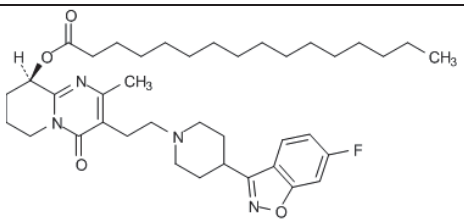
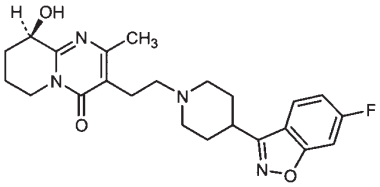
目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 パリペリドンパルミチン酸エステルの物理的化学的性質 3
2.7.1.1.2 製剤開発の経緯 4
2.7.1.1.3 分析法 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1 相対的バイオアベイラビリティ 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティ 11
2.7.1.3.2 徐放性プロファイル 12
2.7.1.3.3 個体間変動 13
2.7.1.4 生物薬剤学に関する結論 13
2.7.1.5 付録 14

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル （PALI palm）	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン （PAL）	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 成分

略号又は略称	名称及び内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 （area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 （area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time）
AUC_{τ}	投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 （area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval）
C_{max}	最高血漿中濃度 （maximum plasma concentration）
$C_{avg,ss}$	定常状態での平均血漿中濃度 （mean plasma concentration at steady-state）
CL/F	血管外投与後のみかけの全身クリアランス （apparent total body clearance after extravascular administration）
F_{rel}	相対的バイオアベイラビリティ （relative bioavailability）
IR	速放性製剤 （immediate release）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析 （liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
RIA	放射免疫測定 （radioimmunoassay）
$t_{1/2}$	消失半減期 （elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間 （time to reach the maximum plasma concentration）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤（以下，本剤）は，パリペリドンパルミチン酸エステルの水性懸濁注射液である。本剤を筋肉内投与したとき，パリペリドンパルミチン酸エステルが投与部位で緩徐に溶解した後，パリペリドンに加水分解される。活性成分であるパリペリドンが数週間にわたり緩徐に全身循環に移行する。

本剤の生物薬剤学特性（バイオアベイラビリティ及び徐放性プロファイル）を検討した試験を表 2.7.1-1 に示す。PSY-1002 試験は，パリペリドン IR 筋肉内投与時と比較した F013 製剤（市販予定製剤）及び F011 製剤（海外臨床試験で使用製剤）の相対的バイオアベイラビリティの検討，及び 4 種類の[redacted]の F013 製剤を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を検討した。また，INT-11 試験では F004 製剤（開発初期の製剤）及び F011 製剤を臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態の比較及び用量比例性を検討した。

表 2.7.1-1 生物薬剤学試験一覧

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

本文中では，本剤の試験実施計画書番号の R092670-及び PALM-を省略する。

2.7.1.1.1　パリペリドンパルミチン酸エステルの物理的化学的性質

パリペリドンパルミチン酸エステル（分子式 $C_{39}H_{57}FN_4O_4$ ；分子量 664.89）は，パリペリドンのプロドラッグである。パリペリドンパルミチン酸エステルはキラル中心を 1 つ持つラセミ体であり，インヴェガ錠と同様にラセミ体で開発した。

パリペリドンパルミチン酸エステルは，水及び[redacted]にはほとんど溶解しない（<0.001 g/100 mL）。[redacted]，pKa_2 は<3（ピリミジン環部）である【2.3.S.1.3 参照】。

本剤のパリペリドンパルミチン酸エステル含量及び投与量は，パリペリドン当量（mg eq.）として示した。

2.7.1.1.2　製剤開発の経緯

海外における臨床開発過程で，1 カ月に 1 回の筋肉内投与により活性成分であるパリペリドンの血漿中濃度を有効濃度域に維持させることを目的に，パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度（[redacted]及び製造方法）の調整を主として製剤の改良が行われた。以下にパリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]及び[redacted]それぞれの開発の経緯を示す。

ヒトにおける本剤の薬物動態の検討を目的に，海外で実施された最初の外国人統合失調症患者を対象とした単回投与試験（BEL-1 試験）では，F001 製剤［[redacted]（以下，[redacted]），粒子[redacted] μm，[redacted] mg eq./mL（以下，懸濁液濃度）］が使用された。その後 F001 製剤は，F002 製剤（[redacted]，[redacted] μm，[redacted] mg eq./mL）を経て，1 カ月に 1 回投与の投与間隔に適切な血漿中パリペリドン濃度推移が得られると判断された F004 製剤（[redacted]，[redacted]～[redacted] μm，[redacted] mg eq./mL）へと改良された。

製造のバッチサイズを大きくする際，[redacted]の目標値（約[redacted] μm），[redacted]（[redacted]）及び[redacted]を改善するために[redacted]を変更し，F011 製剤とした。変更した F011 製剤と F004 製剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を，外国人統合失調症患者を対象とした反復投与試験（INT-11 試験）により検討した結果，両製剤間で同様であることが示された。海外第 II/III 相臨床試験（SCH-201 試験）では F011 製剤が用いられた。

その後，海外第 III 相試験実施中，製剤の保存条件を冷蔵から室温に変更するため[redacted]を改良（[redacted]として[redacted]を[redacted]）し，市販予定製剤（F013 製剤）とした。F011 製剤と F013 製剤の原薬パリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]工程及び[redacted]特性は同一であることから，両製剤の *in vitro* 及び *in vivo* 溶出特性は同等と考えられ，生物学的同等性試験は実施しなかった。なお，外国人統合失調症患者を対象とした F011 製剤と F013 製剤の薬物動態比較試験（PSY-1002 試験）において，両製剤で投与したときのパリペリドンの曝露量は同程度であることが示されている。海外第 III 相試験（PSY-3001 試験，PSY-3002 試験及び PSY-3004 試験）では F011 製剤及び F013 製剤の両製剤が使用された。

国内及びアジア共同臨床試験（第 I 相試験：JPN-1 試験，第 I/II 相試験：JPN-2 試験，JPN-3 試験，第 III 相試験：JPN-4 試験，JPN-5 試験）では，すべて F013 製剤を使用した。

製剤の種類及び処方を表 2.7.1-2 に，国内及び海外において薬物動態を検討した臨床試験で用いられた製剤を表 2.7.1-3 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

表 2.7.1-2 製剤の種類及び処方

成分名	製剤番号				
	F001 [b]	F002 [b]	F004	F011	F013 [c]
パリペリドンパルミチン酸エステル [a]（mg）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]の[redacted]値（μm）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]（含量，mg/mL）					
ポリソルベート 20	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	12
ポリエチレングリコール 4000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	30
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クエン酸水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	5
無水リン酸一水素ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	5
リン酸二水素ナトリウム一水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2.5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
水酸化ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2.84
注射用水	全量 1 mL	全量 1 mL	全量 1 mL	全量 1 mL	全量 1 mL
形態	バイアル	アンプル	アンプル又はバイアル	バイアル又はプレフィルドシリンジ	プレフィルドシリンジ

a: パリペリドンパルミチン酸エステル 156 mg (78 mg)はパリペリドン 100 mg (50 mg)に相当する。
b: F001 製剤を使用した BEL-1 試験，F002 製剤を使用した BEL-2 試験は本申請資料には未掲載。
c: 市販予定製剤。
-: 処方には使用していない。
参照元：表 2.3.P.2-1

表 2.7.1-3 臨床試験で用いた製剤一覧

開発の相	実施	試験実施計画書番号	投与部位	注射針	製剤番号 [a]	液量 [b]	製剤のバッチ番号	資料番号
第 I 相	日本	JPN-1	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F013	0.25 mL	05E12/F013A	5.3.3.2.1
						0.5 mL	05I07/F013B	
						1.5 mL	05I07/F013E	
第 I/II 相	日本	JPN-2	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F013	0.5 mL	06A24/F013B	5.3.3.2.2
						1 mL	06A24/F013D	
						1.5 mL	06A24/F013E	
		JPN-3	三角筋 [c]	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.75 mL	8GB4H	5.3.3.2.3
			臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G		1.5 mL	8GB4J	
第 III 相	日本 韓国 台湾	JPN-4	三角筋 [c]	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.75 mL	9HB5W, AJB6Q, AJB6X	5.3.5.1.1
			臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G		1 mL	9HB5K, AJB6R, AJB6R	
						1.5 mL	9JB7X, AJB6S, AJB6S	
	日本	JPN-5	三角筋 [c]	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.25 mL	9JB7V, AJB6N	5.3.5.2.3
			臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G		0.5 mL	9JB7W, AJB6P	
						0.75 mL	9HB5W, AJB6Q	
						1 mL	9HB5K, AJB6R	
						1.5 mL	9JB7X, AJB6S	
第 I 相	海外	BEL-4	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/21G	F004	2 mL/ampule	98B18/F004	5.3.3.2.4
		BEL-7	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/21G	F004	1.5 mL/ ampule	99C16/F004	5.3.3.2.5
		INT-11	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/21G	F004	1.5 mL/vial	01C09/F004	5.3.1.2.2
					F011	1.5 mL/vial	01C16/F011	
		INT-12	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/21G	F011	1.5 mL/vial	01C16/F011	5.3.3.2.6
		USA-3	三角筋 臀部筋	1½ｲﾝﾁ/21G	F011	2 mL/vial	01D06/F011	5.3.3.2.7
		PSY-1001	三角筋 臀部筋	1 ｲﾝﾁ/23G 1½ｲﾝﾁ/22G	F013	1 mL	05C24/F013	5.3.3.2.9
		PSY-1002	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F011	0.5 mL	05E27/F011	5.3.1.2.1
					F013	0.5 mL	05E26/F13A, 05E26/F13B, 05E26/F13C, 05E26/F13D	

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

開発の相	実施	試験実施計画書番号	投与部位	注射針	製剤番号[a]	液量[b]	製剤のバッチ番号	資料番号
第 I 相	海外	PSY-1004	三角筋	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.25 mL, 0.5 mL, 1 mL, 1.5 mL	05C24/F013	5.3.3.2.8
			臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G				
		PSY-1008	三角筋[c]	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.5 mL	06K22/F13, 07D23/F13	5.3.3.2.10
				1½ｲﾝﾁ/22G		1 mL	06J22/F13, 07D23/F13	
			臀部筋			1.5 mL	06K22/F13, 07D23/F13	
第 II/III 相	海外	SCH-201	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/21G	F011	2 mL/vial	01C16/F011, 01D06/F011	5.3.5.1.2
第 III 相	海外	PSY-3001	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F011	0.25 mL	04D13	5.3.5.1.6
						0.5 mL, 1 mL	04F01	
					F013	0.25 mL	05C24, 05E12, 06H02, 05J19, 06A24	
						0.5 mL	05C24, 05E12, 05I07, 05J19, 06A24, 06D10	
						0.75 mL	05E12, 05C24, 05J19, 06A24, 06D10, 06K22	
第 III 相	海外	PSY-3001	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F013	1 mL	05C24 ,05E12, 05I07, 05J19, 06A24, 06D10, 06H02	
		PSY-3002	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F011	0.25 mL, 0.5 mL, 0.75 mL, 1 mL	04D13/F011, 04E05/F011	5.3.5.1.7
					F013	0.25 mL, 0.5 mL, 0.75 mL, 1 mL	05C24/F013, 05E12/F13, 05I07/F13, 05J19/F13, 06A24/F13	
		PSY-3003	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F013	0.5 mL	05C24, 05E12, 05I07	5.3.5.1.3
						1 mL, 1.5 mL	05C24	
		PSY-3004	臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G	F011	0.25 mL	04D13, 04E05, 04F01	5.3.5.1.4
						0.5 mL	04E05	
						1 mL	04D13, 04E05	
					F013	0.25 mL	05C24	
						0.5 mL	05C24, 05E12	
						1 mL	05C24	
		PSY-3005	三角筋 臀部筋	1 ｲﾝﾁ/23G 1½ｲﾝﾁ/22G	F013	0.5 mL, 0.75 mL, 1 mL	05C24/F013, 05E12/F13B, 05I07/F13B	5.3.5.2.2
		PSY-3006	三角筋[c]	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.5 mL, 1 mL, 1.5 mL	06K22/F13, 07D23/F13, 8GB4G/I/J	5.3.5.1.8
			臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G				
		PSY-3007	三角筋[c]	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.25 mL, 1 mL, 1.5 mL	06K22, 07D23	5.3.5.1.5
			臀部筋	1½ｲﾝﾁ/22G				
		PSY-3008	三角筋[c]	1 ｲﾝﾁ/23G	F013	0.5 mL	7EB5V_1	5.3.5.1.9
				1½ｲﾝﾁ/22G		1 mL	7EB5X_1	
			臀部筋			1.5 mL	7FB5B_1	

a： F013: 市販予定製剤（プレフィルドシリンジ），F011: 開発製剤（初期第 I 相及び第 II/III 相; バイアル，第 III 相試験; プレフィルドシリンジ，F004: 初期開発製剤（アンプル又はバイアル）
b： 特記しない限り，プレフィルドシリンジの液量
c：三角筋内投与には被験者体重に基づき，体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G 注射針を用いた

備考：PSY-3001 試験及び PSY-3008 試験では薬物動態検討用試料は採取しなかった。他の海外第 III 相試験では，母集団薬物動態解析用の試料を採取した。

2.7.1.1.3　分析法

国内及び海外において，本剤の薬物動態を検討した各臨床試験における血漿中未変化体パリペリドンパルミチン酸エステルを，液体クロマトグラフ－タンデム型質量分析（以下，LC-MS/MS）法を用いて定量した。代謝物である活性成分パリペリドンの血漿中濃度は，バリデートされた放射免疫測定（RIA）法又は LC-MS/MS 法を用いて定量した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

パリペリドンの各鏡像異性体［R078543(+) 及び R078544(-)］の血漿中濃度はバリデートされたキラル分析を組み合わせた LC-MS/MS 法を用いて定量した。キラル分析と非キラル分析の同等性はクロスバリデーションにて確認した。なお，キラル分析を用いた場合，パリペリドン濃度は各鏡像異性体濃度値の合計として求めた。

いずれの測定法についても，真度，精度，特異性及び検量線の結果から信頼性のある方法であると判断した。また，各測定対象化合物の保存安定性（凍結融解，室温保存，オートサンプラー中，長期凍結保存）を検討した結果，各化合物は分析されるまでの期間で安定であることが示された。

各臨床試験におけるパリペリドンの生体試料中薬物濃度測定法の要約を表 2.7.1-4 に示す。

表 2.7.1-4 薬物動態を検討した臨床試験における生体試料中薬物濃度測定法

試験実施計画書番号（実施場所）評価/参考	生体試料	測定法	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果 真度（%） 日内	真度（%） 日間	精度（%） 日内	精度（%） 日間	バリデーション報告書
JPN-1（日本）評価 JPN-2（日本）評価 JPN-3（日本）評価 PSY-1001（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PALI palm	0.200	91.2-106.5	94.1-100.0	1.5-4.2	2.7-5.7	評価資料 5.3.1.4.3
			PAL	0.100	97.4-105.3	101.0-102.6	1.5-7.1	3.4-4.4	
			R078543 (+)	0.200	88.3-116.3	94.2-107.0	0.4-14.0	4.1-9.4	評価資料 5.3.1.4.7
			R078544 (-)	0.200	89.8-114.8	94.4-105.1	0.1-17.5	3.1-10.1	
JPN-4 （日本/韓国/台湾）評価 JPN-5（日本）評価	血漿	LC-MS/MS	PAL	0.100	100.5-108.4	102.6-108.8	1.2-4.2	1.6-6.0	評価資料 5.3.1.4.10
USA-3（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PALI palm	0.200	91.2-106.5	94.1-100.0	1.5-4.2	2.7-5.7	評価資料 5.3.1.4.3
			PAL	0.100	97.4-105.3	101.0-102.6	1.5-7.1	3.4-4.4	
SCH-201（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PALI palm	0.200	91.2-106.5	94.1-100.0	1.5-4.2	2.7-5.7	評価資料 5.3.1.4.3
			PAL	0.100	97.4-105.3	101.0-102.6	1.5-7.1	3.4-4.4	
			R078543 (+)	0.200	96.6-107.7	100.6-101.8	0.1-7.7	1.9-5.3	参考資料 5.3.1.4.6
			R078544(-)	0.200	85.4-105.0	94.2-102.1	0.2-14.3	2.1-9.5	
INT-11（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PALI palm	0.200	86.2-143.3	94.7-106.7	0.0-12.6	2.8-19.5	参考資料 5.3.1.4.4
			PAL	0.100	78.3-104.5	86.8-102.1	0.0-12.3	1.7-7.2	参考資料 5.3.1.4.5
INT-12（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PALI palm	0.200	86.2-143.3	94.7-106.7	0.0-12.6	2.8-19.5	参考資料 5.3.1.4.4
			R078543 (+)	0.200	88.3-116.3	94.2-107.0	0.4-14.0	4.1-9.4	評価資料 5.3.1.4.7
			R078544 (-)	0.200	89.8-114.8	94.4-105.1	0.1-17.5	3.1-10.1	
BEL-4（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PALI palm	0.200	86.2-143.3	94.7-106.7	0.0-12.6	2.8-19.5	参考資料 5.3.1.4.4
		RIA	PAL	0.20	89.8-111.3	-	0.7-5.5	-	参考資料 5.3.1.4.2
BEL-7（海外）参考	血漿	RIA	PAL	0.20	101.9-104.7	-	0.5-8.3	-	参考資料 5.3.1.4.1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

試験実施計画書番号（実施場所）評価/参考	生体試料	測定法	測定対象化合物	定量下限 (ng/mL)	バリデーション結果				バリデーション報告書
					真度（%）		精度（%）		
					日内	日間	日内	日間	
PSY-1004（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	R078543 (+)	0.200	88.3-116.3	94.2-107.0	0.4-14.0	4.1-9.4	評価資料 5.3.1.4.7
			R078544 (-)	0.200	89.8-114.8	94.4-105.1	0.1-17.5	3.1-10.1	
PSY-1002（海外）参考 PSY-1008（海外）参考 PSY-3003（海外）参考 PSY-3004（海外）参考 PSY-3005（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PAL	0.100	97.4-105.3	101.0-102.6	1.5-7.1	3.4-4.4	評価資料 5.3.1.4.3
PSY-3002（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PAL	0.100	78.3-104.5	86.8-102.1	0.0-12.3	1.7-7.2	参考資料 5.3.1.4.5
PSY-3006（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PAL	0.100	102.1*	90.9-98.0	2.4*	2.9-7.7	参考資料 5.3.1.4.9
PSY-3007（海外）参考	血漿	LC-MS/MS	PAL	0.100	98.5-103.5	97.2-104.4	1.6-7.1	2.4-5.8	参考資料 5.3.1.4.8

PALI palm：パリペリドンパルミチン酸エステル，PAL：パリペリドン
*：定量下限での値
参照元：各治験総括報告書及びバリデーション試験報告書

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ

(1) PSY-1002 試験　　【参考資料 5.3.1.2.1】

外国人患者［143 例（男性 106 例/女性 37 例），年齢中央値（最小値-最大値）は 45.0 (20-65) 歳，体重中央値（最小値-最大値）は 80.5 (42-128) kg］に，パリペリドン IR 1 mg（Period 1）及び本剤 50 mg eq.を，[redacted]の異なる（[redacted]～[redacted] μm）パリペリドンパルミチン酸エステルを含有する 4 種類の F013 製剤又は F011 製剤（Period 2）として，臀部筋内に単回投与したときの薬物動態を検討した。

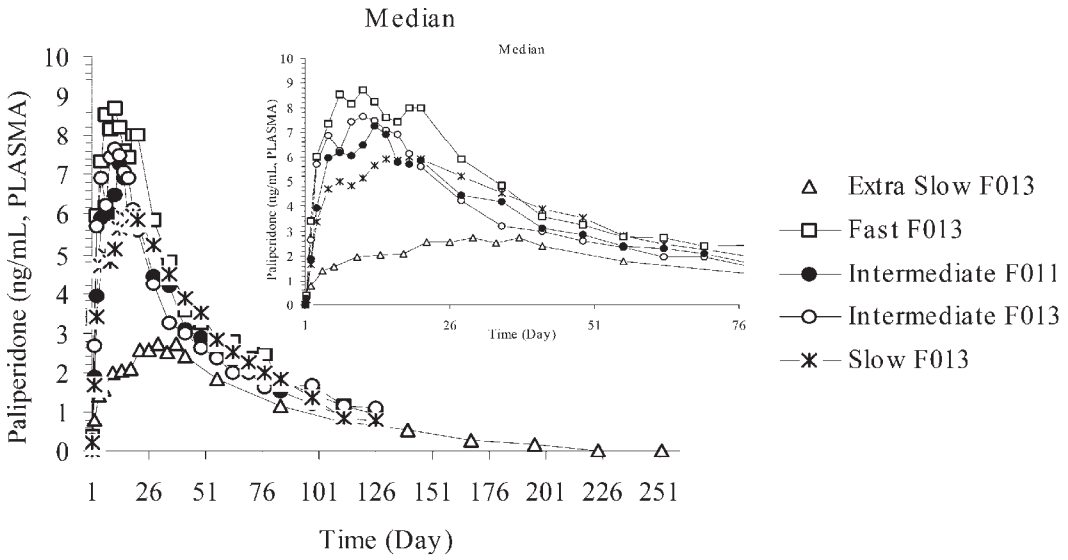
a) [redacted]の異なるパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する製剤間での血漿中パリペリドンの薬物動態の比較

パリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]と血漿中パリペリドンの薬物動態の関係を検討する目的で，[redacted]の異なる 4 種類の F013 製剤を統合失調症患者の臀部筋内に単回投与した。

その結果，パリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]の増大に伴い，血漿中パリペリドン濃度の t_{max}（中央値）は延長し，C_{max}（中央値）は低下した（図 2.7.1-1，表 2.7.1-5）。これは，[redacted]の増大に伴い，パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度が遅くなり，結果として全身循環への移行が遅延したためと考えられ，パリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]が本剤の血漿中パリペリドンの薬物動態に影響することが示された。みかけの半減期（$t_{1/2}$）は，[redacted]によらず 24.04～34.38 日（中央値）であった。

なお，[redacted] 4 [redacted]。[redacted]【2.3.P.2.2.3，図 2.3.P.2-5 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45



参照元：PSY-1002 試験　治験総括報告書 Figure 1

図 2.7.1-1 統合失調症患者にパリペリドン IR 及び種々の[redacted]の本剤 50 mg eq.を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（中央値）［PSY-1002 試験］

(A) パリペリドン IR（注射液）
(B) Extra Slow（超低速溶出製剤）F013：50 mg eq., [redacted] μm, 100 mg eq./mL
(C) Slow（低速溶出製剤）F013：50 mg eq., [redacted] μm, 100 mg eq./mL
(D) Intermediate（中速溶出製剤）F013：50 mg eq., [redacted] μm, 100 mg eq./mL（国内市販予定製剤/海外市販製剤）
(E) Fast（高速溶出製剤）F013：50 mg eq., [redacted] μm, 100 mg eq./mL
(F) Intermediate（中速溶出製剤）F011：50 mg eq., [redacted] μm, 100 mg eq./mL（海外第 II/III 相/第 III 相試験製剤）

表 2.7.1-5 統合失調症患者にパリペリドン IR 及び種々の[redacted]の本剤 50 mg eq.を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［PSY-1002 試験］

薬物動態パラメータ	Paliperidone IR 1 mg (A)	Extra Slow (F013) (B)	Slow (F013) (C)	Intermediate (F013) (D)	Fast (F013) (E)	Intermediate (F011) (F)
C_{max}, ng/mL	8.94 (2.51) 8.53 (n=140)	4.39 (3.03) 3.62 (n=29)	7.36 (3.16) 7.27 (n=22)	9.91 (5.59) 9.40 (n=25)	12.80 (9.08) 9.66 (n=26)	9.54 (5.99) 7.82 (n=23)
t_{max}, 日	0.83* (0.08-6.15) (n=140)	29.00 (3.05-55.02) (n=29)	16.00 (4.03-42.04) (n=22)	12.07 (3.00-49.00) (n=25)	11.50 (2.00-34.00) (n=26)	12.07 (6.00-49.00) (n=23)
AUC_{last}, ng·h/mL	195 (74.9) 187 (n=140)	5595 (3668) 4809 (n=35)	9039 (2948) 9677 (n=23)	9317 (4005) 8176 (n=25)	11228 (3494) 10921 (n=26)	9775 (4288) 8550 (n=24)
$t_{1/2}$, 日	22.8* (4.8) 21.8* (n=135)	35.00 (20.40) 30.70 (n=24)	27.66 (10.11) 24.04 (n=13)	35.27 (12.01) 34.38 (n=17)	29.90 (13.20) 29.89 (n=21)	28.15 (10.58) 30.45 (n=17)
AUC_{∞}, ng·h/mL	202 (66.2) 199 (n=135)	6828 (3800) 7111 (n=24)	10303 (1912) 10752 (n=13)	11992 (4531) 9992 (n=17)	12901 (3335) 12551 (n=21)	11408 (4527) 9435 (n=17)
F_{rel}, %	-	57.07 [46.69-69.76] (n=24)	106.88 [95.48-119.64] (n=13)	126.45 [105.82-151.10] (n=17)	134.95 [114.79-158.66] (n=20)	114.28 [101.28-128.95] (n=16)

平均値 (SD)，中央値，(n)
t_{max}：中央値 (最小値-最大値) (n)，*：単位は時間(h)
F_{rel}：パリペリドン IR 筋肉内投与時と比較した相対的バイオアベイラビリティ, 最小二乗平均値の比 [90%信頼区間] (n)
参照元：5.3.1.2.1　PSY-1002 試験　治験総括報告書 Table 6, Attachment 2.3, Attachment 2.12

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

b) F011 製剤及び F013 製剤の比較

F011 製剤及び F013 製剤 50 mg eq.を臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した（PSY-1002 試験，表 2.7.1-6）。F011 製剤と F013 製剤の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値の比の点推定値（90%信頼区間）は AUC_{∞}，AUC_{last} 及び C_{max} でそれぞれ 105.16% (85.42%; 129.47%)，93.70% (76.62%; 114.58%) 及び 102.77% (77.38%; 136.48%) であった。F011 製剤と F013 製剤の C_{max} 及び AUC の比は，いずれも 80%～125%の範囲内であったが，バラツキが大きく，比の 90%信頼区間はその範囲内には入らなかった。

表 2.7.1-6 F011 製剤と比較した F013 製剤の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータの最小二乗平均値（90%信頼区間）及び投与群間の比（90%信頼区間）［PSY-1002 試験］

薬物動態パラメータ	投与群	N	最小二乗平均値*	90% 信頼区間	比 (%)* (F013/F011)	90% 信頼区間
AUC_{∞}	F013 (D)	17	11259.88	(9720.37; 13043.21)		
	F011 (F)	17	10707.18	(9243.23; 12402.97)	105.16	(85.42; 129.47)
AUC_{last}	F013 (D)	25	8491.88	(7376.37; 9776.09)		
	F011 (F)	24	9063.19	(7849.80; 10464.14)	93.70	(76.62; 114.58)
C_{max}	F013 (D)	25	8.40	(6.90; 10.22)		
	F011 (F)	23	8.17	(6.66; 10.03)	102.77	(77.38; 136.48)

*：データは log スケールで解析したが，統計量は元のスケールに再変換した。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 7

c) 相対的バイオアベイラビリティ

F011 製剤及び F013 製剤を用いて，統合失調症患者に本剤 50 mg eq.を臀部筋内に単回投与したときの，パリペリドン IR（注射液）に対する血漿中パリペリドンの AUC_{∞}に基づく相対的バイオアベイラビリティは，F011 製剤で 114.28% (90%信頼区間: 101.28%; 128.95%)，F013 製剤で 126.45% (90%信頼区間: 105.82%; 151.10%) であった（表 2.7.1-5）。

(2) INT-11 試験　　【参考資料 5.3.1.2.2】

外国人患者［60 例（男性 45 例/女性 15 例），年齢中央値 40.0 (21-58) 歳，体重中央値 80.0 (50-108) kg］を対象に，本剤の F004 製剤又は F011 製剤を 50 及び 150 mg eq.の用量で臀部筋内に反復投与 (Day 1, 29, 57 及び 85 の 4 週間隔 4 回) したときの薬物動態を検討した。最初の 2 回 (Day 1 及び 29) は F004 製剤，その後 2 回 (Day 57 及び 85) は F011 製剤を投与する群とその逆の群を設定した。

F004 製剤及び F011 製剤投与時ともに血漿中パリペリドン濃度は，各投与後 3～4 日まで速やかに上昇した後，次回投与時まで維持されるプラトーな相で推移した。50 及び 150 mg eq.群ともに初回投与後約 2 週にピーク濃度に到達した。

F004 製剤及び F011 製剤投与時の血漿中パリペリドン濃度－時間推移のパターンは同様であったが，F004 製剤と比較して，F011 製剤 50 mg eq.の初回及び 2 回目投与後，及び 150 mg eq.の 2 回目投与後の血漿中濃度が若干低値であった。また，本剤 50 及び 150 mg eq.のいずれの用量においても，初回投与時及び最終投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，F011 製剤の 50 mg eq.初回投与時の AUC_{τ} が若干低値であった以外，F011 製剤と F004 製剤で同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

一方，F004 製剤及び F011 製剤投与時ともに初回投与時の t_{max}（中央値）は 10～21 日，最終投与時は 7～10 日であり，製剤間に大きな差は認められなかった（表 2.7.1-7）。

表 2.7.1-7 F004 製剤又は F011 製剤を反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータの比較［INT-11 試験］

薬物動態パラメータ	50 mg eq.								150 mg eq.							
	初回投与				最終投与				初回投与				最終投与			
	F004		F011		F004		F011		F004		F011		F004		F011	
	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)	n	平均値 (SD)
C_{max} (ng/mL)	15	10.9 (7.1)	15	9.31 (6.33)	15	27.7 (21.9)	15	23.3 (14.4)	15	26.6 (10.0)	15	26.7 (19.5)	15	63.0 (23.9)	15	58.7 (22.4)
t_{max} (days)	15	10.0 (3.0 - 28.0)	15	10.1 (2.0 - 28.0)	15	7.1 (1.0 - 21.0)	15	7.0 (0.3 - 28.1)	15	14.2 (7.0 - 28.0)	15	21.0 (2.0 - 28.0	15	7.1 (2.0 - 56.1)	15	10.1 (2.0 - 84.2)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	15	5498 (3668)	15	4161 (2802)	15	11275 (5008)	15	10732 (4230)	15	13101 (5145)	15	12180 (7096)	15	32129 (9989)	15	30455 (11619)
$t_{1/2}$ (days)	10	30.5 (17.4)	9	16.9 (9.7)	9	42.5 (20.5)	13	43.1 (31.0)	-	-	-	-	14	49.5 (26.9)	13	44.9 (29.5)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	-	-	-	-	15	16.8 (7.5)	15	16.0 (6.3)	-	-	-	-	15	47.8 (14.9)	15	45.3 (17.3)
FI (%)	-	-	-	-	15	83.4 (66.2)	15	77.6 (78.3)	-	-	-	-	15	58.1 (27.5)	15	61.4 (28.9)
Peak to trough ratio	-	-	-	-	15	251 (150)	15	230 (155)	-	-	-	-	15	194 (65)	15	197 (71)

t_{max}：中央値 (最小値 - 最大値)，FI (%)，変動指数（fluctuation index：$(C_{max} - C_{predose})*100/C_{avg,ss}$）
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書 Table 8, Attachment 2.8

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　バイオアベイラビリティ

(1) パリペリドン IR に対する相対的バイオアベイラビリティ

F011 製剤及び F013 製剤を統合失調症患者に単回投与したときの AUC_{∞}から算出したパリペリドン IR に対する相対的バイオアベイラビリティは，それぞれ 114%及び 126%であった（PSY-1002 試験）。

(2) 製剤間の薬物動態比較

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

海外での開発初期の臨床試験に用いられた F004 製剤と海外第 III 相試験に用いられた F011 製剤を用いて，本剤 50 又は 150 mg eq.を臀部筋内に単回及び反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に，両製剤間で大きな差異はなかった（INT-11 試験）。

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

a) *In vitro* 試験【2.3.P.2.2.1 参照】

第 III 相試験において，F011 製剤（PSY-3001 試験，PSY-3002 試験，PSY-3004 試験）及び F013 製剤（PSY-3001 試験，PSY-3002 試験，PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3005 試験，PSY-3006 試験，PSY-3007 試験，PSY-3008 試験，JPN-4 試験，JPN-5 試験）が用いられた。F013 製剤は，[redacted]である。

[redacted]【2.3.P.2.2.1 参照】。[redacted]【図 2.3.P.2-1, 図 2.3.P.2-2 参照】。

b) 臨床薬理試験

F011 製剤及び F013 製剤を用いて，パリペリドンパルミチン酸エステル 50 mg eq.を臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した結果，血漿中パリペリドンの AUC_{∞}, AUC_{last} 及び C_{max} の最小二乗平均値の比の点推定値（90%信頼区間）はそれぞれ 105.16%（85.42%; 129.47%），93.70%（76.62%; 114.58%）及び 102.77%（77.38%; 136.48%）であり，両製剤のパリペリドンの曝露量は同様であった（PSY-1002 試験，表 2.7.1-6）。

2.7.1.3.2　徐放性プロファイル

(1) [redacted]の血漿中パリペリドンの濃度に対する影響

[redacted]【2.3.P.2.2.3 参照】。

[redacted]分布（[redacted]～[redacted] μm）の違いにより，パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度プロファイルが異なる 4 種類の F013 製剤（超低速，低速，中速及び高速溶出製剤）を調整し，血漿中パリペリドンの薬物動態に対するパリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]の影響を検討した（PSY-1002 試験）。その結果，パリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]の増大に伴い，血漿中パリペリドン濃度の t_{max} は延長し，C_{max} は低下した。これは，[redacted]の増大に伴い，パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度が遅くなり，結果として全身循環への移行が遅延することを反映していると考えられ，[redacted]が本剤の薬物動態に影響することが示された。

(2) 血漿中パリペリドン濃度上昇が発現する要因についての検討

以下の要因により血漿中パリペリドン濃度の上昇が発現する可能性が考えられた。

- 投与部位における予期しないパリペリドンパルミチン酸エステルの溶解増加による血漿中パリペリドン濃度の上昇。
- 本剤が部分的に血管内に流入したことに起因する血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度の上昇，続く血漿中パリペリドン濃度の上昇【2.7.2.3.2(4)参照】。

投与部位における予期しないパリペリドンパルミチン酸エステルの溶解増加を生じさせる要因の有無を検討した。その結果，以下のことが示されたことより，本剤の物理化学的特性及び製造工程に，理論上，予期しないパリペリドンパルミチン酸エステルの溶解増加の原因となるものは特定できなかった。

- [redacted]【2.3.P.2.3.2 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

・ [redacted]【2.3.S.3.1 参照】。

・ [redacted]【2.3.S.4.5 参照】。

・ パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解性は極めて低く（<0.001 g/100 mL），[redacted]

2.7.1.3.3　個体間変動

統合失調症患者に本剤の F013 製剤（市販予定製剤），F011 製剤及び F004 製剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）の変動係数（CV%：標準偏差／平均値×100 (%)）から個体間変動を評価した（2.7.1.5 付録，表 2.7.1-10）。

その結果，F013 製剤を臀部筋内及び三角筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} の CV%は，それぞれ 39.3～83.6%及び 19.3～51.8%の範囲内にあった。F013 製剤を臀部筋内及び三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の CV%は，それぞれ 37.0～80.0%及び 33.2～79.3%の範囲内にあった。F013 製剤を臀部筋内（C_{max}：42.0～83.6%，AUC：19.3～79.3%）又は三角筋内（C_{max}：37.0～59.7%，AUC：30.1～54.4%）に投与したときの薬物動態パラメータの個体間変動に大きな差はなかった。また，薬物動態パラメータの個体間変動は F013 製剤，F011 製剤及び F004 製剤の間で大きく異ならなかった（各製剤の CV%の平均値；C_{max}：51.8～55.3%，AUC：38.6～49.5%）。

2.7.1.4　生物薬剤学に関する結論

本剤の生物薬剤学的検討を実施した臨床試験より，以下の成績が得られた。

- 本剤 50 mg eq.（F011 製剤及び F013 製剤）及びパリペリドン IR 1 mg を臀部筋内に単回投与したとき，パリペリドン IR に対する本剤の相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%（それぞれ 126%及び 114%）と算出された。
- 海外での開発初期の臨床試験に用いられた F004 製剤と海外第 III 相試験に用いられた F011 製剤を単回及び反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に製剤間で大きな差異はなかった。また，F011 製剤と市販予定製剤 F013 製剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態も類似していた。
- 各種製剤（F004 製剤，F011 製剤及び F013 製剤）を単回又は反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態の個体間変動は，製剤間及び投与部位間でそれぞれ同程度であった。

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

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

2.7.1.5 付録

表 2.7.1-8 生物薬剤学試験（1）

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数 [a]/登録数 [b]	投与方法 (剤型，用量，投与経路) [ロット番号]	PAL/PALI palm LAI 溶解速度		PAL 薬物動態パラメータ							試験報告書添付場所
							t_{max} [d] (h/days)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h/days)	CL/F (mL/min)	F_{rel} (%)	
R092670-PSY-1002 第 I 相 (海外) 多施設	本剤（種々の[redacted]のパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する F013 製剤及び F011 製剤）50 mg eq.を臀部筋に単回投与したときの薬物動態，並びに安全性及び忍容性の検討 ・パリペリドン IR 1 mg を reference とした[redacted]の検討 ・市販予定製剤 (F013 製剤) と F011 製剤の比較	多施設， 非盲検， ランダム化， 並行群間， 単回投与 B：超低速溶出製剤, SSA≤2 m^2/g, [redacted] nm [05E26/F013A] C：低速溶出製剤, SSA 5-7 m^2/g, [redacted] nm [05E26/F013B] D：中速溶出製剤, SSA~ 9.5 m^2/g, [redacted] nm [05E26/F013C] E：高速溶出製剤, SSA ≥12 m^2/g, [redacted] nm [05E26/F013D] F：中速溶出製剤, SSA ~ 9.5 m^2/g, [redacted] nm [05E27/F011]	統合失調症患者 (外国人)： 143 例 (106 例/37 例) 105 例/143 例 年齢(歳) [c]： 45.0 (20-65) 体重 (kg) [c]： 80.5 (42-128) BMI (kg/m^2) [c]： 26.5 (17-37)	A：PAL IR 2 mL バイアル 1 mg/mL, 1mg [05F16/F024] [05J28/F024] 臀部筋内投与 B-F： PALI palm LAI プレフィルドシリンジ 100 mg eq./mL 50 mg eq. 臀部筋内投与	A： PAL IR 1 mg	例数	140	140	140	135	135	135	-	5.3.1.2.1
						平均値	1.34	8.94	195	202	22.8	92.3	-	
						(SD)	(1.18)	(2.51)	(74.9)	(66.2)	(4.8)	(32.4)	-	
						中央値	0.83	8.53	187	199	21.8	83.7	-	
						最小値	0.08	2.57	72.3	77.0	12.7	43.1	-	
						最大値	6.15	18.4	607	387	39.8	216	-	
					B： PALI palm LAI (F013) 超低速溶出製剤	例数	29	29	35	24	24	24	24	
						平均値	27.59	4.39	5595	6828	35.0	179	66.4	
						(SD)	(13.38)	(3.03)	(3668)	(3800)	(20.4)	(123)	(36.4)	
						中央値	29.00	3.62	4809	7111	30.7	117	64.2	
						最小値	3.05	1.05	419	1536	17.3	58.3	22.6	
						最大値	55.02	16.0	14147	14282	109.5	543	148.7	
					C： PALI palm LAI (F013) 低速溶出製剤	例数	22	22	23	13	13	13	13	
						平均値	16.57	7.36	9039	10303	27.7	84.1	109.4	
						(SD)	(9.49)	(3.16)	(2948)	(1912)	(10.1)	(19.6)	(23.5)	
						中央値	16.00	7.27	9677	10752	24.0	77.5	109.6	
						最小値	4.03	1.75	3227	6097	17.8	62.1	68.0	
						最大値	42.04	14.2	16285	13425	48.2	137	145.0	
					D： PALI palm LAI (F013) 中速溶出製剤	例数	25	25	25	17	17	17	17	
						平均値	15.69	9.91	9317	11992	35.3	78.5	137.1	
						(SD)	(11.74)	(5.59)	(4005)	(4531)	(12.0)	(27.0)	(56.9)	
						中央値	12.07	9.40	8176	9992	34.4	83.4	130.1	
						最小値	3.00	2.09	2515	6444	11.3	39.0	58.1	
						最大値	49.00	24.5	18142	21348	57.8	129	274.2	
					E： PALI palm LAI (F013) 高速溶出製剤	例数	26	26	26	21	21	21	20	
						平均値	12.83	12.8	11228	12901	29.9	68.9	147.0	
						(SD)	(7.32)	(9.08)	(3494)	(3335)	(13.2)	(18.5)	(66.3)	
						中央値	11.50	9.66	10921	12551	29.9	66.4	128.2	
						最小値	2.00	3.64	5530	7285	12.2	39.6	60.3	
						最大値	34.00	46.7	21008	21062	52.7	114	306.8	
					F： PALI palm LAI (F011) 中速溶出製剤	例数	23	23	24	17	17	17	16	
						平均値	17.37	9.54	9775	11408	28.2	82.1	118.8	
						(SD)	(11.24)	(5.99)	(4288)	(4527)	(10.6)	(25.6)	(37.5)	
						中央値	12.07	7.82	8550	9435	30.4	88.3	105.1	
						最小値	6.00	2.59	5471	6780	12.1	38.7	81.9	
						最大値	49.00	27.8	21226	21534	47.9	123	215.1	

a：完了例，b：登録例，c： 安全性解析対象集団 143 例の中央値（最小値-最大値），d：A (PAL IR)は h，B-F (PALI palm LAI)は days (attachment 2.4 の報告値(h)から算出),
SSA：specific surface area，PALI palm LAI：パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤，PAL：パリペリドン

表 2.7.1-9 生物薬剤学試験 (2)

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数 [a] 登録数 [b]	投与方法 (剤型，用量， 投与経路) [ロット番号]	Panel PALI palm LAI 投与量	Period 投与 回数		PAL 薬物動態パラメータ t_{max} (days)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (days)	DN-C_{max} [d] (ng/mL)	DN-AUC_{τ} [d] (ng·h/mL)	試験 報告書 添付場所
R092670-INT-11 第 I 相 (海外) 多施設	本剤 (F004 製剤及び F011 製剤) 50 及び 150 mg eq.を 4 週間隔で 4 回臀部筋に反復投与したときの F011 製剤の薬物動態の検討及び F004 製剤と F011 製剤との比較，並びに忍容性及び安全性の検討	多施設， 二重盲検， ランダム化， クロスオーバー試験， 反復投与: (Day 1, 29, 57, 85)	統合失調症患者 (外国人)： 60 例 (45 例/15 例) 58 例/60 例 年齢(歳) [c]： 40.0 (21-58) 体重(kg) [c]： 80.0 (50-108)	PALI palm LAI： 1.5 mL バイアル F004，F011， 100 mg eq./mL 50 mg eq. 臀部筋内投与 [01C16/F011] [01C09/F004]	Panel I 50 mg eq.	Period 1 初回 投与 F004	例数	15	15	15	10	15	15	5.3.1.2.2
							平均値	12.5	10.9	5498	30.5	10.9	5498	
							(SD)	(8.3)	(7.1)	(3668)	(17.4)	(7.1)	(3668)	
							中央値	10.0	8.51	4650	28.0	8.51	4650	
							最小値	3.0	2.93	1514	7.4	2.93	1514	
							最大値	28.0	28.6	14911	64.0	28.6	14911	
						Period 2 最終 投与 F011	例数	15	15	15	13	15	15	
							平均値	9.6	23.3	10732	43.1	23.3	10732	
							(SD)	(9.2)	(14.4)	(4230)	(31.0)	(14.4)	(4230)	
							中央値	7.0	21.1	10942	26.3	21.1	10942	
							最小値	0.3	6.79	3227	13.2	6.79	3227	
							最大値	28.1	66.3	17664	123	66.3	17664	
		Panel I: (Day 1, 29, 57, 85) 50 mg eq. • 2 x F004 + 2 x F011 • 2 x F011 + 2 x F004 Period 1 (Day 1 - Day 56) Period 2 (Day 57 - Day 112)			Panel I 50 mg eq.	Period 1 初回 投与 F011	例数	15	15	15	9	15	15	
							平均値	14.0	9.31	4161	16.9	9.31	4161	
							(SD)	(8.5)	(6.33)	(2802)	(9.7)	(6.33)	(2802)	
							中央値	10.1	7.49	3325	13.9	7.49	3325	
							最小値	2.0	2.20	1111	6.5	2.20	1111	
							最大値	28.0	27.5	11840	34.3	27.5	11840	
		Panel II: (Day 1, 29, 57, 85) 150 mg eq. • 2 x F004 + 2 x F011 • 2 x F011 + 2 x F004 Period 1 (Day 1 - Day 56) Period 2 (Day 57 - Day 112)				Period 2 最終 投与 F004	例数	15	15	15	9	15	15	
							平均値	7.8	27.7	11275	42.5	27.7	11275	
							(SD)	(5.7)	(21.9)	(5008)	(20.5)	(21.9)	(5008)	
							中央値	7.1	25.3	11285	38.5	25.3	11285	
							最小値	1.0	7.79	4138	18.7	7.79	4138	
							最大値	21.0	96.7	21680	84.4	96.7	21680	

a：完了例，b：登録例，c：登録例 60 例の中央値（最小値-最大値），d：用量 50 mg に規格化した C_{max} 及び AUC_{τ}，
PALI palm LAI：パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤，PAL：パリペリドン

表 2.7.1-9 生物薬剤学試験 (2) （続き）

試験番号 開発の相 (実施国) 施設数	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 被験者数 (男/女) 評価数 [a]/登録数 [b]	投与方法 (剤型，用量，投与経路) [ロット番号]	Panel PALI palm LAI 投与量	Period 投与回数		PAL 薬物動態パラメータ t_{max} (days)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (days)	DN-C_{max} [d] (ng/mL)	DN-AUC_{τ} [d] (ng·h/mL)	試験報告書添付場所
R092670-INT-11 第 I 相 (海外) 多施設	本剤 (F004 製剤及び F011 製剤) 50 及び 150 mg eq.を 4 週間隔で 4 回臀部筋に反復投与したときの F011 製剤の薬物動態の検討及び F004 製剤と F011 製剤との比較，並びに忍容性及び安全性の検討	多施設，二重盲検，ランダム化，クロスオーバー試験，反復投与: (Day 1, 29, 57, 85)	統合失調症患者 (外国人)： 60 例 (45 例/15 例) 58 例/60 例 年齢(歳) [c]： 40.0 (21-58) 体重(kg) [c]： 80.0 (50-108)	PALI palm LAI： 1.5 mL バイアル F004，F011， 100 mg eq./mL 150 mg eq. 臀部筋内投与 [01C16/F011] [01C09/F004]	Panel II 150 mg eq.	Period 1 初回投与 F004	例数	15	15	15	6	15	15	5.3.1.2.2
							平均値	17.5	26.6	13101	NA	8.87	4367	
							(SD)	(8.1)	(10.0)	(5145)	-	(3.33)	(1715)	
							中央値	14.2	23.7	11827	NA	7.90	3942	
							最小値	7.0	14.9	7186	6.0	4.97	2395	
							最大値	28.0	47.6	25120	53.2	15.9	8373	
						Period 2 最終投与 F011	例数	15	15	15	13	15	15	
							平均値	19.9	58.7	30455	44.9	19.6	10152	
							(SD)	(22.9)	(22.4)	(11619)	(29.5)	(7.47)	(3873)	
							中央値	10.1	56.5	29366	38.2	18.8	9789	
							最小値	2.0	31.4	16064	18.5	10.5	5355	
							最大値	84.2	97.9	50438	136	32.6	16813	
		Panel I: (Day 1, 29, 57, 85) 50 mg eq. • 2 x F004 + 2 x F011 • 2 x F011 + 2 x F004 Period 1 (Day 1 - Day 56) Period 2 (Day 57 - Day 112)			Panel II 150 mg eq.	Period 1 初回投与 F011	例数	15	15	15	6	15	15	
							平均値	16.4	26.7	12180	NA	8.90	4060	
							(SD)	(9.2)	(19.5)	(7096)	-	(6.50)	(2365)	
							中央値	21.0	18.5	10310	NA	6.17	3437	
							最小値	2.0	10.1	5833	7.5	3.37	1944	
							最大値	28.0	75.5	31467	83.2	25.2	10489	
		Panel II: (Day 1, 29, 57, 85) 150 mg eq. • 2 x F004 + 2 x F011 • 2 x F011 + 2 x F004 Period 1 (Day 1 - Day 56) Period 2 (Day 57 - Day 112)				Period 2 最終投与 F004	例数	15	15	15	14	15	15	
							平均値	13.4	63.0	32129	49.5	21.0	10710	
							(SD)	(14.8)	(23.9)	(9989)	(26.9)	(7.97)	(3330)	
							中央値	7.1	57.6	29276	43.3	19.2	9759	
							最小値	2.0	35.0	18959	13.8	11.7	6320	
							最大値	56.1	113	49691	105	37.7	16564	

a：完了例，b：登録例，c：登録例 60 例の中央値（最小値-最大値），d：用量 50 mg に規格化した C_{max} 及び AUC_{τ}，Table PK 4 の報告値より算出，
PALI palm LAI：パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤，PAL：パリペリドン，NA： not assessable

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

表 2.7.1-10 統合失調症患者に本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータの個体間変動（CV%）

試験実施計画書番号	製剤	投与量 (mg)	投与部位	単回/反復（投与回数）	薬物動態パラメータ	n	平均値	標準偏差	CV%
JPN-1	F013	25	臀部筋内	単回	C_{max}	8	3.68	2.26	61.5
					AUC_{∞}	8	5713	2829	49.5
		50	臀部筋内	単回	C_{max}	8	7.94	6.64	83.6
					AUC_{∞}	8	9198	4764	51.8
		150	臀部筋内	単回	C_{max}	9	17.2	9.95	57.7
					AUC_{∞}	9	20861	9960	47.7
JPN-2	F013	50	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	13	13.7	7.52	54.9
					AUC_{τ}	13	7081	3581	50.6
		100	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	12	33.5	19.8	59.1
					AUC_{τ}	12	15898	7535	47.4
		150	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	14	43.1	30.3	70.3
					AUC_{τ}	14	21853	15534	71.1
		150/50	臀部筋内	反復(1/3 回)	C_{max}	11	21.6	12.9	59.7
					AUC_{τ}	11	11109	5390	48.5
JPN-3	F013	75	三角筋内	反復(2 回)	C_{max}	22	23.0	12.4	53.9
					AUC_{τ}	22	10296	5338	51.8
			臀部筋内	反復(2 回)	C_{max}	23	16.0	9.34	58.4
					AUC_{τ}	23	7276	3510	48.2
			三角筋内	反復(4 回)	C_{max}	19	22.2	12.9	58.1
					AUC_{τ}	19	10927	5944	54.4
			臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	22	19.0	15.2	80.0
					AUC_{τ}	22	9139	7250	79.3
		150	三角筋内	反復(2 回)	C_{max}	20	39.5	20.5	51.9
					AUC_{τ}	20	19253	9566	49.7
			三角筋内	反復(4 回)	C_{max}	20	44.0	20.8	47.3
					AUC_{τ}	20	22821	11218	49.2
PSY-1001	F013	100	三角筋内	反復(2 回)	C_{max}	22	33.2	12.3	37.0
					AUC_{τ}	22	15132	5021	33.2
			臀部筋内	反復(2 回)	C_{max}	24	27.2	13.0	47.8
					AUC_{τ}	24	12838	5852	45.6
			三角筋内	反復(4 回)	C_{max}	21	29.4	14.4	49.1
					AUC_{τ}	20	14103	5837	41.4
			臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	24	22.7	11.1	48.9
					AUC_{τ}	23	11928	5947	49.9
PSY-1002	F013	50	臀部筋内	単回	C_{max}	25	9.91	5.59	56.5
					AUC_{∞}	17	11992	4531	37.8
	F011	50	臀部筋内	単回	C_{max}	23	9.54	5.99	62.8
					AUC_{∞}	17	11408	4527	39.7
PSY-1004	F013	25	三角筋内	単回	C_{max}	22	5.88	2.31	39.3
					AUC_{∞}	20	6074	1942	32.0
			臀部筋内	単回	C_{max}	21	4.89	2.10	43.0
					AUC_{∞}	19	5308	1850	34.9
		50	三角筋内	単回	C_{max}	23	10.4	6.23	59.7
					AUC_{∞}	18	11800	4579	38.8
			臀部筋内	単回	C_{max}	24	7.82	3.28	42.0
					AUC_{∞}	19	10556	2039	19.3
		100	三角筋内	単回	C_{max}	22	13.4	7.82	58.4
					AUC_{∞}	16	20069	7778	38.8
			臀部筋内	単回	C_{max}	25	12.6	7.04	56.0
					AUC_{∞}	18	19674	8478	43.1
		150	三角筋内	単回	C_{max}	21	29.2	11.8	40.4
					AUC_{∞}	18	36883	11095	30.1
			臀部筋内	単回	C_{max}	24	17.9	9.52	53.0
					AUC_{∞}	16	30415	9287	30.5

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

試験実施計画書番号	製剤	投与量 (mg)	投与部位	単回/反復（投与回数）	薬物動態パラメータ	n	平均値	標準偏差	CV%
PSY-1008	F013	150	三角筋内	反復(2 回)	C_{max}	189	54.0	27.1	50.2
					AUC_{τ}	183	24870	11619	46.7
			三角筋/臀部筋内	反復(8 回)	C_{max}	114	55.7	28.1	50.5
					AUC_{τ}	111	29436	13819	46.9
			三角筋/臀部筋内	反復(14 回)	C_{max}	105	62.5	26.7	42.7
					AUC_{τ}	105	34002	14420	42.4
USA-3	F011	25	三角筋内	反復(2 回)	C_{max}	18	14.8	5.08	34.4
					AUC_{∞}	15	13116	5602	42.7
			臀部筋内	反復(2 回)	C_{max}	21	10.7	5.52	51.7
					AUC_{∞}	18	11226	4448	39.6
		150	三角筋内	反復(2 回)	C_{max}	19	65.8	24.1	36.6
					AUC_{∞}	17	67061	26518	39.5
			臀部筋内	反復(2 回)	C_{max}	21	51.4	30.0	58.4
					AUC_{∞}	13	61437	17656	28.7
SCH-201	F011	50	臀部筋内	反復(3 回)	C_{max}	37	18.4	14.1	76.3
					AUC_{last}	37	9341	7016	75.1
		100	臀部筋内	反復(3 回)	C_{max}	37	36.6	16.2	44.3
					AUC_{last}	37	18603	7892	42.4
INT-11	F004	50	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	15	27.7	21.9	79.1
					AUC_{τ}	15	11275	5008	44.4
		150	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	15	63.0	23.9	37.9
					AUC_{τ}	15	32129	9989	31.1
	F011	50	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	15	23.3	14.4	61.8
					AUC_{τ}	15	10732	4230	39.4
		150	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	15	58.7	22.4	38.2
					AUC_{τ}	15	30455	11619	38.2
INT-12	F011	25	臀部筋内	単回	C_{max}	12	6.47	4.26	65.8
					AUC_{∞}	12	6987	4773	68.3
		50	臀部筋内	単回	C_{max}	12	5.66	3.11	54.9
					AUC_{∞}	10	8359	3572	42.7
		100	臀部筋内	単回	C_{max}	12	16.3	9.6	58.9
					AUC_{∞}	7	26789	16089	60.1
		150	臀部筋内	単回	C_{max}	12	22.9	17.2	75.1
					AUC_{∞}	10	35480	31111	87.7
BEL-4	F004	50	臀部筋内	反復(4 回)	C_{max}	6	21.2	10.1	47.6
					AUC_{τ}	6	11304	5484	48.5
		50	臀部筋内	反復(6 回)	C_{max}	9	26.6	11.1	41.7
					AUC_{τ}	9	13540	4440	32.8
		100	臀部筋内	反復(6 回)	C_{max}	17	61.2	63.7	104.1
					AUC_{τ}	16	25196	13316	52.8
		150	臀部筋内	反復(6 回)	C_{max}	18	72.0	32.9	45.7
					AUC_{τ}	18	36102	17364	48.1
BEL-7	F004	100/50	臀部筋内	反復(1/3 回)	C_{max}	10	18.6	6.61	35.5
					AUC_{τ}	10	9599	2943	30.7
		200/100	臀部筋内	反復(1/3 回)	C_{max}	9	35.6	6.22	17.5
					AUC_{τ}	9	19239	3990	20.7
		300/150	臀部筋内	反復(1/3 回)	C_{max}	20	52.8	21.3	40.3
					AUC_{τ}	20	25604	9947	38.8
		50	臀部筋内	反復(5 回)	C_{max}	9	28.6	16.8	58.7
					AUC_{τ}	9	11066	3192	28.8
		150	臀部筋内	反復(5 回)	C_{max}	10	67.2	41.2	61.3
					AUC_{τ}	10	29627	14261	48.1

C_{max}：ng/mL，AUC：ng·h/mL

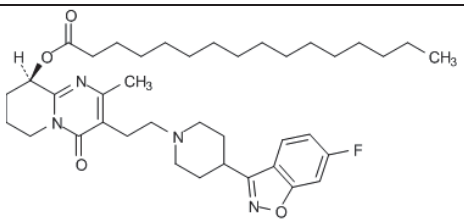
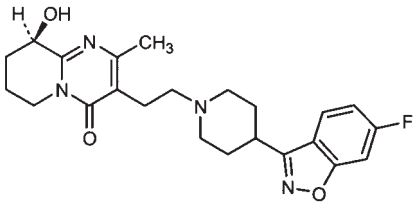
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e4e66 \ 3.2 \ 2013-05-07 17:45

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験 5
2.7.2.2.2 日本人患者における薬物動態 6
2.7.2.2.3 外国人患者における薬物動態 12
2.7.2.2.4 母集団薬物動態解析 23
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.2.3.1 薬物動態 28
2.7.2.3.1.1 吸収 28
2.7.2.3.1.2 分布 32
2.7.2.3.1.3 消失（代謝及び排泄） 32
2.7.2.3.1.4 鏡像異性体の薬物動態 34
2.7.2.3.2 本剤投与時のパリペリドンの吸収過程に影響する因子 34
2.7.2.3.3 内因性要因 41
2.7.2.3.4 外因性要因 52
2.7.2.3.4.1 薬物相互作用 52
2.7.2.3.5 薬力学 54
2.7.2.3.6 薬物動態と薬力学の相関 55
2.7.2.3.7 POP-PK モデルに基づくシミュレーションによる推奨用法・用量の設定 55
2.7.2.4 特別な試験 66
2.7.2.5 臨床薬理に関する結論 67
2.7.2.6 付録 71

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル （PALI palm）	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン （PAL）	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 本体

略号又は略称	名称及び内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time）
AUC_t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t）
AUC_{τ}	投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval）
BQL	定量下限未満（below quantification limit）
$C_{avg,ss}$	定常状態における平均血漿中濃度（mean plasma concentration at steady state）
CL	全身クリアランス（total body clearance）
CL/F	血管外投与後のみかけの全身クリアランス（apparent total body clearance after extravascular administration）
CL_{CR}	クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DN	用量で規格化（dose-normalized）
ER	徐放性製剤（extended release）
FI	変動指数（fluctuation index：$(C_{max} - C_{predose})*100/C_{avg,ss}$）
F_{rel}	相対的バイオアベイラビリティ（relative bioavailability）
IR	速放性製剤（immediate release）
PET	Positron Emission Tomography
POP-PK	母集団薬物動態（population pharmacokinetic(s)）
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

パリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤（以下，本剤）を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を，日本人統合失調症患者を対象とした第 I 相及び第 I/II 相試験 3 試験（JPN-1 試験，JPN-2 試験及び JPN-3 試験），日本人，韓国人及び台湾人統合失調症患者を対象とした第 III 相試験（JPN-4 試験），日本人統合失調症患者を対象とした第 III 相試験（JPN-5 試験）で検討した。また，外国人統合失調症患者を対象とした第 I 相試験 9 試験（BEL-4 試験，BEL-7 試験，INT-11 試験，INT-12 試験，USA-3 試験，PSY-1001 試験，PSY-1002 試験，PSY-1004 試験及び PSY-1008 試験），第 II/III 相試験 1 試験（SCH-201 試験）及び第 III 相試験 6 試験（PSY-3002 試験，PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3005 試験，PSY-3006 試験及び PSY-3007 試験）において検討した（表 2.7.2-1）。

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

表 2.7.2-1 臨床薬理試験一覧

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

本文中では，本剤の試験実施計画書番号の PALM-，R092670-を省略する。
a): 評価資料，b): 参考資料，c): 日本，韓国及び台湾で実施した JPN-4 試験はアジア共同第 III 相試験と記載，d): 日本人及び白人健康被験者を対象とした試験，e): 日本人患者を対象とした試験，f): パリペリドン IR を用いた試験

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

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

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験

(1) *In vitro* 代謝　【評価資料 4.2.2.4.1，評価資料 4.2.2.4.2】

ヒト血液，血漿，肝細胞（懸濁液及び初代培養）及び肝細胞画分（ミクロソーム及び 12000 ×g 上清）にパリペリドンパルミチン酸エステル（15 µmol/L，6400 ng eq./mL）を添加して 37℃でインキュベーションし，生成したパリペリドンの鏡像異性体（R078543(+)及び R078544(-)）濃度を測定することにより，パリペリドンへのエステル加水分解について検討した。

その結果，添加濃度の 14.8～54.7%（平均値）がヒトの肝臓及び血液で加水分解された。一方，血漿での加水分解はわずかであった（2.2%）【2.6.4.5.2 参照】。

ヒト肝細胞画分（ミクロソーム及び 12000×g 上清）並びにヒト筋及び腎 12000×g 上清にパリペリドンパルミチン酸エステル（5～3000 ng eq./mL）を添加して，ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型，NADPH）存在下又は非存在下 37℃で 2 時間インキュベーションし，生成したパリペリドンの各鏡像異性体濃度を測定することにより，パリペリドンへのエステル加水分解について検討した。

その結果，いずれの試料中でも加水分解が認められた。肝細胞画分における加水分解率に NADPH 添加の影響は認められなかったことから，パリペリドンパルミチン酸エステルのパリペリドンへの加水分解にチトクローム P450（CYP）は関与しないことが示唆された【2.6.4.5.2 参照】。

(2) 代謝酵素の同定　【評価資料 4.2.2.4.2】

ヒト血液及び肝ミクロソームに，種々のエステラーゼに対する阻害剤存在下又は非存在下で 5～3000 ng eq./mL のパリペリドンパルミチン酸エステルを添加して 37℃で 0.5 時間インキュベーションした。生成したパリペリドン濃度を阻害剤添加群及び非添加（コントロール）群間で比較することにより加水分解阻害率を算出し，加水分解に関与するエステラーゼについて検討した。

その結果，血液中では，2 種類のセリンエステラーゼ阻害剤［diisopropylfluorophosphate（DIFP）及び paraoxon］により最大 40～80%程度の阻害が認められた。一方，肝ミクロソームでは，DIFP により加水分解がほぼ完全に阻害され，他の阻害剤では最大 20～60%程度の阻害が認められた。よって，パリペリドンパルミチン酸エステルは主にセリンエステラーゼによって加水分解されることが示唆された【2.6.4.5.3 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2.7.2.2.2　日本人患者における薬物動態

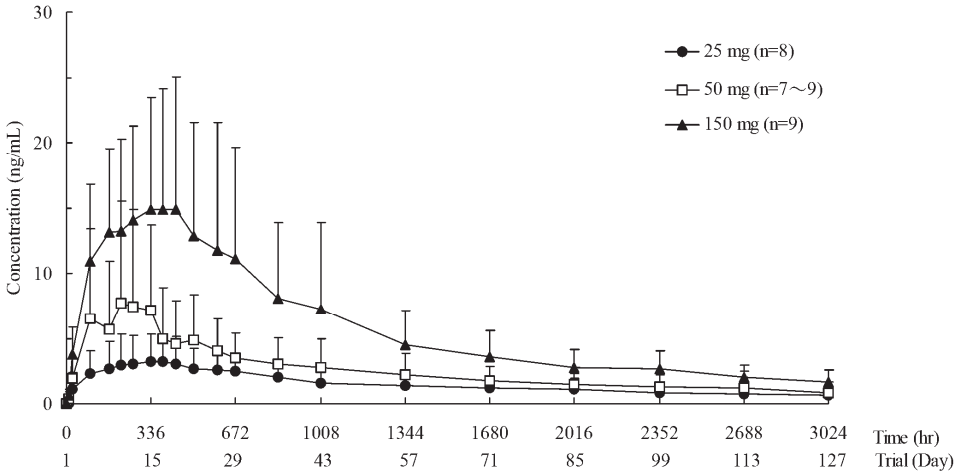
(1) 第 I 相及び第 I/II 相試験

1) PALM-JPN-1 試験　【評価資料 5.3.3.2.1】

日本人患者［26 例（男性 16 例/女性 10 例），年齢 45.5 (20-57)（以下，中央値(範囲)）歳，体重 64.35 (45.3-86.6)（以下，中央値(範囲)）kg］に，本剤 25，50 及び 150 mg eq.を臀部筋内（1½インチ/22G 注射針）に単回投与したときの血漿中パリペリドン及びその鏡像異性体（R078543(+)及び R078544(-)），パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。

a) 血漿中パリペリドンの薬物動態

血漿中パリペリドン濃度は，被験者間のばらつきが大きかったが，各用量の平均血漿中濃度－時間推移のパターンは類似しており，用量に伴い増加した（図 2.7.2-1）。いずれの用量においても血漿中パリペリドン濃度は徐々に上昇し，投与後 11.0 日～18.0 日（t_{max}，中央値）に C_{max} に達し，44.71 日～49.67 日（平均値）の $t_{1/2}$ で緩やかに消失した。血漿中パリペリドンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} は用量に伴って増加した（図 2.7.2-15）。



参照元：JPN-1 試験 治験総括報告書 図 11.5-1

図 2.7.2-1 日本人患者に本剤 25，50 及び 150 mg eq.を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（平均値+SD）［JPN-1 試験］

b) 鏡像異性体の薬物動態

いずれの用量においても，R078543(+)及び R078544(-)の平均血漿中濃度－時間推移のパターンは類似していた。血漿中 R078544(-)濃度と比して，血漿中 R078543(+)濃度は高値に推移し，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の R078543(+)/R078544(-)比の平均値は 1.60～1.78 の範囲にあり（25 mg eq.群の AUC_{last} の平均値を除く），用量にかかわらず同程度であった。

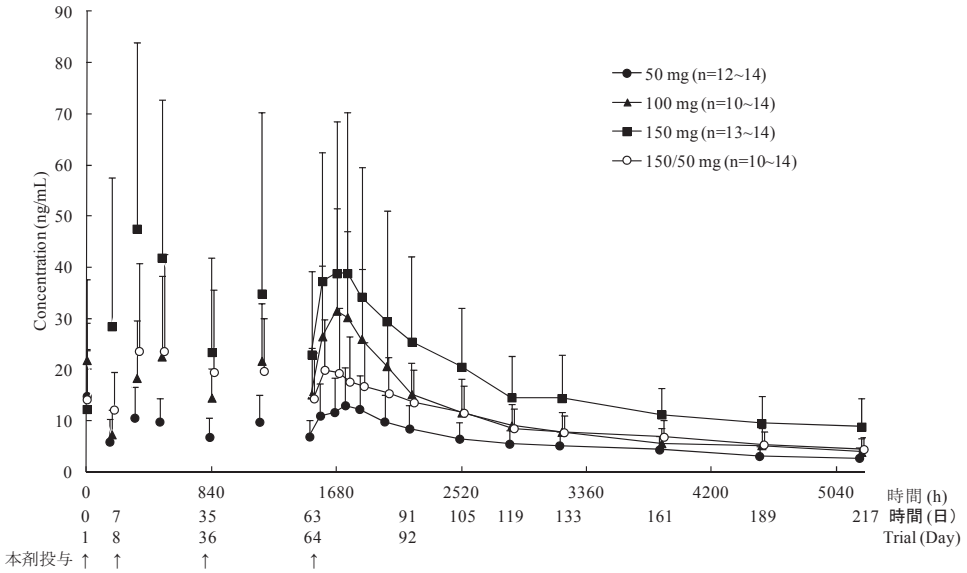
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2) PALM-JPN-2 試験　　【評価資料 5.3.3.2.2】

日本人患者［56 例（男性 40 例/女性 16 例），年齢 48.5 (25-64) 歳，体重 64.20 (39.3-93.5) kg］に，本剤を 50，100 及び 150 mg eq.，並びに初回 150 mg eq.以降 50 mg eq.の用量で臀部筋内（1½インチ/22G 注射針）に反復投与（4 回，Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン及びその鏡像異性体，パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。

a) 血漿中パリペリドンの薬物動態

本剤 50，100 及び 150 mg eq.を臀部筋内に反復投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は，被験者間のばらつきが大きかったが，平均血漿中濃度－時間推移のパターンはほぼ類似しており，4 回目投与時（Day 64）以降，用量にほぼ比例して増加した（図 2.7.2-2）。いずれの用量においても 3 回目投与前（Day 36），4 回目投与前（Day 64）及び投与後 4 週（Day 92）で，血漿中パリペリドン濃度（平均値）に差は認められなかった。4 回目投与後，血漿中パリペリドン濃度は投与後 7.50 日～10.99 日（t_{max}，中央値）に C_{max} に達し，58.5 日～95.5 日（平均値）の $t_{1/2}$ で消失した。また，4 回目投与時の血漿中パリペリドンの C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$ は 50～150 mg eq.の範囲で用量に比例して増加した（図 2.7.2-16）。



参照元：JPN-2 試験 治験総括報告書 図 11.5-1

図 2.7.2-2 日本人患者に本剤を 50，100 及び 150 mg eq.，並びに初回 150, 以降 50 mg eq.の用量で臀部筋内に反復投与（Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（平均値+SD）［JPN-2 試験］

50 mg: 50/50/50/50 mg eq.，100 mg: 100/100/100/100 mg eq.，150 mg: 150/150/150/150 mg eq.，
150/50 mg: 150/50/50/50 mg eq.

b) 鏡像異性体の薬物動態

いずれの投与群においても，R078543(+)及び R078544(-)の平均血漿中濃度－時間推移のパターンは類似していた。血漿中 R078544(-)濃度と比して，血漿中 R078543(+)濃度は高値に推移し，各測定時点における血漿中濃度の R078543(+)/R078544(-)比の平均値は 1.46～1.77 の範囲内にあった。4 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} の R078543(+)/R078544(-)比の平均値は，いずれの投与群でも同程度（1.57～1.74）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

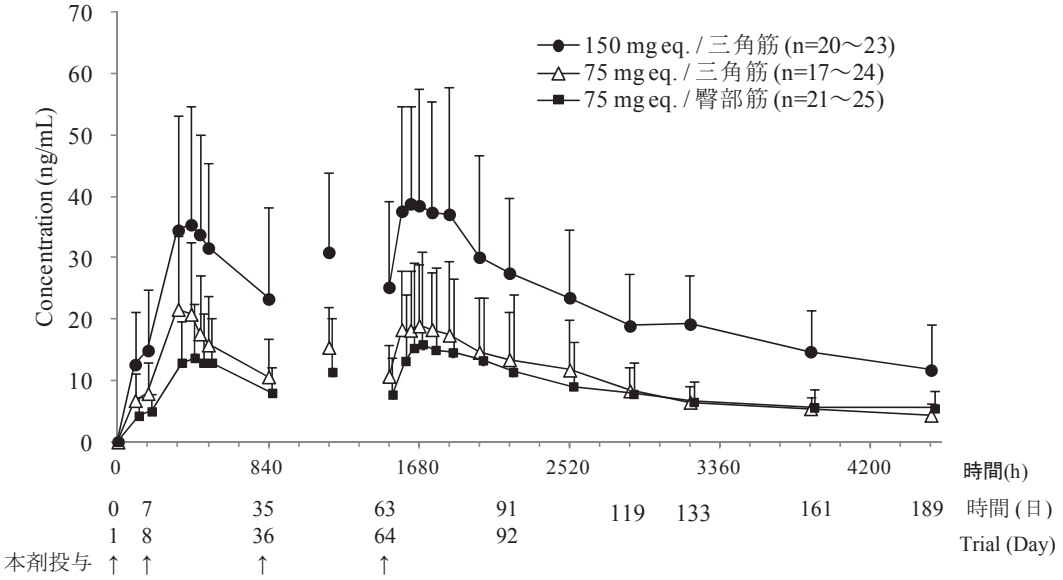
3) PALM-JPN-3 試験　　【評価資料 5.3.3.2.3】

日本人患者［76 例（男性 49 例/女性 27 例），年齢 48.0 (27-64) 歳，体重 65.35 (42.0-98.6) kg］に本剤 150 mg eq.を三角筋内，75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（4 回，Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン及びその鏡像異性体，パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。なお，臀部筋内投与には 1½インチ/22G，三角筋内投与には被験者の体重に基づき，体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

a) 血漿中パリペリドンの薬物動態

本剤 75 mg eq.を三角筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，臀部筋内に投与したときと比較して若干高値に推移し，投与初期には三角筋内投与でより速やかな血漿中濃度の上昇が認められた。本剤 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度のばらつきは，三角筋内投与及び臀部筋内投与で重なっており，2 回目投与時と比較して 4 回目投与時でより大きく重なっていた（図 2.7.2-3）。

本剤 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（三角筋/臀部筋）は 1.25～1.48 であり，臀部筋内投与に比べ三角筋内投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} は高値であった。なお，投与部位間の比は 2 回目投与時（1.48 及び 1.42）と比較して 4 回目投与時で若干低値（1.25 及び 1.26）であった。また，いずれの群においても 4 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} は 2 回目投与時と同様であった。更に，75 mg eq.及び 150 mg eq.で三角筋内に反復投与したとき，2 回目及び 4 回目投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して増加した（表 2.7.2-2）。



参照元：JPN-3 試験 治験総括報告書 図 11.4-1

図 2.7.2-3 日本人患者に本剤 150 mg eq.を三角筋内，75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（平均値+SD）［JPN-3 試験］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

表 2.7.2-2 日本人患者に本剤 150 mg eq.を三角筋内，75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［JPN-3 試験］

薬物動態パラメータ		75 mg eq. 三角筋内投与				75 mg eq. 臀部筋内投与				三角筋/臀部筋 [b]	
		n	平均値	(SD)	中央値	n	平均値	(SD)	中央値	比 [c]	(90% CI)
2 回目投与											
C_{max}	ng/mL	22	23.0	(12.4)	19.1	23	16.0	(9.34)	14.8	1.48	(1.11 - 1.96)
t_{max} [a]	days	22	7.16	(6.95 - 13.94)		23	12.92	(6.79 - 28.97)			
AUC_{τ}	ng·h/mL	22	10296	(5338)	7670	23	7276	(3510)	6190	1.42	(1.10 - 1.84)
4 回目投与											
C_{max}	ng/mL	19	22.2	(12.9)	18.7	22	19.0	(15.2)	14.0	1.25	(0.92 - 1.71)
t_{max} [a]	days	19	6.97	(1.97 - 13.99)		22	7.96	(3.87 - 20.98)			
AUC_{τ}	ng·h/mL	19	10927	(5944)	9164	22	9139	(7250)	6779	1.26	(0.94 - 1.69)
$t_{1/2}$	days	15	129.4	(139.8)	99.6	9	79.0	(45.4)	80.6		

		150 mg eq. 三角筋内投与				150 mg eq./75 mg eq.[d]	
		n	平均値	(SD)	中央値	比 [c]	(90% CI)
2 回目投与							
C_{max}	ng/mL	20	39.5	(20.5)	36.0	0.87	(0.66 - 1.14)
t_{max} [a]	days	20	9.99	(5.98 - 28.02)			
AUC_{τ}	ng·h/mL	20	19253	(9566)	17549	0.94	(0.72 - 1.21)
4 回目投与							
C_{max}	ng/mL	20	44.0	(20.8)	39.5	1.04	(0.79 - 1.36)
t_{max} [a]	days	20	6.38	(1.98 - 21.93)			
AUC_{τ}	ng·h/mL	20	22821	(11218)	19766	1.08	(0.83 - 1.41)
$t_{1/2}$	days	14	67.3	(25.8)	70.9		

参照元：JPN-3 試験 治験総括報告書 表 14.4-6，表 14.4-9，表 14.4-23，表 14.4-25
[a]：t_{max} 中央値（範囲），[b]：対数変換値で算出後，逆変換しオリジナルスケールで表記，[c]：幾何平均値の比，
[d]：用量 50 mg で規格化し，対数変換値で算出後，逆変換しオリジナルスケールで表記

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

b) 鏡像異性体の薬物動態

いずれの投与群においても血漿中 R078544(-)濃度と比して，血漿中 R078543(+)濃度は高値に推移し，各採血時点における血漿中濃度の R078543(+)/R078544(-)比の平均値は 1.39～1.75 の範囲内にあった。2 回目投与並びに 4 回目投与時における C_{max} 及び AUC_{τ} の R078543(+)/R078544(-)比の平均値は，いずれの群においても同程度（1.49～1.67）であった。

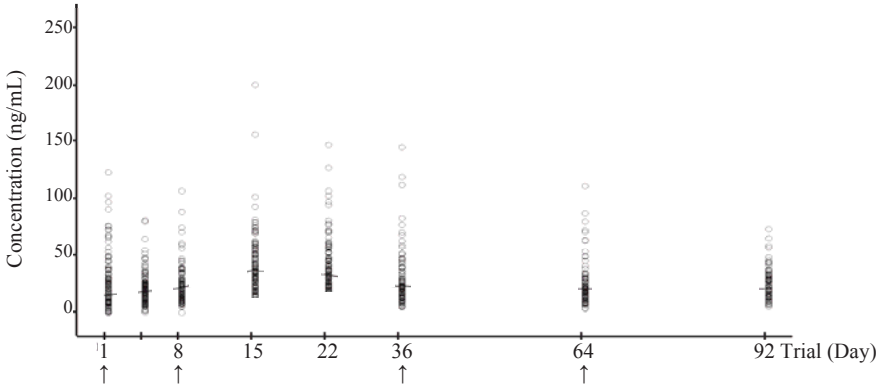
(2) 第 III 相試験

1) PALM-JPN-4 試験　　【評価資料 5.3.5.1.1】

日本人，韓国人及び台湾人患者［本剤群 159 例（男性 101 例/女性 58 例，日本人 77 例/韓国人 33 例/台湾人 49 例，年齢 44.0 (20-78) 歳，体重 61.70 (35.0-120.0) kg］を対象に，本剤 150 mg eq.を初日 (Day 1)，1 週後 (Day 8) に 100 mg eq.を三角筋内に投与し，その後 4 週間隔で 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（2 回，Day 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン濃度を測定した。臀部筋内投与には 1½インチ/22G，三角筋内投与には被験者の体重に基づき，体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

本剤 2 回目投与後 7 日 (Day 15) に血漿中パリペリドン濃度（平均値及び中央値）は最高値を示した。2 回目以降の本剤投与前（Day 8, 36 及び 64）及び 4 回目投与後 28 日 (Day 92) の血漿中パリペリドン濃度（中央値及び平均値）は同程度であった（図 2.7.2-4）。このことから，本剤を Day 1/Day 8 に 150/100 mg eq.で三角筋内投与すること（初期投与法）により，血漿中パリペリド

ン濃度が，本剤 75 mg eq.を 4 週間隔で反復投与したときの定常状態時の血漿中パリペリドンの濃度範囲（みかけの定常状態）に到達し，それ以降維持されることが示された。



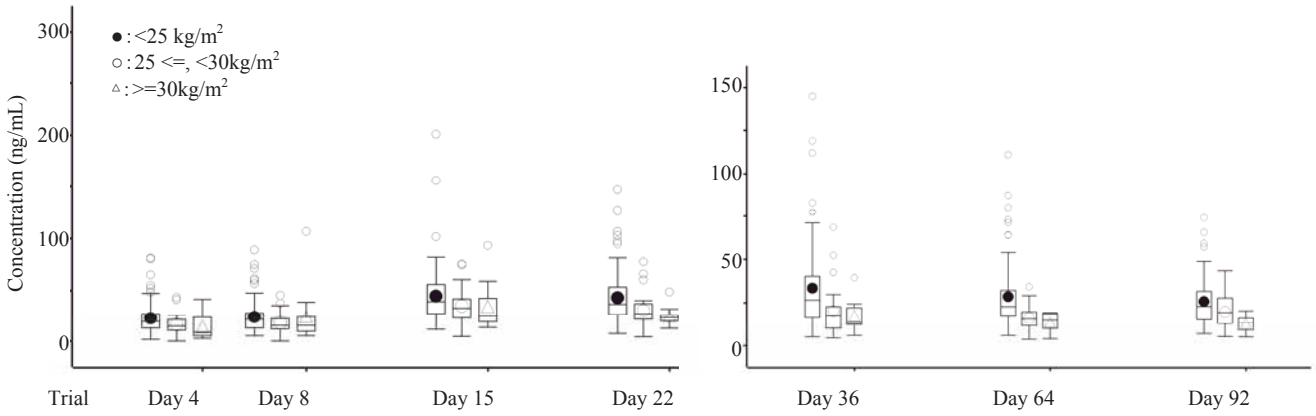
参照元：JPN-4 試験 治験総括報告書 Attachment 2.2

図 2.7.2-4 日本人，韓国人及び台湾人患者に本剤を初回 150 mg eq., 1 週後に 100 mg eq.を三角筋内投与し，その後 4 週間隔で 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与（Day 1, 8, 36, 64）したときの血漿中パリペリドン濃度（中央値及び個別値）［JPN-4 試験］

本剤 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与した 3 回目投与以降の時点（Day 64 及び Day 92）の血漿中パリペリドン濃度を投与部位間で比較した結果，平均値及び中央値は三角筋内投与と比較して臀部筋内投与で若干低値であったが，濃度の分布の範囲は大きく重なっていた（図 2.7.2-21）。

日本人，韓国人及び台湾人患者における血漿中パリペリドン濃度を人種間で比較した結果，いずれの測定時点においても濃度の分布の範囲は人種間で大きく重なっていた（図 2.7.2-34）。

血漿中パリペリドン濃度に対する BMI の影響を検討した結果，いずれの測定時点においても高 BMI（30 kg/m^2 以上及び 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）群の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，低 BMI（25 kg/m^2 未満）群と比較して低値であった。しかしながら，高 BMI 群の血漿中パリペリドン濃度の大部分は低 BMI 群の濃度の分布の範囲内にあった（図 2.7.2-5）。



参照元：JPN-4 試験 治験総括報告書 Attachment 2.15

図 2.7.2-5 血漿中パリペリドン濃度の BMI 区分による比較［JPN-4 試験］

日本人，台湾人及び韓国人患者に本剤を初回 150 mg eq., 1 週後に 2 回目 100 mg eq.を三角筋内投与し，その後 4 週間隔で 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に 2 回投与したときの血漿中パリペリドン濃度の BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）による比較

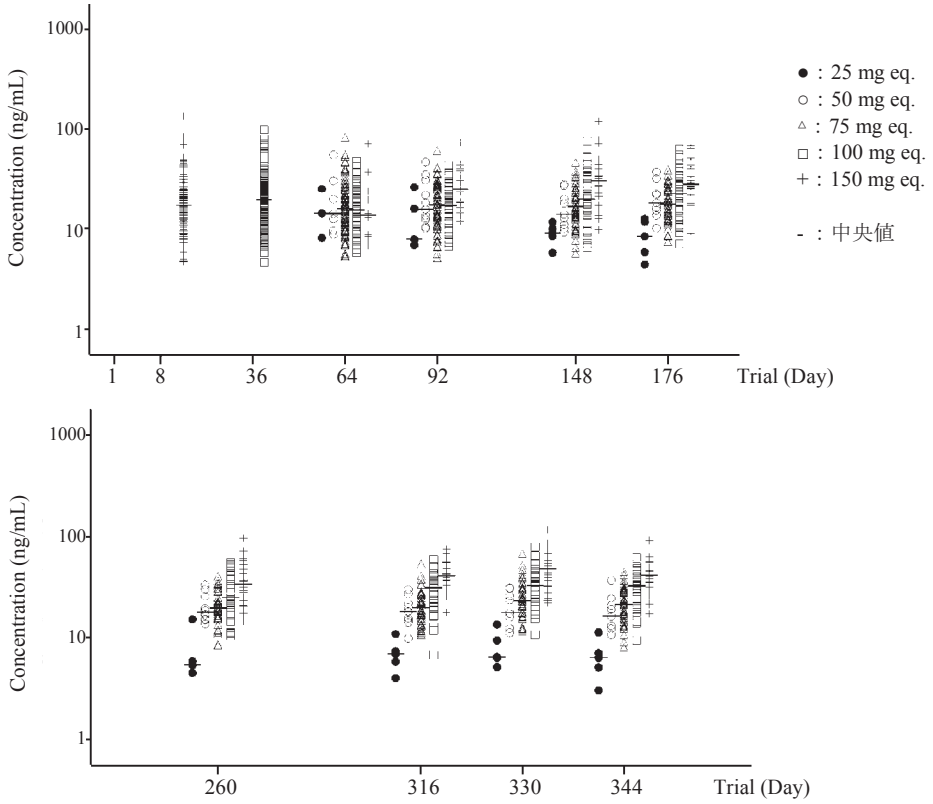
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2) PALM-JPN-5 試験　　【評価資料 5.3.5.2.3】

日本人患者［201 例（男性 104 例/女性 97 例），年齢 43.0 (20-79) 歳，体重 65.00 (33.2-102.8) kg］を対象に，本剤 150 mg eq.を初日 (Day 1)，1 週後 (Day 8) に 100 mg eq.を三角筋内に投与し，以降 4 週間隔で 25～150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に 11 回反復投与（計 13 回投与，観察期間 49 週）したときの血漿中パリペリドン濃度を測定した。臀部筋内投与には 1½インチ/22G，三角筋内投与には被験者の体重に基づき，体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

本剤 2 回目及び 3 回目投与前（Day 8 及び Day 36）の血漿中パリペリドンのトラフ濃度の平均値及び中央値は同程度であった。3 回目投与以降（Day 64～Day 344）の血漿中パリペリドンのトラフ濃度を採血直前の用量で層別し，比較した結果，Day 148 以降，用量に伴う増加が認められた（図 2.7.2-6）。なお，被験者数が最多であった 150/100/75/75 mg eq.投与例における Day 8～Day 92 の血漿中パリペリドンのトラフ濃度は同程度であった。

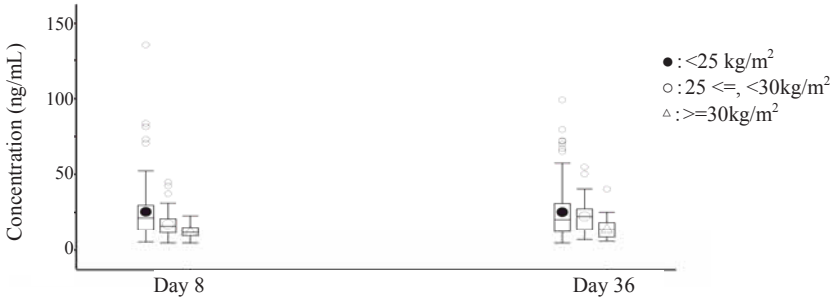


参照元：JPN-5 試験 治験総括報告書 Attachment 2.3

図 2.7.2-6 日本人患者に本剤を初回 (Day 1) 150 mg eq., 1 週後 (Day 8) に 100 mg eq.を三角筋内投与し，その後 4 週間隔で 25～150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（中央値及び個別値）［JPN-5 試験］

本剤を三角筋内又は臀部筋内に投与した 3 回目投与以降の測定時点（Day 64 以降）の血漿中パリペリドン濃度を採血直前の用量ごとに投与部位間で比較した結果，濃度の分布範囲は投与部位間で重なっていた。また，採血直前が固定用量の Day 8 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度

に対する BMI の影響を検討した結果，高 BMI（30 kg/m^2 以上）群の濃度の分布の範囲は低 BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）群の濃度の分布の範囲内にあった（図 2.7.2-7）。



参照元：JPN-5 試験 治験総括報告書 Attachment 2.11

図 2.7.2-7 血漿中パリペリドン濃度の BMI 区分による比較［JPN-5 試験］

日本人患者に本剤を初回 150 mg eq., 1 週後に 2 回目 100 mg eq.を三角筋内投与したときの Day 8 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度の BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）による比較

2.7.2.2.3　外国人患者における薬物動態

(1) 第 I 相試験

1) R092670-BEL-4 試験　　【参考資料 5.3.3.2.4】

外国人患者［54 例 (男性 40 例/女性 14 例)，年齢 41.0 (24-63) 歳，体重 75.0 (52-114) kg］を対象に，本剤（F004 製剤）50，100 及び 150 mg eq.を 4 週間隔で 4 回（Day 1, 29, 57 及び 85）又は 6 回（Day 1, 29, 57, 85, 113 及び 141）臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。

a) 血漿中パリペリドンの薬物動態

いずれの用量においても，本剤 4 又は 5 回投与（Day 85 又は Day 113）後，血漿中パリペリドン濃度はみかけの定常状態に達した【表 2.7.6.6.2-12 参照】。

本剤の 50～150 mg eq. 4 回目投与時の血漿中パリペリドンの t_{max}（4～5 日）は，初回投与時（10～14 日）と比較して短くなり，C_{max} は 1.5～3.3 倍増加した。最終投与時と初回投与時の AUC_{τ} の比（中央値）は 1.71～3.56 の範囲であった。みかけの定常状態における最高濃度とトラフ濃度の比（C_{max}/C_{min} 比）の中央値は 1.74～2.11 の範囲であった。$t_{1/2}$（中央値）は 31 日～40 日の範囲であった【表 2.7.6.6.2-13 参照】。

血漿中パリペリドン濃度がみかけの定常状態に到達した本剤 4 回又は 6 回投与時の血漿中パリペリドンの AUC_{τ}，C_{min} 及び C_{max} に 50～150 mg eq.の範囲で用量比例性が示唆された【図 2.7.6.6.2-1 参照】。

b) 血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度

パリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度を，53 例中 20 例の最終投与 (Day 141) 以降のサンプルで，及びそのうち 2 例では Day 1 以降のサンプルについても測定した。多くのサンプルは定量下限未満の濃度であり，定量下限値以上の濃度値がみられたサンプルは 8.15%であった（表 2.7.2-7）。被験者 2 例において，投与直後（約 8 時間）の時点で血漿中パリペリドンパルミ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

チン酸エステル濃度が定量下限以上（9.71 及び 3.19 ng/mL）及び血漿中パリペリドン濃度が高値（167 及び 91.9 ng/mL）であった。当該所見は，本剤が適切に筋肉内に投与されず一部が静脈内に流入したことに起因すると考えられた（2.7.2.3.2(4)）。

2) R092670-BEL-7 試験　【参考資料 5.3.3.2.5】

外国人患者［60 例 (男性 36 例/女性 24 例)，年齢 39.0 (22-63) 歳，体重 80.5 (49-115) kg］を対象に，本剤投与後 1 カ月以内に血漿中パリペリドン濃度をみかけの定常状態時の血漿中パリペリドン濃度範囲に到達させるための投与方法の選択を目的として，本剤（F004 製剤：海外治験製剤）を下記 Panel I～V の方法で臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を検討した。

初回高用量投与（1 回目に 2 倍量投与，以降 4 週間隔投与：Day 1, 29, 57 及び 85）

Panel I:　初回 100 mg eq. 以降 4 週間隔で 50 mg eq.投与
Panel II:　初回 200 mg eq. 以降 4 週間隔で 100 mg eq.投与
Panel III:　初回 300 mg eq. 以降 4 週間隔で 150 mg eq.投与

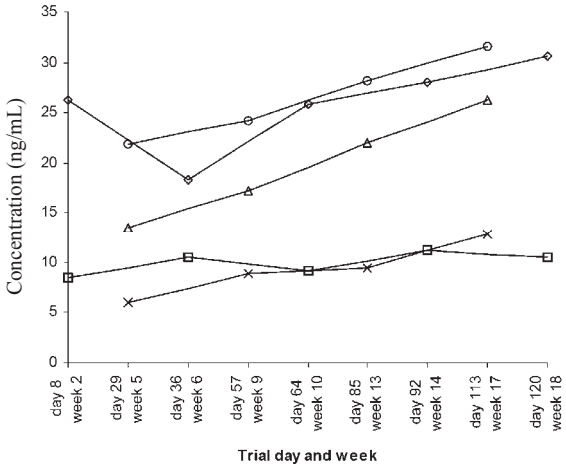
最初の 1 週間に 2 回投与（初回，1 週後に 2 回目，以降 4 週間隔投与：Day 1, 8, 36, 64 及び 92）

Panel IV:　初回 50 mg eq. 1 週後 (Day 8) に 50 mg eq.，以降 4 週間隔で 50 mg eq.投与
Panel V:　初回 150 mg eq. 1 週後 (Day 8) に 150 mg eq.，以降 4 週間隔で 150 mg eq.投与

本剤初回投与後の血漿中パリペリドンの t_{max}（中央値）は，Panel I～III で 10.0 日，IV 及び V ではそれぞれ 14.0 及び 12.5 日であった。最終投与時の t_{max} はいずれも 3～4 日であった。血漿中パリペリドンの C_{max} の最終投与時/初回投与後の比は，Panel I～III で 1.3～1.7，IV 及び V では低値（1.3 及び 0.9）であった。Panel I～III の AUC_{τ} の最終投与時/初回投与時の比（1.9，1.8 及び 1.4）と比較し，IV 及び V の AUC_{τ} の最終投与時/2 回目投与時の比は低値（1.1 及び 1.2）であった。また，Panel IV 及び V では最終投与時 AUC_{τ} と AUC_{35d}（初回及び 2 回目投与後）の比は 1.0 であった。血漿中パリペリドンのトラフ濃度は，Panel I，II 及び III では 5 週（2 回目投与前）以降，継続して増加（5 から 17 週で 44%～115%）した。一方，Panel IV では 2 週（2 回目投与前）以降ほぼ一定であり，Panel V では 6 週は低値を示し，10 週から 18 週に上昇したが 2 週と 10 週は同程度であった（図 2.7.2-8）。

以上の結果より，「1 回目に 2 倍量投与」と比較して「初回投与後，2 回目を 1 週後 (Day 8) に投与」の方が，血漿中パリペリドン濃度をより速やかにみかけの定常状態に到達させることが示された。よって，以降の臨床試験では「初回投与後，2 回目を 1 週後 (Day 8) に，以降 4 週間隔で投与」が選択された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



Panel I:　100 mg eq. 4 週間隔で 50 mg eq.
Panel II:　200 mg eq. 4 週間隔で 100 mg eq.
Panel III:　300 mg eq. 4 週間隔で 150 mg eq.
Panel IV:　50 mg eq., Day 8 50 mg eq.，4 週間隔で 50 mg eq.
Panel V:　150 mg eq. Day 8 150 mg eq.，4 週間隔で 150 mg eq.

DAY Panel I-III (Panel IV-V)	9-hydroxy-risperidone predose concentration (ng/mL)				
	Panel I 50 mg	Panel II 100 mg	Panel III 150 mg	Panel IV 50 mg	Panel V 150 mg
(8)	-	-	-	8.45	26.2
29 (36)	6.00	13.6	21.9	10.5	18.4
57 (64)	8.84	17.2	24.3	9.15	25.9
85 (92)	9.46	22.0	28.2	11.2	28.0
113 (120)	12.9	26.2	31.6	10.5	30.6

参照元：BEL-7 試験 治験総括報告書 Figure4-1, Table 4-3

図 2.7.2-8 外国人患者に本剤を「1 回目に 2 倍量投与」又は「初回投与後，2 回目を 1 週後 (Day 8) に投与」以降 4 週間隔で反復投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度－時間推移（中央値）［BEL-7 試験］

3) R092670-INT-11 試験　　【参考資料 5.3.1.2.2】

外国人患者［60 例（男性 45 例/女性 15 例），年齢 40.0 (21-58) 歳，体重 80.0 (50-108) kg］を対象に，本剤（F004 製剤又は F011 製剤：海外治験製剤）を 50 及び 150 mg eq.の用量で臀部筋内に反復投与 (Day 1, 29, 57 及び 85，4 週間隔 4 回) したときの血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。最初の 2 回 (Day 1 及び 29) は F004 製剤，その後 2 回(Day 57 及び 85) は F011 製剤を投与する群とその逆の群を設定した。

F004 製剤及び F011 製剤投与時の血漿中パリペリドン濃度－時間推移のパターンは同様であったが，F004 製剤と比較して，F011 製剤 50 mg eq.の 1 及び 2 回投与後及び 150 mg eq.の 2 回目投与後の血漿中濃度が若干低値であった。トラフ値（平均値及び中央値）の検討より，50 mg eq.群では，3 回目投与後に上昇がみられなかったことから，3 回投与まで（Day 85 以降）にみかけの定常状態に到達したことが示唆された。150 mg eq.群では Day 113（4 回目投与後 28 日）のトラフ値は Day 85（4 回目の投与前）より若干高値であった。

本剤 50 及び 150 mg eq.のいずれの用量においても，初回投与時及び最終投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，F011 製剤の 50 mg eq.初回投与時の AUC_{τ} が若干低値であった以外，F011 製剤と F004 製剤で同程度であった。初回投与時及び最終投与時の t_{max}（中央値）に製剤間で大きな差はなかった【2.7.1.2.1(2)参照】。

最終投与時の用量で規格化した血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は同程度であり，用量比例性が示唆された【図 2.7.6.2.2-1 参照】。

4) R092670-INT-12 試験　　【参考資料 5.3.3.2.6】

外国人患者［48 例（男性 30 例/女性 18 例），年齢 40.0 (19-61) 歳，体重 70.5 (51-107) kg］を対象に，本剤（F011 製剤）25，50，100 及び 150 mg eq.を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン及びその鏡像異性体（R078543(+)及び R078544(-)），パリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。

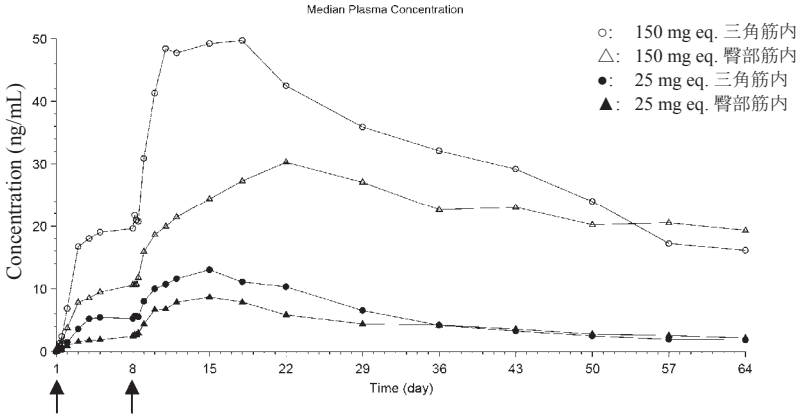
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

本剤 25，50，100 及び 150 mg eq.を単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は徐々に上昇し，それぞれ投与後 21.0，14.0，17.8 及び 11.5 日（t_{max}，中央値）に C_{max}（中央値）6.8，4.5，13.2 及び 18.5 ng/mL に達した。血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC は 50 から 150 mg eq.まで用量に伴って増加した【図 2.7.6.8.2-1 参照】。25 mg eq.群と 50 mg eq.群で差がみられなかったのは，各群の被験者数が少なかったためと考えられた。血漿中パリペリドン濃度は 50 mg eq.以上の用量群で 38～47 日の $t_{1/2}$（中央値）で低下したが，25 mg eq.では 20 日とやや短かった。なお，血漿中パリペリドン濃度とクレアチニンクリアランス，並びに全身クリアランスとクレアチニンクリアランスとの間に明確な関係は認められなかった【図 2.7.6.8.2-3 参照】。

5) R092670-USA-3 試験　　【参考資料 5.3.3.2.7】

外国人患者［83 例（男性 62 例/女性 21 例），年齢 44.0 (20-63) 歳，体重 84.4 (47-118) kg］を対象に，本剤（F011 製剤）25 及び 150 mg eq.を Day 1 及び Day 8 に三角筋内又は臀部筋内に 2 回反復投与したときの血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。三角筋内投与及び臀部筋内投与ともに 1½インチ/21G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

両投与部位とも，本剤初回投与後 8 時間以内に血漿中パリペリドン濃度が定量可能であった。いずれの用量においても，本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で高値に推移した（図 2.7.2-9）。2 回目投与後，血漿中パリペリドン濃度は単一指数関数的に低下し，最終観察日（2 回目投与後 56 日）まで定量可能であった。



参照元：USA-3 試験 治験総括報告書 Figure 1

図 2.7.2-9 外国人患者に本剤 25 及び 150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（Day 1，8）したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（中央値）［USA-3 試験］

三角筋内投与及び臀部筋内投与ともに 1½インチ/21G 注射針を使用

血漿中パリペリドン濃度は，25 mg eq.では 2 回目投与後にみかけの定常状態に達したが，150 mg eq.では Day 36 の血漿中濃度（中央値）は Day 8 よりも高値であった【図 2.7.6.9.2-3 参照】。血漿中パリペリドンの t_{max2}（2 回目投与時の t_{max}，中央値）は投与部位間で同程度であった。25 及び 150 mg eq.の t_{max2} はそれぞれ 6.50 及び 10.0 日であり，25 mg eq.と比し 150 mg eq.で若干遅かった。$t_{1/2}$（中央値）は 18.9～27.1 日の範囲であった。

血漿中パリペリドンの $AUC_{0\text{-}36d}$，AUC_{∞}，AUC_{last} 及び C_{max2} の投与部位の比（三角筋内/臀部筋内）の 90%信頼区間は 80～125%の範囲内になかった。三角筋内投与時の C_{max2} 及び $AUC_{0\text{-}36d}$ は

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

臀部筋内投与と比し約 50%高かったが，AUC_{∞}の比は約 1 であり，投与部位間で同程度であった【表 2.7.6.9.2-12 参照】。

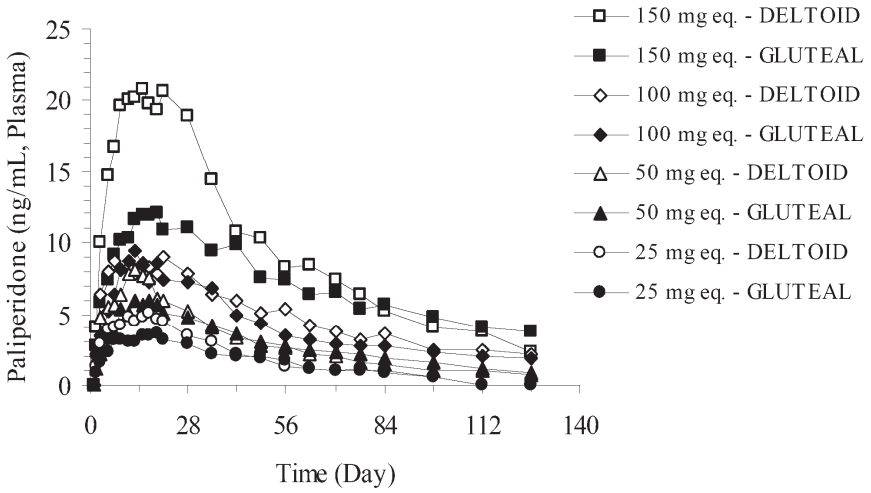
6) R092670-PSY-1004 試験　　【参考資料 5.3.3.2.8】

外国人患者［201 例（男性 145 例/女性 56 例），年齢 41.0 (20-64) 歳，体重 83.5 (48-123) kg］を対象に，本剤（F013 製剤）25，50，100 及び 150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン及びその鏡像異性体の薬物動態を検討した。三角筋内投与時は 1 インチ/23G，臀部筋内投与には 1½インチ/22G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

a) 血漿中パリペリドン濃度の薬物動態

本剤を三角筋内に単回投与したときの初期の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，投与部位間で同程度であった 100 mg eq.を除き，臀部筋内投与時と比して高値に推移した（図 2.7.2-10）。

臀部筋内投与時の t_{max}（中央値：13～17 日）は，三角筋内投与時（中央値 13～14 日）に比して若干遅延した。いずれの用量においても，$t_{1/2}$（中央値）の範囲は投与部位間で同様であり，三角筋内投与時及び臀部筋内投与時ともに，25 日（25 mg eq.）から 40～49 日（100 及び 150 mg eq.）まで用量に伴い延長した。三角筋内投与時の C_{max} 及び AUC_{∞}（中央値）は，100 mg eq.を除き，臀部筋内投与時と比して高値であった（表 2.7.2-6）。



参照元：PSY-1004 試験 治験総括報告書 Attachment 2.11

図 2.7.2-10 外国人患者に本剤 25～150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（中央値）［PSY-1004 試験］

本剤 25，50，100 及び 150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞}を，用量ごとに，投与部位間で比較した。その結果，三角筋内投与時の C_{max} は，臀部筋内投与時と比して高値であった（三角筋内投与/臀部筋内投与比：108.75%～164.85%）。AUC_{∞}の投与部位間の差は C_{max} と比して小さかった（三角筋内投与/臀部筋内投与比：103.00%～117.83%）【表 2.7.6.10.2-10 参照】。

本剤を単回投与したとき，三角筋内投与及び臀部筋内投与ともに，血漿中パリペリドンの AUC_{∞}は 25 から 150 mg eq.の範囲で用量に比例して増加した。また，三角筋内投与及び臀部筋内投与ともに，50 mg eq.を超える用量で，C_{max} は用量比を下回る増加であった（図 2.7.2-17）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

b) 鏡像異性体の薬物動態

本剤を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したときの R078543(+)の血漿中濃度は，R078544(-)より高値に推移した。投与部位及び用量にかかわらず，C_{max} 及び AUC_{∞}の R078543(+)/R078544(-)比（平均値及び中央値）は約 1.6～1.8 であった。

鏡像異性体 R078543(+)及び R078544(-)の血漿たん白結合率（各投与群における平均値）は，R078543(+)では 79.8～82.7%，R078544(-)では 61.8～65.8%の範囲にあった。R078543(+)の非結合型分率は R078544(-)の非結合型分率の約 2 分の 1 であった。

7) R092670-PSY-1002 試験　【参考資料 5.3.1.2.1】

外国人患者［143 例（男性 106 例/女性 37 例），年齢 45.0 (20-65) 歳，体重 80.5 (42-128) kg］を対象に，パリペリドン IR 1 mg（Period 1）及び本剤（4 種の[redacted]のパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する F013 製剤又は F011 製剤）50 mg eq.（Period 2）を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を検討した【2.7.1.2.1(1)参照】。

4 種の[redacted]のパリペリドンパルミチン酸エステルを含有する本剤を単回投与したとき，パリペリドンパルミチン酸エステルの[redacted]の増大に伴い，血漿中パリペリドン濃度の t_{max}（中央値）は延長し，C_{max}（中央値）は低下した。

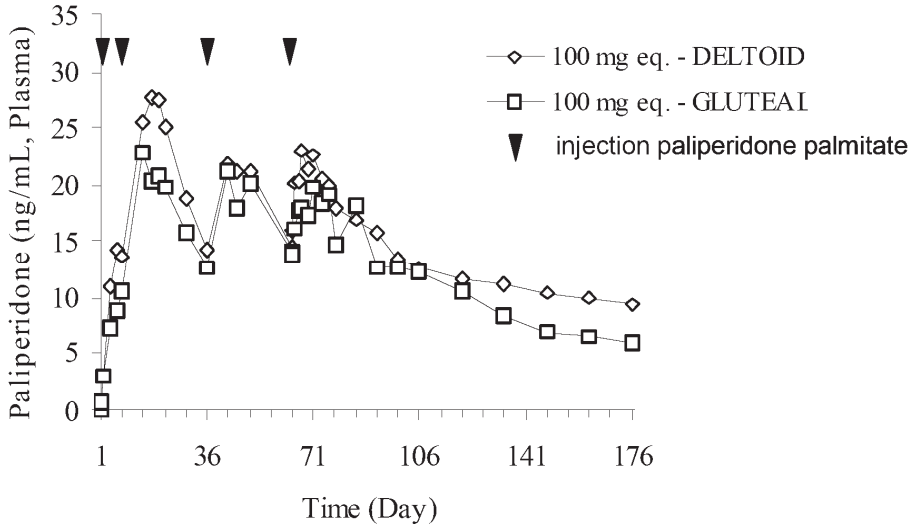
パリペリドン IR に対する本剤（市販予定製剤と同じ[redacted]の F013 製剤及び F011 製剤）の相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%（それぞれ 114%及び 126%）と算出された。

8) R092670-PSY-1001 試験　【参考資料 5.3.3.2.9】

外国人患者［49 例（男性 26 例/女性 23 例），年齢 46.0 (22-60) 歳，体重 81.0 (51-109) kg］を対象に，本剤（F013 製剤）100 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン及びパリペリドンパルミチン酸エステルの薬物動態を検討した。三角筋内投与には 1 インチ/23G，臀部筋内投与には 1½インチ/22G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

本剤 100 mg eq.を三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，臀部筋内に投与したときと比較して高値に推移した。本所見は特に最初の 2 回目投与時が顕著であった（図 2.7.2-11）。2 回目投与時の C_{max}（中央値）及び AUC_{τ}（中央値）は，三角筋内投与の方が臀部筋内投与より高値であった［31.3 ng/mL 対 24.1 ng/mL，14728 ng·h/mL 対 12108 ng·h/mL（三角筋内 対 臀部筋内）］。この投与部位間の差は 4 回目投与時には小さくなった［23.7 ng/mL 対 22.3 ng/mL，12946 ng·h/mL 対 11021 ng·h/mL（三角筋内 対 臀部筋内）］。血漿中パリペリドンの t_{max}（中央値）は，投与部位間で同程度であった（2 回目投与時：9.95~10.02 日，4 回目投与時：4.99~6.54 日）【表 2.7.6.11.2-5 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



参照元：PSY-1001 試験 治験総括報告書 Figure 1

図 2.7.2-11 外国人患者に本剤 100 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（中央値）［PSY-1001 試験］

9) R092670-PSY-1008 試験 【参考資料 5.3.3.2.10】

外国人患者［212 例（男性 154 例/女性 58 例），年齢 40.0 (19-65) 歳，体重 78.3 (41-124) kg］を対象に，本剤（F013 製剤）150 mg eq.を長期反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を検討した。本剤 150 mg eq.を初回 (Day 1) 及びその 1 週後 (Day 8) に三角筋内投与し，以降 4 週間隔で三角筋内又は臀部筋内に 12 回反復投与した（計 14 回投与，観察期間 53 週）ときの血漿中パリペリドン薬物動態を検討した。臀部筋内投与には 1½インチ/22G，三角筋内投与には被験者の体重に基づき，体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

血漿中パリペリドン濃度は投与開始後 8～9 カ月（Day 232~Day 260）に定常状態に達した。血漿中パリペリドンの $C_{avg,ss}$（中央値）は，2 回目投与時の 34.7 ng/mL から，8 回目及び 14 回目投与時のそれぞれ 40.0 ng/mL 及び 47.8 ng/mL に上昇した。FI（中央値）は，2 回目投与時の 92.7%から，8 回目及び 14 回目投与時のそれぞれ 55.0%及び 41.2%に徐々に低下した。

本剤 8 及び 14 回目投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを 2 回目投与時と比較した。AUC_{τ}は 2 回目投与時と比較して 8 及び 14 回目投与時にそれぞれ 21.5%及び 43.8%上昇し，C_{max}はそれぞれ 5.8%及び 23.6%上昇した【表 2.7.6.12.2-25 参照】。

血漿中パリペリドン濃度に対する BMI の影響を検討した。投与初期における 25kg/m^{2}未満群と 25kg/m^{2}以上 30kg/m^{2}未満群及び 30kg/m^{2}以上群の血漿中パリペリドン濃度（中央値）の差はわずかであり，Day 8 及び Day 15 では 25kg/m^{2}未満群と比して 25kg/m^{2}以上 30kg/m^{2}未満群及び 30kg/m^{2}以上群で 21%～32%低値であった。8 回目及び 14 回目投与後の血漿中パリペリドン濃度は 30kg/m^{2}以上群では若干低値であったが，25kg/m^{2}未満群と 25kg/m^{2}以上 30kg/m^{2}未満群は同程度であった【図 2.7.6.12.2-4 参照】。定常状態における 14 回目投与後の血漿中パリペリドンの AUC_{τ}及び C_{max}は 30kg/m^{2}以上群で若干低値であったが，25kg/m^{2}未満群と 25kg/m^{2}以上 30kg/m^{2}未満群で同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

(2) 第 II/III 相試験

1) R092670-SCH-201 試験　【参考資料 5.3.5.1.2】

外国人患者［247 例（男性 167 例/女性 80 例），年齢 39.0 (18-62) 歳，体重 72.2 (39-134) kg］を対象に，パリペリドン経口製剤（パリペリドン ER 6 又は 12 mg，あるいはパリペリドン IR 2 又は 4 mg）を 1 日 1 回 7 日間反復投与（経口導入期），その後本剤（F011 製剤）50 又は 100 mg eq.を臀部筋内に反復投与 (Day 1, 8 及び 36，二重盲検期) したときの血漿中パリペリドン及びその鏡像異性体，パリペリドンパルミチン酸エステル薬物動態を検討した。

経口剤導入期

パリペリドン ER 及び IR を反復経口投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は投与開始 7 日までに定常状態に達した。パリペリドン ER 及び IR ともに検討した用量範囲で反復投与時の血漿中パリペリドンの C_{min}，C_{max} 及び AUC_{last} に用量比例性が示された。AUC_{last} はパリペリドン IR 2 mg とパリペリドン ER 6 mg，及びパリペリドン IR 4 mg とパリペリドン ER 12 mg で同程度であった。

二重盲検期

経口剤投与を中止した後，本剤 50 mg eq.及び 100 mg eq.を初回筋肉内投与したときの最初の 7 日間（Day 1～Day 8）で，血漿中パリペリドン濃度は徐々に減少した。3 回目（Day 36）投与後の血漿中パリペリドン濃度は緩徐に上昇し，投与後約 4 日に最高値に達し，以降 20～27 日間徐々に低下した。

本剤 50 mg eq.を投与したときの血漿中パリペリドン濃度（中央値）の Day 64/Day 36 比及び Day 64/Day 8 比は同程度（1.08 及び 1.04）であったが，100 mg eq.ではそれぞれ 0.98 及び 2.68 であった。よって，50 mg eq.では早ければ Day 8 には定常状態付近の濃度まで到達しており，100 mg eq.では 3 回目投与後にみかけの定常状態に到達したことが示唆された。最終投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{last} は用量に比例して増加した。

Day 8 及び 36 の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，いずれの用量においても BMI が 25kg/m^2 未満群と比し，25 kg/m^2 以上の群で低値であった【2.7.6.14.2(6)参照】。

経口剤導入期終了時（パリペリドン経口投与における定常状態時）と本剤 3 回目投与時のパリペリドンの曝露量を比較した。その結果，パリペリドン IR 2 mg 及びパリペリドン ER 6 mg の AUC_{last} は，本剤 50 mg eq.の 3 回目投与時の 1 日あたりの AUC（AUC_{last}/28 days）と比較してわずかに高かった（1.6～1.8 倍）。高用量群では，パリペリドン IR 4 mg 及びパリペリドン ER 12 mg の AUC_{last} は，本剤 100 mg eq.の 3 回目投与時と比較して 1.2～1.3 倍高値であった。本剤の FI は両用量（中央値：50 及び 100 mg eq.で 65.7 及び 60.4%）ともパリペリドン ER（6 及び 12 mg でそれぞれ 43.8 及び 45.3%）より高値であり，パリペリドン IR（2 及び 4 mg でそれぞれ 88.1 及び 91.7%）より低値であった。

また，パリペリドン ER 6 及び 12 mg を経口投与したときの C_{max} の R078543(+)/R078544(-)比（平均値）はそれぞれ 1.62 及び 1.65，パリペリドン IR 2 及び 4 mg を投与したときの比は 1.77 及び 1.79 であった。AUC_{last} の R078543(+)/R078544(-)比はそれぞれ 1.59，1.63，1.75 及び 1.59 であった。一方，本剤 50 及び 100 mg eq.を投与したときの 3 回目投与時（Day 36～ 64）の C_{max} の R078543(+)/R078544(-)比（中央値）はそれぞれ 1.64 及び 1.63，並びに AUC_{last} はそれぞれ 1.62 及び 1.59 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

(3) 第 III 相試験

海外第 III 相試験において，本剤を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度をスパースサンプリングで測定した。PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験では，血漿中パリペリドン濃度と有効性評価項目との関係について検討した。

1) R092670-PSY-3003 試験　【参考資料 5.3.5.1.3】

外国人患者［387 例（男性 268 例/女性 119 例），年齢 40.0 (18-68) 歳，体重 80.7 (42-237) kg］を対象に，本剤 50, 100 及び 150 mg eq.を臀部筋内に 4 回反復投与 (Day 1, 8, 36 及び 64) したときの血漿中パリペリドン濃度を測定した[1]。臀部筋内投与には 1½インチ/22G 注射針を用いた。

本剤を反復投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は用量の増加に伴い上昇した。

血漿中パリペリドン濃度に対する BMI の影響を検討した。Day 36 より前の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，低 BMI（25 kg/m^2 未満）群と比較して，高 BMI（25 kg/m^2 以上）群において低値であった。Day 36 以降，50 mg eq.群では低 BMI 群と高 BMI 群において同程度であり，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群では 150 mg eq.群の Day 36 を除いて高 BMI 群で低値であった（50 及び 100 mg eq.群のトラフ値の推移：図 2.7.2-24）。なお，150 mg eq.群は例数が少ないので解釈には注意を要する。

2) R092670-PSY-3004 試験　【参考資料 5.3.5.1.4】

外国人患者［517 例（男性 344 例/女性 173 例），年齢 42.0 (18-74) 歳，体重 77.2 (42-181) kg］を対象に，本剤 25, 50 及び 100 mg eq.を臀部筋内に 4 回反復投与 (Day 1, 8, 36 及び 64) したときの血漿中パリペリドン濃度を測定した。臀部筋内投与には 1½インチ/22G 注射針を用いた。

本剤を反復投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は用量の増加に伴い上昇した。25 及び 50 mg eq.の間に用量比例性が認められたが，100 mg eq.は用量比より低い増加であった。

血漿中パリペリドン濃度に対する BMI の影響を検討した。Day 36 より前の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，低 BMI（25 kg/m^2 未満）群と比較して，高 BMI（25 kg/m^2 以上）群において低値であった【図 2.7.6.16.2-8 参照】。

3) R092670-PSY-3007 試験　【参考資料 5.3.5.1.5】

外国人患者［652 例（男性 440 例/女性 212 例），年齢 40.0 (18-70) 歳，体重 76.0 (38-148) kg］を対象に，本剤 150 mg eq.を初回 (Day 1) に三角筋内に投与し，1 週後及びその後 4 週間隔で 25, 100 及び 150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（Day 8, 36, 64）したときの血漿中パリペリドン濃度を測定した。なお，臀部筋内投与には 1½インチ/22G，三角筋内投与には被験者の体重に基づき，体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

100 mg eq.群の Day 64 における血漿中パリペリドン濃度（平均値及び中央値）は 25 mg eq.群の約 2 倍であり用量比を下回ったが，これはすべての本剤群で Day 1 に 150 mg eq.を投与した結果

[1] 本試験では388例が本剤50，100，150 mg eq.又はプラセボのいずれかの群に1:1:1:1の割合でランダム化された。しかし，治験薬キット割付けの不整合により，88例がランダム化コードに適合しない治験薬又はプラセボを割り付けられた。その結果，150 mg eq.投与例30例，プラセボ投与例135例，150 mg eq.群にランダム化された被験者のうち31例に本剤150 mg eq.とプラセボのさまざまな組合せが誤って投与された。よって，150 mg eq.群のデータは例数が限られていた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

と考えられた。150 mg eq.群の Day 64 における血漿中パリペリドン濃度（平均値及び中央値）は 100 mg eq.群と比し，みかけ上，用量に比例した上昇が認められた。

いずれの群においても，Day 8 の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，低 BMI 群（25 kg/m^2 未満）と比し，高 BMI 群（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）で低値であった。2 回目投与以降，各群における BMI 区分間の血漿中パリペリドン濃度に明確な差は認められなかった【図 2.7.6.17.2-7 参照】。

4) R092670-PSY-3006 試験　【参考資料 5.3.5.1.8】

外国人患者［1214 例（男性 701 例/女性 513 例），年齢 38.0 (18-73) 歳，体重 76.2 (40-134) kg］を対象に，本剤又はリスペリドン持効性注射剤を反復投与したときの血漿中薬物濃度を測定した。

本剤群 606 例：

本剤を Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 50 (プロトコール INT-4 改訂前) 又は 100 mg eq. (プロトコール INT-4 改訂後) を三角筋内投与し，以降 4 週間隔で可変用量を 2 回（Day 36：50 又は 100 mg eq.，Day 64：50，100 又は 150 mg eq.）三角筋内又は臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度を測定した。なお，臀部筋内投与には 1½インチ/22G，三角筋内投与には被験者の体重に基づき，体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

リスペリドン持効性注射剤群 608 例：

リスペリドン持効性注射剤を 2 週間隔で可変用量を反復投与［Day 8 から臀部筋内に反復投与，開始用量 25 mg，Day 36 (25 又は 37.5 mg) 及び Day 64 (25，37.5 又は 50 mg) に用量変更可］したときのリスペリドン及びパリペリドンの血漿中濃度を測定した。活性成分濃度はリスペリドンとパリペリドンの濃度値を合算とした。

本剤を推奨用法･用量（Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を被験者の体重に基づく注射針を用いて三角筋内に投与）で投与開始したときの血漿中パリペリドン濃度（平均値）は，Day 1 から Day 8 の約 20 ng/mL まで，その後約 35 ng/mL（Day 15）まで徐々に上昇した後，次投与の Day 36 には約 18 ng/mL に減少した。Day 8 に 50 mg eq.を投与したときの Day 15 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度（平均値）は約 5 ng/mL 低値であった。

推奨用法・用量で 2 回投与した後，3 回目から種々の用量で維持投与したときの Day 4 以降の血漿中パリペリドン濃度－時間推移に，BMI 区分間（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上 40 kg/m^2 未満及び 40 kg/m^2 以上）で大きな差はなかった（150-100-100-100 mg eq.及び 150-100-100-150 mg eq.群）【図 2.7.6.20.2-17 参照】。

また，リスペリドン持効性注射剤群と本剤投与群の血漿中活性成分濃度を比較したところ，投与可能な用量の組合せをすべて含めた場合，リスペリドン持効性注射剤群における血漿中活性成分濃度は，本剤群における血漿中パリペリドン濃度と同程度であった【図 2.7.6.20.2-16 参照】。なお，リスパダール持効性注射剤群における血漿中活性成分濃度は既存データと一致していた。

5) R092670-PSY-3005 試験　【参考資料 5.3.5.2.2】

外国人患者［249 例（男性 141 例/女性 108 例），年齢 43.0 (19-78) 歳，体重 80.0 (40-173) kg］を対象に，本剤 50，75 及び 100 mg eq.を Day 1，Day 8，以降 4 週間隔で 5 回反復投与 (Day 36, 64,

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

92, 120 及び 148) したときの血漿中パリペリドン濃度を測定した。最初の 4 回 (Day 1, 8, 36 及び 64) を臀部筋内投与 (G)，その後，投与部位を変え，5 回目以降の 3 回 (Day 92, 120 及び 148) を三角筋内投与(D) した群を GD 群とした。DG 群はその逆とし，最初の 4 回を三角筋内投与，その後の 3 回を臀部筋内に投与した。三角筋内投与は 1 インチ/23G 注射針，臀部筋内投与には 1½インチ/22G 注射針を用いた（表 2.7.2-9）。

本剤を反復投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は用量の増加に伴い上昇した。

三角筋内投与で開始したときの最初の週 (Day 8) の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，臀部筋内投与で開始したときよりも高かった。Day 92 に三角筋内投与から臀部筋内投与へ変更したとき（DG 群）の血漿中パリペリドンのトラフ濃度（中央値）は，100 mg eq.群では増加したが，50 及び 75 mg eq.群では Day 176 までおおむね一定であった。一方，Day 92 に臀部筋内投与から三角筋内投与へ変更したとき（GD 群），いずれの用量群においても，血漿中パリペリドン濃度（平均値及び中央値）は増加した。

最も高い血漿中パリペリドン濃度は，両投与部位とも（Day 64 及び Day 148）投与後 7 日（Day 71 及び Day 155）であった。6 カ月の治験終了時には，用量で規格化した血漿中パリペリドン濃度は全用量群で同程度であった【図 2.7.6.23.2-8 参照】。

Day 8（2 回目投与前）の血漿中パリペリドン濃度に対する BMI の影響を検討した結果，いずれの投与群においても，血漿中パリペリドン濃度と BMI に関連性は認められなかった【図 2.7.6.23.2-9 参照】。

6) R092670-PSY-3002 試験　【参考資料 5.3.5.1.7】

外国人患者［747 例（男性 444 例/女性 303 例），年齢 40.0 歳 (18-84)，体重 79.0 (41-160) kg］を対象に，本剤 25，50，75 及び 100 mg eq.を可変用量で臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度，又はリスペリドン持効性注射剤 25，37.5 又は 50 mg を可変用量で臀部筋内に反復投与したときのリスペリドン及びパリペリドンの血漿中濃度を測定した（二重盲検期 12 カ月）。本剤は Day 1，Day 8，以降 4 週間隔で投与，開始及び 2 回目の用量を 50 mg eq.とし，3 回目 (Day 36) からは 25 mg eq.ずつの用量変更を可能とした。リスペリドン持効性注射剤は Day 8 から 2 週間隔で投与，開始用量は 25 mg とし，3 回目 (Day 36) からは 12.5 mg ずつの用量変更を可能とした。リスペリドン持効性注射剤群ではリスペリドン経口剤を二重盲検期開始の 4 週間（すなわち，リスペリドン持効性注射剤初回投与後 3 週間）及び増量後 3 週間補充投与した。

本剤を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，用量の増加に伴い上昇し，いずれの用量群においても 2 回目の採血時点である Day 204 までにみかけの定常状態に達していた。

すべての用量群において，Day 64 の血漿中パリペリドン濃度（平均値及び中央値）は，それ以降の時点に比べて一貫して低値であった【表 2.7.6.19.2-21，図 2.7.6.19.2-3 参照】。これは，本剤投与時の血漿中パリペリドンのみかけの半減期が長いこと，及びいずれの群も臀部筋内投与であり，初回用量が 50 mg eq.であったために血漿中パリペリドンが定常状態に達するまでに時間を要したことによるものと考えられた。

用量で規格化した血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，Day 64 以降のすべての測定時点において，BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）間で同程度であった【図 2.7.6.19.2-4 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2.7.2.2.4　母集団薬物動態解析　【評価資料 5.3.3.5.1】

海外臨床試験（第 I 相試験 6 試験，第 II/III 相試験 1 試験及び第 III 相試験 4 試験）において，外国人患者に本剤（F011 製剤又は F013 製剤）を投与したときの血漿中パリペリドン濃度データ（18,530 ポイント/1,795 例）を用いて，非線形混合効果モデル（NONMEM）により，POP-PK 解析を実施した。

第 I 相試験 6 試験のデータ（9,935 ポイント/459 例）を用いて構造モデルを確立した。モデル構築用データセット［15,754 (85.0%) ポイント/1,401 (78.1%) 例/9 試験］及び外部バリデーション用データセット［2,776 (15.0%) ポイント/394 (21.9%) 例/2 試験 (PSY-1002 + PSY-3002)］を作成し，POP-PK モデルの構築とその評価に用いた。外部バリデーションデータを用いたバリデーションにより，適切性が確認されたため，両データセットを統合し（18,530 ポイント/1,795 例），最終モデルを構築した。

また，海外臨床試験 PSY-1002+PSY-3002 試験，PSY-3007 試験，PSY-1008 試験及び PSY-3006 試験，並びにアジア共同及び国内試験 JPN-4 試験及び JPN-5 試験のデータを用いて，外部データ法により，最終モデルの外部バリデーションを実施した。その結果，真度及び精度ともに基準値の範囲内（PE%中央値が±15%以内，|PE|%中央値が 30%以内）であったことより，モデルの頑健性が確認された（表 2.7.2-3）。

表 2.7.2-3 最終 POP-PK モデルの外部バリデーション結果

External dataset	Accuracy [a]	Precision [a]	[資料番号]
PSY-1002 + PSY-3002	-4.4%	18.4%	[5.3.3.5.1]
PSY-3007	1.57%	14.5%	[5.3.3.5.2]
PSY-1008	0.72%	9.96%	[5.3.3.5.3]
PSY-3006	-4.72%	12.95%	[5.3.3.5.4]
JPN-4	3.66%	13.03%	[5.3.3.5.7]
JPN-5	2.39%	11.47%	[5.3.3.5.9]

[a]: The cut-off to pass validation for accuracy and precision were ±15% for median PE% (prediction error percents) and ≤30% for median |PE|% (absolute prediction error percen), respectively

(1) 薬物動態モデル

薬物動態モデルを図 2.7.2-12，及び推定された薬物動態パラメータを表 2.7.2-4 に示す。

吸収過程には，0 次吸収過程とラグタイム (A_{LAG1}) の後に始まる一次吸収過程を仮定し，消失過程には，一次消失過程を仮定した 1-コンパートメントモデルにより，本剤を筋肉内投与した後の血漿中パリペリドンの薬物動態を説明することが可能であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

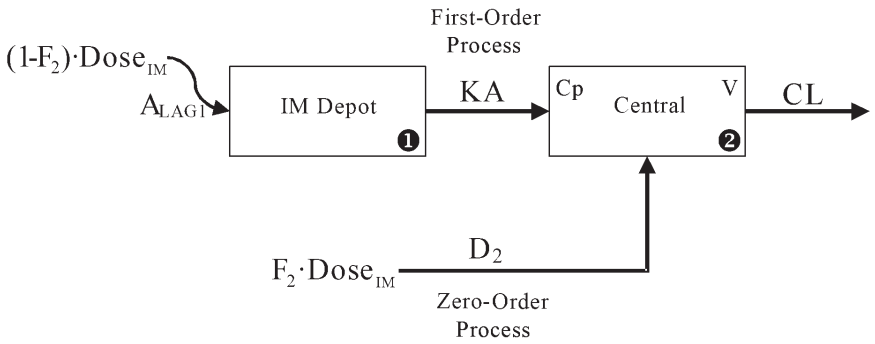


図 2.7.2-12 パリペリドンパルミチン酸エステルの POP-PK モデル

A_{LAG1} = 1 次吸収のラグタイム；CL =みかけのクリアランス (CL/F)；Cp = 血漿中パリペリドン濃度；
D_2 = 0 次吸収過程の移行期間；F2 = 0 次吸収過程により全身循環に移行する薬物の画分；
IM = 筋肉内；KA = 一次吸収速度定数；V = みかけの分布容積 (V/F)

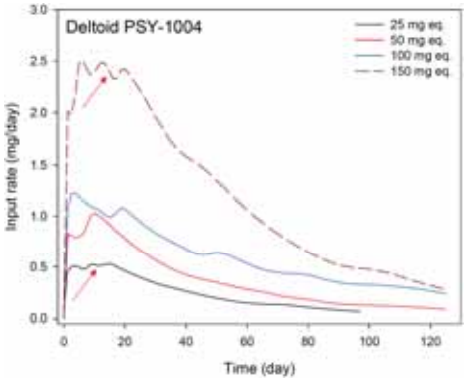
表 2.7.2-4 最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータの推定値

Parameter		Population Mean Estimate	Interindividual Variability (CV%)	Interoccasion Variability (CV%)
CL/F	(L/hr)	4.95	40%	26%
V/F	(L)	391	69%	14%
KA x 10^3	(h^{-1})	0.488	59%	
A_{LAG1}, D_2	(h)	319		
F2		0.168	0.064 (SD) [a]	0.07 (SD) [a]

[a]：F2 の interindividual variability 及び interoccasion avariability は BMI が 26.8 kg/m^2 の男性に 100 mg eq.を臀部筋内投与したときの推定値
SD：standard deviation

POP-PK モデル構築において，ベースモデルが選択された過程を以下に示す。

最初に，本剤を筋肉内投与（PSY-1004 試験）及びパリペリドンを静脈内投与（R076477-P01-1007 試験）したときの血漿中パリペリドン濃度を用いて，デコンボリューション法により，本剤を筋肉内投与したときの流入速度（input rate）について検討した。その結果，流入速度は，非常に短時間で上昇し，その後，約 2 週間後までほぼ一定を維持した後，単調減少する 2 相性のプロファイルを示した（図 2.7.2-13）。このことから，本剤を筋肉内投与したときのパリペリドンは，2 つの流入過程を有すると考えられた。



参照元：POP-PK report Figure 5

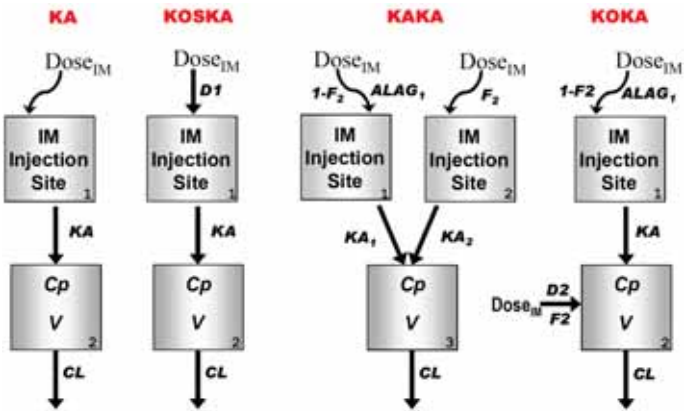
図 2.7.2-13 デコンボリューション法による検討結果：本剤を三角筋内投与したときのパリペリドンの全身循環への流入速度 (input rate)-時間

矢印：みかけのプラトーへの到達

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

また，PSY-1004 試験において，用量（25，50，100 及び 150 mg eq.）並びに投与部位（臀部筋及び三角筋）によらず，本剤を筋肉内投与したとき，一部の被験者において血漿中パリペリドン濃度は 2 相性の消失を示した。この 2 相性の消失は，パリペリドンの臓器組織への分布に起因するものではなく，薬物の吸収によるものと考えられた。なお，2 つの流入（dual input）過程を有する薬物では，このような薬物の流入による 2 相性の消失を示すことが報告されている[1)]。

これらの検討結果より，図 2.7.2-14 に示す 2 つの吸収（流入）過程を有するモデルを含む複数のモデルを構築した。



Model Name	Model Description	OFV
KA model	First order absorption model	-10690
KOSKA model	Sequential zero and first order absorption model	-10977
KOKA model	Parallel zero/first order dual absorption model	-12954
KAKA model	Dual first order absorption model	N/A

N/A: Failed Convergence

参照元：POP-PK report Figure 7

図 2.7.2-14 検討した種々の構造モデル

KA モデル　：一次吸収過程及び一次消失過程を仮定したモデル

KOSKA モデル　：筋肉内投与部位コンパートメントに 0 次過程で流入した後，中枢コンパートメントに一次過程で流入するモデル

KAKA モデル：2 つの一次吸収過程を並列で有するモデル

KOKA モデル：薬物の一部の画分が 0 次過程で中枢コンパートメントに直接流入し，ラグタイムの後，残りの画分が一次過程で中枢コンパートメントに流入する経路を有するモデル

モデルは，目的関数値（OFV：objective function value），並びにモデルの収束及び covariance ステップの完了により判断される安定性を基準として選択した（図 2.7.2-14）。

最初に検討した KA モデルは血漿中パリペリドン濃度データへの当てはめが不十分であり，本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態を説明するためのモデルには 2 つの吸収過程を仮定する必要があると考えられた。2 つの吸収過程を組み込んだモデルとして検討した KOSKA モデル

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

は，KA モデルと比較して OFV が低値を示したものの（ΔOFV：-287），covariance ステップは完了しなかった。KAKA モデルは非常に不安定であり，解析は成功しなかった。KOKA モデルは KOSKA モデルと比較して OFV は低値であったことから（OFV：-12099，ΔOFV：-1122），本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態を説明するために最も適切であると考えられた。この KOKA モデルでは，4 つのパラメータ（A_{LAG1}，D_2，KA 及び F2）で吸収過程を記述したが，解析の結果，D_2 値と A_{LAG1} 値が同程度であった。そのため，モデルを単純化するため，D_2 と A_{LAG1} とした。また，A_{LAG1} の個体間変動を導入したモデルを検討したが，A_{LAG1} の個体間変動の CV% 値は 5%と低値であったため，A_{LAG1} の OMEGA=0 として A_{LAG1} の個体間変動を含まない KOKA モデル（OFV = -12954）をベースモデルとした。

(2) 共変量モデル

本剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を及ぼす因子を検討した（表 2.7.2-5）。

表 2.7.2-5 POP-PK 解析において検討した因子

人口統計学的要因		投与に関する要因
人種/民族 (RACE)	試験 (STU)	製剤 (FORM, F011, F013)
地域/国 (CTRY)	併用薬	投与部位 (INJS, 三角筋内, 臀部筋内)
性別 (SEX)	血清クレアチニン(CREA)	注射針の長さ (NDLL, 1 inch, 1.5 inch)
年齢 (AGE)	クレアチニンクリアランス (CRCL)	投与液量 (IVOL)
体重 (WGT)	アラニン･アミノトランスアミラーゼ (ALT)	
身長 (HGT)	総ビリルビン (TB)	
Body mass index (BMI)		

その結果，クリアランス（CL/F）に対してはクレアチニンクリアランス（CRCL）が，分布容積（V/F）に対しては BMI 及び性別が影響することが示唆された。また，一次吸収過程（一次吸収速度定数：KA）に対しては性別，年齢，投与液量及び投与部位が，0 次過程により全身循環に入る画分（F2）に対しては性別，BMI，注射針の長さ，投与部位及び投与液量が統計学的に有意な共変量であった。

最終モデル（被験者 j における共変量と薬物動態パラメータ典型値(TV)の関係）を以下に示す。

[1] $$TVCLj = 4.95 \cdot \left(\frac{CRCLj}{110.6}\right)^{0.376}$$ (L/hr) [CL: みかけのクリアランス (CL/F)]

[2] $$TVVj = SEX_Vj \cdot 391 \cdot \left(\frac{BMIj}{26.8}\right)^{0.889}$$ (L) [V: みかけの分布容積 (V/F)]

SEX_Vj：男性=1，女性=0.726

[3] $$TVKAj = SEX_KAj \cdot INJS_KAj \cdot 0.488 \times 10^{-3} \cdot \left(\frac{AGEj}{42}\right)^{0.311} \cdot IVOLj^{-0.359}$$ (h^{-1})

SEX_KAj：男性=1，女性=0.765
INJS_KAj：臀部筋内投与=1，三角筋内投与=1.23

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

[4]　$$TVF2j = SEX_F2j \cdot INJS_F2j \cdot NDLL_F2j \cdot 0.168 \cdot \left(\frac{BMIj}{26.8}\right)^{-0.642} \cdot IVOLj^{-0.288}$$

SEX_F2j：男性=1，女性=0.781

INJS_F2j：臀部筋内投与=1，三角筋内投与=1.37

NDLL_F2j：臀部筋内投与/1½インチ注射針 =1，
三角筋内投与/1 インチ注射針=1，三角筋内投与/1½インチ注射針=1.54

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態

2.7.2.3.1.1　吸収

日本人又は外国人の患者に本剤を単回又は反復筋肉内投与したときの吸収に関する血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max} 及び AUC）を表 2.7.2-6 に示す。

日本人患者に本剤を 25，50 及び 150 mg eq.の用量で臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し，投与後 11.0～18.0 日（t_{max}，中央値）に C_{max} に達した。

外国人患者に本剤を 25，50，100 及び 150 mg eq.の用量で三角筋内及び臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は投与後 12.07～17.03 日（t_{max}，中央値）で C_{max} に到達した。三角筋内投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，臀部筋内投与に比べて速やかに上昇し，C_{max} は臀部筋内投与と比して高値であった。AUC_{∞}は投与部位間で同程度であった。

表 2.7.2-6 本剤を単回又は反復筋肉内投与したときの吸収に関する血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与方法	被験者(試験番号)	投与量(mg eq.)	投与部位	C_{max} (ng/mL)	例数	t_{max} (days)	例数	AUC (ng·h/mL)	DN-AUC (ng·h/mL)	例数
単回										
	日本人 (JPN-1)	25	臀部筋	3.68 (2.26) 3.29	8	16.0 (4.0 - 25.0)	8	5713 (2829) 6110	11426 (5658) 12220	8
		50	臀部筋	7.94 (6.64) 7.19	8	11.0 (4.0 - 42.2)	8	9198 (4764) 10108	9198 (4764) 10108	8
		150	臀部筋	17.2 (9.95) 18.7	9	18.0 (4.0 - 28.0)	9	20861 (9960) 19448	6954 (3320) 6483	9
	外国人 (PSY-1004)	25	三角筋	5.88 (2.31) 5.46	22	13.01 (4.00 - 34.99)	22	6074 (1942) 5724	12015 (3957) 11271	20
		25	臀部筋	4.89 (2.10) 4.35	21	16.00 (4.00 - 55.15)	21	5308 (1850) 5435	10307 (3754) 10557	19
		50	三角筋	10.4 (6.23) 8.79	23	13.00 (4.00 - 48.00)	23	11800 (4579) 11162	11800 (4579) 11162	18
		50	臀部筋	7.82 (3.28) 6.85	24	13.41 (6.01 - 41.00)	24	10556 (2039) 10088	10556 (2039) 10088	19
		100	三角筋	13.4 (7.82) 10.7	22	12.51 (3.99 - 55.99)	22	20069 (7778) 18675	10030 (3917) 9311	16
		100	臀部筋	12.6 (7.04) 10.7	25	14.12 (6.00 - 62.00)	25	19674 (8478) 19297	9849 (4247) 9652	18
		150	三角筋	29.2 (11.8) 27.5	21	14.00 (4.05 - 48.00)	21	36883 (11095) 33538	12291 (3695) 11170	18
		150	臀部筋	17.9 (9.52) 15.2	24	17.03 (4.01 - 75.93)	24	30415 (9287) 31344	10129 (3099) 10442	16
	外国人 (PSY-1002)	50 (F011)	臀部筋	9.54 (5.99) 7.82	23	12.07 (6.00 - 49.00)	23	11408 (4527) 9435	11408 (4527) 9435	17
		50 (F013)	臀部筋	9.91 (5.59) 9.40	25	12.07 (3.00 - 49.00)	25	11992 (4531) 9992	11992 (4531) 9992	17
反復										
	日本人 (JPN-2)	50 (4th)	臀部筋	13.7 (7.52) 10.7	13	10.99 (1.99 - 21.01)	13	7081 (3581) 6070	7081 (3581) 6070	13
		100 (4th)	臀部筋	33.5 (19.8) 29.8	12	7.89 (5.97 - 21.81)	12	15898 (7535) 15642	7949 (3767) 7821	12

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

投与方法	被験者(試験番号)	投与量(mg eq.)	投与部位	C_{max} (ng/mL)	例数	t_{max} (days)	例数	AUC (ng·h/mL)	DN-AUC (ng·h/mL)	例数
反復	日本人 (JPN-2)	150 (4th)	臀部筋	43.1 (30.3) 34.7	14	7.50 (2.93 - 27.01)	14	21853 (15534) 18626	7284 (5178) 6209	14
	日本人 (JPN-3)	75 (2nd)	三角筋	23.0 (12.4) 19.1	22	7.16 (6.95 - 13.94)	22	10296 (5338) 7670	6864 (3559) 5113	22
		75 (2nd)	臀部筋	16.0 (9.34) 14.8	23	12.92 (6.79 - 28.97)	23	7276 (3510) 6190	4851 (2340) 4127	23
		75 (4th)	三角筋	22.2 (12.9) 18.7	19	6.97 (1.97 - 13.99)	19	10927 (5944) 9164	7285 (3962) 6109	19
		75 (4th)	臀部筋	19.0 (15.2) 14.0	22	7.96 (3.87 - 20.98)	22	9139 (7250) 6779	6092 (4834) 4519	22
		150 (2nd)	三角筋	39.5 (20.5) 36.0	20	9.99 (5.98 - 28.02)	20	19253 (9566) 17549	6418 (3189) 5850	20
		150 (4th)	三角筋	44.0 (20.8) 39.5	20	6.38 (1.98 - 21.93)	20	22821 (11218) 19766	7607 (3739) 6589	20
	外国人 (PSY-1001)	100 (2nd)	三角筋	33.2 (12.3) 31.3	22	9.95 (6.94 - 20.86)	22	15132 (5021) 14728	5044 (1674) 4909	22
		100 (2nd)	臀部筋	27.2 (13.0) 24.1	24	10.02 (6.94 – 21.08)	24	12838 (5852) 12108	4279 (1951) 4036	24
		100 (4th)	三角筋	29.4 (14.4) 23.7	21	4.99 (1.13 - 13.96)	21	14103 (5837) 12946	7052 (2919) 6473	20
		100 (4th)	臀部筋	22.7 (11.1) 22.3	24	6.54 (0.98 - 20.12)	24	11928 (5947) 11021	5964 (2974) 5511	23
	外国人 (PSY-1008)	150 (2nd)	三角筋又は臀部筋	54.0 (27.1) 50.5	189	9.32 (0.00 - 28.02)	189	24870 (11619) 23325		183
		150 (8th)		55.7 (28.1) 50.5	114	8.48 (0.00 - 30.95)	114	29436 (13819) 26831		111
		150 (14th)		62.5 (26.7) 56.5	105	7.00 (0.00 - 30.00)	105	34002 (14420) 31970	11334 (4807) 10657	105

参照元：各治験総括報告書
上段：平均値 (SD)，下段：中央値，t_{max}：中央値 (範囲)，投与量：記載しない限り F013 製剤，反復投与時の(投与回数)，
AUC：単回投与時は AUC_{∞}，反復投与時は AUC_{τ}（AUC_{28days}，2nd: Day 8/2 回目投与～Day 36，4th: Day 64/4 回目投与後 28 日間，8th: Day 176/8 回目投与～Day 204，14th: Day 344/14 回目投与後 28 日間），DN-AUC: 用量を 50 mg で規格化したときの AUC (治験総括報告書の報告値又は治験報告記述統計量からの算出)，JPN-1：治験総括報告書の報告値より，C_{max} は有効数字 3 桁，AUC_{∞}は整数として表記

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

(1) バイオアベイラビリティ

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

また，本剤 50 mg eq.を単回投与したときの血漿中パリペリドンの AUC_{∞}及び種々の用量で筋肉内へ単回投与したときの AUC_{∞}を用量 50 mg で規格化した値は（表 2.7.2-6），パリペリドン 1 mg を静脈内投与したときの AUC_{∞}の 233 ng·h/mL（平均値）を用量 50 mg で規格化した値 11,650 ng·h/mL と同程度であった。更に，POP-PK 解析の結果，みかけのクリアランス（CL/F）は 4.95 L/h であり（表 2.7.2-4），パリペリドン 1 mg を静脈内投与したときのクリアランス（CL）の平均値 4.99 L/h（83.2 mL/min）と近似していた（R076477-P01-1007 試験）【1.13 2.7.1.2(1)1)参照】。以上の結果より，本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの絶対的バイオアベイラビリティは約 100%であると考えられた。

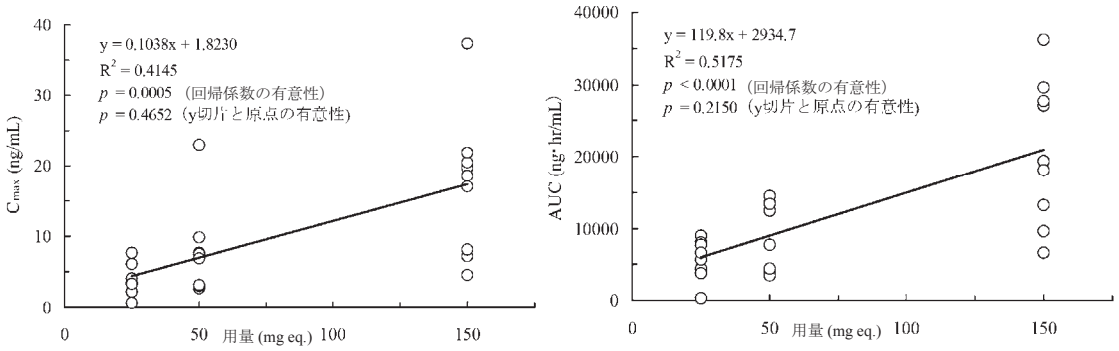
(2) 単回及び反復投与時の薬物動態

本剤を単回投与（INT-12 試験，PSY-1002 試験及び PSY-1004 試験）及び反復投与（PSY-1001 試験，USA-3 試験及び SCH-201 試験）したときの血漿中パリペリドンの C_{max} から算出した累積率（$C_{max,ss}/C_{max}$，中央値 2.15 (範囲 1.34 - 3.24)）は，本剤を単回投与したときの血漿中パリペリドンのみかけの半減期（25～49 日，PSY-1004 試験）から算出した累積係数（1.85～3.06）の範囲と大きな差異がなかった。また，AUC（実測値）から算出した蓄積率（AUC_{τ}/AUC_{∞}，0.92 (0.58 – 1.18)）が 1 に近似していた。以上の結果より，本剤投与時のパリペリドンの薬物動態は時間に依存しないと考えられた。

(3) 用量比例性

日本人患者に本剤 25，50 及び 150 mg eq.を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞}（JPN-1 試験）は用量とともに増加した（JPN-1 試験，図 2.7.2-15）。本剤 50，100 及び 150 mg eq.を臀部筋内に反復投与したときの 4 回目投与時（JPN-2 試験，図 2.7.2-16）及び本剤 75 及び 150 mg eq.を三角筋内に反復投与したときの 2 回目及び 4 回目投与時（JPN-3 試験，表 2.7.2-2）の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は用量に比例して増加した。

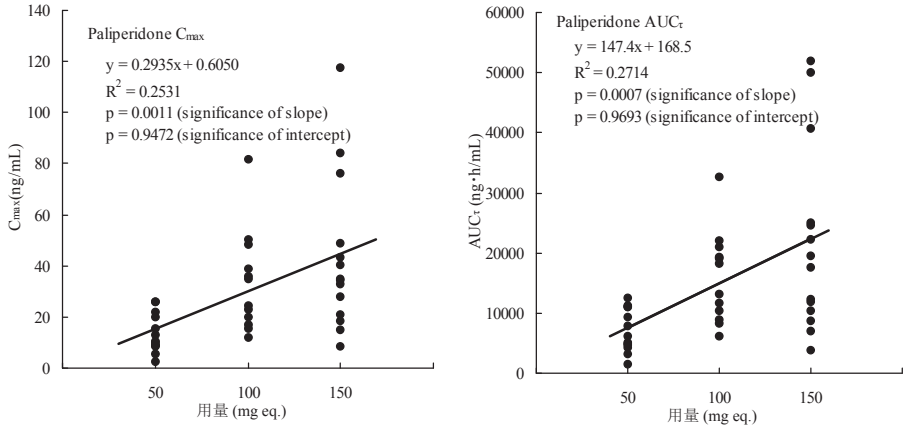
外国人患者に本剤 25，50，100 及び 150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドンの AUC_{∞} は用量に比例して増加したが，C_{max} は 50 mg eq.を超える用量で用量比より低い増加であった（PSY-1004 試験，図 2.7.2-17）。また，本剤投与時の血漿中パリペリドンの用量比例性については，外国人患者を対象とした第 I 相試験（INT-12 試験及び BEL-4 試験）において検討され，25～150 mg eq.の用量範囲で同様の結果が得られた。



参照元：JPN-1 試験 治験総括報告書 図 11.5-4

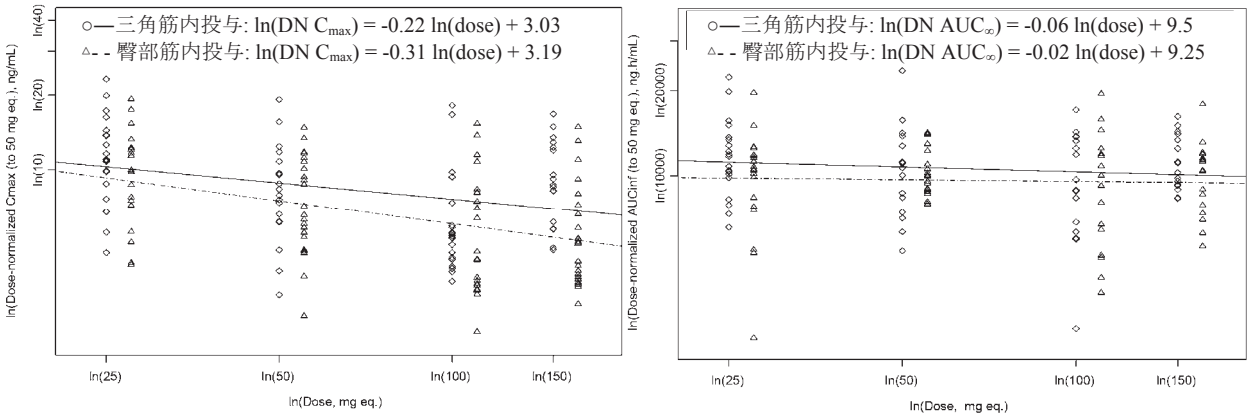
図 2.7.2-15 日本人患者に本剤 25，50 及び 150 mg eq.を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} と用量の関係［JPN-1 試験］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



参照元：JPN-2 試験 治験総括報告書 図 14.4-8a

図 2.7.2-16 日本人患者に本剤 50，100 及び 150 mg eq.を臀部筋内に反復投与したときの 4 回目投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} と用量との関係［JPN-2 試験］



参照元：PSY-1004 試験 治験総括報告書 Attachment 2.30

図 2.7.2-17 外国人患者に本剤 25～150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} と用量との関係（直線回帰モデルによる用量比例性の検討，用量 50 mg で規格化）［PSY-1004 試験］

(4) 血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度

国内試験 3 試験（JPN-1 試験，JPN-2 試験及び JPN-3 試験）及び海外試験 6 試験（BEL-4 試験，INT-11 試験，INT-12 試験，USA-3 試験，PSY-1001 試験及び SCH-201 試験）において，日本人及び外国人患者に本剤を三角筋内又は臀部筋内に単回及び反復投与したときの血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度を定量した。その結果，測定したほとんどのサンプルで定量下限未満又は極めて低値であった（表 2.7.2-7）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

表 2.7.2-7 本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンパルミチン酸エステルの濃度

試験	製剤	投与量 (mg eq.)	総数 [a]	値が LLOQ 以上のサンプル，n (%)[b]	値が LLOQ 以上の被験者 [c]，n/total [d]	最高濃度 [e] (ng/mL)
JPN-1	F013	25, 50, 150	533	0 (0)	0/25	-
JPN-2	F013	50, 100, 150	967	8 (0.83)	5/56	2.28
JPN-3	F013	75, 150	1495	6 (0.40)	6/76	1.94
BEL-4	F004	50, 100, 150	319	26 (8.15)	11/20	9.71
INT-11	F004/F011	50, 150	1737	40 (2.30)	17/60	1.58
INT-12	F011	25, 50, 100, 150	999	10 (1.00)	5/48	0.56
USA-3	F011	25, 150	1996	29 (1.45)	12/83	0.666
PSY-1001	F013	100	945	5 (0.53)	3/49	1.23
SCH-201	F011	50, 100	957	60 (6.27)	32/163	3.90

LLOQ = Lower limit of quantification (0.2 ng/mL)，[a] パリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度を定量したサンプルの総数，
[b] LLOQ 以上であったサンプル数とその割合，[c] LLOQ 以上であったサンプルがあった被験者数，
[d] パリペリドンパルミチン酸エステルの血漿中濃度を定量した被験者数，[e] パリペリドンパルミチン酸エステルの最高血漿中濃度

2.7.2.3.1.2　分布

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

POP-PK 解析の結果，本剤を投与したときの血漿中パリペリドンのみかけの分布容積は 391 L と推定された（表 2.7.2-4）。

外国人患者に本剤を筋肉内投与したときのパリペリドンの各鏡像異性体の血漿たん白結合率は，R078543(+)で 79.8%～82.7%及び R078544(-)で 61.8～65.8%であり（PSY-1004 試験），ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験成績（R078543(+)で 81.6%及び R078544(-)で 63.2%）及び健康成人を対象としたパリペリドン経口剤での試験成績と同様であった【1.13 2.7.2.3(3)2)参照】。

2.7.2.3.1.3　消失（代謝及び排泄）

(1) パリペリドンパルミチン酸エステル

In vitro 試験において，パリペリドンパルミチン酸エステルのパリペリドンへの加水分解（図 2.7.2-18）にセリンエステラーゼが関与していることが示され，CYP の関与はないことが示唆された。また，パリペリドンパルミチン酸エステルはヒトの筋肉，肝，腎及び血液で加水分解を受けることが示された。なお，生成したパルミチン酸はトリグリセリドやリン脂質など脂質成分の構成要素として生体内に取り込まれる，又はアセチル CoA や二酸化炭素まで分解されると考えられる [2)]。

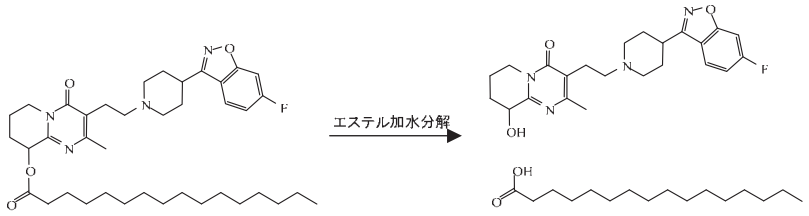


図 2.7.2-18 パリペリドンパルミチン酸エステルからパリペリドンへの推定代謝経路
（図 2.6.4-12 再掲）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

日本人及び外国人患者に本剤を筋肉内投与したとき，測定したほとんどのサンプルで血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度が定量下限未満又は極めて低値であったことから（2.7.2.3.1.1(4)），筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは，投与部位で溶解後，速やかにパリペリドンに加水分解されると推察された。

なお，ラットを用いた定量的全身オートラジオグラフィー試験において，本剤を単回筋肉内投与したときの投与部位でのパリペリドンパルミチン酸エステル及びパリペリドンの分布を検討した結果，投与部位の筋肉内でパリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンに加水分解されることが確認された【2.6.4.4.1 参照】。

(2) パリペリドン

本剤筋肉内投与時に全身循環に移行したパリペリドンの体内からの消失経路は，パリペリドンを経口投与したときと同様であると考えられたため，本剤を筋肉内投与したときのマスバランスは検討していない。放射能標識したパリペリドンを単回経口投与したときのマスバランスを検討した結果，パリペリドンの主な消失経路は腎排泄であり，肝代謝をほとんど受けないことが示された（R076477-P01-103 試験）【1.13 2.7.2.2(2)2)a)参照】。したがって，本剤投与時に全身循環に移行したパリペリドンの大部分は，腎排泄されると推察された。

日本人及び外国人患者に本剤を筋肉内投与したときの消失に関する血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（$t_{1/2}$ 及び CL/F）を表 2.7.2-8 に示す。

日本人患者に本剤を 25，50 及び 150 mg eq.の用量で臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$（中央値）は 30.2～45.2 日であった（JPN-1 試験）。外国人患者に本剤を 25，50，100 及び 150 mg eq.の用量で三角筋内又は臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドンの $t_{1/2}$（中央値）は投与部位間で同程度であり，用量の増加に伴い延長した（25 mg eq.の 24.9 及び 25.1 日，100～150 mg eq.の 40.0～49.1 日）。また，みかけのクリアランス（CL/F）は 4.37~5.36 L/h（中央値）であった（PSY-1004 試験）。POP-PK 解析の結果，CL/F は 4.95 L/h と推定され（2.7.2.2.4(1)），実測値と同程度の値であった。

表 2.7.2-8 本剤を筋肉内投与したときの排泄に関する血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与方法	被験者（試験番号）	用量 (mg eq.)	投与部位	$t_{1/2}$ (days) 平均値	(SD)	中央値	例数	CL/F (L/h) 平均値	(SD)	中央値	例数
単回	日本人 (JPN-1)	25	臀部筋	47.2	(46.8)	30.2	8	NC			
		50	臀部筋	44.7	(21.6)	45.2	8	NC			
		150	臀部筋	49.7	(22.6)	45.0	9	NC			
	外国人 (PSY-1004)	25	三角筋	25.5	(10.2)	24.9	20	4.48	(1.27)	4.37	20
		25	臀部筋	27.1	(15.1)	25.1	19	5.63	(3.36)	4.60	19
		50	三角筋	33.3	(16.6)	29.1	18	4.85	(1.86)	4.48	18
		50	臀部筋	34.1	(14.3)	31.2	19	4.89	(0.86)	4.96	19
		100	三角筋	45.7	(16.1)	43.7	16	6.03	(3.34)	5.36	16
		100	臀部筋	40.6	(10.4)	40.0	18	6.19	(3.00)	5.19	18
		150	三角筋	38.0	(10.6)	40.6	18	4.37	(1.13)	4.47	18
		150	臀部筋	47.5	(19.8)	49.1	16	5.37	(1.64)	4.79	16
	外国人 (PSY-1002)	50 (F011)	臀部筋	28.2	(10.6)	30.4	17	4.93	(1.54)	5.30	17
		50 (F013)	臀部筋	35.3	(12.0)	34.4	17	4.71	(1.62)	5.00	17
反復	日本人 (JPN-2)	50 (4th)	臀部筋	68.1	(48.0)	56.9	10	10.2	(8.44)	8.24	13
		100 (4th)	臀部筋	58.5	(29.1)	58.4	10	7.79	(3.87)	6.56	12
		150 (4th)	臀部筋	95.5	(98.8)	75.3	9	11.5	(9.68)	8.07	14

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

投与方法	被験者（試験番号）	用量 (mg eq.)	投与部位	$t_{1/2}$ (days) 平均値	(SD)	中央値	例数	CL/F (L/h) 平均値	(SD)	中央値	例数
	日本人	75 (4th)	三角筋	129.4	(139.8)	99.6	15	8.94	(4.78)	8.18	19
	(JPN-3)	75 (4th)	臀部筋	79.0	(45.4)	80.6	9	11.4	(6.32)	11.1	22
		150 (4th)	三角筋	67.3	(25.8)	70.9	14	7.86	(3.09)	7.62	20
	外国人	100 (4th)	三角筋	62.4	(24.9)	56.6	13	8.47	(4.28)	7.73	20
	(PSY-1001)	100 (4th)	臀部筋	67.7	(28.6)	72.6	16	11.0	(6.67)	9.07	23

参照元：各治験総括報告書
PSY-1004：CL/F 報告値 (mL/h) を L/h, 有効数字 3 桁に表示，PSY-1002：CL/F 報告値 (mL/min) を L/h, 有効数字 3 桁に表示,
PSY-1001：CL/F 報告値 (mL/h) を L/h, 有効数字 3 桁に表示,
NC：算出せず

2.7.2.3.1.4　鏡像異性体の薬物動態

日本人患者及び外国人患者に本剤を投与したときの血漿中 R078543(+)及び R078544(-)の薬物動態を国内試験 3 試験（JPN-1 試験，JPN-2 試験及び JPN-3 試験）及び海外試験 4 試験（INT-12 試験，PSY-1004 試験，PSY-1001 試験及び SCH-201 試験）において検討した。

本剤を筋肉内投与したときのすべての測定時点において R078543(+)の血漿中濃度は R078544(-)を上回っていた。AUC から算出した R078543(+)/R078544(-)比は 1.5～1.8 であり，パリペリドン経口剤を健康被験者及び患者に投与したときと同程度であった【1.13 2.7.2.3(3)参照】。

2.7.2.3.2　本剤投与時のパリペリドンの吸収過程に影響する因子

本剤を投与したときのパリペリドンの全身循環への吸収に影響する因子について，臨床試験成績及び POP-PK 解析の結果を基に検討した。その結果，投与部位，使用する注射針の長さ及び患者の BMI 値が影響すると考えられた。以下にその検討結果を示すとともに，予想外の血漿中パリペリドン濃度の上昇が生じる可能性について考察した。

(1)　投与部位

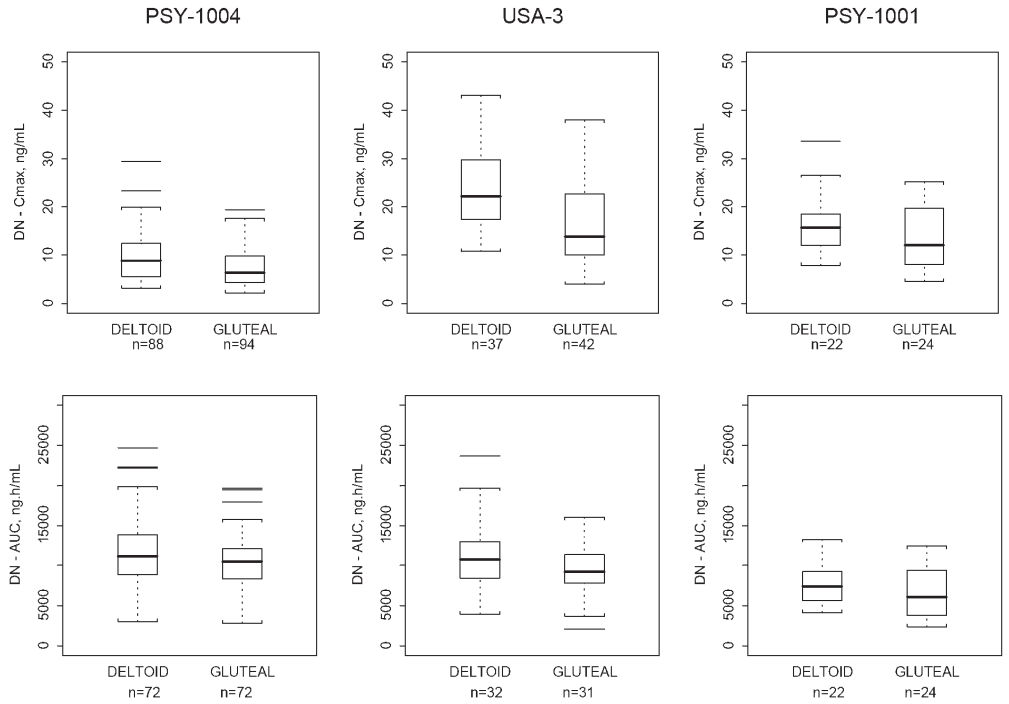
国内第 I/II 相試験（JPN-3 試験），アジア共同及び国内第 III 相試験（JPN-4 試験及び JPN-5 試験），海外第 I 相試験（PSY-1004 試験，USA-3 試験及び PSY-1001 試験）並びに海外第 III 相試験（PSY-3005 試験）で得られた薬物動態成績を用いて，本剤を三角筋内又は臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した。なお，USA-3 試験では三角筋内及び臀部筋内投与ともに 1½インチ注射針，PSY-1004 試験，PSY-1001 試験及び PSY-3005 試験では三角筋内及び臀部筋内投与にそれぞれ 1 インチ及び 1½インチ注射針を用いた。また，JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験では臀部筋内投与に 1½インチ注射針，三角筋内投与には注射針の長さの影響について検討した結果（2.7.2.3.2(2)）を踏まえ，被験者体重に基づく注射針（体重 90 kg 以上は 1½インチ/22G，体重 90 kg 未満は 1 インチ/23G）を使用した（表 2.7.2-9）。

1)　投与初期

本剤を三角筋内投与したときの投与初期の血漿中パリペリドン濃度は，臀部筋内投与時と比較して速やかに上昇した（JPN-3 試験：図 2.7.2-3，PSY-1004 試験：図 2.7.2-10，PSY-1001 試験：図 2.7.2-11，PSY-3005 試験：表 2.7.6.23.2-27）。また，本剤を三角筋内に単回投与したとき又は反復投与時の 2 回目 (Day 8) 投与後の C_{max}（中央値）は臀部筋内投与に比べて若干高値を示す傾向があった（図 2.7.2-19 上図，JPN-3 試験：図 2.7.2-20 左図及び表 2.7.2-2）。なお，血漿中パリペ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

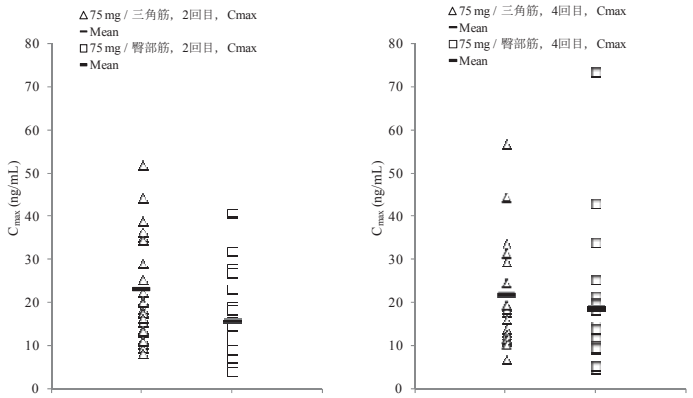
リドンの AUC（単回投与時の AUC_{∞}，反復投与時の 2 回目投与時の AUC_{τ}）は投与部位間で同程度であった（図 2.7.2-19 下図）。



参照元：Summary of Clinical Pharmacology Studies EDMS-PSDB-10741755:2.0 Figure 29

図 2.7.2-19 外国人患者に本剤を三角筋内及び臀部筋内に単回又は反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC（用量 50 mg で規格化）の投与部位間の比較

PSY-1004 試験：単回投与
25, 50, 100, 150 mg eq.を三角筋内 (1 インチ/23G 針) 又は臀部筋内 (1½インチ/22G 針) に投与
USA-3 試験：2 回（Day 1, 8）反復投与，2 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{τ}
25, 150 mg eq.を三角筋内 (1½インチ/21G 針) 又は臀部筋内 (1½インチ/21G 針) に投与
PSY-1001 試験：4 回（Day1, 8, 36, 64）反復投与，2 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{τ}
100 mg eq.を三角筋内 (1 インチ/23G 針) 又は臀部筋内 (1½インチ/22G 針) に投与



参照元：JPN-3 試験 治験総括報告書 図 14.4-8

図 2.7.2-20 日本人患者に本剤 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの 2 及び 4 回目投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} の投与部位間の比較［JPN-3 試験］

左図：2 回目投与時の C_{max}，右図：4 回目投与時の C_{max}
三角筋内投与：被験者体重に基づく長さの注射針 (90 kg 未満は 1 インチ/23G，90 kg 以上は 1½インチ/22G)
臀部筋内投与：1½インチ/22G 注射針

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

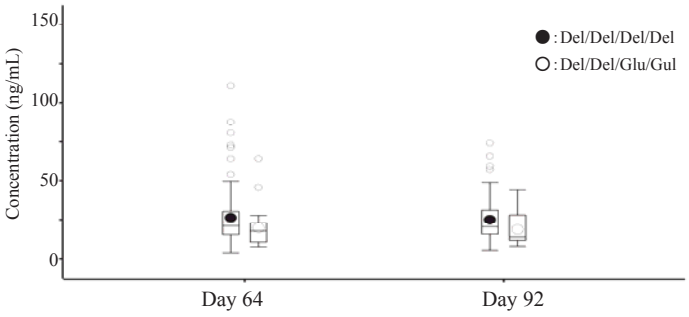
2) 反復投与後のみかけの定常状態時

本剤を三角筋内又は臀部筋内に反復投与（Day 1, 8, 36 及び 64）した後，血漿中パリペリドンの薬物動態がみかけの定常状態に到達したとき，投与初期に認められた血漿中パリペリドンの C_{max} 値の投与部位間の差は小さくなった。

日本人患者に本剤 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の投与部位間の比（三角筋内/臀部筋内）は，2 回目投与時と比較して 4 回目投与時で若干小さい値であった（JPN-3 試験：表 2.7.2-2）。

外国人患者に本剤 100 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したとき，2 回目投与時の C_{max}（中央値）は三角筋内投与で 31.3 ng/mL，臀部筋内投与では 24.1 ng/mL であり，4 回目投与時の三角筋内投与の C_{max}（中央値）は 23.7 ng/mL，臀部筋内投与は 22.3 ng/mL と投与部位間で同様の値であった（PSY-1001 試験，図 2.7.2-11)。AUC は投与部位間で同程度であった。

また，JPN-4 試験及び JPN-5 試験において，本剤 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与した 3 回目以降の時点の血漿中パリペリドン濃度を投与部位間で比較した結果，濃度の分布の範囲は大きく重なっており，投与部位間で大きな差異はなかった（JPN-4 試験：図 2.7.2-21）。



参照元： JPN-4 試験 治験総括報告書 Attachment 2.6

図 2.7.2-21 三角筋内又は臀部筋内投与時の血漿中パリペリドン濃度の比較［JPN-4 試験］

日本人，韓国人及び台湾人患者に本剤を初回 150 mg eq., 1 週後に 2 回目 100 mg eq.を三角筋内投与し，その後，4 週間隔で 75 mg eq.を三角筋内（Del/Del/Del/Del）又は臀部筋内（Del/Del/Glu/Glu）に 2 回投与したときの Day 64 及び Day 92 の血漿中パリペリドン濃度の投与部位間の比較
三角筋内投与：被験者体重に基づく長さの注射針 (90 kg 未満は 1 インチ/23G，90 kg 以上は 1½インチ/22G)
臀部筋内投与：1½インチ/22G の注射針

POP-PK 解析の結果，投与部位は本剤の吸収過程に影響することが示唆された。すなわち，0 次過程で吸収される画分（F2）及びラグタイムの後の一次吸収過程（KA）に対して投与部位は統計学的に有意な共変量であり，臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で F2 は 37%高値を示したこと（2.7.2.2.4(2)）は，臨床試験において投与初期に三角筋内投与したとき，臀部筋内に投与したときと比べ血漿中パリペリドン濃度がより速やかに上昇したことを支持すると考えられた。

以上の結果より，投与部位の違いにより血漿中パリペリドンの薬物動態が異なることが示唆された。この投与部位による血漿中パリペリドンの薬物動態の差異は，投与部位間で筋肉組織と脂肪組織の分布が異なること[3)，4)]に起因すると考えられた。脂肪組織は筋肉組織に比べて血管分布が少ないため，本剤を脂肪組織内に投与した場合，筋肉組織内に投与した場合と比較して，血流内へのパリペリドンの移行が遅延する可能性が考えられる。三角筋部位/肩は臀部に比べ筋肉

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

組織の分布割合が高く，三角筋内投与では本剤がより確実に筋肉組織内に投与される可能性が高いため[5)]，結果として投与初期に血漿中パリペリドン濃度が速やかに上昇したと推察された。

よって，本剤の投与初期に血漿中パリペリドン濃度をより速やかに治療濃度域まで到達させるための推奨投与方法として，投与開始 2 回（Day 1 及び Day 8）の投与部位は三角筋内とした。

(2) 注射針の長さ

国内及び海外臨床試験において本剤を筋肉内投与するときに用いた注射針を表 2.7.2-9 に示す。

表 2.7.2-9 国内及び海外臨床試験において本剤を筋肉内投与するときに用いた注射針

国内/海外	開発の相	試験番号	三角筋内投与（被験者体重）		臀部筋内投与
			90 kg 未満	90 kg 以上	
国内又はアジア共同	第 I, I/II 相	JPN-1, JPN-2	－		1½インチ/22G
	第 I/II 相	JPN-3[a]	1 インチ/23G	1½インチ/22G	1½インチ/22G
	第 III 相	JPN-4[a], JPN-5[a]	1 インチ/23G	1½インチ/22G	1½インチ/22G
海外	第 I 相	BEL-4, BEL-7, INT-11, INT-12,	－		1½インチ/21G
		PSY-1002	－		1½インチ/22G
		USA-3	1½インチ/21G		1½インチ/21G
		PSY-1001, PSY-1004	1 インチ/23G		1½インチ/22G
		PSY-1008[a]	1 インチ/23G	1½インチ/22G	1½インチ/22G
	第 II/III 相	SCH-201	－		1½インチ/21G
	第 III 相	PSY-3001[b], PSY-3002, PSY-3003, PSY-3004	－		1½インチ/22G
		PSY-3005	1 インチ/23G		1½インチ/22G
		PSY-3006[a], PSY-3007[a], PSY-3008[a, b]	1 インチ/23G	1½インチ/22G	1½インチ/22G

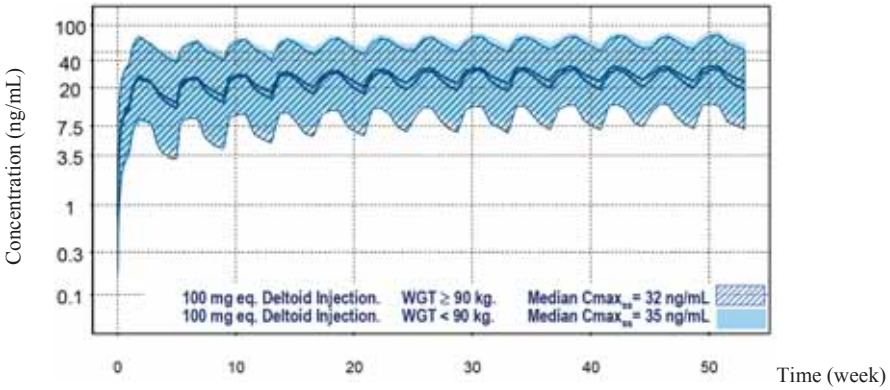
[a]:注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を及ぼす共変量であることが示された後に実施された臨床試験（開発後期試験），[b]: 薬物動態は未検討,
－：三角筋内投与群の設定なし

USA-3 試験では，三角筋内及び臀部筋内投与時ともに被験者の体重にかかわらず 1½インチ注射針が用いられたことから，注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため，三角筋内及び臀部筋内投与にそれぞれ 1 インチ及び 1½インチ注射針が用いられた試験（PSY-1004 試験及び PSY-1001 試験）の成績と比較した。

その結果，1½インチ注射針を用いて三角筋内投与及び臀部筋内投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で高値に推移し，投与部位間の C_{max} の差分値は，1 インチ注射針を用いて三角筋内投与及び 1½インチ注射針を用いて臀部筋内投与したときの投与部位間の差分値と比べて大きかった（図 2.7.2-19，上図）。なお，AUC_{∞}及び t_{max} には投与部位間で差はなかった。

POP-PK モデルを用いて，POP-PK 解析に組み込まれた被験者背景に基づき 5000 例分の血漿中パリペリドン濃度推移をシミュレーションし，血漿中パリペドン濃度の中央値及びその 90%予測区間を比較することにより，注射針の長さが本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を検討した。その結果，体重が 90 kg（POP-PK 解析に含めた集団における BMI 30 kg/m^2 に相当）以上の被験者に 1½インチ注射針を用いて本剤を三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は，体重 90 kg 未満の被験者に 1 インチ注射針を用いて三角筋内投与したときと同程度であることが示唆された（図 2.7.2-22）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

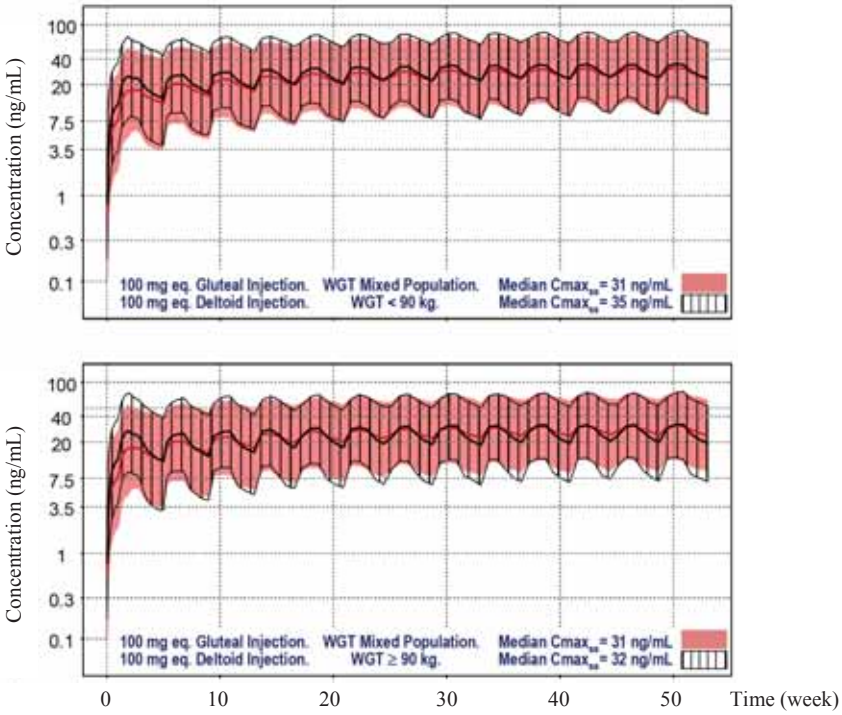


参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 35 (POP-PK report Figure 27A)

図 2.7.2-22 PK シミュレーション：注射針の長さがパリペリドンの薬物動態に及ぼす影響

Day 1/8，以降 4 週間隔で 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推定値：
陰影及び網掛けの範囲：90%予測区間，実線：中央値
網掛け：体重 90 kg 以上の患者に 1½インチ注射針で投与($C_{max,ss}$ 中央値 32 ng/mL）
水色陰影：体重 90 kg 未満の患者に 1 インチ注射針で投与 ($C_{max,ss}$ 中央値 35 ng/mL）

また，本剤を体重に基づく注射針を用いて三角筋内投与したとき，臀部筋内投与と比較して投与初期の推定血漿中パリペリドン濃度がより高値に推移した（図 2.7.2-23）。



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 35 (POP-PK report Figure 27A)

図 2.7.2-23 PK シミュレーション：注射針の長さがパリペリドンの薬物動態に及ぼす影響

Day 1/8，以降 4 週間隔で 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推定値：
陰影及び網掛けの範囲：90%予測区間，実線：中央値

[上]　朱色陰影：全体重 1½インチ注射針で臀部筋内投与，網掛け：体重 90 kg 未満 1 インチ注射針で三角筋内投与 $C_{max,ss}$ 中央値（31 vs. 35 ng/mL），トラフ濃度中央値（23 vs. 24 ng/mL）

[下]　朱色陰影：全体重 1½インチ注射針で臀部筋内投与，網掛け：体重 90 kg 以上 1½インチ注射針で三角筋内投与 定常状態におけるピーク濃度は同様（31 vs. 32 ng/mL）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

体重が 90 kg 以上の被験者に 1 インチと 1½インチの注射針を用いて本剤 100 mg eq.を三角筋内に反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度の $C_{max,ss}$（中央値）は，1½インチの方が若干高値であった（1 インチ注射針：30 ng/mL，1½インチ注射針：32 ng/mL）。

以上の結果より，本剤を三角筋内に投与するときの注射針の長さの違いが血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を与えることが示唆された。この注射針の長さの違いによる血漿中パリペリドンの薬物動態の差異は，体重による三角筋部位/肩の筋肉組織と脂肪組織の分布の差に起因すると考えられた。体重が重い（高 BMI）患者では三角筋部位/肩の脂肪組織の分布割合が高く，1½インチ注射針を用いることにより，1 インチ注射針と比較して本剤がより確実に筋肉組織内に投与される可能性が高く，結果として投与初期に血漿中パリペリドン濃度が速やかに上昇したと推察された。

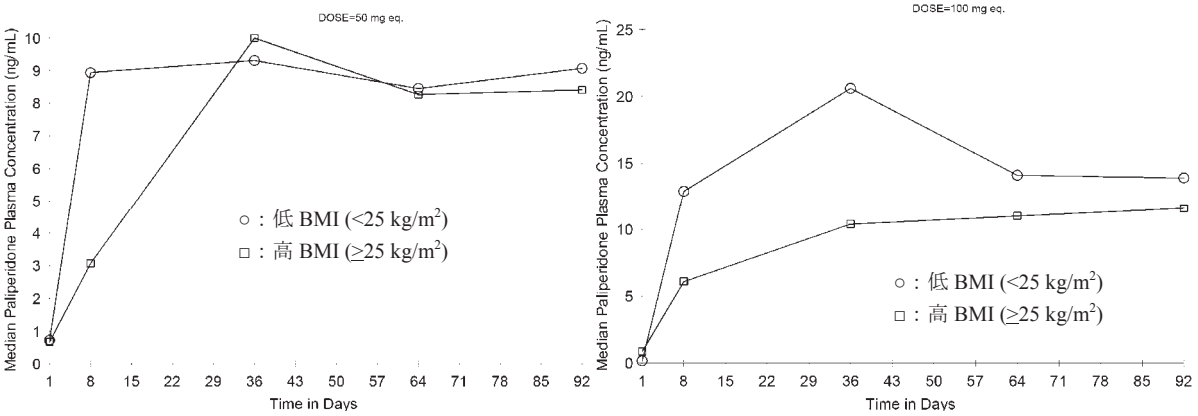
これらの検討を踏まえ，PSY-3007 試験以降に実施された臨床試験（国内及びアジア共同：JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験，海外：PSY-3007 試験，PSY-1008 試験及び PSY-3006 試験）では，三角筋内投与時の脂肪組織内への投与を回避し，筋肉内への投与をより確実にするため，被験者の体重に基づき 90 kg 以上の場合は 1½インチ/22G，90 kg 未満の場合は 1 インチ/23G 注射針を使用した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

(3) BMI

1) 臀部筋内投与による臨床試験

海外第 II/III 相（SCH-201 試験）及び第 III 相試験（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）で得られた血漿中パリペリドン濃度を BMI［25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上（又は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）］で層別し，比較した。その結果，投与初期の本剤 3 回目 (Day 36) 投与前までに採血したほとんどの時点で，25 kg/m^2 未満群と比較して，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上群の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は低値を示した。しかし，3 回目の投与以降，血漿中パリペリドン濃度と BMI に明確な関係は認められなかった【SCH-201 試験：2.7.6.14.2(6)参照】（PSY-3003 試験：図 2.7.2-24）【PSY-3004 試験：図 2.7.6.16.2-8 参照】。



参照元：PSY-3003 試験 治験総括報告書 Attachment2.6.4

図 2.7.2-24 外国人患者に本剤を臀部筋内に反復投与（Day 1, 8, 36 及び 64）したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移（中央値）-BMI による層別-［PSY-3003 試験］

左図：50 mg eq.，右図：100 mg eq.

また，日本人患者に本剤 50，100 及び 150 mg eq.を臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（用量 50 mg で規格化）を BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上）で層別し，比較した（JPN-2 試験）。その結果，初回投与後から 4 回目投与前までの時点において，25 kg/m^2 以上群の血漿中パリペリドン濃度（平均値及び中央値）は，25 kg/m^2 未満群と比較して若干低値であったものの，血漿中濃度推移のパターンは両 BMI 区分で類似しており，血漿中濃度値分布の範囲は BMI 区分間で重なっていた【図 2.7.6.4.2-10 参照】。なお，4 回目投与後の平均血漿中パリペリドン濃度は BMI 区分間で同程度であり，用量で規格化した C_{max} 及び AUC_{τ} についても層別した BMI 区分間で同程度であった。

2) 三角筋内投与時に被験者の体重に基づく長さの注射針を用いた臨床試験

投与開始 1 回又は 2 回（Day 1 又は Day 1 及び Day 8）を三角筋内投与とし，被験者の体重に基づき 90 kg 以上の場合は 1½インチ/22G，90 kg 未満の場合は 1 インチ/23G 注射針を用いて実施した臨床試験で得られた血漿中パリペリドン濃度を BMI で層別し，比較した。

初回投与を高用量 150 mg eq.で三角筋内投与とした海外第 III 相試験 PSY-3007 試験では，Day 8 の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，25 kg/m^2 未満群と比較して，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上群で低値を示したが，それ以降は血漿中パリペリドン濃度に BMI 区分間で明確な差異はみられなかった【図 2.7.6.17.2-7 参照】。

初回 2 回を 150 mg eq.で三角筋内投与，以降 150 mg eq.を 4 週間隔で三角筋内又は臀部筋内に長期反復投与した海外第 I 相試験 PSY-1008 試験では，Day 8 及び Day 15 の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上群で 25 kg/m^2 未満群と比較して 21%～32%低値であった。8 及び 14 回目投与時（定常状態時）には，30 kg/m^2 以上群の血漿中パリペリドン濃度はわずかに低値であったが，25 kg/m^2 未満群と 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満群の血漿中パリペリドン濃度は同様であった。

また，日本人患者に本剤 75 及び 150 mg eq.を三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（用量 50 mg で規格化）を BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満群，30 kg/m^2 以上）で層別し，比較した（JPN-3 試験）。その結果，血漿中パリペリドン濃度（平均値）は，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満群で，25 kg/m^2 未満群と比較して低値に推移した。平均血漿中濃度推移のパターンは BMI 区分にかかわらず類似しており，血漿中濃度の分布は BMI 区分間で重なっていた【図 2.7.6.5.2-8 参照】。

POP-PK モデルに基づく種々のシミュレーションによる探索的検討により設定した推奨用法･用量（Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を被験者の体重に基づく長さの注射針を用いて三角筋内投与）を用いて実施したアジア共同及び国内第 III 相試験（JPN-4 試験及び JPN-5 試験）及び海外第 III 相試験（PSY-3006 試験）の成績を用いて，血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす BMI の影響を確認した。

その結果，JPN-4 試験及び JPN-5 試験において 30 kg/m^2 以上群の血漿中パリペリドン濃度の中央値は 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満群と比較して低値であったものの，30 kg/m^2 以上の被験者数は少なく，評価は難しかった。なお，30 kg/m^2 以上群の血漿中パリペリドン濃度

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

の分布の範囲は 25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満群の濃度の分布の範囲内にあった（図 2.7.2-5，図 2.7.2-7）。また，PSY-3006 試験では Day 4 以降の血漿中パリペリドン濃度は BMI 区分間で同程度であった【図 2.7.6.20.2-17 参照】。

(4) 血漿中パリペリドン濃度上昇の発現についての検討

海外第 I 相及び第 II/III 相試験（BEL-1 試験，BEL-2 試験，BEL-4 試験，BEL-7 試験，INT-11 試験，INT-12 試験，USA-3 試験，PSY-1001 試験，PSY-1002 試験，PSY-1004 試験及び SCH-201 試験の併合，757 例）及び PSY-1008 試験（188 例）で得られた血漿中パリペリドン濃度推移を用い，予想外の血漿中パリペリドン濃度上昇が発現する頻度及びその要因について検討した。

その結果，経口リスペリドン又はパリペリドンの使用記録からは説明できない血漿中パリペリドン濃度上昇（前測定時点の濃度値の 6 倍を超える値）が 945 例中 40 例に認められ，その発現頻度は低く，発現時点及び用量はランダムであった。当該被験者のうち 63 ng/mL（パリペリドン ER の海外第 III 相試験で 3～12 mg のパリペリドン ER 投与時に得られた血漿中パリペリドン濃度値のうち上位 10%が超えた値）以上，又は 120 ng/mL（本剤 150 mg eq.反復筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの推定 C_{max} 値の 90%予測区間の上限）以上の血漿中パリペリドン濃度が得られた 17 例の安全性を検討した結果，血漿中パリペリドン濃度上昇との関連性が示唆された有害事象は，軽度の起立性低血圧 1 例（232 ng/mL，PSY-1008 試験）及び軽度の体位性低血圧 1 例（299 ng/mL，BEL-4 試験）であった【2.7.4.2.1.5 (2) 5)参照】。

なお，上記被験者のうちの 6 例では，同時点のサンプルに血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度が定量されたことから（BEL-4 試験，2.7.2.2.3(1)1)b)），本所見は本剤が部分的に血管内に流入したことに起因するものと推察されたが，確認はできていない。

更に，パリペリドンパルミチン酸エステル及びパリペリドンの血漿中濃度を測定した臨床試験（表 2.7.2-7）において，本剤が部分的に静脈内に流入したことが原因と考えられた 14 事象（SCH-201 試験の 8 例を含む）について安全性を検討した結果，上記の BEL-4 試験の 1 例に加え，1 例（SCH-201 試験）で血漿中パリペリドン濃度のピーク時付近（73.2 ng/mL）に脈拍数の増加がみられた以外，血漿中パリペリドン濃度の上昇と関連性が示唆される所見はなかった【2.7.4.2.1.5(2)5)参照】。また，海外第 III 相試験 PSY-3007 試験において，1 例で本剤 150 mg eq. 投与後約 20 時間に血漿中パリペリドン濃度の高値（336 ng/mL）に伴い血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度が定量された（5.14 ng/mL）が，その時点付近に有害事象は報告されていない。

2.7.2.3.3　内因性要因

(1) 人種/民族

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

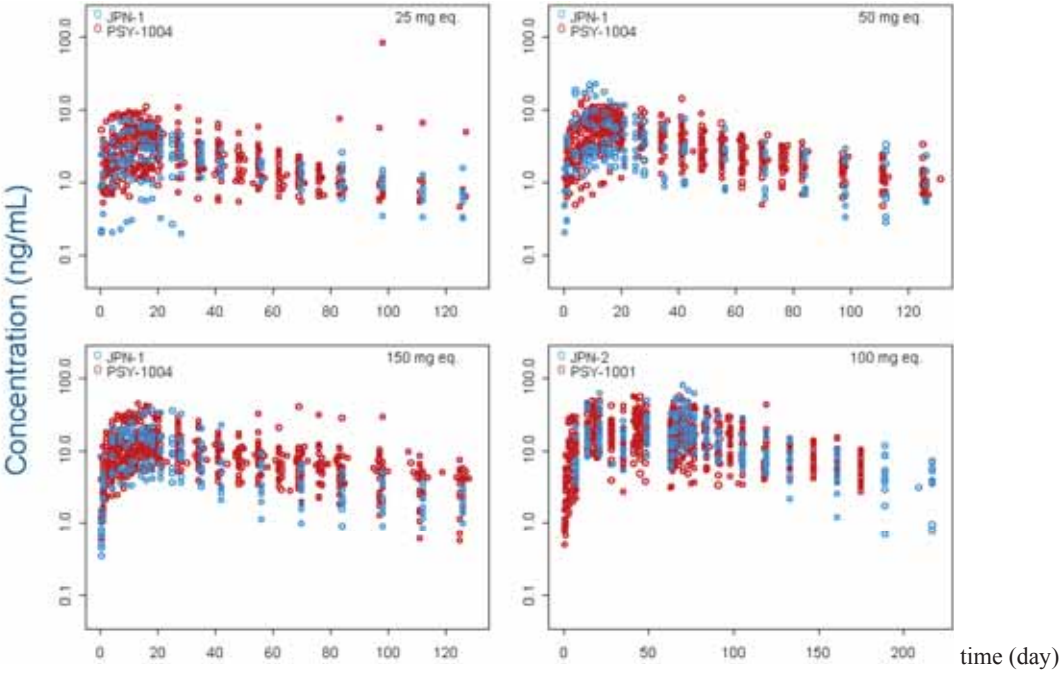
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

ドンの薬物動態についても日本人及び外国人患者で大きな差がないことが示されている【1.13 2.7.2.3(4)1)a)項参照】。

1) 患者に単回及び反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の比較

日本人及び外国人患者に本剤 25，50 及び 150 mg eq.を臀部筋内に単回投与したとき（JPN-1 試験及び PSY-1004 試験），並びに日本人及び外国人患者に本剤 100 mg eq.を臀部筋内に反復投与したとき（JPN-2 試験及び PSY-1001 試験）の血漿中パリペリドン濃度－時間推移に，日本人患者と外国人患者とで大きな差はなかった（図 2.7.2-25）。

更に，日本人及び外国人患者に推奨用法・用量を含む種々の用法用量で反復投与したとき，日本人患者で得られた血漿中パリペリドンのトラフ値の大部分は，外国人患者で得られた濃度値の分布の範囲内にあった（JPN-3 試験，JPN-4 試験又は JPN-5 試験と PSY-3005 試験，PSY-3006 試験，PSY-3007 試験又は PSY-1008 試験の比較：図 2.7.2-26，図 2.7.2-27 及び図 2.7.2-28）。また，日本人，韓国人及び台湾人患者に本剤を推奨用法・用量で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度値の分布は人種間で重なっていた（JPN-4 試験：図 2.7.2-34）。



参照元：JPN-1, -2 VPC report Figure 2

図 2.7.2-25 日本人患者及び外国人患者の臀部筋内に本剤を単回並びに反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度－時間推移の比較

上図左右，下図左：25, 50, 150 mg, 臀部筋内単回投与時の比較 (JPN-1 試験，PSY-1004 試験)
下図右：100 mg, 臀部筋内反復投与時 (Day 1, 8, 36 及び 64) の比較 (JPN-2 試験，PSY-1001 試験)

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

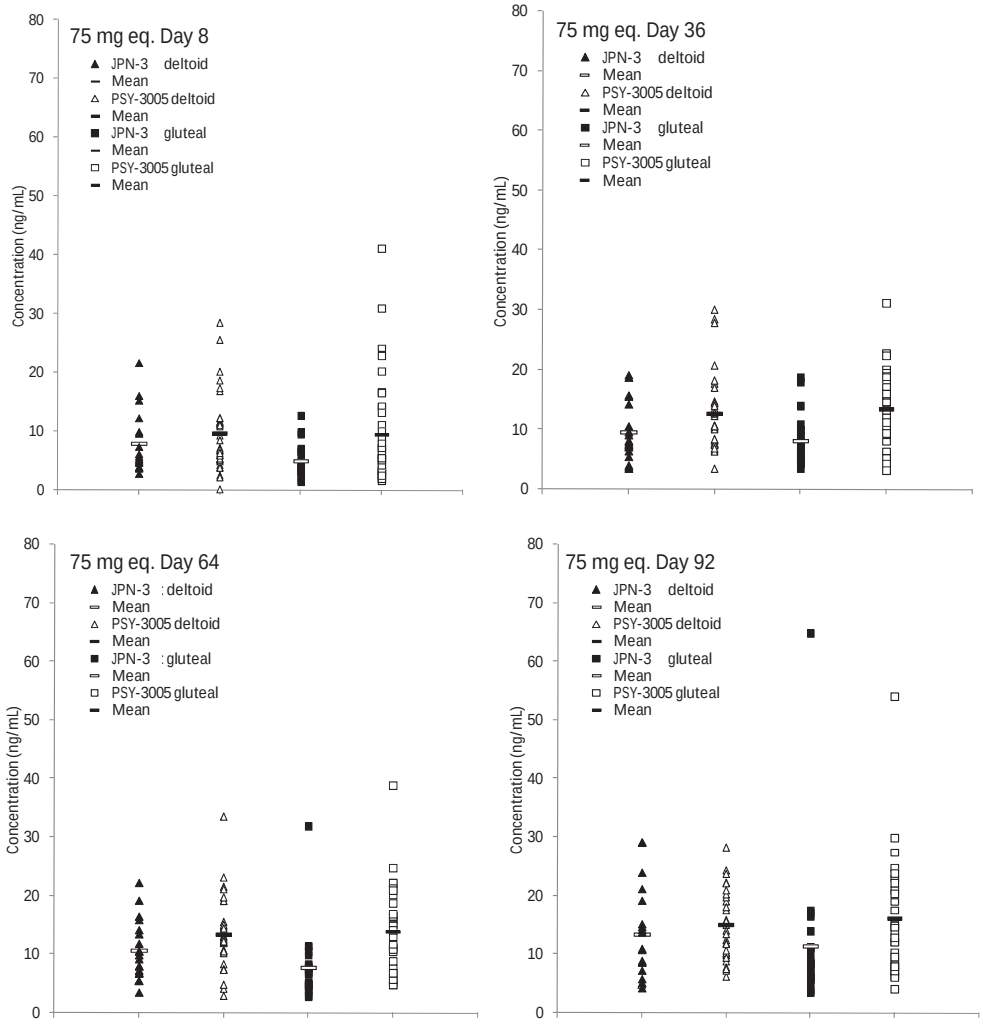


図 2.7.2-26 日本人及び外国人患者に本剤 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の比較（JPN-3 試験及び PSY-3005 試験）

上図左，右： Day 8 及び Day 36（2 及び 3 回目投与前）
下図左，右： Day 64 及び Day 92（4 回目投与前及び 4 回目投与後 28 日）

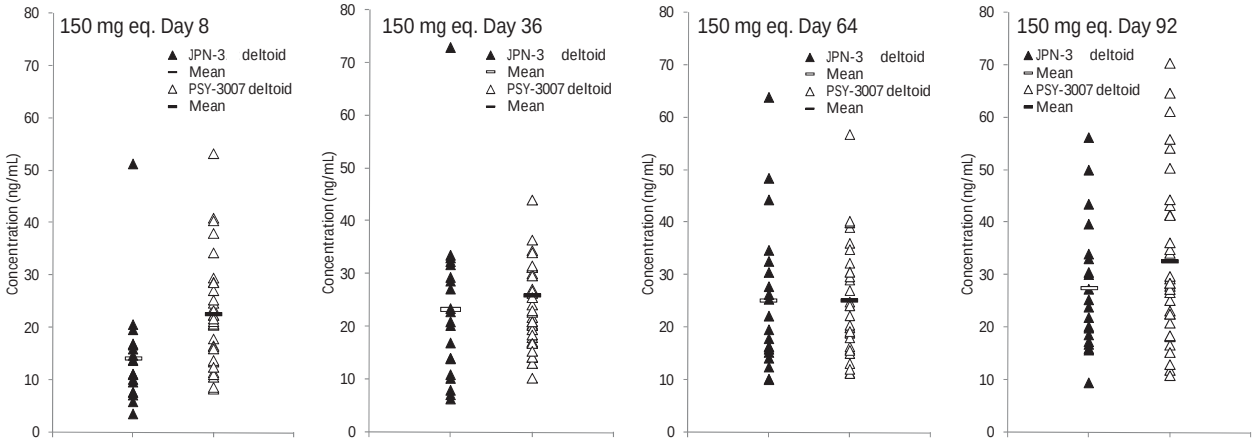


図 2.7.2-27 日本人及び外国人患者に本剤 150 mg eq.を三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の比較（JPN-3 試験及び PSY-3007 試験）

Day 8, Day 36, Day 64 及び Day 92（2, 3, 4 回目投与前及び 4 回目投与後 28 日）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

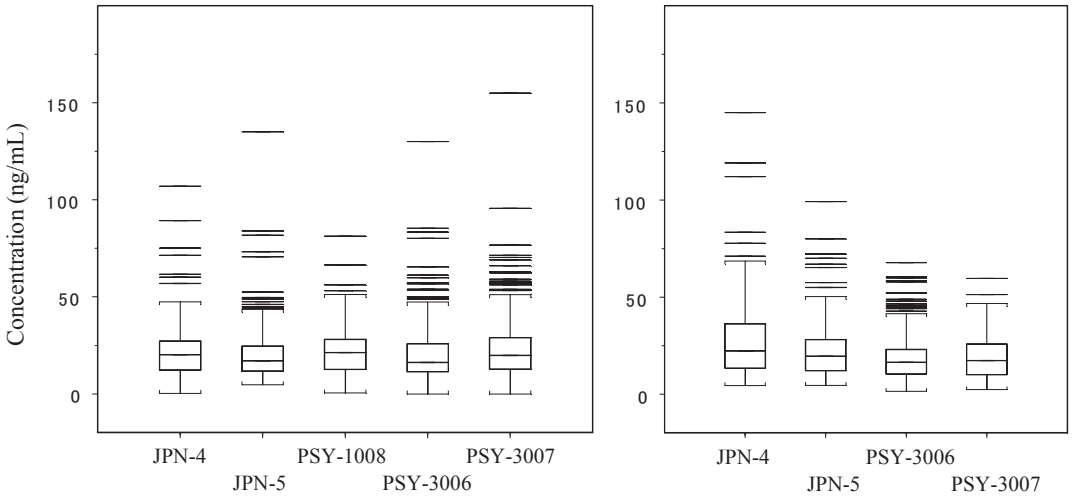


図 2.7.2-28 日本人及び外国人患者に本剤 Day1 150 mg eq.，Day8 100 mg eq.を三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の比較（Day 8 及び Day 36）

JPN-4 試験：アジア共同第 III 相試験，JPN-5 試験：国内第 III 相試験
PSY-1008 試験：海外第 I 相試験，PSY-3006 及び PSY-3007 試験：海外第 III 相試験

2) 患者に単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータの比較

日本人患者に本剤を臀部筋内に単回投与（JPN-1 試験）又は反復投与（JPN-2 試験）したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC（用量 50 mg で規格化）に，外国人患者における成績（単回：INT-12 試験，PSY-1002 試験及び PSY-1004 試験，反復：INT-11 試験，PSY-1001 試験，SCH-201 試験及び USA-3 試験）と大きな差異はなかった（図 2.7.2-29，図 2.7.2-30）。

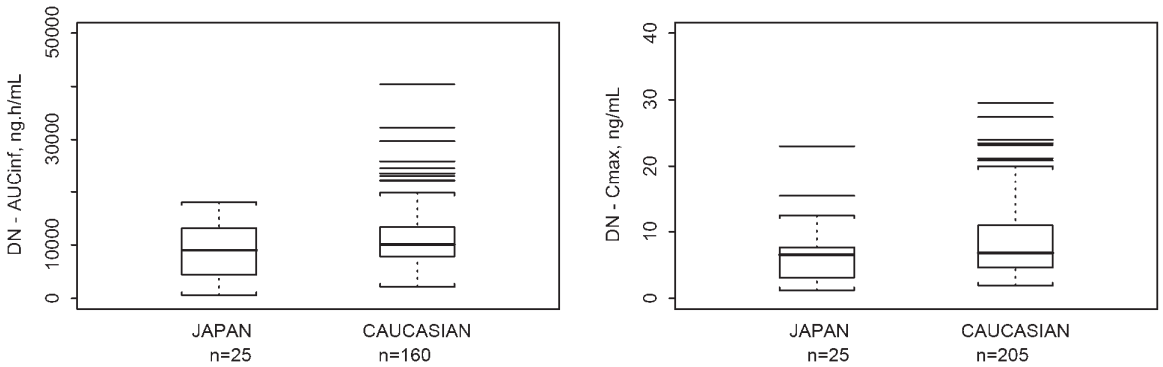


図 2.7.2-29 日本人及び外国人患者に本剤を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（用量 50 mg で規格化した AUC_{∞} 及び C_{max}）の比較

左：AUC_{∞} の比較，右：C_{max} の比較
JAPAN：日本人患者［JPN-1 (25, 50, 150 mg eq.)］
CAUCASIAN：外国人患者［INT-12 (25, 50, 100, 150 mg eq.)，PSY-1002 (50 mg eq.)，PSY-1004 (25, 50, 100, 150 mg eq.)の併合］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

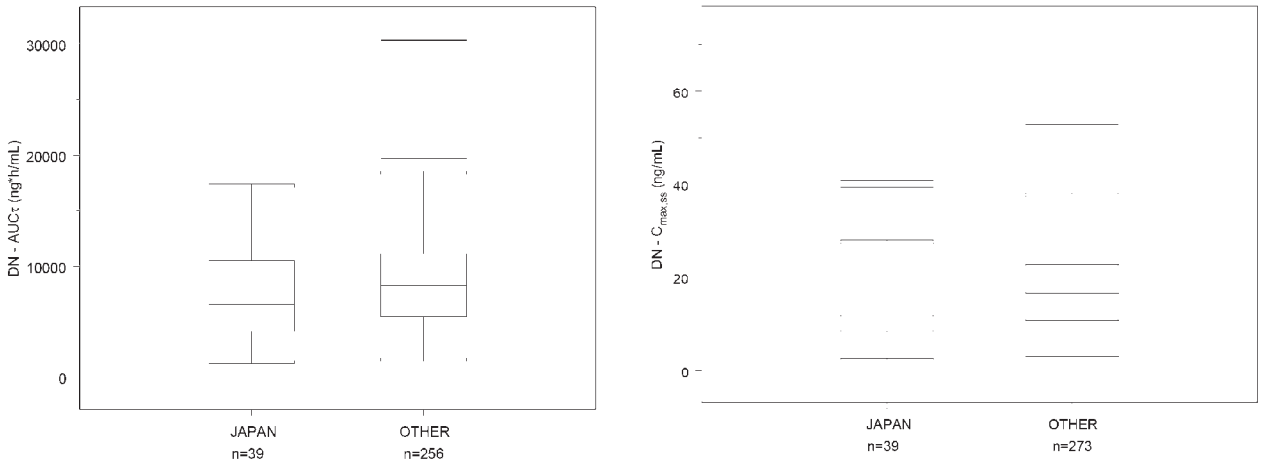


図 2.7.2-30 日本人及び外国人患者に本剤を臀部筋内に反復投与したときの 4 回目投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（用量 50 mg で規格化した AUC_T 及び $C_{max,ss}$）の比較

左：AUC_τ の比較，右：$C_{max,ss}$ の比較
JAPAN：日本人患者［JPN-2 (50, 100, 150 mg eq.)］
OTHER：外国人患者［INT-11 (50, 150 mg eq.)，PSY-1001 (100 mg eq.)，SCH-201 (50, 100 mg eq.)，USA-3 (25, 150 mg eq.)］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

3) POP-PK 解析による検討

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

また，当該 POP-PK モデルに，日本人患者（JPN-1 試験，JPN-2 試験，JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験）の被験者背景を当てはめて血漿中パリペリドン濃度を推定し，用法・用量が異なる試験ごとに，その 90%予測区間と実測値の分布を比較した結果，大きな差異は認められなかった（図 2.7.2-31，図 2.7.2-32，図 2.7.2-33，図 2.7.2-34 及び図 2.7.2-35）。

この結果より，本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態は日本人患者と外国人患者で同様であると考えられた。また，POP-PK モデルにより，日本人患者に本剤を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を推定することができると考えられた。よって，POP-PK モデルを用いたシミュレーション結果に基づき設定された本剤の推奨用法・用量は，日本人患者に対しても適用可能であると考えた。なお，POP-PK モデルに日本人を含めたアジア人患者（PSY-1008 試験：日本人 1 例及び韓国人 14 例，JPN-4 試験：日本人 75 例，韓国人 31 例及び台湾人 47 例）の被験者背景を当てはめて血漿中パリペリドン濃度を推定し，その 90%予測区間と実測値の分布を比較した結果，大きな差異は認められなかった（参考資料 5.3.3.5.3，評価資料 5.3.3.5.7）。

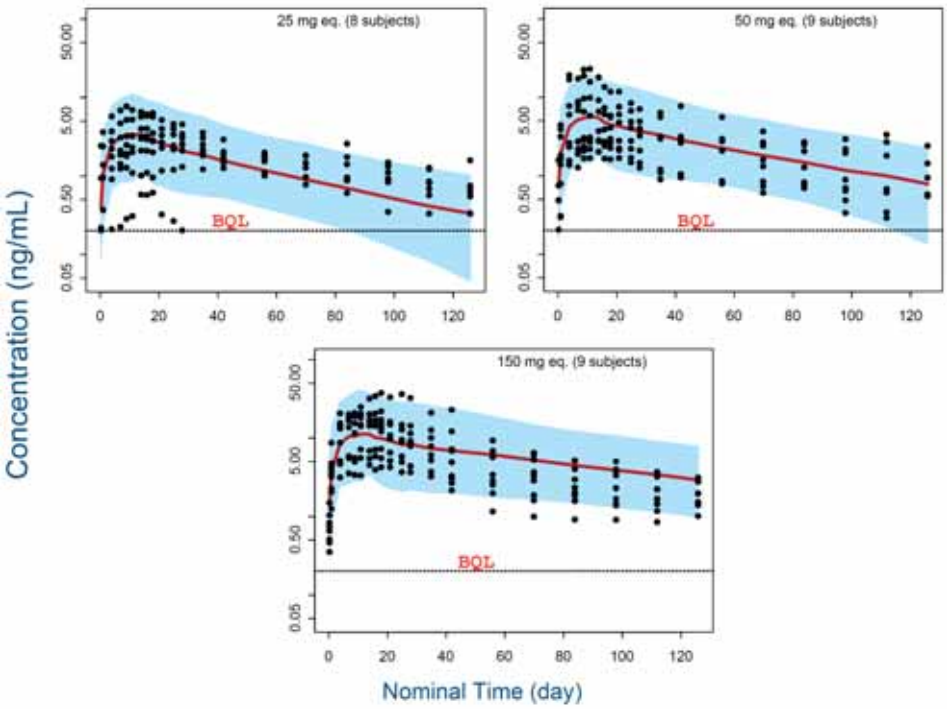


図 2.7.2-31 JPN-1 試験：推定血漿中パリペリドン濃度－時間推移と実測濃度値の比較

POP-PK 解析より推定された血漿中パリペリドン濃度－時間推移 (赤実線及び水色の範囲)：
日本人患者 (JPN-1 試験) の被験者背景を POP-PK モデルに当てはめて 1000 例を推定
中央値 (50th percentiles) 及び 90%予測区間 (5th～95th percentiles)

• ：JPN-1 試験 (本剤 25, 50 又は 150 mg eq.を臀部筋内に単回投与) の実測濃度値

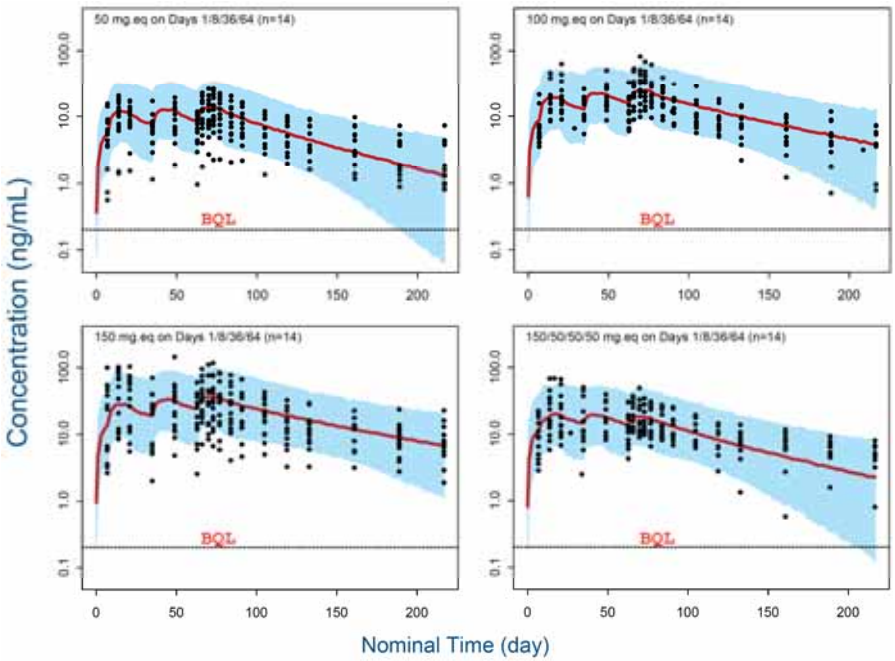


図 2.7.2-32 JPN-2 試験：推定血漿中パリペリドン濃度－時間推移と実測濃度値の比較

POP-PK 解析より推定された血漿中パリペリドン濃度－時間推移 (赤実線及び水色の範囲)：
日本人患者 (JPN-2 試験) の被験者背景を POP-PK モデルに当てはめて 1000 例を推定
中央値 (50th percentiles) 及び 90%予測区間 (5th～95th percentiles)

• ：JPN-2 試験（本剤 50, 100 又は 150 mg eq.を臀部筋内に反復投与(Day 1, 8, 36 及び 64)）の実測濃度値

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

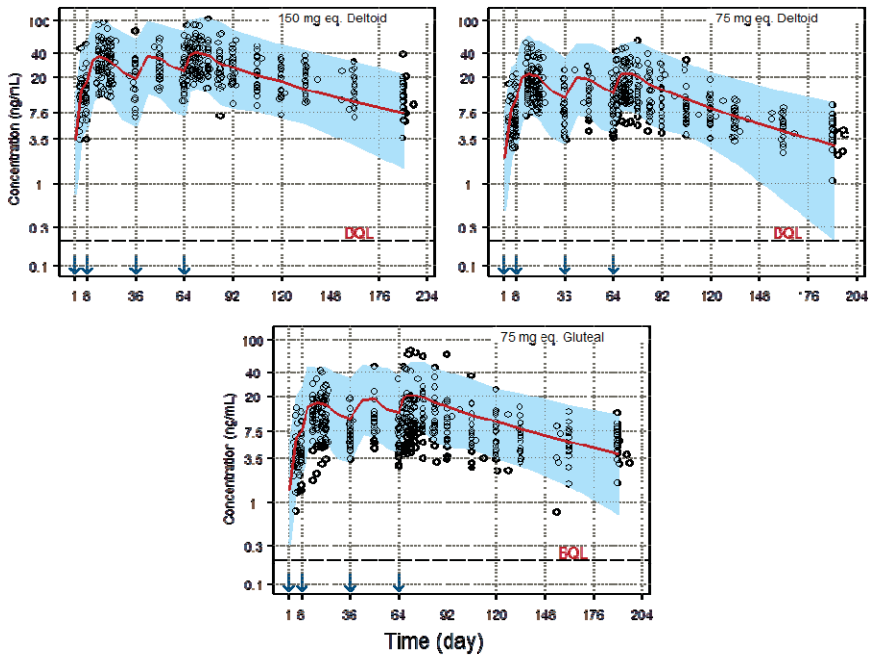
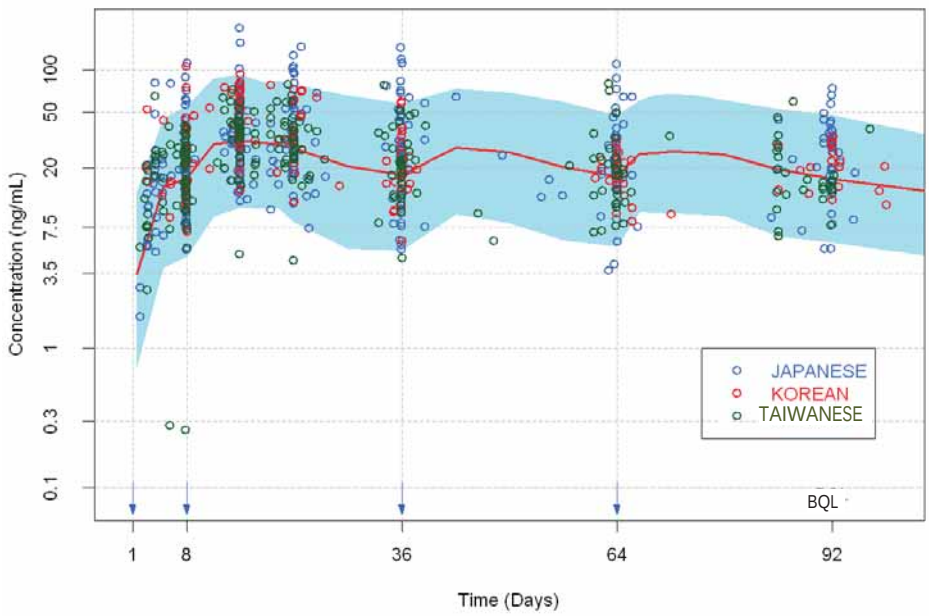


図 2.7.2-33 JPN-3 試験：推定血漿中パリペリドン濃度－時間推移と実測濃度値の比較

POP-PK 解析より推定された血漿中パリペリドン濃度－時間推移 (赤実線及び水色の範囲)：
日本人患者 (JPN-3 試験) の被験者背景を POP-PK モデルに当てはめて 1000 例を推定
中央値 (50th percentiles) 及び 90%予測区間 (5th～95th percentiles)

• ：JPN-3 試験（本剤 150 mg eq.を三角筋内，75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に反復投与 (Day 1, 8, 36 及び 64)）の実測濃度値



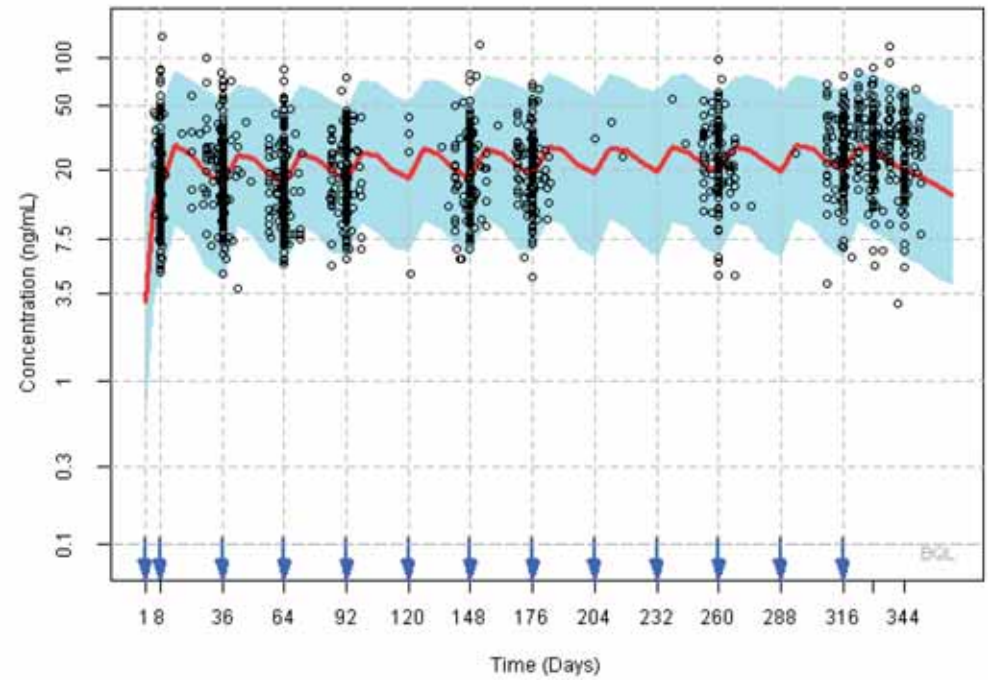
参照元：JPN-4 External Validation report Figure 4

図 2.7.2-34 JPN-4 試験：推定血漿中パリペリドン濃度－時間推移と実測濃度値の比較

POP-PK 解析より推定された血漿中パリペリドン濃度-時間推移 (赤実線及び水色の範囲)：
日本人，韓国人及び台湾人患者の被験者背景を POP-PK モデルに当てはめて 1000 例（完了例）及び 590 例（中止例）を推定，その中央値 (50th percentiles) 及び 90%予測区間 (5th～95th percentiles)

○：青; 日本人，赤; 韓国人，緑; 台湾人における実測濃度値

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



参照元：JPN-5 External Validation report Figure 3

図 2.7.2-35 JPN-5 試験：推定血漿中パリペリドン濃度－時間推移と実測濃度値の比較

POP-PK 解析より推定された血漿中パリペリドン濃度－時間推移 (赤実線及び水色の範囲)：
日本人患者 (JPN-5 試験) の被験者背景を POP-PK モデルに当てはめて 1071 例（完了例）及び 729 例（中止例）を推定，中央値 (50th percentiles) 及び 90%予測区間 (5th～95th percentiles)
•：JPN-5 試験の実測濃度値

(2) 腎機能障害

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

第 I 相単回投与試験成績（INT-12 試験，PSY-1002 試験，PSY-1004 試験及び JPN-1 試験の併合データ）を用いて，血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞}（用量 50 mg で規格化）と腎機能［指標：クレアチニンクリアランス（以下，CL_{CR}）値］の関係を検討した。なお，これらの試験では，除外基準により腎疾患の既往又は合併症がある患者は組み込まれていなかった。その結果，腎機能の軽度の低下に伴いパリペリドンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{∞}）が増加する傾向が示唆された（図 2.7.2-36）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

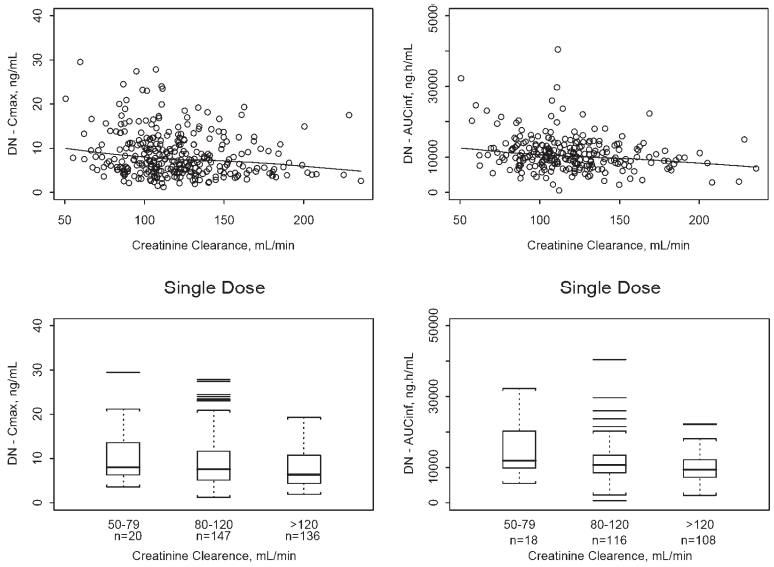
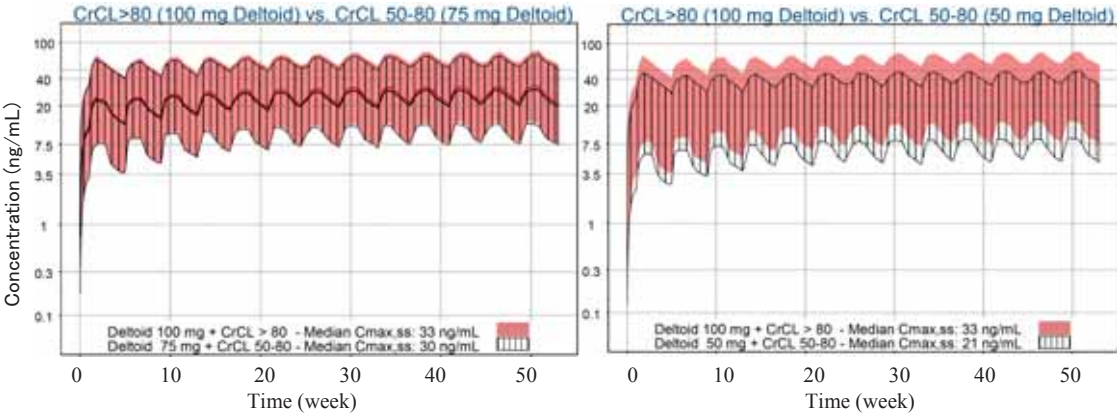


図 2.7.2-36 本剤を単回投与したときの血漿中パリペリドンの（用量 50 mg で規格化した）AUC∞及び C_{max} とクレアチニンクリアランスの関係

左：C_{max}，右：AUC∞（INT-12 試験，PSY-1002 試験，PSY-1004 試験，JPN-1 試験）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

POP-PK 解析の結果，CL_{CR} が血漿中パリペリドンのクリアランスに対する共変量であることが示された。また，POP-PK モデルを用いて被験者背景に基づき，血漿中パリペリドン濃度を推定した結果，軽度腎機能障害患者（CL_{CR} 値：50～80 mL/min）に本剤 75 mg eq.を投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，正常腎機能患者（CL_{CR} 値：80 mL/min を超える）に本剤 100 mg eq.を投与したときの血漿中パリペリドン濃度と同程度であった（図 2.7.2-37 左図）。



参照元：Population Pharmacokinetic Analysis report Figure 25

図 2.7.2-37 PK シミュレーション：CRCL がパリペリドンの薬物動態に及ぼす影響

Day 1/8，以降 4 週間隔で三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推定値：
陰影及び網掛けの範囲：90%予測区間，実線：中央値
[左]　陰影：正常腎機能被験者（CL_{CR} > 80 mL/min），投与量 100 mg eq.
　　網掛け：軽度腎機能障害被験者（CL_{CR}: 50-80 mL/min），投与量 75 mg eq.
[右]　陰影：正常腎機能被験者（CL_{CR} > 80 mL/min），投与量 100 mg eq.
　　網掛け：軽度腎機能障害被験者（CL_{CR}: 50-80 mL/min），投与量 50 mg eq.

上記の結果は，腎機能障害被験者を対象としてパリペリドン ER の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した結果と一致している（R076477-REI-1001 試験）【1.13 2.7.2.2(4)2)参照】。正

常腎機能被験者（CL_{CR}値：80 mL/min 以上）並びに軽度（CL_{CR}値：50 mL/min 以上 80 mL/min 未満），中等度（CL_{CR}値：30 mL/min 以上 50 mL/min 未満）及び重度（CL_{CR}値：30 mL/min 未満）の腎機能障害被験者にパリペリドン ER 3 mg を単回経口投与したとき，平均血漿中パリペリドン濃度は腎機能障害の重症度が増す（CL_{CR}の低下）とともに上昇が認められた。正常腎機能被験者と比較した腎機能障害被験者における CL/F は軽度障害で約 32%，中等度障害で約 64%，そして重度障害で約 71%減少した。

以上より，パリペリドン ER と同様，腎機能障害を有する患者においては腎機能障害の程度に基づき本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

(3) 肝機能障害

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

なお，軽度及び中等度肝機能障害被験者を対象としてパリペリドン IR 1 mg を単回経口投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した結果，非結合型パリペリドンの曝露量に，中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh スコアが 7～9 の範囲内）と正常肝機能被験者で大きな差は認められなかった（R076477-SCH-1008 試験）【1.13 2.7.2.2 (4) 1) 参照】。

これらの結果及びパリペリドンの主排泄経路は腎であることより，軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者においては，本剤の用量を調節する必要はないと考えられた。

(4) 年齢

高齢者を対象とした本剤の臨床試験は実施しなかった。本剤の臨床試験（65 歳超の被験者は除外した INT-12 試験，PSY-1002 試験及び PSY-1004 試験，並びに 65 歳以上の被験者は除外した JPN-1 試験）の成績を用いて，血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞}に対する年齢の影響を検討した結果，65 歳以下の被験者では，これらの薬物動態パラメータに年齢による差異はなかった（図 2.7.2-38）。

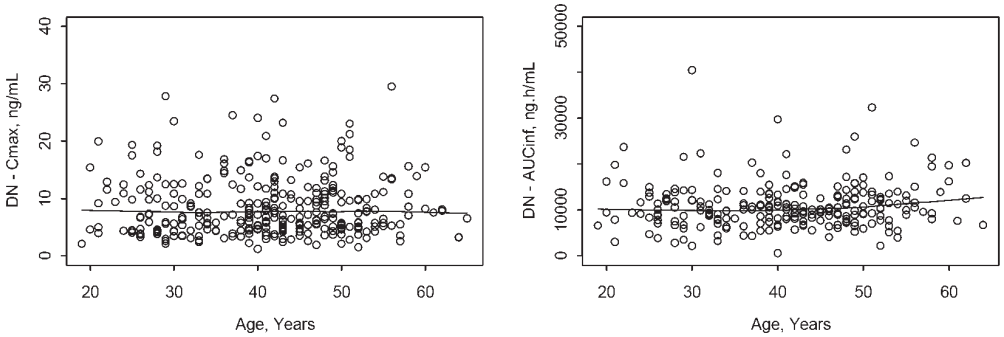
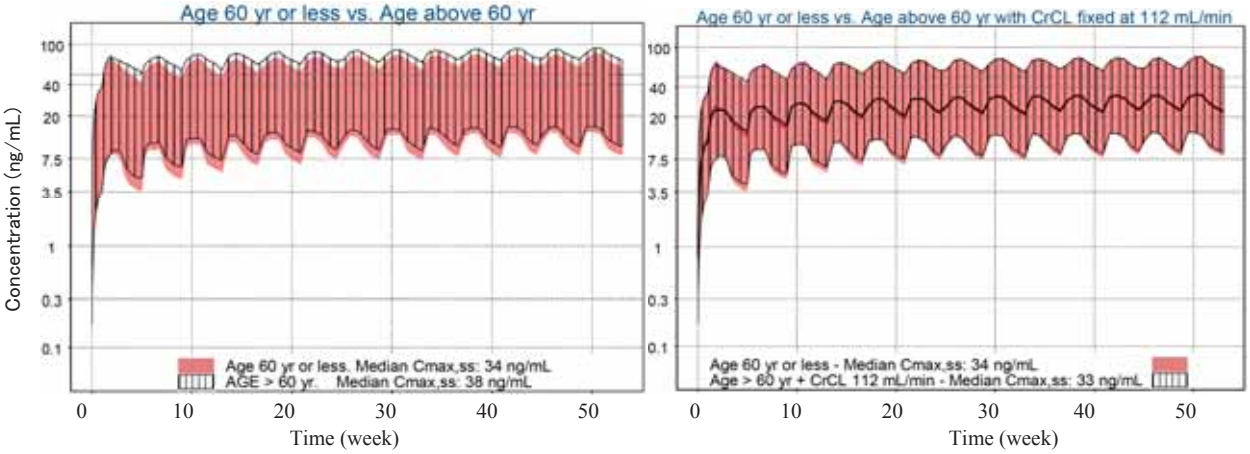


図 2.7.2-38 本剤を単回投与したときの血漿中パリペリドンの（用量 50 mg で規格化した）AUC_{∞}及び C_{max}と年齢の関係

左：C_{max}，右：AUC_{∞}（INT-12，PSY-1002，PSY-1004，JPN-1）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

POP-PK モデルを用いて，患者背景に基づくシミュレーションを実施し，年齢が本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を検討した。その結果，非高齢患者（18～60 歳）と高齢患者（60 歳超）の推定血漿中パリペリドン濃度の 90%予測範囲に若干の差が認められた。シミュレーションに用いる CL_{CR} の値を年齢にかかわらず 112 mL/min（非高齢患者の CL_{CR} 値の中央値）に固定して血漿中パリペリドン濃度を推定したとき，高齢者と非高齢者間の違いが軽微となったことから，高齢者と非高齢者間に認められた血漿中パリペリドン濃度の若干の違いは腎機能の差によるものと考えられた（図 2.7.2-39）。



参照元：Population Pharmacokinetic Analysis report Figure 29A

図 2.7.2-39 PK シミュレーション：年齢がパリペリドンの薬物動態に及ぼす影響

100 mg eq.を Day 1/8，以降 4 週間隔で三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推定値：
陰影及び網掛けの範囲は 90%予測区間
[左]　陰影：60 歳以下，網掛け：60 歳を超える被験者（CL_{CR} の中央値は 80 mL/min）
[右]　陰影：60 歳以下，網掛け：CL_{CR} を 112 mL/min に固定した 60 歳を超える被験者
（112 mL/min; POP-PK 解析に用いたデータセットのうち 60 歳以下の被験者における中央値）

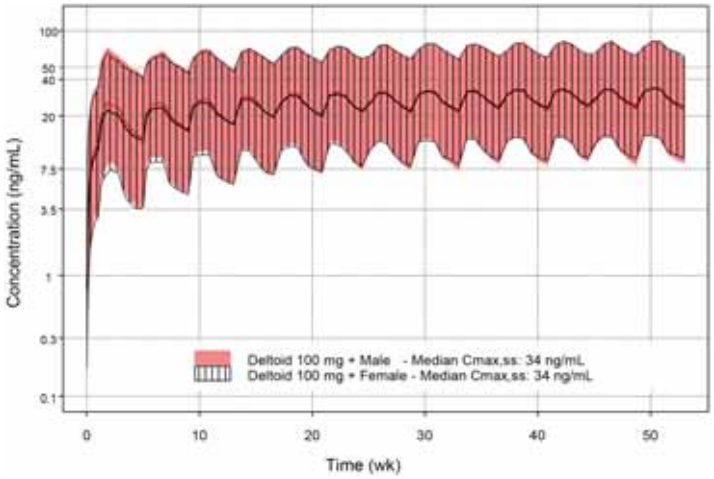
なお，パリペリドン ER を単回及び反復経口投与したときのパリペリドンの薬物動態に対する年齢の影響を検討した結果，若年被験者（18～45 歳）と比して高齢被験者（65 歳以上）で曝露量が高かったものの，その差はわずかであった（PALIOROS-SCH-1011 試験）【1.13 2.7.2.2(4)3) 参照】。

以上の結果より，年齢に基づく本剤の用量調節は必要ないと考えられた。しかしながら CL_{CR} がパリペリドンのクリアランスに対して影響することが示唆されたことから，腎機能低下等，加齢に伴う生理的変化によってパリペリドンの曝露量が高くなることが予想される。したがって，CL_{CR} が 80 mL/min 未満の腎機能障害が予測される高齢患者においては，本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

(5) 性別

POP-PK 解析の結果，性別は KA，F2 及び V に対して，統計学的に有意な共変量であったが，シミュレーションの結果，全身曝露量に対する性別の影響は軽微であり，臨床上問題にならないことが示唆された（図 2.7.2-40）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



参照元：Population Pharmacokinetic Analysis report Figure 26

図 2.7.2-40 PK シミュレーション：性別がパリペリドンの薬物動態に及ぼす影響

100 mg eq.を Day 1/8，以降 4 週間隔で三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推定値
朱色及び網掛けの範囲：90%予測区間，実線：中央値
陰影：男性，網掛け：女性

(6) 遺伝子多型

In vitro 試験においてパリペリドンの代謝には CYP2D6 が関与することが示唆された【1.13 2.7.2.2.(1)】が，薬物動態を検討した臨床試験（BEL-7 試験，INT-11 試験，INT-12 試験，USA-3 試験及び SCH-201 試験）において，本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）と CYP2D6 の各種遺伝子型及び表現型に関連は認められなかった。

なお，パリペリドンパルミチン酸エステルは投与部位の筋肉内でパリペリドンに加水分解されること，*in vitro* 試験において加水分解に CYP の関与は示唆されなかったことからも，本剤投与時のパリペリドンの薬物動態に CYP 遺伝子多型の影響はないと推察された。

2.7.2.3.4　外因性要因

2.7.2.3.4.1　薬物相互作用

1) POP-PK 解析における検討　　【評価資料 5.3.3.5.1】

本剤を用いての薬物相互作用試験は実施していない。本剤を筋肉内投与したとき，併用薬物が血漿中パリペリドンの薬物動態に与える影響について POP-PK 解析により検討した。

併用薬として，POP-PK 解析に組み込んだ被験者のうち，10%を超える被験者で併用されたロラゼパム (n=624)，アセトアミノフェン (n=291)，ジアゼパム (n=240)，オランザピン (n=181) 及びイブプロフェン (n=153，9%とおおむね基準に合致していたことから検討に含めた) を選択した。その結果，これらの併用薬は血漿中パリペリドンの薬物動態に対し影響しないと考えられた。

2) パリペリドン経口剤における検討

パリペリドン経口剤を用いた薬物相互作用試験の成績を以下に要約する。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

a) カルバマゼピン

パリペリドンはP-糖たん白質（以下，P-gp）の基質であることが示唆されたことから，強力なCYP3A4誘導剤であるだけでなく，P-gpを誘導することが報告されており，また，臨床において併用投与の可能性が高い薬物であるカルバマゼピンを併用投与したときのパリペリドンERの薬物動態に対する影響を検討した。その結果，外国人患者にパリペリドンER（6 mg/日反復投与）を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度は，パリペリドンER単独投与時と比して，カルバマゼピン併用投与時（400 mg/日反復投与）で全般的に低く推移し，$C_{max,ss}$及びAUC_{τ}はそれぞれ37.5%及び36.6%減少した（R076477-BIM-1001試験）【1.13 2.7.2.2(5)3)参照】。

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

b) パロキセチン

パリペリドンの代謝にCYP2D6が関与することが示唆されたことから，CYP2D6阻害薬であるパロキセチン併用投与がパリペリドンERの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

外国人健康成人男性にCYP2D6阻害作用を有するパロキセチン（20 mg/日反復投与）とパリペリドンER（3 mg単回投与）を併用したとき，パリペリドンのAUC_{∞}は16.48%増加した（R076477-SCH-1016試験）【1.13 2.7.2.2(5)1)参照】。本増加は，臨床的に問題となるものではないと考えられ，CYP2D6阻害剤の投与開始又は中止時において，本剤の用量を調節する必要はないと考えられた。

c) バルプロ酸

外国人患者にバルプロ酸（徐放性製剤として500～2000 mg/日反復投与）とパリペリドンER（12 mg反復投与）を併用したとき，定常状態におけるバルプロ酸の薬物動態にパリペリドンER併用投与の影響は認められなかった（R076477-BIM-1004試験）【1.13 2.7.2.2(5)4)b)参照】。

外国人健康成人男性にバルプロ酸（徐放性製剤として1000 mg/日反復投与）とパリペリドンER（12 mg 単回投与）を併用したとき，血漿中パリペリドン濃度は，本剤単独投与時と比較して，投与後15時間以降，高値に推移し，C_{max}及びAUC_{∞}はそれぞれ51.48%及び51.81%増加した。本所見は，バルプロ酸の併用投与による胃内容排出の遅延又は上部消化管の通過遅延に起因すると考えられる吸収時間の延長による曝露量増加と考えられたことから，バルプロ酸と本剤（筋肉内注射剤）との間に，臨床的に重要な相互作用はないものと推察される（R076477-BIM-1003試験）【1.13 2.7.2.2 (5) 4) a) 参照】。

d) トリメトプリム

パリペリドンは生理的pHではカチオンとして存在することから，有機カチオントランスポーターが能動的分泌に関与している可能性があると考えられた。そこで，腎における能動的な有機カチオントランスポーターの強力な競合的阻害物質であるトリメトプリムを併用投与したときのパリペリドンERの薬物動態に対する影響を検討した。

外国人健康成人男性 30 例に有機カチオントランスポーター阻害作用を有するトリメトプリム（400 mg/日反復投与）とパリペリドン ER（6 mg 単回投与）を併用したとき，それぞれの薬剤の薬物動態に併用の影響は認められなかった（R076477-P01-1004 試験）【1.13 2.7.2.2(5)2)参照】。

2.7.2.3.5　薬力学

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

(1)　D_2 受容体占有率－PET 試験　【1.13 2.7.2.3(5)参照】

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

また，日本人患者を対象としたパリペリドン ER の国内第 II 相試験（JNS007ER-JPN-S21 試験）の PET 検査結果から，ED_{50} における血漿中パリペリドン濃度は 6.65 ng/mL であり，線条体 D_2 受容体占有率 60，70 及び 80%を得るのに必要な血漿中パリペリドン濃度は 9.98，15.5 及び 26.6 ng/mL（パリペリドン ER の用量は 3.57，5.55 及び 9.52 mg）であると推定された。

上記試験は，対象被験者や投与方法等が異なるため直接比較はできないものの，D_2 受容体占有率 70～80%を満たす血漿中パリペリドン濃度範囲に日本人と外国人の間で大きな差はなかった。

(2)　QT/QTc 評価　【1.13 2.7.2.3(5)参照】

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

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

更に，パリペリドン ER（12 mg，1 日 1 回）の QTcLD に対する影響が，クエチアピン（400 mg，1 日 2 回）の QTcLD に対する影響と非劣性であることが示された（R076477-SCH-1014 試験）。プラセボと比較して，パリペリドン ER 12 及び 18 mg 並びにクエチアピン投与は QTcLD を若干延長させたが，軽微であり，臨床上大きな問題はないと考えられた。これらのこ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

とより，パリペリドン ER の推奨最高用量 12 mg（C_{max} の平均値 34.6 ng/mL）及びその 50%高用量（54.0 ng/mL）における心血管系に対する安全性が確認された。

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

2.7.2.3.6　薬物動態と薬力学の相関

海外第 III 相試験（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）において，本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度値と有効性評価項目との関係を視覚的に検討した。その結果，Day64 及び Day 92 の血漿中パリペリドン濃度値と PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とに明らかな傾向又は相関関係は認められなかった【図 2.7.6.15.2-14，図 2.7.6.16.2-9 参照】。

2.7.2.3.7　POP-PK モデルに基づくシミュレーションによる推奨用法・用量の設定

【評価資料 5.3.5.3.1】

開発前期の海外臨床試験成績に基づき，本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域に到達するまでの期間（投与初期）と，それ以降（維持期）の推奨用法・用量を設定するため，投与部位，針の長さ，BMI 等の共変量を用いた POP-PK モデルに基づくシミュレーションを実施し，探索的に検討した。以下にその検討結果を示すとともに，用法・用量に関連する種々の推奨事項について検討した結果を示す。

本剤及びパリペリドン ER の POP-PK モデルを用いて，POP-PK 解析に組み込まれた被験者背景に基づき 5000 例分の血漿中パリペリドン濃度推移をシミュレーションし，血漿中パリペドン濃度の中央値及びその 90%予測区間を比較することにより，推奨用法・用量を選択した。なお，シミュレーションの適切性は，血漿中パリペドン濃度の 90%予測区間と実測値の分布を比較し，視覚的に確認した。

(1)　推奨用法・用量

1)　投与方法選択のための基準濃度の設定

本剤の投与方法を選択するために用いた血漿中パリペリドン濃度の基準値は，パリペリドン ER の外国人統合失調症患者を対象とした海外第 III 相試験 2 試験（R076477-SCH-303 試験及び R076477-SCH-304 試験）の成績に基づいて設定した（図 2.7.2-41）。すなわち，パリペリドン ER の推奨用量 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度（スパースサンプリング）のうち，濃度値の上位 90%が超えた値である 7.5 ng/mL（閾値）及び 90%の濃度値が含まれた範囲である 3.5～50 ng/mL を選択した。なお，血漿中パリペリドン濃度 7.5 ng/mL の D_2 受容体占有率は約 60%と推定された（2.7.2.3.5(1)）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

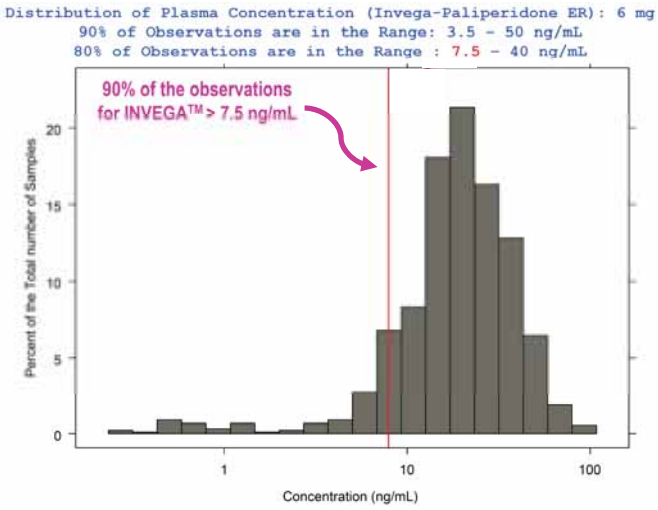


図 2.7.2-41 本剤の投与方法選択のための血漿中パリペリドン濃度の設定

パリペリドン ER の統合失調症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験（R076477-SCH-303 試験及び R076477-SCH-304 試験）で，パリペリドン ER の推奨用量 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度の分布

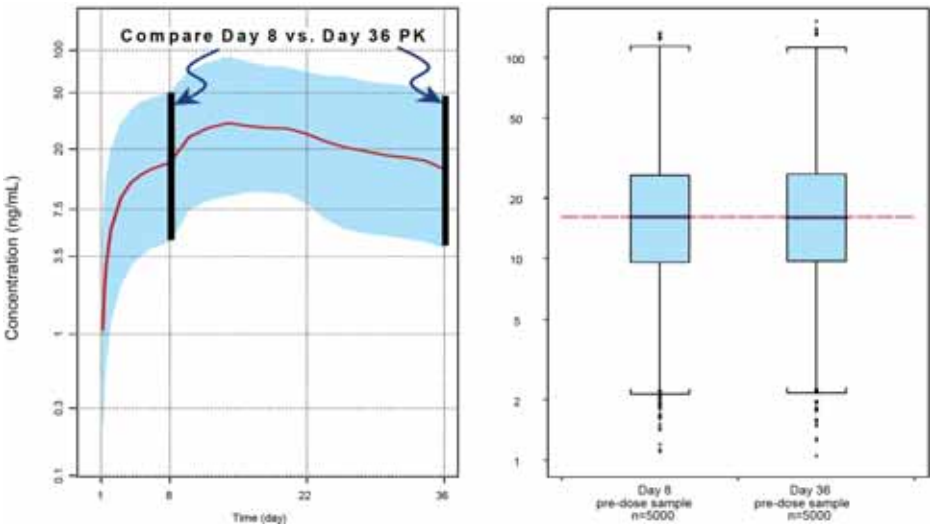
2) 投与初期

本剤の初期の投与方法の選択基準は，推定血漿中パリペリドン濃度が初回投与後 1 週時（Day 8）までに 7.5 ng/mL を超えること，並びに Day 8 及び Day 36（3 回目投与前）の推定血漿中パリペリドン濃度の範囲が 3.5～50 ng/mL と同程度となることであった。

本剤の初回（Day 1）及び 2 回目（Day 8）投与時の用量を検討するため，Day 1/Day 8 に本剤を 75/75 mg eq.，100/100 mg eq.及び 150/100 mg eq.の用量で三角筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度を推定した。その結果，本剤 150 mg eq.を Day 1 に三角筋内に投与したとき，Day 8 に推定血漿中パリペリドン濃度が 7.5 ng/mL を超える被験者の割合が最も高かった（84%）。また，「Day 1 に 150 mg eq.を三角筋内に，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与」したときの Day 36 の血漿中パリペリドン濃度の 90%予測区間（4.5～51 ng/mL）は選択基準とした濃度範囲 3.5～50 ng/mL と同程度であった（図 2.7.2-42）。また，そのときの本剤投与開始 1 カ月の推定血漿中パリペリドン濃度は，本剤の推奨維持用量 75 mg eq.を反復筋肉内投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度とオーバーラップしていた（図 2.7.2-43，右図）。

以上の結果より，血漿中パリペリドン濃度を速やかに治療濃度域に到達させるため，また，本剤の推奨維持用量 75 mg eq.反復投与時の定常状態における血漿中パリペリドンの濃度範囲に到達させるための投与初期の用法・用量として「Day 1 に 150 mg eq.を三角筋内に，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与」を選択した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

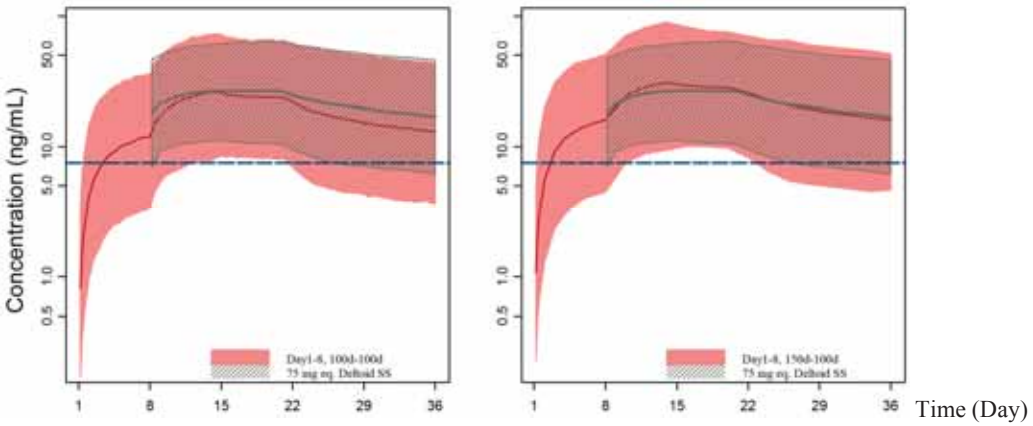


参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 38

図 2.7.2-42 Day 1/8 に本剤 150/100 mg eq.を三角筋内投与したときの Day 8 及び Day 36 の推定血漿中パリペリドンのトラフ値

[左] Day 1/8 に 150/100 mg eq.を三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度-時間推移
実線及び水色の範囲は中央値及び 90%予測区間
[右] Day 1/8 に 150/100 mg eq.三角筋内投与時の Day 8 及び Day 36 のトラフ値のヒストグラム

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 37

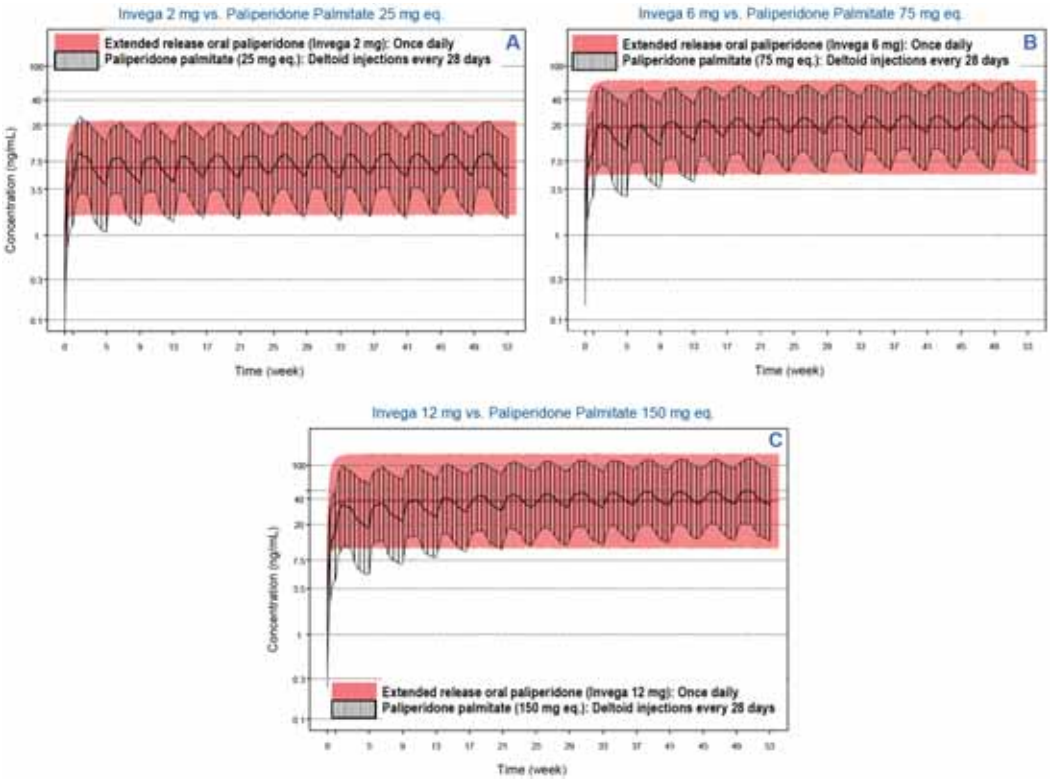
図 2.7.2-43 Day 1/8 に本剤 100/100 mg eq.又は 150/100 mg eq.を三角筋内に投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度

初期 2 回投与したときの 2～5 週の曝露量と 75 mg eq.反復投与の定常状態時 4 週間の曝露量の比較：
[左] Day 1/8 に 100/100 mg eq.を三角筋内 (100d-100d) vs. 75 mg eq.を三角筋内投与したときの定常状態時の推定値
[右] Day 1/8 に 150/100 mg eq.を三角筋内 (150d-100d) vs. 75 mg eq.を三角筋内投与したときの定常状態時の推定値
実線は中央値，陰影及び斜線（75 mg 反復投与の定常状態時）の範囲は 90%予測区間

3) 維持期

本剤の維持期の推奨用量を選択する基準は，本剤投与時の推定血漿中パリペリドン濃度の範囲がパリペリドン ER 6 mg を反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度の範囲と同程度となることであった。また，本剤の維持期における用量幅は，パリペリドン ER の用量幅が「1 日 1 回 3～12 mg の範囲で適宜増減」であることから，パリペリドン ER 3～12 mg を反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度の範囲と比較して選択した。

本剤 75 mg eq.を 4 週間隔で反復筋肉内投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度のピーク及びトラフ値は，パリペリドン ER 6 mg を反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度の範囲内に含まれていた（図 2.7.2-44，B）。また，本剤の 25 及び 150 mg eq.を 4 週間隔で反復投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度は，それぞれパリペリドン ER の 2 及び 12 mg を反復経口投与したときの定常状態時の推定血漿中パリペリドン濃度の範囲内に含まれていた（図 2.7.2-44，A 及び C）。



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 41

図 2.7.2-44 PK シミュレーション：パリペリドン ER と本剤の定常状態時の比較

[A] 低用量：パリペリドン ER 2 mg を反復投与したときの定常状態 vs.本剤 25 mg eq.を Day 1/8 及びそれ以降 4 週間隔で三角筋内投与したときの定常状態

[B] 中間用量（推奨用量）：パリペリドン ER 6 mg を反復投与したときの定常状態 vs.本剤 75 mg eq.を Day 1/8 及びそれ以降 4 週間隔で三角筋内投与したときの定常状態

[C] 高用量：パリペリドン ER 12 mg を反復投与したときの定常状態 vs.本剤 150 mg eq.を Day 1/8 及びそれ以降 4 週間隔で三角筋内投与したときの定常状態

実線は中央値，陰影及び斜線（75 mg 反復投与の定常状態時）の範囲は 90%予測区間

更に，本剤を Day 1/8 に 150/100 mg eq.投与し，以降 4 週間隔で 25 mg eq.を反復筋肉内投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度は，パリペリドン ER 3 mg を反復経口投与したときの定常状態時の推定血漿中パリペリドン濃度とオーバーラップしていた（図 2.7.2-45）。また，日本人患者に本剤 25 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，パリペリドン ER の 3 mg を反復経口投与したときの定常状態時の濃度値の分布の範囲内にあった（JPN-5 試験と JNS007ER-JPN-S21 試験，JNS007ER-JPN-S32 試験：図 2.7.2-46）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

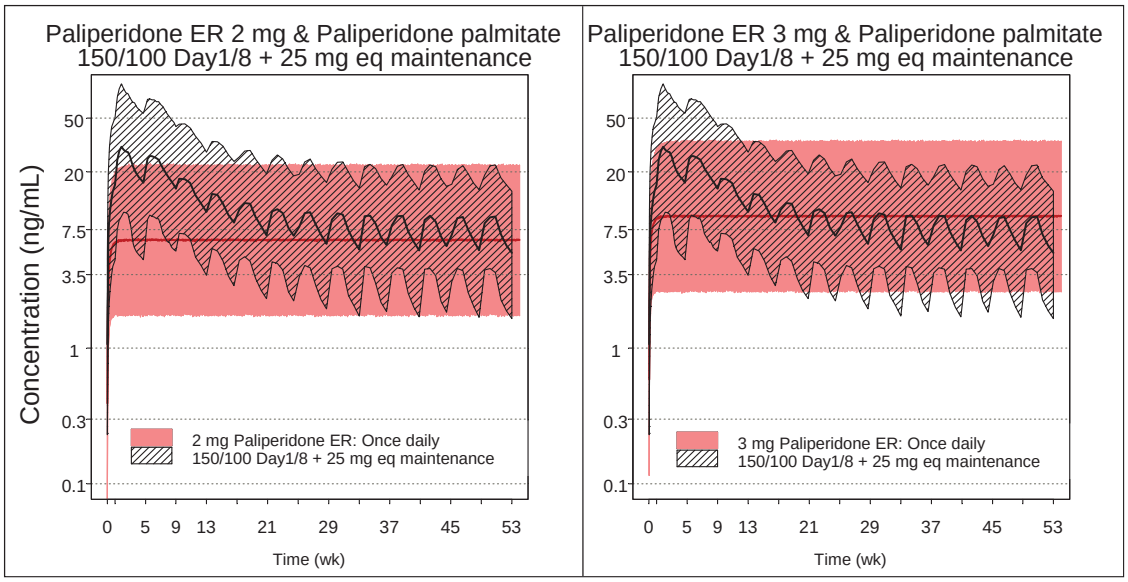


図 2.7.2-45 PK シミュレーション：本剤 25 mg eq.及びパリペリドン ER 2 又は 3 mg 投与時の定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度の比較

実線は中央値，陰影及び斜線の範囲は 90%予測区間
左 ：本剤を Day 1/8 に 150/100 mg eq., それ以降 25 mg eq.を 4 週間隔で反復投与 vs. パリペリドン ER 2 mg
右 ：本剤を Day 1/8 に 150/100 mg eq., それ以降 25 mg eq.を 4 週間隔で反復投与 vs.パリペリドン ER 3 mg

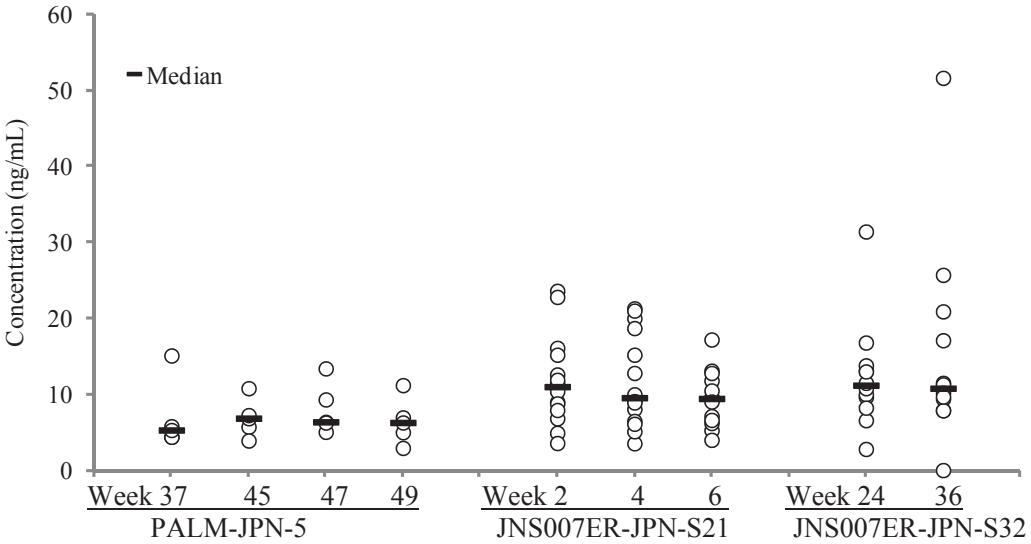


図 2.7.2-46 日本人患者に本剤 25 mg eq.及びパリペリドン ER 3 mg を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の比較

［JPN-5 試験，JNS007ER-JPN-S21 試験，JNS007ER-JPN-S32 試験］

JPN-5 試験： 本剤 150 mg eq.を初日 (Day 1)，1 週後 (Day 8) に 100 mg eq.を三角筋内に投与し，以降 4 週間隔で 25～150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に 11 回反復投与（計 13 回投与）したときの Week 37 (11 回目投与前)，Week 45 (13 回目投与前)，Week 47 (13 回目投与後 2 週) 及び Week 49 (13 回目投与後 4 週) の採血直前の投与量が 25 mg eq.であった血漿中パリペリドン濃度

JNS007ER-JPN-S21 試験（前期第 II 相試験）： パリペリドン ER 3 mg を 1 日 1 回 6 週間投与したときの 2，4 及び 6 週の各測定時期における血漿中パリペリドン濃度

JNS007ER-JPN-S32 試験（長期投与試験）： パリペリドン ER 3 mg を 1 日 1 回長期投与したときの 24 及び 36 週時の血漿中パリペリドン濃度

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

なお，本剤を Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与した後，3 回目からは 4 週間隔で 25，50 又は 100 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与を繰り返したときの維持期の血漿中パリペリドン濃度推移をシミュレーションした結果，定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度（C_{max} の中央値）に投与部位間で大きな差異は認められなかった。

以上の結果より，本剤の維持期の推奨用法･用量として「3 回目からは 4 週間隔で 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与」を選択し，用量範囲を「25 mg eq.から 150 mg eq.の範囲で適宜増減」と設定した。

4) 本剤の推奨用法･用量の適切性

POP-PK モデルに基づくシミュレーションにより推定した本剤の推奨用法･用量の適切性を JPN-4 試験及び JPN-5 試験で得られたデータを用いて確認した（図 2.7.2-34，図 2.7.2-35，表 2.7.2-3）。

(2) 用法・用量に関連する推奨事項の検討

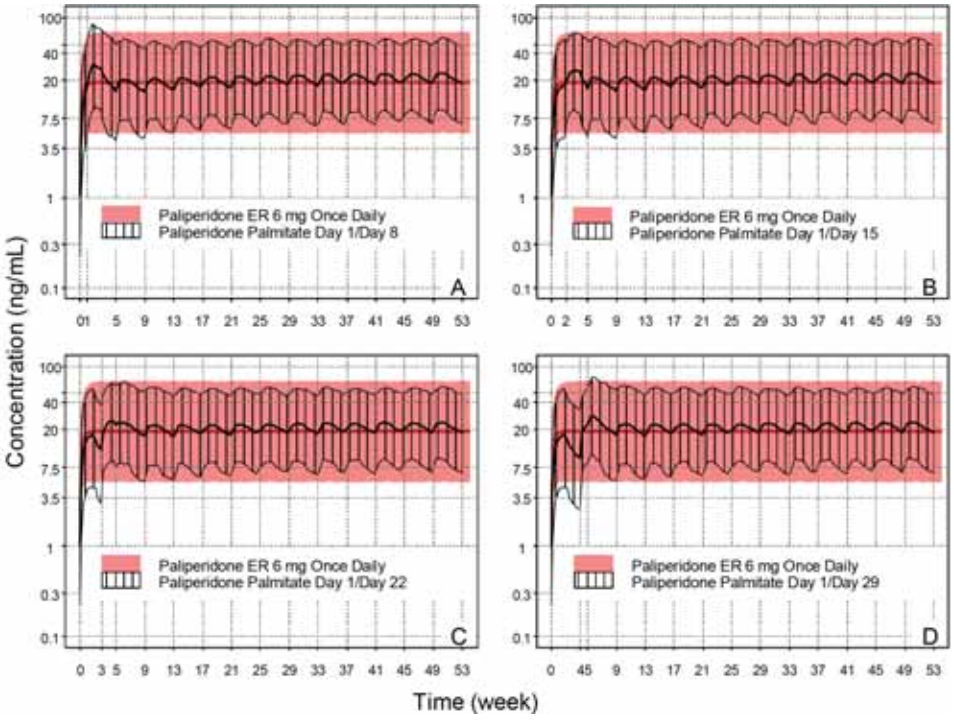
1) 投与中断後，再開始時の投与方法

本剤 2 回目を Day 8 に投与しなかったとき，並びに本剤を反復投与後，血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後に 6 週超～6 カ月の間及び 6 カ月を超えて本剤投与を中断したときの投与再開方法について検討した。

a) 2 回目を Day 8 に未投与：2 回目の投与日が初回投与後 4 週未満

本剤の 2 回目 100 mg eq.を初回投与後 4 週未満（Day 8，Day 15，Day 22 又は Day 29），3 回目 75 mg eq.を初回投与後 5 週（Day 36）に投与したときの血漿中パリペリドン濃度を推定した（図 2.7.2-47）。その結果，2 回目を Day 8 に投与しなかった場合，可能な限り 2 回目 100 mg eq.を三角筋内投与し，その投与時期に関係なく，3 回目 75 mg eq.を初回投与後 5 週（Day36）に三角筋内又は臀部筋内へ投与することにより，推奨用法・用量（Day 1/Day 8，150 mg eq./100 mg eq.) で得られる血漿中パリペリドン濃度の範囲に到達することができると推察された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 49

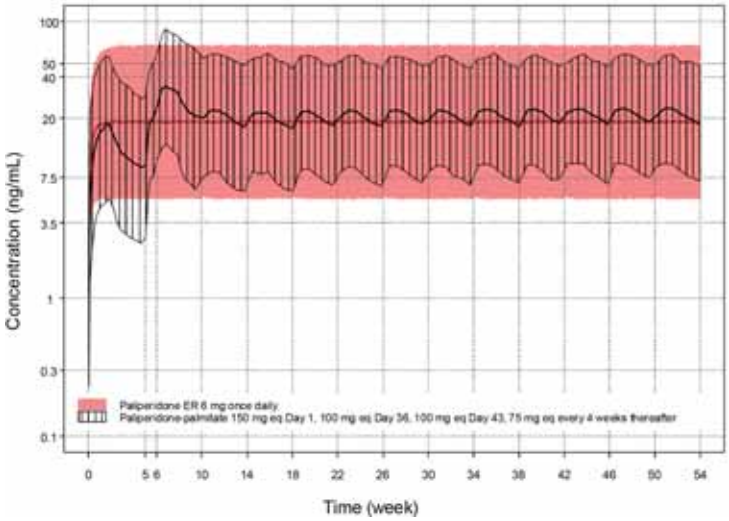
図 2.7.2-47 PK シミュレーション：2 回目 100 mg eq.を初回投与後 4 週未満に投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移

[A] 本剤を Day 1/8 に 150/100 mg eq.，Day 36 以降 4 週間隔で 75 mg eq.を反復投与 vs.パリペリドン ER 6 mg を反復投与
[B] 本剤を Day 1/15 に 150/100 mg eq.，Day 36 以降 4 週間隔で 75 mg eq.を反復投与 vs.パリペリドン ER 6 mg を反復投与
[C] 本剤を Day 1/22 に 150/100 mg eq.，Day 36 以降 4 週間隔で 75 mg eq.を反復投与 vs.パリペリドン ER 6 mg を反復投与
[D] 本剤を Day 1/29 に 150/100 mg eq.，Day 36 以降 4 週間隔で 75 mg eq.を反復投与 vs.パリペリドン ER 6 mg を反復投与
実線は中央値，陰影及び斜線の範囲は 90%予測区間

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

b) 2 回目を Day 8 に未投与：2 回目投与日が初回投与後 4 週以上 7 週以下

本剤の 2 回目 100 mg eq.を初回投与後 5 週（Day 36），その 1 週後の初回投与後 6 週（Day 43）に 3 回目 100 mg eq.を三角筋内投与，以降 4 週間隔で 75 mg eq.を臀部筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度を推定した（図 2.7.2-48）。その結果，3 回目投与後の血漿中パリペリドンの C_{max}（中央値）は 34 ng/mL と推定され，推奨用法・用量で投与したときの C_{max}（29 ng/mL）と比較して 17%高値であった。このことより，2 回目の投与日が初回投与後 4 週以上であった場合の再開時は，100 mg eq.を 1 週間隔で 2 回投与することが適切と推察された。



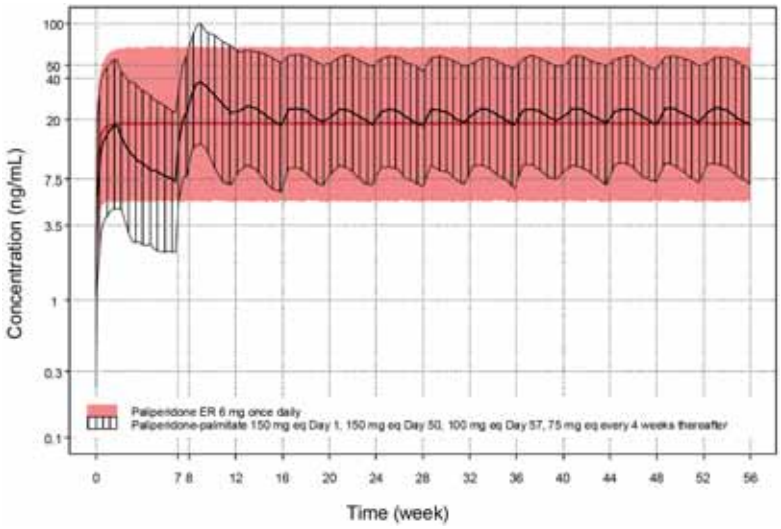
参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 50

図 2.7.2-48 PK シミュレーション：2 回目 100 mg eq.を初回投与後 4 週以上に投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移

本剤を Day 1/36 に 150/100 mg eq.，Day 43（初回投与後 6 週）に 100 mg eq.，以降 4 週間隔で 75 mg eq.を臀部筋内に反復投与 vs. パリペリドン ER 6 mg を反復投与
実線は中央値，陰影及び斜線の範囲は 90%予測区間

c) 2 回目を Day 8 に未投与：2 回目投与日が初回投与後 7 週超

本剤 150 mg eq.を三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度の中央値が 7.5 ng/mL 未満となる時点は投与後 7 週であった（図 2.7.2-49）。このことより，2 回目の投与日が初回投与後 7 週を越えた場合の再開時は，推奨用法･用量（再開時 150 mg eq.，その 1 週後に 100 mg eq.を三角筋内投与）が適切と推察された。



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 51

図 2.7.2-49 PK シミュレーション：2 回目を初回投与後 7 週に投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移

本剤を Day 1 に 150 mg eq.，Day 50/57（初回投与後 7 週/8 週）に 150/100 mg eq.，以降 4 週間隔で 75 mg eq.を臀部筋内に反復投与 vs. パリペリドン ER 6 mg を反復投与
実線は中央値，陰影及び斜線の範囲は 90%予測区間

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

d) 定常状態に到達した後の未投与：6 週超 6 カ月以下中断したときの再開時の投与方法

本剤の維持用量を 4 週間隔で反復筋肉内投与後，血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後，5～8 週の未投与の後に，維持用量を 1 回投与した後，4 週間隔で投与したとき，又は維持用量を 1 週間隔で 2 回投与し，その後 4 週間隔で投与したときの血漿中パリペリドン濃度を推定した（図 2.7.2-50）。その結果，5 及び 6 週の未投与の後に維持用量を 1 週間隔で 2 回投与し再開した場合，血漿中パリペリドン濃度が未投与前の定常状態時の濃度より高くなり過ぎると推定されたため，未投与期間が 6 週までは再開時に 1 週間隔で 2 回投与の必要はなく，未投与期間が 6 週を超えた場合の再開時に 1 週間隔で 2 回投与が必要であることが推察された。

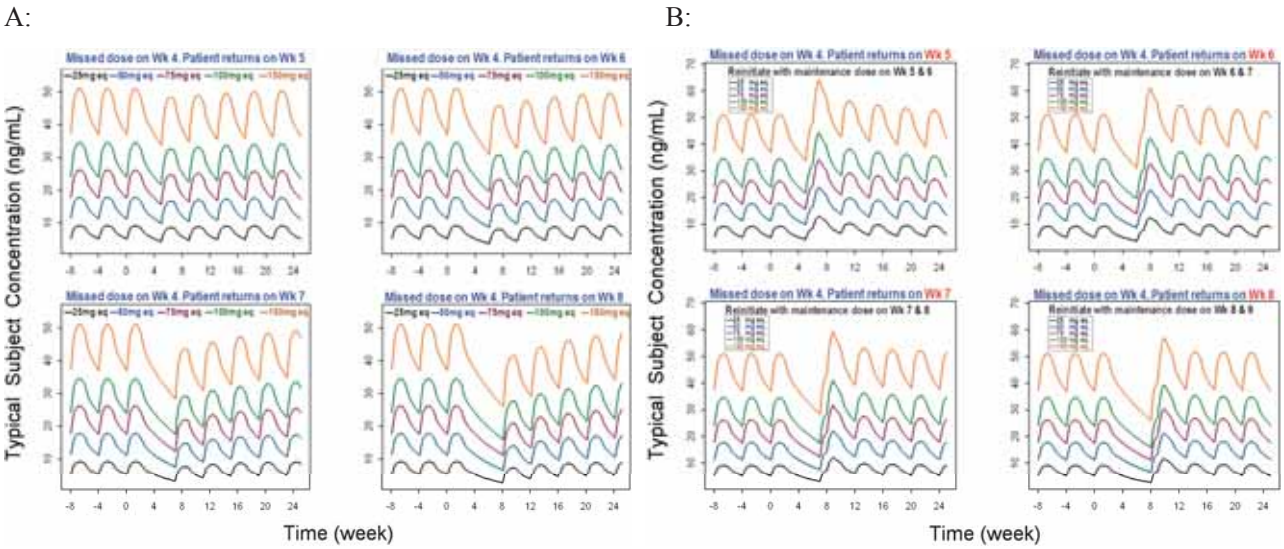


図 2.7.2-50 PK シミュレーション：様々の期間の未投与期間後に投与を再開したときの血漿中パリペリドン濃度推移

[A] 投与再開方法：維持用量で投与を再開し，以後は 4 週間隔で投与
[B] 投与再開方法：維持用量を 1 週間隔で 2 回投与し，以降は 4 週間隔で投与
X 軸の時間ゼロ：未投与期間前の最終投与時点
A，B のそれぞれ左上，右上，左下及び右下：
Week 4 に未投与，Week 5, 6, 7 又は 8 (未投与期間 5, 6, 7 又は 8 週) に投与再開

e) 定常状態に到達後の投与中断：6 カ月を越えて中断したときの再開時の投与方法

本剤を 4 週間隔で反復筋肉内投与後，血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後，投与を中断したときの血漿中パリペリドン濃度を推定した（図 2.7.2-51）。その結果，本剤 25～150 mg eq.のすべてで，投与中断後 6 カ月には血漿中パリペリドン濃度（中央値）が 7 ng/mL 未満に低下した。よって，本剤投与の中断が 6 カ月を超えた場合の再開時は，推奨用法･用量（再開時 150 mg eq.，その 1 週後に 100 mg eq.を三角筋内投与）が適切と推察された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

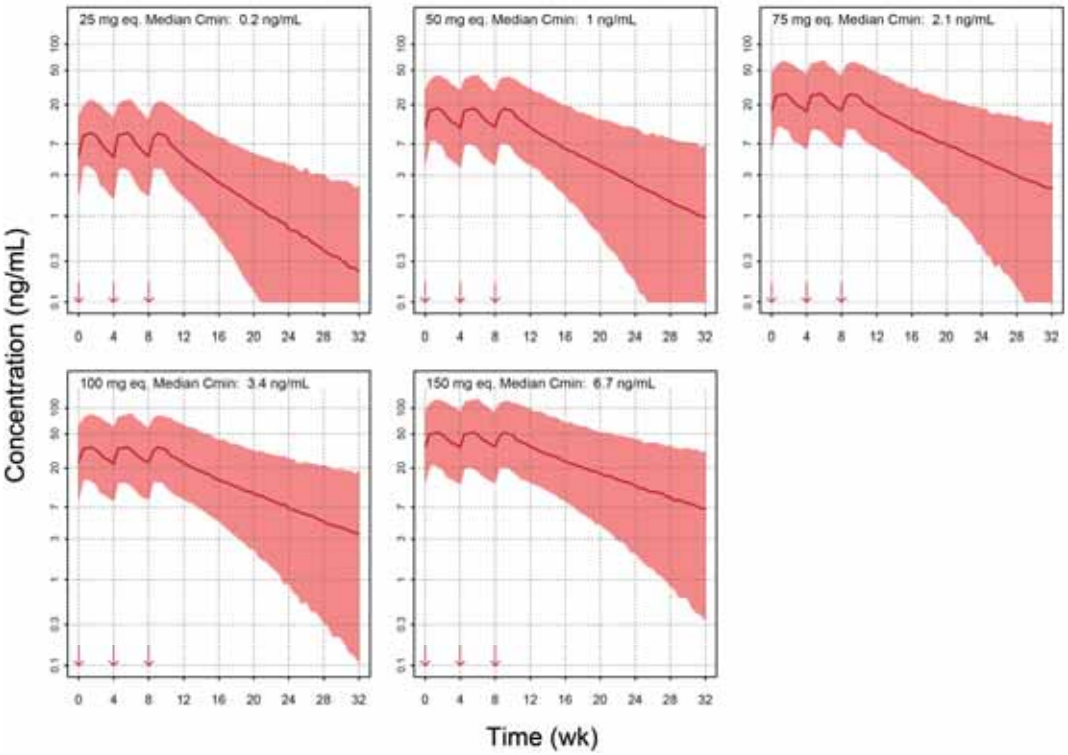


図 2.7.2-51 PK シミュレーション：6 カ月を越えて投与を中断したときの
血漿中パリペリドン濃度推移

実線は中央値，陰影の範囲は 90%予測区間

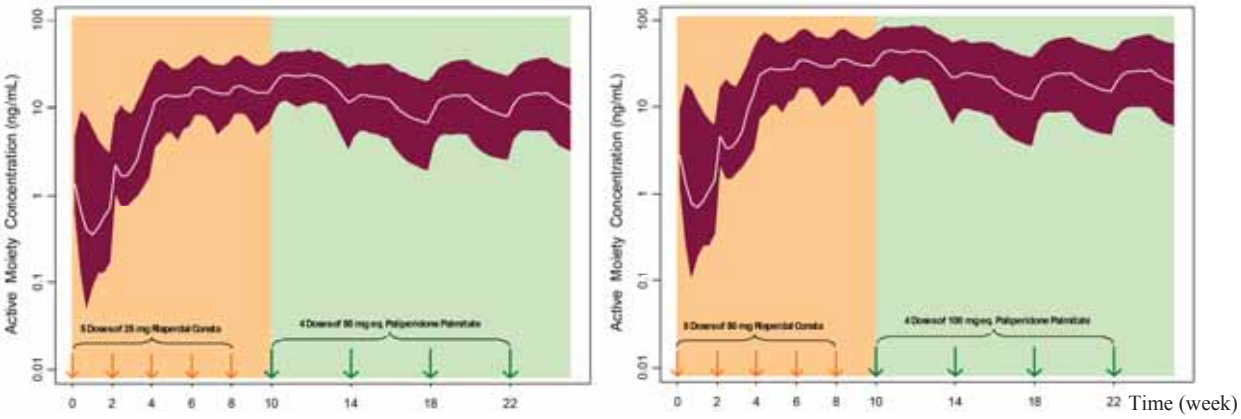
2) 他の抗精神病薬から本剤へ切り替えるときの投与方法

他の抗精神病薬（経口剤及び持効性注射製剤）から本剤への切替え，又は他の抗精神病薬の併用を検討するために収集したデータはない。そこで，リスペリドン持効性注射剤及びパリペリドン ER から本剤への切替え方法を POP-PK モデルに基づくシミュレーションを実施し，探索的に検討した。それ以外の抗精神病薬から本剤への切替えについては文献情報を用いて検討した。

a) リスペリドン持効性注射剤からの切替え

リスペリドン持効性注射剤の最終投与後 2 週に本剤を 4 週間隔で投与したときの活性成分（リスペリドン持効性注射剤：リスペリドン+パリペリドン，本剤：パリペリドン）の血漿中濃度を推定した（図 2.7.2-52）。その結果，リスペリドン持効性注射剤 25 mg 及び 50 mg から本剤 50 mg eq.及び 100 mg eq.に切り替えたときの推定血漿中活性成分濃度は定常状態付近に維持された。よって，切替え時には，1 週後/Day 8 の本剤投与又は経口剤補充投与は不要であり，リスペリドン持効性注射剤の予定投与時に本剤投与を開始し，以降，1 カ月間隔で投与することが適切であると推察された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 55

図 2.7.2-52 PK シミュレーション：リスペリドン持効性注射剤から本剤へ切り替えたときの血漿中活性成分濃度推移

[左] 低用量シナリオ：リスペリドン持効性注射剤 25 mg から本剤 50 mg eq.に切り替え，以降 4 週間隔で投与
[右] 高用量シナリオ：リスペリドン持効性注射剤 50 mg から本剤 100 mg eq.に切り替え，以降 4 週間隔で投与
実線は中央値，紫色の範囲は 90%予測区間，Week 10 にリスペリドン持効性注射剤から本剤へ切替え

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

b) 他の抗精神病薬の持効性製剤（注射剤）

持効性抗精神病薬（注射剤）の投与間隔及びみかけの半減期を表 2.7.2-10 に示す。

本剤及びリスペリドン持効性注射剤以外の持効性製剤の投与間隔はみかけの半減期の 1～2 倍であった。一次消失過程を示す薬物では，全身循環から薬物が消失するまでに半減期の 4～5 倍の時間を要することを考慮すると，本剤に切り替える時点（投与されていた抗精神病薬の次回の投与予定時点）には，全身循環に投与されていた抗精神病薬が治療濃度域に残存していると考えられる。したがって，Day 8 の本剤投与は不要であると考えられた。

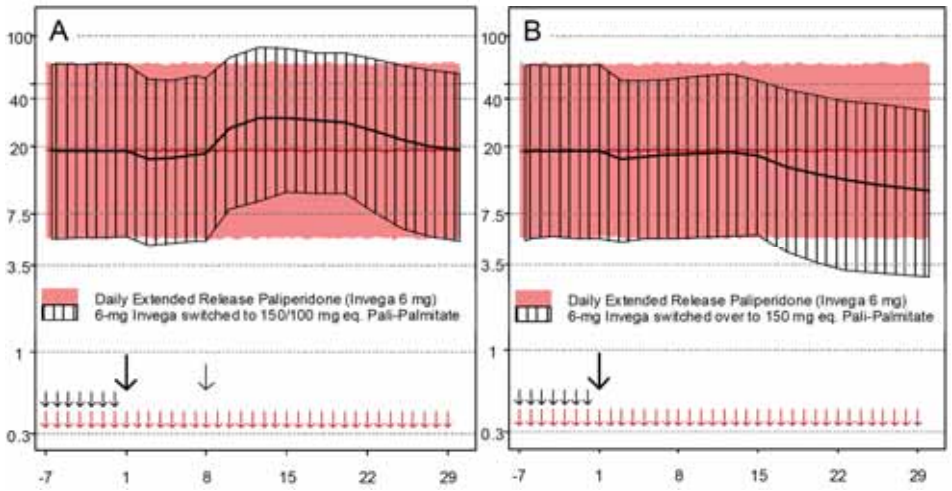
表 2.7.2-10 国内で販売されている持効性抗精神病薬の投与間隔及び消失半減期

持効性抗精神病薬	投与間隔	消失半減期	引用文献
ハロペリドールデカン酸エステル注射液	4 週	27.2 日（単回投与）	ネオペリドール注, ハロマンス注添付文書
フルフェナジンデカン酸エステル注射液	4 週	14 日（反復投与）[6)]	フルデカシン筋注 添付文書 Kane 1998 [6)]
リスペリドン持効性懸濁注射剤 [a]	2 週	3.9～4.1 日（反復投与）	リスパダールコンスタ筋注用 添付文書

[a]: 定常状態における血漿中薬物濃度は，最終投与後 4～6 週維持された後，3.9～4.1 日の $t_{1/2}$ で低下する。

c) 経口抗精神病薬

パリペリドン ER から本剤へ切り替えたときの血漿中パリペリドン濃度を推定した（図 2.7.2-53）。その結果，パリペリドン ER 6 mg から本剤 150 mg eq.に切替えた後，Day 8 に 100 mg eq.を投与しない場合，本剤投与開始 2 週後から血漿中パリペリドン濃度が低下し，次回投与時まで治療濃度域以下となる可能性が予測された。一方，パリペリドン ER から本剤に推奨用法・用量（Day 1/Day 8，150/100 mg eq.）で切り替えたとき，血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域に維持されることが推察された。



参照元：Rationale and Justification for Dosing Recommendations Figure 56

図 2.7.2-53 PK シミュレーション：パリペリドン ER から本剤へ切り替えたときの血漿中パリペリドン濃度推移

[左]　パリペリドン ER 6 mg から本剤の推奨用法･用量（Day 1/Day 8 に 150/100 mg eq.）で切替え
[右]　パリペリドン ER 6 mg から本剤 150 mg eq.を Day 1 投与で切替え
実線は中央値，陰影（パリペリドン ER 6 mg 反復投与時，下段↓）及び斜線（パリペリドン ER から本剤へ切り替え投与時，上段↓）の範囲は 90%予測区間

また，パリペリドン ER 以外の経口抗精神病薬の半減期（表 2.7.2-11）を考慮すると，経口抗精神病薬から本剤へ切り替える場合には，推奨用法・用量（Day 1/Day 8 に 150/100 mg eq.）が適切であると考えられた。

表 2.7.2-11 国内で販売されている主要な経口抗精神病薬の消失半減期

経口抗精神病薬	消失半減期 (h)		引用文献
定型抗精神病薬			
クロルプロマジン	11.7	$t_{1/2\beta}$（単回投与）	コントミン糖衣錠 添付文書
フルフェナジン	14-24	-	Ereshefsky 1996 [7]
ハロペリドール	24.1	(単回投与)	セレネース錠 添付文書
ペルフェナジン	8-21	-	Ereshefsky 1996 [7]
ピモジド	53	(単回投与)	オーラップ錠 添付文書
レボメプロマジン	15-30	(単回投与)	ヒルナミン錠 添付文書
ブロムペリドール	20.2-31.0	(単回投与)	インプロメン錠 添付文書
非定型抗精神病薬			
アリピプラゾール	64.6	(反復投与)	エビリファイ錠 添付文書
オランザピン	28.5	(単回投与)	ジプレキサ錠 添付文書
クエチアピン	3.5	(反復投与)	セロクエル錠 添付文書
クロザピン	14-16	(反復投与)	クロザリル錠 添付文書
ブロナンセリン	67.9	(反復投与)	ロナセン錠 添付文書
ペロスピロン	5-8	$t_{1/2\beta}$(単回投与)	ルーラン錠 添付文書
リスペリドン [a]	24.4	(反復投与)	社内資料
パリペリドン	25.4	(反復投与)	インヴェガ錠 添付文書

[a]: 活性成分（リスペリドン/未変化体+9-OH-リスペリドン/代謝物），- :不明

2.7.2.4　特別な試験

該当資料なし

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

2.7.2.5　臨床薬理に関する結論

(1) 薬物動態

日本人及び外国人患者に本剤を投与したときのパリペリドンの薬物動態を検討した。本剤を三角筋内又は臀部筋内に単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し，投与後約11～18 日に C_{max} に達した後，25～49 日のみかけの半減期（$t_{1/2}$）で低下した。三角筋内に投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，臀部筋内投与時と比較してより速やかに上昇した。25～150 mg eq.の範囲で投与したとき，AUC_{∞}は用量に比例して増加したが，C_{max} は 50 mg eq.を超える用量で用量比より低い増加であった。本剤及びパリペリドン IR を臀部筋内に単回投与したとき，パリペリドン IR に対する本剤（F011 製剤及び F013 製剤）の相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%（それぞれ 114%及び 126%）と算出された。

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

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

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

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

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

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

POP-PK 解析の結果，本剤投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に対して併用薬（ロラゼパム，アセトアミノフェン，ジアゼパム，オランザピン及びイブプロフェン）の影響はみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

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

(2) 薬力学

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

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

(3) 推奨用法・用量の設定について

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

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

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

その結果，投与初期は「Day 1 に 150 mg eq.を三角筋内に，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与」，推奨維持用量として「3 回目からは 4 週間隔で 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与」を選択した。また，維持期の用量範囲は，本剤の 25 及び 150 mg eq.を反復投与したときの定常状

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

態における血漿中パリペリドン濃度が，それぞれパリペリドン ER の 2 及び 12 mg の定常状態時の血漿中パリペリドン濃度の範囲内に含まれていたことから，「25 mg eq.から 150 mg eq.の範囲で適宜増減」と設定した。さらに，三角筋内投与時に体重に基づく長さの注射針「90 kg 以上は 1½インチ/22G，90 kg 未満は 1 インチ/23G」を用いて投与することにより，投与初期の血漿中パリペリドン濃度を BMI に影響されず速やかに治療濃度域に到達させることが可能となると考えられた。

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

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

参考文献

1） Samtani MN, Lohle M, Grant A, et al. Betamethasone pharmacokinetics after two prodrug formulations in sheep: implications for antenatal corticosteroid use. Drug Metab Dispos. 2005;33:1124-30.

2） Göransson G, Olivecrona T. The metabolism of fatty acids in the rat. I. Palmitic acid. Acta Physiol Scand 1964;62:224-39.

3） Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections?. N Engl J Med. 1982;307:356-8.

4） Haramati N, Lorans R, Lutwin M, Kaleya RN. Injection granulomas. Intramuscle or intrafat?. Arch Fam Med. 1994;3:146-8.

5） Cohen LS, Rosenthal JE, Horner DW Jr, Atkins JM, Matthews OA, Sarnoff SJ. Plasma levels of lidocaine after intramuscular administration. Am J Cardiol. 1972;29:520-3.

6） Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Gutierrez JLA, Brunello N, Fleischhacker WW, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 1998;8:55-66.

7） Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry. 1996;57 Suppl 11:12-25.

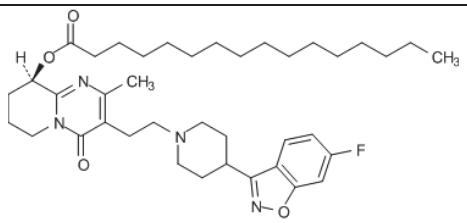
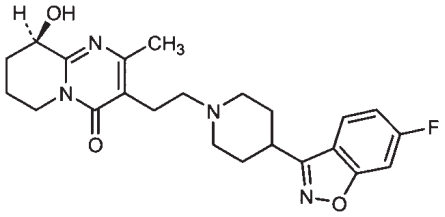
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f1e2f \ 3.1 \ 2013-06-25 17:42

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザインの概括：評価資料としたアジア共同及び国内臨床試験 5
2.7.3.1.2 試験デザインの概括：参考資料とした海外臨床試験 7
2.7.3.1.3 有効性の評価尺度 15
2.7.3.1.4 有効性評価の統計手法 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 23
2.7.3.2.1 アジア共同及び国内第 III 相臨床試験の結果の要約 23
2.7.3.2.2 海外臨床試験の結果の要約 25
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.3.1 急性期の統合失調症患者を対象とした試験成績の比較と解析：JPN-4, PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験 26
2.7.3.3.2 長期投与試験の試験成績：JPN-5，PSY-3001 及び PSY-1008 試験 69
2.7.3.3.3 リスペリドン LAI を対照とした非劣性試験の試験成績：PSY-3002, PSY-3006 及び PSY-3008 試験 83
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 85
2.7.3.4.1 申請する PALI palm の推奨用法・用量 85
2.7.3.4.2 海外で承認された用法･用量の設定根拠 85
2.7.3.4.3 海外で承認された用法・用量を JPN-4 及び JPN-5 試験へ適用可能とした根拠 87
2.7.3.4.4 用法・用量の適切性を裏付ける臨床試験成績 88
2.7.3.4.5 BMI に関連する検討 96
2.7.3.4.6 POP-PK モデルによるシミュレーションを用いたその他の探索的検討 99
2.7.3.4.7 第 II/III 相及び第 III 相試験でみられた PALI palm の用量反応の考察 100
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 103
2.7.3.6 付録 104
2.7.3.6.1 試験対象集団：参考資料とした海外第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 104
2.7.3.6.2 部分集団解析：参考資料とした海外第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 118

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 本体

略号又は略称	名称及び内容
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
BACS	統合失調症認知機能簡易評価尺度（brief assessment of cognition in schizophrenia）
BMI	肥満度指数（body mass index）
CGI-S	臨床上の医師の印象による重症度（clinical global impression-severity）
CHMP	ヒト用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Human Use）
CI	信頼区間（confidential interval）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
CPMP	committee for proprietary medicinal products
CTD	コモンテクニカルドキュメント（common technical document）
DSM-IV	精神疾患の分類と診断の手引き第四版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition）
DSM-IV-TR	精神疾患の分類と診断の手引き第四版用修正版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition－text revision）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
ER	徐放性製剤（extended release）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
Fisher の LSD 法	Fisher の制約付最小有意差法（protected least significant difference test）
IDMC	独立データモニタリング委員会（independent data monitoring committee）
IR	速放性製剤（immediate-release）
ITT	intent-to-treat 解析対象集団（intent-to-treat analysis set）
IVRS	音声自動応答システム（interactive voice response system）
LAI	持効性注射剤（long-acting injection）
LOCF	last observation carried forward
LS	最小二乗（least square）
mg eq.	ミリグラム当量（milligram equivalent）
OC	observed case
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度（positive and negative syndrome scale）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set）
PSP	個人的及び社会的パフォーマンス尺度（personal and social performance scale）

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

略号又は略称	名称及び内容
SAP	解析計画書（statistical analysis plan）
SD	標準偏差（standard deviation）
SE	標準誤差（standard error）
Sleep VAS	睡眠改善度（sleep visual analog scale）
SQLS	統合失調症 QOL 尺度（symptoms and quality of life in schizophrenia scale）
VAS	visual analog scale

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

統合失調症患者を対象として有効性を評価した臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

統合失調症に対するパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の有効性は，アジア共同臨床試験である第 III 相プラセボ対照比較試験（PALM-JPN-4 試験），国内臨床試験である第 III 相長期投与試験（PALM-JPN-5 試験）及び第 I/II 相臨床試験（PALM-JPN-2 試験及び PALM-JPN-3 試験），並びに海外臨床試験（10 試験）で評価した。

アジア共同及び国内臨床試験（4 試験）を評価資料とし，このうち PALM-JPN-4 試験及び PALM-JPN-5 試験を主要な有効性評価試験とした。

アジア共同臨床試験である PALM-JPN-4 試験は，日本，韓国及び台湾で実施した。

PALM-JPN-5 試験は観察期 49 週間の長期投与試験であった。

参考資料である海外臨床試験は，用法・用量の設定根拠，並びに有効性の結果を支持・補完するために用いた。

表 2.7.3.1-1 統合失調症患者を対象として有効性を評価した臨床試験一覧

試験の種類	試験実施計画書番号 [資料番号]
統合失調症患者を対象としたアジア共同及び国内臨床試験（4 試験）【評価資料】	
第 III 相プラセボ対照比較試験（1 試験）	PALM-JPN-4 試験（アジア共同） [5.3.5.1.1]
第 III 相長期投与試験（1 試験）	PALM-JPN-5 試験（国内） [5.3.5.2.1（中間報告書），5.3.5.2.3（最終報告書）]
第 I/II 相臨床試験（2 試験）	PALM-JPN-2 試験（国内） [5.3.3.2.2], PALM-JPN-3 試験（国内） [5.3.3.2.3]
統合失調症患者を対象とした海外臨床試験（10 試験）【参考資料】	
第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験（4 試験）	R092670-PSY-3003 試験 [5.3.5.1.3], R092670-PSY-3004 試験 [5.3.5.1.4], R092670-PSY-3007 試験 [5.3.5.1.5], R092670-SCH-201 試験 [5.3.5.1.2]
長期投与試験（2 試験）	
第 III 相臨床試験（1 試験）	R092670-PSY-3001 試験 [5.3.5.1.6]
第 I 相臨床試験（1 試験）	R092670-PSY-1008 試験 [5.3.3.2.10]
第 III 相実薬対照比較試験（3 試験）	R092670-PSY-3002 試験 [5.3.5.1.7], R092670-PSY-3006 試験 [5.3.5.1.8], R092670-PSY-3008 試験 [5.3.5.1.9]
その他の第 III 相臨床試験（1 試験）	R092670-PSY-3005 試験 [5.3.5.2.2]

なお，すべての PALI palm の用量は，ミリグラム当量（mg eq.；PALI palm の活性本体であるパリペリドンのミリグラム当量，以下同様）として示している。一例として，PALI palm 156 mg はパリペリドン 100 mg と同等のため，100 mg eq.と表記する。

また，以下，試験実施計画書番号の文頭の表記「PALM-」及び「R092670-」を省略する。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.1.1　試験デザインの概括：評価資料としたアジア共同及び国内臨床試験

有効性を評価したアジア共同及び国内第 III 相臨床試験（評価資料）である JPN-4 及び JPN-5 試験の試験計画の概略を表 2.7.3.1-2 に示す。

JPN-4 試験は，プラセボに対する優越性を検証した 13 週間の二重盲検比較試験であり，海外で実施したプラセボ対照二重盲検の各試験（SCH-201，PSY-3003，3004 及び 3007 試験）と同様のデザイン（2.7.3.1.2 参照）を採用した。また，PALI palm 3 回目投与以降（維持期）の用量は，海外で承認されている推奨維持用量である 75mg eq.とした。JPN-4 試験で測定したプロラクチン値は，当該試験の盲検性を損なう可能性があるため，試験期間を通して治験担当医師及び治験依頼者に開示しないこととした。

JPN-5 試験は，非対照，非盲検，観察期 49 週間の長期投与試験であり，安全性及び忍容性の検討に加え，副次目的として統合失調症の症状改善及び治療効果の維持における有効性についても確認した。JPN-5 試験の PALI palm 3 回目投与以降（維持期）には，海外で承認されている維持期のすべての用量 25，50，75，100 又は 150 mg eq.を，被験者の状態に応じて選択できるようにした。

JPN-4 及び JPN-5 試験はいずれも，スクリーニング時の少なくとも 1 年以上前から DSM-IV-TR による統合失調症の診断基準を満たし，スクリーニング時の PANSS 総スコアが 60 以上 120 以下である急性期の症状を有する患者を対象とした。JPN-4 試験では，組み入れ患者の肥満度指数（以下，BMI）上限値を 40 kg/m^2 未満とした。JPN-5 試験では，特に BMI の上限及び下限値を設定しなかった。

なお，JPN-4 及び JPN-5 試験の計画立案に際し，日本人及び外国人間の PALI palm 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態が類似していること，並びにパリペリドン経口剤の推奨用量が日本と海外で同一であること等，を勘案し（2.7.3.4.3 参照），海外（CCDS【1.6 参照】）と同じ用法・用量を採用した。海外と同じ用法・用量を用いたときのアジア及び国内での有効性検証，安全性評価を目的とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.1-2 有効性を評価したアジア共同及び国内臨床試験（評価資料）の試験計画の概略

開発時期		開発後期	
試験実施計画書番号		JPN-4	JPN-5
フェーズ		第 III 相	第 III 相
目的		有効性評価のためプラセボに対する優越性を検証，並びに安全性の検討	長期投与での安全性，忍容性及び有効性の検討
試験デザイン		多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	多施設共同，非盲検
対象患者 （詳細は各 2.7.6 を参照）		スクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV-TR による統合失調症の診断基準に合致。 スクリーニング時及びベースライン時の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 60 以上 120 以下の患者。	
	BMI	40 kg/m^2 未満	設定なし
	年齢	20 歳以上	
治験期間		二重盲検期：13 週間	観察期（非盲検）：49 週間
治験薬投与回数		4 回	13 回
用法・用量 (*)	投与初期	Day 1 に PALI palm 150 mg eq.（又はプラセボ），Day 8 に PALI palm 100 mg eq.（又はプラセボ）を投与。	Day 1 に PALI palm 150 mg eq.，Day 8 に PALI palm 100 mg eq.を投与。
	投与部位	三角筋内	三角筋内
	維持期	Day 36 及び Day 64 には PALI palm 75 mg eq.（又はプラセボ）を投与。	Day 36 から Day 316 まで 4 週間隔で，PALI palm 25，50，75，100 又は 150 mg eq.を投与。
	投与部位	三角筋又は臀部筋内	三角筋又は臀部筋内
主要評価項目		最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量	最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目		・ 臨床上の医師の印象による重症度（Clinical Global Impression-Severity: CGI-S） ・ PANSS 総スコアのレスポンダーの割合 ・ PANSS 下位評価尺度 ・ 治療効果の発現時期 ・ 効果不十分による中止	・ CGI-S ・ PANSS 下位評価尺度
目標被験者数		308 例（各群 154 例） 日本人の目標被験者数は全体の 1/3 以上である 52 例/群以上とした。	200 例
有効性解析対象例数		323 例	198 例
実施国		日本，台湾，韓国	日本

（*）三角筋へ投与する際には，体重が<90 kg の被験者へは 1 インチ（25 mm）/ 23 G の注射針，≥90 kg の被験者へは 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。臀部筋へ投与する際には，体重にかかわらず 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。

第 I/II 相国内臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）の試験計画の概略を表 2.7.3.1-3 に示す。

JPN-2 及び JPN-3 試験は主に，日本人における PALI palm の薬物動態及び安全性の成績を検討する試験として実施した。これらの試験デザインの詳細及び成績を，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.1-3 有効性を評価した第 I/II 相国内臨床試験の試験計画の概略

開発時期		開発前期	開発後期
試験実施計画書番号		JPN-2	JPN-3
フェーズ		第 I/II 相	第 I/II 相
目的		反復投与時の薬物動態及び安全性の検討	反復投与時の薬物動態及び安全性の検討
試験デザイン		多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較	多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較
対象患者 （詳細は各 2.7.6 を参照）		JPN-2 試験では DSM-IV，JPN-3 試験では DSM-IV-TR による統合失調症の診断基準に合致。 スクリーニング時に PANSS の 9 項目（妄想，概念の統合障害，幻覚による行動，興奮，誇大性，猜疑心/迫害感，敵意，非協調性及び衝動制御の障害）のスコアが 4（中等度）以下の患者	
	BMI	17 kg/m^2 以上，35 kg/m^2 以下	17 kg/m^2 以上，40 kg/m^2 未満
	年齢	20 歳以上，65 歳未満	
治験期間		治験薬投与期：64 日間	観察期：92 日間
治験薬投与回数		4 回	4 回
用法・用量 (*)	投与方法	以下の用量を Day 1，8，36 及び 64 の 4 回に反復投与 50 mg eq.群： 50 – 50 – 50 – 50 mg eq. 100 mg eq.群：100 – 100 –100 –100 mg eq. 150 mg eq.群：150 – 150 –150 –150 mg eq. 150/50 mg eq.群 : 150 – 50 – 50 – 50 mg eq.	以下の用法用量を Day 1，8，36 及び 64 の 4 回に反復投与 150 mg eq.を三角筋内へ投与 75 mg eq.を三角筋内へ投与 75 mg eq.を臀部筋内へ投与
	投与部位	臀部筋内	三角筋又は臀部筋内
評価項目		・ PANSS 総スコア ・ PANSS 下位評価尺度スコア ・ CGI-S	
有効性解析対象例数		56 例	76 例
実施国		日本	日本

（*）JPN-2 試験ではいずれの投与も，1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を使用した。JPN-3 試験では 150 mg eq.又は 75 mg eq.を三角筋内へ投与する群のうち，体重が<90 kg の被験者には 1 インチ（25 mm）/ 23 G の注射針，≥90 kg の被験者へは 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。75 mg eq.を臀部筋内へ投与する群へは，体重にかかわらず 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.1.2　試験デザインの概括：参考資料とした海外臨床試験

2.7.3.1.2.1　急性期の統合失調症患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験：PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3007 試験及び SCH-201 試験

PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3007 試験及び SCH-201 試験の試験計画の概略を表 2.7.3.1-4 に示す。

プラセボに対する PALI palm の優越性を検証した海外臨床試験（SCH-201 試験， PSY-3003 試験，PSY-3004 試験及び PSY-3007 試験）の PALI palm 群は，25，50，100 又は 150 mg eq.を設定した。これらは JPN-4 試験と同様に急性期の統合失調症患者を対象とし，二重盲検，プラセボ対照デザイン，試験期間は 13 週間（SCH-201 試験のみ 9 週間）であった。また，試験の盲検性を損なう可能性があるため，試験期間を通して測定したプロラクチン値を開示しないこととした。

開発前期に実施した SCH-201 試験，並びに PSY-3003 及び PSY-3004 試験では，ランダム化後のすべての投与日（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験は，Day 1，8，36 及び 64，SCH-201 試験は，Day 1，8，36）に，固定用量（25，50，100 又は 150 mg eq.）の PALI palm 又はプラセボを臀部筋内へ投与した。一方，開発後期に実施した PSY-3007 試験では，開発前期の試験とは異な

る投与方法を用いた。すなわち，いずれの PALI palm 群も JPN-4 試験と同様に，150 mg eq.の三角筋内投与から開始した。Day 8，36 及び 64 には固定用量（25，100 又は 150 mg eq.）を三角筋又は臀部筋内へ投与した（プラセボ群も PALI palm 群と同一の投与日及び投与部位とした）。

いずれの試験でも，スクリーニング時の少なくとも 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準を満たし，スクリーニング時の PANSS 総スコアが PSY-3003 及び PSY-3004 試験では 70 以上 120 以下の急性期エピソードを有する患者を対象とした。SCH-201 及び PSY-3007 試験では，スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70 以上 120 以下，かつ Day 1 の PANSS 総スコアが 60 以上 120 以下である患者を対象とした。

また，PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験では，組み入れ患者の BMI 上限値を設定しなかったが，SCH-201 試験及び PSY-3007 試験には上限を設定した（それぞれ，35.0 kg/m^2 以下及び 40 kg/m^2 以下）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.1-4 急性期の統合失調症患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験（参考資料）の試験計画の概略

開発時期		開発前期			開発後期
試験実施計画書番号		SCH-201	PSY-3003	PSY-3004	PSY-3007
フェーズ		第 II/III 相	第 III 相	第 III 相	第 III 相
目的		有効性評価のためプラセボに対する優越性を検証，並びに安全性の検討			
試験デザイン		多施設共同，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較			
対象患者（詳細は各 2.7.6 を参照）		・ スクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準に合致。			
	PANSS 総スコア	・ スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70 以上 120 以下，Day 1（二重盲検期の治験薬投与開始前）に 60 以上 120 以下の患者。	・ スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 70～120 の患者。 ・ PANSS 総スコアがスクリーニング時からベースライン時までに 25%以上減少しなかったこと。	・ スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 70～120 の患者。 ・ PANSS 総スコアがスクリーニング時からベースライン時までに 25%以上減少しなかったこと。	・ スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70～120，ベースライン時に 60～120 の患者。
	BMI	15 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下	17 kg/m^2 超	15 kg/m^2 超	17 kg/m^2 超 40 kg/m^2 以下
	年齢	18 歳以上 65 歳以下	18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）		
治験期間		非盲検経口導入期（*1）：7 日間 二重盲検期：9 週間	二重盲検期：13 週間	二重盲検期：13 週間	二重盲検期：13 週間
治験薬投与回数		3 回（Day 1，8，36）	4 回（Day 1，8，36，64）		
用法・用量	投与初期（Day 1 及び 8）	PALI palm 50 又は 100 mg eq.（又はプラセボ）	PALI palm 50，100 又は 150 mg eq.（又はプラセボ）	PALI palm 25，50 又は 100 mg eq.（又はプラセボ）	すべての被験者に Day 1 は PALI palm 150 mg eq.（又はプラセボ），Day 8 は PALI palm 25，100 又は 150 mg eq.（又はプラセボ）
	投与部位	臀部筋内	臀部筋内	臀部筋内	Day 1 は三角筋，Day 8 は三角筋又は臀部筋（*2）
	維持期	Day 36 に PALI palm 50 又は 100 mg eq.（又はプラセボ）	Day 36，Day 64 に PALI palm 50，100 又は 150 mg eq.（又はプラセボ）	Day 36，Day 64 に PALI palm 25，50 又は 100 mg eq.（又はプラセボ）	Day 36，Day 64 に PALI palm 25，100 又は 150 mg eq.（又はプラセボ）
	投与部位	臀部筋内	臀部筋内	臀部筋内	三角筋又は臀部筋内（*2）

（*1）SCH-201 試験では二重盲検期開始前に経口導入期を設定し，割り付けられた用量のパリペリドン ER 又はパリペリドン IR を非盲検下で朝のほぼ同時刻に 7 日間（1 日 1 回）投与した。（*2）三角筋内へ投与する際には，体重が<90 kg の被験者へは 1 インチ（25 mm）/ 23 G の注射針，≥90 kg の被験者へは 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。臀部筋内へ投与する際には，体重にかかわらず 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。

表 2.7.3.1-4 急性期の統合失調症患者を対象とした第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験（参考資料）の試験計画の概略 （続き）

開発時期	開発前期			開発後期
試験実施計画書番号	SCH-201	PSY-3003	PSY-3004	PSY-3007
主要評価項目	最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量			・ 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 ・ PALI palm の用量反応
副次評価項目	・ PANSS 総スコア変化量の経時推移 ・ PANSS 総スコアのレスポンダーの割合 ・ PANSS 下位評価尺度 ・ CGI-S ・ 経口導入期の投与との関係からみた PANSS 総スコアの変化 ・ レスキュー薬使用との関係からみた PANSS 総スコアの変化 ・ 効果不十分により中止した被験者における PANSS 総スコアの変化率	・ 個人的及び社会的パフォーマンス尺度（Personal and Social Performance Scale: PSP） ・ CGI-S ・ PALI palm の用量反応 ・ 治療効果の発現時期 ・ ベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の PANSS 総スコアの変化 ・ PANSS 下位評価尺度 ・ PANSS 総スコアのレスポンダーの割合 ・ 効果不十分により中止した被験者における PANSS 総スコアの変化率（PSY-3003 試験のみ） ・ 効果不十分による中止 このほか，PSY-3003 試験は統合失調症認知機能簡易評価尺度（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS）を実施		・ PSP ・ CGI-S ・ 治療効果の発現時期 ・ PANSS 総スコアのレスポンダーの割合 ・ PANSS 下位評価尺度 ・ 効果不十分により中止した被験者における PANSS 総スコアの変化率 ・ 効果不十分による中止 ・ 睡眠改善度（Sleep Visual Analog Scale: Sleep VAS）
目標被験者数	210 例（各群 70 例）	376 例（各群 94 例）	480 例（各群 120 例）	644 例（各群 161 例）
有効性解析対象例数	197 例	349 例	514 例	636 例
実施国	米国，ロシア，ブルガリア，ポーランド，ウクライナ，インド	米国，マレーシア，韓国，台湾，ウクライナ	米国，南アフリカ，ブルガリア，ルーマニア及びロシア	米国，ロシア，ルーマニア，ウクライナ，台湾，韓国，マレーシア，セルビア

2.7.3.1.2.2　長期投与試験のデザインの概括：PSY-3001 試験及び PSY-1008 試験

JPN-5 試験で得られた PALI palm の統合失調症に対する精神症状の改善効果の長期にわたる維持成績を補完する長期投与試験（参考資料）の試験計画の概略を表 2.7.3.1-5 に示す。各試験の試験デザインの詳細及び成績を，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

PSY-3001 試験は，PALI palm が統合失調症の症状再発を効果的に防止し，良好な忍容性を示すことを裏付けるため，プラセボ対照ランダム化中止デザインで実施した。

PSY-1008 試験は，スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70 以下である症状が安定した統合失調症患者を対象に，推奨最高用量 150 mg eq.を 1 年間投与したときの薬物動態の評価，安全性データの収集を主目的として実施した。

(1) 再発防止効果を評価した臨床試験（PSY-3001 試験）のデザインの概括

欧州医薬品庁（EMA）のヒト用医薬品委員会（CHMP：Committee for Medicinal Products for Human Use）が作成したガイダンスによると，抗精神病薬は急性期の陽性症状の治療，症状コントロールを目的とした維持治療，再発及び再燃防止を目的とした長期治療の 3 つの目的で使用されると定義されている[1)]。PSY-3001 試験は，ランダム化治療中止デザインにより，統合失調症の症状安定後の患者を対象として症状再発に対する PALI palm の防止効果を評価した。

前治療抗精神病薬，抗パーキンソン病薬を含む併用禁止薬の投与を中止した適格被験者を 9 週間の非盲検移行期に組み入れた。非盲検移行期への組み入れ基準として PANSS 総スコアの下限値を設定せず，スクリーニング及びベースライン時の PANSS 総スコアが 120 以上で「重症度が高度と考えられる症状を有する患者」を不適格とした。本試験の非盲検維持期及び二重盲検再発防止期への移行基準は，非盲検移行期での PALI palm による 9 週間の治療後の PANSS 総スコアが 75 以下であることとした。非盲検維持期の被験者には，前半の 12 週間は PALI palm を可変用量で投与し，後半の 12 週間には固定用量で投与した。非盲検移行期及び非盲検維持期を完了した被験者を二重盲検再発防止期に組み入れ，PALI palm 又はプラセボ群へランダムに割り付けた。

有効性の主要評価変数は，二重盲検再発防止期のランダム化後から，事前に規定した再発基準の 1 つを最初に満たすまでの時間とした。再発基準を以下に示す。二重盲検再発防止期に再発イベントが発現しなかった被験者については，二重盲検再発防止期におけるそれぞれの最終日で打切りとみなした。

<u>治験実施計画書に事前に規定した再発基準</u>

- 精神科入院（統合失調症症状の代償不全のための非自発的又は自発的な精神病院への入院）
- PANSS に関して：
  - a. ランダム化時点での PANSS 総スコアが 40 を超えていた場合，3～7 日間の間隔で連続 2 回測定した PANSS 総スコアがランダム化の時点から 25%増加
  - b. ランダム化時点での PANSS 総スコアが 40 以下であった場合，3～7 日間の間隔で連続 2 回測定した PANSS 総スコアがランダム化の時点から 10 点増加

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

- 故意の自傷若しくは自らへの致死的な暴力行為，又は臨床的に問題となる自傷，他者への暴力行為若しくは物的損壊
- 治験担当医師により（頻度及び重症度で）臨床的に問題となると判断される自殺念慮，殺人念慮又は攻撃的行動
- PANSS の項目：P1（妄想），P2（概念の統合障害），P3（幻覚による行動），P6（猜疑心），P7（敵意）及び G8（非協調性）に関して：
  a. PANSS の上記各項目の最大スコアがランダム化の時点で 3 以下である場合，ランダム化以後 3～7 日間の間隔で連続 2 回測定したいずれかのスコアが 5 増加
  b. PANSS の上記各項目の最大スコアがランダム化の時点で 4 である場合，ランダム化以後 3～7 日間の間隔で連続 2 回測定したいずれかのスコアが 6 増加

(2) 第 I 相長期投与試験（PSY-1008 試験）のデザインの概括

PSY-1008 試験では，症状が安定した統合失調症患者を対象に PALI palm の精神症状の改善効果の長期にわたる維持成績を評価した。

PSY-1008 試験のデザインは多施設共同，非盲検，PALI palm を 14 回反復投与した第 I 相長期投与試験である。少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準を満たし，スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70 以下である患者を対象とした。

すべての被験者を投与群 A として，初回（Day 1）に PALI palm 150 mg eq.を投与した後，PALI palm 150 mg eq.投与に忍容性不良，若しくは引き続いての頻回な PK サンプリングに同意しなかった被験者は投与群 B として，PALI palm 50，100 又は 150 mg eq.（増減可能）を投与した。それ以外の被験者は，引き続き投与群 A として，PALI palm 150 mg eq.を投与した。

初回（Day 1）の投与部位は三角筋内とした。1 週間後の 2 回目投与（Day 8）では，投与群 A での投与部位は三角筋内とし，投与群 B での投与部位は，三角筋又は臀部筋内のいずれでも可とした。以降 12 回の反復投与は，投与群 A 及び B ともに三角筋又は臀部筋内へ 4 週間隔で投与した。なお，三角筋内への投与の際は，体重 90 kg 未満の被験者には 1 インチ（25 mm）/ 23 G，90 kg 以上の被験者には 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。臀部筋内への投与の際は体重に関係なく 1½インチ（38 mm）/ 22 G の注射針を用いた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.1-5 長期投与試験（参考資料）の試験計画の概略

開発時期		開発前期	開発後期
試験実施計画書番号		PSY-3001	PSY-1008
フェーズ		第 III 相	第 I 相
目的		再発防止効果におけるプラセボに対する優越性を検証	長期投与時の安全性及び忍容性の検討
試験デザイン		多施設共同，ランダム化中止，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較	多施設共同，非対照，非盲検，長期投与
対象患者 （詳細は各 2.7.6 を参照）		スクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準に合致。	
		スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 120 未満	スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70 以下
	BMI	15.0 kg/m^2 以上	17.0 kg/m^2 以上
	年齢	18 歳以上 65 歳以下	18 歳以上 65 歳以下
治験期間		非盲検移行期：9 週間 非盲検維持期：24 週間 二重盲検再発防止期：不定 非盲検延長期：52 週間	非盲検期：53 週間

2.7.3.1.2.3　PALI palm のリスペリドン LAI を対照とした非劣性試験のデザインの概括：PSY-3002 試験，PSY-3006 試験及び PSY-3008 試験

PALI palm のリスペリドン持効性注射剤（以下，リスペリドン LAI）に対する非劣性試験（参考資料）の試験計画の概略を表 2.7.3.1-6 に示す。

これらの試験では，投与期間が試験ごとに異なった。また，PSY-3002 及び PSY-3006 試験は二重盲検下で実施し，PSY-3008 試験は非盲検下で実施した。

PALI palm は 4 週間隔，リスペリドン LAI は 2 週間隔投与の製剤であることから二重盲検期には盲検性を保つため，PSY-3002 試験では対応するプラセボ製剤を使用し，PSY-3006 試験ではダブルダミー法を採用した。また，PSY-3006 及び PSY-3008 試験の PALI palm 群には，初期投与法を設定した（初期投与法の詳細は 2.7.3.4.1 参照）。

各試験の試験デザインの詳細及び成績を，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

(1)　PSY-3002 試験

PSY-3002 試験は，53 週間の二重盲検，並行群間比較試験であり，PALI palm の既承認薬であるリスペリドン LAI に対する非劣性，並びに長期安全性及び忍容性を評価した。

PSY-3002 試験に登録され適格性に合致した被験者を，二重盲検期に PALI palm 又はリスペリドン LAI のいずれかの群へランダム化した。各群の実薬投与日以外には，対応するプラセボ製剤を投与した。

PALI palm 群には，Day 1 に 50 mg eq.，その 1 週間後に 50 mg eq.を臀部筋内に投与した。Day 36 以降の実薬投与日には，25 mg eq.ずつの用量変更を可能とし，4 週間隔で 25，50，75 又は 100 mg eq.のいずれか（可変用量）を臀部筋内に投与した。用量増量直後の 3 週間に，被験者は任意でプラセボ経口剤を補充投与した。

リスペリドン LAI 群には，Day 1 にプラセボ製剤，その 1 週間後に 25 mg を臀部筋内に投与した。その後，Day 22 に再度 25 mg が投与され，Day 36 以降には，12.5 mg ずつの用量変更を可能

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

とし，2 週間隔で 25，37.5 又は 50 mg のいずれか（可変用量）を臀部筋内に投与した。投与開始後の最初の 4 週間（1～6 mg/日），用量増量直後の 3 週間（1～4 mg/日）に，被験者は任意でリスペリドン経口剤を補充投与した。

(2) PSY-3006 試験

PSY-3006 試験は，13 週間の二重盲検，並行群間比較試験であり，ダブルダミー法を用いて PALI palm の既承認薬であるリスペリドン LAI に対する非劣性を評価した。

PSY-3006 試験に登録され適格性に合致した被験者を，二重盲検期に PALI palm 又はリスペリドン LAI のいずれかの群へランダム化した。各群の実薬投与日以外には，対応するプラセボ製剤を投与した。

PALI palm 群には，初期投与法を設定し，Day 1 に 150 mg eq.，その 1 週間後に 100 mg eq.を三角筋内に投与した。Day 36 以降の実薬投与日には，50 mg eq.ずつの用量変更を可能とし，4 週間隔で 50，100 又は 150 mg eq.のいずれか（可変用量）を三角筋又は臀部筋内に投与した。なお，三角筋内への投与時には，体重に基づく注射針を使用した。用量増量直後の 3 週間に，被験者は任意でプラセボ経口剤を補充投与した。

リスペリドン LAI 群には，Day 1 にプラセボ製剤，その 1 週間後に 25 mg を臀部筋内に投与した。その後，Day 22 に再度 25 mg を投与し，Day 36 以降には，12.5 mg ずつの用量変更を可能とし，2 週間隔で 25，37.5 又は 50 mg のいずれか（可変用量）を臀部筋内に投与した。投与開始後の最初の 4 週間（1～6 mg/日），用量増量直後の 3 週間（1～2 mg/日）に，被験者はリスペリドン経口剤を補充投与した。

(3) PSY-3008 試験

PSY-3008 試験は，13 週間の非盲検，並行群間比較試験であり，中国人を対象として PALI palm の既承認薬であるリスペリドン LAI に対する非劣性を評価した。PSY-3008 試験では治験実施施設ごとに有効性の評価者が指名され，評価者には治験薬の盲検性が保たれるよう配慮した。

PSY-3008 試験に登録され適格性に合致した被験者は，非盲検期に PALI palm 又はリスペリドン LAI のいずれかの群へランダム化された。

PALI palm 群には，PSY-3006 試験と同様，初期投与法を設定し，Day 1 に 150 mg eq.，その 1 週間後に 100 mg eq.を三角筋内に投与した。Day 36 以降には，50 mg eq.ずつの用量変更を可能とし，4 週間隔で 50，100 又は 150 mg eq.のいずれか（可変用量）を三角筋又は臀部筋内に投与した。なお，三角筋内への投与時には，体重に基づく注射針を使用した。

リスペリドン LAI 群には，Day 1 には投与を実施せず，その 1 週間後に 25 mg を臀部筋内に投与した。その後，Day 22 に再度 25 mg を投与し，Day 36 以降には，12.5 mg ずつの用量変更を可能とし，2 週間隔で 25，37.5 又は 50 mg のいずれか（可変用量）を臀部筋内に投与した。Day 1（2 mg/日），投与開始後の最初の 4 週間（1～6 mg/日），用量増量直後の 3 週間（1～2 mg/日）に，被験者はリスペリドン経口剤を補充投与した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.1-6 PALI palm のリスペリドン LAI を対照とした非劣性試験（参考資料）の試験計画の概略

開発時期		開発前期	開発後期	
試験実施計画書番号		PSY-3002	PSY-3006	PSY-3008
フェーズ		第 III 相	第 III 相	第 III 相
目的		リスペリドン LAI に対する非劣性の検証		
試験デザイン		多施設共同，ランダム化，実薬対照，二重盲検，並行群間比較	多施設共同，ランダム化，実薬対照，ダブルダミー，二重盲検，並行群間比較	多施設共同，ランダム化，実薬対照，非盲検，並行群間比較
対象患者（詳細は各 2.7.6 を参照）		スクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準に合致。スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 60～120 の患者		
	BMI	15.0 kg/m^2 以上	17 kg/m^2 以上	17.0 kg/m^2 以上
	年齢	18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）		18 歳以上
治験期間		二重盲検期：53 週間	二重盲検期：13 週間	非盲検期：13 週間

2.7.3.1.2.4　その他の第 III 相海外臨床試験のデザインの概括：PSY-3005 試験

PALI palm の異なる用量及び投与部位間の安全性及び忍容性の比較は，二重盲検，クロスオーバー第 III 相試験の PSY-3005 試験で評価した（表 2.7.3.1-7）。

PSY-3005 試験の試験デザインの詳細及び成績を，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

表 2.7.3.1-7 その他の第 III 相海外臨床試験（参考資料）の試験計画の概略

開発時期		開発前期
試験実施計画書番号		PSY-3005
フェーズ		第 III 相
目的		投与部位間クロスオーバー投与時の安全性及び忍容性の検討
試験デザイン		多施設共同，ランダム化，二重盲検，クロスオーバー
対象患者（詳細は各 2.7.6 を参照）		スクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準に合致。 スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70 以下
	BMI	17.0 kg/m^2 以上
	年齢	18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）
治験期間		投与期：25 週間

2.7.3.1.3　有効性の評価尺度

国内外で共通の評価尺度は PANSS 及び CGI-S であった。海外臨床試験で評価した実施項目のうち，PSP 及び SQLS についても説明する。そのほかは，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

(1) PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale，陽性・陰性症状評価尺度）

PANSS は Kay S.R.らが発表した統合失調症の症状（陽性症状，陰性症状及びその他の精神症状）を総合的に評価する尺度であり，30 項目の下位評価尺度から構成される[2)]。下位評価尺度ごとに症状が明記され，かつスコア採点基準が備わっていることから，評価者間一致性を得やすい利点や，陽性症状，陰性症状の相対的な症状の優位性が測定できる特徴を持っている。

PANSS の信頼性及び妥当性については様々な検討が行われ，その結果，高い信頼性及び妥当性が確認されている[2)，3)]。同様に PANSS 日本語版についても信頼できる評価尺度であることが報告されている[4)]。また，統合失調症患者の重症度変化を徴候的に評価するようデザインされており[3)]，近年，国内で実施される抗精神病薬の臨床試験における薬効判定に最もよく使用される評価尺度である。そこで，国内では PANSS の日本語版を使用した。

1) PANSS 評価の重症度基準

30 項目の各評価項目にはアンカーポイントが定義されており，明確な判定基準を備えた 7 段階の重症度基準が設定されている。PANSS 評価の 7 段階の重症度基準を表 2.7.3.1-8 に示す。
PANSS 評価は 1 点～7 点で判定され，合計点は 30 点～210 点の範囲となり，点数（スコア）が高くなるほど重症度が高い。

表 2.7.3.1-8 PANSS 評価の 7 段階の重症度基準

点数（スコア）	重症度
1 点	なし (absent)
2 点	ごく軽度 (minimal)
3 点	軽度 (mild)
4 点	中等度 (moderate)
5 点	やや重度 (moderate severe)
6 点	重度 (severe)
7 点	最重度 (extreme)

2) Marder の分類による PANSS 下位評価尺度

第 III 相試験で用いた Marder の分類による PANSS 下位評価尺度を表 2.7.3.1-9 に示す。

PANSS は海外臨床試験の主要評価項目としてしばしば使用されてきたが，数試験で得られたデータを使用した PANSS 因子についての追加解析から，下位評価尺度で評価することができる統合失調症の 5 つの特徴が明らかになっている[5)，6)，7)]。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.1-9 Marder の分類による PANSS 下位評価尺度

Marder の分類による陽性症状： Positive symptoms（8 項目，8～56 点）	妄想，幻覚による行動，誇大性，猜疑心，常同的思考，心気症，不自然な思考内容，判断力と病識の欠如
Marder の分類による陰性症状： Negative symptoms（7 項目，7～49 点）	情動の平板化，情緒的引きこもり，疎通性の障害，受動性/意欲低下による社会的引きこもり，会話の自発性と流暢さの欠如，運動減退，自主的な社会回避
Marder の分類による思考解体： Disorganized thoughts（7 項目，7～49 点）	概念の統合障害，抽象的思考の困難，衒奇症と不自然な態度，失見当識，注意の障害，意志の障害，没入性
Marder の分類による敵意/興奮： Uncontrolled hostility/excitement（4 項目，4～28 点）	興奮，敵意，非協調性，衝動性の調節障害
Marder の分類による不安/抑うつ：Anxiety/depression（4 項目，4～28 点）	不安，罪責感，緊張，抑うつ

3) 評価者間信頼性を確保するための措置

JPN-4 及び JPN-5 試験，並びに海外第 III 相試験では，評価者間信頼性を確保するため，評価者トレーニングプログラムを実施した。各試験で得られた PANSS スコアから，治験担当医師へのトレーニングは適切に実施され，すべての第 III 相臨床試験をとおして信頼性の高い評価が行われたと考えられた。

また，第 III 相試験のうち，JPN-4 試験及び JPN-5 試験，並びに PSY-3007 試験では，より評価者間信頼性が高くなるとされる構造化面接（SCI-PANSS）を採用した。SCI-PANSS は，Kay S.R. らが考案した面接方法であり，評価者間信頼性が得られにくいとされる PANSS の陰性症状で特に評価の一致性が向上する [8)]。なお，この面接方法で用いる評価票は PANSS と同一である。

(2) Clinical Global Impression-Severity（CGI-S）

CGI-S（臨床上の医師の印象による重症度）の評価に対するスコアを表 2.7.3.1-10 に示す。

CGI-S は，被験者の全般的な状態の重症度を 7 段階［1（なし）から 7（最重度）］で評価することを目的として，米国の国立精神衛生研究所の精神薬理研究部門で開発された方法 [9)] である。PALI palm の有効性評価のため，アジア共同及び国内臨床試験，並びに海外臨床試験ともに，抗精神病薬の臨床試験の概括評価として一般的に使用されている CGI-S を使用した。

表 2.7.3.1-10 CGI-S の評価に対するスコア

点数 （スコア）	CGI-S
1	not ill（なし）
2	very mild（ごく軽度）
3	mild（軽度）
4	moderate（中等度）
5	marked（やや重度）
6	severe（重度）
7	extremely severe（最重度）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

(3) Personal and Social Performance Scale（PSP）

PSP は臨床医が報告する評価尺度であり，被験者の社会的機能及び機能状態に対する効果を評価するために使用される[10]。統合失調症患者の QOL 向上に，個人及び社会的機能が大きくかかわるとされており[11]，海外臨床試験では PSP も重要な位置付けの評価項目とみなし，主要な副次評価項目と設定した。

PSP は PANSS 等で計測される症状データとの重複をできるだけ避ける目的で開発された評価尺度であり，この情報データは PALI palm の第 III 相海外臨床試験で用いられ，臨床医による評価（PANSS 及び CGI-S）を補うものとして評価された。

PSP は，社会的機能の次の 4 つの行動領域で患者が過去 1 カ月間に経験した難易度が評価できる。

- 社会的に有用な活動（仕事，学習など）
- 個人的及び社会的関係
- セルフケア
- 妨害的及び攻撃的行動

各行動領域の評価を「なし」から「最重度」までの 6 段階の重症度スコアで表し，PSP 評価ガイドラインにしたがって各行動領域のスコアを合計する。PSP の総スコアの範囲は 0～100 であり，範囲は 10 スコア単位で分割される。スコア 0～30 では集中的な支援又は監視が必要であるが，31～70 はその役割に必要な活動を遂行する能力が高まっていることを意味し，71 以上は機能障害がほとんど又は全くないことを示す。評価の信頼性を確保するために，PSP スコアの評価は治験依頼者による臨床的な訓練を受けた医療従事者が行った。PSP 評価は，できるだけ全時点で同一の担当者が実施するものとした。なお，PSP の成績は，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

(4) 統合失調症 QOL 尺度（SQLS）

SQLS は，過去 7 日間の統合失調症の症状，並びに機能状態及び健康状態に対する被験者の認識を調べる自己記入式の 33 項目の評価尺度である[12]。各項目に対する回答は，「全くなし」から「常にある」の範囲の 5 段階で報告される。SQLS の総スコアで解析し，その値を 0～100%として計算するが，0 は「全く問題なし」，100 は「最も問題がある」を意味する。なお，SQLS の成績は，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

2.7.3.1.4　有効性評価の統計手法

統計手法のうち，症例数の設定根拠は，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.1.4.1　アジア共同及び国内第 III 相臨床試験（JPN-4 及び JPN-5 試験）における有効性評価の統計手法

(1) JPN-4 試験（第 III 相プラセボ対照比較試験）

主要な解析対象集団は，二重盲検期に治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン時及び治験薬投与後 1 時点以上の PANSS 総スコアがある被験者の集団と定義した FAS を対象とした。主要な有効性の評価項目は，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［Last observation carried forward 法（LOCF）により欠測値を補完］であった。また，各評価時期に得られたデータのみを用い，欠測値を補完しない解析［observed case（OC）］も行った。

1) 主要評価項目

最終評価時（Week 13 又は二重盲検期中止時）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とし，以下の解析を行った。

- 主要解析として，投与群及び国を因子，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し，プラセボ群と PALI palm 群を比較し，最小二乗平均値の群間差の 95%信頼区間（CI）を求めた。
- 上述の主要解析に用いたモデルに，投与群と国又は投与群とベースライン時の PANSS 総スコアの交互作用項を追加した ANCOVA モデルを用い，有意水準を 10%として交互作用の有無を確認した。
- 投与群及び国を因子，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し，以下の因子によるサブグループ別に，プラセボ群と PALI palm 群の最小二乗平均値の差を求めた：国，年齢，性別，ベースライン時の BMI 区分，ベースライン時の PANSS 総スコア，統合失調症の病型，罹病期間，入院/外来，前治療抗精神病薬の 1 日総投与量（リスペリドンの換算量），投与部位。なお，国によるサブグループ解析では，ANCOVA モデルに含める因子を投与群のみとした。

2) 副次評価項目

CGI-S については，各評価時期及び最終評価時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を順位化し，投与群及び国を因子，ベースライン時の CGI-S を共変量とした ANCOVA モデルを用いて，群間比較した。

PANSS レスポンダーレートは，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，最終評価時の PANSS レスポンダーレートを群間比較した。

PANSS 下位評価尺度スコアについては，各評価時期及び最終評価時の PANSS 下位評価尺度［陽性症状尺度，陰性症状尺度，全般的精神症状尺度及び Marder の下位評価尺度（陽性症状，陰性症状，思考解体，敵意/興奮，不安/抑うつ）］スコアのベースラインからの変化量について，投与群及び国を因子，ベースライン時の対応する PANSS 下位評価尺度スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて群間比較を行った。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

(2) JPN-5 試験（第 III 相長期投与試験）

主要な解析対象集団は，観察期に PALI palm の投与を 1 回以上受け，ベースライン時及び PALI palm 投与後 1 時点以上の有効性の評価を受けた被験者の集団と定義した FAS を対象とした。主要な有効性の評価項目は，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF 法により欠測値を補完）であった。また，各評価時期に得られたデータのみを用い，OC も行った。

各評価時期及び最終評価時の PANSS 総スコア及び PANSS 下位評価尺度スコア，並びにそれらのベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。主要な評価指標は，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とした。また，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について，部分集団（ベースラインの BMI 区分，治験薬の最終投与量，治験薬の最頻投与量）ごとに記述統計量を算出した。各評価時期及び最終評価時の CGI-S の分布を集計し，CGI-S スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

2.7.3.1.4.2　海外第 II/III 相及び第 III 相臨床試験（参考資料）における有効性評価の統計手法

(1) 急性期の統合失調症患者を対象としたプラセボ対照比較試験における有効性主要評価項目の統計手法

これらの試験のすべてで，有効性の主要評価項目は，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF 法により欠測値を補完）であった。

PSY-3003 試験の主要な解析対象集団は，ランダム化され，二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験期間中に Interactive Voice Response System（IVRS）によって割り付けられた治験薬の用量が変更されず，ベースライン時及びベースライン後 1 回以上の有効性評価（PANSS，CGI-S 又は PSP）が行われた被験者と定義した。主要評価項目の主要解析として，投与群及び国を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を実施した。プラセボ群に対する PALI palm 各群の検定において，全体での第 1 種の過誤確率が 5%（両側）となるように，ステップワイズ法を用いて多重性の調整を行うこととした。ステップ 1 では，プラセボに対する PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.の比較において，Dunnett 法による閉検定手順を用いた。ステップ 1 において PALI palm 50 mg eq. 及び 100 mg eq.の双方がプラセボに対して統計学的に有意に優った場合にのみ，PALI palm 150 mg eq.とプラセボの比較を有意水準 5%で実施することとした。

PSY-3004 試験の主要な解析対象集団は ITT 解析対象集団とし，ランダム化され，かつ二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，二重盲検期のベースライン時及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価（PANSS，PSP 又は CGI-S）を実施した被験者と定義した。主要評価項目の主要解析として，PSY-3003 試験と同様の ANCOVA を実施した。3 用量の PALI palm 群とプラセボ群との群間比較では，全体での第 1 種の過誤確率が 5%となるように，Dunnett 法による閉検定手順を用いて多重性を調整した。

PSY-3007 試験の主要な解析対象集団は ITT 解析対象集団とし，ランダム化され，かつ二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，二重盲検期のベースライン時及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価（PANSS，PSP 又は CGI-S）を実施した被験者とした。主要評価項目の主要解析として，PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験と同様の ANCOVA を実施した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

PSY-3007 試験では，主要評価項目及び主な副次評価項目（最終評価時における PSP 総スコアのベースラインからの変化量）に関する PALI palm 各用量とプラセボとの比較において，全体での第 1 種の過誤確率が 5%（両側）となるように，2 つの評価項目間の多重性は Bonferroni 法を用いて調整し，各評価項目における PALI palm の 3 用量とプラセボとの比較の多重性は Dunnet 法を用いて調整した。

SCH-201 試験の主要な解析対象集団は ITT 解析対象集団とし，ランダム化され，二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースライン時及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価（PANSS 又は CGI-S）を実施した被験者と定義したが，IVRS システムの使用及び治験手順の遵守において生じた過誤のため，49 例の被験者を ITT 解析対象集団から除外した。主要評価項目の主要解析として，二重盲検投与群，治験実施施設及び経口導入期の投与を因子とし，ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA を実施した。PALI palm 各用量とプラセボとの比較においては，有意水準を両側 10%とし，多重性の調整は行わなかった。

これらの各試験における副次評価項目の解析手法を 2.7.6 に示した。

また，2.7.3.3 には PSY-3003 及び PSY-3004 試験を併合した結果についても示した。非盲検導入期を設定した第 II/III 相試験である SCH-201 試験は，その他の第 III 相試験とデザインが異なるため併合しなかった。また，PSY-3007 試験は，PSY-3003 及び PSY-3004 試験と用法・用量が異なるため併合しなかった。PSY-3003 及び PSY-3004 試験で併合した解析においては，多重性を調整せず，各評価の変化量について分析し，治療効果の一貫性を示した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

(2) 長期投与試験における有効性評価の統計手法

1) 再発防止効果を評価した臨床試験（PSY-3001 試験）

有効性の主要評価項目は，二重盲検再発防止期のランダム化後から，事前に規定した再発基準の 1 つを最初に満たすまでの時間とした。二重盲検再発防止期に再発イベントが発現しなかった被験者については，二重盲検再発防止期におけるそれぞれの最終日で打切りとみなした。

PSY-3001 試験では 1 回の中間解析を計画した。68 件目の再発イベント（予定された再発イベントの 50%）が認められた日でデータカットオフを行い， 独立データモニタリング委員会（IDMC）が盲検を解除して有効性の評価を実施した。

主要評価項目の主要解析として Log-rank 検定を行い，プラセボと PALI palm の比較を行った。全体での第 1 種の過誤確率を 5%水準でコントロールするために，shape parameter 0.15 の Wang and Tsiatis power boundary を用い，中間解析時の有意水準を 0.0106，最終解析時の有意水準を 0.0448 と設定した。主要な解析対象集団は ITT 解析対象集団とし，ランダム化され，かつ二重盲検再発防止期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者と定義した。そのほかの解析手法を個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

2) 第 I 相長期投与試験（PSY-1008 試験）における有効性評価の統計手法

PSY-1008 試験の PANSS，CGI-S，PSP 及び睡眠改善度（Sleep VAS）スコアは，記述統計量を算出した。有効性の評価を目的とした統計的な比較は行わなかった。

(3) リスペリドン LAI を対照とした非劣性試験における有効性評価の統計手法

非劣性試験における有効性の主要評価項目は，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量であった。

PSY-3002 試験の主要な解析対象集団は，PPS（治験実施計画書に適合した解析対象集団）とし，ランダム化され，二重盲検期に少なくとも 4 回の治験薬投与を受け，いずれの 2 回の投与間隔も 35 日を超えず，ベースライン時及びランダム化後に少なくとも 1 回の有効性主要評価を実施し，重大な治験実施計画書違反が認められない被験者と定義した。主要評価項目の主要解析として，投与群と国を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA を実施し，変化量の投与群間差（リスペリドン LAI - PALI palm）の点推定値及び両側 95%CI を算出した。両側 95%CI の下限値が-5 よりも大きければ，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証されたとの結論を下すこととした。

PSY-3006 試験の主要な解析対象集団は，PPS（治験実施計画書に適合した対象集団）とし，治験実施計画書改訂版 INT-4 の各国の承認後にランダム化され，二重盲検投与期に少なくとも 36 日間の投与（治験終了日 - 初回投与日 + 1）を受け，ベースライン時及びランダム化後に少なくとも 1 回の有効性主要評価を実施し，重大な治験実施計画書違反が認められない被験者と定義した。主要評価項目の主要解析として，投与群と国を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA を実施した。PSY-3006 試験では，被験者数の再設定のための中間解析を行ったことを考慮し，Proschan[13] と Liu[14] の方法を用いて変化量の投与群間差（リスペリドン LAI - PALI palm）の点推定値及び両側 95%CI を算出した。両側 95%CI の下限値が-5 よりも大きければ，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証されたとの結論を下すこととした。

PSY-3008 試験の主要な解析対象集団は，PPS（治験実施計画書に適合した対象集団）とし，ランダム化され，非盲検期に少なくとも 2 回の治験薬投与※注を受け，2 回の投与間隔が 35 日（PALI palm）又は 21 日（リスペリドン LAI）を超えず，ベースライン時及びランダム化後に少なくとも 1 回の有効性主要評価を実施し，非盲検期投与の用法・用量に少なくとも 5 週間曝露し，重大な治験実施計画書違反が認められない被験者と定義した。主要評価項目の主要解析として，投与群を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA を実施し，変化量の投与群間差（リスペリドン LAI - PALI palm）の点推定値及び両側 95%CI を算出した。両側 95%CI の下限値が-5.5 よりも大きければ，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証されたとの結論を下すこととした。

これらの試験における副次評価項目の解析手法を個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

※注）PALI palm 群では Day 1 に 150 mg eq.，その 1 週間後に 100 mg eq.とする初期投与法を 2 回に含めることとした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　アジア共同及び国内第 III 相臨床試験の結果の要約

2.7.3.2.1.1　プラセボ対照二重盲検比較試験（JPN-4 試験）

(1) 被験者の内訳

JPN-4 試験には 324 例がランダム化され，その内訳はプラセボ群 164 例，PALI palm 群 160 例であった。ランダム化された 324 例中 323 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された 323 例中，150 例が 13 週間の治験を完了，173 例が治験を中止した。最も多かった中止理由は安全性上の理由であり，プラセボ群及び PALI palm 群で，それぞれ 45 例（27.4%）及び 27 例（16.9%）であった。次いで効果不十分がそれぞれ 45 例（27.4%）及び 21 例（13.1%）であった。

(2) 人口統計学的特性，並びにベースラインの診断及び病歴

人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS 解析対象集団）を，表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5 にそれぞれ示す。

試験全体で平均年齢（SD）は 44.8（12.99）歳，性別は男性 184 例（57.0%），女性 139 例（43.0%）であった。罹病期間平均値（SD）は 17.54（12.923）年であり，統合失調症の主たる病型は妄想型が 66.3%（214 例）を占めた。ベースラインの PANSS 総スコアの平均値（SD）はプラセボ群で 83.5（15.18）点，PALI palm 群で 85.7（14.57）点であった。

国別では日本 157 例，韓国 71 例，台湾 96 例で組み入れられ，日本での登録は全体の約半数（48.3%）を占めた。日本人の平均年齢（SD）は 48.8（14.14）歳，性別は男性 90 例（57.7%），女性 66 例（42.3%）であった。罹病期間，統合失調症の病型，初発又は再発の分布及び入院又は外来の割合において，実施国間に違いがあったものの，そのほかの項目は，実施国間で概ね同様であった。

(3) 有効性

JPN-4 試験の最終評価時（Day 92）での有効性の成績の要約を表 2.7.3.2-1 に示す。

最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，PALI palm 群-3.1（20.32），プラセボ群 6.9（19.13）であり，プラセボ群に比べ PALI palm 群で統計学的に有意な改善が認められた（$p < 0.0001$）。

最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量の中央値（範囲）は PALI palm 群，プラセボ群ともに 0.0 (-3; 3)であったが，順位化した変化量について投与群間で比較したところ，PALI palm 群がプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（$p<0.0001$）。

レスポンダーの割合は，PALI palm 群で 22.8%であったが，プラセボ群では 8.5%であった。

各評価時点における 5 つの PANSS 下位評価尺度のすべてにおいて，ベースラインから最終評価時までの変化量の平均値では，PALI palm 群がプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（$p\leq 0.0025$）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.2-1 最終評価時における有効性の成績の概要：JPN-4 試験［FAS-LOCF］

有効性評価項目	プラセボ (N=164)	PALI palm 75 mg eq. (N=159)
主要評価項目		
PANSS 総スコア (n)	164	158
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	6.9 (19.13)	-3.1 (20.32)
p 値（プラセボとの差）[a]		<0.0001
副次評価項目		
CGI-S (n)	164	158
ベースラインからの変化量　中央値（範囲）	0.0 (-3; 3)	0.0 (-3; 3)
p 値（プラセボとの差）[b]		<0.0001
レスポンダーの割合 (n)	164	158
ベースラインからの減少が 30%以上の割合	8.5%	22.8%
PANSS 下位評価尺度スコア (n)	164	158
陽性症状		
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	1.6 (6.06)	-1.1 (6.29)
p 値（プラセボとの差）[a]		<0.0001
陰性症状		
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.9 (5.82)	-1.4 (5.76)
p 値（プラセボとの差）[a]		0.0012
思考解体		
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	1.9 (5.24)	-0.6 (5.11)
p 値（プラセボとの差）[a]		<0.0001
敵意／興奮		
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	1.9 (4.23)	0.4 (4.15)
p 値（プラセボとの差）[a]		0.0023
不安／抑うつ		
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.7 (3.27)	-0.4 (3.54)
p 値（プラセボとの差）[a]		0.0025

a：投与群（プラセボ，PALI palm 75 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく p 値。
b：順位化した CGI-S に対して，投与群及び国を因子，（順位化していない）ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにより算出した p 値。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 19，Table 20，Attachment 3.14.，Table 21

(4) 安全性

有害事象の発現割合は，二重盲検期ではプラセボ群で 81.7%，PALI palm 群で 85.5%であり，両群の発現割合は類似していた。二重盲検期に発現した有害事象のうち，PALI palm 群の発現割合がプラセボ群よりも 2 ポイント以上高かったものは，注射部位疼痛，鼻咽頭炎，錐体外路障害，アカシジア，嘔吐，体重増加，肝機能異常及び注射部位腫脹であった。二重盲検期にプラセボ群の 1 例（国：日本）が意識消失を発現し，転帰は「死亡」であった。治験担当医師が判定した治験薬との因果関係は，「関連なし」であった。二重盲検期における重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群で死亡例を含めて 15.2%，PALI palm 群で 6.3%であり，PALI palm 群に比べてプラセボ群で高かった。投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群で 29.9%，PALI palm 群で 17.0%であり，PALI palm 群に比べてプラセボ群で高かった。

そのほかの結果を個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

(5) 結論

アジア系の統合失調症患者を対象として，PALI palm を Day 1 に 150 mg eq.，Week 1 に 100 mg eq.，Week 5 及び 9 に 75 mg eq.の用量で筋肉内投与したときの有効性が示された。主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に基づく解析の結果，統合失調症に対する PALI palm の治療効果は，プラセボに比べて統計学的に有意に優れていた。また，副次評価項目である CGI-S，PANSS レスポンダーレート及び PANSS 下位評価尺度スコアに基づく解析でも，PALI palm 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた。PALI palm を計 4 回投与した場合の安全性及び忍容性は良好であり，新たな安全性上の問題は認められなかった。

2.7.3.2.1.2 長期投与試験（JPN-5 試験）

2.7.3.3.2.1 及び個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

2.7.3.2.2 海外臨床試験の結果の要約

参考資料の試験結果の要約は，個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　急性期の統合失調症患者を対象とした試験成績の比較と解析：JPN-4，PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験

評価資料である JPN-4 試験は，海外で実施した PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験と同様に急性期の統合失調症患者を対象とし，ほぼ同様のデザインを設定した。以下に急性期の統合失調症患者を対象とした試験の有効性の成績を比較する。

2.7.3.3.1.1　試験対象集団

(1)　被験者及び有効性解析対象集団の内訳

1)　被験者の内訳

JPN-4 試験では，324 例が登録，ランダム化された。JPN-4 試験での登録後中止被験者の内訳を国別及び試験全体で表 2.7.3.3-1 へ示す。

ランダム化された被験者のうち，1 例（PALI palm 群）が治験薬投与開始前に，173 例が治験薬投与開始後に治験を中止した。残る 150 例が 13 週間の治験を完了した。

治験薬投与開始後に中止した被験者の割合は，プラセボ群（66.5%）が PALI palm 群（40.0%）に比べ高かった（表 2.7.3.3-1）。最も多かった中止理由は安全性上の理由であったが，効果不十分と同程度であった。安全性上の理由で中止した被験者の割合は 22.2%（プラセボ群 27.4%，PALI palm 群 16.9%），効果不十分は 20.4%（プラセボ群 27.4%，PALI palm 群 13.1%）であった。

日本での中止例の割合は 53.5%（プラセボ群 65.8%，PALI palm 群 41.0%）であり，試験全体，韓国及び台湾の中止例の割合と大きな違いはなかった。日本では安全性上の理由による中止が，韓国又は台湾よりも多かったが，このうち韓国又は台湾に比べて日本で多かった安全性上の理由は，精神症状に関連した事象であった。一方，韓国又は台湾では，効果不十分による中止が，日本より多く，治験担当医師が精神症状の悪化を安全性上の理由と判断するか，効果不十分と判断するかによって，差が生じた可能性がある（JPN-4 試験の投与中止に至った有害事象の詳細は，2.7.4 及び 2.7.6 に示す【2.7.4.2.1.4，2.7.6.13.2 (6) 1) c)参照】）。そのほかの試験中止理由に日本と試験全体で大きな違いはなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-1 登録後中止被験者数とその中止理由：JPN-4 試験［ランダム化された被験者］

中止理由	プラセボ				PALI palm 75 mg eq.				合計			
	日本 n (%)	韓国 n (%)	台湾 n (%)	全体 n (%)	日本 n (%)	韓国 n (%)	台湾 n (%)	全体 n (%)	日本 n (%)	韓国 n (%)	台湾 n (%)	全体 n (%)
ランダム化された被験者	79	38	47	164	78	33	49	160	157	71	96	324
未投与	0	0	0	0	1(1.3)	0	0	1(0.6)	1(0.6)	0	0	1(0.3)
治験完了	27(34.2)	10(26.3)	18(38.3)	55(33.5)	45(57.7)	20(60.6)	30(61.2)	95(59.4)	72(45.9)	30(42.3)	48(50.0)	150(46.3)
治験中止	52(65.8)	28(73.7)	29(61.7)	109(66.5)	32(41.0)	13(39.4)	19(38.8)	64(40.0)	84(53.5)	41(57.7)	48(50.0)	173(53.4)
効果不十分	15(19.0)	14(36.8)	16(34.0)	45(27.4)	7(9.0)	5(15.2)	9(18.4)	21(13.1)	22(14.0)	19(26.8)	25(26.0)	66(20.4)
被験者による選択（同意撤回）	9(11.4)	4(10.5)	3(6.4)	16(9.8)	5(6.4)	6(18.2)	2(4.1)	13(8.1)	14(8.9)	10(14.1)	5(5.2)	29(9.0)
安全性上の理由	27(34.2)	8(21.1)	10(21.3)	45(27.4)	19(24.4)	2(6.1)	6(12.2)	27(16.9)	46(29.3)	10(14.1)	16(16.7)	72(22.2)
追跡不能	0	2(5.3)	0	2(1.2)	0	0	1(2.0)	1(0.6)	0	2(2.8)	1(1.0)	3(0.9)
選択基準の逸脱	0	0	0	0	0	0	1(2.0)	1(0.6)	0	0	1(1.0)	1(0.3)
その他	1(1.3)	0	0	1(0.6)	1(1.3)	0	0	1(0.6)	2(1.3)	0	0	2(0.6)

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 1.2, 1.3, 1.4，CTD 用追加解析　CT025_010

PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験の登録後中止被験者の内訳をそれぞれ，表 2.7.3.6-1，表 2.7.3.6-2，表 2.7.3.6-4 及び表 2.7.3.6-5 に示す。また，併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）での登録後中止被験者の内訳を表 2.7.3.6-3 に示す。

PSY-3003 試験では，ランダム化された被験者の 48%（187/388 例）が 13 週間の治験を完了した。治験完了の割合は，プラセボ群（38%）又は PALI palm 150 mg eq.群（40%）よりも PALI palm 50 mg eq.群（50%），100 mg eq.群（55%）及び PALI palm 150 mg eq./プラセボ群※注（77%）の方が高かった。最も多かった中止理由は効果不十分であった。全体で被験者の 30%が効果不十分により中止した（プラセボ群 35%，PALI palm 50 mg eq.群 27%，PALI palm 100 mg eq.群 27%，PALI palm 150 mg eq.群 43%，PALI palm 150 mg eq./プラセボ群 10%）。

PSY-3004 試験では，ランダム化された被験者の 51%（263/518 例）が 13 週間の治験を完了した。最も多かった中止理由は効果不十分であり，全体で被験者の 25%が効果不十分により中止した（PALI palm 各群で 16～24%，プラセボ群 35%）。有害事象又はその他の理由による中止の割合は，投与群を通じて明確な差を認めなかった。

併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）では，PALI palm 全体群（53%）において，プラセボ群（38%）よりも治験完了の割合が高かった。また，そのうち PALI palm 100 mg eq.群での治験完了の割合が 56%と最も高かった。最も多かった中止理由は効果不十分であった。

PALI palm 150 mg eq.群（43%）を除き，効果不十分による中止の割合は PALI palm 各群（21～25%）に比べプラセボ群（35%）で高かった。

PSY-3007 試験では，ランダム化された被験者の 51%（333/652 例）が 13 週間の治験を完了した。治験を完了した被験者の割合は，プラセボ群（43%）よりも PALI palm 各群（52%～55%）の方が高かった。最も多かった中止理由は効果不十分であった。効果不十分による中止の割合は，PALI palm 各群（14%～19%）に比べプラセボ群（27%）で高かった。効果不十分以外の理由による中止の割合は投与群を通じて同程度であった。

※注）PSY-3003 試験では治験薬キット割付けの不整合があった。388 例がランダム化されたが，PALI palm 150 mg eq.群とプラセボ群で，両薬剤の様々な組合せが誤って投与された。詳細は次項 2)，有効性解析対象集団の内訳参照。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

SCH-201 試験では，二重盲検期へランダム化された被験者の 51%（125/247 例）が 9 週間の二重盲検期を完了した。二重盲検期を完了した被験者の割合は，PALI palm 群（50 mg eq.群 59%及び 100 mg eq.群 61%）において，プラセボ群（32%）の約 2 倍であった。二重盲検期に最も多かった中止理由は効果不十分であり，プラセボ群（43%）がいずれの PALI palm 群（50 mg eq.群 29%及び 100 mg eq.群 17%）よりも高かった。二重盲検期に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合も，プラセボ群（10%）の方が PALI palm 各群（50 mg eq.群 4%及び 100 mg eq.群 2%）より高かった。

試験間の比較

治験を完了した被験者の割合は試験間で大きな差はなかった［JPN-4 試験（46%），PSY-3003 試験（48%），PSY-3004 試験（51%），PSY-3007 試験（51%）及び SCH-201 試験（51%）］。

JPN-4 試験で最も多く認められた治験中止理由は安全性上の理由，次に効果不十分であり，比較したいずれの試験でも，この 2 つの理由が多かった。いずれの試験も，安全性上の理由及び効果不十分は，PALI palm 各群よりもプラセボ群でその割合が高かったが，そのほかの理由については，いずれの試験も PALI palm 各群とプラセボ群でその割合に差はなかった。

2) 有効性解析対象集団の内訳

JPN-4 試験で各投与群にランダム化された被験者数及び FAS 解析対象集団となった被験者数を国別及び試験全体で表 2.7.3.3-2 へ示す。

JPN-4 試験にランダム化されたのは 324 例（プラセボ群 164 例，PALI palm 群 160 例）であった。PALI palm 群にランダム化された 1 例は，二重盲検期に治験薬投与を受けなかったため，FAS 解析対象集団から除外した。二重盲検期に治験薬投与を受け，ベースライン及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた 323 例を，FAS 解析対象集団とした。このうち，日本の FAS 解析対象集団は 156 例（プラセボ群 79 例，PALI palm 群 77 例）であった。

PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3007 試験，SCH-201 試験，並びに併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）で各投与群にランダム化された被験者数及び有効性解析対象となった被験者数を表 2.7.3.3-3 に示す。

PSY-3003 試験では治験薬キット割付けの不整合があった。388 例がランダム化されたが，PALI palm 150 mg eq.群とプラセボ群で，両薬剤の様々な組合せが誤って投与された。そのため，PALI palm 150 mg eq.のみが投与された被験者（30 例）はランダム化スケジュールで計画された例数よりも少なく，プラセボが投与された被験者（135 例）が多くなった。解析計画書（SAP）の規定に従い PALI palm 150 mg eq. とプラセボの様々な組合せが投与された 31 例を有効性の主要解析対象集団から除外した。更に，二重盲検期に治験薬が投与されなかった 1 例，ベースライン時及びベースライン後 1 回以上有効性が評価されなかった 7 例の合計 39 例を有効性の主要解析対象集団から除外した。

