X	X*	X	X		臀部筋
開発後期	プラセボ対照比較試験	PSY-3007	X			X	X**	三角筋又は臀部筋**
	長期投与試験	PSY-1008		X		X	X**	三角筋又は臀部筋**
	実薬対照比較試験	PSY-3006		X		X***	X***	三角筋又は臀部筋***
		PSY-3008		X		X***	X***	三角筋又は臀部筋***

* 初回及び 2 回目（Day 8）は、50 mg eq. を投与した。

** 初回は 150 mg eq. を三角筋内に投与した。

*** 初回は 150 mg eq. を三角筋内に投与し、2 回目（Day 8）は 100 mg eq. を三角筋内に投与した。

2.5.4.2.2 有効性の評価項目及び評価方法

PALI palm の有効性を評価した第 II/III 相及び第 III 相臨床試験では、JPN-4 試験及び JPN-5 試験と同様に PANSS 及び CGI-S を評価した。PSY-3001 試験を除き、各試験の主要評価項目は最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量であった。また、SCH-201 試験を除く各試験では、社会的機能の評価する尺度である個人的及び社会的パフォーマンス尺度 (personal and social performance scale, 以下 PSP) を評価した⁶⁾。統合失調症の症状再発の防止効果を評価した PSY-3001 試験では、PANSS 総スコア等に基づき再発基準を定義し、主要評価項目は「二重盲検再発防止期のランダム化後から、再発基準の一つを最初に満たすまでの時間」とした

【2.7.3.1.2.2 (1)参照】。各試験の統計手法を 2.7.3.1.4 項及び 2.7.6 項に示し、併用禁止薬及び併用制限薬は 2.7.6 項に示す。

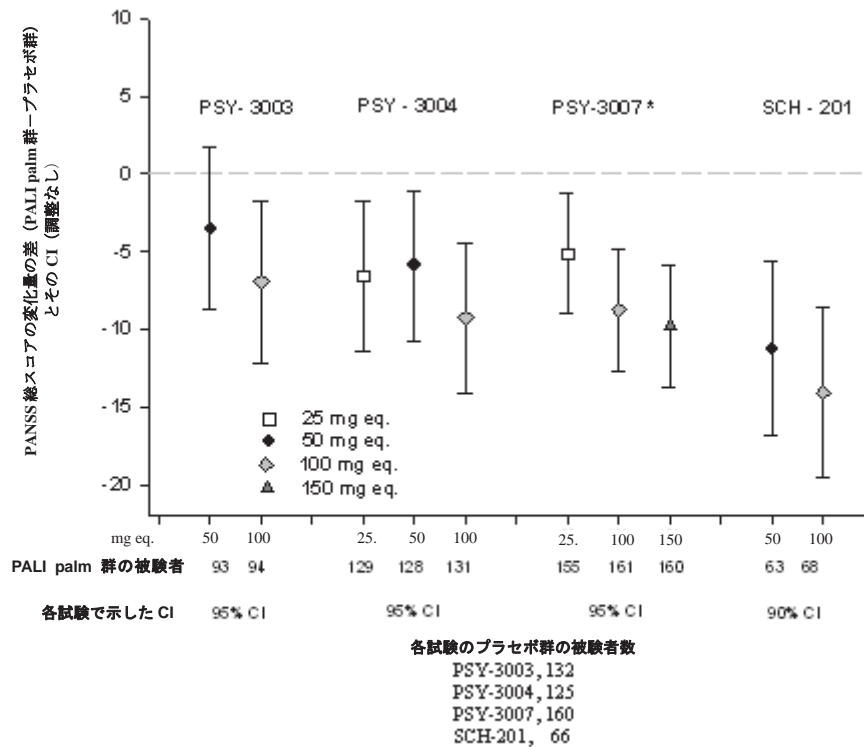
2.5.4.2.3 海外臨床試験の有効性評価

2.5.4.2.3.1 第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験 (PSY-3003 試験, PSY-3004 試験, PSY-3007 試験及び SCH-201 試験)

(1) 有効性の主要評価項目－最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量

PSY-3003 試験, PSY-3004 試験, PSY-3007 試験及び SCH-201 試験について、最終評価時のベースラインからの PANSS 総スコアの変化量の PALI palm 群とプラセボ群の差を図 2.5.4-4 に示す。

最終評価時の PANSS 総スコアについて、プラセボに対する PALI palm の治療効果はこれらの試験間で一貫していた。また、PALI palm の用量増加に伴い、治療効果はより大きくなった。



* : PSY-3007 試験の PALI palm 群の被験者には、Day 1 に 150 mg eq., Day 8, 36 及び 64 に各固定用量を投与した。

図 2.5.4-4 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差と 95%CI (PALI palm 各群とプラセボ群間) : PSY-3003 試験, PSY-3004 試験, PSY-3007 試験及び SCH-201 試験

PSY-3003 試験の最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量において、PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていた。一方、PALI palm 50 mg eq.群は数値的にはプラセボ群より優れていたものの、その差は統計学的に有意ではなかった。PSY-3004 試験, PSY-3007 試験及び SCH-201 試験でも、最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量において、いずれの PALI palm 投与群もプラセボ群より統計学的に有意な改善を示した。

(2) 臨床上の医師の印象による重症度に対する効果 (CGI-S)

PSY-3003 試験の 150 mg eq.群を除き、いずれの試験でも 100, 150 mg eq.群では、プラセボ群に比した統計学的な有意差がみられた。

(3) レスポンダーの割合

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の併合解析結果において、30%レスポナーの割合は、PALI palm 100 mg eq.群 (47%) , 50 mg eq.群 (36%) 及び 25 mg eq.群 (46%) で、プラセボ群 (27%) と比較し、統計学的に有意に高かった。PSY-3007 試験では、各 PALI palm 群のレスポナーの割合 (33.5~41.0%) は、プラセボ群 (20.0%) より統計学的に有意に高かった。SCH-201

試験でも、各 PALI palm 群で 30% レスポンダーの割合はプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かった。

(4) 治療効果の発現

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の併合解析結果において、PALI palm 100 mg eq.群は Day 22 に初めてプラセボ群に対する統計学的に有意な差を示し、25 mg eq.群及び 50 mg eq.群は Day 36 に有意な差を示した。各 PALI palm 群で、プラセボ群に対する統計学的に有意な差はその後のすべての評価時点で維持された。PSY-3007 試験では、Day 22 に初めて全 PALI palm 投与群ともにプラセボ群に対し統計学的に有意な改善を示し、その後の全評価時点で有意な差が維持された。25 mg eq.群及び 150 mg eq.群はプラセボに対し、Day 8 の時点から統計学的に有意な改善を示した。

(5) PSP スコアに対する効果

PSY-3003 試験では、PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群で、PSP スコアのベースラインから最終評価時までの平均変化量で改善がみられ、プラセボに比べ統計学的に有意に優れていた。PSY-3004 試験の各 PALI palm 群では統計学的に有意な改善はみられなかったが、各群の PSP スコアの改善はプラセボ群に比べ大きかった。PSY-3007 試験では、PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群で、プラセボ群に比べ PSP スコアが統計学的に有意に改善した。

(6) 部分集団における有効性

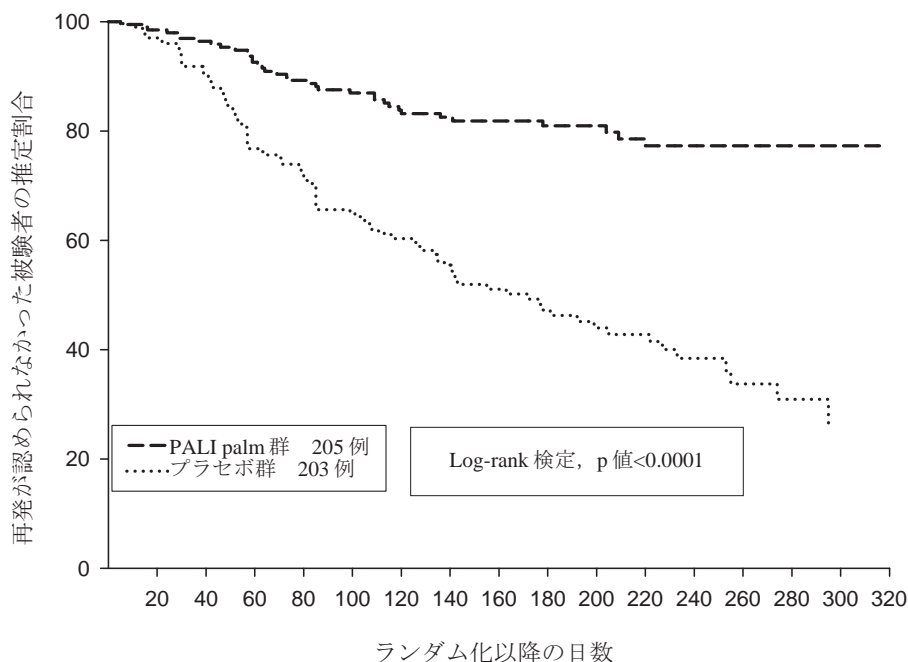
最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について部分集団別に検討した。年齢別、性別、人種別、地域別、並びにベースラインの PANSS 総スコア別の検討では、一部の項目を除き、プラセボ群に比べ PALI palm 群の PANSS 総スコアの変化量平均値の減少は大きく、PALI palm 群のプラセボに対する統合失調症の症状改善効果は、主要評価項目での結果と大きく変わらなかった。ベースラインの BMI 区分別の検討では、PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の BMI が「25 kg/m²以上 30 kg/m²未満」及び「30 kg/m²以上」の部分集団で、PALI palm 群の治療効果が認められなかった。

2.5.4.2.3.2 長期投与試験

(1) 再発防止効果を評価した試験 (PSY-3001 試験)

PSY-3001 試験では、独立データモニタリング委員会による中間解析の結果で有効性が示されたことから試験を早期に中止した【2.7.3.3.2.2 参照】。

最終解析時の再発までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.5.4-5 に示す。最終解析の ITT において、再発事象が認められ被験者の割合は、PALI palm 群 (36 例, 18%) に比べ、プラセボ群 (97 例, 48%) が高かった。また、PALI palm 群の再発までの期間はプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった (Log-rank 検定により $p < 0.0001$) 。



リスクのある対象被験者数 時間	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320
プラセボ群	203	192	163	136	121	101	84	71	58	47	37	34	22	13	9	6	6
PALI palm 群	205	194	180	168	158	146	130	120	106	89	72	61	40	22	15	14	11

参照元：5.3.5.1.6 R092670-PSY-3001 試験 治験総括報告書 Figure 4

図 2.5.4-5 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：PSY-3001 試験（ITT，最終解析）

(2) 第 I 相長期投与試験（PSY-1008 試験）

最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は -0.3（12.17）であった。CGI-S 及び PSP の各評価尺度の結果からも、PALI palm の長期投与による維持治療効果が示された。また、全被験者の約 30% で、最終評価時の PANSS 総スコアがベースラインから 30% 以上改善した【2.7.3.3.2.3 参照】。

2.5.4.2.3.3 第 III 相実薬対照比較試験（PSY-3002 試験，PSY-3006 試験及び PSY-3008 試験）

PSY-3002 試験では、PALI palm 及びリスペリドン LAI はともに統合失調症の症状を改善し、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差の 95%CI の下限（-5.84）は、治験実施計画書に規定された非劣性マージン（-5）より小さく、PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかった。

PSY-3006 試験では PALI palm の初期投与法が設定され、維持期には月に 1 回、PALI palm 50, 100 又は 150 mg eq. を可変用量で三角筋又は臀部筋内に投与した。PANSS 総スコアのベースライ

ンから最終評価時までの変化量の投与群間差（リスペリドン LAI - PALI palm）の 95%CI の下限 [per protocol set (PPS) : -1.62, intent to treat (ITT) : -0.78] は、あらかじめ設定した非劣性マージン (-5) より大きく、PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が示された。

PSY-3008 試験は、中国で実施し、PSY-3006 試験と同一の PALI palm の投与方法及び試験期間を適用した非盲検の試験であった。PPS における PANSS 総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量の投与群間差（リスペリドン LAI - PALI palm）の 95%CI の下限 (-5.20) は、あらかじめ設定した非劣性マージン (-5.5) より大きく、PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が示された。ITT における解析結果では、PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかった。