PSY-3004 試験ではランダム化された 518 例のうち，514 例（99%）を ITT 解析対象集団とした。PALI palm 25 mg eq.群にランダム化された 1 例は，二重盲検期に治験薬投与を受けなかったため，解析対象集団から除外した。それに加えて他の 3 例は，ベースライン及びベースライン評価後に 1 回も有効性評価が行われなかったため，ITT 解析対象集団から除外した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）では，ランダム化された被験者 906 例（PSY-3003 試験で除外となった 31 例を含む）のうち 863 例が有効性の主要解析対象集団となり，プラセボ群及び PALI palm 全体群は，それぞれ 257 例及び 606 例であった。

PSY-3007 試験ではランダム化された 652 例のうち，ベースライン及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた 636 例（98%）を ITT 解析対象集団とした。

SCH-201 試験ではランダム化された 247 例のうち，治験薬投与における過誤及び治験手順の遵守に問題があったため，6 治験実施施設で登録された 49 例を有効性の解析から除外した。49 例に加え，ベースライン後の有効性データがなかった 1 例を除外した 197 例を主要 ITT 解析対象集団とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-2 有効性解析対象集団の内訳：JPN-4 試験［ランダム化された被験者］

	プラセボ				PALI palm 75 mg eq.				合計			
	日本 n (%)	韓国 n (%)	台湾 n (%)	全体 n (%)	日本 n (%)	韓国 n (%)	台湾 n (%)	全体 n (%)	日本 n (%)	韓国 n (%)	台湾 n (%)	全体 n (%)
ランダム化された被験者	79	38	47	164	78	33	49	160	157	71	96	324
FAS	79 (100.0)	38 (100.0)	47 (100.0)	164 (100.0)	77 (98.7)	33 (100.0)	49 (100.0)	159 (99.4)	156 (99.4)	71 (100.0)	96 (100.0)	323 (99.7)

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 1.2，Attachment 1.3

表 2.7.3.3-3 有効性解析対象集団の内訳：PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験，PSY-3007 試験，SCH-201 試験，並びに併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）［ランダム化された被験者］

	プラセボ	PALI palm					PALI palm 全体 [b]	合計
		25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	150 mg eq./プラセボ [a]		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PSY-3003								
ランダム化された被験者	135 (100)	-	94 (100)	97 (100)	30 (100)	31 (100)	221	388 [c] (100)
有効性の主要解析対象集団 [a]	132 (98)	-	93 (99)	94 (97)	30 (100)	0	217	349 (90)
PSY-3004								
ランダム化された被験者	127 (100)	131 (100)	129 (100)	131 (100)	-	-	391	518 (100)
ITT 解析対象集団	125 (98)	130 (99)	128 (99)	131 (100)	-	-	389	514 (99)
併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）								
ランダム化された被験者	262 (100)	131 (100)	223 (100)	228 (100)	30 (100)	31 (100)	612 (100)	906 [c]
有効性の主要解析対象集団	257 (98)	130 (99)	221 (99)	225 (99)	30 (100)	0	606 (99)	863
PSY-3007								
ランダム化された被験者	164 (100)	160 (100)	-	165 (100)	163 (100)	-	-	652 (100)
ITT 解析対象集団	160 (98)	155 (97)	-	161 (98)	160 (98)	-	-	636 (98)
SCH-201								
ランダム化された被験者	84 (100)	-	79 (100)	84 (100)	-	-	163	247 (100)
主要 ITT 解析対象集団 [d]	66 (79)	-	63 (80)	68 (81)	-	-	131	197 (80)

a：PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボの様々な組み合わせが投与された。150 mg eq./プラセボ群は有効性の主要解析対象集団の合計算出時には除外した。

b：PALI palm 全体群には 150 mg eq./プラセボ群の被験者 31 例のデータを含めなかった。

c：プラセボ群にランダム化されたが，ランダム化の当日に 1 回も投与を受けることなく治験を中止した 1 例を含む。

d：治験薬投与時に，IVRS システムの使用及び治験手順の遵守において生じた過誤のために，すべての有効性解析から除外した 6 治験実施施設（米国の治験実施施設 701，704 及び 707，インドの治験実施施設 301，303 及び 304）で登録された被験者 49 例のデータを除外した有効性の解析対象集団に加え，ベースライン後の有効性データがないため，更に別の 1 例（被験者番号 600545）を主要 ITT 解析対象集団から除外した。

参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 6，5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 4，5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 4，5.3.5.1.2 R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 9，MAA CTD 2.7.3 Table 11

(2) ベースラインの人口統計学的特性，並びにベースラインの診断及び病歴

1) ベースラインの人口統計学的特性

JPN-4 試験の人口統計学的特性を国別及び試験全体で表 2.7.3.3-4 へ示す。

JPN-4 試験（FAS 解析対象集団）では，被験者の過半数は男性（57%）であり，平均年齢は 44.8 歳であった。65 歳超の高齢者の割合は 22 例（6.8%）であり，その内訳はプラセボ群で 7 例（4.3%），PALI palm 群で 15 例（9.4%）であった。ベースラインの BMI 区分では，被験者の過半数（64.7%）は正常（25 kg/m^2 未満）であり，26.6%が過体重（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満），8.7%が肥満（30 kg/m^2 以上）であった。JPN-4 試験へ組み入れた患者集団の人口統計学的特性は，両群で概ね同様であった。また，日本，韓国，台湾及び試験全体で，患者集団の人口統計学的特性に大きな違いはみられなかった。

PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3007 試験及び SCH-201 試験の人口統計学的特性をそれぞれ表 2.7.3.6-6，表 2.7.3.6-7，表 2.7.3.6-9 及び表 2.7.3.6-10 に示す。併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）での人口統計学的特性を表 2.7.3.6-8 に示す。

PSY-3003 試験（有効性の主要解析対象集団）では，被験者の過半数（69%）は男性であり，平均年齢は 39.7 歳であった。65 歳を超える被験者は 3 例（1%未満）であった。ベースラインの BMI 区分では，被験者の 40%が正常，25%が過体重，35%が肥満であった。

PSY-3004 試験（ITT 解析対象集団）では，被験者の過半数（67%）が男性であり，平均年齢は 40.8 歳であった。65 歳を超える被験者は 5 例（1%未満）であった。ベースラインの BMI 区分では被験者の 42%が正常，31%が過体重，27%が肥満であった。

併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）の PALI palm 全体群では，被験者の過半数が男性であった（68%）。年齢範囲は 18～68 歳，平均年齢は 40.2 歳であり，ベースラインの BMI 区分では被験者の 40%が正常，29%が過体重，31%が肥満であった。

PSY-3007 試験（ITT 解析対象集団）では，被験者の過半数（67%）が男性であった。被験者の平均年齢は 39.4 歳であり，65 歳を超える被験者は 3 例（1%未満）であった。ベースラインの BMI 区分では，被験者の 44%が正常，32%が過体重，24%が肥満であった。

SCH-201 試験（主要 ITT 解析対象集団）では，被験者の過半数（62%）が男性であった。被験者の平均年齢は 39.3 歳であり， 65 歳を超える被験者の組み入れはなかった。ベースラインの BMI 区分では，被験者の 55%が正常，23%が過体重，22%が肥満であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-4 ベースラインの人口統計学的特性：JPN-4 試験［FAS］

	プラセボ				PALI palm 75 mg eq.				合計			
	日本	韓国	台湾	全体	日本	韓国	台湾	全体	日本	韓国	台湾	全体
合計被験者数	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
年齢 (歳)												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
分類, N(%)												
20 ≤ , ≤ 25	6 (7.6)	3 (7.9)	2 (4.3)	11 (6.7)	1 (1.3)	6 (18.2)	1 (2.0)	8 (5.0)	7 (4.5)	9 (12.7)	3 (3.1)	19 (5.9)
26 ≤ , ≤ 50	38 (48.1)	30 (78.9)	29 (61.7)	97 (59.1)	38 (49.4)	22 (66.7)	37 (75.5)	97 (61.0)	76 (48.7)	52 (73.2)	66 (68.8)	194 (60.1)
51 ≤ , ≤ 65	29 (36.7)	5 (13.2)	15 (31.9)	49 (29.9)	23 (29.9)	5 (15.2)	11 (22.4)	39 (24.5)	52 (33.3)	10 (14.1)	26 (27.1)	88 (27.2)
> 65	6 (7.6)	0	1 (2.1)	7 (4.3)	15 (19.5)	0	0	15 (9.4)	21 (13.5)	0	1 (1.0)	22 (6.8)
平均値 (SD)	46.6 (13.50)	38.8 (9.36)	43.9 (11.55)	44.0 (12.41)	51.0 (14.52)	37.2 (10.44)	43.0 (9.80)	45.7 (13.55)	48.8 (14.14)	38.1 (9.83)	43.4 (10.65)	44.8 (12.99)
中央値	47.0	40.0	44.0	43.0	50.0	36.0	42.0	44.0	48.5	39.0	44.0	44.0
範囲	21; 74	21; 63	24; 68	21; 74	22; 78	20; 55	21; 63	20; 78	21; 78	20; 63	21; 68	20; 78
性別												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
分類, N(%)												
男性	42 (53.2)	19 (50.0)	22 (46.8)	83 (50.6)	48 (62.3)	20 (60.6)	33 (67.3)	101 (63.5)	90 (57.7)	39 (54.9)	55 (57.3)	184 (57.0)
女性	37 (46.8)	19 (50.0)	25 (53.2)	81 (49.4)	29 (37.7)	13 (39.4)	16 (32.7)	58 (36.5)	66 (42.3)	32 (45.1)	41 (42.7)	139 (43.0)
BMI (kg/m^2)												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
分類, N(%)												
< 25	53 (67.1)	22 (57.9)	28 (59.6)	103 (62.8)	54 (70.1)	22 (66.7)	30 (61.2)	106 (66.7)	107 (68.6)	44 (62.0)	58 (60.4)	209 (64.7)
25 ≤ , < 30	19 (24.1)	14 (36.8)	14 (29.8)	47 (28.7)	17 (22.1)	10 (30.3)	12 (24.5)	39 (24.5)	36 (23.1)	24 (33.8)	26 (27.1)	86 (26.6)
≥ 30	7 (8.9)	2 (5.3)	5 (10.6)	14 (8.5)	6 (7.8)	1 (3.0)	7 (14.3)	14 (8.8)	13 (8.3)	3 (4.2)	12 (12.5)	28 (8.7)
平均値 (SD)	23.68 (4.139)	23.86 (3.292)	24.38 (4.052)	23.93 (3.922)	23.11 (4.663)	23.32 (3.665)	24.21 (4.319)	23.49 (4.369)	23.40 (4.401)	23.61 (3.456)	24.30 (4.169)	23.71 (4.147)
中央値	22.57	24.23	24.24	23.59	21.85	22.94	23.51	22.54	22.35	24.01	23.91	22.99
範囲	16.9; 34.5	17.7; 30.2	17.4; 34.3	16.9; 34.5	15.9; 39.1	17.4; 32.4	17.5; 33.8	15.9; 39.1	15.9; 39.1	17.4; 32.4	17.4; 34.3	15.9; 39.1

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 1.9，Attachment 1.10

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

JPN-4 試験では，アジア系人種（日本人，韓国人，台湾人）のみを対象とした。組み入れられた約半数（48%）は日本人であった（韓国人 22%，台湾人 30%）。

PSY-3003 試験（有効性の主要解析対象集団）に組み入れられた被験者の人種は多様であり，40%が白人，39%が黒人，21%がアジア系又はその他の人種であった。PSY-3004 試験（ITT 解析対象集団）では，白人が 67%，黒人が 29%を占めていた。併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）においても，約 6 割が白人であった。PSY-3007 試験（ITT 解析対象集団）では，白人が 54%，黒人が 30%，アジア系が 14%を占めた。SCH-201 試験（主要 ITT 解析対象集団）では，大多数が白人（81%）であった。

試験間の比較

性別，年齢の分布には各試験間で大きな差はなかったが，ベースラインの BMI 区分の分布には差異がみられた。この差異は治験実施計画書の選択・除外基準の違いが反映されたものと考えられた。また，アジア人を対象とした JPN-4 試験以外は，様々な人種が組み入れ対象となった。

2) ベースラインの診断及び病歴

JPN-4 試験のベースラインの診断及び病歴を表 2.7.3.3-5 に示す。

JPN-4 試験（FAS 解析対象集団）でのベースラインの診断及び病歴は，両投与群で類似していた。

治験実施計画書の要件に従い，すべての被験者が診断基準に基づいて第 1 軸で統合失調症と診断された。主たる病型は妄想型統合失調症（66%）であり，罹病期間平均値（SD）は 17.54（12.923）年であった。ベースラインの PANSS 総スコアの平均値（SD）はプラセボ群で 83.5（15.18），PALI palm 群で 85.7（14.57）であり，治験の選択基準で規定した PANSS 総スコアの範囲（60～120）とほぼ一致していた。CGI-S に基づき，プラセボ群で 34.1%，PALI palm 群で 34.0%が治験担当医師により「やや重度」以上と評価された。PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験のベースラインの診断及び病歴をそれぞれ表 2.7.3.6-11，表 2.7.3.6-12， 表 2.7.3.6-14 及び表 2.7.3.6-15 に示す。併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）でのベースラインの診断及び病歴を表 2.7.3.6-13 に示す。

PSY-3003 試験（有効性の主要解析対象集団）のベースラインの診断及び病歴は，すべての投与群で類似していた。すべての被験者が DSM-IV の診断基準により，第 1 軸で統合失調症と診断され，主たる病型は妄想型（81%）であり，初回診断時の平均年齢は 25.1 歳であった。ベースラインの PANSS 総スコア平均値（SD）は 91.1（11.80）であり，治験の選択基準で規定した PANSS 総スコアの範囲（70～120）と一致していた。治験担当医師は，CGI-S スコアに基づき，被験者の約半数（51%）を「やや重度」以上と判定した。各投与群の被験者のうち，34～41%に 4 回以上の精神病による入院歴があった。

PSY-3004 試験（ITT 解析対象集団）のベースラインの診断及び病歴は，すべての投与群で類似していた。すべての被験者は DSM-IV の診断基準により，第 1 軸で統合失調症と診断され，主たる病型は妄想型（90%）であり，初回診断時の平均年齢は 26.3 歳であった。ベースラインの PANSS 総スコア平均値（SD）は 90.8（12.00）であり，治験の選択基準で規定した PANSS 総スコアの範囲（70～120）と一致していた。治験担当医師は CGI-S スコアに基づき，被験者の約半

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

数（49%）を「やや重度」以上と判定した。各投与群の被験者のうち，40～50%に 4 回以上の精神病による入院歴があった。

併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）の対象集団のベースラインの診断及び病歴は，統合失調症を反映する症状を十分に示していた。

PSY-3007 試験（ITT 解析対象集団）のベースラインの診断及び病歴は，すべての投与群で類似していた。すべての被験者が DSM-IV の診断基準により統合失調症と診断され，主たる統合失調症の病型は妄想型（88%）であり，初回診断時の平均年齢は 25.4 歳であった。ベースラインの PANSS 総スコア平均値（SD）は 87.1（11.21）であり，治験の選択基準で規定した PANSS 総スコアの範囲（70～120）とほぼ一致していた。治験担当医師は，CGI-S スコアに基づき，49%の被験者を「やや重度」以上と判定した。94%の被験者で精神病による入院歴が 1 回以上あり，44%の被験者では入院歴は 4 回以上であった。

SCH-201 試験（主要 ITT 解析対象集団）のベースラインの診断及び病歴は，すべての投与群で類似していた。主たる統合失調症の病型は妄想型（88%）であり，初回診断時の平均年齢は 26.6 歳であった。ベースラインの PANSS 総スコアの平均値は 87.0 (12.50)であった。プラセボ群の 1 例（被験者番号 600094）ではベースライン時の PANSS 総スコアが 55 であり，治験実施計画書で規定した範囲（60～120）を下回っていた。その他の主要 ITT 解析対象集団では，ベースライン時の PANSS 総スコアは，すべての被験者において 60～120 ポイントの範囲内であった。49%の被験者は CGI-S スコアに基づき治験担当医師により「やや重度」以上と判定された。すべての被験者が精神病による入院歴を 1 回以上有し，48%の被験者では入院歴は 4 回以上であった。

試験間の比較

DSM-IV の診断基準により第 1 軸で統合失調症と診断された被験者の主たる病型は，いずれの試験も妄想型が多かった。また，すべての試験でベースラインの PANSS 総スコアの平均値はほぼ同じであり，83～91 の範囲にあった。CGI-S スコアに基づくと，組み入れられた被験者の約半数はやや重度以上の症状が認められる患者であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-5 ベースラインの診断及び病歴：JPN-4 試験［FAS］

	プラセボ				PALI palm 75 mg eq.				合計			
	日本	韓国	台湾	全体	日本	韓国	台湾	全体	日本	韓国	台湾	全体
統合失調症の病型,												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
分類, N(%)												
妄想型（295.30）	53 (67.1)	28 (73.7)	34 (72.3)	115 (70.1)	44 (57.1)	24 (72.7)	31 (63.3)	99 (62.3)	97 (62.2)	52 (73.2)	65 (67.7)	214 (66.3)
解体型（295.10）	11 (13.9)	0	1 (2.1)	12 (7.3)	12 (15.6)	2 (6.1)	3 (6.1)	17 (10.7)	23 (14.7)	2 (2.8)	4 (4.2)	29 (9.0)
緊張型（295.20）	2 (2.5)	0	0	2 (1.2)	3 (3.9)	0	1 (2.0)	4 (2.5)	5 (3.2)	0	1 (1.0)	6 (1.9)
鑑別不能型（295.90）	5 (6.3)	10 (26.3)	11 (23.4)	26 (15.9)	9 (11.7)	7 (21.2)	12 (24.5)	28 (17.6)	14 (9.0)	17 (23.9)	23 (24.0)	54 (16.7)
残遺型（295.60）	8 (10.1)	0	1 (2.1)	9 (5.5)	9 (11.7)	0	2 (4.1)	11 (6.9)	17 (10.9)	0	3 (3.1)	20 (6.2)
ベースライン PANSS 総スコア												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
平均値（SD）	85.4 (16.05)	81.3 (13.24)	81.9 (15.03)	83.5 (15.18)	86.5 (16.04)	86.5 (13.59)	84.1 (12.79)	85.7 (14.57)	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず
中央値	85.0	81.5	79.0	82.0	84.0	83.0	83.0	83.0	-	-	-	-
範囲	61; 118	61; 115	61; 119	61; 119	63; 120	67; 117	63; 129	63; 129	-	-	-	-
ベースライン CGI-S												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
分類, N(%)												
なし	算出せず	算出せず	算出せず	0	算出せず	算出せず	算出せず	0	算出せず	算出せず	算出せず	算出せず
ごく軽度	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	-
軽度	-	-	-	39 (23.8)	-	-	-	32 (20.1)	-	-	-	-
中等度	-	-	-	68 (41.5)	-	-	-	72 (45.3)	-	-	-	-
やや重度	-	-	-	45 (27.4)	-	-	-	39 (24.5)	-	-	-	-
重度	-	-	-	10 (6.1)	-	-	-	15 (9.4)	-	-	-	-
最重度	-	-	-	1 (0.6)	-	-	-	0	-	-	-	-
罹病期間（年）												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
平均値（SD）	18.89 (13.152)	10.17 (7.020)	17.66 (12.275)	16.51 (12.205)	24.51 (14.746)	10.96 (7.874)	14.47 (10.397)	18.60 (13.581)	21.66 (14.199)	10.54 (7.386)	16.03 (11.408)	17.54 (12.923)
中央値	15.75	8.79	15.33	12.75	21.00	9.75	12.75	16.42	18.92	8.92	13.71	14.08
範囲	1.1; 53.1	1.8; 31.8	1.1; 45.8	1.1; 53.1	1.1; 62.9	1.1; 30.7	1.8; 42.3	1.1; 62.9	1.1; 62.9	1.1; 31.8	1.1; 45.8	1.1; 62.9
登録時の入院の有無												
N	79	38	47	164	77	33	49	159	156	71	96	323
分類, N(%)												
有	53 (67.1)	18 (47.4)	34 (72.3)	105 (64.0)	54 (70.1)	16 (48.5)	30 (61.2)	100 (62.9)	107 (68.6)	34 (47.9)	64 (66.7)	205 (63.5)
無	26 (32.9)	20 (52.6)	13 (27.7)	59 (36.0)	23 (29.9)	17 (51.5)	19 (38.8)	59 (37.1)	49 (31.4)	37 (52.1)	32 (33.3)	118 (36.5)

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 1.15，Attachment 1.16，Attachment 3.1，Attachment 3.2，Attachment 3.11

(3) 前治療及び併用療法

1) 前治療

JPN-4 試験では，治験実施計画書の除外基準で Day 1 前 8 週間以内のリスペリドン LAI を禁止した。また，抗精神病薬の持効性注射剤については Day 1 前に各承認用法で 1 サイクル以内の投与を禁止した。ここでは前治療薬として被験者が同意取得日前 28 日以内に使用した向精神薬を調査した。非定型抗精神病薬を使用した被験者の割合が最も高く，92.6%（299/323 例）であった。次にベンゾジアゼピン 66.9%（216 例），定型抗精神病薬は 31.9%（103 例），抗精神病薬の持効性注射剤を使用した被験者の割合は 8.4%（27 例）であった。投与群全体の 55.1%がリスペリドン経口剤，4.0%がリスペリドン LAI の投与を受けていた。二重盲検期前に使用した前治療薬の向精神薬は，両投与群で類似していた。

PSY-3003 及び PSY-3004 試験では，除外基準でスクリーニング前 60 日以内の抗精神病薬の持効性注射剤の投与を禁止した。また，スクリーニング実施前 3 カ月間に投与した向精神薬を前治療薬として調査した。

PSY-3003 試験では，被験者の 97%が治験薬の投与前に 1 種類以上の向精神薬の投与を受けていた。前治療薬として最も使用頻度の高かった向精神薬は非定型抗精神病薬の経口剤であり，プラセボ群で 75%，PALI palm 全体群で 74%が使用していた。非定型抗精神病薬の中ではリスペリドン経口剤の使用頻度が最も高く，プラセボ群で 36%，PALI palm 全体群で 37%が使用していた。

PSY-3004 試験では，被験者の 99%が治験薬の投与前に 1 種類以上の向精神薬の投与を受けていた。前治療薬として最も使用頻度の高かった向精神薬はベンゾジアゼピン系化合物であり，プラセボ群で 74%，PALI palm 全体群で 75%が使用していた。非定型抗精神病薬は，投与群全体の 70%に投与されており，リスペリドン経口剤が最も使用頻度が高く，プラセボ群で 36%，PALI palm 全体群で 34%が使用していた。

併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）についても，各試験の特性と概ね同様であった。被験者の 99%が治験薬の投与前に 1 種類以上の向精神薬の投与を受けていた。前治療薬として最も使用頻度の高かった向精神薬はベンゾジアゼピン系化合物であり，プラセボ群で 71%，PALI palm 全体群で 73%が使用していた。非定型抗精神病薬の経口剤は，プラセボ群で 72%，PALI palm 全体群で 71%が使用していた。

PSY-3007 試験では，除外基準でスクリーニング前 6 週間以内のリスペリドン LAI 及び 1 サイクル以内の抗精神病薬の持効性注射剤を禁止した。また，同意取得前 3 カ月間に投与した向精神薬を前治療薬として調査した。被験者の 98%が治験薬の投与前に 1 種類以上の向精神薬の投与を受けていた。前治療薬として最も使用頻度の高かった向精神薬は非定型抗精神病薬の経口剤であり，70%が使用していた。このうちリスペリドン経口剤が最も使用頻度が高く，各投与群の 34%から 41%が使用していた。

SCH-201 試験では，除外基準でスクリーニング前 100 日以内のリスペリドン LAI 及び 4 週間以内のその他の抗精神病薬の持効性注射剤を禁止した。また，スクリーニング実施前 30 日間に投与した向精神薬を前治療薬として調査した。プラセボ群の 74%，PALI palm 全体群の 75%が治験薬の投与前に 1 種類以上の向精神薬の投与を受けていた。前治療薬として最も使用頻度の高かった向精神薬は定型抗精神病薬のハロペリドールであり，プラセボ群で 27%，PALI palm 全体群で

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

25%が使用していた。リスペリドン経口剤はプラセボ群で 12%，PALI palm 全体群で 19%が使用した。

試験間の比較

比較したすべての試験で，向精神薬の使用歴を有する被験者の割合は高かった。

また，前治療の調査期間に，すべての試験の被験者の多くが非定型抗精神病薬の経口剤及びベンゾジアゼピン系化合物を使用していた。

2) 併用療法

JPN-4 試験では，二重盲検期中，被験者に興奮，不安又は睡眠困難等が発現し，治験担当医師がやむを得ず必要と判断した場合に限り，レスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物であるロラゼパム及びジアゼパムの投与を可能とした。

JPN-4 試験の二重盲検期中に，レスキュー薬剤（ロラゼパム及びジアゼパム）を使用した被験者の割合を表 2.7.3.3-6 に示す。

二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者の割合は PALI palm 群（72.3%）とプラセボ群（75.6%）で同等であった。

表 2.7.3.3-6 二重盲検期にレスキュー薬剤を使用した被験者（割合）：JPN-4 試験［FAS］

	プラセボ		PALI palm 75 mg eq.		合計	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
合計被験者数	164		159		323	
レスキュー薬剤を使用した被験者の割合	124	(75.6)	115	(72.3)	239	(74.0)

注：二重盲検期の Day 1 開始後にレスキュー薬剤を投与した被験者を集計した。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 1.20

海外で実施した第 II/III 相及び第 III 相試験についても，二重盲検期中，被験者に興奮，不安又は睡眠困難等が発現した場合に，レスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物の投与を可能とした。

PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験で二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者の割合をそれぞれ表 2.7.3.6-16，表 2.7.3.6-17，表 2.7.3.6-19 及び表 2.7.3.6-20 に示す。併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）について，二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者の割合を表 2.7.3.6-18 に示す。

PSY-3003 試験では，二重盲検期中に被験者の多くがレスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物を使用した。いずれの群においても，ロラゼパムを使用した被験者が最も多かった。

PSY-3004 試験では，二重盲検期中に被験者の多くがレスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物を使用した。いずれの群においても，ロラゼパムを使用した被験者が最も多かった。

併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）では，二重盲検期中に被験者の多くがレスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物を使用した。いずれの群においても，ロラゼパムを使用した被験者が最も多かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

PSY-3007 試験においても，二重盲検期中に被験者の多くがレスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物を使用した。いずれの群においても，ロラゼパムを使用した被験者が最も多かった。

SCH-201 試験についても，二重盲検期中に被験者の多くがレスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物を使用した。いずれの群においても，ロラゼパムを使用した被験者が最も多かった。

試験間の比較

各試験，いずれの群においても，二重盲検期中に被験者の多くがレスキュー薬剤としてベンゾジアゼピン系化合物を使用し，ロラゼパムを使用した被験者が最も多かった。レスキュー薬剤の使用状況は国内外で同様であった。

(4) 治験薬の投与状況

いずれの試験も治験薬を実施医療機関で投与した。

各試験の曝露状況を総曝露期間として各 2.7.6 に示した。

2.7.3.3.1.2　有効性試験の結果の比較検討

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

JPN-4 試験について，主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（記述統計量及びプラセボ群との比較）を表 2.7.3.3-7 に示す。

最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値（SD）は，プラセボ群で 6.9（19.13），PALI palm 群で-3.1（20.32）であった。ベースラインから最終評価時まで，PALI palm 群において PANSS 総スコアの平均値の減少（改善）が認められた。また，最終評価時における変化量について，最小二乗平均値の PALI palm 群とプラセボ群との差［95%CI］は-9.7［-14.0 ; -5.4］であり，統計学的に有意な差（$p<0.0001$）が認められた（投与群及び国を因子，ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA）。

以上より，PALI palm 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

なお，国別の結果については，2.7.3.3.1.3 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-7 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
プラセボ群との比較：JPN-4 試験［FAS］

評価項目：PANSS 総スコア	プラセボ	PALI palm 75 mg eq.
ベースライン		
N	164	159
平均値 (SD)	83.5 (15.18)	85.7 (14.57)
中央値 (範囲)	82.0 (61; 119)	83.0 (63; 129)
最終評価時		
N	164	158
平均値 (SD)	90.3 (22.35)	82.4 (23.52)
中央値 (範囲)	89.0 (37; 162)	83.0 (31; 149)
ベースラインからの変化量		
N	164	158
平均値 (SD)	6.9 (19.13)	-3.1 (20.32)
中央値 (範囲)	5.5 (-47; 63)	-5.0 (-56; 54)
p 値 （プラセボとの差） [a]		<0.0001
最小二乗平均値の差 (SE)		-9.7 (2.19)
95% CI		[-14.0; -5.4]

a：投与群（プラセボ，PALI palm 75 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Table 19

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

PSY-3003 及び PSY-3004 試験では，ベースライン時の PANSS 総スコアの範囲は，選択基準と一致し 70～120 であり，両試験で類似していた。

PSY-3003 及び PSY-3004 試験，並びに併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）について，主要評価項目である最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-8 に示す。

PSY-3003 試験の PALI palm 100 mg eq.群は，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善を示した（p=0.019）。一方，PALI palm 50 mg eq.群はプラセボ群より数値的に優れていたが，その差は統計学的に有意ではなかった（p=0.193）。また，有効性の主要評価項目について投与群と実施国間の交互作用が認められたため，探索的な解析を実施した（詳細は 2.7.3.4 に記載した）。

PSY-3004 試験の 3 用量の PALI palm 各群はいずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（25 mg eq.群：p=0.015；50 mg eq.群：p=0.017；100 mg eq.群：p<0.001）が，PSY-3004 試験においても，有効性の主要評価項目について投与群と実施国間の交互作用が認められたため，探索的な解析を実施した（詳細は 2.7.3.4 に記載した）。

併合解析結果では，PALI palm 25 mg eq.群，PALI palm 50 mg eq.群及び PALI palm 100 mg eq.群における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群で認められた変化量に比べて統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.009，p=0.007 及び p<0.001）。最小二乗平均値のプラセボ群との差では，PALI palm 100 mg eq.群の反応が最も大きかった。個々の試験，併合解析結果ともに PALI palm 100 mg eq.群の治療効果は一貫していた（個々の試験，併合解析結果ともにプラセボに対する統計学的な有意差は p≤0.019）。

表 2.7.3.3-8 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
プラセボ群との比較：PSY-3003 及び PSY-3004 試験［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=257)	PALI palm			
		25 mg eq. (N=130)	50 mg eq. (N=221)	100 mg eq. (N=225)	150 mg eq. (N=30)
PSY-3003 試験					
N	132		93	94	30
ベースライン平均値 (SD)	92.4 (12.55)		89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)
ベースラインからの変化量　平均値 (SD)	-4.1 (21.01)		-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)	-5.5 (19.78)
P 値 (プラセボとの差)[a]			0.193	0.019	
最小二乗平均値の差 (SE)			-3.5 (2.67)	-6.9 (2.65)	
95% CI[b]			(-8.73;1.77)	(-12.12;-1.68)	
PSY-3004 試験					
N	125	129	128	131	
ベースライン平均値 (SD)	90.7 (12.22)	90.7 (12.25)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)	
ベースラインからの変化量　平均値 (SD)	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)	
P 値 (プラセボとの差)[a]		0.015	0.017	<0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.6 (2.46)	-5.9 (2.47)	-9.2 (2.45)	
95% CI[b]		(-11.40;-1.73)	(-10.76;-1.07)	(-14.07;-4.43)	
併合解析結果（PSY-3003 及び 3004 試験）					
N	257	129	221	225	30
ベースライン平均値 (SD)	91.5 (12.39)	90.7 (12.25)	90.6 (11.50)	90.5 (11.66)	92.2 (11.72)
ベースライン中央値 (範囲)	89.0 (70;120)	88.0 (70;120)	89.0 (70;120)	89.0 (70;119)	92.5 (72;120)
最終評価時平均値 (SD)	86.0 (22.94)	77.1 (24.32)	79.7 (22.93)	76.5 (21.15)	86.7 (22.01)
最終評価時中央値 (範囲)	85.0 (32;165)	76.0 (30;143)	78.0 (30;150)	74.0 (33;136)	83.0 (41;122)
ベースラインからの変化量　平均値 (SD)	-5.5 (20.57)	-13.6 (21.45)	-11.0 (19.68)	-14.0 (19.94)	-5.5 (19.78)
ベースラインからの変化量　中央値 (範囲)	-5.0 (-64;81)	-14.0 (-68;39)	-12.0 (-66;62)	-17.0 (-64;38)	-4.0 (-57;25)
P 値 (プラセボとの差) [c,d]		0.009	0.007	<0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.9 (2.25)	-4.9 (1.81)	-8.2 (1.80)	
95% CI		(-10.28;-1.45)	(-8.43;-1.34)	(-11.76;-4.71)	

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。p 値はプラセボとの比較で Dunnett 検定により多重性を調整した。
b：95%CI は多重性を調整していない。
c：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.），並びに各治験実施計画書に含まれる国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
d：プラセボ群との比較は多重性を調整していない。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 32

PSY-3007 試験の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-9 に示す。

ITT 解析対象集団において，ベースラインからの変化量の中央値及び平均値から，すべての投与群において最終評価時に PANSS 総スコアの低下がみられ，精神症状の重症度の改善が示された。3 用量の PALI palm 各群はいずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（25 mg eq.群：p=0.034；100 mg eq.群：p<0.001；150 mg eq.群：p<0.001）。

主要評価項目では用量反応関係がみられ，最終評価時における PANSS 総スコアの平均減少量（改善）は，PALI palm 25 mg eq.群で-8.0，100 mg eq.群で-11.6 に，150 mg eq.群で-13.2 と段階的に増加した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-9 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
プラセボ群との比較：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

評価項目：PANSS 総スコア	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
ベースライン				
N	160	155	161	160
平均値 (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)	86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
中央値 (範囲)	86.0 (65;113)	86.0 (61;119)	86.0 (61;112)	88.0 (64;131)
最終評価時				
N	160	155	161	160
平均値 (SD)	83.9 (21.44)	78.8 (19.88)	74.6 (18.06)	75.2 (18.59)
中央値 (範囲)	83.0 (30;140)	76.0 (40;161)	72.0 (41;123)	73.5 (34;140)
ベースラインからの変化量				
N	160	155	161	160
平均値 (SD)	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
中央値 (範囲)	-4.0 (-48;51)	-11.0 (-54;87)	-12.0 (-65;26)	-15.0 (-71;41)
p 値 （プラセボとの差） [a]		0.034	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.1 (2.01)	-8.7 (2.00)	-9.8 (2.00)
95% CI [b]		(-9.01;-1.10)	(-12.62;-4.78)	(-13.71;-5.85)

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。p 値はプラセボとの比較で Dunnett 検定により多重性を調整した。
b：95%CI は多重性を調整していない。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 17

SCH-201 試験での二重盲検期の最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-10 に示す。

PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群で認められた変化量に比べて統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.001 及び p<0.0001）。PALI palm の両用量はいずれもプラセボに対する統計学的優越性が確認されたが，最終評価時における PANSS 総スコアの平均減少量は，PALI palm 100 mg eq.群（-7.8）で，50 mg eq.群（-5.2）よりも大きかった。

主要 ITT 解析対象集団（197 例）から除外した 6 治験実施施設の被験者（46 例）のデータを含めた解析についても，主要 ITT 解析対象集団のデータのみによる解析とほぼ同様の結果であった。この解析では，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群で認められた変化量に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.0001）【2.7.6.14.2 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-10 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量- プラセボ群との比較：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)
ベースライン			
N	66	63	68
平均値（SD）	87.8 (13.90)	88.0 (12.39)	85.2 (11.09)
中央値（範囲）	86.0 (55;118)	87.0 (64;120)	85.0 (66;118)
最終評価時			
N	66	63	68
平均値（SD）	94.0 (24.84)	82.8 (24.48)	77.5 (21.42)
中央値（範囲）	91.0 (44;148)	76.0 (36;140)	77.0 (37;134)
ベースラインからの変化量			
N	66	63	68
平均値（SD）	6.2 (18.25)	-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)
中央値（範囲）	9.0 (-40;52)	-8.0 (-64;52)	-9.0 (-47;53)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.001	<0.0001
最小二乗平均値の差（SE）		-11.2 (3.41)	-14.0 (3.31)
90%CI		(-16.85;-5.57)	(-19.51;-8.58)

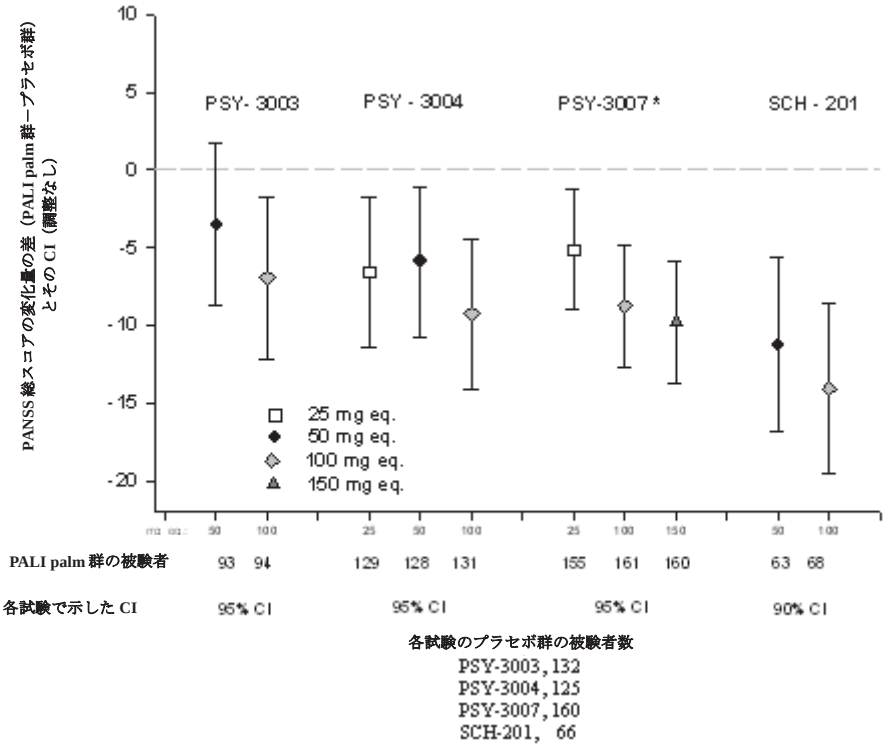
a：二重盲検投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.），経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 19

試験間の比較

PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験の最終評価時のベースラインからの PANSS 総スコアについて，PALI palm 群とプラセボ群間の変化量の差を図 2.7.3.3-1 に示す。

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

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



*：PSY-3007 試験の PALI palm 群の被験者には，Day 1 に 150 mg eq.，Day 8，36 及び 64 に各固定用量を投与した。
参照元：MAA CTD2.7.3 Figure 3

図 2.7.3.3-1 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値の差と 95%CI（PALI palm 各群とプラセボ群間）：PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

開発前期の PSY-3003 試験により，BMI が治療効果に影響を与えることが示唆された。ベースラインの BMI が高値の被験者では，投与部位の脂肪層が厚いために注射針が筋肉組織へ十分に届かず，血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域（治療濃度域の定義は 2.7.3.4.2 参照）に達しなかったことが原因と考えられた。そのため，PALI palm の投与初期からの一貫した治療効果は 100 mg eq.群のみに認められ（150 mg eq.群は十分な評価例数が得られなかった），低用量 25，50 mg eq.群では投与初期からの十分な治療効果が得られなかった（2.7.3.4.2.1(2)参照）。そこで，開発後期に実施した JPN-4 試験及び PSY-3007 試験では，Day 1 に 150 mg eq.の三角筋内投与から開始することとした。

また，脂肪層の厚さを考慮して，投与時に使用する注射針を体重別に調整した［三角筋内投与時の注射針は体重が<90 kg の被験者へは 1 インチ（25 mm）/ 23 G，≥90 kg の被験者へは 1½インチ（38 mm）/ 22G］。

その結果，開発後期の JPN-4 試験では PALI palm 75 mg eq.群（p<0.0001）で，PSY-3007 試験では PALI palm 各群（25 mg eq.：p=0.034，100 mg eq.：p<0.001，150 mg eq.：p<0.001）で，プラセボに比較した統計学的な優越性がみられた。すなわち，PALI palm の統合失調症の急性期の症状に対する一貫した治療効果が示された。

（これらの詳細を 2.7.3.4 に示した。）

(2) 副次評価項目

1) CGI-S

CGI-S 評価を順位化したスコアに基づき投与群間で比較した。試験間の比較結果を以下に示し，投与前後の CGI-S 評価の分布を各 2.7.6 に示す。

JPN-4 試験における最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-11 に示す。

最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は，両群ともに 0.0 であったが，CGI-S スコアのベースラインからの変化量の群間比較では，PALI palm 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた（p<0.0001）。

表 2.7.3.3-11 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量：JPN-4 試験［FAS］

	プラセボ	PALI palm 75 mg eq.
ベースライン		
N	164	159
中央値 (範囲)	4.0 (2; 7)	4.0 (2; 6)
最終評価時		
N	164	158
中央値 (範囲)	5.0 (1; 7)	4.0 (1; 7)
ベースラインからの変化量		
N	164	158
中央値 (範囲)	0.0 (-3; 3)	0.0 (-3; 3)
p 値（プラセボとの差）[a]		<0.0001

a：順位化した CGI-S 変化量に対して，投与群（プラセボ及び PALI palm 75 mg eq.）及び国を因子，（順位化していない）ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Table 20

PSY-3003，PSY-3004 試験について，最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-12 に示す。

PSY-3003 試験の PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群において，最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は 1.0 であった。プラセボ群及び PALI palm 150 mg eq.群では 0 であった。PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群より統計学的に有意に優れており（p=0.010），PALI palm 50 mg eq.群では統計学的に有意な差ではなかったものの，改善が示唆された（p=0.069）。

PSY-3004 試験でも，最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は PALI palm 各群で 1.0 であったが，プラセボ群では低下が認められなかった。最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量は，PALI palm 各群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に優れていた（25 mg eq.群：p=0.003；50 mg eq.群：p=0.006；100 mg eq.群：p=0.002，ステップダウン法による Bonferroni-Holm 検定において得られた p 値）。

併合解析結果について，PALI palm150 mg eq.群を除く PALI palm 各群で，最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は 1.0 であったが，プラセボ群では低下は認められなかった。最終評価時における CGI-S スコアのベースライン

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

からの変化量は，PALI palm150 mg eq.群を除く PALI palm 各群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に優れていた。

表 2.7.3.3-12 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量： PSY-3003 及び PSY-3004 試験［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=257)	PALI palm			
		25 mg eq. (N=130)	50 mg eq. (N=221)	100 mg eq. (N=225)	150 mg eq. (N=30)
PSY-3003 試験					
N	132		93	94	30
ベースライン中央値 (範囲)	5.0 (2;7)		5.0 (2;6)	5.0 (2;6)	5.0 (3;6)
最終評価時中央値 (範囲)	4.0 (1;7)		4.0 (1;7)	4.0 (1;6)	4.0 (2;6)
変化量　中央値 (範囲)	0.0 (-4;3)		-1.0 (-3;2)	-1.0 (-3;3)	0.0 (-4;1)
P 値 (プラセボとの差) [a, b]			0.069	0.010	
PSY-3004 試験					
N	125	129	128	131	
ベースライン中央値 (範囲)	4.0 (2;6)	5.0 (3;6)	5.0 (3;6)	4.0 (3;6)	
最終評価時中央値 (範囲)	4.0 (1;7)	4.0 (1;6)	4.0 (1;7)	4.0 (1;6)	
変化量　中央値 (範囲)	0.0 (-3;2)	-1.0 (-5;2)	-1.0 (-3;2)	-1.0 (-4;2)	
P 値 (プラセボとの差) [a, b]		0.003	0.006	0.002	
併合解析結果					
N	257	129	221	225	30
ベースライン中央値 (範囲)	4.0 (2;7)	5.0 (3;6)	5.0 (2;6)	4.0 (2;6)	5.0 (3;6)
最終評価時中央値 (範囲)	4.0 (1;7)	4.0 (1;6)	4.0 (1;7)	4.0 (1;6)	4.0 (2;6)
変化量　中央値 (範囲)	0.0 (-4;3)	-1.0 (-5;2)	-1.0 (-3;2)	-1.0 (-4;3)	0.0 (-4;1)
P 値 (プラセボとの差) [c,d]		0.002	<0.001	<0.001	

a：順位化した CGI-S に対して，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，（順位化していない）ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：PSY-3003 試験では多重性を調整しないプラセボとの比較。PSY-3004 試験ではステップダウン法による Bonferroni-Holm 検定によるプラセボとの比較。
c：順位化した CGI-S に対して，治験実施計画書ごとの投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，（順位化していない）ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
d：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 20，5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 18，MAA CTD 2.7.3 Table 37

PSY-3007 試験の最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-13 に示す。

すべての PALI palm 群で最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は 1.0 であったが，プラセボ群では低下は認められなかった。

最終評価時（LOCF）における順位化した CGI-S スコアのベースラインからの変化量の ANCOVA（多重性を調整しない）により，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（100 mg eq.群：p=0.005；150 mg eq.群：p<0.001）。PALI palm 25 mg eq.群ではプラセボに比べ統計学的に有意な差はなかった（p=0.140）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-13 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量
：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
ベースライン				
N	160	154	161	160
中央値 (範囲)	5.0 (3;6)	4.0 (3;6)	4.0 (3;6)	5.0 (3;6)
最終評価時				
N	160	154	161	160
中央値 (範囲)	4.0 (1;6)	4.0 (1;7)	4.0 (2;6)	4.0 (1;7)
ベースラインからの変化量				
N	160	154	161	160
中央値 (範囲)	0.0 (-3;2)	-1.0 (-3;2)	-1.0 (-4;2)	-1.0 (-4;3)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.140	0.005	<0.001

a：順位化した CGI-S に対して，投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，（順位化していない）ベースライン値を共変量とした ANCOVA を実施した結果
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 20

SCH-201 試験の最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-14 に示す。

PALI palm100 mg eq.群で最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は 1.0 であったが，プラセボ群及び PALI palm 50 mg eq.群では低下は認められなかった。

最終評価時における CGI-S スコアの改善（減少）に関して，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群ともプラセボ群に対し統計学的な優越性が認められた（それぞれ p=0.004 及び p<0.001）。

表 2.7.3.3-14 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量
：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)
ベースライン			
N	66	63	68
中央値 (範囲)	5.0 (3; 6)	5.0 (3; 6)	4.0 (3; 6)
最終評価時			
N	66	63	68
中央値 (範囲)	4.5 (2; 7)	4.0 (1; 6)	4.0 (1; 6)
ベースラインからの変化量			
N	66	63	68
中央値 (範囲)	0.0 (-2; 2)	0.0 (-4; 2)	-1.0 (-3; 2)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.004	<0.001

a：順位化した CGI-S に対して，投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.），治験実施施設及び導入期の投与群を因子，（順位化していない）ベースライン値を共変量とした ANCOVA を実施した結果
b：対比較：Fisher の LSD 法。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Attachment 3.2.2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

JEDI_DEV00\0900fde9803f3677\3.3\2013-07-01 16:53

試験間の比較

JPN-4 試験の CGI-S スコア変化量の中央値は両群ともに 0.0 であったが，CGI-S スコア変化量の比較では PALI palm 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した（p<0.0001）。

JPN-4 試験以外では，PSY-3003 試験の PALI palm 150 mg eq.群及び SCH-201 試験の PALI palm 50 mg eq.群を除きすべての PALI palm 群で CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値が 1.0 となった。また，PSY-3003 試験の 150 mg eq.群を除き，いずれの試験でも 100, 150 mg eq.群では，プラセボ群に比べた統計学的な有意差がみられた。

CGI-S の変化においても，PALI palm の統合失調症の急性期の症状に対する一貫した治療効果が裏付けられた。

2) レスポンダーの割合

PANSS 総スコアがベースラインと比較して 20%減少したとき，最小限の臨床的に意味のある変化が得られたとみなされる [15)]。そこで，二重盲検期に PANSS 総スコアがベースラインと比較して 30%以上又は 20%以上減少した被験者を，それぞれ 30%レスポンダー及び 20%レスポンダーと定義し，より効果が高かったと考えられる 30%レスポンダーの成績を以下に示す。

JPN-4 試験の 30%レスポンダーを表 2.7.3.3-15 に示す。なお，20%レスポンダーの成績は 2.7.6 に提示する【2.7.6 参照】。

最終評価時（LOCF）における 30%レスポンダーの割合は，プラセボ群（8.5%）よりも PALI palm 群（22.8%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.0005）。

表 2.7.3.3-15 レスポンダーの割合：JPN-4 試験［FAS］

	プラセボ		PALI palm 75 mg eq.	
	n	%	n	%
≥ 30% 改善	14	8.5	36	22.8
< 30% 改善	150	91.5	122	77.2
被験者全体	164		158	
P 値 (プラセボとの差)[a]				0.0005

a：≥ 30% 改善がみられた被験者における PALI palm 群及びプラセボ群の群間比較。国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定による p 値。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 3.14

PSY-3003，PSY-3004，併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験），PSY-3007 及び SCH-201 試験の 30%レスポンダーの割合を表 2.7.3.3-16 に示す。

PSY-3003 試験では，最終評価時（LOCF）における 30%レスポンダーの割合は，プラセボ群（23.5%）よりも PALI palm 100 mg eq.群（39.4%）の方が統計学的に有意に高かった（p=0.012）。プラセボ群よりも PALI palm 50 mg eq.群（34.4%）の方が数値的に高く，有意な差ではなかったものの，改善が示唆された（p=0.076）。

PSY-3004 試験では， PALI palm 25 mg eq.群（45.7%）及び 100 mg eq.群（51.9%）の方がプラセボ群（31.2%）よりも高かった（それぞれ p=0.015 及び p<0.001）。一方，PALI palm 50 mg eq.群（37.5%）はプラセボ群に比べ統計学的な優越性が認められなかった（p=0.271）。

併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）では，150 mg eq.を除くすべての PALI palm 群でプラセボ群よりも高かった。PALI palm 25 mg eq.，50 mg eq.及び 100 mg eq.の PALI palm 各群のプラセボ群との差は，統計学的に有意であった（p≤0.045）。

PSY-3007 試験では，プラセボ群（20.0%）よりも PALI palm 25 mg eq.群（33.5%），100 mg eq.群（41.0%）及び 150 mg eq.群（40.0%）の方が統計学的に有意に高かった（それぞれ，p=0.007，p<0.001 及び p<0.001）。

SCH-201 試験の PALI palm 50 mg eq.群（33.3%）及び 100 mg eq.群（36.8%）についても，プラセボ群（13.6%）と比較して統計学的に有意に高かった（p=0.007 及び p=0.002）。

表 2.7.3.3-16 レスポンダーの割合：個々の解析結果と併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］，PSY-3007 及び SCH-201 試験［ITT 解析対象集団］

	プラセボ		PALI palm							
			25 mg eq.		50 mg eq.		100 mg eq.		150 mg eq.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
PSY-3003										
≥30% 改善	31	23.5			32	34.4	37	39.4	7	23.3
<30% 改善	101	76.5			61	65.6	57	60.6	23	76.7
被験者全体	132				93		94		30	
P 値 (プラセボとの差) [a]						0.076		0.012		
PSY-3004										
≥30% 改善	39	31.2	59	45.7	48	37.5	68	51.9		
<30% 改善	86	68.8	70	54.3	80	62.5	63	48.1		
被験者全体	125		129		128		131			
P 値 (プラセボとの差) [a]				0.015		0.271		<0.001		
併合解析結果										
≥30% 改善	70	27.2	59	45.7	80	36.2	105	46.7	7	23.3
<30% 改善	187	72.8	70	54.3	141	63.8	120	53.3	23	76.7
被験者全体	257		129		221		225		30	
P 値 (プラセボとの差) [a]				0.015		0.045		<0.001		
PSY-3007										
≥30% 改善	32	20.0	52	33.5			66	41.0	64	40.0
<30% 改善	128	80.0	103	66.5			95	59.0	96	60.0
被験者全体	160		155				161		160	
P 値 (プラセボとの差) [a]				0.007				<0.001		<0.001
SCH-201										
≥30% 改善	9	13.6			21	33.3	25	36.8		
<30% 改善	57	86.4			42	66.7	43	63.2		
被験者全体	66				63		68			
P 値 (プラセボとの差) [a]						0.007		0.002		

a：SCH-201 試験では治験実施施設，PSY-3003，PSY-3004 及び PSY-3007 試験では各治験実施計画書内の国，併合解析結果では治験実施計画書及び国を調整した，スコア平均値の差に対する Cochran-Mantel-Haenszel 検定の結果
注：治験薬キット割付けの不整合により，PALI palm 150 mg eq.が投与された被験者はランダム化スケジュールにより計画された例数よりもはるかに少なかったため，PALI palm 150 mg eq.とプラセボとの比較結果の解釈には注意が必要である。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 42

試験間の比較

試験によって一部の投与群で統計学的な有意差がみられなかったものの，30%レスポンダーの割合はプラセボ群に比べて PALI palm 群で高い傾向は一貫していた。

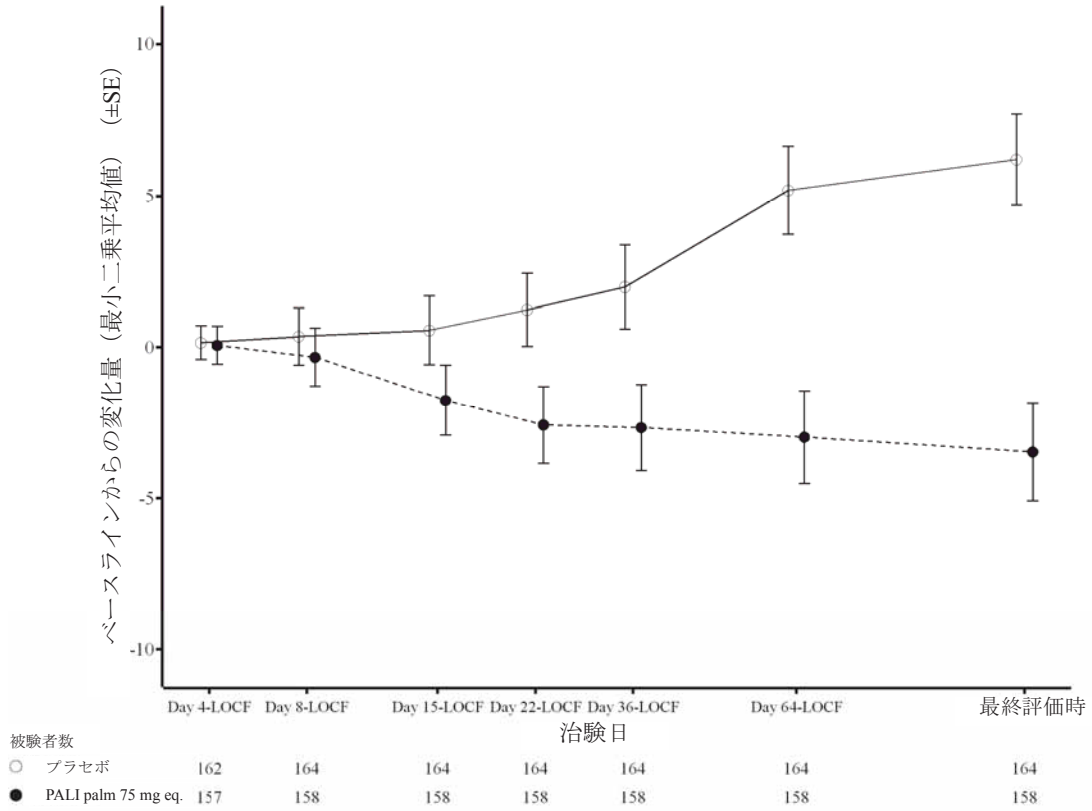
3) 治療効果の発現

各評価時期の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）を PALI palm 群とプラセボ群で比較した際に統計学的に有意な差が認められた時点を検討した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

JPN-4 試験での PALI palm 群とプラセボ群の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移（LOCF）を図 2.7.3.3-2 に示す。

各評価時（LOCF）の PALI palm 群とプラセボ群との最小二乗平均値の群間差［95%CI］は，Day 4 -0.1［-1.7; 1.6］，Day 8 -0.7［-3.3; 2.0］，Day 15 -2.3［-5.5; 0.9］，Day 22 -3.8［-7.3; -0.3］，Day 36 -4.6［-8.6; -0.7］，Day 64 -8.2［-12.3; -4.0］及び最終評価時-9.7［-14.0; -5.4］であった。PALI palm 群とプラセボ群との差［95%CI］は Day 4 から負の値を示し，いずれの評価時期においても，プラセボ群に比べ PALI palm 群でスコアの減少が大きかった。また，時間の経過とともにベースラインからの変化量の PALI palm 群とプラセボ群との差は大きくなることが示された。PALI palm 群とプラセボ群との差が統計学的に有意となった時点（多重性の調整なし）は Day 22 であり，その後の全評価時点で有意な改善は維持された。



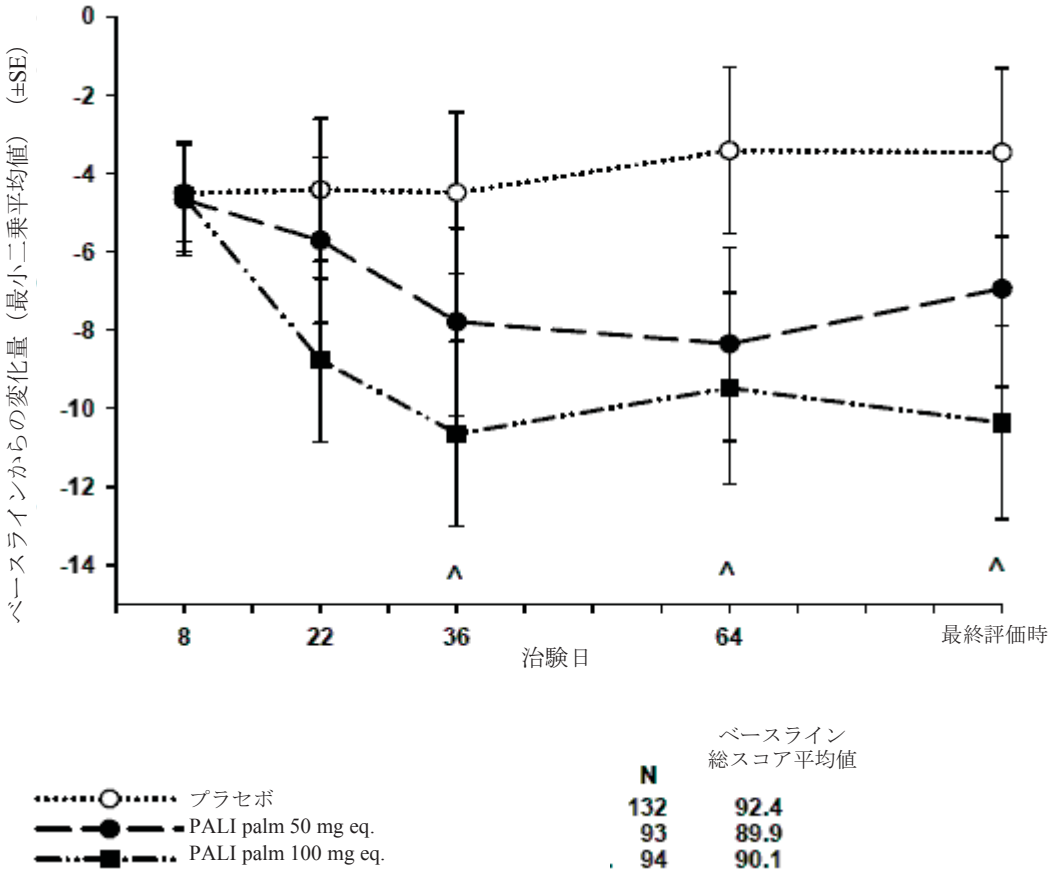
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Figure 7

図 2.7.3.3-2 治療効果の発現時期（PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移）：JPN-4 試験［FAS］

PSY-3003，PSY-3004 試験の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移をそれぞれ図 2.7.3.3-3 及び図 2.7.3.3-4 に示す。併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）での PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-5 に示す。

PSY-3003 試験では，Day 36 に初めて PALI palm 100 mg eq.群がプラセボ群に対し統計学的に有意な差（多重性の調整なし）を示し，この差は二重盲検期終了時までその後の全評価時点で維持された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

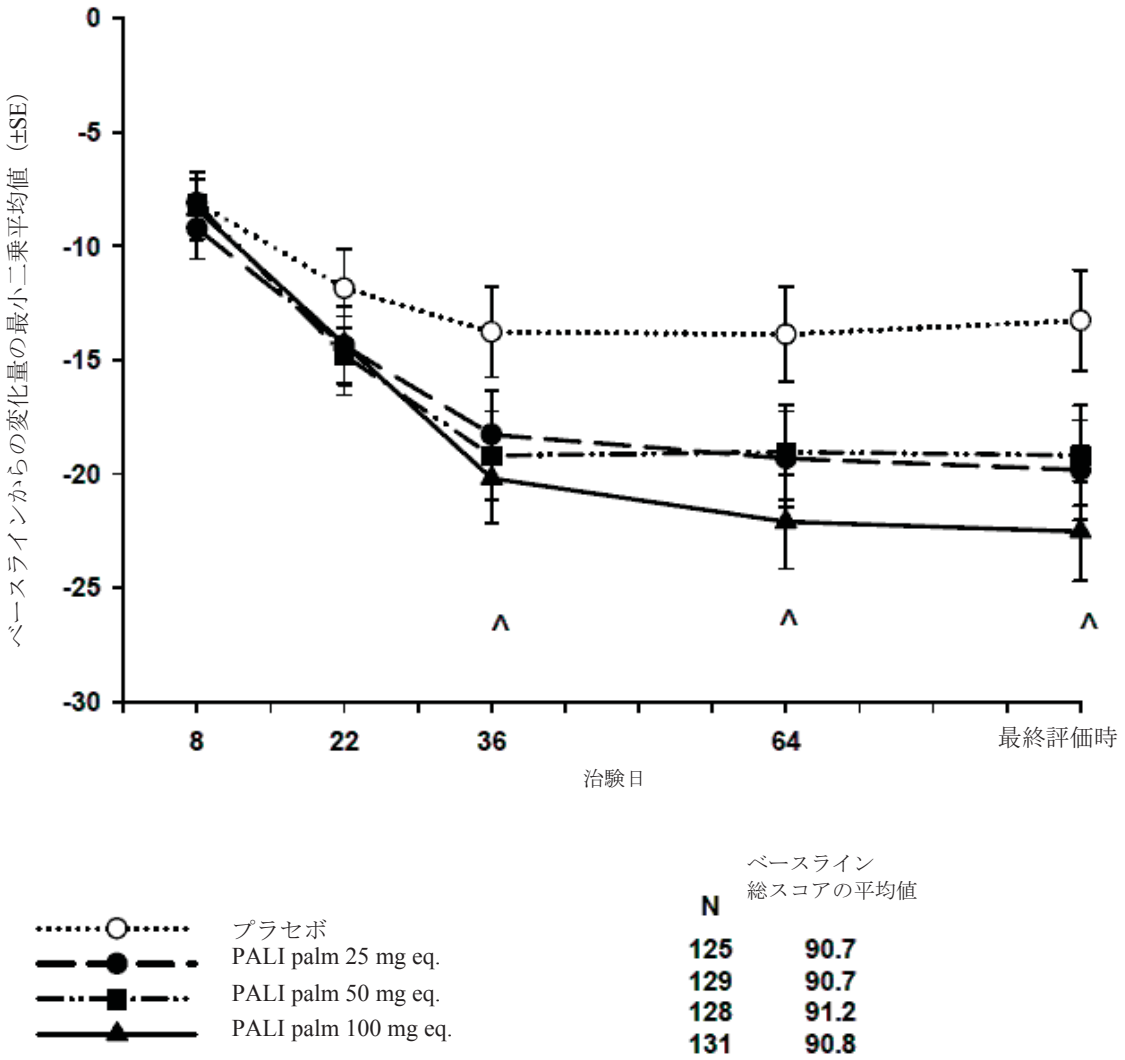


SE：標準誤差
^：100 mg eq. ：Day 36 の時点以降すべて p 値<0.05（多重性の調整なし）
注：投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいた PALI palm 群とプラセボ群との比較。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書　Figure 15

図 2.7.3.3-3 治療効果の発現時期（PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移）：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

PSY-3004 試験についても， Day 36 に初めて PALI palm 各群がプラセボ群に対し統計学的に有意な差（多重性の調整なし）を示し，二重盲検期におけるその後の全評価時点で有意差が維持された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

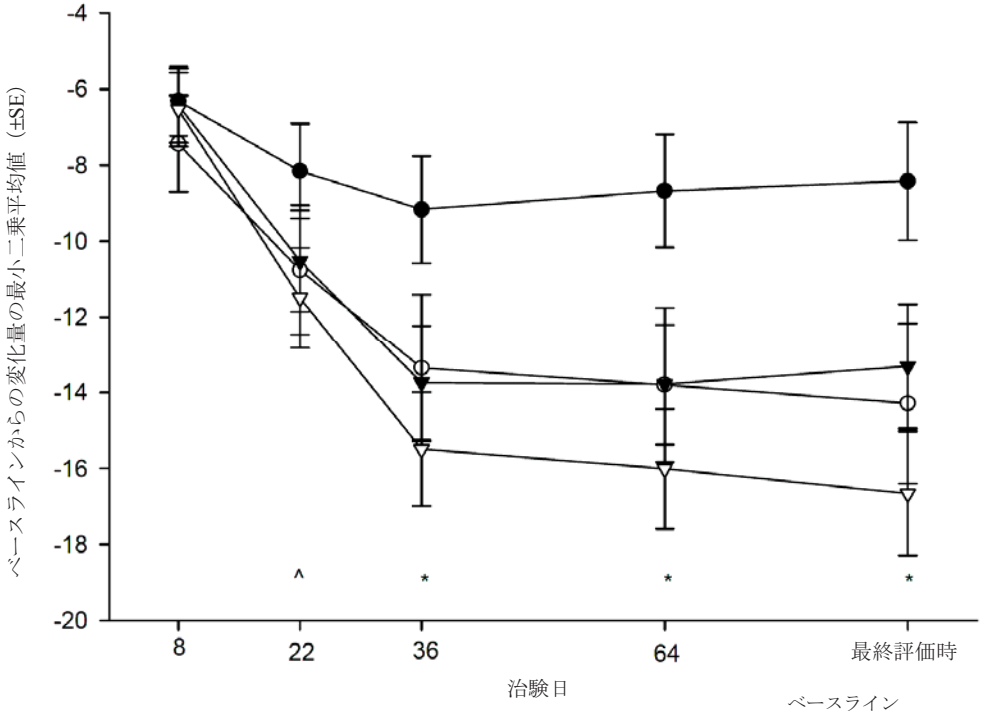


^: 25，50 及び 100 mg eq.：3 用量において Day 36 の時点以降 p 値 <0.05（多重性の調整なし）
注：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいた PALI palm 群とプラセボ群との比較。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Figure 16

図 2.7.3.3-4 治療効果の発現時期（PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移）：PSY-3004 試験［ITT 解析対象集団］

併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）では，PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群に対し Day 22 に初めて統計学的に有意な差（多重性の調整なし）を示した。PALI palm 25 及び 50 mg eq.群は Day 36 に初めて統計学的に有意な差を示した。すべての PALI palm 群はプラセボ群に対し二重盲検期におけるその後の全評価時点で有意な差が維持された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



	N	ベースライン総スコアの平均値
プラセボ	257	91.5
PALI palm 25 mg eq.	129	90.7
PALI palm 50 mg eq.	221	90.6
PALI palm 100 mg eq.	225	90.5

注：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び各治験実施計画書内の国を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいた PALI palm 群とプラセボ群との比較。

^: 100 mg eq.：名目上の p 値 ≤ 0.05
*: 全用量：全用量の名目上の p 値 ≤ 0.05

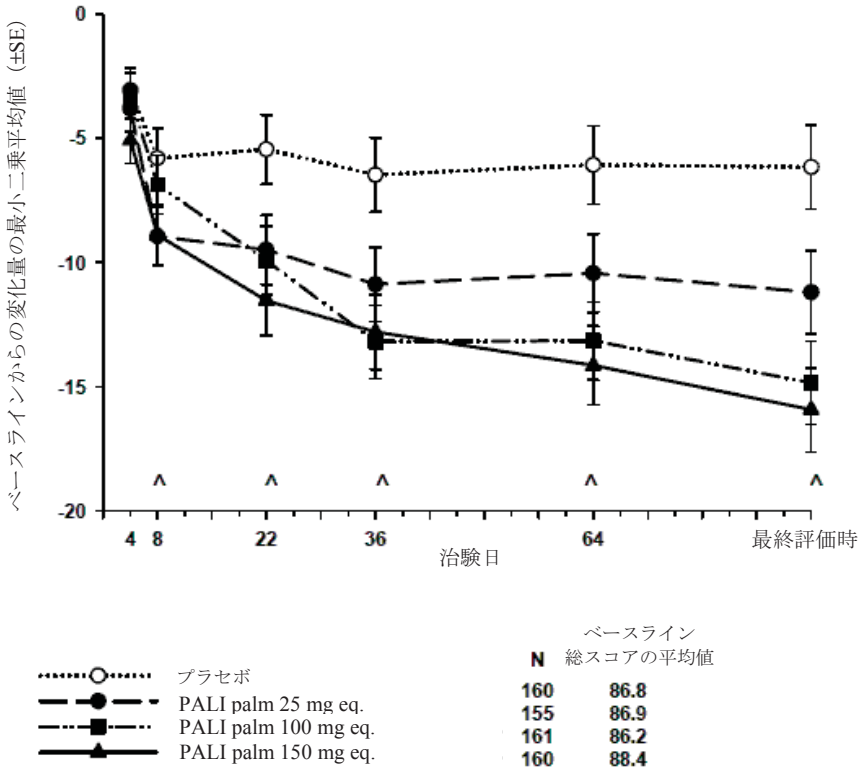
参照元：MAA CTD 2.7.3 Figure 7

図 2.7.3.3-5 治療効果の発現時期（PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移）：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

PSY-3007 試験の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-6 に示す。

PSY-3007 試験では，Day 22 に初めて全 PALI palm 投与群ともにプラセボ群に対し統計学的に有意な改善（多重性の調整なし）を示し，その後の全評価時点で有意な差が維持された。PALI palm 25 mg eq.群及び 150 mg eq.群はプラセボに対し，Day 8 の時点から統計学的に有意な改善（PANSS 総スコアの低下）を示した。なお，PSY-3007 試験において 3 用量の PALI palm 各群のすべての被験者がベースラインで PALI palm 150 mg eq.の投与を受けた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



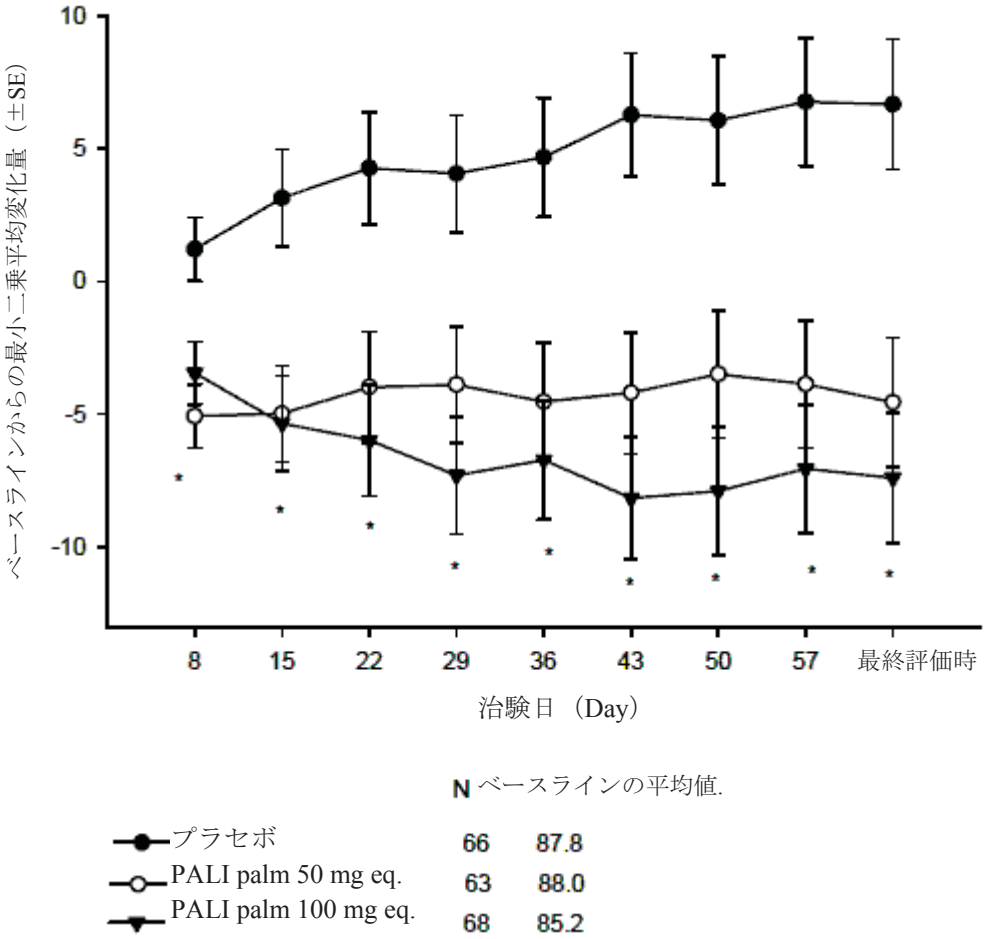
^: PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.： PALI palm 25 mg eq.及び 150 mg eq.群では Day 8 の時点以降，PALI palm 100 mg eq.群では Day 22 の時点以降すべて p 値<0.05（多重性の調整なし）。
注：投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいた PALI palm とプラセボとの比較。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Figure 11

図 2.7.3.3-6 治療効果の発現時期（PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移）：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

SCH-201 試験の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-7 に示す。

SCH-201 試験の二重盲検期の治験薬投与日は，Day 1，8 及び 36 であった。PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.の両実薬群では，Day 8（ベースライン後の最初の評価）からプラセボに対する統計学的な優越性が確認され，それ以降，最終評価時までの各評価時点（LOCF）でいずれの PALI palm 群でも，プラセボ群との統計学的に有意な差が認められた（p<0.10）。



*：すべての名目上の p 値は，あらかじめ規定した有意水準 0.10 より低値であった。観察された最も大きい名目上の p 値は 0.011 であった。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.3.3-7 治療効果の発現時期（PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移）：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

試験間の比較

開発後期に実施した PSY-3007 試験の PALI palm 25 及び 150 mg eq.群では Day 8 から，100 mg eq.群では Day 22 から，プラセボ群に対して統計学的な有意差を認めた。

同様に，JPN-4 試験の PALI palm 群は，Day 22 から統計学的有意差を認めた。プラセボ群では投与開始直後から悪化を示したが，PALI palm 群では改善を示した。

一方，開発前期に実施した PSY-3003 及び 3004 試験では，Day 22 にプラセボ群に対していずれの PALI palm 群も統計学的な有意差を認めず，Day 36 に初めて有意差を認めた（PSY-3003 試験の PALI palm 100 mg eq.群及び PSY-3004 試験の PALI palm 各群）。

なお，SCH-201 試験では，Day 8 に PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.群で治療効果の発現がみられた。同試験では，PALI palm 投与開始前である導入期の 1 週間に経口剤を服用したため，治療効果の発現に影響を及ぼした可能性がある。

4) Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコア

JPN-4 試験（FAS 解析対象集団）での最終評価時（LOCF）の Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-17 に示す。

JPN-4 試験では，Marder の分類による全 5 種類の PANSS 下位評価尺度に関して，PALI palm 群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていることが示された（p≤0.0025）。陽性症状及び陰性症状の改善が大きかった。

表 2.7.3.3-17 最終評価時（LOCF）の Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量：JPN-4 試験［FAS］

	プラセボ (N=164)	PALI palm 75 mg eq. (N=159)
陽性症状		
ベースライン平均値（SD）	24.3 (5.56)	24.2 (5.66)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	1.6 (6.06)	-1.1 (6.29)
p 値（プラセボとの差）[a]		<0.0001
陰性症状		
ベースライン平均値（SD）	21.7 (6.22)	22.8 (6.04)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.9 (5.82)	-1.4 (5.76)
p 値（プラセボとの差）[a]		0.0012
思考解体		
ベースライン平均値（SD）	19.6 (5.13)	20.8 (4.83)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	1.9 (5.24)	-0.6 (5.11)
p 値（プラセボとの差）[a]		<0.0001
敵意／興奮		
ベースライン平均値（SD）	8.3 (3.07)	8.6 (3.42)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	1.9 (4.23)	0.4 (4.15)
p 値（プラセボとの差）[a]		0.0023
不安／抑うつ		
ベースライン平均値（SD）	9.5 (3.02)	9.4 (3.14)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.7 (3.27)	-0.4 (3.54)
p 値（プラセボとの差）[a]		0.0025

a：投与群（プラセボ，PALI palm 75 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
Marder 基準に基づく下位評価尺度。
陽性症状：範囲 = 8-56，陰性症状：範囲 = 7-49，思考解体：範囲 = 7-49，敵意/興奮：範囲 = 4-28，不安/抑うつ：範囲 = 4-28.
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Table 21

PSY-3003，PSY-3004 試験について，最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-18 及び表 2.7.3.3-19 に示す。また，同併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）を表 2.7.3.3-20 に示す。

PSY-3003 試験では，Marder の分類による全 5 種類の PANSS 下位評価尺度スコアに関して，PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていることが示された。思考解体及び敵意/興奮のベースラインからの最終評価時（LOCF）までの改善の平均値は，プラセボ群よりも PALI palm 50 mg eq.群で統計学的に有意に高かった。いずれの PANSS 下位評価尺度スコアに関しても，PALI palm 150 mg eq.群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかったが，

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

PALI palm 150 mg eq.群の被験者数は少ない（30 例）ため，これらの結果は慎重に解釈しなくてはならない。

表 2.7.3.3-18 最終評価時（LOCF）の Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

		プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
陽性症状					
ベースライン平均値 (SD)		27.7 (5.14)	26.5 (4.61)	26.5 (4.92)	27.6 (4.49)
ベースラインからの変化量	平均値 (SD)	-1.4 (6.76)	-2.4 (5.71)	-3.5 (5.89)	-1.7 (5.63)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.270	0.012	0.933
陰性症状					
ベースライン平均値 (SD)		22.2 (4.46)	21.5 (4.63)	22.0 (4.88)	22.3 (4.99)
ベースラインからの変化量	平均値 (SD)	-1.7 (6.04)	-1.9 (6.67)	-3.5 (4.94)	-2.7 (5.30)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.634	0.017	0.439
思考解体					
ベースライン平均値 (SD)		21.0 (4.95)	21.7 (3.55)	21.2 (4.27)	20.9 (4.46)
ベースラインからの変化量	平均値 (SD)	-0.8 (4.86)	-2.2 (4.47)	-2.2 (4.75)	-0.7 (5.13)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.031	0.032	0.989
敵意/興奮					
ベースライン平均値 (SD)		9.8 (3.35)	9.1 (2.88)	9.4 (2.99)	9.7 (3.14)
ベースラインからの変化量	平均値 (SD)	0.8 (4.75)	-0.1 (3.43)	-0.1 (4.21)	0.2 (3.65)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.020	0.027	0.476
不安/抑うつ					
ベースライン平均値 (SD)		11.6 (3.18)	11.1 (2.77)	11.1 (2.94)	11.7 (2.91)
ベースラインからの変化量	平均値 (SD)	-1.0 (3.73)	-1.2 (3.49)	-1.7 (3.64)	-0.7 (3.14)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.201	0.009	0.698

a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
Marder 基準に基づく下位評価尺度。
治験薬キット割付けの不整合により，PALI palm 150 mg eq.が投与された被験者はランダム化スケジュールにより計画された例数よりもはるかに少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 24（プラセボ群と PALI palm 150 mg eq.群を比較した p 値は Attachment 3.5.2 より）

PSY-3004 試験では，陽性症状及び陰性症状について，すべての PALI palm 群がプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。敵意/興奮の下位評価尺度スコアの改善は PALI palm 50 mg eq. 群及び 100 mg eq.群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に大きく，不安/抑うつの下位評価尺度スコアは PALI palm 25 mg eq.群及び 100 mg eq.群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に優れていた。思考解体の下位評価尺度スコアでは，いずれの PALI palm 群においてもプラセボ群と比べ統計学的に有意な差はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-19 最終評価時（LOCF）の Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量：PSY-3004 試験［ITT 解析対象集団］

		プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
陽性症状					
ベースライン平均値（SD）		26.1 (4.88)	27.2 (5.01)	27.0 (4.76)	27.0 (4.77)
ベースラインからの変化量	平均値（SD）	-2.0 (6.72)	-5.0 (7.60)	-4.4 (6.42)	-5.5 (6.53)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			<0.001	0.010	<0.001
陰性症状					
ベースライン平均値（SD）		23.2 (4.67)	22.2 (5.33)	22.7 (5.75)	22.9 (5.05)
ベースラインからの変化量	平均値（SD）	-2.4 (5.19)	-3.8 (5.17)	-3.5 (6.41)	-3.9 (5.79)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.003	0.041	0.007
思考解体					
ベースライン平均値（SD）		21.2 (4.52)	21.3 (4.46)	21.4 (4.92)	20.9 (4.31)
ベースラインからの変化量	平均値（SD）	-2.1 (4.98)	-2.7 (5.30)	-3.0 (5.10)	-3.1 (5.32)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.343	0.198	0.067
敵意／興奮					
ベースライン平均値（SD）		9.0 (3.01)	9.4 (3.18)	9.6 (3.35)	9.1 (3.28)
ベースラインからの変化量	平均値（SD）	0.7 (4.27)	-0.3 (4.23)	-0.8 (4.54)	-1.1 (3.98)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.096	0.013	<0.001
不安／抑うつ					
ベースライン平均値（SD）		11.2 (3.34)	10.6 (3.29)	10.5 (2.82)	11.0 (3.28)
ベースラインからの変化量	平均値（SD）	-1.2 (3.22)	-1.7 (3.47)	-1.5 (3.38)	-2.3 (3.12)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.041	0.127	<0.001

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
Marder 基準に基づく下位評価尺度。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 22

併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）においても，全 5 種類の PANSS 下位評価尺度に関して，PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていることが示された。また，PALI palm 25 mg eq.群では陽性症状，陰性症状及び不安／抑うつ，PALI palm 50 mg eq.群では陽性症状，思考解体及び敵意/興奮でプラセボ群よりも統計学的に有意な改善を示した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-20 最終評価時（LOCF）の Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=257)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=221)	PALI palm 100 mg eq. (N=225)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
陽性症状					
ベースライン平均値（SD）	26.9 (5.08)	27.2 (5.01)	26.8 (4.69)	26.8 (4.83)	27.6 (4.49)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-1.7 (6.73)	-5.0 (7.60)	-3.6 (6.19)	-4.7 (6.34)	-1.7 (5.63)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		<0.001	0.005	<0.001	
陰性症状					
ベースライン平均値（SD）	22.7 (4.58)	22.2 (5.33)	22.2 (5.33)	22.5 (4.98)	22.3 (4.99)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-2.1 (5.64)	-3.8 (5.17)	-2.8 (6.55)	-3.7 (5.45)	-2.7 (5.30)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.004	0.066	<0.001	
思考解体					
ベースライン平均値（SD）	21.1 (4.74)	21.3 (4.46)	21.5 (4.39)	21.0 (4.29)	20.9 (4.46)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-1.4 (4.95)	-2.7 (5.30)	-2.7 (4.85)	-2.7 (5.11)	-0.7 (5.13)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.196	0.017	0.005	
敵意／興奮					
ベースライン平均値（SD）	9.4 (3.21)	9.4 (3.18)	9.4 (3.17)	9.2 (3.16)	9.7 (3.14)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.8 (4.51)	-0.3 (4.23)	-0.5 (4.12)	-0.7 (4.10)	0.2 (3.65)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.115	<0.001	<0.001	
不安／抑うつ					
ベースライン平均値（SD）	11.4 (3.26)	10.6 (3.29)	10.8 (2.80)	11.0 (3.14)	11.7 (2.91)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-1.1 (3.48)	-1.7 (3.47)	-1.4 (3.43)	-2.1 (3.35)	-0.7 (3.14)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.033	0.052	<0.001	

a：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.），並びに治験実施計画書ごとの国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
Marder 基準に基づく下位評価尺度。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 40

PSY-3007 試験について，最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-21 に示す。

全 5 種類の PANSS 下位評価尺度に関して，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群がプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（p ≤0.010）。PALI palm 25 mg eq.群では，陰性症状及び思考解体の下位評価尺度スコアの改善がプラセボ群に比べいずれも統計学的に有意に大きかった（p≤ 0.032）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-21 最終評価時（LOCF）の Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
陽性症状				
ベースライン平均値（SD）	26.5 (5.47)	26.1 (5.08)	26.4 (5.08)	26.4 (4.94)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-2.0 (6.08)	-3.0 (6.41)	-4.3 (6.22)	-4.5 (6.33)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.108	<0.001	<0.001
陰性症状				
ベースライン平均値（SD）	20.4 (5.14)	20.7 (5.24)	20.6 (5.12)	21.4 (5.41)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-0.3 (6.00)	-1.7 (5.71)	-2.0 (4.88)	-2.8 (5.88)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.032	0.006	<0.001
思考解体				
ベースライン平均値（SD）	19.8 (4.33)	20.1 (4.39)	19.7 (4.63)	20.5 (5.03)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-0.4 (5.12)	-2.2 (4.81)	-2.6 (4.58)	-2.8 (4.77)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		<0.001	<0.001	<0.001
敵意／興奮				
ベースライン平均値（SD）	9.3 (3.35)	9.2 (3.14)	9.1 (3.20)	9.6 (3.36)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.7 (4.67)	0.0 (4.64)	-0.9 (3.99)	-1.4 (3.87)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.100	<0.001	<0.001
不安／抑うつ				
ベースライン平均値（SD）	10.8 (3.33)	10.7 (3.39)	10.4 (3.40)	10.6 (3.17)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-0.9 (3.95)	-1.2 (3.75)	-1.8 (3.77)	-1.8 (3.76)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.445	0.004	0.010

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
　Marder 基準に基づく下位評価尺度。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 21

SCH-201 試験について，最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3-22 に示す。

全 5 種類の PANSS 下位評価尺度のすべてのスコア改善に関して，あらかじめ規定した α 水準 0.1 で，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群ともプラセボ群に対して統計学的な優越性が認められた（100 mg eq.群との比較では $p \leq 0.006$，50 mg eq.群との比較では $p \leq 0.080$）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-22 最終評価時（LOCF）の Marder の分類による
PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量 - 二重盲検期：SCH-201 試験
［主要 ITT 解析対象集団］

		プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)
陽性症状				
ベースライン平均値（SD）		24.1 (5.64)	24.3 (4.98)	23.9 (5.06)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）		1.7 (5.32)	-2.0 (6.81)	-2.9 (6.86)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.001	<0.001
陰性症状				
ベースライン平均値（SD）		23.6 (4.70)	23.3 (4.88)	22.3 (4.42)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）		0.3 (5.03)	-1.9 (5.12)	-2.6 (4.47)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.010	<0.001
不安/抑うつ				
ベースライン平均値（SD）		9.3 (2.58)	9.7 (2.72)	9.4 (2.54)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）		1.1 (2.98)	-0.6 (3.52)	-0.5 (2.90)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.002	<0.001
思考解体				
ベースライン平均値（SD）		22.3 (4.24)	22.6 (4.52)	21.5 (3.16)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）		0.8 (4.89)	-1.5 (5.64)	-2.1 (4.64)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.012	<0.001
敵意/興奮				
ベースライン平均値（SD）		8.7 (3.26)	8.1 (2.35)	8.1 (2.74)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）		2.1 (4.37)	0.8 (4.26)	0.4 (3.95)
p 値（プラセボとの差）[a,b]			0.080	0.006

a：二重盲検投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.），経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
Marder 基準に基づく下位評価尺度。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 22

試験間の比較

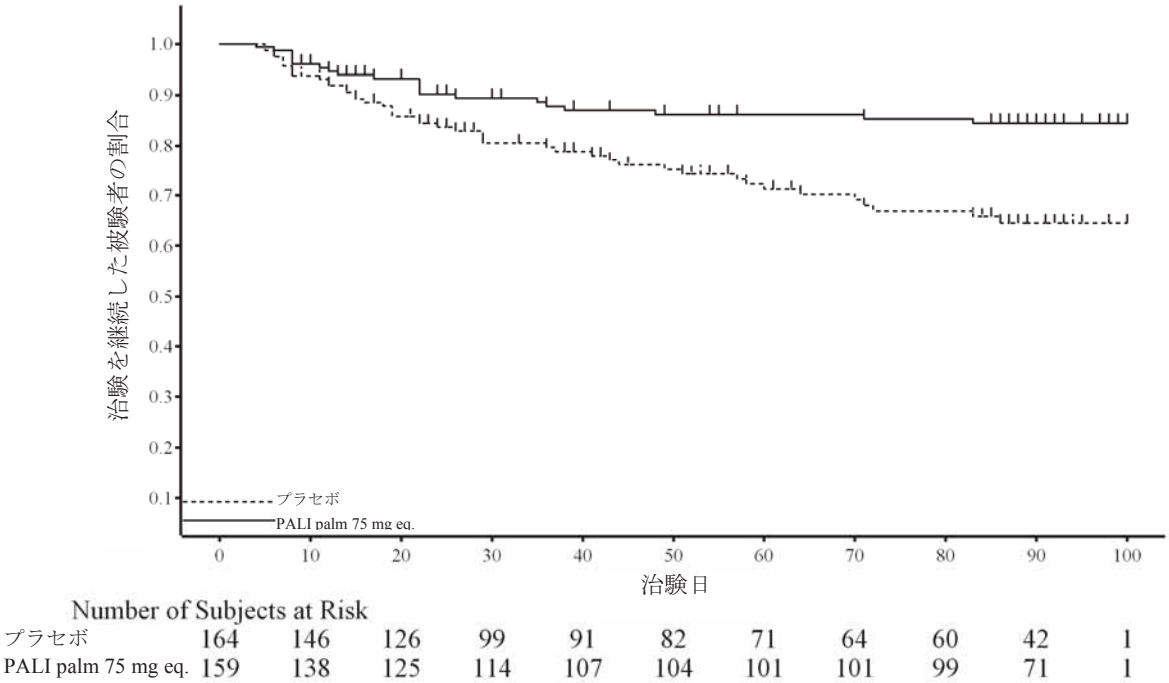
JPN-4 試験の PALI palm 群では，Marder の分類による全 5 種類の PANSS 下位評価尺度のすべてのスコア改善に関して，プラセボ群に対し統計学的な優越性を示した。開発後期に実施した PSY-3007 試験の PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群でも同様に，全 5 種類の PANSS 下位評価尺度のすべてのスコアが，プラセボに対する統計学的な優越性を示した。

5) 効果不十分による中止

JPN-4 試験の FAS 解析対象集団を対象とした効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-8 に示す。

治験を継続した被験者の割合に関して，プラセボ群と PALI palm 群の差は Day 30 頃から認められ，二重盲検期終了時まで持続した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



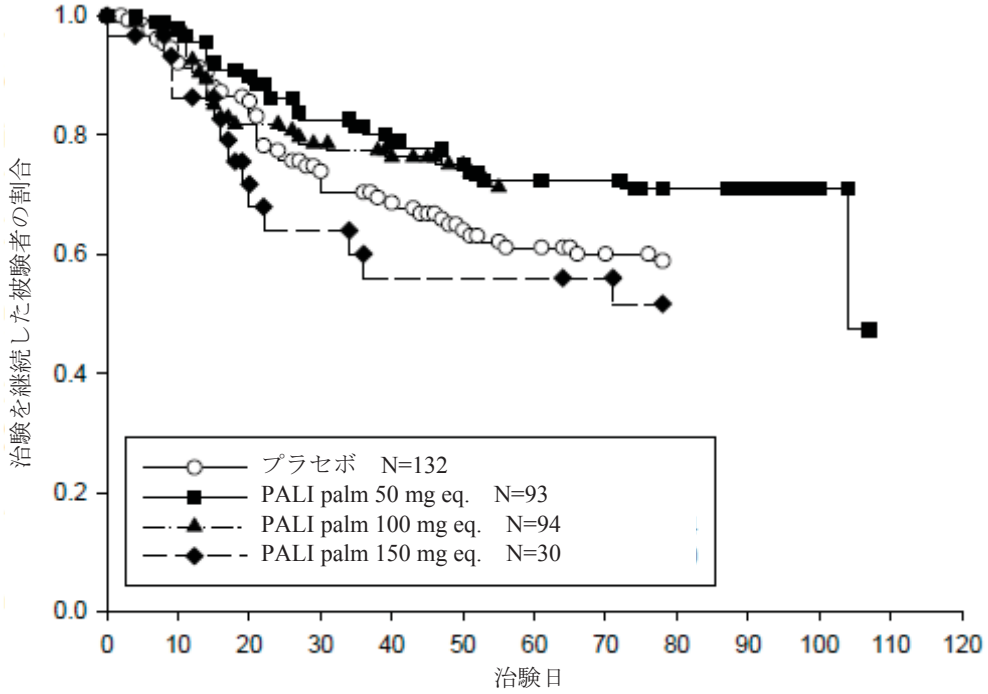
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Figure 9

図 2.7.3.3-8 効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロット：JPN-4 試験［FAS］

PSY-3003 試験の有効性の主要解析対象集団を対象とした効果不十分による中止までの推定期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-9 に示す。

プラセボ群と PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群との比較で，治験を継続した被験者の割合の差が最初に認められたのは Day 20 付近であった。3 回目の治験薬投与（Day 36）後，この差は顕著であった。PALI palm 150 mg eq.群では，プラセボ群より治験を継続した被験者の割合は低かった。しかし，PALI palm 150 mg eq.群は治験薬キット割付けの不整合による解析対象除外例が発生し，観察例数が限られるため，プラセボ群との比較には慎重を要する。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



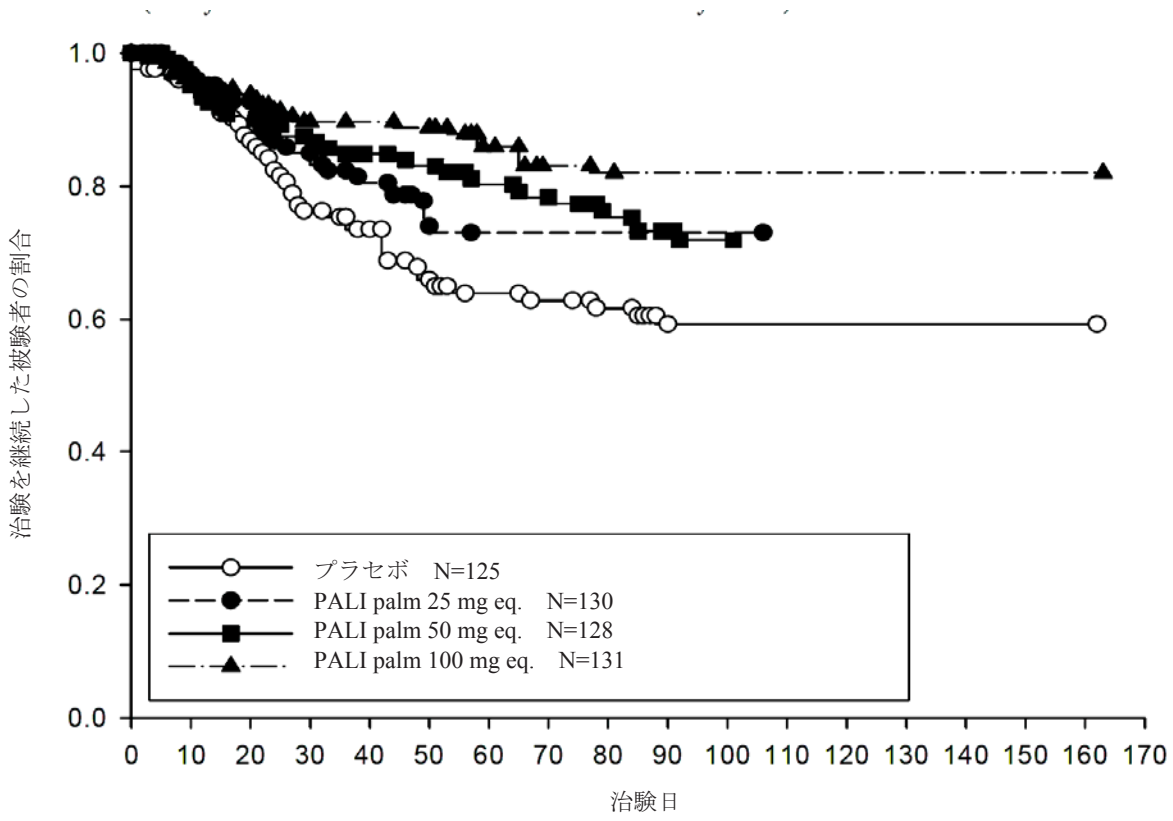
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書　Figure 17

図 2.7.3.3-9 効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロット：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

PSY-3004 試験の ITT 解析対象集団を対象とした効果不十分による中止までの推定期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-10 に示す。

プラセボ群とすべての用量の PALI palm 群との比較で，治験を継続した被験者の割合の差が最初に認められたのは，約 3 週目付近であった。3 回目の治験薬投与（Day 36）後，この差は明らかであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書　Figure 18

図 2.7.3.3-10 効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロット：PSY-3004 試験［ITT 解析対象集団］

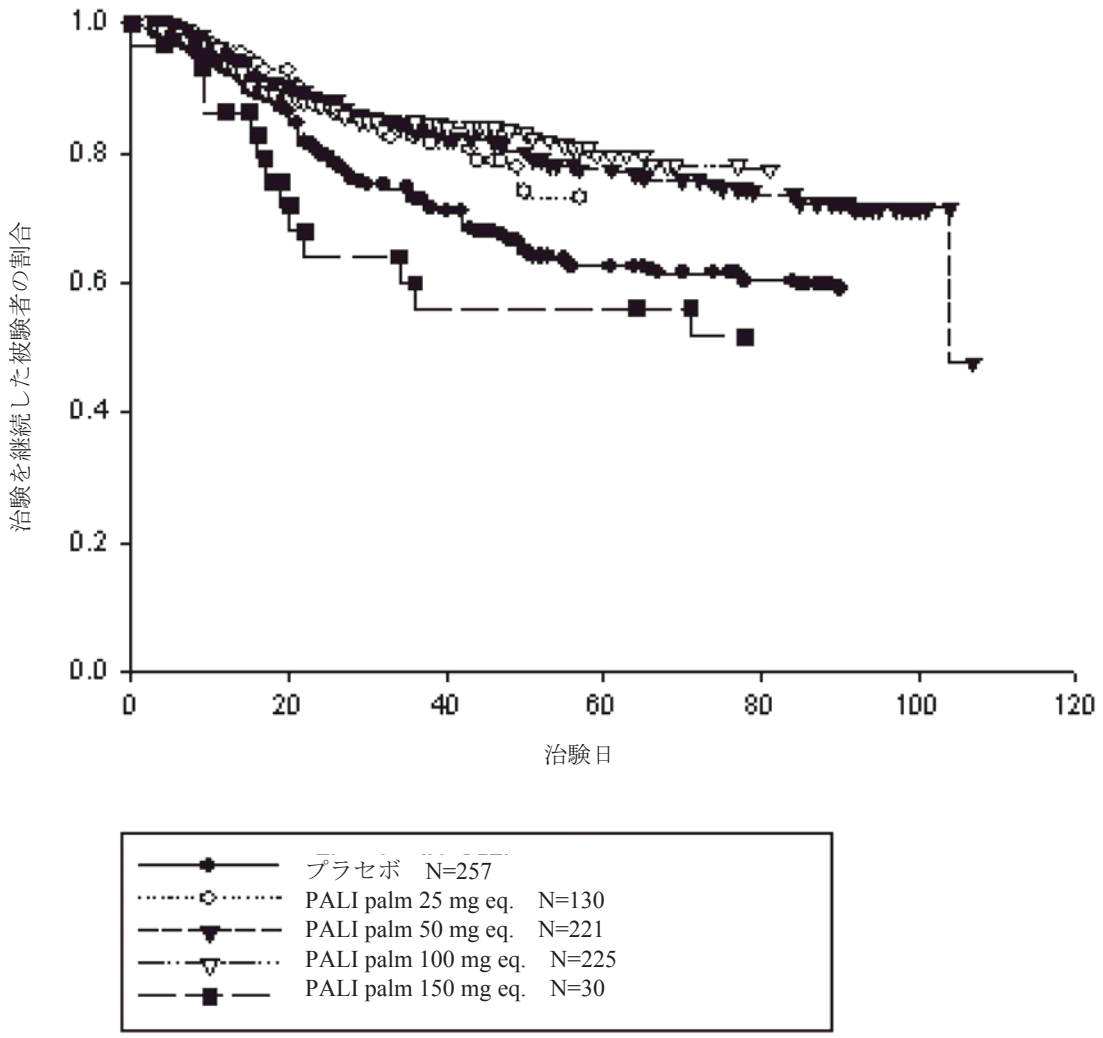
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）で有効性の主要な解析対象集団における効果不十分による中止までの推定期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-11 に示す。

PALI palm 150 mg eq.群を除き，プラセボ群とすべての PALI palm 群との比較で，治験を継続した被験者の割合の差は，約 3 週目付近でみられた。

PALI palm 25 mg eq.群，PALI palm 50 mg eq.群及び PALI palm 100 mg eq.群の 3 群間では，PALI palm 100 mg eq.群でより差が大きく，用量反応関係がみられると考えられた。

PALI palm 群と比較し，プラセボ群での効果不十分による中止の割合の増大（治験の継続の割合の減少）が，より早期からみられた。



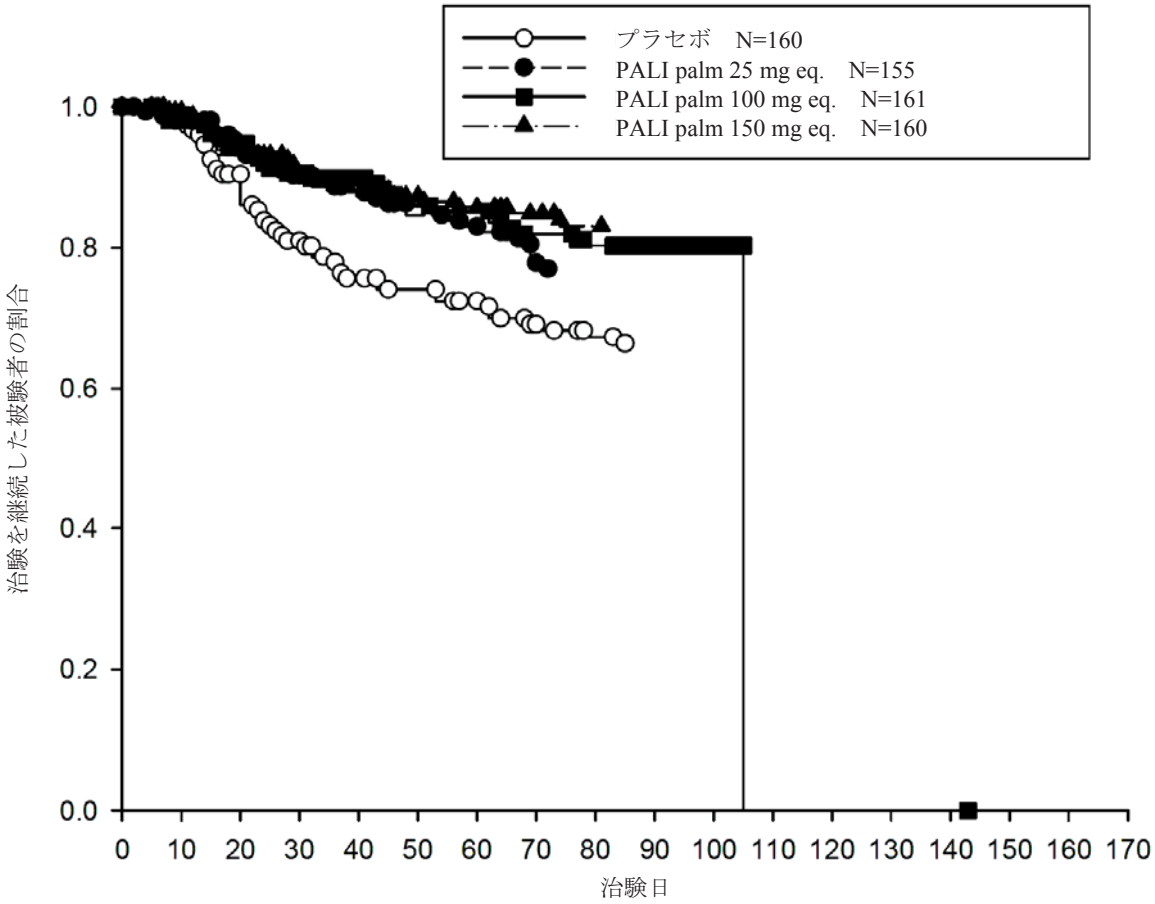
参照元：MAA CTD 2.7.3 Figure 12

図 2.7.3.3-11 効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロット：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

PSY-3007 試験の ITT 解析対象集団を対象とした効果不十分による中止までの推定期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-12 に示す。

プラセボ群とすべての用量の PALI palm 群との比較で，治験を継続した被験者の割合の視察的な差が最初に認められたのは，Day 15 付近であった。Day 20 までに，この差はより明らかとなった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



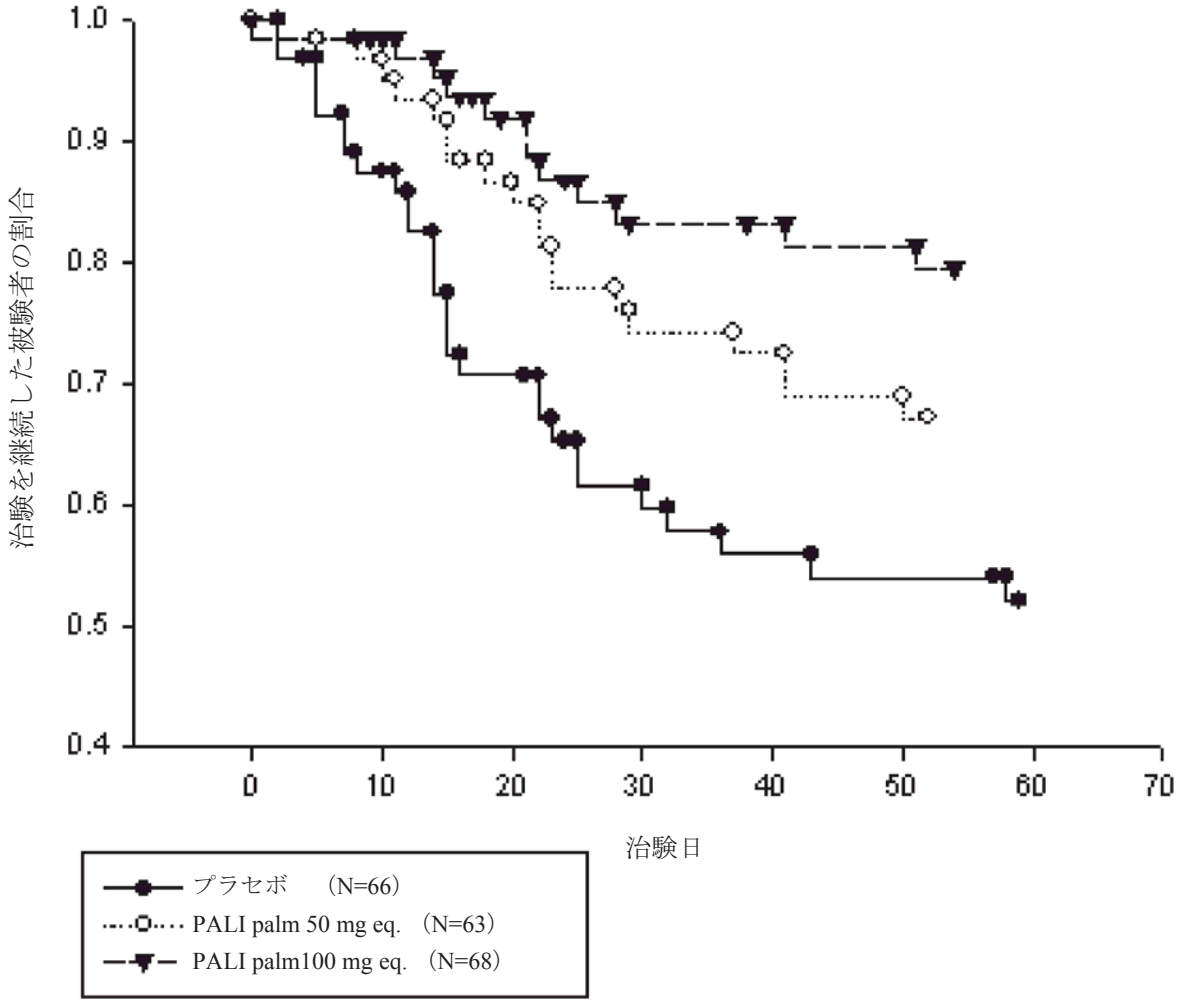
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書　Figure 13

図 2.7.3.3-12 効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロット：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

SCH-201 試験の主要 ITT 解析対象集団を対象とした効果不十分による中止までの推定期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-13 に示す。

効果不十分による中止は， PALI palm 50 mg eq.群，PALI palm 100 mg eq.群よりもプラセボ群で多かった。また，効果不十分による中止の割合の差は，PALI palm 群と比べ，プラセボ群でより早期に発現した。



参照元：MAA CTD 2.7.3 Figure 11

図 2.7.3.3-13 効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロット：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

試験間の比較

効果不十分による中止の割合は，PSY-3003 試験の PALI palm 150 mg eq.群を除き，いずれの試験においてもプラセボ群より PALI palm 群で低かった。

2.7.3.3.1.3　部分集団における比較検討

(1) JPN-4 試験における部分集団別の比較検討

JPN-4 試験の主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について部分集団ごとに比較した結果を表 2.7.3.3-23 に示す。

検討した部分集団の項目（年齢別，性別，国別，ベースラインの PANSS 総スコアの分類別，ベースラインの BMI 区分別，罹病期間別，前治療抗精神病薬の 1 日総投与量別）のうち，ベースラインの BMI 区分別では，30 kg/m^2 以上の部分集団で PALI palm 群の治療効果が小さかった（ベースラインの BMI 区分別の詳細なデータについては 2.7.3.4.5.4 に示した）。

そのほかの分類項目では，年齢別では 65 歳以上，国別では台湾，ベースラインの PANSS 総スコアの分類別ではスコアが 100 以上，罹病期間別では 5 年未満及び 20 年以上，前治療抗精神病

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

薬の 1 日総投与量別では 4 mg 超 6 mg 以下の部分集団で，他の部分集団よりもプラセボとの変化量の差が小さかった。しかしながら，いずれの分類項目でも PALI palm 群でベースラインより改善がみられ，プラセボ群より PALI palm 群の方で，PANSS 総スコアの平均変化量の減少は大きかった。各部分集団の被験者数が少ないため，明確な傾向を結論付けることは不可能であるが，PALI palm の一貫した症状改善効果が示された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-23 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（部分集団解析）：JPN-4 試験［FAS］

検討した項目	分類	プラセボ			PALI palm 75 mg eq.群			PALI palm 75 mg eq.群－プラセボ		
		N	ベースライン平均値（SD）	ベースラインからの変化量平均値（SD）	N	ベースライン平均値（SD）	ベースラインからの変化量平均値（SD）	最小二乗平均値の差（SE）	95%CI	p 値
全体		164	83.5 (15.18)	6.9 (19.13)	159	85.7 (14.57)	-3.1 (20.32)	-9.7 (2.19)	[-14.0; -5.4]	<0.0001
年齢										
	65 歳未満	155	83.2 (15.04)	6.8 (19.22)	142	85.0 (14.30)	-3.3 (20.74)	-9.9 (2.32)	[-14.4; -5.3]	-
	65 歳以上	9	88.2 (17.80)	7.9 (18.49)	17	92.0 (15.72)	-1.5 (16.84)	-6.9 (6.96)	[-21.4; 7.5]	-
性別										
	男性	83	83.0 (15.52)	7.0 (20.53)	101	85.2 (14.34)	-2.6 (19.45)	-9.0 (2.89)	[-14.7; -3.3]	-
	女性	81	84.0 (14.90)	6.8 (17.70)	58	86.6 (15.04)	-4.0 (21.88)	-10.8 (3.41)	[-17.5; -4.0]	-
国別										
	日本	79	85.4 (16.05)	8.8 (23.26)	77	86.5 (16.04)	-3.0 (19.72)	-11.6 (3.43)	[-18.4; -4.8]	-
	韓国	38	81.3 (13.24)	5.3 (11.93)	33	86.5 (13.59)	-7.6 (20.94)	-12.5 (4.08)	[-20.6; -4.3]	-
	台湾	47	81.9 (15.03)	5.0 (15.87)	49	84.1 (12.79)	-0.1 (20.68)	-4.7 (3.76)	[-12.2; 2.7]	-
ベースラインの PANSS 総スコア										
	60 ≤, < 80	72	69.4 (5.47)	9.4 (16.67)	65	72.3 (4.79)	-1.4 (20.06)	-10.7 (3.29)	[-17.3; -4.2]	-
	80 ≤, < 100	64	88.7 (5.71)	7.2 (20.34)	67	88.9 (5.94)	-3.6 (19.99)	-10.6 (3.61)	[-17.7; -3.4]	-
	100 ≤	28	107.7 (5.87)	-0.3 (20.99)	27	110.2 (6.66)	-5.9 (22.18)	-4.8 (6.33)	[-17.5; 7.9]	-
ベースラインの BMI 区分別（kg/m^2）										
	< 25	103	85.0 (15.16)	5.6 (19.69)	106	86.9 (15.17)	-5.0 (21.43)	-10.2 (2.82)	[-15.7; -4.6]	-
	25 ≤, < 30	47	81.3 (15.08)	11.4 (17.61)	39	84.7 (13.45)	0.6 (16.74)	-11.1 (3.72)	[-18.5; -3.7]	-
	≥ 30	14	79.5 (15.09)	1.4 (18.09)	14	79.8 (11.76)	1.1 (20.06)	0.6 (7.56)	[-15.0; 16.2]	-
罹病期間別（年）										
	< 5	27	81.8 (13.54)	1.1 (17.29)	22	84.0 (7.54)	-5.1 (19.30)	-6.7 (5.65)	[-18.1; 4.7]	-
	5 ≤ , < 10	43	78.3 (11.85)	4.8 (17.33)	29	83.1 (14.10)	-7.1 (22.10)	-10.7 (4.88)	[-20.4; -0.9]	-
	10 ≤ , < 20	36	83.9 (14.47)	15.3 (18.37)	52	84.9 (14.22)	-1.8 (19.18)	-17.2 (4.13)	[-25.5; -9.0]	-
	≥ 20	58	87.7 (17.42)	5.9 (20.42)	56	88.5 (16.92)	-1.3 (20.97)	-7.0 (3.84)	[-14.6; 0.6]	-
前治療抗精神病薬の 1 日総投与量（リスペリドン換算量）（mg）										
	使用なし	7	90.9 (22.45)	8.9 (22.52)	10	81.3 (6.15)	-9.0 (15.44)	-25.5 (18.01)	[-64.8; 13.7]	-
	0 < , ≤ 2	24	84.2 (16.12)	-1.2 (16.02)	27	85.1 (14.44)	-8.7 (21.76)	-9.1 (5.40)	[-20.0; 1.8]	-
	2 < , ≤ 4	46	82.5 (15.56)	5.8 (19.31)	35	82.3 (11.93)	-6.1 (18.72)	-12.0 (4.34)	[-20.6; -3.3]	-
	4 < , ≤ 6	32	80.1 (14.33)	4.8 (15.43)	29	86.0 (15.17)	2.6 (21.64)	-3.6 (5.09)	[-13.8; 6.6]	-
	6 < , ≤ 8	30	87.0 (14.10)	11.4 (21.03)	28	83.4 (13.50)	2.2 (22.46)	-12.0 (5.45)	[-22.9; -1.1]	-
	8 < , ≤ 10	8	83.3 (11.02)	20.5 (12.83)	11	84.9 (16.10)	-0.4 (15.60)	-20.3 (8.10)	[-37.7; -3.0]	-
	10 <	9	88.7 (16.41)	19.3 (22.49)	11	100.1 (13.75)	0.4 (15.98)	-22.6 (10.02)	[-43.9; -1.2]	-
	不明	8	74.6 (8.48)	-0.5 (19.90)	8	96.8 (20.91)	-11.7 (21.45)	-0.6 (11.05)	[-25.3; 24.0]	-

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 3.1，Attachment 3.2，Attachment 3.3

(2) 海外第 II/III 相及び第 III 相臨床試験における部分集団別の比較検討

PSY-3003，PSY-3004，PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合解析，PSY-3007，並びに SCH-201 試験の主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について部分集団ごとに比較した結果を表 2.7.3.6-21 から表 2.7.3.6-48（2.7.3.6.2 参照）に示す。

検討した部分集団の項目（年齢別，性別，人種別，地域別，並びにベースラインの PANSS 総スコア別）では一部を除き，いずれも，プラセボ群より PALI palm 群で PANSS 総スコアの変化量平均値の減少は大きく，PALI palm 群のプラセボに対する統合失調症の症状改善効果は，主要評価項目での結果と大きく変わらなかった。

PSY-3003 及び PSY-3004 試験のベースラインの BMI 区分別では，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上の部分集団で PALI palm 群の治療効果が認められなかった。有効性に対する BMI の影響を検討した結果を 2.7.3.4 に示す。

2.7.3.3.2　長期投与試験の試験成績：JPN-5，PSY-3001 及び PSY-1008 試験

長期投与試験である JPN-5，PSY-3001 及び PSY-1008 試験はデザインが異なるため，個別に概要を示す。より詳細な試験成績は，個々の試験のまとめに示す【2.7.6 参照】。

2.7.3.3.2.1　JPN-5 試験の概要

(1) 被験者及び有効性解析対象集団の内訳

1) 被験者の内訳

JPN-5 試験では，201 例が観察期へ登録され，そのうち 40.8%（82/201 例）が治験薬投与開始後の観察期中に治験を中止した。最も多くみられた中止理由は，安全性上の理由であり，次に同意撤回であった【表 2.7.6.24.2-1 参照】。

2) 有効性解析対象集団の内訳

全体で 201 例が JPN-5 試験の観察期へ組み入れられた。有効性解析対象集団（FAS）は，観察期に PALI palm の投与を 1 回以上受け，ベースライン時及び PALI palm 投与後 1 時点以上の有効性の評価を受けた 198 例が対象となった【表 2.7.6.24.2-2 参照】。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

1) 人口統計学的特性

JPN-5 試験に組み入れられた FAS 解析対象集団の男性 51.5%（102/198 例）及び女性 48.5%（96/198 例）の割合は，同等であった。被験者の平均年齢（SD）は 45.4（12.58）歳，65 歳超の高齢者の割合は 7.6%（15 例）であった。

ベースラインの BMI 区分では，被験者の過半数（55.1%）は正常（25 kg/m^2 未満）であり，31.8%（63/198 例）が過体重（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満），13.1%（26/198 例）が肥満（30 kg/m^2 以上）であった【5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 1.6 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2) ベースラインの診断及び病歴

JPN-5 試験に組み入れられた FAS 解析対象集団のベースライン時の特性では，すべての被験者が診断基準に基づいて第 1 軸で統合失調症と診断されたことから，治験実施計画書の選択基準で組み入れることを計画したとおりの患者が登録されたことが示された。主たる病型は妄想型統合失調症（59.1%），罹病期間の平均値は 17.25 年であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの範囲は，治験の選択基準で規定した PANSS 総スコアの範囲と一致し，60～120 であった。 ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 81.1（13.89）であった。CGI-S に基づき，被験者の 65.2%が治験担当医師により中等度以上と評価された。32.3%が再発患者であった【表 2.7.6.24.2-4 及び 5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 1.10 参照】。

3) 前治療

最終投与量の分布を前治療抗精神病薬の 1 日総投与量別に表 2.7.3.3-24 へ示す。

同意取得日に被験者が使用していた前治療抗精神病薬の 1 日総投与量（リスペリドン換算量）は，0 mg/日超，2 mg/日以下に分類された被験者が最も多かった。同意取得日に使用していた前治療抗精神病薬の 1 日総投与量が多かった被験者は，PALI palm 最終投与量についても，高用量である 100 mg eq.以上を使用する傾向がみられた。

表 2.7.3.3-24 最終投与量の分布［前治療抗精神病薬の 1 日総投与量（リスペリドン換算量）別］：JPN-5 試験［安全性解析対象集団］

前治療抗精神病薬の 1 日総投与量（リスペリドン換算量）	使用なし	0 mg < , ≤ 2 mg	2 mg < , ≤ 4 mg	4 mg < , ≤ 6 mg	6 mg < , ≤ 8 mg	8 mg < , ≤ 10 mg	10 mg <	不明
PALI palm 最終投与量								
N	8	43	42	36	30	13	29	-
分類, N(%)								
25 mg eq.	1 (12.5)	4 (9.3)	1 (2.4)	0	0	0	0	-
50 mg eq.	0	8 (18.6)	5 (11.9)	1 (2.8)	0	0	0	-
75 mg eq.	3 (37.5)	19 (44.2)	13 (31.0)	8 (22.2)	7 (23.3)	1 (7.7)	4 (13.8)	-
100 mg eq.	1 (12.5)	6 (14.0)	14 (33.3)	11 (30.6)	14 (46.7)	6 (46.2)	14 (48.3)	-
150 mg eq.	3 (37.5)	6 (14.0)	9 (21.4)	16 (44.4)	9 (30.0)	6 (46.2)	11 (37.9)	-
平均値	100.00	79.65	95.24	115.28	109.17	121.15	115.52	-
(SD)	(46.291)	(35.041)	(34.144)	(33.422)	(28.979)	(28.589)	(28.671)	
中央値	87.50	75.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	-
範囲	25.0; 150.0	25.0; 150.0	25.0; 150.0	50.0; 150.0	75.0; 150.0	75.0; 150.0	75.0; 150.0	-

注：同意取得日に被験者が使用していた抗精神病薬を前治療薬とみなした。
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 1.21

(3) 有効性の成績

1) PANSS 総スコア変化量の経時推移

JPN-5 試験の PANSS 総スコア又は各下位評価尺度スコア，並びに CGI-S スコアが前回評価と比べて増加していた場合に増量が検討された。また，治験薬との関連性を否定できない有害事象が発現した場合に減量を検討した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

JPN-5 試験のベースラインからの PANSS 総スコア変化量の経時推移を表 2.7.3.3-25，並びに図 2.7.3.3-14（LOCF データ）及び図 2.7.3.3-15（OC データ）に示す。

各評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±SD は，Day 36 に-2.0±10.52，Day 92 に-3.0±12.97，Day 176 に-3.5±13.90，Day 260 に-2.7±15.53，最終評価時に-3.6±16.26 であった。PANSS 総スコア（LOCF データ）は Day 92 まで減少し，その後はほぼ一定となった。

各評価時（OC）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の平均値±SD では，Day 36 に-2.0±10.52，Day 92 に-5.5±11.95，Day 176 に-7.1±12.41，Day 260 に-8.2±13.19，Day 344 に-10.7±12.37 であり，症状が改善し治療効果が持続した。

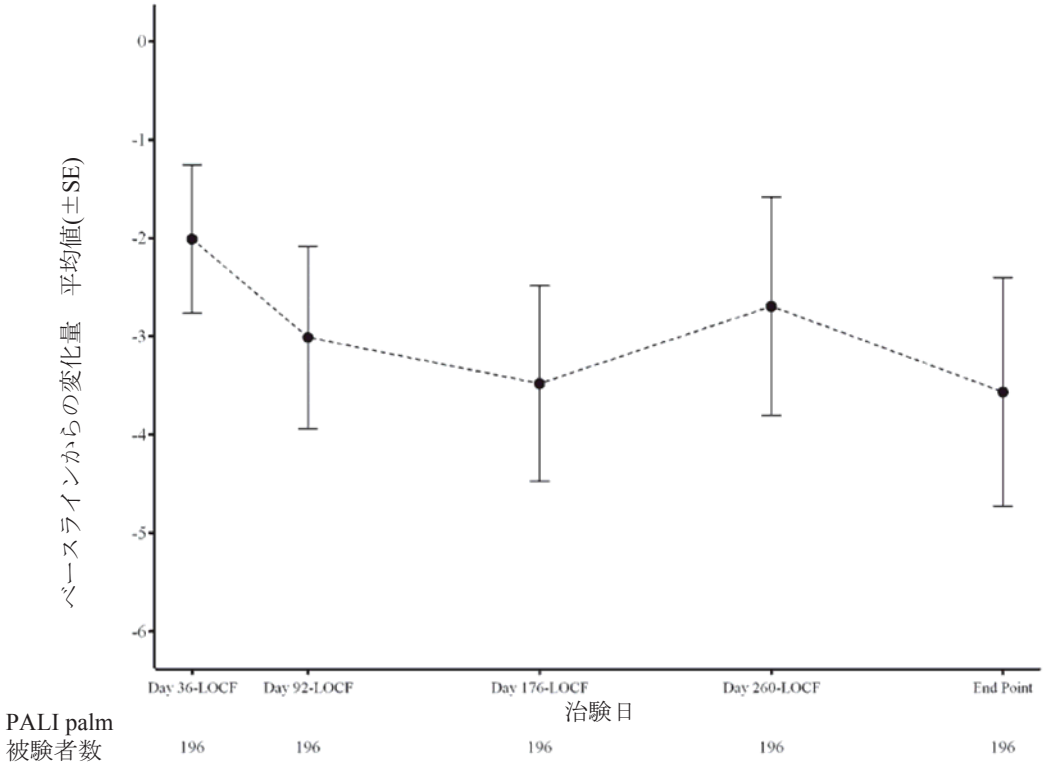
統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された。

表 2.7.3.3-25 PANSS 総スコアの経時推移：JPN-5 試験［FAS-LOCF 及び FAS-OC］

評価時期	PANSS 総スコア	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
ベースライン	スコア	198	81.1	13.89	78.5	60	120
Day 36 LOCF	スコア	196	79.1	15.51	78.0	38	128
	ベースラインからの変化量	196	-2.0	10.52	0.0	-52	42
Day 92 LOCF	スコア	196	78.1	16.39	78.0	36	128
	ベースラインからの変化量	196	-3.0	12.97	-2.0	-61	42
Day 176 LOCF	スコア	196	77.6	16.43	77.5	33	128
	ベースラインからの変化量	196	-3.5	13.90	-3.0	-69	42
Day 260 LOCF	スコア	196	78.4	17.01	78.0	36	129
	ベースラインからの変化量	196	-2.7	15.53	-3.0	-68	55
最終評価時	スコア	196	77.5	17.67	76.0	35	129
	ベースラインからの変化量	196	-3.6	16.26	-3.0	-69	55
ベースライン	スコア	198	81.1	13.89	78.5	60	120
Day 36	スコア	196	79.1	15.51	78.0	38	128
	ベースラインからの変化量	196	-2.0	10.52	0.0	-52	42
Day 92	スコア	157	76.4	15.72	77.0	36	117
	ベースラインからの変化量	157	-5.5	11.95	-4.0	-61	36
Day 176	スコア	139	74.8	15.52	75.0	33	117
	ベースラインからの変化量	139	-7.1	12.41	-6.0	-69	22
Day 260	スコア	126	74.3	15.51	74.5	36	129
	ベースラインからの変化量	126	-8.2	13.19	-6.0	-68	55
Day 344	スコア	120	72.4	15.54	72.5	35	111
	ベースラインからの変化量	120	-10.7	12.37	-8.0	-69	17

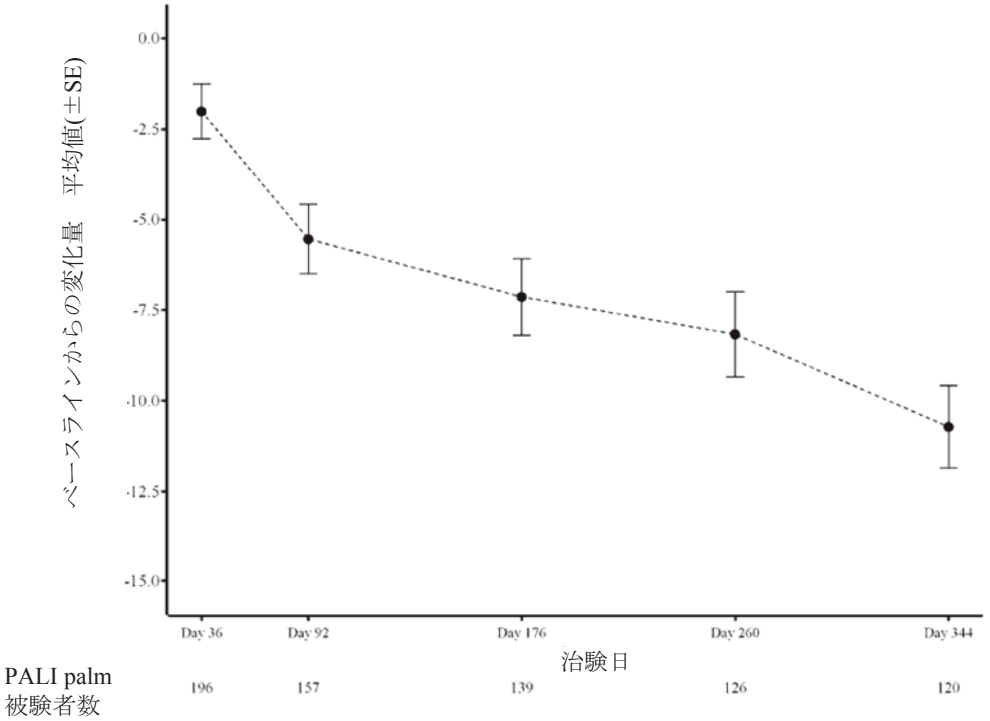
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 3.2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



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

図 2.7.3.3-14 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移：JPN-5 試験［FAS-LOCF］



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

図 2.7.3.3-15 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移：JPN-5 試験［FAS-OC］

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2) 各被験者の最頻投与量別の PANSS 総スコアの変化

投与量と有効性の関係を検討するため，各被験者の Day 36 から Day 316 の最頻投与量に基づき，被験者を分類した。JPN-5 試験における各被験者の最頻投与量別のベースラインからの PANSS 総スコアの経時推移を表 2.7.3.3-26（LOCF データ）及び表 2.7.3.3-27（OC データ）別に示す。

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

最終評価時の PANSS 総スコア（LOCF）の平均値は，いずれの最頻投与量でもベースラインより低下し，OC データでも同様の結果が得られた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-26 各被験者の最頻投与量別の PANSS 総スコアの経時推移：JPN-5 試験（Day 36 から最終評価時まで）［FAS-LOCF］

PALI palm 最頻投与量	評価時期	PANSS 総スコア	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
25 mg eq.	ベースライン	スコア	6	76.0	12.17	74.5	61	95
	Day 36	スコア	6	72.7	9.09	70.5	61	84
		ベースラインからの変化量	6	-3.3	4.72	-1.5	-12	0
	Day 92	スコア	6	72.8	10.89	69.0	61	91
		ベースラインからの変化量	6	-3.2	2.56	-4.0	-6	0
	Day 176	スコア	6	68.8	5.85	69.0	61	76
		ベースラインからの変化量	6	-7.2	8.30	-5.0	-21	0
	Day 260	スコア	6	67.5	5.17	67.0	61	76
		ベースラインからの変化量	6	-8.5	7.79	-9.0	-19	0
	最終評価時	スコア	6	66.8	5.04	66.5	61	76
		ベースラインからの変化量	6	-9.2	10.78	-7.0	-29	0
50 mg eq.	ベースライン	スコア	12	79.3	11.82	75.0	67	100
	Day 36	スコア	12	74.8	16.92	69.5	43	100
		ベースラインからの変化量	12	-4.4	10.91	0.0	-30	10
	Day 92	スコア	12	70.3	15.33	66.5	48	97
		ベースラインからの変化量	12	-9.0	9.61	-7.0	-29	0
	Day 176	スコア	12	70.8	15.77	66.5	49	96
		ベースラインからの変化量	12	-8.4	9.17	-6.0	-28	0
	Day 260	スコア	12	70.6	15.87	66.5	45	96
		ベースラインからの変化量	12	-8.7	10.04	-4.5	-32	0
	最終評価時	スコア	12	72.1	19.22	67.0	45	111
		ベースラインからの変化量	12	-7.2	12.16	-4.0	-32	14
75 mg eq.	ベースライン	スコア	59	80.6	12.99	78.0	61	116
	Day 36	スコア	59	75.3	14.05	75.0	38	116
		ベースラインからの変化量	59	-5.4	9.81	-1.0	-52	4
	Day 92	スコア	59	72.7	14.66	73.0	36	106
		ベースラインからの変化量	59	-7.9	13.22	-5.0	-61	27
	Day 176	スコア	59	72.1	14.54	73.0	35	101
		ベースラインからの変化量	59	-8.6	12.87	-6.0	-69	16
	Day 260	スコア	59	72.6	16.73	71.0	36	129
		ベースラインからの変化量	59	-8.1	15.20	-7.0	-68	55
	最終評価時	スコア	59	72.1	17.37	70.0	35	129
		ベースラインからの変化量	59	-8.6	15.78	-8.0	-69	55
100 mg eq.	ベースライン	スコア	41	83.6	15.16	85.0	61	120
	Day 36	スコア	41	78.9	14.79	82.0	49	101
		ベースラインからの変化量	41	-4.7	8.34	-3.0	-31	13
	Day 92	スコア	41	76.6	15.83	78.0	40	107
		ベースラインからの変化量	41	-7.0	8.97	-4.0	-32	14
	Day 176	スコア	41	76.1	14.71	78.0	43	107
		ベースラインからの変化量	41	-7.5	11.15	-6.0	-26	22
	Day 260	スコア	41	77.1	15.53	78.0	47	121
		ベースラインからの変化量	41	-6.5	14.71	-6.0	-39	51
	最終評価時	スコア	41	74.9	16.79	75.0	45	121
		ベースラインからの変化量	41	-8.7	15.56	-8.0	-49	51

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-26 各被験者の最頻投与量別の PANSS 総スコアの経時推移：JPN-5 試験（Day 36 から最終評価時まで）［FAS-LOCF］（続き）

PALI palm 最頻投与量	評価時期	PANSS 総スコア	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
150 mg eq.	ベースライン	スコア	32	83.7	13.61	81.5	61	113
	Day 36	スコア	32	82.2	16.78	82.5	44	119
		ベースラインからの変化量	32	-1.5	8.43	-0.5	-23	13
	Day 92	スコア	32	83.2	15.98	83.5	41	117
		ベースラインからの変化量	32	-0.5	12.27	-1.0	-24	36
	Day 176	スコア	32	82.5	17.52	82.5	33	117
		ベースラインからの変化量	32	-1.2	15.74	-4.0	-33	36
	Day 260	スコア	32	85.4	15.55	87.0	45	117
		ベースラインからの変化量	32	1.8	17.34	-0.5	-34	36
	最終評価時	スコア	32	83.5	16.10	85.5	46	117
		ベースラインからの変化量	32	-0.2	18.36	-4.0	-39	36

Day 36 から Day 316 までの最頻投与量により分類した。この間に投与を 1 回しか受けていない被験者，又は複数回の投与を受けたがいずれの投与量も 1 回の被験者は除外した。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　CTD 用追加解析　ET101

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-27 各被験者の最頻投与量別の PANSS 総スコアの経時推移：JPN-5 試験（Day 36 から 344 まで）［FAS-OC］

PALI palm 最頻投与量	評価時期	PANSS 総スコア	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
25 mg eq.	ベースライン	スコア	6	76.0	12.17	74.5	61	95
	Day 36	スコア	6	72.7	9.09	70.5	61	84
		ベースラインからの変化量	6	-3.3	4.72	-1.5	-12	0
	Day 92	スコア	6	72.8	10.89	69.0	61	91
		ベースラインからの変化量	6	-3.2	2.56	-4.0	-6	0
	Day 176	スコア	6	68.8	5.85	69.0	61	76
		ベースラインからの変化量	6	-7.2	8.30	-5.0	-21	0
	Day 260	スコア	5	67.6	5.77	67.0	61	76
		ベースラインからの変化量	5	-10.2	7.36	-12.0	-19	0
	Day 344	スコア	5	66.8	5.63	66.0	61	76
		ベースラインからの変化量	5	-11.0	10.95	-8.0	-29	0
50 mg eq.	ベースライン	スコア	12	79.3	11.82	75.0	67	100
	Day 36	スコア	12	74.8	16.92	69.5	43	100
		ベースラインからの変化量	12	-4.4	10.91	0.0	-30	10
	Day 92	スコア	12	70.3	15.33	66.5	48	97
		ベースラインからの変化量	12	-9.0	9.61	-7.0	-29	0
	Day 176	スコア	10	72.4	16.95	69.0	49	96
		ベースラインからの変化量	10	-8.2	10.10	-4.0	-28	0
	Day 260	スコア	10	72.1	17.09	69.0	45	96
		ベースラインからの変化量	10	-8.5	11.07	-4.0	-32	0
	Day 344	スコア	9	75.1	21.60	71.0	45	111
		ベースラインからの変化量	9	-7.0	14.15	-2.0	-32	14
75 mg eq.	ベースライン	スコア	59	80.6	12.99	78.0	61	116
	Day 36	スコア	59	75.3	14.05	75.0	38	116
		ベースラインからの変化量	59	-5.4	9.81	-1.0	-52	4
	Day 92	スコア	59	72.7	14.66	73.0	36	106
		ベースラインからの変化量	59	-7.9	13.22	-5.0	-61	27
	Day 176	スコア	54	70.9	13.85	70.5	35	98
		ベースラインからの変化量	54	-9.3	12.70	-6.5	-69	15
	Day 260	スコア	51	71.0	16.43	70.0	36	129
		ベースラインからの変化量	51	-9.1	15.33	-7.0	-68	55
	Day 344	スコア	49	69.4	15.17	69.0	35	98
		ベースラインからの変化量	49	-11.1	13.26	-8.0	-69	8
100 mg eq.	ベースライン	スコア	41	83.6	15.16	85.0	61	120
	Day 36	スコア	41	78.9	14.79	82.0	49	101
		ベースラインからの変化量	41	-4.7	8.34	-3.0	-31	13
	Day 92	スコア	41	76.6	15.83	78.0	40	107
		ベースラインからの変化量	41	-7.0	8.97	-4.0	-32	14
	Day 176	スコア	39	76.2	15.09	79.0	43	107
		ベースラインからの変化量	39	-7.6	10.52	-6.0	-26	22
	Day 260	スコア	37	75.8	14.46	78.0	47	108
		ベースラインからの変化量	37	-8.4	10.96	-7.0	-39	18
	Day 344	スコア	37	73.3	15.70	73.0	45	108
		ベースラインからの変化量	37	-10.9	11.75	-9.0	-49	13

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-27 各被験者の最頻投与量別の PANSS 総スコアの経時推移：JPN-5 試験（Day 36 から 344 まで）［FAS-OC］（続き）

PALI palm 最頻投与量	評価時期	PANSS 総スコア	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
150 mg eq.	ベースライン	スコア	32	83.7	13.61	81.5	61	113
	Day 36	スコア	32	82.2	16.78	82.5	44	119
		ベースラインからの変化量	32	-1.5	8.43	-0.5	-23	13
	Day 92	スコア	32	83.2	15.98	83.5	41	117
		ベースラインからの変化量	32	-0.5	12.27	-1.0	-24	36
	Day 176	スコア	30	82.2	17.47	82.5	33	117
		ベースラインからの変化量	30	-2.3	14.67	-4.0	-33	22
	Day 260	スコア	23	81.8	13.66	84.0	45	105
		ベースラインからの変化量	23	-5.2	13.64	-6.0	-34	18
	Day 344	スコア	20	78.0	13.83	79.5	46	105
		ベースラインからの変化量	20	-11.2	11.65	-10.5	-39	17

Day 36 から Day 316 までの最頻投与量により分類した。この間に投与を 1 回しか受けていない被験者，又は複数回の投与を受けたがいずれの投与量も 1 回の被験者は除外した。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　CTD 用追加解析　ET101

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

3) 有効性の成績の要約

JPN-5 試験の最終評価時の有効性の成績の要約を表 2.7.3.3-28 に示す。

図 2.7.3.3-14 で示したとおり，PANSS 総スコアは Day 92 まで減少し，その後はほぼ一定となった。統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された。最終評価時のベースラインからの PANSS 総スコア変化量は-3.6 であった。CGI-S の変化量の中央値は試験期間中-3～4 で推移した。また，PANSS 各下位評価尺度スコアは敵意/興奮を除きすべてで改善がみられ，変化量は陰性症状で特に大きかった。PALI palm の統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持はいずれの有効性評価項目においても一貫していた。

表 2.7.3.3-28 最終評価時の有効性の成績の要約：JPN-5 試験［FAS-LOCF］

	PALI palm
PANSS 総スコア（被験者数）	196
ベースライン平均値（SD）	81.1 (13.89) *
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-3.6 (16.26)
CGI-S （被験者数）	196
ベースライン中央値（範囲）	4.0 (2; 7) *
ベースラインからの変化量　中央値（範囲）	0.0 (-3; 4)
PANSS 下位評価尺度スコア（被験者数）	196
陽性症状	
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-1.0 (5.77)
陰性症状	
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-1.6 (4.28)
思考解体	
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-0.5 (3.80)
敵意／興奮	
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.2 (3.54)
不安／抑うつ	
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-0.7 (2.59)

注：スコアの負の変化量は改善を示す。
*：被験者数 198 例の値。
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 3.1, Attachment 3.6, Attachment 3.10

2.7.3.3.2.2　PSY-3001 試験の概要

(1) 再発までの期間

再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）を表 2.7.3.3-29 に示す。

68 件の再発イベントが発現した後，IDMC により実施された中間解析の結果から，再発までの期間は，プラセボ群と比較して PALI palm 群の方が統計学的に有意に長かった。

この中間解析では，312 例の被験者（プラセボ群 156 例，及び PALI palm 群 156 例）を ITT 解析対象集団に含めた。

68 件目の再発イベント発現時に本治験を継続していた全被験者（244 例）は，中間解析日に打切りとした。

全体として，プラセボ群の 53 例（34%）及び PALI palm 群の 15 例（10%）に再発イベントが認められた。PALI palm の投与を継続した被験者では，プラセボに切り替えた被験者より再発までの期間の延長が認められた（Log-rank 検定により $p < 0.0001$）。中間解析で有意な差（$p<0.0106$）が認められたことから，IDMC が本治験の中止を勧告した。

Kaplan-Meier 法による推定に基づき，プラセボ群での再発までの期間の第 1 四分位値（被験者の 25%に再発イベントが認められたと推定される時点）は 57 日間であった。PALI palm 群では再発が認められた被験者が 25%未満であったため，再発までの期間の第 1 四分位値は推定できなかった。プラセボ群での再発までの期間の中央値（被験者の 50%に再発イベントが認められたと推定される時点）は 163 日間であった。

表 2.7.3.3-29 再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）：PSY-3001 試験（中間解析）［ITT 解析対象集団］

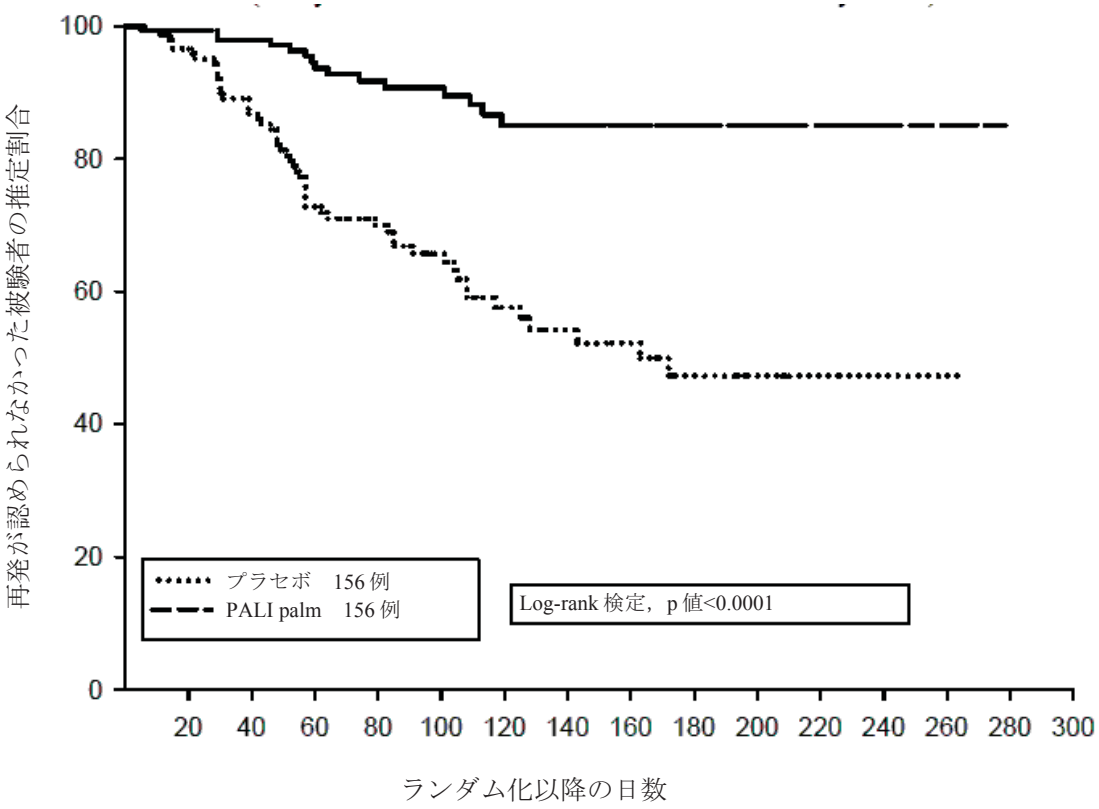
記述統計量 [a]	プラセボ	PALI palm	合計	χ^2	全体 DF	p 値 [b]
再発までの期間						
二重盲検再発防止期						
評価例数	156	156	312			
打切り例数 (%)	103 (66.0)	141 (90.4)	244 (78.2)			
イベント数 (%)	53 (34.0)	15 (9.6)	68 (21.8)			
第 1 四分位値 (95% CI)	57.0 (49.0; 91.0)	NE	108.0 (83.0; 163.0)			
中央値 (95% CI)	163.0 (108.0; NE)	NE	NE			
第 3 四分位値(95% CI)	NE	NE	NE			
統計検定				29.411	1	<0.0001

DF：自由度
NE：再発が認められた被験者は，PALI palm では 25%未満，プラセボでは 75%未満であったため，これらの四分位値は推定できなかった。
a ：Kaplan-Meier 積極限推定に基づく
b：Log-rank 検定
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 31

再発までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-16 に示す。

プラセボ群の再発までの期間は，PALI palm 群と比較して統計学的に有意に短かった。再発が認められなかった被験者の割合は，プラセボ群と比較して PALI palm 群の方が統計学的に有意に高かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



リスクのある対象被験者数

時間	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320
プラセボ	156	132	113	81	68	52	37	27	23	14	10	6	4	2	1	1	0
PALI palm	156	138	128	106	89	75	49	33	26	21	16	12	5	4	0	0	0

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.3.3-16 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：PSY-3001 試験（中間解析）［ITT 解析対象集団］

再発が認められた被験者に関する再発のタイプ及び理由の度数分布を表 2.7.3.3-30 に示す。

有効性の中間解析の対象とした被験者で多かった再発理由は，PANSS 総スコアの増加（プラセボ群：47 例，PALI palm 群：12 例）及び個々の PANSS 下位評価尺度スコアの増加（プラセボ群：17 例，PALI palm 群：6 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.3-30 再発のタイプ及び理由の度数分布：PSY-3001 試験（中間解析）［ITT 解析対象集団］

再発のタイプ 理由	プラセボ (N=156) n	PALI palm (N=156) n
精神科入院	7	3
精神科入院	7	3
PANSS	47	12
PANSS 総スコアの 25%増加	39	10
PANSS 総スコアの 10 点増加	8	2
故意の自傷行為，暴力行為	4	0
故意の自傷行為，暴力行為	4	0
自殺念慮又は殺人念慮	3	1
自殺念慮又は殺人念慮	3	1
PANSS 下位評価尺度 p1,p2,p3,p6,p7,g8	17	6
2 日間のスコア　5 以上	16	5
2 日間のスコア　6 以上	1	1

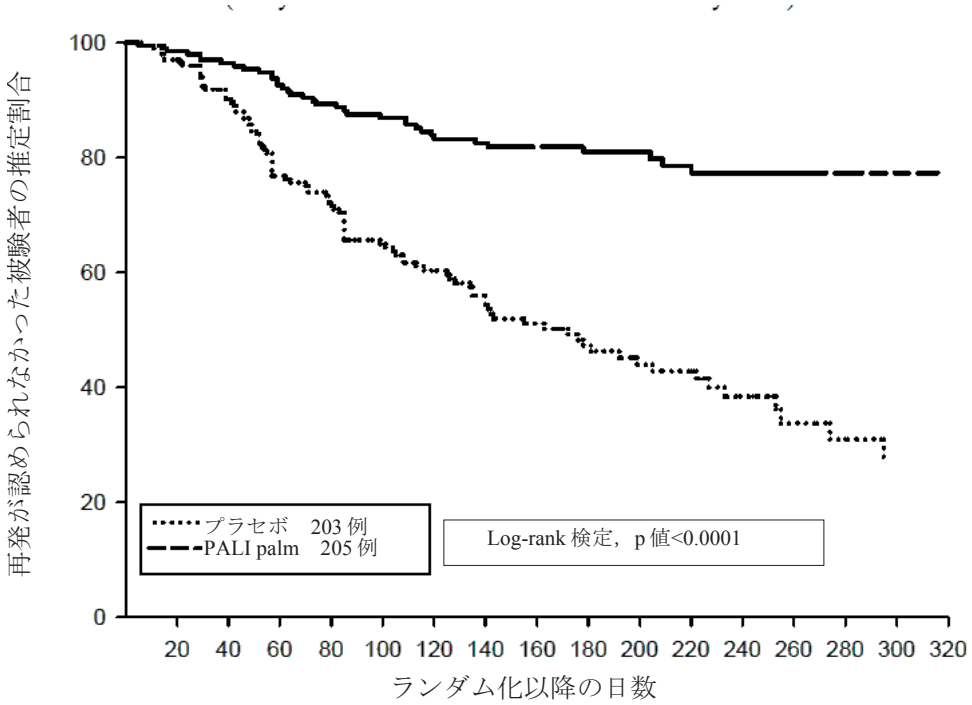
注：再発イベント数はプラセボでは 53 件，PALI palm では 15 件であった。1 例で 2 件以上の再発理由が認められた場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 32

最終解析においても，再発事象が認められた被験者の割合は，PALI palm 群（36 例，18%）に比べ，プラセボ群（97 例，48%）が高かった。また，PALI palm 群の再発までの期間はプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった（Log-rank 検定により $p < 0.0001$）。最終解析においても中間解析と同様に，有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

最終解析での再発までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3.3-17 に示す。

最終解析についてもプラセボ群の再発までの期間は，PALI palm 群と比較して統計学的に有意に短かった。再発が認められなかった被験者の割合は，プラセボ群と比較して PALI palm 群の方が統計学的に有意に高かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



リスクのある対象被験者数

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

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

図 2.7.3.3-17 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：PSY-3001 試験（最終解析）［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

最終解析での再発までの期間に関して，PALI palm 群の方が統計学的に有意に良好であった（ハザード比：3.60，95% CI：2.45～5.28，p < 0.0001）。プラセボ投与被験者における統合失調症の症状の再発のリスク（ハザード）は，PALI palm 投与被験者の 3.6 倍であった。

その他の成績については個々の試験のまとめに示した【2.7.6.18 参照】。

2.7.3.3.2.3　PSY-1008 試験の概要

(1) PANSS 総スコア及び PANSS 下位評価尺度スコアの推移

有効性の成績の要約を表 2.7.3.3-31 に示す。

PSY-1008 試験は，統合失調症の症状が安定した被験者を対象としたため，組み入れられた被験者のベースラインの PANSS 総スコアの平均値（SD）は 55.0（9.08）であり，症状が安定していた。

最終評価時（LOCF）における PANSS，CGI-S 及び PSP の評価から，PALI palm 長期投与による維持治療効果が示された（表 2.7.3.3-31）。全被験者の約 30%で最終評価時の PANSS 総スコアがベースラインから 30%以上改善した。

表 2.7.3.3-31 有効性の成績の要約：PSY-1008 試験［精神医学的評価の解析対象集団］

有効性の評価項目	合計 (N=209)
PANSS 総スコア，n	204
ベースライン平均値（SD）	55.0 (9.08)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	-0.3 (12.17)
PSP スコア, n	204
ベースライン平均値（SD）	67.4 (10.33)
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	0.8 (11.88)
CGI-S, n	208
ベースライン中央値（範囲）	3.0 (2;6)
ベースラインからの変化量　中央値（範囲）	0.0 (-2;3)
PANSS 下位評価尺度スコア，n	209
ベースラインからの変化量　平均値（SD）	
陽性症状	-0.1 (4.97)
陰性症状	-0.3 (3.76)
思考解体	-0.3 (3.06)
敵意／興奮	0.2 (2.27)
不安／抑うつ	0.1 (2.60)
レスポンダーの割合 (n)	209
≥ 30% 改善	30%

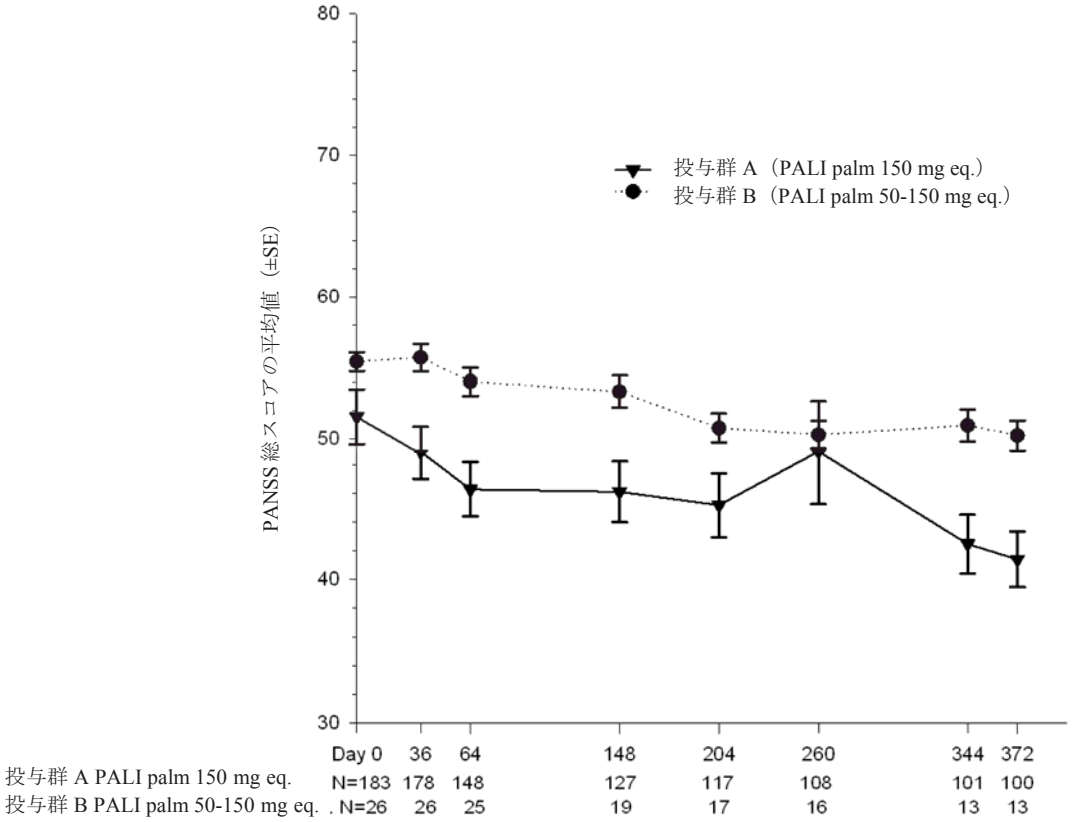
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 98

PANSS 総スコアの平均値の推移を図 2.7.3.3-18 に示す。

PANSS 総スコア及び Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアについて，投与群 B の被験者の方が投与群 A に比べわずかな改善が認められた。投与群 A ではいずれの PANSS 総スコア及び下位評価尺度スコアにおいても，臨床的に顕著な変化は認められなかった【2.7.6.12 参照】。

その他の成績について，個々の試験のまとめに示した【2.7.6.12 参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



SE：標準誤差
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Figure 6

図 2.7.3.3-18 PANSS 総スコアの平均値の推移（OC）：PSY-1008 試験［精神医学的評価の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.3.3　リスペリドン LAI を対照とした非劣性試験の試験成績：PSY-3002，PSY-3006 及び PSY-3008 試験

海外でリスペリドン LAI を対照として非劣性を検証した PSY-3002，PSY-3006 及び PSY-3008 試験は，設定した用法・用量，投与期間，盲検レベルが試験ごとに異なっていた。各試験成績の詳細は個々の試験のまとめに示した【2.7.6 参照】。

PSY-3002 試験は，二重盲検デザインの非劣性試験であった。PALI palm の初期投与法（2.7.3.4.1 参照）が設定されなかった。PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値の差の 95%CI の下限（-5.84）は，治験実施計画書に規定された非劣性マージン（-5）より小さく，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかった。しかしながら，PALI palm 及びリスペリドン LAI はともに統合失調症の症状を改善し，PALI palm 群の PANSS 総スコアの変化量の大きさは，PSY-3003 及び PSY-3004 試験で観察された変化量の大きさとおおむね一致していた。

PSY-3006 試験は，ダブルダミー法による二重盲検デザインの非劣性試験であった。PALI palm の初期投与法（Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.の三角筋への投与）が設定され，維持期には月に 1 回，50，100 又は 150 mg eq.を可変用量で三角筋又は臀部筋内に投与した。PANSS 総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量における投与群間差（リスペリドン LAI -

PALI palm）の 95%CI の下限（PPS：-1.62，ITT：-0.78）はあらかじめ設定した非劣性マージン（-5）より大きく，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が示された。PALI palm 群の PANSS 総スコアの変化量の大きさは，PSY-3003 及び PSY-3004 試験でみられた変化の大きさとおおむね一致していた。副次的な有効性評価項目の結果も，すべて PALI palm とリスペリドン LAI の間で類似していた。

PSY-3008 試験は，中国で実施し，PSY-3006 試験と同一の PALI palm の投与法及び試験期間を適用したランダム化，非盲検の非劣性試験であった。PALI palm の初期投与法（Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.の三角筋への投与）が設定され，維持期には月に 1 回，50，100 又は 150 mg eq.を可変用量で三角筋又は臀部筋に投与した。PPS を対象とした PANSS 総スコアのベースラインから最終評価時までの変化量における投与群間差（リスペリドン LAI - PALI palm）の 95%CI の下限（-5.20）はあらかじめ設定した非劣性マージン（-5.5）より大きく，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が示された。ITT を対象とした投与群間差（リスペリドン LAI - PALI palm）の 95%CI の下限（-7.13）は，あらかじめ設定した非劣性マージン（-5.5）より小さく，非劣性は検証されなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

PALI palm の申請する用法・用量は，海外で承認されている用法・用量と，アジア共同及び国内第 III 相臨床試験（JPN-4 及び JPN-5 試験）の成績をもとに設定した。JPN-4 及び JPN-5 試験の計画立案に際し，パリペリドン徐放性製剤（ER）の承認用量が国内外で同一であること，PALI palm 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態が日本人と外国人で類似していること，等を勘案し（2.7.3.4.3 参照），海外（CCDS【1.6 参照】）と同じ用法・用量を用い，有効性の検証及び安全性の評価を行うこととした。

2.7.3.4.1　申請する PALI palm の推奨用法・用量

申請する PALI palm の推奨用法・用量は，「通常，成人にはパリペリドンとして初回 150 mg，1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。その後は 4 週に 1 回，パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお，患者の症状及び忍容性に応じて，パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減するが，増量は 1 回あたりパリペリドンとして 50 mg を超えないこと。」である。すなわち，PALI palm の推奨用法・用量は，初期投与法と維持期（3 回目以降）から成る。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

<u>初期投与法</u>

パリペリドンとして初回 150 mg，1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する。

<u>維持期の用法・用量</u>

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

また，用法・用量に関連する使用上の注意として，「三角筋内へ投与時には，体重 90 kg 未満の場合，23 G，針の長さ 1 インチ（25 mm），体重 90 kg 以上の場合，22 G，針の長さ 1½インチ（38 mm）の注射針を使用する。臀部筋内へ投与時には，患者の体重を問わず，22 G，針の長さ 1½インチ（38 mm）の注射針を使用する」と設定している。

これらの設定根拠を以下に示す。

2.7.3.4.2　海外で承認された用法･用量の設定根拠

新たな持効性抗精神病薬の使用を開始する際には，患者が治療濃度域の血漿中薬物濃度を速やかに得ることが重要である[16)]。また，十分な抗精神病効果を得るには線条体 D_2 受容体占有率が 60～80%必要であることが示唆されている[17)，18)，19)]。

PALI palm はパリペリドンをパルミチン酸でエステル化したプロドラッグである。パリペリドン経口剤を用いて海外で実施した PET 検査の結果，線条体 D_2 受容体占有率 70～80%に相当するパリペリドン ER の用量範囲は 4.5～9 mg/日と推定された【2.7.2.3.5（1）参照】。パリペリドン ER の推奨維持用量である 6 mg/日は，臨床試験成績で十分な抗精神病効果が確認されており，投与開始 1 週後から，抗精神病効果が認められている【1.13　2.7.3.3.2 参照】。

パリペリドン ER 6 mg/日を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度範囲が，抗精神病効果が得られる治療濃度域と定義された。また，薬物動態プロファイル及び POP-PK モデルを用いたシミュレーションにより，PALI palm 75 mg eq.を反復投与したときの定常状態における血漿中パリペリドン濃度範囲が，対応する PALI palm 投与時の治療濃度域と推定された。

これらの知見から，投与初期から速やかに治療濃度域に到達する方法として初期投与法，反復投与したときに治療濃度域と同程度となる方法として維持期の用法・用量が検討された【2.7.2.3.7（1）参照】。

2.7.3.4.2.1　初期投与法の設定根拠

(1) Day 1，Day 8 に 1 週間隔で投与する方法の設定根拠

第 I 相試験 BEL-7 試験では，血漿中パリペリドン濃度を，より速やかにみかけの定常状態の範囲に到達させるための PALI palm の投与法を検討した。その結果，初回に維持用量の 2 倍量を投与後，その後は 4 週間隔で投与する方法に比べ，1 週間隔で 2 回連続投与後 4 週間隔に変更したときに，血漿中パリペリドン濃度はより速やかに，みかけの定常状態に到達することが示された。そのため，すべての第 II/III 相及び第 III 相臨床試験で，Day 1，Day 8 に 1 週間隔で投与する方法が設定された【2.7.2.2.3（1）参照】。

(2) Day1 に 150 mg eq.，Day8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与する設定根拠

開発前期に実施した PALI palm の第 II/III 相及び第 III 相試験では，Day 1，Day 8 の 1 週間隔投与時に 25，50，100 又は 150 mg eq.の固定用量を臀部筋内へ投与した。導入期にパリペリドン経口剤を投与した SCH-201 試験では，投与初期からの十分な治療効果が認められた（図 2.7.3.3-7）が，PSY-3003 及び PSY-3004 試験では，投与初期からの一貫した治療効果は 100 mg eq.群のみに認められ（150 mg eq.群は十分な評価例数が得られなかった），低用量 25，50 mg eq.群では投与初期からの十分な治療効果が認められなかった（図 2.7.3.3-5）。また，交互作用が認められたことから探索的に評価したところ，ベースラインの BMI が高値の被験者で血漿中パリペリドン濃度が治療濃度域に達しなかったことが原因と考えられた。すなわち，BMI（体重）が PALI palm 投与時のパリペリドンの吸収過程のパラメータに影響し，高 BMI の患者では，低 BMI の患者に比べ血漿中パリペリドン濃度が低くなったと予測された。また，薬物動態に対する BMI の影響は投与初期に最も顕著であり，定常状態に到達した後には次第に軽減することも示された（2.7.3.4.5.1 参照）。そこで，POP-PK モデルに基づくシミュレーションにより，血漿中パリペリドン濃度をより速やかに治療濃度域に到達させるための初期投与法を検討した。その際，推定血漿中パリペリドン濃度が初回投与後 1 週時（Day 8）までに 7.5 ng/mL を超えること，並びに Day 8 及び Day 36（3 回目投与前）の推定血漿中パリペリドン濃度範囲が 3.5～50 ng/mL と同程度となることが選択基準とされた【2.7.2.3.7（1）参照】。

別途，投与部位について検討した。第 I 相及び第 III 相試験の探索的な評価で，三角筋内の方が臀部筋内投与に比べて，速やかに血漿中パリペリドン濃度を上昇させることが示唆された。そのため，初期投与法として三角筋内投与が選択された（詳細は，2.7.3.4.5.2 参照）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

シミュレーションの結果，Day 1 に 150 mg eq.を三角筋内に投与したとき，Day 8 に 7.5 ng/mL を超える被験者の割合が最も高く，Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与したとき，Day 36 の血漿中パリペリドン濃度範囲（90%予測区間）は 4.5～51 ng/mL であり，選択基準とした 3.5～50 ng/mL の範囲と同程度であった。

以上から，推奨する初期投与法は「パリペリドンとして初回 150 mg，1 週後に 2 回目 100 mg を三角筋内に投与する」と設定された【2.7.2.3.7（1）2)参照】。

2.7.3.4.2.2　維持期の用法・用量の設定根拠

統合失調症の治療では，患者ごとの臨床症状及び忍容性に基づき，用量を調整し適正化することは特に重要である。

PALI palm の 3 回目（Day 36）以降の維持用量は，患者ごとに調整可能とした。

PALI palm の維持期の推奨用量を選択する基準は，PALI palm を 4 週間隔で反復投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度の範囲が，パリペリドン ER 6 mg を反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度の範囲と同程度となることであった。また，維持期における用量幅は，パリペリドン ER の用量幅が「1 日 1 回 3～12 mg の範囲で適宜増減」であることから，パリペリドン ER 3～12 mg を反復経口投与したときの定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度の範囲と比較して選択した。その結果，維持期の推奨用法･用量として「3 回目からは 4 週間隔で 75 mg eq」，用量範囲を「25 mg eq.から 150 mg eq.の範囲で適宜増減」とする方法が設定された【2.7.2.3.7（1）3）参照】。

以上から，維持期の用法・用量として「4 週に 1 回，パリペリドンとして 75 mg を三角筋又は臀部筋内に投与する。なお，患者の症状及び忍容性に応じて，パリペリドンとして 25 mg から 150 mg の範囲で適宜増減する」が設定された。

2.7.3.4.2.3　三角筋内投与時に使用する注射針の長さの検討

投与部位が薬物動態へ及ぼす影響を更に検討したところ，血漿中パリペリドン濃度は，三角筋内投与時に 1 インチよりも 1½インチ注射針を使用したとき高値に推移することが予測された。また，体重が 90 kg（POP-PK 解析に含めた集団における BMI 30 kg/m^2 に相当）以上の被験者に 1½インチ注射針を用いて PALI palm を三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は，体重 90 kg 未満の被験者に 1 インチ注射針を用いて三角筋内投与したときと同程度であることが示唆された（詳細は 2.7.3.4.5.3 参照）。以上から，三角筋内へ投与時には，体重 90 kg 未満の場合，23 G，針の長さ 1 インチ（25 mm），体重 90 kg 以上の場合，22 G，針の長さ 1½インチ（38 mm）の注射針，臀部筋内へ投与時には，患者の体重を問わず，22 G，針の長さ 1½インチ（38 mm）の注射針を使用する注射針の長さに関する推奨事項を設定した。

2.7.3.4.3　海外で承認された用法・用量を JPN-4 及び JPN-5 試験へ適用可能とした根拠

海外で承認された推奨用法・用量を JPN-4 及び JPN-5 試験へ適用可能と判断した根拠を示す。

1. 統合失調症の診断基準として米国精神医学会による「精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）」又は世界保健機構（WHO）による「疾病及び関連保健問題の国際統計分

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

類 第 10 回修正」（ICD-10）のいずれも，国内外で汎用されている。また，有病率や患者ごとに多岐にわたる症状は，民族・人種にかかわらず類似しており，その精神症状評価尺度も同一である。

2. 経口リスペリドン製剤の 1 日あたりの臨床推奨用量及び市場での平均投与量は国内外でほぼ同用量である【1.13　1.8.1.2 参照】。更に，リスペリドンの持効性注射剤の用法・用量も国内外で同様である。
3. リスペリドンの薬物動態は国内外で差異がない。
4. パリペリドン ER の推奨維持用量は 6 mg/日，推奨用量範囲は 3～12 mg/日と国内外で同一である。また，パリペリドン ER の有効性は，日本人及び外国人の統合失調症患者で同様に得られている【1.13　1.8.1.1 参照】。
5. パリペリドン ER 経口投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態についても日本人と外国人で類似している【1.13　2.7.2.3(4) 1) a)参照】。
6. PALI palm 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態は日本人と外国人患者で同様であることが示された。また，海外臨床試験データで構築された POP-PK モデルに，国内臨床試験（JPN-1，JPN-2 及び JPN-3 試験）で得られた日本人の被験者背景を当てはめたときの推定血漿中パリペリドン濃度と，これらの試験で得られた実測値との間に大きな差異は認められなかった【2.7.2.3.3（1）及び 5.3.5.3.2 参照】。

以上から，PALI palm を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態は日本人患者と外国人患者で同様であり，POP-PK モデルにより，日本人患者に PALI palm を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を推定することができると考えられた。よって，海外臨床試験で得られた PALI palm の薬物動態プロファイル及び POP-PK モデルを用いたシミュレーション結果に基づき設定された PALI palm の推奨用法・用量は，JPN-4 及び JPN-5 試験においても適用可能と判断した。

2.7.3.4.4　用法・用量の適切性を裏付ける臨床試験成績

2.7.3.4.4.1　薬物動態の成績

JPN-4 及び JPN-5 試験において血漿中パリペリドン濃度を測定し，POP-PK モデルに基づくシミュレーションによって設定した推奨用法・用量を適用したことの適切性を確認した。

POP-PK モデルに，日本人患者（JPN-4 及び JPN-5 試験）の被験者背景を当てはめ，血漿中パリペリドン濃度を推定し，その 90%予測区間と実測値の分布を比較した結果，大きな差異はなかった【2.7.2.3.3（1）3）参照】。

また，初回投与 1 週後（Day 8）の血漿中パリペリドン濃度の中央値は JPN-4 及び JPN-5 試験でそれぞれ 20.2 及び 17.1 ng/mL であり，7.5 ng/mL 超であった【2.7.6.13.2（7）及び 2.7.6.24.2（7）参照】。更に，PSY-3006，PSY-3007 及び PSY-1008 試験で得られた濃度値とほぼ同程度であった【2.7.2.3.3 図 2.7.2-26 参照】。なお，JPN-4 試験において，PALI palm の 3 及び 4 回目に 75 mg eq.を投与したとき，2 回目以降の PALI palm 投与前（Day 8，36 及び 64），並びに 4 回目

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

投与後 28 日（Day 92）の血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，同程度であった【2.7.2.2.2（2）1）参照】。

JPN-4 試験及び JPN-5 試験において，PALI palm 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与した 3 回目以降の時点の血漿中パリペリドン濃度を投与部位間で比較した結果，濃度の分布の範囲は大きく重なっており，投与部位間で大きな差異はなかった【2.7.2.3.2（1）2）参照】。

2.7.3.4.4.2　初期投与法の適切性を裏付ける臨床試験成績

(1) 有効性の成績

JPN-4 試験の PALI palm 群の PANSS 総スコアにより，投与初期の有効性を評価した。

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値の差と 95% CI）に基づく投与初期（Day 1 から Day 36 まで）の効果を表 2.7.3.4-1 に，PANSS 総スコアの 30%及び 20%レスポンダーの割合を表 2.7.3.4-2 に示す。

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量で，PALI palm 群とプラセボ群との差が統計学的に有意となった時点（多重性の調整なし）は，Day 22 であった（2.7.3.3.1.2 (2) 3)）。統計学的な優越性はみられなかったものの，Day 8 には PALI palm 群でプラセボに対する数値的な改善が示されていた。また，プラセボとの効果の差は経時的に大きくなった。

20%レスポンダーは，Day 4 からプラセボ群よりも PALI palm 群の方が高かった。

表 2.7.3.4-1 投与初期（Day 1 から 36 まで）の効果発現：JPN-4 試験［FAS-LOCF］

PANSS 総スコア		プラセボ (N=164)	PALI palm (N=159)	変化量のプラセボ群との差 最小二乗平均値と 95% CI
ベースライン平均値(SD)		83.5 (15.18)	85.7 (14.57)	
Day 4	平均値(SD)	83.7 (15.38)	85.2 (15.66)	
	変化量平均値	0.2 (7.04)	0.0 (7.82)	-0.1 [-1.7; 1.6]
Day 8	平均値(SD)	84.1 (18.21)	85.3 (17.99)	
	変化量平均値	0.7 (12.11)	-0.1 (12.11)	-0.7 [-3.3; 2.0]
Day 15	平均値(SD)	84.4 (20.34)	84.0 (19.80)	
	変化量平均値	0.9 (14.60)	-1.5 (14.56)	-2.3 [-5.5; 0.9]
Day 22	平均値(SD)	85.1 (21.04)	83.1 (20.36)	
	変化量平均値	1.6 (15.50)	-2.3 (15.97)	-3.8 [-7.3; -0.3]
Day 36	平均値(SD)	85.8 (21.88)	82.9 (21.58)	
	変化量平均値	2.3 (17.83)	-2.6 (17.89)	-4.6[-8.6; -0.7]

PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）と 95% CI
参照元：5.3.5.1.1.PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 3.4

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.4-2 投与初期（Day 1 から 36 まで）の 30%及び 20%レスポンダーの割合：JPN-4 試験［FAS-LOCF］

		プラセボ (N=164)	PALI palm (N=159)
Day 4	N	162	157
	30%レスポンダーの被験者数 (%)	2 (1.2)	2 (1.3)
	20%レスポンダーの被験者数 (%)	4 (2.5)	9 (5.7)
Day 8	N	164	158
	30%レスポンダーの被験者数 (%)	8 (4.9)	7 (4.4)
	20%レスポンダーの被験者数 (%)	14 (8.5)	21 (13.3)
Day 15	N	164	158
	30%レスポンダーの被験者数 (%)	16 (9.8)	17 (10.8)
	20%レスポンダーの被験者数 (%)	27 (16.5)	38 (24.1)
Day 22	N	164	158
	30%レスポンダーの被験者数 (%)	16 (9.8)	23 (14.6)
	20%レスポンダーの被験者数 (%)	25 (15.2)	39 (24.7)
Day 36	N	164	158
	30%レスポンダーの被験者数 (%)	20 (12.2)	31 (19.6)
	20%レスポンダーの被験者数 (%)	30 (18.3)	45 (28.5)

参照元：5.3.5.1.1.PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Attachment 3.13

(2) 安全性の成績

1) 投与初期の有害事象の発現割合

JPN-4 試験の PALI palm 群における発現時期（Day 1-8，Day 9-36，Day 37-64，Day 65-92 及び Day 92 以降）別の有害事象の割合を比較した。

Day 1-8，Day 9-36，Day 37-64，Day 65-92 及び Day 92 以降の各期間での有害事象発現割合は，PALI palm 群がそれぞれ，59.7%（95/159 例），58.3%（81/139 例），33.0%（36/109 例），35.6%（36/101 例）及び 21.4%（3/14 例）であり，プラセボ群がそれぞれ，49.4%（81/164 例），46.9%（69/147 例），46.3%（44/95 例），39.1%（25/64 例）及び 0%（0/8 例）であった。

投与初期の Day 1-8 及び Day 9-36 では PALI palm 群の有害事象の発現割合がプラセボ群より高かった。これらの期間に発現割合が高かった事象（5%以上）は，PALI palm 群では，鼻咽頭炎（1-8 日：5.7%，9-36 日：5.8%），不安（1.9%，5.0%），不眠症（8.8%，7.9%），錐体外路障害（3.1%，5.8%），注射部位疼痛（11.9%，5.0%）であり，プラセボ群では不眠症（7.9%，6.8%），精神症状（5.5%，15.0%）及び注射部位疼痛（6.1%，0%）であった。PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が 5 ポイント以上高かった事象は，注射部位疼痛のみであった【2.7.4.2.1.1（4）1)参照】。

2) 初期投与法を設定しなかった臨床試験との比較

第 II/III 相及び第 III 相試験の各成績は，PALI palm の曝露量（投与回数）及び治験期間が異なるため，直接的な比較はできないが，推奨初期投与法（初回 150 mg eq.，1 週後に 100 mg eq.を三角筋内に投与）で開始したときの安全性を考察するため，急性期の統合失調症患者を対象とした開発前期に実施した試験（PSY-3003 試験，PSY-3004 試験及び SCH-201 試験）と開発後期に実施した試験（JPN-4 試験及び PSY-3007 試験）を比較した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

開発後期に実施した試験（JPN-4 試験及び PSY-3007 試験）の PALI palm 全体群による重篤な有害事象の発現割合は，開発前期に実施した試験と差がなかった【2.7.4.2.1.3　2) a)参照】。PSY-3007 試験の PALI palm 全体群による中止に至った有害事象の発現割合についても，開発前期に実施した試験と差がなかった。一方，JPN-4 試験で中止に至った有害事象の割合は，PALI palm 群（17%），プラセボ群（30%）と両投与群ともに，開発前期のいずれの試験，並びに PSY-3007 試験よりも高かった（PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3007 試験及び SCH-201 試験の PALI palm 全体群 2～6.8%，プラセボ群 6～10%）。しかしながら，有害事象により中止に至った割合が PALI palm 全体群よりもプラセボ群で高い傾向は試験間で一貫していた【2.7.4.2.1.4 2)参照】。

2.7.3.4.4.3　維持期（3 回目以降）の用法・用量の適切性を裏付ける臨床試験成績

(1) 維持期の平均投与量，最頻投与量，最終投与量

維持期に推奨される用法・用量が適切であったことを示す成績として，JPN-5 試験で用いられた維持期の用量を PSY-3006 試験（PALI palm 群）及び PSY-3008 試験（PALI palm 群）の同成績とともに示す。

JPN-5 試験では，PALI palm の推奨する初期投与法で投与開始後，Day 36（Week 5）から残りの 13 回までの投与の間，75 mg eq.を使用した被験者が最も多かった（表 2.7.3.4-3）。治験期間全体での平均投与量（SD）は 106.90 (26.530) mg eq.であり，最頻投与量の平均値（SD）は 96.23 (34.585) mg eq.，最終投与量の平均値（SD）は 102.36 (35.497) mg eq.であった（表 2.7.3.4-4）。3 回目投与の用量を 75 mg eq.とした被験者は 53.7%と最も多く，50 mg eq.とした被験者は 5.5%のみであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.4-3 投与ごとの PALI palm の投与量：JPN-5 試験［安全性解析対象集団］

投与	被験者数	PALI palm 分類, 被験者数 (%)					PALI palm（mg eq.）		
		25 mg eq.	50 mg eq.	75 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	平均値 (SD)	中央値	範囲
1 回目	201	0	0	0	0	201 (100.0)	150.00 (0.000)	150.00	150.0; 150.0
2 回目	187	0	0	0	187 (100.0)	0	100.00 (0.000)	100.00	100.0; 100.0
3 回目	164	3 (1.8)	9 (5.5)	88 (53.7)	50 (30.5)	14 (8.5)	86.74 (24.834)	75.00	25.0; 150.0
4 回目	153	5 (3.3)	11 (7.2)	70 (45.8)	44 (28.8)	23 (15.0)	90.03 (30.530)	75.00	25.0; 150.0
5 回目	148	5 (3.4)	10 (6.8)	65 (43.9)	42 (28.4)	26 (17.6)	91.89 (31.839)	75.00	25.0; 150.0
6 回目	141	5 (3.5)	10 (7.1)	59 (41.8)	38 (27.0)	29 (20.6)	93.62 (33.462)	75.00	25.0; 150.0
7 回目	137	6 (4.4)	10 (7.3)	49 (35.8)	43 (31.4)	29 (21.2)	94.71 (34.089)	100.00	25.0; 150.0
8 回目	131	5 (3.8)	10 (7.6)	49 (37.4)	39 (29.8)	28 (21.4)	94.66 (33.969)	100.00	25.0; 150.0
9 回目	128	5 (3.9)	11 (8.6)	48 (37.5)	36 (28.1)	28 (21.9)	94.34 (34.541)	87.50	25.0; 150.0
10 回目	126	5 (4.0)	11 (8.7)	44 (34.9)	36 (28.6)	30 (23.8)	95.83 (35.320)	100.00	25.0; 150.0
11 回目	122	5 (4.1)	12 (9.8)	44 (36.1)	36 (29.5)	25 (20.5)	93.24 (34.323)	87.50	25.0; 150.0
12 回目	120	5 (4.2)	10 (8.3)	45 (37.5)	36 (30.0)	24 (20.0)	93.33 (33.796)	87.50	25.0; 150.0
13 回目	119	5 (4.2)	10 (8.4)	45 (37.8)	35 (29.4)	24 (20.2)	93.28 (33.933)	75.00	25.0; 150.0

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 12

表 2.7.3.4-4 PALI palm の平均投与量，最頻投与量，最終投与量：JPN-5 試験，PSY-3006 試験，PSY-3008 試験［安全性解析対象集団］

	JPN-5［安全性解析対象集団］PALI palm (N=201)	PSY-3006 [a]［安全性解析対象集団］PALI palm (N=606)	PSY-3008 [a]［安全性解析対象集団］PALI palm (N=229)
平均投与量			
N	201	606	229
平均値（SD）	106.90 (26.530)	111.05 (15.860)	117.6(10.83)
中央値	103.85	112.50	112.5
範囲	40.4; 150.0	(75.0; 150.0)	(87.5; 150.0)
最頻投与量			
N	159	529	197
平均値（SD）	96.23 (34.585)	95.27 (22.113)	100.3(13.83)
中央値	100.00	100.00	100.0
範囲	25.0; 150.0	(50.0; 150.0)	(50.0; 150.0)
最終投与量 [b]			
N	201	606	229
平均値（SD）	102.36 (35.497)	104.46 (30.505)	110.3(25.94)
中央値	100.00	100.00	100.0
範囲	25.0; 150.0	(50.0; 150.0)	(50.0; 150.0)

a：PSY-3006 及び PSY-3008 試験には，75 mg eq.が設定されなかった。この 2 試験は推奨初期投与法で投与後，維持期には PALI palm を 4 週間ごとに三角筋内又は臀部筋内へ投与した。また，忍容性及び有効性に応じて，治験担当医師が Visit 7（50 又は 100 mg eq.）及び Visit 9（50，100 又は 150 mg eq.）へ変更してよいものとした。PSY-3006 試験の次の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けたため，投与量，投与回数及び注射部位評価のいずれの集計にも含めなかった。：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。
b：最終投与量は各試験で投与された最後の PALI palm の投与量である。
注：投与量の単位は mg eq.。
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験，治験総括報告書 Attachment 1.20，5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書 Table 26，5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Attachment 2.6.3

PSY-3006 試験では，維持期の推奨維持用量として 75 mg eq.を設定しなかった。PALI palm 投与被験者は初期投与法で投与開始後，Day 36 は 100 mg eq.を投与し，それ以降も 100 mg eq.を継続した被験者数は，150 mg eq.に増量した被験者数，あるいは 50 mg eq.に減量した被験者数よりも多かった。13 週間の治験期間全体での平均投与量（SD）は 111.05（15.860） mg eq.であり，最頻投与量の平均値（SD）は 95.27（22.113） mg eq.，最終投与量の平均値（SD）は 104.46

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

（30.505） mg eq.であった（表 2.7.3.4-4）。PALI palm の最終投与量が 50，100，150 mg eq.の被験者の割合はそれぞれ，3%，74%及び 23%であった。

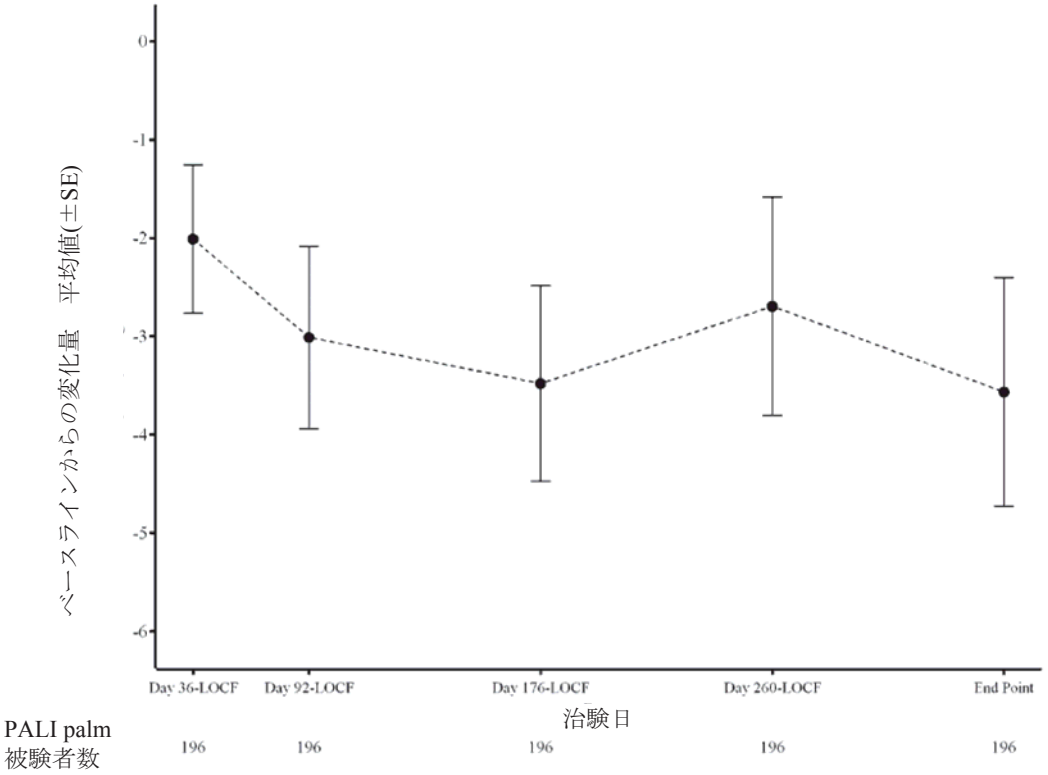
PSY-3008 試験についても，維持期の推奨維持用量として 75 mg eq.を設定しなかった。PALI palm 投与被験者は初期投与法で投与開始後，Day 36 は 100 mg eq.を投与し，それ以降も 100 mg eq.を継続した被験者数は，150 mg eq.に増量した被験者数，あるいは 50 mg eq.に減量した被験者数よりも多かった。13 週間の治験期間全体での平均投与量（SD）は 117.6（10.83） mg eq.であり，最頻投与量の平均値（SD）は 100.3（13.83） mg eq.，最終投与量の平均値（SD）は 110.3（25.94） mg eq.であった（表 2.7.3.4-4）。Day 64 に治験を継続中であった被験者 173 例のうち，64.7%は 100 mg eq.の投与を継続しており，150 mg eq.は 28.9%，50 mg eq.は 6.4%であった。

(2) 維持期の有効性の成績

1) JPN-5 試験で得られた長期有効性の成績

JPN-5 試験の PANSS 総スコア又は各下位評価尺度スコア，並びに CGI-S スコアが前回評価と比べて増加した場合に増量が検討された。また，治験薬との関連性を否定できない有害事象が発現した場合に減量を検討した。PANSS 総スコアは Day 92 まで減少し，その後はほぼ一定となった。統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示された。（図 2.7.3.4-1，OC データは 2.7.3.3.2.1 参照）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



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

図 2.7.3.4-1 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移：JPN-5 試験［FAS-LOCF］【図 2.7.3.3-14 を再掲】

(3) 安全性の成績

1) 長期の安全性

JPN-4 試験では，二重盲検期の PALI palm 群（85.5%）とプラセボ群（81.7%）の有害事象の発現割合は同様であったが，因果関係が否定できない有害事象の発現割合は PALI palm 群で若干多かった。PALI palm 群で比較的よくみられた有害事象（発現割合 10%以上）は，不眠症，注射部位疼痛，鼻咽頭炎，精神症状及び錐体外路障害であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。死亡がプラセボ群の 1 例にみられたが，PALI palm 群の死亡はなかった。二重盲検期に発現した死亡例を含めた重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群（15.2%）で PALI palm 群（6.3%）よりも高かった。投与中止に至った有害事象の発現割合についても，プラセボ群（29.9%）で PALI palm 群（17.0%）よりも高かった。安全性及び忍容性は良好であり，新たな安全性上の問題は認められなかった【2.7.6.13.2 (6) 1) b)参照】。

JPN-5 試験の観察期でみられた有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，それぞれ 91.5%及び 69.7%であった。比較的よくみられた有害事象（発現割合 5%以上）は，血中プロラクチン増加，鼻咽頭炎，精神症状，注射部位疼痛，注射部位硬結，体重増加，不眠症，アカシジア及び便秘であり，ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。観察期に 2 例が死亡した。死因は 1 例が自殺既遂，他の 1 例が窒息であった。治験担当医師が判定した治験薬との因果関係は，いずれも「多分なし」であった。死亡例を含めた重篤な有害事象の発現割合は，12.9%であった。精神障害に分類される有害事象が多かった。同様に，投与中止に至った有害事象（19.9%）についても，精神障害に分類される有害事象が多かった【2.7.6.24.2 (6) 1) c)参照】。JPN-5 試験の忍容性は良好であった【2.7.6.24.3 参照】。

PSY-3003 試験，PSY-3004 試験，PSY-3007 試験及び SCH-201 試験の中止に至った有害事象（及び重篤な有害事象）の発現割合には 150 と 100 mg eq.との間の差はなく，低用量側の 25 及び 50 mg eq.での発現割合と同程度であった【2.7.4.2.1.3 2)，2.7.4.2.1.4 2)参照】。PALI palm による有害事象（treatment-emergent adverse event）の発現割合は，25～150 mg eq.の用量範囲でほぼ同等であった。

長期投与試験である PSY-1008 では，大部分の被験者（88%，186/212 例）が治験期間を通じて PALI palm 150 mg eq.の投与を継続した。PSY-1008 試験に組み入れられた被験者の安全性及び忍容性プロファイルは急性期の統合失調症患者を対象とした PALI palm のプラセボ対照固定用量試験での結果と類似していた。最高用量である 150 mg eq.の投与を継続したときの安全性に関しても，懸念すべき新たな知見はみられなかった【2.7.4.2.1 参照】。

2) 投与部位の適切性を裏付ける臨床試験成績（選択された投与部位，投与部位局所の安全性及び忍容性）

JPN-4 試験では，治験薬投与約 30 分後に医師が注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）を評価した。その結果，発赤，腫脹，硬結を認めた被験者は，PALI palm 群（15.1%）の方がプラセボ群（9.1%）よりも多かったが，大部分が二重盲検期を通して軽度であった。投与初期（Day 1 及び 8）には 34%以上の被験者に疼痛が報告されたが，維持期（Day 36 及び 64）には 25%程度へ減少した。治験薬投与約 30 分後に被験者が VAS を用いて注射時の疼痛を評価した結果では，PALI palm 群における維持期（Day 36 及び 64）の VAS（平均値）は，三角筋内投与時 23.8 及び

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

21.1 mm，臀部筋内投与時 31.1 及び 33.1 mm と，臀部筋内投与時に疼痛が強かった。プラセボ群における維持期（Day 36 及び 64）の VAS（平均値）は，三角筋及び臀部筋で同様であった（19.7～26.7 mm）。PALI palm 3 回目（Day 36）の投与部位に三角筋が選択された被験者は全体の 75.6%（152/201 例）であった【2.7.6.13.2 参照】。

JPN-4 試験で局所性注射部位反応の有害事象は，PALI palm 群で 15.1%，プラセボ群で 9.1%に発現した。PALI palm 群では注射部位疼痛（13.2%）が最も多く，次いで注射部位硬結（3.8%）であった。また，プラセボ群でも注射部位疼痛（6.7%）が最も多く，次いで注射部位硬結（2.4%）であった。発現した事象はすべて非重篤であり，治験薬投与中止に至った事象はなかった【2.7.4.2.1.5 (1) 4) a)参照】。

JPN-5 試験においても，PALI palm 投与約 30 分後に医師が注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）を評価した。その結果，発赤，腫脹，硬結を認めた被験者は 6.0%以下であり，大部分が軽度であった。治験薬投与約 30 分後に被験者が VAS を用いて注射時の疼痛を評価した結果では，観察期中の VAS（平均値）は三角筋内投与時が 23.6～30.2 mm，臀部筋内投与時が 13.3～20.0 mm であった。三角筋内投与時に注射時の疼痛が強い傾向がみられたが，被験者全体の約 2/3 に，3 回目以降投与で三角筋内が選択された【2.7.6.24.2 参照】。

JPN-5 試験で局所性注射部位反応の有害事象は，24.4%に発現した。注射部位疼痛（15.4%）が最も多く，次いで注射部位硬結（12.4%）であった。いずれの事象も軽度又は中等度で，重篤なものはなかった【2.7.4.2.1.5 (1) 4) a)参照】。

なお，そのほかの投与部位局所に関する評価は以下のとおりである。

PSY-3005 試験では，用量 100 mg eq.での PALI palm 投与の開始は，三角筋及び臀部筋内投与ともに安全であり，忍容性は良好であった。また，PALI palm 50 mg eq.及び PALI palm 75 mg eq.についても三角筋及び臀部筋内投与ともに安全であり，忍容性は良好であった。注射部位の変更（三角筋から臀部筋及びその逆）は安全であり，忍容性は良好であった【2.7.6.23.3 参照】。

PSY-3007 試験では，投与部位として，三角筋又は臀部筋のいずれかが選択されるような特定の傾向はみられなかった【2.7.6.17.2（4）参照】。

PSY-1008 試験では，試験を通して，投与群 A の 57%，投与群 B の 38%が三角筋内のみに治験薬を投与した。三角筋内のみに治験薬を投与した被験者の有害事象の発現割合（83.6%）は，すべての被験者での発現割合（86.8%）と大きな差はなかった。また，三角筋内のみに治験薬を投与した被験者の重篤な有害事象の発現割合（12.9%）もすべての被験者での発現割合（15.6%）と大きな差はなかった【2.7.4.2.1.1（6）参照】。

PSY-3006 試験は推奨初期投与法を設定した。3 回目投与以降の維持期（PALI palm 群の実薬を投与した Day 36 及び 64）には，大多数の被験者で三角筋が選択された【2.7.6.20.2（4）参照】。三角筋が主な投与部位であったが，忍容性は良好であった。一方，被験者による注射時の疼痛の評価では，PALI palm 群，リスペリドン LAI 群の両群ともに，実薬投与部位の平均疼痛スコアは，初回投与日に最も高く，その後の投与日で低くなった。臀部筋内投与を受けた被験者は少なかったが，平均疼痛スコアは三角筋内投与よりも低かったことから，PALI palm の臀部筋内投与は三角筋内投与より痛みが少ないことが示唆された【2.7.6.20.2 参照】。

PSY-3008 試験では，推奨初期投与法を設定し，3 回目投与以降の維持期に三角筋又は臀部筋内投与いずれかを選択可とした。被験者の約半数には三角筋が選択され，残る半数には臀部筋が選

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

択された（臀部筋内投与を受けた被験者の割合は Day 36 に 49.5%，Day 64 に 54.9%）【5.3.5.3.1（4.1.2）参照】。

以上から，維持期の血漿中パリペリドン濃度，忍容性へ与える投与部位の影響は，臨床的に問題にならない程度であると考えた。よって，維持期（3 回目の投与以降）には，PALI palm の投与部位（三角筋又は臀部筋）を，医師の判断又は患者の要望に応じて変更可能と設定された。

2.7.3.4.5　BMI に関連する検討

2.7.3.4.5.1　有効性及び薬物動態へ及ぼす BMI の影響

PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験では，有効性の主要変数について投与群，実施国，並びに投与群と実施国間の交互作用を因子とし，ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA による解析の結果，投与群と実施国間の交互作用は有意であった（p = 0.040 及び p = 0.015）。そこで SAP での規定に従い，各投与群及び実施国間に不均衡が認められる人口統計学的特性及びベースライン特性の各項目を探索的に評価した。実施国間で被験者背景を比較したところ，ベースラインの BMI 区分に顕著な差がみられた。即ち，各治験実施施設に登録された被験者のうち，肥満の割合が米国（PSY-3003 試験で 45%，PSY-3004 試験で 43%）で他国（PSY-3003 試験で 0%～17%，PSY-3004 試験で 8%～16%）より高く，探索的解析に基づくと，投与群と実施国間の交互作用の一部は，実施国間での BMI 区分の不均衡により説明ができると結論付けられた（PSY-3003 及び PSY-3004 試験における投与群と実施国間の交互作用の解析に関する詳細は各治験総括報告書に示した）【5.3.5.1.3 (5.2.1, 5.2.2)及び 5.3.5.1.4 (5.2.1)参照】。

また，開発前期に実施した第 II/III 相及び第 III 相臨床試験の成績及び POP-PK 解析の結果から，BMI（体重）が PALI palm 投与時のパリペリドンの吸収過程のパラメータに影響を及ぼすために投与初期の血漿中濃度が低くなることが推定された。薬物動態に対する BMI の影響は投与初期に最も顕著であり，定常状態に到達した後には次第に軽減することも示された。

PSY-3003 及び PSY-3004 試験等の開発前期に実施した試験成績で得られた知見に基づき，開発後期に実施した第 III 相試験（PSY-3006，PSY-3007 及び PSY-3008 試験），並びに PSY-1008 試験で臨床的有効性，臨床的安全性及び薬物動態に対する BMI の影響に関する詳細を考察し，推奨する初期投与法の投与部位，体重に応じた長さの注射針での投与（2.7.3.4.5.2 及び 2.7.3.4.5.3 参照）を設定した【5.3.5.3.1 参照】。

2.7.3.4.5.2　投与部位についての検討

第 I 相試験（USA-3 試験，PSY-1001 試験，PSY-1004 試験）及び第 III 相試験（PSY-3005 試験）結果から，投与部位（三角筋，臀部筋）の違いにより血漿中パリペリドンの薬物動態が異なることが示唆された。この投与部位による血漿中パリペリドンの薬物動態の差異は，投与部位間で筋肉組織と脂肪組織の分布が異なることに起因すると考えられた。脂肪組織は筋肉組織に比べて血管分布が少ない。そのため，本剤を脂肪組織内に投与した場合，筋肉組織内に投与した場合と比較して，血流内へのパリペリドンの移行が遅延する可能性が考えられる。三角筋では臀部筋に比べ筋肉組織の分布割合が高く，三角筋内投与の方が PALI palm をより確実に筋肉組織内に投与される可能性が高い。そのため，結果として投与初期に血漿中パリペリドン濃度が速やかに上

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

昇したと推察された。よって，本剤の投与初期に血漿中パリペリドン濃度をより速やかに治療濃度域まで到達させるための推奨初期投与法として，投与開始 2 回（Day 1 及び Day 8）の投与部位を三角筋内とした【2.7.2.3.2（1）参照】。

PSY-3005 試験で得られた結果から，PALI palm を三角筋内に 4 回投与した後に臀部筋内投与へ投与部位を切り替えたとき，血漿中パリペリドンのトラフ濃度（中央値）は概ね一定に維持された【2.7.2.2.3（3） 5)参照】。また，PALI palm を Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内に投与した後，3 回目からは 4 週間隔で 25，50 又は 100 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内に投与を繰り返したときの維持期の血漿中パリペリドン濃度推移を POP-PK モデルでシミュレーションした結果，定常状態における推定血漿中パリペリドン濃度（C_{max} の中央値）に投与部位間で大きな差異は認められなかった【2.7.2.3.7（1）3）参照】。よって薬物動態に対する BMI の影響は投与初期に最も顕著であり，定常状態に到達した後には次第に軽減することが示された。

2.7.3.4.5.3　三角筋内投与時に使用する注射針の長さの検討

注射針の長さが PALI palm 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため，三角筋内及び臀部筋内投与時ともに，被験者の体重にかかわらず 1½インチ注射針が用いられた USA-3 試験と，三角筋内及び臀部筋内投与にそれぞれ 1 インチ及び 1½インチ注射針が用いられた試験（PSY-1004 試験及び PSY-1001 試験）の成績を比較した。その結果，1½インチ注射針を用いて三角筋内投与及び臀部筋内投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で高値に推移した。また，最高血漿中濃度（Cmax）の投与部位間の差は，1 インチ注射針で三角筋，1½インチ注射針で臀部筋内へ投与したときよりも，1½インチ注射針で三角筋及び臀部筋内へ投与したときに大きかった。

次に，POP-PK モデルに基づきシミュレーションした推定血漿中パリペリドン濃度の中央値及びその 90%予測区間を比較することにより，注射針の長さが PALI palm 投与時の血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を検討した。その結果，体重が 90 kg（POP-PK 解析に含めた集団における BMI 30 kg/m2 に相当）以上の被験者に 1½インチ注射針を用いて PALI palm を三角筋内投与したときの推定血漿中パリペリドン濃度は，体重 90 kg 未満の被験者に 1 インチ注射針を用いて三角筋内投与したときと同程度であることが示唆された。

以上の知見に基づき，三角筋内へ投与時には，体重 90 kg 未満の場合，23 G，針の長さ 1 インチ（25 mm），体重 90 kg 以上の場合，22 G，針の長さ 1½インチ（38 mm）の注射針，臀部筋内へ投与時には，患者の体重を問わず，22 G，針の長さ 1½インチ（38 mm）の注射針を使用する注射針の長さに関する推奨事項を設定した【2.7.2.3.2（2）参照】。

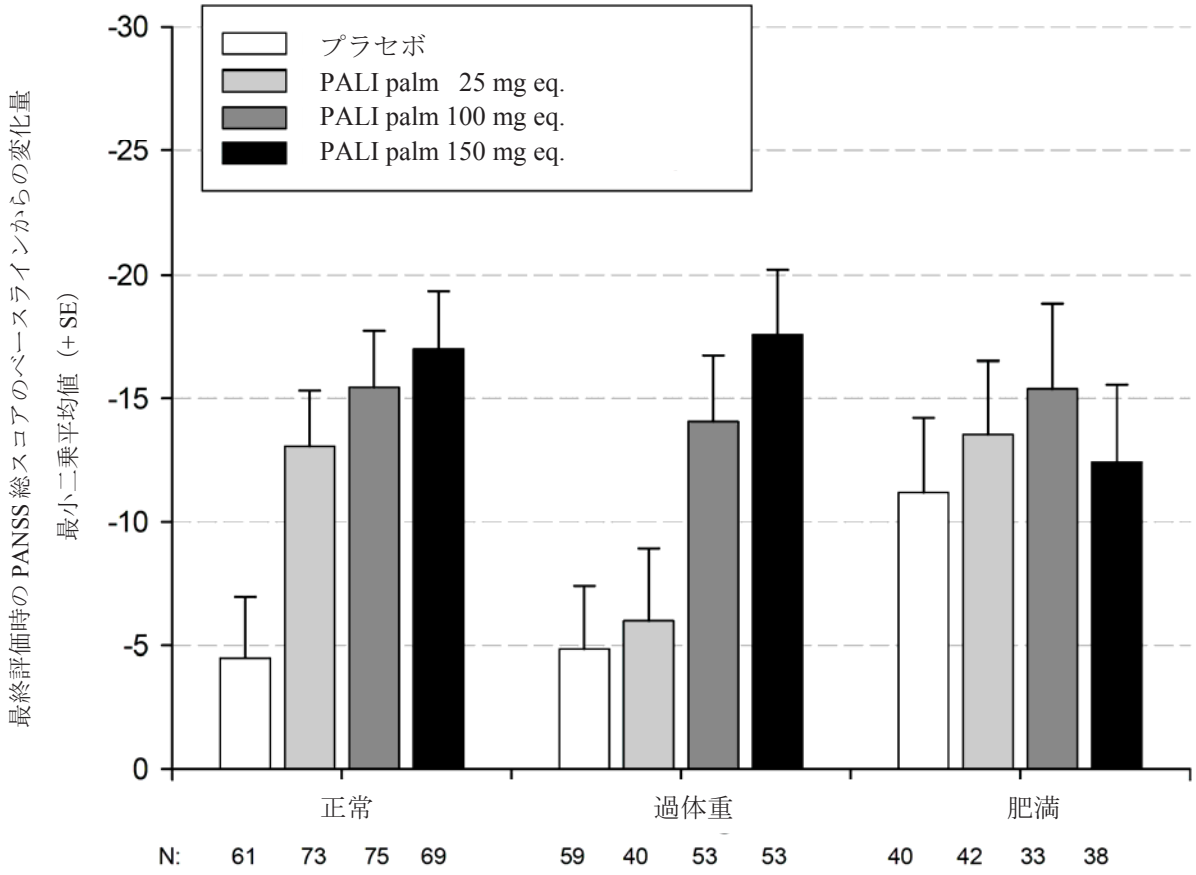
2.7.3.4.5.4　開発後期に実施した試験で BMI が有効性の成績に及ぼした影響

PSY-3007 試験では，Day 1 に PALI palm 150 mg eq.を三角筋へ投与し，Day 8 以降の投与は，各被験者が割り付けられた固定用量の PALI palm を三角筋又は臀部筋に投与したときの有効性をプラセボと比較した。

ベースライン BMI 区分別の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の分布を，図 2.7.3.4-2 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について，ベースラインの BMI 区分別に比較したところ，30 kg/m^2 以上（肥満）よりも，25 kg/m^2 未満（正常）及び 25 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）で，プラセボ群に対する PALI palm 群の治療効果が大きかった。ただし，いずれの BMI 区分でも PALI palm 各群の方がプラセボ群よりも PANSS 総スコアの変化量は大きかった。



参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Figure 7

図 2.7.3.4-2 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［BMI 区分別の部分集団］：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

しかしながら，PSY-3007 試験の主要評価項目の解析について，投与群と実施国間（p = 0.273），投与群とベースラインの BMI 区分間（p = 0.154）の交互作用は統計学的に有意ではなかった（投与群，国及びベースライン BMI 区分に関する固定効果を含み，ベースライン PANSS 総スコアを共変量とし，投与群とベースライン BMI 区分の交互作用項を含む ANCOVA モデルによる解析結果）【5.3.5.1.5 (5.2.2)参照】。

JPN-4 試験は，Day 1 に PALI palm 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内へ投与し，Day 36 以降の投与は，PALI palm 75 mg eq.を三角筋又は臀部筋に投与したときの有効性をプラセボと比較した。

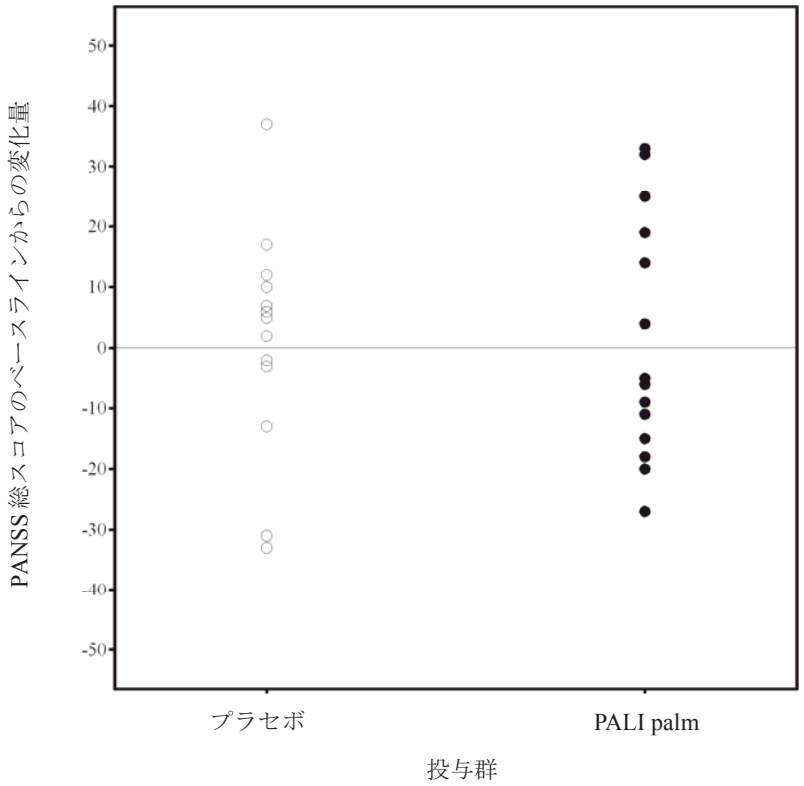
主要評価項目である PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について，ベースラインの BMI 区分別では，30 kg/m^2 以上（肥満）の部分集団で PALI palm 群の治療効果が小さかった（2.7.3.3.1.3 参照）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

BMI 区分の部分集団ごとに被験者背景を比較したところ，30 kg/m^2 以上（肥満）の部分集団では，他の部分集団より罹病期間が短く，クレアチニンクリアランスが高かった。そのほかの被験者背景はいずれの BMI 区分も同様であった。

BMI 区分が 30 kg/m^2 以上（肥満）の部分集団における，PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の分布を図 2.7.3.4-3 に示す。

ベースラインの BMI 区分が 30 kg/m^2 以上（肥満）の部分集団は各群 14 例で，被験者間の治療効果はばらつきが大きく規則性はなかった。プラセボ群と比較し，ベースラインから大きく改善した被験者は PALI palm 群で多かったものの，一方で悪化した被験者が多かったことが，この部分集団で治療効果を小さくした要因と考えられた。



参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書 Figure 10

図 2.7.3.4-3 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［BMI 区分が 30 kg/m^2 以上（肥満）の部分集団］：JPN-4 試験［FAS］

しかしながら，JPN-4 試験においても，投与群，国，BMI 区分，並びに投与群と BMI 区分の交互作用を因子とし，ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルによる解析の結果，投与群と BMI 区分との交互作用は認められなかった（p=0.4352）【5.3.5.1.1 (6.4.4)参照】。

2.7.3.4.6　POP-PK モデルによるシミュレーションを用いたその他の探索的検討

POP-PK モデルによるシミュレーションを用い，以下の用法･用量に関連する推奨事項について，探索的に検討した【2.7.2.3.7（2）参照】。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

1) PALI palm 投与中断後，再開始時の投与方法

・ PALI palm の 2 回目を Day 8 に投与しなかったときの投与再開方法

・ PALI palm 反復投与後，血漿中パリペリドンの薬物動態が定常状態に到達した後に PALI palm 投与を中断したときの投与再開方法

2) 他の抗精神病薬から PALI palm へ切り替えるときの投与方法

・ リスペリドン持効性注射剤及び他の抗精神病薬持効性製剤（注射剤）から PALI palm へ切り替えるときの投与方法

・ パリペリドン ER 及び他の経口抗精神病薬から PALI palm へ切り替えるときの投与方法

2.7.3.4.7　第 II/III 相及び第 III 相試験でみられた PALI palm の用量反応の考察

JPN-4 試験は，PALI palm 75 mg eq.群の 1 群のみとプラセボを対照として優越性を検証した試験であった。本項ではまず，海外臨床試験である PSY-3003 及び PSY-3004 試験，並びに PSY-3007 試験の PANSS 総スコアの変化量に基づき，PALI palm の用量反応関係を考察する。

次に PALI palm 群の各用量に関する探索的解析を，SCH-201 試験を含む各試験及びメタ解析結果別に示す。

(1) PANSS 総スコアの変化量

PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合解析対象集団により，主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量を用量間で比較した。

PALI palm の 100 mg eq.群と 50 mg eq.群との最小二乗平均値の差は-3.3，25 mg eq.群との最小二乗平均値の差は-2.4 であり，PALI palm100 mg eq.群はその他の用量と比較し大きな改善傾向を示した（表 2.7.3.4-5）。100 mg eq.群が PANSS 総スコアで数値上の大きな改善を示す傾向は，PSY-3003 及び PSY-3004 試験の個々の成績，並びに併合解析結果で一貫していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.4-5 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量及び各用量の PALI palm 群間対比較：PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合解析結果［有効性の主要解析対象集団］

	PALI palm			
	25 mg eq. (N=130)	50 mg eq. (N=221)	100 mg eq. (N=225)	150 mg eq. (N=30)
ベースライン				
N	129	221	225	30
平均値 (SD)	90.7 (12.25)	90.6 (11.50)	90.5 (11.66)	92.2 (11.72)
中央値 (範囲)	88.0 (70;120)	89.0 (70;120)	89.0 (70;119)	92.5 (72;120)
最終評価時				
N	129	221	225	30
平均値 (SD)	77.1 (24.32)	79.7 (22.93)	76.5 (21.15)	86.7 (22.01)
中央値 (範囲)	76.0 (30;143)	78.0 (30;150)	74.0 (33;136)	83.0 (41;122)
ベースラインからの変化量				
N	129	221	225	30
平均値 (SD)	-13.6 (21.45)	-11.0 (19.68)	-14.0 (19.94)	-5.5 (19.78)
中央値 (範囲)	-14.0 (-68;39)	-12.0 (-66;62)	-17.0 (-64;38)	-4.0 (-57;25)
P 値 (vs PALI palm 25 mg eq.)[a,b]		0.665	0.293	
最小二乗平均値の差 (SE)		1.0 (2.26)	-2.4 (2.25)	
95% CI		(-3.46;5.41)	(-6.79;2.05)	
P 値 (vs PALI palm 50 mg eq.)[a,b]			0.071	
最小二乗平均値の差 (SE)			-3.3 (1.86)	
95% CI			(-6.99;0.29)	

a：治験実施計画書，投与群，並びに治験実施計画書ごとの国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しない PALI palm 群間での比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 129

PSY-3007 の最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（主要評価項目）について，表 2.7.3.3-9 及び表 2.7.3.4-6 に示す。

各用量の PALI palm 群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は，PALI palm 25 mg eq.群-5.1，100 mg eq.群-8.7，150 mg eq.群-9.8 であった。

主要評価項目では用量反応関係がみられ，最終評価時における PANSS 総スコアの平均減少量（改善）は，PALI palm 25 mg eq.群で-8.0，100 mg eq.群で-11.6 に，150 mg eq.群で-13.2 と段階的に増加した。

最終評価時における PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値は PALI palm の用量増加に伴い減少することが明確に示された。改善は用量増加に伴って大きくなった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.4-6 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量及び PALI palm 群間対比較：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
ベースライン			
N	155	161	160
平均値 (SD)	86.9 (11.99)	86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
中央値 (範囲)	86.0 (61;119)	86.0 (61;112)	88.0 (64;131)
最終評価時			
N	155	161	160
平均値 (SD)	78.8 (19.88)	74.6 (18.06)	75.2 (18.59)
中央値 (範囲)	76.0 (40;161)	72.0 (41;123)	73.5 (34;140)
ベースラインからの変化量			
N	155	161	160
平均値 (SD)	-8.0 (19.90)	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
中央値 (範囲)	-11.0 (-54;87)	-12.0 (-65;26)	-15.0 (-71;41)
p 値（PALI palm 25 mg eq.との差）[a,b]		0.071	0.019
最小二乗平均値の差（SE）		-3.6 (2.01)	-4.7 (2.02)
95% CI		(-7.60;0.31)	(-8.69;-0.77)
p 値（PALI palm 100 mg eq.との差）[a,b]			0.588
最小二乗平均値の差（SE）			-1.1 (2.00)
95% CI			(-5.01;2.85)

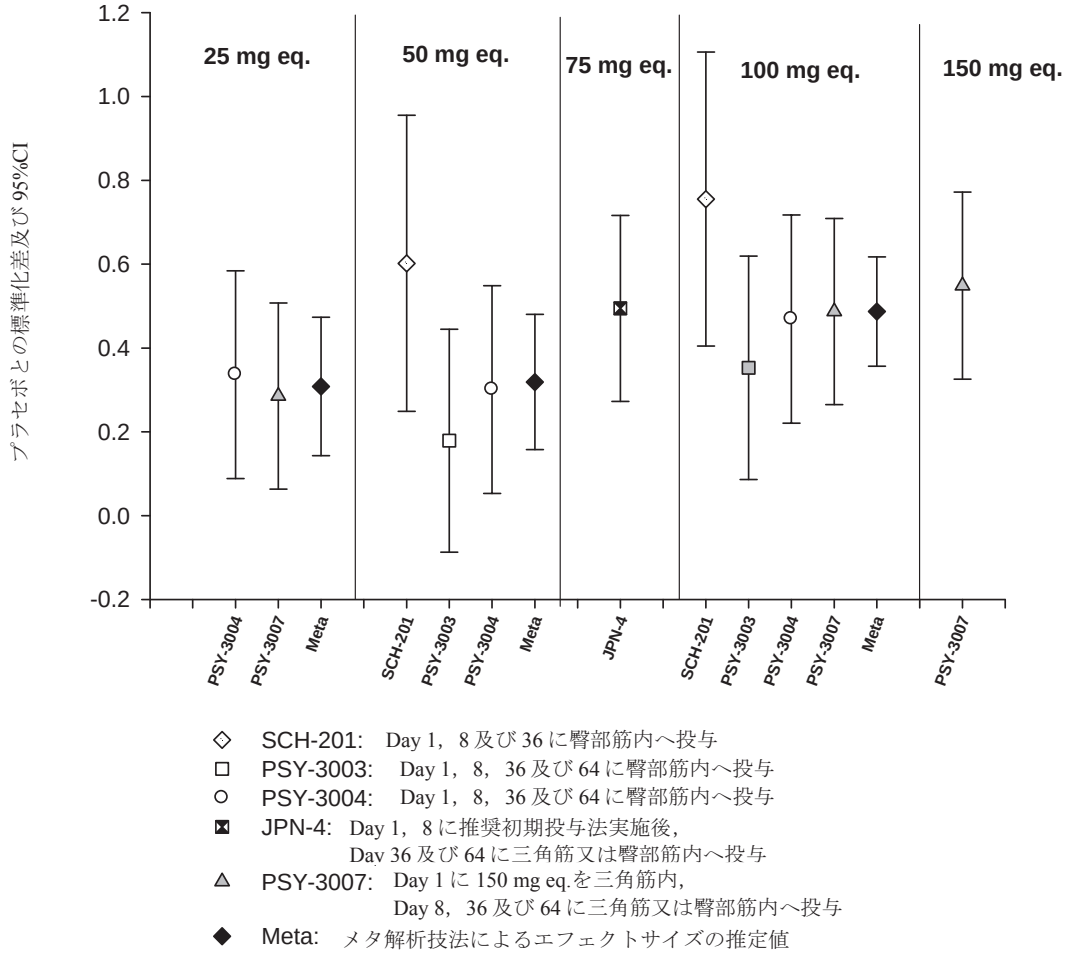
a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性調整を行わない PALI palm 群間での比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 18

(2) PALI palm の用量反応関係の探索的解析

用量別の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量における PALI palm とプラセボの群間差の標準化した値（最小二乗平均値の群間差を SD で割った値。以下，エフェクトサイズ）及びそれらの 95%CI を図 2.7.3.4-4 に示す。

これらの試験（JPN-4 試験，SCH-201 試験，PSY-3003 試験，PSY-3004 試験及び PSY-3007 試験）間には，幾つかのデザインの違いがあったものの，PALI palm 25 mg eq.から 150 mg eq.の範囲でエフェクトサイズの増加傾向がみられ，用量反応関係を示していると考えられた。また，2.7.3.3.1.2 で示した成績と同様に，導入期の経口剤投与で血漿中パリペリドン濃度が早期に治療濃度域に達した SCH-201 試験，投与初期に高用量を投与（PALI palm 各群へ Day 1 に 150 mg eq.を三角筋内へ投与）した開発後期の PSY-3007 試験の方が，開発前期の PSY-3003 及び PSY-3004 試験より，エフェクトサイズは大きかった。JPN-4 試験の 75 mg eq.では，そのほかの試験の 100 mg eq.とエフェクトサイズが同等であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53



注：正の方向への変化が改善を示す。
参照元：CTD 用追加解析 Dose response

図 2.7.3.4-4 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（各用量のエフェクトサイズと 95%CI）：JPN-4 試験，SCH-201，PSY-3003，PSY-3004 及び PSY-3007 試験，並びにメタ解析結果

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

JPN-5 試験及び PSY-1008 試験における PANSS 総スコアの変化量の経時推移を図 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-18 に示す（結果の詳細は 2.7.3.3.2 参照）。

PALI palm を JPN-5 試験では 13 回，PSY-1008 試験では 14 回継続投与したところ，両試験ともに PANSS 総スコアの変化量が改善し，治療効果は維持され，評価期間中に効果の減弱は認められなかった。

以上より，本剤を長期投与した場合においても統合失調症患者に対する効果は持続することが示された。

2.7.3.6　付録

2.7.3.6.1　試験対象集団：参考資料とした海外第 II/III 相及び第 III 相臨床試験

表 2.7.3.6-1 登録後中止被験者数とその中止理由：PSY-3003 試験［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=136) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq. /プラセボ (N=31) n (%)	合計 (N=388) n (%)
治験完了	51 (38)	47 (50)	53 (55)	12 (40)	24 (77)	187 (48)
治験中止	85 (63)	47 (50)	44 (45)	18 (60)	7 (23)	201 (52)
効果不十分	48 (35)	25 (27)	26 (27)	13 (43)	3 (10)	115 (30)
被験者による選択（同意撤回）	12 (9)	7 (7)	9 (9)	2 (7)	2 (6)	32 (8)
有害事象	13 (10)	8 (9)	2 (2)	2 (7)	0	25 (6)
追跡不能	4 (3)	4 (4)	4 (4)	1 (3)	1 (3)	14 (4)
その他	8 (6)	3 (3)	3 (3)	0	1 (3)	15 (4)

注：治験薬キット割付けの不整合により，88 例がもとのランダム化コードに適合しない治験薬又はプラセボを割り付けられ，治験期間中のある時期に異なる治験薬に誤って切り替えられることとなった。この結果，PALI palm 150 mg eq.のみが投与された被験者（30 例）はランダム化スケジュールで計画された例数よりも少なく，プラセボが投与された被験者（135 例）は多くなった。PALI palm 150 mg eq.群にランダム化された被験者のうち 31 例に，PALI palm 150 mg eq.とプラセボの様々な組合せが誤って投与された（PALI palm 150 mg eq./プラセボ群と表記）。PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群にランダム化された全被験者は，治験依頼者のランダム化スケジュールで計画された治験薬が投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 7

表 2.7.3.6-2 登録後中止被験者数とその中止理由：PSY-3004 試験［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=131) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)	合計 (N=518) n (%)
治験完了	48 (38)	70 (53)	70 (54)	75 (57)	263 (51)
治験中止	79 (62)	61 (47)	59 (46)	56 (43)	255 (49)
効果不十分	45 (35)	31 (24)	31 (24)	21 (16)	128 (25)
被験者による選択（同意撤回）	12 (9)	9 (7)	14 (11)	11 (8)	46 (9)
追跡不能	10 (8)	8 (6)	4 (3)	13 (10)	35 (7)
有害事象	8 (6)	8 (6)	2 (2)	6 (5)	24 (5)
死亡	1 (1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
その他	3 (2)	5 (4)	8 (6)	4 (3)	20 (4)

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 5

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-3 登録後中止被験者数とその中止理由：併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=263) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=131) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=223) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=228) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./ プラセボ [a] (N=31) n (%)	PALI palm 合計 (N=612) n (%)
治験完了	99 (38)	70 (53)	117 (52)	128 (56)	12 (40)	24 (77)	327 (53)
治験中止	164 (62)	61 (47)	106 (48)	100 (44)	18 (60)	7 (23)	285 (47)
効果不十分	93 (35)	31 (24)	56 (25)	47 (21)	13 (43)	3 (10)	147 (24)
被験者による選択 [b]	24 (9)	9 (7)	21 (9)	20 (9)	2 (7)	2 (6)	52 (8)
有害事象	21 (8)	8 (6)	10 (4)	8 (4)	2 (7)	0	28 (5)
追跡不能	14 (5)	8 (6)	8 (4)	17 (7)	1 (3)	1 (3)	34 (6)
死亡	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
その他	11 (4)	5 (4)	11 (5)	7 (3)	0	1 (3)	23 (4)

a：この群は，PALI palm 合計群に含めていない。
b：同意撤回
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 14

表 2.7.3.6-4 登録後中止被験者数とその中止理由：PSY-3007 試験［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)	合計 (N=652) n (%)
治験完了	71 (43)	83 (52)	89 (54)	90 (55)	333 (51)
治験中止	93 (57)	77 (48)	76 (46)	73 (45)	319 (49)
効果不十分	45 (27)	31 (19)	28 (17)	23 (14)	127 (19)
被験者による選択（同意撤回）	26 (16)	23 (14)	28 (17)	30 (18)	107 (16)
有害事象	11 (7)	10 (6)	10 (6)	13 (8)	44 (7)
追跡不能	9 (5)	12 (8)	6 (4)	6 (4)	33 (5)
妊娠	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
その他	2 (1)	1 (1)	3 (2)	1 (1)	7 (1)

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 5

表 2.7.3.6-5 二重盲検期へのランダム化後中止被験者数とその中止理由：SCH-201 試験［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)	合計 (N=247) n (%)
治験完了	27 (32)	47 (59)	51 (61)	125 (51)
治験中止	57 (68)	32 (41)	33 (39)	122 (49)
被験者の選択（同意撤回）	8 (10)	4 (5)	11 (13)	23 (9)
追跡不能	2 (2)	1 (1)	4 (5)	7 (3)
有害事象	8 (10)	3 (4)	2 (2)	13 (5)
効果不十分	36 (43)	23 (29)	14 (17)	73 (30)
その他 [a]	3 (4)	1 (1)	2 (2)	6 (2)

a：「コンプライアンス不良」（n=4），「治験依頼者の判断」（n=1），「予定された投与時に治験薬（注射剤）がなかった」が含まれる。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 8

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-6 ベースラインの人口統計学的特性：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	合計 (N=349)
年齢（歳）					
N	132	93	94	30	349
分類, n (%)					
18～25 歳	14 (11)	14 (15)	9 (10)	3 (10)	40 (11)
26～50 歳	91 (69)	66 (71)	69 (73)	21 (70)	247 (71)
51～65 歳	26 (20)	13 (14)	15 (16)	5 (17)	59 (17)
65 歳超	1 (1)	0	1 (1)	1 (3)	3 (1)
平均値（SD）	40.5 (10.96)	39.1 (10.58)	38.9 (10.68)	40.7 (11.11)	39.7 (10.78)
中央値	40.5	40.0	38.5	39.5	40.0
範囲	(18;68)	(18;61)	(20;68)	(22;67)	(18;68)
性別, n (%)					
N	132	93	94	30	349
男性	94 (71)	65 (70)	61 (65)	22 (73)	242 (69)
女性	38 (29)	28 (30)	33 (35)	8 (27)	107 (31)
人種, n (%)					
N	132	93	94	30	349
白人	51 (39)	35 (38)	35 (37)	20 (67)	141 (40)
黒人	49 (37)	42 (45)	38 (40)	6 (20)	135 (39)
アジア系	31 (23)	16 (17)	21 (22)	4 (13)	72 (21)
アメリカインディアン，アラスカ先住民	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
民族, n (%)					
N	132	93	94	30	349
ヒスパニック又はラテン系	7 (5)	4 (4)	5 (5)	3 (10)	19 (5)
ヒスパニック又はラテン系以外	125 (95)	89 (96)	89 (95)	27 (90)	330 (95)
体重（kg）					
N	132	93	94	30	349
平均値（SD）	83.0 (24.50)	86.4 (27.67)	84.6 (23.28)	84.3 (18.36)	84.4 (24.56)
中央値	77.3	81.2	81.6	79.2	79.8
範囲	(42;166)	(47;237)	(43;157)	(54;130)	(42;237)
身長（cm）					
N	132	93	94	30	349
平均値（SD）	172.2 (9.86)	172.9 (9.58)	170.4 (10.65)	172.4 (8.35)	171.9 (9.90)
中央値	172.7	172.7	170.4	173.1	172.7
範囲	(145;193)	(145;201)	(138;191)	(151;186)	(138;201)
BMI（kg/m^2）					
N	132	93	94	30	349
区分, n (%)					
正常　25 未満	61 (46)	38 (41)	32 (34)	10 (33)	141 (40)
過体重　25 以上 30 未満	32 (24)	22 (24)	25 (27)	8 (27)	87 (25)
肥満　30 以上	39 (30)	33 (35)	37 (39)	12 (40)	121 (35)
平均値（SD）	27.92 (7.895)	28.78 (8.289)	29.18 (8.061)	28.51 (6.540)	28.54 (7.927)
中央値	25.70	26.80	28.05	27.55	26.60
範囲	(17.3;59.5)	(18.5;68.9)	(17.0;58.3)	(18.4;43.4)	(17.0;68.9)
現在の喫煙状況, n (%)					
N	132	93	94	30	349
あり	89 (67)	63 (68)	62 (66)	24 (80)	238 (68)
なし	43 (33)	30 (32)	32 (34)	6 (20)	111 (32)

参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 8

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-7 ベースラインの人口統計学的特性：PSY-3004 試験［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)	合計 (N=514)
年齢 (歳)					
N	125	130	128	131	514
分類, n (%)					
18-25	13 (10)	13 (10)	17 (13)	14 (11)	57 (11)
26-50	85 (68)	92 (71)	87 (68)	87 (66)	351 (68)
51-65	24 (19)	24 (18)	24 (19)	29 (22)	101 (20)
>65	3 (2)	1 (1)	0	1 (1)	5 (1)
平均値 (SD)	41.1 (11.77)	40.8 (10.58)	39.0 (11.86)	42.3 (10.72)	40.8 (11.27)
中央値	41.0	42.0	39.0	45.0	42.0
範囲	(18;74)	(18;68)	(18;64)	(19;66)	(18;74)
性別, n (%)					
N	125	130	128	131	514
男性	78 (62)	85 (65)	94 (73)	85 (65)	342 (67)
女性	47 (38)	45 (35)	34 (27)	46 (35)	172 (33)
人種, n (%)					
N	125	130	128	131	514
白人	84 (67)	87 (67)	88 (69)	85 (65)	344 (67)
黒人	35 (28)	38 (29)	33 (26)	41 (31)	147 (29)
アジア系	1 (1)	2 (2)	3 (2)	1 (1)	7 (1)
その他	4 (3)	3 (2)	1 (1)	4 (3)	12 (2)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (1)	0	2 (2)	0	3 (1)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
民族, n (%)					
N	125	130	128	131	514
ヒスパニック又はラテン系	10 (8)	9 (7)	12 (9)	11 (8)	42 (8)
ヒスパニック又はラテン系以外	115 (92)	121 (93)	116 (91)	120 (92)	472 (92)
体重(kg)					
N	125	130	128	131	514
平均値 (SD)	81.7 (22.67)	81.7 (23.49)	80.8 (21.21)	81.2 (20.83)	81.4 (22.01)
中央値	78.0	76.5	76.6	78.5	77.2
範囲	(46;181)	(47;181)	(45;147)	(42;157)	(42;181)
身長 (cm)					
N	125	130	128	131	514
平均値 (SD)	172.0 (10.79)	172.0 (9.44)	172.1 (9.12)	171.0 (11.27)	171.8 (10.17)
中央値	171.0	172.4	172.9	172.7	172.7
範囲	(145;218)	(145;201)	(152;198)	(149;198)	(145;218)
BMI (kg/m^2)					
N	125	130	128	131	514
区分, n (%)					
正常 25 未満	51 (41)	54 (42)	60 (47)	51 (39)	216 (42)
過体重 25 以上 30 未満	38 (30)	45 (35)	33 (26)	41 (31)	157 (31)
肥満 30 以上	36 (29)	31 (24)	35 (27)	39 (30)	141 (27)
平均値 (SD)	27.5 (6.59)	27.6 (7.61)	27.3 (7.22)	27.7 (6.42)	27.5 (6.96)
中央値	25.7	26.1	25.6	26.6	26.1
範囲	(18;54)	(16;60)	(17;54)	(17;54)	(16;60)
現在の喫煙状況, n (%)					
N	125	130	128	131	514
あり	91 (73)	91 (70)	85 (66)	99 (76)	366 (71)
なし	34 (27)	39 (30)	43 (34)	32 (24)	148 (29)

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-8 ベースラインの人口統計学的特性：併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=257)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=221)	PALI palm 100 mg eq. (N=225)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	PALI palm 全体 (N=606)
年齢 (歳)						
N	257	130	221	225	30	606
分類, n (%)						
18-25	27 (11)	13 (10)	31 (14)	23 (10)	3 (10)	70 (12)
26-50	176 (68)	92 (71)	153 (69)	156 (69)	21 (70)	422 (70)
≥51	54 (21)	25 (19)	37 (17)	46 (20)	6 (20)	114 (19)
平均値 (SD)	40.8 (11.34)	40.8 (10.58)	39.0 (11.32)	40.9 (10.81)	40.7 (11.11)	40.2 (10.97)
中央値	41.0	42.0	40.0	42.0	39.5	41.0
範囲	(18;74)	(18;68)	(18;64)	(19;68)	(22;67)	(18;68)
性別，n (%)						
N	257	130	221	225	30	606
男性	172 (67)	85 (65)	159 (72)	146 (65)	22 (73)	412 (68)
女性	85 (33)	45 (35)	62 (28)	79 (35)	8 (27)	194 (32)
BMI (kg/m^2)						
N	257	130	221	225	30	606
分類, n (%)						
正常 25 未満	112 (44)	54 (42)	98 (44)	83 (37)	10 (33)	245 (40)
過体重 25 以上 30 未満	70 (27)	45 (35)	55 (25)	66 (29)	8 (27)	174 (29)
肥満 30 以上	75 (29)	31 (24)	68 (31)	76 (34)	12 (40)	187 (31)
平均値 (SD)	27.70 (7.280)	27.59 (7.608)	27.94 (7.702)	28.33 (7.172)	28.51 (6.540)	28.04 (7.423)
中央値	25.70	26.10	26.20	27.00	27.55	26.60
範囲	(17.3;59.5)	(16.2;59.9)	(16.6;68.9)	(16.6;58.3)	(18.4;43.4)	(16.2;68.9)
人種，n (%)						
N	257	130	221	225	30	606
白人	135 (53)	87 (67)	123 (56)	120 (53)	20 (67)	350 (58)
黒人	84 (33)	38 (29)	75 (34)	79 (35)	6 (20)	198 (33)
アジア系	32 (12)	2 (2)	19 (9)	22 (10)	4 (13)	47 (8)
その他	6 (2)	3 (2)	4 (2)	4 (2)	0	11 (2)
民族, n (%)						
N	257	130	221	225	30	606
ヒスパニック又はラテン系	17 (7)	9 (7)	16 (7)	16 (7)	3 (10)	44 (7)
ヒスパニック又はラテン系以外	240 (93)	121 (93)	205 (93)	209 (93)	27 (90)	562 (93)
地域, n (%)						
N	257	130	221	225	30	606
アフリカ	3 (1)	3 (2)	4 (2)	3 (1)	0	10 (2)
アジア	29 (11)	0	16 (7)	18 (8)	3 (10)	37 (6)
東ヨーロッパ	69 (27)	56 (43)	62 (28)	63 (28)	3 (10)	184 (30)
北アメリカ	156 (61)	71 (55)	139 (63)	141 (63)	24 (80)	375 (62)

参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-9 ベースラインの人口統計学的特性：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)	合計 (N=636)
年齢 (歳)					
N	160	155	161	160	636
分類，n (%)					
18-25	20 (13)	14 (9)	17 (11)	16 (10)	67 (11)
26-50	112 (70)	119 (77)	124 (77)	121 (76)	476 (75)
51-65	27 (17)	22 (14)	19 (12)	22 (14)	90 (14)
>65	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	3 (<1)
平均値 (SD)	39.9 (10.98)	39.5 (10.31)	38.8 (10.37)	39.4 (10.76)	39.4 (10.59)
中央値	40.5	39.0	39.0	39.0	40.0
範囲	(19;67)	(20;63)	(18;70)	(18;69)	(18;70)
性別，n (%)					
N	160	155	161	160	636
男性	106 (66)	111 (72)	107 (66)	103 (64)	427 (67)
女性	54 (34)	44 (28)	54 (34)	57 (36)	209 (33)
人種，n (%)					
N	160	155	161	160	636
白人	87 (54)	86 (55)	86 (53)	84 (53)	343 (54)
黒人	49 (31)	42 (27)	51 (32)	50 (31)	192 (30)
アジア系	24 (15)	24 (15)	22 (14)	22 (14)	92 (14)
アメリカインディアン，アラスカ先住民	0	2 (1)	0	2 (1)	4 (1)
その他	0	1 (1)	2 (1)	2 (1)	5 (1)
民族，n (%)					
N	160	155	161	160	636
ヒスパニック又はラテン系	4 (3)	5 (3)	5 (3)	5 (3)	19 (3)
ヒスパニック又はラテン系以外	156 (98)	150 (97)	156 (97)	155 (97)	617 (97)
体重(kg)					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	78.2 (17.19)	80.8 (20.39)	77.2 (18.32)	78.2 (16.78)	78.6 (18.21)
中央値	76.2	76.5	75.3	75.7	76.0
範囲	(39;129)	(49;148)	(38;138)	(40;123)	(38;148)
身長 (cm)					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	170.5 (9.43)	173.1 (9.59)	170.7 (9.79)	171.2 (9.16)	171.3 (9.53)
中央値	170.2	173.0	171.0	172.4	172.0
範囲	(150;201)	(149;203)	(148;193)	(145;196)	(145;203)
BMI (kg/m^2)					
N	160	155	161	160	636
区分，n (%)					
正常　25 未満	61 (38)	73 (47)	75 (47)	69 (43)	278 (44)
過体重　25～30 未満	59 (37)	40 (26)	53 (33)	53 (33)	205 (32)
肥満　30 以上	40 (25)	42 (27)	33 (20)	38 (24)	153 (24)
平均値 (SD)	26.83 (5.129)	26.77 (5.378)	26.36 (5.234)	26.65 (5.209)	26.65 (5.228)
中央値	26.45	25.60	25.70	25.80	25.80
範囲	(16.7;39.9)	(16.2;39.9)	(17.3;47.0)	(16.4;39.9)	(16.2;47.0)
現在の喫煙状況，n (%)					
N	160	155	161	160	636
あり	101 (63)	110 (71)	105 (65)	103 (64)	419 (66)
なし	59 (37)	45 (29)	56 (35)	57 (36)	217 (34)

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-10 ベースラインの人口統計学的特性：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)	合計 (N=197)
年齢（歳）				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	40.5 (10.53)	40.1 (9.83)	37.3 (10.36)	39.3 (10.30)
中央値	42.0	40.0	38.5	40.0
範囲	(18;60)	(19;59)	(18;62)	(18;62)
性別, n (%)				
N	66	63	68	197
男性	39 (59)	41 (65)	42 (62)	122 (62)
女性	27 (41)	22 (35)	26 (38)	75 (38)
人種, n (%)				
N	66	63	68	197
白人	54 (82)	50 (79)	55 (81)	159 (81)
黒人	11 (17)	9 (14)	13 (19)	33 (17)
アジア系	0	3 (5)	0	3 (2)
その他	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
体重（kg）				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	74.5 (16.03)	75.8 (15.86)	73.5 (14.85)	74.6 (15.53)
中央値	72.8	75.0	72.3	72.6
範囲	(39;110)	(49;117)	(47;134)	(39;134)
身長（cm）				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	169.4 (9.22)	172.3 (10.09)	170.9 (8.63)	170.9 (9.34)
中央値	169.0	171.0	171.5	170.0
範囲	(151;191)	(152;193)	(148;193)	(148;193)
BMI（kg/m^2）				
N	66	63	68	197
区分, n (%)				
標準　25 未満	36 (55)	33 (52)	40 (59)	109 (55)
過体重　25 以上 30 未満	14 (21)	15 (24)	16 (24)	45 (23)
肥満　30 以上	16 (24)	15 (24)	12 (18)	43 (22)
平均値（SD）	25.9 (4.92)	25.5 (4.94)	25.1 (4.58)	25.5 (4.80)
中央値	24.4	24.8	24.3	24.5
範囲	(16;36)	(18;35)	(17;40)	(16;40)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 10

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-11 ベースラインの診断及び病歴：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	合計 (N=349)
統合失調症の病型, n (%)					
N	132	93	94	30	349
妄想型（295.30）	109 (83)	70 (75)	79 (84)	25 (83)	283 (81)
解体型（295.10）	2 (2)	2 (2)	4 (4)	0	8 (2)
緊張型（295.20）	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (1)
鑑別不能型（295.90）	16 (12)	19 (20)	11 (12)	5 (17)	51 (15)
残遺型（295.60）	3 (2)	1 (1)	0	0	4 (1)
統合失調症診断時年齢（歳）					
N	131	93	94	30	348
平均値（SD）	25.9 (8.66)	24.5 (8.22)	24.9 (8.09)	23.7 (5.81)	25.1 (8.18)
中央値	24.0	23.0	23.0	22.5	23.0
範囲	(8;50)	(12;52)	(10;55)	(16;40)	(8;55)
ベースライン PANSS 総スコア					
N	132	93	94	30	349
平均値（SD）	92.4 (12.55)	89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)	91.1 (11.80)
中央値	90.0	88.0	88.5	92.5	89.0
範囲	(70;120)	(70;118)	(70;118)	(72;120)	(70;120)
ベースライン CGI-S, n (%)					
N	132	93	94	30	349
ごく軽度	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (1)
軽度	5 (4)	5 (5)	7 (7)	1 (3)	18 (5)
中等度	59 (45)	39 (42)	38 (40)	13 (43)	149 (43)
やや重度	52 (39)	45 (48)	41 (44)	14 (47)	152 (44)
重度	14 (11)	3 (3)	7 (7)	2 (7)	26 (7)
最重度	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
入院歴 [a], n (%)					
N	132	92	94	29	347
0 回	13 (10)	4 (4)	5 (5)	2 (7)	24 (7)
1 回	13 (10)	21 (23)	9 (10)	7 (24)	50 (14)
2 回	32 (24)	15 (16)	23 (24)	4 (14)	74 (21)
3 回	29 (22)	21 (23)	19 (20)	4 (14)	73 (21)
4 回以上	45 (34)	31 (34)	38 (40)	12 (41)	126 (36)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は除外した。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 9

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-12 ベースラインの診断及び病歴：PSY-3004 試験［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)	合計 (N=514)
統合失調症病型, n (%)					
N	125	130	128	131	514
妄想型 (295.30)	115 (92)	120 (92)	114 (89)	116 (89)	465 (90)
解体型 (295.10)	1 (1)	1 (1)	3 (2)	3 (2)	8 (2)
緊張型 (295.20)	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
鑑別不能型 (295.90)	8 (6)	9 (7)	10 (8)	12 (9)	39 (8)
統合失調症診断時年齢 (歳)					
N	125	128	128	131	512
平均値 (SD)	26.9 (9.59)	26.5 (9.12)	24.5 (8.52)	27.4 (9.55)	26.3 (9.24)
中央値	25.0	25.0	22.5	25.0	24.0
範囲	(7;56)	(13;51)	(6;50)	(10;52)	(6;56)
ベースライン PANSS 総スコア					
N	125	130	128	131	514
平均値 (SD)	90.7 (12.22)	90.6 (12.22)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)	90.8 (12.00)
中央値	88.0	88.0	89.0	89.0	89.0
範囲	(70;119)	(70;120)	(70;120)	(70;119)	(70;120)
ベースライン CGI-S, n (%)					
N	125	130	128	131	514
ごく軽度	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
軽度	1 (1)	2 (2)	3 (2)	4 (3)	10 (2)
中等度	67 (54)	59 (45)	58 (45)	67 (51)	251 (49)
やや重度	49 (39)	61 (47)	56 (44)	48 (37)	214 (42)
重度	7 (6)	8 (6)	11 (9)	12 (9)	38 (7)
入院歴 [a], n (%)					
N	125	130	128	131	514
0 回	8 (6)	3 (2)	7 (5)	8 (6)	26 (5)
1 回	27 (22)	22 (17)	33 (26)	27 (21)	109 (21)
2 回	15 (12)	20 (15)	24 (19)	14 (11)	73 (14)
3 回	14 (11)	20 (15)	13 (10)	29 (22)	76 (15)
4 回以上	61 (49)	65 (50)	51 (40)	53 (40)	230 (45)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は除外した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 7

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-13 ベースラインの診断及び病歴：併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=257)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=221)	PALI palm 100 mg eq. (N=225)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	PALI palm 全体 (N=606)
統合失調症の病型, n (%)						
N	257	130	221	225	30	606
妄想型（295.30）	224 (87)	120 (92)	184 (83)	195 (87)	25 (83)	524 (86)
解体型（295.10）	3 (1)	1 (1)	5 (2)	7 (3)	0	13 (2)
緊張型（295.20）	3 (1)	0	2 (1)	0	0	2 (<1)
鑑別不能型（295.90）	24 (9)	9 (7)	29 (13)	23 (10)	5 (17)	66 (11)
残遺型（295.60）	3 (1)	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)
統合失調症診断時年齢（歳）						
N	256	128	221	225	30	604
平均値（SD）	26.4 (9.12)	26.5 (9.12)	24.5 (8.38)	26.4 (9.03)	23.7 (5.81)	25.6 (8.72)
中央値	25.0	25.0	23.0	24.0	22.5	23.0
範囲	(7;56)	(13;51)	(6;52)	(10;55)	(16;40)	(6;55)
ベースライン PANSS 総スコア						
N	257	130	221	225	30	606
平均値（SD）	91.5 (12.39)	90.6 (12.22)	90.6 (11.50)	90.5 (11.66)	92.2 (11.72)	90.7 (11.70)
中央値	89.0	88.0	89.0	89.0	92.5	89.0
範囲	(70;120)	(70;120)	(70;120)	(70;119)	(72;120)	(70;120)
ベースライン CGI-S, n (%)						
N	257	130	221	225	30	606
ごく軽度	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (<1)
軽度	6 (2)	2 (2)	8 (4)	11 (5)	1 (3)	22 (4)
中等度	126 (49)	59 (45)	97 (44)	105 (47)	13 (43)	274 (45)
やや重度	101 (39)	61 (47)	101 (46)	89 (40)	14 (47)	265 (44)
重度	21 (8)	8 (6)	14 (6)	19 (8)	2 (7)	43 (7)
最重度	1 (<1)	0	0	0	0	0
入院歴 [a], n (%)						
N	257	130	220	225	29	604
0 回	21 (8)	3 (2)	11 (5)	13 (6)	2 (7)	29 (5)
1 回	40 (16)	22 (17)	54 (25)	36 (16)	7 (24)	119 (20)
2 回	47 (18)	20 (15)	39 (18)	37 (16)	4 (14)	100 (17)
3 回	43 (17)	20 (15)	34 (15)	48 (21)	4 (14)	106 (18)
4 回以上	106 (41)	65 (50)	82 (37)	91 (40)	12 (41)	250 (41)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は除外した。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 20

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-14 ベースラインの診断及び病歴：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)	合計 (N=636)
統合失調症病型，n (%)					
N	160	155	161	160	636
妄想型 (295.30)	135 (84)	137 (88)	146 (91)	140 (88)	558 (88)
解体型 (295.10)	7 (4)	5 (3)	3 (2)	2 (1)	17 (3)
緊張型 (295.20)	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
鑑別不能型 (295.90)	16 (10)	10 (6)	10 (6)	18 (11)	54 (8)
残遺型 (295.60)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	0	5 (1)
統合失調症診断時年齢（歳）					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	26.0 (8.12)	24.4 (7.04)	26.0 (9.37)	25.0 (7.86)	25.4 (8.16)
中央値	23.5	23.0	24.0	23.0	23.0
範囲	(13;51)	(13;48)	(6;68)	(8;50)	(6;68)
ベースライン PANSS 総スコア					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)	86.2 (10.77)	88.4 (11.70)	87.1 (11.21)
中央値	86.0	86.0	86.0	88.0	86.0
範囲	(65;113)	(61;119)	(61;112)	(64;131)	(61;131)
ベースライン CGI-S，n (%)					
N	160	154	161	160	635
軽度	2 (1)	3 (2)	8 (5)	3 (2)	16 (3)
中等度	75 (47)	79 (51)	81 (50)	72 (45)	307 (48)
やや重度	73 (46)	60 (39)	68 (42)	74 (46)	275 (43)
重度	10 (6)	12 (8)	4 (2)	11 (7)	37 (6)
入院歴 [a]，n (%)					
N	160	155	161	160	636
0 回	8 (5)	11 (7)	8 (5)	14 (9)	41 (6)
1 回	30 (19)	26 (17)	32 (20)	26 (16)	114 (18)
2 回	30 (19)	25 (16)	31 (19)	28 (18)	114 (18)
3 回	20 (13)	21 (14)	29 (18)	18 (11)	88 (14)
4 回以上	72 (45)	72 (46)	61 (38)	74 (46)	279 (44)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は回数から除外した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 7

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-15 ベースラインの診断及び病歴：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)	合計 (N=197)
統合失調症の病型, n (%)				
N	66	63	68	197
妄想型（295.30）	58 (88)	56 (89)	60 (88)	174 (88)
解体型（295.10）	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
鑑別不能型（295.90）	4 (6)	4 (6)	6 (9)	14 (7)
残遺型（295.60）	3 (5)	2 (3)	2 (3)	7 (4)
統合失調症の診断時年齢（歳）				
N	65	62	68	195
平均値（SD）	28.0 (9.42)	27.0 (8.66)	24.8 (7.17)	26.6 (8.51)
中央値	26.0	26.5	23.0	25.0
範囲	(15;55)	(6;46)	(12;46)	(6;55)
ベースライン PANSS 総スコア				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	87.8 (13.90)	88.0 (12.39)	85.2 (11.09)	87.0 (12.50)
中央値	86.0	87.0	85.0	86.0
範囲	(55;118)	(64;120)	(66;118)	(55;120)
ベースライン CGI-S, n (%)				
N	66	63	68	197
軽度	6 (9)	3 (5)	6 (9)	15 (8)
中等度	26 (39)	27 (43)	32 (47)	85 (43)
やや重度	28 (42)	27 (43)	26 (38)	81 (41)
重度	6 (9)	6 (10)	4 (6)	16 (8)
抗精神病薬の使用，n (%)				
N	66	63	68	197
あり	49 (74)	47 (75)	51 (75)	147 (75)
なし	17 (26)	16 (25)	17 (25)	50 (25)
直近の精神病エピソードからの期間（日）				
N	51	52	51	154
平均値（SD）	416.4 (744.66)	345.2 (458.29)	296.9 (372.77)	352.8 (546.85)
中央値	94.0	211.5	141.0	145.5
範囲	(4;3564)	(2;1782)	(3;1268)	(2;3564)
精神病治療のための入院歴, n (%)				
N	61	62	67	190
1	11 (18)	11 (18)	6 (9)	28 (15)
2	10 (16)	9 (15)	16 (24)	35 (18)
3	10 (16)	11 (18)	15 (22)	36 (19)
4 回以上	30 (49)	31 (50)	30 (45)	91 (48)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 11

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-16 二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者（割合）：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

薬剤一般名	プラセボ (N=132) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=93) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	合計 (N=349) n (%)
レスキュー薬剤を使用した被験者の割合	107 (81)	73 (78)	71 (76)	25 (83)	276 (79)
ロラゼパム	98 (74)	69 (74)	66 (70)	23 (77)	256 (73)
Temazepam	22 (17)	18 (19)	11 (12)	9 (30)	60 (17)
ジアゼパム	11 (8)	3 (3)	5 (5)	1 (3)	20 (6)
クロナゼパム	6 (5)	3 (3)	4 (4)	0	13 (4)
クロラゼプ酸二カリウム	1 (1)	0	0	0	1 (<1)

参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 12

表 2.7.3.6-17 二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者（割合）：PSY-3004 試験［ITT 解析対象集団］

薬剤一般名	プラセボ (N=125) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=128) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)	合計 (N=514) n (%)
レスキュー薬剤を使用した被験者の割合	95 (76)	91 (70)	91 (71)	86 (66)	363 (71)
ロラゼパム	69 (55)	67 (52)	67 (52)	61 (47)	264 (51)
ジアゼパム	23 (18)	24 (18)	19 (15)	19 (15)	85 (17)
Temazepam	8 (6)	11 (8)	8 (6)	9 (7)	36 (7)
クロナゼパム	4 (3)	3 (2)	9 (7)	5 (4)	21 (4)
アルプラゾラム	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (1)
クロルジアゼポキシド	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
エスタゾラム	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
塩酸フルラゼパム	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
Phenazepam	0	0	0	1 (1)	1 (<1)

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 10

表 2.7.3.6-18 二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者（割合：いずれかの群で 5%以上）：併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

薬剤一般名	プラセボ (N=257) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=221) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=225) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 全体 (N=606) n (%)
レスキュー薬剤を使用した被験者の割合	202 (79)	91 (70)	164 (74)	157 (70)	25 (83)	437 (72)
ロラゼパム	167 (65)	67 (52)	136 (62)	127 (56)	23 (77)	353 (58)
ジアゼパム	34 (13)	24 (18)	22 (10)	24 (11)	1 (3)	71 (12)
Temazepam	30 (12)	11 (8)	26 (12)	20 (9)	9 (30)	66 (11)
クロナゼパム	10 (4)	3 (2)	12 (5)	9 (4)	0	24 (4)

参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 23

JEDI_DEV00 \ 0900fde98033677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-19 二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者（割合）：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

薬剤一般名	プラセボ (N=160) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=155) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=161) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=160) n (%)	合計 (N=636) n (%)
レスキュー薬剤を使用した被験者の割合	97 (61)	96 (62)	89 (55)	94 (59)	376 (59)
ロラゼパム	79 (49)	72 (46)	69 (43)	80 (50)	300 (47)
ジアゼパム	18 (11)	22 (14)	20 (12)	16 (10)	76 (12)
クロナゼパム	13 (8)	7 (5)	6 (4)	10 (6)	36 (6)
Temazepam	5 (3)	10 (6)	5 (3)	10 (6)	30 (5)
エスタゾラム	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (1)	5 (1)
クロラゼプ酸二カリウム	0	2 (1)	1 (1)	1 (1)	4 (1)
ブロマゼパム	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
フルニトラゼパム	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
ミダゾラム	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
Oxazepam	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
トリアゾラム	0	0	1 (1)	0	1 (<1)

参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 24

表 2.7.3.6-20 二重盲検期にレスキュー薬剤の投与を受けた被験者（割合）：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

薬剤一般名	プラセボ (N=66) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=63) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=68) n (%)
レスキュー薬剤を使用した被験者の割合	36 (55)	37 (59)	36 (53)
ジアゼパム	11 (17)	11 (17)	12 (18)
ロラゼパム	25 (38)	26 (41)	24 (35)

注：二重盲検期の Day 1 以降に投与したレスキュー薬剤
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 22

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

2.7.3.6.2 部分集団解析：参考資料とした海外第 II/III 相及び第 III 相臨床試験

表 2.7.3.6-21 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（年齢別の部分集団解析）：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm		
年齢	プラセボ	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
18-25 歳	(N=14)	(N=14)	(N=9)	(N=3)
ベースライン				
N	14	14	9	3
平均値 (SD)	89.5 (15.76)	93.9 (11.42)	89.7 (13.26)	90.3 (5.51)
中央値 (範囲)	84.5 (70;116)	95.5 (73;116)	88.0 (75;118)	90.0 (85;96)
最終評価時				
N	14	14	9	3
平均値 (SD)	91.4 (21.91)	84.8 (24.61)	85.9 (23.98)	95.3 (12.42)
中央値 (範囲)	92.0 (61;132)	81.5 (48;127)	87.0 (56;115)	102.0 (81;103)
ベースラインからの変化量				
N	14	14	9	3
平均値 (SD)	1.9 (21.18)	-9.1 (17.93)	-3.8 (16.50)	5.0 (8.19)
中央値 (範囲)	7.5 (-47;27)	-15.0 (-30;21)	-3.0 (-27;22)	7.0 (-4;12)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.139	0.552	
最小二乗平均値の差 (SE)		-12.3 (8.10)	-5.3 (8.89)	
95% CI		(-28.90;4.25)	(-23.52;12.83)	
26-50 歳	(N=91)	(N=66)	(N=69)	(N=21)
ベースライン				
N	91	66	69	21
平均値 (SD)	92.2 (11.72)	89.0 (10.95)	89.1 (11.62)	93.9 (12.37)
中央値 (範囲)	90.0 (71;120)	87.5 (70;118)	87.0 (70;116)	93.0 (72;120)
最終評価時				
N	91	66	69	21
平均値 (SD)	86.8 (21.98)	81.7 (24.34)	77.6 (22.00)	84.5 (23.11)
中央値 (範囲)	84.0 (36;135)	78.0 (35;150)	74.0 (33;136)	82.0 (41;122)
ベースラインからの変化量				
N	91	66	69	21
平均値 (SD)	-5.4 (19.75)	-7.3 (18.34)	-11.5 (19.37)	-9.4 (20.88)
中央値 (範囲)	-5.0 (-64;42)	-10.5 (-36;62)	-16.0 (-57;36)	-7.0 (-57;22)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.729	0.046	
最小二乗平均値の差 (SE)		-1.1 (3.10)	-6.1 (3.06)	
95% CI		(-7.19;5.04)	(-12.17;-0.12)	
≥ 51 歳	(N=27)	(N=13)	(N=16)	(N=6)
ベースライン				
N	27	13	16	6
平均値 (SD)	94.3 (13.60)	90.0 (8.78)	94.8 (10.47)	87.3 (11.38)
中央値 (範囲)	91.0 (73;118)	88.0 (71;102)	92.5 (77;115)	87.5 (72;102)
最終評価時				
N	27	13	16	6
平均値 (SD)	91.3 (24.74)	80.6 (24.55)	81.8 (19.23)	90.0 (23.09)
中央値 (範囲)	85.0 (54;165)	78.0 (46;129)	87.0 (49;106)	95.5 (58;117)
ベースラインからの変化量				
N	27	13	16	6
平均値 (SD)	-3.0 (24.96)	-9.4 (22.50)	-12.9 (19.27)	2.7 (16.95)
中央値 (範囲)	-4.0 (-36;81)	-12.0 (-41;32)	-12.0 (-48;19)	2.5 (-22;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.617	0.107	
最小二乗平均値の差 (SE)		-3.5 (6.99)	-10.4 (6.35)	
95% CI		(-17.58;10.55)	(-23.19;2.35)	

a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 45

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-22 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（年齢別の部分集団解析）：PSY-3004 試験［有効性の主要解析対象集団］

年齢	プラセボ	PALI palm 25 mg eq.	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.
18-25 歳	(N=13)	(N=13)	(N=17)	(N=14)
ベースライン				
N	13	13	17	14
平均値 (SD)	91.8 (14.35)	90.4 (12.35)	93.9 (15.47)	100.9 (11.30)
中央値 (範囲)	91.0 (75;117)	88.0 (72;114)	90.0 (74;118)	102.5 (79;119)
最終評価時				
N	13	13	17	14
平均値 (SD)	87.4 (19.14)	75.8 (26.41)	76.7 (22.00)	80.5 (24.59)
中央値 (範囲)	82.0 (51;119)	78.0 (43;128)	72.0 (44;144)	78.5 (40;120)
ベースラインからの変化量				
N	13	13	17	14
平均値 (SD)	-4.5 (13.74)	-14.6 (27.79)	-17.2 (17.52)	-20.4 (29.47)
中央値 (範囲)	-2.0 (-27;18)	-30.0 (-44;38)	-15.0 (-49;30)	-18.5 (-64;23)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.335	0.207	0.771
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.2 (8.37)	-10.1 (7.89)	-2.6 (8.92)
95% CI		(-24.98;8.67)	(-25.93;5.76)	(-20.55;15.32)
26-50 歳	(N=85)	(N=92)	(N=87)	(N=87)
ベースライン				
N	85	91	87	87
平均値 (SD)	91.2 (12.56)	90.2 (12.60)	91.9 (11.47)	89.4 (11.47)
中央値 (範囲)	89.0 (70;119)	88.0 (70;120)	89.0 (71;120)	87.0 (70;118)
最終評価時				
N	85	91	87	87
平均値 (SD)	83.4 (24.51)	76.7 (23.34)	77.8 (21.22)	73.8 (21.39)
中央値 (範囲)	83.0 (32;130)	76.0 (30;143)	79.0 (30;143)	68.0 (34;128)
ベースラインからの変化量				
N	85	91	87	87
平均値 (SD)	-7.7 (20.78)	-13.5 (19.93)	-14.1 (20.45)	-15.6 (20.56)
中央値 (範囲)	-6.0 (-56;37)	-14.0 (-68;30)	-14.0 (-66;57)	-18.0 (-63;38)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.029	0.050	0.002
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.5 (2.97)	-5.9 (3.00)	-9.4 (3.02)
95% CI		(-12.37;-0.67)	(-11.83;-0.01)	(-15.36;-3.48)
≥ 51 歳	(N=27)	(N=25)	(N=24)	(N=30)
ベースライン				
N	27	25	24	30
平均値 (SD)	88.6 (10.10)	92.7 (11.10)	86.7 (10.51)	90.2 (10.50)
中央値 (範囲)	87.0 (73;116)	93.0 (76;119)	88.0 (70;105)	89.0 (71;114)
最終評価時				
N	27	25	24	30
平均値 (SD)	82.7 (21.62)	79.4 (27.48)	79.7 (25.11)	74.7 (16.20)
中央値 (範囲)	84.0 (43;129)	75.0 (39;126)	81.5 (44;119)	71.0 (49;117)
ベースラインからの変化量				
N	27	25	24	30
平均値 (SD)	-5.9 (20.80)	-13.2 (24.07)	-7.0 (20.18)	-15.5 (14.31)
中央値 (範囲)	-5.0 (-44;39)	-19.0 (-52;39)	-8.0 (-38;26)	-13.0 (-51;13)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.410	0.803	0.120
最小二乗平均値の差 (SE)		-4.4 (5.33)	-1.3 (5.26)	-7.9 (5.02)
95% CI		(-14.97;6.17)	(-11.76;9.13)	(-17.83;2.08)

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 46

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-23 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（年齢別の部分集団解析）：併合解析結果（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

年齢	プラセボ	PALI palm 25 mg eq.	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.	PALI palm 150 mg eq.
18-25 歳	(N=27)	(N=13)	(N=31)	(N=23)	(N=3)
ベースライン					
N	27	13	31	23	3
平均値 (SD)	90.6 (14.86)	90.4 (12.35)	93.9 (13.57)	96.5 (13.06)	90.3 (5.51)
中央値 (範囲)	86.0 (70;117)	88.0 (72;114)	95.0 (73;118)	97.0 (75;119)	90.0 (85;96)
最終評価時					
N	27	13	31	23	3
平均値 (SD)	89.4 (20.32)	75.8 (26.41)	80.4 (23.18)	82.6 (23.95)	95.3 (12.42)
中央値 (範囲)	87.0 (51;132)	78.0 (43;128)	75.0 (44;144)	82.0 (40;120)	102.0 (81;103)
ベースラインからの変化量					
N	27	13	31	23	3
平均値 (SD)	-1.2 (17.94)	-14.6 (27.79)	-13.5 (17.88)	-13.9 (26.09)	5.0 (8.19)
中央値 (範囲)	1.0 (-47;27)	-30.0 (-44;38)	-15.0 (-49;30)	-14.0 (-64;23)	7.0 (-4;12)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.264	0.057	0.485	
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.4 (7.51)	-10.9 (5.63)	-4.4 (6.28)	
95% CI		(-23.39;6.50)	(-22.08;0.34)	(-16.91;8.10)	
26-50 歳	(N=176)	(N=92)	(N=153)	(N=156)	(N=21)
ベースライン					
N	176	91	153	156	21
平均値 (SD)	91.7 (12.11)	90.2 (12.60)	90.7 (11.30)	89.2 (11.50)	93.9 (12.37)
中央値 (範囲)	90.0 (70;120)	88.0 (70;120)	89.0 (70;120)	87.0 (70;118)	93.0 (72;120)
最終評価時					
N	176	91	153	156	21
平均値 (SD)	85.2 (23.23)	76.7 (23.34)	79.5 (22.63)	75.5 (21.68)	84.5 (23.11)
中央値 (範囲)	83.5 (32;135)	76.0 (30;143)	78.0 (30;150)	72.5 (33;136)	82.0 (41;122)
ベースラインからの変化量					
N	176	91	153	156	21
平均値 (SD)	-6.5 (20.23)	-13.5 (19.93)	-11.2 (19.80)	-13.8 (20.08)	-9.4 (20.88)
中央値 (範囲)	-6.0 (-64;42)	-14.0 (-68;30)	-12.0 (-66;62)	-18.0 (-63;38)	-7.0 (-57;22)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.048	0.070	<0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.3 (2.68)	-3.9 (2.16)	-8.0 (2.15)	
95% CI		(-10.56;-0.05)	(-8.15;0.33)	(-12.19;-3.73)	
≥51 歳	(N=54)	(N=25)	(N=37)	(N=46)	(N=6)
ベースライン					
N	54	25	37	46	6
平均値 (SD)	91.5 (12.22)	92.7 (11.10)	87.8 (9.95)	91.8 (10.60)	87.3 (11.38)
中央値 (範囲)	87.0 (73;118)	93.0 (76;119)	88.0 (70;105)	90.5 (71;115)	87.5 (72;102)
最終評価時					
N	54	25	37	46	6
平均値 (SD)	87.0 (23.42)	79.4 (27.48)	80.0 (24.58)	77.2 (17.45)	90.0 (23.09)
中央値 (範囲)	84.5 (43;165)	75.0 (39;126)	80.0 (44;129)	78.5 (49;117)	95.5 (58;117)
ベースラインからの変化量					
N	54	25	37	46	6
平均値 (SD)	-4.4 (22.80)	-13.2 (24.07)	-7.8 (20.74)	-14.6 (16.04)	2.7 (16.95)
中央値 (範囲)	-4.5 (-44;81)	-19.0 (-52;39)	-11.0 (-41;32)	-13.0 (-51;19)	2.5 (-22;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.398	0.625	0.027	
最小二乗平均値の差 (SE)		-4.3 (5.03)	-2.0 (4.17)	-8.7 (3.90)	
95% CI		(-14.21;5.68)	(-10.28;6.19)	(-16.45;-1.03)	

a：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.），並びに治験実施計画書ごとの国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 47

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-24 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（年齢別の部分集団解析）：PSY-3007［ITT 解析対象集団］

		PALI palm		
年齢	プラセボ	25 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
18-25 歳	(N=20)	(N=14)	(N=17)	(N=16)
ベースライン				
N	20	14	17	16
平均値 (SD)	88.7 (10.83)	91.5 (10.29)	90.5 (11.64)	90.2 (10.32)
中央値 (範囲)	87.5 (74;111)	91.5 (76;112)	94.0 (71;109)	91.5 (75;109)
最終評価時				
N	20	14	17	16
平均値 (SD)	84.9 (24.95)	81.8 (21.35)	64.5 (15.44)	71.3 (16.45)
中央値 (範囲)	80.0 (46;131)	81.5 (44;121)	65.0 (41;92)	73.5 (42;96)
ベースラインからの変化量				
N	20	14	17	16
平均値 (SD)	-3.8 (19.64)	-9.7 (23.99)	-26.1 (16.37)	-18.9 (16.51)
中央値 (範囲)	-3.5 (-33;40)	-5.5 (-54;35)	-25.0 (-65;-6)	-23.0 (-44;18)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.326	0.004	0.015
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.6 (6.66)	-18.9 (6.31)	-16.4 (6.50)
95% CI		(-19.94;6.75)	(-31.52;-6.24)	(-29.41;-3.36)
26-50 歳	(N=112)	(N=119)	(N=124)	(N=121)
ベースライン				
N	112	119	124	121
平均値 (SD)	86.6 (9.87)	86.5 (12.45)	86.1 (10.52)	88.3 (11.97)
中央値 (範囲)	86.0 (67;113)	85.0 (61;119)	86.0 (61;112)	88.0 (65;131)
最終評価時				
N	112	119	124	121
平均値 (SD)	83.3 (21.28)	78.1 (18.49)	74.3 (17.82)	75.9 (19.60)
中央値 (範囲)	83.0 (30;140)	76.0 (40;136)	72.0 (42;123)	74.0 (34;140)
ベースラインからの変化量				
N	112	119	124	121
平均値 (SD)	-3.2 (19.86)	-8.4 (17.81)	-11.8 (16.17)	-12.3 (19.61)
中央値 (範囲)	-4.5 (-48;51)	-11.0 (-48;42)	-13.0 (-54;25)	-15.0 (-71;41)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.019	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.5 (2.33)	-8.5 (2.31)	-8.3 (2.32)
95% CI		(-10.09;-0.92)	(-13.06;-4.00)	(-12.88;-3.75)
≥ 51 歳	(N=28)	(N=22)	(N=20)	(N=23)
ベースライン				
N	28	22	20	23
平均値 (SD)	86.6 (11.81)	86.0 (10.09)	83.3 (10.93)	88.0 (11.51)
中央値 (範囲)	85.0 (65;107)	86.0 (65;103)	83.5 (64;100)	88.0 (64;118)
最終評価時				
N	28	22	20	23
平均値 (SD)	85.5 (20.08)	81.1 (26.10)	84.9 (16.96)	74.0 (14.24)
中央値 (範囲)	82.0 (49;123)	75.5 (48;161)	85.5 (50;117)	73.0 (43;101)
ベースラインからの変化量				
N	28	22	20	23
平均値 (SD)	-1.1 (16.97)	-5.0 (27.46)	1.6 (18.15)	-14.1 (12.48)
中央値 (範囲)	-1.5 (-45;27)	-10.0 (-48;87)	5.5 (-37;26)	-12.0 (-46;7)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.430	0.693	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-4.2 (5.25)	-2.1 (5.35)	-18.2 (5.30)
95% CI		(-14.61;6.28)	(-12.77;8.52)	(-28.73;-7.62)

a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 48

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-25 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（年齢別の部分集団解析）：SCH-201 試験

［主要 ITT 解析対象集団］

年齢	プラセボ	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.
18-25 歳	(N=8)	(N=3)	(N=12)
ベースライン			
N	8	3	12
平均値 (SD)	99.6 (14.36)	96.0 (9.85)	84.8 (8.60)
中央値 (範囲)	103.0 (80;118)	99.0 (85;104)	85.0 (75;103)
最終評価時			
N	8	3	12
平均値 (SD)	114.0 (16.02)	62.3 (30.66)	76.9 (22.24)
中央値 (範囲)	113.0 (93;136)	55.0 (36;96)	69.5 (52;117)
ベースラインからの変化量			
N	8	3	12
平均値 (SD)	14.4 (7.60)	-33.7 (22.37)	-7.8 (19.43)
中央値 (範囲)	15.0 (3;26)	-44.0 (-49;-8)	-13.0 (-36;28)
p 値 （プラセボとの差） [a, b]		0.571	0.984
最小二乗平均値の差 (SE)		-16.2 (26.67)	0.5 (22.65)
95% CI		(-69.92;37.58)	(-45.17;46.11)
26-50 歳	(N=48)	(N=51)	(N=50)
ベースライン			
N	48	51	50
平均値 (SD)	86.9 (13.80)	87.7 (12.96)	85.1 (11.69)
中央値 (範囲)	86.5 (55;118)	87.0 (64;120)	85.0 (66;118)
最終評価時			
N	48	51	50
平均値 (SD)	91.4 (26.48)	84.9 (24.45)	76.6 (22.12)
中央値 (範囲)	88.0 (44;148)	77.0 (36;140)	77.0 (37;134)
ベースラインからの変化量			
N	48	51	50
平均値 (SD)	4.6 (20.47)	-2.8 (21.05)	-8.5 (20.12)
中央値 (範囲)	5.0 (-40;52)	-5.0 (-64;52)	-9.0 (-47;53)
p 値 （プラセボとの差） [a, b]		0.045	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.0 (3.95)	-16.0 (4.03)
95% CI		(-14.54;-1.44)	(-22.67;-9.32)
≥ 51 歳	(N=10)	(N=9)	(N=6)
ベースライン			
N	10	9	6
平均値 (SD)	83.2 (9.37)	87.1 (9.56)	87.7 (11.69)
中央値 (範囲)	83.5 (70;102)	89.0 (71;99)	85.0 (75;108)
最終評価時			
N	10	9	6
平均値 (SD)	90.3 (13.85)	77.9 (21.49)	86.0 (13.04)
中央値 (範囲)	88.5 (67;113)	67.0 (58;116)	84.5 (68;104)
ベースラインからの変化量			
N	10	9	6
平均値 (SD)	7.1 (9.93)	-9.2 (18.31)	-1.7 (13.85)
中央値 (範囲)	9.0 (-9;20)	-15.0 (-36;18)	-3.5 (-21;21)
p 値 （プラセボとの差） [a, b]		0.080	0.373
最小二乗平均値の差 (SE)		-18.1 (8.61)	-8.1 (8.38)
95% CI		(-34.84;-1.37)	(-24.35;8.23)

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 44

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-26 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（性別の部分集団解析）：PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験個々の解析結果［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm			
性別	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
PSY-3003 試験					
男性	(N=94)		(N=65)	(N=61)	(N=22)
ベースライン					
N	94		65	61	22
平均値 (SD)	92.1 (11.92)		89.5 (10.40)	89.0 (11.16)	91.6 (12.82)
中央値 (範囲)	90.0 (70;120)		89.0 (71;116)	88.0 (70;116)	91.5 (72;120)
最終評価時					
N	94		65	61	22
平均値 (SD)	86.9 (21.96)		80.7 (24.13)	77.5 (21.90)	84.4 (23.25)
中央値 (範囲)	83.0 (36;135)		78.0 (35;150)	78.0 (33;136)	82.0 (41;122)
ベースラインからの変化量					
N	94		65	61	22
平均値 (SD)	-5.2 (19.67)		-8.8 (18.91)	-11.4 (19.40)	-7.3 (21.24)
中央値 (範囲)	-5.0 (-64;39)		-12.0 (-41;62)	-14.0 (-57;23)	-5.5 (-57;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]			0.372	0.080	
最小二乗平均値の差 (SE)			-2.8 (3.12)	-5.7 (3.21)	
95% CI			(-8.95;3.36)	(-11.99;0.67)	
女性	(N=38)		(N=28)	(N=33)	(N=8)
ベースライン					
N	38		28	33	8
平均値 (SD)	93.0 (14.14)		90.8 (11.76)	92.2 (12.44)	93.8 (8.48)
中央値 (範囲)	89.0 (71;120)		87.5 (70;118)	89.0 (72;118)	96.0 (75;103)
最終評価時					
N	38		28	33	8
平均値 (SD)	91.6 (23.70)		85.0 (24.44)	82.0 (21.31)	93.0 (17.95)
中央値 (範囲)	89.0 (53;165)		80.0 (43;133)	83.0 (48;119)	95.5 (62;119)
ベースラインからの変化量					
N	38		28	33	8
平均値 (SD)	-1.4 (24.06)		-5.8 (18.39)	-10.2 (18.69)	-0.8 (15.21)
中央値 (範囲)	-3.5 (-36;81)		-10.5 (-38;26)	-16.0 (-40;36)	4.0 (-34;16)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]			0.418	0.111	
最小二乗平均値の差 (SE)			-4.3 (5.25)	-8.2 (5.12)	
95% CI			(-14.70;6.15)	(-18.40;1.94)	
PSY-3004 試験					
男性	(N=78)	(N=85)	(N=94)	(N=85)	
ベースライン					
N	78	84	94	85	
平均値 (SD)	91.1 (12.69)	90.8 (13.03)	91.9 (12.83)	91.1 (11.93)	
中央値 (範囲)	88.5 (70;119)	89.0 (70;120)	90.0 (70;120)	89.0 (70;119)	
最終評価時					
N	78	84	94	85	
平均値 (SD)	84.6 (23.93)	78.0 (25.37)	75.6 (21.83)	76.4 (20.95)	
中央値 (範囲)	87.0 (32;130)	76.0 (30;143)	74.0 (30;144)	74.0 (34;122)	
ベースラインからの変化量					
N	78	84	94	85	
平均値 (SD)	-6.5 (19.00)	-12.7 (21.85)	-16.3 (18.51)	-14.7 (20.99)	
中央値 (範囲)	-4.5 (-56;39)	-14.0 (-68;39)	-17.0 (-53;30)	-15.0 (-64;32)	
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.043	0.002	0.007	
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.1 (3.00)	-9.2 (2.93)	-8.1 (3.00)	
95% CI		(-12.02;-0.21)	(-14.95;-3.44)	(-14.02;-2.23)	
女性	(N=47)	(N=45)	(N=34)	(N=46)	
ベースライン					
N	47	45	34	46	
平均値 (SD)	90.0 (11.52)	90.5 (10.77)	89.2 (9.29)	90.2 (11.35)	
中央値 (範囲)	88.0 (74;119)	87.0 (70;119)	86.5 (74;120)	89.0 (72;118)	
最終評価時					
N	47	45	34	46	
平均値 (SD)	82.2 (22.33)	75.4 (22.42)	84.6 (21.12)	71.6 (19.91)	
中央値 (範囲)	80.0 (36;129)	76.0 (35;117)	81.5 (49;143)	66.5 (45;128)	
ベースラインからの変化量					
N	47	45	34	46	
平均値 (SD)	-7.9 (21.92)	-15.1 (20.85)	-4.5 (22.14)	-18.6 (19.09)	
中央値 (範囲)	-8.0 (-55;35)	-16.0 (-52;30)	-6.0 (-66;57)	-21.0 (-63;38)	
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.077	0.715	0.010	
最小二乗平均値の差 (SE)		-7.6 (4.24)	1.7 (4.61)	-11.0 (4.23)	
95% CI		(-15.93;0.82)	(-7.41;10.78)	(-19.34;-2.63)	

a：投与群（PSY-3003 試験はプラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.，PSY-3004 試験はプラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 50

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-27 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（性別の部分集団解析）：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm			
性別	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
男性	(N=172)	(N=85)	(N=159)	(N=146)	(N=22)
ベースライン					
N	172	84	159	146	22
平均値 (SD)	91.6 (12.25)	90.8 (13.03)	90.9 (11.92)	90.2 (11.62)	91.6 (12.82)
中央値 (範囲)	89.5 (70;120)	89.0 (70;120)	90.0 (70;120)	89.0 (70;119)	91.5 (72;120)
最終評価時					
N	172	84	159	146	22
平均値 (SD)	85.9 (22.83)	78.0 (25.37)	77.7 (22.86)	76.8 (21.29)	84.4 (23.25)
中央値 (範囲)	83.0 (32;135)	76.0 (30;143)	77.0 (30;150)	76.0 (33;136)	82.0 (41;122)
ベースラインからの変化量					
N	172	84	159	146	22
平均値 (SD)	-5.8 (19.33)	-12.7 (21.85)	-13.2 (18.98)	-13.4 (20.34)	-7.3 (21.24)
中央値 (範囲)	-5.0 (-64;39)	-14.0 (-68;39)	-14.0 (-53;62)	-15.0 (-64;32)	-5.5 (-57;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.090	0.003	0.002	
最小二乗平均値の差 (SE)		-4.6 (2.73)	-6.4 (2.13)	-6.9 (2.18)	
95% CI		(-10.00;0.72)	(-10.53;-2.18)	(-11.18;-2.62)	
女性	(N=85)	(N=45)	(N=62)	(N=79)	(N=8)
ベースライン					
N	85	45	62	79	8
平均値 (SD)	91.4 (12.76)	90.5 (10.77)	89.9 (10.42)	91.1 (11.78)	93.8 (8.48)
中央値 (範囲)	88.0 (71;120)	87.0 (70;119)	87.0 (70;120)	89.0 (72;118)	96.0 (75;103)
最終評価時					
N	85	45	62	79	8
平均値 (SD)	86.4 (23.30)	75.4 (22.42)	84.8 (22.49)	75.9 (21.01)	93.0 (17.95)
中央値 (範囲)	85.0 (36;165)	76.0 (35;117)	81.5 (43;143)	71.0 (45;128)	95.5 (62;119)
ベースラインからの変化量					
N	85	45	62	79	8
平均値 (SD)	-5.0 (22.99)	-15.1 (20.85)	-5.1 (20.38)	-15.1 (19.26)	-0.8 (15.21)
中央値 (範囲)	-5.0 (-55;81)	-16.0 (-52;30)	-7.0 (-66;57)	-19.0 (-63;38)	4.0 (-34;16)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.044	0.738	0.002	
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.1 (3.99)	-1.2 (3.45)	-10.0 (3.25)	
95% CI		(-15.90;-0.20)	(-7.95;5.64)	(-16.40;-3.60)	

a：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.），並びに治験実施計画書ごとの国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 51

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-28 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（性別の部分集団解析）：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

		PALI palm		
性別	プラセボ	25 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
男性	(N=106)	(N=111)	(N=107)	(N=103)
ベースライン				
N	106	111	107	103
平均値 (SD)	86.7 (10.25)	86.7 (12.06)	86.1 (10.64)	89.0 (10.53)
中央値 (範囲)	86.0 (65;113)	86.0 (64;115)	86.0 (61;112)	89.0 (65;119)
最終評価時				
N	106	111	107	103
平均値 (SD)	83.1 (21.40)	78.9 (19.67)	73.9 (18.47)	73.2 (18.54)
中央値 (範囲)	83.0 (30;140)	76.0 (44;161)	72.0 (42;123)	73.0 (34;140)
ベースラインからの変化量				
N	106	111	107	103
平均値 (SD)	-3.6 (18.25)	-7.8 (19.72)	-12.1 (17.86)	-15.8 (17.32)
中央値 (範囲)	-4.0 (-48;43)	-10.0 (-48;87)	-11.0 (-54;26)	-15.0 (-71;41)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.115	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-3.8 (2.38)	-8.0 (2.40)	-11.6 (2.43)
95% CI		(-8.44;0.92)	(-12.70;-3.26)	(-16.34;-6.79)
女性	(N=54)	(N=44)	(N=54)	(N=57)
ベースライン				
N	54	44	54	57
平均値 (SD)	87.1 (10.51)	87.3 (11.95)	86.4 (11.12)	87.4 (13.59)
中央値 (範囲)	86.0 (69;112)	86.0 (61;119)	86.5 (65;108)	85.0 (64;131)
最終評価時				
N	54	44	54	57
平均値 (SD)	85.5 (21.64)	78.7 (20.63)	75.9 (17.32)	78.8 (18.31)
中央値 (範囲)	82.0 (46;136)	78.5 (40;121)	75.0 (41;104)	75.0 (40;137)
ベースラインからの変化量				
N	54	44	54	57
平均値 (SD)	-1.5 (21.22)	-8.5 (20.57)	-10.5 (17.29)	-8.6 (19.72)
中央値 (範囲)	-3.5 (-45;51)	-12.0 (-54;42)	-12.5 (-65;23)	-13.0 (-56;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.035	0.011	0.037
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.0 (3.75)	-9.1 (3.54)	-7.4 (3.51)
95% CI		(-15.38;-0.57)	(-16.03;-2.08)	(-14.30;-0.46)

a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 52

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-29 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（性別の部分集団解析）：SCH-201 試験

［主要 ITT 解析対象集団］

性別	プラセボ	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.
男性	(N=39)	(N=41)	(N=42)
ベースライン			
N	39	41	42
平均値 (SD)	87.5 (14.64)	88.0 (12.99)	85.0 (11.63)
中央値 (範囲)	87.0 (61;118)	87.0 (64;120)	83.5 (67;118)
最終評価時			
N	39	41	42
平均値 (SD)	92.4 (27.56)	81.8 (23.60)	74.7 (20.78)
中央値 (範囲)	89.0 (44;148)	76.0 (36;140)	72.5 (37;120)
ベースラインからの変化量			
N	39	41	42
平均値 (SD)	4.9 (20.27)	-6.2 (22.05)	-10.4 (17.18)
中央値 (範囲)	2.0 (-33;52)	-9.0 (-64;52)	-12.0 (-47;21)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.018	0.002
最小二乗平均値の差 (SE)		-10.6 (4.43)	-14.1 (4.32)
95% CI		(-17.98;-3.26)	(-21.32;-6.95)
女性	(N=27)	(N=22)	(N=26)
ベースライン			
N	27	22	26
平均値 (SD)	88.4 (13.00)	88.0 (11.48)	85.6 (10.37)
中央値 (範囲)	85.0 (55;118)	88.0 (65;108)	86.0 (66;115)
最終評価時			
N	27	22	26
平均値 (SD)	96.3 (20.58)	84.8 (26.52)	82.0 (22.06)
中央値 (範囲)	99.0 (52;140)	77.0 (36;123)	79.5 (46;134)
ベースラインからの変化量			
N	27	22	26
平均値 (SD)	7.9 (15.06)	-3.2 (20.85)	-3.5 (22.23)
中央値 (範囲)	11.0 (-40;31)	-6.0 (-44;25)	-7.0 (-45;53)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.302	0.136
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.7 (6.40)	-9.8 (6.45)
95% CI		(-17.43;4.06)	(-20.62;1.03)

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 49

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-30 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（人種別の部分集団解析）：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

人種	プラセボ	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.	PALI palm 150 mg eq.
白人	(N=51)	(N=35)	(N=35)	(N=20)
ベースライン				
N	51	35	35	20
平均値 (SD)	93.2 (12.32)	89.3 (12.04)	89.5 (9.11)	91.3 (10.22)
中央値 (範囲)	91.0 (70;120)	87.0 (71;116)	89.0 (78;114)	92.5 (72;112)
最終評価時				
N	51	35	35	20
平均値 (SD)	86.9 (18.54)	81.5 (24.26)	81.2 (17.50)	88.9 (21.65)
中央値 (範囲)	85.0 (53;132)	79.0 (43;127)	83.0 (52;115)	91.0 (54;122)
ベースラインからの変化量				
N	51	35	35	20
平均値 (SD)	-6.2 (16.59)	-7.7 (15.87)	-8.3 (15.01)	-2.4 (16.33)
中央値 (範囲)	-5.0 (-36;27)	-8.0 (-36;26)	-8.0 (-31;16)	-4.0 (-30;25)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.649	0.542	
最小二乗平均値の差 (SE)		-1.6 (3.55)	-2.2 (3.54)	
95% CI		(-8.64;5.40)	(-9.18;4.85)	
黒人	(N=49)	(N=42)	(N=38)	(N=6)
ベースライン				
N	49	42	38	6
平均値 (SD)	92.4 (11.96)	90.8 (9.17)	90.4 (11.86)	96.8 (13.45)
中央値 (範囲)	90.0 (71;118)	90.5 (70;118)	89.5 (70;118)	94.0 (80;120)
最終評価時				
N	49	42	38	6
平均値 (SD)	84.0 (22.22)	83.3 (20.56)	75.7 (22.42)	83.5 (18.37)
中央値 (範囲)	79.0 (36;134)	78.5 (41;133)	74.0 (33;116)	82.0 (62;117)
ベースラインからの変化量				
N	49	42	38	6
平均値 (SD)	-8.4 (20.30)	-7.5 (17.31)	-14.7 (18.52)	-13.3 (22.98)
中央値 (範囲)	-7.0 (-64;37)	-10.5 (-36;32)	-19.0 (-52;21)	-9.5 (-46;15)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.819	0.125	
最小二乗平均値の差 (SE)		0.9 (3.99)	-6.3 (4.10)	
95% CI		(-6.97;8.81)	(-14.45;1.79)	
アジア人	(N=31)	(N=16)	(N=21)	(N=4)
ベースライン				
N	31	16	21	4
平均値 (SD)	91.3 (14.08)	88.9 (12.24)	90.7 (15.17)	90.0 (17.57)
中央値 (範囲)	89.0 (71;120)	88.0 (71;114)	88.0 (72;116)	87.0 (75;111)
最終評価時				
N	31	16	21	4
平均値 (SD)	97.2 (27.00)	79.7 (32.90)	81.9 (26.43)	80.3 (32.29)
中央値 (範囲)	100.0 (53;165)	72.0 (35;150)	81.0 (42;136)	80.0 (41;120)
ベースラインからの変化量				
N	31	16	21	4
平均値 (SD)	5.8 (25.80)	-9.2 (27.47)	-8.8 (25.06)	-9.8 (31.60)
中央値 (範囲)	6.0 (-47;81)	-17.5 (-41;62)	-15.0 (-57;36)	4.5 (-57;9)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.073	0.053	
最小二乗平均値の差 (SE)		-14.8 (8.10)	-14.7 (7.42)	
95% CI		(-30.99;1.40)	(-29.52;0.18)	
その他	(N=1)			
ベースライン				
N	1			
平均値 (SD)	80.0 ( )			
中央値 (範囲)	80.0 (80;80)			
最終評価時				
N	1			
平均値 (SD)	85.0 ( )			
中央値 (範囲)	85.0 (85;85)			
ベースラインからの変化量				
N	1			
平均値 (SD)	5.0 ( )			
中央値 (範囲)	5.0 (5;5)			

a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 54

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-31 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（人種別の部分集団解析）：PSY-3004 試験［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm		
人種	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.
白人	(N=84)	(N=87)	(N=88)	(N=85)
ベースライン				
N	84	87	88	85
平均値 (SD)	89.6 (11.16)	90.4 (10.94)	89.7 (10.08)	90.2 (10.19)
中央値 (範囲)	87.5 (73;117)	88.0 (71;120)	89.0 (70;115)	89.0 (71;118)
最終評価時				
N	84	87	88	85
平均値 (SD)	83.8 (24.20)	79.0 (24.35)	76.6 (20.57)	73.4 (21.05)
中央値 (範囲)	83.0 (32;129)	77.0 (35;143)	72.0 (42;143)	70.0 (34;128)
ベースラインからの変化量				
N	84	87	88	85
平均値 (SD)	-5.8 (21.50)	-11.4 (22.43)	-13.1 (19.89)	-16.8 (20.69)
中央値 (範囲)	-5.0 (-56;39)	-13.0 (-52;39)	-15.5 (-53;57)	-19.0 (-63;38)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.061	0.016	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.9 (3.16)	-7.6 (3.15)	-11.5 (3.18)
95% CI		(-12.16;0.28)	(-13.82;-1.44)	(-17.74;-5.24)
黒人	(N=35)	(N=38)	(N=33)	(N=41)
ベースライン				
N	35	37	33	41
平均値 (SD)	92.4 (13.80)	91.3 (15.01)	96.5 (15.55)	89.8 (13.51)
中央値 (範囲)	88.0 (73;119)	88.0 (70;119)	97.0 (73;120)	89.0 (70;119)
最終評価時				
N	35	37	33	41
平均値 (SD)	81.6 (21.30)	73.6 (24.76)	81.2 (26.24)	75.8 (19.30)
中央値 (範囲)	81.0 (33;130)	69.0 (30;125)	86.0 (30;144)	71.0 (40;116)
ベースラインからの変化量				
N	35	37	33	41
平均値 (SD)	-10.8 (17.07)	-17.8 (19.75)	-15.3 (21.57)	-14.0 (19.09)
中央値 (範囲)	-7.0 (-49;21)	-16.0 (-68;20)	-11.0 (-66;30)	-17.0 (-64;27)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.123	0.517	0.328
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.3 (4.08)	-2.7 (4.22)	-3.9 (3.99)
95% CI		(-14.40;1.73)	(-11.09;5.60)	(-11.79;3.97)
アジア人	(N=1)	(N=2)	(N=3)	(N=1)
ベースライン				
N	1	2	3	1
平均値 (SD)	116.0 ( )	81.5 (0.71)	89.3 (11.06)	105.0 ( )
中央値 (範囲)	116.0 (116;116)	81.5 (81;82)	88.0 (79;101)	105.0 (105;105)
最終評価時				
N	1	2	3	1
平均値 (SD)	119.0 ( )	55.0 (9.90)	96.3 (4.16)	73.0 ( )
中央値 (範囲)	119.0 (119;119)	55.0 (48;62)	95.0 (93;101)	73.0 (73;73)
ベースラインからの変化量				
N	1	2	3	1
平均値 (SD)	3.0 ( )	-26.5 (9.19)	7.0 (11.27)	-32.0 ( )
中央値 (範囲)	3.0 (3;3)	-26.5 (-33;-20)	13.0 (-6;14)	-32.0 (-32;-32)
その他	(N=5)	(N=3)	(N=4)	(N=4)
ベースライン				
N	5	3	4	4
平均値 (SD)	92.0 (14.71)	97.0 (15.72)	82.3 (4.19)	109.3 (6.34)
中央値 (範囲)	92.0 (70;110)	100.0 (80;111)	81.5 (78;88)	108.0 (103;118)
最終評価時				
N	5	3	4	4
平均値 (SD)	88.6 (20.29)	83.0 (19.16)	69.3 (11.44)	91.5 (25.33)
中央値 (範囲)	96.0 (64;112)	92.0 (61;96)	71.5 (55;79)	99.0 (55;113)
ベースラインからの変化量				
N	5	3	4	4
平均値 (SD)	-3.4 (15.03)	-14.0 (8.66)	-13.0 (14.17)	-17.8 (30.78)
中央値 (範囲)	2.0 (-28;11)	-19.0 (-19;-4)	-8.5 (-33;-2)	-7.0 (-63;6)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.573	0.344	0.671
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.4 (14.50)	-13.8 (14.00)	-6.9 (15.70)
95% CI		(-40.34;23.49)	(-44.64;16.97)	(-41.40;27.69)

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 55

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-32 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（人種別の部分集団解析）：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm			
人種	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
白人	(N=135)	(N=87)	(N=123)	(N=120)	(N=20)
ベースライン					
N	135	87	123	120	20
平均値 (SD)	90.9 (11.69)	90.4 (10.94)	89.6 (10.63)	90.0 (9.86)	91.3 (10.22)
中央値 (範囲)	89.0 (70;120)	88.0 (71;120)	89.0 (70;116)	89.0 (71;118)	92.5 (72;112)
最終評価時					
N	135	87	123	120	20
平均値 (SD)	85.0 (22.21)	79.0 (24.35)	78.0 (21.69)	75.7 (20.32)	88.9 (21.65)
中央値 (範囲)	85.0 (32;132)	77.0 (35;143)	75.0 (42;143)	74.0 (34;128)	91.0 (54;122)
ベースラインからの変化量					
N	135	87	123	120	20
平均値 (SD)	-5.9 (19.72)	-11.4 (22.43)	-11.6 (18.92)	-14.4 (19.54)	-2.4 (16.33)
中央値 (範囲)	-5.0 (-56;39)	-13.0 (-52;39)	-13.0 (-53;57)	-17.0 (-63;38)	-4.0 (-30;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.121	0.019	<0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-4.4 (2.81)	-5.7 (2.45)	-8.6 (2.46)	
95% CI		(-9.90;1.15)	(-10.56;-0.93)	(-13.48;-3.79)	
黒人	(N=84)	(N=38)	(N=75)	(N=79)	(N=6)
ベースライン					
N	84	37	75	79	6
平均値 (SD)	92.4 (12.68)	91.3 (15.01)	93.3 (12.62)	90.1 (12.66)	96.8 (13.45)
中央値 (範囲)	90.0 (71;119)	88.0 (70;119)	91.0 (70;120)	89.0 (70;119)	94.0 (80;120)
最終評価時					
N	84	37	75	79	6
平均値 (SD)	83.0 (21.74)	73.6 (24.76)	82.4 (23.09)	75.7 (20.72)	83.5 (18.37)
中央値 (範囲)	79.5 (33;134)	69.0 (30;125)	80.0 (30;144)	73.0 (33;116)	82.0 (62;117)
ベースラインからの変化量					
N	84	37	75	79	6
平均値 (SD)	-9.4 (18.95)	-17.8 (19.75)	-10.9 (19.56)	-14.3 (18.70)	-13.3 (22.98)
中央値 (範囲)	-7.0 (-64;37)	-16.0 (-68;20)	-11.0 (-66;32)	-17.0 (-64;27)	-9.5 (-46;15)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.108	0.767	0.074	
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.2 (3.82)	-0.8 (2.87)	-5.1 (2.85)	
95% CI		(-13.68;1.37)	(-6.50;4.80)	(-10.70;0.50)	
アジア人	(N=32)	(N=2)	(N=19)	(N=22)	(N=4)
ベースライン					
N	32	2	19	22	4
平均値 (SD)	92.1 (14.52)	81.5 (0.71)	88.9 (11.76)	91.3 (15.12)	90.0 (17.57)
中央値 (範囲)	90.0 (71;120)	81.5 (81;82)	88.0 (71;114)	88.0 (72;116)	87.0 (75;111)
最終評価時					
N	32	2	19	22	4
平均値 (SD)	97.8 (26.84)	55.0 (9.90)	82.3 (30.71)	81.5 (25.86)	80.3 (32.29)
中央値 (範囲)	101.0 (53;165)	55.0 (48;62)	88.0 (35;150)	77.0 (42;136)	80.0 (41;120)
ベースラインからの変化量					
N	32	2	19	22	4
平均値 (SD)	5.8 (25.38)	-26.5 (9.19)	-6.6 (26.07)	-9.9 (24.95)	-9.8 (31.60)
中央値 (範囲)	4.5 (-47;81)	-26.5 (-33;-20)	-12.0 (-41;62)	-15.0 (-57;36)	4.5 (-57;9)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.049	0.072	0.049	
最小二乗平均値の差 (SE)		-46.1 (22.97)	-14.0 (7.64)	-14.4 (7.20)	
95% CI		(-91.95;-0.20)	(-29.21;1.30)	(-28.81;-0.05)	
その他	(N=6)	(N=3)	(N=4)	(N=4)	
ベースライン					
N	6	3	4	4	
平均値 (SD)	90.0 (14.04)	97.0 (15.72)	82.3 (4.19)	109.3 (6.34)	
中央値 (範囲)	90.5 (70;110)	100.0 (80;111)	81.5 (78;88)	108.0 (103;118)	
最終評価時					
N	6	3	4	4	
平均値 (SD)	88.0 (18.21)	83.0 (19.16)	69.3 (11.44)	91.5 (25.33)	
中央値 (範囲)	90.5 (64;112)	92.0 (61;96)	71.5 (55;79)	99.0 (55;113)	
ベースラインからの変化量					
N	6	3	4	4	
平均値 (SD)	-2.0 (13.87)	-14.0 (8.66)	-13.0 (14.17)	-17.8 (30.78)	
中央値 (範囲)	3.0 (-28;11)	-19.0 (-19;-4)	-8.5 (-33;-2)	-7.0 (-63;6)	
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.573	0.344	0.671	
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.4 (14.50)	-13.8 (14.00)	-6.9 (15.70)	
95% CI		(-40.34;23.49)	(-44.64;16.97)	(-41.40;27.69)	

a：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.），並びに治験実施計画書ごとの国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 56

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-33 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（人種別の部分集団解析）：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

		PALI palm		
人種	プラセボ	25 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
白人				
ベースライン				
N	87	86	86	84
平均値 (SD)	86.5 (9.89)	87.6 (10.92)	87.6 (10.42)	87.6 (10.17)
中央値 (範囲)	85.0 (67;112)	86.0 (61;115)	86.0 (64;112)	86.0 (64;118)
最終評価時				
N	87	86	86	84
平均値 (SD)	83.6 (21.93)	75.5 (17.12)	75.0 (20.55)	73.5 (17.94)
中央値 (範囲)	82.0 (30;140)	73.0 (44;121)	71.5 (41;123)	71.5 (40;137)
ベースラインからの変化量				
N	87	86	86	84
平均値 (SD)	-2.9 (20.10)	-12.0 (17.19)	-12.6 (19.50)	-14.1 (18.05)
中央値 (範囲)	-4.0 (-45;51)	-14.0 (-54;42)	-14.0 (-65;25)	-15.5 (-55;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.001	0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.7 (2.70)	-8.9 (2.70)	-10.9 (2.71)
95% CI		(-13.98;-3.37)	(-14.23;-3.62)	(-16.25;-5.57)
黒人				
ベースライン				
N	49	42	51	50
平均値 (SD)	90.1 (10.93)	87.3 (13.68)	84.7 (10.77)	89.5 (12.33)
中央値 (範囲)	90.0 (68;113)	86.5 (64;110)	84.0 (65;109)	91.0 (65;119)
最終評価時				
N	49	42	51	50
平均値 (SD)	84.1 (18.12)	80.5 (18.69)	73.7 (13.45)	77.9 (18.76)
中央値 (範囲)	83.0 (49;122)	79.0 (50;136)	73.0 (46;103)	78.0 (36;140)
ベースラインからの変化量				
N	49	42	51	50
平均値 (SD)	-6.0 (13.41)	-6.7 (17.01)	-11.0 (15.08)	-11.6 (16.18)
中央値 (範囲)	-6.0 (-37;23)	-7.5 (-37;35)	-11.0 (-42;26)	-13.5 (-42;27)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.640	0.035	0.059
最小二乗平均値の差 (SE)		-1.5 (3.18)	-6.5 (3.06)	-5.8 (3.03)
95% CI		(-7.77;4.79)	(-12.52;-0.44)	(-11.75;0.23)
アジア人				
ベースライン				
N	24	24	22	22
平均値 (SD)	81.4 (8.10)	82.4 (12.14)	84.4 (11.47)	87.0 (13.24)
中央値 (範囲)	81.0 (65;95)	79.5 (67;119)	84.5 (61;106)	85.5 (69;109)
最終評価時				
N	24	24	22	22
平均値 (SD)	84.7 (26.36)	86.0 (28.26)	73.5 (16.22)	75.9 (21.87)
中央値 (範囲)	80.0 (39;136)	81.5 (40;161)	76.5 (42;101)	73.0 (34;113)
ベースラインからの変化量				
N	24	24	22	22
平均値 (SD)	3.3 (24.88)	3.6 (28.61)	-10.9 (15.42)	-11.0 (23.95)
中央値 (範囲)	2.0 (-48;49)	-1.5 (-48;87)	-11.0 (-38;24)	-9.5 (-71;41)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.984	0.059	0.090
最小二乗平均値の差 (SE)		0.1 (6.83)	-13.4 (7.03)	-12.2 (7.11)
95% CI		(-13.46;13.73)	(-27.42;0.55)	(-26.36;1.93)
その他				
ベースライン				
N		3	2	4
平均値 (SD)		96.7 (8.08)	85.0 (19.80)	101.5 (19.96)
中央値 (範囲)		98.0 (88;104)	85.0 (71;99)	94.0 (87;131)
最終評価時				
N		3	2	4
平均値 (SD)		92.7 (14.64)	94.0 (29.70)	73.8 (10.81)
中央値 (範囲)		95.0 (77;106)	94.0 (73;115)	75.5 (59;85)
ベースラインからの変化量				
N		3	2	4
平均値 (SD)		-4.0 (14.93)	9.0 (9.90)	-27.8 (20.24)
中央値 (範囲)		2.0 (-21;7)	9.0 (2;16)	-22.5 (-56;-10)

a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 57

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-34 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（人種別の部分集団解析）：SCH-201 試験

［主要 ITT 解析対象集団］

人種	プラセボ	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.
白人	(N=54)	(N=50)	(N=55)
ベースライン			
N	54	50	55
平均値 (SD)	85.4 (13.07)	86.8 (12.06)	83.9 (10.30)
中央値 (範囲)	84.0 (55;118)	86.0 (64;120)	84.0 (66;118)
最終評価時			
N	54	50	55
平均値 (SD)	92.2 (23.08)	80.5 (23.77)	76.5 (21.30)
中央値 (範囲)	92.0 (44;145)	72.0 (36;128)	77.0 (37;134)
ベースラインからの変化量			
N	54	50	55
平均値 (SD)	6.8 (15.98)	-6.3 (21.75)	-7.5 (19.97)
中央値 (範囲)	9.5 (-40;36)	-7.0 (-64;39)	-7.0 (-47;53)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-13.6 (3.68)	-14.8 (3.63)
95% CI		(-19.73;-7.52)	(-20.80;-8.78)
黒人	(N=11)	(N=9)	(N=13)
ベースライン			
N	11	9	13
平均値 (SD)	100.8 (10.99)	91.7 (14.65)	90.8 (12.96)
中央値 (範囲)	100.0 (81;118)	89.0 (70;108)	92.0 (71;115)
最終評価時			
N	11	9	13
平均値 (SD)	104.4 (32.01)	94.2 (30.48)	81.8 (22.26)
中央値 (範囲)	90.0 (67;148)	95.0 (51;140)	77.0 (51;124)
ベースラインからの変化量			
N	11	9	13
平均値 (SD)	3.5 (28.27)	2.6 (22.76)	-9.0 (17.45)
中央値 (範囲)	-2.0 (-33;52)	-8.0 (-21;52)	-14.0 (-27;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.901	0.316
最小二乗平均値の差 (SE)		1.5 (11.87)	-11.0 (10.77)
95% CI		(-18.85;21.84)	(-29.49;7.43)
アジア人		(N=3)	
ベースライン			
N		3	
平均値 (SD)		97.0 (11.00)	
中央値 (範囲)		97.0 (86;108)	
最終評価時			
N		3	
平均値 (SD)		90.7 (13.05)	
中央値 (範囲)		95.0 (76;101)	
ベースラインからの変化量			
N		3	
平均値 (SD)		-6.3 (18.90)	
中央値 (範囲)		-13.0 (-21;15)	
その他	(N=1)	(N=1)	
ベースライン			
N	1	1	
平均値 (SD)	77.0 ( )	87.0 ( )	
中央値 (範囲)	77.0 (77;77)	87.0 (87;87)	
最終評価時			
N	1	1	
平均値 (SD)	77.0 ( )	73.0 ( )	
中央値 (範囲)	77.0 (77;77)	73.0 (73;73)	
ベースラインからの変化量			
N	1	1	
平均値 (SD)	0.0 ( )	-14.0 ( )	
中央値 (範囲)	0.0 (0;0)	-14.0 (-14;-14)	

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 53

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-35 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（地域別の部分集団解析）：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

地域	プラセボ	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.	PALI palm 150 mg eq.
北アメリカ	(N=88)	(N=68)	(N=67)	(N=24)
ベースライン				
N	88	68	67	24
平均値 (SD)	93.9 (12.52)	91.0 (10.67)	90.8 (11.03)	93.5 (11.95)
中央値 (範囲)	93.0 (70;120)	90.5 (70;118)	89.0 (70;118)	93.0 (72;120)
最終評価時				
N	88	68	67	24
平均値 (SD)	85.9 (21.07)	84.9 (22.08)	80.0 (21.52)	89.7 (21.66)
中央値 (範囲)	83.5 (36;134)	79.5 (41;133)	80.0 (33;136)	86.0 (54;122)
ベースラインからの変化量				
N	88	68	67	24
平均値 (SD)	-8.0 (18.69)	-6.2 (16.82)	-10.8 (17.75)	-3.8 (18.24)
中央値 (範囲)	-5.0 (-64;37)	-8.5 (-36;32)	-14.0 (-52;21)	-4.0 (-46;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.499	0.367	
最小二乗平均値の差 (SE)		2.0 (2.90)	-2.6 (2.92)	
95% CI		(-3.75;7.69)	(-8.39;3.11)	
東ヨーロッパ	(N=15)	(N=9)	(N=9)	(N=3)
ベースライン				
N	15	9	9	3
平均値 (SD)	86.9 (6.17)	83.0 (6.00)	85.8 (7.85)	91.3 (5.69)
中央値 (範囲)	86.0 (79;98)	82.0 (76;95)	83.0 (78;102)	93.0 (85;96)
最終評価時				
N	15	9	9	3
平均値 (SD)	84.8 (14.58)	64.4 (13.28)	68.9 (15.10)	82.3 (20.03)
中央値 (範囲)	85.0 (58;113)	58.0 (53;89)	63.0 (53;94)	81.0 (63;103)
ベースラインからの変化量				
N	15	9	9	3
平均値 (SD)	-2.1 (15.21)	-18.6 (9.08)	-16.9 (12.94)	-9.0 (19.00)
中央値 (範囲)	-6.0 (-26;27)	-20.0 (-29;-2)	-19.0 (-31;9)	-4.0 (-30;7)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.007	0.013	
最小二乗平均値の差 (SE)		-17.0 (5.83)	-15.0 (5.67)	
95% CI		(-28.92;-5.07)	(-26.56;-3.37)	
アジア	(N=29)	(N=16)	(N=18)	(N=3)
ベースライン				
N	29	16	18	3
平均値 (SD)	90.6 (14.30)	88.9 (12.24)	89.7 (15.17)	83.0 (13.00)
中央値 (範囲)	86.0 (71;120)	88.0 (71;114)	86.0 (72;115)	76.0 (75;98)
最終評価時				
N	29	16	18	3
平均値 (SD)	97.2 (27.78)	79.7 (32.90)	80.7 (24.63)	67.0 (22.61)
中央値 (範囲)	100.0 (53;165)	72.0 (35;150)	82.0 (42;119)	78.0 (41;82)
ベースラインからの変化量				
N	29	16	18	3
平均値 (SD)	6.6 (26.37)	-9.2 (27.47)	-8.9 (25.76)	-16.0 (35.54)
中央値 (範囲)	6.0 (-47;81)	-17.5 (-41;62)	-13.0 (-57;36)	3.0 (-57;6)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.054	0.052	
最小二乗平均値の差 (SE)		-16.2 (8.26)	-15.8 (7.95)	
95% CI		(-32.72;0.32)	(-31.67;0.14)	

a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.）を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 59

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-36 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（地域別の部分集団解析）：PSY-3004 試験［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm		
地域	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.
東ヨーロッパ	(N=54)	(N=56)	(N=53)	(N=54)
ベースライン				
N	54	56	53	54
平均値 (SD)	89.4 (10.78)	90.0 (10.33)	90.3 (10.54)	90.5 (10.57)
中央値 (範囲)	87.0 (74;117)	88.0 (72;120)	89.0 (73;115)	88.0 (74;118)
最終評価時				
N	54	56	53	54
平均値 (SD)	85.1 (25.57)	76.1 (26.88)	70.8 (18.22)	69.6 (20.03)
中央値 (範囲)	85.0 (32;129)	72.0 (35;143)	68.0 (42;133)	65.0 (34;122)
ベースラインからの変化量				
N	54	56	53	54
平均値 (SD)	-4.3 (23.17)	-13.9 (24.31)	-19.5 (19.09)	-20.9 (19.50)
中央値 (範囲)	-0.5 (-56;37)	-18.5 (-52;39)	-21.0 (-53;57)	-21.5 (-63;32)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.023	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-9.5 (4.12)	-15.0 (4.18)	-16.3 (4.16)
95% CI		(-17.57;-1.34)	(-23.22;-6.75)	(-24.53;-8.14)
その他	(N=71)	(N=74)	(N=75)	(N=77)
ベースライン				
N	71	73	75	77
平均値 (SD)	91.7 (13.20)	91.2 (13.58)	91.8 (12.99)	91.0 (12.49)
中央値 (範囲)	89.0 (70;119)	89.0 (70;119)	90.0 (70;120)	89.0 (70;119)
最終評価時				
N	71	73	75	77
平均値 (SD)	82.7 (21.51)	77.9 (22.32)	83.1 (22.99)	78.3 (20.43)
中央値 (範囲)	83.0 (33;130)	79.0 (30;125)	85.0 (30;144)	74.0 (38;128)
ベースラインからの変化量				
N	71	73	75	77
平均値 (SD)	-9.0 (17.25)	-13.3 (19.15)	-8.7 (19.79)	-12.7 (20.38)
中央値 (範囲)	-6.0 (-55;39)	-12.0 (-68;30)	-7.0 (-66;41)	-12.0 (-64;38)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.174	0.916	0.225
最小二乗平均値の差 (SE)		-4.3 (3.18)	0.3 (3.16)	-3.8 (3.14)
95% CI		(-10.60;1.93)	(-5.89;6.55)	(-10.00;2.36)

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 60

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-37 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（地域別の部分集団解析）：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm			
地域	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
北アメリカ	(N=156)	(N=71)	(N=139)	(N=141)	(N=24)
ベースライン					
N	156	70	139	141	24
平均値 (SD)	93.1 (12.84)	91.0 (13.84)	91.4 (11.87)	90.7 (11.79)	93.5 (11.95)
中央値 (範囲)	91.5 (70;120)	88.0 (70;119)	90.0 (70;120)	89.0 (70;119)	93.0 (72;120)
最終評価時					
N	156	70	139	141	24
平均値 (SD)	85.4 (20.38)	79.6 (21.09)	84.6 (21.77)	79.6 (20.65)	89.7 (21.66)
中央値 (範囲)	84.0 (36;134)	80.5 (36;125)	82.0 (33;144)	78.0 (33;136)	86.0 (54;122)
ベースラインからの変化量					
N	156	70	139	141	24
平均値 (SD)	-7.8 (17.39)	-11.4 (17.10)	-6.8 (17.91)	-11.0 (18.43)	-3.8 (18.24)
中央値 (範囲)	-5.5 (-64;39)	-11.5 (-50;30)	-8.0 (-66;41)	-13.0 (-63;38)	-4.0 (-46;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.178	0.704	0.094	
最小二乗平均値の差 (SE)		-3.7 (2.74)	0.8 (2.08)	-3.5 (2.08)	
95% CI		(-9.06;1.68)	(-3.30;4.88)	(-7.56;0.60)	
東ヨーロッパ	(N=69)	(N=56)	(N=62)	(N=63)	(N=3)
ベースライン					
N	69	56	62	63	3
平均値 (SD)	88.8 (9.98)	90.0 (10.33)	89.2 (10.30)	89.8 (10.30)	91.3 (5.69)
中央値 (範囲)	87.0 (74;117)	88.0 (72;120)	87.0 (73;115)	86.0 (74;118)	93.0 (85;96)
最終評価時					
N	69	56	62	63	3
平均値 (SD)	85.0 (23.52)	76.1 (26.88)	69.9 (17.64)	69.5 (19.30)	82.3 (20.03)
中央値 (範囲)	85.0 (32;129)	72.0 (35;143)	68.0 (42;133)	65.0 (34;122)	81.0 (63;103)
ベースラインからの変化量					
N	69	56	62	63	3
平均値 (SD)	-3.8 (21.61)	-13.9 (24.31)	-19.4 (17.93)	-20.3 (18.68)	-9.0 (19.00)
中央値 (範囲)	-4.0 (-56;37)	-18.5 (-52;39)	-21.0 (-53;57)	-21.0 (-63;32)	-4.0 (-30;7)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.013	<0.001	<0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-9.5 (3.81)	-15.4 (3.63)	-16.2 (3.61)	
95% CI		(-17.04;-2.01)	(-22.50;-8.21)	(-23.30;-9.07)	
アジア	(N=29)		(N=16)	(N=18)	(N=3)
ベースライン					
N	29		16	18	3
平均値 (SD)	90.6 (14.30)		88.9 (12.24)	89.7 (15.17)	83.0 (13.00)
中央値 (範囲)	86.0 (71;120)		88.0 (71;114)	86.0 (72;115)	76.0 (75;98)
最終評価時					
N	29		16	18	3
平均値 (SD)	97.2 (27.78)		79.7 (32.90)	80.7 (24.63)	67.0 (22.61)
中央値 (範囲)	100.0 (53;165)		72.0 (35;150)	82.0 (42;119)	78.0 (41;82)
ベースラインからの変化量					
N	29		16	18	3
平均値 (SD)	6.6 (26.37)		-9.2 (27.47)	-8.9 (25.76)	-16.0 (35.54)
中央値 (範囲)	6.0 (-47;81)		-17.5 (-41;62)	-13.0 (-57;36)	3.0 (-57;6)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]			0.054	0.052	
最小二乗平均値の差 (SE)			-16.2 (8.26)	-15.8 (7.95)	
95% CI			(-32.72;0.32)	(-31.67;0.14)	
アフリカ	(N=3)	(N=3)	(N=4)	(N=3)	
ベースライン					
N	3	3	4	3	
平均値 (SD)	82.3 (8.08)	95.3 (3.06)	91.8 (14.97)	102.7 (3.21)	
中央値 (範囲)	81.0 (75;91)	96.0 (92;98)	89.0 (79;110)	104.0 (99;105)	
最終評価時					
N	3	3	4	3	
平均値 (SD)	36.7 (4.04)	39.3 (16.17)	60.3 (37.35)	53.0 (17.58)	
中央値 (範囲)	36.0 (33;41)	30.0 (30;58)	51.0 (30;109)	46.0 (40;73)	
ベースラインからの変化量					
N	3	3	4	3	
平均値 (SD)	-45.7 (8.14)	-56.0 (15.87)	-31.5 (22.52)	-49.7 (16.26)	
中央値 (範囲)	-42.0 (-55;-40)	-62.0 (-68;-38)	-38.0 (-49;-1)	-53.0 (-64;-32)	
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.109	0.752	0.134	
最小二乗平均値の差 (SE)		-24.4 (13.55)	3.9 (12.07)	-26.1 (15.65)	
95% CI		(-55.69;6.81)	(-23.90;31.79)	(-62.16;10.03)	

a：治験実施計画書及び投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 61

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-38 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（地域別の部分集団解析）：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

		PALI palm		
地域	プラセボ	25 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
北アメリカ	(N=80)	(N=73)	(N=79)	(N=82)
ベースライン				
N	80	73	79	82
平均値 (SD)	89.4 (11.02)	87.6 (13.14)	85.1 (10.98)	90.3 (12.77)
中央値 (範囲)	89.0 (67;113)	87.0 (61;110)	84.0 (64;109)	90.5 (64;131)
最終評価時				
N	80	73	79	82
平均値 (SD)	83.6 (18.29)	80.0 (17.46)	77.2 (16.91)	77.6 (16.52)
中央値 (範囲)	83.0 (30;122)	79.0 (44;136)	76.0 (44;122)	78.0 (36;140)
ベースラインからの変化量				
N	80	73	79	82
平均値 (SD)	-5.7 (14.60)	-7.7 (17.01)	-7.9 (16.34)	-12.7 (15.79)
中央値 (範囲)	-6.0 (-40;35)	-7.0 (-54;42)	-9.0 (-48;26)	-13.5 (-56;27)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.310	0.142	0.006
最小二乗平均値の差 (SE)		-2.5 (2.50)	-3.6 (2.47)	-6.6 (2.42)
95% CI		(-7.46;2.38)	(-8.48;1.22)	(-11.41;-1.87)
東ヨーロッパ	(N=57)	(N=58)	(N=60)	(N=56)
ベースライン				
N	57	58	60	56
平均値 (SD)	85.7 (9.03)	87.7 (10.04)	88.3 (10.05)	86.3 (8.83)
中央値 (範囲)	84.0 (69;106)	86.0 (72;115)	86.5 (68;112)	85.0 (69;107)
最終評価時				
N	57	58	60	56
平均値 (SD)	83.9 (23.43)	74.5 (17.85)	71.6 (19.84)	71.4 (19.78)
中央値 (範囲)	81.0 (46;140)	69.5 (45;121)	66.5 (41;123)	68.5 (40;137)
ベースラインからの変化量				
N	57	58	60	56
平均値 (SD)	-1.8 (21.76)	-13.3 (17.02)	-16.7 (18.99)	-14.9 (19.89)
中央値 (範囲)	-3.0 (-45;51)	-17.0 (-48;21)	-19.0 (-65;20)	-17.5 (-49;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.003	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-10.8 (3.61)	-14.1 (3.58)	-12.9 (3.63)
95% CI		(-17.90;-3.69)	(-21.16;-7.04)	(-20.05;-5.75)
アジア	(N=23)	(N=24)	(N=22)	(N=22)
ベースライン				
N	23	24	22	22
平均値 (SD)	80.8 (7.73)	82.4 (12.14)	84.4 (11.47)	87.0 (13.24)
中央値 (範囲)	81.0 (65;94)	79.5 (67;119)	84.5 (61;106)	85.5 (69;109)
最終評価時				
N	23	24	22	22
平均値 (SD)	85.0 (26.90)	86.0 (28.26)	73.5 (16.22)	75.9 (21.87)
中央値 (範囲)	81.0 (39;136)	81.5 (40;161)	76.5 (42;101)	73.0 (34;113)
ベースラインからの変化量				
N	23	24	22	22
平均値 (SD)	4.2 (25.01)	3.6 (28.61)	-10.9 (15.42)	-11.0 (23.95)
中央値 (範囲)	3.0 (-48;49)	-1.5 (-48;87)	-11.0 (-38;24)	-9.5 (-71;41)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.980	0.060	0.089
最小二乗平均値の差 (SE)		0.2 (6.83)	-13.3 (7.01)	-12.2 (7.10)
95% CI		(-13.40;13.74)	(-27.29;0.59)	(-26.33;1.90)

a：投与群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 62

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-39 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（地域別の部分集団解析）：SCH-201 試験
［主要 ITT 解析対象集団］

地域	プラセボ	PALI palm	
		50 mg eq.	100 mg eq.
東ヨーロッパ	(N=45)	(N=44)	(N=48)
ベースライン			
N	45	44	48
平均値 (SD)	86.5 (12.30)	87.4 (12.19)	83.7 (10.04)
中央値 (範囲)	84.0 (67;118)	86.0 (64;120)	84.5 (66;118)
最終評価時			
N	45	44	48
平均値 (SD)	94.2 (22.33)	81.8 (24.74)	75.8 (21.92)
中央値 (範囲)	92.0 (44;145)	74.5 (36;128)	76.0 (37;134)
ベースラインからの変化量			
N	45	44	48
平均値 (SD)	7.7 (16.17)	-5.5 (22.76)	-8.0 (20.47)
中央値 (範囲)	11.0 (-40;36)	-7.0 (-64;39)	-7.0 (-47;53)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-13.8 (4.09)	-15.5 (4.01)
90% CI		(-20.58;-7.03)	(-22.11;-8.83)
北アメリカ	(N=21)	(N=19)	(N=20)
ベースライン			
N	21	19	20
平均値 (SD)	90.8 (16.79)	89.5 (13.07)	88.9 (12.83)
中央値 (範囲)	92.0 (55;118)	88.0 (69;108)	87.5 (71;115)
最終評価時			
N	21	19	20
平均値 (SD)	93.7 (30.14)	85.2 (24.38)	81.6 (20.10)
中央値 (範囲)	89.0 (58;148)	76.0 (51;140)	79.0 (51;124)
ベースラインからの変化量			
N	21	19	20
平均値 (SD)	2.9 (22.17)	-4.3 (18.89)	-7.3 (17.02)
中央値 (範囲)	0.0 (-33;52)	-8.0 (-27;52)	-13.0 (-27;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.446	0.093
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.1 (6.60)	-10.6 (6.17)
90% CI		(-16.14;6.00)	(-20.91;-0.22)

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 58

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-40 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの BMI 区分別の部分集団解析）：PSY-3003 試験［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm		
ベースラインの BMI 区分	プラセボ	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
標準: <25 kg/m^2	(N=61)	(N=38)	(N=32)	(N=10)
ベースライン				
N	61	38	32	10
平均値 (SD)	92.6 (12.53)	88.3 (11.28)	90.4 (13.59)	91.6 (14.55)
中央値 (範囲)	90.0 (70;117)	87.5 (71;118)	88.0 (72;115)	92.5 (72;120)
最終評価時				
N	61	38	32	10
平均値 (SD)	88.7 (22.96)	77.2 (24.36)	72.3 (20.03)	82.5 (24.47)
中央値 (範囲)	85.0 (53;165)	76.5 (35;133)	68.5 (38;106)	79.0 (41;120)
ベースラインからの変化量				
N	61	38	32	10
平均値 (SD)	-3.9 (23.28)	-11.1 (17.57)	-18.1 (15.90)	-9.1 (26.86)
中央値 (範囲)	-5.0 (-64;81)	-12.5 (-41;32)	-21.5 (-48;11)	-0.5 (-57;22)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.089	<0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-7.2 (4.18)	-15.3 (4.36)	
95% CI		(-15.42;1.12)	(-23.91;-6.67)	
過体重: ≥ 25-<30 kg/m^2	(N=32)	(N=22)	(N=25)	(N=8)
ベースライン				
N	32	22	25	8
平均値 (SD)	90.6 (11.97)	90.6 (9.85)	90.5 (10.02)	93.8 (9.07)
中央値 (範囲)	87.0 (71;118)	89.5 (76;116)	89.0 (79;116)	94.5 (81;111)
最終評価時				
N	32	22	25	8
平均値 (SD)	92.2 (21.97)	85.0 (27.30)	84.1 (22.77)	95.4 (16.25)
中央値 (範囲)	95.5 (43;134)	78.5 (43;150)	80.0 (53;136)	98.5 (68;120)
ベースラインからの変化量				
N	32	22	25	8
平均値 (SD)	1.6 (18.44)	-5.7 (23.33)	-6.4 (22.29)	1.6 (14.04)
中央値 (範囲)	1.0 (-42;32)	-13.0 (-36;62)	-8.0 (-57;36)	1.5 (-22;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.364	0.286	
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.2 (5.72)	-6.0 (5.54)	
95% CI		(-16.64;6.18)	(-16.99;5.09)	
肥満: ≥ 30 kg/m^2	(N=39)	(N=33)	(N=37)	(N=12)
ベースライン				
N	39	33	37	12
平均値 (SD)	93.5 (13.19)	91.2 (10.86)	89.6 (11.17)	91.7 (11.58)
中央値 (範囲)	92.0 (71;120)	92.0 (70;116)	89.0 (70;118)	91.5 (72;112)
最終評価時				
N	39	33	37	12
平均値 (SD)	84.3 (22.06)	85.6 (21.39)	81.6 (21.44)	84.3 (23.28)
中央値 (範囲)	81.0 (36;128)	84.0 (41;127)	83.0 (33;116)	83.0 (54;122)
ベースラインからの変化量				
N	39	33	37	12
平均値 (SD)	-9.2 (18.27)	-5.6 (16.47)	-7.9 (17.91)	-7.3 (16.21)
中央値 (範囲)	-8.0 (-40;37)	-7.0 (-32;26)	-9.0 (-52;21)	-8.0 (-34;16)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.192	0.522	
最小二乗平均値の差 (SE)		5.6 (4.25)	2.7 (4.14)	
95% CI		(-2.84;14.02)	(-5.55;10.88)	

a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 68

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-41 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの BMI 区分別の部分集団解析）：PSY-3004 試験［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm		
ベースラインの BMI 区分	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.
標準: <25 kg/m^2	(N=51)	(N=54)	(N=60)	(N=51)
ベースライン				
N	51	54	60	51
平均値 (SD)	90.5 (11.16)	93.4 (11.44)	91.7 (10.48)	92.0 (12.03)
中央値 (範囲)	89.0 (75;116)	92.5 (73;120)	90.0 (74;115)	93.0 (73;119)
最終評価時				
N	51	54	60	51
平均値 (SD)	86.0 (23.55)	78.7 (27.37)	73.9 (20.50)	71.9 (20.84)
中央値 (範囲)	87.0 (36;127)	76.5 (30;143)	68.5 (32;119)	71.0 (34;120)
ベースラインからの変化量				
N	51	54	60	51
平均値 (SD)	-4.5 (20.50)	-14.7 (22.90)	-17.9 (19.39)	-20.1 (21.28)
中央値 (範囲)	-2.0 (-55;37)	-18.0 (-68;38)	-19.5 (-53;26)	-21.0 (-64;27)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.010	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-10.2 (3.91)	-13.8 (3.79)	-15.6 (3.96)
95% CI		(-17.88;-2.45)	(-21.24;-6.29)	(-23.36;-7.76)
過体重: ≥ 25-<30 kg/m^2	(N=38)	(N=45)	(N=33)	(N=41)
ベースライン				
N	38	45	33	41
平均値 (SD)	92.6 (12.62)	89.7 (12.20)	90.5 (14.56)	89.4 (11.92)
中央値 (範囲)	88.5 (73;119)	87.0 (72;119)	88.0 (71;120)	89.0 (71;118)
最終評価時				
N	38	45	33	41
平均値 (SD)	83.4 (26.76)	78.3 (22.83)	84.0 (27.19)	76.0 (22.02)
中央値 (範囲)	84.0 (32;130)	78.0 (35;126)	78.0 (44;144)	68.0 (38;122)
ベースラインからの変化量				
N	38	45	33	41
平均値 (SD)	-9.2 (23.00)	-11.4 (22.24)	-6.5 (24.66)	-13.4 (21.16)
中央値 (範囲)	-14.5 (-56;39)	-10.0 (-50;39)	-5.0 (-66;57)	-17.0 (-63;32)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.625	0.469	0.472
最小二乗平均値の差 (SE)		-2.5 (5.02)	3.9 (5.42)	-3.7 (5.09)
95% CI		(-12.38;7.46)	(-6.78;14.65)	(-13.73;6.39)
肥満: ≥ 30 kg/m^2	(N=36)	(N=31)	(N=35)	(N=39)
ベースライン				
N	36	30	35	39
平均値 (SD)	88.9 (13.25)	87.1 (12.99)	90.9 (12.17)	90.6 (11.14)
中央値 (範囲)	87.0 (70;116)	82.5 (70;115)	89.0 (70;119)	89.0 (70;115)
最終評価時				
N	36	30	35	39
平均値 (SD)	80.8 (18.85)	72.5 (20.55)	79.4 (17.43)	76.9 (18.93)
中央値 (範囲)	77.0 (45;116)	66.0 (48;125)	82.0 (30;106)	71.0 (40;128)
ベースラインからの変化量				
N	36	30	35	39
平均値 (SD)	-8.1 (15.89)	-14.6 (17.66)	-11.5 (14.35)	-13.7 (17.75)
中央値 (範囲)	-6.5 (-49;25)	-16.0 (-47;20)	-10.0 (-49;14)	-12.0 (-54;38)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.103	0.810	0.277
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.5 (3.93)	-0.9 (3.81)	-4.0 (3.70)
95% CI		(-14.22;1.32)	(-8.46;6.63)	(-11.37;3.28)

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 69

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-42 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの BMI 区分別の部分集団解析）：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm			
ベースラインの BMI 区分	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
標準: <25 kg/m^2	(N=112)	(N=54)	(N=98)	(N=83)	(N=10)
ベースライン					
N	112	54	98	83	10
平均値 (SD)	91.7 (11.92)	93.4 (11.44)	90.4 (10.87)	91.4 (12.59)	91.6 (14.55)
中央値 (範囲)	89.5 (70;117)	92.5 (73;120)	89.0 (71;118)	89.0 (72;119)	92.5 (72;120)
最終評価時					
N	112	54	98	83	10
平均値 (SD)	87.5 (23.16)	78.7 (27.37)	75.1 (22.01)	72.1 (20.41)	82.5 (24.47)
中央値 (範囲)	85.0 (36;165)	76.5 (30;143)	71.5 (32;133)	70.0 (34;120)	79.0 (41;120)
ベースラインからの変化量					
N	112	54	98	83	10
平均値 (SD)	-4.2 (21.96)	-14.7 (22.90)	-15.2 (18.91)	-19.3 (19.30)	-9.1 (26.86)
中央値 (範囲)	-4.0 (-64;81)	-18.0 (-68;38)	-18.0 (-53;32)	-21.0 (-64;27)	-0.5 (-57;22)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.013	<0.001	<0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.8 (3.54)	-10.8 (2.78)	-15.0 (2.91)	
95% CI		(-15.74;-1.83)	(-16.24;-5.30)	(-20.72;-9.29)	
過体重: ≥ 25-<30 kg/m^2	(N=70)	(N=45)	(N=55)	(N=66)	(N=8)
ベースライン					
N	70	45	55	66	8
平均値 (SD)	91.7 (12.28)	89.7 (12.20)	90.6 (12.78)	89.8 (11.17)	93.8 (9.07)
中央値 (範囲)	88.0 (71;119)	87.0 (72;119)	89.0 (71;120)	89.0 (71;118)	94.5 (81;111)
最終評価時					
N	70	45	55	66	8
平均値 (SD)	87.4 (24.90)	78.3 (22.83)	84.4 (26.98)	79.1 (22.48)	95.4 (16.25)
中央値 (範囲)	87.0 (32;134)	78.0 (35;126)	78.0 (43;150)	76.5 (38;136)	98.5 (68;120)
ベースラインからの変化量					
N	70	45	55	66	8
平均値 (SD)	-4.3 (21.58)	-11.4 (22.24)	-6.2 (23.92)	-10.8 (21.70)	1.6 (14.04)
中央値 (範囲)	-3.5 (-56;39)	-10.0 (-50;39)	-8.0 (-66;62)	-14.5 (-63;36)	1.5 (-22;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.383	0.961	0.208	
最小二乗平均値の差 (SE)		-3.9 (4.47)	0.2 (3.97)	-4.8 (3.78)	
95% CI		(-12.72;4.90)	(-7.64;8.02)	(-12.21;2.68)	
肥満: ≥ 30 kg/m^2	(N=75)	(N=31)	(N=68)	(N=76)	(N=12)
ベースライン					
N	75	30	68	76	12
平均値 (SD)	91.3 (13.33)	87.1 (12.99)	91.1 (11.47)	90.1 (11.09)	91.7 (11.58)
中央値 (範囲)	89.0 (70;120)	82.5 (70;115)	89.0 (70;119)	89.0 (70;118)	91.5 (72;112)
最終評価時					
N	75	30	68	76	12
平均値 (SD)	82.6 (20.52)	72.5 (20.55)	82.4 (19.56)	79.2 (20.19)	84.3 (23.28)
中央値 (範囲)	80.0 (36;128)	66.0 (48;125)	82.5 (30;127)	80.0 (33;128)	83.0 (54;122)
ベースラインからの変化量					
N	75	30	68	76	12
平均値 (SD)	-8.7 (17.07)	-14.6 (17.66)	-8.6 (15.57)	-10.9 (17.94)	-7.3 (16.21)
中央値 (範囲)	-7.0 (-49;37)	-16.0 (-47;20)	-8.0 (-49;26)	-11.0 (-54;38)	-8.0 (-34;16)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.273	0.480	0.666	
最小二乗平均値の差 (SE)		-4.2 (3.81)	2.0 (2.84)	-1.2 (2.75)	
95% CI		(-11.70;3.33)	(-3.58;7.60)	(-6.61;4.23)	

a：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.），並びに治験実施計画書ごとの国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 70

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-43 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの BMI 区分別の部分集団解析）：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

		PALI palm		
ベースラインの BMI 区分	プラセボ	25 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
標準 <25 kg/m²	(N=61)	(N=73)	(N=75)	(N=69)
ベースライン				
N	61	73	75	69
平均値 (SD)	86.3 (9.13)	85.8 (11.18)	87.0 (10.47)	87.2 (10.78)
中央値 (範囲)	86.0 (65;107)	85.0 (64;115)	86.0 (61;112)	88.0 (65;109)
最終評価時				
N	61	73	75	69
平均値 (SD)	85.6 (24.02)	76.1 (19.36)	74.1 (19.97)	73.9 (18.18)
中央値 (範囲)	84.0 (39;140)	70.0 (40;136)	70.0 (42;123)	72.0 (34;120)
ベースラインからの変化量				
N	61	73	75	69
平均値 (SD)	-0.7 (22.91)	-9.6 (19.19)	-12.9 (17.73)	-13.3 (18.05)
中央値 (範囲)	-2.0 (-48;51)	-11.0 (-48;35)	-14.0 (-54;24)	-13.0 (-71;35)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.010	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.6 (3.33)	-11.3 (3.31)	-12.4 (3.37)
95% CI		(-15.19;-2.07)	(-17.85;-4.80)	(-19.04;-5.79)
過体重 25-<30 kg/m²	(N=59)	(N=40)	(N=53)	(N=53)
ベースライン				
N	59	40	53	53
平均値 (SD)	86.9 (10.97)	88.2 (12.52)	85.7 (10.45)	89.2 (11.21)
中央値 (範囲)	86.0 (70;113)	86.0 (61;112)	85.0 (67;108)	88.0 (64;118)
最終評価時				
N	59	40	53	53
平均値 (SD)	84.9 (19.14)	84.5 (23.07)	75.2 (16.83)	73.9 (18.44)
中央値 (範囲)	82.0 (46;123)	84.0 (44;161)	76.0 (41;104)	73.0 (42;137)
ベースラインからの変化量				
N	59	40	53	53
平均値 (SD)	-2.1 (14.60)	-3.7 (25.48)	-10.5 (18.69)	-15.2 (16.53)
中央値 (範囲)	-4.0 (-44;35)	-4.0 (-54;87)	-11.0 (-65;26)	-16.0 (-49;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.938	0.004	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-0.3 (3.50)	-9.4 (3.21)	-13.4 (3.23)
95% CI		(-7.17;6.63)	(-15.74;-3.09)	(-19.73;-7.00)
肥満 ≥ 30 kg/m²	(N=40)	(N=42)	(N=33)	(N=38)
ベースライン				
N	40	42	33	38
平均値 (SD)	87.6 (11.17)	87.5 (12.92)	85.2 (12.08)	89.6 (13.88)
中央値 (範囲)	87.0 (67;112)	89.0 (66;119)	87.0 (64;109)	89.5 (66;131)
最終評価時				
N	40	42	33	38
平均値 (SD)	80.0 (20.52)	78.2 (16.60)	74.7 (15.71)	79.3 (19.43)
中央値 (範囲)	83.0 (30;116)	77.5 (48;121)	72.0 (46;122)	76.5 (43;140)
ベースラインからの変化量				
N	40	42	33	38
平均値 (SD)	-7.6 (18.89)	-9.3 (14.10)	-10.5 (15.92)	-10.3 (21.66)
中央値 (範囲)	-9.0 (-45;27)	-11.0 (-34;27)	-10.0 (-42;25)	-13.5 (-56;41)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.304	0.212	0.758
最小二乗平均値の差 (SE)		-3.7 (3.63)	-4.9 (3.89)	-1.2 (3.74)
95% CI		(-10.92;3.44)	(-12.56;2.81)	(-8.55;6.24)

a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 71

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-44 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの BMI 区分別の部分集団解析）：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

ベースラインの BMI 区分	プラセボ	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.
標準: <25 kg/m²	(N=36)	(N=33)	(N=40)
ベースライン			
N	36	33	40
平均値 (SD)	90.1 (14.02)	86.8 (13.12)	85.2 (12.20)
中央値 (範囲)	92.0 (55;118)	83.0 (64;120)	82.0 (67;118)
最終評価時			
N	36	33	40
平均値 (SD)	94.6 (24.73)	76.5 (21.72)	78.1 (22.69)
中央値 (範囲)	95.5 (44;145)	71.0 (36;125)	77.0 (40;134)
ベースラインからの変化量			
N	36	33	40
平均値 (SD)	4.5 (17.40)	-10.3 (19.94)	-7.0 (20.83)
中央値 (範囲)	9.5 (-33;35)	-12.0 (-64;26)	-7.0 (-47;53)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-19.1 (4.95)	-16.7 (4.58)
95% CI		(-27.31;-10.82)	(-24.33;-9.10)
過体重: ≥ 25 kg/m²-<30 kg/m²	(N=14)	(N=15)	(N=16)
ベースライン			
N	14	15	16
平均値 (SD)	83.2 (15.44)	89.9 (12.16)	85.3 (6.66)
中央値 (範囲)	78.5 (67;117)	89.0 (70;113)	86.0 (71;98)
最終評価時			
N	14	15	16
平均値 (SD)	88.6 (21.41)	99.7 (24.71)	70.9 (16.47)
中央値 (範囲)	87.0 (54;127)	101.0 (54;140)	73.0 (37;101)
ベースラインからの変化量			
N	14	15	16
平均値 (SD)	5.4 (17.04)	9.9 (20.91)	-14.4 (14.83)
中央値 (範囲)	8.0 (-40;36)	9.0 (-26;52)	-14.0 (-40;15)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.243	0.176
最小二乗平均値の差 (SE)		13.6 (11.25)	-13.5 (9.55)
95% CI		(-5.93;33.10)	(-30.02;3.10)
肥満: ≥ 30 kg/m²	(N=16)	(N=15)	(N=12)
ベースライン			
N	16	15	12
平均値 (SD)	86.8 (11.75)	88.7 (11.47)	85.5 (12.67)
中央値 (範囲)	86.5 (61;105)	87.0 (65;104)	86.0 (66;115)
最終評価時			
N	16	15	12
平均値 (SD)	97.4 (28.45)	79.9 (23.59)	84.2 (22.03)
中央値 (範囲)	91.0 (58;148)	76.0 (36;118)	79.5 (55;124)
ベースラインからの変化量			
N	16	15	12
平均値 (SD)	10.6 (21.38)	-8.8 (19.65)	-1.3 (18.49)
中央値 (範囲)	8.0 (-28;52)	-8.0 (-44;18)	-6.0 (-22;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.147	0.064
最小二乗平均値の差 (SE)		-16.1 (10.71)	-20.5 (10.45)
95% CI		(-34.63;2.33)	(-38.55;-2.49)

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 67

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-45 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの PANSS 総スコア別部分集団解析）：PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験　個々の解析結果［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm			
ベースライン PANSS 総スコア	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
R092670-PSY-3003					
≤スコア中央値 (89)	(N=65)		(N=49)	(N=52)	(N=9)
ベースライン					
N	65		49	52	9
平均値 (SD)	81.9 (5.49)		81.9 (5.79)	81.6 (5.31)	78.1 (4.57)
中央値 (範囲)	83.0 (70;89)		83.0 (70;89)	82.5 (70;89)	80.0 (72;85)
最終評価時					
N	65		49	52	9
平均値 (SD)	80.1 (20.89)		70.6 (21.60)	72.0 (20.54)	74.7 (16.24)
中央値 (範囲)	77.0 (36;165)		71.0 (35;150)	66.0 (33;119)	78.0 (54;106)
ベースラインからの変化量					
N	65		49	52	9
平均値 (SD)	-1.8 (20.08)		-11.4 (19.51)	-9.6 (19.57)	-3.4 (15.81)
中央値 (範囲)	-5.0 (-42;81)		-14.0 (-41;62)	-15.0 (-52;36)	-4.0 (-28;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]			0.033	0.047	
最小二乗平均値の差 (SE)			-7.9 (3.68)	-7.2 (3.58)	
95% CI			(-15.20;-0.67)	(-14.25;-0.09)	
>スコア中央値 (89)	(N=67)		(N=44)	(N=42)	(N=21)
ベースライン					
N	67		44	42	21
平均値 (SD)	102.5 (8.40)		98.8 (7.67)	100.6 (8.26)	98.2 (7.94)
中央値 (範囲)	102.0 (90;120)		96.5 (90;118)	97.5 (90;118)	96.0 (90;120)
最終評価時					
N	67		44	42	21
平均値 (SD)	96.1 (21.24)		94.8 (20.35)	87.9 (19.96)	91.8 (22.45)
中央値 (範囲)	97.0 (53;135)		91.0 (63;133)	87.0 (49;136)	94.0 (41;122)
ベースラインからの変化量					
N	67		44	42	21
平均値 (SD)	-6.4 (21.77)		-4.0 (17.17)	-12.7 (18.51)	-6.4 (21.55)
中央値 (範囲)	-5.0 (-64;39)		-6.5 (-34;27)	-14.5 (-57;21)	-4.0 (-57;22)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]			0.641	0.092	
最小二乗平均値の差 (SE)			1.8 (3.95)	-6.6 (3.90)	
95% CI			(-5.96;9.66)	(-14.32;1.10)	
R092670-PSY-3004					
≤スコア中央値 (89)	(N=67)	(N=71)	(N=65)	(N=70)	
ベースライン					
N	67	70	65	70	
平均値 (SD)	81.3 (4.96)	81.4 (5.35)	81.8 (5.14)	81.5 (5.32)	
中央値 (範囲)	81.0 (70;89)	82.0 (70;89)	83.0 (70;89)	82.0 (70;89)	
最終評価時					
N	67	70	65	70	
平均値 (SD)	73.9 (19.98)	69.5 (21.03)	69.5 (19.19)	68.1 (16.41)	
中央値 (範囲)	72.0 (32;122)	65.5 (35;126)	67.0 (30;133)	65.5 (34;111)	
ベースラインからの変化量					
N	67	70	65	70	
平均値 (SD)	-7.4 (20.34)	-11.9 (19.80)	-12.3 (19.00)	-13.4 (15.67)	
中央値 (範囲)	-6.0 (-56;39)	-14.0 (-48;39)	-10.0 (-49;57)	-17.0 (-47;27)	
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.065	0.120	0.016	
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.8 (3.12)	-4.9 (3.16)	-7.6 (3.12)	
95% CI		(-11.90;0.37)	(-11.15;1.29)	(-13.71;-1.42)	
>スコア中央値 (89)	(N=58)	(N=59)	(N=63)	(N=61)	
ベースライン					
N	58	59	63	61	
平均値 (SD)	101.6 (8.47)	101.6 (8.47)	100.9 (8.88)	101.4 (7.07)	
中央値 (範囲)	100.0 (90;119)	100.0 (90;120)	101.0 (90;120)	102.0 (90;119)	
最終評価時					
N	58	59	63	61	
平均値 (SD)	95.1 (21.73)	86.1 (25.05)	86.8 (21.23)	82.2 (22.47)	
中央値 (範囲)	96.5 (36;130)	88.0 (30;143)	86.0 (46;144)	81.0 (40;128)	
ベースラインからの変化量					
N	58	59	63	61	
平均値 (SD)	-6.5 (19.93)	-15.5 (23.28)	-14.1 (21.37)	-19.1 (24.44)	
中央値 (範囲)	-3.0 (-55;35)	-17.0 (-68;38)	-16.0 (-66;41)	-18.0 (-64;38)	
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.051	0.060	0.004	
最小二乗平均値の差 (SE)		-7.7 (3.94)	-7.3 (3.88)	-11.3 (3.91)	
95% CI		(-15.52;0.03)	(-14.96;0.31)	(-19.02;-3.60)	

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 73

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-46 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの PANSS 総スコア別の部分集団解析）：併合解析結果（PSY-3003 及び PSY-3004 試験）［有効性の主要解析対象集団］

		PALI palm			
ベースライン PANSS 総スコア	プラセボ	25 mg eq.	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
≤スコア中央値 (89)	(N=132)	(N=71)	(N=114)	(N=122)	(N=9)
ベースライン					
N	132	70	114	122	9
平均値 (SD)	81.6 (5.22)	81.4 (5.35)	81.8 (5.41)	81.6 (5.30)	78.1 (4.57)
中央値 (範囲)	82.0 (70;89)	82.0 (70;89)	83.0 (70;89)	82.0 (70;89)	80.0 (72;85)
最終評価時					
N	132	70	114	122	9
平均値 (SD)	76.9 (20.59)	69.5 (21.03)	70.0 (20.18)	69.8 (18.31)	74.7 (16.24)
中央値 (範囲)	75.0 (32;165)	65.5 (35;126)	68.0 (30;150)	65.5 (33;119)	78.0 (54;106)
ベースラインからの変化量					
N	132	70	114	122	9
平均値 (SD)	-4.6 (20.33)	-11.9 (19.80)	-11.9 (19.14)	-11.8 (17.46)	-3.4 (15.81)
中央値 (範囲)	-5.0 (-56;81)	-14.0 (-48;39)	-12.0 (-49;62)	-17.0 (-52;36)	-4.0 (-28;25)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.035	0.008	0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.2 (2.92)	-6.3 (2.39)	-7.5 (2.35)	
95% CI		(-11.92;-0.42)	(-11.03;-1.63)	(-12.13;-2.90)	
>スコア中央値 (89)	(N=125)	(N=59)	(N=107)	(N=103)	(N=21)
ベースライン					
N	125	59	107	103	21
平均値 (SD)	102.1 (8.41)	101.6 (8.47)	100.0 (8.44)	101.1 (7.55)	98.2 (7.94)
中央値 (範囲)	101.0 (90;120)	100.0 (90;120)	98.0 (90;120)	101.0 (90;119)	96.0 (90;120)
最終評価時					
N	125	59	107	103	21
平均値 (SD)	95.6 (21.39)	86.1 (25.05)	90.1 (21.15)	84.6 (21.56)	91.8 (22.45)
中央値 (範囲)	97.0 (36;135)	88.0 (30;143)	88.0 (46;144)	87.0 (40;136)	94.0 (41;122)
ベースラインからの変化量					
N	125	59	107	103	21
平均値 (SD)	-6.4 (20.86)	-15.5 (23.28)	-10.0 (20.29)	-16.5 (22.35)	-6.4 (21.55)
中央値 (範囲)	-5.0 (-64;39)	-17.0 (-68;38)	-12.0 (-66;41)	-16.0 (-64;38)	-4.0 (-57;22)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.109	0.232	0.001	
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.6 (3.50)	-3.3 (2.77)	-9.0 (2.78)	
95% CI		(-12.51;1.26)	(-8.77;2.13)	(-14.47;-3.55)	

a：治験実施計画書，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.），並びに治験実施計画書ごとの国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 74

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-47 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの PANSS 総スコア別の部分集団解析）：PSY-3007 試験［ITT 解析対象集団］

		PALI palm		
ベースライン PANSS 総スコア	プラセボ	25 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.
<スコア中央値 (86)	(N=84)	(N=81)	(N=84)	(N=75)
ベースライン				
N	84	81	84	75
平均値 (SD)	78.8 (5.23)	77.4 (6.07)	77.9 (6.17)	78.6 (5.94)
中央値 (範囲)	79.0 (65;86)	78.0 (61;86)	78.5 (61;86)	80.0 (64;86)
最終評価時				
N	84	81	84	75
平均値 (SD)	77.0 (19.69)	75.1 (19.48)	71.6 (16.68)	69.4 (16.70)
中央値 (範囲)	78.5 (30;124)	70.0 (44;161)	70.5 (42;104)	68.0 (36;120)
ベースラインからの変化量				
N	84	81	84	75
平均値 (SD)	-1.8 (18.84)	-2.3 (19.76)	-6.3 (15.68)	-9.3 (17.89)
中央値 (範囲)	-2.5 (-40;51)	-7.0 (-37;87)	-9.0 (-34;26)	-11.0 (-43;41)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.608	0.072	0.011
最小二乗平均値の差 (SE)		-1.4 (2.78)	-5.0 (2.77)	-7.2 (2.82)
95% CI		(-6.90;4.04)	(-10.44;0.46)	(-12.76;-1.67)
≦スコア中央値 (86)	(N=76)	(N=74)	(N=77)	(N=85)
ベースライン				
N	76	74	77	85
平均値 (SD)	95.8 (6.41)	97.2 (7.46)	95.3 (6.53)	97.1 (8.13)
中央値 (範囲)	95.0 (87;113)	96.5 (87;119)	95.0 (87;112)	95.0 (87;131)
最終評価時				
N	76	74	77	85
平均値 (SD)	91.6 (20.77)	82.9 (19.63)	77.9 (19.02)	80.3 (18.75)
中央値 (範囲)	92.0 (45;140)	79.5 (40;136)	78.0 (41;123)	80.0 (34;140)
ベースラインからの変化量				
N	76	74	77	85
平均値 (SD)	-4.1 (19.77)	-14.3 (18.23)	-17.4 (17.93)	-16.8 (18.38)
中央値 (範囲)	-5.0 (-48;49)	-18.0 (-54;30)	-17.0 (-65;25)	-17.0 (-71;39)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.003	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-8.9 (2.97)	-12.3 (2.98)	-12.7 (2.86)
95% CI		(-14.78;-3.10)	(-18.16;-6.42)	(-18.37;-7.12)

a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 75

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

表 2.7.3.6-48 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - プラセボ群との比較（ベースラインの PANSS 総スコア別の部分集団解析）：SCH-201 試験［主要 ITT 解析対象集団］

ベースライン PANSS 総スコア	プラセボ	PALI palm 50 mg eq.	PALI palm 100 mg eq.
≤スコア中央値 (86)	(N=34)	(N=29)	(N=39)
ベースライン			
N	34	29	39
平均値 (SD)	76.7 (7.33)	77.4 (6.33)	77.9 (5.67)
中央値 (範囲)	78.0 (55;86)	80.0 (64;86)	78.0 (66;86)
最終評価時			
N	34	29	39
平均値 (SD)	80.3 (17.04)	68.9 (16.12)	72.8 (20.71)
中央値 (範囲)	79.5 (44;116)	67.0 (36;101)	68.0 (37;134)
ベースラインからの変化量			
N	34	29	39
平均値 (SD)	3.6 (15.14)	-8.5 (15.25)	-5.1 (19.63)
中央値 (範囲)	3.0 (-31;36)	-9.0 (-49;19)	-10.0 (-40;53)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.006	0.041
最小二乗平均値の差 (SE)		-11.8 (4.14)	-8.4 (4.05)
95% CI		(-18.69;-4.92)	(-15.13;-1.65)
>スコア中央値 (86)	(N=32)	(N=34)	(N=29)
ベースライン			
N	32	34	29
平均値 (SD)	99.7 (8.18)	97.0 (8.49)	95.1 (8.65)
中央値 (範囲)	98.0 (87;118)	95.5 (87;120)	92.0 (87;118)
最終評価時			
N	32	34	29
平均値 (SD)	108.6 (23.67)	94.7 (24.30)	83.8 (21.07)
中央値 (範囲)	110.5 (54;148)	95.0 (55;140)	83.0 (45;122)
ベースラインからの変化量			
N	32	34	29
平均値 (SD)	8.9 (20.97)	-2.3 (25.59)	-11.3 (18.82)
中央値 (範囲)	11.0 (-40;52)	-3.5 (-64;52)	-8.0 (-47;19)
p 値 （プラセボとの差） [a,b]		0.132	0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-9.7 (6.39)	-22.3 (6.51)
95% CI		(-20.40;0.91)	(-33.11;-11.39)

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：MAA CTD 2.7.3 Table 72

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

参考文献

1） Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.

2） Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987; 13(2): 261-76.

3） Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiatry Res. 1988; 23: 99-110.

4） 山田寛, 菊本弘次, 増井寛治, 益子茂. 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）日本語版の信頼性の検討. 臨床精神医学. 1993; 22: 609-14.

5） Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538-46.

6） Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. Schizophr Res. 1995; 14: 229-34.

7） Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the Positive and Negative Syndrome Scale. Psychiatry Res. 1994; 52: 295-303.

8） Von Knorring L, Lindström E. Principal components and further possibilities with the PANSS. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1995; 388: 5-10.

9） Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised, 1976, US Department of Health, Education, and Welfare Pub. No. (ADM), 76-338, Rockville, MD: National Institute of Mental Health.

10） Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. Acta Psychiatr Scand. 2000; 101: 323-9.

11） Galuppi A, Turola MC, Nanni MG, Mazzoni P, Grassi L. Schizophrenia and quality of life: how important are symptoms and functioning? International Journal of Mental Health Systems. 2010; 4(31): 1-8

12） Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, et al. Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. Br J Psychiatry. 2000; 177: 42-6.

13） Proschan MA, Liu Q, Hunsberger S. Practical midcourse sample size modification in clinical trials. Controlled Clin Trials. 2003; 24: 4-15.

14） [redacted] ヤンセンファーマ社内資料, 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告日）.

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

15） Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005; 79: 231-8.

16） Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Available from: http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/Schizophrenia2e_Inactivated_04-16-09.pdf

17） Kapur S, et al. High levels of dopamine D sub 2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. Am J Psychiatry. 1996; 153: 948-50.

18） Nordström AL, et al. Central D2 - dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. Biol Psychiatry. 1993; 33: 227-35.

19） Nyberg S, Farde L, Halldin C, Dahl M-L, Bertilsson L. D sub 2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. Am J Psychiatry. 1995; 152: 173-8.