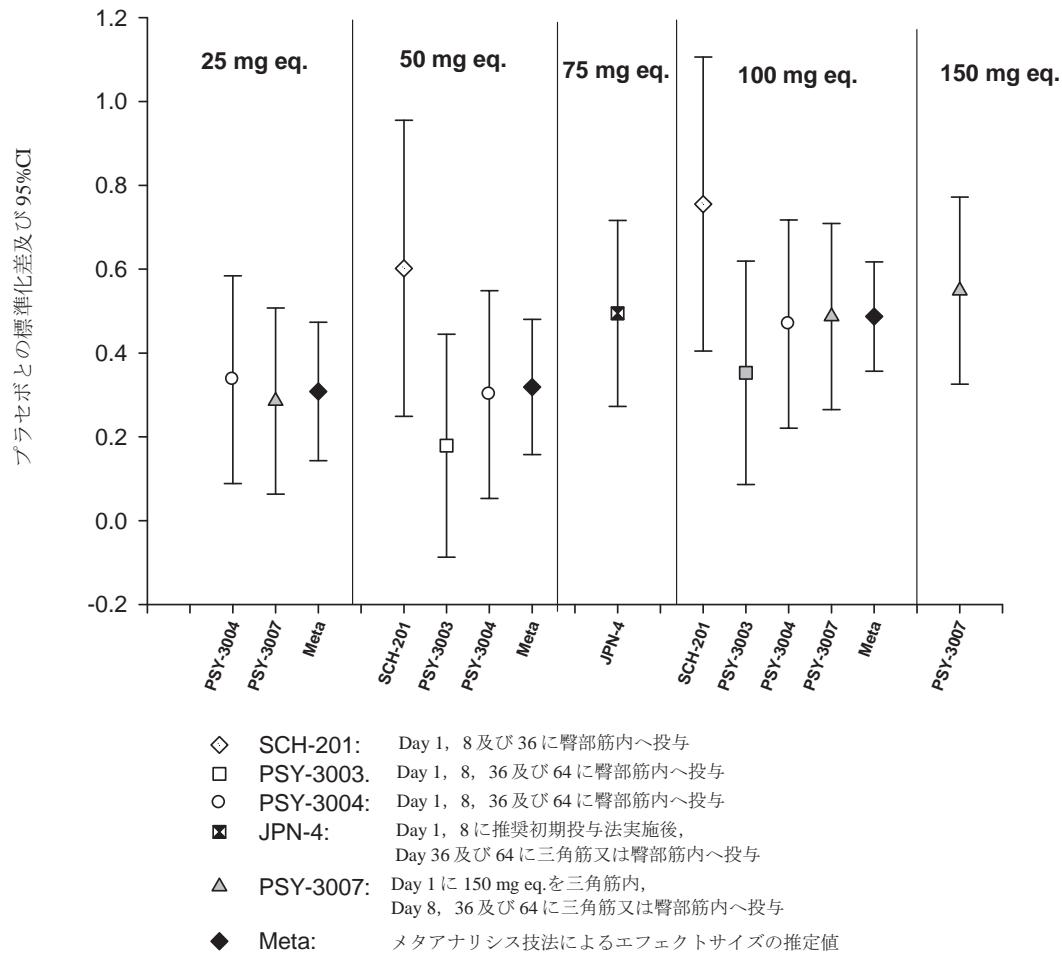
2.5.4.3 国内外の有効性成績の比較

2.5.4.3.1 JPN-4 試験及び海外プラセボ対照比較試験の比較

統合失調症の急性期の症状を有する患者を対象としたプラセボ対照比較試験（JPN-4 試験、PSY-3003 試験、PSY-3004 試験、PSY-3007 試験及び SCH-201 試験）のデータを用いて、各用量の PALI palm の有効性を比較した。

JPN-4 試験の有効性解析対象集団のベースラインの PANSS 総スコア平均値は PALI palm 群で 85.7、プラセボ群で 83.5 であった。海外試験では 87.0~91.1 であり、JPN-4 試験と大きな違いはなかった。用量別の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量における PALI palm とプラセボの群間差の標準化した値（最小二乗平均値の群間差を SD で割った値。以下、エフェクトサイズ）及びそれらの 95%CI を図 2.5.4-6 に示す。なお、2 つ以上の試験で設定された用量が存在する場合は、メタアナリシスの技法を用いて併合したエフェクトサイズも示した。

JPN-4 試験で示されたエフェクトサイズは、海外臨床試験の PALI palm 100 mg eq.群と同等であった。



注：正の方向への変化が改善を示す。

図 2.5.4-6 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 (各用量のエフェクトサイズと 95%CI) : JPN-4 試験, SCH-201, PSY-3003, PSY-3004 及び PSY-3007 試験, 並びにメタ解析結果

治療効果の発現時期では、JPN-4 試験の PALI palm 群の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、Day 22 以降はプラセボ群と比べ統計学的に有意な差を示した。海外のプラセボ対照比較試験のうち、JPN-4 試験と同様に Day 1 に PALI palm 150 mg eq. を投与した PSY-3007 試験では、PANSS 総スコアのベースラインからの変化量は、PALI palm 25 mg eq. 群及び 150 mg eq. 群で Day 8 以降、100 mg eq. 群では Day 22 以降に、プラセボ群と比べ統計学的に有意な差を示した。

2.5.4.3.2 JPN-4 試験における日本、韓国及び台湾での有効性の比較

JPN-4 試験は、アジア共同試験として、日本、韓国及び台湾で実施した。主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に関して、国別に部分集団解析を実施した。PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値の差 (PALI palm 群－プラセボ群)

[95%CI] は、日本、韓国及び台湾が、それぞれ、-11.6 [-18.4; -4.8] , -12.5 [-20.6; -4.3] 及び -4.7 [-12.2; 2.7] であった。日本及び韓国に比べ台湾では PALI palm 群での治療効果が小さかったが、いずれの国でも、PALI palm 群の方がプラセボ群より PANSS 総スコアの平均変化量の減少は大きく、PALI palm の一貫した症状改善効果が示された。なお、実施国と投与群間に交互作用は認められなかった。

2.5.4.4 有効性の結論

国内の PALI palm の開発では、第 III 相試験としてプラセボ対照比較試験 (JPN-4 試験) 及び非盲検の長期投与試験 (JPN-5 試験) を実施した。これらの臨床試験の用法・用量には、海外臨床試験成績に基づき設定された海外の推奨用法・用量を適用した。JPN-4 試験では、初期投与法 (初回に 150 mg eq., その 1 週後に 100 mg eq. を三角筋内投与) による投与後、3 回目以降の維持用量として PALI palm 75 mg eq. を投与し、プラセボに対する優越性を検証することを目的とした。JPN-5 試験についても、JPN-4 試験と同様に初期投与法を設定し、維持期の推奨用量は 75 mg eq. とし、PALI palm 25, 50, 75, 100 及び 150 mg eq. の用量範囲で有効性及び忍容性に依り適宜増減した。

その結果、JPN-4 試験では急性期症状を有する統合失調症患者への PALI palm のプラセボに対する優越性が検証され、JPN-5 試験では PALI palm 25, 50, 75, 100 及び 150 mg eq. の範囲で、長期にわたる有効性が安定的に維持されることが確認された。すなわち、国内の統合失調症患者に海外で承認された推奨用法・用量を用いることで、PALI palm の統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された。

海外で実施した試験では、急性期の症状を有する患者を対象とし、初回に PALI palm 150 mg eq. を三角筋内投与した第 III 相臨床試験において、PALI palm のプラセボに対する優越性、並びにリスペリドン LAI に対する非劣性が示されている。また、維持期にある統合失調症患者に対する再発防止効果、長期にわたる維持治療効果も示されている。この海外臨床試験の結果からも、国内統合失調症患者に対する PALI palm の有効性は期待できるものと考えられる。

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ:みんなのメンタルヘルス, 専門的な情報, 疾患の詳細, 統合失調症. Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html
- 2) Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry* 1997;58:538-46.
- 3) Von Knorring L, Lindström E. Principal components and further possibilities with the PANSS. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1995;388:5-10.
- 4) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised, 1976, US Department of Health, Education, and Welfare Pub. No. (ADM), 76-338, Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
- 5) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.
- 6) Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101:323-9.

2.5.5 安全性の概括評価

臨床安全性の評価には、国内の4試験、日本、韓国及び台湾のアジア共同試験の1試験及び海外の18試験を用いた。本申請のデータパッケージでは、アジア共同及び国内臨床試験を評価資料とし、海外臨床試験を参考資料と位置づけている。

臨床安全性の評価対象とした臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示す。

アジア共同及び国内臨床試験の内訳は、第 III 相試験が 2 試験、第 I/II 相試験が 2 試験、第 I 相試験が 1 試験であった。海外臨床試験の内訳は、第 II/III 相及び第 III 相試験が 9 試験、第 I 相試験が 9 試験であった。海外の第 I 相試験は、長期投与の忍容性の検討を目的とした第 I 相長期投与試験 1 試験、薬物動態の検討を目的とした第 I 相試験 8 試験に分類した。本項では、海外臨床試験成績のうち、第 II/III 相、第 III 相及び第 I 相長期投与試験の成績を中心に説明する。

表 2.5.5-1 臨床安全性の評価対象とした臨床試験

カテゴリー			試験
アジア共同及び 国内臨床試験 (5 試験) [評価資料]	第 III 相プラセボ対照比較試験 (1 試験)		JPN-4
	第 III 相長期投与試験 (1 試験)		JPN-5
海外臨床試験 (18 試験) [参考資料]	第 I/II 相試験 (2 試験)		JPN-2, JPN-3
	第 I 相試験 (1 試験)		JPN-1
	第 II/III 相及び第 III 相 試験 (9 試験)	第 II/III 相及び第 III 相プラセボ 対照比較試験 (4 試験) *	SCH-201, PSY-3003, PSY-3004, PSY-3007
		第 III 相実薬対照比較試験 (3 試験) **	PSY-3002, PSY-3006, PSY-3008
	第 III 相長期投与試験 (2 試験)	PSY-3001, PSY-3005	
	第 I 相長期投与試験 (1 試験)	PSY-1008	
	第 I 相試験 (8 試験)	単回投与試験 (3 試験) 反復投与試験 (5 試験)	INT-12, PSY-1002, PSY-1004 USA-3, BEL-4, INT-11, BEL-7, PSY-1001

* 海外の第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験のうち、SCH-201 試験は第 II/III 相、他は第 III 相試験

** 第 III 相実薬対照比較試験は、いずれもリスペリドン LAI を対照とした。

2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.1.1 臨床安全性の評価対象集団

アジア共同及び国内臨床試験では、統合失調症患者を対象とし DSM-IV-TR の診断基準 (JPN-1 試験, JPN-2 試験では DSM-IV) を満たす被験者を組み入れた。第 III 相試験である JPN-4 試験及び JPN-5 試験では、PANSS 総スコアが 60 以上 120 以下の統合失調症の急性期の症状を有する患者を対象とした。一方、第 I 相試験及び第 I/II 相試験は、薬物動態の検討を目的としたため、治験担当医師が精神症状が安定していると判断した患者を対象とした。いずれの試験でも、性別及び入院・外来を問わず、20 歳以上の被験者を組み入れた (第 I 相試験及び第 I/II 相試験では 64 歳の年齢の上限を設けた)。

海外の第 II/III 相、第 III 相及び第 I 相長期投与試験も統合失調症患者を対象とした。第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験、並びに第 III 相実薬対照比較試験では、PANSS 総スコアが 60 以上 (一部試験では 70 以上) 120 以下の患者を組み入れた。長期投与試験のうち、再発防止

効果の評価を目的とした PSY-3001 試験では PANSS 総スコアが 120 未満の統合失調症患者を組み入れた。第 I 相長期投与試験である PSY-1008 試験では、PANSS 総スコアが 70 以下の症状が安定した患者を組み入れた。

被験者の安全確保のため、アジア共同及び国内臨床試験、並びに海外の第 II/III 相、第 III 相及び第 I 相長期投与試験では、治験薬投与前にリスペリドン又はパリペリドンの使用経験を確認することとした。使用経験がない被験者には、スクリーニング時に、リスペリドン経口剤又はパリペリドン経口剤を投与し、忍容性を確認した。

すべての臨床試験で、治験薬を 1 回以上投与した被験者を安全性の解析対象とした。

2.5.5.1.2 曝露状況

2.5.5.1.2.1 アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験の用法・用量及び治験薬投与量を表 2.5.5-2 に示す。

表 2.5.5-2 アジア共同及び国内臨床試験の用法・用量及び治験薬投与量

試験	PALI palm の用法・用量 (PALI palm の単位：mg eq.)	試験 期間 (週)	投与群	安全性 評価対 象例数	PALI palm 総投与量 平均値 (SD) (mg eq.)
第 III 相試験					
JPN-4	Day 1 に 150, Day 8 に 100 を三角筋内投与, 以降 4 週間隔で 75 を 2 回三角筋又は臀部筋内投与	13	PALI palm 群 プラセボ群	159 164	336.48 (91.694)
JPN-5	Day 1 に 150, Day 8 に 100 を三角筋内投与, 以降 4 週間隔で 25, 50, 75, 100 又は 150 を 11 回三角筋又は臀部筋内投与	49	—	201	929.60 (508.442)
第 I/II 相試験					
JPN-2	Day 1, 8, 36 及び 64 に, 50, 100 及び 150 のいずれか, 又は 150→50→50→50 の投与順で臀部筋内に反復投与	9	150/50 mg eq.群 150 mg eq.群 100 mg eq.群 50 mg eq.群	14 14 14 14	278.6 (42.6) 600.0 (0.0) 364.3 (92.9) 192.9 (26.7)
JPN-3	Day 1, 8, 36 及び 64 に, 150 (三角筋), 75 (三角筋) 及び 75 (臀部筋) のいずれかを反復投与	9	150 mg eq./三角筋群 75 mg eq./臀部筋群 75 mg eq./三角筋群	24 25 27	550.0 (137.5) 285.0 (53.0) 275.0 (58.8)
第 I 相試験					
JPN-1	25, 50 及び 150 のいずれかを臀部筋内へ単回投与	18	150 mg eq.群 50 mg eq.群 25 mg eq.群	9 9 8	— — —

試験期間は、JPN-4 試験が二重盲検期、JPN-5 試験及び JPN-1 試験が観察期、JPN-2 試験及び JPN-3 試験は治験薬投与期を示す。

(1) 第 III 相臨床試験

JPN-4 試験の PALI palm 群は 159 例、プラセボ群は 164 例であり、治験薬投与期間の平均値 (SD) は、PALI palm 群 64.4 (35.59) 日、プラセボ群 51.9 (33.28) 日であった。PALI palm 群の

総投与量の平均値 (SD) は 336.48 (91.694) mg eq. であり、最小値が 150 mg eq., 最大値が 400 mg eq. であった。

JPN-5 試験の治験薬投与例は 201 例であり、投与期間の平均値 (SD) は 238.7 (137.66) 日、最大値は 358 日であった。PALI palm の総投与量の平均値 (SD) は 929.60 (508.442) mg eq. であり、最小値が 150 mg eq., 最大値が 1900 mg eq. であった。

(2) 第 I/II 相臨床試験

JPN-2 試験では用量別の群を設定した。JPN-2 試験の 150/50 mg eq. 群では 1 回目に 150 mg eq. を投与し、その後は 50 mg eq. を投与した。JPN-2 試験の他の投与群では投与量は一定であった。また、JPN-2 試験の投与は臀部筋内に行った。JPN-2 試験の安全性評価対象は 56 例で、各投与群 (50 mg eq. 群, 100 mg eq. 群, 150 mg eq. 群及び 150/50 mg eq. 群) の例数はいずれも 14 例であった。PALI palm の総投与量の平均値は、50 mg eq. 群 192.9 mg eq., 100 mg eq. 群 364.3 mg eq., 150 mg eq. 群 600.0 mg eq., 150/50 mg eq. 群 278.6 mg eq. であった。

JPN-3 試験では用量及び投与部位別の群を設定した。JPN-3 試験の各投与群の投与量は一定であった。JPN-3 試験の安全性評価対象は 76 例で、各投与群の内訳は、150 mg eq./三角筋群 24 例, 75 mg eq./三角筋群 27 例, 75 mg eq./臀部筋群 25 例であった。PALI palm の総投与量の平均値は、150 mg eq./三角筋群 550.0 mg eq., 75 mg eq./三角筋群 275.0 mg eq., 75 mg eq./臀部筋群 285.0 mg eq. であった。

(3) 第 I 相臨床試験

JPN-1 試験では、26 例に対し、臀部筋内に PALI palm を単回投与した。投与群別の被験者数は、25 mg eq. 群が 8 例, 50 mg eq. 及び 150 mg eq. 群がいずれも 9 例であった。

2.5.5.1.2.2 海外臨床試験

第 II/III 相, 第 III 相及び第 I 相長期投与試験では、3,817 例に PALI palm を投与した。投与期間の平均値は 163.1 日であり、649 例 (17%) では PALI palm 投与期間が 1 年 (52 週) 以上に及んだ。各試験のうち非盲検延長期を含む PSY-3001 試験の投与期間が最も長く、投与期間の平均値は 91 週であった。

第 II/III 相, 第 III 相及び第 I 相長期投与試験の用量, 試験期間及び評価対象例数を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3 海外臨床試験の用量，試験期間及び評価対象例数
(第 II/III 相，第 III 相及び第 I 相長期投与試験)

試験	治験薬投与量 (PALI palm : mg eq., リスペリドン LAI : mg)	試験 期間 (週)	安全性評価 対象例数 (PALI palm 群)
第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験			
SCH-201	PALI palm 50, 100	9	247 例 (163 例)
PSY-3003	PALI palm 50, 100, 150, 150 / プラセボ	13	387 例 (252 例)
PSY-3004	PALI palm 25, 50, 100	13	517 例 (390 例)
PSY-3007	PALI palm 1 回目 150, 2 回目以降 25, 100, 150	13	652 例 (488 例)
第 III 相実薬対照比較試験			
PSY-3002	PALI palm 可変用量 (25, 50, 75, 100) リスペリドン LAI 可変用量 (25, 37.5, 50)	54	747 例 (379 例)
PSY-3006	PALI palm 可変用量 (50, 100, 150) リスペリドン LAI 可変用量 (25, 37.5, 50)	13	1214 例 (606 例)
PSY-3008	PALI palm 50, 100, 150 リスペリドン LAI 可変用量 (25, 37.5, 50)	13	452 例 (229 例)
第 III 相長期投与試験			
PSY-3001	PALI palm 25, 50, 75, 100 試験期間：非盲検移行期及び維持期：33 週 二重盲検再発防止期：期間不定 非盲検延長期：52 週		849 例
PSY-3005	PALI palm 50, 75, 100 (三角筋及び臀部筋肉内投与のクロスオーバー)	26	249 例
第 I 相長期投与試験			
PSY-1008	PALI palm 1 回目 150, 2 回目以降は 150 又は可変 用量 (50, 100, 150)	53	212 例

PSY-3001 試験の非盲検延長期は、移行期、維持期又は二重盲検再発防止期の終了例又は中止例が参加した。また、非盲検延長期の最初の 8 週間は、パリペリドン ER の補助投与を可能とした。

PSY-3003 試験では、治験薬キット割付けの不整合により、PALI palm 150 mg eq. のみが投与された被験者 (PALI palm 150 mg eq. 群) の他に、PALI palm 150 mg eq. 及びプラセボが投与された被験者 (PALI palm 150 mg eq./ プラセボ群) が生じた。

長期投与試験を除く第 I 相試験の安全性評価対象例は、単回投与の 3 試験で 392 例、反復投与の 5 試験で 306 例であった。

2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法

臨床安全性は、有害事象、心電図、臨床検査、バイタルサイン及び体重、EPS 評価尺度、注射部位評価 (疼痛評価を含む) に基づき評価した。JPN-4 試験及び JPN-5 試験では C-SSRS も評価した。

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験のデータは併合したが、他の各試験のデータは試験期間、用法・用量等の試験デザインが異なるため個別に評価した。

アジア共同及び国内臨床試験、海外の第 II/III 相、第 III 相及び第 I 相長期投与試験では、医薬品規制用語集 (MedDRA) を用い有害事象をコード化した。有害事象の解析は、特に断りがない限り、治験薬の初回投与後に新たに発現した事象又は重症度が悪化した有害事象 (TEAE) を対象とした (JPN-2 試験のみ、TEAE 以外で治験薬との因果関係が否定できない事象も対象とした)。また、特に断りがない限り、JPN-4 試験では二重盲検期、JPN-5 試験では観察期に発現した有害事象を対象とした。

非定型抗精神病薬で知られている副作用の発現状況を検討するため、精神症状及び中枢神経系に関連する事象、心血管及び脳血管に関連する事象、内分泌及び代謝的影響に関連する事象に着目した。加えて、注射後の全身性事象及び局所性注射部位反応にも着目し、国内の第 I/II 相及び第 III 相臨床試験、並びに海外の第 II/III 相、第 III 相及び第 I 相長期投与試験で検討した。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 アジア共同及び国内臨床試験の有害事象の概要

各試験の有害事象の概要を表 2.5.5-4 に示す。

表 2.5.5-4 アジア共同及び国内臨床試験の有害事象の概要 [安全性の解析対象集団]

試験	投与群	解析対象例数	発現例数 (%)			
			有害事象	因果関係が否定できない有害事象	投与中止に至った有害事象	重篤な有害事象
第 III 相試験						
JPN-4	PALI palm 群	159	136 (85.5)	103 (64.8)	27 (17.0)	10 (6.3)
	プラセボ群	164	134 (81.7)	84 (51.2)	49 (29.9)	25 (15.2)
JPN-5		201	184 (91.5)	140 (69.7)	40 (19.9)	26 (12.9)
第 I/II 相試験						
JPN-2	全体	56	56 (100.0)	54 (96.4)	2 (3.6)	6 (10.7)
	150/50 mg eq.群	14	14 (100.0)	14 (100.0)	1 (7.1)	3 (21.4)
	150 mg eq.群	14	14 (100.0)	13 (92.9)	0	2 (14.3)
	100 mg eq.群	14	14 (100.0)	13 (92.9)	1 (7.1)	0
	50 mg eq.群	14	14 (100.0)	14 (100.0)	0	1 (7.1)
JPN-3	全体	76	68 (89.5)	60 (78.9)	3 (3.9)	8 (10.5)
	150 mg eq./三角筋群	24	22 (91.7)	19 (79.2)	1 (4.2)	3 (12.5)
	75 mg eq./臀部筋群	25	21 (84.0)	18 (72.0)	0	2 (8.0)
	75 mg eq./三角筋群	27	25 (92.6)	23 (85.2)	2 (7.4)	3 (11.1)
第 I 相試験						
JPN-1	全体	26	25 (96.2)	18 (69.2)	-	3 (11.5)
	150 mg eq.群	9	9 (100.0)	9 (100.0)	-	0
	50 mg eq.群	9	9 (100.0)	5 (55.6)	-	2 (22.2)
	25 mg eq.群	8	7 (87.5)	4 (50.0)	-	1 (12.5)

因果関係が否定できない有害事象：治験薬との因果関係が多分なし、可能性小、可能性大又はほぼ確実であった有害事象
 JPN-4 試験は二重盲検期、JPN-5 試験は観察期のデータを示す。

JEDI_DEV00\0900de9803f371\3.1\2013-07-01 18:17

2.5.5.3.2 よくみられた有害事象

2.5.5.3.2.1 アジア共同及び国内臨床試験

(1) 第 III 相試験

JPN-4 試験の二重盲検期の有害事象の発現割合は PALI palm 群が 85.5%、プラセボ群が 81.7% であった。PALI palm 群の治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 64.8% であり、プラセボ群 (51.2%) より高かった。発現割合が高かった有害事象 (発現割合が 10% 以上) は、PALI palm 群では不眠症 (17.0%) が最も多く、次いで注射部位疼痛 (13.2%)、鼻咽頭炎 (12.6%)、精神症状 (11.3%)、錐体外路障害 (10.1%) であった。プラセボ群では精神症状 (26.2%) が最も多く、次いで不眠症 (15.2%) であった。SOC では、いずれの投与群でも、精神障害が最も多くみられ (PALI palm 群 42.1%、プラセボ群 54.3%)、神経系障害 (28.9%、19.5%) 及び胃腸障害 (26.4%、20.7%) も比較的多かった。投与群間で発現割合の差が 5 ポイント以上であった有害事象は 4 種類認められ、このうち PALI palm 群で発現割合が高かったものは、注射部位疼痛 (PALI palm 群 13.2%、プラセボ群 6.7%)、鼻咽頭炎 (12.6%、6.1%) 及び錐体外路障害 (10.1%、4.9%) であり、プラセボ群で高かったのは精神症状 (11.3%、26.2%) であった。有害事象の種類は PALI palm 群とプラセボ群で大きな違いはなかった。また、いずれの投与群でも、多くの有害事象が軽度又は中等度であった。

JPN-5 試験の観察期の有害事象の発現割合は 91.5% であり、治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 69.7% であった。発現割合が高かった有害事象 (発現割合が 10% 以上) は、血中プロラクチン増加 (29.9%) が最も多く、次いで鼻咽頭炎 (26.9%)、精神症状 (22.9%)、注射部位疼痛 (15.4%)、注射部位硬結 (12.4%) であった。SOC では、臨床検査 (45.3%) が最も多くみられ、精神障害 (34.3%)、感染症および寄生虫症 (32.8%) も比較的多かった。多くの有害事象が軽度であった。また、有害事象の種類は JPN-4 試験と類似しており、長期投与により発現のリスクが高くなる事象はなかった。

後観察期の有害事象発現割合は、JPN-4 試験で PALI palm 群が 49.7%、プラセボ群が 58.5% であった。PALI palm 群で発現割合が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎 (8.2%) であり、次いで便秘 (5.0%) であった。JPN-5 試験での発現割合は 28.9% であり、発現割合が最も高かった有害事象は鼻咽頭炎 (9.0%) であった。いずれの試験でも、PALI palm の投与終了後の安全性に大きな問題はなかった。

JPN-4 試験及び JPN-5 試験でよくみられた有害事象の種類は、パリペリドン ER の第 III 相試験で報告されている事象と大きな違いはなかった【1.13 2.7.4.2.1.1 参照】。

(2) 第 I/II 相試験

JPN-2 試験では、すべての被験者に有害事象が発現した。治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 96.4% であり、投与群別では、50 mg eq. 群及び 150/50 mg eq. 群の発現割合 (いずれも 100%) が他の 2 群に比べ高かった。発現割合が高かった有害事象 (発現割合が 10% 以上) は、血中プロラクチン増加 (76.8%)、精神症状 (33.9%)、鼻咽頭炎 (30.4%)、不眠症 (19.6%)、体重増加 (19.6%)、体重減少 (16.1%)、上気道の炎症 (12.5%)、注射部位