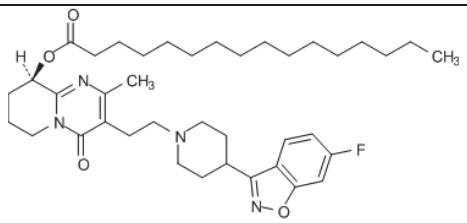
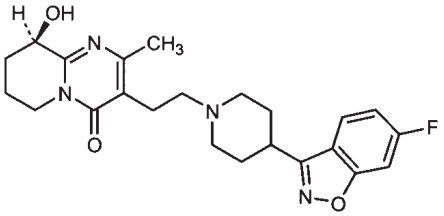
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3677 \ 3.3 \ 2013-07-01 16:53

目次

2.7.4 臨床的安全性 ... 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 ... 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ... 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ... 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ... 15
2.7.4.1.4 前治療及び併用治療 ... 18
2.7.4.2 有害事象 ... 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ... 20
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 ... 20
2.7.4.2.1.2 死亡 ... 35
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 ... 40
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 ... 46
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 ... 49
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 ... 73
2.7.4.3 臨床検査値の評価 ... 74
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ... 75
2.7.4.4.1 バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温） ... 75
2.7.4.4.2 体重 ... 76
2.7.4.4.3 心電図 ... 78
2.7.4.4.4 注射部位の評価 ... 80
2.7.4.4.5 自殺評価スケール（C-SSRS） ... 82
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ... 83
2.7.4.5.1 内因性要因 ... 83
2.7.4.5.2 外因性要因 ... 85
2.7.4.5.3 薬物相互作用 ... 85
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 ... 87
2.7.4.5.5 過量投与 ... 88
2.7.4.5.6 薬物乱用 ... 88
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 ... 88
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ... 89
2.7.4.6 市販後データ ... 89
2.7.4.6.1 重篤な有害事象 ... 89
2.7.4.6.2 PSUR ... 89
2.7.4.7 付録 ... 93

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 本体

略号又は略称	名称及び内容
AIMS	異常不随意運動評価尺度（abnormal involuntary movement scale）
BARS	Barnes アカシジア評価尺度（Barnes akathisia rating scale）
BMI	肥満度指数（body mass index）
CCDS	企業中核データシート（company core data sheet）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
C-SSRS	自殺評価スケール（Columbia suicide severity rating scale）
DIEPSS	薬原性錐体外路症状評価尺度（drug-induced extrapyramidal symptoms scale）
DSM-IV	精神疾患の分類と診断の手引き第四版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition）
EPS	錐体外路症状（extrapyramidal symptom）
ER	徐放性製剤（extended release）
HR	心拍数（heart rate）
ICH	薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議（international conference on harmonization）
J-ART	Japanese adverse drug reaction terminology
MedDRA/J	医薬品規制用語集 日本語版（medical dictionary for regulatory activities/Japanese version）
LAI	持効性注射剤（long-acting injection）
PALI palm	パリペリドンパルミチン酸エステル（paliperidone palmitate）
PSUR	安全性定期報告（periodic safety update report）
PT	基本語（preferred terms）
QTc	補正 QT（corrected QT）
QTcF	Fridericia 補正値（QTc, Fridericia correction value）
QTcLD	線形回帰モデルから導出した補正値（QTc, Linear-derived correction value）
SAS	Simpson Angus 尺度（Simpson Angus scale）
SOC	器官別大分類（system organ class）
TEAE	Treatment emergent adverse event
WHO ART	world health organization adverse reaction terms

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

(1) 評価対象試験

本申請の臨床データパッケージのうち，アジア共同及び国内臨床試験 5 試験を評価資料，海外臨床試験 18 試験（第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 9 試験並びに第 I 相臨床試験 9 試験）を参考資料として安全性の検討に用いた。これらの試験は，治験デザイン，被験者集団等の類似性に従って以下のカテゴリーに分類した。

- **統合失調症被験者を対象としたアジア共同及び国内臨床試験（5 試験）**

第 III 相プラセボ対照比較試験（1 試験）	PALM-JPN-4 試験（アジア共同臨床試験）
第 III 相長期投与試験（1 試験）	PALM-JPN-5 試験（国内臨床試験）
第 I/II 相臨床試験（2 試験）	PALM-JPN-2 試験，PALM-JPN-3 試験（国内臨床試験）
第 I 相臨床試験（1 試験）	PALM-JPN-1 試験（国内臨床試験）

- **統合失調症被験者を対象とした海外臨床試験（18 試験）**

第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験（4 試験）	R092670-PSY-3003 試験，R092670-PSY-3004 試験，R092670-PSY-3007 試験，R092670-SCH-201 試験
長期投与試験（3 試験）	
第 III 相臨床試験（2 試験）	R092670-PSY-3001 試験，R092670-PSY-3005 試験
第 I 相臨床試験（1 試験）	R092670-PSY-1008 試験
第 III 相実薬対照比較試験（3 試験）	R092670-PSY-3002 試験，R092670-PSY-3006 試験，R092670-PSY-3008 試験
第 I 相臨床試験（8 試験）	
単回投与試験（3 試験）	R092670-PSY-1002 試験，R092670-PSY-1004 試験，R092670-INT-12 試験
反復投与試験（5 試験）	R092670-PSY-1001 試験，R092670-INT-11 試験，R092670-BEL-4 試験，R092670-BEL-7 試験，R092670-USA-3 試験，

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の安全性の検討に際し，評価資料として用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示す。また，参考資料として用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-2 に示す。

アジア共同及び国内臨床試験はすべて安全性評価の対象とした。海外臨床試験のうち，第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験，長期投与試験及び第 III 相実薬対照比較試験を主な安全性評価の対象とした。デザインの類似した第 III 相プラセボ対照比較試験の R092670-PSY-3003 及び R092670-PSY-3004 試験の安全性データは併合し，その他の試験は個別に提示した。長期投与試験の R092670-PSY-1008 試験は第 I 相臨床試験であるが，本試験で行われた安全性評価は，PALI palm の長期安全性プロファイルの評価に重要であるため，本試験のデータは，第 II/III 相及び第 III 相臨床試験とともに提示した。その他の統合失調症被験者を対象とした第 I 相臨床試験 8 試験で得られた安全性データは，試験デザイン及び治験期間中に併用が認められていた抗精神病薬が異なることから併合しなかった。なお，以降の試験名の記載から PALM-及び R092670-は省略する。

表 2.7.4.1-1 評価資料として用いた臨床試験一覧

統合失調症被験者を対象としたアジア共同及び国内臨床試験 ［資料番号］	
第 III 相プラセボ対照比較試験	
JPN-4 試験 [5.3.5.1.1]	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，多施設共同試験（日本，韓国及び台湾） 用量：Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内へ投与。以降 4 週間隔で 75 mg eq.を 2 回，三角筋内又は臀部筋内へ投与 期間：13 週間（二重盲検期） 安全性解析対象被験者数：323 例　PALI palm 投与被験者数：159 例
第 III 相長期投与試験	
JPN-5 試験 [5.3.5.2.1] (中間報告) [5.3.5.2.3] (最終報告)	非盲検，多施設共同試験 用量：Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.を三角筋内へ投与。以降 4 週間隔で 25，50，100 又は 150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内へ投与 期間：57 週間 安全性評価対象被験者数：201 例
第 I/II 相臨床試験	
JPN-2 試験 [5.3.3.2.2]	ランダム化，非盲検，並行群間，多施設共同，反復投与試験 用量：Day 1，8，36 及び 64 に 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.のいずれか又は 150→50→50→50 mg eq.の投与順で臀部筋内へ反復投与 期間：218 日間 安全性評価対象被験者数：56 例
JPN-3 試験 [5.3.3.2.3]	ランダム化，非盲検，並行群間，多施設共同，反復投与試験 用量：Day 1，8，36 及び 64 に 150 mg eq.（三角筋内），75 mg eq.（三角筋内）及び 75 mg eq.（臀部筋内）のいずれかを反復投与 期間：190 日間 安全性評価対象被験者数：76 例
第 I 相臨床試験	
JPN-1 試験 [5.3.3.2.1]	ランダム化，非盲検，並行群間，多施設共同，単回投与試験 用量：25 mg eq.，50 mg eq.及び 150 mg eq.のいずれかを臀部筋内へ単回投与 期間：127 日間 安全性評価対象被験者数：26 例

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.1-2 参考資料として用いた臨床試験の一覧

統合失調症被験者を対象とした海外臨床試験 ［資料番号］	
第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験	
併合したプラセボ対照比較試験	
PSY-3003 試験 [5.3.5.1.3]	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量反応，固定用量，有効性及び安全性試験 用量：50，100 及び 150 mg eq.のいずれかを臀部筋内へ投与 期間：13 週間 安全性評価対象被験者数：387 例　PALI palm 投与被験者数：252 例
PSY-3004 試験 [5.3.5.1.4]	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量反応，固定用量，有効性及び安全性試験 用量：25，50 及び 100 mg eq.のいずれかを臀部筋内へ投与 期間：13 週間 安全性評価対象被験者数：517 例　PALI palm 投与被験者数：390 例
その他のプラセボ対照比較試験	
PSY-3007 試験 [5.3.5.1.5]	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，用量反応試験 用量：Day 1 に 150 mg eq.を三角筋内へ投与した後，25，100 及び 150 mg eq.のいずれかを三角筋内又は臀部筋内へ投与 期間：13 週間 安全性評価対象被験者数：652 例　PALI palm 投与被験者数：488 例
SCH-201 試験 [5.3.5.1.2]	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，有効性及び安全性試験 用量：50 及び 100 mg eq.のいずれかを臀部筋内へ投与 期間：9 週間 安全性評価対象被験者数：247 例　PALI palm 投与被験者数：163 例
長期投与試験	
第 III 相臨床試験	
PSY-3001 試験 [5.3.5.1.6]	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，再発防止試験 用量：25，50，75 又は 100 mg eq.を臀部筋内へ投与（非盲検の移行期及び維持期並びに非盲検延長期は可変用量，二重盲検再発防止期は固定用量） 期間：33 週間の移行期及び維持期の後，様々な期間の二重盲検再発防止期。更に 52 週間の非盲検延長期 安全性評価対象被験者数：849 例
PSY-3005 試験 [a] [5.3.5.2.2]	ランダム化，投与部位間クロスオーバー試験 用量：50，75 及び 100 mg eq.のいずれかを三角筋内及び臀部筋内へ投与 期間：26 週間 安全性評価対象被験者数：249 例　PALI palm 投与被験者数：249 例
第 I 相臨床試験	
PSY-1008 試験 [5.3.3.2.10]	非盲検，長期，反復投与試験 用量：Day 1 に 150 mg eq.を三角筋内へ投与，その後，150 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内へ反復投与若しくは可変用量（50，100 又は 150 mg eq.）を三角筋内又は臀部筋内へ反復投与 期間：53 週間 安全性評価対象被験者数：212 例　PALI palm 投与被験者数：212 例
第 III 相実薬対照比較試験	
PSY-3002 試験 [5.3.5.1.7]	ランダム化，二重盲検，並行群間，有効性及び安全性試験 用量：PALI palm の可変用量（25，50，75 又は 100 mg eq.）を臀部筋内へ投与若しくはリスペリドン持効性注射剤の可変用量（25，37.5 又は 50 mg）を臀部筋内へ投与 期間：54 週間 安全性評価対象被験者数：747 例　PALI palm 投与被験者数：379 例
PSY-3006 試験 [5.3.5.1.8]	ランダム化，二重盲検，並行群間，有効性及び安全性試験 用量：PALI palm の可変用量（50，100 又は 150 mg eq.）を三角筋内又は臀部筋内へ投与若しくはリスペリドン持効性注射剤の可変用量（25，37.5 又は 50 mg）を臀部筋内へ投与 期間：13 週間 安全性評価対象被験者数：1214 例　PALI palm 投与被験者数：606 例
PSY-3008 試験 [5.3.5.1.9]	ランダム化，非盲検，並行群間，有効性及び安全性試験 用量：PALI palm の可変用量（50，100 又は 150 mg eq.）を三角筋内又は臀部筋内へ投与若しくはリスペリドン持効性注射剤の可変用量（25，37.5 又は 50 mg）を臀部筋内へ投与 期間：13 週間 安全性評価対象被験者数：452 例　PALI palm 投与被験者数：229 例

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.1-2 参考資料として用いた臨床試験の一覧 （続き）

統合失調症被験者を対象とした海外第 I 相臨床試験 ［資料番号］	
単回投与試験	
PSY-1002 試験 [5.3.1.2.1]	PALI palm の in vitro/in vivo 相関性（IVIVC）及び F011 製剤と F013 製剤を比較検討する非盲検，並行群間，ランダム化試験 用量：50 mg eq.を臀部筋内へ単回投与 期間：18 週間又は 36 週間 安全性評価対象被験者数：143 例
PSY-1004 試験 [5.3.3.2.8]	PALI palm を三角筋内及び臀部筋内へ投与した非盲検，並行群間，ランダム化，用量比例性，PK 試験 用量：25，50，100 及び 150 mg eq.のいずれかを，三角筋内及び臀部筋内のいずれかへ単回投与 期間：18 週間 安全性評価対象被験者数：201 例
INT-12 試験 [5.3.3.2.6]	持効性製剤の PK，並行群間，忍容性及び安全性試験 4 並行群 用量：25，50，100 及び 150 mg eq.のいずれかを臀部筋内へ単回投与 期間：85 日 安全性評価対象被験者数：48 例
反復投与試験	
PSY-1001 試験 [5.3.3.2.9]	非盲検，並行群間，ランダム化，PK 試験 用量：100 mg eq.を臀部筋内及び三角筋内のいずれかへ 4 回投与 期間：176 日間 安全性評価対象被験者数：49 例
INT-11 試験 [5.3.1.2.2]	製造方法が異なる 2 種類の PALI palm 製剤（F004 製剤及び F011 製剤）の二重盲検，PK 比較，忍容性及び安全性試験 用量：50 mg eq.及び 150 mg eq.のいずれかを臀部筋内へ 4 週間に 1 回，計 4 回（各製剤につき 2 回）投与 期間：169 日 安全性評価対象被験者数：60 例
BEL-4 試験 [5.3.3.2.4]	PK，忍容性及び安全性試験 用量：50 mg eq.（4 又は 6 回），100 mg eq.（6 回）及び 150 mg eq.（6 回）のいずれかを臀部筋内へ月 1 回投与 期間：36 週間 安全性評価対象被験者数：54 例
BEL-7 試験 [5.3.3.2.5]	PK，忍容性及び安全性試験 用量：100 mg eq.初回投与後 50 mg eq.×3 回，200 mg eq.初回投与後 100 mg eq.×3 回，300 mg eq.初回投与後 150 mg eq.×3 回，50 mg eq.初回投与後 50 mg eq.×4 回，150 mg eq.初回投与後 150 mg eq.×4 回，いずれも臀部筋内へ投与 期間：18 週間 安全性評価対象被験者数：60 例
USA-3 試験 [5.3.3.2.7]	PK，忍容性及び安全性試験 用量：25 mg eq.を臀部筋内及び三角筋内のいずれか又は 150 mg eq.を臀部筋内及び三角筋内のいずれかへ週 1 回投与（2 回） 期間：64 日間 安全性評価対象被験者数：83 例

[a]：本試験では，PALI palm の投与量のみ盲検化し，注射部位（三角筋又は臀部筋）に対しては盲検化しなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(2) 評価方法

臨床データパッケージに含めた各試験の試験方法の概要は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。本項では，表 2.7.4.1-1 及び表 2.7.4.1-2 に示したアジア共同及び国内臨床試験 5 試験及び海外臨床試験 10 試験（第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 7 試験並びに長期投与試験 3 試験）の安全性の評価方法を中心に記載した。

1) 有害事象

a) アジア共同及び国内臨床試験

すべての有害事象は ICH の定義に従い，治験薬が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候（異常所見を含む）又は治験薬の使用と時間的に関連のある症状又は疾病とし，当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。有害事象には，新たな事象の発現若しくはベースラインの病態と比較して頻度や重症度が悪化（増加）したもの又は臨床検査の異常値を含む，診断上の異常所見も含まれた。

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

重篤な有害事象は ICH の定義に従い，投与量にかかわらず，あらゆる好ましくない医療上の出来事のうち，死に至るもの，生命を脅かすもの，治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの，永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの及び先天異常・先天性欠損をきたすものとした。また，上記以外に，必ずしも直ちに生命を脅かしたり，死や入院に至らなくとも，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置や治療を必要とすると治験担当医師が判断した医療上の重要な出来事も重篤な有害事象に含まれた。

有害事象の収集期間は，同意取得時（JPN-1 試験はスクリーニング開始時）からそれぞれの試験で規定された観察期間（JPN-1 試験は単回投与後 127 日目，JPN-2 試験は最終投与後 155 日目，JPN-3 試験は最終投与後 127 日目，JPN-4 及び JPN-5 試験は最終投与後 85 日目）までとした。

各試験の治験総括報告書では，有害事象名は作成当時のバージョンの Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J を用いてコード化しているが，本 CTD 作成にあたり，一律 MedDRA/J Ver.14.1 を用いてコード化した。

b) 海外臨床試験

すべての有害事象の定義はアジア共同及び国内臨床試験と同様であり，試験関連手順の最初から最後までの間に発現したすべての有害事象を収集した。

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

重篤な有害事象の定義はアジア共同及び国内臨床試験と同様であった。また，重篤な有害事象は治験薬投与中及び治験薬の最終投与後 30 日以内に発現したものを報告対象とした。

各試験の治験総括報告書では，有害事象名は作成当時のバージョンの MedDRA を用いてコード化されているが，本 CTD 作成にあたり，それぞれの治験総括報告書で用いられた MedDRA と同じバージョンの MedDRA/J を用いて和訳した。なお，SCH-201 試験では，MedDRA Ver.8.0 で

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

コード化された治験総括報告書の有害事象を MedDRA Ver.9.1 で再度コード化されたため，和訳は MedDRA/J Ver.9.1 を用いた。また，第 I 相臨床試験の INT-11，INT-12，BEL-4，BEL-7 及び USA-3 試験では World Health Organization Adverse Reaction Terminology （WHOART）用語集で有害事象をコード化していたため，本 CTD 作成にあたり，基本語（PT）は MedDRA/J Ver. 14.1，器官別大分類（SOC）は Japanese Adverse Drug Reaction Terminology（J-ART）を用いて和訳した。

2) 臨床検査及びその他の安全性評価項目

a) アジア共同及び国内臨床試験

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び内分泌学的検査（プロラクチン）を各治験実施計画書にて定める時点で実施した。臨床検査は，原則として臨床検査測定機関による集中測定とした。各評価時の検査値について治験担当医師が臨床的に意義のある異常な変動と判定した場合は，その詳細を症例報告書の有害事象欄に記入した。JPN-4 試験で測定したプロラクチン値は，当該試験の盲検性を損なう可能性があるため，試験期間を通して治験担当医師及び治験依頼者に開示しなかった。その他の安全性評価項目としてバイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温），身長，体重，BMI，心電図検査，注射部位の評価（治験担当医師が評価する注射部位反応及び被験者が VAS を用いて評価する注射時の痛み）及び薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）を用いた評価を，各治験実施計画書にて定める時点で実施した。JPN-4 試験及び JPN-5 試験では上記以外にウエスト周囲径の測定及び自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた評価を実施した。

b) 海外臨床試験

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 9 試験にて，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及びその他の検査），バイタルサイン（血圧及び脈拍数），身長，体重，BMI，心電図検査及び診察所見にて安全性を評価した。二重盲検試験 6 試験（SCH-201，PSY-3003，3004，3007，3002 及び 3006 試験）及び二重盲検下で治験薬を投与する期間を設けた 3001 試験では，試験の盲検性を損なう可能性があるため，試験期間を通して測定したプロラクチン値を開示しなかった。錐体外路症状（EPS）は，いずれの試験も次の 3 つの EPS 評価尺度を用いて評価した：AIMS（異常不随意運動評価尺度），BARS（Barnes アカシジア評価尺度），SAS（Simpson Angus 尺度）。注射部位の評価では，治験担当医師及び被験者による評価を行った。なお，PSY-1008 試験以外の第 I 相臨床試験の一部では EPS 評価尺度を用いた評価は行われなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(3) 解析方法

1)　アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験では，治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者を安全性の解析対象集団とした。それぞれの安全性結果は，試験の期間及びタイプ，被験者集団，投与レジメン等，治験デザインが異なることから，併合はせず個別に提示した。ただし，治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，個別の解析結果に加え，4 試験（JPN-2，JPN-3，JPN-4 及び JPN-5 試験）の併合解析結果も示した。なお，この併合解析では，JPN-4 試験のプラセボ群は集計対象としなかった。

有害事象の解析は，JPN-2 試験以外はすべて治療下で発現した有害事象（TEAE）を対象とした。JPN-2 試験では，TEAE 及び TEAE 以外で治験薬との因果関係が否定できない事象（治験薬との因果関係が関連なし以外と評価された事象）を対象とした。本治験では，リスペリドン使用中の被験者に対し，wash-out せずに治験薬投与を開始することを許容した。そのため，治験薬投与前に発現した事象であっても，事象が継続している場合，治験薬の因果関係も十分考えられた。このため，TEAE 以外で治験薬との因果関係が否定できないと評価された事象を解析対象に含めることとした。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，5 段階の治験薬との因果関係判定のうち，関連なし以外の事象と定義した。

本項の集計では，特に断りがない限り JPN-4 試験では二重盲検期，JPN-5 試験では観察期に発現した有害事象を対象とした。

重要な有害事象は，精神症状及び中枢神経系に関連する事象，心血管及び脳血管に関連する事象，内分泌及び代謝的影響に関連する事象とした。これらの事象は以下のように分類した。

・精神症状及び中枢神経系に関連する事象
　自殺傾向，攻撃性又は激越，傾眠及び鎮静，EPS 関連の有害事象，てんかん発作及び痙攣発作，悪性症候群
・心血管及び脳血管に関連する事象
　不整脈，不整脈を示唆する有害事象，起立性低血圧，虚血に関連する事象
・内分泌及び代謝的影響に関連する事象
　プロラクチン及び血糖に関連する有害事象

上記の事象に加え，PALI palm が注射剤であることから，局所性注射部位反応及び注射後の全身性事象も重要な有害事象とした。注射後の全身性事象は治験薬投与後の 1 日以内に発現し，かつ，継続時間が 1 日以内の有害事象とし，このうち PALI palm 投与後に発現する可能性が高いと思われる傾眠，嗜眠及び EPS を集計した。

重要な有害事象の解析で集計対象となった事象名を表 2.7.4.7-1（付録）に示す。なお，本表の悪性症候群に分類される事象が臨床試験で発現した場合，治験依頼者が悪性症候群に該当するか検討した。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の 4 試験併合解析では，解析の条件を試験間で揃えるためにいずれの試験も TEAE を対象とした。また，有害事象の集計対象期間を試験間で揃え

るために，JPN-2 及び JPN-3 試験では最終投与日の 28 日までに発現した事象，JPN-4 試験では二重盲検期，JPN-5 試験では観察期に発現した事象を集計した。

2)　海外臨床試験

海外臨床試験では，治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者を安全性の解析対象集団とした。デザインの類似した第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験の PSY-3003 及び PSY-3004 試験の安全性データは併合し，その他の試験は個別に提示した。有害事象の解析は，TEAE を対象とした。注目すべき重要な有害事象は，アジア共同及び国内臨床試験と同様に集計した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(1) アジア共同及び国内臨床試験

それぞれの試験に組み入れられ，安全性評価の対象となった被験者数と，PALI palm が投与された被験者数を表 2.7.4.1-1 に示す。

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験の投与回数，投与期間及び総投与量の要約を表 2.7.4.1-3 に示す。

治験薬が投与された被験者の全例（323 例）が安全性評価の対象となった（PALI palm 群 159 例，プラセボ群 164 例）。そのうち 150 例が二重盲検期を完了し（PALI palm 群 95 例，プラセボ群 55 例），173 例が治験を中止した（PALI palm 群 64 例，プラセボ群 109 例）。治験薬が最大投与回数の 4 回投与された被験者は PALI palm 群で 63.5%，プラセボ群で 38.4%であった。投与期間の中央値は PALI palm 群が 87 日間，プラセボ群が 50 日間であり，PALI palm 群の総投与量の中央値は 400 mg eq.であった。

表 2.7.4.1-3 投与回数，投与期間及び総投与量の要約：JPN-4 試験［安全性の解析対象集団］

	プラセボ	PALI palm	計
解析対象被験者数	164	159	323
投与回数, 被験者数(%)			
1 回	17 (10.4)	20 (12.6)	37 (11.5)
2 回	55 (33.5)	30 (18.9)	85 (26.3)
3 回	29 (17.7)	8 (5.0)	37 (11.5)
4 回	63 (38.4)	101 (63.5)	164 (50.8)
投与期間 (日)			
平均値 (SD)	51.9 (33.28)	64.4 (35.59)	58.0 (34.94)
中央値	50.0	87.0	71.0
最小値; 最大値	4; 100	3; 100	3; 100
総投与量(mg eq.)			
カテゴリー，被験者数 (%)			
150		20 (12.6)	
250		30 (18.9)	
325		8 (5.0)	
400		101 (63.5)	
平均値 (SD)		336.48 (91.694)	
中央値		400.00	
最小値; 最大値		150.0; 400.0	

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 15，Table 16 及び Attachment 1.27

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験の投与回数，投与期間及び総投与量の要約を表 2.7.4.1-4 に示す。

登録された被験者 201 例全例に治験薬が投与され安全性評価の対象となった。そのうち観察期に治験を中止した被験者は，82 例であった。投与回数では 59.2%の被験者が全 13 回の PALI palm の投与を完了した。また，投与期間及び総投与量の中央値はそれぞれ 341.0 日間及び 1075.00 mg eq.であった。

表 2.7.4.1-4 投与回数，投与期間及び総投与量の要約：JPN-5 試験
［安全性の解析対象集団］

	PALI palm
解析対象被験者数	201
投与回数，被験者数（%）	
1 回	14 (7.0)
2 回	23 (11.4)
3 回	11 (5.5)
4 回	5 (2.5)
5 回	7 (3.5)
6 回	4 (2.0)
7 回	6 (3.0)
8 回	3 (1.5)
9 回	2 (1.0)
10 回	4 (2.0)
11 回	2 (1.0)
12 回	1 (0.5)
13 回	119 (59.2)
投与期間（日）	
平均値 (SD)	238.7 (137.66)
中央値	341.0
最小値; 最大値	4; 358
総投与量 (mg eq.)	
カテゴリー，被験者数 (%)	
< 800	72 (35.8)
800 <=, < 1200	66 (32.8)
1200 <=, < 1600	44 (21.9)
1600 <=	19 (9.5)
平均値 (SD)	929.60 (508.442)
中央値	1075.00
最小値; 最大値	150.0; 1900.0

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 10，Table 11 及び Attachment 1.18

3)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

PALI palm の 4 回反復投与を計画した JPN-2 及び JPN-3 試験の投与回数及び総投与量の要約を表 2.7.4.1-5 に示す。

JPN-2 試験では，登録された被験者 56 例全例に PALI palm が臀部筋内に投与された。そのうち 47 例が治験を完了し，9 例が治験を中止した。JPN-3 試験では，登録された被験者 80 例のうち，76 例に PALI palm が三角筋内又は臀部筋内に投与された。そのうち 63 例が治験を完了し，13 例が治験を中止した。JPN-2 及び JPN-3 試験では 8 割以上の被験者が 4 回の投与を受けた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.1-5 投与回数及び総投与量の要約：JPN-2 及び JPN-3 試験
［安全性の解析対象集団］

試験	JPN-2 試験					JPN-3 試験			
PALI palm 投与群	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	150/50 mg eq.	全体	150 mg eq./三角筋	75 mg eq./三角筋	75 mg eq./臀部筋	全体
解析対象被験者数	14	14	14	14	56	24	27	25	76
投与回数，被験者数 (%)									
0 回	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 回	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)	2 (8.3)	1 (3.7)	1 (4.0)	4 (5.3)
2 回	1 (7.1)	1 (7.1)	0	3 (21.4)	5 (8.9)	1 (4.2)	2 (7.4)	1 (4.0)	4 (5.3)
3 回	0	0	0	0	0	0	2 (7.4)	0	2 (2.6)
4 回	13(92.9)	12(85.7)	14(100.0)	11(78.6)	50(89.3)	21 (87.5)	22 (81.5)	23 (92.0)	66 (86.8)
総投与量 (mg eq.)									
平均値 (SD)	192.9 (26.7)	364.3 (92.9)	600.0 (0.0)	278.6 (42.6)	358.9 (161.6)	550.0 (137.5)	275.0 (58.8)	285.0 (53.0)	365.1 (154.6)
中央値	200	400	600	300	300	600	300	300	300
最小値;最大値	100; 200	100; 400	600; 600	200; 300	100; 600	150; 600	75; 300	75; 300	75; 600

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.3-1 及び表 12.1-1
　　5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.3-1 及び表 12.1-1

4)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験では，登録された被験者 26 例全例が治験実施計画書の規定通り PALI palm 25 mg eq., 50 mg eq.又は 150 mg eq.のいずれかの単回投与を受けた。そのうち，25 例が治験を完了し，1 例が治験を中止した。

(2) 海外臨床試験

それぞれの試験に組み入れられ，安全性評価の対象となった被験者数と，PALI palm が投与された被験者数を表 2.7.4.1-2 に示す。

治験薬の曝露日数は，被験者が治験を継続した合計日数と定義した。個々の試験の各投与群の例数，完了・中止例数及び解析対象集団の内訳の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 9 試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験で PALI palm が投与された被験者は，PSY-3001，PSY-3002，PSY-3006 及び PSY-3008 試験の可変用量レジメンで投与した 2,063 例を含む 3,817 例であった。

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 9 試験では，3,605 例の統合失調症被験者が PALI palm の投与を 1 回以上受け，713 例がプラセボ，1,199 例がリスペリドン持効性注射剤（リスペリドン LAI）の投与を受けた。PALI palm の投与を受けた 3,605 例のうち 203 例は，PSY-3001 試験の非盲検移行/維持期に PALI palm の投与を受けた後，同試験の二重盲検再発防止期でプラセボの投与を受けた。プラセボの投与を受けた 713 例のうち上記 203 例を除く 510 例は，PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験の全治験期間を通じてプラセボが投与された。なお，PSY-3003 試験で PALI palm 150 mg eq.群に割り付けられた被験者の 31 例に，PALI palm 150 mg eq.とプラセボの様々な組合せが誤って投与された。これらの被験者は PALI palm 150 mg eq./プラセボ群として取り扱われ，プラセボ群には含まれなかった。

長期投与試験 PSY-1008 試験では，212 例が PALI palm 150 mg eq.の投与を 1 回以上受けた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 9 試験で PALI palm が投与された 3,605 例から算出した PALI palm の曝露は 1,559.8 人年であった。また，第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 9 試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験で PALI palm が投与された 3,817 例から算出した PALI palm の曝露は 1,704.8 人年であった。

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験の PALI palm の累積曝露期間を表 2.7.4.1-6 に示す。なお，PSY-1008 試験以外の第 I 相臨床試験 8 試験の，PALI palm の曝露に関する情報は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

全 PALI palm 群の曝露期間の中央値は 92 日間で，平均曝露期間は 163.1 日間であった。そのうち，PALI palm の曝露が 28 週間以上に及んだ被験者は 886 例（23%），1 年以上（52 週間）に及んだ被験者は 649 例（17%）であった。

PALI palm の可変用量を用いた試験（PSY-3001，PSY-3002，PSY-3006 及び PSY-3008 試験）での全 PALI palm 群の曝露期間の中央値は 93 日間，平均曝露期間は 218.3 日間であった。そのうち，PALI palm の曝露が 28 週間以上に及んだ被験者は 753 例（37%），1 年以上（52 週間）に及んだ被験者は全被験者の約 1/4 の 536 例（26%）であった。これら 536 例は投与期間が長い PSY-3001 及び PSY-3002 試験の被験者であった。

PALI palm の継続的曝露が最も長かった長期再発防止試験 PSY-3001 試験では，PALI palm が継続的に投与された被験者（二重盲検再発防止期に PALI palm が投与された後，非盲検延長期に移行した被験者並びに移行期及び維持期で治験中止後，非盲検延長期に移行した被験者）235 例の平均投与期間は 91 週間であった。

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験のうち，PALI palm の固定用量を 13 週間投与した試験で，治験実施計画書に従って二重盲検期の治験薬を 4 回すべて投与した被験者の割合は，PALI palm 群（58%）の方がプラセボ群（42%）と比較して多かった。また，長期投与試験 PSY-3001 試験の様々な期間の二重盲検再発防止期で治験薬が 7 回以上投与された被験者は，プラセボ群では 24%であったのに対し，PALI palm 群では 46%であった。このことは，PALI palm 群の被験者の方がプラセボ群の被験者より試験を継続する傾向が強く，PALI palm 群の曝露が多かったことを示唆した。

第 III 相実薬対照比較試験 PSY-3002 試験では，計画通り全 27 回治験薬が投与された被験者は，リスペリドン LAI 群が 47%，PALI palm 群が 40%であった。実薬対照二重盲検比較試験 PSY-3006 試験では，ほとんどの被験者に計 10 回治験薬が投与された（PALI palm 群 76%，リスペリドン LAI 群 78%）。実薬対照非盲検比較試験 PSY-3008 試験では，PALI palm 群の 76%に計画通り全 4 回治験薬が投与され，リスペリドン LAI 群の 84%に全 6 回治験薬が投与された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.1-6 第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに PSY-1008 試験の PALI palm 全曝露期間の累積度数分布：PSY-3001，PSY-3002，PSY-3003，PSY-3004，PSY-3005，PSY-3006，PSY-3007，PSY-3008，PSY-1008 及び SCH-201 試験の併合解析［安全性及び全投与解析対象集団］

試験週数	プラセボ (N=713) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=384) n (%)	PALI palm 75 mg eq. (N=81) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=398) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./Pbo (N=31) n (%)	PALI palm 150/25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 150/100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150/150 mg eq. (N=375) n (%)	Flex PALI palm (N=2063) n (%)	全 PALI palm (N=3817) n (%)
≥ Week 4	519 (73)	97 (75)	305 (79)	78 (96)	324 (81)	17 (57)	29 (94)	121 (76)	128 (78)	324 (86)	1930 (94)	3353 (88)
≥ Week 8	403 (57)	78 (60)	257 (67)	74 (91)	282 (71)	15 (50)	28 (90)	104 (65)	109 (66)	281 (75)	1763 (85)	2991 (78)
≥ Week 12	306 (43)	73 (56)	186 (48)	67 (83)	207 (52)	12 (40)	24 (77)	86 (54)	95 (58)	254 (68)	1608 (78)	2612 (68)
≥ Week 16	98 (14)	0	62 (16)	65 (80)	70 (18)	0	0	0	1 (1)	157 (42)	892 (43)	1247 (33)
≥ Week 20	78 (11)	0	58 (15)	62 (77)	66 (17)	0	0	0	1 (1)	148 (39)	834 (40)	1169 (31)
≥ Week 24	57 (8)	0	51 (13)	57 (70)	61 (15)	0	0	0	0	138 (37)	785 (38)	1092 (29)
≥ Week 28	40 (6)	0	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	0	0	131 (35)	753 (37)	886 (23)
≥ Week 32	32 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0	128 (34)	709 (34)	837 (22)
≥ Week 36	19 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	123 (33)	615 (30)	738 (19)
≥ Week 40	12 (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	119 (32)	594 (29)	713 (19)
≥ Week 44	6 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	116 (31)	576 (28)	692 (18)
≥ Week 48	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	114 (30)	556 (27)	670 (18)
≥ Week 52	4 (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	113 (30)	536 (26)	649 (17)
≥ Week 64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	345 (17)	345 (9)
≥ Week 76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	286 (14)	286 (7)
≥ Week 88	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	130 (6)	130 (3)
≥ Week 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	97 (5)	97 (3)
平均[日] (SD)	73.2 (62.88)	64.5 (33.89)	77.8 (50.70)	149.2 (49.67)	81.5 (51.02)	52.8 (36.90)	83.8 (19.72)	67.3 (34.21)	67.3 (34.21)	170.4 (143.58)	218.3 (213.72)	163.1 (178.29)
中央値[日]	64	90	77	175	89	50	92	92	92	93	93	92
範囲	(2;441)	(2;106)	(3;186)	(8;197)	(2;196)	(4;96)	(22;97)	(3;143)	(3;143)	(2;399)	(1;1009)	(1;1009)

注 1：被験者が治験を継続した合計日数を曝露期間として算出した。各群のデータに由来する試験は以下のとおりである。PALI palm25 mg eq.［PSY-3004 試験］，PALI palm50 mg eq.［PSY-3003，PSY-3004，PSY-3005（DG+GD）及び SCH-201 試験］，PALI palm75 mg eq.［PSY-3005（DG+GD）試験］，PALI palm100 mg eq.［PSY-3004，PSY-3005（DG+GD）及び SCH-201 試験］，PALI palm150 mg eq./Pbo［PSY-3003 試験］，PALI palm150 mg eq.［PSY-3003 試験］，Flex PALI palm［PSY-3001（被験者全 849 例の PALI palm 曝露），PSY-3002，PSY-3006 及び PSY-3008 試験］，PALI palm150/25 mg eq.，PALI palm150/100 mg eq.及び PALI palm150/150 mg eq.［PSY-3007 及び PSY-1008 試験（被験者全 212 例が PALI palm150/150 mg eq.群に含まれる）］，プラセボ［PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007，SCH-201 及び PSY-3001 試験（DB プラセボ投与被験者）］。全 PALI palm には，全 PALI palm 群及び Flex PALI palm 並びに PALI palm150 mg eq./Pbo 群が含まれる。
注 2：Flex PALI palm 群には PSY-3001 試験の全期間を通した全被験者の PALI palm の曝露期間（非盲検延長期に進んだ被験者の曝露を含む）が含まれる。
Pbo：プラセボ，DG：PALI palm の投与部位を三角筋から臀部筋へ変更，GD：PALI palm の投与部位を臀部筋から三角筋へ変更

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) アジア共同及び国内臨床試験

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.1-7 に示す。

安全性の解析対象集団は 323 例で，男性が 57.0%，女性が 43.0%であった。年齢，体重及び BMI の平均値はそれぞれ 44.8 歳，63.36 kg 及び 23.71 kg/m^2 であった。診断名は全被験者が統合失調症で，病型は妄想型が最も多かった。罹病期間の中央値（範囲）は 14.08（1.1～62.9）年であった。ベースラインの PANSS 総スコアの平均値は，PALI palm 群が 85.7，プラセボ群が 83.5 であった。各群の人口統計学的特性に著しい不均衡は認められなかった。

表 2.7.4.1-7 人口統計学的特性の要約：JPN-4 試験［安全性の解析対象集団］

	プラセボ	PALI palm	計
解析対象被験者数	164	159	323
性別　n(%)			
男性	83 (50.6)	101 (63.5)	184 (57.0)
女性	81 (49.4)	58 (36.5)	139 (43.0)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	44.0 (12.41)	45.7 (13.55)	44.8 (12.99)
中央値	43.0	44.0	44.0
最小値; 最大値	21; 74	20; 78	20; 78
体重 (kg)			
平均値 (SD)	63.65 (13.097)	63.06 (14.082)	63.36 (13.573)
中央値	61.25	61.70	61.50
最小値; 最大値	36.0; 109.0	35.0; 120.0	35.0; 120.0
BMI (kg/m^2)			
平均値 (SD)	23.93 (3.922)	23.49 (4.369)	23.71 (4.147)
中央値	23.59	22.54	22.99
最小値; 最大値	16.9; 34.5	15.9; 39.1	15.9; 39.1

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Attachment 1.8

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.1-8 に示す。

安全性の解析対象集団は 201 例で，男性が 51.7%，女性が 48.3%であった。年齢，体重及び BMI の平均値はそれぞれ 45.5 歳，66.25 kg 及び 24.89 kg/m^2 であった。診断名は全被験者が統合失調症で，病型は妄想型が最も多かった。罹病期間の中央値（範囲）及びベースラインの PANSS 総スコアの平均値はそれぞれ 14.67（1.0～54.1）年及び 81.1 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.1-8 人口統計学的特性の要約：JPN-5 試験［安全性の解析対象集団］

	PALI palm
解析対象被験者数	201
性別　n(%)	
男性	104 (51.7)
女性	97 (48.3)
年齢 (歳)	
平均値 (SD)	45.5 (12.56)
中央値	43.0
最小値; 最大値	20; 79
体重 (kg)	
平均値 (SD)	66.25 (14.005)
中央値	65.00
最小値; 最大値	33.2; 102.8
BMI (kg/m^2)	
平均値 (SD)	24.89 (4.503)
中央値	24.58
最小値; 最大値	14.3; 37.2

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 6

3)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 試験

JPN-2 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.1-9 に示す。

安全性の解析対象集団は 56 例で，男性が 71.4%，女性が 28.6%であった。年齢，体重及び BMI の平均値はそれぞれ 47.4 歳，64.67 kg 及び 23.69 kg/m^2 であった。診断名は全被験者が統合失調症で，病型は妄想型が最も多かった。罹病期間の中央値（範囲）及びベースラインの PANSS 総スコアの平均値はそれぞれ 18.30（1.2～44.0）年及び 61.7 であった。各群の人口統計学的特性に著しい不均衡は認められなかった。

表 2.7.4.1-9 人口統計学的特性の要約：JPN-2 試験［安全性の解析対象集団］

	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	150/50 mg eq.	全体
解析対象被験者数	14	14	14	14	56
性別　n(%)					
男性	12 (85.7)	9 (64.3)	11 (78.6)	8 (57.1)	40 (71.4)
女性	2 (14.3)	5 (35.7)	3 (21.4)	6 (42.9)	16 (28.6)
年齢 （歳）					
平均値 (SD)	46.4 (13.8)	45.2 (11.1)	48.7 (11.8)	49.4 (12.1)	47.4 (12.0)
中央値	49.0	41.0	50.0	52.0	48.5
最小値; 最大値	25; 64	32; 63	25; 64	28; 63	25; 64
体重 (kg)					
平均値 (SD)	69.91 (7.48)	63.51 (12.06)	60.92 (9.36)	64.32 (9.81)	64.67 (10.10)
中央値	69.05	60.90	61.60	65.30	64.20
最小値; 最大値	59.9; 85.2	39.3; 93.5	42.0; 77.0	42.0; 76.0	39.3; 93.5
BMI(kg/m^2)					
平均値 (SD)	24.16 (2.18)	23.71 (3.69)	22.70 (2.71)	24.16 (2.64)	23.69 (2.84)
中央値	23.90	23.25	22.65	24.05	23.45
最小値; 最大値	21.7; 28.2	17.7; 32.9	17.9; 27.4	20.2; 27.8	17.7; 32.9

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 14.1-6a

JPN-3 試験

JPN-3 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.1-10 に示す。

安全性の解析対象集団は 76 例で，男性が 64.5%，女性が 35.5%であった。年齢，体重及び BMI の平均値はそれぞれ 46.2 歳，64.16 kg 及び 23.77 kg/m^2 であった。診断名は全被験者が統合失調症で，病型は妄想型が最も多かった。罹病期間の中央値（範囲）及びベースラインの

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

PANSS 総スコアの平均値はそれぞれ 17.45（1.1～47.0）年及び 67.0 であった。各群の人口統計学的特性に著しい不均衡は認められなかった。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的特性の要約：JPN-3 試験［安全性の解析対象集団］

	150 mg eq./三角筋	75 mg eq./三角筋	75 mg eq./臀部筋	全体
解析対象被験者数	24	27	25	76
性別　n(%)				
男性	15 (62.5)	15 (55.6)	19 (76.0)	49 (64.5)
女性	9 (37.5)	12 (44.4)	6 (24.0)	27 (35.5)
年齢 (歳)				
平均値 (SD)	48.7 (12.1)	44.6 (11.0)	45.5 (10.5)	46.2 (11.2)
中央値	50.0	48.0	45.0	48.0
最小値; 最大値	27; 64	27; 62	27; 61	27; 64
体重 (kg)				
平均値 (SD)	65.10 (13.17)	62.19 (13.29)	65.39 (14.73)	64.16 (13.64)
中央値	66.55	60.40	65.70	65.35
最小値; 最大値	42.0; 94.4	43.2; 86.8	42.4; 98.6	42.0; 98.6
BMI (kg/m^2)				
平均値 (SD)	23.96 (4.46)	23.39 (4.59)	24.00 (4.14)	23.77 (4.36)
中央値	23.05	22.90	23.30	23.10
最小値; 最大値	18.4; 35.6	17.3; 33.6	17.2; 31.9	17.2; 35.6

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 14.1-6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

4)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験の人口統計学的特性の要約を表 2.7.4.1-11 に示す。

安全性の解析対象集団は 26 例で，性別は男性の方が女性より多かった。年齢，体重及び BMI の平均値はそれぞれ 42.4 歳，67.32 kg 及び 25.01 kg/m^2 であった。診断名は全被験者が統合失調症で，病型は解体型が最も多かった。罹病期間の中央値（範囲）及びベースラインの PANSS 総スコアの平均値はそれぞれ 18.50（2.8～32.8）年及び 75.0 であった。各群の人口統計学的特性に著しい不均衡は認められなかった。

表 2.7.4.1-11 人口統計学的特性の要約：JPN-1 試験［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq.	50 mg eq.	150 mg eq.	全体
解析対象被験者数	8	9	9	26
性別　n(%)				
男性	6 (75.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	16 (61.5)
女性	2 (25.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	10 (38.5)
年齢(歳)				
平均値 (SD)	40.3 (11.8)	45.0 (9.9)	41.8 (9.2)	42.4 (10.1)
中央値	41.5	48.0	47.0	45.5
最小値 ; 最大値	20; 55	29; 57	30; 52	20; 57
体重 (kg)				
平均値 (SD)	68.91 (11.67)	67.12 (13.58)	66.09 (6.71)	67.32 (10.62)
中央値	65.55	63.60	65.10	64.35
最小値 ; 最大値	53.2; 84.3	45.3; 86.6	56.6; 75.0	45.3; 86.6
BMI (kg/m^2)				
平均値 (SD)	25.26 (3.03)	24.26 (5.06)	25.54 (3.11)	25.01 (3.77)
中央値	24.65	23.40	25.40	24.65
最小値 ; 最大値	21.9; 31.8	17.8; 34.5	21.6; 30.4	17.8; 34.5

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 14.1-3a

(2) 海外臨床試験

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験の選択及び除外基準は，被験者の安全を脅かすおそれのある既往歴又は危険因子を持つ被験者を除いて，臨床現場で PALI palm の治療を受ける患者集団を想定して設定した。長期再発防止試験の PSY-3001 試験は，症状が安定している被験者を非盲検移行期に組み入れるデザインとした。PSY-3008 試験は中国 1 カ国で実施された。個々の試験の人口統計及びベースラインデータの詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。以下に主な概要を記載する。

- プラセボ対照試験を含む各比較試験では，平均 PANSS 総スコアを含むベースラインの人口統計及び疾患特性は，投与群間でおおむね均等であった。
- 第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験では，治験実施計画書の規定通り，全被験者が DSM-IV による統合失調症の診断を受けていた。主な病型は，妄想型であった。無作為割付け前直近の被験者の入院期間の中央値は，投与群間で同程度であった。各試験の投与群は病型，診断時の年齢，ベースラインの有効性評価尺度スコア，入院歴に関しおおむね同程度であった。

2.7.4.1.4　前治療及び併用治療

(1) アジア共同及び国内臨床試験

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験の前治療及び併用療法の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-2（付録）及び表 2.7.4.7-3（付録）に示す。

ほとんどの被験者が二重盲検期開始前に抗精神病薬を使用していた。最もよく使用されていた抗精神病薬はリスペリドンであった。二重盲検期中，被験者のおよそ半数がロラゼパムを併用していた。各投与群の前治療及び併用治療に著しい不均衡は認められなかった。

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験の前治療及び併用療法の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-4（付録）及び表 2.7.4.7-5（付録）に示す。

ほとんどの被験者が観察期開始前に抗精神病薬を使用していた。最もよく使用されていた抗精神病薬はリスペリドン経口剤であった。観察期中，被験者のおよそ半数がフルニトラゼパムを併用していた。

3)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

<u>JPN-2 試験</u>

JPN-2 試験の前治療及び併用療法の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-6（付録）及び表 2.7.4.7-7（付録）に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

すべての被験者が治験薬投与開始前に抗精神病薬を使用していた。最もよく使用されていた抗精神病薬はリスペリドンであった。各投与群の前治療及び併用治療に著しい不均衡は認められなかった。

JPN-3 試験

JPN-3 試験の前治療及び併用療法の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-8（付録）及び表 2.7.4.7-9（付録）に示す。

ほとんどの被験者が治験薬投与開始前に抗精神病薬を使用していた。最もよく使用されていた抗精神病薬はリスペリドン及びオランザピンであった。各投与群の前治療及び併用治療に著しい不均衡は認められなかった。

4) 第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験では，すべての被験者が治験薬投与開始前に抗精神病薬を使用していた。最もよく使用されていた抗精神病薬はリスペリドンであった。各投与群の前治療及び併用治療に著しい不均衡は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(2) 海外臨床試験

1) 前治療薬

- 第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験では，ほとんどの被験者に 1 回以上の向精神薬使用歴があった（向精神薬使用歴のある被験者が約 1/4 であった PSY-3008 試験を除く）。過去に使用した向精神薬の種類及び頻度は，各試験内でおおむねバランスが取れていた。
- 非定型抗精神病薬の使用歴は，概して定型抗精神病薬の使用歴より長かった。比較的よく使用されていた向精神薬の種類は，非定型抗精神病薬，ベンゾジアゼピン系，定型抗精神病薬であった。これら薬剤の使用歴は，投与群間でおおむね均等に分布していた。最もよく使用されていた抗精神病薬は，リスペリドンとハロペリドールであった。
- プラセボ対照試験では治験参加前に，全投与群の被験者の約 1/4～1/3 が抗 EPS 薬又は抗ヒスタミン薬を使用していた。

2) 併用薬

- ベンゾジアゼピン系薬剤以外の併用薬の使用は，全試験の投与群間でおおむね同程度であった。最もよく使用された併用薬は，アセトアミノフェンやイブプロフェン等の鎮痛薬及び処方された睡眠補助薬のゾルピデムであった。
- プラセボ対照試験 PSY-3003，PSY-3004 及び PSY-3007 試験では，PALI palm が投与された被験者に治療前から試験最終時点にかけて抗 EPS 薬の使用の減少がみられた（PALI palm 150 mg eq.を除く全用量群）。抗 EPS 薬の使用の減少は，長期第 III 相臨床試験，長期投与試験 PSY-1008 試験，第 III 相実薬対照比較試験 PSY-3002 及び PSY-3006 試験でみられた。PSY-3001 試験の非盲検延長期とそれ以前の投与期を比較した結果，PALI palm の長期間投与とこれら薬剤の使用増加との間に関連性はみられなかった。

- ほとんどの第 II/III 相及び第 III 相臨床試験及び長期投与試験 PSY-1008 試験では，被験者の多くにベンゾジアゼピン系薬剤，主にロラゼパムやジアゼパムが投与された。ベンゾジアゼピン系薬剤の併用は，各試験の投与群間でおおむね均等であった。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

(1) 比較的よくみられる有害事象

1)　アジア共同及び国内臨床試験

各試験のすべての有害事象は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

a)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-10（付録）に示す。

二重盲検期の有害事象の発現割合は，PALI palm 群が 85.5%（136/159 例），プラセボ群が 81.7%（134/164 例）であった。発現割合が高かった事象（発現割合が 10%以上）は，PALI palm 群では不眠症（17.0%）が最も多く，次いで注射部位疼痛（13.2%），鼻咽頭炎（12.6%），精神症状（11.3%），錐体外路障害（10.1%）の順であった。プラセボ群では精神症状（26.2%）が最も多く，次いで不眠症（15.2%）であった。投与群間で発現割合の差が 5 ポイント以上であった有害事象は 4 事象認められた。このうち PALI palm 群で発現割合が高かった事象は，鼻咽頭炎（PALI palm 群 12.6%，プラセボ群 6.1%），錐体外路障害（10.1%，4.9%）及び注射部位疼痛（13.2%，6.7%）であり，プラセボ群で高かった事象は精神症状（11.3%，26.2%）であった。

後観察期の有害事象の発現割合は，PALI palm 群が 49.7%（79/159 例），プラセボ群が 58.5%（96/164 例）であった。PALI palm 群では鼻咽頭炎（8.2%）が最も多く，次いで便秘（5.0%）であった。

b)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-11（付録）に示す。

観察期の有害事象の発現割合は全体で 91.5%（184/201 例）であった。発現割合が高かった事象（発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加（29.9%）が最も多く，次いで鼻咽頭炎（26.9%），精神症状（22.9%），注射部位疼痛（15.4%），注射部位硬結（12.4%）の順であった。

後観察期の有害事象の発現割合は 28.9%（58/201 例）であった。鼻咽頭炎（9.0%）が最も多く，次いで精神症状及び傾眠（各 2.5%）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

c)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-12（付録）に示す。

有害事象は，治験薬が投与されたすべての被験者 56 例で認められた。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加（76.8%）が最も多く，次いで精神症状（33.9%），鼻咽頭炎（30.4%），不眠症（19.6%），体重増加（19.6%），体重減少（16.1%），上気道の炎症及び注射部位疼痛（各 12.5%）の順であった。

JPN-3 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-13（付録）に示す。

有害事象の発現割合は全体で 89.5%（68/76 例）であった。投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 91.7%（22/24 例），75 mg eq./三角筋群が 92.6%（25/27 例），75 mg eq./臀部筋群が 84.0%（21/25 例）であり，75 mg eq./臀部筋群の発現割合は他の 2 群に比べて低く，発現件数も少なかった。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加（48.7%）が最も多く，次いで注射部位疼痛（27.6%），鼻咽頭炎（26.3%），精神症状（25.0%），注射部位硬結（23.7%），注射部位紅斑（11.8%）の順であった。

d)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験で発現したすべての有害事象の一覧は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

有害事象の発現割合は全体で 96.2%（25/26 例）であった。投与群別では 25 mg eq.群が 87.5%（7/8 例），50 mg eq.群及び 150 mg eq.群がともに 100.0%（9/9 例）であった。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 20%超）は，血中プロラクチン増加（42.3%）が最も多く，次いで体重増加（38.5%），統合失調症，便秘及び血中トリグリセリド増加（各 23.1%）の順であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2)　海外臨床試験

各試験のすべての有害事象は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

a)　第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験

PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合

PSY-3003 及び PSY-3004 試験を併合したときの，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-14（付録）に示す。

有害事象の発現割合は，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.群（70～75%）とプラセボ群（74%）で同程度であり，PALI palm 150 mg eq.群（83%）で若干高かった。発現割合が高かった事象（発現割合が 10%以上）は，PALI palm 群全体では頭痛（15%）及び不眠症（13%）で，プラセボ群では頭痛（14%），不眠症（13%），統合失調症（12%）及び精神病性障害（11%）であった。PALI palm 群全体の方がプラセボ群より高い発現割合であった事象（群間差 3 ポイント以上）は体重増加のみであった。PALI palm 150 mg eq.群の精神病性障害（10%）を除いて，プラセボ群ではいずれの PALI palm 群よりも，精神病性障害及び統合失調症が多くみられた（群間差 3 ポイント以上）。

PSY-3007 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-15（付録）に示す。

有害事象の発現割合は，PALI palm 群（60.0%～63.2%）とプラセボ群（65.2%）で同程度であった。PALI palm 群全体の方がプラセボ群より高い発現割合であった事象（群間差 1 ポイント以上）は，注射部位疼痛，浮動性めまい，鎮静，四肢痛及び筋痛であった。また，プラセボ群の方がいずれの PALI palm 群より高い発現割合であった事象（群間差 1 ポイント以上）は，不眠症，統合失調症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。EPS 関連の有害事象ではアカシジアが最も多く発現した。その発現割合はプラセボ群（4.9%），PALI palm 100 mg eq.群（4.8%）及び 150 mg eq.群（5.5%）で同程度であり，PALI palm 25 mg eq.群（1.3%）では他の群より低かった。

SCH-201 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-16（付録）に示す。

有害事象の発現割合は，PALI palm 50 mg eq.群（65%）及び 100 mg eq.群（60%）とプラセボ群（64%）で同程度であった。SOC「精神障害」及び SOC「神経系障害」の有害事象が高頻度に報告されたが，3 投与群の発現割合は同程度であった（SOC「精神障害」が 30～39%，SOC「神経系障害」が 21～26%）。すべての有害事象のうち，不眠症が最も高頻度に報告されたが，3 投与群の発現割合は同程度であった（14～22%）。プラセボ群の激越及び頭痛の発現割合（それぞれ 12%及び 14%）は，PALI palm 50 及び 100 mg eq.群より高かった（いずれも 5～7%）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

b) 長期投与試験

PSY-3001 試験

発現割合が 2%以上の有害事象（移行期及び維持期）及びいずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象（二重盲検再発防止期）を，それぞれ表 2.7.4.7-17（付録）及び表 2.7.4.7-18（付録）に示す。

移行期及び維持期中の有害事象の発現割合は 67%であった。SOC「神経系障害」の有害事象が 21%の被験者で報告された。発現割合が高かった事象（発現割合が 5%以上）は，不眠症（15%），不安（10%），頭痛（9%），統合失調症（7%），体重増加（6%）及び鼻咽頭炎（5%）であった。

二重盲検再発防止期中の有害事象の発現割合は，プラセボ群（45%）及び PALI palm 群（44%）で同程度であった。SOC「精神障害」の有害事象が比較的高頻度で発現し，その発現割合はプラセボ群で 26%，PALI palm 群で 14%であった。PALI palm 群の方がプラセボ群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は，体重増加及び血中ブドウ糖増加のみであった。一方，プラセボ群の方が PALI palm 群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は，うつ病，統合失調症，不眠症，精神病性障害，激越及び心電図 QT 延長であった。これらの有害事象の多くは，PALI palm 投与から二重盲検再発防止期にプラセボ投与に切り替えた後の，既存の精神病性障害の悪化と関連していると考えられた。二重盲検再発防止期中，プラセボ群で最も発現割合が高かった事象は不眠症（7%）であった。一方，PALI palm 群で最も発現割合が高かった事象は体重増加（7%）であった。

本治験では別途非盲検延長期を設定した。統合失調症が再発した被験者，二重盲検再発防止期を完了した被験者及び治験中止時に少なくとも PALI palm が 1 回以上投与された被験者を対象とし，PALI palm を 1 年間投与したときの安全性及び忍容性を確認した。非盲検延長期は，4 週間に 1 回 PALI palm（25，50，75 又は 100 mg eq.）の可変用量を，非盲検下で最長 52 週間投与することとした。非盲検延長期中の有害事象の発現割合は 56%であった。発現割合が高かった事象（発現割合が 5%以上）は，不眠症（7%），統合失調症（6%），鼻咽頭炎（6%），頭痛（6%）及び体重増加（6%）であった。

PSY-3005 試験

クロスオーバー前半（第 1 期）及びクロスオーバー後半（第 2 期）での，いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を，それぞれ表 2.7.4.7-19（付録）及び表 2.7.4.7-20（付録）に示す。

第 1 期中，PALI palm の投与が三角筋内であった被験者の 64%，臀部筋内であった被験者の 63%に有害事象が認められた。第 2 期中，PALI palm の投与が三角筋内であった被験者（第 1 期で臀部筋内）の 51%，臀部筋内であった被験者（第 1 期で三角筋内）の 46%に有害事象が認められた。第 1 期及び第 2 期とも，有害事象の発現割合は各投与順群間で同程度であった。

第 1 期で発現割合が高かった事象は，三角筋内投与では不眠症（14%），不安（13%）及び頭痛（12%）であり，臀部筋内投与では不眠症（15%），頭痛（10%）及び激越（9%）であった。第 2 期で発現割合が高かった事象は，三角筋内投与では不眠症（8%），不安（7%），体重増加（7%）及び注射部位疼痛（7%）であり，臀部筋内投与では精神病性障害（6%），不眠症（5%）及び頻脈（5%）であった。

PSY-1008 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-21（付録）に示す。

有害事象の発現割合は 86.8%であった。発現割合が高かった事象（発現割合が 10%以上）は，鼻咽頭炎，不眠症，注射部位疼痛，頭痛及び頻脈であった。PALI palm 150 mg eq.のみを 1 年以上投与した被験者で発現割合が高かった事象（発現割合が 10%超）は，鼻咽頭炎（19.2%），頻脈（19.2%），注射部位疼痛（14.4%），頭痛（12.5%），不眠症（11.5%）及び体重増加（10.6%）であった。

c) 第 III 相実薬対照比較試験

PSY-3002 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-22（付録）に示す。

有害事象の発現割合は，PALI palm 群（76%）及びリスペリドン LAI 群（79%）で同程度であった。また，最も多く認められた SOC「精神障害」の有害事象の発現割合も，PALI palm 群（50%）及びリスペリドン LAI 群（52%）で同程度であった。PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は，精神病性障害，統合失調症，体重減少及び頻脈であった。一方，リスペリドン LAI 群の方が PALI palm 群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は，不安，アカシジア，鼻咽頭炎及び背部痛であった。

PSY-3006 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-23（付録）に示す。

有害事象の発現割合は，PALI palm 群（58%）及びリスペリドン LAI 群（53%）で同程度であった。PALI palm 群で発現割合が高かった事象（発現割合が 5%以上）は，不眠症，頭痛，傾眠及び注射部位疼痛であった。一方，リスペリドン LAI 群で発現割合が高かった事象（発現割合が 5%以上）は，不眠症及び頭痛であった。PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は，不眠症，不安，注射部位疼痛であった。一方，リスペリドン LAI 群の方が PALI palm 群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は便秘のみであった。

PSY-3008 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.7-24（付録）に示す。

有害事象の発現割合は，PALI palm 群（73%）及びリスペリドン LAI 群（75%）で同程度であった。PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群で発現割合が高かった事象（発現割合が 10%以上）は，アカシジア（それぞれ 13%及び 20%），振戦（それぞれ 11%及び 18%）及び不眠症（それぞれ 18%及び 14%）であった。PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は，不眠症，便秘，上部気道感染，血中プロラクチン増加，傾眠，運動緩慢及び注射部位疼痛であった。一方，リスペリドン LAI 群の方が PALI palm 群より高い発現割合であった事象（群間差 2 ポイント以上）は，振戦，アカシジア，筋骨格硬直及び落ち着きのなさであった。SOC「精神障害」の有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(2) 重症度別の有害事象

各試験の重症度別の有害事象は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

1) アジア共同及び国内臨床試験

a) 第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験の PALI palm 群の重症度別の有害事象の発現割合は，軽度が 40.9%（65/159 例），中等度が 34.6%（55/159 例），高度が 10.1%（16/159 例）であり，プラセボ群では軽度が 29.9%（49/164 例），中等度が 37.2%（61/164 例），高度が 14.6%（24/164 例）であった。PALI palm 群で発現した高度と判定された事象は，精神症状及び統合失調症（各 4 例）が最も多く，次いで注射部位疼痛（2 例）であった。その他の高度の事象で 2 例以上に発現したものはなかった。

b) 第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験の重症度別の有害事象の発現割合は，軽度 50.7%（102/201 例），中等度が 30.8%（62/201 例），高度が 10.0%（20/201 例）であった。高度と判定された事象では精神症状（13 例）が最も多く，他の高度の事象で 2 例以上に発現したものはなかった。

c) 第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

<u>JPN-2 試験</u>

JPN-2 試験の重症度別の有害事象の発現割合は，軽度が 69.6%（39/56 例），中等度が 25.0%（14/56 例），高度が 5.4%（3/56 例）であった。高度と判定された事象は，50 mg eq.群の 1 例に発現した統合失調症，150 mg eq.群の 1 例に発現した大発作痙攣及び 150/50 mg eq.群の 1 例に発現した痙攣であった。

<u>JPN-3 試験</u>

JPN-3 試験の重症度別の有害事象の発現割合は，軽度が 65.8%（50/76 例），中等度が 19.7%（15/76 例），高度が 3.9%（3/76 例）であった。高度と判定された事象は，75 mg eq./三角筋群の 1 例及び 75 mg eq./臀部筋群の 1 例に発現した精神症状並びに 150 mg eq./三角筋群の 1 例に発現した低ナトリウム血症であった。

d) 第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験の重症度別の有害事象の発現割合は，軽度が 73.1%（19/26 例），中等度が 15.4%（4/26 例），高度が 7.7%（2/26 例）であった。高度と判定された事象は，50 mg eq.群の各 1 例に発現した統合失調症及び息詰まりであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2)　海外臨床試験

第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに PSY-1008 試験の重症度別の有害事象は，試験ごとに 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

a)　第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験

PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合

PSY-3003 及び PSY-3004 試験を併合したときの，重症度別の有害事象の一覧を表 2.7.4.7-25（付録）に示す。

発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。SOC「精神障害」の有害事象で高度と判定されたものは，全 PALI palm 群（25%，56/221 例）と比較して，プラセボ群（36%，40/111 例）の方が多かった。

PSY-3007 試験

発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。全 PALI palm 群の 147 例及びプラセボ群 63 例に発現した SOC「精神障害」の有害事象のうち，それぞれ 25 例（17%）及び 17 例（27%）に発現した事象が高度と判定された。SOC「精神障害」の高度の有害事象は，統合失調症，不眠症及び激越が多かった。

SCH-201 試験

二重盲検期で，高度と判定された有害事象は少なかった。SOC「精神障害」の有害事象が最も多く高度と判定され，全 PALI palm 群で 8 例（5%）及びプラセボ群で 6 例（7%）報告された。

b)　長期投与試験

PSY-3001 試験

移行期及び維持期中に発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。SOC「精神障害」の有害事象が最も多く高度と判定された。そのうち，60 例に発現した統合失調症のうち 31 例及び 37 例に発現した精神病性障害のうち 12 例が高度であった。

二重盲検再発防止期中に発現した PALI palm 群及びプラセボ群の有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。高度と判定された SOC「精神障害」の有害事象は，PALI palm 群よりもプラセボ群で多く認められた。

非盲検延長期中に発現した有害事象の大部分は軽度又は中等度であった。

PSY-3005 試験

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。他の有害事象と比較して SOC「精神障害」の有害事象はより高度である傾向があり，24 例に発現した激越のうち 18 例（75%）が中等度又は高度であり，14 例に発現した精神病性障害のすべてが中等度又は高度であった。

PSY-1008 試験

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。SOC「精神障害」の有害事象が最も多く高度と判定された。高度の有害事象で最も多かったものは 212 例中 6 例に発現した統合失調症であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

c) 第 III 相実薬対照比較試験

PSY-3002 試験

SOC「精神障害」の有害事象を除く多くの有害事象の重症度は，軽度又は中等度であり，両投与群に同程度の割合で発現した。SOC「精神障害」の高度の事象（主に精神病性障害及び統合失調症）の発現割合は，PALI palm 群（18%）の方がリスペリドン LAI 群（14%）より高く，軽度の事象は PALI palm 群（9%）の方がリスペリドン LAI 群（12%）より低かった。

PSY-3006 試験

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。PALI palm 群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，統合失調症（10 例），不眠症（3 例），精神病性障害（3 例），自殺念慮（2 例）及び注射部位疼痛（2 例）であった。一方，リスペリドン LAI 群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，統合失調症（5 例），頭痛（4 例），不眠症（3 例）及び背部痛（2 例）であった。

PSY-3008 試験

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，両投与群に同程度の割合で発現した。

(3) 因果関係が否定できない有害事象

1) アジア共同及び国内臨床試験

各試験のすべての因果関係が否定できない有害事象は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

a) 第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.7-26（付録）に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，PALI palm 群が 64.8%（103/159 例），プラセボ群が 51.2%（84/164 例）であった。PALI palm 群では注射部位疼痛（11.9%）が最も多く，次いで不眠症（10.7%）であった。プラセボ群では精神症状（9.8%）が最も多く，次いで不眠症（7.3%）であった。

b) 第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

発現割合が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.7-27（付録）に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 69.7%（140/201 例）であった。発現割合が高かった事象（発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加（29.4%）が最も多く，次いで注射部位疼痛（14.4%），注射部位硬結（11.9%）の順であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

c) 第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.7-28（付録）に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 96.4%（54/56 例）であった。投与群別では 50 mg eq.群が 100%（14/14 例），100 mg eq.群が 92.9%（13/14 例），150 mg eq.群が 92.9%（13/14 例）及び 150/50 mg eq.群が 100%（14/14 例）であり，投与群間で大きな差はなかった。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加（76.8%）が最も多く，次いで精神症状（17.9%），注射部位疼痛（12.5%）の順であった。

JPN-3 試験

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.7-29（付録）に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 78.9%（60/76 例）であった。投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 79.2%（19/24 例），75 mg eq./三角筋群が 85.2%（23/27 例），75 mg eq./臀部筋群が 72.0%（18/25 例）であり，75 mg eq./臀部筋群の発現割合は他の 2 群に比べて低く，発現件数も少なかった。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加（47.4%）が最も多く，次いで注射部位硬結（23.7%），注射部位疼痛（22.4%）の順であった。

d) 第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験で発現した因果関係が否定できない有害事象の一覧は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 69.2%（18/26 例）であった。投与群別では 25 mg eq.群が 50.0%（4/8 例），50 mg eq.群が 55.6%（5/9 例）及び 150 mg eq.群が 100.0%（9/9 例）であり，150 mg eq.群が最も高かった。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加（34.6%）が最も多く，次いで注射部位疼痛（19.2%），注射部位紅斑（11.5%）の順であった。

2) アジア共同及び国内臨床試験併合解析

4 試験（JPN-2 試験，JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験）の因果関係が否定できない有害事象の併合解析結果を表 2.7.4.7-30（付録）に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(4) 発現時期別の有害事象

発現時期別の有害事象は，JPN-4 試験並びに PALI palm を長期投与した JPN-5 試験及び PSY-1008 試験にて検討した。

1) JPN-4 試験

試験期間を 5 期間に分割し，有害事象の発現割合を集計した。発現時期別の有害事象を表 2.7.4.7-31（付録）に示す。

Day 1-8，Day 9-36，Day 37-64，Day 65-92 及び Day 92 以降の各期間での有害事象の発現割合は，PALI palm 群がそれぞれ，59.7%（95/159 例），58.3%（81/139 例），33.0%（36/109 例），35.6%（36/101 例）及び 21.4%（3/14 例）であり，プラセボ群がそれぞれ，49.4%（81/164 例），46.9%（69/147 例），46.3%（44/95 例），39.1%（25/64 例）及び 0%（0/8 例）であった。

投与初期の Day 1-8 及び Day 9-36 では PALI palm 群の有害事象の発現割合がプラセボ群より高かった。これらの期間に発現割合が高かった事象（5%以上）は，PALI palm 群では，鼻咽頭炎（1-8 日：5.7%，9-36 日：5.8%），不安（1.9%，5.0%），不眠症（8.8%，7.9%），錐体外路障害（3.1%，5.8%），注射部位疼痛（11.9%，5.0%）であり，プラセボ群では不眠症（7.9%，6.8%），精神症状（5.5%，15.0%）及び注射部位疼痛（6.1%，0%）であった。PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が 5 ポイント以上高かった事象は，注射部位疼痛のみであった。

2) 長期投与試験

a) JPN-5 試験

JPN-5 試験で 2%以上の発現割合の有害事象を，投与開始から 84 日間（3 カ月）ごとに分類し集計した。発現時期別有害事象を表 2.7.4.2-1 に示す。

有害事象の発現割合は，Day 1-84 が最も高く（74.1%），Day 85 以降 Day 336 まで徐々に減少した。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加，鼻咽頭炎，精神症状，注射部位疼痛及び注射部位硬結で，鼻咽頭炎以外の事象は，Day 1-84 が最も多く，Day 85-168 に減少し，その後増加する傾向はみられなかった。鼻咽頭炎は治験期間を通してほぼ一定の発現割合であった。その他，投与期間が長くなるに従って発現割合が増加する傾向を示した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-1 発現時期別の発現割合 2%以上の有害事象：JPN-5 試験（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1)	合計		Day 1 - 84		Day 85 - 168		Day 169 - 252		Day 253 - 336		> Day 336	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	201		201		149		135		123		119	
事象発現例数	184	(91.5)	149	(74.1)	83	(55.7)	72	(53.3)	59	(48.0)	16	(13.4)
感染症および寄生虫症	66	(32.8)	27	(13.4)	29	(19.5)	22	(16.3)	23	(18.7)	2	(1.7)
鼻咽頭炎	54	(26.9)	17	(8.5)	23	(15.4)	15	(11.1)	16	(13.0)	0	
胃腸炎	4	(2.0)	1	(0.5)	2	(1.3)	1	(0.7)	0		0	
インフルエンザ	4	(2.0)	1	(0.5)	0		3	(2.2)	0		0	

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.2-1 発現時期別の発現割合 2%以上の有害事象：JPN-5 試験（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	合計		Day 1 - 84		Day 85 - 168		Day 169 - 252		Day 253 - 336		> Day 336	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
内分泌障害	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0		0		0	
高プロラクチン血症	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0		0		0	
精神障害	69	(34.3)	45	(22.4)	22	(14.8)	8	(5.9)	8	(6.5)	1	(0.8)
精神症状	46	(22.9)	26	(12.9)	15	(10.1)	5	(3.7)	5	(4.1)	1	(0.8)
不眠症	17	(8.5)	9	(4.5)	5	(3.4)	1	(0.7)	1	(0.8)	1	(0.8)
不安	7	(3.5)	1	(0.5)	5	(3.4)	1	(0.7)	0		0	
幻聴	5	(2.5)	5	(2.5)	1	(0.7)	0		0		0	
自殺念慮	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.7)	0		0		0	
神経系障害	43	(21.4)	30	(14.9)	12	(8.1)	8	(5.9)	5	(4.1)	0	
アカシジア	14	(7.0)	9	(4.5)	2	(1.3)	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
振戦	9	(4.5)	6	(3.0)	2	(1.3)	1	(0.7)	2	(1.6)	0	
頭痛	6	(3.0)	2	(1.0)	3	(2.0)	1	(0.7)	0		0	
錐体外路障害	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0		0		0	
傾眠	5	(2.5)	4	(2.0)	1	(0.7)	0		0		0	
眼障害	10	(5.0)	3	(1.5)	4	(2.7)	2	(1.5)	3	(2.4)	0	
結膜炎	5	(2.5)	1	(0.5)	0		2	(1.5)	2	(1.6)	0	
胃腸障害	43	(21.4)	23	(11.4)	15	(10.1)	13	(9.6)	6	(4.9)	0	
便秘	13	(6.5)	6	(3.0)	4	(2.7)	2	(1.5)	1	(0.8)	0	
下痢	8	(4.0)	2	(1.0)	3	(2.0)	3	(2.2)	2	(1.6)	0	
悪心	7	(3.5)	3	(1.5)	1	(0.7)	3	(2.2)	0		0	
嘔吐	6	(3.0)	5	(2.5)	0		0		3	(2.4)	0	
齲歯	5	(2.5)	1	(0.5)	1	(0.7)	3	(2.2)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	31	(15.4)	10	(5.0)	11	(7.4)	8	(5.9)	8	(6.5)	1	(0.8)
湿疹	5	(2.5)	0		1	(0.7)	1	(0.7)	3	(2.4)	0	
皮膚炎	4	(2.0)	2	(1.0)	0		2	(1.5)	1	(0.8)	0	
発疹	4	(2.0)	3	(1.5)	0		1	(0.7)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	18	(9.0)	6	(3.0)	6	(4.0)	3	(2.2)	4	(3.3)	1	(0.8)
背部痛	4	(2.0)	3	(1.5)	0		0		1	(0.8)	0	
生殖系および乳房障害	14	(7.0)	9	(4.5)	3	(2.0)	3	(2.2)	1	(0.8)	0	
不規則月経	4	(2.0)	2	(1.0)	1	(0.7)	0		1	(0.8)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	61	(30.3)	39	(19.4)	10	(6.7)	12	(8.9)	9	(7.3)	1	(0.8)
注射部位疼痛	31	(15.4)	27	(13.4)	2	(1.3)	3	(2.2)	2	(1.6)	0	
注射部位硬結	25	(12.4)	12	(6.0)	4	(2.7)	7	(5.2)	4	(3.3)	0	
注射部位腫脹	7	(3.5)	5	(2.5)	0		2	(1.5)	1	(0.8)	0	
発熱	6	(3.0)	4	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	1	(0.8)	0	
倦怠感	5	(2.5)	3	(1.5)	0		0		1	(0.8)	1	(0.8)
注射部位紅斑	4	(2.0)	3	(1.5)	0		1	(0.7)	1	(0.8)	0	
臨床検査	91	(45.3)	65	(32.3)	14	(9.4)	12	(8.9)	14	(11.4)	13	(10.9)
血中プロラクチン増加	60	(29.9)	51	(25.4)	4	(2.7)	4	(3.0)	2	(1.6)	2	(1.7)
体重増加	18	(9.0)	2	(1.0)	4	(2.7)	5	(3.7)	4	(3.3)	3	(2.5)
血中トリグリセリド増加	5	(2.5)	2	(1.0)	1	(0.7)	0		1	(0.8)	1	(0.8)
体重減少	5	(2.5)	1	(0.5)	3	(2.0)	0		0		1	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.0)	1	(0.5)	1	(0.7)	0		1	(0.8)	1	(0.8)
血中ビリルビン増加	4	(2.0)	2	(1.0)	1	(0.7)	0		0		1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	29	(14.4)	17	(8.5)	6	(4.0)	8	(5.9)	4	(3.3)	1	(0.8)
挫傷	7	(3.5)	5	(2.5)	0		2	(1.5)	0		0	
裂傷	5	(2.5)	4	(2.0)	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	
擦過傷	5	(2.5)	4	(2.0)	0		0		1	(0.8)	0	
熱傷	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.7)	1	(0.7)	0		0	

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

b) PSY-1008 試験

PSY-1008 試験で 2%以上の発現割合の有害事象を，投与開始から 3 カ月ごとに分類し集計した。発現時期別有害事象を表 2.7.4.2-2 に示す。

有害事象の発現割合は，投与開始～3 カ月後が最も高く（71.2%），4～6 カ月後に大きく低下した後，治験完了時の 12 カ月後までほぼ一定の値を示した（39.5～46.6%）。発現割合が高かった事象（全体の発現割合が 10%以上）は，鼻咽頭炎，注射部位疼痛，不眠症，頭痛及び頻脈で，いずれも投与開始～3 カ月後が最も多く，4～6 カ月後に大きく減少し，その後増加する傾向はみられなかった。その他，投与期間が長くなるに従って発現割合が増加する傾向を示した有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-2 発現時期別の発現割合 2%以上の有害事象：PSY-1008 試験
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	合計 (N=212) n (%)	投与開始～ 3 カ月後 (N=212) n (%)	4～6 カ月後 (N=155) n (%)	7～9 カ月後 (N=133) n (%)	10～12 カ月後 (N=119) n (%)	13 カ月 以降 (N=113) n (%)
有害事象発現例数	184 (86.8)	151 (71.2)	65 (41.9)	62 (46.6)	47 (39.5)	37 (32.7)
心臓障害	43 (20.3)	24 (11.3)	6 (3.9)	17 (12.8)	9 (7.6)	9 (8.0)
頻脈	27 (12.7)	18 (8.5)	5 (3.2)	10 (7.5)	5 (4.2)	5 (4.4)
内分泌障害	12 (5.7)	11 (5.2)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
高プロラクチン血症	12 (5.7)	11 (5.2)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
胃腸障害	46 (21.7)	26 (12.3)	9 (5.8)	8 (6.0)	6 (5.0)	7 (6.2)
便秘	6 (2.8)	3 (1.4)	0	1 (0.8)	2(1.7)	0
下痢	13 (6.1)	6 (2.8)	3 (1.9)	2 (1.5)	0	3 (2.7)
消化不良	5 (2.4)	2 (0.9)	2 (1.3)	0	0	1 (0.9)
悪心	6 (2.8)	4 (1.9)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.9)
流涎過多	7 (3.3)	4 (1.9)	1 (0.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
歯痛	10 (4.7)	4 (1.9)	3 (1.9)	2 (1.5)	2 (1.7)	0
嘔吐	6 (2.8)	4 (1.9)	2 (1.3)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	58 (27.4)	47 (22.2)	10 (6.5)	9 (6.8)	5 (4.2)	1 (0.9)
注射部位硬結	5 (2.4)	3 (1.4)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	0
注射部位疼痛	32 (15.1)	32 (15.1)	3 (1.9)	2 (1.5)	1 (0.8)	0
発熱	8 (3.8)	3 (1.4)	1 (0.6)	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	67 (31.6)	38 (17.9)	18 (11.6)	16 (12.0)	13 (10.9)	5 (4.4)
鼻咽頭炎	37 (17.5)	21 (9.9)	5 (3.2)	6 (4.5)	8 (6.7)	1 (0.9)
上気道感染	12 (5.7)	4 (1.9)	4 (2.6)	6 (4.5)	3 (2.5)	1 (0.9)
尿路感染	6 (2.8)	4 (1.9)	2 (1.3)	1 (0.8)	0	0
臨床検査	49 (23.1)	33 (15.6)	17 (11.0)	6 (4.5)	6 (5.0)	4 (3.5)
血中プロラクチン増加	19 (9.0)	16 (7.5)	3 (1.9)	1 (0.8)	0	0
体重増加	19 (9.0)	6 (2.8)	7 (4.5)	1 (0.8)	4 (3.4)	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	21 (9.9)	12 (5.7)	2 (1.3)	6 (4.5)	2 (1.7)	0
筋肉痛	6 (2.8)	3 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
神経系障害	71 (33.5)	57 (26.9)	15 (9.7)	9 (6.8)	6 (5.0)	1 (0.9)
アカシジア	19 (9.0)	18 (8.5)	1 (0.6)	0	2 (1.7)	0
浮動性めまい	6 (2.8)	5 (2.4)	0	1 (0.8)	0	0
ジストニー	5 (2.4)	3 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.8)	0	0
頭痛	28 (13.2)	18 (8.5)	5 (3.2)	6 (4.5)	2 (1.7)	1 (0.9)
パーキンソニズム	6 (2.8)	5 (2.4)	1 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
鎮静	5 (2.4)	5 (2.4)	0	0	0	0
傾眠	5 (2.4)	5 (2.4)	0	0	0	0
振戦	11 (5.2)	10 (4.7)	1 (0.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	0

表 2.7.4.2-2 発現時期別の発現割合 2%以上の有害事象：PSY-1008 試験
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	合計 (N=212) n (%)	投与開始～ 3 カ月後 (N=212) n (%)	4～6 カ月後 (N=155) n (%)	7～9 カ月後 (N=133) n (%)	10～12 カ月後 (N=119) n (%)	13 カ月 以降 (N=113) n (%)
精神障害	79 (37.3)	52 (24.5)	21 (13.5)	13 (9.8)	10 (8.4)	5 (4.4)
激越	11 (5.2)	5 (2.4)	3 (1.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)
不安	15 (7.1)	9 (4.2)	6 (3.9)	2 (1.5)	2 (1.7)	2 (1.8)
うつ病	6 (2.8)	4 (1.9)	2 (1.3)	0	0	0
幻聴	5 (2.4)	5 (2.4)	0	0	0	0
不眠症	32 (15.1)	22 (10.4)	6 (3.9)	3 (2.3)	4 (3.4)	2 (1.8)
精神病性障害	10 (4.7)	4 (1.9)	2 (1.3)	3 (2.3)	1 (0.8)	0
統合失調症	12 (5.7)	7 (3.3)	5 (3.2)	1 (0.8)	0	0
血管障害	32 (15.1)	16 (7.5)	3 (1.9)	9 (6.8)	6 (5.0)	9 (8.0)
高血圧	10 (4.7)	4 (1.9)	0	5 (3.8)	3 (2.5)	3 (2.7)
起立性低血圧	18 (8.5)	10 (4.7)	3 (1.9)	3 (2.3)	2 (1.7)	6 (5.3)

(5) 投与量別の有害事象

JPN-2 試験で PALI palm 50，100 及び 150 mg eq.を投与した群を比較した。有害事象の概要を表 2.7.4.2-3 に示す。いずれの群も全被験者に有害事象が発現しており，因果関係が否定できない有害事象の発現割合にも投与群間に大きな差はみられなかった。また，いずれの群も重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象が発現した被験者は少なく，投与群間で問題となる差は認められなかった。

表 2.7.4.2-3 有害事象の概要：JPN-2 試験［安全性の解析対象集団］

	50 mg eq.			100 mg eq.			150 mg eq.		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	14			14			14		
有害事象発現被験者数	14	(100.0)	87	14	(100.0)	80	14	(100.0)	114
因果関係が否定できない有害事象	14	(100.0)	34	12	(85.7)	27	13	(92.9)	44
重篤な有害事象	1	(7.1)	1	0	(0.0)	0	2	(14.3)	5
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	1	(7.1)	1	0	(0.0)	0

海外の第 I 相長期投与試験（PSY-1008 試験）では，すべての被験者に PALI palm 150 mg eq.を投与し，その後，忍容性不良又は薬物濃度測定用の頻回の採血を許容しなかった被験者には PALI palm 50～150 mg eq.（増減可能）を投与可能とした（投与群 B）。多くの被験者（88%，186/212 例）が PALI palm 150 mg eq.の投与を継続し（投与群 A，平均投与期間は 247.8 日），安全性及び忍容性プロファイルは，統合失調症患者を対象に固定用量で実施した海外のプラセボ対照比較試験と同様であり，安全性上問題となるシグナルも認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(6) 投与部位別の有害事象

国内外全試験を通して PALI palm は三角筋内又は臀部筋内に投与された。投与部位別の有害事象は，国内で実施した JPN-4 試験の部分集団解析，PALI palm を三角筋内又は臀部筋内に投与した JPN-3 試験及び海外で実施した投与部位クロスオーバー試験の PSY-3005 試験にて検討した。

JPN-4 試験では 4 回の治験薬投与の投与部位のパターンに基づき，「三角筋／三角筋／三角筋／三角筋」及び「三角筋／三角筋／臀部筋／臀部筋」並びにこれらに該当しない「その他」の 3 つのサブグループに分類した。サブグループの有害事象を表 2.7.4.7-32（付録）に示す。

各サブグループの PALI palm 群及びプラセボ群の有害事象の発現割合は，「三角筋／三角筋／三角筋／三角筋」が，それぞれ 85.7%（66/77 例）及び 72.1%（31/43 例）「三角筋／三角筋／臀部筋／臀部筋」が，それぞれ，82.6%（19/23 例）及び 82.4%（14/17 例），「その他」がそれぞれ，86.4%（51/59 例）及び 85.6%（89/104 例）であった。「三角筋／三角筋／三角筋／三角筋」のプラセボ群で有害事象の発現割合が低かったが，他のサブグループの PALI palm 群及びプラセボ群では有害事象の発現割合に大きな差はなく，投与部位と有害事象の発現割合との関連性は認められなかった。

JPN-3 試験で PALI palm75 mg eq.を三角筋内に投与した群と臀部筋内に投与した群を比較した。有害事象の概要を表 2.7.4.2-4 に示す。いずれの群も 8 割以上の被験者に有害事象が発現したが，75 mg eq./臀部筋群の方が 75 mg eq./三角筋群より発現割合は低かった。重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数はともに少なく，投与群間で問題となる差は認められなかった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の概要：JPN-3 試験［安全性の解析対象集団］

	75 mg eq./三角筋			75 mg eq./臀部筋		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	27			25		
有害事象発現被験者数	25	(92.6)	145	21	(84.0)	61
因果関係が否定できない有害事象	23	(85.2)	67	18	(72.0)	28
重篤な有害事象	3	(11.1)	5	2	(8.0)	3
投与中止に至った有害事象	2	(7.4)	2	0		0

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

PSY-3005 試験の有害事象の概要を表 2.7.4.2-5 に示す。第 1 期中，PALI palm を三角筋内に投与した被験者及び臀部筋内に投与した被験者の有害事象の発現割合はそれぞれ同程度であり，第 2 期も同様であった。また，重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合もそれぞれの投与期で同程度であり，ともに低かった。三角筋から臀部筋へ切り替えた被験者と臀部筋から三角筋へ切り替えた被験者の有害事象の発現割合も同程度であり，注射部位の変更（三角筋から臀部筋及びその逆）により大きな問題は生じないと思われた。

表 2.7.4.2-5 有害事象の概要：PSY-3005 試験［安全性の解析対象集団］

	第 1 期 [a] n/N (%)	第 2 期 [a] n/N (%)	合計 n/N (%)
有害事象			
三角筋内投与合計	81/126 (64)	46/91 (51)	127/217 (59)
臀部筋内投与合計	78/123 (63)	46/101 (46)	124/224 (55)
死亡に至った有害事象			
臀部筋内投与合計	1/123 (1)	0	1/214 (<1)
1 件以上の重篤な有害事象			
三角筋内投与合計	9/126 (7)	2/91(2)	11/217 (5)
臀部筋内投与合計	7/123 (6)	2/101 (2)	9/224 (4)
投与中止に至った有害事象			
　三角筋内投与合計 | 8/126 (6) | 3/91 (3) | 11/217 (5) |
　臀部筋内投与合計 | 5/123 (4) | 3/101 (3) | 8/224 (4) |

a：第 1 期の N は安全性の解析対象集団の被験者数を示す。第 2 期の N は第 2 期開始時に治験を継続していた安全性解析対象集団の被験者数を示す。
注：発現割合は，各筋内投与の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 21

PSY-1008 試験では，試験を通して，投与群 A の 57%，投与群 B の 38%が三角筋内のみに治験薬を投与した。三角筋内のみに治験薬を投与した被験者の有害事象の発現割合（83.6%）は，すべての被験者での発現割合（86.8%）と大きな差はなかった。また，三角筋内のみに治験薬を投与した被験者の重篤な有害事象の発現割合（12.9%）もすべての被験者での発現割合（15.6%）と大きな差はなかった。

以上，各試験の投与部位別の有害事象を検討した結果，投与部位により PALI palm の安全性プロファイルが大きく異なることはなく，いずれの投与部位でも忍容性は良好であると考えられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.2.1.2　死亡

1)　アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験では，JPN-4 試験で 1 例，JPN-5 試験で 2 例の死亡が報告された。

a)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で報告された死亡例の一覧を表 2.7.4.2-6 に示す。

二重盲検期にプラセボ群の 1 例の死亡が報告され，発現した意識消失の転帰は死亡となった。治験担当医師は意識消失とともに徴候が認められていた心不全が主な死因と判断し，治験薬との因果関係はないと判定した。

表 2.7.4.2-6 死亡例の一覧：JPN-4 試験

投与群：プラセボ

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg eq.)	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [b]	転帰
811705	74	男	日本人	意識消失	84	二重盲検期	0	高度	非該当	関連なし	死亡

a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数
b：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 25

b)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で報告された死亡例の一覧を表 2.7.4.2-7 に示す。

観察期に 2 例の死亡が報告された。死因は 1 例が自殺既遂，他の 1 例が窒息であった。

自殺既遂は治験薬投与開始後 42 日目に生じ，治験担当医師は原疾患の悪化が自殺行為を引き起こした可能性を示唆し，治験薬との因果関係は多分なしと判定した。

窒息は治験薬投与開始後 4 日目の昼食時に生じ，当該被験者は治験参加前に誤嚥の経験があった。治験担当医師は，本事象は治験薬投与開始後に起きており，治験薬との関連は完全に否定できないとし，因果関係を多分なしと判定した。

表 2.7.4.2-7 死亡例の一覧：JPN-5 試験

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
817410	61	男	日本人	自殺既遂	42	100	高度	投与中止	多分なし	死亡
817510	61	男	日本人	窒息	4	150	高度	投与中止	多分なし	死亡

a：治験薬投与開始日を第 1 日とした日数
b：被験者の直近の治験薬投与量
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Table 23

2)　海外臨床試験

PALI palm が投与された被験者で計 12 例の死亡が報告された（第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験で PALI palm が投与された被験者 3,817 例中 11 例及び第 I 相臨床試験 8 試験中 1 例）。また，プラセボが投与された被験者 713 例中 1 例及びリスペリドン LAI が投与された被験者 1,199 例中 2 例の死亡が報告された。

a)　第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験

第 II/III 相及び第 III 相プラセボ対照比較試験のうち，PSY-3004 及び PSY-3007 試験で死亡が報告された。死亡例の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に示す。

PSY-3004 試験では，治験期間中に PALI palm 100 mg eq.群で 1 例，プラセボ群で 1 例の死亡が報告された。PALI palm 100 mg eq.群の被験者番号 630094 は，治験薬 3 回目投与 22 日後（Day 58）に自殺既遂により死亡した。プラセボ群の被験者番号 650023 は，治験薬全 4 回投与後の Day 66 に膵癌により死亡した。いずれの死亡も治験薬との関連性は多分なしと判定された。なお，治験終了後に 1 例の死亡が報告された。被験者番号 670326 は，治験薬最終投与約 6 週後に死亡が確認されたが，死因は不明であった。

PSY-3007 試験では，治験期間中に PALI palm 群で 1 例の死亡が報告された。PALI palm 群の被験者番号 040712 は，脳血管発作を起こした後に死亡した。脳血管発作は二重盲検期に発現したが，死亡は治験中止後であった。被験者は，脳及び腎臓に広範なアテローム性動脈硬化症，続発性左室肥大を伴う高血圧及び第一度房室（AV）ブロックといった既存の危険因子を多数保有していた。本被験者の死亡と治験薬との関連性は多分なしと判定された。

表 2.7.4.2-8 死亡例の一覧：PSY-3004 試験

投与群：プラセボ

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
650023	66	男	白人	膵癌	66	二重盲検期	<0>	高度	なし	多分なし	死亡

投与群：PALI palm 100 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
630094	48	男	白人	自殺既遂	58	二重盲検期	<100>	高度	なし	多分なし	死亡

a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数
b：<>は被験者の直近の治験薬投与量，治験薬投与日と有害事象の発現が同日の場合<>なし
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V8.1
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 26（人種及び重症度：Attachment 4.4）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.2-9 死亡例の一覧：PSY-3007 試験

投与群：PALI palm 150 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
040712	46	女	白人	脳血管発作	13	二重盲検期	<150>	高度	投与中止	多分なし	死亡

a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数
b：<>は被験者の直近の治験薬投与量，治験薬投与日と有害事象の発現が同日の場合<>なし
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V10.1
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 27（人種及び重症度：Attachment 4.4）

b) 長期投与試験

長期投与試験のうち，PSY-3001 及び PSY-3005 試験で死亡が報告された。死亡例の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示す。

PSY-3001 試験では，維持期に 3 例の死亡が報告された。被験者番号 604021（自殺既遂），被験者番号 604062（事故-窓からの転落）及び被験者番号 605026（自然死）が死亡例として報告された。被験者番号 605026 の自然死について，治験担当医師は「脳卒中による可能性が最も高い」と判断したが，脳卒中を裏付ける追加情報はなかった。いずれの死亡も治験薬との関連性はないと判定された。なお，治験終了後に 2 例の死亡が報告された。被験者番号 607001 は，治験薬最終投与 47 日後に毒物の経口摂取により死亡した。被験者番号 602017 は，治験薬最終投与 42 日後に心臓発作により死亡した。本治験の二重盲検再発防止期又は非盲検延長期に死亡の報告はなかった。

投与部位間クロスオーバー試験の PSY-3005 試験では，治験期間中に 1 例の死亡が報告された。被験者番号 604006 は，第 1 期の最終投与 17 日後（Day 81）に自殺既遂により死亡した。当該被験者は臀部筋内へ PALI palm 100 mg eq.が 4 回投与されていた。本被験者の死亡と治験薬との関連性はないと判定された。なお，治験薬初回投与前に 1 例（被験者番号 603066）が胃内容物の誤嚥により死亡した。当該被験者は，治験薬投与前に死亡したことから，本事象は試験治療下で発現したものとみなさなかった。

表 2.7.4.2-10 死亡例の一覧：PSY-3001 試験

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	投与期別発現日 [a]	発現日 [b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [d]	転帰
604021	53	女	白人	自殺既遂	維持期 157	220	<100>	高度	なし	関連なし	死亡
604062	56	女	白人	事故	維持期 58	135	<100>	高度	なし	関連なし	死亡
605026	61	男	黒人	死亡	維持期 152	214	<100>	高度	なし	関連なし	死亡

a：各投与期の最初の日から発現日までの日数
b：移行期治療開始から発現日までの日数
c：<>は被験者の直近の治験薬投与量，治験薬投与日と有害事象の発現が同日の場合<>なし
d：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V11.0
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書 Table 51,（投与期別発現日，発現時投与量及び治験薬の処置：Attachment 6.3.1，人種及び重症度：Attachment 6.2）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.2-11 死亡例の一覧：PSY-3005 試験

投与群：PALI palm 100 mg eq. GD

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
604006	25	男	白人	自殺既遂	81	100	高度	なし	関連なし	死亡

GD：PALI palm の投与部位を臀部筋から三角筋へ変更
a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数
b：被験者の直近の治験薬投与量
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V8.0
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書 Table 24（人種及び重症度：Attachment 4.4）

c) 第 III 相実薬対照比較試験

第 III 相実薬対照比較試験のうち，PSY-3002，PSY-3006 及び PSY-3008 試験で死亡が報告された。死亡例の一覧をそれぞれ表 2.7.4.2-12，表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示す。

PSY-3002 試験では，治験期間中に PALI palm 群で 3 例，リスペリドン LAI 群で 1 例の死亡が報告された。PALI palm 群の 3 例は被験者番号 618030（急性心筋梗塞），被験者番号 690052（死亡）及び被験者番号 690096（誤嚥）で，リスペリドン LAI 群の 1 例は被験者番号 690013（肺カルチノイド腫瘍）であった。被験者番号 690052 の死亡に至った経緯は，家族より情報が得られず不明であった。被験者番号 690096 の死亡と治験薬との関連性は多分なし，それ以外はいずれも治験薬との関連性はないと判定された。

PSY-3006 試験では，治験期間中に PALI palm 群で 2 例の死亡が報告された。被験者番号 601732 は試験に 68 日間参加した後に自殺し，被験者番号 603613 は遺体発見時，腐敗の進行が激しく，死亡時期及び死因は不明であった。また，リスペリドン LAI 群で 1 例の死亡が報告され，被験者番号 603500 が治験終了後 30 日以内に肺塞栓症により死亡した。被験者番号 601732 の死亡と治験薬との関連性は多分なし，それ以外はいずれも治験薬との関連性はないと判定された。

PSY-3008 試験では，治験期間中に PALI palm 群の死亡は報告されなかった。リスペリドン LAI 群で 1 例の死亡が報告され，被験者番号 300278 が治験期間中に自殺既遂により死亡した。本被験者の死亡と治験薬との関連性は多分なしと判定された。

表 2.7.4.2-12 死亡例の一覧：PSY-3002 試験

投与群：PALI palm

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
618030	56	男	白人	急性心筋梗塞	99	二重盲検期	<100>	高度	なし	関連なし	死亡
690052	25	女	白人	死亡	196	二重盲検期	<0>	高度	なし	関連なし	死亡
690096	46	女	白人	誤嚥	49	二重盲検期	<75>	高度	なし	多分なし	死亡

投与群：リスペリドン LAI

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
690013	53	男	白人	肺カルチノイド腫瘍	135	二重盲検期	<50>	中等度	投与中止	関連なし	死亡

a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数
b：<>は被験者の直近の治験薬投与量，治験薬投与日と有害事象の発現が同日の場合<>なし
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V10.1
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata Table 31（人種及び重症度：Errata Attachment 4.2）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.2-13 死亡例の一覧：PSY-3006 試験

投与群：PALI palm

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
601732	42	男	白人	自殺既遂	68	二重盲検期	<50>	高度	なし	多分なし	死亡
603613	53	女	白人	死亡	1	二重盲検期	150	高度	なし	関連なし	死亡

投与群：リスペリドン LAI

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	治験実施計画書に規定された治験期	発現時投与量(mg)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
603500	49	女	白人	肺塞栓症	114	治験終了後	<25>	高度	なし	関連なし	死亡

a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数
b：<>は被験者の直近の治験薬投与量，治験薬投与日と有害事象の発現が同日の場合<>なし
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
注：被験者番号 603613 は正確な死亡日が不明であったため年と月のみ記録され（20[redacted]年 4 月），有害事象の集計及び一覧表作成時には日付に 20[redacted]年 4 月 3 日を代入した。
MedDRA/J V12.0
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書 Table 41（人種及び重症度：Attachment 3.3）

表 2.7.4.2-14 死亡例の一覧：PSY-3008 試験

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	発現時投与量(mg eq.)[b]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [c]	転帰
300278	21	女	アジア系	自殺既遂	62	<37.5>	高度	投与中止	多分なし	死亡

a：非盲検期治療開始から発現日までの日数
b：<>は被験者の直近の治験薬投与量，治験薬投与日と有害事象の発現が同日の場合<>なし
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V12.0
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書 Table 36（人種及び重症度：Attachment 4.5）

d) 第 I 相臨床試験

第 I 相臨床試験 8 試験のうち，PSY-1002 試験で 1 例（被験者番号 101015）の死亡が報告された。死亡例の一覧を表 2.7.4.2-15 に示す。

本被験者は第 2 期の治験薬単回投与後 239 日目に不整脈により死亡した。本被験者の死亡と治験薬との関連性はないと判定された。

表 2.7.4.2-15 死亡例の一覧：PSY-1002 試験

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	投与群	試験期	発現日 [a]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [b]	転帰
101015	46	男	黒人	不整脈	Extra Slow (F013)	第 2 期	239	高度	なし	関連なし	死亡

a：各投与期の最初の日から発現日までの日数
b：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V9.1
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書 Appendix 3.6.7

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

本項では，「2.7.4.2.1.2 死亡」に記載した事象は，重篤な有害事象の発現割合の集計には含めたが，一覧には提示しなかった。

1)　アジア共同及び国内臨床試験

a)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験の PALI palm 群での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-16 に示す。

二重盲検期における重篤な有害事象の発現割合は，PALI palm 群が 6.3%（10/159 例，12 件），死亡した 1 例を含めてプラセボ群が 15.2%（25/164 例，28 件）であった。PALI palm 群の重篤な有害事象は，統合失調症及び精神症状が各 4 例（2.5%），精神状態変化，痙攣及び足関節部骨折が各 1 例（0.6%）に発現した。

後観察期における重篤な有害事象は，PALI palm 群で 6 例，プラセボ群で 4 例に発現した。PALI palm 群の重篤な有害事象は，精神症状（被験者番号 810204，860103），統合失調症（820302，860707）が各 2 例，幻聴（860402）及びアカシジア（810403）が各 1 例に発現した。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象の一覧：JPN-4 試験（PALI palm 群）

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [d]	転帰
810204	48	男	日本人	精神症状 [e]	82	-	150	高度	非該当	関連なし	未回復
810403	51	女	日本人	アカシジア [e]	93	31	75	中等度	非該当	多分なし	回復
811206	35	男	日本人	精神症状	78	23	75	中等度	非該当	関連なし	回復
811405	38	男	日本人	精神症状	85	16	75	軽度	非該当	関連なし	回復
811605	31	男	日本人	精神症状	5	37	150	高度	投与中止	関連なし	回復
820302	53	女	韓国人	統合失調症 [e]	111	48	75	高度	非該当	多分なし	回復
820303	25	男	韓国人	統合失調症	10	125	100	高度	投与中止	多分なし	回復
820709	40	男	韓国人	統合失調症	5	80	150	高度	投与中止	可能性小	回復
860103	36	女	中国人	精神症状	85	40	75	中等度	非該当	可能性小	回復
				精神症状 [e]	132	-	75	中等度	非該当	多分なし	未回復
860317	50	男	中国人	足関節部骨折	10	-	100	高度	投与中止	関連なし	軽快
860402	36	男	中国人	幻聴 [e]	78	-	150	高度	非該当	関連なし	軽快
860707	51	女	中国人	統合失調症 [e]	124	19	75	中等度	非該当	関連なし	回復
860709	29	男	中国人	統合失調症	25	5	100	中等度	非該当	多分なし	回復
				統合失調症	30	15	100	高度	投与中止	可能性大	回復
860905	43	女	中国人	統合失調症	13	297	100	高度	投与中止	ほぼ確実	回復
861006	49	男	中国人	痙攣	29	43	100	高度	投与中止	可能性小	回復
				精神状態変化	29	43	100	高度	投与中止	可能性小	回復

a：治験薬投与開始日を第 1 日とした日数
b：発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
c：被験者の直近の治験薬投与量
d： 治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
e：二重盲検期終了後又は治験中止後に発現
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.16

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

b) 第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-17 に示す。

観察期における重篤な有害事象の発現割合は，死亡した 2 例を含めて 12.9%（26/201 例，32 件）であった。精神症状が最も多く 17 例（8.5%）に発現し，次いで，統合失調症が多かった（3 例，1.5%）。その他の重篤な事象で 2 例以上に発現したものはなかった。

後観察期における重篤な有害事象は，精神症状が 2 例（被験者番号：817501，817506）に各 1 件，低ナトリウム血症（818017），錐体外路障害（818205），悪性症候群（818205），境界悪性卵巣腫瘍（818805）及び自殺行為（819101）が各 1 例（各 1 件）に発現した。

表 2.7.4.2-17 重篤な有害事象の一覧：JPN-5 試験

被験者番号	年齢 (歳)	性別	人種	有害事象 (PT)	発現日 [a]	継続期間 (日)[b]	発現時投与量 (mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [d]	転帰
816301	48	女	日本人	統合失調症	233	-	75	中等度	投与中止	可能性大	軽快
816303	43	男	日本人	統合失調症	329	-	150	中等度	非該当	関連なし	未回復
816504	57	男	日本人	精神症状	12	-	100	高度	投与中止	関連なし	未回復
816703	23	女	日本人	精神症状	196	121	100	中等度	増量	関連なし	回復
816706	29	男	日本人	精神症状	260	46	150	中等度	投与中止	関連なし	回復
817001	50	男	日本人	痙攣	98	6	100	高度	なし	関連なし	回復
				痙攣	136	31	100	高度	投与中止	多分なし	回復
817009	45	女	日本人	精神症状	51	44	100	中等度	投与中止	関連なし	回復
817306	43	男	日本人	精神症状	2	14	150	中等度	なし	関連なし	回復
				精神症状	16	-	100	高度	投与中止	関連なし	未回復
				自殺企図	16	-	100	軽度	投与中止	関連なし	未回復
				自殺念慮	16	-	100	高度	投与中止	関連なし	未回復
817415	50	女	日本人	不適切な投与計画での薬剤の使用	44	300	75	高度	なし	関連なし	回復
817425	30	男	日本人	統合失調症	275	66	50	高度	投与中止	多分なし	回復
817427	33	男	日本人	痔核	132	48	100	中等度	なし	関連なし	回復
817501	41	男	日本人	精神症状 [e]	137	40	150	中等度	非該当	関連なし	回復
817506	60	男	日本人	精神症状 [e]	72	-	100	高度	非該当	関連なし	未回復
817601	60	女	日本人	精神症状	88	86	75	中等度	投与中止	関連なし	回復
817802	37	女	日本人	精神症状	140	-	100	高度	増量	関連なし	未回復
817803	37	女	日本人	精神症状	76	105	100	高度	増量	関連なし	回復
817805	44	女	日本人	精神症状	41	18	100	高度	なし	関連なし	回復
817806	39	女	日本人	精神症状	64	-	100	高度	なし	関連なし	未回復
817808	51	女	日本人	精神症状	236	-	150	中等度	非該当	関連なし	軽快
818013	43	男	日本人	精神症状	76	-	150	中等度	投与中止	関連なし	未回復
818017	43	男	日本人	精神症状	6	-	150	高度	投与中止	多分なし	軽快
				低ナトリウム血症 [e]	50	10	150	高度	非該当	関連なし	回復
818204	54	女	日本人	意識変容状態	261	3	100	高度	なし	関連なし	回復
				低ナトリウム血症	261	11	100	高度	なし	関連なし	回復
818205	60	男	日本人	錐体外路障害 [e]	386	-	100	高度	非該当	関連なし	軽快
				悪性症候群 [e]	386	-	100	高度	非該当	関連なし	軽快
818305	57	女	日本人	精神症状	137	-	75	中等度	投与中止	可能性小	不明
				大腿骨骨折	142	-	75	高度	なし	関連なし	不明
818306	37	女	日本人	精神症状	36	37	100	高度	投与中止	可能性大	回復
818805	51	女	日本人	境界悪性卵巣腫瘍 [e]	351	1	75	高度	非該当	関連なし	回復
819101	37	男	日本人	精神症状	104	25	100	中等度	なし	関連なし	回復
				自殺行為 [e]	339	43	150	軽度	非該当	関連なし	回復
819104	36	女	日本人	精神症状	138	63	75	中等度	投与中止	関連なし	回復

転帰死亡の有害事象は本一覧に含めず
a：治験薬投与開始日を第 1 日とした日数
b：発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
c：被験者の直近の治験薬投与量
d： 治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
e：観察期終了後又は治験中止後に発現
MedDRA/J V14.1

c) 第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 試験

JPN-2 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-18 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は全体で 10.7%（6/56 例，10 件）であった。投与群別では，50 mg eq.群が 7.1%（1/14 例，1 件），150 mg eq.群が 14.3%（2/14 例，5 件），150/50 mg eq.群が 21.4%（3/14 例，4 件）で，100 mg eq.群での発現は認めなかった。重篤な事象は，50 mg eq.群で統合失調症が 1 例（1 件），150 mg eq.群で自殺企図，低体温及び悪性症候群が 1 例（各 1 件）並びに大発作痙攣が 1 例（2 件），150/50 mg eq.群で精神症状が 2 例（3 件）及び痙攣が 1 例（1 件）に発現した。

表 2.7.4.2-18 重篤な有害事象の一覧：JPN-2 試験

投与群：50 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [d]	転帰
13-04	63	男	日本人	統合失調症	45	6	50	高度	なし	関連なし	回復

投与群：150 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [d]	転帰
13-03	58	男	日本人	自殺企図	213	1	150	中等度	非該当	関連なし	回復
				低体温	214	1	150	中等度	非該当	関連なし	回復
				悪性症候群	214	9	150	中等度	非該当	関連なし	回復
14-03	49	男	日本人	大発作痙攣	172	1	150	高度	非該当	関連なし	回復
				大発作痙攣	214	1	150	高度	非該当	関連なし	回復

投与群：150/50 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係 [d]	転帰
03-05	43	男	日本人	精神症状	28	140	50	中等度	非該当	可能性小	回復
04-06	48	男	日本人	精神症状	41	34	50	中等度	なし	多分なし	回復
				精神症状	202	19	50	中等度	非該当	関連なし	回復
05-04	53	男	日本人	痙攣	195	1	50	高度	非該当	関連なし	回復

a：治験薬投与開始日を第 1 日とした日数
b：発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
c：被験者の直近の治験薬投与量
d： 治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 14.3.2.2

JPN-3 試験

JPN-3 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-19 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は全体で 10.5%（8/76 例，11 件）であった。投与群別では，150 mg eq./三角筋群が 12.5%（3/24 例，3 件），75 mg eq./三角筋群が 11.1%（3/27 例，5 件），75 mg eq./臀部筋群が 8.0%（2/25 例，3 件）であった。重篤な事象は，150 mg eq./三角筋群で不安，精神症状及び低ナトリウム血症が各 1 例（各 1 件），75 mg eq./三角筋群で精神症状が 3 例（3 件），妄想及び幻覚が各 1 例（各 1 件），75 mg eq./臀部筋群で精神症状が 2 例（3 件）に発現した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.2-19 重篤な有害事象の一覧：JPN-3 試験

投与群：150 mg eq./三角筋

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT)	発現日[a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係[d]	転帰
09-03	31	女	日本人	不安	10	41	150	中等度	なし	多分なし	回復
13-07	48	女	日本人	精神症状	29	99	150	中等度	なし	多分なし	回復
14-02	58	男	日本人	低ナトリウム血症	97	3	150	高度	非該当	多分なし	回復

投与群：75 mg eq./三角筋

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT)	発現日[a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係[d]	転帰
08-02	35	女	日本人	精神症状	48	86	75	高度	投与中止	可能性小	回復
				妄想	148	73	75	中等度	非該当	関連なし	軽快
				幻覚	148	73	75	中等度	非該当	関連なし	軽快
09-01	57	女	日本人	精神症状	102	89	75	中等度	非該当	関連なし	回復
13-05	54	男	日本人	精神症状	113	78	75	中等度	非該当	関連なし	軽快

投与群：75 mg eq./臀部筋

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT)	発現日[a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係[d]	転帰
10-01	60	男	日本人	精神症状	103	45	75	中等度	非該当	関連なし	回復
				精神症状	147	-	75	高度	非該当	関連なし	未回復
13-02	58	男	日本人	精神症状	70	121	75	中等度	非該当	多分なし	回復

a：治験薬投与開始日を第 1 日とした日数
b：発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
c：被験者の直近の治験薬投与量
d： 治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 14.3.2-2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

d)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-20 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は全体で 11.5%（3/26 例，3 件）であった。投与群別では，25 mg eq.群が 12.5%（1/8 例），50 mg eq.群が 22.2%（2/9 例）で，150 mg eq.群での発現は認めなかった。重篤な事象は，25 mg eq.群で統合失調症が 1 例（1 件），50 mg eq.群で統合失調症及び息詰まりが各 1 例（各 1 件）に発現した。治験薬との因果関係はいずれの事象も否定された。

表 2.7.4.2-20 重篤な有害事象の一覧：JPN-1 試験

投与群：25 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT)	発現日[a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係[d]	転帰
04-01	32	男	日本人	統合失調症	17	63	25	中等度	非該当	関連なし	回復

投与群：50 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT)	発現日[a]	継続期間(日)[b]	発現時投与量(mg eq.)[c]	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係[d]	転帰
01-02	53	女	日本人	統合失調症	114	11	50	高度	非該当	関連なし	未回復
02-PAL02	57	女	日本人	息詰まり	15	2	50	高度	非該当	関連なし	回復

a：治験薬投与開始日を第 1 日とした日数
b：発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
c：被験者の直近の治験薬投与量
d： 治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 14.3.2.2

2) 海外臨床試験

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

PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験の重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-33（付録），表 2.7.4.7-34（付録），表 2.7.4.7-35（付録）及び表 2.7.4.7-36（付録）に示す。

重篤な有害事象の発現割合は，PSY-3003 試験で全 PALI palm 群 14%及びプラセボ群 19%，PSY-3004 試験で 12%及び 18%，PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合解析で 13%及び 18%，PSY-3007 試験で 10.2%及び 14.0%，SCH-201 試験で 8%及び 7%であった。全 PALI palm 群の重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して，同程度又は若干低かった。
また，すべてのプラセボ対照比較試験のそれぞれの全 PALI palm 群で，比較的よくみられた重篤な事象は統合失調症及び精神病性障害であった。

PSY-3007 試験では，重篤な有害事象は統合失調症及び精神病性障害が高頻度で認められたが，プラセボ群の方がいずれの PALI palm 群よりも高い割合で発現した。また，これらの事象の発現が PALI palm の用量に依存して増加する傾向は認められなかった。

プラセボ対照試験での重篤な有害事象の発現割合には 150 mg eq.群及び 100 mg eq.群との間に差はなく，低用量側の 25 mg eq.群及び 50 mg eq.群での発現割合と同程度であった。

PSY-3007 試験の PALI palm 投与は，JPN-4 試験と同様に，150 mg eq.の三角筋内投与から開始した。初回の 150 mg eq.の三角筋内投与を行わなかった 3 試験（PSY-3003，PSY-3004 及び SCH-201 試験）及び PSY-3007 試験で，PALI palm 群の重篤な有害事象の発現割合に差はみられなかった。

各プラセボ対照比較試験（PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験）及び JPN-4 試験で，PALI palm 群の重篤な有害事象の発現割合に差はみられなかった。

b) 海外長期投与試験（PSY-3001，PSY-3005 及び PSY-1008 試験）

PSY-3001 試験の重篤な有害事象の一覧を移行期及び維持期，二重盲検再発防止期及び非盲検延長期に分けてそれぞれ表 2.7.4.7-37（付録），表 2.7.4.7-38（付録）及び表 2.7.4.7-39（付録）に示す。また，PSY-3005 及び PSY-1008 試験の重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-40（付録）及び表 2.7.4.7-41（付録）に示す。

PSY-3001 試験の非盲検延長期では，曝露が長期化することで重篤な有害事象の発現割合が増加する徴候はなかった。

投与部位間クロスオーバー試験の PSY-3005 試験では，各注射部位で重篤な有害事象の発現割合は同程度であった（臀部筋 4%，三角筋 5%）。注射部位又は投与量と重篤な有害事象の発現割合との間に明確な関連性はなかった。

長期投与試験 PSY-1008 試験では，被験者の 15.6%に重篤な有害事象が発現した。最も多く報告された重篤な事象は，治療下の原疾患と一致する精神障害関連の事象であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

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

PSY-3002，PSY-3006（二重盲検期），PSY-3006（二重盲検期終了後）及び PSY-3008 試験の重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-42（付録），表 2.7.4.7-43（付録），表 2.7.4.7-44（付録）及びに表 2.7.4.7-45（付録）に示す。

PSY-3002 試験では，重篤な有害事象の発現割合は，PALI palm 群（29%）の方がリスペリドン LAI 群（22%）より高かった。また，重篤な精神障害の発現割合も PALI palm 群（25%）の方がリスペリドン LAI 群（20%）より高かった。

PSY-3006 試験では，重篤な有害事象の発現割合は，PALI palm 群（6.8%）の方がリスペリドン LAI 群（4.8%）より高かった。また，重篤な精神障害の発現割合も PALI palm 群（6.6%）の方がリスペリドン LAI 群（4.1%）より高かった。

d) 第 I 相臨床試験

単回投与試験の INT-12，PSY-1002 及び PSY-1004 試験の重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-46（付録），表 2.7.4.7-47（付録）及び表 2.7.4.7-48（付録）に示す。また，反復投与試験の BEL-4，BEL-7，USA-3，INT-11 及び PSY-1001 試験の重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4.7-49（付録），表 2.7.4.7-50（付録），表 2.7.4.7-51（付録），表 2.7.4.7-52（付録）及び表 2.7.4.7-53（付録）に示す。

第 I 相臨床試験でみられた重篤な有害事象は SOC「精神障害」に属するものが多く，統合失調症及び精神病性障害が比較的多かった。ほとんどの重篤な事象は消失し，被験者は後遺症なく回復した。精神障害関連の重篤な有害事象は，原疾患の自然経過と密接に関連している可能性が高かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象として扱った。集計結果及びその一覧は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

1)　アジア共同及び国内臨床試験

a)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，PALI palm 群が 17.0%（27/159 例，28 件），プラセボ群が 29.9%（49/164 例，49 件）であった。PALI palm 群では精神症状（10 例，6.3%）が最も多く，次いで統合失調症（5 例，3.1%）であった。プラセボ群でも，精神症状（25 例，15.2%）及び統合失調症（7 例，4.3%）の発現が多かった。

b)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，全体で 19.9%（40/201 例，43 件）であった。精神症状（25 例，12.4%）が最も多く，次いで，統合失調症，自殺企図，アカシジア及び注射部位疼痛（各 2 例，1.0%）であった。その他の事象で 2 例以上に発現したものはなかった。高度，重篤と判定された事象は，4 例に発現した精神症状並びに各 1 例に発現した痙攣，自殺念慮，自殺既遂，統合失調症及び窒息であった。

c)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 試験

JPN-2 試験で治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，全体で 3.6%（2/56 例，2 件）であった。いずれの事象も精神症状で，100 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群に 1 例ずつ発現した。重症度は軽度又は中等度で，重篤ではなかった。

JPN-3 試験

JPN-3 試験で治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，全体で 3.9%（3/76 例，6 件）であった。発現した事象は，150 mg eq./三角筋群で同一被験者 1 例に発現した注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位熱感及び注射部位腫脹，75 mg eq./三角筋群の各 1 例に発現した不眠症及び精神症状であった。そのうち 75 mg eq./三角筋群の精神症状は高度，重篤と判定された。いずれの事象も転帰は回復であった。

d)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

JPN-1 試験では，50 mg eq.群の 1 例が治験薬単回投与後 15 日目に有害事象（息詰まり）を発現したため治験を中止した。本事象は高度，重篤で治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2) 海外臨床試験

海外臨床試験の治験薬投与中止に至った有害事象の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。以下に重要なポイントを要約する。

- プラセボを対照とした第 II/III 相及び第 III 相臨床試験で，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，PSY-3003 試験で全 PALI palm 群 5%及びプラセボ群 10%，PSY-3004 試験で 4%及び 6%，PSY-3007 試験で 6.8%及び 6.7%，SCH-201 試験で 2%及び 10%であった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群と比較して PALI palm 群全体で同程度か若干低かった。
- プラセボ対照比較試験 PSY-3003 及び PSY-3004 試験を併合解析した結果，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群（各 4%）の方がプラセボ群（8%）より低かった。また，PALI palm 25 mg eq.群及び 150 mg eq.群の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 6%及び 7%であった。
- 13 週間のプラセボ対照比較試験 PSY-3007 試験では，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，各投与群で同程度であった（プラセボ群で 6.7%，各 PALI palm 群で 6.1～8.0%）。治験薬投与中止に至った有害事象の大部分は，投与群間で発現傾向に差を示さなかった。
- プラセボを対照とし固定用量で実施した第 II/III 相及び第 III 相臨床試験で，中止に至った有害事象の発現割合には 150 mg eq.群及び 100 mg eq.群との間に差はなく，低用量側の 25 mg eq.群及び 50 mg eq.群での発現割合と同程度であった。
- PSY-3007 試験の PALI palm 投与は，150 mg eq.の三角筋内投与から開始した。初回の 150 mg eq.の三角筋内投与を行わなかった他のプラセボ対照比較試験（PSY-3003，PSY-3004 及び SCH-201 試験）及び 3007 試験で，PALI palm 群の中止に至った有害事象の割合に大きな差はなかった。
- プラセボを対照とした第 II/III 相及び第 III 相臨床試験（PSY-3003，PSY-3004，PSY-3007 及び SCH-201 試験）に比べ，JPN-4 試験の中止に至った有害事象の割合は，PALI palm 群及びプラセボ群ともに高かった。しかし，有害事象により中止に至った割合が PALI palm 群よりもプラセボ群で高い傾向は，これらの試験間で一貫していた。
- 長期投与試験 PSY-3001 試験では，治験薬投与中止に至った有害事象は，移行期及び維持期に PALI palm を非盲検下で投与した被験者の 6%に認められた。また，その後の二重盲検再発防止期に，PALI palm 群に割り付けられた被験者の 1%に認められた。
- 長期比較試験 PSY-3002 試験では，治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，PALI palm 群（7%）とリスペリドン LAI 群（6%）で同程度であった。他の比較試験 2 試験（PSY-3006 及び PSY-3008 試験）でも発現割合は同程度であり，値は低かった（PSY-3006 試験：PALI palm 群 3.0%，リスペリドン LAI 群 1.6%，PSY-3008 試験：PALI palm 群 3.5%，リスペリドン LAI 群 4.0%）。
- PSY-1008 試験では，最大で PALI palm 150 mg eq.（三角筋又は臀部筋）投与による長期治療中の，PALI palm 群全体の治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.7%であった。治験薬投与中止に至った有害事象の大部分は精神障害であり，その多くが治療下にある原疾患と

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

一致していた。その他の治験薬投与中止に至った有害事象は，PALI palm の既知の安全性プロファイルとおおむね一致するものであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

非定型抗精神病薬に分類される薬剤の安全性プロファイルに関しては，既に多くの文献報告がある。本項では，自殺傾向，攻撃性又は激越，傾眠及び鎮静，EPS 関連，てんかん発作及び痙攣発作，悪性症候群を含む精神症状及び中枢神経系に関連する事象，不整脈（不整脈を示唆する事象を含む），起立性低血圧，虚血及び心電図に関連する事象を含む心血管及び脳血管に関連する事象，血清プロラクチン値及び血糖値に関連する事象を含む内分泌及び代謝的影響に関連する事象並びに PALI palm が注射剤であることから，局所性注射部位反応及び注射後の全身性事象を注目すべき重要な有害事象として個別に記載する。

(1) アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験では，JPN-2 試験，JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験で発現した有害事象について検討した。

1)　精神症状及び中枢神経系に関連する事象

a)　自殺傾向

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で発現した自殺傾向に関連する有害事象を表 2.7.4.2-21 に示す。

自殺傾向に関連する有害事象は，PALI palm 群では発現はなく，プラセボ群で 6 例 6 件認められた。プラセボ群に発現した事象は，自傷行動（3 例），自殺企図（2 例）及び自殺念慮（1 例）であった。なお，自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた評価結果は 2.7.4.4.5 自殺評価スケール（C-SSRS）に記載した。

表 2.7.4.2-21 自殺傾向に関連する有害事象：JPN-4 試験（二重盲検期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現例数	6	(3.7)	6	0		0
精神障害	6	(3.7)	6	0		0
自傷行動	3	(1.8)	3	0		0
自殺企図	2	(1.2)	2	0		0
自殺念慮	1	(0.6)	1	0		0

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で発現した自殺傾向に関連する有害事象を表 2.7.4.2-22 に示す。

自殺傾向に関連する有害事象は 7 例に 8 件認められた。自殺念慮（4 例，各 1 件）が最も多く，次いで自殺企図（2 例，各 1 件），自殺既遂及び自傷行動（各 1 例，1 件）の順であった。

自殺既遂により 1 例が死亡した。治験薬との因果関係は多分なしと判定された。詳細は「2.7.4.2.1.2 死亡」に示した。自殺念慮の 1 件は，高度，重篤と判定され，治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は否定された。他の自殺念慮 3 件は，軽度又は中等度，非重篤と判定

され，治験薬投与中止には至らなかった。治験薬との因果関係は 2 件が多分なし，1 件が関連なしと判定された。自殺企図は，1 件が軽度，重篤，他の 1 件が高度，非重篤と判定され，いずれも治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係はいずれも否定された。自傷行動は軽度，非重篤で治験薬との因果関係は否定され，治験薬投与中止にも至らなかった。なお，自殺評価スケール（C-SSRS）を用いた評価結果は 2.7.4.4.5 自殺評価スケール（C-SSRS）に記載した。

表 2.7.4.2-22 自殺傾向に関連する有害事象：JPN-5 試験（観察期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現例数	7	(3.5)	8
精神障害	7	(3.5)	8
自殺念慮	4	(2.0)	4
自殺企図	2	(1.0)	2
自殺既遂	1	(0.5)	1
自傷行動	1	(0.5)	1

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

自殺傾向に関連する有害事象は，JPN-2 試験で自殺企図が 1 例に 1 件発現したのみであった。当該被験者は 150 mg eq.群で，事象は治験薬投与開始後 213 日目に発現し，中等度，重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。被験者は発現当日に回復した。

b) 攻撃性又は激越

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

攻撃性又は激越に関連する有害事象は，PALI palm 群で 5 例に 13 件，プラセボ群で 4 例に 5 件認められた。PALI palm 群では，攻撃性（4 例），敵意，激越及び精神運動亢進（各 1 例）が発現した。いずれも，軽度又は中等度，非重篤で，治験薬投与中止に至ったものは精神運動亢進のみであった。治験薬との因果関係は，ほとんどが否定されなかった。プラセボ群では激越（4 例）が最も多く発現した。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で攻撃性又は激越に関連する有害事象の発現はなかった。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

攻撃性又は激越に関連する有害事象は，JPN-2 試験で激越が 1 例に 1 件発現したのみであった。当該被験者は 150 mg eq.群で，事象は治験薬投与開始後 106 日目に発現し，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。事象は発現当日に消失した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

c) 傾眠及び鎮静

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

傾眠及び鎮静に関連する有害事象は，PALI palm 群で 5 例に 6 件，プラセボ群で 1 例に 1 件認められた。PALI palm 群では，鎮静（3 例）及び傾眠（2 例）が発現した。いずれも，軽度又は中等度，非重篤であった。発現した鎮静により 1 例が治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は，ほとんどが否定された。プラセボ群では過眠症（1 例）が発現した。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

傾眠及び鎮静に関連する有害事象は，傾眠が 5 例に各 1 件認められた。いずれも軽度，非重篤と判定された。治験薬投与中止に至ったものはなかったが，1 例で治験薬が減量された。治験薬との因果関係はいずれも多分なし又は関連なしと判定された。1 例の未回復を除き，いずれの事象も発現から 8～85 日目に回復した。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

傾眠及び鎮静に関連する有害事象は，JPN-2 試験で傾眠が 2 例に各 1 件，過眠症が 1 例に 1 件，鎮静が 1 例に 1 件発現した。傾眠が発現した被験者は，1 例が 50 mg eq.群（治験薬投与開始後 123 日目に発現），1 例が 150 mg eq.群（治験薬投与開始後 84 日目に発現）であった。いずれも軽度，非重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定され，発現翌日に消失した。過眠症が発現した被験者は 50 mg eq.群（治験薬投与開始後 8 日目に発現）で，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は可能性小と判定された。事象は発現から 183 日目に消失した。鎮静が発現した被験者は 150/50 mg eq.群（治験薬投与開始後 79 日目に発現）で，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。事象は発現から 57 日目に消失した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

d) EPS

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で発現した EPS 関連の有害事象を表 2.7.4.2-23 に示す。

EPS 関連の有害事象の発現割合は，PALI palm 群（23.3%）の方がプラセボ群（12.8%）より高かった。PALI palm 群では錐体外路障害（10.1%）が最も多く，次いでアカシジア（5.0%）であった。プラセボ群でも錐体外路障害（4.9%）が最も多く，次いでアカシジア及びパーキンソニズム（各 1.8%）であった。

PALI palm 群で発現した事象は，ほとんどが軽度又は中等度，非重篤であり，治験薬との因果関係は多くが否定されなかった。高度な錐体外路障害が 1 件発現し，治験薬との因果関係は可能性小と判定された。プラセボ群で発現した事象はいずれも軽度又は中等度，非重篤であった。

二重盲検期最終週に抗パーキンソン薬を使用していた被験者数は，両群とも二重盲検期開始前より少なく，両群間でその被験者数に特記すべき差はなかった。

DIEPSS を用いて薬剤誘発性 EPS を評価した結果，両群とも二重盲検期を通して DIEPSS スコアの特記すべき変化はみられなかった。

表 2.7.4.2-23 EPS 関連の有害事象：JPN-4 試験（二重盲検期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) EPS 分類 PT	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現例数	21	(12.8)	23	37	(23.3)	44
振戦	2	(1.2)	2	4	(2.5)	4
振戦	2	(1.2)	2	4	(2.5)	4
ジストニー	1	(0.6)	1	6	(3.8)	6
ジストニー	1	(0.6)	1	4	(2.5)	4
眼球回転発作	0		0	1	(0.6)	1
斜頸	0		0	1	(0.6)	1
運動過多	3	(1.8)	3	10	(6.3)	10
アカシジア	3	(1.8)	3	8	(5.0)	8
精神運動亢進	0		0	1	(0.6)	1
落ち着きのなさ	0		0	1	(0.6)	1
パーキンソニズム	15	(9.1)	16	21	(13.2)	23
錐体外路障害	8	(4.9)	8	16	(10.1)	17
パーキンソニズム	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1
筋骨格硬直	2	(1.2)	2	1	(0.6)	2
運動緩慢	1	(0.6)	1	0		0
よだれ	0		0	1	(0.6)	1
歩行障害	1	(0.6)	1	0		0
筋固縮	0		0	1	(0.6)	1
項部硬直	1	(0.6)	1	0		0
頭部動揺	0		0	1	(0.6)	1
ジスキネジー	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
ジスキネジー	0		0	1	(0.6)	1
遅発性ジスキネジー	1	(0.6)	1	0		0

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で発現した EPS 関連の有害事象を表 2.7.4.2-24 に示す。

EPS 関連の有害事象は，18.4%の被験者に発現した。発現割合が 5%以上の事象はアカシジアのみであった。1 例に発現した高度の姿勢反射障害及び振戦以外は，いずれも軽度又は中等度で，重篤なものはなかった。アカシジアが発現した 2 例及び姿勢反射障害が発現した 1 例は治験薬の投与が中止された。治験薬との因果関係は多くが否定されなかった。転帰の多くが回復又は軽快であった。

観察期中，抗パーキンソン薬が投与された被験者は 35.8%であった。DIEPSS を用いて薬剤誘発性 EPS を評価した結果，観察期を通して DIEPSS スコアの特記すべき変化はみられなかった。

表 2.7.4.2-24 EPS 関連の有害事象：JPN-5 試験（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) EPS 分類 PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現例数	37	(18.4)	48
振戦	9	(4.5)	11
振戦	9	(4.5)	11
ジストニー	3	(1.5)	3
ジストニー	2	(1.0)	2
注視麻痺	1	(0.5)	1
運動過多	15	(7.5)	15
アカシジア	14	(7.0)	14
下肢静止不能症候群	1	(0.5)	1
パーキンソニズム	18	(9.0)	19
錐体外路障害	5	(2.5)	5
よだれ	3	(1.5)	3
筋骨格硬直	3	(1.5)	3
パーキンソニズム	2	(1.0)	2
運動緩慢	1	(0.5)	1
構語障害	1	(0.5)	1
構音障害	1	(0.5)	1
歩行障害	1	(0.5)	1

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 及び JPN-3 試験で発現した EPS 関連の有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2-25 及び表 2.7.4.2-26 に示す。

JPN-2 試験の EPS 関連の有害事象は，全体で 26.8%の被験者に発現した。振戦（8.9%）が最も多く，次いでアカシジア及びよだれ（各 7.1%）であった。いずれの事象も軽度又は中等度で，重篤ではなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。治験薬との因果関係は，関連なしが 5 例 7 件，関連なし以外が 11 例 17 件であった。未回復はジストニーの 1 例 1 件のみであった。投与群間の比較では，有害事象が投与量に依存して増加する傾向はなかった。

JPN-3 試験の EPS 関連の有害事象は，全体で 14.5%の被験者に発現した。錐体外路障害（3.9%）が最も多く，次いでアカシジア（2.6%）であった。その他の事象はすべて 1 例ずつの発現であった。いずれの事象も軽度又は中等度で，重篤ではなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。治験薬との因果関係は，ジスキネジー1 件，アカシジア 1 件，筋痙縮 1 件及び錐体外

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

路障害 1 件以外は否定されなかった。150 mg eq./三角筋群の振戦 1 例のみが未回復であった。投与群間の比較では，有害事象が投与量に依存して増加する傾向はなかったが，臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で発現割合が高かった。

表 2.7.4.2-25 EPS 関連の有害事象：JPN-2 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1)	50 mg eq.			100 mg eq.			150 mg eq.			150/50 mg eq.			合計		
EPS 分類 PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	14			14			14			14			56		
事象発現被験者数	4	(28.6)	5	3	(21.4)	5	5	(35.7)	6	3	(21.4)	8	15	(26.8)	24
ジスキネジー	1	(7.1)	1	0		0	0		0	1	(7.1)	2	2	(3.6)	3
ジスキネジー	1	(7.1)	1	0		0	0		0	1	(7.1)	2	2	(3.6)	3
ジストニー	0		0	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	0		0	2	(3.6)	2
ジストニー	0		0	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	0		0	2	(3.6)	2
運動過多	0		0	2	(14.3)	2	0		0	2	(14.3)	3	4	(7.1)	5
アカシジア	0		0	2	(14.3)	2	0		0	2	(14.3)	2	4	(7.1)	4
下肢静止不能症候群	0		0	0		0	0		0	1	(7.1)	1	1	(1.8)	1
パーキンソニズム	2	(14.3)	3	1	(7.1)	1	3	(21.4)	4	0		0	6	(10.7)	8
よだれ	2	(14.3)	3	0		0	2	(14.3)	3	0		0	4	(7.1)	6
発声障害	0		0	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(1.8)	1
筋骨格硬直	0		0	1	(7.1)	1	0		0	0		0	1	(1.8)	1
振戦	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	2	(14.3)	3	5	(8.9)	6
振戦	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	2	(14.3)	3	5	(8.9)	6

表 2.7.4.2-26 EPS 関連の有害事象：JPN-3 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1)	150 mg eq./三角筋			75 mg eq./三角筋			75 mg eq./臀部筋			合計		
EPS 分類 PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	24			27			25			76		
事象発現被験者数	3	(12.5)	5	6	(22.2)	6	2	(8.0)	3	11	(14.5)	14
ジスキネジー	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
ジスキネジー	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
運動過多	1	(4.2)	2	1	(3.7)	1	1	(4.0)	1	3	(3.9)	4
アカシジア	1	(4.2)	2	1	(3.7)	1	0		0	2	(2.6)	3
下肢静止不能症候群	0		0	0		0	1	(4.0)	1	1	(1.3)	1
パーキンソニズム	1	(4.2)	1	3	(11.1)	3	1	(4.0)	2	5	(6.6)	6
錐体外路障害	0		0	2	(7.4)	2	1	(4.0)	2	3	(3.9)	4
よだれ	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
筋固縮	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
振戦	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
振戦	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
ジストニー	0		0	2	(7.4)	2	0		0	2	(2.6)	2
筋痙縮	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
眼球回転発作	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

e) てんかん発作及び痙攣発作

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

てんかん発作及び痙攣発作に関連する有害事象は，PALI palm 群及びプラセボ群でそれぞれ 1 例に 1 件発現した。PALI palm 群の 1 例に発現した痙攣は高度，重篤で，治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群の 1 例に発現したてんかんは重篤と判定された。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

てんかん発作及び痙攣発作に関連する有害事象は，痙攣が 2 例に 5 件発現した。1 例の被験者には高度の痙攣が 3 件（2 件が重篤，1 件が非重篤）発現した。治験薬との因果関係は，先に発現した 2 件は関連なし，最後の 1 件は多分なしと判定され，治験薬投与中止に至った。事象はいずれも発現から 1～31 日目に消失した。他の 1 例の被験者には軽度及び中等度の痙攣が各 1 件発現した。いずれも非重篤で，治験薬との因果関係は，それぞれ可能性小又は多分なしと判定された。事象はいずれも治験薬投与中止には至らず，発現当日に消失した。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

てんかん発作及び痙攣発作に関連する有害事象は，JPN-2 試験で痙攣が 1 例に 1 件，大発作痙攣が 1 例に 2 件発現した。痙攣が発現した被験者は 150/50 mg eq.群で，事象は治験薬投与開始後 195 日目に発現し，高度，重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。事象は発現当日に消失した。大発作痙攣が発現した被験者は 150 mg eq.群で，事象は治験薬投与開始後 172 日目と 214 日目に発現した。2 件とも高度，重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。事象はいずれも発現当日に消失した。

f) 悪性症候群

本項では，アジア共同及び国内臨床試験で発現し，表 2.7.4.7-1（付録）で悪性症候群に分類された有害事象が悪性症候群を示唆する事象に該当するか治験依頼者で個別に検討した結果を示す。

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で悪性症候群に関連する有害事象の発現はなかった。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験の観察期に悪性症候群に関連する有害事象の発現はなかった。一方，後観察期に悪性症候群が 1 例に発現した。当該事象は治験薬投与開始後 386 日目に発現し，高度，重篤であった。治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

悪性症候群に関連する有害事象は，JPN-2 試験で悪性症候群が 1 例に 1 件発現したのみであった。悪性症候群が発現した被験者は 150 mg eq.群で，事象は治験薬投与開始後 214 日目に発現し，

中等度，重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。事象は発現日から 9 日目に消失した。

2)　心血管及び脳血管に関連する事象

ICH E14 ガイドラインに基づき心血管及び脳血管に関連する有害事象の発現割合を検討した。

a)　不整脈

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で発現した不整脈に関連する有害事象を表 2.7.4.2-27 に示す。

不整脈に関連する有害事象は，PALI palm 群で 4 例に 5 件，プラセボ群で 10 例に 10 件発現した。PALI palm 群では，動悸，心房細動，心室性期外収縮，心電図 QT 延長（同一症例に 2 件発現）が各 1 例に発現した。いずれも軽度又は中等度で非重篤であり，治験薬投与中止に至った事象はなかった。治験薬との因果関係はいずれも否定されなかった。プラセボ群では，徐脈が最も多く，3 例に発現した。また，1 例に重篤な意識消失が発現した。

表 2.7.4.2-27 不整脈に関連する有害事象：JPN-4 試験（二重盲検期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現例数	10	(6.1)	10	4	(2.5)	5
神経系障害	2	(1.2)	2	0		0
意識消失	1	(0.6)	1	0		0
失神	1	(0.6)	1	0		0
心臓障害	7	(4.3)	7	3	(1.9)	3
徐脈	3	(1.8)	3	0		0
動悸	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
頻脈	2	(1.2)	2	0		0
心房細動	0		0	1	(0.6)	1
洞性徐脈	1	(0.6)	1	0		0
心室性期外収縮	0		0	1	(0.6)	1
臨床検査	1	(0.6)	1	1	(0.6)	2
心電図 QT 延長	1	(0.6)	1	1	(0.6)	2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で発現した不整脈に関連する有害事象を表 2.7.4.2-28 に示す。

不整脈に関連する有害事象は 6 例に 8 件発現した。心室性期外収縮が 3 例に各 1 件，不整脈，徐脈，右脚ブロック，上室性期外収縮及び心電図 QT 延長が各 1 例に 1 件発現した。いずれの事象も軽度又は中等度で非重篤と判定された。心電図 QT 延長が発現した 1 例は治験薬投与が中止された。治験薬との因果関係は心室性期外収縮の 1 件以外は否定されなかった。各事象の転帰は，いずれも回復であった。

表 2.7.4.2-28 不整脈に関連する有害事象：JPN-5 試験（観察期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現例数	6	(3.0)	8
心臓障害	6	(3.0)	7
心室性期外収縮	3	(1.5)	3
不整脈	1	(0.5)	1
徐脈	1	(0.5)	1
右脚ブロック	1	(0.5)	1
上室性期外収縮	1	(0.5)	1
臨床検査	1	(0.5)	1
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 及び JPN-3 試験で発現した不整脈に関連する有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2-29 及び表 2.7.4.2-30 に示す。

不整脈に関連する有害事象は，JPN-2 試験で 6 例に 7 件，JPN-3 試験で 3 例に 3 件発現した。JPN-2 試験で上室性期外収縮が 3 例に各 1 件発現したが，その他の事象で 2 例以上に発現したものは両試験ともなかった。いずれの事象も軽度で，重篤なものはなく，転帰はすべて回復であった。JPN-2 試験の上室性期外収縮 2 件及び心室性期外収縮，JPN-3 試験の失神は治験薬との因果関係が否定された。投与群間の比較では，有害事象が投与量に依存して増加する傾向はなかった。

表 2.7.4.2-29 不整脈に関連する有害事象：JPN-2 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1) SOC PT	50 mg eq.			100 mg eq.			150 mg eq.			150/50 mg eq.			合計		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	14			14			14			14			56		
事象発現被験者数	2	(14.3)	2	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	2	(14.3)	3	6	(10.7)	7
心臓障害	2	(14.3)	2	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	2	(14.3)	3	6	(10.7)	7
上室性期外収縮	1	(7.1)	1	1	(7.1)	1	0		0	1	(7.1)	1	3	(5.4)	3
徐脈	0		0	0		0	0		0	1	(7.1)	1	1	(1.8)	1
洞性徐脈	0		0	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(1.8)	1
洞性頻脈	0		0	0		0	0		0	1	(7.1)	1	1	(1.8)	1
心室性期外収縮	1	(7.1)	1	0		0	0		0	0		0	1	(1.8)	1

表 2.7.4.2-30 不整脈に関連する有害事象：JPN-3 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1)	150 mg eq./三角筋			75 mg eq./三角筋			75 mg eq./臀部筋			合計		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	24			27			25			76		
事象発現被験者数	1	(4.2)	1	2	(7.4)	2	0		0	3	(3.9)	3
神経系障害	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
失神	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
心臓障害	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
動悸	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
臨床検査	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
心電図ＱＴ延長	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1

b) 不整脈を示唆する有害事象

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

不整脈を示唆する有害事象は，PALI palm 群の 1 例に 1 件，プラセボ群の 3 例に 3 件発現した。PALI palm 群で発現した痙攣は高度で重篤と判定された。本事象は「てんかん発作及び痙攣発作」の項で取り上げたものと同一である。プラセボ群では，意識消失，失神及びてんかんが各 1 例に発現した。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

不整脈を示唆する有害事象は，痙攣が 2 例に 5 件発現した。本事象は「てんかん発作及び痙攣発作」の項で取り上げたものと同一である。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

不整脈を示唆する有害事象は，JPN-2 試験で痙攣が 1 例に 1 件，大発作痙攣が 1 例に 2 件，JPN-3 試験で失神が 1 例に 1 件発現した。JPN-2 試験で発現した痙攣及び大発作痙攣は「てんかん発作及び痙攣発作」の項，JPN-3 試験で発現した失神は「不整脈」の項で取り上げたものと同一である。

c) 起立性低血圧

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

起立性低血圧に関連する有害事象は，起立性低血圧が PALI palm 群及びプラセボ群のそれぞれ 1 例に 1 件ずつ発現した。いずれも軽度，非重篤と判定され，治験薬投与中止に至ったものはなかった。PALI palm 群の起立性低血圧は治験薬との因果関係が否定されなかった。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

起立性低血圧に関連する有害事象は，体位性めまい及び起立性低血圧がそれぞれ 1 例に 1 件ずつ発現した。いずれも軽度，非重篤と判定され，治験薬投与中止に至ったものはなかった。体位性めまいは治験薬投与開始後 14 日目に発現し，転帰は軽快，治験薬との因果関係は可能性大と判定された。起立性低血圧は治験薬投与開始後 4 日目に発現し，転帰は未回復，治験薬との因果関係は多分なしと判定された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

起立性低血圧に関連する有害事象は，JPN-2 試験で体位性めまいが 2 例に各 1 件，JPN-3 試験で起立性低血圧が 2 例に各 1 件発現した。

JPN-2 試験で体位性めまいが発現した被験者は，1 例が 150 mg eq.群（治験薬投与開始後 85 日目に発現），1 例が 150/50 mg eq.群（治験薬投与開始後 72 日目に発現）であった。150 mg eq.群の体位性めまいは軽度，非重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定され，発現から 3 日目に消失した。150/50 mg eq.群の体位性めまいは中等度，非重篤，治験薬との因果関係は多分なしと判定され，発現当日に消失した。

JPN-3 試験で起立性低血圧が発現した被験者は，1 例が 150 mg eq./三角筋群（治験薬投与開始後 162 日目に発現），1 例が 75 mg eq./三角筋群（治験薬投与開始後 169 日目に発現）であった。150 mg eq./三角筋群の起立性低血圧は軽度，非重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定され，発現から 190 日目時点では未回復であった。75 mg eq.群の起立性低血圧は軽度，非重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定され，発現から 190 日目時点では未回復であった。

d) 虚血

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で虚血に関連する有害事象の発現はなかった。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で虚血に関連する有害事象の発現はなかった。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 及び JPN-3 試験で虚血に関連する有害事象の発現はなかった。

e) 心電図

各試験の心電図結果の詳細は 2.7.4.4.3 心電図に記載した。本項では QT 間隔への影響に注目した。

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

QT 間隔関連の有害事象は，心電図 QT 延長が PALI palm 群の 1 例に 2 件，プラセボ群の 1 例に 1 件発現した。いずれも重症度は軽度又は中等度，非重篤と判定され，治験薬投与中止に至ったものはなかった。治験薬との因果関係はいずれも否定されなかった。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

QT 間隔関連の有害事象は心電図 QT 延長が 1 例に 1 件発現した。本事象により被験者は治験薬投与中止に至った。重症度は軽度で，対処治療を要さずに消失した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

QT 間隔関連の有害事象は，心電図 QT 延長が JPN-3 試験の 75 mg eq./三角筋群の 1 例に 1 件発現した。重症度は軽度で，対処治療を要さずに消失した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

f)　第 III 相試験で血漿中パリペリドン濃度が上昇した（113 ng/mL を超えた）被験者

JPN-4 試験の 4 例（被験者番号：810601，811706，811803，813201）及び JPN-5 試験の 3 例（被験者番号：816912，817426，819103）で，113 ng/mL を超える血漿中パリペリドン濃度が認められた【2.7.2.3.5（2）参照】。これらの被験者に心血管系の有害事象は発現せず，QTc 延長も認められなかった。

3)　内分泌及び代謝的影響に関連する事象

a)　プロラクチン関連の有害事象

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で発現したプロラクチン関連の有害事象を表 2.7.4.2-31 に示す。

プロラクチン関連の有害事象は，PALI palm 群では認められず，プラセボ群で不規則月経が 1 例に発現した。

JPN-4 試験ではプロラクチン関連の有害事象が少なく，JPN-2 試験，JPN-3 試験及び JPN-5 試験の結果と異なる傾向を示した。ただし，この結果の解釈では，JPN-4 試験では盲検性の確保のためプロラクチン値の測定結果を試験期中に開示しなかったことを考慮する必要がある。

本治験では血中プロラクチン濃度を経時的に測定した。PALI palm 群のベースライン時の血中プロラクチンの平均値は，男女ともに臨床検査の基準値の上限（男性：13.69 ng/mL，閉経前の女性：29.32 ng/mL，閉経後の女性：15.39 ng/mL）を上回っていた（男性 30.570 ng/mL，女性 68.728 ng/mL）。血中プロラクチンの経時的な変化は，男性ではほぼ変化がなく，女性では増加傾向がみられた。最終評価時のベースラインからの平均変化量は，男性で 0.934 ng/mL，女性で 10.634 ng/mL であった。プラセボ群のベースライン時の血中プロラクチンの平均値は，男性 28.189 ng/mL，女性 74.815 ng/mL であった。その後，男女ともに低下し，最終評価時のベースラインからの平均変化量は，男性で-19.853 ng/mL，女性で-60.983 ng/mL であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.2-31 プロラクチン関連の有害事象：JPN-4 試験（二重盲検期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現例数	1	(0.6)	1	0		0
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	1	0		0
不規則月経	1	(0.6)	1	0		0

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で発現したプロラクチン関連の有害事象を表 2.7.4.2-32 に示す。

プロラクチン関連の有害事象は，32.8%の被験者に発現した。発現割合は女性（41.2%）の方が男性（25.0%）より高い傾向を示した。発現した事象のほとんどが血中プロラクチン増加であった。いずれの事象も軽度又は中等度で，重篤なものはなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。治験薬との因果関係は多くが否定されなかった。転帰は，過半数の事象で未回復であった。

本治験では血中プロラクチン濃度を経時的に測定した。ベースライン時の血中プロラクチンの平均値は，男女ともに臨床検査の基準値の上限（男性：13.69 ng/mL，閉経前の女性：29.32 ng/mL，閉経後の女性：15.39 ng/mL）を上回っていた（男性 27.018 ng/mL，女性 65.504 ng/mL）。プロラクチンの平均値は，ベースライン時から最終評価時にかけて，男女ともに上昇した。最終評価時のベースラインからの平均変化量は，男性で 2.731 ng/mL，女性で 15.644 ng/mL であり，上昇の程度は男性よりも女性で大きかった。

表 2.7.4.2-32 プロラクチン関連の有害事象：JPN-5 試験（観察期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現例数	66	(32.8)	82
内分泌障害	4	(2.0)	4
高プロラクチン血症	4	(2.0)	4
生殖系および乳房障害	11	(5.5)	15
不規則月経	4	(2.0)	4
無月経	3	(1.5)	3
乳汁漏出症	3	(1.5)	4
射精障害	1	(0.5)	1
性機能不全	1	(0.5)	1
乳汁分泌障害	1	(0.5)	1
勃起不全	1	(0.5)	1
臨床検査	60	(29.9)	63
血中プロラクチン増加	60	(29.9)	63

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 及び JPN-3 試験で発現したプロラクチン関連の有害事象をそれぞれ表 2.7.4.2-33 及び表 2.7.4.2-34 に示す。

JPN-2 試験でプロラクチン関連の有害事象は，全体で 76.8%の被験者に発現した。投与群別では 150 mg eq.群で発現割合が高かった。発現した事象はすべて血中プロラクチン増加であり，プロラクチンとの関連が考えられる臨床症状（女性化乳房，射精障害，乳汁漏出症，無月経等）は認められなかった。いずれの事象も軽度で，重篤ではなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。治験薬との因果関係は多くが否定されなかった。転帰はそのほとんどが回復又は軽快であった。

JPN-3 試験でプロラクチン関連の有害事象は，全体で 48.7%の被験者に発現した。投与群間で発現割合に大きな差はなかった。150 mg eq./三角筋群の無月経 1 例を除いて，発現した事象はすべて血中プロラクチン増加であった。いずれの事象も軽度で，重篤ではなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。発現した 38 件のうち，治験薬との因果関係はほとんどが否定されなかった。転帰はそのほとんどが回復又は軽快であった。

無月経が発現した被験者は，治験薬投与開始後 8 日目に血中プロラクチン増加が発現，その 4 日後に無月経が発現し，両事象とも治験薬との関連性は可能性大と判定され，無月経は未回復のまま治験を終了した。

本治験で血中プロラクチン濃度を経時的に測定した結果，血中プロラクチンの平均値は，各群ともにベースライン（Day 1）から Day 36 にかけて上昇し，以後は観察期終了時（Day 92）までほぼ一定の値を維持した。上昇の程度は 150 mg eq./三角筋群 > 75 mg eq./三角筋群 > 75 mg eq./臀部筋群の順で大きかった。また，最終評価時のベースラインからの平均変化量は，男性で 12.768 ng/mL，女性で 72.520 ng/mL であり，上昇の程度は男性よりも女性で大きかった。

表 2.7.4.2-33 プロラクチン関連の有害事象：JPN-2 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1)	50 mg eq.			100 mg eq.			150 mg eq.			150/50 mg eq.			合計		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	14			14			14			14			56		
事象発現被験者数	11	(78.6)	11	9	(64.3)	10	13	(92.9)	13	10	(71.4)	11	43	(76.8)	45
臨床検査	11	(78.6)	11	9	(64.3)	10	13	(92.9)	13	10	(71.4)	11	43	(76.8)	45
血中プロラクチン増加	11	(78.6)	11	9	(64.3)	10	13	(92.9)	13	10	(71.4)	11	43	(76.8)	45

表 2.7.4.2-34 プロラクチン関連の有害事象：JPN-3 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1)	150 mg eq./三角筋			75 mg eq./三角筋			75 mg eq./臀部筋			合計		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	24			27			25			76		
事象発現被験者数	14	(58.3)	15	13	(48.1)	13	10	(40.0)	10	37	(48.7)	38
生殖系および乳房障害	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
無月経	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
臨床検査	14	(58.3)	14	13	(48.1)	13	10	(40.0)	10	37	(48.7)	37
血中プロラクチン増加	14	(58.3)	14	13	(48.1)	13	10	(40.0)	10	37	(48.7)	37

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

b) 血糖関連の有害事象

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で発現した血糖関連の有害事象を表 2.7.4.2-35 に示す。

血糖関連の有害事象は，PALI palm 群の 5 例に 5 件，プラセボ群の 4 例に 4 件発現した。PALI palm 群で多くみられた事象は，高血糖及び血中ブドウ糖増加（各 2 例）であった。いずれも軽度，非重篤であり，治験薬投与中止に至った事象はなかった。治験薬との因果関係は否定されなかった。プラセボ群では血中ブドウ糖増加（2 例）が最も多かった。

表 2.7.4.2-35 血糖関連の有害事象：JPN-4 試験（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現例数	4	(2.4)	4	5	(3.1)	5
代謝および栄養障害	0		0	2	(1.3)	2
高血糖	0		0	2	(1.3)	2
腎および尿路障害	1	(0.6)	1	0		0
糖尿	1	(0.6)	1	0		0
臨床検査	3	(1.8)	3	3	(1.9)	3
血中ブドウ糖増加	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.6)	1	0		0
グリコヘモグロビン増加	0		0	1	(0.6)	1

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で発現した血糖関連の有害事象を表 2.7.4.2-36 に示す。

血糖関連の有害事象は，糖尿病が 2 例に各 1 件，血中ブドウ糖増加が 2 例に各 1 件及び尿中ブドウ糖陽性が 1 例に 1 件発現した。いずれの事象も軽度，非重篤で治験薬投与中止に至るものはなかった。治験薬との因果関係は，糖尿病の 1 件が可能性小，他の 1 件が関連なし，血中ブドウ糖増加の 1 件が可能性小，他の 1 件が可能性大，尿中ブドウ糖陽性が関連なしと判定された。

表 2.7.4.2-36 血糖関連の有害事象：JPN-5 試験（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現例数	5	(2.5)	5
代謝および栄養障害	2	(1.0)	2
糖尿病	2	(1.0)	2
臨床検査	3	(1.5)	3
血中ブドウ糖増加	2	(1.0)	2
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

血糖関連の有害事象は，JPN-2 試験の 150/50 mg eq.群の 1 例に尿中ケトン体陽性が 1 件，JPN-3 試験の 75 mg eq./三角筋群の 1 例に尿中ブドウ糖陽性が 1 件発現したのみであった。

JPN-2 試験の尿中ケトン体陽性は，治験薬投与開始後 178 日目に発現し，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は関連なしと判定された。治験担当医師は，本被験者は臨床検査結果等から糖尿病の疑いはなく，拒食により栄養状態が悪化したことが直接の原因と判断した。

JPN-3 試験の尿中ブドウ糖陽性は，治験薬投与開始後 42 日目に発現し，軽度，非重篤，治験薬との因果関係は多分なしと判定された。発現後，対処治療を要さずに消失した。

4)　局所性注射部位反応及び注射後の全身性事象

a)　局所性注射部位反応

第 I/II 相試験及び第 III 相試験（JPN-4 試験は PALI palm 群）で，局所性注射部位反応は 15.1%～40.8%の被験者に発現したが，全体的に局所性注射部位の忍容性は良好であった。

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で発現した局所性注射部位反応を表 2.7.4.2-37 に示す。

局所性注射部位反応の発現割合は，PALI palm 群で 15.1%，プラセボ群で 9.1%であった。PALI palm 群では注射部位疼痛（13.2%）が最も多く，次いで注射部位硬結（3.8%）であった。また，プラセボ群でも注射部位疼痛（6.7%）が最も多く，次いで注射部位硬結（2.4%）であった。

PALI palm 群で高度な注射部位疼痛が 2 例に発現したが，他は軽度又は中等度であった。発現した事象はすべて非重篤であり，治験薬投与中止に至った事象はなかった。治験薬との因果関係は多くの事象で否定されなかった。プラセボ群でも高度な注射部位疼痛が 2 例に発現したが，他は軽度又は中等度であった。発現した事象はすべて非重篤であり，治験薬投与中止に至った事象はなかった。

PALI palm 群及びプラセボ群に発現した局所性注射部位反応のいずれも転帰は回復であった。

表 2.7.4.2-37 局所性注射部位反応：JPN-4 試験（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現例数	15	(9.1)	18	24	(15.1)	49
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(9.1)	18	24	(15.1)	49
注射部位疼痛	11	(6.7)	13	21	(13.2)	29
注射部位硬結	4	(2.4)	4	6	(3.8)	13
注射部位腫脹	0		0	4	(2.5)	6
注射部位血腫	1	(0.6)	1	0		0
注射部位熱感	0		0	1	(0.6)	1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で発現した局所性注射部位反応を表 2.7.4.2-38 に示す。

局所性注射部位反応は 24.4%の被験者に発現した。注射部位疼痛（15.4%）が最も多く，次いで注射部位硬結（12.4%）であった。いずれの事象も軽度又は中等度で，重篤なものはなかった。初回投与時に発現した軽度の注射部位疼痛により 2 例が治験薬の投与を中止した。治験薬との因果関係は多くが否定されなかったが，転帰はほとんどが回復又は軽快であった。

表 2.7.4.2-38 局所性注射部位反応：JPN-5 試験（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1) SOC PT	PALI palm 被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現例数	49	(24.4)	98
一般・全身障害および投与部位の状態	49	(24.4)	98
注射部位疼痛	31	(15.4)	40
注射部位硬結	25	(12.4)	33
注射部位腫脹	7	(3.5)	9
注射部位紅斑	4	(2.0)	6
注射部位そう痒感	3	(1.5)	6
注射部位炎症	2	(1.0)	2
注射部位熱感	2	(1.0)	2

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 及び JPN-3 試験で発現した局所性注射部位反応をそれぞれ表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.2-40 に示す。

JPN-2 試験ではいずれの被験者も臀部筋内に PALI palm が投与された。局所性注射部位反応は，全体で 23.2%の被験者に発現したが，投与群間で発現割合に大きな差はなかった。注射部位疼痛（12.5%）が最も多く，次いで注射部位紅斑及び注射部位硬結（各 8.9%）であった。いずれの事象も軽度で，重篤ではなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。治験薬との因果関係はいずれもほぼ確実であったが，転帰はいずれも回復又は軽快であった。

JPN-3 試験で局所性注射部位反応は，全体で 40.8%の被験者に発現した。投与群間の比較では，臀部筋内投与と比較して三角筋内投与で発現割合が高かった。注射部位疼痛（27.6%）が最も多く，次いで注射部位硬結（23.7%），注射部位紅斑（11.8%）の順であったが，臀部筋内へ投与された被験者では注射部位疼痛の発現は少なかった。いずれの事象も軽度又は中等度で，重篤なものはなかった。局所性注射部位反応により 1 例が治験薬の投与を中止した（150 mg eq./三角筋群：注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位熱感及び注射部位腫脹）。治験薬との因果関係は多くが否定されなかったが，転帰は 75 mg eq./三角筋群の 1 例に発現した注射部位硬結が未回復であった以外はいずれも回復又は軽快であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

表 2.7.4.2-39 局所性注射部位反応：JPN-2 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1)	50 mg eq.			100 mg eq.			150 mg eq.			150/50 mg eq.			合計		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	14			14			14			14			56		
事象発現被験者数	3	(21.4)	5	3	(21.4)	7	4	(28.6)	10	3	(21.4)	4	13	(23.2)	26
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(21.4)	5	3	(21.4)	7	4	(28.6)	10	3	(21.4)	4	13	(23.2)	26
注射部位疼痛	1	(7.1)	2	1	(7.1)	2	3	(21.4)	3	2	(14.3)	3	7	(12.5)	10
注射部位紅斑	1	(7.1)	1	1	(7.1)	2	2	(14.3)	2	1	(7.1)	1	5	(8.9)	6
注射部位硬結	2	(14.3)	2	1	(7.1)	1	2	(14.3)	5	0		0	5	(8.9)	8
注射部位血腫	0		0	1	(7.1)	2	0		0	0		0	1	(1.8)	2

表 2.7.4.2-40 局所性注射部位反応：JPN-3 試験［安全性の解析対象集団］

事象名(MedDRA/J V14.1)	150 mg eq./三角筋			75 mg eq./三角筋			75 mg eq./臀部筋			合計		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	24			27			25			76		
事象発現被験者数	12	(50.0)	52	13	(48.1)	36	6	(24.0)	9	31	(40.8)	97
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(50.0)	52	13	(48.1)	36	6	(24.0)	9	31	(40.8)	97
注射部位疼痛	8	(33.3)	17	11	(40.7)	13	2	(8.0)	2	21	(27.6)	32
注射部位硬結	8	(33.3)	18	5	(18.5)	6	5	(20.0)	6	18	(23.7)	30
注射部位紅斑	4	(16.7)	5	5	(18.5)	8	0		0	9	(11.8)	13
注射部位腫脹	4	(16.7)	6	3	(11.1)	3	0		0	7	(9.2)	9
注射部位熱感	3	(12.5)	3	1	(3.7)	4	0		0	4	(5.3)	7
注射部位血腫	1	(4.2)	2	0		0	1	(4.0)	1	2	(2.6)	3
注射部位そう痒感	1	(4.2)	1	1	(3.7)	1	0		0	2	(2.6)	2
注射部位知覚消失	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1

b) 臨床的に重要な注射後の全身性事象

第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

JPN-4 試験で臨床的に重要と思われる注射後の全身性事象は，プラセボ群では認められず，PALI palm 群で，傾眠及び鎮静が各 1 例に 1 件ずつ発現した。いずれも軽度又は中等度，非重篤と判定され，治験薬投与中止には至ったものはなかった。

第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

JPN-5 試験で臨床的に重要と思われる注射後の全身性事象の発現はなかった。

第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 及び JPN-3 試験で臨床的に重要と思われる注射後の全身性事象の発現はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(2) 海外臨床試験

海外臨床試験は第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 9 試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験で発現した有害事象について検討した。

1) 精神症状及び中枢神経系に関連する事象

a) 自殺傾向

- 海外臨床試験でも自殺に関連する事象はまれであり，発現した事象の多くは自殺念慮であった。
- PALI palm が投与された被験者 3,817 例中，4 例に自殺既遂が確認された（被験者番号 604021/PSY-3001 試験，被験者番号 630094/PSY-3004 試験，被験者番号 604006/PSY-3005 試験，被験者番号 601732/PSY-3006 試験）。治験担当医師による治験薬との因果関係は，2 例は多分なし，残り 2 例は関連なしと判定された。
- プラセボ対照比較試験では，PALI palm が投与された被験者の自殺念慮の発現割合は，プラセボと比較して同程度かそれ以下であった。自殺念慮に対し，PALI palm の用量反応性はみられなかった。
- 第 III 相実薬対照比較試験 PSY-3002 試験の自殺関連の有害事象の発現割合は，PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群でそれぞれ 3%及び 2%と同程度であり，自殺念慮の発現割合も両投与群で同程度であった（それぞれ 2%及び 1%）。また，他の実薬対照比較試験（PSY-3006 及び PSY-3008 試験）では自殺関連の有害事象はまれで，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の間に特記すべき違いはみられなかった。
- PALI palm を 150 mg eq.長期投与した PSY-1008 試験では，自殺に関連する事象は発現しなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

b) 攻撃性又は激越

- プラセボ対照試験で，攻撃性又は激越に関連する有害事象の発現割合は，PALI palm 群とプラセボ群で同程度であった。これら事象のうち，激越が攻撃性や敵意より高い頻度で報告された。
- 発現した攻撃性又は激越に関連する有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり，治験薬投与中止には至らなかった。
- 攻撃性又は激越に関連する有害事象に対し，PALI palm の用量反応性はみられなかった。
- 第 III 相実薬対照比較試験 PSY-3002 試験では，攻撃性が PALI palm 群の 3%及びリスペリドン LAI 群の 1%に発現した。また，他の実薬対照比較試験（PSY-3006 及び PSY-3008 試験）では，リスペリドン LAI 群で攻撃性の報告が 1 件，PALI palm 群で敵意の報告が 1 件あったが，どちらも重篤な事象ではなかった。激越は両投与群とも発現割合は低かった（0.9～2.2%）。
- 長期投与試験 PSY-1008 試験では，敵意又は殺人念慮の発現はなかった。攻撃性は 2 例（0.9%）で報告され，1 例が重篤と判定された。激越は被験者の 5.2%で報告され，5 例が重

篤と判定された。重篤と判定された攻撃性又は激越と治験薬との関連性は，いずれも治験担当医師により否定された。

c) 傾眠及び鎮静

- プラセボ対照比較試験及びリスペリドン LAI 対照比較試験の，傾眠に関連する有害事象（MedDRA PT：傾眠，鎮静，嗜眠及び過眠症）の発現割合は，PALI palm 群と対照薬群で同程度であった。
- 第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験全体で，PALI palm が投与された被験者に発現した傾眠又は鎮静は，ほとんどが軽度又は中等度であり，重篤なものはなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。

d) EPS

- プラセボ対照比較試験の PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合解析では，EPS 関連の有害事象の発現割合は，PALI palm 150 mg eq.群（20%）を除き，プラセボ群と各 PALI palm 群で同程度であった（10～12%）。EPS 関連の有害事象で最も発現が多かったカテゴリーはパーキンソニズムで，その発現割合は PALI palm 150 mg eq.群（13%）を除き，プラセボ群（5%）と各 PALI palm 群（4～6%）で同程度であった。
- プラセボ対照比較試験の PSY-3007 試験では，EPS 関連の有害事象で最も発現が多かったカテゴリーはアカシジアで，その発現割合はプラセボ群（4.9%）と PALI palm 100 mg eq.群（4.8%）及び 150 mg eq.群（5.5%）では同程度で，PALI palm 25 mg eq.群（1.3%）では低かった。EPS 関連の有害事象のほとんどは，治療初期に発現した。
- 長期投与試験 PSY-1008 試験では，PALI palm 150 mg eq.が投与された 212 例の 23.6%で EPS 関連の有害事象が発現した。発現割合が高かった事象はアカシジア（9%），振戦（5.2%），ジストニー（2.4%）及びパーキンソニズム（2.8%）であった。発現した事象はほとんどが軽度であった。
- PSY-3001 試験の EPS 関連の有害事象は，移行/維持期で 9%の被験者，二重盲検再発防止期で，PALI palm 群の 6%及びプラセボ群の 2%の被験者に発現した。非盲検延長期では，二重盲検再発防止期中の PALI palm 群の発現割合と同程度であった。
- 実薬対照比較試験の PSY-3002，PSY-3006 及び PSY-3008 試験で，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の EPS 関連の有害事象の発現割合は同程度であった。
- 投与部位間クロスオーバー試験の PSY-3005 試験では，EPS 関連の有害事象の発現割合は，投与量増加に伴って上昇することなく，注射部位間に顕著な差はなかった（臀部筋 8%，三角筋 5%）。
- 第 II/III 相及び第 III 相臨床試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験を通して，PALI palm が投与された被験者で発現した EPS 関連の有害事象のうち，高度又は重篤と評価された事象はまれであった。
- 遅発性ジスキネジーが PALI palm が投与された被験者 3,817 例中 6 例で報告された。そのうち 4 例は EPS の既往及び抗精神病薬の長期使用歴があった。発現した 6 例中 3 例の遅発性ジス

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

キネジーは治験薬の投与量を変更することなく消失した。遅発性ジスキネジーは，対照群のリスペリドン LAI 群の被験者 1 例でも報告された。

- PALI palm が投与された被験者でジストニーが報告されたのは 1%未満であった。重篤と判定された事象は PSY-3005 試験の急性ジストニー及び PSY-1008 試験の中等度ジストニーのみで，治験薬投与中止に至った事象はなかった。
- EPS 評価尺度の結果では，いずれの試験でも，ベースラインから最終評価時の BARS，SAS 及び AIMS スコアの中央値の変化に，臨床的に意義のある変化は認められなかった。

e) てんかん発作及び痙攣発作

- 各試験にて発作関連の有害事象が報告されたのは 1%未満であった。
- PALI palm が投与された被験者で報告された事象には，てんかん，小発作てんかん，複雑部分発作，痙攣があった。また，1 例の被験者で潜在的な発作関連事象と思われる転倒発作が発現した。PSY-1008 試験の 1 例に，低ナトリウム血症及び多飲に伴う痙攣が報告された。
- PALI palm が投与された被験者 2 例（被験者番号 610688/PSY-3003 試験及び被験者番号 066509/PSY-1008 試験），リスペリドン LAI が投与された被験者 1 例（被験者番号 300100/PSY-3008 試験）及びプラセボが投与された被験者 1 例（被験者番号 630076/PSY-3003 試験）で，重篤な痙攣又はてんかんが報告された。

f) 悪性症候群

- PALI palm が投与された被験者 3,817 例中 1 例に悪性症候群が報告された（被験者番号 640034 /PSY-3002 試験）。本事象は，PALI palm 50 mg eq.の 2 回目注射後の Day 15 にクレアチンキナーゼの増加及び肝酵素上昇を伴って発現した。当該事象は高度，重篤で治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は可能性大と判定されたが，治験薬投与開始 22 日前に中止した長時間作用型抗精神病薬 flupenthixol 注射剤の影響も否定できなかった。
- 試験全体で悪性症候群を示唆する有害事象を精査した結果，PSY-3004 試験のプラセボ群の 1 例（被験者番号 600004）に発現した EPS 関連の徴候及び PSY-3003 試験の 150 mg eq./プラセボ群（被験者番号 611882）に発現した体温上昇を伴う EPS 関連の事象（振戦）は，悪性症候群を示唆する有害事象と考えられた。これらはいずれも重篤ではなく，治験薬投与中止に至った事象でもなかった。

2) 心血管及び脳血管に関連する事象

全体的に，高度不整脈，虚血関連事象といった心血管系有害事象の発現はまれであった。また，これらの事象の発現パターンに用量依存性はみられなかった。発現した事象のほとんどは，心電図異常との関連性がなく，重篤でもなく，軽度又は中等度で，治験薬処置を変える必要もなかった。プラセボと PALI palm の間にこれら事象の発現割合の明らかな差はなかった。また，PALI palm 曝露期間の長期化に伴ってこれら事象の発現割合が増加する傾向はみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

a) 不整脈

- PALI palm が投与された被験者で，突然死及び心室性頻脈，心室細動，心室粗動及び Torsade de pointes は報告されなかった。また，発作，失神，血管迷走神経性失神及び意識消失の発現割合も低かった。
- PALI palm が投与された被験者で，心房粗動が 3 件報告され，2 件が重篤（被験者番号 640014/PSY-3002 試験及び被験者番号 670194/PSY-3004 試験），1 件が非重篤（被験者番号 607345/PSY-3001 試験）であった。また，非重篤の心房粗動及び上室性期外収縮が各 1 件報告された。一方，リスペリドン LAI が投与された被験者で，上室性期外収縮が 1 件報告された。

b) 不整脈を示唆する有害事象

- ICH E14 ガイドラインに基づき不整脈を誘発する可能性のある有害事象の発現割合を検討した結果，PALI palm の投与に伴って不整脈を誘発する事象の発現リスクが高まる傾向はみられなかった。

c) 起立性低血圧

- 試験全体で起立性低血圧の発現はまれであった。PALI palm が投与された被験者では，いずれも高度又は重篤な事象ではなく，起立性低血圧により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。PSY-3006 試験のリスペリドン LAI 群の 1 例（被験者番号 600607）に重篤な失神が 1 件報告された。
- PALI palm が投与された被験者でみられた起立性低血圧の所見と，起立時血圧及び脈拍数変化に基づく観察結果は一致し，起立性低血圧の発現割合は PALI palm 群及びプラセボ群のどちらとも 2%を超えなかった。
- 長期投与試験 PSY-1008 試験では，被験者の 8.5%に起立性低血圧が報告されたが，ほとんどが軽度であり，重篤なものはなく，治験薬投与中止に至った被験者はいなかった。PSY-1008 試験で起立性低血圧の発現割合が他試験に比べ高かったのは，試験中にバイタルサインを頻繁に測定したことが関連している可能性が考えられた。

d) 虚血

- 試験全体で虚血関連の事象はまれであった。PALI palm が投与された被験者で，重篤な虚血関連の有害事象は，急性心筋梗塞（被験者番号 618030/PSY-3002 試験），洞性不整脈を伴う狭心症（被験者番号 610684/PSY-3003 試験）及び一過性脳虚血発作（被験者番号 660021/PSY-3002 試験）が報告された。一方，プラセボが投与された被験者で，重篤な心筋梗塞が 1 件（被験者番号 607240/PSY-3001 試験）報告された。
- PALI palm が投与された被験者で発現した脳血管系事象として，脳血管発作が 2 件［被験者番号 040712（死亡例）/PSY-3007 試験及び被験者番号 602012/PSY-3005 試験］及び脳梗塞が 1 件（被験者番号 300016/PSY-3008 試験）報告された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

e) 心電図

- QTcLD データが入手可能であった第 II/III 相及び第 III 相臨床試験 8 試験並びに長期投与試験 PSY-1008 試験では，PALI palm が投与された 1 例（被験者番号 608104/PSY-3001 試験）に 500 ms を超える投与後の QTcLD 最大値がみられ（507 ms），もう 1 例（被験者番号 607055/PSY-3001 試験）に 480 ms を超える投与後の QTcLD 最大値がみられた（483 ms）。PALI palm が投与された被験者で投与後 QTcLD が，投与前値から 60 ms 以上延長した被験者はいなかった。QTcLD 値が 480 ms を超えた上記 2 例は徐脈を併発しており（心拍数：被験者番号 608104 が 45 bpm，被験者番号 607055 が 55 bpm），このため QTcLD 及び QTcF が幾分過大に補正された可能性が考えられた。
- 臨床的に意味のある心電図波形異常の発現割合は，プラセボ対照試験で PALI palm 群及びプラセボ群で同程度であった。発現割合が高かった波形異常は，QTc 間隔延長，洞性徐脈，非特異的 T 波異常であった。他の異常カテゴリーの発現割合は，いずれの群でも 2%を超えなかった。

3) 内分泌及び代謝的影響に関連する事象

a) プロラクチン関連の有害事象

- 二重盲検下で治験薬を投与する期間を設けた試験では，測定したプロラクチン値が試験の盲検性を損なう可能性があるため，試験期間を通して開示しなかった。
- プロラクチン関連の有害事象の発現割合は，ほとんどの第 II/III 相及び第 III 相臨床試験で低かった。PALI palm とリスペリドン LAI との比較試験では，これら事象の発現割合は同程度であった。
- 非盲検で実施した PSY-3008 及び PSY-1008 試験では，プロラクチン関連の有害事象が，二重盲検で実施した第 II/III 相及び第 III 相臨床試験と比較して高い発現割合で報告された（PSY-3008 試験：PALI palm 群 8.3%，リスペリドン LAI 群 9%；PSY-1008 試験：19.3%）。この違いは，これらの非盲検試験では無症候性の検査値増加も有害事象として報告されたため，血中プロラクチンの増加や高プロラクチン血症のような有害事象が高い発現割合となったことによるものと考えられた。
- 全試験を通して，プロラクチン関連の有害事象はほとんどが軽度又は中等度であり，重篤なものはなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

b) 血糖関連の有害事象

- 全試験を通して，PALI palm が投与された被験者からの血糖関連の有害事象の報告はまれであった（全試験で発現割合は 3%以下）。PALI palm 群，プラセボ群及びリスペリドン LAI 群のこれら事象の発現割合に，臨床的に意味のある差はなかった。
- PALI palm 群の 2 例に重篤な血糖関連の有害事象が発現した。1 例（被験者番号 607144/PSY-3001 試験）には糖尿病合併症が発現し，治験薬投与を中止した。もう 1 例（被験者番号 670124/PSY-3004 試験）には低血糖症が発現したが，治験薬投与中止には至らなかった。リスペリドン LAI 群では，1 例（被験者番号 600607/PSY-3006 試験）に重篤な高血糖が発現した。
- 血糖関連の有害事象のほとんどは重篤又は高度なものではなく，治験薬投与中止に至る事象も少なかった。

4) 局所性注射部位反応及び注射後の全身性事象

a) 局所性注射部位反応

- PALI palm の注射による疼痛強度は多くの試験でプラセボより上回っていたが，全試験で PALI palm の局所注射部位の忍容性は全体的に良好であった。
- 硬結及び腫脹は，PALI palm 群とプラセボ群で同程度かつ低い発現割合であり，ほとんどが軽度と判定された。
- 長期投与試験 PSY-1008 試験で注射部位疼痛は被験者の 15.1%で報告された。発現した事象で重篤なものはなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。
- 比較試験 PSY-3006 試験で注射部位に関連する有害事象は，PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群より高い発現割合で報告された（PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群の発現割合は，注射部位疼痛がそれぞれ 5.1%及び 0.8%，注射部位硬結がそれぞれ 1.5%及び 0.3%，注射部位腫脹がそれぞれ 1.0%及び 0.2%）。発現した事象のほとんどが軽度又は中等度で，重篤なものはなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。
- 投与部位間クロスオーバー試験の PSY-3005 試験では，注射部位に関連する有害事象が，三角筋内注射後に被験者の 6%で，臀部筋内注射後に被験者の 4%で報告された。三角筋内への投与で発現割合が高かった事象は疼痛，紅斑及び硬結であった。一方，臀部筋内への投与で発現割合が高かった事象は疼痛であった。4 例の被験者（三角筋内投与で 3 例，臀部筋内投与で 1 例）に，第 1 期の 30 日間で消失しなかった注射部位硬結が発現した。

b) 臨床的に重要な注射後の全身性事象

- 臨床的に重要な注射後の全身性事象はすべて軽度又は中等度で，重篤なものはなく，治験薬投与中止に至ったものもなかった。全試験を通して，臨床的に重要な注射後の全身性事象に関する新たな安全性シグナルはみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

5)　その他（血漿中パリペリドン濃度の予期しない上昇について）

a)　第 I 相及び第 II/III 相臨床試験における血漿中パリペリドン濃度が上昇した被験者

第 I 相及び第 II/III 相臨床試験の PALI palm 投与例について，血漿中パリペリドン濃度が 63 ng/mL を超え，前測定値から 6 倍以上の増加を示した被験者，又は血漿中パリペリドン濃度が 120 ng/mL を超えた被験者を特定した。63 ng/mL 及び 120 ng/mL は，パリペリドン ER の臨床試験結果及び PALI palm150 mg eq.を反復投与した際の C_{max} 予測値より設定した値である。検討の結果，17 例が上記の規定に該当した。このうち 2 例で，血漿中パリペリドン濃度の上昇と関連する可能性がある有害事象が認められた。1 例は PSY-1008 試験の被験者で，血漿中パリペリドン濃度 232 ng/mL の時点に軽度の起立性低血圧が発現した。他の 1 例は BEL-4 試験の被験者で，血漿中パリペリドン濃度は 299 ng/mL まで上昇し，軽度の体位性低血圧が発現した。いずれの被験者でも，QTcF 又は QTcLD の延長は認められなかった。また，血漿中の PALI palm を検出した被験者が存在し，投与された PALI palm の一部が血液に流入し血漿中パリペリドン濃度の予期しない上昇の原因となっている可能性が考えられた。

b)　PALI palm の一部が静脈内へ流入した可能性のある症例（SCH-201 試験）

パリペリドンとともに PALI palm の血漿中濃度を測定した SCH-201 試験（163 例）の成績を用い，PALI palm の一部が静脈内へ流入した可能性を検討した。その結果，8 例で投与の約 8 時間後に血漿中 PALI palm 濃度が最大となり，血漿中パリペリドン濃度の上昇も確認されたため，一部の PALI palm が静脈内へ流入した可能性が考えられた。

急激な血漿中パリペリドン濃度の上昇に伴う有害事象の有無を確認するため，これらの被験者を精査した。1 例で血漿中パリペリドン濃度のピーク時付近（73.2 ng/mL）に脈拍数の増加がみられたが（ベースラインの 92 bpm から約 120 bpm に上昇），これに関連する有害事象の報告はなかった。他には血漿パリペリドン濃度のピークの前後で特記すべき所見は認められなかった。また，臨床検査結果，心電図所見及びバイタルサインにも一貫した傾向は認められなかった。

c)　まとめ

PALI palm 投与の際，PALI palm の一部が静脈内に流入する可能性は否定できない。しかし，上記の検討結果から，血漿パリペリドン濃度の予期しない上昇が生じても，PALI palm の忍容性に大きく影響することはないと考えられた。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象についての個別の文章による説明は，アジア共同及び国内臨床試験は 2.7.4.7（付録）の末尾に記述した。死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は，臨床試験のデータベースの情報に基づき作成し，適宜，CIOMS 報告書の情報を追加した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.3　臨床検査値の評価

(1) アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験 5 試験では，全般的に，血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び内分泌学的検査で，プロラクチンを除くいずれの検査項目でも投与群にかかわらずベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。プロラクチンに関しては，「2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析」の項のプロラクチン関連の有害事象に詳細を記載した。以下に，個々の試験でみられた臨床検査関連の有害事象について記載する。

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

有害事象と判定された臨床検査値の異常変動が発現した被験者は，プラセボ及び PALI palm 群のいずれでも 3 例以下であり，両群間で差はなかった。PALI palm 群で重篤と判定された事象はなかったが，1 例が軽度の肝機能異常により治験薬投与中止に至った。治験薬との因果関係は多分なしと判定された。

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は，血中プロラクチン増加（29.9%，60/201 例）が最も多く，次いで血中トリグリセリド増加（2.5%，5/201 例）であり，その他の事象で 5 例以上に発現したものはなかった。重篤と判定された臨床検査関連の有害事象として，低ナトリウム血症が観察期及び後観察期に各 1 例認められた。いずれも重症度は高度であったが，対処治療により回復し，治験薬との因果関係は否定された。上記以外に臨床検査関連の有害事象で重篤と判定された事象はなく，治験薬投与中止に至った事象もなかった。

3)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

<u>JPN-2 試験</u>

有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は，血中プロラクチン増加（76.8%，43/56 例）が最も多く，次いで白血球数増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び血中トリグリセリド増加（各 7.1%，4/56 例）であった。臨床検査関連の有害事象で重篤と判定された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。

<u>JPN-3 試験</u>

有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は，血中プロラクチン増加（48.7%，37/76 例）が最も多く，次いで血中トリグリセリド増加（5.3%，4/76 例）であった。重篤と判定された臨床検査関連の有害事象として，低ナトリウム血症が 150 mg eq./三角筋群の 1 例に認められた。重症度は高度であったが，対処治療により速やかに消失し，治験薬との因果関係は多分なしと判定された。上記以外に臨床検査関連の有害事象で重篤と判定された事象はなく，治験薬投与中止に至った事象もなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

4)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

有害事象と判定された臨床検査値の異常変動は，血中プロラクチン増加（42.3%，11/26 例）が最も多く，次いで血中トリグリセリド増加（23.1%，6/26 例）であった。なお，プロラクチン関連では，高プロラクチン血症も 7.7%（2/26 例）にみられた。臨床検査関連の有害事象で重篤と判定された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。

(2) 海外臨床試験

個々の海外臨床試験の成績は 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。海外臨床試験の各臨床検査項目にて，ベースラインから最終評価時点までの変化量の平均値，治験中に発現した検査異常値とそれに伴う有害事象の発現割合から，PALI palm が臨床検査値（肝機能検査，腎機能検査，血清脂質値及び血糖値を含む）に及ぼす影響について検討した結果，臨床的に問題と思われるプラセボとの差はみられなかった。また，PALI palm の長期投与試験結果から，臨床検査値の長期的変化の徴候はなかった。プロラクチンに関しては，「2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析」の項のプロラクチン関連の有害事象に詳細を記載した。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温）

(1) アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験 5 試験では，全般的に，血圧，脈拍数及び体温の各測定値の平均値は，いずれの投与群でもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。以下に個々の試験でみられた血圧，脈拍数及び体温に関連した有害事象について記載する。

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

血圧，脈拍数及び体温に関連した有害事象の発現割合は，PALI palm 群及びプラセボ群の間で大きな差はなかった。PALI palm 群では高血圧，血圧上昇，血圧低下及び発熱が各 1 例（0.6%）に認められた。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で，重篤と判定された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

血圧，脈拍数及び体温に関連した有害事象の発現割合は，発熱が 3.0%（6/201 例），血圧上昇が 1.5%（3/201 例），高血圧が 1.5%（3/201 例）及び徐脈が 0.5%（1/201 例）であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で，重篤と判定された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

3)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 試験

血圧，脈拍数及び体温に関連した有害事象の発現割合は，高血圧が 5.4%（3/56 例），血圧低下が 3.6%（2/56 例），発熱，徐脈，洞性徐脈，洞性頻脈，低体温及び血圧上昇が各 1.8%（1/56 例）であった。低体温は重篤と判定されたが，重症度は中等度で治験薬との因果関係は関連なしであった。上記以外の事象はいずれも重症度は軽度又は中等度で，重篤と判定された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。

JPN-3 試験

血圧，脈拍数及び体温に関連した有害事象の発現割合は，高血圧及び低血圧が各 1.3%（1/76 例）であった。いずれの事象も重症度は軽度で，重篤と判定された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。

4)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

血圧，脈拍数及び体温に関連した有害事象の発現割合は，発熱が 11.5%（3/26 例），徐脈，頻脈，高血圧，血圧低下及び血圧上昇が各 3.8%（1/26 例）であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度で，重篤と判定された事象及び治験薬投与中止に至った事象はなかった。

(2) 海外臨床試験

個々の海外臨床試験の成績は 2.7.6 個々の試験のまとめに記載した。全試験を通し，有害事象としての起立性低血圧例を含む，バイタルサイン異常を伴う有害事象のほとんどが 2%以下の発現割合で報告され，重症度は軽度又は中等度であった。バイタルサイン異常に関連した重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はほとんどなかった。

プラセボ対照比較試験では，投与群にかかわらずバイタルサインのベースラインから最終評価時までの平均変化量に，臨床的に意味のあるものはなかった。また，PALI palm 群とプラセボ群の間で，仰臥位又は立位血圧のベースラインからの経時的な平均変化量に，臨床的に意味のある差はなかった。

2.7.4.4.2　体重

(1) アジア共同及び国内臨床試験

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

二重盲検期終了時の体重，ウエスト周囲径及び BMI のベースラインからの変化量（平均値±SD）は，PALI palm 群でそれぞれ 0.07±3.003 kg，-0.11±4.673 cm 及び 0.04±1.113 kg/m^2 であり，ほとんど変化は認められなかった。また，プラセボ群でも同様の結果であり，両群間に差はみられなかった。

体重増加が有害事象として報告された被験者の割合は，PALI palm 群が 4.4%（7/159 例）で，プラセボ群では認められなかった。重症度はいずれも軽度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

観察期終了時の体重，ウエスト周囲径及び BMI のベースラインからの変化量（平均値±SD）は，それぞれ 0.74±5.372 kg，0.30±6.924 cm 及び 0.27±2.040 kg/m^2 であり，体重に関連する大きな変化は認められなかった。

体重増加が有害事象として報告された被験者の割合は，9.0%（18/201 例）であった。重症度は 17 例が軽度，1 例が中等度であった。

3)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

JPN-2 試験

Day 92（4 回目投与後 28 日目）の体重のベースラインからの変化量（平均値±SD）は-0.48±3.29 kg であり，体重の大きな変化は認められなかった。

体重増加が有害事象として報告された被験者の割合は，被験者全体で 19.6%（11/56 例）であった。投与群別では，50 mg eq.群 28.6%（4/14 例），100 mg eq.群 14.3%（2/14 例），150 mg eq.群 21.4%（3/14 例）及び 150/50 mg eq.群 14.3%（2/14 例）であり，いずれの群にも同様にみられた。重症度はいずれも軽度であった。

JPN-3 試験

Day 92（4 回目投与後 28 日目）の体重のベースラインからの変化量（平均値±SD）は 0.23±2.75 kg であり，体重の大きな変化は認められなかった。

体重増加が有害事象として報告された被験者は 150 mg eq./三角筋群の 1 例のみで，重症度は軽度であった。

4)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

PALI palm 単回投与後，体重のベースラインからの変化量（平均値±SD）は，15 日目で-0.42±1.21 kg，29 日目で-0.17±1.33 kg，71 日目で 0.78±2.81 kg であり，単回投与後 71 日目まで体重の大きな変化は認められなかった。

体重増加が有害事象として報告された被験者の割合は，被験者全体で 38.5%（10/26 例）であった。投与群別では，25 mg eq.群が 4 例，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群が各 3 例といずれの群にも同様にみられた。重症度は 10 例中 9 例が軽度，1 例が中等度であった。

(2) 海外臨床試験

PSY-3003 及び PSY-3004 試験の併合解析の結果，PALI palm 各用量群の最終評価時の体重はベースラインから平均で 0.4～1.4 kg 増加し，BMI は平均で 0.2～0.5 kg/m^2 増加した。PSY-1008 試験では，平均体重及び平均 BMI はベースラインから最終評価時までにそれぞれ 2.5 kg 及び 0.9 kg/m^2 増加した。体重のベースラインから最終評価時までの変化率の平均は 3.9%であった。いずれの試験でも，有害事象として体重増加が報告された被験者の割合は，異常な体重増加（7%以上）がみられた被験者の割合より概して低く，報告された事象の多くは軽度又は中等度であり，重篤なものはなかった。また，ベースライン時の BMI 分類が正常で，最終評価時に過体重に変わった被験者はほとんどいなかった。

2.7.4.4.3　心電図

(1) アジア共同及び国内臨床試験

補正したQT間隔は，投与前のQT/RR間隔データのすべてを線形モデルに導入することで試験に特異的な補正式を求めることが可能なQTcLDの成績を主に記載した。

1)　第III相プラセボ対照比較試験（JPN-4試験）

心電図パラメータ（HR，QRS，PR，QT及びQTc）の平均値は，PALI palm群及びプラセボ群ともベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

両群ともに，いずれかの評価時にQTcLDが480 msを超えた被験者は認められなかった。PALI palm群で，ベースラインのQTcLDが正常であった144例のうち，3例でQTcLDの最大値が450 msを超えた。ベースラインで450 msを超えていた3例のうち1例で最大値が450 msを超えた。プラセボ群では，ベースラインのQTcLDが正常であった152例のうち1例でQTcLDの最大値が450 msを超えた。

QTcLDのベースラインからの変化量において，PALI palm群では30 ms超60 ms以下の被験者が31例（21.1%），60 msを超えた被験者が5例（3.4%）認められた。プラセボ群では，30 ms超60 ms以下の被験者が24例（15.7%），60 msを超えた被験者が6例（3.9%）認められた。

有害事象としては，心電図QT延長がPALI palm群の1例に2件，プラセボ群の1例に1件報告された。

2)　第III相長期投与試験（JPN-5試験）

心電図パラメータ（HR，QRS，PR，RR，QT及びQTc）は，ベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

QTcLDが最大で500 msを超えた被験者は認められなかった。ベースラインのQTcLDが450 msを超えていた8例中2例が最大で480 msを超えた。また，ベースラインのQTcLDが正常であった181例中5例が最大で450 msを超えた。QTcLDのベースラインからの変化量が30 ms超60 ms以下の被験者が38例，60 msを超えた被験者が5例認められた。

心電図に関する重篤な有害事象は認められなかったが，1例が心電図QT延長のために治験薬の投与を中止した。重症度は軽度で，対処治療を要さずに回復した。治験薬との因果関係は「可能性大」であった。その他に，心電図に関する有害事象として，心室性期外収縮が3例（1.5%），不整脈，徐脈，右脚ブロック，上室性期外収縮，左室肥大，心電図T波振幅減少及び心電図異常T波が各1例（0.5%）報告された。

3)　第I/II相臨床試験（JPN-2及びJPN-3試験）

<u>JPN-2試験</u>

心電図パラメータ（HR，PR，QRS，QT及びQTc）は，いずれの投与群でもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

QTcLD が 480 ms を超えた被験者は認められなかったが，450 ms を超えた被験者が 100 mg eq.群，150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群に各 1 例（それぞれ Day 22，Day 8 及び Day 162）認められた。QTcLD のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた延長が 150 mg eq.群の 1 例の Day 8 で認められた。この変動について心電図判読医師は，病態や薬物の影響を反映したものではないと判断した。

有害事象としては，150/50 mg eq.群で心電図 ST 部分下降が 1 例に 1 件報告された。

JPN-3 試験

心電図パラメータ（HR，QRS，PR，QT 及び QTc）は，いずれの投与群でもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

QTcLD 値が 480 ms を超えた被験者は認められなかったが，450 ms を超えた被験者は，150 mg eq./三角筋群に 1 例（Day 71 及び Day 92）及び 75 mg eq./臀部筋群に 1 例（ベースライン時）認められた。QTcLD 値のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。

有害事象としては，75 mg eq./三角筋群で心電図 QT 延長が 1 例に 1 件報告された。

4)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

心電図パラメータ（PR，QRS，QT 及び QTc）は，いずれの投与群でもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

QTc 値が 470 ms を超えた被験者は認められなかったが，450 ms を超えた被験者が 50 mg eq.群に 1 例（Day 127）認められた。この被験者の心電図結果は有害事象（心電図 QT 延長）として報告された。重症度は軽度で対処治療を要さずに消失した（治験薬との因果関係は関連なし）。QTc 値のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

異常な心電図パラメータ（PR，QRS，QT）の発現割合は，PALI palm が投与された被験者で 2%を超えなかった。第 II/III 相及び第 III 相臨床試験（PSY-3008 試験を除く）並びに長期投与試験 PSY-1008 試験で，PALI palm が投与された 1 例に 500 ms を超える QTcLD 値（507 ms）がみられ，もう 1 例に 480 ms を超える QTcLD 値（483 ms）がみられた（いずれも PSY-3001 試験）。これらの心電図所見を伴う心血管系の有害事象の発現はなかった。いずれの被験者も，異常値がみられた日に徐脈を併発していたため，QTcLD が過大に補正された可能性があった。いずれの試験でも，PALI palm が投与された被験者で，QTcLD 値のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者はなかった。QTcLD 値の変化量の幅が 30～60 ms であった被験者の割合は，すべての第 III 相プラセボ対照比較試験の PALI palm 群及びプラセボ群で同程度であった（5%以下）。また，第 III 相実薬対照比較試験の PSY-3002 試験の PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群でも同程度（5%以下）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.4.4　注射部位の評価

(1) アジア共同及び国内臨床試験

アジア共同及び国内臨床試験では，PALI palm 投与後，治験担当医師が治験実施計画書で規定した時期に注射部位反応（発赤，腫脹，硬結及び疼痛）の有無を評価し，注射部位反応ありの場合，有害事象として報告された。JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験では，更に被験者が VAS 記録票（100 mm）を用いて注射時の痛みを評価した。以下，JPN-2 試験，JPN-3 試験及び JPN-4 試験の治験薬初回投与時，2 回目投与時，3 回目投与時及び最終投与時をそれぞれ 1 回目，2 回目，3 回目及び 4 回目と示す。

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

注射部位反応のうち発赤，腫脹及び硬結を認めた被験者は，二重盲検期を通じて PALI palm 群及びプラセボ群のいずれも 17.5%以下であり，そのほとんどが軽度と判定された。PALI palm 群で 1 回目に疼痛を認めた被験者は 34.6%であったが，その割合は投与回数とともに減少し，4 回目には 25.7%となった。プラセボ群でも同様な結果であり，両群間に大きな差はなかった。

PALI palm 群の VAS の平均値は，1 回目から 4 回目まで 23.8～27.5 mm の範囲にあり，大きな変動はみられなかった。プラセボ群では 20.0～31.5 mm の範囲にあり，投与群による違いも認められなかった。

三角筋内投与と臀部筋内投与の VAS の平均値を比較した結果，Day 36（3 回目投与後）及び Day 64（4 回目投与後）の VAS の平均値は，PALI palm 群では三角筋内投与時（21.1～23.8 mm）の方が臀部筋内投与時（31.1～33.1 mm）に比べて低く，プラセボ群では投与部位にかかわらず同程度の範囲内（19.7～26.7 mm）にあった。

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

注射部位反応のうち発赤，腫脹及び硬結を認めた被験者は，観察期を通じて 6.0%以下であり，そのほとんどが軽度と判定された。また，Day 1 に疼痛を認めた被験者は 13.4%であったが，その割合は投与回数とともに減少し，Day 148 以降は 5.0%以下となった。

VAS の平均値は，Day 1 に 30.2 mm であったが，Day 8 には 25.5 mm へ低下し，以後は観察期を通じてほぼ一定であった（平均値の範囲：20.7～25.5 mm）。

三角筋内投与と臀部筋内投与の VAS の平均値を比較した結果，観察期を通じて三角筋内投与（23.6～30.2 mm）の方が臀部筋内投与（13.3～20.0 mm）より VAS スコアが高い傾向にあった。

3)　第 I/II 相臨床試験（JPN-2 及び JPN-3 試験）

<u>JPN-2 試験</u>

注射部位反応のうち，発赤は，50 mg eq.群の 1 回目に 1 例，100 mg eq.群の 1 回目及び 3 回目に各 1 例，150 mg eq.群の 2 回目に 1 例，150/50 mg eq.群の 2 回目に 1 例みられた。硬結は，100 mg eq.群の 1 回目に 1 例みられた。疼痛は，50 mg eq.群の 3 回目に 1 例，150 mg eq.群の 2 回目に 1 例，150/50 mg eq.群の 1 回目に 1 例みられた。腫脹はいずれの被験者にもみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JPN-3 試験

注射部位反応のうち，発赤は，150 mg eq./三角筋群の 4 回目に 1 例，75 mg eq./三角筋群の 4 回目に 2 例みられた。腫脹は，150 mg eq./三角筋群の 3 回目に 1 例みられた。硬結は，150 mg eq./三角筋群の 1 回目に 1 例，3 回目に 2 例みられた。疼痛は，150 mg eq./三角筋群の 1 回目，3 回目及び 4 回目に各 1 例，75 mg eq./三角筋群の 1 回目，2 回目及び 4 回目に各 1 例，75 mg eq./臀部筋群の 4 回目に 1 例みられた。三角筋内投与と比較して臀部筋内投与で注射部位反応の発現が少ない傾向がみられた。

各群の VAS の平均値は，1 回目から 4 回目まで 18.8～27.5 mm の範囲にあり，大きな変動はみられなかった。また，投与群による違いも認められなかった。

4)　第 I 相臨床試験（JPN-1 試験）

注射部位反応のうち，発赤は，25 mg eq.群の投与 30 分後に 1 例，150 mg eq.群の投与 24 時間後に 2 例みられた。硬結は，150 mg eq.群の投与 5 日目に 1 例みられた。疼痛は，25 mg eq.群及び 50 mg eq.群の投与 8 時間後に各 1 例，150 mg eq.群の投与 30 分後から 5 日目にのべ 6 例でみられた。腫脹はいずれの被験者にもみられなかった。

(2) 海外臨床試験

第 II/III 相及び III 相臨床試験及び長期投与試験 PSY-1008 試験では，PALI palm の筋肉内注射による有害事象を，局所作用及び全身作用の観点で，治験担当医師による注射部位の評価並びに被験者による注射部位疼痛及び注射時の疼痛を含めた評価基準に基づいて評価した。

全般的に，PALI palm の注射による疼痛強度はプラセボを上回っていたが，その疼痛は十分忍容できるものであることが示された。

プラセボ対照比較試験では，PALI palm 及びプラセボのいずれの投与群でも，被験者の約 1/5 に治験薬投与後の軽度の注射部位疼痛がみられた。中等度又は高度の疼痛はほとんどなかった。発赤の発現割合は，投与群間で同程度であった。注射部位疼痛及び注射時の疼痛の投与群間の差は臨床的に重要とは思われなかった。

臀部筋及び三角筋注射部位の忍容性を比較したクロスオーバーデザインの PSY-3005 試験では，第 1 期に三角筋内，第 2 期に臀部筋内に注射した被験者で，注射時の痛みの発現割合は三角筋内注射時の方が高かった（三角筋内注射時 41%，臀部筋内注射時 26%）。いずれの投与順でも注射部位に腫脹又は硬結を示した被験者は三角筋内注射時の方が多かった。発赤スコアはいずれの投与部位でも同程度であった。これらの投与部位間の差は，臨床的に重要な問題とは思われなかった。

注射部位に関連した有害事象で重篤なものはなく，その発現により治験薬投与中止となった被験者は PSY-3001 試験で 1 例及び PSY-3007 試験で 3 例のみであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.4.5　自殺評価スケール（C-SSRS）

1)　第 III 相プラセボ対照比較試験（JPN-4 試験）

C-SSRS を用いた評価で自殺念慮を認めた被験者は，PALI palm 群で 10.1%（16/158 例），プラセボ群で 9.8%（16/164 例），自殺行動を認めた被験者は PALI palm 群で 0.6%（1/158 例），プラセボ群で 1.2%（2/164 例）であった。また，自殺念慮の最大のスコアが，治験薬投与前より二重盲検期に悪化した被験者が PALI palm 群で 4.7%（7/148 例），プラセボ群で 6.3%（10/160 例）認められたが，重篤なものはなかった。

ベースライン時に自殺念慮及び自殺行動をいずれも認めなかった PALI palm 群 114 例及びプラセボ群 123 例のうち，PALI palm 群の 5 例（4.4%）及びプラセボ群の 3 例（2.4%）に自殺念慮が認められ，更にプラセボ群の 1 例（0.8%）に自殺行為が認められた。また，ベースライン時に自殺念慮を認めた被験者で，プラセボ群の 1 例に自殺行為が認められた。

2)　第 III 相長期投与試験（JPN-5 試験）

C-SSRS を用いた評価で自殺念慮を認めた被験者は 14.5%（29/200 例），自殺行動を認めた被験者は 2.0%（4/200 例）であった。また，自殺念慮の最大のスコアが，治験薬投与前より観察期に悪化した被験者が 5.9%（11/188 例）認められたが，重篤なものはなかった。

ベースライン時に自殺念慮及び自殺行動をいずれも認めなかった 135 例のうち，5 例（3.7%）に自殺念慮が認められた。ベースライン時に自殺念慮又は自殺行動を認めた被験者では，それらの悪化は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性民族的要因に基づく安全性評価のため，性別，年齢別，BMI 別，クレアチニンクリアランス別及び治験実施国別の有害事象を検討した。

(1) 性別

JPN-2 試験，JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験の性別（男性／女性）の有害事象を，それぞれ表 2.7.4.7-54（付録），表 2.7.4.7-55（付録），表 2.7.4.7-56（付録）及び表 2.7.4.7-57（付録）に示す。

JPN-4 試験での有害事象の発現割合（PALI palm 群及びプラセボ群）は，男性が 89.1%及び 81.9%，女性が 79.3%及び 81.5%であり，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

JPN-5 試験での有害事象の発現割合は，男性が 89.4%，女性が 93.8%で，女性の方が男性より全般的に高い傾向を示した。

JPN-2 試験及び JPN-3 試験でも，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

(2) 年齢別

JPN-4 試験及び JPN-5 試験の年齢別（20～25 歳／26～50 歳／51～65 歳／65 歳超）の有害事象を，それぞれ表 2.7.4.7-58（付録）及び表 2.7.4.7-59（付録）に示す。

JPN-4 試験での有害事象の発現割合（PALI palm 群及びプラセボ群）は，20～25 歳が 75.0%及び 63.6%，26～50 歳が 87.6%及び 83.5%，51～65 歳が 76.9%及び 83.7%，65 歳超が 100%及び 71.4%であり，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

JPN-5 試験での有害事象の発現割合は，20～25 歳が 100%，26～50 歳が 90.2%，51～65 歳が 95.8%，65 歳超が 86.7%であり，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

(3) BMI 別

JPN-2 試験，JPN-3 試験，JPN-4 試験及び JPN-5 試験の BMI 別（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）の有害事象を，それぞれ表 2.7.4.7-60（付録），表 2.7.4.7-61（付録），表 2.7.4.7-62（付録）及び表 2.7.4.7-63（付録）に示す。

JPN-4 試験での有害事象の発現割合（PALI palm 群及びプラセボ群）は，25 kg/m^2 未満が 84.0%及び 75.7%，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 89.7%及び 91.5%，30 kg/m^2 以上が 85.7%及び 92.9%であり，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

JPN-5 試験での有害事象の発現割合は，25 kg/m^2 未満が 91.9%，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 90.6%，30 kg/m^2 以上が 92.3%であり，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JPN-2 試験及び JPN-3 試験でも，サブグループ間で有害事象の発現割合及び発現傾向に大きな違いはみられなかった。

同時に海外臨床試験の BMI 別の有害事象を検討した。海外第 II/III 相及び III 相臨床試験では，一部の試験で BMI のサブグループ間で有害事象の発現割合に差がみられたが，全般的な解析の結果，今回用いられた PALI palm の用量では，BMI 値に相関した臨床的に意味のあるリスクの増大は示唆されなかった。

(4) クレアチニンクリアランス別

JPN-4 試験及び JPN-5 試験のクレアチニンクリアランス別（80 mL/min 未満／80 mL/min 以上）の有害事象を，それぞれ表 2.7.4.7-64（付録）及び表 2.7.4.7-65（付録）に示す。

JPN-4 試験での有害事象の発現割合（PALI palm 群及びプラセボ群）は，80 mL/min 未満が 86.5%及び 78.3%，80 mL/min 以上が 85.2%及び 82.3%であり，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

JPN-5 試験での有害事象の発現割合は，80 mL/min 未満が 92.9%，80 mL/min 以上が 91.3%であり，サブグループ間で有害事象の種類及び発現割合に大きな違いはみられなかった。

(5) 国別（JPN-4 試験）

日本，韓国及び台湾で実施した JPN-4 試験について，日本及び日本以外のサブグループ解析を行った。有害事象を表 2.7.4.7-66（付録），因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4.7-67（付録），重症度別の有害事象を表 2.7.4.7-68（付録），中止に至った有害事象を表 2.7.4.7-69（付録）に示す。

有害事象の発現割合は，日本の PALI palm 群及びプラセボ群が，それぞれ，79.2%（61/77 例）及び 77.2%（61/79 例）であり，日本以外では，それぞれ，91.5%（75/82 例）及び 85.9%（73/85 例）であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，日本の PALI palm 群及びプラセボ群が，それぞれ，53.2%及び 43.0%であり，日本以外では，それぞれ，75.6%及び 58.8%であった。有害事象の発現割合は，PALI palm 群及びプラセボ群のいずれでも，日本以外に比べ日本の割合が低かった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合も，同様の傾向であった。

各サブグループで PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が高い有害事象のうち，日本でよくみられた事象（上位 12 種類）は，鼻咽頭炎（18.2%），錐体外路障害，アカシジア及び注射部位硬結（各 7.8%），不眠症及び注射部位疼痛（各 6.5%），肝機能異常及び注射部位腫脹（各 5.2%），頭痛，ジストニー，下痢，嘔吐（各 3.9%）であった。日本以外では，不眠症（26.8%），注射部位疼痛（19.5%），錐体外路障害（12.2%），上気道感染（9.8%），便秘（8.5%），鼻咽頭炎（7.3%），頭痛，嘔吐，体重増加（各 6.1%），攻撃性及び歯痛（各 4.9%）であった。サブグループ間で各有害事象の発現割合及びその順位は異なっているが，共通する種類が多かった。

また，各サブグループで PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が高い有害事象のうち，日本だけで発現し日本以外ではみられなかった事象が複数認められたが，そのうち最も発現割合が高いものは膀胱炎（2.6%）であった。一方，日本以外だけで発現した有害事象のうち最も発現割合が高いものは，攻撃性（4.9%）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

中止に至った有害事象の発現割合は，日本の PALI palm 群及びプラセボ群が，それぞれ 23.4%及び 38.0%，日本以外では，それぞれ 11.0%及び 22.4%であり，PALI palm 群の中止に至った有害事象の発現割合は日本以外に比べ日本の割合が高かった。ただし，日本及び日本以外のいずれでも，PALI palm 群の発現割合はプラセボ群に比べ低かった。PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が高い有害事象は，日本では，怒り，うつ病，精神運動亢進，鎮静及び肝機能異常で，いずれも 1 例のみに発現した事象であった。日本以外では，精神病性障害，精神状態悪化，痙攣，足関節部骨折であり，このうち，精神病性障害が 2 例，他は 1 例のみに発現した事象であった。

また，プラセボ群で PALI palm 群より有害事象の発現割合が高く，群間の発現割合の差が最も大きかった有害事象は，日本及び日本以外ともに精神症状であった。

PALI palm 群の有害事象の発現割合は日本より日本以外が 12.3 ポイント高かったが，プラセボ群の有害事象の発現割合も，日本以外が 8.7 ポイント高かった。PALI palm 群でプラセボ群より発現割合が高い有害事象では，よくみられた事象の多くがサブグループ間で共通していた。また，一方のサブグループのみで発現した有害事象には発現割合が高いものはなかった。有害事象の重症度は，日本及び日本以外のいずれでも，多くが軽度又は中等度であり同様の傾向であった。日本及び日本以外で，PALI palm の安全性プロファイルに本質的な違いはないと考えられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.5.2　外因性要因

国内外の臨床試験で，他剤の使用状況等の外因性民族的要因に基づく PALI palm の安全性に関する検討は実施していない。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

国内では薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない。一方，海外では PALI palm と主成分が同一であるパリペリドン経口剤を用いた薬物相互作用が検討されており，健康被験者を対象とした R0746477-SCH-1016 試験（パロキセチン併用投与による影響を検討した試験【1.13 2.7.6.17 参照】），R076477-P01-1004 試験（トリメトプリム併用投与による影響を検討した試験【1.13 2.7.6.18 参照】）及び R076477-BIM-1003 試験（divalproex sodium ER 錠併用投与による影響を検討した試験【1.13 2.7.6.39 参照】）が実施されている。また，患者を対象とした R076477-BIM-1001 試験（カルバマゼピン併用投与による影響を検討した試験【1.13 2.7.6.19 参照】）及び R076477-BIM-1004 試験（divalproex sodium ER 錠の薬物動態に対するパリペリドン経口剤併用投与による影響を検討した試験【1.13 2.7.6.40 参照】）が実施されている。

PALI palm の CCDS の本項に関する記載を表 2.7.4.5-1 に示す。

表 2.7.4.5-1 PALI palm の CCDS 中の薬物相互作用に関する記載

[redacted]

参照元：CCDS(version 7) 4.5

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性に使用した場合の PALI palm 及びパリペリドン経口剤の安全性は確立されていない。

アジア共同及び国内臨床試験の JPN-4 試験で妊娠が 1 件報告されたが，当該被験者に治験薬は投与されていなかった。

海外臨床試験の PALI palm が投与された被験者で 14 件の妊娠が報告された。内訳は，第 I 相臨床試験の PSY-1004 試験で 2 件，第 III 相臨床試験の PSY-3001（非盲検延長期），PSY-3002，PSY-3003，PSY-3006，PSY-3007 及び PSY-3008 試験で 12 件の報告があった。14 件のうち，出産が 4 件（いずれも健康な新生児），人工妊娠中絶が 5 件，自然流産が 2 件であった。残り 3 件の妊娠については，転帰の情報が得られなかった。

以上の国内及び海外臨床試験の計 15 件の妊娠をレビューした結果，妊娠中の PALI palm の曝露により明らかになった新たな安全上の懸念はなかった。

その他，実験動物では，パリペリドンに直接的な生殖毒性又は催奇性は認められなかった【1.13 2.6.6.1.5 項参照】。しかし，リスペリドンが投与された動物試験及び臨床試験で，パリペリドン（投与したリスペリドンの活性代謝物として）は乳汁中に排泄された。

PALI palm の CCDS の本項に関する記載を表 2.7.4.5-2 に示す。

表 2.7.4.5-2 PALI palm の CCDS 中の妊娠及び授乳時の使用に関する記載

[redacted]
[redacted]
[redacted]

参照元：CCDS(version 7) 4.6

2.7.4.5.5　過量投与

国内臨床試験で 150 mg eq.を超えて PALI palm が投与された被験者はいなかった。また，海外臨床試験にて過量投与による有害事象の報告はなかった。臨床現場でも，通常 PALI palm は患者が自己投与のために入手することはできないことから，PALI palm が過量投与される可能性は経口剤に比べ大幅に低いと考えられる。

PALI palm の CCDS の本項に関する記載を表 2.7.4.5-3 に示す。

表 2.7.4.5-3 PALI palm の CCDS 中の過量投与に関する記載

[redacted]

参照元：CCDS(version 7) 4.9

2.7.4.5.6　薬物乱用

パリペリドンの薬理学的プロファイルから，パリペリドンの乱用及び依存の可能性は極めて低いことが示唆される【1.13 2.6.6.1.7.2 項参照】。また，PALI palm は注射剤であり，患者が容易に入手することも，薬局で入手することもできないことから，この可能性は更に低いと考えられる。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

PALI palm 投与後の離脱症状及び反跳現象を検討目的とした試験は実施していない。

JPN-4 試験の二重盲検期及び後観察期，JPN-5 試験の観察期及び後観察期について，有害事象の頻度を比較検討した。その結果，いずれの試験でも離脱症状及び反跳現象を示唆するような特定の有害事象の増加はなかった。

海外臨床試験で，無作為化治療中止デザインの PSY-3001 試験にて PALI palm の投与中止に伴う離脱関連の症状を検討した。二重盲検再発防止期にプラセボ群に割り付けられた被験者を対象とし，移行/維持期の最終注射後 1 サイクル中の初発有害事象の発現割合と，それに続く二重盲検再発防止期の初回注射後 1 サイクル中の初発有害事象の発現割合を比較した。治療中止に関連する有害事象としては，精神性疾患被験者の離脱によくみられる身体症状に注目した。その結果，観察された初発の身体症状の発現割合は低く，PALI palm の治療を中止した被験者で離脱症状及び反跳現象の徴候はみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

PALI palm が自動車運転，機械操作又は知的能力に影響を及ぼす可能性を検討目的とした試験は実施していない。

PALI palm の CCDS の本項に関する記載を表 2.7.4.5-4 に示す。

表 2.7.4.5-4 PALI palm の CCDS 中の自動車の運転及び機械操作への影響に関する記載

[redacted]

参照元：CCDS(version 7) 4.7

2.7.4.6　市販後データ

2.7.4.6.1　重篤な有害事象

国際誕生日である 2009 年 7 月 31 日から 2013 年 4 月 30 日までに，Johnson & Johnson の安全性部門へ自発報告された市販後の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.7-70（付録）に示す。なお，集計には MedDRA/J Ver.16.0 の SOC 及び PT を用いた。報告例数が多かった有害事象（100 例以上）は，精神病性障害 214 例，統合失調症 130 例，状態悪化 124 例，薬効欠如 118 例，錐体外路障害 110 例であった。

2.7.4.6.2　PSUR

2012 年 8 月 17 日発行の PSUR（集積期間：2012 年 1 月 1 日～2012 年 6 月 30 日）（資料番号：5.3.6.1），並びに 2013 年 2 月 21 日発行の PSUR（集積期間：2012 年 7 月 1 日～2012 年 12 月 31 日）（資料番号：5.3.6.2）の内容を以下に要約する。

2.7.4.6.2.1　PSUR（集積期間：2012 年 1 月 1 日～2012 年 6 月 30 日）

(1) 曝露の程度

PALI palm の投与初期及び維持期の用法・用量から，1 人の患者が 1 カ月に使用する PALI palm を 87.5 mg eq.とし，集積期間の販売数（[redacted] シリンジ）に基づき使用患者数を算出した。PALI palm の曝露は [redacted] 人月と推定された。

(2) 死亡例

集積期間中，23 例の死亡例が報告された。このうち 2 例では PALI palm に加えパリペリドン ER が被疑薬とされた。この 2 例では，死亡に関連する有害事象（PT，MedDRA/J 15.0）として，それぞれ，心筋梗塞，代謝障害が報告された。他の 21 例ではパリペリドン ER は被疑薬に含まれなかった。死亡に関連する有害事象として，自殺既遂（7 件），死亡（4 件），敗血症（3 件），心筋梗塞（2 件），心停止，肝不全，イレウス，呼吸窮迫，交通事故及び突然死（各 1 件）が報告された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

(3) リスク-ベネフィット分析報告

PALI palm に対するアナフィラキシー様反応のリスク，及び高プロラクチン血症による低妊孕率及び骨粗鬆症のリスク増加等の分析結果が報告された。集積された情報をレビューした結果，リスペリドン又はパリペリドン経口剤に過敏症反応を示したことのない患者で，PALI palm に対するアナフィラキシー様反応が生じる可能性が示された。また，文献報告を精査した結果，PALI palm，パリペリドン又はリスペリドンの投与と，高プロラクチン血症による低妊孕率及び骨粗鬆症のリスク増加の関連性が示唆された。

(4) PSUR の結論

骨粗鬆症のリスクについては，文献報告及び長期間にわたるエストロゲンの不足と骨塩量の低下の生物学的な関連性から PALI palm の重要な潜在的リスクであると考えられた。

集積期間に得られた安全性データを精査した結果，安全性上問題となる新たな情報は確認されなかった。集積された安全性データは CCDS に記載のある PALI palm の安全性プロファイルと一致しており，対象となる母集団で起こりうる事象を反映していた。また，これにより現行の PALI palm のリスク-ベネフィットの均衡が変わることはなく，CCDS を変更する必要はないと考えた。

2.7.4.6.2.2　PSUR（集積期間：2012 年 7 月 1 日～2012 年 12 月 31 日）

(1) 曝露の程度

PALI palm の投与初期及び維持期の用法・用量から，1 人の患者が 1 カ月に使用する PALI palm を 87.5 mg eq.とし，集積期間の販売数（[redacted] シリンジ）に基づき使用患者数を算出した。PALI palm の曝露は [redacted] 人月と推定された。

(2) 死亡例

集積期間中，7 例で自殺既遂（PT，MedDRA/J 15.1）が報告された。また，1 例の認知症の高齢者で，脳症及び脳低酸素症による死亡が報告された。その他に 14 例で転帰が死亡の事象が報告され，転帰が死亡の有害事象は，死亡（10 件），熱射病，偶発的過量投与，蜂巣炎，呼吸障害，副鼻腔炎（各 1 件）であった。

(3) PSUR の結論

集積期間に得られた安全性データは，20[redacted] 年 [redacted] 月発行の CCDS（ver.6）の記載内容と一致していた。なお，集積期間終了後に CCDS 改訂が行われ，麻痺性イレウス，術中虹彩緊張低下症候群の 2 種類の有害事象が追記されたが，この改訂は PALI palm の良好なリスク-ベネフィットのプロファイルに影響するものではなかった。

集積期間に得られた市販後の安全性データでは，PALI palm の良好な忍容性が確認された。重篤な有害事象の頻度にも変化はみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

結論として，PALI palm の安全性プロファイルは，臨床試験で確認されたものと同様であり，過去の PSUR とも一貫性があった。統合失調症の治療における PALI palm の良好なリスク-ベネフィットのプロファイルが引き続き確認された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f35db \ 6.1 \ 2013-07-01 13:17

2.7.5 参考文献

(1) 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」における参考文献

該当資料なし

(2) 「2.7.2 臨床薬理試験」における参考文献

1) Samtani MN, Lohle M, Grant A, et al. Betamethasone pharmacokinetics after two prodrug formulations in sheep: implications for antenatal corticosteroid use. Drug Metab Dispos. 2005;33:1124-30.

2) Göransson G, Olivecrona T. The metabolism of fatty acids in the rat. I. Palmitic acid. Acta Physiol Scand 1964;62:224-39.

3) Cockshott WP, Thompson GT, Howlett LJ, Seeley ET. Intramuscular or intralipomatous injections?. N Engl J Med. 1982;307:356-8.

4) Haramati N, Lorans R, Lutwin M, Kaleya RN. Injection granulomas. Intramuscle or intrafat?. Arch Fam Med. 1994;3:146-8.

5) Cohen LS, Rosenthal JE, Horner DW Jr, Atkins JM, Matthews OA, Sarnoff SJ. Plasma levels of lidocaine after intramuscular administration. Am J Cardiol. 1972;29:520-3.

6) Kane JM, Aguglia E, Altamura AC, Gutierrez JLA, Brunello N, Fleischhacker WW, et al. Guidelines for depot antipsychotic treatment in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 1998;8:55-66.

7) Ereshefsky L. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotics. J Clin Psychiatry. 1996;57 Suppl 11:12-25.

(3) 「2.7.3 臨床的有効性」における参考文献

1) Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for Guidance on the clinical investigation of medicinal products in the treatment of schizophrenia. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, February 1998.

2) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987; 13(2): 261-76.

3) Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. Psychiatry Res. 1988; 23: 99-110.

4) 山田寛, 菊本弘次, 増井寛治, 益子茂. 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）日本語版の信頼性の検討. 臨床精神医学. 1993; 22: 609-14.

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3deb \ 1.7 \ 2013-07-03 13:57

5） Marder SR, Davis JM, Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. J Clin Psychiatry. 1997; 58: 538-46.

6） Lindenmayer JP, Grochowski S, Hyman RB. Five factor model of schizophrenia: replication across samples. Schizophr Res. 1995; 14: 229-34.

7） Bell MD, Lysaker PH, Beam-Goulet JL, Milstein RM, Lindenmayer JP. Five-component model of schizophrenia: assessing the factorial invariance of the Positive and Negative Syndrome Scale. Psychiatry Res. 1994; 52: 295-303.

8） Von Knorring L, Lindström E. Principal components and further possibilities with the PANSS. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1995; 388: 5-10.

9） Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised, 1976, US Department of Health, Education, and Welfare Pub. No. (ADM), 76-338, Rockville, MD: National Institute of Mental Health.

10） Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. Acta Psychiatr Scand. 2000; 101: 323-9.

11） Galuppi A, Turola MC, Nanni MG, Mazzoni P, Grassi L. Schizophrenia and quality of life: how important are symptoms and functioning? International Journal of Mental Health Systems. 2010; 4(31): 1-8

12） Wilkinson G, Hesdon B, Wild D, Cookson R, Farina C, Sharma V, et al. Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. Br J Psychiatry. 2000; 177: 42-6.

13） Proschan MA, Liu Q, Hunsberger S. Practical midcourse sample size modification in clinical trials. Controlled Clin Trials. 2003; 24: 4-15.

14） [redacted] ヤンセンファーマ社内資料, 20[redacted]年[redacted]月18日（報告日）.

15） Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. What does the PANSS mean? Schizophr Res 2005; 79: 231-8.

16） Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Available from: http://psychiatryonline.org/data/Books/prac/Schizophrenia2e_Inactivated_04-16-09.pdf

17） Kapur S, et al. High levels of dopamine D sub 2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. Am J Psychiatry. 1996; 153: 948-50.

18） Nordström AL, et al. Central D_2 - dopamine receptor occupancy in relation to antipsychotic drug effects: a double-blind PET study of schizophrenic patients. Biol Psychiatry. 1993; 33: 227-35.

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3deb \ 1.7 \ 2013-07-03 13:57

19） Nyberg S, Farde L, Halldin C, Dahl M-L, Bertilsson L. D sub 2 dopamine receptor occupancy during low-dose treatment with haloperidol decanoate. Am J Psychiatry. 1995; 152: 173-8.

(4) 「2.7.4 臨床的安全性」における参考文献

該当資料なし

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3deb \ 1.7 \ 2013-07-03 13:57

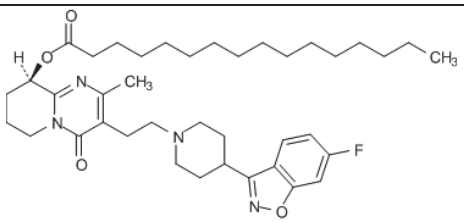
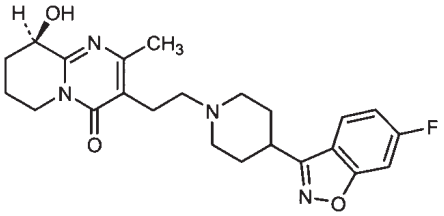
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3deb \ 1.7 \ 2013-07-03 13:57

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 7
全臨床試験一覧表 8
2.7.6.1　海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1002，参考資料：5.3.1.2.1） 21
2.7.6.2　海外臨床第 I 相試験（R092670-INT-11，参考資料：5.3.1.2.2） 55
2.7.6.3　国内臨床第 I 相試験（PALM-JPN-1，評価資料：5.3.3.2.1） 87
2.7.6.4　国内臨床第 I/II 相試験（PALM-JPN-2，評価資料：5.3.3.2.2） 125
2.7.6.5　国内臨床第 I/II 相試験（PALM-JPN-3，評価資料：5.3.3.2.3） 189
2.7.6.6　海外臨床第 I 相試験（R092670-BEL-4，参考資料：5.3.3.2.4） 253
2.7.6.7　海外臨床第 I 相試験（R092670-BEL-7，参考資料：5.3.3.2.5） 271
2.7.6.8　海外臨床第 I 相試験（R092670-INT-12，参考資料：5.3.3.2.6） 293
2.7.6.9　海外臨床第 I 相試験（R092670-USA-3，参考資料：5.3.3.2.7） 311
2.7.6.10　海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1004，参考資料：5.3.3.2.8） 349
2.7.6.11　海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1001，参考資料：5.3.3.2.9） 389
2.7.6.12　海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1008，参考資料：5.3.3.2.10） 411
2.7.6.13　アジア共同臨床第 III 相試験（PALM-JPN-4，評価資料：5.3.5.1.1） 463
2.7.6.14　海外臨床第 II/III 相試験（R092670-SCH-201，参考資料：5.3.5.1.2） 527
2.7.6.15　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3003，参考資料：5.3.5.1.3） 581
2.7.6.16　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3004，参考資料：5.3.5.1.4） 651
2.7.6.17　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3007，参考資料：5.3.5.1.5） 707
2.7.6.18　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3001，参考資料：5.3.5.1.6） 765
2.7.6.19　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3002，参考資料：5.3.5.1.7） 853
2.7.6.20　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3006，参考資料：5.3.5.1.8） 921
2.7.6.21　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3008，参考資料：5.3.5.1.9） 1003
2.7.6.22　国内臨床第 III 相試験（PALM-JPN-5，評価資料：5.3.5.2.1） 1047
2.7.6.23　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3005，参考資料：5.3.5.2.2） 1095
2.7.6.24　国内臨床第 III 相試験（PALM-JPN-5 最終報告，評価資料：5.3.5.2.3） 1149

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e599b \ 2.1 \ 2013-05-10 15:18

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9*RS*)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzoisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4*H*-pyrido[1,2- *a*]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	活性 本体

略号又は略称	名称及び内容
$\%AUC_{\infty,ex}$	AUC_{∞}算出における補外率（percentage of AUC_{∞} obtained by extrapolation）
%CV	変動係数（coefficient of variation）
AIMS	異常不随意運動評価尺度（abnormal involuntary movement scale）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
ALT	アラニンアミノ基転移酵素（alanine aminotransferase）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
ANOVA	分散分析（analysis of variance）
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素（aspartate aminotransferase）
ATPIII	adult treatment panel III
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration - time curve）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve at last measured time point）
AUC_{t}	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t）
AUC_{τ}	投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval）
$AUC_{\tau,ss}$	定常状態における投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval at steady state）
BACS	統合失調症認知機能簡易評価尺度（brief assessment of cognition in schizophrenia）
BARS	Barnesアカシジア評価尺度（Barnes akathisia rating scale）
BMI	肥満度指数（body mass index）
BPRS	簡易精神症状評価尺度（brief psychiatric rating scale）
BQL	定量下限未満（below quantification limit）
BT	体温（body temperature）
BUN	血液尿素窒素（blood urea nitrogen）
Ca	カルシウム（calcium）
C_{avg}	平均血漿中濃度（mean plasma concentration）
$C_{avg,ss}$	定常状態における平均血漿中濃度（mean concentration at steady state）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e599b \ 2.1 \ 2013-05-10 15:18

略号又は略称	名称及び内容
CGI	臨床上の医師の印象（clinical global impression）
CGI-C	臨床上の医師の印象による変化（clinical global impression-change）
CGI-S	臨床上の医師の印象による重症度（clinical global impression-severity）
CI	信頼区間（confidential interval）
CIOMS	国際医科学機構評議会（council for international organizations of medical sciences）
Cl	塩素（chloride）
CL/F	血管外投与後のみかけの全身クリアランス（apparent total body clearance after extravascular administration）
Cl_u/F	unbound apparent clearance
CL_t	全身クリアランス（total clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
$C_{max,u}$	observed maximum plasma unbound concentration
C_{min}	最低血漿中濃度（minimum plasma concentration）
COPD	慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease）
CPK	クレアチンホスホキナーゼ（creatine phosphokinase）
CPMP	committee for proprietary medicinal products
$C_{predose}$	投与前血漿中薬物濃度（observed plasma concentration prior to dose administration）
CRF	症例報告書（case report form）
C-SSRS	自殺評価スケール（Columbia suicide severity rating scale）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
CTD	コモンテクニカルドキュメント（common technical document）
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DG	三角筋から臀部筋へ変更（deltoid to gluteus）
DIEPSS	薬原性錐体外路症状評価尺度（drug-induced extrapyramidal symptoms scale）
DN	用量で規格化（dose-normalized）
DNA	デオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid）
DSM-IV	精神疾患の分類と診断の手引き第四版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition）
DSM-IV-TR	精神疾患の分類と診断の手引き第四版用修正版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition − text revision）
ECG	心電図（electrocardiogram）
EM	extensive metabolizer
EPS	錐体外路症状（extrapyramidal symptom）
ER	徐放性製剤（extended release）
ESRS	錐体外路症状評価尺度（extrapyramidal symptom rating scale）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
FI	変動指数（fluctuation index）
F_{rel}	相対的バイオアベイラビリティ（relative bioavailability）
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準（good clinical practice）
GD	臀部筋から三角筋へ変更（gluteus to deltoid）
GGT（γ-GTP）	γ-グルタミン酸転移酵素（gamma-glutamyltransferase）
GISF	性機能に関する全般的印象（global impressions of sexual function）
GLM	一般線形モデル（global linear model）
GOT	グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（glutamate oxaloacetate transaminase）
HbA_{1c}	グリコヘモグロビン A_{1c}（glycosylated hemoglobin A_{1c}）
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン（human chorionic gonadotropin）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e599b \ 2.1 \ 2013-05-10 15:18

略号又は略称	名称及び内容
HDL	高比重リポ蛋白（high density lipoprotein）
HIV	ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus）
HR	心拍数（heart rate）
HRUQ	医療資源利用状況に関する質問票（health resource use questionnaire）
ICH	薬事規制のハーモナイゼーションに関する国際会議（international conference on harmonization）
IDMC	独立データモニタリング委員会（independent data monitoring committee）
IEC	独立倫理委員会（independent ethics committee）
i.m.	筋肉内（Intramuscular）
IR	速放性製剤（immediate release）
IRB	治験審査委員会（institutional review board）
ITT	intent-to-treat 解析対象集団（intent-to-treat analysis set）
IVIVC	*in vitro*/*in vivo*相関（*in vitro*/*in vivo* correlation）
IVRS	音声自動応答システム（interactive voice response system）
J-ART	Japanese adverse drug reaction terminology
JDS	日本糖尿病学会（Japan diabetes society）
J&JPRD	Johnson & Johnson pharmaceutical research & development, L. L. C
K	カリウム（potassium）
LAI	持効性注射剤（long-acting injection）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
LDH	乳酸脱水素酵素（lactic acid dehydrogenase）
LDL	低比重リポ蛋白（low density lipoprotein）
LLOQ	定量下限値（lower limit of quantification）
LOCF	last observation carried forward
LS	最小二乗（least square）
MAO	モノアミン酸化酵素（monoamine oxidase）
MAOI	モノアミン酸化酵素阻害剤（monoamine oxidase inhibitor）
MedDRA/J	医薬品規制用語集 日本語版（medical dictionary for regulatory activities/Japanese version）
mg eq.	ミリグラム当量（milligram equivalent）
MITT	matched-intent-to-treat
MPQP	medication preference questionnaire for patients
Na	ナトリウム（sodium）
NGSP	national glycohemoglobin standardization program
OC	observed case
OROS	osmotic controlled release oral delivery system
OTC	一般用医薬品（over-the-counter）
P	リン（phosphorus）
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度（positive and negative syndrome scale）
PK	薬物動態（pharmacokinetics）
PM	poor metabolizer
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団（per protocol set）
PSP	個人的及び社会的パフォーマンス尺度（personal and social performance scale）
PSQI	ピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburgh sleep quality index）
PT	基本語（preferred terms）
QTc	補正 QT（corrected QT）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e599b \ 2.1 \ 2013-05-10 15:18

略号又は略称	名称及び内容
QTcB	Bazzet 補正値（QTc, Bazett correction value）
QTcF	Fridericia 補正値（QTc, Fridericia correction value）
QTcLD	線形回帰モデルから導出した補正値（QTc, Linear-derived correction value）
QTlc	Sagie 線形補正値（QTc, the Sagie liner correction value）
R_{ac}	累積率（accumulation index）
RBC	赤血球（red blood cell）
SAP	解析計画書（statistical analysis plan）
SAS	Simpson Angus EPS評価尺度（Simpson Angus scale）
SD	標準偏差（standard deviation）
SDS	schedule for deficit syndrome
SE	標準誤差（standard error）
Sleep VAS	睡眠改善度（sleep visual analog scale）
SOC	器官別大分類（system organ class）
SQLS	統合失調症QOL尺度（symptoms and quality of life in schizophrenia scale）
SSA	specific surface area
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
$t_{1/2term}$	終末相半減期（terminal half-life）
TEAE	Treatment emergent adverse event
TESS	Treatment emergent signs and symptoms
t_{last}	最終定量可能時間（last quantifiable time）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）
ULN	upper limit of laboratory normal range
VAS	visual analog scale
WBC	白血球（white blood cell）
WHO	世界保健機関（world health organization）
WHOART	world health organization adverse reaction terms
WRAT3	wide ranging achievement test 3
λ_z	最終相における消失速度定数（elimination rate constant associated with the terminal phase）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e599b \ 2.1 \ 2013-05-10 15:18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e599b \ 2.1 \ 2013-05-10 15:18

2.7.6 個々の試験のまとめ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e55fd \ 2.4 \ 2013-05-09 15:21

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

試験の種類（相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
比較バイオアベイラビリティ（第 I 相）	R092670-PSY-1002	5.3.1.2.1 (2.7.6.1)	パリペリドン 50 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm 50 mg eq.）を，4 種類の異なる[redacted]の PALI palm 懸濁液 F013（投与 B，C，D，E）として単回筋肉内投与したときの *in vitro*/*in vivo* 相関性（IVIVC）を検討すること。パリペリドン速放性製剤［パリペリドン IR（投与 A）］は IVIVC モデルにおける標準製剤として用いた	多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較	・第 1 期：パリペリドン IR 投与 Day 1 の朝（9 時前），全登録被験者にパリペリドン IR 1 mg を臀部筋へ単回投与した（投与 A）。スクリーニング前に抗精神病薬の LAI を投与された被験者に関しては，最後の抗精神病薬の注射部位と反対側にパリペリドン IR を投与した。 なお，第 1 期の投与から第 2 期までに 7 日以上 21 日以下のウォッシュアウト期間を設けた。 ・第 2 期：PALI palm 投与 第 1 期のパリペリドン IR に忍容性が認められた被験者のみが第 2 期の治験を継続した。Day 1 に，投与 B，C，D，E 及び F に割り付けられた被験者に PALI palm 50 mg eq.を臀部筋へ単回筋肉内投与した。投与 A の注射部位と反対側に投与した。	143	統合失調症	完了 完全な報告書
比較バイオアベイラビリティ（第 I 相）	R092670-INT-11	5.3.1.2.2 (2.7.6.2)	・新法により製造した，PALI palm（F011 製剤）の初回及び反復筋肉内投与後のパリペリドン及びそのパルミチン酸エステルの薬物動態を検討すること。これらのデータを，初期に評価した旧法製剤（F004 製剤）のヒトにおける安全性及び薬物動態プロファイルと比較すること ・両製剤の安全性及び忍容性を確認すること	反復投与，二重盲検，ランダム化，クロスオーバー	Day 1，29，57 及び 85 のなるべく午前 8～9 時に PALI palm を筋肉内投与（臀部筋，左右臀部の上外側 4 分の 1 に交互）した。ただし，実務上の理由により予定日の 1 日前又は 1 日後に投与してもよいこととした。 両パネルとも，旧法により製造した治験薬（F004 製剤）を連続 2 回，新法により製造した治験薬（F011 製剤）を連続 2 回投与した。パネル I ではすべての被験者に PALI palm 50 mg eq.を，パネル II ではすべての被験者に PALI palm 150 mg eq.を投与した。各用量について，最初に F004 製剤を 2 回投与し，その後 F011 製剤を 2 回投与するか，その逆の順序で投与するかはランダムに決定し，治験担当医師及び被験者は盲検とした。	60	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態安全性（第 I 相）	PALM-JPN-1	5.3.3.2.1 (2.7.6.3)	統合失調症患者を対象として PALI palm（25，50 及び 150 mg eq.）の単回投与における薬物動態，安全性を非盲検試験にて検討すること	多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較	登録時に下記投与群に被験者をランダムに割り付け，治験薬を臀部筋に単回投与した。 ・25 mg eq.群：PALI palm 25 mg eq. ・50 mg eq.群：PALI palm 50 mg eq. ・150 mg eq.群：PALI palm 150 mg eq.	26	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性 （第 I/II 相）	PALM-JPN-2	5.3.3.2.2 (2.7.6.4)	統合失調症患者を対象として PALI palm （50, 100，150 mg eq.）の 4 回の反復筋肉内投与時の薬物動態及び安全性を非盲検試験にて 31 週間検討すること	多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較	登録時にランダムに割り付けられた以下の治験薬を臀部筋に左右交互に 4 回（Day 1，8，36，64）投与した。 ・50 mg eq.群 ：PALI palm 50 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq. ・100 mg eq.群 ：PALI palm 100 mg eq.→100 mg eq.→100 mg eq.→100 mg eq. ・150 mg eq.群 ：PALI palm 150 mg eq.→150 mg eq.→150 mg eq.→150 mg eq. ・150/50 mg eq.群 ：PALI palm 150 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq.	56	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （第 I/II 相）	PALM-JPN-3	5.3.3.2.3 (2.7.6.5)	統合失調症患者を対象として， PALI palm 150 mg eq.を三角筋，75 mg eq.を三角筋又は臀部筋内に 4 回反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討すること	多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較	登録時に A 群（150 mg eq./三角筋群），B 群（75 mg eq./三角筋群）又は C 群（75 mg eq./臀部筋群）のいずれかにランダムに割り付け，左右交互に 4 回（Day 1，8，36，64）反復投与した。 ・A 群（150 mg eq./三角筋群） ：150 mg eq.→150 mg eq. →150 mg eq. →150 mg eq. 150 mg eq.を三角筋に 1.0 インチ/23 ゲージの注射針※を用いて 4 回筋肉内投与した。 ・B 群（75 mg eq./三角筋群） ：75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq. 75 mg eq.を三角筋に 1.0 インチ/23 ゲージの注射針※を用いて 4 回筋肉内投与した。 ・C 群（75 mg eq./臀部筋群） ：75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq. 75 mg eq.を臀部筋に 1.5 インチ/22 ゲージの注射針を用いて 4 回筋肉内投与した。 ※A 群及び B 群については，スクリーニング時の体重が 90 kg 以上の被験者に投与する場合は，1.5 インチ/22 ゲージの注射針を使用することとした。	80	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （第 I 相）	R092670-BEL-4	5.3.3.2.4 (2.7.6.6)	・ PALI palm F4 製剤を慢性統合失調症患者に反復投与したときの薬物動態及び用量比例性を探索的に検討すること ・ PALI palm を反復投与したときの忍容性，安全性及び有効性を確認すること	多施設共同，非盲検，ランダム化	被験者には，パリペリドン 50，100 又は 150 mg eq.を含有する PALI palm（それぞれ水性懸濁液 0.5，1.0 又は 1.5 mL）を 4 回（治験実施計画書初版）又は 6 回（治験実施計画書改訂 I）臀部筋に投与することとした。投与にはシリンジと 21 ゲージ注射針を用いた。 Day 1，29，57 及び 85 には全被験者に投与を行い，6 回投与を受ける被験者には更に Day 113 及び Day 141 に投与を行った。投与部位は臀部を左右に交互とした。 他の市販のデポ製剤の臀部筋内投与を受けた被験者の場合，PALI palm は市販のデポ製剤の投与部位から離れた場所（可能な限り臀部の反対側）に投与することとした。	54	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性 （第 I 相）	R092670- BEL-7	5.3.3.2.5 (2.7.6.7)	・ 血漿中パリペリドン濃度を投与後 1 カ月間以内に定常状態に到達させることを目標として，PALI palm F004 製剤を種々の投与法（最初 1 カ月間におけるローディング投与及び頻回投与）で筋肉内反復投与したときの薬物動態を探索的に検討すること ・ 異なる投与法での安全性及び忍容性を確認すること	多施設共同， 非盲検	被験者にはパリペリドン 100 mg/mL を含有する PALI palm F004 製剤を 4 回（I～III 群）又は 5 回（IV 及び V 群）臀部筋内に投与した。 ・I 群では負荷用量 PALI palm 100 mg eq.を単回投与し，その 1 カ月後から PALI palm 50 mg eq.の月 1 回投与を 3 回行った。 ・II 群では負荷用量 PALI palm 200 mg eq.を単回投与し，その 1 カ月後から PALI palm 100 mg eq.の月 1 回投与を 3 回行った。 ・III 群では負荷用量 PALI palm 300 mg eq.を左右臀部に分けて 150 mg eq.ずつ単回投与し，安全性及び忍容性が確認されれば，その 1 カ月後から PALI palm 150 mg eq.の月 1 回投与を 3 回行うこととした。安全性及び忍容性の判断は，治験依頼者が主に注射部位の評価（被験者及び治験担当医師），有害事象データ並びに低血圧に特に着目した心血管系安全性データに基づき行った。 ・IV 群では PALI palm 50 mg eq.で初回投与を行い，その 1 週間後から PALI palm 50 mg eq.の月 1 回投与を 4 回行った。 ・V 群では PALI palm 150 mg eq.で初回投与を行い，その 1 週間後から PALI palm 150 mg eq.の月 1 回投与を 4 回行った。 右臀部の右上域又は左臀部の左上域に左右交互に投与した。本治験参加前に，他の市販製剤の臀部筋投与を受けた被験者の場合，PALI palm はその市販製剤と異なる部位（可能な限り臀部の反対側）に投与することとした。 各群への割付けは，各被験者が受けている神経遮断薬の投与量に基づき行った。低用量（リスペリドン 2 mg eq.）を受けている被験者は I 群又は IV 群に，高用量（リスペリドン 4～6 mg eq.）を受けている被験者は他の 3 つの群のいずれかに割り付けられた。	60	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （第 I 相）	R092670- INT-12	5.3.3.2.6 (2.7.6.8)	統合失調症患者を対象とし，25，50，100 及び 150 mg eq.の PALI palm を単回筋肉内投与したときのパリペリドン及び PALI palm の薬物動態プロファイルを明らかにすること	多施設共同， 非盲検，ランダム化，並行群間比較	Day 1 に， PALI palm 25，50，100 又は 150 mg eq.（0.25，0.5，1 又は 1.5 mL 水性懸濁液）を被験者の臀部筋に単回投与した。	48	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性 （第 I 相）	R092670- USA-3	5.3.3.2.7 (2.7.6.9)	2 つの異なる投与部位［三角筋（上腕）及び臀部筋（臀部）］に PALI palm を投与したときのパリペリドン及び PALI palm の薬物動態を比較検討すること	多施設共同，非盲検，ランダム化，並行群間比較	被験者はリスペリドンに対する忍容性（6 mg 未満か 6 mg）に基づき，治験担当医師により PALI palm の 2 つの用量（25 mg eq.又は 150 mg eq.）のいずれかに割り付けられた。更に，被験者は用量ごとに三角筋内投与又は臀部筋内投与にランダム化され，Day 1 及び Day 8 に PALI palm 25 mg eq.（懸濁液 0.25 mL）又は PALI palm 150 mg eq.（懸濁液 1.5 mL）を三角筋又は臀部筋のいずれか同じ部位に投与された。スクリーニング前に LAI の投与を受けた被験者には，初回投与を同じ投与部位に行わないこととした。投与部位は左右交互にして，PALI palm の 2 回目（Day 8）は初回投与の対側（右側又は左側）の三角筋又は臀部筋に投与した。	83	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （第 I 相）	R092670- PSY-1004	5.3.3.2.8 (2.7.6.10)	統合失調症患者を対象として PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.を三角筋又は臀部筋に単回投与したときの用量比例性を評価すること	非盲検，ランダム化，並行群間比較	非盲検期において被験者は並べ替えランダムブロック法による割付け表により，8 つの投与群のいずれかにランダム化され，PALI palm 25，50，100 又は 150 mg eq.を三角筋又は臀部筋に単回投与された。スクリーニング前に抗精神病薬 LAI の投与を受けた被験者には，PALI palm は最後の筋肉内投与部位の反対側に投与した。	201	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （第 I 相）	R092670- PSY-1001	5.3.3.2.9 (2.7.6.11)	・ PALI palm を三角筋及び臀部筋へ反復筋肉内投与したときの定常状態のパリペリドンの薬物動態の特徴を比較し，明らかにすること ・ PALI palm 筋肉内投与の安全性及び忍容性を評価すること	単施設，非盲検，ランダム化，並行群間比較	PALI palm 100 mg eq.を臀部筋又は三角筋のいずれかに 4 回反復投与した。初回投与（Day 1）の 1 週間後（Day 8）に 2 回目を投与し，その後は 1 カ月ごと（28 日ごと）に筋肉内投与した。3 回目及び 4 回目の投与は 1 日の許容範囲を認めた。 スクリーニング前に抗精神病薬 LAI の投与を受けた被験者では，最後の注射部位の反対側に初回の PALI palm 筋肉内投与を行い，その後は左右交互に投与した。	49	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （第 I 相）	R092670- PSY-1008	5.3.3.2.10 (2.7.6.12)	・ 統合失調症患者を対象として，可変用量の PALI palm を長期間投与したときの安全性及び忍容性を評価すること ・ 固定用量である PALI palm 150 mg eq.を筋肉内に反復投与したときのパリペリドンの薬物動態を評価すること	多施設共同，非盲検	最初はすべての被験者を投与群 A として，初回（Day 1）に PALI palm 150 mg eq.を投与した。PALI palm 150 mg eq.投与に忍容性不良，若しくは密な薬物動態サンプリングの継続を認めなかった被験者を投与群 B として，PALI palm 50～150 mg eq.（増減可能）を投与した。それ以外の被験者は引き続き投与群 A として，PALI palm 150 mg eq.を投与した。 初回（Day 1）は三角筋へ投与した。1 週間後の 2 回目投与（Day 8）は，投与群 A の被験者には三角筋へ投与し，投与群 B の被験者には三角筋又は臀部筋へ投与した。以降 12 回の投与は，投与群 A 及び B ともに三角筋又は臀部筋へ 4 週間隔で投与した。なお，三角筋への投与の際は，200 ポンド（90 kg）未満の被験者には 23 ゲージ（1 インチ），200 ポンド（90 kg）以上の被験者には 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。臀部筋への投与の際はいずれの被験者にも 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。	212	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	PALM-JPN-4	5.3.5.1.1 (2.7.6.13)	統合失調症患者を対象として，PALI palm を初回に 150 mg eq.，1 週間後に 100 mg eq.の用量で三角筋内投与し，その後は 5 週目及び 9 週目に 75 mg eq.の用量で三角筋内投与又は臀部筋内投与したときの有効性を，プラセボと比較し評価すること	多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較	Day 1 に被験者を PALI palm 群又はプラセボ群にランダムに割り付けた。PALI palm 群の被験者では，初期用量として初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Week 1/Day 8）に 100 mg eq.の PALI palm を三角筋内に投与し，その後は 5 週後（Week 5/Day 36）及び 9 週後（Week 9/Day 64）に 75 mg eq.の PALI palm を三角筋内又は臀部筋内に投与した。プラセボ群の被験者には，PALI palm の投与と同間隔で，同容量のプラセボを筋肉内投与した。 Week 5 及び 9 の投与部位は，原則として三角筋又は臀部筋のいずれか一方に固定した。ただし，治験担当医師が被験者の安全を確保するために必要と判断した場合は，変更を可能とした。三角筋又は臀部筋のいずれか一方に連続して投与する場合は，左右交互に投与することを推奨した。 使用する注射針は，各被験者の体重及び投与部位に基づき，以下のように規定した。 ·体重 90 kg 以上の被験者の三角筋内投与時：1½インチ/22 ゲージ ·体重 90 kg 未満の被験者の三角筋内投与時：1.0 インチ/23 ゲージ ·臀部筋内投与時（体重を問わない）：1½インチ/22 ゲージ	323	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 有効性 安全性 （第 II/III 相）	R092670-SCH-201	5.3.5.1.2 (2.7.6.14)	統合失調症患者を対象として 2 種類（50 mg eq.及び 100 mg eq.）の固定用量で PALI palm の持効性注射剤（LAI）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること	ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同	Day 1，8 及び 36 に，固定用量 50 mg eq.又は 100 mg eq.（水性懸濁液 0.5 mL 又は 1.0 mL）の PALI palm 又はプラセボを筋肉内投与した。各投与は，ほぼ同時刻に行うこととした。 各投与は，臀部（臀部筋）に左右交互に行った。スクリーニング前に LAI の投与を受けた被験者では，初回投与は前治療薬の最終投与時の注射部位と対側の臀部に行うこととした。	247	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	R092670-PSY-3003	5.3.5.1.3 (2.7.6.15)	統合失調症患者を対象として，固定 3 用量の PALI palm を 1 週間間隔で 2 回投与した後 4 週間（1 カ月）間隔で投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること	多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応	Day 1，8，36 及び 64 に，固定用量の PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.，150 mg eq.又はプラセボを臀部筋に単回投与した。各被験者において，投与ごとに注射部位を変えて左右交互に投与することとした。	387	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	R092670- PSY-3004	5.3.5.1.4 (2.7.6.16)	統合失調症患者を対象として，固定 3 用量の PALI palm を 2 回投与した後に 4 週間間隔で投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること	多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応	Day 1，8，36 及び 64 に PALI palm（25，50 又は 100 mg eq.）又はプラセボを臀部筋に単回投与した。各被験者において，投与ごとに注射部位を変えて左右交互に投与することとした。	517	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	R092670- PSY-3007	5.3.5.1.5 (2.7.6.17)	統合失調症患者を対象として PALI palm 150 mg eq.を三角筋へ初回投与後に，固定 3 用量の PALI palm（25，100 及び 150 mg eq.）を三角筋又は臀部筋に 13 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること	多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応	臨床評価及び被験者の投与群割付けに対して盲検化された状態の治験薬投与担当者が，Day 1，8，36 及び 64 に PALI palm 又はプラセボの投与を行った。Day 1 の初回投与は，PALI palm のいずれかの用量群にランダムに割り付けられたすべての被験者に対し PALI palm 150 mg eq.を三角筋に投与した。Day 8，36 及び 64 には治験担当医師の判断により PALI palm を臀部筋又は三角筋に投与した。その際，投与部位にかかわらず，左右交互に投与することとした。Day 1 以降に投与する固定用量は割り付けられた用量とした。プラセボ群にランダムに割り付けられた被験者には PALI palm と同じ投与日に同じ投与方法でプラセボを投与した。 三角筋内投与では体重 90 kg 以上の被験者には 1.5 インチ注射針を，90 kg 未満の被験者には 1 インチ注射針を使用し，臀部筋内投与時は体重にかかわらず 1.5 インチ注射針を使用した。	652	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 （第 III 相）	R092670- PSY-3001	5.3.5.1.6 (2.7.6.18)	統合失調症患者を対象とし，症状再発に対する PALI palm の防止効果をプラセボと比較評価すること。並びに PALI palm の安全性及び忍容性を評価すること	非盲検延長期を伴う多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較	・移行期及び維持期 移行期，維持期及び二重盲検再発防止期中，PALI palm をプレフィルドシリンジ製剤（25，50 又は 100 mg eq.）として提供した（又は二重盲検再発防止期中に対応するプラセボを提供した）。注射は臀部筋に左右交互に投与し，注射部位を症例報告書（CRF）に記録することとした。 9 週間の移行期中，被験者に対し，非盲検下で PALI palm を筋肉内投与した。Day 1 に初回投与し，1 週間後の Day 8 からは 4 週間ごとに 1 回投与した。初期投与量 50 mg eq.を Day 1 及び Day 8 に投与した後，3 回目の注射（Week 5）以降は臨床効果及び忍容性に基づき用量の変更を可能とした（25 mg eq.，50 mg eq.又は 100 mg eq.）。24 週間の維持期中，被験者に対し，非盲検下で PALI palm を 4 週間ごとに 1 回継続的に投与した。臨床的必要性に基づき，Week 9，13，17，21 に用量の増量又は減量を可能とした。維持期の最後の 12 週間中の用量調節は許可しなかった。 ・二重盲検再発防止期 二重盲検再発防止期中，適格な被験者を，プラセボ又は固定用量（症状のコントロールが維持された維持期完了時の投与量と同用量）の PALI palm のいずれかの投与にランダムに割り付けた。二重盲検期中，治験薬の用量は固定用量とした。 ・非盲検延長期 非盲検延長期中，非盲検下で PALI palm（25，50，75 又は 100 mg eq.）を，50 mg eq.用量から開始し，4 週間ごとに 1 回，計 12 回筋肉内投与した。用量の増量又は減量は，2 回目の注射から 1 回の増量又は減量が 25 mg eq.を超えないこととした。用量調整は症状の悪化，又は治験薬の忍容性を考慮して実施した。非盲検延長期の期間は，最大 52 週間，又は 12 回目の注射の 4 週間後のいずれか早い時期までとした。 非盲検延長期への被験者組入れ時は二重盲検期中に投与された治験薬がプラセボか PALI palm か不明であったことから，二重盲検期の最後の注射の 4 週間後まで，非盲検延長期の初回注射を行わなかった。また，非盲検延長期の最初の 8 週間に，パリペリドン徐放性製剤の補充経口投与を可能とした。補充経口投与の初回投与量は 6 mg/日（3 mg 錠を 2 錠）とし，最低用量 3 mg/日から最高用量 12 mg/日まで 3 mg/日単位で増量又は減量可能とした。	849	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	R092670- PSY-3002	5.3.5.1.7 (2.7.6.19)	統合失調症の治療における PALI palm の臨床効果がリスペリドン LAI に比べ劣らないことを検証すること。また，統合失調症の維持療法における PALI palm の安全性及び忍容性も評価すること	多施設共同，二重盲検，ランダム化，実薬対照，並行群間比較	ベースライン（Day 1）時に，被験者を PALI palm 群又はリスペリドン LAI 群にランダムに割り付けた。二重盲検期の投与はベースライン来院日（Visit 2，Day 1）から開始した。 ・PALI palm 群 ベースライン時に PALI palm 50 mg eq.を臀部筋に，Week 1 に 2 回目の投与，それ以降は月に 1 回（Week 5，Week 9，Week 13 など）投与した。PALI palm は Week 5 から 25 mg ずつの用量の変更（25, 50, 75 又は 100 mg eq.）を可能とした。Week 3 にはマッチングプラセボの投与を行い，それ以降月に 1 回（Week 3，Week 7，Week 11 等）マッチングプラセボの投与を行った。また，ベースライン時及び二重盲検期の最初の 4 週間にプラセボ錠の投与を行った。二重盲検期に治験薬を増量するごとにプラセボ錠を最大 3 週間投与した。 ・リスペリドン LAI 群 臀部筋に 2 週間隔で投与した。ベースライン時にリスペリドン LAI のマッチングプラセボ注射剤を投与し，1 週間後（Visit 3，Day 8）にリスペリドン LAI を投与，それ以降は治験期間を通じて 2 週間隔でリスペリドン LAI を投与した。リスペリドン LAI は Week 1 及び Week 3 に 25 mg を投与し，Week 5 からは 12.5 mg ずつの用量の変更（25, 37.5 又は 50 mg）を可能とした。ベースライン時にリスペリドン錠剤 2 mg/日を投与した。 二重盲検期の最初の 4 週間にはリスペリドン錠剤を可変用量（1～6 mg/日）で投与した。有効性又は忍容性に応じて，治験担当医師の判断により増量又は減量可能とした。リスペリドン錠剤を投与中止前に漸減するための条件は特に定められておらず，二重盲検期に治験薬を増量するごとにリスペリドン錠剤を可変用量（1～4 mg/日）で最大 3 週間投与した。	747	統合失調症	完了 完全な報告書
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	R092670- PSY-3006	5.3.5.1.8 (2.7.6.20)	・ PALI palm の効果がリスペリドン LAI に劣らないことを検証すること ・ 統合失調症の治療における PALI palm の安全性及び忍容性を評価すること	多施設共同，二重盲検，ランダム化，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較	ベースライン来院時（Visit 2，Day 1）に PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群にランダム割り付けし，二重盲検投与期の投与を開始した。被験者に治験薬が投与される各来院時に，治験薬投与者は音声自動応答システム（IVRS）に連絡し，当該被験者の治験薬キット番号を決定した。 ・PALI palm 群 ベースライン時（Visit 2，Day 1）に，初回 PALI palm 150 mg eq.を三角筋内投与し，Visit 4（Day 8）に 2 回目 PALI palm 100 mg eq.を三角筋内投与し，その後，Visit 7（Day 36）及び	1214	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類（相）	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	試験の進行状況報告書の種類
					Visit 9（Day 64）に PALI palm を 4 週間ごとに三角筋内投与又は臀部筋内投与した。忍容性及び有効性に応じて，治験担当医師が Visit 7（50 又は 100 mg eq.）及び Visit 9（50，100 又は 150 mg eq.）に PALI palm の投与量を変更することを許可した。1 回の用量の増減は 50 mg eq.とした。この投与群では，リスペリドン LAI のマッチングプラセボを Visit 4 及びその後は 2 週間ごと（Visit 6，7，8，9，10）に投与した。また，ベースライン時（Day 1）及び二重盲検投与期の最初の 4 週間（28 日間）にプラセボ錠を投与した。各増量に伴う最大 3 週間の任意のプラセボ錠投与を行った。 ・リスペリドン LAI 群 Visit 4（Day 8）にリスペリドン LAI を投与し，その後 2 週間ごと（Visit 6，7，8，9，10）に投与した。ベースライン時（Day 1），Visit 4（Day 8），Visit 7（Day 36）及び Visit 9（Day 64）に PALI palm のマッチングプラセボを投与した。Visit 4 及び Visit 6 のリスペリドン LAI の初期投与量は 25 mg とした。治験担当医師は，Visit 7 に増量（25 又は 37.5 mg），Visit 9 に増量又は減量（25，37.5 又は 50 mg）できることとした。1 回の用量の増減は 12.5 mg とした。この投与群の被験者には，ベースライン時（Day 1）にリスペリドン 2 mg/日を投与した。二重盲検投与期の最初の 4 週間（28 日間）にリスペリドン錠（1～6 mg/日）を投与した。有効性又は忍容性に応じて，治験担当医師の判断により投与量を増量又は減量した。リスペリドン経口投与中止前の漸減は定めなかった。各増量に伴う最大 3 週間の任意のリスペリドン錠投与を行った。 ・投与部位 最初の 2 回（Day 1 及び Day8）は PALI palm を三角筋内投与した。その後は臀部筋又は三角筋に投与し，なるべく左右交互又は臀部筋と三角筋に交互に投与することとした。なお，三角筋への投与の際は，200 ポンド（90 kg）未満の被験者には 23 ゲージ（1 インチ），200 ポンド（90 kg）以上の被験者には 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。臀部筋への投与の際はいずれの被験者にも 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。リスペリドン LAI はすべて臀部筋内投与した。2 種類の治験薬を筋肉内投与する日（Day 8，36，64）には同じ筋肉内に投与しなかった。投与ごとに注射部位を変えて左右交互とし，次回来院時の参考に CRF に記載することとした。事前に医学モニターによる承認があれば，投与部位を変更しなくてもよいこととした。			

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 （第 III 相）	R092670- PSY-3008	5.3.5.1.9 (2.7.6.21)	PALI palm の筋肉内投与による効果がリスペリドン LAI に劣らないことを，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアにより検証すること	多施設共同，非盲検，ランダム化，実薬対照，並行群間比較	非盲検期での投与はベースライン来院日（Day 1）から開始した。PALI palm は注射部位を左右交互にして三角筋又は臀部筋に投与した。リスペリドン LAI は臀部筋にのみ投与した。通常，三角筋内投与に用いる注射針は患者の体重に基づき選択した。 ・PALI palm 群 初回投与はベースライン時に PALI palm 150 mg eq.を三角筋に，2 回目は Day 8 に PALI palm 100 mg eq.を三角筋に投与した。それ以降は 4 週間隔で Day 36 及び Day 64 に投与した。忍容性及び有効性に応じて治験担当医師の判断により，Day 36（PALI palm 50 又は 100 mg eq.）及び Day 64（PALI palm 50，100 又は 150 mg eq.）の投与量の変更を可能とした。1 回の用量の増減は 50 mg eq.とした。 PALI palm の最初の 2 回投与（Day 1 及び Day 8）は三角筋に行い，それ以降は臀部筋又は三角筋のいずれかになるべく左右交互に投与した。なお，三角筋への投与の際は，200 ポンド（90 kg）未満の被験者には 23 ゲージ（1 インチ），200 ポンド（90 kg）以上の被験者には 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。臀部筋への投与の際はいずれの被験者にも 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。 ・リスペリドン LAI 群 リスペリドン LAI 群に割り付けられた被験者には Day 8 にリスペリドン LAI を投与し，それ以降は治験期間を通じて 2 週間隔で投与した。リスペリドン LAI の初回投与量（Day 8）は 25 mg とした。治験担当医師の判断により，Day 36（リスペリドン LAI 25 又は 37.5 mg）及び Day 64（リスペリドン LAI 25，37.5 又は 50 mg）の投与量の変更を可能とした。1 回の用量の増減は 12.5 mg とした。リスペリドン LAI 群では，ベースライン時（Day 1）にリスペリドン経口剤 2 mg/日を投与し，非盲検期の最初の 4 週間（28 日間）にリスペリドン経口剤（1～6 mg/日）を投与した。有効性又は忍容性に応じた増量又は減量は治験担当医師の評価に基づき行われた。リスペリドン経口剤投与中止前の漸減は定めなかった。各増量時に任意のリスペリドン経口剤の投与を最大 3 週間行った。	452	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	PALM-JPN-5	5.3.5.2.1 (2.7.6.22)	日本人の統合失調症患者を対象として， PALI palm を初回 150 mg eq.，1 週間後に 100 mg eq.の用量で三角筋内投与し，その後は 4 週間隔で 11 回，25～ 150 mg eq.の用量で三角筋内投与又は臀部筋内投与したときの長期安全性及び忍容性を評価すること	多施設共同， 非盲検	初期用量として，初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Week 1）に 100 mg eq.の PALI palm を三角筋内に投与し，その後は 25，50，75，100 又は 150 mg eq.の可変用量とし，4 週間隔で合計 11 回，三角筋内又は臀部筋内に投与した。Week 5 から Week 45 までの用量は 75 mg eq.を推奨した。PANSS スコア（総スコア若しくは下位評価尺度スコア）又は臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）スコアが前回の評価と比べて増加した場合には増量を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合には減量を検討した。1 回あたりの増量幅の上限は 50 mg eq.とした。 4 回目以降の投与部位は，原則として三角筋又は臀部筋のいずれか一方に固定した。ただし，治験担当医師が被験者の安全を確保するために必要と判断した場合は，変更を可能とした。三角筋又は臀部筋のいずれか一方に繰り返し投与する場合は，左右交互に投与することを推奨した。 使用する注射針は，各被験者の体重（Week 21 まではベースライン時，Week 25 以降は Week 25 の体重）及び投与部位に基づき，以下のように規定した。 ·体重 90 kg 未満の被験者の三角筋内投与時：1.0 インチ/23 ゲージ ·体重 90 kg 以上の被験者の三角筋内投与時：1½インチ/22 ゲージ ·臀部筋内投与時（体重を問わない）：1½インチ/22 ゲージ	201	統合失調症	実施中 中間報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	R092670- PSY-3005	5.3.5.2.2 (2.7.6.23)	・ 統合失調症患者を対象として，PALI palm の 3 用量（50，75 及び 100 mg eq.）のいずれかで三角筋内投与を開始した際の安全性及び忍容性を評価すること。三角筋内投与患者と臀部筋内投与患者において，初回投与から Week 13（第 1 期）までの全身性有害事象の発現割合の群間比較に基づいて評価した ・ 統合失調症患者を対象として，PALI palm の 3 用量（50，75 及び 100 mg eq.）の治療濃度域において，PALI palm の投与部位を臀部筋から三角筋へ変更（GD）したときと，三角筋から臀部筋へ変更（DG）したときの安全性及び忍容性を比較評価すること。各投与順（DG 及び GD）に関して，各投与期の最後の 2 回の投与間（第 1 期の Week 5～Week 13，第 2 期の Week 17～Week 25）における全身性有害事象の発現割合の患者内比較に基づいて評価した	多施設共同，ランダム化，クロスオーバー	被験者を PALI palm の 3 種類の固定用量群（50，75 又は 100 mg eq.）にランダムに割り付けた。25 週間の投与期間中，有効性又は忍容性の理由による用量変更は許可しなかった。更に，被験者を 2 種類の投与順のうちの 1 つにランダムに割り付けた。投与順 GD では，PALI palm を臀部筋内へ 4 回（Day 1，8，36 及び 64）投与した後，三角筋内へ 3 回（Day 92，120 及び 148）投与した。投与順 DG では，PALI palm を三角筋内へ 4 回（Day 1，8，36 及び 64）投与した後，臀部筋内へ 3 回（Day 92，120 及び 148）投与した。全被験者にベースライン時（Day 1）及び Day 8 に投与を行い，その後は 1 カ月ごとに投与を行った。各投与部位に特異的なサイズの注射針を装着したプレフィルドシリンジに充填した治験薬を提供した。投与順に応じて，臀部筋又は三角筋の左側又は右側に注射した。注射は左右交互に投与することとし，次回来院時の参考のために CRF に記録することとした。 治験薬は，筋肉内投与を行う適切な資格を有する看護師又は臨床医が投与した。可能であれば，同一人物が各来院時に投与することとした。治験薬投与者は治験依頼者による治験薬投与訓練を受け，この手順に従った。	249	統合失調症	完了 完全な報告書

試験の種類 （相）	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法/投与経路	被験者 数	健康被験者 又は 患者の診断名	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 有効性 安全性 （第 III 相）	PALM-JPN-5	5.3.5.2.3 (2.7.6.24)	日本人の統合失調症患者を対象として， PALI palm を初回 150 mg eq.，1 週間後に 100 mg eq.の用量で三角筋内投与し，その後は 4 週間隔で 11 回，25～ 150 mg eq.の用量で三角筋内投与又は臀部筋内投与したときの長期安全性及び忍容性を評価すること	多施設共同， 非盲検	初期用量として，初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Week 1）に 100 mg eq.の PALI palm を三角筋内に投与し，その後は 25，50，75，100 又は 150 mg eq.の可変用量とし，4 週間隔で合計 11 回，三角筋内又は臀部筋内に投与した。Week 5 から Week 45 までの用量は 75 mg eq.を推奨した。PANSS スコア（総スコア若しくは下位評価尺度スコア）又は臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）スコアが前回の評価と比べて増加した場合には増量を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合には減量を検討した。1 回あたりの増量幅の上限は 50 mg eq.とした。 4 回目以降の投与部位は，原則として三角筋又は臀部筋のいずれか一方に固定した。ただし，治験担当医師が被験者の安全を確保するために必要と判断した場合は，変更を可能とした。三角筋又は臀部筋のいずれか一方に繰り返し投与する場合は，左右交互に投与することを推奨した。 使用する注射針は，各被験者の体重（Week 21 まではベースライン時，Week 25 以降は Week 25 の体重）及び投与部位に基づき，以下のように規定した。 ·体重 90 kg 未満の被験者の三角筋内投与時：1.0 インチ/23 ゲージ ·体重 90 kg 以上の被験者の三角筋内投与時：1½インチ/22 ゲージ ·臀部筋内投与時（体重を問わない）：1½インチ/22 ゲージ	201	統合失調症	完了 完全な報告書

2.7.6.1 海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1002，参考資料：5.3.1.2.1）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル持効性注射剤の *in vitro*/*in vivo* 相関性を検討し F011 製剤と F013 製剤を比較検討する非盲検，ランダム化，並行群間比較試験

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.1.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ パリペリドン 50 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm 50 mg eq.）を，4 種類の異なる[redacted]の PALI palm 懸濁液 F013（投与 B，C，D，E）として単回筋肉内投与したときの *in vitro*/*in vivo* 相関性（IVIVC）を検討すること。パリペリドン速放性製剤［パリペリドン IR（投与 A）］は IVIVC モデルにおける標準製剤として用いた。

2. 副次目的

・ 市販予定の Intermediate F013 製剤（投与 D）と Intermediate F011 製剤（投与 F）の曝露量を比較すること。両製剤は第 III 相試験で使用した。

・ 統合失調症患者を対象として PALI palm 筋肉内投与の安全性及び忍容性を評価すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。

2. 本治験の遺伝子研究に参加する意思の有無を示す遺伝子検査用同意文書に本人の署名が得られた患者。遺伝子研究への参加は本治験への参加にあたり必須ではない。

3. 性別を問わず年齢が 18～65 歳の患者。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

4. 精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。

5. スクリーニング前 3 カ月にわたり臨床的に安定しており，使用中の抗精神病薬に変更がない患者。

6. 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 70 点以下であり，かつ以下に該当する患者。

・ 4 項目（概念の統合障害，猜疑心/迫害感，幻覚による行動，異常な思考内容）の PANSS スコアの合計が 16 点以下

・ PANSS の個々の項目のスコアがいずれも 5 点以下

7. 肥満度指数（BMI）が 17～35 kg/m^2，かつ体重が 50 kg 以上の患者。

8. 統合失調症であることを除き，治験前の診察所見，12 誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査の結果に基づき健康であることが確認されている患者。

9. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている，禁欲している，又は組入れ前及び治験期間を通して有効な避妊方法（処方薬のホルモン避妊薬，子宮内避妊具，二重バリア法及び男性パートナーの避妊手術）を使用すること。妊娠可能な女性はスクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつ第 1 期及び第 2 期の Day -1 における尿妊娠検査の結果が陰性であること。

10. 本治験の禁止事項及び制限事項を遵守する能力並びに意志がある患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，スクリーニング前 12 カ月以内にアルコール依存又は物質依存（ニコチン及びカフェイン依存を除く）と診断された患者。急性又は断続的な物質乱用は，バルビツール酸を除き絶対的な除外基準とせず，治験担当医師の臨床的判断に従う。

2. 自身による同意が困難な患者又は精神科病院に強制入院となった患者。

3. 本治験期間中に手術又は外科的治療を予定している患者。

4. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望している女性患者。

5. 以下の薬剤投与患者。

・ パリペリドン筋肉内投与前 2 週間以内のリスペリドン経口剤の投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 2 週間以内のパリペリドン経口剤の投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 6 週間以内のクロザピンの投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 1 週間以内のジプラシドン及びチオリダジンの投与

・ スクリーニング前 100 日以内のリスペリドン持効性注射剤（LAI）の投与

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397974 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:15

- パリペリドン筋肉内投与前 10 カ月以内の PALI palm の投与
- スクリーニング前 1 投与サイクル以内のその他の神経遮断薬 LAI の投与
- パリペリドン筋肉内投与前 14 日以内のバルビツール酸の投与（肝酵素誘導を回避するため）
- ランダム化前 14 日以内の抗痙攣薬の投与
- パリペリドン筋肉内投与前 1 週間以内のイルベサルタンの投与（生体試料分析の干渉を回避するため）

6. スクリーニング前 30 日以内に治験薬が投与された，又は生物学的製剤若しくは医療機器に関する治験に参加した患者。
7. リスペリドン，パリペリドン又はその添加物に対するアレルギー反応の既往がある患者。
8. 血液サンプル採取のためにヘパリンロックの使用を予定している場合には，ヘパリンに対するアレルギー反応の既往がある患者。
9. 血清学的検査（B 型肝炎，C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス）のいずれかが陽性であった既往がある患者。
10. 悪性症候群の既往がある患者。
11. 重大な未治療又は不安定な心血管系障害（心筋梗塞又は不整脈を含む），呼吸器系障害，神経系障害（発作又は脳血管障害を含む），精神疾患，腎疾患，肝疾患，内分泌系障害，血液学的障害又は免疫系障害の既往若しくは合併症がある患者。
12. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。
13. スクリーニング時に中等度又は高度の遅発性ジスキネジーが認められる患者。
14. スクリーニング時に自殺念慮又は暴力傾向が認められる患者。
15. パリペリドン筋肉内投与前 30 日以内に献血を行った患者，又は失血（500 mL）が認められた患者。
16. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

- 目標被験者数：140 例
- 登録被験者数：143 例
- 被験者数設定の根拠：

本試験の目的は PALI palm 50 mg eq.を，4 種類の異なる[redacted]の PALI palm 懸濁液 F013（投与 B，C，D，E）として単回筋肉内投与したときの IVIVC を検討すること，市販予定の

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

Intermediate F013 製剤（投与 D）と Intermediate F011 製剤（投与 F）の曝露量を比較すること，また PALI palm 筋肉内投与の安全性及び忍容性を評価することである。

一般的に試験の性質上，IVIVC 試験には被験者数の算出は必要とされない。過去行われてきた IVIVC 試験の被験者数は 6～36 例であり，大部分が 8～12 例で実施されている。本並行群間試験では，投与 C，D，E 及び F でそれぞれ 20 例が Day 126 に全治験手順を完了するよう，投与 C，D，E 及び F の各投与群 25 例登録することとした。投与 B では追跡調査期がより長期であり，脱落例の割合が高いと予測されたため，15 例が Day 252 に全治験手順を完了するよう 40 例を登録することとした。

また， PALI palm 50 mg eq.を筋肉内投与した以前の試験（INT-12 試験）に基づき，単回投与後の AUC の変動係数（%CV）は約 45%であると推定される。PALI palm 単回投与後のパリペリドンの相対的バイオアベイラビリティを，主に AUC に基づいて F011 製剤と F013 製剤で比較するにあたり，自然対数スケールでの解析に関する被験者間標準偏差（SD）を 0.45 とすると，完了被験者数が投与群あたり 20 例であれば，自然対数スケールにおいて，90%信頼区間（CI）で F011 製剤投与に対する F013 製剤の平均値の比を真の値の±25%以内に推定できると考えられる。

(8) 治験薬

1. 第 1 期：パリペリドン IR 投与

本治験ではパリペリドン IR（F024 製剤）を使用した。この製剤は，ガラスバイアルに充填したパリペリドン濃度 1 mg/mL 溶液として処方された。

2. 第 2 期：PALI palm 投与

本治験では PALI palm F013 製剤及び F011 製剤を使用した。これらの製剤は，プレフィルドシリンジに充填した乳白色懸濁液（100 mg eq./mL）として処方された。

治験薬のロット情報：

- 投与 A：パリペリドン IR（1 mg/mL）：ロット番号 05F16/F024 又は 05J28/F024（処方番号：F024）
- 投与 B：Extra Slow* F013 製剤（PALI palm 100 mg eq./mL，SSA 2 m^2/g 以下，[redacted] nm）：ロット番号 05E26/F13A（処方番号：F013）
- 投与 C： Slow* F013 製剤（PALI palm 100 mg eq./mL，SSA 5～7 m^2/g，[redacted] nm）：ロット番号 05E26/F13B（処方番号：F013）
- 投与 D： Intermediate* F013 製剤（PALI palm 100 mg eq./mL，SSA ～9.5 m^2/g，[redacted]nm）：ロット番号 05E26/F13C（処方番号：F013）
- 投与 E： Fast* F013 製剤（PALI palm 100 mg eq./mL，SSA 12 m^2/g 以上，[redacted] nm）：ロット番号 05E26/F13D（処方番号：F013）

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

・ 投与 F：Intermediate* F011 製剤（PALI palm 100 mg eq./mL，SSA ～9.5 m^2/g，[redacted] nm）：ロット番号 05E27/F011（処方番号：F011）
*：それぞれの製剤の放出速度を示す。

(9) 投与方法

1. 第 1 期：パリペリドン IR 投与

Day 1 の朝（9 時前），全登録被験者にパリペリドン IR 1 mg を臀部筋へ単回投与した（投与 A）。スクリーニング前に抗精神病薬の LAI を投与された被験者に関しては，最後の抗精神病薬の注射部位と反対側にパリペリドン IR を投与した。
なお，第 1 期の投与から第 2 期までに 7 日以上 21 日以下のウォッシュアウト期間を設けた。

2. 第 2 期：PALI palm 投与

第 1 期のパリペリドン IR に忍容性が認められた被験者のみが第 2 期の治験を継続した。
Day 1 に，投与 B，C，D，E 及び F に割り付けられた被験者に PALI palm 50 mg eq.を臀部筋へ単回筋肉内投与した。投与 A の注射部位と反対側に投与した。

(10) 試験期間

・ スクリーニング期：最大 21 日間

・ 第 1 期：1 日間（投与 A），ウォッシュアウト期間 7～21 日間

・ 第 2 期：投与期間 1 日間，観察期間 126 日間（投与 C，D，E，F）又は 252 日間（投与 B）

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

本治験期間中，以下の薬剤等の投与を禁止した。

・ パリペリドン筋肉内投与前 2 週間以内のリスペリドン経口剤の投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 2 週間以内のパリペリドン経口剤の投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 6 週間以内のクロザピンの投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 1 週間以内のジプラシドン及びチオリダジンの投与

・ スクリーニング前 100 日以内のリスペリドン LAI の投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 10 カ月以内の PALI palm の投与

・ スクリーニング前 1 投与サイクル以内，スクリーニング期中及び第 1 期中のその他の神経遮断薬 LAI の投与。ただし第 1 期後は必要に応じ神経遮断薬 LAI の投与を許可した

・ パリペリドン筋肉内投与前 14 日以内のバルビツール酸の投与（肝酵素誘導を回避するため）

・ ランダム化前 14 日以内の抗痙攣薬の投与

・ パリペリドン筋肉内投与前 1 週間以内のイルベサルタンの投与（生体試料分析の干渉を回避するため）

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

肝酵素誘導作用を有することが確認されている薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン，セント・ジョーンズ・ワート等）は，ベースライン前 2 週間以内及び治験期間中の使用を禁止した。

また，治験期間中，アスピリン及び非ステロイド性抗炎症薬の使用を最小限にするよう推奨し，アルコール及び違法物質の摂取は禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

以下の薬剤及び療法は本治験期間中に併用可能とした。

- 全身の健康状態に関する薬剤［（11）項に記載されていない薬剤に限り］。
- 処方された睡眠薬。
- 経口抗精神病薬［（11）項に記載されていない薬剤に限り］。治験担当医師の臨床的判断，PANSS スコア，臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）スコア又は錐体外路症状評価尺度（ESRS）スコアに基づき，すべての併用抗精神病薬を増量又は減量できることとした。
- 錐体外路症状（EPS）の治療のためのベンズトロピン 1～2 mg，1 日 2 回経口投与，又はビペリデン 2 mg，1 日 3 回経口投与。

(13) 精神医学的評価

- PANSS
- CGI-S

(14) 安全性評価

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- ESRS：Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS），Barnes アカシジア評価尺度（BARS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）
- 注射部位の評価及び被験者による注射部位疼痛の評価
- 妊娠検査
- 尿薬物スクリーニング
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン
- 診察所見

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度を測定した。個々の血漿中濃度－時間推移に基づき，パリペリドンの薬物動態（PK）パラメータ［C_{max}，t_{max}，最終相における消失速度定数（λ_z），$t_{1/2}$，t_{last}，

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

$AUC_{0\text{-}648h}$，AUC_{last}，AUC_{∞}，CL/F，パリペリドン IR 筋肉内投与時と比較した相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）］を算出した。パリペリドン IR（第 1 期，投与 A）での血漿中パリペリドン濃度は，IVIVC モデル構築における標準として用いた。PALI palm 投与時の血漿中パリペリドン濃度は，これらの製剤の IVIVC モデルを検討するために用いられた。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 精神医学的評価の解析対象集団：ランダム化され，かつ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者。

・ 安全性の解析対象集団：ランダム化され，かつ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者。

2. 精神医学的評価

・ PANSS 総スコアの記述統計量を注射部位別，用量別及び測定時点別に算出した。また，Marder の分類による PANSS 下位評価尺度（陽性症状，陰性症状，思考解体，敵意/興奮，不安/抑うつ）のベースラインからの変化量を評価した。すべての下位評価尺度及び（サブ）スコアのベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

・ 被験者の精神病状態の重症度を評価するために，1（疾患なし）から 7（最重度）までの 7 段階の評価尺度の CGI-S を用いた。すべての値及び変化に関する記述統計量を注射部位別，用量別及び測定時点別に算出した。

3. 安全性

・ 有害事象の発現割合の表を作成した。臨床検査項目についての記述統計量を注射部位別，用量別及び測定時点別に算出した。心血管系変数に対する影響を記述統計量及び度数表により評価した。体重，BMI，脈拍数及び血圧について記述統計量を用いて測定時点別及び投与群別に要約した。スクリーニング時及び治験完了時の診察所見の異常の一覧表を作成したが，その他の統計学的評価は行わなかった。

4. 薬物動態

・ 各採取時間の血漿中パリペリドン濃度及び PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}648h}$，AUC_{∞}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，t_{last} 及び F_{rel}）について投与群別に記述統計量を算出した。血漿中パリペリドン濃度の平均値，中央値及び個別値の推移を投与群別にプロットした。

・ 中間[redacted]の 2 つの製剤，Intermediate F011 製剤（投与 F）と Intermediate F013 製剤（投与 D）の相対的バイオアベイラビリティを比較するために，分散分析（ANOVA）を実施して単回投与時の AUC（$AUC_{0\text{-}648h}$，AUC_{∞}及び AUC_{last}）及び C_{max} について投与群間の平均値の

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397974 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:15

比（F013 製剤/F011 製剤）及びその 90%CI を算出した。製剤を因子とした一般線形モデル（GLM）を自然対数変換した PK パラメータ推定値にフィットさせた。ANOVA モデルから得られた最小二乗平均値及び平均二乗誤差を用いて，自然対数スケールでの 90%CI を算出し，平均値の比の 90%CI を得るために元のスケールに再変換した。PK パラメータが算出可能な場合は，治験を中止した被験者のデータを解析に含めた。

- 異なる[redacted]の製剤を用いて PALI palm を投与したときのパリペリドンの相対的バイオアベイラビリティを，上記と同じ解析方法を用いて市販予定の Intermediate F013 製剤と比較した。
- IVIVC モデルの開発については，*in vitro* 溶出データと本治験の *in vivo* PK データを組み合わせて別途報告する。

(17) 実施国及び実施施設数

- 実施国：米国，ベルギー，イスラエル，マレーシア，クロアチア
- 施設数：15 施設

(18) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

表 2.7.6.1.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング期 [a]	非盲検期					
		第 1 期 [b] (全被験者)					
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7
治験日（Day）		-1	1	2	3	4	5
週（Week）			1	1	1	1	1
スクリーニング/管理に関する手順							
文書同意取得	X						
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X						
選択/除外基準	X						
既往歴，精神病歴，薬物治療歴	X						
予定された手術/処置	X						
診察所見 [e]	X						X
ランダム化			X				
入院 [f]		X	X	X	X	X	X
治験薬投与							
パリペリドン IR 筋肉内投与 [g]			X				
薬物動態評価手順							
薬物動態用サンプル採取 [h]			X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクスに関する手順							
DNA サンプル採取 [i]	X						
精神医学的評価							
PANSS/CGI-S[j]	X						
安全性評価手順							
臨床検査（尿検査を含む）	X		X[k]				X
尿薬物スクリーニング	X	X					
血清検査	X						
妊娠検査 [l]	X	X					
バイタルサイン [m]	X		X[k,n]	X	X	X	X
心電図（ECG）	X		X[k]				X
SAS, BARS, AIMS[o]	X						
注射部位評価 [p]			X[q]				X
有害事象	←----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------→
併用薬	←----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------→

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.1.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

	非盲検期																								治験完了/中止 [d]
	第 2 期 [c] (投与 C, D, E, F)																								
来院（Visit）	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
治験日（Day）	-1	1	2	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	98	112	126
週（Week）	1	2	2	2	2	2	3	3	3	4	4	4	4	5	6	7	8	9	10	16	18	20	22	24	26
スクリーニング/管理に関する手順																									
入院 [f]	X	X																							
診察所見 [e]																									X
治験薬投与																									
PALI palm 筋肉内投与 [c]		X																							
薬物動態評価手順																									
薬物動態用サンプル採取 [h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
精神医学的評価																									
PANSS/CGI-S[j]		X[k]												X											X
安全性評価手順																									
臨床検査 (尿検査を含む)		X[k]								X				X											X
尿薬物スクリーニング	X																								
妊娠検査 [l]	X																								X
バイタルサイン [m]		X[k]	X	X	X	X	X	X	X	X				X				X				X			X
ECG		X[k]								X				X											X
SAS, BARS, AIMS[o]		X[k]								X				X											X
注射部位評価 [p]		X[r]	X	X	X	X				X															X[s]
有害事象	←----------→																								
併用薬	←----------→																								

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.1.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

	非盲検期																					治験完了/中止 [d]
	第 2 期 [c] (投与 B)																					
来院（Visit）	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
治験日（Day）	-1	1	2	4	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42	56	84	112	140	168	196	224	252
週（Week）	1	2	2	2	2	3	3	4	5	5	6	6	7	7	9	13	17	21	25	29	33	37
スクリーニング/管理に関する手順																						
入院 [f]	X																					
診察所見 [e]																						X
治験薬投与																						
PALI palm 筋肉内投与 [c]		X																				
薬物動態評価手順																						
薬物動態用サンプル採取 [h]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
精神医学的評価																						
PANSS/CGI-S [j]		X [k]								X												X
安全性評価手順																						
臨床検査 (尿検査を含む)		X [k]					X			X					X			X			X	X
尿薬物スクリーニング	X																					
妊娠検査 [l]	X																					X
バイタルサイン [m]		X [k]	X	X	X	X	X			X					X	X		X			X	X
ECG		X [k]								X												X
SAS, BARS, AIMS [o]		X [k]					X			X					X			X			X	X
注射部位評価 [p]		X [r]	X	X	X		X															X [s]
有害事象	←----------→																					
併用薬	←----------→																					

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.1.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

a：第 1 期に被験者を組み入れる前の最大 21 日間にわたりスクリーニングが実施された（すべてのスクリーニング手順を完了するのに十分な期間を設定した）。スクリーニング期が 21 日間を超えた場合は，臨床検査を再度実施し，ランダム化前に医学モニターの承認が受理されなければならない。
b：パリペリドン IR 筋肉内注射液の投与により，第 2 期の PALI palm 投与前にパリペリドンに対する潜在的過敏症の可能性を減少させることができる。
c：第 1 期のパリペリドン IR 筋肉内投与に忍容性が認められた被験者のみが第 2 期の治験を継続した。
d：治験完了時評価は，投与 C，D，E 及び F に関しては Day 126，投与 B に関しては Day 252，中止時又は本治験の完了時（投与 B の 15 例が Day 252 を完了し，投与 C，D，E 及び F のそれぞれで 20 例が Day 126 を完了したとき）に，PK 用血液サンプル採取後に実施した（心電図及びバイタルサイン測定は PK 用サンプル採取前に実施した）。
e：体重，身長，ウエスト周囲径及び BMI を含む。身長及び BMI はスクリーニング時にのみ測定した。
f：第 1 期に，被験者は Day 1 の投与前の夕方 6 時までに治験実施施設に入院し，Day 5 の朝まで滞在した。第 2 期では，被験者は Day 1 の投与前の夕方 6 時までに治験実施施設に入院した。治験担当医師が退院可能な状態であると判断した場合は，被験者は治験薬投与の 6 時間後に退院し，外来患者として追跡調査が行われた。第 1 期と第 2 期の投与間に 7 日以上 21 日以下のウォッシュアウト期を設けた。
g：スクリーニング前に LAI を投与された被験者では，最初の治験薬は当該薬剤の最後の注射と同部位に投与しなかった。注射部位を変更した。
h：PK 用サンプル採取の時期については治験総括報告書 Section 3.9.2.1 を参照。
i：スクリーニング時又は第 1 期の Day 1 の筋肉内投与前に，本治験の遺伝子研究への参加に同意した被験者から遺伝子分析用の血液サンプル（10 mL）1 本を採取した。
j：資格を有する評価者（訓練を受けた臨床医）が PANSS を用いた評価を実施した。可能な場合には，同一の評価者がすべての来院時において PANSS を評価した。PANSS の評価者が CGI-S を評価するよう求められた。
k：投与前。
l：妊娠可能な女性を対象に実施した。血清妊娠検査をスクリーニング時及び治験完了又は中止来院時に実施した。引き続き適格であることを明らかにするために，第 1 期及び第 2 期の Day -1 の尿妊娠検査結果が陰性でなければならない。
m：体温，心拍数及び血圧（5 分間安静後の臥位及び 2 分間立位後）が含まれる。体温は，第 1 期の Day 1 の治験薬投与前及び Day 5，第 2 期の Day 1 の治験薬投与前，投与 C，D，E 及び F では Day 11，28，56，84 及び 126，投与 B では Day 10，26，56，84，140，224 及び 252，又は中止時に測定した。
n：第 1 期の筋肉内投与の 4 時間後。
o：訓練を受けた臨床医が SAS，BARS 及び AIMS を用いた評価を実施した。
p：被験者は visual analog scale（VAS）を用いて注射部位疼痛を評価した。治験担当医師が，注射部位の発赤，疼痛，腫脹及び硬結を評価した。
q：筋肉内投与の 2 時間後。
r：筋肉内投与の 30 分後。筋肉内投与の約 6 時間後に追加の評価を実施した。
s：中止時のみ，及び被験者が治験薬筋肉内投与の 2 週間以内に中止した場合。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 2

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

2.7.6.1.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

中止理由を表 2.7.6.1.2-1 に示す。

本治験に参加した［すなわち，パリペリドン IR（投与 A）が投与された］被験者 143 例のうち，142 例が投与 B，C，D，E 又は F（PALI palm 50 mg eq.）に割り付けられた。被験者番号 101080 は，血液サンプル採取が困難であったためパリペリドン IR のみ投与され，PALI palm 投与群に割り付けられなかった。

本治験に登録された 143 例のうち 105 例（73%）が治験を完了し，38 例（27%）が治験を中止した。38 例のうち 19 例は治験参加の同意を撤回し，8 例は有害事象，7 例はその他の理由，3 例は追跡不能により中止し，1 例（被験者番号 101015）は本治験期間中に死亡した。

Extra Slow F013 製剤（投与 B）を投与された被験者で中止の割合（58%）が最も高かった。投与 B の 23%が被験者による選択（同意撤回），20%が有害事象，8%がその他の理由，5%が追跡不能により中止し，1 例は本治験期間中に死亡した。投与 B に割り付けられた被験者では長期の追跡調査期間を設けたことから，治療制限有害事象及び基礎疾患の急性増悪が認められた可能性がある。

表 2.7.6.1.2-1 中止理由［安全性の解析対象集団］

投与群	A	B	C	D	E	F	
投与/治験を完了した被験者 中止理由	投与 A のみ (N=1) n (%)	Extra Slow (F013) (N=40) n (%)	Slow (F013) (N=25) n (%)	Intermediate (F013) (N=25) n (%)	Fast (F013) (N=27) n (%)	Intermediate (F011) (N=25) n (%)	合計 (N=143) n (%)
完了	0	17 (42.5)	21 (84.0)	22 (88.0)	23 (85.2)	22 (88.0)	105 (73.4)
中止	1 (100)	23 (57.5)	4 (16.0)	3 (12.0)	4 (14.8)	3 (12.0)	38 (26.6)
有害事象	0	8 (20.0)	0	0	0	0	8 (5.6)
追跡不能	0	2 (5.0)	0	1 (4.0)	0	0	3 (2.1)
被験者による選択（同意撤回）	0	9 (22.5)	3 (12.0)	2 (8.0)	4 (14.8)	1 (4.0)	19 (13.3)
死亡	0	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (0.7)
その他	1 (100)	3 (7.5)	1 (4.0)	0	0	2 (8.0)	7 (4.9)

注：割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 3

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.1.2-2 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.1.2-3 に示す。

被験者は統合失調症と診断された男性（74%）及び女性（26%）であり，統合失調症の内訳は妄想型（87%），鑑別不能型（10%），残遺型（2%）及び解体型（1%）であった。年齢は 20～65 歳であった。

投与群間で黒人とアジア系の割合が異なり，黒人は 24～68%，アジア系は 3～20%であった。この不均衡は本治験の PK 又は安全性の知見に影響していないと考えられた。

全投与群間で BMI は均衡がとれており，17～37 kg/m^2 であった。6 例（4%）でスクリーニング時の BMI が 35 kg/m^2 以上であった（被験者番号 101012，101022，101080，101102，101106，101172）。

男女の割合はすべての投与群間で均衡がとれていた。

組入れ時に臨床的に問題となる診察所見は認められなかった。最も多い既往歴は，不眠症，不安，うつ病，激越及び不快気分等の精神病所見（39%）であった。本治験及び本治験薬の薬剤クラス共通副作用に関連した既往歴は，高血圧（23 例），薬剤に対するアレルギー（19 例），EPS（11 例）及び高コレステロール血症又は高脂血症（11 例）などであった。

表 2.7.6.1.2-2 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	投与 B Extra Slow (F013) (N=40)	投与 C Slow (F013) (N=25)	投与 D Intermediate (F013) (N=25)	投与 E Fast (F013) (N=27)	投与 F Intermediate (F011) (N=25)	合計 [a] (N=143)
性別，n (%)						
男性	32 (80)	18 (72)	19 (76)	19 (70)	18 (72)	106 (74)
女性	8 (20)	7 (28)	6 (24)	8 (30)	7 (28)	37 (26)
人種，n (%)						
アジア系	1 (3)	5 (20)	2 (8)	3 (11)	4 (16)	15 (10)
黒人	27 (68)	9 (36)	6 (24)	11 (41)	6 (24)	59 (41)
その他	2 (5)	0	1 (4)	2 (7)	0	5 (3)
白人	10 (25)	11 (44)	16 (64)	11 (41)	15 (60)	64 (45)
年齢（歳）						
平均値 (SD)	42.5 (9.13)	40.2 (10.62)	45.4 (11.25)	43.2 (9.54)	45.8 (9.66)	43.3 (9.98)
中央値	45.0	40.0	48.0	44.0	45.0	45.0
範囲	(20;62)	(22;59)	(23;65)	(26;58)	(24;62)	(20;65)
体重 (kg)						
平均値 (SD)	83.9 (16.01)	78.2 (17.59)	80.1 (15.54)	79.5 (13.31)	81.2 (17.47)	81.1 (15.99)
中央値	80.6	80.5	79.0	81.4	79.8	80.5
範囲	(55;128)	(42;105)	(55;114)	(54;105)	(50;115)	(42;128)
身長 (cm)						
平均値 (SD)	176.5 (8.24)	171.8 (10.22)	172.5 (7.32)	171.9 (7.84)	171.9 (9.72)	173.3 (8.76)
中央値	177.2	172.7	171.0	170.5	172.7	173.0
範囲	(163;196)	(152;186)	(156;188)	(159;192)	(152;188)	(152;196)
BMI (kg/m^2)						
平均値 (SD)	27.0 (4.88)	26.3 (4.91)	26.9 (4.58)	27.1 (5.40)	27.3 (4.51)	27.0 (4.86)
中央値	26.6	26.4	26.1	27.1	27.3	26.5
範囲	(18;37)	(18;35)	(19;35)	(18;37)	(17;36)	(17;37)

a：合計には，PALI palm 投与群に割り付けられなかった被験者番号 101080 が含まれる。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 4

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

表 2.7.6.1.2-3 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

	投与 B Extra Slow (F013)	投与 C Slow (F013)	投与 D Intermediate (F013)	投与 E Fast (F013)	投与 F Intermediate (F011)	合計 [a]
統合失調症の診断時年齢 (歳)						
N	40	25	25	27	25	143
平均値 (SD)	25.6 (9.57)	24.8 (9.65)	28.0 (8.80)	29.5 (10.80)	25.2 (8.10)	26.5 (9.48)
中央値	22.0	25.0	25.0	30.0	23.0	24.0
範囲	(12;46)	(9;56)	(16;49)	(13;50)	(14;43)	(9;56)
直近の再発からの期間 (日)						
N	10	15	16	13	13	67
平均値 (SD)	498.6 (353.49)	766.9 (672.27)	1270.2 (2100.13)	747.2 (867.76)	872.1 (1245.02)	863.6 (1264.56)
中央値	445.5	556.0	354.0	443.0	510.0	479.0
範囲	(77;1193)	(135;2617)	(54;8061)	(45;3109)	(12;4449)	(12;8061)
統合失調症の病型，n (%)						
N	40	25	25	27	25	143
解体型 (295.10)	1 (3)	1 (4)	0	0	0	2 (1)
妄想型 (295.30)	32 (80)	23 (92)	21 (84)	25 (93)	22 (88)	124 (87)
残遺型 (295.60)	0	1 (4)	1 (4)	0	1 (4)	3 (2)
鑑別不能型 (295.90)	7 (18)	0	3 (12)	2 (7)	2 (8)	14 (10)

a：合計には，PALI palm 投与群に割り付けられなかった被験者番号 101080 が含まれる。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 5

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験薬投与の要約を表 2.7.6.1.2-4 に示す。

第 1 期に，パリペリドン IR（投与 A）が 143 例に単回筋肉内投与された。

第 2 期に，PALI palm F013 製剤（50 mg eq.）が 112 例に単回筋肉内投与され，PALI palm F011 製剤（50 mg eq.）が 25 例に単回筋肉内投与された。

パリペリドン IR を単回筋肉内投与されたが，その後の PALI palm 筋肉内投与が行われなかった被験者は 6 例であった。被験者番号 101029（投与 B），101178（投与 C），101185（投与 C）及び 101176（投与 E）は治験参加の同意を撤回した。被験者番号 101157（投与 B）は，パリペリドン IR が筋肉内投与された日に有害事象により中止した。また，被験者番号 101080 は，血液サンプル採取が困難であったため第 1 期に中止した。

表 2.7.6.1.2-4 治験薬投与の要約［安全性の解析対象集団］

	投与 A パリペリドン IR (N=143) n (%)	PALI palm 50 mg eq. 投与 B Extra Slow (F013) (N=40) n (%)	投与 C Slow (F013) (N=25) n (%)	投与 D Intermediate (F013) (N=25) n (%)	投与 E Fast (F013) (N=27) n (%)	投与 F Intermediate (F011) (N=25) n (%)
第 1 期 day 1	143 (100)	0	0	0	0	0
第 2 期 day 1	0	38 (95)	23 (92)	25 (100)	26 (96)	25 (100)

参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Attachment 1.7

(4) 精神医学的評価の結果

1) PANSS

PANSS 及び CGI-S を用いた評価は，精神症状をモニタリングし許可された併用精神作用薬の用量調節の情報を得るためにのみ実施した。

第 2 期中，各 PALI palm 投与群間で PANSS 総スコア及び下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量に関連性はなかった。

2) CGI-S

各 PALI palm 投与群間で CGI-S のベースラインからの変化量（中央値又は平均値）に関連性はなかった。

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は，3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。

治験薬との因果関係は，5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA） Ver. 9.1 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 9.1 で和訳した。有害事象の解析は Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

第 1 期中（パリペリドン IR 筋肉内投与後），64 例（45%）で 1 件以上の有害事象が発現した。第 2 期中（PALI palm 50 mg eq.筋肉内投与後），80 例（58%）で 1 件以上の有害事象が発現した。

第 1 期中の発現割合の高い有害事象は鎮静（6%），注射部位疼痛（5%），不眠症（5%）及び起立性低血圧（5%）であった。第 2 期中の発現割合の高い有害事象は，鼻咽頭炎（8%），注射部位疼痛（7%），頭痛（7%）及び精神病性障害（5%）であった。

② 重症度別の有害事象

第 1 期の重症度別の有害事象を表 2.7.6.1.2-5 及び第 2 期の重症度別の有害事象を表 2.7.6.1.2-6 に示す。

第 1 期及び第 2 期の大部分の有害事象は，治験担当医師により軽度又は中等度と判断された。

第 2 期の精神障害に属する有害事象の少数及び不整脈の 1 件のみが高度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397974 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:15

表 2.7.6.1.2-5 第 1 期の重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	投与 A パリペリドン IR (N=143) 計 n (%)	重症度 軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	64 (44.8)			
心臓障害	4 (2.8)	4	0	0
脚ブロック	4 (2.8)	4	0	0
耳および迷路障害	1 (0.7)	0	1	0
回転性めまい	1 (0.7)	0	1	0
眼障害	1 (0.7)	0	1	0
霧視	1 (0.7)	0	1	0
胃腸障害	7 (4.9)	6	1	0
下痢	3 (2.1)	3	0	0
消化不良	3 (2.1)	3	0	0
悪心	2 (1.4)	1	1	0
歯痛	1 (0.7)	1	0	0
全身障害および投与局所様態	12 (8.4)	11	1	0
無力症	1 (0.7)	1	0	0
嚢胞	1 (0.7)	1	0	0
疲労	1 (0.7)	1	0	0
注射部位疼痛	7 (4.9)	6	1	0
易刺激性	1 (0.7)	1	0	0
局所反応	1 (0.7)	1	0	0
感染症および寄生虫症	2 (1.4)	1	1	0
鼻咽頭炎	1 (0.7)	1	0	0
尿路感染	1 (0.7)	0	1	0
臨床検査	3 (2.1)	2	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0	1	0
血圧上昇	1 (0.7)	1	0	0
心拍数増加	1 (0.7)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.7)	1	0	0
食欲減退	1 (0.7)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.1)	1	2	0
背部痛	1 (0.7)	0	1	0
筋痙縮	1 (0.7)	1	0	0
筋骨格痛	1 (0.7)	0	1	0
神経系障害	21 (14.7)	13	8	0
アカシジア	1 (0.7)	1	0	0
平衡障害	1 (0.7)	1	0	0
歯車様固縮	1 (0.7)	1	0	0
浮動性めまい	2 (1.4)	2	0	0
頭痛	2 (1.4)	2	0	0
錯感覚	1 (0.7)	1	0	0
鎮静	9 (6.3)	2	7	0
傾眠	4 (2.8)	4	0	0
振戦	2 (1.4)	1	1	0
精神障害	13 (9.1)	10	3	0
激越	1 (0.7)	1	0	0
不安	3 (2.1)	2	1	0
感情的苦悩	1 (0.7)	1	0	0
不眠症	7 (4.9)	6	1	0
統合失調症	1 (0.7)	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.1)	3	0	0
咳嗽	2 (1.4)	2	0	0
鼻閉	2 (1.4)	2	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7)	0	1	0
そう痒症	1 (0.7)	0	1	0
外科および内科処置	1 (0.7)	1	0	0
副鼻腔手術	1 (0.7)	1	0	0
血管障害	9 (6.3)	6	3	0
低血圧	2 (1.4)	1	1	0
起立性低血圧	7 (4.9)	5	2	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。

参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Attachment 3.4

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

表 2.7.6.1.2-6 第 2 期の重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.1)	投与 B Extra Slow (F013) (N=38)				投与 C Slow (F013) (N=23)				投与 D Intermediate (F013) (N=25)				投与 E Fast (F013) (N=26)				投与 F Intermediate (F011) (N=25)				合計 (N=137)			
SOC	計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度		
PT	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	23 (60.5)				14 (60.9)				12 (48.0)				15 (57.7)				16 (64.0)				80 (58.4)			
精神障害	7 (18.4)	0	5	2	6 (26.1)	3	3	0	4 (16.0)	2	2	0	3 (11.5)	1	1	1	7 (28.0)	3	3	1	27 (19.7)	9	14	4
精神病性障害	4 (10.5)	0	2	2	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	2 (8.0)	1	1	0	7 (5.1)	2	3	2
激越	1 (2.6)	0	1	0	2 (8.7)	1	1	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	2 (8.0)	0	1	1	6 (4.4)	2	3	1
うつ病	1 (2.6)	0	1	0	1 (4.3)	1	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (3.8)	0	1	0	2 (8.0)	1	1	0	6 (4.4)	2	4	0
不安	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	2 (7.7)	0	1	1	0	0	0	0	4 (2.9)	0	3	1
統合失調症	2 (5.3)	0	2	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)	0	3	0
攻撃性	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	1	2 (1.5)	0	1	1
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (0.7)	0	1	0
恐怖	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	0	1	1 (0.7)	0	0	1
幻聴	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
関連念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
妄想症	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
身体化障害	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
感染症および寄生虫症	6 (15.8)	6	0	0	4 (17.4)	2	2	0	5 (20.0)	5	0	0	4 (15.4)	3	1	0	5 (20.0)	5	0	0	24 (17.5)	21	3	0
鼻咽頭炎	3 (7.9)	3	0	0	1 (4.3)	1	0	0	4 (16.0)	4	0	0	1 (3.8)	1	0	0	2 (8.0)	2	0	0	11 (8.0)	11	0	0
上気道感染	2 (5.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	2 (8.0)	2	0	0	5 (3.6)	5	0	0
気管支炎	0	0	0	0	2 (8.7)	1	1	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	1 (4.0)	1	0	0	4 (2.9)	2	2	0
真菌感染	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
爪感染	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
尿路感染	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
全身障害および投与局所様態	5 (13.2)	4	1	0	1 (4.3)	1	0	0	4 (16.0)	3	1	0	4 (15.4)	3	1	0	7 (28.0)	6	1	0	21 (15.3)	17	4	0
注射部位疼痛	2 (5.3)	2	0	0	0	0	0	0	3 (12.0)	3	0	0	2 (7.7)	2	0	0	3 (12.0)	3	0	0	10 (7.3)	10	0	0
疲労	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	2 (8.0)	2	0	0	4 (2.9)	4	0	0
無力症	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
胸痛	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.1.2-6 第 2 期の重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	投与 B Extra Slow (F013) (N=38)				投与 C Slow (F013) (N=23)				投与 D Intermediate (F013) (N=25)				投与 E Fast (F013) (N=26)				投与 F Intermediate (F011) (N=25)				合計 (N=137)			
	計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度		
	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態（続き）																								
ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (0.7)	0	1	0
胃腸障害	4 (10.5)	1	3	0	3 (13.0)	2	1	0	3 (12.0)	3	0	0	6 (23.1)	4	2	0	2 (8.0)	1	1	0	18 (13.1)	11	7	0
歯痛	2 (5.3)	0	2	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (7.7)	1	1	0	0	0	0	0	5 (3.6)	2	3	0
腹痛	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)	3	0	0
悪心	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.7)	1	1	0	0	0	0	0	3 (2.2)	1	2	0
嘔吐	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	1 (4.0)	0	1	0	3 (2.2)	1	2	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (1.5)	2	0	0
口内乾燥	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
齲歯	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
胃不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
臨床検査	7 (18.4)	4	3	0	2 (8.7)	1	1	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (7.7)	0	2	0	3 (12.0)	3	0	0	15 (10.9)	9	6	0
血圧上昇	2 (5.3)	0	2	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	0	0	0	4 (2.9)	0	4	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.6)	1	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2	0	0
体重増加	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1	1	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
生検	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
体温低下	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
薬物スクリーニング陽性	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
心電図ＱＴ補正間隔延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
臨床検査異常	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
体重減少	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.1.2-6 第 2 期の重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	投与 B Extra Slow (F013) (N=38)				投与 C Slow (F013) (N=23)				投与 D Intermediate (F013) (N=25)				投与 E Fast (F013) (N=26)				投与 F Intermediate (F011) (N=25)				合計 (N=137)			
	計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度		
	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度
神経系障害	5 (13.2)	5	0	0	3 (13.0)	1	2	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (7.7)	1	1	0	4 (16.0)	3	1	0	15 (10.9)	11	4	0
頭痛	2 (5.3)	2	0	0	3 (13.0)	1	2	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (7.7)	2	0	0	1 (4.0)	1	0	0	9 (6.6)	7	2	0
アカシジア	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (1.5)	2	0	0
浮動性めまい	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (1.5)	2	0	0
よだれ	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (0.7)	0	1	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
鎮静	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (13.2)	2	3	0	0	0	0	0	2 (8.0)	1	1	0	1 (3.8)	0	1	0	1 (4.0)	1	0	0	9 (6.6)	4	5	0
背部痛	3 (7.9)	1	2	0	0	0	0	0	2 (8.0)	1	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	0	0	0	6 (4.4)	2	4	0
筋痙縮	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (1.5)	1	1	0
関節痛	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
筋緊張	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
筋骨格硬直	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
腱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
心臓障害	1 (2.6)	0	0	1	2 (8.7)	2	0	0	0	0	0	0	3 (11.5)	3	0	0	2 (8.0)	2	0	0	8 (5.8)	7	0	1
脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (1.5)	2	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (1.5)	2	0	0
不整脈	1 (2.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	0	1
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
動悸	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	2 (8.7)	1	1	0	0	0	0	0	2 (7.7)	2	0	0	2 (8.0)	2	0	0	6 (4.4)	5	1	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.1.2-6 第 2 期の重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	投与 B Extra Slow (F013) (N=38)				投与 C Slow (F013) (N=23)				投与 D Intermediate (F013) (N=25)				投与 E Fast (F013) (N=26)				投与 F Intermediate (F011) (N=25)				合計 (N=137)			
	計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度		
	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度
皮膚および皮下組織障害（続き）																								
皮膚病変	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.3)	2	0	0	1 (4.3)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	5 (3.6)	5	0	0
鼻閉	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	2	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
季節性鼻炎	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
血管障害	1 (2.6)	0	1	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	4 (2.9)	3	1	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (4.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	3 (2.2)	3	0	0
高血圧	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (7.9)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2.2)	2	1	0
挫傷	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
関節損傷	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
歯牙破折	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	1 (4.0)	1	0	0	2 (1.5)	2	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
視覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.5)	1	1	0
乳房痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1	0	0	1 (0.7)	1	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.1.2-6 第 2 期の重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	投与 B Extra Slow (F013) (N=38)				投与 C Slow (F013) (N=23)				投与 D Intermediate (F013) (N=25)				投与 E Fast (F013) (N=26)				投与 F Intermediate (F011) (N=25)				合計 (N=137)			
	計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度			計	重症度		
	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度
代謝および栄養障害	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
食欲減退	1 (2.6)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (0.7)	0	1	0
手根管除圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (0.7)	0	1	0
口腔内手術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0	1	0	1 (0.7)	0	1	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Attachment 3.5

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

第 2 期の Day 239 に 1 例の死亡（被験者番号 101015，有害事象：不整脈）が認められた。本症例の死亡は自然死によるものであるため，治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した。

② 重篤な有害事象

スクリーニング期に 1 件の重篤な有害事象（被験者番号 101088）が発現し，スクリーニング不適格により治験中止に至った。第 1 期に重篤な有害事象は認められなかった。第 2 期に PALI palm を投与された 137 例のうち 10 例（7%，上記の被験者番号 101015 を除く）に重篤な有害事象が発現し，この 10 例中 4 例が重篤な有害事象により治験を中止した。

重篤な有害事象はすべて精神医学的特性を有するものであり，重篤な有害事象の種類は，精神病性障害，うつ病，統合失調症，激越，幻聴，過量投与，自殺企図，不安，自殺念慮，攻撃性及び幻覚であった。

c) 投与中止に至った有害事象

有害事象による投与中止例の一覧を表 2.7.6.1.2-7 に示す。

治験中止理由のうち，8 例が重篤な有害事象又は有害事象であった（第 1 期：1 例，第 2 期：7 例，表 2.7.6.1.2-1）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397974 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:15

表 2.7.6.1.2-7 有害事象による投与中止例の一覧［すべての被験者］

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT) MedDRA/JV9.1	投与群	治験期	発現日 [a]	継続期間(日)	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係	転帰
101013	54	女	黒人	アカシジア	投与 B Extra Slow (F013)	第 2 期	-	-	軽度	非重篤	多分なし	回復
				背部痛			103	-	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				筋緊張			103	-	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				頭痛			103	-	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				精神病性障害			126	7	高度	重篤(入院)	関連なし	後遺症なく回復
101014	46	女	白人	うつ病	投与 B Extra Slow (F013)	第 2 期	-	-	中等度	非重篤	関連なし	回復
				うつ病			112	5	中等度	重篤(入院)	関連なし	後遺症なく回復
101017	38	男	アジア系	鼻閉	投与 B Extra Slow (F013)	第 1 期	1	7	軽度	非重篤	関連なし	回復
				歯車様固縮			4	5	軽度	非重篤	可能性小	回復
				上気道感染		第 2 期	1	17	軽度	非重篤	関連なし	回復
				挫傷			2	7	軽度	非重篤	関連なし	回復
				鼻閉			8	22	軽度	非重篤	関連なし	回復
				妄想症			113	-	中等度	非重篤	多分なし	未回復
				統合失調症			113	30	中等度	重篤(入院)	多分なし	後遺症なく回復
101020	36	女	白人	頭痛	投与 B Extra Slow (F013)	スクリーニング期	-1	1	軽度	非重篤	関連なし	回復
				精神病性障害		第 2 期	15	4	中等度	非重篤	関連なし	回復
101024	36	男	ヒスパニック	下痢	投与 B Extra Slow (F013)	第 1 期	8	1	軽度	非重篤	関連なし	回復
				消化不良			8	1	軽度	非重篤	関連なし	回復
				精神病性障害		第 2 期	31	6	高度	非重篤	多分なし	回復
101035	47	男	黒人	筋骨格痛	投与 B Extra Slow (F013)	第 1 期	16	13	中等度	非重篤	関連なし	回復
				臨床検査異常		第 2 期	15	-	軽度	非重篤	可能性小	未回復
101039	24	男	黒人	浮動性めまい	投与 B Extra Slow (F013)	第 1 期	1	0	軽度	非重篤	多分なし	回復
				易刺激性			4	10	軽度	非重篤	可能性小	回復
				食欲減退			5	9	軽度	非重篤	可能性小	回復
				薬物スクリーニング陽性		第 2 期	208	4	中等度	非重篤	関連なし	回復
				激越			208	4	中等度	重篤(入院)	関連なし	後遺症なく回復
				幻聴			208	4	中等度	重篤(入院)	関連なし	後遺症なく回復
				精神病性障害			208	4	中等度	非重篤	関連なし	回復
101088	24	男	白人	過量投与	スクリーニング不適格	スクリーニング期	-	3	中等度	重篤(入院)	関連なし	後遺症なく回復
				精神病性障害			-	43	高度	重篤(入院)	関連なし	後遺症なく回復
				自殺企図			-	3	高度	重篤(入院)	関連なし	後遺症なく回復
101157	20	男	黒人	起立性低血圧	投与 B Extra Slow (F013)	第 1 期	1	0	中等度	非重篤	可能性小	回復

a：発現日は第 1 期又は第 2 期開始日からの日数を示した。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Appendix 3.6.6

JEDI_DEV00\0900fde9803979 74\1.40\2012-07-25 11:15

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

肝機能，脂質，腎機能及び血液学的検査値を含む大部分の検査項目に関して，最終評価時検査値のベースライン値からの変化に注目すべきものはなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

第 2 期に PALI palm 投与群でプロラクチン値のベースラインからの一貫した明らかな増加が認められた。投与 B，C，D，E 及び F において，筋肉内投与後 1 カ月以内のベースラインからの最大の増加（平均値）は 128.00～312.23 mU/L であった。2 例でプロラクチンに関連する可能性がある有害事象（被験者番号 101028：乳房痛，被験者番号 101139：勃起不全）が認められた。

c) 個々の被験者における変化

生化学検査項目に関連する有害事象は以下のとおりである。

- 被験者番号 101019，101023，101025 及び 101064 に血中 CPK 増加が認められた。被験者番号 101019 ではスクリーニング期中に発現した。この被験者の第 1 期の Day 1 の CPK 値は 5599 U/L であった（男性の基準値上限：196.9 U/L，女性の基準値上限：178.9 U/L）。被験者番号 101023 で認められた有害事象に対応する CPK 値は 241.9 U/L（第 2 期の Day 1）であり，被験者番号 101025 で 947.8 U/L（第 2 期の Day 1）であった。被験者番号 101064 では第 2 期の Day 168 に有害事象が認められた。この被験者の Day 140 の CPK 値は 1738.0 U/L，治験完了時には 1500.0 U/L であった。当該事象は持続性，軽度であり，治験薬と関連なしと判断された。
- 第 2 期の Day 141 に被験者番号 101026 で GGT 増加が認められた。この被験者の Day 140 の GGT 値は 178.0 U/L であった（男性の基準値上限：61.00 U/L）。
- スクリーニング期に被験者番号 101019 に AST 増加が認められた。この被験者の第 1 期の Day 1 の AST 値は 107.0 U/L であった（男性の基準値上限：39.00 U/L）。
- 第 2 期の Day 17 に被験者番号 101101 で ALT 増加が認められた。この被験者の第 2 期の Day 15 の ALT 値は 76.0 U/L であった（男性の基準値上限：45.00 U/L）。

d) 個々の臨床的に重要な異常

個々の被験者における血液学的検査値の異常値を以下に記載する。

- 9 例（被験者番号 101010，101011，101017，101044，101098，101109，101129，1011130，101159）に，白血球数の異常高値が治験期間中 1 回以上認められた（15.2～17.9 giga/L）。白血球数の異常低値が 1 例（被験者番号 101106）に認められた（2.4 giga/L）。これらの変化は一過性であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

・ 赤血球数及びヘマトクリットの異常高値が 1 例（被験者番号 101020）に治験完了時来院時に認められた（5.63 tera/L 及び 51%）。

・ 赤血球数（第 1 期の Day 5）及び血小板数（第 2 期の Day 15）の異常高値が 1 例（被験者番号 101116）に認められた（5.63 tera/L 及び 615.0 giga/L）。

個々の被験者における電解質値の異常値を以下に記載する。電解質値の変化に特別な傾向は認められなかった。

・ Cl の異常低値が 3 例（被験者番号 101004，101015，101185）に治験期間中 1 回以上認められ，Cl の異常高値が 3 例（被験者番号 101081，101102，101133）に認められた（82.0～121.0 mmol/L）。

・ K の異常高値が 3 例（被験者番号 101028，101054，101169）に治験期間中 1 回以上認められた（5.9～6.2 mmol/L）。

・ Na の異常高値が 1 例（被験者番号 101133）に第 2 期の Day 15 に認められた（158.0 mmol/L）。

・ P の異常低値が 6 例（被験者番号 101043，101064，101076，101100，101107，101155）に認められた（0.57～0.71 mmol/L）。

血清コレステロールの異常高値が 5 例（被験者番号 101017，101039，101073，101092，101169），中性脂肪の異常高値が 6 例（被験者番号 101015，101017，101026，101073，101074，101087）に認められた。

重炭酸塩の異常低値が 1 例（被験者番号 101155），尿酸の異常高値が 2 例（被験者番号 101035，101066）に認められた。

CPK 値の異常値が 2 例に認められた。

・ 被験者番号 101064 では第 2 期の Day 140 及び治験完了時の CPK 値が 1738 及び 1500 U/L であった。

・ 被験者番号 101148 の CPK 値は 1271 U/L であった。

肝酵素値の異常値が以下の被験者に認められた。

・ 被験者番号 101035 では第 1 期及び第 2 期中の ALT 値が 294.0，288.0 及び 253.0 U/L であった。この被験者は臨床検査異常により第 2 期の Day 15 に治験を中止した。

・ 被験者番号 101066 では第 2 期の Day 15 及び Day 28 の GGT 値が 363.0 及び 417.0 U/L であった。被験者番号 101184 では，第 1 期の Day 5 の GGT 値が 303.0 U/L であった。いずれの被験者にも GGT 値増加と関連する有害事象は認められなかった。

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① 脈拍数の推移

立位及び臥位脈拍数のベースラインからの変化量は，パリペリドン IR（1 mg）及び PALI palm（50 mg eq.）投与後 24 又は 48 時間以内に概して増加した。また，脈拍数が 100 bpm 以上かつ脈拍数増加が 15 bpm 以上の被験者数は，両筋肉内投与後の同期間に増加した。

投与 B，C，D，E 及び F 間で立位又は臥位脈拍数の平均値又はベースラインからの変化量に明らかな差は認められなかった。

ベースライン後の臥位脈拍数の最大増加の平均値［標準誤差（SE）］は以下のとおりである。

- 第 1 期：投与 A（パリペリドン IR 1 mg 投与）の 24 時間後 9.3（1.18） bpm
- 第 2 期：投与 B（Extra Slow F013 製剤 50 mg eq.投与）の 120 時間後 8.7（2.34） bpm
- 第 2 期：投与 C（Slow F013 製剤 50 mg eq.投与）の 7 日後 16.8（3.41） bpm
- 第 2 期：投与 D（Intermediate F013 製剤 50 mg eq.投与）の 48 時間後 9.7（2.77） bpm
- 第 2 期：投与 E（Fast F013 製剤 50 mg eq.投与）の 13 日後 14.0（2.04） bpm
- 第 2 期：投与 F（Intermediate F011 製剤 50 mg eq.投与）の 96 時間後 14.3（2.32） bpm

② 個々の臨床的に重要な異常

全体として，基準値を上回った臥位脈拍数は，第 1 期（パリペリドン IR 1 mg 筋肉内投与）中に 23 例（16%）に 1 回以上認められ，第 2 期（PALI palm 50 mg eq.筋肉内投与）中に 42 例（30%）に 1 回以上認められた。

2 例（被験者番号 101032：Extra Slow F013 製剤，投与 B，被験者番号 101098：Intermediate F011 製剤，投与 F）がメタボリックシンドロームの基準 4 項目中 3 項目以上に適合した。

③ 血圧の起立性変化

第 1 期及び第 2 期に，バイタルサイン測定値により判断された起立性低血圧が 24 例（17%）に認められた。

起立性低血圧の発現割合について，投与 B，D，E 及び F（12～16%）と投与 C（35%）の間でわずかな差が認められた。

10 例に低血圧又は起立性低血圧に関連する有害事象が認められた（被験者番号 101003，101012，101082，101083，101084，101087，101090，101094，101100，101157）。第 2 期中，被験者番号 101082 の Day 5 及び 28，被験者番号 101083 の Day 13 及び 56 及び被験者番号 101100 の Day 5 のみに起立性低血圧が認められた。また，被験者番号 101082 の第 2 期の Day 9 に洞性頻脈が，被験者番号 101100 の第 2 期の Day 56 に頻脈が認められた。概して，低血圧又は起立性低血圧は，1) 重症度は軽度又は中等度，2) 治験薬との因果関係は可能性小，3) その他の点では浮動性めまい又は回転性めまいとの関連はないと判断された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397974 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:15

④ 体重及び BMI

治験期間中，体温，体重及び BMI の平均値又はスクリーニング時からの変化量に明らかな差はなかった。体重変化が 7%以上のものは少なく，体重の 7%以上の増加が 10 例に，7%以上の減少が 7 例に認められた。

b) 心電図

① 記録されたパラメータ

解析された大部分の心電図パラメータ（心拍数，PR，QRS axis，QT 間隔，QTcB，QTcF，QTcLD，QTlc 及び RR）に関して，平均値及びベースラインからの変化量の推移に注目すべきものはなかった。

投与 E（Fast F013 製剤投与）を除き，心拍数のベースラインからの変化量に注目すべきものはなかった。投与 E では，ベースラインからの最大平均変化量は第 2 期の Day 15 の 10.8 bpm（10 bpm 超）であったのに対し，他の投与群では第 2 期の Day 15 のベースラインからの平均変化量は 5.2～6.8 bpm であった。

② 補正 QT 間隔

QTcLD 値が 450 ms を超えた被験者はいなかった。

境界域の QTc 値又は QTc 延長が認められた被験者の分布に顕著な変化はみられなかった。

第 1 期（パリペリドン IR 1 mg 投与後）に 1 例，及び第 2 期（PALI palm 50 mg eq.投与後）に 3 例で，QTcLD 値がベースラインから 30～60 ms 増加した。それぞれの値は，+30 ms（被験者番号 101059，第 1 期，Day 5），+36 ms（被験者番号 101103，投与 C，第 2 期，Day 28），+37 ms（被験者番号 101056，投与 B，第 2 期，Day 26）及び+40 ms（被験者番号 101004，投与 B，第 2 期，Day 26）であった。

c) 注射部位の評価及び注射部位疼痛の評価

① 治験責任医師による注射部位の評価

治験担当医師の評価により注射部位硬結，発赤又は腫脹が認められた被験者の度数分布に投与群（投与 A，B，C，D，E，F）間で明らかな差はみられなかった。

第 1 期及び第 2 期に認められた疼痛は，治験担当医師により軽度又は中等度と評価された。第 1 期に 11 例で軽度の疼痛，3 例で中等度の疼痛が認められた。第 2 期に 32 例で軽度の疼痛，5 例で中等度の疼痛が認められた。PALI palm 投与群（投与 B，C，D，E，F）間で疼痛の強度に明らかな差は認められなかった。

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

② 被験者による注射部位疼痛の評価

VAS を用いて被験者が評価した注射部位疼痛の平均値に投与群間でわずかな差が認められた。VAS 平均値（SD）は投与 A では 6.7（14.46） mm（第 1 期，Day 1，2 時間）であり，投与 B では 10.5（24.84） mm，投与 C では 7.4（12.94） mm，投与 D では 2.3（4.81） mm，投与 E では 1.8（3.50） mm 及び投与 F では 2.5（5.12） mm（第 2 期，Day 2，24 時間）であった。

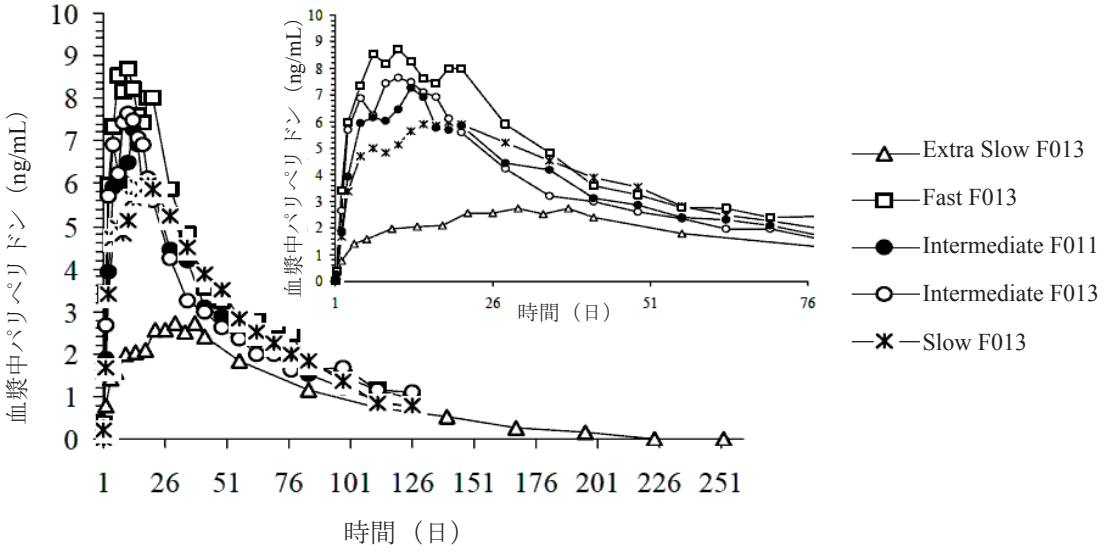
(6) 薬物動態

1) 市販予定 F013 製剤と第 III 相試験 F011 製剤との比較

種々の PALI palm 50 mg eq.筋肉内投与時の血漿中パリペリドン濃度－時間曲線（中央値）を図 2.7.6.1.2-1 に，パリペリドン IR 及び種々の PALI palm 50 mg eq.筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-8 に示す。

市販予定の Intermediate F013 製剤（投与 D）の PK パラメータの中央値は，Intermediate F011 製剤（投与 F）と同程度であった。それぞれ，AUC_{∞}の中央値は 9992 及び 9435 ng·h/mL，C_{max} の中央値は 9.40 及び 7.82 ng/mL，t_{max} の中央値はいずれも 12.07 日，みかけの半減期の中央値は 34.38 日及び 30.45 日であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397974 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:15



参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.1.2-1 種々の PALI palm 50 mg eq.筋肉内投与時の血漿中パリペリドン濃度－時間曲線（中央値）［薬物動態の解析対象集団］

表 2.7.6.1.2-8 パリペリドン IR 及び種々の PALI palm 50 mg eq.筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［薬物動態の解析対象集団］

薬物動態パラメータ		パリペリドン IR 1 mg (A)	Extra Slow (F013) (B)	Slow (F013) (C)	Intermediate (F013) (D)	Fast (F013) (E)	Intermediate (F011) (F)
C_{max}, ng/mL	n	140	29	22	25	26	23
	平均値 (SD)	8.94 (2.51)	4.39 (3.03)	7.36 (3.16)	9.91 (5.59)	12.80 (9.08)	9.54 (5.99)
	中央値	8.53	3.62	7.27	9.40	9.66	7.82
t_{max}, days [a]	n	140	29	22	25	26	23
	中央値	0.83	29.00	16.00	12.07	11.50	12.07
	(範囲)	(0.08 - 6.15)	(3.05 - 55.02)	(4.03 - 42.04)	(3.00 - 49.00)	(2.00 - 34.00)	(6.00 - 49.00)
AUC_{last}, ng·h/mL	n	140	35	23	25	26	24
	平均値 (SD)	195 (74.9)	5595 (3668)	9039 (2948)	9317 (4005)	11228 (3494)	9775 (4288)
	中央値	187	4809	9677	8176	10921	8550
t_{last}, days	n	-	35	23	25	26	24
	中央値	-	139.00	125.00	125.00	125.03	125.00
	(範囲)	-	(10.00 – 259.00)	(58.08 – 127.08)	(62.00 – 127.05)	(41.00 – 134.04)	(58.00 – 130.04)
みかけの $t_{1/2}$, days [a]	n	135	24	13	17	21	17
	平均値 (SD)	22.8 (4.8)	35.00 (20.40)	27.66 (10.11)	35.27 (12.01)	29.90 (13.20)	28.15 (10.58)
	中央値	21.8	30.70	24.04	34.38	29.89	30.45
AUC_{∞}, ng·h/mL	n	135	24	13	17	21	17
	平均値 (SD)	202 (66.2)	6828 (3800)	10303 (1912)	11992 (4531)	12901 (3335)	11408 (4527)
	中央値	199	7111	10752	9992	12551	9435
F_{rel}, %	n	-	24	13	17	20	16
	比	-	57.07	106.88	126.45	134.95	114.28
	[90%CI]	-	[46.69-69.76]	[95.48-119.64]	[105.82-151.10]	[114.79-158.66]	[101.28-128.95]

F_{rel}：パリペリドン IR 筋肉内投与時と比較した相対的バイオアベイラビリティ
比：最小二乗幾何平均値の比（PALI palm/パリペリドン IR）
a：パリペリドン IR 1 mg の t_{max} 及びみかけの $t_{1/2}$ の単位は h。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 6, Attachment 2.3, Attachment 2.12.

PALI palm の Intermediate F011 製剤と比較した Intermediate F013 製剤のパリペリドンの薬物動態パラメータの最小二乗平均値（90%CI）及び投与群間の比（90%CI）を表 2.7.6.1.2-9 に示す。

F011 製剤（投与 F）に対する F013 製剤（投与 D）の相対的バイオアベイラビリティは約 100%と推定された（幾何平均値の比：$AUC_{0\text{-}648h}$ 91.58%，AUC_{last} 93.70%，AUC_{∞} 105.16%，C_{max} 102.77%）。したがって，F013 製剤又は F011 製剤（PALI palm 50 mg eq.）投与後のパリペリドン曝露量は同程度であることが示唆された。

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

表 2.7.6.1.2-9 PALI palm の Intermediate F011 製剤と比較した Intermediate F013 製剤のパリペリドンの薬物動態パラメータの最小二乗平均値（90%CI）及び投与群間の比（90%CI）［薬物動態の解析対象集団］

パラメータ	投与群	N	最小二乗幾何平均値 [a]	90% CI	比 (%) [a] (F013/F011)	90% CI
$AUC_{0\text{-}648h}$	Intermediate F013 (D)	25	3582.75	(2920.94; 4394.51)		
	Intermediate F011 (F)	24	3912.11	(3176.06; 4818.75)	91.58	(68.40; 122.61)
AUC_{last}	Intermediate F013 (D)	25	8491.88	(7376.37; 9776.09)		
	Intermediate F011 (F)	24	9063.19	(7849.80; 10464.14)	93.70	(76.62; 114.58)
AUC_{∞}	Intermediate F013 (D)	17	11259.88	(9720.37; 13043.21)		
	Intermediate F011 (F)	17	10707.18	(9243.23; 12402.97)	105.16	(85.42; 129.47)
C_{max}	Intermediate F013 (D)	25	8.40	(6.90; 10.22)		
	Intermediate F011 (F)	23	8.17	(6.66; 10.03)	102.77	(77.38; 136.48)

a：データは log スケールで解析したが，統計量は元のスケールに再変換した。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 7

JEDI_DEV00\ 0900fde980397974\ 1.40\ 2012-07-25 11:15

2) 異なる[redacted]の PALI palm F013 製剤

Intermediate F013 製剤と比較した異なる放出速度の PALI palm 製剤投与時の AUC_{∞}及びその投与群間比（90%CI）を表 2.7.6.1.2-10 に示す。また，パリペリドン IR（投与 A）投与時の AUC_{∞}に対する Extra Slow F013 製剤（投与 B）投与時の AUC_{∞}の比（F_{rel}）及びみかけの半減期 対最終定量可能時間（t_{last}）を図 2.7.6.1.2-2 に示す。

PALI palm 50 mg eq.投与時の血漿中パリペリドンの C_{max}の中央値は 3.62～9.66 ng/mL の範囲で，t_{max}の中央値は 11.50～29.00 日の範囲で変動が認められた。特に，放出速度が最も遅い Extra Slow F013 製剤（投与 B）を投与したとき，他の F013 製剤より遅く C_{max}に到達し，t_{max}の中央値が 29.00 日であったのに対し，他の F013 製剤では 11.50～16.00 日であった。C_{max}及び t_{max}の中央値は，[redacted]が大きくなると低下（C_{max}）及び遅延（t_{max}）する傾向があった（[redacted]が大きくなると放出速度が遅くなる）。これは[redacted]が放出速度をコントロールしているという仮説に一致している。

みかけの半減期の中央値は PALI palm 投与群間で同様であり，24.04～34.38 日であった。

AUC_{∞}の中央値は 7111～12551 ng·h/mL の範囲で変動が認められ，[redacted]が小さくなると増加する傾向があった。Slow F013 製剤（投与 C）及び Fast F013 製剤（投与 E）では，Intermediate F013 製剤（投与 D）に対する幾何平均値の比は 89.85%及び 111.01%であり，これらの差は臨床的に問題とならないと考えられた。Extra Slow F013 製剤（投与 B）の AUC_{∞}値は Intermediate F013 製剤（投与 D）と比較して低値であった（比：50.79%）。Extra Slow F013 製剤（投与 B）の吸収速度は非常に遅いと仮定される。その結果，血漿中濃度－時間曲線の最終相で多数のサンプルが定量下限値（LLOQ）未満となり，これらの測定時点をみかけの半減期の算出に含めることができなかった。このため，みかけの半減期は平均して短い時間間隔で算出された。したがって，特定の被験者では，Extra Slow F013 製剤（投与 B）の AUC_{∞}が低値に算出された可能性がある。

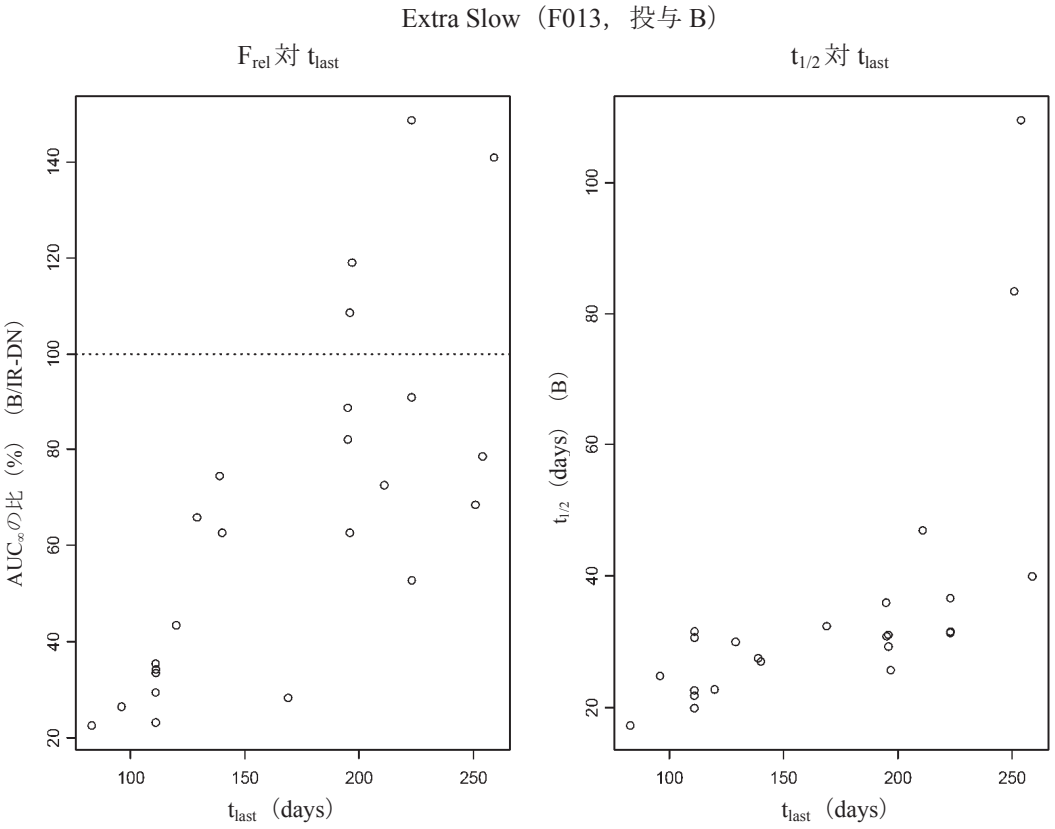
Extra Slow 製剤（投与 B）のみかけの半減期は t_{last}の延長に伴い延長し，F_{rel}は t_{last}の延長に伴って増加して 100%に近くなる（血漿中濃度が LLOQ を上回った時間が長いほど，F_{rel}は 100%に

近くなる）。これは，t_{last} が短い被験者（定量可能な濃度測定時点が限定された被験者）で AUC_{∞} が低く算出された可能性があるという仮説と一致し，t_{last} が長いほど F_{rel} 推定値が正確になる。

表 2.7.6.1.2-10 Intermediate F013 製剤と比較した異なる放出速度の PALI palm 製剤投与時の AUC_{∞} 及びその投与群間比（90%CI）［薬物動態の解析対象集団］

投与群	N	平均値 (元のスケール)	90%CI (元のスケール)[a]	比 (元のスケール)	90%CI (元のスケール)[a]
Intermediate (F013) (D)	17	11259.88	(9500.64; 13344.88)		
Extra Slow (F013) (B)	24	5718.39	(4956.53; 6597.35)	50.79	(40.67; 63.41)
Slow (F013) (C)	13	10117.20	(8330.84; 12286.61)	89.85	(69.41; 116.31)
Fast (F013) (E)	21	12499.97	(10728.17; 14564.39)	111.01	(88.33; 139.52)

a：データは log スケールで解析したが，統計量は元のスケールに再変換した。
参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Table 8



参照元：5.3.1.2.1　R092670-PSY-1002 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.1.2-2 パリペリドン IR（投与 A）投与時の AUC_{∞} に対する Extra Slow F013 製剤（投与 B）投与時の AUC_{∞} の比（F_{rel}）及びみかけの半減期 対最終定量可能時間（t_{last}）［薬物動態の解析対象集団］

2.7.6.1.3　結論

[redacted]が大きくなると C_{max} 中央値が低下し t_{max} 中央値が遅延する。これは[redacted]が放出速度をコントロールしているという仮説と一致する。

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

PALI palm 投与時のパリペリドン曝露量（AUC_{∞}，C_{max}）は，Intermediate F013 製剤と F011 製剤で同程度であることが示唆された。

放出速度（Extra Slow～Fast）又は試験した製剤（F011 製剤又は F013 製剤）にかかわらず，PALI palm 50 mg eq.の筋肉内投与は安全で忍容性が良好であると考えられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397974 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:15

JEDI_DEV00\0900fde980397974\1.40\2012-07-25 11:15

2.7.6.2 海外臨床第 I 相試験（R092670-INT-11，参考資料：5.3.1.2.2）

標題：統合失調症患者を対象として 2 種類の方法により製造されたパリペリドンパルミチン酸エステル製剤の筋肉内投与後の薬物動態，忍容性及び安全性を比較する二重盲検，反復投与試験

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.2.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 新法により製造した，パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）（F011 製剤）の初回及び反復筋肉内投与後のパリペリドン及びそのパルミチン酸エステルの薬物動態を検討すること。これらのデータを，初期に評価した旧法製剤（F004 製剤）のヒトにおける安全性及び薬物動態プロファイルと比較すること。

・ 両製剤の安全性及び忍容性を確認すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

反復投与，二重盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 性別を問わず年齢が 18～65 歳の患者。
2. 同意文書に署名が得られた患者。
3. 肥満度指数（BMI）が 15～35 kg/m^2 の患者。
4. DSM-IV の診断基準に基づき，統合失調症のいずれかの病型［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），統合失調症様障害（295.40），残遺型（295.60），統合失調感情障害（295.70），又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。ただし，緩解期の患者又は本治験に参加するのに十分安定している患者のみ。
5. 治験薬初回投与前 2 週間以内に実施された治験前の診察所見，心電図，血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査により健康であることが確認された患者。患者の血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査の結果が臨床検査機関の基準値から逸脱した場合，治験担当医師がその逸脱が臨床的に問題となるものではないと判断した場合にのみ本治験に組み入れることを可能とした。肝機能検査及び腎機能検査については，検査値が基準値の範囲の 2 倍

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

以内であることとした。これは原資料に明確に記録することとした。スクリーニング時に心電図異常が認められた患者は，組入れを許可しなかった。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV に基づいた活性物質依存又は過去 1 年間にその既往がある患者。
2. DSM-IV の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。
3. 以下の抗精神病薬を併用している患者。

・ 治験薬初回投与前 2 週間以内のリスペリドン又はクロザピン経口剤

・ 治験薬初回投与前 100 日以内のリスペリドンマイクロスフェアデポ製剤

・ 治験薬初回投与前 10 カ月以内の PALI palm 製剤

・ 治験薬初回投与前 1 投与間隔以内の他の神経遮断薬デポ製剤

4. 治験薬初回投与前 30 日以内に他の治験薬に関する試験に参加した患者。
5. 肝酵素誘導作用（オメプラゾール，リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン等）又は阻害作用（シメチジン，fluoxetine，ミコナゾール，ケトコナゾール等）を有することが確認されている併用禁止薬を治験薬の初回投与前 2 週間以内に使用した患者。
6. リスペリドンに対してアレルギー反応の既往がある患者。
7. 悪性症候群の既往がある患者。
8. 医学的に重大な心電図異常が認められる患者。
9. 急性の不安定な又は重大な未治療の医学的疾患（感染，不安定な糖尿病，コントロールされていない高血圧，不安定狭心症等）のある患者。
10. 初回来院前 60 日以内に献血をした患者。
11. 妊娠中（治験薬初回投与前 2 週間以内に実施された hCG 検査で妊娠が確認された）又は授乳中の女性患者。
12. 適切な避妊方法（経口避妊薬，子宮全摘出術，両側卵管結紮，子宮内避妊具又は禁欲等）を使用していない閉経後 2 年未満の妊娠可能な女性患者。
13. 自殺念慮がみられる患者，又はスクリーニング前 3 カ月以内に自殺念慮の既往がある患者。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：60 例

・ 登録被験者数：60 例

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

・ 被験者数設定の根拠：

本治験は探索的試験であったため，正式な被験者数の算出は実施しなかった。検出力を 80%，α を 5%，薬物動態パラメータの変動係数（%CV）を 50%と仮定すると，治験薬投与量ごとの被験者のグループ（パネル；図 2.7.6.2.1-1 参照）あたりの被験者数が 16 例であれば，両側信頼区間（CI）に基づいて両製剤間の 50%の差を検出できると考えられた。パネルあたりの被験者数が 32 例であれば 35%の差を検出できると考えられた。今回の探索的試験で意味のある結論を得るためには，パネルあたり 18 例という被験者数で十分であると考えられた。脱落の可能性を考慮し，パネルあたり 30 例を登録した。

(8) 治験薬

各被験者に，50 mg eq./mL 又は 150 mg eq./mL のパリペリドンを含有する PALI palm 製剤（PALI palm 水性懸濁液）を 1 カ月間隔で計 4 回，筋肉内投与（臀部筋）した。

治験薬は PALI palm 234 mg（パリペリドン 150 mg eq.，総量 1.5 mL）を提供した（F004 又は F011 製剤）。

治験薬のロット情報：

・ PALI palm F011 製剤：ロット番号 01C16/F011（処方番号：F011）

・ PALI palm F004 製剤：ロット番号 01C09/F004（処方番号：F004）

(9) 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.2.1-1 に示す。

Day 1，29，57 及び 85 のなるべく午前 8～9 時に PALI palm を筋肉内投与（臀部筋，左右臀部の上外側 4 分の 1 に交互）した。ただし，実務上の理由により予定日の 1 日前又は 1 日後に投与してもよいこととした。

両パネルとも，旧法により製造した治験薬（F004 製剤）を連続 2 回，新法により製造した治験薬（F011 製剤）を連続 2 回投与した。パネル I ではすべての被験者に PALI palm 50 mg eq.を，パネル II ではすべての被験者に PALI palm 150 mg eq.を投与した。各用量について，最初に F004 製剤を 2 回投与し，その後 F011 製剤を 2 回投与するか，その逆の順序で投与するかはランダムに決定し，治験担当医師及び被験者は盲検とした。

バイアルを約 15 秒間振り混ぜて均等な懸濁液とし，滅菌済み 21 ゲージ注射針を用いて適切な量の懸濁液をバイアルから吸い取り，別の滅菌済み 21 ゲージ注射針に交換して筋肉内投与した。

(10) 試験期間

・ スクリーニング期：1 日間

・ 導入期：7 日間

・ 第 1 期：Day 1～Day 56（8 週間）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

・ 第 2 期：Day 57～Day 112（8 週間）

・ 追跡調査期：Day 113～Day 169（9 週間）

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

・ リスペリドン又はクロザピン経口剤は，治験薬初回投与の 2 週前から投与を禁止し，本治験期間中も併用禁止とした。

・ リスペリドンマイクロスフェアデポ製剤は，治験薬初回投与の 100 日前から投与を禁止した。

・ パリペリドン製剤は，治験薬初回投与の 10 カ月前から投与を禁止した。

・ 他の神経遮断薬デポ製剤は，治験薬初回投与前に当該薬剤の 1 投与間隔以内の投与を禁止し，本治験期間中も併用を禁止した。

・ 強い肝酵素誘導作用又は阻害作用を有する薬剤［(6) 除外基準の 5.を参照のこと］は，治験薬初回投与の 2 週前から本治験期間中を通して投与を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

・ 本治験期間中，錐体外路症状（EPS）が発現した場合には，治療のために抗パーキンソン病薬を併用可能とした。

・ 本治験期間中，すべての抗精神病薬の併用は，治験担当医師の臨床的判断に基づき個々の被験者にとって可能な限り低い用量に漸減することとした。

(13) 安全性評価

・ 有害事象

・ 診察所見及び体重

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）

・ 薬物スクリーニング

・ 心血管系の安全性（血圧，心拍数，心電図）

・ 注射部位の評価及び被験者による注射時の疼痛の評価

(14) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

パリペリドン及び PALI palm の血漿中濃度測定用の血液サンプルを以下のとおりに採取した。

・ 投与 1 回目（Day 1）：治験薬投与直前，投与 8，24，48，72 及び 96 時間後，Day 8，11，15 及び 22 の治験薬投与と同時刻

・ 投与 2 回目（Day 29）：治験薬投与直前，投与 7 及び 14 日後（Day 36 及び 43）の前回の治験薬投与と同時刻

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

・ 投与 3 回目（Day 57）：治験薬投与直前，投与 7 及び 14 日後（Day 64 及び 71）の前回の治験薬投与と同時刻

・ 投与 4 回目（Day 85）：治験薬投与直前，投与 8，24，48，72 及び 96 時間後，Day 92，95，99，106，113，141 及び 169 の前回の治験薬投与と同時刻

個々の被験者の血漿中濃度－時間推移（実際の投与量で補正）及び実際の採取時間に基づき，以下のパリペリドンの薬物動態パラメータを算出した。

・ $C_{predose}$：治験薬投与直前及び最終投与 4 週間後（Day 113）に測定された血漿中濃度

・ C_{max}：最高血漿中濃度（初回及び最終筋肉内投与後）

・ t_{max}：最高血漿中濃度到達時間（初回及び最終筋肉内投与後）

・ λ_z：血漿中濃度－時間曲線の最終相における消失速度定数（算出可能な場合）

・ AUC_τ：初回及び 4 回目の筋肉内投与後 4 週の血漿中濃度－時間曲線下面積（台形法により算出）

・ $C_{avg,ss}$：定常状態における平均血漿中濃度（4 回目の投与後の AUC_τ を 672 時間で除して算出）

・ FI：4 回目の投与後の血漿中濃度の変動［変動指数，$(C_{max}-C_{predose})*100/C_{avg,ss}$］

・ ピーク/トラフ比：4 回目の投与後の最高血漿中濃度とトラフ血漿中濃度との比［$(C_{max}/C_{predose})*100$］

最終筋肉内投与後の薬物動態パラメータ（$C_{predose}$，C_{max} 及び AUC_τ）と被験者の CYP2D6 遺伝子型との相関性を探索的に検討した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(15) 統計手法

1. 解析対象集団

登録された 60 例を解析対象とした。

2. 安全性

有害事象及びデポ剤注射に関する注射部位の評価/被験者の意見の表を作成した。臨床検査パラメータ，バイタルサイン，体重及び心電図パラメータの実測値及びベースラインからの平均変化量の記述統計量を算出した。

3. 薬物動態

各測定時間の血漿中濃度及び薬物動態パラメータ（実際の投与量で補正）の記述統計量を算出した。最終筋肉内投与後の定常状態における用量比例性について，実測及び用量で規格化した C_{max} 及び AUC_τ に基づいて視覚的に検討した。また，被験者の CYP2D6 遺伝子型と薬物動態パラメータとの相関性について視覚的に検討した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

種々の投与レジメンによる定常状態への到達について，パネルごとの個々の血漿中濃度プロファイル（実際の投与量で補正）のプロットにより視覚的に検討した。

(16) 実施国及び実施施設数

- 実施国：クロアチア，南アフリカ
- 施設数：3 施設

(17) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

	第 1 期	第 2 期	投与群
パネル I（50 mg eq.）	F004 製剤（2 回投与）→	F011 製剤（2 回投与）	50 mg eq. F004/F011 群
	F011 製剤（2 回投与）→	F004 製剤（2 回投与）	50 mg eq. F011/F004 群
パネル II（150 mg eq.）	F004 製剤（2 回投与）→	F011 製剤（2 回投与）	150 mg eq. F004/F011 群
	F011 製剤（2 回投与）→	F004 製剤（2 回投与）	150 mg eq. F011/F004 群

参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.2.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

週（Week）	治験日（Day）	投与後時間（h）	筋肉内投与 (PALI palm)[a]	薬物動態用血液サンプル採取+注射部位の評価[b]	心拍数 +血圧[b]	診察所見	安全性に関する臨床検査
スクリーニング					x (+ECG)	x	x[d]
Day -7, -5, 及び-3					x (+ECG)		
1	1	投与前	x	x（投与前）	x (+ECG)		
		8 h		x	x (+ECG)		
	2	24 h		x			
	3	48 h		x	x (+ECG)		
	4	72 h		x			
	5	96 h		x			
2	8	-[c]		x	x (+ECG)		
	11	-[c]		x			
3	15	-[c]		x			
4	22	-[c]		x			
5	29	投与前	x	x	x (+ECG)	x[e]	
6	36	-[c]		x	x		
7	43	-[c]		x			
9	57	投与前	x	x	x (+ECG)	x[e]	
10	64	-[c]		x	x		
11	71	-[c]		x			
13	85	投与前	x	x	x (+ECG)	x[e]	
		8 h		x	x (+ECG)		
	86	24 h		x			
	87	48 h		x	x (+ECG)		
	88	72 h		x			
	89	96 h		x			
14	92	-[c]		x	x (+ECG)		x
	95	-[c]		x			
15	99	-[c]		x			
16	106	-[c]		x			
17	113	-[c]		x		x[e]	
21	141	-[c]		x		x[e]	
治験完了							
25	169	-[c]		x	x (+ECG)	x[f]	x[d]

a：被験者による注射時の疼痛の重症度の評価は症例報告書に記録された。
b：評価の順序： 1) 血圧及び心拍数，2) 採血；3) 注射部位の評価
c：前回の PALI palm 投与と同一時刻に実施
d：妊娠の可能性がある女性は，スクリーニング時及び治験完了時に血清妊娠検査を実施。DNA 解析用血液サンプル（10 mL）は，この手順に対して同意が得られた被験者に限り，スクリーニング時にのみ採取された。
e：体重測定のみ
f：身長測定は実施しなかった。
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

2.7.6.2.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2.2-1 に示す。

本治験には，治験担当医師の臨床的判断に基づき 60 例を組み入れ，PALI palm 50 mg eq.を 4 回筋肉内投与するパネル I 又は PALI palm 150 mg eq.を 4 回筋肉内投与するパネル II に割り付けた。各パネルは 30 例からなり，F004 製剤を連続 2 回投与した後に新製剤（F011 製剤）を連続 2 回投与する群，又はその逆の順序で投与する群に被験者をランダム化した。各治験実施施設で 4 投与群に同数の被験者を組み入れた。

表 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳

	パネル I (50 mg eq.)		パネル II (150 mg eq.)		
治験実施施設（治験担当医師）, n (%)	F004/F011 (N=15)	F011/F004 (N=15)	F004/F011 (N=15)	F011/F004 (N=15)	合計 (N=60)
[redacted]	9 (60.0)	9 (60.0)	9 (60.0)	9 (60.0)	36 (60.0)
[redacted]	3 (20.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	12 (20.0)
[redacted]	3 (20.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	12 (20.0)

参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 2

中止理由を表 2.7.6.2.2-2 に示す。

2 例が本治験を早期に中止した。このうち 1 例は追跡不能であり，1 例は症状悪化により許可された薬剤での治療ができなくなり治験継続が不適格となった。その他すべての被験者は本治験を完了した。

表 2.7.6.2.2-2 中止理由

パネル	投与群	被験者番号	治験中止理由	治験中止の時期
パネル I	50 mg eq. F004/F011	A30023	追跡不能	Day 141
パネル II	150 mg eq. F004/F011	A30027	治験継続が不適格	Day 141[a]

a：治験完了時評価を実施。
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 3

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組み入れられた 60 例の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.2.2-3 に，既往歴及び合併症を表 2.7.6.2.2-4 に示す。

全体として，男性被験者は 45 例（75.0%）であり，すべての投与群の年齢範囲は 21～58 歳（中央値：40.0 歳），体重は 50～108 kg（中央値：80.0 kg）及び身長は 144～195 cm（中央値：173.0 cm）であった。すべての被験者が DSM-IV に基づき統合失調症［解体型（295.10），妄想型（295.30），残遺型（295.60）又は鑑別不能型（295.90）］と診断され，病型は妄想型が最も多かった（36/60 例，60.0%）。これらの人口統計学的特性に関していずれの投与群間にも特記すべき差はなかった。

48 例で組入れ時に合併症が認められ，5 例には既往歴があった（組入れ時にはなし）。高頻度（すべての被験者中 5 例超）に認められた合併症は，精神系疾患（26 例），心血管系疾患（10 例），その他の疾患（9 例）及び消化器系疾患（7 例）であった。主な精神系疾患は不安であり，

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

主な心血管系疾患は高血圧及び浮動性めまいであった。主な消化器系疾患は便秘であった。主なその他の疾患は疲労及び頭痛であった。

表 2.7.6.2.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性

	パネル I (50 mg eq.)		パネル II (150 mg eq.)		合計
	F004/F011 (N=15)	F011/F004 (N=15)	F004/F011 (N=15)	F011/F004 (N=15)	(N=60)
年齢（歳）					
平均値（SE）	41.4 (2.44)	40.5 (2.58)	43.1 (1.68)	35.5 (1.96)	40.1 (1.13)
中央値	41.0	43.0	41.0	35.0	40.0
範囲	21-55	23-58	35-53	24-49	21-58
性別, n (%)					
男性	11 (73.3)	10 (66.7)	13 (86.7)	11 (73.3)	45 (75.0)
女性	4 (26.7)	5 (33.3)	2 (13.3)	4 (26.7)	15 (25.0)
体重(kg)					
平均値（SE）	80.0 (3.93)	78.9 (2.46)	76.3 (3.80)	77.7 (4.49)	78.2 (1.83)
中央値	83.0	78.0	81.0	75.0	80.0
範囲	52-100	65-97	51-100	50-108	50-108
身長(cm)					
平均値（SE）	170.8 (2.55)	172.3 (2.79)	176.2 (2.95)	171.5 (2.40)	172.7 (1.33)
中央値	172.0	173.0	178.0	171.0	173.0
範囲	144-183	157-190	151-195	153-186	144-195
人種, n (%)					
黒人	1 (6.7)	1 (6.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	8 (13.3)
白人	10 (66.7)	10 (66.7)	9 (60.0)	9 (60.0)	38 (63.3)
その他	4 (26.7)	4 (26.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	14 (23.3)
統合失調症の診断，n (%)					
解体型	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
妄想型	11 (73.3)	8 (53.3)	9 (60.0)	8 (53.3)	36 (60.0)
残遺型	3 (20.0)	5 (33.3)	6 (40.0)	5 (33.3)	19 (31.7)
鑑別不能型	1 (6.7)	1 (6.7)	0	2 (13.3)	4 (6.7)

参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 4

表 2.7.6.2.2-4 既往歴及び合併症

	パネル I (50 mg eq.)		パネル II (150 mg eq.)		合計 [a] (N=60)	
器官別大分類，n (%)	F004/F011 (N=15)	F011/F004 (N=15)	F004/F011 (N=15)	F011/F004 (N=15)		
アレルギー/免疫系	1 (6.7)	0	0	3 (20.0)	4 (6.7)	[4]
心血管系	3 (20.0)	2 (13.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	10 (16.7)	[10]
皮膚系	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	6 (10.0)	[4]
耳鼻咽喉科系	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	2 (13.3)	8 (13.3)	[3]
内分泌系	4 (26.7)	0	1 (6.7)	0	5 (8.3)	[5]
眼科系	3 (20.0)	0	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (8.3)	[5]
消化器系	2 (13.3)	5 (33.3)	3 (20.0)	0	10 (16.7)	[7]
泌尿生殖器系	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (3.3)	[0]
血液系	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)	[1]
筋骨格系	1 (6.7)	0	2 (13.3)	2 (13.3)	5 (8.3)	[1]
神経系	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	5 (8.3)	[4]
精神系 [b]	5 (33.3)	6 (40.0)	8 (53.3)	7 (46.7)	26 (43.3)	[26]
呼吸器系	2 (13.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	8 (13.3)	[5]
その他	5 (33.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	3 (20.0)	15 (25.0)	[9]

a：[ ] 内の数は，合併症を有する被験者数を示す。
b：統合失調症を除く。
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 5

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

すべての被験者に PALI palm 50 mg eq.（30 例）又は PALI palm 150 mg eq.（30 例）を 28 日±1 日の投与間隔で 4 回，筋肉内投与された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

(4) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。有害事象は，治験薬投与から試験完了まで収集した。

報告された有害事象は，modified World Health Organization Adverse Reaction Terminology（WHOART）用語集を用いてコード化された。本 CTD 作成にあたり，基本語（PT）は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J Ver. 14.1，器官別大分類は Japanese Adverse Drug Reaction Terminology（J-ART）で和訳した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2.2-5 に示す。

全体として，被験者 46 例（76.7%）で 1 件以上の有害事象が認められた。両パネルにおいて，有害事象が認められた被験者は F011 製剤投与後の方が F004 製剤投与後より少なく［全体として F011 及び F004 製剤投与後それぞれ 21 例（35.0%）及び 39 例（65.0%）］，特に追跡調査期中は F011 製剤投与後の方が少なかった（F011 及び F004 製剤投与後それぞれ 5 例及び 11 例）。PALI palm 50 mg eq.と PALI palm 150 mg eq.では，有害事象が発現した被験者数は同程度であり，いずれも 30 例中 23 例で 1 件以上の有害事象が認められた。

表 2.7.6.2.2-5 有害事象の概要

用量及び製剤別， n (%)	パネル I (50 mg eq.) F004 (N=30)	パネル I (50 mg eq.) F011 (N=30)	パネル II (150 mg eq.) F004 (N=30)	パネル II (150 mg eq.) F011 (N=30)	合計 (N=60)
	21 (70.0)	10 (33.3)	18 (60.0)	11 (36.7)	46 (76.7)
投与順別及び 2 カ月間隔， n (%)	**パネル I (50 mg eq.) F004/F011 (N=15)**	**パネル I (50 mg eq.) F011/F004 (N=15)**	**パネル II (150 mg eq.) F004/F011 (N=15)**	**パネル II (150 mg eq.) F011/F004 (N=15)**	
第 1 期	9 (60.0)	6 (40.0)	9 (60.0)	6 (40.0)	
第 2 期	4 (26.7)	9 (60.0)	2 (13.3)	6 (40.0)	
追跡調査期	2 (13.3)	5 (33.3)	3 (20.0)	6 (40.0)	
全期間	10 (66.7)	13 (86.7)	12 (80.0)	11 (73.3)	

参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 9

高頻度（すべての被験者の 10.0%以上）に認められた有害事象は，状態悪化（16.7%），頭痛（13.3%），錐体外路障害（10.0%）及び注射部位疼痛（10.0%）であった。

状態悪化（10 例），頭痛（8 例），錐体外路障害及び注射部位疼痛（6 例）以外で 2 例以上に認められた有害事象は，浮動性めまい及び不眠症（5 例），不安及び傾眠（4 例），注射部位反応（3 例），ジストニー，疲労，激越，自殺企図，気管支炎，咽頭炎，鼻炎，副鼻腔炎，白血球増加症及びウイルス感染（2 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

② 重症度別の有害事象

大多数の有害事象の重症度は，軽度又は中等度であった。5 例で高度な有害事象が認められた。その内訳は 150 mg eq. F004 製剤投与後が 2 例，その他（50 mg eq. F004 製剤投与後，50 mg eq. F011 製剤投与後及び 150 mg eq. F011 製剤投与後）が各 1 例であった。4 例における高度な有害事象は重篤であった（「b）死亡及びその他の重篤な有害事象」を参照のこと）。残りの 1 例（被験者番号 A30105）の高度な有害事象は気管支炎であり，追跡調査期（150 mg eq.の F011 製剤最終投与の 52 日後）に発現し，31 日後に消失した。治験担当医師により，この事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

③ 因果関係別の有害事象

治験担当医師により治験薬と 1 件以上の有害事象（最も因果関係が強いもの）の因果関係が「ほぼ確実」と判定された被験者は 7 例，「可能性大」と判定された被験者は 5 例，「可能性小」と判定された被験者は 3 例であった。

因果関係別の有害事象を表 2.7.6.2.2-6 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-6 因果関係別の有害事象［すべての被験者］

事象名	50 mg eq. F004			50 mg eq. F011			150 mg eq. F004			150 mg eq. F011			全体		
	計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係	
器官別大分類 PT	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり
総被験者数	30			30			30			30			60		
有害事象発現例数	21 (70.0)			10 (33.3)			18 (60.0)			11 (36.7)			46 (76.7)		
中枢・末梢神経系障害	5 (16.7)	4(13.3)	1(3.3)	4 (13.3)	3(10.0)	1(3.3)	7 (23.3)	5(16.7)	3(10.0)	4 (13.3)	3(10.0)	1(3.3)	18 (30.0)	14(23.3)	5(8.3)
頭痛	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	3 (10.0)	3(10.0)	0(0.0)	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	8 (13.3)	8(13.3)	0(0.0)
錐体外路障害	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	3 (10.0)	2(6.7)	1(3.3)	2 (6.7)	1(3.3)	1(3.3)	6 (10.0)	4(6.7)	2(3.3)
浮動性めまい	2 (6.7)	1(3.3)	1(3.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3 (10.0)	1(3.3)	2(6.7)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5 (8.3)	2(3.3)	3(5.0)
ジストニー	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
筋緊張亢進	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
振戦	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
一般的全身障害	3 (10.0)	3(10.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	6 (20.0)	6(20.0)	0(0.0)	5 (16.7)	5(16.7)	0(0.0)	14 (23.3)	14(23.3)	0(0.0)
状態悪化	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	4 (13.3)	4(13.3)	0(0.0)	3 (10.0)	3(10.0)	0(0.0)	10 (16.7)	10(16.7)	0(0.0)
疲労	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
背部痛	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
胸痛	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
損傷	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
浮腫	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
精神障害	6 (20.0)	6(20.0)	0(0.0)	3 (10.0)	3(10.0)	1(3.3)	5 (16.7)	3(10.0)	2(6.7)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	14 (23.3)	12(20.0)	3(5.0)
不眠症	4 (13.3)	4(13.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5 (8.3)	5(8.3)	0(0.0)
不安	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	4 (6.7)	4(6.7)	0(0.0)
傾眠	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	3 (10.0)	1(3.3)	2(6.7)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4 (6.7)	1(1.7)	3(5.0)
激越	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
自殺企図	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
健忘	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
うつ病	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
神経過敏	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
呼吸器系障害	4 (13.3)	4(13.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	9 (15.0)	9(15.0)	0(0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
咽頭炎	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
鼻炎	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
副鼻腔炎	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
咳嗽	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.2.2-6 因果関係別の有害事象［すべての被験者］（続き）

事象名	50 mg eq. F004			50 mg eq. F011			150 mg eq. F004			150 mg eq. F011			全体		
	計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係	
器官別大分類 PT	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり
総被験者数	30			30			30			30			60		
呼吸器系障害（続き）															
喉頭炎	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
適用部位障害	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6 (20.0)	0(0.0)	6(20.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	8 (13.3)	0(0.0)	8(13.3)
注射部位疼痛	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4 (13.3)	0(0.0)	4(13.3)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	6 (10.0)	0(0.0)	6(10.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3 (10.0)	0(0.0)	3(10.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3 (5.0)	0(0.0)	3(5.0)
泌尿器系障害	4 (13.3)	4(13.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6 (10.0)	6(10.0)	0(0.0)
白血球増加症	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
膀胱炎	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
尿路感染	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
消化管障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (6.7)	1(3.3)	1(3.3)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	3 (5.0)	2(3.3)	1(1.7)
腸炎	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
悪心	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
流涎過多	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	0(0.0)	1(1.7)
筋・骨格系障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3 (5.0)	3(5.0)	0(0.0)
関節痛	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
腱炎	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
抵抗機構障害	2 (6.7)	2(6.7)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3 (5.0)	3(5.0)	0(0.0)
ウイルス感染	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2 (3.3)	2(3.3)	0(0.0)
カンジダ症	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	3 (5.0)	2(3.3)	1(1.7)
爪の障害	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
発疹	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	1 (1.7)	0(0.0)	1(1.7)

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.2.2-6 因果関係別の有害事象［すべての被験者］（続き）

事象名	50 mg eq. F004			50 mg eq. F011			150 mg eq. F004			150 mg eq. F011			全体		
	計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係		計	因果関係	
器官別大分類 PT	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり	被験者数 (%)	関連なし	関連あり
総被験者数	30			30			30			30			60		
心・血管障害（一般）	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
高血圧	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
聴覚・前庭障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
前庭障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
肝臓・胆管系障害	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
代謝・栄養障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
高血糖	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
女性生殖（器）障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	0(0.0)	1(1.7)
無月経	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	0(0.0)	1(3.3)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.7)	0(0.0)	1(1.7)
男性生殖（器）障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
精巣上体炎	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)
前立腺障害	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0 (0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (3.3)	1(3.3)	0(0.0)	1 (1.7)	1(1.7)	0(0.0)

注：各治療の「計」の割合は各治療の被験者数を分母として算出した。
　因果関係別サブグループの割合は各治療の被験者数を分母として算出した。
　有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化された。基本語（PT）は MedDRA/J Ver. 14.1，器官別大分類は J-ART で和訳した。
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Attachment 3.1.6

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

4 例で重篤な有害事象が認められた。これは統合失調症又は合併症の悪化によるものであり，入院に至ったが，治験担当医師により当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」又は「多分なし」と判定された。

c) 投与中止に至った有害事象

本治験において，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血小板数及び尿酸の平均値を表 2.7.6.2.2-7 に示す。

全 60 例で対の臨床検査データ（スクリーニング時と Day 92 又は治験完了時）が得られた。

血液学的検査及び血液生化学検査では，スクリーニング時と比べて臨床的に問題となる変化は報告されなかったが，血小板数及び尿酸で一貫した変化が認められた。血小板数の平均値は，スクリーニング時と比べて 150 mg eq. F011/F004 群の Day 92 を除く全測定時点で増加した。一部の被験者で血小板数増加が認められたが，基準値から逸脱した血小板数が認められたのは 4 例のみであった。尿酸の平均値は，一部の被験者での増加によりスクリーニング時と比べて全測定時点で増加したが，基準値から逸脱した尿酸値が認められたのは 5 例のみであった。

表 2.7.6.2.2-7 血小板数及び尿酸の平均値

	N	パネル I (50 mg eq.)		パネル II (150 mg eq.)	
		F004/F011	F011/F004	F004/F011	F011/F004
血小板数 (giga/L)					
スクリーニング時	15	257.47	233.87	255.13	257.67
Day 92	15	276.40	264.47	280.40	250.87
最終評価時	14[a]	289.50	277.47	275.87	272.13
尿酸 (μmol/L)					
スクリーニング時	15	305.33	287.13	301.87	319.13
Day 92	15	337.13	336.33	331.80	337.80
最終評価時	14[b]	328.00	310.87	318.73	327.13

a：14 例について再計算したスクリーニング時の値：262.14 giga/L.
b：14 例について再計算したスクリーニング時の値：307.71 μmol/L.
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 11

b) 個々の臨床的に重要な異常

スクリーニング時に異常値が認められなかった被験者における治験期間中の異常値を表 2.7.6.2.2-8 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

スクリーニング時の臨床検査結果が基準値内であった 26 例で，治験期間中のいずれかの時点で異常値（酵素に関する検査値の下限値は 0，上限値は基準値上限値の 2 倍）が認められた。

臨床検査値に関連する有害事象は 4 件認められた。すなわち，被験者番号 A30020（女性，50 mg eq. F004/F011 群）の高血糖，被験者番号 A30129（男性，50 mg eq. F011/F004 群）の γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，被験者番号 A30003（男性，50 mg eq. F011/F004 群）及び被験者番号 A30002（男性，50 mg eq. F011/F004 群）の白血球増加症であった。

異常値の基準（上限値：6.4 mmol/L）をわずかに超える血糖値が 12 例で認められた。血液サンプルは絶食下で採取することとしていたが，当該被験者中少なくとも 9 例でこの条件が遵守されなかったことが判明した。糖尿病（血糖値 11 mmol/L 以上）が疑われる WHO 基準に該当する被験者はいなかったが，1 例を除く全例で高血糖（8.9 mmol/L 以上 11 mmol/L 未満）が疑われる測定値は認められなかった。1 例（被験者番号 A30023）では Day 92 の血糖値が 9.8 mmol/L であったが，グリベンクラミドにより糖尿病がコントロールされているものの，当該血液サンプル採取時に絶食していなかった。これら血糖値のわずかな上昇は，被験者の非絶食状態に起因する可能性が最も高い。

有害事象として認められた，合併症に起因する 4 件の臨床検査異常を除いて，これらの異常に明確な用量反応関係はみられず，臨床的に問題であると判断されたものはなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-8 スクリーニング時に異常値が認められなかった被験者における治験期間中の異常値

臨床検査（正常値） 投与群	被験者番号 [a]	スクリーニング 時測定値 [b]	異常値 [c] 測定値	測定時点
ALT (86 U/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30107	63	90	Day 169
150 mg eq. F011/F004	A30014	28	90	Day 92
AST (72 U/L)				
50 mg eq. F011/F004	A30129	17	75	Day 106 add.
			84	Day 141 add.
			89	Day 169
BUN (1.4-8.6 mmol/L)				
50 mg eq. F011/F004	A30129	4.7	17.9	Day 169
Cl (94-112 mmol/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30130	94	93	Day 92
50 mg eq. F011/F004	A30031	98	90	Day 92
コレステロール (2.6-8.5 mmol/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30107	7.7	8.67	Day 92
			8.51	Day 169
GGT (女性: 98 U/L，男性: 122 U/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30109	52	107	Day 92
	(女性)		119	Day 169
50 mg eq. F011/F004	A30129	97	231 [d]	Day 92
	(男性)		269 [d]	Day 99 add.
			273 [d]	Day 106 add.
			367 [d]	Day 141 add.
			261 [d]	Day 169
			328 [d]	Day 176 add.
150 mg eq. F011/F004	A30111	80	118	Day 92
	(女性)		100	Day 95 add.
			200	Day 169
グルコース (2.5-6.4 mmol/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30022	5.6	6.8 [e]	Day 92
	A30023	5.6	9.8 [e]	Day 92
	A30128	5.1 [e]	6.7 [e]	Day 92
50 mg eq. F011/F004	A30012	5.9	8.1 [e]	Day 92
	A30112	3.9 [e]	7.5	Day 92
	A30129	5.9 [e]	8.4 [e]	Day 169
			7 [e]	Day 176 add.
150 mg eq. F004/F011	A30120	6 [e]	8 [e]	Day 169
	A30127	4.4 [e]	7.9 [e]	Day 92
			7.5 [e]	Day 169
150 mg eq. F011/F004	A30014	5.4	6.9 [e]	Day 92
			7.2 [e]	Day 106 add.
	A30026	5.5	7 [e]	Day 92
	A30103	5.2 [e]	7	Day 92
			8	Day 169
	A30104	4.5 [e]	6.7	Day 92
ヘマトクリット (0.35-0.55)				
150 mg eq. F004/F011	A30127	0.39	0.34	Day 92
			0.34	Day 169
ヘモグロビン (115-199 g/L)				
50 mg eq. F011/F004	A30121	126	109	Day 92

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-8 スクリーニング時に異常値が認められなかった被験者における治験期間中の異常値（続き）

臨床検査（正常値） 投与群	被験者番号[a]	スクリーニング時測定値[b]	異常値[c] 測定値	測定時点
血小板数 (130-400 giga/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30011	303	417	Day 169
50 mg eq. F011/F004	A30108	308	419	Day 92
150 mg eq. F004/F011	A30105	238	431	Day 169
	A30127	367	571	Day 92
K (3.2-5.6 mmol/L)				
50 mg eq. F011/F004	A30129	4.9	10	Day 169
総ビリルビン (2.6-24 μmol/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30107	15	30	Day 169
中性脂肪 (0.11-2.81/3.69 mmol/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30005	2.97	4.55[e]	Day 92
			4.88[e]	Day 169
	A30107	1.98[e]	3.18	Day 92
			4.39	Day 169
50 mg eq. F011/F004	A30129	2.92[e]	5.1[e]	Day 92
			6.4[e]	Day 99 add.
150 mg eq. F011/F004	A30033	2.74	2.83[e]	Day 169
白血球数 (2.8-11.2 giga/L)				
50 mg eq. F004/F011	A30005	8.3	11.45	Day 169
	A30128	10.07	12.75	Day 92
50 mg eq. F011/F004	A30003	10.88	13.98	Day 169
			12.88	Day 184 add.
150 mg eq. F004/F011	A30018	9.6	13.84	Day 169
150 mg eq. F011/F004	A30019	6.63	11.29	Day 169

a：スクリーニング時の検査結果は基準値内であったが，治験期間中に異常値が認められた被験者。
b：基準値から逸脱したスクリーニング時測定値を下線で示す。
c：Lippert & Lehmann に基づく上下限値を超えた検査結果。
d：有害事象と判定。
e：臨床検査報告書の記載から，血液サンプルが絶食下で採取されなかった値。
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 12

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

Day 1 投与前から統計学的に有意な変化を示した脈拍数の測定時点及び平均変化量を表 2.7.6.2.2-9 に示す。

50 mg eq. F004/F011 群を除くすべての投与群で，起立時変化量（臥位脈拍数と立位脈拍数の差）の平均値は全測定時点で Day 1 投与前より増加した。概して，脈拍数に対する影響は 150 mg eq. F004/F011 群で他の投与群より顕著であり，有意な変化も多く認められた。

この増加は製剤等よりも投与群との関連性が高いと考えられた。50 mg eq. F004/F011 群ではいずれの脈拍パラメータにも有意な変化は認められなかったのに対し，50 mg eq. F011/F004 群では両製剤投与後に有意な変化が認められた。臥位脈拍数，立位脈拍数及び起立時変化量の Day 1 投与前からの平均変化量の最大値は，それぞれ+12.40，+18.93 及び+7.50 bpm（150 mg eq. F004/F011 群）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-9 Day 1 投与前から統計学的に有意な変化を示した脈拍数の測定時点及び平均変化量

	脈拍数 (bpm) [a]							
	臥位			立位			起立時	
測定時点	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F004/F011 N=15	150 mg eq. F011/F004 N=15	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F004/F011 N=15	150 mg eq. F011/F004 N=15	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F004/F011 N=15
Day 1, 8 h		+8.13			+10.33	+5.93		
Day 1, 48 h	+5.20	+11.13		+8.33	+12.87		+3.13	
Day 8		+7.93		+8.13	+11.80	+11.07	+5.67	
Day 29 投与前					+10.07	+9.20		+5.53
Day 36	+12.13	+12.40	+10.20	+17.93	+18.93	+11.40	+5.80	+6.53
Day 57 投与前		+7.53	+7.60		+10.87	+9.67	+7.13	
Day 64	+8.67	+10.40	+11.20	+13.87	+16.40	+13.00	+5.20	
Day 85 投与前					+12.67			+5.47
Day 85, 8 h		+11.73			+15.53	+7.33		
Day 85, 48 h				+8.07	+11.47		+4.33	+5.80
Day 92		+7.33		+8.40	+12.93		+7.07	+5.60
Day 169[b]		+8.14			+15.64		+5.20	+7.50

a：有意 =平均変化量の 95%CI に 0 が含まれない場合
b：50 mg eq. F004/F011 群及び 150 mg eq. F004/F011 群の Day 169 は N=14
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 14

Day 1 投与前から統計学的に有意な変化を示した収縮期血圧の測定時点及び平均変化量を表 2.7.6.2.2-10 に示す。

150 mg eq. F011/F004 群を除いて，立位収縮期血圧及び起立時収縮期血圧の Day 1 投与前からの平均変化量の方が顕著に低下したが，明確な用量，製剤又は時間の傾向はみられなかった。臥位収縮期血圧，立位収縮期血圧及び起立時収縮期血圧の Day 1 投与前からの平均変化量の最大値は，それぞれ-8.9，-12.8 及び-11.1 mmHg（すべて 150 mg eq.）であった。

第 2 期（Day 57 以降）の方が有意な結果がわずかに多かったが，用量又は製剤間に明確な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.2-10 Day 1 投与前から統計学的に有意な変化を示した収縮期血圧の測定時点及び平均変化量

	収縮期血圧 (mmHg)[a]							
	臥位		立位			起立時		
測定時点	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F011/F004 N=15	50 mg eq. F004/F011 N=15	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F004/F011 N=15	50 mg eq. F004/F011 N=15	150 mg eq. F004/F011 N=15	150 mg eq. F011/F004 N=15
Day 1, 8 h					-6.9		-6.7	
Day 1, 48 h				-7.7				
Day 29 投与前	-6.3				-8.8		-7.3	
Day 36					-7.4			
Day 64					-12.8	-6.2	-11.1	
Day 85 投与前				-12.2	-6.0			
Day 85, 8 h	-5.9		-8.2		-7.9			
Day 85, 48 h	-7.3	-8.9		-10.9	-8.5			
Day 92								+5.7
Day 169[b]							-8.9	

a：有意 =平均変化量の 95%CI に 0 が含まれない場合
b：50 mg eq F004/F011 群及び 150 mg eq. F004/F011 群の Day 169 は N=14
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 15

Day 1 投与前から統計学的に有意な変化を示した拡張期血圧の測定時点及び平均変化量を表 2.7.6.2.2-11 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

臥位拡張期血圧及び起立時拡張期血圧の Day 1 投与前からの平均変化量の低下が認められたが，明確な用量，時間又は製剤の傾向はみられなかった。150 mg eq. F004/F011 群を除いて，立位拡張期血圧は低下した。臥位拡張期血圧，立位拡張期血圧及び起立時拡張期血圧の Day 1 投与前からの平均変化量の最大値は，それぞれ-5.73，-7.20 及び-5.60 mmHg であった。用量又は製剤間に明確な差は認められなかった。

第 2 期（Day 57 以降）の方が有意な結果が多かった。

表 2.7.6.2.2-11 Day 1 投与前から統計学的に有意な変化を示した拡張期血圧の測定時点及び平均変化量

	拡張期血圧 (mmHg)[a]								
	臥位			立位				起立時	
測定時点	50 mg eq. F004/F011 N=15	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F004/F011 N=15	50 mg eq. F004/F011 N=15	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F004/F011 N=15	150 mg eq. F011/F004 N=15	50 mg eq. F011/F004 N=15	150 mg eq. F011/F004 N=15
Day 29 投与前		-3.80			-4.93				
Day 36					-5.53			-4.93	
Day 57 投与前								-3.67	
Day 64	-4.07		-5.60	-4.33		-4.93			-5.53
Day 85 投与前					-5.60		-5.27		-5.13
Day 85, 8h	-5.73			-6.73		-5.00	-6.47		
Day 85, 48h		-3.80			-7.20		-5.47		-4.93
Day 92				-4.27	-7.00			-4.80	

a：有意 =平均変化量の 95%CI に 0 が含まれない場合
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 16

② 個々の臨床的に重要な異常

各測定時点のベースライン（Day 1 投与前）からの変化量を算出し，以下の基準に該当するものを基準値からの逸脱とした。

- 脈拍数：変化量が 15 bpm 以上かつ脈拍数が 120 bpm 以上又は 50 bpm 以下
- 収縮期血圧：変化量が 20 mmHg 以上かつ収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は 90 mmHg 以下
- 拡張期血圧：変化量が 15 mmHg 以上かつ拡張期血圧が 105 mmHg 以上又は 50 mmHg 以下

基準値を上回る立位脈拍数が 14 例で認められ，このうち 2 例（被験者番号 A30026 及び A30028）では基準値を上回る臥位脈拍数も認められた。用量，製剤又は時間に関する明確な相関性は認められなかった。しかしながら，他の測定時点と比較して，治験薬投与の約 1 週間後（Day 8，36，64，92）に立位脈拍数の高値が認められた被験者がわずかに多かった。1 例（被験者番号 A30118）で臥位脈拍数の低値が 2 回測定された。

基準値を下回る立位収縮期血圧が 5 例で認められた。これらの基準値からの逸脱はいずれの投与群でも同様に認められ，明確な用量及び製剤間の差はみられなかった。臥位収縮期血圧の高値が 1 例（被験者番号 A30031）で認められた（本被験者では立位拡張期血圧の高値も認められた）。これらはすべて Day 56 後に認められ，Day 64（3 回目の投与の 1 週間後）に最も多い 3 例で認められた。

治験期間中 1 測定時点で，基準値を上回る立位拡張期血圧が 1 例（被験者番号 A30031）で，基準値を下回る立位拡張期血圧が 1 例（被験者番号 A30029）で認められた。

その他に基準値から逸脱する脈拍数及び血圧の変化は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

被験者番号 A30003（治験組入れ時に COPD が認められた）で初回投与 48 時間後（121 bpm）及び最終投与 48 時間後（123 bpm）に立位脈拍数の Day 1 投与前（102 bpm）からの基準値を上回る増加が認められ，Day 36（2 回目の F011 製剤投与後 8 日）から Day 64（1 回目の F004 製剤投与後 8 日）の有害事象（軽度の高血圧，治験薬との因果関係は多分なし）として報告された。この被験者の血圧は治験期間を通して基準値内であった。

その他に基準値から逸脱したバイタルサイン値で有害事象として報告されたものはなく，臨床的に問題ではないと考えられた。

③ 診察所見

治験組入れ時の診察所見で異常はなかった被験者 2 例で Day 169 に異常所見が認められた。被験者番号 A30010（パネル I，50 mg eq. F011/F004 群）で舌及び口腔粘膜のカンジダ症が認められ，被験者番号 A30019（パネル II，150 mg eq. F011/F004 群）で紅斑落屑性発疹が認められた。

b) 体重及び BMI

体重及び BMI のスクリーニング時から重要な変化が認められた被験者数を表 2.7.6.2.2-12 に示す。

体重のスクリーニング時からの変化率を 5%未満，5～10%，10%以上に分類し，BMI のスクリーニング時からの変化量を 1 kg/m^2 未満，1～3 kg/m^2，3 kg/m^2 以上に分類した。

PALI palm 投与後，体重の減少と増加が認められたが，ほぼすべての測定時点で，5%以上の体重増加が認められた被験者数が 5%以上の体重減少が認められた被験者数より多かった。

Day 29 を除き各測定時点で，5%以上の体重増加（最大 18.0%）が認められた被験者の総数は，パネル II（150 mg eq.）でパネル I（50 mg eq.）のほぼ 2 倍であった。この差は Day 113 で最大（2.3 倍）であった。

各測定時点の体重の被験者内変化率から，パネル I とパネル II の差は Day 113 が最大であることが示された。

パネル I の 3 例及びパネル II の 2 例で，BMI が治験期間中に 3 kg/m^2 以上増加した。両パネルとも，BMI が 3 kg/m^2 以上減少した被験者は 1 例であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-12 体重及び BMI のスクリーニング時から重要な変化が認められた被験者数

	N	パネル I (50 mg eq.)			パネル II (150 mg eq.)		
		F004	F011	合計	F004	F011	合計
体重の変化量 ≥+5% (≤-5%)							
Day 29	15	1 (1)	1 (0)	2 (1)	2 (0)	1 (2)	3 (2)
Day 57	15	1 (0)	2 (2)	3 (2)	2 (1)	4 (0)	6 (1)
Day 85	15	2 (0)	3 (2)	5 (2)	3 (2)	7 (0)	10 (2)
Day 113	15	3 (0)	3 (2)	6 (2)	7 (1)	7 (0)	14 (1)
Day 141	15	4 (0)	3 (2)	7 (2)	6 (1)	7 (0)	13 (1)
最終評価時	15[a]	3 (1)	3 (0)	6 (1)	5 (2)	6 (0)	11 (2)
BMI の変化量 [b] ≥+3 kg/m^2 (≤-3 kg/m^2)							
Day 57	15	0 (0)	0 (1)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Day 85	15	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (1)
Day 113	15	0 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (1)	1 (0)	1 (1)
Day 141	15	0 (0)	1 (0)	1 (0)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
最終評価時	15[a]	1 (0)	2 (0)	3 (0)	1 (1)	1 (0)	2 (1)

a：比較を可能にするために，脱落した 2 例（被験者番号 A30023 及び A30027）の最終観察結果（Day 141）も治験完了時に使用した。
b：Days 29, 57,及び 85 には+3 kg/m^2 以上の増加は認められず，Days 29 には-3 kg/m^2 以下の減少は認められなかった。
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 17

体重及び BMI のスクリーニング時からの平均変化量を表 2.7.6.2.2-13 に示す。

いずれの投与群も，体重の平均値はすべての測定時点でスクリーニング時より増加した。体重の最大増加は Day 113～Day 169 の間で認められた。スクリーニング時からの平均変化量の最大値は，Day 113 における 150 mg eq. F004/F011 群の+4.84 kg であった。Day 85 以降，用量相関性が認められ，パネル II の体重増加はパネル I より大きかった。製剤による影響は認められなかった。

150 mg eq. F004/F011 群でのスクリーニング時からの変化はすべて有意であったが，すべての投与群のうちスクリーニング時の測定値が最も低かったことに留意する必要がある。

表 2.7.6.2.2-13 体重及び BMI のスクリーニング時からの平均変化量

	N	パネル I (50 mg eq.)		パネル II (150 mg eq.)	
		F004/F011	F011/F004	F004/F011	F011/F004
体重 (kg)					
スクリーニング時	15	80.00	78.87	76.27	77.73
Day 29	15	+0.33	+0.86	+2.26[b]	+0.16
Day 57	15	+0.04	+0.84	+4.15[b]	+0.71
Day 85	15	+1.30	+0.98	+4.70[b]	+1.48
Day 113	15	+1.51	+0.84	+4.84[b]	+2.69
Day 141	15	+1.87	+1.20	+4.72[b]	+2.87
最終評価時	15[a]	+2.61	+0.51	+4.54[b]	+2.26
BMI (kg/m^2)					
スクリーニング時	15	27.49	26.61	24.50	26.29
Day 29	15	+0.04	+0.24	+0.48[b]	-0.03
Day 57	15	-0.11	+0.23	+0.94[b]	+0.08
Day 85	15	+0.24	+0.27	+1.09[b]	+0.26
Day 113	15	+0.24	+0.22	+1.10[b]	+0.58
Day 141	15	+0.35	+0.32	+1.05[b]	+0.59
最終評価時	15[a]	+0.55	+0.13	+1.02[b]	+0.42

a：比較を可能にするために，脱落した 2 例（被験者番号 A30023 及び A30027）の最終観察結果（Day 141）も治験完了時に使用した（Last Observation Carried Forward）。
b：有意 =平均変化量の 95%CI に 0 が含まれない場合
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 18

c) 心電図

心電図パラメータについて，基準値及び基準値からの逸脱（低値及び高値）を以下の通りとした。

・ 心拍数：低値 55 bpm 未満，基準値 55～100 bpm，高値 100 bpm 超

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

・ PR：低値 120 ms 未満，基準値 120～200 ms，高値 200 ms 超

・ QRS：基準値 120 ms 未満，高値 120 ms 以上

心拍数が基準値から逸脱した被験者は，スクリーニング時及び導入期には 60 例中 21 例，50 mg eq. F004 製剤， 50 mg eq. F011 製剤， 150 mg eq. F004 製剤及び 150 mg eq. F011 製剤の投与直前又は直後では，それぞれ 15 例中 11 例，8 例，9 例及び 8 例であった。基準値から逸脱した PR 又は QRS が認められた被験者は少なかった。また，基準値から逸脱した心拍数，PR 及び QRS の発現割合は投与前後の評価時で同程度であった。これらの心電図パラメータについて，明確な用量の影響又は製剤との関連性は認められなかった。

QTc 間隔延長は，男性では 450 ms 超，女性では 470 ms 超と定義した（男女とも 500 ms 超を異常とした）。境界域 QTc 間隔は，男性では 430～450 ms，女性では 450～470 ms と定義した。

50 mg eq. F011/F004 群の 3 例で，F004 製剤投与前に 500 ms を超える QTc 延長が認められた。これらの延長は Bazett 補正値（QTcB）でのみ認められ，その他のより適切な補正値では認められなかった。3 例中 2 例（被験者番号 A30028 及び A30031）で投与前評価時に QTcB 延長が認められていた。

QTc 延長（500 ms 超を含む）は，スクリーニング時及び導入期に 11 例（被験者番号 A30012，A30013，A30014，A30023，A30026，A30030，A30034，A30118，A30126，A30028 及び A30031）で認められた。被験者番号 A30009，A30035 及び A30110 で，Day 1 投与前に QTcB 延長が認められた。ベースライン前評価で QTc 延長が認められたその他の 6 例（被験者番号 A30108 を除く）では，PALI palm 投与後に QTcB 延長が少なくとも 1 回認められた。

これら 6 例の QTcB 延長は，心拍数が高い場合の Bazett 補正による過剰補正に起因する可能性が高いと考えられた。より適切な Fridericia 補正値（QTcF）又は Sagie 補正値（QTlc）では延長は認められなかった。相当する QTcF 及び QTlc は基準値内（4 例）又は境界域（2 例）であった。

すべての投与群で境界域 QTc 値が認められたが，明確な用量，製剤又は時間との関連性はみられなかった。

ベースラインからの QTc 延長を以下の CPMP カテゴリーに分類した。

・ 懸念の可能性は低い：30 ms 未満

・ 潜在的リスクの懸念あり：30～60 ms

・ 潜在的リスクの明確な懸念あり：60 ms 超

1 例（被験者番号 A30108，150 mg eq.）で，Day 57 の QTcB 値の Day 1 投与前からの変化量が +76 ms であった。その他の Day 1 投与前からの変化量で 60 ms を超えたものはなかった。

いずれの投与群も，30～60 ms の QTc 延長の発現割合はベースライン前後の評価時で同程度であった。明確な用量又は製剤の影響は認められなかった。

Day 1 投与前からの心電図の測定項目の平均変化量を表 2.7.6.2.2-14 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

すべての投与群で，心拍数平均値のわずかな増加が初回投与 8 時間後から認められた。幾つかの測定時点（特に両製剤の 150 mg eq.投与後）で統計学的に有意な増加が認められた。最大かつ統計学的に有意な変化量は+10.93 bpm であり，150 mg eq. F011 製剤の最終投与の 8 時間後に認められた。

150 mg eq.投与後に未補正 QT 短縮が認められ，程度は低いが 50 mg eq.投与後にも認められた。変化パターンは心拍数の変化パターンに密接に関係していた。最大かつ統計学的に有意な変化量は-34.0 ms であり， 150 mg eq. F011 製剤の最終投与の 8 時間後に認められた。

QTcB 間隔平均値に一貫した変化は認められず，両製剤とも 50 mg eq.及び 150 mg eq.投与後にわずかに延長又は短縮した。最大の変化量は-12.0 ms であり， 50 mg eq. F004 製剤の最終投与の 8 時間後に認められた。QTcF 及び QTlc の平均値は同様であったが，統計学的に有意な短縮の頻度は，QTcB の方が QTcF 及び QTlc より少なかった（1 回対 6 回及び 5 回）。

PR 及び QRS 間隔では問題となる変化は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-14 Day 1 投与前からの心電図の測定項目の平均変化量

測定時点 [b]	HR (bpm) [a]				QT (ms) [a]			
	50 mg eq. F004/F011	50 mg eq. F011/F004	150 mg eq. F004/F011	150 mg eq. F011/F004	50 mg eq. F004/F011	50 mg eq. F011/F004	150 mg eq. F004/F011	150 mg eq. F011/F004
投与前	75.27	77.80	68.67	73.87	386.7	392.0	402.7	394.7
8 h	+4.00	+2.47	+7.80*	+2.67	-8.67	-11.3*	-24.7*	-13.3
48 h	+5.07	+7.20*	+7.20*	+3.80	-10.0	-20.7*	-17.3*	-10.7
Day 8	+1.67	+5.60	+6.87*	+10.33*	-13.3*	-16.7	-19.3*	-26.7*
Day 29 投与前	-0.47	+1.87	+3.53	+3.47	-2.00	-4.0	-11.3	-12.0
Day 57 投与前	-0.87	+5.93	+6.67*	+8.80*	+1.33	-14.0	-18.0*	-21.3
Day 85 投与前	+0.87	+3.13	+6.07	+3.47	-1.33	-6.67	-16.0	-9.33
Day 85, 8 h	+6.33	+6.93	+10.93*	+6.07	-14.0	-27.3*	-34.0*	-20.7*
Day 85, 48 h	+2.13	+7.20	+4.00	+4.27	-5.33	-18.0	-9.33	-16.0*
Day 92	+4.27	+5.73	+5.27	+5.87	-15.3	-19.3	-15.3*	-20.7*
Day 169	+2.93	+6.00	+7.73	+1.47	-12.1	-18.0	-23.3*	-8.00

測定時点 [b]	QTcB (ms) [a]				QTcF (ms) [a]				QTlc (ms) [a]			
	50 mg eq. F004/F011	50 mg eq. F011/F004	150 mg eq. F004/F011	150 mg eq. F011/F004	50 mg eq. F004/F011	50 mg eq. F011/F004	150 mg eq. F004/F011	150 mg eq. F011/F004	50 mg eq. F004/F011	50 mg eq. F011/F004	150 mg eq. F004/F011	150 mg eq. F011/F004
投与前	424.3	442.7	425.4	428.9	410.8	424.7	417.2	416.7	410.4	424.5	417.2	416.7
8 h	+2.53	-6.93	-1.20	-3.13	-1.47	-8.33*	-9.13	-6.47	-1.53	-7.80*	-9.13	-6.47
48 h	+6.53	-5.40	+5.27	+3.67	+0.87	-11.0	-2.33	-1.13	+1.67	-11.6	-2.33	-1.13
Day 8	-7.27	-4.73	+0.33	-0.80	-9.20	-9.27	-6.40	-10.1*	-8.20	-9.40	-6.40	-10.1*
Day 29 投与前	+0.33	-0.07	-1.67	-1.27	-0.27	-1.33	-5.00	-5.13	+0.33	-1.60	-5.00	-5.13
Day 57 投与前	+2.47	-0.87	+3.00	+5.40	+2.27	-5.67	-4.00	-4.00	+2.40	-6.40	-4.00	-4.00
Day 85 投与前	+2.40	-0.20	+2.27	+1.40	+1.13	-2.53	-4.00	-2.53	+1.60	-2.73	-4.00	-2.53
Day 85, 8 h	+5.53	-12.0*	-2.80	-2.40	-1.40	-17.5*	-13.5*	-8.67*	-0.27	-17.0*	-13.5	-8.67*
Day 85, 48 h	+2.87	-3.67	+5.13	-1.87	+0.07	-8.80	+0.47	-7.00	+0.53	-9.27	+0.47*	-7.00
Day 92	-0.67	-5.93	+1.07	-4.27	-5.53	-10.7	-4.33	-10.3*	-4.20	-10.4	-4.33	-10.3
Day 169	-3.29	-5.13	-0.20	-2.07	-6.43	-9.67	-8.00	-4.27	-5.14	-9.80	-8.00	-4.27

a：(*)有意 =平均変化量の 95%CI に 0 が含まれない場合（注：灰色は F004 製剤を，白は F011 製剤を示す）
b：N=15，ただし, 50 mg eq. F004/F011 群の Day 169 は N=14（脱落例：1 例）
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 22

d) 注射部位の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験薬濃度測定用血液サンプル採取後に，治験担当医師は注射部位を硬結，疼痛，発赤及び腫脹について評価し，項目ごとに症状なし，軽度，中等度又は高度のスコアを付記した。

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.2.2-15 に示す。

全体として，治験期間中に 60 例中 21 例で疼痛，硬結，発赤，腫脹又はこれらの複合が認められた。注射部位反応の発現割合は，パネル II（13 例）の方がパネル I（8 例）よりわずかに高かった。パネル II では硬結及び疼痛の頻度が高かったが，発赤及び腫脹の発現割合は低かったため，用量との明確な関連性は確認できなかった。

被験者の 5 例で 1 項目以上が中等度と判定されたが，その他の被験者の注射部位反応は軽度と判定され，高度の注射部位反応は認められなかった。

両製剤間で発赤及び腫脹の発現割合に差は認められなかった。硬結及び疼痛の発現割合は，F004 製剤の方が F011 製剤よりわずかに高かった（F004 製剤：それぞれ 6 例及び 14 例，F011 製剤：それぞれ 3 例及び 8 例）。

表 2.7.6.2.2-15 治験担当医師による注射部位の評価

	N	硬結	疼痛	発赤	腫脹
用量及び製剤					
50 mg eq. F004	30	2	5	1	1
50 mg eq. F011	30	1	3	2	2
150 mg eq. F004	30	4	9	3	1
150 mg eq. F011	30	2	5	2	0
合計					
パネル I（50 mg eq.）	30	2	5	3	3
パネル II（150 mg eq.）	30	6	10	4	1
F004	60	6	14	4	2
F011	60	3	8	4	2
全体	60	8	15	7	4

参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 24

② 被験者による注射時の疼痛の評価

被験者による注射部位の評価を表 2.7.6.2.2-16 に示す。

大多数の被験者で全く注射時の疼痛が認められず，「耐えられないほどの疼痛」と評価した被験者はいなかった。

全体として，60 例中 14 例（50 mg eq.及び 150 mg eq.投与後各 7 例）が「わずかな疼痛」と 1 回以上評価した。このうち 2 例は，Day 57 の 50 mg eq.F011 製剤初回投与後に「強いが耐えられるほどの疼痛」と評価した。

疼痛の主観的体験に関して両製剤間に明確な差は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-16 被験者による注射部位の評価

	N	わずかな疼痛				強いが耐えられるほどの疼痛
		Day 1	Day 29	Day 57	Day 85	Day 57
用量及び製剤						
50 mg eq. F004	30	2	3	1	0	0
50 mg eq. F011	30	3	2	0	2	2
150 mg eq. F004	30	3	0	1	1	0
150 mg eq. F011	30	0	2	1	2	0
合計						
パネル I（50 mg eq.）	30	5	5	1	2	2
パネル II（150 mg eq.）	30	3	2	2	3	0
F004	60	5	3	2	1	0
F011	60	3	4	1	4	2
全体	60	8	7	3	5	2

参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 23

(5) 薬物動態

1) PALI palm

血漿中 PALI palm 濃度は大部分のサンプルで定量下限未満であった。少数のサンプルでのみ定量可能であり，最高濃度値は 1.58 ng/mL（用量補正値）であった。

2) パリペリドン

a) 血漿中パリペリドン濃度

すべての被験者で，PALI palm の初回筋肉内投与後 8 時間以内に血漿中パリペリドン濃度が定量可能であった。当該時点の濃度は，50 mg eq.で 0.24～1.32 ng/mL（F004 製剤）及び 0.41～1.95 ng/mL（F011 製剤），150 mg eq.で 0.60～5.15 ng/mL（F004 製剤）及び 1.58～6.21 ng/mL（F011 製剤）であった。

パリペリドンの平均血漿中濃度－時間プロファイルの特徴は，血漿中濃度の速やかな上昇（各投与後 3～4 日まで）と，その後，次回投与時まで維持されたプラトーな相であった。50 mg eq.及び 150 mg eq.ともに，初回投与後約 2 週でピーク濃度に到達した。両製剤の平均血漿中濃度－時間プロファイルは同様であったが，F011 製剤について，50 mg eq.で最初の 2 回投与後，及び 150 mg eq.で 2 回目投与後の血漿中濃度がわずかに低値であった。平均血漿中濃度－時間プロファイルから，各投与後の血漿中濃度は一指数関数的に低下した。観察期間の最終日（最終投与の 56 日後）まで，すべての被験者で血漿中濃度が定量可能であった。

血漿中パリペリドン濃度のトラフ値を表 2.7.6.2.2-17 に示す。

50 mg eq.では，投与前血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は初回及び 2 回目の投与後に上昇したが，3 回目の投与後には更なる上昇は認められなかったことから，3 回の投与後（Day 85 以降）に定常状態に達したことが示された。150 mg eq.では完全には定常状態に到達せず，投与前血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は，Day 113（4 回目の投与後 28 日）の方が Day 85（4 回目の投与前）より高かった。両製剤間に問題となる差は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-17 血漿中パリペリドン濃度のトラフ値

$C_{predose}$, ng/mL	n	平均値	(SD)	中央値	最小値 – 最大値
50 mg eq. F004/F011					
Day 1	14	NQ	(-)	NQ	NQ - 0.27
Day 29	15	6.55	(4.24)	5.45	1.95 - 19.6
Day 57	15	10.0	(5.3)	11.0	3.07 - 22.3
Day 85	15	11.0	(4.9)	10.9	2.76 - 17.9
Day 113	15	12.0	(4.8)	11.4	4.87 - 21.1
50 mg eq. F011/F004					
Day 1	15	NQ	(-)	NQ	NQ - 0.84
Day 29	15	4.92	(2.90)	5.47	0.91 - 9.77
Day 57	15	8.19	(4.62)	8.06	1.97 - 17.4
Day 85	15	11.9	(6.2)	11.8	3.16 - 22.0
Day 113	15	11.1	(5.6)	11.3	3.50 - 21.3
150 mg eq. F004/F011					
Day 1	15	NQ	(-)	NQ	NQ - 3.46
Day 29	15	19.0	(9.8)	17.5	6.01 - 37.9
Day 57	15	31.2	(21.5)	26.3	7.57 - 74.3
Day 85	15	32.5	(15.3)	27.4	10.1 - 63.9
Day 113	15	40.5	(20.7)	35.4	16.5 - 86.2
150 mg eq. F011/F004					
Day 1	15	NQ	(-)	NQ	NQ - 1.02
Day 29	15	15.2	(6.6)	14.2	6.83 - 33.5
Day 57	15	26.8	(14.7)	22.5	5.86 - 60.0
Day 85	15	33.1	(8.6)	32.5	19.8 - 50.9
Day 113	15	39.9	(12.2)	39.8	22.2 - 57.9

NQ：定量不能
参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 7

b) パリペリドンの薬物動態パラメータ

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2.2-18 に示す。

全体として，すべての薬物動態パラメータに大きな被験者間変動が認められた。

初回筋肉内投与時，50 mg eq.の C_{max} の平均値は約 10 ng/mL，中央値は約 8 ng/mL と両製剤で同程度であった。150 mg eq.では，C_{max} の平均値は約 27 ng/mL と両製剤で同程度であったが，中央値は 23.7 ng/mL（F004 製剤）及び 18.5 ng/mL（F011 製剤）と，F011 製剤の方が F004 製剤よりわずかに低かった。最終筋肉内投与時，50 mg eq.の C_{max} の平均値及び中央値は F011 製剤の方が F004 製剤よりわずかに低かった（F011 製剤では平均値 23.3 ng/mL，中央値 21.1 ng/mL，F004 製剤では平均値 27.7 ng/mL，中央値 25.3 ng/mL）。150 mg eq.では，C_{max} の平均値及び中央値は両製剤とも約 60 ng/mL であった。

初回筋肉内投与後の t_{max} に，50 mg eq.及び 150 mg eq.ともに，製剤間で大きな差は認められなかった。50 mg eq.では約 2 週間（中央値：約 10 日）後に C_{max} に到達し，150 mg eq.では約 17 日後に C_{max} に到達した。

最終投与時には，50 mg eq.及び 150 mg eq.ともに，F011 製剤の方が C_{max} への到達が遅かった。50 mg eq.では，F004 製剤で約 8 日後，F011 製剤で約 10 日後（中央値：F004 製剤で約 7 日後，F011 製剤で 7 日後）に C_{max} に到達した。150 mg eq.では，F004 製剤で約 13 日後，F011 製剤で約 20 日後（中央値：F004 製剤で約 7 日後，F011 製剤で約 10 日後）に C_{max} に到達した。

50 mg eq.及び 150 mg eq.ともに初回及び最終投与後の両製剤の AUC_{28d} は同程度であったが，PALI palm 50 mg eq.初回投与後の曝露量は F011 製剤の方が F004 製剤より若干低値であった［AUC_{28d} 平均値：4161 ng·h/mL（F011 製剤）及び 5498 ng·h/mL（F004 製剤）］。

50 mg eq.及び 150 mg eq.ともに，両製剤の $C_{avg,ss}$，FI 及びピーク/トラフ比（平均値及び中央値）は同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

表 2.7.6.2.2-18 血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

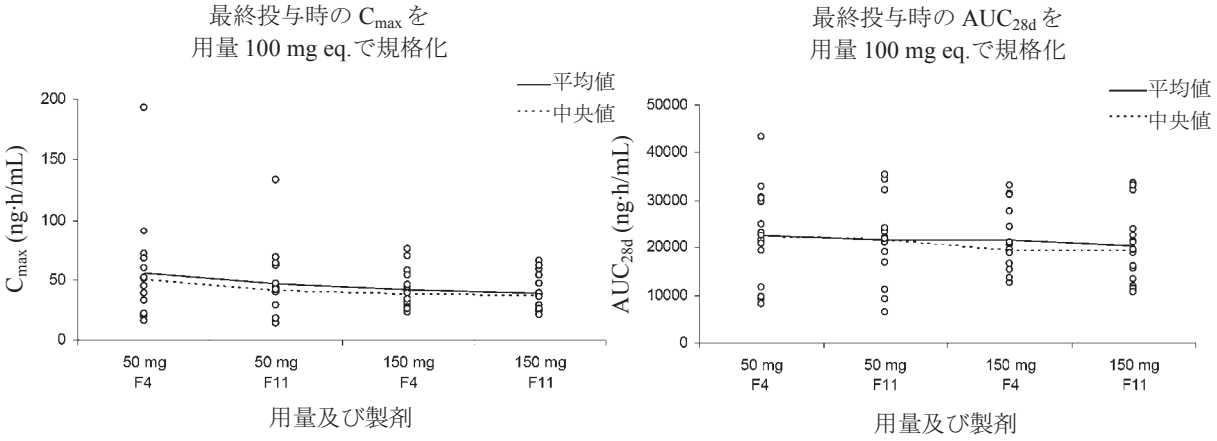
	n	平均	(SD)	中央値	最小値 – 最大値	n	平均値	(SD)	中央値	最小値 – 最大値
50 mg eq. F004/F011			F004 初回投与					F011 最終投与		
C_{max}, ng/mL	15	10.9	(7.1)	8.51	2.93 - 28.6	15	23.3	(14.4)	21.1	6.79 - 66.3
t_{max}, days	15	12.5	(8.3)	10.0	3.0 - 28.0	15	9.6	(9.2)	7.0	0.3 - 28.1
AUC_{28d}, ng·h/mL	15	5498	(3668)	4650	1514 - 14911	15	10732	(4230)	10942	3227 - 17664
$t_{1/2}$, days	10	30.5	(17.4)	28.0	7.4 - 64.0	13	43.1	(31.0)	26.3	13.2 - 123
$C_{avg,ss}$ ng/mL						15	16.0	(6.3)	16.3	4.80 - 26.3
FI %						15	77.6	(78.3)	58.6	25.3 - 354
ピーク/トラフ比						15	230	(155)	183	123 - 771
50 mg eq. F011/F004			F011 初回投与					F004 最終投与		
C_{max}, ng/mL	15	9.31	(6.33)	7.49	2.20 - 27.5	15	27.7	(21.9)	25.3	7.79 - 96.7
t_{max}, days	15	14.0	(8.5)	10.1	2.0 - 28.0	15	7.8	(5.7)	7.1	1.0 - 21.0
AUC_{28d}, ng·h/mL	15	4161	(2802)	3325	1111 - 11840	15	11275	(5008)	11285	4138 - 21680
$t_{1/2}$, days	9	16.9	(9.7)	13.9	6.5 - 34.3	9	42.5	(20.5)	38.5	18.7 - 84.4
$C_{avg,ss}$ ng/mL						15	16.8	(7.5)	16.8	6.16 - 32.3
FI %						15	83.4	(66.2)	69.0	22.0 - 231
ピーク/トラフ比						15	251	(150)	173	121 - 626
150 mg eq. F004/F011			F004 初回投与					F011 最終投与		
C_{max}, ng/mL	15	26.6	(10.0)	23.7	14.9 - 47.6	15	58.7	(22.4)	56.5	31.4 - 97.9
t_{max}, days	15	17.5	(8.1)	14.2	7.0 - 28.0	15	19.9	(22.9)	10.1	2.0 - 84.2
AUC_{28d}, ng·h/mL	15	13101	(5145)	11827	7186 - 25120	15	30455	(11619)	29366	16064 - 50438
$t_{1/2}$, days	6				6.0 - 53.2	13	44.9	(29.5)	38.2	18.5 - 136
$C_{avg,ss}$ ng/mL						15	45.3	(17.3)	43.7	23.9 - 75.1
FI %						15	61.4	(28.9)	56.3	23.3 - 125
ピーク/トラフ比						15	197	(71)	190	126 - 427
150 mg eq. F011/F004			F011 初回投与					F004 最終投与		
C_{max}, ng/mL	15	26.7	(19.5)	18.5	10.1 - 75.5	15	63.0	(23.9)	57.6	35.0 - 113
t_{max}, days	15	16.4	(9.2)	21.0	2.0 - 28.0	15	13.4	(14.8)	7.1	2.0 - 56.1
AUC_{28d}, ng·h/mL	15	12180	(7096)	10310	5833 - 31467	15	32129	(9989)	29276	18959 - 49691
$t_{1/2}$, days	6				7.5 - 83.2	14	49.5	(26.9)	43.3	13.8 - 105
$C_{avg,ss}$ ng/mL						15	47.8	(14.9)	43.6	28.2 - 73.9
FI %						15	58.1	(27.5)	53.9	14.9 - 109
ピーク/トラフ比						15	194	(65)	177	114 - 347

参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Table 8

c) 用量比例性

PALI palm（F004 及び F011 製剤，50 及び 150 mg eq.）を反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{28d} を図 2.7.6.2.2-1 に示す。

定常状態におけるパリペリドンの用量比例性を C_{max} 及び AUC_{28d} に基づき視覚的に検討した結果，検討した用量及び製剤に用量比例性が認められた。



参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Attachment 2.10

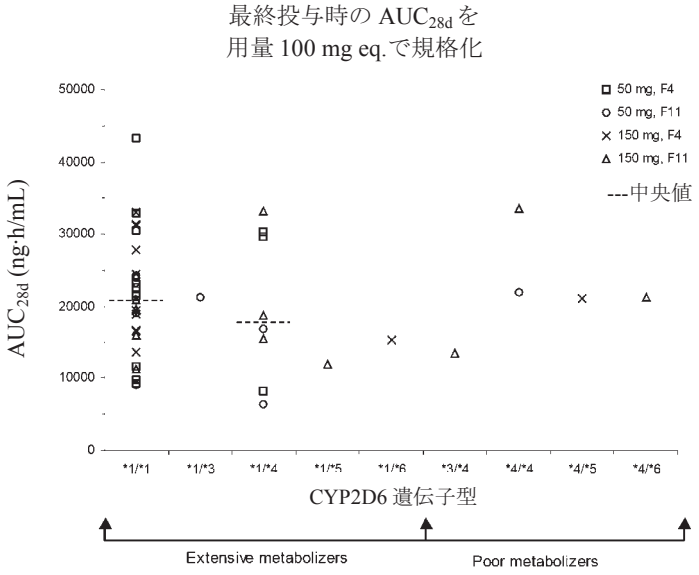
図 2.7.6.2.2-1 PALI palm（F004 及び F011 製剤，50 及び 150 mg eq.）を反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{28d}：用量比例性の検討

3) パリペリドンの薬物動態と CYP2D6 遺伝子型との関連性

PALI palm（F004 及び F011 製剤，50 及び 150 mg eq.）を反復投与したときの血漿中パリペリドンの AUC_{28d} を図 2.7.6.2.2-2 に示す。

パリペリドンの薬物動態と CYP2D6 遺伝子型との関連性を，$C_{predose}$，C_{max} 及び AUC_{28d} に基づき視覚的に検討した。Poor metabolizers と特定された被験者は 5 例のみであった。このうち 4 例が 150 mg eq.であった。Poor metabolizers の各薬物動態パラメータは extensive metabolizers で観察された値の範囲内であった。本治験の利用可能な限られた情報からは，パリペリドンの薬物動態パラメータと代謝酵素活性とに関連性は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57



参照元：5.3.1.2.2　R092670-INT-11 試験　治験総括報告書　Attachment 2.12

図 2.7.6.2.2-2 PALI palm（F004 及び F011 製剤，50 及び 150 mg eq.）を反復投与したときの血漿中パリペリドンの AUC_{28d}：CYP2D6 遺伝子型の影響

2.7.6.2.3　結論

新規の F011 製剤による曝露量は，特に反復投与後に F004 製剤による曝露量と同程度であったが，150 mg eq.では単回及び反復投与後の t_{max} は F011 製剤でわずかに延長した。

F011 製剤を用いた 50 及び 150 mg eq.の反復筋肉内投与の局所及び全身の忍容性は良好であった。F011 製剤の全般的な安全性プロファイルは F004 製剤と同様であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56ce \ 2.1 \ 2013-05-09 18:57

2.7.6.3　国内臨床第 I 相試験（PALM-JPN-1，評価資料：5.3.3.2.1）

標題：パリペリドンパルミチン酸エステルの統合失調症患者を対象とした単回投与試験

2.7.6.3.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.3.1-2 に示す。

(1) 試験の目的

主要目的

・ 統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）（25，50 及び 150 mg eq.）の単回投与における薬物動態，安全性を非盲検試験にて検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）の診断基準に基づき統合失調症［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。
2. 年齢（同意取得時）が 20 歳以上 65 歳未満の患者（入院・外来，性別を問わない）。
3. 抗精神病薬を同意取得前 28 日間以上服用しており，精神症状が安定していると治験担当医師が判断する患者。
4. 治験薬投与開始前までにリスペリドンを服用した経験があり，その記録が確認できる患者。同意取得時にリスペリドン服用の経験が確認できない場合は，治験薬投与の 8 日前までに 7 日間以上，リスペリドンを服用する。その用量，服用期間は，治験担当医師が判断する。
5. 治験薬投与日（Day 1）から Day 29 まで入院できる患者（それ以外の期間は外来でも可）。
6. 本治験への参加について被験者本人から文書による同意が得られた患者（治験担当医師が必要と判断した場合は代諾者の同意も取得する）。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき統合失調症以外の精神疾患を有する患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

2. DSM-IV の診断基準に基づき同意取得前 12 カ月以内に物質関連障害（ニコチンとカフェイン依存を除く）と診断された患者。
3. てんかん等の痙攣性疾患の合併又は既往がある患者。
4. 脳血管障害の合併又は既往がある患者。
5. 悪性症候群の既往又は脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者。
6. 遅発性ジスキネジアを有する患者。
7. 糖尿病の合併又は既往がある患者，HbA_{1c} が 5.9%以上等の糖尿病の危険因子を有する患者。
8. 心血管系障害（QTc：450 ms 以上等）を有する患者。
9. 臨床的に重要で本治験への参加が好ましくないと考えられる問題（呼吸器系，肝臓，腎臓，血液又は他の器官の異常）を有する患者。
10. 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性のある患者及び治験期間中に妊娠を希望する患者。
11. 治験薬投与前 7 日以内にリスペリドンを服用した患者。
12. 同意取得前 28 日以内に他の抗精神病薬の持効性注射剤（LAI）を投与された患者。
13. リスペリドン経口剤の禁忌に該当する患者。

・ 昏睡状態の患者
・ エピネフリンを投与中の患者
・ バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者
・ リスペリドン経口剤に対し過敏症を有する患者

14. 同意取得前 56 日以内に献血を行った患者。
15. 同意取得前 90 日以内に，他の治験に参加した患者。
16. 治験担当医師が被験者として不適当と判断した患者。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：24 例（各投与群 8 例）
・ 登録被験者数：26 例
・ 被験者数設定の根拠：

各用量の薬物動態及び安全性を検討するために必要な被験者数として設定した。

(8) 治験薬

本治験薬は，PALI palm 水性懸濁液をプレフィルドシリンジに充填したものであり，PALI palm 25，50 及び 150 mg eq.はそれぞれパリペリドン 25，50 及び 150 mg に相当する（懸濁液容量：それぞれ 0.25，0.5 及び 1.5 mL）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

治験薬のロット情報：

- PALI palm 25 mg eq.：ロット番号 01EE
- PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 02EI
- PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 03EI

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

同意取得時にリスペリドン服用の記録が確認できない被験者については，治験薬投与の 8 日前までにリスペリドンを 7 日間以上投与する。投与するリスペリドンの用量，投与期間については，治験担当医師の判断とした。

2. 投与方法

登録時に下記投与群に被験者をランダムに割り付け，治験薬を臀部筋に単回投与した。

- 25 mg eq.群：PALI palm 25 mg eq.
- 50 mg eq.群：PALI palm 50 mg eq.
- 150 mg eq.群：PALI palm 150 mg eq.

(10) 試験期間

- スクリーニング期：最大 14 日間
- 治験薬投与期：1 日間
- 観察期：127 日間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

1. 下記の薬剤については治験期間完了（Day 127 又は中止時）まで併用を禁止した。
   - リスペリドン（治験薬投与 7 日前から禁止）
   - 抗精神病薬 LAI（同意取得日の 28 日前から禁止）
   - エピネフリン［治験薬投与日（Day 1）から禁止］
   - 肝酵素誘導を起こすことが知られている薬剤（フェニトイン，バルビツール酸，カルバマゼピン，リファンピシン）（治験薬投与 14 日前から禁止）
   - 開発中の他の治験薬（同意取得日の 90 日前から禁止）
2. 電気痙攣療法は同意取得日 28 日前から治験期間完了（Day 127 又は中止時）まで禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- 併用禁止薬以外の薬剤（抗精神病薬等）については，被験者の症状に応じて，薬剤及びその用法・用量を変更することを可とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

・ 本剤の薬物相互作用については明らかになっていないため，参考として，親化合物であるリスペリドンにおいて併用注意にあたる薬剤（表 2.7.6.3.1-1）を併用する場合（併用禁止薬を除く）は同様に注意することとした。

表 2.7.6.3.1-1 リスペリドンの併用注意にあたる薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中枢神経抑制剤（バルビツール酸誘導体等）	相互に作用を増強することがあるので，減量するなど慎重に投与すること。	本剤及びこれらの薬剤の中枢神経抑制作用による。
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから，ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。
カルバマゼピン	本剤及び活性代謝物の血中濃度を低下することがある。	カルバマゼピンの薬物代謝酵素誘導により，本剤の代謝が促進されることによる。

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 9.4-2

(13) 有効性評価

・ 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）

・ 臨床上の医師の印象による変化（CGI-C）

(14) 安全性評価

・ 有害事象

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，内分泌学的検査，妊娠検査）

・ 体重，血圧，脈拍数，体温

・ 自覚症状・他覚所見

・ 心電図検査（安静時 12 誘導心電図）

・ 注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）

・ 薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

・ 血漿中 PALI palm，パリペリドン，パリペリドンの鏡像異性体（R078543 及び R078544）濃度

・ 薬物動態パラメータ

2. 薬力学作用

本治験では当該項目は計画しなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 有効性の解析対象集団：登録被験者のうち，治験薬の投与を受け，治験薬投与後に少なくとも 1 回の有効性の評価が行われた被験者の集団

・ 安全性の解析対象集団：登録被験者のうち，治験薬の投与を受けた被験者の集団

・ 薬物動態の解析対象集団：登録被験者のうち，治験薬の投与を受けた被験者の集団

2. 有効性

以下の解析を，解析対象集団全体及び投与群ごとについて行った。

・ PANSS

PANSS 総スコア，陽性症状尺度スコア，陰性症状尺度スコア，総合精神病理尺度スコア，簡易精神症状評価尺度（BPRS）スコアについて，各評価時期のスコア及びベースラインからのスコア変化量の記述統計量を算出し，対応のある t 検定を用いた治験薬投与前後の比較を行った。

・ CGI-C

評価時期ごとに頻度集計を行った。

3. 安全性

以下の解析を，解析対象集団全体及び投与群ごとについて行った。

・ 有害事象

有害事象の発現被験者数，発現割合並びに発現件数の集計を行った。

・ 臨床検査

定量項目について，検査時期ごとの検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。ベースラインからの変化量については平均値の 95%信頼区間を算出した。定性項目について，検査時期ごとの分類集計及び投与前後のクロス集計を行った。基準値がある項目について，低値，基準値内，高値に分類し，検査時期ごとの分類集計及び投与前後のクロス集計を行った。

・ 体重，血圧，脈拍数，体温

検査時期ごとの検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

・ 心電図検査

心電図パラメータについて，検査時期ごとの検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。ベースラインからの変化量については，平均値の 95%信頼区間も算出した。QTc 値及びベースラインからの変化量について，検査時期ごとに頻度集計を行った。心電図

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

の正常・異常の判定結果について，検査時期ごとに頻度集計及び投与前後のクロス集計を行った。

・ 注射部位反応

評価時期ごとに各評価項目の頻度集計を行った。

・ DIEPSS

各項目について，評価時期ごとにスコアの頻度集計を行った。評価時期ごとのスコア及びベースラインからのスコア変化量の記述統計量を算出し，Wilcoxon 符号付順位検定を用いて治験薬投与前後の比較を行った。合計スコアについて，評価時期ごとのスコア及びベースラインからのスコア変化量の記述統計量を算出し，対応のある t 検定を用いて治験薬投与前後の比較を行った。治験薬投与後の最大スコアについても上記と同様の解析を行った。

4. 薬物動態

各被験者における血漿中 PALI palm，パリペリドン及びその鏡像異性体濃度の実測値について投与群ごとに解析した。

・ 血漿中薬物濃度推移

各被験者の血漿中薬物濃度より，各採血時点の記述統計量［平均値，標準偏差（SD），中央値，最小値及び最大値等］を算出した。

・ 薬物動態パラメータの算出

各被験者の血漿中薬物濃度より，薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{∞}，$t_{1/2}$）を算出した。

・ 用量比例性

C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の用量比例性について検討した。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：日本

・ 施設数：9 施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.1-2 観察・検査及び評価スケジュール

治験日（Day）	同意	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	登録	1 0h	1 8h	2 24h	5	8	10	12	15	17	19	22	26	29	36	43	57	71	85	99	113	127	中止時[a]
許容期間（日）[b]		-14～投与															±3	±3	±7	±7	±7	±7	±7	±7	
入院[c]				←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→									
文書同意の取得	○																								
被験者特性		○																							
被験者登録・割付			○																						
治験薬投与				●																					
血液採取（薬物濃度）				○[d]	○	○	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]
自覚症状・他覚所見[f]		←…→		←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	←→	
血圧，脈拍数，体温		○		○[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長		○																							
体重		○		○[d]							○					○				○				○	○
心電図		○		○[d]				○			○					○				○				○	○
臨床検査[g]		○[h]		○[d]							○					○				○				○[h]	○[h]
注射部位反応				○[i]	○	○	○	○			○													○	○
DIEPSS[j]		○														○				○				○	○
PANSS，CGI		○														○								○	

a：治験薬投与後，治験を中止した場合，可能な限り安全性及び薬物動態に関する項目を調査した。また，その後 Day 127 まで有害事象の有無について確認した。
b：許容期間内で観察・検査が実施できない場合，可能な限り観察・検査時期に近い時点にて観察・検査を実施した。
c：治験薬投与日から Day 29 の観察・検査完了までは，入院で治験を実施した。（ただし，治験担当医師の判断による一時外出・外泊は可とした）
d：治験薬投与前に実施した。（可能な限り投与直前に実施した）
e：可能な限り，Day 1 の治験薬投与と同じ時刻に検体を採取した。
f：スクリーニング検査実施後から（リスペリドン服用の記録が確認できずリスペリドンを投与した場合はリスペリドン投与を開始した時点から）治験薬を投与するまでに認められた自覚症状，他覚所見については，安全性上好ましくない事象として取り扱った。
g：血液学的検査，血液生化学検査，内分泌学的検査，尿検査。
h：女性のみ妊娠検査も実施した。
i：治験薬投与後 30 分に観察した。
j：抗パーキンソン病薬の併用開始時及び投与量変更時には，その直前にも実施した。
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 9.5-1

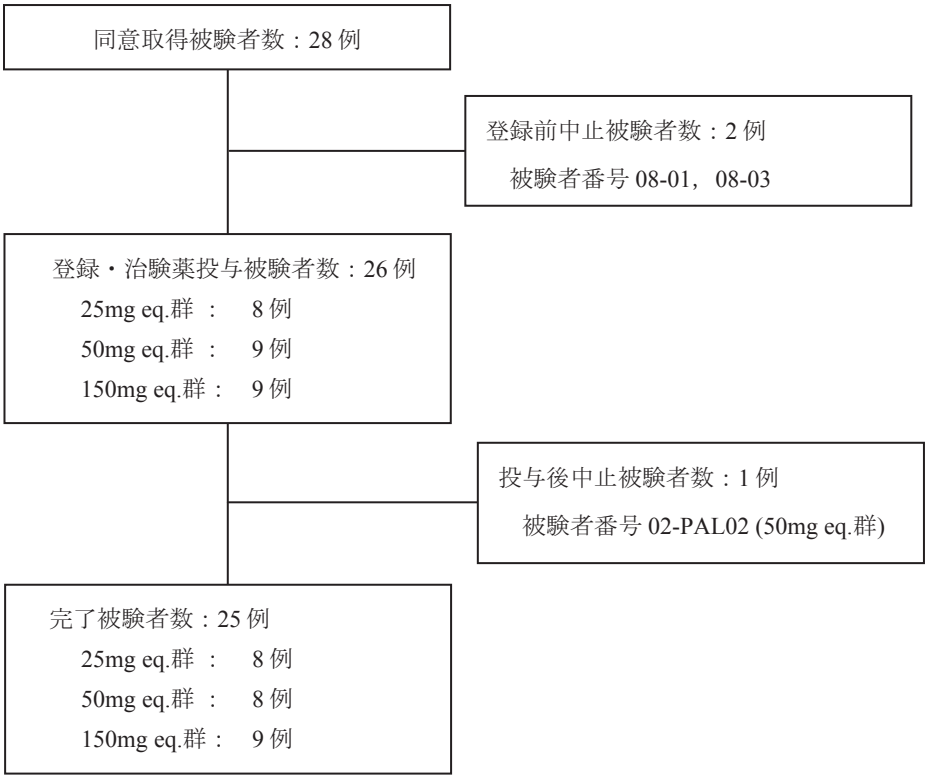
2.7.6.3.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-1 に，中止理由を表 2.7.6.3.2-1 に示す。

本治験への参加について同意が得られた被験者 28 例のうち，登録前に中止した 2 例を除く 26 例が本治験に登録され治験薬の投与を受けた。内訳は，25 mg eq.群が 8 例，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群がそれぞれ 9 例であった。登録前に中止した 2 例について，被験者番号 08-01 は同意取得後に遅発性ジスキネジアを有することが判明し，また被験者番号 08-03 は同意取得後に悪性症候群の既往を有することが判明し，除外基準に抵触することから治験を中止した。

治験薬の投与を受けた 26 例のうち，1 例が治験を中止し 25 例が治験を完了した。内訳は，25 mg eq.群及び 50 mg eq.群がそれぞれ 8 例，150 mg eq.群が 9 例であった。治験薬投与後に中止した被験者（被験者番号 02-PAL02，50 mg eq.群）の中止理由は有害事象（息詰まり）であった。



参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　図 10.1-1

図 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-1 中止理由［登録された被験者］

内訳	25 mg eq. 群 被験者数(%)	50 mg eq. 群 被験者数(%)	150 mg eq. 群 被験者数(%)	全体 被験者数(%)
登録された被験者	8	9	9	26
治験薬投与前に中止した被験者	0	0	0	0
治験薬投与後に中止した被験者	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)
有害事象の発現又は悪化により治験の継続が困難	0	1 (11.1)	0	1 (3.8)

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 14.1-2

(2) 解析対象集団の内訳

有効性の解析対象集団は，本治験に登録され治験薬の投与を受けた被験者 26 例のうち，治験薬投与後に少なくとも 1 回の有効性の評価が行われた 25 例とした。有効性の解析対象集団から除外した 1 例は，50 mg eq.群の被験者（被験者番号 02-PAL02）であり，有害事象の発現により Day 15 評価後に中止し有効性の評価が 1 回も行われなかったため除外となった。

薬物動態の解析対象集団は，本治験に登録され治験薬の投与を受けたすべての被験者 26 例とした。

安全性の解析対象集団は，本治験に登録され治験薬の投与を受けたすべての被験者 26 例とした。

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.3.2-2 及び表 2.7.6.3.2-3 に示す。

有効性の解析対象集団の 25 例において，性別の内訳は男性が 64.0%（16/25 例），女性が 36.0%（9/25 例），年齢の平均値（SD）は 41.8（9.8）歳であった。体重の平均値（SD）は 68.20（9.83）kg，BMI の平均値（SD）は 25.30（3.54）であった。

診断名は全例が統合失調症で，病型は解体型が 36.0%（9/25 例），妄想型が 32.0%（8/25 例），鑑別不能型及び残遺型がいずれも 16.0%（4/25 例），罹病期間の平均値（SD）は 18.02（8.94）年であった。診療区分では，入院が 72.0%（18/25 例），外来が 28.0%（7/25 例），ベースラインの PANSS 総スコアの平均値（SD）が 75.4（22.3）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-2 人口統計学的特性［有効性の解析対象集団］

	25 mg eq. 群	50 mg eq. 群	150 mg eq. 群	全体
解析対象被験者数	8	8	9	25
性別				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
男性	6 (75.0)	5 (62.5)	5 (55.6)	16 (64.0)
女性	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	9 (36.0)
年齢 (歳)				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
30 歳未満	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.0)
30 歳以上 40 歳未満	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (44.4)	8 (32.0)
40 歳以上 50 歳未満	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (33.3)	8 (32.0)
50 歳以上 60 歳未満	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (22.2)	7 (28.0)
平均値 (SD)	40.3 (11.8)	43.5 (9.4)	41.8 (9.2)	41.8 (9.8)
中央値	41.5	47.0	47.0	45.0
最小値 ; 最大値	20; 55	29; 53	30; 52	20; 55
身長 (cm)				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
150 cm 以上 160 cm 未満	3 (37.5)	1 (12.5)	5 (55.6)	9 (36.0)
160 cm 以上 170 cm 未満	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (33.3)	9 (36.0)
170 cm 以上 180 cm 未満	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (11.1)	7 (28.0)
平均値 (SD)	164.89 (10.66)	167.20 (5.67)	161.14 (7.32)	164.28 (8.19)
中央値	165.60	168.30	158.00	164.50
最小値 ; 最大値	150.4; 179.0	158.5; 173.0	154.0; 176.9	150.4; 179.0
体重 (kg)				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
40 kg 以上 50 kg 未満	0	0	0	0
50 kg 以上 60 kg 未満	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (11.1)	4 (16.0)
60 kg 以上 70 kg 未満	4 (50.0)	3 (37.5)	5 (55.6)	12 (48.0)
70 kg 以上 80 kg 未満	1 (12.5)	0	3 (33.3)	4 (16.0)
80 kg 以上	2 (25.0)	3 (37.5)	0	5 (20.0)
平均値 (SD)	68.91 (11.67)	69.85 (11.58)	66.09 (6.71)	68.20 (9.83)
中央値	65.55	65.15	65.10	65.10
最小値 ; 最大値	53.2; 84.3	57.7; 86.6	56.6; 75.0	53.2; 86.6
BMI (kg/m^2)				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
18.5 kg/m^2 未満	0	0	0	0
18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満	4 (50.0)	5 (62.5)	3 (33.3)	12 (48.0)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	3 (37.5)	2 (25.0)	4 (44.4)	9 (36.0)
30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	4 (16.0)
平均値 (SD)	25.26 (3.03)	25.06 (4.75)	25.54 (3.11)	25.30 (3.54)
中央値	24.65	23.60	25.40	25.10
最小値 ; 最大値	21.9; 31.8	20.0; 34.5	21.6; 30.4	20.0; 34.5

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-3 ベースラインの基準値の特性［有効性の解析対象集団］

	25 mg eq. 群	50 mg eq. 群	150 mg eq. 群	全体
解析対象被験者数	8	8	9	25
診断名				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
統合失調症	8 (100.0)	8 (100.0)	9 (100.0)	25 (100.0)
病型				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
295.30 妄想型	2 (25.0)	4 (50.0)	2 (22.2)	8 (32.0)
295.10 解体型	4 (50.0)	2 (25.0)	3 (33.3)	9 (36.0)
295.20 緊張型	0	0	0	0
295.90 鑑別不能型	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	4 (16.0)
295.60 残遺型	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	4 (16.0)
発症歴				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
初発	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	4 (16.0)
再発	6 (75.0)	7 (87.5)	8 (88.9)	21 (84.0)
罹病期間 (年)				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
5 年未満	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
5 年以上 10 年未満	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (22.2)	5 (20.0)
10 年以上 20 年未満	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (33.3)	8 (32.0)
20 年以上 30 年未満	2 (25.0)	3 (37.5)	4 (44.4)	9 (36.0)
30 年以上	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.0)
平均値 (SD)	15.96 (10.05)	20.13 (9.32)	17.99 (8.16)	18.02 (8.94)
中央値	13.65	22.25	17.30	17.30
最小値 ; 最大値	2.8; 32.8	5.2; 30.7	6.4; 29.3	2.8; 32.8
最近の発症から治験薬投与開始までの期間				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
6 カ月未満	2 (25.0)	3 (37.5)	3 (33.3)	8 (32.0)
6 カ月以上 1 年未満	0	0	0	0
1 年以上 3 年未満	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (11.1)	4 (16.0)
3 年以上 5 年未満	0	2 (25.0)	0	2 (8.0)
5 年以上	4 (50.0)	2 (25.0)	5 (55.6)	11 (44.0)
平均値 (SD)	7.84 (8.66)	7.20 (10.53)	7.06 (9.24)	7.35 (9.10)
中央値	4.25	2.70	6.30	3.80
最小値 ; 最大値	0.2; 22.7	0.1; 27.8	0.2; 29.3	0.1; 29.3
診療区分 (同意取得前)				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
入院	5 (62.5)	6 (75.0)	7 (77.8)	18 (72.0)
外来	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (22.2)	7 (28.0)
CGI-S				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
ごく軽度	2 (25.0)	0	1 (11.1)	3 (12.0)
軽度	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (11.1)	7 (28.0)
中等度	0	2 (25.0)	4 (44.4)	6 (24.0)
やや重度	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (11.1)	3 (12.0)
重度	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (22.2)	5 (20.0)
最重度	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-3 ベースラインの基準値の特性［有効性の解析対象集団］（続き）

	25 mg eq. 群	50 mg eq. 群	150 mg eq. 群	全体
DIEPSS 概括重症度				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
0 (なし)	5 (62.5)	4 (50.0)	5 (55.6)	14 (56.0)
1 (ごく軽度)	1 (12.5)	3 (37.5)	2 (22.2)	6 (24.0)
2 (軽度)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	4 (16.0)
3 (中等度)	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
PANSS 総スコア				
被験者数	8	8	9	25
分類 , 被験者数 (%)				
40 未満	1 (12.5)	0	0	1 (4.0)
40 以上 60 未満	3 (37.5)	1 (12.5)	2 (22.2)	6 (24.0)
60 以上 80 未満	1 (12.5)	2 (25.0)	3 (33.3)	6 (24.0)
80 以上 100 未満	1 (12.5)	3 (37.5)	4 (44.4)	8 (32.0)
100 以上	2 (25.0)	2 (25.0)	0	4 (16.0)
平均値 (SD)	72.8 (30.3)	79.1 (21.5)	74.4 (16.0)	75.4 (22.3)
中央値	66.5	83.5	67.0	77.0
最小値 ; 最大値	37; 114	47; 107	56; 97	37; 114

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.2-2

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

本治験に登録されたすべての被験者 26 例が，PALI palm 25，50 又は 150 mg eq.のいずれかの用量の単回投与を受けた。用量別の内訳は 25 mg eq.が 8 例，50 mg eq.及び 150 mg eq.がそれぞれ 9 例であった。

(5) 有効性の結果

1) PANSS 総スコア

評価時期ごとの PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.2-4 に示す。

ベースラインにおける PANSS 総スコア［平均値（SD）］は，25 mg eq.群 72.8（30.3），50 mg eq.群 79.1（21.5），150 mg eq.群 74.4（16.0）であった。

評価時期別の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，Day 29 においては，25 mg eq.群 1.3（10.3），50 mg eq.群 -7.0（13.1），150 mg eq.群 -3.3（3.2）であり，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群でスコアの減少がみられた。また，Day 127 においては，25 mg eq.群 -5.1（7.3），50 mg eq.群 -9.9（13.3），150 mg eq.群 -7.4（9.1）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-4 評価時期ごとの PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量
［有効性の解析対象集団］

評価時期	項目	25 mg eq. 群			50 mg eq. 群			150 mg eq. 群			全体		
		被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]
ベースライン	スコア	8	72.8 (30.3)	-	8	79.1 (21.5)	-	9	74.4 (16.0)	-	25	75.4 (22.3)	-
Day 29	スコア	8	74.0 (28.3)	-	8	72.1 (24.1)	-	9	71.1 (15.1)	-	25	72.4 (21.9)	-
	ベースラインからの変化量	8	1.3 (10.3)	0.7423	8	-7.0 (13.1)	0.1752	9	-3.3 (3.2)	0.0142	25	-3.0 (9.8)	0.1343
Day 127	スコア	8	67.6 (29.7)	-	7	73.9 (22.7)	-	9	67.0 (13.7)	-	24	69.2 (21.9)	-
	ベースラインからの変化量	8	-5.1 (7.3)	0.0860	7	-9.9 (13.3)	0.0978	9	-7.4 (9.1)	0.0399	24	-7.4 (9.7)	0.0011

a：対応のある t 検定によるベースラインとの比較
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

2) PANSS 下位評価尺度スコア

a) 陽性症状尺度スコア

評価時期ごとの陽性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.2-5 に示す。

ベースラインにおける陽性症状尺度スコア［平均値（SD）］は，25 mg eq.群 15.6（10.6），50 mg eq.群 17.0（5.3），150 mg eq.群 16.9（5.2）であった。

評価時期別の陽性症状尺度スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，Day 29 においては，25 mg eq.群 0.6（5.8），50 mg eq.群 -2.5（3.6），150 mg eq.群-1.0（1.3）であり，Day 127 においては，25 mg eq.群 -0.5（1.7），50 mg eq.群 1.6（15.2），150 mg eq.群 -2.6（3.4）であった。

表 2.7.6.3.2-5 評価時期ごとの陽性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量
［有効性の解析対象集団］

評価時期	項目	25 mg eq. 群			50 mg eq. 群			150 mg eq. 群			全体		
		被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]
ベースライン	スコア	8	15.6 (10.6)	-	8	17.0 (5.3)	-	9	16.9 (5.2)	-	25	16.5 (7.1)	-
Day 29	スコア	8	16.3 (9.6)	-	8	14.5 (5.7)	-	9	15.9 (5.1)	-	25	15.6 (6.8)	-
	ベースラインからの変化量	8	0.6 (5.8)	0.7686	8	-2.5 (3.6)	0.0892	9	-1.0 (1.3)	0.0531	25	-1.0 (4.0)	0.2376
Day 127	スコア	8	15.1 (10.2)	-	8	18.6 (11.9)	-	9	14.3 (3.8)	-	25	16.0 (8.9)	-
	ベースラインからの変化量	8	-0.5 (1.7)	0.4304	8	1.6 (15.2)	0.7715	9	-2.6 (3.4)	0.0518	25	-0.6 (8.7)	0.7497

a：対応のある t 検定によるベースラインとの比較
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

b) 陰性症状尺度スコア

評価時期ごとの陰性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.2-6 に示す。

ベースラインにおける陰性症状尺度スコア［平均値（SD）］は，25 mg eq.群 21.3（8.0），50 mg eq.群 21.0（7.4），150 mg eq.群 20.9（4.5）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

評価時期別の陰性症状尺度スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，Day 29 においては，25 mg eq.群 -0.1（2.3），50 mg eq.群 -0.1（3.9），150 mg eq.群 -0.9（1.2）であった。Day 127 においては，25 mg eq.群 -1.5（1.5），50 mg eq.群 -1.9（2.1），150 mg eq.群 -0.9（1.4）であった。

表 2.7.6.3.2-6 評価時期ごとの陰性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量
［有効性の解析対象集団］

評価時期	項目	25 mg eq. 群			50 mg eq. 群			150 mg eq. 群			全体		
		被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]
ベースライン	スコア	8	21.3 (8.0)	-	8	21.0 (7.4)	-	9	20.9 (4.5)	-	25	21.0 (6.4)	-
Day 29	スコア	8	21.1 (8.1)	-	8	20.9 (6.5)	-	9	20.0 (3.8)	-	25	20.6 (6.1)	-
	ベースラインからの変化量	8	-0.1 (2.3)	0.8819	8	-0.1 (3.9)	0.9298	9	-0.9 (1.2)	0.0516	25	-0.4 (2.5)	0.4404
Day 127	スコア	8	19.8 (8.1)	-	7	20.0 (7.2)	-	9	20.0 (4.2)	-	24	19.9 (6.3)	-
	ベースラインからの変化量	8	-1.5 (1.5)	0.0263	7	-1.9 (2.1)	0.0593	9	-0.9 (1.4)	0.0864	24	-1.4 (1.6)	0.0004

a：対応のある t 検定によるベースラインとの比較
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

c) 総合精神病理尺度スコア

評価時期ごとの総合精神病理尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.2-7 に示す。

ベースラインにおける総合精神病理尺度スコア［平均値（SD）］は，25 mg eq.群 35.9（13.5），50 mg eq.群 41.1（10.5），150 mg eq.群 36.7（8.9）であった。

評価時期別の総合精神病理尺度スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，Day 29 においては，25 mg eq.群 0.8（3.7），50 mg eq.群 -4.4（8.2），150 mg eq.群 -1.4（1.6）であった。Day 127 においては，25 mg eq.群 -3.1（5.0），50 mg eq.群 -4.4（8.7），150 mg eq.群 -4.0（5.6）であった。

表 2.7.6.3.2-7 評価時期ごとの総合精神病理尺度スコア及びベースラインからの変化量
［有効性の解析対象集団］

評価時期	項目	25 mg eq. 群			50 mg eq. 群			150 mg eq. 群			全体		
		被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]
ベースライン	スコア	8	35.9 (13.5)	-	8	41.1 (10.5)	-	9	36.7 (8.9)	-	25	37.8 (10.8)	-
Day 29	スコア	8	36.6 (12.8)	-	8	36.8 (12.6)	-	9	35.2 (8.8)	-	25	36.2 (11.0)	-
	ベースラインからの変化量	8	0.8 (3.7)	0.5798	8	-4.4 (8.2)	0.1747	9	-1.4 (1.6)	0.0260	25	-1.7 (5.4)	0.1301
Day 127	スコア	8	32.8 (13.1)	-	7	39.0 (11.0)	-	9	32.7 (7.3)	-	24	34.5 (10.5)	-
	ベースラインからの変化量	8	-3.1 (5.0)	0.1221	7	-4.4 (8.7)	0.2265	9	-4.0 (5.6)	0.0633	24	-3.8 (6.2)	0.0060

a：対応のある t 検定によるベースラインとの比較
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.4-4

d) BPRS スコア

評価時期ごとの BPRS スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.3.2-8 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

ベースラインにおける BPRS スコア［平均値（SD）］は，25 mg eq.群 39.0（16.2），50 mg eq.群 44.3（12.0），150 mg eq.群 42.2（10.1）であった。

評価時期別の BPRS スコアのベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，Day 29 においては，25 mg eq.群 1.0（7.3），50 mg eq.群 -5.4（10.2），150 mg eq.群 -1.8（1.6）であった。Day 127 においては，25 mg eq.群 -3.0（5.5），50 mg eq.群 -6.6（10.6），150 mg eq.群 -4.4（6.7）であった。

表 2.7.6.3.2-8 評価時期ごとの BPRS スコア及びベースラインからの変化量
［有効性の解析対象集団］

評価時期	項目	25 mg eq. 群			50 mg eq. 群			150 mg eq. 群			全体		
		被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]	被験者数	平均値 (SD)	p 値 [a]
ベースライン	スコア	8	39.0 (16.2)	-	8	44.3 (12.0)	-	9	42.2 (10.1)	-	25	41.8 (12.5)	-
Day 29	スコア	8	40.0 (14.6)	-	8	38.9 (14.3)	-	9	40.4 (8.8)	-	25	39.8 (12.1)	-
	ベースラインからの変化量	8	1.0 (7.3)	0.7081	8	-5.4 (10.2)	0.1796	9	-1.8 (1.6)	0.0092	25	-2.0 (7.3)	0.1751
Day 127	スコア	8	36.0 (15.7)	-	7	40.4 (13.3)	-	9	37.8 (6.1)	-	24	38.0 (11.7)	-
	ベースラインからの変化量	8	-3.0 (5.5)	0.1653	7	-6.6 (10.6)	0.1514	9	-4.4 (6.7)	0.0829	24	-4.6 (7.5)	0.0064

a：対応のある t 検定によるベースラインとの比較
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.4-5

3) CGI-C

評価時期ごとの CGI-C 評価の頻度集計を表 2.7.6.3.2-9 に示す。

CGI-C の評価において，全体での不変以上の割合は，Day 29 及び Day 127 ともに 92.0%（23/25 例）であった。投与群別では，Day 29 で 25 mg eq.群が 75.0%（6/8 例），50 mg eq.群及び 150 mg eq.群がそれぞれ 100.0%（8/8 例及び 9/9 例）であった。Day 127 で 25 mg eq.群が 100.0%（8/8 例），50 mg eq.群が 87.5%（7/8 例），150 mg eq.群が 88.9%（8/9 例）であった。

一方，悪化した被験者は，Day 29 においては 25 mg eq.群で軽度悪化及び著明悪化がそれぞれ 1 例に，Day 127 においては 50 mg eq.群で著明悪化が 1 例，150 mg eq.群で軽度悪化が 1 例に認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-9 評価時期ごとの CGI-C 評価の頻度集計［有効性の解析対象集団］

評価時期	CGI-C	25 mg eq. 群	50 mg eq. 群	150 mg eq. 群	全体
		被験者数（%）	被験者数（%）	被験者数（%）	被験者数（%）
Day 29	解析対象被験者	8	8	9	25
	著明改善	0	0	0	0
	中等度改善	0	0	0	0
	軽度改善	1 (12.5%)	3 (37.5%)	2 (22.2%)	6 (24.0%)
	不変	5 (62.5%)	5 (62.5%)	7 (77.8%)	17 (68.0%)
	軽度悪化	1 (12.5%)	0	0	1 (4.0%)
	中等度悪化	0	0	0	0
	著明悪化	1 (12.5%)	0	0	1 (4.0%)
	不変以上	6 (75.0%)	8 (100.0%)	9 (100.0%)	23 (92.0%)
Day 127	解析対象被験者	8	8	9	25
	著明改善	0	0	0	0
	中等度改善	0	1 (12.5%)	2 (22.2%)	3 (12.0%)
	軽度改善	1 (12.5%)	3 (37.5%)	1 (11.1%)	5 (20.0%)
	不変	7 (87.5%)	3 (37.5%)	5 (55.6%)	15 (60.0%)
	軽度悪化	0	0	1 (11.1%)	1 (4.0%)
	中等度悪化	0	0	0	0
	著明悪化	0	1 (12.5%)	0	1 (4.0%)
	不変以上	8 (100.0%)	7 (87.5%)	8 (88.9%)	23 (92.0%)

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.4-6

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

被験者の自覚症状及び他覚所見等を調査し，症状及び所見が認められた場合に有害事象とした。スクリーニング検査実施後から治験薬投与を行うまでに発現した自覚症状及び他覚所見は，有害事象とは扱わなかった。

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

症例報告書に記載された有害事象名は，MedDRA/J Ver.14.1 を用いコード化した。なお，治験総括報告書作成時には MedDRA/J Ver.9.0 を用いたが，本 CTD 作成にあたり再度コード化した。有害事象の解析では，Treatment Emargent Signs and Symptoms を対象とした。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象は全体の 96.2%（25/26 例）に発現した。投与群別では，25 mg eq.群が 87.5%（7/8 例），50 mg eq.群及び 150 mg eq.群がともに 100.0%（9/9 例）であった。

発現割合の高い有害事象（発現割合が 20%を超えた事象）は全体で，血中プロラクチン増加 42.3%（11/26 例），体重増加 38.5%（10/26 例），統合失調症，便秘及び血中トリグリセリド増加がいずれも 23.1%（6/26 例）であった。

時期別の有害事象発現割合は，Day 1～8 が 34.6%（9/26 例），Day 9～15 が 65.4%（17/26 例），Day 16～22 が 23.1%（6/26 例），Day 23～29 が 42.3%（11/26 例），Day 30 以降が 96.2%（25/26 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.3.2-10 に示す。

有害事象の重症度別の発現割合は全体で，軽度が 73.1%（19/26 例），中等度が 15.4%（4/26 例），高度が 7.7%（2/26 例）と発現した有害事象の多くが軽度であった。高度と判定された有害事象は，統合失調症及び息詰まりでそれぞれ 3.8%（1/26 例）に発現した。投与群別では，25 mg eq.群で軽度が 62.5%（5/8 例），中等度が 25.0%（2/8 例），50 mg eq.群で軽度が 66.7%（6/9 例），中等度が 11.1%（1/9 例），高度が 22.2%（2/9 例），150 mg eq.群で軽度が 88.9%（8/9 例），中等度が 11.1%（1/9 例）であった。いずれの投与群においても軽度の事象が多く，高度の事象は 50 mg eq.群のみで発現した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	25 mg eq. 群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	8							
事象発現被験者数	7	(87.5)	5	(62.5)	2	(25.0)	0	
感染症および寄生虫症	6	(75.0)	6	(75.0)	0		0	
鼻咽頭炎	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0	
膀胱炎	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0	
咽頭炎	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
足部白癬	0		0		0		0	
気管支肺炎	0		0		0		0	
股部白癬	0		0		0		0	
尿路感染	0		0		0		0	
白癬感染	0		0		0		0	
ノロウイルス性胃腸炎	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
感染性皮膚嚢腫	0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0		0	
皮膚乳頭腫	0		0		0		0	
内分泌障害	0		0		0		0	
高プロラクチン血症	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	0		0		0		0	
高血糖	0		0		0		0	
精神障害	4	(50.0)	3	(37.5)	1	(12.5)	0	
統合失調症	2	(25.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	
不眠症	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
不相応な情動	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0	
自殺念慮	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
神経系障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
錐体外路障害	0		0		0		0	
傾眠	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
浮動性めまい	0		0		0		0	
頭痛	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
感覚鈍麻	0		0		0		0	
眼障害	0		0		0		0	
眼の異常感	0		0		0		0	
心臓障害	0		0		0		0	
徐脈	0		0		0		0	
頻脈	0		0		0		0	
血管障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
潮紅	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
高血圧	0		0		0		0	
起立性低血圧	0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
喘息	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
息詰まり	0		0		0		0	
鼻出血	0		0		0		0	
誤嚥性肺炎	0		0		0		0	
上気道の炎症	0		0		0		0	
閉塞性気道障害	0		0		0		0	
胃腸障害	3	(37.5)	3	(37.5)	0		0	
便秘	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
下痢	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
腹部不快感	0		0		0		0	
齲歯	0		0		0		0	
嚥下障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
便失禁	0		0		0		0	
胃炎	0		0		0		0	
悪心	0		0		0		0	
歯痛	0		0		0		0	
心窩部不快感	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	25 mg eq. 群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
肝胆道系障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
脂肪肝	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0	
過角化	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
そう痒症	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		0		0	
関節痛	0		0		0		0	
腎および尿路障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
排尿困難	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(50.0)	4	(50.0)	0		0	
注射部位疼痛	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
注射部位紅斑	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
発熱	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0	
注射部位硬結	0		0		0		0	
注射部位静脈炎	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
易刺激性	0		0		0		0	
倦怠感	0		0		0		0	
血管穿刺部位血腫	0		0		0		0	
臨床検査	6	(75.0)	5	(62.5)	1	(12.5)	0	
血中プロラクチン増加	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
体重増加	4	(50.0)	3	(37.5)	1	(12.5)	0	
血中トリグリセリド増加	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0	
尿ｐＨ上昇	0		0		0		0	
白血球数増加	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
血中尿酸増加	2	(25.0)	2	(25.0)	0		0	
好塩基球数増加	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
血中ブドウ糖増加	0		0		0		0	
血圧低下	0		0		0		0	
血圧上昇	0		0		0		0	
心電図ＱＴ延長	0		0		0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0	
グリコヘモグロビン増加	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
ヘモグロビン減少	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0	
好中球数増加	0		0		0		0	
体重減少	0		0		0		0	
血中リン増加	0		0		0		0	
尿比重減少	0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0		0		0		0	
外科および内科処置	0		0		0		0	
智歯抜歯	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq. 群 合計 被験者数	(%)	軽度 被験者数	(%)	中等度 被験者数	(%)	高度 被験者数	(%)
解析対象被験者数	9							
事象発現被験者数	9	(100.0)	6	(66.7)	1	(11.1)	2	(22.2)
感染症および寄生虫症	5	(55.6)	4	(44.4)	1	(11.1)	0	
鼻咽頭炎	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
膀胱炎	0		0		0		0	
咽頭炎	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
足部白癬	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
気管支肺炎	0		0		0		0	
股部白癬	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
尿路感染	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
白癬感染	0		0		0		0	
ノロウイルス性胃腸炎	0		0		0		0	
感染性皮膚嚢腫	0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
皮膚乳頭腫	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
内分泌障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
高プロラクチン血症	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
代謝および栄養障害	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
高血糖	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
精神障害	5	(55.6)	3	(33.3)	1	(11.1)	1	(11.1)
統合失調症	3	(33.3)	1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)
不眠症	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
不相応な情動	0		0		0		0	
落ち着きのなさ	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
自殺念慮	0		0		0		0	
神経系障害	4	(44.4)	2	(22.2)	2	(22.2)	0	
錐体外路障害	3	(33.3)	2	(22.2)	1	(11.1)	0	
傾眠	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
浮動性めまい	0		0		0		0	
頭痛	0		0		0		0	
感覚鈍麻	0		0		0		0	
眼障害	0		0		0		0	
眼の異常感	0		0		0		0	
心臓障害	0		0		0		0	
徐脈	0		0		0		0	
頻脈	0		0		0		0	
血管障害	2	(22.2)	1	(11.1)	1	(11.1)	0	
潮紅	0		0		0		0	
高血圧	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
起立性低血圧	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(22.2)	1	(11.1)	0		1	(11.1)
喘息	0		0		0		0	
息詰まり	1	(11.1)	0		0		1	(11.1)
鼻出血	0		0		0		0	
誤嚥性肺炎	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
上気道の炎症	0		0		0		0	
閉塞性気道障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
胃腸障害	6	(66.7)	5	(55.6)	1	(11.1)	0	
便秘	5	(55.6)	4	(44.4)	1	(11.1)	0	
下痢	0		0		0		0	
腹部不快感	0		0		0		0	
齲歯	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
嚥下障害	0		0		0		0	
便失禁	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
胃炎	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
悪心	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
歯痛	0		0		0		0	
心窩部不快感	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq. 群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
肝胆道系障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
脂肪肝	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
接触性皮膚炎	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
過角化	0		0		0		0	
そう痒症	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
関節痛	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0	
排尿困難	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
月経困難症	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
注射部位疼痛	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
注射部位紅斑	0		0		0		0	
発熱	0		0		0		0	
注射部位硬結	0		0		0		0	
注射部位静脈炎	0		0		0		0	
易刺激性	0		0		0		0	
倦怠感	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血管穿刺部位血腫	0		0		0		0	
臨床検査	8	(88.9)	7	(77.8)	1	(11.1)	0	
血中プロラクチン増加	4	(44.4)	3	(33.3)	1	(11.1)	0	
体重増加	3	(33.3)	3	(33.3)	0		0	
血中トリグリセリド増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
尿ｐＨ上昇	0		0		0		0	
白血球数増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血中尿酸増加	0		0		0		0	
好塩基球数増加	0		0		0		0	
血中ブドウ糖増加	0		0		0		0	
血圧低下	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血圧上昇	0		0		0		0	
心電図ＱＴ延長	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0	
グリコヘモグロビン増加	0		0		0		0	
ヘモグロビン減少	0		0		0		0	
好中球数増加	0		0		0		0	
体重減少	0		0		0		0	
血中リン増加	0		0		0		0	
尿比重減少	0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0		0		0		0	
外科および内科処置	0		0		0		0	
智歯抜歯	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150 mg eq. 群 合計 被験者数	(%)	軽度 被験者数	(%)	中等度 被験者数	(%)	高度 被験者数	(%)
解析対象被験者数	9							
事象発現被験者数	9	(100.0)	8	(88.9)	1	(11.1)	0	
感染症および寄生虫症	4	(44.4)	3	(33.3)	1	(11.1)	0	
鼻咽頭炎	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
膀胱炎	0		0		0		0	
咽頭炎	0		0		0		0	
足部白癬	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
気管支肺炎	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
股部白癬	0		0		0		0	
尿路感染	0		0		0		0	
白癬感染	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
ノロウイルス性胃腸炎	0		0		0		0	
感染性皮膚嚢腫	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0		0	
皮膚乳頭腫	0		0		0		0	
内分泌障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
高プロラクチン血症	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
代謝および栄養障害	0		0		0		0	
高血糖	0		0		0		0	
精神障害	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
統合失調症	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
不眠症	0		0		0		0	
不相応な情動	0		0		0		0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0	
自殺念慮	0		0		0		0	
神経系障害	3	(33.3)	3	(33.3)	0		0	
錐体外路障害	0		0		0		0	
傾眠	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
浮動性めまい	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
頭痛	0		0		0		0	
感覚鈍麻	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
眼障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
眼の異常感	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
心臓障害	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
徐脈	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
頻脈	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血管障害	0		0		0		0	
潮紅	0		0		0		0	
高血圧	0		0		0		0	
起立性低血圧	0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
喘息	0		0		0		0	
息詰まり	0		0		0		0	
鼻出血	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
誤嚥性肺炎	0		0		0		0	
上気道の炎症	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
閉塞性気道障害	0		0		0		0	
胃腸障害	3	(33.3)	3	(33.3)	0		0	
便秘	0		0		0		0	
下痢	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
腹部不快感	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
齲歯	0		0		0		0	
嚥下障害	0		0		0		0	
便失禁	0		0		0		0	
胃炎	0		0		0		0	
悪心	0		0		0		0	
歯痛	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
心窩部不快感	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150 mg eq. 群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
肝胆道系障害	0		0		0		0	
脂肪肝	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	0		0		0		0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0	
過角化	0		0		0		0	
そう痒症	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
関節痛	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0	
排尿困難	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
月経困難症	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(33.3)	2	(22.2)	1	(11.1)	0	
注射部位疼痛	3	(33.3)	3	(33.3)	0		0	
注射部位紅斑	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
発熱	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
注射部位硬結	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
注射部位静脈炎	0		0		0		0	
易刺激性	1	(11.1)	0		1	(11.1)	0	
倦怠感	0		0		0		0	
血管穿刺部位血腫	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
臨床検査	9	(100.0)	9	(100.0)	0		0	
血中プロラクチン増加	6	(66.7)	6	(66.7)	0		0	
体重増加	3	(33.3)	3	(33.3)	0		0	
血中トリグリセリド増加	3	(33.3)	3	(33.3)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	(22.2)	2	(22.2)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
尿ｐＨ上昇	3	(33.3)	3	(33.3)	0		0	
白血球数増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血中尿酸増加	0		0		0		0	
好塩基球数増加	0		0		0		0	
血中ブドウ糖増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血圧低下	0		0		0		0	
血圧上昇	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
心電図ＱＴ延長	0		0		0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
グリコヘモグロビン増加	0		0		0		0	
ヘモグロビン減少	0		0		0		0	
好中球数増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
体重減少	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血中リン増加	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
尿比重減少	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
外科および内科処置	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	
智歯抜歯	1	(11.1)	1	(11.1)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	全体							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	26							
事象発現被験者数	25	(96.2)	19	(73.1)	4	(15.4)	2	(7.7)
感染症および寄生虫症	15	(57.7)	13	(50.0)	2	(7.7)	0	
鼻咽頭炎	5	(19.2)	5	(19.2)	0		0	
膀胱炎	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
咽頭炎	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
足部白癬	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
気管支肺炎	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
股部白癬	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
尿路感染	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
白癬感染	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
ノロウイルス性胃腸炎	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
感染性皮膚嚢腫	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
皮膚乳頭腫	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
内分泌障害	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
高プロラクチン血症	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
代謝および栄養障害	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
高血糖	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
精神障害	10	(38.5)	6	(23.1)	3	(11.5)	1	(3.8)
統合失調症	6	(23.1)	2	(7.7)	3	(11.5)	1	(3.8)
不眠症	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
不相応な情動	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
落ち着きのなさ	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
自殺念慮	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
神経系障害	8	(30.8)	6	(23.1)	2	(7.7)	0	
錐体外路障害	3	(11.5)	2	(7.7)	1	(3.8)	0	
傾眠	3	(11.5)	2	(7.7)	1	(3.8)	0	
浮動性めまい	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
頭痛	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
感覚鈍麻	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
眼障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
眼の異常感	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
心臓障害	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
徐脈	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
頻脈	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血管障害	3	(11.5)	2	(7.7)	1	(3.8)	0	
潮紅	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
高血圧	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
起立性低血圧	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(19.2)	4	(15.4)	0		1	(3.8)
喘息	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
息詰まり	1	(3.8)	0		0		1	(3.8)
鼻出血	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
誤嚥性肺炎	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
上気道の炎症	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
閉塞性気道障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
胃腸障害	12	(46.2)	11	(42.3)	1	(3.8)	0	
便秘	6	(23.1)	5	(19.2)	1	(3.8)	0	
下痢	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
腹部不快感	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
齲歯	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
嚥下障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
便失禁	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
胃炎	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
悪心	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
歯痛	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
心窩部不快感	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-10 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	全体							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
肝胆道系障害	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
脂肪肝	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
接触性皮膚炎	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
過角化	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
そう痒症	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
関節痛	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
腎および尿路障害	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
排尿困難	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
生殖系および乳房障害	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
月経困難症	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(34.6)	8	(30.8)	1	(3.8)	0	
注射部位疼痛	5	(19.2)	5	(19.2)	0		0	
注射部位紅斑	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
発熱	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
注射部位硬結	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
注射部位静脈炎	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
易刺激性	1	(3.8)	0		1	(3.8)	0	
倦怠感	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血管穿刺部位血腫	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
臨床検査	23	(88.5)	21	(80.8)	2	(7.7)	0	
血中プロラクチン増加	11	(42.3)	10	(38.5)	1	(3.8)	0	
体重増加	10	(38.5)	9	(34.6)	1	(3.8)	0	
血中トリグリセリド増加	6	(23.1)	6	(23.1)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
尿ｐＨ上昇	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
白血球数増加	3	(11.5)	3	(11.5)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
血中尿酸増加	2	(7.7)	2	(7.7)	0		0	
好塩基球数増加	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血中ブドウ糖増加	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血圧低下	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血圧上昇	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
心電図ＱＴ延長	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
グリコヘモグロビン増加	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
ヘモグロビン減少	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
好中球数増加	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
体重減少	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血中リン増加	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
尿比重減少	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
外科および内科処置	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	
智歯抜歯	1	(3.8)	1	(3.8)	0		0	

注：同一被験者に同じ事象が複数回発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：program : JPN-1_SAT004.sas, date : 2012/04/04 15:44

③ 因果関係が否定できない有害事象

すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3.2-11 に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で，69.2%（18/26 例）であった。投与群別では，25 mg eq.群が 50.0%（4/8 例），50 mg eq.群が 55.6%（5/9 例），150 mg eq.群が 100.0%（9/9 例）と，150 mg eq.群の発現割合が最も高かった。因果関係が否定できない有害事象のうち，発現割合の高い事象（全体の発現割合が 10%を超えた事象）は，血中プロラクチン増加 34.6%（9/26 例），注射部位疼痛 19.2%（5/26 例），注射部位紅斑 11.5%（3/26 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-11 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	25 mg eq. 群				50 mg eq. 群				150 mg eq. 群				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	8		8		9		9		9		9		26		26	
事象発現被験者数	7	(87.5)	4	(50.0)	9	(100.0)	5	(55.6)	9	(100.0)	9	(100.0)	25	(96.2)	18	(69.2)
感染症および寄生虫症	6	(75.0)	1	(12.5)	5	(55.6)	0		4	(44.4)	0		15	(57.7)	1	(3.8)
鼻咽頭炎	2	(25.0)	1	(12.5)	2	(22.2)	0		1	(11.1)	0		5	(19.2)	1	(3.8)
膀胱炎	2	(25.0)	0		0		0		0		0		2	(7.7)	0	
咽頭炎	1	(12.5)	0		1	(11.1)	0		0		0		2	(7.7)	0	
足部白癬	0		0		1	(11.1)	0		1	(11.1)	0		2	(7.7)	0	
気管支肺炎	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
股部白癬	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
尿路感染	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
白癬感染	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
ノロウイルス性胃腸炎	1	(12.5)	0		0		0		0		0		1	(3.8)	0	
感染性皮膚嚢腫	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
皮膚乳頭腫	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
内分泌障害	0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	2	(7.7)	2	(7.7)
高プロラクチン血症	0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	2	(7.7)	2	(7.7)
代謝および栄養障害	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
高血糖	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
精神障害	4	(50.0)	1	(12.5)	5	(55.6)	0		1	(11.1)	0		10	(38.5)	1	(3.8)
統合失調症	2	(25.0)	0		3	(33.3)	0		1	(11.1)	0		6	(23.1)	0	
不眠症	1	(12.5)	0		2	(22.2)	0		0		0		3	(11.5)	0	
不相応な情動	1	(12.5)	0		0		0		0		0		1	(3.8)	0	
落ち着きのなさ	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
自殺念慮	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
神経系障害	1	(12.5)	1	(12.5)	4	(44.4)	1	(11.1)	3	(33.3)	0		8	(30.8)	2	(7.7)
錐体外路障害	0		0		3	(33.3)	1	(11.1)	0		0		3	(11.5)	1	(3.8)
傾眠	1	(12.5)	0		1	(11.1)	0		1	(11.1)	0		3	(11.5)	0	
浮動性めまい	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
頭痛	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
感覚鈍麻	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
眼障害	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
眼の異常感	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
心臓障害	0		0		0		0		2	(22.2)	1	(11.1)	2	(7.7)	1	(3.8)
徐脈	0		0		0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(3.8)	1	(3.8)
頻脈	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
血管障害	1	(12.5)	1	(12.5)	2	(22.2)	1	(11.1)	0		0		3	(11.5)	2	(7.7)
潮紅	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
高血圧	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
起立性低血圧	0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(12.5)	0		2	(22.2)	0		2	(22.2)	0		5	(19.2)	0	
喘息	1	(12.5)	0		0		0		0		0		1	(3.8)	0	
息詰まり	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
鼻出血	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
誤嚥性肺炎	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
上気道の炎症	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
閉塞性気道障害	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
胃腸障害	3	(37.5)	2	(25.0)	6	(66.7)	0		3	(33.3)	0		12	(46.2)	2	(7.7)
便秘	1	(12.5)	0		5	(55.6)	0		0		0		6	(23.1)	0	
下痢	1	(12.5)	0		0		0		1	(11.1)	0		2	(7.7)	0	
腹部不快感	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
齲歯	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
嚥下障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
便失禁	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
胃炎	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-11 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1)	25 mg eq. 群				50 mg eq. 群				150 mg eq. 群				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害（続き）																
悪心	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
歯痛	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
心窩部不快感	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
肝胆道系障害	1	(12.5)	0		1	(11.1)	0		0		0		2	(7.7)	0	
脂肪肝	1	(12.5)	0		1	(11.1)	0		0		0		2	(7.7)	0	
皮膚および皮下組織障害	2	(25.0)	0		1	(11.1)	0		0		0		3	(11.5)	0	
接触性皮膚炎	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
過角化	1	(12.5)	0		0		0		0		0		1	(3.8)	0	
そう痒症	1	(12.5)	0		0		0		0		0		1	(3.8)	0	
筋骨格系および結合組織障害	0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(7.7)	1	(3.8)
関節痛	0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(7.7)	1	(3.8)
腎および尿路障害	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
排尿困難	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
生殖系および乳房障害	0		0		1	(11.1)	0		1	(11.1)	0		2	(7.7)	0	
月経困難症	0		0		1	(11.1)	0		1	(11.1)	0		2	(7.7)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(50.0)	1	(12.5)	2	(22.2)	1	(11.1)	3	(33.3)	3	(33.3)	9	(34.6)	5	(19.2)
注射部位疼痛	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(11.1)	1	(11.1)	3	(33.3)	3	(33.3)	5	(19.2)	5	(19.2)
注射部位紅斑	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		2	(22.2)	2	(22.2)	3	(11.5)	3	(11.5)
発熱	2	(25.0)	0		0		0		1	(11.1)	0		3	(11.5)	0	
注射部位硬結	0		0		0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(3.8)	1	(3.8)
注射部位静脈炎	1	(12.5)	0		0		0		0		0		1	(3.8)	0	
易刺激性	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
倦怠感	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
血管穿刺部位血腫	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
臨床検査	6	(75.0)	3	(37.5)	8	(88.9)	5	(55.6)	9	(100.0)	6	(66.7)	23	(88.5)	14	(53.8)
血中プロラクチン増加	1	(12.5)	1	(12.5)	4	(44.4)	3	(33.3)	6	(66.7)	5	(55.6)	11	(42.3)	9	(34.6)
体重増加	4	(50.0)	0		3	(33.3)	1	(11.1)	3	(33.3)	0		10	(38.5)	1	(3.8)
血中トリグリセリド増加	2	(25.0)	0		1	(11.1)	0		3	(33.3)	1	(11.1)	6	(23.1)	1	(3.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		2	(22.2)	0		3	(11.5)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		2	(22.2)	1	(11.1)	1	(11.1)	1	(11.1)	3	(11.5)	2	(7.7)
尿ｐＨ上昇	0		0		0		0		3	(33.3)	0		3	(11.5)	0	
白血球数増加	1	(12.5)	0		1	(11.1)	0		1	(11.1)	1	(11.1)	3	(11.5)	1	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(11.1)	0		2	(7.7)	0	
血中尿酸増加	2	(25.0)	0		0		0		0		0		2	(7.7)	0	
好塩基球数増加	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
血中ブドウ糖増加	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
血圧低下	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
血圧上昇	0		0		0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(3.8)	1	(3.8)
心電図ＱＴ延長	0		0		1	(11.1)	0		0		0		1	(3.8)	0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
グリコヘモグロビン増加	1	(12.5)	1	(12.5)	0		0		0		0		1	(3.8)	1	(3.8)
ヘモグロビン減少	1	(12.5)	0		0		0		0		0		1	(3.8)	0	
好中球数増加	0		0		0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(3.8)	1	(3.8)
体重減少	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
血中リン増加	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
尿比重減少	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0		0		0		0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(3.8)	1	(3.8)
外科および内科処置	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	
智歯抜歯	0		0		0		0		1	(11.1)	0		1	(3.8)	0	

参照元：program : JPN-1_SAT002.sas, date : 2012/04/04 15:44

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

② その他の重篤な有害事象

本治験において，重篤な有害事象は全体で 11.5%（3/26 例，3 件）に発現した。投与群別では，25 mg eq.群が 12.5%（1/8 例，1 件），50 mg eq.群が 22.2%（2/9 例，2 件）であり，150 mg eq.群では重篤な有害事象は認められなかった。発現した事象は，統合失調症が 25 mg eq.群及び 50 mg eq.群にそれぞれ 1 例，息詰まりが 50 mg eq.群に 1 例であった。

③ 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象が発現した被験者についての叙述を 2.7.4.7（付録）に示す。

c) 治験中止に至った有害事象

本治験において，治験中止に至った有害事象が 1 例に 1 件認められた。50 mg eq.群の被験者番号 02-PAL02 は，治験薬投与後に発現した有害事象（息詰まり）により治験を中止した。

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び内分泌学的検査の各測定値の平均値は，いずれの投与群においてもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。また，尿検査の定性項目についても臨床的に問題となる変化はみられなかった。

b) 個々の被験者における変化

各臨床検査値に関する有害事象の発現割合は，血中プロラクチン増加が 42.3%（11/26 例）で最も高く，次いで血中トリグリセリド増加が 23.1%（6/26 例）であった。これらの臨床検査関連の有害事象において，重篤と判定された事象はなかった。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン

血圧，脈拍数及び体温の各測定値の平均値は，いずれの投与群においてもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

b) 体重

体重のベースラインの測定値［平均値（SD）］は，67.47（10.74）kg であった。時期別のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，Day 15 が -0.42（1.21）kg，Day 29 が

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

-0.17（1.33）kg，Day 71 が 0.78（2.81）kg，Day 127 が 1.81（2.86）kg と体重が経時的に若干増加する傾向がみられた。

体重増加が有害事象として認められた被験者の割合は，全体で 38.5%（10/26 例）であった。投与群別では，25 mg eq.群で 50.0%（4/8 例），50 mg eq.群及び 150 mg eq.群でそれぞれ 33.3%（3/9 例）であり，いずれの投与群にも同様にみられた。体重減少が有害事象として認められた被験者は 150 mg eq.群の 1 例のみであった。

c) 心電図

心電図パラメータの検査値の平均値は，いずれの投与群においてもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。また，心電図検査において異常変動ありとして有害事象と判定された事象は，心電図 QT 延長の 1 例 1 件（50 mg eq.群）のみであった。

QTc 値が 470 ms を超えた被験者は認められなかったが，450 ms を超えた被験者は 1 例 1 件（50 mg eq.群）に認められた。この被験者は，前述の心電図 QT 延長の有害事象が認められた被験者と同一であった。

検査時期ごとの QTc 値のベースラインからの変化量についての頻度集計を表 2.7.6.3.2-12 に示す。

QTc 値において，ベースラインからの変化量が 60 ms を超えて延長した被験者は認められなかった。

表 2.7.6.3.2-12 検査時期ごとの QTc 値のベースラインからの変化量についての頻度集計［安全性の解析対象集団］

		25 mg eq.群		50 mg eq.群		150 mg eq.群		全体	
時期	QTc 変化量	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
Day 8	合計	8	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	26	(100.0)
	30 ms 未満	8	(100.0)	8	(88.9)	9	(100.0)	25	(96.2)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		1	(11.1)	0		1	(3.8)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 15	合計	8	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	26	(100.0)
	30 ms 未満	8	(100.0)	9	(100.0)	8	(88.9)	25	(96.2)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		0		1	(11.1)	1	(3.8)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 29	合計	8	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)	25	(100.0)
	30 ms 未満	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(88.9)	24	(96.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		0		1	(11.1)	1	(4.0)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 71	合計	8	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)	25	(100.0)
	30 ms 未満	8	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)	25	(100.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		0		0		0	
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 127	合計	8	(100.0)	8	(100.0)	9	(100.0)	25	(100.0)
	30 ms 未満	8	(100.0)	6	(75.0)	9	(100.0)	23	(92.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		2	(25.0)	0		2	(8.0)
	60 ms 超	0		0		0		0	

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 12.5-2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

d) DIEPSS

DIEPSS の各項目のベースラインからの変化量の投与後最大値において，最も大きな変化は 50 mg eq.群の筋強剛の 0.33（1.00）［平均値（SD）］であった。いずれの投与群においても全項目で統計学的に有意な変化は認められなかった。

e) 注射部位の評価

投与群別の注射部位反応が「あり」とされた被験者数は，発赤では 25 mg eq.群で投与 30 分後に 1 例，150 mg eq.群で投与 24 時間後に 2 例みられた。50 mg eq.群では発赤はみられなかった。腫脹はすべての投与群においていずれの時期でもみられなかった。硬結は，150 mg eq.群のみで Day 5 に 1 例みられた。疼痛は，25 mg eq.群及び 50 mg eq.群で投与 8 時間後にそれぞれ 1 例，150 mg eq.群で投与 30 分後から Day 5 に 3 例みられた。

(7) 薬物動態

1) 血漿中薬物濃度推移

a) PALI palm

25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の PALI palm の血漿中濃度は，測定期間中いずれの用量においても，すべての被験者のすべての測定時点において定量下限未満（BQL）であった。

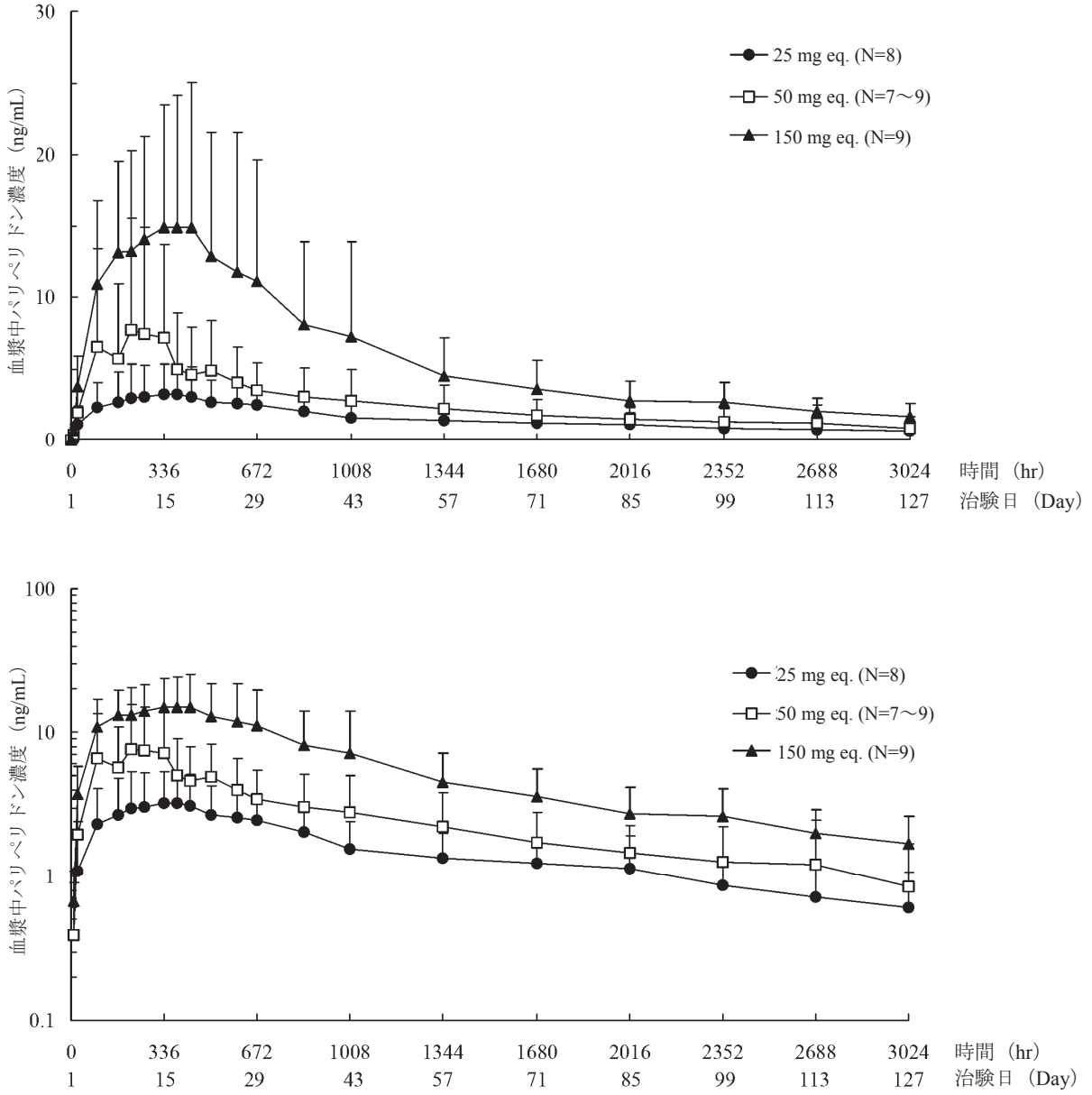
b) パリペリドン

25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群のパリペリドンの血漿中濃度推移（平均値+SD）を図 2.7.6.3.2-2 に示す。

パリペリドンの血漿中濃度は，被験者間のバラツキは大きいものの，各投与群の平均値は 25，50 及び 150 mg eq.の用量に伴って増加した。

パリペリドンの平均血漿中濃度は，25 mg eq.群では投与後 8 時間は BQL であったが，50 及び 150 mg eq.群では投与後 8 時間から定量可能であった。25 mg eq.群では投与後 336 時間（投与後 14 日：Day 15）に平均血漿中濃度（SD）が 3.241（2.092）ng/mL に達した後，緩やかに低下した。50 mg eq.群では投与後 216 時間（投与後 9 日：Day 10）に平均血漿中濃度（SD）が 7.698（7.806）ng/mL に達した後，緩やかに低下した。150 mg eq.群では投与後 384 時間（投与後 16 日：Day 17）に平均血漿中濃度（SD）が 14.88（9.23）ng/mL に達した後，緩やかに低下した。いずれの投与群も最終評価日である投与後 3024 時間（投与後 126 日： Day 127）においてもパリペリドンは定量可能な濃度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18



上：普通表記，下：片対数表記
50 mg eq.投与群：0～336 時間 N=9
384～2688 時間 N=8［336 時間（Day 15 評価）後 1 例中止］
3024 時間 N=7（1 例 R078543 の測定値なし）
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　図 11.5-1

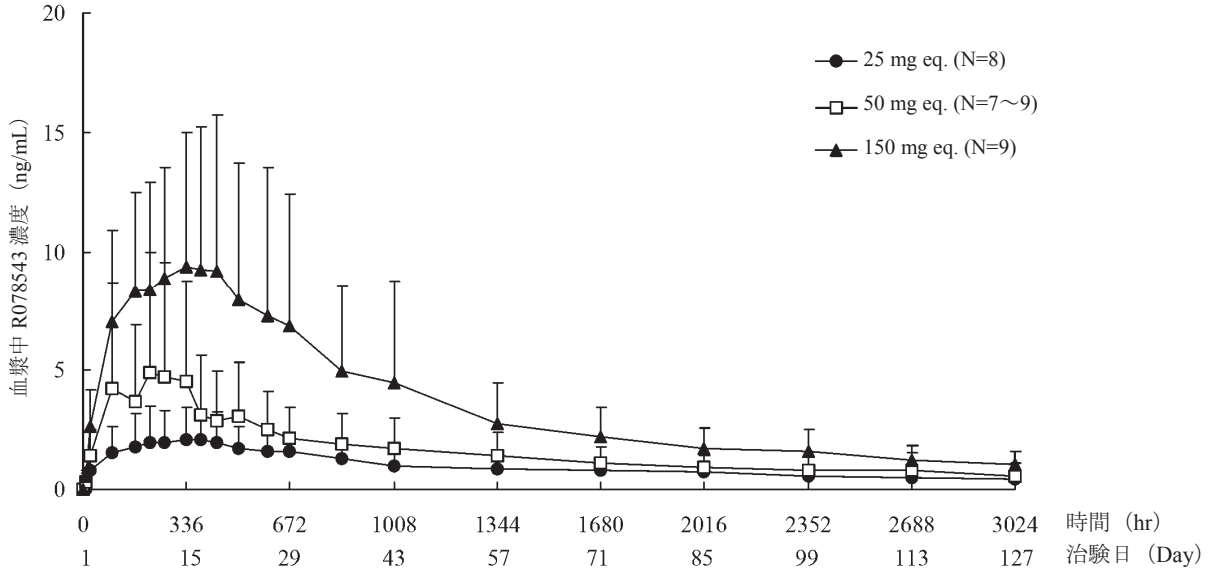
図 2.7.6.3.2-2 25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群のパリペリドンの血漿中濃度推移（平均値+SD）［薬物動態の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

c)　R078543 及び R078544

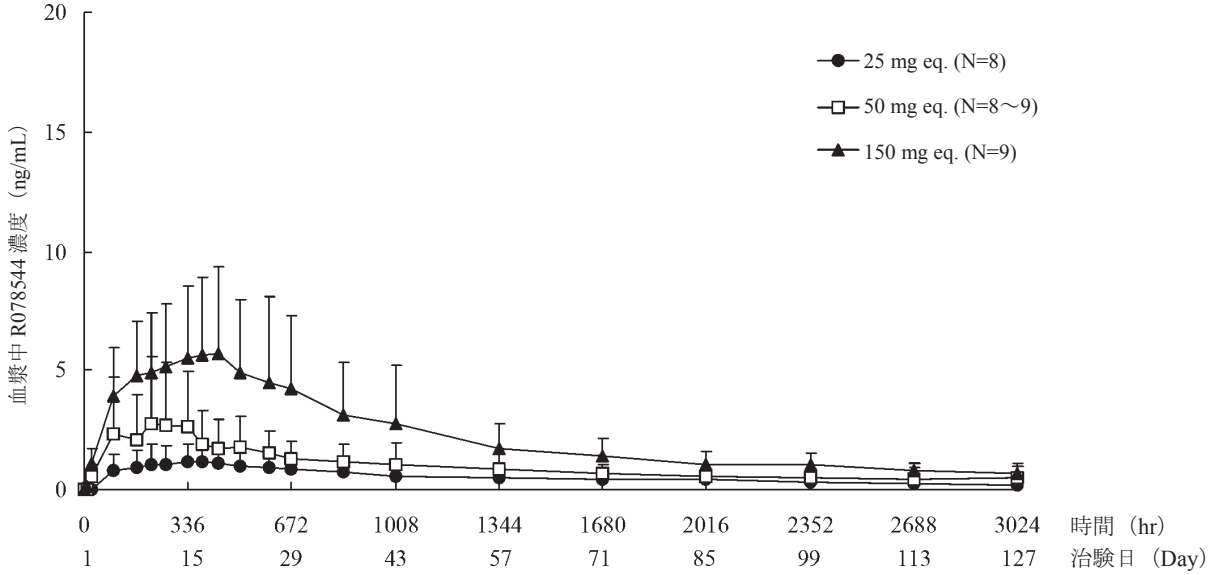
25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の R078543 及び R078544 の血漿中濃度推移（平均値+SD）をそれぞれ図 2.7.6.3.2-3 及び図 2.7.6.3.2-4 に示す。

R078543 及び R078544 の血漿中濃度は，パリペリドンと同様，被験者間のバラツキは大きいものの，各用量における平均血漿中濃度の推移は類似しており，25，50 及び 150 mg eq.の用量に伴って平均血漿中濃度が増加した。



50 mg eq.投与群：0～336 時間 N=9
384～2688 時間 N=8［336 時間（Day 15 評価）後 1 例中止］
3024 時間 N=7（1 例 R078543 の測定値なし）
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　図 11.5-2

図 2.7.6.3.2-3 25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の R078543 の血漿中濃度推移（平均値+SD）［薬物動態の解析対象集団］



50 mg eq.投与群：0～336 時間 N=9
384～3024 時間 N=8［336 時間（Day 15 評価）後 1 例中止］
参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　図 11.5-3

図 2.7.6.3.2-4 25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の R078544 の血漿中濃度推移（平均値+SD）［薬物動態の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

2) 薬物動態パラメータ

a) パリペリドン

25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3.2-13 に示す。

表 2.7.6.3.2-13 25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［薬物動態の解析対象集団］

25 mg eq.群，パリペリドン		N	平均値	(SD)	中央値	最小値	最大値
C_{max}	(ng/mL)	8	3.678	(2.262)	3.29	0.611	7.69
t_{max}	(hr)	8	360.0	(162.3)	384	96	600
	(day)	8	15.00	(6.76)	16.0	4.0	25.0
AUC_{last}	(ng･h/mL)	8	4633.51	(2385.51)	4401.3	215.6	7700.5
AUC_{∞}	(ng･h/mL)	8	5713.18	(2829.37)	6110.4	290.6	9039.1
$t_{1/2}$	(hr)	8	1131.52	(1123.38)	724.0	251.1	3801.8
	(day)	8	47.15	(46.81)	30.2	10.5	158.4
50 mg eq.群，パリペリドン		**N**	**平均値**	**(SD)**	**中央値**	**最小値**	**最大値**
C_{max}	(ng/mL)	8	7.940	(6.637)	7.19	2.60	23.0
t_{max}	(hr)	8	375.5	(288.6)	264	96	1012
	(day)	8	15.64	(12.02)	11.0	4.0	42.2
AUC_{last}	(ng･h/mL)	8	7353.23	(3750.68)	8270.4	3082.8	13189.3
AUC_{∞}	(ng･h/mL)	8	9197.76	(4764.32)	10108.0	3488.2	14532.9
$t_{1/2}$	(hr)	8	1073.08	(518.79)	1085.1	324.4	1932.9
	(day)	8	44.71	(21.62)	45.2	13.5	80.5
150 mg eq.群，パリペリドン		**N**	**平均値**	**(SD)**	**中央値**	**最小値**	**最大値**
C_{max}	(ng/mL)	9	17.23	(9.95)	18.7	4.51	37.4
t_{max}	(hr)	9	357.4	(175.3)	432	96	672
	(day)	9	14.89	(7.31)	18.0	4.0	28.0
AUC_{last}	(ng･h/mL)	9	17764.24	(9538.43)	17228.0	5607.3	35604.6
AUC_{∞}	(ng･h/mL)	9	20860.91	(9959.70)	19447.5	6630.2	36206.6
$t_{1/2}$	(hr)	9	1192.02	(543.18)	1080.8	491.9	2227.7
	(day)	9	49.67	(22.63)	45.0	20.5	92.8

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.5-1

b) R078543 及び R078544

25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の血漿中 R078543 及び R078544 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.3.2-14 及び表 2.7.6.3.2-15 に示す。

R078544 に対する R078543 の C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の比（R078543/R078544）の平均値は 1.60～1.78 の範囲にあり（血漿中薬物濃度上昇が著明に低く他の被験者と異なる値が 1 例にみられた 25 mg eq.群の AUC_{last} の平均値を除いて），用量にかかわらず同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

表 2.7.6.3.2-14 25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の血漿中 R078543 の薬物動態パラメータ［薬物動態の解析対象集団］

25 mg eq.群, R078543		N	平均値	(SD)	中央値	最小値	最大値
C_{max}	(ng/mL)	8	2.384	(1.500)	2.13	0.365	5.05
t_{max}	(hr)	8	354.0	(167.1)	384	96	600
	(day)	8	14.75	(6.96)	16.0	4.0	25.0
AUC_{last}	(ng・h/mL)	8	2965.72	(1500.53)	2788.3	176.6	4968.9
AUC_{∞}	(ng・h/mL)	8	3622.93	(1691.17)	3851.4	263.8	5704.2
$t_{1/2}$	(hr)	8	1108.50	(783.92)	864.9	286.7	2790.5
	(day)	8	46.19	(32.66)	36.0	11.9	116.3

50 mg eq.群, R078543		N	平均値	(SD)	中央値	最小値	最大値
C_{max}	(ng/mL)	8	5.065	(4.418)	4.49	1.60	15.2
t_{max}	(hr)	8	369.5	(291.7)	264	96	1012
	(day)	8	15.39	(12.16)	11.0	4.0	42.2
AUC_{last}	(ng・h/mL)	8	4641.82	(2431.87)	5138.9	2000.7	8615.6
AUC_{∞}	(ng・h/mL)	8	5786.80	(3035.47)	6266.3	2458.1	9240.0
$t_{1/2}$	(hr)	8	1087.11	(471.61)	1059.2	466.9	1875.7
	(day)	8	45.30	(19.65)	44.1	19.5	78.2

150 mg eq.群, R078543		N	平均値	(SD)	中央値	最小値	最大値
C_{max}	(ng/mL)	9	10.93	(6.43)	12.5	2.93	24.1
t_{max}	(hr)	9	352.1	(173.5)	384	96	672
	(day)	9	14.67	(7.23)	16.0	4.0	28.0
AUC_{last}	(ng・h/mL)	9	11026.03	(6105.50)	10535.0	3595.0	22903.4
AUC_{∞}	(ng・h/mL)	9	12788.90	(6367.13)	11686.5	4241.8	23139.4
$t_{1/2}$	(hr)	9	1138.73	(536.01)	1031.3	363.8	2143.0
	(day)	9	47.45	(22.33)	43.0	15.2	89.3

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.5-2

表 2.7.6.3.2-15 25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の血漿中 R078544 の薬物動態パラメータ［薬物動態の解析対象集団］

25 mg eq.群, R078544		N	平均値	(SD)	中央値	最小値	最大値
C_{max}	(ng/mL)	8	1.305	(0.768)	1.19	0.246	2.64
t_{max}	(hr)	8	393.0	(172.6)	408	96	600
	(day)	8	16.38	(7.19)	17.0	4.0	25.0
AUC_{last}	(ng・h/mL)	8	1658.63	(893.02)	1618.7	30.1	2702.5
AUC_{∞}	(ng・h/mL)	7	2467.17	(816.37)	2515.3	1336.3	3418.6
$t_{1/2}$	(hr)	7	1483.77	(1697.83)	805.8	576.5	5271.9
	(day)	7	61.82	(70.74)	33.6	24.0	219.7

50 mg eq.群, R078544		N	平均値	(SD)	中央値	最小値	最大値
C_{max}	(ng/mL)	8	2.886	(2.222)	2.52	0.996	7.78
t_{max}	(hr)	8	375.5	(288.6)	264	96	1012
	(day)	8	15.64	(12.02)	11.0	4.0	42.2
AUC_{last}	(ng・h/mL)	8	2754.16	(1390.36)	3131.5	997.6	4529.3
AUC_{∞}	(ng・h/mL)	8	3769.48	(2235.44)	3934.0	1239.7	7644.8
$t_{1/2}$	(hr)	8	1295.88	(635.08)	1184.7	454.2	2043.2
	(day)	8	54.00	(26.46)	49.4	18.9	85.1

150 mg eq.群, R078544		N	平均値	(SD)	中央値	最小値	最大値
C_{max}	(ng/mL)	9	6.371	(3.585)	6.78	1.58	13.3
t_{max}	(hr)	9	370.7	(149.9)	384	168	672
	(day)	9	15.44	(6.25)	16.0	7.0	28.0
AUC_{last}	(ng・h/mL)	9	6738.21	(3470.95)	6693.0	2012.3	12701.2
AUC_{∞}	(ng・h/mL)	9	7956.65	(3592.44)	7614.8	2387.8	12911.8
$t_{1/2}$	(hr)	9	1212.20	(577.43)	1091.7	481.0	2351.0
	(day)	9	50.51	(24.06)	45.5	20.0	98.0

参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　表 11.5-3

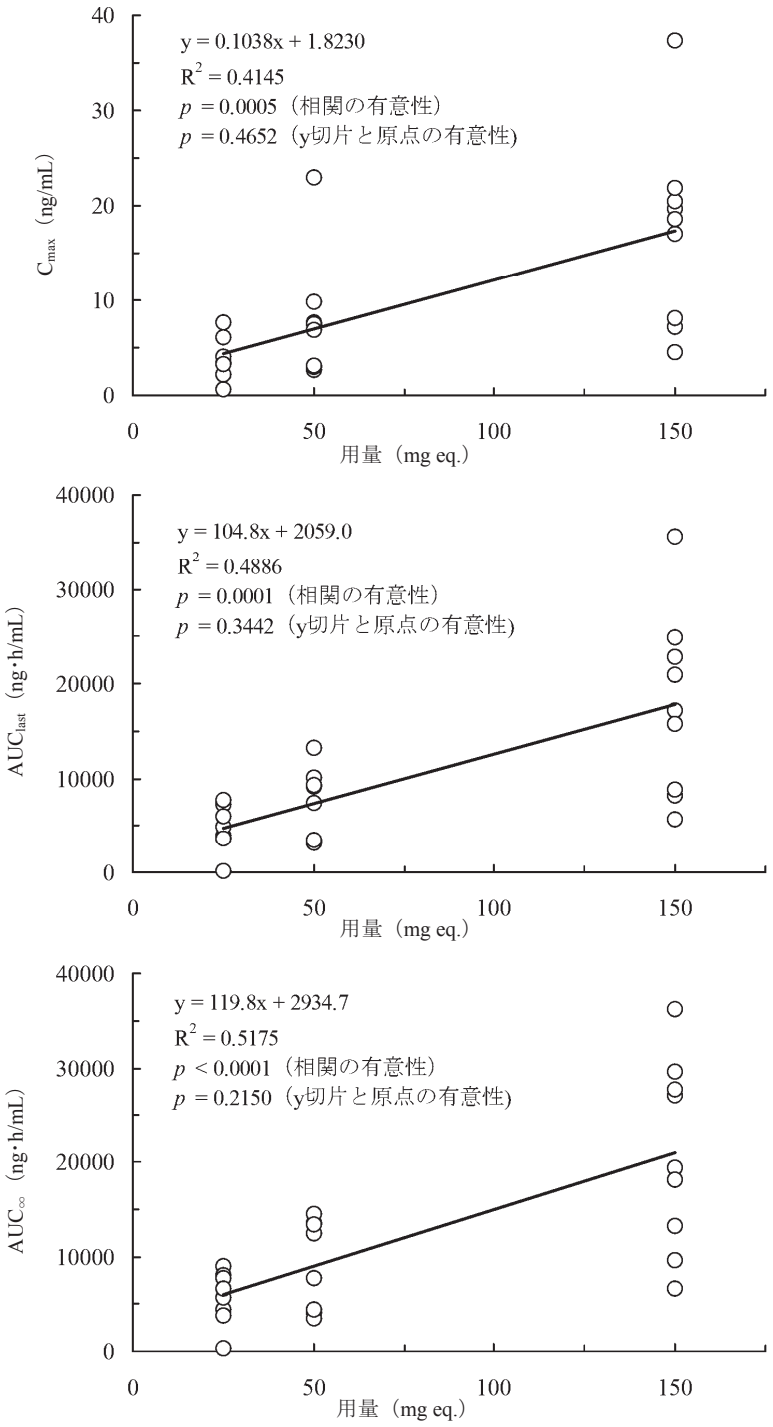
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

3) 用量比例性

25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群のパリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）と用量の関係を図 2.7.6.3.2-5 に示す。

パリペリドンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} を用量に対してプロットし，回帰分析により用量相関性を検討した結果，パリペリドンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞} の決定係数 R^2 は 0.4145，0.4886 及び 0.5175 で（相関の有意性は p=0.0005，p=0.0001 及び p<0.0001），回帰式の y 切片は原点と有意に異ならなかった（p=0.4652，p=0.3442 及び p=0.2150）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18



参照元：5.3.3.2.1　PALM-JPN-1 試験　治験総括報告書　図 11.5-4

図 2.7.6.3.2-5 25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群のパリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）と用量の関係
［薬物動態の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

2.7.6.3.3　結論

25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の血漿中パリペリドン濃度は，投与後 14.89 日～15.64 日（t_{max}，平均値）に C_{max} に達し，半減期（$t_{1/2}$）44.71～49.67 日（平均値）で消失した。また，血漿中パリペリドンの C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}は用量に伴って増加した。C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}の R078543/R078544 比は，いずれの用量においても同程度（1.60～1.78）であった。

安全性では，25 mg eq.群，50 mg eq.群及び 150 mg eq.群の忍容性は良好であることが確認された。また，有効性ではリスペリドン及び抗精神病薬 LAI 以外の抗精神病薬の併用が可能であったことを考慮する必要があるものの，治験薬投与開始時と Day 29 及び Day 127 との比較において被験者の精神症状の推移に大きな変化はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3630 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:18

2.7.6.4 国内臨床第 I/II 相試験（PALM-JPN-2，評価資料：5.3.3.2.2）

標題：パリペリドンパルミチン酸エステルの統合失調症患者を対象とした反復投与試験

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.4.1-2 に示す。

(1) 試験の目的

主要目的

・ 統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）（50，100，150 mg eq.）の 4 回の反復筋肉内投与時の薬物動態及び安全性を非盲検試験にて 31 週間検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I/II 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験への参加について被験者本人から文書による同意が得られた患者（治験担当医師が必要と判断した場合は被験者の家族等の同意も取得する）。
2. 精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）の診断基準に基づき統合失調症［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。
3. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者。
4. 入院・外来，性別を問わない。
5. リスペリドン換算で 6 mg/日以下（クロルプロマジン換算で 600 mg/日以下）の抗精神病薬に同意取得前 28 日間以上継続して曝露されており，精神症状が安定していると治験担当医師が判断する患者。
6. スクリーニング時に陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）の 9 項目（妄想，概念の統合障害，幻覚による行動，興奮，誇大性，猜疑心/迫害感，敵意，非協調性，衝動制御の障害）のスコアが 4（中等度）以下の患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

7. 治験薬投与開始前までにリスペリドンを服用した経験があり，その記録が確認できる患者。同意取得時にリスペリドン服用の経験が確認できない場合は，治験薬初回投与までに 4 日間以上，リスペリドンを服用する。この場合のリスペリドンの用量としては，1 mg/日以上 6 mg/日以下とし，他の抗精神病薬と併用する場合でも抗精神病薬の総量がリスペリドン換算で 6 mg/日を超えないものとする。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。
2. 同意取得前 180 日以内に DSM-IV の診断基準に基づき物質関連障害を有すると診断された患者（ニコチン及びカフェイン依存は除く）。
3. パーキンソン病を合併している患者（薬原性の錐体外路系症状は除く）。
4. てんかん等の痙攣性疾患の合併又は既往がある患者（スクリーニング時にてんかん様所見がない小児期の熱性痙攣の既往は除く）。
5. 脳血管障害の合併又は既往がある患者。
6. 悪性症候群の既往，又は脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者。
7. 遅発性ジスキネジアを有する患者。
8. バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者。
9. リスペリドンに対し薬物過敏症を有する患者。
10. 過去に自殺企図の経験がある患者。
11. 同意取得前 27 日以内に抗精神病薬の持効性注射剤（ハロペリドールデカン酸エステル及びフルフェナジンデカン酸エステル）を投与された患者。
12. 同意取得前 27 日以内に電気痙攣療法を受けた患者。
13. 同意取得前 56 日以内に献血を行った患者。
14. 同意取得前 90 日以内に，他の治験に参加した患者。
15. 過去に本治験薬を投与された患者。
16. スクリーニング検査時の BMI が 17 kg/m^2 未満，又は 35 kg/m^2 を超える患者。
17. 糖尿病の合併又は既往がある患者，及びスクリーニング検査時に HbA_{1c} が 5.9%以上，随時血糖値が 200 mg/dL 以上又は早朝空腹時血糖値が 126 mg/dL 以上の糖尿病の危険因子を有する患者。
18. 重大な心・血管系障害を有する患者，及び心電図検査においてスクリーニング時に 2 回連続して QT 補正値（QTc）が 450 ms 以上の患者。

・ 1 回目の心電図測定時の QTc が 450 ms 未満の場合は 2 回目の測定は不要とする

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

・ 同日に 2 回目を測定する場合は，1 回目の測定後 30 分間は安静にした後に測定する

・ 2 回目の測定は 1 回目の測定から 14 日以内に測定する

19. 重大な肝障害を有する患者，又はスクリーニング検査時に総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上，又は AST，ALT，ALP のいずれかが基準値上限の 2.5 倍以上の患者。

20. 重大な腎障害を有する患者，又はスクリーニング検査時に BUN が 25 mg/dL 以上，又はクレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者。

21. 臨床的に重要な呼吸器，血液又は他の器官の異常を認め，又はスクリーニング検査時の臨床検査値に異常を認め，本治験への参加が好ましくないと考えられる患者。

22. 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性のある患者，及び治験期間中に妊娠を希望する患者。

23. 治験薬初回投与前 14 日以内にセレギリン塩酸塩（モノアミン酸化酵素阻害薬）を服用した患者。

24. 治験薬初回投与前 14 日以内に肝酵素誘導を起こすことが知られている薬剤（フェニトイン，バルビツール酸，カルバマゼピン，リファンピシン）を服用した患者。

25. 治験担当医師が被験者として不適当と判断した患者。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：52 例（各投与群 13 例）

・ 登録被験者数：56 例

・ 被験者数設定の根拠：

定常状態における薬物動態学的特性及び安全性を検討するために必要な被験者数として 1 群あたり 10 例を設定し，本治験は長期間であるため，脱落例を考慮し 1 群あたり 13 例と設定した。

(8) 治験薬

本治験薬は PALI palm 水性懸濁液をプレフィルドシリンジに充填したものであり，PALI palm 50，100 及び 150 mg eq.はそれぞれパリペリドンとして 50，100 及び 150 mg に相当する（懸濁液容量：それぞれ 0.5，1.0 及び 1.5 mL）。

治験薬のロット情報：

・ PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 08GA

・ PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 06FJ

・ PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 07FJ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン服用経験が確認できない被験者に対しては，同意取得後リスペリドンを 4 日間以上投与することとした。この場合のリスペリドンの用量としては，1 mg/日以上 6 mg/日以下とし，他の抗精神病薬と併用する場合でも抗精神病薬の総量がリスペリドン換算で 6 mg/日を超えないものとした。

2. 投与方法

登録時にランダムに割り付けられた以下の治験薬を臀部筋に左右交互に 4 回（Day 1，8，36，64）投与した。

- 50 mg eq.群：PALI palm 50 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq.
- 100 mg eq.群：PALI palm 100 mg eq.→100 mg eq.→100 mg eq.→100 mg eq.
- 150 mg eq.群：PALI palm 150 mg eq.→150 mg eq.→150 mg eq.→150 mg eq.
- 150/50 mg eq.群：PALI palm 150 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq.→50 mg eq.

(10) 試験期間

- 前観察期：最長 42 日間
- 治験薬投与期：64 日間
- 後観察期：155 日間以上

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

治験期間中は，以下の薬剤の併用を禁止した。なお，以下のそれぞれの併用禁止期間の最終観察日については，規定するすべての観察項目が終了した後であれば，併用禁止薬剤を同日に投与開始することを可とした。また，電気痙攣療法は同意取得日から Day 218 又は中止時まで禁止した。

1. 同意取得日から Day 218 又は中止時まで
   - 持効性抗精神病薬
   - 開発中の他の治験薬
2. Day 1 から Day 92 又は中止時まで
   - 抗精神病薬（なお，持効性抗精神病薬は 1 項に従い，リスペリドンは 3 項に従うこと）
3. Day 1 から Day 218 又は中止時まで
   - リスペリドン
   - アドレナリン（エピネフリン）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

4. Day 1 の 14 日前から Day 218 又は中止時まで

・ セレギリン塩酸塩

・ 肝酵素誘導を起こすことが知られている薬剤（フェニトイン，バルビツール酸，カルバマゼピン，リファンピシン）

(12) 併用制限薬・併用制限療法

治験期間中は，以下の薬剤は下記の条件を満たしている場合のみ，併用可能とした。

1. 精神作用薬（抗うつ薬，抗躁薬，抗不安薬，抗てんかん薬）及び睡眠薬

条件：治験薬投与前から服用しており，治験薬投与開始前と用法・用量を変更しない場合。ただし，被験者の安全を確保するため変更の必要がある場合はこの限りでない。また，Day 92 以降の変更は差し支えない。

2. 抗パーキンソン病薬（セレギリン塩酸塩を除く）

条件：治験薬投与前から服用しており，治験薬投与開始前と用法・用量を変更しない場合。ただし，錐体外路症状（EPS）が発現又は悪化し，治験薬投与後に被験者の安全を確保するために新たな使用又は変更の必要がある場合はこの限りでない。この場合，抗パーキンソン病薬の新たな使用前又は増量前に薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）を用いて EPS を評価すること。

3. レスキュー薬剤

Day 1 から Day 92 までの期間に治験薬単独治療で被験者の精神症状が悪化し，やむを得ず治療が必要と判断した場合，以下の手順によりレスキュー薬剤を投与することができることとした。

a. ロラゼパムを 3 mg/日を上限として経口投与，又はジアゼパムを 15 mg/日を上限として経口投与する。

b. a 項の薬剤で精神症状が改善しない場合は，ジアゼパムを 10 mg/回，1 日 3 回を上限として筋肉内投与，又はレボメプロマジンを 25 mg/回，1 日 3 回を上限として筋肉内投与する。ただし，治験薬投与前から a 項の薬剤を使用している場合は，b 項の薬剤から開始することを可とする。

4. 併用注意薬剤

本剤の薬物相互作用については明らかになっていないため，参考として，親化合物であるリスペリドンにおいて併用注意にあたる薬剤を表 2.7.6.4.1-1 に示す。これらの薬剤を併用する場合は同様に注意することとした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.1-1 リスペリドンの併用注意にあたる薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドパミン作動薬	相互に作用を減弱することがある。	本剤はドパミン遮断作用を有していることから，ドパミン作動性神経において作用が拮抗する可能性がある。
降圧薬	降圧作用が増強することがある。	本剤及びこれらの薬剤の降圧作用による。
アルコール	相互に作用を増強することがある。	アルコールは中枢神経抑制作用を有する。

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書 p37 (4) 併用注意薬剤

5. その他

有効性評価に影響すると考えられる精神療法は条件つきで併用可能とした。前観察期及び治験薬投与期は治験開始前より継続している療法については実施可能としたが，可能な限り内容を変更しないこととした。Day 92 の有効性評価終了後はこの限りでない。

(13) 有効性評価

・ PANSS

・ 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）

(14) 安全性評価

・ 有害事象

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，内分泌学的検査，妊娠検査）

・ 身長，体重，血圧，脈拍数，体温

・ 自覚症状・他覚所見

・ 心電図検査（安静時 12 誘導心電図）

・ 注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）

・ DIEPSS

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

・ 血漿中 PALI palm，パリペリドン及びパリペリドンの鏡像異性体（R078543 及び R078544）濃度

・ 薬物動態パラメータ

2. 薬力学作用

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 最大の解析対象集団（FAS：有効性の解析対象集団）：登録被験者のうち，以下に該当する被験者を除外した集団

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

- 主要な登録基準を満たしていない場合（適格基準違反）
- 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者
- 治験薬投与後の有効性に関するデータがない被験者

・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS：有効性の主要な解析対象集団）：FAS から，有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱例を除いた被験者集団。重大な治験実施計画書からの逸脱例とは，以下に該当する被験者とした。

- 治験薬の投与状況が良好ではない被験者
- 併用薬に関する重大な治験実施計画書違反があった被験者

・ 安全性の解析対象集団：登録被験者のうち，治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者

・ 薬物動態の解析対象集団：登録被験者のうち，治験薬の投与を受け，かつ 1 回でも血漿中薬物濃度測定結果が得られた被験者の集団

2. 有効性

・ 主要評価項目

主要評価項目の PANSS 総スコアについては，PPS 及び FAS を対象として以下の解析を実施した。投与群ごとに，各評価時期のスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。ベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を行い，各投与群の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。なお，経時データに対して，Last Observation Carried Forward（LOCF）データを用いるとともに，Observed Case（OC）データを用いた感度分析を行うことで結論の頑健性を評価した。また，BMI の区分ごとに同様の解析を行った。

・ 副次評価項目

- PANSS 下位評価尺度（陽性症状尺度，陰性症状尺度，総合精神病理尺度）スコア

  投与群ごとに，各評価時期のスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。ベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA を行い，各投与群の最小二乗平均値及びその 95%CI を算出した。

- CGI-S

  投与群ごと，評価時期ごとに頻度集計を行った。

3. 安全性

・ 有害事象

有害事象の発現被験者数，発現割合及び発現件数の集計を行った。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

・ 臨床検査

定量項目について，測定時期ごとの検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量と平均変化量の 95%CI を算出した。定性項目について，測定時期ごとの頻度集計及び投与前後のクロス集計を行った。

基準値がある項目について，低値，基準値内，高値に分類し，測定時期ごとの頻度集計及び投与前後のクロス集計を行った。異常変動の有無を集計した。プロラクチンについては，上記の集計を性別にも実施した。

・ 体重，血圧，脈拍数，体温

測定時期ごとの検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量と平均変化量の 95%CI を算出した。異常変動の有無を集計した。

・ 心電図検査

心電図パラメータ及び心電図判読医が測定した心電図パラメータ（接線法による測定値）から算出した QTc について，測定時期ごとの検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量と平均変化量の 95%CI を算出した。異常所見の有無について，評価時期ごとに頻度集計及び投与前後のクロス集計を行った。異常変動の有無を集計した。

心電図判読医が測定した心電図パラメータから算出した QTc 及びベースラインからの変化量について，測定時期ごとに頻度集計を行った。

・ 注射部位反応

治験薬投与直後の注射部位反応について，評価時期ごとに各評価項目の頻度集計を行った。

・ DIEPSS

各項目について，評価時期ごとにスコアの頻度集計を行った。評価時期ごとのスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量と平均変化量の 95%CI を算出した。

合計スコアについて，評価時期ごとにスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量と平均変化量の 95%CI を算出した。治験薬投与後 Day 92 までの期間で最大スコアについても上記と同様の解析を行った。

4. 薬物動態

各被験者における血漿中 PALI palm，パリペリドン及び各鏡像異性体の濃度値を用いて，以下の解析を行った。解析はすべて投与群ごとに実施した。また，BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上）別にパリペリドンの血漿中濃度及び薬物動態パラメータについて記述統計量を算出した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

・ 血漿中薬物濃度推移

各採血時点の記述統計量［平均値，標準偏差（SD），中央値，範囲等］を算出した。

・ 薬物動態パラメータの算出

各被験者の血漿中薬物濃度より，薬物動態パラメータ［4 回反復筋肉内投与時の投与前血漿中薬物濃度（$C_{predose}$），C_{max}，t_{max}，投与間隔の血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}），定常状態における平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$）及び $t_{1/2}$］を算出し，記述統計量を算出した。

・ 定常状態の確認

各投与群における $C_{predose}$［PALI palm 2 回目，3 回目及び最終（4 回目）投与前並びに最終投与後 4 週（Day 92）の濃度値を含む］の平均血漿中薬物濃度推移より，定常状態に達しているかについて視覚的に検討した。

・ 用量比例性

各用量を 4 回反復筋肉内投与したときの最終投与時における C_{max}，AUC_{τ}，$C_{avg,ss}$ の用量比例性を検討した。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：日本

・ 施設数：16 施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.1-2 観察・検査及び評価スケジュール

治験日(Day)	同意	ｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞ	登録	1	8	15	22	36	50	64	67	71	74	78	85	92	106	120	134	162	190	218	中止時[a]	治験完了/中止後観察期
許容期間 (日)[b]		-14～投与			±1	±3	±3	±3	±3	-3～+1	±1	±1	±1	±1	±3	±3	±3	±3	±7	±7	±7	＋7		
入院[c]										◀	┈	┈	┈	┈▶										
文書同意の取得	○																							
被験者背景		○																						
被験者登録・割付け			○																					
治験薬投与				●	●			●		●														
血液採取 (薬物濃度)				○[d]	○[d]	○[e]	○[e]	○[d]	○[e]	○[d]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	○[e]	
有害事象の収集期間	◀	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─	─▶	◀─	─▶
自覚症状・他覚所見		○		○[d]	○[d]	○	○	○[d]	○	○[d]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血圧，脈拍数，体温		○		○[d]	○[d]	○	○	○[d]	○	○[d]				○		○		○		○		○	○	
身長		○																						
体重		○		○[d]			○		○					○		○		○		○		○	○	
心電図		○		○[d]	○[d]		○	○[d]	○	○[d]				○		○		○		○		○	○	
臨床検査[f]		○[g]		○[d]	○[d]		○[g]		○[g]					○		○		○		○		○[g]	○[g]	
注射部位反応				○[h]	○[i]	○[j]		○[i]	○[j]	○[i]				○[j]		○[j]						○[j]	○[j]	
DIEPSS[k]		○			○		○		○					○		○		○		○		○	○	
PANSS，CGI-S		○			○		○		○					○		○							○[l]	

a：治験薬投与後に治験を中止した場合，可能な限り安全性・薬物動態及び有効性に関する項目の調査を行った。
　また，中止後，最終投与日から 155 日間以上（中止後観察期），有害事象の有無について確認した。
b：許容期間内で観察・検査が実施できない場合，可能な限り観察・検査時期に近い時点にて実施した。（治験実施計画書からの逸脱事項に該当）
c：Day 64～Day 78 までの間は必要であれば入院可能とした。またそれ以外の治験期間であっても通院が困難な場合等，医師の判断により検査のための入院は可能とした。
d：治験薬投与前に実施した。（可能な限り投与直前に実施した）
e：可能な限り，Day 1 の治験薬投与と同じ時刻に検体を採取した。
f：血液学的検査，血液生化学検査，内分泌学的検査，尿検査。
g：女性のみ妊娠検査も実施した。
h：治験薬投与後 30～60 分に観察した。
i：前回までの投与部位及び今回投与部位の投与後 30～60 分の反応を観察した。
j：前回までの注射部位の反応を観察した。
k：抗パーキンソン病薬の併用開始時及び増量時には，その直前にも実施した。
l：Day 92 の規定の調査，観察，検査終了後に中止した場合は，PANSS 及び CGI-S は不要とした。
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 9.5-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

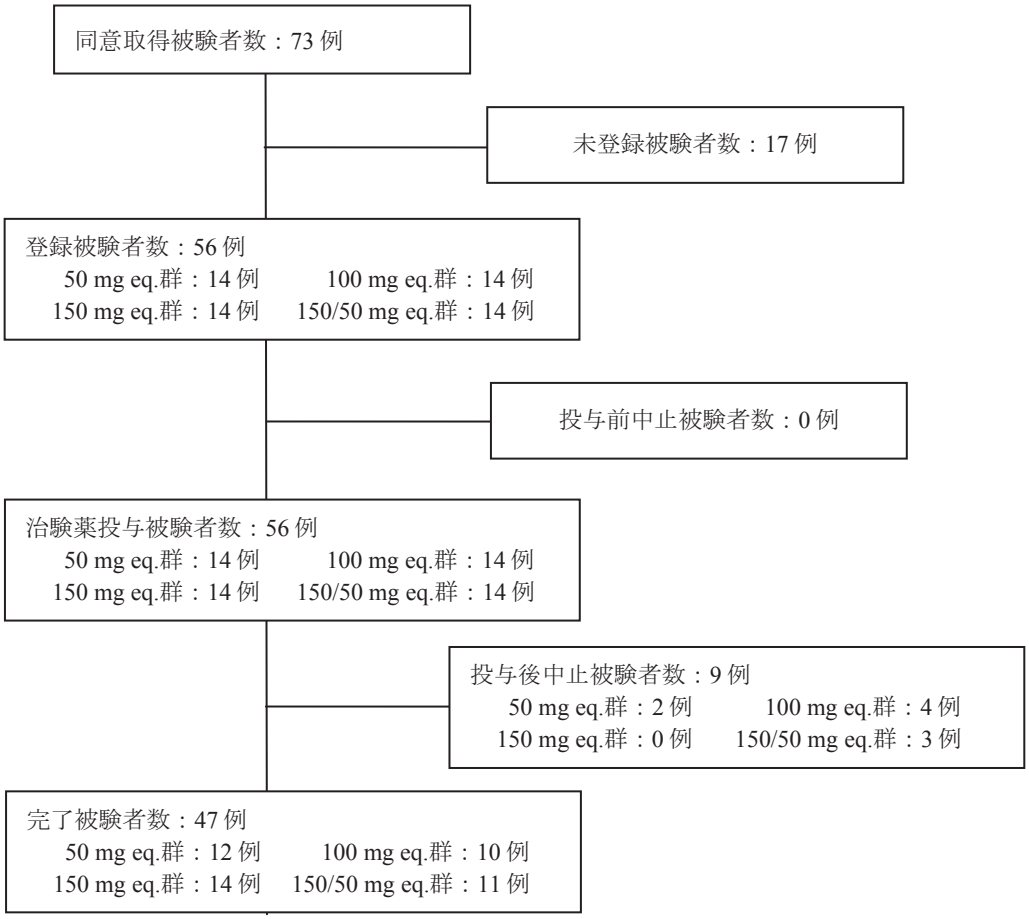
2.7.6.4.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4.2-1 に，時期別の投与後中止被験者数及び中止理由を表 2.7.6.4.2-1 に示す。

本治験への参加について同意が得られた被験者 73 例のうち，登録前に中止した 17 例を除く 56 例が本治験に登録され，50 mg eq.群，100 mg eq.群，150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群にランダムに割り付けられた。割り付けられた被験者の内訳は各投与群 14 例で，登録された 56 例全例が治験薬の投与を受けた。

治験薬の投与を受けた 56 例のうち，47 例が治験を完了し，9 例が治験を中止した。中止した被験者の投与群別の内訳は，50 mg eq.群が 2 例，100 mg eq.群が 4 例，150 mg eq.群が 0 例及び 150/50 mg eq.群が 3 例であった。治験薬投与後に中止した被験者の中止理由は，同意の撤回が 6 例，有害事象が 3 例であった。時期別では，中止した 9 例のうち 6 例が Day 36（3 回目の治験薬の投与を受ける前）までに治験を中止し，その他の 3 例は Day 65 以降に治験を中止した。



参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 10.1-1

図 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-1 時期別の投与後中止被験者数及び中止理由［安全性の解析対象集団］

期間	内訳	50 mg eq. 群	100 mg eq.群	150 mg eq.群	150/50 mg eq.群	全体
		被験者数 (%)				
Day 1≦，≦Day 8	被験者数	14	14	14	14	56
	中止被験者	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
	同意の撤回	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
	有害事象	0	0	0	0	0
Day 9≦，≦Day 36	被験者数	14	13	14	14	55
	中止被験者	1 (7.1)	1 (7.7)	0	3 (21.4)	5 (9.1)
	同意の撤回	1 (7.1)	0	0	2 (14.3)	3 (5.5)
	有害事象	0	1 (7.7)	0	1 (7.1)	2 (3.6)
Day 37≦，≦Day 64	被験者数	13	12	14	11	50
	中止被験者	0	0	0	0	0
	同意の撤回	0	0	0	0	0
	有害事象	0	0	0	0	0
Day 65≦，≦Day 92	被験者数	13	12	14	11	50
	中止被験者	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
	同意の撤回	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.0)
	有害事象	0	0	0	0	0
Day 93≦，≦Day 120	被験者数	13	11	14	11	49
	中止被験者	0	0	0	0	0
	同意の撤回	0	0	0	0	0
	有害事象	0	0	0	0	0
Day 121≦，≦Day 148	被験者数	13	11	14	11	49
	中止被験者	1 (7.7)	0	0	0	1 (2.0)
	同意の撤回	0	0	0	0	0
	有害事象	1 (7.7)	0	0	0	1 (2.0)
Day 149≦，≦Day 176	被験者数	12	11	14	11	48
	中止被験者	0	0	0	0	0
	同意の撤回	0	0	0	0	0
	有害事象	0	0	0	0	0
Day 177≦，≦Day 204	被験者数	12	11	14	11	48
	中止被験者	0	0	0	0	0
	同意の撤回	0	0	0	0	0
	有害事象	0	0	0	0	0
Day 205≦	被験者数	12	11	14	11	48
	中止被験者	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.1)
	同意の撤回	0	1 (9.1)	0	0	1 (2.1)
	有害事象	0	0	0	0	0

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 10.1-1

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4.2-2 に示す。

登録された被験者 56 例全例が FAS 及び PPS 対象被験者とされた。

本治験では，治験実施計画書からの重要な逸脱は，選択・除外基準逸脱が 1 例，併用禁止薬逸脱が 4 例及び投与状況の逸脱が 1 例の計 6 例に認められた。選択・除外基準逸脱例については，安全性を考慮して設定した基準への抵触であったため，治験薬の有効性評価に影響がなく，また，併用禁止薬逸脱例及び投与状況の逸脱例については，短期間又は有効性最終評価後の逸脱であったため，有効性最終評価時点への影響はないと考えられたため，これら 6 例を FAS 及び PPS 対象被験者に含めた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-2 解析対象集団の内訳

内訳	50 mg eq.群 被験者数 (%)	100 mg eq.群 被験者数 (%)	150 mg eq.群 被験者数 (%)	150/50 mg eq.群 被験者数 (%)	全体 被験者数 (%)
登録被験者	14	14	14	14	56
安全性の解析対象集団	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)
FAS	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)
PPS	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	56 (100.0)

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.1-1

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性の主要な解析対象集団である PPS における人口統計学的特性及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.4.2-3 及び表 2.7.6.4.2-4 に示す。

PPS 全体 56 例において，性別の内訳は，男性が 71.4%（40/56 例），女性が 28.6%（16/56 例），年齢の平均値（SD）は 47.4（12.0）歳であった。体重の平均値（SD）は 64.67（10.10）kg であった。BMI の平均値（SD）は 23.69（2.84）kg/m^2，20 kg/m^2 未満が 8.9%（5/56 例），20 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満が 57.1%（32/56 例），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 32.1%（18/56 例），30 kg/m^2 以上が 1.8%（1/56 例）であった。

診断名は全例が統合失調症で，病型は妄想型が 53.6%（30/56 例），解体型が 16.1%（9/56 例），緊張型が 7.1%（4/56 例），鑑別不能型が 8.9%（5/56 例），残遺型が 14.3%（8/56 例），罹病期間の平均値（SD）は 19.09（11.71）年であった。診療区分では入院が 42.9%（24/56 例），外来が 57.1%（32/56 例），ベースラインの PANSS 総スコアの平均値（SD）は 61.7（15.2）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-3 人口統計学的特性［PPS］

	50 mg eq.群	100 mg eq.群	150 mg eq.群	150/50 mg eq.群	全体
被験者数	14	14	14	14	56
年齢（歳）					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
30 歳未満	2 (14.3)	0	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (7.1)
30 歳以上 40 歳未満	3 (21.4)	6 (42.9)	3 (21.4)	3 (21.4)	15 (26.8)
40 歳以上 50 歳未満	2 (14.3)	3 (21.4)	3 (21.4)	2 (14.3)	10 (17.9)
50 歳以上 60 歳未満	3 (21.4)	3 (21.4)	4 (28.6)	4 (28.6)	14 (25.0)
60 歳以上	4 (28.6)	2 (14.3)	3 (21.4)	4 (28.6)	13 (23.2)
平均値 (SD)	46.4 (13.8)	45.2 (11.1)	48.7 (11.8)	49.4 (12.1)	47.4 (12.0)
中央値	49.0	41.0	50.0	52.0	48.5
範囲	25; 64	32; 63	25; 64	28; 63	25; 64
性別					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
男性	12 (85.7)	9 (64.3)	11 (78.6)	8 (57.1)	40 (71.4)
女性	2 (14.3)	5 (35.7)	3 (21.4)	6 (42.9)	16 (28.6)
体重 (kg)					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
40 kg 未満	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
40 kg 以上 50 kg 未満	0	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (3.6)
50 kg 以上 60 kg 未満	1 (7.1)	4 (28.6)	5 (35.7)	4 (28.6)	14 (25.0)
60 kg 以上 70 kg 未満	6 (42.9)	5 (35.7)	5 (35.7)	3 (21.4)	19 (33.9)
70 kg 以上 80 kg 未満	6 (42.9)	3 (21.4)	3 (21.4)	6 (42.9)	18 (32.1)
80 kg 以上	1 (7.1)	1 (7.1)	0	0	2 (3.6)
平均値 (SD)	69.91 (7.48)	63.51 (12.06)	60.92 (9.36)	64.32 (9.81)	64.67 (10.10)
中央値	69.05	60.90	61.60	65.30	64.20
範囲	59.9; 85.2	39.3; 93.5	42.0; 77.0	42.0; 76.0	39.3; 93.5
身長 (cm)					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
150 cm 未満	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)	4 (7.1)
150 cm 以上 160 cm 未満	1 (7.1)	5 (35.7)	4 (28.6)	2 (14.3)	12 (21.4)
160 cm 以上 170 cm 未満	7 (50.0)	4 (28.6)	5 (35.7)	7 (50.0)	23 (41.1)
170 cm 以上 180 cm 未満	5 (35.7)	3 (21.4)	3 (21.4)	3 (21.4)	14 (25.0)
180 cm 以上	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	0	3 (5.4)
平均値 (SD)	170.11 (6.55)	163.39 (9.90)	163.66 (9.71)	162.92 (10.19)	165.02 (9.44)
中央値	168.25	161.75	163.35	163.75	166.00
範囲	158.3; 185.6	148.9; 182.0	147.3; 182.5	144.1; 179.4	144.1; 185.6
BMI (kg/m^2)					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数 (%)					
20 kg/m^2 未満	0	2 (14.3)	3 (21.4)	0	5 (8.9)
20 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満	9 (64.3)	7 (50.0)	8 (57.1)	8 (57.1)	32 (57.1)
25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満	5 (35.7)	4 (28.6)	3 (21.4)	6 (42.9)	18 (32.1)
30 kg/m^2 以上	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
平均値 (SD)	24.16 (2.18)	23.71 (3.69)	22.70 (2.71)	24.16 (2.64)	23.69 (2.84)
中央値	23.90	23.25	22.65	24.05	23.45
範囲	21.7; 28.2	17.7; 32.9	17.9; 27.4	20.2; 27.8	17.7; 32.9

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-4 ベースラインの基準値の特性［PPS］

	50 mg eq.群	100 mg eq.群	150 mg eq.群	150/50 mg eq.群	全体
被験者数	14	14	14	14	56
診断名					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
統合失調症	14 (100.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	14(100.0)	56 (100.0)
病型					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
295.30 妄想型	8 (57.1)	8 (57.1)	7 (50.0)	7 (50.0)	30 (53.6)
295.10 解体型	0	2 (14.3)	4 (28.6)	3 (21.4)	9 (16.1)
295.20 緊張型	2 (14.3)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	4 (7.1)
295.90 鑑別不能型	2 (14.3)	0	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (8.9)
295.60 残遺型	2 (14.3)	3 (21.4)	1 (7.1)	2 (14.3)	8 (14.3)
発症歴					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
初発	5 (35.7)	8 (57.1)	7 (50.0)	5 (35.7)	25 (44.6)
再発	9 (64.3)	6 (42.9)	7 (50.0)	8 (57.1)	30 (53.6)
不明	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.8)
罹病期間 (年)					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
5 年未満	2 (14.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	5 (8.9)
5 年以上 10 年未満	3 (21.4)	2 (14.3)	0	2 (14.3)	7 (12.5)
10 年以上 20 年未満	2 (14.3)	4 (28.6)	5 (35.7)	5 (35.7)	16 (28.6)
20 年以上 30 年未満	4 (28.6)	4 (28.6)	2 (14.3)	4 (28.6)	14 (25.0)
30 年以上	2 (14.3)	2 (14.3)	6 (42.9)	1 (7.1)	11 (19.6)
不明	1 (7.1)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	3 (5.4)
平均値 (SD)	17.45 (13.16)	19.44 (11.54)	22.88 (12.52)	16.32 (9.49)	19.09 (11.71)
中央値	12.00	18.60	22.00	16.60	18.30
範囲	2.3; 43.0	2.4; 42.8	1.2; 44.0	1.2; 35.4	1.2; 44.0
最近の発症時期 (年)					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
0.5 年未満	3 (21.4)	0	0	1 (7.1)	4 (7.1)
0.5 年以上 1 年未満	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (14.3)	5 (8.9)
1 年以上 5 年未満	4 (28.6)	3 (21.4)	2 (14.3)	4 (28.6)	13 (23.2)
5 年以上 10 年未満	2 (14.3)	2 (14.3)	3 (21.4)	1 (7.1)	8 (14.3)
10 年以上	4 (28.6)	7 (50.0)	8 (57.1)	5 (35.7)	24 (42.9)
不明	0	1 (7.1)	0	1 (7.1)	2 (3.6)
平均値（SD）	8.92 (13.02)	14.88 (12.73)	15.72 (14.14)	9.75 (11.33)	12.32 (12.87)
中央値	2.35	11.80	11.65	4.80	6.90
範囲	0.1; 43.0	0.7; 37.7	0.5; 44.0	0.3; 35.4	0.1; 44.0
入院, 外来					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
入院	6 (42.9)	6 (42.9)	5 (35.7)	7 (50.0)	24 (42.9)
外来	8 (57.1)	8 (57.1)	9 (64.3)	7 (50.0)	32 (57.1)
リスペリドンの服用経験					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
なし	1 (7.1)	3 (21.4)	3 (21.4)	4 (28.6)	11 (19.6)
あり	13 (92.9)	11 (78.6)	11 (78.6)	10 (71.4)	45 (80.4)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-4 ベースラインの基準値の特性［PPS］（続き）

	50 mg eq.群	100 mg eq.群	150 mg eq.群	150/50 mg eq.群	全体
被験者数	14	14	14	14	56
PANSS 総スコア（ベースライン）					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
40 未満	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (14.3)	5 (8.9)
40 以上 60 未満	5 (35.7)	5 (35.7)	6 (42.9)	2 (14.3)	18 (32.1)
60 以上 80 未満	9 (64.3)	5 (35.7)	5 (35.7)	8 (57.1)	27 (48.2)
80 以上	0	2 (14.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	6 (10.7)
平均値 (SD)	61.9 (12.4)	60.7 (17.3)	60.4 (16.8)	63.9 (15.6)	61.7 (15.2)
中央値	63.0	57.5	59.5	67.0	63.0
範囲	40; 76	36; 94	31; 88	34; 85	31; 94
CGI-S（ベースライン）					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
ごく軽度	3 (21.4)	4 (28.6)	3 (21.4)	1 (7.1)	11 (19.6)
軽度	8 (57.1)	6 (42.9)	10 (71.4)	8 (57.1)	32 (57.1)
中等度	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	5 (35.7)	12 (21.4)
やや重度	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
DIEPSS 概括重症度（ベースライン）					
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数(%)					
0 (なし)	8 (57.1)	8 (57.1)	5 (35.7)	5 (35.7)	26 (46.4)
1 (ごく軽度)	6 (42.9)	6 (42.9)	8 (57.1)	9 (64.3)	29 (51.8)
2 (軽度)	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.8)
3 (中等度)	0	0	0	0	0
4 (重度)	0	0	0	0	0

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.2-2

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

本治験に登録された被験者 56 例全例に治験薬が投与された。治験薬の投与回数を表 2.7.6.4.2-5 に示す。

治験薬の投与回数は，1 回投与が 1 例（100 mg eq.群），2 回投与が 5 例（50 mg eq.群 1 例，100 mg eq.群 1 例及び 150/50 mg eq.群 3 例）であり，これらを除く 50 例はすべて治験実施計画書の規定どおり 4 回の投与を受けた。

表 2.7.6.4.2-5 治験薬の投与回数［安全性の解析対象集団］

	50 mg eq.群	100 mg eq.群	150 mg eq.群	150/50 mg eq.群	全体
被験者数	14	14	14	14	56
分類, 被験者数 (%)					
0 回	0	0	0	0	0
1 回	0	1 (7.1)	0	0	1 (1.8)
2 回	1 (7.1)	1 (7.1)	0	3 (21.4)	5 (8.9)
3 回	0	0	0	0	0
4 回	13 (92.9)	12 (85.7)	14 (100.0)	11 (78.6)	50 (89.3)

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.3-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS 総スコア

評価時期ごとの PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-6 に示す。PANSS 総スコアの平均値の経時推移を図 2.7.6.4.2-2 及び図 2.7.6.4.2-3 に示す。

ベースラインにおける PANSS 総スコア［平均値（SD）］は，50 mg eq.群 61.9（12.39），100 mg eq.群 60.7（17.28），150 mg eq.群 60.4（16.76），150/50 mg eq.群 63.9（15.58）であった。

Day 92（最終評価時）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は，50 mg eq.群 -5.5［-10.56; -0.43］，100 mg eq.群 -0.5［-5.62; 4.52］，150 mg eq.群 -3.1［-8.20; 1.93］，150/50 mg eq.群 -3.2［-8.26; 1.90］であった。

PANSS 総スコアの平均値の経時推移は，LOCF 及び OC ともにいずれの投与群も治験期間を通してベースラインから大きな変動はなく，前治療薬の治療効果が維持されることが示唆された。

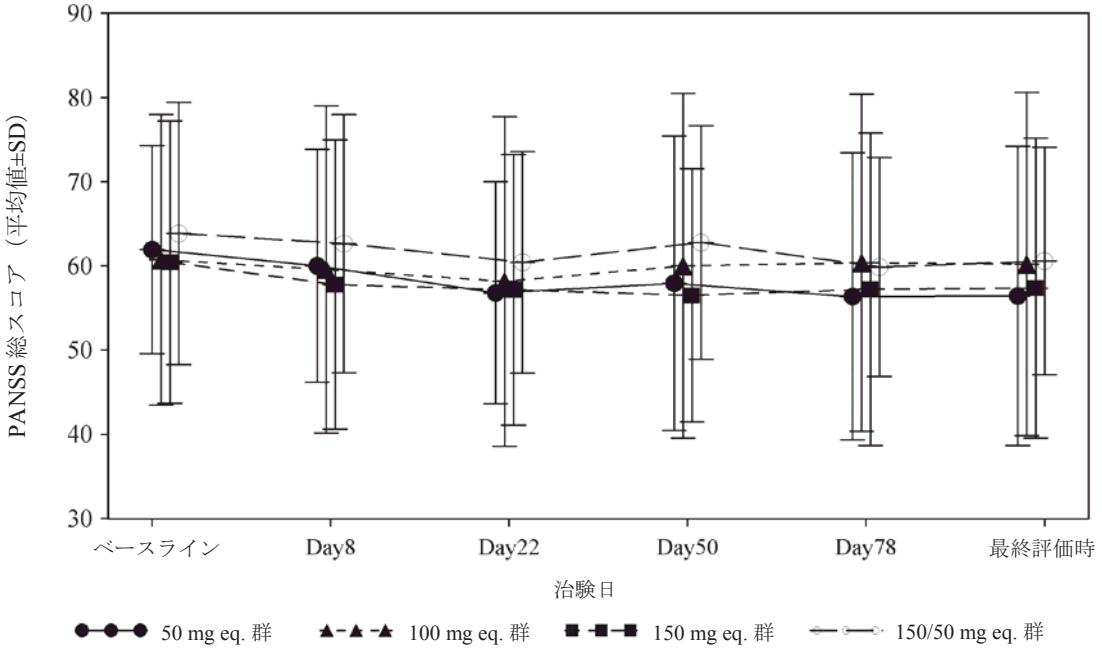
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-6 評価時期ごとの PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 総スコア	50 mg eq.群			100 mg eq.群			150 mg eq.群			150/50 mg eq.群		
		被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]
ベースライン	スコア	14	61.9 (12.39)	--	14	60.7 (17.28)	--	14	60.4 (16.76)	--	14	63.9 (15.58)	--
Day 8	スコア	14	60.0 (13.85)	--	14	59.6 (19.44)	--	13	57.8 (17.21)	--	14	62.6 (15.33)	--
	ベースラインからの変化量	14	-1.9 (5.50)	-1.9 (1.14) [-4.21; 0.36]	14	-1.1 (4.91)	-1.1 (1.14) [-3.41; 1.16]	13	-3.1 (3.48)	-3.1 (1.18) [-5.43; -0.69]	14	-1.2 (2.12)	-1.3 (1.14) [-3.54; 1.04]
Day 22	スコア	14	56.8 (13.19)	--	14	58.1 (19.59)	--	14	57.1 (16.10)	--	14	60.4 (13.15)	--
	ベースラインからの変化量	14	-5.1 (6.99)	-5.1 (1.62) [-8.39; -1.87]	14	-2.6 (5.81)	-2.6 (1.63) [-5.91; 0.62]	14	-3.3 (6.33)	-3.4 (1.63) [-6.64; -0.11]	14	-3.4 (5.18)	-3.3 (1.63) [-6.55; -0.01]
Day 50	スコア	14	57.9 (17.49)	--	14	60.0 (20.47)	--	14	56.5 (15.04)	--	14	62.8 (13.89)	--
	ベースラインからの変化量	14	-4.0 (10.21)	-4.0 (2.67) [-9.35; 1.39]	14	-0.7 (11.08)	-0.8 (2.68) [-6.21; 4.53]	14	-3.9 (6.39)	-4.1 (2.68) [-9.46; 1.29]	14	-1.1 (11.82)	-0.8 (2.68) [-6.19; 4.57]
Day 78	スコア	14	56.4 (17.07)	--	14	60.4 (20.05)	--	14	57.2 (18.55)	--	14	59.9 (13.03)	--
	ベースラインからの変化量	14	-5.6 (9.80)	-5.6 (2.40) [-10.39; -0.74]	14	-0.4 (10.82)	-0.4 (2.40) [-5.23; 4.42]	14	-3.2 (8.03)	-3.3 (2.41) [-8.10; 1.56]	14	-4.0 (6.45)	-3.9 (2.41) [-8.74; 0.93]
Day 92 (最終評価時)	スコア	14	56.4 (17.79)	--	14	60.2 (20.38)	--	14	57.4 (17.83)	--	14	60.6 (13.52)	--
	ベースラインからの変化量	14	-5.5 (10.62)	-5.5 (2.52) [-10.56; -0.43]	14	-0.5 (11.04)	-0.5 (2.52) [-5.62; 4.52]	14	-3.1 (8.53)	-3.1 (2.53) [-8.20; 1.93]	14	-3.3 (6.67)	-3.2 (2.53) [-8.26; 1.90]

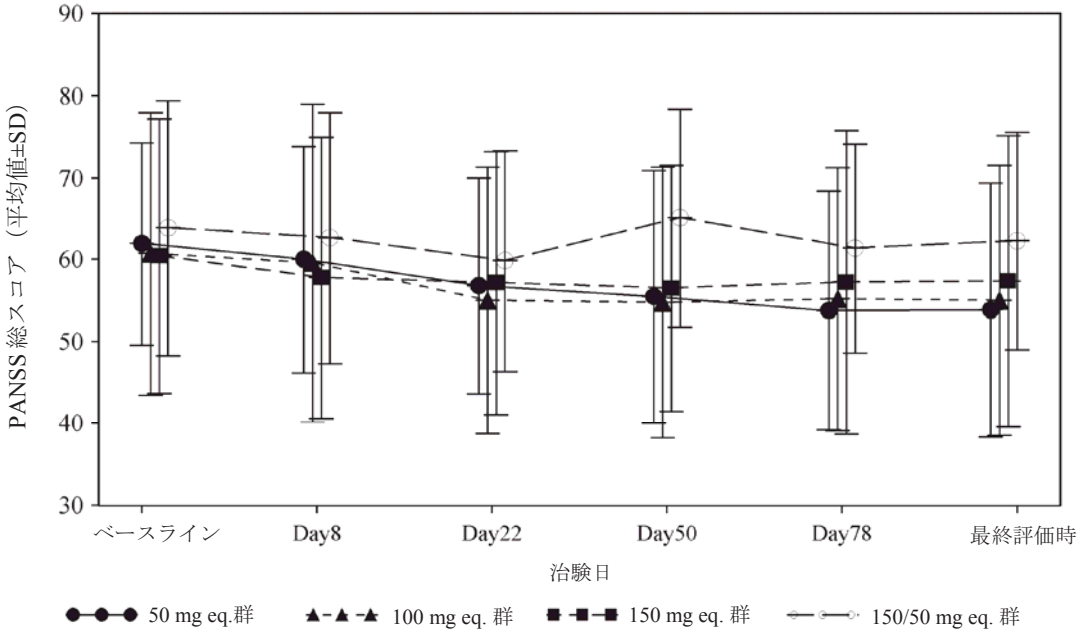
a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.4-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27



参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 11.4-1

図 2.7.6.4.2-2 PANSS 総スコアの平均値の経時推移［PPS-LOCF］



参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 11.4-2

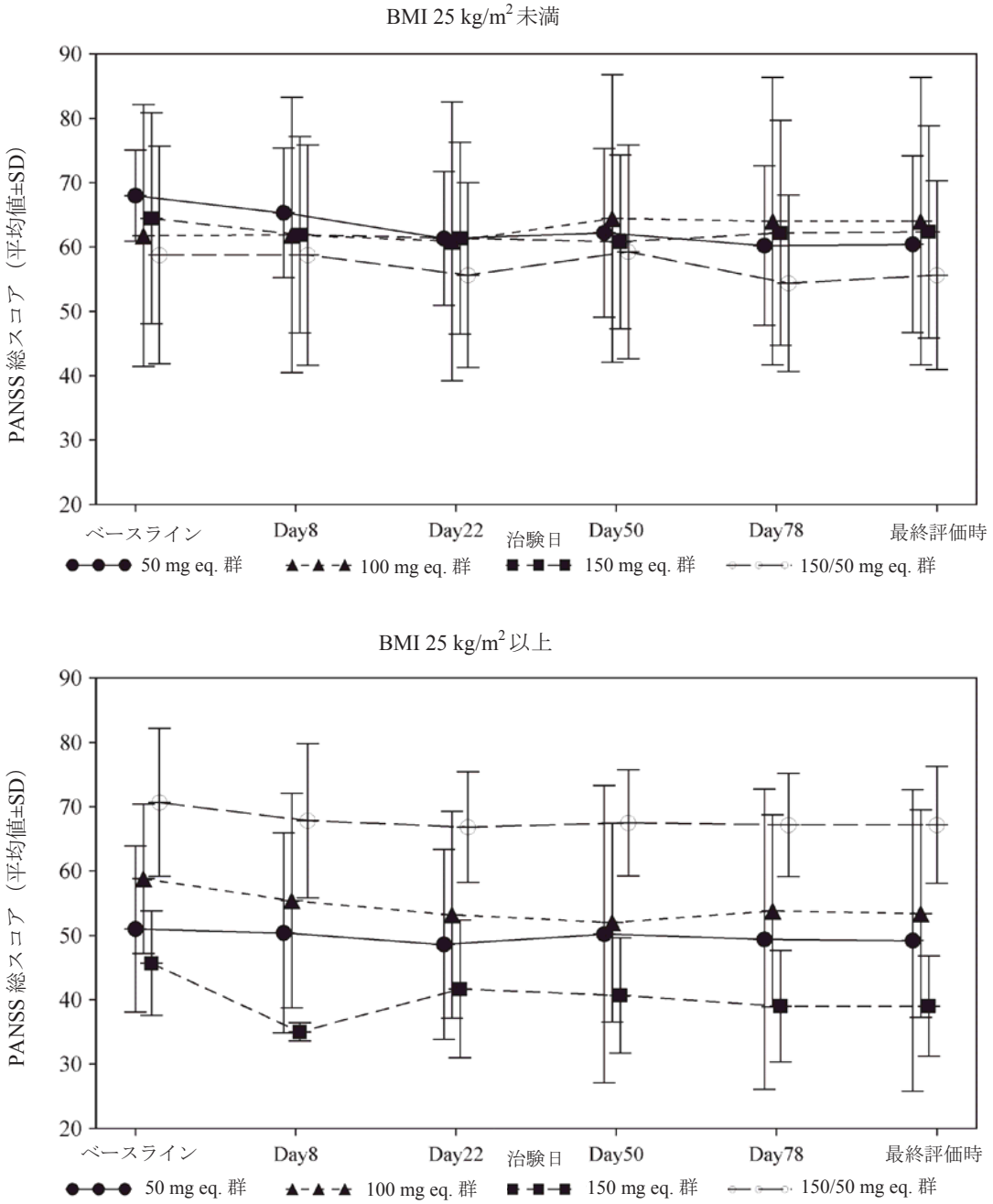
図 2.7.6.4.2-3 PANSS 総スコアの平均値の経時推移［PPS-OC］

BMI 区分別の PANSS 総スコアの平均値の経時推移を図 2.7.6.4.2-4 に示す。

被験者のベースライン時の BMI 区分別の投与群別被験者数は，BMI 25 kg/m^2 未満では，50 mg eq.群 9 例，100 mg eq.群 9 例，150 mg eq.群 11 例，150/50 mg eq.群 8 例であり，BMI

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

25 kg/m^2 以上では，50 mg eq.群 5 例，100 mg eq.群 5 例，150 mg eq.群 3 例，150/50 mg eq.群 6 例であった。BMI 25 kg/m^2 以上の区分における PANSS 総スコアのベースライン値は，BMI 25 kg/m^2 未満の区分と比較して各投与群間にばらつきを認めた。しかし，PANSS 総スコアの平均値の経時推移は，BMI 区分にかかわらず，各投与群間においてベースラインから大きな変動はなかったことから，前治療薬の治療効果が維持されることが示唆された。



参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 11.4-3

図 2.7.6.4.2-4 BMI 区分別の PANSS 総スコアの平均値の経時推移［PPS-LOCF］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

2) 副次評価項目

a) PANSS 下位評価尺度スコア

いずれの PANSS 下位評価尺度においても，治験期間を通してベースラインから大きな変動はなく，PANSS 総スコアの結果を支持するものであった。

① 陽性症状尺度スコア

評価時期ごとの陽性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-7 に示す。

ベースラインにおける陽性症状尺度スコア［平均値（SD）］は，50 mg eq.群 12.6（2.79），100 mg eq.群 12.6（3.99），150 mg eq.群 12.4（3.99），150/50 mg eq.群 12.0（3.74）であった。

Day 92（最終評価時）の陽性症状尺度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は，50 mg eq.群 -0.6［-1.91; 0.64］，100 mg eq.群 0.0［-1.26; 1.28］，150 mg eq.群 0.1［-1.13; 1.41］，150/50 mg eq. 群 0.1［-1.22; 1.33］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-7 評価時期ごとの陽性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 下位評価尺度	50 mg eq.群			100 mg eq.群			150 mg eq.群			150/50 mg eq.群		
		被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]
ベースライン	スコア	14	12.6 (2.79)	--	14	12.6 (3.99)	--	14	12.4 (3.99)	--	14	12.0 (3.74)	--
Day 8	スコア	14	12.1 (2.38)	--	14	12.3 (4.21)	--	13	11.8 (3.91)	--	14	11.9 (3.92)	--
	ベースラインからの変化量	14	-0.4 (1.45)	-0.4 (0.30) [-1.02; 0.18]	14	-0.4 (1.08)	-0.3 (0.30) [-0.94; 0.25]	13	-0.6 (0.65)	-0.6 (0.31) [-1.23; 0.01]	14	-0.1 (1.10)	-0.2 (0.30) [-0.76; 0.43]
Day 22	スコア	14	11.2 (2.22)	--	14	12.2 (4.12)	--	14	12.4 (3.99)	--	14	11.9 (3.18)	--
	ベースラインからの変化量	14	-1.4 (2.44)	-1.3 (0.48) [-2.29; -0.35]	14	-0.4 (1.02)	-0.4 (0.48) [-1.35; 0.59]	14	0.0 (2.32)	-0.0 (0.48) [-0.98; 0.96]	14	-0.1 (1.56)	-0.2 (0.48) [-1.19; 0.75]
Day 50	スコア	14	11.8 (3.85)	--	14	12.4 (4.38)	--	14	12.2 (3.77)	--	14	12.8 (5.13)	--
	ベースラインからの変化量	14	-0.8 (2.46)	-0.7 (0.88) [-2.52; 1.03]	14	-0.3 (2.13)	-0.2 (0.88) [-2.00; 1.55]	14	-0.1 (1.99)	-0.2 (0.88) [-1.93; 1.62]	14	0.8 (5.59)	0.7 (0.88) [-1.08; 2.47]
Day 78	スコア	14	11.4 (3.63)	--	14	12.4 (4.29)	--	14	12.5 (5.24)	--	14	11.5 (3.30)	--
	ベースラインからの変化量	14	-1.2 (2.55)	-1.2 (0.67) [-2.54; 0.14]	14	-0.2 (2.01)	-0.2 (0.67) [-1.53; 1.15]	14	0.1 (2.66)	0.1 (0.67) [-1.20; 1.48]	14	-0.5 (2.68)	-0.5 (0.67) [-1.87; 0.81]
Day 92 (最終評価時)	スコア	14	11.9 (3.69)	--	14	12.6 (4.34)	--	14	12.5 (5.02)	--	14	12.1 (3.77)	--
	ベースラインからの変化量	14	-0.6 (2.27)	-0.6 (0.63) [-1.91; 0.64]	14	0.0 (1.84)	0.0 (0.63) [-1.26; 1.28]	14	0.1 (2.77)	0.1 (0.63) [-1.13; 1.41]	14	0.1 (2.43)	0.1 (0.63) [-1.22; 1.33]

a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

② 陰性症状尺度スコア

評価時期ごとの陰性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-8 に示す。

ベースラインにおける陰性症状尺度スコア［平均値（SD）］は，50 mg eq.群 17.7（4.21），100 mg eq.群 19.2（7.66），150 mg eq.群 17.7（5.93），150/50 mg eq.群 19.6（6.78）であった。

Day 92（最終評価時）の陰性症状尺度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は，50 mg eq.群 -2.2［-3.72; -0.61］，100 mg eq.群 -0.8［-2.39; 0.71］，150 mg eq.群 -1.0［-2.58; 0.53］，150/50 mg eq.群 -1.0［-2.53; 0.59］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-8 評価時期ごとの陰性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 下位評価尺度	50 mg eq.群			100 mg eq.群			150 mg eq.群			150/50 mg eq.群		
		被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]
ベースライン	スコア	14	17.7 (4.21)	--	14	19.2 (7.66)	--	14	17.7 (5.93)	--	14	19.6 (6.78)	--
Day 8	スコア	14	17.1 (5.36)	--	14	18.6 (7.82)	--	13	17.2 (6.53)	--	14	19.3 (6.47)	--
	ベースラインからの変化量	14	-0.6 (2.76)	-0.6 (0.51) [-1.68; 0.39]	14	-0.6 (1.65)	-0.6 (0.51) [-1.60; 0.46]	13	-0.6 (1.56)	-0.6 (0.53) [-1.69; 0.46]	14	-0.3 (1.27)	-0.3 (0.52) [-1.32; 0.75]
Day 22	スコア	14	16.3 (5.01)	--	14	18.1 (8.45)	--	14	16.9 (6.57)	--	14	18.6 (6.61)	--
	ベースラインからの変化量	14	-1.4 (3.06)	-1.4 (0.63) [-2.67; -0.16]	14	-1.1 (2.09)	-1.1 (0.62) [-2.33; 0.17]	14	-0.9 (1.99)	-0.8 (0.63) [-2.10; 0.41]	14	-1.0 (1.92)	-1.0 (0.63) [-2.27; 0.24]
Day 50	スコア	14	16.6 (5.62)	--	14	18.6 (7.99)	--	14	16.6 (6.71)	--	14	18.6 (6.48)	--
	ベースラインからの変化量	14	-1.1 (3.41)	-1.1 (0.76) [-2.62; 0.44]	14	-0.6 (2.87)	-0.6 (0.76) [-2.15; 0.90]	14	-1.1 (2.66)	-1.2 (0.76) [-2.69; 0.37]	14	-1.0 (2.18)	-1.0 (0.76) [-2.51; 0.55]
Day 78	スコア	14	15.9 (5.13)	--	14	18.6 (7.86)	--	14	16.7 (6.62)	--	14	18.6 (6.57)	--
	ベースラインからの変化量	14	-1.9 (3.23)	-1.9 (0.68) [-3.24; -0.51]	14	-0.6 (2.74)	-0.6 (0.68) [-1.92; 0.81]	14	-1.0 (2.25)	-1.0 (0.68) [-2.38; 0.34]	14	-1.0 (1.52)	-1.0 (0.68) [-2.34; 0.39]
Day 92（最終評価時）	スコア	14	15.6 (5.49)	--	14	18.4 (8.22)	--	14	16.7 (6.33)	--	14	18.6 (6.60)	--
	ベースラインからの変化量	14	-2.1 (3.90)	-2.2 (0.77) [-3.72; -0.61]	14	-0.9 (3.28)	-0.8 (0.77) [-2.39; 0.71]	14	-1.0 (2.18)	-1.0 (0.77) [-2.58; 0.53]	14	-1.0 (1.47)	-1.0 (0.77) [-2.53; 0.59]

a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

③ 総合精神病理尺度スコア

評価時期ごとの総合精神病理尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.4.2-9 に示す。

ベースラインにおける総合精神病理尺度スコア［平均値（SD）］は，50 mg eq.群 31.6（7.10），100 mg eq.群 28.9（8.67），150 mg eq.群 30.4（8.48），150/50 mg eq.群 32.3（9.51）であった。

Day 92（最終評価時）の総合精神病理尺度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95%CI］）は，50 mg eq.群 -2.7［-5.55; 0.25］，100 mg eq.群 0.2［-2.70; 3.13］，150 mg eq.群 -2.2［-5.14; 0.65］，150/50 mg eq.群 -2.2［-5.16; 0.66］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-9 評価時期ごとの総合精神病理尺度スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 下位評価尺度	50 mg eq.群			100 mg eq.群			150 mg eq.群			150/50 mg eq.群		
		被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a] [95%信頼区間]
ベースライン	スコア	14	31.6 (7.10)	--	14	28.9 (8.67)	--	14	30.4 (8.48)	--	14	32.3 (9.51)	--
Day 8	スコア	14	30.8 (7.69)	--	14	28.6 (9.82)	--	13	28.7 (8.54)	--	14	31.5 (9.33)	--
	ベースラインからの変化量	14	-0.9 (2.35)	-0.9 (0.58) [-2.02; 0.29]	14	-0.2 (2.58)	-0.2 (0.58) [-1.36; 0.97]	13	-1.8 (2.03)	-1.8 (0.60) [-3.04; -0.64]	14	-0.8 (1.37)	-0.8 (0.58) [-1.96; 0.36]
Day 22	スコア	14	29.3 (7.45)	--	14	27.8 (9.83)	--	14	27.9 (8.23)	--	14	30.0 (7.57)	--
	ベースラインからの変化量	14	-2.4 (2.65)	-2.3 (0.88) [-4.03; -0.52]	14	-1.1 (3.22)	-1.3 (0.88) [-3.02; 0.51]	14	-2.4 (3.78)	-2.5 (0.87) [-4.23; -0.71]	14	-2.3 (3.60)	-2.1 (0.88) [-3.90; -0.38]
Day 50	スコア	14	29.5 (9.61)	--	14	29.1 (11.06)	--	14	27.7 (7.44)	--	14	31.4 (7.90)	--
	ベースラインからの変化量	14	-2.1 (5.23)	-2.0 (1.43) [-4.91; 0.84]	14	0.2 (6.55)	-0.0 (1.44) [-2.92; 2.86]	14	-2.6 (3.63)	-2.7 (1.43) [-5.57; 0.17]	14	-0.9 (5.76)	-0.7 (1.44) [-3.55; 2.21]
Day 78	スコア	14	29.1 (9.50)	--	14	29.3 (10.84)	--	14	28.0 (9.59)	--	14	29.8 (7.51)	--
	ベースラインからの変化量	14	-2.5 (4.86)	-2.4 (1.38) [-5.22; 0.34]	14	0.4 (6.48)	0.3 (1.39) [-2.49; 3.10]	14	-2.4 (4.97)	-2.4 (1.38) [-5.16; 0.39]	14	-2.5 (4.00)	-2.4 (1.39) [-5.19; 0.39]
Day 92 (最終評価時)	スコア	14	28.9 (9.62)	--	14	29.2 (10.94)	--	14	28.1 (9.53)	--	14	29.9 (7.67)	--
	ベースラインからの変化量	14	-2.7 (5.40)	-2.7 (1.44) [-5.55; 0.25]	14	0.4 (6.44)	0.2 (1.45) [-2.70; 3.13]	14	-2.2 (4.92)	-2.2 (1.44) [-5.14; 0.65]	14	-2.4 (4.58)	-2.2 (1.45) [-5.16; 0.66]

a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.4-4

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

b) CGI-S

評価時期ごとの CGI-S の頻度集計を表 2.7.6.4.2-10 に示し，ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の頻度集計を図 2.7.6.4.2-5 に示す。

ベースラインにおける CGI-S の評価のごく軽度及び軽度の割合は，50 mg eq.群 78.6%（11/14 例），100 mg eq.群 71.4%（10/14 例），150 mg eq.群 92.9%（13/14 例），150/50 mg eq.群 64.3%（9/14 例）であった。Day 92（最終評価時）においては，50 mg eq.群 85.7%（12/14 例），100 mg eq.群 64.3%（9/14 例），150 mg eq.群 92.9%（13/14 例），150/50 mg eq.群 85.7%（12/14 例）であった。いずれの投与群も治験期間を通してその割合に大きな変化はなく，治験薬投与により，前治療薬の治療効果が維持されることが示唆された PANSS の評価を支持するものであった。

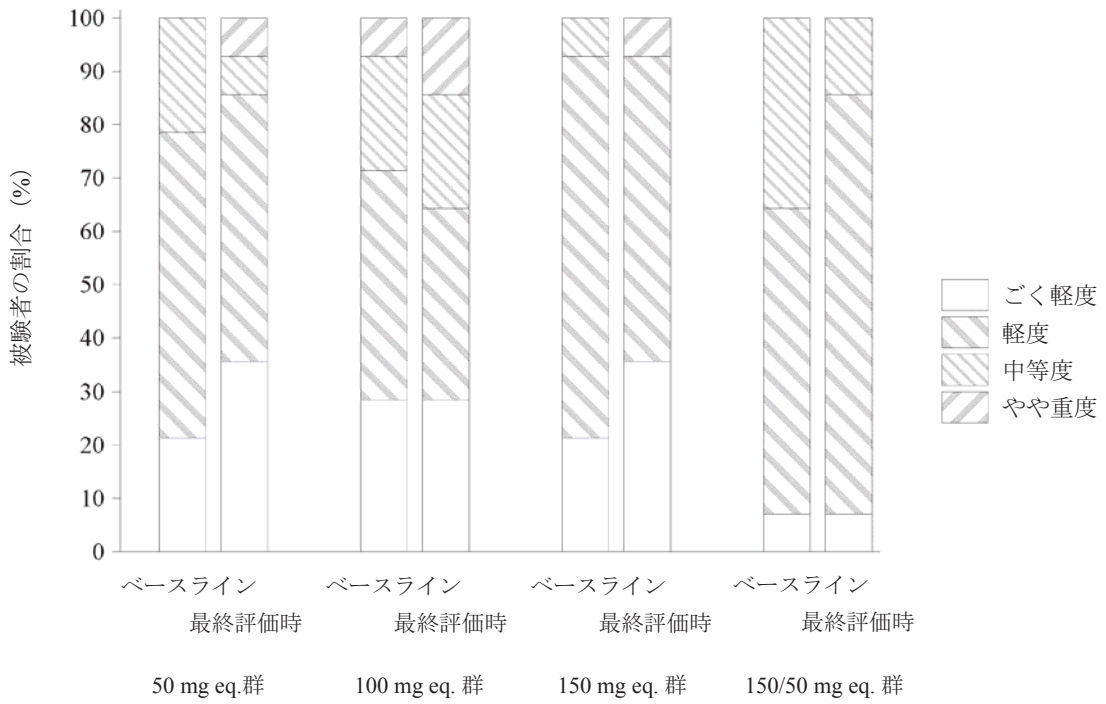
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-10 評価時期ごとの CGI-S の頻度集計［PPS-LOCF］

評価時期	CGI-S	50 mg eq.群	100 mg eq.群	150 mg eq.群	150/50 mg eq.群
		被験者数（%）			
ベースライン	被験者数	14	14	14	14
	なし	0	0	0	0
	ごく軽度	3 (21.4)	4 (28.6)	3 (21.4)	1 (7.1)
	軽度	8 (57.1)	6 (42.9)	10 (71.4)	8 (57.1)
	中等度	3 (21.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	5 (35.7)
	やや重度	0	1 (7.1)	0	0
	重度	0	0	0	0
	最重度	0	0	0	0
Day 8	被験者数	14	14	13	14
	なし	0	0	0	0
	ごく軽度	3 (21.4)	3 (21.4)	3 (23.1)	1 (7.1)
	軽度	8 (57.1)	7 (50.0)	9 (69.2)	10 (71.4)
	中等度	3 (21.4)	2 (14.3)	1 (7.7)	3 (21.4)
	やや重度	0	2 (14.3)	0	0
	重度	0	0	0	0
	最重度	0	0	0	0
Day 22	被験者数	14	14	14	14
	なし	0	0	0	0
	ごく軽度	4 (28.6)	5 (35.7)	4 (28.6)	2 (14.3)
	軽度	8 (57.1)	5 (35.7)	9 (64.3)	9 (64.3)
	中等度	2 (14.3)	3 (21.4)	1 (7.1)	3 (21.4)
	やや重度	0	1 (7.1)	0	0
	重度	0	0	0	0
	最重度	0	0	0	0
Day 50	被験者数	14	14	14	14
	なし	0	0	0	0
	ごく軽度	5 (35.7)	5 (35.7)	3 (21.4)	0
	軽度	7 (50.0)	4 (28.6)	10 (71.4)	13 (92.9)
	中等度	1 (7.1)	3 (21.4)	1 (7.1)	0
	やや重度	1 (7.1)	2 (14.3)	0	1 (7.1)
	重度	0	0	0	0
	最重度	0	0	0	0
Day 78	被験者数	14	14	14	14
	なし	0	0	0	0
	ごく軽度	6 (42.9)	5 (35.7)	5 (35.7)	1 (7.1)
	軽度	6 (42.9)	4 (28.6)	8 (57.1)	12 (85.7)
	中等度	1 (7.1)	3 (21.4)	0	1 (7.1)
	やや重度	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	0
	重度	0	0	0	0
	最重度	0	0	0	0
Day 92 (最終評価時)	被験者数	14	14	14	14
	なし	0	0	0	0
	ごく軽度	5 (35.7)	4 (28.6)	5 (35.7)	1 (7.1)
	軽度	7 (50.0)	5 (35.7)	8 (57.1)	11 (78.6)
	中等度	1 (7.1)	3 (21.4)	0	2 (14.3)
	やや重度	1 (7.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	0
	重度	0	0	0	0
	最重度	0	0	0	0

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.4-5

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27



参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 11.4-4

図 2.7.6.4.2-5 ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の頻度集計［PPS-LOCF］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

被験者の自覚症状・他覚所見を調査し，臨床的に意義のある症状または所見がみられた場合に有害事象とした。

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

症例報告書に記載された有害事象名は，MedDRA/J Ver.14.1 を用いコード化した。なお，治験総括報告書作成時には MedDRA/J Ver.11.0 を用いたが，本 CTD 作成にあたり，再度コード化した。

有害事象の解析では，Treatment Emergent Signs and Symptoms（TESS）又は TESS 以外で治験薬との因果関係が否定できない事象（治験薬との因果関係が「関連なし」以外と評価された事象）を対象とした。本治験では，リスペリドンを使用していた被験者が wash-out せず治験薬へ切り替えることを許容した。そのため，治験薬投与前に発現した事象であっても，事象が継続している場合，治験薬との因果関係も十分考えられた。このため，TESS 以外で治験薬との因果関係が否定できない事象を解析対象に含めることとした。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象は，治験薬を投与したすべての被験者 56 例で認められた。発現割合の高い有害事象（全体の発現割合が 10%以上の事象）は，血中プロラクチン増加が最も多く 76.8%（43/56 例），次いで精神症状 33.9%（19/56 例），鼻咽頭炎 30.4%（17/56 例），不眠症 19.6%（11/56 例），体重増加 19.6%（11/56 例），体重減少 16.1%（9/56 例），上気道の炎症 12.5%（7/56 例），注射部位疼痛 12.5%（7/56 例）であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.4.2-11 に示す。

有害事象の重症度別の発現割合は，軽度が 69.6%（39/56 例），中等度が 25.0%（14/56 例），高度が 5.4%（3/56 例）であり，発現した有害事象の多くが軽度であった。高度と判定された事象 3 例は，50 mg eq.群の統合失調症（被験者番号 13-04），150 mg eq.群の大発作痙攣（被験者番号 14-03）及び 150/50 mg eq.群の痙攣（被験者番号 05-04）であった。これらの事象はいずれも重篤とされたが，発現後も治験は継続され，転帰はすべて回復まで確認された。治験薬との因果関係はいずれも関連なしであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群 合計 被験者数	(%)	軽度 被験者数	(%)	中等度 被験者数	(%)	高度 被験者数	(%)
解析対象被験者数	14							
事象発現被験者数	14	(100.0)	10	(71.4)	3	(21.4)	1	(7.1)
感染症および寄生虫症	8	(57.1)	8	(57.1)	0		0	
鼻咽頭炎	5	(35.7)	5	(35.7)	0		0	
胃腸炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
咽頭炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
気管支炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
毛包炎	0		0		0		0	
外耳炎	0		0		0		0	
化膿	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
食欲減退	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
食欲亢進	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
過食	0		0		0		0	
精神障害	11	(78.6)	8	(57.1)	2	(14.3)	1	(7.1)
精神症状	5	(35.7)	3	(21.4)	2	(14.3)	0	
不眠症	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
不安	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
心気症	0		0		0		0	
無為	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
激越	0		0		0		0	
妄想	0		0		0		0	
幻聴	0		0		0		0	
中期不眠症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
統合失調症	1	(7.1)	0		0		1	(7.1)
自殺企図	0		0		0		0	
神経系障害	7	(50.0)	7	(50.0)	0		0	
振戦	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アカシジア	0		0		0		0	
よだれ	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
頭痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
浮動性めまい	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
体位性めまい	0		0		0		0	
ジスキネジー	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
ジストニー	0		0		0		0	
傾眠	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
痙攣	0		0		0		0	
遅延睡眠期	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
大発作痙攣	0		0		0		0	
過眠症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
片頭痛	0		0		0		0	
悪性症候群	0		0		0		0	
鎮静	0		0		0		0	
昏迷	0		0		0		0	
下肢静止不能症候群	0		0		0		0	
眼障害	0		0		0		0	
眼精疲労	0		0		0		0	
眼瞼炎	0		0		0		0	
結膜炎	0		0		0		0	
アレルギー性結膜炎	0		0		0		0	
眼充血	0		0		0		0	
心臓障害	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
上室性期外収縮	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
徐脈	0		0		0		0	
洞性徐脈	0		0		0		0	
洞性頻脈	0		0		0		0	
心室性期外収縮	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血管障害	3	(21.4)	2	(14.3)	1	(7.1)	0	
高血圧	3	(21.4)	2	(14.3)	1	(7.1)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
上気道の炎症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
咳嗽	0		0		0		0	
発声障害	0		0		0		0	
胃腸障害	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
便秘	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
下痢	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
腹部不快感	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
歯痛	0		0		0		0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
上腹部痛	0		0		0		0	
口唇炎	0		0		0		0	
齲歯	0		0		0		0	
歯周炎	0		0		0		0	
口内炎	0		0		0		0	
消化管運動障害	0		0		0		0	
咳嗽後嘔吐	0		0		0		0	
肝胆道系障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
肝機能異常	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
脂肪肝	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
湿疹	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
皮膚乾燥	0		0		0		0	
発疹	0		0		0		0	
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0	
アトピー性皮膚炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0	
紅色汗疹	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
そう痒症	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
背部痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
頚部痛	0		0		0		0	
四肢痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
関節痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
筋骨格痛	0		0		0		0	
変形性関節症	0		0		0		0	
変形性脊椎症	0		0		0		0	
筋骨格硬直	0		0		0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0	
尿失禁	0		0		0		0	
腎機能障害	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
注射部位疼痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
注射部位紅斑	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
注射部位硬結	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
口渇	0		0		0		0	
医療機器破損	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
低体温	0		0		0		0	
注射部位血腫	0		0		0		0	
易刺激性	0		0		0		0	
倦怠感	0		0		0		0	
腫瘤	0		0		0		0	
発熱	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査	13	(92.9)	13	(92.9)	0		0	
血中プロラクチン増加	11	(78.6)	11	(78.6)	0		0	
体重増加	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
体重減少	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
血中トリグリセリド増加	0		0		0		0	
白血球数増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中プロラクチン減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0	
血圧低下	0		0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
尿中蛋白陽性	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中アルブミン減少	0		0		0		0	
血中クロール減少	0		0		0		0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0	
血圧上昇	0		0		0		0	
血中ナトリウム減少	0		0		0		0	
血中トリグリセリド減少	0		0		0		0	
心電図ＳＴ部分下降	0		0		0		0	
尿中血陽性	0		0		0		0	
低比重リポ蛋白増加	0		0		0		0	
総蛋白減少	0		0		0		0	
尿中ケトン体陽性	0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	0		0		0		0	
転倒	0		0		0		0	
挫傷	0		0		0		0	
創傷	0		0		0		0	
上顆炎	0		0		0		0	
損傷	0		0		0		0	
裂傷	0		0		0		0	
靭帯捻挫	0		0		0		0	
筋損傷	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	100 mg eq.群 合計 被験者数	(%)	軽度 被験者数	(%)	中等度 被験者数	(%)	高度 被験者数	(%)
解析対象被験者数	14							
事象発現被験者数	14	(100.0)	10	(71.4)	4	(28.6)	0	
感染症および寄生虫症	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
鼻咽頭炎	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
胃腸炎	0		0		0		0	
咽頭炎	0		0		0		0	
気管支炎	0		0		0		0	
毛包炎	0		0		0		0	
外耳炎	0		0		0		0	
化膿	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
食欲減退	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
食欲亢進	0		0		0		0	
過食	0		0		0		0	
精神障害	9	(64.3)	5	(35.7)	4	(28.6)	0	
精神症状	6	(42.9)	2	(14.3)	4	(28.6)	0	
不眠症	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
不安	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
心気症	0		0		0		0	
無為	0		0		0		0	
激越	0		0		0		0	
妄想	0		0		0		0	
幻聴	0		0		0		0	
中期不眠症	0		0		0		0	
統合失調症	0		0		0		0	
自殺企図	0		0		0		0	
神経系障害	5	(35.7)	5	(35.7)	0		0	
振戦	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アカシジア	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
よだれ	0		0		0		0	
頭痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
浮動性めまい	0		0		0		0	
体位性めまい	0		0		0		0	
ジスキネジー	0		0		0		0	
ジストニー	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
傾眠	0		0		0		0	
痙攣	0		0		0		0	
遅延睡眠期	0		0		0		0	
大発作痙攣	0		0		0		0	
過眠症	0		0		0		0	
片頭痛	0		0		0		0	
悪性症候群	0		0		0		0	
鎮静	0		0		0		0	
昏迷	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
下肢静止不能症候群	0		0		0		0	
眼障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
眼精疲労	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
眼瞼炎	0		0		0		0	
結膜炎	0		0		0		0	
アレルギー性結膜炎	0		0		0		0	
眼充血	0		0		0		0	
心臓障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
上室性期外収縮	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
徐脈	0		0		0		0	
洞性徐脈	0		0		0		0	
洞性頻脈	0		0		0		0	
心室性期外収縮	0		0		0		0	
血管障害	0		0		0		0	
高血圧	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	100 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
上気道の炎症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
咳嗽	0		0		0		0	
発声障害	0		0		0		0	
胃腸障害	7	(50.0)	6	(42.9)	1	(7.1)	0	
便秘	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
下痢	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
腹部不快感	0		0		0		0	
歯痛	0		0		0		0	
嘔吐	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
腹痛	0		0		0		0	
上腹部痛	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
口唇炎	0		0		0		0	
齲歯	0		0		0		0	
歯周炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
口内炎	0		0		0		0	
消化管運動障害	0		0		0		0	
咳嗽後嘔吐	0		0		0		0	
肝胆道系障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
肝機能異常	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
脂肪肝	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
湿疹	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
皮膚乾燥	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
発疹	0		0		0		0	
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0	
アトピー性皮膚炎	0		0		0		0	
接触性皮膚炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
紅色汗疹	0		0		0		0	
そう痒症	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
背部痛	0		0		0		0	
頚部痛	0		0		0		0	
四肢痛	0		0		0		0	
関節痛	0		0		0		0	
筋骨格痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
変形性関節症	0		0		0		0	
変形性脊椎症	0		0		0		0	
筋骨格硬直	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0	
尿失禁	0		0		0		0	
腎機能障害	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(35.7)	5	(35.7)	0		0	
注射部位疼痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
注射部位紅斑	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
注射部位硬結	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
口渇	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
医療機器破損	0		0		0		0	
低体温	0		0		0		0	
注射部位血腫	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
易刺激性	0		0		0		0	
倦怠感	0		0		0		0	
腫瘤	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
発熱	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	100 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査	13	(92.9)	13	(92.9)	0		0	
血中プロラクチン増加	9	(64.3)	9	(64.3)	0		0	
体重増加	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
体重減少	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中トリグリセリド増加	0		0		0		0	
白血球数増加	0		0		0		0	
血中プロラクチン減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0	
血圧低下	0		0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
尿中蛋白陽性	0		0		0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中アルブミン減少	0		0		0		0	
血中クロール減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0	
血圧上昇	0		0		0		0	
血中ナトリウム減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中トリグリセリド減少	0		0		0		0	
心電図ＳＴ部分下降	0		0		0		0	
尿中血陽性	0		0		0		0	
低比重リポ蛋白増加	0		0		0		0	
総蛋白減少	0		0		0		0	
尿中ケトン体陽性	0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
転倒	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
挫傷	0		0		0		0	
創傷	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
上顆炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
損傷	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
裂傷	0		0		0		0	
靭帯捻挫	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
筋損傷	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	14							
事象発現被験者数	14	(100.0)	10	(71.4)	3	(21.4)	1	(7.1)
感染症および寄生虫症	6	(42.9)	6	(42.9)	0		0	
鼻咽頭炎	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
胃腸炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
咽頭炎	0		0		0		0	
気管支炎	0		0		0		0	
毛包炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
外耳炎	0		0		0		0	
化膿	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
代謝および栄養障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
食欲減退	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
食欲亢進	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
過食	0		0		0		0	
精神障害	9	(64.3)	7	(50.0)	2	(14.3)	0	
精神症状	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
不眠症	4	(28.6)	3	(21.4)	1	(7.1)	0	
不安	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
心気症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
無為	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
激越	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
妄想	0		0		0		0	
幻聴	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
中期不眠症	0		0		0		0	
統合失調症	0		0		0		0	
自殺企図	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
神経系障害	8	(57.1)	6	(42.9)	1	(7.1)	1	(7.1)
振戦	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アカシジア	0		0		0		0	
よだれ	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
頭痛	0		0		0		0	
浮動性めまい	0		0		0		0	
体位性めまい	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
ジスキネジー	0		0		0		0	
ジストニー	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
傾眠	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
痙攣	0		0		0		0	
遅延睡眠期	0		0		0		0	
大発作痙攣	1	(7.1)	0		0		1	(7.1)
過眠症	0		0		0		0	
片頭痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
悪性症候群	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
鎮静	0		0		0		0	
昏迷	0		0		0		0	
下肢静止不能症候群	0		0		0		0	
眼障害	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
眼精疲労	0		0		0		0	
眼瞼炎	0		0		0		0	
結膜炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
眼充血	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
心臓障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
上室性期外収縮	0		0		0		0	
徐脈	0		0		0		0	
洞性徐脈	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
洞性頻脈	0		0		0		0	
心室性期外収縮	0		0		0		0	
血管障害	0		0		0		0	
高血圧	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(28.6)	3	(21.4)	1	(7.1)	0	
上気道の炎症	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
咳嗽	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
発声障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
胃腸障害	6	(42.9)	6	(42.9)	0		0	
便秘	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
下痢	0		0		0		0	
腹部不快感	0		0		0		0	
歯痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹痛	0		0		0		0	
上腹部痛	0		0		0		0	
口唇炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
齲歯	0		0		0		0	
歯周炎	0		0		0		0	
口内炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
消化管運動障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
咳嗽後嘔吐	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
肝胆道系障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
肝機能異常	0		0		0		0	
脂肪肝	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
湿疹	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
皮膚乾燥	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
発疹	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アレルギー性皮膚炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アトピー性皮膚炎	0		0		0		0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0	
紅色汗疹	0		0		0		0	
そう痒症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
背部痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
頚部痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
四肢痛	0		0		0		0	
関節痛	0		0		0		0	
筋骨格痛	0		0		0		0	
変形性関節症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
変形性脊椎症	0		0		0		0	
筋骨格硬直	0		0		0		0	
腎および尿路障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
尿失禁	0		0		0		0	
腎機能障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		0	
月経困難症	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(42.9)	5	(35.7)	1	(7.1)	0	
注射部位疼痛	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
注射部位紅斑	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
注射部位硬結	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
口渇	0		0		0		0	
医療機器破損	0		0		0		0	
低体温	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
注射部位血腫	0		0		0		0	
易刺激性	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
倦怠感	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
腫瘤	0		0		0		0	
発熱	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査	13	(92.9)	13	(92.9)	0		0	
血中プロラクチン増加	13	(92.9)	13	(92.9)	0		0	
体重増加	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
体重減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
血中トリグリセリド増加	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
白血球数増加	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
血中プロラクチン減少	0		0		0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血圧低下	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
尿中蛋白陽性	0		0		0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		0	
血中アルブミン減少	0		0		0		0	
血中クロール減少	0		0		0		0	
血中コレステロール増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血圧上昇	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中ナトリウム減少	0		0		0		0	
血中トリグリセリド減少	0		0		0		0	
心電図ＳＴ部分下降	0		0		0		0	
尿中血陽性	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
低比重リポ蛋白増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
総蛋白減少	0		0		0		0	
尿中ケトン体陽性	0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
転倒	0		0		0		0	
挫傷	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
創傷	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
上顆炎	0		0		0		0	
損傷	0		0		0		0	
裂傷	0		0		0		0	
靭帯捻挫	0		0		0		0	
筋損傷	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150/50 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	14							
事象発現被験者数	14	(100.0)	9	(64.3)	4	(28.6)	1	(7.1)
感染症および寄生虫症	7	(50.0)	7	(50.0)	0		0	
鼻咽頭炎	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
胃腸炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
咽頭炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
気管支炎	0		0		0		0	
毛包炎	0		0		0		0	
外耳炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
化膿	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
食欲減退	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
食欲亢進	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
過食	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
精神障害	7	(50.0)	4	(28.6)	3	(21.4)	0	
精神症状	5	(35.7)	2	(14.3)	3	(21.4)	0	
不眠症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
不安	0		0		0		0	
心気症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
無為	0		0		0		0	
激越	0		0		0		0	
妄想	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
幻聴	0		0		0		0	
中期不眠症	0		0		0		0	
統合失調症	0		0		0		0	
自殺企図	0		0		0		0	
神経系障害	6	(42.9)	3	(21.4)	2	(14.3)	1	(7.1)
振戦	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
アカシジア	2	(14.3)	1	(7.1)	1	(7.1)	0	
よだれ	0		0		0		0	
頭痛	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
浮動性めまい	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
体位性めまい	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
ジスキネジー	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
ジストニー	0		0		0		0	
傾眠	0		0		0		0	
痙攣	1	(7.1)	0		0		1	(7.1)
遅延睡眠期	0		0		0		0	
大発作痙攣	0		0		0		0	
過眠症	0		0		0		0	
片頭痛	0		0		0		0	
悪性症候群	0		0		0		0	
鎮静	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
昏迷	0		0		0		0	
下肢静止不能症候群	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
眼障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
眼精疲労	0		0		0		0	
眼瞼炎	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
結膜炎	0		0		0		0	
アレルギー性結膜炎	0		0		0		0	
眼充血	0		0		0		0	
心臓障害	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
上室性期外収縮	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
徐脈	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
洞性徐脈	0		0		0		0	
洞性頻脈	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
心室性期外収縮	0		0		0		0	
血管障害	0		0		0		0	
高血圧	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150/50 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
上気道の炎症	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
咳嗽	0		0		0		0	
発声障害	0		0		0		0	
胃腸障害	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
便秘	0		0		0		0	
下痢	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
腹部不快感	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
歯痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹痛	0		0		0		0	
上腹部痛	0		0		0		0	
口唇炎	0		0		0		0	
齲歯	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
歯周炎	0		0		0		0	
口内炎	0		0		0		0	
消化管運動障害	0		0		0		0	
咳嗽後嘔吐	0		0		0		0	
肝胆道系障害	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
肝機能異常	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
脂肪肝	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
湿疹	0		0		0		0	
皮膚乾燥	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
発疹	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0	
アトピー性皮膚炎	0		0		0		0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0	
紅色汗疹	0		0		0		0	
そう痒症	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	4	(28.6)	4	(28.6)	0		0	
背部痛	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
頚部痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
四肢痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
関節痛	0		0		0		0	
筋骨格痛	0		0		0		0	
変形性関節症	0		0		0		0	
変形性脊椎症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
筋骨格硬直	0		0		0		0	
腎および尿路障害	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
尿失禁	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
腎機能障害	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
月経困難症	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
注射部位疼痛	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
注射部位紅斑	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
注射部位硬結	0		0		0		0	
口渇	0		0		0		0	
医療機器破損	0		0		0		0	
低体温	0		0		0		0	
注射部位血腫	0		0		0		0	
易刺激性	0		0		0		0	
倦怠感	0		0		0		0	
腫瘤	0		0		0		0	
発熱	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	150/50 mg eq.群							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査	13	(92.9)	13	(92.9)	0		0	
血中プロラクチン増加	10	(71.4)	10	(71.4)	0		0	
体重増加	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
体重減少	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0	
血中トリグリセリド増加	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
白血球数増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中プロラクチン減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血圧低下	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
尿中蛋白陽性	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		0		0	
血中アルブミン減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
血中クロール減少	0		0		0		0	
血中コレステロール増加	0		0		0		0	
血圧上昇	0		0		0		0	
血中ナトリウム減少	0		0		0		0	
血中トリグリセリド減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
心電図ＳＴ部分下降	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
尿中血陽性	0		0		0		0	
低比重リポ蛋白増加	0		0		0		0	
総蛋白減少	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
尿中ケトン体陽性	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	3	(21.4)	2	(14.3)	1	(7.1)	0	
転倒	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0	
挫傷	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0	
創傷	0		0		0		0	
上顆炎	0		0		0		0	
損傷	0		0		0		0	
裂傷	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	
靭帯捻挫	0		0		0		0	
筋損傷	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	全体							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	56							
事象発現被験者数	56	(100.0)	39	(69.6)	14	(25.0)	3	(5.4)
感染症および寄生虫症	25	(44.6)	25	(44.6)	0		0	
鼻咽頭炎	17	(30.4)	17	(30.4)	0		0	
胃腸炎	3	(5.4)	3	(5.4)	0		0	
咽頭炎	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
気管支炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
毛包炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
外耳炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
化膿	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
代謝および栄養障害	7	(12.5)	7	(12.5)	0		0	
食欲減退	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
食欲亢進	3	(5.4)	3	(5.4)	0		0	
過食	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
精神障害	36	(64.3)	24	(42.9)	11	(19.6)	1	(1.8)
精神症状	19	(33.9)	10	(17.9)	9	(16.1)	0	
不眠症	11	(19.6)	10	(17.9)	1	(1.8)	0	
不安	4	(7.1)	4	(7.1)	0		0	
心気症	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
無為	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
激越	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
妄想	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
幻聴	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
中期不眠症	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
統合失調症	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)
自殺企図	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
神経系障害	26	(46.4)	21	(37.5)	3	(5.4)	2	(3.6)
振戦	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
アカシジア	4	(7.1)	3	(5.4)	1	(1.8)	0	
よだれ	4	(7.1)	4	(7.1)	0		0	
頭痛	4	(7.1)	4	(7.1)	0		0	
浮動性めまい	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
体位性めまい	2	(3.6)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	
ジスキネジー	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
ジストニー	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
傾眠	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
痙攣	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)
遅延睡眠期	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
大発作痙攣	1	(1.8)	0		0		1	(1.8)
過眠症	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
片頭痛	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
悪性症候群	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
鎮静	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
昏迷	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
眼障害	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
眼精疲労	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
眼瞼炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
結膜炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
眼充血	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
心臓障害	6	(10.7)	6	(10.7)	0		0	
上室性期外収縮	3	(5.4)	3	(5.4)	0		0	
徐脈	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
洞性徐脈	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
洞性頻脈	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
心室性期外収縮	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
血管障害	3	(5.4)	2	(3.6)	1	(1.8)	0	
高血圧	3	(5.4)	2	(3.6)	1	(1.8)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	全体							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(16.1)	8	(14.3)	1	(1.8)	0	
上気道の炎症	7	(12.5)	7	(12.5)	0		0	
咳嗽	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
発声障害	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
胃腸障害	20	(35.7)	19	(33.9)	1	(1.8)	0	
便秘	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
下痢	3	(5.4)	3	(5.4)	0		0	
腹部不快感	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
歯痛	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
嘔吐	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
腹痛	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
上腹部痛	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
口唇炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
齲歯	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
歯周炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
口内炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
消化管運動障害	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
咳嗽後嘔吐	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
肝胆道系障害	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
肝機能異常	4	(7.1)	4	(7.1)	0		0	
脂肪肝	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	13	(23.2)	13	(23.2)	0		0	
湿疹	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
皮膚乾燥	3	(5.4)	3	(5.4)	0		0	
発疹	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
アレルギー性皮膚炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
アトピー性皮膚炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
接触性皮膚炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
紅色汗疹	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
そう痒症	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	11	(19.6)	11	(19.6)	0		0	
背部痛	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
頚部痛	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
四肢痛	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
関節痛	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
筋骨格痛	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
変形性関節症	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
変形性脊椎症	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
筋骨格硬直	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
腎および尿路障害	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
尿失禁	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
腎機能障害	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
生殖系および乳房障害	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
月経困難症	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(32.1)	17	(30.4)	1	(1.8)	0	
注射部位疼痛	7	(12.5)	7	(12.5)	0		0	
注射部位紅斑	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
注射部位硬結	5	(8.9)	5	(8.9)	0		0	
口渇	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
医療機器破損	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
低体温	1	(1.8)	0		1	(1.8)	0	
注射部位血腫	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
易刺激性	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
倦怠感	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
腫瘤	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
発熱	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-11 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	全体							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査	52	(92.9)	52	(92.9)	0		0	
血中プロラクチン増加	43	(76.8)	43	(76.8)	0		0	
体重増加	11	(19.6)	11	(19.6)	0		0	
体重減少	9	(16.1)	9	(16.1)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(7.1)	4	(7.1)	0		0	
血中トリグリセリド増加	4	(7.1)	4	(7.1)	0		0	
白血球数増加	4	(7.1)	4	(7.1)	0		0	
血中プロラクチン減少	3	(5.4)	3	(5.4)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
血圧低下	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
尿中蛋白陽性	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
血中アルブミン減少	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
血中クロール減少	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
血中コレステロール増加	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
血圧上昇	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
血中ナトリウム減少	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
血中トリグリセリド減少	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
心電図ＳＴ部分下降	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
尿中血陽性	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
低比重リポ蛋白増加	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
総蛋白減少	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
尿中ケトン体陽性	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	9	(16.1)	8	(14.3)	1	(1.8)	0	
転倒	3	(5.4)	3	(5.4)	0		0	
挫傷	2	(3.6)	1	(1.8)	1	(1.8)	0	
創傷	2	(3.6)	2	(3.6)	0		0	
上顆炎	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
損傷	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
裂傷	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
靭帯捻挫	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	
筋損傷	1	(1.8)	1	(1.8)	0		0	

注：同一被験者に同じ事象が複数回発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：program : JPN-2_SAT004.sas, date : 2012/04/04 15:44

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

③ 因果関係別の有害事象

すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4.2-12 に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，96.4%（54/56 例）であった。投与群別では，50 mg eq.群が 100%（14/14 例），100 mg eq.群が 92.9%（13/14 例），150 mg eq.群が 92.9%（13/14 例），150/50 mg eq.群が 100%（14/14 例）であった。因果関係が否定できない有害事象のうち，発現割合の高い事象（全体の発現割合が 10%以上の事象）は，血中プロラクチン増加が最も高く 76.8%（43/56 例），精神症状が 17.9%（10/56 例），注射部位疼痛が 12.5%（7/56 例）であった。

表 2.7.6.4.2-12 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群				100 mg eq.群				150 mg eq.群				150/50 mg eq.群				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	14		14		14		14		14		14		14		14		56		56	
事象発現被験者数	14	(100.0)	14	(100.0)	14	(100.0)	13	(92.9)	14	(100.0)	13	(92.9)	14	(100.0)	14	(100.0)	56	(100.0)	54	(96.4)
感染症および寄生虫症	8	(57.1)	0		4	(28.6)	0		6	(42.9)	0		7	(50.0)	0		25	(44.6)	0	
鼻咽頭炎	5	(35.7)	0		4	(28.6)	0		4	(28.6)	0		4	(28.6)	0		17	(30.4)	0	
胃腸炎	1	(7.1)	0		0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		3	(5.4)	0	
咽頭炎	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		2	(3.6)	0	
気管支炎	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
毛包炎	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
外耳炎	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
化膿	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
代謝および栄養障害	3	(21.4)	2	(14.3)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	2	(14.3)	1	(7.1)	7	(12.5)	5	(8.9)
食欲減退	2	(14.3)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	0		5	(8.9)	3	(5.4)
食欲亢進	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	1	(7.1)	3	(5.4)	2	(3.6)
過食	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
精神障害	11	(78.6)	6	(42.9)	9	(64.3)	4	(28.6)	9	(64.3)	1	(7.1)	7	(50.0)	6	(42.9)	36	(64.3)	17	(30.4)
精神症状	5	(35.7)	3	(21.4)	6	(42.9)	3	(21.4)	3	(21.4)	0		5	(35.7)	4	(28.6)	19	(33.9)	10	(17.9)
不眠症	3	(21.4)	2	(14.3)	3	(21.4)	1	(7.1)	4	(28.6)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	11	(19.6)	5	(8.9)
不安	2	(14.3)	1	(7.1)	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		0		0		4	(7.1)	1	(1.8)
心気症	0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	1	(1.8)
無為	1	(7.1)	0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		2	(3.6)	0	
激越	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
妄想	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
幻聴	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
中期不眠症	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
統合失調症	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
自殺企図	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
神経系障害	7	(50.0)	5	(35.7)	5	(35.7)	2	(14.3)	8	(57.1)	4	(28.6)	6	(42.9)	5	(35.7)	26	(46.4)	16	(28.6)
振戦	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		2	(14.3)	2	(14.3)	5	(8.9)	2	(3.6)
アカシジア	0		0		2	(14.3)	1	(7.1)	0		0		2	(14.3)	2	(14.3)	4	(7.1)	3	(5.4)
よだれ	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0		2	(14.3)	2	(14.3)	0		0		4	(7.1)	4	(7.1)
頭痛	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		2	(14.3)	0		4	(7.1)	1	(1.8)
浮動性めまい	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	1	(1.8)

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.4.2-12 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群				100 mg eq.群				150 mg eq.群				150/50 mg eq.群				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
神経系障害（続き）																				
体位性めまい	0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	1	(1.8)
ジスキネジー	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	2	(3.6)
ジストニー	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		2	(3.6)	2	(3.6)
傾眠	1	(7.1)	0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		2	(3.6)	0	
痙攣	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
遅延睡眠期	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
大発作痙攣	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
過眠症	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
片頭痛	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
悪性症候群	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
鎮静	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
昏迷	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
下肢静止不能症候群	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
眼障害	0		0		1	(7.1)	0		3	(21.4)	1	(7.1)	1	(7.1)	0		5	(8.9)	1	(1.8)
眼精疲労	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
眼瞼炎	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
結膜炎	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
アレルギー性結膜炎	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
眼充血	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
心臓障害	2	(14.3)	0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(14.3)	2	(14.3)	6	(10.7)	3	(5.4)
上室性期外収縮	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	3	(5.4)	1	(1.8)
徐脈	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
洞性徐脈	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
洞性頻脈	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
心室性期外収縮	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
血管障害	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0		0		0		0		0		3	(5.4)	3	(5.4)
高血圧	3	(21.4)	3	(21.4)	0		0		0		0		0		0		3	(5.4)	3	(5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		4	(28.6)	1	(7.1)	3	(21.4)	0		9	(16.1)	1	(1.8)
上気道の炎症	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		2	(14.3)	0		3	(21.4)	0		7	(12.5)	0	
咳嗽	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
発声障害	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.4.2-12 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群 有害事象 被験者数	50 mg eq.群 有害事象 (%)	50 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 被験者数	50 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 (%)	100 mg eq.群 有害事象 被験者数	100 mg eq.群 有害事象 (%)	100 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 被験者数	100 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 (%)	150 mg eq.群 有害事象 被験者数	150 mg eq.群 有害事象 (%)	150 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 被験者数	150 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 (%)	150/50 mg eq.群 有害事象 被験者数	150/50 mg eq.群 有害事象 (%)	150/50 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 被験者数	150/50 mg eq.群 因果関係が否定できない有害事象 (%)	全体 有害事象 被験者数	全体 有害事象 (%)	全体 因果関係が否定できない有害事象 被験者数	全体 因果関係が否定できない有害事象 (%)
胃腸障害	3	(21.4)	1	(7.1)	7	(50.0)	3	(21.4)	6	(42.9)	2	(14.3)	4	(28.6)	0		20	(35.7)	6	(10.7)
便秘	1	(7.1)	0		2	(14.3)	2	(14.3)	2	(14.3)	1	(7.1)	0		0		5	(8.9)	3	(5.4)
下痢	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		0		0		1	(7.1)	0		3	(5.4)	0	
腹部不快感	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		2	(3.6)	0	
歯痛	0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		2	(3.6)	0	
嘔吐	0		0		2	(14.3)	0		0		0		0		0		2	(3.6)	0	
腹痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
上腹部痛	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
口唇炎	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
齲歯	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
歯周炎	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
口内炎	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
消化管運動障害	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
咳嗽後嘔吐	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
肝胆道系障害	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		2	(14.3)	2	(14.3)	5	(8.9)	3	(5.4)
肝機能異常	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		2	(14.3)	2	(14.3)	4	(7.1)	3	(5.4)
脂肪肝	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
皮膚および皮下組織障害	4	(28.6)	2	(14.3)	3	(21.4)	0		4	(28.6)	1	(7.1)	2	(14.3)	2	(14.3)	13	(23.2)	5	(8.9)
湿疹	2	(14.3)	1	(7.1)	2	(14.3)	0		1	(7.1)	0		0		0		5	(8.9)	1	(1.8)
皮膚乾燥	0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	1	(7.1)	3	(5.4)	1	(1.8)
発疹	0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	1	(1.8)
アレルギー性皮膚炎	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
アトピー性皮膚炎	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
接触性皮膚炎	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
紅色汗疹	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
そう痒症	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
筋骨格系および結合組織障害	2	(14.3)	1	(7.1)	2	(14.3)	0		3	(21.4)	2	(14.3)	4	(28.6)	1	(7.1)	11	(19.6)	4	(7.1)
背部痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	3	(21.4)	0		5	(8.9)	2	(3.6)
頚部痛	0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		2	(3.6)	0	
四肢痛	1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	1	(1.8)
関節痛	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
筋骨格痛	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
変形性関節症	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.4.2-12 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群				100 mg eq.群				150 mg eq.群				150/50 mg eq.群				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）																				
変形性脊椎症	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
筋骨格硬直	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
腎および尿路障害	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	2	(3.6)
尿失禁	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
腎機能障害	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
生殖系および乳房障害	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
月経困難症	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(28.6)	3	(21.4)	5	(35.7)	4	(28.6)	6	(42.9)	4	(28.6)	3	(21.4)	3	(21.4)	18	(32.1)	14	(25.0)
注射部位疼痛	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	3	(21.4)	3	(21.4)	2	(14.3)	2	(14.3)	7	(12.5)	7	(12.5)
注射部位紅斑	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	2	(14.3)	2	(14.3)	1	(7.1)	1	(7.1)	5	(8.9)	5	(8.9)
注射部位硬結	2	(14.3)	2	(14.3)	1	(7.1)	1	(7.1)	2	(14.3)	2	(14.3)	0		0		5	(8.9)	5	(8.9)
口渇	0		0		2	(14.3)	1	(7.1)	0		0		0		0		2	(3.6)	1	(1.8)
医療機器破損	1	(7.1)	0		0		0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
低体温	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
注射部位血腫	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
易刺激性	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
倦怠感	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
腫瘤	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
発熱	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
臨床検査	13	(92.9)	13	(92.9)	13	(92.9)	11	(78.6)	13	(92.9)	13	(92.9)	13	(92.9)	11	(78.6)	52	(92.9)	48	(85.7)
血中プロラクチン増加	11	(78.6)	11	(78.6)	9	(64.3)	9	(64.3)	13	(92.9)	13	(92.9)	10	(71.4)	10	(71.4)	43	(76.8)	43	(76.8)
体重増加	4	(28.6)	1	(7.1)	2	(14.3)	1	(7.1)	3	(21.4)	0		2	(14.3)	1	(7.1)	11	(19.6)	3	(5.4)
体重減少	3	(21.4)	1	(7.1)	3	(21.4)	0		1	(7.1)	0		2	(14.3)	0		9	(16.1)	1	(1.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		3	(21.4)	3	(21.4)	4	(7.1)	4	(7.1)
血中トリグリセリド増加	0		0		0		0		2	(14.3)	0		2	(14.3)	0		4	(7.1)	0	
白血球数増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		2	(14.3)	2	(14.3)	1	(7.1)	1	(7.1)	4	(7.1)	4	(7.1)
血中プロラクチン減少	1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		0		0		1	(7.1)	0		3	(5.4)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.4.2-12 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	50 mg eq.群				100 mg eq.群				150 mg eq.群				150/50 mg eq.群				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査（続き）																				
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	2	(3.6)
血圧低下	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	2	(3.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	2	(3.6)
尿中蛋白陽性	1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	2	(3.6)	2	(3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(7.1)	0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		2	(3.6)	1	(1.8)
血中アルブミン減少	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
血中クロール減少	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
血中コレステロール増加	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
血圧上昇	0		0		0		0		1	(7.1)	0		0		0		1	(1.8)	0	
血中ナトリウム減少	0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
血中トリグリセリド減少	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
心電図ＳＴ部分下降	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	1	(1.8)	1	(1.8)
尿中血陽性	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
低比重リポ蛋白増加	0		0		0		0		1	(7.1)	1	(7.1)	0		0		1	(1.8)	1	(1.8)
総蛋白減少	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
尿中ケトン体陽性	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
傷害、中毒および処置合併症	0		0		4	(28.6)	0		2	(14.3)	0		3	(21.4)	0		9	(16.1)	0	
転倒	0		0		1	(7.1)	0		0		0		2	(14.3)	0		3	(5.4)	0	
挫傷	0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		2	(3.6)	0	
創傷	0		0		1	(7.1)	0		1	(7.1)	0		0		0		2	(3.6)	0	
上顆炎	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
損傷	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
裂傷	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	
靭帯捻挫	0		0		1	(7.1)	0		0		0		0		0		1	(1.8)	0	
筋損傷	0		0		0		0		0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)	0	

参照元：program : JPN-2_SAT002.sas, date : 2012/04/04 15:44

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験では，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.4.2-13 に示す。

重篤な有害事象は，全体で 10.7%（6/56 例，10 件）の被験者に発現した。投与群別では，50 mg eq.群 7.1%（1/14 例，1 件），150 mg eq. 群 14.3%（2/14 例，5 件），150/50 mg eq.群 21.4%（3/14 例，4 件）で，100 mg eq.群での発現は認めなかった。発現した事象の内訳は，50 mg eq.群では統合失調症が 1 例（1 件）であった。150 mg eq.群では自殺企図，悪性症候群及び低体温がそれぞれ 1 例（各 1 件），大発作痙攣が 1 例（2 件）であった。150/50 mg eq. 群では精神症状が 2 例（3 件）及び痙攣が 1 例（1 件）であった。

表 2.7.6.4.2-13 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver 14.1） SOC PT	50 mg eq.群			100 mg eq.群			150 mg eq.群			150/50 mg eq.群			全体		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	14			14			14			14			56		
事象発現被験者数	1	(7.1)	1	0		0	2	(14.3)	5	3	(21.4)	4	6	(10.7)	10
精神障害	1	(7.1)	1	0		0	1	(7.1)	1	2	(14.3)	3	4	(7.1)	5
精神症状	0		0	0		0	0		0	2	(14.3)	3	2	(3.6)	3
統合失調症	1	(7.1)	1	0		0	0		0	0		0	1	(1.8)	1
自殺企図	0		0	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(1.8)	1
神経系障害	0		0	0		0	2	(14.3)	3	1	(7.1)	1	3	(5.4)	4
痙攣	0		0	0		0	0		0	1	(7.1)	1	1	(1.8)	1
大発作痙攣	0		0	0		0	1	(7.1)	2	0		0	1	(1.8)	2
悪性症候群	0		0	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(1.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0		0	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(1.8)	1
低体温	0		0	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(1.8)	1

参照元：program : JPN-2_SAT005.sas, date : 2012/04/04 15:45

③ 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象が発現した被験者についての叙述を 2.7.4.7（付録）に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.4.2-14 に，有害事象による投与中止例一覧を表 2.7.6.4.2-15 に示す。

投与中止に至った有害事象は，全体で 3.6%（2/56 例，2 件）の被験者に発現した。投与群別では，100 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群でそれぞれ 7.1%（1/14 例，1 件）の被験者で発現し，事象はいずれも精神症状で，事象の重症度は中等度及び軽度であり，重篤な事象はなかった。

表 2.7.6.4.2-14 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver14.1） SOC PT	50 mg eq.群			100 mg eq.群			150 mg eq.群			150/50 mg eq.群			全体		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	14			14			14			14			56		
事象発現被験者数	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(7.1)	1	2	(3.6)	2
精神障害	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(7.1)	1	2	(3.6)	2
精神症状	0		0	1	(7.1)	1	0		0	1	(7.1)	1	2	(3.6)	2

参照元：program : JPN-2_SAT007.sas, date : 2012/04/04 15:45

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-15 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	性別	年齢(歳)	用量	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名 (MedDRA/J PT) Ver. 14.1	重症度	重篤度	発現時期（Day）[a]	持続期間（日）[b]	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
03-10	女性	39	100 mg eq.	精神症状の悪化	精神症状	中等度	重篤でない	28	16	回復	投与中止	あり	関連なし
04-05	男性	60	150/50 mg eq.	精神症状の悪化	精神症状	軽度	重篤でない	8	65	回復	投与中止	あり	多分なし

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b：転帰が「回復」又は「軽快」の場合に発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
参照元：program : JPN2_SAT012.sas, date : 2012/04/04 15:45

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び内分泌学的検査の各測定値の平均値は，プロラクチンを除いていずれの投与群においてもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。また，尿検査の定性項目についても臨床的に問題となる変化はみられなかった。

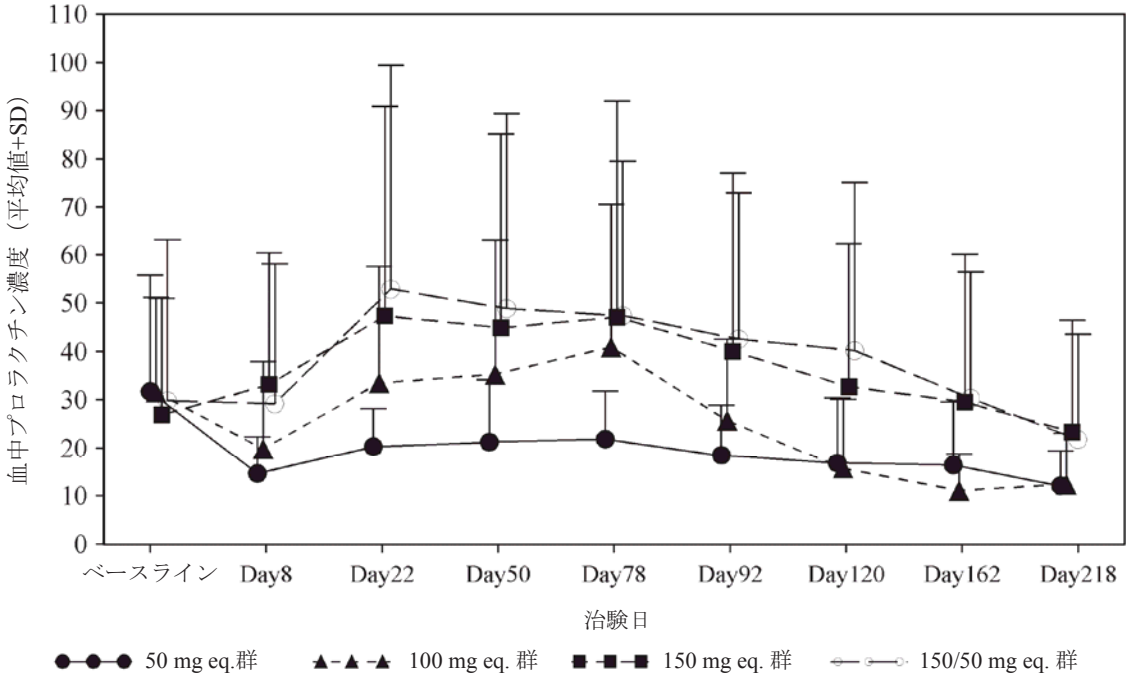
b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

本治験薬のドパミン受容体遮断作用によりプロラクチン濃度を上昇させる可能性があるため，プロラクチン濃度を経時的に測定した。プロラクチンの平均値の経時推移を図 2.7.6.4.2-6 に示す。

プロラクチン濃度は，50 mg eq.群では Day 8 以降のすべての採血時点でベースラインより低値で推移した。一方，100 mg eq.群，150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群では，プロラクチン濃度は治験薬投与によりベースラインから上昇したが，4 回目の投与後の Day 92 以降は徐々に低下した。150 mg eq.群と 150/50 mg eq.群のプロラクチン濃度推移は類似しており，Day 8 以降のすべての採血時点で 100 mg eq.群より高値で推移した。

プロラクチンのベースライン時の平均値は，男性で 23.06 ng/mL（50 mg eq.群 27.82 ng/mL，100 mg eq.群 25.39 ng/mL，150 mg eq.群 20.33 ng/mL，150/50 mg eq.群 17.04 ng/mL），女性で 47.35 ng/mL（50 mg eq.群 55.08 ng/mL，100 mg eq.群 42.77 ng/mL，150 mg eq.群 50.88 ng/mL，150/50 mg eq.群 46.82 ng/mL）であった。ベースライン時からの変化量は，最終投与（4 回目）後，初めての評価日でプロラクチン濃度が最も高いと予想される Day 78 では，男性で 3.30 ng/mL（50 mg eq. 群 -6.78 ng/mL，100 mg eq.群 7.21 ng/mL，150 mg eq.群 9.85 ng/mL，150/50 mg eq.群 4.00 ng/mL），女性で 23.42 ng/mL（50 mg eq.群-22.88 ng/mL，100 mg eq.群 16.02 ng/mL，150 mg eq.群 58.31 ng/mL，150/50 mg eq.群 25.09 ng/mL）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27



参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 12.5-1

図 2.7.6.4.2-6 プロラクチンの平均値の経時推移［安全性の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

c) 個々の被験者における変化

各臨床検査値において異常変動ありと判定された有害事象の発現割合は，血中プロラクチン増加が 76.8%（43/56 例）で最も多く，次いで白血球数増加が 7.1%（4/56 例），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，及び血中トリグリセリド増加がいずれも 7.1%（4/56 例），血中プロラクチン減少が 5.4%（3/56 例）であった。これらの臨床検査に関連する有害事象において，重篤と判定された事象はなかった。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン

血圧，脈拍数及び体温の各測定値の平均値は，いずれの投与群においてもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

b) 体重

体重のベースラインの測定値［平均値（SD）］は，64.88（10.38）kg であった。時期別のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，Day 22 が -0.03（1.55）kg，Day 50 が-0.62（2.33）kg，Day 78 が -0.45（3.06）kg，Day 92 が -0.48（3.29）kg，Day 120 が -0.57（4.03）kg，Day 162 が -0.68（4.69）kg，Day 218 が -0.62（5.14）kg とほとんど変化は認められなかった。

体重増加が有害事象として認められた被験者の割合は，全体で 19.6%（11/56 例），投与群別では，50 mg eq.群で 28.6%（4/14 例），100 mg eq.群で 14.3%（2/14 例），150 mg eq.群で 21.4%（3/14 例），150/50 mg eq.群で 14.3%（2/14 例）であり，いずれの群にも同様にみられた。また，体重減少が有害事象として認められた被験者の割合は，全体で 16.1%（9/56 例）であり，投与群別では，50 mg eq.群で 21.4%（3/14 例），100 mg eq.群で 21.4%（3/14 例），150 mg eq.群で 7.1%（1/14 例），150/50 mg eq.群で 14.3%（2/14 例）であり，いずれの群にも同様にみられた。

c) 心電図

心電図パラメータの検査値の平均値は，いずれの投与群においてもベースラインからほぼ安定した推移を示し，臨床的に問題となる変動はなかった。

いずれの評価時期でも QTc が 480 ms を超えた被験者は認められなかったが，450 ms を超えた被験者が 100 mg eq.群，150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群にそれぞれ 1 例認められた。

検査時期ごとの QTc のベースラインからの変化量の頻度集計を表 2.7.6.4.2-16 に示す。

QTc において，ベースラインからの変化量が 60 ms を超えた延長が 150 mg eq.群の Day 8 で 1 例（被験者番号 15-01）認められた。この変動について心電図判読医師は，病態や薬物の影響を反映したものではないと判断した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-16 検査時期ごとの QTc のベースラインからの変化量の頻度集計
［安全性の解析対象集団］

評価時期	QTc 変化量	50 mg eq.群		100 mg eq.群		150 mg eq.群		150/50 mg eq.群		全体	
		被験者数 (%)									
Day 8	合計	14	(100.0)	14	(100.0)	14	(100.0)	14	(100.0)	56	(100.0)
	30 ms 未満	14	(100.0)	14	(100.0)	10	(71.4)	14	(100.0)	52	(92.9)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		0		3	(21.4)	0		3	(5.4)
	60 ms 超	0		0		1	(7.1)	0		1	(1.8)
Day 22	合計	14	(100.0)	13	(100.0)	14	(100.0)	14	(100.0)	55	(100.0)
	30 ms 未満	12	(85.7)	12	(92.3)	14	(100.0)	14	(100.0)	52	(94.5)
	30 ms 以上 60 ms 以下	2	(14.3)	1	(7.7)	0		0		3	(5.5)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 36	合計	14	(100.0)	13	(100.0)	14	(100.0)	13	(100.0)	54	(100.0)
	30 ms 未満	13	(92.9)	12	(92.3)	13	(92.9)	12	(92.3)	50	(92.6)
	30 ms 以上 60 ms 以下	1	(7.1)	1	(7.7)	1	(7.1)	1	(7.7)	4	(7.4)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 50	合計	13	(100.0)	12	(100.0)	14	(100.0)	11	(100.0)	50	(100.0)
	30 ms 未満	12	(92.3)	12	(100.0)	10	(71.4)	9	(81.8)	43	(86.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	1	(7.7)	0		4	(28.6)	2	(18.2)	7	(14.0)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 64	合計	13	(100.0)	12	(100.0)	14	(100.0)	11	(100.0)	50	(100.0)
	30 ms 未満	11	(84.6)	12	(100.0)	14	(100.0)	9	(81.8)	46	(92.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	2	(15.4)	0		0		2	(18.2)	4	(8.0)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 78	合計	13	(100.0)	12	(100.0)	14	(100.0)	11	(100.0)	50	(100.0)
	30 ms 未満	13	(100.0)	11	(91.7)	12	(85.7)	11	(100.0)	47	(94.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		1	(8.3)	2	(14.3)	0		3	(6.0)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 92	合計	13	(100.0)	12	(100.0)	14	(100.0)	12	(100.0)	51	(100.0)
	30 ms 未満	11	(84.6)	12	(100.0)	13	(92.9)	11	(91.7)	47	(92.2)
	30 ms 以上 60 ms 以下	2	(15.4)	0		1	(7.1)	1	(8.3)	4	(7.8)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 120	合計	13	(100.0)	11	(100.0)	14	(100.0)	11	(100.0)	49	(100.0)
	30 ms 未満	12	(92.3)	10	(90.9)	11	(78.6)	10	(90.9)	43	(87.8)
	30 ms 以上 60 ms 以下	1	(7.7)	1	(9.1)	3	(21.4)	1	(9.1)	6	(12.2)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 162	合計	12	(100.0)	11	(100.0)	14	(100.0)	11	(100.0)	48	(100.0)
	30 ms 未満	12	(100.0)	11	(100.0)	13	(92.9)	10	(90.9)	46	(95.8)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		0		1	(7.1)	1	(9.1)	2	(4.2)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	
Day 218	合計	12	(100.0)	11	(100.0)	14	(100.0)	11	(100.0)	48	(100.0)
	30 ms 未満	12	(100.0)	10	(90.9)	13	(92.9)	10	(90.9)	45	(93.8)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		1	(9.1)	1	(7.1)	1	(9.1)	3	(6.3)
	60 ms 超	0		0		0		0		0	

参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 12.5-2

d) DIEPSS

各項目のベースラインからの変化量の投与後最大値は，いずれの投与群においても全項目で大きな変化は認められなかった。

e) 注射部位の評価

治験薬投与直後において，注射部位反応が「あり」とされた被験者数は，発赤では，50 mg eq.群の Day 1，100 mg eq.群の Day 1 及び Day 36 にそれぞれ 1 例，150 mg eq.群の Day 8，150/50 mg eq.群の Day 8 にそれぞれ 1 例みられた。硬結は，100 mg eq.群の Day 1 に 1 例みられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

疼痛は，50 mg eq.群の Day 36，150 mg eq.群の Day 8，150/50 mg eq.群の Day 1 にそれぞれ 1 例みられた。

(7) 薬物動態

1) 血漿中薬物濃度推移

a) PALI palm

血漿中 PALI palm 濃度は，50 mg eq.群，100 mg eq.群，150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群いずれの投与群も，測定期間中，ほとんどの採血時点で定量下限未満であった。

b) パリペリドン

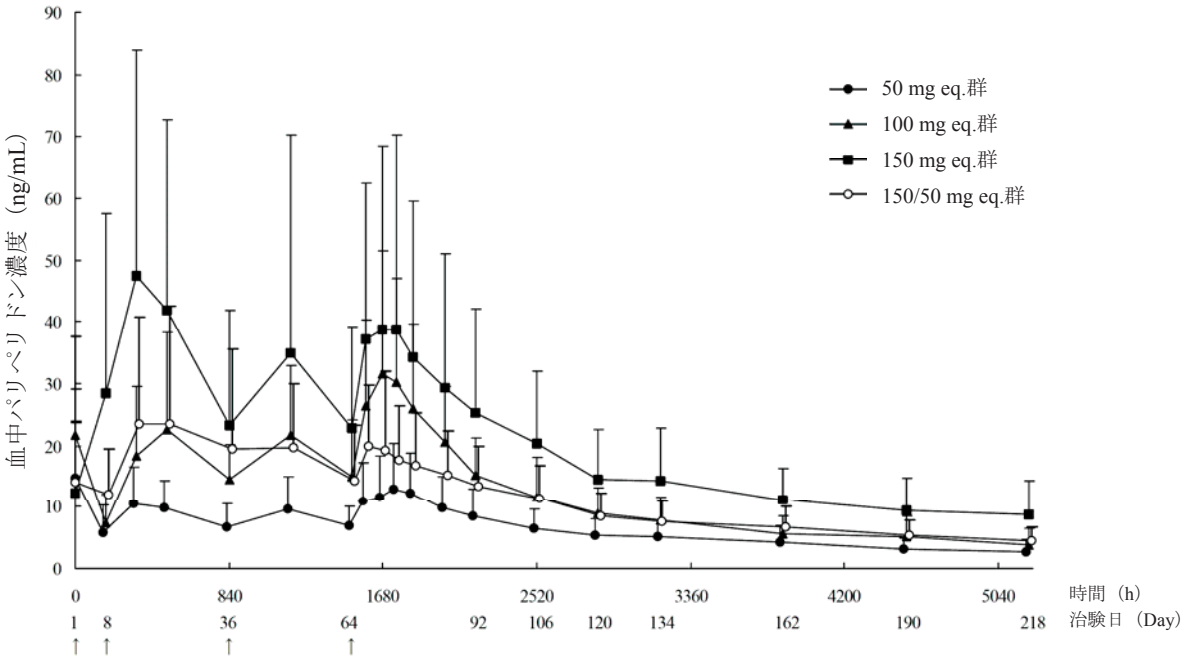
PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときのパリペリドンの血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD）を図 2.7.6.4.2-7 に示す。

50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群の血漿中パリペリドン濃度の被験者間のばらつきは大きかったが，各用量の平均血漿中濃度推移のパターンはほぼ類似しており，最終（4 回目）投与時（Day 64）以降の平均血漿中パリペリドン濃度は，50～150 mg eq.の範囲で用量に伴い増加した。

50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群の最終投与後の平均血漿中パリペリドン濃度［平均値（SD）］は，50 mg eq.群で最終投与後 10 日（Day 74）に 13.0（7.37）ng/mL（N=13），100 mg eq.群で最終投与後 7 日（Day 71）に 31.5（20.1）ng/mL（N=12）及び 150 mg eq.群で最終投与後 7 日（Day 71）に 38.8（29.8）ng/mL（N=14）に達した後，緩やかに低下した。

150/50 mg eq.群の平均血漿中パリペリドン濃度は，初回投与から 3 回目（Day 36）投与時までは 100 mg eq.群の濃度を上回っていた。最終投与時以降，最終投与後 70 日（Day 134）までは 100 mg eq.群の濃度よりも低値となったが，最終評価日（Day 218）まで 50 mg eq.群の濃度よりも高値に推移した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27



↑：PALI palm 筋肉内投与
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 11.5-1

図 2.7.6.4.2-7 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときのパリペリドンの
血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD）［薬物動態の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

c)　R078543 及び R078544

50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群の R078543 及び R078544 の血漿中濃度は，パリペリドンと同様，被験者間のばらつきは大きかったが，各用量の平均血漿中濃度推移のパターンはほぼ類似しており，最終（4 回目）投与時（Day 64）以降の濃度値は 50～150 mg eq.の範囲で用量に伴い増加した。

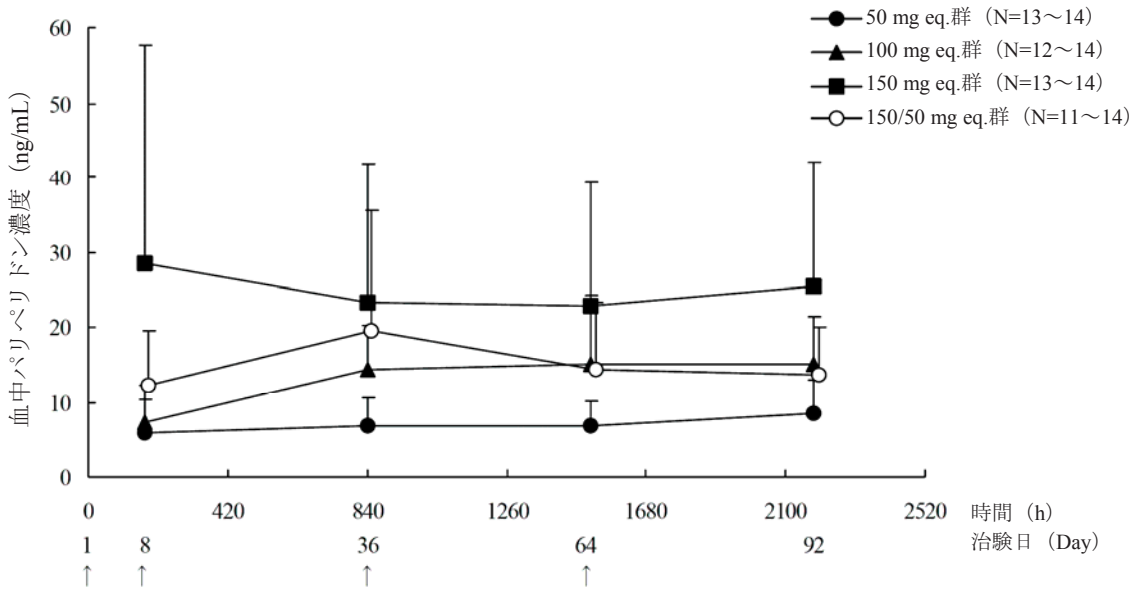
また，50 mg eq.群，100 mg eq.群，150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群の各採血時点におけるパリペリドンの鏡像異性体の血漿中濃度比（R078543/R078544）の平均値は 1.46～1.77 の範囲内にあった。各投与群における血漿中濃度比（R078543/R078544）の平均値の推移は類似しており，いずれの投与群でも，最終投与後約 1 週間については他の時点と比較して若干高値であった以外，同程度の値であった。

2)　定常状態の確認

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの 2，3 及び 4 回目投与前（Day 8，36 及び 64）並びに最終投与から PALI palm の投与間隔（4 週）が経過した時点（Day 92）のパリペリドンの血漿中濃度（$C_{predose}$）－時間曲線（平均値+SD）を図 2.7.6.4.2-8 に示す。

PALI palm 50，100 及び 150 mg eq.を 4 回反復筋肉内投与したときの 3 回目投与前（Day 36），最終投与前（Day 64）及び最終投与から PALI palm の投与間隔（4 週）が経過した時点（Day 92）の血漿中パリペリドン濃度［平均値（SD）］は，被験者間のばらつきは大きかったが，

50 mg eq.群でそれぞれ 6.77（3.75），6.86（3.31）及び 8.41（4.51）ng/mL（N=14，N=13 及び N=13），100 mg eq.群でそれぞれ 14.5（5.76），15.1（9.16）及び 15.2（6.21）ng/mL（N=12，N=12 及び N=12），並びに 150 mg eq.群でそれぞれ 23.4（18.6），22.9（16.3）及び 25.4（16.8）ng/mL（N=14，N=14 及び N=14）であり，各時点間でほぼ同程度であった。



↑：PALI palm 筋肉内投与
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 11.5-2

図 2.7.6.4.2-8 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの 2，3 及び 4 回目投与前（Day 8，36 及び 64）並びに最終投与から PALI palm の投与間隔（4 週）が経過した時点（Day 92）のパリペリドンの血漿中濃度（$C_{predose}$）－時間曲線（平均値+SD）
［薬物動態の解析対象集団］

3) 薬物動態パラメータ

a) パリペリドン

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2-17 に示す。

150/50 mg eq.群の血漿中パリペリドンの C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$ は 50 mg eq.群の各パラメータの値より大きく，100 mg eq.群の各パラメータの値より小さかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

表 2.7.6.4.2-17 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［薬物動態の解析対象集団］

薬物動態パラメータ	50 mg eq.群 N	50 mg eq.群 平均値 (SD)	100 mg eq.群 N	100 mg eq.群 平均値 (SD)	150 mg eq.群 N	150 mg eq.群 平均値 (SD)	150/50 mg eq.群 N	150/50 mg eq.群 平均値 (SD)
t_{max} days	13	10.99 (1.99-21.01)	12	7.89 (5.97-21.81)	14	7.50 (2.93-27.01)	11	3.82 (0.71-7.07)
C_{max} ng/mL	13	13.7 (7.52)	12	33.5 (19.8)	14	43.1 (30.3)	11	21.6 (12.9)
AUC_{τ} ng･h/mL	13	7081 (3581)	12	15898 (7535)	14	21853 (15534)	11	11109 (5390)
$C_{avg,ss}$ ng/mL	13	10.7 (5.42)	12	23.9 (11.4)	14	32.8 (23.1)	11	16.7 (8.28)
$t_{1/2}$ days	10	68.1 (48.0)	10	58.5 (29.1)	9	95.5 (98.8)	11	104.4 (97.1)

t_{max}：中央値（範囲）
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 11.5-1

b) R078543 及び R078544

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの血漿中 R078543 及び R078544 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.4.2-18 に示す。

50 mg eq.群，100 mg eq.群，150 mg eq.群及び 150/50 mg eq.群の最終投与時における R078543 及び R078544 の曝露量を比較した結果，鏡像異性体の C_{max} 及び AUC_{τ} の比（R078543/R078544）の平均値は 1.57～1.74 の範囲にあり，投与群にかかわらず同程度であった。

表 2.7.6.4.2-18 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの血漿中 R078543 及び R078544 の薬物動態パラメータ［薬物動態の解析対象集団］

R078543 薬物動態パラメータ	50 mg eq.群 N	50 mg eq.群 平均値 (SD)	100 mg eq.群 N	100 mg eq.群 平均値 (SD)	150 mg eq.群 N	150 mg eq.群 平均値 (SD)	150/50 mg eq.群 N	150/50 mg eq.群 平均値 (SD)
t_{max} days	13	10.99（1.99-21.01）	12	7.89（4.00-21.81）	14	7.50（2.93-27.01）	11	3.82（0.71-7.07）
C_{max} ng/mL	13	8.51 (4.68)	12	20.8 (12.3)	14	27.7 (19.9)	11	13.6 (8.40)
AUC_{τ} ng･h/mL	13	4384 (2258)	12	9700 (4562)	14	13960 (10380)	11	6922 (3496)
$C_{avg,ss}$ ng/mL	13	6.62 (3.43)	12	14.6 (6.89)	14	20.9 (15.4)	11	10.4 (5.36)
$t_{1/2}$ days	10	69.5 (47.1)	10	58.4 (30.4)	8	62.6 (30.9)	11	96.6 (69.7)

R078544 薬物動態パラメータ	50 mg eq.群 N	50 mg eq.群 平均値 (SD)	100 mg eq.群 N	100 mg eq.群 平均値 (SD)	150 mg eq.群 N	150 mg eq.群 平均値 (SD)	150/50 mg eq.群 N	150/50 mg eq.群 平均値 (SD)
t_{max} days	13	10.99（1.99-21.01）	12	7.89（5.97-21.81）	14	7.50（2.93-27.01）	11	4.00 (1.99-7.71)
C_{max} ng/mL	13	5.15 (2.94)	12	12.7 (7.59)	14	15.4 (10.5)	11	8.01 (4.51)
AUC_{τ} ng･h/mL	13	2697 (1361)	12	6198 (3014)	14	7894 (5194)	11	4188 (1920)
$C_{avg,ss}$ ng/mL	13	4.06 (2.05)	12	9.32 (4.52)	14	11.8 (7.70)	11	6.30 (2.96)
$t_{1/2}$ days	11	76.5 (58.9)	10	57.7 (26.8)	9	120.3 (150.1)	11	126.8 (161.3)

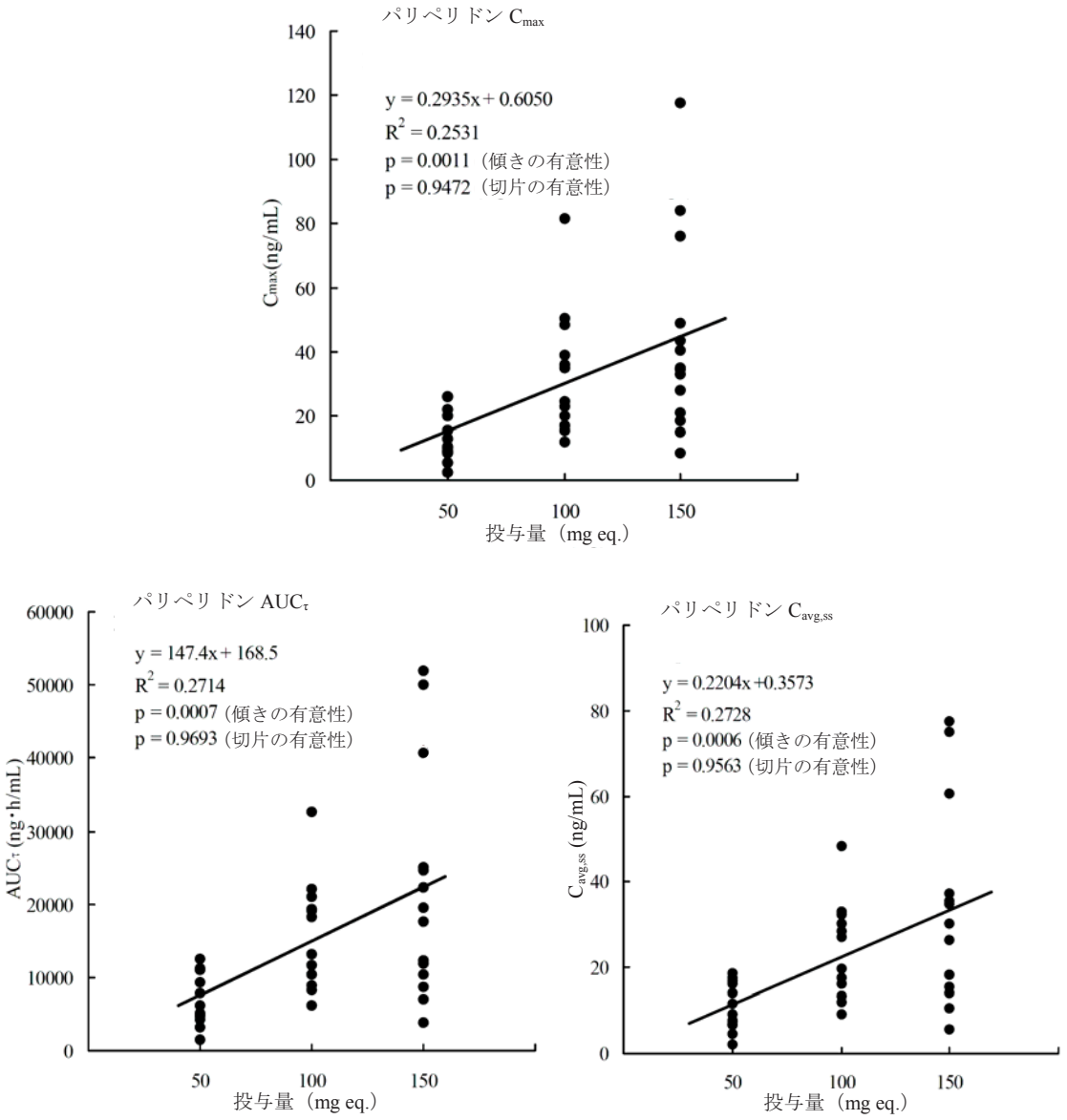
t_{max}：中央値（範囲）
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　表 14.4-11

4) 用量比例性

50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群のパリペリドン，R078543 並びに R078544 の C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$ を用量に対してプロットし，回帰分析により用量比例性を検討した。PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの最終投与時における血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$）と用量との関係を図 2.7.6.4.2-9 に示す。

パリペリドンの C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$ の単回帰の傾きの有意性は p=0.0011，p=0.0007 及び p=0.0006，切片の有意性は p=0.9472，p=0.9693 及び p=0.9563 であったことから，決定係数（R^2=0.2531，R^2 =0.2714 及び R^2=0.2728）は低いものの，50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群のパリペリドンの C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$ に用量に比例した増加が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27



参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 11.5-3

図 2.7.6.4.2-9 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの最終投与時における血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$）と用量との関係［薬物動態の解析対象集団］

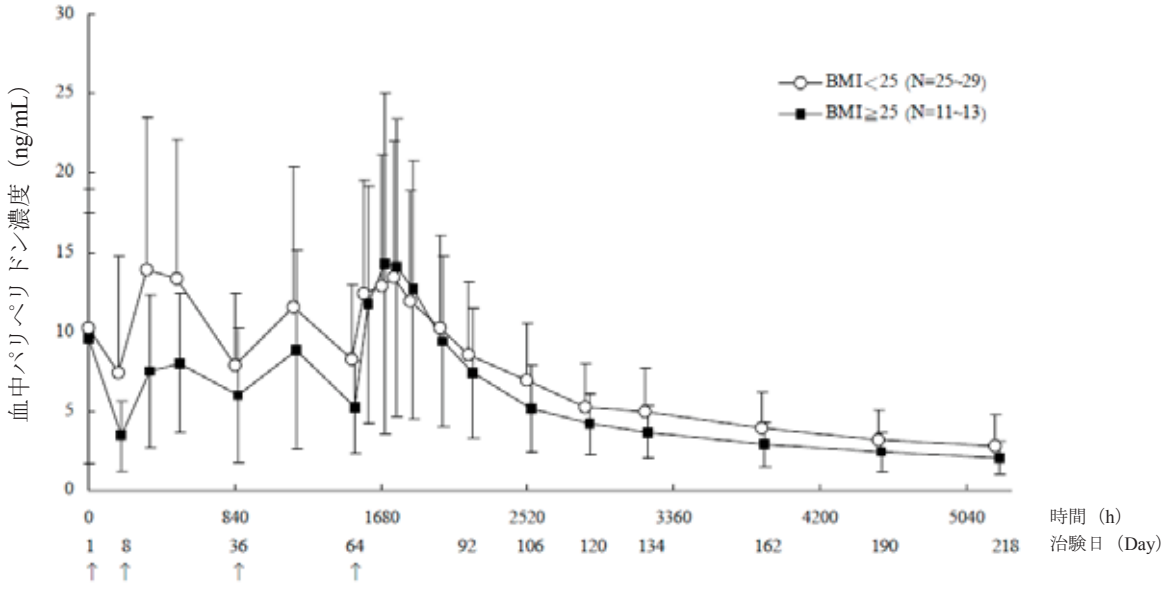
5)　部分集団の検討

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの BMI 区分（25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上）別の血漿中パリペリドン濃度－時間曲線（平均値+/±SD）を図 2.7.6.4.2-10 に示す。

PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.を反復筋肉内投与したとき，初回投与後から最終投与時までの用量を 50 mg eq.で規格化した血漿中パリペリドン濃度の BMI 区分別の平均濃度は，BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者で BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者と比較して若干低値を示したものの，平均血漿中濃度推移のパターンは両 BMI 区分で類似しており，血漿中濃度のばらつき

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

の範囲はオーバーラップしていることから，大きな差ではないと考えられた。なお，最終投与後の平均血漿中パリペリドン濃度推移のパターンは両 BMI 区分で類似していた。また，最終投与後の平均血漿中パリペリドン濃度は両 BMI 区分でほぼ同程度の値であった。



↑：PALI palm 筋肉内投与
注：用量を 50 mg eq.で規格化，BMI 25 kg/m^2 以上は投与後の規定採血時間を+20 時間ずらしてプロット
参照元：5.3.3.2.2　PALM-JPN-2 試験　治験総括報告書　図 14.4-9a

図 2.7.6.4.2-10 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの BMI 区分（25 kg/m^2 未満及び 25 kg/m^2 以上）別の血漿中パリペリドン濃度－時間曲線（平均値+/±SD）［薬物動態の解析対象集団］

最終投与時のパリペリドンの薬物動態パラメータ（用量を 50 mg eq.で規格化した C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$）は，BMI が 25 kg/m^2 未満の被験者と BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者とで同程度であった。

2.7.6.4.3　結論

本治験の結果より，PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.を反復投与したとき，最終（4 回目）投与時（Day 64）以降，用量に伴った平均血漿中パリペリドン濃度の増加が認められた。また，最終投与後のパリペリドンの C_{max}，AUC_{τ} 及び $C_{avg,ss}$ は，50～150 mg eq.の範囲で用量に比例して増加した。安全性では，150/50 mg eq.群を含めた 4 つのいずれの投与群においても忍容性は良好であることが確認された。有効性では，PANSS 及び CGI-S を用いた評価から，いずれの投与群においても治験期間を通してベースラインから大きな変動はなく，前治療薬の治療効果が維持されることが示唆された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3635 \ 2.2 \ 2013-07-01 15:27

2.7.6.5 国内臨床第 I/II 相試験（PALM-JPN-3，評価資料：5.3.3.2.3）

標題：パリペリドンパルミチン酸エステルの統合失調症患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.5.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

主要目的

・ 統合失調症患者を対象として，パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）150 mg eq.を三角筋，75 mg eq.を三角筋又は臀部筋内に 4 回反復投与したときの薬物動態及び安全性を検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I/II 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，ランダム化，非盲検，並行群間比較試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験への参加について被験者本人から文書による同意が得られた患者（治験担当医師が必要と判断した場合は被験者の家族等の同意も取得する）。
2. 精神疾患の分類と診断の手引き第四版用修正版（DSM-IV-TR）の診断基準に基づき統合失調症［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。
3. 同意取得時の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の患者（入院・外来，性別を問わない）。
4. 同意取得時点で精神症状が安定していると治験担当医師が判断した患者。
5. スクリーニング時に，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）9 項目（妄想，概念の統合障害，幻覚による行動，興奮，誇大性，猜疑心/迫害感，敵意，非協調性，衝動制御の障害）のスコアがいずれも 4（中等度）以下の患者。
6. 治験薬投与開始日（Day 1）の 8 日前までにリスペリドン又はパリペリドンを服用した経験があり，その記録が確認できる患者（同意取得時にリスペリドン又はパリペリドン服用の経験が確認できない場合でも，リスペリドン経口剤 1 mg/日以上を同意取得日から治験薬投与開始日の 8 日前までの期間中に 4 日間以上服用し，忍容性に問題がないことが確認できる患者は本組入れ基準を満たすこととした）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

7. 治験スケジュールに従って所定の検査等が実施できる患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV-TR の診断基準に基づき統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。
2. スクリーニング時の検査日前 180 日以内に DSM-IV-TR の診断基準に基づき物質関連障害（ニコチン及びカフェイン依存は除く）と診断された患者。
3. 自殺又は他害行為の危険性があると治験担当医師が判断した患者及び自殺企図の既往がある患者。
4. パーキンソン病を合併している患者（薬原性の錐体外路症状は除く）。
5. てんかん等の痙攣性疾患の合併又は既往がある患者（スクリーニング時にてんかん様所見がない小児期の熱性痙攣の既往は除く）。
6. 症候性の脳血管障害の合併又は既往がある患者。
7. 悪性症候群の既往，又は脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者。
8. 水中毒の合併又は既往がある患者。
9. 遅発性ジスキネジアを有する患者。
10. スクリーニング時の BMI が 17 未満又は 40 以上の患者。
11. 糖尿病の合併又は既往がある患者，又はスクリーニング時の検査で HbA_{1c} 5.9%以上，随時血糖値 200 mg/dL 以上若しくは早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上の糖尿病の危険因子を有する患者。
12. 重篤※な心・血管系障害を有する患者又はスクリーニング時の心電図検査で QTc 450 ms 以上の患者（ただし，1 回に限り許容する再測定において 450 ms 未満の場合はこの限りでない）。
13. 重篤※な肝障害を有する患者，又はスクリーニング時の検査で総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上又は AST，ALT，ALP のいずれかが基準値上限の 2.5 倍以上の患者。
14. 重篤※な腎障害を有する患者，又はスクリーニング時の検査で BUN が 25 mg/dL 以上又はクレアチニンが 2.0 mg/dL 以上の患者。
15. 重篤※な呼吸器，血液又は他の器官の異常，若しくはスクリーニング時の検査にて臨床検査値に異常を認め，本治験への参加が好ましくないと考えられる患者。
16. リスペリドン又は本剤の製造過程で使用する大豆油，卵黄，リン脂質に対し過敏症の既往がある患者。
17. バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者。
18. スクリーニング時の検査日前 28 日以内に電気痙攣療法を実施した患者。
19. 併用禁止薬剤の併用禁止期間中に治験薬の投与を開始する患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

20. スクリーニング時の検査日前 90 日以内に他の治験に参加した患者。

21. スクリーニング時の検査日前 112 日（16 週）以内に献血を行った患者。

22. 妊婦，授乳婦，妊娠している可能性のある患者，治験期間中に妊娠を希望する患者，又はスクリーニング時の妊娠検査で陽性の患者。

23. 治験担当医師が被験者として不適当と判断した患者。

※「重篤」の基準として，「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日の薬務局安全課長通知第 80 号）」のグレード 3 を目安とした。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：66 例

・ 登録被験者数：80 例

・ 被験者数設定の根拠：

本治験の目的は，本剤を異なる投与部位に反復投与したときの薬物動態の比較及び異なる投与量の曝露量の比較である。同様の目的により海外で先行実施された R092670-PSY-1001 試験では各投与群 20 例が設定されていることを参考に，本治験の目的を勘案して各投与群 20 例（完了例）を設定した。なお，PALM-JPN-2 試験において PALI palm を臀部筋に投与したときの 4 回目投与時の AUC_{τ} 及び C_{max} の個体間変動［変動係数（%CV）］は 47.4%～71.1%であった。これより，AUC_{τ} 又は C_{max} の%CV を 50%，60%，70%と仮定した場合，各投与群 20 例は，各投与群におけるパラメータの真値の 80%～125%の範囲に幾何平均値が含まれる確率がそれぞれ 0.94，0.89，0.84 となる被験者数である。

PALM-JPN-2 試験での経験を踏まえ，登録後の中止例の割合を 10%と見込み，登録目標被験者数を 66 例と設定した。

(8) 治験薬

本治験薬は PALI palm 水性懸濁液をプレフィルドシリンジに充填したものであり，PALI palm 150 及び 75 mg eq.はそれぞれパリペリドンとして 150 及び 75 mg に相当する（懸濁液容量：それぞれ 1.5 及び 0.75 mL）。

治験薬のロット情報：

・ PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 8GB4J（処方番号：F013）

・ PALI palm 75 mg eq.：ロット番号 8GB4H（処方番号：F013）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

同意取得時にリスペリドン又はパリペリドン服用経験が確認できない被験者に対しては，リスペリドン経口剤を 1 mg/日以上，同意取得日から治験薬投与開始日の 8 日前までの期間中に 4 日間以上服用することとした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

2. 投与方法

登録時にA群（150 mg eq./三角筋群），B群（75 mg eq./三角筋群）又はC群（75 mg eq./臀部筋群）のいずれかにランダムに割り付け，左右交互に4回（Day 1，8，36，64）反復投与した。投与時は，シリンジ内の治験薬液を十分に懸濁させた後，筋肉の深くまで注射し，速やかに投与した。

A群（150 mg eq./三角筋群）：150 mg eq.→150 mg eq. →150 mg eq. →150 mg eq.
150 mg eq.を三角筋に1.0インチ/23ゲージの注射針※を用いて4回筋肉内投与した。
B群（75 mg eq./三角筋群）：75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq.
75 mg eq.を三角筋に1.0インチ/23ゲージの注射針※を用いて4回筋肉内投与した。
C群（75 mg eq./臀部筋群）：75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq. →75 mg eq.
75 mg eq.を臀部筋に1.5インチ/22ゲージの注射針を用いて4回筋肉内投与した。
※A群及びB群については，スクリーニング時の体重が90 kg以上の被験者に投与する場合は，1.5インチ/22ゲージの注射針を使用することとした。

(10) 試験期間

- 前観察期（スクリーニング）：最大14日間
- 観察期：92日間
- 後観察期：98日間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

治験期間中は，以下の薬剤及び療法の併用を禁止した。

1. 開発中の他の治験薬：スクリーニング時の検査日の90日前から後観察期終了までの期間
2. リスペリドン持効性注射剤（LAI）：Day 1の60日前から後観察期終了までの期間
3. 抗精神病薬LAI（ハロペリドールデカン酸エステル注射液，フルフェナジンデカン酸エステル注射液）：Day 1の27日前から観察期終了までの期間
4. セレギリン塩酸塩：Day 1の14日前から後観察期終了までの期間
5. フェニトイン，バルビツール酸，カルバマゼピン，リファンピシン：Day 1の14日前から後観察期終了までの期間
6. リスペリドン経口剤：Day 1の7日前から後観察期終了までの期間
7. アドレナリン：Day 1から後観察期終了までの期間
8. 電気痙攣療法：スクリーニング時の検査日の28日前から後観察期終了時までの期間

(12) 併用制限薬・併用制限療法

治験期間中，以下の薬剤及び療法は，条件付きで併用を可能とした。

1. 併用禁止薬剤以外のすべての抗精神病薬
原則，Day 1から観察期終了時までの期間は併用を禁止した。ただし，本剤の効果不十分のためと思われる精神症状の悪化がみられた場合は，併用可とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

2. 抗うつ薬，抗躁薬，抗不安薬，抗てんかん薬及び睡眠薬（ただし，併用禁止薬剤に該当する薬剤は除く）
   Day 1 から観察期終了時までの期間は，治験薬投与前から服用し，治験薬投与前からの用法・用量を変更しない場合は併用可とした。ただし，被験者の安全を確保するために新たな使用又は変更の必要がある場合はこの限りでないものとした。

3. 抗パーキンソン病薬（セレギリン塩酸塩を除く）
   Day 1 から観察期終了時までの期間は，治験薬投与前から服用し，治験薬投与前からの用法・用量を変更しない場合は併用可とした。ただし，錐体外路症状（EPS）が発現又は悪化し，治験薬投与後に被験者の安全を確保するために新たな使用又は変更の必要が生じた場合はこの限りでないものとした。この場合，抗パーキンソン病薬の新たな使用前又は増量前に薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）を用いて EPS を評価することとした。

4. その他
   有効性評価に影響すると考えられる精神療法は，Day 1 から観察期終了時までの期間，治験薬投与前から継続し，内容を変更しない場合のみ併用可とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

(13) 有効性評価

- PANSS
- 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）

(14) 安全性評価

- 有害事象（自覚症状，他覚所見）
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，内分泌学的検査，妊娠検査）
- 体重，血圧，脈拍数，体温
- 心電図検査（安静時 12 誘導心電図）
- 注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）
- DIEPSS

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

- 血漿中の PALI palm，パリペリドン及びパリペリドンの鏡像異性体（R078543 及び R078544）濃度
- 薬物動態パラメータ

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 最大の解析対象集団（FAS）：登録例のうち，以下のいずれかに該当する被験者を除外した集団とした。

- 主要な登録基準を満たしていない場合（適格基準違反）
- 治験薬の投与を 1 回も受けていない被験者
- 治験薬投与開始後の有効性に関するデータがない被験者

・ 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：FAS から，有効性の評価に影響を及ぼすと考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱例を除いた被験者集団とした。なお，重大な治験実施計画書からの逸脱例とは，以下に該当する被験者とした。

- 治験薬の投与状況が良好ではない被験者
- 併用薬に関する重大な治験実施計画書違反があった被験者

・ 安全性の解析対象集団：登録例のうち，治験薬の投与を 1 回でも受けた被験者とした。

・ 薬物動態の解析対象集団及び薬物動態の統計解析対象集団：登録例のうち，治験薬の投与を受け，かつ血漿中薬物濃度が得られた被験者の集団を薬物動態の解析対象集団とした。また，薬物動態の解析対象集団のうち，薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられる重要な治験実施計画書からの逸脱例を除いた被験者の集団を薬物動態の統計解析対象集団とした。

2. 有効性評価

有効性の主たる解析対象集団とした PPS を対象として以下の解析を実施した。PANSS 総スコアについては，FAS を対象とした解析も実施した。

・ PANSS 総スコア
投与群ごとに，各評価時期のスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。ベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）を行い，各投与群の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。

・ PANSS 下位評価尺度（陽性症状，陰性症状，総合精神病理）スコア
投与群ごとに，各評価時期のスコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。ベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA を行い，各投与群の最小二乗平均値及びその 95% CI を算出した。

・ CGI-S
投与群ごと，評価時期ごとに頻度集計を行った。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

3. 安全性評価

・ 有害事象

有害事象の発現被験者数，発現割合及び発現件数の集計を行った。

・ 臨床検査

定量的な臨床検査項目について，各検査時期における検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。定性的な検査項目については，測定時期ごとの頻度集計及び投与前後のシフトテーブルを作成した。基準値がある項目について，低値，基準値内，高値に分類し，検査時期ごとに投与前後のシフトテーブルを作成した。

・ 体重，血圧，脈拍数及び体温

測定時期ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

・ 心電図検査

心電図パラメータについて，測定時期ごとの検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。心電図の異常所見の有無について，評価時期ごとに頻度集計及び投与前後のクロス集計を行った。

心電図パラメータから算出した QTc 及びベースラインからの変化量について，評価時期ごとに頻度集計を行った。

・ 注射部位反応

評価時期ごとに治験薬投与後 30 分以上 60 分以内の注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）の有無の集計を行った。治験薬投与直後の注射針穿刺及び懸濁液注入時の疼痛について，測定時点ごとの VAS 値の記述統計量を算出した。

・ DIEPSS

各項目について，評価時期ごとにスコアの頻度集計を行った。治験薬投与後の最大スコアについても同様の解析を行った。

4. 薬物動態

各被験者より得られた PALI palm，パリペリドン及びその鏡像異性体の血漿中濃度について，以下の解析を行った。

・ 血漿中濃度推移

PALI palm，パリペリドン，R078543 及び R078544 の血漿中濃度並びに R078543/R078544 比について，投与群ごとに各採血時点の記述統計量を算出した。また，各被験者の測定値及び記述統計量（代表値）から，各血漿中濃度の推移を図示した。

・ 薬物動態パラメータの算出

各被験者の 2 回目及び 4 回目投与時の血漿中パリペリドン，R078543 及び R078544 濃度から薬物動態パラメータ（2 回目及び 4 回目投与時の t_{max}，C_{max}，AUC_{τ}，$C_{avg,ss}$，FI 及び 4 回目投与時の $t_{1/2}$）を算出し，投与群ごとに記述統計量を算出した。C_{max} 及び AUC_{τ} について R078543/R078544 比を計算し，投与群ごとに記述統計量を算出した。なお，血漿中

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

PALI palm 濃度は，いずれの投与群でもほとんどの採血時点で定量下限未満であったことから，薬物動態パラメータを算出しなかった。

・ 投与部位間及び投与回数間の比較，並びに用量比例性の検討
血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} について，投与部位間及び投与回数間で比較し，用量比例性を検討した。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：日本

・ 施設数：15 施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日

・ 終了：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

観察期間	前観察期			観察期																	後観察期						
治験日（Day）	同意	スクリーニング	登録	1	5	8	15	18	20	22	36	50	64	67	69	71	74	78	85	92	106	120	134	162	190	中止時[j]	中止後後観察期[j]
許容範囲（日）[a]		-14～[b]		-	±1	±1	±1	±1	±1	-1～+3	±3	±3	-3～+1	±1	±1	±1	±1	±1	±3	±3	±7	±7	±7	±7	+7		
文書同意の取得	○																										
被験者背景		○																									
被験者登録			○																								
治験薬投与				●		●					●		●														
採血（薬物濃度）[c]				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
血圧，脈拍数，体温[d]		○		○		○				○	○		○			○				○	○	○	○	○	○	○	
身長		○																									
体重[d]		○		○		○					○		○							○						○	
心電図[d]		○		○		○				○	○		○			○				○						○	
臨床検査[d]		○		○		○					○		○							○						○	
妊娠検査[e]		○																		○					○	○	
注射部位反応[f]				○		○	○				○	○	○			○				○						○	
VAS[g]				○		○					○		○														
DIEPSS[d, h]				○		○					○		○							○						○	
PANSS，CGI-S[d]		○		○		○					○		○							○						○	
有害事象収集期間（自覚症状・他覚所見）	◀																								▶	◀	▶
入院[i]				◀						▶			◀					▶									

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.5.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

a：許容範囲を活用して観察・検査及び評価を実施する場合であっても，2 つ以上の異なる治験日の観察・検査及び評価を同日にまとめて実施することを禁止した。また，許容範囲内で観察・検査及び評価が実施できない場合であっても，可能な限り近い時点にて観察・検査及び評価を実施した。ただし，許容範囲を超えて実施した場合は治験実施計画書からの逸脱事項に該当することとした。
b：スクリーニング時の観察・検査及び評価から 14 日以内に Day 1 を設定することとした。
c：治験薬投与日（Day 1，8，36，64）に実施する場合は，治験薬投与前（可能な限り投与直前）に実施した。他の治験日は可能な限り，Day 1 の治験薬投与と同じ時刻に検体を採取した。
d：治験薬投与日（Day 1，8，36，64）に実施する場合は，治験薬投与前（可能な限り投与直前）に実施した。他の治験日は可能な限り，一定時刻に実施した。
e：スクリーニング時，Day 92，Day 190 及び中止時に女性のみ実施した。ただし，閉経を確認した場合は除く。
f：Day 1 は投与後 30～60 分に投与部位を観察した。他の治験薬投与日（Day 8，36，64）は，治験薬投与前に前回までのすべての投与部位を観察し，投与後 30～60 分に今回の投与部位を観察した。他の評価日は，すべての投与部位を観察した。なお，注射部位反応がみられた場合，回復するまでの期間は規定の注射部位反応評価日にかかわらず経過を観察した。
g：治験薬投与日（Day 1，8，36，64）の治験薬投与直後（遅くとも治験薬投与後の注射部位反応を評価するまで）に注射針穿刺及び懸濁液注入時の疼痛について被験者が評価した。
h：抗パーキンソン病薬の併用開始時及び増量時には，併用開始前又は増量前に実施した。
i：治験担当医師が必要と判断した場合は入院可能とした。また，それ以外の治験期間であっても通院が困難な場合等，治験担当医師の判断により検査のための入院は可能とした。
j：観察期に治験を中止した場合は，原則として Day 92 と同様の観察・検査及び評価を実施した。後観察期に治験を中止した場合は，原則として Day 190 と同様の観察・検査及び評価を実施した。また，中止後は，治験薬最終投与日から 126 日（18 週）以上経過する日までを中止後後観察期とし，有害事象の有無について確認した。
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 9.5-1

2.7.6.5.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

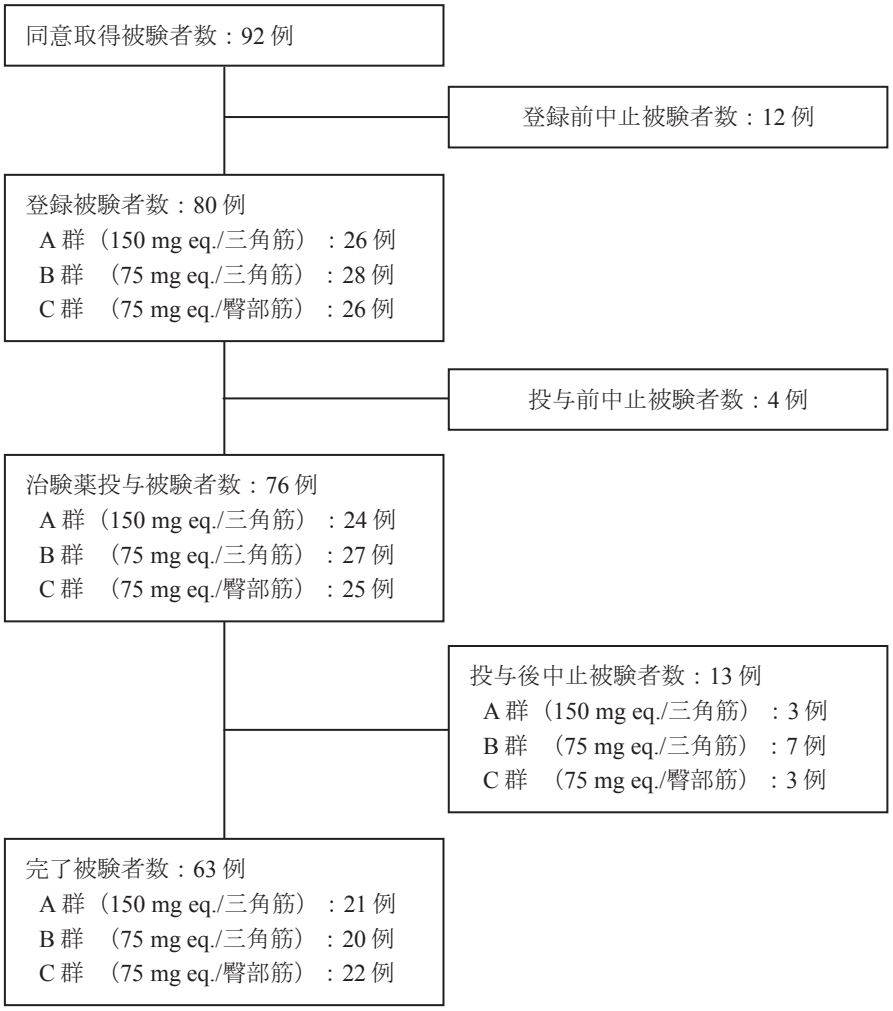
被験者の内訳を図 2.7.6.5.2-1 に，中止理由を表 2.7.6.5.2-1 に，期間別の投与後中止被験者数及び中止理由を表 2.7.6.5.2-2 に示す。

本治験への参加について同意が得られた被験者 92 例のうち，登録前に中止した 12 例を除く 80 例（150 mg eq./三角筋群 26 例，75 mg eq./三角筋群 28 例，75 mg eq./臀部筋群 26 例）が登録された。

登録後に治験薬を投与せず中止した 4 例を除いた 76 例（150 mg eq./三角筋群 24 例，75 mg eq./三角筋群 27 例，75 mg eq./臀部筋群 25 例）が治験薬の投与を受けた。そのうち 63 例（150 mg eq./三角筋群 21 例，75 mg eq./三角筋群 20 例，75 mg eq./臀部筋群 22 例）が治験を完了し，13 例が治験を中止した。中止した被験者の投与群別の内訳は，150 mg eq./三角筋群 3 例，75 mg eq./三角筋群 7 例及び 75 mg eq./臀部筋群 3 例であった。

治験薬投与後に中止した被験者の中止理由は，同意の撤回が 8 例，有害事象が 4 例，効果不十分が 1 例であった。期間別では，中止した 13 例のうち 7 例が Day 36（3 回目の治験薬の投与を受ける前）までに治験を中止し，その他の 6 例は Day 37 以降に治験を中止した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05



参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 10.1-1

図 2.7.6.5.2-1 被験者の内訳

表 2.7.6.5.2-1 中止理由［すべての登録被験者］

	A 群 150 mg eq./三角筋		B 群 75 mg eq./三角筋		C 群 75 mg eq./臀部筋		全体	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
登録被験者	26		28		26		80	
治験薬投与前に中止した被験者	2	(7.7)	1	(3.6)	1	(3.8)	4	(5.0)
同意の撤回	2	(7.7)	1	(3.6)	1	(3.8)	4	(5.0)
治験薬投与後に中止した被験者	3	(11.5)	7	(25.0)	3	(11.5)	13	(16.3)
同意の撤回	2	(7.7)	3	(10.7)	3	(11.5)	8	(10.0)
効果不十分	0		1	(3.6)	0		1	(1.3)
有害事象	1	(3.8)	3	(10.7)	0		4	(5.0)

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 14.1-2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-2 期間別の投与後中止被験者数及び中止理由［安全性の解析対象集団］

期間		A 群 150 mg eq./三角筋 被験者数	(%)	B 群 75 mg eq./三角筋 被験者数	(%)	C 群 75 mg eq./臀部筋 被験者数	(%)	全体 被験者数	(%)
Day 1 <=, <=Day 8	解析対象被験者数	24		27		25		76	
	完了被験者	22	(91.7)	26	(96.3)	24	(96.0)	72	(94.7)
	中止被験者	2	(8.3)	1	(3.7)	1	(4.0)	4	(5.3)
	同意の撤回	1	(4.2)	0		1	(4.0)	2	(2.6)
	有害事象	1	(4.2)	1	(3.7)	0		2	(2.6)
Day 9 <=, <=Day 36	解析対象被験者数	22		26		24		72	
	完了被験者	22	(100.0)	24	(92.3)	23	(95.8)	69	(95.8)
	中止被験者	0		2	(7.7)	1	(4.2)	3	(4.2)
	同意の撤回	0		1	(3.8)	1	(4.2)	2	(2.8)
	有害事象	0		1	(3.8)	0		1	(1.4)
Day 37 <=, <=Day 64	解析対象被験者数	22		24		23		69	
	完了被験者	21	(95.5)	22	(91.7)	23	(100.0)	66	(95.7)
	中止被験者	1	(4.5)	2	(8.3)	0		3	(4.3)
	同意の撤回	1	(4.5)	0		0		1	(1.4)
	効果不十分	0		1	(4.2)	0		1	(1.4)
	有害事象	0		1	(4.2)	0		1	(1.4)
Day 65 <=, <=Day 92	解析対象被験者数	21		22		23		66	
	完了被験者	21	(100.0)	21	(95.5)	23	(100.0)	65	(98.5)
	中止被験者	0		1	(4.5)	0		1	(1.5)
	同意の撤回	0		1	(4.5)	0		1	(1.5)
Day 93 <=, <=Day 120	解析対象被験者数	21		21		23		65	
	完了被験者	21	(100.0)	20	(95.2)	23	(100.0)	64	(98.5)
	中止被験者	0		1	(4.8)	0		1	(1.5)
	同意の撤回	0		1	(4.8)	0		1	(1.5)
Day 121 <=, <=Day 148	解析対象被験者数	21		20		23		64	
	完了被験者	21	(100.0)	20	(100.0)	22	(95.7)	63	(98.4)
	中止被験者	0		0		1	(4.3)	1	(1.6)
	同意の撤回	0		0		1	(4.3)	1	(1.6)
Day 149 <=, <=Day 176	解析対象被験者数	21		20		22		63	
	完了被験者	21	(100.0)	20	(100.0)	22	(100.0)	63	(100.0)
	中止被験者	0		0		0		0	
Day 177 <=, <=Day 204	解析対象被験者数	21		20		22		63	
	完了被験者	21	(100.0)	20	(100.0)	22	(100.0)	63	(100.0)
	中止被験者	0		0		0		0	

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 10.1-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.5.2-3 に示す。

登録された被験者 80 例のうち，治験薬の投与を 1 度も受けなかった 4 例を除く 76 例が安全性の解析対象集団，FAS 及び PPS 対象被験者とされた。

表 2.7.6.5.2-3 解析対象集団の内訳

内訳	A 群 150 mg eq./三角筋 被験者数	(%)	B 群 75 mg eq./三角筋 被験者数	(%)	C 群 75 mg eq./臀部筋 被験者数	(%)	全体 被験者数	(%)
登録被験者	26		28		26		80	
安全性の解析対象集団	24	(92.3)	27	(96.4)	25	(96.2)	76	(95.0)
FAS	24	(92.3)	27	(96.4)	25	(96.2)	76	(95.0)
PPS	24	(92.3)	27	(96.4)	25	(96.2)	76	(95.0)

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.1-1

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.5.2-4 及び表 2.7.6.5.2-5 に示す。

全体 76 例において，年齢の平均値（SD）は 46.2（11.2）歳，性別の内訳は，男性が 64.5%（49/76 例），女性が 35.5%（27/76 例）であった。体重の平均値（SD）は 64.16（13.64）kg であった。BMI の平均値（SD）は 23.77（4.36）kg/m^2，20 kg/m^2 未満が 22.4%（17/76 例），20 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満が 44.7%（34/76 例），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満が 22.4%（17/76 例），30 kg/m^2 以上が 10.5%（8/76 例）であった。

全体 76 例における診断名は全例が統合失調症で，病型は妄想型が 64.5%（49/76 例），解体型が 10.5%（8/76 例），緊張型が 3.9%（3/76 例），鑑別不能型が 7.9%（6/76 例），残遺型が 13.2%（10/76 例），罹病期間の平均値（SD）は 19.68（12.55）年であった。診療区分では入院が 35.5%（27/76 例），外来が 64.5%（49/76 例），ベースラインの PANSS 総スコアの平均値（SD）は 67.0（17.9）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-4 人口統計学的特性［PPS］

	A 群 150 mg eq./三角筋	B 群 75 mg eq./三角筋	C 群 75 mg eq./臀部筋	全体
解析対象被験者数	24	27	25	76
年齢 (歳)				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
<30	1 (4.2)	4 (14.8)	2 (8.0)	7 (9.2)
30<=, <40	6 (25.0)	6 (22.2)	7 (28.0)	19 (25.0)
40<=, <50	5 (20.8)	5 (18.5)	6 (24.0)	16 (21.1)
50<=, <60	6 (25.0)	11 (40.7)	8 (32.0)	25 (32.9)
60<=	6 (25.0)	1 (3.7)	2 (8.0)	9 (11.8)
平均値 (SD)	48.7 (12.1)	44.6 (11.0)	45.5 (10.5)	46.2 (11.2)
中央値	50.0	48.0	45.0	48.0
最小値; 最大値	27; 64	27; 62	27; 61	27; 64
性別				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
男性	15 (62.5)	15 (55.6)	19 (76.0)	49 (64.5)
女性	9 (37.5)	12 (44.4)	6 (24.0)	27 (35.5)
体重 (kg)				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
<40	0	0	0	0
40<=, <50	4 (16.7)	6 (22.2)	4 (16.0)	14 (18.4)
50<=, <60	5 (20.8)	6 (22.2)	6 (24.0)	17 (22.4)
60<=, <70	4 (16.7)	7 (25.9)	6 (24.0)	17 (22.4)
70<=, <80	8 (33.3)	5 (18.5)	3 (12.0)	16 (21.1)
80<=	3 (12.5)	3 (11.1)	6 (24.0)	12 (15.8)
平均値 (SD)	65.10 (13.17)	62.19 (13.29)	65.39 (14.73)	64.16 (13.64)
中央値	66.55	60.40	65.70	65.35
最小値; 最大値	42.0; 94.4	43.2; 86.8	42.4; 98.6	42.0; 98.6
身長 (cm)				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
<150	2 (8.3)	1 (3.7)	2 (8.0)	5 (6.6)
150<=, <160	4 (16.7)	9 (33.3)	3 (12.0)	16 (21.1)
160<=, <170	11 (45.8)	11 (40.7)	15 (60.0)	37 (48.7)
170<=, <180	7 (29.2)	6 (22.2)	5 (20.0)	18 (23.7)
180<=	0	0	0	0
平均値 (SD)	164.72 (9.69)	162.93 (8.38)	164.42 (8.47)	163.99 (8.76)
中央値	164.80	161.90	166.00	164.80
最小値; 最大値	144.5; 179.0	146.0; 176.9	142.5; 177.6	142.5; 179.0
BMI (kg/m^2)				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
<20	4 (16.7)	8 (29.6)	5 (20.0)	17 (22.4)
20<=, <25	13 (54.2)	10 (37.0)	11 (44.0)	34 (44.7)
25<=, <30	4 (16.7)	7 (25.9)	6 (24.0)	17 (22.4)
30<=	3 (12.5)	2 (7.4)	3 (12.0)	8 (10.5)
平均値 (SD)	23.96 (4.46)	23.39 (4.59)	24.00 (4.14)	23.77 (4.36)
中央値	23.05	22.90	23.30	23.10
最小値; 最大値	18.4; 35.6	17.3; 33.6	17.2; 31.9	17.2; 35.6
クレアチニンクリアランス (mL/min)				
被験者数	24	27	25	76
平均値 (SD)	105.92 (29.26)	109.77 (33.86)	100.15 (29.75)	105.39 (30.97)
中央値	106.99	105.67	85.45	100.07
最小値; 最大値	63.5; 170.5	60.6; 202.2	63.2; 160.3	60.6; 202.2

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.2-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-5 ベースラインの基準値の特性［PPS］

	A 群 150 mg eq./三角筋	B 群 75 mg eq./三角筋	C 群 75 mg eq./臀部筋	全体
解析対象被験者数	24	27	25	76
診断名				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
統合失調症	24 (100.0)	27 (100.0)	25 (100.0)	76 (100.0)
病型				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
295.30 妄想型	15 (62.5)	16 (59.3)	18 (72.0)	49 (64.5)
295.10 解体型	3 (12.5)	3 (11.1)	2 (8.0)	8 (10.5)
295.20 緊張型	0	1 (3.7)	2 (8.0)	3 (3.9)
295.90 鑑別不能型	3 (12.5)	2 (7.4)	1 (4.0)	6 (7.9)
295.60 残遺型	3 (12.5)	5 (18.5)	2 (8.0)	10 (13.2)
発症歴				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
初発	12 (50.0)	6 (22.2)	11 (44.0)	29 (38.2)
再発	12 (50.0)	21 (77.8)	14 (56.0)	47 (61.8)
不明	0	0	0	0
罹病期間 (年)				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
<5	2 (8.3)	2 (7.4)	3 (12.0)	7 (9.2)
5<=, <10	6 (25.0)	3 (11.1)	5 (20.0)	14 (18.4)
10<=, <20	4 (16.7)	12 (44.4)	6 (24.0)	22 (28.9)
20<=, <30	4 (16.7)	6 (22.2)	6 (24.0)	16 (21.1)
30<=	8 (33.3)	4 (14.8)	5 (20.0)	17 (22.4)
不明	0	0	0	0
平均値 (SD)	22.09 (15.19)	19.15 (11.55)	17.93 (10.84)	19.68 (12.55)
中央値	20.30	15.50	18.60	17.45
最小値; 最大値	1.1; 44.0	3.3; 47.0	1.4; 36.0	1.1; 47.0
最近の発症から治験薬投与開始までの期間 (年)				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
<0.5	1 (4.2)	3 (11.1)	2 (8.0)	6 (7.9)
0.5<=, <1	2 (8.3)	1 (3.7)	3 (12.0)	6 (7.9)
1<=, <5	7 (29.2)	11 (40.7)	4 (16.0)	22 (28.9)
5<=, <10	6 (25.0)	7 (25.9)	7 (28.0)	20 (26.3)
10<=	8 (33.3)	5 (18.5)	9 (36.0)	22 (28.9)
不明	0	0	0	0
平均値 (SD)	12.44 (14.76)	6.50 (7.90)	9.66 (9.36)	9.41 (11.07)
中央値	6.20	4.80	6.30	5.75
最小値; 最大値	0.3; 44.0	0.1; 36.5	0.1; 30.0	0.1; 44.0
入院/外来 (同意取得時)				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
入院	6 (25.0)	8 (29.6)	13 (52.0)	27 (35.5)
外来	18 (75.0)	19 (70.4)	12 (48.0)	49 (64.5)
リスペリドン製剤又はパリペリドン 製剤服用経験				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
なし	4 (16.7)	2 (7.4)	5 (20.0)	11 (14.5)
あり	20 (83.3)	25 (92.6)	20 (80.0)	65 (85.5)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-5 ベースラインの基準値の特性［PPS］（続き）

	A 群 150 mg eq./三角筋	B 群 75 mg eq./三角筋	C 群 75 mg eq./臀部筋	全体
解析対象被験者数	24	27	25	76
PANSS 総スコア				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
<40	2 (8.3)	2 (7.4)	2 (8.0)	6 (7.9)
40<=, <60	10 (41.7)	7 (25.9)	4 (16.0)	21 (27.6)
60<=, <80	7 (29.2)	13 (48.1)	11 (44.0)	31 (40.8)
80<=	5 (20.8)	5 (18.5)	8 (32.0)	18 (23.7)
平均値 (SD)	66.0 (17.5)	63.0 (16.7)	72.1 (19.0)	67.0 (17.9)
中央値	61.5	63.0	73.0	66.0
最小値; 最大値	36; 107	31; 94	31; 103	31; 107
CGI-S				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
なし	0	0	1 (4.0)	1 (1.3)
ごく軽度	5 (20.8)	8 (29.6)	4 (16.0)	17 (22.4)
軽度	5 (20.8)	9 (33.3)	6 (24.0)	20 (26.3)
中等度	13 (54.2)	8 (29.6)	13 (52.0)	34 (44.7)
やや重度	1 (4.2)	2 (7.4)	0	3 (3.9)
重度	0	0	1 (4.0)	1 (1.3)
最重度	0	0	0	0
判定不能	0	0	0	0
DIEPSS 概括重症度				
被験者数	24	27	25	76
分類, 被験者数 (%)				
0	14 (58.3)	16 (59.3)	17 (68.0)	47 (61.8)
1	9 (37.5)	9 (33.3)	6 (24.0)	24 (31.6)
2	1 (4.2)	1 (3.7)	2 (8.0)	4 (5.3)
3	0	1 (3.7)	0	1 (1.3)
4	0	0	0	0

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.2-2

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験薬の投与回数を表 2.7.6.5.2-6 に示す。

治験薬の投与回数は，1 回投与が 4 例（150 mg eq./三角筋群 2 例，75 mg eq./三角筋群 1 例，75 mg eq./臀部筋群 1 例），2 回投与が 4 例（150 mg eq./三角筋群 1 例，75 mg eq./三角筋群 2 例，75 mg eq./臀部筋群 1 例），3 回投与が 2 例（75 mg eq./三角筋群 2 例）であり，これらを除く 66 例（150 mg eq./三角筋群 21 例，75 mg eq./三角筋群 22 例，75 mg eq./臀部筋群 23 例）は，いずれも治験実施計画書の規定どおり 4 回の投与を受けた。

表 2.7.6.5.2-6 治験薬の投与回数［安全性の解析対象集団］

	A 群 150 mg eq./三角筋		B 群 75 mg eq./三角筋		C 群 75 mg eq./臀部筋		全体	
解析対象被験者数	24		27		25		76	
分類, 被験者数 (%)								
0 回	0		0		0		0	
1 回	2	(8.3)	1	(3.7)	1	(4.0)	4	(5.3)
2 回	1	(4.2)	2	(7.4)	1	(4.0)	4	(5.3)
3 回	0		2	(7.4)	0		2	(2.6)
4 回	21	(87.5)	22	(81.5)	23	(92.0)	66	(86.8)

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.3-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

(5) 有効性の結果

1) PANSS 総スコア

評価時期ごとの PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.5.2-7 に，PANSS 総スコアの平均値の経時推移を図 2.7.6.5.2-2 に，BMI 別の PANSS 総スコアの平均値の経時推移を図 2.7.6.5.2-3 に示す。

ベースラインの PANSS 総スコア［平均値（SD）］は，150 mg eq./三角筋群 66.0（17.48），75 mg eq./三角筋群 63.0（16.68），75 mg eq./臀部筋群 72.1（19.01）であった。

Day 92（最終評価時）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95% CI］）は，150 mg eq./三角筋群-3.3［-8.15; 1.56］，75 mg eq./三角筋群 1.8［-2.84; 6.39］，75 mg eq./臀部筋群-2.2［-7.01; 2.63］であった。

PANSS 総スコアの平均値の経時推移は，各投与群のベースライン値に差がみられたものの，いずれの投与群も観察期を通してベースラインから大きな変動はなく，前治療薬と同程度の治療効果が維持されることが示唆された。

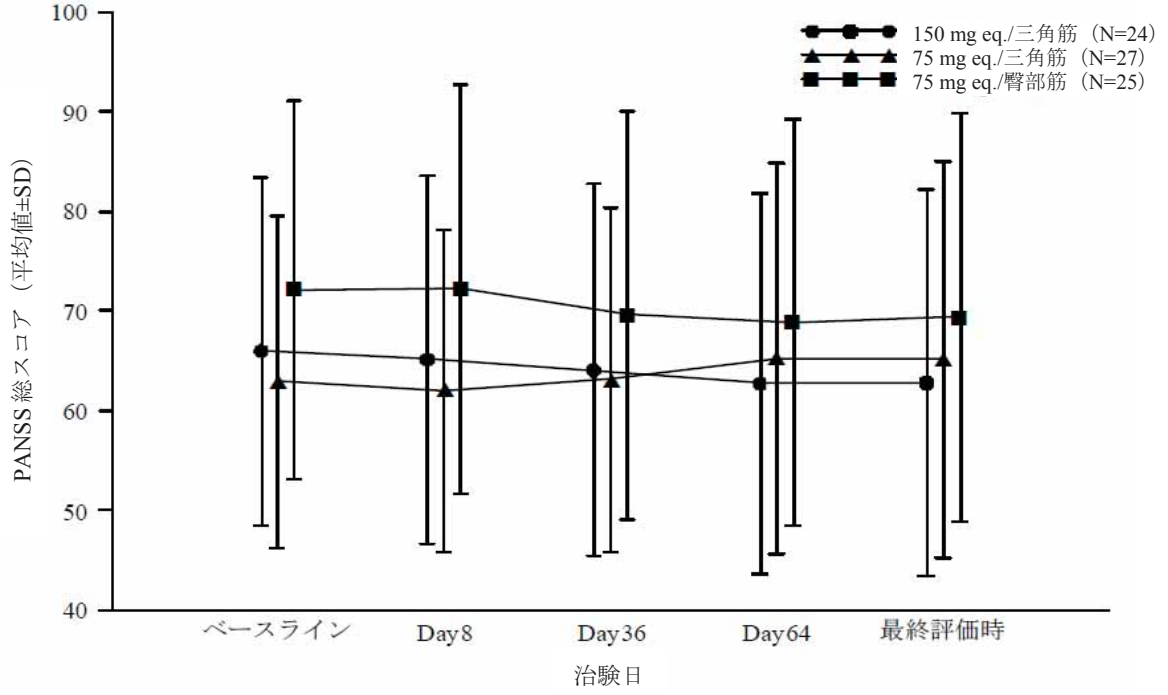
BMI 区分別では，PANSS 総スコアの平均値の経時推移は，BMI 区分にかかわらず，各投与群ともにベースラインから大きな変動はなかったことから，前治療薬と同程度の治療効果が維持されることが示唆された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-7 評価時期ごとの PANSS 総スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 総スコア	A 群 150 mg eq./三角筋							B 群 75 mg eq./三角筋							C 群 75 mg eq./臀部筋						
		被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]
ベースライン	スコア	24	66.0 (17.48)	3.57	61.5	36	107	--	27	63.0 (16.68)	3.21	63.0	31	94	--	25	72.1 (19.01)	3.80	73.0	31	103	--
Day 8	スコア	24	65.2 (18.52)	3.78	62.0	37	117	--	27	62.1 (16.17)	3.11	62.0	30	86	--	25	72.3 (20.52)	4.10	74.0	30	112	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.8 (3.06)	0.62	-1.0	-6	10	-0.8 (1.08) [-2.99; 1.32]	27	-0.9 (3.85)	0.74	-1.0	-9	10	-0.9 (1.03) [-2.99; 1.11]	25	0.2 (7.67)	1.53	0.0	-14	33	0.2 (1.07) [-1.96; 2.32]
Day 36	スコア	24	64.1 (18.73)	3.82	60.5	37	117	--	27	63.1 (17.23)	3.32	62.0	30	92	--	25	69.6 (20.54)	4.11	70.0	30	112	--
	ベースラインからの変化量	24	-2.0 (5.70)	1.16	-2.0	-14	10	-2.0 (1.50) [-4.97; 1.02]	27	0.1 (7.06)	1.36	0.0	-9	21	0.1 (1.43) [-2.78; 2.92]	25	-2.5 (8.80)	1.76	-3.0	-17	33	-2.4 (1.49) [-5.35; 0.60]
Day 64	スコア	24	62.8 (19.15)	3.91	58.5	37	117	--	27	65.3 (19.60)	3.77	67.0	30	114	--	25	68.9 (20.38)	4.08	70.0	30	112	--
	ベースラインからの変化量	24	-3.3 (6.31)	1.29	-2.5	-14	10	-3.4 (2.42) [-8.22; 1.44]	27	2.3 (16.64)	3.20	0.0	-21	71	1.8 (2.30) [-2.76; 6.43]	25	-3.2 (9.77)	1.95	-4.0	-24	33	-2.6 (2.41) [-7.44; 2.15]
Day 92 (最終評価時)	スコア	24	62.8 (19.46)	3.97	58.0	37	117	--	27	65.1 (19.86)	3.82	67.0	30	114	--	25	69.4 (20.48)	4.10	70.0	30	112	--
	ベースラインからの変化量	24	-3.2 (6.29)	1.28	-2.5	-14	10	-3.3 (2.44) [-8.15; 1.56]	27	2.1 (15.92)	3.06	0.0	-21	71	1.8 (2.32) [-2.84; 6.39]	25	-2.7 (11.08)	2.22	-3.0	-30	33	-2.2 (2.42) [-7.01; 2.63]

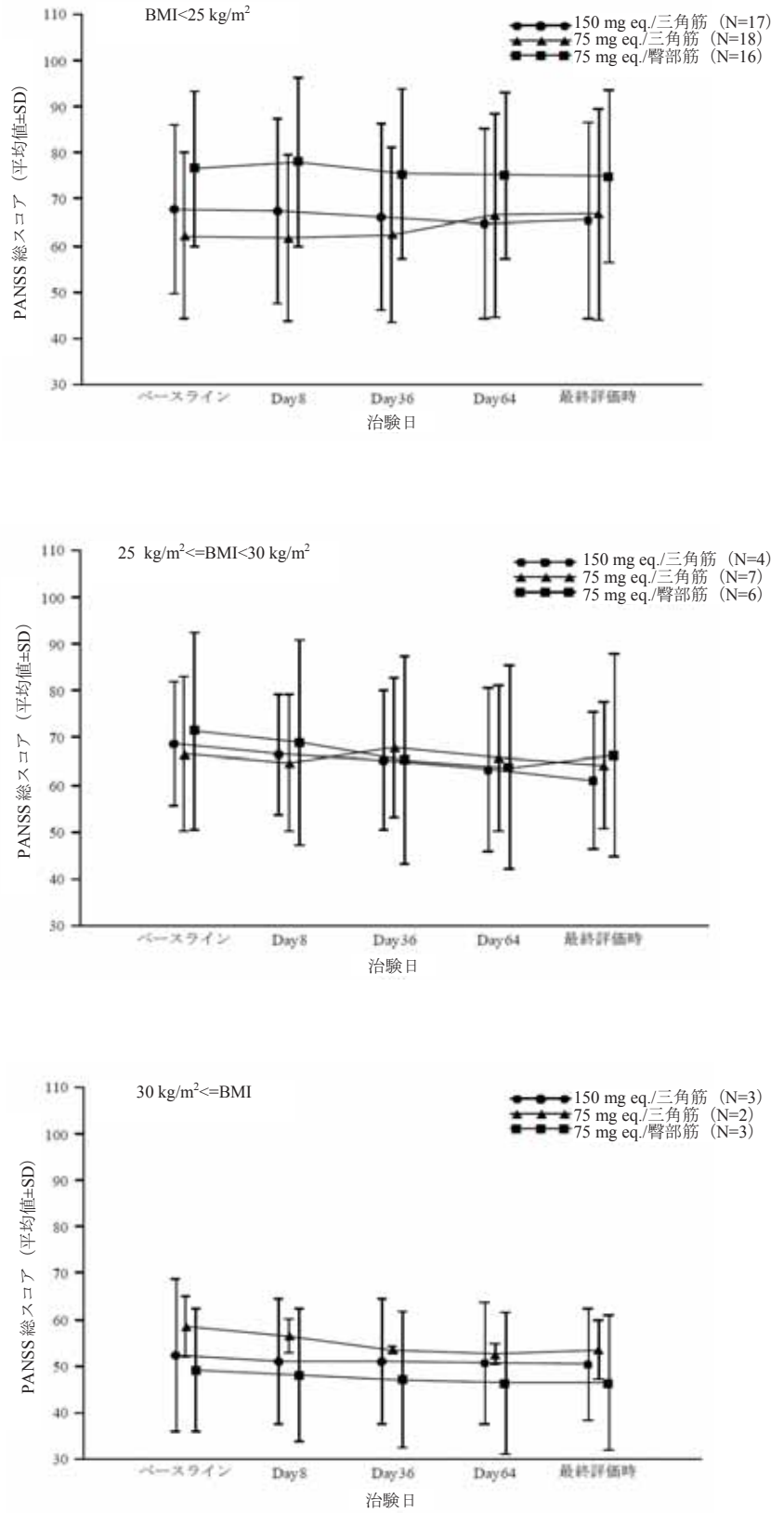
SE：標準誤差
a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデル
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.5-1



参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 11.5-1

図 2.7.6.5.2-2 PANSS 総スコアの平均値の経時推移［PPS-LOCF］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05



参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 11.5-3

図 2.7.6.5.2-3 BMI 別の PANSS 総スコアの平均値の経時推移［PPS-LOCF］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

2) PANSS 下位評価尺度スコア

いずれの PANSS 下位評価尺度においても，観察期を通してベースラインから大きな変動はなく，PANSS 総スコアの結果を支持するものであった。

a) 陽性症状尺度スコア

評価時期ごとの陽性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.5.2-8 に示す。

ベースラインの陽性症状尺度スコア［平均値（SD）］は，150 mg eq./三角筋群 14.4（3.76），75 mg eq./三角筋群 13.3（4.09），75 mg eq./臀部筋群 14.8（5.27）であった。Day 92（最終評価時）の陽性症状尺度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95% CI］）は，150 mg eq./三角筋群-0.5［-2.31; 1.29］，75 mg eq./三角筋群 0.2［-1.46; 1.96］，75 mg eq./臀部筋群 0.2［-1.55; 1.99］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-8 評価時期ごとの陽性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 下位評価尺度スコア	A 群 150 mg eq./三角筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	B 群 75 mg eq./三角筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	C 群 75 mg eq./臀部筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]
ベースライン	スコア	24	14.4 (3.76)	0.77	14.5	7	21	--	27	13.3 (4.09)	0.79	13.0	7	25	--	25	14.8 (5.27)	1.05	14.0	7	25	--
Day 8	スコア	24	13.9 (4.15)	0.85	13.5	7	24	--	27	12.4 (3.34)	0.64	12.0	7	20	--	25	15.0 (5.81)	1.16	15.0	7	29	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.5 (1.32)	0.27	0.0	-5	3	-0.4 (0.32) [-1.09; 0.19]	27	-0.9 (1.63)	0.31	0.0	-5	3	-0.9 (0.31) [-1.50; -0.28]	25	0.1 (1.74)	0.35	0.0	-3	6	0.1 (0.32) [-0.49; 0.78]
Day 36	スコア	24	14.0 (4.34)	0.89	14.0	7	24	--	27	12.3 (3.93)	0.76	12.0	7	24	--	25	14.3 (5.35)	1.07	13.0	7	29	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.4 (1.86)	0.38	0.0	-5	3	-0.4 (0.42) [-1.24; 0.44]	27	-1.0 (1.93)	0.37	-1.0	-6	3	-1.0 (0.40) [-1.83; -0.23]	25	-0.5 (2.40)	0.48	0.0	-6	6	-0.5 (0.41) [-1.29; 0.36]
Day 64	スコア	24	13.7 (4.68)	0.95	14.0	7	25	--	27	13.3 (6.29)	1.21	12.0	7	38	--	25	14.1 (5.32)	1.06	13.0	7	29	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.7 (2.20)	0.45	-1.0	-5	5	-0.6 (0.84) [-2.30; 1.04]	27	0.1 (5.97)	1.15	-1.0	-6	27	-0.1 (0.79) [-1.65; 1.52]	25	-0.7 (2.95)	0.59	0.0	-8	6	-0.6 (0.82) [-2.25; 1.04]
Day 92 (最終評価時)	スコア	24	13.8 (4.68)	0.95	14.0	7	24	--	27	13.6 (6.56)	1.26	12.0	7	38	--	25	15.0 (5.93)	1.19	14.0	7	29	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.5 (2.28)	0.47	-0.5	-5	3	-0.5 (0.90) [-2.31; 1.29]	27	0.4 (6.14)	1.18	0.0	-7	27	0.2 (0.86) [-1.46; 1.96]	25	0.1 (3.76)	0.75	0.0	-7	12	0.2 (0.89) [-1.55; 1.99]

SE：標準誤差
a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデル
参照元： 5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.5-2

b) 陰性症状尺度スコア

評価時期ごとの陰性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.5.2-9 に示す。

ベースラインの陰性症状尺度スコア［平均値（SD）］は，150 mg eq./三角筋群 18.5（5.31），75 mg eq./三角筋群 19.4（7.71），75 mg eq./臀部筋群 20.8（6.04）であった。Day 92（最終評価時）の陰性症状尺度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95% CI］）は，150 mg eq./三角筋群-0.8［-1.92; 0.39］，75 mg eq./三角筋群-0.1［-1.14; 1.03］，75 mg eq./臀部筋群-1.2［-2.34; -0.08］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-9 評価時期ごとの陰性症状尺度スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 下位評価尺度スコア	A 群 150 mg eq./三角筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	B 群 75 mg eq./三角筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	C 群 75 mg eq./臀部筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]
ベースライン	スコア	24	18.5 (5.31)	1.08	18.0	11	29	--	27	19.4 (7.71)	1.48	19.0	7	38	--	25	20.8 (6.04)	1.21	21.0	7	31	--
Day 8	スコア	24	18.3 (5.13)	1.05	18.0	11	29	--	27	19.4 (7.37)	1.42	18.0	7	37	--	25	20.8 (6.24)	1.25	20.0	7	31	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.2 (1.05)	0.21	0.0	-3	2	-0.2 (0.33) [-0.88; 0.43]	27	0.0 (1.30)	0.25	0.0	-4	2	0.0 (0.31) [-0.62; 0.61]	25	0.0 (2.26)	0.45	0.0	-3	10	0.0 (0.32) [-0.62; 0.67]
Day 36	スコア	24	18.0 (5.15)	1.05	18.0	9	29	--	27	19.6 (7.62)	1.47	17.0	7	37	--	25	20.3 (6.26)	1.25	23.0	7	29	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.4 (1.61)	0.33	0.0	-6	3	-0.5 (0.49) [-1.47; 0.48]	27	0.2 (2.55)	0.49	0.0	-5	7	0.2 (0.46) [-0.70; 1.12]	25	-0.6 (2.83)	0.57	-1.0	-4	10	-0.5 (0.48) [-1.42; 0.48]
Day 64	スコア	24	17.6 (5.23)	1.07	18.0	9	29	--	27	19.3 (7.61)	1.46	18.0	7	37	--	25	19.9 (6.25)	1.25	21.0	7	29	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.8 (1.74)	0.35	0.0	-6	2	-0.9 (0.59) [-2.12; 0.22]	27	-0.1 (3.63)	0.70	0.0	-9	9	-0.1 (0.55) [-1.19; 1.01]	25	-0.9 (2.96)	0.59	-1.0	-6	10	-0.8 (0.58) [-1.94; 0.36]
Day 92 (最終評価時)	スコア	24	17.8 (5.31)	1.08	17.5	10	29	--	27	19.4 (7.83)	1.51	18.0	7	37	--	25	19.5 (6.08)	1.22	20.0	7	28	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.7 (1.58)	0.32	0.0	-5	2	-0.8 (0.58) [-1.92; 0.39]	27	0.0 (3.24)	0.62	0.0	-9	8	-0.1 (0.54) [-1.14; 1.03]	25	-1.3 (3.34)	0.67	-2.0	-8	10	-1.2 (0.57) [-2.34; -0.08]

SE：標準誤差
a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデル
参照元： 5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.5-3

c) 総合精神病理尺度スコア

評価時期ごとの総合精神病理尺度スコア及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.5.2-10 に示す。

ベースラインの総合精神病理尺度スコア［平均値（SD）］は，150 mg eq./三角筋群 33.2（10.21），75 mg eq./三角筋群 30.3（7.31），75 mg eq./臀部筋群 36.4（9.55）であった。Day 92（最終評価時）の総合精神病理尺度スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値［95% CI］）は，150 mg eq./三角筋群-2.0［-4.58; 0.57］，75 mg eq./三角筋群 1.6［-0.90; 4.06］，75 mg eq./臀部筋群-1.2［-3.80; 1.35］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-10 評価時期ごとの総合精神病理尺度スコア及びベースラインからの変化量［PPS-LOCF］

評価時期	PANSS 下位評価尺度スコア	A 群 150 mg eq./三角筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	B 群 75 mg eq./三角筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]	C 群 75 mg eq./臀部筋 被験者数	平均値 (SD)	SE	中央値	最小値	最大値	最小二乗平均値 (SE)[a] [95% CI]
ベースライン	スコア	24	33.2 (10.21)	2.08	32.5	18	59	--	27	30.3 (7.31)	1.41	31.0	16	47	--	25	36.4 (9.55)	1.91	38.0	17	54	--
Day 8	スコア	24	33.0 (10.85)	2.22	32.0	19	64	--	27	30.3 (7.41)	1.43	31.0	16	43	--	25	36.5 (10.19)	2.04	38.0	16	55	--
	ベースラインからの変化量	24	-0.2 (1.72)	0.35	0.0	-3	5	-0.2 (0.58) [-1.37; 0.96]	27	-0.1 (2.04)	0.39	0.0	-4	5	-0.1 (0.56) [-1.18; 1.06]	25	0.1 (4.15)	0.83	0.0	-8	17	0.1 (0.58) [-1.10; 1.23]
Day 36	スコア	24	32.1 (10.82)	2.21	31.0	19	64	--	27	31.2 (7.86)	1.51	33.0	16	46	--	25	35.0 (10.25)	2.05	35.0	16	55	--
	ベースラインからの変化量	24	-1.1 (3.30)	0.67	-0.5	-9	6	-1.1 (0.82) [-2.77; 0.52]	27	0.9 (4.07)	0.78	0.0	-5	13	0.8 (0.79) [-0.77; 2.39]	25	-1.4 (4.56)	0.91	-1.0	-9	17	-1.3 (0.82) [-2.96; 0.33]
Day 64	スコア	24	31.4 (11.01)	2.25	29.0	19	64	--	27	32.6 (9.60)	1.85	32.0	16	60	--	25	34.9 (10.17)	2.03	35.0	16	55	--
	ベースラインからの変化量	24	-1.8 (3.84)	0.78	-1.5	-9	6	-1.8 (1.26) [-4.30; 0.71]	27	2.3 (8.54)	1.64	1.0	-9	36	2.0 (1.21) [-0.42; 4.40]	25	-1.6 (4.78)	0.96	-1.0	-10	17	-1.3 (1.26) [-3.78; 1.24]
Day 92 (最終評価時)	スコア	24	31.2 (11.30)	2.31	28.5	19	64	--	27	32.1 (9.80)	1.89	32.0	16	60	--	25	35.0 (10.22)	2.04	35.0	16	55	--
	ベースラインからの変化量	24	-2.0 (4.09)	0.83	-1.0	-8	6	-2.0 (1.29) [-4.58; 0.57]	27	1.8 (8.40)	1.62	1.0	-9	36	1.6 (1.24) [-0.90; 4.06]	25	-1.5 (5.44)	1.09	-2.0	-15	17	-1.2 (1.29) [-3.80; 1.35]

SE：標準誤差
a：投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデル
参照元： 5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.5-4

3) CGI-S

評価時期ごとの CGI-S の頻度集計を表 2.7.6.5.2-11 に，ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の頻度集計を図 2.7.6.5.2-4 に示す。

ベースラインにおける CGI-S の評価の「軽度」以上（「なし」，「ごく軽度」又は「軽度」）の割合は，150 mg eq./三角筋群 41.7%（10/24 例），75 mg eq./三角筋群 63.0%（17/27 例），75 mg eq./臀部筋群 44.0%（11/25 例）であった。Day 92（最終評価時）における「軽度」以上の割合は，150 mg eq./三角筋群 50.0%（12/24 例），75 mg eq./三角筋群 59.3%（16/27 例），75 mg eq./臀部筋群 48.0%（12/25 例）であった。

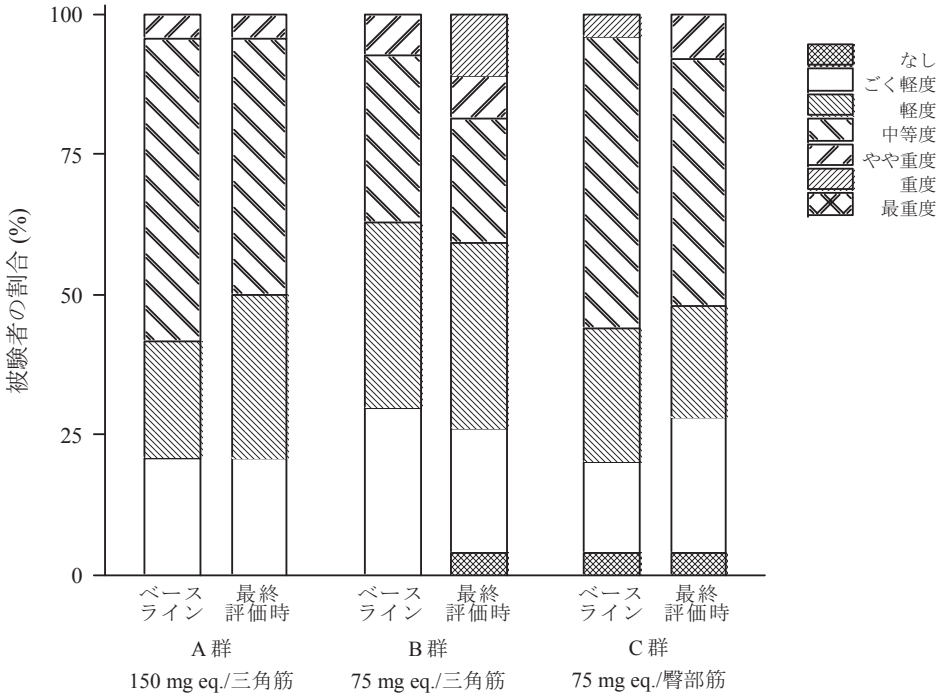
いずれの投与群も観察期を通してその割合に大きな変化がないことから，治験薬投与により前治療薬と同程度の治療効果が維持されることが示唆され，PANSS 総スコアの結果を支持するものであった。

表 2.7.6.5.2-11 評価時期ごとの CGI-S の頻度集計［PPS-LOCF］

		A 群 150 mg eq./三角筋		B 群 75 mg eq./三角筋		C 群 75 mg eq./臀部筋	
評価時期	CGI-S	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
ベースライン	解析対象被験者数	24		27		25	
	なし	0		0		1	(4.0)
	ごく軽度	5	(20.8)	8	(29.6)	4	(16.0)
	軽度	5	(20.8)	9	(33.3)	6	(24.0)
	中等度	13	(54.2)	8	(29.6)	13	(52.0)
	やや重度	1	(4.2)	2	(7.4)	0	
	重度	0		0		1	(4.0)
	最重度	0		0		0	
Day 8	解析対象被験者数	24		27		25	
	なし	0		1	(3.7)	1	(4.0)
	ごく軽度	5	(20.8)	7	(25.9)	5	(20.0)
	軽度	5	(20.8)	9	(33.3)	5	(20.0)
	中等度	12	(50.0)	8	(29.6)	12	(48.0)
	やや重度	2	(8.3)	2	(7.4)	1	(4.0)
	重度	0		0		1	(4.0)
	最重度	0		0		0	
Day 36	解析対象被験者数	24		27		25	
	なし	0		1	(3.7)	1	(4.0)
	ごく軽度	5	(20.8)	6	(22.2)	6	(24.0)
	軽度	7	(29.2)	11	(40.7)	7	(28.0)
	中等度	9	(37.5)	5	(18.5)	9	(36.0)
	やや重度	3	(12.5)	3	(11.1)	2	(8.0)
	重度	0		1	(3.7)	0	
	最重度	0		0		0	
Day 64	解析対象被験者数	24		27		25	
	なし	0		1	(3.7)	2	(8.0)
	ごく軽度	5	(20.8)	5	(18.5)	5	(20.0)
	軽度	8	(33.3)	11	(40.7)	7	(28.0)
	中等度	9	(37.5)	4	(14.8)	10	(40.0)
	やや重度	2	(8.3)	3	(11.1)	1	(4.0)
	重度	0		3	(11.1)	0	
	最重度	0		0		0	
Day 92 (最終評価時)	解析対象被験者数	24		27		25	
	なし	0		1	(3.7)	1	(4.0)
	ごく軽度	5	(20.8)	6	(22.2)	6	(24.0)
	軽度	7	(29.2)	9	(33.3)	5	(20.0)
	中等度	11	(45.8)	6	(22.2)	11	(44.0)
	やや重度	1	(4.2)	2	(7.4)	2	(8.0)
	重度	0		3	(11.1)	0	
	最重度	0		0		0	

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.5-5

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05



参照元： 5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 11.5-4

図 2.7.6.5.2-4 ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の頻度集計［PPS-LOCF］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

被験者の自覚症状・他覚所見を調査し，臨床的に意義のある症状または所見が見られた場合に有害事象とした。

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

症例報告書に記載された有害事象名は，MedDRA/J, Ver.14.1 を用いコード化した。なお，治験総括報告書作成時には，MedDRA/J, Ver.12.0 を用いコード化したが，本 CTD 作成にあたり，再度コード化した。

有害事象の解析では Treatment Emergent Signs and Symptoms を対象とした。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.5.2-12 に示す。

有害事象の発現割合は全体で 89.5%（68/76 例）であった。投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 91.7%（22/24 例），75 mg eq./三角筋群が 92.6%（25/27 例），75 mg eq./臀部筋群が 84.0%（21/25 例）であり，75 mg eq./臀部筋群の発現割合は他の 2 つの投与群に比べて低かった。

表 2.7.6.5.2-12 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	A 群 150 mg eq./三角筋			B 群 75 mg eq./三角筋			C 群 75 mg eq./臀部筋			全体		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	24			27			25			76		
有害事象発現被験者数	22	(91.7)	130	25	(92.6)	145	21	(84.0)	61	68	(89.5)	336
因果関係が否定できない有害事象	19	(79.2)	74	23	(85.2)	67	18	(72.0)	28	60	(78.9)	169
重篤な有害事象	3	(12.5)	3	3	(11.1)	5	2	(8.0)	3	8	(10.5)	11
投与中止に至った有害事象	1	(4.2)	4	2	(7.4)	2	0		0	3	(3.9)	6

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 12.2-2

発現割合の高い有害事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加が最も多く 48.7%（37/76 例），次いで注射部位疼痛が 27.6%（21/76 例），鼻咽頭炎が 26.3%（20/76 例），精神症状が 25.0%（19/76 例），注射部位硬結が 23.7%（18/76 例），注射部位紅斑が 11.8%（9/76 例）であった。

発現割合の高い有害事象（全体の発現割合が 10%以上）の投与群別の発現割合は，150 mg eq./三角筋群，75 mg eq./三角筋群及び 75 mg eq./臀部筋群それぞれ，血中プロラクチン増加が 58.3%（14/24 例），48.1%（13/27 例）及び 40.0%（10/25 例），注射部位疼痛が 33.3%（8/24 例），40.7%（11/27 例）及び 8.0%（2/25 例），鼻咽頭炎が 33.3%（8/24 例），33.3%（9/27 例）及び 12.0%（3/25 例），精神症状が 16.7%（4/24 例），37.0%（10/27 例）及び 20.0%（5/25 例），注射部位硬結が 33.3%（8/24 例），18.5%（5/27 例）及び 20.0%（5/25 例），注射部位紅斑が 16.7%（4/24 例），18.5%（5/27 例）及び 0%であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.5.2-13 に示す。

有害事象の重症度別の発現割合は全体で，軽度が 65.8%（50/76 例），中等度が 19.7%（15/76 例），高度が 3.9%（3/76 例）であり，発現した有害事象の大部分が軽度であった。高度と判定された有害事象の内訳は，精神症状が 2.6%（2/76 例）［被験者番号：08-02（75 mg eq./三角筋群），被験者番号：10-01（75 mg eq./臀部筋群）］及び低ナトリウム血症が 1.3%（1/76 例）［被験者番号：14-02（150 mg eq./三角筋群）］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	A 群 150 mg eq./三角筋 合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	24							
事象発現被験者数	22	(91.7)	17	(70.8)	4	(16.7)	1	(4.2)
感染症および寄生虫症	10	(41.7)	10	(41.7)	0		0	
鼻咽頭炎	8	(33.3)	8	(33.3)	0		0	
胃腸炎	0		0		0		0	
上気道感染	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
中耳炎	0		0		0		0	
咽頭炎	0		0		0		0	
股部白癬	0		0		0		0	
足部白癬	0		0		0		0	
化膿	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
脂肪腫	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
代謝および栄養障害	1	(4.2)	0		0		1	(4.2)
低ナトリウム血症	1	(4.2)	0		0		1	(4.2)
精神障害	7	(29.2)	4	(16.7)	3	(12.5)	0	
精神症状	4	(16.7)	2	(8.3)	2	(8.3)	0	
不眠症	2	(8.3)	2	(8.3)	0		0	
不安	1	(4.2)	0		1	(4.2)	0	
妄想	0		0		0		0	
幻覚	0		0		0		0	
幻聴	0		0		0		0	
神経系障害	5	(20.8)	5	(20.8)	0		0	
錐体外路障害	0		0		0		0	
頭痛	0		0		0		0	
アカシジア	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
よだれ	0		0		0		0	
ジスキネジー	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
感覚鈍麻	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
失神	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
振戦	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
下肢静止不能症候群	0		0		0		0	
眼障害	2	(8.3)	2	(8.3)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
眼精疲労	0		0		0		0	
複視	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
眼球回転発作	0		0		0		0	
心臓障害	0		0		0		0	
動悸	0		0		0		0	
血管障害	2	(8.3)	2	(8.3)	0		0	
起立性低血圧	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
高血圧	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
低血圧	0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
上気道の炎症	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
鼻出血	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
胃腸障害	4	(16.7)	4	(16.7)	0		0	
便秘	0		0		0		0	
下痢	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
齲歯	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
悪心	0		0		0		0	
嘔吐	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
腹部不快感	0		0		0		0	
裂肛	0		0		0		0	
口唇炎	0		0		0		0	
胃潰瘍	0		0		0		0	
びらん性胃炎	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
歯肉炎	0		0		0		0	
過敏性腸症候群	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	A 群 150 mg eq./三角筋 合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害（続き）								
口内炎	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	4	(16.7)	4	(16.7)	0		0	
湿疹	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
過角化	0		0		0		0	
発疹	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
皮膚剥脱	0		0		0		0	
褥瘡性潰瘍	0		0		0		0	
皮膚嚢腫	0		0		0		0	
接触性皮膚炎	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
貨幣状湿疹	0		0		0		0	
皮下出血	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
嵌入爪	0		0		0		0	
そう痒症	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(8.3)	2	(8.3)	0		0	
筋肉痛	0		0		0		0	
関節炎	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
筋固縮	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
筋痙縮	0		0		0		0	
変形性脊椎症	0		0		0		0	
腎および尿路障害	3	(12.5)	3	(12.5)	0		0	
頻尿	2	(8.3)	2	(8.3)	0		0	
尿失禁	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
生殖系および乳房障害	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
無月経	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
良性前立腺肥大症	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(54.2)	12	(50.0)	1	(4.2)	0	
注射部位疼痛	8	(33.3)	7	(29.2)	1	(4.2)	0	
注射部位硬結	8	(33.3)	8	(33.3)	0		0	
注射部位紅斑	4	(16.7)	4	(16.7)	0		0	
注射部位腫脹	4	(16.7)	4	(16.7)	0		0	
注射部位熱感	3	(12.5)	3	(12.5)	0		0	
注射部位血腫	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
注射部位そう痒感	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
末梢性浮腫	0		0		0		0	
ヘルニア	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
注射部位知覚消失	0		0		0		0	
倦怠感	0		0		0		0	
浮腫	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
臨床検査	14	(58.3)	14	(58.3)	0		0	
血中プロラクチン増加	14	(58.3)	14	(58.3)	0		0	
血中トリグリセリド増加	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
心電図ＱＴ延長	0		0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0	
体重増加	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
白血球数増加	0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	2	(8.3)	2	(8.3)	0		0	
挫傷	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
歯牙破折	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
節足動物刺傷	0		0		0		0	
転倒	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
爪裂離	0		0		0		0	
尾骨骨折	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0	
擦過傷	0		0		0		0	
創傷	0		0		0		0	
熱傷	0		0		0		0	
口唇損傷	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	B 群 75 mg eq./三角筋 合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	27							
事象発現被験者数	25	(92.6)	15	(55.6)	9	(33.3)	1	(3.7)
感染症および寄生虫症	11	(40.7)	11	(40.7)	0		0	
鼻咽頭炎	9	(33.3)	9	(33.3)	0		0	
胃腸炎	2	(7.4)	2	(7.4)	0		0	
上気道感染	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
中耳炎	0		0		0		0	
咽頭炎	0		0		0		0	
股部白癬	0		0		0		0	
足部白癬	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
化膿	0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0		0	
脂肪腫	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	0		0		0		0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0	
精神障害	14	(51.9)	7	(25.9)	6	(22.2)	1	(3.7)
精神症状	10	(37.0)	4	(14.8)	5	(18.5)	1	(3.7)
不眠症	5	(18.5)	3	(11.1)	2	(7.4)	0	
不安	0		0		0		0	
妄想	1	(3.7)	0		1	(3.7)	0	
幻覚	1	(3.7)	0		1	(3.7)	0	
幻聴	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
神経系障害	6	(22.2)	5	(18.5)	1	(3.7)	0	
錐体外路障害	2	(7.4)	1	(3.7)	1	(3.7)	0	
頭痛	2	(7.4)	2	(7.4)	0		0	
アカシジア	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
よだれ	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
ジスキネジー	0		0		0		0	
感覚鈍麻	0		0		0		0	
失神	0		0		0		0	
振戦	0		0		0		0	
下肢静止不能症候群	0		0		0		0	
眼障害	3	(11.1)	3	(11.1)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
眼精疲労	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
複視	0		0		0		0	
眼球回転発作	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
心臓障害	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
動悸	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
血管障害	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
起立性低血圧	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
高血圧	0		0		0		0	
低血圧	0		0		0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		0		0		0	
上気道の炎症	0		0		0		0	
鼻出血	0		0		0		0	
胃腸障害	10	(37.0)	9	(33.3)	1	(3.7)	0	
便秘	4	(14.8)	4	(14.8)	0		0	
下痢	2	(7.4)	2	(7.4)	0		0	
齲歯	0		0		0		0	
悪心	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
嘔吐	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
腹部不快感	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
裂肛	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
口唇炎	0		0		0		0	
胃潰瘍	1	(3.7)	0		1	(3.7)	0	
びらん性胃炎	0		0		0		0	
歯肉炎	0		0		0		0	
過敏性腸症候群	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	B 群 75 mg eq./三角筋 合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害（続き）								
口内炎	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	6	(22.2)	5	(18.5)	1	(3.7)	0	
湿疹	3	(11.1)	3	(11.1)	0		0	
過角化	0		0		0		0	
発疹	0		0		0		0	
皮膚剥脱	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
褥瘡性潰瘍	1	(3.7)	0		1	(3.7)	0	
皮膚嚢腫	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0	
貨幣状湿疹	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
皮下出血	0		0		0		0	
嵌入爪	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
そう痒症	0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	2	(7.4)	2	(7.4)	0		0	
筋肉痛	2	(7.4)	2	(7.4)	0		0	
関節炎	0		0		0		0	
筋固縮	0		0		0		0	
筋痙縮	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
変形性脊椎症	0		0		0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0	
頻尿	0		0		0		0	
尿失禁	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
無月経	0		0		0		0	
良性前立腺肥大症	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(55.6)	14	(51.9)	1	(3.7)	0	
注射部位疼痛	11	(40.7)	10	(37.0)	1	(3.7)	0	
注射部位硬結	5	(18.5)	5	(18.5)	0		0	
注射部位紅斑	5	(18.5)	5	(18.5)	0		0	
注射部位腫脹	3	(11.1)	3	(11.1)	0		0	
注射部位熱感	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
注射部位血腫	0		0		0		0	
注射部位そう痒感	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
末梢性浮腫	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
ヘルニア	0		0		0		0	
注射部位知覚消失	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
倦怠感	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
浮腫	0		0		0		0	
臨床検査	17	(63.0)	17	(63.0)	0		0	
血中プロラクチン増加	13	(48.1)	13	(48.1)	0		0	
血中トリグリセリド増加	3	(11.1)	3	(11.1)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
心電図ＱＴ延長	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
体重増加	0		0		0		0	
白血球数増加	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	4	(14.8)	4	(14.8)	0		0	
挫傷	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
歯牙破折	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
節足動物刺傷	0		0		0		0	
転倒	0		0		0		0	
爪裂離	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
尾骨骨折	0		0		0		0	
擦過傷	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	
創傷	0		0		0		0	
熱傷	0		0		0		0	
口唇損傷	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	C 群 75 mg eq./臀部筋 合計 被験者数	合計 (%)	軽度 被験者数	軽度 (%)	中等度 被験者数	中等度 (%)	高度 被験者数	高度 (%)
解析対象被験者数	25							
事象発現被験者数	21	(84.0)	18	(72.0)	2	(8.0)	1	(4.0)
感染症および寄生虫症	3	(12.0)	3	(12.0)	0		0	
鼻咽頭炎	3	(12.0)	3	(12.0)	0		0	
胃腸炎	0		0		0		0	
上気道感染	0		0		0		0	
中耳炎	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
咽頭炎	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
股部白癬	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
足部白癬	0		0		0		0	
化膿	0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0		0	
脂肪腫	0		0		0		0	
代謝および栄養障害	0		0		0		0	
低ナトリウム血症	0		0		0		0	
精神障害	6	(24.0)	3	(12.0)	2	(8.0)	1	(4.0)
精神症状	5	(20.0)	2	(8.0)	2	(8.0)	1	(4.0)
不眠症	0		0		0		0	
不安	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
妄想	0		0		0		0	
幻覚	0		0		0		0	
幻聴	0		0		0		0	
神経系障害	3	(12.0)	3	(12.0)	0		0	
錐体外路障害	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
頭痛	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
アカシジア	0		0		0		0	
よだれ	0		0		0		0	
ジスキネジー	0		0		0		0	
感覚鈍麻	0		0		0		0	
失神	0		0		0		0	
振戦	0		0		0		0	
下肢静止不能症候群	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
眼障害	0		0		0		0	
アレルギー性結膜炎	0		0		0		0	
眼精疲労	0		0		0		0	
複視	0		0		0		0	
眼球回転発作	0		0		0		0	
心臓障害	0		0		0		0	
動悸	0		0		0		0	
血管障害	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
起立性低血圧	0		0		0		0	
高血圧	0		0		0		0	
低血圧	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
上気道の炎症	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
鼻出血	0		0		0		0	
胃腸障害	5	(20.0)	5	(20.0)	0		0	
便秘	0		0		0		0	
下痢	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
齲歯	2	(8.0)	2	(8.0)	0		0	
悪心	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
嘔吐	0		0		0		0	
腹部不快感	0		0		0		0	
裂肛	0		0		0		0	
口唇炎	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
胃潰瘍	0		0		0		0	
びらん性胃炎	0		0		0		0	
歯肉炎	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
過敏性腸症候群	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	C 群 75 mg eq./臀部筋 合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害（続き）								
口内炎	0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	5	(20.0)	5	(20.0)	0		0	
湿疹	2	(8.0)	2	(8.0)	0		0	
過角化	2	(8.0)	2	(8.0)	0		0	
発疹	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
皮膚剥脱	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
褥瘡性潰瘍	0		0		0		0	
皮膚嚢腫	0		0		0		0	
接触性皮膚炎	0		0		0		0	
貨幣状湿疹	0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0	
嵌入爪	0		0		0		0	
そう痒症	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
筋肉痛	0		0		0		0	
関節炎	0		0		0		0	
筋固縮	0		0		0		0	
筋痙縮	0		0		0		0	
変形性脊椎症	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
腎および尿路障害	0		0		0		0	
頻尿	0		0		0		0	
尿失禁	0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	0		0		0		0	
無月経	0		0		0		0	
良性前立腺肥大症	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(28.0)	7	(28.0)	0		0	
注射部位疼痛	2	(8.0)	2	(8.0)	0		0	
注射部位硬結	5	(20.0)	5	(20.0)	0		0	
注射部位紅斑	0		0		0		0	
注射部位腫脹	0		0		0		0	
注射部位熱感	0		0		0		0	
注射部位血腫	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
注射部位そう痒感	0		0		0		0	
末梢性浮腫	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
ヘルニア	0		0		0		0	
注射部位知覚消失	0		0		0		0	
倦怠感	0		0		0		0	
浮腫	0		0		0		0	
臨床検査	10	(40.0)	10	(40.0)	0		0	
血中プロラクチン増加	10	(40.0)	10	(40.0)	0		0	
血中トリグリセリド増加	0		0		0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
心電図ＱＴ延長	0		0		0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		0		0	
体重増加	0		0		0		0	
白血球数増加	0		0		0		0	
傷害、中毒および処置合併症	5	(20.0)	5	(20.0)	0		0	
挫傷	2	(8.0)	2	(8.0)	0		0	
歯牙破折	0		0		0		0	
節足動物刺傷	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
転倒	0		0		0		0	
爪裂離	0		0		0		0	
尾骨骨折	0		0		0		0	
擦過傷	0		0		0		0	
創傷	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
熱傷	1	(4.0)	1	(4.0)	0		0	
口唇損傷	0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	全体							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	76							
事象発現被験者数	68	(89.5)	50	(65.8)	15	(19.7)	3	(3.9)
感染症および寄生虫症	24	(31.6)	24	(31.6)	0		0	
鼻咽頭炎	20	(26.3)	20	(26.3)	0		0	
胃腸炎	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
上気道感染	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
中耳炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
咽頭炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
股部白癬	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
足部白癬	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
化膿	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
脂肪腫	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
代謝および栄養障害	1	(1.3)	0		0		1	(1.3)
低ナトリウム血症	1	(1.3)	0		0		1	(1.3)
精神障害	27	(35.5)	14	(18.4)	11	(14.5)	2	(2.6)
精神症状	19	(25.0)	8	(10.5)	9	(11.8)	2	(2.6)
不眠症	7	(9.2)	5	(6.6)	2	(2.6)	0	
不安	2	(2.6)	1	(1.3)	1	(1.3)	0	
妄想	1	(1.3)	0		1	(1.3)	0	
幻覚	1	(1.3)	0		1	(1.3)	0	
幻聴	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
神経系障害	14	(18.4)	13	(17.1)	1	(1.3)	0	
錐体外路障害	3	(3.9)	2	(2.6)	1	(1.3)	0	
頭痛	3	(3.9)	3	(3.9)	0		0	
アカシジア	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
よだれ	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
ジスキネジー	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
感覚鈍麻	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
失神	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
振戦	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
眼障害	5	(6.6)	5	(6.6)	0		0	
アレルギー性結膜炎	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
眼精疲労	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
複視	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
眼球回転発作	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
心臓障害	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
動悸	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
血管障害	4	(5.3)	4	(5.3)	0		0	
起立性低血圧	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
高血圧	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
低血圧	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
上気道の炎症	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
鼻出血	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
胃腸障害	19	(25.0)	18	(23.7)	1	(1.3)	0	
便秘	4	(5.3)	4	(5.3)	0		0	
下痢	4	(5.3)	4	(5.3)	0		0	
齲歯	3	(3.9)	3	(3.9)	0		0	
悪心	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
嘔吐	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
腹部不快感	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
裂肛	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
口唇炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
胃潰瘍	1	(1.3)	0		1	(1.3)	0	
びらん性胃炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
歯肉炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
過敏性腸症候群	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	全体							
	合計		軽度		中等度		高度	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害（続き）								
口内炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	15	(19.7)	14	(18.4)	1	(1.3)	0	
湿疹	6	(7.9)	6	(7.9)	0		0	
過角化	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
発疹	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
皮膚剥脱	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
褥瘡性潰瘍	1	(1.3)	0		1	(1.3)	0	
皮膚嚢腫	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
接触性皮膚炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
貨幣状湿疹	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
皮下出血	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
嵌入爪	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
そう痒症	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
筋骨格系および結合組織障害	5	(6.6)	5	(6.6)	0		0	
筋肉痛	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
関節炎	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
筋固縮	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
筋痙縮	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
変形性脊椎症	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
腎および尿路障害	3	(3.9)	3	(3.9)	0		0	
頻尿	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
尿失禁	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
生殖系および乳房障害	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
無月経	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
良性前立腺肥大症	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	35	(46.1)	33	(43.4)	2	(2.6)	0	
注射部位疼痛	21	(27.6)	19	(25.0)	2	(2.6)	0	
注射部位硬結	18	(23.7)	18	(23.7)	0		0	
注射部位紅斑	9	(11.8)	9	(11.8)	0		0	
注射部位腫脹	7	(9.2)	7	(9.2)	0		0	
注射部位熱感	4	(5.3)	4	(5.3)	0		0	
注射部位血腫	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
注射部位そう痒感	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
末梢性浮腫	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
ヘルニア	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
注射部位知覚消失	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
倦怠感	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
浮腫	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
臨床検査	41	(53.9)	41	(53.9)	0		0	
血中プロラクチン増加	37	(48.7)	37	(48.7)	0		0	
血中トリグリセリド増加	4	(5.3)	4	(5.3)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
心電図ＱＴ延長	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
体重増加	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
白血球数増加	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	11	(14.5)	11	(14.5)	0		0	
挫傷	4	(5.3)	4	(5.3)	0		0	
歯牙破折	2	(2.6)	2	(2.6)	0		0	
節足動物刺傷	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
転倒	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
爪裂離	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
尾骨骨折	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
擦過傷	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
創傷	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
熱傷	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	
口唇損傷	1	(1.3)	1	(1.3)	0		0	