疼痛（12.5%）であった。これらのうち、血中プロラクチン増加及び注射部位疼痛のすべての事象は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

JPN-3 試験の有害事象発現割合は 89.5% であり、治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 78.9% であった。各投与群の有害事象発現割合は、75 mg eq./三角筋群、150 mg eq./三角筋群が同程度であり、治験薬と因果関係が否定できない有害事象は 75 mg eq./三角筋群の発現割合が最も高かった。発現割合が高かった有害事象（発現割合が 10% 以上）は、血中プロラクチン増加（48.7%）、注射部位疼痛（27.6%）、鼻咽頭炎（26.3%）、精神症状（25.0%）、注射部位硬結（23.7%）、注射部位紅斑（11.8%）であり、治験薬と因果関係が否定できない有害事象で発現割合が高かったものは、血中プロラクチン増加（47.4%）、注射部位硬結（23.7%）及び注射部位疼痛（22.4%）であった。

JPN-2 試験及び JPN-3 試験のいずれでも、発現した有害事象の多くは軽度であった。

(3) 第 I 相試験

JPN-1 試験の有害事象発現割合は 96.2% であり、治験薬と因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 69.2% であった。各投与群の有害事象発現割合は、25 mg eq.群（87.5%）を除き 100% であった。治験薬と因果関係が否定できない有害事象では、25 mg eq.群及び 50 mg eq.群が 50% 台の発現割合であったが、150 mg eq.群は 100% であった。個々の有害事象では、血中プロラクチン増加（42.3%）、体重増加（38.5%）、統合失調症、便秘及び血中トリグリセリド増加（各 23.1%）の発現割合が高かった。有害事象の多くは軽度であった。

2.5.5.3.2.2 海外臨床試験

海外試験でよくみられた有害事象の種類は、全体的に、アジア共同及び国内臨床試験と大きな違いはなかった。

(1) 第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験併合データベースの PALI palm 25 mg eq.群、50 mg eq.群又は 100 mg eq.群の有害事象発現割合は 70~75% であり、プラセボ群（74%）と同程度であった。PALI palm 150 mg eq.群の有害事象発現割合（83%）は他の投与群に比べ若干高かった。PALI palm 群及びプラセボ群のいずれでも精神障害及び神経系障害の SOC の発現割合が高く、PALI palm 群の発現割合が高かった有害事象（発現割合 10% 以上）は不眠症及び頭痛であった。プラセボ群では、不眠症及び頭痛に加え、統合失調症及び精神病性障害の発現割合も高く、基礎疾患に関連して発現した事象を含んでいると考えられた。

PSY-3007 試験の有害事象発現割合は各 PALI palm 群（60.0~63.2%）及びプラセボ群（65.2%）で同程度であった。PALI palm 群及びプラセボ群のいずれでも精神障害及び神経系障害の SOC の発現割合が高く、発現割合が高かった有害事象（発現割合 10% 以上）は PALI palm 群が不眠症、プラセボ群が不眠症及び統合失調症であった。

SCH-201 試験の有害事象発現割合は各 PALI palm 群（60%、65%）及びプラセボ群（64%）で同程度であった。PALI palm 群及びプラセボ群のいずれでも精神障害及び神経系障害の SOC の発

現割合が高く、発現割合が高かった有害事象（発現割合 10%以上）は、PALI palm 群が不眠症、プラセボ群が不眠症、頭痛、激越及び精神病性障害であった。

(2) 第 III 相実薬対照比較試験

PSY-3002 試験の有害事象発現割合は、PALI palm 群（76%）及びリスペリドン LAI 群（79%）で同程度であった。主な有害事象のうち、不眠症、精神病性障害及び不安は両投与群に共通しており、その他の主な有害事象は、PALI palm 群で統合失調症、リスペリドン LAI 群で頭痛であった。

PSY-3006 試験の有害事象発現割合は、PALI palm 群（58%）及びリスペリドン LAI 群（53%）で同程度であった。主な有害事象のうち不眠症及び頭痛は両投与群に共通しており、PALI palm 群ではこれらに加え、傾眠及び注射部位疼痛も主な有害事象であった。

PSY-3008 試験の有害事象発現割合は、PALI palm 群（73%）及びリスペリドン LAI 群（75%）で同程度であった。いずれの投与群でも、主な有害事象は、アカシジア、振戦及び不眠症であった。

(3) 第 I 相及び第 III 相長期投与試験

PSY-3001 試験の移行期及び維持期の有害事象発現割合は 67% であり、主な有害事象は、不眠症及び不安であった。二重盲検再発防止期の有害事象発現割合は、PALI palm 群（44%）及びプラセボ群（45%）で同程度であり、移行期及び維持期に比べ低下した。PALI palm 群で発現割合が最も高い有害事象は体重増加であり、次いで不安であった。プラセボ群では不眠症が最も多く、次いで、不安、統合失調症及び精神病性障害であった。プラセボ群で離脱症候群又は反跳現象を示す明確な所見は認められなかった。任意参加であった非盲検延長期の有害事象発現割合は 56% で、発現割合が最も高い有害事象は不眠症（7%）であった。

PSY-3005 試験の試験デザインは、三角筋及び臀部筋肉内投与のクロスオーバーであり、二つの期間（第 1 期、第 2 期）から構成された。有害事象発現割合は、第 1 期中が三角筋内投与 64% 及び臀部筋肉内投与 63%、第 2 期中が三角筋内投与 51% 及び臀部筋肉内投与 46% であり、第 1 期、第 2 期のいずれでも投与部位が異なる被験者で大きな違いは認められなかった。第 1 期の主な有害事象は、不眠症及び頭痛が投与部位間で共通し、他の主な有害事象は三角筋内投与で不安、臀部筋肉内投与で激越であった。第 2 期の三角筋内投与で最も発現割合の高い有害事象は不眠症で、次いで不安、体重増加及び注射部位疼痛であった。臀部筋肉内投与では、精神病性障害が最も多く、次いで不眠症及び頻脈であった。

PSY-1008 試験では、すべての被験者に PALI palm 150 mg eq. を投与し、その後、忍容性不良又は薬物濃度測定用の頻回の採血に同意しなかった被験者には PALI palm 50~150 mg eq.（増減可能）を投与可能とした（150 mg eq. 以外の用量を投与した被験者を、PALI palm 50-150 mg eq. 群とする）。全体の有害事象発現割合は 87% であり、投与群別では、PALI palm 150 mg eq. 群（85%）に比べ、PALI palm 50-150 mg eq. 群（96%）が高かった。発現割合が高かった有害事象は、不眠症、頭痛、鼻咽頭炎、注射部位疼痛及び頻脈であった。

2.5.5.3.3 死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.3.3.1 死亡

(1) アジア共同及び国内臨床試験

第 I 相及び第 I/II 相臨床試験で死亡例の報告はなかった。JPN-4 試験ではプラセボ群で死亡が 1 例報告されたが、PALI palm 群では死亡例の報告はなかった。

JPN-5 試験の死亡例の一覧を表 2.5.5-5 に示す。JPN-5 試験の死亡例は 2 例であり、報告された有害事象は自殺既遂及び窒息が各 1 件であった。自殺既遂は治験薬投与開始後 42 日目に起こり、治験担当医師は基礎疾患の悪化が自殺行為を引き起こした可能性を示唆し、治験薬との因果関係は多分なしと判定した。窒息は治験薬投与開始後 4 日目の昼食時に生じ、当該被験者は治験参加前に誤嚥の経験があった。治験担当医師は、本事象は治験薬投与開始後に起きており、治験薬との関連は完全に否定できないとし、因果関係を多分なしと判定した。

表 2.5.5-5 JPN-5 試験の死亡例

被験者番号	年齢 (歳)	性別	有害事象 (PT)	発現日*	治験薬の 処置	治験薬との 因果関係
817410	61	男	自殺既遂	42	投与中止	多分なし
817510	61	男	窒息	4	投与中止	多分なし

* 発現日は治験薬投与開始日を第 1 日とした日数
MedDRA/J V14.1

(2) 海外臨床試験

第 II/III 相試験及び第 I 相長期投与試験で死亡は報告されなかった。

第 III 相試験のうち 6 試験の PALI palm 投与例で、死亡が 11 例報告された (表 2.5.5-6)。有害事象として自殺既遂 (4 例) が最も多く報告され、その他、死亡が 3 例、誤嚥、脳血管発作、事故 (窓からの落下) 及び急性心筋梗塞が各 1 例報告された。治験薬との因果関係評価は、自殺既遂の 2 例、誤嚥及び脳血管発作は「多分なし」であり、他の事象は「関連なし」であった。

第 I 相試験のうち PSY-1002 試験で、1 例の死亡 (有害事象: 不整脈) が報告された。本事象と治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5-6 海外臨床試験の死亡例一覧 (PALI palm 投与例)
(第 III 相試験)

試験	被験者 番号	年齢 (歳)	性別	有害事象 (PT)	治験薬との 因果関係
第 III 相プラセボ対照比較試験					
PSY-3004	630094	48	男	自殺既遂	多分なし
PSY-3007	040712	46	女	脳血管発作	多分なし
第 III 相実薬対照比較試験					
PSY-3002	618030	56	男	急性心筋梗塞	関連なし
	690052	25	女	死亡	関連なし
	690096	46	女	誤嚥	多分なし
	601732	42	男	自殺既遂	多分なし
PSY-3006	603613	53	女	死亡	関連なし
	第 III 相長期投与試験				
PSY-3001	604021	53	女	自殺既遂	関連なし
	604062	56	女	事故	関連なし
	605026	61	男	死亡	関連なし
PSY-3005	604006	25	男	自殺既遂	関連なし

PSY-3001 試験の 3 事象は、いずれも維持期に報告された。

2.5.5.3.3.2 重篤な有害事象

(1) アジア共同及び国内臨床試験

1) 第 III 相試験

JPN-4 試験の二重盲検期の重篤な有害事象の発現割合は、PALI palm 群 6.3% (10 例)、プラセボ群 15.2% (25 例) であり、プラセボ群の割合が高かった。PALI palm 群で発現した重篤な有害事象は、統合失調症及び精神症状 (各 4 例)、精神状態変化、痙攣及び足関節部骨折 (各 1 例) であった。JPN-4 試験の PALI palm 群で二重盲検期又は後観察期に発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象を表 2.5.5-7 に示す。因果関係が否定できない重篤な有害事象は 8 例に 11 件発現し、最も多い事象は統合失調症 (5 例 6 件) であった。

表 2.5.5-7 JPN-4 試験の因果関係が否定できない重篤な有害事象 (PALI palm 群)

被験者番号	人種	性別	年齢 (歳)	有害事象 (PT)	発現日*	転帰	治験薬の 処置	治験薬との 因果関係
810403	日本人	女	51	アカシジア**	93	回復	非該当	多分なし
820302	韓国人	女	53	統合失調症**	111	回復	非該当	多分なし
820303	韓国人	男	25	統合失調症	10	回復	投与中止	多分なし
820709	韓国人	男	40	統合失調症	5	回復	投与中止	可能性小
860103	中国人	女	36	精神症状	85	回復	非該当	可能性小
				精神症状**	132	未回復	非該当	多分なし
860709	中国人	男	29	統合失調症	25	回復	非該当	多分なし
				統合失調症	30	回復	投与中止	可能性大
860905	中国人	女	43	統合失調症	13	回復	投与中止	ほぼ確実
861006	中国人	男	49	痙攣	29	回復	投与中止	可能性小
				精神状態変化	29	回復	投与中止	可能性小

* 発現日は治験薬投与開始日を第 1 日とした日数

** 二重盲検期終了後又は治験中止後の発現のため集計に含めず。

MedDRA/J V14.1

JPN-5 試験の観察期の重篤な有害事象の発現割合は 12.9% (26 例) であった。このうち精神症状の発現が最も多かった (8.5%, 17 例)。JPN-5 試験で発現した因果関係が否定できない重篤な有害事象 (転帰が死亡であった有害事象を除く) を表 2.5.5-8 に示す。因果関係が否定できない重篤な有害事象は 6 例で発現し、うち精神症状が 3 例と最も多かった。いずれも、治験薬の投与は中止され、転帰は 1 例を除き回復又は軽快であった。

表 2.5.5-8 JPN-5 試験の因果関係が否定できない重篤な有害事象

被験者番号	性別	年齢 (歳)	有害事象 (PT)	発現日*	転帰	治験薬の処置	治験薬との因果関係
816301	女	48	統合失調症	233	軽快	投与中止	可能性大
817001	男	50	痙攣	136	回復	投与中止	多分なし
817425	男	30	統合失調症	275	回復	投与中止	多分なし
818017	男	43	精神症状	6	軽快	投与中止	多分なし
818305	女	57	精神症状	137	不明	投与中止	可能性小
818306	女	37	精神症状	36	回復	投与中止	可能性大