注：同一被験者に同じ事象が複数回発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：program : JPN-3_SAT004.sas, date : 2012/04/04 15:45

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

③ 因果関係が否定できない有害事象

すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.5.2-14 に示す。

因果関係が否定できない有害事象の発現割合は全体で 78.9%（60/76 例）であった。投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 79.2%（19/24 例），75 mg eq./三角筋群が 85.2%（23/27 例），75 mg eq./臀部筋群が 72.0%（18/25 例）であった。因果関係が否定できない有害事象のうち，発現割合の高い事象（全体の発現割合が 10%以上）は，血中プロラクチン増加が最も多く 47.4%（36/76 例），次いで注射部位硬結 23.7%（18/76 例），注射部位疼痛 22.4%（17/76 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-14 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1)	A 群 150 mg eq./三角筋				B 群 75 mg eq./三角筋				C 群 75 mg eq./臀部筋				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	24		24		27		27		25		25		76		76	
事象発現被験者数	22	(91.7)	19	(79.2)	25	(92.6)	23	(85.2)	21	(84.0)	18	(72.0)	68	(89.5)	60	(78.9)
感染症および寄生虫症	10	(41.7)	0		11	(40.7)	0		3	(12.0)	0		24	(31.6)	0	
鼻咽頭炎	8	(33.3)	0		9	(33.3)	0		3	(12.0)	0		20	(26.3)	0	
胃腸炎	0		0		2	(7.4)	0		0		0		2	(2.6)	0	
上気道感染	1	(4.2)	0		1	(3.7)	0		0		0		2	(2.6)	0	
中耳炎	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
咽頭炎	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
股部白癬	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
足部白癬	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
化膿	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
脂肪腫	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
代謝および栄養障害	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
低ナトリウム血症	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
精神障害	7	(29.2)	2	(8.3)	14	(51.9)	8	(29.6)	6	(24.0)	2	(8.0)	27	(35.5)	12	(15.8)
精神症状	4	(16.7)	1	(4.2)	10	(37.0)	5	(18.5)	5	(20.0)	1	(4.0)	19	(25.0)	7	(9.2)
不眠症	2	(8.3)	0		5	(18.5)	4	(14.8)	0		0		7	(9.2)	4	(5.3)
不安	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		1	(4.0)	1	(4.0)	2	(2.6)	2	(2.6)
妄想	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
幻覚	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
幻聴	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
神経系障害	5	(20.8)	2	(8.3)	6	(22.2)	5	(18.5)	3	(12.0)	2	(8.0)	14	(18.4)	9	(11.8)
錐体外路障害	0		0		2	(7.4)	2	(7.4)	1	(4.0)	1	(4.0)	3	(3.9)	3	(3.9)
頭痛	0		0		2	(7.4)	2	(7.4)	1	(4.0)	0		3	(3.9)	2	(2.6)
アカシジア	1	(4.2)	1	(4.2)	1	(3.7)	0		0		0		2	(2.6)	1	(1.3)
よだれ	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
ジスキネジー	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.5.2-14 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	A 群 150 mg eq./三角筋				B 群 75 mg eq./三角筋				C 群 75 mg eq./臀部筋				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
神経系障害（続き）																
感覚鈍麻	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
失神	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
振戦	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
下肢静止不能症候群	0		0		0		0		1	(4.0)	1	(4.0)	1	(1.3)	1	(1.3)
眼障害	2	(8.3)	1	(4.2)	3	(11.1)	1	(3.7)	0		0		5	(6.6)	2	(2.6)
アレルギー性結膜炎	1	(4.2)	0		1	(3.7)	0		0		0		2	(2.6)	0	
眼精疲労	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
複視	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
眼球回転発作	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
心臓障害	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
動悸	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
血管障害	2	(8.3)	0		1	(3.7)	0		1	(4.0)	0		4	(5.3)	0	
起立性低血圧	1	(4.2)	0		1	(3.7)	0		0		0		2	(2.6)	0	
高血圧	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
低血圧	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(4.2)	0		0		0		1	(4.0)	0		2	(2.6)	0	
上気道の炎症	1	(4.2)	0		0		0		1	(4.0)	0		2	(2.6)	0	
鼻出血	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
胃腸障害	4	(16.7)	0		10	(37.0)	3	(11.1)	5	(20.0)	2	(8.0)	19	(25.0)	5	(6.6)
便秘	0		0		4	(14.8)	1	(3.7)	0		0		4	(5.3)	1	(1.3)
下痢	1	(4.2)	0		2	(7.4)	1	(3.7)	1	(4.0)	1	(4.0)	4	(5.3)	2	(2.6)
齲歯	1	(4.2)	0		0		0		2	(8.0)	0		3	(3.9)	0	
悪心	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	1	(4.0)	1	(4.0)	2	(2.6)	2	(2.6)
嘔吐	1	(4.2)	0		1	(3.7)	0		0		0		2	(2.6)	0	
腹部不快感	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
裂肛	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
口唇炎	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
胃潰瘍	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
びらん性胃炎	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.5.2-14 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1)	A 群 150 mg eq./三角筋				B 群 75 mg eq./三角筋				C 群 75 mg eq./臀部筋				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
胃腸障害（続き）																
歯肉炎	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
過敏性腸症候群	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
口内炎	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
皮膚および皮下組織障害	4	(16.7)	0		6	(22.2)	0		5	(20.0)	3	(12.0)	15	(19.7)	3	(3.9)
湿疹	1	(4.2)	0		3	(11.1)	0		2	(8.0)	2	(8.0)	6	(7.9)	2	(2.6)
過角化	0		0		0		0		2	(8.0)	0		2	(2.6)	0	
発疹	1	(4.2)	0		0		0		1	(4.0)	1	(4.0)	2	(2.6)	1	(1.3)
皮膚剥脱	0		0		1	(3.7)	0		1	(4.0)	0		2	(2.6)	0	
褥瘡性潰瘍	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
皮膚嚢腫	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
接触性皮膚炎	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
貨幣状湿疹	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
皮下出血	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
嵌入爪	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
そう痒症	0		0		0		0		1	(4.0)	1	(4.0)	1	(1.3)	1	(1.3)
筋骨格系および結合組織障害	2	(8.3)	1	(4.2)	2	(7.4)	0		1	(4.0)	0		5	(6.6)	1	(1.3)
筋肉痛	0		0		2	(7.4)	0		0		0		2	(2.6)	0	
関節炎	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
筋固縮	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
筋痙縮	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
変形性脊椎症	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
腎および尿路障害	3	(12.5)	0		0		0		0		0		3	(3.9)	0	
頻尿	2	(8.3)	0		0		0		0		0		2	(2.6)	0	
尿失禁	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
生殖系および乳房障害	1	(4.2)	1	(4.2)	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		2	(2.6)	2	(2.6)
無月経	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
良性前立腺肥大症	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.5.2-14 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	A 群 150 mg eq./三角筋				B 群 75 mg eq./三角筋				C 群 75 mg eq./臀部筋				全体			
	有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象		有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(54.2)	11	(45.8)	15	(55.6)	11	(40.7)	7	(28.0)	6	(24.0)	35	(46.1)	28	(36.8)
注射部位疼痛	8	(33.3)	7	(29.2)	11	(40.7)	8	(29.6)	2	(8.0)	2	(8.0)	21	(27.6)	17	(22.4)
注射部位硬結	8	(33.3)	8	(33.3)	5	(18.5)	5	(18.5)	5	(20.0)	5	(20.0)	18	(23.7)	18	(23.7)
注射部位紅斑	4	(16.7)	4	(16.7)	5	(18.5)	3	(11.1)	0		0		9	(11.8)	7	(9.2)
注射部位腫脹	4	(16.7)	4	(16.7)	3	(11.1)	3	(11.1)	0		0		7	(9.2)	7	(9.2)
注射部位熱感	3	(12.5)	3	(12.5)	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		4	(5.3)	4	(5.3)
注射部位血腫	1	(4.2)	0		0		0		1	(4.0)	0		2	(2.6)	0	
注射部位そう痒感	1	(4.2)	1	(4.2)	1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		2	(2.6)	2	(2.6)
末梢性浮腫	0		0		1	(3.7)	0		1	(4.0)	0		2	(2.6)	0	
ヘルニア	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
注射部位知覚消失	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
倦怠感	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
浮腫	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
臨床検査	14	(58.3)	14	(58.3)	17	(63.0)	15	(55.6)	10	(40.0)	10	(40.0)	41	(53.9)	39	(51.3)
血中プロラクチン増加	14	(58.3)	14	(58.3)	13	(48.1)	12	(44.4)	10	(40.0)	10	(40.0)	37	(48.7)	36	(47.4)
血中トリグリセリド増加	1	(4.2)	1	(4.2)	3	(11.1)	2	(7.4)	0		0		4	(5.3)	3	(3.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
心電図ＱＴ延長	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
尿中ブドウ糖陽性	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
体重増加	1	(4.2)	1	(4.2)	0		0		0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
白血球数増加	0		0		1	(3.7)	1	(3.7)	0		0		1	(1.3)	1	(1.3)
傷害、中毒および処置合併症	2	(8.3)	0		4	(14.8)	0		5	(20.0)	0		11	(14.5)	0	
挫傷	1	(4.2)	0		1	(3.7)	0		2	(8.0)	0		4	(5.3)	0	
歯牙破折	1	(4.2)	0		1	(3.7)	0		0		0		2	(2.6)	0	
節足動物刺傷	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
転倒	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
爪裂離	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
尾骨骨折	1	(4.2)	0		0		0		0		0		1	(1.3)	0	
擦過傷	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	
創傷	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
熱傷	0		0		0		0		1	(4.0)	0		1	(1.3)	0	
口唇損傷	0		0		1	(3.7)	0		0		0		1	(1.3)	0	

参照元：program : JPN-3_SAT002.sas, date : 2012/04/04 15:45

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験では，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.5.2-15 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は全体で 10.5%（8/76 例，11 件）であり，投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 12.5%（3/24 例，3 件），75 mg eq./三角筋群が 11.1%（3/27 例，5 件），75 mg eq./臀部筋群が 8.0%（2/25 例，3 件）であった。発現した事象の内訳は，150 mg eq./三角筋群では低ナトリウム血症，精神症状及び不安がそれぞれ 1 例（1 件），75 mg eq./三角筋群では精神症状が 3 例（3 件），妄想及び幻覚がそれぞれ 1 例（1 件）（精神症状と同一被験者），75 mg eq./臀部筋群では精神症状が 2 例（3 件）であった。

表 2.7.6.5.2-15 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	A 群 150 mg eq./三角筋			B 群 75 mg eq./三角筋			C 群 75 mg eq./臀部筋			全体		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	24			27			25			76		
事象発現被験者数	3	(12.5)	3	3	(11.1)	5	2	(8.0)	3	8	(10.5)	11
代謝および栄養障害	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
低ナトリウム血症	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
精神障害	2	(8.3)	2	3	(11.1)	5	2	(8.0)	3	7	(9.2)	10
精神症状	1	(4.2)	1	3	(11.1)	3	2	(8.0)	3	6	(7.9)	7
不安	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
妄想	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
幻覚	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1

参照元：program : JPN-3_SAT005.sas, date : 2012/04/04 15:45

③ 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

その他の重篤な有害事象が発現した被験者についての叙述を 2.7.4.7（付録）に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.5.2-16 に，有害事象による投与中止例一覧を表 2.7.6.5.2-17 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で 3.9%（3/76 例，6 件）であった。投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 4.2%（1/24 例，4 件），75 mg eq./三角筋群が 7.4%（2/27 例，2 件）であり，75 mg eq./臀部筋群では認められなかった。発現した事象の内訳は，150 mg eq./三角筋群では同一被験者に発現した注射部位紅斑，注射部位硬結，注射部位熱感及び注射部位腫脹がそれぞれ 1 例（1 件），75 mg eq./三角筋群では不眠症及び精神症状がそれぞれ 1 例（1 件）であった。

投与中止に至った高度の有害事象は，精神症状の 1 例（被験者番号：08-02）のみであった。当該事象は重篤な有害事象と判断された。

表 2.7.6.5.2-16 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J Ver14.1) SOC PT	A 群 150 mg eq./三角筋			B 群 75 mg eq./三角筋			C 群 75 mg eq./臀部筋			全体		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	24			27			25			76		
事象発現被験者数	1	(4.2)	4	2	(7.4)	2	0		0	3	(3.9)	6
精神障害	0		0	2	(7.4)	2	0		0	2	(2.6)	2
不眠症	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
精神症状	0		0	1	(3.7)	1	0		0	1	(1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(4.2)	4	0		0	0		0	1	(1.3)	4
注射部位紅斑	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
注射部位硬結	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
注射部位熱感	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1
注射部位腫脹	1	(4.2)	1	0		0	0		0	1	(1.3)	1

参照元：program : JPN-3_SAT007.sas, date : 2012/04/04 15:45

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-17 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］

A 群: 150 mg eq. / 三角筋

被験者番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (CRF 記載語)	有害事象名 (MedDRA/J PT) Ver. 14.1	重症度	重篤度	発現日 (Day) [a]	継続期間 (日) [b]	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	因果関係
01-03	女性	61	熱感	注射部位熱感	軽度	非重篤	1	8	回復	投与中止	なし	可能性大
			注射部位発赤	注射部位紅斑	軽度	非重篤	2	7	回復	投与中止	なし	可能性大
			注射部位腫脹	注射部位腫脹	軽度	非重篤	2	7	回復	投与中止	なし	可能性大
			注射部位硬結	注射部位硬結	軽度	非重篤	6	17	回復	投与中止	なし	可能性大

B 群: 75 mg eq. / 三角筋

被験者番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (CRF 記載語)	有害事象名 (MedDRA/J PT) Ver. 14.1	重症度	重篤度	発現日 (Day) [a]	継続期間 (日) [b]	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	因果関係
08-02	女性	35	精神症状の悪化	精神症状	高度	重篤	48	86	回復	投与中止	あり	可能性小
12-01	男性	51	不眠	不眠症	中等度	非重篤	26	43	回復	投与中止	あり	ほぼ確実

C 群: 75 mg eq. / 臀部筋

被験者番号	性別	年齢 (歳)	有害事象名 (CRF 記載語)	有害事象名 (MedDRA/J PT) Ver. 14.1	重症度	重篤度	発現日 (Day) [a]	継続期間 (日) [b]	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	因果関係

該当症例なし

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b： 転帰が「回復」又は「軽快」の場合に発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
参照元：program : JPN3_SAT012.sas, date : 2012/04/04 15:45

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液学的検査，血液生化学検査，尿検査及び内分泌学的検査では，プロラクチンを除くいずれの検査項目でも，投与群にかかわらずベースラインからの平均値の変動は小さかった。

また，尿検査の定性項目でも臨床的に問題となる変化はみられなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

男女別の評価時期ごとのプロラクチン値及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.5.2-18 に示す。

プロラクチンのベースライン時の平均値は，男性では 10.887 ng/mL（150 mg eq./三角筋群 8.519 ng/mL，75 mg eq./三角筋群 10.652 ng/mL，75 mg eq./臀部筋群 12.943 ng/mL）であり，投与群によって基準値（3.58～12.78 ng/mL）内又は基準値上限をわずかに超える程度であった。また，女性では 14.765 ng/mL（150 mg eq./三角筋群 11.957 ng/mL，75 mg eq./三角筋群 15.817 ng/mL，75 mg eq./臀部筋群 16.875 ng/mL）であり，いずれの投与群も基準値（6.12～30.54 ng/mL）内であった。したがって，男性，女性ともに，前治療薬はプロラクチン濃度に対して明らかな影響を及ぼしていなかったものと考えられた。

観察期終了時（Day 92）におけるベースラインからの平均変化量は，男性で 12.768 ng/mL（150 mg eq./三角筋群 21.127 ng/mL，75 mg eq./三角筋群 11.047 ng/mL，75 mg eq./臀部筋群 8.069 ng/mL），女性で 72.520 ng/mL（150 mg eq./三角筋群 105.768 ng/mL，75 mg eq./三角筋群 61.539 ng/mL，75 mg eq./臀部筋群 39.088 ng/mL）であり，上昇の程度は男性よりも女性で大きかった。PALI palm の投与によりプロラクチンが上昇することが示唆された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-18 男女別の評価時期ごとのプロラクチン値及びベースラインからの変化量
［安全性の解析対象集団］

性別	評価時期	項目	A 群 150 mg eq./三角筋	B 群 75 mg eq./三角筋	C 群 75 mg eq./臀部筋	全体
男性	ベースライン	被験者数	15	15	19	49
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	8.519 (7.118)	10.652 (15.190)	12.943 (11.623)	10.887 (11.670)
		中央値 (最小値; 最大値)	7.310 (0.60; 22.07)	5.690 (0.60; 62.60)	8.820 (0.89; 36.23)	6.600 (0.60; 62.60)
	Day 8	被験者数	15	15	19	49
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	24.740 (14.211)	27.459 (29.535)	19.379 (14.773)	23.493 (20.181)
		中央値 (最小値; 最大値)	20.700 (2.61; 51.87)	17.780 (1.22; 111.40)	15.820 (1.50; 54.09)	19.020 (1.22; 111.40)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	16.221 (11.588)	16.807 (26.339)	6.436 (12.762)	12.606 (18.090)
		[95% CI]	[9.804; 22.638]	[2.220; 31.393]	[0.285; 12.587]	[7.410; 17.802]
		中央値 (最小値; 最大値)	12.810 (1.54; 40.39)	8.730 (0.62; 107.03)	4.260 (-17.13; 29.62)	8.520 (-17.13; 107.03)
	Day 36	被験者数	14	14	18	46
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	27.964 (12.931)	26.616 (23.768)	23.440 (14.857)	25.783 (17.285)
		中央値 (最小値; 最大値)	24.440 (12.36; 63.14)	23.705 (1.09; 99.51)	20.220 (1.43; 60.21)	23.280 (1.09; 99.51)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	19.040 (13.203)	16.273(28.202)	11.692(14.238)	15.323(19.146)
		[95% CI]	[11.417; 26.663]	[-0.011; 32.556]	[4.612; 18.773]	[9.637; 21.008]
		中央値 (最小値; 最大値)	21.045 (-8.27; 41.07)	18.685 (-37.16; 95.14)	12.005 (-15.32; 34.50)	17.145 (-37.16; 95.14)
	Day 64	被験者数	14	14	18	46
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	26.973 (12.303)	27.103 (23.670)	22.894 (12.258)	25.417 (16.326)
		中央値 (最小値; 最大値)	23.845 (10.28; 53.67)	21.855 (1.03; 96.08)	19.410 (2.69; 44.96)	22.350 (1.03; 96.08)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	18.487 (13.028)	16.759(28.892)	11.147(12.524)	15.089(18.977)
		[95% CI]	[10.965; 26.009]	[0.077; 33.441]	[4.919; 17.374]	[9.453; 20.724]
		中央値 (最小値; 最大値)	16.000 (-10.35; 38.38)	19.560 (-43.07; 91.71)	10.000 (-12.73; 28.94)	14.235 (-43.07; 91.71)
	Day 92	被験者数	13	14	18	45
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	30.046 (10.526)	21.391 (16.044)	19.817 (10.174)	23.262 (12.878)
		中央値 (最小値; 最大値)	28.370 (12.40; 57.86)	14.845 (1.29; 61.69)	21.440 (2.34; 42.77)	23.710 (1.29; 61.69)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	21.127(11.981)	11.047(23.633)	8.069(11.152)	12.768(16.818)
		[95% CI]	[13.887; 28.367]	[-2.598; 24.693]	[2.523; 13.615]	[7.715; 17.820]
		中央値 (最小値; 最大値)	22.030 (-8.23; 36.74)	9.805 (-49.18; 57.32)	7.175 (-14.77; 27.32)	12.080 (-49.18; 57.32)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2 -18 男女別の評価時期ごとのプロラクチン値及びベースラインからの変化量
［安全性の解析対象集団］（続き）

性別	評価時期	項目	A 群 150 mg eq./三角筋	B 群 75 mg eq./三角筋	C 群 75 mg eq./臀部筋	全体
女性	ベースライン	被験者数	9	12	6	27
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	11.957 (10.940)	15.817 (8.343)	16.875 (14.142)	14.765 (10.440)
		中央値 (最小値; 最大値)	10.160 (1.31; 37.35)	13.790 (5.90; 28.92)	14.620 (4.64; 44.40)	12.360 (1.31; 44.40)
	Day 8	被験者数	9	12	6	27
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	78.431 (80.731)	46.512 (36.183)	26.605 (12.562)	52.728 (54.714)
		中央値 (最小値; 最大値)	30.290 (11.49; 222.80)	36.735 (9.63; 148.50)	27.105 (11.76; 41.21)	31.960 (9.63; 222.80)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	66.474(73.732)	30.695(36.916)	9.730(12.674)	37.963(52.630)
		[95% CI]	[9.799; 123.150]	[7.240; 54.150]	[-3.570; 23.030]	[17.143; 58.782]
		中央値 (最小値; 最大値)	24.730 (4.04; 204.85)	19.490 (3.73; 137.06)	9.640 (-3.19; 31.53)	18.810 (-3.19; 204.85)
	Day 36	被験者数	8	11	5	24
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	111.884 (101.584)	58.001 (44.978)	50.342 (31.077)	74.366 (70.224)
		中央値 (最小値; 最大値)	74.860 (27.92; 295.10)	43.210 (4.63; 148.00)	53.820 (7.61; 86.10)	51.620 (4.63; 295.10)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	99.714(92.245)	42.294(45.684)	33.052(28.469)	59.508(67.039)
		[95% CI]	[22.595; 176.833]	[11.603; 72.985]	[-2.297; 68.401]	[31.200; 87.817]
		中央値 (最小値; 最大値)	70.880 (17.76; 257.75)	20.680 (-1.27; 136.98)	26.930 (2.97; 78.10)	32.535 (-1.27; 257.75)
	Day 64	被験者数	8	10	5	23
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	107.850 (107.931)	73.186 (54.861)	31.496 (15.774)	76.180 (76.195)
		中央値 (最小値; 最大値)	56.610 (4.15; 296.70)	64.805 (6.96; 167.60)	30.380 (10.47; 54.17)	41.540 (4.15; 296.70)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	95.680(98.888)	57.430(56.440)	14.206(20.629)	61.338(73.706)
		[95% CI]	[13.008; 178.352]	[17.055; 97.805]	[-11.408; 39.820]	[29.465; 93.211]
		中央値 (最小値; 最大値)	49.165 (2.84; 259.35)	51.000 (0.52; 156.58)	11.920 (-14.02; 39.73)	27.800 (-14.02; 259.35)
	Day 92	被験者数	8	9	5	22
		検査値 (ng/mL)				
		平均値 (SD)	117.938 (114.471)	78.333 (58.396)	56.378 (33.498)	87.745 (80.624)
		中央値 (最小値; 最大値)	75.000 (2.10; 322.40)	64.220 (7.80; 170.50)	72.890 (10.20; 86.48)	68.555 (2.10; 322.40)
		ベースラインからの変化量(ng/mL)				
		平均値(SD)	105.768(105.278)	61.539(59.404)	39.088(27.445)	72.520(76.949)
		[95% CI]	[17.753; 193.782]	[15.877; 107.201]	[5.010; 73.166]	[38.402; 106.637]
		中央値 (最小値; 最大値)	70.375 (0.79; 285.05)	57.270 (1.90; 159.06)	42.080 (5.56; 65.98)	50.985 (0.79; 285.05)

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 12.3-7

c) 個々の被験者における変化

プロラクチンを除いて，特定の検査項目で特定の方向への変動が多く発現する傾向は認められなかった。また，各投与群の発現状況に大きな違いはなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値に関する重篤な有害事象として，低ナトリウム血症が 150 mg eq./三角筋群で 1 例（被験者番号：14-02）認められた。重症度は高度であったが，対処治療により速やかに回復し，治験薬との因果関係は「多分なし」と判定された。上記以外に臨床検査値に関する重篤な有害事象及び高度の有害事象は認められなかった。また，臨床検査値の異常が原因で治験薬の投与を中止した被験者もなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン

血圧，脈拍数及び体温は，投与群にかかわらずベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に問題となる変化はなかった。

血圧，脈拍数及び体温に関連した有害事象として，起立性低血圧が全体で 2.6%（2/76 例，2 件），高血圧及び低血圧がそれぞれ 1.3%（1/76 例，1 件）認められた。いずれの事象も重症度は軽度，治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

b) 体重

ベースライン時の体重［全体，平均値（SD）］は 63.85（13.78）kg，観察期終了時（Day 92）におけるベースラインからの変化量［全体，平均値（SD）］は 0.23（2.75）kg であり，ほとんど変化は認められなかった。

体重増加が有害事象として認められた被験者は 150 mg eq./三角筋群の 1 例（1 件）のみであった。また，体重減少が有害事象として認められた被験者は，いずれの投与群でもいなかった。

c) 心電図

各心電図パラメータは，投与群にかかわらずベースラインからの平均変化量は小さく，臨床的に問題となる変化はなかった。また，投与前後で異常所見が「無」から「有」となった被験者は，評価時期にかかわらずいずれの投与群でも認められなかった。

評価時期にかかわらず，いずれの投与群でも QTc が 480 ms を超えた被験者は認められなかった。また，450 ms を超えた被験者は，150 mg eq./三角筋群の 1 例（Day 71 及び Day 92）及び 75 mg eq./臀部筋群の 1 例（ベースライン時）のみであった。

評価時期ごとの QTc のベースラインからの変化量の頻度集計を表 2.7.6.5.2-19 に示す。

QTc のベースラインからの変化量が 60 ms を超えた被験者は，評価時期にかかわらずいずれの投与群でも認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-19 評価時期ごとの QTc のベースラインからの変化量の頻度集計
［安全性の解析対象集団］

評価時期	QTc 変化量	A 群 150 mg eq./三角筋 被験者数	(%)	B 群 75 mg eq./三角筋 被験者数	(%)	C 群 75 mg eq./臀部筋 被験者数	(%)	全体 被験者数	(%)
Day 8	合計	24	(100.0)	27	(100.0)	25	(100.0)	76	(100.0)
	30 ms 未満	23	(95.8)	24	(88.9)	24	(96.0)	71	(93.4)
	30 ms 以上 60 ms 以下	1	(4.2)	3	(11.1)	1	(4.0)	5	(6.6)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 22	合計	22	(100.0)	26	(100.0)	24	(100.0)	72	(100.0)
	30 ms 未満	22	(100.0)	25	(96.2)	23	(95.8)	70	(97.2)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		1	(3.8)	1	(4.2)	2	(2.8)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 36	合計	22	(100.0)	25	(100.0)	23	(100.0)	70	(100.0)
	30 ms 未満	21	(95.5)	25	(100.0)	23	(100.0)	69	(98.6)
	30 ms 以上 60 ms 以下	1	(4.5)	0		0		1	(1.4)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 64	合計	21	(100.0)	23	(100.0)	23	(100.0)	67	(100.0)
	30 ms 未満	21	(100.0)	21	(91.3)	23	(100.0)	65	(97.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	0		2	(8.7)	0		2	(3.0)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 71	合計	21	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	66	(100.0)
	30 ms 未満	20	(95.2)	20	(90.9)	22	(95.7)	62	(93.9)
	30 ms 以上 60 ms 以下	1	(4.8)	2	(9.1)	1	(4.3)	4	(6.1)
	60 ms 超	0		0		0		0	
Day 92	合計	21	(100.0)	22	(100.0)	23	(100.0)	66	(100.0)
	30 ms 未満	20	(95.2)	21	(95.5)	23	(100.0)	64	(97.0)
	30 ms 以上 60 ms 以下	1	(4.8)	1	(4.5)	0		2	(3.0)
	60 ms 超	0		0		0		0	

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 12.5-2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

d) 注射部位の評価

治験薬投与後 30 分以上 60 分以内の注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）の有無について，注射部位反応が「あり」とされた被験者は，発赤では 150 mg eq./三角筋群で Day 64 に 1 例，75 mg eq./三角筋群で Day 64 に 2 例であり，75 mg eq./臀部筋群では認められなかった。腫脹では 150 mg eq./三角筋群で Day 36 に 1 例であり，75 mg eq./三角筋群及び 75 mg eq./臀部筋群では認められなかった。硬結では 150 mg eq./三角筋群で Day 1 に 1 例及び Day 36 に 2 例であり，75 mg eq./三角筋群及び 75 mg eq./臀部筋群では認められなかった。疼痛では 150 mg eq./三角筋群で Day 1，Day 36，Day 64 にそれぞれ 1 例，75 mg eq./三角筋群で Day 1，Day 8，Day 64 にそれぞれ 1 例，75 mg eq./臀部筋群で Day 64 に 1 例であった。

また，治験薬投与直後の注射針穿刺及び懸濁液注入時の疼痛について，被験者の「VAS 記録票（100 mm）」により調査した。各投与群の VAS の平均値は，Day 1（1 回目投与）から Day 64（4 回目投与）まで 18.8～27.5 mm の範囲にあり，ほぼ一定していた。また，投与群による違いは認められなかった。

e) DIEPSS

DIEPSS 合計スコアの観察期最大値について，ベースラインからの平均変化量は全体で 0.2，投与群別では 150 mg eq./三角筋群が 0.0，75 mg eq./三角筋群が 0.6，75 mg eq./臀部筋群が 0.0 であり，

いずれの投与群でもベースラインからの変動は小さかった。DIEPSS の各項目のスコアも同様であった。

(7) 薬物動態

登録された被験者のうち治験薬の投与を受け，かつ血漿中薬物濃度が得られた被験者 76 例を薬物動態の解析対象集団とした。更に 76 例のうち，薬物動態の評価に影響を及ぼすと考えられる重要な治験実施計画書からの逸脱例 4 例（治験実施計画書で規定された注射針とは異なるインチ及びゲージの針で投与を受けた）を除いた 72 例（150 mg eq./三角筋群：23 例，75 mg eq./三角筋群：24 例，75 mg eq./臀部筋群：25 例）を薬物動態の統計解析対象集団とした。

1) 血漿中薬物濃度推移

a) PALI palm

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの血漿中 PALI palm 濃度は，いずれの投与群においても，ほとんどの採血時点で定量下限未満であった。血漿中 PALI palm が定量可能であった被験者，用量及び採血時点に一定の傾向は認められなかった。

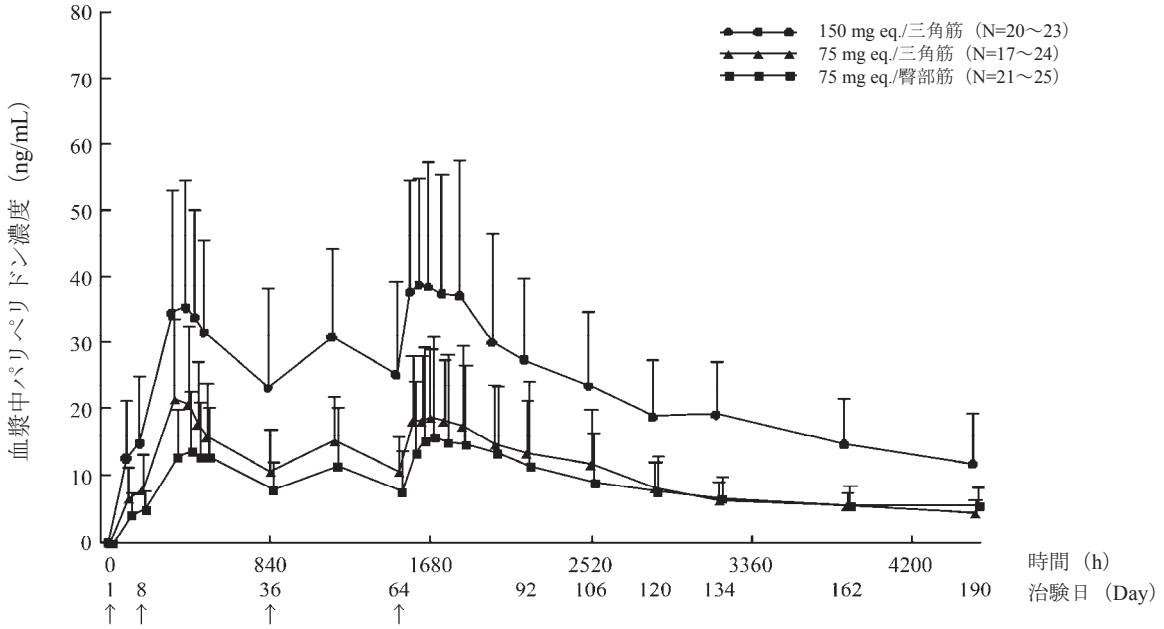
b) パリペリドン

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときのパリペリドンの血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD 及び中央値）を図 2.7.6.5.2-5 及び図 2.7.6.5.2-6 に示す。

PALI palm 75 mg eq.を三角筋に投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，臀部筋に投与したときに比べ，平均値では Day 106 まで，中央値では Day 120 までのいずれの時点においても若干高値に推移し，投与初期には三角筋内投与でより速やかな血漿中濃度の上昇が認められた。また，PALI palm 75 mg eq.を投与したときの血漿中パリペリドン濃度個別値のばらつきの範囲は，三角筋内投与及び臀部筋内投与でおおむね重なっており，2 回目と比較して 4 回目投与後で重なる部分が更に大きくなっていた。

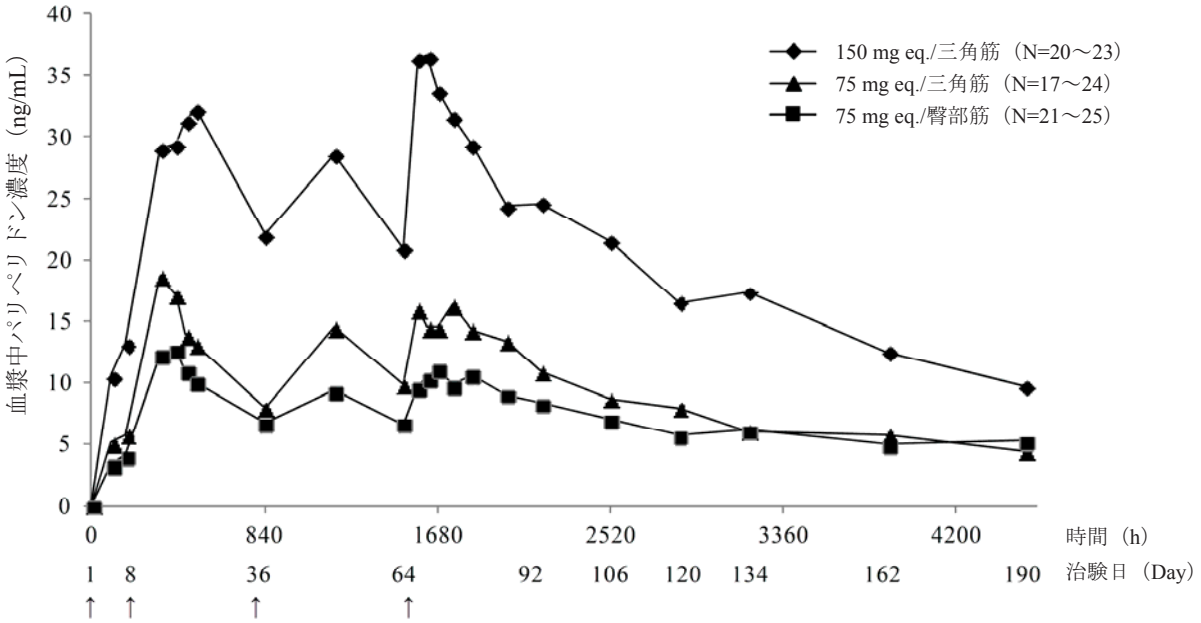
PALI palm 75 mg eq.及び 150 mg eq.を三角筋に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度は，用量に伴い増加した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05



↑：PALI palm 筋肉内投与
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 11.4-1

図 2.7.6.5.2-5 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときのパリペリドンの血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD）［薬物動態の統計解析対象集団］



↑：PALI palm 筋肉内投与
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 11.4-2

図 2.7.6.5.2-6 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときのパリペリドンの血漿中濃度－時間曲線（中央値）［薬物動態の統計解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

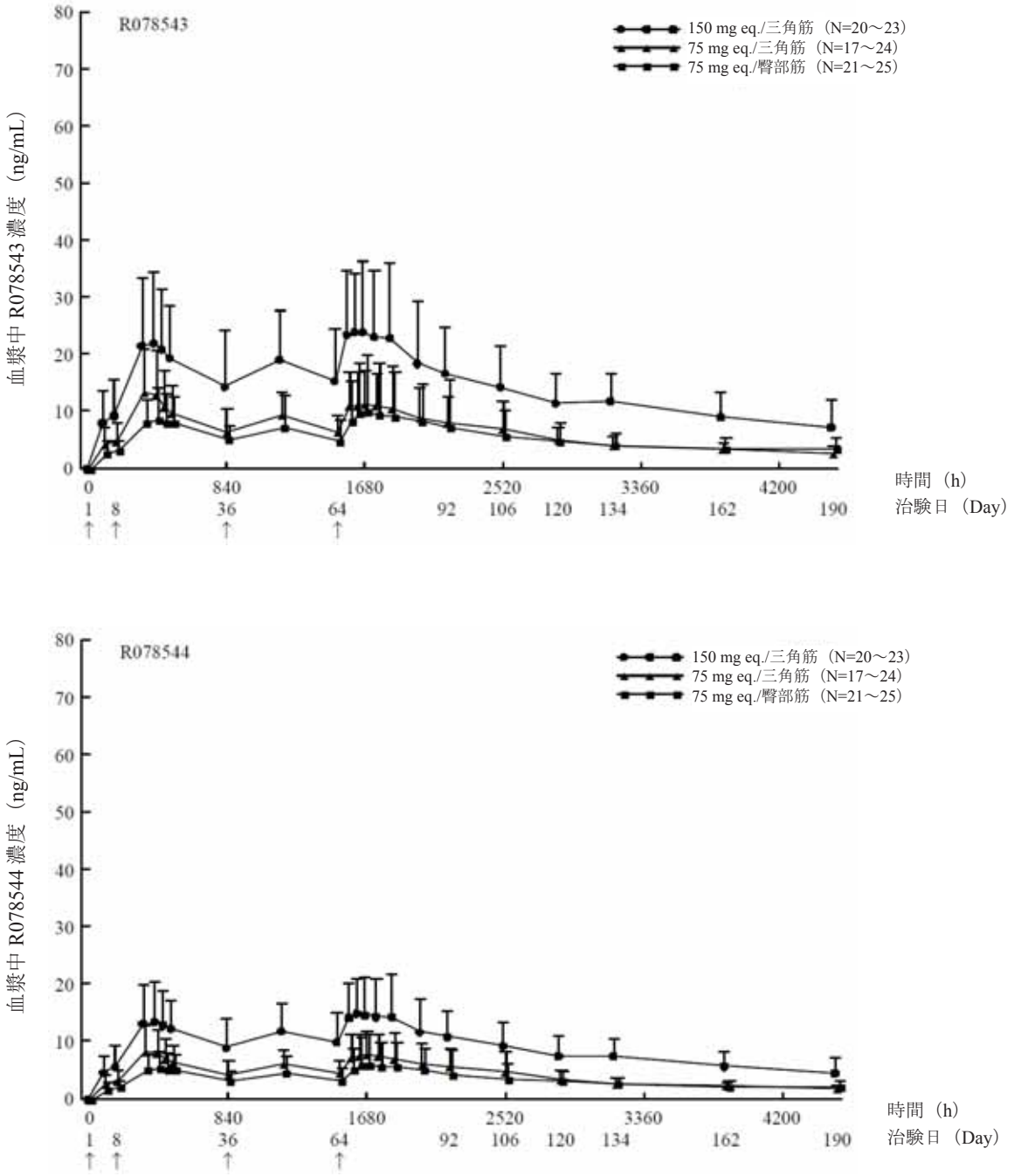
c) R078543 及び R078544

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの R078543 及び R078544 の血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD）を図 2.7.6.5.2-7 に示す。

PALI palm 75 mg eq.を三角筋に反復投与したときの血漿中 R078543 及び R078544 濃度は，臀部筋に投与したときに比べ，平均値では Day 106 まで，中央値では Day 120 までのいずれの時点においても若干高値に推移し，投与初期には三角筋内投与でより速やかな血漿中濃度の上昇が認められた。また，PALI palm 75 mg eq.を投与したとき，血漿中 R078543 及び R078544 濃度個別値のばらつきの範囲は，三角筋及び臀部筋内投与でおおむね重なっていた。

PALI palm 75 mg eq.及び 150 mg eq.を三角筋に反復投与したときの血漿中 R078543 及び R078544 濃度は，用量に伴い増加した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05



↑：PALI palm 筋肉内投与
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 14.4-1

図 2.7.6.5.2-7 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの R078543 及び R078544 の血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD）［薬物動態の統計解析対象集団］

各採血時点での鏡像異性体の血漿中濃度比（R078543/R078544）の平均値は，いずれの投与群も 1.39～1.75 の範囲内にあった。各投与群における血漿中濃度比（R078543/R078544）の平均値の推移は類似していた。いずれの投与群においても，投与からの経過時間が短い初回投与後 4 日及び 7 日（Day 5 及び Day 8）若しくは 2 回目投与後 7 日又は 10 日（Day 15 又は Day 18），並びに最終投与後 3 日（Day 67）に，他の時点と比較して若干高値であった以外，最終評価日である最終投与後 126 日（Day 190）までほぼ一定の値を維持していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

2) 薬物動態パラメータ

a) パリペリドン

PALI palm を 4 回反復投与したときの 2 回目投与（Day 8）及び最終投与（4 回目，Day 64）時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2-20 に示す。

PALI palm 2 回目投与（Day 8）後の血漿中パリペリドンは，75 mg eq./三角筋群では 75 mg eq./臀部筋群に比べ，より速やかに t_{max}（中央値）に達し，C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は高値であった。また，150 mg eq./三角筋群及び 75 mg eq./三角筋群の C_{max}，AUC_{τ} 並びに $C_{avg,ss}$ の平均値は用量に伴い増加した。

PALI palm 最終投与（4 回目，Day 64）後の血漿中パリペリドンについては，75 mg eq./三角筋群及び 75 mg eq./臀部筋群の t_{max} の中央値は同様であり，C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は 75 mg eq./三角筋群で若干高値であった。また，150 mg eq./三角筋群及び 75 mg eq./三角筋群の C_{max}，AUC_{τ} 並びに $C_{avg,ss}$ の平均値は用量に伴い増加した。

PALI palm 最終投与（4 回目，Day 64）後の $t_{1/2}$ は，75 mg eq./三角筋群で平均値が他の投与群に比べて延長していたが，75 mg eq./三角筋群で $t_{1/2}$ が 500 日を超えた被験者が 1 例及び 200 日を超えた被験者が 1 例みられたためと考えられる。なお，$t_{1/2}$ が 574.0 日及び 281.1 日と他の被験者と大きく異なっていた 2 例（被験者番号：05-02 及び 13-10，75 mg eq./三角筋群）を除外した場合，75 mg eq./三角筋群の $t_{1/2}$［平均値（SD）］は 83.6（46.2）日（N = 13）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-20 PALI palm を 4 回反復投与したときの 2 回目投与（Day 8）及び最終投与（4 回目，Day 64）時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［薬物動態の統計解析対象集団］

150 mg eq. (A 群: 150 mg eq. /三角筋)

	2 回目投与 三角筋		4 回目投与 三角筋	
	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)
t_{max} (days)	20	11.10 (4.78) 9.99 (5.98; 28.02)	20	7.59 (5.18) 6.38 (1.98; 21.93)
C_{max} (ng/mL)	20	39.5 (20.5) 36.0 (12.4; 92.5)	20	44.0 (20.8) 39.5 (19.9; 103)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	20	19253 (9566) 17549 (6800; 41347)	20	22821 (11218) 19766 (10915; 56486)
FI (%)	20	89.1 (23.5) 89.3 (51.4; 129)	20	67.0 (28.3) 59.8 (26.1; 148)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	20	28.8 (14.1) 27.8 (10.1; 61.6)	20	33.9 (16.1) 29.4 (16.3; 78.5)
$t_{1/2}$ (days)	-	- - -	14	67.3 (25.8) 70.9 (26.4; 113.4)

75 mg eq. (B 群: 75 mg eq. /三角筋, C 群: 75 mg eq. /臀部筋)

	2 回目投与				4 回目投与			
	三角筋		臀部筋		三角筋		臀部筋	
	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)
t_{max} (days)	22	8.26 (1.78) 7.16 (6.95; 13.94)	23	12.41 (6.05) 12.92 (6.79; 28.97)	19	6.51 (2.94) 6.97 (1.97; 13.99)	22	9.69 (5.02) 7.96 (3.87; 20.98)
C_{max} (ng/mL)	22	23.0 (12.4) 19.1 (8.40; 51.9)	23	16.0 (9.34) 14.8 (4.14; 41.0)	19	22.2 (12.9) 18.7 (6.89; 56.9)	22	19.0 (15.2) 14.0 (4.68; 73.5)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	22	10296 (5338) 7670 (4677; 21535)	23	7276 (3510) 6190 (2094; 13374)	19	10927 (5944) 9164 (3353; 24482)	22	9139 (7250) 6779 (2432; 37559)
FI (%)	22	103 (33.7) 100 (35.8; 158)	23	99.6 (25.7) 97.6 (54.2; 176)	19	71.2 (35.6) 58.4 (23.8; 188)	22	80.9 (40.4) 63.7 (36.2; 225)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	22	15.3 (7.98) 11.4 (6.97; 32.1)	23	10.8 (5.20) 9.19 (3.01; 19.9)	19	16.2 (8.70) 13.6 (4.99; 36.5)	22	13.6 (10.9) 10.1 (3.66; 56.3)
$t_{1/2}$ (days)	-	- - -	-	- - -	15	129.4 (139.8) 99.6 (31.6; 574.0)	9	79.0 (45.4) 80.6 (19.1; 179.6)

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.4-1，表 14.4-6，表 14.4-9，表 14.4-12

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

b) R078543 及び R078544

PALI palm を 4 回反復投与したときの 2 回目投与（Day 8）及び最終投与（4 回目，Day 64）時の血漿中 R078543 及び R078544 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.5.2-21 に示す。

2 回目投与（Day 8）並びに最終投与（4 回目，Day 64）時における R078543 及び R078544 の C_{max} 及び AUC_{τ} の比（R078543/R078544）の平均値は 1.49～1.67 の範囲にあり，いずれの投与群においても同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-21 PALI palm を 4 回反復投与したときの 2 回目投与（Day 8）及び最終投与（4 回目，Day 64）時の血漿中 R078543 及び R078544 の薬物動態パラメータ［薬物動態の統計解析対象集団］

150 mg eq. (A群: 150 mg eq. /三角筋)	R078543				R078544			
	2 回目投与		4 回目投与		2 回目投与		4 回目投与	
	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)
t_{max} (days)	20	10.95 (4.89) 9.98 (5.98; 28.02)	20	7.39 (4.91) 6.89 (1.98; 21.93)	20	11.20 (4.71) 9.99 (5.98; 28.02)	20	8.29 (5.10) 6.89 (1.99; 21.93)
C_{max} (ng/mL)	20	24.6 (13.3) 21.9 (6.14; 57.7)	20	27.5 (13.4) 25.5 (12.5; 64.9)	20	14.9 (7.21) 14.4 (6.28; 34.8)	20	16.6 (7.46) 14.7 (7.69; 38.2)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	20	11913 (6249) 10410 (3364; 25896)	20	14043 (7256) 12502 (5835; 35517)	20	7340 (3351) 6955 (3200; 15451)	20	8779 (4014) 7273 (4109; 20970)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	20	17.8 (9.23) 16.5 (5.01; 38.5)	20	20.9 (10.4) 18.6 (8.69; 49.4)	20	11.0 (4.95) 11.0 (4.76; 23.0)	20	13.0 (5.74) 10.8 (6.12; 29.2)
$t_{1/2}$ (days)	-	- - -	12	70.3 (33.2) 74.7 (26.1; 129.7)	-	- - -	14	67.9 (26.4) 71.6 (26.8; 116.1)

75 mg eq. (B 群: 75 mg eq. /三角筋)	R078543				R078544			
	2 回目投与		4 回目投与		2 回目投与		4 回目投与	
	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)
t_{max} (days)	22	8.26 (1.78) 7.16 (6.95; 13.94)	19	6.29 (2.86) 6.95 (1.97; 13.99)	22	8.53 (2.43) 7.02 (6.95; 14.10)	19	6.51 (2.94) 6.97 (1.97; 13.99)
C_{max} (ng/mL)	22	14.2 (8.09) 11.7 (4.91; 33.5)	19	13.3 (7.80) 11.9 (4.09; 35.2)	22	8.84 (4.44) 7.41 (3.49; 18.4)	19	8.90 (5.17) 7.21 (2.80; 21.7)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	22	6260 (3405) 4844 (2686; 14039)	19	6520 (3579) 5643 (1959; 14849)	22	4036 (1993) 2849 (1978; 8465)	19	4406 (2400) 3780 (1394; 9633)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	22	9.31 (5.09) 7.22 (4.00; 20.9)	19	9.69 (5.25) 8.40 (2.92; 22.1)	22	6.00 (2.98) 4.24 (2.95; 12.6)	19	6.54 (3.51) 5.44 (2.08; 14.3)
$t_{1/2}$ (days)	-	- - -	15	163.4 (253.3) 90.6 (30.5; 1036.0)	-	- - -	15	100.2 (63.8) 92.6 (33.0; 266.4)

75 mg eq. (C 群: 75 mg eq. /臀部筋)	R078543				R078544			
	2 回目投与		4 回目投与		2 回目投与		4 回目投与	
	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)	N	平均値 (SD) 中央値 (最小値; 最大値)
t_{max} (days)	23	12.32 (6.04) 11.90 (6.79; 28.97)	22	9.42 (5.19) 6.95 (3.87; 20.98)	23	12.45 (6.04) 12.92 (6.79; 28.97)	22	9.74 (5.00) 8.96 (3.94; 20.98)
C_{max} (ng/mL)	23	10.0 (6.03) 9.07 (2.32; 27.6)	22	12.0 (9.83) 8.70 (2.77; 48.1)	23	6.04 (3.42) 5.73 (1.82; 13.7)	22	7.06 (5.39) 5.10 (1.91; 25.4)
AUC_{τ} (ng·h/mL)	23	4485 (2182) 3770 (1175; 8630)	22	5694 (4741) 4249 (1424; 24656)	23	2791 (1359) 2453 (919; 4994)	22	3445 (2526) 2553 (1008; 12903)
$C_{avg,ss}$ (ng/mL)	23	6.65 (3.24) 5.56 (1.69; 12.9)	22	8.50 (7.13) 6.33 (2.14; 37.0)	23	4.14 (2.01) 3.65 (1.32; 7.45)	22	5.14 (3.80) 3.86 (1.52; 19.4)
$t_{1/2}$ (days)	-	- - -	8	62.5 (26.5) 71.8 (15.7; 86.5)	-	- - -	9	77.7 (43.5) 73.3 (19.4; 148.6)

参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 14.4-7，表 14.4-8，表 14.4-10，表 14.4-11，表 14.4-13，表 14.4-14

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

3) 投与部位間の比較

PALI palm 75 mg eq.を三角筋又は臀部筋に投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の投与部位間の比較を表 2.7.6.5.2-22 に示す。

PALI palm 75 mg eq.を三角筋又は臀部筋に投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（三角筋/臀部筋）は 1.25～1.48 であり，2 回目投与時及び 4 回目投与時ともに臀部筋と比較して三角筋内投与で高値であった。なお，C_{max} 及び AUC_{τ} の投与部位間の比は，2 回目投与時で 1.48 及び 1.42，4 回目投与時では 1.25 及び 1.26 であり，2 回目投与時に比べ 4 回目投与時で若干小さい値を示した。

表 2.7.6.5.2-22 PALI palm 75 mg eq.を三角筋又は臀部筋に投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の投与部位間の比較［薬物動態の統計解析対象集団］

C_{max} (ng/mL)

		N	幾何平均値の比*	90% CI
Day 8	B 群: 75 mg eq./三角筋	22	1.48	[1.11; 1.96]
	C 群: 75 mg eq./臀部筋	23		
Day 64	B 群: 75 mg eq./三角筋	19	1.25	[0.92; 1.71]
	C 群: 75 mg eq./臀部筋	22		

AUC_{τ} (ng·h/mL)

		N	幾何平均値の比*	90% CI
Day 8	B 群: 75 mg eq./三角筋	22	1.42	[1.10; 1.84]
	C 群: 75 mg eq./臀部筋	23		
Day 64	B 群: 75 mg eq./三角筋	19	1.26	[0.94; 1.69]
	C 群: 75 mg eq./臀部筋	22		

*：自然対数スケールに変換して解析を行い，結果はオリジナルスケールに戻して表示した。
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.4-2

4) 投与回数間の比較

血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} における投与回数［2 回目投与（Day 8）時及び最終投与（4 回目，Day 64）時］間の比較を表 2.7.6.5.2-23 に示す。

C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比（4 回目/2 回目）はいずれも 1 に近い値であり，90% CI が 1 を含むことから，いずれの投与群においても 2 回目投与（Day 8）時と最終投与（4 回目，Day 64）時とで同様であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

表 2.7.6.5.2-23 血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} における投与回数
［2 回目投与（Day 8）時及び最終投与（4 回目，Day 64）時］間の比較
［薬物動態の統計解析対象集団］

C_{max} (ng/mL)

		N	幾何平均値の比*	90% CI
A 群: 150 mg eq./三角筋	Day 8	20	1.15	[0.89; 1.49]
	Day 64	20		
B 群: 75 mg eq./三角筋	Day 8	19	1.01	[0.75; 1.36]
	Day 64	19		
C 群: 75 mg eq./臀部筋	Day 8	22	1.14	[0.83; 1.56]
	Day 64	22		

AUC_{τ} (ng·h/mL)

		N	幾何平均値の比*	90% CI
A 群: 150 mg eq./三角筋	Day 8	20	1.21	[0.94; 1.56]
	Day 64	20		
B 群: 75 mg eq./三角筋	Day 8	19	1.11	[0.84; 1.46]
	Day 64	19		
C 群: 75 mg eq./臀部筋	Day 8	22	1.19	[0.89; 1.58]
	Day 64	22		

*：自然対数スケールに変換して解析を行い，結果はオリジナルスケールに戻して表示した。
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.4-3

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

5) 用量比例性の検討

PALI palm を三角筋に 4 回反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（用量を 50 mg eq.で規格化）について，2 回目投与（Day 8）及び最終投与（4 回目，Day 64）時の用量で規格化した C_{max}（DN C_{max}）及び用量で規格化した AUC_{τ}（DN AUC_{τ}）と用量との関係を表 2.7.6.5.2-24 に示す。

2 回目投与（Day 8）時の DN C_{max} の幾何平均値の比（150 mg eq./75 mg eq.）が若干低値であったものの，DN C_{max} 及び DN AUC_{τ} の幾何平均値の比はいずれも 1 に近い値であり，90% CI が 1 を含むことから，2 回目投与（Day 8）時，最終投与（4 回目，Day 64）時ともに，用量比例性が示唆された。

表 2.7.6.5.2-24 PALI palm を三角筋に 4 回反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（用量を 50 mg eq.で規格化）について，2 回目投与（Day 8）及び最終投与（4 回目，Day 64）時の DN C_{max} 及び DN AUC_{τ} と用量との関係
［薬物動態の統計解析対象集団］

DN C_{max} (ng/mL)

		N	幾何平均値の比*	90% CI
Day 8	A 群: 150 mg eq./三角筋	20	0.87	[0.66; 1.14]
	B 群: 75 mg eq./三角筋	22		
Day 64	A 群: 150 mg eq./三角筋	20	1.04	[0.79; 1.36]
	B 群: 75 mg eq./三角筋	19		

DN AUC_{τ} (ng·h/mL)

		N	幾何平均値の比*	90% CI
Day 8	A 群: 150 mg eq./三角筋	20	0.94	[0.72; 1.21]
	B 群: 75 mg eq./三角筋	22		
Day 64	A 群: 150 mg eq./三角筋	20	1.08	[0.83; 1.41]
	B 群: 75 mg eq./三角筋	19		

*：自然対数スケールに変換して解析を行い，結果はオリジナルスケールに戻して表示した。
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　表 11.4-4

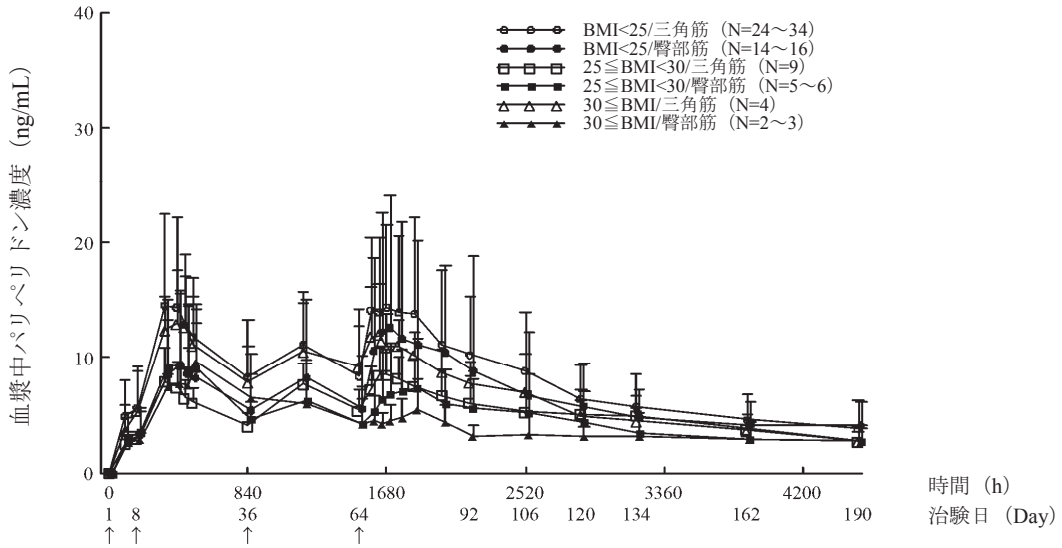
6) 部分集団の検討

PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン 濃度（用量を 50 mg eq.で規格化）の各投与部位における BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）別の血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD）を図 2.7.6.5.2-8 に示す。

PALI palm を三角筋内に投与したときの平均血漿中パリペリドン濃度は，BMI 区分 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者で，25 kg/m^2 未満の被験者と比較して若干低値に推移した。また，血漿中パリペリドンの用量を 50 mg eq.で規格化した（以降，DN）C_{max} 及び DN AUC_{τ} の平均値についても，2 回目投与（Day 8）時，最終投与（4 回目，Day 64）時ともに，BMI 区分 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者で 25 kg/m^2 未満の被験者と比較して若干低値を示した。しかし，平均血漿中濃度推移のパターンは BMI 区分にかかわらず類似しており，血漿中濃度個別値の分布も重なっていることから，大きな差ではないと考えられた。

PALI palm を臀部筋内に投与したときの平均血漿中パリペリドン 濃度は，BMI 区分 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者で，25 kg/m^2 未満の被験者と比較して Day 36 以降，若干低値に推移したが，推移のパターンは類似していた。DN C_{max} 及び DN AUC_{τ} の平均値は，2 回目投与（Day 8）時には BMI 区分にかかわらず同程度の値であったが，最終投与（4 回目，Day 64）時には BMI 区分 25 kg/m^2 未満の被験者と比較して，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者で若干低値を示した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05



↑：PALI palm 筋肉内投与
注：用量を 50 mg eq.で規格化，臀部筋内投与は投与後の規定採血時間を+20 時間ずらしてプロット
参照元：5.3.3.2.3　PALM-JPN-3 試験　治験総括報告書　図 14.4-7

図 2.7.6.5.2-8 PALI palm を 4 回反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度（用量を 50 mg eq.で規格化）の各投与部位における BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）別の血漿中濃度－時間曲線（平均値+SD）［薬物動態の統計解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

2.7.6.5.3　結論

統合失調症患者を対象として PALI palm 150 mg eq.を三角筋，75 mg eq.を三角筋又は臀部筋に 4 回反復投与したとき，血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，臀部筋内投与より三角筋内投与で高値であった。なお，投与部位間の比は 2 回目投与時に比べ，4 回目投与時で若干小さい値を示した。また，用量間の比較では，2 回目投与時及び 4 回目投与時ともに用量比例性が示唆された。三角筋内投与に比べ臀部筋内投与で有害事象の発現割合は低い傾向がみられたものの，投与量及び投与部位にかかわらず忍容性は良好であった。本治験で得られた安全性プロファイルは，これまで国内外で実施した PALI palm の臨床試験成績と大きく異なるものではなかった。PANSS 及び CGI-S を用いた有効性の評価では，いずれの投与群においても前治療薬と同程度の治療効果が維持されることが示唆された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3642 \ 2.2 \ 2013-07-01 16:05

2.7.6.6 海外臨床第 I 相試験（R092670-BEL-4，参考資料：5.3.3.2.4）

標題：慢性統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルを月に 1 回，4〜6 回筋肉内反復投与したときの薬物動態，忍容性及び安全性を探索的に検討する非盲検，反復投与試験

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.6.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

・ パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）F4 製剤を慢性統合失調症患者に反復投与したときの薬物動態及び用量比例性を探索的に検討すること。

・ PALI palm を反復投与したときの忍容性，安全性及び有効性を確認すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検，ランダム化

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の患者。
2. 精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）の診断基準に基づき，慢性統合失調症のいずれかの病型［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），統合失調症様障害（295.40），残遺型（295.60），統合失調感情障害（295.70），又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。
3. 同意文書に本人の署名が得られた患者。
4. 精神障害があることを除き，治験開始前の診察所見，病歴，既往歴，心電図，並びに治験薬初回投与前 2 週間以内の血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査の結果に基づき健康であることが確認されている患者。血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が検査機関の基準範囲を外れる場合，治験担当医師によりその逸脱が臨床的に問題はないと判断された患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

1. DSM-IV の診断基準に基づき，物質依存が認められる患者。
2. 治験薬投与前 2 週間以内にリスペリドン経口剤投与を受けた患者。
3. デポ製剤を治験薬とする治験に組み入れられ，初回来院前 6 カ月以内にデポ製剤の投与を受けた患者。
4. 肝酵素誘導作用又は阻害作用を有する薬剤（フェニトイン，バルビツール酸，カルバマゼピン，リファンピシン，シメチジン，オメプラゾール，fluoxetine，ミコナゾール，ケトコナゾール）を本治験初回投与前 2 週間以内に使用した患者。
5. 「選択基準 2」に規定された疾患以外の臨床的に問題となる疾患を有する患者。
6. 初回来院前 60 日以内に献血をした患者。
7. 初回来院前 30 日以内に他の治験に組み入れられていた患者。
8. 妊娠中（初回投与前 2 週間以内に実施された血清 hCG 検査で妊娠が確認されている）又は授乳中の女性患者。
9. 適切な避妊法（経口避妊薬，子宮全摘出術，両側卵管結紮，子宮内器具，又は完全な禁欲）を行っていない妊娠可能な女性（閉経後 2 年未満）。
10. リスペリドンに対する過敏症の既往がある患者。

(7) 被験者数

- 目標被験者数：1 群 18 例
- 登録被験者数：54 例
- 被験者数設定の根拠：

  本治験は探索的試験であるため，正式な目標被験者数の算出は行わなかった。入手可能な中間解析データ（R092670-BEL-2 試験）に基づき，反復投与時の薬物動態及び用量比例性を検討するための必要な被験者数は 1 群あたり 18 例と考えられた。更に，1 群の被験者数を 18 例とすることで，R092670-BEL-2 試験の中間解析でみられた高用量群ほど個体差が大きいことをより適切に探索することが可能になった。中止例の替わりの被験者は追加しなかった。

(8) 治験薬

治験薬（PALI palm F4 製剤）は 1 アンプル当たり PALI palm 156 mg/mL（100 mg eq./mL のパリペリドンを含有する水性懸濁液）を提供した。

治験薬のロット情報：

- PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 98B18/F4

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

(9) 投与方法

被験者には，パリペリドン 50，100 又は 150 mg eq.を含有する PALI palm（それぞれ水性懸濁液 0.5，1.0 又は 1.5 mL）を 4 回（治験実施計画書初版）又は 6 回（治験実施計画書改訂 I）臀部筋に投与することとした。投与にはシリンジと 21 ゲージ注射針を用いた。

Day 1，29，57 及び 85 には全被験者に投与を行い，6 回投与を受ける被験者には更に Day 113 及び Day 141 に投与を行った。投与部位は臀部を左右に交互とした。

他の市販のデポ製剤の臀部筋内投与を受けた被験者の場合，PALI palm は市販のデポ製剤の投与部位から離れた場所（可能な限り臀部の反対側）に投与することとした。

(10) 試験期間

- 36 週間
- 月 1 回投与（最大 6 回）

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

- リスペリドン経口剤は治験開始前 2 週から投与を禁止し，本治験期間中も併用禁止とした。
- 肝酵素誘導作用又は阻害作用を有する薬剤（フェニトイン，バルビツール酸，カルバマゼピン，リファンピシン，シメチジン，オメプラゾール，fluoxetine，ミコナゾール，ケトコナゾール）は，治験薬初回投与前 2 週間以内の投与を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- 本治験期間中，治験開始前から使用していた抗精神病薬（リスペリドンを除く）及び治験担当医師が適切な用量と判断した他の併用薬は併用可能とした。
- 本治験期間中に他のデポ製剤の筋肉内投与を行う場合は，PALI palm の投与部位から離れた場所に投与することとした。
- 本治験期間中に錐体外路症状（EPS）が発現した場合，治療のため抗パーキンソン病薬は併用可能とした。なお，本治験期間中に抗パーキンソン病薬投与を開始する場合，又は抗パーキンソン病薬の用量調節を行う場合，その前に予定外の錐体外路症状評価尺度（ESRS）の評価を行うこととした。

(13) 安全性評価

- 有害事象
- 診察所見
- 臨床検査
- 心血管系の安全性（血圧，心拍数及び心電図）
- 治験担当医師による注射部位の評価及びデポ製剤注射に対する被験者の評価
- ESRS
- 臨床上の医師の印象（CGI）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

(14) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度は，ラジオイムノアッセイ法（定量限界 0.20 ng/mL）により測定し，血漿中 PALI palm 濃度は液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法（LC-MS/MS 法：定量限界 0.20 ng/mL）により測定した。

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ $C_{predose}$，C_{min}，C_{max}，t_{max}，AUC_{τ}，λ_z，$t_{1/2term}$，$C_{ss,av}$，FI 及び R_{ac}（累積率）をノンコンパートメント解析により算出した。定常状態への到達を視覚的に検討した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(15) 統計手法

1. 解析対象集団

登録された 54 例全例を解析対象とした。

2. 安全性

有害事象，診察所見及び注射部位の評価を表にまとめ，臨床検査パラメータ，心血管系安全性パラメータ，ESRS 及び CGI については記述統計量を示した。

3. 薬物動態

すべての薬物動態パラメータ及び各採取時点の血漿中濃度について投与群別に記述統計量を算出した。

種々の用量で反復投与したときの定常状態への到達について，用量ごとの血漿中濃度－時間プロファイル（中央値）のプロットにより視覚的に検討した。

定常状態における用量比例性について，実測値及び用量で規格化した AUC_{τ} 並びに C_{max}，$C_{predose}$ 及び C_{min} に基づいて視覚的に検討した。

(16) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：ベルギー

・ 施設数：10 施設

(17) 実施期間

・ 開始：19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

表 2.7.6.6.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

週	治験日	投与後の時間	筋肉内投与（PALI palm）[a]	薬物動態評価用血液試料採取＋注射部位評価[b]	心拍数＋血圧[b]	診察所見＋安全性に関する臨床検査	ESRS[b,c]	CGI[b]
スクリーニング時					X (+ECG)	X	X	X
1	1	投与前	X (1st)	X (投与前)	X			
		8 h		X				
	2	24 h		X				
	3	48 h		X				
	4	72 h		X				
	5	96 h		X				
2	8	-[d]		X	X			
	11	-[d]		X				
3	15	-[d]		X				
4	22	-[d]		X				
5	29	投与前	X (2nd)	X	X			X
9	57	投与前	X (3rd)	X	X		X	X
13	85	投与前	X (4th)	X	X			X
17	113	投与前	X (5th)	X	X			X
21	141	投与前	X (6th)	X	X		X	X
		8 h		X				
	142	24 h		X				
	143	48 h		X				
	144	72 h		X				
	145	96 h		X				
22	148	-[d]		X	X		X	X
	151	-[d]		X				
23	155	-[d]		X				
24	162	-[d]		X				
25	169	-[d]		X				X
27	183	-[d]		X				
29	197	-[d]		X				
33	225	-[d]		X				
37	253 又は治験完了時[e]	-[d]		X	X (+ECG)	X		

a：被験者による注射時の疼痛の重症度は症例報告書に記録することとした。
b：評価の順序：1) ESRS 及び CGI，2) 血圧及び心拍数，3) 採血，4) 注射部位の評価
c：ESRS は，本治験期間中に抗パーキンソン病薬投与を開始する前にも評価した。
d：最後の PALI palm 投与と同一時刻
e：治験完了時は，Day 253 以前に本治験を中止した被験者に対して適用される。
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 3-1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

2.7.6.6.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には，計 54 例の被験者が組み入れられ，各群 18 例になるよう 3 つの投与群に分けられた。なお，PALI palm 50 mg eq.の用量には，治験実施計画書の初回改訂前に 6 例（50 mg eq.×4 回投与群），治験実施計画書の改訂後に 12 例（50 mg eq.×6 回投与群）の被験者が割り付けられた。

3 例の被験者が治験を中止した。中止理由の内訳は，「治験開始 29 日目に治験継続の不適格が判明」が 1 例（50 mg eq.×6 回投与群，被験者番号 30027），「治験開始 113 日目の同意撤回」が 1 例（50 mg eq.×6 回投与群，被験者番号 30031），「治験開始 29 日目に追跡不能」が 1 例（100 mg eq.×6 回投与群，被験者番号 30041）であった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.6.2-1 に示す。

被験者の 74.1%は男性であった。被験者の大部分が白人であり，他の人種は 2 例のみであった。4 群の年齢範囲は 24～63 歳（中央値：41.0 歳），体重の範囲は 52.0～114.0 kg（中央値：75.00 kg），身長の範囲は 150～185 cm（中央値：171.5 cm）であった。性別以外は投与群間で人種，年齢，体重及び身長に大きな差はなかった。

表 2.7.6.6.2-1 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［すべての被験者］

パラメータ	50 mg eq. ×4 回投与	50 mg eq. ×6 回投与	100 mg eq. ×6 回投与	150 mg eq. ×6 回投与	全体
被験者数	6	12	18	18	54
年齢（歳）					
被験者数	6	12	18	18	54
平均値（SE）	44.0 (4.81)	39.2 (1.91)	43.7 (2.20)	42.4 (2.16)	42.3 (1.22)
（95% CI）	(31.64; 56.36)	(34.95; 43.38)	(39.08; 48.36)	(37.83; 46.94)	(39.85; 44.74)
中央値（範囲）	43.5 (26; 62)	40.0 (28; 52)	43.5 (24; 60)	42.5 (26; 63)	41.0 (24; 63)
（95% CI）	(26.0; 62.0)	(33.0; 44.0)	(39.0; 51.0)	(38.0; 47.0)	(40.0; 46.0)
性別					
被験者数	6	12	18	18	54
分布， N (%)					
男性	2 (33.3%)	11 (91.7%)	15 (83.3%)	12 (66.7%)	40 (74.1%)
女性	4 (66.7%)	1 (8.3%)	3 (16.7%)	6 (33.3%)	14 (25.9%)
人種					
被験者数	6	12	18	18	54
分布， N (%)					
白人	6 (100%)	12 (100%)	17 (94.4%)	17 (94.4%)	52 (96.3%)
ヒスパニック系	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (1.9%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)
身長，cm					
被験者数	6	12	18	18	54
平均値（SE）	171.0 (3.99)	169.3 (2.65)	172.2 (1.65)	168.6 (2.73)	170.2 (1.27)
（95% CI）	(160.74; 181.26)	(163.50; 175.16)	(168.69; 175.65)	(162.85; 174.37)	(167.67; 172.78)
中央値（範囲）	167.5 (162; 185)	171.0 (156; 185)	173.0 (157; 184)	168.5 (150; 185)	171.5 (150; 185)
（95% CI）	(162.0; 185.0)	(159.0; 175.0)	(167.0; 177.0)	(157.0; 179.0)	(167.0; 174.0)
体重，kg					
被験者数	5	12	18	18	53
平均値（SE）	77.80 (9.069)	74.25 (3.561)	79.22 (3.647)	73.00 (3.806)	75.85 (2.106)
（95% CI）	(52.621;102.979)	(66.411; 82.089)	(71.529; 86.916)	(64.971; 81.029)	(71.624; 80.075)
中央値（範囲）	76.00 (52.0;108.0)	71.50 (53.0; 97.0)	78.00 (54.0;114.0)	72.00 (53.0;102.0)	75.00 (52.0;114.0)
（95% CI）	(52.00;108.00)	(65.00; 85.00)	(70.00; 85.00)	(60.00; 85.00)	(70.00; 80.00)
診断					
被験者数	6	12	18	18	54
分布， N (%)					
統合失調感情障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (11.1%)	2 (3.7%)
統合失調症，緊張型	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	1 (1.9%)
統合失調症，解体型	1 (16.7%)	3 (25.0%)	4 (22.2%)	4 (22.2%)	12 (22.2%)
統合失調症，妄想型	2 (33.3%)	4 (33.3%)	6 (33.3%)	7 (38.9%)	19 (35.2%)
統合失調症，残遺型	2 (33.3%)	3 (25.0%)	4 (22.2%)	2 (11.1%)	11 (20.4%)
統合失調症，鑑別不能型	1 (16.7%)	2 (16.7%)	3 (16.7%)	2 (11.1%)	8 (14.8%)
統合失調症様障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (1.9%)

参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　TABLE SUB.4

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

すべての被験者は治験実施計画書に従って治験薬を投与された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

被験者番号 30041 及び 30027（それぞれ 100 mg eq.×6 回投与群及び 50 mg eq. ×6 回投与群）は PALI palm の投与を 1 回のみ，被験者番号 30031（50 mg eq.×6 回投与群）は 4 回のみ受けた後，治験を中止した。

(4) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，modified World Health Organization Adverse Reaction Terminology （WHOART）用語集を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，基本語（PT）は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J Ver. 14.1，器官別大分類は Japanese Adverse Drug Reaction Terminology（J-ART）で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

すべての有害事象を表 2.7.6.6.2-2 に示す。

全体として，42 例の被験者に 1 件以上の有害事象が認められ，有害事象の総発現件数は 114 件であった。

投与群別の有害事象発現例数は，50 mg eq.×4 回投与群で 6 例中 3 例，50 mg eq.×6 回投与群で 12 例中 8 例，100 mg eq.×6 回投与群で 18 例中 14 例及び 150 mg eq.×6 回投与群で 18 例中 17 例であった。有害事象の発現割合は，50 mg eq.×4 回投与群（50.0%）及び 50 mg eq.×6 回投与群（66.7%）では 100 mg eq.×6 回投与群（77.8%）及び 150 mg eq.×6 回投与群（94.4%）に比べ低かった。

3 例以上の被験者に認められた有害事象は，気管支炎，鼻炎，歯の障害，腹痛，咳嗽，咽頭炎，頭痛，うつ病及び上気道感染であった。

表 2.7.6.6.2-2 すべての有害事象［すべての被験者］

事象名 器官別大分類 PT	50 mg eq. ×4 回投与 被験者数 (%)	50 mg eq. ×6 回投与 被験者数 (%)	100 mg eq. ×6 回投与 被験者数 (%)	150 mg eq. ×6 回投与 被験者数 (%)	全体 被験者数 (%)
被験者数	6	12	18	18	54
有害事象発現例数	3 (50.0)	8 (66.7)	14 (77.8)	17 (94.4)	42 (77.8)
呼吸器系障害	2 (33.3)	3 (25.0)	9 (50.0)	9 (50.0)	23 (42.6)
気管支炎	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (16.7)	2 (11.1)	6 (11.1)
鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	4 (22.2)	5 (9.3)
咳嗽	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (11.1)	4 (7.4)
咽頭炎	1 (16.7)	1 (8.3)	2 (11.1)	0 (0.0)	4 (7.4)
上気道感染	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (5.6)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
消化管障害	3 (50.0)	3 (25.0)	6 (33.3)	4 (22.2)	16 (29.6)
腹痛	3 (50.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	5 (9.3)
歯の障害	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.6)	3 (16.7)	5 (9.3)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.7)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
変色便	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
痔核	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
食道炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
流涎過多	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
嘔吐	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (33.3)	2 (16.7)	2 (11.1)	4 (22.2)	10 (18.5)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (3.7)
爪の障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
脂漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
皮膚変色	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
多汗症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
皮膚乳頭腫	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
一般的全身障害	1 (16.7)	3 (25.0)	2 (11.1)	3 (16.7)	9 (16.7)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (5.6)	0 (0.0)	2 (3.7)
損傷	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (5.6)	2 (3.7)
無力症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
中枢・末梢神経系障害	1 (16.7)	0 (0.0)	3 (16.7)	3 (16.7)	7 (13.0)
頭痛	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (5.6)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.7)
運動過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
運動低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

表 2.7.6.6.2-2 すべての有害事象［すべての被験者］（続き）

事象名 器官別大分類 PT	50 mg eq. ×4 回投与 被験者数 (%)	50 mg eq. ×6 回投与 被験者数 (%)	100 mg eq. ×6 回投与 被験者数 (%)	150 mg eq. ×6 回投与 被験者数 (%)	全体 被験者数 (%)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (22.2)	2 (11.1)	6 (11.1)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	1 (5.6)	3 (5.6)
激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
神経過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
精神病性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
代謝・栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.6)	3 (16.7)	5 (9.3)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (3.7)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
高コレステロール血症	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
低クロール血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
男性生殖（器）障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	1 (5.6)	4 (7.4)
性機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
射精不能	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
前立腺障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
心・血管障害（一般）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
筋・骨格系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	2 (3.7)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
新生物（腫瘍）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
リンパ腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
抵抗機構障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (3.7)
泌尿器系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	2 (3.7)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
腎結石症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
胎児障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
先天性泌尿生殖器異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
肝臓・胆管系障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
赤血球障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
貧血	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
二次用語	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
血管（心臓外）障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)
静脈瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (1.9)

注：発現割合は各投与群あたりの被験者数を分母として算出された。
有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化された。基本語（PT）は MedDRA/J Ver. 14.1，器官別大分類は J-ART で和訳した。
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　TABLE AE.1

② 重症度別の有害事象

高度の有害事象及び各有害事象の治験薬との因果関係を表 2.7.6.6.2-3 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

大多数の有害事象は重症度が軽度又は中等度であり，高度の有害事象は 7 例に 10 件認められた。その内訳は，肝機能異常，痔核，腎結石症，流涎過多，錯乱状態，肺炎，激越，損傷及び気管支痙攣であった。

表 2.7.6.6.2-3 高度の有害事象及び各有害事象の治験薬との因果関係

投与群	被験者番号	発現日（日）	有害事象（PT）	治験薬との因果関係
50 mg eq.×6 回投与	30019	170	肝機能異常	多分なし
	30068	70	痔核	関連なし
100 mg eq.×6 回投与	30037	157	腎結石症	関連なし
	30050	39，4 時	流涎過多	可能性大
	30069	174	錯乱状態	関連なし
		174	肺炎	関連なし
150 mg eq.×6 回投与	30056	55，8 時	激越	関連なし
		55，8 時	損傷	関連なし
	30066	110	気管支痙攣	関連なし
		103	気管支痙攣	関連なし

注：有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化された。基本語（PT）は MedDRA/J Ver. 14.1 で和訳した。
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-5

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象が 4 例に認められ，有害事象の種類は，肝機能異常，錯乱状態，肺炎，腎結石症，気管支痙攣及び処置による疼痛であった。

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を含め，その他の重要な有害事象は認められなかった。

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

全 54 例から臨床検査データが得られ，100 mg eq.×6 回投与群の 1 例（被験者番号 30041，治験開始 29 日目に中止）を除く全被験者からスクリーニング時及び治験完了時の 2 回の臨床検査データが得られた（50 mg eq.×4 回投与群では Day 92 を含め 3 回）。血液生化学検査値，血液学的検査値又は尿検査値に関して一貫した変化は認められなかった。

b) 個々の被験者における臨床的に重要な異常

スクリーニング時に異常値が認められなかった被験者における治験完了時の異常値を表 2.7.6.6.2-4 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

21 例の被験者（50 mg eq.×4 回投与群で 5 例，50 mg eq.×6 回投与群で 4 例，100 mg eq.×6 回投与群で 4 例及び 150 mg eq.×6 回投与群で 8 例）では治験期間中のいずれかの時点で異常値が認められた。

このうち 11 例では，スクリーニング時には異常値は認められなかったが，治験完了時に 1 つ以上の異常値が認められた。

表 2.7.6.6.2-4 スクリーニング時に異常値が認められなかった被験者における治験完了時の異常値

臨床検査値（正常値）	n↑↓	被験者番号	投与群	スクリーニング時の値	異常値
GGT（0-98 U/L）	1↑	30019	50 mg eq.×6 回投与	81 U/L	158 U/L
カリウム（3.2-5.6 meq/L）	5↑	30001	50 mg eq.×4 回投与	4.22 meq/L	5.88 meq/L
		30003		4.12 meq/L	6.45 meq/L
		30004		4.42 meq/L	6.71 meq/L
		30005		4.4 meq/L	6.61 meq/L
		30006		4.56 meq/L	5.94 meq/L
ナトリウム（126-151 meq/L）	1↓	30017	150 mg eq.×6 回投与	137 meq/L	120 meq/L
塩素（94-111 meq/L）	2↑	30037	100 mg eq.×6 回投与	108 meq/L	112 meq/L
		30065		104 meq/L	113 meq/L
	1↓	30017	150 mg eq.×6 回投与	105 meq/L	90 meq/L
白血球数（2800-11200 /mm^3）	2↑	30014	100 mg eq.×6 回投与	7500 /mm^3	11600 /mm^3
		30046	150 mg eq.×6 回投与	9000 /mm^3	11600 /mm^3

n：被験者数
↑：異常高値
↓：異常低値
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-7

これらの異常値は被験者番号 30019 の GGT 値を除き，すべて正常上下限をわずかに外れる値であった。被験者番号 30019 では，スクリーニング時の GGT 値（81 U/L）は既に基準範囲（10 - 49 U/L）外であった（表 2.7.6.6.2-4 参照）。同被験者は肝酵素値上昇のために入院し，重篤な有害事象と判定された。被験者番号 30001，30003，30004，30005 及び 30006 の 5 例は，Day 92 ではカリウム値が基準値内であったが，治験完了時に正常値上限をわずかに上回った。

臨床検査値に関連する有害事象として，高コレステロール血症（被験者番号 30001），肝機能異常（被験者番号 30019），低ナトリウム血症（被験者番号 30017 及び 30052），低クロール血症（被験者番号 30052）及び貧血（被験者番号 30068）が認められた。これらの有害事象は，肝機能異常及び高コレステロール血症（治験薬との因果関係がそれぞれ「多分なし」及び「可能性小」）を除き治験薬との因果関係が「関連なし」と判定され，重症度が肝機能異常（高度）及び 1 件の低ナトリウム血症（中等度，被験者番号 30017）を除き軽度と判定された。これら 6 件の有害事象はいずれも治験の後期（初回投与 150 日後以降）に発現し，治験完了時点で未回復であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン

心拍数及び血圧に関して一貫した変化は認められなかった。

② 個々の臨床的に問題となる異常

心血管系の安全性に関連する有害事象として，起立性低血圧［被験者番号 30050（100 mg eq.×6 回投与群）］及び高血圧［被験者番号 30066（150 mg eq.×6 回投与群）］が認められた。これらの事象は治験担当医師により，重症度はそれぞれ軽度及び中等度，治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。起立性低血圧は治験開始 143 日目に発現し，約 1 日間持続した。高血圧は治験開始 175 日目に発現し，治験完了時点で未回復であった。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

個々のベースライン評価後に以下の基準値からの逸脱が認められた。

治験期間中に立位心拍数の高値（最大値：140 bpm）が 10 例（被験者番号 30002，30007，30042，30044，30048，30050，30055，30013，30043 及び 30056）に認められ，いずれの投与群にもほぼ均等に認められた。うち 2 例（被験者番号 30042 及び 30013）では仰臥位心拍数の高値（最大値：120 bpm）も認められた。

治験期間中に立位収縮期血圧の低値（最小値：80 mmHg）が 6 例（被験者番号 30026，30028，30044，30050，30030 及び 30052）に認められた。また，治験期間中に仰臥位収縮期血圧の低値（最小値：80 mmHg）が 3 例（被験者番号 30050，30045 及び 30052）に認められた。50 mg eq.×4 回及び 6 回投与群では基準値からの逸脱は認められなかった。

治験期間中に仰臥位（最小値：40 mmHg）又は立位（最小値：42 mmHg）拡張期血圧の低値が 6 例（被験者番号 30014，30028，30029，30044，30045 及び 30052）に認められた。また，治験期間中に仰臥位（最大値：110 mmHg）又は立位（最大値：120 mmHg）拡張期血圧の高値が 4 例（被験者番号 30009，30020，30046 及び 30067）に認められた。50 mg eq. ×4 回及び 6 回投与群では基準値からの逸脱は認められなかった。

b) 診察所見

スクリーニング時及び治験完了時の診察所見で異常が認められた被験者数を表 2.7.6.6.2-5 に示す。

大多数の異常（主に「外観」，「筋骨格系」及び「皮膚」に関連するもの）はスクリーニング時に既に認められていた。「末梢血管脈拍」に関する異常は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

表 2.7.6.6.2-5 スクリーニング時及び治験完了時の診察所見で異常が認められた被験者数

Body system	50 mg eq.×4 回投与 (n=6)		50 mg eq.×6 回投与 (n=12)		100 mg eq.×6 回投与 (n=18)*		150 mg eq.×6 回投与 (n=18)	
	スクリーニング時	治験完了時	スクリーニング時	治験完了時	スクリーニング時	治験完了時	スクリーニング時	治験完了時
腹部	0	1	0	0	0	1	1	1
胸部及び肺	0	0	1	0	1	1	0	1
外観	2	1	0	0	2	2	1	2
心臓	0	0	1	1	0	0	0	0
筋骨格系	0	0	0	0	3	3	1	1
神経系	0	2	0	0	1	1	0	0
皮膚	0	1	1	2	2	1	1	0
その他	0	1	0	0	1	1	2	1

* 被験者番号 30041 では治験完了時の評価を実施しなかったため，この群では治験完了時に 17 例のみを評価した。
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-6

c) 心電図

① 記録されたパラメータ

心電図パラメータにおいて一貫した変化は認められなかった。

個々のベースライン評価後に以下の基準値からの逸脱が認められた。

スクリーニング時に心拍数が基準値範囲内（55～100 bpm）であったが，治験完了時に基準値をわずかに上回る心拍数が認められた被験者は 1 例（被験者番号 30059，治験完了時 109 bpm，スクリーニング時 92 bpm）であり，治験完了時に基準値を下回る心拍数が認められた被験者は 2 例（被験者番号 30004 及び 30071，治験完了時それぞれ 48 及び 54 bpm，スクリーニング時それぞれ 79 及び 56 bpm）であった。

② 補正 QT 間隔

治験完了時に基準値から逸脱した QTcB，QTcF 又は QTlc が認められた被験者を表 2.7.6.6.2-6 に示す。

スクリーニング時に QTcB，QTcF 又は QTlc が基準値内であったが，治験完了時にいずれかの値が基準値から逸脱した被験者は 5 例であった。

QTc 間隔の「30～60 ms」又は「> 60 ms」の延長並びに QTc 間隔の「境界域」及び「延長」は基準値からの逸脱と定義した。QTc 間隔の「延長」は認められなかった。スクリーニング時に比べ 60 ms を超える延長が 1 例（被験者番号 30024）に認められたが，QT 値は基準値内であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

表 2.7.6.6.2-6 治験完了時に基準値から逸脱した QTcB，QTcF 又は QTlc が認められた被験者

投与群	被験者番号	QTcB (ms)		QTcF (ms)		QTlc (ms)	
		スクリーニング時の値／基準値からの逸脱	治験完了時の変化／基準値からの逸脱	スクリーニング時の値／基準値からの逸脱	治験完了時の変化／基準値からの逸脱	スクリーニング時の値／基準値からの逸脱	治験完了時の変化／基準値からの逸脱
50 mg eq. ×6 回投与	30027	375	+38 (30-60)	375	+33 (30-60)	375	+34 (30-60)
	30042	429	+17 BOR	391	+11	390	+6
100 mg eq. ×6 回投与	30024	350	+72 (>60)	369	+45 (30-60)	353	+62 (>60)
	30069	440 BOR	+2 BOR	426	+5 BOR	427	+4 BOR
150 mg eq. ×6 回投与	30020	420	+14 BOR	430 BOR	-26	427	-23

BOR：境界域
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-9

d) 注射部位の評価及び注射時の疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.6.2-7 に示す。疼痛が全投与群で認められたが，発赤は高用量群ほど高頻度で発現した。症状の大多数は軽度と評価され，硬結及び疼痛の数件のみが中等度と評価された。

表 2.7.6.6.2-7 治験担当医師による注射部位の評価

注射部位の評価	50 mg eq.×4 回投与 (n=6)	50 mg eq.×6 回投与 (n=12)	100 mg eq.×6 回投与 (n=18)	150 mg eq.×6 回投与 (n=18)
以下の事象が 1 回以上認められた被験者数				
硬結	0	2	1	3
疼痛	1	3	3	2
発赤	0	1	4	5
腫脹	0	0	0	1

参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-10

② 被験者によるデポ製剤注射の評価

被験者によるデポ製剤注射の評価を表 2.7.6.6.2-8 に示す。「わずかな疼痛」又は「強いが耐えられるほどの疼痛」と評価した被験者は 54 例中 29 例であった。

治験薬初回投与直後（Day 1）に 15 例がデポ製剤注射に対し疼痛を感じると評価した。9 例が 1 回のみ疼痛を訴え，1 例（被験者番号 30072，50 mg eq.×6 回投与群）が 6 回の投与時すべてに疼痛を訴えた。

表 2.7.6.6.2-8 被験者によるデポ製剤注射の評価

被験者によるデポ製剤注射の評価	50 mg eq.×4 回投与 (n=6)	50 mg eq.×6 回投与 (n=12)	100 mg eq.×6 回投与 (n=18)	150 mg eq.×6 回投与 (n=18)
以下の疼痛を 1 回以上訴えた被験者数				
わずかな疼痛（slightly painful）	6	4	5	13
強いが耐えられるほどの疼痛（rather painful but tolerable）	1	2	1	2
耐えられないほどの疼痛（unbearably painful）	0	0	0	0

参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-11

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

e) ESRS

スクリーニング時からの ESRS 変化における有意な群間差を表 2.7.6.6.2-9 に示す。3 つの投与群ともスクリーニング時から重要な変化は認められなかったが，スクリーニング時からの変化における 2 群間の対比較では，少ないものの 168 回の比較のうち 5 回の p 値が 5%未満（Wilcoxon の順位和検定）であった。なお，多重比較における Bonferroni 調整の結果，表 2.7.6.6.2-9 に示す 5 つの比較はすべて有意ではなかった。

表 2.7.6.6.2-9 スクリーニング時からの ESRS 変化における有意な群間差

下位尺度	評価時点	対比較	p 値
総スコア	Day 141	100 mg eq.×6 回投与 > 50 mg eq.×6 回投与	0.019
	Day 141	150 mg eq.×6 回投与 > 50 mg eq.×6 回投与	0.036
頬舌咀嚼症状下位評価尺度	Day 148	150 mg eq.×6 回投与 > 100 mg eq.×6 回投与	0.021
パーキンソニズム	Day 57	100 mg eq.×6 回投与 > 50 mg eq.×6 回投与	0.047
ジスキネジア	最大値	100 mg eq.×6 回投与 > 50 mg eq.×6 回投与	0.020

参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-12

f) CGI

50 mg eq.×4 回投与群では疾患の全般的重症度の評価を実施しなかった。他の 3 群におけるスクリーニング時の CGI 評価を表 2.7.6.6.2-10 に，スクリーニング時からの CGI の平均変化を表 2.7.6.6.2-11 に示す。

スクリーニング時に大多数の被験者は CGI について「軽度」～「やや高度」と評価された。

スクリーニング時の CGI 評価では，150 mg eq.×6 回投与群の方が 50 mg eq.×6 回投与群及び 100 mg eq.×6 回投与群に比べ「やや高度」～「高度」と評価された被験者が多かった（それぞれ 14 例，4 例，4 例）。

ほとんどの被験者はスクリーニング時に比べ CGI が改善，又は同じカテゴリーに維持された。

表 2.7.6.6.2-10 スクリーニング時の CGI 評価

被験者数	50 mg eq.×6 回投与 (n=12)	100 mg eq.×6 回投与 (n=18)	150 mg eq.×6 回投与 (n=18)
最重度	0	1	1
重度	0	3	4
やや重度	4	1	10
中等度	3	8	3
軽度	4	4	0
ごく軽度	1	1	0

参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-13

表 2.7.6.6.2-11 スクリーニング時からの CGI の平均変化

CGI	50 mg eq.×6 回投与 (n=12)	100 mg eq.×6 回投与 (n=17)*	150 mg eq.×6 回投与 (n=18)
「改善」	2	5	10
「変化なし」	8	8	4
「悪化」	2	4	4

* 被験者番号 30041（中止，追跡不能）は治験完了時の評価を実施しなかった。
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-14

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

(5) 薬物動態

投与前の血漿中パリペリドン濃度の中央値を表 2.7.6.6.2-12 に示す。

6 回目の投与（Day 141）前及び最終評価時（6 回目投与の 4 週間後）の血漿中パリペリドン濃度にわずかな増加が認められたものの，すべての投与群において 4 又は 5 回の投与（Day 85 又は Day 113）後に定常状態に到達したと考えられた。

表 2.7.6.6.2-12 投与前の血漿中パリペリドン濃度の中央値

		投与前のパリペリドン濃度 (ng/mL)		
Day	(week)	50 mg eq.×4 回又は 6 回投与	100 mg eq.×6 回投与	150 mg eq.×6 回投与
29	(week 5)	5.32	10.3	13.1
57	(week 9)	11.5	18.2	22.3
85	(week 13)	12.7	19.3	27.9
113	(week 17)	10.9	20.6	27.5
141	(week 21)	14.0	22.5	33.1
169	(week 25)	16.7	22.6	35.8

参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-3

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（中央値）を表 2.7.6.6.2-13 に示す。

PALI palm 初回投与後のパリペリドン最高血漿中濃度の到達時間（t_{max}）の中央値は，50 mg eq.×4 回又は 6 回投与群及び 150 mg eq.×6 回投与群では 14 日，100 mg eq.×6 回投与群では 10 日であった。PALI palm 最終投与後の t_{max} の中央値は，全投与群を通して 4～5 日と短くなった。

PALI palm 最終投与後の C_{max} は，初回投与後に比べ 50 mg eq.×4 回投与群では 1.5 倍，50 mg eq.×6 回投与群では 1.9 倍，100 mg eq.×6 回投与群では 2.2 倍，150 mg eq.×6 回投与群では 3.3 倍高かった。最終投与後と初回投与後における AUC_{τ} の比（R_{ac}）の中央値は，50 mg eq.×4 回投与群で 1.71，50 mg eq.×6 回投与群で 2.35，100 mg eq.×6 回投与群で 2.75，150 mg eq.×6 回投与群で 3.56 であった。定常状態における最高濃度とトラフ濃度の比（C_{max}/C_{min}）の中央値は，全投与群で 1.74～2.11 の範囲内であった。定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）の中央値は，50 mg eq.×4 回投与群で 14.4 ng/mL，50 mg eq.×6 回投与群で 16.8 ng/mL，100 mg eq.×6 回投与群で 32.1 ng/mL，150 mg eq.×6 回投与群で 48.4 ng/mL であった。大多数の被験者で消失半減期を算出することが可能であり，その中央値は 31 日（100 mg eq.×6 回投与群）～40 日（50 mg eq.×4 回及び 6 回投与群）の範囲内であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

表 2.7.6.6.2-13 血漿中パリペリドン薬物動態パラメータ（中央値）

パラメータ		投与群			
初回投与（用量）		50 mg eq. (N=17)		100 mg eq. (N=17)	150 mg eq. (N=18)
C_{max}	ng/mL	12.3		20.2	20.7
t_{max}	h	335.82		239.92	335.48
t_{max}	日	14		10	14
AUC_{τ}	ng･h/mL	5185		8141	10707
最終投与（用量）		50 mg eq.×4 回投与 (N=6)	50 mg eq.×6 回投与 (N=9)	100 mg eq.×6 回投与 (N=17)	150 mg eq.×6 回投与 (N=18)
C_{min}	ng/mL	9.47	13.2	19.1	31.7
C_{max}	ng/mL	17.8	22.6	44.3	67.5
t_{max}	h	95.87	96.65	95.68	131.68
t_{max}	日	4	4	4	5
AUC_{τ}	ng･h/mL	9670	11302	21568	32464
DN AUC_{τ}*	ng･h/mL	19339	22604	21568	21642
λ_z	h^{-1}	0.000733	0.000740	0.000945	0.000807
$t_{½term}$	h	945.05	956.48	734.91	861.50
$t_{½term}$	日	39	40	31	36
C_{max}/C_{min}		2.11	1.78	1.74	1.92
$C_{ss,av}$	ng/mL	14.4	16.8	32.1	48.4
R_{ac}		1.71	2.35	2.75	3.56
FI	%	71.3	55.1	62.0	66.5

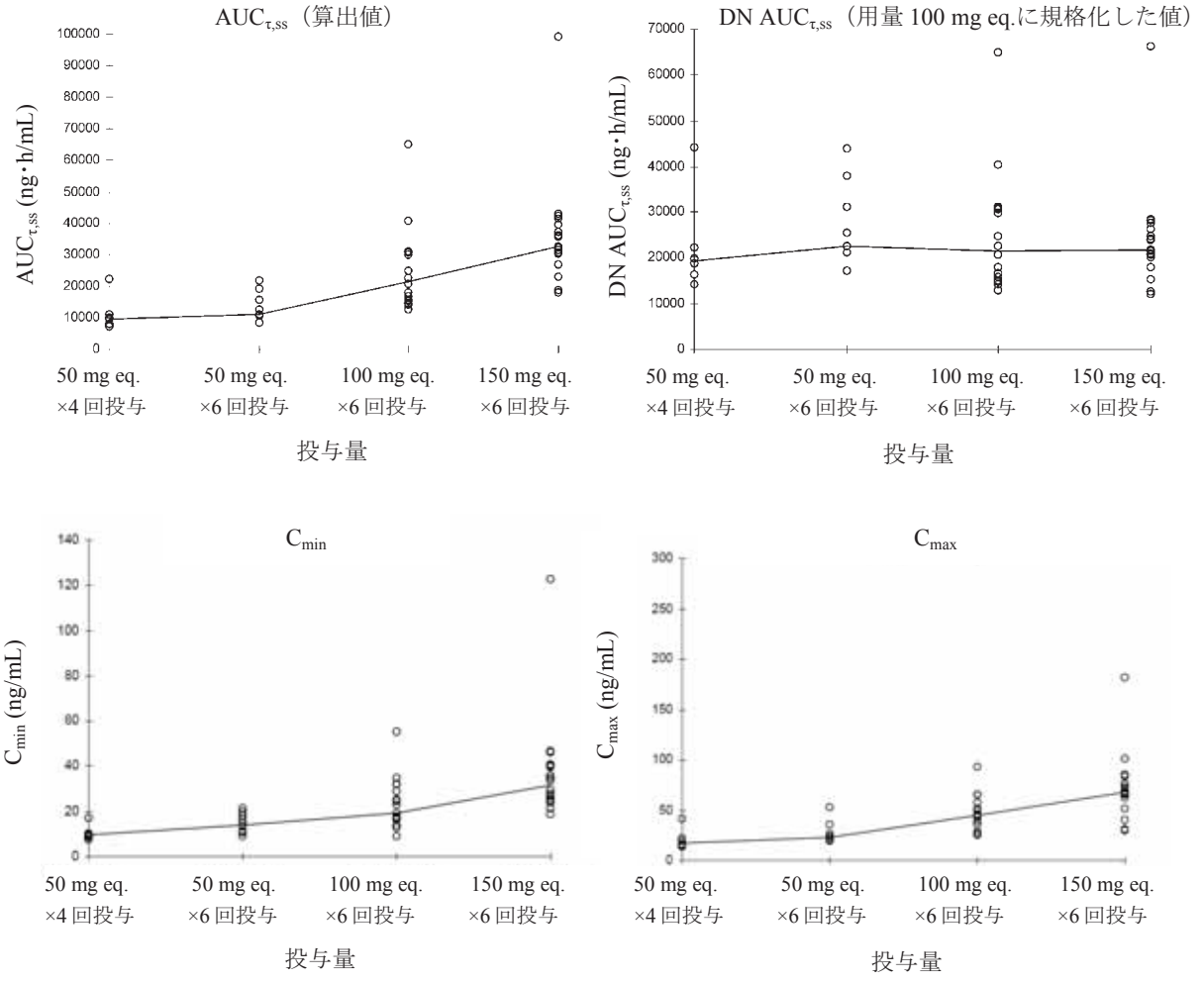
50 mg eq. ×4 (又は 6)回投与：PALI palm としてパリペリドン 50 mg eq.の月 1 回投与を 4（又は 6）回
100 mg eq.×6 回投与：PALI palm としてパリペリドン 100 mg eq.の月 1 回投与を 6 回
150 mg eq.×6 回投与：PALI palm としてパリペリドン 150 mg eq.の月 1 回投与を 6 回
*用量 100 mg eq.に規格化
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Table 4-2

定常状態における用量比例性の検討を図 2.7.6.6.2-1 に示す。

各投与群の AUC_{τ}（算出値及び用量で規格化した値），C_{min} 及び C_{max} の個別値及び中央値を視覚的に検討した結果，検討した用量範囲（50～150 mg eq.）において，定常状態における薬物動態の用量比例性が示唆された。

血漿中 PALI palm 濃度は被験者番号 30050 の最終投与後及び被験者番号 30052 の初回投与後を除き，ほぼすべて定量下限未満であった。したがって，PALI palm の薬物動態パラメータは算出しなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12



注：実線は中央値
参照元：5.3.3.2.4　R092670-BEL-4 試験　治験総括報告書　Figure PK.8

図 2.7.6.6.2-1 定常状態における用量比例性の検討

2.7.6.6.3　結論

すべての投与群で 4～5 回の月 1 回投与後に定常状態に到達した。

定常状態における PALI palm（F4 製剤）の薬物動態は，検討した用量範囲（50～150 mg eq.）で用量比例性が示唆された。最高濃度とトラフ濃度の比の中央値は，全投与群を通して 1.74～2.11 の範囲であった。最終投与後と初回投与後における AUC_{τ} の比（R_{ac}）の中央値の範囲は 1.71～3.56 であった。消失半減期の中央値の範囲は 31～40 日であった。

本治験の結果から，PALI palm（F4 製剤）は 150 mg eq.の 6 回までの投与で安全であることが示された。高用量（100 及び 150 mg eq.）の投与群では高頻度で発現した発赤を除き，局所忍容性について投与群間で有意な差は認められなかった。心血管系の安全性パラメータ（心電図及びバイタルサイン）及び臨床検査における安全性パラメータでは一貫した変化は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803921cb \ 1.26 \ 2012-07-04 16:12

2.7.6.7 海外臨床第 I 相試験（R092670-BEL-7，参考資料：5.3.3.2.5）

標題：統合失調症患者 60 例を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルを種々の投与法で筋肉内投与したときの薬物動態，忍容性及び安全性を探索的に評価する非盲検，反復投与試験

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.7.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

・ 血漿中パリペリドン濃度を投与後 1 カ月間以内に定常状態に到達させることを目標として，パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）F004 製剤を種々の投与法（最初 1 カ月間におけるローディング投与及び頻回投与）で筋肉内反復投与したときの薬物動態を探索的に検討すること。

・ 異なる投与法での安全性及び忍容性を確認すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 性別を問わず年齢が 18 歳以上 55 歳以下（III 群及び V 群）又は 65 歳以下（I 群，II 群及び IV 群）の患者［各投与群についての説明は(9)投与方法を参照］。
2. 同意文書に本人の署名が得られた患者。
3. 精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）の診断基準に基づき，統合失調症のいずれかの病型［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），統合失調症様障害（295.40），残遺型（295.60），統合失調感情障害（295.70），又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。
4. 統合失調症であることを除き，治験薬初回投与前 4 週間以内の診察所見，心電図，血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査の結果に基づき健康であることが確認されている患者。血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れる場合，治験担当医師によりその逸脱が臨床的に問題はないと判断された患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，物質関連障害を有する患者。
2. DSM-IV の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神障害を有すると診断された患者。
3. 治験開始前 2 週間以内にリスペリドン経口剤投与を受けた患者又は治験前 70 日以内にリスペリドン持効性注射剤（LAI）の投与を受けた患者。
4. 初回来院前 70 日以内に神経遮断薬 LAI の投与を受けた患者。
5. 併用禁止薬剤として，肝酵素誘導作用（オメプラゾール，リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン）又は阻害作用（シメチジン，フルオキセチン，ミコナゾール，ケトコナゾール）を有する薬剤を治験薬初回投与前 2 週間以内に使用した患者。
6. リスペリドンに対するアレルギー反応の既往がある患者。
7. 遅発性ジスキネジーの既往があるか又はスクリーニング時にその症状が認められる患者。
8. 悪性症候群の既往がある患者。
9. 臨床的に重要な心電図異常が認められる患者。
10. 急性の不安定な又は重大な未治療の医学的疾患（例：感染，不安定な糖尿病，コントロールされていない高血圧，不安定狭心症）がある患者。
11. 初回来院前 60 日以内に献血をした患者。
12. 初回来院前 30 日間以内に他の治験に組み入れられていた患者。
13. 妊娠中［初回投与前 2 週間以内に実施された hCG 検査で妊娠が確認されている］又は授乳中の女性患者。
14. 適切な避妊法（経口避妊薬，子宮全摘，両側卵管結紮，子宮内器具，又は完全な禁欲）を行っていない妊娠可能な女性患者（閉経後 2 年未満）。

(7) 被験者数

- 目標被験者数：1 群 10 例（III 群のみ 20 例）
- 登録被験者数：60 例
- 被験者数設定の根拠：

本治験は探索的試験であるため，種々の投与法の薬物動態プロファイルを探索的に検討するのに 1 群あたりの必要な被験者数は 10 例で十分と考えられた。しかし，PALI palm 300 mg eq.（III 群）の負荷用量は，2 種類の投与法で検討した全用量のうち最も高い用量であったことから，III 群には更に 10 例を追加した。その結果，この投与法の忍容性及び安全

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

性をより高い信頼性で評価することが可能となった。中止例の置き換えは行わなかった。各実施施設に最低 4 例を組み入れることとした。

(8) 治験薬

治験薬（PALI palm F004 製剤）は PALI palm 234 mg，すなわちパリペリドン 150 mg に相当する 1.5 mL の水性懸濁液として処方された。

治験薬のロット情報：

・ PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 99C16/F4

(9) 投与方法

被験者にはパリペリドン 100 mg/mL を含有する PALI palm F004 製剤を 4 回（I～III 群）又は 5 回（IV 及び V 群）臀部筋内に投与した。

I 群では負荷用量 PALI palm 100 mg eq.を単回投与し，その 1 カ月後から PALI palm 50 mg eq.の月 1 回投与を 3 回行った。

II 群では負荷用量 PALI palm 200 mg eq.を単回投与し，その 1 カ月後から PALI palm 100 mg eq.の月 1 回投与を 3 回行った。

III 群では負荷用量 PALI palm 300 mg eq.を左右臀部に分けて 150 mg eq.ずつ単回投与し，安全性及び忍容性が確認されれば，その 1 カ月後から PALI palm 150 mg eq.の月 1 回投与を 3 回行うこととした。安全性及び忍容性の判断は，治験依頼者が主に注射部位の評価（被験者及び治験担当医師），有害事象データ並びに低血圧に特に着目した心血管系安全性データに基づき行った。

IV 群では PALI palm 50 mg eq.で初回投与を行い，その 1 週間後から PALI palm 50 mg eq.の月 1 回投与を 4 回行った。

V 群では PALI palm 150 mg eq.で初回投与を行い，その 1 週間後から PALI palm 150 mg eq.の月 1 回投与を 4 回行った。

右臀部の右上域又は左臀部の左上域に左右交互に投与した。本治験参加前に，他の市販製剤の臀部筋投与を受けた被験者の場合，PALI palm はその市販製剤と異なる部位（可能な限り臀部の反対側）に投与することとした。

各群への割付けは，各被験者が受けている神経遮断薬の投与量に基づき行った。低用量（リスペリドン 2 mg eq.）を受けている被験者は I 群又は IV 群に，高用量（リスペリドン 4～6 mg eq.）を受けている被験者は他の 3 つの群のいずれかに割り付けられた。

(10) 試験期間

最大 18 週間（スクリーニング期を除く）

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

リスペリドン経口剤は治験開始前 14 日から，リスペリドン LAI は治験開始前 70 日からそれぞれ投与を禁止し，本治験期間中も併用禁止とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- 本治験期間中，治験開始前から使用していた抗精神病薬（治験開始前 14 日以内のリスペリドン経口剤及び治験開始前 70 日以内のリスペリドン LAI を除く）及び治験担当医師が適切な用量と判断した他の併用薬は併用可能とした。
- 本治験期間中に他の筋肉内投与製剤の投与を行う場合は，PALI palm と異なる投与部位に投与することとした。
- 本治験期間中に錐体外路症状が発現した場合には，治療のため抗パーキンソン病薬は併用可能とした。

(13) 安全性評価

- 有害事象
- 診察所見
- 臨床検査
- 心血管系の安全性（バイタルサイン，心電図）
- 注射部位の評価
- 被験者による注射時の疼痛の評価

(14) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度は，ラジオイムノアッセイ法（定量下限値 0.20 ng/mL）により測定した。

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ $C_{predose}$，C_{min}，C_{max}，t_{max}，AUC_{35d}，AUC_{τ}，DN AUC_{τ}，$C_{avg,ss}$ 及び変動指数（FI）をノンコンパートメント解析により算出した。種々の投与法における定常状態への到達について，群ごとに個々の被験者の濃度推移をプロットして視覚的に検討した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

3. ファーマコゲノミクス

用量で規格化した AUC_{τ} に及ぼす CYP2D6 の遺伝子型の影響を視覚的に検討した。

(15) 統計手法

1. 解析対象集団

登録された 60 例全例を解析対象とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

2. 安全性

臨床検査パラメータ及び心血管系パラメータの記述統計量を示し，有害事象，診察所見，注射部位の評価及び被験者による評価を表にまとめた。

3. 薬物動態

薬物動態パラメータ及び各試料採取時点の血漿中濃度について記述統計量を求めた。1 群あたりの被験者数が少なく，かつ探索的試験であるため，定常状態における用量比例性について，AUC_{τ} の算出値及び用量で規格した値，並びに C_{max}，$C_{predose}$ 及び C_{min} により視覚的に検討した。

(16) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：クロアチア及び南アフリカ

・ 施設数：2 施設

(17) 実施期間

・ 開始：19[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

・ 終了：20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

I, II 及び III 群

週	治験日	投与後の時間	筋肉内投与（PALI palm）[a]	薬物動態評価用血液試料採取＋注射部位評価[b]	心拍数+血圧[b]	診察所見	安全性に関する臨床検査
スクリーニング時					x (+ECG)	x	x[d]
1	1	投与前	x	x (投与前)	x		
		8 h		x			
	2	24 h		x			
	3	48 h		x			
	4	72 h		x			
	5	96 h		x			
2	8	-[c]		x	x		
	11	-[c]		x			
3	15	-[c]		x			
4	22	-[c]		x			
5	29	投与前	x	x	x		
6	36	-[c]		x	x		
9	57	投与前	x	x	x		
10	64	-[c]		x	x		
13	85	投与前	x	x	x		
		8 h		x			
	86	24 h		x			
	87	48 h		x			
	88	72 h		x			
	89	96 h		x			
14	92	-[c]		x	x		x
	95	-[c]		x			
15	99	-[c]		x			
16	106	-[c]		x			
17	113	-[c]		x	x (+ECG)	x	x[d]

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

IV 及び V 群

週	治験日	投与後の時間	筋肉内投与（PALI palm）[a]	薬物動態評価用血液試料採取+注射部位評価[b]	心拍数+血圧[b]	診察所見	安全性に関する臨床検査
スクリーニング時					x (+ECG)	x	x[d]
1	1	投与前	x	x (投与前)	x		
		8 h		x			
	3	48 h		x			
	5	96 h		x			
2	8	投与前	x	x	x		
		8 h		x			
	9	24 h		x			
	10	48 h		x			
	11	72 h		x			
	12	96 h		x			
3	15	-[c]		x	x		
	18	-[c]		x			
4	22	-[c]		x			
5	29	-[c]		x			
6	36	投与前	x	x	x		
7	43	-[c]		x	x		
10	64	投与前	x	x	x		
11	71	-[c]		x	x		
14	92	投与前	x	x	x		x
		8 h		x			
	93	24 h		x			
	94	48 h		x			
	95	72 h		x			
	96	96 h		x			
15	99	-[c]		x	x		
16	106	-[c]		x			
17	113	-[c]		x			
18	120	-[c]		x	x (+ECG)	x	x[d]

a：被験者による注射時の疼痛の評価は症例報告書に記録することとした。
b：評価の順序：1) 血圧及び心拍数，2) 血液試料採取，3) 注射部位の評価
c：最後の PALI palm 投与と同一時刻
d：妊娠可能な女性被験者については，スクリーニング時及び治験完了時に妊娠検査を実施した。PALI palm の薬物代謝，作用機序及び疾患（統合失調症及び統合失調感情障害）の病態メカニズムに関連する遺伝子の解析を将来的に行うための DNA 解析用血液試料 10 mL は，この手順に対して同意が得られた被験者に限り，スクリーニング時に採取することができた。
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Display 1

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

2.7.6.7.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には，計 60 例の被験者（I 群，II 群，IV 群及び V 群に各群 10 例，III 群に 20 例）が組み入れられた。

2 例の被験者［被験者番号 30008（II 群）及び 30122（IV 群）］が同意撤回により治験を中止した。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組み入れられた全被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.7.2-1 に示す。

被験者の 60%は男性であった。被験者全体の年齢範囲は 22.0～63.0 歳（中央値：39.0 歳）であった。体重の範囲は 49.0～115.0 kg（中央値：80.5 kg），身長の範囲は 143.0～193.0 cm（中央値：170.5 cm）であった。各群では年齢，体重及び身長は同程度であったが，性別及び人種では差が認められた。III，IV 及び V 群は性別についてほぼ均衡がとれているが，I 群は女性が 2 例及び男性が 8 例，II 群では男性のみで 10 例であった。I，II，IV 及び V 群の被験者はすべて白人であり，III 群では 20 例中 9 例が他の人種であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.2-1 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性

	I 群 100 mg eq. + 50 mg eq.月 1 回投与×3 回 (n=10)	II 群 200 mg eq. + 100 mg eq.月 1 回投与×3 回 (n=10)	III 群 300 mg eq. + 150 mg eq.月 1 回投与×3 回 (n=20)
性別			
女性	2 (20.0%)	0 (0.0%)	12 (60.0%)
男性	8 (80.0%)	10 (100.0%)	8 (40.0%)
人種			
白人	10 (100.0%)	10 (100.0%)	11 (55.0%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (45.0%)
年齢（歳）			
20 以上，30 未満	3 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
30 以上，40 未満	3 (30.0%)	6 (60.0%)	8 (40.0%)
40 以上，50 未満	3 (30.0%)	3 (30.0%)	9 (45.0%)
50 以上，60 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
60 以上，70 未満	1 (10.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
平均値（SE）	37.3 (3.63)	38.0 (1.64)	40.7 (1.66)
(95% CI)	(29.1 - 45.5)	(34.3 - 41.7)	(37.2 - 44.2)
中央値（範囲）	35.5 (25.0 - 62.0)	37.5 (28.0 - 45.0)	39.5 (23.0 - 50.0)
(95% CI)	(26.0 - 48.0)	(33.0 - 44.0)	(38.0 - 47.0)
身長（cm）			
140 以上，150 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
150 以上，160 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (20.0%)
160 以上，170 未満	4 (40.0%)	1 (10.0%)	4 (20.0%)
170 以上，180 未満	4 (40.0%)	6 (60.0%)	9 (45.0%)
180 以上，190 未満	2 (20.0%)	3 (30.0%)	1 (5.0%)
190 以上，200 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
平均値（SE）	172.8 (2.37)	176.8 (2.11)	167.1 (2.63)
(95% CI)	(167.4 - 178.2)	(172.0 - 181.6)	(161.6 - 172.6)
中央値（範囲）	173.0 (163.0 - 184.0)	176.0 (166.0 - 187.0)	170.0 (143.0 - 193.0)
(95% CI)	(164.0 - 183.0)	(171.0 - 184.0)	(161.0 - 172.0)
体重（kg）			
40 以上，50 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)
50 以上，60 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)
60 以上，70 未満	3 (30.0%)	1 (10.0%)	2 (10.0%)
70 以上，80 未満	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (20.0%)
80 以上，90 未満	4 (40.0%)	5 (50.0%)	5 (25.0%)
90 以上，100 未満	1 (10.0%)	2 (20.0%)	1 (5.0%)
100 以上，110 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (10.0%)
110 以上，120 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (15.0%)
平均値（SE）	77.1 (3.21)	82.4 (2.50)	82.8 (4.61)
(95% CI)	(69.8 - 84.4)	(76.7 - 88.1)	(73.2 - 92.4)
中央値（範囲）	79.0 (63.0 - 91.0)	82.5 (67.0 - 94.0)	80.5 (49.0 - 115.0)
(95% CI)	(64.0 - 89.0)	(75.0 - 92.0)	(71.0 - 98.0)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.2-1 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性（続き）

	IV 群 50 mg eq. + 50 mg eq.月 1 回投与×4 回 (n=10)	V 群 150 mg eq. + 150 mg eq.月 1 回投与×4 回 (n=10)	全体 (n=60)
性別			
女性	6 (60.0%)	4 (40.0%)	24 (40.0%)
男性	4 (40.0%)	6 (60.0%)	36 (60.0%)
人種			
白人	10 (100.0%)	10 (100.0%)	51 (85.0%)
その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9 (15.0%)
年齢（歳）			
20 以上，30 未満	2 (20.0%)	1 (10.0%)	9 (15.0%)
30 以上，40 未満	4 (40.0%)	4 (40.0%)	25 (41.7%)
40 以上，50 未満	1 (10.0%)	4 (40.0%)	20 (33.3%)
50 以上，60 未満	2 (20.0%)	1 (10.0%)	4 (6.7%)
60 以上，70 未満	1 (10.0%)	0 (0.0%)	2 (3.3%)
平均値（SE）	40.4 (3.94)	38.2 (2.88)	39.2 (1.16)
(95% CI)	(31.5 - 49.3)	(31.7 - 44.7)	(36.9 - 41.5)
中央値（範囲）	38.0 (22.0 - 63.0)	39.0 (22.0 - 54.0)	39.0 (22.0 - 63.0)
(95% CI)	(27.0 - 52.0)	(31.0 - 45.0)	(37.0 - 42.0)
身長（cm）			
140 以上，150 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
150 以上，160 未満	0 (0.0%)	1 (10.0%)	5 (8.3%)
160 以上，170 未満	6 (60.0%)	4 (40.0%)	19 (31.7%)
170 以上，180 未満	2 (20.0%)	3 (30.0%)	24 (40.0%)
180 以上，190 未満	2 (20.0%)	2 (20.0%)	10 (16.7%)
190 以上，200 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
平均値（SE）	170.9 (2.06)	170.9 (2.86)	170.9 (1.23)
(95% CI)	(166.2 - 175.6)	(164.4 - 177.4)	(168.4 - 173.4)
中央値（範囲）	168.5 (164.0 - 184.0)	173.0 (155.0 - 182.0)	170.5 (143.0 - 193.0)
(95% CI)	(166.0 - 180.0)	(161.0 - 180.0)	(168.0 - 173.0)
体重（kg）			
40 以上，50 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)
50 以上，60 未満	0 (0.0%)	1 (10.0%)	3 (5.0%)
60 以上，70 未満	2 (20.0%)	1 (10.0%)	9 (15.0%)
70 以上，80 未満	3 (30.0%)	3 (30.0%)	14 (23.3%)
80 以上，90 未満	0 (0.0%)	1 (10.0%)	15 (25.0%)
90 以上，100 未満	3 (30.0%)	3 (30.0%)	10 (16.7%)
100 以上，110 未満	1 (10.0%)	1 (10.0%)	4 (6.7%)
110 以上，120 未満	1 (10.0%)	0 (0.0%)	4 (6.7%)
平均値（SE）	84.2 (5.56)	82.3 (4.74)	81.9 (2.04)
(95% CI)	(71.6 - 96.8)	(71.6 - 93.0)	(77.8 - 86.0)
中央値（範囲）	82.5 (63.0 - 113.0)	84.0 (53.0 - 100.0)	80.5 (49.0 - 115.0)
(95% CI)	(66.0 - 107.0)	(67.0 - 95.0)	(76.0 - 87.0)

参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Display 3:Subject characteristics, cont'd 2 及び Display 3:Subject characteristics, cont'd 3

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

すべての被験者には治験薬が治験実施計画書に従って投与された。被験者番号 30008（II 群）は投与を 1 回（負荷用量 200 mg eq.）のみ受け，被験者番号 30122（IV 群）は 50 mg eq.の投与を 3 回のみ受けた。両被験者とも同意を撤回した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

(4) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，World Health Organization Adverse Reaction Terminology （WHOART）用語集を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，基本語（PT）は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J Ver. 14.1，器官別大分類は Japanese Adverse Drug Reaction Terminology（J-ART）で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

すべての有害事象の種類及び発現割合の概要を群ごとに表 2.7.6.7.2-2 に示す。

III 群の 2 例を除き，計 58 例の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。

最も高頻度（被験者の 10%以上）に認められた有害事象は，注射部位反応（31 例），体重増加（18 例），注射部位疼痛（13 例），不眠症（11 例），不安（10 例），精神病性障害（9 例），高血圧，錐体外路障害，浮動性めまい，傾眠及び鼻炎（各 8 例），頭痛及び発熱（各 7 例）並びに激越（6 例）であった。錐体外路障害は III 群，IV 群及び V 群にのみ，発熱は I 群及び II 群にのみ認められた。激越のほとんどは III 群で認められ，精神病性障害のほとんどは IV 群及び V 群で認められた。III 群の注射部位疼痛及び注射部位反応の発現割合（注射部位疼痛：5%，注射部位反応：35%）は他の 4 群（注射部位疼痛：30%以上，注射部位反応：50%以上）に比べ低かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.2-2 すべての有害事象

事象名	群											
器官別大分類	I (n=10)		II (n=10)		III (n=20)		IV (n=10)		V (n=10)		全体(n=60)	
PT	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
なし					2	10.0					2	3.3
適用部位障害												
注射部位疼痛	3	30.0	3	30.0	1	5.0	3	30.0	3	30.0	13	21.7
注射部位反応	6	60.0	5	50.0	7	35.0	5	50.0	8	80.0	31	51.7
一般的全身障害												
過敏症					1	5.0					1	1.7
背部痛					1	5.0					1	1.7
転倒									1	10.0	1	1.7
疲労	1	10.0			2	10.0					3	5.0
発熱	3	30.0	4	40.0							7	11.7
疼痛					1	5.0					1	1.7
悪寒							1	10.0			1	1.7
心・血管障害（一般）												
高血圧	2	20.0	2	20.0	2	10.0	1	10.0	1	10.0	8	13.3
低血圧							1	10.0			1	1.7
中枢・末梢神経系障害												
浮動性めまい			1	10.0	2	10.0	3	30.0	2	20.0	8	13.3
錐体外路障害					2	10.0	3	30.0	3	30.0	8	13.3
頭痛			3	30.0	1	5.0	2	20.0	1	10.0	7	11.7
運動過多					1	5.0					1	1.7
回転性めまい							1	10.0	1	10.0	2	3.3
消化管障害												
腹痛									1	10.0	1	1.7
便秘	1	10.0	1	10.0			1	10.0			3	5.0
下痢									1	10.0	1	1.7
十二指腸潰瘍									1	10.0	1	1.7
消化不良	1	10.0									1	1.7
胃腸出血							1	10.0			1	1.7
メレナ							1	10.0			1	1.7
歯痛	1	10.0	1	10.0	1	5.0					3	5.0
嘔吐			1	10.0							1	1.7
心拍数・心リズム障害												
房室ブロック			1	10.0							1	1.7
頻脈					2	10.0					2	3.3
肝臓・胆管系障害												
肝酵素上昇	1	10.0									1	1.7
代謝・栄養障害												
体重減少					2	10.0	1	10.0			3	5.0
体重増加	4	40.0	4	40.0	4	20.0	3	30.0	3	30.0	18	30.0
筋・骨格系障害												
関節痛							1	10.0			1	1.7
筋肉痛					1	5.0					1	1.7
精神障害												
激越			1	10.0	5	25.0					6	10.0
食欲減退									1	10.0	1	1.7
不安			2	20.0	4	20.0	3	30.0	1	10.0	10	16.7
食欲亢進	2	20.0	1	10.0					2	20.0	5	8.3
うつ病	1	10.0			1	5.0	1	10.0			3	5.0
不眠症	1	10.0	2	20.0	4	20.0	1	10.0	3	30.0	11	18.3
精神病性障害			1	10.0	1	5.0	4	40.0	3	30.0	9	15.0
傾眠			1	10.0	3	15.0	2	20.0	2	20.0	8	13.3
赤血球障害												
貧血	1	10.0					1	10.0			2	3.3
女性生殖（器）障害												
無月経					2	10.0	1	10.0	1	10.0	4	6.7
乳汁漏出症							1	10.0			1	1.7
月経障害					1	5.0	2	20.0			3	5.0
腟感染							1	10.0			1	1.7
抵抗機構障害												
ウイルス感染	1	10.0							3	30.0	4	6.7

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\0900fde980397995\1.36\2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.2-2 すべての有害事象（続き）

事象名	群											
器官別大分類	I (n=10)		II (n=10)		III (n=20)		IV (n=10)		V (n=10)		全体(n=60)	
PT	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
呼吸器系障害												
気管支炎			1	10.0	1	5.0	1	10.0	2	20.0	5	8.3
咳嗽					1	5.0					1	1.7
咽頭炎	2	20.0					1	10.0			3	5.0
呼吸障害									1	10.0	1	1.7
鼻炎	2	20.0	3	30.0	2	10.0	1	10.0			8	13.3
皮膚・皮膚付属器障害												
皮膚炎					1	5.0					1	1.7
接触性皮膚炎					1	5.0					1	1.7
発疹					1	5.0					1	1.7
皮膚乾燥			1	10.0							1	1.7
泌尿器系障害												
頻尿							2	20.0			2	3.3
血管（心臓外）障害												
潮紅									1	10.0	1	1.7

N=有害事象の発現例数
注：有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化した。PT は MedDRA/J Ver. 14.1，器官別大分類は J-ART で和訳した。
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Display 13

JEDI_DEV00\ 0900fde980397995\ 1.36\ 2012-07-25 11:25

②　重症度別の有害事象

高度の有害事象を表 2.7.6.7.2-3 に示す。

大多数の有害事象は重症度が軽度又は中等度であり，高度の有害事象が 3 件認められ，それぞれ精神病性障害（重篤な有害事象），体重増加及び注射部位反応が各 1 件であった。

表 2.7.6.7.2-3 高度の有害事象

群 (発現時期)	被験者番号	有害事象（PT）	治験薬との因果関係
IV群 (4回目投与後)	30107	精神病性障害	多分なし
IV群 (5回目投与後)	30114	体重増加	可能性大
V群 (2回目投与後)	30116	注射部位反応	ほぼ確実

注：有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化した。PT は MedDRA/J Ver. 14.1 で和訳した。
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Table 4-5

b)　死亡及びその他の重篤な有害事象

①　死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

②　重篤な有害事象

重篤な有害事象が 2 例（いずれも IV 群）に認められたが，いずれも治験薬に関する処置を行わなかった。被験者番号 30107 は，PALI palm 50 mg eq.の 4 回目の投与から 22 日後に高度の精神病性障害（報告用語：精神病の悪化）を発現し入院となった。本事象と治験薬との因果関係は「多分なし」と判定された。同被験者は 1 週間後に回復した。

被験者番号 30112 は，PALI palm 50 mg eq.の 5 回目の投与から 21 日後に中等度のメレナ及び胃腸出血を発現し入院となった。両事象と治験薬との因果関係はいずれも「多分なし」と判定された。同被験者は 4 日後に回復した。

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を含め，その他の重要な有害事象は認められなかった。

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

全 60 例から臨床検査データが得られ，IV 群の 1 例（被験者番号 30122，3 回目投与の 28 日後に中止）を除く被験者からスクリーニング時及び治験期間中又は治験完了時の 2 回の臨床検査データが得られた。血液生化学検査値，血液学的検査値又は尿検査値に関して一定の傾向を示す変化は認められなかった。

b) 個々の被験者における臨床的に重要な異常

18 例の被験者（I 群 2 例，II 群 2 例，III 群 10 例，IV 群 3 例，V 群 1 例）で治験期間中のいずれかの時点で異常値が認められた。

このうちの 11 例では，スクリーニング時に異常値は認められなかったが，治験期間中に 1 回以上異常値が認められた。詳細を表 2.7.6.7.2-4 に示す。

表 2.7.6.7.2-4 スクリーニング時に異常値が認められなかった被験者における治験期間中の異常値

臨床検査項目（正常範囲）	n↑↓	被験者番号（群）	スクリーニング時の値	異常値	評価時点
ALT（0-78 U/L）	3↑	30017 (I)	62 U/L	99 U/L	Day 85
		30007 (II)	34 U/L	84 U/L	Day 92
		30023 (I)	36 U/L	86 U/L	Day 113
GGT（0-98 U/L）	2↑	30047 (III)	28 U/L	79 U/L	Day 113
		30114 (IV)	28 U/L	89 U/L	Day 119
血小板数（1.3-4.4×10^5/mm^3）	2↓	30017 (I)	1.94×10^5/mm^3	1.21×10^5/mm^3	Day 113
		30117 (V)	1.68×10^5/mm^3	1.29×10^5/mm^3	Day 119
ヘマトクリット（34-55%）	1↓	30025 (III)	35%	32.2%	Day 92
				33.1%	Day 113
赤血球数（3.6-6.3×10^6/mm^3）	1↓	30112 (IV)	5.05×10^6/mm^3	1.98×10^6/mm^3	Day 119
尿素（10-50 mg/dL）	1↑	30043 (III)	30.03 mg/dL	51.05 mg/dL	Day 92
Cl（94-111 meq/L）	2↑	30046 (III)	106 meq/L	113 meq/L	Day 92
		30044 (III)	107 meq/L	112 meq/L	Day 92
				112 meq/L	Day 113
総コレステロール（0-330 mg/dL）	2↑	30017 (I)	258 mg/dL	355 mg/dL	Day 85
		30114 (IV)	287 mg/dL	351 mg/dL	Day 119
総蛋白（6-8.7 g/dL）	1↓	30112 (IV)	6.9 g/dL	5.4 g/dL	Day 119

n：被験者数，↑：異常高値，↓：異常低値
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書 Table 4-7

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン

心拍数及び血圧において一定の傾向を示す変化は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

② 個々の臨床的に問題となる異常

心血管系の安全性に関連する有害事象として，低血圧（被験者番号 30115），房室ブロック（被験者番号 30004），頻脈（被験者番号 30045 及び 30049）及び高血圧（被験者番号 30011，30012，30006，30009，30024，30044，30121 及び 30102）が認められた。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

ベースライン評価後に以下の基準値からの逸脱が認められた。

スクリーニング時に心拍数が基準値内であった被験者のうち 9 例（被験者番号 30001，30028，30031，30045，30106，30112，30124，30110 及び 30118）では治験期間中に基準値を上回る立位心拍数（最大値：123 bpm）が認められた。仰臥位心拍数の基準値からの逸脱は認められなかった。

被験者 2 例に基準値を下回る立位収縮期血圧が認められた［被験者番号 30042 の Day 57（84 mmHg）及び被験者番号 30050 の Day 8（86 mmHg）］。仰臥位収縮期血圧の基準値からの逸脱は認められなかった。被験者番号 30048 では Day 64 に基準値を下回る仰臥位拡張期血圧（47 mmHg）が認められ，11 例（被験者番号 30011，30017，30007，30009，30024，30114，30115，30124，30102，30109 及び 30116）では基準値を上回る仰臥位拡張期血圧（最大値：120 mmHg）又は基準値を上回る立位拡張期血圧（最大値：120 mmHg）が治験期間中に認められた。

④ 診察所見

スクリーニング時（Day 0）及び治験完了時の診察で異常が認められた被験者数を群別に表 2.7.6.7.2-5 に示す。

大多数の異常（主に「胸部及び肺」，「外見」，「心臓」及び「皮膚」に関連するもの）は，Day 0 に既に認められていた。

表 2.7.6.7.2-5 診察で認められた異常

	I 群 (n=10)		II 群 (n=10)		III 群 (n=20)		IV 群 (n=10)*		V 群 (n=10)	
	Day 0	治験完了時	Day 0	治験完了時	Day 0	治験完了時	Day 0	治験完了時	Day 0	治験完了時
腹部	2	2					1		1	1
胸部及び肺	1	1	2	2	1		2	1		3
外見	1			1	5	5	3	4	2	2
心臓	2	2	2	1	1	2	2	2	1	1
筋骨格系			1	1			1	1	1	1
神経系			1	1		1				
皮膚	2	2	1	2	3	4	1	1	1	1

*：IV 群の被験者番号 30122 では治験完了時の評価が行われなかったため，治験完了時に 9 例のみを検討した。
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Table 4-6

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

b) 心電図

① 記録されたパラメータ

心電図パラメータにおいて一定の傾向を示す変化は認められなかった。

ベースライン評価後に以下の基準値からの逸脱が認められた。

スクリーニング時に心拍数が基準値範囲内（55～100 bpm）であったが，治験完了時に基準値をわずかに上回る心拍数が認められた被験者は 3 例（被験者番号 30017，30001 及び 30123，治験完了時それぞれ 101，102 及び 105 bpm，スクリーニング時それぞれ 98，88 及び 77 bpm）であり，治験完了時に基準値を下回る心拍数が認められた被験者は 1 例（被験者番号 30018，治験完了時 51 bpm，スクリーニング時 56 bpm）であった。

スクリーニング時に PQ 間隔が基準値範囲内であったが，治験完了時に基準値上限（200 ms）を超える PQ 間隔が 2 例認められた［被験者番号 30004（治験完了時 220 ms，スクリーニング時 180 ms）及び被験者番号 30041（治験完了時 210 ms，スクリーニング時 160 ms）］。被験者番号 30004 の基準値からの逸脱は治験担当医師により臨床的に問題ありと判定され，有害事象（房室ブロック）と判断された。

② 補正 QT 間隔

治験完了時に QTcB，QTcF 又は QTlc の基準値からの逸脱が計 14 例に認められた。詳細を表 2.7.6.7.2-6 に示す。

30～60 ms の QTc 間隔の境界域の延長，60 ms を超える QTc 間隔延長を基準値からの逸脱と定義した。なお，QTc 間隔の基準値内，境界域及び延長について，基準値が男性 430 ms 未満，女性 450 ms 未満，境界域が男性 430～450 ms，女性 450～470 ms，延長が男性 450 ms 超，女性 470 ms 超と定義した。

いずれの群でも，治験完了時に境界域の QTcF 又は QTcF 間隔延長が認められた被験者はなかった。

14 例のうち治験完了時に境界域の QTcB 又は QTlc が認められた被験者は 5 例であり，うち 1 例ではスクリーニング時に既に境界値が認められた。他の 9 例における QTc 間隔は基準値内であったが，治験完了時にスクリーニング時に比べ 30～60 ms 又は 60 ms を超える QTcB，QTcF 又は QTlc 間隔の延長が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.2-6 スクリーニング評価後に QTcB，QTcF 又は QTlc の基準値からの逸脱が 1 回以上認められた被験者

群	被験者番号	QTcB（ms）		QTcF（ms）		QTlc（ms）	
		スクリーニング時の値	治験完了時の変化	スクリーニング時の値	治験完了時の変化	スクリーニング時の値	治験完了時の変化
I	30016	375	30	363	27	367	25
	30021	430 BOR	4 BOR	416	13	417	13 BOR
	30023	364	44	382	33	369	44
II	30008	386	33	366	29	371	26
	30010	304	91	309	63	303	74
	30022	381	57 BOR	363	48	369	41
III	30029	408	28 BOR	391	26	394	23
	30042	381	48	363	38	369	32
	30043	379	74 BOR	376	47	377	44
	30048	351	100 BOR	354	68	352	68
IV	30111	407	28	383	57	387	52
V	30109	351	32	340	21	346	21
	30118	415	24	385	33	387	32
	30123	385	38	370	16	374	12

BOR：境界域
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Table 4-10

JEDI_DEV00\ 0900fde980397995\ 1.36\ 2012-07-25 11:25

c)　注射部位の評価及び注射時の疼痛の評価

①　治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.7.2-7 に示す。硬結は全群で高頻度に発現したが，発赤及び腫脹は III 群で高頻度に発現した。

表 2.7.6.7.2-7 治験担当医師による注射部位の評価

注射部位の評価	I群 (n=10)	II群 (n=10)	III群 (n=20)	IV群 (n=10)	V群 (n=10)
治験担当医師が以下の事象を1回以上認めた被験者数					
硬結	6	4	17	5	8
疼痛	4	5	13	6	6
発赤	0	0	10	1	1
腫脹	0	0	8	0	2

参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Table 4-11

②　被験者による注射時の疼痛の評価

被験者による注射時の疼痛の評価を表 2.7.6.7.2-8 に示す。大多数の被験者は「疼痛は全くない」と評価し，60 例中 12 例（主に III 群）のみが「わずかな疼痛」を 1 回以上評価した。

表 2.7.6.7.2-8 被験者による注射時の疼痛の評価

	I 群 (n=10)	II 群 (n=10)	III 群 (n=20)	IV 群 (n=10)	V 群 (n=10)
以下の疼痛を1回以上訴えた被験者数					
わずかな疼痛	1	1	7	2	1
強いが耐えられるほどの疼痛	0	0	0	0	0
耐えられないほどの疼痛	0	0	0	0	0

参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Table 4-12

治験薬初回投与直後に 2 例の被験者（III 群の被験者番号 30025 及び 30045）が注射時の疼痛を「わずかな疼痛」と評価し，うち 1 例（被験者番号 30045）は 4 回目投与（Day 85）の直後にも「わずかな疼痛」と評価した。

被験者番号 30048（III 群）は 4 回の投与をすべて「わずかな疼痛」と評価した。

治験薬の局所忍容性は極めて良好であり，注射部位のわずかな疼痛が認められた被験者は少数にとどまった。

(5) 薬物動態

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（中央値）の要約を表 2.7.6.7.2-9 に示す。

PALI palm 初回投与後のパリペリドンの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は，I 群，II 群及び III 群で 10 日（中央値：240 時間），IV 群で 14 日（中央値：336 時間），V 群では 12.5 日（中央値：301 時間）であった。PALI palm 最終投与後の t_{max} は，5 群ともに 3～4 日（中央値：72～96 時間）と短くなった。

最終投与後の最高血漿中濃度（C_{max}）は，I 群，II 群及び III 群では初回投与後の約 1.5 倍高かったが，IV 群及び V 群ではその差は小さかった。

最終投与後と初回（IV 群及び V 群では 2 回目）投与後の AUC_{τ} の比は，I 群で 1.9，II 群で 1.8，III 群で 1.4，IV 群で 1.1 及び V 群で 1.2 であった。AUC_{τ}（最終投与後）と AUC_{35d}（初回及び 2 回目の投与後）の比は IV 群及び V 群ともに 1.0 であった。

定常状態における最高濃度とトラフ濃度の比（C_{max}/C_{min}）の中央値は，I 群で 1.75，II 群で 1.54，III 群で 1.91 であり，IV 群及び V 群では若干高かった（IV 群：2.34，V 群：2.55）。定常状態における平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$）の中央値は，I 群で 13.7 ng/mL，IV 群で 16.1 ng/mL，II 群で 29.9 ng/mL，III 群で 37.4 ng/mL 及び V 群で 40.6 ng/mL であった。

以上，最終投与後と初回（IV 群及び V 群では 2 回目）投与後における蓄積比，及び最終投与後と初回投与後の C_{max} の中央値の差は，投与開始時に 1 週間隔で 2 回投与する投与法の方が，初回に維持用量の 2 倍の負荷用量で投与する投与法に比べ若干小さかった。

JEDI_DEV00\0900fde980397995\1.36\2012-07-25 11:25

表 2.7.6.7.2-9 血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータの要約

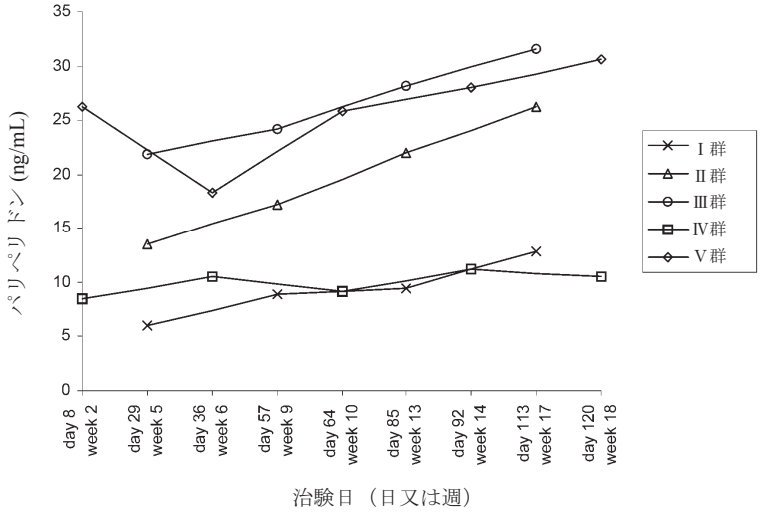
パラメータ		群				
		I (n=10)	II (n =9)	III (n=20)	IV (n=10/9)*	V (n =10)
初回投与（用量）		100 mg eq.	200 mg eq.	300 mg eq.	50 mg eq.	150 mg eq.
		平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値
C_{max}	ng/mL	17.4 (14.3) 12.1	21.5 (9.0) 20.8	45.2 (29.4) 38.0	22.3 (12.0) 18.4	60.7 (33.2) 62.5
t_{max}	h	48.00 - 503.73 240.01	72.03 - 670.92 239.37	23.77 - 673.05 240.00	191.95 - 673.13 335.94	96.78 - 840.77 301.00
t_{max}	days	2.0 – 21.0 10.0	3.0 – 28.0 10.0	1.0 – 28.0 10.0	8.0 – 28.0 14.0	4.0 – 35.0 12.5
AUC_{τ}**	ng·h/mL	7318 (5588) 4886	10428 (3358) 11459	19772 (11134) 17616	10154 (4344) 9507	23388 (13563) 23000
AUC_{35d}	ng·h/mL	- -	- -	- -	11307 (4735) 10829	26641 (14452) 27454
最終投与（用量）		50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	50 mg eq.	150 mg eq.
		平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値	平均値 (SD) 中央値
C_{min}	ng/mL	10.6 (3.76) 10.5	21.4 (5.43) 23.3	27.3 (11.9) 26.8	11.1 (4.09) 9.71	23.3 (9.74) 24.8
C_{max}	ng/mL	18.6 (6.61) 18.0	35.6 (6.22) 35.8	52.8 (21.3) 50.5	28.6 (16.8) 24.1	67.2 (41.2) 56.1
t_{max}	h	24.00 - 503.43 84.14	48.00 - 673.02 96.45	8.00 - 240.15 95.79	47.70 - 336.30 95.55	24.03 - 337.02 71.80
t_{max}	days	1.0 – 21.0 3.5	2.0 – 28.0 4.0	0.3 – 10.0 4.0	2.0 – 14.0 4.0	1.0 – 14.0 3.0
AUC_{τ}	ng·h/mL	9599 (2943) 9172	19239 (3990) 20111	25604 (9947) 25108	11066 (3192) 10808	29627 (14261) 27265
DN AUC_{τ}***	ng·h/mL	19197 (5885) 18343	19239 (3990) 20111	17069 (6632) 16739	22133 (6384) 21616	19751 (9507) 18177
C_{max}/C_{min}		1.80 (0.32) 1.75	1.72 (0.40) 1.54	1.99 (0.55) 1.91	2.53 (0.86) 2.34	2.97 (1.50) 2.55
$C_{avg,ss}$	ng/mL	14.3 (4.38) 13.7	28.6 (6.0) 29.9	38.1 (14.8) 37.4	16.5 (4.7) 16.1	44.1 (21.2) 40.6
FI	%	56.7 (16.9) 55.6	50.1 (17.4) 44.3	66.6 (28.5) 63.7	96.7 (49.1) 93.1	88.8 (41.9) 85.8

t_{max}：最小値－最大値，中央値
*：初回投与：n=10，最終投与：n=9
**：I，II 及び III 群：AUC day 1- 28，IV 及び V 群：AUC day 8-35
***：用量 100 mg eq.で規格化
注：PALI palm（F004 製剤）の投与スケジュールは以下のとおりであった。
　I 群：PALI palm 100 mg eq.投与後，50 mg eq.月 1 回投与を 3 回行った。
　II 群：PALI palm 200 mg eq.投与後，100 mg eq.月 1 回投与を 3 回行った。
　III 群：PALI palm 300 mg eq.投与後，150 mg eq.月 1 回投与を 3 回行った。
　IV 群：PALI palm 50 mg eq.投与 1 週間後，同一用量で月 1 回投与を 4 回行った。
　V 群：PALI palm 150 mg eq.投与 1 週間後，同一用量で月 1 回投与を 4 回行った。
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Changed Data Table 4-2，Display 9

PALI palm 投与前のパリペリドン濃度（中央値）を図 2.7.6.7.2-1 に，群ごとの中央値を表 2.7.6.7.2-10 に示す。

投与開始時に 1 週間隔で 2 回投与した場合，初回に維持用量の 2 倍の負荷用量で投与した場合に比べ，血漿中パリペリドンは速やかに定常状態に到達した。I 群，II 群及び III 群では，時間の経過に伴い PALI palm 投与前の血漿中パリペリドン濃度の中央値の上昇が認められた。IV 群では Week 2 以降に定常状態への到達が示唆され，V 群では Week 2 と Week 10 の PALI palm 投与前の血漿中パリペリドン濃度の中央値がほぼ同様であり，Week 6 に濃度の低下を認めた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25



参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Figure 4-1

図 2.7.6.7.2-1 PALI palm 投与前のパリペリドン濃度（中央値）

表 2.7.6.7.2-10 PALI palm 投与前のパリペリドン濃度の群ごとの中央値

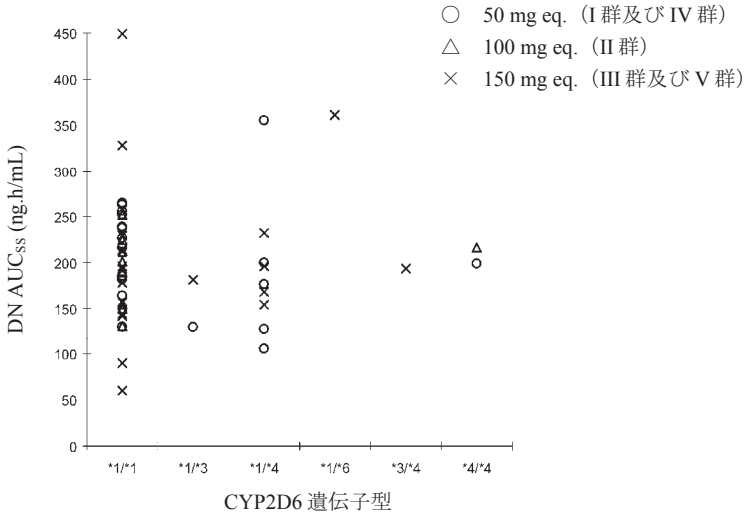
治験日 I～III群　(IV～V群)	投与前のパリペリドン濃度（ng/mL）				
	I 群 50 mg eq.	II 群 100 mg eq.	III 群 150 mg eq.	IV 群 50 mg eq.	V 群 150 mg eq.
(8)	-	-	-	8.45	26.2
29 (36)	6.00	13.6	21.9	10.5	18.4
57 (64)	8.84	17.2	24.3	9.15	25.9
85 (92)	9.46	22.0	28.2	11.2	28.0
113 (120)	12.9	26.2	31.6	10.5	30.6

参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Table 4-3

血漿中パリペリドンの薬物動態に対する CYP2D6 遺伝子多型の影響を図 2.7.6.7.2-2 に示す。

用量で規格化した AUC_{τ} に及ぼす CYP2D6 の遺伝子型の影響を視覚的に検討した結果，CYP2D6 遺伝子型の間で AUC_{τ} の分布に差はなく，CYP2D6 の表現型が Poor Metabolizer（PM）と予測された 3 例（*3/*4 アレルのヘテロ接合型が 1 例，*4/*4 アレルのホモ接合型が 2 例）の間でも差はないと考えられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25



*1/*1, *1/*3, *1/*4, *1/*6：extensive metabolizer（EM）
*3/*4, *4/*4：poor metabolizer（PM）
I 群：PALI palm 100 mg eq.投与後，50 mg eq.月 1 回投与を 3 回行った。
II 群：PALI palm 200 mg eq.投与後，100 mg eq.月 1 回投与を 3 回行った。
III 群：PALI palm 300 mg eq.投与後，150 mg eq.月 1 回投与を 3 回行った。
IV 群：PALI palm 50 mg eq.投与 1 週間後，同一用量で月 1 回投与を 4 回行った。
V 群：PALI palm 150 mg eq.投与 1 週間後，同一用量で月 1 回投与を 4 回行った。
参照元：5.3.3.2.5　R092670-BEL-7 試験　治験総括報告書　Display 12

図 2.7.6.7.2-2 パリペリドンの薬物動態に対する CYP2D6 遺伝子多型の影響

JEDI_DEV00\ 0900fde980397995\ 1.36\ 2012-07-25 11:25

2.7.6.7.3　結論

投与開始時に 1 週間隔で 2 回投与する投与法は，初回に維持用量の 2 倍の負荷用量を投与する投与法に比べ，血漿中パリペリドン濃度が速やかに定常状態に到達し，濃度変動の幅が大きかった。したがって，投与後 1 カ月以内に定常状態に到達させるという目標は，投与開始時に 1 週間隔で 2 回投与する投与法ではほぼ達成されたが，初回に維持用量の 2 倍の負荷用量で投与する投与法では達成できなかった。心血管系の安全性パラメータ（心電図及びバイタルサイン）及び臨床検査での安全性パラメータには一定の傾向を示す変化は認められなかった。治験期間中に 2 例を除く全被験者に有害事象が認められたが，3 件を除きいずれも重症度が軽度又は中等度であった。III 群（初回のローディング投与を両側の臀部に分けて行う）を除き，局所忍容性において有意な群間差は認められなかった。

以上を総括すると，投与開始時に 1 週間隔で 2 回投与する投与法は，以下の結果から，更に開発を進めるべきであると考えられる。

- 投与開始後 1 カ月以内に定常状態に到達したこと
- 注射部位に発赤及び腫脹の発現，特に最大用量（PALI palm 150 mg eq.）での発現が少なかったこと
- 治療開始後 1 週間目に再来院することで被験者の追跡調査が適切に行えること

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397995 \ 1.36 \ 2012-07-25 11:25

2.7.6.8 海外臨床第 I 相試験（R092670-INT-12，参考資料：5.3.3.2.6）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルを単回筋肉内投与したときの忍容性，安全性及びパリペリドンの薬物動態

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.8.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象とし，25，50，100 及び 150 mg eq.のパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を単回筋肉内投与したときのパリペリドン及び PALI palm の薬物動態プロファイルを明らかにすること。

2. 副次目的

・ PALI palm の忍容性及び安全性を確認すること。

・ パリペリドンの鏡像異性体の薬物動態を明らかにすること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検，ランダム化，並行群間比較

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 性別を問わず年齢が 18～65 歳の患者。
2. 肥満度指数（BMI）が 15～35 kg/m^2 の患者。
3. 同意文書に署名が得られた患者。
4. DSM-IV の診断基準に基づき，統合失調症のいずれかの病型［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），統合失調症様障害（295.40），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。ただし，本治験に参加するのに十分安定している患者のみ。
5. 治験薬投与前 2 週間以内に実施された治験前の診察所見，心電図（ECG），血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査により健康であることが確認された患者。患者の血液生化学

JEDI_DEV00\ 0900fde9803925e1\ 1.25\ 2012-07-05 13:39

検査，血液学的検査又は尿検査の結果が臨床検査機関の基準値範囲から外れる場合，治験担当医師がその逸脱が臨床的に問題となるものではないと判断した場合にのみ本治験に組み入れることは可能とした。肝機能検査及び腎機能検査については，検査値が基準値上限の 2 倍以内であることとした。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV に基づいた活性物質依存又は過去 1 年間にその既往がある患者。
2. DSM-IV の診断基準に基づき第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。
3. 以下の抗精神病薬を併用している患者。

・ 治験薬初回投与前 2 週間以内の経口リスペリドン又はクロザピン療法

・ 治験薬初回投与前 100 日以内のリスペリドン持効性注射剤（LAI）

・ 治験薬初回投与前 10 カ月以内の PALI palm

・ 治験薬初回投与前 1 サイクル以内の他の神経遮断薬 LAI

4. 治験薬初回投与前 30 日間に他の治験薬に関する試験に参加した患者。
5. 治験薬初回投与の 2 週前以内に，肝酵素誘導作用（例：リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン等）又は阻害作用（例：シメチジン，フルオキセチン，ミコナゾール，ケトコナゾール等）を有する併用禁止薬を使用した患者。
6. リスペリドンに対するアレルギー反応の既往がある患者。
7. 悪性症候群の既往がある患者。
8. 急性の安定しない又は重大な未治療の医学的疾患（例：感染，不安定な糖尿病，コントロールされていない高血圧，不安定狭心症等）を有する患者。
9. 自殺念慮がみられる患者。
10. 初回来院前 60 日以内に献血をした患者。
11. 中央検査機関により治験薬初回投与の 2 週前以内に実施された血清 hCG 検査で妊娠が確認されている女性患者，又は授乳中の女性患者。
12. 適切な避妊法（経口避妊薬，子宮全摘，両側卵管結紮，子宮内器具，又は禁欲）を行っていない妊娠可能な女性（閉経後 2 年未満）。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：48 例

・ 登録被験者数：48 例

JEDI_DEV00\0900fde9803925e1\1.25\2012-07-05 13:39

・ 被験者数設定の根拠：

1000 回のシミュレーション試行に基づき正式な検出力の計算を実施した。C_{max} 及び AUC_{∞} が両方とも F4 製剤を用いた BEL-2 試験で観察された範囲内に納まれば，試行は成功であると判断した。シミュレーションは各用量の対数変換した AUC が正規分布 N（平均値μ，分散 σ^2）に従い，50 mg で N（4.0445, 0.0842），100 mg で N（4.3883, 0.1530），150 mg で N（4.5650, 0.0913）とした仮説に基づいた。1 群あたり 12 例の場合は検出力 71.4%と算出され，本探索的試験においてこの被験者数は十分であると考えた。なお，本治験は新しい PALI palm 製剤の薬物動態を検討することを目的としており，F4 製剤との正式な比較を目的とするものではなかった。

(8) 治験薬

本治験では治験薬の安全性及び忍容性を確保するために，イヌを用いた検証的薬物動態試験に基づき，過去に使用した F4 製剤に最も近い F11 製剤を選択した。

治験薬は PALI palm 234 mg，すなわち 150 mg eq.のパリペリドンを含有するバイアルに個別包装し提供した。治験薬は冷蔵保存され（2～8°C，冷凍せず），投与前に室温に戻すこととした。

治験薬のロット情報：

・ PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 01C16/F011

(9) 投与方法

Day 1 に， PALI palm 25，50，100 又は 150 mg eq.（0.25，0.5，1 又は 1.5 mL 水性懸濁液）を被験者の臀部筋に単回投与した。

投与は以下の手順で行った。バイアルを約 15 秒間振り混ぜて均等な懸濁液とし，滅菌済み 21 ゲージ注射針を用い懸濁液の適切な量をバイアルから吸い取り，別の滅菌済み 21 ゲージ注射針に交換して筋肉内投与した。

(10) 試験期間

・ スクリーニング期：最大 1 週間

・ 非盲検期：85 日間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

・ 経口リスペリドン又はクロザピンは治験薬の初回投与の 2 週前から使用を禁止し，本治験期間中も併用禁止とした（ただしオランザピンは併用可とした）。

・ リスペリドン LAI は治験薬の初回投与の 100 日前から使用を禁止し，本治験期間中も併用禁止とした。

・ PALI palm は治験薬の初回投与の 10 カ月前から使用を禁止した。

・ 治験薬の初回投与前 1 サイクル以内の他の神経遮断薬 LAI の投与を禁止し，本治験期間中も併用禁止とした。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803925e1\ 1.25\ 2012-07-05 13:39

・ 強い肝酵素誘導作用又は阻害作用を有する薬剤は，治験薬の初回投与の 2 週前から本治験期間中を通して使用を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

・ 本治験期間中，錐体外路症状（EPS）が発現した場合には，治療のために抗パーキンソン病薬は併用可能とした。

・ 本治験期間中，すべての抗精神病薬の併用は，治験担当医師の判断に基づき個々の被験者にとって可能な限り低い用量に漸減することとした。

(13) 安全性評価

・ 有害事象

・ 診察所見

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清クレアチニン）

・ 薬物スクリーニング

・ 心血管系の安全性（血圧，心拍数，心電図）

・ 注射部位及び被験者による注射時の疼痛の評価

(14) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

パリペリドン，パリペリドンの鏡像異性体［(+)パリペリドン（R078543）及び(-)パリペリドン（R078544）］及び PALI palm の血漿中濃度を測定するため，投与日（Day 1）の投与前，投与後 1，4 及び 8 時間，並びに Day 2，3，5，8，11，13，15，22，29，36，43，50，57，64，71，78 及び 85 の治験薬投与と同時刻に採血した。クレアチニンクリアランスを算出するために尿試料を Day 1 の投与前に採取し，投与後 0～4 時間，4～8 時間，及び 8～24 時間の時間帯に蓄尿を行った。

以下の薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，λ_z，AUC_{last}，AUC_{∞}及び $t_{1/2}$）を算出した。血漿中濃度（C_{max} 及び AUC）の用量比例性を視覚的に評価した。パリペリドンの薬物動態（C_{max} 及び AUC）とクレアチニンクリアランスとの関係，及びパリペリドンの薬物動態と CYP2D6 遺伝子型との関係についても視覚的に検討した。鏡像異性体選択性の測定から得られたデータを用いて光学変換について検討した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(15) 統計手法

1. 解析対象集団

登録された 48 例を解析対象とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39

2. 安全性

有害事象を表に要約した。安全性に関する臨床検査項目の実測値及び心血管系の安全性パラメータ（心電図，心拍数，血圧）のベースラインからの平均変化量について記述統計量を算出した。

3. 薬物動態

すべての薬物動態パラメータ，及び各試料採取時点における血漿中濃度に関して投与群別に記述統計量を算出した。

(16) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：ベルギー，ブルガリア，スペイン

・ 施設数：4 施設

(17) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39

表 2.7.6.8.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

週（Week）	治験日（Day）	投与後の時間	筋肉内投与 (PALI palm) [a]	薬物動態用採血試料の採取＋注射部位の評価 [b]	心拍数＋血圧 [b]	診察所見（身長及び体重を含む）	安全性に関する臨床検査	尿試料採取
スクリーニング					x (+ECG)	x	x[d]	
Day -7，-5，-3					x (+ECG)			
1	1	0 時間	x[a]	x（投与前）	x (+ECG)			投与前尿試料採取，0～4 時間の時間帯の蓄尿開始
		1 時間		x	x			
		4 時間		x	x			0～4 時間の時間帯の蓄尿終了，4～8 時間の時間帯の蓄尿開始
		8 時間		x	x (+ECG)		x[e]	4～8 時間の時間帯の蓄尿終了，8～24 時間の時間帯の蓄尿開始
	2	24 時間		x	x			8～24 時間の時間帯の蓄尿終了
	3	48 時間		x	x (+ECG)			
	5	96 時間		x	x			
2	8	-[c]		x	x			
	11	-		x	x			
	13	-		x	x		x	
3	15	-		x	x (+ECG)			
4	22	-		x	x			
5	29	-		x	x (+ECG)			
6	36	-		x	x			
7	43	-		x	x		x	
8	50	-		x				
9	57	-		x				
10	64	-		x				
11	71	-		x				
12	78	-		x				
13	85	-		x	x (+ECG)	x[f]	x[d]	

a：投与中の被験者による疼痛強度の評価は症例報告書に記録した。
b：評価の順序： 1) 血圧及び心拍数の測定（+心電図）；2) 採血；3) 注射部位の評価。
c：PALI palm 投与と同時刻に実施。
d：妊娠可能な女性は，スクリーニング時及び治験完了時に血清妊娠検査を実施。DNA 解析用血液試料（5～10 mL）は，この手順に対して同意が得られた被験者に限り，スクリーニング時にのみ採取した。
e：クレアチニンの測定のみ。
f：体重測定及び診察所見のみ。（治験実施計画書改訂 2）
参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Table 1

2.7.6.8.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には，4 施設から 48 例の被験者が組み入れられ，PALI palm 25，50，100 又は 150 mg eq. のいずれかの投与群に割り付けられ，全例が単回筋肉内投与を受けた。各投与群の被験者数は 12 例であった。

中止理由を表 2.7.6.8.2-1 に示す。

48 例中 46 例は本治験を完了した。被験者 2 例が治験を中止し，うち 1 例は精神病症状の悪化のためその後の検査を拒否し，もう 1 例は同意を撤回した。

表 2.7.6.8.2-1 中止理由［安全性の解析対象集団］

PALI palm	被験者（被験者番号）	中止理由	中止の時期
50 mg eq.	A30002	その他：精神病症状悪化によりその後の検査を拒否	Day 71
100 mg eq.	A30130	被験者による同意撤回	Day 43[a]

a：治験完了時の評価を実施した。
参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Table 3

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

本治験に組み入れられたすべての被験者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.8.2-2 に，既往歴及び合併症を表 2.7.6.8.2-3 に示す。

全体として，男性被験者は 30 例（62.5%）であり，4 投与群の年齢範囲は 19～61 歳（中央値：40.0 歳），体重は 51～107 kg（中央値：70.5 kg）及び身長は 150～191 cm（中央値：170.0 cm）であった。すべての被験者が DSM-IV に基づき統合失調症と診断され，病型は妄想型が最も多かった（38/48 例，79.2%）。人口統計学的特性に関して 4 投与群間に特記すべき差はなかった。

被験者 24 例では組入れ時に合併症が認められ，17 例は既往歴があった。最も高頻度（全集団において 5 例以上）で認められた合併症は，心血管系疾患（13 例），神経系疾患（7 例）及び精神系疾患（5 例）であった。最も多くみられた心血管系疾患は頻脈であり，主な神経系及び精神系疾患は不安及び不眠症であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39

表 2.7.6.8.2-2 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性

	PALI palm				
	25 mg eq. (N=12)	50 mg eq. (N=12)	100 mg eq. (N=12)	150 mg eq. (N=12)	全体 (N=48)
年齢 (歳)					
平均値 (SD)	38.1 (2.87)	40.2 (3.30)	41.6 (2.02)	35.6 (3.02)	38.9 (1.41)
中央値	39.0	42.5	41.0	34.5	40.0
範囲	22-54	24-61	27-54	19-52	19-61
性別，n (%)					
男性	7 (58.3)	8 (66.7)	8 (66.7)	7 (58.3)	30 (62.5)
女性	5 (41.7)	4 (33.3)	4 (33.3)	5 (41.7)	18 (37.5)
体重 (kg)					
平均値 (SD)	71.8 (3.98)	79.2 (4.75)	72.1 (3.64)	69.1 (1.79)	73.0 (1.87)
中央値	69.0	76.0	70.0	69.0	70.5
範囲	51-101	53-107	53-94	56-82	51-107
身長 (cm)					
平均値 (SD)	168.3 (2.68)	169.2 (2.97)	169.3 (2.85)	171.8 (3.03)	169.6 (1.41)
中央値	168.0	170.5	169.0	171.0	170.0
範囲	153-182	153-183	150-182	156-191	150-191
人種，n (%)					
白人	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	48 (100)
統合失調症の診断，n (%)					
解体型	0	0	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (8.3)
妄想型	8 (66.7)	12 (100)	9 (75.0)	9 (75.0)	38 (79.2)
残遺型	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.1)
統合失調症様障害	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	2 (4.2)
鑑別不能型	2 (16.7)	0	0	1 (8.3)	3 (6.3)

参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Table 4

表 2.7.6.8.2-3 既往歴及び合併症

	PALI palm					
n (%)	25 mg eq. (N=12)	50 mg eq. (N=12)	100 mg eq. (N=12)	150 mg eq. (N=12)	全体 [a] (N=48)	
アレルギー/免疫系	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.1)	[1]
心血管系	2 (16.7)	3 (25.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	13 (27.1)	[13]
皮膚系	3 (25.0)	0	0	1 (8.3)	4 (8.3)	[0]
耳鼻咽喉系	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.1)	[0]
内分泌系	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	4 (8.3)	[4]
眼科系	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.1)	[0]
消化器系	4 (33.3)	0	1 (8.3)	3 (25.0)	8 (16.7)	[4]
泌尿生殖器系	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	6 (12.5)	[1]
血液系	1 (8.3)	0	0	0	1 (2.1)	[0]
筋骨格系	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	6 (12.5)	[4]
神経系	2 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)	9 (18.8)	[7]
精神系	1 (8.3)	0	1 (8.3)	3 (25.0)	5 (10.4)	[5]
呼吸器系	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (4.2)	[2]
その他	0	1 (8.3)	2 (16.7)	0	3 (6.3)	[2]

a：[ ]内の数は，合併症を有する被験者数を示す。
参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Table 5

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

各投与群 12 例，計 48 例全例が PALI palm 25，50，100 又は 150 mg eq.のいずれかの単回筋肉内投与を受けた。

JEDI_DEV00\0900fde9803925e1\1.25\2012-07-05 13:39

(4) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は，3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は，5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，modified World Health Organization Adverse Reaction Terminology （WHOART）用語集を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，基本語（PT）は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J Ver. 14.1，器官別大分類は Japanese Adverse Drug Reaction Terminology（J-ART）で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

すべての有害事象を表 2.7.6.8.2-4 に示す。

全体として，被験者 29 例（60.4%）に 1 件以上の有害事象が発現した。投与群別の有害事象発現割合は PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.群で，それぞれ 58.3%（7/12 例），66.7%（8/12 例），41.7%（5/12 例）及び 75.0%（9/12 例）であった。

最も高頻度（全被験者の 10%以上）で認められた有害事象は頻脈（9/48 例，18.8%）であった。

2 例以上の被験者に認められた有害事象は，頻脈（9 例）のほか，鼻炎，関節痛（各 4 例），不眠症（3 例），不安，神経過敏，傾眠，気管支炎，咳嗽，歯痛，状態悪化，発熱及び発疹（各 2 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39

表 2.7.6.8.2-4 すべての有害事象［すべての被験者］

事象名 器官別大分類 PT	PALI palm 25 mg eq. n（%）	50 mg eq. n（%）	100 mg eq. n（%）	150 mg eq. n（%）	全体 n（%）
被験者数	12	12	12	12	48
有害事象発現例数	7 (58.3)	8 (66.7)	5 (41.7)	9 (75.0)	29 (60.4)
心拍数・心リズム障害	3 (25.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	9 (18.8)
頻脈	3 (25.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	9 (18.8)
精神障害	2 (16.7)	2 (16.7)	0 (0.0)	4 (33.3)	8 (16.7)
不眠症	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	3 (6.3)
不安	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
神経過敏	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
傾眠	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (4.2)
妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
睡眠障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
呼吸器系障害	1 (8.3)	3 (25.0)	1 (8.3)	3 (25.0)	8 (16.7)
鼻炎	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (8.3)
気管支炎	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (4.2)
咳嗽	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (4.2)
気管支痙攣	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
消化管障害	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	6 (12.5)
歯痛	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)
胃食道逆流性疾患	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋・骨格系障害	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	6 (12.5)
関節痛	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	4 (8.3)
骨障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
一般的全身障害	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (8.3)
状態悪化	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (4.2)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
皮膚・皮膚付属器障害	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (8.3)
発疹	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)
湿疹	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
光線過敏性反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)
心・血管障害（一般）	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (4.2)
低血圧	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
抵抗機構障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	2 (4.2)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
中枢・末梢神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.1)
肝臓・胆管系障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
女性生殖（器）障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39

表 2.7.6.8.2-4 すべての有害事象［すべての被験者］（続き）

事象名 器官別大分類 PT	PALI palm 25 mg eq. n（%）	50 mg eq. n（%）	100 mg eq. n（%）	150 mg eq. n（%）	全体 n（%）
二次用語	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
嚢胞	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
視覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)
眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (2.1)

注：有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化した。基本語（PT）は MedDRA/J Ver. 14.1，器官別大分類は J-ART で和訳した。
発現割合は，各投与群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Attachment 3.1.1

②　重症度別の有害事象

有害事象の重症度は 1 例のうつ病（被験者番号 A30007，PALI palm 150 mg eq.群）を除き，すべて軽度又は中等度であった。同被験者は高度のうつ病（症例報告書記載用語：気分障害）が発現し，入院が必要であったため重篤な有害事象として報告された。

b)　死亡及びその他の重篤な有害事象

①　死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

②　重篤な有害事象

重篤な有害事象は 3 例に 6 件認められ，有害事象の種類は状態悪化，不安，関節痛，不眠症，うつ病であった。

c)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2)　臨床検査値

a)　臨床検査値の推移

血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査では，スクリーニング時と比べて一貫した変化又は臨床的に問題となる変化はいずれも認められず，投与群間で臨床的に問題となる差も認められなかった。

b)　個々の被験者における変化

尿量又は尿中クレアチニン濃度について完全データが得られた 43 例中 10 例（女性 6 例，男性 4 例）は，Day 1 の 24 時間クレアチニン排泄量が基準値下限（24 時間値：女性 600 mg，男性 800 mg）を下回った。クレアチニンクリアランスの範囲は 1.11～8.45 L/時間であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803925e1\ 1.25\ 2012-07-05 13:39

c) 個々の臨床的に重要な異常

有害事象として認められた臨床検査の異常は 1 例（被験者番号 A30002，PALI palm 50 mg eq.群）に認められた GGT 増加 1 件のみであった。この被験者の GGT はスクリーニング時に既に基準値範囲外（スクリーニング時の GGT 89 U/L，基準値 10～61 U/L）にあり，本被験者の GGT 増加はアルコールの乱用が原因であると推察された。他の肝機能検査値はすべて基準値範囲内であった。

血糖値のわずかな上昇は 10 例に認められたが，うちの 5 例は非空腹時血糖値の可能性が高いことが判明した。糖尿病（血糖値 11 mmol/L 以上）又は高血糖（8.9 mmol/L 以上 11 mmol/L 未満）が疑われる WHO 基準に該当する被験者はなかった。

これらの異常に明確な用量反応関係はみられず，臨床的に問題であると判断されたものはなかった。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

PALI palm 投与で平均脈拍数のわずかな増加及び収縮期血圧のわずかな低下が認められたが，臨床的に問題となる変化ではなかった。拡張期血圧では一貫した変化は認められなかった。

② 個々の臨床的に問題となる異常

被験者 3 例（被験者番号 A30108，A30117 及び A30103）に認められた基準値を上回る立位脈拍数の増加は治験担当医師により有害事象（頻脈）として報告された。その他の基準値から逸脱したバイタルサイン値は臨床的に問題となるものではないと判断された。

③ 診察所見

治験組入れ時の診察所見で異常はなかったが Day 85 に異常所見が認められた被験者は PALI palm 150 mg eq.群の 3 例であった。内訳は，軽度の喘鳴（被験者番号 A30001），喘鳴の悪化（被験者番号 A30014）及び左手中指の感染（被験者番号 A30204）であった。

b) 心電図

QTc 延長（定義：男性>450 ms，女性>470 ms）が 11 例に認められ，うち 5 例は投与後に延長が認められ（PALI palm 50，100 及び 150 mg eq.群それぞれ 1 例，2 例及び 2 例），他の 6 例は投与前から QTc 延長が認められた。Day 1 の投与前値に比べ，30～60 ms の QTc 延長が認められた被験者は 13 例（PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.群でそれぞれ 2 例，3 例，3 例及び 5 例）であった。13 例中 8 例では 30～60 ms の QTc 延長が投与前にも観察された。

心電図の検査結果から，臨床的に問題となる投与に関連した安全性の問題は認められなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803925e1\1.25\2012-07-05 13:39

c) 注射部位の評価及び注射時の疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

薬物動態評価用試料採取と同じ時点で，治験担当医師は注射部位を硬結，疼痛，発赤及び腫脹について評価し，項目ごとに症状なし，軽度，中等度又は高度のスコアを付記した。高度の注射部位反応は認められなかった。

被験者番号 A30007（PALI palm 150 mg eq.群）では投与 24 時間後及び 48 時間後に中等度の疼痛，並びに投与 24 時間後に中等度の硬結が認められた。被験者番号 A30113（PALI palm 100 mg eq.群）では投与 1 時間後から Day 57 までに軽度の硬結，及び投与 96 時間後に中等度の硬結が認められた。被験者番号 A30205（PALI palm 50 mg eq.群）では投与 24 時間後及び 48 時間後に軽度の硬結が認められた。その他，軽度の疼痛が認められた被験者は，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.群でそれぞれ 2 例，1 例及び 4 例であり，PALI palm 50 mg eq.群では認められなかった。

軽度の発赤が 3 例［被験者番号 A30106（PALI palm 25 mg eq.群），A30129（PALI palm 50 mg eq.群）及び A30113（PALI palm 100 mg eq.群）］に認められ，内訳は投与 4 時間後 2 例，投与 24 時間後 1 例であった。

腫脹は認められなかった。注射部位の評価では明確な用量反応関係は認められなかった。

② 被験者による注射時の疼痛の評価

「耐えられないほどの疼痛」と評価した被験者はなかった。「疼痛全くなし」とした被験者は 31 例，「わずかな疼痛」とした被験者は 16 例（PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.群それぞれ 2 例，3 例，7 例及び 4 例），「強いが耐えられるほどの疼痛」とした被験者は 1 例（PALI palm 50 mg eq.群）であった。

(5) 薬物動態

血漿中 PALI palm 濃度は，PALI palm 100 mg eq.群で 1 例のみ（Day 1 の 1 評価時点），PALI palm 150 mg eq.群で 4 例のみ（Day 1 及び Day 2 のいくつかの評価時点）を対象に評価した。PALI palm の最大測定値は 0.56 ng/mL であった。

1) パリペリドン

a) 血漿中パリペリドン濃度

血漿中パリペリドン濃度（平均値及び中央値）－時間プロファイルの特徴は，速やかな上昇（投与 3～4 日）と，その後の投与 3～4 週までのプラトーな相であった。PALI palm 25 mg～100 mg eq.群では投与後約 2 週，PALI palm 150 mg eq.群では投与後約 1 週でピーク濃度に到達した。その後，平均血漿中濃度は一指数関数的に低下した。85 日間の治験期間を通じ，すべての被験者で血漿中パリペリドン濃度が定量可能であった。

PALI palm 150 mg eq.群の 1 例（被験者番号 30014）は，他の被験者と異なる血漿中パリペリドン濃度 – 時間プロファイルを示した。C_{max} は 70.4 ng/mL（中央値：18.5 ng/mL），t_{max} は 70.0 日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39

（中央値：11.5 日），治験完了時の血漿中濃度は 43.4 ng/mL（中央値：4.46 ng/mL）であった。曝露量（AUC）は PALI palm 150 mg eq.群の他の被験者に比べて 3～4 倍高かった。同被験者は投与前血漿中濃度が検出可能であり，併用禁止薬の経口リスペリドンを使用していた可能性が示唆された。

b) パリペリドンの薬物動態パラメータ

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.8.2-5 に，血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータと用量の関係を図 2.7.6.8.2-1 示す。

PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.群を単回投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は徐々に上昇し，それぞれ投与後 21.0，14.0，17.8 及び 11.5 日（t_{max}，中央値）に C_{max}（中央値，それぞれ 6.8，4.5，13.2 及び 18.5 ng/mL）に達した。PALI palm 25 ～150 mg eq.群の AUC_{last}（中央値）は 4,576～17,047 ng·h/mL であり，AUC_{∞}（中央値）は 5,265～22,496 ng·h/mL であった。

C_{max} 及び AUC は 25 mg eq.から 150 mg eq.まで用量の増加に伴って上昇する傾向がみられた。PALI palm 25 mg eq.群と PALI palm 50 mg eq.群との間で差はみられなかったが，各投与群の被験者数が少なかったためと考えられた。

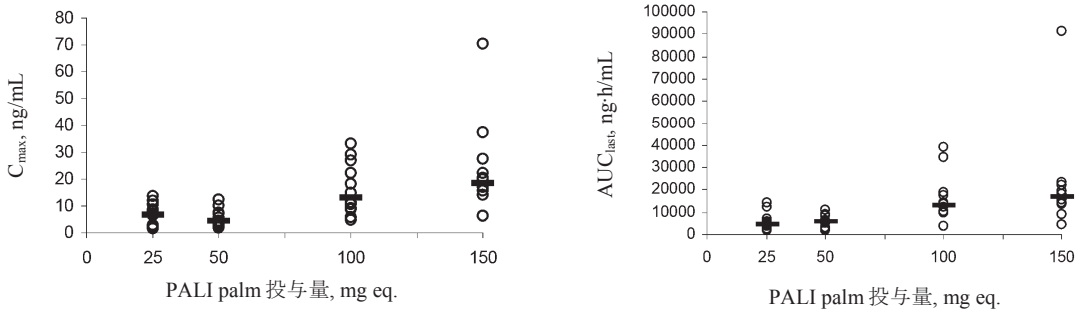
血漿中パリペリドン濃度は，50 mg eq.以上の用量の投与群で 37.6～47.4 日の $t_{1/2}$（中央値）で低下したが，PALI palm 25 mg 群では $t_{1/2}$（中央値）は 20.0 日でやや短かった。

表 2.7.6.8.2-5 血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータの要約

PALI palm 25 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	28.5	24.7	21.0	4.0	84.0
C_{max}, ng/mL	12	6.47	4.26	6.80	1.66	13.7
AUC_{last}, ng·h/mL	12	5641	3994	4576	1884	14169
$t_{1/2}$, 日	12	22.4	9.9	20.0	10.7	43.1
AUC_{∞}, ng·h/mL	12	6987	4773	5265	1984	16157
PALI palm 50 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	24.1	19.7	14.0	10.0	77.0
C_{max}, ng/mL	12	5.66	3.11	4.45	1.91	12.4
AUC_{last}, ng·h/mL	12	5728	2716	5619	1845	10979
$t_{1/2}$, 日	10	49.7	27.4	40.5	17.5	97.1
AUC_{∞}, ng·h/mL	10	8359	3572	7593	2185	14863
PALI palm 100 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	22.4	14.3	17.8	7.0	49.0
C_{max}, ng/mL	12	16.3	9.6	13.2	4.81	33.2
AUC_{last}, ng·h/mL	12	15813	10835	13127	3959	39102
$t_{1/2}$, 日	7	39.8	19.1	37.6	13.3	64.4
AUC_{∞}, ng·h/mL	7	26789	16089	19489	12691	51981
PALI palm 150 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	18.9	20.1	11.5	2.0	70.0
C_{max}, ng/mL	12	22.9	17.2	18.5	6.33	70.4
AUC_{last}, ng·h/mL	12	22226	22338	17047	4780	91206
$t_{1/2}$, 日	10	50.8	24.2	47.4	20.0	91.9
AUC_{∞}, ng·h/mL	10	35480	31111	22496	17939	121261

参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Table 7

JEDI_DEV00\ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39



注：太線は中央値
参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Attachment 2.12

図 2.7.6.8.2-1 血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータと用量の関係

2) パリペリドンの鏡像異性体

パリペリドンの鏡像異性体 R078543 及び R078544 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8.2-6 及び表 2.7.6.8.2-7 に示す。PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.群における R078543 及び R078544 の C_{max} の平均値はそれぞれ 3.57～14.5 ng/mL 及び 2.10～8.63 ng/mL であり，中央値はそれぞれ 2.89～11.9 ng/mL 及び 1.61～6.98 ng/mL であった。R078543 の血漿中濃度は R078544 の約 2 倍であった。

また，各投与群における R078543 及び R078544 の AUC_{last} の中央値はそれぞれ 2,851～10,525 ng·h/mL 及び 1,717～6,340 ng·h/mL であり，R078543 の AUC_{last} は R078544 の約 2 倍であった。

2 つの鏡像異性体では t_{max} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。t_{max} の中央値は R078543 で 8.5～17.8 日，R078544 で 14.0～17.8 日であった。$t_{1/2}$ の中央値は，R078543 で 25.4～41.3 日，R078544 で 27.4～46.6 日であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803925e1\ 1.25\ 2012-07-05 13:39

表 2.7.6.8.2-6 パリペリドンの鏡像異性体（R078543）の薬物動態パラメータ

PALI palm 25 mg eq.群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	27.6	25.2	17.5	4.0	84.0
C_{max}, ng/mL	12	4.26	2.86	4.79	1.10	9.18
AUC_{last}, ng·h/mL	12	3607	2604	2851	1178	8947
$t_{1/2}$, 日	12	26.1	7.6	25.4	17.3	42.8
AUC_{∞}, ng·h/mL	12	4558	3118	3472	1475	10158
PALI palm 50 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	24.1	19.7	14.0	10.0	77.0
C_{max}, ng/mL	12	3.57	1.90	2.89	1.20	7.46
AUC_{last}, ng·h/mL	12	3611	1684	3636	1233	6567
$t_{1/2}$, 日	8	49.3	32.7	39.1	17.8	113
AUC_{∞}, ng·h/mL	8	5305	1296	4897	3391	6974
PALI palm 100 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	22.4	14.3	17.8	7.0	49.0
C_{max}, ng/mL	12	10.4	6.0	8.67	2.97	21.1
AUC_{last}, ng·h/mL	12	10071	6899	8264	2402	24744
$t_{1/2}$, 日	8	39.4	18.1	36.4	13.3	68.7
AUC_{∞}, ng·h/mL	8	16901	9355	14017	7837	32745
PALI palm 150 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	17.8	21.1	8.5	2.0	70.0
C_{max}, ng/mL	12	14.5	11.2	11.9	3.56	46.2
AUC_{last}, ng·h/mL	12	14071	14880	10525	3009	60074
$t_{1/2}$, 日	9	58.8	36.8	41.3	20.9	122
AUC_{∞}, ng·h/mL	9	23231	22405	13550	10310	81164

参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Table 8

表 2.7.6.8.2-7 パリペリドンの鏡像異性体（R078544）の薬物動態パラメータ

PALI palm 25 mg eq.群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	22.5	17.7	17.5	4.0	56.0
C_{max}, ng/mL	12	2.24	1.42	2.17	0.56	4.53
AUC_{last}, ng·h/mL	12	2026	1402	1717	686	5226
$t_{1/2}$, 日	12	43.6	45.7	27.4	15.6	181
AUC_{∞}, ng·h/mL	12	2706	1543	2265	1203	6003
PALI palm 50 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	18.4	10.1	14.0	10.0	42.0
C_{max}, ng/mL	12	2.10	1.21	1.61	0.74	4.91
AUC_{last}, ng·h/mL	12	2116	1060	2023	595	4410
$t_{1/2}$, 日	8	51.2	29.2	44.9	17.1	96.5
AUC_{∞}, ng·h/mL	8	3133	1122	2747	1932	4910
PALI palm 100 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	22.4	14.3	17.8	7.0	49.0
C_{max}, ng/mL	12	5.93	3.54	4.46	1.84	12.1
AUC_{last}, ng·h/mL	12	5743	3948	4763	1411	14384
$t_{1/2}$, 日	9	63.1	58.4	40.2	12.6	205
AUC_{∞}, ng·h/mL	9	9567	5430	7152	4463	18815
PALI palm 150 mg eq. 群	n	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
t_{max}, 日	12	19.9	19.4	14.0	4.0	70.0
C_{max}, ng/mL	12	8.63	6.04	6.98	2.40	24.2
AUC_{last}, ng·h/mL	12	8152	7468	6340	1771	31129
$t_{1/2}$, 日	9	58.3	34.5	46.6	18.4	105
AUC_{∞}, ng·h/mL	9	13312	10322	9626	8128	40234

参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Table 9

3) パリペリドンの薬物動態と CYP2D6 遺伝子型及びクレアチニンクリアランスとの関連性

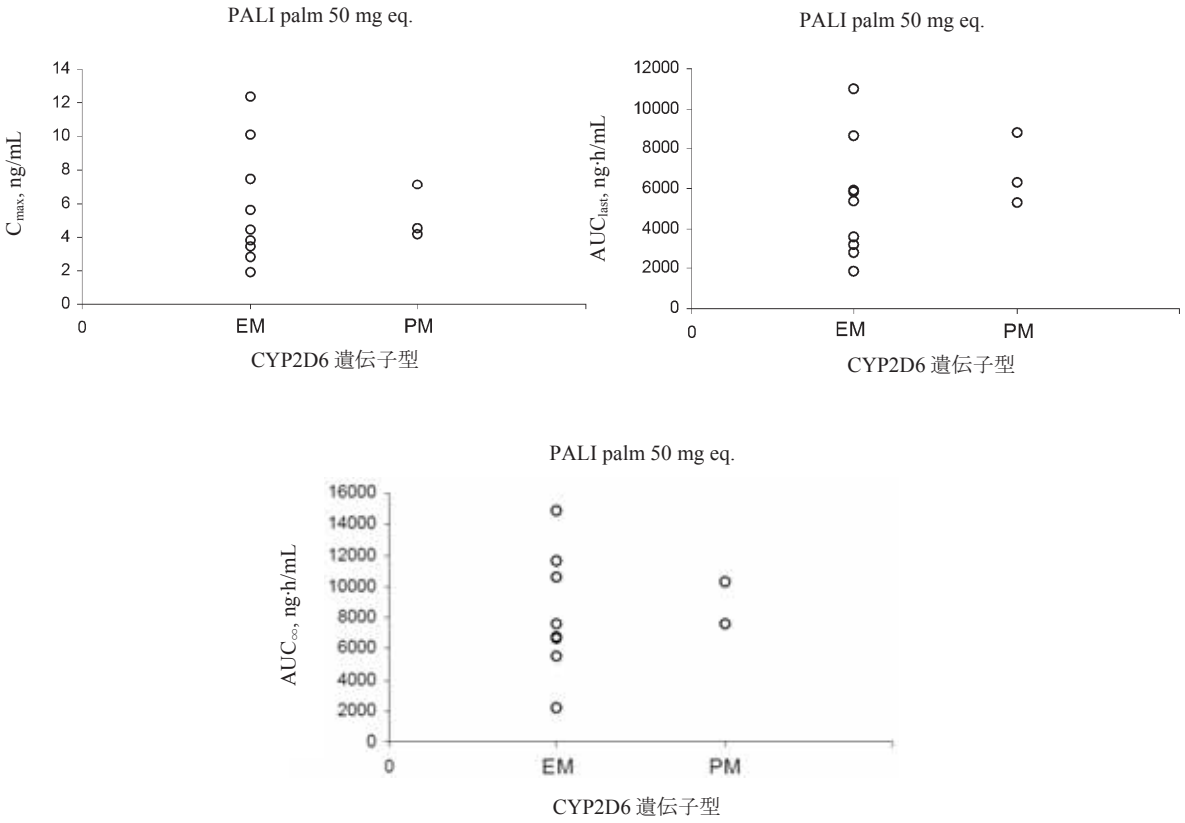
血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）と CYP2D6 遺伝子型の関係（PALI palm 50 mg eq.群）を図 2.7.6.8.2-2 に，血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（AUC_{last} 及び全身クリアランス CL_t）とクレアチニンクリアランスの関係を図 2.7.6.8.2-3 に示す。

CYP2D6 遺伝子型とパリペリドンの薬物動態との関連性，並びにクレアチニンクリアランスとパリペリドンの薬物動態との関連性を，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}に基づき視覚的に検討した。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39

Poor metabolizers（PM）と特定された被験者は 3 例（PALI palm 50 mg eq.群）のみであった。PM における血漿中濃度は，extensive metabolizers（EM）の血漿中濃度の範囲内であった。本治験の限られた情報からは，パリペリドンの薬物動態パラメータと代謝酵素活性との関連性は示唆されなかった。

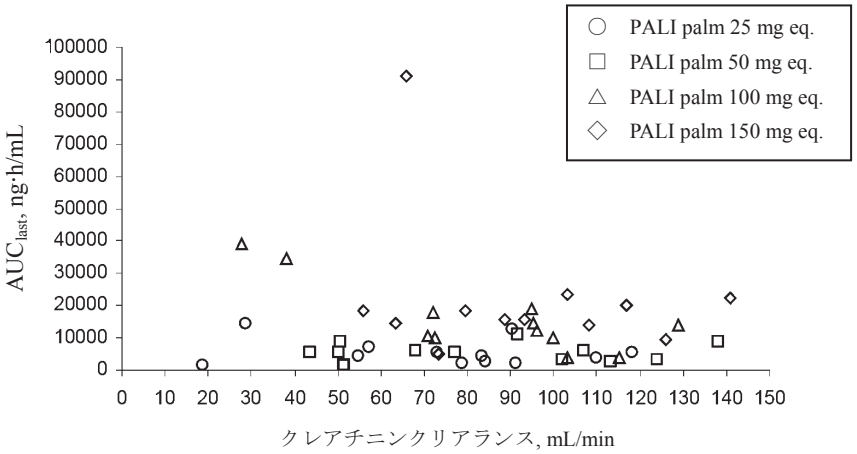
また，クレアチニンクリアランスと血漿中パリペリドン濃度との間，並びに全身クリアランスとクレアチニンクリアランスとの間にも明確な関係は認められなかった。

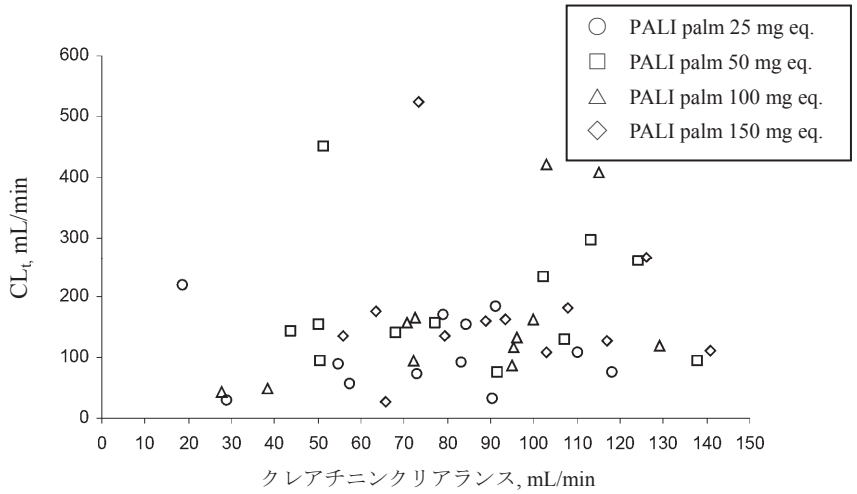


参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Attachment 2.15

図 2.7.6.8.2-2 血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）と CYP2D6 遺伝子型の関係（PALI palm 50 mg eq.群）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803925e1 \ 1.25 \ 2012-07-05 13:39





参照元：5.3.3.2.6　R092670-INT-12 試験　治験総括報告書　Attachment 2.17

図 2.7.6.8.2-3 血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（AUC_{last} 及び全身クリアランス CL_t）とクレアチニンクリアランスの関係

2.7.6.8.3　結論

PALI palm F11 製剤を 25，50，100，又は 150 mg eq.のパリペリドンの用量で単回筋肉内投与したとき，血漿中パリペリドン濃度は徐々に上昇し，中央値で投与後 11.5 日から 21.0 日に最高血漿中濃度に達した。C_{max} 及び AUC は用量の増加に伴い上昇する傾向が認められた。F11 製剤は F4 製剤と比べ，t_{max} は同程度であったが，C_{max} 及び 85 日までの AUC が低く，$t_{1/2}$ が長かったことから，F11 製剤の方が放出時間が長いことが示される。

鏡像異性体 R078543 の曝露量は鏡像異性体 R078544 の曝露量の約 2 倍であった。

F11 製剤を 25，50，100，又は 150 mg eq.のパリペリドンの用量で単回筋肉内投与したときの局所及び全身に対する忍容性は良好であった。安全性の観点から，本製剤の反復投与において禁忌とすべきものはなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803925e1\1.25\2012-07-05 13:39

2.7.6.9 海外臨床第 I 相試験（R092670-USA-3，参考資料：5.3.3.2.7）

標題：統合失調症患者にパリペリドンパルミチン酸エステルを上腕三角筋又は臀部筋に反復投与したときのパリペリドンの薬物動態，忍容性及び安全性

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.9.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 2 つの異なる投与部位［三角筋（上腕）及び臀部筋（臀部）］にパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を投与したときのパリペリドン及び PALI palm の薬物動態を比較検討すること。

2. 副次目的

・ PALI palm の三角筋内投与又は臀部筋内投与の安全性と忍容性を評価すること。

・ 薬物代謝酵素 CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5 の遺伝子多型と薬物動態パラメータとの関係を探索的に検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 性別を問わず年齢が 18～65 歳の患者。
2. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。
3. 精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による診断基準に基づき，統合失調症のいずれかの病型［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。
4. PALI palm 投与開始前 1 カ月にわたり臨床的に安定しており，使用中の抗精神病薬に変更がない患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

5. 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 90 以下で，かつ PANSS の 4 項目（概念の統合障害，猜疑心/迫害感，幻覚による行動，異常な思考内容）のスコアの合計が 16 ポイント以下及び PANSS の個々の項目のスコアがいずれも 5 以下の患者。
6. 肥満度指数（BMI）が 15～35 kg/m^2 の患者。
7. 統合失調症であることを除き，治験薬投与前 3 週間以内に実施された診察所見，心電図，血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査の結果に基づき健康であることが確認されている患者。
8. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れた場合，治験担当医師によりその逸脱が臨床的に問題となるものではないと判断された患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. ベースライン前 12 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，アルコール依存又は物質依存（ニコチン及びカフェイン依存を除く）と診断された患者。スクリーニング前の急性又は間欠的物質乱用は除外基準とせず，治験担当医師の臨床的判断に従うこととした。
2. 強制入院となった患者。
3. 以下の抗精神病薬を併用している患者。

・ PALI palm 投与開始前 4 週間以内のリスペリドン又はクロザピン経口剤
・ PALI palm 投与開始前 100 日以内のリスペリドン持効性注射剤（LAI）
・ PALI palm 投与開始前 10 カ月以内の PALI palm
・ PALI palm 投与開始前 1 投与サイクル以内の他の神経遮断薬 LAI

4. 治験薬投与開始前 30 日以内に，他の治験に参加した（治験薬投与を受けた又は治験医療機器を使用した）患者。
5. 肝酵素誘導作用を有することが確認されている併用禁止薬（リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン等）を治験薬初回投与前 2 週間以内に使用した患者。
6. リスペリドンに対してアレルギー反応の既往がある患者。
7. 悪性症候群の既往がある患者。
8. 急性の不安定な又は重大な未治療の医学的疾患（感染，不安定な糖尿病，コントロールされていない高血圧，不安定狭心症等）のある患者。
9. やや重度又は重度の錐体外路症状（EPS）が認められる患者。
10. 自殺念慮又は暴力行為がみられる患者。
11. PALI palm 初回投与前 60 日以内に献血をした患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

12. 妊娠中（スクリーニング時の血清妊娠検査が陽性又は PALI palm 投与前の尿妊娠検査が陽性）又は授乳中の女性患者。

13. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過していないか，不妊手術を受けていない又は組入れ前及び治験期間を通じて有効な避妊方法（処方薬の経口避妊薬，避妊薬注射剤，子宮内避妊具，二重バリア避妊法，避妊パッチ）を使用していない患者。

14. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：72 例

・ 登録被験者数：83 例

・ 被験者数設定の根拠：

R092670-BEL-2 試験の結果を用いて F004 製剤の個体間変動を推定した。AUC_{∞}の自然対数スケールでの標準偏差（SD）は 100 mg eq.用量群で最も大きかった（0.23）。2 つの投与部位における薬物動態パラメータの真の平均値が等しいと仮定し，SD の保守的な推定値 0.23 を用い，投与部位ごとの被験者数を 15 例以上とした場合，2 つの投与部位間の類似性を示す確率は 0.80 を超える。以上より，1 投与群あたりの評価可能例数が 15 例あれば，意義のある結論を導くことが可能と考えられた。

(8) 治験薬

経口忍容性検査用にリスペリドン 1 mg，2 mg，3 mg 及び 4 mg 錠剤を処方した。

PALI palm F011 製剤は，PALI palm 312 mg，すなわちパリペリドン 200 mg に相当する 2 mL の懸濁液として処方された。

治験薬のロット情報：

・ リスペリドン 1 mg：ロット番号 R12189（処方番号：93P0176E）

・ リスペリドン 2 mg：ロット番号 R12190（処方番号：93P0271）

・ リスペリドン 3 mg：ロット番号 R12191（処方番号：93P0211E）

・ リスペリドン 4 mg：ロット番号 R12192（処方番号：93P0240E）

・ PALI palm 200 mg eq.：ロット番号 01D06/F011（処方番号：F011）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

経口忍容性検査では全被験者にリスペリドン錠剤を最大 3 回投与した。リスペリドンの投与歴がない被験者には 3 日間にわたり 1 mg を 1 日 1 回投与し，リスペリドンの投与歴のある被験者には 1 日目に 2 mg，2 日目に 4 mg，3 日目に 6 mg を 1 日 1 回投与した。リスペリドン 6 mg の 1 日 1 回投与で忍容性が確認された被験者は PALI palm 150 mg eq.の投与を，1 mg,

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

2 mg 又は 4 mg の 1 日 1 回投与にのみ忍容性が確認された被験者は PALI palm 25 mg eq.の投与を受けることとした。

2. 投与方法

被験者はリスペリドンに対する忍容性（6 mg 未満か 6 mg）に基づき，治験担当医師により PALI palm の 2 つの用量（25 mg eq.又は 150 mg eq.）のいずれかに割り付けられた。更に，被験者は用量ごとに三角筋内投与又は臀部筋内投与にランダム化され，Day 1 及び Day 8 に PALI palm 25 mg eq.（懸濁液 0.25 mL）又は PALI palm 150 mg eq.（懸濁液 1.5 mL）を三角筋又は臀部筋のいずれか同じ部位に投与された。スクリーニング前に LAI の投与を受けた被験者には，初回投与を同じ投与部位に行わないこととした。投与部位は左右交互にして，PALI palm の 2 回目（Day 8）は初回投与の対側（右側又は左側）の三角筋又は臀部筋に投与した。

投与の際は，バイアルを約 15 秒間穏やかに振り混ぜて均等な懸濁液とし，滅菌済み 21 ゲージ注射針を用いて懸濁液を適切な量バイアルから吸い取り，別の滅菌済み 21 ゲージ注射針に交換して筋肉内投与した。

(10) 試験期間

- スクリーニング期：最大 5 日間
- 経口忍容性検査期：最大 5 日間
- ウォッシュアウト期：14 日間以上
- 投与期：64 日間
- 電話での治験後追跡調査期：最大 7 日間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

- 経口忍容性検査期間を除き，リスペリドン又はクロザピン経口剤は PALI palm 初回投与前 4 週間以内の投与を禁止し，本治験期間中も併用禁止とした。
- リスペリドン LAI は PALI palm 初回投与前 100 日以内の投与を禁止した。
- PALI palm は PALI palm 初回投与前 10 カ月以内の投与を禁止した。
- 他の神経遮断薬 LAI は，PALI palm 初回投与前当該薬剤の 1 投与サイクル以内の投与を禁止し，本治験期間中も投与を禁止した。
- 強い肝酵素誘導作用を有する薬剤は，PALI palm 初回投与前 2 週間以内の投与を禁止し，本治験期間中も投与を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- 本治験期間中，すべての抗精神病薬は治験担当医師の臨床判断に基づき個々の被験者にとって可能な限り低い用量に漸減することとした。本治験期間中に EPS が発現した場合には，

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

治療のため抗パーキンソン病薬（benztropine 1～2 mg の最大 1 日 2 回経口投与，又はビペリデン 2 mg の 1 日 3 回経口投与）は併用可能とした。

(13) 精神医学的評価

・ PANSS

(14) 安全性評価

・ 有害事象

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）

・ バイタルサイン

・ 12 誘導心電図

・ EPS 評価尺度：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）

・ 診察所見

・ 治験担当医師及び被験者による注射部位の評価

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

パリペリドン及び PALI palm の血漿中濃度を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。パリペリドン及び PALI palm の定量下限値はそれぞれ 0.100 ng/mL 及び 0.200 ng/mL であった。個々の被験者における血漿中パリペリドン濃度推移に基づき，初回投与後に薬物動態パラメータ t_{max1} 及び C_{max1} を算出し，2 回目の投与後に薬物動態パラメータ t_{max2}，t_{last}，C_{max2}，C_{min2}，$AUC_{0\text{-}36d}$，AUC_{last}，AUC_{∞}，AUC_{∞}算出における補外率（$\%AUC_{\infty,ex}$），$t_{1/2}$ 及び λ_z を算出した。

2. ファーマコゲノミクス

Day 1（推奨される）又はそれ以降のいずれかの時点に，本治験のファーマコゲノミクス研究の手順に同意した被験者から血液試料（10 mL）を 1 回採取し，CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5 の遺伝子多型が PALI palm の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 安全性の解析対象集団：ランダム化され，かつ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者

2. 安全性及び精神医学的評価

・ 精神医学的評価：PANSS 総スコア及び Marder の分類による PANSS 下位評価尺度について，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

・ 安全性評価：有害事象を器官別大分類，基本語（PT），重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。各評価時点の臨床検査値，バイタルサイン，体重，心電図，SAS，BARS 及び AIMS の要約では，ベースラインからの変化量の記述統計量を示した。診察所見を一覧表に示し，局所忍容性評価を表にまとめた。

3. 薬物動態

・ 投与部位間でパリペリドン及び PALI palm の薬物動態パラメータが同様であることの検討が目的であり，生物学的同等性の評価は行わなかった。

・ 薬物動態パラメータ及び各採取時点の血漿中濃度について，用量別（25 mg eq.又は 150 mg eq.）及び投与部位別（三角筋又は臀部筋）に記述統計量を算出した。

・ 薬物動態パラメータ（C_{max2}，$AUC_{0\text{-}36d}$，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）は対数スケールで解析した。

・ 三角筋内投与と臀部筋内投与の比較では分散分析を実施し，2 つの用量（25 mg eq.及び 150 mg eq.）における各投与群の平均値の比（三角筋内投与/臀部筋内投与：C_{max2}，$AUC_{0\text{-}36d}$，AUC_{last} 及び AUC_{∞}）及びその 90%信頼区間を算出した。投与部位を因子とする一般線形モデル（GLM）を用いた。90%信頼区間の算出には，各投与群における用量別の最小二乗平均値及び分散分析モデルの平均二乗誤差を用いた。中止例については，薬物動態パラメータが算出可能な場合にはすべての情報を解析に含めた。投与部位別の薬物動態パラメータの平均値の比の 90%信頼区間が 80～125%の範囲内にあれば，投与部位間に類似性があるとみなした。t_{max} の投与部位間の比較には記述統計量を用いた。

・ PALI palm 25 mg eq.及び PALI palm 150 mg eq.の筋肉内投与後の用量比例性は，算出値及び用量で規格化した薬物動態パラメータ（C_{max2}，$AUC_{0\text{-}36d}$ 及び AUC_{last}）を用量に対しプロットし，投与群ごとに評価した。

4. ファーマコゲノミクス

パリペリドンの C_{max}，$AUC_{0\text{-}36d}$，AUC_{∞} 及び AUC_{last} と CYP2D6，CYP3A4 及び CYP3A5 の遺伝子型データとの関係について視覚的に検討した。被験者数が少ないことから統計学的手法は用いず，記述統計量も算出しなかった。遺伝子型と安全性パラメータとの関係については検討しなかった。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：クロアチア及び米国

・ 施設数：6 施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00\0900fde9803979 8b\1.39\2012-07-25 11:23

表 2.7.6.9.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング[a,b]（最大5日間）	経口忍容性検査[b]（最大5日間）	ウォッシュアウト[b]（14日間以上）	投与期																		治験完了/中止時	電話での治験後追跡調査
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
治験日（Day）				1	2	3	4	5	8	9	10	11	12	15	18	22	29	36	43	50	57	64	89-96
週（Week）				1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	5	6	7	8	9	10	15
文書同意取得	X																						
診察所見	X																					X	
既往歴	X																						
精神病歴	X																						
バイタルサイン[c]	X	X		X[e]	X	X	X	X	X[e]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
心電図	X			X[e]					X[e]					X	X	X						X	
安全性に関する臨床検査（+尿検査）[d]	X			X[e]																		X	
薬物スクリーニング検査	X			X[e]					X[e]														
妊娠検査[f]	X[g]			X[e,g]					X[e,g]													X[g]	
肝炎の血清学的検査[h]	X																						
ファーマコゲノミクスの文書同意取得				X[i]																			
ファーマコゲノミクス研究用血液試料採取				X[i]																			
薬物動態評価用血液試料採取				X[j]	X	X	X	X	X[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
身長	X																						
体重	X																					X	
PANSS[k]	X			X[e]																		X	
SAS[k]	X	X		X[e]					X[e]					X		X						X	
BARS[k]	X	X		X[e]					X[e]					X		X						X	
AIMS[k]	X	X		X[e]					X[e]					X		X						X	
経口忍容性検査用リスペリドン錠剤の投与		X																					
PALI palm 筋肉内投与[l]				X					X														
注射部位評価[m]				X	X	X	X	X	X			X		X		X	X	X	X	X	X	X	
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
電話による追跡調査[n]																							X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

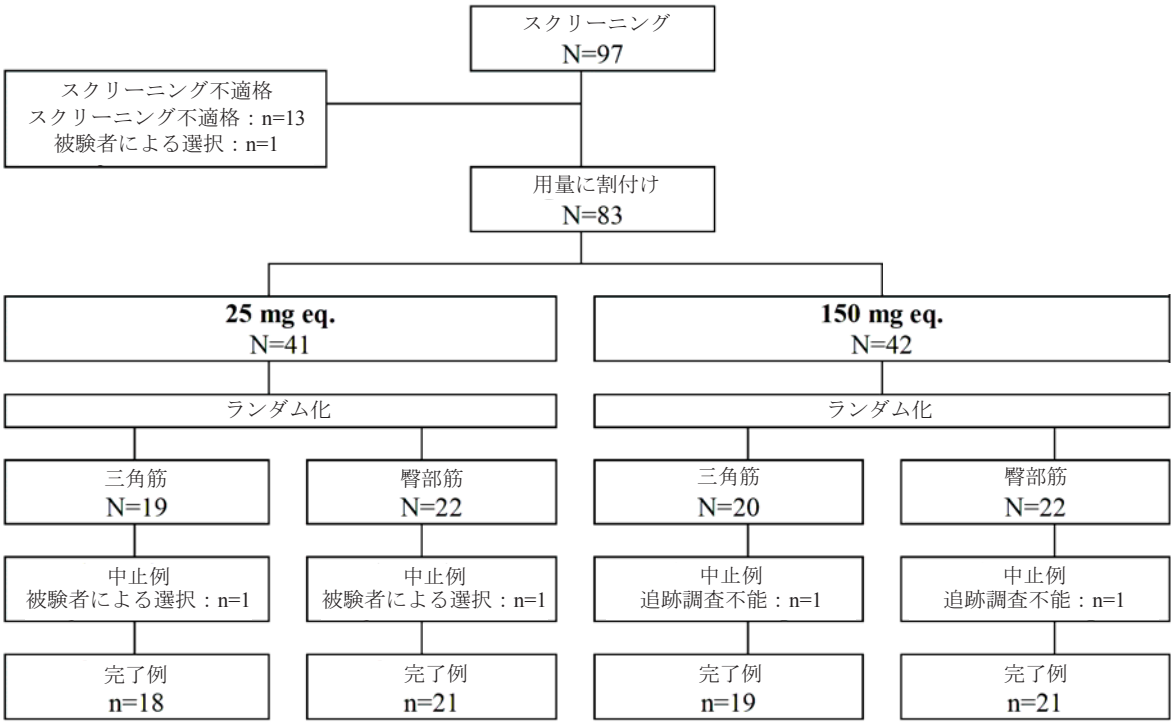
a：スクリーニング期間中にすべての被験者にリスペリドン錠剤を投与した。
b：スクリーニング期に続く経口忍容性検査は，ウォッシュアウト期間中の 10 日以内で実施した。ウォッシュアウトは 14 日間以上とし，Day 1 の前 2 週間以内に実施した。
c：体温，脈拍数及び血圧（仰臥位及び立位）を測定
d：被験者は臨床検査に用いる血液検体採取の前 8 時間以上絶食することとした。
e： 投与前
f：妊娠可能な女性のみ
g：スクリーニング時の血清妊娠検査，治験完了時の尿妊娠検査。引き続き本治験に適格であることを確認するために，各投与前の尿妊娠検査が陰性であることを要件とした。
h：肝炎の血清学的検査には A 型，B 型及び C 型肝炎を含む。
i：Day 1 に実施することが推奨されるが，本治験におけるファーマコゲノミクス研究に同意した被験者から，Day 1 以降いずれかの時点で血液試料（10 mL）を 1 回採取した。
j：投与前，投与後 4，8 及び 12 時間の時点
k：医師が実施することとした。
l：スクリーニング前に LAI の投与を受けた被験者は，その最後の投与と同じ投与部位に初回投与を行わないこととした。投与部位は左右交互に投与することとした［すなわち，前回の投与の対側の（右又は左）臀部又は上腕に投与した］。
m：薬物濃度測定のための各血液試料採取後に治験担当医師が投与部位を評価した。被験者には VAS（visual analog scale）を用いて注射部位の疼痛強度を評価するよう求めた。
n： 電話での治験後追跡調査は，有害事象の評価のため Day 89 から Day 96 の期間に 1 回実施した。併用薬の調査も同様に実施した。
注： Day 12 から Day 18 までの来院は予定来院日の前後 1 日に実施し，Day 22 から治験完了時までの来院は予定来院日の前後 2 日間に実施することとした。
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 4

2.7.6.9.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.9.2-1 に示す。97 例の被験者がスクリーニング検査を受け，適格性が確認された 83 例が PALI palm 25 mg eq.又は PALI palm 150 mg eq.のいずれかの用量の三角筋内投与群又は臀部筋内投与群にランダム化された。83 例のうち，79 例（95%）が治験を完了した。各投与群に 1 例ずつ，計 4 例が治験を中止した。

中止理由を表 2.7.6.9.2-1 に示す。



参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.9.2-1 被験者の内訳［すべての被験者］

表 2.7.6.9.2-1 中止理由［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq. 三角筋 (n=19)	25 mg eq. 臀部筋 (n=22)	150 mg eq. 三角筋 (n=20)	150 mg eq. 臀部筋 (n=22)	全体 (n=83)
治験完了, n (%)	18 (95)	21 (95)	19 (95)	21 (95)	79 (95)
治験中止, n (%)					
追跡不能	0	0	1 (5)	1 (5)	2 (2)
被験者の選択	1 (5)	1 (5)	0	0	2 (2)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

ランダム化されたすべての被験者は治験薬投与を 1 回以上受けたことから，安全性の解析対象集団に含まれた。

(2) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.9.2-2 に示す。

全体では，ランダム化された被験者は男性 62 例（75%）及び女性 21 例（25%）であり，年齢範囲は 20～63 歳であった。統合失調症の病型は妄想型（63%）が最も多かった。4 つの投与群の人口統計学的及びその他の基準値の特性は概して同様であり，本治験実施計画書で規定された標的対象集団と一致していた。ベースライン時の体重及び BMI の平均値に群間差が認められ，PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群の方が，PALI palm 25 mg eq. 臀部筋内投与群及び 150 mg eq. 臀部筋内投与群に比べ，体重及び BMI の平均値が小さかった。BMI の最大値 37 kg/m^2 は本治験の組入れ基準における BMI 範囲の上限値（35 kg/m^2）をわずかに上回っていた。

表 2.7.6.9.2-2 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq. 三角筋 (n=19)	25 mg eq. 臀部筋 (n=22)	150 mg eq. 三角筋 (n=20)	150 mg eq. 臀部筋 (n=22)	全体 (n=83)
性別, n (%)					
男性	13 (68)	16 (73)	16 (80)	17 (77)	62 (75)
女性	6 (32)	6 (27)	4 (20)	5 (23)	21 (25)
人種, n (%)					
白人	11 (58)	13 (59)	9 (45)	10 (45)	43 (52)
黒人	4 (21)	5 (23)	8 (40)	10 (45)	27 (33)
アジア系	1 (5)	0	0	0	1 (1)
その他	3 (16)	4 (18)	3 (15)	2 (9)	12 (14)
年齢（歳）					
平均値 (SD)	44.4 (8.45)	42.9 (12.94)	43.9 (9.45)	42.7 (7.26)	43.4 (9.66)
中央値	44.0	46.5	44.0	44.5	44.0
範囲	29 - 58	20 - 62	23 - 63	26 - 56	20 - 63
ベースライン時の体重（kg）					
平均値 (SD)	80.98 (16.223)	88.65 (15.529)	81.94 (15.725)	88.00 (15.197)	85.11 (15.747)
中央値	79.10	85.75	84.85	87.45	84.40
範囲	56.6 - 111.1	63.0 - 114.5	47.0 - 103.0	61.0 - 117.5	47.0 - 117.5
ベースライン時の身長（cm）					
平均値 (SD)	171.42 (7.401)	175.50 (7.787)	172.94 (8.288)	173.51 (7.922)	173.42 (7.854)
中央値	172.00	175.00	175.30	173.50	174.00
範囲	156.0 - 184.0	160.0 - 193.0	157.5 - 185.0	154.0 - 183.0	154.0 - 193.0
BMI (kg/m^2)					
平均値 (SD)	27.4 (4.10)	28.7 (4.37)	27.3 (4.47)	29.1 (4.23)	28.2 (4.30)
中央値	27.0	28.1	28.4	27.4	27.7
範囲	21 - 35	19 - 36	18 - 34	23 - 37	18 - 37
統合失調症の病型, n (%)					
妄想型	14 (74)	12 (55)	12 (60)	14 (64)	52 (63)
残遺型	2 (11)	4 (18)	4 (20)	2 (9)	12 (14)
鑑別不能型	3 (16)	6 (27)	4 (20)	6 (27)	19 (23)

参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 7

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験薬投与状況を表 2.7.6.9.2-3 に示す。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803979 8b\ 1.39\ 2012-07-25 11:23

PALI palm 25 mg eq.の初回投与の翌日に中止に至った 1 例（被験者番号 100047）を除き，全 82 例がリスペリドン錠剤による 2〜3 日間の経口忍容性検査の後に PALI palm 投与を 2 回受けた。

表 2.7.6.9.2-3 治験薬投与状況［安全性の解析対象集団］

試験期	合計	リスペリドン錠剤（mg）				PALI palm（mg eq.）	
治験日	n (%)	1	2	4	6	25	150
経口忍容性検査期							
第 1 日	83 (100)	37	46	0	0		
第 2 日	83 (100)	37	0	46	0		
第 3 日	82 (99)	37	0	1	44		
PALI palm 投与期							
Day 1	83 (100)					41	42
Day 8	82 (99)					40	42

参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 11

(4) 精神医学的評価の結果

1) PANSS

Day 64 における PANSS 総スコア及び Marder の分類による下位評価尺度のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.9.2-4 に示す。

PALI palm 25 mg eq. 臀部筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq. 臀部筋内投与群では，最終評価時に PANSS 総スコアの減少（改善）が認められ，ベースラインからの平均変化量はそれぞれ -0.90 及び-3.62 であった。一方，PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群では，最終評価時に PANSS 総スコアの増加（悪化）が認められ，ベースラインからの平均変化量はそれぞれ+3.28 及び+2.72 であった。

最終評価時における PANSS 陰性症状及び不安/抑うつのスコアのベースラインからの平均変化量は，PANSS 総スコアの平均減少量と整合していた。臀部筋内投与では PANSS 陰性症状及び不安/抑うつのスコアの減少（改善）が認められ，三角筋内投与では，それらのスコアの増加（悪化）が認められた。なお，最終評価時の PANSS 陽性症状，思考解体及び敵意/興奮のいずれの下位評価尺度スコアにおいても，ベースラインからの平均変化量に特記すべき群間差又は傾向は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

表 2.7.6.9.2-4 Day 64 における PANSS 総スコア及び Marder の分類による下位評価尺度のベースラインからの平均変化量［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq. 三角筋 (n=19)[a]	25 mg eq. 臀部筋 (n=22)[b]	150 mg eq. 三角筋 (n=20)[c]	150 mg eq. 臀部筋 (n=22)[d]
PANSS 総スコア				
ベースライン平均値	56.00	56.86	60.50	62.38
平均変化量 (SD)	+3.28 (6.388)	-0.90 (5.752)	+2.72 (13.266)	-3.62 (9.537)
陽性症状				
ベースライン平均値	14.44	15.10	15.67	16.90
平均変化量 (SD)	+0.78 (2.901)	+0.86 (3.038)	0.00 (3.290)	-1.19 (4.008)
陰性症状				
ベースライン平均値	15.83	16.29	17.83	18.10
平均変化量 (SD)	+0.61 (3.202)	-1.62 (4.056)	+0.94 (5.011)	-1.62 (4.213)
思考解体				
ベースライン平均値	13.00	12.14	14.78	13.95
平均変化量 (SD)	+0.94 (2.388)	-0.05 (2.636)	-0.11 (3.066)	-0.71 (2.283)
敵意／興奮				
ベースライン平均値	5.33	5.57	5.83	5.71
平均変化量 (SD)	+0.33 (1.455)	+0.43 (1.028)	+0.72 (2.630)	+0.24 (1.814)
不安／抑うつ				
ベースライン平均値	7.39	7.76	6.39	7.71
平均変化量 (SD)	+0.61 (1.501)	-0.52 (1.778)	+1.17 (2.503)	-0.33 (1.906)

a：Day 64 における被験者数 n=18
b：Day 64 における被験者数 n=21
c：Day 64 における被験者数 n=18
d：Day 64 における被験者数 n=21
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 10

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，World Health Organization Adverse Reaction Terminology（WHOART）用語集を用いてコード化された。本 CTD 作成にあたり，PT は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）/J Ver. 14.1，器官別大分類は Japanese Adverse Drug Reaction Terminology（J-ART）で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の発現割合は，投与部位（三角筋又は臀部筋）や投与量（PALI palm 25 mg eq. 又は PALI palm 150 mg eq.）を問わず投与群間で同程度であった。全体で最も高い割合で認められた有害事象は，注射部位疼痛（31.3%），体重増加（16.9%），頭痛（15.7%），傾眠（13.3%），起立性低血圧（13.3%）及び不眠症（12.0%）であった。「適用部位障害」に分類された有害事象の発現割合は PALI palm 150 mg eq.投与（42.9%）の方が PALI palm 25 mg eq.投与（19.5%）よりも高く，三角筋内投与（41.0%）の方が臀部筋内投与（22.7%）よりも高かった。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 8b\1.39\2012-07-25 11:23

体重増加を除き，ほとんどの有害事象は治験完了時までに回復していた。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.9.2-5 に示す。

大多数の有害事象は治験担当医師により軽度と判定された。高度の有害事象が 4 例に発現した。内訳はジストニー，不安（いずれも被験者番号 100027），精神病性障害（報告用語：症状激しさの増加，被験者番号 100017），動悸（被験者番号 100005）及び胃潰瘍（被験者番号 100057）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名	25 mg eq. 三角筋 (N=19)					25 mg eq. 臀部筋 (N=22)					25 mg eq. 合計 (N=41)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	17 (89.5)					19 (86.4)					36 (87.8)				
適用部位障害	5 (26.3)	0	5	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	8 (19.5)	0	8	0	0
注射部位疼痛	5 (26.3)	0	5	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	8 (19.5)	0	8	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	4 (21.1)	0	2	2	0	8 (36.4)	0	8	0	0	12 (29.3)	0	10	2	0
頭痛	4 (21.1)	0	2	2	0	5 (22.7)	0	5	0	0	9 (22.0)	0	7	2	0
運動過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
振戦	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0	2	0	0	2 (4.9)	0	2	0	0
ジストニー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
精神障害	3 (15.8)	0	1	2	0	3 (13.6)	0	3	0	0	6 (14.6)	0	4	2	0
傾眠	1 (5.3)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.9)	0	2	0	0
不眠症	1 (5.3)	0	0	1	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.9)	0	1	1	0
激越	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妄想症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器系障害	8 (42.1)	0	5	3	0	8 (36.4)	0	6	2	0	16 (39.0)	0	11	5	0
上気道感染	1 (5.3)	0	0	1	0	3 (13.6)	0	1	2	0	4 (9.8)	0	1	3	0
鼻炎	3 (15.8)	0	2	1	0	3 (13.6)	0	3	0	0	6 (14.6)	0	5	1	0
咳嗽	2 (10.5)	0	2	0	0	2 (9.1)	0	2	0	0	4 (9.8)	0	4	0	0
咽頭炎	2 (10.5)	0	1	1	0	2 (9.1)	0	2	0	0	4 (9.8)	0	3	1	0
気管支炎	1 (5.3)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.9)	0	2	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 器官別大分類 PT	150 mg eq. 三角筋 (N=20) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	150 mg eq. 臀部筋 (N=22) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	150 mg eq. 合計 (N=42) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
有害事象発現例数	18 (90.0)					20 (90.9)					38 (90.5)				
適用部位障害	11 (55.0)	0	8	3	0	7 (31.8)	0	7	0	0	18 (42.9)	0	15	3	0
注射部位疼痛	11 (55.0)	0	8	3	0	7 (31.8)	0	7	0	0	18 (42.9)	0	15	3	0
注射部位反応	3 (15.0)	0	3	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	4 (9.5)	0	4	0	0
注射部位血腫	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
中枢・末梢神経系障害	6 (30.0)	0	6	0	0	8 (36.4)	0	6	1	1	14 (33.3)	0	12	1	1
頭痛	1 (5.0)	0	1	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	4 (9.5)	0	4	0	0
運動過多	2 (10.0)	0	2	0	0	4 (18.2)	0	3	1	0	6 (14.3)	0	5	1	0
振戦	2 (10.0)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0	1	1	0	2 (4.8)	0	1	1	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジストニー	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1	1 (2.4)	0	0	0	1
筋緊張亢進	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	9 (45.0)	0	5	3	1	9 (40.9)	0	5	3	1	18 (42.9)	0	10	6	2
傾眠	5 (25.0)	0	4	1	0	4 (18.2)	0	1	3	0	9 (21.4)	0	5	4	0
不眠症	5 (25.0)	0	4	1	0	3 (13.6)	0	3	0	0	8 (19.0)	0	7	1	0
激越	1 (5.0)	0	0	1	0	1 (4.5)	0	0	1	0	2 (4.8)	0	0	2	0
不安	0	0	0	0	0	3 (13.6)	0	2	0	1	3 (7.1)	0	2	0	1
食欲亢進	1 (5.0)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
幻覚	1 (5.0)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
錯乱状態	1 (5.0)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1	0
妄想症	1 (5.0)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1	0
悪夢	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
精神病性障害	1 (5.0)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	0	1
呼吸器系障害	2 (10.0)	0	1	1	0	6 (27.3)	0	6	0	0	8 (19.0)	0	7	1	0
上気道感染	1 (5.0)	0	1	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	4 (9.5)	0	4	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	三角筋 合計 (N=39)					臀部筋 合計 (N=44)					全体 (N=83)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	35 (89.7)					39 (88.6)					74 (89.2)				
適用部位障害	16 (41.0)	0	13	3	0	10 (22.7)	0	10	0	0	26 (31.3)	0	23	3	0
注射部位疼痛	16 (41.0)	0	13	3	0	10 (22.7)	0	10	0	0	26 (31.3)	0	23	3	0
注射部位反応	3 (7.7)	0	3	0	0	2 (4.5)	0	2	0	0	5 (6.0)	0	5	0	0
注射部位血腫	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
中枢・末梢神経系障害	10 (25.6)	0	8	2	0	16 (36.4)	0	14	1	1	26 (31.3)	0	22	3	1
頭痛	5 (12.8)	0	3	2	0	8 (18.2)	0	8	0	0	13 (15.7)	0	11	2	0
運動過多	2 (5.1)	0	2	0	0	4 (9.1)	0	3	1	0	6 (7.2)	0	5	1	0
振戦	2 (5.1)	0	2	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	3 (3.6)	0	3	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0	1	1	0	2 (2.4)	0	1	1	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	2 (4.5)	0	2	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0
ジストニー	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1	1 (1.2)	0	0	0	1
筋緊張亢進	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
精神障害	12 (30.8)	0	6	5	1	12 (27.3)	0	8	3	1	24 (28.9)	0	14	8	2
傾眠	6 (15.4)	0	5	1	0	5 (11.4)	0	2	3	0	11 (13.3)	0	7	4	0
不眠症	6 (15.4)	0	4	2	0	4 (9.1)	0	4	0	0	10 (12.0)	0	8	2	0
激越	2 (5.1)	0	0	2	0	1 (2.3)	0	0	1	0	3 (3.6)	0	0	3	0
不安	0	0	0	0	0	3 (6.8)	0	2	0	1	3 (3.6)	0	2	0	1
食欲亢進	1 (2.6)	0	1	0	0	2 (4.5)	0	2	0	0	3 (3.6)	0	3	0	0
幻覚	1 (2.6)	0	1	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0
錯乱状態	1 (2.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0
妄想症	1 (2.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0
悪夢	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
精神病性障害	1 (2.6)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1
呼吸器系障害	10 (25.6)	0	6	4	0	14 (31.8)	0	12	2	0	24 (28.9)	0	18	6	0
上気道感染	2 (5.1)	0	1	1	0	6 (13.6)	0	4	2	0	8 (9.6)	0	5	3	0
鼻炎	3 (7.7)	0	2	1	0	4 (9.1)	0	4	0	0	7 (8.4)	0	6	1	0
咳嗽	2 (5.1)	0	2	0	0	2 (4.5)	0	2	0	0	4 (4.8)	0	4	0	0
咽頭炎	2 (5.1)	0	1	1	0	2 (4.5)	0	2	0	0	4 (4.8)	0	3	1	0
気管支炎	1 (2.6)	0	1	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	25 mg eq. 三角筋 (N=19)					25 mg eq. 臀部筋 (N=22)					25 mg eq. 合計 (N=41)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
呼吸器系障害（続き）															
肺うっ血	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
消化管障害	2 (10.5)	0	1	1	0	6 (27.3)	0	4	1	1	8 (19.5)	0	5	2	1
消化不良	1 (5.3)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.9)	0	2	0	0
便秘	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
歯痛	1 (5.3)	0	0	1	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.9)	0	1	1	0
鼓腸	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1	1 (2.4)	0	0	0	1
歯肉増殖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
歯の障害	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
代謝・栄養障害	4 (21.1)	0	3	1	0	7 (31.8)	0	4	3	0	11 (26.8)	0	7	4	0
体重増加	3 (15.8)	0	3	0	0	7 (31.8)	0	4	3	0	10 (24.4)	0	7	3	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般的全身障害	4 (21.1)	0	2	2	0	5 (22.7)	0	4	1	0	9 (22.0)	0	6	3	0
損傷	2 (10.5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (4.9)	0	1	1	0
背部痛	0	0	0	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	3 (7.3)	0	3	0	0
発熱	1 (5.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1	0
インフルエンザ様疾患	1 (5.3)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	2 (4.9)	0	1	1	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (5.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
瘢痕	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	150 mg eq. 三角筋 (N=20)					150 mg eq. 臀部筋 (N=22)					150 mg eq. 合計 (N=42)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
呼吸器系障害（続き）															
肺うっ血	1 (5.0)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管障害	6 (30.0)	0	5	1	0	6 (27.3)	0	5	1	0	12 (28.6)	0	10	2	0
消化不良	2 (10.0)	0	2	0	0	2 (9.1)	0	2	0	0	4 (9.5)	0	4	0	0
便秘	2 (10.0)	0	1	1	0	2 (9.1)	0	2	0	0	4 (9.5)	0	3	1	0
口内乾燥	1 (5.0)	0	1	0	0	2 (9.1)	0	2	0	0	3 (7.1)	0	3	0	0
嘔吐	1 (5.0)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉増殖	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
悪心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯の障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝・栄養障害	3 (15.0)	0	3	0	0	4 (18.2)	0	3	1	0	7 (16.7)	0	6	1	0
体重増加	2 (10.0)	0	2	0	0	2 (9.1)	0	1	1	0	4 (9.5)	0	3	1	0
体重減少	1 (5.0)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
一般的全身障害	5 (25.0)	0	3	2	0	2 (9.1)	0	2	0	0	7 (16.7)	0	5	2	0
損傷	2 (10.0)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (5.0)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	0	1	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (10.0)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0	1	1	0
過敏症	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
瘢痕	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	三角筋 合計 (N=39)					臀部筋 合計 (N=44)					全体 (N=83)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
呼吸器系障害（続き）															
肺うっ血	1 (2.6)	0	0	1	0	1 (2.3)	0	1	0	0	2 (2.4)	0	1	1	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
肺臓炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
咽喉絞扼感	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
消化管障害	8 (20.5)	0	6	2	0	12 (27.3)	0	9	2	1	20 (24.1)	0	15	4	1
消化不良	3 (7.7)	0	3	0	0	3 (6.8)	0	3	0	0	6 (7.2)	0	6	0	0
便秘	2 (5.1)	0	1	1	0	3 (6.8)	0	2	1	0	5 (6.0)	0	3	2	0
口内乾燥	1 (2.6)	0	1	0	0	3 (6.8)	0	3	0	0	4 (4.8)	0	4	0	0
嘔吐	1 (2.6)	0	1	0	0	2 (4.5)	0	2	0	0	3 (3.6)	0	3	0	0
歯痛	1 (2.6)	0	0	1	0	1 (2.3)	0	1	0	0	2 (2.4)	0	1	1	0
鼓腸	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1	1 (1.2)	0	0	0	1
歯肉増殖	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
悪心	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
歯の障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
代謝・栄養障害	7 (17.9)	0	6	1	0	11 (25.0)	0	7	4	0	18 (21.7)	0	13	5	0
体重増加	5 (12.8)	0	5	0	0	9 (20.5)	0	5	4	0	14 (16.9)	0	10	4	0
体重減少	1 (2.6)	0	1	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0
口渇	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
一般的全身障害	9 (23.1)	0	5	4	0	7 (15.9)	0	6	1	0	16 (19.3)	0	11	5	0
損傷	4 (10.3)	0	3	1	0	0	0	0	0	0	4 (4.8)	0	3	1	0
背部痛	0	0	0	0	0	3 (6.8)	0	3	0	0	3 (3.6)	0	3	0	0
発熱	2 (5.1)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	0	2	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.6)	0	1	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	2 (2.4)	0	1	1	0
四肢痛	2 (5.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1	1	0
過敏症	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
胸痛	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
疲労	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
瘢痕	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	25 mg eq. 三角筋 (N=19)					25 mg eq. 臀部筋 (N=22)					25 mg eq. 合計 (N=41)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
一般的全身障害（続き）															
体温変動感	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
心・血管障害（一般）	7 (36.8)	0	7	0	0	4 (18.2)	0	4	0	0	11 (26.8)	0	11	0	0
起立性低血圧	5 (26.3)	0	5	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	8 (19.5)	0	8	0	0
高血圧	1 (5.3)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.9)	0	2	0	0
低血圧	1 (5.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	1 (5.3)	0	1	0	0	3 (13.6)	0	2	1	0	4 (9.8)	0	3	1	0
そう痒症	1 (5.3)	0	1	0	0	2 (9.1)	0	1	1	0	3 (7.3)	0	2	1	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
陰部そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数・心リズム障害	0	0	0	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	3 (7.3)	0	3	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0	2	0	0	2 (4.9)	0	2	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋・骨格系障害	0	0	0	0	0	4 (18.2)	0	2	2	0	4 (9.8)	0	2	2	0
筋肉痛	0	0	0	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	3 (7.3)	0	3	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	2 (9.1)	0	0	2	0	2 (4.9)	0	0	2	0
血小板・出血凝血障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓・胆管系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	150 mg eq. 三角筋 (N=20)					150 mg eq. 臀部筋 (N=22)					150 mg eq. 合計 (N=42)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
一般的全身障害（続き）															
体温変動感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心・血管障害（一般）	1 (5.0)	0	1	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	4 (9.5)	0	4	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	3 (13.6)	0	3	0	0	3 (7.1)	0	3	0	0
高血圧	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	3 (15.0)	0	2	1	0	3 (13.6)	0	3	0	0	6 (14.3)	0	5	1	0
そう痒症	1 (5.0)	0	1	0	0	2 (9.1)	0	2	0	0	3 (7.1)	0	3	0	0
皮膚障害	1 (5.0)	0	0	1	0	1 (4.5)	0	1	0	0	2 (4.8)	0	1	1	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
発疹	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
多汗症	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
心拍数・心リズム障害	3 (15.0)	0	2	1	0	3 (13.6)	0	1	1	1	6 (14.3)	0	3	2	1
頻脈	3 (15.0)	0	2	1	0	2 (9.1)	0	1	1	0	5 (11.9)	0	3	2	0
動悸	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	0	1	1 (2.4)	0	0	0	1
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
筋・骨格系障害	1 (5.0)	0	1	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	2 (4.8)	0	1	1	0
筋肉痛	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
血小板・出血凝血障害	2 (10.0)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
鼻出血	2 (10.0)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (4.8)	0	2	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
肝臓・胆管系障害	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	三角筋 合計 (N=39)					臀部筋 合計 (N=44)					全体 (N=83)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
一般的全身障害（続き）															
体温変動感	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
心・血管障害（一般）	8 (20.5)	0	8	0	0	7 (15.9)	0	7	0	0	15 (18.1)	0	15	0	0
起立性低血圧	5 (12.8)	0	5	0	0	6 (13.6)	0	6	0	0	11 (13.3)	0	11	0	0
高血圧	2 (5.1)	0	2	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	3 (3.6)	0	3	0	0
低血圧	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
皮膚・皮膚付属器障害	4 (10.3)	0	3	1	0	6 (13.6)	0	5	1	0	10 (12.0)	0	8	2	0
そう痒症	2 (5.1)	0	2	0	0	4 (9.1)	0	3	1	0	6 (7.2)	0	5	1	0
皮膚障害	1 (2.6)	0	0	1	0	1 (2.3)	0	1	0	0	2 (2.4)	0	1	1	0
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
陰部そう痒症	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
発疹	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
多汗症	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
心拍数・心リズム障害	3 (7.7)	0	2	1	0	6 (13.6)	0	4	1	1	9 (10.8)	0	6	2	1
頻脈	3 (7.7)	0	2	1	0	4 (9.1)	0	3	1	0	7 (8.4)	0	5	2	0
動悸	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	0	1	1 (1.2)	0	0	0	1
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
筋・骨格系障害	1 (2.6)	0	1	0	0	5 (11.4)	0	2	3	0	6 (7.2)	0	3	3	0
筋肉痛	1 (2.6)	0	1	0	0	3 (6.8)	0	3	0	0	4 (4.8)	0	4	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	3 (6.8)	0	0	3	0	3 (3.6)	0	0	3	0
血小板・出血凝血障害	2 (5.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0
鼻出血	2 (5.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0
聴覚・前庭障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
肝臓・胆管系障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 器官別大分類 PT	25 mg eq. 三角筋 (N=19) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	25 mg eq. 臀部筋 (N=22) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	25 mg eq. 合計 (N=41) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
肝臓・胆管系障害（続き）															
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
男性生殖（器）障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
射精不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
泌尿器系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視覚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	150 mg eq. 三角筋 (N=20)					150 mg eq. 臀部筋 (N=22)					150 mg eq. 合計 (N=42)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
肝臓・胆管系障害（続き）															
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
男性生殖（器）障害	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
射精不能	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	1	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
泌尿器系障害	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (4.5)	0	0	1	0	1 (2.4)	0	0	1	0
視覚障害	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0
眼瞼炎	1 (5.0)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.4)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039798b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

表 2.7.6.9.2-5 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名	三角筋 合計 (N=39)					臀部筋 合計 (N=44)					全体 (N=83)				
器官別大分類	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
肝臓・胆管系障害（続き）															
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
男性生殖（器）障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
射精不能	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
泌尿器系障害	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (2.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0
視覚障害	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0
眼瞼炎	1 (2.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。被験者の事象は最も重症度が高いものを用いた。
有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化された。PT は MedDRA/J Ver. 14.1，器官別大分類は J-ART で和訳した。
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Attachment 4.2

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を表 2.7.6.9.2-6 に示す。

本治験期間中に重篤な有害事象が 3 例に発現した。

表 2.7.6.9.2-6 重篤な有害事象が発現した被験者の一覧［すべての被験者］

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日	継続期間(日)	発現時投与量	重症度	治験薬の処置	治験薬との因果関係	転帰
100017	31	男	白人	精神病性障害	23	-	150 mg eq.三角筋	高度	なし	可能性小	回復
100057	52	男	白人	胃潰瘍	79	3	25 mg eq.臀部筋	高度	なし	関連なし	回復
100065	40	男	白人	錯乱状態	19	2	150 mg eq.三角筋	中等度	なし	多分なし	回復

注：有害事象は WHOART 用語集を用いてコード化された。PT は MedDRA/J Ver. 14.1 で和訳した。
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Appendix 3.7.4

c) 投与中止に至った有害事象

有害事象により投与中止に至った被験者はなかった。

d) 錐体外路症状評価尺度

① Barnes アカシジア評価尺度（BARS）

Day 64 における BARS のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.9.2-7 に示す。BARS のベースラインからの平均変化量は小さかった。投与群間で臨床的に意義のある差は認められず，ベースラインからの変化量も意義のある変化ではなかった。

表 2.7.6.9.2-7 Day 64 における BARS のベースラインからの平均変化量
［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq. 三角筋 (n=19)[a]	25 mg eq. 臀部筋 (n=22)[b]	150 mg eq. 三角筋 (n=20)[a]	150 mg eq. 臀部筋 (n=22)[b]
ベースライン平均値	0.28	0.24	0.00	0.19
平均変化量 (SD)	-0.28 (1.179)	+0.05 (1.499)	0.00 (0.000)	0.00 (1.095)

a：Day 64 における被験者数 n=18
b：Day 64 における被験者数 n=21
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 17

② Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）

Day 64 における SAS のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.9.2-8 に示す。SAS 総スコアのベースラインからの平均変化量はわずかであった。SAS 総スコアの変化には臨床的に意義のある投与群間の差は認められなかった。同様に SAS のクラスタ別においても，ベースラインからの重要な変化及び投与群間の重要な差は認められなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 8b\1.39\2012-07-25 11:23

表 2.7.6.9.2-8 Day 64 における SAS のベースラインからの平均変化量
［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq. 三角筋 (n=19)[a]	25 mg eq. 臀部筋 (n=22)[b]	150 mg eq. 三角筋 (n=20)[a]	150 mg eq. 臀部筋 (n=22)[b]
SAS 総スコア				
ベースライン平均値	0.78	1.43	0.61	1.19
平均変化量(SD)	+0.61 (3.696)	-0.14 (1.389)	+0.17 (1.855)	-0.05 (1.658)
クラスタ固縮				
ベースライン平均値	0.06	0.43	0.17	0.38
平均変化量(SD)	+0.44 (2.148)	+0.05 (0.590)	+0.11 (0.583)	-0.14 (0.727)
クラスタ流涎				
ベースライン平均値	0.17	0.52	0.22	0.43
平均変化量(SD)	+0.06 (0.802)	-0.19 (0.814)	+0.06 (0.998)	-0.05 (0.498)

a：Day 64 における被験者数 n=18
b：Day 64 における被験者数 n=21
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 16

③ 異常不随意運動評価尺度（AIMS）

AIMS で得られた結果は SAS 及び BARS の結果と一致していた。

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液学的検査及び血液生化学検査の各項目の平均値並びに尿比重及び pH 値の平均値では，臨床的に意義のある投与群間の差やベースラインからの意義のある変化は認められなかった。

b) 個々の被験者における変化

臨床検査値のベースラインからの変化では，治験薬投与（用量又は投与部位）に関連する明確な影響は認められなかった。

c) 個々の臨床的に重要な異常

以下の被験者では最終評価時に臨床検査値の異常高値かつスクリーニング時からの上昇が認められた。

- 好酸球の異常高値（異常値の基準：10%以上）が被験者番号 200026 で認められた（11.1%）。当該被験者のベースラインの好酸球は 2.6%であった。白血球数は基準値範囲内であった。
- コレステロールの異常高値（異常値の基準：300 mg/dL 以上）が被験者番号 200002 で認められた（307 mg/dL）。当該被験者のベースラインのコレステロールは 256 mg/dL であった。
- トリグリセリドの異常高値（異常値の基準：500 mg/dL 以上）が被験者番号 100005 及び被験者番号 100037 で認められた。被験者番号 100005 のトリグリセリドのベースライン及び異常高値は 332 及び 648 mg/dL であり，被験者番号 100037 では 355 及び 1110 mg/dL であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

3) その他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

PALI palm 投与後の仰臥位及び立位脈拍数に用量依存性の増加が認められた。脈拍数に及ぼす影響は立位で最も顕著であった。脈拍数は徐々に増加し Day 9 と Day 18 の間（2 回目の投与後）に最大値に達し，その後徐々に減少した。PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群では若干異なるパターンがみられ，他の投与群に比べ初回投与後の脈拍数の増加が速やかかつ顕著であったが，2 回目の投与までにベースライン値まで回復する傾向が示された。仰臥位及び立位脈拍数の平均変化量は，PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群で大きい傾向がみられたが，PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群で投与部位における明確な影響は認められなかった。PALI palm 150 mg eq. 投与では，脈拍数のベースライン値からの平均変化量（絶対値）の最大値は，仰臥位+17.90 bpm，立位+20.10 bpm 及び起立時（立位と仰臥位の値の差と定義，以下同様）+6.59 bpm であった。

収縮期血圧の変化量は概して小さく，時間，用量又は投与部位に関する明確な傾向は認められなかったが，全投与群で投与後数日以内にわずかな収縮期血圧の低下が認められた。収縮期血圧のベースライン値からの平均変化量（絶対値）の最大値は，仰臥位+9.22 mmHg，立位 -10.1 mmHg 及び起立時-8.64 mmHg であった。

仰臥位，立位及び起立時の拡張期血圧は投与後に低下する傾向がみられたが，ベースライン値からの変化量は小さく，時間，用量又は投与部位に関する明確な傾向は認められなかった。拡張期血圧のベースライン値からの平均変化量（絶対値）の最大値は，仰臥位+5.32 mmHg，立位 -8.18 mmHg 及び起立時-6.59 mmHg であった。

問題となる平均体温の変化は認められなかった。

② 個々の臨床的に重要な異常

バイタルサインに関連する可能性のある心血管系の有害事象として，起立性低血圧（13.3%，11/83 例），頻脈（8.4%，7/83 例），高血圧（3.6%，3/83 例），低血圧（1.2%，1/83 例）及び動悸（1.2%，1/83 例）が認められた。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

本治験では，起立性低血圧が 13.3%（11/83 例）認められ，発現割合は PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群（26.3%，5/19 例）で他の投与群（最大 13.6%，3/22 例；PALI palm 25 mg eq. 臀部筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq. 臀部筋内投与群）に比べ高かった。

④ 診察所見及び体重

Day 64 における体重のスクリーニングからの平均変化量を表 2.7.6.9.2-9 に示す。

全投与群において，Day 64 にスクリーニング時に比べ平均体重の増加がみられた。スクリーニング時からの平均変化量の最大値は PALI palm 150 mg eq. 臀部筋内投与群の+3.68 kg であった。留意すべき点として，PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投

JEDI_DEV00\0900fde9803979 8b\1.39\2012-07-25 11:23

与群のスクリーニング時の平均体重が低かったことがある。本治験のデータから体重と用量又は投与部位との間に明確な関連性は確認されなかった。

表 2.7.6.9.2-9 Day 64 における体重のスクリーニングからの平均変化量
［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq. 三角筋 (n=19)[a]	25 mg eq. 臀部筋 (n=22)[b]	150 mg eq. 三角筋 (n=20)[a]	150 mg eq. 臀部筋 (n=22)[b]
体重 (kg)				
スクリーニング平均値	80.98	88.65	81.94	88.00
平均変化量 (SD)	+0.71 (3.235)	+3.54 (3.315)	+2.84 (2.653)	+3.68 (3.360)
変化量の範囲	-8.0 ; +5.2	-3.3 ; +8.9	-2.3 ; +7.7	-4.9 ; +8.4

a：Day 64 における被験者数 n=18
b：Day 64 における被験者数 n=21
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 19

PALI palm 投与後に体重減少及び体重増加がともに認められ，その範囲（個々の被験者の変化量の最小値と最大値）は-8.0～+8.9 kg であった。体重増加の被験者数（60 例）は体重減少の被験者数（16 例）より多かった。体重減少例は 2 例（被験者番号 100064 が-8.0 kg，200003 が-4.9 kg）を除き，体重の減少はわずかであった（最大-3.3 kg）。体重減少の被験者数は PALI palm 25 mg eq.三角筋内投与群で他の投与群に比べ多かった。

有害事象として，体重増加が 14 例，及び体重減少が 2 例認められた。体重増加の発現割合は PALI palm 25 mg eq.投与で PALI palm 150 mg eq.投与よりも高く（24.4%対 9.5%），臀部筋内投与で三角筋内投与よりも高かった（20.5%対 12.8%）。

b) 心電図

① 記録されたパラメータ

全投与群において，PALI palm 初回投与後に平均心拍数の増加が認められ，増加は PALI palm 25 mg eq. 臀部筋内投与群，PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq. 臀部筋内投与群でやや顕著であった。PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群の Day 18 の平均変化量（+17.75 bpm）が最も大きかった。最終評価時における RR 間隔のベースラインからの平均変化量（短縮）は，投与部位を問わず PALI palm 150 mg eq.投与で PALI palm 25 mg eq.投与より大きかった。最終評価時における PR 及び QRS 間隔の平均変化量はいずれも小さく，特記すべき群間差は認められなかった。

② 補正 QT 間隔

PALI palm 150 mg eq.投与で Bazett 補正値（QTcB）間隔のわずかな延長が認められ，PALI palm 25 mg eq.投与では問題となる変化は認められなかった。ベースラインからの平均増加量の最大値（+25.0 ms）は PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群の Day 15 に認められた。Fridericia 補正値（QTcF），QTlc 及び線形回帰モデルから導出した補正値（QTcLD）の平均値は PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群を除き減少する傾向が示され，QTcF，QTlc 及び QTcLD 値のベースラインからの平均増加量の最大値は，それぞれ+10.44，+11.50 及び+10.81 ms であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

補正 QT 間隔と血漿中パリペリドン濃度の関係について視覚的に検討したが，QT，QTcB，QTcF，QTlc 及び QTcLD 間隔の平均値と血漿中パリペリドン濃度の間に明確な関連性は認められなかった。

Day 8 に 505 ms の QTcB 間隔が認められた 1 例（被験者番号 100040）を除き，いずれの補正法でも 500 ms を超える QTc 間隔は認められなかった。

全体では，治験期間中に QTcB 間隔延長が 12 例に認められ，QTcF 及び QTlc 間隔の延長が 3 例，QTcLD 間隔延長が 2 例にのみ認められた。

Day 1 に QTc 間隔が基準値内で，Day 64 に QTc 間隔延長が認められた被験者はなかった。60 ms を超える QTc 間隔延長が PALI palm 25 mg eq. 臀部筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群で各 1 例（被験者番号 200015 及び 100014）認められた。60 ms を超える QTcF，QTlc 又は QTcLD 間隔の延長は認められなかった。

有害事象として，心電図 QT 延長 1 例（被験者番号 200015）及び心電図 T 波逆転 1 例（被験者番号 100005）が認められた。

c) 注射部位及び注射部位疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価（被験者ごとの最も重症度が高い結果）を表 2.7.6.9.2-10 に示す。

全体では，治験期間中に 83 例中 48 例に疼痛，硬結，発赤，腫脹又はそれらの組合せ発現が認められ，ほとんどは初回投与時に認められた。注射部位反応全体の発現割合は PALI palm 150 mg eq.投与（26 例）と PALI palm 25 mg eq.投与（22 例）で同程度であったが，三角筋内投与（30 例）が臀部筋内投与（18 例）に比べ高かった。

表 2.7.6.9.2-10 治験担当医師による注射部位の評価
（被験者ごとの最も重症度が高い結果）［安全性の解析対象集団］

評価	25 mg eq. 三角筋 (n=19)			25 mg eq. 臀部筋 (n=22)			150 mg eq. 三角筋 (n=20)			150 mg eq. 臀部筋 (n=22)		
n	所見なし	軽度	中等度	所見なし	軽度	中等度	所見なし	軽度	中等度	所見なし	軽度	中等度
硬結	19	0	0	21	1	0	16	3	1	21	1	0
疼痛	8	9	2	16	6	0	5	12	3	13	9	0
発赤	16	3	0	20	2	0	17	3	0	21	1	0
腫脹	18	1	0	22	0	0	18	1	1	22	0	0

注：「高度」のスコアはなかった。
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 20

注射部位疼痛の発現割合は PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群で最も高かった。なお，硬結，発赤及び腫脹の発現割合はいずれの投与群も低く，用量又は投与部位との明確な関連性は確認されなかった。

高度と判定された注射部位反応はなかった。PALI palm 25 mg eq.臀部筋内投与群及び PALI palm 150 mg eq.臀部筋内投与群で中等度の注射部位反応は認められなかった。PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群で 11%，及び PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群で 15%に中等度の疼

JEDI_DEV00\ 0900fde9803979 8b\ 1.39\ 2012-07-25 11:23

痛が認められ，PALI palm 150 mg eq. 三角筋内投与群で中等度の硬結及び中等度の腫脹がそれぞれ 5%認められた。他の事象はすべて軽度と判定された。

② 被験者による注射部位疼痛の評価

Day 1 及び Day 8（初回及び 2 回目投与の直後）の VAS 平均スコアは，その後の評価時点に比べわずかに高く，特に Day 1 で高かった。2 回投与後の初日における VAS の平均スコアは PALI palm 25 mg eq. 三角筋内投与群でわずかに高く，Day 1 及び Day 8 における VAS 平均スコアの最大値はそれぞれ 13.7 及び 7.7 であった。個々の被験者の VAS スコアは初回投与後では 0～71，2 回目の投与後では 0～49 の範囲であった。疼痛の評価では 2 つの用量間で明確な差はみられなかった。

VAS スコアが 30 を超えた被験者は 83 例中 6 例（被験者番号 100045，100063，200009，100053，200004 及び 100016，それぞれ 31，49，50，60，69 及び 71）であり，すべて PALI palm 25 mg eq.又は PALI palm 150 mg eq.の三角筋内投与を受けた被験者であった。

有害事象として全体で 26 例の「適用部位障害」が認められ，発現割合は PALI palm 150 mg eq. 投与（42.9%）で PALI palm 25 mg eq.投与（19.5%）より高く，三角筋内投与（41.0%）で臀部筋内投与（22.7%）より高かった。

(6) 薬物動態

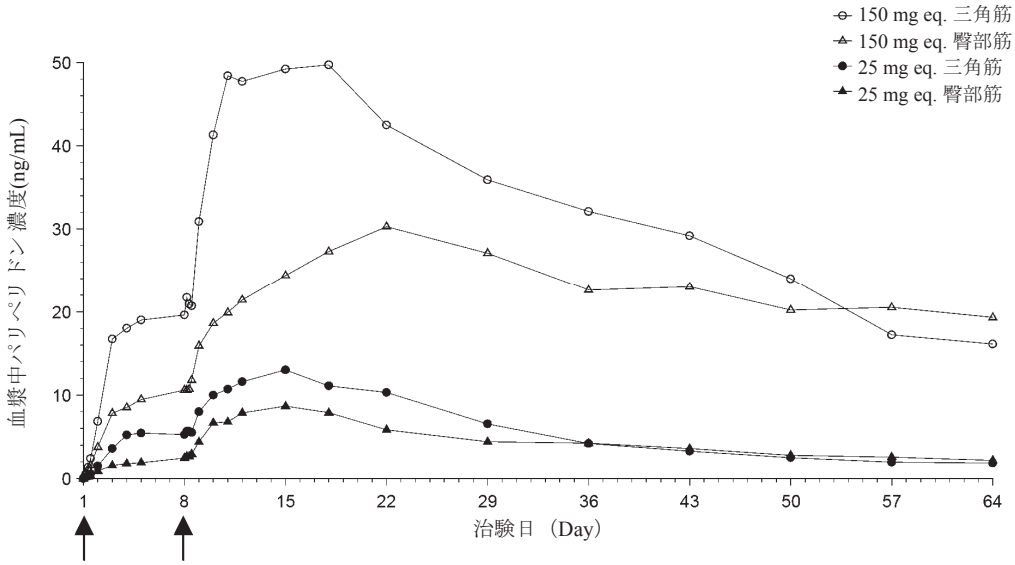
1) 薬物動態

a) パリペリドン

全被験者で，PALI palm 初回投与後 8 時間以内に血漿中パリペリドン濃度が定量可能であった。

血漿中パリペリドン濃度（中央値）の推移を図 2.7.6.9.2-2 に示す。血漿中パリペリドン濃度は，いずれの用量でも臀部筋内投与の方が三角筋内投与よりも低値であった。血漿中濃度は 2 回目の投与後に単指数関数的に低下し，全被験者で最終観察日（2 回目投与の 56 日後）まで血漿中濃度が定量可能であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23



注：矢印は初回及び 2 回目の投与時点を示す。
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.9.2-2 血漿中パリペリドン濃度（中央値）の推移［薬物動態解析対象集団］

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9.2-11 に示す。

全体として，薬物動態パラメータ（C_{max2}，AUC_{∞}及び $t_{1/2}$）における被験者間の変動係数（%CV）は 28.7～58.4%であり，中等度の変動がみられた。

PALI palm 25 mg eq.投与及び PALI palm 150 mg eq.投与後のパリペリドンの t_{max2} の中央値はそれぞれ 6.50 日及び 10.0 日であり，PALI palm 150 mg eq.投与では PALI palm 25 mg eq.投与に比べ 3.5 日遅かったが，t_{max2} と投与部位とに関係性はみられなかった。t_{max2} は R092670-INT-11 試験の結果（PALI palm 150 mg eq.投与での最高血漿中濃度到達時間：10 日）と同様であった。

PALI palm 25 mg eq.の C_{max2} の中央値は，臀部筋内投与で 10.1 ng/mL，三角筋内投与で 15.3 ng/mL であった（平均値：10.7 ng/mL 対 14.8 ng/mL）。PALI palm 150 mg eq.の C_{max2} の中央値は，臀部筋内投与で 41.0 ng/mL，三角筋内投与で 66.0 ng/mL であった（平均値：51.4 ng/mL 対 65.8 ng/mL）。$AUC_{0\text{-}36d}$ の中央値は，いずれの用量でも臀部筋内投与で三角筋内投与に比べて低値であった。

三角筋内投与と臀部筋内投与における血漿中パリペリドン濃度の差については，1 つの仮説として，上腕と臀部の皮下脂肪厚の差に原因があると考えられた。臀部の平均脂肪厚（5.0 cm）が筋肉内投与に用いた注射針の長さ（3.8 cm）を上回るとの報告があり，臀部筋内投与の場合，本薬の一部が筋肉組織ではなく脂肪中に注入された可能性があると推測される。皮下脂肪は筋肉組織に比べ血管分布が少ないことから，臀部筋では三角筋に比べて本薬の吸収が遅いと考えられる。

なお，AUC_{∞}はいずれの用量でも三角筋内投与と臀部筋内投与で同程度であった。$t_{1/2}$ の中央値はいずれの用量でも三角筋内投与で臀部筋内投与に比べわずかに短かった（PALI palm 25 mg eq.で 18.9 日対 23.5 日，PALI palm 150 mg eq.で 23.5 日対 27.1 日）。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 8b\1.39\2012-07-25 11:23

表 2.7.6.9.2-11 血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［薬物動態解析対象集団］

薬物動態パラメータ [a]	n	平均値	(SD)	%CV	中央値	最小値 - 最大値	n	平均値	(SD)	%CV	中央値	最小値 - 最大値
25 mg eq.				三角筋						臀部筋		
C_{max2}[b], ng/mL	18	14.8	(5.08)	34.4	15.3	6.27 - 25.7	21	10.7	(5.52)	51.7	10.1	2.29 -21.9
t_{max2}[b], 日	18	6.36	(3.60)	56.5	6.05	3.00 - 14.16	21	9.73	(8.48)	87.2	7.00	2.00 - 35.00
$AUC_{0\text{-}36d}$, ng·h/mL	18	7905	(3139)	39.7	7709	3686 - 16147	21	5453	(2749)	50.4	5255	1166 - 11672
AUC_{last}, ng·h/mL	18	10594	(4774)	45.1	9676	5129 - 24329	21	8151	(3864)	47.4	7092	1683 - 15560
AUC_{∞}[c], ng·h/mL	15	13116	(5602)	42.7	11435	6196 - 28311	18	11226	(4448)	39.6	11040	2447 - 17853
$t_{1/2}$[c], 日	15	19.2	(6.8)	35.4	18.9	8.1 - 30.8	18	28.5	(14.8)	52.0	23.5	11.6 – 64.6
150 mg eq.				三角筋						臀部筋		
C_{max2}[b], ng/mL	19	65.8	(24.1)	36.6	66.0	33.8 - 119	21	51.4	(30.0)	58.4	41.0	19.9 - 117
t_{max2}[b], 日	19	10.70	(8.07)	75.4	10.00	0.00 - 28.00	21	18.85	(17.42)	92.4	10.00	2.01 - 56.00
$AUC_{0\text{-}36d}$, ng·h/mL	19	34456	(12680)	36.8	32444	17127 - 57605	22	24071	(13346)	55.4	21007	8627 - 62040
AUC_{last}, ng·h/mL	18	50951	(19638)	38.5	48102	22447 - 90945	21	41144	(15589)	37.9	38099	13962 - 76629
AUC_{∞}[c], ng·h/mL	17	67061	(26518)	39.5	63249	24548 - 112073	13	61437	(17656)	28.7	54659	36733 - 91019
$t_{1/2}$[c], 日	17	26.4	(8.9)	33.6	23.5	13.7 - 43.3	13	29.0	(10.1)	34.8	27.1	12.2 – 48.8

%CV＝変動係数

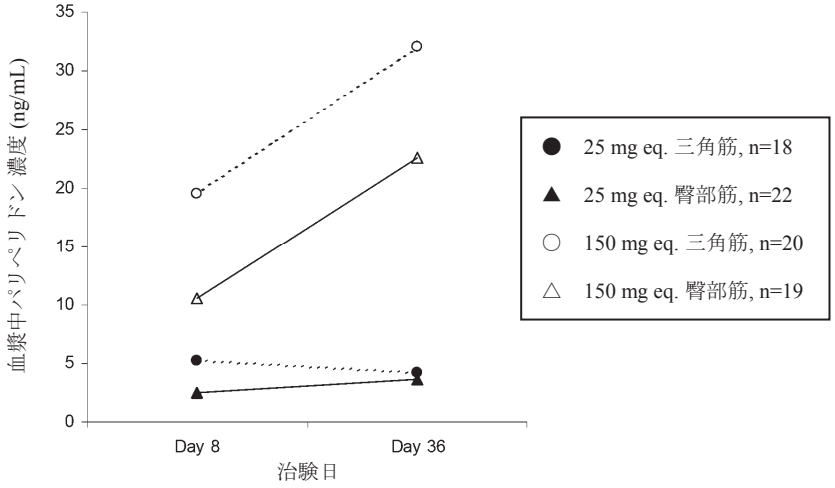
a：薬物動態パラメータは実際の投与量に対し補正を行い，それぞれ 2×25 mg eq.又は 2×150 mg eq.に規格化した。

b：Day 1 及び Day 8 の投与後に薬物動態プロファイルを求めた。t_{max2} は C_{max2} の到達時間を示す。

c：一部の被験者では%AUC_{ex} が 20%を超えていたため，解釈は慎重に行う必要がある。

参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 8

Day 8（投与前）及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度（中央値）を図 2.7.6.9.2-3 に示す。PALI palm 25 mg eq.投与では血漿中パリペリドン濃度が 2 回目投与後にみかけの定常状態に達したが，PALI palm 150 mg eq.投与では定常状態に到達せず，Day 36 の血漿中濃度（中央値）が Day 8 の値よりも高値であった。



参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.9.2-3 Day 8（投与前）及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度（中央値）［薬物動態解析対象集団］

血漿中パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティの要約を表 2.7.6.9.2-12 に示す。

$AUC_{0\text{-}36d}$，AUC_{∞}，AUC_{last} 及び C_{max2} における投与部位の比（三角筋/臀部筋）の 90%信頼区間は，80～125%の範囲内になかった。C_{max2} 及び $AUC_{0\text{-}36d}$ は三角筋内投与で臀部筋内投与より約 50%高かったが，定常状態における総曝露量の指標である AUC_{∞}は，投与部位の比が約 1 であったことから，両投与部位で同程度であった。

表 2.7.6.9.2-12 パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティの要約［薬物動態解析対象集団］

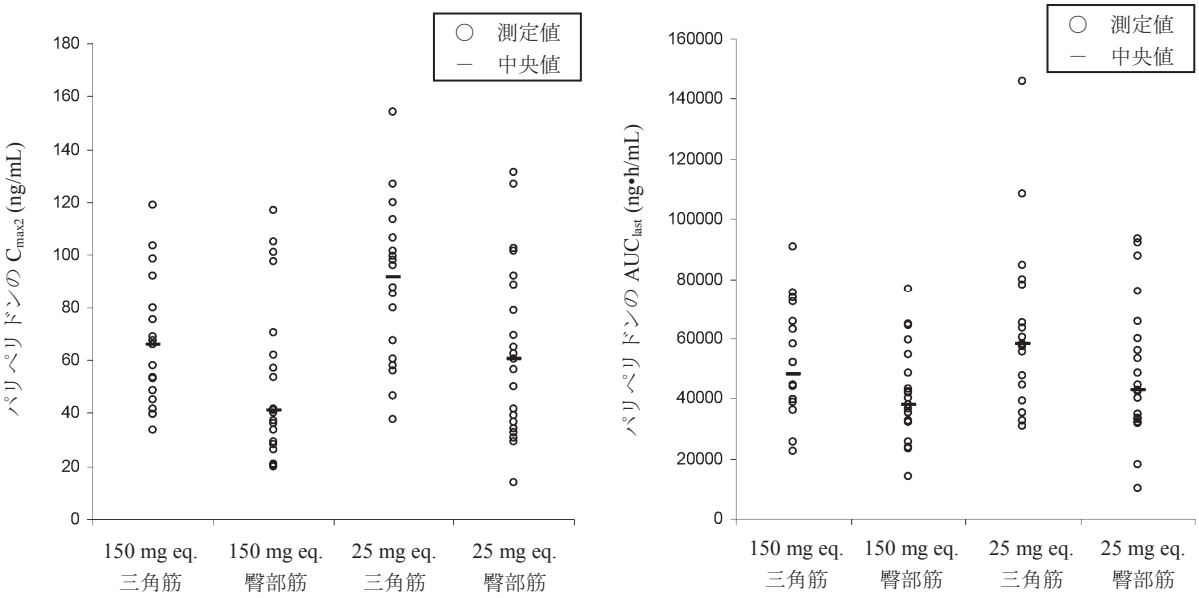
		最小二乗平均値				三角筋/臀部筋	
薬物動態パラメータ [a,b]	用量	n	三角筋	n	臀部筋	比	90% CI
$AUC_{0\text{-}36d}$, ng·h/mL	25 mg eq.	18	7350	21	4788	153.53	(118.13; 199.54)
	150 mg eq.	19	32215	22	21219	151.82	(119.52; 192.85)
AUC_{∞}, ng·h/mL	25 mg eq.	15	12227	18	10139	120.60	(91.97; 158.14)
	150 mg eq.	17	61670	13	59142	104.27	(82.05; 132.52)
AUC_{last}, ng·h/mL	25 mg eq.	18	9755	21	7224	135.03	(104.01; 175.31)
	150 mg eq.	18	47195	21	38299	123.23	(98.85; 153.61)
C_{max2}, ng/mL	25 mg eq.	18	13.9	21	9.28	149.69	(114.87; 195.05)
	150 mg eq.	19	61.9	21	44.3	139.74	(108.75; 179.56)

a ：データは対数スケールで解析し，統計量を元のスケールに逆変換した。
b：薬物動態パラメータは実際に投与された用量に対して補正し，2×25 mg eq.及び 2×150 mg eq.に規格化した。
参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Table 9

用量（2×150 mg eq.）で規格化したパリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max2}，AUC_{last}）を図 2.7.6.9.2-4 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

本試験では検討した用量レベルが限られていたことから，用量比例性に関する正式な評価は行わなかった。用量で規格化した PALI palm 25 mg eq.及び PALI palm 150 mg eq.投与の C_{max2}，$AUC_{0\text{-}36d}$ 及び AUC_{last} を視覚的に検討した。用量で規格化した PALI palm 25 mg eq.投与の薬物動態パラメータ（C_{max2}，$AUC_{0\text{-}36d}$ 及び AUC_{last}）は，投与部位にかかわらず PALI palm 150 mg eq.投与に比べ高値であった。これは R092670-INT-12 試験の結果と一致していた。



参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Attachment 2.9

図 2.7.6.9.2-4 用量（2×150 mg eq.）で規格化したパリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max2}, AUC_{last}）［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

b) PALI palm

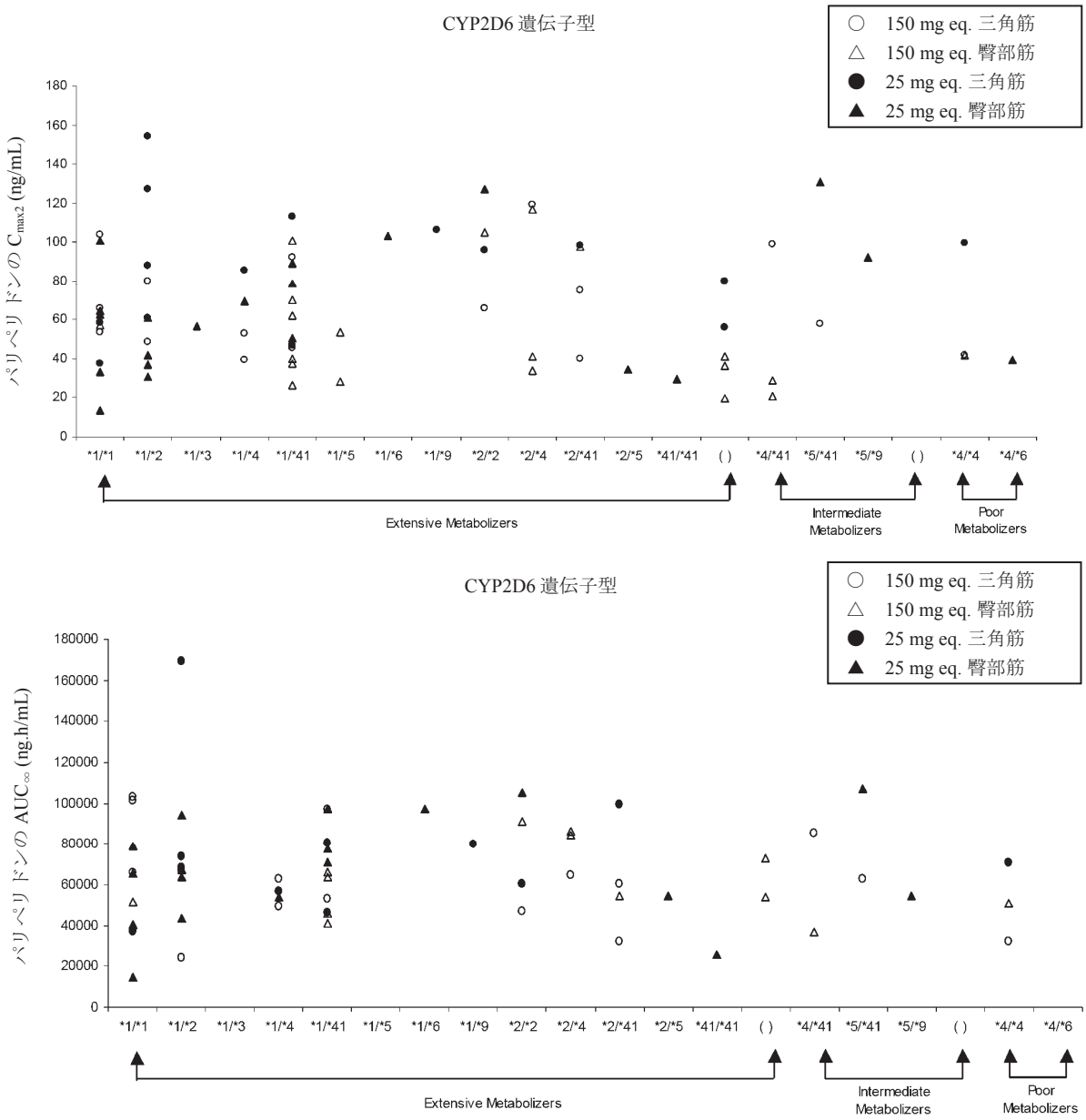
血漿中 PALI palm 濃度はほとんどの試料において定量下限値を下回った。血漿中 PALI palm 濃度が定量可能であった被験者は 83 例中 12 例（三角筋内投与 7 例，臀部筋内投与 5 例）であった。測定された PALI palm 濃度の最大値は 0.666 ng/mL であり，同一時点で測定されたパリペリドン濃度（5.32 ng/mL）よりはるかに低かった。当該値は PALI palm 濃度初回定量後の 24 時間以内に定量下限未満となった。計 1996 の血液試料を分析し，PALI palm 濃度が測定可能な試料は 1.4% であった。

2) ファーマコゲノミクス

パリペリドンの薬物動態パラメータに対する CYP2D6 遺伝子型の影響を図 2.7.6.9.2-5 に示す。

本治験で遺伝子検査に同意を得た被験者のうち，77 例の遺伝子型が判定された。

視覚的な検討において，パリペリドンの薬物動態パラメータと CYP2D6，CYP3A4 又は CYP3A5 遺伝子型との間に明確な関係は認められなかった。被験者数が少ないため，これらの遺伝子変異の PALI palm 薬物動態に及ぼす影響について明確な結論を導くことはできなかった。



参照元：5.3.3.2.7　R092670-USA-3 試験　治験総括報告書　Figure 4

図 2.7.6.9.2-5 パリペリドンの薬物動態パラメータに対する CYP2D6 遺伝子型の影響
［薬物動態解析対象集団］

2.7.6.9.3　結論

血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}36d}$，AUC_{∞}，AUC_{last} 及び C_{max2}）の投与部位の比（三角筋/臀部筋）の 90%信頼区間が 80～125%の範囲になかったことから，2 つの投与部位間の薬物動態プロファイルが異なると考えられた。

PALI palm を三角筋に反復投与したときの最高血漿中濃度は，臀部筋に反復投与したときに比べ，平均して約 45%高かった。いずれの用量でも $AUC_{0\text{-}36d}$（中央値）は三角筋内投与の方が臀部

JEDI_DEV00\0900fde9803979 8b\1.39\2012-07-25 11:23

筋内投与に比べ約 50%高かった。相対的バイオアベイラビリティ（AUC_{∞}）及び t_{max} はいずれの用量でも三角筋内投与と臀部筋内投与で同程度であった。

本治験の結果から，統合失調症患者における PALI palm 25 mg eq.又は PALI palm 150 mg eq.の臀部筋及び三角筋内投与はおおむね安全であり，忍容性が良好であることが示された。注射部位に関連する有害事象の発現割合は，いずれの用量でも三角筋内投与の方が臀部筋内投与よりも高かった。VAS スコア及び治験担当医師による注射部位評価に基づき，注射部位疼痛は臀部筋内投与に比べ三角筋内投与で高頻度に認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 8b \ 1.39 \ 2012-07-25 11:23

2.7.6.10　海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1004，参考資料：5.3.3.2.8）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルを三角筋又は臀部筋に単回投与したときのパリペリドンの薬物動態における用量比例性を評価する非盲検，ランダム化，並行群間比較試験

2.7.6.10.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.10.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象としてパリペリドン 25，50，100 及び 150 mg に相当するパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）市販予定製剤（以下，PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.）を三角筋又は臀部筋に単回投与したときの用量比例性を評価すること

2. 副次目的

・ 2 つの投与部位における PALI palm の薬物動態プロファイルを比較評価すること

・ PALI palm 筋肉内投与時の安全性及び忍容性を評価すること

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

非盲検，ランダム化，並行群間比較試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。

2. 本治験の遺伝子研究に参加する意思の有無を示す遺伝子検査用同意文書に本人の署名が得られた患者。遺伝子研究への参加は本治験に参加するための必須要件ではなかった。イスラエル，ポーランド及びスウェーデンの治験実施施設は遺伝子研究への参加の対象から除外された。

3. 性別を問わず年齢が 18～65 歳の患者。

4. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

不能型（295.90）］を満たしている患者，更にイスラエルでは統合失調症による入院歴を 1 回以上有する患者。

5. スクリーニング前 3 カ月以上にわたり臨床的に安定しており，使用中の抗精神病薬に変更がない患者。

6. 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 70 以下であり，かつ以下に該当する患者。

・ 4 項目（概念の統合障害，猜疑心/迫害感，幻覚による行動，異常な思考内容）の PANSS スコアの合計が 16 ポイント以下

・ PANSS の個々の項目のスコアがいずれも 5 以下

7. 肥満度指数（BMI）が 17～35 kg/m^2，体重が 50 kg 以上の患者。

8. 統合失調症であることを除き，治験前の診察所見，12 誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査の結果に基づき健康であることが確認されている患者。

9. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている，禁欲している，又は組入れ前及び治験期間を通じて有効な避妊方法（処方薬のホルモン剤による避妊法，子宮内避妊具，二重バリア避妊法又は男性パートナーの避妊手術）を実施する患者。妊娠可能な女性はスクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつ Day 1 における治験薬の筋肉内投与前の尿妊娠検査が陰性であること。

10. 本治験の禁止事項及び制限事項を遵守する能力と意思がある患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，スクリーニング前 12 カ月以内にアルコール依存又は物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。スクリーニング前の急性又は間欠的物質乱用は，バルビツール酸を除き絶対的な除外基準とせず，治験担当医師の臨床的判断に従うこととした。

2. 本人による同意を提供する能力がない患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。

3. 本治験期間中に手術又は外科的手技の施行を予定している患者。

4. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望している女性患者。

5. 以下の薬剤を併用している患者。

・ ランダム化前 2 週間以内のリスペリドン経口剤

・ 経口忍容性検査期間を除いたランダム化前 2 週間以内のパリペリドン経口剤

・ ランダム化前 6 週間以内のクロザピン（無顆粒球症に対する安全性モニタリングの必要を回避するため）

・ ランダム化前 1 週間以内のチオリダジン及びジプラシドン

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

- スクリーニング前 100 日以内のリスペリドン持効性注射剤（LAI）
- ランダム化前 10 カ月以内の PALI palm
- スクリーニング前 1 投与サイクル以内の他の神経遮断薬 LAI
- ランダム化前 14 日以内のバルビツール酸（肝酵素誘導を回避するため）
- ランダム化前 14 日以内の抗痙攣薬
- ランダム化前 1 週間以内のイルベサルタン（生体試料分析の干渉を回避するため）

6. スクリーニング前 30 日以内に治験薬，治験生物学的製剤又は治験医療機器に関する治験に参加した患者。
7. リスペリドン，パリペリドン，又はその添加物に対するアレルギー反応の既往がある患者。
8. 経口忍容性検査を実施する必要のある場合，高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は経口忍容性検査に用いる固形経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。
9. ヘパリンに対するアレルギー反応の既往がある患者。
10. 血清学的検査（B 型肝炎，C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス）のいずれかが陽性であった既往がある患者。
11. 悪性症候群の既往がある患者。
12. 重大な未治療又は不安定な心血管系障害（心筋梗塞又は不整脈を含む），呼吸器系障害，神経系障害（発作，脳血管疾患を含む），精神疾患，腎疾患，肝疾患，内分泌系障害，血液学的障害又は免疫系障害の既往若しくは合併症のある患者。
13. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。
14. スクリーニング時に中等度又は高度の遅発性ジスキネジーが認められる患者。
15. スクリーニング時に自殺念慮又は暴力傾向が認められる患者。
16. 治験薬投与前 30 日以内に献血を行った患者。
17. 治験担当医師又は治験実施医療機関の指示の下で本治験又は他の試験に直接関与する治験担当医師若しくは治験実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

- 目標被験者数：200 例（各投与群 25 例，計 8 投与群）
- 登録被験者数：201 例

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

・ 被験者数設定の根拠：

過去に実施した PALI palm 25 及び 150 mg eq.の三角筋及び臀部筋内投与試験に基づき，パリペリドン（R076477）に関する C_{max} 及び AUC_{∞} の（用量規格化後）対数変換値の標準偏差は，0.52 以下と推定された。対数変換後変数の直線回帰では，用量比例からの逸脱は傾きで評価できる。標準偏差 0.55 を用いた場合，95%の信頼度で回帰直線の傾きの真の値が 0.16 以内であることを投与部位ごとに推定するのに必要な被験者数は 192 例（すなわち，1 投与群 24 例，投与部位ごとに 4 投与群ずつ）であった。4%の中止率を考慮して 200 例（1 投与群約 25 例）を組み入れることとした。

(8) 治験薬

経口忍容性検査では，パリペリドン徐放性製剤（ER）3 mg 錠を用いた。
PALI palm は 100 mg eq./mL の懸濁性注射剤入りプレフィルドシリンジ製剤として提供した。
治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 3 mg 錠：ロット番号 426909（処方番号：F016）

・ PALI palm 100 mg eq./mL：ロット番号 05C24/F013（処方番号：F013）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

過去にリスペリドン，パリペリドン，PALI palm 又はリスペリドン LAI の投与記録がないすべての被験者に対し，ランダム化前に経口忍容性検査を実施した。経口忍容性検査では治験実施施設においてパリペリドン ER 3 mg/日を 1 日 1 回，毎朝水とともに服薬させ，4 日間投与した。4 日間にわたる検査は Day -8 又はそれより前（PALI palm 投与の 8 日以上前）に終了した。

2. 投与方法

非盲検期において被験者は並べ替えランダムブロック法による割付け表により，8 つの投与群のいずれかにランダム化され，PALI palm 25，50，100 又は 150 mg eq.を三角筋又は臀部筋に単回投与された。スクリーニング前に抗精神病薬 LAI の投与を受けた被験者には，PALI palm は最後の筋肉内投与部位の反対側に投与した。

(10) 試験期間

・ スクリーニング/ウォッシュアウト期：最大 21 日間

・ 非盲検期/投与後観察期：126 日間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤は併用禁止とした。

・ ランダム化前 2 週間以内のリスペリドン経口剤及びパリペリドン経口剤

・ ランダム化前 6 週間以内のクロザピン

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

- ランダム化前 1 週間以内のチオリダジン及びジプラシドン
- スクリーニング前 100 日以内のリスペリドン LAI
- ランダム化前 10 カ月以内の PALI palm
- スクリーニング前 1 投与サイクル以内の他の神経遮断薬 LAI
- ランダム化前 14 日以内のバルビツール酸
- ランダム化前 14 日以内の抗痙攣薬
- ランダム化前 1 週間以内のイルベサルタン
- ベースライン前 2 週間以内及び治験期間中の肝酵素誘導作用を有することが確認されている薬剤（リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン，セント・ジョーンズ・ワートなど）

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- 処方された睡眠薬は併用可能とした。
- (11)項に記載されていない経口抗精神病薬は併用可能とした。
- 抗パーキンソン病薬（ベンズトロピン 1～2 mg 最大 1 日 2 回経口投与，ビペリデン 2 mg 1 日 3 回経口投与，又は等価用量の他の薬剤）は治験前から開始した場合又は錐体外路症状（EPS）治療のために投与を開始した場合は併用可能とした。用量は治験担当医師の臨床判断及び EPS 評価尺度の判定に基づき，可能な限り低い用量に調節することとした。

(13) 精神医学的評価

- PANSS
- 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）

(14) 安全性評価

- 有害事象
- 臨床検査結果（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）
- EPS 評価尺度：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）
- 注射部位の発赤，疼痛，腫脹及び硬結の評価
- 妊娠検査
- 尿薬物スクリーニング
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン
- 診察所見

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

パリペリドンの鏡像異性体［R078543(+)及び R078544(-)］の血漿中濃度を測定した。パリペリドン濃度は両鏡像異性体の合計として算出した。個々の被験者の血漿中濃度－時間プロファイルに基づき，パリペリドン及びその鏡像異性体について薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，λ_z，$t_{1/2}$，$AUC_{0\to28d}$，AUC_{last}，AUC_{∞}及び CL/F）を算出した。また，血漿中濃度，C_{max} 及び AUC_{∞}の R078543(+)と R078544(-)の比を算出した。更に，$C_{max,u}$，$AUC_{\infty,u}$及び Cl_u/F を算出した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

登録された 201 例を解析対象とした。

2. 安全性及び精神医学的評価

・ 治験薬投与後に認められた異常の発現割合を集計した。すべての精神医学的評価項目及び臨床検査項目について記述統計量を投与部位，投与量及び評価時点別に算出した。心血管系評価変数に及ぼす影響を記述統計量及び度数分布により評価した。体重，BMI，脈拍数及び血圧は，記述統計量を用いて評価時点及び投与群別に要約した。スクリーニング時及び治験完了時の診察所見の異常を示し，統計学的評価は特に行わなかった。

3. 薬物動態

・ PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.を三角筋又は臀部筋に投与したときの薬物動態パラメータ及び各採血時点の血漿中濃度について，投与部位別（三角筋又は臀部筋）及び用量別（PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.）に記述統計量を算出した。

・ 主要解析として，線形回帰モデル及び対比較により，用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化した血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（C_{max}及び AUC_{∞}）について PALI palm 投与時の用量比例性を評価した。

・ 副次解析では三角筋内投与群と臀部筋内投与群の比較を行った。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：カナダ，イスラエル，ルーマニア，スロバキア，スウェーデン，スペイン，米国，及びポーランド

・ 施設数：28 施設

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

(18) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

表 2.7.6.10.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング[a], 経口忍容性検査, ウォッシュアウト	非盲検期																						治験完了/中止時[b]
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
治験日（Day）		1	2	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	98	112	126
週（Week）		1	1	1	1	1	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	16	18
スクリーニング/管理に関する手順																									
文書同意取得（治験）	X																								
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X																								
選択/除外基準	X	X																							
既往歴，精神病歴及び薬物治療歴	X																								
あらかじめ予定された手術/手技	X																								
診察所見[c]	X																								X
ランダム化割付け		X																							
入院[d]		X																							
治験薬投与																									
経口忍容性検査用パリペリドン経口剤の投与[e]	X																								
治験薬筋肉内投与[f]		X																							
薬物動態評価に関する手順																									
薬物動態評価用血液試料採取[g]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクスに関する手順																									
DNA 研究用血液試料採取[h]		X																							
精神医学的評価																									
PANSS/CGI-S[i]	X	X[j]												X											X
安全性評価に関する手順																									
臨床検査	X	X[j]								X				X											X
尿薬物スクリーニング検査	X	X[j]																							
妊娠検査[k]	X	X[j]																							X
バイタルサイン[l]	X	X[j]	X	X	X	X	X	X	X	X				X				X				X			X
心電図（ECG）[m]	X	X[j]								X				X											X
SAS，BARS，AIMS[n]	X	X[j]								X				X											X
注射部位評価[o]		X[p]	X	X	X	X				X															X[q]
有害事象	←----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------→
併用薬	←----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------→

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

a：スクリーニング，経口忍容性検査及びウォッシュアウト：ランダム化前，非盲検期に組み入れる前に最大 21 日間の期間にスクリーニングを実施した。このスクリーニング期において，すべてのスクリーニング手順を完了するのに十分な時間が確保され，ウォッシュアウトを必要とする被験者には最大 14 日間のウォッシュアウト期間が確保された。リスペリドン，パリペリドン，PALI palm 又はリスペリドン LAI のいずれかに忍容性があることが記録された原資料が存在しない被験者については，スクリーニング期間中に 4 日間にわたる経口忍容性検査を実施した。
b：治験完了時の評価は Day 126 又は中止時に実施した（薬物動態評価用血液試料採取後に実施；ただし，心電図及びバイタルサイン測定は薬物動態評価用血液試料採取前に実施した）。
c：体重，身長，胴囲測定及び肥満度指数（BMI）を含む。身長及び BMI はスクリーニング時にのみ記録した。
d：被験者を Day 1 の朝に治験実施施設に入院させた。ただし，治験担当医師の判断に基づき，Day 1 の投与前夜に治験実施施設に入院させることができた。その被験者が退院できる状態であると治験担当医師が判断した場合には，投与 6 時間後に被験者を治験実施施設から退院させ，外来患者として追跡した。
e：4 日間にわたる経口忍容性検査を実施した被験者のみ。4 日間にわたる検査は Day -8 又はそれ以前（すなわち PALI palm 筋肉内投与の 8 日以上前）に終了した。
f：スクリーニング前に LAI の投与を受けた被験者では，その最終投与部位と同側の注射部位には治験薬の筋肉内投与を行わないようにした。
g：パリペリドン鏡像異性体の血漿中濃度測定のために 1 回 4 mL の血液試料を，Day 1 の筋肉内投与直前，筋肉内投与後 6 時間（Day 1），24 時間（Day 2），48 時間（Day 3）及び 96 時間（Day 5），並びに Day 7，9，11，13，15，17，19，21，28，35，42，49，56，63，70，77，84，98，112 及び 126 に採取した。Day 7 以降は，すべての血漿試料を 1 日のほぼ同時刻に採取するよう努めた。パリペリドン鏡像異性体の血漿たん白結合率を測定するために，Day 1 の投与前に静脈血試料 15 mL を採取した。
h：遺伝子研究に対する文書同意を取得した被験者から，遺伝子解析のために，スクリーニング時又は Day 1 の筋肉内投与前に 10 mL の血液試料を 1 回採取した。
i：資格を有する評価者（訓練を受けた医師）が統合失調症に関する陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）の評価を実施した。可能な場合には，同一の評価者がすべての来院時において PANSS を評価した。PANSS の評価を実施した担当者が臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）により疾患重症度のスコアの判定も実施した。
j：投与前
k：妊娠可能な女性を対象に実施した。血清妊娠検査をスクリーニング時及び治験完了時又は中止来院時に実施した。治験期間を通じて，治験担当医師の判断に基づき，治験中に妊娠していないことを確認するために追加の血清又は尿妊娠検査を必要な回数実施した。引き続き本治験に適格であることを明らかにするために，Day 1 の尿妊娠検査において陰性であることを要件とした。
l：体温，心拍数及び血圧（仰臥位で 5 分間安静にした後に測定し，次に 2 分間立位をとった後に測定）の測定を行った。体温は，Day 1 における治験薬投与前，並びに Day 7，15，28，56，84 及び 126，又は中止時に測定した。
m：スクリーニング期間中に，少なくとも 24 時間は測定間隔をあけて心電図を 2 回記録した。すべての心電図は各測定日のほぼ同時刻に記録することとし，日内変動及び食事の影響を最小限に抑えるために，前夜から絶食して朝に測定することが推奨された。
n：Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS），Barnes アカシジア評価尺度（BARS），及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）の評価方法の訓練を受けた医師が評価した。
o：被験者は Visual Analog Scale（VAS）を用いて注射時の疼痛を評価した。治験担当医師が，注射部位の発赤，疼痛，腫脹，硬結を評価した。
p：筋肉内投与後約 30 分及び投与後 6 時間の時点
q：中止時のみ，治験薬の筋肉内投与から 2 週間以内に被験者が中止した場合に限って実施する。
参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Table 3

2.7.6.10.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には，201 例の統合失調症患者がランダム化され，うち 170 例（85%）が治験を完了し，31 例（15%）が治験を中止した。

中止理由を表 2.7.6.10.2-1 に示す。

中止理由の内訳は，有害事象による中止が 5 例（2%），追跡不能が 6 例（3%），妊娠による中止が 1 例，治験参加に対する同意撤回が 9 例（4%），上記以外の理由による中止が 10 例（5%）であった。

1 例の被験者（45 歳の黒人男性）は本治験に 2 回登録された。その被験者は被験者番号 600176 として経口忍容性検査でパリペリドン ER（3 mg）の 1 日 1 回投与を 4 日間受けた後，PALI palm 25 mg eq.投与を右臀部筋に受けた。しかし 5 日後に，同被験者は被験者番号 600395 として PALI palm 150 mg eq.投与を左臀部筋に再度受けた。同被験者（被験者番号 600176/600395）の人口統計学的データ及び安全性データが 2 回記録されたと推察され，解析対象例数は 200 例ではなく 201 例となった。同被験者は薬物動態の解析対象から除外された。

表 2.7.6.10.2-1 中止理由［安全性の解析対象集団］

投与/治験を完了した被験者 中止理由	25 mg eq. 三角筋 (N=24) n (%)	25 mg eq. 臀部筋 (N=24) n (%)	50 mg eq. 三角筋 (N=24) n (%)	50 mg eq. 臀部筋 (N=26) n (%)	100 mg eq. 三角筋 (N=23) n (%)	100 mg eq. 臀部筋 (N=28) n (%)	150 mg eq. 三角筋 (N=24) n (%)	150 mg eq. 臀部筋 (N=28) n (%)	全体 (N=201) n (%)
治験完了	22 (92)	20 (83)	20 (83)	23 (88)	22 (96)	22 (79)	16 (67)	25 (89)	170 (85)
治験中止	2 (8)	4 (17)	4 (17)	3 (12)	1 (4)	6 (21)	8 (33)	3 (11)	31 (15)
有害事象	0	1 (4)	1 (4)	0	0	2 (7)	1 (4)	0	5 (2)
追跡不能	0	1 (4)	1 (4)	0	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	6 (3)
その他	1 (4)	1 (4)	1 (4)	1 (4)	0	2 (7)	3 (13)	1 (4)	10 (5)
妊娠 [a]	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1 (<1)
被験者の選択（同意撤回）	1 (4)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	0	1 (4)	2 (8)	1 (4)	9 (4)

a：被験者番号 600202 及び 600309 は治験実施期間中に妊娠した。被験者番号 600202 の妊娠は Day 50 に確認され，本表に示したとおり本治験を中止した。被験者番号 600309 は， Day 126 の治験完了来院時に妊娠を認めた。被験者番号 600309 は，本治験を中止しなかったため本表に示されていない。
注：割合は各投与群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Table 4

(2) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.10.2-2 に示す。

被験者は男性が 72%，女性が 28%であり，年齢範囲は 20～64 歳であった。黒人被験者の割合は，PALI palm 25 mg eq.三角筋内投与群の 8%から PALI palm 25 mg eq.臀部筋内投与群の 42%までと投与群間で異なっていた。

BMI は投与群間で均衡がとれており，範囲は 18～41 kg/m^2 であった。BMI が 35～40 kg/m^2 である被験者は 5 例（2.5%），40 kg/m^2 を超える被験者は 1 例であった。

組入れ時に 臨床的に問題となる診察所見は認められなかった。最も多くみられた既往は，不安，うつ病，不眠症及び激越等の精神障害であった。本治験及び同類薬剤に関連する既往は，高

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

血圧（23 例），錐体外路症状（18 例），高コレステロール血症（9 例），心電図異常（5 例）及び高プロラクチン血症（1 例）であった。

過去にリスペリドン，パリペリドン，PALI palm 又はリスペリドン LAI の投与経験がなかった 49 例（24%）の被験者は，非盲検期における PALI palm 投与を受ける前にパリペリドン ER による経口忍容性検査を受けた。

表 2.7.6.10.2-2 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	25 mg eq. 三角筋	25 mg eq. 臀部筋	50 mg eq. 三角筋	50 mg eq. 臀部筋	100 mg eq. 三角筋	100 mg eq. 臀部筋	150 mg eq. 三角筋	150 mg eq. 臀部筋	全体
性別, n (%)									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
男性	17 (71)	18 (75)	18 (75)	19 (73)	17 (74)	19 (68)	18 (75)	19 (68)	145 (72)
女性	7 (29)	6 (25)	6 (25)	7 (27)	6 (26)	9 (32)	6 (25)	9 (32)	56 (28)
人種, n (%)									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
アジア系	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2 (1)
黒人	2 (8)	10 (42)	6 (25)	4 (15)	5 (22)	5 (18)	7 (29)	10 (36)	49 (24)
その他	1 (4)	1 (4)	0	2 (8)	1 (4)	2 (7)	2 (8)	1 (4)	10 (5)
白人	21 (88)	13 (54)	18 (75)	20 (77)	17 (74)	21 (75)	13 (54)	17 (61)	140 (70)
年齢（歳）									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
平均値（SD）	37.7 (9.07)	43.8 (9.54)	42.8 (8.56)	39.9 (9.54)	37.4 (10.06)	42.6 (12.64)	41.4 (9.21)	42.8 (9.99)	41.1 (10.04)
中央値	39.0	44.5	46.5	41.0	40.0	40.0	41.5	44.5	41.0
範囲	(21;56)	(25;60)	(25;56)	(20;57)	(21;50)	(22;64)	(27;60)	(21;61)	(20;64)
体重（kg）									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
平均値（SD）	85.6 (18.19)	86.1 (18.98)	87.3 (15.87)	82.8 (15.61)	87.1 (14.84)	85.8 (14.06)	83.4 (15.00)	84.5 (17.87)	85.3 (16.16)
中央値	83.9	82.2	85.5	81.5	87.0	86.3	84.5	80.5	83.5
範囲	(56;123)	(54;118)	(57;117)	(59;119)	(57;118)	(59;118)	(56;118)	(48;122)	(48;123)
身長（cm）									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
平均値（SD）	172.8 (8.39)	175.2 (10.19)	175.2 (8.61)	171.5 (12.09)	175.9 (10.79)	173.0 (10.80)	170.5 (8.09)	173.6 (9.50)	173.4 (9.91)
中央値	172.5	175.2	175.2	171.0	176.5	172.4	172.4	174.0	173.0
範囲	(160;191)	(158;197)	(159;188)	(150;195)	(154;196)	(154;191)	(155;189)	(155;192)	(150;197)
BMI (kg/m^2)									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
平均値（SD）	28.5 (4.98)	27.9 (4.87)	28.4 (4.43)	28.2 (4.54)	28.1 (3.79)	28.7 (4.14)	28.6 (4.27)	27.9 (4.69)	28.3 (4.41)
中央値	27.7	27.2	28.1	27.6	28.5	28.2	28.6	26.7	28.0
範囲	(20;38)	(18;35)	(19;35)	(21;41)	(20;35)	(23;37)	(21;35)	(20;38)	(18;41)
統合失調症の病型, n (%)									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
緊張型 (295.20)	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1 (<1)
解体型 (295.10)	0	1 (4)	0	1 (4)	0	0	1 (4)	0	3 (1)
妄想型 (295.30)	19 (79)	21 (88)	20 (83)	17 (65)	18 (78)	22 (79)	17 (71)	24 (86)	158 (79)
残遺型 (295.60)	3 (13)	1 (4)	2 (8)	4 (15)	4 (17)	3 (11)	4 (17)	3 (11)	24 (12)
鑑別不能型 (295.90)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	4 (15)	1 (4)	2 (7)	2 (8)	1 (4)	15 (7)
診断時年齢（歳）									
N	24	24	24	26	23	28	24	28	201
平均値（SD）	22.9 (5.49)	27.5 (10.00)	26.4 (7.69)	24.1 (7.34)	25.5 (8.11)	29.3 (10.16)	28.4 (7.16)	26.0 (7.88)	26.3 (8.24)
中央値	23.0	25.5	25.0	22.5	23.0	25.5	27.0	26.0	25.0
範囲	(12;39)	(12;50)	(13;43)	(15;47)	(15;46)	(14;54)	(16;50)	(14;45)	(12;54)

注：BMI は体重及び身長から算出する。
参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Table 5

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

治験薬の投与状況を表 2.7.6.10.2-3 に示す。

49 例（24%）の被験者はパリペリドン ER（3 mg/日）の投与を 4 回受けた。

199 例の被験者が PALI palm の単回投与を受けた。なお，1 例の被験者が PALI palm の投与を 2 回受けた（2.7.6.10.2 (1)参照）。

表 2.7.6.10.2-3 治験薬の投与状況［安全性の解析対象集団］

実際の投与時点	25 mg eq. 三角筋 (N=24) n (%)	25 mg eq. 臀部筋 (N=24) n (%)	50 mg eq. 三角筋 (N=24) n (%)	50 mg eq. 臀部筋 (N=26) n (%)	100 mg eq. 三角筋 (N=23) n (%)	100 mg eq. 臀部筋 (N=28) n (%)	150 mg eq. 三角筋 (N=24) n (%)	150 mg eq. 臀部筋 (N=28) n (%)	全体 (N=201) n (%)
パリペリドン ER									
経口忍容性検査 Day 1	4 (17)	7 (29)	4 (17)	9 (35)	7 (30)	7 (25)	5 (21)	6 (21)	49 (24)
経口忍容性検査 Day 2	4 (17)	7 (29)	4 (17)	9 (35)	7 (30)	7 (25)	5 (21)	6 (21)	49 (24)
経口忍容性検査 Day 3	4 (17)	7 (29)	4 (17)	9 (35)	7 (30)	7 (25)	5 (21)	6 (21)	49 (24)
経口忍容性検査 Day 4	4 (17)	7 (29)	4 (17)	9 (35)	7 (30)	7 (25)	5 (21)	6 (21)	49 (24)
PALI palm									
非盲検期 Day 1	24 (100)	24 (100)	24 (100)	26 (100)	23 (100)	28 (100)	24 (100)	28 (100)	201 (100)

参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 1.2.2

(4) 精神医学的評価の結果

1) PANSS

被験者の PANSS 評価では，用量依存性及び投与部位に依存した変化はいずれも認められなかった。PANSS 総スコアの平均値及び PANSS 下位尺度スコアの平均値は用量間及び投与部位間で同程度であった。

PANSS 総スコア及び PANSS 下位尺度スコアのベースラインからの平均変化量も，用量間及び投与部位間で同程度であった。

2) CGI-S

CGI-S の評価では，時間の経過に伴う用量や投与部位に依存した明確な変化は示されなかった。

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 9.0 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 9.0 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

120 例（60%）の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。最も多く発現した有害事象は，頻脈（10%），頭痛（7%），統合失調症（6%），不眠症（5%）及び体重増加（5%）であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.10.2-4 に示す。

有害事象の多くは重症度が軽度又は中等度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.0)	25 mg eq. 三角筋 (N=24)					25 mg eq. 臀部筋 (N=24)					50 mg eq. 三角筋 (N=24)					50 mg eq. 臀部筋 (N=26)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	13 (54)					16 (67)					12 (50)					14 (54)				
精神障害	5 (21)	0	1	4	0	5 (21)	0	3	0	2	4 (17)	0	2	2	0	3 (12)	0	2	1	0
統合失調症	0	0	0	0	0	2 (8)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	2 (8)	0	1	1	0	3 (13)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
精神病性障害	2 (8)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	0	1	0
うつ病	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
幻聴	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
無感情	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
殺人念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
軽躁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
衝動行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0
妄想症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
自殺行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	4 (17)	0	4	0	0	4 (17)	0	1	3	0	3 (13)	0	1	2	0	3 (12)	0	3	0	0
頭痛	3 (13)	0	3	0	0	2 (8)	0	1	1	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	1	0	0
アカシジア	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
浮動性めまい	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
振戦	2 (8)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ジストニー	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	100 mg eq. 三角筋 (N=23)					100 mg eq. 臀部筋 (N=28)					150 mg eq. 三角筋 (N=24)					150 mg eq. 臀部筋 (N=28)					合計 (N=201)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	17 (74)					15 (54)					16 (67)					17 (61)					120 (60)				
精神障害	3 (13)	0	2	0	1	9 (32)	0	4	4	1	6 (25)	0	1	3	2	8 (29)	0	4	3	1	43 (21)	0	19	17	7
統合失調症	1 (4)	0	0	0	1	6 (21)	0	2	3	1	2 (8)	0	0	0	2	2 (7)	0	0	1	1	13 (6)	0	3	4	6
不眠症	1 (4)	0	1	0	0	3 (11)	0	1	2	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	10 (5)	0	5	5	0
不安	1 (4)	0	1	0	0	2 (7)	0	2	0	0	2 (8)	0	1	1	0	1 (4)	0	1	0	0	8 (4)	0	7	1	0
精神病性障害	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	0	1	0	7 (3)	0	1	6	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	1	0	4 (2)	0	2	2	0
幻聴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
異常な夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
激越	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
無感情	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
殺人念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
軽躁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
衝動行為	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
妄想症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
自殺行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
神経系障害	3 (13)	0	2	1	0	4 (14)	0	3	1	0	4 (17)	0	2	2	0	7 (25)	0	7	0	0	32 (16)	0	23	9	0
頭痛	2 (9)	0	1	1	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	1	0	0	4 (14)	0	4	0	0	15 (7)	0	11	4	0
アカシジア	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	3	1	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	2	0	0	4 (2)	0	4	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
ジストニー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
鎮静	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	25 mg eq. 三角筋 (N=24) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	25 mg eq. 臀部筋 (N=24) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	50 mg eq. 三角筋 (N=24) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	50 mg eq. 臀部筋 (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
神経系障害（続き）																				
筋緊張亢進	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (8)	0	2	0	0	2 (8)	0	2	0	0	3 (13)	0	2	1	0	5 (19)	0	3	2	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	3 (12)	0	2	1	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (8)	0	1	1	0
気管支炎	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
齲歯	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染性嚢腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クラミジア性尿道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (13)	0	3	0	0	4 (17)	0	3	1	0	3 (13)	0	2	1	0	2 (8)	0	1	1	0
頻脈	3 (13)	0	3	0	0	4 (17)	0	3	1	0	2 (8)	0	2	0	0	2 (8)	0	1	1	0
脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (17)	0	2	2	0	2 (8)	0	2	0	0	1 (4)	0	0	1	0	4 (15)	0	2	2	0
体重増加	2 (8)	0	2	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	1	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	100 mg eq. 三角筋 (N=23)					100 mg eq. 臀部筋 (N=28)					150 mg eq. 三角筋 (N=24)					150 mg eq. 臀部筋 (N=28)					合計 (N=201)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
神経系障害（続き）																									
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
傾眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	9 (39)	0	4	5	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	1	1	0	5 (18)	0	5	0	0	28 (14)	0	19	9	0
上気道感染	3 (13)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	1	0	0	9 (4)	0	5	4	0
鼻咽頭炎	2 (9)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	2	0	0	8 (4)	0	7	1	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
齲歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
感染性嚢腫	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
歯膿瘍	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
急性気管支炎	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
麦粒腫	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
足部白癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
クラミジア性尿道炎	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
ウイルス感染	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心臓障害	9 (39)	0	6	3	0	2 (7)	0	2	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (7)	0	2	0	0	26 (13)	0	20	6	0
頻脈	5 (22)	0	3	2	0	2 (7)	0	2	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	20 (10)	0	16	4	0
脚ブロック	2 (9)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
洞性徐脈	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
徐脈	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
上室性頻脈	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
臨床検査	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	1	0	6 (25)	0	6	0	0	4 (14)	0	4	0	0	23 (11)	0	17	6	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (17)	0	4	0	0	2 (7)	0	2	0	0	11 (5)	0	10	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	25 mg eq. 三角筋 (N=24) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	25 mg eq. 臀部筋 (N=24) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	50 mg eq. 三角筋 (N=24) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	50 mg eq. 臀部筋 (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
臨床検査（続き）																				
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中細菌	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
遊離サイロキシンインデックス正常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (8)	0	2	0	0	3 (13)	0	2	0	1	3 (13)	0	2	1	0	2 (8)	0	2	0	0
歯痛	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	0	1	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
悪心	2 (8)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
逆流性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	2 (8)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	3 (12)	0	3	0	0
無力症	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
埋込み部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	100 mg eq. 三角筋 (N=23)					100 mg eq. 臀部筋 (N=28)					150 mg eq. 三角筋 (N=24)					150 mg eq. 臀部筋 (N=28)					合計 (N=201)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
臨床検査（続き）																									
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
体重減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
尿中細菌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心電図ＱＴ間隔異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心電図異常	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心電図変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
遊離サイロキシンインデックス正常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃腸障害	2 (9)	0	2	0	0	2 (7)	0	1	1	0	3 (13)	0	2	0	1	3 (11)	0	2	1	0	20 (10)	0	15	3	2
歯痛	2 (9)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6 (3)	0	4	1	1
悪心	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	5	0	0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	1	1	0	4 (2)	0	3	1	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
便秘	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	1	1	0	2 (1)	0	1	1	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
逆流性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
全身障害および投与局所様態	3 (13)	0	3	0	0	2 (7)	0	2	0	0	2 (8)	0	2	0	0	3 (11)	0	2	1	0	16 (8)	0	15	1	0
無力症	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
疲労	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	1	0
注射部位腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
埋込み部位硬結	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0)	25 mg eq. 三角筋 (N=24)					25 mg eq. 臀部筋 (N=24)					50 mg eq. 三角筋 (N=24)					50 mg eq. 臀部筋 (N=26)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態（続き）																				
注射部位知覚消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
腫瘤	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4)	0	1	0	0	2 (8)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3 (12)	0	3	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	0
四肢痛	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
筋拘縮	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斜頸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (4)	0	1	0	0	4 (17)	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
血腫	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
高血圧	1 (4)	0	1	0	0	2 (8)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (8)	0	2	0	0
咳嗽	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	100 mg eq. 三角筋 (N=23)					100 mg eq. 臀部筋 (N=28)					150 mg eq. 三角筋 (N=24)					150 mg eq. 臀部筋 (N=28)					合計 (N=201)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態（続き）																									
注射部位知覚消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (9)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (18)	0	4	1	0	13 (6)	0	12	1	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	1	1	0	4 (2)	0	3	1	0
四肢痛	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	4	0	0
関節痛	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋拘縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋固縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
斜頸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血管障害	2 (9)	0	2	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	2	0	0	11 (5)	0	10	1	0
血腫	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	4 (2)	0	4	0	0
高血圧	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	3	1	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
低血圧	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	0	1	0	2 (8)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	9 (4)	0	5	4	0
咳嗽	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
鼻閉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
気管支痙攣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
生殖系および乳房障害	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1	2 (7)	0	2	0	0	7 (3)	0	4	2	1
勃起不全	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	3 (1)	0	2	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	25 mg eq. 三角筋 (N=24)					25 mg eq. 臀部筋 (N=24)					50 mg eq. 三角筋 (N=24)					50 mg eq. 臀部筋 (N=26)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
生殖系および乳房障害（続き）																				
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
無月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳汁分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (8)	0	2	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	0
偶発的暴露	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物による引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
第 1 度熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	100 mg eq. 三角筋 (N=23)					100 mg eq. 臀部筋 (N=28)					150 mg eq. 三角筋 (N=24)					150 mg eq. 臀部筋 (N=28)					合計 (N=201)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
生殖系および乳房障害（続き）																									
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
無月経	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
乳汁分泌障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (4)	0	0	1	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	1	0	2 (7)	0	2	0	0	5 (2)	0	3	2	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
脱水	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	3	2	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
乾癬	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	3 (1)	0	2	1	0
偶発的暴露	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
動物による引っかき傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
第１度熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鼓膜穿孔	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
腎および尿路障害	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	1	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0)	25 mg eq. 三角筋 (N=24)					25 mg eq. 臀部筋 (N=24)					50 mg eq. 三角筋 (N=24)					50 mg eq. 臀部筋 (N=26)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
腎および尿路障害（続き）																				
排尿躊躇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯科補てつ物使用者	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-4 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC / PT	100 mg eq. 三角筋 (N=23)					100 mg eq. 臀部筋 (N=28)					150 mg eq. 三角筋 (N=24)					150 mg eq. 臀部筋 (N=28)					合計 (N=201)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
腎および尿路障害（続き）																									
排尿躊躇	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
肝細胞障害	0	0	0	0	0	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
社会環境	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯科補てつ物使用者	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

注：合計枠の発現割合は，各投与群の被験者数を分母として算出した。
　発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。
　同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 3.1.2

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

18 例（9%）の被験者に 1 件以上の重篤な有害事象が発現した。最も多く認められた重篤な有害事象の SOC は精神障害であり，これらの内訳は，統合失調症（10 例），自殺念慮（2 例），殺人念慮（1 例），衝動行為（1 例），軽躁（1 例），抑うつ症状（1 例）及び精神病性障害（1 例）であった。その他の重篤な有害事象は，アカシジア（1 例），胃炎（1 例），乾癬（1 例）及びウイルス感染（1 例）であった。

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.10.2-5 に示す。

有害事象又は重篤な有害事象により中止に至った被験者は 5 例であった。中止に至った有害事象の内訳は，統合失調症（4 例），自殺念慮（2 例）及び殺人念慮（1 例）であった。

表 2.7.6.10.2-5 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.0	発現日	継続期間(日)	発現時投与量及び投与部位	重症度	非重篤/重篤	治験薬との因果関係	転帰
600065	50	女	黒人	殺人念慮	49	8	50 mg eq. 三角筋	中等度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
				自殺念慮	49	8		中等度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
600122	39	男	白人	統合失調症	100	6	100 mg eq. 臀部筋	中等度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
600168	34	男	黒人	統合失調症	20	9	100 mg eq. 臀部筋	中等度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
				自殺念慮	20	9		中等度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
600195	57	男	白人	統合失調症	28	151	150 mg eq. 三角筋	高度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
600301	51	男	白人	統合失調症	96	-	25 mg eq. 臀部筋	軽度	非重篤	関連なし	未回復

参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Appendix 3.7.5

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

いずれの血液学的検査項目においても臨床的に問題となる変化はみられなかった。

三角筋内投与又は臀部筋内投与において，いずれの PALI palm 用量でも尿検査項目（比重及び pH）に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移を表 2.7.6.10.2-6 に，プロラクチン値が基準値内の被験者数及び基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.10.2-7 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

本治験で認められた血液生化学検査項目の問題となる変化は，三角筋内投与及び臀部筋内投与の Day 15 及び Day 28 にみられたプロラクチン値（ng/mL）の用量依存的な増加のみであった。なお，血清プロラクチン値の増加は異常値ではなかった（男性の基準値範囲 2.5～17.0 ng/mL；非妊娠女性の基準値範囲 1.9～25.0 ng/mL）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

表 2.7.6.10.2-6 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移［安全性の解析対象集団］

							ベースライン		ベースラインからの変化量					
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/ml)														
PALI palm 25 mg eq. 三角筋														
スクリーニング	22	17.88	32.138	6.55	2.5	149.0								
Day 1	23	20.83	46.109	8.70	2.5	224.0								
Day 15	21	20.16	14.201	15.50	6.5	70.6	11.28	20	9.20	1.590	7.110	7.55	0.4	25.2
Day 28	20	17.55	14.529	13.20	4.7	65.7	12.14	19	5.99	1.382	6.023	4.30	-0.6	21.3
治験完了/中止	22	18.30	36.273	7.65	2.5	175.0	22.31	21	-3.26	2.664	12.207	-0.10	-49.0	7.6
PALI palm 25 mg eq. 臀部筋														
スクリーニング	23	12.51	13.767	5.80	1.2	44.3								
Day 1	24	10.18	9.020	7.65	2.4	34.0								
Day 15	20	20.53	15.043	14.10	5.5	62.1	11.06	20	9.47	2.406	10.758	5.75	0.2	48.3
Day 28	22	16.16	11.487	11.30	4.9	41.2	10.58	22	5.58	1.427	6.694	2.85	-1.6	23.5
治験完了/中止	22	15.50	17.349	7.45	2.6	70.8	10.43	22	5.07	3.109	14.584	0.85	-13.2	57.0
PALI palm 50 mg eq. 三角筋														
スクリーニング	24	28.73	34.374	13.95	3.7	149.7								
Day 1	24	19.10	21.952	10.80	3.7	78.9								
Day 15	23	30.62	23.463	20.40	6.2	84.3	18.76	23	11.87	2.916	13.984	9.90	-9.6	49.7
Day 28	23	26.06	20.656	15.50	5.1	83.5	18.76	23	7.30	2.326	11.155	8.20	-18.1	36.0
治験完了/中止	22	14.86	10.281	13.15	2.5	44.8	17.05	22	-2.18	3.495	16.393	1.60	-65.5	15.8
PALI palm 50 mg eq. 臀部筋														
スクリーニング	26	17.42	28.614	9.35	2.6	146.0								
Day 1	26	17.76	22.195	8.55	2.8	101.0								
Day 15	24	23.39	17.724	17.50	7.4	90.5	13.68	24	9.71	2.332	11.424	8.90	-25.7	29.0
Day 28	24	28.09	32.227	17.35	6.2	143.0	17.69	24	10.40	3.214	15.747	9.00	-31.6	51.2
治験完了/中止	26	15.73	15.406	9.60	3.2	67.5	17.76	26	-2.03	3.768	19.211	0.30	-88.3	28.6
PALI palm 100 mg eq. 三角筋														
スクリーニング	22	14.99	28.039	7.70	2.2	136.0								
Day 1	22	10.78	17.121	7.25	2.5	86.1								
Day 15	21	33.24	26.386	23.50	7.2	104.0	11.50	20	22.10	4.770	21.330	15.50	-0.8	90.8
Day 28	20	30.74	32.250	18.65	5.7	139.0	11.21	19	19.99	4.614	20.110	10.60	1.3	55.6
治験完了/中止	21	12.49	7.936	9.70	4.1	37.5	11.31	20	1.06	4.240	18.963	2.95	-72.3	31.7
PALI palm 100 mg eq. 臀部筋														
スクリーニング	28	18.06	19.606	11.10	1.1	95.1								
Day 1	28	15.71	17.984	9.75	0.9	85.3								
Day 15	27	33.10	20.486	34.40	1.9	81.5	16.21	27	16.89	3.719	19.327	9.10	-14.9	70.8
Day 28	25	28.43	18.248	24.30	2.9	83.1	14.64	25	13.79	2.663	13.313	13.00	-8.6	52.8
治験完了/中止	26	14.42	10.538	12.30	1.0	43.9	16.14	26	-1.73	3.758	19.164	3.00	-83.3	11.7

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.10.2-6 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移［安全性の解析対象集団］（続き）

							ベースライン		ベースラインからの変化量					
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
PALI palm 150 mg eq. 三角筋														
スクリーニング	24	15.20	22.144	7.45	1.0	109.9								
Day 1	24	12.48	10.036	10.10	1.6	45.8								
Day 15	22	46.70	40.640	33.75	8.8	165.6	12.88	22	33.82	8.622	40.441	22.45	-4.3	154.9
Day 28	18	49.38	36.271	38.30	7.5	121.6	13.47	18	35.92	8.070	34.237	26.75	-8.6	110.9
治験完了/中止	21	27.50	26.230	22.20	1.8	115.0	13.21	21	14.29	5.639	25.840	7.20	-7.4	109.0
PALI palm 150 mg eq. 臀部筋														
スクリーニング	28	19.60	23.376	10.55	1.6	85.9								
Day 1	28	15.26	18.670	9.85	1.7	85.7								
Day 15	26	42.20	41.089	27.35	2.7	199.9	15.39	26	26.81	8.187	41.744	14.70	-11.1	188.8
Day 28	26	43.56	41.392	27.55	2.4	181.4	15.48	26	28.08	7.565	38.573	13.40	-5.5	170.3
治験完了/中止	27	23.78	25.333	16.50	1.7	121.2	15.39	27	8.39	4.202	21.834	3.10	-18.6	110.1

参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.3

表 2.7.6.10.2-7 プロラクチン値が基準値内の被験者数及び基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］

来院: Day 15

パラメータ	25 mg eq. 三角筋 (N=22)				25 mg eq. 臀部筋 (N=20)				50 mg eq. 三角筋 (N=23)				50 mg eq. 臀部筋 (N=25)			
	計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後		
ベースライン	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値
プロラクチン	20 (91)	0	10	10	20 (100)	0	12	8	23 (100)	0	10	13	24 (96)	0	11	13
低値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基準値	19 (86)	0	10	9	17 (85)	0	12	5	18 (78)	0	10	8	20 (80)	0	10	10
高値	1 (5)	0	0	1	3 (15)	0	0	3	5 (22)	0	0	5	4 (16)	0	1	3

パラメータ	100 mg eq. 三角筋 (N=21)				100 mg eq. 臀部筋 (N=27)				150 mg eq. 三角筋 (N=22)				150 mg eq. 臀部筋 (N=26)			
	計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後		
ベースライン	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値
プロラクチン	20 (95)	0	5	15	27 (100)	1	6	20	22 (100)	0	4	18	26 (100)	0	5	21
低値	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	2 (9)	0	1	1	1 (4)	0	1	0
基準値	19 (90)	0	5	14	20 (74)	0	6	14	15 (68)	0	3	12	21 (81)	0	3	18
高値	1 (5)	0	0	1	6 (22)	0	0	6	5 (23)	0	0	5	4 (15)	0	1	3

来院: Day 28

パラメータ	25 mg eq. 三角筋 (N=20)				25 mg eq. 臀部筋 (N=22)				50 mg eq. 三角筋 (N=23)				50 mg eq. 臀部筋 (N=24)			
	計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後		
ベースライン	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値
プロラクチン	19 (95)	0	14	5	22 (100)	0	15	7	23 (100)	0	15	8	24 (100)	0	13	11
低値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
基準値	18 (90)	0	14	4	19 (86)	0	15	4	18 (78)	0	15	3	19 (79)	0	12	7
高値	1 (5)	0	0	1	3 (14)	0	0	3	5 (22)	0	0	5	5 (21)	0	1	4

パラメータ	100 mg eq. 三角筋 (N=21)				100 mg eq. 臀部筋 (N=26)				150 mg eq. 三角筋 (N=19)				150 mg eq. 臀部筋 (N=26)			
	計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後		
ベースライン	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値
プロラクチン	19 (90)	0	9	10	25 (96)	0	8	17	18 (95)	0	4	14	26 (100)	1	5	20
低値	0	0	0	0	2 (8)	0	2	0	1 (5)	0	1	0	1 (4)	1	0	0
基準値	18 (86)	0	9	9	19 (73)	0	6	13	13 (68)	0	2	11	21 (81)	0	5	16
高値	1 (5)	0	0	1	4 (15)	0	0	4	4 (21)	0	1	3	4 (15)	0	0	4

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

表 2.7.6.10.2-7 プロラクチン値が基準値内の被験者数及び基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］（続き）

来院: 治験完了日又は中止時

	25 mg eq. 三角筋 (N=23)				25 mg eq. 臀部筋 (N=22)				50 mg eq. 三角筋 (N=22)				50 mg eq. 臀部筋 (N=26)			
パラメータ	計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後			計	ベースライン後		
ベースライン	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値
プロラクチン	21 (91)	0	16	5	22 (100)	0	17	5	22 (100)	0	15	7	26 (100)	0	20	6
低値	0	0	0	0	1 (5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
基準値	19 (83)	0	16	3	18 (82)	0	16	2	17 (77)	0	13	4	20 (77)	0	18	2
高値	2 (9)	0	0	2	3 (14)	0	1	2	5 (23)	0	2	3	6 (23)	0	2	4

	100 mg eq. 三角筋 (N=22)				100 mg eq. 臀部筋 (N=26)				150 mg eq. 三角筋 (N=21)				150 mg eq. 臀部筋 (N=27)			
パラメータ	計	ベースライン後			計	ベースライン後			Total	ベースライン後			計	ベースライン後		
ベースライン	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値	n (%)	低値	基準値	高値
プロラクチン	20 (91)	0	18	2	26 (100)	2	20	4	21 (100)	1	8	12	27 (100)	1	16	10
低値	0	0	0	0	2 (8)	1	1	0	2 (10)	1	1	0	1 (4)	1	0	0
基準値	19 (86)	0	17	2	18 (69)	0	17	1	14 (67)	0	6	8	22 (81)	0	16	6
高値	1 (5)	0	1	0	6 (23)	1	2	3	5 (24)	0	1	4	4 (15)	0	0	4

参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.4

c) 個々の被験者における変化

PALI palm 25 mg eq.臀部筋内投与群の 1 例（被験者番号 600132）において，Day 28 にヘマトクリット（63 vol%；基準値上限 55 vol%），ヘモグロビン（211 g/L；基準値上限 190 g/L）及び赤血球数（7.62×10^{12}/L；基準値上限 6.4×10^{12}/L）の異常高値が認められたが，治験完了来院時に基準値範囲内となった。これらの変化は一過性であったことから，臨床的に問題となる変化ではないと判断された。

また，個々の被験者における血液生化学検査項目では，基準値（下限 94 nmol/L）をわずかに下回るクロール（1 例）又は基準値（上限 112 nmol/L）をわずかに上回るクロール（7 例），治験完了時に基準値を上回るコレステロール（8 nmol/L）（1 例），Day 15 又は治験完了時に基準値を上回るクレアチンキナーゼ（> 990 U/L）（4 例），Day 28 に基準値を上回る血糖（> 16.653 nmol/L）（1 例），基準値（下限 0.71038 nmol/L）をわずかに下回るリン（3 例），基準値（上限 5.8 nmol/L）をわずかに上回るカリウム（1 例），Day 15 又は治験完了時に基準値を上回るトリグリセリド（> 5.715 nmol/L）（3 例），基準値（上限 594.8 μmol/L）をわずかに上回る尿酸（2 例）が認められたが，いずれも臨床的に問題となる変化ではないと判断された。

3) その他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

すべての用量において，投与後のいくつかの評価時点で立位及び仰臥位脈拍数のベースラインからの増加が認められた。立位脈拍数のベースラインからの最大平均増加量（SE）は，投与部位別では PALI palm 150 mg eq.三角筋内投与群 Day 3 の 11.9（2.18）bpm 及び PALI palm 150 mg eq.臀部筋内投与群 Day 9 の 9.5（2.39）bpm が最も大きかった。仰臥位脈拍数の増加は，PALI palm 150 mg eq.三角筋内投与群 Day 3 の 12.9（2.07）bpm 及び PALI palm 150 mg eq.臀部筋内投与群 Day 11 の 11.0（2.59）bpm が最も大きかった。

② 個々の臨床的に重要な異常

100 bpm 以上及び増加量 15 bpm 以上の脈拍数を，基準値を上回る脈拍数と定義した。全投与群を通して，基準値を上回る立位脈拍数が 1 回以上認められた被験者が 91 例（45%），基準値を上回る仰臥位脈拍数が 1 回以上認められた被験者が 55 例（27%）であった。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

本治験期間中に 20 例（10%）の被験者（三角筋内投与 10 例，臀部筋内投与 10 例）に起立性低血圧が認められたが，いずれの投与群でも発現割合の用量依存的な増加はみられなかった。20 例中 15 例には，起立性低血圧が治験薬投与開始後 15 日以内に認められ，そのうちの 2 例（被験者番号 600317 及び 600373）にそれぞれ低血圧及び起立性低血圧に関連する有害事象が認められた。バイタルサイン測定に基づいた起立性低血圧は，一過性であり，有害事象としての低血圧又は起

JEDI_DEV00\0900fde980395d87\1.33\2012-07-19 14:47

立性低血圧の発現割合が低く，かつ有害事象として浮動性めまい又は体位性めまいは認められなかったことから，臨床的に問題となるものではないと判断された。

④ 体重，BMI 及びウエスト周囲径

治験完了時に 7%以上の体重増加が 17 例（9%）の被験者に認められ，三角筋内投与では 8%及び臀部筋内投与では 10%であった。三角筋内投与では PALI palm 150 mg eq.群の体重増加の発現割合が最も高かった（PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.群でそれぞれ 9%，0%，5%及び 21%）が，臀部筋内投与では同様の増加はみられなかった（PALI palm 25，50，100 及び 150 mg eq.群でそれぞれ 9%，16%，0%及び 15%）。

治験完了時における BMI のベースラインからの平均変化量（SE）は，PALI palm 50 mg eq.三角筋内投与群の-0.09（0.200）kg/m^2 から，PALI palm 50 mg eq.臀部筋内投与群の 0.61（0.279）kg/m^2 までの範囲であった。治験完了時における BMI のベースラインからの最大平均増加量は，三角筋内投与では PALI palm 150 mg eq.群の 0.56 kg/m^2 が最も大きく，臀部筋内投与では PALI palm 50 mg eq.群の 0.61 kg/m^2 が最も大きかった。

治験完了時におけるウエスト周囲径のベースラインからの平均変化量（SE）は，PALI palm 150 mg eq.臀部筋内投与群の 0.01（1.264）cm から，PALI palm 50 mg eq.三角筋内投与群の 3.74（2.851）cm までの範囲であった。治験完了時におけるベースラインからの最大平均変化量は，PALI palm 50 mg eq.で三角筋内投与群（3.74 cm）及び臀部筋内投与群（1.96 cm）ともに認められた。

b) 心電図

線形回帰モデルから導出した補正 QT 間隔（QTcLD）において，治験完了時の PALI palm 25 mg eq.臀部筋内投与群を除き，評価時点，用量又は投与部位を問わず，特記すべきベースラインからの平均変化量は認められなかった。PALI palm 25 mg eq.臀部筋内投与群では治験完了時に限り，ベースラインからの平均変化量（SE）は 8.0（2.59）ms と延長を認めた。

450 ms を超える QTcLD が Day 15 に 1 例（被験者番号 600136），Day 28 に 2 例（被験者番号 600221 及び 600214）及び治験完了時に 4 例（被験者番号 600214，600370，600106，600069）に認められたが，いずれも臨床的に問題となるものではないと判断された。

ベースラインからの 30～60 ms の QTcLD 延長が，Day 28 に 3 例（被験者番号 600260，600169，600066）及び治験完了時に 4 例（被験者番号 600106，600330，600312，600069）に認められたが，いずれも臨床的に問題となるものではないと判断された。

PALI palm 25 mg eq.臀部筋内投与群の 1 例（被験者番号 600069，43 歳の黒人女性）では，治験完了時に Bazett 補正 QT 間隔（QTcB）が 500 ms を超え（519 ms），ベースラインから 60 ms を超える（87 ms）延長が認められた。同被験者の Fridericia 補正 QT 間隔（QTcF）及び QTcLD は，それぞれ 483 ms（ベースラインから 56 ms 延長）及び 471 ms（ベースラインから 44 ms 延長）であった。同被験者は併用薬として，頭痛に対するアセチルサリチル酸と月経困難症に対する Midol を使用していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

c) 注射部位及び注射部位疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

注射部位の評価では，三角筋内投与と臀部筋内投与の間で大きな差は認められなかった。

三角筋又は臀部筋注射部位に中等度又は高度の硬結又は発赤は認められなかった。

三角筋内投与後に疼痛が認められた被験者（37 例，39%）は臀部筋内投与（26 例，25%）に比べわずかに多かった。

三角筋内投与後に腫脹が認められた被験者（9 例）は臀部筋内投与（6 例）に比べわずかに多かった。三角筋内投与では 2 例（被験者番号 600007 及び 600134）において中等度の腫脹がそれぞれ治験薬投与 24 時間後及び 48 時間後に認められた。

臀部筋内投与では高度の疼痛は認められず，中等度又は高度の腫脹も認められなかった。

② 被験者による注射部位疼痛の評価

被験者が VAS（0～100 mm）を用いて評価した注射部位疼痛の平均スコアは，三角筋内投与及び臀部筋内投与で同程度であった。三角筋の注射部位疼痛における VAS の最大スコア（95 mm）は PALI palm 150 mg eq.三角筋内投与群の 1 例（被験者番号 600109）で投与 6 時間後に認められた。臀部筋の注射部位疼痛における VAS の最大スコア（72 mm）は PALI palm 50 mg eq.臀部筋内投与群の 1 例（被験者番号 600022）で投与 30 分後に認められた。

(6) 薬物動態

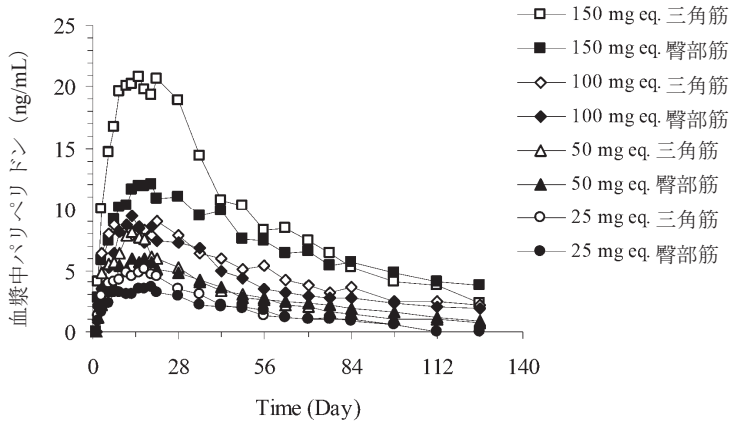
PALI palm（25，50，100 又は 150 mg eq.）を三角筋又は臀部筋に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度－時間プロファイル（中央値）を図 2.7.6.10.2-1 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.10.2-8 に示す。

三角筋内投与における最高血漿中パリペリドン濃度到達時間（t_{max}）の中央値はすべての用量で同程度（13～14 日）であり，臀部筋内投与では t_{max} の中央値（13～17 日）は三角筋内投与に比べわずかに遅かった。三角筋内投与及び臀部筋内投与のいずれにおいても，半減期（$t_{1/2}$）の中央値は PALI palm 25 mg eq.の 25 日から PALI palm 100 及び 150 mg eq.の 40～49 日まで，用量に伴い長くなった。すべての用量において，$t_{1/2}$ の中央値は投与部位によらず同程度であった。

投与部位によらず，用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化した AUC_{∞} の中央値は 9311～11271 ng·h/mL と用量間で同程度であった。用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化した最高血漿中濃度（C_{max}）の中央値は，三角筋内投与では PALI palm 25，50 及び 150 mg eq.群でそれぞれ 11.0，8.79 及び 9.17 ng/mL と同程度であり，PALI palm 100 mg eq.群（5.33 ng/mL）より高かった。臀部筋内投与では PALI palm 25 及び 50 mg eq.群でそれぞれ 8.70 及び 6.85 ng/mL であり，PALI palm 100 及び 150 mg eq.群（それぞれ 5.35 及び 5.06 ng/mL）より高かった。

PALI palm 100 mg eq.を除く全用量において，C_{max} の中央値は三角筋内投与の方が臀部筋内投与よりも高かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47



参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 2.11

図 2.7.6.10.2-1 PALI palm（25，50，100 又は 150 mg eq.）を三角筋又は臀部筋に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度－時間プロファイル（中央値）［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

表 2.7.6.10.2-8 PALI palm（25，50，100 又は 150 mg eq.）を三角筋又は臀部筋に単回投与したときの薬物動態パラメータ［薬物動態解析対象集団］

薬物動態パラメータ		三角筋											
		25 mg eq.			50 mg eq.			100 mg eq.			150 mg eq.		
		n	平均値 [中央値]	(SD)	n	平均値 [中央値]	(SD)	n	平均値 [中央値]	(SD)	n	平均値 [中央値]	(SD)
t_{max}	days	22	4.00-34.99 [13.01]		23	4.00-48.00 [13.00]		22	3.99-55.99 [12.51]		21	4.05-48.00 [14.00]	
C_{max}	ng/mL	22	5.88 [5.46]	(2.31)	23	10.4 [8.79]	(6.23)	22	13.4 [10.7]	(7.82)	21	29.2 [27.5]	(11.8)
AUC_{last}	ng·h/mL	22	5540 [5100]	(1831)	19	10033 [9445]	(4547)	22	16260 [15484]	(6579)	17	30273 [28731]	(7625)
AUC_{∞}	ng·h/mL	20	6074 [5724]	(1942)	18	11800 [11162]	(4579)	16	20069 [18675]	(7778)	18	36883 [33538]	(11095)
$t_{1/2}$	days	20	25.5 [24.9]	(10.2)	18	33.3 [29.1]	(16.6)	16	45.7 [43.7]	(16.1)	18	38.0 [40.6]	(10.6)
DN C_{max}	ng/mL	22	11.8 [11.0]	(4.62)	23	10.4 [8.79]	(6.23)	22	6.7 [5.33]	(3.92)	21	9.71 [9.17]	(3.92)
DN AUC_{last}	ng·h/mL	22	11200 [10266]	(3648)	19	10033 [9445]	(4547)	22	8151 [7754]	(3280)	17	10087 [9574]	(2538)
DN AUC_{∞}	ng·h/mL	20	12015 [11271]	(3957)	18	11800 [11162]	(4579)	16	10030 [9311]	(3917)	18	12291 [11170]	(3695)

薬物動態パラメータ		臀部筋											
		25 mg eq.			50 mg eq.			100 mg eq.			150 mg eq.		
		n	平均値 [中央値]	(SD)	n	平均値 [中央値]	(SD)	n	平均値 [中央値]	(SD)	n	平均値 [中央値]	(SD)
t_{max}	days	21	4.00-55.15 [16.00]		24	6.01-41.00 [13.41]		25	6.00-62.00 [14.12]		24	4.01-75.93 [17.03]	
C_{max}	ng/mL	21	4.89 [4.35]	(2.10)	24	7.82 [6.85]	(3.28)	25	12.6 [10.7]	(7.04)	24	17.9 [15.2]	(9.52)
AUC_{last}	ng·h/mL	20	4653 [4771]	(1784)	21	9236 [8978]	(2417)	21	14520 [11907]	(7645)	20	23546 [21984]	(8700)
AUC_{∞}	ng·h/mL	19	5308 [5435]	(1850)	19	10556 [10088]	(2039)	18	19674 [19297]	(8478)	16	30415 [31344]	(9287)
$t_{1/2}$	days	19	27.1 [25.1]	(15.1)	19	34.1 [31.2]	(14.3)	18	40.6 [40.0]	(10.4)	16	47.5 [49.1]	(19.8)
DN C_{max}	ng/mL	21	9.77 [8.70]	(4.19)	24	7.82 [6.85]	(3.28)	25	6.28 [5.35]	(3.52)	24	5.98 [5.06]	(3.17)
DN AUC_{last}	ng·h/mL	20	9515 [9779]	(3475)	21	9236 [8978]	(2417)	21	7267 [5966]	(3824)	20	7848 [7329]	(2897)
DN AUC_{∞}	ng·h/mL	19	10307 [10557]	(3754)	19	10556 [10088]	(2039)	18	9849 [9652]	(4247)	16	10129 [10442]	(3099)

t_{max}：範囲[中央値]，DN：用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化
参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 2.5

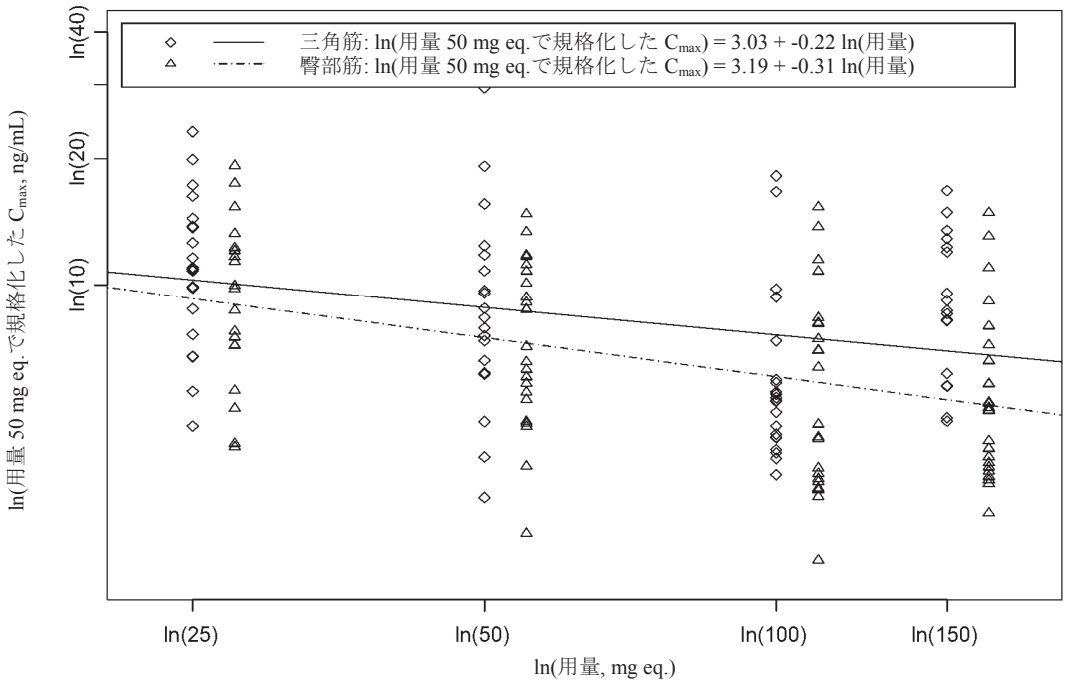
PALI palm の用量比例性は，主に線形回帰モデルを用い，投与部位別に用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化した AUC_{∞}及び C_{max} の対数変換値と対数変換した用量について評価した。用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化したパリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞}を図 2.7.6.10.2-2 に示す。また，回帰直線の傾き及びその 95%信頼区間（CI）を表 2.7.6.10.2-9 に示す。

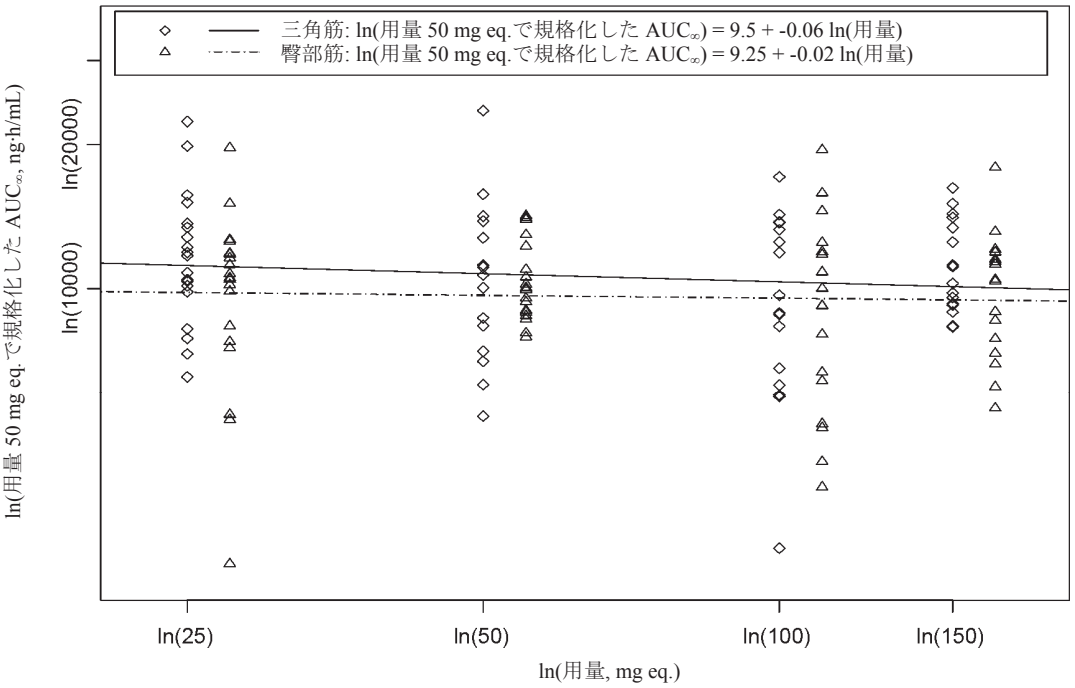
JEDI_DEV00\0900fde980395d87\1.33\2012-07-19 14:47

C_{max}については，傾きが三角筋内投与で-0.22（p=0.0062），臀部筋内投与で-0.31（p<0.0001）であり，いずれも「0」と統計学的に有意に異なることから，C_{max}の増加が用量比を下回ることが示された。

AUC_{∞}については，回帰直線の傾きが三角筋内投与で-0.06（p=0.36），臀部筋内投与で-0.02（p=0.76）であり，いずれも「0」と統計学的に有意に異ならず，AUC_{∞}が用量に比例して増加することが示された（5%の有意水準で仮説は棄却されなかった）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47





参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.10.2-2 用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化したパリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞}
：線形回帰モデル［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

表 2.7.6.10.2-9 回帰直線の傾き及びその 95%CI：用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化した パリペリドンの薬物動態パラメータの対数変換値 対 対数変換した用量
［薬物動態解析対象集団］

投与部位	パラメータ	傾き	95%CI	p 値
三角筋	AUC_{∞} (ng·h/mL)	-0.06	(-0.18; 0.07)	0.3606
	C_{max} (ng/mL)	-0.22	(-0.37; -0.06)	0.0062
臀部筋	AUC_{∞} (ng·h/mL)	-0.02	(-0.15; 0.11)	0.7575
	C_{max} (ng/mL)	-0.31	(-0.46; -0.16)	<.0001

参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 2.31

更に，用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化した AUC_{∞}及び C_{max} の対数変換値について投与部位別に全用量群間で対比較した。その結果，三角筋又は臀部筋内投与の用量 PALI palm 50 mg eq.で規格化した AUC_{∞}の幾何平均値は，PALI palm 25～150 mg eq.の用量範囲ではほぼ同様であると推定された。なお，PALI palm 100 mg eq.の三角筋内投与の用量で規格化した AUC_{∞}は，他の用量に比べやや低かった。PALI palm 100 mg eq.を三角筋内投与並びに PALI palm 100 及び 150 mg eq.を臀部筋内投与したときの用量で規格化した C_{max} の幾何平均値は，他の用量に比べ統計学的に有意に低かった。

各用量における血漿中パリペリドン薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{∞}）の三角筋内投与と臀部筋内投与の幾何最小二乗平均値の比及びその 90%CI を表 2.7.6.10.2-10 に示す。

PALI palm 25 及び 150 mg eq.では三角筋内投与の方が臀部筋内投与に比べ AUC_{∞}の幾何平均値がそれぞれ 17.83%及び 14.43%高かった。PALI palm 50 及び 100 mg eq.では三角筋内投与と臀部筋内投与とで AUC_{∞}の幾何平均値は同程度であり，両者の比はそれぞれ 104.38%及び 103.00%であった。

PALI palm 25，50 及び 150 mg eq. では，三角筋内投与の方が臀部筋内投与に比べ C_{max} の幾何平均値が高いと推定された（三角筋内投与/臀部筋内投与：119.85～164.85%）。PALI palm 100 mg eq. では三角筋内投与と臀部筋内投与とで C_{max} の幾何平均値はほぼ同様であった（三角筋内投与/臀部筋内投与：108.75%）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

表 2.7.6.10.2-10 各用量における血漿中パリペリドン薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{∞}）の三角筋内投与と臀部筋内投与の幾何最小二乗平均値の比及びその 90%CI［薬物動態解析対象集団］

用量	パラメータ	比% (三角筋/臀部筋)	90% CI (通常スケール)
25 mg eq.	AUC_{∞} (ng·h/mL)	117.83	(96.63; 143.69)
	C_{max} (ng/mL)	119.85	(96.20; 149.30)
50 mg eq.	AUC_{∞} (ng·h/mL)	104.38	(88.38; 123.27)
	C_{max} (ng/mL)	119.91	(93.41; 153.92)
100 mg eq.	AUC_{∞} (ng·h/mL)	103.00	(79.02; 134.26)
	C_{max} (ng/mL)	108.75	(84.61; 139.78)
150 mg eq.	AUC_{∞} (ng·h/mL)	114.43	(97.64; 134.11)
	C_{max} (ng/mL)	164.85	(131.21; 207.12)

注：データを対数スケールで解析し，結果を通常スケールに変換した。
参照元：5.3.3.2.8　R092670-PSY-1004 試験　治験総括報告書　Attachment 2.34

パリペリドンの鏡像異性体 R078543(+)の血漿中濃度は，鏡像異性体 R078544(-)の血漿中濃度より一貫して高値であった。R078543(+)と R078544(-)の血漿中濃度の比 の中央値は，投与部位及び用量にかかわらず，筋肉内投与直後は約2.4であったが，投与後 5 日及びそれ以降は約1.7に低下した。三角筋又は臀部筋に投与したときの C_{max} 及び AUC_{∞}の R078543(+)と R078544(-)の比の中央値は約 1.7 であった。

個々の被験者におけるパリペリドンの2つの鏡像異性体の血漿たん白結合率を算出した。その結果，各投与群における平均値は， R078543(+)で 79.8%～82.7%，R078544(-)では 61.8%～65.8%であり，R078543(+)の非結合型分率は R078544(-)の非結合型分率の約 2 分の 1 であった。

2.7.6.10.3　結論

PALI palm 25～150 mg eq.を単回投与したとき，三角筋内投与及び臀部筋内投与のいずれにおいてもパリペリドンの AUC_{∞}は用量に比例して増加することが示された。PALI palm 50 mg eq.を超える用量では投与部位にかかわらず，C_{max} の増加はわずかに用量比を下回っていた。

PALI palm の三角筋内単回投与が臀部筋内単回投与に比べパリペリドンの C_{max} が概して高かった（各用量の三角筋内投与と臀部筋内投与の平均値の比は 108.75～164.85%）が，AUC_{∞}については大きな差は認められなかった（各用量の三角筋内投与と臀部筋内投与の平均値の比は 103.00～117.83%）。

三角筋又は臀部筋への単回投与後の t_{max} の中央値は，すべての用量において 13～17 日であった。

三角筋又は臀部筋への単回投与後，製剤の吸収速度を反映する $t_{1/2}$ の中央値は PALI palm 25 mg eq.投与後では 25 日，PALI palm 100 及び 150 mg eq.投与後では 40～49 日であり，用量に伴い延長した。$t_{1/2}$ の中央値は投与部位を問わず同程度であった。

PALI palm 25～150 mg eq.を三角筋又は臀部筋に単回投与したときの局所忍容性及び全身忍容性は良好であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980395d87 \ 1.33 \ 2012-07-19 14:47

2.7.6.11　海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1001，参考資料：5.3.3.2.9）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルを三角筋又は臀部筋へ投与したときのパリペリドンの薬物動態を検討する非盲検，ランダム化，並行群間比較，反復投与試験

2.7.6.11.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.11.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

・ パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を三角筋及び臀部筋へ反復筋肉内投与したときの定常状態のパリペリドンの薬物動態の特徴を比較し，明らかにすること。

・ PALI palm 筋肉内投与の安全性及び忍容性を評価すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

単施設，非盲検，ランダム化，並行群間比較試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 性別を問わず年齢が 18～65 歳の患者。
2. 1 年以上前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。
3. スクリーニング前 3 カ月にわたり臨床的に安定しており，使用中の抗精神病薬に変更がない患者。
4. 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 70 点以下であり，かつ以下に該当する患者。

・ 4 項目（概念の統合障害，猜疑心/迫害感，幻覚による行動，異常な思考内容）の PANSS スコアの合計が 16 点以下

・ PANSS の個々の項目のスコアがいずれも 5 点以下

5. 肥満度指数（BMI）が 17～35 kg/m^2，かつ体重が 50 kg 以上の患者。患者が治験を中止した場合，又は患者の治験参加を中止させた場合は，当該患者と同一の BMI 区分及び性別の患者を代わりに登録すること。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

6. 統合失調症であることを除き，治験前の診察所見，12 誘導心電図，バイタルサイン及び臨床検査の結果に基づき健康であることが確認されている患者。

7. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている，禁欲している，又は性生活がある場合は組入れ前及び治験期間を通して有効な避妊方法（処方薬のホルモン避妊薬，子宮内避妊具，二重バリア法及び男性パートナーの避妊手術）を使用している，又は避妊実施に同意していること。妊娠可能な女性は，スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつ各筋肉内投与前（Day 1，8，36 及び 64）における尿妊娠検査の結果が陰性であること。

8. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。

9. 本治験の遺伝子研究に参加する意思の有無を示す遺伝子検査用同意文書に本人の署名が得られた患者。遺伝子研究への参加は本治験への参加にあたり必須ではない。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，スクリーニング前 12 カ月以内にアルコール依存又は物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。スクリーニング前の急性又は間欠的物質乱用は，バルビツール酸を除き絶対的な除外基準とせず，治験担当医師の臨床的判断に従う。

2. 強制入院となった患者。

3. 本治験期間中に手術又は外科的治療を予定している患者。

4. 薬物動態又は安全性データの解釈を混乱させる可能性がある以下の薬剤投与患者。

・ ランダム化前 2 週間以内のリスペリドン経口剤の投与

・ 経口忍容性検査期間を除いたランダム化前 2 週間以内のパリペリドン経口剤の投与

・ ランダム化前 6 週間以内のクロザピン投与（無顆粒球症に対する安全性モニタリングの必要性を回避するため）

・ ランダム化前 1 週間以内のジプラシドン及びチオリダジンの投与

・ スクリーニング前 100 日以内のリスペリドン持効性注射剤（LAI）の投与

・ ランダム化前 10 カ月以内の PALI palm の投与

・ スクリーニング前 1 投与サイクル以内のその他の神経遮断薬 LAI の投与

・ ランダム化前 14 日以内のバルビツール酸の投与（肝酵素誘導を回避するため）

・ ランダム化前 14 日以内の抗痙攣薬の投与

・ ランダム化前 1 週間以内のイルベサルタンの投与（生体試料分析の干渉を回避するため）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

5. スクリーニング前 30 日以内に治験薬が投与された，又は生物学的製剤若しくは医療機器に関する治験に参加した患者。
6. リスペリドン，パリペリドン又はその添加物に対するアレルギー反応の既往がある患者。
7. リスペリドン又はパリペリドンに対する過敏症が確認されている患者。
8. パリペリドン徐放性製剤（ER）の経口忍容性検査を実施する必要のある場合，高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は経口忍容性検査に用いる経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。
9. 血液サンプル採取のためにヘパリンロックの使用を予定している場合には，ヘパリンに対するアレルギー反応の既往がある患者。
10. 血清学的検査（B 型肝炎，C 型肝炎及びヒト免疫不全ウイルス）のいずれかが陽性であった既往がある患者。
11. 悪性症候群の既往がある患者。
12. 重大な未治療又は不安定な心血管系障害（心筋梗塞又は不整脈を含む），呼吸器系障害，神経系障害（発作を含む），精神疾患，腎疾患，肝疾患，内分泌系障害，血液学的障害又は免疫系障害の既往若しくは合併症がある患者。
13. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。
14. スクリーニング時に中等度又は高度の遅発性ジスキネジーが認められる患者。
15. スクリーニング時に自殺念慮又は暴力傾向が認められる患者。
16. 治験薬初回投与前 30 日以内に献血した患者。
17. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：40 例（各群 20 例，各群 4 例以上の女性被験者を含む）

・ 登録被験者数：49 例

・ 被験者数設定の根拠：

三角筋及び臀部筋へ投与したときの定常状態におけるパリペリドンの相対的バイオアベイラビリティの比較は，主に AUC_τ に基づいて実施した。PALI palm 150 mg eq.を筋肉内投与した過去の薬物動態試験に基づき，AUC_τ の変動係数（%CV）を 40%未満と推定した。自然対数スケールを用いた解析における被験者間の標準偏差（SD）を 0.4 とすると，自然対数スケールにより，90%の信頼度で臀部筋内投与に対する三角筋内投与の AUC_τ の平均値の比を真の値の±22%以内に推定するのに十分な被験者数は 40 例（各投与群 20 例）であると考えられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

(8) 治験薬

パリペリドン ER 3 mg 錠は，ブリスター包装で処方された。

PALI palm は，100 mg eq.の懸濁性注射剤入りプレフィルドシリンジ製剤として処方された。

治験薬のロット情報：

- パリペリドン ER 3 mg 錠：ロット番号 0426909（処方番号：F016）
- PALI palm 100 mg eq./mL：ロット番号 05C24/F013（処方番号：F013）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン，パリペリドン，PALI palm 又はリスペリドン LAI の以前の投与が文書により確認されていない被験者には，ランダム化及び治験組入れ前に経口忍容性検査を実施することとした。3 mg/日のパリペリドン ER を 4 日間投与し，忍容性を評価した。

2. 投与方法

PALI palm 100 mg eq.を臀部筋又は三角筋のいずれかに 4 回反復投与した。初回投与（Day 1）の 1 週間後（Day 8）に 2 回目を投与し，その後は 1 カ月ごと（28 日ごと）に筋肉内投与した。3 回目及び 4 回目の投与は 1 日の許容範囲を認めた。

スクリーニング前に抗精神病薬 LAI の投与を受けた被験者では，最後の注射部位の反対側に初回の PALI palm 筋肉内投与を行い，その後は左右交互に投与した。