転帰死亡の有害事象は本一覧に含めず

* 発現日は治験薬投与開始日を第 1 日とした日数

MedDRA/J V14.1

2) 第 I/II 相試験

JPN-2 試験の重篤な有害事象の発現割合は 10.7% (6 例) であった。投与群別では、50 mg eq. 群 7.1% (1 例), 150 mg eq. 群 14.3% (2 例), 150/50 mg eq. 群 21.4% (3 例) で、100 mg eq. 群では発現しなかった。事象の内訳は、50 mg eq. 群で統合失調症 (1 例), 150 mg eq. 群で「自殺企図, 低体温, 悪性症候群」 (1 例) 及び大発作痙攣 (1 例), 150/50 mg eq. 群で精神症状 (2 例) 及び痙攣 (1 例) であった。このうち 150/50 mg eq. 群の精神症状を除き、PALI palm との因果関係が否定された。

JPN-3 試験の重篤な有害事象の発現割合は 10.5% (8 例) であった。群別では、150 mg eq./三角筋群 12.5% (3 例), 75 mg eq./三角筋群 11.1% (3 例), 75 mg eq./臀部筋群 8.0% (2 例) であった。事象の内訳は、150 mg eq./三角筋群で低ナトリウム血症, 精神症状及び不安 (各 1 例), 75 mg eq./三角筋群で精神症状 (3 例), 妄想及び幻覚 (各 1 例), 75 mg eq./臀部筋群で精神症状 (2 例) であった。150 mg eq./三角筋群の全ての重篤な有害事象, 75 mg eq./三角筋群の 1 例の精神症状, 75 mg eq./臀部筋群の 1 例の精神症状を除き、PALI palm との因果関係が否定された。

3) 第 I 相試験

JPN-1 試験の重篤な有害事象の発現割合は 11.5% (3 例) であった。投与群別では、25 mg eq. 群 12.5% (1 例), 50 mg eq. 群 22.2% (2 例) であり、150 mg eq. 群では重篤な有害事象は発現しなかった。事象の内訳は、統合失調症が 25 mg eq. 群及び 50 mg eq. 群に各 1 例, 息詰まりが 50 mg eq. 群に 1 例であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

(2) 海外臨床試験

第 II/III 相, 第 III 相及び第 I 相長期投与試験の PALI palm 投与例で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を表 2.5.5-9 に示す。

最も多くみられた重篤な有害事象は, ほとんどの試験で精神病性障害又は統合失調症であった。また, 各試験で 2 例以上に発現した重篤な有害事象の多くが, 精神障害の SOC に属する事象であった。第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験の重篤な有害事象の発現割合は, PALI palm 群 (8~14%) 及びプラセボ群 (7~19%) であり, 大きな差は認められなかった。

表 2.5.5-9 海外臨床試験の重篤な有害事象 (2 例以上で発現)
[海外第 II/III 相, 第 III 相及び第 I 相長期投与試験の安全性の解析対象集団
(PALI palm 投与例)]

試験	2 例以上で発現した重篤な有害事象 (発現割合が 2% 以上の場合, 発現割合を示す)
第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験	
SCH-201	統合失調症 (4%), 精神病性障害 (2%)
PSY-3003	統合失調症 (5%), 精神病性障害 (3%), 自殺念慮 (2%), 幻聴, 幻覚, 自殺企図
PSY-3004	精神病性障害 (5%), 統合失調症 (4%), 攻撃性, 激越, 幻聴, 妄想症, 自殺念慮
PSY-3007	統合失調症 (4.9%), 精神病性障害 (2.9%), 自殺念慮, 不安, うつ病, 自殺企図
第 III 相実薬対照比較試験	
PSY-3002	精神病性障害 (9%), 統合失調症 (8%), 激越 (2%), 「統合失調症, 妄想型」 (2%), 攻撃性 (2%), 自殺念慮, 自殺企図, 不安, 妄想, うつ病, 幻覚, 「統合失調症, 解体型」, アカシジア, 企図的過量投与
PSY-3006	統合失調症 (2.5%), 精神病性障害 (2.1%), 妄想症, 自殺念慮, 激越, 不安
PSY-3008	(該当なし)
第 III 相長期投与試験	
PSY-3001	移行期及び維持期: 統合失調症 (6%), 精神病性障害 (2%), 不安, 幻聴, 肺炎, 攻撃性, 激越, 妄想, うつ病, 誇大的態度, 幻覚, 不眠症, 被害妄想, 自殺念慮, 自殺企図 二重盲検再発防止期: 統合失調症 (2%), 自殺念慮 非盲検延長期: 統合失調症 (4%)
PSY-3005	第 1 期: 統合失調症 (2%), 激越, 精神病性障害, 自殺念慮, 意識消失, 呼吸困難 第 2 期: 精神病性障害 (2%)
第 I 相長期投与試験	
PSY-1008	統合失調症 (5.2%), 精神病性障害 (2.8%), 激越 (2.4%), 不眠症, 不安, 幻聴, 振戦, 流涎過多, 筋固縮

長期投与試験を除く第 I 相試験では, 死亡以外の重篤な有害事象が 49 例に発現し, 精神病性障害及び統合失調症が多くみられた。

2.5.5.3.4 中止に至った有害事象

2.5.5.3.4.1 アジア共同及び国内臨床試験

(1) 第 III 相試験

JPN-4 試験の中止に至った有害事象の発現割合は、PALI palm 群が 17.0%、プラセボ群が 29.9%であった。PALI palm 群では精神症状の発現が最も多く 6.3%に発現し、次いで、統合失調症が 3.1%に発現した。プラセボ群でも、精神症状（15.2%）及び統合失調症（4.3%）が多くみられ、その発現割合は PALI palm 群よりも高かった。

JPN-5 試験の投与中止に至った有害事象の発現割合は 19.9%であり、精神症状が最も多かった（12.4%）。

いずれの試験でも、精神症状又は統合失調症による投与中止が多かったが、これらは原疾患の悪化によるものと考えられた。

(2) 第 I/II 相試験

JPN-2 試験の中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 3.6%（2 例）であり、投与群別では 100 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群で各 7.1%（1 例）であった。投与中止に至った有害事象はいずれも精神症状で、重症度は中等度又は軽度であった。重篤な事象はなかった。

JPN-3 試験の中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 3.9%（3 例）であり、投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 4.2%（1 例）、75 mg eq./三角筋群が 7.4%（2 例）で、75 mg eq./臀部筋群では認められなかった。有害事象の内訳は、150 mg eq./三角筋群で、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位熱感及び注射部位腫脹（同一の 1 例で発現）、75 mg eq./三角筋群では、不眠症及び精神症状が各 1 例であった。

2.5.5.3.4.2 海外臨床試験

第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験の PALI palm 群で、中止に至った有害事象の発現割合は低く、いずれの試験でも同程度であった（2～6.8%）。また、プラセボ群（6～10%）と比べた場合、同等かあるいは低かった。第 III 相実薬対照比較試験で、PALI palm 群の中止に至った有害事象の発現割合は 3～7%であり、各試験でリスペリドン LAI 群と同程度であった。

長期投与試験 PSY-3001 試験の移行期及び維持期で、中止に至った有害事象の発現割合は 6%、二重盲検再発防止期の PALI palm 群では 1%であった。PALI palm 150 mg eq.長期投与の忍容性を評価した PSY-1008 試験では、中止に至った有害事象の発現割合は 12.7%であった。

第 II/III 相、第 III 相及び第 I 相長期投与試験の PALI palm 投与例で、治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは、統合失調症等、精神障害の SOC に属する事象であった。

2.5.5.4 器官別又は症候群別の評価

アジア共同及び国内の第 I/II 相及び第 III 相臨床試験、並びに海外の第 II/III 相、第 III 相及び第 I 相長期投与試験について、抗精神病薬で知られている副作用、注射後の全身性事象及び局所性注射部位反応の発現状況を評価した。なお、注射後の全身性事象は、PALI palm 投与後 1 日以内

に発現し、かつ、継続時間が1日以内の有害事象のうち、PALI palm 投与後に発現する可能性が高いと思われる傾眠、嗜眠及び錐体外路症状を集計した。

2.5.5.4.1 精神症状及び中枢神経系関連事象

2.5.5.4.1.1 自殺傾向

(1) アジア共同及び国内臨床試験

JPN-4 試験の自殺傾向に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群で3.7%であり、PALI palm 群では発現しなかった。JPN-5 試験では3.5%、JPN-2 試験で1.8%であった。JPN-5 試験では、自殺念慮が最も多く(2.0%、4例)、次いで自殺企図(1.0%、2例)が多かった。また、自殺既遂が1例報告された。自殺念慮の1件及び自殺企図の1件は重篤な有害事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。JPN-2 試験では1.8%(1例)に自殺企図が発現した。重篤な事象であったが、治験薬との因果関係は否定された。JPN-3 試験では関連する有害事象はみられなかった。

(2) 海外臨床試験

海外臨床試験で自殺傾向に関連する有害事象はまれであり、発現した事象の多くは自殺念慮であった。なお、自殺既遂も4例で発現した。プラセボ対照比較試験での自殺念慮の発現割合は、PALI palm 群及びプラセボ群で同程度であった。PALI palm 150 mg eq.長期投与の忍容性を評価した PSY-1008 試験では、自殺傾向に関連する事象は発現しなかった。

2.5.5.4.1.2 攻撃性又は激越

(1) アジア共同及び国内臨床試験

JPN-4 試験の攻撃性又は激越に関連する有害事象の発現割合は、PALI palm 群で3.1%、プラセボ群で2.4%であり、PALI palm 群では攻撃性(2.5%)が最も多くみられた。JPN-2 試験では1.8%(1例)に激越が発現した。発現した有害事象は、いずれも軽度又は中等度で、重篤ではなかった。JPN-5 試験及び JPN-3 試験では関連する有害事象はみられなかった。

(2) 海外臨床試験

プラセボ対照比較試験の攻撃性又は激越に関連する有害事象の発現割合は、PALI palm 群及びプラセボ群で同程度であった。多くの事象は軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象はほとんどなかった。PSY-1008 試験の攻撃性及び激越の発現割合は、それぞれ0.9%及び5.2%であった。

2.5.5.4.1.3 傾眠及び鎮静

(1) アジア共同及び国内臨床試験

JPN-4 試験の傾眠及び鎮静に関連する有害事象の発現割合は、PALI palm 群で 3.1%、プラセボ群で 0.6% であり、PALI palm 群で若干高かった。PALI palm 群で発現した事象は、鎮静（1.9%）及び傾眠（1.3%）であった。JPN-5 試験では傾眠（2.5%）が発現し、JPN-2 試験では傾眠（3.6%）、過眠症及び鎮静（各 1.8%）が発現した。発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度で、重篤ではなかった。JPN-3 試験では関連する有害事象はみられなかった。

(2) 海外臨床試験

プラセボ対照比較試験での傾眠関連の有害事象の発現割合は、PALI palm 群及びプラセボ群で同程度であった。海外臨床試験の PALI palm 投与例で発現した傾眠及び鎮静は、ほとんどが軽度又は中等度であり、中止に至った有害事象はなかった。

2.5.5.4.1.4 錐体外路症状関連

(1) アジア共同及び国内臨床試験

JPN-4 試験の EPS 関連の有害事象の発現割合は、PALI palm 群で 23.3%、プラセボ群で 12.8% であり、PALI palm 群で高かった。JPN-5 試験では 18.4%、JPN-2 試験で 26.8%、JPN-3 試験で 14.5% であった。各試験で発現割合が高かった事象（発現割合が 5% 以上）は、錐体外路障害、アカシジア、よだれ及び振戦であった。JPN-3 試験では発現割合が 5% 以上の事象はなかったが、最も多くみられた事象は錐体外路障害（3.9%）であり、次いでアカシジア（2.6%）であった。JPN-4 試験のプラセボ群でも、錐体外路障害（4.9%）が最も多かった。

各試験で発現した EPS 関連の有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な有害事象はなかった。

JPN-4 試験の両投与群及び JPN-5 試験で、DIEPSS を用いて薬剤誘発性の EPS を評価した結果、DIEPSS スコアの特記すべき変化はみられなかった。

(2) 海外臨床試験

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験の併合解析結果での EPS 関連の有害事象の発現割合は、PALI palm 150 mg eq. 群（20%）を除き、各 PALI palm 群及びプラセボ群で大きな違いはなかった（10～12%）。PSY-1008 試験での発現割合は 24% と他試験に比べ高かった。各試験の PALI palm 投与例で発現した EPS 関連の有害事象は、ほとんどが軽度又は中等度であった。

EPS の評価尺度の結果では、いずれの試験でも、ベースラインから最終評価時の BARS, SAS 及び AIMS スコアの中央値の変化に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

評価方法が異なるため EPS の評価尺度データの直接比較は困難だが、EPS 関連の有害事象の発現状況はアジア共同及び国内臨床試験と大きな差異はないと思われた。

2.5.5.4.1.5 てんかん発作及び痙攣発作

(1) アジア共同及び国内臨床試験

JPN-4 試験では、てんかん発作及び痙攣発作に関連する有害事象は、PALI palm 群で 0.6%、プラセボ群でも 0.6% に発現した。PALI palm 群で発現した事象は痙攣 0.6% (1 例) であり、重篤であった。JPN-5 試験では、痙攣が 1.0% (2 例) に発現した。このうち 1 例の痙攣は重篤であった。JPN-2 試験では、痙攣及び大発作痙攣が各 1.8% (1 例) に発現した。いずれも重篤な事象であり、治験薬との因果関係は否定された。JPN-3 試験では関連する有害事象はみられなかった。てんかん発作及び痙攣発作に関連する有害事象の発現割合は低かったが、発現した事象の多くは重篤であった。

(2) 海外臨床試験

発作関連の有害事象の発現割合は、いずれの試験でも 1% を下回った。PSY-3003 試験及び PSY-1008 試験の各 1 例で重篤な痙攣が発現し、このうち PSY-3003 試験の 1 例の重篤な痙攣は、治験薬と因果関係が否定されなかった。

2.5.5.4.1.6 悪性症候群

(1) アジア共同及び国内臨床試験

JPN-5 試験の後観察期及び JPN-2 試験で、悪性症候群が、それぞれ 1 例に発現した。いずれの事象も重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。

JPN-4 試験、JPN-5 試験の観察期、JPN-3 試験では、悪性症候群に関連する有害事象の発現はなかった。

(2) 海外臨床試験

PALI palm を投与した被験者のうち 1 例 (PSY-3002 試験) で悪性症候群が報告された。この悪性症候群は重篤な事象であり、治験薬の投与中止に至った。また、PSY-3003 試験の 1 例で発現した体温上昇を伴う振戦は、悪性症候群を示唆する有害事象と考えられた。本事象は軽度で、重篤ではなく、治験薬投与の中止にも至らなかった。

2.5.5.4.2 心血管及び脳血管に関連する事象

2.5.5.4.2.1 不整脈、起立性低血圧、虚血に関連する有害事象

(1) アジア共同及び国内臨床試験

不整脈に関連する有害事象の発現割合は、JPN-4 試験では PALI palm 群で 2.5%、プラセボ群で 6.1% であり、プラセボ群が若干高かった。JPN-5 試験での発現割合は 3.0%、JPN-2 試験では 10.7%、JPN-3 試験では 3.9% であった。いずれの試験でも、突然死及び心室性頻脈、心室細動、心室粗動及び Torsade de pointes の報告はなかった。各試験で発現した有害事象のうち発現割合が高かったものは、JPN-2 試験の上室性期外収縮 (5.4%)、JPN-4 試験のプラセボ群の徐脈

(1.8%) 及び JPN-5 試験の心室性期外収縮 (1.5%) であった。JPN-4 試験のプラセボ群で 1 例に重篤な意識消失が発現したが、これ以外の有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、重篤ではなかった。

起立性低血圧に関連する有害事象は、JPN-4 試験の PALI palm 群、プラセボ群のいずれでも、起立性低血圧 (各 0.6%) が発現した。JPN-5 試験では、体位性めまい及び起立性低血圧 (各 0.5%) が発現した。JPN-2 試験では体位性めまい (3.6%)、JPN-3 試験では起立性低血圧

(2.6%) が発現した。各試験で発現した起立性低血圧に関連する有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、重篤ではなかった。

虚血に関連する有害事象は、いずれの試験でも発現しなかった。

(2) 海外臨床試験

PALI palm 投与例で、突然死及び心室性頻脈、心室細動、心室粗動及び Torsade de pointes は報告されなかった。発作 (seizures)、失神、血管迷走神経性失神及び意識消失の発現割合も低かった。第 II/III 相及び第 III 相試験での起立性低血圧の発現割合は低く、高度又は重篤な事象はなかった。一方、PSY-1008 試験の起立性低血圧の発現割合は 8.5% と他試験に比べ高かったが、この原因として試験中のバイタルサインの測定が他試験より頻繁であったことが関連している可能性が考えられた。発現した起立性低血圧は、ほとんど軽度であった。

全般に、虚血関連の有害事象はまれであった。PALI palm を投与した被験者で報告された重篤な虚血関連の心血管系の有害事象は、急性心筋梗塞、洞性不整脈を伴う狭心症、及び一過性脳虚血発作が各 1 例報告された。脳血管系の有害事象は、脳血管発作が 2 例 (うち 1 例は PSY-3007 試験の死亡例)、脳梗塞が 1 例であった。

2.5.5.4.2.2 心電図

1) アジア共同及び国内臨床試験

いずれの試験でも、心電図パラメータ (HR, PR, QRS, QT 及び QTc) の平均値は、ベースラインからはほぼ安定した推移を示し、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

JPN-5 試験では、QTcLD が 480 ms を超えた被験者が 2 例認められた。いずれも、ベースライン時の QTcLD が 450 ms を超えていた被験者であった。他の試験では QTcLD が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。投与後に QTcLD がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者の割合は、JPN-4 試験の PALI palm 群で 3.4%、プラセボ群で 3.9% であり、両投与群で同程度であった。JPN-5 試験では 2.6%、JPN-2 試験で 1.8% であり、JPN-3 試験では認められなかった。

2) 海外臨床試験

PALI palm 投与例のうち 2 例 (いずれも PSY-3001 試験の被験者) で、投与後の QTcLD が 480 ms を超えた (1 例は 507 ms, 1 例は 483 ms) が、これらの QTcLD 延長と関連する心血管系の有害事象の報告はなかった。投与後に QTcLD がベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者はいなかった。

臨床的に有意な ECG 波形異常の発現割合は、プラセボ対照試験で PALI palm 群及びプラセボ群で同程度であった。発現割合が高い波形異常は、QTc 間隔延長、洞性徐脈、非特異的 T 波異常であった。

2.5.5.4.2.3 パリペリドン経口剤の QT 間隔への影響

パリペリドン経口剤の 2 つの臨床薬理試験（R076477-SCH-1009 試験及び R076477-SCH-1014 試験）で QT 間隔に及ぼす影響を検討した。R076477-SCH-1009 試験では、パリペリドン IR 8 mg 反復投与時（定常状態）に日内平均 QTcLD の軽微な延長がみられた。R076477-SCH-1014 試験では、パリペリドン ER 12 及び 18 mg 投与により QTcLD の若干の延長が認められたが、軽微であり、临床上大きな問題はないと考えられた【2.5.3.2(2)参照】。

パリペリドン ER の 2 件の国内第 III 相試験（JNS007ER-JPN-S31 試験及び JNS007ER-JPN-S32 試験）で QTcLD の延長を検討した。いずれの試験でも、投与後の QTcLD が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。投与後 QTcLD が、ベースラインから 60 ms を超えて延長した被験者は、JNS007ER-JPN-S31 試験で投与後 2 週時のみ 1.5% (2/134 例)、JNS007ER-JPN-S32 試験で 1 週時 1.3% (3/228 例)、12 週時 1.1% (2/189 例)、24 週時 1.3% (2/156 例) 及び最終評価時 0.4% (1/228 例) であった【1.13 2.7.4.4(3)1参照】。PALI palm のアジア共同及び国内第 III 相臨床試験で QTcLD が 60 ms を超えて延長した被験者の割合は、JPN-4 試験の PALI palm 群で 3.4%、JPN-5 試験で 2.6% であり、パリペリドン ER の第 III 相試験の割合と大きな差はなかった。

2.5.5.4.3 内分泌及び代謝的影響

2.5.5.4.3.1 血清プロラクチン値に対する影響

(1) アジア共同及び国内臨床試験

プロラクチン関連の有害事象の発現割合は、JPN-5 試験で 32.8%、JPN-2 試験で 76.8%、JPN-3 試験で 48.7% であった。各試験で発現した有害事象のほとんどは血中プロラクチン増加であり、いずれの事象も軽度又は中等度で、重篤ではなかった。JPN-4 試験では盲検性の確保のためプロラクチン値の測定結果を試験中に開示しておらず、血中プロラクチン増加は認められなかった。それ以外のプロラクチン関連の有害事象は、PALI palm 群では認められず、プラセボ群で不規則月経が 1 例のみ認められた。

血中プロラクチン濃度は、JPN-4 試験の PALI palm 群での観察期終了時のベースラインからの変化量の平均値は、男性で 0.934 ng/mL、女性で 10.634 ng/mL であり、JPN-5 試験では、男性で 2.731 ng/mL、女性で 15.644 ng/mL であった。両試験の女性で、PALI palm 投与に伴う血中プロラクチン濃度の増加傾向が認められた。一方、JPN-4 試験のプラセボ群では、観察期終了時のベースラインからの変化量の平均値は、男性で -19.853 ng/mL、女性で -60.983 ng/mL であり、低下傾向が認められた。

(2) 海外臨床試験

性機能障害、月経不順等、プロラクチンに関連の可能性がある有害事象の発現割合は、PSY-3008 試験 (PALI palm 群 8.3%, リスペリドン LAI 群 9%) 及び PSY-1008 試験 (19.3%) で、プロラクチン測定結果が盲検された他の第 II/III 相及び第 III 相試験に比べ高かった。PSY-3008 試験及び PSY-1008 試験は非盲検試験であり、治験担当医師が試験中にプロラクチン測定結果を知ることができたため、他試験に比べ高い発現割合となった可能性が考えられる。他の第 II/III 相及び第 III 相試験では、プロラクチンに関連の可能性がある有害事象の発現割合は低かった。プロラクチンに関連の可能性がある有害事象は、ほとんどは軽度又は中等度であった。

2.5.5.4.3.2 血糖関連の有害事象

(1) アジア共同及び国内臨床試験

JPN-4 試験の血糖関連の有害事象の発現割合は、PALI palm 群で 3.1%, プラセボ群で 2.4% であった。JPN-5 試験では 2.5%, JPN-2 試験で 1.8%, JPN-3 試験 1.3% であった。各試験で発現した有害事象は、糖尿病、高血糖、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性又は尿中ケトン体陽性であった。いずれも軽度であり、重篤ではなかった。

(2) 海外臨床試験

いずれの試験でも、血糖関連の有害事象の発現割合は低かった (3%以下)。また、血糖関連の有害事象のほとんどは重篤又は高度なものではなく、投与中止に至る事象も少なかった。

2.5.5.4.4 注射後の全身的事象

2.5.5.4.4.1 アジア共同及び国内臨床試験

臨床的に重要と思われる注射後の全身性事象は、JPN-4 試験の PALI palm 群では傾眠及び鎮静が各 0.6% (1 例) に発現した。傾眠は中等度、鎮静は軽度で、いずれも非重篤であり、治験薬の投与中止には至らなかった。他の試験では、臨床的に重要と思われる注射後の全身性事象は発現しなかった。

2.5.5.4.4.2 海外臨床試験

臨床的に重要な注射後の全身に関連の可能性がある有害事象はすべて軽度又は中等度であり、重篤又は投与中止に至る事象はなかった。

2.5.5.4.5 注射部位の局所反応

2.5.5.4.5.1 アジア共同及び国内臨床試験

局所性注射部位反応関連の有害事象の発現割合は、JPN-4 試験の PALI palm 群で 15.1%, プラセボ群で 9.1% であり、PALI palm 群が若干高かった。JPN-5 試験では 24.4%, JPN-2 試験で 23.2%, JPN-3 試験で 40.8% であった。いずれの試験でも、最も発現割合が高かった事象は注射部位疼痛

であった。その他、各試験で発現割合が高かった事象（発現割合が 5%以上）は、注射部位硬結、注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位熱感であった。JPN-4 試験のプラセボ群で最も発現割合が高かった事象は注射部位疼痛（6.7%）であり、次いで、注射部位硬結（2.4%）であった。

各試験で発現した局所性注射部位反応関連の有害事象は、殆どが軽度又は中等度であり、重篤ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、JPN-5 試験の 1.0%（2例）の注射部位疼痛、JPN-3 試験の 1.3%（1例）の注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位熱感及び注射部位腫脹のみであった。

各試験では、プラセボ群を除き、局所性注射部位反応が 15.1～40.8%に発現したが、いずれの有害事象も重篤ではなく、局所注射部位の忍容性は良好であった。また、ほとんどの事象の転帰は、回復又は軽快であった。

JPN-4 試験の疼痛強度（visual analog scale, 以下 VAS）の評価では、各投与時の平均値は、PALI palm 群が 23.8～27.5 mm、プラセボ群が 20.0～31.5 mm であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.4.5.2 海外臨床試験

局所性注射部位反応関連の有害事象、治験担当医師及び被験者による注射部位の評価で、PALI palm の注射による疼痛の強度は多くの試験でプラセボを上回る傾向がみられたが、多くの注射部位の有害事象は軽度又は中等度であった。アジア共同及び国内臨床試験と同様に、PALI palm の局所注射部位の忍容性は全体的に良好であった。

2.5.5.5 他の安全性評価項目

2.5.5.5.1 臨床検査

2.5.5.5.1.1 アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験では、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び内分泌学的検査で、プロラクチンを除くいずれの検査項目でも投与群にかかわらずベースラインからほぼ安定した推移を示し、臨床的に問題となる変動はなかった。