(10) 試験期間

- スクリーニング期：最大 21 日間
- 非盲検期/投与後観察期：176 日間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

- 本治験期間中，神経遮断薬 LAI，抗痙攣薬，肝酵素誘導作用又は阻害作用を有することが確認されている薬剤，及びイルベサルタンの投与を禁止した。
- 薬物動態データ収集の妨げとなる可能性を考慮し，治験期間中は治験薬（経口忍容性検査用パリペリドン ER 及び非盲検期の PALI palm）以外のリスペリドン又はパリペリドンの投与を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- 本治験期間中，チオリダジン，クロザピン，ジプラシドン及びリスペリドンを除く経口抗精神病薬の併用投与を継続してもよいこととした。ただし，治験担当医師の臨床的判断，PANSS スコア，臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）又は錐体外路症状（EPS）に基づき，すべての併用抗精神病薬の用量を増減することとした。
- 治験前又は治験期間中，処方された睡眠薬は併用可能とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

- 治験前及び治験期間中，抗パーキンソン病薬（ベンズトロピン 1～2 mg，最大 1 日 2 回経口投与，ビペリデン 2 mg，1 日 3 回経口投与，又は等価用量の他の薬剤）は併用可能とした。ただし，治験担当医師の臨床的判断及び錐体外路症状評価尺度（ESRS）の判定に基づき，すべての併用抗パーキンソン病薬を可能な限り低い用量に漸減することとした。
- アスピリン及び非ステロイド性抗炎症剤の使用を最小限にするよう指導した。

(13) 精神医学的評価

- PANSS
- CGI-S

(14) 安全性評価

- 有害事象
- EPS：Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS），Barnes アカシジア評価尺度（BARS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）
- 注射部位の評価及び被験者による注射部位疼痛の評価
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- 診察所見
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- その他の安全性の観察結果（妊娠検査，尿薬物スクリーニング）

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

パリペリドンの鏡像異性体（R078543 及び R078544）及び PALI palm の血漿中濃度を測定した。パリペリドン濃度は両鏡像異性体の合計として算出した。個々の被験者の血漿中濃度－時間推移に基づき，パリペリドン及びその鏡像異性体について以下の薬物動態パラメータを算出した：$C_{predose}$，C_{min}，C_{max}，t_{max}，最終相における消失速度定数（λ_z），$t_{1/2}$，AUC_{last}，AUC_{τ}，AUC_{∞}，定常状態における平均血漿中濃度（$C_{avg,ss}$），変動指数（FI），CL/F，累積率及びピーク/トラフ比

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

- 精神医学的評価の解析対象集団：投与群にランダムに割り付けられ，かつ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

・ 安全性の解析対象集団：ランダム化され，かつ少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者。

2. 精神医学的評価

・ PANSS 総スコアの記述統計量を注射部位別及び測定時点別に算出した。また，Marder の分類による PANSS 下位評価尺度（陽性症状，陰性症状，思考解体，敵意/興奮，不安/抑うつ）のベースラインからの変化量を評価した。すべての下位評価尺度及び（サブ）スコアのベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

・ 被験者の精神病状態の重症度を評価するために，1（なし）から 7（最重度）までの 7 段階の評価尺度の CGI-S を用いた。すべての値及び変化に関する記述統計量を注射部位別及び測定時点別に算出した。

3. 安全性

・ すべての有害事象の種類及び発現割合について注射部位別の表を作成した。中止例の一覧表を別に作成した。有害事象の結果として治験を中止した被験者，又は高度な若しくは重篤な有害事象が認められた被験者には特に注意した。SAS，BARS 及び AIMS のすべての値及び変化に関する記述統計量を注射部位別及び測定時点別に算出した。

・ 臨床検査データを臨床検査の種類別に要約した。ベースライン時及び予定された各測定時点の各臨床検査項目の記述統計量を算出した。投与前及び投与後期間のベースラインからの変化量を示した。

・ 心血管系評価項目に対する治験薬投与の影響を記述統計量及び度数表により評価した。

4. 薬物動態

・ 薬物動態パラメータ及び各サンプル採取時点の血漿中濃度値について記述統計量（n，平均値，SD，%CV，中央値，最小値，最大値）を注射部位別（三角筋又は臀部筋）に算出した。

・ 三角筋内投与群と臀部筋内投与群を比較するために，分散分析（ANOVA）を実施し，注射部位間の平均値の比（4 回目の臀部筋内投与時に対する三角筋内投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の比）及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。4 回目投与時の薬物動態パラメータの自然対数変換値を，注射部位を因子とする一般線形モデルにフィットさせた。自然対数スケールでの 90% CI の算出及び解釈時の元のスケールへの逆変換には，ANOVA モデルから求めた最小二乗平均値及び平均二乗誤差を用いた。

・ 4 回目と 2 回目の筋肉内投与を比較するために ANOVA を注射部位別に実施し，投与回数間の平均値の比（三角筋及び臀部筋への 2 回目投与時に対する 4 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{τ} の比）及びその 90% CI を算出した。各注射部位について，2 回目及び 4 回目投与時の薬物動態パラメータの自然対数変換値を，投与回数（2 回目，4 回目）を因子とする一般線形モデルにフィットさせた。自然対数スケールでの 90% CI の算出及び解釈時の元のスケールへの逆変換には，ANOVA モデルから求めた最小二乗平均値及び平均二乗誤差を用いた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

(17) 実施国及び実施施設数

- 実施国：クロアチア
- 施設数：1 施設

(18) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

表 2.7.6.11.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング[a], 経口忍容性検査, ウォッシュアウト	非盲検期															
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
治験日（Day）		1	2	4	6	8	15	18	20	22	29	36	43	46	50	64	65
週（Week）		1	1	1	1	2	3	3	3	4	5	6	7	7	8	10	10
スクリーニング / 管理に関する手順																	
文書同意取得	X																
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X																
選択/除外基準	X	X															
既往歴，精神病歴，薬物治療歴	X																
予定された手術/処置	X																
診察所見[b]	X																
ランダム化		X[c]															
入院[d]		X				X						X				X	
治験薬投与																	
パリペリドン経口剤投与[e]	X																
治験薬筋肉内投与[f]		X				X						X				X	
薬物動態評価の手順																	
薬物動態用サンプル採取		X[g]	X	X	X	X[c]	X	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]
ファーマコゲノミクスに関する手順																	
DNA サンプル採取[i]		X[c]															
精神医学的評価																	
PANSS/CGI-S[j]	X	X[c]				X[c]						X[c]				X[c]	
安全性評価手順																	
臨床検査	X	X[c]															
尿薬物スクリーニング	X	X[c]				X[c]						X[c]				X[c]	
妊娠検査[k]	X	X[c]				X[c]						X[c]				X[c]	
バイタルサイン[l]	X	X[c]	X			X[c]	X	X	X			X[c]	X	X	X	X[c]	X
心電図[m]	X	X[c]															
SAS, BARS, AIMS[n]	X	X[c]				X[c]						X[c]				X[c]	
注射部位評価[o]		X[p]	X	X	X	X[p]	X					X[p]	X			X[p]	X
有害事象	←----------																----------→
併用薬	←----------																----------→

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.11.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

	非盲検期															治験完了/中止時[q]
来院（Visit）	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
治験日（Day）	66	67	69	71	74	76	78	85	92	99	106	120	134	148	162	176
週（Week）	10	10	10	11	11	11	12	13	14	15	16	18	20	22	24	26
スクリーニング / 管理に関する手順																
文書同意取得																
ファーマコゲノミクスの																
文書同意取得																
選択/除外基準																
既往歴，精神病歴，薬物治療歴																
予定された手術/処置																
診察所見[b]																X
ランダム化																
入院[d]																
治験薬投与																
パリペリドン経口剤投与[e]																
治験薬筋肉内投与[f]																
薬物動態評価手順																
薬物動態用サンプル採取	X	X	X	X	X	X	X	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]	X[h]
ファーマコゲノミクスに関する手順																
DNA サンプル採取[i]																
精神医学的評価																
PANSS/CGI-S[j]									X							X
安全性評価手順																
臨床検査					X				X							X
尿薬物スクリーニング																
妊娠検査[k]																X
バイタルサイン[l]				X	X	X			X			X		X		X
心電図[m]					X				X							X
SAS, BARS, AIMS[n]					X				X							X
注射部位評価[o]	X	X	X				X									X[r]
有害事象	←----------															----------→
併用薬	←----------															----------→

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.11.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

a：スクリーニング，経口忍容性検査及びウォッシュアウト：ランダム化及び非盲検期組入れ前に最大 21 日間のスクリーニングが実施された。このスクリーニング期ではすべてのスクリーニング手順を完了するのに十分な時間を設定した。ウォッシュアウトを必要とする被験者には最大 14 日間のウォッシュアウトをスクリーニング期中に設定した。リスペリドン，パリペリドン，PALI palm 又はリスペリドン LAI に忍容性があることが記録された原資料が存在しない被験者については，スクリーニング期中に 4 日間の経口忍容性検査を実施した。
b：体重，身長，胴囲測定及び BMI を含む。身長及び BMI はスクリーニング時にのみ測定した。
c：投与前
d：治験期間中，被験者を入院させるか，又は外来診療とした。治験担当医師の判断に基づき，各治験薬投与前夜に治験実施施設に被験者を入院させてもよいこととした。Day 1 及び 64 は筋肉内投与 8 時間後の薬物動態用血液サンプル採取まで，Day 8 及び 36 は筋肉内投与後 4 時間以上，被験者が治験実施施設に留まるよう推奨した。
e：4 日間の経口忍容性検査を実施した被験者のみ。4 日間の検査は Day -8 又はそれ以前（PALI palm の初回筋肉内投与の 8 日以上前）に終了することとした。
f：スクリーニング前に LAI を投与された被験者では，その最終投与と同側の注射部位には治験薬の初回筋肉内投与を行わないこととした。その後は，左右交互に投与することとした。3 回目及び 4 回目の投与では 1 日間の猶予を認めた。
g：投与前及び投与 8 時間後
h：パリペリドン鏡像異性体の血漿中濃度測定のための 4 mL の血液サンプル 1 本を，Day 18，20，22，29，46，50，85，92，99，106，120，134，148，162 及び 176 に採取した。その他すべての薬物動態用血液サンプル採取時点では，4 mL の血液サンプルを 2 本（1 本はパリペリドン鏡像異性体の血漿中濃度測定用，1 本は血漿中 PALI palm 濃度測定用）採取した。
i：遺伝子研究に対する同意を取得した被験者から，スクリーニング時又は Day 1 の筋肉内投与前に，遺伝子解析のための 10 mL の血液サンプル 1 本を採取した。
j：資格を有する評価者（訓練を受けた臨床医）が PANSS を用いた評価を実施した。可能な場合には，同一の評価者がすべての来院時において PANSS を評価した。PANSS の評価者が CGI-S を評価するよう求められた。
k：妊娠可能な女性を対象に実施した。血清妊娠検査をスクリーニング時及び治験完了又は中止来院時に実施した。治験期間を通して，治験中に妊娠していないことを確認するために追加の血清又は尿妊娠検査を治験担当医師の判断に基づき十分な回数実施した。引き続き適格であることを明らかにするために，各筋肉内投与前の尿妊娠検査結果が陰性であることを確認した。
l：体温並びに脈拍数及び血圧（臥位で 5 分間安静後及び 2 分間立位後）を測定した。体温は Day 1，8，36 及び 64 の各治験薬投与前，並びに Day 76，92，120，148，176 又は中止時に測定した。
m：スクリーニング期間中に，少なくとも 24 時間は測定間隔をあけて心電図を 2 回記録した。日内変動及び食事の影響を最小限に抑えるために，すべての心電図は各来院日の同時刻に記録することとし，前夜から絶食して朝に測定することを推奨した。
n：訓練を受けた臨床医が SAS，BARS 及び AIMS の評価を実施することとした。
o：被験者は Visual Analog Scale（VAS）を用いて注射時の疼痛を評価した。治験担当医師は，注射部位の発赤，疼痛，腫脹，硬結を評価した。
p：各筋肉内投与後約 30 分の時点。初回及び 4 回目の筋肉内投与の約 8 時間後に追加の評価を実施した。
q：Day 176 又は中止時に，薬物動態用血液サンプル採取完了後，治験完了時評価を実施した（ただし，心電図及びバイタルサインは薬物動態用血液サンプル採取前に測定した）。
r：中止時のみ
参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Table 3

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

2.7.6.11.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には 49 例の被験者が登録され，このうち 42 例が治験実施計画書に従って治験を完了し，7 例が治験を中止した。

中止理由を表 2.7.6.11.2-1 に示す。

4 例が有害事象により，2 例が同意撤回により，1 例がその他の理由（治験担当医師の判断）により治験を中止した。

表 2.7.6.11.2-1 中止理由［安全性の解析対象集団］

	100 mg eq. 三角筋 (N=24) n (%)	100 mg eq. 臀部筋 (N=25) n (%)	合計 (N=49) n (%)
治験完了	20 (83)	22 (88)	42 (86)
治験中止	4 (17)	3 (12)	7 (14)
有害事象	2 (8)	2 (8)	4 (8)
その他	1 (4)	0	1 (2)
被験者による選択（同意撤回）	1 (4)	1 (4)	2 (4)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Table 4

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.11.2-2 に示す。

登録された被験者の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は両投与群で同様であり，選択基準及び除外基準で定義された予定試験集団と一致していた。49 例中 13 例は，リスペリドン，パリペリドン，PALI palm 又はリスペリドン LAI の投与歴がなかったため，パリペリドン ER 3 mg による経口忍容性検査を受けた。パリペリドン ER に忍容性がないという理由で本治験に登録されなかった被験者はいなかった。

組入れ時に臨床的に問題となる既往歴又は診察所見は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

表 2.7.6.11.2-2 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	100 mg eq. 三角筋	100 mg eq. 臀部筋	合計
性別，n (%)			
N	24	25	49
男性	13 (54)	13 (52)	26 (53)
女性	11 (46)	12 (48)	23 (47)
人種，n (%)			
N	24	25	49
白人	24 (100)	25 (100)	49 (100)
年齢 (歳)			
N	24	25	49
平均値 (SD)	43.1 (10.38)	42.6 (8.36)	42.9 (9.30)
中央値	48.0	44.0	46.0
範囲	(22;57)	(24;60)	(22;60)
体重 (kg)			
N	24	25	49
平均値 (SD)	79.7 (14.37)	80.2 (15.48)	80.0 (14.79)
中央値	80.6	81.0	81.0
範囲	(54;108)	(51;109)	(51;109)
身長 (cm)			
N	24	25	49
平均値 (SD)	169.1 (7.77)	169.6 (8.61)	169.4 (8.13)
中央値	169.8	171.0	171.0
範囲	(157;180)	(149;184)	(149;184)
BMI（kg/m^2）			
N	24	25	49
平均値 (SD)	27.9 (4.67)	27.8 (4.54)	27.8 (4.55)
中央値	28.3	28.2	28.3
範囲	(19;34)	(20;35)	(19;35)
統合失調症の病型, n (%)			
N	24	25	49
妄想型 (295.30)	15 (63)	19 (76)	34 (69)
残遺型 (295.60)	7 (29)	6 (24)	13 (27)
鑑別不能型 (295.90)	2 (8)	0	2 (4)
統合失調症の診断時年齢（歳）			
N	24	25	49
平均値 (SD)	30.9 (10.04)	28.6 (7.05)	29.7 (8.63)
中央値	29.5	29.0	29.0
範囲	(17;49)	(17;46)	(17;49)
直近の再発からの期間 (日)			
N	23	24	47
平均値 (SD)	1227.0 (1418.88)	1373.4 (1466.85)	1301.8 (1429.73)
中央値	870.0	970.5	870.0
範囲	(138;6224)	(124;6529)	(124;6529)

注：BMI は体重及び身長から算出した。
参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Table 5

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

以下の 2 例を除くすべての被験者に，治験実施計画書で規定された期間にわたり治験薬が投与された。

・ 被験者番号 000036 及び 000047 への PALI palm 投与は 2 回のみであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

(4) 精神医学的評価の結果

1) PANSS

被験者の PANSS 評価では，三角筋内投与群と臀部筋内投与群間に明らかな差は認められなかった。

PANSS 総スコアの平均値は両投与群で同程度であった［Day 1 投与前ベースライン：52.21（三角筋），50.04（臀部筋），治験完了時：52.18（三角筋），51.82（臀部筋）］。

Day 1 投与前ベースライン時の PANSS 下位評価尺度スコアの平均値は，両投与群で同程度であった。

- 陽性症状：　ベースライン：12.83（三角筋），12.12（臀部筋）
  治験完了時：12.64（三角筋），12.64（臀部筋）
- 陰性症状：　ベースライン：14.58（三角筋），13.32（臀部筋）
  治験完了時：14.73（三角筋），14.23（臀部筋）
- 思考解体：　ベースライン：12.92（三角筋），13.12（臀部筋）
  治験完了時：12.73（三角筋），13.45（臀部筋）
- 敵意/興奮：　ベースライン：5.04（三角筋），5.00（臀部筋）
  治験完了時：4.95（三角筋），5.05（臀部筋）
- 不安/抑うつ：　ベースライン：6.83（三角筋），6.48（臀部筋）
  治験完了時：7.14（三角筋），6.45（臀部筋）

2) CGI-S

CGI-S の評価については，両投与群とも CGI-S スコアの中央値はスクリーニング時に 3.00（軽度）であり，ベースライン後の各測定時点でも 3.00（軽度）であった。

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，MedDRA Ver. 9.0 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 9.0 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象が認められた被験者数は，三角筋内投与群（20 例，83%）の方が臀部筋内投与群（17 例，68%）より多かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

三角筋内投与群で発現割合の高い有害事象は，起立性低血圧（33%），注射部位疼痛（25%），拡張期高血圧（13%）及び四肢痛（13%）であった。臀部筋内投与群で発現割合の高い有害事象は，低血圧（20%），起立性低血圧（16%），拡張期高血圧（12%）及び高血圧（12%）であった。

起立性低血圧と低血圧の総合発現割合について，投与群間で臨床的に問題となる差は認められなかった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.11.2-3 に示す。

大部分の有害事象の重症度は軽度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

表 2.7.6.11.2-3 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.0)	100 mg eq. 三角筋 (N=24)				100 mg eq. 臀部筋 (N=25)				合計 (N=49)			
SOC	計	重症度			計	重症度			計	重症度		
PT	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	20 (83)				17 (68)				37 (76)			
血管障害	12 (50)	12	0	0	11 (44)	11	0	0	23 (47)	23	0	0
起立性低血圧	8 (33)	8	0	0	4 (16)	4	0	0	12 (24)	12	0	0
低血圧	2 (8)	2	0	0	5 (20)	5	0	0	7 (14)	7	0	0
拡張期高血圧	3 (13)	3	0	0	3 (12)	3	0	0	6 (12)	6	0	0
高血圧	1 (4)	1	0	0	3 (12)	3	0	0	4 (8)	4	0	0
収縮期高血圧	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
全身障害および投与局所様態	8 (33)	6	1	1	1 (4)	1	0	0	9 (18)	7	1	1
注射部位疼痛	6 (25)	5	1	0	1 (4)	1	0	0	7 (14)	6	1	0
適用部位紅斑	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
適用部位腫脹	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
疲労	1 (4)	0	0	1	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1
発熱	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
心臓障害	3 (13)	3	0	0	4 (16)	4	0	0	7 (14)	7	0	0
頻脈	2 (8)	2	0	0	2 (8)	2	0	0	4 (8)	4	0	0
洞性頻脈	1 (4)	1	0	0	1 (4)	1	0	0	2 (4)	2	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
精神障害	3 (13)	0	2	1	3 (12)	1	0	2	6 (12)	1	2	3
精神病性障害	2 (8)	0	1	1	2 (8)	0	0	2	4 (8)	0	1	3
不眠症	1 (4)	1	0	0	1 (4)	1	0	0	2 (4)	2	0	0
妄想	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0
胃腸障害	1 (4)	0	1	0	3 (12)	3	0	0	4 (8)	3	1	0
悪心	1 (4)	1	0	0	1 (4)	1	0	0	2 (4)	2	0	0
腹痛	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
便秘	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
消化不良	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
逆流性食道炎	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
歯痛	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0
嘔吐	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
感染症および寄生虫症	2 (8)	1	1	0	2 (8)	2	0	0	4 (8)	3	1	0
鼻咽頭炎	1 (4)	1	0	0	2 (8)	2	0	0	3 (6)	3	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
尿路感染	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (13)	1	2	0	1 (4)	1	0	0	4 (8)	2	2	0
四肢痛	3 (13)	1	2	0	0	0	0	0	3 (6)	1	2	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
神経系障害	2 (8)	1	1	0	1 (4)	1	0	0	3 (6)	2	1	0
振戦	1 (4)	1	0	0	1 (4)	1	0	0	2 (4)	2	0	0
錐体外路障害	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	3 (12)	2	1	0	3 (6)	2	1	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	2 (8)	2	0	0	2 (4)	2	0	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	1 (2)	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

表 2.7.6.11.2-3 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J V9.0）	100 mg eq. 三角筋 (N=24)				100 mg eq. 臀部筋 (N=25)				合計 (N=49)			
SOC	計	重症度			計	重症度			計	重症度		
PT	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度	n (%)	軽度	中等度	高度
臨床検査	2 (8)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4)	2	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4)	2	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (8)	2	0	0	0	0	0	0	2 (4)	2	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
生殖系および乳房障害	2 (8)	1	1	0	0	0	0	0	2 (4)	1	1	0
乳汁漏出症	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
月経過多	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0
頻発月経	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (4)	1	0	0	1 (4)	1	0	0	2 (4)	2	0	0
そう痒症	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
発疹	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	1 (4)	1	0	0	1 (2)	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0
貧血	1 (4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
外傷性血腫	1 (4)	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	1	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	1 (2)	0	1	0
痔核手術	0	0	0	0	1 (4)	0	1	0	1 (2)	0	1	0

注：各群の「計」の欄の割合は，各群の被験者数を分母として算出した。
　発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Attachment 3.3

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 4 例（被験者番号 000003，000028，000047，000049）で認められ，いずれも精神病性障害（精神病の悪化）であった。

c) 治験中止に至った有害事象

有害事象による治験中止例の一覧を表 2.7.6.11.2-4 に示す。

治験中止に至った有害事象は 4 例（被験者番号 000003，000028，000047，000049）で認められた。1 例（被験者番号 000047）では 2 回目の PALI palm 投与後に精神病性障害（精神病の悪化）が認められ，PALI palm の投与を中止した。他の 3 例では 4 回目の PALI palm 投与後に精神病性障害（精神病の悪化）が認められ，本治験を中止した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

表 2.7.6.11.2-4 有害事象による治験中止例の一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT) MedDRA/J V9.0	投与開始日	発現日	継続期間(日)	発現時投与量	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係	転帰
000003	50	女	白人	精神病性障害	20[redacted]年 8月9日	20[redacted]年 12月13日	-	100 mg eq. 三角筋	高度	重篤（入院）	多分なし	回復
000028	41	女	白人	精神病性障害	20[redacted]年 9月26日	20[redacted]年 1月3日	-	100 mg eq. 臀部筋	高度	重篤（入院）	多分なし	回復
000047	49	女	白人	精神病性障害	20[redacted]年 9月26日	20[redacted]年 10月10日	-	100 mg eq. 臀部筋	高度	重篤（入院）	多分なし	回復
000049	48	女	白人	精神病性障害	20[redacted]年 9月26日	20[redacted]年 11月28日	-	100 mg eq. 三角筋	中等度	重篤（入院）	多分なし	回復

参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Appendix 3.6.3（転帰は，治験総括報告書 4.4.2.4.項の叙述より）

d) 錐体外路症状評価尺度（ESRS）

被験者の EPS の評価では，SAS，BARS 及び AIMS スコアはベースラインから変化がないことが示された。また，両投与群間に差は認められなかった。

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

臨床検査値の異常値が 4 例で認められた。臨床検査値のこれらの変化は臨床的に問題となる，又は予期しない結果とはみなされなかった。

CPK 値の上昇（2 測定時点以上で）が両投与群の被験者で認められた。これは，抗精神病薬の筋肉内投与を用いた試験では予期された所見であった。

治験期間を通して，HbA1c 平均値は上昇しなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

ドパミン D_2 受容体に拮抗する他の薬剤と同様に，PALI palm 投与によりプロラクチン値が上昇する。47 例中，被験者番号 000012 及び 000038 を除く 45 例で，ベースライン後にプロラクチンが基準値を上回った。プロラクチンに関連する可能性がある有害事象（乳汁漏出症及び頻発月経）が 1 例で認められた。

c) 個々の被験者における変化

臨床検査値の異常値が 4 例で認められた。

- 被験者番号 000001（三角筋内投与群）で，治験完了時に血糖値の異常低値（1.5 mmol/L，異常低値の基準：2.2204 mmol/L 未満）が認められた。
- 被験者番号 000016（三角筋内投与群）で，Day 8 にリンパ球の異常低値（6%，異常低値の基準：10%未満）が認められた。
- 被験者番号 000035（臀部筋内投与群）で，Day 92 に CPK の異常高値（998 U/L，異常高値の基準：990 U/L 超）が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

・ 被験者番号 000038（臀部筋内投与群）で，治験完了時に中性脂肪の異常高値（6.05 mmol/L，異常高値の基準：5.715 mmol/L 超）が認められた。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

一部の被験者で，治験中の当該測定時点でベースライン後に基準値を上回る立位又は臥位脈拍数，又は起立性低血圧が認められた。メタボリックシンドロームについての Adult Treatment Panel III（ATPIII）基準の 3 項目以上に適合する被験者はいなかった。

① バイタルサイン値の推移

立位及び臥位脈拍数のベースラインからの増加がベースライン後のいくつかの測定時点で認められた。立位脈拍数の最高増加の平均値［標準誤差（SE）］は，三角筋内投与群では Day 18 で 14.42（3.306） bpm であり，臀部筋内投与群では Day 15 で 10.79（3.179） bpm であった。臥位脈拍数の最高増加の平均値（SE）は，三角筋内投与群では Day 18 で 12.83（1.615） bpm であり，臀部筋内投与群では Day 15 で 11.13（2.292） bpm であった。

② 個々の臨床的に重要な異常

治験期間中，40 例（82%）で基準値を上回る立位脈拍数が 1 回以上認められ，23 例（47%）で基準値を上回る臥位脈拍数が 1 回以上認められた。脈拍数の基準値からの逸脱を 15 bpm 以上の増加かつ脈拍数が 100 bpm 以上と定義した。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

治験期間中の 1 回以上のバイタルサイン測定値に基づく起立性低血圧が，三角筋内投与群の 10 例（42%）及び臀部筋内投与群の 8 例（32%）で認められた。

④ 体重

治験完了時に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，三角筋内投与群では 45%，臀部筋内投与群では 18%であった。メタボリックシンドロームについての ATPIII 基準の 3 項目以上に適合する被験者はいなかった。

b) 心電図

スクリーニング時，Day 1，74，92 及び治験完了時に実施した 12 誘導心電図検査から，QTc 延長は認められなかった。

ベースライン後のいずれの測定時点においても 450 ms を超える QTcLD 間隔は認められなかった。臀部筋内投与群の 1 例（被験者番号 000012，男性）で，治験完了時に境界域 QTcLD 間隔（442 ms）が認められ，ベースラインからの延長は 30 ms を超えていた（43 ms）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

三角筋内投与群において，Day 74 の QTcLD のベースラインからの延長の平均値（SE）は 4.4（2.08） ms であった（ベースライン値は，スクリーニング時と Day 1 投与前の測定値の平均値と定義した）。臀部筋内投与群では，Day 74 の平均変化量は 1.8（3.29） ms であった。

c) 注射部位及び注射部位疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

注射部位の評価については，三角筋内投与群の 2 例で中等度の疼痛が認められたことを除けば，両投与群で大きな差は認められなかった。

治験担当医師により，三角筋又は臀部筋の注射部位で中等度又は高度の硬結，発赤又は腫脹は認められなかった。

治験担当医師により，三角筋内投与群の 2 例（被験者番号 000042 及び 000052）における Day 1（投与 8 時間後）に中等度の疼痛が認められた。このうち 1 例では Day 2（投与 24 時間後）に軽度の疼痛が認められ，他の 1 例では中等度の疼痛が認められた。この疼痛はその後の評価時点では認められなかった。

被験者番号 000007（三角筋内投与群）では注射部位の炎症反応が認められた。

臀部筋内投与群では，いずれの評価時点においても中等度又は高度の疼痛は認められなかった。

② 被験者による注射部位疼痛の評価

VAS（0～100 mm）を用いて被験者が評価した注射部位疼痛スコアの平均値は低かった。評価時期ごとの注射部位疼痛 VAS スコアの平均値の最高値は，三角筋への投与後の 10.8（Day 1 の投与 8 時間後，24 例）であり，臀部筋内投与群の注射部位疼痛 VAS スコアの平均値の最高値（Day 1 の投与 8 時間後のスコアの平均値：3.3，25 例）の方が低かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

(6) 薬物動態

1) パリペリドンの薬物動態

PALI palm 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移を図 2.7.6.11.2-1 に，PALI palm 100 mg eq.の 2 回目及び 4 回目の筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11.2-5 に示す。

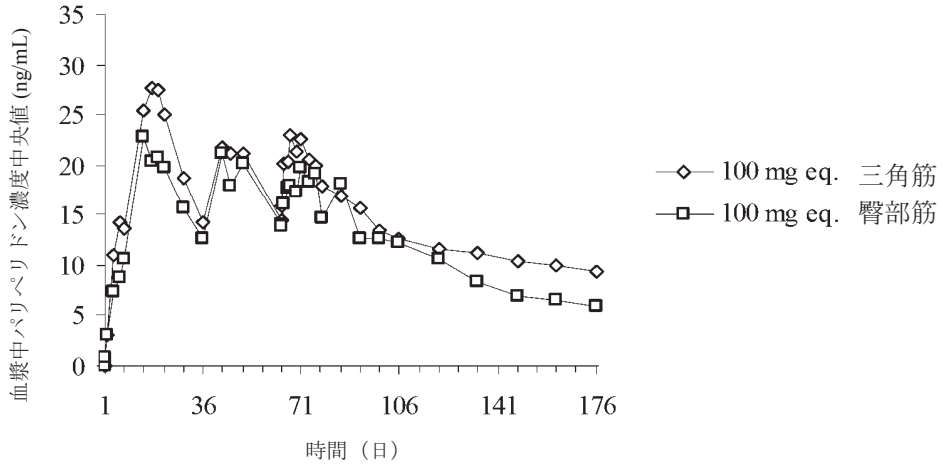
血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移は，三角筋へ投与したときの方が臀部筋へ投与したときよりも一貫して高かった。これは，臀部筋への投与時に治験薬の一部が筋肉組織ではなく脂肪組織へ投与されたという仮説を裏付けている。筋肉組織と比べて皮下脂肪組織の血管分布が少ないことにより，臀部筋の方が三角筋より薬物吸収が遅くなった可能性がある。

血漿中パリペリドンの t_{max}（中央値）は，三角筋及び臀部筋への 4 回目投与時の方が 2 回目投与時より若干早かった。また，2 回目及び 4 回目投与時の t_{max} は両注射部位で同程度であった［2 回目；10 日（三角筋）対 10 日（臀部筋），4 回目：5 日（三角筋）対 6.5 日（臀部筋）］。

パリペリドンの C_{max} の中央値は，2 回目では三角筋内投与時の方が臀部筋内投与時より高く，4 回目では三角筋内投与時の方が臀部筋内投与時よりわずかに高かった［31.3 ng/mL（三角筋）対 24.1 ng/mL（臀部筋），23.7 ng/mL（三角筋）対 22.3 ng/mL（臀部筋）］。

2 回目及び 4 回目の筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの AUC_{τ} の中央値は，三角筋内投与時の方が臀部筋内投与時より若干高かった［14728 ng·h/mL（三角筋）対 12108 ng·h/mL（臀部筋），12946 ng·h/mL（三角筋）対 11021 ng·h/mL（臀部筋）］。

4 回目の筋肉内投与時の FI 中央値は，三角筋内投与時の方が臀部筋内投与時より大きく（71.9%対 56.2%），三角筋内投与の方が臀部筋内投与より変動が大きかった。



参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.11.2-1 PALI palm 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移［薬物動態の解析対象集団］

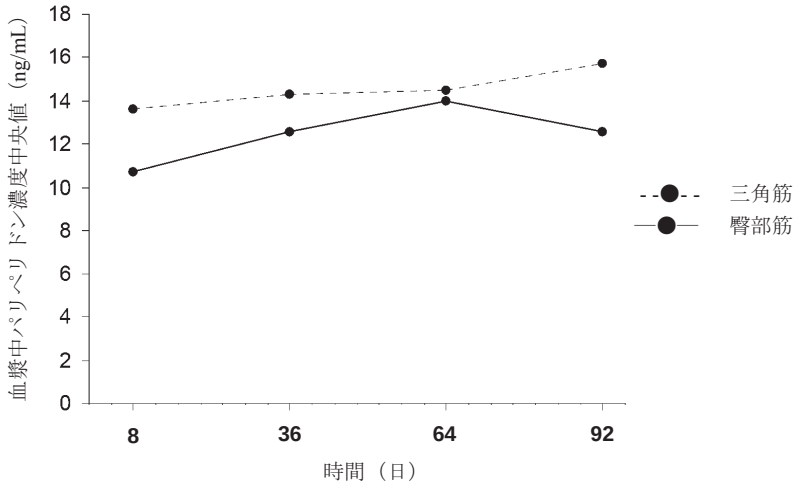
表 2.7.6.11.2-5 PALI palm 100 mg eq.の 2 回目及び 4 回目の筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ［薬物動態の解析対象集団］

薬物動態パラメータ		2 回目筋肉内投与 (Day 8-Day 36)				4 回目筋肉内投与 (Day 64-Day 92)			
		三角筋		臀部筋		三角筋		臀部筋	
		n	平均値 (SD) [中央値]	n	平均値 (SD) [中央値]	n	平均値 (SD) [中央値]	n	平均値 (SD) [中央値]
C_{max}	ng/mL	22	33.20 (12.3) [31.3]	24	27.2 (13.0) [24.1]	21	29.40 (14.4) [23.7]	24	22.7 (11.1) [22.3]
t_{max}	days	22	(6.94 -20.86) [9.95]	24	(6.94 -21.08) [10.02]	21	(1.13 -13.96) [4.99]	24	(0.98 -20.12) [6.54]
C_{min}	ng/mL	22	12.1 (3.87) [12.1]	24	9.30 (4.74) [9.96]	21	13.5 (6.20) [11.5]	24	12.4 (5.85) [11.3]
AUC_{τ}	ng·h/mL	22	15132 (5021) [14728]	24	12838 (5852) [12108]	20	14103 (5837) [12946]	23	11928 (5947) [11021]
$C_{avg,ss}$	ng/mL	22	22.6 (7.49) [21.9]	24	19.1 (8.72) [18.0]	20	21.1 (8.83) [19.2]	23	17.7 (9.07) [16.4]
FI	%	22	93.2 (24.4) [88.6]	24	93.7 (25.3) [94.8]	20	75.9 (30.9) [71.9]	23	58.5 (14.3) [56.2]

注：平均値(SD) [中央値]，t_{max}: (範囲)[中央値]
参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Attachment 2.10

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

Day 8，36及び64のPALI palm投与前，並びにDay 92の血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移を図 2.7.6.11.2-2 に示す。両注射部位ともに，血漿中パリペリドン濃度はDay 8以降にわずかに上昇していることから，試験期間内には定常状態に達していないことが示唆された。



参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.11.2-2 Days 8，36，64 の PALI palm 投与前，並びに Day 92 の血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移［薬物動態の解析対象集団］

4 回目の臀部筋内投与時に対する三角筋内投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比及び 90% CI を表 2.7.6.11.2-6 に，三角筋及び臀部筋への 2 回目投与時（Day 8-Day 36）に対する 4 回目投与時（Day 64-Day 92）の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比及び 90% CI を表 2.7.6.11.2-7 に示す。

4 回目の筋肉内投与時のパリペリドンの相対的曝露量は，三角筋内投与時の方が臀部筋内投与時より若干高値であった（C_{max} では 30%，AUC_{τ} では 20%）。

三角筋及び臀部筋ともに，4 回目投与時の相対的曝露量は 2 回目投与時よりわずかに低値であった（三角筋：C_{max} では 14%，AUC_{τ} では 9%，臀部筋：C_{max} では 15%，AUC_{τ} では 6%）。

表 2.7.6.11.2-6 4 回目の臀部筋内投与時に対する三角筋内投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比及び 90% CI［薬物動態の解析対象集団］

パラメータ	比の推定値 (%)[a] ［三角筋 (n=19)/臀部筋 (n=23)］	90% CI
AUC_{τ} (ng·h/mL)	120.00	(93.09-154.69)
C_{max} (ng/mL)	130.34	(100.56-168.93)

CI：信頼区間
a：データは対数スケールを用いて解析したが，統計量は元のスケールに逆変換した。
参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Table 7

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

表 2.7.6.11.2-7 三角筋及び臀部筋への 2 回目投与時（Day 8-Day 36）に対する 4 回目投与時（Day 64-Day 92）の C_{max} 及び AUC_{τ} の幾何平均値の比及び 90% CI
［薬物動態の解析対象集団］

投与群	パラメータ	比の推定値 (%)[a] 4 回目/2 回目	90% CI
100 mg eq. 三角筋内投与 (n=18)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	91.04	(79.90-103.73)
	C_{max} (ng/mL)	85.68	(72.78-100.88)
100 mg eq. 臀部筋内投与 (n=22)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	93.72	(83.78-104.85)
	C_{max} (ng/mL)	84.91	(75.10-96.01)

CI：信頼区間
a：データは対数スケールを用いて解析したが，統計量は元のスケールに逆変換した。
参照元：5.3.3.2.9　R092670-PSY-1001 試験　治験総括報告書　Table 8

三角筋又は臀部筋への 4 回投与時の個々の被験者の濃度推移の重ね合わせ図から，三角筋内投与時（4 回目の筋肉内投与の 28 日後まで）の最も低い濃度推移の方が，臀部筋内投与時の最も低い濃度推移より常に高いことが示された。

パリペリドンの鏡像異性体 R078543 の血漿中濃度は，R078544 より一貫して高かった。

R078544 に対する R078543 の血漿中濃度の比の中央値は，両注射部位ともに筋肉内投与直後には約 2.4 であったが，投与後 5 日目以降は約 1.7 に低下した。

2) PALI palm の薬物動態

血漿中 PALI palm 濃度は，限られた測定時点において 49 例中 3 例のみで定量可能であった。PALI palm の最高測定濃度は 1.23 ng/mL であった。

2.7.6.11.3　結論

PALI palm 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max}（中央値）は，2 回目の筋肉内投与時に得られた（三角筋：31.3 ng/mL，臀部筋：24.1 ng/mL）。血漿中パリペリドンの t_{max} は三角筋内投与及び臀部筋内投与とも同程度であった。

4 回目の筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} の中央値は，三角筋で 23.7 ng/mL，臀部筋で 22.3 ng/mL であった。

4 回目筋肉内投与時のパリペリドンの相対的曝露量は，三角筋内投与の方が臀部筋内投与より C_{max} で 30%，AUC_{τ} で 20%高かった。

統合失調症患者において，PALI palm 100 mg eq.投与の忍容性は良好であり，局所忍容性に関しては臀部筋への投与の方が三角筋よりも良好であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e56d0 \ 2.1 \ 2013-05-09 18:58

2.7.6.12　海外臨床第 I 相試験（R092670-PSY-1008，参考資料：5.3.3.2.10）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル 150 mg eq.を長期反復投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する非盲検試験

2.7.6.12.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.12.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象として，可変用量のパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を長期間投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。

・ 固定用量である PALI palm 150 mg eq.を筋肉内に反復投与したときのパリペリドンの薬物動態を評価すること。

2. 副次目的

・ 陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）測定により，統合失調症の陽性及び陰性症状の長期にわたる変化を評価すること。

・ 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）測定により，全般的印象の長期にわたる変化を評価すること。

・ 個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP）測定により，個人及び社会機能の変化を記録し，記述統計的に変化を要約すること。

・ 睡眠改善度（Sleep VAS）測定により，睡眠の質及び日中傾眠を評価すること。

・ 今後の経済モデルで利用される医療資源利用状況に関する質問票（HRUQ）のデータを収集すること。

(2) 開発のフェーズ

第 I 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 性別を問わず年齢が 18～65 歳の患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

2. スクリーニング時の肥満度指数（BMI）が 17.0 kg/m^2 以上の患者。

3. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。

4. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている，禁欲している，又は組入れ前及び治験期間を通して有効な避妊方法を行っていること。妊娠可能な女性では，スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であり，かつベースライン時の尿妊娠検査の結果が陰性であること。

5. 男性患者は，治験期間中及び治験薬最終投与後の 3 カ月間にわたり二重バリア避妊法を使用し精子提供をしないことに同意すること。

6. 本治験への同意が可能であり（治験担当医師の判断による），本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。

7. 患者が本治験で任意のファーマコゲノミクス研究に参加するには，参加する意思があることを示すファーマコゲノミクスに関する同意文書に署名していること（各国の規制に従う）。患者がファーマコゲノミクス研究への参加に同意しない場合でも本治験の参加対象から除外されないこととした。

8. 前治療で抗精神病薬の投与において忍容性に問題がみられた患者，抗精神病薬の持効性注射剤（LAI）を希望している患者，又は抗精神病薬の LAI により利益が得られると治験担当医師が判断した患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。

2. スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70 を超え，以下のいずれかに該当する患者。

・ スクリーニング時及びベースライン（Day 1）における 4 項目（P2：概念の統合障害，P6：猜疑心/迫害感，P3：幻覚による行動，G9：異常な思考内容）の PANSS スコアの合計が 16 を超える。

・ スクリーニング時及びベースライン（Day 1）における PANSS のいずれかの項目スコアが 5 を超える。

3. スクリーニング時の血清妊娠検査で妊娠が確認されている女性，治験期間中に妊娠を希望している女性，又は授乳中の女性。

4. 治験担当医師又は治験実施医療機関の被雇用者，若しくはその被雇用者又は治験担当医師の家族。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

5. 自身による同意が困難な患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。

6. 尿薬物スクリーニング検査でバルビツール酸，コカイン，あへん剤又はアンフェタミンが陽性であった患者。

7. スクリーニング前 12 カ月以内に自殺を図った患者，又は自殺や他害行為の危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

8. 初回の精神病エピソード（精神病症状の既往がない）の患者。

9. 抗精神病薬の注射剤（PALI palm 又はリスペリドン LAI を除く）をベースライン（Day 1）前に当該薬剤の投与間隔より短い期間内に投与を受けた患者。

10. ベースライン（Day 1）前 10 カ月以内に PALI palm の投与を受けた患者。

11. ベースライン（Day 1）前 100 日以内にリスペリドン LAI の投与を受けた患者。

12. 悪性症候群又は遅発性ジスキネジーの既往がある患者。

13. パリペリドン徐放製剤（ER）又はリスペリドンにより経口忍容性検査を実施する必要のある場合，高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は固形経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。

14. リスペリドン，パリペリドン又はその添加物（大豆油，卵黄，リン脂質及びグリセロール等）に対する過敏症又はその疑いがある患者，若しくは忍容性がないことが確認されている患者。

15. スクリーニング時に血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床的に重要な臨床検査値異常が認められる患者，又は臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む）を示す所見が認められる患者。

16. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管疾患を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害，病的肥満（BMI が 40 kg/m^2 超）又はその他の全身性疾患の既往若しくは合併症がある患者。

17. スクリーニング前 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

18. スクリーニング前 12 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，アルコール又は物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。スクリーニング前の急性又は間欠的物質乱用は，バルビツール酸を除き絶対的な除外基準とせず，治験担当医師の臨床的判断に任せた。

19. QTc 間隔の延長作用がある薬剤の使用に関連する Torsade de Pointes 又は突然死の発現リスクを増加させる既往若しくは合併症がある以下の患者。

・ 心拍数が 50 bpm 未満。

・ 2 回以上の 12 誘導心電図検査（スクリーニング時又は過去の診療録）で，Fridericia 補正値（QTcF）間隔が 450 ms を超える延長が繰り返し確認された患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

・ 洞不全症候群，完全房室ブロック，うっ血性心不全，多形性心室頻拍が認められる患者。

・ 臨床的に問題となる低カルシウム血症，低カリウム血症又は低マグネシウム血症が認められる患者。

・ QTc 間隔の延長作用がある薬剤（キニジン，プロカインアミド等の Ia 群抗不整脈薬，又はアミオダロン，ソタロール等の III 群抗不整脈薬を含む）を併用している患者。

・ 先天性 QT 間隔延長（Romano-Ward 症候群，Jervell-Lange-Nielsen 症候群）を有する患者。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：200 例

・ 登録被験者数：212 例

・ 被験者数設定の根拠：

本試験の主要目的は，統合失調症患者に PALI palm を投与したときの長期の安全性及び忍容性を評価することである。ICH E1 ガイダンスに基づき，1 年間曝露された被験者が 100 例以上いれば，安全性及び忍容性を評価するのに十分な期間であると考えられた。中止率を 50% と想定した場合，少なくとも 100 例の被験者が本治験を完了できるように，合計 200 例（投与群 A 又は投与群 B のいずれかにおいて）を登録する必要があると推定した。

(8) 治験薬

経口忍容性検査用に，パリペリドン ER 6 mg 錠を提供した。リスペリドン 3 mg 錠も経口忍容性検査に使用することができたが，治験依頼者からの提供はなかった。

PALI palm はプレフィルドシリンジ製剤として提供され，シリンジには PALI palm 50，100 又は 150 mg eq.の懸濁性注射剤が充てんされた。シリンジとともに 22 ゲージ（1.5 インチ）及び 23 ゲージ（1 インチ）注射針が提供された。

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 6 mg：ロット番号 0617714 又は 0707704（処方番号：F40）

・ PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 06K22/F13 又は 07D23/F13（処方番号：F013）

・ PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 06J22/F13 又は 07D23/F13（処方番号：F013）

・ PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 06K22/F13 又は 07D23/F13（処方番号：F013）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン又はパリペリドンのいずれかを 2 回以上，若しくはリスペリドン LAI 又は PALI palm のいずれか 1 回以上の投与記録を，忍容性の記録として十分とみなした。投与記録がない被験者には，スクリーニング期中にパリペリドン ER 6 mg/日を 4 日間投与して経口忍容性を確認し，治験薬の初回投与 5 日間前までに中止した。経口忍容性が確認された被験者のみ非盲検期に移行することとした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.12.1-1 に示す。
最初はすべての被験者を投与群 A として，初回（Day 1）に PALI palm 150 mg eq.を投与した。PALI palm 150 mg eq.投与に忍容性不良，若しくは密な PK サンプリングの継続を認めなかった被験者を投与群 B として， PALI palm 50～150 mg eq.（増減可能）を投与した。それ以外の被験者は引き続き投与群 A として，PALI palm 150 mg eq.を投与した。
初回（Day 1）は三角筋へ投与した。1 週間後の 2 回目投与（Day 8）は，投与群 A の被験者には三角筋へ投与し，投与群 B の被験者には三角筋又は臀部筋へ投与した。以降 12 回の投与は，投与群 A 及び B ともに三角筋又は臀部筋へ 4 週間隔で投与した。なお，三角筋への投与の際は，200 ポンド（90 kg）未満の被験者には 23 ゲージ（1 インチ），200 ポンド（90 kg）以上の被験者には 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。臀部筋への投与の際はいずれの被験者にも 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。

(10) 試験期間

- スクリーニング/ウォッシュアウト期：最大 21 日間
- 非盲検期：53 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

- 試験期間中，すべての抗精神病薬注射剤を併用禁止とした。Day -3 までに（リスペリドン，パリペリドン ER 又はクロザピンを除く）すべての経口の前治療抗精神病薬を中止することとした。
- クロザピン服薬により起こりうる顆粒球減少症に対する安全性モニタリングを避けるため，ベースライン（Day 1）前 6 週以内にクロザピン療法を中止することとした。
- Day 1 の薬物動態用検体で検出されないようリスペリドン，パリペリドン ER の経口投与は遅くとも Day -5 までに中止することとした 。
- ベースラインの 2 週前以降，治験期間中，肝酵素誘導作用を有する薬剤（例：リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン及びセント・ジョーンズ・ワート等）の使用を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- スクリーニング/ウォッシュアウト期中の Day -1 までに抗パーキンソン病薬を漸減することとした。錐体外路症状（EPS）が発現又は悪化した場合には，治験担当医師は抗パーキンソン病薬による治療を開始してもよいこととした。次の抗パーキンソン病薬は併用可能とした（トリヘキシフェニジル，ベンズトロピン，ビペリデン又は抗コリン作用を有する抗ヒスタミン薬）
- 気分安定薬（リチウムを含む），抗うつ薬及びその他の向精神薬は，スクリーニング開始前 30 日間に安定した用量で投与されている場合のみ非盲検期に継続可能とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

(13) 精神医学的評価

- PANSS
- PSP
- CGI-S
- Sleep VAS

(14) 安全性評価

- 有害事象
- プロラクチン値測定を含む臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン（体温，脈拍数，血圧）及び診察所見
- 注射部位の評価及び被験者による注射部位疼痛の評価
- EPS 評価尺度：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

投与群 A の各被験者を対象に，治験実施計画書に規定された各時点に血漿中パリペリドン濃度を測定するために，静脈血サンプル（各 4 mL）を 39 回採取した。投与群 B に組み入れられた被験者については，特定の治験薬投与日のみに，血漿中パリペリドン濃度を測定するための薬物動態評価用サンプルを採取した。

投与群 A の被験者において，以下の薬物動態パラメータを算出した。

来院時の筋肉内投与直前に測定した血漿中濃度（$C_{predose}$），最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），28 日間の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}），平均血漿中濃度（C_{avg}）及び変動指数（Fluctuation Index: FI）

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性の解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者。
- 精神医学的評価の解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，ベースライン評価後に少なくとも 1 回以上精神医学的評価を実施した被験者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

2. 安全性及び精神医学的評価

・ 有害事象の発現例数及び発現割合を算出した。有害事象の種類別に重症度及び治験薬との因果関係の集計を行った。

・ 臨床検査値，診察所見及びバイタルサイン測定値の変化，併用薬/併用療法，12 誘導心電図，EPS 評価尺度（AIMS，BARS 及び SAS），精神医学的評価（PANSS，CGI-S，PSP 及び Sleep VAS），並びに注射部位反応（発赤，疼痛，腫脹及び硬結）を，記述統計量を用いて要約した。

3. 薬物動態

・ 投与群 A：薬物動態解析の主要目的は，2 回目の筋肉内投与に対する 8 回目の筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティを算出することであった。統計解析の対象とした主なパラメータは，対数変換した AUC_{τ} 及び C_{max} であった。Day 204 まで治験を完了した被験者のデータのみ統計解析に含めた。

・ 投与群 B：薬物動態の結果について，統計学的手法による比較は実施しなかった。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：米国，スロバキア，タイ，台湾，スペイン，ベルギー，ポーランド，クロアチア，韓国，マレーシア

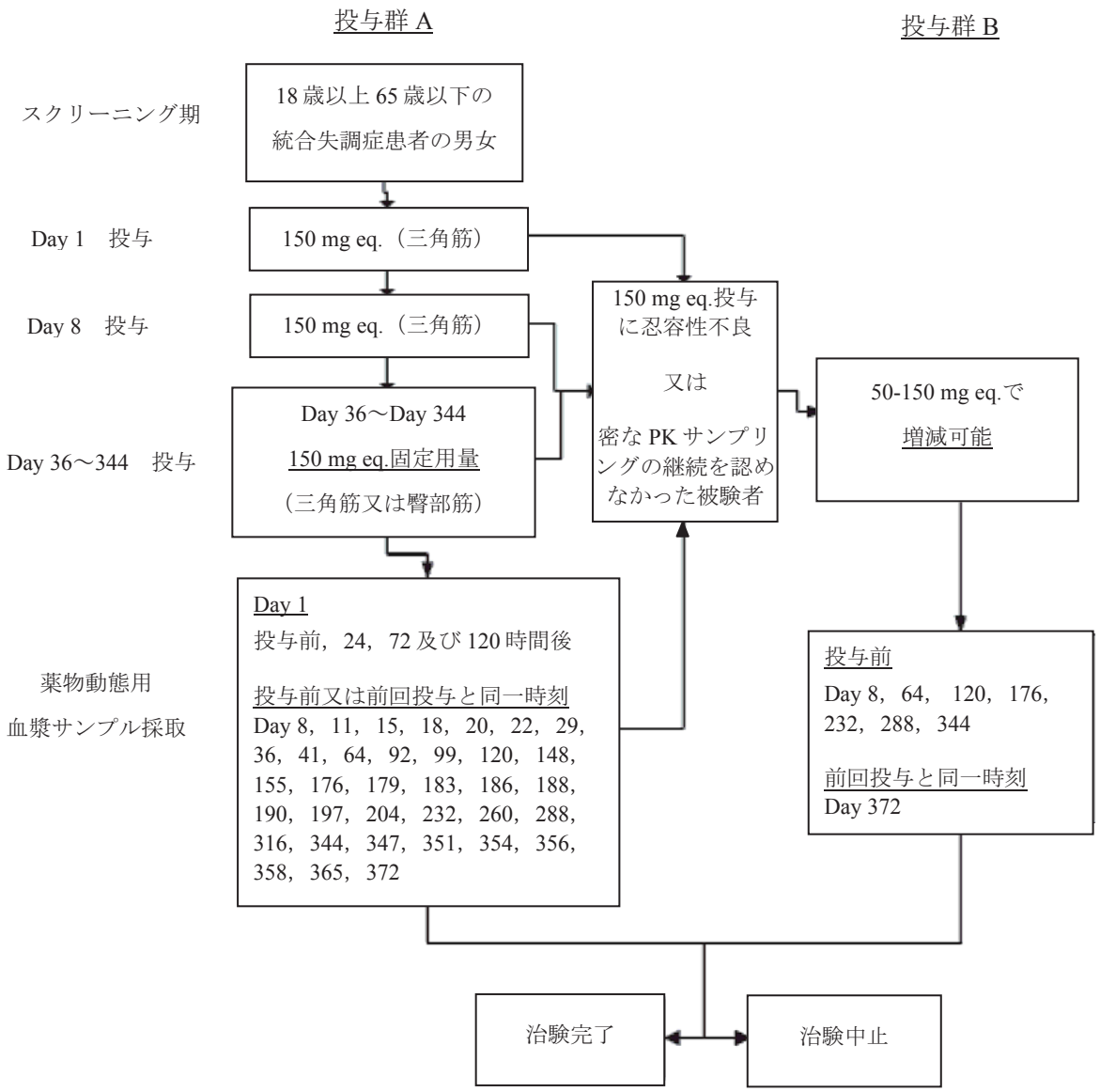
・ 施設数：30 施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48



参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.12.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

治験期間	スクリーニング期	ベースライン期	非盲検期																			治験完了/中止時
治験日（Day）[a]	-21～ -1	1	8	11, 15, 18, 20, 22, 29	36	41	64	92	99	120	148	155	176	179, 183, 186, 188, 190, 197	204	232	260	288	316	344	347, 351, 354, 356, 358, 365	372
来院（Visit）	1	2	3	4-9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19-24	25	26	27	28	29	30	31-36	37
週（Week）			1		5	6	9	13	14	17	21	22	25		29	33	37	41	45	49		53
スクリーニングに関する手順																						
同意文書取得	X																					
ファーマコゲノミクスの同意文書取得[b]	X																					
選択/除外基準	X	X[c]																				
既往歴，精神病歴及び薬物治療歴	X																					
精神医学的評価	X																					
診察所見	X																					X
治験薬投与																						
経口忍容性[d]	X																					
治験薬投与[e]		X	X		X		X	X		X	X		X		X	X	X	X	X	X		
薬物動態評価手順																						
投与群 A の血漿サンプル採取[f]		X[m]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
投与群 B の血漿サンプル採取[f]			X				X			X			X			X		X		X		X
ファーマコゲノミクスに関する手順																						
血液サンプル採取[b]		X																				
精神医学的評価																						
PANSS	X	X			X		X				X				X		X			X		X
CGI-S		X	X		X		X	X		X	X		X		X	X	X	X	X	X		X
PSP		X			X		X	X			X				X		X			X		X
Sleep VAS		X	X		X						X				X			X				X
追加評価																						
医療資源利用状況に関する質問票（HRUQ）		X						X					X				X			X		X
安全性評価手順																						
バイタルサイン[g]	X	X	X	X[n]	X		X			X			X	X[n]	X		X		X		X[n]	X
身長	X																					
体重	X	X					X				X				X		X		X			X
胴囲測定		X													X			X				X
BMI	X																					
臨床検査[h]	X	X					X				X				X			X				X
尿薬物スクリーニング	X																					
尿妊娠検査		X					X			X					X		X		X			
血清妊娠検査	X																					X
12 誘導心電図[i]	X	X											X		X	X	X	X	X	X		X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

治験期間	スクリーニング期	ベースライン期	非盲検期																			治験完了/中止時
治験日（Day）[a]	-21～ -1	1	8	11, 15, 18, 20, 22, 29	36	41	64	92	99	120	148	155	176	179, 183, 186, 188, 190, 197	204	232	260	288	316	344	347, 351, 354, 356, 358, 365	372
来院（Visit）	1	2	3	4-9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19-24	25	26	27	28	29	30	31-36	37
週（Week）			1		5	6	9	13	14	17	21	22	25		29	33	37	41	45	49		53
SAS, BARS, AIMS	X	X					X								X	X	X	X	X	X		X
注射時の疼痛の評価：被験者[j]		X	X		X		X	X		X	X		X		X	X	X	X	X	X		
注射部位評価：治験担当医師[k]		X	X		X		X	X		X	X		X		X	X	X	X	X	X		
併用薬	←継続→																					
有害事象[l]	←継続→																					

a：Visit 3（Day 8）後は，来院予定日の+/-3 日間に実施することとした。この範囲を超える被験者は，治験依頼者のメディカルモニターとの協議後に限り，範囲を超えて治験薬投与を可能とした。
b：本治験のファーマコゲノミクスに対する同意文書を提出した被験者のみを対象として，10 mL の採血を実施した。本治験のファーマコゲノミクスへの参加は任意とした。
c：本手順は，治験薬の初回投与前に完了することとした。
d：すべての抗精神病治療（経口忍容性検査も含む）は，治験実施計画書 3.2.11 項で特定された時点で中止することとした。ウォッシュアウト又は経口忍容性検査が不要である被験者は，すべてのスクリーニングの手順を完了し臨床検査結果に問題がなかった場合には，非盲検期に直接移行した。
e：12 誘導心電図，バイタルサイン，臨床検査，精神医学的評価及びそのほかの評価を実施した後に治験薬を投与した。
f：治験薬投与日には，治験薬投与前に薬物動態用血漿サンプルを採取した。治験薬投与以外の日には，前回治験薬を投与した時間とほぼ同一時刻に薬物動態用血漿サンプルを採取することとした。12 誘導心電図が記録される日には，12 誘導心電図実施後できる限り早く薬物動態用血漿サンプルを採取した。すべてのサンプルを収集した収集日及び時刻は，検査依頼書に記録された。
g：臥位では 5 分後，立位では 2 分後に，体温，起立性血圧及び心拍を測定し，心拍数は 1 分間測定，臥位及び立位ともに血圧を測定する際には同じ側の腕で測定した。血液サンプルを採取する Visit では，バイタルサインが先に測定された。
h：血液学的検査，血液生化学検査，プロラクチン及び尿検査を含む。
i：スクリーニング時に 2 回，ベースライン時に 1 回の合計 3 回記録を行う 12 誘導心電図は，少なくとも 24 時間の測定間隔をあけることとした。12 誘導心電図は各日の同一時刻付近で記録することとした。また，日内変動を最小化させるため，ひと晩絶食後，翌朝の早めの時刻に測定することが推奨された。
j：被験者は Visual Analog Scale（VAS）を用いて注射部位疼痛を評価した。
k：治験担当医師又は指定された治験スタッフは，注射部位の発赤，疼痛，腫脹，硬結を評価した。
l：有害事象のモニタリングは，同意文書取得から治験にかかわる最後の手順を完了した時点まで継続した。
m：治験薬初回投与日（Day 1）には，治験薬投与前，治験薬投与 24，72 及び 120 時間後に薬物動態用血液サンプルを採取した。
n：投与群 A のみ
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 3

2.7.6.12.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には 212 例の被験者が組み入れられた。投与（投与群 A 又は投与群 B）を問わず，全被験者の約半数（113 例）が治験を完了した。全被験者の 88%が投与群 A において治験を完了又は中止した。

中止理由を表 2.7.6.12.2-1 に示す。

投与群 A では投与群 B に比べ，同意撤回による中止の割合がわずかに高かった。投与群 B では投与群 A に比べ，有害事象又は追跡不能による中止の割合がわずかに高かった。主な中止理由は全体で，被験者による選択及び有害事象であった。

「その他」の理由による中止例は投与群 A で 12 例，投与群 B で 1 例であった。これらの内訳は，治験担当医師による判断が 2 例，治験依頼者による要請が 1 例，治験薬の効果不十分のための家族による要請が 2 例，治験実施計画書不遵守（アルコール又は抗精神病薬の使用，統合失調症の診断がない，投獄中又は他の進行中の臨床試験に参加するために薬物動態用サンプル採取目的の来院日に来院せず）が 5 例，医学的不安定が 1 例，転居が 1 例，個人的な理由が 1 例であった。

表 2.7.6.12.2-1 中止理由［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
治験完了	100 (54)	13 (50)	113 (53)
治験中止	86 (46)	13 (50)	99 (47)
被験者による選択（同意撤回）	27 (15)	2 (8)	29 (14)
有害事象	23 (12)	5 (19)	28 (13)
効果不十分	15 (8)	2 (8)	17 (8)
追跡不能	9 (5)	3 (12)	12 (6)
その他	12 (6)	1 (4)	13 (6)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 5

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.12.2-2 に示す。

PALI palm の投与を 1 回以上受けたすべての被験者（212 例）を安全性の解析対象集団とした。これらのうち，3 例（投与群 A）を除く 209 例の被験者からベースライン評価後に 1 回以上精神医学的評価結果が得られた。

表 2.7.6.12.2-2 解析対象集団の内訳［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
安全性の解析対象集団	186 (100)	26 (100)	212 (100)
精神医学的評価の解析対象集団	183 (98)	26 (100)	209 (99)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 4

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

(2) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.12.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.12.2-4 に示す。

投与群 A は，投与群 B よりも若干年齢が高く（年齢平均値及び中央値より評価），体重が重い被験者が多かった［体重，BMI 中央値及び BMI 分類（肥満）より評価］。

投与群 A に比べ投与群 B に若干女性及びアジア系が多かった。その他の人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は両群間で類似していた。

被験者の大多数が白人の男性，かつ 26 歳以上 50 歳以下であった。

1 例（被験者番号 421106，双極性感情障害）を除く全被験者が，ベースラインで DSM-IV の診断基準［解体型（295.10），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］により統合失調症と診断された。

大多数の被験者は妄想型統合失調症であり，CGI-S に基づき軽度と評価され， 統合失調症診断時の年齢は 20 歳代中頃であった。

最近の入院（本治験の非盲検期を開始する前）について，90%の被験者の入院期間は 1 年未満であり，10%の被験者は 1〜2 年であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. （N=186）	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. （N=26）	合計 （N=212）
年齢 (歳)			
N	186	26	212
区分，n (%)			
18-25	9 (5)	2 (8)	11 (5)
26-50	135 (73)	23 (88)	158 (75)
51-65	42 (23)	1 (4)	43 (20)
平均値 (SD)	41.4 (10.24)	35.7 (8.17)	40.7 (10.17)
中央値	41.5	35.0	40.0
範囲	(19;65)	(25;59)	(19;65)
性別， n (%)			
N	186	26	212
男性	138 (74)	16 (62)	154 (73)
女性	48 (26)	10 (38)	58 (27)
人種， n (%)			
N	186	26	212
白人	88 (47)	8 (31)	96 (45)
黒人	36 (19)	6 (23)	42 (20)
アジア系	60 (32)	12 (46)	72 (34)
その他	1 (1)	0	1 (<1)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	1 (1)	0	1 (<1)
民族，n (%)			
N	186	26	212
ヒスパニック又はラテン系以外	184 (99)	24 (92)	208 (98)
ヒスパニック又はラテン系	2 (1)	2 (8)	4 (2)
体重 (kg)			
N	186	26	212
平均値 (SD)	78.1 (18.55)	73.5 (16.45)	77.5 (18.33)
中央値	78.9	73.0	78.3
範囲	(41;124)	(44;106)	(41;124)
身長 (cm)			
N	186	26	212
平均値 (SD)	170.6 (10.24)	171.0 (9.97)	170.6 (10.18)
中央値	171.0	171.3	171.0
範囲	(147;195)	(148;186)	(147;195)
ベースライン BMI（kg/m^2）			
N	186	26	212
区分，n (%)			
正常　25 未満	70 (38)	14 (54)	84 (40)
過体重　25 以上 30 未満	66 (35)	7 (27)	73 (34)
肥満　30 以上	50 (27)	5 (19)	55 (26)
平均値 (SD)	26.71 (5.546)	24.91 (4.161)	26.49 (5.419)
中央値	26.25	24.50	26.10
範囲	(16.7;40.0)	(18.0;33.4)	(16.7;40.0)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. （N=186）	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. （N=26）	合計 （N=212）
統合失調症の病型, n (%)			
N	185	26	211
妄想型 (295.30)	152 (82)	19 (73)	171 (81)
解体型 (295.10)	11 (6)	1 (4)	12 (6)
鑑別不能型 (295.90)	9 (5)	1 (4)	10 (5)
残遺型 (295.60)	13 (7)	5 (19)	18 (9)
統合失調症の診断時年齢（歳）			
N	185	26	211
平均値 (SD)	28.0 (8.69)	25.9 (8.35)	27.7 (8.66)
中央値	26.0	27.5	26.0
範囲	(12;54)	(12;45)	(12;54)
ベースライン PANSS 総スコア			
N	186	26	212
平均値 (SD)	55.4 (8.83)	51.5 (9.86)	54.9 (9.03)
中央値	56.0	54.0	55.0
範囲	(31;74)	(31;69)	(31;74)
ベースライン CGI-S，n (%)			
N	186	26	212
ごく軽度	31 (17)	6 (23)	37 (17)
軽度	131 (70)	14 (54)	145 (68)
中等度	23 (12)	4 (15)	27 (13)
やや重度	0	2 (8)	2 (1)
重度	1 (1)	0	1 (<1)
入院歴 [a], n (%)			
N	186	26	212
0 回	16 (9)	3 (12)	19 (9)
1 回	43 (23)	3 (12)	46 (22)
2 回	26 (14)	9 (35)	35 (17)
3 回	25 (13)	2 (8)	27 (13)
4 回以上	76 (41)	9 (35)	85 (40)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は回数から除外した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 7

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

56 例（26%）の被験者に対し，経口忍容性検査を実施した。1 例を除く全被験者にパリペリドン ER が 4 回投与された。

非盲検期での治験薬投与回数を表 2.7.6.12.2-5 に，総曝露期間（日数）を表 2.7.6.12.2-6 に，投与群 B における初回用量減量が行われた日の分布を表 2.7.6.12.2-7 に，治験薬の投与量の要約を表 2.7.6.12.2-8 に示す。

安全性の解析対象集団の約半数が計 14 回の治験薬投与をすべて受けており，65%の被験者が治験薬の投与を 7 回以上受けた。投与群 A と投与群 B における投与回数の差は臨床的に意義のある差ではなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-5 非盲検期での治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
投与回数			
1	10 (5)	0	10 (5)
2	24 (13)	1 (4)	25 (12)
3	10 (5)	1 (4)	11 (5)
4	9 (5)	2 (8)	11 (5)
5	8 (4)	0	8 (4)
6	6 (3)	4 (15)	10 (5)
7	2 (1)	2 (8)	4 (2)
8	4 (2)	0	4 (2)
9	3 (2)	1 (4)	4 (2)
10	4 (2)	2 (8)	6 (3)
11	3 (2)	0	3 (1)
12	2 (1)	0	2 (1)
13	1 (1)	0	1 (<1)
14	100 (54)	13 (50)	113 (53)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 9

PALI palm の平均曝露期間は投与群 A で 247.8 日，投与群 B で 264.1 日であった。約半数の被験者における PALI palm への曝露期間は 344 日以上（平均総曝露期間 249.8 日）であった。

投与群 B の 26 例中 7 例では PALI palm 150 mg eq.から用量を調節する必要はなかった。減量が必要な被験者では，用量調節の多くが Day 36 及び Day 64 に行われた。

表 2.7.6.12.2-6 総曝露期間（日数）［安全性の解析対象集団］

総曝露期間（日）	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
N	186	26	212
分類，n (%)			
7 日以下	5 (3)	0	5 (2)
8 - 14 日	4 (2)	0	4 (2)
15 - 21 日	4 (2)	0	4 (2)
22 - 28 日	4 (2)	0	4 (2)
29 - 56 日	22 (12)	1 (4)	23 (11)
57 - 84 日	8 (4)	2 (8)	10 (5)
85 - 112 日	6 (3)	1 (4)	7 (3)
113 - 140 日	7 (4)	0	7 (3)
141 - 168 日	7 (4)	3 (12)	10 (5)
169 - 196 日	4 (2)	3 (12)	7 (3)
197 - 224 日	3 (2)	0	3 (1)
225 - 252 日	4 (2)	1 (4)	5 (2)
253 - 280 日	2 (1)	2 (8)	4 (2)
281 - 308 日	3 (2)	0	3 (1)
309 - 336 日	2 (1)	0	2 (1)
337 - 364 日	1 (1)	0	1 (<1)
365 日以上	100 (54)	13 (50)	113 (53)
平均値 (SD)	247.8 (148.41)	264.1 (121.87)	249.8 (145.26)
中央値	370.5	314.0	370.0
範囲	(2;399)	(35;393)	(2;399)

注：総曝露期間は，被験者が本治験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Attachment 1.10

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-7 投与群 B における初回用量減量が行われた日の分布
［安全性の解析対象集団］

150 mg eq.以外の用量での最初の投与日	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)
Day 8	2 (8)
Day 36	6 (23)
Day 64	7 (27)
Day 92	1 (4)
Day 120	1 (4)
Day 148	1 (4)
Day 260	1 (4)
用量調節なし	7 (27)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 11

投与群 B における PALI palm 最頻投与量の平均値は 109.6 mg eq.であり，最終投与量を PALI palm 50，100 及び 150 mg eq.で受けた被験者はそれぞれ投与群 B 全被験者の 23%，46%及び 31%であった。

表 2.7.6.12.2-8 治験薬の投与量の要約［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)	合計 (N=212)
平均投与量			
N	186	26	212
平均値 (SD)	150.0 (0.00)	120.0 (24.06)	146.3 (12.87)
中央値	150.0	114.6	150.0
範囲	(150;150)	(75;150)	(75;150)
最頻投与量			
N	176	26	202
平均値 (SD)	150.0 (0.00)	109.6 (40.05)	144.8 (19.58)
中央値	150.0	100.0	150.0
範囲	(150;150)	(50;150)	(50;150)
最終投与量			
N	186	26	212
平均値 (SD)	150.0 (0.00)	103.8 (37.21)	144.3 (19.86)
中央値	150.0	100.0	150.0
範囲	(150;150)	(50;150)	(50;150)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 12

治験薬投与を 2 回以上受けた 202 例のうち，1 例（被験者番号 001307，投与群 A）を除く全被験者では最初の 2 回の治験薬投与は三角筋内投与であった。46 例（投与群 A 44 例，投与群 B 2 例）の被験者では 14 回の治験薬投与がすべて三角筋内投与であった。

(4) 精神医学的評価の結果

1) PANSS

PANSS 総スコアの平均値を図 2.7.6.12.2-1 に，最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-9 に，最終評価時（LOCF）における Marder 分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-10 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

ベースライン時において，PANSS 総スコアの平均値及び Marder 分類による PANSS 下位評価尺度スコアの平均値により評価された精神病性の特徴は，投与群 A に比べ投与群 B の被験者でわずかに少なかった。

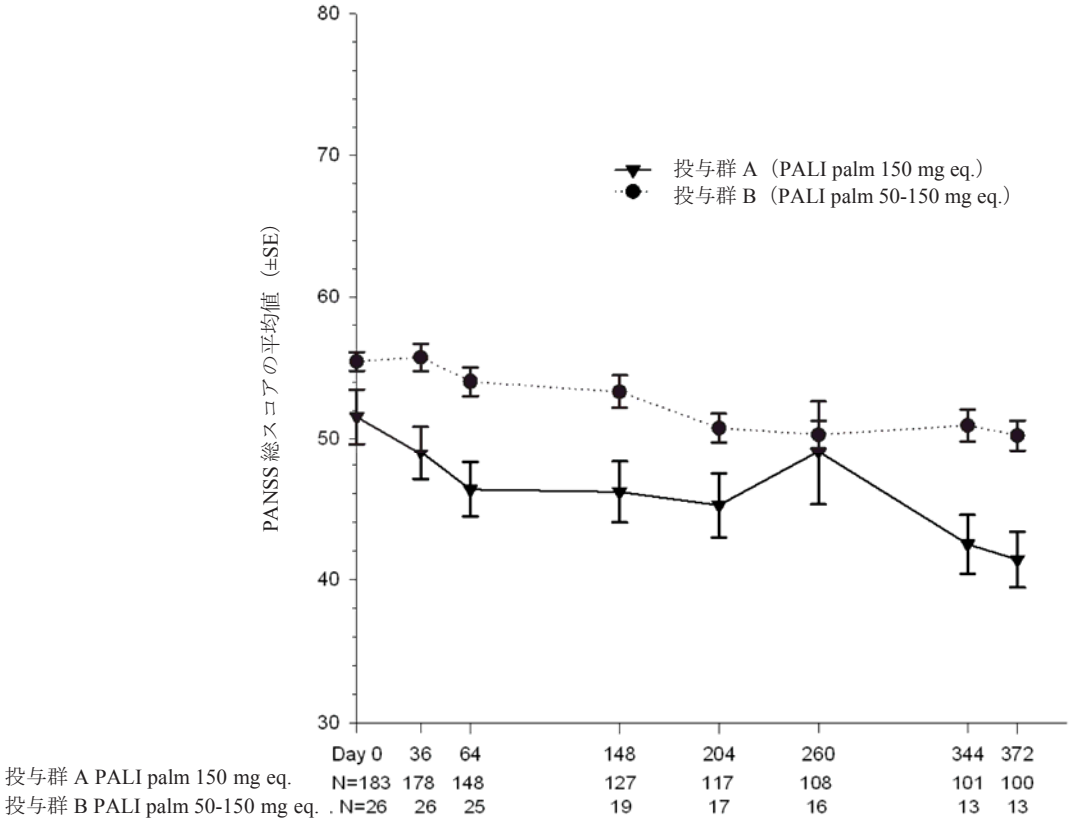
また，PANSS 総スコア及び Marder 分類による PANSS 下位評価尺度（陽性症状，陰性症状，思考解体，敵意/興奮等）スコアのベースラインからの平均変化量により評価された精神病性の特徴は，投与群 B の被験者の方が投与群 A に比べわずかな改善が認められた。

ベースラインからの変化量に基づき，投与群 A では PANSS 総スコア又は Marder 分類による PANSS 下位評価尺度スコアのいずれにおいても，臨床的に顕著な変化は認められなかった。

しかし，投与（投与群 A 又は投与群 B）を問わず，全被験者の約 30%では最終評価時の PANSS 総スコアがベースラインから 30%以上改善した。

また，BMI 区分別の検討では，BMI 正常群（BMI 25 kg/m^2 未満）における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は-2.7（12.03）であり，過体重群（BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）の 0.8（12.36）又は肥満群（BMI 30 kg/m^2 以上）の 2.1（11.70）に比べ PANSS 総スコアの改善がいずれも大きかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48



SE：標準誤差
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Figure 6

図 2.7.6.12.2-1 PANSS 総スコアの平均値－Observed Case
［精神医学的評価の解析対象集団］

表 2.7.6.12.2-9 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［精神医学的評価の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=183)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)	合計 (N=209)
ベースライン			
N	178	26	204
平均値 (SD)	55.5 (8.87)	51.5 (9.86)	55.0 (9.08)
中央値 (範囲)	56.0 (31;74)	54.0 (31;69)	55.0 (31;74)
最終評価時			
N	178	26	204
平均値 (SD)	55.6 (14.91)	49.1 (13.60)	54.8 (14.88)
中央値 (範囲)	54.0 (30;108)	47.5 (32;84)	53.0 (30;108)
ベースラインからの変化量			
N	178	26	204
平均値 (SD)	0.0 (12.51)	-2.5 (9.45)	-0.3 (12.17)
中央値 (範囲)	-2.0 (-31;47)	-3.5 (-17;20)	-2.0 (-31;47)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 15

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-10 最終評価時（LOCF）における Marder 分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［精神医学的評価の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=183)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)	合計 (N=209)
陽性症状			
ベースライン平均値 (SD)	15.3 (3.66)	13.7 (3.80)	15.1 (3.71)
平均変化量(SD)	0.0 (4.74)	-0.6 (6.43)	-0.1 (4.97)
陰性症状			
ベースライン平均値 (SD)	14.7 (3.95)	14.1 (5.47)	14.6 (4.17)
平均変化量(SD)	-0.2 (3.81)	-0.5 (3.51)	-0.3 (3.76)
思考解体			
ベースライン平均値 (SD)	12.9 (2.93)	11.5 (2.67)	12.7 (2.93)
平均変化量(SD)	-0.2 (3.15)	-0.9 (2.31)	-0.3 (3.06)
敵意/興奮			
ベースライン平均値 (SD)	5.6 (1.70)	5.3 (1.19)	5.5 (1.65)
平均変化量(SD)	0.3 (2.36)	-0.4 (1.30)	0.2 (2.27)
不安/抑うつ			
ベースライン平均値 (SD)	7.1 (2.07)	6.9 (2.59)	7.1 (2.14)
平均変化量(SD)	0.1 (2.67)	0.0 (2.14)	0.1 (2.60)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 16

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

2) PSP

最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-11 に示す。

ベースライン時の PSP の平均値は両群で同様であった。最終評価時における PSP のベースラインからの変化量は両群とも小さかった。

表 2.7.6.12.2-11 最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量
［精神医学的評価の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=183)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)	合計 (N=209)
ベースライン			
N	178	26	204
平均値 (SD)	67.3 (10.41)	68.0 (10.01)	67.4 (10.33)
中央値 (範囲)	70.0 (30;95)	69.5 (40;81)	70.0 (30;95)
最終評価時			
N	178	26	204
平均値 (SD)	68.1 (12.64)	69.0 (12.79)	68.2 (12.63)
中央値 (範囲)	70.0 (30;97)	71.5 (30;85)	70.0 (30;97)
ベースラインからの変化量			
N	178	26	204
平均値 (SD)	0.8 (11.92)	1.0 (11.86)	0.8 (11.88)
中央値 (範囲)	0.0 (-35;34)	3.5 (-30;25)	1.0 (-35;34)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 17

3) CGI-S

最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-12 に，ベースライン時及び最終評価時における CGI-S の頻度分布を図 2.7.6.12.2-2 に示す。

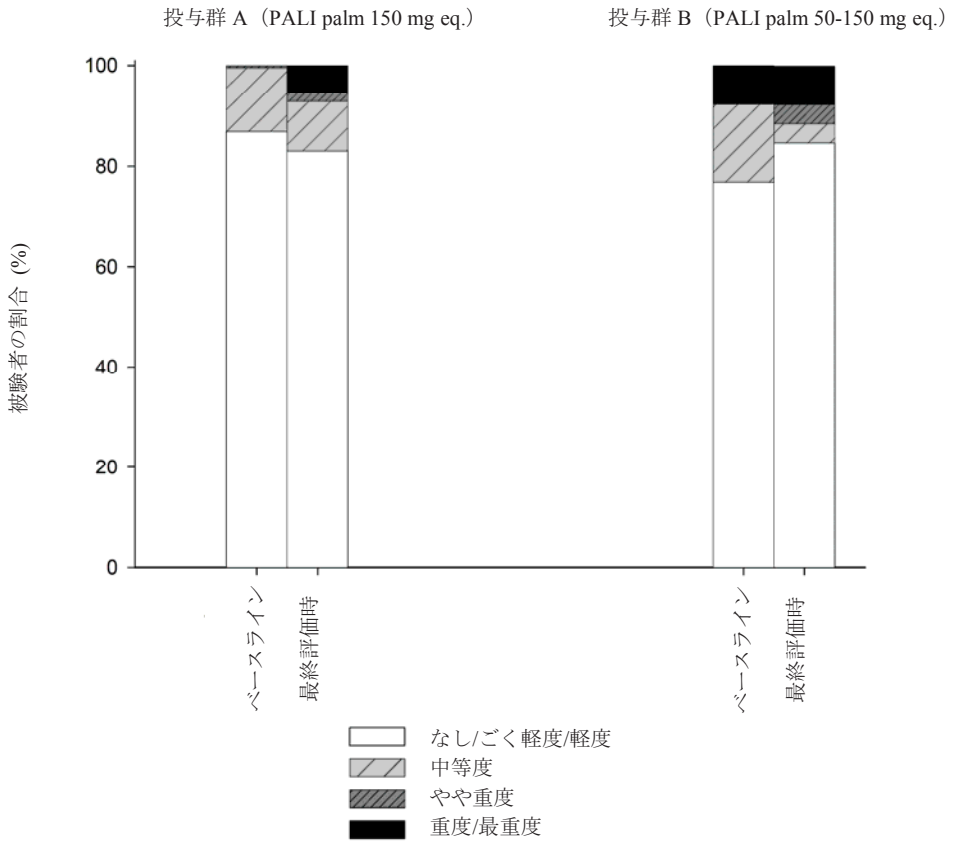
ベースライン時の CGI-S の中央値は両群ともに 3.0（軽度）であった。両群ともに最終評価時の CGI-S に，ベースラインからの変化は認められなかった。

表 2.7.6.12.2-12 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量
［精神医学的評価の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=183)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)	合計 (N=209)
ベースライン			
N	182	26	208
中央値 (範囲)	3.0 (2;6)	3.0 (2;5)	3.0 (2;6)
最終評価時			
N	182	26	208
中央値 (範囲)	3.0 (1;6)	2.0 (1;6)	3.0 (1;6)
ベースラインからの変化量			
N	182	26	208
中央値 (範囲)	0.0 (-2;3)	0.0 (-2;2)	0.0 (-2;3)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48



参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Figure 7

図 2.7.6.12.2-2 ベースライン時及び最終評価時における CGI-S の頻度分布
［精神医学的評価の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

4) Sleep VAS

a) 睡眠の質

最終評価時（LOCF）における Sleep VAS（睡眠の質）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-13 に示す。

ベースライン時の睡眠の質は，投与群 B に比べ投与群 A の被験者でわずかに高かった。

ベースラインから最終評価時への平均変化量では，両群とも睡眠の質が全般的に改善することが示された。投与群 B の被験者の方が改善はわずかに大きかった。

表 2.7.6.12.2-13 最終評価時（LOCF）における Sleep VAS（睡眠の質）のベースラインからの変化量［精神医学的評価の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=183)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)	合計 (N=209)
ベースライン			
N	183	26	209
平均値 (SD)	65.0 (26.77)	57.7 (22.37)	64.1 (26.33)
中央値 (範囲)	72.0 (1;100)	53.5 (25;99)	69.0 (1;100)
最終評価時			
N	183	26	209
平均値 (SD)	68.8 (29.50)	68.0 (26.52)	68.7 (29.09)
中央値 (範囲)	79.0 (1;100)	75.0 (18;100)	79.0 (1;100)
ベースラインからの変化量			
N	183	26	209
平均値 (SD)	3.8 (36.35)	10.3 (27.90)	4.6 (35.42)
中央値 (範囲)	3.0 (-98;89)	2.0 (-29;75)	3.0 (-98;89)

注：スコアの正の変化量は改善を示す。
「この 7 日間よく眠れましたか」の質問への回答に，非常に悪いは 0，非常によいは 100 のスコアを付けた。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 19

b) 日中傾眠

最終評価時（LOCF）における Sleep VAS（日中傾眠）のベースラインからの変化量を表 2.7.6.12.2-14 に示す。

ベースライン時の日中傾眠は，投与群 B に比べ投与群 A の被験者でわずかに少なかった。

ベースラインから最終評価時への平均変化量では，両群とも日中傾眠が全般的に改善することが示された。投与群 A の被験者の方が改善は大きかった。

表 2.7.6.12.2-14 最終評価時（LOCF）における Sleep VAS（日中傾眠）のベースラインからの変化量［精神医学的評価の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=183)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)	合計 (N=209)
ベースライン			
N	183	26	209
平均値 (SD)	26.0 (25.68)	31.0 (25.60)	26.6 (25.66)
中央値 (範囲)	17.0 (0;96)	26.5 (0;99)	18.0 (0;99)
最終評価時			
N	183	26	209
平均値 (SD)	21.9 (23.45)	30.7 (29.63)	23.0 (24.40)
中央値 (範囲)	13.0 (0;97)	23.5 (0;94)	14.0 (0;97)
ベースラインからの変化量			
N	183	26	209
平均値 (SD)	-4.0 (28.70)	-0.3 (32.49)	-3.6 (29.14)
中央値 (範囲)	-2.0 (-75;91)	-0.5 (-70;80)	-2.0 (-75;91)

注：スコアの負の変化量は改善を示す。
「この 7 日間どれくらいの頻度で日中の眠気を感じましたか」の質問への回答に，全くなしは 0，常にありは 100 のスコアを付けた。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 20

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 12.0 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 12.0 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.12.2-15 に示す。

非盲検期において，安全性の解析対象集団の 87%（184/212 例）の被験者に 1 件以上の有害事象が発現した。

概して，有害事象の発現割合は投与群 A に比べ投与群 B でわずかに高かった。投与中止に至った有害事象の発現割合についても同様な傾向であった。

表 2.7.6.12.2-15 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
有害事象	159 (85)	25 (96)	184 (87)
1 件以上の重篤な有害事象	29 (16)	4 (15)	33 (16)
投与中止に至った有害事象	22 (12)	5 (19)	27 (13)

参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 21

2 群の合計において，最も高頻度に認められた（発現割合が 10%以上）有害事象は，鼻咽頭炎，不眠症，注射部位疼痛，頭痛及び頻脈であった。

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上の有害事象のうち，投与群 A に比べ投与群 B で高頻度に発現した（発現割合の差が 3 ポイント以上）有害事象は，不眠症，不安，リビドー減退，アカシジア，浮動性めまい，パーキンソニズム，ジストニー，鎮静，傾眠，上気道感染，ダニ皮膚炎，注射部位疼痛，注射部位硬結，無力症，不活発，血中プロラクチン増加，体重増加，流涎過多，便秘，消化不良，口内乾燥，起立性低血圧，低血圧，筋肉痛，無月経，高プロラクチン血症及び霧視であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.12.2-16 に示す。大多数の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC / PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 (N=212) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
有害事象発現例数	159 (85.5)					25 (96.2)					184 (86.8)				
精神障害	66 (35.5)	0	14	38	14	13 (50.0)	0	3	10	0	79 (37.3)	0	17	48	14
不眠症	27 (14.5)	0	13	12	2	5 (19.2)	0	4	1	0	32 (15.1)	0	17	13	2
不安	11 (5.9)	0	4	6	1	4 (15.4)	0	3	1	0	15 (7.1)	0	7	7	1
統合失調症	11 (5.9)	0	0	5	6	1 (3.8)	0	0	1	0	12 (5.7)	0	0	6	6
激越	9 (4.8)	0	2	5	2	2 (7.7)	0	0	2	0	11 (5.2)	0	2	7	2
精神病性障害	9 (4.8)	0	0	6	3	1 (3.8)	0	0	1	0	10 (4.7)	0	0	7	3
うつ病	6 (3.2)	0	1	5	0	0	0	0	0	0	6 (2.8)	0	1	5	0
幻聴	5 (2.7)	0	0	5	0	0	0	0	0	0	5 (2.4)	0	0	5	0
リビドー減退	2 (1.1)	0	0	2	0	2 (7.7)	0	0	2	0	4 (1.9)	0	0	4	0
妄想症	3 (1.6)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	0	2	1
落ち着きのなさ	2 (1.1)	0	1	1	0	1 (3.8)	0	0	1	0	3 (1.4)	0	1	2	0
攻撃性	1 (0.5)	0	0	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
アルコール乱用	1 (0.5)	0	1	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	2 (0.9)	0	1	1	0
歯ぎしり	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
抑うつ気分	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
神経過敏	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
異常行動	1 (0.5)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1
異常な夢	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
無オルガズム症	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
活動性低下	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
妄想	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0
抑うつ症状	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
幻覚	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
触覚性幻覚	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
幻視	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
初期不眠症	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
気分変化	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0
精神的機能代償不全	1 (0.5)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1
統合失調症、妄想型	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
睡眠障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
常同症	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
疑い深さ	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
緊張	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC / PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 (N=212) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
神経系障害	57 (30.6)	0	35	20	2	14 (53.8)	0	4	8	2	71 (33.5)	0	39	28	4
頭痛	24 (12.9)	0	22	1	1	4 (15.4)	0	3	1	0	28 (13.2)	0	25	2	1
アカシジア	13 (7.0)	0	8	5	0	6 (23.1)	0	4	1	1	19 (9.0)	0	12	6	1
振戦	10 (5.4)	0	8	2	0	1 (3.8)	0	1	0	0	11 (5.2)	0	9	2	0
浮動性めまい	4 (2.2)	0	2	2	0	2 (7.7)	0	1	1	0	6 (2.8)	0	3	3	0
パーキンソニズム	4 (2.2)	0	2	2	0	2 (7.7)	0	1	1	0	6 (2.8)	0	3	3	0
ジストニー	2 (1.1)	0	1	1	0	3 (11.5)	0	1	2	0	5 (2.4)	0	2	3	0
鎮静	3 (1.6)	0	1	2	0	2 (7.7)	0	1	1	0	5 (2.4)	0	2	3	0
傾眠	3 (1.6)	0	2	1	0	2 (7.7)	0	0	2	0	5 (2.4)	0	2	3	0
よだれ	3 (1.6)	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	0	3	0
ジスキネジー	3 (1.6)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	2	1	0
運動緩慢	1 (0.5)	0	0	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
歯車様固縮	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
失神	1 (0.5)	0	0	0	1	1 (3.8)	0	0	0	1	2 (0.9)	0	0	0	2
痙攣	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
注意力障害	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0
本態性振戦	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
過眠症	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
感覚鈍麻	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
肋間神経痛	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
運動障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
口下顎ジストニー	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	56 (30.1)	0	40	16	0	11 (42.3)	0	6	4	1	67 (31.6)	0	46	20	1
鼻咽頭炎	33 (17.7)	0	29	4	0	4 (15.4)	0	2	1	1	37 (17.5)	0	31	5	1
上気道感染	9 (4.8)	0	6	3	0	3 (11.5)	0	2	1	0	12 (5.7)	0	8	4	0
尿路感染	5 (2.7)	0	2	3	0	1 (3.8)	0	1	0	0	6 (2.8)	0	3	3	0
インフルエンザ	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	3 (1.4)	0	2	1	0
副鼻腔炎	2 (1.1)	0	1	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	2	1	0
足部白癬	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	2 (7.7)	0	1	1	0	2 (0.9)	0	1	1	0
胃腸炎	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
扁桃炎	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC / PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 (N=212) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
感染症および寄生虫症（続き）															
気管支炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
蜂巣炎	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
眼感染	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
麦粒腫	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
注射部位蜂巣炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
外耳炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0
咽頭炎	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
慢性腎盂腎炎	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
ばら疹	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
股部白癬	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
歯感染	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
ウイルス感染	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
全身障害および投与局所様態	45 (24.2)	0	28	15	2	13 (50.0)	0	5	8	0	58 (27.4)	0	33	23	2
注射部位疼痛	25 (13.4)	0	14	9	2	7 (26.9)	0	4	3	0	32 (15.1)	0	18	12	2
発熱	7 (3.8)	0	5	2	0	1 (3.8)	0	1	0	0	8 (3.8)	0	6	2	0
注射部位硬結	3 (1.6)	0	2	0	1	2 (7.7)	0	0	2	0	5 (2.4)	0	2	2	1
無力症	2 (1.1)	0	2	0	0	2 (7.7)	0	0	2	0	4 (1.9)	0	2	2	0
注射部位腫脹	4 (2.2)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
疲労	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
注射部位反応	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	3 (1.4)	0	2	1	0
投与部位反応	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
胸痛	1 (0.5)	0	1	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
歩行障害	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
注射部位刺激感	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
易刺激性	2 (1.1)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2	0
疼痛	1 (0.5)	0	1	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	2 (0.9)	0	1	1	0
不活発	0	0	0	0	0	2 (7.7)	0	1	1	0	2 (0.9)	0	1	1	0
投与部位疼痛	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
状態悪化	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
活力増進	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC / PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 (N=212) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
全身障害および投与局所様態（続き）															
冷感	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
ヘルニア	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
注射部位紅斑	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
小結節	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
末梢性浮腫	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
臨床検査	41 (22.0)	0	26	15	0	8 (30.8)	0	5	3	0	49 (23.1)	0	31	18	0
血中プロラクチン増加	15 (8.1)	0	10	5	0	4 (15.4)	0	3	1	0	19 (9.0)	0	13	6	0
体重増加	14 (7.5)	0	9	5	0	5 (19.2)	0	4	1	0	19 (9.0)	0	13	6	0
拡張期血圧上昇	4 (2.2)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
血圧上昇	4 (2.2)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
体重減少	4 (2.2)	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	2	2	0
心拍数増加	3 (1.6)	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	1	2	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
収縮期血圧低下	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
血中プロラクチン異常	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
血中尿酸増加	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
心電図異常	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0
ヘモグロビン減少	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
赤血球数減少	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
胃腸障害	38 (20.4)	0	27	8	3	8 (30.8)	0	5	3	0	46 (21.7)	0	32	11	3
下痢	12 (6.5)	0	9	3	0	1 (3.8)	0	0	1	0	13 (6.1)	0	9	4	0
歯痛	9 (4.8)	0	6	2	1	1 (3.8)	0	1	0	0	10 (4.7)	0	7	2	1
流涎過多	5 (2.7)	0	3	1	1	2 (7.7)	0	2	0	0	7 (3.3)	0	5	1	1
便秘	4 (2.2)	0	3	1	0	2 (7.7)	0	1	1	0	6 (2.8)	0	4	2	0
悪心	5 (2.7)	0	4	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	6 (2.8)	0	5	1	0
嘔吐	6 (3.2)	0	4	2	0	0	0	0	0	0	6 (2.8)	0	4	2	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC / PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186)					投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)					合計 (N=212)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
胃腸障害（続き）															
消化不良	2 (1.1)	0	1	1	0	3 (11.5)	0	2	1	0	5 (2.4)	0	3	2	0
腹痛	4 (2.2)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
齲歯	3 (1.6)	0	2	0	1	1 (3.8)	0	1	0	0	4 (1.9)	0	3	0	1
口内乾燥	2 (1.1)	0	2	0	0	2 (7.7)	0	2	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
痔核	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
腹部不快感	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
異常便	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
アフタ性口内炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
胃障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
胃炎	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
心臓障害	36 (19.4)	0	32	4	0	7 (26.9)	0	5	2	0	43 (20.3)	0	37	6	0
頻脈	24 (12.9)	0	20	4	0	3 (11.5)	0	1	2	0	27 (12.7)	0	21	6	0
伝導障害	3 (1.6)	0	3	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
第一度房室ブロック	3 (1.6)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
徐脈	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
起立性頻脈症候群	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
洞性徐脈	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
不整脈	1 (0.5)	0	1	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
右脚ブロック	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
動悸	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
ブルガダ症候群	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
心障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
血管障害	28 (15.1)	0	26	2	0	4 (15.4)	0	2	1	1	32 (15.1)	0	28	3	1
起立性低血圧	15 (8.1)	0	15	0	0	3 (11.5)	0	1	1	1	18 (8.5)	0	16	1	1
高血圧	10 (5.4)	0	8	2	0	0	0	0	0	0	10 (4.7)	0	8	2	0
低血圧	2 (1.1)	0	2	0	0	2 (7.7)	0	2	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
潮紅	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC / PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 (N=212) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
筋骨格系および結合組織障害	17 (9.1)	0	12	3	2	4 (15.4)	0	2	1	1	21 (9.9)	0	14	4	3
筋肉痛	4 (2.2)	0	2	2	0	2 (7.7)	0	1	1	0	6 (2.8)	0	3	3	0
背部痛	4 (2.2)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
筋固縮	3 (1.6)	0	2	0	1	1 (3.8)	0	0	0	1	4 (1.9)	0	2	0	2
筋骨格痛	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
筋骨格硬直	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
骨痛	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
筋緊張	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
頚部痛	1 (0.5)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	0	1
四肢痛	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	12 (6.5)	0	8	4	0	2 (7.7)	0	0	2	0	14 (6.6)	0	8	6	0
挫傷	1 (0.5)	0	1	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	2 (0.9)	0	1	1	0
関節脱臼	1 (0.5)	0	0	1	0	1 (3.8)	0	0	1	0	2 (0.9)	0	0	2	0
筋挫傷	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
創傷	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
動物咬傷	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
節足動物咬傷	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
擦過傷	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
四肢損傷	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
開放創	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
外傷性血腫	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	12 (6.5)	0	7	5	0	2 (7.7)	0	2	0	0	14 (6.6)	0	9	5	0
ざ瘡	3 (1.6)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
湿疹	2 (1.1)	0	1	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	2	1	0
そう痒症	2 (1.1)	0	1	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	2	1	0
蕁麻疹	1 (0.5)	0	0	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
痘瘡状ざ瘡	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
頭部粃糠疹	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
点状出血	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 (N=212) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
皮膚および皮下組織障害（続き）															
発疹	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
ひび・あかぎれ	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
皮膚病変	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
生殖系および乳房障害	9 (4.8)	1	5	3	0	4 (15.4)	0	2	2	0	13 (6.1)	1	7	5	0
月経困難症	3 (1.6)	0	2	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	4 (1.9)	0	3	1	0
無月経	0	0	0	0	0	2 (7.7)	0	1	1	0	2 (0.9)	0	1	1	0
勃起不全	2 (1.1)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	1	0	1	0
良性前立腺肥大症	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0
乳房分泌	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
乳房うっ滞	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
射精遅延	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
女性化乳房	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
骨盤痛	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
性機能不全	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.4)	0	9	1	0	3 (11.5)	0	3	0	0	13 (6.1)	0	12	1	0
口腔咽頭痛	2 (1.1)	0	2	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
鼻漏	3 (1.6)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	3	0	0
咳嗽	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
鼻閉	1 (0.5)	0	1	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
湿性咳嗽	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
肺浸潤	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
気道うっ血	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
喘鳴	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
内分泌障害	9 (4.8)	0	8	1	0	3 (11.5)	0	3	0	0	12 (5.7)	0	11	1	0
高プロラクチン血症	9 (4.8)	0	8	1	0	3 (11.5)	0	3	0	0	12 (5.7)	0	11	1	0
代謝および栄養障害	7 (3.8)	0	4	3	0	2 (7.7)	0	1	1	0	9 (4.2)	0	5	4	0
糖尿病	3 (1.6)	0	2	1	0	1 (3.8)	0	0	1	0	4 (1.9)	0	2	2	0
食欲減退	2 (1.1)	0	1	1	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	2	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186)					投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26)					合計 (N=212)				
	計	重症度				計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
代謝および栄養障害（続き）															
低クロール血症	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
低カリウム血症	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
眼障害	4 (2.2)	0	4	0	0	4 (15.4)	0	4	0	0	8 (3.8)	0	8	0	0
霧視	2 (1.1)	0	2	0	0	2 (7.7)	0	2	0	0	4 (1.9)	0	4	0	0
近視	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
結膜炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
耳および迷路障害	2 (1.1)	0	0	2	0	1 (3.8)	0	1	0	0	3 (1.4)	0	1	2	0
耳痛	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
耳鳴	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
肝胆道系障害	3 (1.6)	0	0	3	0	0	0	0	0	0	3 (1.4)	0	0	3	0
胆石症	2 (1.1)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	0	2	0
脂肪肝	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
肝損傷	2 (1.1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	1	1	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	0	0	1	0	2 (7.7)	0	1	1	0	3 (1.4)	0	1	2	0
腎結石症	1 (0.5)	0	0	1	0	1 (3.8)	0	0	1	0	2 (0.9)	0	0	2	0
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
遺尿	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.9)	0	2	0	0
泌尿生殖器新生物	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
脂肪腫	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
新生物	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0
貧血	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Attachment 4.2

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験において，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.12.2-17 に示す。重篤な有害事象の発現割合は，投与群 A と投与群 B で類似していた。最も多く認められた重篤な有害事象は，統合失調症及び精神病性障害であった。重篤な痙攣が 1 例に認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-17 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
重篤な有害事象発現例数	29 (15.6)	4 (15.4)	33 (15.6)
精神障害	26 (14.0)	3 (11.5)	29 (13.7)
統合失調症	10 (5.4)	1 (3.8)	11 (5.2)
精神病性障害	6 (3.2)	0	6 (2.8)
激越	5 (2.7)	0	5 (2.4)
不眠症	3 (1.6)	0	3 (1.4)
不安	2 (1.1)	0	2 (0.9)
幻聴	2 (1.1)	0	2 (0.9)
異常行動	1 (0.5)	0	1 (0.5)
攻撃性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アルコール乱用	0	1 (3.8)	1 (0.5)
妄想	0	1 (3.8)	1 (0.5)
幻覚	1 (0.5)	0	1 (0.5)
触覚性幻覚	1 (0.5)	0	1 (0.5)
妄想症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
精神的機能代償不全	1 (0.5)	0	1 (0.5)
統合失調症、妄想型	1 (0.5)	0	1 (0.5)
神経系障害	3 (1.6)	1 (3.8)	4 (1.9)
振戦	2 (1.1)	0	2 (0.9)
アカシジア	1 (0.5)	0	1 (0.5)
痙攣	1 (0.5)	0	1 (0.5)
ジストニー	0	1 (3.8)	1 (0.5)
パーキンソニズム	0	1 (3.8)	1 (0.5)
胃腸障害	3 (1.6)	0	3 (1.4)
流涎過多	2 (1.1)	0	2 (0.9)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1)	0	2 (0.9)
筋固縮	2 (1.1)	0	2 (0.9)
心臓障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
徐脈	1 (0.5)	0	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	0	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (3.8)	1 (0.5)
肺炎	0	1 (3.8)	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
低クロール血症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
低ナトリウム血症	1 (0.5)	0	1 (0.5)

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 24

c)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.12.2-18 に示し，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.12.2-19 に示す。

有害事象により投与中止に至った被験者の割合は，投与群 B の方が投与群 A に比べわずかに多かった。投与群 A に 2 例以上認められた投与中止に至った有害事象は，不眠症，精神病性障害，激越，不安及び幻聴であった。投与群 A における上記以外の投与中止に至った有害事象及び投与群 B における投与中止に至った有害事象は，いずれも 1 件ずつであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-18 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	22 (11.8)	5 (19.2)	27 (12.7)
精神障害	14 (7.5)	2 (7.7)	16 (7.5)
不眠症	3 (1.6)	0	3 (1.4)
精神病性障害	3 (1.6)	0	3 (1.4)
激越	2 (1.1)	0	2 (0.9)
不安	2 (1.1)	0	2 (0.9)
幻聴	2 (1.1)	0	2 (0.9)
異常行動	1 (0.5)	0	1 (0.5)
攻撃性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アルコール乱用	0	1 (3.8)	1 (0.5)
うつ病	1 (0.5)	0	1 (0.5)
リビドー減退	0	1 (3.8)	1 (0.5)
妄想症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
落ち着きのなさ	1 (0.5)	0	1 (0.5)
統合失調症	1 (0.5)	0	1 (0.5)
統合失調症、妄想型	1 (0.5)	0	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.6)	2 (7.7)	5 (2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
血中プロラクチン増加	0	1 (3.8)	1 (0.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.8)	1 (0.5)
体重減少	1 (0.5)	0	1 (0.5)
体重増加	1 (0.5)	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.5)	1 (3.8)	2 (0.9)
徐脈	1 (0.5)	0	1 (0.5)
頻脈	0	1 (3.8)	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	1 (3.8)	2 (0.9)
活力増進	0	1 (3.8)	1 (0.5)
易刺激性	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1)	0	2 (0.9)
筋固縮	1 (0.5)	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	1 (0.5)	0	1 (0.5)
神経系障害	2 (1.1)	0	2 (0.9)
失神	1 (0.5)	0	1 (0.5)
振戦	1 (0.5)	0	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
流涎過多	1 (0.5)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	1 (0.5)
射精遅延	1 (0.5)	0	1 (0.5)

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 25

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-19 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

投与群 A　PALI palm 150 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V12.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
001303	50	男	黒人	不安	70	–	<150>	高度	非重篤	可能性小	未回復
				不眠症	35	–	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
001504	59	女	黒人	失神	305	1	<150>	高度	非重篤	可能性小	回復
001506	41	女	黒人	筋骨格硬直	33	7	<150>	中等度	非重篤	可能性小	回復
001507	25	男	黒人	統合失調症	34	–	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
001521	46	男	黒人	落ち着きのなさ	9	–	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
001523	56	男	黒人	幻聴	67	–	<150>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
001536	45	男	黒人	うつ病	19	–	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
001604	43	男	黒人	射精遅延	120	–	150	中等度	非重篤	可能性小	未回復
032102	30	男	白人	体重増加	148	–	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
066505	26	男	アジア系	攻撃性	7	–	<150>	中等度	重篤	関連なし	未回復
				幻聴	7	–	<150>	中等度	重篤	関連なし	未回復
066525	30	男	アジア系	徐脈	1	2	150	軽度	重篤	多分なし	回復
082101	32	男	アジア系	異常行動	3	–	<150>	高度	重篤	関連なし	未回復
				激越	3	–	<150>	高度	重篤	関連なし	未回復
				妄想症	3	–	<150>	高度	重篤	関連なし	未回復
385109	33	男	白人	精神病性障害	177	–	<150>	高度	重篤	可能性小	未回復
385114	46	女	白人	不安	39	–	<150>	中等度	重篤	可能性大	未回復
				不眠症	36	–	150	高度	重篤	可能性大	未回復
				振戦	39	–	<150>	中等度	重篤	可能性大	未回復
385117	47	男	白人	激越	55	–	<150>	中等度	重篤	関連なし	未回復
				易刺激性	55	–	<150>	中等度	重篤	関連なし	未回復
385120	52	男	白人	筋固縮	233	–	<150>	高度	重篤	可能性大	未回復
				流涎過多	233	–	<150>	高度	重篤	可能性大	未回復
385125	52	男	白人	不眠症	183	–	<150>	高度	重篤	多分なし	未回復
385128	23	女	白人	精神病性障害	11	–	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
385129	62	女	白人	精神病性障害	120	–	<150>	高度	重篤	多分なし	未回復
385132	35	男	白人	体重減少	148	–	150	中等度	非重篤	可能性小	未回復
886102	41	女	アジア系	統合失調症，妄想型	261	2	<150>	中等度	重篤	多分なし	回復
886401	50	男	アジア系	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	–	150	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	–	150	軽度	非重篤	関連なし	未回復

投与群 B　PALI palm 50-150 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V12.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
001304	40	男	黒人	リビドー減退	44	–	<150>	中等度	非重篤	可能性大	未回復
001508	31	女	黒人	血中プロラクチン増加	148	–	100	中等度	非重篤	ほぼ確実	不明
001519	37	男	黒人	アルコール乱用	174	8	<50>	中等度	重篤	関連なし	回復
001605	35	男	白人	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	150	–	<100>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
				頻脈	1	–	150	中等度	非重篤	可能性小	未回復
034301	35	男	白人	活力増進	53	–	<150>	中等度	非重篤	関連なし	未回復

a：非盲検期治療開始から発現日までの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と有害事象の発現が同日の場合に<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Attachment 4.9（人種は Attachment 4.19 より）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

本治験で評価した血液学及び尿検査のパラメータについて，プロラクチン値を除き，非盲検期のいずれの時点でもベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化は認められなかった。最終評価時のベースラインからの平均変化量において，治験薬投与に関連した明確なパターンは認められなかった。

血液生化学パラメータについては，最終評価時のベースラインからの平均変化量に投与群間の差が認められた。投与群 B では LDH 値及び尿酸値の平均値の上昇が認められたが，これらの差は臨床的に懸念されるものではなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）を表 2.7.6.12.2-20 に，プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）を表 2.7.6.12.2-21 に示す。

投与（投与群 A 又は投与群 B）を問わず，男女被験者ともにプロラクチン値の上昇が認められた。

プロラクチン値のベースラインからの平均値の変化は Day 64 以降に男女被験者とも認められたが，最終評価時におけるプロラクチン値のベースラインからの平均変化量は女性の方が男性より大きかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-20 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）［安全性の解析対象集団］

性別：男性							ベースライン				ベースラインからの変化量			
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/ml)														
投与群 A（PALI palm 150 mg eq.）														
スクリーニング	136	18.7	16.51	12.6	1	82								
ベースライン	137	9.5	9.33	6.4	1	55								
Day 64	129	37.1	22.42	30.3	4	124	9.2 (8.69)	128	28.0	2.02	22.82	22.6	-39	108
Day 148	92	38.3	18.70	34.2	4	90	9.6 (10.41)	91	28.8	2.12	20.21	26.2	-32	85
Day 204	83	38.4	19.29	34.8	5	94	9.9 (10.83)	82	28.6	2.21	19.98	26.4	-27	85
Day 288	75	38.5	20.59	32.8	6	110	8.6 (8.89)	74	30.1	2.24	19.30	25.4	-16	105
Day 372	71	37.2	19.50	29.8	10	100	9.4 (10.20)	70	28.0	2.32	19.38	24.8	-28	94
最終評価時	130	38.1	21.34	31.5	9	124	9.6 (9.53)	129	28.6	1.94	22.00	24.3	-28	108
投与群 B（PALI palm 50-150 mg eq.）														
スクリーニング	15	19.7	23.95	11.8	2	100								
ベースライン	15	12.1	9.42	8.0	2	32								
Day 64	16	39.8	25.16	32.9	13	109	12.1 (9.42)	15	29.5	5.06	19.61	26.0	-3	77
Day 148	11	34.5	13.74	39.9	13	50	9.3 (6.24)	10	27.2	4.42	13.96	29.6	-3	41
Day 204	10	30.0	13.21	29.5	9	52	8.8 (6.46)	9	23.4	4.28	12.85	20.3	0	44
Day 288	8	32.2	11.23	33.1	12	44	8.5 (7.35)	7	26.6	4.54	12.02	30.8	5	40
Day 372	7	31.5	11.98	30.7	13	47	10.4 (7.27)	6	24.2	5.25	12.87	28.0	5	39
最終評価時	16	39.8	23.90	31.5	13	109	12.1 (9.42)	15	29.6	4.50	17.41	27.6	5	77

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.12.2-20 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）［安全性の解析対象集団］（続き）

性別：女性							ベースライン				ベースラインからの変化量			
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/ml)														
投与群 A（PALI palm 150 mg eq.）														
スクリーニング	48	50.2	50.18	33.4	3	207								
ベースライン	48	22.5	25.11	16.7	3	137								
Day 64	47	96.8	50.69	93.0	11	235	22.7 (25.36)	47	74.1	7.44	50.98	75.2	-55	201
Day 148	36	98.3	46.39	90.7	22	225	21.3 (20.83)	36	76.9	8.39	50.36	73.9	-36	208
Day 204	30	91.9	39.60	86.9	26	197	23.3 (22.13)	30	68.5	8.19	44.84	71.7	-50	170
Day 288	27	83.6	37.96	75.5	27	174	21.6 (22.72)	27	62.0	8.32	43.23	62.1	-37	147
Day 372	29	88.2	36.88	78.1	25	160	22.9 (22.45)	29	65.3	8.10	43.59	64.7	-52	141
最終評価時	47	100.9	49.42	99.8	25	235	22.7 (25.36)	47	78.3	7.12	48.81	74.3	-52	208
投与群 B（PALI palm 50-150 mg eq.）														
スクリーニング	10	12.8	8.96	11.6	4	34								
ベースライン	10	9.9	5.39	10.5	4	21								
Day 64	10	119.8	57.69	120.9	36	231	9.9 (5.39)	10	109.9	17.18	54.31	110.5	31	219
Day 148	8	91.7	44.95	78.4	43	182	8.3 (3.98)	8	83.4	14.89	42.12	71.4	38	170
Day 204	8	78.5	49.11	69.6	35	181	8.3 (3.98)	8	70.1	16.51	46.69	59.2	30	169
Day 288	6	76.5	32.33	69.9	37	124	8.3 (4.23)	6	68.2	12.18	29.83	65.3	27	109
Day 372	6	83.1	34.01	76.1	49	136	8.3 (4.23)	6	74.9	12.63	30.93	69.1	44	122
最終評価時	10	102.2	49.68	95.6	41	181	9.9 (5.39)	10	92.3	14.47	45.77	87.8	31	169

SE：標準誤差
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 34

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

治験薬投与後に基準値を上回るプロラクチン値が男性被験者の 82%及び女性被験者の 81%に認められ，投与群 B の女性被験者 10 例全例に基準値を上回るプロラクチン値が認められた。

安全性の解析対象集団の全被験者を PALI palm の三頭筋投与のみを受けた被験者と比較した場合，治験薬投与後にプロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.6.12.2-21 プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）
［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
プロラクチン	177	26	203
男性	130	16	146
高値	108 (83)	11 (69)	119 (82)
低値	0	0	0
女性	47	10	57
高値	36 (77)	10 (100)	46 (81)
低値	0	0	0

高値：ベースライン値が基準値上限以下であり，かつベースライン評価後の値が基準値上限を上回る。
低値：ベースライン値が基準値下限以上であり，かつベースライン評価後の値が基準値下限を下回る。
注：発現割合は，男性又は女性被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 35

c) 個々の被験者における変化

プロラクチンに関連する可能性のある有害事象を除き，臨床検査値の基準値からの逸脱が有害事象として認められた被験者は，両投与群とも少数であった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

被験者 9 例（投与群 A 7 例，投与群 B 2 例）にトリグリセリドの異常高値が認められた。

被験者 7 例（すべて投与群 A）に HDL の異常低値が認められた。

被験者 2 例に血糖値の異常高値が認められた。1 例では有害事象（糖尿病）が認められ，1 例では糖尿病の既往が確認された。全体として，血糖値に関連する有害事象が認められた被験者は比較的少なかった。

被験者 15 例に HbA1c の異常高値が認められた。

被験者 1 例のみに肝酵素（GGT）の異常高値が認められた。

その他のすべての臨床検査値については，治験薬投与後に異常値が認められた被験者は 0～4 例であった。

PALI palm 投与例 1 例に基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST の上昇が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

3) その他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

全体として，立位及び仰臥位脈拍数がベースラインからわずかに増加した。

立位及び仰臥位脈拍数のベースラインからの平均変化量の差，並びに立位及び仰臥位拡張期血圧のベースラインからの平均変化量の差には，投与群間でわずかな差が認められた。

両投与群を通じて，高血圧及び低血圧の有害事象がそれぞれ被験者の 4.7%及び 1.9%に認められた。いずれの有害事象も重篤なものではなく，投与中止に至るものではなかった。

② 個々の臨床的に重要な異常

臨床的に重要な上限値を超える立位及び仰臥位脈拍数の増加が，それぞれ被験者の 61%及び 32%に認められた。臨床的に重要な下限値を超える起立時の収縮期血圧の低下が被験者の 11%に認められた。

有害事象として，拡張期血圧上昇又は血圧上昇が各 4 例（1.9%）に，収縮期血圧低下が 1 例（0.5%）に，心拍数増加が 3 例（1.4%）にそれぞれ認められた。バイタルサインに関連する有害事象を発現した被験者はすべて投与群 A に含まれた。いずれの有害事象も重篤なものではなく，投与中止に至るものではなかった。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

血圧及び脈拍数の起立性変化による評価では，非盲検期の治験薬投与後に起立性低血圧が被験者の 22%に認められたが，臨床的に意義のある投与群間の差はなかった。

非盲検期にわたって，起立ができないほどの起立性低血圧は認められなかった。

有害事象として起立性低血圧が 18 例（8.5%）に認められたが，ほとんどが軽度であった。いずれの有害事象も重篤なものではなく，投与中止に至るものではなかった。

④ 体重，BMI 及びウエスト周囲径

非盲検期において体重増加にかかわるパラメータ（体重，BMI 及びウエスト周囲径）の増加が認められた。両投与群（投与群 A 及び投与群 B）の被験者に同様の影響が認められた。

全体として，最終評価時のベースラインからの体重平均変化率は 3.9%であった。

ベースライン時に BMI が正常に分類された被験者の分布が，治験の進行に伴い過体重及び肥満の BMI 分類へとわずかに変動した。有害事象として体重増加が 19 例（9.0%）に，体重減少が 4 例（1.9%）にそれぞれ認められた。体重変化に関連する重篤な有害事象はなく，体重増加又は体重減少による中止例は各 1 例（0.5%）であった。

最終評価時では安全性の解析対象集団の約 4 分の 1（27%）の被験者に 7%以上の体重増加が認められたが，7%以上の体重減少の発現は相対的に少なかった（4%）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

非盲検期中に 7%以上の体重増加が被験者の 31%に，7%以上の体重減少が被験者の 7%にそれぞれ認められた。7%以上の体重変化の発現割合に投与群間で臨床的に意義のある差は認められなかった。

b) 心電図

① 記録されたパラメータ

非盲検期中に治験薬投与後の基準値から逸脱した QRS 間隔又は QT 間隔は認められなかった。

基準値から逸脱した心拍数増加（6%）及び PR 間隔延長（2%）が認められたが，投与群による頻度に明確な傾向は認められなかった。

心電図の所見が臨床的に重要な異常とみなされた被験者の割合は 5%未満と低かった。

MedDRA 器官別大分類で「心臓障害」にコード化された有害事象が被験者の 20.3%に認められた。最も多く認められた有害事象（PT）は頻脈（12.7%）であった。

重篤な有害事象（徐脈）が 1 例（被験者番号 066525）に認められ，投与中止に至った。また，投与中止に至った有害事象（頻脈）が 1 例（被験者番号 001605）に認められた。

有害事象（失神）が 1 例（被験者番号 001504）に認められ，重症度は高度であり，治験中止に至った。この被験者には治験薬投与後の基準値から逸脱した心電図の測定値は認められなかった。

② 補正 QT 間隔

線形回帰モデルから導出した補正値（QTcLD）の最大値が 500 ms を超える又は 480 ms を超える QTc 間隔の延長は認められなかった。QTcLD 値が 450 ms を超える QTc 間隔の延長が投与群 A の 1 例（被験者番号 421201）に認められた。

投与開始前の QTcLD 間隔の平均値から QTcLD 間隔の最大 30～60 ms の延長が 10%の被験者に認められたが，60 ms を超える QTcLD 間隔の延長は認められなかった。

QTcF 及び Sagie 線形補正値（QTlc）については，投与開始前値からの最大延長は QTcLD と同様であった。60 ms を超える Bazett 補正値（QTcB）間隔の延長が投与群 A の 3 例に認められた。

c) 注射部位の評価及び被験者による注射時の疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.12.2-22 に示す。

注射部位の忍容性は概して良好であった。非盲検期を通じて硬結，腫脹及び発赤の発現割合は 10%以下であり，投与群間に明確な差は認められなかった。

治験開始時点（Day 1）で疼痛が認められた被験者の割合は 25%であったが，最終評価時には 14%であった。疼痛はおおむね軽度であった。Day 1 の時点では投与群 B の注射部位疼痛の割合が投与群 A に比べわずかに高かったが，最終評価時では逆の傾向が認められた。

三角筋内投与での硬結，腫脹及び発赤の発現割合は 15%以下であった。注射部位の発赤の発現は，三角筋の方が臀部筋に比べわずかに多かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

最終評価時の疼痛発現割合は三角筋内投与で 25%であり，臀部筋内投与で 9%未満であった。

有害事象として注射部位疼痛が安全性の解析対象集団の 15.1%に認められた。いずれの有害事象も重篤なものではなく，投与中止に至るものではなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-22 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
硬結			
Day 1	186	26	212
なし	180 (97)	25 (96)	205 (97)
軽度	6 (3)	1 (4)	7 (3)
Day 8	176	26	202
なし	171 (97)	26 (100)	197 (98)
軽度	4 (2)	0	4 (2)
中等度	1 (1)	0	1 (<1)
Day 36	152	25	177
なし	150 (99)	25 (100)	175 (99)
軽度	2 (1)	0	2 (1)
Day 64	142	24	166
なし	136 (96)	24 (100)	160 (96)
軽度	4 (3)	0	4 (2)
中等度	2 (1)	0	2 (1)
Day 92	133	22	155
なし	131 (98)	21 (95)	152 (98)
軽度	2 (2)	1 (5)	3 (2)
Day 120	125	22	147
なし	120 (96)	22 (100)	142 (97)
軽度	5 (4)	0	5 (3)
Day 148	119	18	137
なし	116 (97)	18 (100)	134 (98)
軽度	1 (1)	0	1 (1)
中等度	2 (2)	0	2 (1)
Day 176	117	16	133
なし	111 (95)	16 (100)	127 (95)
軽度	5 (4)	0	5 (4)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 204	113	16	129
なし	109 (96)	16 (100)	125 (97)
軽度	3 (3)	0	3 (2)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 232	110	15	125
なし	105 (95)	14 (93)	119 (95)
軽度	4 (4)	1 (7)	5 (4)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 260	106	13	119
なし	103 (97)	13 (100)	116 (97)
軽度	1 (1)	0	1 (1)
中等度	2 (2)	0	2 (2)
Day 288	103	13	116
なし	99 (96)	13 (100)	112 (97)
軽度	4 (4)	0	4 (3)
Day 316	101	13	114
なし	97 (96)	13 (100)	110 (96)
軽度	4 (4)	0	4 (4)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-22 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
硬結（続き）			
Day 344	100	13	113
なし	95 (95)	13 (100)	108 (96)
軽度	4 (4)	0	4 (4)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
最終評価時	176	26	202
なし	169 (96)	26 (100)	195 (97)
軽度	5 (3)	0	5 (2)
中等度	2 (1)	0	2 (1)
疼痛			
Day 1	186	26	212
なし	143 (77)	17 (65)	160 (75)
軽度	37 (20)	9 (35)	46 (22)
中等度	6 (3)	0	6 (3)
Day 8	176	26	202
なし	146 (83)	18 (69)	164 (81)
軽度	26 (15)	8 (31)	34 (17)
中等度	4 (2)	0	4 (2)
Day 36	152	25	177
なし	124 (82)	19 (76)	143 (81)
軽度	24 (16)	6 (24)	30 (17)
中等度	4 (3)	0	4 (2)
Day 64	142	24	166
なし	116 (82)	19 (79)	135 (81)
軽度	24 (17)	5 (21)	29 (17)
中等度	2 (1)	0	2 (1)
Day 92	133	22	155
なし	112 (84)	20 (91)	132 (85)
軽度	18 (14)	1 (5)	19 (12)
中等度	3 (2)	1 (5)	4 (3)
Day 120	125	22	147
なし	101 (81)	21 (95)	122 (83)
軽度	22 (18)	1 (5)	23 (16)
中等度	2 (2)	0	2 (1)
Day 148	119	18	137
なし	95 (80)	15 (83)	110 (80)
軽度	20 (17)	2 (11)	22 (16)
中等度	4 (3)	1 (6)	5 (4)
Day 176	117	16	133
なし	93 (79)	13 (81)	106 (80)
軽度	21 (18)	3 (19)	24 (18)
中等度	3 (3)	0	3 (2)
Day 204	113	16	129
なし	89 (79)	13 (81)	102 (79)
軽度	22 (19)	3 (19)	25 (19)
中等度	2 (2)	0	2 (2)
Day 232	110	15	125
なし	87 (79)	14 (93)	101 (81)
軽度	20 (18)	1 (7)	21 (17)
中等度	3 (3)	0	3 (2)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-22 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
疼痛（続き）			
Day 260	106	13	119
なし	89 (84)	11 (85)	100 (84)
軽度	15 (14)	2 (15)	17 (14)
中等度	2 (2)	0	2 (2)
Day 288	103	13	116
なし	81 (79)	10 (77)	91 (78)
軽度	21 (20)	3 (23)	24 (21)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 316	101	13	114
なし	80 (79)	13 (100)	93 (82)
軽度	20 (20)	0	20 (18)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 344	100	13	113
なし	82 (82)	12 (92)	94 (83)
軽度	17 (17)	1 (8)	18 (16)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
最終評価時	176	26	202
なし	149 (85)	25 (96)	174 (86)
軽度	25 (14)	1 (4)	26 (13)
中等度	2 (1)	0	2 (1)
発赤			
Day 1	186	26	212
なし	173 (93)	23 (88)	196 (92)
軽度	13 (7)	3 (12)	16 (8)
Day 8	176	26	202
なし	167 (95)	25 (96)	192 (95)
軽度	9 (5)	1 (4)	10 (5)
Day 36	152	25	177
なし	147 (97)	24 (96)	171 (97)
軽度	4 (3)	1 (4)	5 (3)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 64	142	24	166
なし	135 (95)	22 (92)	157 (95)
軽度	6 (4)	2 (8)	8 (5)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 92	133	22	155
なし	128 (96)	21 (95)	149 (96)
軽度	4 (3)	1 (5)	5 (3)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 120	125	22	147
なし	118 (94)	22 (100)	140 (95)
軽度	7 (6)	0	7 (5)
Day 148	119	18	137
なし	111 (93)	16 (89)	127 (93)
軽度	8 (7)	2 (11)	10 (7)
Day 176	117	16	133
なし	111 (95)	16 (100)	127 (95)
軽度	5 (4)	0	5 (4)
中等度	1 (1)	0	1 (1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-22 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
発赤（続き）			
Day 204	113	16	129
なし	104 (92)	15 (94)	119 (92)
軽度	8 (7)	1 (6)	9 (7)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 232	110	15	125
なし	104 (95)	14 (93)	118 (94)
軽度	5 (5)	1 (7)	6 (5)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 260	106	13	119
なし	100 (94)	12 (92)	112 (94)
軽度	6 (6)	1 (8)	7 (6)
Day 288	103	13	116
なし	96 (93)	13 (100)	109 (94)
軽度	7 (7)	0	7 (6)
Day 316	101	13	114
なし	98 (97)	13 (100)	111 (97)
軽度	3 (3)	0	3 (3)
Day 344	100	13	113
なし	97 (97)	12 (92)	109 (96)
軽度	2 (2)	1 (8)	3 (3)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
最終評価時	176	26	202
なし	171 (97)	24 (92)	195 (97)
軽度	4 (2)	2 (8)	6 (3)
中等度	1 (1)	0	1 (<1)
腫脹			
Day 1	186	26	212
なし	177 (95)	25 (96)	202 (95)
軽度	8 (4)	1 (4)	9 (4)
中等度	1 (1)	0	1 (<1)
Day 8	176	26	202
なし	166 (94)	23 (88)	189 (94)
軽度	9 (5)	3 (12)	12 (6)
中等度	1 (1)	0	1 (<1)
Day 36	152	25	177
なし	146 (96)	24 (96)	170 (96)
軽度	6 (4)	1 (4)	7 (4)
Day 64	142	24	166
なし	138 (97)	23 (96)	161 (97)
軽度	3 (2)	1 (4)	4 (2)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 92	133	22	155
なし	129 (97)	21 (95)	150 (97)
軽度	4 (3)	1 (5)	5 (3)
Day 120	125	22	147
なし	121 (97)	22 (100)	143 (97)
軽度	4 (3)	0	4 (3)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-22 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	投与群 A PALI palm 150 mg eq. (N=186) n (%)	投与群 B PALI palm 50-150 mg eq. (N=26) n (%)	合計 (N=212) n (%)
腫脹（続き）			
Day 148	119	18	137
なし	115 (97)	18 (100)	133 (97)
軽度	2 (2)	0	2 (1)
中等度	2 (2)	0	2 (1)
Day 176	117	16	133
なし	113 (97)	16 (100)	129 (97)
軽度	3 (3)	0	3 (2)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 204	113	16	129
なし	106 (94)	16 (100)	122 (95)
軽度	4 (4)	0	4 (3)
中等度	3 (3)	0	3 (2)
Day 232	110	15	125
なし	103 (94)	15 (100)	118 (94)
軽度	5 (5)	0	5 (4)
中等度	2 (2)	0	2 (2)
Day 260	106	13	119
なし	101 (95)	13 (100)	114 (96)
軽度	4 (4)	0	4 (3)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 288	103	13	116
なし	99 (96)	13 (100)	112 (97)
軽度	3 (3)	0	3 (3)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
Day 316	101	13	114
なし	99 (98)	13 (100)	112 (98)
軽度	2 (2)	0	2 (2)
Day 344	100	13	113
なし	97 (97)	13 (100)	110 (97)
軽度	2 (2)	0	2 (2)
中等度	1 (1)	0	1 (1)
最終評価時	176	26	202
なし	169 (96)	25 (96)	194 (96)
軽度	5 (3)	1 (4)	6 (3)
中等度	2 (1)	0	2 (1)

注：発現割合は，各時間枠の被験者数を分母として算出した。
　ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 45

② 被験者による注射時の疼痛の評価

被験者による注射時の疼痛の評価を表 2.7.6.12.2-23 に示す。

疼痛強度の平均値が投与群 A で経時的に低下したが，投与群 B では治験期間中を通じてほぼ安定していた。

筋肉内投与の部位による比較（三角筋対臀部筋）では，疼痛強度の平均値は治験期間中を通じてほぼ安定しており，臨床的に注目すべき差は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-23 被験者による注射時の疼痛の評価［安全性の解析対象集団］

		N	平均値	SD	SE	中央値	最小値	最大値
投与群 A（PALI palm 150 mg eq.）								
注射時の疼痛 (mm)	Day 1	186	19.3	21.19	1.55	8.0	0	95
	Day 8	176	17.6	21.81	1.64	8.0	0	100
	Day 36	152	14.9	19.78	1.60	7.0	0	99
	Day 64	142	12.6	17.69	1.48	5.0	0	100
	Day 92	133	12.7	15.79	1.37	6.0	0	58
	Day 120	125	13.2	18.70	1.67	5.0	0	86
	Day 148	119	16.2	21.82	2.00	6.0	0	100
	Day 176	117	14.4	19.95	1.84	6.0	0	100
	Day 204	113	13.9	18.15	1.71	6.0	0	80
	Day 232	110	14.9	19.29	1.84	7.5	0	84
	Day 260	106	15.3	20.66	2.01	7.0	0	87
	Day 288	103	13.1	18.80	1.85	6.0	0	95
	Day 316	100	15.1	21.33	2.13	5.0	0	93
	Day 344	100	11.9	16.96	1.70	5.0	0	92
投与群 B（PALI palm 50-150 mg eq.）								
注射時の疼痛 (mm)	Day 1	26	23.2	22.34	4.38	15.5	0	71
	Day 8	26	19.7	23.03	4.52	8.5	0	82
	Day 36	25	23.8	21.95	4.39	16.0	0	84
	Day 64	24	22.8	21.44	4.38	18.0	0	75
	Day 92	22	22.6	25.84	5.51	12.5	0	89
	Day 120	22	24.6	24.72	5.27	18.0	0	84
	Day 148	18	25.6	24.94	5.88	19.0	0	74
	Day 176	16	20.7	17.84	4.46	16.5	0	56
	Day 204	16	25.6	28.08	7.02	13.0	0	98
	Day 232	15	30.2	27.51	7.10	23.0	2	99
	Day 260	13	22.1	19.85	5.50	16.0	0	55
	Day 288	13	30.7	22.40	6.21	40.0	1	64
	Day 316	13	25.2	18.33	5.08	24.0	1	61
	Day 344	13	20.1	17.31	4.80	20.0	0	52
合計								
注射時の疼痛 (mm)	Day 1	212	19.8	21.32	1.46	9.5	0	95
	Day 8	202	17.9	21.93	1.54	8.0	0	100
	Day 36	177	16.1	20.27	1.52	8.0	0	99
	Day 64	166	14.1	18.55	1.44	6.0	0	100
	Day 92	155	14.1	17.80	1.43	6.0	0	89
	Day 120	147	14.9	20.04	1.65	5.0	0	86
	Day 148	137	17.4	22.38	1.91	6.0	0	100
	Day 176	133	15.1	19.75	1.71	6.0	0	100
	Day 204	129	15.4	19.89	1.75	7.0	0	98
	Day 232	125	16.7	20.91	1.87	8.0	0	99
	Day 260	119	16.0	20.60	1.89	8.0	0	87
	Day 288	116	15.1	19.92	1.85	7.0	0	95
	Day 316	113	16.3	21.18	1.99	7.0	0	93
	Day 344	113	12.8	17.13	1.61	6.0	0	92

注：スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 46

4) 日本人被験者の安全性の結果

本治験において 1 例の日本人被験者（被験者番号 001406，男性，51 歳，投与群 A）が登録された。本被験者は治験実施計画書に従い PALI palm 150 mg eq.が 14 回筋肉内投与され，治験を完了した。本被験者に認められた有害事象は頭痛，流涎過多，活動性低下，高プロラクチン血症，浮動性めまい，低血圧及び筋骨格痛であった。これらの有害事象はいずれも非重篤であり，重症度はすべて軽度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

(6) 薬物動態

PALI palm 150 mg eq.の 2，8 及び 14 回目の筋肉内投与後の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（中央値）を表 2.7.6.12.2-24 に，PALI palm 2 回目投与後の血漿中パリペリドンの AUC_{τ} 及び C_{max} と 8 回目並びに 14 回目投与後との比較を表 2.7.6.12.2-25 に，PALI palm 150 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（中央値）の推移を図 2.7.6.12.2-3 に，PALI palm 150 mg eq.を反復投与したときの BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度（中央値）の推移を図 2.7.6.12.2-4 に示す。

血漿中パリペリドンの C_{avg}（中央値）は，PALI palm の 2 回目投与後の 34.7 ng/mL から，8 回目及び 14 回目の投与後にそれぞれ 40.0 ng/mL 及び 47.8 ng/mL に上昇した。

C_{max}（中央値）は，PALI palm の 2 回目（50.5 ng/mL）及び 8 回目（50.5 ng/mL）の投与後では同程度であり，14 回目の投与後（56.5 ng/mL）ではやや高かった。AUC_{τ} は 2 回目の投与後に比べ 8 回目の投与後にわずかに上昇した。FI（中央値）は 2 回目投与後の 92.7%から，8 回目及び 14 回目の投与後にそれぞれ 55.0%及び 41.2%に減少した。

血漿中パリペリドン濃度データ（スパースサンプリング）から，投与 232～260 日（約 8～9 カ月）の間に定常状態に到達することが示された。これは，理論的に算出した定常状態に達するのに必要とされる期間と一致している。この計算では，定常状態の 94%～97%に到達するためには R092670-PSY-1004 試験で得られた半減期 50 日の 4～5 倍を要すると仮定し，その結果，200～250 日（約 7～8 カ月）が必要と算出された。

Day 36，Day 64 及び Day 92 における血漿中パリペリドン濃度の中央値は，それぞれ 20.8 ng/mL，21.5 ng/mL 及び 23.7 ng/mL であり，BMI 区分を問わず，PALI palm 150 mg eq.を最大 3 カ月間反復投与した第 III 相試験（R092670-PSY-3007 試験）の同じ時点で測定した血漿中パリペリドン濃度（それぞれ 20.4 ng/mL，21.9 ng/mL 及び 27.0 ng/mL）と同程度であった。

PALI palm の 2 回目投与後と比べ，8 回目及び 14 回目の投与後の血漿中パリペリドンの AUC_{τ} はそれぞれ 21.5%及び 43.8%上昇し，C_{max} はそれぞれ 5.8%及び 23.6%上昇した（表 2.7.6.12.2-25）。

BMI 区分別の検討では，投与初期において BMI 正常群（25 kg/m^2 未満）と過体重群（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）及び肥満群（30 kg/m^2 以上）との間の血漿中パリペリドン濃度（中央値）の差はわずかであり，Day 8 及び Day 15 における過体重群及び肥満群の曝露量は BMI 正常群に比べ 21%～32%低かった。8 回目及び 14 回目の投与後，過体重群と BMI 正常群では血漿中濃度の推移は同程度であったが，肥満群では血漿中パリペリドン曝露量が低かった（図 2.7.6.12.2-4）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

表 2.7.6.12.2-24 PALI palm（150 mg eq.）の 2，8 及び 14 回目の筋肉内投与後の血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ（中央値）［薬物動態の解析対象集団］

薬物動態パラメータ	2 回目 n	2 回目 中央値 (最小値-最大値)	8 回目 n	8 回目 中央値 (最小値-最大値)	14 回目 n	14 回目 中央値 (最小値-最大値)
$C_{predose}$, ng/mL	200	21.3 (0.455-81.2)	119	28.4 (6.03-92.6)	105	39.9 (9.17-134)
C_{min}, ng/mL	189	17.0 (0.455-46.7)	114	27.0 (6.03-92.6)	105	35.1 (9.17-120)
C_{max}, ng/mL	189	50.5 (11.5-232)	114	50.5 (10.7-172)	105	56.5 (17.6-172)
t_{max}, days[a]	189	7.96 (0.00-28.02)	114	8.48 (0.00-30.95)	105	7.00 (0.00-30.00)
AUC_{tau}, h· ng/mL	183	23325 (3652-86457)	111	26831 (6335-87393)	105	31970 (9244-96840)
C_{avg}, ng/mL	183	34.7 (5.44-129)	114	40.0 (9.42-130)	105	47.8 (13.8-144)
FI, %	183	92.7 (39.8-215)	114	55.0 (15.6-179)	105	41.2 (5.83-111)
$F_{rel}(C_{max})$, %[b]	-	-	111	108 (29.6-267)	-	-
$F_{rel}(AUC_{\tau})$, %[b]	-	-	109	122 (39.9-282)	-	-

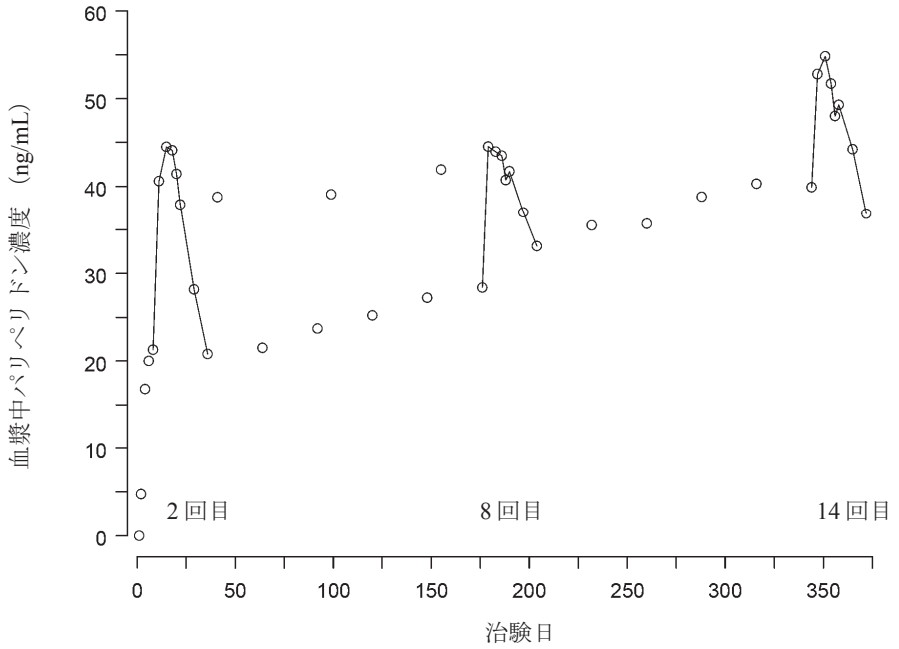
a：t_{max} は，時間の単位で算出し，本表では日数として再計算した。
b：F_{rel} は，治験実施計画書に従い Day 204 を完了した被験者において，2 回目投与後に対する 8 回目投与後の AUC_{τ} 又は C_{max} の比として算出した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 13

表 2.7.6.12.2-25 PALI palm 2 回目投与後の血漿中パリペリドンの AUC_{τ} 及び C_{max} と 8 回目並びに 14 回目投与後との比較：ANOVA 及び 90%信頼区間からの結果の要約

薬物動態パラメータ		投与回数	N	幾何最小二乗平均値	比 [Test/ Reference (2nd dose)]	90%信頼区間
AUC_{τ}	ng· h/mL	2nd	96	21924.25		
		8th	96	26638.65	121.50	(114.42 - 129.03)
		14th	96	31522.41	143.78	(135.39 - 152.68)
C_{max}	ng/mL	2nd	99	46.74		
		8th	99	49.42	105.75	(98.82 - 113.16)
		14th	99	57.74	123.55	(115.46 -132.21)

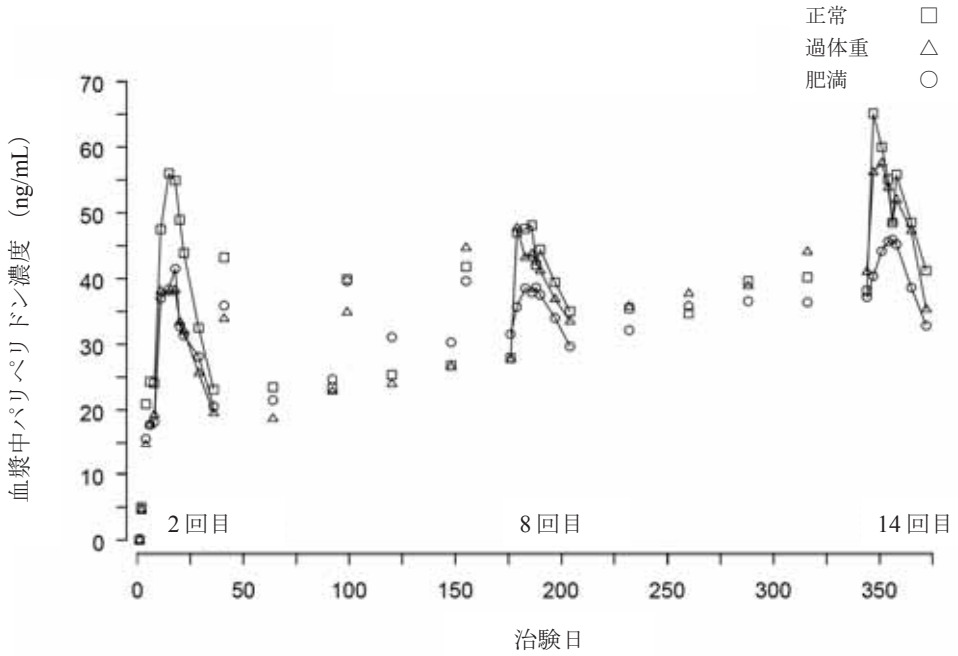
注：自然対数スケールに変換して解析を行い，結果はオリジナルのスケールに戻して表示した。
参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Table 14

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48



参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Figure 4

図 2.7.6.12.2-3 PALI palm 150 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（中央値）の推移［薬物動態の解析対象集団］



参照元：5.3.3.2.10　R092670-PSY-1008 試験　治験総括報告書 Figure 5

図 2.7.6.12.2-4 PALI palm 150 mg eq.を反復投与したときの BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度（中央値）の推移［薬物動態の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

2.7.6.12.3　結論

Day 1 及び Day 8 に開始用量として PALI palm 150 mg eq.投与並びに 1 カ月に 1 度の PALI palm 150 mg eq.反復投与により，血漿中パリペリドン濃度は約 8～9 カ月後に定常状態に到達した。PALI palm の 8 回目及び 14 回目投与後の曝露量は，2 回目投与後に比べそれぞれ 21.5%及び 43.8%高かった。投与初期において BMI 正常群と過体重群及び肥満群の間に血漿中パリペリドン濃度中央値の差はわずかであり，Day 8 及び Day 15 における過体重群及び肥満群の曝露量は BMI 正常群に比べ 21%～32%低かった。可変用量 50～150 mg eq.の長期的使用は概して安全であり，反復筋肉内投与した際の忍容性は良好であった。本治験の安全性の全般的な所見は，これまでの統合失調症患者を対象とした PALI palm の臨床試験の成績と類似していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a39f8 \ 1.73 \ 2012-09-07 16:48

2.7.6.13　アジア共同臨床第 III 相試験（PALM-JPN-4，評価資料：5.3.5.1.1）

標題：パリペリドンパルミチン酸エステルの統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験

2.7.6.13.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.13.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象として，パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を初回に 150 mg eq.，1 週間後に 100 mg eq.の用量で三角筋内投与し，その後は 5 週目及び 9 週目に 75 mg eq.の用量で三角筋内投与又は臀部筋内投与したときの有効性を，プラセボと比較し評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm の安全性を評価すること。

・ 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）を指標として，PALI palm による全般的な臨床症状の改善をプラセボと比較し評価すること。

・ PALI palm の薬物動態をスパースサンプリングでの血漿中薬物濃度測定により探索的に検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（入院・外来，性別を問わない）。

2. 少なくともスクリーニングの 1 年前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版用修正版（DSM-IV-TR）の診断基準に基づき，統合失調症［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60）又は鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。治験担当医師が以前の精神科医から入手した過去の診療録，文書又は口頭で伝えられた情報が，統合失調症の診断と一致していること。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

3. スクリーニング時及びベースライン時（Day 1）に，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 60〜120 であった患者。

4. Day 1 までにリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認でき，忍容性に問題がない患者。［同意取得時にリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認できない場合は，リスペリドン経口剤 2 mg/日以上又はパリペリドン徐放性製剤（ER）6 mg/日以上を同意取得日から Day 1 の前日までの期間に 4 日間以上服薬し，忍容性に問題がない患者は，本基準を満たすこととする。］

5. 女性は以下のいずれかを満たしていること。

・ 閉経（2 年以上）。

・ 外科的な不妊状態（子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術の施行，卵管結紮又はその他の妊娠できない状態）。

・ 禁欲する（治験担当医師の判断/禁欲を避妊法として認めていない国では適応しない）。

・ 妊娠可能な場合は，各国の規制に合わせた十分に有効な避妊法［処方箋薬の経口避妊薬，避妊用注射剤，避妊用パッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（例：コンドーム，ペッサリー又は子宮頸キャップと同時に，殺精子発泡剤，殺精子クリーム又は殺精子ジェルを使用），男性パートナーの避妊手術等］を組入れ前に講じており，治験期間を通じてその避妊法の継続使用に同意していること。

6. 妊娠可能な女性は，スクリーニング時の尿妊娠検査（β-hCG）で陰性であること。

7. 男性は，治験期間中及び治験薬最終投与から 3 カ月間にわたり，二重バリア法による避妊及び精子を提供しないことに同意していること。

8. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に署名した患者。注：各国で治験審査委員会/独立倫理委員会（IRB/IEC）の求めがあった場合は，追加で家族等から同意文書に署名を得ることは可能とした。

9. 本治験の任意参加部分であるゲノム薬理学的研究に参加する患者は，参加する意思があることを示すゲノム薬理学的研究用の同意文書に署名していること（各国の規制に従う）。ゲノム薬理学的研究への参加に同意しない場合でも，患者は本治験への参加対象から除外されない。注：各国で IRB/IEC の求めがあった場合は，追加で家族等から同意文書に署名を得ることは可能とした。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV-TR の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。

2. 本人による同意が困難な患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

3. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV-TR の診断基準に基づき，物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。

4. スクリーニング前 1 年以内に，異なる抗精神病薬による 2 種類以上の適切な治療を受け，いずれも効果不十分と判断された患者。適切な治療とは，承認最高用量を少なくとも 4 週間投与することとした。

5. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管系障害を含む），腎疾患，肝疾患，血液系障害，内分泌系障害，免疫系障害又はその他の全身性障害の既往又は合併がある患者。

6. スクリーニング時に病的な肥満［肥満度指数（BMI）が 40 kg/m^2 以上］であった患者。

7. スクリーニング時の臨床検査で，以下のいずれかに該当する患者。

・ HbA1c［National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値］6.5%以上［日本糖尿病学会（JDS）値で HbA1c 6.1%以上に相当］。

・ 空腹時血糖値 126 mg/dL 以上又は随時血糖値 200 mg/dL 以上。

・ 総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上。

・ AST，ALT，ALP のいずれかが基準値上限の 2.5 倍以上。

・ BUN 25 mg/dL 以上。

・ クレアチニン 2.0 mg/dL 以上。

8. QTc 間隔を延長させる薬剤の使用により Torsade de Pointes 又は突然死の発現リスクが増加する可能性がある，以下のような既往又は合併がある患者。

・ スクリーニング時の心拍数が 50 拍/分未満。

・ スクリーニング時の心電図検査で QTc 間隔が 450 msec 以上（再測定は 1 回に限り可能）。

・ 洞不全症候群，完全房室ブロック，うっ血性心不全又は多形性心室頻拍。

・ 臨床的に問題となる低カルシウム血症，低カリウム血症又は低マグネシウム血症。

・ Day 1 前 6 カ月以内に，Ia 群（キニジン，ジソピラミド，プロカインアミド，アジマリン，シベンゾリン，ピルメノール）又は III 群（アミオダロン，ソタロール，ニフェカラント）の抗不整脈薬等，QTc 間隔を延長させる薬剤の投与を受けた患者。

9. 先天性の QT 間隔延長（Romano-Ward 症候群，Jervell-Lange Nielsen 症候群）を合併している患者。

10. 悪性症候群又は遅発性ジスキネジアの既往又は合併がある患者。

11. 自殺又は他害行為の著しい危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

12. パリペリドン ER により忍容性を確認する場合は，高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往又は合併がある患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

13. 悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）を合併しているか，スクリーニング前 5 年以内に既往がある患者。

14. 薬剤に対して高度で生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

15. リスペリドン，パリペリドン，イントラリピッド又はその添加物（卵黄，大豆油，リン脂質，グリセロール等）に対して過敏症を有すること又は忍容性がないことが確認されているか，その疑いがある患者。

16. 以下のいずれかの療法を受けている患者。

- Day 1 前 1 サイクル以内の抗精神病薬持効性注射剤（LAI）の投与。
- Day 1 前 8 週間以内のリスペリドン LAI の投与。
- Day 1 前 6 カ月以内の PALI palm（1 カ月製剤）の投与。
- Day 1 前 30 日以内の非選択的/不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の投与。
- Day 1 前 60 日以内の電気けいれん療法。

17. 日本の治験実施施設では，Day 1 前にクロザピンを投与された患者。韓国及び台湾の治験実施施設では，Day 1 前に治療抵抗性又は自殺リスクの低減を適応としてクロザピンを投与された患者。

18. 他の治験薬（PALI palm 1 カ月製剤及びワクチンを除く）の投与を受け，Day 1 までにその治験薬の消失半減期の 5 倍以上の期間が経過していない患者。

19. 医療機器の臨床試験に参加し，Day 1 までにその試験の後観察期の最終評価を終了していない患者。

20. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望する患者。

21. 治験担当医師により，本治験へ組み入れることが患者の福祉若しくは治験の質を損なうおそれがあると判断される患者，又は本治験に必要な条件や手順を満たせない若しくは実施できないと判断される患者。

22. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は治験実施施設の被雇用者，及びその被雇用者若しくは治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

- 目標被験者数：308 例
- ランダム化された被験者数：324 例
- 被験者数設定の根拠
  海外で実施した第 III 相プラセボ対照優越性検証試験（R092670-PSY-3003 試験，R092670-PSY-3004 試験及び R092670-PSY-3007 試験）を参考にして被験者数を設定した。R092670-PSY-3007 試験の結果，PANSS 総スコアのベースラインからの変化量におけるプラセボ群と

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

PALI palm 群（150 mg eq.を三角筋内投与後，100 mg eq.を三角筋内投与又は臀部筋内 3 回投与）の差が-8.7 であったことから，本治験では最終評価時の PANSS 総スコアについて，ベースラインからの平均変化量の群間差を-8.0 と仮定した。また，上記 3 試験に基づき，各群共通の SD を 21 と仮定した。有意水準を両側 5%とすると，90%の検出力を確保するために必要な解析対象被験者数は 1 群 146 例と算出された。登録後に解析から除外される被験者の割合を 5%と想定し，目標登録被験者数を合計 308 例（154 例/群）と設定した。日本人の目標登録被験者数は，全体の 1/3 以上に相当する合計 104 例（52 例/群）以上とした。

(8) 治験薬

PALI palm 75，100 又は 150 mg eq.は懸濁性注射剤で，マッチングプラセボは 20%イントラリピッド（200 mg/mL）の乳濁性注射剤で，内容物が見えないようにラベルで被覆したプレフィルドシリンジに充填した。

治験薬のロット情報：

- PALI palm 75 mg eq.：ロット番号 9HB5W，AJB6Q，AJB6X（処方番号：F013）
- PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 9HB5K，AJB6R（処方番号：F013）
- PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 9JB7X，AJB6S，BCB8F（処方番号：F013）
- マッチングプラセボ （0.75，1.0 又は 1.5 mL）：ロット番号 16CG0065，16DF0054（処方番号：F000）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

過去のリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験により忍容性が確認できた被験者では，ランダム化前日（Day -1）まで使用中の抗精神病薬の投与を継続し，ウォッシュアウトは不要とした。

リスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認できなかった被験者では，使用中の抗精神病薬の投与を中止し，前観察期中（同意取得日から Day -1 まで）に経口忍容性検査を実施した。経口忍容性検査では，被験者にリスペリドン経口剤 2 mg/日以上又はパリペリドン ER 6 mg/日以上を 4 日間以上服薬させ，忍容性を確認した。

2. 二重盲検期

Day 1 に被験者を PALI palm 群又はプラセボ群にランダムに割り付けた。PALI palm 群の被験者では，初期用量として初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Week 1/Day 8）に 100 mg eq.の PALI palm を三角筋内に投与し，その後は 5 週後（Week 5/Day 36）及び 9 週後（Week 9/Day 64）に 75 mg eq.の PALI palm を三角筋内又は臀部筋内に投与した。プラセボ群の被験者には，PALI palm の投与と同間隔で，同容量のプラセボを筋肉内投与した。

Week 5 及び 9 の投与部位は，原則として三角筋又は臀部筋のいずれか一方に固定した。ただし，治験担当医師が被験者の安全を確保するために必要と判断した場合は，変更を可能とし

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

た。三角筋又は臀部筋のいずれか一方に連続して投与する場合は，左右交互に投与することを推奨した。

使用する注射針は，各被験者の体重及び投与部位に基づき，以下のように規定した。

- 体重 90 kg 以上の被験者の三角筋内投与時：1½インチ/22 ゲージ
- 体重 90 kg 未満の被験者の三角筋内投与時：1.0 インチ/23 ゲージ
- 臀部筋内投与時（体重を問わない）：1½インチ/22 ゲージ

投与時は，シリンジ内の治験薬液を十分に懸濁させた後，速やかに投与した。

(10) 治験期間

- 前観察期（スクリーニング）：最長 2 週間
- 二重盲検期：Day 1（ベースライン時）から Week 13 評価時まで：13 週間
- 後観察期：Week 13 評価後から Week 21（治験薬最終投与 12 週間後）まで：8 週間
  二重盲検期を中止した場合，中止時評価後から治験薬最終投与 12 週間後まで

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

Day 1 から最終評価時（Week 13 又は二重盲検期中止時）まで，以下の薬剤の併用を禁止した。

- 経口剤及び注射剤を含むすべての抗精神病薬
- 抗うつ薬
- 抗躁薬，気分安定薬及び抗てんかん薬（リチウム，バルプロ酸，トピラマート，カルバマゼピン及びラモトリギンを含む）

Day 1 から後観察期終了時又は治験中止時まで，以下の薬剤の併用を禁止した。

- MAOI
- アドレナリン（エピネフリン）
- 他の治験薬

Day 1 から最終評価時（Week 13 又は二重盲検期中止時）まで，以下の療法の併用を禁止した。

- 電気けいれん療法
- 治験薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性がある療法（例：スクリーニング前から行っていた個人精神療法は継続可能としたが，新規に開始することは禁止した。）

(12) 併用制限薬

Day 1 から最終評価時（Week 13 又は二重盲検期中止時）まで，以下に示す精神作用薬及び抗パーキンソン病薬は，規定条件を満たす場合に限り併用可能とした。

1. 抗不安薬
   原則として併用を禁止した。ただし，激越，不安又は睡眠困難の発現により治験担当医師

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

がやむを得ず必要と判断した場合は，ロラゼパム経口剤（3 mg/日まで）又はジアゼパム経口剤（15 mg/日まで）の併用を可能とした。なお，これらの薬剤がいずれも使用できない場合は，同等用量のベンゾジアゼピン経口剤を使用できるものとした。ただし，同日に 1 種類のみ使用可能とし，有効性評価前 6 時間以内の使用は禁止した。また，抗不安薬を併用可能な日数は，Day 1～Week 5 が 13 日未満，Week 5～9 及び Week 9～13 がそれぞれ 10 日未満とした。

2. 抗パーキンソン病薬
予防的な使用も含めて原則として併用を禁止した。ただし，治験担当医師がやむを得ず必要と判断した場合は併用可能とした。併用可能な抗パーキンソン病薬は，トリヘキシフェニジル（10 mg/日まで），ビペリデン（6 mg/日まで），benzatropine（2 mg/日まで），抗ヒスタミン薬，β 遮断薬とし，同日に 1 種類のみ使用可能とした。

3. 睡眠剤
原則として併用を禁止したが，ゾルピデム（10 mg/日まで），ゾピクロン（10 mg/日まで），ブロチゾラム（0.25 mg/日まで）又はフルニトラゼパム（2 mg/日まで）は使用可能とした。ただし，同日に 1 種類のみ使用可能とし，有効性評価前 6 時間以内の使用は禁止した。

(13) 有効性評価

- PANSS
- CGI-S

(14) 安全性評価

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）
- 体重，ウエスト周囲径及び BMI
- 心電図
- 薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）
- 自殺評価スケール（C-SSRS）
- 注射部位の評価（発赤，腫脹，硬結，疼痛）
- 被験者による注射時の疼痛の評価

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

- 血漿中パリペリドン濃度

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

2. 薬力学

本治験では薬力学の検討は行わなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 最大の解析対象集団（FAS）：二重盲検期に治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン時及び治験薬投与後 1 時点以上の PANSS 総スコアがある被験者の集団と定義した。

・ 安全性の解析対象集団：二重盲検期に治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者の集団と定義した。

・ 薬物動態の解析対象集団：二重盲検期に PALI palm の投与を 1 回以上受け，投与後に 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が得られ，かつ 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が薬物動態評価に使用できる被験者の集団と定義した。

2. 有効性の解析

FAS を対象として，以下の解析を実施した。欠測値は last observation carried forward（LOCF）法により補完した。また，各評価時期に得られたデータのみを用い，欠測値を補完しない解析（observed case）も行った。統計学的検定は有意水準 5%の両側検定を実施し，信頼区間は両側 95%信頼区間を用いた。多重性の調整は行わなかった。

・ 主要評価項目

有効性の主要評価項目は，最終評価時（Week 13 又は二重盲検期中止時）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とし、以下の解析を行った。

・ 主要解析として，投与群及び国を因子，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを適用し，プラセボ群と PALI palm 群を比較し，最小二乗平均値の群間差の 95%信頼区間を求めた。

・ 上述の主要解析に用いたモデルに，投与群と国又は投与群とベースライン時の PANSS 総スコアの交互作用項を追加した ANCOVA モデルを用い，有意水準を 10%として交互作用の有無を確認した。

・ 投与群及び国を因子，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルを適用し，以下の因子によるサブグループ別に，プラセボ群と PALI palm 群の最小二乗平均値の差を求めた：国，年齢，性別，ベースライン時の BMI 区分，ベースライン時の PANSS 総スコア，統合失調症の病型，罹病期間，入院/外来，前治療抗精神病薬の 1 日総投与量（リスペリドンの換算量），投与部位。なお，国によるサブグループ解析では，ANCOVA モデルに含める因子を投与群のみとした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

・ 副次評価項目

・ CGI-S
各評価時期及び最終評価時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量を順位化し，投与群及び国を因子，ベースライン時の CGI-S を共変量とした ANCOVA モデルを用いて，群間比較した。

・ PANSS レスポンダーレート
国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，最終評価時の PANSS レスポンダーレートを群間比較した。

・ PANSS 下位評価尺度スコア
各評価時期及び最終評価時の PANSS 下位評価尺度［陽性症状尺度，陰性症状尺度，全般的精神症状尺度及び Marder の下位評価尺度（陽性症状，陰性症状，思考解体，敵意/興奮，不安/抑うつ）］スコアのベースラインからの変化量について，投与群及び国を因子，ベースライン時の対応する PANSS 下位評価尺度スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて群間比較を行った。

3. 安全性の解析

安全性の解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した。

・ 有害事象を発現した被験者数及び発現割合を集計した。

・ 各評価時期の臨床検査値，バイタルサイン，体重，ウエスト周囲径，BMI，心電図パラメータ及び DIEPSS について，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

・ QTc 値について，各被験者の投与前平均値と二重盲検期最大値とのシフトテーブルを作成した［カテゴリー：正常（≤450），>450～480，>480～500，>500 msec］。また，投与前平均値からの変化量を頻度集計した（カテゴリー：≤30，>30～60，>60 msec）。

・ C-SSRS による評価で自殺関連事象を発現した被験者数及び発現割合を求めた。

・ 医師による注射部位の評価で，注射部位反応を認めた被験者数及び発現割合を求めた。また，Visual Analog Scale（VAS）を用いた被験者による注射時の疼痛の評価について，記述統計量を算出した。

4. 薬物動態の解析

薬物動態の解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した。

・ 各時点の血漿中パリペリドン濃度の記述統計量を算出した。

・ 各時点の血漿中パリペリドン濃度の記述統計量を投与部位，人種，国及びベースライン時の BMI 区分別に算出した。

・ 各時点の血漿中パリペリドン濃度の実測値を上述のサブグループごとに図示し，それらが血漿中パリペリドン濃度に及ぼす影響を探索的に検討した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

(17) 実施国及び実施施設数

- 実施国：日本，韓国，台湾
- 施設数：70 施設

(18) 実施期間

- 開始：2010 年 9 月 27 日
- 終了：2012 年 5 月 17 日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	前観察期		二重盲検期							後観察期			二重盲検期中止被験者に対する後観察期	
	スクリーニング	ベースライン							二重盲検期終了時/二重盲検期中止時 [a]	治験薬最終投与8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時 [b]	治験薬最終投与4，8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	-	-
Week		-	-	1	2	3	5	9	13	17	21	-	-
Day	-14～-1	1	4	8	15	22	36	64	92	120	148	-	-
許容範囲（day）[c]	-	-	±2	-	±2	±3	±3	±3	±7	±7	+7	±7	+7
同意（治験）	X												
被験者背景	X												
選択基準/除外基準	X	X[d]											
ランダム化		X[d]											
治験薬投与（回数）		X(1)		X(2)			X(3)	X(4)					
臨床検査（妊娠検査を含む）[e, f]	X	X[d]		X[d]			X[d]		X				
採血（薬物動態）[e]		X[d]	X	X[d]	X	X	X[d]	X[d]	X				
身長	X												
体重	X	X[d]					X[d]		X				
ウエスト周囲径		X[d]					X[d]		X				
血圧，脈拍数，体温 [e]	X	X[d]					X[d]		X				
心電図 [e, g]	X	X[d]		X[d]			X[d]		X				
PANSS[h]	X	X[d]	X	X[d]	X	X	X[d]	X[d]	X				
CGI-S	X	X[d]	X	X[d]	X	X	X[d]	X[d]	X	X	X	X	X
DIEPSS		X[d]		X[d]			X[d]	X[d]	X				
C-SSRS		X[d]	X	X[d]	X	X	X[d]	X[d]	X				
注射部位反応 [i]		X		X			X	X					
注射時の疼痛（VAS）[j]		X		X			X	X					
有害事象の収集	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[k]	X	X[k]
併用治療の調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
入院 [l]		X	X	X	X	X	X	X	X				
同意（ゲノム薬理学）[m]	X												
採血（ゲノム薬理学）[e, m]		X[d]											

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

a：二重盲検期治療の中止時又は二重盲検期に治験を中止した場合に実施することとした。
b：後観察期中止時に実施することとした。
c：原則として，規定日に規定項目を実施した。やむを得ない事情がある場合は，許容範囲内で規定項目の実施を可能とした。ただし，続く治験薬の投与及び評価は規定日に行うこととした。また，やむを得ない事情により，許容範囲内で規定項目の実施が不可能な場合は，可能な限り規定日に近い時点に規定項目を実施することとした。なお，許容範囲を超えて規定項目を実施した場合は治験実施計画書からの逸脱として取り扱った。
d：治験薬投与前に規定項目を実施した。
e：同日に採血も実施する場合は，バイタルサイン及び心電図を先に実施した。
f：妊娠可能な女性のみ，妊娠検査を実施した。
g：ベースライン時（Day 1）は，5 分以上あけて心電図を 2 回測定した。
h：原則として，治験期間を通じて同一の評価者が同じ被験者に対してすべての評価を実施した。治験担当医師は，評価者講習を受けて認定された者とした。ただし，異動や被験者の規定外の来院等の事情により，やむを得ず同一の評価者が同じ被験者を評価できない場合は，他の治験担当医師が評価できるものとした。
i：注射部位の評価は治験薬投与後に実施した。
j：治験薬投与日の治験薬投与 30 分後を目安に VAS を評価した。
k：臨床的に重要な有害事象が後観察期終了時に未回復の場合は，回復するまで又は臨床的に安定した状態になるまで，可能な限り追跡することとした。
l：入院環境下での参加を推奨したが，治験担当医師の判断に応じて外来での参加も可能とした。
m：ゲノム薬理学的研究への参加に別途書面で同意した被験者から，ゲノム薬理学的研究用血液サンプル（10 mL）を採取した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

2.7.6.13.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止被験者の中止理由を表 2.7.6.13.2-1 に示す。

ランダム化された被験者は 324 例（プラセボ群 164 例，PALI palm 群 160 例）であった。これらの被験者のうち，48.5%（157/324 例）が日本，21.9%（71/324 例）が韓国，29.6%（96/324 例）が台湾で登録された。

13 週間の二重盲検期を完了した被験者の割合は 46.3%（150/324 例）であり，プラセボ群（33.5%，55/164 例）と比較して PALI palm 群（59.4%，95/160 例）で高かった。主な中止理由は安全上の理由（有害事象等）及び効果不十分であった。安全上の理由で中止した被験者の割合はプラセボ群が 27.4%，PALI palm 群が 16.9%，効果不十分で中止した被験者の割合はプラセボ群が 27.4%，PALI palm 群が 13.1%であり，いずれもプラセボ群の方が PALI palm 群に比べて高かった。

二重盲検期に中止した被験者の割合を国別にみると，日本ではプラセボ群が 65.8%（52/79 例），PALI palm 群が 41.0%（32/78 例），韓国ではプラセボ群が 73.7%（28/38 例），PALI palm 群が 39.4%（13/33 例），台湾ではプラセボ群が 61.7%（29/47 例），PALI palm 群が 38.8%（19/49 例）であり，国によって大きな違いは認められなかった。

後観察期を完了した被験者の割合は 90.4%（293/324 例）であり，群別ではプラセボ群が 87.8%（144/164 例），PALI palm 群が 93.1%（149/160 例）であった。

表 2.7.6.13.2-1 被験者の内訳及び中止被験者の中止理由

	プラセボ		PALI palm		合計	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
ランダム化された被験者	164		160		324	
治験薬を投与された被験者	164	(100.0)	159	(99.4)	323	(99.7)
治験薬投与前に中止した被験者	0		1	(0.6)	1	(0.3)
二重盲検期を完了した被験者	55	(33.5)	95	(59.4)	150	(46.3)
二重盲検期に中止した被験者	109	(66.5)	64	(40.0)	173	(53.4)
中止理由						
安全上の理由（有害事象等）	45	(27.4)	27	(16.9)	72	(22.2)
効果不十分	45	(27.4)	21	(13.1)	66	(20.4)
同意撤回	16	(9.8)	13	(8.1)	29	(9.0)
追跡不能	2	(1.2)	1	(0.6)	3	(0.9)
治験開始後に「治験対象集団」の基準に合致しないことが判明	0		1	(0.6)	1	(0.3)
その他	1	(0.6)	1	(0.6)	2	(0.6)
後観察期を完了した被験者	144	(87.8)	149	(93.1)	293	(90.4)
後観察期に中止した被験者	12	(7.3)	6	(3.8)	18	(5.6)

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

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.13.2-2 に示す。

ランダム化された 324 例のうち，PALI palm 群の 1 例が治験薬投与前に治験を中止した。この被験者を除く 323 例（プラセボ群 164 例，PALI palm 群 159 例）は，いずれも二重盲検期に治験

薬の投与を 1 回以上受け，かつベースライン時及び治験薬投与後 1 時点以上の PANSS 総スコアが得られており，安全性の解析対象集団及び FAS とした。

また，PALI palm 群に割り付けられた被験者 160 例のうち，二重盲検期に治験薬の投与を 1 回以上受け，治験薬投与後に 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が得られ，かつ 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が薬物動態評価に使用できる 153 例を薬物動態の解析対象集団とした。

表 2.7.6.13.2-2 解析対象集団の内訳

	プラセボ		PALI palm		合計	
	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
ランダム化された被験者	164		160		324	
安全性の解析対象集団	164	(100.0)	159	(99.4)	323	(99.7)
FAS	164	(100.0)	159	(99.4)	323	(99.7)
薬物動態の解析対象集団	—	—	153	(95.6)	153	(47.2)

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 6, Attachment 1.1

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS を対象として，人口統計学的特性を表 2.7.6.13.2-3（全体）及び表 2.7.6.13.2-4（国別）に示す。

FAS 全体では，男性が半数以上（57.0%，184/323 例）を占めており，年齢の平均値（範囲）は 44.8（20～78）歳であった。また，65 歳を超える被験者が 6.8%（22/323 例）含まれていた。BMI の平均値は 23.71 kg/m^2 であり，8.7%（28/323 例）が肥満（BMI≥30 kg/m^2）に分類された。FAS 全体の人口統計学的特性は，男性の割合がプラセボ群（50.6%，83/164 例）に比べて PALI palm 群（63.5%，101/159 例）で高かった以外は，両群間で類似していた。プラセボ群と PALI palm 群の人口統計学的特性を国別に比較した場合も，同様の結果が得られた。

FAS に採用された被験者は，48.3%（156/323 例）が日本，22.0%（71/323 例）が韓国，29.7%（96/323 例）が台湾で登録された。65 歳を超える被験者の大部分（22 例中 21 例）が日本で登録されていたが，その他の人口統計学的特性は 3 カ国間で類似していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-3 人口統計学的特性［FAS］

	プラセボ	PALI palm	合計
解析対象被験者数	164	159	323
性別			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
男性	83 (50.6)	101 (63.5)	184 (57.0)
女性	81 (49.4)	58 (36.5)	139 (43.0)
年齢（歳）			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
20<= , <=25	11 (6.7)	8 (5.0)	19 (5.9)
26<= , <=50	97 (59.1)	97 (61.0)	194 (60.1)
51<= , <=65	49 (29.9)	39 (24.5)	88 (27.2)
>65	7 (4.3)	15 (9.4)	22 (6.8)
平均値 (SD)	44.0 (12.41)	45.7 (13.55)	44.8 (12.99)
中央値	43.0	44.0	44.0
最小値; 最大値	21; 74	20; 78	20; 78
体重（kg）			
被験者数	164	159	323
平均値 (SD)	63.65 (13.097)	63.06 (14.082)	63.36 (13.573)
中央値	61.25	61.70	61.50
最小値; 最大値	36.0; 109.0	35.0; 120.0	35.0; 120.0
身長（cm）			
被験者数	164	159	323
平均値 (SD)	162.78 (9.436)	163.45 (9.471)	163.11 (9.445)
中央値	162.90	164.00	163.20
最小値; 最大値	135.5; 186.7	140.4; 186.5	135.5; 186.7
BMI（kg/m^2）			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
<25	103 (62.8)	106 (66.7)	209 (64.7)
25<= , <30	47 (28.7)	39 (24.5)	86 (26.6)
>=30	14 (8.5)	14 (8.8)	28 (8.7)
平均値 (SD)	23.93 (3.922)	23.49 (4.369)	23.71 (4.147)
中央値	23.59	22.54	22.99
最小値; 最大値	16.9; 34.5	15.9; 39.1	15.9; 39.1
人種			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
アジア系　中国人	47 (28.7)	49 (30.8)	96 (29.7)
アジア系　韓国人	38 (23.2)	33 (20.8)	71 (22.0)
アジア系　日本人	79 (48.2)	77 (48.4)	156 (48.3)
アジア系　その他	0	0	0
その他	0	0	0

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 9

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-4 人口統計学的特性（国別）［FAS］

	合計（プラセボ+PALI palm）		
	日本	韓国	台湾
解析対象被験者数	156	71	96
性別			
被験者数	156	71	96
分類, 被験者数 (%)			
男性	90 (57.7)	39 (54.9)	55 (57.3)
女性	66 (42.3)	32 (45.1)	41 (42.7)
年齢（歳）			
被験者数	156	71	96
分類, 被験者数 (%)			
20<= , <=25	7 (4.5)	9 (12.7)	3 (3.1)
26<= , <=50	76 (48.7)	52 (73.2)	66 (68.8)
51<= , <=65	52 (33.3)	10 (14.1)	26 (27.1)
>65	21 (13.5)	0	1 (1.0)
平均値 (SD)	48.8 (14.14)	38.1 (9.83)	43.4 (10.65)
中央値	48.5	39.0	44.0
最小値; 最大値	21; 78	20; 63	21; 68
体重（kg）			
被験者数	156	71	96
平均値 (SD)	62.02 (14.735)	64.72 (11.793)	64.53 (12.729)
中央値	59.10	64.70	63.00
最小値; 最大値	35.0; 120.0	40.5; 91.0	44.0; 109.0
身長（cm）			
被験者数	156	71	96
平均値 (SD)	162.25 (10.026)	165.25 (8.655)	162.92 (8.856)
中央値	163.00	166.10	162.45
最小値; 最大値	135.5; 186.7	145.0; 186.5	142.0; 186.0
BMI（kg/m^2）			
被験者数	156	71	96
分類, 被験者数 (%)			
<25	107 (68.6)	44 (62.0)	58 (60.4)
25<= , <30	36 (23.1)	24 (33.8)	26 (27.1)
>=30	13 (8.3)	3 (4.2)	12 (12.5)
平均値 (SD)	23.40 (4.401)	23.61 (3.456)	24.30 (4.169)
中央値	22.35	24.01	23.91
最小値; 最大値	15.9; 39.1	17.4; 32.4	17.4; 34.3
人種			
被験者数	156	71	96
分類, 被験者数 (%)			
アジア系　中国人	0	0	96 (100.0)
アジア系　韓国人	0	71 (100.0)	0
アジア系　日本人	156 (100.0)	0	0
アジア系　その他	0	0	0
その他	0	0	0

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 10

FAS を対象として，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.13.2-5（全体）及び表 2.7.6.13.2-6（国別）に示す。

FAS 全体では，323 例すべてが DSM-IV-TR に基づき統合失調症と診断されており，罹病期間の中央値（範囲）は 14.08（1.1～62.9）年であった。統合失調症の病型は，妄想型が 66.3%（214/323 例）を占め，次いで鑑別不能型 16.7%（54/323 例），解体型 9.0%（29/323 例），残遺型 6.2%（20/323 例），緊張型 1.9%（6/323 例）の順であった。また，約半数（52.6%，170/323 例）の被験者が，組入れ時に統合失調症の再発を経験していた。ベースライン時の PANSS 総ス

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

コア（平均値）は，プラセボ群で 83.5，PALI palm 群で 85.7 であった。FAS 全体のベースライン時の診断及び精神病歴は，プラセボ群と PALI palm 群とで類似していた。

ベースライン時の診断及び精神病歴は 3 カ国間で類似していたが，以下の点で違いが認められた。

- 罹病期間は日本で最も長く，次いで台湾，韓国の順であった。
- 統合失調症の病型が解体型又は残遺型と診断された被験者の割合は日本で高く，鑑別不能型と診断された被験者の割合は韓国及び台湾で高かった。
- 組入れ時に統合失調症の再発を経験していた被験者の割合は，日本及び韓国に比べて台湾で高かった。
- 組入れ時に入院していた被験者の割合は，日本及び台湾に比べて韓国で低かった。

ベースライン時の PANSS 総スコア（平均値，PALI palm 群 vs プラセボ群）を国別にみると，日本がでそれぞれ 85.4 vs 86.5，韓国がそれぞれ 81.3 vs 86.5，台湾がそれぞれ 81.9 vs 84.1 であり，3 カ国間に大きな違いはみられなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-5 ベースライン時の診断及び精神病歴［FAS］

	プラセボ	PALI palm	合計
解析対象被験者数	164	159	323
罹病期間（年）			
被験者数	164	159	323
平均値 (SD)	16.51 (12.205)	18.60 (13.581)	17.54 (12.923)
中央値	12.75	16.42	14.08
最小値; 最大値	1.1; 53.1	1.1; 62.9	1.1; 62.9
病型			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
解体型（295.10）	12 (7.3)	17 (10.7)	29 (9.0)
緊張型（295.20）	2 (1.2)	4 (2.5)	6 (1.9)
妄想型（295.30）	115 (70.1)	99 (62.3)	214 (66.3)
残遺型（295.60）	9 (5.5)	11 (6.9)	20 (6.2)
鑑別不能型（295.90）	26 (15.9)	28 (17.6)	54 (16.7)
再発			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
あり	83 (50.6)	87 (54.7)	170 (52.6)
なし	81 (49.4)	72 (45.3)	153 (47.4)
入院/外来（組入れ時）			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
入院	105 (64.0)	100 (62.9)	205 (63.5)
外来	59 (36.0)	59 (37.1)	118 (36.5)
ベースライン時の PANSS 総スコア			
被験者数	164	159	算出せず
平均値 (SD)	83.5 (15.18)	85.7 (14.57)	
中央値	82.0	83.0	
最小値; 最大値	61; 119	63; 129	
ベースライン時の CGI-S			
被験者数	164	159	算出せず
分類, 被験者数 (%)			
なし	0	0	
ごく軽度	1 (0.6)	1 (0.6)	
軽度	39 (23.8)	32 (20.1)	
中等度	68 (41.5)	72 (45.3)	
やや重度	45 (27.4)	39 (24.5)	
重度	10 (6.1)	15 (9.4)	
最重度	1 (0.6)	0	
スコアの中央値 (最小値; 最大値)	4.0 (2; 7)	4.0 (2; 6)	

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 11

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-6 ベースライン時の診断及び精神病歴（国別）［FAS］

	合計（プラセボ+PALI palm）		
	日本	韓国	台湾
解析対象被験者数	156	71	96
罹病期間（年）			
被験者数	156	71	96
平均値 (SD)	21.66 (14.199)	10.54 (7.386)	16.03 (11.408)
中央値	18.92	8.92	13.71
最小値; 最大値	1.1; 62.9	1.1; 31.8	1.1; 45.8
病型			
被験者数	156	71	96
分類, 被験者数 (%)			
解体型（295.10）	23 (14.7)	2 (2.8)	4 (4.2)
緊張型（295.20）	5 (3.2)	0	1 (1.0)
妄想型（295.30）	97 (62.2)	52 (73.2)	65 (67.7)
残遺型（295.60）	17 (10.9)	0	3 (3.1)
鑑別不能型（295.90）	14 (9.0)	17 (23.9)	23 (24.0)
再発			
被験者数	156	71	96
分類, 被験者数 (%)			
あり	67 (42.9)	26 (36.6)	77 (80.2)
なし	89 (57.1)	45 (63.4)	19 (19.8)
入院/外来（組入れ時）			
被験者数	156	71	96
分類, 被験者数 (%)			
入院	107 (68.6)	34 (47.9)	64 (66.7)
外来	49 (31.4)	37 (52.1)	32 (33.3)

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 12

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

前観察期にリスペリドン経口剤又はパリペリドン ER を用いて経口忍容性検査を行った被験者は 58 例（18.0%）で，そのうち 39 例がリスペリドン経口剤の投与を受けていた。群別では，プラセボ群で 30 例（18.3%），PALI palm 群で 28 例（17.6%）の被験者が経口忍容性検査を行っており，群間に違いは認められなかった。

安全性の解析対象集団を対象として，二重盲検期における治験薬の投与回数を表 2.7.6.13.2-7 に，治験薬の総曝露期間を表 2.7.6.13.2-8 に示す。

二重盲検期に全 4 回の投与を完了した被験者の割合は，プラセボ群で 38.4%（63/164 例），PALI palm 群で 63.5%（101/159 例）であり，プラセボ群と比較して PALI palm 群で高かった。総曝露期間の中央値（範囲）は，プラセボ群で 50.0（4～100）日，PALI palm 群で 87.0（3～100）日であった。また，PALI palm の総投与量は 150.0～400.0 mg eq.の範囲にあり，PALI palm の投与を受けた被験者 1 人あたりの平均値は 336.48 mg eq.であった。

表 2.7.6.13.2-7 二重盲検期における治験薬の投与回数［安全性の解析対象集団］

	プラセボ	PALI palm	合計
解析対象被験者数	164	159	323
投与回数			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
1 回	17 (10.4)	20 (12.6)	37 (11.5)
2 回	55 (33.5)	30 (18.9)	85 (26.3)
3 回	29 (17.7)	8 (5.0)	37 (11.5)
4 回	63 (38.4)	101 (63.5)	164 (50.8)

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 15

表 2.7.6.13.2-8 二重盲検期における治験薬の総曝露期間［安全性の解析対象集団］

	プラセボ	PALI palm	合計
解析対象被験者数	164	159	323
総曝露期間（日）			
被験者数	164	159	323
分類, 被験者数 (%)			
<=7	12 (7.3)	11 (6.9)	23 (7.1)
8<= , <=35	54 (32.9)	37 (23.3)	91 (28.2)
36<= , <=63	30 (18.3)	10 (6.3)	40 (12.4)
64<= , <=91	28 (17.1)	40 (25.2)	68 (21.1)
92<=	40 (24.4)	61 (38.4)	101 (31.3)
平均値 (SD)	51.9 (33.28)	64.4 (35.59)	58.0 (34.94)
中央値	50.0	87.0	71.0
最小値; 最大値	4; 100	3; 100	3; 100

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 16

安全性の解析対象集団を対象として，二重盲検期における治験薬の投与部位（三角筋内又は臀部筋内）を表 2.7.6.13.2-9 に示す。

1 回目（Day 1）及び 2 回目（Day 8）の治験薬投与部位は，治験実施計画書の規定どおり，PALI palm 群の 1 回目（Day 1）の 1 例を除いていずれも三角筋内であった。また，3 回目（Day 36）には 75.6%（152/201 例），4 回目（Day 64）には 75.0%（123/164 例）の被験者が，治験薬を三角筋内に投与されており，全 4 回の投与を完了した被験者の大部分（73.2%，120/164 例）で，4 回すべての投与部位が三角筋内であった。

投与部位の分布は，プラセボ群と PALI palm 群とで同様であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-9 二重盲検期における治験薬の投与部位［安全性の解析対象集団］

	プラセボ	PALI palm	合計
解析対象被験者数	164	159	323
投与回数 1 回			
被験者数	17	20	37
分類, 被験者数 (%)			
三角筋内	17 (100.0)	19 (95.0)	36 (97.3)
その他	0	1[a] (5.0)	1 (2.7)
投与回数 2 回			
被験者数	55	30	85
分類, 被験者数 (%)			
三角筋内 \ 三角筋内	55 (100.0)	30 (100.0)	85 (100.0)
その他	0	0	0
投与回数 3 回			
被験者数	29	8	37
分類, 被験者数 (%)			
三角筋内 \ 三角筋内 \ 三角筋内	24 (82.8)	7 (87.5)	31 (83.8)
三角筋内 \ 三角筋内 \ 臀部筋内	5 (17.2)	1 (12.5)	6 (16.2)
その他	0	0	0
投与回数 4 回			
被験者数	63	101	164
分類, 被験者数 (%)			
三角筋内 \ 三角筋内 \ 三角筋内 \ 三角筋内	43 (68.3)	77 (76.2)	120 (73.2)
三角筋内 \ 三角筋内 \ 三角筋内 \ 臀部筋内	1 (1.6)	0	1 (0.6)
三角筋内 \ 三角筋内 \ 臀部筋内 \ 臀部筋内	17 (27.0)	23 (22.8)	40 (24.4)
三角筋内 \ 三角筋内 \ 臀部筋内 \ 三角筋内	2 (3.2)	1 (1.0)	3 (1.8)
その他	0	0	0

a：初期用量を三角筋内ではなく臀部筋内に投与された。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS 総スコア

FAS を対象とし，主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）について，プラセボ群と PALI palm 群を ANCOVA モデルにより比較した結果を表 2.7.6.13.2-10 に示す。

PANSS 総スコアの平均値は，プラセボ群ではベースライン時から最終評価時（LOCF）にかけて上昇したが，PALI palm 群では低下した。したがって，統合失調症の精神症状は，プラセボ群では二重盲検期中に悪化し，PALI palm 群では改善したことが示された。

最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は，プラセボ群で 6.2，PALI palm 群で-3.5 であった。また，最小二乗平均値の群間差（PALI palm 群の値からプラセボ群の値を差し引いて算出）は-9.7 であり，PALI palm 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた（$p<0.0001$）。

表 2.7.6.13.2-10 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）［FAS］

	プラセボ	PALI palm
ベースライン時		
被験者数	164	159
平均値 (SD)	83.5 (15.18)	85.7 (14.57)
中央値 (最小値; 最大値)	82.0 (61; 119)	83.0 (63; 129)
最終評価時		
被験者数	164	158
平均値 (SD)	90.3 (22.35)	82.4 (23.52)
中央値 (最小値; 最大値)	89.0 (37; 162)	83.0 (31; 149)
ベースラインからの変化量		
被験者数	164	158
平均値 (SD)	6.9 (19.13)	-3.1 (20.32)
中央値 (最小値; 最大値)	5.5 (-47; 63)	-5.0 (-56; 54)
最小二乗平均値 [95%信頼区間][a]	6.2 [3.1; 9.3]	-3.5 [-6.6; -0.3]
プラセボとの差 [a]		
最小二乗平均値 (SE)		-9.7 (2.19)
[95%信頼区間]		[-14.0; -5.4]
p 値		<0.0001

a：投与群及び国を因子，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて，最小二乗平均値及び p 値を算出した。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 19

b) PANSS 総スコアのサブグループ解析

① 国の影響

FAS のうち 48.3%（156/323 例）が日本，22.0%（71/323 例）が韓国，29.7%（96/323 例）が台湾で登録された（表 2.7.6.13.2-4）。

最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を国別に比較した結果，最小二乗平均値の群間差（PALI palm 群の値からプラセボ群の値を差し引いて算出）は，日本で-11.6，韓国で-12.5，台湾で-4.7 であり，群間差（絶対値）は日本及び韓国に比べて台湾で小さかった。しかし，PANSS 総スコアの変化量の中央値は，日本がプラセボ群及び PALI palm 群でそれぞれ 7.0 及び-4.0，韓国がそれぞれ 5.5 及び-5.0，台湾がそれぞれ 5.0 及び-6.5 であり，3 カ国間で類似していた。また，事前に規定した解析計画に従い，投与群と国の交互作用を探索的に検討した結果，統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

② ベースライン時の BMI の影響

FAS のうちベースライン時の BMI が正常（<25 kg/m^2）であった被験者は 64.7%（209/323 例），過体重（25≤BMI<30 kg/m^2）であった被験者は 26.6%（86/323 例），肥満（≥30 kg/m^2）であった被験者は 8.7%（28/323 例）であった（表 2.7.6.13.2-3）。

最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量をベースライン時の BMI 区分別に比較した結果，最小二乗平均値の群間差（PALI palm 群の値からプラセボ群の値を差し引いて算出）は，BMI が正常な被験者で-10.2，過体重の被験者で-11.1，肥満の被験者で 0.6 であり，プラセボに対する PALI palm の治療効果は，正常及び過体重の被験者と比較して，肥満の被験者で小さかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

BMI の影響を更に検討するため，解析計画書で規定されていない探索的な追加解析として，投与群，国，BMI 区分及び投与群と BMI 区分の交互作用を因子，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA を実施した。その結果，投与群と BMI 区分との間に統計学的に有意な交互作用は認められなかった。

③ 国及びベースライン時の BMI 以外の因子の影響

FAS を対象に，最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を指標として，年齢，性別，ベースライン時の PANSS 総スコア，統合失調症の病型，罹病期間，入院/外来，前治療抗精神病薬の 1 日総投与量（リスペリドンの換算量），投与部位の影響を検討した。これらを因子としたサブグループ解析の結果，PALI palm 群の PANSS 総スコアは，概してプラセボ群より改善の程度が大きい又は悪化の程度が小さく，おおむね PALI palm 群がプラセボ群を上回る効果を示した。ただし，被験者数が少ないサブグループもあることから，結果の解釈には注意が必要と考えられた。

2) 副次評価項目

a) CGI-S

FAS を対象とし，最終評価時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量（LOCF）について，プラセボ群と PALI palm 群を ANCOVA モデルにより比較した結果を表 2.7.6.13.2-11 に示す。また，ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の分布（LOCF）を図 2.7.6.13.2-1 に示す。

ベースライン時の CGI-S スコアの中央値は，プラセボ群，PALI palm 群ともに，中等度に相当する 4.0 であった。ベースライン時から最終評価時（LOCF）にかけて，プラセボ群の CGI-S スコア（中央値）は 5.0 へ上昇したが，PALI palm 群では変化しなかった。最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の中央値は，両群ともに 0.0 であったが，ANCOVA による群間比較の結果，PALI palm 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた（$p<0.0001$）。

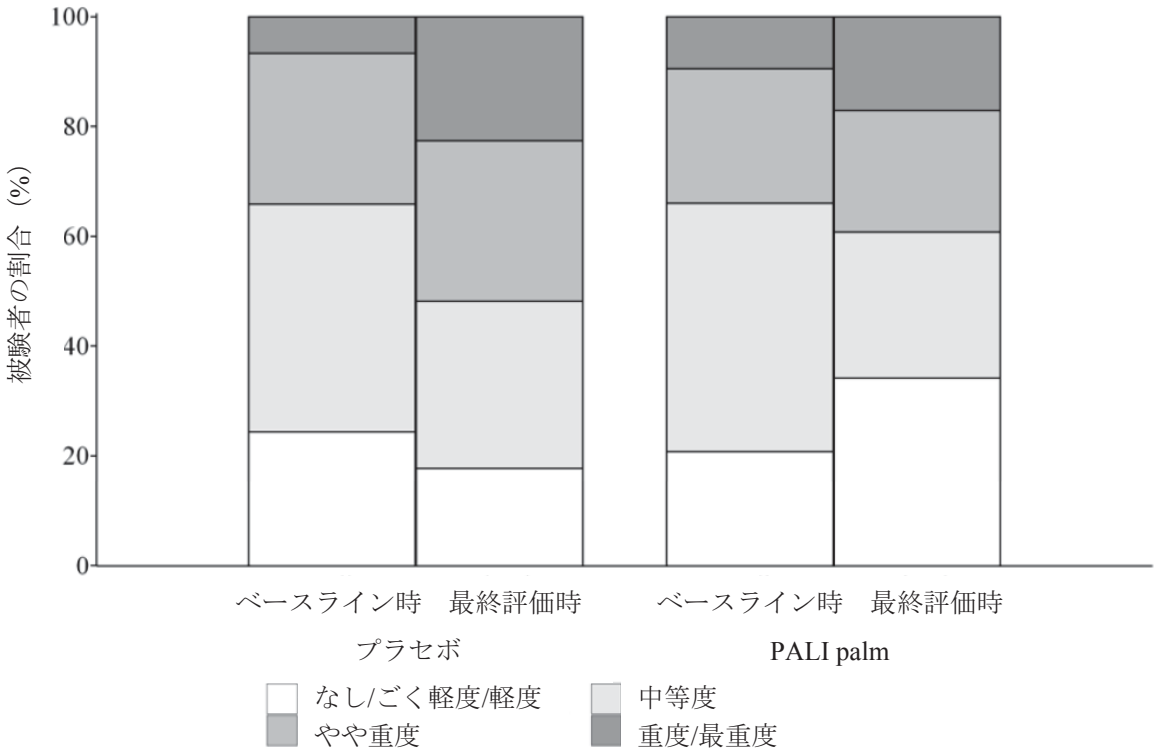
最終評価時（LOCF）に CGI-S が「やや重度」以上であった被験者は，プラセボ群（51.8%，85/164 例）と比較して，PALI palm 群（39.2%，62/158 例）で明らかに少なかった。また，CGI-S が「中等度」以上であった被験者は，プラセボ群ではベースライン時の 75.6%（124/164 例）から最終評価時の 82.3%（135/164 例）へ増加したのに対して，PALI palm 群では 79.2%（126/159 例）から 65.8%（104/158 例）へ減少した。反対に，CGI-S が「なし」，「ごく軽度」又は「軽度」と判定された被験者は，プラセボ群ではベースライン時の 24.4%（40/164 例）から最終評価時の 17.7%（29/164 例）へ減少したが，PALI palm 群では 20.8%（33/159 例）から 34.2%（54/158 例）へ増加した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-11 最終評価時の CGI-S スコアのベースラインからの変化量（LOCF）［FAS］

	プラセボ	PALI palm
ベースライン時		
被験者数	164	159
中央値 (最小値; 最大値)	4.0 (2; 7)	4.0 (2; 6)
最終評価時		
被験者数	164	158
中央値 (最小値; 最大値)	5.0 (1; 7)	4.0 (1; 7)
ベースラインからの変化量		
被験者数	164	158
中央値 (最小値; 最大値)	0.0 (-3; 3)	0.0 (-3; 3)
プラセボとの差 [a]		
p 値		<0.0001

a：順位化した CGI-S 変化量に対して，投与群及び国を因子，ベースライン時の CGI-S を共変量とした ANCOVA モデルを用いて，p 値を算出した。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 20



参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.13.2-1 ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の分布（LOCF）［FAS］

b) PANSS レスポンダーレート

最終評価時の PANSS 総スコアがベースラインから 30%以上低下した被験者をレスポンダーと定義した場合と，20%以上低下した被験者をレスポンダーと定義した場合のそれぞれについて，PANSS レスポンダーレートを求めた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

30%以上の低下を指標とした場合の最終評価時（LOCF）のレスポンダーレートは，プラセボ群で 8.5%（14/164 例），PALI palm 群で 22.8%（36/158 例）であり，PALI palm 群の方がプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（p=0.0005）。また，20%以上の低下を指標とした場合の最終評価時（LOCF）のレスポンダーレートは，プラセボ群で 14.0%（23/164 例），PALI palm 群で 32.9%（52/158 例）であり，30%を指標とした場合と同様に，PALI palm 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた（p<0.0001）。

c) PANSS 下位評価尺度スコア

FAS を対象とし，最終評価時の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）について，プラセボ群と PALI palm 群を ANCOVA モデルにより比較した結果を表 2.7.6.13.2-12 に示す。

PALI palm 群では，Marder の下位評価尺度スコアが 5 項目中 4 項目で改善し，最終評価時（LOCF）の各スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は-1.3～-0.4 の範囲にあった。一方，プラセボ群では，各スコアの変化量（最小二乗平均値）の範囲は 0.7～1.7 であった。

最終評価時（LOCF）の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量を群間比較した結果，PALI palm 群はプラセボ群に比べて 5 項目すべてで統計学的に有意に優れていた（p<0.0001～p=0.0025）。

表 2.7.6.13.2-12 最終評価時の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）［FAS］

	プラセボ			PALI palm			プラセボとの差 [a]		
	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a]	被験者数	平均値 (SD)	最小二乗平均値 (SE)[a]	最小二乗平均値 (SE)	[95% 信頼区間]	p 値
陽性症状									
ベースライン時	164	24.3 (5.56)		159	24.2 (5.66)				
変化量	164	1.6 (6.06)	1.4 (0.49)	158	-1.1 (6.29)	-1.3 (0.50)	-2.7 (0.69)	[-4.1; -1.4]	<0.0001
陰性症状									
ベースライン時	164	21.7 (6.22)		159	22.8 (6.04)				
変化量	164	0.9 (5.82)	0.7 (0.43)	158	-1.4 (5.76)	-1.3 (0.44)	-2.0 (0.61)	[-3.2; -0.8]	0.0012
思考解体									
ベースライン時	164	19.6 (5.13)		159	20.8 (4.83)				
変化量	164	1.9 (5.24)	1.5 (0.41)	158	-0.6 (5.11)	-0.7 (0.41)	-2.2 (0.57)	[-3.4; -1.1]	<0.0001
敵意/興奮									
ベースライン時	164	8.3 (3.07)		159	8.6 (3.42)				
変化量	164	1.9 (4.23)	1.7 (0.32)	158	0.4 (4.15)	0.4 (0.33)	-1.4 (0.45)	[-2.3; -0.5]	0.0023
不安/抑うつ									
ベースライン時	164	9.5 (3.02)		159	9.4 (3.14)				
変化量	164	0.7 (3.27)	0.7 (0.27)	158	-0.4 (3.54)	-0.4 (0.27)	-1.1 (0.37)	[-1.9; -0.4]	0.0025

a：投与群及び国を因子，ベースライン時の対応する PANSS 下位評価尺度スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて，最小二乗平均値及び p 値を算出した。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 21

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

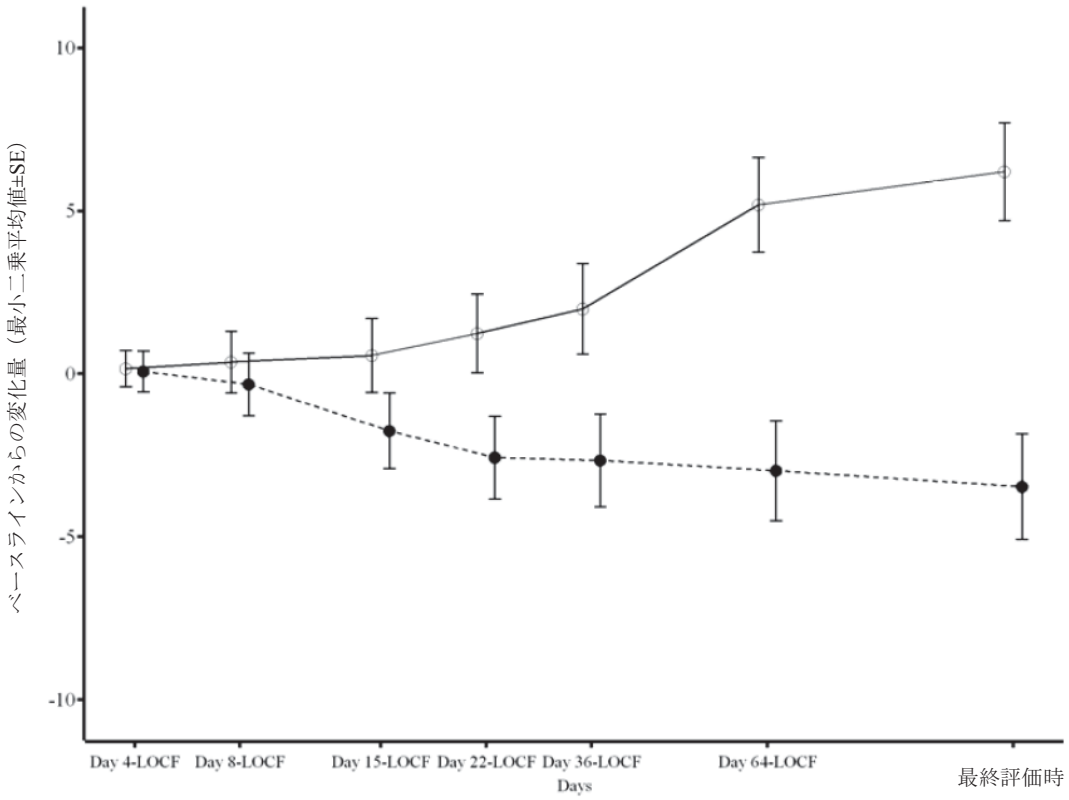
3) その他の評価項目

a) 治療効果の発現時期

FAS を対象とし，二重盲検期中の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移を図 2.7.6.13.2-2（LOCF）及び図 2.7.6.13.2-3（observed case）に示す。

欠測値を LOCF で補完した場合，プラセボ群の PANSS 総スコアは Day 4 以降，経時的に上昇（悪化）したが，PALI palm 群では PANSS 総スコアの低下（改善）が認められた。各評価時期（LOCF）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を ANCOVA モデルにより群間比較した結果，最小二乗平均値の群間差は Day 22 から統計学的に有意となり，二重盲検期終了時まで，すべての評価時期を通じて持続した。

欠測値を補完しない場合（observed case）も，PALI palm 群の PANSS 総スコアの低下（改善）は，二重盲検期を通じてプラセボ群よりも大きかった。各評価時期（observed case）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を群間比較した結果，最小二乗平均値の群間差は，LOCF 解析と同様に Day 22 から統計学的に有意となり，二重盲検期終了時まで，Day 36 を除くすべての評価時期を通じて持続した。

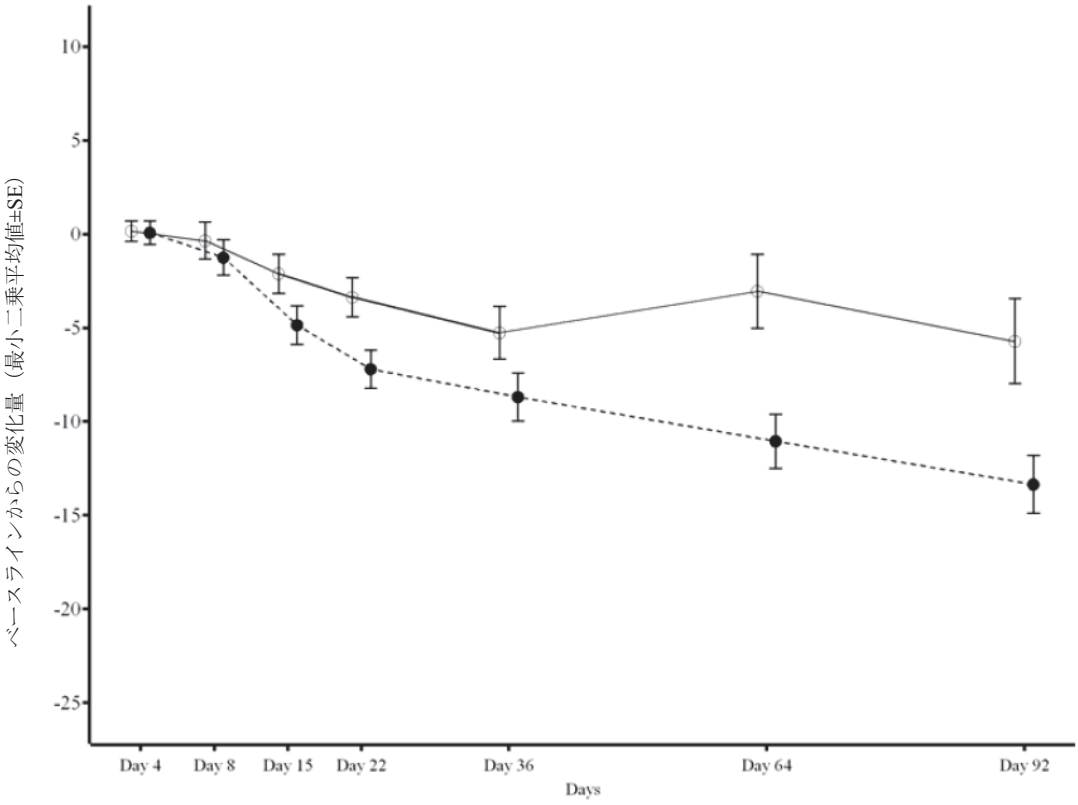


○プラセボ	162	164	164	164	164	164	164
●PALI palm	157	158	158	158	158	158	158

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

図 2.7.6.13.2-2 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移（LOCF）［FAS］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06



○プラセボ	162	154	142	127	103	81	57
●PALI palm	157	149	133	125	113	104	96

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Figure 8

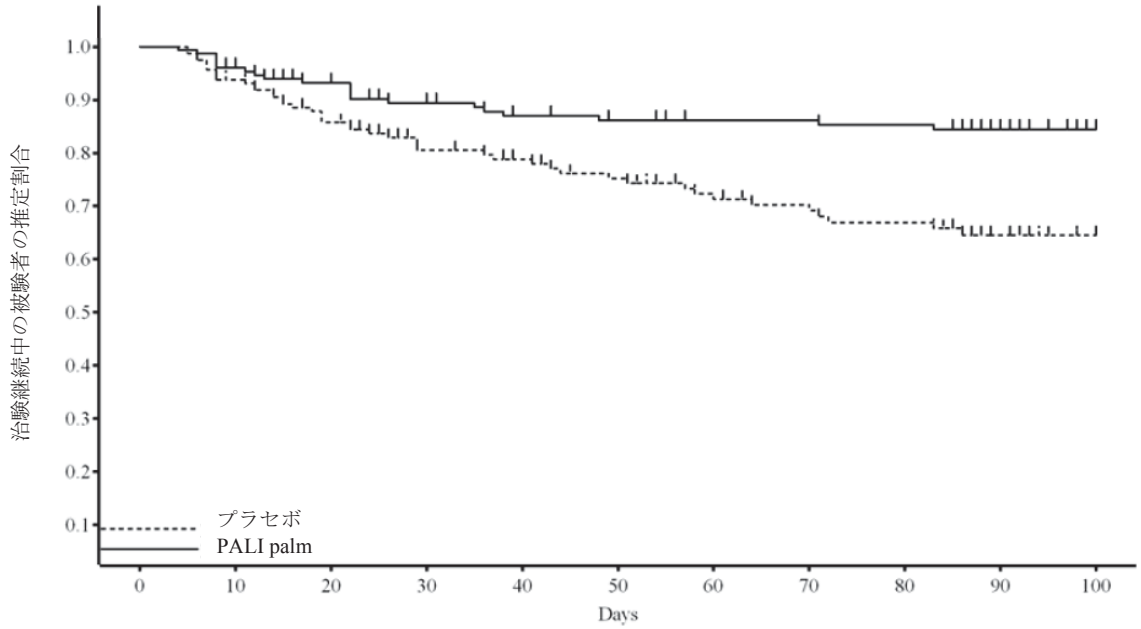
図 2.7.6.13.2-3 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移
（Observed Case）［FAS］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

b)　効果不十分による中止

FAS を対象として，効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.13.2-4 に示す。

効果不十分による中止に至らず治験を継続している被験者の割合は，プラセボ群と比較して PALI palm 群で高かった。視察的には，プラセボ群と PALI palm 群の差は Day 30 頃から認められ，二重盲検期終了時まで持続した。



治験継続中の被験者数

プラセボ	164	146	126	99	91	82	71	64	60	42	1
PALI palm	159	138	125	114	107	104	101	101	99	71	1

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Figure 9

図 2.7.6.13.2-4 効果不十分による中止までの Kaplan-Meier プロット［FAS］

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価し，「関連なし」以外を因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の解析は Treatment Emergent Adverse Event（TEAE）を対象とした。症例報告書（CRF）に記載された有害事象名は，MedDRA Ver. 14.1 を用いてコード化し，本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 14.1 で和訳した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要（二重盲検期）を表 2.7.6.13.2-13 に示す。

有害事象の発現割合は，二重盲検期ではプラセボ群で 81.7%（134/164 例，416 件），PALI palm 群で 85.5%（136/159 例，440 件）であり，両群の発現割合は類似していた。後観察期ではプラセボ群で 58.5%（96/164 例，260 件），PALI palm 群で 49.7%（79/159 例，189 件）であり，プラセボ群の方がやや高かった。

また，因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，二重盲検期ではプラセボ群で 51.2%（84/164 例，198 件），PALI palm 群で 64.8%（103/159 例，256 件）であり，プラセボ群に比べ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

て PALI palm 群で高かった。後観察期ではプラセボ群で 14.6%（24/164 例，35 件），PALI palm 群で 11.3%（18/159 例，22 件）であり，両群の発現割合は類似していた。

表 2.7.6.13.2-13 有害事象の概要（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］

	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
有害事象発現被験者数	134	(81.7)	416	136	(85.5)	440
因果関係が否定できない有害事象	84	(51.2)	198	103	(64.8)	256
死亡	1	(0.6)	1	0		0
重篤な有害事象	25	(15.2)	28	10	(6.3)	12
投与中止に至った有害事象	49	(29.9)	49	27	(17.0)	28

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 22

二重盲検期に発現した有害事象のうち，PALI palm 群の発現割合がプラセボ群よりも 2 ポイント以上高かったものは，注射部位疼痛（プラセボ群及び PALI palm 群でそれぞれ 6.7%及び 13.2%），鼻咽頭炎（6.1%及び 12.6%），錐体外路障害（4.9%及び 10.1%），アカシジア（1.8%及び 5.0%），嘔吐（1.8%及び 5.0%），体重増加（0%及び 4.4%），肝機能異常（0.6%及び 3.1%）及び注射部位腫脹（0%及び 2.5%）であった。また，プラセボ群の発現割合が PALI palm 群よりも 2%以上高かったものは，精神症状（26.2%及び 11.3%），統合失調症（6.1%及び 3.1%），体重減少（4.3%及び 1.9%）及び浮動性めまい（3.0%及び 0.6%）であった。

後観察期における有害事象の発現割合は，両群ともに二重盲検期と比較して低かった。PALI palm 群の被験者で，退薬症候に関連する有害事象の発現頻度が，後観察期に増加する傾向は認められなかった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象（二重盲検期）を表 2.7.6.13.2-14 に示す。

プラセボ群，PALI palm 群ともに，発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。二重盲検期に高度の有害事象を発現した被験者の割合は，プラセボ群で 14.6%（24/164 例），PALI palm 群で 10.1%（16/159 例）であった。

高度の有害事象を発現したプラセボ群の被験者 24 例中 20 例及び PALI palm 群の被験者 16 例中 12 例の該当する事象は，器官別大分類（SOC）で精神障害に分類される有害事象であった。また，高度の精神障害のうち最も多く認められた有害事象［基本語（PT）］は，精神症状（プラセボ群 11 例，PALI palm 群 4 例）及び統合失調症（プラセボ群 2 例，PALI palm 群 4 例）であった。上記以外の高度の有害事象の発現頻度は，いずれも各群 2 例以下であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	164								159							
事象発現被験者数	134	(81.7)	49	(29.9)	61	(37.2)	24	(14.6)	136	(85.5)	65	(40.9)	55	(34.6)	16	(10.1)
感染症および寄生虫症	22	(13.4)	21	(12.8)	1	(0.6)	0		31	(19.5)	29	(18.2)	2	(1.3)	0	
鼻咽頭炎	10	(6.1)	10	(6.1)	0		0		20	(12.6)	20	(12.6)	0		0	
上気道感染	7	(4.3)	7	(4.3)	0		0		8	(5.0)	6	(3.8)	2	(1.3)	0	
膀胱炎	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
麦粒腫	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
足部白癬	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
尿路感染	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
アデノウイルス結膜炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
鼻炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
腟感染	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
皮膚乳頭腫	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
血液およびリンパ系障害	2	(1.2)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
貧血	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		0		0		0	
白血球減少症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
血小板減少症	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
代謝および栄養障害	12	(7.3)	9	(5.5)	3	(1.8)	0		15	(9.4)	11	(6.9)	4	(2.5)	0	
食欲減退	6	(3.7)	5	(3.0)	1	(0.6)	0		5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.6)	0	
高脂血症	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
多飲症	0		0		0		0		3	(1.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	0	
脱水	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
高血糖	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
低カリウム血症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
拒食	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
過食	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
高尿酸血症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
低ナトリウム血症	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
体重変動	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
精神障害	89	(54.3)	19	(11.6)	50	(30.5)	20	(12.2)	67	(42.1)	28	(17.6)	27	(17.0)	12	(7.5)
精神症状	43	(26.2)	4	(2.4)	28	(17.1)	11	(6.7)	18	(11.3)	3	(1.9)	11	(6.9)	4	(2.5)
不眠症	25	(15.2)	14	(8.5)	10	(6.1)	1	(0.6)	27	(17.0)	23	(14.5)	3	(1.9)	1	(0.6)
不安	13	(7.9)	9	(5.5)	4	(2.4)	0		10	(6.3)	6	(3.8)	4	(2.5)	0	
統合失調症	10	(6.1)	1	(0.6)	7	(4.3)	2	(1.2)	5	(3.1)	0		1	(0.6)	4	(2.5)
攻撃性	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		4	(2.5)	1	(0.6)	3	(1.9)	0	
激越	4	(2.4)	0		3	(1.8)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
妄想	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		2	(1.3)	0		1	(0.6)	1	(0.6)
幻聴	2	(1.2)	0		0		2	(1.2)	2	(1.3)	0		2	(1.3)	0	
被害妄想	2	(1.2)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
精神病性障害	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	2	(1.3)	0		2	(1.3)	0	
自傷行動	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	0		0		0		0		0	
幻覚	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
睡眠障害	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
自殺企図	2	(1.2)	0		0		2	(1.2)	0		0		0		0	
異常行動	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
怒り	0		0		0		0		1	(0.6)	0		0		1	(0.6)
カタトニー	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
うつ病	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
失見当識	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
情動障害	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
敵意	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
不相応な情動	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
初期不眠症	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
強迫観念	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
落ち着きのなさ	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
独語	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
身体妄想	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
自殺念慮	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
精神状態変化	0		0		0		0		1	(0.6)	0		0		1	(0.6)
衝動制御障害	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
神経系障害	32	(19.5)	27	(16.5)	3	(1.8)	2	(1.2)	46	(28.9)	30	(18.9)	14	(8.8)	2	(1.3)
錐体外路障害	8	(4.9)	8	(4.9)	0		0		16	(10.1)	10	(6.3)	5	(3.1)	1	(0.6)
頭痛	6	(3.7)	5	(3.0)	1	(0.6)	0		8	(5.0)	7	(4.4)	1	(0.6)	0	
アカシジア	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		8	(5.0)	7	(4.4)	1	(0.6)	0	
浮動性めまい	5	(3.0)	5	(3.0)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
振戦	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		4	(2.5)	2	(1.3)	2	(1.3)	0	
ジストニー	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		4	(2.5)	3	(1.9)	1	(0.6)	0	
パーキンソニズム	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
鎮静	0		0		0		0		3	(1.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	0	
感覚鈍麻	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
傾眠	0		0		0		0		2	(1.3)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	
運動緩慢	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
痙攣	0		0		0		0		1	(0.6)	0		0		1	(0.6)
注意力障害	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
よだれ	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
ジスキネジー	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
てんかん	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
過眠症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
意識消失	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		0		0		0	
精神運動亢進	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
睡眠期リズム障害	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
失神	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		0		0		0	
遅発性ジスキネジー	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
起立障害	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
認知障害	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
頭蓋内血腫	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
睡眠の質低下	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
頭部動揺	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
温度覚過敏	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
眼障害	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		6	(3.8)	5	(3.1)	1	(0.6)	0	
結膜炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
眼精疲労	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
眼脂	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
眼痛	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
眼瞼浮腫	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
眼球回転発作	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
眼部不快感	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
耳および迷路障害	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
回転性めまい	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
耳介腫脹	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
耳鳴	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
心臓障害	8	(4.9)	8	(4.9)	0		0		3	(1.9)	1	(0.6)	2	(1.3)	0	
徐脈	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		0		0		0		0	
動悸	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
頻脈	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
心房細動	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
洞性徐脈	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
心室性期外収縮	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
左室肥大	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
血管障害	7	(4.3)	5	(3.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	3	(1.9)	3	(1.9)	0		0	
高血圧	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
起立性低血圧	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
血腫	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
低血圧	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
不安定血圧	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		0		0		0	
血管炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
出血	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(4.3)	7	(4.3)	0		0		5	(3.1)	5	(3.1)	0		0	
咳嗽	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		4	(2.5)	4	(2.5)	0		0	
上気道の炎症	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		0		0		0		0	
呼吸困難	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
鼻閉塞	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
湿性咳嗽	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
口腔咽頭痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
胃腸障害	34	(20.7)	28	(17.1)	5	(3.0)	1	(0.6)	42	(26.4)	35	(22.0)	7	(4.4)	0	
便秘	9	(5.5)	6	(3.7)	2	(1.2)	1	(0.6)	9	(5.7)	7	(4.4)	2	(1.3)	0	
悪心	8	(4.9)	8	(4.9)	0		0		6	(3.8)	6	(3.8)	0		0	
下痢	6	(3.7)	6	(3.7)	0		0		5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.6)	0	
嘔吐	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		8	(5.0)	7	(4.4)	1	(0.6)	0	
歯痛	4	(2.4)	4	(2.4)	0		0		5	(3.1)	3	(1.9)	2	(1.3)	0	
腹部不快感	5	(3.0)	5	(3.0)	0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
消化不良	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		3	(1.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	0	
上腹部痛	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
嚥下障害	0		0		0		0		3	(1.9)	3	(1.9)	0		0	
胃腸障害	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	0		0		0		0		0	
腹痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
齲歯	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
口内乾燥	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
口腔内潰瘍形成	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
腹部膨満	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
下腹部痛	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
便意切迫	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
胃炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
歯肉炎	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
痔核	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
歯周炎	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
口内炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
肛門出血	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
心窩部不快感	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
肝胆道系障害	3	(1.8)	2	(1.2)	0		1	(0.6)	5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.6)	0	
肝機能異常	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		5	(3.1)	4	(2.5)	1	(0.6)	0	
急性胆嚢炎	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		0		0		0	
肝損傷	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
皮膚および皮下組織障害	17	(10.4)	14	(8.5)	3	(1.8)	0		15	(9.4)	14	(8.8)	1	(0.6)	0	
湿疹	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		4	(2.5)	4	(2.5)	0		0	
そう痒症	4	(2.4)	4	(2.4)	0		0		3	(1.9)	3	(1.9)	0		0	
発疹	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		3	(1.9)	2	(1.3)	1	(0.6)	0	
ざ瘡	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
皮膚炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
アトピー性皮膚炎	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
過角化	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
ひび・あかぎれ	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
接触性皮膚炎	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
貨幣状湿疹	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
紅斑	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
皮下出血	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
そう痒性皮疹	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
皮膚病変	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
爪床の炎症	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
筋骨格系および結合組織障害	10	(6.1)	9	(5.5)	1	(0.6)	0		10	(6.3)	10	(6.3)	0		0	
関節痛	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
四肢痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
筋骨格硬直	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
背部痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
筋肉痛	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
痛風性関節炎	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
筋固縮	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
筋骨格痛	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
斜頸	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
関節可動域低下	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
筋骨格系および結合組織障害（続き）																
筋肉疲労	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
項部硬直	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
腎および尿路障害	4	(2.4)	2	(1.2)	2	(1.2)	0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
尿閉	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
排尿困難	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
糖尿	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
頻尿	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
蛋白尿	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
尿失禁	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
生殖系および乳房障害	2	(1.2)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
月経過多	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
不規則月経	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
乳頭痛	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
卵巣嚢胞捻転	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		0		0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(15.2)	19	(11.6)	4	(2.4)	2	(1.2)	27	(17.0)	18	(11.3)	7	(4.4)	2	(1.3)
注射部位疼痛	11	(6.7)	7	(4.3)	2	(1.2)	2	(1.2)	21	(13.2)	13	(8.2)	6	(3.8)	2	(1.3)
注射部位硬結	4	(2.4)	3	(1.8)	1	(0.6)	0		6	(3.8)	4	(2.5)	2	(1.3)	0	
発熱	3	(1.8)	3	(1.8)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
注射部位腫脹	0		0		0		0		4	(2.5)	3	(1.9)	1	(0.6)	0	
無力症	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
胸部不快感	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
易刺激性	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
胸痛	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
異常感	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
歩行障害	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
空腹	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
注射部位血腫	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
注射部位熱感	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
倦怠感	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）																
浮腫	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
血管穿刺部位腫脹	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
臨床検査	22	(13.4)	17	(10.4)	5	(3.0)	0		23	(14.5)	19	(11.9)	4	(2.5)	0	
体重減少	7	(4.3)	4	(2.4)	3	(1.8)	0		3	(1.9)	1	(0.6)	2	(1.3)	0	
体重増加	0		0		0		0		7	(4.4)	7	(4.4)	0		0	
尿中血陽性	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		3	(1.9)	3	(1.9)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		3	(1.9)	3	(1.9)	0		0	
血中ブドウ糖増加	2	(1.2)	1	(0.6)	1	(0.6)	0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
血中コレステロール増加	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
血圧上昇	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
血中トリグリセリド増加	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		0		0		0		0	
血中尿素増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
心電図ＱＴ延長	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
肝機能検査異常	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
低比重リポ蛋白増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
尿中蛋白陽性	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
血中重炭酸塩減少	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
血中ビリルビン増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
血中クロール増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
血中クレアチニン増加	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
血圧低下	0		0		0		0		1	(0.6)	0		1	(0.6)	0	
血中ナトリウム減少	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-14 重症度別の有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ								PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査（続き）																
グリコヘモグロビン増加	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
好中球数増加	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
白血球数減少	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
白血球数増加	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
血中リン減少	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
リンパ球百分率減少	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	13	(7.9)	9	(5.5)	4	(2.4)	0		11	(6.9)	10	(6.3)	0		1	(0.6)
裂傷	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
擦過傷	4	(2.4)	3	(1.8)	1	(0.6)	0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
頭部損傷	2	(1.2)	2	(1.2)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
挫傷	3	(1.8)	2	(1.2)	1	(0.6)	0		0		0		0		0	
転倒	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
靭帯捻挫	0		0		0		0		2	(1.3)	2	(1.3)	0		0	
皮下血腫	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
口唇損傷	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
足関節部骨折	0		0		0		0		1	(0.6)	0		0		1	(0.6)
節足動物刺傷	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
眼窩周囲血腫	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
引っかき傷	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	
腱断裂	1	(0.6)	0		1	(0.6)	0		0		0		0		0	
熱傷	0		0		0		0		1	(0.6)	1	(0.6)	0		0	
肛門損傷	1	(0.6)	1	(0.6)	0		0		0		0		0		0	

注：被験者数は，同一の被験者に集計用語レベルで同じ事象が複数回発現した場合，高度>中等度>軽度の優先順位で集計した。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.6

③ 因果関係別の有害事象

すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）を表 2.7.6.13.2-15 に示す。

二重盲検期における因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，プラセボ群で 51.2%（84/164 例，198 件），PALI palm 群で 64.8%（103/159 例，256 件）であり，プラセボ群に比べて PALI palm 群で高かった。

二重盲検期に発現した因果関係が否定できない有害事象のうち，PALI palm 群の発現割合がプラセボ群よりも 2%以上高かったものは，注射部位疼痛（プラセボ群及び PALI palm 群でそれぞれ 6.1%及び 11.9%），不眠症（7.3%及び 10.7%），錐体外路障害（3.7%及び 8.8%），アカシジア（1.2%及び 5.0%）及び体重増加（0%及び 4.4%）であった。また，プラセボ群の発現割合が PALI palm 群よりも 2%以上高かったものは，精神症状（9.8%及び 5.0%），統合失調症（4.9%及び 2.5%）及び体重減少（3.0%及び 0.6%）であった。

後観察期における因果関係が否定できない有害事象の発現割合は二重盲検期と比較して低く，プラセボ群で 14.6%（24/164 例，35 件），PALI palm 群で 11.3%（18/159 例，22 件）であり，両群の発現割合は類似していた。PALI palm 群では，不眠症及びアカシジアが各 2 例（1.3%）で認められた以外，いずれの事象も 1 例のみで発現した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164						159					
事象発現被験者数	134	(81.7)	416	84	(51.2)	198	136	(85.5)	440	103	(64.8)	256
感染症および寄生虫症	22	(13.4)	24	2	(1.2)	2	31	(19.5)	40	0		0
鼻咽頭炎	10	(6.1)	10	0		0	20	(12.6)	25	0		0
上気道感染	7	(4.3)	7	1	(0.6)	1	8	(5.0)	10	0		0
膀胱炎	0		0	0		0	2	(1.3)	2	0		0
麦粒腫	2	(1.2)	2	0		0	0		0	0		0
足部白癬	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
尿路感染	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	2	0		0
アデノウイルス結膜炎	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
鼻炎	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
腟感染	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
皮膚乳頭腫	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
血液およびリンパ系障害	2	(1.2)	3	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0
貧血	1	(0.6)	2	0		0	0		0	0		0
白血球減少症	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
血小板減少症	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
代謝および栄養障害	12	(7.3)	13	5	(3.0)	6	15	(9.4)	17	9	(5.7)	11
食欲減退	6	(3.7)	6	1	(0.6)	1	5	(3.1)	5	4	(2.5)	4
高脂血症	2	(1.2)	2	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
多飲症	0		0	0		0	3	(1.9)	3	3	(1.9)	3
脱水	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
高血糖	0		0	0		0	2	(1.3)	2	2	(1.3)	2
低カリウム血症	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0
拒食	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
過食	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
高尿酸血症	1	(0.6)	2	1	(0.6)	2	0		0	0		0
低ナトリウム血症	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
体重変動	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
精神障害	89	(54.3)	132	46	(28.0)	75	67	(42.1)	99	45	(28.3)	68
精神症状	43	(26.2)	48	16	(9.8)	20	18	(11.3)	18	8	(5.0)	8
不眠症	25	(15.2)	29	12	(7.3)	15	27	(17.0)	33	17	(10.7)	21
不安	13	(7.9)	15	7	(4.3)	8	10	(6.3)	12	7	(4.4)	7
統合失調症	10	(6.1)	10	8	(4.9)	8	5	(3.1)	7	4	(2.5)	6
攻撃性	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	4	(2.5)	10	4	(2.5)	10
激越	4	(2.4)	4	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
妄想	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2	2	(1.3)	2
幻聴	2	(1.2)	3	2	(1.2)	3	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
被害妄想	2	(1.2)	4	2	(1.2)	4	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
精神病性障害	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2	2	(1.3)	2
自傷行動	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	0		0	0		0
幻覚	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
睡眠障害	2	(1.2)	2	2	(1.2)	2	0		0	0		0
自殺企図	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0		0	0		0
異常行動	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
怒り	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
カタトニー	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
うつ病	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
失見当識	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
情動障害	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
敵意	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
不相応な情動	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
初期不眠症	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
強迫観念	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
落ち着きのなさ	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
独語	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
身体妄想	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
自殺念慮	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
精神状態変化	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
衝動制御障害	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
神経系障害	32	(19.5)	41	21	(12.8)	24	46	(28.9)	59	38	(23.9)	47
錐体外路障害	8	(4.9)	8	6	(3.7)	6	16	(10.1)	17	14	(8.8)	15
頭痛	6	(3.7)	7	4	(2.4)	5	8	(5.0)	10	5	(3.1)	5
アカシジア	3	(1.8)	3	2	(1.2)	2	8	(5.0)	8	8	(5.0)	8
浮動性めまい	5	(3.0)	5	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
振戦	2	(1.2)	2	2	(1.2)	2	4	(2.5)	4	4	(2.5)	4
ジストニー	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	4	(2.5)	4	4	(2.5)	4
パーキンソニズム	3	(1.8)	3	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
鎮静	0		0	0		0	3	(1.9)	4	2	(1.3)	2
感覚鈍麻	0		0	0		0	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
傾眠	0		0	0		0	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
運動緩慢	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
痙攣	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
注意力障害	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
よだれ	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
ジスキネジー	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
てんかん	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
過眠症	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
意識消失	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
精神運動亢進	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
睡眠期リズム障害	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
失神	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
遅発性ジスキネジー	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
起立障害	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
認知障害	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
頭蓋内血腫	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
睡眠の質低下	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
頭部動揺	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
温度覚過敏	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
眼障害	2	(1.2)	3	1	(0.6)	2	6	(3.8)	6	1	(0.6)	1
結膜炎	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
眼精疲労	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
眼脂	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
眼痛	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
眼瞼浮腫	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
眼球回転発作	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
眼部不快感	1	(0.6)	2	1	(0.6)	2	0		0	0		0
耳および迷路障害	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
回転性めまい	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
耳介腫脹	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
耳鳴	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
心臓障害	8	(4.9)	8	4	(2.4)	4	3	(1.9)	3	3	(1.9)	3
徐脈	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	0		0	0		0
動悸	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
頻脈	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0		0	0		0
心房細動	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
洞性徐脈	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
心室性期外収縮	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
左室肥大	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
血管障害	7	(4.3)	7	3	(1.8)	3	3	(1.9)	3	1	(0.6)	1
高血圧	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0
起立性低血圧	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
血腫	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
低血圧	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
不安定血圧	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
血管炎	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
出血	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(4.3)	7	1	(0.6)	1	5	(3.1)	5	0		0
咳嗽	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	4	(2.5)	4	0		0
上気道の炎症	3	(1.8)	3	0		0	0		0	0		0
呼吸困難	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
鼻閉塞	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
湿性咳嗽	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
口腔咽頭痛	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
胃腸障害	34	(20.7)	52	13	(7.9)	18	42	(26.4)	65	23	(14.5)	31
便秘	9	(5.5)	9	5	(3.0)	5	9	(5.7)	10	7	(4.4)	8
悪心	8	(4.9)	8	3	(1.8)	3	6	(3.8)	10	4	(2.5)	8
下痢	6	(3.7)	7	1	(0.6)	1	5	(3.1)	5	2	(1.3)	2
嘔吐	3	(1.8)	3	2	(1.2)	2	8	(5.0)	10	3	(1.9)	3
歯痛	4	(2.4)	4	0		0	5	(3.1)	6	1	(0.6)	1
腹部不快感	5	(3.0)	5	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2	2	(1.3)	2
消化不良	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	3	(1.9)	5	0		0
上腹部痛	1	(0.6)	1	0		0	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
嚥下障害	0		0	0		0	3	(1.9)	3	3	(1.9)	3
胃腸障害	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	0		0	0		0
腹痛	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
齲歯	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
口内乾燥	1	(0.6)	3	1	(0.6)	3	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
口腔内潰瘍形成	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
腹部膨満	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
下腹部痛	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
便意切迫	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
胃炎	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
歯肉炎	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
痔核	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
歯周炎	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
口内炎	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
肛門出血	0		0	0		0	1	(0.6)	2	0		0
心窩部不快感	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
肝胆道系障害	3	(1.8)	3	3	(1.8)	3	5	(3.1)	5	4	(2.5)	4
肝機能異常	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	5	(3.1)	5	4	(2.5)	4
急性胆嚢炎	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
肝損傷	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
皮膚および皮下組織障害	17	(10.4)	21	3	(1.8)	3	15	(9.4)	17	2	(1.3)	3
湿疹	3	(1.8)	4	0		0	4	(2.5)	4	1	(0.6)	1
そう痒症	4	(2.4)	4	1	(0.6)	1	3	(1.9)	3	0		0
発疹	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	3	(1.9)	4	1	(0.6)	2
ざ瘡	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
皮膚炎	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
アトピー性皮膚炎	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
過角化	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
ひび・あかぎれ	2	(1.2)	2	0		0	0		0	0		0
接触性皮膚炎	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
貨幣状湿疹	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
紅斑	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
皮下出血	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
そう痒性皮疹	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
皮膚病変	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
爪床の炎症	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
筋骨格系および結合組織障害	10	(6.1)	10	2	(1.2)	2	10	(6.3)	11	4	(2.5)	5
関節痛	2	(1.2)	2	0		0	1	(0.6)	1	0		0
四肢痛	1	(0.6)	1	0		0	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
筋骨格硬直	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	2	1	(0.6)	2
背部痛	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
筋肉痛	2	(1.2)	2	0		0	0		0	0		0
痛風性関節炎	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
筋固縮	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
筋骨格痛	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
斜頸	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
関節可動域低下	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
筋骨格系および結合組織障害（続き）												
筋肉疲労	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
項部硬直	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
腎および尿路障害	4	(2.4)	5	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2	2	(1.3)	2
尿閉	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
排尿困難	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
糖尿	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
頻尿	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
蛋白尿	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
尿失禁	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
生殖系および乳房障害	2	(1.2)	3	2	(1.2)	3	1	(0.6)	1	0		0
月経過多	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
不規則月経	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
乳頭痛	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
卵巣嚢胞捻転	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(15.2)	32	17	(10.4)	21	27	(17.0)	52	23	(14.5)	47
注射部位疼痛	11	(6.7)	13	10	(6.1)	11	21	(13.2)	29	19	(11.9)	27
注射部位硬結	4	(2.4)	4	4	(2.4)	4	6	(3.8)	13	5	(3.1)	12
発熱	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0
注射部位腫脹	0		0	0		0	4	(2.5)	6	3	(1.9)	5
無力症	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0		0	0		0
胸部不快感	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
易刺激性	2	(1.2)	2	2	(1.2)	2	0		0	0		0
胸痛	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
異常感	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
歩行障害	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
空腹	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
注射部位血腫	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
注射部位熱感	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
倦怠感	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）												
浮腫	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
血管穿刺部位腫脹	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
臨床検査	22	(13.4)	30	16	(9.8)	21	23	(14.5)	40	19	(11.9)	31
体重減少	7	(4.3)	7	5	(3.0)	5	3	(1.9)	3	1	(0.6)	1
体重増加	0		0	0		0	7	(4.4)	7	7	(4.4)	7
尿中血陽性	2	(1.2)	2	0		0	3	(1.9)	3	3	(1.9)	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	3	(1.9)	3	2	(1.3)	2
血中ブドウ糖増加	2	(1.2)	2	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2	2	(1.3)	2
血中コレステロール増加	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0	0		0	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
血圧上昇	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
血中トリグリセリド増加	2	(1.2)	2	0		0	0		0	0		0
血中尿素増加	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0
心電図ＱＴ延長	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	2	1	(0.6)	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0	0		0	2	(1.3)	2	2	(1.3)	2
肝機能検査異常	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
低比重リポ蛋白増加	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
尿中蛋白陽性	0		0	0		0	2	(1.3)	2	1	(0.6)	1
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
血中重炭酸塩減少	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
血中ビリルビン増加	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
血中クロール増加	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
血中クレアチニン増加	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
血圧低下	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
血中ナトリウム減少	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ						PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象			有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
臨床検査（続き）												
グリコヘモグロビン増加	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
好中球数増加	0		0	0		0	1	(0.6)	2	1	(0.6)	1
白血球数減少	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
白血球数増加	0		0	0		0	1	(0.6)	2	1	(0.6)	1
血中リン減少	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
リンパ球百分率減少	0		0	0		0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	13	(7.9)	20	2	(1.2)	6	11	(6.9)	11	1	(0.6)	1
裂傷	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2	0		0
擦過傷	4	(2.4)	4	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0
頭部損傷	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0
挫傷	3	(1.8)	3	0		0	0		0	0		0
転倒	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
靭帯捻挫	0		0	0		0	2	(1.3)	2	0		0
皮下血腫	1	(0.6)	1	0		0	1	(0.6)	1	0		0
口唇損傷	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
足関節部骨折	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
節足動物刺傷	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
眼窩周囲血腫	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
引っかき傷	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0		0	0		0
腱断裂	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0
熱傷	0		0	0		0	1	(0.6)	1	0		0
肛門損傷	1	(0.6)	1	0		0	0		0	0		0

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.2

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.13.2-16 に示す。

二重盲検期にプラセボ群の 1 例（国：日本）が意識消失を発現し，転帰は「死亡」であった。意識消失と同時に心不全の徴候が認められており，治験担当医師は主な死因を心不全と推定した。治験担当医師が判定した治験薬との因果関係は，「関連なし」であった。

表 2.7.6.13.2-16 死亡例の一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	性別	年齢（歳）	有害事象（PT）	重症度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）[b]	継続期間（日）	治験薬の処置	治験薬との因果関係	転帰
プラセボ群										
811705	男性	74	意識消失	高度	84	75	-	非該当	関連なし	死亡

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b：被験者の直近の治験薬投与量
MedDRA/J Ver. 14.1
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 25

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象（二重盲検期）を表 2.7.6.13.2-17 に示す。

二重盲検期における重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群で死亡例を含めて 15.2%（25/164 例，28 件），PALI palm 群で 6.3%（10/159 例，12 件）であり，PALI palm 群に比べてプラセボ群で高かった。大部分が SOC で精神障害に分類される有害事象であり，PT では精神症状（プラセボ群 7.9%，PALI palm 群 2.5%）及び統合失調症（プラセボ群 1.8%，PALI palm 群 2.5%）が多かった。これらの有害事象は，原疾患の悪化により被験者が入院したため，重篤と判定された。上記以外の重篤な有害事象の発現頻度は，いずれも各群 2 例以下であった。

後観察期に重篤な有害事象を発現した被験者は，プラセボ群で 4 例，PALI palm 群で 6 例であった。PALI palm 群で認められた事象は，精神症状（2 例），統合失調症（2 例），幻聴（1 例）及びアカシジア（1 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-17 重篤な有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	プラセボ			PALI palm		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現被験者数	25	(15.2)	28	10	(6.3)	12
代謝および栄養障害	2	(1.2)	2	0		0
脱水	1	(0.6)	1	0		0
低ナトリウム血症	1	(0.6)	1	0		0
精神障害	21	(12.8)	21	9	(5.7)	10
精神症状	13	(7.9)	13	4	(2.5)	4
統合失調症	3	(1.8)	3	4	(2.5)	5
自殺企図	2	(1.2)	2	0		0
妄想	1	(0.6)	1	0		0
幻聴	1	(0.6)	1	0		0
精神状態変化	0		0	1	(0.6)	1
自傷行動	1	(0.6)	1	0		0
神経系障害	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
痙攣	0		0	1	(0.6)	1
てんかん	1	(0.6)	1	0		0
意識消失	1	(0.6)	1	0		0
胃腸障害	1	(0.6)	1	0		0
胃炎	1	(0.6)	1	0		0
肝胆道系障害	1	(0.6)	1	0		0
急性胆嚢炎	1	(0.6)	1	0		0
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	1	0		0
卵巣嚢胞捻転	1	(0.6)	1	0		0
傷害、中毒および処置合併症	0		0	1	(0.6)	1
足関節部骨折	0		0	1	(0.6)	1

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 26

③ 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した被験者についての叙述を 2.7.4.7（付録）に示す。

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（二重盲検期）を表 2.7.6.13.2-18 に，有害事象による投与中止例一覧を表 2.7.6.13.2-19 に示す。

二重盲検期に投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群で 29.9%（49/164 例，49 件），PALI palm 群で 17.0%（27/159 例，28 件）であり，PALI palm 群に比べてプラセボ群で高かった。両群ともに SOC で精神障害に分類される有害事象が多かった。PT では精神症状（プラセボ群 15.2%，PALI palm 群 6.3%）及び統合失調症（プラセボ群 4.3%，PALI palm 群 3.1%）が多く，発現割合はいずれもプラセボ群で高かった。上記以外の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，いずれも各群 2 例以下であった。

投与中止に至った有害事象のうち，プラセボ群では 49 件中 17 件，PALI palm 群では 28 件中 8 件が，治験担当医師により重篤と判定された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-18 投与中止に至った有害事象（二重盲検期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	プラセボ			PALI palm		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	164			159		
事象発現被験者数	49	(29.9)	49	27	(17.0)	28
代謝および栄養障害	1	(0.6)	1	0		0
低ナトリウム血症	1	(0.6)	1	0		0
精神障害	45	(27.4)	45	22	(13.8)	22
精神症状	25	(15.2)	25	10	(6.3)	10
統合失調症	7	(4.3)	7	5	(3.1)	5
妄想	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
不眠症	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
精神病性障害	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2
自殺企図	2	(1.2)	2	0		0
激越	1	(0.6)	1	0		0
怒り	0		0	1	(0.6)	1
不安	1	(0.6)	1	0		0
うつ病	0		0	1	(0.6)	1
幻聴	1	(0.6)	1	0		0
被害妄想	1	(0.6)	1	0		0
精神状態変化	0		0	1	(0.6)	1
衝動制御障害	1	(0.6)	1	0		0
自傷行動	1	(0.6)	1	0		0
神経系障害	2	(1.2)	2	4	(2.5)	4
パーキンソニズム	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
痙攣	0		0	1	(0.6)	1
精神運動亢進	0		0	1	(0.6)	1
鎮静	0		0	1	(0.6)	1
失神	1	(0.6)	1	0		0
肝胆道系障害	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
急性胆嚢炎	1	(0.6)	1	0		0
肝機能異常	0		0	1	(0.6)	1
傷害、中毒および処置合併症	0		0	1	(0.6)	1
足関節部骨折	0		0	1	(0.6)	1

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 27

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］

プラセボ群

被験者番号	国	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬の処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
810604	日本	男性	64	Sleeplessness	不眠症	軽度	非重篤	10	100	13	回復	投与中止	なし	関連なし
810703	日本	女性	63	exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	軽度	非重篤	42	75	23	回復	投与中止	あり	関連なし
810704	日本	男性	56	exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	8	150	15	回復	投与中止	あり	関連なし
810804	日本	男性	65	Psychiatric symptom aggravated	精神症状	中等度	重篤	63	75	8	回復	投与中止	あり	関連なし
810911	日本	女性	51	Delusion aggravated	妄想	中等度	非重篤	47	75	9	回復	投与中止	あり	関連なし
811106	日本	女性	25	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	24	100		未回復	投与中止	あり	多分なし
811205	日本	女性	38	Agitation	激越	中等度	非重篤	20	100		未回復	投与中止	なし	関連なし
811307	日本	男性	69	exacerbation of Psychiatric Symptom	精神症状	中等度	非重篤	22	100	15	回復	投与中止	あり	関連なし
811404	日本	男性	49	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	34	100	8	回復	投与中止	あり	関連なし
811503	日本	女性	38	EXACERBATION OF PSYCHIATRIC SYMPTOM	精神症状	中等度	非重篤	64	75		軽快	投与中止	あり	多分なし
811601	日本	女性	39	self-injury	自傷行動	軽度	非重篤	37	100	30	回復	投与中止	あり	関連なし
811603	日本	女性	55	insomnia	不眠症	中等度	非重篤	8	100		未回復	投与中止	あり	関連なし
811901	日本	女性	54	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	22	100	8	回復	投与中止	あり	可能性小
811902	日本	男性	30	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	45	75	12	回復	投与中止	あり	可能性大
812203	日本	女性	46	Deterioration of Psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	18	100	12	回復	投与中止	あり	可能性大
812204	日本	男性	51	Deterioration of psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	28	100	65	回復	投与中止	あり	可能性大
812302	日本	男性	33	exacerbation of the primary disease	統合失調症	中等度	非重篤	51	75	5	回復	投与中止	あり	可能性大
812305	日本	男性	42	Exacerbation of the Primary disease	統合失調症	軽度	非重篤	4	150	11	回復	投与中止	なし	多分なし

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

プラセボ群

被験者番号	国	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬の処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
812601	日本	男性	65	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	39	75	35	回復	投与中止	あり	関連なし
812602	日本	女性	71	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	26	100	14	回復	投与中止	あり	関連なし
813104	日本	女性	56	persecutory delusion	被害妄想	中等度	非重篤	17	100		未回復	投与中止	あり	多分なし
813206	日本	女性	35	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	非重篤	53	75		未回復	投与中止	あり	関連なし
813210	日本	女性	61	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	非重篤	8	150	78	回復	投与中止	あり	関連なし
813301	日本	女性	42	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	13	100	23	回復	投与中止	あり	関連なし
813303	日本	女性	52	Exacerbation of Drug-induced parkinsonism	パーキンソニズム	中等度	非重篤	44	75	36	回復	投与中止	あり	可能性大
813305	日本	女性	46	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	50	75	62	回復	投与中止	あり	関連なし
813306	日本	女性	49	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	17	100	27	回復	投与中止	あり	関連なし
813401	日本	女性	46	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	49	75	44	回復	投与中止	あり	関連なし
814301	日本	男性	52	poor impulse control aggravated	衝動制御障害	中等度	非重篤	36	100	57	回復	投与中止	なし	可能性小
814802	日本	男性	32	Exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	高度	非重篤	26	100		未回復	投与中止	あり	可能性小
820301	韓国	女性	41	aggravation of schizophrenia	統合失調症	中等度	非重篤	61	75	26	回復	投与中止	あり	多分なし
820306	韓国	男性	51	aggravation of schizophrenia	統合失調症	中等度	非重篤	5	150	21	回復	投与中止	あり	多分なし
820308	韓国	男性	30	suicide attempt	自殺企図	高度	重篤	6	150	23	回復	投与中止	あり	多分なし
820405	韓国	女性	40	Anxiety	不安	中等度	非重篤	11	100	11	回復	投与中止	あり	多分なし
820705	韓国	男性	41	schizophrenia symptom aggravation	精神症状	中等度	重篤	33	100	32	回復	投与中止	あり	可能性大

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

プラセボ群

被験者番号	国	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬の処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
820706	韓国	女性	49	aggravated psychotic symptom	精神症状	高度	重篤	22	100	24	回復	投与中止	あり	可能性大
820807	韓国	女性	39	Psycotic Symptom aggravation	精神症状	中等度	重篤	11	100	30	回復	投与中止	あり	関連なし
821203	韓国	男性	39	exacerbation of schizophrenia	統合失調症	中等度	重篤	84	75	15	回復	投与中止	あり	関連なし
821204	韓国	女性	35	suicidal attempt	自殺企図	高度	重篤	22	100	29	回復	投与中止	あり	関連なし
860106	台湾	男性	32	fainting	失神	高度	非重篤	12	100	1	回復	投与中止	なし	可能性小
860315	台湾	女性	31	Acute Cholecystitis	急性胆嚢炎	高度	重篤	38	75	22	回復	投与中止	あり	多分なし
860409	台湾	女性	50	Psychosis with severe irritability	精神病性障害	高度	非重篤	12	100	80	回復	投与中止	あり	可能性小
860411	台湾	女性	50	Delusion	妄想	軽度	重篤	20	100	47	回復	投与中止	あり	多分なし
860608	台湾	男性	44	Schizophrenia relapse	統合失調症	中等度	重篤	4	150	12	回復	投与中止	あり	可能性小
860610	台湾	男性	30	Deterioration of psychotic symptoms	精神症状	中等度	重篤	8	100	59	回復	投与中止	あり	可能性小
860706	台湾	女性	27	Hyponatremia	低ナトリウム血症	中等度	重篤	22	100	22	回復	投与中止	あり	関連なし
860710	台湾	女性	48	Psychotic symptoms relapse	精神症状	高度	重篤	25	100		不明	投与中止	あり	関連なし
861101	台湾	女性	40	Schizophrenia, relapse	統合失調症	高度	重篤	54	75	19	回復	投与中止	あり	多分なし
861103	台湾	男性	37	Audio hallucination exacerbation	幻聴	高度	重篤	56	75	22	回復	投与中止	あり	多分なし

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

PALI palm 群

被験者番号	国	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬の処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
810204	日本	男性	48	exacerbation of drug induced parkinsonism	パーキンソニズム	中等度	非重篤	1	150	29	回復	投与中止	なし	可能性小
810302	日本	男性	41	Irascible increased	怒り	高度	非重篤	17	100	28	回復	投与中止	なし	可能性大
810602	日本	男性	56	Sleeplessness	不眠症	軽度	非重篤	23	100	49	回復	投与中止	あり	関連なし
810706	日本	男性	60	exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	3	150	6	回復	投与中止	あり	多分なし
810802	日本	女性	40	Psychiatric symptom aggravated	精神症状	中等度	非重篤	1	150	11	回復	投与中止	あり	関連なし
810803	日本	女性	66	Psychiatric symptom aggravated	精神症状	中等度	非重篤	22	100	77	回復	投与中止	あり	関連なし
810901	日本	男性	44	Depression	うつ病	中等度	非重篤	6	150	62	回復	投与中止	あり	関連なし
810904	日本	女性	47	delusions aggravated	妄想	高度	非重篤	49	75		未回復	投与中止	あり	多分なし
810908	日本	男性	38	Psychiatric symptom aggravated	精神症状	高度	非重篤	54	75		未回復	投与中止	あり	可能性大
811308	日本	女性	65	Oversedation	鎮静	中等度	非重篤	9	100	15	回復	投与中止	あり	可能性大
811403	日本	男性	34	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	非重篤	3	150	16	回復	投与中止	あり	関連なし
811604	日本	女性	27	Hepatic function abnormal	肝機能異常	軽度	非重篤	8	100		軽快	投与中止	あり	多分なし
811605	日本	男性	31	exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	5	150	37	回復	投与中止	あり	関連なし
811804	日本	男性	73	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	6	150	36	回復	投与中止	あり	多分なし
812404	日本	女性	78	aggravation of primary disease	統合失調症	中等度	非重篤	39	75	16	回復	投与中止	あり	関連なし
813209	日本	男性	48	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	35	75	42	回復	投与中止	あり	関連なし
813307	日本	男性	30	Exacerbation of pyschiatric symptom	精神症状	高度	非重篤	7	150	23	回復	投与中止	あり	関連なし
813501	日本	男性	32	Psychomotor excitement	精神運動亢進	中等度	非重篤	23	100	7	回復	投与中止	あり	関連なし
820303	韓国	男性	25	aggravation of schizophrenia	統合失調症	高度	重篤	10	100	125	回復	投与中止	あり	多分なし

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.13.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

PALI palm 群

被験者番号	国	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬の処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
820709	韓国	男性	40	worsening schizophrenia	統合失調症	高度	重篤	5	150	80	回復	投与中止	あり	可能性小
860317	台湾	男性	50	Right ankle fracture	足関節部骨折	高度	重篤	10	100		軽快	投与中止	あり	関連なし
860402	台湾	男性	36	Acute exacerbation of psychosis	精神病性障害	中等度	非重篤	5	150	25	回復	投与中止	あり	可能性大
860406	台湾	男性	47	worsened psychosis	精神病性障害	中等度	非重篤	11	100		軽快	投与中止	あり	可能性大
860501	台湾	女性	41	EXACERBATION OF PSYCHOTIC SYMPTOMS	精神症状	中等度	非重篤	71	75	18	回復	投与中止	あり	可能性小
860709	台湾	男性	29	Schizophrenia relapse	統合失調症	高度	重篤	30	100	15	回復	投与中止	あり	可能性大
860905	台湾	女性	43	schizophrenia, relapsed	統合失調症	高度	重篤	13	100	297	回復	投与中止	あり	ほぼ確実
861006	台湾	男性	49	Convulsion	痙攣	高度	重篤	29	100	43	回復	投与中止	あり	可能性小
				Altered mental status	精神状態変化	高度	重篤	29	100	43	回復	投与中止	あり	可能性小

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b：転帰が「回復」又は「軽快」の場合に発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.18

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

プロラクチンの平均値は，プラセボ群ではベースライン時から最終評価時にかけて低下したが，PALI palm 群ではわずかに上昇した。その他の検査項目（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群，PALI palm 群ともに，いずれの検査項目でも二重盲検期を通じて小さく，治験薬投与によると考えられる変化は認められなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

性別のプロラクチン値の推移（検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量）を表 2.7.6.13.2-20 に示す。

ベースライン時のプロラクチンの平均値は，プラセボ群の男性で 28.189 ng/mL，女性で 74.815 ng/mL，PALI palm 群の男性で 30.570 ng/mL，女性で 68.728 ng/mL であり，いずれも基準値（男性：4.29～13.69 ng/mL，閉経前の女性：4.91～29.32 ng/mL，閉経後の女性：3.12～15.39 ng/mL）を上回っていた。プラセボ群のプロラクチンの平均値は，ベースライン時から最終評価時にかけて，男女ともに低下した。最終評価時のベースラインからの平均変化量は，男性で-19.853 ng/mL，女性で-60.983 ng/mL であり，低下の程度は男性に比べて女性で大きかった。一方，PALI palm 群のプロラクチンの平均値は，男性では二重盲検期を通じてほとんど変化せず，女性ではベースライン時から最終評価時にかけてわずかに上昇した（最終評価時の平均変化量：10.634 ng/mL）。

プロラクチンがベースライン時に基準値内又は基準値下限未満で，最終評価時に基準値上限を上回った被験者は，男性が 19 例（プラセボ群 1 例，PALI palm 群 18 例），女性が 13 例（プラセボ群 3 例，PALI palm 群 10 例）であり，男女ともにプラセボ群よりも PALI palm 群で多かった。一方，プロラクチンがベースライン時に基準値内又は基準値上限超で，最終評価時に基準値下限を下回った被験者は，男性が 17 例（プラセボ群 16 例，PALI palm 群 1 例），女性が 6 例（すべてプラセボ群）であり，男女ともに PALI palm 群よりもプラセボ群で多かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

表 2.7.6.13.2-20 性別のプロラクチン値の推移［安全性の解析対象集団］

	評価時期	検査値（ng/mL）						ベースラインからの変化量（ng/mL）					
		被験者数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
男性													
プラセボ	ベースライン時	83	28.189	20.9650	25.500	0.39	87.44						
	Day 8	80	7.779	8.5012	6.065	0.35	67.34	80	-19.486	18.4477	-18.295	-73.28	6.68
	Day 36	64	7.472	6.7109	5.710	1.08	40.37	64	-19.924	17.7776	-19.690	-67.17	2.53
	Day 92	37	8.074	4.4437	7.520	1.64	23.70	37	-17.865	17.1512	-18.490	-59.98	11.16
	最終評価時	80	7.413	5.3536	6.065	1.08	34.44	80	-19.853	19.2045	-18.955	-71.82	11.16
PALI palm	ベースライン時	101	30.570	24.1608	23.350	0.74	114.00						
	Day 8	96	30.675	25.1723	24.600	1.87	153.30	96	0.884	19.9448	-0.380	-43.84	101.42
	Day 36	72	32.011	25.7200	24.580	3.70	161.90	72	0.576	23.1670	-0.730	-50.22	110.02
	Day 92	57	30.967	27.2759	22.540	3.56	177.40	57	-2.229	24.3684	-1.300	-48.60	125.52
	最終評価時	96	30.725	24.0963	23.605	1.87	177.40	96	0.934	23.5378	-0.295	-48.60	125.52
女性													
プラセボ	ベースライン時	81	74.815	64.9491	58.470	0.36	263.70						
	Day 8	78	15.182	24.6075	9.375	0.49	175.30	78	-58.719	59.7854	-46.100	-252.51	51.07
	Day 36	53	12.391	22.1767	8.240	2.67	165.00	53	-50.964	49.9846	-37.380	-177.81	15.83
	Day 92	25	10.049	8.0165	7.790	2.40	33.44	25	-52.508	48.8915	-50.170	-167.11	13.35
	最終評価時	78	12.918	19.7805	8.065	2.40	165.00	78	-60.983	59.5860	-51.435	-252.51	20.19
PALI palm	ベースライン時	58	68.728	50.8681	59.735	3.70	206.00						
	Day 8	58	73.956	50.3970	68.690	9.05	294.40	58	5.228	48.3223	-2.880	-83.29	156.90
	Day 36	48	78.482	54.0825	67.650	9.84	252.90	48	7.307	57.5626	3.095	-114.24	219.62
	Day 92	41	74.504	48.3221	62.490	17.95	219.40	41	8.395	52.7430	13.400	-103.46	181.42
	最終評価時	58	79.361	53.6950	63.680	16.22	238.90	58	10.634	55.3172	9.705	-103.46	226.70

参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 35

c) 個々の被験者の変化

プラセボ群，PALI palm 群ともに，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の各項目で，基準値内から基準値下限未満又は基準値上限超への検査値の変動が認められた被験者もいたが，プロラクチンを除いて治験薬投与によると考えられる変化はみられなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

PALI palm 群では，二重盲検期及び後観察期を通じて臨床検査値に関連する重篤な有害事象は認められなかったが，1 例が軽度の肝機能異常（AST 及び ALT の最高値：それぞれ 95 及び 192 U/L）のため治験薬の投与を中止した。本事象は対処治療により軽快し，治験薬との因果関係は「多分なし」であった（表 2.7.6.13.2-19）。上記以外に，プラセボ群の 1 例が重篤な低ナトリウム血症のため治験薬の投与を中止した。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）

血圧，脈拍数及び体温のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群，PALI palm 群ともに二重盲検期を通じて小さく，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

b) 体重，ウエスト周囲径及び BMI

体重，ウエスト周囲径及び BMI のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群，PALI palm 群ともに二重盲検期を通じて小さく，プラセボ群で平均体重の軽微な減少（最終評価時の平均変化量：-1.57 kg）がみられたものの，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

最終評価時の体重がベースライン時と比較して 7%以上増加した被験者の割合は，プラセボ群で 2.4%（4/164 例），PALI palm 群で 9.4%（15/159 例）であり，プラセボ群よりも PALI palm 群で高かった。一方，最終評価時の体重がベースライン時と比較して 7%以上減少した被験者の割合は，プラセボ群で 12.2%（20/164 例），PALI palm 群で 5.0%（8/159 例）であり，PALI palm 群よりもプラセボ群で高かった。また，体重に関連する有害事象の発現状況でも同様の傾向がみられた。即ち，二重盲検期中の体重増加の発現割合は，PALI palm 群（4.4%，7/159 例）の方がプラセボ群（0/164 例）よりも高く，体重減少の発現割合は，プラセボ群（4.3%，7/164 例）の方が PALI palm 群（1.9%，3/159 例）よりも高かった。

c) 心電図

心電図パラメータ（心拍数，PR，QRS，RR，QT）の二重盲検期最大値をみると，プラセボ群，PALI palm 群ともに，投与前平均値からの平均変化量はいずれのパラメータでも小さく，二重盲検期を通じて臨床的に問題となる変化は認められなかった。また，QT の線形回帰モデルから導出した補正値（QTcLD）の投与前平均値及び二重盲検期最大値（いずれも平均値）は，プラセボ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

群でそれぞれ 381.8 及び 390.7 msec，PALI palm 群でそれぞれ 380.6 及び 393.6 msec であり，両群とも二重盲検期中に軽微な延長が認められたが，臨床的に問題となる変化ではなかった。

QTcLD の二重盲検期最大値が 480 msec を超えた被験者は，プラセボ群，PALI palm 群ともに認められなかった。しかし，QTcLD の投与前平均値が正常（≤450 msec）であったプラセボ群の被験者 152 例中 1 例及び PALI palm 群の被験者 144 例中 3 例で，二重盲検期最大値が 450 msec を上回った。また，QTcLD（二重盲検期最大値）の投与前平均値からの変化量が 60 msec を超えた被験者が，プラセボ群で 6 例（3.9%），PALI palm 群で 5 例（3.4%）認められ，変化量が>30～60 msec であった被験者が，プラセボ群で 24 例（15.7%），PALI palm 群で 31 例（21.1%）認められた。QTcLD の延長を認めた被験者の割合について，プラセボ群と PALI palm 群の間に大きな違いはなかった。

二重盲検期に QT 間隔延長が有害事象として報告された被験者は，各群 1 例のみであった。また，プラセボ群，PALI palm 群ともに，心電図に関連する重篤な有害事象は認められず（表 2.7.6.13.2-17），心電図に関連する有害事象のために治験薬の投与を中止した被験者もいなかった（表 2.7.6.13.2-18）。

d) DIEPSS

DIEPSS の各評価項目のスコアをみると，最終評価時の値及び二重盲検期最大値のベースラインからの変化量（中央値）は，プラセボ群，PALI palm 群ともに，いずれの評価項目でも 0.0 であり，二重盲検期を通じて特記すべき変化は認められなかった。一方，最終評価時の合計スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で-0.7，PALI palm 群で-0.2 であり，両群ともに，全般的な錐体外路症状の軽度な改善がみられた。

e) C-SSRS

C-SSRS を用いた評価で二重盲検期中に自殺念慮を認めた被験者は，プラセボ群で 9.8%（16/164 例），PALI palm 群で 10.1%（16/158 例）であり，自殺行動を認めた被験者は，プラセボ群で 1.2%（2/164 例），PALI palm 群で 0.6%（1/158 例）であった。PALI palm 群で認められた自殺関連事象のうち，治験担当医師が有害事象と判定したものはなかった。

自殺念慮の最大のスコアが，治験薬投与前より二重盲検期に悪化した被験者は，プラセボ群で 6.3%（10/160 例），PALI palm 群で 4.7%（7/148 例）であり，発現割合は両群で類似していた。また，重篤なものはなかった。

ベースライン時に自殺念慮及び自殺行動をいずれも認めなかった被験者（プラセボ群 123 例，PALI palm 群 114 例）のうち，二重盲検期に自殺念慮を認めた被験者は，プラセボ群で 3 例（2.4%），PALI palm 群で 5 例（4.4%）であり，二重盲検期に自殺行動を認めた被験者は，プラセボ群の 1 例（0.8%）のみであった。また，ベースライン時に自殺念慮を認めた被験者（プラセボ群 19 例，PALI palm 群 16 例）のうち，二重盲検期に自殺行動を認めた被験者は，プラセボ群の 1 例（5.3%）のみであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

f) 注射部位反応

治験薬投与約 30 分後に医師が注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）を評価した結果，二重盲検期を通じて，発赤，腫脹又は硬結がプラセボ群及び PALI palm 群ともに 17.5%以下の被験者で認められたが大部分は軽度であり，投与部位の忍容性は良好であった。また，PALI palm 群で疼痛を認めた被験者は，Day 1（1 回目投与後）に 34.6%，Day 8（2 回目投与後）に 34.5%であったが，Day 36（3 回目投与後）には 26.6%，Day 64（4 回目投与後）には 25.7%へ減少した。プラセボ群で疼痛を認めた被験者の割合は，二重盲検期を通じて PALI palm 群と同程度であった。

治験薬投与約 30 分後に被験者が VAS を用いて注射時の疼痛を評価した結果，Day 1（1 回目投与後）及び Day 64（4 回目投与後）の VAS の平均値は，プラセボ群でそれぞれ 31.5 及び 24.3 mm，PALI palm 群でそれぞれ 27.5 及び 23.8 mm であり，両群ともに投与回数に伴って低下した。また，注射時の疼痛を投与部位別に集計したところ，Day 36（3 回目投与後）及び Day 64（4 回目投与後）の VAS の平均値は，PALI palm 群では三角筋内投与時（21.1～23.8 mm）の方が臀部筋内投与時（31.1～33.1 mm）に比べて低く，プラセボ群では投与部位にかかわらず同程度の範囲内（19.7～26.7 mm）にあった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

(7) 薬物動態の結果

1) 血漿中パリペリドン濃度

PALI palm を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の記述統計量を表 2.7.6.13.2-21 に示す。また，血漿中パリペリドン濃度－時間推移（個別値及び中央値）を図 2.7.6.13.2-5 に示す。

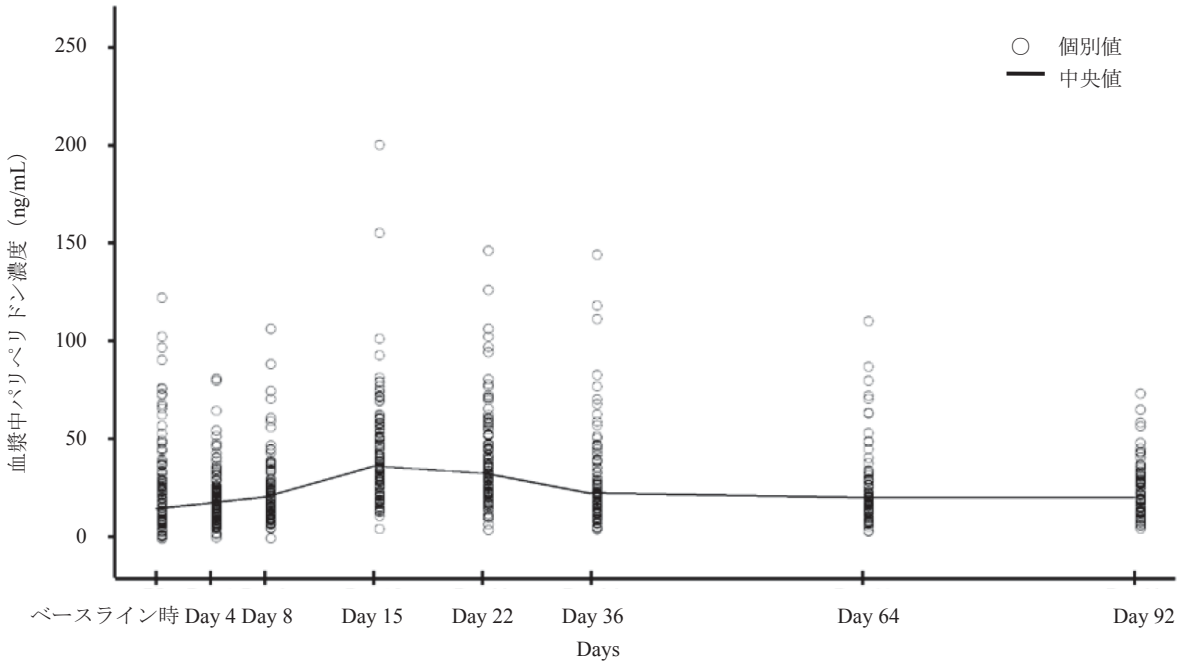
1 回目（Day 1）に PALI palm 150 mg eq.を投与後，血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は，Day 4 に 20.6（17.3） ng/mL，Day 8（2 回目投与前）に 22.8（20.2） ng/mL を示した。また，2 回目（Day 8）に PALI palm 100 mg eq.を投与後，血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は Day 15 に最高値［41.9（36.0） ng/mL］に達し，Day 36（3 回目投与前）には 29.3（22.3） ng/mL に低下した。Day 8 と Day 36 の平均値（中央値）は同程度の値であり，血漿中パリペリドン濃度の個別値の範囲も，Day 8 と Day 36 で重なり合っていた。更に，Day 64 及び Day 92 の血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は，それぞれ 24.9（20.0）及び 23.8（20.1） ng/mL で同程度の値であり，かつ，それらの時点における血漿中パリペリドン濃度の個別値は，Day 8 及び Day 36 に得られた血漿中パリペリドン濃度の分布の範囲内にあった。

したがって，トラフ時の血漿中パリペリドン濃度は，PALI palm の最初の 2 回の投与によりみかけの定常状態（75 mg eq.反復投与時の定常状態における血漿中パリペリドンの濃度範囲）に達するものと考えられ，以後は PALI palm 75 mg eq.を 4 週間隔で投与することにより維持された。

表 2.7.6.13.2-21 血漿中パリペリドン濃度の記述統計量［薬物動態の解析対象集団］

	被験者数	血漿中パリペリドン濃度（ng/mL）					
		平均値	(SD)	%CV	中央値	最小値	最大値
Day 1（ベースライン時）[a]	153	20.8	(23.6)	113.8	14.5	BQL	123
Day 1 に PALI palm 150 mg eq.を三角筋内投与							
Day 4	128	20.6	(14.0)	67.8	17.3	0.282	81.6
Day 8[a]	135	22.8	(16.0)	70.1	20.2	0.260	107
Day 8 に PALI palm 100 mg eq.を三角筋内投与							
Day 15	128	41.9	(26.0)	62.0	36.0	4.78	201
Day 22	121	39.0	(24.1)	61.7	32.7	4.35	147
Day 36[a]	107	29.3	(23.9)	81.8	22.3	4.52	145
Day 36 に PALI palm 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内投与							
Day 64[a]	97	24.9	(18.5)	74.4	20.0	3.68	111
Day 64 に PALI palm 75 mg eq.を三角筋内又は臀部筋内投与							
Day 92	92	23.8	(13.4)	56.3	20.1	5.26	74.1

%CV：変動係数，BQL：定量下限未満
a：治験薬投与前に採血した。
参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Table 18



参照元：5.3.5.1.1　PALM-JPN-4 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.13.2-5 血漿中パリペリドン濃度－時間推移（個別値及び中央値）
［薬物動態の解析対象集団］

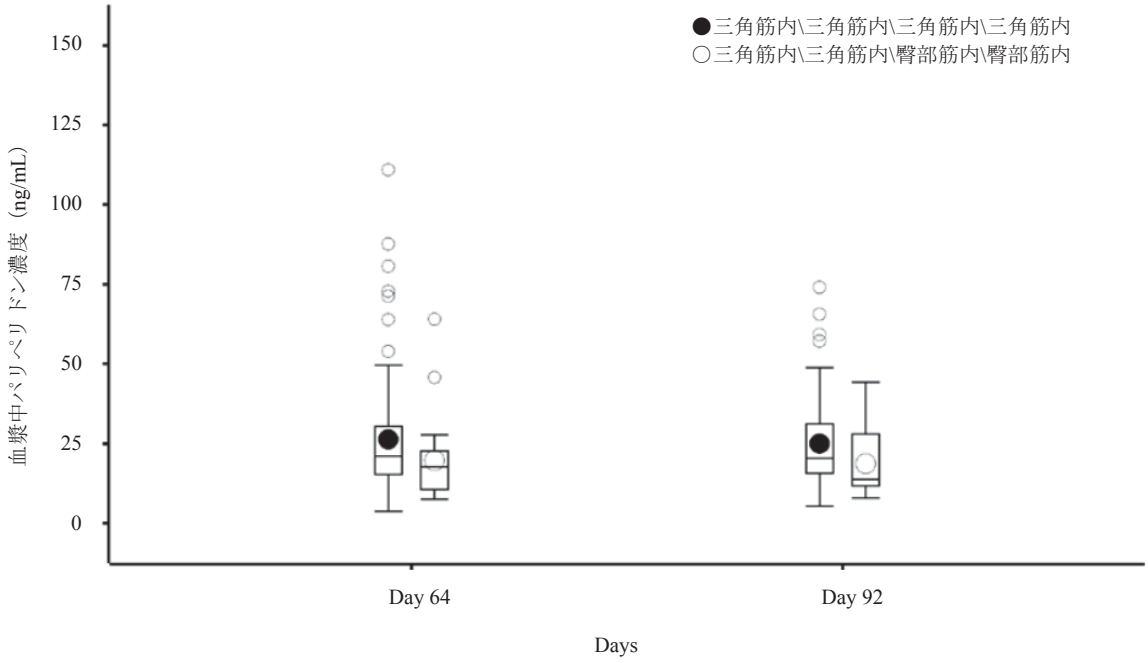
2)　投与部位間の比較

PALI palm を三角筋内又は臀部筋内に投与した時点［Day 64（3 回目投与 28 日後/4 回目投与前）及び Day 92（4 回目投与 28 日後）］の血漿中パリペリドン濃度を投与部位間で比較した。Day 64 及び Day 92 の血漿中パリペリドン濃度（投与部位別）を図 2.7.6.13.2-6 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

Day 64 及び Day 92 の血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は，治験薬を 4 回とも三角筋内投与された被験者と比較して，3 回目及び 4 回目に臀部筋内投与された被験者で若干低かった。しかし，これら 2 つのサブグループ間の差は，Day 36（1 回目及び 2 回目に三角筋内投与後/3 回目投与前）以前にも認められており，Day 36 から Day 92 にかけての血漿中濃度－時間推移（中央値）のパターンは，投与部位間で類似していた。

また，Day 64 及び Day 92 における血漿中パリペリドン濃度の分布範囲は，投与部位間で重なり合っており，PALI palm 投与時の血漿中パリペリドン濃度に対して，投与部位は大きな影響を及ぼさないものと考えられた。



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

図 2.7.6.13.2-6 Day 64 及び Day 92 の血漿中パリペリドン濃度（投与部位別）［薬物動態の解析対象集団］

3)　人種及び国による比較

薬物動態の解析対象集団のうち人種（国）の内訳は人種と国で一致しており，日本人（日本）が 49.0%（75/153 例），中国人（台湾）が 30.7%（47/153 例），韓国人（韓国）が 20.3%（31/153 例）であった。血漿中パリペリドン濃度の記述統計量を人種及び国別に算出した結果，Day 22 までの血漿中パリペリドン濃度の中央値は，日本人（日本）及び中国人（台湾）と比較して，韓国人（韓国）でやや高かった。しかし，血漿中パリペリドン濃度の分布範囲は，人種間及び国間で二重盲検期を通じて重なり合っており，PALI palm 投与時の血漿中パリペリドン濃度に対して，人種及び国は大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

4) ベースライン時の BMI 区分による比較

血漿中パリペリドン濃度の記述統計量をベースライン時の BMI 区分別に算出した結果，血漿中パリペリドン濃度の中央値は，二重盲検期を通じて，ベースライン時の BMI が 25 kg/m^2 未満（正常）であった被験者に比べ，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）又は 30 kg/m^2 以上（肥満）であった被験者で低かった。しかし，肥満及び過体重の被験者における血漿中パリペリドン濃度の個別値の大分部は，BMI が正常な被験者から得られた血漿中パリペリドン濃度の分布の範囲内にあった。

2.7.6.13.3 結論

アジア系の統合失調症患者を対象として，PALI palm を Day 1 に 150 mg eq.，Week 1 に 100 mg eq.，Week 5 及び 9 に 75 mg eq.の用量で筋肉内投与したときの有効性が示された。主要評価項目である最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に基づく解析の結果，統合失調症に対する PALI palm の治療効果は，プラセボに比べて統計学的に有意に優れていた。また，副次評価項目である CGI-S，PANSS レスポンダーレート及び PANSS 下位評価尺度スコアに基づく解析でも，PALI palm 群はプラセボ群に比べて統計学的に有意に優れていた。PALI palm を計 4 回投与した場合の安全性及び忍容性は良好であり，新たな安全性上の問題は認められなかった。血漿中パリペリドン濃度は，PALI palm の最初の 2 回の投与により速やかに治療濃度域及びみかけの定常状態（75 mg eq.反復投与時の定常状態における血漿中パリペリドンの濃度範囲）に達し，以後は PALI palm 75 mg eq.を 4 週間隔で投与することにより維持された。投与部位（三角筋内又は臀部筋内），人種及び国は，パリペリドンの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3644 \ 4.3 \ 2013-07-01 16:06

2.7.6.14　海外臨床第 II/III 相試験（R092670-SCH-201，参考資料：5.3.5.1.2）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル 50 mg eq.及び 100 mg eq.の有効性及び安全性を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

2.7.6.14.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.14.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象として 2 種類（50 mg eq.及び 100 mg eq.）の固定用量でパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の持効性注射剤（LAI）を投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm の使用に関連する疾患重症度の全般改善度をプラセボと比較評価すること。

・ パリペリドン徐放性製剤（ER），パリペリドン速放性製剤（IR）及び PALI palm LAI の薬物動態プロファイルについて検討し，パリペリドン ER 又はパリペリドン IR を PALI palm LAI と比較検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 II/III 相

(3) 試験デザイン

ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 男性及び女性患者。
2. 年齢が 18～65 歳の患者。
3. スクリーニング時の 1 年以上前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。
4. スクリーニング時の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 70 点以上 120 点以下，Day 1（二重盲検期の治験薬投与開始前）に 60 点以上 120 点以下であった患者。
5. 肥満度指数（BMI）が 15.0 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 以下である患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

6. スクリーニング時，Day -7（非盲検経口導入期の治験薬投与開始前）及び Day 1（二重盲検期の治験薬投与開始前）に臥位（5 分間安静）収縮期血圧が 100 mmHg 以上 140 mmHg 以下，拡張期血圧が 60 mmHg 以上 90 mmHg 以下であること。

7. 上記の DSM-IV 診断基準に基づく統合失調症であることを除き，スクリーニング時の診察所見，既往歴及び精神病歴に基づき，また，スクリーニング時，Day -7（投与前）及び Day 1（ベースライン）に実施した心電図及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）の結果に基づき健康である者。血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査の結果が基準範囲外であった場合は，その逸脱が治験担当医師により臨床的に問題がないと判断された場合にのみ当該患者を本治験に組み入れること。

8. 女性患者は，a) 閉経後 1 年以上経過している，b) 不妊手術を受けている，又は c) 治験組入れ前及び治験期間を通して有効な避妊方法（処方薬の経口避妊薬，避妊注射，子宮内避妊具，二重バリア避妊法，避妊パッチ，男性パートナーの避妊手術，及び治験担当医師の判断に基づく完全な禁欲）を実施しており，かつ妊娠していない［Day -7 及び Day 1（投与前）における尿妊娠検査陰性］こと。

9. 14 日間以上にわたる入院に対する同意が得られた患者。

10. 補助的な心理療法／心理教育プログラムを制限することに対する同意が得られた患者。

11. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，自らの意思による本治験への参加を示す同意文書に署名した患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. リスペリドン，パリペリドン又はこれら製剤の添加物，若しくはヘパリンに過敏症又はその疑いがある患者，若しくは忍容性がない患者。

2. 強制入院となった患者。

3. DSM-IV の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。

4. スクリーニング前 3 カ月以内に，DSM-IV の診断基準に基づき物質依存（ニコチン及びカフェイン依存，並びにマリファナの娯楽的使用歴を除く）と診断された患者。

5. 過去に異なる 2 種類の抗精神病薬の適切な治療が無効であった患者。

6. 自殺念慮，殺人念慮，暴力念慮，自殺行為，殺人行為又は暴力行為の著しい危険性がある患者。

7. 高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，若しくは治験薬の吸収，代謝又は排泄に変化を生じる可能性がある疾患（クローン病，肝疾患又は腎疾患等）のある患者。

8. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 値又は ALT 値を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

9. 不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，中枢神経系障害，精神神経疾患（発作を含む），腎疾患，肝疾患，内分泌系障害又は免疫系障害の既往又は合併症がある患者。

10. 遅発性ジスキネジー又は悪性症候群の既往がある患者。

11. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎若しくは C 型肝炎感染，又は感染が疑われる既往がある患者。

12. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

13. フェニトイン，カルバマゼピン，バルビツール酸又はラモトリギンに対する過敏症（発疹等）の既往がある患者。

14. スクリーニング前 3 カ月以内にクロザピンを投与された患者。

15. スクリーニング前 100 日以内にリスペリドン LAI を投与された患者。

16. スクリーニング前 10 カ月以内に PALI palm を筋肉内投与された患者。

17. スクリーニング前 4 週間以内に抗精神病薬（リスペリドン LAI 及び PALI palm 以外）の持効性製剤を投与された患者。

18. スクリーニング前 30 日以内にフルオキセチン及びモノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤を投与された患者。

19. 肝酵素誘導作用を有することが確認されている薬物（リファンピシン，カルバマゼピン，バルビツール酸，フェニトイン等）を投与（治験薬初回投与の 2 週前以降）された患者。問題となるかどうか疑われる場合，治験担当医師は治験依頼者に連絡をとること。

20. スクリーニング前 30 日以内にその他の治験薬を投与された又は治験医療機器を使用した患者。

21. スクリーニング前 60 日以内に献血を行った患者，又は急性の比較的多量（500 mL を超える）な失血が認められた患者。

22. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望する女性患者。

23. 治験組入れ前 3 日以内に治験実施計画書において併用が禁止されている処方薬，ハーブ製剤又は一般用医薬品を使用した患者。

24. 治験の要件（注射部位の評価等）を満たすことができない又は実施する能力がない患者。

25. 固形経口製剤を水とともに飲み込むことができない患者。

26. 治験担当医師又は治験実施医療機関の指示の下で本治験又は他の試験に直接関与する治験担当医師又は治験実施施設の被雇用者，若しくはその被雇用者又は治験担当医師の家族。

27. PANSS 総スコアがスクリーニング時から Day -7（投与前）までの間に 25%以上減少した患者。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：210 例

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

・ 登録被験者数：266 例

・ 被験者数設定の根拠：

被験者数が 1 群あたり 70 例（N=210）であれば，最終評価時における PANSS 総スコアの Day 1 からの変化量に関して，いずれかの PALI palm 投与群とプラセボ群の間の 10 点以上の群間差を，両側有意水準 0.10 で標準偏差を約 20 と仮定して，90%の検出力で検出することができると考えられた。この被験者数は，本治験の主要目的（統合失調症患者を対象として固定 2 用量の PALI palm の有効性をプラセボと比較評価すること）を満たすのに十分であると考えられた。

(8) 治験薬

1. 経口導入期

パリペリドン徐放性製剤（ER）は 3 mg 錠及び 9 mg 錠として提供し，パリペリドン IR は 2 mg カプセル及び 4 mg カプセルとして提供した。

2. 二重盲検期

実薬（PALI palm）は，PALI palm 懸濁液としてバイアルに充填し提供した。各バイアルにはパリペリドン 200 mg 相当量（PALI palm 200 mg eq.）である PALI palm 312 mg が含まれた。

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 3 mg 錠：ロット番号 ALZA MV0307085（処方番号：F016）

・ パリペリドン ER 9 mg 錠：ロット番号 ALZA MV0301025（処方番号：F017）

・ パリペリドン IR 2 mg カプセル：ロット番号 J&JPRD (Beerse) 03I01/F031（処方番号：F031）

・ パリペリドン IR 4 mg カプセル：ロット番号 J&JPRD (Beerse) 03I02/F033（処方番号：F033）

・ PALI palm 100 mg eq./mL：ロット番号 01C16/F011 又は 01D06/F011（処方番号：F011）

・ プラセボ：ロット番号 318011（処方番号：F101）

(9) 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.14.1-1 に示す。

1. 経口導入期

経口導入期中の治験薬割付け順序を以下に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

治験薬割付け順序	治験薬
1	パリペリドン ER 6 mg
2	パリペリドン ER 12 mg
3	パリペリドン IR 2 mg
4	パリペリドン IR 4 mg

参照元：5.3.5.1.2　R092670- SCH -201 試験　治験総括報告書　Table 2

割り付けられたパリペリドン ER 又はパリペリドン IR の用量を，非盲検下で朝のほぼ同時刻に 7 日間（1 日 1 回）投与した。経口導入期中，治験薬投与の正確な日付及び時刻を CRF に記録した。パリペリドン ER 6 mg は 1 日にパリペリドン ER 3 mg 錠を 2 錠として，12 mg は 1 日にパリペリドン ER 3 mg 錠を 1 錠及び 9 mg 錠を 1 錠として投与した。パリペリドン IR 2 mg は 1 日にパリペリドン IR 2 mg を 1 カプセルとして投与した。パリペリドン IR 4 mg に割り付けられた被験者には，開始用量としてパリペリドン IR 2 mg を 1 カプセルとして Day -7 に投与し，Day -6 から Day -1 までは 1 日に 4 mg を 1 カプセルとして投与した。

2. 二重盲検期

二重盲検期には，Day 1，8 及び 36 に，固定用量 50 mg eq.又は 100 mg eq.（水性懸濁液 0.5 mL 又は 1.0 mL）の PALI palm 又はプラセボを筋肉内投与した。各投与は，ほぼ同時刻に行うこととした。

二重盲検期の各投与は，臀部（臀部筋）に左右交互に行った。スクリーニング前に LAI の投与を受けた被験者では，初回投与は前治療薬の最終投与時の注射部位と対側の臀部に行うこととした。

(10) 試験期間

- スクリーニング/ウォッシュアウト期：最大 5 日間
- 非盲検経口導入期：7 日間
- 二重盲検投与期：9 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

抗うつ薬［錐体外路症状（EPS）治療薬，ハーブ製剤又は一般用医薬品を含む］以外の精神作用薬，及びベンズトロピン及びビペリデン以外の EPS 治療薬の併用を禁止した。精神作用薬には，精神病症状に対して使用されるハーブ製剤（イチョウ，マオウ，セント・ジョーンズ・ワート，カバカバ等，栄養サプリメント及び一般用医薬品）も含まれる。

(12) 有効性評価

- PANSS
- 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）

(13) 安全性評価

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，プロラクチン，尿検査）
- バイタルサイン

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

・ 12 誘導心電図

・ 錐体外路症状評価尺度（ESRS）：異常不随意運動評価尺度（AIMS），Barnes アカシジア評価尺度（BARS）及び Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）

・ 診察所見

・ 治験担当医師及び被験者による注射部位の評価

(14) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

パリペリドン及びその鏡像異性体，リスペリドン及び PALI palm の血漿中濃度を測定した。経口導入期における個々の血漿中濃度－時間推移に基づき，パリペリドン及びその鏡像異性体について以下の薬物動態パラメータを求めた：$C_{pre\ Day\text{-}3}$，$C_{pre\ Day\text{-}2}$，$C_{pre\ Day\text{-}1}$，C_{max}，t_{max}，C_{min}，AUC_{last}，C_{avg}，CL/F 及び FI。また，二重盲検期における個々の血漿中濃度－時間推移に基づき，パリペリドン及びその鏡像異性体について，該当する場合，以下の薬物動態パラメータを求めた：$C_{pre\ Day\ 8}$，$C_{pre\ Day\ 36}$，$C_{Day\ 64}$，C_{max}，t_{max}，C_{min}，AUC_{last}，C_{avg}，CL/F，λ_z，$t_{1/2}$ 及び FI。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(15) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 有効性の解析対象集団：二重盲検期に治験薬が少なくとも 1 回投与され，ベースライン時及びベースライン後に少なくとも 1 回の有効性評価（PANSS 又は CGI-S）を実施した，ランダム化されたすべての被験者［Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団］

・ 安全性の解析対象集団：二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースライン後の安全性データが得られているランダム化されたすべての被験者

2. 有効性

統計学的検定として有意水準 10%の両側検定を実施した。二重盲検投与群，治験実施施設及び経口導入期の投与を因子とし，ベースライン PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて最終評価時（LOCF）及び各評価時点における PANSS 総スコア及び下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量を解析した。このモデルを用いて，ベースラインからの変化量に関して各 PALI palm 投与群とプラセボ群との差の最小二乗平均値，90%信頼区間（CI）及び p 値を求めた。また，順位データに変換した CGI-S スコアに対して同様の ANCOVA モデルを用いて最終評価時及び各評価時点（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量を解析した。治験実施施設に関して調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，LOCF 最終評価時に PANSS 総スコアのベースラインから 20%以上又は 30%以上の減少が認められた被験者の割合を PALI palm 投与群とプラセボ群との間で比較検討した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

3. 安全性

経口導入期及び二重盲検期の両治験期間について，有害事象の発現被験者数及び発現割合を投与群別に要約した。各投与群における各来院時のバイタルサイン，体重及びBMIの測定値並びにESRS（SAS，AIMS及びBARSスコア）について，記述統計量を用いてベースラインからの変化量を要約した。各評価時点における臨床検査値のベースラインからの変化量に関する記述統計量を示した。あらかじめ規定した基準を用いて，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図QT間隔の測定値が基準値から逸脱した被験者の分布を投与群別に要約した。

4. 薬物動態

各採血時点におけるパリペリドン，パリペリドンの鏡像異性体，及びリスペリドン（適切な場合）の血漿中濃度の記述統計量を算出した。パリペリドン製剤（パリペリドン IR，パリペリドン ER 及び PALI palm），用量及び投与間隔ごとに，適宜，薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

経口導入期及び二重盲検期に投与したパリペリドンの用量比例性を評価するため，用量で規格化した C_{max} 及び AUC の対数変換値に対して用量を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルをフィットさせ，最小二乗平均値及び被験者間変動の推定値を求めた。これらの推定値を用いて比及びその 90%CI を求めた。

(16) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：米国，ロシア，ブルガリア，ポーランド，ウクライナ，インド

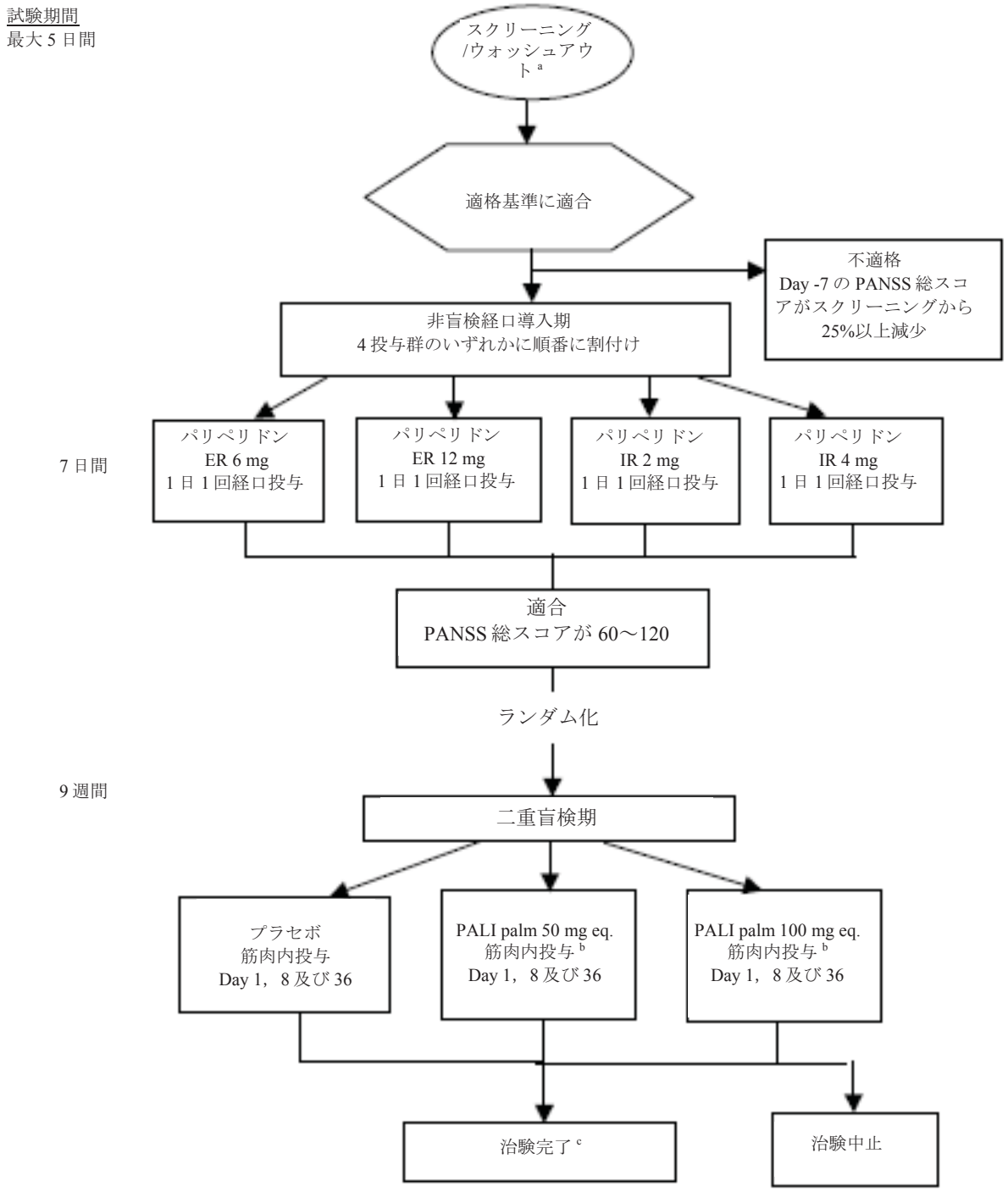
・ 施設数：30 施設

(17) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日

・ 終了：20[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



a：治験開始前に精神作用薬（抗うつ薬以外）を投与されていた患者に対する 3 日間（最低限）のウォッシュアウト期間を含む。
b：PALI palm の用量はパリペリドンミリグラム当量として示す（例：PALI palm 100 mg eq.；PALI palm 156 mg はパリペリドン 100 mg に相当する）。
c：Day 64 における治験完了時来院に達した被験者
参照元：5.3.5.1.2　R092670- SCH -201 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.14.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

手順	試験期 治験日 (Day)	スクリーニング期 [a,b] -12～-8	非盲検 経口導入期 –7 (投与前)	-7～-1	二重盲検期 1	8	15	18	22	29	36	43	50	57	治験完了/中止時 64
スクリーニング															
選択/除外基準		X	X		X										
既往歴及び精神病歴		X													
前治療歴の確認		X													
予定されている手術及び処置の確認		X													
血清中 β-hCG 妊娠検査		X													X
身長及び BMI 測定		X													
有効性評価手順															
PANSS		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
CGI-S		X	X		X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
安全性評価手順															
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
心拍数及び血圧測定 [c]		X	X	X	X	X	X				X	X			X
臨床検査 [d]		X	X		X	X	X				X				X
プロラクチン値		X	X		X	X	X				X				X
心電図		X	X		X	X	X				X	X			X
錐体外路症状評価尺度 [e]		X	X		X	X	X				X	X			X
診察所見		X													X
体重		X	X												X
注射部位評価 [f]					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
排便時間の記録				X	X										
薬物動態評価用血液サンプル採取 [g]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクス用血液サンプル採取 [h]					X										
管理手順															
文書同意取得		X													
ファーマコゲノミクスの文書同意取得					X										
入院 [i]				X	X										
併用療法			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
音声自動応答システム（IVRS）連絡 [j]					X										
パリペリドン ER 又はパリペリドン IR 投与				X											
PALI palm 又はプラセボ投与 [k]					X	X					X				
治験薬管理				X	X	X					X				
尿妊娠検査			X		X	X					X				

a：治験開始前に精神作用薬（抗うつ薬以外）を投与されていた患者に対する 3 日間（最低限）のウォッシュアウト期間を含む。
b：評価はすべて，治験薬の初回投与前に実施した。
c：心拍数及び血圧は，臥位で 5 分間安静にした後に測定し，次に 2 分間以上立位をとった後に測定した。
d：血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査を実施。
e：AIMS，BARS 及び SAS の評価を実施。
f：被験者による注射部位疼痛の評価は，Day 1，8 及び 36 における注射直後及び注射の 30 分後に実施した。治験担当医師による注射部位の評価は上記のスケジュール表に示されている日に実施した。
g：治験薬の薬物動態解析用の血液サンプル採取に関する正確な採取時刻及び手順の詳細については，治験実施計画書 9.2.1 項「試料採取及び取扱い」におけるスケジュールに記載されている。
h：ファーマコゲノミクス用の全血約 10 mL を Day 1 又はそれ以降のいずれかの時点で採取した。
i：被験者は経口導入期の治験薬初回投与時に入院し，引き続き，ランダム化前に 7 日間以上入院することとした。
j：ランダム化前に治験担当者が IVRS に電話をして被験者番号及び治療コードを取得した。
k：治験薬の各投与は，ほぼ同時刻に臀部（臀部筋）に左右交互に注射した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 3

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

2.7.6.14.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

米国（8 施設），ロシア（7 施設），ブルガリア（4 施設），ポーランド（4 施設），ウクライナ（4 施設）及びインド（3 施設）の 30 施設において 266 例の被験者が本治験の適格基準を満たし，経口導入期に組み入れられた。この他に 39 例がスクリーニングを受けたが，適格基準を満たさなかったため経口導入期に組み入れられなかった。

経口導入期における中止理由を表 2.7.6.14.2-1 に示す。

経口導入期では治験実施施設ごとに組入れ順に割り付けたため，パリペリドン ER 6 mg（75 例）又はパリペリドン ER 12 mg（71 例）に割り付けられた被験者数がパリペリドン IR 2 mg（65 例）又はパリペリドン IR 4 mg（55 例）に割り付けられた被験者数に比べて多くなった。

すべての投与群において，経口導入期に組み入れた被験者の 93%を引き続き二重盲検期に組み入れた。

引き続き二重盲検期に組み入れた被験者の割合はパリペリドン ER 6 mg 群（97%）が最も高かったが，経口導入期の他の 3 投与群では同程度（90～92%）であった。

二重盲検期に組み入れなかった被験者 19 例（7%）のうち，4 例（被験者番号 600403，600061，600073 及び 600036）は有害事象により経口導入期を中止した。有害事象により中止した被験者数は，パリペリドン ER 6 mg 群の 0 例からパリペリドン ER 12 mg 群の 2 例であった。

表 2.7.6.14.2-1 中止理由 - 経口導入期［経口導入期の被験者集団］

	パリペリドン ER 6 mg (N=75) n (%)	パリペリドン ER 12 mg (N=71) n (%)	パリペリドン IR 2 mg (N=65) n (%)	パリペリドン IR 4 mg (N=55) n (%)	合計 (N=266) n (%)
二重盲検期に移行	73 (97)	64 (90)	60 (92)	50 (91)	247 (93)
治験中止	2 (3)	7 (10)	5 (8)	5 (9)	19 (7)
スクリーニング不適格	2 (3)	7 (10)	5 (8)	5 (9)	19 (7)
有害事象	0	2 (3)	1 (2)	1 (2)	4 (2)
その他	2 (3)	5 (7)	4 (6)	4 (7)	15 (6)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 7

二重盲検期における中止理由を表 2.7.6.14.2-2 に示す。

二重盲検期に組み入れられた被験者 247 例のうち，125 例（51%）が 64 日間の二重盲検期を完了した。

PALI palm 50 mg eq.群（59%）及び 100 mg eq.群（61%）において二重盲検期を完了した被験者の割合は，プラセボ群（32%）の約 2 倍であった。

二重盲検期の投与中止の理由として最も多かったのは効果不十分であり，この理由による中止の割合はプラセボ群（43%）がいずれの PALI palm 投与群（50 mg eq.群で 29%及び 100 mg eq.群で 17%）よりも高かった。

有害事象による二重盲検期の投与中止の割合も，プラセボ群（10%）の方が PALI palm 投与群（4%及び 2%）より高かった。その他の中止理由として，「被験者による選択（同意撤回）」，

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

「追跡不能」及び「その他」［コンプライアンス不良，治験依頼者の判断，予定された投与時に治験薬（注射剤）がなかった］があった。

同意撤回により二重盲検期を中止した被験者の割合に関して，投与に関連したはっきりとした傾向は認められなかった。追跡不能となった被験者 7 例中 4 例は PALI palm 100 mg eq.群に割り付けられた被験者であった。

表 2.7.6.14.2-2 中止理由 - 二重盲検期［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)	合計 (N=247) n (%)
治験完了	27 (32)	47 (59)	51 (61)	125 (51)
治験中止	57 (68)	32 (41)	33 (39)	122 (49)
被験者による選択（同意撤回）	8 (10)	4 (5)	11 (13)	23 (9)
追跡不能	2 (2)	1 (1)	4 (5)	7 (3)
有害事象	8 (10)	3 (4)	2 (2)	13 (5)
効果不十分	36 (43)	23 (29)	14 (17)	73 (30)
その他 [a]	3 (4)	1 (1)	2 (2)	6 (2)

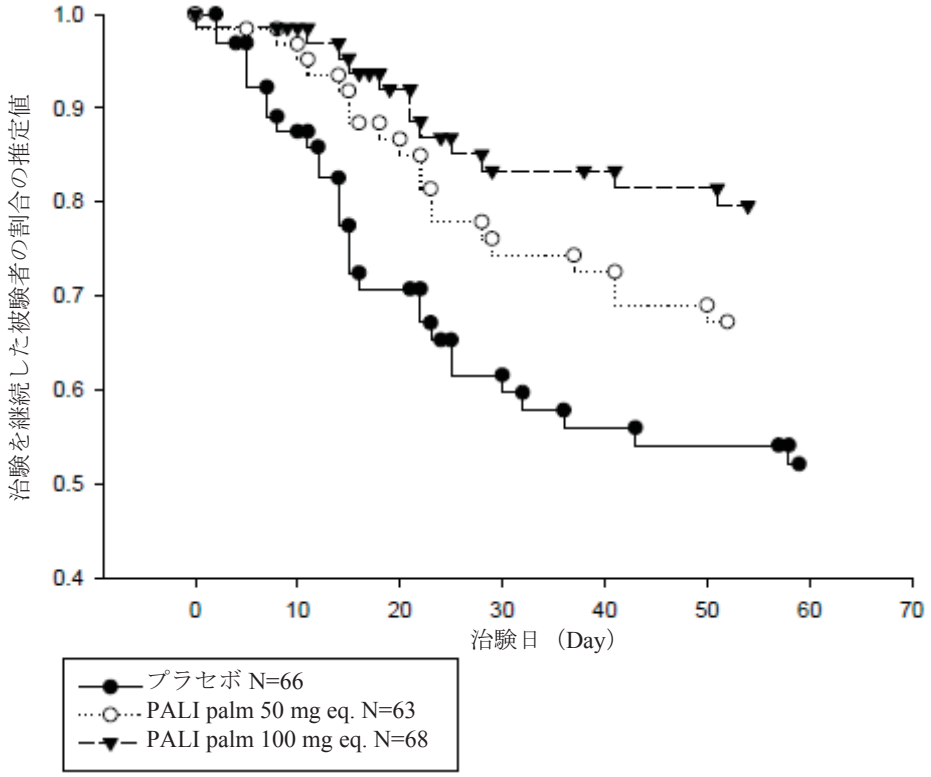
a：「コンプライアンス不良」（n=4），「治験依頼者の判断」（n=1），「予定された投与時に治験薬（注射剤）がなかった」が含まれる。

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 8

ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）における効果不十分による中止に至るまでの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.14.2-1 に示す。

この図から，効果不十分により中止した被験者の割合がプラセボ群で高いだけでなく，プラセボ群では効果不十分による中止が両 PALI palm 投与群と比較して二重盲検期の早期に起こる傾向が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.14.2-1 効果不十分による中止に至るまでの期間の Kaplan-Meier プロット - 二重盲検期［ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

プラセボ群において二重盲検期を完了した被験者の割合は，経口導入期にパリペリドン IR 2 mg（18 例中 7 例，39%），パリペリドン IR 4 mg（13 例中 4 例，31%）及びパリペリドン ER 6 mg（32 例中 14 例，44%）を投与された被験者間では同程度であったが，パリペリドン ER 12 mg（21 例中 2 例，10%）を経口投与された被験者では低かった。

プラセボ群において有害事象により二重盲検期を中止した被験者の割合は，経口導入期にパリペリドン IR 2 mg（18 例中 2 例，11%）又はパリペリドン IR 4 mg（13 例中 3 例，23%）を投与された被験者の方がパリペリドン ER 6 mg（32 例中 2 例，6%）又はパリペリドン ER 12 mg（21 例中 1 例，5%）を投与された被験者よりも高かった。

PALI palm 100 mg eq.群において二重盲検期を完了した被験者の割合には，経口導入期にパリペリドン ER 12 mg を投与された被験者の 52%（27 例中 14 例）から，パリペリドン ER 6 mg を投与された被験者の 74%（27 例中 20 例）まで幅があった。

PALI palm 50 mg eq.群において二重盲検期を完了した被験者の割合は，経口導入期にパリペリドン ER 6 mg（14 例中 9 例，64%），パリペリドン ER 12 mg（16 例中 10 例，63%）及びパリペリドン IR 2 mg（27 例中 19 例，70%）を投与された被験者では同程度であったが，パリペリドン IR 4 mg（22 例中 9 例，41%）を投与された被験者では低かった。

両 PALI palm 投与群では，経口導入期の投与によって二重盲検期を完了した被験者の割合に差がみられたが，これらの差には一貫性がみられなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.14.2-3 に示す。

ランダム化された被験者 49 例が登録された 6 治験実施施設を治験薬投与における過誤及び治験手順の遵守に問題があったために有効性の解析対象集団から除外したが，この 49 例は安全性の解析対象とした（安全性の解析対象集団）。

ランダム化された被験者 197 例（80%）が二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースライン後に少なくとも 1 回の PANSS 又は CGI-S 評価を受けた。これらの被験者を，有効性の結果の解析に用いる ITT 解析対象集団に含めた（主要 ITT 解析対象集団）。

安全性の解析対象集団には，有効性の解析から除外した 6 治験実施施設の被験者 49 例を含め，ランダム化され，二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースライン後の安全性に関する情報が得られている被験者 247 例（100%）を含めた。

表 2.7.6.14.2-3 解析対象集団の内訳［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)	合計 (N=247) n (%)
ランダム化された被験者	84 (100)	79 (100)	84 (100)	247 (100)
安全性の解析対象集団 [a]	84 (100)	79 (100)	84 (100)	247 (100)
有効性の解析対象集団 [b,c]				
主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設除外）	66 (79)	63 (80)	68 (81)	197 (80)
主要 ITT 解析対象集団から除外された 6 治験実施施設 [d]	15 (18)	15 (19)	16 (19)	46 (19)

a：すべての安全性解析では，6 治験実施施設（米国の治験実施施設 701，704 及び 707，インドの治験実施施設 301，303 及び 304）において得られたデータを含めた。
b：治験薬投与時に，IVRS システムの使用及び治験手順の遵守において生じた過誤のために，すべての有効性解析から除外した（表 2.7.6.14.2-9 に記載されているデータを除く）6 治験実施施設（米国の治験実施施設 701，704 及び 707，インドの治験実施施設 301，303 及び 304）で登録された被験者 49 例のデータを除外した有効性の解析対象集団。
c：ベースライン後の有効性データがないため，更に別の 1 例（被験者番号 600545）を主要 ITT 解析対象集団から除外した。
d：除外された 6 治験実施施設の被験者 3 例（被験者番号 600709，600714 及び 600925）は，治験薬初回投与以降の全ての有効性データが得られていないため，ITT 解析対象集団に含めなかった。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 9

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.14.2-4 に示す。

二重盲検期の各投与群は，年齢，性別，人種，体重，身長及び BMI に関して良好に均衡がとれていた。

主要 ITT 解析対象集団に含まれる被験者（197 例）は大多数が白人（81%）であり，年齢中央値は 40 歳，62%が男性であった。

被験者の約 3 分の 2（65.0%）がベースライン時に喫煙者であり，喫煙期間中央値は 12 年であった。

表 2.7.6.14.2-4 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性
［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)	合計 (N=197)
年齢（歳）				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	40.5 (10.53)	40.1 (9.83)	37.3 (10.36)	39.3 (10.30)
中央値	42.0	40.0	38.5	40.0
範囲	(18;60)	(19;59)	(18;62)	(18;62)
性別, n (%)				
N	66	63	68	197
男性	39 (59)	41 (65)	42 (62)	122 (62)
女性	27 (41)	22 (35)	26 (38)	75 (38)
人種, n (%)				
N	66	63	68	197
白人	54 (82)	50 (79)	55 (81)	159 (81)
黒人	11 (17)	9 (14)	13 (19)	33 (17)
アジア系	0	3 (5)	0	3 (2)
その他	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
体重（kg）				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	74.5 (16.03)	75.8 (15.86)	73.5 (14.85)	74.6 (15.53)
中央値	72.8	75.0	72.3	72.6
範囲	(39;110)	(49;117)	(47;134)	(39;134)
身長（cm）				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	169.4 (9.22)	172.3 (10.09)	170.9 (8.63)	170.9 (9.34)
中央値	169.0	171.0	171.5	170.0
範囲	(151;191)	(152;193)	(148;193)	(148;193)
BMI（kg/m^2）				
N	66	63	68	197
区分, n (%)				
標準　25 未満	36 (55)	33 (52)	40 (59)	109 (55)
過体重　25 以上 30 未満	14 (21)	15 (24)	16 (24)	45 (23)
肥満　30 以上	16 (24)	15 (24)	12 (18)	43 (22)
平均値（SD）	25.9 (4.92)	25.5 (4.94)	25.1 (4.58)	25.5 (4.80)
中央値	24.4	24.8	24.3	24.5
範囲	(16;36)	(18;35)	(17;40)	(16;40)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 10

ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.14.2-5 に示す。

これらの主要なベースライン時の疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。

3 投与群において，主要 ITT 解析対象集団を構成する被験者の 88%が妄想型統合失調症と診断され，初回診断時の年齢中央値は 25 歳であった。

ベースライン時 PANSS 総スコアの平均値は 87.0 であった。プラセボ群の被験者番号 600094 はベースライン時 PANSS 総スコアが 55 であり，治験実施計画書で許容される範囲（60～120）の下限を下回っていた。それ以外の主要 ITT 解析対象集団の被験者では，ベースライン時 PANSS 総スコアがすべて 60～120 の範囲にあった。

CGI-S スコアに基づき，被験者の 49%において各自の疾患による重度又はやや重度の機能障害が認められた。

主要 ITT 解析対象集団の被験者の 4 分の 1（25%）では，スクリーニング前 30 日以内に抗精神病薬を使用しなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

直近の精神病エピソードからの平均経過期間に関して 3 投与群間に差がみられ，PALI palm 100 mg eq.群の 296.9 日からプラセボ群の 416.4 日まで幅があった。被験者のほぼ半数（48%）に 4 回以上の精神病による入院歴があった。

経口導入期の投与群では，ベースラインの基準値の特性に関して概して良好な均衡がとれていた。

表 2.7.6.14.2-5 ベースライン時の診断及び精神病歴
［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)	合計 (N=197)
統合失調症の病型, n (%)				
N	66	63	68	197
妄想型（295.30）	58 (88)	56 (89)	60 (88)	174 (88)
解体型（295.10）	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)
鑑別不能型（295.90）	4 (6)	4 (6)	6 (9)	14 (7)
残遺型（295.60）	3 (5)	2 (3)	2 (3)	7 (4)
統合失調症の診断時年齢（歳）				
N	65	62	68	195
平均値（SD）	28.0 (9.42)	27.0 (8.66)	24.8 (7.17)	26.6 (8.51)
中央値	26.0	26.5	23.0	25.0
範囲	(15;55)	(6;46)	(12;46)	(6;55)
ベースライン PANSS 総スコア				
N	66	63	68	197
平均値（SD）	87.8 (13.90)	88.0 (12.39)	85.2 (11.09)	87.0 (12.50)
中央値	86.0	87.0	85.0	86.0
範囲	(55;118)	(64;120)	(66;118)	(55;120)
ベースライン CGI-S, n (%)				
N	66	63	68	197
軽度	6 (9)	3 (5)	6 (9)	15 (8)
中等度	26 (39)	27 (43)	32 (47)	85 (43)
やや重度	28 (42)	27 (43)	26 (38)	81 (41)
重度	6 (9)	6 (10)	4 (6)	16 (8)
抗精神病薬の使用，n (%)				
N	66	63	68	197
あり	49 (74)	47 (75)	51 (75)	147 (75)
なし	17 (26)	16 (25)	17 (25)	50 (25)
直近の精神病エピソードからの期間（日）				
N	51	52	51	154
平均値（SD）	416.4 (744.66)	345.2 (458.29)	296.9 (372.77)	352.8 (546.85)
中央値	94.0	211.5	141.0	145.5
範囲	(4;3564)	(2;1782)	(3;1268)	(2;3564)
精神病治療のための入院歴, n (%)				
N	61	62	67	190
1	11 (18)	11 (18)	6 (9)	28 (15)
2	10 (16)	9 (15)	16 (24)	35 (18)
3	10 (16)	11 (18)	15 (22)	36 (19)
4 回以上	30 (49)	31 (50)	30 (45)	91 (48)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 11

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

経口導入期における曝露期間を表 2.7.6.14.2-6 に，二重盲検期における治験薬投与回数を表 2.7.6.14.2-7 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

すべての投与群において，被験者の大多数（範囲：89～97%）が経口導入期に治験薬を 7 日間投与された。

二重盲検期に予定された 3 回の投与をすべて受けた被験者はプラセボ群では半数未満（42%）であったのに対し，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群では約 3 分の 2（それぞれ，66%及び 65%）の被験者が予定された 3 回の投与をすべて受けた。

表 2.7.6.14.2-6 曝露期間（日数） - 経口導入期［経口導入期の被験者集団］

	パリペリドン ER 6 mg (N=75) n (%)	パリペリドン ER 12 mg (N=71) n (%)	パリペリドン IR 2 mg (N=65) n (%)	パリペリドン IR 4 mg (N=55) n (%)
曝露期間，日数				
1	0	0	1 (2)	0
2	0	1 (1)	0	0
3	0	1 (1)	0	1 (2)
4	0	2 (3)	0	1 (2)
5	0	0	1 (2)	1 (2)
6	1 (1)	1 (1)	0	1 (2)
7	73 (97)	64 (90)	62 (95)	49 (89)
8	1 (1)	2 (3)	1 (2)	2 (4)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 16

表 2.7.6.14.2-7 治験薬投与回数 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
投与回数			
1	15 (18)	4 (5)	5 (6)
2	34 (40)	23 (29)	24 (29)
3	35 (42)	52 (66)	55 (65)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 17

(4) 有効性の結果

1) PANSS

二重盲検期の最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.14.2-8 及び表 2.7.6.14.2-9 に示す。

主要 ITT 解析対象集団では，ベースラインの PANSS 総スコアの平均値及び中央値は 3 投与群間で同程度であった。

PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群で認められた変化量に比べて統計学的に有意に大きかった（それぞれ p=0.001 及び p<0.0001）。

PALI palm の両用量はいずれもプラセボに対する統計学的優越性が確認されたが，最終評価時における PANSS 総スコアの平均減少量は，PALI palm 100 mg eq.群（-7.8）の方が PALI palm 50 mg eq.群（-5.2）よりも大きかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-8 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアの
ベースラインからの変化量 - 二重盲検期
［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)
ベースライン			
N	66	63	68
平均値（SD）	87.8 (13.90)	88.0 (12.39)	85.2 (11.09)
中央値（範囲）	86.0 (55;118)	87.0 (64;120)	85.0 (66;118)
最終評価時			
N	66	63	68
平均値（SD）	94.0 (24.84)	82.8 (24.48)	77.5 (21.42)
中央値（範囲）	91.0 (44;148)	76.0 (36;140)	77.0 (37;134)
ベースラインからの変化量			
N	66	63	68
平均値（SD）	6.2 (18.25)	-5.2 (21.52)	-7.8 (19.40)
中央値（範囲）	9.0 (-40;52)	-8.0 (-64;52)	-9.0 (-47;53)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.001	<0.0001
最小二乗平均値の差（SE）		-11.2 (3.41)	-14.0 (3.31)
90%CI		(-16.85;-5.57)	(-19.51;-8.58)

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 19

有効性の主要 ITT 解析対象集団（197 例）に除外された 6 治験実施施設の被験者（46 例，治験薬投与時に IVRS システムの使用及び治験手順の遵守において生じた過誤のために有効性解析から除外された被験者）のデータを含めた解析では，有効性の主要 ITT 解析対象集団のデータのみによる解析とほぼ同様の結果であった。この統合解析では，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの減少量は，プラセボ群で認められた変化量に比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.0001）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-9 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアの
ベースラインからの変化量 - 二重盲検期［ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を含む）］

	プラセボ (N=81)	PALI palm 50 mg eq. (N=78)	PALI palm 100 mg eq. (N=84)
ベースライン			
N	81	78	84
平均値（SD）	88.7 (13.38)	88.2 (11.89)	86.7 (11.31)
中央値（範囲）	87.0 (55;118)	87.0 (64;120)	86.0 (66;118)
最終評価時			
N	81	78	84
平均値（SD）	96.0 (23.79)	79.3 (26.13)	76.7 (21.27)
中央値（範囲）	93.0 (44;148)	73.0 (32;140)	77.0 (33;134)
ベースラインからの変化量			
N	81	78	84
平均値（SD）	7.4 (17.46)	-8.9 (23.13)	-10.0 (19.87)
中央値（範囲）	9.0 (-40;52)	-10.5 (-64;52)	-11.0 (-53;53)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		<0.0001	<0.0001
最小二乗平均値の差（SE）		-16.4 (3.12)	-17.7 (3.01)
90%CI		(-21.57;-11.27)	(-22.71;-12.76)

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 20

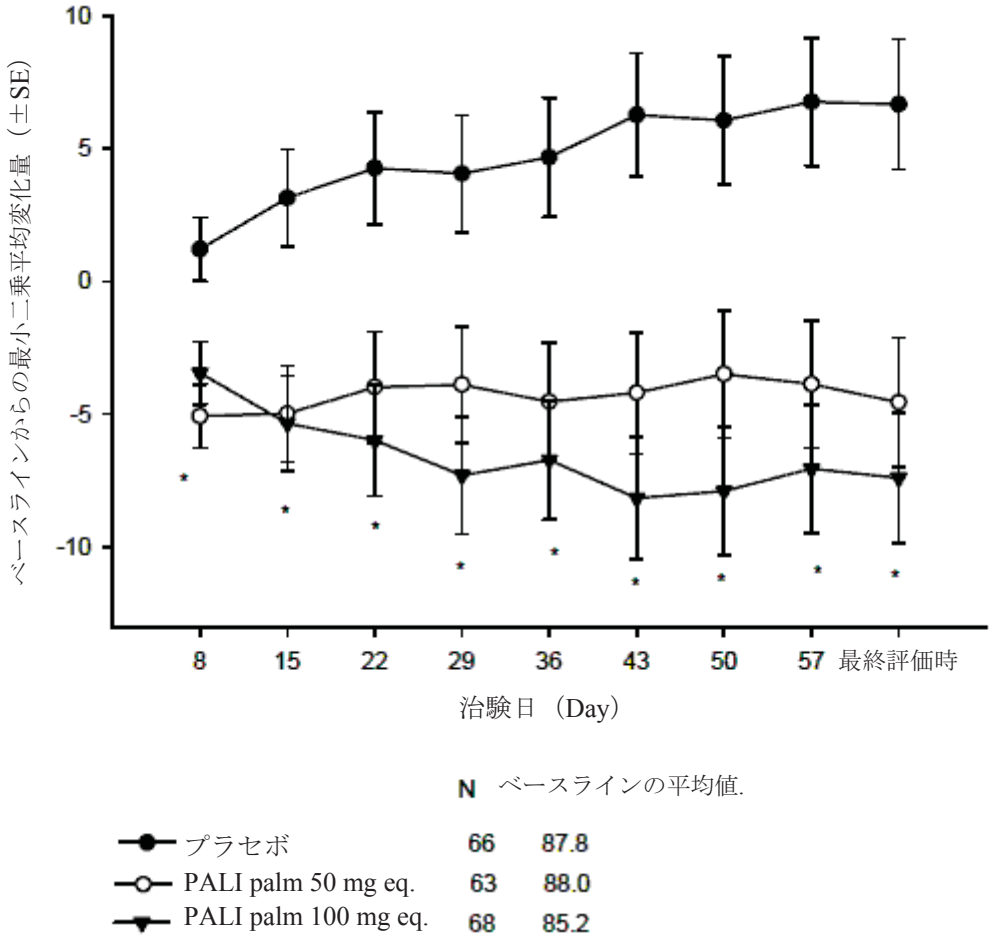
二重盲検期における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.14.2-2 及び図 2.7.6.14.2-3 に示す。

二重盲検期では，Day 1，8 及び 36 に治験薬を投与した。PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.の両実薬投与について，Day 8（ベースライン後の最初の評価）からプラセボに対する統計学的な優越性が確認され，それ以降，最終評価時までの各評価時点（LOCF）において，PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値（± SE）に基づく PALI palm の両用量とプラセボとの統計学的に有意な差が認められた（p<0.10）。

欠測値の補完を行わずに，Observed Case で解析した場合，各評価時点で両 PALI palm 投与群ではプラセボ群と比較して PANSS 総スコアの大きな改善が認められた（図 2.7.6.14.2-3）。結果は LOCF 解析と一致していた。

治験実施施設によっては被験者数が少なかったため PANSS 総スコアの平均変化量には相当なばらつきがみられたが，おおむね結果は一貫しており，PALI palm 投与群では最終評価時の PANSS 総スコアの平均変化量（改善）がいずれもプラセボ群に比べて大きかった。投与群と治験実施施設との統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.927）。

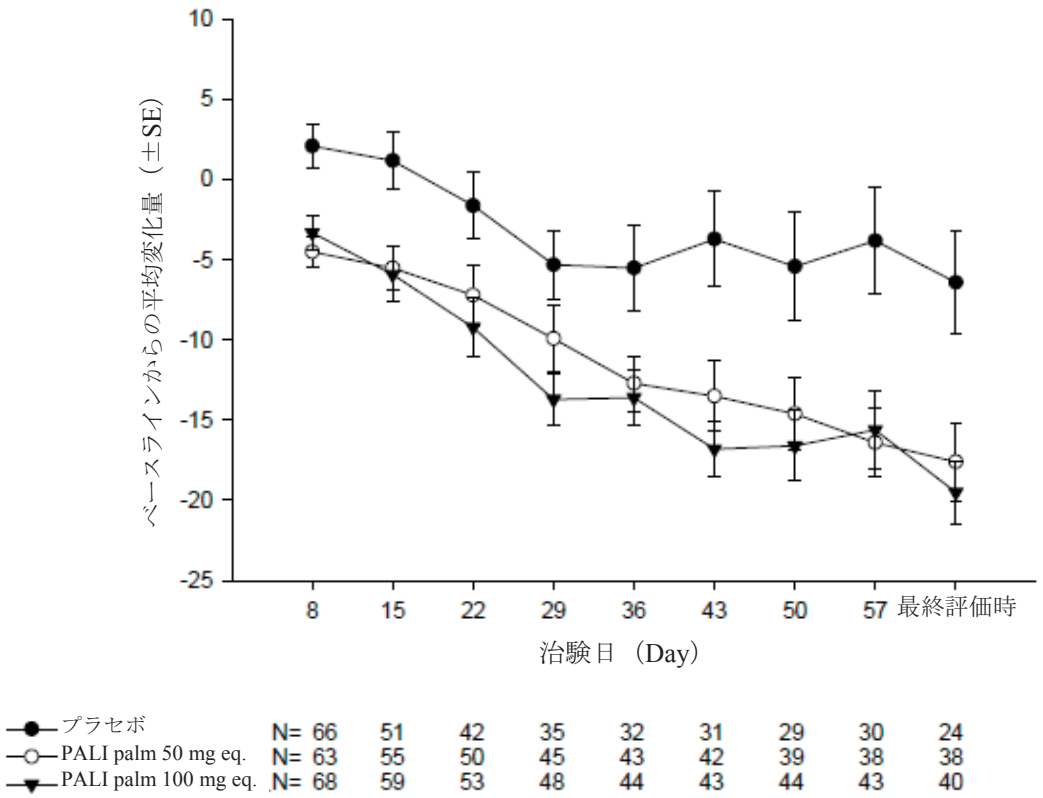
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



*：すべての名目上の p 値は，あらかじめ規定した有意水準 0.10 より低値であった。観察された最も大きい名目上の p 値は 0.011 であった。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.14.2-2 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移 - 二重盲検期，LOCF
［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 6

図 2.7.6.14.2-3 PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量の推移
- 二重盲検期，Observed Case［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

2)　レスポンダーレート

二重盲検期の最終評価時において PANSS 総スコアが 20%以上又は 30%以上改善した被験者の割合及びそれらの割合に関する統計解析の結果を表 2.7.6.14.2-10 に示す。

PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群では，最終評価時における PANSS 総スコアにベースラインから 30%以上の改善がみられた被験者がプラセボ群と比較して統計学的に有意に多かった（p=0.007 及び p=0.002）。

また，最終評価時において PANSS 総スコアにベースラインから 20%以上の改善がみられた被験者の割合も，両 PALI palm 投与群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

プラセボ群では約 85%の被験者が最終評価時に PANSS 総スコアの 20%以上の改善を達成することができなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-10 最終評価時において PANSS 総スコアがベースラインから 20%以上又は 30%以上改善した被験者の割合及びそれらの割合に関する統計解析の結果 - 二重盲検期［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

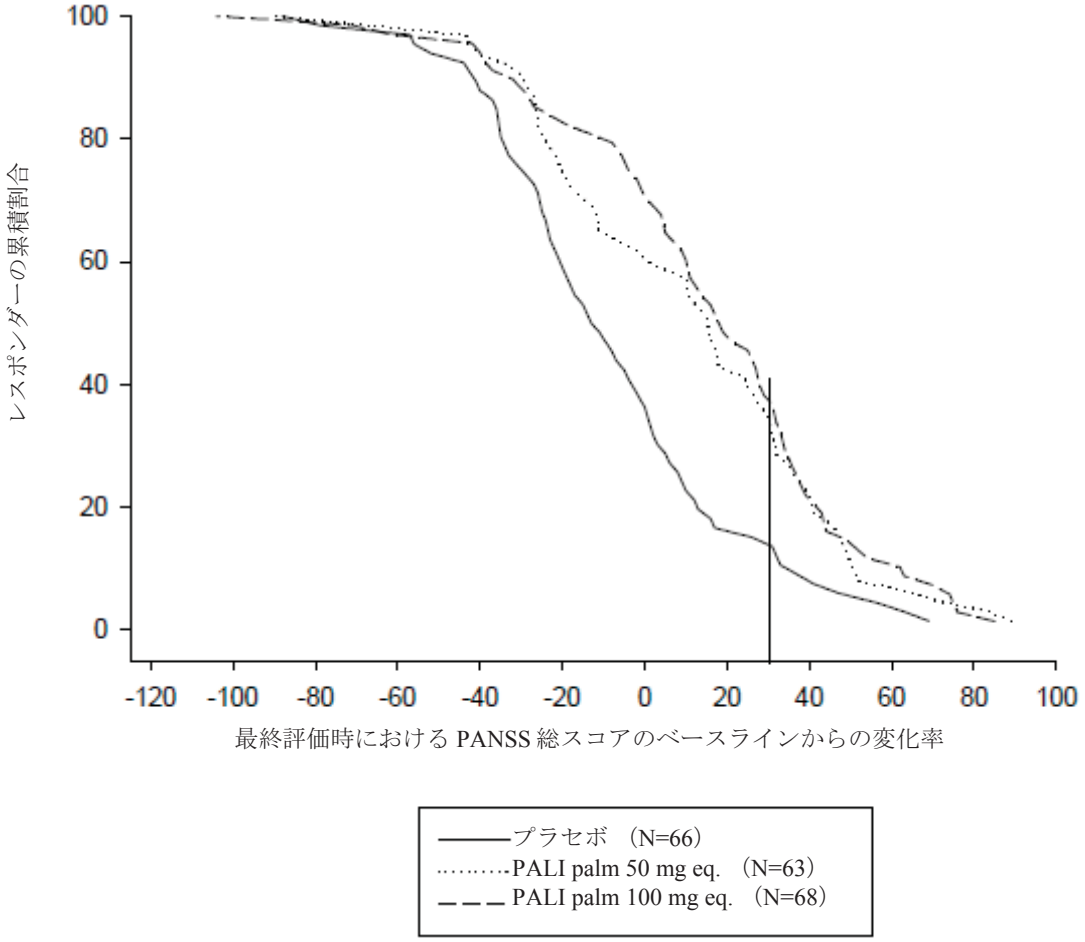
	プラセボ (N=66)		PALI palm 50 mg eq. (N=63)		PALI palm 100 mg eq. (N=68)	
	n	%	n	%	n	%
30%以上又は 30%未満の PANSS 総スコアの変化						
最終評価時						
30%以上の改善	9	13.6	21	33.3	25	36.8
30%未満の改善	57	86.4	42	66.7	43	63.2
合計	66		63		68	
p 値（プラセボ群との比較）[a]				0.007		0.002
20%以上又は 20%未満の PANSS 総スコアの変化						
最終評価時						
20%以上の改善	10	15.2	26	41.3	32	47.1
20%未満の改善	56	84.8	37	58.7	36	52.9
合計	66		63		68	
p 値（プラセボ群との比較）[a]				<0.001		<0.001

a：対比較：治験実施施設 に関して調整した行平均スコアの差に対する一般化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 21

二重盲検期の最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率に対する累積レスポンダーレートを図 2.7.6.14.2-4 に示す。

図中に示した垂線は，最終評価時において PANSS 総スコアにベースラインから 30%以上の減少（改善）が認められた被験者の割合を示す。この図から，PANSS 総スコアの減少における PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.の効果がプラセボと比較して高いことが裏付けられる。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 7

図 2.7.6.14.2-4 最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率に対する累積レスポンダーレート - 二重盲検期［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

3) PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量

二重盲検期の最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.14.2-11 に示す。

5 つの PANSS 下位評価尺度のすべてのスコア改善に関して，あらかじめ規定した α 水準 0.1 で，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群ともプラセボ群に対して統計学的な優越性が認められた（100 mg eq.群との比較では $p \leq 0.006$，50 mg eq.群との比較では $p \leq 0.080$）。この結果は主要評価項目の解析の結果と一致する。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-11 最終評価時（LOCF）における Marder の分類による
PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量 - 二重盲検期
［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)
陽性症状			
ベースライン平均値（SD）	24.1 (5.64)	24.3 (4.98)	23.9 (5.06)
平均変化量（SD）	1.7 (5.32)	-2.0 (6.81)	-2.9 (6.86)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.001	<0.001
陰性症状			
ベースライン平均値（SD）	23.6 (4.70)	23.3 (4.88)	22.3 (4.42)
平均変化量（SD）	0.3 (5.03)	-1.9 (5.12)	-2.6 (4.47)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.010	<0.001
不安/抑うつ			
ベースライン平均値（SD）	9.3 (2.58)	9.7 (2.72)	9.4 (2.54)
平均変化量（SD）	1.1 (2.98)	-0.6 (3.52)	-0.5 (2.90)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.002	<0.001
思考解体			
ベースライン平均値（SD）	22.3 (4.24)	22.6 (4.52)	21.5 (3.16)
平均変化量（SD）	0.8 (4.89)	-1.5 (5.64)	-2.1 (4.64)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.012	<0.001
敵意/興奮			
ベースライン平均値（SD）	8.7 (3.26)	8.1 (2.35)	8.1 (2.74)
平均変化量（SD）	2.1 (4.37)	0.8 (4.26)	0.4 (3.95)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.080	0.006

a：二重盲検投与群，経口導入期の投与及び治験実施施設を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことに対する検定。
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 22

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

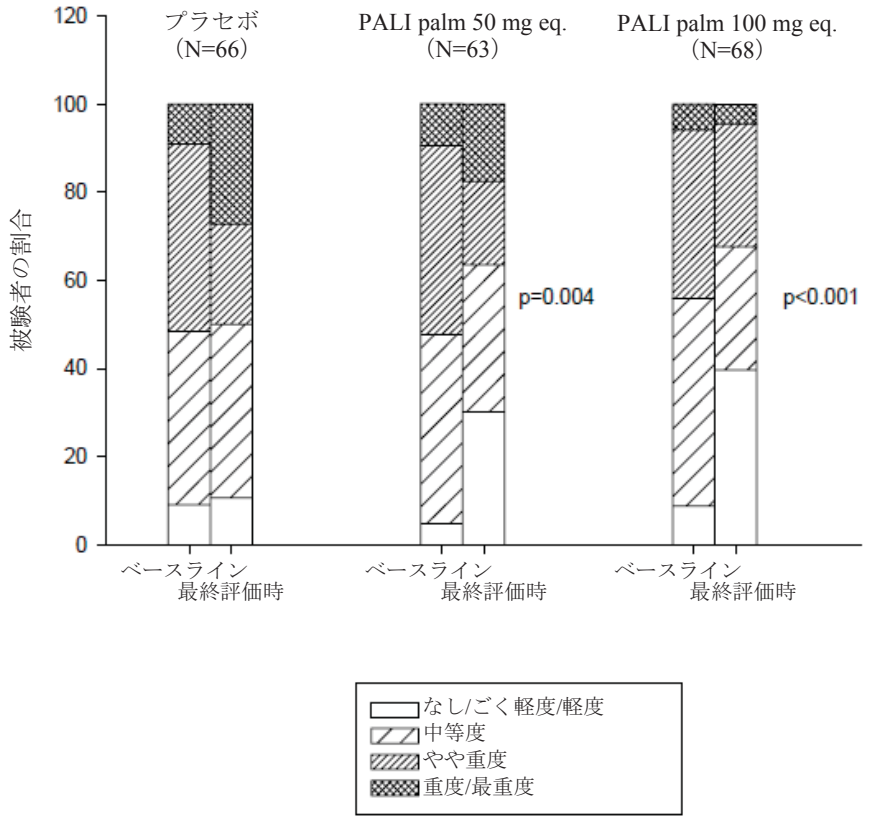
4) CGI-S

二重盲検期のベースライン時及び最終評価時（LOCF）における CGI-S の度数分布を図 2.7.6.14.2-5 に示す。

ベースライン時の CGI-S スコア中央値は 3 投与群において同程度であり，二重盲検期の治験薬投与前の統合失調症の重症度は大多数の被験者が中等度又はやや重度であった。

最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアは，プラセボ群の半数（66 例中 33 例，50%）がやや重度，重度，最重度と判定されたのに対し，PALI palm 50 mg eq.群の 37%（63 例中 23 例）及び PALI palm 100 mg eq.群の 32%（68 例中 22 例）がやや重度から最重度と判定された。

最終評価時における CGI-S スコアの改善（減少）に関して，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群ともプラセボ群に対し統計学的な優越性が認められた（それぞれ p=0.004 及び p<0.001）。



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 8

図 2.7.6.14.2-5 ベースライン時及び最終評価時（LOCF）における CGI-S の度数分布
- 二重盲検期［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

5) 経口導入期の投与との関係からみた PANSS 総スコアの変化

経口導入期の Day -7 投与前値からベースラインの PANSS 総スコアの平均値及び平均変化量を表 2.7.6.14.2-12 に示す。

パリペリドン経口剤を 1 週間投与することにより PANSS 総スコアの改善が得られた。すべての経口投与群において 1 週間の経口導入期完了時に PANSS 総スコアの Day -7 の投与前値からの減少がみられ，平均減少量はパリペリドン IR 4 mg 群における-5.8 からパリペリドン ER 12 mg 群における-8.2 であった。

経口導入期に PANSS 総スコアの改善がみられた被験者は二重盲検期の 3 投与群に均等に分布していた。経口導入期に PANSS 総スコアの 15 点以上の減少が認められた被験者の割合は，プラセボ群で 23%（15 例），PALI palm 50 mg eq. 群で 16%（10 例）及び 100 mg eq.群で 21%（14 例）であった。

ベースライン（経口導入期完了後）における PANSS 総スコアの平均値及び中央値は，二重盲検期の各投与群においてほぼ同様であった（表 2.7.6.14.2-8）。このことから，パリペリドン経口剤を 1 週間投与することにより PANSS 総スコアの改善が得られた被験者が 3 投与群に均等に分布したと考えられた。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-12 Day -7 投与前値からベースラインの PANSS 総スコアの平均値及び平均変化量 - 経口導入期［経口導入期の被験者集団］

	パリペリドン ER 6 mg (N=75)	パリペリドン ER 12 mg (N=71)	パリペリドン IR 2 mg (N=65)	パリペリドン IR 4 mg (N=55)
Day -7 の投与前値				
N	71	64	59	49
平均値（SD）	94.0 (12.59)	94.6 (12.93)	96.6 (10.81)	94.1 (10.77)
中央値（範囲）	93.0 (60;125)	93.5 (71;122)	95.0 (75;126)	94.0 (71;117)
ベースライン				
N	71	64	59	49
平均値（SD）	87.9 (12.94)	86.4 (11.93)	89.6 (11.88)	88.3 (12.00)
中央値（範囲）	86.0 (64;118)	85.0 (55;117)	88.0 (65;120)	89.0 (66;118)
Day -7 の投与前値からの変化量				
N	71	64	59	49
平均値（SD）	-6.2 (8.26)	-8.2 (9.34)	-7.0 (8.33)	-5.8 (7.43)
中央値（範囲）	-6.0 (-22;25)	-6.0 (-40;4)	-6.0 (-24;14)	-5.0 (-22;11)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 23

6) レスキュー薬使用との関係からみた PANSS 総スコアの変化

レスキュー薬が投与された被験者の二重盲検期の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.14.2-13 に，レスキュー薬を投与されなかった被験者の二重盲検期の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.14.2-14 に示す。

二重盲検期の 53～59%の被験者に，レスキュー薬としてロラゼパム又はジアゼパムが投与された。

いずれの投与群も，レスキュー薬を投与されなかった被験者の方が，最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの平均減少量が大きかった。

表 2.7.6.14.2-13 レスキュー薬が投与された被験者の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - 二重盲検期［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)
ベースライン			
N	36	37	36
平均値（SD）	90.0 (15.32)	89.7 (12.51)	85.9 (10.24)
中央値（範囲）	89.5 (55; 118)	89.0 (64; 120)	86.0 (66; 115)
最終評価時			
N	36	37	36
平均値（SD）	100.2 (25.77)	88.6 (26.25)	79.1 (19.62)
中央値（範囲）	101.0 (58; 148)	93.0 (36; 140)	78.5 (45; 124)
ベースラインからの変化量			
N	36	37	36
平均値（SD）	10.2 (18.36)	-1.2 (23.65)	-6.8 (19.62)
中央値（範囲）	10.5 (-29; 52)	1.0 (-64; 52)	-10.0 (-47; 39)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 24

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-14 レスキュー薬を投与されなかった被験者の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 - 二重盲検期
［主要 ITT 解析対象集団（6 治験実施施設を除く）］

	プラセボ (N=66)	PALI palm 50 mg eq. (N=63)	PALI palm 100 mg eq. (N=68)
ベースライン			
N	30	26	32
平均値（SD）	85.2 (11.69)	85.5 (12.03)	84.5 (12.09)
中央値（範囲）	83.0 (67; 110)	83.5 (67; 113)	80.5 (68; 118)
最終評価時			
N	30	26	32
平均値（SD）	86.5 (21.82)	74.7 (19.41)	75.7 (23.47)
中央値（範囲）	88.5 (44; 145)	71.0 (36; 123)	72.5 (37; 134)
ベースラインからの変化量			
N	30	26	32
平均値（SD）	1.3 (17.18)	-10.8 (16.92)	-8.8 (19.39)
中央値（範囲）	2.5 (-40; 35)	-13.5 (-49; 23)	-7.0 (-40; 53)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 25

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 9.1 を用いてコード化した。なお，治験総括報告書作成時点では MedDRA Ver.8.0 を用いコード化したが，その後，MedDRA Ver.9.1 で再度コード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 9.1 で和訳した。有害事象の解析は Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

二重盲検期において有害事象の発現割合は両 PALI palm 投与群（60～65%）及びプラセボ群（64%）で同程度であった。

高頻度に認められた有害事象は精神障害又は神経系障害に属するものであり，これらの事象全体の発現割合は 3 投与群において同程度であった（それぞれ 30～39%及び 21～26%）。

すべての有害事象のうち不眠症が最も高頻度に認められたが，その発現割合はプラセボ群と PALI palm 投与群で同程度であった（14～22%）。激越及び頭痛は，いずれもプラセボ群（それぞれ 12%及び 14%）において両 PALI palm 投与群（それぞれ 5～7%）よりも高頻度に認められた。

② 重症度別の有害事象

二重盲検期における重症度別の有害事象を表 2.7.6.14.2-15 に示す。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

二重盲検期では，治験担当医師により高度と判定された有害事象は少なかった。最も高頻度に高度と判定された有害事象は精神障害に関連する有害事象であり，プラセボ群では 6 例（7%）に，PALI palm 投与群全体では 7 例（4%）で認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-15 重症度別の有害事象 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	プラセボ (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=79) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=163) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現被験者数	54 (64.3)					51 (64.6)					50 (59.5)					101 (62.0)				
精神障害	33 (39.3)	0	12	15	6	28 (35.4)	0	10	15	3	25 (29.8)	0	13	8	4	53 (32.5)	0	23	23	7
不眠症	14 (16.7)	0	8	6	0	17 (21.5)	0	10	7	0	12 (14.3)	0	8	4	0	29 (17.8)	0	18	11	0
統合失調症	2 (2.4)	0	0	1	1	6 (7.6)	0	1	3	2	4 (4.8)	0	0	1	3	10 (6.1)	0	1	4	5
激越	10 (11.9)	0	2	8	0	4 (5.1)	0	1	3	0	4 (4.8)	0	2	2	0	8 (4.9)	0	3	5	0
不安	3 (3.6)	0	0	3	0	3 (3.8)	0	2	1	0	2 (2.4)	0	1	1	0	5 (3.1)	0	3	2	0
精神病性障害	8 (9.5)	0	0	3	5	4 (5.1)	0	0	4	0	1 (1.2)	0	0	0	1	5 (3.1)	0	0	4	1
落ち着きのなさ	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	3 (3.6)	0	2	1	0	4 (2.5)	0	2	2	0
うつ病	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (2.5)	0	0	1	1	1 (1.2)	0	1	0	0	3 (1.8)	0	1	1	1
軽躁	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0
歯ぎしり	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
転換性障害	1 (1.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妄想症	1 (1.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	18 (21.4)	0	11	6	1	19 (24.1)	0	12	6	1	22 (26.2)	0	16	5	1	41 (25.2)	0	28	11	2
頭痛	12 (14.3)	0	6	5	1	5 (6.3)	0	3	1	1	6 (7.1)	0	4	2	0	11 (6.7)	0	7	3	1
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (6.0)	0	4	1	0	5 (3.1)	0	4	1	0
鎮静	1 (1.2)	0	1	0	0	3 (3.8)	0	2	1	0	2 (2.4)	0	1	1	0	5 (3.1)	0	3	2	0
浮動性めまい	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (2.5)	0	1	1	0	2 (2.4)	0	2	0	0	4 (2.5)	0	3	1	0
傾眠	3 (3.6)	0	3	0	0	3 (3.8)	0	2	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0	4 (2.5)	0	2	2	0
よだれ	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	2 (2.4)	0	2	0	0	3 (1.8)	0	2	1	0
筋緊張亢進	1 (1.2)	0	0	1	0	3 (3.8)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0
アカシジア	2 (2.4)	0	2	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0
注意力障害	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0
ジスキネジー	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
過眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1	1 (0.6)	0	0	0	1
失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0
振戦	2 (2.4)	0	2	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
嗜眠	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	6 (7.1)	0	3	2	1	12 (15.2)	0	8	4	0	4 (4.8)	0	4	0	0	16 (9.8)	0	12	4	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	1	0	2 (2.5)	0	1	1	0	2 (2.4)	0	2	0	0	4 (2.5)	0	3	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.14.2-15 重症度別の有害事象 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	プラセボ (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=79) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=163) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
臨床検査（続き）																				
心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (2.5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
心電図異常	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0
体重減少	1 (1.2)	0	0	1	0	2 (2.5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
体重増加	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (2.5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2)	0	0	1	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0
肝酵素上昇	1 (1.2)	0	0	0	1	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
尿中赤血球陽性	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	11 (13.1)	0	8	3	0	5 (6.3)	0	5	0	0	9 (10.7)	0	8	1	0	14 (8.6)	0	13	1	0
便秘	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	4 (4.8)	0	3	1	0	5 (3.1)	0	4	1	0
腹痛	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
下痢	4 (4.8)	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
悪心	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
胃不快感	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
消化不良	2 (2.4)	0	1	1	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
胃炎	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
歯肉浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
歯痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
嘔吐	4 (4.8)	0	3	1	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
上腹部痛	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	10 (11.9)	0	6	4	0	4 (5.1)	0	3	1	0	8 (9.5)	0	3	4	1	12 (7.4)	0	6	5	1
鼻咽頭炎	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (2.5)	0	2	0	0	3 (3.6)	0	2	1	0	5 (3.1)	0	4	1	0
上気道感染	1 (1.2)	0	0	1	0	2 (2.5)	0	1	1	0	2 (2.4)	0	0	2	0	4 (2.5)	0	1	3	0
腎盂膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	1	1 (0.6)	0	0	0	1
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0
鼻炎	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.14.2-15 重症度別の有害事象 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	プラセボ (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=79) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=163) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症（続き）																				
気管支炎	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿痂疹性湿疹	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (2.4)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (2.4)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.6)	0	2	1	0	4 (5.1)	0	4	0	0	5 (6.0)	0	4	1	0	9 (5.5)	0	8	1	0
筋痛	1 (1.2)	0	1	0	0	3 (3.8)	0	3	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	4 (2.5)	0	4	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
頚部痛	1 (1.2)	0	0	1	0	2 (2.5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0
関節硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
側腹部痛	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	5 (6.0)	0	4	1	0	5 (6.3)	0	4	1	0	3 (3.6)	0	2	1	0	8 (4.9)	0	6	2	0
無力症	0	0	0	0	0	3 (3.8)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0
注射部位疼痛	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	1 (1.2)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	0	2	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0
易刺激性	3 (3.6)	0	2	1	0	2 (2.5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0
疲労	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
穿刺部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
胸痛	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (4.8)	0	3	1	0	5 (6.3)	0	3	2	0	3 (3.6)	0	3	0	0	8 (4.9)	0	6	2	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
間擦疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0
そう痒症	3 (3.6)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
発疹	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.14.2-15 重症度別の有害事象 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC / PT	プラセボ (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=79) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=163) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
心臓障害	4 (4.8)	0	2	2	0	2 (2.5)	0	2	0	0	4 (4.8)	0	3	1	0	6 (3.7)	0	5	1	0
脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	1	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0
頻脈	1 (1.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
洞性徐脈	2 (2.4)	0	1	1	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
徐脈	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (1.2)	0	1	0	0	3 (3.8)	0	2	0	1	3 (3.6)	0	3	0	0	6 (3.7)	0	5	0	1
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0	1	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	0	1
霧視	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
色視症	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
光視症	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
結膜出血	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (2.5)	0	1	1	0	4 (4.8)	0	4	0	0	6 (3.7)	0	5	1	0
食欲減退	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
食欲不振	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0
食欲亢進	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.6)	0	2	0	1	2 (2.5)	0	2	0	0	2 (2.4)	0	1	1	0	4 (2.5)	0	3	1	0
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
咬刺傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
挫傷	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	1 (1.2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
損傷	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (1.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱損傷	1 (1.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (2.4)	0	2	0	0	2 (2.5)	0	1	1	0	2 (2.4)	0	2	0	0	4 (2.5)	0	3	1	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
無月経	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
勃起不全	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0
不正子宮出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
会陰痛	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.14.2-15 重症度別の有害事象 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	プラセボ (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 50 mg eq. (N=79) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 100 mg eq. (N=84) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 全体 (N=163) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	3 (3.8)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	2 (2.5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
腎および尿路障害	3 (3.6)	0	2	1	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0
遺尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.2)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0
多尿	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
糖尿	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (1.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	3 (3.6)	0	3	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
高血圧	3 (3.6)	0	3	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	1 (1.2)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.4)	0	2	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0
咽喉頭疼痛	2 (2.4)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	1 (1.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現被験者数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：tsfae13_t1.rtf generated by tsfae13.sas, 12MAR2012 09:40

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験の経口導入期及び二重盲検期のいずれにおいても死亡は認められなかった。

② 重篤な有害事象

二重盲検期における重篤な有害事象を表 2.7.6.14.2-16 に示す。経口導入期には重篤な有害事象は認められなかった。

二重盲検期には 19 例に重篤な有害事象が発現した。このうち，プラセボ群が 6 例（7%），PALI palm 50 mg eq.群が 8 例（10%），PALI palm 100 mg eq.群が 5 例（6%）であった。19 例中 16 例における重篤な有害事象の器官別大分類は精神障害であった。

表 2.7.6.14.2-16 重篤な有害事象 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)	PALI palm 全体 (N=163) n (%)
重篤な有害事象発現被験者数	6 (7)	8 (10)	5 (6)	13 (8)
精神障害	5 (6)	8 (10)	3 (4)	11 (7)
統合失調症	2 (2)	5 (6)	2 (2)	7 (4)
精神病性障害	3 (4)	2 (3)	1 (1)	3 (2)
うつ病	0	1 (1)	0	1 (1)
自殺念慮	0	1 (1)	0	1 (1)
神経系障害	0	0	2 (2)	2 (1)
精神運動亢進	0	0	1 (1)	1 (1)
失神	0	0	1 (1)	1 (1)
臨床検査	1 (1)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1)	0	0	0

参照元：tsfae14_t1.rtf generated by tsfae14.sas, 08MAR2012 11:36

c) 投与中止に至った有害事象

二重盲検期における投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.14.2-17 に，二重盲検期における有害事象による投与中止例の一覧を表 2.7.6.14.2-18 に示す。

二重盲検期において，有害事象，特に精神障害により中止に至った被験者数はプラセボ群の方がいずれの PALI palm 用量群よりも多かった。二重盲検期に 12 例（被験者番号 600003，600055，600057，600084，600128，600705，600714，600925，600008，600048，600032，600628）が有害事象により治験薬投与を中止した。その内訳は，プラセボ群が 8 例（10%），PALI palm 投与群で 4 例（2%）であった。

PALI palm 投与群で中止に至った 4 例のうち，3 例（2%）（被験者番号 600008，600048，600032）は統合失調症により中止し，PALI palm 100 mg eq.群の 1 例（1%）（被験者番号 600628）は腎盂膀胱炎により中止した。

プラセボ群において最も高頻度に治験中止に至った有害事象は精神病性障害であった（プラセボ群被験者の 5%）。

プラセボ群の 1 例（被験者番号 600128）が肝酵素上昇により治験を中止した。

表 2.7.6.14.2-17 投与中止に至った有害事象 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.1) SOC PT	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)	PALI palm 全体 (N=163) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	8 (10)	2 (3)	2 (2)	4 (2)
精神障害	6 (7)	2 (3)	1 (1)	3 (2)
統合失調症	1 (1)	2 (3)	1 (1)	3 (2)
転換性障害	1 (1)	0	0	0
精神病性障害	4 (5)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1)	1 (1)
腎盂膀胱炎	0	0	1 (1)	1 (1)
臨床検査	1 (1)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (1)	0	0	0
神経系障害	1 (1)	0	0	0
頭痛	1 (1)	0	0	0

注：被験者番号 600020 では有害事象が治験薬投与開始の 3 日前に発現し，治験薬投与後に発現した有害事象とはみなされないため，この表には含まれていない。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Table 31

表 2.7.6.14.2-18 有害事象による投与中止例の一覧 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

投与群: プラセボ

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
600003	54	女	白人	転換性障害	10	1	<0>	中等度	非重篤	多分なし	回復
600055	48	男	黒人	頭痛	1	-	0	高度	非重篤	可能性大	未回復
600057	48	男	白人	統合失調症	15	26	<0>	中等度	重篤（入院なし）	関連なし	回復
600084	25	男	白人	精神病性障害	60	3	<0>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
600128	38	男	白人	肝酵素上昇	1	-	0	高度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復
600705	22	女	白人	精神病性障害	11	14	<0>	高度	非重篤	可能性小	回復
600714	28	男	白人	精神病性障害	3	5	<0>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
600925	37	男	黒人	精神病性障害	2	-	<0>	高度	非重篤	可能性大	不明

投与群: PALI palm 50 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
600008	28	男	アジア系	統合失調症	35	8	<50>	軽度	重篤（入院なし）	関連なし	回復
600048	45	男	黒人	統合失調症	9	3	<50>	高度	非重篤	関連なし	回復

投与群: PALI palm 100 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
600032	21	女	白人	統合失調症	11	3	<100>	高度	非重篤	可能性大	回復
600628	24	女	白人	腎盂膀胱炎	1	-	100	高度	非重篤	関連なし	未回復

a：二重盲検期開始から発現日までの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と有害事象が同日に発現した場合に<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係。
参照元：tsfae15_t1.rtf generated by tsfae15.sas, 08MAR2012 11:42,　（人種は 5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Attachment 4.4 より）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は，プラセボ群と PALI palm 投与群ではおおむね同程度であった。

注目すべき点として，血糖値のベースラインからの変化量はいずれの投与群においても小さく，最終評価時の平均変化量は，プラセボ群では -0.2 mmol/L，PALI palm 50 mg eq.群及び PALI palm 100 mg eq.群ではいずれも 0.1 mmol/L であった。

最終評価時におけるクレアチニンホスホキナーゼのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群（75.9 U/L）及び PALI palm 50 mg eq.群（70.0 U/L）では PALI palm 100 mg eq.群（26 U/L）と比較して大きかった。この群間差は臨床的に問題となるものではないと判断された。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

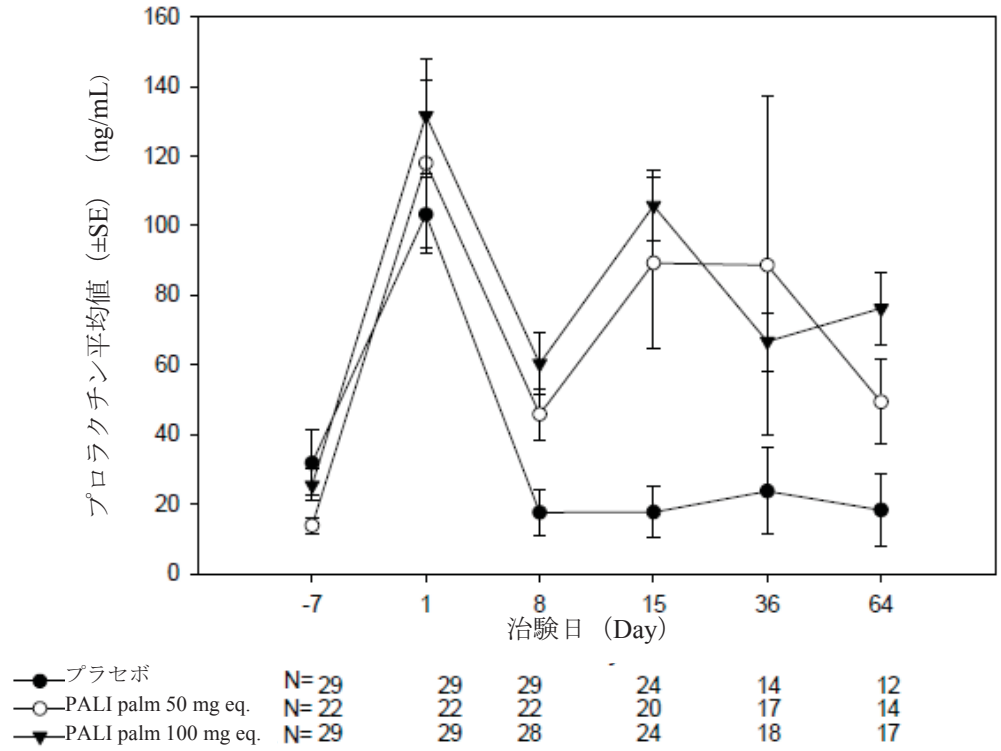
女性及び男性被験者におけるプロラクチン平均値（±SE）の推移を図 2.7.6.14.2-6 及び図 2.7.6.14.2-7 に示す。

経口導入期の投与後に Day -7 における投与前値と比較してプロラクチン平均値の上昇が認められ，このため二重盲検期の治験薬投与前のベースライン平均値が二重盲検期の 3 投与群すべてにおいて上昇した。上昇の程度は女性被験者の方が男性被験者より大きかった。

二重盲検期間中にすべての投与群において男女被験者ともプロラクチン値のベースライン値からの低下が認められた。予測されたように，これらの平均低下量はプラセボ群の方が PALI palm 投与群よりも一貫して大きかった。

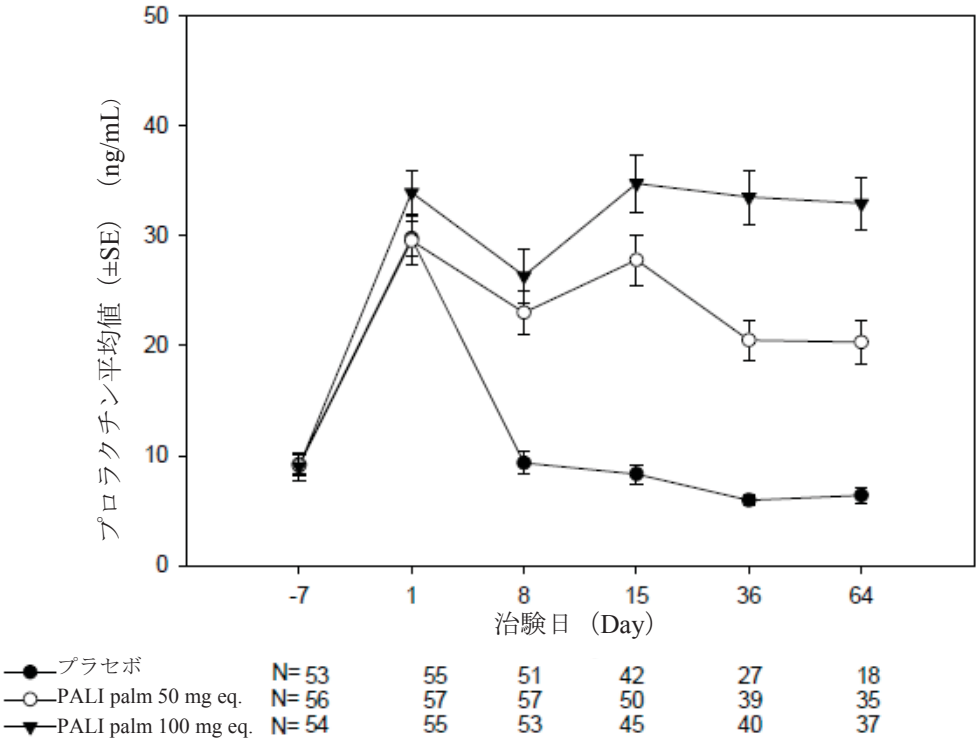
二重盲検期におけるプロラクチン値の平均低下量は女性の方が大きく，経口導入期における上昇が女性の方が大きかったことと一致する。二重盲検期に PALI palm 投与に割り付けられた被験者のうち，PALI palm 50 mg eq.群又は PALI palm 100 mg eq.群の女性及び PALI palm 100 mg eq.群の男性では，Day 8 にプロラクチン値の低下量が最大となった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 10

図 2.7.6.14.2-6 プロラクチン平均値（±SE）の推移（女性被験者）［安全性の解析対象集団］



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書　Figure 11

図 2.7.6.14.2-7 プロラクチン平均値（±SE）の推移（男性被験者）［安全性の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

c) 個々の臨床的に重要な異常

二重盲検期において臨床検査値に異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.14.2-19 に示す。

いずれの臨床検査パラメータについても，異常値の発現割合に治験薬投与に関連した傾向は認められなかった。

注目すべき点として，プラセボ群の被験者 1 例（被験者番号 600128）のみに肝酵素の異常高値が認められた。Day 1 に AST の増加が発現し，この事象は重篤と判定され，治験中止に至った。

二重盲検期においてプラセボ群の 1 例（被験者番号 600511），PALI palm 50 mg eq. 群の 2 例（被験者番号 600505，600719）及び PALI palm 100 mg eq. 群の 3 例（被験者番号 600053，600075，600090）に基準値上限の 3 倍以上の AST 又は ALT の増加が認められた。なお，これら 6 例に異常高値は認められなかった。

PALI palm 投与群の被験者 5 例のうち 3 例（被験者番号 600719，600075，600090）で基準値上限の 3 倍以上の ALT 又は AST の増加が最初に確認されたのはスクリーニング時又は Day -7 の投与前評価時（パリペリドン経口剤又は PALI palm の投与前）であった。これ以降 ALT 又は AST の値は減少し，最終測定時までに基準範囲内まで減少した。

別の 2 例（被験者番号 600053 及び被験者番号 600511）ではスクリーニング時に ALT 又は AST の増加が認められたが，これ以降，治験期間中に基準値上限の 3 倍以上の増加は認められなかった。PALI palm 100 mg eq.群の 1 例（被験者番号 600053）では，スクリーニング時から Day 15 まで ALT 及び AST がいずれも基準範囲を上回り（それぞれ 77 U/L 及び 93 U/L），Day 15 の AST 値は基準値上限の 3 倍以上（194 U/L）であった。Day 36 における最後の臨床検査では，ALT 及び AST の値はいずれも基準範囲内であった（それぞれ 37 U/L 及び 33 U/L）。プラセボ群の 1 例（被験者番号 600511）では，ALT 及び AST の増加がスクリーニング時（それぞれ 92 U/L 及び 46 U/L）及びベースライン時［それぞれ 161 U/L（基準値上限の 3 倍超）及び 91 U/L］に認められ，最後の臨床検査（Day 8）では，ALT 及び AST の値はそれぞれ 147 U/L 及び 52 U/L であった。同被験者は Day 8 に効果不十分のために本治験を中止した。

PALI palm 50 mg eq. 群の 1 例（被験者番号 600505）では，スクリーニング時及び Day -7 の投与前の評価では ALT 及び AST がいずれも基準範囲内（それぞれ 0～48 U/L 及び 0～42 U/L）であったが，ベースライン時に基準範囲を超えて増加し，Day 16 における最後の臨床検査では基準値上限の 3 倍以上（それぞれ 196 U/L 及び 142 U/L）であり，効果不十分のために Day 16 に本治験を中止した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-19 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
血液生化学検査	80	79	82
Na	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
K	80	79	82
異常高値	1 (1)	0	2 (2)
異常低値	0	0	0
Cl	80	79	82
異常高値	1 (1)	0	2 (2)
異常低値	0	0	0
重炭酸塩	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	2 (3)	0
グルコース	80	79	82
異常高値	0	1 (1)	0
異常低値	0	1 (1)	0
AST (SGOT)	80	79	82
異常高値	1 (1)	0	0
異常低値	0	0	0
ALT (SGPT)	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
BUN	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
クレアチニン	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
コレステロール	80	79	82
異常高値	2 (3)	1 (1)	0
異常低値	0	0	0
中性脂肪	80	79	82
異常高値	1 (1)	1 (1)	0
異常低値	0	0	0
クレアチンキナーゼ	79	79	82
異常高値	2 (3)	2 (3)	1 (1)
異常低値	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-19 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 - 二重盲検期
［安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
血液生化学検査（続き）			
アルブミン	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
ALP	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
ビリルビン	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
Ca	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
GGT	80	79	82
異常高値	0	1 (1)	0
異常低値	0	0	0
LDH	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
P	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	1 (1)	1 (1)
蛋白	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
尿酸	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
血液学的検査	80	79	82
WBC	80	79	82
異常高値	1 (1)	2 (3)	0
異常低値	0	0	0
RBC	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
ヘモグロビン	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-19 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 - 二重盲検期
［安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
血液学的検査（続き）			
ヘマトクリット	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
血小板数	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0
好中球	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	1 (1)	0	0
リンパ球	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	1 (1)	3 (4)
単球	80	79	82
異常高値	1 (1)	0	1 (1)
異常低値	0	0	0
好酸球	80	79	82
異常高値	3 (4)	4 (5)	2 (2)
異常低値	0	0	0
好塩基球	80	79	82
異常高値	0	0	0
異常低値	0	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 40

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

立位又は臥位の拡張期血圧，収縮期血圧並びに脈拍数に関して，最終評価時を含めて，いずれの評価時点においても臨床的に問題となるベースライン値からの変化は認められなかった。

プラセボ群，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における最終評価時の臥位脈拍数の平均変化量はそれぞれ−0.9，-2.6 及び−1.5 bpm であり，立位脈拍数の平均変化量はそれぞれ-2.1，-4.2 及び−2.3 bpm であった。

② 個々の臨床的に重要な異常

二重盲検期においてバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.14.2-20 に示す。

基準値から逸脱したバイタルサイン値の発現割合には，治験薬投与に関連した傾向は認められなかった。PALI palm 投与群における基準値を上回る立位又は臥位脈拍数の発現割合は，プラセボ群と同程度であった。

基準値を上回るバイタルサイン値を伴った重篤な有害事象が発現した被験者はなく，基準値から逸脱したバイタルサイン値により二重盲検期で中止に至った被験者もなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-20 バイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数 - 二重盲検期
［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
立位脈拍数の分類	84	79	84
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	0	0
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	13 (15)	8 (10)	13 (15)
臥位脈拍数の分類	84	79	84
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	1 (1)	0
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	9 (11)	3 (4)	6 (7)
立位収縮期血圧の分類	84	79	84
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	7 (8)	3 (4)	5 (6)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	0	0	0
臥位収縮期血圧の分類	84	79	84
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	3 (4)	3 (4)	4 (5)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	0	0	0
立位拡張期血圧の分類	84	79	84
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	0	0	3 (4)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	0	2 (3)	1 (1)
臥位拡張期血圧の分類	84	79	84
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	0	1 (1)	1 (1)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	1 (1)	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 41

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

b) 体重及び BMI

二重盲検期における最終評価時の体重及び BMI のベースラインからの変化量を表 2.7.6.14.2-21 に示す。

PALI palm 投与により最終評価時における体重及び BMI にベースラインからわずかな増加がみられ，これらの平均増加量は PALI palm 100 mg eq.群において最も大きかった。

PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における最終評価時の体重及び BMI の平均増加量（増加量及び増加率のいずれも）と両パラメータに関してプラセボ群において認められた平均減少量との間には統計学的に有意な差がみられた。

最終評価時における体重及び BMI のベースラインからの変化量をベースライン BMI 区分別（正常：25 kg/m²未満，過体重：25～30 kg/m²未満，肥満：30 kg/m²以上）に要約した。ベースラインにおいて被験者の約 21%（52 例）が肥満，24%（59 例）が過体重，55%（135 例）が正常であった。

3 つの BMI 部分集団すべてにおいて，PALI palm 100 mg eq.投与による体重及び BMI の増加が最も大きかった。

ベースライン BMI が正常であった被験者では，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における体重及び BMI の変化量がプラセボ群よりも大きく，プラセボ群，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群における体重（BMI）の平均変化量は，それぞれ-0.9 kg（-0.3 kg/m^2），1.4 kg（0.5 kg/m^2）及び 1.5 kg（0.5 kg/m^2）であった。

ベースラインにおける肥満被験者では，PALI palm 100 mg eq.群の体重（2.0 kg）及び BMI（0.6 kg/m^2）の平均増加量のみがプラセボ群と比較して大きかった。過体重被験者では体重及び BMI の平均変化量に関して投与に関連した同様の傾向は認められなかった。

PALI palm 50 mg eq.群又は 100 mg eq.群の最終評価時における過体重又は肥満被験者（BMI に基づく）の割合には，ベースラインからの明確な変化は認められなかった。

表 2.7.6.14.2-21 最終評価時の体重及び BMI のベースラインからの変化量 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84)	PALI palm 50 mg eq. (N=79)	PALI palm 100 mg eq. (N=84)
体重（kg）			
N	73	74	72
ベースライン平均値（SD）	73.8 (16.44)	74.5 (16.96)	71.6 (16.48)
平均変化量（SD）	-0.3 (2.99)	0.7 (2.71)	1.4 (3.49)
平均変化率%（SD）	-0.6 (3.92)	1.2 (3.86)	2.0 (4.18)
BMI（kg/m^2）			
N	73	74	72
ベースライン平均値（SD）	25.7 (4.83)	25.2 (4.93)	24.6 (4.80)
平均変化量（SD）	-0.1 (1.00)	0.3 (0.94)	0.5 (1.15)

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 42

二重盲検期の最終評価時にベースラインから体重変化（±7%以上）が認められた被験者数を表 2.7.6.14.2-22 に示す。

最終評価時におけるベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者は PALI palm 投与群では最大 8%であったのに対し，プラセボ群では 4%であった。

最終評価時におけるベースラインから 7%以上の体重増加が認められた PALI palm 投与群の被験者のうち，PALI palm 100 mg eq.群の 4 例では最終評価時におけるベースラインからの体重の変化率が 11～16%（6.4～18.4 kg）であり，PALI palm 50 mg eq.群の 6 例では 7～14%（4.0～8.6 kg）であるのに対し，プラセボ群の被験者 3 例では 7～9%（5.9 ～7.2 kg）であった。

体重増加が 7%以上であった 2 例を除き，すべての被験者において BMI 区分に変化はみられなかった。PALI palm 100 mg eq.群の 2 例（被験者番号 600501 及び 600720）では BMI 区分がベースライン時に正常であったが，最終評価時には過体重への変化がみられた。

二重盲検期に，PALI palm 投与群の 146 例のうち 3 例（2%）及びプラセボ群の 73 例のうち 3 例（4%）に 7%以上の体重減少が認められた。

表 2.7.6.14.2-22 最終評価時に体重変化（±7%以上）が認められた被験者数 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
体重の分類	73	74	72
7%以上の減少	3 (4)	2 (3)	1 (1)
7%以上の増加	3 (4)	6 (8)	4 (6)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 43

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

c) 心電図

① 平均値の推移

本治験において評価した心電図パラメータの投与前平均値からの変化量に関する PALI palm 投与群とプラセボ群の対比較では，いずれのパラメータ及び評価時点においても差は認められなかった。

② 事前に規定した基準を超える個々の変化

二重盲検期において心電図の測定項目に基準範囲からの逸脱が認められた被験者数を表 2.7.6.14.2-23 に示す。

二重盲検期において PALI palm 50 mg eq.群（22%）及び PALI palm 100 mg eq.群（12%）ではプラセボ群（8%）と比較して基準範囲を上回る心拍数（100 bpm 超）の発現割合が高かったが，頻脈により二重盲検期に治験薬投与の中止に至った被験者はなかった。

基準範囲を下回る心拍数の発現割合は低く，PALI palm 投与群とプラセボ群で同程度（5～6%）であった。

二重盲検期において基準範囲から逸脱する PR 間隔，QRS 間隔及び QT 間隔の発現割合は低く，3 投与群すべてにおいて同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-23 心電図の測定項目に基準範囲からの逸脱が認められた被験者数
- 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
心拍数	79	78	82
基準範囲を上回る値	6 (8)	17 (22)	10 (12)
基準範囲を下回る値	4 (5)	5 (6)	4 (5)
PR 間隔	79	78	82
基準範囲を上回る値	2 (3)	1 (1)	2 (2)
基準範囲を下回る値	0	0	0
QRS 間隔	79	78	82
基準範囲を上回る値	1 (1)	0	0
基準範囲を下回る値	0	0	0
QT 間隔	79	78	82
基準範囲を上回る値	0	1 (1)	0
基準範囲を下回る値	0	0	0

心拍数：基準範囲を下回る値：50 bpm 以下，基準範囲を上回る値：100 bpm 以上
PR 間隔：基準範囲を上回る値：210 ms 以上
QRS 間隔：基準範囲を下回る値：50 ms 以下，基準範囲を上回る値： 120 ms 以上
QT 間隔：基準範囲を下回る値：200 ms 以下，基準範囲を上回る値：500 ms 超
注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 44

③ 補正 QT 間隔（QTc）の変化量

二重盲検期における QTc 最大値の投与前平均値からの変化量の分布を表 2.7.6.14.2-24 に，二重盲検期における QTcLD 最大値の投与前平均値からの変化量の分布を図 2.7.6.14.2-8 に，二重盲検期における QTcLD 最大値を図 2.7.6.14.2-9 に示す。

いずれの投与群においても 60 ms を超える QTcF 間隔，QTlc 間隔又は QTcLD 間隔の延長は認められなかった。

60 ms を超える QTcB 間隔延長がプラセボ群の 1 例（被験者番号 600094）に認められたが，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群では認められなかった。

プラセボ群の 3 例（被験者番号 600131， 600094，600049），PALI palm 50 mg eq.群の 3 例（被験者番号 600311，600502，600022）及び PALI palm 100 mg eq.群の 2 例（被験者番号 600213，600202）に QTcLD 値の投与前ベースライン平均値からの 30 ms を超える変化が認められた。

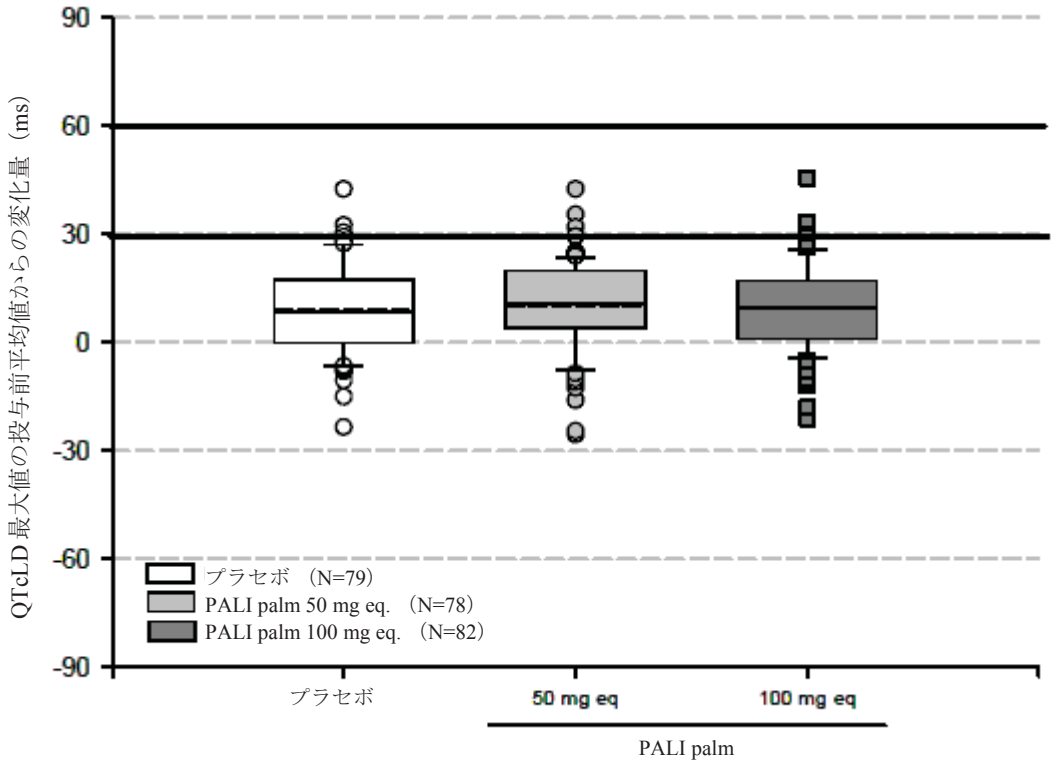
QT 補正法を問わず（QTcLD，QTcF，QTlc 又は QTcB），QTc 間隔の投与前平均値からの最大延長が 30 ms 未満及び 30 ms 以上 60 ms 以下であった被験者の割合は，プラセボ群，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群で同程度であった。

表 2.7.6.14.2-24 QTc 最大値の投与前平均値からの変化量の分布 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
QTcLD	79	78	82
30 ms 以下	76 (96)	75 (96)	80 (98)
30 ms 超～60 ms	3 (4)	3 (4)	2 (2)
60 ms 超	0	0	0
QTcF	79	78	82
30 ms 以下	76 (96)	74 (95)	80 (98)
30 ms 超～60 ms	3 (4)	4 (5)	2 (2)
60 ms 超	0	0	0
QTlc	79	78	82
30 ms 以下	76 (96)	75 (96)	80 (98)
30 ms 超～60 ms	3 (4)	3 (4)	2 (2)
60 ms 超	0	0	0
QTcB	79	78	82
30 ms 以下	72 (91)	71 (91)	70 (85)
30 ms 超～60 ms	6 (8)	7 (9)	12 (15)
60 ms 超	1 (1)	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 46

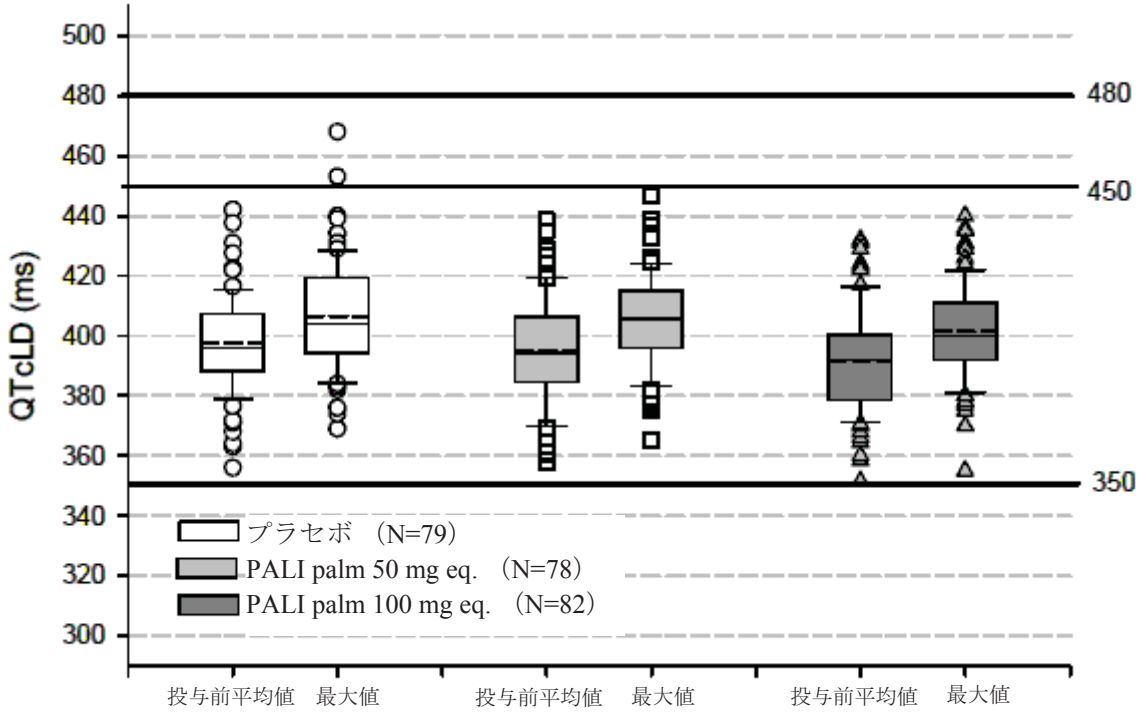
JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Figure 12

図 2.7.6.14.2-8 QTcLD 最大値の投与前平均値からの変化量の分布 - 二重盲検期
［安全性の主要解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Figure 13

図 2.7.6.14.2-9 QTcLD 最大値 - 二重盲検期［安全性の主要解析対象集団］

いずれの投与群においても 500 ms 以上の QTcB 間隔，QTcF 間隔，QTlc 間隔又は QTcLD 間隔が認められた被験者はなかった。

450 ms を超える QTcLD 間隔がプラセボ群の 2 例（被験者番号 600049 及び 600522）に認められたが，PALI palm 投与群の被験者では認められなかった。

臨床的に問題となる可能性のある 450 ms を超える QTc 値（QTcLD 以外の補正法による QTc 間隔）が認められた被験者の割合は，3 投与群間で同程度であった。

d) 注射部位の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

二重盲検期における注射部位評価の分布を表 2.7.6.14.2-25 に示す。

腫脹及び硬結は PALI palm 投与群の方がプラセボ群よりも発現割合が高いものの，いずれの投与群においても 10%以下であった。

治験薬初回投与後，発赤が認められた被験者は PALI palm 100 mg eq.群（25%）の方が PALI palm 50 mg eq.群（13%）又はプラセボ群（11%）のいずれよりも多かった。それ以降，両 PALI palm 投与群における発赤の発現割合はおおむね同程度であったが，プラセボ群よりも高かった。3 回の各投与後にみられた発赤はおおむね軽度であった。

治験担当医師による評価では，各投与群の被験者に注射部位疼痛が認められた。注射部位疼痛が認められた被験者の割合は各投与群で同程度であり，おおむね軽度であった。PALI palm

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

100 mg eq.群（12%）では 3 回目の注射後の中等度の注射部位疼痛が，プラセボ群（3%）又は PALI palm 50 mg eq.群（4%）のいずれと比較しても高い頻度で認められた。

PALI palm 100 mg eq.群の被験者 1 例に 3 回目投与後に中程度の腫脹が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

表 2.7.6.14.2-25 注射部位の評価 - 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=84) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=79) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=84) n (%)
発赤			
Day 1[a]	84	79	84
なし	75 (89)	69 (87)	63 (75)
軽度	9 (11)	9 (11)	20 (24)
中等度	0	1 (1)	1 (1)
Day 8[a]	65	72	75
なし	58 (89)	63 (88)	61 (81)
軽度	7 (11)	9 (13)	13 (17)
中等度	0	0	1 (1)
Day 36[a]	33	49	51
なし	29 (88)	39 (80)	41 (80)
軽度	4 (12)	10 (20)	9 (18)
中等度	0	0	1 (2)
疼痛			
Day 1[a]	84	79	84
なし	53 (63)	44 (56)	49 (58)
軽度	26 (31)	31 (39)	32 (38)
中等度	5 (6)	3 (4)	2 (2)
高度	0	1 (1)	1 (1)
Day 8[a]	65	72	75
なし	39 (60)	51 (71)	44 (59)
軽度	22 (34)	17 (24)	29 (39)
中等度	4 (6)	3 (4)	2 (3)
高度	0	1 (1)	0
Day 36[a]	33	49	51
なし	22 (67)	33 (67)	31 (61)
軽度	10 (30)	13 (27)	14 (27)
中等度	1 (3)	2 (4)	6 (12)
高度	0	1 (2)	0
腫脹			
Day 1[a]	84	79	84
なし	83 (99)	76 (96)	78 (93)
軽度	1 (1)	3 (4)	6 (7)
Day 8[a]	65	72	75
なし	65 (100)	69 (96)	71 (95)
軽度	0	3 (4)	4 (5)
Day 36[a]	33	49	51
なし	33 (100)	48 (98)	47 (92)
軽度	0	1 (2)	3 (6)
中等度	0	0	1 (2)
硬結			
Day 1[a]	84	79	84
なし	83 (99)	74 (94)	76 (90)
軽度	1 (1)	5 (6)	8 (10)
Day 8[a]	65	72	75
なし	62 (95)	67 (93)	70 (93)
軽度	2 (3)	5 (7)	5 (7)
中等度	1 (2)	0	0
Day 36[a]	33	49	51
なし	31 (94)	47 (96)	47 (92)
軽度	2 (6)	2 (4)	4 (8)

a：投与直後及び投与後 30 分以内の評価における最も高い重症度を要約した。
注：発現割合は，各時間枠の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 47

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

② 被験者による注射部位の評価

二重盲検期における被験者による注射部位の評価（VAS）を表 2.7.6.14.2-26 に示す。

被験者による VAS を用いた注射部位の評価では，注射部位疼痛は 2 回目投与以降，発現頻度及び疼痛強度がやや減少した。

表 2.7.6.14.2-26 被験者による注射部位の評価（VAS） - 二重盲検期
［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射部位疼痛 (mm)						
プラセボ						
Day 1 の投与後 30 分以内	84	5.9	9.97	2.0	0	53
Day 8 の投与後 30 分以内	64	4.3	8.58	1.0	0	45
Day 36 の投与後 30 分以内	32	5.8	16.83	1.0	0	91
PALI palm 50 mg eq.						
Day 1 の投与後 30 分以内	79	4.1	8.60	1.0	0	50
Day 8 の投与後 30 分以内	71	6.6	14.91	0.0	0	65
Day 36 の投与後 30 分以内	49	3.0	6.62	0.0	0	35
PALI palm 100 mg eq.						
Day 1 の投与後 30 分以内	83	6.7	13.03	2.0	0	91
Day 8 の投与後 30 分以内	76	6.4	13.97	1.5	0	61
Day 36 の投与後 30 分以内	51	5.2	14.02	1.0	0	91
注射時の疼痛 (mm)						
プラセボ						
Day 1 の投与後 30 分以内	84	11.9	16.90	4.0	0	75
Day 8 の投与後 30 分以内	64	8.7	16.81	2.0	0	98
Day 36 の投与後 30 分以内	32	10.4	20.64	2.0	0	80
PALI palm 50 mg eq.						
Day 1 の投与後 30 分以内	79	12.2	22.41	3.0	0	98
Day 8 の投与後 30 分以内	71	10.7	22.82	1.0	0	100
Day 36 の投与後 30 分以内	49	8.8	17.36	2.0	0	99
PALI palm 100 mg eq.						
Day 1 の投与後 30 分以内	83	12.7	19.77	3.0	0	100
Day 8 の投与後 30 分以内	76	10.9	17.00	3.0	0	69
Day 36 の投与後 30 分以内	51	11.5	22.20	2.0	0	94

注：スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 48

(6) 薬物動態

1) 経口導入期

経口導入期における血漿中パリペリドン濃度－時間推移を図 2.7.6.14.2-10 に示す。

経口導入期のパリペリドン ER 及びパリペリドン IR 投与では，投与開始 7 日以内にみかけの定常状態に達した。パリペリドン ER 6 mg 又は 12 mg を投与したときの，定常状態におけるパリペリドンの C_{min} の平均値はそれぞれ 17.8 ng/mL 及び 35.4 ng/mL，C_{max} の平均値はそれぞれ 30.8 ng/mL 及び 58.3 ng/mL，AUC_{last} の平均値はそれぞれ 554 ng·h/mL 及び 1107 ng·h/mL であった。

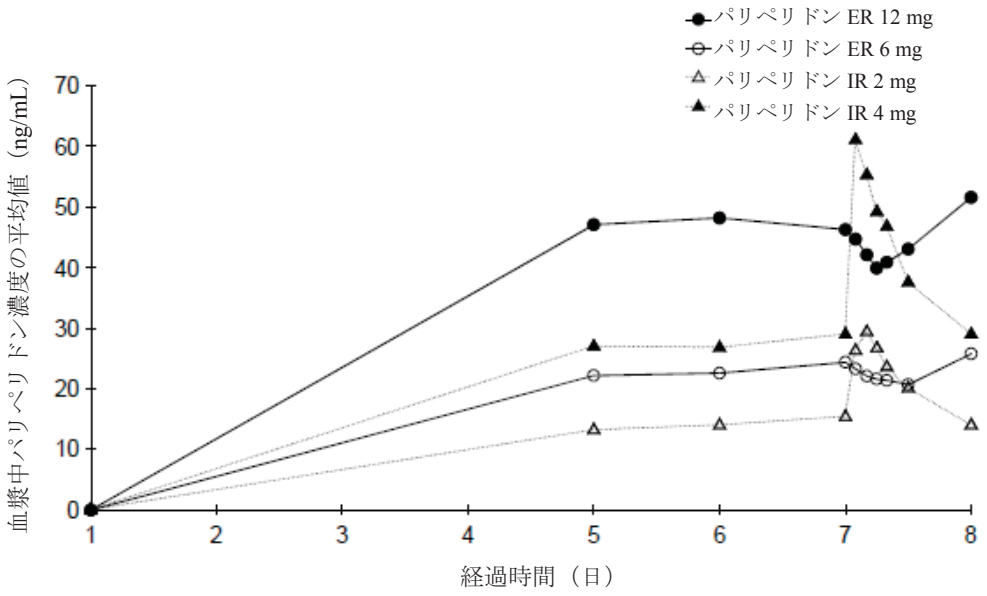
パリペリドン IR 2 mg 又は 4 mg を投与したときの，定常状態における C_{min} の平均値はそれぞれ 12.2 ng/mL 及び 27.3 ng/mL，C_{max} の平均値はそれぞれ 31.5 ng/mL 及び 64.8 ng/mL，AUC_{last} の平均値はそれぞれ 482 ng·h/mL 及び 1013 ng·h/mL であった。

JEDI_DEV00\0900fde9803979 7b\1.48\2012-07-25 11:20

血漿中パリペリドンの AUC_{last} を比較した場合，パリペリドン ER のバイオアベイラビリティは，パリペリドン IR の約 3 分の 1 であった。これは過去の試験（R076477-P01-1007 試験）で得られた結果と一致する。パリペリドン ER 6 mg 又は 12 mg を投与したときの FI はパリペリドン IR 2 mg 又は 4 mg 投与と比較して低値であること（51.0%及び 52.7%　対　96.2%及び 92.0%）から，過去の試験（PAL-SCH-101 試験及び R076477-SCH-102 試験）で得られた結果及び OROS システムの徐放性が裏付けられた。

これらの結果から，パリペリドン ER 及びパリペリドン IR のいずれにおいても検討した用量範囲内でパリペリドンの用量比例性が示された。

パリペリドン ER 6 mg 及び 12 mg 投与時のパリペリドン鏡像異性体 R078543(+)の R078544(-)に対する C_{max} の平均値の比は，それぞれ 1.62 及び 1.65 であり，パリペリドン IR 2 mg 及び 4 mg 投与時の比はそれぞれ 1.77 及び 1.79 であった。AUC_{last} の比は 1.57～1.63 の範囲にあった。



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Figure 3

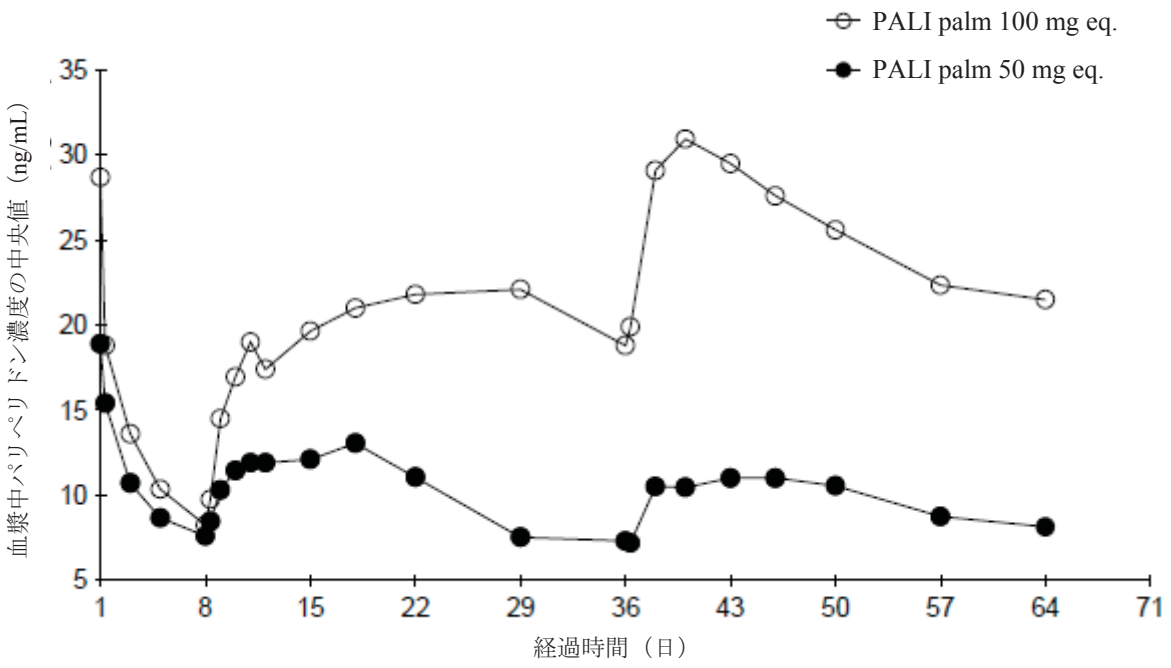
図 2.7.6.14.2-10 血漿中パリペリドン濃度－時間推移 - 経口導入期
［薬物動態解析対象集団］

2)　二重盲検期

Day 1～ Day 64 の期間における血漿中パリペリドン濃度－時間推移を図 2.7.6.14.2-11 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.14.2-27 に示す。

PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群の初回筋肉内投与後最初の 7 日間に，血漿中パリペリドン濃度はそれぞれ，18.9 ng/mL（Day 1 投与前値）から 7.59 ng/mL（Day 8 投与前値）まで，及び 28.7 ng/mL（Day 1 投与前値）から 8.24 ng/mL（Day 8 投与前値）まで徐々に減少した。3 回目の筋肉内投与（Day 36）後，約 4 日後に血漿中パリペリドン濃度は最高値に達した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Figure 4

図 2.7.6.14.2-11 Day 1～ Day 64 の期間における血漿中パリペリドン濃度－時間推移
- 二重盲検期［薬物動態解析対象集団］

Day 8，36 及び 64（治験完了時）における投与前濃度の中央値は，PALI palm 50 mg eq.群ではそれぞれ 7.59，7.30 及び 7.90 ng/mL，100 mg eq.群ではそれぞれ 8.24，22.5 及び 22.1 ng/mL であった。PALI palm 50 mg eq.群では，Day 64 における血漿中濃度の中央値と Day 36 における投与前血漿中濃度の中央値の比と，Day 64 における血漿中濃度の中央値と Day 8 における投与前血漿中濃度の中央値の比は同程度（1.08 及び 1.04）であったが，PALI palm 100 mg eq.群ではそれぞれ 0.98 及び 2.68 であった。PALI palm 50 mg eq.群では血漿中濃度が同程度であったことから Day 8 という早い時点でみかけの定常状態に達したのに対し，PALI palm 100 mg eq.群では 3 回目投与後に定常状態に達したことが示唆された。PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.投与の最後の投与間隔（Day 36 から Day 64 の期間）における血漿中パリペリドンの C_{max} の中央値はそれぞれ 13.7 ng/mL 及び 35.2 ng/mL であった。用量が 2 倍高くなることにより（50 mg eq.対 100 mg eq.），AUC_{last} の中央値は約 2.6 倍高くなった（7235 ng·h/mL 対 18557 ng·h/mL）。用量を規格化した C_{max} 及び AUC_{last} の平均値の用量群間の比（90%CI）はそれぞれ 112.73（89.06；142.7）及び 111.33（88.11；140.67）であり，50 mg eq.から 100 mg eq.までの PALI palm の用量範囲において，パリペリドンの薬物動態は用量に比例して増加したことが示された。

限られた被験者数により得られたみかけの半減期の中央値は，PALI palm 50 mg eq.群では約 20.3 日，PALI palm 100 mg eq.群では 27.4 日であった。FI の中央値は，PALI palm 50 mg eq.群では 65.7%，PALI palm 100 mg eq.群では 60.4%であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

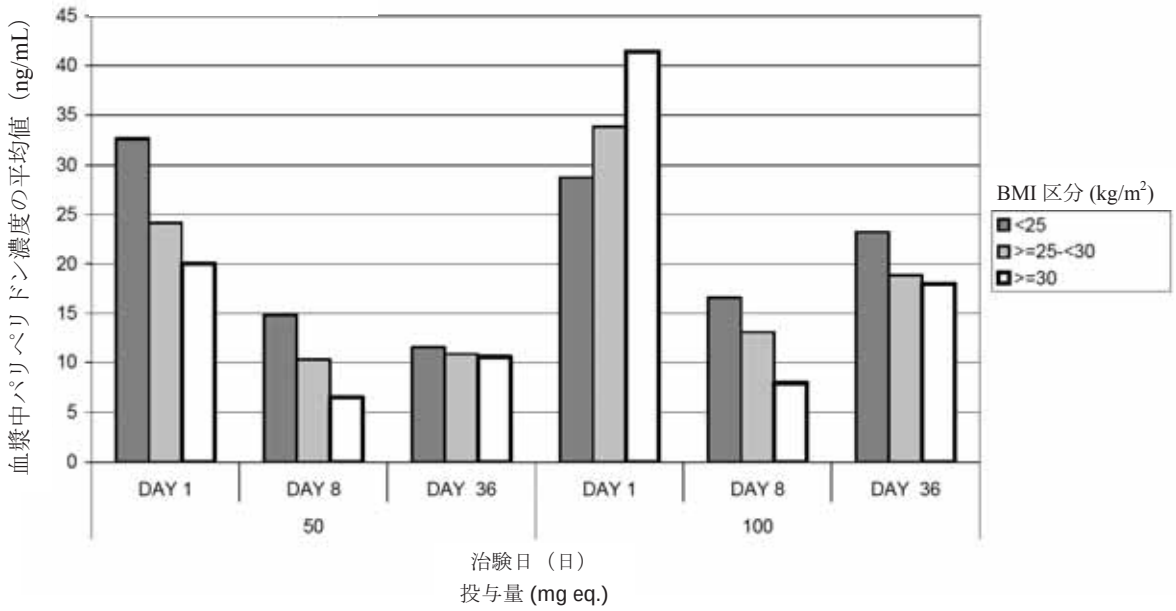
表 2.7.6.14.2-27 Day 1～ Day 64 の期間における血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ - 二重盲検期

	n	中央値	最小値	–	最大値	n	中央値	最小値	–	最大値
					PALI palm 50 mg eq.					
		Day 1 – Day 8					Day 36 – Day 64			
C_{max}, ng/mL	58	18.6	2.30	–	125	37	13.7	4.92	–	71.3
C_{min}, ng/mL	58	5.81	1.25	–	55.6	37	6.32	2.21	–	36.8
C_{avg}, ng/mL	58	9.54	1.70	–	75.3	37	10.8	4.18	–	45.2
AUC_{last}, ng•h/mL	58	1603	285	–	12646	37	7235	2810	–	30365
$C_{pre,Day\ 8}$, ng/mL	58	7.59	1.25	–	55.6					
$C_{pre,Day\ 36}$, ng/mL						37	7.30	2.21	–	38.7
$C_{Day\ 64}$, ng/mL						37	7.90	2.46	–	42.8
t_{max}, days						37	4.03	1.99	–	28.00
$t_{1/2}$, days						25	20.3	13.1	–	54.2
FI, %						37	65.7	22.5	–	138
					PALI palm 100 mg eq.					
		Day 1 – Day 8					Day 36 – Day 64			
C_{max}, ng/mL	64	23.6	6.29	–	92.0	37	35.2	6.32	–	75.5
C_{min}, ng/mL	64	7.84	0.948	–	36.4	37	18.4	2.69	–	38.7
C_{avg}, ng/mL	64	12.8	4.22	–	49.0	37	27.6	4.41	–	55.3
AUC_{last}, ng•h/mL	64	2151	709	–	8227	37	18557	2963	–	37173
$C_{pre,Day\ 8}$, ng/mL	64	8.24	0.948	–	46.6					
$C_{pre,Day\ 36}$, ng/mL						37	22.5	2.69	–	50.8
$C_{Day\ 64}$, ng/mL						37	22.1	3.64	–	58.4
t_{max}, days						37	4.00	1.93	–	28.00
$t_{1/2}$, days						28	27.4	12.8	–	57.7
FI, %						37	60.4	29.2	–	128

参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Table 18

Day 1，8 及び 36（投与前）における血漿中パリペリドン濃度の BMI 区分ごとの平均値を図 2.7.6.14.2-12 に示す。

なお，BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，50 mg eq.群の Day 8 では 25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満及び 30 kg/m^2 以上でそれぞれ 10.8，7.37 及び 3.78 ng/mL，100 mg eq.群の Day 8 ではそれぞれ 10.0，9.79 及び 7.84 ng/mL であった。



参照元：5.3.5.1.2　R092670-SCH-201 試験　治験総括報告書 Attachment 2.38

図 2.7.6.14.2-12 Day 1，8 及び 36（投与前）における血漿中パリペリドン濃度の BMI 区分ごとの平均値 - 二重盲検期［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

各 PALI palm 投与群において PALI palm 初回投与後 8 日間における投与前血漿中濃度初期低下後のパリペリドン曝露量は，前投与としてパリペリドン IR 2 mg とパリペリドン ER 6 mg，又はパリペリドン IR 4 mg とパリペリドン ER 12 mg を投与された被験者で同程度であった。

パリペリドン IR 2 mg 又はパリペリドン ER 6 mg の AUC_{last} の中央値は，PALI palm 50 mg eq.群における 3 回目投与後の AUC_{last}/28 日の中央値と比較してわずかに高かった（1.6～1.8 倍：458 ng·h/mL 及び 404 ng·h/mL　対　258 ng·h/mL）。高用量群では，パリペリドン IR 4 mg 又はパリペリドン ER 12 mg 投与後の AUC_{last} が PALI palm 100 mg eq.群における 3 回目投与後と比較して 1.2～1.3 倍高かった（882 ng·h/mL 及び 827 ng·h/mL　対　663 ng·h/mL）。

PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.を投与したときの Day 36 から Day 64 における R078543(+)と R078544(-)の C_{max} の比の中央値はそれぞれ 1.64 及び 1.63 であり，AUC_{last} の比はそれぞれ，1.62 及び 1.59 であった。

PALI palm の血漿中濃度が定量可能であった被験者は，PALI palm の 1 つの用量の投与を受けた被験者 163 例のうち 32 例（総サンプル数の 4.5%）であり，これらの定量可能であったサンプルの多くが PALI palm 投与開始後 Day 1 から Day 10 の間に採取された。測定された PALI palm の最高濃度は 3.90 ng/mL であり，パリペリドン濃度（同一評価時点において 130 ng/mL）と比較して 33.3 分の 1 であった。

CYP450 2D6，CYP450 3A4/5 の遺伝子型とパリペリドンの薬物動態パラメータの間には相関は認められなかった。

2.7.6.14.3　結論

統合失調症患者を対象として 50 mg eq.及び 100 mg eq.の固定用量で PALI palm を投与したときの有効性及び安全性をランダム化，二重盲検，プラセボ対照，多施設共同試験において評価した。二重盲検期には Day 1，8 及び 36 に PALI palm 50 mg eq.又は 100 mg eq.を臀部筋内投与し，ベースラインから最終評価時（Day 64/LOCF）まで，有効性の主要評価項目及びすべての有効性の副次評価項目に関してプラセボと比較して統計学的に有意な改善が認められた。

本治験の安全性の結果から，用量 50 mg eq.及び 100 mg eq.で臀部筋内投与した PALI palm の局所忍容性及び全身忍容性はいずれもおおむね良好であった。経口導入期及び二重盲検期のいずれの試験期においても死亡は認められず，予測できない有害事象も認められなかった。有害事象により中止した被験者の割合は，プラセボ群の方が PALI palm 投与群よりも高かった。心電図データより 100 mg eq.までの用量では PALI palm 投与による QTc 間隔延長のリスク増加は認められなかった。

本治験の結果から，統合失調症患者における PALI palm の安全性，忍容性及び有効性が支持された。PALI palm は安全であることが確認され，PALI palm に関する第 I 相試験と比較して新たな又は予測できない安全性の問題は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803979 7b \ 1.48 \ 2012-07-25 11:20

2.7.6.15　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3003，参考資料：5.3.5.1.3）

標題：統合失調症患者を対象として固定 3 用量（50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.）のパリペリドンパルミチン酸エステルの有効性及び安全性を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験

2.7.6.15.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.15.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象として，固定 3 用量のパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を 1 週間間隔で 2 回投与した後 4 週間（1 カ月）間隔で投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm による疾患重症度の全般改善度をプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm による個人的及び社会的機能に対するベネフィットをプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm の用量反応関係を評価すること。

・ PALI palm の薬物動態，並びに薬物動態と有効性の評価項目［統合失調症における陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）］及び臨床的に意味のある安全性の評価項目［錐体外路症状（EPS），有害事象等］の結果との関連性を探索的に検討すること。

・ 特定の被験者群を対象に医療資源の利用情報について検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，自らの意思により治験への参加を示す同意文書に署名した患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

2. 本治験の遺伝子検査パートに参加する意思の有無を示す同意文書に署名した患者。遺伝子検査パートへの参加は本治験への参加に関して強制されるものではない。

3. 性別を問わず年齢が 18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）の患者。

4. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60）又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。

5. スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 70～120 の患者。

6. 肥満度指数（BMI）が 17.0 kg/m^2 を超える患者。

7. 女性患者は，以下を満たしていること。

・ 閉経後 2 年以上経過している，不妊手術を受けている，又は禁欲である。

・ 配偶者/パートナーの避妊手術により妊娠不能である。

・ 性生活がある場合は，組入れ前及び治験期間を通して有効な避妊方法（処方薬のホルモン避妊薬，子宮内避妊具，二重バリア法）を使用することに同意すること。

8. 妊娠可能な女性では，スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつベースライン時の尿妊娠検査の結果が陰性であること。

9. 自記式質問票への回答を含め，本治験の要件を満たす又は実施する能力がある患者。質問を読むことができない場合，治験担当者が文書を読み聞かせ，自ら選択した回答にマークをつけることが可能な患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。

2. PANSS 総スコアがスクリーニング時からベースライン時までに 25%以上減少した患者。

3. 自身による同意が困難な患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。

4. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，活性物質依存と診断された患者（ニコチン及びカフェイン依存は除く）。

5. 異なる 2 種類の抗精神病薬を十分な量（治療用量を最低 4 週間投与）で投与したにもかかわらず効果がみられなかった治療抵抗性のある患者。

6. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管系障害を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害，若しくはその他の全身性障害の既往又は合併のある患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

7. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

8. 経口忍容性検査を実施する必要のある場合，高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は固形経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。

9. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れ，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された患者。

10. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 値又は ALT 値を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

11. 悪性症候群の既往がある患者。

12. 自殺念慮，殺人念慮，暴力念慮，自殺行為， 殺人行為又は暴力行為の重大な危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

13. スクリーニング前 30 日以内に献血を行った患者，又は多量（1 パイント又は 470 mL を超える）の失血が認められた患者。

14. 生命を脅かすアレルギー反応の既往のある患者。

15. リスペリドン，パリペリドン，イントラリピッド又はその添加物（大豆油，卵黄，リン脂質及びグリセロール等）に過敏症又はその疑いがある患者，若しくは忍容性がないことが確認されている患者。

16. 以前に PALI palm を注射されたことがある患者。

17. 以下のいずれかの禁止療法を受けている患者。

- スクリーニング前 60 日以内の抗精神病薬持効性注射剤（LAI）の投与。
- スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。
- スクリーニング前 4 週間以内の抗うつ薬である非選択的又は不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の投与。
- 他の抗うつ薬をスクリーニング前 30 日間以上安定した用量で投与されていない場合。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要としなかった場合にはベースライン時の来院までにウォッシュアウトできること。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要とした場合には当該患者を本治験に登録しないこととした。
- ベースライン前 2 日以内の経口抗精神病薬の投与。
- ベースライン前 2 日以内の気分安定薬（リチウム及び抗痙攣薬を含む）の投与。
- スクリーニング前に高血圧の管理のために使用された及び患者の血圧が安定していた場合を除く β アドレナリン遮断薬（β 遮断薬）の投与。
- ベースライン前 2 日以内の向精神作用を有するその他の処方せん薬，一般用医薬品又はハーブ製剤の投与。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

18. スクリーニング前 30 日以内にその他の治験薬又は治験生物学的製剤の投与を受けている若しくは治験医療器具を使用している患者，又は以前に本治験に参加した患者。

19. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望する女性患者。

20. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：376 例

・ 登録被験者数：388 例

・ 被験者数設定の根拠：

被験者数は，PALI palm 群とプラセボ群との間に最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量で 10 点以上の群間差があるという仮定に基づく。第 II 相 R092670-SCH-201 試験の結果に基づき，PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の標準偏差（SD）を 20 とした。プラセボ群と 3 つの PALI palm 群の多重比較の調整を行い（両側 α 水準：0.05/3=0.0167），10 点の群間差を検出力 80%で検出するためには各群 86 例が必要である。ベースライン時又はベースライン後の有効性評価のいずれかがない被験者の割合を 8%として調整した場合，投与群あたりの必要な被験者数は 94 例であった。したがって，全 4 投与群において必要な総被験者数は 376 例となった。

(8) 治験薬

・ 非盲検スクリーニング期の経口忍容性検査

パリペリドン徐放性製剤（ER）3 mg 錠を提供した。

・ 二重盲検期

PALI palm は 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.の懸濁性注射剤とし，プラセボは 20%イントラリピッド注射用懸濁液を用いた。PALI palm，マッチングプラセボそれぞれのプレフィルドシリンジ及び注射針を提供した。本治験では 1.5 インチ（22 ゲージ）注射針を使用した。

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 3 mg カプセル：ロット番号 MV0332891 又は 0426909（処方番号：F016）

・ PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 05C24，05E12 又は 05I07（処方番号：F013）

・ PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 05C24（処方番号：F013）

・ PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 05C24（処方番号：F013）

・ マッチングプラセボ：ロット番号 05D19（処方番号：F00）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン又はパリペリドンの投与経験がない全被験者に，治験薬へのランダム割付け前に経口忍容性検査を実施した。経口忍容性検査期中，これらの被験者に，非盲検下でパリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間経口投与した。スクリーニング期の入院患者には治験担当者がパリペリドン ER を投与し，外来患者の場合は患者自身で服薬した。

経口忍容性検査はスクリーニング期に予定しており，前治療薬のウォッシュアウトと重複してもよいこととした。治験薬初回投与前に検査薬の短期のウォッシュアウトができるように，経口忍容性検査を可能であれば Day –2 までに完了することとした。しかしながら，臨床的にウォッシュアウト期間を最小限にする必要がある場合には，経口忍容性検査の最終投与を Day –1 に行ってもよいこととした。担当医師により本検査で忍容性があると判断された被験者のみが二重盲検投与期に移行し，治験を継続した。

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.15.1-1 に示す。

二重盲検期中，Day 1，8，36 及び 64 に，固定用量の PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.，150 mg eq.又はプラセボを臀部筋に単回投与した。各被験者において，投与ごとに注射部位を変えて左右交互に投与することとした。

(10) 試験期間

- スクリーニング/ウォッシュアウト/経口忍容性検査期：最大 7 日間
- 二重盲検投与期：13 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤は本治験期間中に併用を禁止した。

- すべての抗精神病薬の経口剤，LAI 及びベンゾジアゼピン系薬剤［（12）項に記載されていない薬剤に限り］
- 抗パーキンソン病薬［（12）項に記載されていない薬剤に限り］
- 向精神作用のある処方薬，ハーブ製剤及び一般用医薬品
- スクリーニング前 30 日間に安定した用量で投与されていない抗うつ薬
- 抗てんかん薬又はリチウム

また，治験期間中，アルコール及び違法物質を控えるよう指導した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

以下の薬剤及び療法は本治験期間中に併用可能とした。

- 全身の健康状態に関する薬剤投与［（11）項に記載されていない薬剤に限り］。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

- β遮断薬などの降圧薬は，スクリーニング前に被験者の血圧が安定していた場合のみ併用可能とした。治験期間中に降圧薬の用量変更及び薬剤の変更は可能とした。
- EPS の治療に用いる次の薬剤（ベンズトロピン 1～2 mg 1 日 2 回，又はビペリデン 2 mg 1 日 3 回の経口投与）。
- β遮断薬は，治験薬投与後に発現した有害事象アカシジアの治療のためにベースライン評価後から投与可能とした。
- 抗うつ薬（非選択的及び非可逆的 MAOI を除く）は，治験組入れ前 30 日間，安定した用量で投与されている場合のみ継続可能とした。治験期間中，抗うつ薬の用量変更を最小限にし，用量を変更する前に医学モニターと協議することとした。
- 経口ロラゼパムは，以下のガイドラインに従って投与可能とした。ロラゼパムを投与できない場合には治験実施計画書の情報に従って，等価用量のベンゾジアゼピンをロラゼパムの代わりに投与可能とした。
  - スクリーニング/ウォッシュアウト期及び二重盲検期の最初の 2 週間に認められた激越，不安又は睡眠困難に対する経口ロラゼパム 0.25～2 mg（最大 6 mg/日）の投与。
  - 二重盲検期の Week 3～5 に認められた激越，不安又は睡眠困難に対する経口ロラゼパム 0.25～2 mg（最大 3 mg/日）の投与。ベンゾジアゼピン系薬剤は，スクリーニング期中及び二重盲検期の最初の 2 週間に常用しそれ以降は必要としない場合，漸減中止することとした。
  - 上記以降の試験期間中には，経口ロラゼパム 0.25～2 mg（最大 2 mg/日）は頓用として投与可能とした。ただし，ロラゼパム（又は他の経口ベンゾジアゼピン系薬剤）の 3 日を超えた連日投与及び 30 日の期間に 10 日を超えた投与は禁止した。

個別の心理療法は可能としたが，治験の手順に関与する医師が行うことは禁止した。その他の治療法又は教育（グループセラピー，自助グループ，服薬指導等）の施行は可能とした。統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）により認知機能評価を実施する被験者では，治験期間中，認知療法を禁止した。

(13) 有効性評価

- PANSS
- 個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP）
- 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）
- BACS

(14) 安全性評価

- 有害事象

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

・ プロラクチン値測定及び妊娠可能な女性に対する妊娠検査を含む臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）

・ バイタルサイン（血圧，心拍数，体温）及び診察所見

・ 体重，BMI 及びウエスト周囲径

・ 12 誘導心電図

・ 錐体外路症状評価尺度（ESRS）：Simpson-Angus 評価尺度（SAS），Barnes アカシジア評価尺度（BARS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）

・ 注射部位の評価並びに被験者による注射部位疼痛及び注射時の疼痛の評価

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中濃度－時間プロファイル及び薬物動態と薬力学の相関を検討するために，スパースサンプリングにて血漿中パリペリドン濃度データを収集した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 有効性の主要解析対象集団：ランダム化され，二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与され，治験期間中に治験薬の用量が変更されず，ベースライン時及びベースライン後 1 回以上の有効性評価（PANSS，CGI-S 又は PSP）が行われた全被験者

・ 安全性の解析対象集団：ランダム化され，二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与された全被験者

2. 有効性

有効性の主要解析対象集団を対象として，有効性の主要及び副次解析を last observation carried forward（LOCF）法によって欠測値を補完したデータを用いて実施した。主要評価項目（二重盲検期の最後のランダム化後評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）に関して，投与群及び国を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを連続共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，調整された最小二乗平均値を推定し，各 PALI palm 投与群とプラセボ群を比較した。

主要評価項目に関して，プラセボに対する PALI palm の検定において多重性の調整を行い，ステップワイズ法を用いて有効用量を同定した。ステップ 1 では，プラセボに対する PALI palm 50 mg eq. 及び 100 mg eq.の検定において有効用量を同定するために，Dunnett 検定を用いた閉検定手順を使用した。ステップ 1 において PALI palm 50 mg eq. 及び 100 mg eq. の双方がプラセボと統計学的に有意に異なった場合にのみ，PALI palm 150 mg eq.について

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

5%水準でプラセボに対する検定を行うこととした。ステップ 1 で統計学的に有意な差が認められない場合は，検定を中止した。各 PALI palm 群とプラセボ群との間の最小二乗平均値の差について，多重性を調整していない 95%信頼区間（CI）を示した。PALI palm の用量反応の評価において，有効性の主要解析と同様な ANCOVA モデルを用い，多重性を考慮しない PALI palm の 3 用量群間の対比較を有意水準 5%で行った。主要解析に用いる ANCOVA モデルに交互作用項を追加することにより，投与群と国及び投与群とベースライン時の PANSS 総スコア間の交互作用を評価した。事前に定義した有意水準 0.10 においていずれかの交互作用項が統計学的に有意であった場合は，交互作用の性質を評価し，可能性のある原因を同定するために，その他の共変数の影響について更なる評価を行うこととした。

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量を順位化し，投与群及び国を因子とし，ベースライン時の CGI-S スコアを共変量とした ANCOVA を用いて投与群間の比較を行った。最終評価時における PSP 及び Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量について，投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いて投与群間の比較を行った。最終評価時における PSP スコアが 71 点以上に到達した被験者の割合及び PANSS レスポンダー（PANSS 総スコアが 30%以上改善した被験者）の割合について，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の比較を行った。

3. 安全性

有害事象の発現例数及び発現割合を要約した。臨床検査値，バイタルサイン測定値，心電図，体重，BMI 及び ESRS におけるベースラインからの変化量を投与群別に要約した。臨床検査，バイタルサイン，起立性パラメータ及び心電図パラメータについて，基準値から逸脱した被験者数を，事前に定義した基準に基づいて要約した。治験担当医師による注射部位の評価では度数分布を，被験者による注射部位疼痛及び注射時の疼痛の評価では VAS スコアの記述統計量を示した。

4. 薬物動態

薬物動態の結果については，統計学的手法による投与群間の比較は実施しなかった。

すべての実薬投与群において，各採取時点における血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量で規格化した値の記述統計量［n，平均値，SD，変動係数（%CV），最小値，最大値］を算出した。

定常状態への到達を探索的に検討するために，血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量で規格化した値の推移図を示した。

投与群別の血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移を個別値とともに線形プロットで示した。

計画した解析に加え，以下の図を作成した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

- Day 64 における投与群別及び BMI 区分別（正常：25 kg/m^2 未満，過体重/肥満：25 kg/m^2 以上）の血漿中パリペリドン濃度の平均値（±SD）及び中央値
- 用量及び BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度実測値（中央値）の推移
- 全投与群に関する，BMI 対用量で規格化した血漿中濃度の散布図

また，以下に関する%CV を算出した。

- 反復投与後の投与前血漿中濃度：Day 36，54 及び 92 における投与前血漿中濃度を用量で規格化（50 mg eq.）及び対数変換した値に，混合効果 ANOVA モデルをあてはめた。3 日間すべてで血漿サンプルが利用可能な被験者のデータのみを統計解析に含めた。ANOVA モデルは，採血時点及び投与量（採血時点と投与量の交互作用は有意水準が 5%でなかったため含めなかった）を固定効果とし，被験者を変量効果として組み込んだ。
- 最高血漿中濃度値：用量で規格化（50 mg eq.）した Day 22 及び Day 50（PALI palm 投与 14 日後）における投与後の血漿中濃度の対数変換値を用いて，上記と同様の解析を実施した。両日の血漿サンプルが利用可能な被験者のデータのみを統計解析に含めた。

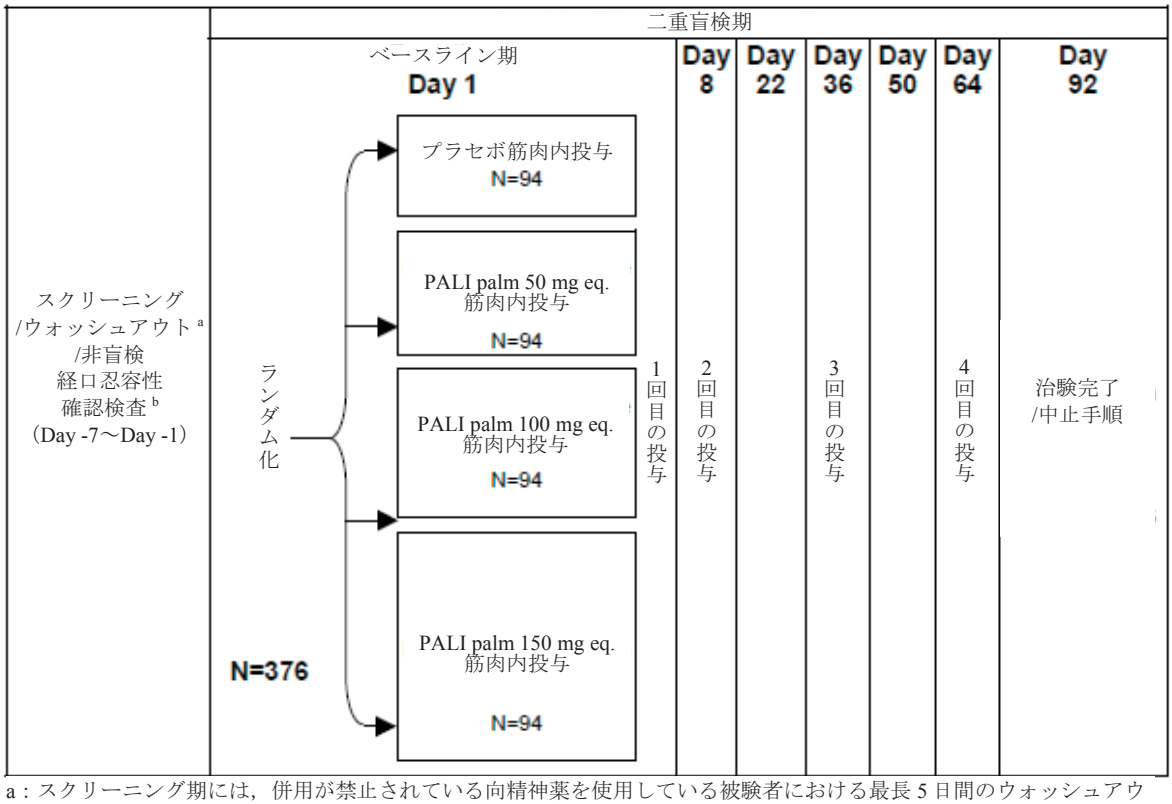
(17) 実施国及び実施施設数

- 実施国：米国，マレーシア，韓国，台湾，ウクライナ
- 施設数：36 施設

(18) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15



a：スクリーニング期には，併用が禁止されている向精神薬を使用している被験者における最長 5 日間のウォッシュアウト期間が含まれた。
b：過去に 4 回のリスペリドン又はパリペリドンの投与経験の記録が存在しない被験者には，二重盲検期に組み入れる前にパリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間投与した。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.15.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング/ウォッシュアウト期		二重盲検期 ベースライン期									治験完了/中止時 [a]
来院（Visit）[b]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
週（Week）	-1						1	3	5	7	9	13
治験日（Day）	-7	-7～-1	1	2	4	7	8	22	36	50	64	92
スクリーニング / 管理に関する手順												
文書同意取得	X											
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X											
選択/除外基準	X		X*									
既往歴，精神病歴，薬物治療歴及び喫煙歴	X											
精神医学的評価	X											
ランダム化			X*									
入院 [c]			X*----------	----------	----------	------X						
治験薬投与												
経口忍容性検査薬投与 [d]		X										
治験薬投与			X				X		X		X	
薬物動態評価用血液サンプル採取 [e]			X*				X	X	X	X	X	X
有効性評価手順												
PANSS	X		X*				X	X	X		X	X
CGI-S			X*				X	X	X		X	X
PSP			X*						X		X	X
安全性評価手順												
有害事象 [f]	X----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------X
臨床検査（空腹時）[g]	X		X*									X
女性における妊娠検査 [h]	X		X*				X		X		X	X
バイタルサイン [i]	X		X*				X					X
体重	X		X*									X
身長	X											
ウエスト周囲径測定			X									X
心電図 [j]	X	X	X*				X		X		X	X
SAS, AIMS 及び BARS	X		X*				X					X
併用薬	X----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------X
注射部位及び疼痛の評価（VAS）：被験者			X				X		X		X	
注射部位評価：治験担当医師 [k]			X				X		X		X	X
診察所見	X											X
追加手順及び評価												
任意のファーマコゲノミクス用血液サンプル採取			X									

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

	スクリーニング/ウォッシュアウト期		二重盲検期 ベースライン期									治験完了/中止時 [a]
来院（Visit）[b]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
週（Week）	-1						1	3	5	7	9	13
治験日（Day）	-7	-7～-1	1	2	4	7	8	22	36	50	64	92
医療資源利用状況に関する質問表			X*									X
治験薬使用記録		X	X				X		X		X	
Wide Ranging Achievement Test 3（WRAT3）			X*									
統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）			X*									X

VAS：Visual Analog Scale

* ベースライン手順は治験薬初回投与前に完了した。

a：これらの手順は，治験の最終日又は被験者の中止時に実施した。

b：Visit 7（Day 8）以降の来院は予定された来院日の前後 3 日以内に実施した。

c：ベースライン期から Day 8（Visit 7）までは入院を義務づけ，Day 8 における治験薬投与後は，改善がみられた被験者及びあらかじめ規定された基準を満たした被験者は退院可能とした。

d：過去にリスペリドン又はパリペリドンの投与経験の記録が存在しない被験者は全例，経口忍容性検査を受けることとした。

e：薬物動態評価用血液サンプルを以下の時点で採取した：ベースライン期（Day 1），Visit 7（Day 8），Visit 9（Day 36）及び Visit 11（Day 64）における治験薬投与前及び心電図記録後；Visit 8（Day 22）及び Visit 10（Day 50）；Visit 12（Day 92）における心電図記録後。

f：有害事象は，治験にかかわる最初の手順の開始時から治験完了時の最後の手順を実施した時点まで記録した。

g：血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査。コレステロール検査項目，空腹時インスリン，C-ペプチド及び空腹時血漿グルコースの測定をベースライン及び Visit 12（Day 92）又は中止時に実施した。

h：妊娠可能な女性については，スクリーニング時及び Visit 12（Day 92）又は中止時に血清中 β-hCG 妊娠検査を実施し，各治験薬投与前に尿妊娠検査を実施した。

i：体温はベースライン時のみ測定した。採血を行った来院時には，バイタルサインを最初に測定することとした。

j：治験薬初回投与前に心電図を 3 回記録した。うち 2 回はスクリーニング期中（Visit 1 及び Visit 2）に記録し，3 回目はベースライン来院時（Day 1，Visit 3）に記録した。追加の心電図を Visit 7（Day 8），Visit 9（Day 36），Visit 11（Day 64）及び Visit 12（Day 92）又は中止時に記録した。 Day 1，8，36，64 及び 92 には，心電図記録後，可能な限り速やかに薬物動態用血液サンプル採取を行った。

k：治験実施医療機関の治験担当医師による注射部位の発赤，疼痛，腫脹，及び硬結の評価。この評価は治験薬投与担当者が行ってはならないこととした。

参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 4

2.7.6.15.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

中止理由を表 2.7.6.15.2-1 に示す。

388 例の被験者が，PALI palm の固定用量 50 mg eq.，100 mg eq.，150 mg eq.又はプラセボのいずれかの投与群に 1:1:1:1 の割合でランダム化された。

治験薬キット割付けの不整合により，88 例が元のランダム化コードに適合しない治験薬又はプラセボを割り付けられ，治験期間中のある時期に異なる治験薬に誤って切り替えられることとなった。この結果，PALI palm 150 mg eq.のみが投与された被験者（30 例）はランダム化スケジュールで計画された例数よりも少なく，プラセボが投与された被験者（135 例）は多くなった。PALI palm 150 mg eq.群にランダム化された被験者のうち 31 例に，PALI palm 150 mg eq.とプラセボのさまざまな組合せが誤って投与された（PALI palm 150 mg eq./プラセボ群と表記）。PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群にランダム化された全被験者は，治験依頼者のランダム化スケジュールで計画された治験薬が投与された。

ランダム化された被験者 388 例中 187 例（48%）が 13 週間の治験を完了した。

治験完了率は，プラセボ群（38%）又は PALI palm 150 mg eq.群（40%）よりも PALI palm 50 mg eq.群（50%），100 mg eq.群（55%）及び PALI palm 150 mg eq./プラセボ群（77%）の方が高かった。

最も多かった中止理由は効果不十分であった。全体で被験者の 30%が効果不十分により中止した（プラセボ群では 35%，PALI palm 50 mg eq.群では 27%，PALI palm 100 mg eq.群では 27%，PALI palm 150 mg eq.群では 43%，PALI palm 150 mg eq./プラセボ群では 10%）。

有害事象による中止率は，投与群間の差に一定の傾向は認められなかった。

その他の理由により治験を中止した被験者は全体で 15 例（4%）であった。内訳はコンプライアンス不良又は不穏な行動/非協調性が 5 例，禁止薬の使用が 3 例，家族の懸念が 2 例，治験依頼者の判断が 1 例，治験担当医師の過誤が 1 例，転居が 1 例，除外基準抵触が 1 例，投獄が 1 例であった。

PALI palm 100 mg eq.群にランダム化された 1 例（被験者番号 630226）では，攻撃的で不穏な行動の発現が認められ，非協調的であった。この行動により Day 12 に中止した（「その他」の理由として分類した）。当該被験者におけるこの行動は有害事象として認められなかった。

家族の懸念により中止した 2 例は以下のとおりである。

- PALI palm 100 mg eq.群にランダム化された 1 例（被験者番号 630079）では睡眠困難が認められたため家族が中止を要請し，Day 50 に治験を中止した。この被験者における睡眠困難は有害事象として認められなかった。
- プラセボ群にランダム化された 1 例（被験者番号 630151）では精神病の症状の部分的な改善しか認められなかったため，家族が標準的抗精神病療法を行うよう要請した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-1 中止理由［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=136) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq. /プラセボ (N=31) n (%)	合計 (N=388) n (%)
治験完了	51 (38)	47 (50)	53 (55)	12 (40)	24 (77)	187 (48)
治験中止	85 (63)	47 (50)	44 (45)	18 (60)	7 (23)	201 (52)
効果不十分	48 (35)	25 (27)	26 (27)	13 (43)	3 (10)	115 (30)
被験者による選択（同意撤回）	12 (9)	7 (7)	9 (9)	2 (7)	2 (6)	32 (8)
有害事象	13 (10)	8 (9)	2 (2)	2 (7)	0	25 (6)
追跡不能	4 (3)	4 (4)	4 (4)	1 (3)	1 (3)	14 (4)
その他	8 (6)	3 (3)	3 (3)	0	1 (3)	15 (4)

注：PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 7

(2) 解析の対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.15.2-2 に示す。

ランダム化された被験者の大部分（99%超）を安全性の解析対象集団とした。プラセボ群にランダム化された 1 例（被験者番号 611596）は二重盲検期に治験薬が投与されなかったため，安全性の解析対象集団から除外した。

データベースロック前に解析計画書（SAP）の規定に従い，実薬からプラセボ投与に切り替えられ 1 回以上投与された被験者 31 例を有効性の主要解析対象集団から除外した。更に 8 例を有効性の主要解析対象集団から除外した。この 8 例のうち 1 例では二重盲検期に治験薬が投与されず，7 例ではベースライン時及びベースライン後 1 回以上，有効性が評価されなかった。

表 2.7.6.15.2-2 解析対象集団の内訳［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq. /プラセボ (N=31) n (%)	治験薬未投与 (N=1) n (%)	合計 (N=388) n (%)
ランダム化された被験者	135 (100)	94 (100)	97 (100)	30 (100)	31 (100)	1 (100)	388 (100)
安全性の解析対象集団	135 (100)	94 (100)	97 (100)	30 (100)	31 (100)	0	387 (>99)
有効性の主要解析対象集団	132 (98)	93 (99)	94 (97)	30 (100)	0	0	349 (90)

注：PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
被験者番号 611596 はプラセボ群にランダム化されたが，ランダム化の当日に 1 回も投与を受けることなく治験を中止した。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 6

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.15.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.15.2-4 に示す。

ベースライン時の特性及び PANSS 総スコア平均値は全投与群において類似していた。

被験者の大部分（69%）は男性であった。被験者の平均年齢は 39.7 歳であり，3 例が 65 歳を超えていた。被験者の人種は多様であり，有効性の主要解析対象集団の 40%が白人，39%が黒人，21%がアジア系又はその他の人種であった。被験者の大部分（60%）は過体重又は肥満であり，被験者の約 1/3（35%）が肥満（BMI 値 30 kg/m^2 以上）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

治験実施計画書の要件に従い，全被験者が診断基準に基づいて第 1 軸で統合失調症と診断された。主要サブタイプ（81%）は妄想型統合失調症であった。診断時年齢の平均値は 25.1 歳であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの範囲は 70～120（治験の選択基準により規定された PANSS 総スコア範囲と一致）であり， ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 91.1（11.80）点であった。CGI-S に基づき，被験者の約半数（51%）が治験担当医師によりやや重度以上と評価された。

4 投与群の被験者の 34～41%に 4 回以上の精神病による入院経験があった。ランダム化前の直近の入院期間中央値は 4 投与群において同程度であった（21.5～31 日間，安全性の解析対象集団）。

安全性の解析対象集団 387 例において，本治験のための入院期間の中央値は 10 日間（範囲：2～100 日間）であり，治験実施計画書に規定された強制入院期間 7 日間（Day 1～Day 8）よりわずかに長かった。本治験のための入院期間の中央値は全投与群において同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性
［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	合計 (N=349)
年齢（歳）					
N	132	93	94	30	349
分類, n (%)					
18～25 歳	14 (11)	14 (15)	9 (10)	3 (10)	40 (11)
26～50 歳	91 (69)	66 (71)	69 (73)	21 (70)	247 (71)
51～65 歳	26 (20)	13 (14)	15 (16)	5 (17)	59 (17)
65 歳超	1 (1)	0	1 (1)	1 (3)	3 (1)
平均値（SD）	40.5 (10.96)	39.1 (10.58)	38.9 (10.68)	40.7 (11.11)	39.7 (10.78)
中央値	40.5	40.0	38.5	39.5	40.0
範囲	(18;68)	(18;61)	(20;68)	(22;67)	(18;68)
性別, n (%)					
N	132	93	94	30	349
男性	94 (71)	65 (70)	61 (65)	22 (73)	242 (69)
女性	38 (29)	28 (30)	33 (35)	8 (27)	107 (31)
人種, n (%)					
N	132	93	94	30	349
白人	51 (39)	35 (38)	35 (37)	20 (67)	141 (40)
黒人	49 (37)	42 (45)	38 (40)	6 (20)	135 (39)
アジア系	31 (23)	16 (17)	21 (22)	4 (13)	72 (21)
アメリカインディアン，アラスカ先住民	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
民族, n (%)					
N	132	93	94	30	349
ヒスパニック又はラテン系	7 (5)	4 (4)	5 (5)	3 (10)	19 (5)
ヒスパニック又はラテン系以外	125 (95)	89 (96)	89 (95)	27 (90)	330 (95)
体重（kg）					
N	132	93	94	30	349
平均値（SD）	83.0 (24.50)	86.4 (27.67)	84.6 (23.28)	84.3 (18.36)	84.4 (24.56)
中央値	77.3	81.2	81.6	79.2	79.8
範囲	(42;166)	(47;237)	(43;157)	(54;130)	(42;237)
身長（cm）					
N	132	93	94	30	349
平均値（SD）	172.2 (9.86)	172.9 (9.58)	170.4 (10.65)	172.4 (8.35)	171.9 (9.90)
中央値	172.7	172.7	170.4	173.1	172.7
範囲	(145;193)	(145;201)	(138;191)	(151;186)	(138;201)
BMI（kg/m^2）					
N	132	93	94	30	349
区分, n (%)					
正常　25 未満	61 (46)	38 (41)	32 (34)	10 (33)	141 (40)
過体重　25 以上 30 未満	32 (24)	22 (24)	25 (27)	8 (27)	87 (25)
肥満　30 以上	39 (30)	33 (35)	37 (39)	12 (40)	121 (35)
平均値（SD）	27.92 (7.895)	28.78 (8.289)	29.18 (8.061)	28.51 (6.540)	28.54 (7.927)
中央値	25.70	26.80	28.05	27.55	26.60
範囲	(17.3;59.5)	(18.5;68.9)	(17.0;58.3)	(18.4;43.4)	(17.0;68.9)
現在の喫煙状況, n (%)					
N	132	93	94	30	349
あり	89 (67)	63 (68)	62 (66)	24 (80)	238 (68)
なし	43 (33)	30 (32)	32 (34)	6 (20)	111 (32)

参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 8

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	合計 (N=349)
統合失調症の病型, n (%)					
N	132	93	94	30	349
妄想型（295.30）	109 (83)	70 (75)	79 (84)	25 (83)	283 (81)
解体型（295.10）	2 (2)	2 (2)	4 (4)	0	8 (2)
緊張型（295.20）	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (1)
鑑別不能型（295.90）	16 (12)	19 (20)	11 (12)	5 (17)	51 (15)
残遺型（295.60）	3 (2)	1 (1)	0	0	4 (1)
統合失調症診断時年齢（歳）					
N	131	93	94	30	348
平均値（SD）	25.9 (8.66)	24.5 (8.22)	24.9 (8.09)	23.7 (5.81)	25.1 (8.18)
中央値	24.0	23.0	23.0	22.5	23.0
範囲	(8;50)	(12;52)	(10;55)	(16;40)	(8;55)
ベースライン PANSS 総スコア					
N	132	93	94	30	349
平均値（SD）	92.4 (12.55)	89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)	91.1 (11.80)
中央値	90.0	88.0	88.5	92.5	89.0
範囲	(70;120)	(70;118)	(70;118)	(72;120)	(70;120)
ベースライン CGI-S, n (%)					
N	132	93	94	30	349
ごく軽度	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (1)
軽度	5 (4)	5 (5)	7 (7)	1 (3)	18 (5)
中等度	59 (45)	39 (42)	38 (40)	13 (43)	149 (43)
やや重度	52 (39)	45 (48)	41 (44)	14 (47)	152 (44)
重度	14 (11)	3 (3)	7 (7)	2 (7)	26 (7)
最重度	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
入院歴 [a], n (%)					
N	132	92	94	29	347
0 回	13 (10)	4 (4)	5 (5)	2 (7)	24 (7)
1 回	13 (10)	21 (23)	9 (10)	7 (24)	50 (14)
2 回	32 (24)	15 (16)	23 (24)	4 (14)	74 (21)
3 回	29 (22)	21 (23)	19 (20)	4 (14)	73 (21)
4 回以上	45 (34)	31 (34)	38 (40)	12 (41)	126 (36)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は除外した。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 9

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

145 例（37%）の被験者が経口忍容性検査を受け，大部分が 4 回のパリペリドン ER の投与を受けた。経口忍容性検査を受けた被験者の割合は投与群間で同程度であった。

二重盲検期での治験薬投与回数を表 2.7.6.15.2-5 に，総曝露期間を表 2.7.6.15.2-6 に示す。

二重盲検下で全 4 回の治験薬投与を受けた被験者の割合は，PALI palm 群（47～55%）の方がプラセボ群（41%）より高かった。

総曝露期間（初回投与から治験の最終日までの日数と定義した）の平均値は，PALI palm 群とプラセボ群において同程度であった。

表 2.7.6.15.2-5 二重盲検期での治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
投与回数					
1	16 (12)	8 (9)	5 (5)	3 (10)	0
2	44 (33)	25 (27)	29 (30)	12 (40)	2 (6)
3	20 (15)	12 (13)	10 (10)	1 (3)	3 (10)
4	55 (41)	49 (52)	53 (55)	14 (47)	26 (84)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中，PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 15a

表 2.7.6.15.2-6 総曝露期間（日数）［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135)	PALI palm 50 mg eq. (N=94)	PALI palm 100 mg eq. (N=97)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31)
総曝露期間，日数					
N	135	94	97	30	31
分類, n (%)					
7 日以下	12 (9)	4 (4)	4 (4)	1 (3)	0
8～ 35 日	39 (29)	23 (24)	23 (24)	13 (43)	2 (6)
36～ 63 日	24 (18)	14 (15)	15 (15)	1 (3)	2 (6)
64～ 91 日	19 (14)	16 (17)	11 (11)	5 (17)	10 (32)
92 日以上	41 (30)	37 (39)	44 (45)	10 (33)	17 (55)
平均値（SD）	53.6 (34.82)	64.8 (36.64)	63.8 (34.86)	52.8 (36.90)	83.8 (19.72)
中央値	51.0	89.5	90.0	50.0	92.0
範囲	(2;103)	(4;185)	(2;104)	(4;96)	(22;97)

注：総曝露期間は被験者が本治験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 15b

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS

最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2-7 及び表 2.7.6.15.2-8 に，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に関する箱髭図を図 2.7.6.15.2-1 に示す。

ベースラインから最終評価時（LOCF）まで，全投与群において PANSS 総スコアの変化量の中央値及び平均値の減少が認められたことから，神経精神症状の重症度の改善が示された。

多重性を調整するために Dunnett 検定を用いた閉検定手順により実施した有効性の主要変数に関する主要解析（LOCF）の結果から，PALI palm 100 mg eq.群における改善は，プラセボ群と比較して統計学的に有意である（p=0.019）ことが示された。主要評価項目に関して，PALI palm 50 mg eq.群はプラセボ群より数値的に優れていたが，その差は統計学的に有意ではなかった（p=0.193）。有効性の主要変数に関して，PALI palm 100 mg eq.群のみでプラセボ群と比較して統計学的な優越性が認められたことから，SAP に事前に規定したとおり，PALI palm 150 mg eq. 群に関して閉検定手順を用いた統計学的比較を実施しなかった。

調整された最小二乗平均値のプラセボ群と差は，PALI palm 100 mg eq.群では-6.9，PALI palm 50 mg eq.群では-3.5 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-7 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量：Dunnett 検定による閉検定手順［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)
ベースライン			
N	132	93	94
平均値（SD）	92.4 (12.55)	89.9 (10.78)	90.1 (11.66)
中央値（範囲）	90.0 (70;120)	88.0 (70;118)	88.5 (70;118)
最終評価時			
N	132	93	94
平均値（SD）	88.2 (22.48)	82.0 (24.17)	79.1 (21.69)
中央値（範囲）	85.0 (36;165)	78.0 (35;150)	79.5 (33;136)
ベースラインからの変化量			
N	132	93	94
平均値（SD）	-4.1 (21.01)	-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)
中央値（範囲）	-5.0 (-64;81)	-11.0 (-41;62)	-15.0 (-57;36)
p 値（プラセボ群との比較）[a]		0.193	0.019
最小二乗平均値の差（SE）		-3.5 (2.67)	-6.9 (2.65)
95% CI[b]		(-8.73;1.77)	(-12.12;-1.68)

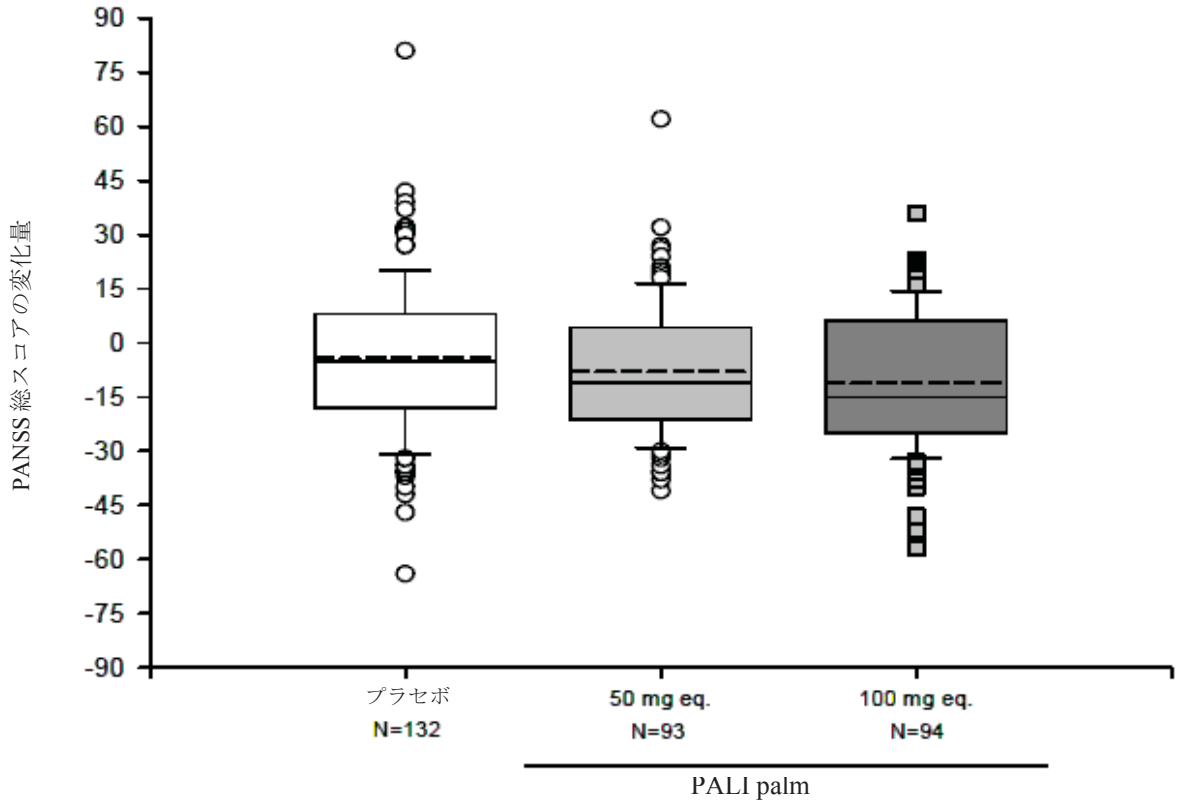
SE：標準誤差
a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 mg eq.及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。対比較： Dunnett 検定を用いた閉検定手順において得られた p 値
b：95%CI は多重性の調整なし。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 17

表 2.7.6.15.2-8 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量：プラセボ群と 150 mg eq.群の比較［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
ベースライン		
N	132	30
平均値（SD）	92.4 (12.55)	92.2 (11.72)
中央値（範囲）	90.0 (70;120)	92.5 (72;120)
最終評価時		
N	132	30
平均値（SD）	88.2 (22.48)	86.7 (22.01)
中央値（範囲）	85.0 (36;165)	83.0 (41;122)
ベースラインからの変化量		
N	132	30
平均値（SD）	-4.1 (21.01)	-5.5 (19.78)
中央値（範囲）	-5.0 (-64;81)	-4.0 (-57;25)

注：スコアの負の変化量は改善を示す。
有効性の主要変数に関して PALI palm 100 mg eq.群のみにプラセボと比較して統計学的な優越性が認められたことから，SAP に事前に規定したとおり，PALI palm 150 mg eq.群に関して閉検定手順を用いた統計学的比較を実施しなかった。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 4

図 2.7.6.15.2-1 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に関する箱髭図［有効性の主要解析対象集団］

有効性の主要解析に関する ANCOVA モデルにおいて投与群とベースライン時における PANSS 総スコアとの統計学的に有意な交互作用（10%水準）が認められたことから（p=0.006），用量反応関係はベースライン時における PANSS 総スコアにより異なることが示された。

ベースライン時における PANSS 総スコアに基づき，被験者を三分位値に分類することにより評価した。ベースライン時における PANSS 三分位値別の PANSS 平均変化量の差（実薬群 - プラセボ群）を図 2.7.6.15.2-2 に示す。

各三分位値及び投与群に関して，PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量を算出した。PALI palm 50 mg eq.群において明らかな交互作用が認められた。

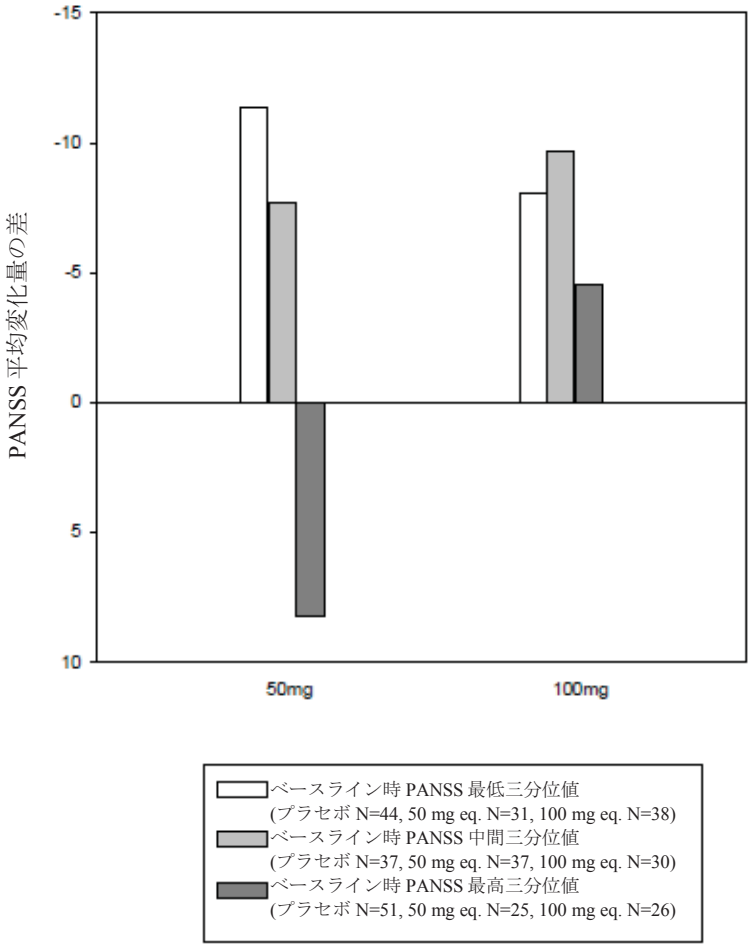
特に，PALI palm 50 mg eq.群内の最高三分位値の被験者における最終評価時の PANSS 総スコアの平均変化量からプラセボ群の平均変化量を引いた差は正の値を示した。

PALI palm 50 mg eq.群とプラセボ群を比較した場合，投与群とベースライン時における PANSS 総スコアとの交互作用は 10%水準において統計学的に有意であり（p=0.003），この投与群における治療効果はベースライン時 PANSS 総スコアにより異なることが示された。PALI palm

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

100 mg eq.群とプラセボ群を比較した場合，投与群とベースライン時における PANSS 総スコアとの統計学的に有意な交互作用は認められなかった（p=0.417）。

両側 Gail-Simon 検定を用いて PALI palm の 2 用量について検定した結果，PALI palm 100 mg eq.群ではプラセボ群と比較して質的な投与群とベースライン時における PANSS 総スコアとの交互作用は認められなかったが，PALI palm 50 mg eq.群ではプラセボ群と比較して質的な交互作用（10%水準）が認められた（p=0.099）。



参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 5

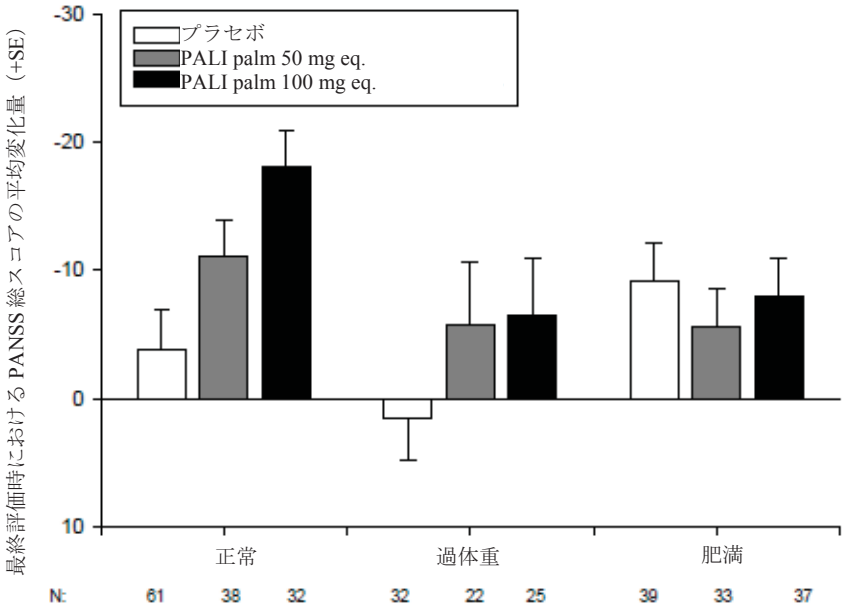
図 2.7.6.15.2-2 ベースライン時における PANSS 三分位値別の PANSS 平均変化量の差（実薬群 - プラセボ群）［有効性の主要解析対象集団］

ベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアの平均変化量を図 2.7.6.15.2-3 に示す。

BMI が正常な被験者において，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群では-3.9，PALI palm 50 mg eq.群では-11.1，PALI palm 100 mg eq.群では-18.1 であった。過体重の被験者における平均変化量は，プラセボ群では 1.6，PALI palm 50 mg eq.群では-5.7，PALI palm 100 mg eq.群では-6.4 であった。肥満被験者における平均変化量

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

は，プラセボ群では-9.2，PALI palm 50 mg eq.群では-5.6，PALI palm 100 mg eq.群では-7.9 であった。



SE：標準誤差
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 10

図 2.7.6.15.2-3 ベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアの平均変化量［有効性の主要解析対象集団］

2) 副次評価項目

a) PSP

最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2-9 に示す。

ベースライン時の PSP スコア平均値は全投与群において同程度であった（範囲：46.7～51.4）。

PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群において，PSP スコアの平均値及び中央値は，ベースラインから最終評価時まで増加し（個人的及び社会的パフォーマンスに関する機能の改善を示す），両投与群における最終評価時（LOCF）の PSP スコアのベースラインからの変化は，プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（50 mg eq.群：p=0.004，100 mg eq.群：p<0.001）。PALI palm 150 mg eq.群において，プラセボ群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。しかしながら，PALI palm 150 mg eq.群のデータは観察数が限られていることから慎重に解釈する必要がある。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-9 最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量
［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
ベースライン				
N	126	88	86	27
平均値（SD）	49.0 (14.04)	51.0 (13.79)	51.4 (13.36)	46.7 (12.66)
中央値（範囲）	49.0 (11;75)	51.0 (7;78)	50.0 (27;85)	40.0 (26;69)
最終評価時				
N	126	88	86	27
平均値（SD）	47.8 (18.30)	55.2 (17.16)	56.2 (17.47)	47.4 (14.66)
中央値（範囲）	50.0 (5;80)	60.0 (11;85)	60.0 (21;90)	45.0 (25;70)
ベースラインからの変化量				
N	126	88	86	27
平均値（SD）	-1.2 (16.26)	4.2 (13.21)	4.8 (15.35)	0.6 (15.52)
中央値（範囲）	0.0 (-55;38)	3.0 (-27;63)	5.5 (-45;38)	-3.0 (-24;44)
p 値（プラセボ群との比較）[a]		0.004	<0.001	0.794
最小二乗平均値の差（SE）		5.7 (1.99)	6.8 (2.00)	0.8 (3.04)
95% CI[b]		(1.80;9.64)	(2.81;10.70)	(-5.19;6.77)

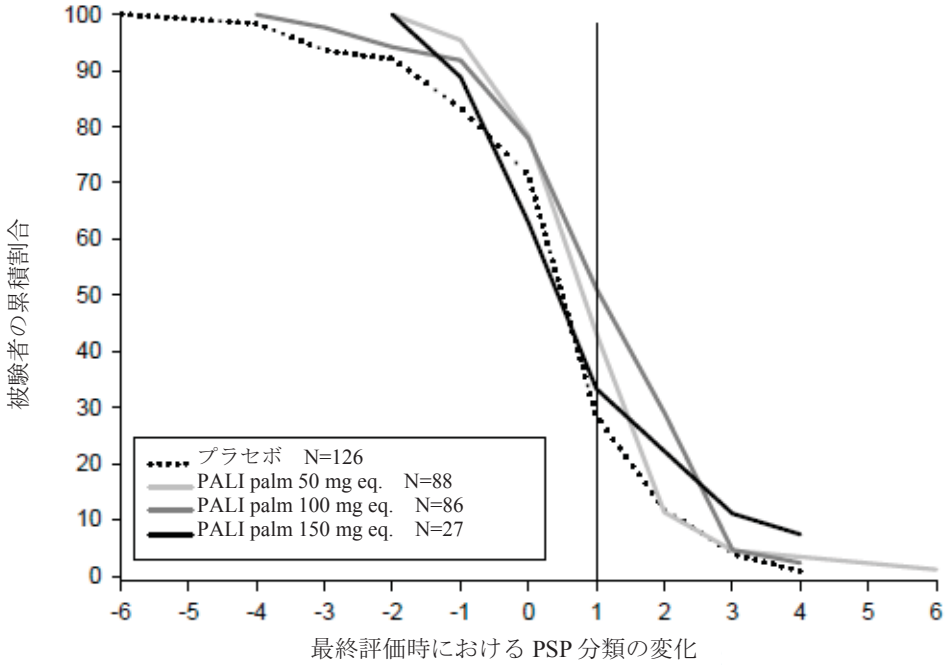
SE：標準誤差
a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの正の変化量は改善を示す。
治験薬キット割付けの不整合により，PALI palm 150 mg eq.が投与された被験者はランダム化スケジュールにより計画された例数よりもはるかに少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 19（プラセボ群と PALI palm 150 mg eq.群を比較した p 値，最小二乗平均値の差（SE）及び 95%CI は Attachment 3.3.2 より）

最終評価時における PSP 分類のベースラインから規定以上の変化が認められた被験者の累積分布を図 2.7.6.15.2-4 に示す。

最終評価時に 71 点以上の PSP スコアに到達した被験者の割合（すなわち，社会的機能障害は軽度であるか，又は障害がない被験者の割合）は，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群の方がプラセボ群より高かった（50 mg eq.群：p=0.028，100 mg eq.群：p=0.004，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。最終評価時において，プラセボ群の被験者の 7.9%，PALI palm 50 mg eq.群の被験者の 17.0%及び 100 mg eq.群の被験者の 20.9%で PSP スコアが 71 点以上であった。PALI palm 150 mg eq.群の 30 例のうち，最終評価時に 71 点以上の PSP スコアが認められた被験者はいなかった。

二重盲検期中，大部分の被験者において同一 PSP 分類が維持されるか，又は改善した（最終評価時により高位の分類に移行した）。1 段階以上の PSP 分類の増加が認められた被験者の累積度数に関して投与群間に明らかな差は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15



参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 13

図 2.7.6.15.2-4 最終評価時における PSP 分類のベースラインから規定以上の変化が認められた被験者の累積分布［有効性の主要解析対象集団］

b)　CGI-S

最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2-10 に，ベースライン時及び最終評価時（LOCF）における CGI-S の頻度分布を図 2.7.6.15.2-5 に示す。

全投与群において，ベースライン時の CGI-S スコアの中央値は 5（やや重度を意味する）であった。PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群において，最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の中央値は-1.0 であった。プラセボ群及び PALI palm 150 mg eq.群では，最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化量の中央値は 0 であった。

最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの変化に関して，PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群より統計学的に有意に優れており（p=0.010），PALI palm 50 mg eq.群では統計学的に有意な差ではなかったものの，改善が示唆された（p=0.069）。

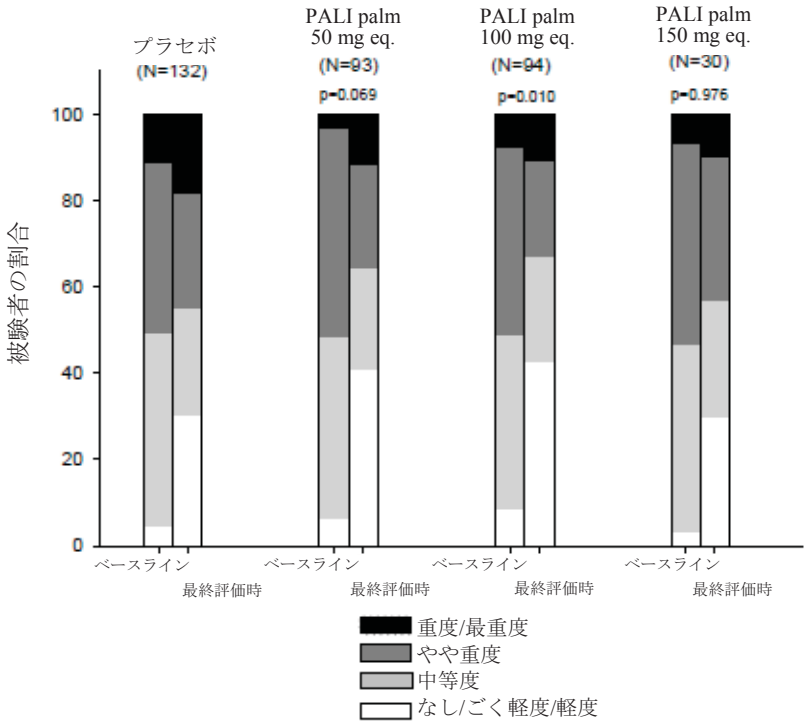
PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群において，精神病状態が「やや重度」又は「重度」に分類された被験者は，ベースライン時と比較して，最終評価時には明らかに少なかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-10 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量
［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
ベースライン				
N	132	93	94	30
中央値（範囲）	5.0 (2;7)	5.0 (2;6)	5.0 (2;6)	5.0 (3;6)
最終評価時				
N	132	93	94	30
中央値（範囲）	4.0 (1;7)	4.0 (1;7)	4.0 (1;6)	4.0 (2;6)
ベースラインからの変化量				
N	132	93	94	30
中央値（範囲）	0.0 (-4;3)	-1.0 (-3;2)	-1.0 (-3;3)	0.0 (-4;1)
p 値（プラセボ群との比較）[a, b]		0.069	0.010	0.976

a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
治験薬キット割付けの不整合により，PALI palm 150 mg eq.が投与された被験者はランダム化スケジュールにより計画された例数よりもはるかに少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 20（プラセボ群と PALI palm 150 mg eq.群を比較した p 値は Attachment 3.4.2 より）



注：p 値は最終評価時における CGI-S のベースラインからの変化量に関するランクに基づく ANCOVA における未調整の p 値。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書　Figure 14

図 2.7.6.15.2-5 ベースライン時及び最終評価時（LOCF）における CGI-S の頻度分布
［有効性の主要解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

c) PALI palm の用量反応

最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2-11 に示す。

最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコアのベースラインからの減少量（改善）の平均値は，PALI palm 50 mg eq.群よりも 100 mg eq.群の方が数値的に大きく，これら両投与群では 150 mg eq.群よりも数値的に大きな改善が示された。しかし，本治験では，用量間の統計学的に有意な差を検出するための検出力はなかった。

統計的検定を行わなかったものの，有効性の主な副次変数及びその他の変数に関して，PALI palm 150 mg eq.群と比較して，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群においてより高い有効性を示す，類似した用量反応傾向が認められた。被験者数が少ない（30 例）ため，PALI palm 150 mg eq.群の結果は慎重に解釈する必要がある。

表 2.7.6.15.2-11 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量：PALI palm 群間の対比較［有効性の主要解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
ベースライン			
N	93	94	30
平均値（SD）	89.9 (10.78)	90.1 (11.66)	92.2 (11.72)
中央値（範囲）	88.0 (70;118)	88.5 (70;118)	92.5 (72;120)
最終評価時			
N	93	94	30
平均値（SD）	82.0 (24.17)	79.1 (21.69)	86.7 (22.01)
中央値（範囲）	78.0 (35;150)	79.5 (33;136)	83.0 (41;122)
ベースラインからの変化量			
N	93	94	30
平均値（SD）	-7.9 (18.71)	-11.0 (19.06)	-5.5 (19.78)
中央値（範囲）	-11.0 (-41;62)	-15.0 (-57;36)	-4.0 (-57;25)
p 値（PALI palm 50 mg eq.群との比較）[a, b]		0.243	0.553
最小二乗平均値の差（SE）		-3.4 (2.87)	2.5 (4.13)
95% CI		(-9.01;2.29)	(-5.67;10.58)
p 値（PALI palm 100 mg eq. 群との比較）[a, b]			0.160
最小二乗平均値の差（SE）			5.8 (4.13)
95%CI			(-2.30;13.93)

SE：標準誤差
a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しない PALI palm 群間での比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 21

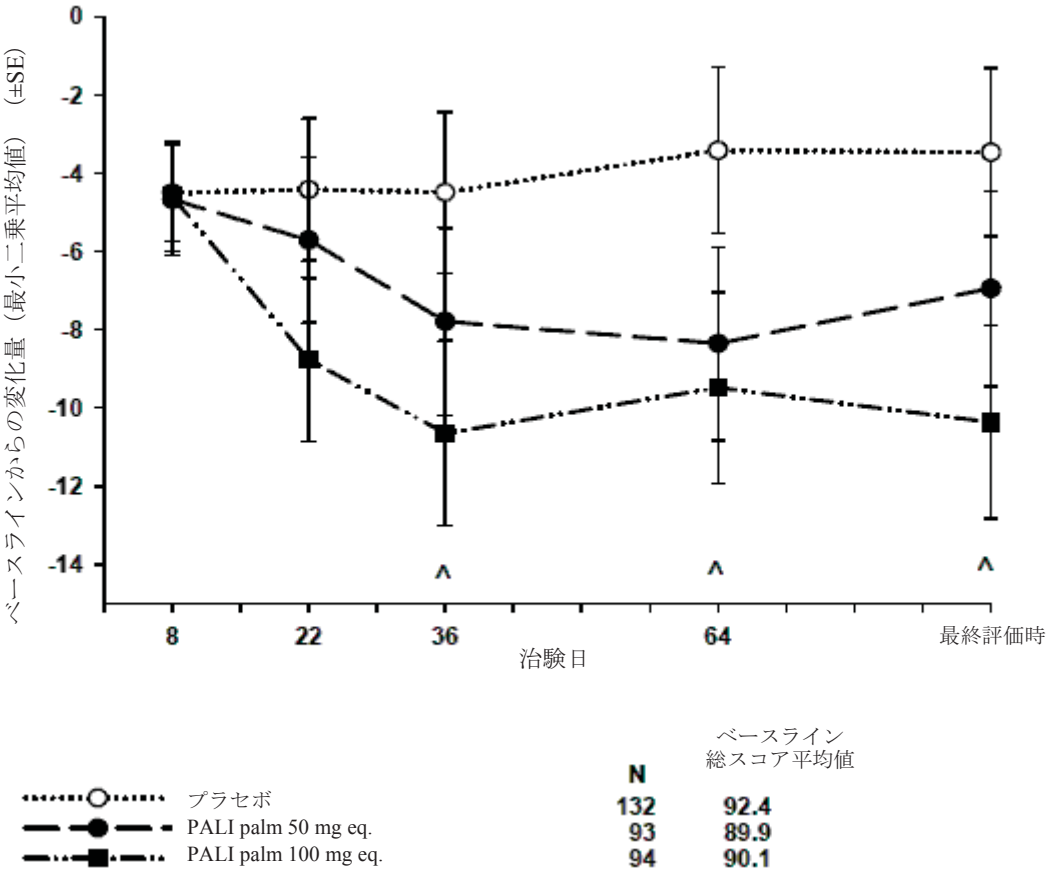
d) 治療効果の発現時期

治療効果の発現時期を図 2.7.6.15.2-6 に示す。

治療中の各来院時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値，LOCF 解析）に基づき，PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群に対し Day 36 に初めて統計学的に有意な差（多重性の調整なし）を示し，この差は二重盲検期終了時までその後の全評価時点で維持された。治療効果（PANSS 総スコアの低下）は Day 36 よりも早い時点で認められた。Day 36 に統計学的に有意な結果を示したのは，予想よりも高いプラセボの初期効果によるものと考えら

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

れる。また，PANSS の評価回数が少なかったため（Day 8，15，22，36），評価を行っていなかった Day 22 から Day 36 までの間にプラセボ群との差が既にみられた可能性がある。



SE：標準誤差
^：100 mg eq. ：Day 36 の時点以降すべて p 値<0.05（多重性の調整なし）
注：投与群及び国を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいた PALI palm 群とプラセボ群との比較。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書　Figure 15

図 2.7.6.15.2-6 治療効果の発現時期：PANSS 総スコアの変化量（最小二乗平均値）の推移 - LOCF［有効性の主要解析対象集団］

e) ベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の PANSS 総スコアの変化

二重盲検期中のベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2-12 に示す。

二重盲検期中のいずれかの時点で，各投与群の大部分の被験者（76～83%）にベンゾジアゼピン系薬剤が投与された。

3 つの PALI palm 群のそれぞれに関して，二重盲検期中にベンゾジアゼピン系薬剤が投与された被験者と比較して，投与されなかった被験者では，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの減少量（平均値）が数値的に大きかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

プラセボ群に関してはこの逆で，ベンゾジアゼピン系薬剤が投与されなかった被験者においてベースライン時及び最終評価時の PANSS 総スコアに大きな変化は認められなかった（平均変化量：-0.6）が，投与された被験者では平均変化量は-4.9 であった。

表 2.7.6.15.2-12 二重盲検期中のベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
ベンゾジアゼピン系薬剤使用：無				
N	25	20	23	5
ベースライン平均値（SD）	84.2 (7.99)	85.6 (9.64)	85.8 (11.43)	93.6 (5.13)
平均変化量（SD）	-0.6 (24.24)	-16.1 (16.02)	-16.0 (15.09)	-13.0 (17.97)
ベンゾジアゼピン系薬剤使用：有				
N	107	73	71	25
ベースライン平均値（SD）	94.3 (12.67)	91.1 (10.83)	91.5 (11.46)	91.9 (12.69)
平均変化量（SD）	-4.9 (20.22)	-5.6 (18.86)	-9.4 (20.02)	-4.0 (20.12)

注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 23

f)　PANSS 下位評価尺度スコアの変化

最終評価時（LOCF）における Marder 分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2-13 に示す。

多重性の統計学的調整をしない，最終評価時のベースラインからの変化量の LOCF 解析の結果から，Marder 分類による全 5 種類の PANSS 下位評価尺度に関して，PALI palm 100 mg eq.群はプラセボ群より統計学的に有意に優れていることが示された。

思考解体及び敵意/興奮のベースラインからの最終評価時（LOCF）までの改善の平均値は，プラセボ群よりも PALI palm 50 mg eq.群の方が統計学的に有意に高かった。

いずれの PANSS 下位評価尺度スコアに関しても，PALI palm 150 mg eq.群とプラセボ群の間に有意な差は認められなかったが，PALI palm 150 mg eq.群の被験者数は少ない（30 例）ため，これらの結果は慎重に解釈する必要がある。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-13 最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
陽性症状				
ベースライン平均値 (SD)	27.7 (5.14)	26.5 (4.61)	26.5 (4.92)	27.6 (4.49)
平均変化量 (SD)	-1.4 (6.76)	-2.4 (5.71)	-3.5 (5.89)	-1.7 (5.63)
p 値 (プラセボ群との比較)[a,b]		0.270	0.012	0.933
陰性症状				
ベースライン平均値 (SD)	22.2 (4.46)	21.5 (4.63)	22.0 (4.88)	22.3 (4.99)
平均変化量 (SD)	-1.7 (6.04)	-1.9 (6.67)	-3.5 (4.94)	-2.7 (5.30)
p 値 (プラセボ群との比較)[a,b]		0.634	0.017	0.439
思考解体				
ベースライン平均値 (SD)	21.0 (4.95)	21.7 (3.55)	21.2 (4.27)	20.9 (4.46)
平均変化量 (SD)	-0.8 (4.86)	-2.2 (4.47)	-2.2 (4.75)	-0.7 (5.13)
p 値 (プラセボ群との比較)[a,b]		0.031	0.032	0.989
敵意/興奮				
ベースライン平均値 (SD)	9.8 (3.35)	9.1 (2.88)	9.4 (2.99)	9.7 (3.14)
平均変化量 (SD)	0.8 (4.75)	-0.1 (3.43)	-0.1 (4.21)	0.2 (3.65)
p 値 (プラセボ群との比較)[a,b]		0.020	0.027	0.476
不安/抑うつ				
ベースライン平均値 (SD)	11.6 (3.18)	11.1 (2.77)	11.1 (2.94)	11.7 (2.91)
平均変化量 (SD)	-1.0 (3.73)	-1.2 (3.49)	-1.7 (3.64)	-0.7 (3.14)
p 値 (プラセボ群との比較)[a,b]		0.201	0.009	0.698

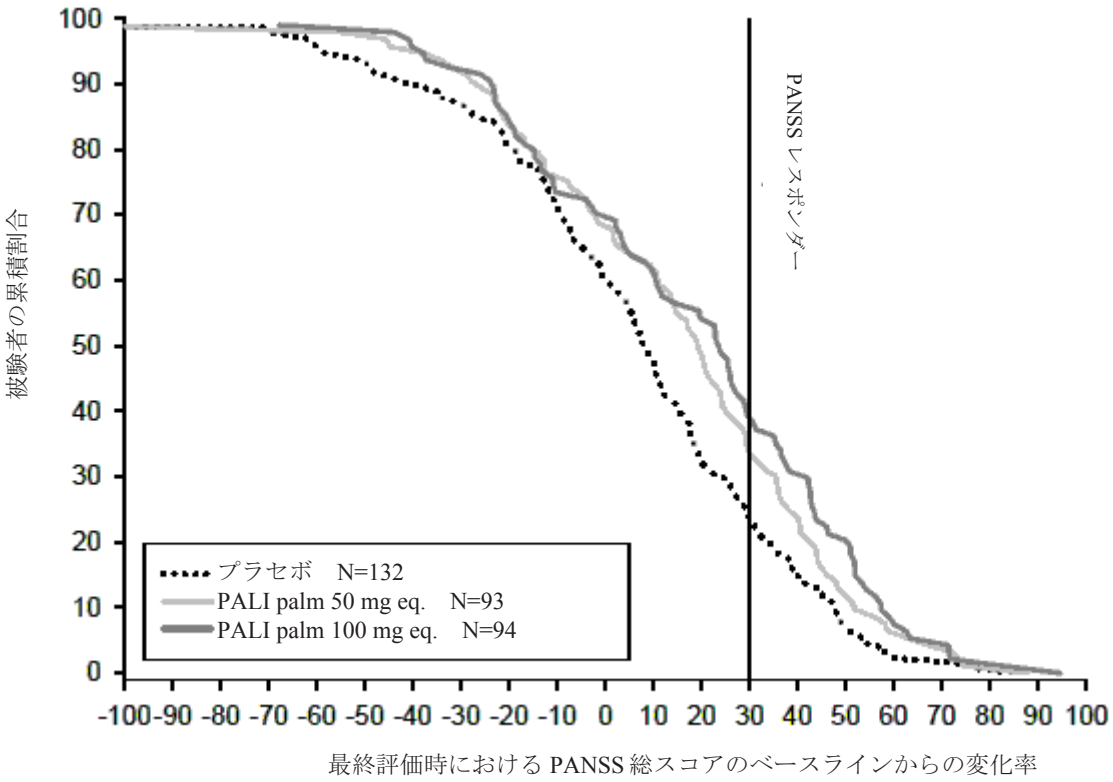
a：投与群（プラセボ，PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
Marder 基準に基づく下位評価尺度。
治験薬キット割付けの不整合により，PALI palm 150 mg eq.が投与された被験者はランダム化スケジュールにより計画された例数よりもはるかに少なかったため，結果の解釈には注意が必要である。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 24（プラセボ群と PALI palm 150 mg eq.群を比較した p 値は Attachment 3.5.2 より）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

g) PANSS レスポンダーレート

最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率に対する累積レスポンダーレートを図 2.7.6.15.2-7 に示す。

PANSS 総スコアがベースラインから 30%以上改善した被験者をレスポンダーと定義する。最終評価時（LOCF）におけるレスポンダーレートは，プラセボ群（24%）よりも PALI palm 100 mg eq.群（39%，p=0.012，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）の方が統計学的に有意に高かった。PANSS レスポンダーレートは，プラセボ群よりも PALI palm 50 mg eq.群（34%）の方が数値的に高く，統計学的に有意な差ではなかったものの，改善が示唆された（p=0.076，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。



レスポンダーレート (30%以上改善)	
プラセボ	24%
PALI palm 50 mg eq.	34%
PALI palm 100 mg eq.	39%

参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書　Figure 16

図 2.7.6.15.2-7 最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率に対する累積レスポンダーレート［有効性の主要解析対象集団］

h) 効果不十分により中止した被験者における PANSS 総スコアの変化率

最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率を表 2.7.6.15.2-14 に，効果不十分による中止に至るまでの推定期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.15.2-8 に示す。

全投与群に関して，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量は，効果不十分により中止した被験者において増加（悪化）を示したが，この被験者サブグループにおいて PANSS 総スコアの平均値の増加の大きさに治療に関連する明らかなパターンは認められなかった。

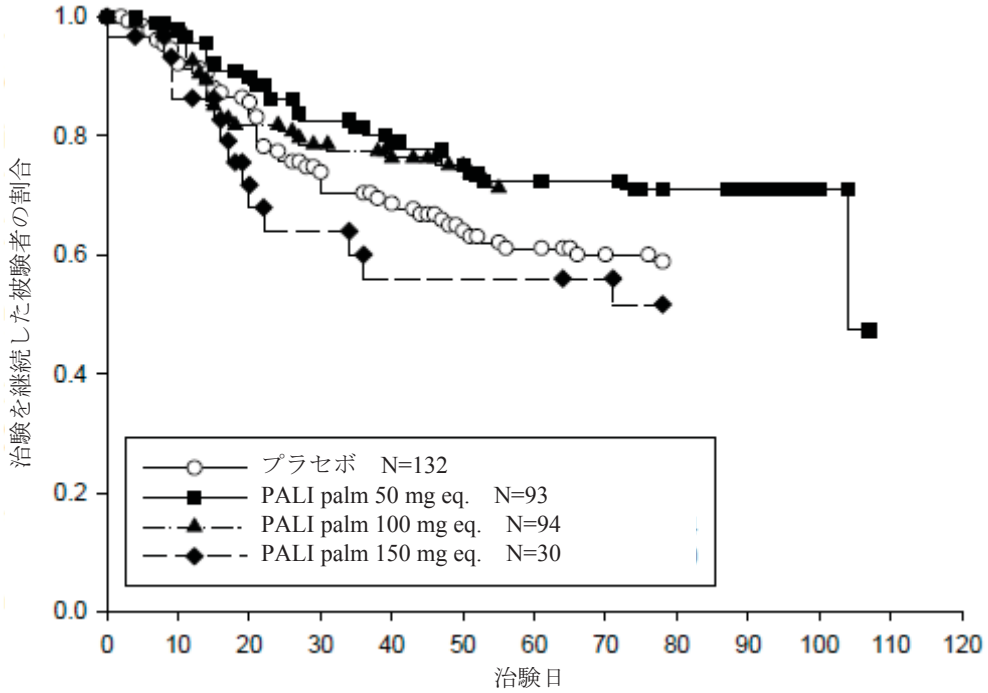
治験を継続した被験者の割合に関して，プラセボ群と PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群との差が最初に認められたのは Day 20 頃であった。3 回目の治験薬投与後（Day 36），この差は明らかであった。PALI palm 150 mg eq.群はプラセボ群より悪化した。しかしながら，PALI palm 150 mg eq.群のデータは観察数が限られていることから慎重に解釈する必要がある。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-14 最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率：効果不十分により中止した被験者［有効性の主要解析対象集団］

	プラセボ (N=132)	PALI palm 50 mg eq. (N=93)	PALI palm 100 mg eq. (N=94)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)
ベースラインからの変化率				
N	48	25	26	13
ベースライン平均値	96.0	95.0	92.4	96.1
平均変化率（SD）	12.1 (26.32)	15.1 (21.52)	16.7 (20.86)	13.3 (16.39)
変化率の中央値	11.1	18.9	18.9	11.6
変化率の範囲	(-54;71)	(-24;55)	(-27;68)	(-15;49)

注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 25



参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書　Figure 17

図 2.7.6.15.2-8 効果不十分による中止に至るまでの推定期間の Kaplan-Meier プロット［有効性の主要解析対象集団］

i)　BACS

最終評価時におけるベースラインからの変化量は概して少なく，BACS Z スコアのベースラインからの変化量に治療に関連する明らかなパターンは認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は，5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA） Ver. 9.0 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 9.0 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.15.2-15 に示す。

全体として，PALI palm 50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群（74～83%）並びにプラセボ群（76%）において，有害事象は同程度の割合で発現した。

表 2.7.6.15.2-15 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)	合計 (N=387) n (%)
有害事象	103 (76)	70 (74)	79 (81)	25 (83)	27 (87)	304 (79)
1 件以上の重篤な有害事象	25 (19)	16 (17)	10 (10)	6 (20)	5 (16)	62 (16)
投与中止に至った有害事象	13 (10)	8 (9)	2 (2)	2 (7)	0	25 (6)

注：PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 27

プラセボ群よりも PALI palm 50 mg eq.群又は 100 mg eq.群で発現割合が高い（群間差が 3 ポイント以上）有害事象は，頭痛，浮動性めまい，不眠症，嘔吐，腹部不快感，便秘，注射部位疼痛，注射部位硬結，四肢痛，体重増加，血圧上昇，尿路感染，幻聴及び上腹部痛であった。精神病性障害，体重減少，食欲減退及び鼻閉は，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群よりもプラセボ群において発現割合が高かった（群間差が 3 ポイント以上）。

プラセボ群，PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群いずれの投与群よりも PALI palm 150 mg eq.群で発現割合が高い（群間差が 3 ポイント以上）有害事象は，激越，筋緊張亢進，鎮静，自殺念慮，悪心，下痢，胃不快感，鼓腸，全身性そう痒症，片頭痛，起立性低血圧，創傷，皮膚乾燥，下腹部痛，無力症，インフルエンザ様疾患，高比重リポ蛋白減少，鼻炎，皮下組織膿瘍，アルコール症，敵意，神経過敏及び自殺行為であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.15.2-16 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

全投与群において，大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。全体として，プラセボ群及び PALI palm 群における統合失調症の約半数は重症度が高度であり，各投与群における精神病の 1/4 以上は重症度が高度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
有害事象発現例数	103 (76)					70 (74)					79 (81)					25 (83)					27 (87)					174 (79)				
神経系障害	34 (25)	0	15	18	1	33 (35)	0	22	9	2	37 (38)	0	24	13	0	15 (50)	0	7	6	2	16 (52)	0	9	7	0	85 (38)	0	53	28	4
頭痛	23 (17)	0	11	12	0	16 (17)	0	13	3	0	25 (26)	0	13	12	0	8 (27)	0	5	3	0	15 (48)	0	9	6	0	49 (22)	0	31	18	0
振戦	6 (4)	0	3	3	0	2 (2)	0	2	0	0	5 (5)	0	5	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (6)	0	2	0	0	8 (4)	0	8	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	4 (4)	0	4	0	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (6)	0	2	0	0	7 (3)	0	6	1	0
筋緊張亢進	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	1	1	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (10)	0	2	1	0	1 (3)	0	1	0	0	7 (3)	0	5	2	0
鎮静	2 (1)	0	1	1	0	2 (2)	0	2	0	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (10)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	7 (3)	0	7	0	0
アカシジア	2 (1)	0	2	0	0	3 (3)	0	0	3	0	2 (2)	0	0	2	0	1 (3)	0	0	0	1	1 (3)	0	0	1	0	6 (3)	0	0	5	1
傾眠	4 (3)	0	2	1	1	5 (5)	0	3	2	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	6 (3)	0	4	2	0
ジスキネジー	2 (1)	0	1	1	0	3 (3)	0	3	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	4	1	0
錐体外路障害	2 (1)	0	1	1	0	2 (2)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
ジストニー	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
感覚鈍麻	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
平衡障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
痙攣	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
嗜眠	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
仮面状顔貌	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
錯感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
遅発性ジスキネジー	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
トンネル状視野	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
概日リズム睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大発作痙攣	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
運動低下	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則睡眠期	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パーキンソニズム	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	57 (42)	0	12	23	22	33 (35)	0	11	15	7	35 (36)	0	13	12	10	12 (40)	0	4	5	3	7 (23)	0	3	2	2	80 (36)	0	28	32	20
不眠症	13 (10)	0	5	6	2	9 (10)	0	5	4	0	13 (13)	0	11	2	0	3 (10)	0	3	0	0	1 (3)	0	0	1	0	25 (11)	0	19	6	0
精神病性障害	19 (14)	0	0	8	11	8 (9)	0	0	6	2	9 (9)	0	1	5	3	3 (10)	0	0	2	1	2 (6)	0	1	0	1	20 (9)	0	1	13	6

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
精神障害 （続き）																														
激越	8 (6)	0	3	3	2	2 (2)	0	1	1	0	7 (7)	0	2	5	0	3 (10)	0	3	0	0	1 (3)	0	1	0	0	12 (5)	0	6	6	0
統合失調症	12 (9)	0	0	6	6	7 (7)	0	1	2	4	4 (4)	0	0	0	4	1 (3)	0	0	0	1	4 (13)	0	2	0	2	12 (5)	0	1	2	9
不安	9 (7)	0	7	1	1	5 (5)	0	5	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (7)	0	1	1	0	2 (6)	0	1	1	0	8 (4)	0	6	2	0
幻聴	2 (1)	0	0	0	2	4 (4)	0	1	2	1	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	1	3	1
自殺念慮	4 (3)	0	0	3	1	0	0	0	0	0	3 (3)	0	1	0	2	2 (7)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	5 (2)	0	1	1	3
攻撃性	4 (3)	0	1	3	0	2 (2)	0	1	1	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
睡眠障害	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	3 (1)	0	3	0	0
異常な夢	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	0	1
うつ病	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	0	1	1
アルコール症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
注意力維持の変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
敵意	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
気分変動	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ニコチン依存	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
自殺行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
歯ぎしり	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不快気分	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
幻視	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中期不眠症	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
パニック発作	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妄想症	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
被害妄想	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
男子色情症	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ストレス	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	28 (21)	0	22	6	0	27 (29)	0	17	9	1	26 (27)	0	15	10	1	12 (40)	0	12	0	0	12 (39)	0	8	4	0	65 (29)	0	44	19	2
嘔吐	6 (4)	0	5	1	0	8 (9)	0	6	2	0	5 (5)	0	4	1	0	3 (10)	0	3	0	0	2 (6)	0	2	0	0	16 (7)	0	13	3	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
胃腸障害 （続き）																														
便秘	8 (6)	0	8	0	0	8 (9)	0	6	2	0	5 (5)	0	1	4	0	2 (7)	0	2	0	0	3 (10)	0	2	1	0	15 (7)	0	9	6	0
悪心	7 (5)	0	6	1	0	5 (5)	0	4	1	0	6 (6)	0	5	1	0	4 (13)	0	4	0	0	3 (10)	0	3	0	0	15 (7)	0	13	2	0
下痢	3 (2)	0	2	1	0	4 (4)	0	3	1	0	2 (2)	0	2	0	0	4 (13)	0	4	0	0	2 (6)	0	0	2	0	10 (5)	0	9	1	0
腹部不快感	3 (2)	0	1	2	0	5 (5)	0	3	2	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2	0	0	6 (3)	0	4	2	0
消化不良	5 (4)	0	4	1	0	1 (1)	0	0	1	0	5 (5)	0	3	2	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2	0	0	6 (3)	0	3	3	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	4 (4)	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	2	3	0
胃不快感	2 (1)	0	1	1	0	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (7)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	4	1	0
歯痛	3 (2)	0	2	1	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (3)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2	0	0	5 (2)	0	3	1	1
腹痛	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	0	2	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	4 (2)	0	2	2	0
口内乾燥	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
鼓腸	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	2	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
腹部膨満	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
便失禁	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
歯肉出血	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
消化器痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	17 (13)	0	11	6	0	16 (17)	0	13	3	0	17 (18)	0	11	5	1	6 (20)	0	3	3	0	11 (35)	0	7	4	0	39 (18)	0	27	11	1
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	6 (6)	0	4	1	1	2 (7)	0	2	0	0	3 (10)	0	3	0	0	10 (5)	0	8	1	1
疲労	3 (2)	0	2	1	0	4 (4)	0	4	0	0	4 (4)	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	8 (4)	0	7	1	0
注射部位硬結	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	4 (4)	0	2	2	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (6)	0	1	1	0	6 (3)	0	2	4	0
疼痛	5 (4)	0	3	2	0	3 (3)	0	2	1	0	2 (2)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3 (10)	0	1	2	0	5 (2)	0	2	3	0
注射部位紅斑	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
胸痛	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	1	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態（続き）																														
注射部位炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
注射部位刺激感	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
発熱	4 (3)	0	2	2	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	1	1	0	2 (1)	0	1	1	0
不活発	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
注射部位腫脹	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
恥骨上痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
胸部不快感	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
溢血	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歩行障害	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	14 (10)	0	8	6	0	16 (17)	0	9	6	1	10 (10)	0	4	6	0	3 (10)	0	1	2	0	5 (16)	0	3	2	0	29 (13)	0	14	14	1
血圧上昇	0	0	0	0	0	4 (4)	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	2	3	0
体重増加	0	0	0	0	0	4 (4)	0	2	1	1	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2	0	0	5 (2)	0	2	2	1
心拍数増加	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	3	1	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
血中ブドウ糖増加	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	1	0
心電図ＱＴ補正間隔延長	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	1	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
臨床検査（続き）																														
血中インスリン増加	3 (2)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心電図変化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
高比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肝機能検査値異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
網状赤血球数減少	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
網状赤血球数増加	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
体重減少	6 (4)	0	2	4	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常Ｔ波	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
インスリンＣペプチド増加	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	14 (10)	0	7	7	0	12 (13)	0	6	6	0	9 (9)	0	6	3	0	4 (13)	0	4	0	0	6 (19)	0	3	3	0	25 (11)	0	16	9	0
上気道感染	5 (4)	0	3	2	0	3 (3)	0	2	1	0	2 (2)	0	1	1	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	6 (3)	0	4	2	0
尿路感染	0	0	0	0	0	3 (3)	0	2	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	4 (2)	0	3	1	0
気管支炎	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
鼻咽頭炎	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3 (10)	0	3	0	0	2 (1)	0	1	1	0
足部白癬	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
気管支肺炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
真菌性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯肉感染	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肺炎	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
偽須毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
副鼻腔炎	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症（続き）																														
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
アデノウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
急性気管支炎	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳感染	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (12)	0	7	9	0	10 (11)	0	7	3	0	11 (11)	0	8	3	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (10)	0	0	3	0	22 (10)	0	16	6	0
四肢痛	2 (1)	0	2	0	0	6 (6)	0	3	3	0	6 (6)	0	4	2	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	13 (6)	0	8	5	0
背部痛	4 (3)	0	0	4	0	3 (3)	0	2	1	0	3 (3)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	6 (3)	0	4	2	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
関節痛	4 (3)	0	3	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋攣縮	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋骨格硬直	2 (1)	0	1	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋痛	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肩部痛	4 (3)	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
関節腫脹	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腱石灰化	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (6)	0	7	1	0	9 (10)	0	7	2	0	7 (7)	0	7	0	0	3 (10)	0	1	2	0	3 (10)	0	2	1	0	19 (9)	0	15	4	0
そう痒症	3 (2)	0	2	1	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (3)	0	3	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6 (3)	0	6	0	0
発疹	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (6)	0	1	1	0	3 (1)	0	1	2	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
皮膚および皮下組織障害（続き）																														
湿疹	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
紅色汗疹	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
過角化	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ざ瘡	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (8)	0	6	4	1	8 (9)	0	5	3	0	4 (4)	0	1	3	0	2 (7)	0	2	0	0	7 (23)	0	2	5	0	14 (6)	0	8	6	0
咳嗽	5 (4)	0	3	2	0	5 (5)	0	2	3	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (10)	0	0	3	0	7 (3)	0	3	4	0
咽喉頭疼痛	1 (1)	0	1	0	0	3 (3)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	3	1	0
鼻漏	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	1	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	1	1	0	3 (1)	0	2	1	0
喘息	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
肺浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
鼻閉	5 (4)	0	2	3	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
気道うっ血	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
アレルギー性鼻炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
発声障害	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓障害	7 (5)	0	2	5	0	7 (7)	0	3	3	1	4 (4)	0	3	1	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	12 (5)	0	7	4	1
脚ブロック	2 (1)	0	2	0	0	2 (2)	0	1	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	2	1	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
心臓障害（続き）																														
狭心症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
動悸	2 (1)	0	0	2	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
頻脈性不整脈	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
頻脈	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
徐脈	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (4)	0	2	1	2	6 (6)	0	5	0	1	3 (3)	0	3	0	0	3 (10)	0	2	1	0	2 (6)	0	0	2	0	12 (5)	0	10	1	1
四肢損傷	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
顔面損傷	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
転倒	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
異物による損傷	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
関節捻挫	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
口腔内損傷	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
爪裂離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
手首関節骨折	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
アルコール中毒	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
擦過傷	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	9 (7)	0	3	5	1	2 (2)	0	2	0	0	5 (5)	0	4	1	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	8 (4)	0	6	2	0
食欲不振	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
高脂血症	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
過食	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
空腹時血中ブドウ糖不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
代謝および栄養障害（続き）																														
多飲症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
食欲減退	4 (3)	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
インスリン抵抗性	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
経口摂取減少	2 (1)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	5 (4)	0	4	0	1	1 (1)	0	1	0	0	3 (3)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2	0	0	4 (2)	0	3	1	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
遺尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
多尿	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿失禁	3 (2)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿路痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿臭異常	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (3)	0	2	2	0	2 (2)	0	1	1	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	2	2	0
月経困難症	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
勃起不全	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
女性化乳房	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
月経不快感	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
乳汁漏出症	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (7)	0	0	2	0	3 (10)	0	2	1	0	4 (2)	0	2	2	0
高血圧	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (6)	0	1	1	0	3 (1)	0	2	1	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
血圧変動	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
リンパ球増加症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
貧血	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.15.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=94) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=97) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq. (N=30) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=221) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
耳および迷路障害	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
外耳道狭窄	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
副鼻腔手術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
外科手術	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
眼障害	3 (2)	0	2	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (6)	0	2	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
流涙増加	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
眼精疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
肝胆道系障害	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝炎	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づいて算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Attachment 4.1.3

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験期間中に死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.15.2-17 に示す。

1 件以上の重篤な有害事象は，プラセボ群（19%），PALI palm 50 mg eq.群（17%）又は 150 mg eq.群（20%）よりも PALI palm 100 mg eq.群（10%）において発現割合が低かった。

治験実施計画書で規定された重篤な有害事象のうち，統合失調症及び精神病が最も多かった。このような被験者は，基礎疾患の増悪により入院した被験者を示している。重篤な精神病性障害の発現割合は，プラセボ群及び PALI palm 150 mg eq.群（それぞれ 6%及び 7%）の方が PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群（それぞれ 1%及び 3%）より高かった。また重篤な統合失調症の発現割合は，プラセボ群（7%）で最も高く，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群で低かった（それぞれ 4%及び 3%）。

その他の重篤な有害事象の大部分は 1 例ずつ認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-17 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)	PALI palm 全体 (N=221) n (%)
重篤な有害事象発現例数	25 (19)	16 (17)	10 (10)	6 (20)	5 (16)	32 (14)
精神障害	23 (17)	11 (12)	10 (10)	5 (17)	5 (16)	26 (12)
統合失調症	10 (7)	6 (6)	4 (4)	1 (3)	3 (10)	11 (5)
精神病性障害	8 (6)	1 (1)	3 (3)	2 (7)	2 (6)	6 (3)
自殺念慮	3 (2)	0	3 (3)	2 (7)	0	5 (2)
幻聴	2 (1)	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (1)
幻覚	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)
自殺企図	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)
攻撃性	2 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
抑うつ気分	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
自殺行為	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
激越	1 (1)	0	0	0	0	0
不安	1 (1)	0	0	0	0	0
妄想症	1 (1)	0	0	0	0	0
被害妄想	1 (1)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (1)	1 (1)	0	1 (3)	0	2 (1)
アカシジア	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
痙攣	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
大発作痙攣	1 (1)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
狭心症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
洞性不整脈	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
動悸	1 (1)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
急性膵炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
気管支肺炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
異物による損傷	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
アルコール中毒	1 (1)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (1)	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (1)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (1)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1)	0	0	0	0	0

注：PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 29

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.15.2-18 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.15.2-19 に示す。

25 例（プラセボ群の 13 例，PALI palm 群の 12 例）が有害事象により投与を中止した。

投与中止に至った有害事象の頻度は，プラセボ群，PALI palm 50 mg eq.群又は 150 mg eq.群（7～10%）よりも PALI palm 100 mg eq.群（2%）の方が低かった。

プラセボ群又は PALI palm 併合群において 2 例以上の被験者で投与中止に至った有害事象は，精神病性障害［プラセボ群：3 例（2%），被験者番号 660001，660085，660157］，攻撃性［プ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

ラセボ群：2 例（1%），被験者番号 630003，660001］，自殺念慮［プラセボ群：2 例（1%），被験者番号 610462，611055］，統合失調症［PALI palm 群：2 例（1%），50 mg eq.群の被験者番号 660084，100 mg eq.群の被験者番号 650153］，及び自殺企図［PALI palm 群：2 例（1%），50 mg eq.群の被験者番号 610466，100 mg eq.群の被験者番号 610678］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-18 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V9.0) SOC PT	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)	PALI palm 全体 (N=221) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	13 (10)	8 (9)	2 (2)	2 (7)	0	12 (5)
精神障害	9 (7)	3 (3)	2 (2)	1 (3)	0	6 (3)
統合失調症	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)
自殺企図	0	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (1)
抑うつ気分	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
幻覚	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
幻聴	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
自殺行為	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
自殺念慮	2 (1)	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
攻撃性	2 (1)	0	0	0	0	0
激越	1 (1)	0	0	0	0	0
不安	1 (1)	0	0	0	0	0
妄想症	1 (1)	0	0	0	0	0
精神病性障害	3 (2)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	2 (2)	0	1 (3)	0	3 (1)
悪心	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
急性膵炎	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
胃不快感	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
嘔吐	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (1)	0	1 (3)	0	2 (1)
痙攣	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (3)	0	1 (<1)
心臓障害	1 (1)	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
左脚ブロック	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
動悸	1 (1)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
回転性めまい	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
発疹	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	1 (1)	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (1)	0	0	0	0	0
胸痛	1 (1)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1)	0	0	0	0	0
アルコール中毒	1 (1)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (1)	0	0	0	0	0
心電図異常	1 (1)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1)	0	0	0	0	0
経口摂取減少	1 (1)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1)	0	0	0	0	0
呼吸困難	1 (1)	0	0	0	0	0

注：PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 30

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-19 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

投与群: プラセボ

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
610382	40	男	アジア系	激越	2	6	<0>	高度	非重篤	可能性大	回復
610462	32	男	黒人	自殺念慮	58	13	<0>	中等度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
611055	27	男	黒人	幻聴	11	-	<0>	高度	重篤（入院延長）	可能性大	未回復
				妄想症	11	-	<0>	高度	重篤（入院延長）	可能性大	未回復
				自殺念慮	11	-	<0>	高度	重篤（入院延長）	可能性大	未回復
611886	44	男	黒人	アルコール中毒	47	-	<0>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復
612326	58	男	黒人	不安	38	16	<0>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
630003	23	男	アジア系	攻撃性	76	-	<0>	軽度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復
650078	42	男	アジア系	経口摂取減少	10	-	<0>	高度	非重篤	関連なし	不明
650079	59	男	アジア系	心電図異常	37	-	<0>	中等度	非重篤	可能性小	不明
660001	37	男	アジア系	攻撃性	24	1	<0>	中等度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				精神病性障害	22	-	<0>	中等度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復
660082	40	男	アジア系	統合失調症	29	-	<0>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復
660085	52	女	アジア系	精神病性障害	19	-	<0>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	未回復
660088	33	女	アジア系	胸部不快感	2	-	<0>	中等度	重篤（入院延長）	可能性小	未回復
				胸痛	1	1	0	中等度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
				呼吸困難	1	-	0	中等度	重篤（入院延長）	可能性小	未回復
				動悸	1	1	0	中等度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
660157	51	女	アジア系	精神病性障害	49	-	<0>	高度	重篤（入院延長）	可能性大	未回復

投与群: PALI palm 50 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
610466	38	男	黒人	幻覚	66	-	<50>	中等度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復
				自殺企図	66	1	<50>	中等度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
610688	35	女	白人	痙攣	5	6	<50>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
610911	51	男	白人	左脚ブロック	1	-	50	中等度	非重篤	関連なし	不明
611059	32	男	白人	抑うつ気分	21	-	<50>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復
				幻聴	21	-	<50>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復
611277	56	男	白人	悪心	1	7	50	中等度	非重篤	可能性小	回復
				回転性めまい	1	7	50	中等度	非重篤	可能性小	回復
				嘔吐	1	7	50	中等度	非重篤	可能性小	回復
611904	21	男	黒人	発疹	64	-	<50>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
611953	46	女	白人	急性膵炎	60	6	<50>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
660084	29	男	アジア系	統合失調症	8	-	<50>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復

投与群: PALI palm 100 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
610678	25	女	黒人	自殺企図	31	2	<100>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
650153	20	男	アジア系	統合失調症	38	-	<100>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-19 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

投与群: PALI palm 150 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V9.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
611276	31	男	白人	自殺行為	70	2	<150>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				自殺念慮	70	-	<150>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復
611430	24	男	白人	感覚鈍麻	6	14	<150>	中等度	非重篤	可能性小	回復
				胃不快感	8	12	<150>	軽度	非重篤	可能性小	回復

a：発現日は二重盲検期開始からの日数を示した。
b： 被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と有害事象が同日に発現した場合には<>を付さなかった。
c： 治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Attachment 4.3.1（人種は Attachment 4.4 より）

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

本治験において評価した血液学的検査，腎機能，肝機能及び血清脂質パラメータ等の臨床検査項目に関して，血清プロラクチン増加を除いて，二重盲検期中のいずれかの測定時点（最終評価時を含む）におけるベースラインからの平均変化量に問題となるものはなかった。ベースラインから最終評価時までの平均変化量は，プラセボ群及び PALI palm 群において概して同程度であった。

PALI palm 投与被験者において，最終評価時の空腹時血漿中インスリン値はベースラインから減少し，ベースラインからの平均変化量は，50 mg eq.群（-6.2 pmol/L）よりも 100 mg eq.群（-43.8 pmol/L）及び 150 mg eq.群（-55.5 pmol/L）において大きかった。プラセボ群において，最終評価時に空腹時インスリン値の増加が認められた（平均変化量：24.8 pmol/L）。PALI palm 群において認められた空腹時インスリン値減少に，最終評価時の空腹時血糖値（-0.1～0.8 mmol/L）又は空腹時 C ペプチド値（-0.1～0.1 nmol/L）のベースラインからの変化は伴っていなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）を表 2.7.6.15.2-20 に示す。

最終評価時のプロラクチン値のベースラインからの増加（平均値）が，全 PALI palm 群の男性及び女性被験者の両方で認められた。プラセボ群の女性被験者において，プロラクチン値のベースラインからのわずかな減少が認められた。

各 PALI palm 群において，最終評価時のプロラクチン値のベースラインからの増加量は，男性被験者よりも女性被験者の方が大きかった。また，プロラクチン値のベースラインからの増加量（平均値）は，男性及び女性被験者ともに，PALI palm 50 mg eq.群よりも 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群の方が大きかった（男性：PALI palm 50 mg eq.群 7.13 ng/mL，100 mg eq.群 15.10 ng/mL，150 mg eq.群 15.21 ng/mL，女性：PALI palm 50 mg eq.群 32.04 ng/mL，100 mg eq.群 40.17 ng/mL，150 mg eq.群 62.33 ng/mL）。

各性別群内において，最終評価時に臨床検査基準範囲上限（男性：18 ng/mL，女性：30 ng/mL）を超えるプロラクチン値が認められた被験者の割合はプラセボ群よりも PALI palm 群

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

の方が高く，用量依存性が認められた。男性被験者 1 例のみに，基準範囲下限（2.0 ng/mL）を下回るプロラクチン値が認められた。

表 2.7.6.15.2-20 プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）
［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
プロラクチン	119	84	80	25	29
男性	85	60	50	19	19
高値	8 (9)	21 (35)	28 (56)	10 (53)	7 (37)
低値	0	0	0	1 (5)	0
女性	34	24	30	6	10
高値	1 (3)	14 (58)	18 (60)	4 (67)	4 (40)
低値	0	0	0	0	0

高値：ベースライン値が基準値範囲上限以下であり，かつベースライン評価後の値が基準値範囲上限を上回る。
低値：ベースライン値が基準値範囲下限以上であり，かつベースライン評価後の値が基準値範囲下限を下回る。
注：発現割合は，男女それぞれの被験者数を分母として算出した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 40

c) 個々の被験者における変化

安全性の解析対象集団の全投与群において，臨床検査の異常所見が有害事象として認められた被験者は少数であった。個々の臨床検査項目に関連する臨床検査の有害事象は少なく，大部分は全 PALI palm 投与被験者の 1%以下で発現した。

これらの有害事象の発現割合において，プラセボ群と PALI palm 群との間に臨床的に重要な差は認められなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

網状赤血球，LDL，HDL に関して，中央検査施設における基準値範囲の上下限と異常値の上下限が重複していたため，結果として異常値の発現割合が人為的に高くなった。これら 3 パラメータのベースラインからの平均変化量についての精査後，人為的に高い外れ値の割合は臨床的に問題ではなく，安全性の懸念を示唆しないと判断された。

臨床検査値に異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.15.2-21 に示す。

いずれの臨床検査パラメータに関しても，異常値の頻度に治療との関連性は認められなかった。

プラセボ群又は PALI palm 群のいずれの被験者においても，肝酵素の異常高値（ベースライン後の ALT 値：200 U/L 超，AST 値：250 U/L 超）は認められなかった。PALI palm 群の 4 例に，ULN の 3 倍超～8 倍以下の ALT 又は AST の増加が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-21 臨床検査値に異常値が認められた被験者数［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
血液生化学検査	121	84	80	26	30
Na	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
K	118	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
Cl	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	1 (1)	0	1 (3)
異常低値	1 (1)	0	0	0	0
重炭酸塩	118	84	80	26	30
異常高値	2 (2)	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
血漿グルコース	119	83	79	26	29
異常高値	0	0	1 (1)	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
AST (SGOT)	118	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
ALT (SGPT)	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
BUN	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
クレアチニン	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
LDL	114	84	79	25	28
異常高値	4 (4)	2 (2)	3 (4)	1 (4)	1 (4)
異常低値	19 (17)	13 (15)	9 (11)	2 (8)	4 (14)
HDL	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	10 (8)	6 (7)	4 (5)	1 (4)	2 (7)
コレステロール	119	84	80	26	30
異常高値	1 (1)	1 (1)	0	0	1 (3)
異常低値	0	0	0	0	0
中性脂肪	119	84	80	26	30
異常高値	2 (2)	1 (1)	0	0	1 (3)
異常低値	0	0	0	0	0
アルブミン	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
ALP	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-21 臨床検査値に異常値が認められた被験者数
［安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
ビリルビン	119	84	80	26	30
異常高値	1 (1)	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
Ca	118	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
GGT	119	84	80	26	30
異常高値	1 (1)	1 (1)	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
LDH	118	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
P	119	84	79	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	4 (3)	0	0	0	0
蛋白	119	84	80	26	30
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
尿酸	119	84	80	26	30
異常高値	1 (1)	0	0	0	1 (3)
異常低値	0	0	0	0	0
血液学的検査	115	82	80	25	29
WBC	114	82	80	25	29
異常高値	1 (1)	0	0	1 (4)	0
異常低値	1 (1)	0	1 (1)	0	0
RBC	115	82	80	25	29
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	1 (3)
ヘモグロビン	115	82	80	25	29
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
ヘマトクリット	115	82	80	25	29
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
血小板数	115	82	80	25	29
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	1 (1)	0	0	0	0
網状赤血球	79	60	58	19	27
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	13 (16)	9 (15)	13 (22)	2 (11)	5 (19)
好中球	114	82	80	25	29
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	1 (1)	0	1 (1)	0	0
リンパ球	114	82	80	25	29
異常高値	1 (1)	0	1 (1)	0	0
異常低値	0	0	1 (1)	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-21 臨床検査値に異常値が認められた被験者数
［安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
単球	114	82	80	25	29
異常高値	1 (1)	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0
好酸球	114	82	80	25	29
異常高値	2 (2)	0	1 (1)	1 (4)	1 (3)
異常低値	0	0	0	0	0
好塩基球	114	82	80	25	29
異常高値	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中，PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 41

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

いずれの投与群においても，最終評価時のバイタルサインのベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

② 個々の臨床的に重要な異常

二重盲検期中のいずれかの時点でバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.15.2-22 に示す。

PALI palm 群の少数の被験者に，立位若しくは臥位の収縮期又は拡張期血圧測定の基準値からの逸脱，又は基準値を下回る脈拍数いずれかの値が認められた。

基準値を上回る脈拍数（立位又は臥位）が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して PALI palm 群において高くはなかった。

15 bpm 以上の増加を伴う 100 bpm 以上の脈拍数（立位）は，全投与群の被験者の 9～17%に認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-22 二重盲検期中のいずれかの時点でバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
立位脈拍数の分類	130	93	92	30	30
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	0	1 (1)	0	0
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	19 (15)	14 (15)	8 (9)	3 (10)	5 (17)
臥位脈拍数の分類	131	93	94	30	31
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	1 (1)	0	0	0	0
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	6 (5)	4 (4)	4 (4)	0	2 (6)
立位収縮期血圧の分類	130	93	92	30	30
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	0	2 (2)	1 (1)	0	1 (3)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	1 (1)	0	0	0	0
臥位収縮期血圧の分類	131	93	94	30	31
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	0	2 (2)	2 (2)	1 (3)	0
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	0	0	0	0	0
立位拡張期血圧の分類	130	93	92	30	30
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	1 (1)	0	0	0	0
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	5 (4)	2 (2)	0	0	0
臥位拡張期血圧の分類	131	93	94	30	31
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	0	1 (1)	3 (3)	1 (3)	0
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	2 (2)	0	1 (1)	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 43

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

二重盲検期中のいずれかの時点で起立性低血圧が認められた被験者数を表 2.7.6.15.2-23 に示す。

二重盲検期において，血圧及び脈拍数の起立性変化により評価された起立性低血圧は，PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.群の併合において 2 例（1%）に発現したのに対し，プラセボ群では 4 例（3%）に発現した。

血圧及び脈拍数測定値に基づく起立性低血圧が認められた被験者のうち，有害事象として起立性低血圧が認められた被験者はいなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-23 二重盲検期中のいずれかの時点で起立性低血圧が認められた被験者数
［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
起立性低血圧が認められた被験者数	4 (3)	1 (1)	1 (1)	0	0
脈拍数（立位 - 臥位）は 15 bpm 超及び収縮期血圧（立位 - 臥位）は-20 mmHg 未満	0	0	1 (1)	0	0
脈拍数（立位 - 臥位）は 15 bpm 超及び拡張期血圧（立位 - 臥位）は-10 mmHg 未満	4 (3)	1 (1)	0	0	0

注：発現割合は，各投与群の被験者数を分母として算出した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 44

b) 体重及び BMI

最終評価時における体重及び BMI のベースラインからの変化量を表 2.7.6.15.2-24 に示す。

ベースラインから最終評価時までに，体重の平均値（実測値及び変化率の双方）及び BMI 平均値はプラセボ群において減少したが，PALI palm 群では増加した。

PALI palm 群において，最終評価時の体重（実測値及び変化率）及び BMI のベースラインからの増加量（平均値）は，PALI palm 50 mg eq.群より 100 mg eq.群の方が大きい傾向があったが，150 mg eq.群で更なる増加傾向は認められなかった。

PALI palm 50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群における最終評価時の体重増加量の平均値は，それぞれ 1.0 kg，1.5 kg 及び 0.9 kg であり，BMI 増加量の平均値はそれぞれ 0.3 kg/m^2，0.5 kg/m^2 及び 0.3 kg/m^2 であった。

PALI palm 50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群における最終評価時のウエスト周囲径の増加量の平均値は，それぞれ 0.06 cm，1.05 cm 及び 0.60 cm であった。

プラセボ群において，最終評価時の体重及び BMI のベースラインからの減少（平均値）が，ベースライン時 BMI 区分が過体重（25～30 kg/m^2 未満）又は肥満（30 kg/m^2 以上）であった被験者において認められたが，ベースライン時に BMI が正常（25 kg/m^2 未満）であった被験者では体重又は BMI に認識できる変化（平均値）は認められなかった。

PALI palm 50 mg eq.群において認められた最終評価時の体重及び BMI のベースラインからの増加量（平均値）は，ベースライン時 BMI 区分が過体重又は肥満であった被験者よりもベースライン時に BMI が正常であった被験者の方が大きかった。対照的に，PALI palm 100 mg eq.群で認められた最終評価時の体重及び BMI のベースラインからの増加量（平均値）は，ベースライン時に BMI が正常であった被験者よりもベースライン時 BMI 区分が過体重又は肥満であった被験者の方が大きかった。PALI palm 150 mg eq.群では，各 BMI 区分サブグループ内の被験者数が非常に少ないため，傾向をつかむことはできなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-24 最終評価時における体重及び BMI のベースラインからの変化量
［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135)	PALI palm 50 mg eq. (N=94)	PALI palm 100 mg eq. (N=97)	PALI palm 150 mg eq. (N=30)	PALI palm 150 mg eq./ プラセボ (N=31)
体重（kg）					
N	124	84	83	26	30
ベースライン平均値 （SD）	83.3 (24.79)	85.8 (28.46)	82.0 (22.11)	85.1 (19.06)	88.2 (21.26)
平均変化量 （SD）	-0.7 (5.26)	1.0 (5.17)	1.5 (3.79)	0.9 (3.16)	1.6 (3.26)
体重変化率 (%)					
N	124	84	83	26	30
ベースライン平均値 （SD）	83.3 (24.79)	85.8 (28.46)	82.0 (22.11)	85.1 (19.06)	88.2 (21.26)
平均変化率 （SD）	-0.6 (7.74)	1.4 (6.64)	1.7 (4.32)	1.3 (5.03)	1.9 (3.80)
BMI（kg/m^2）					
N	124	84	83	26	30
ベースライン平均値 （SD）	28.1 (7.95)	28.5 (8.32)	28.6 (8.00)	28.7 (6.91)	30.0 (7.76)
平均変化量 （SD）	-0.2 (1.64)	0.3 (1.70)	0.5 (1.37)	0.3 (1.10)	0.6 (1.15)

注：PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 45

最終評価時に体重変化（±7%以上）が認められた被験者数を表 2.7.6.15.2-25 に示す。

ベースラインからの 7%以上の体重増加は，プラセボ群（2%）よりも PALI palm 群（4～12%）においてより多く認められた。PALI palm 群において，7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は用量依存性ではないと考えられた（PALI palm 50 mg eq.群：12%，100 mg eq.群：10%，150 mg eq.群：4%）。

体重増加が有害事象として認められた被験者の割合は，最終評価時に 7%以上の体重増加を示した割合よりも低く，プラセボ群では 0%，PALI palm 50 mg eq.群では 4%，100 mg eq.群では 1%，150 mg eq.群では 0%であった。

ベースラインからの 7%以上の体重減少は，PALI palm 群（各投与群において 0～5%）よりもプラセボ群（7%）においてより高い発現割合で認められた。

全体として，4 投与群のいずれにおいても，BMI 区分が肥満である被験者の割合にベースラインから最終評価時までの認識できる変化はみられなかった。

少数の被験者において，ベースライン時の正常から最終評価時の過体重へ BMI 区分が変化した。この変化が認められた被験者の数及び割合は，プラセボ群（7 例，12%），PALI palm 50 mg eq.群（3 例，9%），100 mg eq.群（1 例，3%）及び 150 mg eq.群（1 例，11%）において同程度であった。ベースライン時 BMI が正常であったプラセボ群の 1 例及び PALI palm 50 mg eq. 群の 1 例では，最終評価時の BMI 区分が肥満であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-25 最終評価時に体重変化（±7%以上）が認められた被験者数
［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
体重の分類	124	84	83	26	30
7%以上の減少	9 (7)	4 (5)	1 (1)	0	0
7%以上の増加	3 (2)	10 (12)	8 (10)	1 (4)	3 (10)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 46

c) 心電図

① 記録されたパラメータ

二重盲検期中のいずれかの時点で心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.15.2-26 に示す。

いずれの投与群に関しても，二重盲検期中に基準値から逸脱した QT 間隔は認められなかった。

PALI palm 群において基準値を下回る心拍数がまれに認められ，これはプラセボ群でも同程度の発現割合で認められた。また，基準値を上回る心拍数の頻度も PALI palm 群及びプラセボ群において同程度であった。

最終評価時に心電図が「異常かつ臨床的に重要」であるとみなされた被験者の頻度は低く，プラセボ群（12%）及び PALI palm 群（8～10%）において同程度であった。

心電図パラメータの異常に関連する臨床的に重要な所見は有害事象として記録された。心電図の異常所見に関連する有害事象の頻度は低かった（PALI palm 50 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.群の併合において 1%以下）。

いずれの投与群においても心室細動又は心室性頻脈は認められず，不整脈を示唆する有害事象（Torsade de Pointes 又は突然死）も認められなかった。二重盲検期中に，有害事象としての失神は認められなかった。

2 例（プラセボ群の 1 例及び PALI palm 50 mg eq.群の 1 例）において，発作が有害事象として認められた。

3 例が心血管系に関連する有害事象により中止した。プラセボ群では，1 例（被験者番号 650079）が心電図異常により中止し，1 例（被験者番号 660088）が Day 1 に認められた動悸により中止した。PALI palm 50 mg eq.群の 1 例（被験者番号 610911）は左脚ブロックにより中止した。後者における脚ブロックは Day 1 に認められ，治験担当医師により，治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-26 二重盲検期中のいずれかの時点で心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
心拍数	130	92	93	30	31
高値	15 (12)	10 (11)	12 (13)	4 (13)	3 (10)
低値	2 (2)	2 (2)	2 (2)	0	0
PR 間隔	130	92	93	30	31
高値	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0
低値	0	0	0	0	0
QRS 間隔	130	92	93	30	31
高値	0	0	1 (1)	0	0
低値	0	0	0	0	0
QT 間隔	130	92	93	30	31
高値	0	0	0	0	0
低値	0	0	0	0	0

心拍数：低値：50 bpm 以下，高値：100 bpm 以上
PR 間隔：高値：210 ms 以上
QRS 間隔：低値：50 ms 以下，高値：120 ms 以上
QT 間隔：低値：200 ms 以下，高値：500 ms 超
注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 47

② 補正 QT 間隔

二重盲検期中の投与群別の QTcLD の投与前平均値及び最大値の分布を図 2.7.6.15.2-9 に，二重盲検期中の投与群別の QTcLD 最大値の変化量の分布を図 2.7.6.15.2-10 に示す。

いずれの投与群おいても，QTcLD 間隔が 480 ms を超える被験者は認められなかった。

QTcLD 間隔のベースラインからの平均変化量に関して，Day 92 に PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群とプラセボ群との間に有意な差が認められた。この時点での QTcLD 間隔のベースラインに対する増加は，PALI palm 群よりもプラセボ群の方が大きかった。

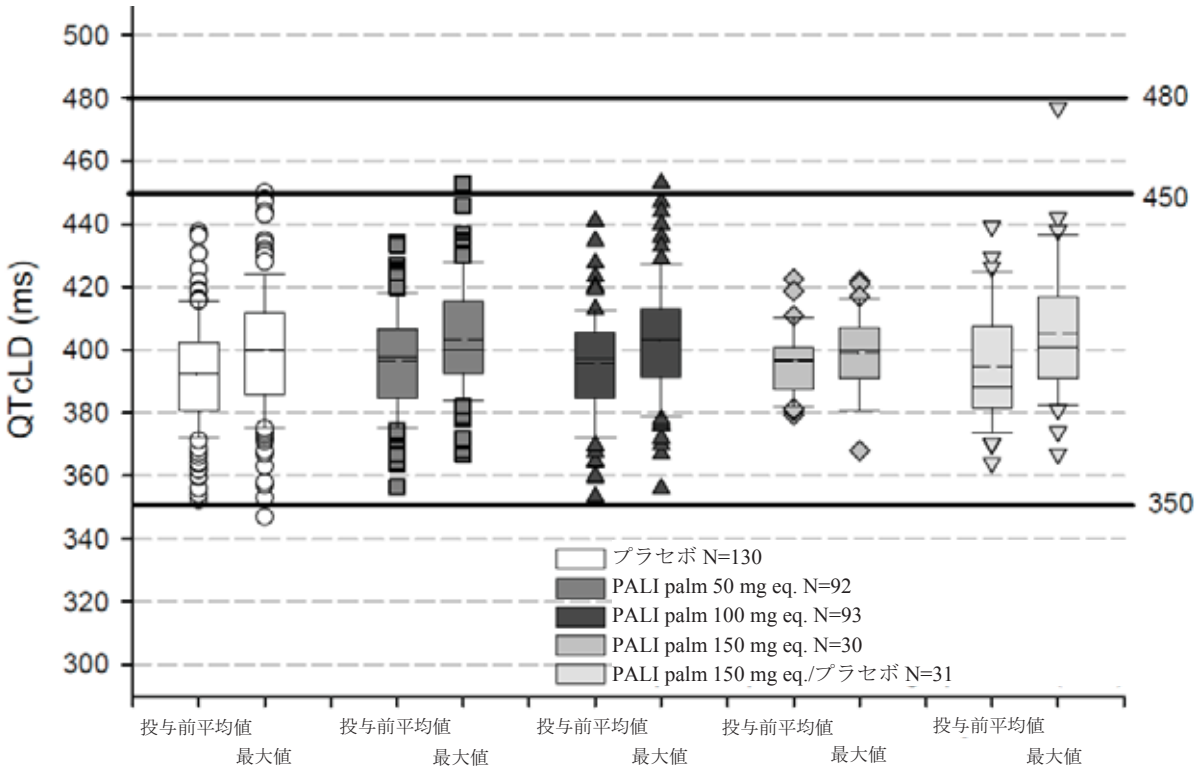
全投与群の大部分の被験者において，ベースライン時及び治験中の各評価時の QTcLD 値は正常であった。

全投与群において，QTcLD 投与前平均値が正常であり，かつ投与後最大値が境界域であった又は延長が認められた被験者は少数であった。その内訳は，プラセボ群では 0 例，PALI palm 50 mg eq.群では 4 例（4%），100 mg eq.群では 2 例（2%），及び 150 mg eq.群では 0 例であった。

QTcLD 間隔における 30 ms 超から 60 ms までの増加量の最大値は，PALI palm 50 mg eq.群では被験者の 2%，100 mg eq.群では 4%，150 mg eq.群では 0%であったのに対し，プラセボ群では 2%であった。QTcLD 補正式に従い，60 ms を超える増加が認められた被験者はいなかった。

QTcLD 投与前平均値が正常であり，かつ臨床的に重要な可能性がある QTcLD 投与後最大値が 450 ms を超えた被験者数は少なく，全投与群で同程度であった（PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群では各 1 例，PALI palm 150 mg eq.群及びプラセボ群では各 0 例）。

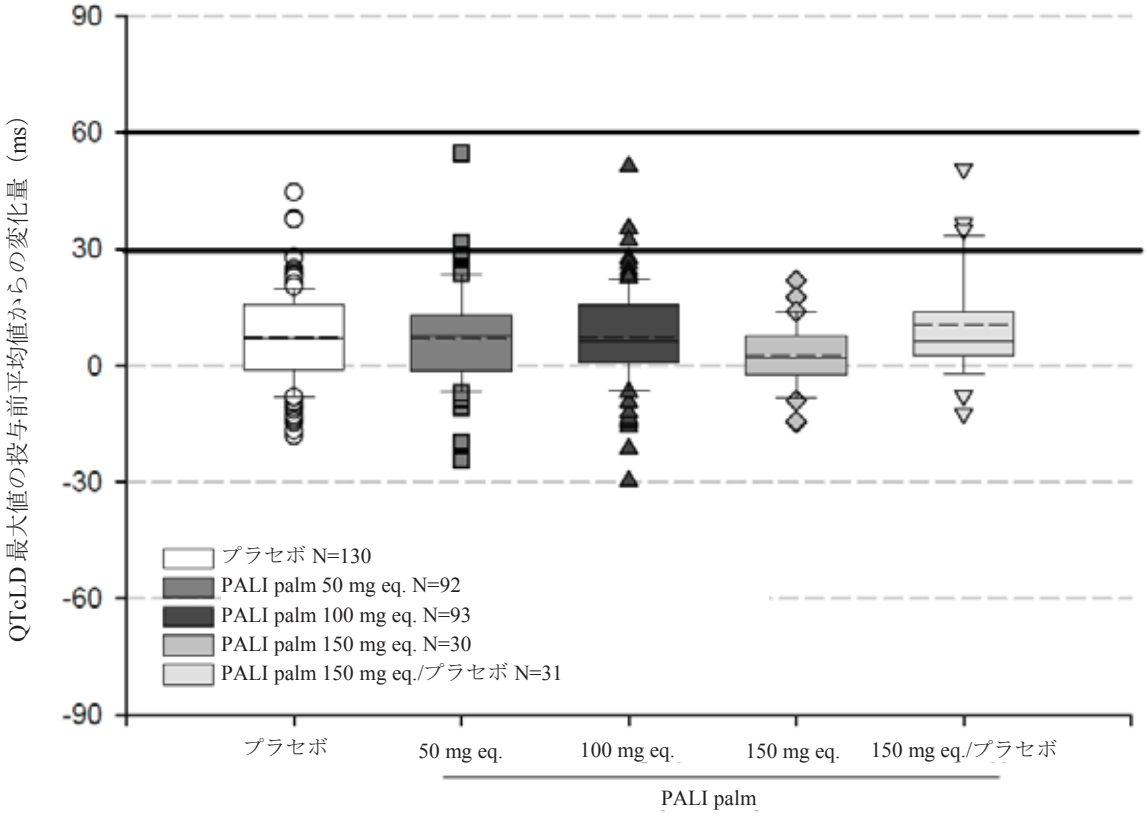
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。
箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。
箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。
範囲外のデータポイントは外れ値である。
QTcLD 最大値が 450 ms 以上 ：被験者番号 611280，660151，610679，611959.
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 19, Errata

図 2.7.6.15.2-9 二重盲検期中の投与群別の QTcLD の投与前平均値及び最大値の分布
［安全性の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。
箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。
箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。
範囲外のデータポイントは外れ値である。
QTcLD 最大値の変化量が 30 ms を超える：被験者番号 610914，620081，650002，611062，611355，611892，660151，610679，611356，611889，612327，611808，611959
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 20

図 2.7.6.15.2-10 二重盲検期中の投与群別の QTcLD 最大値の変化量の分布
［安全性の解析対象集団］

d) 注射部位の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.15.2-27 に示す。

全体として，局所注射部位の忍容性は良好であった。全投与群において，硬結及び腫脹は被験者の 7%未満で認められ，概して軽度と判断された。

発赤の発現は 4 投与群において概して同程度であり，プラセボ群を含む全投与群において被験者の 17%以下で筋肉内注射後に発赤が認められた。

プラセボ群，PALI palm 50 mg eq.群，100 mg eq.群及び 150 mg eq.群において，治験薬投与後の注射部位疼痛が同程度の割合で認められた。全被験者に関して，注射部位疼痛は概して軽度と評価された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

有害事象としての注射部位疼痛及び注射部位硬結は，PALI palm 50 mg eq.群又はプラセボ群よりも PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群において多く認められたが，これらの有害事象はいずれも重篤ではなく，治療制限有害事象ではなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-27 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
発赤					
ベースライン	132	94	96	30	30
なし	117 (89)	83 (88)	87 (91)	24 (80)	26 (87)
軽度	15 (11)	11 (12)	9 (9)	5 (17)	3 (10)
中等度	0	0	0	1 (3)	1 (3)
Day 8	123	86	90	28	31
なし	106 (86)	81 (94)	79 (88)	26 (93)	31 (100)
軽度	16 (13)	5 (6)	10 (11)	2 (7)	0
中等度	1 (1)	0	1 (1)	0	0
Day 36	91	74	73	17	30
なし	82 (90)	67 (91)	62 (85)	16 (94)	28 (93)
軽度	9 (10)	7 (9)	11 (15)	1 (6)	2 (7)
Day 64	65	55	57	15	25
なし	55 (85)	47 (85)	50 (88)	14 (93)	22 (88)
軽度	10 (15)	8 (15)	7 (12)	1 (7)	3 (12)
Day 92	46	42	45	13	20
なし	46 (100)	42 (100)	45 (100)	13 (100)	20 (100)
疼痛					
ベースライン	132	94	96	30	30
なし	102 (77)	80 (85)	78 (81)	21 (70)	25 (83)
軽度	27 (20)	12 (13)	16 (17)	8 (27)	5 (17)
中等度	3 (2)	2 (2)	2 (2)	1 (3)	0
Day 8	123	86	90	28	31
なし	94 (76)	71 (83)	77 (86)	23 (82)	26 (84)
軽度	24 (20)	12 (14)	11 (12)	5 (18)	5 (16)
中等度	5 (4)	3 (3)	2 (2)	0	0
Day 36	91	74	73	17	30
なし	78 (86)	65 (88)	57 (78)	13 (76)	26 (87)
軽度	11 (12)	9 (12)	14 (19)	4 (24)	4 (13)
中等度	2 (2)	0	2 (3)	0	0
Day 64	65	55	57	15	25
なし	52 (80)	49 (89)	51 (89)	12 (80)	22 (88)
軽度	11 (17)	6 (11)	5 (9)	2 (13)	3 (12)
中等度	2 (3)	0	1 (2)	1 (7)	0
Day 92	46	42	45	13	20
なし	46 (100)	42 (100)	45 (100)	13 (100)	20 (100)
腫脹					
ベースライン	132	94	96	30	30
なし	123 (93)	92 (98)	95 (99)	29 (97)	28 (93)
軽度	9 (7)	2 (2)	1 (1)	1 (3)	1 (3)
中等度	0	0	0	0	1 (3)
Day 8	123	86	90	28	31
なし	121 (98)	86 (100)	90 (100)	28 (100)	31 (100)
軽度	2 (2)	0	0	0	0
Day 36	91	74	73	17	30
なし	88 (97)	74 (100)	70 (96)	16 (94)	30 (100)
軽度	3 (3)	0	3 (4)	1 (6)	0

脚注は本表の最終頁に記載する。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-27 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=135) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=94) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=97) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=30) n (%)	PALI palm 150 mg eq./プラセボ (N=31) n (%)
腫脹（続き）					
Day 64	65	55	57	15	25
なし	65 (100)	55 (100)	57 (100)	15 (100)	25 (100)
Day 92	46	42	45	13	20
なし	46 (100)	42 (100)	45 (100)	13 (100)	19 (95)
中等度	0	0	0	0	1 (5)
硬結					
ベースライン	132	94	96	30	30
なし	128 (97)	93 (99)	93 (97)	30 (100)	29 (97)
軽度	4 (3)	1 (1)	3 (3)	0	0
中等度	0	0	0	0	1 (3)
Day 8	123	86	90	28	31
なし	121 (98)	86 (100)	90 (100)	28 (100)	31 (100)
軽度	2 (2)	0	0	0	0
Day 36	91	74	73	17	30
なし	89 (98)	73 (99)	70 (96)	17 (100)	30 (100)
軽度	2 (2)	1 (1)	2 (3)	0	0
中等度	0	0	1 (1)	0	0
Day 64	65	55	57	15	25
なし	65 (100)	55 (100)	57 (100)	15 (100)	24 (96)
軽度	0	0	0	0	1 (4)
Day 92	46	42	45	13	20
なし	46 (100)	42 (100)	44 (98)	13 (100)	20 (100)
軽度	0	0	1 (2)	0	0

注：発現割合は，各時間枠の被験者数を分母として算出した。
ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中，PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 49

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

② 被験者による注射時の疼痛及び注射部位疼痛の評価

被験者による注射部位の評価を表 2.7.6.15.2-28 及び表 2.7.6.15.2-29 に示す。

被験者による注射部位の評価に基づき，注射部位疼痛又は注射時の疼痛の強度に関して，全投与群において評価された疼痛に差は認められなかった。

表 2.7.6.15.2-28 被験者による注射部位の評価：注射部位疼痛［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射部位疼痛 (mm)						
プラセボ						
ベースライン	131	12.4	16.45	6.0	0	100
Day 8	117	11.2	16.74	5.0	0	100
Day 36	74	10.4	15.53	4.5	0	100
Day 64	55	13.3	19.84	4.0	0	89
PALI palm 50 mg eq.						
ベースライン	94	9.3	16.30	3.0	0	87
Day 8	83	9.5	14.96	2.0	0	90
Day 36	60	9.5	15.45	4.5	0	91
Day 64	49	7.3	13.46	3.0	0	58
PALI palm 100 mg eq.						
ベースライン	95	8.4	13.07	4.0	0	60
Day 8	89	7.5	11.60	4.0	0	64
Day 36	62	12.8	18.30	4.0	0	79
Day 64	53	14.1	19.09	6.0	0	69
PALI palm 150 mg eq.						
ベースライン	29	9.1	16.59	2.0	0	72
Day 8	27	6.4	8.88	2.0	0	32
Day 36	15	5.1	6.09	3.0	0	19
Day 64	14	15.8	20.66	6.0	0	64
PALI palm 150 mg eq./プラセボ						
ベースライン	31	6.7	9.31	3.0	0	36
Day 8	31	8.6	9.81	4.0	0	32
Day 36	29	8.0	11.48	5.0	0	58
Day 64	25	8.8	15.57	4.0	0	71

注：ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中， PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 50

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

表 2.7.6.15.2-29 被験者による注射部位の評価：注射時の疼痛［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射時の疼痛 (mm)						
プラセボ						
ベースライン	131	13.3	16.63	7.0	0	100
Day 8	117	13.1	17.84	5.0	0	100
Day 36	74	11.3	17.54	4.0	0	96
Day 64	55	13.1	19.68	5.0	0	90
PALI palm 50 mg eq.						
ベースライン	94	12.3	16.58	5.0	0	84
Day 8	83	10.4	14.46	4.0	0	90
Day 36	60	13.2	19.64	6.0	0	89
Day 64	49	12.9	19.44	5.0	0	90
PALI palm 100 mg eq.						
ベースライン	95	13.1	18.46	6.0	0	100
Day 8	89	12.0	18.58	6.0	0	96
Day 36	62	14.3	17.96	6.0	0	75
Day 64	53	13.9	18.15	7.0	0	80
PALI palm 150 mg eq.						
ベースライン	29	10.8	16.42	3.0	0	70
Day 8	27	12.1	19.98	4.0	0	85
Day 36	15	8.7	11.38	7.0	0	43
Day 64	14	10.9	11.86	8.0	0	37
PALI palm 150 mg eq./プラセボ						
ベースライン	31	7.4	9.14	4.0	0	35
Day 8	31	11.1	12.53	4.0	0	38
Day 36	29	10.4	12.88	5.0	0	51
Day 64	25	11.9	16.93	5.0	0	64

注：ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
PALI palm 150 mg eq. - 被験者には治験期間中，PALI palm 150 mg eq.のみが投与された。
PALI palm 150 mg eq./ プラセボ - 被験者には PALI palm 150 mg eq. とプラセボのさまざまな組合せが投与された。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 51

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

(7) 薬物動態

1) 血漿中薬物濃度

血漿中パリペリドン濃度（実測値及び用量規格化値）の記述統計量を表 2.7.6.15.2-30 に示す。Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の平均値（±SD）及び中央値を図 2.7.6.15.2-11 に，Day 1, 8, 36, 64 及び 92 における投与群別の用量で規格化（50 mg eq.）した血漿中パリペリドン濃度の中央値を図 2.7.6.15.2-12 に，BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度の中央値を図 2.7.6.15.2-13 に示す。

PALI palm 群における血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は，Day 8 以降の全測定時点において用量の増加に伴って増加し，Day 92 における血漿中パリペリドン濃度測定値は，PALI palm 50 mg eq.群では 10.2 (8.75) ng/mL，100 mg eq.群では 16.4 (11.9) ng/mL，及び 150 mg eq.群では 29.0 (30.6) ng/mL であった。PALI palm 150 mg eq.群のデータは，この群の観察数が限られていることから慎重に解釈する必要がある。

Day 22 及び Day 50 は PALI palm 投与 14 日後にあたるため，血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は他の時点（投与前の血漿中濃度）と比較して高かった。

Day 36 以降の血漿中濃度の個体間変動は約 67%（中央値，範囲：48%～84%）であった。個体内%CV 推定値は，Day 36 以降の投与前血漿中濃度では 25%，最高血漿中濃度測定値では 32%で

あった。PALI palm 投与後の個体内%CV は，パリペリドン ER 投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（AUC_{τ}及び C_{max}）の個体内%CV（35%以下と推定）と同程度であった。

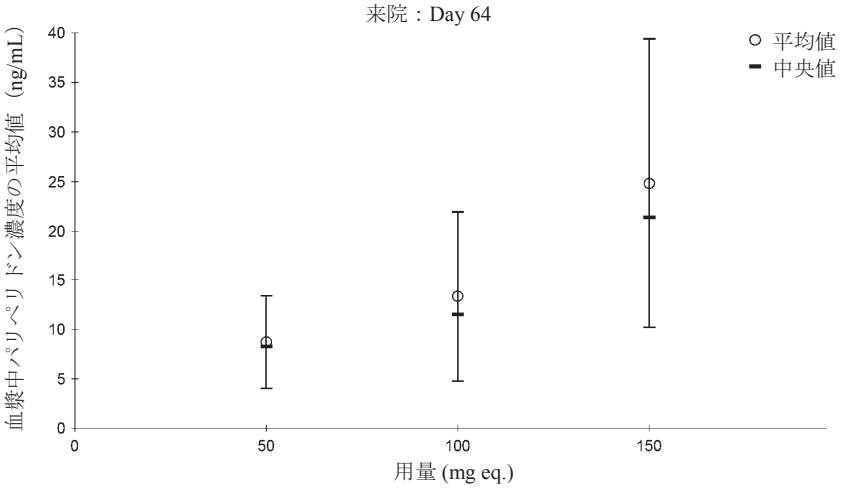
Day 36 より前の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，Day 22 における 150 mg eq.群を除いて，BMI が低い（25 kg/m^2 未満：正常/低体重）被験者よりも BMI が高い（25 kg/m^2 以上：過体重/肥満）被験者において低値であった。Day 36 以降，血漿中濃度の中央値は，PALI palm 50 mg eq.群では BMI が低い被験者と高い被験者において同程度であったが，Day 36 における 150 mg eq.群を除いて，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群では BMI が高い被験者において継続して低値であった（図 2.7.6.15.2-13）。PALI palm 150 mg eq.群のデータは，この群の観察数が限られていることから慎重に解釈する必要がある。

表 2.7.6.15.2-30 血漿中パリペリドン濃度（実測値及び用量規格化値）の記述統計量［薬物動態解析対象集団］

Day	血漿中パリペリドン濃度実測値（ng/mL）							用量を 50 mg eq.に規格化した血漿中パリペリドン濃度(ng/mL)				
	N	平均値（SD）	%CV	中央値	最小値	-	最大値	平均値（SD）	中央値	最小値	-	最大値
	PALI palm 50 mg eq.											
1	69	1.54 (2.40)	155.2	0.724	BQL	-	10.4	1.54 (2.40)	0.724	BQL	-	10.4
8	82	7.54 (8.67)	115.1	4.35	0.924	-	58.1	7.54 (8.67)	4.35	0.924	-	58.1
22	52	16.9 (11.5)	68.3	13.0	4.43	-	55.5	16.9 (11.5)	13.0	4.43	-	55.5
36	52	10.6 (7.46)	70.5	9.58	2.07	-	45.8	10.6 (7.46)	9.58	2.07	-	45.8
50	34	15.3 (10.2)	66.9	12.6	3.08	-	49.9	15.3 (10.2)	12.6	3.08	-	49.9
64	37	8.71 (4.69)	53.9	8.27	1.13	-	21.3	8.71 (4.69)	8.27	1.13	-	21.3
92	36	10.2 (5.93)	58.3	8.75	1.56	-	28.3	10.2 (5.93)	8.75	1.56	-	28.3
	PALI palm 100 mg eq.											
1	65	1.56 (2.58)	165.2	0.408	BQL	-	14.1	0.782 (1.29)	0.204	BQL	-	7.05
8	86	10.1 (8.56)	85.2	7.53	1.55	-	65.0	5.03 (4.28)	3.77	0.775	-	32.5
22	54	20.0 (16.8)	83.8	16.0	3.64	-	117	10.0 (8.39)	8.00	1.82	-	58.5
36	53	14.4 (9.61)	66.7	11.2	2.03	-	53.4	7.21 (4.81)	5.60	1.02	-	26.7
50	40	21.3 (14.2)	66.7	16.8	4.06	-	62.5	10.6 (7.11)	8.40	2.03	-	31.3
64	41	13.3 (8.61)	64.5	11.5	2.35	-	36.5	6.68 (4.31)	5.75	1.18	-	18.3
92	41	16.4 (11.0)	66.9	11.9	3.13	-	52.4	8.23 (5.51)	5.95	1.57	-	26.2
	PALI palm 150 mg eq.											
1	38	2.82 (7.92)	281.5	0.741	BQL	-	48.6	0.939 (2.64)	0.247	BQL	-	16.2
8	47	11.4 (11.2)	98.1	6.90	0.300	-	52.9	3.80 (3.72)	2.30	0.100	-	17.6
22	28	29.0 (16.8)	58.0	26.5	9.15	-	92.2	9.66 (5.60)	8.82	3.05	-	30.7
36	30	24.2 (16.5)	68.3	18.5	3.76	-	77.7	8.07 (5.50)	6.17	1.25	-	25.9
50	10	33.8 (16.8)	49.8	30.9	14.7	-	63.5	11.3 (5.62)	10.3	4.90	-	21.2
64	12	24.8 (14.6)	58.9	21.4	8.83	-	54.0	8.28 (4.87)	7.14	2.94	-	18.0
92	9	29.0 (14.0)	48.4	30.6	10.5	-	51.5	9.67 (4.68)	10.2	3.50	-	17.2

BQL：定量下限未満
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Table 16

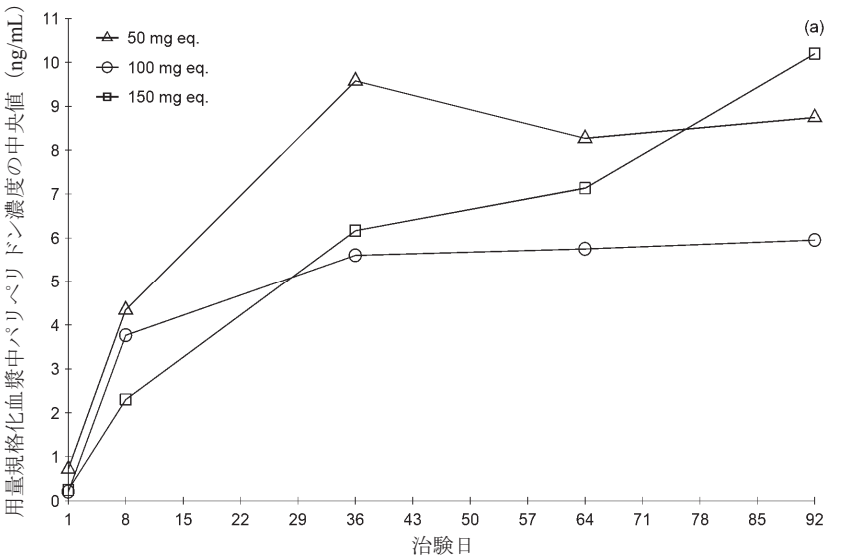
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15



参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 2

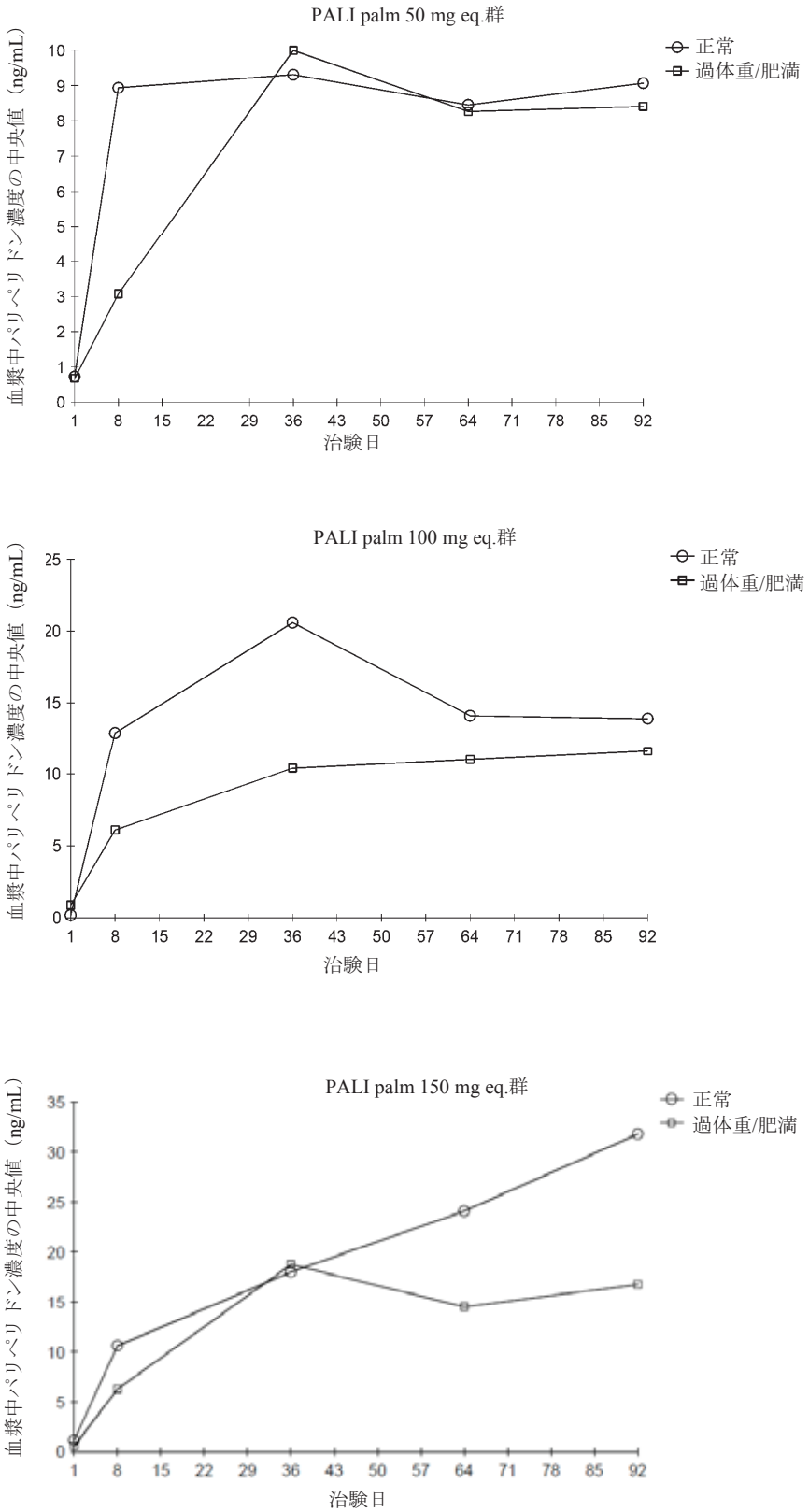
図 2.7.6.15.2-11 Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の平均値（±SD）及び中央値［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15



(a)：PALI palm 150 mg eq.群の Day 92 は，観察数が少ない（9 例）ことから代表的データではない。
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Figure 3

図 2.7.6.15.2-12 Day 1, 8, 36, 64 及び 92 における投与群別の用量で規格化（50 mg eq.）した血漿中パリペリドン濃度の中央値［薬物動態解析対象集団］



参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　Attachment 2.6.4

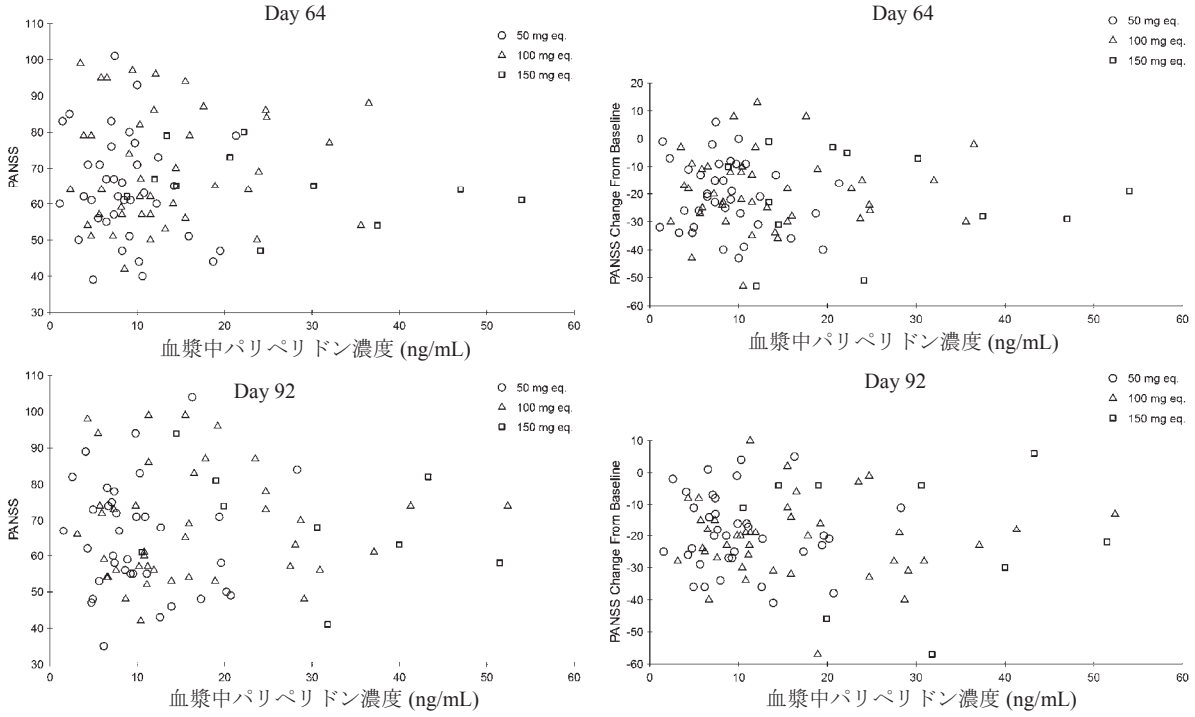
図 2.7.6.15.2-13 BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度の中央値

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

2) 薬物動態/薬力学の関係

Day 64 及び Day92 における PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量と血漿中パリペリドン濃度との散布図を図 2.7.6.15.2-14 に示す。

血漿中パリペリドン濃度と PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（有効性評価項目）との間に明らかな傾向又は相関関係は認められなかった。



注：左上及び左下のグラフの縦軸は PANSS 総スコア，右上及び右下のグラフの縦軸は PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
参照元：5.3.5.1.3　R092670-PSY-3003 試験　治験総括報告書 Attachment 2.6.6

図 2.7.6.15.2-14 Day 64 及び Day 92 における PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量と血漿中パリペリドン濃度との散布図

2.7.6.15.3　結論

本治験の結果から，統合失調症患者を対象として，精神病理学的重症度の減少及び社会的機能の改善における PALI palm 100 mg eq.の有効性が示された。有効性の主要評価項目に関して，PALI palm 50 mg eq.はプラセボより数値的に優れていたが，統計学的に有意な差ではなかった。最大 100 mg eq.まで，及び 150 mg eq.を投与された限られた被験者において，PALI palm は安全であり，忍容性は良好であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a516f \ 1.60 \ 2012-09-13 15:15

2.7.6.16　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3004，参考資料：5.3.5.1.4）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルを固定 3 用量（25 mg eq.，50 mg eq.及び 100 mg eq.）で投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験

2.7.6.16.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.16.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象として，固定 3 用量のパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を 2 回投与した後に 4 週間間隔で投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm による疾患重症度の全般的改善をプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm による個人的及び社会的機能におけるベネフィットをプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm の用量反応関係を評価すること。

・ PALI palm の薬物動態，並びに薬物動態と有効性の評価項目［統合失調症における陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）］及び関心のある安全性の評価項目［錐体外路症状（EPS），有害事象等］との関連性を探索的に検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。

2. 本治験の遺伝子研究に参加する意思の有無を示す遺伝子検査用同意文書に本人の署名が得られた患者。遺伝子検査への参加は本治験への参加にあたり強制されるものではない。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

3. 性別を問わず年齢が 18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）の患者。
4. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。
5. スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 70～120 であった患者。
6. 肥満度指数（BMI）が 15.0 kg/m^2 を超える患者。
7. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，禁欲しているか，子宮摘出，卵管結紮又は配偶者/パートナーの避妊手術により妊娠できない患者。妊娠可能な女性は組入れ前及び治験期間を通じて有効な避妊方法（処方薬のホルモン剤避妊薬，子宮内避妊具，二重バリア避妊法）を使用する患者。
8. 女性患者は，スクリーニング時の血清妊娠検査が陰性であること。
9. 自記式質問票への回答を含め，本治験の要件を満たす又は実施する能力がある患者。質問を読むことができない場合，治験担当者が文書を読み聞かせ，自ら選択した回答にマークをつけることが可能な患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。
2. PANSS 総スコアがスクリーニング時からベースライン時までに 25%以上低下した患者。
3. 自身による同意が困難な患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。
4. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，活性物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。
5. 異なる 2 種類の抗精神病薬を十分な量（治療用量で最低 4 週間投与）で投与したにもかかわらず効果がみられなかった治療抵抗性のある患者。
6. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管疾患を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害若しくはその他の全身性障害の既往又は合併症のある患者。
7. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。
8. 経口忍容性検査を実施する必要のある場合，高度な消化管の狭窄（病的又は医原性）の既往がある患者，又は固形経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。
9. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れ，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

10. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

11. 悪性症候群の既往がある患者。

12. 自殺念慮，殺人念慮，暴力念慮，自殺行為，殺人行為又は暴力行為の重大な危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

13. スクリーニング前 30 日以内に献血を行った患者，又は多量（1 パイント又は 470 mL を超える）の失血が認められた患者。

14. 生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

15. リスペリドン，パリペリドン，イントラリピッド又はその添加物（大豆油，卵黄，リン脂質及びグリセロール等）に対する過敏症又はその疑いがある患者，若しくは忍容性がないことが確認されている患者。

16. PALI palm の投与歴のある患者。

17. 以下のいずれかの禁止療法を受けている患者。

・ スクリーニング前 60 日以内の抗精神病薬の持効性注射剤（LAI）の投与。

・ スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。

・ スクリーニング前 4 週間以内の抗うつ薬である非選択的又は不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の投与。

・ 他の抗うつ薬をスクリーニング前 30 日間以上安定した用量で投与されていない場合。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要としなかった場合にはベースライン時の来院までにウォッシュアウトできること。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要とした場合には当該患者を本治験に登録しないこととした。

・ ベースライン前 2 日以内の経口抗精神病薬の投与。

・ ベースライン前 2 日以内の気分安定薬（リチウム，バルプロ酸，カルバマゼピン，ラモトリジン，トピラマートなど）の投与。

・ β-アドレナリン遮断薬（β 遮断薬）の投与。ただし，β 遮断薬が高血圧の管理のために使用され，スクリーニング前に被験者の血圧が安定していた場合を除く。

・ ベースライン前 2 日以内の向精神作用のある処方薬，一般用医薬品及びハーブ製剤の投与。

18. スクリーニング前 30 日以内にその他の治験薬や治験生物学的製剤の投与を受けた若しくは治験医療機器を使用した患者，又は以前に本治験に参加した患者。

19. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望している女性患者。

20. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：480 例（各群 120 例）

・ 登録被験者数：518 例

・ 被験者数設定の根拠：

目標被験者数は，最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について，いずれかの PALI palm 用量群とプラセボ群との差が 10 ポイント以上との仮説に基づき設定した。第 II 相試験（R092670-SCH-201 試験）の結果に基づき，PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の標準偏差（SD）として 20 を用いた。PALI palm の 3 用量群とプラセボの比較に多重性の調整を行い（両側有意水準 0.05/3=0.0167），検出力 90%で 10 ポイントの群間差を検出するのに必要な被験者数は 1 群 110 例と算出された。ベースライン時又はベースライン評価後の有効性評価が行われない割合を 8%と想定すると，必要な被験者数は 1 群あたり 120 例になる。したがって，4 投与群全体の目標被験者数を 480 例とした。

(8) 治験薬

経口忍容性検査用に，パリペリドン徐放性製剤（ER）3 mg 錠を提供した。

PALI palm は 25 mg eq.，50 mg eq.及び 100 mg eq.の懸濁性注射剤とし，マッチングプラセボは 20%のイントラリピッドを用いた。PALI palm 及びマッチングプラセボはプレフィルドシリンジ製剤として，1.5 インチ，22 ゲージの注射針とともに提供した。

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 3 mg：ロット番号 MV0332891（処方番号：F016）

・ PALI palm 25 mg eq.：ロット番号 04F01，04D13，04E05（処方番号：F011）又は 05C24（処方番号：F013）

・ PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 04E05（処方番号：F011）又は 05C24，05E12（処方番号：F013）

・ PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 04D13，04E05（処方番号：F011）又は 05C24（処方番号：F013）

・ マッチングプラセボ：ロット番号 04F07（処方番号：F000）又は 05D19（処方番号：F00）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

過去にリスペリドン又はパリペリドン投与経験がないすべての被験者に対し，治験薬のランダム化割付けを行う前に経口忍容性検査を実施することとした。経口忍容性検査ではこれらの被験者に，非盲検下でパリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間投与した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.16.1-1 に示す。

・ 二重盲検期

二重盲検期には，Day 1，8，36 及び 64 に PALI palm（25，50 又は 100 mg eq.）又はプラセボを臀部筋に投与した。各被験者において，投与ごとに注射部位を変えて左右交互に投与することとした。

(10) 試験期間

・ スクリーニング/ウォッシュアウト期：最大 7 日間

・ 二重盲検期：13 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

以下の薬剤は本治験期間中に併用を禁止した。

・ すべての抗精神病薬の経口剤及び LAI 並びにベンゾジアゼピン系薬剤［（12）項に記載されていない薬剤に限り］

・ 抗パーキンソン病薬［（12）項に記載されていない薬剤に限り］

・ 向精神作用のある処方薬，ハーブ製剤及び一般用医薬品

・ スクリーニング前 30 日間に安定した用量で投与されていない抗うつ薬

・ 抗てんかん薬又はリチウム

(12) 併用制限薬・併用制限療法

以下の薬剤及び療法は本治験期間中に併用可能とした。

・ 全身の健康状態に関する薬剤投与［（11）項に記載されていない薬剤に限り］。

・ β 遮断薬などの降圧薬は，スクリーニング前に被験者の血圧が安定していた場合のみ併用可能とした。治験期間中に降圧薬の用量変更及び薬剤の変更は可能とした。

・ EPS の治療に用いる次の薬剤（ベンズトロピン 1～2 mg 1 日 2 回，又はビペリデン 2 mg 1 日 3 回の経口投与）。

・ β 遮断薬は，治験薬投与後に発現した有害事象アカシジアの治療のためにベースライン評価後から投与可能とした。

・ 抗うつ薬（非選択的及び非可逆的 MAOI を除く）は，治験組入れ前 30 日間に安定した用量で投与されている場合のみ継続可能とした。治験期間中，抗うつ薬の用量変更を最小限にし，用量を変更する前に医学モニターと協議することとした。

・ 経口ロラゼパムは，以下のガイドラインに従って投与可能とした。ロラゼパムを投与できない場合には治験実施計画書の情報に従って，等価用量の経口ベンゾジアゼピンをロラゼパムの代わりに投与可能とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

- スクリーニング/ウォッシュアウト期及び二重盲検期の最初の 2 週間に認められた激越，不安又は睡眠障害に対する経口ロラゼパム 0.25～2 mg（最大 6 mg/日）の投与。
- 二重盲検期の Week 3～5 に認められた激越，不安又は睡眠障害に対する経口ロラゼパム 0.25～2 mg（最大 3 mg/日）の投与。ベンゾジアゼピン系薬剤は，スクリーニング期間中及び二重盲検期の最初の 2 週間に常用しそれ以降は必要としない場合，漸減中止することとした。
- 上記以降の試験期間中には，経口ロラゼパム 0.25～2 mg（最大 2 mg/日）は頓用として投与可能とした。ただし，ロラゼパム（又は他の経口ベンゾジアゼピン系薬剤）の 3 日を超えた連日投与及び 30 日の期間に 10 日を超えた投与は禁止した。

- 個別の心理療法は可能としたが，治験の手順に関与する医師が行うことは禁止した。その他の治療法又は教育（グループセラピー，自助グループ，服薬指導等）の施行は可能とした。

(13) 有効性評価

- PANSS
- 個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP）
- 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）
- 治療効果の発現時期

(14) 安全性評価

- 有害事象
- プロラクチン値測定及び妊娠可能な女性に対する妊娠検査を含む臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- バイタルサイン（血圧，心拍数，体温）及び診察所見
- 体重及び BMI
- 12 誘導心電図
- EPS 評価尺度：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson-Angus 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）
- 注射部位の評価並びに被験者による注射部位疼痛及び注射時の疼痛の評価

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中濃度－時間プロファイル及び薬物動態と薬力学の相関を検討するために，スパースサンプリングにて血漿中パリペリドン濃度データを収集した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 安全性の解析対象集団：ランダム化され，かつ二重盲検期において少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者

・ Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：ランダム化され，かつ二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，二重盲検期のベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価を実施した被験者

2. 有効性評価

・ 有効性の主要解析及び副次的解析は有効性の主たる解析対象集団においてlast observation carried forward（LOCF）法により欠測値を補完したデータを用いて行われた。主要評価項目（二重盲検期におけるランダム化後の最終評価時におけるPANSS総スコアのベースラインからの変化量）について最小二乗平均値を推定し，投与群と国を因子とし，ベースライン時のPANSS総スコアを連続共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用い，PALI palm群とプラセボ群の群間比較を行った。

・ 主要評価項目におけるPALI palmの3用量群とプラセボ群との群間比較では，Dunnett法による閉検定手順を用いて多重性を調整した。PALI palm各用量群の変化量の最小二乗平均値におけるプラセボとの差について多重性の調整を行わない95%信頼区間（CI）を示した。また，PALI palmの用量反応の評価において，有効性の主要解析と同様なモデルを用い，多重性を考慮しないPALI palmの3用量群間の対比較を有意水準5%で行った。有効性の主要解析においてプラセボに対する統計学的な優越性が示されたPALI palm の各用量群に対して，最終評価時のPSPスコアのベースラインからの変化量におけるこれらの群とプラセボとの比較を行った。解析には，投与群及び国を因子とし，ベースライン時のPSPスコアを共変量としたANCOVAモデルを用い，Dunnet法による閉検定手順を用いて多重性の調整を行った。また，追加解析として，副次評価項目である最終評価時におけるPSPスコア及びCGI-Sスコアのベースラインからの変化量（LOCF）の解析をステップダウン法によるBonferroni-Holm検定を用いて実施した。PANSS総スコアの主要解析において有意差が認められたPALI palmの各投与量に対して，2つの副次評価項目の解析を行った。PSPの解析には，投与群及び国を因子，ベースラインスコアを共変量としたANCOVAを実施し，CGI-Sの解析にはCGI-Sスコアのベースラインからの変化量を順位化した上で，投与群及び国を因子，ベースラインスコアを共変量としたANCOVAを実施した。p値が小さい方の評価項目について，p値が0.025以下だった場合は，その評価項目は有意差があると結論して次の手順に進んだ。p値が大きい方の評価項目について，p値が0.05以下だった場合は，その評価項目についても有意差があると結論した。小さい方のp値が0.025より大きかった場合には，2つの副次評価項目のいずれにおいても有意差がないと結論した。

・ Marder の分類によるPANSS下位評価尺度のベースラインからの変化量について，投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量としたANCOVAを用いて投与群間の比較を行った。最終評価時におけるPSPスコアが71点以上に到達した被験者の割合及びPANSSレスポ

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

ンダー（PANSS 総スコアが30%以上改善した被験者）の割合について，国で調整したCochran-Mantel-Haenszel検定を用いて投与群間の比較を行った。

3. 安全性評価

・ 有害事象の発現例数及び発現割合を要約した。

・ 臨床検査値，バイタルサイン測定値，心電図，体重，BMI 及び EPS 評価尺度スコアのベースラインからの変化量を投与群別に要約した。あらかじめ規定した基準に基づき，臨床検査値，バイタルサイン，起立性変化及び心電図パラメータについて，基準値から逸脱した被験者数を要約した。

・ 治験担当医師による注射部位の評価では度数分布を，被験者による注射部位疼痛及び注射時の疼痛の評価では VAS スコアの記述統計量を示した。

4. 薬物動態

・ 薬物動態の結果については，統計的手法による投与群間の比較は実施しなかった。

・ すべての実薬投与群において，各採血時点における血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量で規格化した値の記述統計量［n，平均値，SD，変動係数（%CV），最小値，最大値］を算出した。

・ 定常状態への到達を探索的に検討するために，血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量で規格化した値の推移図を示した。

・ 投与群別の血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移を個別値とともに線形プロットで示した。

・ 計画した解析に加え，以下の図を作成した。

  ・ Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の平均値（±SD）及び中央値を用量群別，用量群及び BMI 区分別（正常：25 kg/m²未満，過体重及び肥満：25 kg/m²以上）並びに用量群及び体重群別（77.2 kg 未満，77.2 kg 以上）に示した。

  ・ 血漿中パリペリドン濃度実測値（中央値）の推移を用量群及び BMI 区分別に示した。

また，以下について，被験者の個体内変動の%CV を推定した。

・ 反復投与後の投与前血漿中濃度：Day 36，54 及び 92 における投与前血漿中濃度を用量で規格化（50 mg eq.）対数変換した値に，混合効果分散分析（ANOVA）モデルをあてはめた。Day 36，54 及び 92 の 3 日間の血漿サンプルが利用可能な被験者のデータのみを統計解析に含めた。ANOVA モデルには，採血時点及び投与量（採血時点と投与量の交互作用は有意水準が 5%ではないためモデルに含めなかった）を固定効果とし，被験者を変量効果として組み込んだ。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

・ 最高血漿中濃度：用量で規格化（50 mg eq.）した Day 22 及び Day 50（PALI palm 投与 14 日後）における投与後の血漿中濃度の対数変換値を用いて，上記と同様の解析を実施した。Day 22 及び Day 50 の 2 日間の血漿サンプルが利用可能な被験者のデータのみを統計解析に含めた。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：米国，南アフリカ，ブルガリア，ルーマニア及びロシア

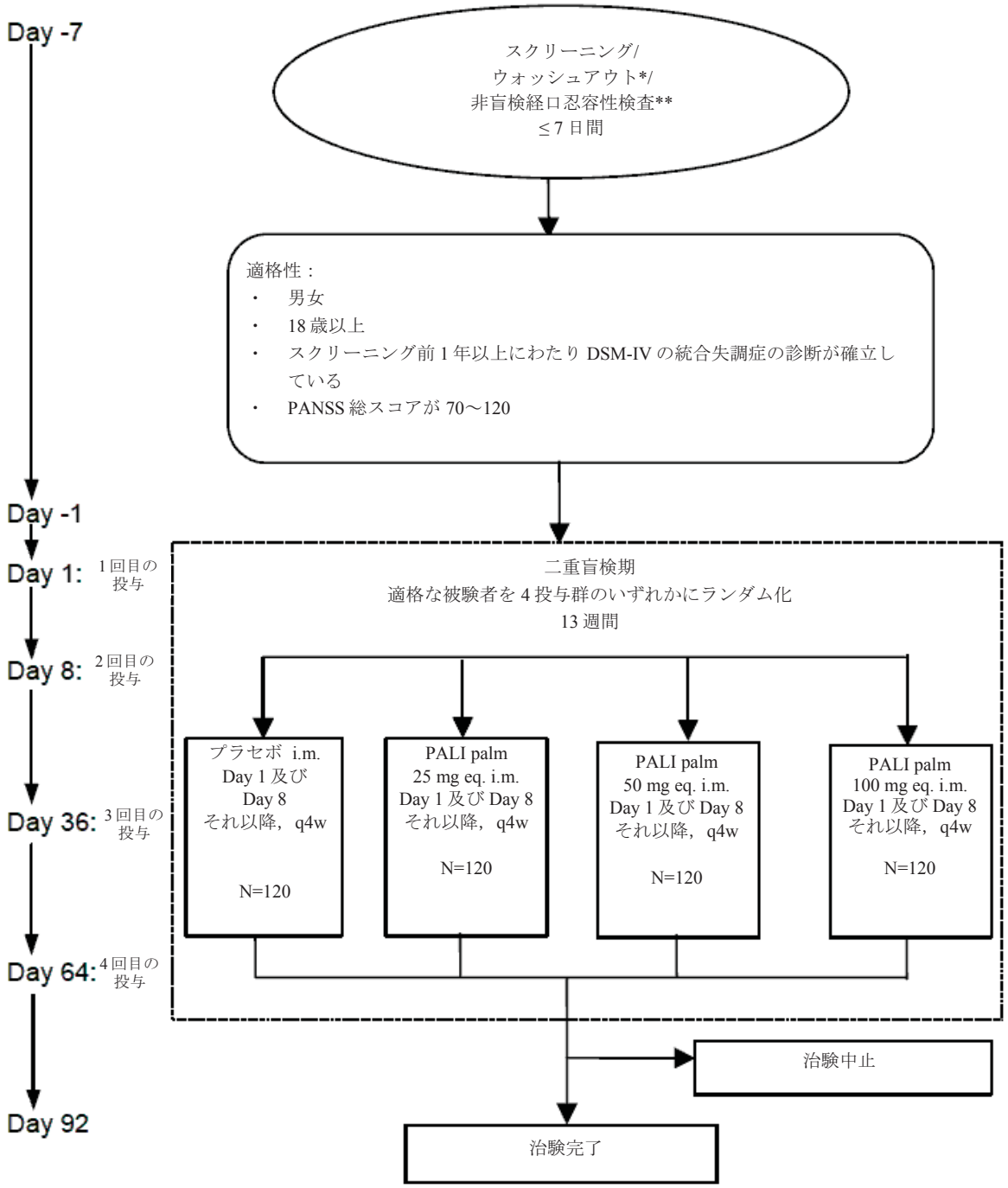
・ 施設数：38 施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



q4w：4 週間ごとに投与
* スクリーニング期には，併用が禁止されている向精神薬を使用している被験者における最長 5 日間のウォッシュアウト期間が含まれた。
** 過去にリスペリドン又はパリペリドンの投与経験の記録が存在しない被験者には，二重盲検期に組み入れる前にパリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間投与した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.16.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング/ウォッシュアウト期		二重盲検期 ベースライン期									治験完了/中止時 [a]
来院（Visit）[b]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
週（Week）	-1						1	3	5	7	9	13
治験日（Day）	-7	-7～-1	1	2	4	7	8	22	36	50	64	92
スクリーニング/管理に関する手順												
文書同意取得	X											
ファーマコゲノミクスに関する文書同意取得	X											
選択/除外基準	X		X*									
既往歴，精神病歴，薬物治療歴及び喫煙歴	X											
精神医学的評価	X											
ランダム化			X*									
入院 [c]			X*----------	----------	-------	-------	----X					
治験薬投与												
経口忍容性検査薬投与 [d]		X										
治験薬投与			X				X		X		X	
薬物動態評価用血液サンプル採取 [e]			X*				X	X	X	X	X	X
有効性評価に関する手順												
PANSS	X		X*				X	X	X		X	X
CGI-S			X*				X	X	X		X	X
PSP			X*						X		X	X
安全性評価に関する手順												
有害事象 [f]	X----------	----------	----------	----------	-------	-------	----------	----------	----------	----------	----------	----X
臨床検査（空腹時）[g]	X		X*									X
女性における妊娠検査 [h]	X		X*				X		X		X	X
バイタルサイン [i]	X		X*				X					X
体重	X		X*									X
身長	X											
心電図 [j]	X	X	X*				X		X		X	X
SAS, AIMS, BARS	X		X*				X					X
併用薬	X----------	----------	----------	----------	-------	-------	----------	----------	----------	----------	----------	----X
注射部位及び疼痛の評価–被験者 (VAS)			X				X		X		X	
注射部位評価–治験担当医師 [k]			X				X		X		X	X
診察所見	X											X
追加手順及び評価												
任意のファーマコゲノミクス研究用サンプル採取			X									
医療資源利用状況に関する質問票			X*									X
治験薬使用記録		X	X				X		X		X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

VAS：Visual Analog Scale
* ベースライン手順は治験薬初回投与前に完了した。
a：これらの手順は，治験の最終日又は被験者の中止時に実施した。
b：Visit 7（Day 8）以降の来院は予定された来院日の前後 3 日以内に実施された。
c：ベースライン期から Day 8（Visit 7）までは入院が義務づけられ，Day 8 における治験薬投与後は，改善がみられた被験者及びあらかじめ規定された基準を満たした被験者は退院可能とした。
d：過去にリスペリドン又はパリペリドンの投与経験の記録が存在しない被験者は全例，経口忍容性検査を受けることが要件とされた。
e：薬物動態評価用血液サンプルを以下の時点で採取した：ベースライン期（Day 1），Visit 7（Day 8），Visit 9（Day 36）及び Visit 11（Day 64）における治験薬投与前，心電図を記録した後； Visit 8（Day 22）及び Visit 10（Day 50）；Visit 12（Day 92）における心電図を記録した後。
f：有害事象は，治験にかかわる最初の手順の開始時から治験完了時の最後の手順を完了した時点まで記録した。
g：血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査。コレステロール検査項目，空腹時インスリン，C-ペプチド及び空腹時血漿グルコースの測定をベースライン及び Visit 12（Day 92）又は中止時に実施した。
h：妊娠可能な女性については，スクリーニング時及び Visit 12（Day 92）又は中止時に血清中 β-hCG 妊娠検査を実施し，各治験薬投与の前に尿妊娠検査を実施した。
i：体温はベースライン時のみ測定した。採血を行った来院時には，バイタルサインを最初に測定することとした。
j：治験薬初回投与前に心電図を 3 回記録した。うち 2 回はスクリーニング期間中（Visit 1 及び 2）に記録し，3 回目はベースライン来院時（Day 1，Visit 3）に記録した。追加の心電図を Visit 7（Day 8），Visit 9（Day 36），Visit 11（Day 64）及び Visit 12（Day 92）又は中止時に記録した。 Day 1，8，36，64 及び 92 には，心電図を記録した後，可能な限り速やかに薬物動態用血液サンプル採取を行った。
k：治験実施医療機関の治験担当医師による注射部位の発赤，疼痛，腫脹，及び硬結の評価。この評価は治験薬投与担当者が行ってはならないこととした。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

2.7.6.16.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.16.2-1 に，中止例の内訳を表 2.7.6.16.2-1 に示す。

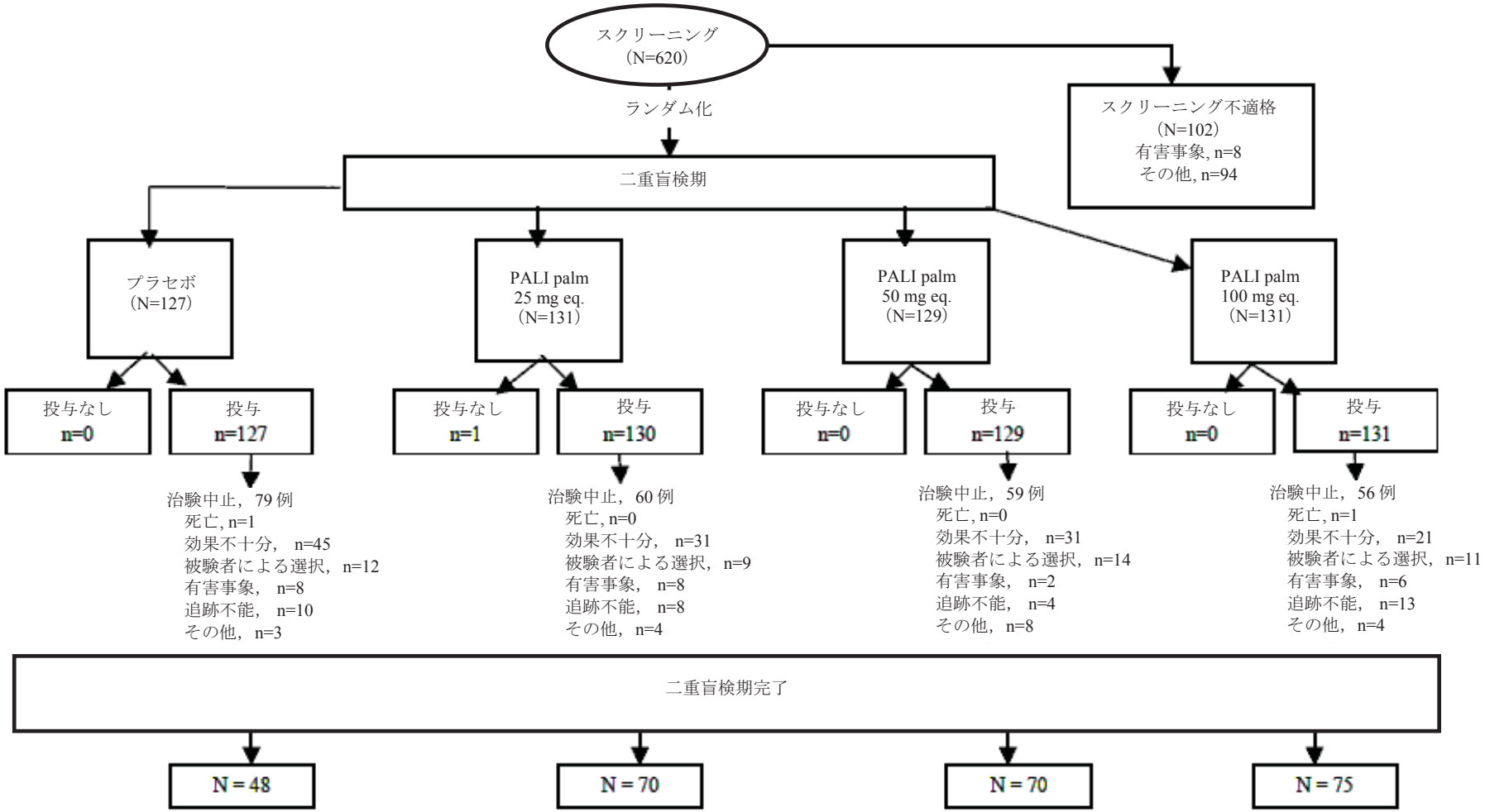
本治験には，518 例の被験者が組み入れられ，PALI palm の固定 3 用量（PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）又はプラセボのいずれかの投与群に 1:1:1:1 の割合でランダム化された。

ランダム化された 518 例のうち 263 例（51%）が 13 週間の治験を完了した。

効果不十分による中止の割合は PALI palm 群（16～24%）に比べプラセボ群（35%）で高かった。有害事象又はその他の理由による中止の割合は，投与群間を通じて明確な差を認めなかった。

その他の理由により治験を中止した被験者は全体で 20 例であった。内訳は治験担当医師の過誤が 7 例，家族の懸念/緊急事態又は再配置が 4 例，嵌頓が 3 例，コンプライアンス不良又は禁止薬の使用が 3 例，治験薬の誤りが 2 例（PALI palm 50 mg eq.群及び 100 mg eq.群），その他（低血圧のため医学モニターによる除外）が 1 例であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.16.2-1 被験者の内訳

表 2.7.6.16.2-1 中止理由［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=131) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)	合計 (N=518) n (%)
治験完了	48 (38)	70 (53)	70 (54)	75 (57)	263 (51)
治験中止	79 (62)	61 (47)	59 (46)	56 (43)	255 (49)
効果不十分	45 (35)	31 (24)	31 (24)	21 (16)	128 (25)
被験者による選択（同意撤回）	12 (9)	9 (7)	14 (11)	11 (8)	46 (9)
追跡不能	10 (8)	8 (6)	4 (3)	13 (10)	35 (7)
有害事象	8 (6)	8 (6)	2 (2)	6 (5)	24 (5)
死亡	1 (1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
その他	3 (2)	5 (4)	8 (6)	4 (3)	20 (4)

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 5

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.16.2-2 に示す。

ランダム化された 518 例のうち，517 例（99%超）が安全性の解析対象集団に，514 例（99%）が ITT 解析対象集団に採用された。PALI palm 25 mg eq.群にランダム化された 1 例（被験者番号 670350）は，二重盲検期に治験薬投与を受けなかったため，両解析対象集団から除外された。それに加えて他の 3 例は，ベースライン及びベースライン評価後に 1 回も有効性評価が行われなかったため，ITT 解析対象集団から除外された。

表 2.7.6.16.2-2 解析対象集団の内訳［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=131) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)	合計 (N=518) n (%)
ランダム化された被験者	127 (100)	131 (100)	129 (100)	131 (100)	518 (100)
安全性の解析対象集団	127 (100)	130 (99)	129 (100)	131 (100)	517 (>99)
ITT 解析対象集団	125 (98)	130 (99)	128 (99)	131 (100)	514 (99)

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 4

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.6.16.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.16.2-4 に示す。

ベースライン時の被験者背景及び PANSS 総スコアは投与群間でほぼ同様であった。被験者の大多数（67%）が男性であり，白人が 67%，黒人が 29%を占めていた。平均年齢は 40.8 歳であり，65 歳を超える被験者は 5 例であった。被験者の過半数（58%）が過体重又は肥満であり，BMI 値が 30 kg/m^2 以上で肥満に分類された被験者の割合は 27%であった。すべての被験者は DSM-IV の診断基準により第 1 軸で統合失調症と診断され，主たる病型は妄想型（90%）であり，診断時の平均年齢は 26.3 歳であった。

ベースライン時の PANSS 総スコアは 70～120 ポイントで，選択基準に規定されているスコアの範囲と同様であり，平均値（SD）は 90.8（12.00）ポイントであった。被験者のほぼ半数は CGI-S スコアに基づき治験担当医師により「やや重度」以上と判定された。4 投与群を通じて 40～50%の被験者は精神病による入院歴が 4 回以上であった。ランダム化前の最近の入院における入院期間（中央値）は 4 投与群間でほぼ同様であった（31～38 日，安全性の解析対象集団）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

本治験のための入院期間（中央値）は各投与群において 12 日又は 13 日（範囲：2～98 日）であり，治験実施計画書に規定されている必須の入院期間 8 日（Day 1～Day 8）より約 1 週間長かった。

表 2.7.6.16.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)	合計 (N=514)
年齢 (歳)					
N	125	130	128	131	514
分類, n (%)					
18-25	13 (10)	13 (10)	17 (13)	14 (11)	57 (11)
26-50	85 (68)	92 (71)	87 (68)	87 (66)	351 (68)
51-65	24 (19)	24 (18)	24 (19)	29 (22)	101 (20)
>65	3 (2)	1 (1)	0	1 (1)	5 (1)
平均値 (SD)	41.1 (11.77)	40.8 (10.58)	39.0 (11.86)	42.3 (10.72)	40.8 (11.27)
中央値	41.0	42.0	39.0	45.0	42.0
範囲	(18;74)	(18;68)	(18;64)	(19;66)	(18;74)
性別， n (%)					
N	125	130	128	131	514
男性	78 (62)	85 (65)	94 (73)	85 (65)	342 (67)
女性	47 (38)	45 (35)	34 (27)	46 (35)	172 (33)
人種， n (%)					
N	125	130	128	131	514
白人	84 (67)	87 (67)	88 (69)	85 (65)	344 (67)
黒人	35 (28)	38 (29)	33 (26)	41 (31)	147 (29)
アジア系	1 (1)	2 (2)	3 (2)	1 (1)	7 (1)
その他	4 (3)	3 (2)	1 (1)	4 (3)	12 (2)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	1 (1)	0	2 (2)	0	3 (1)
ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島民	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
民族, n (%)					
N	125	130	128	131	514
ヒスパニック又はラテン系	10 (8)	9 (7)	12 (9)	11 (8)	42 (8)
ヒスパニック又はラテン系以外	115 (92)	121 (93)	116 (91)	120 (92)	472 (92)
体重(kg)					
N	125	130	128	131	514
平均値 (SD)	81.7 (22.67)	81.7 (23.49)	80.8 (21.21)	81.2 (20.83)	81.4 (22.01)
中央値	78.0	76.5	76.6	78.5	77.2
範囲	(46;181)	(47;181)	(45;147)	(42;157)	(42;181)
身長 (cm)					
N	125	130	128	131	514
平均値 (SD)	172.0 (10.79)	172.0 (9.44)	172.1 (9.12)	171.0 (11.27)	171.8 (10.17)
中央値	171.0	172.4	172.9	172.7	172.7
範囲	(145;218)	(145;201)	(152;198)	(149;198)	(145;218)
BMI (kg/m^2)					
N	125	130	128	131	514
区分, n (%)					
正常 25 未満	51 (41)	54 (42)	60 (47)	51 (39)	216 (42)
過体重 25 以上 30 未満	38 (30)	45 (35)	33 (26)	41 (31)	157 (31)
肥満 30 以上	36 (29)	31 (24)	35 (27)	39 (30)	141 (27)
平均値 (SD)	27.5 (6.59)	27.6 (7.61)	27.3 (7.22)	27.7 (6.42)	27.5 (6.96)
中央値	25.7	26.1	25.6	26.6	26.1
範囲	(18;54)	(16;60)	(17;54)	(17;54)	(16;60)
現在の喫煙状況, n (%)					
N	125	130	128	131	514
あり	91 (73)	91 (70)	85 (66)	99 (76)	366 (71)
なし	34 (27)	39 (30)	43 (34)	32 (24)	148 (29)

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)	合計 (N=514)
統合失調症病型, n (%)					
N	125	130	128	131	514
妄想型 (295.30)	115 (92)	120 (92)	114 (89)	116 (89)	465 (90)
解体型 (295.10)	1 (1)	1 (1)	3 (2)	3 (2)	8 (2)
緊張型 (295.20)	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (<1)
鑑別不能型 (295.90)	8 (6)	9 (7)	10 (8)	12 (9)	39 (8)
統合失調症診断時年齢 (歳)					
N	125	128	128	131	512
平均値 (SD)	26.9 (9.59)	26.5 (9.12)	24.5 (8.52)	27.4 (9.55)	26.3 (9.24)
中央値	25.0	25.0	22.5	25.0	24.0
範囲	(7;56)	(13;51)	(6;50)	(10;52)	(6;56)
ベースラインPANSS総スコア					
N	125	130	128	131	514
平均値 (SD)	90.7 (12.22)	90.6 (12.22)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)	90.8 (12.00)
中央値	88.0	88.0	89.0	89.0	89.0
範囲	(70;119)	(70;120)	(70;120)	(70;119)	(70;120)
ベースラインCGI-S, n (%)					
N	125	130	128	131	514
ごく軽度	1 (1)	0	0	0	1 (<1)
軽度	1 (1)	2 (2)	3 (2)	4 (3)	10 (2)
中等度	67 (54)	59 (45)	58 (45)	67 (51)	251 (49)
やや重度	49 (39)	61 (47)	56 (44)	48 (37)	214 (42)
重度	7 (6)	8 (6)	11 (9)	12 (9)	38 (7)
入院歴[a], n (%)					
N	125	130	128	131	514
0回	8 (6)	3 (2)	7 (5)	8 (6)	26 (5)
1回	27 (22)	22 (17)	33 (26)	27 (21)	109 (21)
2回	15 (12)	20 (15)	24 (19)	14 (11)	73 (14)
3回	14 (11)	20 (15)	13 (10)	29 (22)	76 (15)
4回以上	61 (49)	65 (50)	51 (40)	53 (40)	230 (45)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は除外した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 7

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

518 例のうち 233 例（45%）に対しスクリーニング期中に経口忍容性検査を実施し，その大多数が予定された 4 回のパリペリドン ER 投与をすべて受けた。経口忍容性検査を実施した被験者の割合は投与群間で均衡がとれていた。

二重盲検期での治験薬投与回数を表 2.7.6.16.2-5 に，総曝露期間を表 2.7.6.16.2-6 に示す。

518 例のうち 517 例に治験薬が投与された。PALI palm 群の被験者の過半数（57～64%）は，予定していた 4 回の治験薬投与をすべて受けたのに対し，プラセボ群では 4 回の投与をすべて受けた割合が 43%にとどまり，これは各投与群における治験薬投与中止のパターンと整合していた。PALI palm の平均曝露期間は 64.5～71.8 日であり，PALI palm の投与量の増加に伴い増加した。

表 2.7.6.16.2-5 二重盲検期での治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)
投与回数				
1	9 (7)	8 (6)	10 (8)	6 (5)
2	40 (31)	35 (27)	22 (17)	29 (22)
3	24 (19)	13 (10)	15 (12)	13 (10)
4	54 (43)	74 (57)	82 (64)	83 (63)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 13

表 2.7.6.16.2-6 総曝露期間（日数）［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=127)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=129)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
総曝露期間，日数				
N	127	130	129	131
分類, n (%)				
7 日以下	8 (6)	4 (3)	4 (3)	5 (4)
8～ 35 日	35 (28)	33 (25)	27 (21)	22 (17)
36～ 63 日	24 (19)	16 (12)	12 (9)	15 (11)
64～ 91 日	17 (13)	18 (14)	30 (23)	26 (20)
92 日以上	43 (34)	59 (45)	56 (43)	63 (48)
平均値 (SD)	57.8 (34.90)	64.5 (33.89)	67.3 (33.07)	71.8 (32.05)
中央値	52.0	90.0	90.0	91.0
範囲	(3;162)	(2;106)	(3;101)	(3;163)

注：総曝露期間は被験者が本治験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 14

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS（最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）

最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16.2-7 に示す。

ベースライン時の PANSS 総スコアは投与群間で同程度であり，治験実施計画書に規定されているベースラインスコアの範囲（70～120 ポイント）と一致していた。すべての投与群において最終評価時に PANSS 総スコアの低下がみられ，神経精神症状の重症度の改善が示された。最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアの平均減少量（SD）は，プラセボ群-7.0（20.07），PALI palm 25 mg eq.群-13.6（21.45），50 mg eq.群-13.2（20.14），100 mg eq.群-16.1（20.36）であった。

Dunnett 検定（多重性の調整を考慮する）による閉検定手順を用いた ITT LOCF 解析により，PALI palm の 3 用量群はいずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（25 mg eq.群：p=0.015；50 mg eq.群：p=0.017；100 mg eq.群：p<0.001）。調整済み最小二乗平均値のプラセボ群との差は，PALI palm 25 mg eq.群-6.6，50 mg eq.群-5.9，100 mg eq.群-9.2 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-7 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量：Dunnett 検定による閉検定手順［ITT 解析対象集団］

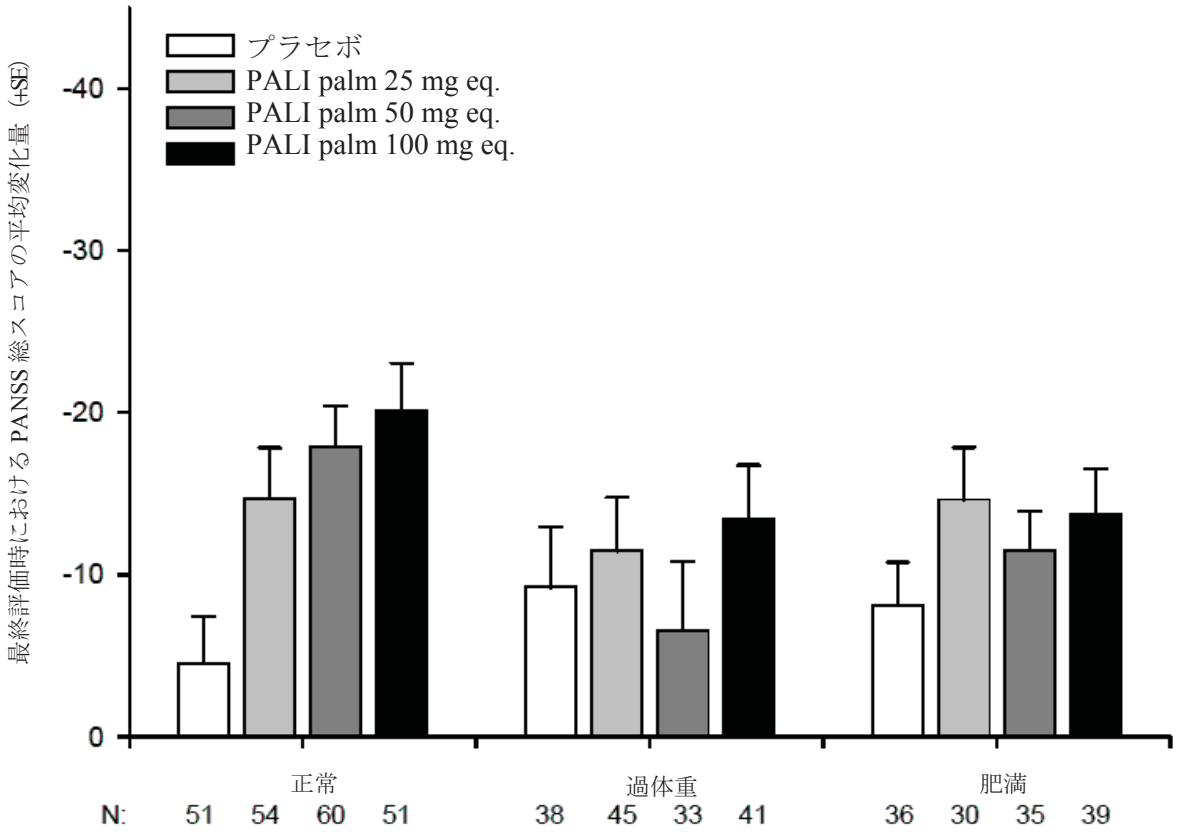
	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
ベースライン				
N	125	129	128	131
平均値 (SD)	90.7 (12.22)	90.7 (12.25)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)
中央値 (範囲)	88.0 (70;119)	88.0 (70;120)	89.0 (70;120)	89.0 (70;119)
最終評価時				
N	125	129	128	131
平均値 (SD)	83.7 (23.28)	77.1 (24.32)	78.0 (21.93)	74.7 (20.64)
中央値 (範囲)	83.0 (32;130)	76.0 (30;143)	77.5 (30;144)	71.0 (34;128)
ベースラインからの変化量				
N	125	129	128	131
平均値 (SD)	-7.0 (20.07)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)
中央値 (範囲)	-6.0 (-56;39)	-14.0 (-68;39)	-13.5 (-66;57)	-17.0 (-64;38)
p 値 (プラセボ群との比較)[a]		0.015	0.017	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-6.6 (2.46)	-5.9 (2.47)	-9.2 (2.45)
95% CI[b]		(-11.40;-1.73)	(-10.76;-1.07)	(-14.07;-4.43)

SE：標準誤差
a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。対比較：Dunnett 検定による閉検定手順において得られた p 値。
b：95%信頼区間は多重性の調整を行っていない。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 16

有効性の主要評価項目について投与群，実施国，並びに投与群と実施国間の交互作用を因子とし，ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA による解析の結果，投与群と実施国間の交互作用は有意であった（p=0.015）。そこで SAP での規定に従い，探索的解析によって評価したところ，投与群と実施国間の交互作用の一部は，実施国間での BMI 区分の不均衡により説明ができると結論付けられた。

投与群及びベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアの平均変化量を図 2.7.6.16.2-2 に示す。プラセボと比較した PALI palm の治療効果は，BMI 区分が正常な被験者では過体重及び肥満の被験者に比べ大きいことが示唆される。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Figure 9

図 2.7.6.16.2-2 ベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアの平均変化量［ITT 解析対象集団］

2)　副次評価項目

a)　PSP

最終評価時における PSP スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16.2-8 に，最終評価時における PSP 分類（PSP スコアを 10 ポイントごとに分類）のベースラインからの規定以上の変化が認められた被験者の累積分布を 図 2.7.6.16.2-3 に示す。

ベースライン時の PSP スコアの平均値は投与群間で同程度であった（範囲：45.9～48.0）。変化量の平均値及び中央値から，全投与群において最終評価時（LOCF）に PSP スコアのベースラインからの増加がみられ，個人的及び社会的パフォーマンスに関する機能が改善したことが示された。PALI palm 群における PSP スコアの改善はプラセボ群に比べいずれも大きかったが，プラセボに対する統計学的な優越性は示されなかった（$p \geq 0.257$，Dunnett 検定による閉検定手順）。ステップダウン法による Bonferroni-Holm 検定の結果から，最終評価時における PSP スコアのベースラインからの改善は，いずれの PALI palm 群でもプラセボに比べ統計学的に有意な差がないことが確認された（25 mg eq.群：p=0.154；50 mg eq.群：p=0.189；100 mg eq.群：p=0.110）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

最終評価時に PSP スコアが 71 ポイント以上に達した被験者（すなわち，社会的機能の障害がない又は軽度である被験者）の割合は，プラセボ群 15.8%，PALI palm13.4～18.3%であり，投与群間で明確な差は認められなかった。

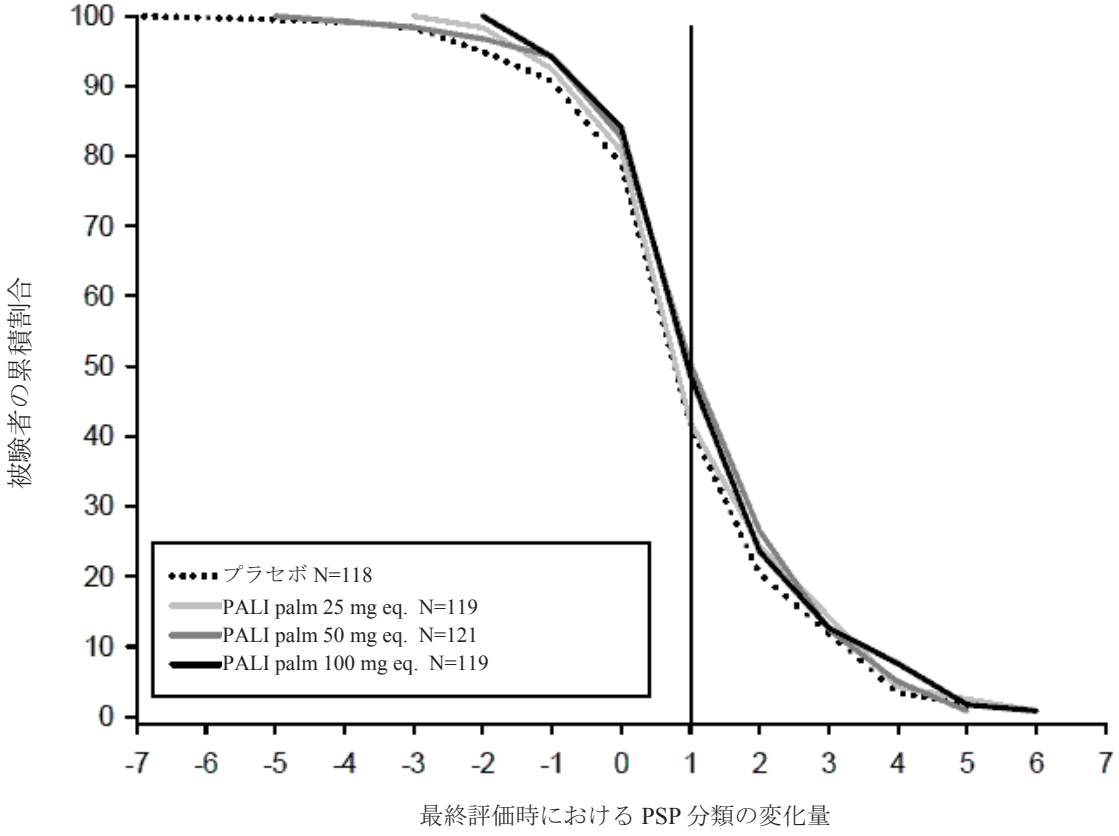
二重盲検期において大多数の被験者は PSP 分類が変化なし又は改善（最終評価時ではより優れた分類に変化）した。PSP 分類が 1 以上改善した被験者の累積割合に関して，投与群間で明確な差は認められなかった。

表 2.7.6.16.2-8 最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量：Dunnett 検定による閉検定手順［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
ベースライン				
N	118	119	121	119
平均値 (SD)	48.0 (12.60)	47.7 (12.15)	46.3 (12.62)	45.9 (12.03)
中央値 (範囲)	48.0 (21;95)	46.0 (25;75)	45.0 (21;90)	45.0 (20;75)
最終評価時				
N	118	119	121	119
平均値 (SD)	51.6 (16.78)	54.2 (18.40)	53.1 (16.90)	53.3 (15.63)
中央値 (範囲)	50.0 (15;92)	52.0 (16;95)	55.0 (16;95)	55.0 (20;91)
ベースラインからの変化量				
N	118	119	121	119
平均値 (SD)	3.6 (17.07)	6.5 (15.64)	6.8 (15.37)	7.4 (14.58)
中央値 (範囲)	1.5 (-65;50)	4.0 (-27;60)	7.0 (-49;46)	5.0 (-24;60)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.262	0.262	0.257
p 値（プラセボ群との比較）[a,c]		0.154	0.189	0.110
最小二乗平均値の差（SE）		2.7 (1.92)	2.5 (1.91)	3.1 (1.92)
95% CI[a, d]		(-1.03;6.51)	(-1.25;6.28)	(-0.70;6.85)

SE：標準誤差
a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：対比較：Dunnett 検定による閉検定手順において得られた p 値。
c：対比較：ステップダウン法による Bonferroni-Holm 検定において得られた p 値。
d：95%信頼区間は多重性の調整を行っていない。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 17

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Figure 14

図 2.7.6.16.2-3 最終評価時における PSP 分類のベースラインからの規定以上の変化が認められた被験者の累積分布［ITT 解析対象集団］

b)　CGI-S

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16.2-9 に，ベースライン時及び最終評価時における CGI-S の頻度分布を図 2.7.6.16.2-4 に示す。

全投与群においてベースライン時の CGI-S スコア中央値は 4 又は 5（「中等度」～「やや重度」）であった。最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は各 PALI palm 群で 1.0 であったが，プラセボ群では低下は認められなかった。

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量は，各 PALI palm 群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意に優れていた（25 mg eq.群：p=0.003；50 mg eq.群：p=0.006；100 mg eq.群：p=0.002，ステップダウン法による Bonferroni-Holm 検定において得られた p 値）。

PAL palm 群では，精神病状態の重症度が最終評価時に「やや重度」又は「重度」に分類された被験者の割合がベースライン時に比べて低く，プラセボ群に比べても低いことが示された（図 2.7.6.16.2-4）。

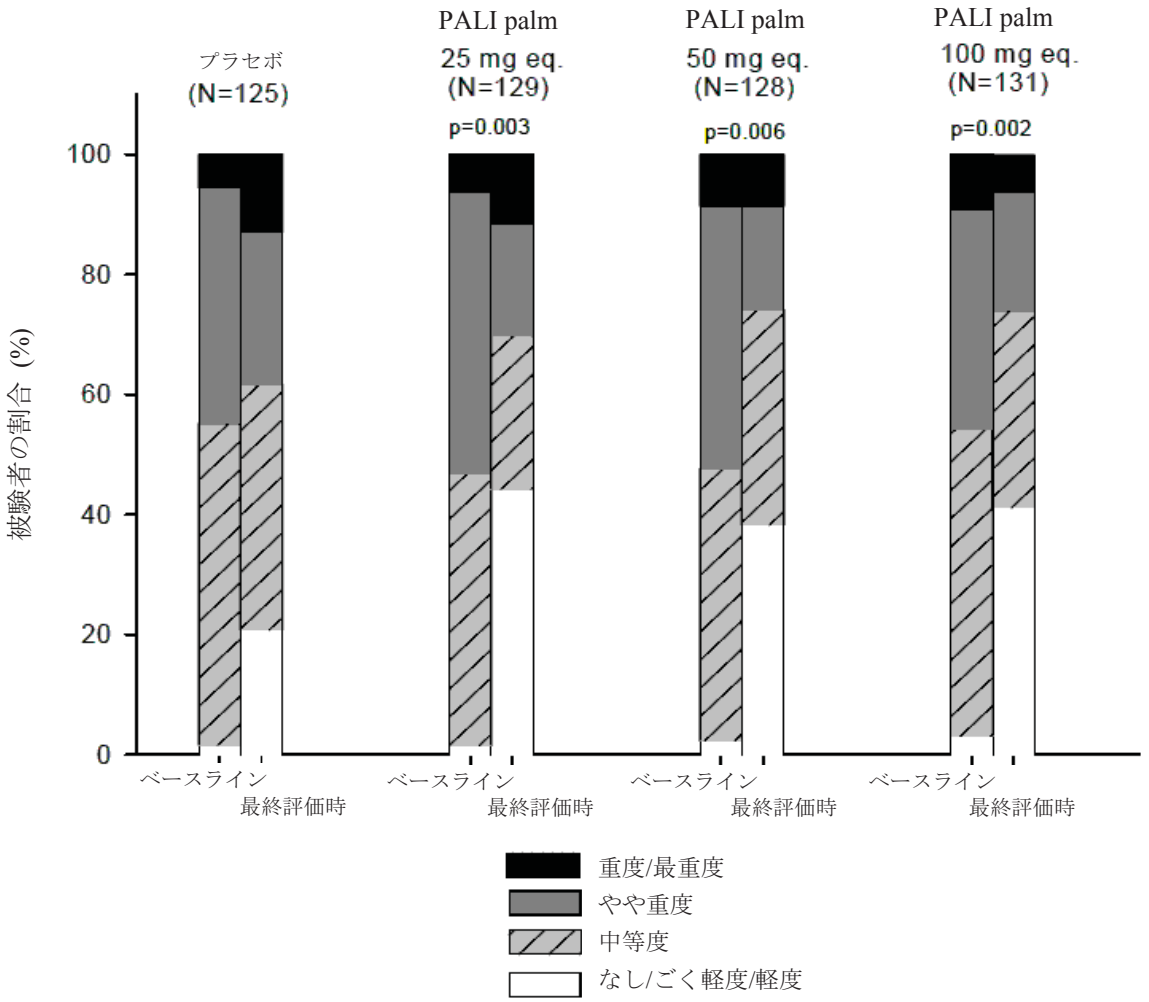
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-9 最終評価時（LOCF）における CGI-S スコアのベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
ベースライン				
N	125	129	128	131
中央値 (範囲)	4.0 (2;6)	5.0 (3;6)	5.0 (3;6)	4.0 (3;6)
最終評価時				
N	125	129	128	131
中央値 (範囲)	4.0 (1;7)	4.0 (1;6)	4.0 (1;7)	4.0 (1;6)
ベースラインからの変化量				
N	125	129	128	131
中央値 (範囲)	0.0 (-3;2)	-1.0 (-5;2)	-1.0 (-3;2)	-1.0 (-4;2)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.003	0.006	0.002

a：CGI-S スコアのベースラインからの変化量を順位化し，投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：プラセボとの比較：ステップダウン法による Bonferroni-Holm 検定において得られた p 値。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



注：p 値は，最終評価時の CGI-S のベースラインからの変化量を順位化して ANCOVA を行った結果から得られた値であり，多重性に関してステップダウン法による Bonferroni-Holm 検定により調整した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Figure 15

図 2.7.6.16.2-4 ベースライン時及び最終評価時（LOCF）における CGI-S の頻度分布
［ITT 解析対象集団］

c)　PALI palm の用量反応

最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16.2-10 に示す。

PALI palm 100 mg eq.群では，最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコアの平均減少量（改善）が他の群に比べ大きかったが，PALI palm 用量群間で統計学的に有意な差は認められなかった（25 mg eq.群対 50 mg eq.群，p=0.792；25 mg eq.群対 100 mg eq.群，p=0.271；50 mg eq.群対 100 mg eq.群，p=0.173）。

最終評価時（LOCF）における PSP スコアのベースラインからの改善の平均値は，PALI palm 100 mg eq.群（7.4）では 50 mg eq.群（6.8）及び 25 mg eq.群（6.5）に比べいずれも大きかった。

効果不十分のために中止した被験者の割合は，PALI palm 100 mg eq.群（16%）では 50 mg eq.群及び 25 mg eq.群（両群とも 24%）に比べ低かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-10 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量：PALI palm 群間の対比較［ITT 解析対象集団］

	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
ベースライン			
N	129	128	131
平均値 (SD)	90.7 (12.25)	91.2 (12.02)	90.8 (11.70)
中央値 (範囲)	88.0 (70;120)	89.0 (70;120)	89.0 (70;119)
最終評価時			
N	129	128	131
平均値 (SD)	77.1 (24.32)	78.0 (21.93)	74.7 (20.64)
中央値 (範囲)	76.0 (30;143)	77.5 (30;144)	71.0 (34;128)
ベースラインからの変化量			
N	129	128	131
平均値 (SD)	-13.6 (21.45)	-13.2 (20.14)	-16.1 (20.36)
中央値 (範囲)	-14.0 (-68;39)	-13.5 (-66;57)	-17.0 (-64;38)
p 値（PALI palm 25 mg eq.群との比較）[a,b]		0.792	0.271
最小二乗平均値の差（SE）		0.6 (2.45)	-2.7 (2.43)
95% CI		(-4.16;5.46)	(-7.47;2.10)
p 値（PALI palm 50 mg eq.群との比較）[a,b]			0.173
最小二乗平均値の差（SE）			-3.3 (2.44)
95% CI			(-8.12;1.46)

SE：標準誤差
a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しない PALI palm 群間での比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 19

3) その他の評価項目

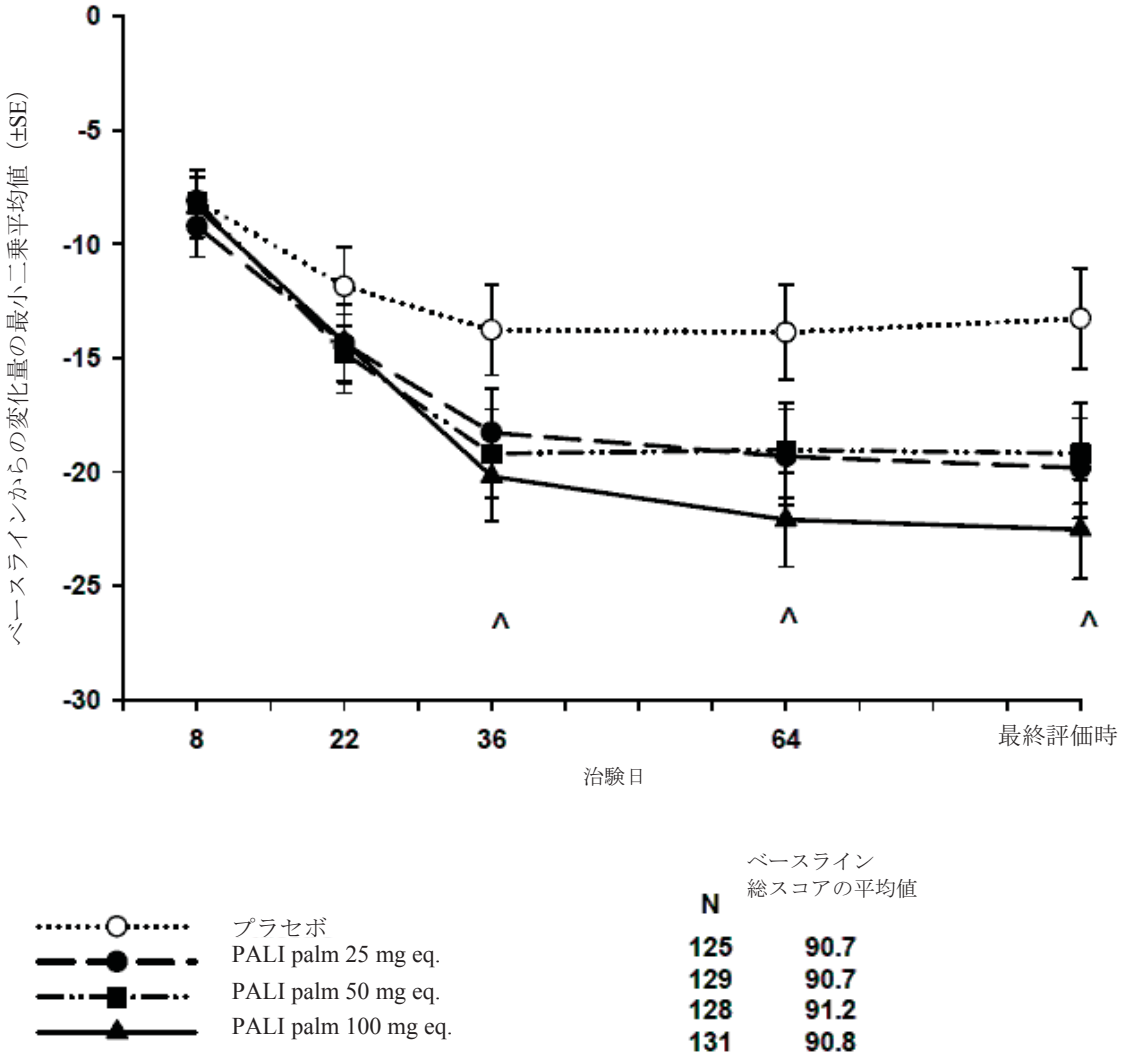
a) 治療効果の発現時期

治療効果の発現時期を図 2.7.6.16.2-5 に示す。

多重性の調整を考慮せず，各評価時点における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値，LOCF 解析）を PALI palm 各群とプラセボ群で比較した。PALI palm 各群がプラセボ群に対し Day 36 に初めて統計学的に有意な差を示し，二重盲検期におけるその後の全評価時点で有意差が維持された。

治療効果（PANSS 総スコアの低下）は Day 36 よりも早い時点で認められた。Day 36 に統計学的に有意な差を示したのは，予想よりも高いプラセボの初期効果によるものと考えられる。また，PANSS の評価回数が少なかったため（Day 8，15，22，36），評価を行っていなかった Day 22 から Day 36 までの間にプラセボとの差が既にみられた可能性がある。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



^: 25，50 及び 100 mg eq.：3 用量において Day 36 の時点以降 p 値 <0.05（多重性の調整なし）
注：投与群及び国を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいた PALI palm 群とプラセボ群との比較。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Figure 16

図 2.7.6.16.2-5 治療効果の発現時期：PANSS 総スコアの変化量（最小二乗平均値）の推移 -LOCF［ITT 解析対象集団］

b)　PANSS レスポンダーレート

二重盲検期に PANSS 総スコアのベースラインからの減少が 30%以上であった被験者をレスポンダーと定義した。レスポンダーレートは PALI palm 25 mg eq.群（45.7%）及び 100 mg eq.群（51.9%）の方がプラセボ群（31.2%）よりも高かった（それぞれ p=0.015 及び p<0.001）が，PALI palm 50 mg eq.群（37.5%）はプラセボ群に比べ統計学的な優越性は認められなかった（p=0.271，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

c) PANSS 下位評価尺度スコアの変化

最終評価時における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16.2-11 に示す。

多重性の調整を考慮せず，最終評価時のベースラインからの変化量（ITT LOCF 解析）を PALI palm 各群とプラセボ群で比較した結果，陽性症状及び陰性症状について，すべての PALI palm 群がプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善が認められた。敵意/興奮の下位評価尺度スコアの改善は PALI palm 50 mg eq. 群及び 100 mg eq.群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に大きく，不安/抑うつの下位評価尺度スコアは PALI palm 25 mg eq.群及び 100 mg eq.群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に優れていた。

思考解体の下位評価尺度スコアでは，いずれの PALI palm 群においてもプラセボ群と比べ統計学的に有意な差はなかった。

表 2.7.6.16.2-11 最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
陽性症状				
ベースライン平均値（SD）	26.1 (4.88)	27.2 (5.01)	27.0 (4.76)	27.0 (4.77)
変化量の平均値（SD）	-2.0 (6.72)	-5.0 (7.60)	-4.4 (6.42)	-5.5 (6.53)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		<0.001	0.010	<0.001
陰性症状				
ベースライン平均値（SD）	23.2 (4.67)	22.2 (5.33)	22.7 (5.75)	22.9 (5.05)
変化量の平均値（SD）	-2.4 (5.19)	-3.8 (5.17)	-3.5 (6.41)	-3.9 (5.79)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.003	0.041	0.007
思考解体				
ベースライン平均値（SD）	21.2 (4.52)	21.3 (4.46)	21.4 (4.92)	20.9 (4.31)
変化量の平均値（SD）	-2.1 (4.98)	-2.7 (5.30)	-3.0 (5.10)	-3.1 (5.32)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.343	0.198	0.067
敵意／興奮				
ベースライン平均値（SD）	9.0 (3.01)	9.4 (3.18)	9.6 (3.35)	9.1 (3.28)
変化量の平均値（SD）	0.7 (4.27)	-0.3 (4.23)	-0.8 (4.54)	-1.1 (3.98)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.096	0.013	<0.001
不安／抑うつ				
ベースライン平均値（SD）	11.2 (3.34)	10.6 (3.29)	10.5 (2.82)	11.0 (3.28)
変化量の平均値（SD）	-1.2 (3.22)	-1.7 (3.47)	-1.5 (3.38)	-2.3 (3.12)
p 値（プラセボ群との比較）[a,b]		0.041	0.127	<0.001

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
Marder の下位評価尺度。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 22

d) ベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の PANSS 総スコアの変化量

二重盲検期のベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.16.2-12 に示す。

4 投与群すべてにおいて，二重盲検期のいずれかの時点で被験者の大多数（66～76%）がベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けた。すべての投与群において，二重盲検期にベンゾジアゼピン

系薬剤の投与を受けなかった被験者では投与を受けた被験者に比べ，最終評価時の PANSS 総スコアの平均変化量（低下）が大きかった。なお，ベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の差はプラセボ群の方が PALI palm 群より小さかった。

表 2.7.6.16.2-12 ベンゾジアゼピン系薬剤使用有無別の最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=125)	PALI palm 25 mg eq. (N=130)	PALI palm 50 mg eq. (N=128)	PALI palm 100 mg eq. (N=131)
ベンゾジアゼピン系薬剤使用：無				
N	30	38	37	45
ベースライン平均値（SD）	89.3 (9.77)	89.8 (10.18)	89.7 (11.09)	90.9 (11.39)
変化量の平均値（SD）	-8.6 (22.36)	-22.5 (22.61)	-20.3 (19.49)	-21.3 (20.23)
ベンゾジアゼピン系薬剤使用：有				
N	95	91	91	86
ベースライン平均値（SD）	91.1 (12.91)	91.0 (13.05)	91.8 (12.38)	90.7 (11.92)
変化量の平均値（SD）	-6.5 (19.40)	-9.8 (19.91)	-10.3 (19.79)	-13.4 (20.00)

注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 21

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 8.1 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 8.1 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.16.2-13 に示す。

有害事象の発現割合は PALI palm 群（66～75%）とプラセボ群（72%）で同程度であった。

表 2.7.6.16.2-13 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)	合計 (N=517) n (%)
有害事象	92 (72)	98 (75)	85 (66)	86 (66)	361 (70)
死亡に至った有害事象	1 (1)	0	0	1 (1)	2 (<1)
重篤な有害事象	23 (18)	18 (14)	17 (13)	11 (8)	69 (13)
投与中止に至った有害事象	8 (6)	8 (6)	2 (2)	6 (5)	24 (5)

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 24

いずれかの PALI palm 群での発現割合がプラセボ群より高かった（群間差が 3 ポイント以上）有害事象は，激越，傾眠，体重増加，浮動性めまい及び口内乾燥であった。また，プラセボ群で

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

の発現割合がいずれかの PALI palm 群よりも高かった（群間差が 3 ポイント以上）有害事象は，統合失調症，不眠症，不安，精神病性障害及び便秘であった。

② 重症度別の有害事象

投与群ごとの重症度別の有害事象を表 2.7.6.16.2-14 に示す。

全投与群を通じて，大多数の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。プラセボ群及び PALI palm 群の統合失調症の約半数は高度の事象であり，精神病性障害についても各投与群で 4 分の 1 以上が高度の事象であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	92 (72)					98 (75)					85 (66)					86 (66)					269 (69)				
精神障害	54 (43)	0	11	25	18	53 (41)	1	16	23	13	46 (36)	0	14	18	14	42 (32)	0	19	14	9	141 (36)	1	49	55	36
不眠症	21 (17)	0	6	15	0	20 (15)	0	11	8	1	18 (14)	0	6	12	0	16 (12)	0	12	4	0	54 (14)	0	29	24	1
統合失調症	20 (16)	0	2	9	9	11 (8)	0	1	5	5	12 (9)	0	1	4	7	9 (7)	0	1	4	4	32 (8)	0	3	13	16
激越	9 (7)	0	2	5	2	11 (8)	0	4	6	1	7 (5)	0	2	3	2	13 (10)	0	4	6	3	31 (8)	0	10	15	6
不安	11 (9)	0	5	5	1	11 (8)	0	7	3	1	7 (5)	0	3	4	0	6 (5)	0	5	1	0	24 (6)	0	15	8	1
精神病性障害	11 (9)	0	2	4	5	9 (7)	1	2	3	3	7 (5)	0	0	2	5	8 (6)	0	2	4	2	24 (6)	1	4	9	10
緊張	3 (2)	0	0	2	1	2 (2)	0	1	1	0	4 (3)	0	1	3	0	2 (2)	0	1	1	0	8 (2)	0	3	5	0
易興奮性	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	2	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (2)	0	2	1	0	6 (2)	0	3	3	0
攻撃性	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	1	1	0	2 (2)	0	0	2	0	5 (1)	0	2	3	0
うつ病	1 (1)	0	0	0	1	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	0	2	0	1 (1)	0	1	0	0	4 (1)	0	1	3	0
幻聴	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	2	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	4 (1)	0	1	3	0
自殺念慮	2 (2)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	0	1	2 (2)	0	1	1	0	4 (1)	0	2	1	1
悪夢	0	0	0	0	0	3 (2)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
妄想症	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	0	1	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	0	1
アルコール離脱症候群	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	0	1
妄想	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
睡眠異常	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
敵意	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
衝動行為	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
故意の自傷行為	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
睡眠時遊行症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
疑い深さ	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
錯乱状態	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
失見当識	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
被害妄想	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
神経系障害	27 (21)	0	18	7	2	38 (29)	0	26	10	2	25 (19)	0	19	6	0	36 (27)	0	23	12	1	99 (25)	0	68	28	3
頭痛	14 (11)	0	11	2	1	14 (11)	1	9	2	2	11 (9)	0	9	2	0	15 (11)	0	11	4	0	40 (10)	1	29	8	2
浮動性めまい	4 (3)	0	3	0	1	8 (6)	0	6	1	1	3 (2)	0	3	0	0	5 (4)	0	3	2	0	16 (4)	0	12	3	1
傾眠	1 (1)	0	1	0	0	5 (4)	0	4	1	0	6 (5)	0	6	0	0	5 (4)	0	3	2	0	16 (4)	0	13	3	0
錐体外路障害	4 (3)	0	2	2	0	6 (5)	0	5	1	0	5 (4)	0	4	1	0	3 (2)	0	2	1	0	14 (4)	0	11	3	0
アカシジア	3 (2)	0	1	2	0	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	1	0	0	5 (4)	0	4	1	0	8 (2)	0	7	1	0
鎮静	2 (2)	0	1	1	0	2 (2)	0	0	2	0	3 (2)	0	2	1	0	2 (2)	0	2	0	0	7 (2)	0	4	3	0
振戦	1 (1)	0	1	0	0	3 (2)	0	2	1	0	2 (2)	0	1	1	0	2 (2)	0	2	0	0	7 (2)	0	5	2	0
パーキンソニズム	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	1 (1)	0	0	1	0	3 (1)	0	1	2	0
ジスキネジー	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	1	0
平衡障害	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
舞踏病アテトーゼ	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
よだれ	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ジストニー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
感覚減退	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
筋緊張低下	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
ミオクローヌス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
精神運動亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	0	1
失神	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
嗜眠	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	23 (18)	0	15	8	0	20 (15)	0	12	8	0	20 (16)	0	17	3	0	19 (15)	0	15	4	0	59 (15)	0	44	15	0
便秘	9 (7)	0	5	4	0	4 (3)	0	3	1	0	5 (4)	0	3	2	0	6 (5)	0	6	0	0	15 (4)	0	12	3	0
悪心	5 (4)	0	3	2	0	5 (4)	0	1	4	0	6 (5)	0	6	0	0	3 (2)	0	3	0	0	14 (4)	0	10	4	0
嘔吐	5 (4)	0	3	2	0	7 (5)	0	5	2	0	4 (3)	0	4	0	0	2 (2)	0	1	1	0	13 (3)	0	10	3	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	4 (3)	0	3	1	0	3 (2)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	7 (2)	0	5	2	0
上腹部痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	3	0	0	3 (2)	0	3	0	0	6 (2)	0	6	0	0
下痢	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)	0	3	1	0	2 (2)	0	1	1	0	6 (2)	0	4	2	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
胃腸障害（続き）																									
消化不良	3 (2)	0	2	1	0	2 (2)	0	2	0	0	2 (2)	0	2	0	0	2 (2)	0	2	0	0	6 (2)	0	6	0	0
歯痛	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	4 (3)	0	2	2	0	6 (2)	0	4	2	0
胃不快感	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (1)	0	2	1	0
腹痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
痔核	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
腹部膨満	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
消化管運動障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯肉痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	10 (8)	0	6	2	2	9 (7)	0	4	5	0	15 (12)	0	9	4	2	12 (9)	0	5	7	0	36 (9)	0	18	16	2
鼻咽頭炎	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (2)	0	3	0	0	5 (1)	0	5	0	0
上気道感染	1 (1)	0	1	0	0	3 (2)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	2	0	5 (1)	0	2	3	0
せつ	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	1	1	0	3 (1)	0	1	2	0
気管支炎	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
耳感染	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	1	0
真菌感染	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
扁桃炎	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
歯感染	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (1)	0	0	2	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
急性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
歯肉感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
中耳炎	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肺炎	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
肺結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
鼻炎	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症（続き）																									
足部白癬	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
水痘	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
蜂巣炎	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
慢性扁桃炎	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿皮症	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	12 (9)	0	8	4	0	12 (9)	0	9	3	0	15 (12)	0	10	5	0	8 (6)	0	6	2	0	35 (9)	0	25	10	0
体重増加	0	0	0	0	0	5 (4)	0	4	1	0	6 (5)	0	3	3	0	3 (2)	0	3	0	0	14 (4)	0	10	4	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (2)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	5 (1)	0	5	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (3)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	4	0	0
血中コレステロール増加	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	2	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	4	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	1	0	0	4 (1)	0	4	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	2	1	0	1 (1)	0	0	1	0	4 (1)	0	2	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
体重減少	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (1)	0	1	2	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	2 (1)	0	1	1	0
心電図Ｔ波逆転	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
血中ビリルビン増加	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
最低血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
血圧上昇	2 (2)	0	1	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血中尿酸減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心電図ＱＴ補正間隔延長	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
ツベルクリン反応陽性	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心拍数増加	2 (2)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	5 (4)	0	5	0	0	9 (7)	0	6	2	1	9 (7)	0	7	2	0	6 (5)	0	4	2	0	24 (6)	0	17	6	1
無力症	0	0	0	0	0	3 (2)	0	2	1	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	5 (1)	0	3	2	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
全身障害および投与局所様態（続き）																									
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (2)	0	2	1	0	4 (1)	0	3	1	0
疲労	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
注射部位結節	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
注射部位疼痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (1)	0	2	1	0
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
倦怠感	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
口渇	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
インフルエンザ様疾患	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3)	0	2	1	1	6 (5)	0	5	1	0	7 (5)	0	1	5	1	7 (5)	0	5	2	0	20 (5)	0	11	8	1
呼吸困難	0	0	0	0	0	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (2)	0	2	1	0	6 (2)	0	5	1	0
咳嗽	1 (1)	0	0	0	1	2 (2)	0	1	1	0	2 (2)	0	1	1	0	1 (1)	0	1	0	0	5 (1)	0	3	2	0
鼻閉	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	3 (2)	0	2	1	0	4 (1)	0	2	2	0
咽喉頭疼痛	2 (2)	0	0	1	1	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	0	2	0	1 (1)	0	0	1	0	4 (1)	0	1	3	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
上気道うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鼻茸	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (2)	0	2	0	0	7 (5)	0	6	1	0	8 (6)	0	7	1	0	2 (2)	0	1	1	0	17 (4)	0	14	3	0
そう痒症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (2)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	3	1	0
発疹	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	2	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	4	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
多汗症	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
皮膚および皮下組織障害（続き）																									
光線過敏性反応	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
全身性皮疹	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚刺激	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚病変	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
顔面腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
心臓障害	6 (5)	0	4	2	0	5 (4)	0	4	1	0	7 (5)	0	6	0	1	4 (3)	0	4	0	0	16 (4)	0	14	1	1
脚ブロック	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3 (2)	0	3	0	0	1 (1)	0	1	0	0	4 (1)	0	4	0	0
徐脈	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
狭心症	2 (2)	0	1	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
心房粗動	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
動悸	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
左脚ブロック	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (7)	0	6	2	1	6 (5)	0	5	1	0	1 (1)	0	0	1	0	8 (6)	0	4	4	0	15 (4)	0	9	6	0
背部痛	3 (2)	0	2	0	1	2 (2)	0	2	0	0	1 (1)	0	0	1	0	3 (2)	0	0	3	0	6 (2)	0	2	4	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
筋骨格硬直	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	1	0
筋痛	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
肩部痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2)	0	1	1	0	2 (1)	0	1	1	0
関節痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
四肢痛	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
顎痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胸壁痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
筋骨格系および結合組織障害（続き）																									
筋骨格痛	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	5 (4)	0	2	2	1	4 (3)	0	3	1	0	2 (2)	0	1	1	0	11 (3)	0	6	4	1
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	3 (2)	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
関節捻挫	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
アルコール中毒	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
眼外傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
外傷性血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	4 (3)	0	3	1	0	4 (3)	0	3	0	1	2 (2)	0	2	0	0	3 (2)	0	2	0	1	9 (2)	0	7	0	2
食欲減退	2 (2)	0	1	1	0	2 (2)	0	2	0	0	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	4	0	0
食欲不振	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
低血糖症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	0	1
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
インスリン非依存性糖尿病	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (2)	0	1	2	0	1 (1)	0	0	1	0	2 (2)	0	2	0	0	5 (4)	0	3	1	1	8 (2)	0	5	2	1
性機能不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (2)	0	2	0	0	3 (1)	0	3	0	0
月経困難症	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
射精遅延	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
勃起不全	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	0	1
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
腟分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
頻発月経	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (1)	0	0	1	0	4 (3)	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	5 (1)	0	3	2	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
霧視	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 25 mg eq. (N=130) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. (N=129) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. (N=131) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 全体 (N=390) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
眼障害（続き）																									
眼充血	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
血管障害	2 (2)	0	2	0	0	4 (3)	0	0	4	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5 (1)	0	0	5	0
高血圧	0	0	0	0	0	3 (2)	0	0	3	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4 (1)	0	0	4	0
ほてり	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
低血圧	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	3 (1)	0	1	2	0
薬物乱用者	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	0	1	0	3 (1)	0	1	2	0
血液およびリンパ系障害	1 (1)	0	0	1	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
凝血異常	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (2)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
耳痛	2 (2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
聴覚過敏	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
甲状腺障害	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
副腎腫瘤	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
アルコール性肝疾患	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1)	0	1	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
頻尿	1 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
外科手術	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
急性リンパ性白血病	1 (1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵癌	1 (1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Attachment 4.1.3

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

治験期間中に被験者 2 例が死亡した。PALI palm 100 mg eq.群の 1 例は Day 58（3 回目投与の 22 日後）に自殺既遂により死亡し，プラセボ群の 1 例は全 4 回投与後の Day 66 に膵癌のため死亡した。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.16.2-15 に示す。

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群（18%）の方がいずれの PALI palm 群よりも高かった（25 mg eq.群：14%，50 mg eq.群：13%，100 mg eq.群：8%）。

最も多く認められた重篤な有害事象は，統合失調症及び精神病性障害であった。基礎疾患の悪化により入院した被験者がこれに該当した。重篤な統合失調症の発現割合は，プラセボ群（9%）の方がいずれの PALI palm 群（4～5%）よりも高かった。重篤な精神病性障害の発現割合はプラセボ群（6%）が最も高く，PALI palm 100 mg 群（3%）が最も低かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-15 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)	PALI palm 全体 (N=390) n (%)
重篤な有害事象発現例数	23 (18)	18 (14)	17 (13)	11 (8)	46 (12)
精神障害	20 (16)	16 (12)	15 (12)	10 (8)	41 (11)
精神病性障害	8 (6)	7 (5)	7 (5)	4 (3)	18 (5)
統合失調症	11 (9)	6 (5)	6 (5)	5 (4)	17 (4)
攻撃性	0	0	1 (1)	2 (2)	3 (1)
激越	1 (1)	0	0	3 (2)	3 (1)
幻聴	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
妄想症	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
自殺念慮	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
不安	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
自殺既遂	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
うつ病	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (<1)
故意の自傷行為	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	2 (2)	0	2 (2)	1 (1)	3 (1)
急性気管支炎	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
肺炎	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (<1)
肺結核	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
蜂巣炎	1 (1)	0	0	0	0
心臓障害	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
心房細動	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
うっ血性心不全	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
頻脈	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
低血糖症	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
低ナトリウム血症	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
胸部不快感	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
アルコール中毒	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
失神	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
呼吸不全	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
社会環境	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
薬物乱用者	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
血管障害	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
高血圧	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2)	0	0	0	0
急性リンパ性白血病	1 (1)	0	0	0	0
膵癌	1 (1)	0	0	0	0

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 27

c)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.16.2-16 に示し，有害事象による投与中止例一覧を表 2.7.6.16.2-17 に示す。

有害事象により投与中止に至った被験者は 24 例［プラセボ群 8 例，PALI palm 群 16 例（25 mg eq.群 8 例，50 mg eq.群 2 例，100 mg eq.群 6 例）］であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

有害事象により投与中止に至った被験者の割合は，PALI palm 50 mg eq.群（2%）の方が他の群（5～6%）よりも低かった。最も多い投与中止に至った有害事象は，激越及び統合失調症であった。統合失調症により投与中止に至った被験者の割合は，プラセボ群（3%）の方が PALI palm 群（全体で 1%）よりも高かった。激越により投与中止に至った被験者の割合は，プラセボ群と PALI palm 群全体で同様（1%）であった。幻聴及び薬物乱用者の有害事象は PALI palm 群全体で各 2 例（1%）認められた。それ以外の投与中止に至った有害事象はいずれも 1 例ずつに認められた。

表 2.7.6.16.2-16 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.1) SOC PT	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)	PALI palm 全体 (N=390) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	8 (6)	8 (6)	2 (2)	6 (5)	16 (4)
精神障害	5 (4)	6 (5)	1 (1)	5 (4)	12 (3)
激越	1 (1)	1 (1)	0	3 (2)	4 (1)
統合失調症	4 (3)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (1)
幻聴	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
攻撃性	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
不安	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
妄想症	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
精神病性障害	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
自殺念慮	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
うつ病	1 (1)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
上腹部痛	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
痔核	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
肺結核	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
上気道感染	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
蜂巣炎	1 (1)	0	0	0	0
社会環境	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
薬物乱用者	0	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)
全身障害および投与局所様態	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
胸部不快感	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
勃起不全	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
呼吸困難	0	1 (1)	0	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	1 (1)	0	0	0	0
インスリン非依存性糖尿病	1 (1)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1)	0	0	0	0
アカシジア	1 (1)	0	0	0	0

参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 28

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-17 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］

投与群：プラセボ

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
630015	43	女	白人	統合失調症	6	-	<0>	高度	非重篤	関連なし	未回復
670073	37	男	白人	うつ病	44	7	<0>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
670089	54	男	白人	統合失調症	50	16	<0>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
670188	46	男	黒人	インスリン非依存性糖尿病	65	-	<0>	軽度	非重篤	多分なし	未回復
670234	54	女	黒人	激越	10	10	<0>	中等度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
				統合失調症	10	10	<0>	中等度	重篤（入院延長）	可能性大	回復
670281	43	女	黒人	蜂巣炎	66	4	<0>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
670340	52	男	白人	アカシジア	8	-	0	中等度	非重篤	可能性大	未回復
670422	52	女	白人	統合失調症	48	7	<0>	中等度	重篤（入院延長）	可能性小	回復

投与群：PALI palm 25 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
630060	36	男	白人	不安	35	-	<25>	高度	非重篤	多分なし	未回復
650007	31	男	白人	激越	4	-	<25>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
670102	44	男	白人	薬物乱用者	41	4	<25>	中等度	非重篤	関連なし	回復
				精神病性障害	41	4	<25>	軽度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
670114	34	男	白人	幻聴	12	11	<25>	中等度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
670159	42	女	白人	呼吸困難	76	1	<25>	軽度	非重篤	関連なし	回復
				痔核	74	4	<25>	軽度	非重篤	関連なし	回復
				上気道感染	74	1	<25>	軽度	非重篤	関連なし	回復
670299	33	男	白人	胸部不快感	10	3	<25>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
670312	21	女	白人	妄想症	22	20	<25>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
670377	28	男	白人	統合失調症	72	20	<25>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復

投与群：PALI palm 50 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
630023	35	女	白人	統合失調症	5	-	<50>	高度	非重篤	関連なし	未回復
630092	30	男	白人	肺結核	5	-	<50>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-17 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

投与群：PALI palm 100 mg eq.

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
670053	46	女	白人	激越	8	7	<100>	中等度	非重篤	多分なし	回復
670068	44	女	黒人	薬物乱用者	98	9	<100>	中等度	非重篤	関連なし	回復
				統合失調症	100	7	<100>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
670209	54	男	黒人	激越	22	3	<100>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
670238	43	男	白人	上腹部痛	16	7	<100>	軽度	非重篤	多分なし	回復
				攻撃性	15	8	<100>	中等度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				激越	15	8	<100>	中等度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				統合失調症	15	8	<100>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				自殺念慮	15	8	<100>	中等度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
670326	37	男	白人	幻聴	80	-	<100>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
670401	40	男	黒人	勃起不全	20	11	<100>	高度	非重篤	可能性小	回復

a：発現日は二重盲検期治療開始からの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と有害事象が同日に発現した場合には<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Attachment 4.3.1（人種は Attachment 4.4 より）

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血清プロラクチン値の上昇を除き，血液学的検査，腎機能，肝機能，血清脂質及び尿検査のいずれの臨床検査項目においても，二重盲検期を通じて臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった。最終評価時のベースラインからの平均変化量において，治験薬投与に関連した明確なパターンは認められなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）を表 2.7.6.16.2-18 に，治験薬投与後にプロラクチン値が基準値から逸脱した男女別被験者数を表 2.7.6.16.2-19 に示す。

すべての PALI palm 群において，男女被験者とも最終評価時にプロラクチン値（平均値）のベースラインからの上昇が認められた。プラセボ群では性別を問わず，最終評価時にプロラクチン値（平均値）のベースラインからのわずかな低下が認められた。

最終評価時におけるプロラクチン値のベースラインからの上昇は，いずれの PALI palm 群においても女性被験者の方が男性被験者より大きかった。また，プロラクチン値のベースラインからの平均変化量は，男女被験者とも PALI palm の用量増加に伴って大きくなった。

最終評価時に基準値上限（男性 18 ng/mL，女性 30 ng/mL）を超えるプロラクチン値上昇の割合は，男女とも PALI palm 群がプラセボ群より高く，投与量に関連したパターンが認められた。女性被験者 2 例（プラセボ群及び PALI palm 25 mg eq.群の各 1 例）では基準値下限（3 ng/mL）を下回るプロラクチン値の低下が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-18 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）［安全性の解析対象集団］

性別：男性							ベースライン	ベースラインからの変化量						
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/mL)														
プラセボ														
スクリーニング	78	19.86	20.625	12.50	2.0	126.0								
ベースライン	79	12.27	10.377	8.00	3.0	51.0								
Day >1	66	10.55	9.721	8.00	2.0	58.0	12.64 (10.851)	66	-2.09	1.674	13.602	-1.00	-44.0	46.0
最終評価時	66	10.58	9.707	8.00	2.0	58.0	12.64 (10.851)	66	-2.06	1.671	13.577	-1.00	-44.0	46.0
PALI palm 25 mg eq.														
スクリーニング	85	17.94	17.937	11.00	1.0	91.0								
ベースライン	85	13.98	15.679	8.00	1.0	106.0								
Day >1	74	18.38	14.155	14.00	3.0	71.0	14.34 (16.496)	74	4.04	2.400	20.647	5.00	-98.0	60.0
最終評価時	74	18.36	14.165	14.00	3.0	71.0	14.34 (16.496)	74	4.03	2.400	20.649	5.00	-98.0	60.0
PALI palm 50 mg eq.														
スクリーニング	94	20.09	19.582	13.00	2.0	112.0								
ベースライン	95	15.66	20.486	9.00	2.0	137.0								
Day >1	87	21.59	12.630	17.00	3.0	64.0	14.78 (19.795)	87	6.80	2.179	20.320	8.00	-113.0	55.0
最終評価時	87	21.59	12.630	17.00	3.0	64.0	14.78 (19.795)	87	6.80	2.179	20.320	8.00	-113.0	55.0
PALI palm 100 mg eq.														
スクリーニング	84	19.44	16.205	13.50	2.0	64.0								
ベースライン	85	16.16	15.096	10.00	2.0	63.0								
Day >1	70	26.91	15.557	23.50	7.0	64.0	16.53 (15.939)	70	10.39	2.244	18.776	9.00	-40.0	57.0
最終評価時	70	26.91	15.557	23.50	7.0	64.0	16.53 (15.939)	70	10.39	2.244	18.776	9.00	-40.0	57.0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.16.2-18 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）［安全性の解析対象集団］（続き）

性別：女性							ベースライン			ベースラインからの変化量				
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/mL)														
プラセボ														
スクリーニング	48	43.27	37.476	34.50	2.0	131.0								
ベースライン	48	29.23	32.382	18.00	2.0	149.0								
Day >1	41	20.00	34.291	8.00	2.0	156.0	28.78 (32.720)	41	-8.78	7.356	47.103	-4.00	-132.0	129.0
最終評価時	41	20.00	34.291	8.00	2.0	156.0	28.78 (32.720)	41	-8.78	7.356	47.103	-4.00	-132.0	129.0
PALI palm 25 mg eq.														
スクリーニング	45	43.22	43.753	30.00	2.0	193.0								
ベースライン	45	23.40	27.601	13.00	3.0	121.0								
Day >1	40	31.18	25.198	24.50	2.0	118.0	21.90 (27.663)	40	9.28	5.488	34.706	10.00	-76.0	110.0
最終評価時	40	31.18	25.198	24.50	2.0	118.0	21.90 (27.663)	40	9.28	5.488	34.706	10.00	-76.0	110.0
PALI palm 50 mg eq.														
スクリーニング	34	67.62	65.435	55.50	6.0	302.0								
ベースライン	34	26.41	33.853	14.00	3.0	151.0								
Day >1	31	62.81	54.483	47.00	9.0	227.0	27.68 (35.187)	31	35.13	6.698	37.294	34.00	-46.0	121.0
最終評価時	31	62.81	54.483	47.00	9.0	227.0	27.68 (35.187)	31	35.13	6.698	37.294	34.00	-46.0	121.0
PALI palm 100 mg eq.														
スクリーニング	46	37.52	41.936	21.00	2.0	181.0								
ベースライン	46	24.04	23.738	13.50	2.0	105.0								
Day >1	42	67.52	54.745	53.00	10.0	257.0	23.95 (23.493)	42	43.57	7.728	50.081	33.00	-45.0	242.0
最終評価時	42	67.52	54.745	53.00	10.0	257.0	23.95 (23.493)	42	43.57	7.728	50.081	33.00	-45.0	242.0

SE：標準誤差
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 37

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-19 プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）
［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)
プロラクチン	107	114	118	112
男性	66	74	87	70
高値	6 (9)	18 (24)	26 (30)	26 (37)
低値	0	0	0	0
女性	41	40	31	42
高値	5 (12)	12 (30)	15 (48)	20 (48)
低値	1 (2)	1 (3)	0	0

高値：ベースライン値が基準値上限以下であり，かつベースライン評価後の値が基準値上限を上回る
低値：ベースライン値が基準値下限以上であり，かつベースライン評価後の値が基準値下限を下回る
注：発現割合は，男女それぞれの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004試験　治験総括報告書 Table 38

c) 個々の被験者における変化

安全性の解析対象集団において，有害事象として認められた臨床検査の異常所見は，いずれの投与群も少なかった。個々の臨床検査項目に関する有害事象の発現割合は低く，PALI palm 群全体での発現割合がほとんど 1%以下であった。

これらの有害事象の発現割合に関して，プラセボ群と PALI palm 群の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

血清プロラクチン値を除き，いずれの臨床検査項目においても，異常値の発現割合に治験薬投与に関連したパターンは認められなかった。

PALI palm 群では 1 例（25 mg eq.群の被験者番号 670214）のみに肝酵素の異常高値が認められた。Day 92 に AST の上昇（最終値：298 U/L；スクリーニング時：30 U/L）が認められたが，有害事象と判定されなかった。同被験者では Day 92 に GGT 及び ALT の上昇（それぞれ 1390 U/L 及び 101 U/L；スクリーニング時：それぞれ 396 U/L 及び 37 U/L）も認められた。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

いずれの投与群においても，バイタルサインの最終評価時のベースラインからの平均変化量に臨床的な問題は認められなかった。プラセボ群では最終評価時に立位及び仰臥位脈拍数の最大の増加がみられた。

② 個々の臨床的に重要な異常

立位又は仰臥位収縮期血圧/拡張期血圧の基準値からの逸脱が認められた被験者の割合は低く，プラセボ群と PALI palm 群を通じて 2%以下であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

基準値を上回る仰臥位脈拍数が認められた被験者の割合は，プラセボ群で最も高かった。立位測定で脈拍数が 100 bpm 以上かつ脈拍数増加が 15 bpm 以上の被験者の割合は，すべての投与群を通じて 5～9%であった。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

二重盲検期において起立性低血圧が PALI palm 群全体で 5 例（1%）及びプラセボ群で 1 例（1%）に認められた。

血圧及び脈拍数の測定に基づき起立性低血圧が認められた被験者のうち，有害事象として起立性低血圧が認められた被験者はなかった。

b) 体重及び BMI

ベースラインから最終評価時にかけて，体重（絶対値及び変化率）及び BMI の平均値がプラセボ群では減少し，PALI palm 群では増加した。

最終評価時における体重及び BMI のベースラインからの変化量は用量の増加に伴い大きくなり，PALI palm 100 mg eq.群での平均増加量が最も大きかった（それぞれ 1.3 kg 及び 0.5 kg/m^2）。

PALI palm 50 mg eq.群と 100 mg eq.群における最終評価時の体重（絶対値及び変化率）及び BMI の平均変化量は，プラセボ群に比べ統計学的に有意に大きかった（$p \leq 0.029$）。

PALI palm 群における最終評価時の体重及び BMI のベースラインからの平均増加量は，ベースライン時に BMI 正常（25 kg/m^2 未満）な被験者の方がベースライン時に BMI 区分が「過体重（25 kg/m^2 以上，30 kg/m^2 未満）」又は「肥満（30 kg/m^2 以上）」であった被験者に比べ大きかった。

最終評価時にベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者は，プラセボ群に比べ PALI palm 群で多かった。PALI palm 群では，7%以上の体重増加の発現割合が用量増加に伴って増加した。

有害事象として認められた体重増加の発現割合は，最終評価時に 7%以上の体重増加が認められた被験者の割合よりも低く，プラセボ群では 0%，PALI palm 25 mg eq.群では 4%，50 mg eq.群では 5%，100 mg eq.群では 2%であった。

ベースラインから 7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は，プラセボ群（8%）の方が PALI palm 群（2～4%）よりも高かった。

ベースラインから最終評価時までに，4 投与群いずれにおいても BMI 区分が「肥満」の被験者の割合に明らかなの変化はみられなかった。BMI 区分がベースライン時の「正常」から最終評価時の「過体重」に変化した被験者は少なく，その割合は PALI palm 100 mg eq.群（14%）が最も高かったが，プラセボ群，PALI palm 25 mg eq.群及び 50 mg eq.群では同程度であった（それぞれ，2%，4%及び 3%）。いずれの投与群でも，BMI 区分がベースライン時の「正常」から最終評価時の「肥満」に変化した被験者はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

c) 心電図

① 記録されたパラメータ

二重盲検期に QT 間隔の基準値からの逸脱は認められなかった。PR 間隔延長が各 PALI palm 群に 1 例ずつ記録された。

基準値を下回る心拍数の発現割合は低く，プラセボ群と PALI palm 群でほぼ同様であった。二重盲検期における基準値を上回る心拍数の発現割合は，PALI palm 25 mg eq.群及び 100 mg eq.群の方がプラセボ群及び PALI palm 50 mg eq.群よりも高かった。

心電図の所見が臨床的に重要な異常とみなされた被験者の割合は低く（おおむね 10%未満），最終評価時においてプラセボ群（8%）と PALI palm 群（6～8%）でほぼ同様であった。

心電図所見の異常に関連する有害事象の発現割合は低く（PALI palm 群全体で 1%以下），PALI palm 群とプラセボ群との間に差は示されなかった。

いずれの投与群においても心室細動又は心室性頻脈は認められず，不整脈を示唆する有害事象（Torsade de Pointes，突然死，発作）も認められなかった。

失神が PALI palm 25 mg eq.群の 1 例（被験者番号 670299）に認められた。同被験者には頻脈及び胸部圧迫感も同時に認められた。3 件の事象はいずれも重篤であり，胸部圧迫感により投与中止に至った。

心血管系に関連した有害事象により投与中止に至った被験者はなかった。

② 補正 QT 間隔

QTcLD 間隔のベースラインからの平均変化量は，いずれの時点においても PALI palm 群とプラセボ群との間に統計学的に有意な差はなかった。

全投与群において被験者の大多数はベースライン時及び全評価時点に正常な QTcLD 値を示した。ベースライン時に QTcLD 値が正常であった被験者のうち，治験薬投与開始後に境界域又は QTcLD 間隔の最大延長に該当した被験者はいずれの投与群でも少なく，プラセボ群 6 例（5%），PALI palm 25 mg eq.群 1 例（1%），50 mg eq.群 4 例（3%），100 mg eq.群 5 例（4%）であった。

QTcLD 間隔の最大延長が 30～60 ms の割合は PALI palm 25 mg eq.群 3%，50 mg eq.群 4%，100 mg eq.群 5%，プラセボ群 5%であった。60 ms を超える QTcLD 間隔の延長は認められなかった。また，いずれの投与群においても QTcLD の最大値が 480 ms を超える被験者はなかった。

投与前の QTcLD 値は正常であったが投与開始後に臨床的に重要とみなされる 450 ms を超える QTcLD 最大値が認められた被験者は全投与群を通じてほぼ同様であり，PALI palm 25 mg eq.群 0 例，50 mg eq.群 1 例（被験者番号 670305），100 mg eq.群 1 例（被験者番号 670181），プラセボ群 4 例（被験者番号 670281，670331，670248，670157）であり，いずれも少なかった。

d) 注射部位及び注射部位疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.16.2-20 を示す。

注射部位の局所忍容性は概して良好であった。4 つの投与群を通じて硬結及び腫脹の発現割合は 5%未満であり，おおむね軽度であった。

発赤の発現割合は 4 つの投与群を通じて同程度であり，Day 8，36 又は 64 の筋肉内注射後の発赤の発現割合は，いずれの投与群も 7%以下であった。Day 92 にはいずれの投与群にも発赤は認められなかった。

治験薬投与後に注射部位疼痛が認められた割合は各投与群で 13%以下であった。注射部位疼痛は概して軽度であった。

有害事象として注射部位疼痛及び注射部位硬結が PALI palm 100 mg eq.群において他の群よりも多く認められたが低率（いずれも 2%）であり，重篤な有害事象はなく，投与中止に至った事象もなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-20 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)
発赤				
ベースライン	127	130	129	130
なし	119 (94)	122 (94)	116 (90)	122 (94)
軽度	8 (6)	7 (5)	12 (9)	7 (5)
中等度	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Day 8	118	122	121	123
なし	112 (95)	116 (95)	114 (94)	114 (93)
軽度	6 (5)	4 (3)	7 (6)	9 (7)
中等度	0	2 (2)	0	0
Day 36	97	101	103	104
なし	95 (98)	95 (94)	97 (94)	99 (95)
軽度	2 (2)	3 (3)	5 (5)	4 (4)
中等度	0	3 (3)	1 (1)	1 (1)
Day 64	60	78	87	87
なし	59 (98)	72 (92)	83 (95)	86 (99)
軽度	1 (2)	5 (6)	4 (5)	1 (1)
中等度	0	1 (1)	0	0
Day 92	45	58	64	69
なし	45 (100)	58 (100)	64 (100)	69 (100)
疼痛				
ベースライン	127	130	129	130
なし	110 (87)	117 (90)	112 (87)	112 (86)
軽度	16 (13)	12 (9)	16 (12)	15 (12)
中等度	1 (1)	0	1 (1)	3 (2)
高度	0	1 (1)	0	0
Day 8	118	122	121	123
なし	105 (89)	107 (88)	106 (88)	110 (89)
軽度	11 (9)	13 (11)	15 (12)	12 (10)
中等度	2 (2)	2 (2)	0	1 (1)
Day 36	97	101	103	104
なし	87 (90)	92 (91)	93 (90)	96 (92)
軽度	8 (8)	8 (8)	8 (8)	8 (8)
中等度	2 (2)	1 (1)	2 (2)	0
Day 64	60	78	87	87
なし	52 (87)	70 (90)	75 (86)	78 (90)
軽度	8 (13)	7 (9)	10 (11)	9 (10)
中等度	0	1 (1)	2 (2)	0
Day 92	45	58	64	69
なし	45 (100)	58 (100)	63 (98)	69 (100)
中等度	0	0	1 (2)	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-20 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=127) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=130) n (%)	PALI palm 50 mg eq. (N=129) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=131) n (%)
腫脹				
ベースライン	127	130	129	130
なし	126 (99)	128 (98)	128 (99)	129 (99)
軽度	1 (1)	2 (2)	1 (1)	1 (1)
Day 8	118	122	121	123
なし	117 (99)	121 (99)	121 (100)	123 (100)
軽度	1 (1)	1 (1)	0	0
Day 36	97	101	103	104
なし	96 (99)	99 (98)	102 (99)	104 (100)
軽度	1 (1)	2 (2)	1 (1)	0
Day 64	60	78	87	87
なし	59 (98)	77 (99)	86 (99)	86 (99)
軽度	1 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Day 92	45	58	64	69
なし	45 (100)	58 (100)	63 (98)	69 (100)
軽度	0	0	1 (2)	0
硬結				
ベースライン	127	130	129	130
なし	123 (97)	127 (98)	125 (97)	129 (99)
軽度	3 (2)	3 (2)	4 (3)	1 (1)
中等度	1 (1)	0	0	0
Day 8	118	122	121	123
なし	115 (97)	118 (97)	118 (98)	120 (98)
軽度	3 (3)	3 (2)	2 (2)	3 (2)
中等度	0	1 (1)	1 (1)	0
Day 36	97	101	103	104
なし	95 (98)	97 (96)	99 (96)	101 (97)
軽度	2 (2)	4 (4)	4 (4)	3 (3)
Day 64	60	78	87	87
なし	59 (98)	77 (99)	85 (98)	84 (97)
軽度	1 (2)	1 (1)	2 (2)	3 (3)
Day 92	45	58	64	69
なし	45 (100)	57 (98)	63 (98)	69 (100)
軽度	0	1 (2)	1 (2)	0

注：発現割合は，各時間枠の被験者数を分母として算出した。
　ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 47

② 被験者による注射部位疼痛及び注射時の疼痛の評価

被験者による注射部位の評価を表 2.7.6.16.2-21 及び表 2.7.6.16.2-22 に示す。

被験者による評価では，いずれの投与群においても注射部位及び注射時の疼痛強度の平均値は経時的に低下した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-21 被験者による注射部位の評価：注射部位疼痛［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射部位疼痛 (mm)						
プラセボ						
ベースライン	127	8.3	13.79	3.0	0	70
Day 8	117	6.4	11.28	3.0	0	60
Day 36	89	6.2	9.48	3.0	0	51
Day 64	57	5.2	8.26	2.0	0	43
Day 92	22	1.2	2.56	0.0	0	11
PALI palm 25 mg eq.						
ベースライン	130	6.9	12.48	3.0	0	76
Day 8	122	7.2	13.14	3.0	0	90
Day 36	93	4.6	7.06	2.0	0	44
Day 64	76	3.9	8.77	1.5	0	65
Day 92	32	0.7	1.77	0.0	0	9
PALI palm 50 mg eq.						
ベースライン	129	6.6	11.02	3.0	0	73
Day 8	120	5.7	10.78	2.0	0	69
Day 36	101	4.9	8.58	2.0	0	52
Day 64	85	5.9	14.39	2.0	0	100
Day 92	33	3.5	16.32	0.0	0	94
PALI palm 100 mg eq.						
ベースライン	130	5.8	9.30	3.0	0	63
Day 8	123	5.3	10.77	2.0	0	95
Day 36	101	5.3	10.21	2.0	0	60
Day 64	83	3.7	5.36	2.0	0	37
Day 92	35	1.4	2.94	0.0	0	12

注：ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
　　スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 48

表 2.7.6.16.2-22 被験者による注射部位の評価：注射時の疼痛［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射時の疼痛 (mm)						
プラセボ						
ベースライン	127	8.5	13.72	4.0	0	81
Day 8	117	8.2	12.66	3.0	0	78
Day 36	78	7.2	10.24	4.0	0	49
Day 64	54	6.4	10.52	3.0	0	52
PALI palm 25 mg eq.						
ベースライン	130	10.3	17.79	4.0	0	85
Day 8	121	9.4	18.07	3.0	0	98
Day 36	87	5.6	9.35	3.0	0	69
Day 64	74	7.7	13.73	3.0	0	68
PALI palm 50 mg eq.						
ベースライン	129	8.4	13.58	3.0	0	74
Day 8	117	8.9	15.87	3.0	0	100
Day 36	97	7.4	13.05	3.0	0	80
Day 64	82	7.0	14.43	2.0	0	100
PALI palm 100 mg eq.						
ベースライン	130	9.7	13.05	5.0	0	66
Day 8	122	8.0	13.59	4.0	0	98
Day 36	96	7.1	10.38	3.5	0	52
Day 64	82	5.5	7.40	3.0	0	48

注：ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
　　スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 49

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

(7) 薬物動態

1) 血漿中薬物濃度

血漿中パリペリドン濃度（実測値及び用量規格化値）の記述統計量を表 2.7.6.16.2-23 に示す。Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の平均値（±SD）及び中央値を図 2.7.6.16.2-6 に，Day 1，8，36，64 及び 92 における 50 mg eq.に規格化した用量群別血漿中パリペリドン濃度（中央値）を図 2.7.6.16.2-7 に，BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度の中央値を図 2.7.6.16.2-8 に示す。

PALI palm 50 mg eq.群における血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は，Day 8 以降の全評価時点で 25 mg eq.群の 2 倍であった。PALI palm 25 mg eq.と 50 mg eq.の 2 つの用量間で用量比例性が認められた。PALI palm 100 mg eq. 群では 50 mg eq.群に比べ用量比を下回る血漿中濃度の上昇がみられた。

Day 22 及び Day 50 における血漿中パリペリドン濃度は PALI palm 投与 14 日後の測定値であったため，この 2 日間における血漿中濃度（平均値及び中央値）は，他の測定日（投与前の血漿中濃度）に比べて高かった。

血漿中パリペリドン濃度は被験者間で大きな変動がみられ，変動係数（%CV）は Day 36 以降の投与前平均血漿中濃度（範囲：60.5～124%）及び最高血漿中濃度（Day 22，50；範囲：55.8～76.0%）において，いずれも約 70%（中央値）であった。個体内%CV の推定値は Day 36 以降の投与前濃度で 44%，最高血漿中濃度で 46%であった。PALI palm 投与後の個体内%CV は，パリペリドン ER 投与後の定常状態における薬物動態パラメータ（AUC_{τ} 及び C_{max}）の個体内%CV（35%以下と推定）と同程度であった。

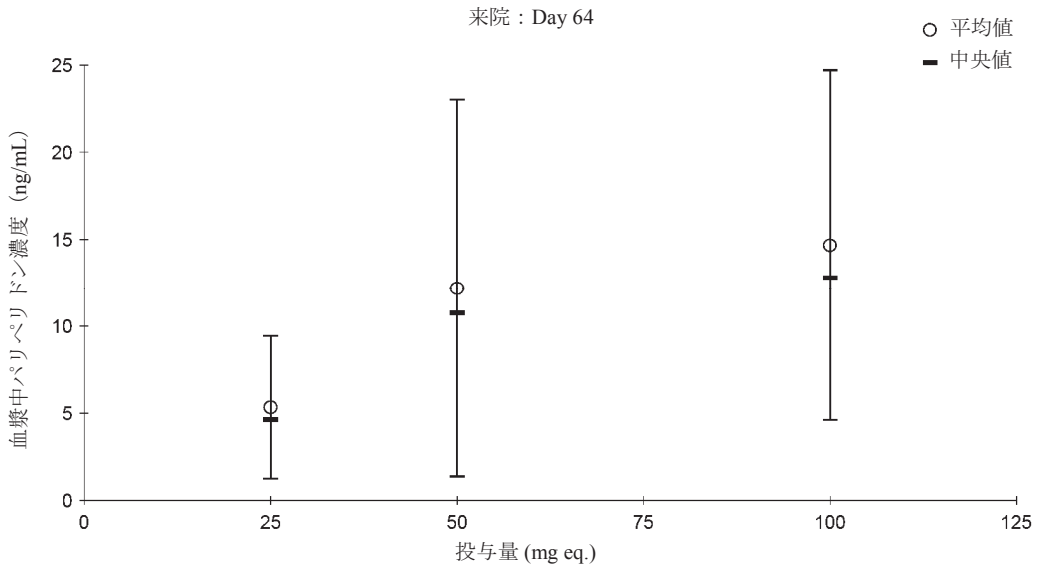
Day 36 より前の初期血漿中パリペリドン濃度（中央値）は，全投与群においてベースライン BMI が高い被験者（25 kg/m^2 以上）では BMI が正常な被験者（25 kg/m^2 未満）に比べて低値であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

表 2.7.6.16.2-23 血漿中パリペリドン濃度（実測値及び用量規格化値）の記述統計量
［薬物動態解析対象集団］

Day	血漿中パリペリドン濃度の実測値 (ng/mL)							用量を 50 mg eq.に規格化した血漿中パリペリドン濃度(ng/mL)				
	N	平均値 (SD)	%CV	中央値	最小値	-	最大値	平均値 (SD)	中央値	最小値	-	最大値
	PALI palm 25 mg eq.											
1	112	1.76 (2.61)	148.7	0.636	BQL	-	15.5	3.51 (5.22)	1.27	BQL	-	31.0
8	118	3.99 (3.72)	93.1	3.01	0.244	-	26.6	7.98 (7.43)	6.02	0.488	-	53.2
22	88	7.51 (4.19)	55.8	6.63	1.67	-	21.9	15.0 (8.39)	13.3	3.34	-	43.8
36	76	6.30 (7.81)	124.0	4.96	0.636	-	66.6	12.6 (15.6)	9.91	1.27	-	133
50	65	7.67 (5.79)	75.5	6.36	1.96	-	37.5	15.3 (11.6)	12.7	3.92	-	75.0
64	64	5.34 (4.08)	76.4	4.64	1.27	-	28.6	10.7 (8.17)	9.27	2.54	-	57.2
92	54	6.01 (3.86)	64.1	5.05	0.956	-	23.0	12.0 (7.71)	10.1	1.91	-	46.0
	PALI palm 50 mg eq.											
1	102	2.16 (3.53)	163.7	0.913	BQL	-	21.8	2.16 (3.53)	0.913	BQL	-	21.8
8	113	8.03 (6.96)	86.7	6.31	BQL	-	46.0	8.03 (6.96)	6.31	BQL	-	46.0
22	89	14.5 (8.55)	59.2	12.9	2.35	-	55.0	14.5 (8.55)	12.9	2.35	-	55.0
36	84	11.4 (7.98)	70.1	9.81	1.22	-	40.8	11.4 (7.98)	9.81	1.22	-	40.8
50	75	15.5 (11.8)	76.0	12.2	1.48	-	59.6	15.5 (11.8)	12.2	1.48	-	59.6
64	66	12.2 (10.8)	88.8	10.8	1.85	-	81.8	12.2 (10.8)	10.8	1.85	-	81.8
92	56	12.4 (8.68)	69.8	10.3	1.53	-	44.8	12.4 (8.68)	10.3	1.53	-	44.8
	PALI palm 100 mg eq.											
1	111	2.67 (3.84)	143.5	1.50	BQL	-	26.3	1.34 (1.92)	0.750	BQL	-	13.2
8	118	9.24 (7.06)	76.5	6.79	BQL	-	32.4	4.62 (3.53)	3.40	BQL	-	16.2
22	95	21.1 (13.4)	63.5	18.7	2.26	-	59.3	10.5 (6.70)	9.35	1.13	-	29.7
36	85	15.8 (9.59)	60.5	14.4	0.812	-	45.0	7.93 (4.81)	7.20	0.406	-	22.5
50	76	21.3 (15.2)	71.5	20.0	BQL	-	95.1	10.7 (7.63)	10.0	BQL	-	47.6
64	75	14.7 (10.0)	68.4	12.8	1.31	-	47.5	7.34 (5.03)	6.40	0.655	-	23.8
92	57	16.2 (10.6)	65.5	15.2	0.405	-	42.2	8.12 (5.32)	7.60	0.203	-	21.1

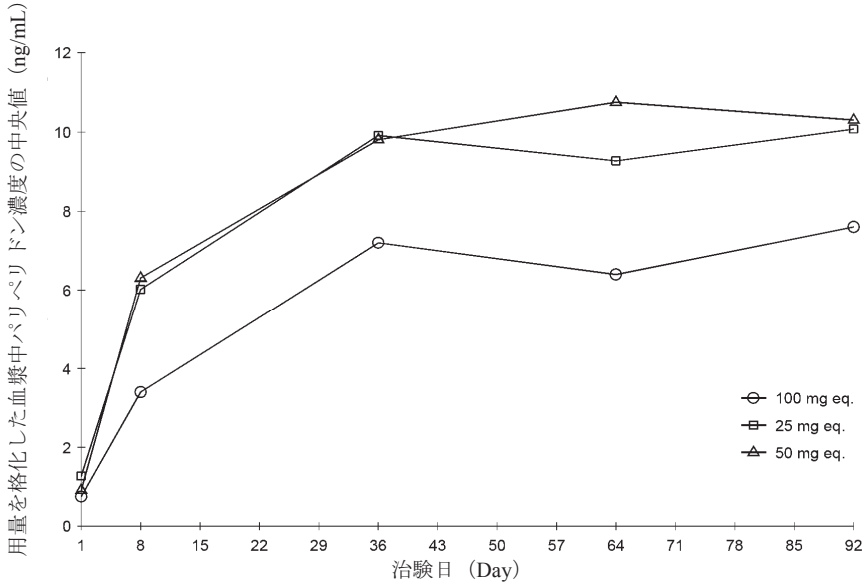
BQL：定量下限未満
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Table 15



参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.16.2-6 Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の平均値（±SD）及び中央値
［薬物動態解析対象集団］

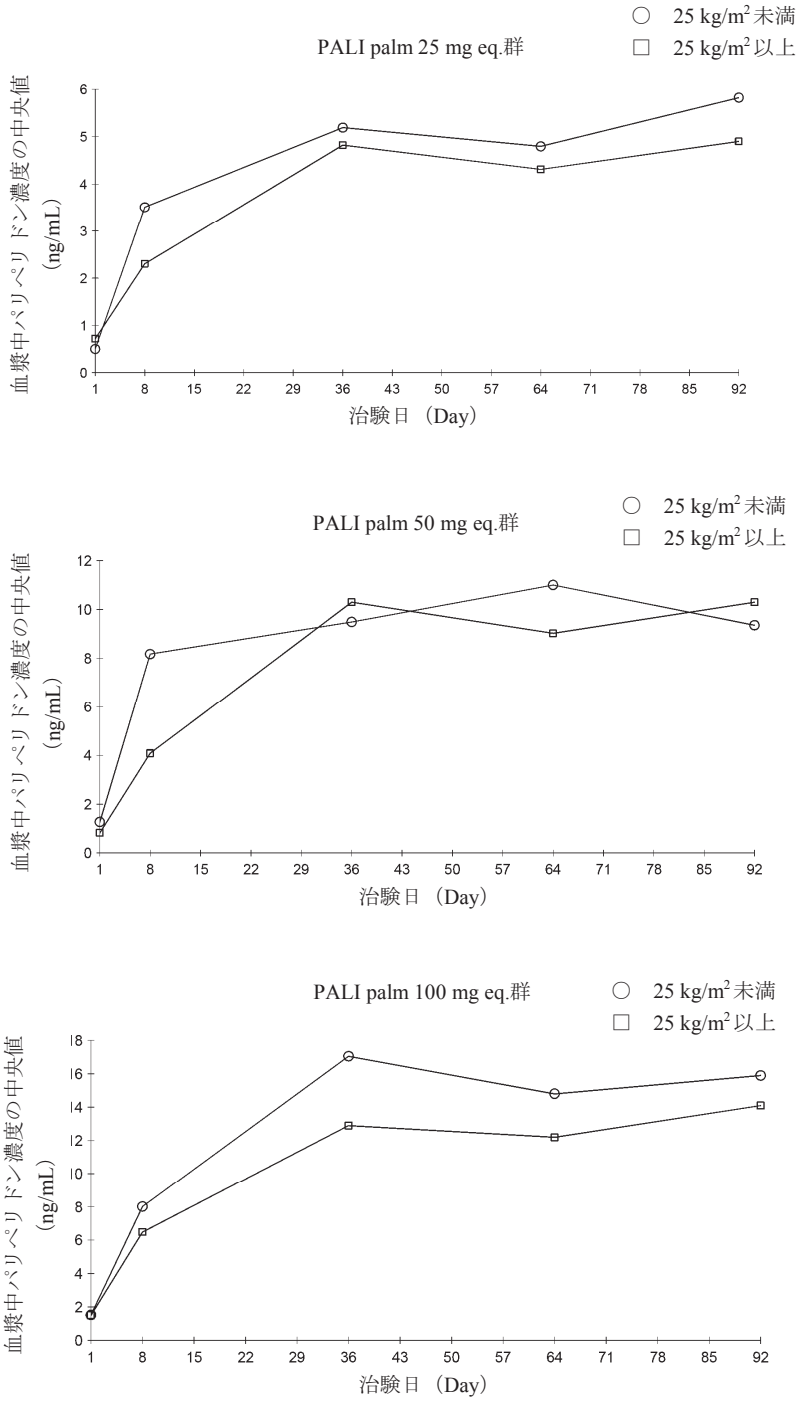
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書 Figure 4

図 2.7.6.16.2-7 Day 1，8，36，64 及び 92 における 50 mg eq.に規格化した用量群別血漿中パリペリドン濃度（中央値）［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51



参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書　Attachment 2.6.4

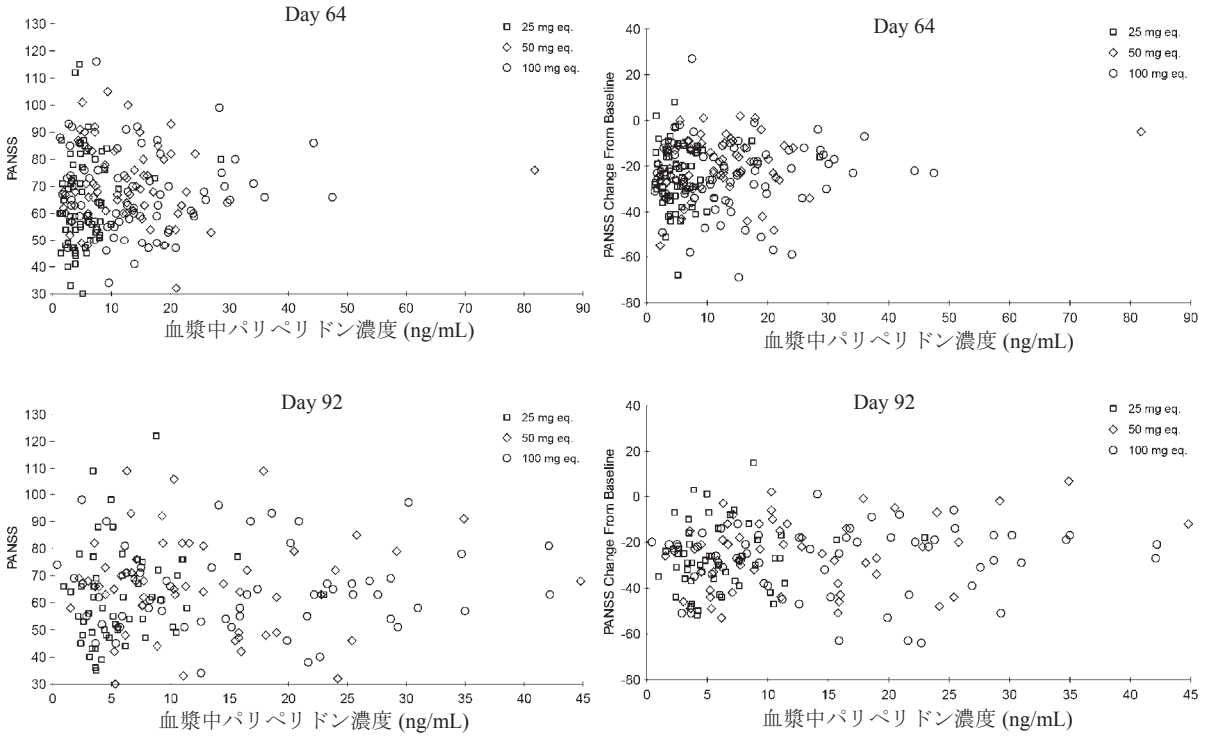
図 2.7.6.16.2-8 BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度の中央値

2)　薬物動態/薬力学の関係

Day 64 及び Day92 における PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量と血漿中パリペリドン濃度との関係を図 2.7.6.16.2-9 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

血漿中パリペリドン濃度と PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（有効性の主要評価項目）との間に明らかな傾向又は相関関係は認められなかった。



注：左上及び左下のグラフの縦軸は PANSS 総スコア，右上及び右下のグラフの縦軸は PANSS 総スコアのベースラインからの変化量
参照元：5.3.5.1.4　R092670-PSY-3004 試験　治験総括報告書　Attachment 2.6.5

図 2.7.6.16.2-9 Day 64 及び Day 92 における PANSS 総スコア及び PANSS 総スコアのベースラインからの変化量と血漿中パリペリドン濃度との関係

2.7.6.16.3　結論

本治験の結果は，統合失調症患者の治療における PALI palm の有効性にエビデンスを提供するのもである。臨床的に意義があり，かつ統計学的に有意な PANSS 総スコアの改善並びに効果不十分による中止割合の低さから，PALI palm 25，50 及び 100 mg eq.の 3 用量は有効であることが確認された。本治験で PSP の統計学的に有意な変化は認められなかったが，各用量群の CGI 変化量から全般的改善が確認された。また，PALI palm の 25～100 mg eq.での臀部筋内投与は安全で忍容性も良好であった。投与経路に関連した数件の事象を除き，パリペリドン ER の経口投与と比べ新たな有害事象の所見は認められなかった。PALI palm 100 mg eq.までの筋肉内投与において臨床的に重要な QTc 間隔延長のエビデンスは認められず，QTcLD 最大値が 480 ms を超える被験者又は QTcLD 間隔の最大延長が 60 ms を超える被験者は治験期間を通じて認められなかったことから，PALI palm の好ましい心血管系プロファイルが示唆された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a51f0 \ 1.53 \ 2012-09-13 17:51

2.7.6.17　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3007，参考資料：5.3.5.1.5）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルを固定 3 用量（25 mg eq.，100 mg eq.及び 150 mg eq.）で投与したときの有効性及び安全性を評価するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験

2.7.6.17.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.17.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）150 mg eq. を三角筋へ初回投与後に，固定 3 用量の PALI palm（25，100 及び 150 mg eq.）を三角筋又は臀部筋に 13 週間投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm による個人的及び社会的機能（主な副次評価項目）におけるベネフィットをプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm による臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）をプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm の用量反応関係及び曝露量と効果の関係を評価すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，並行群間比較，用量反応試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。

2. 本治験の DNA 研究に参加する意思の有無を示す DNA 研究用同意文書に本人の署名が得られた患者（各国の規制により許可される場合）。DNA 研究への参加は本治験に参加するための必須要件とはしなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

3. 性別を問わず年齢が 18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）の患者。

4. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。前の精神科医から入手した過去の診療録，文書又は口頭で伝えられた情報が統合失調症の診断と一致している患者。

5. スクリーニング時の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 70～120，ベースライン時に 60～120 であった患者。

6. 肥満度指数（BMI）が 17.0 kg/m^2 を超える患者。

7. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている又は禁欲している。妊娠可能な女性は組入れ前及び治験期間を通じて有効な避妊方法（処方薬のホルモン剤避妊薬，子宮内避妊具，二重バリア避妊法，男性パートナーの避妊手術）を使用する患者。

8. 女性患者は，治験薬初回投与前のベースライン時の尿妊娠検査が陰性であること。

9. 自記式質問票への回答を含め，本治験の要件を満たす又は実施する能力がある患者。質問を読むことができない場合，治験担当者が文書を読み聞かせ，自ら選択した回答にマークをつけることが可能な患者。

10. PANSS，個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP），及び CGI-S に関して盲検化された評価者が信頼性の高い判定ができるよう，米国の実施医療機関に登録された患者は十分な英会話力（聴き取り及び会話の両方）を有すること。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，第 I 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。

2. 自身による同意が困難な患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。

3. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，活性物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。

4. 異なる 2 種類の抗精神病薬を十分な量（被験者の最大耐量で最低 4 週間投与）で投与したにもかかわらず効果がみられなかった治療抵抗性のある患者。

5. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管疾患を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害，病的肥満（BMI が 40 kg/m^2 超）又はその他の全身性障害の既往若しくは合併症のある患者。

6. 経口忍容性検査を実施する必要のある場合，高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28

7. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れ，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された患者。

8. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

9. 悪性症候群の既往がある患者。

10. 自殺念慮，殺人念慮又は暴力念慮若しくは自殺行為，殺人行為又は暴力行為の重大な危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

11. 薬剤に対して生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

12. リスペリドン，パリペリドン，イントラリピッド（プラセボ）又はその添加物（大豆油，卵黄，リン脂質及びグリセロール等）に対する過敏症又はその疑いがある患者，若しくは忍容性がないことが確認されている患者。

13. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

14. 以下のいずれかの禁止療法を受けている患者。

・ スクリーニング前 1 サイクル以内の抗精神病薬注射剤の投与。

・ スクリーニング前 6 週間以内のリスペリドン持効性注射剤（LAI）の投与。

・ スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。

・ ベースライン前 10 カ月以内の PALI palm の投与。

・ ベースライン前 3 カ月以内のクロザピンの投与。

・ スクリーニング前 30 日以内の抗うつ薬である非選択的又は非可逆的モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）の投与。

・ 他の抗うつ薬をスクリーニング前 30 日間以上安定した用量で投与されていない場合。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要としなかった場合にはベースライン時の来院までにウォッシュアウトできること。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要とした場合には当該患者を本治験に登録しないこととした。

・ 二重盲検期における気分安定薬（リチウムを含む）及びあらゆる抗痙攣薬，β 遮断薬，抗パーキンソン病薬の投与。スクリーニング時にこれらの薬剤の投与を受けていた場合は Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

15. QTc 間隔の延長作用がある薬剤の使用に関連する Torsade de Pointes 又は突然死の発現リスクを増加させる既往又は合併症がある以下の患者。

・ 心拍数が 50 拍/分未満。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

・ 2 回以上の心電図検査（スクリーニング時又は過去の診療録）で，Fridericia 補正値（QTcF）間隔が 450 ms を超えて QTcF 延長が繰り返し確認された患者。

・ 洞不全症候群，完全房室ブロック，うっ血性心不全，多形性心室頻拍が認められる患者。

・ 臨床的に問題となる低カルシウム血症，低カリウム血症又は低マグネシウム血症が認められる患者。

・ QTc 間隔延長作用のある薬剤（キニジン，プロカインアミド等の Ia 群抗不整脈薬，又はアミオダロン，ソタロールなどの III 群抗不整脈薬を含む）を併用している患者。

・ 先天性 QT 間隔延長（Romano-Ward 症候群，Jervell-Lange Nielsen 症候群）を合併している患者。

16. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望している女性患者。

17. スクリーニング前 6 カ月以内又は本治験におけるランダム化の前にその他の治験薬や治験生物学的製剤の投与を受けた又は治験医療機器を使用した患者。

18. 過去 1 年間に 2 つ以上の臨床試験に登録した又は過去 6 カ月間に 1 つ以上の臨床試験に登録した患者（非介入試験，観察的研究，後向き研究を除く）。

19. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：644 例

・ 登録被験者数：652 例

・ 被験者数設定の根拠：

目標被験者数は，最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量に関して PALI palm 全用量群とプラセボ群との差が 9 ポイント以上という仮説に基づき設定した。第 III 相試験（R092670-PSY-3003 試験及び R092670-PSY-3004 試験）の結果に基づき，PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の標準偏差（SD）として 21 を用いた。
PALI palm の 3 用量群とプラセボの比較に多重性の調整を行い，全体での有意水準を両側 5% とすると，検出力 90%で 9 ポイントの群間差を検出するのに必要な被験者数は 1 群 148 例と算出された。ベースライン又はベースライン評価後の有効性評価が行われない割合を 8%と想定すると，必要な被験者数は 1 群あたり 161 例になる。

(8) 治験薬

経口忍容性検査用に，パリペリドン徐放性製剤（ER）6 mg 錠を提供した。マレーシアではリスペリドン錠も選択肢として経口忍容性検査に使用することができたが，薬局で処方され，依頼者からは提供しなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

PALI palm は 25，100 又は 150 mg eq.の懸濁性注射剤とし，プラセボは 20%のイントラリピッドを用いた。PALI palm 又はプラセボはプレフィルドシリンジ製剤として，1.5 インチ注射針，1.0 インチ注射針とともに提供した。

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 6 mg：ロット番号 0617714（処方番号：F40）

・ PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.：ロット番号 06K22 又は 07D23（処方番号：F13）

・ マッチングプラセボ：ロット番号 06K14 又は 07F12（処方番号：F00）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

過去に少なくとも 2 回以上のリスペリドン経口剤又はパリペリドン ER の投与，若しくは少なくとも 1 回以上の PALI palm 又はリスペリドン LAI の筋肉内投与の記録がない被験者，又はスクリーニング開始時に抗精神病薬が投与されていなかった被験者には，パリペリドン ER 6 mg/日（マレーシアではリスペリドン経口剤 3 mg/日を選択可能）を 4～6 日間投与し，忍容性を確認することとした。

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.17.1-1 に示す。

・ 二重盲検期

臨床評価及び被験者の投与群割付けに対して盲検化された状態の治験薬投与担当者が，Day 1，8，36 及び 64 に PALI palm 又はプラセボの投与を行った。Day 1 の初回投与は，PALI palm のいずれかの用量群にランダムに割り付けられたすべての被験者に対し PALI palm 150 mg eq.を三角筋に投与した。Day 8，36 及び 64 には治験担当医師の判断により PALI palm を臀部筋又は三角筋に投与した。その際，投与部位にかかわらず，左右交互に投与することとした。Day 1 以降に投与する固定用量は割り付けられた用量とした。プラセボ群にランダムに割り付けられた被験者には PALI palm と同じ投与日に同じ投与方法でプラセボを投与した。

三角筋内投与では体重 90 kg 以上の被験者には 1.5 インチ注射針を，90 kg 未満の被験者には 1 インチ注射針を使用し，臀部筋内投与時は体重にかかわらず 1.5 インチ注射針を使用した。

(10) 試験期間

・ スクリーニング/ウォッシュアウト期：最大 7 日間

・ 二重盲検期：13 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

・ すべての抗精神病薬は Day -1 までに中止することとした。二重盲検期間中，すべての抗精神病薬の経口剤及び注射剤を併用禁止とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

・ すべての抗精神病薬注射剤はスクリーニング前 1 サイクル以内の投与を禁止した。リスペリドン LAI はスクリーニング前 6 週間以内の投与を禁止した。

・ PALI palm 注射はベースライン前 10 カ月以内の投与を禁止した。クロザピン療法はベースライン前 3 カ月以内の施行を禁止した。非選択的又は非可逆的 MAOI は，スクリーニング前 30 日以内の投与を禁止した。

・ 向精神作用のある処方薬，ハーブ製剤及び一般用医薬品は Day -1 までにウォッシュアウトすることとし，二重盲検期を通じて併用を禁止した。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

・ 気分安定薬（リチウムを含む）及びあらゆる抗痙攣薬は Day -1 までにウォッシュアウトすることとし，二重盲検期を通じて投与を禁止することとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

・ 抗パーキンソン病薬を Day -1 までにウォッシュアウトすることとし，ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。錐体外路症状（EPS）が発現又は悪化した場合には，治験担当医師は抗パーキンソン病薬による治療を開始してもよいこととした。その後の来院時には，抗パーキンソン病薬投与継続の必要性を決定することとした。次の抗パーキンソン病薬は併用可能とした（トリヘキシフェニジル，benztropine，ビペリデン又は抗コリン作用を有する抗ヒスタミン薬）。

・ 抗うつ薬は，スクリーニング開始前 30 日間以上安定した用量で投与されている場合のみ二重盲検期に継続可能とした。

(13) 有効性評価

1. 主要評価項目

・ PANSS

2. 副次評価項目

・ PSP

・ CGI-S

3. その他の評価項目

・ 治療効果の発現時期

・ PANSS レスポンダーレート

・ PANSS 下位評価尺度

・ 睡眠改善度（Sleep VAS）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

(14) 安全性評価

- 有害事象
- プロラクチン値測定及び妊娠可能な女性に対する妊娠検査を含む臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
- バイタルサイン（血圧，脈拍数及び体温）
- 体重，BMI，及び胴囲
- 診察所見
- 12 誘導心電図
- EPS 評価尺度：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）
- 注射部位の評価及び被験者による注射時の疼痛の評価

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度－時間プロファイルを検討するためにスパースサンプリングを行った。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性の解析対象集団：ランダム化され，かつ二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者
- Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：ランダム化され，かつ二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，二重盲検期のベースライン時及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価（PANSS，PSP 又は CGI-S）を実施した被験者

2. 有効性評価

- 全体の第 1 種の過誤確率が 5%（両側）となるように，主要評価項目（最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）及び主な副次評価項目（最終評価時における PSP 総スコアのベースラインからの変化量）に関する PALI palm 全用量とプラセボとの比較を行った。
- 多重性の調整には parallel gatekeeping 法を用い，2 つの評価項目間の多重性は Bonferroni 法を用いて調整し，各評価項目における PALI palm の 3 用量とプラセボとの比較の多重性は Dunnet 法を用いて調整した（以下，Dunnett-Bonferroni-based parallel gatekeeping 法）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

・ 各評価時及び最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の解析には，投与群及び国を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。last observation carried forward（LOCF）法により欠測値を補完したデータについて解析した。治療効果の群間差は変化量の最小二乗平均値の差に基づいて求めた。PALI palm の 3 用量群とプラセボ群との比較では Dunnett 法で多重性を調整した検定を用いた。PALI palm の各用量群の変化量の最小二乗平均値におけるプラセボとの差について多重性を調整しない両側 95%信頼区間（CI）を示した。また，PALI palm の用量反応関係の評価及び用量選択の検討において，PALI palm の 3 用量群間の比較では多重性を調整しない解析を実施した。

・ 主な副次評価項目（最終評価時における PSP スコアの変化量）の解析には，投与群及び国を因子とし，ベースライン時の PSP スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いた。

・ 最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量を順位化し，投与群及び国を因子とし，ベースライン時の CGI-S スコアを共変量とした ANCOVA を用いて投与群間の比較を行った。最終評価時における PANSS 下位評価尺度スコア及び sleep VAS スコアのベースラインからの変化量について，投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を用いて投与群間の比較を行った。最終評価時における PSP スコアが 71 点以上に到達した被験者の割合及び PANSS レスポンダー（PANSS 総スコアが 30%以上改善した被験者）の割合について，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の比較を行った。

3. 安全性評価

・ 有害事象の発現例数及び発現割合を要約した。

・ 臨床検査値，バイタルサイン測定値，心電図，体重及び BMI のベースラインからの変化量を投与群別に要約し，プロラクチン値は男女別に要約した。あらかじめ規定した基準に基づき，臨床検査値，バイタルサイン，起立性変化及び心電図パラメータについて，基準値からの逸脱が認められた被験者数を要約した。

・ 治験担当医師による注射部位の評価では度数分布を，被験者による注射時の疼痛の評価では VAS スコアの記述統計量を示した。

4. 薬物動態

・ すべての実薬投与群において，各採血時点における血漿中パリペリドン，リスペリドン及び PALI palm 濃度の記述統計量［被験者数，平均値，SD，変動係数（%CV），中央値，最小値，最大値］を算出した。

・ 薬物動態の結果については，統計的手法による投与群間の比較は実施しなかった。

・ 定常状態の到達を探索的に検討するために，血漿中パリペリドン濃度実測値の推移図を示した。また，用量群別の血漿中パリペリドン濃度の中央値の推移を個別値とともに線形プロットで示した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

- Day 64 における血漿中パリペリドン濃度（平均値±SD）を用量群別，用量群及び BMI 区分別（正常：25 kg/m²未満，過体重：25～30 kg/m²未満，肥満：30 kg/m²以上）に示した。
- 血漿中パリペリドン濃度測定値（中央値）の推移を用量群及び BMI 区分別に示した。

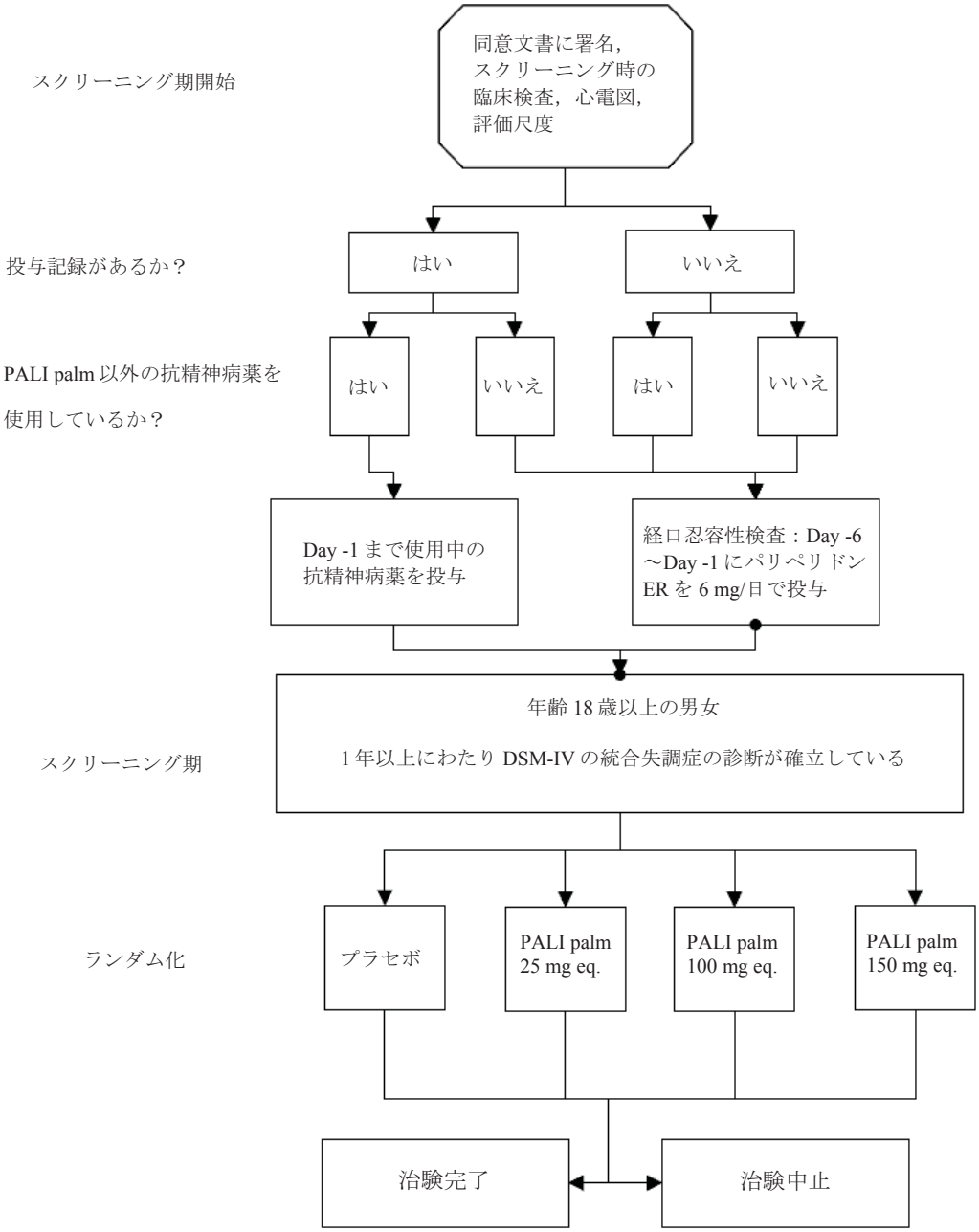
(17) 実施国及び実施施設数

- 実施国：米国，ロシア，ルーマニア，ウクライナ，台湾，韓国，マレーシア，セルビア
- 施設数：72 施設

(18) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28



注：治験薬は 4 回投与した。PALI palm 150 mg eq.又はプラセボの初回投与後，Day 8，36 及び 64 にプラセボ又は PALI palm の固定 3 用量（25，100 又は 150 mg eq.）を筋肉内投与した。治験薬の初回投与は三角筋に投与し，それ以降の投与は治験担当医師の判断により三角筋又は臀部筋のいずれかに投与した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.17.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング / ウォッシュアウト期 [a]		二重盲検期									治験完了/中止時 [c]
週（Week）	-1		ベースライン [b]				1	2	3	5	9	13
来院（Visit）[d]	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
治験日（Day）	−7〜−1		1	2	4	6	8	15	22	36	64	92
スクリーニング / 管理に関する手順												
同意文書取得（治験）	X											
ファーマコゲノミクスの同意文書取得	X											
選択/除外基準	X		X**									
既往歴，精神病歴及び薬物治療歴 [e]	X											
精神医学的評価	X											
診察所見	X											X
ランダム化割付け			X**									
入院 [f]			X**	X	X	X	X					
治験薬投与												
経口忍容性検査用薬投与 [g]	X											
治験薬投与 [h]			X				X			X	X	
治験薬使用記録			X				X			X	X	
薬物動態評価手順												
薬物動態評価用血液サンプル採取 [i]			X**	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ファーマコゲノミクスに関する手順												
ファーマコゲノミクス用血液サンプル採取 [j]			X**									
有効性評価手順												
PANSS	X		X**		X		X		X	X	X	X
CGI-S			X**		X		X		X	X	X	X
PSP			X**				X		X	X	X	X
Sleep VAS	X		X**				X		X	X	X	X
追加評価												
医療資源利用状況に関する質問票			X**									X
安全性評価手順												
バイタルサイン [k]	X		X**				X					X
体重	X		X**									X
BMI	X											
身長	X											
胴囲測定			X									X
臨床検査（空腹時）[l]	X		X**							X		X
女性における妊娠検査 [m]	X		X**							X	X	X
心電図 [n]		X	X**				X			X		X
SAS, BARS, AIMS[o]	X		X**				X					X
併用薬	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射時の疼痛の評価：被験者 [p]			X				X			X	X	
注射部位評価：治験担当医師 [q]			X				X			X	X	X
有害事象 [r]	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

a：スクリーニングは経口忍容性検査（必要な場合）を含めて，ランダム化及び被験者の二重盲検期への組入れの 7 日前までの期間に実施した。これにより，すべてのスクリーニング手順及び併用禁止精神作用薬のウォッシュアウトに十分な時間が確保された。経口忍容性検査（必要な場合）は 4～6 日間かけて実施され，ウォッシュアウトの期間と重なった。被験者はスクリーニング期間中，任意で入院した。

b**：ベースライン手順は Day 1（Visit 3）に実施した。“**”のマークが付されている手順は，治験薬の初回投与前に完了した。

c：これらの手順は，治験の最終日又は被験者の中止時に実施した。

d：Visit 3（Day 1）及び Visit 7（Day 8）は規定された来院日に実施された。Visit 5（Day 4）は予定された来院日の前後 1 日以内に実施された。Visit 7（Day 8）以降の来院は予定された来院日の前後 3 日以内に実施された。

e：喫煙歴も記録した。

f：ベースラインから Day 8（Visit 7）までは入院が義務づけられ，あらかじめ規定された基準を満たした被験者は，治験担当医師の判断に基づき Day 8 における治験薬投与後は退院させた。

g：過去にリスペリドン経口剤又はパリペリドン ER の少なくとも 2 回以上の投与経験，若しくはリスペリドン LAI 又は PALI palm 筋肉内投与の少なくとも 1 回以上の投与経験のうちいずれかが記録された原資料が存在しない被験者すべてに対し，忍容性確認のために，治験薬初回投与の前に，スクリーニング期間中にパリペリドン ER 6 mg/日を 4～6 日間投与する経口忍容性検査を実施した。経口忍容性検査の詳細を症例報告書に記録した。本剤に忍容性があることが確認された被験者のみ投与群へのランダム化割付けに適格となった。

h：実薬群（PALI palm 25，100 又は 150 mg eq.）に割り付けられたすべての被験者に対し，Day 1 に PALI palm 150 mg eq.を三角筋に投与した。それ以降の治験薬投与は治験担当医師の判断により三角筋又は臀部筋のいずれかに投与した。その際，注射部位は左右交互に投与することとした。

i：治験薬投与日には治験薬投与前に，予定された薬物動態評価用血液サンプルを採取した。心電図を記録した日には，可能な限り心電図検査後直ちに薬物動態評価用血液サンプルを採取した。薬物動態解析のための採血の正確な日時を中央検査機関が指定する様式に記録した。

j：ファーマコゲノミクス研究用血液サンプル（10 mL）は，この手順に同意した被験者から，ベースライン又はベースライン評価後のいずれかの時点で採取した。ファーマコゲノミクス研究への参加は任意とした。

k：体温はベースラインにおいてのみ測定し，CRF に記録した。血圧及び心拍数は，仰臥位で 5 分間安静にした後に測定し，次に 2 分間立位をとった後に測定した。仰臥位及び立位でのいずれの測定も同側の腕で行った。脈拍数は自動測定装置で測定し，手動で測定する場合には 1 分間測定とした。採血を行う来院時には，バイタルサイン及び心電図測定を最初に完了した。

l：コレステロール検査項目及び空腹時血漿グルコースを含む血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査。空腹時インスリン及び C-ペプチドの測定をベースライン及び Visit 12（Day 92）又は中止時に実施した。プロラクチンはスクリーニング時，ベースライン，Day 36 及び Day 92 又は中止時に測定した。脂質検査項目は，スクリーニング時及び治験完了時の評価又は中止時にのみ血液生化学検査に含めた。

m：妊娠可能な女性については，スクリーニング時及び Visit 12（Day 92）又は中止時，並びに Day 8 を除く各治験薬投与の前に尿妊娠検査を実施した。

n： 治験薬の初回投与前に心電図を 3 回記録した。うち 2 回はスクリーニング期間中に（少なくとも 24 時間は測定間隔をあけて）記録し，3 回目は Day 1（Visit 3）におけるベースライン来院時に記録した。追加の心電図を Visit 7，10 及び 12（Day 8，36 及び 92）又は中止時に記録した。 心電図は各測定日のほぼ同時刻に記録し，日内変動及び食事の影響を最小限に抑えるために，前夜から絶食して測定日の早めの時刻に測定することが推奨された。Day 1，8，36 及び 92 には，心電図を記録した後，可能な限り速やかに薬物動態用血液サンプル採取を行った。

o：SAS=Simpson-Angus EPS 評価尺度，AIMS=異常不随意運動評価尺度，BARS=Barnes アカシジア評価尺度

p：被験者は VAS（visual analog scale）を用いて注射時の疼痛を評価した。

q：治験薬投与担当者以外の治験実施医療機関のスタッフが，注射部位の発赤，疼痛，腫脹，硬結を評価した。

r：有害事象の記録は，同意取得から治験にかかわる最後の手順を完了した時点まで継続した。

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 3

2.7.6.17.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には，652 例の被験者が組み入れられ，PALI palm の固定 3 用量（PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）又はプラセボのいずれかの投与群に 1:1:1:1 の割合でランダム化された。

中止理由を表 2.7.6.17.2-1 に示す。

ランダム化された 652 例のうち 333 例（51%）が 13 週間の治験を完了した。PALI palm 群（52%～55%）はプラセボ群（43%）に比べ治験完了の割合が高かった。効果不十分による中止の割合は PALI palm 群（14%～19%）に比べプラセボ群（27%）で高かった。

効果不十分及び有害事象以外の理由による中止の割合は投与群間を通じて同程度であった。その他の理由で中止した 7 例の内訳は，投獄中が 3 例，併用禁止薬の使用が 2 例，安全性の問題による治験担当医師の判断が 1 例，併用薬の漸減中止期間が短すぎたためが 1 例であった。

表 2.7.6.17.2-1 中止理由［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)	合計 (N=652) n (%)
治験完了	71 (43)	83 (52)	89 (54)	90 (55)	333 (51)
治験中止	93 (57)	77 (48)	76 (46)	73 (45)	319 (49)
効果不十分	45 (27)	31 (19)	28 (17)	23 (14)	127 (19)
被験者による選択（同意撤回）	26 (16)	23 (14)	28 (17)	30 (18)	107 (16)
有害事象	11 (7)	10 (6)	10 (6)	13 (8)	44 (7)
追跡不能	9 (5)	12 (8)	6 (4)	6 (4)	33 (5)
妊娠	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
その他	2 (1)	1 (1)	3 (2)	1 (1)	7 (1)

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 5

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.17.2-2 に示す。

ランダム化された全 652 例が安全性の解析対象集団とされた。このうちベースライン及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた 636 例（98%）が ITT 解析対象集団に採用された。

表 2.7.6.17.2-2 解析対象集団の内訳［ランダム化された被験者］

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)	合計 (N=652) n (%)
ランダム化された被験者	164 (100)	160 (100)	165 (100)	163 (100)	652 (100)
安全性の解析対象集団	164 (100)	160 (100)	165 (100)	163 (100)	652 (100)
ITT 解析対象集団	160 (98)	155 (97)	161 (98)	160 (98)	636 (98)

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 4

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.17.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.17.2-4 に示す。

被験者の過半数が男性であった（67%）。年齢範囲は 18～70 歳，平均年齢は 39.4 歳であり，65 歳を超える被験者は 3 例（1%未満）であった。白人が 54%，黒人が 30%，アジア人が 14%を占めた。BMI 区分で BMI 正常が 44%，過体重が 32%，肥満が 24%であった。

すべての被験者は統合失調症と診断され，主たる統合失調症の病型は妄想型（88%）であり，診断時の平均年齢は 25.4 歳であった。

ベースライン時の PANSS 総スコアは 61～131 ポイントであり，平均値（SD）は 87.1（11.21）ポイントであった。49%の被験者は CGI-S スコアに基づき治験担当医師により「やや重度」以上と判定された。

94%の被験者は精神病による入院歴が 1 回以上，44%の被験者が 4 回以上であった。本治験のための入院期間（中央値）は，各投与群において 8.0 日又は 9.0 日（範囲：1～103 日）であり，治験実施計画書に規定されている必須の入院期間 8 日（Day 1～Day 8）とほぼ同様であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)	合計 (N=636)
年齢 (歳)					
N	160	155	161	160	636
分類， n (%)					
18-25	20 (13)	14 (9)	17 (11)	16 (10)	67 (11)
26-50	112 (70)	119 (77)	124 (77)	121 (76)	476 (75)
51-65	27 (17)	22 (14)	19 (12)	22 (14)	90 (14)
>65	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)	3 (<1)
平均値 (SD)	39.9 (10.98)	39.5 (10.31)	38.8 (10.37)	39.4 (10.76)	39.4 (10.59)
中央値	40.5	39.0	39.0	39.0	40.0
範囲	(19;67)	(20;63)	(18;70)	(18;69)	(18;70)
性別， n (%)					
N	160	155	161	160	636
男性	106 (66)	111 (72)	107 (66)	103 (64)	427 (67)
女性	54 (34)	44 (28)	54 (34)	57 (36)	209 (33)
人種， n (%)					
N	160	155	161	160	636
白人	87 (54)	86 (55)	86 (53)	84 (53)	343 (54)
黒人	49 (31)	42 (27)	51 (32)	50 (31)	192 (30)
アジア系	24 (15)	24 (15)	22 (14)	22 (14)	92 (14)
アメリカインディアン，アラスカ先住民	0	2 (1)	0	2 (1)	4 (1)
その他	0	1 (1)	2 (1)	2 (1)	5 (1)
民族，n (%)					
N	160	155	161	160	636
ヒスパニック又はラテン系	4 (3)	5 (3)	5 (3)	5 (3)	19 (3)
ヒスパニック又はラテン系以外	156 (98)	150 (97)	156 (97)	155 (97)	617 (97)
体重(kg)					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	78.2 (17.19)	80.8 (20.39)	77.2 (18.32)	78.2 (16.78)	78.6 (18.21)
中央値	76.2	76.5	75.3	75.7	76.0
範囲	(39;129)	(49;148)	(38;138)	(40;123)	(38;148)
身長 (cm)					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	170.5 (9.43)	173.1 (9.59)	170.7 (9.79)	171.2 (9.16)	171.3 (9.53)
中央値	170.2	173.0	171.0	172.4	172.0
範囲	(150;201)	(149;203)	(148;193)	(145;196)	(145;203)
BMI (kg/m^2)					
N	160	155	161	160	636
区分，n (%)					
正常　25 未満	61 (38)	73 (47)	75 (47)	69 (43)	278 (44)
過体重　25～30 未満	59 (37)	40 (26)	53 (33)	53 (33)	205 (32)
肥満　30 以上	40 (25)	42 (27)	33 (20)	38 (24)	153 (24)
平均値 (SD)	26.83 (5.129)	26.77 (5.378)	26.36 (5.234)	26.65 (5.209)	26.65 (5.228)
中央値	26.45	25.60	25.70	25.80	25.80
範囲	(16.7;39.9)	(16.2;39.9)	(17.3;47.0)	(16.4;39.9)	(16.2;47.0)
現在の喫煙状況，n (%)					
N	160	155	161	160	636
あり	101 (63)	110 (71)	105 (65)	103 (64)	419 (66)
なし	59 (37)	45 (29)	56 (35)	57 (36)	217 (34)

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)	合計 (N=636)
統合失調症病型，n (%)					
N	160	155	161	160	636
妄想型 (295.30)	135 (84)	137 (88)	146 (91)	140 (88)	558 (88)
解体型 (295.10)	7 (4)	5 (3)	3 (2)	2 (1)	17 (3)
緊張型 (295.20)	1 (1)	1 (1)	0	0	2 (<1)
鑑別不能型 (295.90)	16 (10)	10 (6)	10 (6)	18 (11)	54 (8)
残遺型 (295.60)	1 (1)	2 (1)	2 (1)	0	5 (1)
統合失調症診断時年齢（歳）					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	26.0 (8.12)	24.4 (7.04)	26.0 (9.37)	25.0 (7.86)	25.4 (8.16)
中央値	23.5	23.0	24.0	23.0	23.0
範囲	(13;51)	(13;48)	(6;68)	(8;50)	(6;68)
ベースライン PANSS 総スコア					
N	160	155	161	160	636
平均値 (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)	86.2 (10.77)	88.4 (11.70)	87.1 (11.21)
中央値	86.0	86.0	86.0	88.0	86.0
範囲	(65;113)	(61;119)	(61;112)	(64;131)	(61;131)
ベースライン CGI-S，n (%)					
N	160	154	161	160	635
軽度	2 (1)	3 (2)	8 (5)	3 (2)	16 (3)
中等度	75 (47)	79 (51)	81 (50)	72 (45)	307 (48)
やや重度	73 (46)	60 (39)	68 (42)	74 (46)	275 (43)
重度	10 (6)	12 (8)	4 (2)	11 (7)	37 (6)
入院歴 [a]，n (%)					
N	160	155	161	160	636
0 回	8 (5)	11 (7)	8 (5)	14 (9)	41 (6)
1 回	30 (19)	26 (17)	32 (20)	26 (16)	114 (18)
2 回	30 (19)	25 (16)	31 (19)	28 (18)	114 (18)
3 回	20 (13)	21 (14)	29 (18)	18 (11)	88 (14)
4 回以上	72 (45)	72 (46)	61 (38)	74 (46)	279 (44)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は回数から除外した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 7

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

303 例（46%）の被験者に対し経口忍容性検査を実施し，171 例の被験者（56%）にパリペリドン ER を 6 回投与した。経口忍容性検査を実施した被験者の割合は投与群間で均衡がとれていた。

二重盲検期での治験薬投与回数を表 2.7.6.17.2-5 に，総曝露期間を表 2.7.6.17.2-6 に，二重盲検期での治験薬の注射部位を表 2.7.6.17.2-7 に示す。

PALI palm 群の半数以上（56%～61%）の被験者は，予定していた 4 回の治験薬投与をすべて二重盲検期で受けた。プラセボ群では 4 回の投与をすべて受けた被験者は PALI palm 群よりも少なく（48%），プラセボ群で中止の割合が高かったことと整合した。

PALI palm の平均曝露期間は 65.1～67.3 日であり，3 用量群間でほぼ同様であった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-5 二重盲検期での治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)
投与回数				
1	19 (12)	16 (10)	16 (10)	16 (10)
2	48 (29)	37 (23)	35 (21)	34 (21)
3	19 (12)	17 (11)	13 (8)	17 (10)
4	78 (48)	90 (56)	101 (61)	96 (59)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 13

表 2.7.6.17.2-6 総曝露期間（日数）［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=164)	PALI palm 25 mg eq. (N=160)	PALI palm 100 mg eq. (N=165)	PALI palm 150 mg eq. (N=163)
総曝露期間，日数				
N	164	160	165	163
区分，n (%)				
≤7	11 (7)	9 (6)	7 (4)	9 (6)
8 - 35	48 (29)	35 (22)	37 (22)	29 (18)
36 - 63	18 (11)	15 (9)	13 (8)	20 (12)
64 - 91	23 (14)	28 (18)	24 (15)	25 (15)
≥92	64 (39)	73 (46)	84 (51)	80 (49)
平均値 (SD)	58.1 (35.51)	65.1 (33.36)	67.3 (34.21)	67.2 (33.65)
中央値	68.5	90.0	92.0	91.0
範囲	(3;115)	(2;100)	(3;143)	(2;123)

注：総曝露期間は被験者が本試験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 14

4 例（プラセボ群 1 例，PALI palm 25 mg eq.群 1 例，150 mg eq.群 2 例）を除く全被験者において初回投与が三角筋に行われた。初回投与が臀部筋に行われた 4 例は米国の 1 実施医療機関に登録された被験者であり，ベースライン時の BMI 区分では 2 例は過体重，2 例は肥満であった。

治験薬投与を 2 回以上受けた 585 例のうち，250 例（43%）はすべての治験薬投与が三角筋に，他の 250 例（43%）は初回投与が三角筋に，その後の投与が臀部筋に行われた。

米国及び台湾の実施医療機関に登録された被験者の多くでは，初回投与に続きその後の投与も三角筋に行われた。治験薬投与を 2 回以上受けた被験者のうち，すべての治験薬投与が三角筋に行われた被験者の割合は米国で 61%（170/278 例），台湾で 89%（32/36 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-7 二重盲検期での治験薬の注射部位［安全性の解析対象集団］

来院 注射部位	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)
Day 1	164	160	165	163
臀部筋	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)
三角筋	163 (99)	159 (99)	165 (100)	161 (99)
Day 8	145	144	149	147
臀部筋	61 (42)	75 (52)	73 (49)	69 (47)
三角筋	84 (58)	69 (48)	76 (51)	78 (53)
Day 36	97	107	114	113
臀部筋	49 (51)	64 (60)	62 (54)	64 (57)
三角筋	48 (49)	43 (40)	52 (46)	49 (43)
Day 64	78	90	101	96
臀部筋	40 (51)	54 (60)	55 (54)	59 (61)
三角筋	38 (49)	36 (40)	46 (46)	37 (39)

注：割合は各来院における被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 15

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS（最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）

最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.17.2-8 及び表 2.7.6.17.2-9 に，最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値を図 2.7.6.17.2-1 に示す。

ベースラインからの変化量の中央値及び平均値から，すべての投与群において最終評価時に PANSS 総スコアの低下がみられ，精神神経症状の重症度の改善が示された。

Dunnett 検定を用いた ITT LOCF 解析により，PALI palm の 3 用量群はいずれもプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（25 mg eq.群：p=0.034；100 mg eq.群：p<0.001；150 mg eq.群：p<0.001）。

PALI palm 用量群とプラセボ群の最小二乗平均値の差は，PALI palm 25 mg eq.群で-5.1，100 mg eq.群で-8.7，150 mg eq.群で-9.8 であった。

主要評価項目では用量反応関係がみられ，最終評価時における PANSS 総スコアの平均減少量（改善）は，PALI palm 25 mg eq.群で-8.0，100 mg eq.群で-11.6 に，150 mg eq.群で-13.2 と段階的に増加した。

最終評価時における PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値は PALI palm の用量増加に伴い減少することが明確に示された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-8 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

評価項目：PANSS 総スコア	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
ベースライン				
N	160	155	161	160
平均値 (SD)	86.8 (10.31)	86.9 (11.99)	86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
中央値 (範囲)	86.0 (65;113)	86.0 (61;119)	86.0 (61;112)	88.0 (64;131)
最終評価時				
N	160	155	161	160
平均値 (SD)	83.9 (21.44)	78.8 (19.88)	74.6 (18.06)	75.2 (18.59)
中央値 (範囲)	83.0 (30;140)	76.0 (40;161)	72.0 (41;123)	73.5 (34;140)
ベースラインからの変化量				
N	160	155	161	160
平均値 (SD)	-2.9 (19.26)	-8.0 (19.90)	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
中央値 (範囲)	-4.0 (-48;51)	-11.0 (-54;87)	-12.0 (-65;26)	-15.0 (-71;41)
p 値 (プラセボ群との差) [a]		0.034	<0.001	<0.001
最小二乗平均値の差 (SE)		-5.1 (2.01)	-8.7 (2.00)	-9.8 (2.00)
95% CI [b]		(-9.01;-1.10)	(-12.62;-4.78)	(-13.71;-5.85)

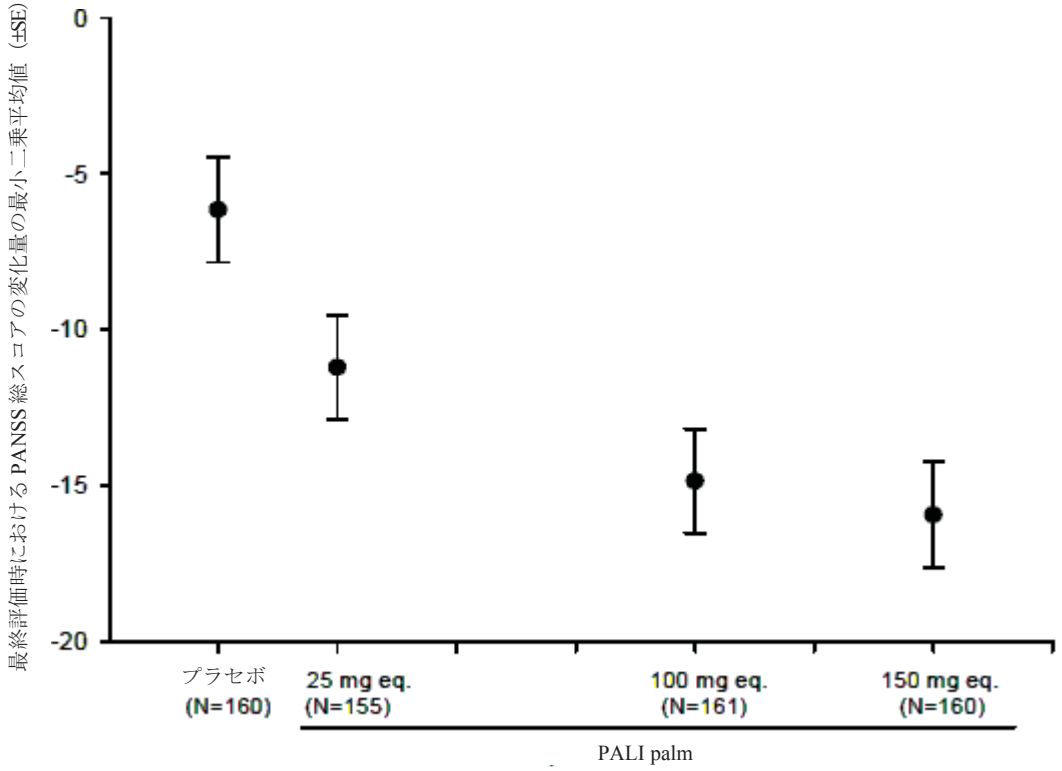
a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。p 値はプラセボとの比較で Dunnett 検定により多重性を調整した。
b：95%信頼区間は多重性を調整していない。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 17

表 2.7.6.17.2-9 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量：PALI palm 群間対比較［ITT 解析対象集団］

	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
ベースライン			
N	155	161	160
平均値 (SD)	86.9 (11.99)	86.2 (10.77)	88.4 (11.70)
中央値 (範囲)	86.0 (61;119)	86.0 (61;112)	88.0 (64;131)
最終評価時			
N	155	161	160
平均値 (SD)	78.8 (19.88)	74.6 (18.06)	75.2 (18.59)
中央値 (範囲)	76.0 (40;161)	72.0 (41;123)	73.5 (34;140)
ベースラインからの変化量			
N	155	161	160
平均値 (SD)	-8.0 (19.90)	-11.6 (17.63)	-13.2 (18.48)
中央値 (範囲)	-11.0 (-54;87)	-12.0 (-65;26)	-15.0 (-71;41)
p 値（PALI palm 25 mg eq.との差）[a,b]		0.071	0.019
最小二乗平均値の差（SE）		-3.6 (2.01)	-4.7 (2.02)
95% CI		(-7.60;0.31)	(-8.69;-0.77)
p 値（PALI palm 100 mg eq.との差）[a,b]			0.588
最小二乗平均値の差（SE）			-1.1 (2.00)
95% CI			(-5.01;2.85)

a：投与群及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しない PALI palm 群間での比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28



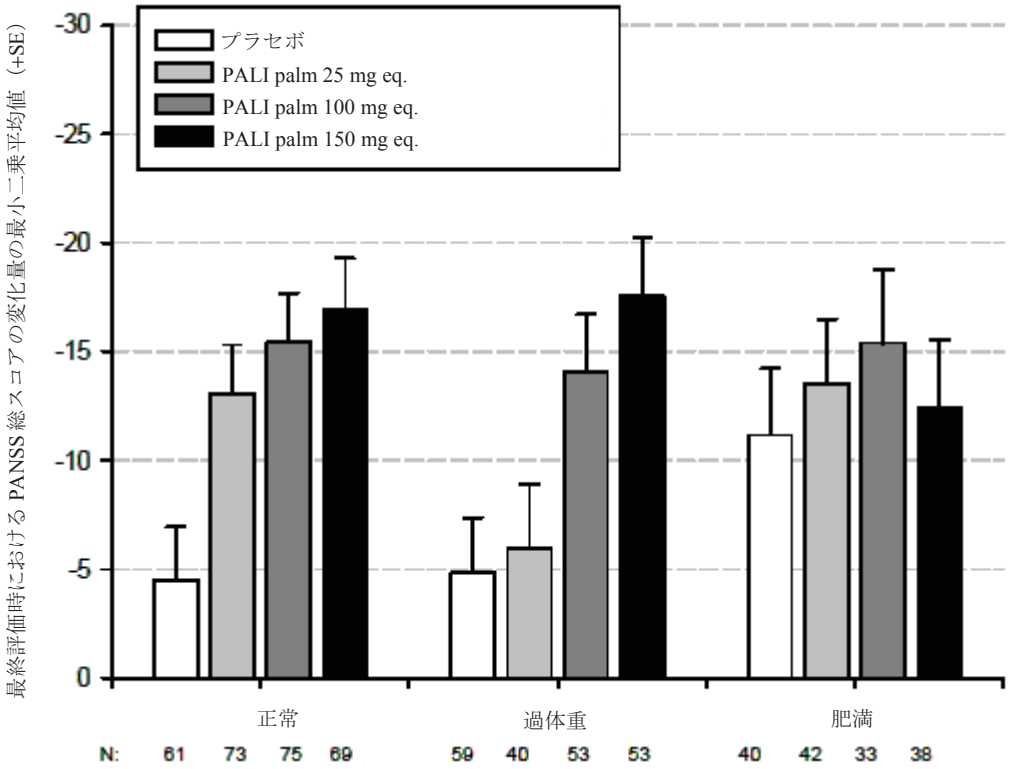
注：モデルは投与群及び国に関する固定効果を含み，ベースライン PANSS 総スコアを共変量とする。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Figure 5

図 2.7.6.17.2-1 最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値［ITT 解析対象集団］

過去の試験（PSY-3003 試験及び PSY-3004 試験）において，ベースラインの BMI が治療効果に影響を与える可能性が示唆されたため，本試験においても投与群とベースライン BMI の交互作用を検討するため追加解析を行った。

ベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時における PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値を図 2.7.6.17.2-2 に示す。プラセボとの比較において，BMI 区分が正常又は過体重の被験者は肥満被験者に比べ治療効果が大きいことが示唆されたが，投与群と BMI 区分との間に交互作用は認められなかった（p=0.154）。BMI 区分別では，最終評価時における PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値は，PALI palm の 3 群がいずれもプラセボに比べ大きかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28



注：モデルは投与群，国及びベースライン BMI 区分に関する固定効果を含み，ベースライン PANSS 総スコアを共変量とし，投与群とベースライン BMI 区分の交互作用項を含む。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Figure 7

図 2.7.6.17.2-2 ベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時における PANSS 総スコアの変化量の最小二乗平均値［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4dd2\ 1.52\ 2012-09-12 15:28

2) 副次評価項目

a) PSP（主な副次評価項目）

最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17.2-10 に，最終評価時における PSP 分類のベースラインからの規定以上の変化が認められた被験者の累積分布を図 2.7.6.17.2-3 に示す。

ベースライン時 の PSP スコアの平均値は投与群間で同程度であった（範囲：48.8～50.2）。スコアの範囲から，「社会的に有用な活動」，「個人的及び社会的関係」，「セルフケア」又は「妨害的及び攻撃的行動」の行動領域は「中等度」～「やや困難」であることが示唆された。

最終評価時における平均変化量及び変化量の中央値から，全投与群で PSP スコアのベースラインからの増加がみられ，個人的及び社会的パフォーマンスに関して機能が改善したことが示された。PSP スコアの平均変化量において，PALI palm 群では用量反応関係の傾向が認められ（PALI palm 25 mg eq.群：2.9；100 mg eq.群：6.1；150 mg eq.群：8.3），変化量（改善）はいずれもプラセボ群（1.7）より大きかった。

Dunnett-Bonferroni-based parallel gatekeeping 法を用いた ITT LOCF 解析により，PALI palm 100 mg eq.及び 150 mg eq.群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な改善を示した（100 mg eq.