2.5.5.5.1.2 海外臨床試験

海外臨床試験では、血液学的検査及び血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量、治験薬投与後に「異常値の基準」に該当した検査値を評価した。プロラクチン濃度を除き、PALI palm 群及びプラセボ群で臨床的に重要な差は認められなかった。

2.5.5.5.2 バイタルサイン

2.5.5.5.2.1 アジア共同及び国内臨床試験

いずれの試験でも、PALI palm 投与例での血圧、脈拍数及び体温の各測定値の平均値は、ベースラインからほぼ安定した推移を示し、臨床的に問題となる変動はなかった。

2.5.5.5.2.2 海外臨床試験

プラセボ対照比較試験では、ベースラインから最終評価時までのバイタルサインの平均変化量について、臨床的に有意な投与群間の差は認められなかった。長期投与試験である PSY-1008 試験では、脈拍数増加の発現割合が第 II/III 相，第 III 相試験に比較して高かったが、試験期間が長く測定回数が多かったことから、データの解釈には注意が必要である。

2.5.5.5.3 体重及び BMI

2.5.5.5.3.1 アジア共同及び国内臨床試験

体重の最終評価時のベースラインからの変化量の平均値は、JPN-4 試験の PALI palm 群で 0.07 kg、プラセボ群で -1.57 kg であり、いずれの投与群でも変化は小さかった。JPN-5 試験では 0.74 kg であった。BMI のベースラインからの変化量の平均値においても、JPN-4 試験及び JPN-5 試験で、ベースラインから大きな変化は認められなかった。

体重増加が有害事象として報告された被験者は JPN-4 試験の PALI palm 群で 4.4%、プラセボ群では認められなかった。JPN-5 試験では 9.0% であった。各試験で発現した体重増加の重症度は、軽度又は中等度であった。

2.5.5.5.3.2 海外臨床試験

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験併合データベースの各 PALI palm 群では、最終評価時の体重はベースラインから平均で 0.4~1.4 kg 増加し、BMI は平均で 0.2~0.5 kg/m² 増加した。PSY-1008 試験では、平均体重及び平均 BMI はベースラインから最終評価時までそれぞれ 2.5 kg 及び 0.9 kg/m² 増加した。体重のベースラインから最終評価時までの変化率の平均は 3.9% であった。

いずれの試験でも体重増加の有害事象の報告はまれで、報告された事象の多くは軽度又は中等度であり、重篤なものはなかった。

2.5.5.6 リスペリドン持効性注射剤との比較

海外の第 III 相実薬対照比較試験（PSY-3002 試験，PSY-3006 試験及び PSY-3008 試験）では、PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群の安全性を比較した。有害事象の項で述べたように、多くの安全性評価項目で投与群間に明らかな違いは認められず、PALI palm 群の中止に至った有害事象の発現割合は 3~7% であり、各試験でリスペリドン LAI 群と同程度であった。PALI palm 及びリスペリドン LAI の安全性プロファイルは概ね同様と考えられた。

2.5.5.7 投与部位での比較

JPN-3 試験の 75 mg eq./三角筋群及び 75 mg eq./臀部筋群の有害事象発現割合は、それぞれ 92.6% 及び 84.0% であり、75 mg eq./臀部筋群の方が低かった。重篤な有害事象及び治験薬投与中

止に至った有害事象の発現例数はともに少なく、投与群間で問題となる差は認められず、投与部位にかかわらず忍容性は良好であった。

JPN-4 試験で、4回の治験薬投与の投与部位のパターンに基づき、「三角筋/三角筋/三角筋/三角筋」及び「三角筋/三角筋/臀部筋/臀部筋」並びにこれらに該当しない「その他」の3つの部分集団に分類し、有害事象の発現割合を比較した。「三角筋/三角筋/三角筋/三角筋」のプラセボ群で有害事象の発現割合が低かったが、他の部分集団の PALI palm 群及びプラセボ群では有害事象の発現割合に大きな差はなく、投与部位と有害事象の発現割合との関連性は認められなかった。

JPN-5 試験の疼痛強度 (VAS) の評価で、三角筋内投与及び臀部筋内投与の VAS の平均値を比較した結果、観察期を通して、臀部筋内投与 (13.3~20.0 mm) より三角筋内投与 (23.6~30.2 mm) で VAS スコアが高い傾向にあった。

海外の PSY-3005 試験では、クロスオーバーデザインにより臀部筋及び三角筋の投与部位間の比較及び投与部位を三角筋から臀部筋へ (またその逆) に切り替えたときの安全性と忍容性の比較を行った。三角筋及び臀部筋における投与後の安全性は類似しており、忍容性は共に良好であった。

2.5.5.8 投与量との関連性

JPN-2 試験では、PALI palm の用量別に 50, 100, 150 及び 150/50 mg eq. 群 (1回目は 150 mg eq., 2回目以降は 50 mg eq. 投与) を設定した。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 50 mg eq. 群及び 150/50 mg eq. 群が他の 2 群に比べ高く、用量依存的な傾向は認められなかった。各投与群の中止に至った有害事象の発現割合 (100 mg eq. 群及び 150/50 mg eq. 群が 7.1%, 他の 2 群は 0%) でも用量依存的な傾向は認められなかった。

海外の PSY-3003 試験, PSY-3004 試験及び PSY-3007 試験では、有害事象の発現割合に用量依存的な傾向はほとんど認められなかった。

2.5.5.9 長期投与時の安全性

国内の長期投与試験である JPN-5 試験では、投与期間の平均値は 238.7 日であり、最も投与期間が長い被験者は 358 日の投与を受けたが、全般に PALI palm の忍容性は良好であった。また、有害事象の発現割合は、投与開始~Day 84 が最も高く (74.1%), Day 85 以降、治験完了時の Day 336 まで徐々に減少した。本試験で発現割合が高かった有害事象 (発現割合が 10% 以上, 2.5.5.3.2.1 参照) は、鼻咽頭炎を除き、投与開始~Day 84 が最も多く、Day 85~168 に減少し、その後増加する傾向はみられなかった。鼻咽頭炎は治験期間を通してほぼ一定の発現割合であった。その他、投与期間が長くなるに従って発現割合が増加する傾向を示した有害事象はなかった。

海外の PSY-1008 試験では、PALI palm 150 mg eq. を最大用量として長期投与を行ったが、重大な安全性上の懸念は認められなかった。また、発現時期別の有害事象の解析結果では、JPN-5 試験と同様に、長期投与に伴う新たな有害事象は認められなかった。

2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.10.1 妊娠及び授乳

アジア共同及び国内臨床試験では妊婦又は授乳婦へ PALI palm を投与した報告はなかった。

海外臨床試験で PALI palm を投与した被験者のうち、14 例で妊娠が報告された。このうち 4 例は正常分娩であり、5 例は人工妊娠中絶、2 例は自然流産、その他の被験者では詳細な情報が得られなかった。妊婦又は授乳婦におけるパリペリドンの安全性は確立していない。非臨床試験成績から生殖毒性及び催奇形性作用は認められていないが、PALI palm を妊婦に投与する場合は、リスク及びベネフィットを慎重に評価するべきである。

2.5.5.10.2 部分集団での有害事象

2.5.5.10.2.1 JPN-4 試験での日本及び他の地域の比較

JPN-4 試験について、日本及び日本以外（韓国及び台湾）の部分集団解析を行った。有害事象の発現割合は、日本の PALI palm 群及びプラセボ群が、それぞれ、79.2%（61/77 例）及び 77.2%（61/79 例）であり、日本以外では、それぞれ、91.5%（75/82 例）及び 85.9%（73/85 例）であった。PALI palm 群で発現割合を比較すると、日本より日本以外が 12.3 ポイント高かった。プラセボ群の有害事象発現割合でも、日本以外が 8.7 ポイント高かった。

PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が高い有害事象では、よくみられた事象の多くが部分集団間で共通していた。また、一方の部分集団のみで発現した有害事象には発現割合が高いものはなかった。有害事象の重症度は、日本及び日本以外のいずれでも、多くが軽度又は中等度であり同様の傾向であった。日本及び日本以外で、PALI palm の安全性プロファイルに本質的な違いはないと考えられた。

2.5.5.10.2.2 性別、年齢別及び BMI 区分別の部分集団

性別では、JPN-4 試験での有害事象発現割合（PALI palm 群及びプラセボ群）は、男性が 89.1%及び 81.9%、女性が 79.3%及び 81.5%であり、部分集団間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。JPN-5 試験での有害事象の発現割合は、男性が 89.4%、女性が 93.8%で、女性の方が男性より全般的に高い傾向を示した。

年齢別では、JPN-4 試験での有害事象の発現割合（PALI palm 群及びプラセボ群）は、20～25 歳が 75.0%及び 63.6%、26～50 歳が 87.6%及び 83.5%、51～65 歳が 76.9%及び 83.7%、65 歳超が 100%及び 71.4%であり、部分集団間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。JPN-5 試験での有害事象の発現割合は、20～25 歳が 100%、26～50 歳が 90.2%、51～65 歳が 95.8%、65 歳超が 86.7%であり、部分集団間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

いずれの試験でも、BMI 区分別の部分集団（25 kg/m²未満、25 kg/m²以上 30 kg/m²未満、30 kg/m²以上）で、有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

2.5.5.11 関連する非臨床毒性試験成績

PALI palm の主な毒性として、パリペリドン又はリスペリドンと同様に、中枢神経系に対する作用、プロラクチン関連作用及び α -lytic 作用に関連した所見が認められた。また、PALI palm の筋肉内投与によるがん原性試験ではリスペリドンと同様に、プロラクチン分泌増加に起因したげっ歯類に特異的な乳腺腫瘍の発生率の増加が認められた。投与部位の可逆的な炎症性反応も認められた。一方、遺伝毒性、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。

PALI palm 筋肉内投与時の毒性学的プロファイルは、投与部位における可逆的な局所刺激性を除き、パリペリドン経口投与時の毒性学的プロファイルと同様であり、リスペリドン及びパリペリドン経口剤開発時に実施された試験結果から予期し得ない新たな毒性所見は認められなかった【2.4.5.1.2 参照】。

2.5.5.12 市販後使用経験

国際誕生日である 2009 年 7 月 31 日から 2013 年 4 月 30 日までに自発報告された重篤な有害事象を集計した結果、報告例数が多かった有害事象は、精神病性障害、統合失調症、状態悪化、薬効欠如、錐体外路障害であった。

2012 年 8 月発行の PSUR（集積期間：2012 年 1 月～2012 年 6 月）、並びに 2013 年 2 月発行の PSUR（集積期間：2012 年 7 月～2012 年 12 月）によれば、集積期間中に安全性上問題となる新たな情報は確認されなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

PALI palm はパリペリドンのパルミチン酸エステルであり、非定型抗精神病薬に分類される。PALI palm は、筋肉内注射の後、投与部位で溶解しパリペリドンに加水分解され、緩やかに全身循環に移行する。PALI palm は、この特性により1カ月に1回の投与での治療が可能であり、統合失調症治療でのアドヒアランスの向上が期待できる。また、PALI palm の用法・用量（案）では、血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域に速やかに到達するように、初期投与法（初回に150 mg eq., その1週後に100 mg eq.を三角筋内に投与）を設定した。PALI palm はこの初期投与法を採用することにより、LAIでありながら急性期から単剤での治療を可能としている。

(1) ベネフィット

① 統合失調症の急性期治療から、安定した症状の維持まで適応可能な LAI である。

JPN-4 試験は、急性期の症状を有する患者（PANSS が 60～120）を対象とし、初期投与法及び推奨維持用量（3回目、4回目の投与は 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与）の用法・用量で実施した。PALI palm はプラセボに比べ有意に優れた治療効果を示した（ベースラインから最終評価時までの PANSS スコア変化量の平均値は PALI palm 群-3.1, プラセボ群 6.9, $p<0.0001$ ）。PANSS の下位評価尺度（陽性症状スコア及び陰性症状スコア）でも、PALI palm はプラセボに対して有意な改善効果を示し、陽性症状及び陰性症状のいずれも有効であった。また、レスポンドー（PANSS 総スコアが 30%以上減少した被験者）の割合は、PALI palm 群で 22.8%であり、プラセボ群（8.5%）と比べ高かった。さらに、PALI palm 群の治療効果の発現は Day 22 には顕著に認められ、時間の経過とともに投与群間差は拡大した。

JPN-5 試験では、本申請の用法・用量（案）と同じ用法・用量で 49 週の投与を実施した。PANSS 総スコアの平均値は、投与後 Day 92 まで低下し、その後はほぼ一定となった。最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値は-3.6であった。また、投与を継続した被験者では、時間経過とともに PANSS 総スコアは継続して減少し、Day 344 におけるベースラインからの変化量の平均値は-10.7であった。投与 3 回目以降の最頻投与量別 PANSS 総スコアについても 25～150 mg eq.の各用量で効果の改善及びその維持が確認できた。

JPN-4 試験及び JPN-5 試験から、PALI palm による統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された。

② リスペリドン LAI と同等の有効性を示し、かつ、経口抗精神病薬の補助投与が必須ではない。また、投与間隔が長く服薬アドヒアランス維持に有利である。

PSY-3006 試験及び PSY-3008 試験では、統合失調症の急性期患者を対象に、PALI palm 及びリスペリドン LAI の 13 週間投与での有効性を比較した。この結果、PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証され、有効性は同程度であった。また、安全性プロファイルは類似していた。リスペリドン LAI では血中濃度の上昇には投与から 3 週間を要することから、投与初期には経口抗精神病薬の補助投与を考慮する必要がある。上述の比較試験の結果も、PALI palm 群では補助投与を行わず、リスペリドン LAI 群ではリスペリドン経口製剤の補助投与を許容した上で得られた成績である。PALI palm は、リスペリドン LAI のような投与初期の経口抗精神病薬の補助

投与を必要としないことから、経口抗精神病薬の頻回の使用に対して抵抗感を持つ患者にとって有用である。また、PALI palm は、リスペリドン LAI の 2 週間隔の投与に対し、1 カ月に 1 回の投与であることから、投与回数及び患者の来院回数を減らすことが可能である。加えて、服薬アドヒアランス維持の面で有利である。

③ 統合失調症の再発防止効果を示す。

PSY-3001 試験では、24 週にわたり PALI palm で症状をコントロール可能であった被験者に、PALI palm 又はプラセボを投与した。PALI palm 群の再発までの期間はプラセボ群と比べ有意に長く (Log-rank 検定, $p < 0.0001$) , PALI palm の再発防止効果が示された。

④ 社会的機能の改善効果を示す。

統合失調症の中核的な特徴のひとつとして、患者の社会的機能の低下が知られている。海外の第 III 相臨床試験では、統合失調症における社会的機能の指標である PSP を評価した。PSY-3003 試験で、PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群の PSP スコアの改善はプラセボ群に比べ有意に大きかった。PSY-3004 試験では、統計学的な優越性は示さなかったが、PALI palm 群の PSP スコアの改善はプラセボ群に比べ大きかった。PSY-3007 試験でも、PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群の PSP スコアの改善は、プラセボ群に比べ有意に大きく、いずれの試験でも PALI palm による PSP スコアの改善効果が示された。

⑤ 投与部位の選択が可能である。

PALI palm は、3 回目の投与以降、三角筋又は臀部筋のいずれにも投与可能であり、患者の身体的又は精神的な状態、嗜好に合わせて投与部位を変更可能である。

JPN-4 試験では、3 回目の投与以降、投与部位を三角筋又は臀部筋のいずれかを選択可能にした。その結果、JPN-4 試験では、24.4%の被験者が 3 回目及び 4 回目の投与を臀部筋内に受けた。

⑥ 1 カ月に 1 回の投与で治療が可能である。

本剤は 1 カ月に 1 回の投与で治療が可能であるため、投与のための通院も 1 カ月に 1 回でよい。そのため、頻回投与を必要とする経口剤と比較して、怠薬による統合失調症再発のリスクを軽減することが期待できる。

統合失調症患者では、患者に病識がなく薬物治療の必要性を認識できないこと、薬剤による効果が不十分でその効用を患者自身が実感していないこと、多剤併用により服薬が煩雑になること、錐体外路症状等の不快な副作用の存在、並びに人前での服薬によって病気を人に知られることを避けたい気持ち、服薬そのものに対するストレス等がアドヒアランスの低下の原因として挙げられる。本剤は頻回投与が不要であることから、これらの原因を防ぐことで、患者のアドヒアランスの向上につながることを期待できる。

(2) リスク

国内外の臨床試験での PALI palm の安全性評価結果を以下にまとめる。

アジア共同及び国内第 III 相臨床試験で PALI palm 投与例の有害事象発現割合は 85.5～91.5% であり、主な有害事象は、精神症状、不眠症、錐体外路障害、血中プロラクチン増加、注射部位疼痛、注射部位硬結及び鼻咽頭炎であった。因果関係が否定できない有害事象の割合は 64.8～69.7% であり、このうち主な事象は、不眠症、血中プロラクチン増加、注射部位疼痛及び注射部位硬結であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、17.0～19.9% であった。主な有害事象、並びに因果関係が否定できない有害事象のうち主な事象は、注射部位に関連する事象を除き、パリペリドン ER の国内第 III 相試験と共通するものが多かった。

アジア共同及び国内臨床試験の PALI palm 投与例で 2 例が死亡し、死亡例で報告された有害事象は自殺既遂及び窒息であった。いずれも PALI palm との因果関係は否定されず、因果関係は「多分なし」と判定された。海外臨床試験の PALI palm 投与例では、12 例が死亡した。死亡例で報告された有害事象のうち、PALI palm と因果関係が否定できない事象は、自殺既遂が 2 例、誤嚥及び脳血管発作が各 1 例であり、いずれの事象も因果関係は「多分なし」と判定された。

アジア共同及び国内臨床試験で重篤な有害事象の発現割合は 6.3～12.9% であり、統合失調症又は精神症状の発現割合が高かった。海外の第 II/III 相及び第 III 相並びに長期投与試験の重篤な有害事象の発現割合は 1.3～29% であり、統合失調症及び精神病性障害の発現割合が高かった。これらの精神障害は、原疾患に起因するものと考えられた。

抗精神病薬で知られている副作用のうち、精神症状及び中枢神経系に関連する事象、心血管及び脳血管に関連する事象、内分泌及び代謝的影響に関連する事象に着目し、アジア共同及び国内臨床試験の第 I/II 相試験及び第 III 相試験で発現状況を検討した。この結果、プロラクチン関連の有害事象の発現割合が高く（プロラクチンの測定結果を試験中に開示しなかった JPN-4 試験を除き、各試験で 32.8～76.8%）、発現した事象のほとんどが血中プロラクチン増加であった。EPS 関連の有害事象（14.5～26.8%）も比較的よくみられた。これらに比べ発現割合は低い、傾眠及び鎮静、攻撃性又は激越、不整脈、起立性低血圧、血糖関連の有害事象も発現した。自殺傾向に関連する有害事象、発作及び痙攣、悪性症候群が低い頻度で認められ、これらの多くが重篤な有害事象であった。また、PALI palm が注射剤であることから、注射部位の局所反応を検討した結果、各試験の発現割合は 15.1～40.8% と高かったが、殆どの事象の重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至る事象も少なかった。

パリペリドン ER の臨床試験結果から、腎機能障害患者に PALI palm を投与した場合、血漿中パリペリドン濃度が上昇する可能性が推定され、中等度から重度の腎機能障害患者に対しては PALI palm の使用は推奨されないことから、添付文書の「禁忌」及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起する。同様に、高齢者では腎機能が低下している可能性があり、PALI palm 投与時の血漿中パリペリドン濃度上昇を考慮する必要がある。また、PALI palm の小児、妊婦／授乳婦での使用経験は非常に少なく、安全性に関する情報は十分に得られていない。このため、高齢者、小児及び妊婦／授乳婦への使用については添付文書にその旨を記載し、注意喚起する。

国内外の PALI palm の臨床試験では、自殺既遂、悪性症候群を含む重篤な有害事象が報告されており、因果関係が否定されない事象も散見されたが、その発現は希であった。また、プロラク

チン関連の事象をはじめ、既存の抗精神病薬で知られている幾つかの副作用は PALI palm 投与でも認められ、注射部位反応も高い割合で認められたが、これらの事象により PALI palm の投与中止に至ることは少なく、全般に PALI palm の忍容性は良好であった。PALI palm の臨床適応では、臨床試験で認められた有害事象に十分な注意を払うことで、安全に使用できると考えられた。

PALI palm には、投与後に直ちに薬物を体外に排除する方法が存在しない。PALI palm を投与する場合は、予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意する必要がある。特に、過去に経口パリペリドン、リスペリドンでの治療経験がない場合には、まず、経口パリペリドン、経口リスペリドン製剤を投与し、忍容性があることを確認した後に PALI palm を投与することが望ましい。そのため、添付文書の「重要な基本的注意」に記載し、注意喚起する。

(3) 全般的な結論

臨床試験成績から、統合失調症の急性期の症状に対する治療及び安定した症状の維持において、PALI palm は有効かつ安全な薬剤であり、全般に PALI palm のベネフィットはリスクを上回っていた。PALI palm は1カ月に1度の投与での治療を可能とし、アドヒアランスの向上に寄与し、治療効果を高めることが期待できる。急性期から症状が安定した患者の管理まで1剤による継続した治療が可能な薬剤として、統合失調症の治療に有用である。

2.5.7 参考文献

(1) 「2.5.1 製品開発の根拠」における参考文献

- 1) Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology, Schizophr Res 2008;102:1-18.
- 2) Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2005;2(e141):413-33.
- 3) 厚生労働省ホームページ: みんなのメンタルヘルス, 専門的な情報, 疾患の詳細, 統合失調症. Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_inte.html
- 4) World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1993.
- 5) Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Available from: http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/Schizophrenia2e_Inactivated_04-16-09.pdf
- 6) Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003;60:553-64.
- 7) Ascher-Svanum H, Kennedy JS, Lee D, Haberman M. The rate, pattern and cost of use of antiparkinsonian agents among patients treated for schizophrenia in a managed care setting. Am J Manag Care 2004;10:20-4.
- 8) Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry. 2009;70(Suppl 4):1-46.
- 9) Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 1999;56:241-7.
- 10) Kane JM. Schizophrenia. N Engl J Med. 1996;334(1):34-41.
- 11) Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia; empirical and clinical findings. Schizophr Bull. 1997;23:637-51.
- 12) 稲垣 中, 藤井康男. 精神分裂病維持療法における非定型抗精神病薬とデポ剤の役割. 臨床精神薬理. 2001;4(3):361-7.
- 13) 岩田仲生, 藤井康男, 和気裕志, 高橋清久; 統合失調症再発予防研究会. 本邦における統合失調症の再発予防に関する認識と取組みの実態. 臨床精神薬理. 2012;15(5):785-96.
- 14) 池淵恵美 監修. 精神障がい者の生活と治療に関するアンケート. 第1版. 東京: 公益社団法人 全国精神保健福祉会; 2011: 33-47.

- 15) McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2006;67(suppl 5):15-8.
 - 16) Schooler NR. Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 16):14-7.
 - 17) Möller HJ. Long-acting injectable risperidone for the treatment of schizophrenia. *Clinical perspectives. Drugs* 2007;67(11):1541-66.
 - 18) 石塚卓也, 菊池 勤. アドヒアランスと長期予後の改善を考慮した RLAI の長期使用経験－「服薬からの解放」その臨床的意義について－. *臨床精神薬理*. 2012;15(1):135-45.
 - 19) 肥田裕久, 細谷 誠, 木村尚美. 当院の risperidone 持効性注射剤投与患者における薬物治療の継続と再発予防効果についての調査. *臨床精神薬理*. 2012;15(5):767-73.
 - 20) 村上 忠, 花岡直木, 我那覇剛, 小暮孝道, 浜本 琢, 檀原 暢. 治療効果と患者満足度を考慮した統合失調症の治療選択. *最新精神医学*. 2010;15(5):529-37.
 - 21) 柴田 勲, 丹羽真一. 統合失調症患者の治療アドヒアランス向上のために知っておきたいこと. *臨床精神薬理*. 2009;12:1635-44.
 - 22) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.
 - 23) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Appendix to the note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia: Methodology of clinical trials concerning the development of depot preparations of approved medicinal products in schizophrenia. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (CPMP/EWP/49/01), February 2003.
 - 24) Bell M, Milstein R, Beam-Goulet J, Lysaker P, Cicchetti D. The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale. Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:723-8.
 - 25) Lindstrom E, Wieselgren IM, von Knorring L. Interrater reliability of the Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;89:192-5.
- (2) 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」における参考文献
- 1) Zuidema J, Kadir F, Titulaer HAC, Oussoren C. Release and absorption rates of intramuscularly and subcutaneously injected pharmaceuticals (II). *Int J Pharm*. 1994;105:189-207.

(3) 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」における参考文献

- 1) Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections?. N Engl J Med. 1982;307:356-8.
- 2) Haramati N, Lorans R, Lutwin M, Kaleya RN. Injection granulomas. Intramuscle or intrafat?. Arch Fam Med. 1994;3:146-8.
- 3) Cohen LS, Rosenthal JE, Horner DW Jr, Atkins JM, Matthews OA, Sarnoff SJ. Plasma levels of lidocaine after intramuscular administration. Am J Cardiol. 1972;29:520-3.

(4) 「2.5.4 有効性の概括評価」における参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ:みんなのメンタルヘルス, 専門的な情報, 疾患の詳細, 統合失調症. Available from: http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html
- 2) Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry 1997;58:538-46.
- 3) Von Knorring L, Lindström E. Principal components and further possibilities with the PANSS. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1995;388:5-10.
- 4) Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised, 1976, US Department of Health, Education, and Welfare Pub. No. (ADM), 76-338, Rockville, MD: National Institute of Mental Health.
- 5) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.
- 6) Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. Acta Psychiatr Scand 2000; 101:323-9.

(5) 「2.5.5 安全性の概括評価」における参考文献

該当資料なし

(6) 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」における参考文献

該当資料なし