群：p=0.007；150 mg eq.群：p<0.001）。PALI palm 25 mg eq.群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.509）。

表 2.7.6.17.2-10 最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

評価項目：PSP	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
ベースライン				
N	157	153	156	157
平均値 (SD)	49.7 (12.33)	49.6 (12.52)	50.2 (12.78)	48.8 (12.99)
中央値 (範囲)	50.0 (18;75)	50.0 (15;75)	50.0 (21;99)	50.0 (22;78)
最終評価時				
N	157	153	156	157
平均値 (SD)	51.5 (16.93)	52.5 (16.01)	56.3 (14.72)	57.1 (15.23)
中央値 (範囲)	50.0 (5;89)	51.0 (16;85)	55.5 (22;88)	58.0 (21;90)
ベースラインからの変化量				
N	157	153	156	157
平均値 (SD)	1.7 (15.60)	2.9 (15.29)	6.1 (13.59)	8.3 (14.69)
中央値 (範囲)	1.0 (-40;47)	4.0 (-40;43)	7.0 (-38;39)	8.0 (-44;48)
p 値（プラセボとの差）[a]		0.509	0.007	<0.001
最小二乗平均値の差（SE）		1.0 (1.50)	4.4 (1.50)	6.2 (1.49)
95% CI[b]		(-1.96;3.95)	(1.43;7.31)	(3.26;9.12)

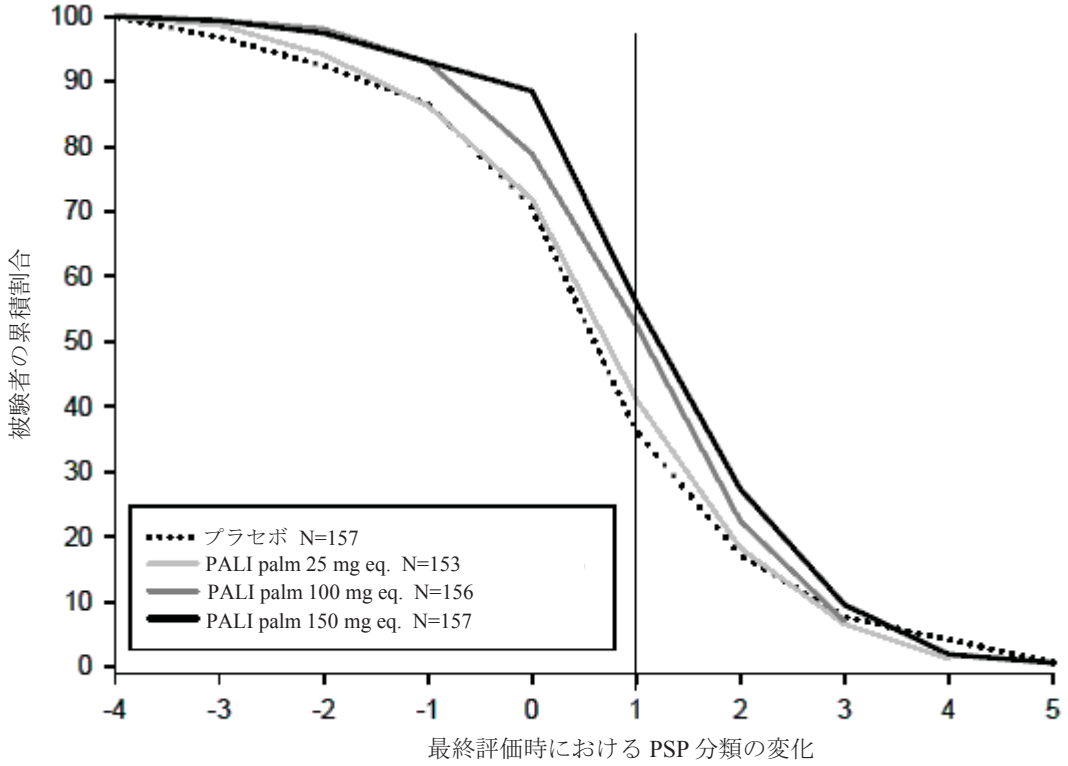
a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。p 値は，PANSS 総スコア（主要評価項目）と PSP（主な副次評価項目）の間，及びプラセボと比較した異なる用量間での多重性に関して，Dunnett-Bonferroni-based parallel gatekeeping 法を用いて調整した。
b：95%信頼区間は多重性を調整していない。
注：スコアの正の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 19

最終評価時に PSP スコアが 71 ポイント以上に達し，社会的機能障害が軽度又は社会的機能障害が認められない被験者の割合は，プラセボ群で 11.5%，PALI palm 25 mg eq.群で 12.3%，100 mg eq.群で 17.9%，150 mg eq.群で 16.6%であった。いずれの実薬群もプラセボ群との比較で統計学的に有意な差は認められなかった（すべて p≧0.115，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

二重盲検期において大多数の被験者は PSP 分類に変化がないか又は改善し，最終評価時により優れた分類に変化した。10 ポイントを 1 段階とする PSP 分類が 1 段階以上改善した被験者の累積割合は，PALI palm 100 mg eq.群（52.6%）及び 150 mg eq.群（56.1%）が PALI palm 25 mg eq.群（41.2%）であり，プラセボ群（36.3%）に比べいずれも高かった。

悪化が認められた（PSP 分類が 1 段階以上低下）被験者の累積割合は，プラセボ群が最も高く（29.3%），PALI palm 150 mg eq.群が最も低かった（11.5%）（PALI palm 25 mg eq 群 28.1%，100 mg eq.群 21.2%）。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28



参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Figure 9

図 2.7.6.17.2-3 最終評価時における PSP 分類のベースラインからの規定以上の変化が認められた被験者の累積分布［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

b)　CGI-S

最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17.2-11 に，ベースライン時及び最終評価時（LOCF）における CGI-S の重症度の頻度分布を図 2.7.6.17.2-4 に示す。

全投与群においてベースライン時の CGI-S スコア中央値は 4 又は 5（「中等度」～「やや重度」）であった。最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの変化量（低下）の中央値は PALI palm 各群で 1.0 であったが，プラセボ群では 0.0 であった。

最終評価時（LOCF）における順位化した CGI-S スコアのベースラインからの変化量の ANCOVA（多重性を調整しない）により，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（100 mg eq.群：p=0.005；150 mg eq.群：p<0.001）。PALI palm 25 mg eq.群ではプラセボ群に比べ統計学的に有意な差はなかった（p=0.140）。

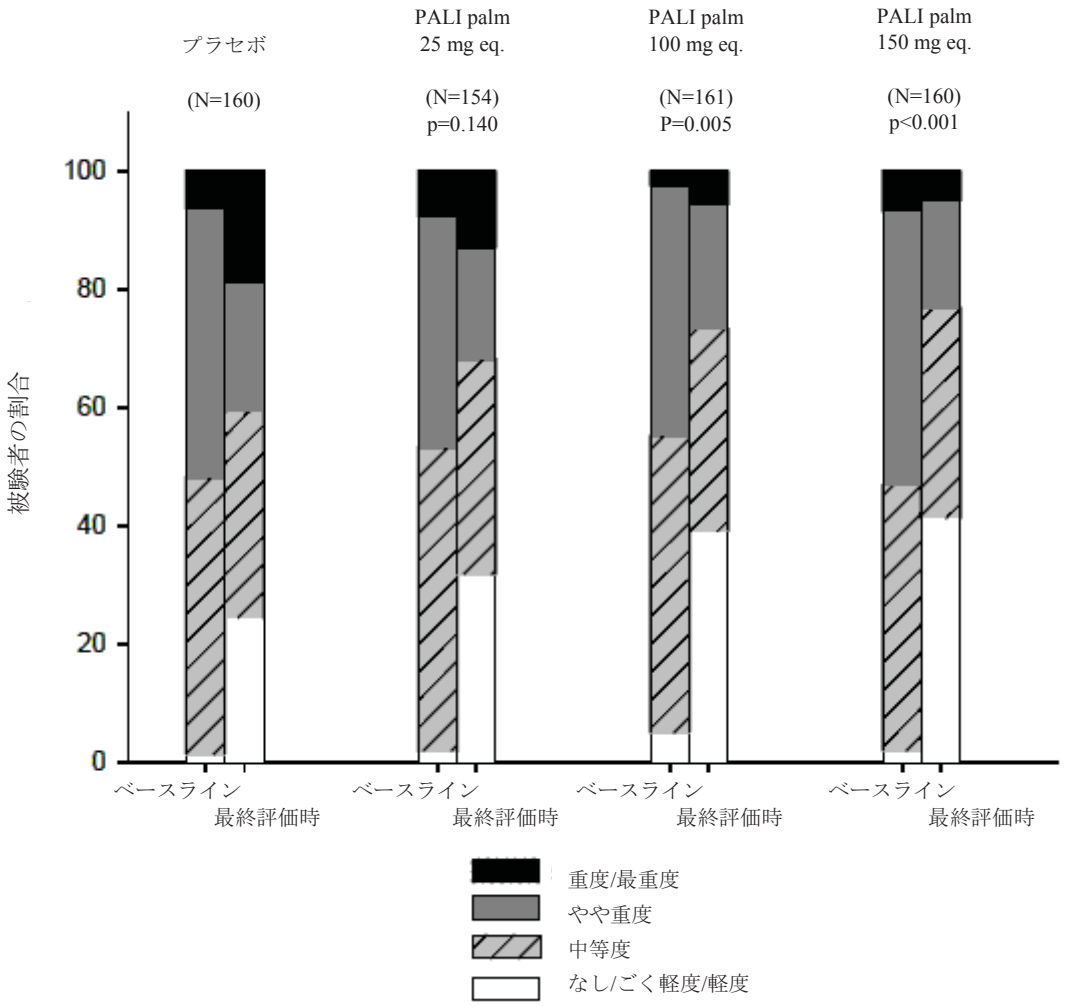
PALI palm 群では，最終評価時に「やや重度」又は「重度」に分類された被験者の割合はベースライン時に比べ明らかに低く，プラセボ群に比べても低かった。

表 2.7.6.17.2-11 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量
［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
ベースライン				
N	160	154	161	160
中央値 (範囲)	5.0 (3;6)	4.0 (3;6)	4.0 (3;6)	5.0 (3;6)
最終評価時				
N	160	154	161	160
中央値 (範囲)	4.0 (1;6)	4.0 (1;7)	4.0 (2;6)	4.0 (1;7)
ベースラインからの変化量				
N	160	154	161	160
中央値 (範囲)	0.0 (-3;2)	-1.0 (-3;2)	-1.0 (-4;2)	-1.0 (-4;3)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.140	0.005	<0.001

a：順位化した CGI-S に対して，投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA を実施した結果
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 20

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28



参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Figure 10

図 2.7.6.17.2-4 ベースライン時及び最終評価時（LOCF）における
CGI-S の重症度の頻度分布［ITT 解析対象集団］

3) その他の評価項目

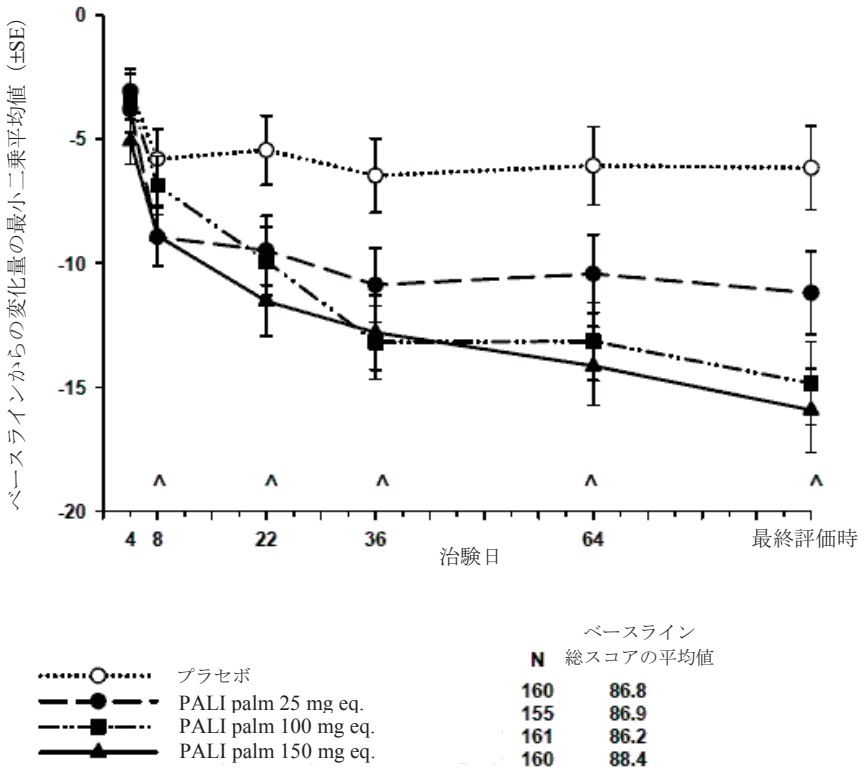
a) 治療効果の発現時期

治療効果の発現時期を図 2.7.6.17.2-5 に示す。

多重性を調整せず，各評価時点における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値，LOCF 解析）を PALI palm 各群とプラセボ群で比較した。Day 22 に初めて全 PALI palm 群ともにプラセボ群に対し統計学的に有意な改善を示し，その後の全評価時点で有意な改善が維持された。

PALI palm 25 mg eq.群及び 150 mg eq.群はプラセボに対し，Day 8 の時点から統計学的に有意な改善（PANSS 総スコアの低下）を示した。なお，PALI palm の 3 群においてすべての被験者がベースラインで PALI palm 150 mg eq.の投与を受けたことに留意すべきである。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4dd2\ 1.52\ 2012-09-12 15:28



^：PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.： PALI palm 25 mg eq.及び 150 mg eq.群では Day 8 の時点以降，PALI palm 100 mg eq.群では Day 22 の時点以降すべて p 値<0.05（多重性の調整なし）。
注：投与群及び国を因子，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づいた PALI palm とプラセボとの比較。
参照元：5.3.5.1.5 R092670-PSY-3007 試験 治験総括報告書 Figure 11

図 2.7.6.17.2-5 治療効果の発現時期：PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移-LOCF［ITT 解析対象集団］

b) PANSS レスポンダーレート

二重盲検期に PANSS 総スコアのベースラインからの減少が 30%以上であった被験者をレスポンダーと定義した。レスポンダーの割合は PALI palm 25 mg eq.群で 33.5%，100 mg eq.群で 41.0%，150 mg eq.群で 40.0%，プラセボ群で 20.0%であった。PALI palm 各群のレスポンダーの割合がプラセボ群に比べ統計学的に有意に高かった（それぞれ，p=0.007，p<0.001 及び p<0.001，国で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

c) PANSS 下位評価尺度スコアの変化

最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.17.2-12 に示す。

多重性を調整せず，最終評価時における PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量（ITT LOCF 解析）を PALI palm 各群とプラセボ群で比較した。5 つの PANSS 下位評価尺度のす

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

べてにおいて，ベースラインから最終評価時までの平均変化量では，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群がプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した（p≦ 0.010）。PALI palm 25 mg eq.群では，陰性症状及び思考解体の下位評価尺度スコアの改善がプラセボ群に比べいずれも統計学的に有意に大きかった（p≦ 0.032）。

表 2.7.6.17.2-12 最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=160)	PALI palm 25 mg eq. (N=155)	PALI palm 100 mg eq. (N=161)	PALI palm 150 mg eq. (N=160)
陽性症状				
平均ベースラインスコア（SD）	26.5 (5.47)	26.1 (5.08)	26.4 (5.08)	26.4 (4.94)
平均変化量（SD）	-2.0 (6.08)	-3.0 (6.41)	-4.3 (6.22)	-4.5 (6.33)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.108	<0.001	<0.001
陰性症状				
平均ベースラインスコア（SD）	20.4 (5.14)	20.7 (5.24)	20.6 (5.12)	21.4 (5.41)
平均変化量（SD）	-0.3 (6.00)	-1.7 (5.71)	-2.0 (4.88)	-2.8 (5.88)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.032	0.006	<0.001
思考解体				
平均ベースラインスコア（SD）	19.8 (4.33)	20.1 (4.39)	19.7 (4.63)	20.5 (5.03)
平均変化量（SD）	-0.4 (5.12)	-2.2 (4.81)	-2.6 (4.58)	-2.8 (4.77)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		<0.001	<0.001	<0.001
敵意／興奮				
平均ベースラインスコア（SD）	9.3 (3.35)	9.2 (3.14)	9.1 (3.20)	9.6 (3.36)
平均変化量（SD）	0.7 (4.67)	0.0 (4.64)	-0.9 (3.99)	-1.4 (3.87)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.100	<0.001	<0.001
不安／抑うつ				
平均ベースラインスコア（SD）	10.8 (3.33)	10.7 (3.39)	10.4 (3.40)	10.6 (3.17)
平均変化量（SD）	-0.9 (3.95)	-1.2 (3.75)	-1.8 (3.77)	-1.8 (3.76)
p 値（プラセボとの差）[a,b]		0.445	0.004	0.010

a：投与群（プラセボ，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.）及び国を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：多重性を調整しないプラセボとの比較。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
　Marder 基準に基づく下位評価項目。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 21

d) Sleep VAS

① 睡眠の質

ベースライン時の Sleep VAS（睡眠の質）の平均値は，投与群を通じてほぼ同様であり（範囲：57.5～61.2），睡眠の質の不良が示された。最終評価時における VAS スコアの平均変化量及び変化量の中央値から，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群では VAS スコアの増加がみられ，睡眠の質の改善が示された。プラセボ群及び PALI palm 25 mg eq.群では，睡眠の質に変化はない又はわずかに低下したことが示された。

多重性を調整しない ANCOVA モデルによる ITT LOCF 解析では，PALI palm 100 mg eq.群及び 150 mg eq.群における睡眠の質はプラセボに比べ統計学的に有意に改善した。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4dd2\ 1.52\ 2012-09-12 15:28

② 日中傾眠

ベースライン時の Sleep VAS（日中傾眠）の平均値は投与群を通じてほぼ同様であり（範囲：26.3～31.4），被験者は過去 7 日間の約 30%の期間に傾眠状態にいることが示された。最終評価時における VAS スコアの平均変化量及び変化量の中央値から，すべての投与群において VAS スコアの低下がみられ，日中傾眠状態の改善が示された。プラセボ群では改善が最も大きかったが（-8.8），多重性を調整しない ANCOVA モデルによる ITT LOCF 解析では，PALI palm 群における日中傾眠状態の改善は，プラセボ群に比べ統計学的に有意な差はなかった（PALI palm 25 mg eq.群：p=0.541，100 mg eq.群：p=0.340，150 mg eq.群：p=0.261）。

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 10.1 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 10.1 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.17.2-13 に示す。

有害事象の発現割合は PALI palm 群（60.0%～63.2%）とプラセボ群（65.2%）で同程度であった。

表 2.7.6.17.2-13 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)	合計 (N=652) n (%)
有害事象	107 (65.2)	101 (63.1)	99 (60.0)	103 (63.2)	410 (62.9)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
1 件以上の重篤な有害事象	23 (14.0)	15 (9.4)	22 (13.3)	13 (8.0)	73 (11.2)
投与中止に至った有害事象	11 (6.7)	10 (6.3)	10 (6.1)	13 (8.0)	44 (6.7)

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 25

高頻度に発現した有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）のうち，PALI palm 群全体（3 用量群併合後）での発現割合がプラセボ群より高かった（群間差が 1 ポイント以上）有害事象は，注射部位疼痛（7.6%及び 3.7%），浮動性めまい（2.5%及び 1.2%），鎮静（2.3%及び 0.6%），四肢痛（1.6%及び 0.0%）及び筋痛（1.0%及び 0.0%）であった。また，プラセボ群での発現割合がいずれの PALI palm 群よりも高かった（群間差が 1 ポイント以上）有害事象は，不眠症，統合失調症及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.17.2-14 に示す。大多数の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。器官別大分類で「精神障害」の有害事象を 1 件以上発現したプラセボ群 63 例のうち 17 例（27%）で高度の有害事象が認められた。PALI palm 群全体において「精神障害」の有害事象を 1 件以上発現した 147 例のうち 25 例（17%）で高度の有害事象が認められた。高度の「精神障害」の有害事象は，統合失調症，不眠症及び激越が多かった。これ以外の有害事象では，高度の有害事象が認められた被験者はいずれの投与群も 2 例以下であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	107 (65.2)					101 (63.1)					99 (60.0)					103 (63.2)					303 (62.1)				
精神障害	63 (38.4)	0	18	28	17	48 (30.0)	0	16	24	8	54 (32.7)	0	20	22	12	45 (27.6)	0	16	24	5	147 (30.1)	0	52	70	25
不眠症	27 (16.5)	0	18	9	0	19 (11.9)	0	11	6	2	16 (9.7)	0	9	6	1	21 (12.9)	0	13	7	1	56 (11.5)	0	33	19	4
統合失調症	19 (11.6)	0	1	10	8	13 (8.1)	0	0	11	2	13 (7.9)	0	1	6	6	13 (8.0)	0	3	8	2	39 (8.0)	0	4	25	10
不安	11 (6.7)	0	7	4	0	8 (5.0)	0	2	5	1	10 (6.1)	0	7	3	0	9 (5.5)	0	5	3	1	27 (5.5)	0	14	11	2
激越	11 (6.7)	0	3	6	2	12 (7.5)	0	5	5	2	8 (4.8)	0	4	3	1	6 (3.7)	0	2	4	0	26 (5.3)	0	11	12	3
精神病性障害	8 (4.9)	0	0	5	3	7 (4.4)	0	2	4	1	7 (4.2)	0	1	5	1	5 (3.1)	0	0	5	0	19 (3.9)	0	3	14	2
自殺念慮	3 (1.8)	0	0	1	2	3 (1.9)	0	0	3	0	4 (2.4)	0	3	0	1	1 (0.6)	0	1	0	0	8 (1.6)	0	4	3	1
攻撃性	2 (1.2)	0	1	0	1	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1	0	3 (0.6)	0	1	1	1
幻聴	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	0	1	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	0	1	3 (0.6)	0	0	1	2
うつ病	2 (1.2)	0	0	0	2	1 (0.6)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	1	0	1
睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
自殺企図	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	0	1	2 (0.4)	0	0	1	1
歯ぎしり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
迂遠	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
抑うつ気分	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
抑うつ症状	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
感情の平板化	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
幻覚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
関連念慮	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
リビド消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
妄想症	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
統合失調感情障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
統合失調症、妄想型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1
急性精神病	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活動性低下	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妄想性障害、被害型	1 (0.6)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
殺人念慮	1 (0.6)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	27 (16.5)	0	21	6	0	28 (17.5)	0	20	6	2	35 (21.2)	0	24	10	1	33 (20.2)	0	17	15	1	96 (19.7)	0	61	31	4
頭痛	12 (7.3)	0	10	2	0	17 (10.6)	0	12	4	1	11 (6.7)	0	6	5	0	10 (6.1)	0	8	2	0	38 (7.8)	0	26	11	1
アカシジア	8 (4.9)	0	6	2	0	2 (1.3)	0	2	0	0	8 (4.8)	0	5	3	0	9 (5.5)	0	5	4	0	19 (3.9)	0	12	7	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
神経系障害 (続き)																									
浮動性めまい	2 (1.2)	0	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	7 (4.2)	0	5	1	1	4 (2.5)	0	2	2	0	12 (2.5)	0	8	3	1
鎮静	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.3)	0	2	0	0	6 (3.6)	0	3	3	0	3 (1.8)	0	2	1	0	11 (2.3)	0	7	4	0
傾眠	3 (1.8)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	5 (3.1)	0	3	2	0	7 (1.4)	0	5	2	0
振戦	4 (2.4)	0	3	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	3 (1.8)	0	2	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0	6 (1.2)	0	4	2	0
パーキンソニズム	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	0	2	0	4 (0.8)	0	2	2	0
よだれ	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0	3 (0.6)	0	1	2	0
ジスキネジー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0	3 (0.6)	0	2	1	0
味覚異常	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
ジストニー	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	1	1	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
失神	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	1	0	1
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1	1 (0.2)	0	0	0	1
労作性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
構語障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
運動障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
錯感覚	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
睡眠の質低下	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
アテトーゼ	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	28 (17.1)	0	21	7	0	18 (11.3)	0	13	5	0	23 (13.9)	0	19	4	0	29 (17.8)	0	23	6	0	70(14.3)	0	55	15	0
嘔吐	5 (3.0)	0	5	0	0	4 (2.5)	0	3	1	0	4 (2.4)	0	3	1	0	4 (2.5)	0	4	0	0	12 (2.5)	0	10	2	0
便秘	5 (3.0)	0	3	2	0	3 (1.9)	0	2	1	0	6 (3.6)	0	6	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	11 (2.3)	0	10	1	0
歯痛	2 (1.2)	0	2	0	0	2 (1.3)	0	1	1	0	3 (1.8)	0	3	0	0	5 (3.1)	0	3	2	0	10 (2.0)	0	7	3	0
下痢	4 (2.4)	0	3	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0	4 (2.4)	0	3	1	0	4 (2.5)	0	4	0	0	9 (1.8)	0	7	2	0
悪心	4 (2.4)	0	3	1	0	3 (1.9)	0	2	1	0	3 (1.8)	0	1	2	0	3 (1.8)	0	3	0	0	9 (1.8)	0	6	3	0
上腹部痛	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	5 (1.0)	0	5	0	0
消化不良	4 (2.4)	0	3	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0	5 (1.0)	0	5	0	0
腹部不快感	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	3 (1.8)	0	1	2	0	4 (0.8)	0	2	2	0
口内乾燥	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0	4 (0.8)	0	3	1	0
痔核	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1	1	0	2 (1.2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.8)	0	3	1	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
胃腸障害 (続き)																									
口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (0.4)	0	1	1	0
胃不快感	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
腹痛	3 (1.8)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
口蓋垂腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
心窩部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
直腸出血	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
舌腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
小腸炎	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	11 (6.7)	0	8	3	0	19 (11.9)	0	10	6	3	19 (11.5)	0	13	4	2	23 (14.1)	0	14	9	0	61 (12.5)	0	37	19	5
注射部位疼痛	6 (3.7)	0	5	1	0	14 (8.8)	0	8	4	2	10 (6.1)	0	6	3	1	13 (8.0)	0	8	5	0	37 (7.6)	0	22	12	3
疲労	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	4 (2.4)	0	3	0	1	2 (1.2)	0	1	1	0	7 (1.4)	0	5	1	1
注射部位紅斑	3 (1.8)	0	3	0	0	3 (1.9)	0	1	2	0	3 (1.8)	0	2	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	7 (1.4)	0	4	3	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	2	0	0	4 (0.8)	0	2	2	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1	0	1	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	2	0	1
疼痛	2 (1.2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	0	2	0	3 (0.6)	0	0	3	0
発熱	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	3 (0.6)	0	3	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (0.4)	0	1	1	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	1	1	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
歩行障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
注射部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
注射部位刺激感	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
注射部位腫瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
不活発	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症	13 (7.9)	0	10	3	0	21 (13.1)	0	14	7	0	19 (11.5)	0	16	3	0	19 (11.7)	0	16	3	0	59 (12.1)	0	46	13	0
鼻咽頭炎	4 (2.4)	0	4	0	0	6 (3.8)	0	6	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0	12 (2.5)	0	12	0	0
上気道感染	3 (1.8)	0	3	0	0	2 (1.3)	0	2	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0	6 (3.7)	0	5	1	0	11 (2.3)	0	10	1	0
尿路感染	3 (1.8)	0	2	1	0	2 (1.3)	0	1	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0	4 (2.5)	0	4	0	0	8 (1.6)	0	6	2	0
インフルエンザ	0	0	0	0	0	3 (1.9)	0	2	1	0	2 (1.2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5 (1.0)	0	4	1	0
気管支炎	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (0.4)	0	1	1	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	1	1	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
膿瘍	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
節足動物寄生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
癰	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
蜂巣炎	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
憩室炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
眼感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
せつ	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
膿痂疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
感染性皮脂嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
迷路炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
外耳炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
爪囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
細菌性腟炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
扁桃炎	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (3.0)	0	3	2	0	12 (7.5)	0	8	4	0	10 (6.1)	0	8	2	0	11 (6.7)	0	9	1	1	33 (6.8)	0	25	7	1
四肢痛	0	0	0	0	0	3 (1.9)	0	2	1	0	5 (3.0)	0	4	1	0	0	0	0	0	0	8 (1.6)	0	6	2	0
筋骨格硬直	2 (1.2)	0	1	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0	4 (2.5)	0	3	0	1	7 (1.4)	0	4	2	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
筋骨格系および結合組織障害 (続き)																									
筋痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4 (2.5)	0	3	1	0	5 (1.0)	0	4	1	0
関節痛	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	4 (0.8)	0	3	1	0
背部痛	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.3)	0	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	4 (0.8)	0	3	1	0
関節硬直	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
筋骨格痛	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
筋固縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
筋緊張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
項部硬直	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
臨床検査	14 (8.5)	0	10	4	0	11 (6.9)	0	8	3	0	9 (5.5)	0	4	5	0	11 (6.7)	0	8	3	0	31 (6.4)	0	20	11	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.8)	0	3	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	2	0	0	3 (1.8)	0	1	2	0	6 (1.2)	0	3	3	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	3 (1.9)	0	3	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	6 (1.2)	0	6	0	0
体重増加	2 (1.2)	0	0	2	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0	3 (1.8)	0	2	1	0	6 (1.2)	0	4	2	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (2.4)	0	4	0	0	2 (1.3)	0	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0	5 (1.0)	0	3	2	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	2	1	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	1	1	0
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
血中インスリン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心電図異常Ｔ波	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
総蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
臨床検査 (続き)																									
血中ビリルビン増加	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心電図変化	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (3.7)	0	5	1	0	13 (8.1)	0	12	1	0	7 (4.2)	0	5	2	0	7 (4.3)	0	6	1	0	27 (5.5)	0	23	4	0
発疹	2 (1.2)	0	2	0	0	3 (1.9)	0	3	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	3 (1.8)	0	2	1	0	8 (1.6)	0	7	1	0
多汗症	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	4 (0.8)	0	4	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	3 (0.6)	0	2	1	0
そう痒症	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	3 (0.6)	0	3	0	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
水疱	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
ひび・あかぎれ	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
皮膚病変	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
頭部粃糠疹	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (1.8)	0	2	1	0	7 (4.4)	0	7	0	0	4 (2.4)	0	4	0	0	6 (3.7)	0	6	0	0	17 (3.5)	0	17	0	0
頻脈	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	3 (1.8)	0	3	0	0	5 (1.0)	0	5	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	2	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	4 (0.8)	0	4	0	0
洞性徐脈	1 (0.6)	0	0	1	0	3 (1.9)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	3	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
起立性頻脈症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
狭心症	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
伝導障害	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0	1	1	0	6 (3.8)	0	3	3	0	3 (1.8)	0	2	1	0	5 (3.1)	0	3	2	0	14 (2.9)	0	8	6	0
鼻閉	0	0	0	0	0	2 (1.3)	0	1	1	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0	5 (1.0)	0	2	3	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
呼吸器、胸郭および縦隔障害 (続き)																									
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	1	1	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.4)	0	2	0	0
喘息	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
呼吸困難	2 (1.2)	0	1	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.4)	0	3	1	0	4 (2.5)	0	4	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	6 (1.2)	0	6	0	0
節足動物咬傷	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
擦過傷	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
開放創	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
皮膚裂傷	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
頭部損傷	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
損傷	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	4 (2.5)	0	3	1	0	6 (1.2)	0	4	2	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	1	1	0
食欲不振	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
栄養障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
糖尿病	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	2 (1.2)	0	2	0	0	5 (1.0)	0	5	0	0
非感染性膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
遺尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.17.2-14 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1)	プラセボ (N=164)					PALI palm 25 mg eq. (N=160)					PALI palm 100 mg eq. (N=165)					PALI palm 150 mg eq. (N=163)					PALI palm 群全体 (N=488)				
SOC	計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度				計	重症度			
PT	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
腎および尿路障害 (続き)																									
腹圧性尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
耳および迷路障害	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	1	1	0	3 (0.6)	0	1	2	0
耳垢栓塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
外耳の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
耳鳴	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	2	1	0
慢性胆嚢炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
胆石症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
肝機能異常	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (1.2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	2	1	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	3	0
高血圧	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (1.2)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3 (0.6)	0	0	3	0
眼障害	3 (1.8)	0	2	1	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	2 (0.4)	0	1	1	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
眼球回旋	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
眼の障害	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
霧視	2 (1.2)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	2 (0.4)	0	1	1	0
射精障害	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
外科および内科処置	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
歯科治療	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
抜歯	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Attachment 4.1.3

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

PALI palm 150 mg eq. 群に割り付けられた 1 例は脳血管発作により投与 15 日目に治験が中止され，投与 22 日目に死亡した。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.17.2-15 に示す。

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群（14.0%）の方がいずれの PALI palm 群よりも高かった（25 mg eq.群：9.4%，100 mg eq.群：13.3%，150 mg eq.群：8.0%）。

最も高頻度で認められた重篤な有害事象は統合失調症及び精神病性障害であった。基礎疾患の悪化により入院した被験者がそれに該当した。統合失調症の発現割合は，PALI palm 150 mg eq.群では 3.1%であり，他の 3 群（5.6%～6.1%）より低かった。精神病性障害の発現割合は，プラセボ群の 4.3%から PALI palm 25 mg eq.群の 1.9%までの範囲であった。これ以外の重篤な有害事象の発現はおおむね 1 例のみであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-15 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)	PALI palm 群 全体 (N=488) n (%)
重篤な有害事象発現例数	23 (14.0)	15 (9.4)	22 (13.3)	13 (8.0)	50 (10.2)
精神障害	22 (13.4)	14 (8.8)	21 (12.7)	12 (7.4)	47 (9.6)
統合失調症	10 (6.1)	9 (5.6)	10 (6.1)	5 (3.1)	24 (4.9)
精神病性障害	7 (4.3)	3 (1.9)	7 (4.2)	4 (2.5)	14 (2.9)
自殺念慮	3 (1.8)	3 (1.9)	2 (1.2)	0	5 (1.0)
不安	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
うつ病	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
自殺企図	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
激越	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
幻聴	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
不眠症	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
統合失調感情障害	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
統合失調症、妄想型	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
急性精神病	1 (0.6)	0	0	0	0
妄想性障害、被害型	1 (0.6)	0	0	0	0
殺人念慮	1 (0.6)	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
脳血管発作	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
失神	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
痔核	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
憩室炎	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	1 (0.6)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.6)	0	0	0	0
臨床検査	1 (0.6)	0	0	0	0
心電図変化	1 (0.6)	0	0	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 28

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.17.2-16 に示し，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.17.2-17 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合はすべての投与群で同程度であった（プラセボ群 6.7%，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.群でそれぞれ 6.3%，6.1%及び 8.0%）。いずれかの群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，統合失調症，精神病性障害，自殺念慮及び激越であった。精神病性障害を除き，投与中止に至った個々の有害事象では投与に関連したパターンは認められなかった。精神病性障害により投与中止に至った被験者は PALI palm 群全体で 6 例（1.2%）であり，プラセボ群では認められなかった。

表 2.7.6.17.2-16 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)	PALI palm 群 全体 (N=488) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	11 (6.7)	10 (6.3)	10 (6.1)	13 (8.0)	33 (6.8)
精神障害	9 (5.5)	9 (5.6)	9 (5.5)	10 (6.1)	28 (5.7)
統合失調症	5 (3.0)	2 (1.3)	2 (1.2)	7 (4.3)	11 (2.3)
精神病性障害	0	3 (1.9)	2 (1.2)	1 (0.6)	6 (1.2)
自殺念慮	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.8)	0	4 (0.8)
激越	0	2 (1.3)	0	0	2 (0.4)
幻聴	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	2 (0.4)
自殺企図	0	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.4)
不安	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
うつ病	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
統合失調症、妄想型	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
妄想性障害、被害型	1 (0.6)	0	0	0	0
殺人念慮	1 (0.6)	0	0	0	0
不眠症	1 (0.6)	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (0.6)
注射部位硬結	0	1 (0.6)	0	0	1 (0.2)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
注射部位腫脹	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.2)
臨床検査	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
脳血管発作	0	0	0	1 (0.6)	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.6)	0	0	0	0
悪心	1 (0.6)	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.6)	0	0	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 29

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-17 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

プラセボ群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V10.1	発現日[a]	継続期間(日)	発現時投与量[b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係[c]	転帰
040303	32	女	白人	統合失調症	59	-	<0>	中等度	重篤	多分なし	未回復
040604	47	男	白人	統合失調症	17	-	<0>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
040903	22	男	白人	統合失調症	4	-	<0>	高度	非重篤	関連なし	未回復
041104	42	女	白人	統合失調症	9	-	<0>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
080554	46	女	白人	妄想性障害、被害型	13	-	<0>	高度	重篤	関連なし	未回復
080627	36	男	黒人	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	-	0	軽度	非重篤	可能性小	未回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	-	0	軽度	非重篤	可能性小	未回復
081204	44	女	黒人	統合失調症	3	-	<0>	中等度	重篤	関連なし	未回復
082109	43	女	黒人	うつ病	42	-	<0>	高度	非重篤	可能性小	未回復
				幻聴	42	-	<0>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
				自殺念慮	42	-	<0>	高度	重篤	多分なし	未回復
084214	54	女	黒人	殺人念慮	42	8	<0>	高度	重篤	多分なし	後遺症なく回復
				自殺念慮	42	8	<0>	高度	重篤	多分なし	後遺症なく回復
084219	44	男	黒人	悪心	8	3	<0>	中等度	非重篤	可能性小	後遺症なく回復
				嘔吐	8	3	<0>	軽度	非重篤	可能性小	後遺症なく回復
085205	44	男	黒人	不眠症	15	-	<0>	軽度	非重篤	可能性小	未回復

PALI palm 25 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V10.1	発現日[a]	継続期間(日)	発現時投与量[b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係[c]	転帰
010104	33	女	アジア系	自殺念慮	36	-	<25>	中等度	重篤	可能性大	未回復
010406	28	男	アジア系	精神病性障害	9	-	<25>	高度	非重篤	可能性大	未回復
040109	35	男	白人	激越	24	-	<25>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
040304	46	女	白人	統合失調症	15	-	<25>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
060301	53	男	アジア系	精神病性障害	2	-	<150>	軽度	非重篤	関連なし	未回復
070512	21	男	白人	激越	27	-	<25>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
080914	41	女	白人	うつ病	8	9	25	高度	重篤	関連なし	後遺症なく回復
				幻聴	9	8	<25>	高度	重篤	関連なし	後遺症なく回復
082812	25	男	白人	精神病性障害	8	-	<150>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
083101	27	男	白人	統合失調症	24	-	<25>	中等度	重篤	関連なし	未回復
085215	50	男	黒人	注射部位硬結	2	8	<150>	高度	非重篤	ほぼ確実	後遺症なく回復

脚注は本表の最終項に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-17 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

PALI palm 100 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V10.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
010206	70	女	アジア系	精神病性障害	8	-	<150>	中等度	重篤	多分なし	未回復
010403	19	女	アジア系	注射部位腫脹	11	-	<100>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
031003	31	男	白人	統合失調症、妄想型	32	-	<100>	高度	重篤	可能性小	未回復
040606	44	男	白人	統合失調症	4	-	<150>	高度	非重篤	関連なし	未回復
080558	43	女	黒人	自殺念慮	75	4	<100>	高度	重篤	関連なし	後遺症なく回復
080603	49	男	白人	自殺念慮	6	-	<150>	軽度	非重篤	関連なし	未回復
082309	40	男	白人	精神病性障害	28	4	<100>	軽度	重篤	多分なし	後遺症なく回復
082811	43	女	白人	自殺企図	37	-	<100>	中等度	重篤	可能性小	未回復
082905	27	男	黒人	自殺念慮	77	-	<100>	軽度	重篤	関連なし	未回復
083102	36	男	白人	統合失調症	10	-	<100>	中等度	重篤	関連なし	未回復

PALI palm 150 mg eq.群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V10.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
020109	32	男	アジア系	統合失調症	36	-	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
040112	29	女	白人	統合失調症	8	-	<150>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
040305	36	女	白人	統合失調症	30	-	<150>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
040508	47	女	白人	統合失調症	73	-	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
040602	39	女	白人	統合失調症	65	-	<150>	中等度	重篤	関連なし	未回復
040712	46	女	白人	脳血管発作	13	-	<150>	高度	重篤	多分なし	死亡
041003	38	男	白人	統合失調症	68	-	<150>	中等度	非重篤	可能性大	未回復
041304	40	女	白人	統合失調症	4	-	<150>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
080418	41	女	黒人	注射部位疼痛	1	7	150	軽度	非重篤	可能性小	後遺症なく回復
082110	39	女	白人	幻聴	59	7	<150>	高度	非重篤	多分なし	後遺症なく回復
				自殺企図	60	6	<150>	高度	重篤	多分なし	後遺症なく回復
082809	44	男	白人	精神病性障害	10	-	<150>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
083206	30	男	白人	不安	23	4	<150>	高度	重篤	可能性小	後遺症なく回復
083616	37	男	黒人	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	5	<150>	中等度	非重篤	多分なし	後遺症なく回復

a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と有害事象が同日に発現した場合に<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Attachment 4.3（人種は Attachment 4.4 より）

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

プロラクチン値を除き，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査のいずれの臨床検査項目に関しても，二重盲検期を通じて臨床的に問題となる変化は認められなかった。最終評価時のベースラインからの平均変化量において，治験薬投与に関連した明確なパターンは認められなかった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4dd2\ 1.52\ 2012-09-12 15:28

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）を表 2.7.6.17.2-18 に，治験薬投与後にプロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）を表 2.7.6.17.2-19 に示す。

すべての PALI palm 群において，男女被験者とも最終評価時にプロラクチン値の上昇が認められた。プラセボ群では性別を問わず，最終評価時にプロラクチン値の減少が認められた。

最終評価時におけるプロラクチン値のベースラインからの平均変化量は，ほとんどの投与群でおおむね女性被験者の方が男性被験者より大きかった。プロラクチン値の平均変化量は，男性被験者では PALI palm の用量増加に伴い上昇し，男女とも変化量が PALI palm 150 mg eq.群で最も大きかった。

最終評価時に基準値上限（男性 18.77 ng/mL，女性 24.2 ng/mL）を超えるプロラクチン値上昇が認められた割合は PALI palm 群がプラセボ群より高かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-18 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）［安全性の解析対象集団］

性別：男性							ベースライン			ベースラインからの変化量				
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/mL)														
プラセボ														
スクリーニング	106	27.99	21.540	21.69	1.9	90.0								
ベースライン	109	31.78	21.982	26.38	2.8	89.7								
Day 36	94	14.41	15.438	9.60	3.2	83.5	31.12 (21.455)	94	-16.71	2.283	22.132	-11.96	-69.6	49.7
Day 92	50	10.79	8.998	8.23	2.1	55.3	26.88 (18.946)	50	-16.09	2.546	18.005	-13.26	-63.7	7.2
最終評価時	96	14.54	14.762	9.74	2.1	83.5	30.98 (21.298)	96	-16.43	2.223	21.783	-13.56	-72.2	49.7
PALI palm 25 mg eq.														
スクリーニング	115	24.64	20.921	18.74	1.2	108.1								
ベースライン	116	29.93	26.347	22.84	1.4	160.5								
Day 36	96	33.32	21.026	27.19	7.2	127.3	26.29 (20.542)	96	7.03	2.020	19.796	6.30	-64.1	53.5
Day 92	63	25.36	20.363	19.02	5.4	135.9	23.72 (19.285)	63	1.63	1.931	15.325	1.04	-35.5	37.5
最終評価時	99	29.92	21.700	21.73	5.4	135.9	26.19 (20.447)	99	3.73	2.012	20.015	3.28	-64.1	92.5
PALI palm 100 mg eq.														
スクリーニング	107	24.73	22.891	16.36	1.2	99.6								
ベースライン	109	31.27	25.062	27.76	2.1	108.3								
Day 36	94	38.49	20.709	35.76	8.3	114.0	28.50 (22.777)	93	10.16	2.240	21.603	8.81	-55.5	83.8
Day 92	64	34.72	18.625	29.88	8.2	111.7	29.57 (23.401)	63	5.39	2.862	22.718	6.70	-57.2	75.0
最終評価時	97	37.66	21.328	33.73	8.2	114.0	29.43 (23.889)	96	8.43	2.422	23.726	7.86	-57.2	83.8
PALI palm 150 mg eq.														
スクリーニング	104	24.70	19.468	17.75	1.7	89.7								
ベースライン	105	29.00	19.787	28.03	1.9	113.7								
Day 36	90	42.61	21.824	39.84	6.1	109.7	29.20 (18.506)	90	13.41	2.455	23.289	6.05	-45.4	99.6
Day 92	62	40.31	20.639	37.94	14.5	121.1	28.27 (18.571)	62	12.04	3.228	25.418	6.42	-29.7	94.5
最終評価時	94	42.18	20.153	41.26	6.1	121.1	29.03 (18.397)	94	13.15	2.345	22.733	9.94	-29.7	94.5

脚注は本表の最終項に記載した。

表 2.7.6.17.2-18 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）（続き）

性別：女性							ベースライン				ベースラインからの変化量			
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/mL)														
プラセボ														
スクリーニング	54	65.26	51.681	54.19	2.0	184.0								
ベースライン	55	87.93	64.316	80.36	2.2	313.4								
Day 36	47	20.29	28.735	10.97	2.9	164.6	82.32 (62.242)	47	-62.03	9.234	63.308	-54.39	-285.8	55.5
Day 92	31	23.61	26.810	11.70	2.3	101.0	93.87 (77.102)	31	-70.26	13.443	74.849	-64.55	-264.9	62.1
最終評価時	50	26.93	33.633	11.86	2.3	164.6	86.67 (66.981)	50	-59.74	9.527	67.368	-51.12	-264.9	62.1
PALI palm 25 mg eq.														
スクリーニング	43	71.86	56.083	53.32	4.8	186.1								
ベースライン	44	70.81	51.834	60.24	4.6	208.8								
Day 36	41	96.55	72.823	86.71	13.3	451.6	67.84 (52.106)	41	28.71	12.032	77.045	15.73	-105.5	345.5
Day 92	31	67.63	44.230	58.42	12.7	196.8	80.18 (54.080)	31	-12.54	10.462	58.250	0.86	-115.1	129.4
最終評価時	44	80.15	71.832	66.53	12.7	451.6	70.81 (51.834)	44	9.34	12.101	80.267	3.81	-115.1	345.5
PALI palm 100 mg eq.														
スクリーニング	54	75.98	71.994	57.44	3.1	365.7								
ベースライン	55	76.53	71.625	61.87	3.1	390.8								
Day 36	51	86.70	63.999	72.86	15.8	348.6	78.53 (73.346)	51	8.17	10.372	74.068	7.98	-185.1	306.7
Day 92	34	84.73	61.004	67.73	13.6	259.8	89.44 (83.592)	34	-4.72	12.071	70.388	-0.79	-235.7	176.4
最終評価時	52	82.32	55.638	70.48	13.6	259.8	77.60 (72.937)	52	4.72	8.579	61.867	8.75	-235.7	176.4
PALI palm 150 mg eq.														
スクリーニング	55	76.61	73.191	45.99	3.0	299.6								
ベースライン	58	80.47	63.234	67.55	3.2	284.1								
Day 36	55	116.05	60.341	114.95	30.5	281.3	80.32 (64.696)	55	35.73	10.478	77.704	28.51	-150.5	240.2
Day 92	40	104.69	48.433	110.55	26.3	213.8	71.28 (57.790)	40	33.40	10.711	67.744	26.56	-115.1	202.4
最終評価時	55	117.57	58.953	116.09	26.3	281.3	80.32 (64.696)	55	37.24	10.023	74.330	30.39	-140.4	240.2

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 36

表 2.7.6.17.2-19 プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）
［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)
プロラクチン	146	143	149	149
男性	96	99	97	94
高値	4 (4)	31 (31)	29 (30)	27 (29)
低値	0	0	0	0
女性	50	44	52	55
高値	2 (4)	10 (23)	11 (21)	9 (16)
低値	0	0	0	0

高値：ベースライン値が基準値上限以下であり，かつベースライン評価後の値が基準値上限を上回る。
低値：ベースライン値が基準値下限以上であり，かつベースライン評価後の値が基準値下限を下回る。
注：発現割合は，男性又は女性被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 37

c) 個々の被験者における変化

有害事象として認められた臨床検査の異常所見は，いずれの投与群も少なかった。PALI palm 群全体での発現割合は 1%以下であった。プラセボ群と PALI palm 群の有害事象の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

治験薬投与後に異常値が認められた被験者は 1 群あたり 0～4 例であった。 プラセボ群の 1 例及び PALI palm 100 mg eq.群の 1 例に ALT の異常高値が認められた。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

いずれの投与群においても，最終評価時のベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変化は認められなかった。すべての PALI palm 群において最終評価時の立位及び仰臥位脈拍数の平均変化量はわずかであり，プラセボ群と同程度であった。

② 個々の臨床的に重要な異常

基準値から逸脱した立位又は仰臥位収縮期血圧/拡張期血圧が認められた割合は，プラセボ群と PALI palm 群を通じて 2%以下であった。立位又は仰臥位脈拍数の減少が認められた割合は，プラセボ群と PALI palm 群を通じて 1%以下であった。脈拍数が 100 bpm 以上（増加量 15 bpm 以上）の割合は，全投与群を通じて立位測定で 6%～11%，仰臥位測定で 2%～5%であった。基準値を上回る立位又は仰臥位脈拍数の発現割合に用量反応関係は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

二重盲検期に起立性低血圧が 4 群を通じて被験者の 1%～2%に認められた。有害事象として起立性低血圧が認められた被験者はなかった。

b) 体重，BMI 及びウエスト周囲径

ベースラインから最終評価時にかけて，体重及び BMI の平均値がプラセボ群では減少し，PALI palm 群では増加した。

最終評価時における体重，BMI 及びウエスト周囲径のベースラインからの変化量は用量の増加に伴い大きくなり，PALI palm 150 mg eq.群では平均増加量が最も大きかった（それぞれ 1.4 kg，0.5 kg/m^2 及び 1.0 cm）。

最終評価時においてベースラインから 7%以上の体重増加が認められた被験者はプラセボ群に比べ PALI palm 群で多かった。7%以上の体重増加の発現割合に用量反応関係の傾向がみられ，プラセボ群では 5%，PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.群ではそれぞれ 6%，8%及び 13%であった。

有害事象として認められた体重増加の発現割合（プラセボ群で 1.2%，PALI palm 25 mg eq.群で 0.6%，100 mg eq.群で 1.2%，150 mg eq.群で 1.8%）は，最終評価時におけるベースラインからの 7%以上の体重増加の発現割合より低かった。

c) 心電図

① 記録されたパラメータ

二重盲検期に基準値から逸脱した QT 間隔はみられなかった。PR 間隔延長がプラセボ群の 2 例，PALI palm 群の 3 例に認められた。基準値を下回る心拍数の発現割合は低く，プラセボ群と PALI palm 群でほぼ同様（3%～4%）であった。基準値を上回る心拍数の発現割合は，プラセボ群（9%），PALI palm 100 mg eq.群（11%）及び 150 mg eq.群（10%）でほぼ同様であったが，PALI palm 25 mg eq.群（16%）で高かった。

最終評価時において心電図の所見が臨床的に重要な異常とみなされた被験者の割合は，プラセボ群（3.8%）及び PALI palm 群（6.9%～7.2%）を通じて低く（10%未満），各群ともベースライン時の割合とほぼ同様であった。

心電図の所見の異常に関連する有害事象の発現割合は低く（PALI palm 群全体で 1.2%以下），PALI palm 群とプラセボ群との間に明らかな差はなかった。

心室細動又は心室性頻脈は認められず，不整脈を示唆する有害事象（Torsade de Pointes，突然死，発作）も認められなかった。

失神が PALI palm 群の 2 例に認められ，PALI palm 25 mg eq.群の 1 例（被験者番号 080412）は重篤かつ高度の有害事象と判定された。心臓関連の有害事象による中止例はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

② 補正 QT 間隔

線形回帰モデルから導出した補正値（QTcLD）の最大値が 500 ms 又は 480 ms を超える QTc 間隔の延長は認められなかった。

QTcLD の最大値が 450 ms 超，480 ms 以下の QTc 間隔延長が PALI palm 25 mg eq.群の 1 例（被験者番号 082107，Day 8 の QTcLD 値が 460 ms）及び 150 mg eq.群の 1 例（被験者番号 010302，Day 36 の QTcLD 値が 451 ms）に認められた。QTcLD 間隔の最大延長が 30 ms 超，60 ms 以下の割合は PALI palm 25 mg eq.群で 3%，100 mg eq.群で 4%，150 mg eq.群で 3%，プラセボ群で 3%であった。60 ms を超える QTcLD 間隔の延長はみられなかった。

d) 注射部位の評価及び被験者による注射時の疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.17.2-20 に示す。

注射部位の局所忍容性はおおむね良好であった。4 つの投与群を通じて発赤，腫脹及び硬結の発現割合は 10%以下であり，重症度はおおむね軽度であった。Day 92 においていずれの投与群にも発赤及び硬結は認められず，腫脹が明確に認められた被験者は 1 例（PALI palm 25 mg eq.群）のみであった。

Day 1 の治験薬初回投与後 30 分以内に注射部位疼痛が各投与群の 26%～31%に認められたが，Day 8，36 及び 64 の治験薬投与後にその割合が 20%以下に低下した。Day 1，8，36 及び 64 に注射部位疼痛が認められた被験者の割合は各投与群で同程度であった。Day 92 に注射部位疼痛がプラセボ群の 2 例のみに認められ，PALI palm 群では認められなかった。注射部位疼痛の重症度はおおむね軽度であった。

有害事象としての注射部位疼痛がプラセボ群（3.7%）に比べ PALI palm 群（6.1%～8.8%）で多く認められたが低率であった。いずれの有害事象も重篤なものではなく，注射部位疼痛により中止に至った被験者は 1 例（PALI palm 150 mg eq.群）のみであった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-20 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)
発赤				
ベースライン	164	160	164	163
なし	149 (91)	144 (90)	150 (91)	148 (91)
軽度	15 (9)	15 (9)	14 (9)	15 (9)
中等度	0	1 (1)	0	0
Day 8	157	150	157	153
なし	148 (94)	140 (93)	150 (96)	145 (95)
軽度	9 (6)	9 (6)	7 (4)	8 (5)
中等度	0	1 (1)	0	0
Day 36	116	123	131	130
なし	111 (96)	119 (97)	126 (96)	125 (96)
軽度	5 (4)	3 (2)	5 (4)	5 (4)
中等度	0	1 (1)	0	0
Day 64	87	99	104	105
なし	82 (94)	92 (93)	102 (98)	102 (97)
軽度	5 (6)	7 (7)	2 (2)	3 (3)
Day 92	61	71	78	76
なし	61 (100)	71 (100)	78 (100)	76 (100)
疼痛				
ベースライン	164	160	164	163
なし	117 (71)	119 (74)	117 (71)	113 (69)
軽度	42 (26)	35 (22)	37 (23)	43 (26)
中等度	5 (3)	5 (3)	7 (4)	7 (4)
高度	0	1 (1)	3 (2)	0
Day 8	157	150	157	153
なし	128 (82)	124 (83)	131 (83)	123 (80)
軽度	26 (17)	24 (16)	24 (15)	30 (20)
中等度	3 (2)	1 (1)	2 (1)	0
高度	0	1 (1)	0	0
Day 36	116	123	131	130
なし	98 (84)	101 (82)	115 (88)	109 (84)
軽度	17 (15)	21 (17)	11 (8)	20 (15)
中等度	1 (1)	1 (1)	4 (3)	1 (1)
高度	0	0	1 (1)	0
Day 64	87	99	104	105
なし	72 (83)	84 (85)	91 (88)	89 (85)
軽度	14 (16)	15 (15)	12 (12)	14 (13)
中等度	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
高度	0	0	0	1 (1)
Day 92	61	71	78	76
なし	59 (97)	71 (100)	78 (100)	76 (100)
軽度	2 (3)	0	0	0

脚注は本表の最終項に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-20 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=164) n (%)	PALI palm 25 mg eq. (N=160) n (%)	PALI palm 100 mg eq. (N=165) n (%)	PALI palm 150 mg eq. (N=163) n (%)
腫脹				
ベースライン	164	160	164	163
なし	160 (98)	149 (93)	153 (93)	158 (97)
軽度	4 (2)	9 (6)	8 (5)	5 (3)
中等度	0	2 (1)	3 (2)	0
Day 8	157	150	157	153
なし	154 (98)	146 (97)	155 (99)	150 (98)
軽度	3 (2)	3 (2)	2 (1)	3 (2)
中等度	0	1 (1)	0	0
Day 36	116	123	131	130
なし	114 (98)	122 (99)	124 (95)	126 (97)
軽度	2 (2)	1 (1)	6 (5)	4 (3)
中等度	0	0	1 (1)	0
Day 64	87	99	104	105
なし	87 (100)	96 (97)	101 (97)	99 (94)
軽度	0	3 (3)	3 (3)	6 (6)
Day 92	61	71	78	76
なし	61 (100)	70 (99)	78 (100)	76 (100)
軽度	0	1 (1)	0	0
硬結				
ベースライン	164	160	164	163
なし	155 (95)	149 (93)	153 (93)	153 (94)
軽度	8 (5)	9 (6)	10 (6)	9 (6)
中等度	1 (1)	2 (1)	1 (1)	1 (1)
Day 8	157	150	157	153
なし	151 (96)	143 (95)	151 (96)	143 (93)
軽度	6 (4)	6 (4)	6 (4)	10 (7)
高度	0	1 (1)	0	0
Day 36	116	123	131	130
なし	113 (97)	119 (97)	121 (92)	126 (97)
軽度	3 (3)	4 (3)	7 (5)	4 (3)
中等度	0	0	3 (2)	0
Day 64	87	99	104	105
なし	85 (98)	97 (98)	98 (94)	101 (96)
軽度	2 (2)	2 (2)	6 (6)	4 (4)
Day 92	61	71	78	76
なし	61 (100)	71 (100)	78 (100)	76 (100)

注：発現割合は，各時間枠の被験者数を分母として算出した。
　　ベースライン評価は Day 1 の初回投与の約 30 分後に実施した。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 47

②　被験者による注射時の疼痛の評価

被験者による注射時の疼痛の評価を表 2.7.6.17.2-21 に，被験者による注射時の疼痛の評価（注射部位別）を表 2.7.6.17.2-22 に示す。

疼痛強度の平均値が PALI palm の 3 群では三角筋，臀部筋を問わず経時的に低下し，プラセボ群では 4 回の投与を通じて比較的安定していた。

被験者の判定による注射痛の VAS スコアは，臀部筋の方が三角筋に比べ低かった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-21 被験者による注射時の疼痛の評価［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射時の疼痛 (mm)						
プラセボ						
ベースライン	163	18.4	20.90	11.0	0	94
Day 8	145	15.2	19.12	7.0	0	95
Day 36	97	14.6	17.22	7.0	0	88
Day 64	78	17.1	22.84	8.0	0	99
PALI palm 25 mg eq.						
ベースライン	160	21.2	22.92	12.5	0	95
Day 8	144	14.7	18.42	7.5	0	100
Day 36	107	13.3	17.91	5.0	0	89
Day 64	90	12.9	18.26	6.5	0	92
PALI palm 100 mg eq.						
ベースライン	165	23.7	25.50	12.0	0	96
Day 8	149	14.4	17.98	6.0	0	94
Day 36	114	14.5	19.90	6.5	0	90
Day 64	100	12.3	16.93	7.0	0	82
PALI palm 150 mg eq.						
ベースライン	163	21.1	21.04	13.0	0	97
Day 8	147	17.4	19.70	9.0	0	95
Day 36	113	15.2	20.30	7.0	0	94
Day 64	96	14.3	19.97	6.5	0	89

注：ベースライン評価は Day 1 の初回投与の約 30 分後に実施した。
　　スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 48

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-22 被験者による注射時の疼痛の評価（注射部位別）
［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射部位：臀部筋						
注射時の疼痛（mm）						
プラセボ						
ベースライン	1	13.0		13.0	13	13
Day 8	61	12.2	16.60	7.0	0	95
Day 36	49	13.3	16.33	7.0	0	70
Day 64	40	13.5	19.99	7.5	0	99
PALI palm 25 mg eq.						
ベースライン	1	30.0		30.0	30	30
Day 8	75	14.2	19.18	7.0	0	100
Day 36	64	10.5	14.35	4.5	0	56
Day 64	54	10.6	15.56	6.5	0	92
PALI palm 100 mg eq.						
Day 8	73	11.8	15.82	6.0	0	94
Day 36	62	12.6	17.07	5.0	0	85
Day 64	55	10.2	15.48	6.0	0	82
PALI palm 150 mg eq.						
ベースライン	2	14.5	2.12	14.5	13	16
Day 8	69	15.3	17.76	6.0	0	68
Day 36	64	11.6	14.76	5.0	0	73
Day 64	59	12.4	17.36	7.0	0	83
注射部位：三角筋						
注射時の疼痛（mm）						
プラセボ						
ベースライン	162	18.4	20.96	10.5	0	94
Day 8	84	17.4	20.58	9.0	0	85
Day 36	48	15.9	18.17	7.0	0	88
Day 64	38	20.8	25.23	10.0	0	93
PALI palm 25 mg eq.						
ベースライン	159	21.1	22.99	12.0	0	95
Day 8	69	15.3	17.69	8.0	0	77
Day 36	43	17.5	21.71	11.0	0	89
Day 64	36	16.4	21.46	6.5	1	86
PALI palm 100 mg eq.						
ベースライン	165	23.7	25.50	12.0	0	96
Day 8	76	16.9	19.60	7.0	0	91
Day 36	52	16.7	22.79	7.0	0	90
Day 64	45	14.9	18.41	8.0	0	78
PALI palm 150 mg eq.						
ベースライン	161	21.2	21.15	13.0	0	97
Day 8	78	19.4	21.20	11.0	0	95
Day 36	49	20.0	25.19	9.0	0	94
Day 64	37	17.4	23.48	6.0	0	89

注：ベースライン評価は Day 1 の初回投与の約 30 分後に実施した。
　　スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 49

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28

(7) 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度（ng/mL）実測値を表 2.7.6.17.2-23 に，PALI palm 群における血漿中パリペリドン濃度（中央値）実測値の推移を図 2.7.6.17.2-6 に，各用量群における BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度（中央値）実測値の推移を図 2.7.6.17.2-7 に示す。

初回用量 150 mg eq.投与後の血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は，Day 1，2，4，6 及び 8 でそれぞれ 12.4 (8.01) ng/mL，13.0 (8.76) ng/mL，20.1 (17.1) ng/mL，22.1 (19.0) ng/mL 及び 22.8 (19.9) ng/mL であった。

PALI palm 25 mg eq.群における血漿中パリペリドン濃度の投与前値（中央値）は Day 8 に最も高く，Day 1 に初回用量 150 mg eq.を投与した結果であった。血漿中パリペリドン濃度は Day 8 以降減少し，視覚的な検討により Day 92 に定常状態に達したと考えられた。PALI palm 100 mg eq.群でのパリペリドン濃度の投与前値（中央値）は Day 8 以降 17.0～19.9 ng/mL であった。
PALI palm 150 mg eq.群では Day 36 以降 Day 92（最終治験日）まで投与前値（中央値）の上昇傾向が認められた。

PALI palm 100 mg eq.群の Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は 25 mg eq.群の約 2 倍であった。したがって，PALI palm 25 mg eq.群及び 100 mg eq.群における薬物動態プロファイルは用量比を下回るものと推察され，これはすべての実薬投与群で Day 1 に PALI palm 150 mg eq.を初回投与した結果と考えられる。Day 64 における PALI palm 100 mg eq.群の血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は 150 mg eq.群と比し，明確な用量比例性が示された。

Day 15 及び Day 22 はそれぞれ PALI palm 投与の 7 日後及び 14 日後の採血であった。このため，Day 15 及び Day 22 の血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は他の採血日（Day 1，8，36，64 及び Day 92(4 回目投与の 28 日後) ）に比べて高かった。

Day 1 及び Day 2 の血漿中パリペリドン濃度に被験者間で大きなばらつきがみられ，%CV は 118.9%（Day 1）及び 153.1%（Day 2）であった。被験者間のばらつきは Day 2 以降小さくなり，%CV は 50.4%～83.4%であった。

Day 8 の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，いずれの用量群においても BMI が高い被験者（過体重：25 kg/m²以上 30 kg/m²未満，肥満：30 kg/m²以上）では BMI が正常な被験者（25 kg/m²未満）に比べて低かった。いずれの用量群においても，Day 8 以降の血漿中パリペリドン濃度とベースライン BMI 区分との関係に一定の傾向は認められなかった。

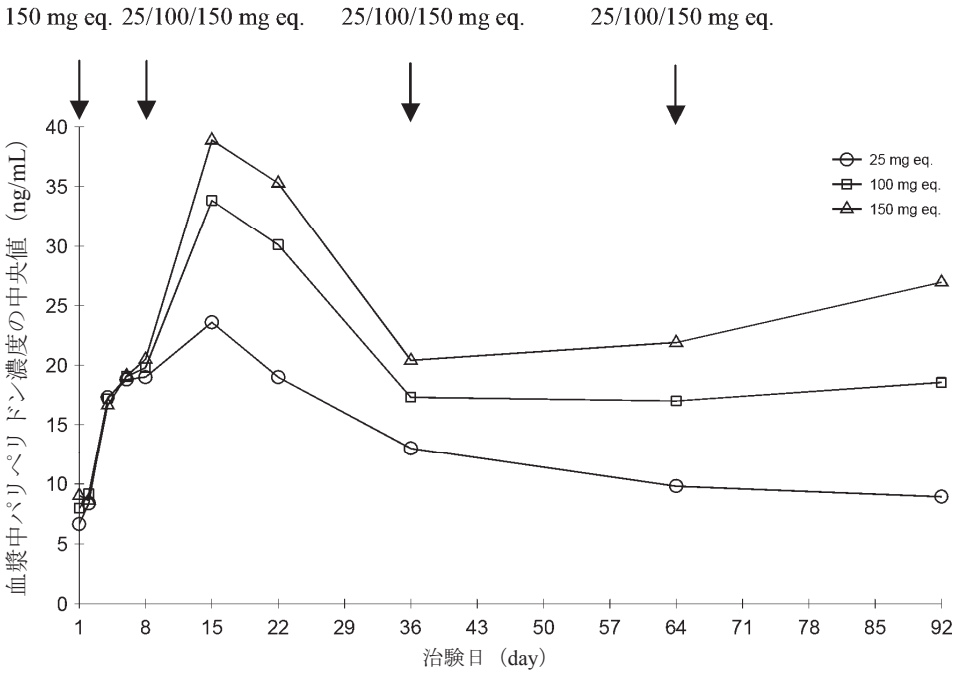
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

表 2.7.6.17.2-23 血漿中パリペリドン濃度（ng/mL）実測値：記述統計量
［薬物動態解析対象集団］

		n	平均値	(SD)	%CV	中央値	最小値 - 最大値
				PALI palm 150 mg eq. 三角筋への初回投与			
DAY 1	投与前	482	12.4	(14.8)	118.9	8.01	BQL - 96.7
DAY 2	投与後*	472	13.0	(19.9)	153.1	8.76	BQL - 336
DAY 4	投与後*	464	20.1	(14.2)	70.8	17.1	BQL - 119
DAY 6	投与後*	453	22.1	(15.5)	70.2	19.0	BQL - 155
DAY 8	投与前	442	22.8	(14.9)	65.3	19.9	BQL - 155
				PALI palm 25 mg eq. 三角筋又は臀部筋			
DAY 15	投与後*	135	26.2	(13.5)	51.6	23.6	2.90 - 81.9
DAY 22	投与後*	121	22.9	(11.7)	51.1	19.0	4.26 - 60.6
DAY 36	投与前	105	14.4	(8.94)	62.0	13.0	BQL - 52.9
DAY 64	投与前	88	10.8	(7.18)	66.2	9.82	1.68 - 59.2
DAY 92	投与後*	78	10.2	(8.55)	83.4	8.93	1.60 - 62.1
				PALI palm 100 mg eq. 三角筋又は臀部筋			
DAY 15	投与後*	138	36.3	(19.0)	52.3	33.9	BQL - 106
DAY 22	投与後*	126	32.7	(18.7)	57.3	30.1	BQL - 123
DAY 36	投与前	112	19.0	(11.2)	58.9	17.3	2.40 - 59.6
DAY 64	投与前	99	19.1	(10.2)	53.6	17.0	2.95 - 53.1
DAY 92	投与後*	84	21.0	(13.0)	61.9	18.6	2.80 - 62.0
				PALI palm 150 mg eq. 三角筋又は臀部筋			
DAY 15	投与後*	137	42.6	(21.6)	50.8	38.9	BQL - 114
DAY 22	投与後*	127	37.8	(19.1)	50.4	35.3	6.85 - 111
DAY 36	投与前	114	23.5	(14.3)	60.6	20.4	4.34 - 99.1
DAY 64	投与前	95	24.0	(13.0)	54.4	21.9	4.16 - 76.9
DAY 92	投与後*	88	28.4	(14.9)	52.5	27.0	6.65 - 70.3

BQL：定量下限未満
* 投与後のサンプルを採取：初回投与の 1，3 及び 5 日後（Day 2，4 及び 6）；Day 8 の投与 7 日後及び 14 日後（Day 15 及び Day 22）；Day 64 の投与 28 日後（Day 92）
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Table 16

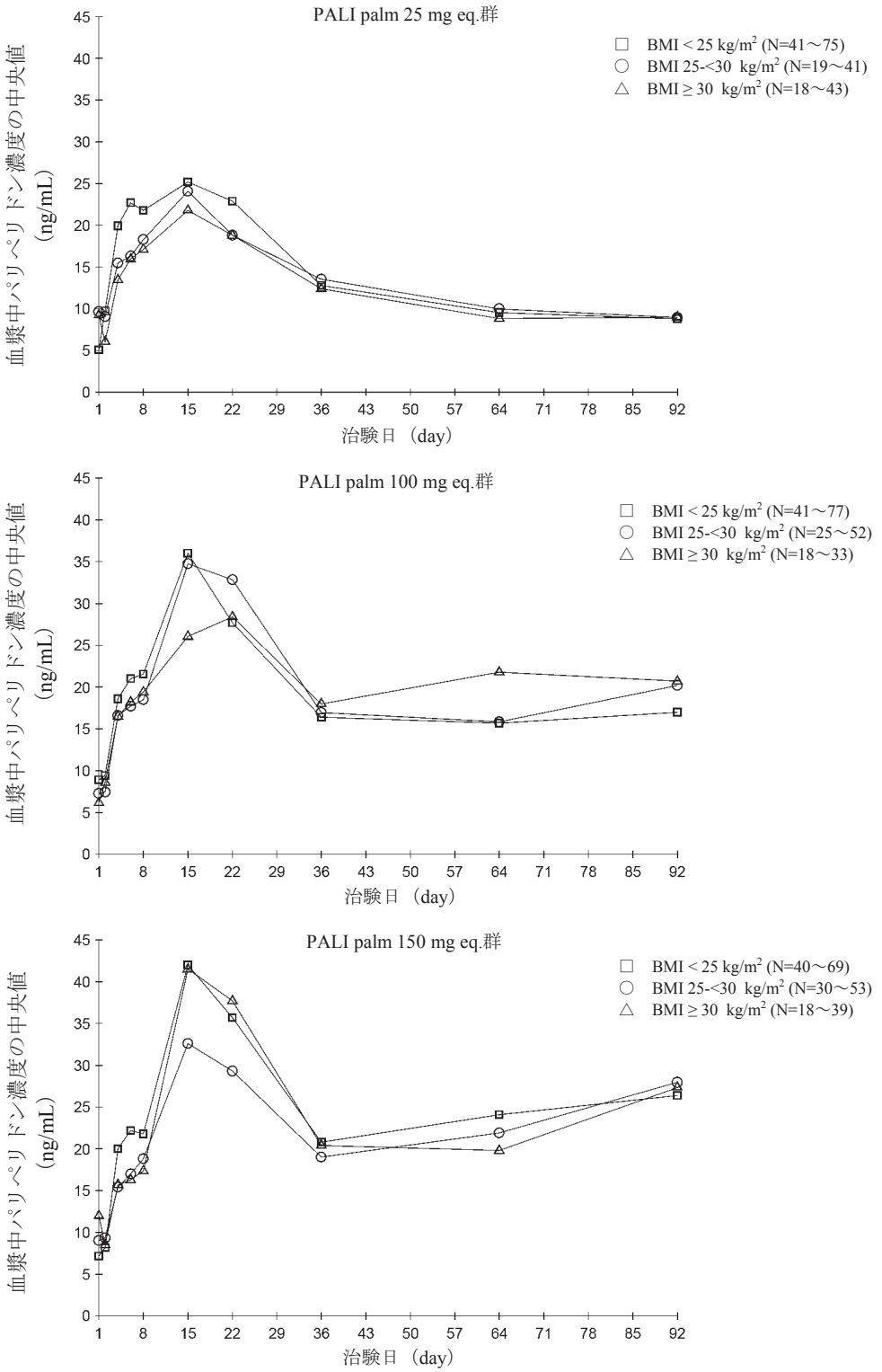
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28



注：PALI palm 投与日（Day 1，8，36 及び 64）は投与前のサンプルを採取
参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Figure 3

図 2.7.6.17.2-6 PALI palm 群における血漿中パリペリドン濃度（中央値）実測値の推移［薬物動態の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28



注：Day 1 にすべての被験者に 150 mg eq. を投与し，以降 Days 8，36 及び 64 に 25，100 あるいは 150 mg eq.を投与した。

参照元：5.3.5.1.5　R092670-PSY-3007 試験　治験総括報告書 Attachment 2.8.4

図 2.7.6.17.2-7 各用量群における BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度（中央値）実測値の推移

JEDI_DEV00\0900fde9803a4dd2\1.52\2012-09-12 15:28

2.7.6.17.3　結論

PALI palm 25，100 及び 150 mg eq.の 3 用量はいずれも急性増悪期の統合失調症成人患者において有効であった。有効性の主要評価項目（最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）の結果から，PALI palm 3 用量のプラセボに対する統計学的な優越性が確認された。また，PALI palm 100 mg eq.及び 150 mg eq.の 2 用量群では，PSP スコアを指標とした被験者の個人的及び社会的機能はプラセボ群に比べ統計学的に有意な改善を示した。この 2 用量群について，CGI-S の変化量及び統計学的な有意性から全般的改善が認められた。有効性の主要評価項目及び副次評価項目（PANSS，PSP 及び CGI-S）において用量反応関係が認められた。
PALI palm の 3 用量は最大用量 150 mg eq.を含めすべて忍容性が良好であったことから，本試験で検討した用量範囲におけるベネフィット/リスク比が望ましいことが示唆された。新たな安全性の問題は見出されなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4dd2 \ 1.52 \ 2012-09-12 15:28

2.7.6.18　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3001，参考資料：5.3.5.1.6）

標題：統合失調症患者を対象として再発防止におけるパリペリドンパルミチン酸エステルの効果を評価したランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

2.7.6.18.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.18.1-1 に示す。

(1)　試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象とし，症状再発に対するパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の防止効果をプラセボと比較評価すること。並びに PALI palm の安全性及び忍容性を評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm の使用に関連する統合失調症の陽性及び陰性症状の改善をプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm の使用に関連する疾患重症度の全般改善度をプラセボと比較評価すること。

・ PALI palm の個人的及び社会的機能に対するベネフィットをプラセボと比較評価すること。

・ 移行期及び維持期中の統合失調症の症状の軽減及び症状の安定性をそれぞれ評価すること。

3. 非盲検延長期の目的

・ PALI palm の長期安全性及び忍容性を評価すること。

(2)　開発のフェーズ

第 III 相

(3)　試験デザイン

非盲検延長期を伴う多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験

(4)　対象

統合失調症患者

(5)　選択基準

以下の基準をすべて満たしている被験者を対象とした。

1. 男性又は女性の患者。

2. 年齢が 18 歳（又は試験実施地域における同意取得の最低年齢のいずれか高い方）～65 歳の患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

3. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。

4. スクリーニング時及びベースライン時（Day 1）の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 120 未満の患者。

5. 肥満度指数（BMI）が 15.0 kg/m^2 以上の患者。

6. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている，又は組入れ前及び試験期間を通して有効な避妊方法（例えば，処方せん薬の経口避妊薬，避妊用注射剤，子宮内避妊具，二重バリア法，避妊用パッチ又は男性パートナーの避妊手術）を行っていること，かつ治験薬初回投与前のベースライン時の尿妊娠検査の結果が陰性であること。

7. 少なくともスクリーニング時の 30 日以上前から継続して同一住所に居住している患者。

8. 試験の目的及び試験に必要とされている手順を理解し，自らの意思による試験への参加を示す同意文書に患者の署名が得られていなければならない。注：各国の規制により必要とされる場合は追加の署名を得る。

9. 本試験の遺伝子検査パートに参加する意思があるか否かを示す遺伝子検査の同意文書に患者の署名が得られていなければならない。遺伝子検査パートへの参加は本試験への参加に関して強制されるものではない。

10. 自記式質問票への回答を含め，本試験の要件を満たす又は実施する能力があり，かつその意思があること。注：患者が質問を読むことができない場合は，治験担当者が文書を読み，その後，患者がその選択を記録することができることとする。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV-TR の診断基準に基づき，統合失調症以外の原発性，活動性の精神疾患を有すると診断された患者。

2. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV-TR の診断基準に基づき，活性物質依存と診断された患者（ニコチン及びカフェイン依存は除く）。

3. 異なる 2 種類の抗精神病薬を十分な量（治療用量を最低 4 週間投与）で投与したにもかかわらず効果がみられなかった治療抵抗性のある患者。

4. 重大又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管系障害を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害，若しくはその他の全身性障害の既往又は合併症のある患者。

5. 高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は経口忍容性検査が必要とされる患者に関して経口治験薬をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。

6. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れ，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

7. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患［基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む］の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

8. 悪性症候群の既往がある患者。

9. 自殺行為又は暴力行為の重大な危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

10. 薬剤に対して高度で生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

11. リスペリドン，パリペリドン，イントラリピッド又はその製剤に含まれる添加物（卵黄，大豆油，リン脂質及びグリセロールを含む）に過敏症を示す，又は忍容性がないことが確認されている，あるいは疑われる患者。

12. スクリーニング前 30 日以内にその他の治験薬又は治験生物学的製剤の投与を受けた，あるいはその他の治験医療器具を使用した患者。

13. 以前に本試験に登録された患者，又は以前に PALI palm を注射されたことがある患者。

14. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

15. 妊婦，授乳婦又は試験期間中に妊娠を希望する女性患者。

16. 以下の禁止療法を受けている患者。

- スクリーニング前 28 日以内の 4 週間間隔の持効性注射剤（LAI）抗精神病薬の投与。
- スクリーニング前 5 週間以内のリスペリドン LAI の投与。
- スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。
- スクリーニング前 4 週間以内の抗うつ薬である非選択的又は不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の投与。
- 他の抗うつ薬をスクリーニング前 30 日間以上安定した用量で投与されていない場合。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要としなかった場合にはベースライン時の来院までにウォッシュアウトできること。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要とした場合には当該患者を本治験に登録しないこととした。
- ベースライン前 2 日以内の経口抗精神病薬の投与（ベースラインの 2 日前までにウォッシュアウトすること）。
- ベースライン前 2 日以内の気分安定薬（リチウム，バルプロ酸，トピラマート，カルバマゼピン及びラモトリギンを含む）の投与（ベースラインの 2 日前までにウォッシュアウトすること）。
- ベースライン前 2 日以内の精神賦活性を有するその他の処方せん薬，一般用医薬品又はハーブ製剤の投与。

17. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

18. 精神科病院に強制入院させられた患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

19. 本人による同意を提供する能力がない患者。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：854 例

・ 登録被験者数：849 例

・ 被験者数設定の根拠：

最初の再発までの期間は指数分布に従い，その中央値はプラセボ群では 13.6 カ月，PALI palm 群では 24.1 カ月（相対リスク=0.56）であると仮定した。対応する 10 カ月間の再発率はプラセボ群では 40%，PALI palm 群では 25%である。両側有意水準 0.05 において 90%の検出力で相対リスク 0.56 を検出するためには，中間解析に基づき二重盲検再発防止期が中止されない場合は，少なくとも 136 件のイベントが必要であると算出された。

非常に良好な試験結果が得られた際，再発数を最小限に抑えるために，二重盲検再発防止期中に再発率を逐次的にモニタリングした。1 回の中間解析と同等のグループサイズを有する 2 ステージ群逐次デザインにより，中間解析に基づき有効性の有意な証拠が認められた場合には二重盲検期を中止することを可能とした。逐次的モニタリングには shape parameter 0.15 の Wang and Tsiatis power boundary を用いた。

上記のデザインに従い，68 件のイベントが得られた時点において有意水準 0.0106 で中間解析を実施した。中間解析の結果が有意であった場合には二重盲検再発防止期を中止することとし，再発の遅延において PALI palm はプラセボより優れていると結論付けることとした。そうでない場合には，計 136 件のイベントが得られるまで二重盲検再発防止期を継続し，有意水準 0.0448 で最終解析を実施することとした。

少なくとも 68 件の再発イベントを得るために必要とされる予想被験者数を算出するために，24 カ月間の集積期間中の集積率が均一であり，集積率が 1 カ月あたり約 16 例であると仮定した。これらの仮定に基づき，少なくとも 68 件の再発イベントを得るためには 260 例の被験者を投与群にランダムに（1:1 の割合で）割り付ける必要があり，少なくとも 136 件の再発イベントを得るためには 384 例の被験者をランダム化する必要があると推定された。当初は，移行期に移行した被験者の少なくとも 60%が再発防止期へのランダム化基準に適合すると仮定した。したがって，384 例のランダム化された被験者を確保するためには移行期に約 640 例の被験者を登録する必要があると推定された。

仮定の妥当性を評価するために，試験期間中，二重盲検再発防止期におけるイベント総数の盲検調査を実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの盲検下の登録情報に基づくと，登録被験者の約 45%が移行期及び維持期を完了し，その後に続く二重盲検再発防止期に移行していたことから，登録被験者の総数を治験実施計画書改訂版 INT-2 において 854 例に増加した。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

(8) 治験薬

・ 経口忍容性検査及び非盲検延長期において投与した経口錠

パリペリドン徐放性製剤（ER）3 mg を処方した。

・ PALI palm 注射剤

PALI palm eq. 100 mg/mL 懸濁液を，シリンジに充填した。プラセボはイントラリピッド 20% 注射用乳濁液を用いた。

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 3 mg 錠：ロット番号 0426909 又は 0500130（処方番号：F016）及びロット番号 0602599（処方番号：F039）

・ PALI palm 25 mg eq.：ロット番号 04D13（処方番号：F011）及びロット番号 05C24，05E12，05J19，06A24 又は 06H02（処方番号：F013）

・ PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 04F01（処方番号：F011）及びロット番号 05C24，05E12，05J19，06A24，06D10，05I07 又は 06H02（処方番号：F013）

・ PALI palm 75 mg eq.：ロット番号 05E12，05C24，06A24，05J19，06D10 又は 06K22（処方番号：F013）

・ PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 04F01（処方番号：F011）及びロット番号 05C24，05E12，06A24，05J19，05I07，06D10 又は 06H02（処方番号：F013）

・ プラセボ：ロット番号 05D19 又は 06E10（処方番号：F00）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

経口忍容性検査では，被験者にパリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間（望ましくは Day -6 に開始し Day -3 まで継続する）投与した。治験薬の初回注射前に検査薬の短期のウォッシュアウトができるように，経口忍容性検査は前治療薬のウォッシュアウトと重複してもよいこととしたため，スクリーニング期にできるだけ早期に開始し，望ましくは Day -2 までに完了することとした。しかしながら，臨床的にウォッシュアウト期間を最小限にする必要がある場合には，経口忍容性検査の最終投与を Day -1 に行ってもよいこととした。

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.18.1-1 に示す。

・ 移行期及び維持期

移行期，維持期及び二重盲検再発防止期中，PALI palm をプレフィルドシリンジ製剤（25，50 又は 100 mg eq.）として提供した（又は二重盲検再発防止期中に対応するプラセボを提供した）。注射は臀部筋に左右交互に投与し，注射部位を CRF に記録することとした。

9 週間の移行期中，被験者に対し，非盲検下で PALI palm を筋肉内投与した。Day 1 に初回投

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

与し，1 週間後の Day 8 からは 4 週間ごとに 1 回投与した。初期投与量 50 mg eq.を Day 1 及び Day 8 に投与した後，3 回目の注射（Week 5）以降は臨床効果及び忍容性に基づき用量の変更を可能とした（25 mg eq.，50 mg eq.又は 100 mg eq.）。24 週間の維持期中，被験者に対し，非盲検下で PALI palm を 4 週間ごとに 1 回継続的に投与した。臨床的必要性に基づき，Week 9，13，17，21 に用量の増量又は減量を可能とした。維持期の最後の 12 週間中の用量調節は許可しなかった。

・ 二重盲検再発防止期

二重盲検再発防止期中，適格な被験者を，プラセボ又は固定用量（症状のコントロールが維持された維持期完了時の投与量と同用量）の PALI palm のいずれかの投与にランダムに割り付けた。二重盲検期中，治験薬の用量は固定用量とした。

・ 非盲検延長期

非盲検延長期中，非盲検下で PALI palm（25，50，75 又は 100 mg eq.）を，50 mg eq.用量から開始し，4 週間ごとに 1 回，計 12 回筋肉内投与した。用量の増量又は減量は，2 回目の注射から 1 回の増量又は減量が 25 mg eq.を超えないこととした。用量調整は症状の悪化，又は治験薬の忍容性を考慮して実施した。非盲検延長期の期間は，最大 52 週間，又は 12 回目の注射の 4 週間後のいずれか早い時期までとした。

非盲検延長期への被験者組入れ時は二重盲検期中に投与された治験薬がプラセボか PALI palm か不明であったことから，二重盲検期の最後の注射の 4 週間後まで，非盲検延長期の初回注射を行わなかった。また，非盲検延長期の最初の 8 週間に，パリペリドン ER の補充経口投与を可能とした。補充経口投与の初回投与量は 6 mg/日（3 mg 錠を 2 錠）とし，最低用量 3 mg/日から最高用量 12 mg/日まで 3 mg/日単位で増量又は減量可能とした。

(10) 試験期間

・ スクリーニング/ウォッシュアウト/経口忍容性検査期：最大 7 日間

・ 非盲検移行期：9 週間

・ 非盲検維持期：24 週間

・ 二重盲検再発防止期：不定

・ 非盲検延長期：52 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

・ すべての抗精神病薬経口剤及びデポ剤

・ スクリーニング期前 60 日以内の電気痙攣療法

・ benztropine 及びビペリデン以外の抗パーキンソン病薬

・ 精神賦活性を有する処方せん薬又は一般用医薬品のハーブ製剤

・ スクリーニング期前 30 日間に維持用量で投与されなかった抗うつ薬

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

・ 気分安定薬

・ スクリーニング期前 4 週間以内のすべての非選択的又は不可逆的 MAOI

・ 抗てんかん薬又はリチウム

また，試験期間中アルコール又は違法物質を控えるよう指導した。

(12) 有効性評価

・ PANSS

・ 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）

・ 個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP）

・ 医療資源利用状況に関する質問票（HRUQ）

・ 統合失調症 QOL 尺度（SQLS）

・ Wide Ranging Achievement Test 3（WRAT3）

・ 統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）

(13) 安全性評価

・ 有害事象

・ 臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）

・ バイタルサイン（体温，血圧，心拍数）

・ 体重

・ 12 誘導心電図

・ 錐体外路症状の評価：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）

・ 診察所見

・ 注射部位及び注射部位疼痛の評価

(14) 薬物動態又は薬力学評価

本治験では当該項目は計画しなかった。

(15) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 有効性の解析対象集団：

移行期及び維持期：全投与被験者集団（移行期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者）

二重盲検再発防止期：intent-to-treat（ITT）解析対象集団（ランダム化され，かつ二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

非盲検延長期：非盲検期 ITT 解析対象集団（非盲検延長期に少なくとも 1 回の PALI palm 又はパリペリドン ER のいずれかの投与を受けた全被験者）

中間解析用の ITT 解析対象集団には中間解析データカットオフ時（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において ITT 解析対象集団への組入れに適格とされた全被験者が含まれた。

最終解析用の ITT 解析対象集団には試験終了日（試験の最後の手順の実施日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までの利用可能な全データが含まれた。

・ 安全性の解析対象集団：

移行期及び維持期：全投与被験者集団（移行期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者）

二重盲検再発防止期：二重盲検期の安全性の解析対象集団（二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたランダム化された全被験者）

非盲検延長期：非盲検期 ITT 解析対象集団（非盲検延長期に少なくとも 1 回の PALI palm 又はパリペリドン ER のいずれかの投与を受けた全被験者）

2. 有効性

・ 有効性の主要評価

有効性の主要変数は，二重盲検再発防止期における被験者のランダム化から二重盲検期中の再発イベントの最初の発現までの時間（被験者が再発基準の 1 つを満たした最初の時間）とした。再発基準のいずれかを満たした被験者は再発イベントを有しているとみなした。二重盲検再発防止期に再発イベントが発現しなかった被験者については，二重盲検再発防止期におけるそれぞれの最終日で打切りとみなした。再発が認められることなく二重盲検期の投与を中止した被験者については，主要解析のデータカットオフ時点又は中止時点のいずれか早い方で打切りとみなした。すなわち，二重盲検再発防止期において再発が認められることなく治験を中止した又は追跡調査不能となった被験者については，最後の連絡時点で打切りとみなし，また，再発が認められることなく治験薬投与中に死亡した被験者については，死亡時点で打切りとみなした。

中間解析に関して，カットオフ日を 68 件目の再発イベント（予定された再発イベントの 50%）が認められた日と定義した。独立データモニタリング委員会（IDMC）が二重盲検再発防止期の主要評価項目に関して非盲検データを評価した。全般的な第 1 種の過誤率を 5% 水準でコントロールできる統計手法を用いて有効性の結果をモニタリングした。Log-rank 検定，及び α 消費関数法を用いた shape parameter 0.15 の Wang and Tsiatis power boundary に基づいて，本治験を逐次的にモニタリングした。

再発までの期間の累積分布関数を Kaplan-Meier 法により推定することとした。再発率の中央値，並びに 6 カ月後，1 年後及び治験終了時の再発率に関する信頼区間を示すこととした。標準誤差（SE）の推定には Greenwood の公式を用いた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

ハザード比及びその 95%信頼区間の推定値を，投与群を唯一の共変量とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出することとした。再発までの期間の追加解析として，年齢区分別（18～25 歳，26～50 歳，51～60 歳），性別，ベースライン BMI 別及び地理的地域別［アジア（韓国，台湾），北米（米国，メキシコ），東欧（ウクライナ，ルーマニア，ロシア），その他（コスタリカ，南アフリカ）］に評価することとした。これらの共変量の影響を個々に評価するために，Cox 比例ハザードモデルを用いて解析を実施することとした。これらのサブグループに関して，再発イベント数及びタイプの分布を評価することとした。

・ 有効性の副次評価及び探索的評価

すべての副次解析に関して，有意水準を両側 5%とし，多重性は調整しなかった。

移行期/維持期に関して，移行期ベースラインからの変化量に基づいて有効性の副次変数を評価した。二重盲検再発防止期に関して，二重盲検期ベースラインからの変化量に基づいて評価した。非盲検延長期に関して，非盲検期ベースライン及び移行期ベースラインからの変化量に基づいて評価した。各試験期のベースラインを，当該期の Day 1 前の最後の来院時又は Day 1 におけるデータと定義した。

本治験における有効性の副次変数には，PANSS 総スコア，PANSS 因子スコア，CGI-S 及び PSP におけるベースラインから最終評価時までの変化量が含まれる。ベースラインから各評価時点までの変化量を含む有効性データの解析においては last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測値の補完を行った（二重盲検期及び非盲検延長期）。

各評価時点に関して，observed case 及び LOCF の双方を用いて，PANSS 総スコア及び下位評価尺度スコア並びに各試験期のベースラインから最終評価時までの変化量に関して各試験期の要約統計量を示した。

二重盲検期中の PANSS 総スコア及び下位評価尺度スコアの変化量における PALI palm 投与とプラセボ投与の比較を，投与群及び国を因子とし，ベースライン値（二重盲検期）を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて実施した。このモデルから推定された最小二乗推定値に基づく投与群間差，p 値，95%信頼区間を示した。

陽性症状，陰性症状，思考解体，敵意/興奮及び不安/抑うつを含む，Marder らにより規定された PANSS 因子スコア（Marder，1997）を算出した。各因子スコアに関して，PANSS 総スコアに関する解析と同様の解析を実施した。

CGI-S，PSP 及び SQLS 総スコアに関して，各評価時点において，observed case 及び LOCF の双方を用いて，スコア及びベースライン時から最終評価時までのスコア変化量に関して各試験期の要約統計量を示した。二重盲検期中の各評価時点（二重盲検期ベースラインを除く）において，ベースラインからの変化量（CGI-S については順位化したデータを用いる）に対し，投与群及び国を因子とし，ベースラインスコア（二重盲検期）を共変量とした ANCOVA モデルを用いて，投与群間の比較に関する p 値を算出した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

探索的解析として，移行期ベースライン時の WRAT3 スコア及び BACS について要約した。WRAT3 の読書サブセットのスコアが 35 以上の被験者に関してのみ，二重盲検期ベースラインから二重盲検期最終評価時までの BACS 変化量の記述統計量を算出した。

BACS Z スコア及び個々の BACS 下位評価尺度スコアに関して，ベースラインから全試験期の最終評価時までの変化量の記述統計量を算出した。BACS Z スコアは，6 つの下位評価尺度スコア［総言語流暢性，総言語記憶，ロンドン塔課題，トークン運動課題，数字順列課題，記号変換符号化］に基づく標準化された要約統計量であり，健康集団に対する障害の程度が評価される（負の BACS Z スコアは健康集団と比較して「悪化」を示す）。

以下の式を用いて BACS Z スコアを算出した。

(1/4.32)*[(総言語記憶-52.44)/8.72 + (数字順列課題-19.08)/5.27 + (トークン運動課題-74.26)/14.5 + (総言語流暢性-55)/12.01 + (記号変換符号化-54.86)/16.55 + (ロンドン塔課題-15.38)/3.66]

総言語流暢性スコアは，文字 F 総スコア，文字 S 総スコア及びスーパーマーケット品目スコアの合計と定義した。総言語記憶スコアは，言語記憶（試験 1），言語記憶（試験 2），言語記憶（試験 3），言語記憶（試験 4）及び言語記憶（試験 5），の合計と定義した。

3. 安全性

移行期，維持期，二重盲検再発防止期及び非盲検延長期に発現した有害事象を集計した。

臨床検査値，バイタルサイン測定値及び心電図記録に関して，各来院時における記述統計量及びベースラインからの変化量について要約した。あらかじめ定義した基準に合致する臨床検査項目，バイタルサイン測定値及び心電図パラメータについて，基準値から逸脱した被験者数を集計した。

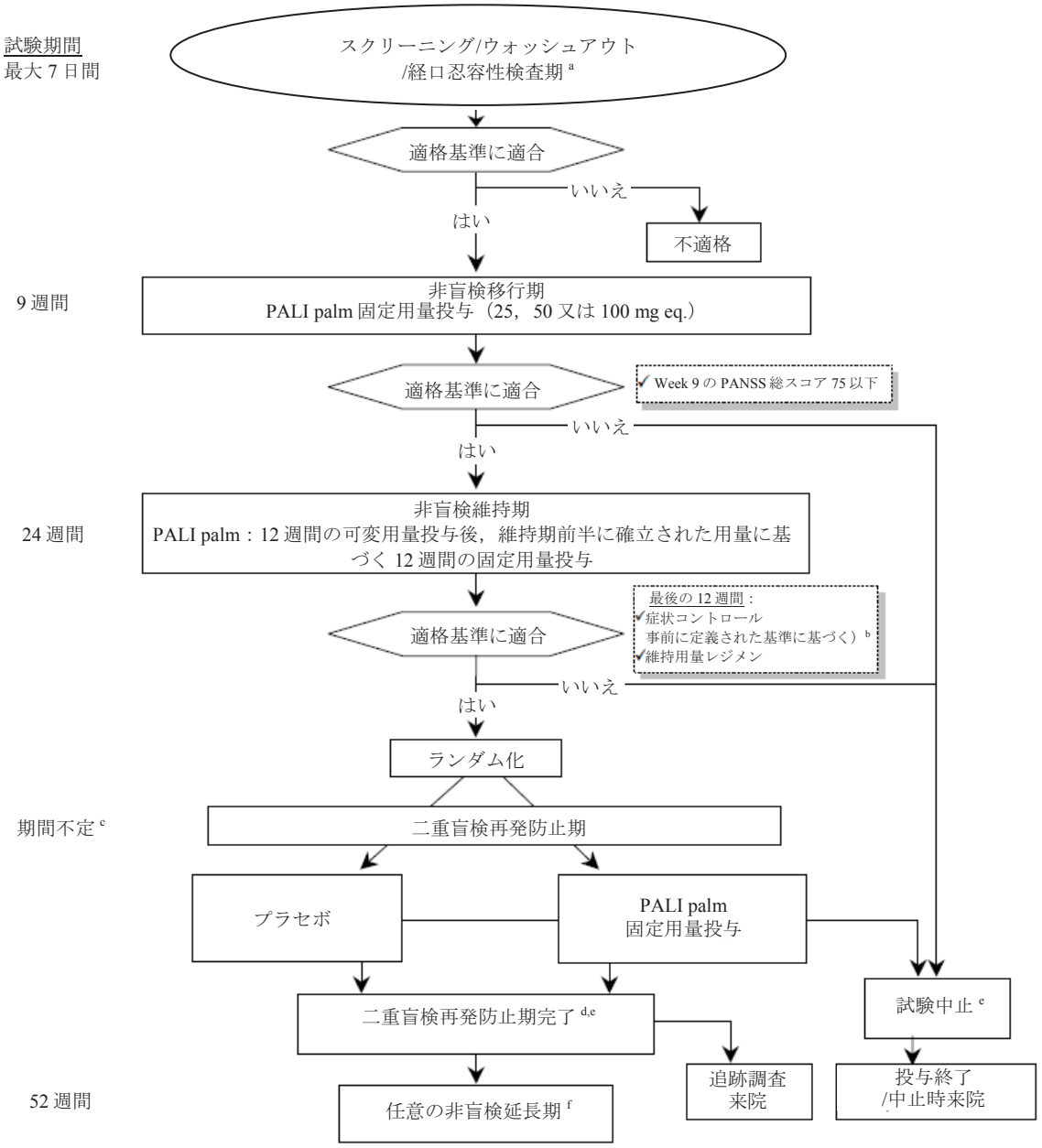
(16) 実施国及び実施施設数

- 実施国：米国 ，ロシア，ウクライナ，ルーマニア，韓国，台湾，南アフリカ，コスタリカ，メキシコ
- 施設数：62 施設（米国の施設数は Investigator の数を示した）

(17) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14



a：禁止薬はスクリーニング期中に中止/ウォッシュアウトした。リスペリドン，リスペリドン LAI 又はパリペリドン ER の前投与歴の原資料がない被験者については，PALI palm 初回注射前にパリペリドン ER 3 mg 錠を 4 回経口投与した。
b：PANSS 総スコア 75 以下：次の PANSS 評価尺度のそれぞれに関して 4 以下のスコア：P1（妄想），P2（概念の統合障害），P3（幻覚による行動），P6（猜疑心/被害妄想），P7（敵意）及び G8（非協調性）
c：二重盲検再発防止期間は，被験者自身のランダム化時点及び再発イベントの有無に左右される。68 件の再発イベント発現後の中間解析においてプラセボに対する PALI palm の優越性が証明された後二重盲検期を完了した。
d：全二重盲検期中に再発が認められた被験者，又は再発が認められないままであった被験者では，投与完了/中止時来院を実施し，本治験中止時に移行期，維持期又は二重盲検期であった被験者と同様に，非盲検延長期への移行に適格とした。
e：再発以外の理由で二重盲検投与を中止した被験者では，投与完了/中止時来院を実施し，非盲検延長期への移行に不適格とした。これらの被験者は，再発イベントの発現，本治験又は治験薬の中止まで試験を継続することとし，4 週間ごとに予定された追跡調査来院を実施した。
f：非盲検延長期を完了又は中止した被験者では，非盲検延長期完了/中止手順を実施した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.18.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

試験期間	S/WO /T[a]	移行期（非盲検）			維持期（非盲検）						再発防止期（二重盲検）						FU/DC 被験者[f]	非盲検延長期（OLE）	
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	4 週間ごと来院[e]	投与完了中止		4 週間ごと来院[q]	OLE 完了/又は中止[r]
週（Week）			1	5	9[c]	13	17	21	25	29	33[d]	37	41	45					
試験日（Day）	-7 ～-1	1[b]	8	36	64	92	120	148	176	204	232	260	288	316					
スクリーニング/管理手順																			
文書同意取得	X																		
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X																		
既往歴	X[g]															X[g]			X[g]
精神医学的評価	X																		
選択/除外基準	X	X																	
診察所見	X															X			X
ランダム化											X								
経口忍容性検査[h]	X																		
治験薬投与[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	
ファーマコゲノミクス用血液サンプル採取[j]		X																	
有効性評価																			
PANSS	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CGI-S	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
PSP		X			X			X			X			X	X*	X		X*	X
探索的評価																			
SQLS		X			X			X			X			X	X*	X		X*	X
WRAT3		X																	
BACS[k]		X									X					X			X
HRUQ		X			X			X			X			X	X*	X		X*	X
安全性評価																			
バイタルサイン（心拍数及び血圧を含む）	X	X			X			X			X			X	X*	X		X*	X
体温	X																		
体重[l]	X										X			X	X[l]	X		X***	X
身長	X																		
心電図（ECG）[m]	X	X			X			X			X			X	X*	X		X***	X
臨床検査評価（空腹時）	X	X			X			X			X			X	X***	X		X***	X
女性における妊娠検査[n]	X	X			X		X		X		X		X		X**	X		X**	X
AIMS	X	X			X						X			X	X*	X		X*	X
BARS	X	X			X						X			X	X*	X		X*	X
SAS	X	X			X						X			X	X*	X		X*	X
注射部位評価（VAS）[o]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X
有害事象[p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.18.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

略語：VAS= Visual Analog Scale，S/WO/T=スクリーニング/ウォッシュアウト/経口忍容性検査

a：スクリーニング期に必要に応じて経口忍容性検査を実施した。スクリーニング期は，すべてのスクリーニング手順を完了し，同時に禁止向精神薬のウォッシュアウトを行う 5 日間を含めることができるように，移行期 Day 1 前の最大 7 日間継続した。ウォッシュアウトは移行期 Day 1 の 2 日前に完了することとした。経口忍容性検査はスクリーニング期のできるだけ早期に開始し，ウォッシュアウトと重複可能とした。

b：Day 1（移行期ベースライン）の治験薬投与前に，治験担当医師が全スクリーニング手順の結果を審査することとした。

c：Visit 5（Week 9）に移行期の最終投与すなわち維持期の初回投与を行った。

d：Visit 11（Week 33）に維持期の最終投与を行った。同時に再発防止期の初回来院でもある。Day 232（Week 33）に実施した全評価の結果を二重盲検（再発防止）期ベースラインとし，治験薬投与前に完了することとする。

e：再発防止期の「4 週間ごとの列」に記載した評価は以下の時期に実施することとした：PANSS，CGI-S，VAS 注射部位評価，有害事象，併用薬審査及び治験薬注射（4 週間ごと），妊娠の可能性がある女性に関する尿妊娠検査（8 週間ごとに 1 回**），SQLS，PSP，HRUQ，バイタルサイン測定及び心電図（12 週間ごとに 1 回*），尿検査を含む臨床検査評価（24 週間ごとに 1 回***），並びに AIMS，BARS 及び SAS（12 週間ごとに 1 回）。被験者に再発が認められるか，本治験薬の再発防止期を完了するか，又は本治験を中止した場合は，投与完了/中止の列に示した評価を実施することとした。

f：被験者が再発防止期中に再発イベント以外の理由により本治験を中止した場合，当該被験者において投与完了/中止時評価を完了した後，本治験が中止されるまで，あるいは当該被験者に再発が認められるか，同意が撤回されるか，追跡調査不能となるまで，4 週間ごとに追跡調査を実施した。追跡調査の評価は 4 週間ごとに実施することとした。

g：既往歴，精神病歴及び薬歴（喫煙歴を含む）をスクリーニング時に収集することとした。喫煙歴のみは，スクリーニング時，投与完了及び非盲検延長期完了来院時に収集することとした。

h：リスペリドン経口剤，パリペリドン経口剤又はリスペリドン LAI 筋肉内投与 1 回の前投与歴の文書資料がない被験者については，パリペリドン忍容性を検査するために，PALI palm を連続 4 日間投与することとした（望ましくは Day -6 に開始）。

i：治験薬は，治験実施計画書の Attachment 11 の指示に従い，臀部筋（左側又は右側）の上部外側に注射することとした。

j：ファーマコゲノミクス検査に同意した被験者に関して，移行期のベースライン（Day 1）時に 10 mL の血液サンプルを採取することとした。

k：WRAT3 検査に関して必要とされたスコアを満たした英語を話す被験者のサブグループにおいて，米国でのみ BACS 検査を実施することとした。

l：スクリーニングに加えて，再発防止期開始時，Visit 14，及び再発防止期中 24 週間ごとに体重を測定することとした。非盲検延長期中，投与完了/中止来院時，24 週間後，非盲検延長期完了/中止時の非盲検延長期来院時に体重を測定することとした。

m：治験薬初回注射前に心電図を 3 回記録することとした。2 回はスクリーニング期中（初回来院時，及びウォッシュアウト期中）に記録し，3 回目は移行期の Day 1，ベースライン来院時に記録することとした。日内変動及び食事の影響の可能性を最小限にするために，心電図は各日ほぼ同時刻に，望ましくは被験者が一晩絶食した後，朝早く記録することとした。

n：妊娠の可能性がある女性に関して，血清 βhCG 妊娠検査を，スクリーニング時，投与完了/中止来院時，及び非盲検延長期完了/中止時の非盲検延長期来院時に実施することとした。また，尿妊娠検査を治験薬投与中 8 週間ごとに実施することとした。

o：被験者は，VAS を用いて認知した注射時の疼痛及び注射部位疼痛の強度を表すこととした。治験薬投与者以外の治験実施施設の担当者が発赤，疼痛，腫脹及び硬結について注射部位を評価することとした。

p：有害事象の記録は，本治験に関連する最初の手順とともに開始し，本治験の最後の手順を実施するまで継続した。

q：非盲検延長期中，4 週間ごとに 1 回，最大 12 回まで PALI palm を注射し，その後，非盲検延長期完了評価を行った。最大 52 週間又は非盲検延長期の 12 回目の注射の 4 週間後までのいずれか早い方まで，非盲検延長期の継続を許可した。来院及び注射はいずれかの期間中に行った最後の注射に基づく（すなわち，非盲検延長期の治験薬の初回投与は，非盲検延長期の前期に行った最後の注射から 4 週間後に行った）。

r：非盲検延長期完了/中止の列に記載した評価を以下の場合に実施した。被験者が何らかの理由により本治験の移行期，維持期又は再発防止期を中止した場合，及び被験者に再発が認められたか，再発防止期の完了基準に従い再発防止期を完了した場合に 7 日以内に実施した。

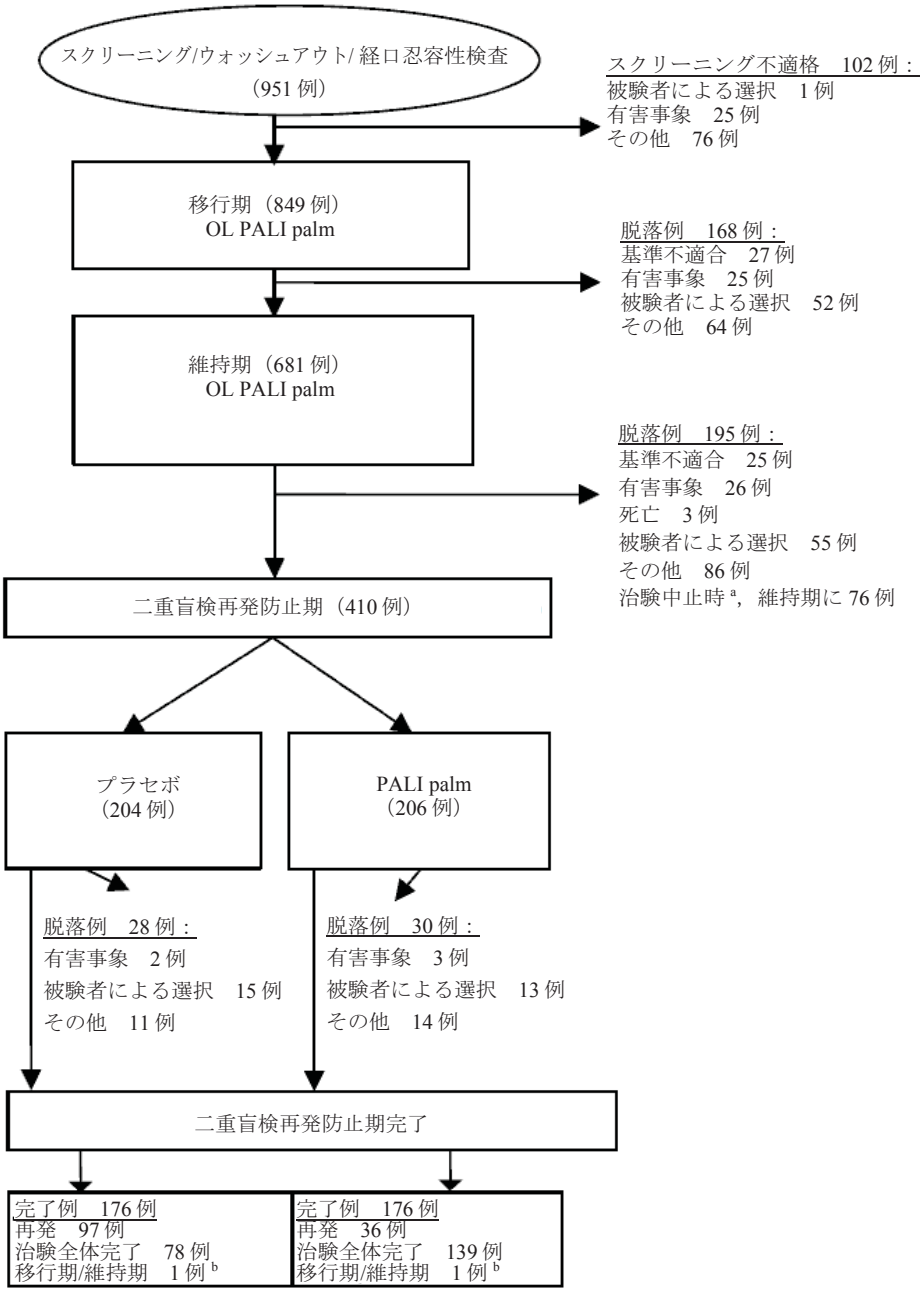
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 3

2.7.6.18.2　試験成績

(1)　被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.18.2-1 に示す。

951 例の被験者の候補者について，選択基準/除外基準に基づき治験への登録の適格性を評価した。このうち 101 例が登録不適格とされ，他の 1 例は自身の判断により登録しなかった（102 例）。



a：本治験の二重盲検再発防止期中止時に維持期であった被験者は，本治験を完了したとみなした。
b：2 例（各投与群 1 例）はランダム化されたが，二重盲検下での注射を受けず，本治験の二重盲検再発防止期中止時に移行期又は維持期であった。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.18.2-1 被験者の内訳［全投与被験者集団］

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.18.2-1 に示す。

中間解析の結果に基づき二重盲検再発防止期の中止を決定した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，全体として 849 例の統合失調症患者が移行期に登録された。これら 849 例の登録被験者は全投与被験者集団に含まれる。これら 849 例のうち 681 例（80%）が維持期への移行基準に適合した。

849 例の登録被験者のうち 410 例（48%）がランダム化（1:1 の割合）され，治験の二重盲検再発防止期に移行した。204 例がプラセボ群に，206 例が PALI palm 群にランダムに割り付けられた。

最終解析の ITT 解析対象集団の被験者数は 408 例であった（プラセボ群 203 例，PALI palm 群 205 例）。2 例（被験者番号 603111 及び 608132，各投与群 1 例）が治験薬を投与されなかったため，この解析対象集団に含めなかった。

有効性の中間解析のためのカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で治験の二重盲検再発防止期に 312 例がランダム化され，二重盲検下で少なくとも 1 回治験薬を投与された。このうち 156 例がプラセボ群に，156 例が PALI palm 群にランダムに割り付けられた。中間解析データカットオフ時点で，全 312 例について ITT 解析対象集団への組入れが適格とされた。また，GCP 及び治験実施計画書上の問題があった 2 治験実施施設で登録された被験者を除いて，感度分析を実施した。

表 2.7.6.18.2-1 解析対象集団の内訳［全投与被験者集団］

	非盲検期	二重盲検期		
	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)	プラセボ (N=204) n (%)	PALI palm (N=206) n (%)	合計 (N=410) n (%)
全投与被験者集団 [a]	849 (100)	0	0	0
ランダム化された全被験者集団	0	204 (100)	206 (100)	410 (100)
ITT 解析対象集団	0	203 (>99)	205 (>99)	408 (>99)
二重盲検期安全性の解析対象集団	0	203 (>99)	205 (>99)	408 (>99)

a：全投与被験者集団は移行期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者。維持期に移行した被験者数は 681 例
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 5

(3) 完了例/中止例の内訳

1) 非盲検移行期

非盲検移行期における中止理由を表 2.7.6.18.2-2 に示す。

849 例の登録被験者のうち 681 例（80%）が移行期を完了し，168 例（20%）が中止した。中止の最も多い理由はその他（効果不十分又は追跡調査不能等，8%），次いで被験者による選択（6%）であり，有害事象による中止は 3%であった。

移行期における中止の発現割合は最終用量レベル（25，50 又は 100 mg eq.）の影響を受けなかった。各投与群において，被験者の 5%～9%がその他の理由により，3%～8%が被験者による選択により，0%～3%が有害事象により中止した。

64 例（8%）がその他の理由により中止し，その内訳は 44 例が症状の悪化/効果不十分，11 例が追跡調査不能，5 例が服薬遵守不良，2 例が禁止薬物の使用，1 例が選択基準不遵守，1 例が除外基準に抵触であった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-2 非盲検移行期における中止理由［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
移行期に登録された全被験者	849
移行期を完了した被験者	681 (80)
維持期を継続した被験者	681 (80)
移行期に中止した被験者	168 (20)
有害事象	25 (3)
維持期の選択基準不適格	27 (3)
被験者による選択	52 (6)
その他	64 (8)

注：移行期に登録された全被験者に対する割合
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 6

2)　非盲検維持期

非盲検維持期における中止理由を表 2.7.6.18.2-3 に示す。

維持期に登録された 681 例のうち 410 例（60%）が維持期を完了し，195 例（29%）が中止した。中止の最も多い理由はその他（効果不十分，追跡調査不能等，13%），次いで同意の撤回（被験者による選択，8%）であり，有害事象による中止は 4%であった。維持期中に 3 例の死亡が認められた。

1 例が維持期の適格基準を確認する前に維持期に移行し，少なくとも 1 回の PALI palm の注射を受けた。

二重盲検再発防止期を中止した時点で，76 例（登録被験者 849 例の 9%，維持期に移行した被験者 681 例の 11%）が維持期に移行していた。治験実施計画書に従って，これら 76 例を本治験の全コースを完了したものとみなし，非盲検延長期に移行可能とした。

維持期における中止の割合は，最終用量レベルが 50 mg eq.であった被験者で 18%であり，最終用量レベルが 100 mg eq.であった被験者（33%）で最も高かった。

本治験の維持期中に 3 例が死亡した。1 例は自殺により，1 例は事故により死亡し，1 例は自然死（治験担当医師により報告されたように脳卒中による可能性が最も高い）であった。治験終了後，更に 2 例が死亡した。1 例は，維持期における中止の 19 日後に偶発的曝露（毒物の経口摂取）により死亡した。他の 1 例は，維持期における中止の 10 日後に「心臓発作」により死亡した。

維持期において，計 86 例（13%）がその他の理由により中止し，その内訳は 50 例が症状の悪化/効果不十分，22 例が追跡調査不能，5 例が維持期への誤った移行，4 例が服薬不遵守，2 例が治験実施施設における不十分な治験薬投与（治験依頼者の判断），1 例が禁止薬物の使用，1 例が治験実施施設の閉鎖，1 例は他の臨床試験への参加であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-3 非盲検維持期における中止理由［維持期の安全性の解析対象集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=681) n (%)
維持期に移行した全被験者	681
二重盲検再発防止期中止時に維持期であった被験者	76 (11)
中止時に移行期又は維持期	76 (11)
維持期を完了した被験者	410 (60)
二重盲検期を継続した被験者	410 (60)
維持期に中止した被験者	195 (29)
有害事象	26 (4)
死亡	3 (<1)
二重盲検期の選択基準不適格	24 (4)
維持期の選択基準不適格 [a]	1 (<1)
被験者による選択	55 (8)
その他	86 (13)

a：この被験者は維持期に移行し，維持期の最初の手順が実施された。
注：維持期に登録された全被験者に対する割合
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 8

3) 中間解析

312 例のうち中間解析時点で 68 例（22%）に再発イベントが認められて二重盲検再発防止期を完了し，40 例（13%）が中止し，204 例（65%）が継続していた。再発イベントが認められた被験者数及び割合は，PALI palm 群（15 例，10%）よりプラセボ群（53 例，34%）の方が多かった。

中間データの感度分析の対象とした被験者 307 例のうち，中間解析時点で 69 例（22%）に再発イベントが認められて二重盲検再発防止期を完了し，25 例（8%）が中止し，213 例（69%）が継続していた。

4) 最終解析

二重盲検再発防止期における中止理由を表 2.7.6.18.2-4 に示す。

ランダム化された被験者 410 例のうち 352 例（86%）が二重盲検再発防止期を完了し，58 例（14%）が中止した。更に 2 例（被験者番号 603111 及び 608132，各投与群に 1 例ずつ）が本治験の二重盲検再発防止期が中止される前に二重盲検下で治験薬を投与されなかった。

二重盲検期に移行した被験者 410 例のうち 133 例（32%）に再発イベントが認められ，217 例（53%）が治験の全コースを完了した（本治験の二重盲検再発防止期を中止した時点で，これらの被験者は継続中であったため，治験実施計画書に従い完了例とみなした）。治験依頼者が本治験の二重盲検再発防止期を中止した時点で，PALI palm 群の 67%が二重盲検再発防止期を継続していたのに対し，プラセボ群では 38%であった。プラセボ群の 48%に再発イベントが認められたのに対し，PALI palm 群では 17%であった。

PALI palm 群（15%）及びプラセボ群（14%）において同程度の割合の被験者が二重盲検再発防止期を中止した。中止の最も多い理由は被験者による選択（PALI palm 群 6%，プラセボ群 7%）であり，次いで「その他」（PALI palm 群 7%，プラセボ群 5%）であった。5 例（1%）が有害事象により中止した。その内訳は，PALI palm 群 3 例，プラセボ群 2 例であった。

二重盲検期において，25 例（6%，プラセボ群 11 例及び PALI palm 群 14 例）がその他の理由により中止し，その内訳は 14 例（プラセボ群 5 例及び PALI palm 群 9 例）が治験実施施設の閉

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

鎖，9 例（プラセボ群 6 例及び PALI palm 群 3 例）が追跡調査不能，2 例（PALI palm 群 2 例）が治験実施施設の過誤であった。

二重盲検再発防止期において死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.18.2-4 二重盲検再発防止期における中止理由［ランダム化された全被験者集団］

	プラセボ (N=204) n (%)	PALI palm (N=206) n (%)	合計 (N=410) n (%)
完了	176 (86)	176 (85)	352 (86)
二重盲検期全体を完了した被験者	78 (38)	139 (67)	217 (53)
二重盲検期中の再発	97 (48)	36 (17)	133 (32)
本試験の二重盲検再発防止期中止時に移行期又は維持期 [a]	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
中止	28 (14)	30 (15)	58 (14)
被験者による選択	15 (7)	13 (6)	28 (7)
有害事象 [b]	2 (1)	3 (1)	5 (1)
その他 [c]	11 (5)	14 (7)	25 (6)

a：2 例（被験者番号 603111 及び 608132）はランダム化されたが，二重盲検下での注射を受けず，本治験の二重盲検再発防止期中止時に移行期又は維持期であった。
b：維持期に発現し二重盲検期に中止に至る結果をもたらした心室性期外収縮の有害事象を有するプラセボの 1 例（被験者番号 607114）が含まれる。
c：その他の中止理由：追跡調査不能，治験実施施設が二重盲検期は完了したと考えた，治験実施施設が過誤により患者の治験を中止させた，治験依頼者の指示，治験依頼者が参加を中止させた，治験実施施設が中止した
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 10

(4) 人口統計学的及び他の基準値の特性

1) 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.18.2-5 に示す。

a) 全投与被験者集団

本治験において登録された被験者は男性（58%）の方が女性（42%）より多かった。被験者の平均年齢は 37.8 歳（範囲：18～66 歳）であり，白人が最も多く（61%），黒人は 18%，アジア系は 17%，その他の人種は 3%であった。BMI に基づき，被験者の 41%が正常体重，35%が過体重，24%が肥満に分類された。

二重盲検再発防止期にランダム化されなかった被験者とランダム化された被験者（ITT 解析対象集団に含まれる）の人口統計学的及びその他の基準値の特性は概して類似していた。

b) ITT 解析対象集団（中間解析）

中間解析（312 例）に関して，両投与群における人口統計学的特性は類似していた。被験者の 55%が男性であり，移行期ベースライン時の平均年齢は 40 歳であり，被験者の 64%～67%が白人，18%～19%が黒人，13%～15%がアジア系であった。移行期ベースライン時の体重及び BMI の平均値は，PALI palm 群（77.2 kg，26.9 kg/m^2）と比較してプラセボ群（79.3 kg，27.5 kg/m^2）の方が若干高かった。

また，中間感度分析に関して，人口統計学的及びその他の基準値の特性は投与群間で類似していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

c) ITT 解析対象集団（最終解析）

二重盲検投与にランダム化された被験者は男性（54%）の方が女性（46%）より多かった。移行期ベースライン時における被験者の平均年齢は 39.1 歳（範囲：18～66 歳）であり，白人が 65%と最も多く，黒人は 18%，アジア系は 15%，その他の人種は 2%であった。BMI に基づき，移行期ベースライン時において被験者の 40%が正常体重，34%が過体重，25%が肥満に分類された。被験者の 46%が現喫煙者であった。

人口統計学的及びその他の基準値の特性に関して，投与群間で概して良好に均衡がとれていた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-5 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［全投与被験者集団］

	全投与被験者集団		ITT 解析対象集団		
	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)	二重盲検期に組み入れられなかった被験者 (N=439)	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)	合計 (N=408)
年齢（歳）					
N	849	439	203	205	408
分類，n (%)					
18-25	120 (14)	66 (15)	25 (12)	29 (14)	54 (13)
26-50	622 (73)	330 (75)	143 (70)	147 (72)	290 (71)
>50	107 (13)	43 (10)	35 (17)	29 (14)	64 (16)
平均値 (SD)	37.8 (10.64)	36.7 (10.14)	39.4 (10.77)	38.8 (11.35)	39.1 (11.05)
中央値	37.0	36.0	41.0	39.0	40.0
範囲	(18;66)	(18;64)	(18;63)	(18;66)	(18;66)
性別，n (%)					
N	849	439	203	205	408
男性	491 (58)	269 (61)	111 (55)	109 (53)	220 (54)
女性	358 (42)	170 (39)	92 (45)	96 (47)	188 (46)
人種，n (%)					
N	849	439	203	205	408
白人	522 (61)	254 (58)	133 (66)	133 (65)	266 (65)
黒人	156 (18)	82 (19)	36 (18)	38 (19)	74 (18)
アジア系	147 (17)	86 (20)	30 (15)	31 (15)	61 (15)
その他	24 (3)	17 (4)	4 (2)	3 (1)	7 (2)
民族，n (%)					
N	849	439	203	205	408
ヒスパニック又はラテン系	55 (6)	30 (7)	12 (6)	13 (6)	25 (6)
ヒスパニック又はラテン系以外	794 (94)	409 (93)	191 (94)	192 (94)	383 (94)
移行期ベースライン時の体重 (kg)					
N	848	438	203	205	408
平均値 (SD)	78.5 (18.61)	79.1 (19.62)	77.9 (17.26)	78.0 (17.75)	78.0 (17.48)
中央値	75.4	76.2	75.6	74.3	75.0
範囲	(40;172)	(40;172)	(42;136)	(47;166)	(42;166)
二重盲検期ベースライン時の体重 (kg)					
N			203	205	408
平均値 (SD)			79.1 (17.89)	79.5 (18.58)	79.3 (18.22)
中央値			77.0	75.8	76.8
範囲			(36;139)	(44;170)	(36;170)
身長 (cm)					
N	849	439	203	205	408
平均値 (SD)	170.2 (9.42)	171.0 (9.47)	169.4 (9.44)	169.1 (9.17)	169.3 (9.29)
中央値	170.0	170.2	170.0	170.0	170.0
範囲	(140;196)	(147;196)	(140;192)	(147;190)	(140;192)
BMI (kg/m^2)[a]					
N	848	438	203	205	408
分類， n (%)					
正常　25 未満	346 (41)	180 (41)	87 (43)	78 (38)	165 (40)
過体重　25 以上 30 未満	300 (35)	159 (36)	68 (33)	72 (35)	140 (34)
肥満　30 以上	202 (24)	99 (23)	48 (24)	55 (27)	103 (25)
平均値 (SD)	27.1 (5.90)	26.9 (6.00)	27.2 (5.98)	27.3 (5.64)	27.2 (5.80)
中央値	26.1	25.9	26.0	26.4	26.2
範囲	(15;54)	(15;48)	(18;52)	(18;54)	(18;54)
現在の喫煙状況，n (%)					
N	848	439	202	205	407
あり	436 (51)	246 (56)	97 (48)	91 (44)	188 (46)
なし	412 (49)	193 (44)	105 (52)	114 (56)	219 (54)

a：移行期ベースライン時の体重及び身長を用いて算出された移行期ベースライン時の BMI に相当する。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 11

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

2) ベースライン時の診断及び精神病歴

移行期又は二重盲検期ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.18.2-6 に示す。

a) 全投与被験者集団

移行期に登録された被験者のうち，妄想型統合失調症と診断された被験者が最も多く（83%），12%が鑑別不能型統合失調症と診断された。移行期ベースライン時における PANSS 総スコアの平均値は 71.8（範囲：31～119）であった。これらのスコアは治験実施計画書の要件と一致していた。CGI-S に基づく移行期ベースライン時における精神病状態は被験者の 44%が中等度，14%がやや重度，2%が重度であり，一方，被験者の 41%のベースライン時 CGI-S スコアは軽度，ごく軽度又はなしであった。

本治験前に少なくとも 2 回の精神障害による入院経験がある被験者が最も多く（69%），精神病による入院回数の中央値は 3 回であった（10%は入院経験がなかった）。

全体として，二重盲検再発防止期にランダム化されなかった被験者と，ランダム化され ITT 解析対象集団に含められた被験者の移行期ベースライン時の精神医学的特性及び精神病歴は概して類似していた。

ベースライン時の WRAT3 スコアは，全投与被験者集団中 230 例の被験者に関して得られた。これら 230 例の被験者におけるスコアの中央値は 41 であり，163 例（71%）でスコアが 35 以上であった。

b) ITT 解析対象集団（中間解析）

移行期ベースライン時に，妄想型統合失調症と診断された被験者が最も多かった（プラセボ群：83%，PALI palm 群：84%）。本治験前に少なくとも 2 回の入院経験があった被験者が最も多かった（プラセボ群：69%，PALI palm 群：64%）。以前の精神科入院回数の中央値はプラセボ群で 3 回，PALI palm 群で 2 回であった。

また，中間感度分析に関して，精神医学的特性は投与群間で類似していた。

c) ITT 解析対象集団（最終解析）

妄想型統合失調症と診断された被験者が最も多く（84%），11%が鑑別不能型統合失調症と診断された。本治験前に少なくとも 2 回の入院経験がある被験者が最も多く（67%），精神病による入院回数の中央値は 3 回であった（11%は入院経験がなかった）。

二重盲検期ベースライン時における ITT 解析対象集団の被験者の PANSS 総スコアの平均値は 52.6（範囲：30～83）であった。CGI-S に基づく二重盲検期ベースライン時における大部分の被験者の精神病状態は軽度（44%），ごく軽度（36%）又はなし（5%）であり，一方，被験者の 14%のベースライン時 CGI-S スコアは中等度又はやや重度であった。

二重盲検期ベースライン時における疾患の重症度及び精神医学的診断に関して，両投与群間で良好に均衡がとれていた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-6 移行期又は二重盲検期ベースライン時の診断及び精神病歴［全投与被験者集団］

	全投与被験者集団		ITT 解析対象集団		
	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)	二重盲検期に組み入れられなかった被験者 (N=439)	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)	合計 (N=408)
統合失調症の病型，n (%)					
N	849	439	203	205	408
妄想型 (295.30)	703 (83)	360 (82)	167 (82)	175 (85)	342 (84)
解体型 (295.10)	17 (2)	10 (2)	1 (<1)	6 (3)	7 (2)
緊張型 (295.20)	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
鑑別不能型 (295.90)	101 (12)	55 (13)	26 (13)	19 (9)	45 (11)
残遺型 (295.60)	26 (3)	14 (3)	8 (4)	4 (2)	12 (3)
統合失調症の診断時年齢 (歳)					
N	848	438	203	205	408
平均値 (SD)	26.2 (8.65)	25.2 (7.98)	28.1 (9.12)	26.4 (9.24)	27.3 (9.21)
中央値	25.0	24.0	26.0	25.0	26.0
範囲	(3;59)	(3;50)	(5;57)	(5;59)	(5;59)
移行期ベースライン PANSS 総スコア					
N	849	439	203	205	408
平均値 (SD)	71.8 (17.53)	73.8 (17.74)	69.9 (16.97)	69.6 (17.22)	69.7 (17.07)
中央値	73.0	75.0	70.0	71.0	70.5
範囲	(31;119)	(31;119)	(33;111)	(32;115)	(32;115)
移行期ベースライン CGI-S，n (%)					
N	849	439	203	205	408
なし	9 (1)	4 (1)	2 (1)	3 (1)	5 (1)
ごく軽度	83 (10)	31 (7)	25 (12)	26 (13)	51 (13)
軽度	255 (30)	123 (28)	66 (33)	66 (32)	132 (32)
中等度	372 (44)	199 (45)	86 (42)	86 (42)	172 (42)
やや重度	115 (14)	72 (16)	24 (12)	19 (9)	43 (11)
重度	15 (2)	10 (2)	0	5 (2)	5 (1)
二重盲検期ベースライン PANSS 総スコア					
N			203	205	408
平均値 (SD)			53.1 (11.86)	52.1 (11.81)	52.6 (11.83)
中央値			54.0	51.0	53.0
範囲			(30;83)	(30;74)	(30;83)
二重盲検期ベースライン CGI-S，n (%)					
N			203	205	408
なし			11 (5)	11 (5)	22 (5)
ごく軽度			77 (38)	69 (34)	146 (36)
軽度			85 (42)	96 (47)	181 (44)
中等度			30 (15)	27 (13)	57 (14)
やや重度			0	2 (1)	2 (<1)
精神病のための入院歴（回）					
N	765	398	182	183	365
平均値 (SD)	2.6 (1.18)	2.6 (1.17)	2.7 (1.19)	2.6 (1.19)	2.6 (1.19)
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
範囲	(1;5)	(1;5)	(1;5)	(1;4)	(1;5)
入院歴，n (%)					
N	849	439	203	205	408
0 回	84 (10)	41 (9)	21 (10)	22 (11)	43 (11)
1 回	179 (21)	90 (21)	42 (21)	46 (22)	88 (22)
2 回	187 (22)	101 (23)	41 (20)	45 (22)	86 (21)
3 回	141 (17)	74 (17)	35 (17)	32 (16)	67 (16)
4 回以上	258 (30)	133 (30)	64 (32)	60 (29)	124 (30)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 12

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

(5) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

1) 経口忍容性検査

計 327 例（39%）の被験者が経口忍容性検査を受け，このうち 1 例を除く全被験者が予定された 4 回のパリペリドン ER の投与を受けた。

2) 非盲検移行期

移行期中の治験薬の投与回数を表 2.7.6.18.2-7 に，移行期における最終用量レベルの度数分布を表 2.7.6.18.2-8 に，移行期中の平均投与量を表 2.7.6.18.2-9 に示す。

移行期中，3 回の注射を受けた被験者が最も多かった（90%）。移行期中の最終用量は，被験者の 53%で 50 mg eq.が維持されたが，46%では 100 mg eq.であった。

移行期中の平均投与量は 57.5 mg eq.であった。

表 2.7.6.18.2-7 移行期中の治験薬の投与回数［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
投与回数	
1	17 (2)
2	71 (8)
3	761 (90)

注：割合は投与群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 17

表 2.7.6.18.2-8 移行期における最終用量レベルの度数分布［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)
移行期中の最終用量レベル (mg eq.), n (%)	
N	849
25 mg eq.	14 (2)
50 mg eq.	448 (53)
100 mg eq.	387 (46)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 18

表 2.7.6.18.2-9 移行期中の平均投与量［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)
平均投与量 (mg eq.) (投与日のみ)	
N	849
平均値 (SD)	57.5 (8.50)
中央値	50.0
範囲	(42;67)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 19

3) 非盲検維持期

維持期中の治験薬の投与回数を表 2.7.6.18.2-10 に，維持期における最終用量レベルの度数分布を表 2.7.6.18.2-11 に，維持期中の平均投与量を表 2.7.6.18.2-12 に示す。

維持期中，少なくとも 6 回の注射を受けた被験者が最も多かった（68%）。維持期中の最終用量は，被験者の 69%で 100 mg eq.が維持された。被験者の 2%のみが 25 mg eq.の投与を受けた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

維持期中の平均投与量は 82.6 mg eq.であった。

表 2.7.6.18.2-10 維持期中の治験薬の投与回数［維持期の安全性の解析対象集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=681) n (%)
投与回数	
1	57 (8)
2	49 (7)
3	55 (8)
4	30 (4)
5	30 (4)
6	453 (67)
7[a]	6 (1)
8[a]	1 (<1)

a：これらの被験者は予定外の追加投与を受けた。
注：割合は投与群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 20

表 2.7.6.18.2-11 維持期における最終用量レベルの度数分布［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)
維持期中の最終用量レベル (mg eq.), n (%)	
N	681
25 mg eq.	14 (2)
50 mg eq.	194 (28)
100 mg eq.	473 (69)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 21

表 2.7.6.18.2-12 維持期中の平均投与量［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=681)
平均投与量 (mg eq.) (投与日のみ)	
N	681
平均値 (SD)	82.6 (23.26)
中央値	100.0
範囲	(25;100)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 22

4) 二重盲検再発防止期（中間解析）

中間解析対象集団の被験者 312 例のうち，プラセボ群の 24%及び PALI palm 群の 37%が少なくとも 5 回の注射を受けた。

中間感度分析対象集団の被験者に関する曝露量は同程度であった。

5) 二重盲検再発防止期（最終解析）

二重盲検期中のランダム化投与群別の治験薬の投与回数を表 2.7.6.18.2-13 に，二重盲検期における初回用量レベルの度数分布を表 2.7.6.18.2-14 に，二重盲検期中の平均投与量を表 2.7.6.18.2-15 に，二重盲検期中の総曝露期間（日数）を表 2.7.6.18.2-16 に，二重盲検期中の総曝露期間の累積度数分布を表 2.7.6.18.2-17 に示す。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

PALI palm 群 205 例中 95 例（46%）が少なくとも 7 回の注射を受けたのに対し，プラセボ群では 203 例中 49 例（24%）であったことから，プラセボ群より PALI palm 群の方が治験を継続する可能性が高く，治験薬の曝露量が多いことが示された。

PALI palm 群にランダムに割り付けられた被験者 205 例のうち 137 例（67%）が 100 mg eq.で二重盲検期を開始し，64 例（31%）が 50 mg eq.で開始し，4 例（2%）が 25 mg eq.で開始した。

二重盲検期を最高初回用量レベル（100 mg eq.）で開始した被験者の割合は，BMI 区分の肥満に属する被験者では 71%であったのに対し，正常及び過体重に属する被験者では 65%であった。二重盲検投与期間中の平均投与量（被験者あたりの投与回数に基づく）は 82.8 mg eq.であり，維持期中の平均投与量（82.6 mg eq.）と同程度であった。

PALI palm 群の被験者における曝露期間の中央値は 171 日であったのに対し，プラセボ群の被験者では 105 日であった。

プラセボ群の被験者と比較して，約 2 倍の PALI palm 群の被験者が約 6 カ月以上（168 日間以上）にわたる治験薬の曝露を受けた（28%対 52%）。

表 2.7.6.18.2-13 二重盲検期中のランダム化投与群別の治験薬の投与回数［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
投与回数		
1	23 (11)	20 (10)
2	37 (18)	16 (8)
3	30 (15)	16 (8)
4	27 (13)	22 (11)
5	23 (11)	20 (10)
6	14 (7)	16 (8)
7	12 (6)	26 (13)
8	11 (5)	24 (12)
9	10 (5)	23 (11)
10	8 (4)	8 (4)
11	2 (1)	2 (1)
12	3 (1)	5 (2)
13	1 (<1)	3 (1)
14	1 (<1)	2 (1)
15	0	2 (1)
16	1 (<1)	0

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 25

表 2.7.6.18.2-14 二重盲検期における初回用量レベルの度数分布［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=205)
二重盲検期中の初回用量レベル，n (%)	
N	205
25 mg eq.	4 (2)
50 mg eq.	64 (31)
100 mg eq.	137 (67)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 26

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-15 二重盲検期中の平均投与量［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
投与量 (mg eq.)		
N	203	205
平均値 (SD)	0.0 (0.00)	82.8 (24.50)
中央値	0.0	100.0
範囲	(0;0)	(25;100)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 28

表 2.7.6.18.2-16 二重盲検期中の総曝露期間（日数）［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
総曝露期間，日数		
N	203	205
分類，n (%)		
28 日以下	15 (7)	15 (7)
29～56 日	33 (16)	17 (8)
57～84 日	30 (15)	14 (7)
85～112 日	33 (16)	19 (9)
113～140 日	17 (8)	16 (8)
141～168 日	19 (9)	18 (9)
169～196 日	17 (8)	24 (12)
197～224 日	7 (3)	22 (11)
225～252 日	14 (7)	29 (14)
253～280 日	8 (4)	16 (8)
281～308 日	4 (2)	1 (<1)
309～336 日	2 (1)	4 (2)
337～364 日	0	5 (2)
365～392 日	2 (1)	3 (1)
393～420 日	1 (<1)	2 (1)
421 日以上	1 (<1)	0
平均値 (SD)	123.8 (85.75)	164.0 (92.50)
中央値	105.0	171.0
範囲	(8;441)	(1;407)

注：総曝露期間は，被験者が本治験の二重盲検期を継続した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 29

表 2.7.6.18.2-17 二重盲検期中の総曝露期間の累積度数分布［ITT 解析対象集団］

治験日	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)	合計 (N=408) n (%)
day 1 以上	203 (100)	205 (100)	408 (100)
day 28 以上	190 (94)	192 (94)	382 (94)
day 56 以上	156 (77)	173 (84)	329 (81)
day 84 以上	127 (63)	159 (78)	286 (70)
day 112 以上	96 (47)	142 (69)	238 (58)
day 140 以上	77 (38)	125 (61)	202 (50)
day 168 以上	57 (28)	106 (52)	163 (40)
day 196 以上	40 (20)	83 (40)	123 (30)
day 224 以上	32 (16)	63 (31)	95 (23)
day 252 以上	19 (9)	36 (18)	55 (13)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 30

(6) 有効性の結果

1) 中間解析

a) 再発までの期間

再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）を表 2.7.6.18.2-18 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

68 件の再発イベントが発現した後に IDMC により実施された中間解析の結果から，プラセボ群の再発までの期間と比較して PALI palm 群の方が統計学的に有意に長かった。

312 例の被験者（プラセボ群 156 例，及び PALI palm 群 156 例）を中間解析のための ITT 解析対象集団に含めた。

68 件目の再発イベント発現時に本治験を継続していた全被験者（244 例）は中間解析日に打切りとした。

全体として，プラセボ群の 53 例（34%）及び PALI palm 群の 15 例（10%）に再発イベントが認められた。再発までの期間に関して，投与群間に PALI palm 群の方が統計学的に有意に良好（Log-rank 検定により $p < 0.0001$）であった。PALI palm の投与を継続した被験者では，プラセボに切り替えた被験者より遅れて再発が認められた。中間解析で統計学的に有意な差（$p< 0.0106$）が認められたことから，IDMC が二重盲検再発防止期の中止を勧告することとなった。

Kaplan-Meier 法による推定に基づき，プラセボ群における再発までの期間の第 1 四分位値（被験者の 25%に再発イベントが認められたと推定される時点）は 57 日間であった。PALI palm 群では再発が認められた被験者が 25%未満であったため，再発までの期間の第 1 四分位値は推定できなかった。プラセボ群における再発までの期間の中央値（被験者の 50%に再発イベントが認められたと推定される時点）は 163 日間であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

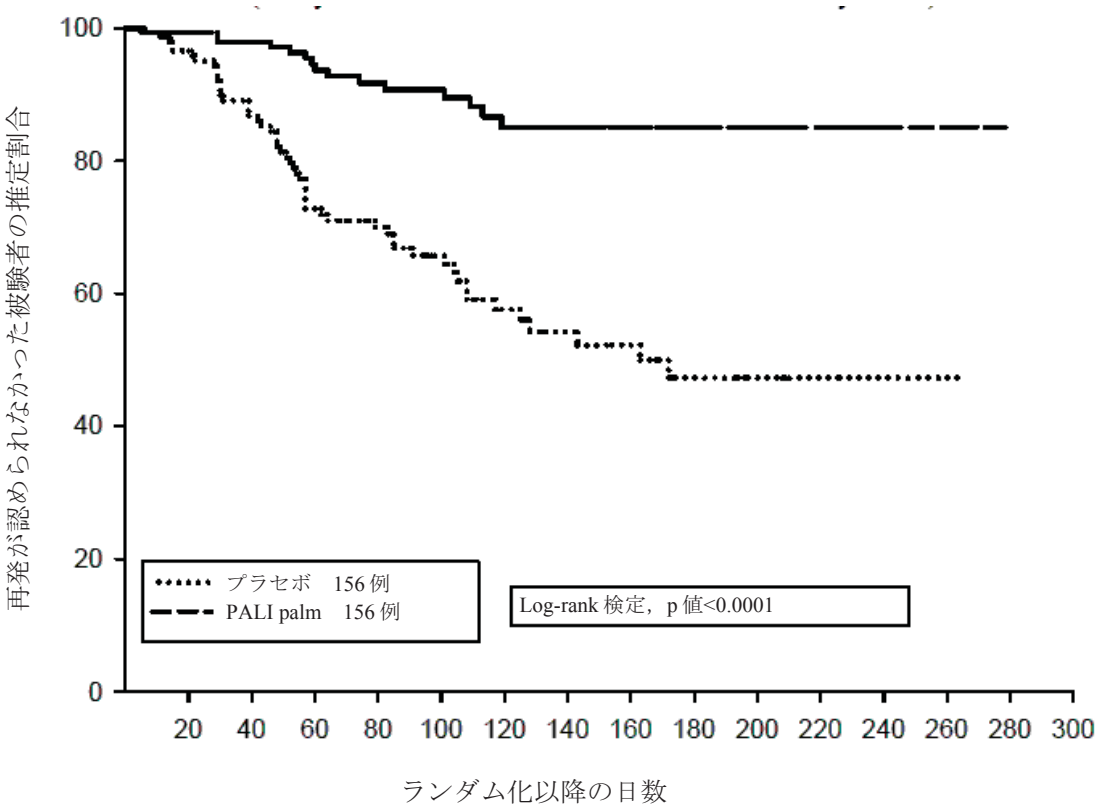
表 2.7.6.18.2-18 再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）：中間解析［ITT 解析対象集団］

記述統計量 [a]	プラセボ	PALI palm	合計	χ^2	全体 DF	p 値 [b]
再発までの期間						
二重盲検期						
評価例数	156	156	312			
打切り例数 (%)	103 (66.0)	141 (90.4)	244 (78.2)			
イベント数 (%)	53 (34.0)	15 (9.6)	68 (21.8)			
第 1 四分位値 (95% CI)	57.0 (49.0; 91.0)	NE	108.0 (83.0; 163.0)			
中央値 (95% CI)	163.0 (108.0; NE)	NE	NE			
第 3 四分位値(95% CI)	NE	NE	NE			
統計検定				29.411	1	<0.0001

DF：自由度
NE：再発が認められた被験者は，PALI palm では 25%未満，プラセボでは 75%未満であったため，これらの四分位値は推定できなかった。
a ：Kaplan-Meier 積極限推定に基づく
b：Log-rank 検定
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 31

再発までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.18.2-2 に示す。

プラセボ群の再発までの期間は，PALI palm 群と比較して統計学的に有意に短かった。再発が認められなかった被験者の割合は，プラセボ群と比較して PALI palm 群の方が統計学的に有意に高かった。



リスクのある対象被験者数

時間	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	200	220	240	260	280	300	320
プラセボ	156	132	113	81	68	52	37	27	23	14	10	6	4	2	1	1	0
PALI palm	156	138	128	106	89	75	49	33	26	21	16	12	5	4	0	0	0

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.18.2-2 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：中間解析
［ITT 解析対象集団］

再発が認められた被験者に関する再発のタイプ及び理由の度数分布を表 2.7.6.18.2-19 に示す。

有効性の中間解析の対象とした被験者において多かった再発理由は，PANSS 総スコアの増加（プラセボ群：47 例，PALI palm 群：12 例）及び個々の PANSS 下位評価尺度スコアの増加（プラセボ群：17 例，PALI palm 群：6 例）であった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-19 再発のタイプ及び理由の度数分布：中間解析［ITT 解析対象集団］

再発のタイプ 理由	プラセボ (N=156) n	PALI palm (N=156) n
精神科入院	7	3
精神科入院	7	3
PANSS	47	12
PANSS総スコアの25%増加	39	10
PANSS総スコアの10点増加	8	2
故意の自傷行為，暴力行為	4	0
故意の自傷行為，暴力行為	4	0
自殺念慮又は殺人念慮	3	1
自殺念慮又は殺人念慮	3	1
PANSS 下位評価尺度 p1,p2,p3,p6,p7,g8	17	6
2 日間のスコア　5 以上	16	5
2 日間のスコア　6 以上	1	1

注：再発イベント数はプラセボでは 53 件，PALI palm では 15 件であった。1 例で 2 件以上の再発理由が認められた場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 32

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

b) 感度分析

治験実施期間中，J&JPRD は 2 治験実施施設（治験実施施設番号 1707 及び 40308）における GCP 及び治験実施計画書の遵守不良を確認した。これらの治験実施施設から得られたデータを，ITT の原則に従い有効性の主要解析に含めた。有効性の結論がこれら 2 治験実施施設から得られたデータにより影響を受けていないかを，主要解析及びこれらの治験実施施設を除外した感度分析の双方から得られた再発までの期間の結果を確認した上で，二重盲検再発防止期中止の IDMC 勧告がなされた。

再発までの期間に関する主要解析は，68 件の再発イベントが認められた，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日までにランダム化された 312 例の被験者に基づいている。上記 2 治験実施施設で登録された 19 例を母集団から除外すると（4 件の再発イベントが含まれ，すべてプラセボ群），68 件目の再発イベントが発現した日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日となった。また，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 2 例の再発イベントが発現したため，感度分析のカットオフ日時点の総再発数は 68 件ではなく 69 件となった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに，2 治験実施施設の被験者を除外して二重盲検期に登録された被験者は計 307 例であった。

再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）を表 2.7.6.18.2-20 に，再発が認められた被験者に関する再発のタイプ及び理由の度数分布を表 2.7.6.18.2-21 に示す。

感度分析において，プラセボ群の 53 例（34.4%）及び PALI palm 群の 16 例（10.5%）に再発イベントが認められた。再発までの期間に関して，投与群間に PALI palm 群の方が統計学的に有意に良好（Log-rank 検定により $p < 0.0001$）であった。PALI palm の投与を継続した被験者では，プラセボに切り替えた被験者より遅れて再発が認められた。中間解析で統計学的に有意な差（$p < 0.0106$）が認められたことから，IDMC が二重盲検再発防止期の中止を勧告することとなった。

この感度分析の対象とした被験者における主要な再発理由は，主要解析と一致していた。

感度分析の結果から，GCP 及び治験実施計画書上の問題があった 2 治験実施施設から得られたデータを ITT 解析対象集団に含めたことは本治験の主要な有効性の結論に影響を及ぼさないことが確認された。

表 2.7.6.18.2-20 再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）：中間解析
［ITT 解析対象集団（GCP 及び治験実施計画書上の問題があった 2 施設を除く）］

記述統計量[a]	プラセボ	PALI palm	合計	χ^2	全体 DF	p 値[b]
再発までの期間						
二重盲検期						
評価例数	154	153	307			
打切り例数 (%)	101 (65.6)	137 (89.5)	238 (77.5)			
イベント数 (%)	53 (34.4)	16 (10.5)	69 (22.5)			
第 1 四分位値 (95% CI)	57.0 (51.0; 91.0)	NE	108.0 (82.0; 143.0)			
中央値 (95% CI)	163.0 (117.0; NE)	NE	NE			
第 3 四分位値(95% CI)	NE	NE	NE			
統計検定				28.053	1	<0.0001

NE：再発が認められた被験者は，PALI palm では 25%未満，プラセボでは 75%未満であったため，これらの四分位値は推定できなかった。
a：Kaplan-Meier 積極限推定に基づく
b：Log-rank 検定
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 33

表 2.7.6.18.2-21 再発のタイプ及び理由の度数分布：中間解析
［ITT 解析対象集団（GCP 及び治験実施計画書上の問題があった 2 施設を除く）］

再発のタイプ 理由	プラセボ (N=154) n	PALI palm (N=153) n
精神科入院	7	3
精神科入院	7	3
PANSS	48	13
PANSS総スコアの25%増加	41	11
PANSS総スコアの10点増加	7	2
故意の自傷行為，暴力行為	4	0
故意の自傷行為，暴力行為	4	0
自殺念慮又は殺人念慮	2	1
自殺念慮又は殺人念慮	2	1
PANSS 下位評価尺度 p1,p2,p3,p6,p7,g8	16	6
2 日間のスコア　5 以上	15	5
2 日間のスコア　6 以上	1	1

注：再発イベント数はプラセボでは 53 件，PALI palm では 16 件であった。1 例で 2 件以上の再発理由が認められた場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 34

2) 最終解析

a) 再発までの期間

Kaplan-Meier 法による推定及び Log-rank 検定を用いた，再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）を表 2.7.6.18.2-22 に示す。

二重盲検再発防止期中，PALI palm 群（36 例，18%）と比較して，より多くのプラセボ群の被験者（97 例，48%）に再発イベントが認められた。プラセボ群と比較して PALI palm 群の再発ま

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

での期間は統計学的に有意に長かった（Log-rank 検定により $p < 0.0001$）（すなわち，維持期後に PALI palm の投与を継続した被験者では，プラセボを投与した被験者より遅れて再発イベントが発現した）。

最終解析における投与群間の差は中間解析と同様に，統計学的に有意な差が認められた（$p < 0.0001$）。

プラセボ群における再発までの期間の第 1 四分位値（被験者の 25%に再発イベントが認められたと推定される時点）の Kaplan-Meier 法による推定値は 71 日間であった。PALI palm 群では，治験終了時までに再発イベントが認められた被験者が 25%未満であったため，再発までの期間の第 1 四分位値は推定できなかった。

プラセボ群の被験者における再発イベントまでの期間の中央値（被験者の 50%に再発イベントが認められたと推定される時点）は 172 日間であった。PALI palm 群では再発イベントが認められた被験者が 25%未満であったため，再発イベントまでの期間の中央値は推定できなかった。

表 2.7.6.18.2-22 再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）：最終解析［ITT 解析対象集団］

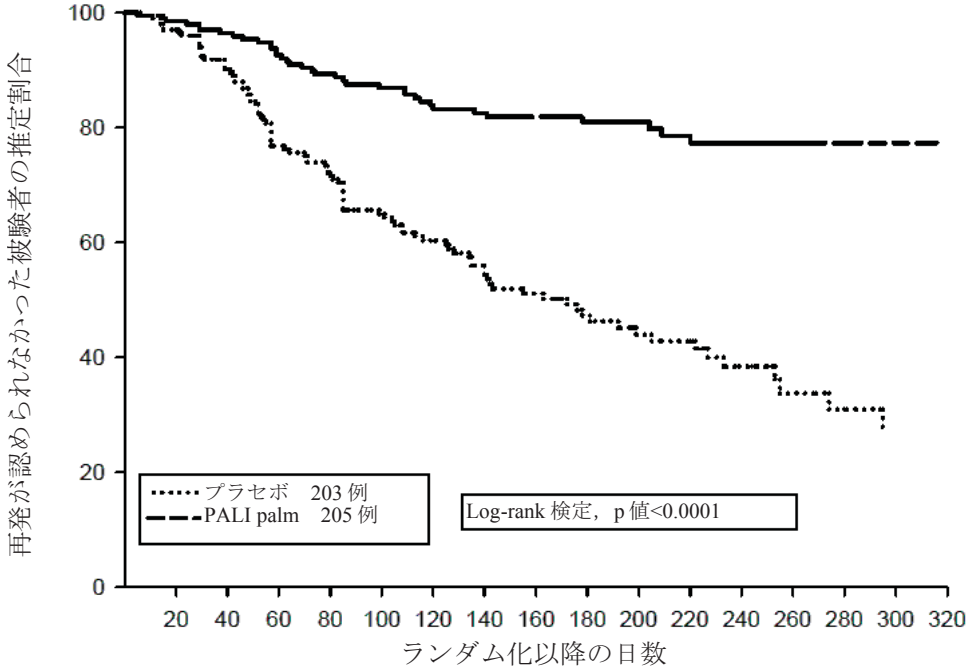
記述統計量 [a]	プラセボ	PALI palm	合計	全体 χ^2	DF	p 値 [b]
再発までの期間						
二重盲検期						
評価例数	203	205	408			
打切り例数 (%)	106 (52.2)	169 (82.4)	275 (67.4)			
イベント数 (%)	97 (47.8)	36 (17.6)	133 (32.6)			
第 1 四分位値 (95% CI)	71.0 (57.0; 85.0)	NE (204.0; NE)	108.0 (85.0; 135.0)			
中央値 (95% CI)	172.0 (134.0; 227.0)	NE	NE (255.0; NE)			
第 3 四分位値(95% CI)	NE (255.0; NE)	NE	NE			
統計検定				48.632	1	<0.0001

NE：再発が認められた被験者は，PALI palm では 25%未満，プラセボでは 75%未満であったため，これらの四分位値は推定できなかった。
a：Kaplan-Meier 積極限推定に基づく
b：Log-rank 検定
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 35

再発までの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.18.2-3 に示す。

プラセボ群における再発イベントまでの期間は，PALI palm 群と比較して統計学的に有意に短かった（すなわち，プラセボ群と比較して，再発イベントが認められなかった被験者の割合は PALI palm 群で統計学的に有意に高かった）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14



リスクのある対象被験者数

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

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

図 2.7.6.18.2-3 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット：最終解析
［ITT 解析対象集団］

再発のタイプ及び理由を表 2.7.6.18.2-23 に示す。

最も多い再発理由は，二重盲検期ベースラインからの PANSS 総スコアの増加及び PANSS 下位評価尺度スコアの増加であった。統合失調症の症状の代償不全により入院した被験者は，PALI palm 群よりプラセボ群の方が多かった（5 例対 16 例）。再発が認められた両投与群の被験者の大部分は入院する必要がなかった。

全体として，最終解析における再発理由の分布は，中間データに基づく主要解析の結果と一致していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-23 再発のタイプ及び理由の度数分布：最終解析［ITT 解析対象集団］

再発のタイプ 理由	プラセボ (N=203) N	PALI palm (N=205) n
精神科入院	16	5
精神科入院	16	5
PANSS	85	32
PANSS 総スコアの 25%増加	73	29
PANSS 総スコアの 10 点増加	12	3
故意の自傷行為，暴力行為	4	1
故意の自傷行為，暴力行為	4	1
自殺念慮又は殺人念慮	5	1
自殺念慮又は殺人念慮	5	1
PANSS 下位評価尺度 p1,p2,p3,p6,p7,g8	24	12
2 日間のスコア　5 以上	24	12

注：再発イベント数はプラセボでは 97 件，PALI palm では 36 件であった。1 例で 2 件以上の再発理由が認められた場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 36

統合失調症の症状の再発までの期間に対する投与群の影響に関する解析を，投与群を共変量とした Cox 比例ハザード回帰分析を用いて実施した。再発までの期間に関する Cox 回帰分析を表 2.7.6.18.2-24 に示す。

再発までの期間に関して，PALI palm 群の方が統計学的に有意に良好であった（ハザード比：3.60，95% CI：2.45～5.28，$p < 0.0001$）。プラセボ投与被験者における統合失調症の症状の再発のリスク（ハザード）は，PALI palm 投与被験者の 3.6 倍であった。

表 2.7.6.18.2-24 再発までの期間に関する Cox 回帰分析：最終解析［ITT 解析対象集団］

記述統計量 [a]	プラセボ	PALI palm	合計
再発までの期間			
二重盲検期			
評価例数	203	205	408
打切り例数 (%)	106 (52.2)	169 (82.4)	275 (67.4)
イベント数 (%)	97 (47.8)	36 (17.6)	133 (32.6)
第 1 四分位値 (95% CI)	71.0 (57.0; 85.0)	NE (204.0; NE)	108.0 (85.0; 135.0)
中央値 (95% CI)	172.0 (134.0; 227.0)	NE	NE (255.0; NE)
第 3 四分位値(95% CI)	NE (255.0; NE)	NE	NE
p 値 (PALI palm に対する)[b]	<0.0001		
ハザード比 (95% CI)[c]	3.60 (2.45; 5.28)		

NE：再発が認められた被験者は，PALI palm では 25%未満，プラセボでは 75%未満であったため，これらの四分位値は推定できなかった。
a：Kaplan-Meier 積極限推定に基づく
b：対比較：投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づく生存期間データの回帰分析
c：ハザード比：プラセボ/PALI palm
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 37

総合すると，最終データの解析結果は，中間データに基づく有効性の主要解析の結果と十分に一致していた。最終解析の結果から，統合失調症の症状に関して，PALI palm 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意に再発が遅延していることが確認された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

b) 年齢，性別，地域及び BMI 区分別の再発までの期間

① 年齢

再発イベントは，18～25 歳の年齢区分ではプラセボ群の被験者 25 例中 8 例（32%）及び PALI palm 群の被験者 29 例中 7 例（24%）に，26～50 歳の年齢区分ではプラセボ群の被験者 143 例中 70 例（49%）及び PALI palm 群の被験者 147 例中 26 例（18%）に，50 歳超の年齢区分ではプラセボ群の被験者 35 例中 19 例（54%）及び PALI palm 群の被験者 29 例中 3 例（10%）に認められた。

再発イベントが認められた被験者の割合は，3 つの年齢区分のすべてにおいて PALI palm 群よりプラセボ群の方が高く，最も大きな差は 50 歳超の年齢区分で認められた（プラセボ群：54%，PALI palm 群：10%）。

26～50 歳の年齢区分又は 50 歳超の年齢区分の被験者に関する再発のリスクは，18～25 歳の年齢区分の被験者に関する再発のリスクと同程度であった（ハザード比はそれぞれ 1.001，1.019）。これらの差は統計学的に有意ではなかった（p 値はそれぞれ 0.998，0.955）。

② 性別

男性では，プラセボ群 111 例中 49 例（44%）及び PALI palm 群 109 例中 23 例（21%）に再発が認められた。女性では，プラセボ群 92 例中 48 例（52%）及び PALI palm 群 96 例中 13 例（14%）に再発が認められた。

再発のリスクは，男性被験者と女性被験者で同程度であった（ハザード比：0.936，p=0.705）。

③ 地域

地域別の再発イベントの発現については，アジアではプラセボ群の 30 例中 18 例（60%）及び PALI palm 群の 30 例中 14 例（47%）に，東欧ではプラセボ群の 108 例中 49 例（45%）及び PALI palm 群の 110 例中 13 例（12%）に，北米ではプラセボ群の 55 例中 26 例（47%）及び PALI palm 群の 54 例中 6 例（11%）に，その他の国（コスタリカ及び南アフリカ）ではプラセボ群の 10 例中 4 例（40%）及び PALI palm 群の 11 例中 3 例（27%）に再発イベントが認められた。

ハザード比は，コスタリカ及び南アフリカを統合した被験者と比較した場合，東欧（0.709）又は北米（0.679）よりアジアの被験者（1.483）の方が高かった。また，これらの差は統計学的に有意ではなかった（p 値はそれぞれ 0.390，0.356，0.346）。

④ BMI

二重盲検期ベースライン時の再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）（BMI 区分別）を表 2.7.6.18.2-25 に示す。

BMI 区分別の被験者における再発イベントの発現状況は，正常 BMI に関してはプラセボ群で 78 例中 37 例（47%），PALI palm 群で 75 例中 11 例（15%），過体重に関してはプラセボ群で 72 例中 34 例（47%），PALI palm 群で 74 例中 17 例（23%），肥満に関してはプラセボ群で 53 例中 26 例（49%），PALI palm 群で 56 例中 8 例（14%）であった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

過体重の被験者（二重盲検期ベースライン時の BMI 25 以上 30 未満）に関する再発のリスクは，ベースライン BMI 値が正常であった被験者に関する再発のリスクと同程度であった（ハザード比：1.026，p = 0.897）。肥満被験者（二重盲検期ベースライン時の BMI 30 以上）に関する再発のリスクは，二重盲検期ベースライン時の BMI 値が正常であった被験者に関する再発のリスクよりわずかに低かった（ハザード比：0.914，p = 0.690）。これらの差は統計学的に有意ではなかった。

この解析の結果から，ひとたび被験者が PALI palm に反応すれば，BMI は治療効果の重要な予測因子ではないことが示唆される。

表 2.7.6.18.2-25 二重盲検期ベースライン時の再発が認められた被験者数（%）及び再発までの期間（日数）（BMI 区分別）［ITT 解析対象集団］

記述統計量 [a]	プラセボ	PALI palm	合計	全体 χ^2	全体 DF	全体 p 値 [b]
再発までの期間						
二重盲検期ベースライン						
BMI 区分：正常　25 未満						
評価例数	78	75	153			
打切り例数 (%)	41 (52.6)	64 (85.3)	105 (68.6)			
イベント数 (%)	37 (47.4)	11 (14.7)	48 (31.4)			
第 1 四分位値 (95% CI)	57.0 (49.0; 85.0)	NE (220.0; NE)	104.0 (63.0; 176.0)			
中央値 (95% CI)	143.0 (104.0; 253.0)	NE	NE (253.0; NE)			
第 3 四分位値 (95% CI)	NE (192.0; NE)	NE	NE			
統計検定				25.111	1	<0.0001
二重盲検期ベースライン						
BMI 区分：過体重　25 以上 30 未満						
評価例数	72	74	146			
打切り例数 (%)	38 (52.8)	57 (77.0)	95 (65.1)			
イベント数 (%)	34 (47.2)	17 (23.0)	51 (34.9)			
第 1 四分位値 (95% CI)	79.0 (57.0; 128.0)	204.0 (109.0; NE)	109.0 (79.0; 142.0)			
中央値 (95% CI)	155.0 (128.0; 295.0)	NE	295.0 (204.0; NE)			
第 3 四分位値 (95% CI)	(255.0; NE)	NE	NE			
統計検定				12.330	1	0.0004
二重盲検期ベースライン						
BMI 区分：肥満　30 以上						
評価例数	53	56	109			
打切り例数 (%)	27 (50.9)	48 (85.7)	75 (68.8)			
イベント数 (%)	26 (49.1)	8 (14.3)	34 (31.2)			
第 1 四分位値 (95% CI)	85.0 (49.0; 125.0)	NE (99.0; NE)	105.0 (85.0; 222.0)			
中央値 (95% CI)	222.0 (113.0; 274.0)	NE	NE (227.0; NE)			
第 3 四分位値 (95% CI)	NE (233.0; NE)	NE	NE			
統計検定				11.819	1	0.0006

NE：再発が認められた被験者は，PALI palm では 25%未満，プラセボでは 75%未満であったため，これらの四分位値は推定できなかった。
a：Kaplan-Meier 積極限推定に基づく
b：Log-rank 検定
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 38

c) PANSS

移行期，維持期及び二重盲検期中の PANSS 総スコアの平均値（±SE）の推移を図 2.7.6.18.2-4 に，二重盲検期最終評価時における PANSS 総スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2-26 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

① 移行期及び維持期

PANSS 総スコアの平均変化量に基づき，移行期ベースラインから維持期最終評価時まで，全投与被験者集団及び ITT 解析対象集団に関して平均して統合失調症の症状の改善が認められた。

全投与被験者集団（849 例）に関して，移行期ベースラインから維持期最終評価時（移行期又は維持期中の被験者の最後の評価）までの PANSS 総スコアの平均変化量（SD）は-8.7（19.53）であった。

ITT 解析対象集団（408 例）に関して，移行期ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 69.7（17.07）であった。維持期最終評価時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 52.6（11.83）であった。

非ランダム化被験者（439 例）に関して，移行期ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 73.8（17.74）であった。維持期最終評価時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 73.5（21.41）であった。

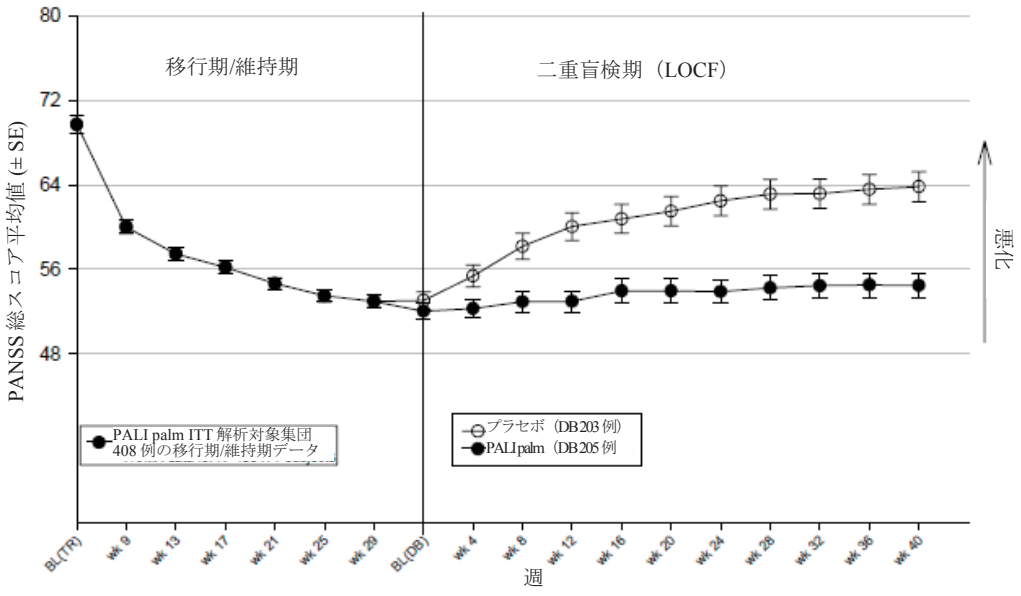
全投与被験者集団に関して，ベースライン時 PANSS 総スコア又は移行期及び維持期中の経時的な平均変化量において，BMI 区分（正常，過体重，肥満）間にわずかな差が認められた。

② 二重盲検再発防止期

二重盲検期ベースライン時の PANSS スコアの平均値は，プラセボ群では 53，PALI palm 群では 52 であった。これは，二重盲検再発防止期への移行を適格とする適切な症状のコントロールを達成する要件と一致している（例えば，PANSS 総スコアは 75 点を超えない）。

二重盲検再発防止期中，PANSS 総スコアの平均値は，PALI palm 群の被験者ではランダム化直後の初期のわずかな悪化後に比較的安定に維持された（二重盲検期ベースラインからの平均変化量：2.5 点）。対照的に，プラセボ群では，PALI palm 群と比較して，二重盲検期ベースラインからの PANSS 総スコアの平均変化量に基づく症状のコントロールの統計学的に有意な悪化（$p < 0.0001$）が認められた。ランダム化後の PANSS スコアの初期のわずかな悪化は，評価者又は被験者のいずれかによるプラセボ投与を予想したバイアスに関連している可能性がある。症状が安定していた被験者（移行期及び維持期を完了した被験者）において，ベースライン時の PANSS 総スコア又は二重盲検期中の経時的な平均変化量に関して，BMI 区分（正常，過体重，肥満）間にわずかな差が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14



DB：二重盲検期
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.18.2-4 PANSS 総スコアの相加平均値（±SE）の推移
– 移行期，維持期及び二重盲検期［ITT 解析対象集団］

表 2.7.6.18.2-26 二重盲検期最終評価時における PANSS 総スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量 – LOCF［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
ベースライン		
N	202	203
平均値 (SD)	53.0 (11.88)	52.0 (11.78)
中央値 (範囲)	54.0 (30;83)	51.0 (30;74)
二重盲検期最終評価時		
N	202	203
平均値 (SD)	64.2 (20.19)	54.6 (16.54)
中央値 (範囲)	60.5 (30;115)	53.0 (30;121)
ベースラインからの変化量		
N	202	203
平均値 (SD)	11.1 (16.60)	2.5 (12.16)
中央値 (範囲)	6.5 (-22;75)	0.0 (-18;75)
p 値 (プラセボに対する)[a,b]		<0.0001
LS 平均値の差 (SE)		-8.6 (1.45)
95% CI		(-11.41;-5.70)

a：投与群（プラセボ，PALI palm）及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルに基づく。
b：対比較：多重性調整を行わない p 値
注：スコアの負の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 39

d)　CGI-S

移行期ベースライン，二重盲検期ベースライン及び二重盲検期最終評価時における CGI-S スコアの頻度分布を図 2.7.6.18.2-5 に，二重盲検期最終評価時における CGI-S の二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2-27 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

① 移行期及び維持期

全投与被験者集団（849 例）に関して，CGI-S スコアが「軽度」，「ごく軽度」又は「なし」（評価が 2 以下）であった被験者の割合は，移行期ベースライン時には 41%であったのに対し，維持期最終評価時では 63%であった。スコアが「やや重度」又は「重度」（評価が 5 以上）であった被験者の割合は，移行期ベースライン時には 15%，維持期完了時には 14%であった。

二重盲検投与にランダム化された被験者（408 例）に関して，移行期ベースライン時の CGI-S スコアは，全投与被験者集団と一致していた（被験者の 46%で「軽度」以下，12%で「やや重度」又は「重度」と評価された）。維持期最終評価時では，被験者の 86%で「軽度」，「ごく軽度」又は「なし」と評価され，1%未満（2 例）で「やや重度」と評価された（「重度」又は 5 以上と評価された被験者はいなかった）。

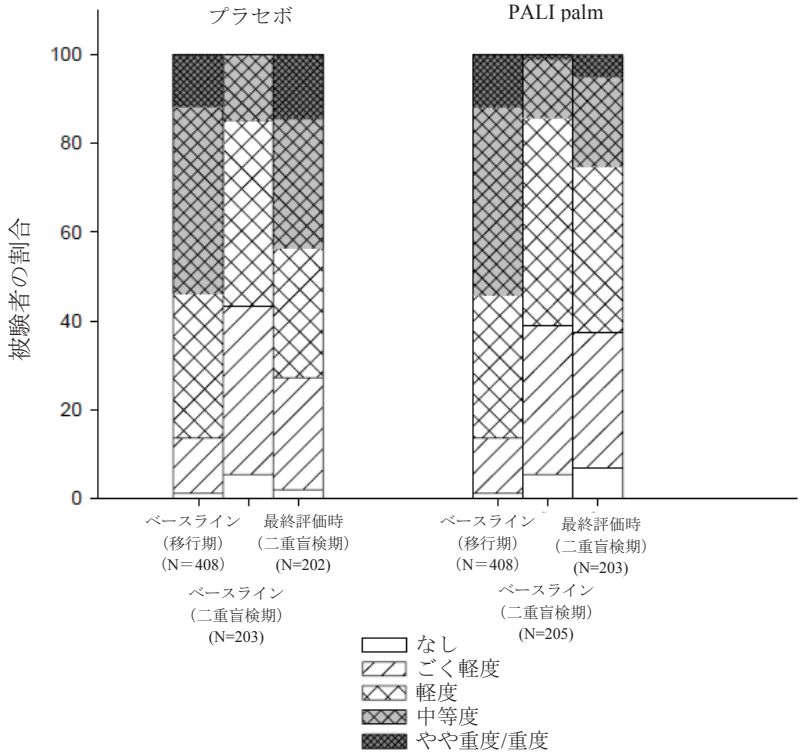
ランダム化されなかった被験者（439 例）に関して，移行期ベースライン時の CGI-S スコアは，全投与被験者集団及び ITT 解析対象集団と一致していた（被験者の 36%で「軽度」以下，19%で「やや重度」以上）。維持期最終評価時では，ランダム化されなかった被験者の 41%で CGI-S スコアが「軽度」以下，29%で「やや重度」以上であった。

② 二重盲検再発防止期

二重盲検期ベースラインからの CGI-S スコアの変化量の群間差は，順位に関する ANCOVA に基づき統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。これらの所見は，PALI palm 群と比較して，プラセボ群では二重盲検期最終評価時において再発イベントが認められた被験者の割合がより高く，PANSS 総スコアがより高い（増加）ことと一致する。

二重盲検期最終評価時において，重症度スコアが「軽度」，「ごく軽度」又は「なし」であった被験者は，プラセボ群（56%，114/202 例）より PALI palm 群（75%，152/203 例）の方が多かった。「やや重度」又は「重度」（評価が 5 以上）と評価された被験者は，プラセボ群では 29 例であったのに対し，PALI palm 群では 10 例であった。これらの所見は，PALI palm 群と比較して，プラセボ群では二重盲検期最終評価時において再発イベントが認められた被験者の割合がより高く，PANSS 総スコアが増加したことと一致する。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14



参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 6

図 2.7.6.18.2-5 移行期ベースライン，二重盲検期ベースライン及び二重盲検期最終評価時における CGI-S スコアの頻度分布［ITT 解析対象集団］

表 2.7.6.18.2-27 二重盲検期最終評価時における CGI-S の二重盲検期ベースラインからの変化量 – LOCF［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
ベースライン		
N	202	203
中央値 (範囲)	3.0 (1;4)	3.0 (1;5)
二重盲検期最終評価時		
N	202	203
中央値 (範囲)	3.0 (1;6)	3.0 (1;6)
ベースラインからの変化量		
N	202	203
中央値 (範囲)	0.0 (-1;4)	0.0 (-1;3)
p 値 (プラセボに対する)[a,b]		<0.0001

a：順位化した変化量に対する，投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく，投与群間の差がないことに関する検定
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較
注：スコアの負の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 41

e)　PSP

二重盲検期最終評価時における PSP の二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2-28 に，再発時又は再発前における PSP が二重盲検期ベースラインから 10 点以上の悪化に至るまでの期間の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.18.2-6 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

① 移行期及び維持期

全投与被験者集団に関して，スコアが 70 点（社会的機能のわずかな障害を示す）より高い被験者の割合は，維持期最終評価時では 42%であったのに対し，移行期ベースライン時には 27%であった。PSP スコア平均値は，移行期ベースライン時の 63.0 から維持期最終評価時の 66.0 へわずかに改善した。移行期及び維持期中に，811 例中 318 例（39%）において 10 段階評価で 1 段階以上改善した。

二重盲検再発防止期の二重盲検投与にランダム化された被験者（ITT 解析対象集団）に関して，スコアが 70 点より高い被験者の割合は，維持期完了時に 57%であったのに対し，移行期ベースライン時には 33%であった。移行期及び維持期中に，408 例中 203 例（50%）において 10 段階評価で 1 段階以上改善した。

移行期及び維持期中に，ランダム化されなかった被験者 401 例中 114 例（28%）において 10 段階評価で 1 段階以上改善した。

② 二重盲検再発防止期

二重盲検期ベースラインにおいて，PSP スコアの平均値は投与群間で同程度（プラセボ群：73，PALI palm 群：72）であったことから，大部分の被験者の個人的及び社会的機能の困難さの程度は軽度であったことが示された。二重盲検期ベースラインから最終評価時までの PSP スコアの平均減少量は，PALI palm 群よりプラセボ群の方が統計学的に有意に大きかった（-1.5 対-7.2，$p<0.0001$）。

二重盲検期ベースラインにおいて，PSP スコアが 70 点より高い被験者は，プラセボ群では 192 例中 74 例（39%）であったのに対し，PALI palm 群では 200 例中 111 例（56%）であった。

多くの被験者が同じ PSP 分類のままであったが，より低い PSP 分類に移行した被験者の割合は，PALI palm 群（21%）よりプラセボ群（42%）の方が多かった。

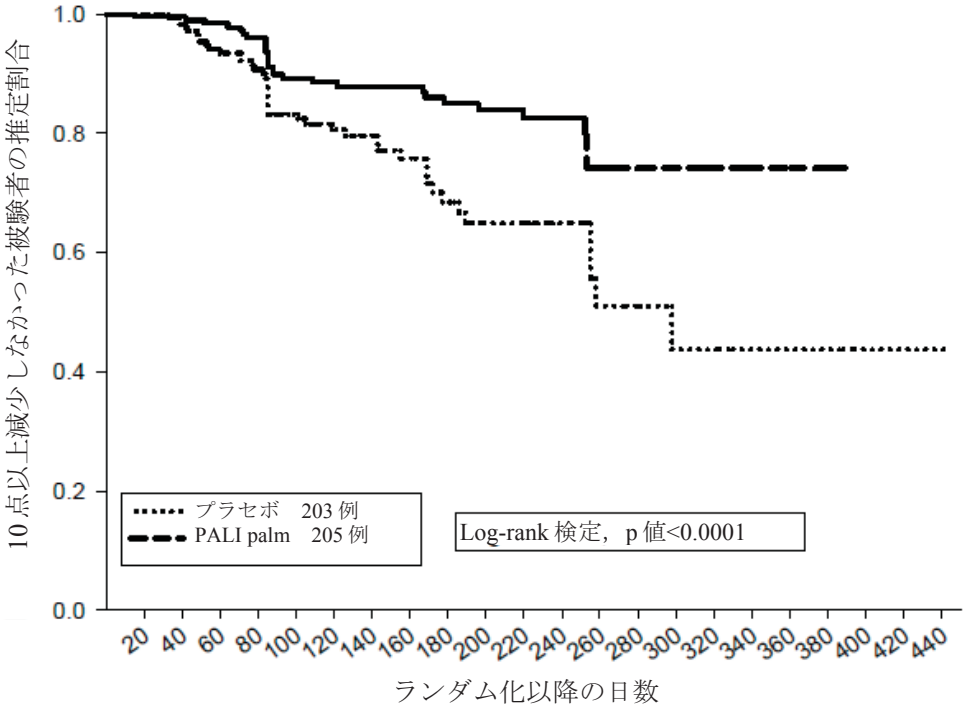
再発時又は再発前における PSP の二重盲検期ベースラインから最初の 10 点以上の悪化に至るまでの時間の第 1 四分位値は，プラセボ群では 169 日間，PALI palm 群では 253 日間であった（$p=0.0014$，Log-rank 検定）。PALI palm 群における PSP の 10 点の悪化に至るまでの時間の中央値は推定できなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-28 二重盲検期最終評価時における PSP の二重盲検期ベースラインからの変化量 – LOCF［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
ベースライン		
N	192	200
平均値 (SD)	72.9 (10.74)	72.0 (10.65)
中央値 (範囲)	72.5 (45;100)	71.0 (25;100)
二重盲検期最終評価時		
N	192	200
平均値 (SD)	65.8 (14.65)	70.5 (12.68)
中央値 (範囲)	65.0 (4;98)	71.0 (3;93)
ベースラインからの変化量		
N	192	200
平均値 (SD)	-7.2 (13.03)	-1.5 (11.53)
中央値 (範囲)	-3.0 (-56;31)	0.0 (-65;55)
p 値 (プラセボに対する)[a,b]		<0.0001
LS 平均値の差 (SE)		5.3 (1.19)
95% CI		(2.99;7.67)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく，投与群（プラセボ，PALI palm）間の差がないことに関する検定
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較
注：スコアの正の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 44



参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 7

図 2.7.6.18.2-6 再発時又は再発前における PSP が二重盲検期ベースラインから 10 点以上の悪化に至るまでの期間の Kaplan-Meier プロット：最終解析［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

f) SQLS

二重盲検期最終評価時における SQLS 総スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2-29 に示す。

① 移行期及び維持期

全投与被験者集団に関して，移行期ベースラインから維持期最終評価時までの SQLS 総スコアの平均値のわずかな減少（QOL の改善を示す）が認められた。移行期ベースライン時の SQLS 総スコアの平均値（SD）は 38.1（18.27）であり，維持期最終評価時では 34.5（18.18）であった。

② 二重盲検再発防止期

二重盲検期ベースラインにおいて，SQLS 総スコアの平均値は投与群間で同程度であった（プラセボ群：30.6，PALI palm 群：30.5）。

PALI palm 群と比較して，プラセボ群では SQLS 総スコアが統計学的に有意（p=0.002）に悪化した（すなわち，ベースラインから最終評価時までの SQLS 総スコア平均増加量が大きかった）。

表 2.7.6.18.2-29 二重盲検期最終評価時における SQLS 総スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量 – LOCF［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
ベースライン		
N	190	200
平均値 (SD)	30.6 (16.61)	30.5 (17.63)
中央値 (範囲)	29.2 (0;82)	30.3 (0;79)
二重盲検期最終評価時		
N	190	200
平均値 (SD)	35.7 (19.35)	31.4 (18.62)
中央値 (範囲)	37.1 (0;92)	30.0 (0;96)
ベースラインからの変化量		
N	190	200
平均値 (SD)	5.1 (14.74)	1.0 (12.96)
中央値 (範囲)	1.5 (-27;60)	0.0 (-45;55)
p 値 (プラセボに対する)[a,b]		0.002

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく，投与群（プラセボ，PALI palm）間の差がないことに関する検定
b：多重性調整を行わないプラセボとの比較
注：スコアの負の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 46

g) PANSS 因子及び下位評価尺度

二重盲検期最終評価時における PANSS 因子スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2-30 に示す。

① 移行期及び維持期

移行期及び維持期中，全投与被験者集団に関して，5 種類の PANSS 因子スコアのそれぞれにおける改善が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

② 二重盲検再発防止期

両投与群において，二重盲検期ベースラインと比較して PANSS 因子スコアの平均値が増加した（悪化を示す）が，5 種類の因子スコア及び全 3 種類の下位評価尺度に関して，最終評価時における平均変化量は，PALI palm 群よりプラセボ群の方が大きかった。

表 2.7.6.18.2-30 二重盲検期最終評価時における PANSS 因子スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量 – LOCF［ITT 解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
陽性下位評価尺度		
ベースライン平均値 (SD)	11.0 (3.08)	10.9 (3.33)
平均変化量 (SD)	4.2 (5.71)	0.9 (4.02)
p 値 (プラセボに対する)[a]		<0.0001
陰性下位評価尺度		
ベースライン平均値 (SD)	15.1 (4.51)	14.5 (4.20)
平均変化量 (SD)	1.5 (3.80)	0.5 (3.24)
p 値(プラセボに対する)[a]		0.002
全般的精神病理		
ベースライン平均値 (SD)	27.0 (6.24)	26.7 (6.16)
平均変化量 (SD)	5.4 (8.73)	1.1 (6.27)
p 値(プラセボに対する)[a]		<0.0001
陽性症状		
ベースライン平均値 (SD)	14.1 (3.81)	13.9 (4.10)
平均変化量 (SD)	4.1 (6.02)	0.8 (4.35)
p 値(プラセボに対する)[a]		<0.0001
陰性症状		
ベースライン平均値 (SD)	14.1 (4.41)	13.5 (4.10)
平均変化量 (SD)	1.4 (3.79)	0.5 (3.17)
p 値(プラセボに対する)[a]		0.006
思考解体		
ベースライン平均値 (SD)	13.0 (3.61)	13.0 (3.57)
平均変化量 (SD)	2.2 (3.95)	0.5 (2.91)
p 値(プラセボに対する)[a]		<0.0001
敵意/興奮		
ベースライン平均値 (SD)	5.4 (1.63)	5.2 (1.57)
平均変化量 (SD)	1.8 (3.12)	0.5 (2.05)
p 値(プラセボに対する)[a]		<0.0001
不安/抑うつ		
ベースライン平均値 (SD)	6.4 (2.13)	6.4 (2.30)
平均変化量 (SD)	1.7 (2.90)	0.3 (2.30)
p 値(プラセボに対する)[a]		<0.0001

a：投与群（プラセボ，PALI palm）及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルに基づく。多重性調整を行わないプラセボとの比較
注：スコアの負の変化（すなわち減少）は改善を示す。因子スコアは Marder 基準に基づく。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 47

h) BACS

① 移行期及び維持期

全投与被験者集団に関して，移行期ベースラインから維持期最終評価時までの BACS Z スコアの平均変化量は 0.1 増加した（-1.6 から-1.5 へ）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

② 二重盲検再発防止期

二重盲検再発防止期中，言語記憶総スコアに関して，PALI palm 群ではプラセボ群と比較して改善が認められた（平均変化量：1.1 対 0.5）。言語流暢性総スコアに関して，二重盲検期ベースラインからの平均変化量は，PALI palm 群の被験者では-5.5，プラセボ群の被験者では 0.6 であった。

両投与群における二重盲検期ベースライン時の BACS Z スコアは-1.5 であったが，二重盲検期最終評価時時にはプラセボ群では-1.8，PALI palm 群では-1.7 であった。

この解析に関して利用可能な被験者数は比較的少なかったことを考慮すると，PALI palm に関して認知の全般的変化に関する一般化を行うことは困難である。

(7) 安全性の結果

以降，本治験の移行期，維持期及び二重盲検期の安全性の結果を示す。なお，非盲検延長期の PALI palm 投与の安全性及び忍容性は良好であった（5.3.5.1.6 Appendix 3 参照）。

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA） Ver. 11.0 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 11.0 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment-Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.18.2-31 に示す。

移行期及び維持期中に，全体として 849 例の被験者の 67%で有害事象が認められた。二重盲検再発防止期中，プラセボ群と PALI palm 群における有害事象の発現割合は同程度であった（45%対 44%）。

表 2.7.6.18.2-31 有害事象の概要［全投与被験者集団］

	全投与被験者集団	二重盲検期安全性の解析対象集団	
	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
有害事象	569 (67)	91 (45)	91 (44)
死亡に至った有害事象	3 (<1)	0	0
投与後の死亡 [a]	2 (<1)	0	0
1 件以上の重篤な有害事象	116 (14)	26 (13)	11 (5)
投与中止に至った有害事象	52 (6)	1 (<1)	3 (1)

a：被験者番号 607001 は，二重盲検期の基準に適合しなかったために維持期を中止してから 19 日後，すなわち治験薬の最終注射の 47 日後に偶発的曝露（CRF 記載語：毒物の経口摂取）により死亡した。被験者番号 602017 は，重篤な自殺企図のために維持期を中止してから 10 日後，すなわち治験薬の最終注射の 42 日後に，治験担当医師により報告されたように「心臓発作」により死亡した。

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 48

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

移行期及び維持期において，発現割合の高い有害事象（5%以上）は，不眠症（15%），不安（10%），頭痛（9%），統合失調症（7%），体重増加（6%）及び鼻咽頭炎（5%）であった。

二重盲検再発防止期において，発現割合の高い有害事象（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）は器官別大分類の精神障害に属する有害事象であり，その発現割合はプラセボ群で 26%，PALI palm 群で 14%であった。プラセボ群と比較して PALI palm 群でより高頻度に発現した有害事象（2%以上の差）は，体重増加及び血中ブドウ糖増加のみであった。PALI palm 群と比較してプラセボ群でより高頻度に発現した有害事象（2%以上の差）は，うつ病，統合失調症，不眠症，精神病性障害，激越及び心電図 QT 延長であった。二重盲検期中，プラセボ群で最も発現割合の高い有害事象は不眠症（7%）であったが，PALI palm 群で最も発現割合の高い有害事象は体重増加（7%）であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.18.2-32 及び表 2.7.6.18.2-33 に示す。

移行期及び維持期中に発現した大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。治験担当医師が最も高頻度に高度と評価した有害事象は，器官別大分類の精神障害に属する有害事象であり，特に，60 例中 31 例に発現した統合失調症，及び 37 例中 12 例に発現した精神病性障害が高度と評価された。

二重盲検再発防止期中，両投与群における大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度と評価された。器官別大分類の精神障害に属する有害事象に関して，治験担当医師が高度と評価した有害事象は，PALI palm 群よりもプラセボ群でより多く認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)				
	合計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	569 (67)				
血液およびリンパ系障害	10 (1)	0	8	2	0
貧血	6 (1)	0	6	0	0
好酸球増加症	1 (<1)	0	0	1	0
リンパ節炎	1 (<1)	0	1	0	0
リンパ節症	2 (<1)	0	1	1	0
心臓障害	35 (4)	0	29	6	0
心房細動	1 (<1)	0	0	1	0
第一度房室ブロック	1 (<1)	0	1	0	0
徐脈	6 (1)	0	6	0	0
脚ブロック	2 (<1)	0	2	0	0
右脚ブロック	2 (<1)	0	2	0	0
心不全	1 (<1)	0	1	0	0
心筋虚血	2 (<1)	0	2	0	0
動悸	2 (<1)	0	2	0	0
洞性不整脈	1 (<1)	0	1	0	0
洞性徐脈	9 (1)	0	7	2	0
洞性頻脈	1 (<1)	0	1	0	0
上室性期外収縮	1 (<1)	0	1	0	0
頻脈	9 (1)	0	6	3	0
心室性期外収縮	1 (<1)	0	1	0	0
耳および迷路障害	8 (1)	0	5	3	0
耳介腫脹	1 (<1)	0	1	0	0
耳垢栓塞	1 (<1)	0	1	0	0
耳痛	5 (1)	0	2	3	0
回転性めまい	1 (<1)	0	1	0	0
内分泌障害	1 (<1)	0	1	0	0
甲状腺腫	1 (<1)	0	1	0	0
眼障害	10 (1)	0	7	2	1
眼瞼痙攣	1 (<1)	0	1	0	0
結膜炎	2 (<1)	0	2	0	0
眼の障害	1 (<1)	0	1	0	0
注視麻痺	1 (<1)	0	1	0	0
注視痙攣	1 (<1)	0	1	0	0
霧視	4 (<1)	0	2	1	1
視力低下	1 (<1)	0	0	1	0
胃腸障害	108 (13)	0	87	16	5
腹部不快感	4 (<1)	0	2	2	0
腹部膨満	4 (<1)	0	3	1	0
腹痛	7 (1)	0	7	0	0
上腹部痛	8 (1)	0	7	1	0
異常便	1 (<1)	0	0	0	1
肛門直腸障害	1 (<1)	0	1	0	0
大腸炎	1 (<1)	0	1	0	0
便秘	21 (2)	0	19	2	0
齲歯	1 (<1)	0	1	0	0
下痢	11 (1)	0	9	2	0
口内乾燥	3 (<1)	0	2	1	0
消化不良	12 (1)	0	11	1	0
嚥下障害	2 (<1)	0	2	0	0
小腸炎	1 (<1)	0	1	0	0
便失禁	1 (<1)	0	1	0	0
胃障害	1 (<1)	0	1	0	0
胃潰瘍	1 (<1)	0	1	0	0
胃炎	3 (<1)	0	3	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
胃腸障害（続き）					
胃腸障害	1 (<1)	0	1	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (<1)	0	1	0	1
歯肉炎	2 (<1)	0	2	0	0
舌炎	1 (<1)	0	1	0	0
痔核	4 (<1)	0	2	1	1
口唇水疱	1 (<1)	0	1	0	0
口唇腫脹	1 (<1)	0	1	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0	1	0	0
悪心	25 (3)	0	18	6	1
膵炎	1 (<1)	0	0	1	0
歯周炎	1 (<1)	0	1	0	0
レッチング	1 (<1)	0	1	0	0
流涎過多	2 (<1)	0	2	0	0
胃不快感	2 (<1)	0	1	1	0
口内炎	2 (<1)	0	2	0	0
歯痛	7 (1)	0	5	1	1
嘔吐	11 (1)	0	8	2	1
全身障害および投与局所様態	74 (9)	0	55	17	2
無力症	10 (1)	0	8	2	0
胸部不快感	1 (<1)	0	1	0	0
胸痛	5 (1)	0	4	1	0
悪寒	1 (<1)	0	0	1	0
嚢胞	1 (<1)	0	1	0	0
死亡	1 (<1)	0	0	0	1
疲労	14 (2)	0	11	3	0
歩行障害	1 (<1)	0	1	0	0
高熱	1 (<1)	0	0	1	0
創部炎症	1 (<1)	0	1	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	0	0	1	0
注射部位紅斑	2 (<1)	0	2	0	0
注射部位硬結	6 (1)	0	4	2	0
注射部位炎症	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位関節疼痛	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位疼痛	10 (1)	0	6	4	0
注射部位そう痒感	1 (<1)	0	0	1	0
易刺激性	14 (2)	0	11	3	0
倦怠感	1 (<1)	0	0	1	0
末梢性浮腫	1 (<1)	0	1	0	0
疼痛	6 (1)	0	5	0	1
発熱	5 (1)	0	3	2	0
口渇	1 (<1)	0	1	0	0
肝胆道系障害	4 (<1)	0	3	1	0
胆嚢炎	3 (<1)	0	2	1	0
肝機能異常	1 (<1)	0	1	0	0
免疫系障害	2 (<1)	0	2	0	0
季節性アレルギー	2 (<1)	0	2	0	0
感染症および寄生虫症	121 (14)	0	83	36	2
頚部膿瘍	1 (<1)	0	0	1	0
ダニ皮膚炎	1 (<1)	0	1	0	0
急性副鼻腔炎	1 (<1)	0	1	0	0
虫垂炎	1 (<1)	0	0	0	1
気管支炎	6 (1)	0	2	3	1
胸壁膿瘍	1 (<1)	0	0	1	0
クラミジア感染	1 (<1)	0	0	1	0
膀胱炎	3 (<1)	0	3	0	0
耳感染	2 (<1)	0	2	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症（続き）					
眼感染	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚真菌感染	1 (<1)	0	1	0	0
せつ	3 (<1)	0	2	1	0
ウイルス性胃腸炎	5 (1)	0	3	2	0
陰部ヘルペス	1 (<1)	0	0	1	0
ヘリコバクター感染	1 (<1)	0	1	0	0
麦粒腫	3 (<1)	0	3	0	0
インフルエンザ	8 (1)	0	4	4	0
喉頭炎	1 (<1)	0	0	1	0
シラミ寄生	1 (<1)	0	1	0	0
爪床感染	1 (<1)	0	1	0	0
鼻咽頭炎	41 (5)	0	32	9	0
爪真菌症	1 (<1)	0	0	1	0
口腔ヘルペス	4 (<1)	0	4	0	0
咽頭扁桃炎	1 (<1)	0	1	0	0
肺炎	2 (<1)	0	0	1	1
歯髄炎	1 (<1)	0	1	0	0
気道感染	6 (1)	0	2	4	0
鼻炎	2 (<1)	0	2	0	0
副鼻腔炎	4 (<1)	0	2	2	0
皮膚感染	1 (<1)	0	1	0	0
上気道感染	16 (2)	0	15	1	0
尿路感染	19 (2)	0	12	7	0
尿路性敗血症	1 (<1)	0	1	0	0
ウイルス感染	3 (<1)	0	3	0	0
傷害、中毒および処置合併症	35 (4)	0	22	10	3
事故	1 (<1)	0	0	0	1
動物咬傷	1 (<1)	0	1	0	0
足関節部骨折	1 (<1)	0	0	0	1
節足動物刺傷	1 (<1)	0	1	0	0
背部損傷	3 (<1)	0	2	1	0
脳振盪	1 (<1)	0	1	0	0
挫傷	2 (<1)	0	2	0	0
擦過傷	2 (<1)	0	2	0	0
転倒・転落	4 (<1)	0	3	1	0
足骨折	1 (<1)	0	0	1	0
関節捻挫	7 (1)	0	3	3	1
裂傷	2 (<1)	0	2	0	0
靭帯断裂	1 (<1)	0	0	1	0
四肢損傷	3 (<1)	0	2	1	0
皮膚裂傷	4 (<1)	0	3	1	0
サンバーン	2 (<1)	0	1	1	0
熱傷	1 (<1)	0	0	1	0
歯牙破折	2 (<1)	0	2	0	0
臨床検査	143 (17)	7	97	36	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1)	1	8	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (1)	1	6	1	0
尿中細菌	3 (<1)	0	3	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (<1)	1	0	1	0
血中コレステロール増加	22 (3)	2	16	4	0
血中クレアチン増加	1 (<1)	0	0	1	0
血中葉酸減少	1 (<1)	0	1	0	0
血中ブドウ糖	1 (<1)	0	1	0	0
血中ブドウ糖増加	18 (2)	7	9	2	0
血中インスリン異常	1 (<1)	0	1	0	0
血中インスリン増加	10 (1)	2	6	2	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4580\ 1.51\ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)				
	合計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
臨床検査（続き）					
血中リン増加	2 (<1)	0	2	0	0
血圧上昇	3 (<1)	0	2	1	0
血中トリグリセリド増加	15 (2)	3	10	2	0
血中尿酸増加	1 (<1)	0	1	0	0
心電図ＱＴ延長	6 (1)	0	4	2	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (<1)	0	1	0	0
心電図異常Ｔ波	5 (1)	0	5	0	0
心電図異常	2 (<1)	0	1	0	1
好酸球数減少	1 (<1)	0	1	0	0
好酸球数増加	1 (<1)	0	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (1)	0	6	3	0
ヘマトクリット減少	1 (<1)	0	1	0	0
ヘマトクリット増加	1 (<1)	0	0	1	0
ヘモグロビン減少	2 (<1)	0	2	0	0
心拍数増加	1 (<1)	0	1	0	0
心拍数不整	1 (<1)	0	1	0	0
インスリンＣペプチド増加	2 (<1)	1	1	0	0
臨床検査異常	1 (<1)	0	1	0	0
肝機能検査異常	1 (<1)	0	1	0	0
低比重リポ蛋白増加	10 (1)	1	7	2	0
リンパ球数増加	1 (<1)	1	0	0	0
好中球数増加	1 (<1)	0	1	0	0
尿中蛋白陽性	2 (<1)	0	2	0	0
赤血球数減少	1 (<1)	0	1	0	0
網状赤血球数減少	1 (<1)	0	1	0	0
網状赤血球数増加	1 (<1)	0	1	0	0
トランスアミナーゼ異常	2 (<1)	0	2	0	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (<1)	0	2	1	0
ウエスト周囲径増加	1 (<1)	0	1	0	0
体重減少	11 (1)	0	10	1	0
体重増加	55 (6)	0	34	19	2
白血球数減少	1 (<1)	0	0	1	0
白血球数増加	3 (<1)	1	2	0	0
尿中白血球	1 (<1)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	45 (5)	0	34	7	4
食欲不振	8 (1)	0	8	0	0
食欲減退	6 (1)	0	5	0	1
脱水	1 (<1)	0	0	0	1
糖尿病	2 (<1)	0	2	0	0
糖尿病合併症	1 (<1)	0	0	0	1
痛風	1 (<1)	0	1	0	0
高コレステロール血症	1 (<1)	0	1	0	0
高血糖	3 (<1)	0	2	1	0
高カリウム血症	1 (<1)	0	1	0	0
高脂血症	5 (1)	0	4	0	1
高トリグリセリド血症	1 (<1)	0	1	0	0
低カリウム血症	1 (<1)	0	0	1	0
低脂血症	1 (<1)	0	1	0	0
食欲亢進	9 (1)	0	6	3	0
インスリン必要量の増加	1 (<1)	0	1	0	0
鉄欠乏	1 (<1)	0	1	0	0
代謝症候群	2 (<1)	0	0	2	0
筋骨格系および結合組織障害	61 (7)	0	37	22	2
関節痛	9 (1)	0	5	4	0
背部痛	22 (3)	0	13	8	1
軟骨石灰化症	1 (<1)	0	1	0	0
肋軟骨炎	2 (<1)	0	2	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)				
	合計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
筋骨格系および結合組織障害（続き）					
鼡径部痛	2 (<1)	0	2	0	0
筋痙縮	7 (1)	0	6	1	0
筋緊張	2 (<1)	0	1	1	0
筋力低下	1 (<1)	0	1	0	0
筋骨格系胸痛	2 (<1)	0	2	0	0
筋骨格痛	5 (1)	0	2	3	0
筋骨格硬直	4 (<1)	0	3	1	0
筋痛	4 (<1)	0	3	1	0
頚部痛	2 (<1)	0	1	1	0
骨関節炎	1 (<1)	0	0	0	1
四肢痛	7 (1)	0	5	2	0
関節周囲炎	1 (<1)	0	0	1	0
側弯症	1 (<1)	0	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (1)	0	2	2	1
皮膚良性新生物	1 (<1)	0	0	1	0
乳癌	1 (<1)	0	0	0	1
メラノサイト性母斑	1 (<1)	0	1	0	0
陰茎疣贅	1 (<1)	0	1	0	0
前立腺癌	1 (<1)	0	0	1	0
神経系障害	180 (21)	0	116	57	7
アカシジア	22 (3)	0	13	9	0
健忘	2 (<1)	0	2	0	0
自律神経失調	1 (<1)	0	1	0	0
認知障害	1 (<1)	0	1	0	0
痙攣	2 (<1)	0	1	1	0
注意力障害	4 (<1)	0	4	0	0
浮動性めまい	27 (3)	0	24	3	0
体位性めまい	1 (<1)	0	1	0	0
よだれ	2 (<1)	0	1	1	0
構語障害	1 (<1)	0	1	0	0
ジスキネジー	4 (<1)	0	1	3	0
ジストニー	4 (<1)	0	1	2	1
てんかん	1 (<1)	0	0	1	0
錐体外路障害	19 (2)	0	13	4	2
痙性歩行	1 (<1)	0	1	0	0
頭痛	78 (9)	0	48	29	1
過眠症	3 (<1)	0	3	0	0
筋緊張亢進	8 (1)	0	5	3	0
感覚鈍麻	3 (<1)	0	3	0	0
嗜眠	4 (<1)	0	3	1	0
記憶障害	2 (<1)	0	2	0	0
眼振	1 (<1)	0	1	0	0
口下顎ジストニー	1 (<1)	0	0	1	0
錯感覚	3 (<1)	0	3	0	0
睡眠の質低下	2 (<1)	0	2	0	0
失神寸前の状態	1 (<1)	0	0	0	1
精神運動亢進	4 (<1)	0	3	0	1
鎮静	5 (1)	0	2	3	0
傾眠	11 (1)	0	8	3	0
会話障害	1 (<1)	0	1	0	0
血管迷走神経性失神	1 (<1)	0	0	0	1
遅発性ジスキネジー	1 (<1)	0	1	0	0
振戦	7 (1)	0	5	2	0
刺激無反応	1 (<1)	0	0	0	1
精神障害	306 (36)	0	123	119	64
無為	1 (<1)	0	1	0	0
攻撃性	9 (1)	0	3	4	2

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
精神障害（続き）					
激越	30 (4)	0	14	13	3
アルコール乱用	1 (<1)	0	0	1	0
不安	82 (10)	0	48	29	5
無感情	1 (<1)	0	1	0	0
神経性過食症	1 (<1)	0	1	0	0
カタトニー	1 (<1)	0	0	0	1
自殺既遂	1 (<1)	0	0	0	1
泣き	1 (<1)	0	0	1	0
興味の減少	1 (<1)	0	0	1	0
妄想	12 (1)	0	5	4	3
関連妄想	1 (<1)	0	1	0	0
抑うつ気分	1 (<1)	0	1	0	0
うつ病	13 (2)	0	7	5	1
薬物乱用	1 (<1)	0	1	0	0
不快気分	1 (<1)	0	0	1	0
睡眠異常	1 (<1)	0	1	0	0
高揚状態	1 (<1)	0	0	1	0
罪責感	1 (<1)	0	1	0	0
欲求不満	1 (<1)	0	1	0	0
誇大的態度	3 (<1)	0	2	0	1
幻覚	11 (1)	0	7	0	4
幻聴	14 (2)	0	4	5	5
幻視	3 (<1)	0	3	0	0
敵意	2 (<1)	0	2	0	0
過覚醒	1 (<1)	0	1	0	0
軽躁	1 (<1)	0	0	1	0
不眠症	130 (15)	0	89	36	5
故意の自傷行為	1 (<1)	0	0	1	0
リビドー減退	2 (<1)	0	0	2	0
気力低下	1 (<1)	0	1	0	0
言葉もれ	1 (<1)	0	1	0	0
躁病	2 (<1)	0	1	1	0
精神障害	1 (<1)	0	1	0	0
気分変化	1 (<1)	0	1	0	0
気分動揺	1 (<1)	0	0	0	1
神経過敏	1 (<1)	0	0	1	0
神経症	1 (<1)	0	1	0	0
悪夢	2 (<1)	0	1	1	0
パニック発作	2 (<1)	0	1	1	0
妄想症	12 (1)	0	7	3	2
被害妄想	5 (1)	0	1	0	4
精神運動制止遅滞	1 (<1)	0	1	0	0
精神病性障害	37 (4)	0	8	17	12
落ち着きのなさ	7 (1)	0	4	3	0
統合失調症	60 (7)	0	3	26	31
睡眠障害	2 (<1)	0	0	2	0
社会逃避行動	1 (<1)	0	1	0	0
独語	2 (<1)	0	1	0	1
身体妄想	1 (<1)	0	1	0	0
身体化障害	1 (<1)	0	1	0	0
ストレス	1 (<1)	0	1	0	0
自殺念慮	7 (1)	0	3	3	1
自殺企図	2 (<1)	0	1	0	1
涙ぐむ	1 (<1)	0	1	0	0
緊張	4 (<1)	0	3	1	0
思考異常	1 (<1)	0	1	0	0
思考途絶	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
腎および尿路障害	8 (1)	0	4	4	0
膀胱閉塞	1 (<1)	0	0	1	0
膀胱痙縮	1 (<1)	0	0	1	0
排尿困難	2 (<1)	0	2	0	0
遺尿	1 (<1)	0	0	1	0
頻尿	1 (<1)	0	1	0	0
尿失禁	2 (<1)	0	1	1	0
生殖系および乳房障害	33 (4)	0	21	12	0
無月経	9 (1)	0	4	5	0
乳房浮腫	1 (<1)	0	1	0	0
乳房圧痛	1 (<1)	0	0	1	0
月経困難症	1 (<1)	0	1	0	0
勃起不全	3 (<1)	0	3	0	0
乳汁漏出症	6 (1)	0	3	3	0
男性性機能不全	1 (<1)	0	1	0	0
月経過多	2 (<1)	0	2	0	0
不規則月経	4 (<1)	0	4	0	0
不正子宮出血	1 (<1)	0	1	0	0
希発月経	2 (<1)	0	0	2	0
非感染性精巣炎	1 (<1)	0	1	0	0
性機能不全	3 (<1)	0	2	1	0
腟分泌物	1 (<1)	0	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36 (4)	0	22	14	0
喘息	1 (<1)	0	0	1	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)	0	0	1	0
咳嗽	12 (1)	0	8	4	0
呼吸困難	2 (<1)	0	2	0	0
鼻出血	1 (<1)	0	1	0	0
肺障害	1 (<1)	0	0	1	0
鼻閉	3 (<1)	0	2	1	0
呼吸時疼痛	1 (<1)	0	0	1	0
咽喉頭疼痛	9 (1)	0	5	4	0
胸膜線維症	1 (<1)	0	1	0	0
湿性咳嗽	1 (<1)	0	1	0	0
肺うっ血	1 (<1)	0	1	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	0	1	0	0
鼻漏	9 (1)	0	5	4	0
副鼻腔うっ血	3 (<1)	0	2	1	0
くしゃみ	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	32 (4)	0	22	10	0
ざ瘡	3 (<1)	0	1	2	0
脱毛症	1 (<1)	0	1	0	0
水疱	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚炎	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚症	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚乾燥	4 (<1)	0	3	1	0
湿疹	2 (<1)	0	1	1	0
紅斑	2 (<1)	0	2	0	0
多汗症	1 (<1)	0	0	1	0
寝汗	2 (<1)	0	2	0	0
そう痒症	8 (1)	0	6	2	0
発疹	7 (1)	0	6	1	0
酒さ	1 (<1)	0	1	0	0
蕁麻疹	1 (<1)	0	0	1	0
社会環境	3 (<1)	0	2	1	0
アルコール摂取	2 (<1)	0	1	1	0
パートナーの妊娠	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-32 重症度別の有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)				
	合計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
外科および内科処置	4 (<1)	0	3	0	1
ポリープ切除	1 (<1)	0	0	0	1
副鼻腔手術	2 (<1)	0	2	0	0
抜歯	1 (<1)	0	1	0	0
血管障害	14 (2)	1	6	5	2
潮紅	1 (<1)	0	1	0	0
血腫	2 (<1)	0	1	0	1
高血圧	10 (1)	1	4	4	1
低血圧	1 (<1)	0	0	1	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。被験者の事象は最も重症度が高いものを用いた。

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Attachment 6.1.3.1

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-33 重症度別の有害事象 – 二重盲検期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	プラセボ (N=203) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm (N=205) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	91 (45)					91 (44)				
血液およびリンパ系障害	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
貧血	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
リンパ球増加症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (1)	0	2	1	0	2 (1)	0	2	0	0
狭心症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
耳および迷路障害	1 (<1)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	1	0
耳痛	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
乗物酔い	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
眼障害	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	1	0
注視痙攣	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
霧視	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃腸障害	8 (4)	0	6	1	1	8 (4)	0	5	3	0
便秘	2 (1)	0	1	0	1	0	0	0	0	0
齲歯	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	2	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
消化不良	2 (1)	0	2	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
悪心	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜びらん	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
歯痛	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
嘔吐	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
全身障害および投与局所様態	4 (2)	0	1	3	0	4 (2)	0	4	0	0
無力症	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
胸痛	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
疲労	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位疼痛	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腫瘤	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
肝胆道系障害	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	19 (9)	0	12	7	0	20 (10)	0	13	6	1
虫垂炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
感染性水疱	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳房膿瘍	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
トリコモナス性子宮頚管炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
感染性胆嚢炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
眼感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0	0	1	0	5 (2)	0	3	2	0
単純ヘルペス	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	6 (3)	0	5	1	0	8 (4)	0	7	1	0
気道感染	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
唾液腺炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4580\ 1.51\ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-33 重症度別の有害事象 – 二重盲検期［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	プラセボ (N=203) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm (N=205) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症（続き）										
副鼻腔炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
股部白癬	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
上気道感染	2 (1)	0	1	1	0	2 (1)	0	1	1	0
尿路感染	3 (1)	0	2	1	0	2 (1)	0	2	0	0
尿路性敗血症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (1)	0	2	0	0	6 (3)	0	3	2	1
アルコール中毒	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
足関節部骨折	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
挫傷	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
転倒・転落	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
過量投与	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
処置による疼痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚損傷	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
むち打ち損傷	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	27 (13)	0	19	8	0	31 (15)	1	21	8	1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
尿中細菌	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	3 (1)	0	2	1	0	6 (3)	1	5	0	0
血中インスリン増加	2 (1)	0	2	0	0	3 (1)	0	2	0	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	2 (1)	0	1	1	0	3 (1)	0	1	1	1
心電図ＱＴ延長	4 (2)	0	3	1	0	0	0	0	0	0
心電図異常	2 (1)	0	2	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1)	0	2	1	0	0	0	0	0	0
握力低下	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ヘマトクリット減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
インスリンＣペプチド増加	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
脂質増加	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿中亜硝酸塩陽性	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
網状赤血球数減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
網状赤血球数増加	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ツベルクリン反応陽性	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
尿沈渣異常	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿検査異常	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿色調異常	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	5 (2)	0	4	1	0	3 (1)	0	2	1	0
体重増加	2 (1)	0	2	0	0	15 (7)	0	9	6	0
白血球数減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
尿中白血球	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	7 (3)	0	7	0	0	8 (4)	0	6	2	0
食欲減退	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	1 (<1)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
異脂肪血症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-33 重症度別の有害事象 – 二重盲検期［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	プラセボ (N=203) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm (N=205) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
代謝および栄養障害（続き）										
耐糖能障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
高コレステロール血症	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	1	0
高血糖	2 (1)	0	2	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
食欲亢進	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
インスリン必要量の増加	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
代謝症候群	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (3)	0	3	3	1	8 (4)	0	5	3	0
関節痛	1 (<1)	0	0	1	0	2 (1)	0	0	2	0
関節炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
背部痛	3 (1)	0	2	1	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋骨格痛	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋痛	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
骨端症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
顎痛	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
神経系障害	14 (7)	0	10	4	0	23 (11)	0	13	8	2
アカシジア	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
灼熱感	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
手根管症候群	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
浮動性めまい	2 (1)	0	2	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
ジスキネジー	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
てんかん	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
錐体外路障害	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	2	0	0
頭痛	6 (3)	0	4	2	0	7 (3)	0	4	2	1
過眠症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
傾眠	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
振戦	1 (<1)	0	1	0	0	4 (2)	0	2	2	0
精神障害	53 (26)	0	16	23	14	28 (14)	0	11	12	5
攻撃性	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
激越	4 (2)	0	0	3	1	0	0	0	0	0
怒り	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
不安	12 (6)	0	5	5	2	10 (5)	0	5	5	0
誇大妄想	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
うつ病	7 (3)	0	4	3	0	0	0	0	0	0
情動障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
罪責感	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
幻覚	4 (2)	0	3	1	0	3 (1)	0	1	1	1
混合性幻覚	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
敵意	1 (<1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	1	0	0
不眠症	14 (7)	0	11	3	0	9 (4)	0	7	2	0
言葉もれ	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
気分動揺	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
病的思考	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
悪夢	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
妄想症	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
被害妄想	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4580\ 1.51\ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-33 重症度別の有害事象 – 二重盲検期［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	プラセボ (N=203) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm (N=205) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
精神障害（続き）										
精神病性障害	13 (6)	0	1	8	4	1 (<1)	0	0	1	0
統合失調症	13 (6)	0	1	7	5	7 (3)	0	0	5	2
統合失調症、妄想型	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
自殺念慮	3 (1)	0	1	2	0	2 (1)	0	0	1	1
自殺企図	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿異常	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (3)	0	5	1	0	6 (3)	0	3	2	1
無月経	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	0	1
良性前立腺肥大症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳房炎症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
勃起不全	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
女性化乳房	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
前立腺炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3)	0	3	3	0	6 (3)	0	3	2	1
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
喘息	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
咳嗽	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鼻閉	1 (<1)	0	0	1	0	2 (1)	0	2	0	0
咽喉頭疼痛	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
肺うっ血	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鼻漏	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
副鼻腔うっ血	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	4 (2)	0	3	1	0	3 (1)	0	1	2	0
ざ瘡	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
紅斑	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
爪の障害	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
外科および内科処置	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
胆嚢手術	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
副鼻腔手術	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	1	1	0
高血圧	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	1	1	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。被験者の事象は最も重症度が高いものを用いた。

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Attachment 6.1.3.2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

移行期及び維持期中に 3 例の死亡が認められた。報告された有害事象は，自殺既遂，事故及び死亡であった。また，治験後に 2 例が死亡した。1 例は維持期を中止してから 19 日後に偶発的曝露により死亡し，他の 1 例は維持期を中止してから 10 日後に心臓発作により死亡した。

本治験の二重盲検期において，死亡例は認められなかった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.18.2-34 及び表 2.7.6.18.2-35 に示す。

・ 移行期及び維持期

移行期及び維持期中，重篤な有害事象は 116 例（14%）で認められた。96 例（11%）に精神障害の事象が認められ，このうち最も発現割合の高い有害事象は統合失調症（53 例，6%）であった。2 例以上の被験者で認められた精神障害以外の事象は肺炎（2 例）のみであった。

・ 二重盲検再発防止期

二重盲検再発防止期中，プラセボ群（13%）における重篤な有害事象は，PALI palm 群（5%）における発現割合より 2 倍を超えて多く認められた。移行期及び維持期と同様に，二重盲検再発防止期における有害事象の大部分は器官別大分類の精神障害に属する有害事象であった。

投与群にわたり 2 例以上の被験者で認められた重篤な有害事象は，統合失調症（13 例），精神病性障害（10 例）及び自殺念慮（4 例）のみであった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-34 重篤な有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
重篤な有害事象発現例数	116 (14)
胃腸障害	3 (<1)
腹痛	1 (<1)
痔核	1 (<1)
嘔吐	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	2 (<1)
死亡	1 (<1)
疼痛	1 (<1)
感染症および寄生虫症	4 (<1)
虫垂炎	1 (<1)
気管支炎	1 (<1)
インフルエンザ	1 (<1)
肺炎	2 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	2 (<1)
事故	1 (<1)
脳振盪	1 (<1)
代謝および栄養障害	2 (<1)
脱水	1 (<1)
糖尿病合併症	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)
乳癌	1 (<1)
前立腺癌	1 (<1)
神経系障害	5 (1)
てんかん	1 (<1)
錐体外路障害	1 (<1)
失神寸前の状態	1 (<1)
精神運動亢進	1 (<1)
血管迷走神経性失神	1 (<1)
刺激無反応	1 (<1)
精神障害	96 (11)
攻撃性	3 (<1)
激越	2 (<1)
不安	5 (1)
カタトニー	1 (<1)
自殺既遂	1 (<1)
妄想	4 (<1)
うつ病	2 (<1)
誇大的態度	2 (<1)
幻覚	4 (<1)
幻聴	7 (1)
不眠症	3 (<1)
躁病	1 (<1)
気分動揺	1 (<1)
被害妄想	4 (<1)
精神病性障害	18 (2)
統合失調症	53 (6)
自殺念慮	3 (<1)
自殺企図	2 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<1)
呼吸時疼痛	1 (<1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-34 重篤な有害事象 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
社会環境	1 (<1)
アルコール摂取	1 (<1)
血管障害	1 (<1)
血腫	1 (<1)

注：被験者には 2 件以上の重篤な有害事象が発現した場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 52

表 2.7.6.18.2-35 重篤な有害事象 – 二重盲検期［二重盲検期安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
重篤な有害事象発現例数	26 (13)	11 (5)
精神障害	24 (12)	8 (4)
統合失調症	9 (4)	4 (2)
精神病性障害	9 (4)	1 (<1)
自殺念慮	2 (1)	2 (1)
攻撃性	1 (<1)	0
不安	1 (<1)	0
幻覚	0	1 (<1)
敵意	1 (<1)	0
被害妄想	1 (<1)	0
統合失調症、妄想型	1 (<1)	0
自殺企図	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	2 (1)
虫垂炎	1 (<1)	0
感染性胆嚢炎	0	1 (<1)
唾液腺炎	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0
胃腸障害	1 (<1)	0
便秘	1 (<1)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (<1)
過量投与	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)
関節炎	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (<1)
急性呼吸不全	0	1 (<1)
外科および内科処置	0	1 (<1)
胆嚢手術	0	1 (<1)

注：被験者には 2 件以上の重篤な有害事象が発現した場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 53

c)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.18.2-36 及び表 2.7.6.18.2-37 に示し，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.18.2-38 及び表 2.7.6.18.2-39 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

① 移行期及び維持期

移行期及び維持期中に，全投与被験者集団 849 例のうち 52 例（6%）に投与中止に至った有害事象が認められた。

34 例（4%）が，統合失調症（1%）及び攻撃性（1%）を含む，器官別大分類の精神障害に属する有害事象により中止した。投与中止に至った非精神医学的事象は各 1 例で認められた。ただし，嘔吐及び錐体外路障害は各 2 例で認められた。

② 二重盲検再発防止期

二重盲検再発防止期中に，4 例（1%）が有害事象により投与を中止した。

- プラセボ群において被験者番号 607240 が重篤な心筋梗塞により投与を中止した。
- PALI palm 群において，てんかん（被験者番号 603061），注視痙攣（被験者番号 607056）及び体重増加（被験者番号 607342）により投与が中止された。

表 2.7.6.18.2-36 投与中止に至った有害事象 – 移行期及び維持期
［全投与被験者集団］

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	52 (6)
精神障害	34 (4)
統合失調症	7 (1)
攻撃性	6 (1)
精神病性障害	4 (<1)
自殺念慮	4 (<1)
激越	3 (<1)
不安	3 (<1)
妄想	3 (<1)
幻覚	2 (<1)
不眠症	2 (<1)
被害妄想	2 (<1)
自殺企図	2 (<1)
カタトニー	1 (<1)
関連妄想	1 (<1)
薬物乱用	1 (<1)
誇大的態度	1 (<1)
幻聴	1 (<1)
軽躁	1 (<1)
躁病	1 (<1)
妄想症	1 (<1)
神経系障害	7 (1)
錐体外路障害	2 (<1)
痙攣	1 (<1)
ジスキネジー	1 (<1)
てんかん	1 (<1)
精神運動亢進	1 (<1)
刺激無反応	1 (<1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-36 投与中止に至った有害事象 – 移行期及び維持期
［全投与被験者集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
胃腸障害	3 (<1)
嘔吐	2 (<1)
胃炎	1 (<1)
悪心	1 (<1)
心臓障害	2 (<1)
頻脈	1 (<1)
心室性期外収縮 [a]	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	2 (<1)
無力症	1 (<1)
注射部位疼痛	1 (<1)
臨床検査	2 (<1)
心電図ＱＴ延長	1 (<1)
肝機能検査異常	1 (<1)
代謝および栄養障害	2 (<1)
食欲減退	1 (<1)
糖尿病合併症	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (<1)
乳癌	1 (<1)
前立腺癌	1 (<1)
肝胆道系障害	1 (<1)
肝機能異常	1 (<1)
感染症および寄生虫症	1 (<1)
虫垂炎	1 (<1)
生殖系および乳房障害	1 (<1)
月経困難症	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)
鼻出血	1 (<1)
社会環境	1 (<1)
アルコール摂取	1 (<1)
血管障害	1 (<1)
高血圧	1 (<1)

a：被験者番号 607114 におけるこの事象は維持期中に発現し，二重盲検期中に恒久的な中止に至った。
注：被験者には 2 件以上の投与中止に至った有害事象が発現した場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 54

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-37 投与中止に至った有害事象 – 二重盲検期
［二重盲検期安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V11.0) SOC PT	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	1 (<1)	3 (1)
心臓障害	1 (<1)	0
心筋梗塞	1 (<1)	0
眼障害	0	1 (<1)
注視痙攣	0	1 (<1)
臨床検査	0	1 (<1)
体重増加	0	1 (<1)
神経系障害	0	1 (<1)
てんかん	0	1 (<1)

注：被験者番号 607114 における「心室性期外収縮」の有害事象は維持期中に発現し，二重盲検期に恒久的な中止に至ったため，この有害事象は移行期及び維持期における中止の集計に含まれる。
被験者には 2 件以上の投与中止に至った有害事象が発現した場合がある。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 55

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-38 投与中止に至った有害事象の一覧 – 移行期及び維持期
［全投与被験者集団］

移行期又は維持期の投与：PALI palm (移行期/維持期)

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT) MedDRA/JV11.0	発現日 [a]	相対発現日	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
601021	44	男	アジア系	攻撃性	146	維持期 81	-	<100>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
				精神病性障害	146	維持期 81	-	<100>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
601025	32	男	アジア系	攻撃性	35	移行期 35	15	100	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
				幻聴	35	移行期 35	15	100	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
				被害妄想	35	移行期 35	15	100	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
601027	31	男	アジア系	不眠症	35	移行期 35	74	<50>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
				被害妄想	35	移行期 35	74	<50>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
601031	50	女	アジア系	妄想	60	移行期 60	4	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
				幻覚	60	移行期 60	33	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
601044	26	女	アジア系	不安	68	移行期 68	-	<100>	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				不眠症	49	移行期 49	-	<100>	軽度	非重篤	関連なし	未回復
601055	25	男	アジア系	誇大的態度	5	移行期 5	38	<50>	軽度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
601089	27	男	アジア系	攻撃性	83	維持期 20	-	<100>	中等度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
				妄想	72	維持期 9	-	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
601091	31	男	アジア系	妄想	77	維持期 13	-	<50>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
				統合失調症	68	維持期 4	-	<50>	中等度	重篤 (入院延長)	多分なし	未回復
602017	36	男	アジア系先住民	自殺企図	234	維持期 175	-	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
603007	44	女	白人	精神運動亢進	41	移行期 41	12	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
603094	29	男	白人	ジスキネジー	35	移行期 35	-	<50>	中等度	非重篤	ほぼ確実	未回復
603095	33	女	白人	てんかん	8	移行期 8	1	50	中等度	重篤 (入院なし)	可能性小	回復
603104	37	女	白人	幻覚	50	移行期 50	-	<100>	高度	重篤 (入院延長)	多分なし	未回復
				嘔吐	50	移行期 50	-	<100>	高度	重篤 (入院延長)	多分なし	未回復
603105	48	女	白人	統合失調症	31	移行期 31	-	<50>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
603117	44	男	白人	心電図ＱＴ延長	1	移行期 1	-	50	中等度	非重篤	関連なし	未回復
604002	52	女	白人	鼻出血	2	移行期 2	6	<50>	軽度	非重篤	可能性大	回復
604106	35	女	白人	無力症	3	移行期 3	11	<50>	中等度	非重篤	可能性小	回復
				食欲減退	3	移行期 3	11	<50>	高度	非重篤	可能性小	回復
				悪心	3	移行期 3	11	<50>	高度	非重篤	可能性小	回復
				嘔吐	3	移行期 3	11	<50>	中等度	非重篤	可能性小	回復
605027	44	男	その他	躁病	7	移行期 7	-	<50>	中等度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
606009	48	女	アジア系	注射部位疼痛	63	移行期 63	-	<100>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
606012	35	男	アジア系	肝機能異常	74	維持期 10	-	<100>	軽度	非重篤	多分なし	未回復
				精神病性障害	113	維持期 49	-	<100>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
606038	24	男	アジア系	錐体外路障害	11	移行期 11	-	<50>	中等度	非重篤	可能性大	未回復
606055	24	男	アジア系	軽躁	57	移行期 57	-	<100>	中等度	非重篤	ほぼ確実	未回復
606056	30	男	アジア系	自殺念慮	113	維持期 50	-	<100>	軽度	非重篤	可能性大	未回復
606059	37	男	アジア系	攻撃性	120	維持期 59	1	<100>	軽度	非重篤	関連なし	回復
				関連妄想	120	維持期 59	-	<100>	軽度	非重篤	関連なし	未回復
606061	34	男	アジア系	自殺企図	64	維持期 3	-	<100>	軽度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
607012	64	男	白人	前立腺癌	102	維持期 39	-	<50>	中等度	重篤 (入院なし)	関連なし	未回復

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-38 投与中止に至った有害事象の一覧 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

移行期又は維持期の投与：PALI palm (移行期/維持期)

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象(PT) MedDRA/J V11.0	発現日 [a]	相対発現日	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
607035	44	女	白人	攻撃性	32	移行期 32	2	<50>	高度	非重篤	関連なし	回復
				激越	32	移行期 32	2	<50>	高度	非重篤	関連なし	回復
607087	22	男	白人	カタトニー	73	維持期 6	19	<100>	高度	重篤 (入院延長)	多分なし	回復
607096	45	男	白人	自殺念慮	129	維持期 68	4	<100>	中等度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
607114	51	男	黒人	心室性期外収縮	232	維持期 169	13	0	軽度	非重篤	可能性小	回復
607128	47	男	黒人	統合失調症	142	維持期 79	17	<100>	中等度	重篤 (入院延長)	多分なし	回復
607142	54	女	黒人	刺激無反応	39	移行期 39	1	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
607144	37	女	白人	糖尿病合併症	91	維持期 31	2	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
607149	31	男	黒人	虫垂炎	47	移行期 47	2	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
607182	31	男	黒人	妄想症	37	移行期 37	-	<100>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
607192	43	男	黒人	統合失調症	53	移行期 53	33	<100>	高度	重篤 (入院延長)	多分なし	回復
607198	45	女	黒人	精神病性障害	95	維持期 31	7	<100>	高度	重篤 (入院延長)	多分なし	回復
607201	54	女	黒人	乳癌	168	維持期 105	23	<100>	高度	重篤 (入院延長)	可能性小	回復
607212	48	男	白人	統合失調症	29	移行期 29	15	<50>	高度	重篤 (入院延長)	多分なし	回復
607243	25	男	黒人	攻撃性	15	移行期 15	6	<50>	中等度	非重篤	関連なし	回復
607254	41	女	黒人	統合失調症	5	移行期 5	8	<50>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復
607262	53	男	黒人	肝機能検査異常	1	移行期 1	-	50	軽度	非重篤	可能性小	未回復
607313	50	男	白人	錐体外路障害	203	維持期 142	-	<100>	高度	重篤 (入院延長)	可能性小	未回復
607346	46	女	白人	激越	70	移行期 70	-	<100>	高度	非重篤	関連なし	未回復
				不安	70	移行期 70	-	<100>	高度	非重篤	関連なし	未回復
				自殺念慮	87	維持期 5	1	<100>	軽度	非重篤	関連なし	回復
607353	42	女	黒人	精神病性障害	10	移行期 10	-	<50>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
607355	50	男	白人	不安	75	維持期 12	-	<50>	高度	非重篤	多分なし	未回復
				高血圧	75	維持期 12	9	<50>	高度	非重篤	可能性小	回復
				頻脈	75	維持期 12	9	<50>	中等度	非重篤	可能性小	回復
608018	35	女	白人	月経困難症	122	維持期 59	-	<50>	軽度	非重篤	ほぼ確実	未回復
608021	35	男	白人	激越	71	維持期 8	-	<100>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
608140	36	男	白人	統合失調症	63	移行期 63	-	<50>	中等度	重篤 (入院延長)	関連なし	未回復
609015	27	男	白人	アルコール摂取	230	維持期 167	1	<100>	軽度	非重篤	関連なし	回復
				薬物乱用	230	維持期 167	1	<100>	軽度	非重篤	関連なし	回復
				胃炎	230	維持期 167	1	<100>	軽度	非重篤	関連なし	回復
609016	36	女	白人	痙攣	168	維持期 105	1	<50>	軽度	非重篤	関連なし	回復
609021	20	男	白人	自殺念慮	74	維持期 8	5	<100>	高度	重篤 (入院延長)	関連なし	回復

相対発現日は，各投与期の最初の日から発現日までの日数を示した。
a：移行期治療開始から発現日までの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と同日に有害事象が発現した場合に<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Attachment 6.4.1（人種は Attachment 6.2 より）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-39 投与中止に至った有害事象の一覧 – 二重盲検期
［安全性の解析対象集団］

二重盲検期投与群：プラセボ

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V11.0	発現日[a]	相対発現日	継続期間(日)	発現時投与量[b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係[c]	転帰
607240	51	女	白人	心筋梗塞	321	87	-	0	中等度	重篤 (入院延長)	多分なし	未回復

二重盲検期投与群：PALI palm

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V11.0	発現日[a]	相対発現日	継続期間(日)	発現時投与量[b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係[c]	転帰
603061	55	女	白人	てんかん	266	35	1	<100>	高度	非重篤	可能性小	回復
607056	48	女	白人	注視痙攣	457	217	187	<100>	中等度	非重篤	ほぼ確実	回復
607342	59	女	白人	体重増加	346	114	-	<50>	中等度	非重篤	可能性大	未回復

相対発現日は，二重盲検期の最初の日から発現日までの日数を示した。
a：治験の Day 1 から発現日までの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と同日に有害事象が発現した場合に<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Attachment 6.4.2（人種は Attachment 6.2 より）

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

① 移行期及び維持期

以下の例外を除き，移行期ベースラインから維持期完了時まで，大部分の生化学検査，血液学的検査又は尿検査パラメータに顕著な変化は認められなかった。

- 空腹時血漿中インスリン値はベースライン値（平均値：108.9 pmol/L）から増加し，その平均変化量（SD）は 1.9（166.08）pmol/L であった。空腹時インスリン測定値の変化に，空腹時血糖値（0.1～0.2 mmol/L）又は空腹時 C ペプチド値（0.0～0.1 nmol/L）のベースラインからいずれの測定時点までの変化（平均値）も伴っていなかった。
- 尿酸値はベースライン値から増加し，平均変化量（SD）は 10.5（61.99）pmol/L であった。この尿酸測定値の変化に，尿素窒素（-0.1～0.0 mmol/L），尿 pH（-0.1～0.0）又はウロビリノーゲン（-0.1～-0.2 μmol/L）のベースラインからいずれの測定時点までの変化（平均値）も伴っていなかった。
- 血小板値はベースライン値（平均値：278.8 giga/L）から減少し，その平均変化量（SD）は -7.2（50.34）giga/L であった。
- 移行期及び維持期中のインスリン，尿酸及び血小板値の変化は臨床的に問題とならないと考えられた。

臨床検査項目のベースライン値又は経時的変化に関して，全投与被験者集団，ランダム化された被験者集団又はランダム化されなかった被験者集団において差は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4580\ 1.51\ 2012-09-10 13:14

② 二重盲検再発防止期

以下の例外を除き，二重盲検期のベースラインからいずれの測定時点（最終評価時を含む）までも，本治験で評価した臨床検査値（血液学的検査，腎機能，肝機能及び血清脂質パラメータ）に問題となる変化は認められなかった。

- 二重盲検期ベースライン時の空腹時血漿中インスリン値の平均値（SD）は，プラセボ群［94.7（88.42）pmol/L］と比較して，PALI palm 群［101.1（98.51）pmol/L］においてわずかに高かった。二重盲検期最終評価時における増加は両群で認められたが，PALI palm 群［10.0（133.76）pmol/L］よりプラセボ群［10.7（108.06）pmol/L］の方が平均増加量はわずかに大きかった。
- 両投与群に関して，GGT の平均変化量（SD）［プラセボ群：2.4（23.73）U/L，PALI palm 群：5.4（63.01）U/L］及び ALT の平均変化量（SD）［プラセボ群：2.6（15.86）U/L，PALI palm 群：-0.9（20.50）U/L］を含む肝酵素値のわずかな変化が認められた。

  移行期及び維持期中にみられた増加と対照的に，尿酸値の平均変化量（SD）は，両投与群において二重盲検期ベースライン値から減少した［プラセボ群：-5.1（56.39）μmol/L，PALI palm 群：- 9.0（53.26）μmol/L］。
- PALI palm 群では，血小板値の平均変化量（SD）の減少が認められた［PALI palm 群：-6.1（39.16）giga/L，プラセボ群：2.4（43.34）giga/L］。

二重盲検期中のインスリン，肝酵素，尿酸及び血小板値の変化は，いずれの投与群においても臨床的に問題とならないと考えられた。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

① 移行期及び維持期

全体として，プロラクチンベースライン値又は経時的な平均変化量に関して，全投与被験者集団，ランダム化された被験者集団又はランダム化されなかった被験者集団において臨床的に重要な差は認められなかった。

移行期ベースラインから維持期最終評価時までのプロラクチン値の平均増加量が，男性（9.8 ng/mL）及び女性（25.3 ng/mL）の双方でみられた。

移行期及び維持期中，基準値上限を超えるプロラクチン値が認められた被験者の割合は，男性（48%）と女性（49%）で同程度であった。

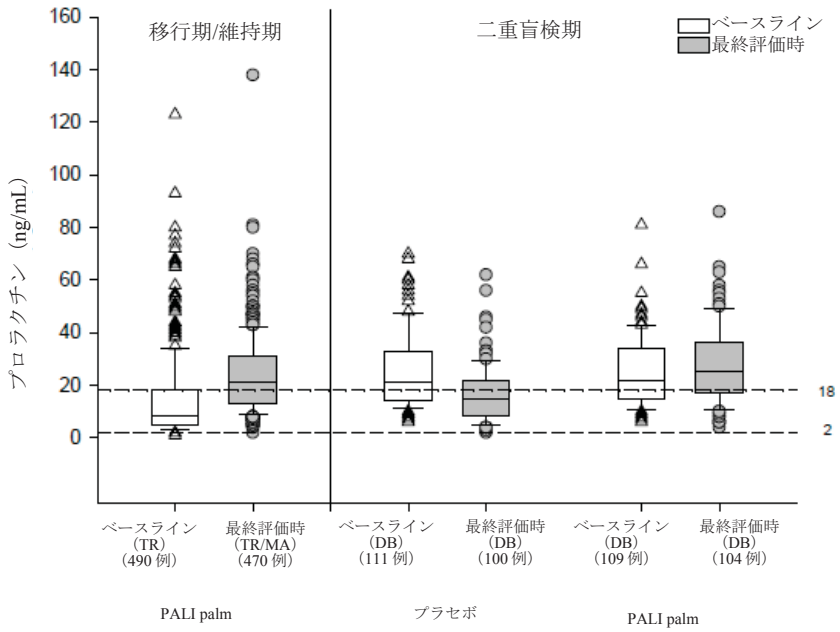
② 二重盲検再発防止期

PALI palm 群において，二重盲検期ベースラインから最終評価時までのプロラクチン値の平均増加量が，男性（3.7 ng/mL）及び女性（12.7 ng/mL）の双方でみられた。プラセボ投与患者では，男性（-9.2 ng/mL）及び女性（-16.6 ng/mL）の双方でプロラクチン値が減少した。

プラセボ群において，男性の 4%及び女性の 8%で基準値上限を超えるプロラクチン値が認められた。PALI palm 群では，男性及び女性の双方において 13%で基準値上限を超えるプロラクチン値が認められた。

移行期，維持期及び二重盲検期のベースライン並びに最終評価時における被験者のプロラクチン値の分布を性別ごとに図 2.7.6.18.2-7 及び図 2.7.6.18.2-8 に示す。

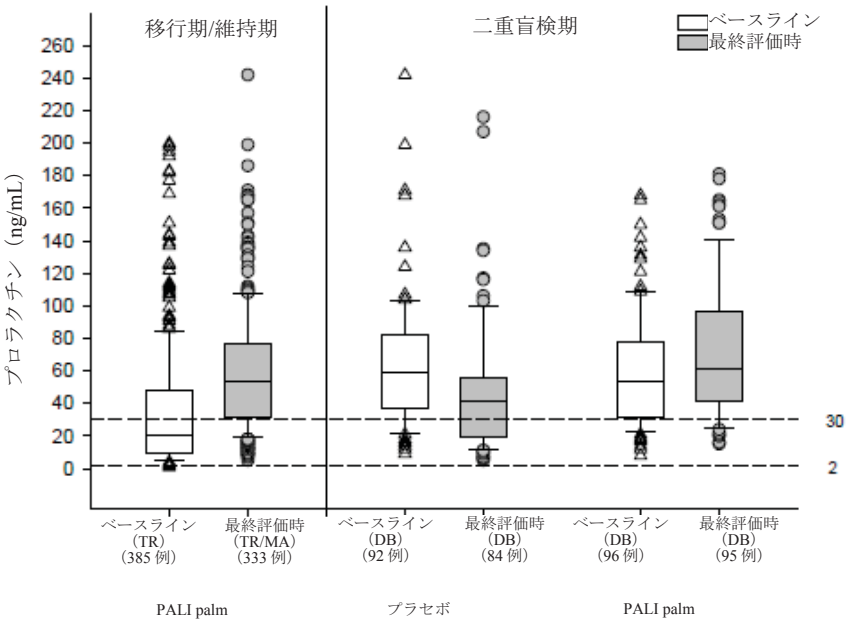
移行期及び維持期中，ベースラインからのプロラクチン値の緩やかな増加（平均値）が認められた。これらの増加は男性被験者よりも女性被験者の方が大きかったが，女性被験者では移行期ベースライン時のプロラクチン平均値がより高い状態で治療が開始された。二重盲検再発防止期中，PALI palm 群ではプロラクチン平均値のこの緩やかな増加が持続したが，プラセボ群ではプロラクチン値が漸減した。



TR：移行期，MA：維持期，DB：二重盲検期
（臨床検査正常範囲：男性 - 2:18）
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 8

図 2.7.6.18.2-7 移行期，維持期及び二重盲検期のベースライン並びに最終評価時における男性被験者のプロラクチン値の分布
［全投与被験者集団及び二重盲検期安全性の解析対象集団］

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14



TR：移行期，MA：維持期，DB：二重盲検期
（臨床検査正常範囲：女性 - 2:30）
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 9

図 2.7.6.18.2-8 移行期，維持期及び二重盲検期のベースライン並びに最終評価時における女性被験者のプロラクチン値の分布
［全投与被験者集団及び二重盲検期安全性の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

c) 個々の被験者における変化

① 移行期及び維持期

全投与被験者集団において，少数の被験者で臨床検査の異常所見が有害事象として認められた。個々の臨床検査項目に関連する臨床検査の有害事象は少なく，大部分が被験者の 1%以下で発現した。

いずれの試験期間中にも，有害事象としての臨床検査異常の報告の頻度は低かった。高度又は重篤な有害事象として認められたものはなかった。1 例の被験者（被験者番号 607262）が肝機能検査異常の有害事象により治験薬投与を中止し，他の 1 例の被験者（被験者番号 606012）が肝機能異常の有害事象により中止した。被験者番号 607144 において，1 件の血糖値に関連する事象が重篤な事象として認められ，この糖尿病合併症の事象の重症度は高度であり，治験中止に至った。

② 二重盲検再発防止期

二重盲検再発防止期中，臨床検査に関連する有害事象の発現割合は低く，注目に値する群間差は認められなかった。

二重盲検再発防止期中，重篤な有害事象として認められた臨床検査に関連する有害事象はなかった。また，投与中止に至った有害事象もなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値に異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.18.2-40 及び表 2.7.6.18.2-41 に示す。

① 移行期及び維持期

大部分の臨床検査項目に関して認められた異常値の発現割合は低かった（全投与被験者集団の 2%以下）。

網状赤血球の異常値の発現割合（異常低値，29%）は，他の臨床検査項目と比較して最も高かった。LDL の異常低値及び異常高値が，それぞれ 21%及び 7%で認められた。コレステロールの異常高値が 1%で，中性脂肪の異常高値が 2%で認められた。

肝酵素に関して，2 例の被験者（被験者番号 602029 及び 604073）で AST の異常高値が認められ，2 例の被験者（被験者番号 602029 及び 608001）で ALT の異常高値が認められた。いずれの被験者にもビリルビン又は ALP の異常値は認められなかった。

② 二重盲検再発防止期

二重盲検期中，大部分の臨床検査項目に関して認められた異常値の発現割合は低かった（いずれの投与群においても 2%以下）。

臨床検査異常のうち発現割合が高かったのは，網状赤血球値の異常低値（プラセボ群で 23%，PALI palm 群で 11%）及び LDL の異常低値（プラセボ群で 20%，PALI palm 群で 15%）であった。LDL の異常高値は，プラセボ群の 6%，PALI palm 群の 3%で認められた。

コレステロールの異常高値が 2 例（1%）の被験者（ともにプラセボ群）で認められた。中性脂肪の異常高値が 3 例（2%）の被験者（すべて PALI palm 群）で認められた。

二重盲検期中に ALT 又はビリルビンの異常値が認められた被験者はいなかった。PALI palm 群において，1 例の被験者（被験者番号 607127）に ALP の異常高値，1 例の被験者（被験者番号 604140）に AST の異常高値が認められた。

本試験期にわたり，大部分の臨床検査項目において異常値の発現割合が低いことは，臨床検査の異常所見に関連する有害事象の発現割合が低いことと一致していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-40 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 – 移行期及び維持期
［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
血液生化学検査	806
ALT (SGPT)	805
異常高値	2 (<1)
異常低値	0
アルブミン	805
異常高値	0
異常低値	0
ALP	805
異常高値	0
異常低値	0
AST (SGOT)	805
異常高値	2 (<1)
異常低値	0
重炭酸塩	805
異常高値	0
異常低値	12 (1)
ビリルビン	805
異常高値	0
異常低値	0
Ca	805
異常高値	0
異常低値	0
Cl	805
異常高値	5 (1)
異常低値	4 (<1)
コレステロール	804
異常高値	12 (1)
異常低値	0
クレアチニン	805
異常高値	0
異常低値	0
GGT	805
異常高値	7 (1)
異常低値	0
HDL	804
異常高値	0
異常低値	80 (10)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-40 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
血液生化学検査（続き）	
LDH	805
異常高値	1 (<1)
異常低値	0
LDL	794
異常高値	54 (7)
異常低値	167 (21)
P	805
異常高値	0
異常低値	17 (2)
K	805
異常高値	4 (<1)
異常低値	0
蛋白	805
異常高値	0
異常低値	0
Na	805
異常高値	1 (<1)
異常低値	0
中性脂肪	804
異常高値	19 (2)
異常低値	0
尿素窒素	805
異常高値	0
異常低値	0
尿酸	805
異常高値	8 (1)
異常低値	0
血漿中ブドウ糖	796
異常高値	3 (<1)
異常低値	2 (<1)
血液学的検査	797
ヘマトクリット	796
異常高値	4 (1)
異常低値	3 (<1)
ヘモグロビン	796
異常高値	0
異常低値	2 (<1)
血小板	795
異常高値	0
異常低値	0
RBC	796
異常高値	4 (1)
異常低値	0
網状赤血球	797
異常高値	1 (<1)
異常低値	230 (29)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-40 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 – 移行期及び維持期［全投与被験者集団］（続き）

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
血液学的検査（続き）	
WBC	795
異常高値	8 (1)
異常低値	0
好酸球	795
異常高値	17 (2)
異常低値	0
好中球	795
異常高値	1 (<1)
異常低値	5 (1)
単球	795
異常高値	3 (<1)
異常低値	0
リンパ球	795
異常高値	0
異常低値	3 (<1)
好塩基球	795
異常高値	0
異常低値	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 69

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-41 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 – 二重盲検期
［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) N (%)
血液生化学検査	185	199
ALT (SGPT)	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
アルブミン	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
ALP	184	198
異常高値	0	1 (1)
異常低値	0	0
AST (SGOT)	184	198
異常高値	0	1 (1)
異常低値	0	0
重炭酸塩	184	198
異常高値	1 (1)	1 (1)
異常低値	6 (3)	1 (1)
ビリルビン	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
Ca	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
Cl	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
コレステロール	184	196
異常高値	2 (1)	0
異常低値	0	0
クレアチニン	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
GGT	184	198
異常高値	3 (2)	0
異常低値	0	0
HDL	184	196
異常高値	0	0
異常低値	14 (8)	11 (6)
LDH	184	198
異常高値	0	1 (1)
異常低値	0	0
LDL	181	192
異常高値	10 (6)	5 (3)
異常低値	37 (20)	28 (15)
P	184	198
異常高値	0	0
異常低値	1 (1)	2 (1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-41 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 – 二重盲検期
［二重盲検期安全性の解析対象集団］ （続き）

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
血液生化学検査（続き）		
K	184	198
異常高値	0	2 (1)
異常低値	0	0
蛋白	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
Na	184	198
異常高値	0	1 (1)
異常低値	0	0
中性脂肪	184	196
異常高値	0	3 (2)
異常低値	0	0
尿素窒素	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
尿酸	184	198
異常高値	0	0
異常低値	0	0
血漿中ブドウ糖	183	198
異常高値	1 (1)	2 (1)
異常低値	0	0
血液学的検査	182	197
ヘマトクリット	182	197
異常高値	3 (2)	0
異常低値	0	0
ヘモグロビン	182	197
異常高値	1 (1)	0
異常低値	0	0
血小板	182	197
異常高値	0	0
異常低値	0	0
RBC	182	197
異常高値	3 (2)	1 (1)
異常低値	0	0
網状赤血球	182	197
異常高値	0	0
異常低値	42 (23)	22 (11)
WBC	181	197
異常高値	3 (2)	1 (1)
異常低値	0	1 (1)
好酸球	181	197
異常高値	2 (1)	5 (3)
異常低値	0	0
好中球	181	197
異常高値	2 (1)	0
異常低値	1 (1)	3 (2)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-41 臨床検査値に異常値が認められた被験者数 – 二重盲検期
［二重盲検期安全性の解析対象集団］（続き）

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
血液学的検査（続き）		
単球	181	197
異常高値	0	0
異常低値	0	0
リンパ球	181	197
異常高値	2 (1)	2 (1)
異常低値	3 (2)	2 (1)
好塩基球	181	197
異常高値	0	0
異常低値	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 70

③ 改正基準に基づく異常値

3 つの臨床検査項目（網状赤血球，LDL，HDL）に関する異常の範囲は，中央検査施設により規定された基準値の上限値及び下限値と重複していたため，これらの異常の範囲の定義を変更した。これらの改正基準に基づくと，移行期及び維持期中の HDL 値の異常低値の発現割合は 1%未満，LDL 値の異常高値の発現割合は 1%であった。LDL 及び網状赤血球の異常低値の下限は改正基準の規定では「該当なし」であることから，LDL 値又は網状赤血球値の異常低値の症例は認められなかった。二重盲検期間に関しては，プラセボ群の 1 例に LDL 値の異常高値が認められたことを除いて，いずれの投与群においても異常値が認められた被験者はいなかった。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

移行期及び維持期において，バイタルサインのベースライン値及び経時的変化は，全投与被験者集団，二重盲検投与にランダム化された被験者及びランダム化されなかった被験者において大きな違いはなかった。

血圧平均値のベースラインから最終評価時までの変化量に臨床的に問題となる変化量は認められず，基準値から逸脱した血圧のベースラインからの変化の報告は少なかった（1%を超えない発現割合）。

二重盲検再発防止期において，血圧のベースラインからの経時的な平均変化量に関して，PALI palm 群とプラセボ群との間に臨床的に問題となる差は認められなかった。二重盲検期最終評価時において，立位及び臥位拡張期血圧の平均値は，PALI palm 群の被験者よりもプラセボ群の方が統計学的に有意に高かった（$p<0.05$）。基準値から逸脱したバイタルサイン値のベースラインからの変化の報告は少なかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

② 個々の臨床的に重要な異常

バイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.18.2-42 及び表 2.7.6.18.2-43 に示す。

・ 移行期及び維持期

基準値を上回る脈拍数が，立位脈拍数に関して被験者の 5%に，及び臥位脈拍数に関して被験者の 3%に認められた。これらの結果は，心電図で記録された心拍数増加の発現割合（8%）と一致している。

移行期及び維持期中に重篤な有害事象として認められたバイタルサイン異常はなかった。1 例の被験者がバイタルサインに関連する有害事象により投与を中止した。この被験者（被験者番号 607355）は 50 歳の肥満した白人男性で，立位血圧のベースライン値は 152/94 mmHg であり，高血圧及び頻脈の有害事象により治験を中止した。この被験者は，高度の高血圧が認められた唯一の被験者である。

移行期及び維持期中に認められたバイタルサイン異常に関連する有害事象の大部分の発現割合は 1%以下であり，重症度は軽度又は中等度であった。頻脈及び高血圧はそれぞれ被験者の 1%で認められた。大部分の頻脈と治験薬との因果関係は，治験担当医師により「関連なし」と判断された。高度に分類された事象はなかった。

・ 二重盲検再発防止期

基準値から逸脱したバイタルサイン値の発現割合は，基準値を上回る立位脈拍数を除くすべてのパラメータに関して低く（各投与群で 2%以下），両投与群において同程度であった。基準値を上回る立位脈拍数の発現割合は，プラセボ群（3%）より PALI palm 群（6%）の方が高かった。比較すると，心電図で記録された基準値を上回る心拍数の発現割合は，PALI palm 群では 6%，プラセボ群では 8%であった。

二重盲検期中，いずれの投与群の被験者にも，バイタルサイン異常に関連する重篤な有害事象は認められず，また，バイタルサイン異常に関連する有害事象による投与中止は認められなかった。

各投与群において 2 例の被験者で有害事象としての高血圧が認められたが，有害事象としての頻脈が認められた被験者はいなかった。二重盲検期中，いずれの投与群においても，高度と判断されたバイタルサイン異常に関連する有害事象は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-42 移行期又は維持期中にバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
立位脈拍数の分類	806
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	1 (<1)
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	42 (5)
臥位脈拍数の分類	813
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	3 (<1)
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	25 (3)
立位収縮期血圧の分類	807
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	8 (1)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	4 (<1)
臥位収縮期血圧の分類	814
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	7 (1)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	1 (<1)
立位拡張期血圧の分類	807
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	3 (<1)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	6 (1)
臥位拡張期血圧の分類	814
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	4 (<1)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	2 (<1)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 72

表 2.7.6.18.2-43 二重盲検期中にバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
立位脈拍数の分類	193	200
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	0
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	5 (3)	11 (6)
臥位脈拍数の分類	193	200
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	2 (1)
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	3 (2)	2 (1)
立位収縮期血圧の分類	193	200
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	1 (1)	1 (1)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	1 (1)	0
臥位収縮期血圧の分類	193	200
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	1 (1)	1 (1)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	0	0
立位拡張期血圧の分類	193	200
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	1 (1)	1 (1)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	1 (1)	2 (1)
臥位拡張期血圧の分類	193	200
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	0	2 (1)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	1 (1)	2 (1)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 73

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

移行期及び維持期中，全投与被験者集団の 849 例中 6 例（1%）に起立性低血圧が認められた。

血圧及び脈拍数測定値に基づく起立性低血圧が認められた被験者において，有害事象としての起立性低血圧（又は関連する用語）は認められなかった。1 例の被験者で有害事象としての浮動性めまいが認められた。

二重盲検再発防止期中，血圧及び脈拍の起立性変化により評価された起立性低血圧が，PALI palm 群の 1 例（1%未満）及びプラセボ群の 2 例（1%）に認められた。

血圧及び脈拍数測定値に基づく起立性低血圧が認められた 3 例の被験者において，有害事象としての起立性低血圧又は関連する事象は認められなかった。

b) 体重及び BMI

最終評価時における体重及び BMI のベースラインからの変化量を表 2.7.6.18.2-44 及び表 2.7.6.18.2-46 に，最終評価時においてベースラインから体重変化（±7%以上）が認められた被験者数を表 2.7.6.18.2-45 及び表 2.7.6.18.2-47 に示す。

① 移行期及び維持期

移行期及び維持期中の体重及び BMI の平均増加量は，それぞれ 0.7 kg 及び 0.2 kg/m^2 であった。

移行期及び維持期におけるスクリーニング時からの体重増加（7%以上）は被験者の 12%に認められ，体重減少（7%以上）は被験者の 7%に認められた。

849 例の被験者中 55 例（6%）で体重増加が有害事象として認められた。2 例において，治験担当医師は当該事象を高度と判断した。11 例（1%）で体重減少が有害事象として認められたが，高度と判断された事象はなかった。

② 二重盲検再発防止期

体重及び BMI における二重盲検期ベースラインからの変化量の比較から，PALI palm 群で認められた増加は，プラセボ群で認められた増加よりも大きいことが示された。

二重盲検期ベースラインから最終評価時までの体重増加（7%以上）は，PALI palm 群では被験者の 6%で認められたのに対し，プラセボ群では 3%であった。二重盲検期ベースラインからの体重減少（7%以上）は，PALI palm 群では被験者の 2%で認められたのに対し，プラセボ群では 7%であった。

体重増加の有害事象の発現割合（治験担当医師により臨床的に重要と評価された体重増加が認められた被験者）は，PALI palm 群では 7%であったのに対し，プラセボ群では 1%であった。有害事象として認められた体重異常のうち，治験担当医師により高度と評価された事象はなかった。

PALI palm 群の 1 例の被験者が体重増加の有害事象により治験薬投与を中止した（ベースライン時の体重：71.8 kg，最終来院時の体重：83.9 kg）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-44 移行期及び維持期最終評価時における体重及び BMI の移行期ベースラインからの変化量［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849)
体重 (kg)	
N	763
ベースライン平均値 (SD)	78.1 (18.51)
平均変化量 (SD)	0.7 (4.79)
体重変化率 (%)	
N	763
ベースライン平均値 (SD)	78.1 (18.51)
平均変化量 (SD)	1.0 (6.26)
BMI (kg/m^2)	
N	763
ベースライン平均値 (SD)	27.0 (5.88)
平均変化量 (SD)	0.2 (1.67)

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 76

表 2.7.6.18.2-45 移行期又は維持期最終評価時において移行期ベースラインから体重変化（±7%以上）が認められた被験者数［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
体重の分類 (移行期)	763
7%以上の減少	50 (7)
7%以上の増加	89 (12)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 77

表 2.7.6.18.2-46 二重盲検期最終評価時における体重及び BMI の二重盲検期ベースラインからの変化量［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=203)	PALI palm (N=205)
体重 (kg)		
N	193	200
ベースライン平均値 (SD)	79.0 (17.97)	79.5 (18.68)
平均変化量 (SD)	-1.0 (3.08)	0.5 (3.83)
体重変化率 (%)	193	200
N	79.0 (17.97)	79.5 (18.68)
ベースライン平均値 (SD)	-1.1 (3.83)	0.9 (4.69)
平均変化量 (SD)		
BMI (kg/m^2)	193	200
N	27.5 (6.06)	27.8 (6.11)
ベースライン平均値 (SD)	-0.3 (1.09)	0.2 (1.35)
平均変化量 (SD)		

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 78

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-47 二重盲検期最終評価時において二重盲検期又は移行期ベースラインから体重変化（±7%以上）が認められた被験者数［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
体重の分類 (二重盲検期)	193	200
7%以上の減少	14 (7)	4 (2)
7%以上の増加	5 (3)	12 (6)
体重の分類 (移行期)	193	200
7%以上の減少	22 (11)	11 (6)
7%以上の増加	24 (12)	46 (23)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 79

c) 心電図

① 記録されたパラメータ

心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.18.2-48 及び表 2.7.6.18.2-49 に示す。

・ 移行期及び維持期

基準値を上回る心拍数が，全投与被験者集団の 8%に認められた。基準値を下回る心拍数の発現割合は 4%であった。これらの所見は脈拍数データと一致している。移行期及び維持期中，有害事象として認められた頻脈の発現割合は 1%であった。

移行期及び維持期中，6 例（1%）で臨床的に重要な心電図 QT 延長が有害事象として認められた。被験者番号 608104 では，心電図 QT 延長が 2 件認められた。

その他の心電図の測定値の基準値から逸脱した被験者数の割合は低かった（1%未満）。

発現割合が 1%を超える心電図の測定項目の異常に関連するその他の有害事象は認められず，重篤な有害事象と判断された事象はなかった。

心電図異常の 1 例（被験者番号 607087）が高度と判断された。この事象は，維持期に被験者が中止する結果に至ったカタトニーとともに認められた。

移行期及び維持期中，1 例（被験者番号 603117）が心電図 QT 延長の有害事象により投与を中止した。その他に，心電図の測定項目の異常値に関する有害事象により投与を中止した被験者はいなかった。1 例（被験者番号 607355）が頻脈，高血圧及び不安により投与を中止した。

・ 二重盲検再発防止期

基準値を上回る心拍数の発現割合は，PALI palm 群では 6%，プラセボ群では 8%であった。これらの所見は脈拍数データと一致している。二重盲検期中に有害事象として認められた頻脈はなかった。

基準値を上回る PR 間隔が，PALI palm 群では 3 例（2%），プラセボ群では 1 例（1%）に認められた。いずれの投与群でも基準値を上回る QT 間隔は認められなかった。

臨床的に重要な心電図パラメータの異常が有害事象として認められたが，重篤又は高度な有害事象と判断された事象はなく，投与中止に至った事象もなかった。

二重盲検再発防止期中，4 例（すべてプラセボ群）に心電図 QT 延長に関連する有害事象が認められた。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4580\ 1.51\ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-48 移行期又は維持期中に心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数
［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
心拍数 [a]	805
高値	66 (8)
低値	32 (4)
PR 間隔 [b]	805
高値	4 (<1)
低値	0
QRS 間隔 [c]	805
高値	2 (<1)
低値	0
QT 間隔 [d]	805
高値	1 (<1)
低値	0

a：心拍数：低値：50 bpm 以下，高値：100 bpm 以上
b：PR 間隔：高値：210 ms 以上
c：QRS 間隔：低値：50 ms 以下，高値：120 ms 以上
d：QT 間隔：低値：200 ms 以下，高値：500 ms 以上
注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 80

表 2.7.6.18.2-49 二重盲検期中に心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数
［二重盲検期安全性の解析対象集団］

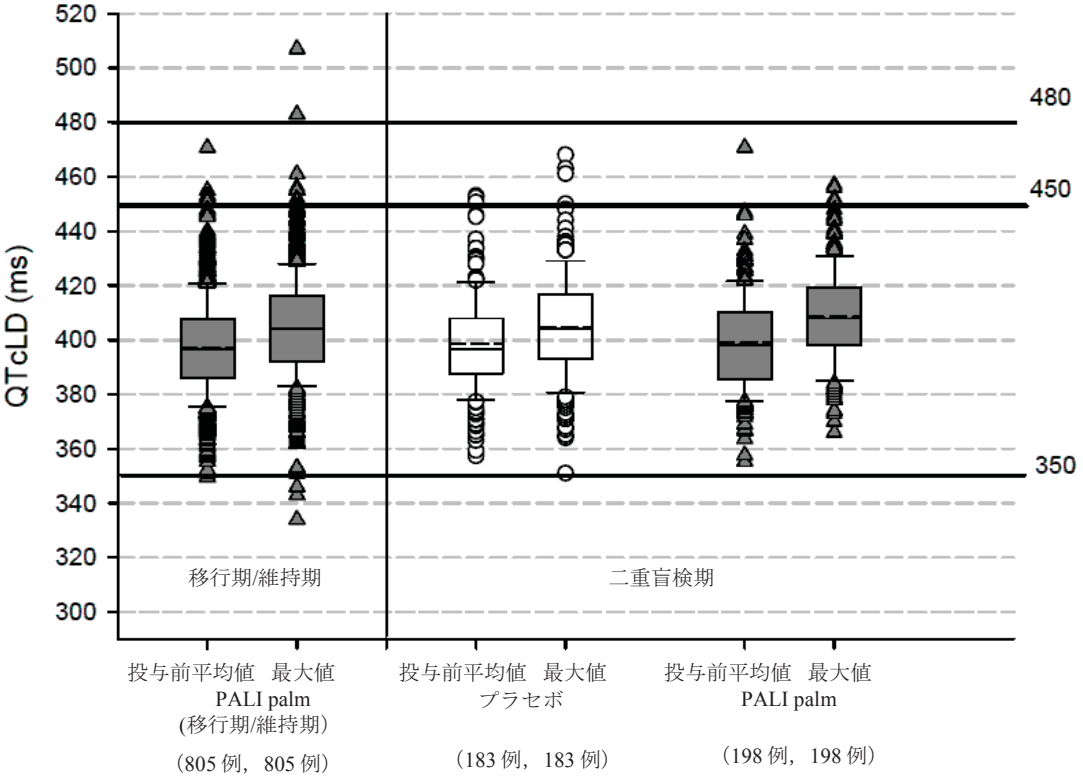
	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) N (%)
心拍数 [a]	183	198
高値	14 (8)	11 (6)
低値	3 (2)	6 (3)
PR 間隔 [b]	183	198
高値	1 (1)	3 (2)
低値	0	0
QRS 間隔 [c]	183	198
高値	0	0
低値	0	0
QT 間隔 [d]	183	198
高値	0	0
低値	0	0

a：心拍数：低値：50 bpm 以下，高値：100 bpm 以上
b：PR 間隔：高値：210 ms 以上
c：QRS 間隔：低値：50 ms 以下，高値：120 ms 以上
d：QT 間隔：低値：200 ms 以下，高値：500 ms 以上
注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 81

②　補正 QT 間隔

QTcLD の投与前平均値及びベースライン後の最大値の分布を図 2.7.6.18.2-9 に，個々の被験者における QTcLD の投与前平均値からベースライン後の最大値までの変化量の分布を図 2.7.6.18.2-10 に示す。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

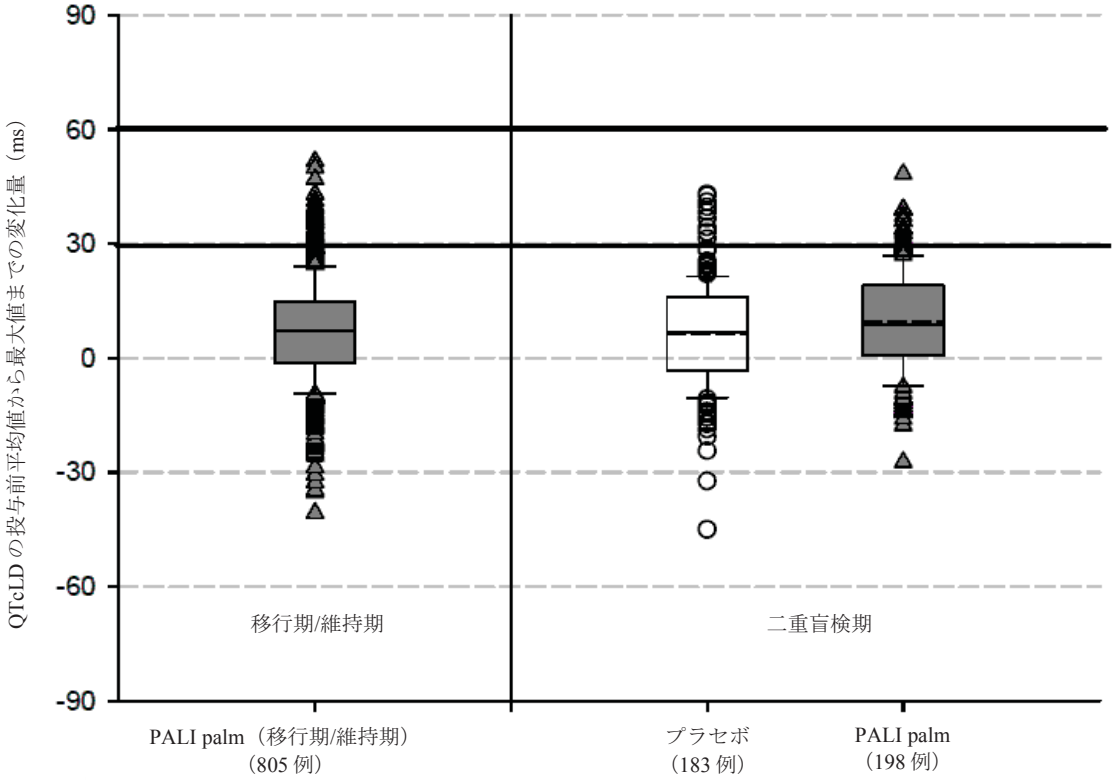


注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。範囲外のデータポイントは極値である。

参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 10

図 2.7.6.18.2-9 QTcLD の投与前平均値及びベースライン後の最大値の分布
– 移行期，維持期及び二重盲検期

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。範囲外のデータポイントは極値である。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Figure 11

図 2.7.6.18.2-10 個々の被験者における QTcLD の投与前平均値からベースライン後の最大値までの変化量の分布 – 移行期，維持期及び二重盲検期

最終評価時における補正 QT の投与前平均値からの最大変化量の分布を移行期及び維持期について表 2.7.6.18.2-50 に，二重盲検期について表 2.7.6.18.2-51 に示す。

・ 移行期及び維持期

被験者の大部分でベースライン時及びその後の評価時の QTcLD 値は正常であった。ベースライン時の QTcLD 値が正常であった 794 例のうち，治験期間中に少なくとも 1 回，境界域の QTcLD 値が認められた被験者は 24 例，QTcLD 値の延長が認められた被験者は 1 例であった。

移行期及び維持期中，被験者番号 607121 では QTcLD 値がベースライン時の正常から延長へ変化し，被験者番号 607055 では QTcLD 値がベースライン時の境界域から延長へ変化した。これらの被験者ではいずれも心臓に関連する有害事象は認められなかった。

被験者の大部分（96%）において，QTcLD のベースラインからの最大延長は 30 ms 以下であった。その他すべての最大延長（31 例における）は 30 超～60 ms であった。QTcLD の投与前平均値からの 60 ms 超の最大延長が認められた被験者はいなかった。

移行期及び維持期中，被験者番号 607055 及び 608104 で 480 ms を超える QTcLD 値が認められた（それぞれ最大値は 483 ms 及び 507 ms）。被験者番号 608104 では，維持期の最終来院時（Day 232，当該被験者の二重盲検期ベースライン時来院でもある）にこの値が得られた。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

心電図 QT 延長の臨床的に重要な事例は，治験担当医師により有害事象として認められた。1 例（被験者番号 603117）が心電図 QT 延長の事象により中止した。

・ 二重盲検再発防止期

両投与群の被験者の大部分で，二重盲検期ベースライン時及び本治験の二重盲検期間を通して QTcLD 値は正常であった。プラセボ群では 179 例中 4 例で，PALI palm 群では 196 例中 7 例で，QTcLD 値が正常から境界域へ変化した。

PALI palm 群の被験者番号 603023 では，QTcLD 値が正常から延長へ変化した。この被験者に併発した有害事象は，心臓に関連する有害事象を含め認められなかった。

いずれの測定時点においても，両投与群で QTcLD 間隔のベースラインからの変化量が 60 ms を超える事例は認められなかった。

被験者の大部分（PALI palm 群：94%，プラセボ群：95%）において，QTcLD のベースラインからの最大延長は 30 ms 未満であった。QTc 値の変化量に関して，両投与群間に臨床的に重要な差は認められなかった。

二重盲検期ベースライン時の来院時に，1 例（PALI palm 群の被験者番号 608104）の QTc 値が 507 ms であった。この被験者については，事象が Day 232（当該被験者の維持期の最終来院日であり二重盲検期の最初の来院日でもある）に記録されたため，前項（「移行期及び維持期」）に記述している。

二重盲検再発防止期中に 4 件の心電図 QT 延長が有害事象として認められた。当該被験者（被験者番号 604065，608072，601054，606029）はすべてプラセボ群の被験者であった。これらの事象は重篤な有害事象ではなく，中止にも至らなかった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4580\ 1.51\ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-50 移行期又は維持期最終評価時における補正 QT の投与前平均値からの最大変化量の分布［全投与被験者集団］

	PALI palm (移行期/維持期) (N=849) n (%)
QTcLD	805
30 ms 以下	774 (96)
30 ms 超～60 ms	31 (4)
60 ms 超	0
QTcF	805
30 ms 以下	770 (96)
30 ms 超～60 ms	35 (4)
60 ms 超	0
QTlc	805
30 ms 以下	773 (96)
30 ms 超～60 ms	32 (4)
60 ms 超	0
QTcB	805
30 ms 以下	727 (90)
30 ms 超～60 ms	77 (10)
60 ms 超	1 (<1)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 83

表 2.7.6.18.2-51 二重盲検最終評価時における補正 QT の投与前平均値からの最大変化量の分布［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
QTcLD	183	198
30 ms 以下	174 (95)	186 (94)
30 ms 超～60 ms	9 (5)	12 (6)
60 ms 超	0	0
QTcF	183	198
30 ms 以下	173 (95)	182 (92)
30 ms 超～60 ms	10 (5)	16 (8)
60 ms 超	0	0
QTlc	183	198
30 ms 以下	174 (95)	186 (94)
30 ms 超～60 ms	9 (5)	12 (6)
60 ms 超	0	0
QTcB	183	198
30 ms 以下	167 (91)	176 (89)
30 ms 超～60 ms	16 (9)	22 (11)
60 ms 超	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 85

d) 注射部位の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

・ 移行期及び維持期

移行期及び維持期中に 76%～80%の被験者において疼痛なしと評価された。全体として，3%以下の被験者においていずれかの評価時点で中等度の疼痛を有すると評価され，Week 1 において 1 例に高度の疼痛が認められた。

いくつかの評価時点において 9%以下の被験者で軽度の発赤，1 又は 2 例で中等度の発赤が認められた。2%以下の被験者に関して軽度の腫脹と評価され（中等度の評価は 1 例，高度の評価なし），3%以下の被験者に関して軽度の硬結と評価され，いくつかの評価時点において 1 又は 2 例に中等度の硬結が認められた。

・ 二重盲検再発防止期

二重盲検期中の治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.18.2-52 に示す。

全体として，局所注射部位の忍容性は良好であった。いずれの投与群においても硬結及び腫脹は 4%以下の被験者で認められ，概して軽度と評価された。治験担当医師は，プラセボ群の被験者の 21%及び PALI palm 群の被験者の 22%に，二重盲検期ベースライン時の治験薬投与後に軽度の注射部位疼痛が認められたと報告した。これらの割合は最終評価時までにわずかに減少した（それぞれ 17%及び 18%）。各投与群において 2 例に最終評価時で中等度の疼痛が認められた。

二重盲検期ベースラインにおいてプラセボ群と PALI palm 群との間で発赤の発現は概して同程度（6%対 5%）であったが，最終評価時ではプラセボ群の方が PALI palm 群より発現割合が高かった（4%対 2%）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a4580 \ 1.51 \ 2012-09-10 13:14

表 2.7.6.18.2-52 二重盲検期中の治験担当医師による注射部位の評価
［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	プラセボ (N=203) n (%)	PALI palm (N=205) n (%)
発赤		
二重盲検期ベースライン	203	205
なし	191 (94)	194 (95)
軽度	12 (6)	11 (5)
二重盲検期最終評価時	196	198
なし	189 (96)	194 (98)
軽度	7 (4)	4 (2)
疼痛		
二重盲検期ベースライン	203	205
なし	159 (78)	157 (77)
軽度	42 (21)	46 (22)
中等度	2 (1)	2 (1)
二重盲検期最終評価時	196	198
なし	161 (82)	161 (81)
軽度	33 (17)	35 (18)
中等度	2 (1)	2 (1)
腫脹		
二重盲検期ベースライン	203	205
なし	202 (>99)	201 (98)
軽度	1 (<1)	4 (2)
二重盲検期最終評価時	196	198
なし	194 (99)	197 (99)
軽度	2 (1)	1 (1)
硬結		
二重盲検期ベースライン	203	205
なし	201 (99)	200 (98)
軽度	2 (1)	5 (2)
二重盲検期最終評価時	196	198
なし	193 (98)	190 (96)
軽度	3 (2)	8 (4)

注：発現割合は，各評価時点の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 86

② 被験者による注射部位疼痛の評価

・ 移行期及び維持期

被験者により評価された注射部位疼痛の VAS スコアの平均値は，移行期ベースライン時に 7.1 mm（中央値：3.0 mm，範囲：0～92 mm）であった。この測定値は移行期及び維持期を通して比較的一定を保ち，平均値は 7.0～8.1 mm であった。

被験者により評価された注射時の疼痛の平均値は，移行期ベースライン時に 11.0 mm（中央値：5.0 mm，範囲：0～98 mm）であった。また，この測定値は移行期及び維持期を通して比較的一定であり，維持期最終評価時における平均値は 11.6 mm（中央値：4.0 mm，範囲：0～100 mm）であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a4580\ 1.51\ 2012-09-10 13:14

・ 二重盲検再発防止期

VAS（0～100 mm）を用いて行った，二重盲検期中の被験者による注射部位の評価を表 2.7.6.18.2-53 及び表 2.7.6.18.2-54 に示す。

注射部位疼痛の被験者による評価では，両投与群において，疼痛の強度の二重盲検期ベースラインから最終評価時までの減少が認められた。両評価時点において，平均値は，PALI palm 群よりプラセボ群の方がわずかに高かった。

注射時の疼痛の VAS スコアの平均値は，プラセボ群では経時的に増加した（9.2 mm から 11.2 mm へ）のに対し，PALI palm 群では減少した（9.5 mm から 9.0 mm へ）。

表 2.7.6.18.2-53 二重盲検期中の被験者による注射部位の評価：注射部位疼痛
［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射部位疼痛 (mm)						
プラセボ						
二重盲検期ベースライン	203	6.7	9.75	2.0	0	56
二重盲検期最終評価時	195	6.5	11.73	2.0	0	73
PALI palm						
二重盲検期ベースライン	205	6.4	9.17	3.0	0	51
二重盲検期最終評価時	198	5.8	11.20	1.0	0	98

注：スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 87

表 2.7.6.18.2-54 二重盲検期中の被験者による注射部位の評価：注射時の疼痛
［二重盲検期安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射時の疼痛 (mm)						
プラセボ						
二重盲検期ベースライン	203	9.2	13.34	4.0	0	91
二重盲検期最終評価時	188	11.2	16.76	5.0	0	89
PALI palm						
二重盲検期ベースライン	205	9.5	13.42	3.0	0	62
二重盲検期最終評価時	191	9.0	15.20	3.0	0	98

注：スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.6　R092670-PSY-3001 試験　治験総括報告書　Table 88

2.7.6.18.3　結論

25～100 mg eq.の用量における PALI palm 投与は，24 週間にわたり症状安定が維持された後，統合失調症の症状再発までの時間を統計学的に有意に遅延させた。PALI palm は主に被験者の長期治療に使用されることから，これらの知見は特に重要であり，臨床医に重要な指針を提供する。

全体として，任意の 52 週間の非盲検延長期も含めて，本治験から得られた知見は，PALI palm の長期投与が有効，安全であり，忍容性が良好であることを裏付けている。

JEDI_DEV00\0900fde9803a4580\1.51\2012-09-10 13:14

2.7.6.19　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3002，参考資料：5.3.5.1.7）

標題：統合失調症被験者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル可変用量（25，50，75 又は 100 mg eq.）の 4 週間隔投与及びリスペリドン持効性注射剤可変用量（25，37.5 又は 50 mg）の 2 週間隔投与を評価するランダム化，二重盲検，並行群間比較試験

2.7.6.19.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.19.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症の治療におけるパリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の臨床効果がリスペリドン持効性注射剤（LAI）に比べ劣らないことを検証すること。また，統合失調症の維持療法における PALI palm の安全性及び忍容性も評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm による臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）の全般的改善をリスペリドン LAI と比較評価すること。

・ PALI palm による個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP）におけるベネフィットをリスペリドン LAI と比較評価すること。

・ PALI palm による症状の寛解をリスペリドン LAI と比較評価すること。

・ PALI palm 筋肉内投与時の薬物動態，並びに薬物動態と有効性の評価項目［陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）など］及び安全性の評価項目［錐体外路症状（EPS）などの注目すべき有害事象］の結果との関連性を探索的に検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，二重盲検，ランダム化，実薬対照，並行群間比較

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。各地域の規制要件によって必要な場合，追加署名は受入れ可能とした。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

2. 本治験の遺伝子研究に参加する意思の有無を示す遺伝子検査用同意文書に本人の署名が得られた患者。遺伝子研究への参加は本治験に参加するための必須要件とはしなかった。

3. 性別を問わず年齢が 18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）の患者。

4. 少なくともスクリーニングの 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。

5. スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 60～120 であった患者。

6. 肥満度指数（BMI）が 15.0 kg/m^2 以上の患者。

7. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている患者。妊娠可能な女性は治験組入れ前及び治験期間を通じて有効な避妊方法（経口避妊薬，コイル状子宮内避妊具，Gestagen のデポ剤の注射，避妊薬の皮下埋め込み，腟ホルモンリング及び避妊薬のデポ剤経皮パッチ）を使用することに同意する患者。妊娠可能な女性は，スクリーニング時の血清妊娠検査及び治験薬初回投与前のベースライン時の尿妊娠検査の結果が陰性であること。本治験に組み入れた妊娠可能な女性は，治験薬最終投与後 5 カ月以上，上記の避妊方法を引き続き行うこととした。

8. 経口剤の補充投与に関して，治験薬を自ら服用する能力がある患者，又は治験期間を通じて治験薬投与の補助を一貫して受けることができる患者。

9. 自記式質問票への回答を含め，本治験の要件を満たす又は実施する能力及び意思がある患者。質問を読むことができない場合，治験担当者が文書を読み聞かせ，自ら選択した回答にマークをつけることが可能な患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. 本人による同意を提供する能力がない患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。

2. DSM-IV の診断基準に基づき統合失調症以外の原発性，活動性精神疾患を有する患者。

3. 治験依頼者により提供された表を用いて算出したベースライン時の PANSS 総スコアがスクリーニング時から 25%以上低下した患者。

4. 以前に本治験に参加した患者。

5. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，活性物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。

6. 異なる 2 種類の抗精神病薬を十分な量（治療用量で最低 4 週間投与）で投与したにもかかわらず効果がみられなかった治療抵抗性のある患者。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

7. 重篤な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重篤な脳血管疾患を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害若しくはその他の全身性障害の既往又は合併症がある患者。

8. 高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は治験薬の固形経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。

9. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準値を外れ，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された患者。

10. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

11. 悪性症候群の既往がある患者。

12. 自殺行為又は暴力行為の著しい危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

13. 薬剤に対して生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

14. リスペリドン，パリペリドン，イントラリピッド 20%，又はその製剤の添加物（大豆油，卵黄，リン脂質及びグリセロール等）に対する過敏症又はその疑いがある患者，若しくは忍容性がないことが確認されている患者。

15. スクリーニング前 30 日以内に，他の治験薬や治験生物学的製剤の投与を受けた又は治験医療機器を使用した患者。

16. PALI palm の投与歴のある患者。

17. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

18. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望している女性患者。

19. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

20. 以下の禁止療法を受けている患者。

・ スクリーニング前 1 投与間隔以内の抗精神病薬の持効性注射剤（LAI）の投与。

・ スクリーニング前 5 週間以内のリスペリドン LAI の投与。

・ スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。

・ スクリーニング前 30 日以内の抗うつ薬である非選択的又は不可逆的モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）の投与。

・ 他の抗うつ薬をスクリーニング前 30 日間以上安定した用量で投与されていない場合。（抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要としなかった場合にはベースライン時の来院までにウォッシュアウトできる。抗うつ薬投与が 30 日間未満であり，患者が抗うつ治療を必要とした場合には当該患者を本治験に登録しないこととした。）

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

・ ベースライン前 2 日以内の他のすべての抗精神病薬（経口忍容性検査用薬剤を含む）の投与（ベースラインの 2 日前までにウォッシュアウトすることとした）。

・ ベースライン前 2 日以内の気分安定薬（リチウム，バルプロ酸，トピラマート，カルバマゼピン，ラモトリジン等）の投与（ベースラインの 2 日前までにウォッシュアウトすることとした）。

・ ベースライン前 2 日以内の向精神作用のある他の処方薬，一般用医薬品又はハーブ製剤の投与。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：700 例（各群 350 例）

・ 登録被験者数：749 例

・ 被験者数設定の根拠：

目標被験者数は，以下の仮説に基づいて算出した。

1）PANSS 総スコアの変化量の標準偏差（SD）を 20 とする。2）リスペリドン LAI と PALI palm との真の差は 0.1 であり，リスペリドン LAI の方が優る。3）有意水準は両側 5%と仮定すると，PANSS 総スコアの変化量において PALI palm がリスペリドン LAI に対して 5 ポイント以上劣らないことを 80%の検出力で検証するために必要な被験者数は 1 群 262 例となる。

リスペリドン LAI に関する唯一のプラセボ対照試験（RIS-USA-121 試験）において，PANSS 総スコアの平均値におけるリスペリドン LAI とプラセボの差は 10.34，差の信頼区間（CI）の下限値は 5.94 と推定された。関連した臨床データに基づき，PALI palm とリスペリドン LAI の有効性は同等であると考えられた。以上より，PALI palm の治療ベネフィット（プラセボとの差）は PANSS 総スコアで臨床的に有用な変化量である 10 ポイントであると予測された。治験依頼者及び外部の専門家の経験から，主要評価項目 PANSS 総スコアの 5 ポイント以下の改善は統合失調症において重要な差ではなく，非劣性の限界値として適切であると考えられた。ランダム化された被験者の 75%が治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）において評価可能であると想定すると，必要な被験者数は 1 群あたり 350 例になる。

(8) 治験薬

経口忍容性検査用に，パリペリドン徐放性製剤（ER）3 mg を処方した。

PALI palm は，25，50，75 又は 100 mg eq.を含有する懸濁性注射剤とし，プラセボは 20%イントラリピッド乳濁性注射剤を用いた。PALI palm 又はプラセボはプレフィルドシリンジ製剤として，1.5 インチ注射針とともに処方された。

リスペリドン LAI 25，37.5 及び 50 mg を処方した。

経口補充として，リスペリドン錠剤（含量 1 mg）を処方した。PALI palm 投与にランダム化された被験者には，リスペリドン錠剤と外観上マッチングしたプラセボ錠剤を処方した。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 3 mg 錠：ロット番号 MV0332891 及び 0426909（処方番号：F016）

・ PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 04D13/F011 及び 04E05/F011（処方番号：F011），ロット番号 05C24/F013，05E12/F13，05I07/F13，05J19/F13 及び 06A24/F13（処方番号：F013）

・ リスペリドン LAI 25 mg ：ロット番号 164-0943BB，164-2194B 及び 164-0775A（処方番号：F109）

・ リスペリドン LAI 37.5 mg：ロット番号 164-2393CA，164-2194B 及び 164-0775A（処方番号：F109）

・ リスペリドン LAI 50 mg：ロット番号 164-2623BA，164-2194AB 及び 164-0775A（処方番号：F109）

・ リスペリドン 1 mg 錠：ロット番号 04H10/F005，04K03/F005，05G12/F005 及び 06A27/F005（処方番号：F005）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン経口剤，パリペリドン経口剤，リスペリドン LAI 又は PALI palm 注射剤に対する忍容性の記録がない被験者を対象に，パリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間投与し忍容性を確認した。経口忍容性検査は，治験薬初回注射の 6 日前（Day –6）から 2 日前（Day –2）の間に実施することが推奨された。

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.19.1-1 に示す。

ベースライン（Day 1）時に，被験者を PALI palm 群又はリスペリドン LAI 群にランダムに割り付けた。二重盲検期の投与はベースライン来院日（Visit 2，Day 1）から開始した。

PALI palm 群：ベースライン時に PALI palm 50 mg eq.を臀部筋に，Week 1 に 2 回目の投与，それ以降は月に 1 回（Week 5，Week 9，Week 13 など）投与した。PALI palm は Week 5 から 25 mg ずつの用量の変更（25, 50, 75 又は 100 mg eq.）を可能とした。Week 3 にはマッチングプラセボの投与を行い，それ以降月に 1 回（Week 3，Week 7，Week 11 等）マッチングプラセボの投与を行った。また，ベースライン時及び二重盲検期の最初の 4 週間にプラセボ錠の投与を行った。二重盲検期に治験薬を増量するごとにプラセボ錠を最大 3 週間投与した。

リスペリドン LAI 群：臀部筋に 2 週間隔で投与した。ベースライン時にリスペリドン LAI のマッチングプラセボ注射剤を投与し，1 週間後（Visit 3，Day 8）にリスペリドン LAI を投与，それ以降は治験期間を通じて 2 週間隔でリスペリドン LAI を投与した。リスペリドン LAI は Week 1 及び Week 3 に 25 mg を投与し，Week 5 からは 12.5 mg ずつの用量の変更（25, 37.5 又は 50 mg）を可能とした。ベースライン時にリスペリドン錠剤 2 mg/日を投与した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

二重盲検期の最初の 4 週間にはリスペリドン錠剤を可変用量（1～6 mg/日）で投与した。有効性又は忍容性に応じて，治験担当医師の判断により増量又は減量可能とした。リスペリドン錠剤を投与中止前に漸減するための条件は特に定められておらず，二重盲検期に治験薬を増量するごとにリスペリドン錠剤を可変用量（1～4 mg/日）で最大 3 週間投与した。

(10) 試験期間

- スクリーニング/ウォッシュアウト期：最大 7 日間
- 二重盲検期：53 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

- すべての抗精神病薬 LAI はスクリーニング前 1 投与間隔以内の投与を禁止した。リスペリドン LAI はスクリーニング前 5 週間以内の使用を禁止した。
- その他のすべての抗精神病薬（経口忍容性検査に使用するパリペリドン ER 3 mg を含む）はベースライン前 2 日以内の投与を禁止した。
- 気分安定薬はベースライン 2 日前から治験完了時まで使用を禁止した。
- 向精神作用のある処方薬，ハーブ製剤及び一般用医薬品の使用を禁止した。
- 抗うつ薬はスクリーニング前 30 日間以上安定した用量で投与されていない場合には使用を禁止し，すべての非選択的又は不可逆的 MAOI は投与を禁止した。
- 抗てんかん薬及びリチウムは使用を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

- 抗パーキンソン病薬は，二重盲検期の最初の 1 カ月間に漸減中止することとした。本治験期間中に EPS が発現又は悪化した場合には，治験担当医師は抗パーキンソン病薬による治療を開始してもよいこととした。その後の各来院時に，治験担当医師が抗パーキンソン病薬投与継続の可否を判断することとした。
- アカシジアに対する β 遮断薬投与は，二重盲検期の最初の 1 カ月間に漸減中止することとした。本治験期間中にアカシジアが発現又は悪化した場合，治験担当医師は β 遮断薬による治療を開始してもよいこととした。その後の各来院時に，治験担当医師が β 遮断薬投与継続の可否を判断することとした。
- ウォッシュアウト期及び二重盲検期の Week 1～4 において，激越，不安又は睡眠困難に対し経口ロラゼパム（最大 6 mg/日）は使用可能とした。二重盲検期の Week 5～8 において，激越，不安又は睡眠困難に対し経口ロラゼパム（最大 3 mg/日）は使用可能とした。ロラゼパムを使用できない場合には，他の短時間作用型ベンゾジアゼピン系薬剤は使用可能とした。ベンゾジアゼピン系薬剤をスクリーニング期間中及び二重盲検期の最初の 1 カ月間に常用していた場合は漸減することとした。
- スクリーニング前 3 カ月以上にわたりベンゾジアゼピン系薬剤を常用していた被験者は，二重盲検期の Week 9～53 において引き続きロラゼパム 2 mg/日又は等価用量のベンゾジア

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

ゼピン系薬剤を使用可能とした。一方，スクリーニング前 3 カ月以上にわたりベンゾジアゼピン系薬剤を常用していなかった被験者は，必要に応じて激越，不安又は睡眠困難に対する治療が認められ，経口ロラゼパム 2 mg/日又は等価用量のベンゾジアゼピン系薬剤は使用可能とするが，経口ベンゾジアゼピン系薬剤の 3 日を超える連日投与及び 30 日間の間に 10 日を超える投与は不可とした。

- 不眠症には，ベンゾジアゼピン系薬剤の代わりにゾルピデム（5～10 mg），zaleplon（5～20 mg，国内未承認）又はゾピクロン（3.75～7.5 mg）は使用可能とした。
- 抗うつ薬（非選択的及び不可逆的 MAOI を除く）は，本治験組入れ前 30 日間以上安定した用量で投与されている場合のみ継続可能とした。

(13) 有効性評価

- PANSS
- CGI-S
- PSP
- 医療資源利用状況に関する質問票（HRUQ）

(14) 安全性評価

- 有害事象
- 臨床検査
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン
- 診察所見
- 妊娠検査
- EPS 評価尺度：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）
- 注射部位の評価及び被験者による注射部位疼痛の評価
- 性機能に関する全般的印象（GISF）

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度を測定するため，ベースライン時並びに Week 9，Week 29，Week 37～43 及び治験完了／中止時に薬物動態解析用の血液試料を採取した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 安全性の解析対象集団： 二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，かつベースライン評価後の安全性データが得られているすべての被験者

・ PPS：ランダム化され，二重盲検期に少なくとも 4 回の治験薬投与を受け，いずれの 2 回の投与間隔も 35 日を超えず，ベースライン時及びランダム化後に少なくとも 1 回の有効性主要評価項目を実施し，かつ組入れ基準違反，投与割付けの誤り（本治験期間を通じて割り付けられた投与群と異なる投与を受けた）及び併用禁止薬の使用等の重大な治験実施計画書違反が認められない被験者

・ Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：ランダム化され，二重盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，かつ少なくとも 1 回の有効性評価を実施したすべての被験者

2. 有効性評価

PPS を主要評価項目の非劣性解析における主要解析対象集団とした。投与群と国を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，各評価時及び最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を解析した。最終評価時の PANSS 総スコアの変化量におけるリスペリドン LAI と PALI palm の差について，ANCOVA モデルに基づく点推定値及び両側 95% CI を求めた。両側 95% CI の下限値が-5 を上回れば，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証されたとの結論を下すこととした。

副次評価項目の解析はすべて ITT 解析対象集団（2 施設の治験実施施設を除く）にて実施し，最終評価時における CGI-S，PANSS 下位評価尺度及び PSP スコアのベースラインからの変化量に関しては，投与群と国を因子とし，ベースライン時のスコアを共変量とした ANCOVA を用いて投与群間の比較を行った。選定された PANSS 全評価項目（P1，P2，P3，N1，N4，N6，G5 及び G9）においてスコアが同時に軽度以下であり，最終評価時または中止までの最後の 6 カ月間維持されている状態を症状の寛解と定義し，国で調整した Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の相対リスクを推定した。最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの改善が 30%以上であった被験者をレスポンダーと定義し，国で調整した Mantel-Haenszel 検定を用いて投与群間の相対リスクを推定した。また，最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの改善が 20%以上であった被験者をレスポンダーとして同様に解析した。

3. 安全性評価

有害事象の発現割合を投与群別に要約した。ベースライン時及び各評価時点の各臨床検査値について記述統計量を算出した。心血管系のパラメータに対する影響は記述統計量及び頻度表により評価した。各評価時点におけるバイタルサインの変化量の評価に記述統計量を算出した。各評価時点における注射部位の評価結果を記述的に要約した。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

4. 薬物動態

・ 薬物動態の結果については，統計学的手法による用量群間の比較は実施しなかった。

・ 血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量で規格化した値の推移図を示した。

・ すべての PALI palm 群において，血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量（50 mg eq.）で規格化した値の記述統計量［被験者数，平均値，SD，変動係数（%CV），中央値，最大値，最小値］を採血時点ごとに算出した。

・ PALI palm の用量群別に，血漿中濃度（実測値及び用量で規格化した値）の中央値の推移及び個別値を線形プロット及び片対数プロットで示した。

・ 予定された測定に加え，リスペリドン LAI 群におけるリスペリドン，パリペリドン及び活性成分（リスペリドンとパリペリドンの合計）の血漿中濃度を測定し，記述統計量を算出し，推移図で示した。

・ PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群における血漿中濃度の実測値はそれぞれ 50 mg eq.及び 25 mg の用量に規格化した。

・ 計画された解析に加え，PALI palm 群における用量で規格化した血漿中パリペリドン濃度値（すべての用量群を併合）の記述統計量を BMI 区分別（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）に算出した。さらに，BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度（中央値）の推移図を示した。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：オーストラリア，オーストリア，ベルギー，ルクセンブルク，カナダ，チェコ共和国，デンマーク，エストニア，フランス，ドイツ，ハンガリー，リトアニア，オランダ，ニュージーランド，ポーランド，スペイン，スウェーデン，スイス，米国

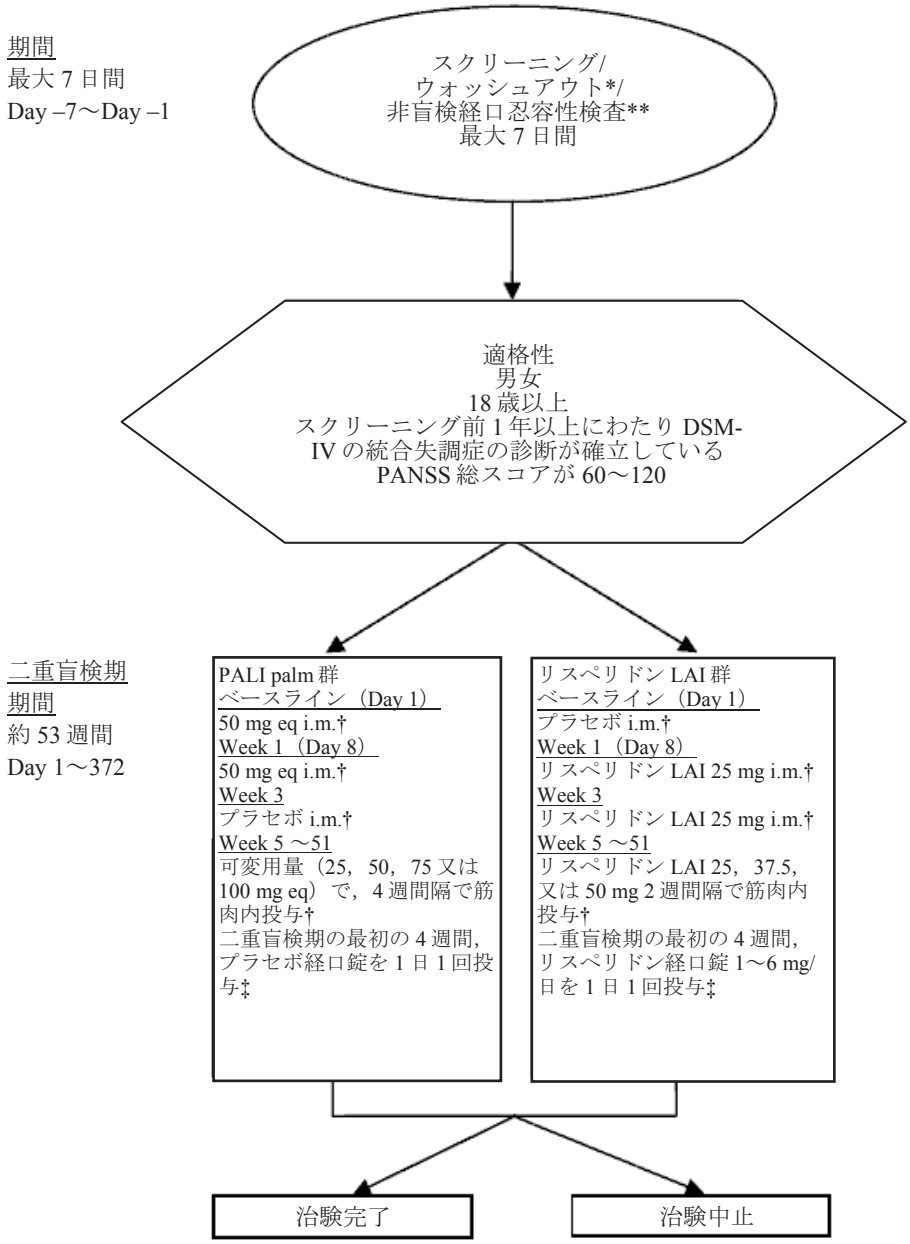
・ 施設数：108 施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17



*使用中の抗精神病薬投与を中止する。
**過去にリスペリドン，パリペリドン，リスペリドン LAI 又は PALI palm に対する忍容性の記録がない被験者には，パリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間投与し忍容性を確認することとし，スクリーニング期間中の Day –6 から開始することが推奨された。
† 臀部筋への投与
‡ 経口剤の補充投与（PALI palm 群に対してはプラセボ，リスペリドン LAI 群に対してはリスペリドン 1～4 mg/日）を Week 5（Visit 6）以降，用量増量時に最大 3 週間行うこととした。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.19.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

治験手順	Scr[a], TT, W/O	ベースライン[b]	二重盲検期 治験の週																													治験完了/中止時-[c]
週（Week）			1	2	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37	38	39	41	43	45	47	49	51	53
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
治験日（Day）[d]	-7~ -1	1	8	15	22	36	50	64	78	92	106	120	134	148	162	176	190	204	218	232	246	260	267	274	288	302	316	330	344	358	372
スクリーニング / 管理に関する手順																															
文書同意取得	X																														
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X																														
選択/除外基準	X	X*																													
既往歴[e]	X																														
精神医学的評価	X																														
診察所見	X																														X
体温		X																													
ウォッシュアウト[f]	X																														
ランダム化割付け[g]		X*																													
治験実施施設退院																															X
治験薬投与																															
経口忍容性検査[h]	X																														
治験薬投与（注射剤）[i]		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
治験薬投与（経口剤）[j]		X	X	X	X																										
用量調節						X		X		X		X		X		X		X		X		X			X		X		X		
音声自動応答システム（IVRS）の更新						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		
薬物動態評価に関する手順																															
薬物動態評価用血液試料採取[k]		X*						X										X				X	X	X	X	X					X
ファーマコゲノミクスに関する手順																															
ファーマコゲノミクス研究用血液試料採取[l]		X																													
有効性評価の手順																															
PANSS	X	X*				X				X						X						X					X				X
CGI-S		X*				X				X						X						X					X				X
PSP		X*								X						X						X									X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

			二重盲検期																												
治験手順	Scr[a], TT, W/O	ベースライン[b]	治験の週																												治験完了/中止時-[c]
週（Week）			1	2	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23	25	27	29	31	33	35	37	38	39	41	43	45	47	49	51	53
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
治験日（Day）[d]	-7~ -1	1	8	15	22	36	50	64	78	92	106	120	134	148	162	176	190	204	218	232	246	260	267	274	288	302	316	330	344	358	372
追加評価																															
HRUQ		X*								X						X						X									X
安全性評価に関する手順																															
バイタルサイン[m]	X	X*				X										X															X
身長	X																														X
体重	X	X*														X															X
BMI	X																														X
臨床検査[n]	X	X*				X										X															X
妊娠検査[o]	X	X*	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X			X		X		X		X
12 誘導心電図[p]	X	X*				X		X								X						X									X
SAS，BARS，AIMS	X	X*				X										X															X
GISF		X*														X															X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射部位疼痛の評価：被験者[q]		X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X			X		X		X		X
注射部位評価：治験担当医師[r]		X	X			X		X		X		X		X		X		X		X		X			X		X		X		X
有害事象[s]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

AIMS=異常不随意運動評価尺度，BARS=Barnes アカシジア評価尺度，BMI=肥満度指数，CGI-S=臨床上の医師の印象による重症度，GISF=性機能に関する全般的印象，HRUQ=医療資源利用状況に関する質問票，IVRS=音声自動応答システム，PANSS=陽性・陰性症状評価尺度，PSP=個人的及び社会的パフォーマンス尺度，SAS=Simpson Angus EPS 評価尺度，VAS=Visual Analog Scale，Scr，TT，W/O=スクリーニング，経口忍容性検査，ウォッシュアウト

a：スクリーニング，経口忍容性検査及びウォッシュアウト：スクリーニングはランダム化及び被験者の二重盲検期への組入れの 7 日前までの期間に実施した。スクリーニング期の間に，すべてのスクリーニング手順を完了するのに十分な時間が確保され，ウォッシュアウトを必要とする被験者には最大 5 日間のウォッシュアウトを行うこととした。リスペリドン経口剤又はパリペリドン経口剤の投与経験，若しくはリスペリドン LAI 又は PALI palm 筋肉内投与のいずれかに対する忍容性の記録がない被験者には，スクリーニング期間中に 4 日間の経口忍容性検査を実施することとした。経口忍容性検査はウォッシュアウトの期間と重なって実施してもよいこととし，連続 4 日間で実施され，Day –6 から Day –2 の間に実施することが推奨された。

b*：ベースライン手順は Day 1（Visit 2）に実施することとした。“*”のマークが付されている手順は，治験薬の初回注射前に完了した。

c：これらの手順は，治験の最終日又は被験者の中止時に実施した。

d：Visit 3（Day 8）以降の来院は予定された来院日の前後 3 日以内に実施することが認められた。

e：既往歴，精神病歴及び薬物治療歴。 喫煙歴も記録した。

f：抗精神病薬（経口忍容性検査を含む）の投与を受けている被験者は治験薬の初回投与の少なくとも 2 日前までに中止することとした。ウォッシュアウトも経口忍容性検査も必要としない被験者は，すべてのスクリーニング手順を完了し，選択／除外基準（必要な臨床検査結果を含む）に適合していれば，二重盲検期に直接組み入れることを可能とした。

g：盲検化されていない治験薬投与担当者が IVRS に接続することによりランダム化情報を取得した。

h：リスペリドン経口剤又はパリペリドン経口剤の投与経験，若しくはリスペリドン LAI 又は PALI palm 筋肉内投与の 1 回以上の投与経験のうちいずれかが記録された原資料がない被験者に対し，忍容性確認のために，パリペリドン ER 3 mg/日を連続 4 日間投与する経口忍容性検査を実施した。この経口忍容性検査は Day –6 から Day –2 の間に実施することが推奨された。過去の投与経験が記録された原資料がある被験者又は本剤に忍容性があることが確認された被験者のみ投与群にランダム化された。

i：治験薬の注射は，心電図，バイタルサイン，臨床検査，有効性評価及び他の評価の後に実施した。PALI palm 群にランダム化された被験者には，ベースラインで PALI palm の初回投与，Week 1 に 2 回目の投与を行い，それ以降は月 1 回投与した。プラセボ注射剤の投与を Week 3 に実施し，それ以降月 1 回行った。リスペリドン LAI 群にランダム化された被験者には，ベースラインでプラセボ注射を投与し，1 週間後にリスペリドン LAI の初回投与を行い，それ以降は治験期間を通じて 2 週間隔でリスペリドン LAI を投与した。Appendix 1.1 の Attachment 5 の記載に従い，注射部位は左右交互に臀部筋に投与することとし，注射部位の左右については次回の来院時に参照するために，原資料及び症例報告書に記録した。

j：リスペリドン LAI 群にランダム化された被験者には，治験薬投与の最初の 4 週間に最初の経口剤の補充投与（リスペリドン 1～6 mg/日）を行った。PALI palm 投与にランダム化された被験者には，ベースライン及び二重盲検期の最初の 4 週間にプラセボ経口剤を投与した。Week 5（Visit 6）以降，用量増量時には経口剤の補充投与（リスペリドン LAI 群ではリスペリドン経口剤，PALI palm 群ではプラセボ）を行った。

k：薬物動態評価用血液試料（血漿約 2 mL を得るために 4 mL）をベースライン並びに Visit 8，18，22，23，24，25，26 及び 31 に採取し，投与が行われない Visit 23 及び Visit 31 を除き，採血は治験薬投与の前に実施することとした。

l：ファーマコゲノミクス研究用血液試料は，本治験への組入れの要件とされる一般的な同意文書とは別に，ファーマコゲノミクス研究用同意文書に署名が得られた被験者に限り採取した。

m：血圧及び心拍数（仰臥位で 5 分間安静にした後に測定，2 分間立位を取った後に測定）。心拍数は 1 分間測定とした。仰臥位及び立位血圧はいずれの測定も同側の腕で行った。採血を行う来院時には，バイタルサイン測定を最初に行った。

n：血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査。血清プロラクチン，空腹時インスリン及び C-ペプチドの測定をベースライン，Visit 6，Visit 16 及び治験完了又は中止時に実施した。

o：スクリーニング時及び治験完了又は中止時に血清妊娠検査を実施し，他の規定された来院時には治験薬投与（注射）の前に尿妊娠検査を実施した。

p：心電図をスクリーニング期間中に 2 回（少なくとも 24 時間は測定間隔をあけて）記録し，ベースラインで 1 回，Visit 6，8，16，22 及び 31（又は中止時）にそれぞれ 1 回記録した。心電図は各測定日のほぼ同時刻に記録し，日内変動及び食事の影響を最小限に抑えるために，前夜から絶食して測定日の早めの時刻に測定することが推奨された

q：被験者は VAS を用いて注射部位の疼痛及び注射時の疼痛を評価した。治験完了来院時（Week 53, Day 372）及び中止時には注射を行わないため，被験者は注射部位の疼痛のみ評価した。

r：治験担当医師が，注射部位を発赤，疼痛，腫脹，硬結について評価した。

s：有害事象の記録は，同意取得後，治験にかかわる最初の手順から治験にかかわる最後の手順を実施するまで継続した。

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 4

2.7.6.19.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

中止理由を表 2.7.6.19.2-1 に，被験者の内訳を図 2.7.6.19.2-1 に示す。

本治験には，749 例の被験者が組み入れられ，PALI palm（可変用量：25，50，75 又は 100 mg eq.）又はリスペリドン LAI（可変用量：25，37.5 又は 50 mg）のいずれかの投与群にランダム化された。ランダム化された 749 例のうち 339 例（45%）が 53 週間の治験を完了した。

効果不十分により中止に至った被験者は PALI palm 群で 95 例（25%），リスペリドン LAI 群で 56 例（15%）であった。有害事象による中止例は全体で 54 例（7%）であり，PALI palm 群で 29 例（8%），リスペリドン LAI 群で 25 例（7%）であった。

その他の理由により中止に至った被験者は全体で 60 例（8%）であり，PALI palm 群で 29 例（8%），リスペリドン LAI 群で 31 例（8%）であった。その他の理由は，糖尿病の診断（被験者番号 610007），Visit 2 における心電図の QT 所見（被験者番号 650082），薬物乱用（被験者番号 660017），服薬不遵守及び治験依頼者の判断等であった。

中止の割合は，治験開始後初期に PALI palm 群で高かったが，治験の継続に伴い両投与群間の差が小さくなった。治験完了時までに PALI palm 群で治験を中止した 224 例のうち，50%が Day 112（Week 16 終了時）までに，59%が Day 140（Week 20 終了時）までに，77%が Day 210（Week 30 の終了時）までに中止した。リスペリドン LAI 群で治験を中止した 183 例のうち，40%が Day 112 までに，51%が Day 140 までに，72%が Day 210 までに中止した。

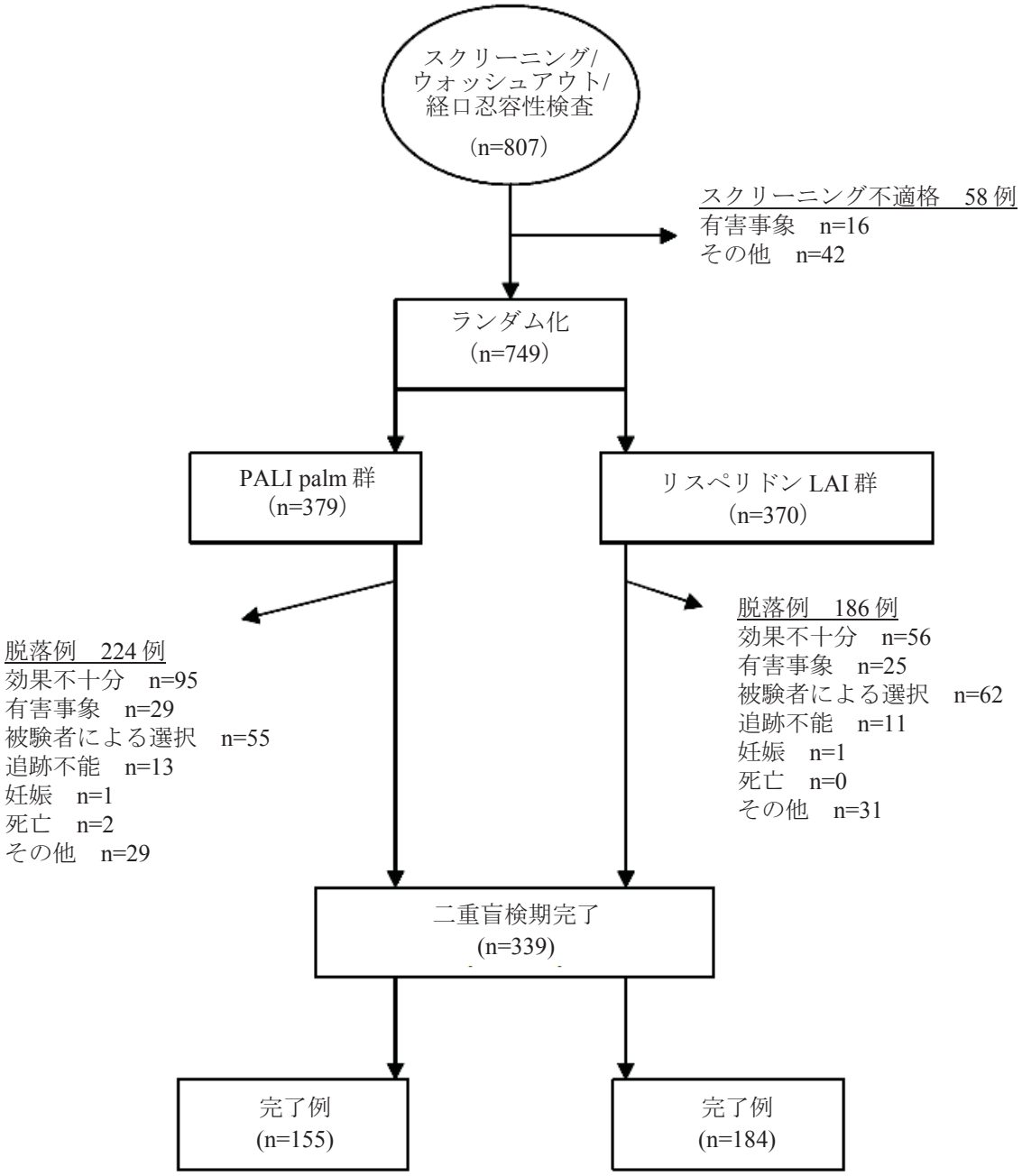
PALI palm 群で 3 例（被験者番号 618030，690052 及び 690096）及びリスペリドン LAI 群で 1 例（被験者番号 690013）が本治験期間中に死亡した。このうち 2 例は本治験中止後の有害事象による死亡であった。

表 2.7.6.19.2-1 中止理由［ランダム化された被験者］

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=370) n (%)	合計 (N=749) n (%)
治験完了	155 (41)	184 (50)	339 (45)
治験中止	224 (59)	186 (50)	410 (55)
効果不十分	95 (25)	56 (15)	151 (20)
被験者の選択（同意撤回）	55 (15)	62 (17)	117 (16)
有害事象	29 (8)	25 (7)	54 (7)
追跡不能	13 (3)	11 (3)	24 (3)
妊娠	1 (<1)	1 (<1)	2 (<1)
死亡	2 (1)	0	2 (<1)
その他	29 (8)	31 (8)	60 (8)

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 9

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17



参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.19.2-1 被験者の内訳

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.19.2-2 に示す。

ランダム化された 749 例のうち，治験薬投与を受けた 674 例はベースライン時及びベースライン評価後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われ，かつ GCP 上の問題があった治験実施施設 2 施設に登録されていなかったため，ITT 解析対象集団に採用された。ITT 解析対象集団 674 例のうち，570 例が PPS に採用された。

表 2.7.6.19.2-2 解析対象集団の内訳［ランダム化された被験者］

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドンLAI (N=370) n (%)	合計 (N=749) n (%)
ランダム化された被験者	379 (100)	370 (100)	749 (100)
安全性の解析対象集団	379 (100)	368 (99)	747 (>99)
ITT（2施設を除外）[a]	343 (91)	331 (89)	674 (90)
PPS	288 (76)	282 (76)	570 (76)

a：ポーランドの 1 施設及びハンガリーの 1 施設の被験者は，治験の実施に関する GCP 上の問題により，有効性の要約に含まれなかった。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 8

(3) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

安全性の解析対象集団における人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.19.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.19.2-4 に示す。

被験者の過半数（59%）は男性であった。白人が 92%，黒人が 4%を占めた。平均年齢（範囲）は 40.7 歳（18～84 歳）であり，65 歳を超える被験者は 16 例であった。被験者の過半数（58%）は喫煙者であり，それに加えて現在非喫煙者の 18%の被験者に喫煙歴があった。現喫煙者及び元喫煙者の平均喫煙期間（SD）は 11.5 年（12.19 年）であった。

安全性の解析対象集団において，女性の割合は PALI palm 群でリスペリドン LAI 群よりやや高く（43%対 38%），過体重又は肥満被験者の割合は PALI palm 群でリスペリドン LAI 群よりやや低かったが（63%対 67%），人口統計学的特性及びベースライン特性は概して両投与群でほぼ同様であった。

被験者の大多数（81%）は妄想型統合失調症と診断され，鑑別不能型が 6%，解体型が 5%，緊張型が 1%及び残遺型が 7%であった。

診断時の平均年齢は 28.0 歳であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 81.6（13.06）であり，範囲は 60～125 であった。ベースライン時に 35%の被験者は CGI-S スコアに基づき治験担当医師により「やや重度」以上と判定された。

半数以上（55%）の被験者には，本治験開始までに精神病治療による入院歴が 3 回以上あった。直近の入院における平均入院期間（SD）は 99.5 日（279.38 日）であり，大多数（93%）の被験者の入院期間は 1 年未満であった。

診断時の疾患特性は投与群間で均衡がとれていた。PPS における診断時の疾患特性は安全性の解析対象集団とほぼ同様であった。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=379)	リスペリドン LAI (N=368)	合計 (N=747)
年齢 (歳)			
N	379	368	747
区分，n (%)			
18-25	48 (13)	42 (11)	90 (12)
26-50	243 (64)	246 (67)	489 (65)
51-65	82 (22)	70 (19)	152 (20)
>65	6 (2)	10 (3)	16 (2)
平均値 (SD)	40.7 (11.84)	40.6 (12.08)	40.7 (11.95)
中央値	40.0	39.0	40.0
範囲	(18;76)	(18;84)	(18;84)
性別， n (%)			
N	379	368	747
男性	215 (57)	229 (62)	444 (59)
女性	164 (43)	139 (38)	303 (41)
人種， n (%)			
N	379	368	747
白人	350 (92)	338 (92)	688 (92)
黒人	17 (4)	13 (4)	30 (4)
アジア系	8 (2)	10 (3)	18 (2)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (<1)	1 (<1)
その他	4 (1)	6 (2)	10 (1)
民族，n (%)			
N	379	368	747
ヒスパニック又はラテン系	16 (4)	14 (4)	30 (4)
ヒスパニック又はラテン系以外	363 (96)	354 (96)	717 (96)
体重 (kg)			
N	379	368	747
平均値 (SD)	80.7 (17.96)	82.2 (17.26)	81.5 (17.62)
中央値	78.0	80.0	79.0
範囲	(41;148)	(45;160)	(41;160)
身長 (cm)			
N	378	368	746
平均値 (SD)	171.4 (9.33)	171.7 (9.66)	171.6 (9.49)
中央値	172.0	172.0	172.0
範囲	(148;197)	(140;201)	(140;201)
BMI（kg/m^2）			
N	378	368	746
区分，n (%)			
正常　25 未満	141 (37)	123 (33)	264 (35)
過体重　25 以上 30 未満	118 (31)	140 (38)	258 (35)
肥満　30 以上	119 (31)	105 (29)	224 (30)
平均値 (SD)	27.47 (5.816)	27.90 (5.700)	27.68 (5.759)
中央値	26.70	26.70	26.70
範囲	(16.1;52.8)	(17.1;53.6)	(16.1;53.6)
現在の喫煙状況，n (%)			
N	379	368	747
あり	224 (59)	207 (56)	431 (58)
なし	155 (41)	161 (44)	316 (42)

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 11

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=379)	リスペリドン LAI (N=368)	合計 (N=747)
統合失調症の病型, n (%)			
N	379	368	747
妄想型 (295.30)	304 (80)	299 (81)	603 (81)
解体型 (295.10)	19 (5)	17 (5)	36 (5)
緊張型(295.20)	3 (1)	5 (1)	8 (1)
鑑別不能型 (295.90)	27 (7)	20 (5)	47 (6)
残遺型 (295.60)	26 (7)	27 (7)	53 (7)
統合失調症の診断時年齢（歳）			
N	379	368	747
平均値 (SD)	27.8 (8.90)	28.1 (9.63)	28.0 (9.26)
中央値	26.0	26.0	26.0
範囲	(9;66)	(10;74)	(9;74)
ベースライン PANSS 総スコア			
N	379	368	747
平均値 (SD)	81.9 (12.69)	81.2 (13.44)	81.6 (13.06)
中央値	81.0	78.0	80.0
範囲	(60;122)	(60;125)	(60;125)
ベースライン CGI-S，n (%)			
N	379	368	747
ごく軽度	4 (1)	6 (2)	10 (1)
軽度	65 (17)	70 (19)	135 (18)
中等度	172 (45)	172 (47)	344 (46)
やや重度	116 (31)	90 (24)	206 (28)
重度	22 (6)	28 (8)	50 (7)
最重度	0	2 (1)	2 (<1)
入院歴, n (%)			
N	379	368	747
0 回	38 (10)	43 (12)	81 (11)
1 回	73 (19)	61 (17)	134 (18)
2 回	62 (16)	58 (16)	120 (16)
3 回	45 (12)	51 (14)	96 (13)
4 回以上	161 (42)	155 (42)	316 (42)

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Attachment 1.4.4

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

スクリーニング期にパリペリドンの忍容性を確認するために，安全性解析対象集団の 157 例（21%）にパリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間投与した。経口忍容性検査において，パリペリドンに対するアレルギー反応又は過敏症は認められなかった。

安全性の解析対象集団における二重盲検期での治験薬投与回数を表 2.7.6.19.2-5 に，治験薬の投与量の要約を表 2.7.6.19.2-6 に示す。

安全性の解析対象集団において，PALI palm 群では 40%の被験者が，リスペリドン LAI 群では 47%の被験者が全 27 回の投与をすべて受けた。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-5 二重盲検期での治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

投与回数	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
1	9 (2)	5 (1)
2	20 (5)	14 (4)
3	14 (4)	14 (4)
4	18 (5)	13 (4)
5	21 (6)	9 (2)
6	16 (4)	8 (2)
7	8 (2)	7 (2)
8	9 (2)	4 (1)
9	7 (2)	11 (3)
10	12 (3)	10 (3)
11	8 (2)	6 (2)
12	4 (1)	7 (2)
13	8 (2)	6 (2)
14	9 (2)	6 (2)
15	11 (3)	11 (3)
16	9 (2)	10 (3)
17	5 (1)	13 (4)
18	6 (2)	2 (1)
19	7 (2)	6 (2)
20	5 (1)	4 (1)
21	1 (<1)	2 (1)
22	2 (1)	6 (2)
23	4 (1)	3 (1)
24	4 (1)	4 (1)
25	2 (1)	1 (<1)
26	8 (2)	11 (3)
27	151 (40)	174 (47)

注：以下の来院は，この要約に含まれなかった：PALI palm 群の被験者番号 614016 は Day 22 にリスペリドン LAI の投与を受けた。リスペリドン LAI 群の被験者番号 610042 は Day 120 に，614020 は Day 1 に，614015 は Day 22 に PALI palm の投与を受けた。PALI palm 群の被験者番号 640052 は Day 1 に誤った投与キットを受領したが投与に関する情報はない。リスペリドン LAI 群の被験者番号 630010 は Day 176 における投与の情報が得られていない。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata　Attachment 1.6.4

PALI palm 群では，治験期間を通じた平均投与量（SD）は 63.5（14.40）mg eq.であり，平均最頻投与量（SD）は 64.0（20.97）mg eq.，平均最終投与量（SD）は 73.3（21.86）mg eq.であった。リスペリドン LAI 群では，治験期間を通じた平均投与量（SD）は 32.4（7.75）mg であり，平均最頻投与量（SD）は 33.8（10.23）mg，平均最終投与量（SD）は 35.3（10.29）mg であった。

両投与群において最も高頻度で行われた用量調節は増量であった。減量が行われた被験者の割合はいずれの来院時にも 2%以下であった。

安全性の解析対象集団において，リスペリドン LAI 群で Week 1 から Week 4 までの間にリスペリドン経口補充の平均投与量は 3.2 mg/日であった。それ以降の週における平均投与量は 2.1～3.0 mg/日であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-6 治験薬の投与量の要約［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
平均投与量		
N	378	358
平均値 (SD)	63.5 (14.40)	32.4 (7.75)
中央値	58.9	30.5
範囲	(29;91)	(25;48)
最頻投与量		
N	369	336
平均値 (SD)	64.0 (20.97)	33.8 (10.23)
中央値	50.0	25.0
範囲	(25;100)	(25;50)
最終投与量 [a]		
N	378	358
平均値 (SD)	73.3 (21.86)	35.3 (10.29)
中央値	75.0	37.5
範囲	(25;100)	(25;50)

a：最終投与量は，二重盲検期における最終投与時の投与量とした。
注：以下の来院は，各解析対象集団の治験薬の要約に含まれなかった。
PALI palm 群の被験者番号 614016 は Day 22 にリスペリドン LAI の投与を受けた。リスペリドン LAI 群の被験者番号 610042 は Day 120 に，被験者番号 614015 は Day 22 に，被験者番号 614020 は Day 1 に PALI palm の投与を受けた。
PALI palm 群の被験者番号 640052 は Day 1 に誤った投与キットを受領したが投与に関する情報はない。リスペリドン LAI 群の被験者番号 630010 は Day 176 における投与の情報が得られていない。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata　Attachment 1.8.4

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS（最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）

PPS での最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.19.2-7 に示す。

最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で-11.6（21.22）であり，リスペリドン LAI 群で−14.4（19.76）であった。

PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値における PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の差（95% CI）は-2.6（-5.84, 0.61）であった。あらかじめ定められた PALI palm の非劣性の限界値は 5 ポイントであり，非劣性を示すためには 95% CI の下限値が-5 を上回る必要がある。最小二乗平均値における両群間の差の 95% CI の下限値（-5.84）が-5 を下回ったことから，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-7 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［PPS］

	PALI palm (N=288)	リスペリドン LAI (N=282)
ベースライン		
N	288	282
平均値 (SD)	82.1 (12.35)	81.3 (13.01)
中央値（範囲）	81.0 (60;119)	78.5 (60;120)
最終評価時		
N	288	282
平均値 (SD)	70.5 (21.36)	67.0 (21.30)
中央値（範囲）	68.0 (30;135)	62.0 (31;147)
ベースラインからの変化量		
N	288	282
平均値 (SD)	-11.6 (21.22)	-14.4 (19.76)
中央値（範囲）	-13.0 (-62;48)	-16.5 (-81;65)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-2.6 (1.64)
95% CI		(-5.84;0.61)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を差し引いた差
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 22

結果の一貫性を評価するために，ITT 解析対象集団（2 施設を除く）での，最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.19.2-8 に示す。

最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で-9.5（21.95）であり，リスペリドン LAI 群で-13.0（20.63）であった。

PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値における PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の差（95% CI）は-3.8（-6.96, -0.74）であり，群間差の 95% CI の下限値（-6.96）が-5 を下回ったことから，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-8 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団（2 施設除外）］

	PALI palm (N=343)	リスペリドン LAI (N=331)
ベースライン		
N	343	329
平均値 (SD)	82.2 (12.58)	81.6 (13.62)
中央値（範囲）	81.0 (60;122)	78.0 (60;125)
最終評価時		
N	343	329
平均値 (SD)	72.7 (22.47)	68.6 (22.32)
中央値（範囲）	69.0 (30;135)	65.0 (31;147)
ベースラインからの変化量		
N	343	329
平均値 (SD)	-9.5 (21.95)	-13.0 (20.63)
中央値（範囲）	-11.0 (-62;60)	-16.0 (-81;65)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-3.8 (1.59)
95% CI		(-6.96;-0.74)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を差し引いた差
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 23

二重盲検期に被験者の半数（51%）がベンゾジアゼピン系薬剤を併用していた。各投与群でのベンゾジアゼピン系薬剤併用の割合はほぼ同様であった。

ベンゾジアゼピン系薬剤を併用した被験者は，併用しなかった被験者に比べ，PANSS 総スコアの平均低下量が小さく，症状の改善が少なかった。また，併用した被験者及び併用しなかった被験者のどちらとも，PANSS 総スコアの低下は PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりも少なかった。

また，PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値における PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の差及びその 95% CI（ベースライン時の BMI 区分別）を図 2.7.6.19.2-2 に示す。

PALI palm 群では，肥満（ベースライン BMI が 30 kg/m²以上）の被験者は正常体重（BMI が 25 kg/m^2 未満）又は過体重（BMI が 25 kg/m²以上 30 kg/m²未満）の被験者に比べ最終評価時における PANSS 総スコアの平均変化量が小さく，臨床的改善が少ないことが示された。

一方，リスペリドン LAI 群では，最終評価時における PANSS 総スコアの変化量は BMI 区分を問わず，ほぼ同様であった。

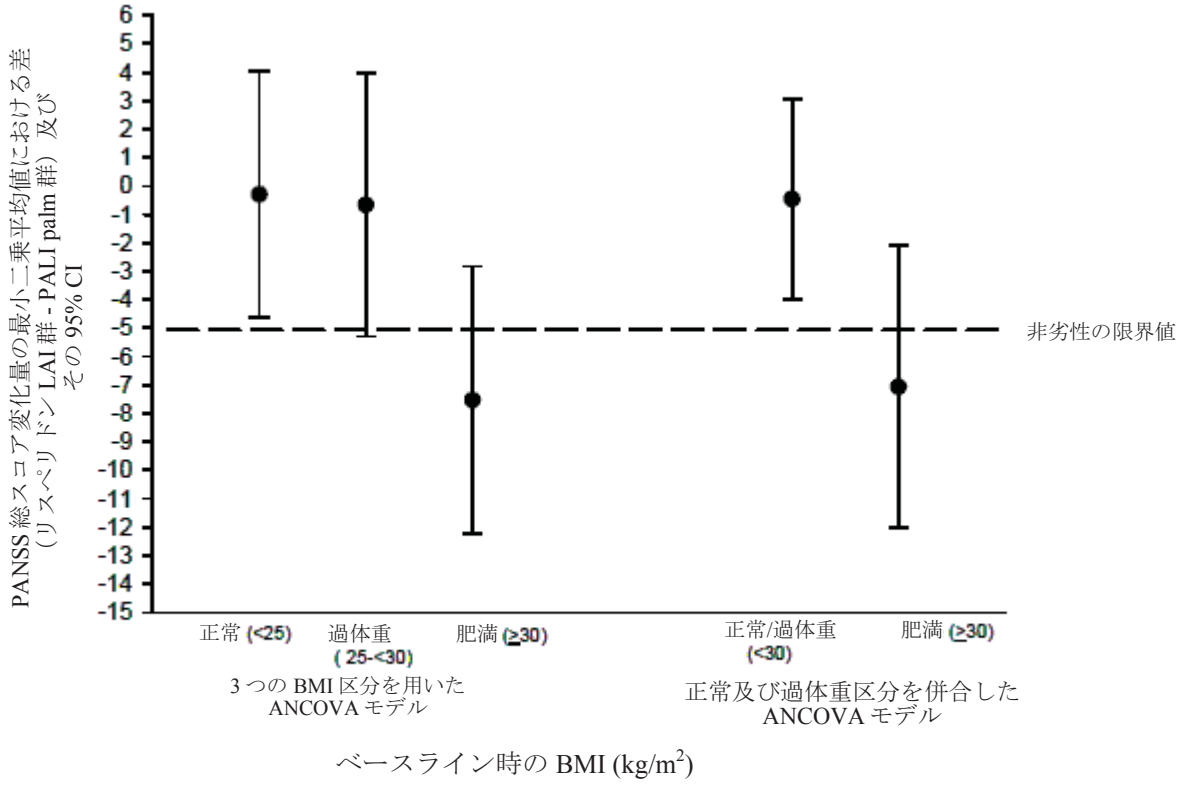
入手可能なデータを利用した部分集団 ANCOVA モデルに基づく PANSS 総スコアの最小二乗平均値における PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の差の点推定値（95% CI）は，正常体重の被験者では-0.3（-4.63, 4.05），過体重の被験者で-0.7（-5.29, 3.96），肥満の被験者では-7.5（-12.1, -2.82）であった。

さらに，正常体重と過体重の被験者を一つの部分集団に併合した結果，PANSS 総スコアの最小二乗平均値における両群間の差の点推定値（95% CI）は，正常体重と過体重を併合した被験者では-0.5（-4.01, 3.08）であり，肥満の被験者では-7.1（-12.04, -2.11）であった。

以上，ベースライン時の BMI 区分別で検討した結果では，正常体重の被験者における PANSS 総スコアの最小二乗平均値における群間差の 95% CI の下限値（-4.63）が-5 を上回ったことから，

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

正常体重の被験者では，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証された。また，正常体重と過体重の被験者を併合した部分集団においても，PANSS 総スコアの最小二乗平均値における群間差の 95% CI の下限値（-4.01）が-5 を上回っており，結果が一致していた。一方，肥満被験者では，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかったが，高い初期用量又は異なる注射部位（三角筋など）を用いた場合には，非劣性が検証される可能性がある。



BMI 区分：正常（25 kg/m²未満），過体重（25 kg/m²以上 30 kg/m²未満），肥満（30 kg/m²以上）
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Figure 10

図 2.7.6.19.2-2 PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値における PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の差及びその 95% CI（ベースライン時の BMI 区分別）

2) 副次評価項目

a) CGI-S

最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.6.19.2-9 に示す。

ITT 解析対象集団（2 施設を除く）において，最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群-0.4（1.25），リスペリドン LAI 群-0.6（1.24）であった。

投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく，最小二乗平均値におけるリスペリドン LAI と PALI palm の差（95% CI）は-0.2（-0.41, -0.06）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

したがって，CGI-S スコアより評価した統合失調症症状の重症度の改善は，PALI palm 群よりもリスペリドン LAI 群で大きいと思われた。

表 2.7.6.19.2-9 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量
［ITT 解析対象集団（2 施設除外）］

	PALI palm (N=343)	リスペリドン LAI (N=331)
ベースライン		
N	343	331
平均値 (SD)	4.3 (0.83)	4.2 (0.91)
中央値（範囲）	4.0 (2;6)	4.0 (2;7)
最終評価時		
N	343	331
平均値 (SD)	3.9 (1.31)	3.6 (1.32)
中央値（範囲）	4.0 (1;6)	4.0 (1;7)
ベースラインからの変化量		
N	343	331
平均値 (SD)	-0.4 (1.25)	-0.6 (1.24)
中央値（範囲）	0.0 (-4;3)	-1.0 (-4;3)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.2 (0.09)
95% CI		(-0.41;-0.06)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を差し引いた差
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 25

b) PSP

最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.19.2-10 に示す。

最終評価時における PSP スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群 3.7（16.39），リスペリドン LAI 群 5.2（15.13）であった。

ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95% CI）は 1.7（-0.61, 3.97）であった。

最小二乗平均値の差の 95% CI に 0 が含まれていることから，最終評価時の PSP スコアの変化量に投与群間の差はないことが示唆される。

PALI palm 群の 43%の被験者及びリスペリドン LAI 群の 46%の被験者では，最終評価時の PSP スコアがベースライン時に比べ改善した。一方，PSP スコアの悪化が認められた被験者の割合は PALI palm 群で 25%，リスペリドン LAI 群で 19%であった。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-10 最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量
［ITT 解析対象集団（2 施設除外）］

	PALI palm (N=343)	リスペリドン LAI (N=331)
ベースライン		
N	322	323
平均値 (SD)	55.5 (14.19)	55.3 (14.10)
中央値 (範囲)	55.0 (15;90)	58.0 (11;85)
最終評価時		
N	322	323
平均値 (SD)	59.2 (18.39)	60.5 (17.42)
中央値 (範囲)	60.0 (16;100)	63.0 (7;100)
ベースラインからの変化量		
N	322	323
平均値 (SD)	3.7 (16.39)	5.2 (15.13)
中央値 (範囲)	2.0 (-48;65)	4.0 (-40;45)
最小二乗平均値の差（SE）[a, b]		1.7 (1.17)
95% CI		(-0.61;3.97)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を差し引いた差
注：スコアの正の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 26

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

c) PANSS レスポンダー

PANSS 総スコアのベースラインからの改善が 30%以上であった被験者をレスポンダーと定義した。

ITT 解析対象集団（2 施設を除く）において，レスポンダーにおける PALI palm のリスペリドン LAI に対する相対リスクの点推定値（95% CI）は 0.8（0.70, 0.95）であった。

ベースラインからの改善が 20%以上であった被験者をレスポンダーとして解析した場合も同様の結果が認められ，PALI palm のリスペリドン LAI に対する相対リスクの点推定値（95% CI）は 0.8（0.73, 0.94）であった。

d) PANSS 下位評価尺度

最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.19.2-11 に示す。

リスペリドン LAI 群と PALI palm 群の最小二乗平均値の差の 95% CI は，陰性症状及び思考解体の下位評価項目では 0 が含まれた。一方，陽性症状，敵意/興奮，及び不安/抑うつの下位評価項目ではそれぞれ（-2.83, -0.71），（-1.21, -0.15）及び（-1.06, -0.05）であり，これらの症状においてリスペリドン LAI による改善は PALI palm に比べ大きかった。

表 2.7.6.19.2-11 最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団（2 施設除外）］

	PALI palm (N=343)	リスペリドン LAI (N=331)
陽性症状		
ベースライン平均値（SD）	23.4 (5.53)	23.4 (5.90)
変化量平均値（SD）	-2.5 (7.87)	-4.3 (6.99)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-1.8 (0.54)
95% CI		(-2.83;-0.71)
陰性症状		
ベースライン平均値（SD）	21.9 (5.62)	21.6 (5.59)
変化量平均値（SD）	-3.4 (6.02)	-3.3 (6.05)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.1 (0.42)
95% CI		(-0.92;0.75)
思考解体		
ベースライン平均値（SD）	18.7 (4.24)	18.2 (3.97)
変化量平均値（SD）	-2.0 (5.25)	-2.5 (5.22)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.7 (0.39)
95% CI		(-1.45;0.08)
敵意/興奮		
ベースライン平均値（SD）	7.8 (2.74)	7.8 (2.81)
変化量平均値（SD）	0.0 (3.72)	-0.7 (3.82)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.7 (0.27)
95% CI		(-1.21;-0.15)
不安/抑うつ		
ベースライン平均値（SD）	10.4 (3.04)	10.6 (3.24)
変化量平均値（SD）	-1.6 (4.01)	-2.2 (3.61)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.6 (0.26)
95% CI		(-1.06;-0.05)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を差し引いた差
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
　Marder 基準に基づく下位評価項目
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 27

e) 症状の寛解

症状の寛解は，選定された PANSS 全評価項目（P1，P2，P3，N1，N4，N6，G5 及び G9）においてスコアが同時に軽度以下であり，二重盲検期最後の 6 カ月間にわたり維持されている状態と定義した。

ITT 解析対象集団（2 施設を除く）において，PALI palm 群の 84 例（24%）及びリスペリドン LAI 群の 95 例（29%）に症状の寛解が認められた。

PALI palm のリスペリドン LAI に対する相対リスクの点推定値（95% CI）は 0.8（0.66, 1.07）であった。

f) HRUQ

ランダム化された被験者のうち，ベースライン時に過去 3 カ月間に入院歴のある被験者の割合は，PALI palm 群で 48%（182/377 例），リスペリドン LAI 群で 47%（173/367 例）であった。本

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

治験を継続しているうちに，入院歴のある被験者の割合が時間の経過とともに減少した。その割合は Day 260 で PALI palm 群 12%（21/177 例），リスペリドン LAI 群 6%（13/205 例）であり，治験完了又は中止時にそれぞれ 34%（115/336 例）及び 23%（76/332 例）であった。

また，ベースライン時に過去 3 カ月間に外来治療が必要であった被験者の割合は，PALI palm 群で 60%（226/377 例），リスペリドン LAI 群で 59%（216/368 例）であったが，時間の経過に伴い減少し，Day 260 では PALI palm 群 25%（44/176 例），リスペリドン LAI 群 32%（64/203 例）となり，治験完了又は中止時にそれぞれ 25%（82/333 例）及び 24%（78/329 例）であった。

ベースライン時において，過去 3 カ月間に救急部門や診療所，又は夜間診療所を受診した被験者の割合は各投与群で低く（6%以下），治験完了又は中止時には 3%以下に減少した。

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は，3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は，5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

報告された有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 10.1 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 10.1 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.19.2-12 に示す。

全体として，有害事象の発現割合は PALI palm 群（76%）とリスペリドン LAI 群（79%）で同程度であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-12 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)	合計 (N=747) n (%)
有害事象	289 (76)	289 (79)	578 (77)
1 件以上の重篤な有害事象	111 (29)	80 (22)	191 (26)
投与中止に至った有害事象	25 (7)	23 (6)	48 (6)
死亡に至った有害事象	3 (1)	1 (<1)	4 (1)

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata　Table 29

「精神障害」に分類された有害事象の発現割合は，PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群のいずれでも高かった（50%及び 52%）。高頻度（10%以上）に発現した有害事象は，PALI palm 群で，不眠症，精神病性障害，統合失調症及び不安であり，リスペリドン LAI 群で，不眠症，精神病性障害，不安及び頭痛であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.19.2-13 に示す。

「精神障害」に分類された有害事象を除く大多数の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，両投与群に同程度の割合で発現した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
有害事象発現例数	289 (76)					289 (79)				
精神障害	190 (50)	0	36	86	68	192 (52)	0	44	98	50
不眠症	57 (15)	0	37	19	1	55 (15)	0	25	28	2
精神病性障害	54 (14)	0	5	22	27	43 (12)	0	6	19	18
統合失調症	45 (12)	0	3	22	20	33 (9)	0	5	14	14
不安	37 (10)	0	11	23	3	54 (15)	0	20	28	6
激越	20 (5)	0	4	11	5	19 (5)	0	7	8	4
うつ病	16 (4)	0	3	13	0	12 (3)	0	2	8	2
攻撃性	11 (3)	0	4	5	2	4 (1)	0	2	1	1
睡眠障害	11 (3)	0	6	5	0	7 (2)	0	4	3	0
緊張	9 (2)	0	4	5	0	9 (2)	0	5	4	0
統合失調症、妄想型	7 (2)	0	0	0	7	6 (2)	0	0	3	3
自殺念慮	7 (2)	0	0	5	2	5 (1)	0	2	1	2
妄想	6 (2)	0	1	2	3	4 (1)	0	1	2	1
幻覚	4 (1)	0	1	2	1	7 (2)	0	0	5	2
神経過敏	4 (1)	0	4	0	0	3 (1)	0	2	0	1
抑うつ気分	3 (1)	0	2	1	0	7 (2)	0	3	3	1
幻聴	3 (1)	0	2	0	1	3 (1)	0	2	1	0
故意の自傷行為	3 (1)	0	2	1	0	4 (1)	0	2	1	1
妄想症	3 (1)	0	0	3	0	8 (2)	0	2	3	3
自殺企図	3 (1)	0	0	1	2	1 (<1)	0	0	0	1
錯乱状態	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
抑うつ症状	2 (1)	0	1	0	1	1 (<1)	0	0	1	0
統合失調症、解体型	2 (1)	0	0	1	1	0	0	0	0	0
異常な夢	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	1	0
急性精神病	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
感情不安定	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
アルコール乱用	1 (<1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	1	0
アルコール離脱症候群	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
反社会的行動	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
無感情	1 (<1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	1	0	0
カタトニー	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	0	1
強迫行為	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
薬物乱用	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
精神障害（続き）										
不快気分	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
殺人念慮	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
敵意	1 (<1)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	1	0
せっかち	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
呪術的思考	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
躁病	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
気分動揺	1 (<1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	1	0	0
落ち着きのなさ	1 (<1)	0	1	0	0	4 (1)	0	2	2	0
適応障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
快感消失	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
歯ぎしり	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
失見当識	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
感情的苦悩	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
恐怖	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
幻嗅	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
演技性人格障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
初期不眠症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
言葉もれ	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
大うつ病	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
悪夢	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
強迫観念	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
恐怖症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
精神病的行動	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
自殺行為	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
疑い深さ	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
神経系障害	92 (24)	0	58	27	7	105 (29)	0	63	38	4
頭痛	35 (9)	0	25	10	0	40 (11)	0	24	16	0
アカシジア	18 (5)	0	9	7	2	31 (8)	0	22	7	2
浮動性めまい	8 (2)	0	7	1	0	10 (3)	0	8	2	0
錐体外路障害	8 (2)	0	4	4	0	11 (3)	0	6	3	2
振戦	8 (2)	0	7	1	0	10 (3)	0	6	4	0
鎮静	4 (1)	0	3	1	0	2 (1)	0	1	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
神経系障害（続き）										
注意力障害	3 (1)	0	3	0	0	2 (1)	0	1	1	0
筋緊張亢進	3 (1)	0	3	0	0	3 (1)	0	3	0	0
感覚鈍麻	3 (1)	0	2	1	0	3 (1)	0	2	1	0
精神運動亢進	3 (1)	0	2	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
よだれ	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	2	0	0
ジスキネジー	2 (1)	0	1	1	0	6 (2)	0	6	0	0
過眠症	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
複雑部分発作	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
認知症	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
顔面部神経痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
蟻走感	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
不全片麻痺	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
思考散乱	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
判断力低下	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1 (<1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	1	0
片頭痛	1 (<1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	1	0	0
悪性症候群	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
パーキンソニズム	1 (<1)	0	1	0	0	3 (1)	0	1	2	0
小発作てんかん	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
傾眠	1 (<1)	0	1	0	0	9 (2)	0	7	2	0
失神	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
第 6 脳神経障害	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
運動緩慢	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
構語障害	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
ジストニー	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
運動低下	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
嗅覚減退	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋緊張低下	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
記憶障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
神経系障害（続き）										
眼振	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血管迷走神経性失神	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃腸障害	67 (18)	0	44	23	0	62 (17)	0	39	21	2
悪心	15 (4)	0	11	4	0	14 (4)	0	11	3	0
便秘	13 (3)	0	10	3	0	15 (4)	0	11	4	0
嘔吐	10 (3)	0	8	2	0	7 (2)	0	5	2	0
下痢	7 (2)	0	3	4	0	14 (4)	0	10	4	0
歯痛	7 (2)	0	6	1	0	5 (1)	0	2	2	1
消化不良	6 (2)	0	6	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
腹痛	4 (1)	0	3	1	0	5 (1)	0	4	1	0
口内乾燥	3 (1)	0	1	2	0	5 (1)	0	4	1	0
歯肉炎	3 (1)	0	1	2	0	1 (<1)	0	1	0	0
流涎過多	3 (1)	0	2	1	0	4 (1)	0	3	1	0
上腹部痛	2 (1)	0	2	0	0	3 (1)	0	2	1	0
齲歯	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃炎	2 (1)	0	0	2	0	3 (1)	0	1	2	0
胃食道炎	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
胃不快感	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
腹部圧痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
便失禁	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
食中毒	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯肉出血	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
吐血	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
胃腸障害（続き）										
歯肉腫脹	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
舌痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃酸過多	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
壊死性胃炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
食道炎	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
膵仮性嚢胞	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯の障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	67 (18)	0	42	24	1	85 (23)	0	48	34	3
鼻咽頭炎	16 (4)	0	14	2	0	31 (8)	0	24	7	0
インフルエンザ	10 (3)	0	7	3	0	4 (1)	0	2	2	0
尿路感染	9 (2)	0	7	2	0	10 (3)	0	5	5	0
上気道感染	5 (1)	0	3	2	0	6 (2)	0	4	2	0
気管支炎	4 (1)	0	1	3	0	7 (2)	0	3	3	1
真菌感染	3 (1)	0	2	1	0	2 (1)	0	2	0	0
咽頭炎	3 (1)	0	1	2	0	3 (1)	0	3	0	0
気道感染	3 (1)	0	3	0	0	2 (1)	0	2	0	0
鼻炎	3 (1)	0	3	0	0	6 (2)	0	5	1	0
胃腸炎	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
尿道炎	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
腟感染	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	2 (1)	0	0	2	0	7 (2)	0	4	3	0
腹部膿瘍	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膿瘍	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳房膿瘍	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
丹毒	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
ウイルス性胃腸炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃腸真菌感染	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
膿痂疹	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
シラミ寄生	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼窩感染	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
感染症および寄生虫症（続き）										
精巣炎	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
急性中耳炎	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
パラインフルエンザウイルス感染	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膿皮症	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
足部白癬	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
癜風	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
耳感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
せつ	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
蠕虫感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
真菌性角膜炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
肺感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
乳腺炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
口腔感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
肺炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
皮膚感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
レンサ球菌性膿瘍	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
白癬感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	4 (1)	0	0	3	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
感染症および寄生虫症（続き）										
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
臨床検査	60 (16)	0	29	29	2	58 (16)	0	37	19	2
体重増加	24 (6)	0	9	14	1	29 (8)	0	18	11	0
体重減少	16 (4)	0	10	6	0	7 (2)	0	4	2	1
血中ブドウ糖増加	4 (1)	0	3	1	0	6 (2)	0	4	2	0
血中インスリン増加	4 (1)	0	1	2	1	3 (1)	0	2	1	0
血中トリグリセリド増加	2 (1)	0	1	0	1	4 (1)	0	3	0	1
心電図ＱＴ延長	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
心電図異常	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
インスリンＣペプチド増加	2 (1)	0	0	2	0	2 (1)	0	2	0	0
網状赤血球数増加	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	1	1	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	1	0	2 (1)	0	1	0	1
血中クロール増加	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血中鉄減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ボディ・マス・インデックス増加	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
二酸化炭素減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿中結晶陽性	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常Ｔ波	1 (<1)	0	0	1	0	2 (1)	0	2	0	0
好酸球数増加	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ヘマトクリット減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	1 (<1)	0	1	0	0	4 (1)	0	4	0	0
脂質増加	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
精液量減少	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿沈渣陽性	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
生検	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
臨床検査（続き）										
体温上昇	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
好酸球数減少	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
低比重リポ蛋白減少	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
単球数減少	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
好中球数減少	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
トランスアミナーゼ異常	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
全身障害および投与局所様態	51 (13)	0	33	17	1	37 (10)	0	24	11	2
疲労	10 (3)	0	7	3	0	16 (4)	0	12	2	2
注射部位疼痛	10 (3)	0	8	2	0	8 (2)	0	5	3	0
発熱	7 (2)	0	4	3	0	1 (<1)	0	1	0	0
易刺激性	5 (1)	0	0	5	0	2 (1)	0	1	1	0
末梢性浮腫	3 (1)	0	2	1	0	0	0	0	0	0
適用部位腫脹	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
無力症	2 (1)	0	2	0	0	3 (1)	0	1	2	0
インフルエンザ様疾患	2 (1)	0	2	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位そう痒感	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
適用部位紅斑	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胸痛	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
死亡	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
低体温	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
注射部位硬結	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
小結節	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
浮腫	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
起立不耐性	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
全身障害および投与局所様態（続き）										
潰瘍	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
捻髪音	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
熱感	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
ヘルニア痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
注射部位炎症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	42 (11)	1	30	11	0	36 (10)	0	16	19	1
背部痛	8 (2)	0	5	3	0	15 (4)	0	10	5	0
関節痛	6 (2)	0	4	2	0	7 (2)	0	3	4	0
四肢痛	6 (2)	0	6	0	0	5 (1)	0	3	2	0
筋痙縮	5 (1)	0	3	2	0	3 (1)	0	2	1	0
筋骨格硬直	5 (1)	1	4	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
肋軟骨炎	4 (1)	0	2	2	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋痛	4 (1)	0	3	1	0	4 (1)	0	1	3	0
筋骨格痛	3 (1)	0	3	0	0	2 (1)	0	0	2	0
筋拘縮	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
足変形	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
痛風性関節炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
筋固縮	1 (<1)	0	1	0	0	7 (2)	0	3	4	0
筋攣縮	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
顎痛	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
関節障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
骨関節炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	27 (7)	0	13	11	3	16 (4)	0	6	7	3
転倒	3 (1)	0	3	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
アルコール中毒	2 (1)	0	1	0	1	3 (1)	0	1	1	1
擦過傷	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
足骨折	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
傷害、中毒および処置合併症（続き）										
損傷	2 (1)	0	0	2	0	0	0	0	0	0
企図的過量投与	2 (1)	0	1	0	1	0	0	0	0	0
関節脱臼	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
熱傷	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
動物による引っかき傷	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	1	0
人工皮膚炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
妊娠時の薬物暴露	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
埋没不成功	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
関節捻挫	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
半月板障害	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
筋損傷	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
中毒	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
処置による疼痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
サンバーン	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼外傷	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
銃創	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
手骨折	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
関節損傷	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
開放創	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
過量投与	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
自傷	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
創傷	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	21 (6)	0	15	6	0	20 (5)	0	12	6	2
食欲減退	5 (1)	0	5	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
高インスリン血症	4 (1)	0	3	1	0	2 (1)	0	1	1	0
高血糖	3 (1)	0	2	1	0	4 (1)	0	3	0	1
高脂血症	3 (1)	0	1	2	0	2 (1)	0	1	1	0
高トリグリセリド血症	3 (1)	0	1	2	0	1 (<1)	0	0	1	0
食欲不振	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脱水	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
代謝および栄養障害（続き）										
異脂肪血症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	1 (<1)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
多飲症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
２型糖尿病	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	4 (1)	0	2	1	1
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
低コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
低血糖症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
低脂血症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
過体重	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心臓障害	19 (5)	0	13	4	2	14 (4)	0	14	0	0
頻脈	12 (3)	0	9	3	0	4 (1)	0	4	0	0
洞性徐脈	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	2	0	0
急性心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
狭心症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
心房細動	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
左房拡張	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
高血圧性心筋障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
高血圧性心疾患	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心筋虚血	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	17 (4)	0	12	5	0	27 (7)	0	18	9	0
ざ瘡	3 (1)	0	1	2	0	2 (1)	0	2	0	0
発疹	3 (1)	0	3	0	0	7 (2)	0	5	2	0
湿疹	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚病変	2 (1)	0	2	0	0	2 (1)	0	2	0	0
皮膚炎	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
皮膚および皮下組織障害（続き）										
薬疹	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
過角化	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (<1)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
乾癬	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
集簇性ざ瘡	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
発汗障害	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
毛髪成長異常	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
紅色汗疹	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
多汗症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
嵌入爪	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
瘢痕	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
生殖系および乳房障害	15 (4)	0	10	5	0	22 (6)	0	12	9	1
乳汁漏出症	5 (1)	0	4	1	0	7 (2)	0	6	1	0
無月経	2 (1)	0	1	1	0	4 (1)	0	4	0	0
腟分泌物	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
良性前立腺肥大症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫大	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (<1)	0	1	0	0	3 (1)	0	1	2	0
勃起不全	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	0	2	0
女性化乳房	1 (<1)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
乳汁分泌障害	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
希発月経	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳房不快感	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
生殖系および乳房障害（続き）										
乳房痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
射精不能	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
子宮内膜増殖症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
月経過多	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
性機能不全	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
精巣痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
腟出血	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (3)	0	10	2	1	18 (5)	0	12	6	0
咳嗽	6 (2)	0	5	1	0	8 (2)	0	6	2	0
アレルギー性鼻炎	2 (1)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
誤嚥	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
喘息	1 (<1)	0	0	1	0	3 (1)	0	0	3	0
呼吸困難	1 (<1)	0	1	0	0	3 (1)	0	2	1	0
鼻出血	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鼻閉	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
後鼻漏	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肺うっ血	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性気管支炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
上気道分泌増加	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
眼障害	10 (3)	0	8	2	0	10 (3)	0	6	4	0
霧視	3 (1)	0	3	0	0	3 (1)	0	3	0	0
結膜炎	1 (<1)	0	1	0	0	3 (1)	0	1	2	0
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
上強膜炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
角膜炎	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼充血	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
視力低下	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
視覚障害	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
眼障害（続き）										
結膜充血	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
複視	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
眼乾燥	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
耳および迷路障害	9 (2)	0	8	1	0	5 (1)	0	4	1	0
回転性めまい	5 (1)	0	5	0	0	4 (1)	0	3	1	0
耳痛	2 (1)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
血管障害	9 (2)	0	5	4	0	11 (3)	0	7	3	1
高血圧	7 (2)	0	4	3	0	4 (1)	0	4	0	0
起立性低血圧	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
血腫	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
低血圧	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
腎および尿路障害	7 (2)	0	5	2	0	10 (3)	0	5	4	1
血尿	2 (1)	0	2	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
膿尿	2 (1)	0	2	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
排尿困難	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
糖尿	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ケトン尿	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
多尿	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓痛	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿閉	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	0	1
膀胱痛	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
排尿異常	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
夜間頻尿	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
尿失禁	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.19.2-13 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	リスペリドン LAI (N=368) 計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
免疫系障害	4 (1)	0	2	2	0	8 (2)	0	5	3	0
季節性アレルギー	3 (1)	0	1	2	0	6 (2)	0	3	3	0
過敏症	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
食物アレルギー	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1)	0	1	1	0	3 (1)	0	2	1	0
白血球増加症	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
貧血	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
内分泌障害	2 (1)	0	1	1	0	1 (<1)	0	1	0	0
高プロラクチン血症	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺嚢腫	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	0	1	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
先天性心臓疾患	1 (<1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇裂	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
肝胆道系障害	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
胆道仙痛	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胆石症	1 (<1)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	0	0	0	1	2 (1)	0	0	2	0
乳癌	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肺カルチノイド腫瘍	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
中枢神経系転移	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
子宮平滑筋腫	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
社会環境	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
個人衛生不良	1 (<1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1 (<1)	0	0	0	1	1 (<1)	0	1	0	0
臍帯ヘルニア修復	1 (<1)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
抜歯	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。被験者の事象は最も重症度が高いものを用いた。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata　Attachment 4.1.2

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験期間中に PALI palm 群 3 例及びリスペリドン LAI 群 1 例の計 4 例の死亡が認められた。死亡の原因となった有害事象は，PALI palm 群で，急性心筋梗塞，原因不明及び誤嚥であり，リスペリドン LAI 群で肺カルチノイド腫瘍であった。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.19.2-14 に示す。

重篤な有害事象は PALI palm 群の 111 例（29%）及びリスペリドン LAI 群の 80 例（22%）に発現した。

PALI palm 群で重篤な有害事象の発現割合が高かったのは，主に PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりも「精神障害」に分類された有害事象の発現割合が高かった（25%対 20%）ためと思われる。

重篤な有害事象が認められた被験者の 85%以上は精神障害に関連する重篤な有害事象を発現していた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-14 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
重篤な有害事象発現例数	111 (29)	80 (22)
精神障害	96 (25)	72 (20)
精神病性障害	34 (9)	30 (8)
統合失調症	32 (8)	22 (6)
激越	7 (2)	2 (1)
統合失調症、妄想型	7 (2)	5 (1)
攻撃性	6 (2)	0
自殺念慮	4 (1)	3 (1)
自殺企図	3 (1)	1 (<1)
不安	2 (1)	8 (2)
妄想	2 (1)	0
うつ病	2 (1)	1 (<1)
幻覚	2 (1)	3 (1)
統合失調症、解体型	2 (1)	0
急性精神病	1 (<1)	0
アルコール乱用	1 (<1)	0
アルコール離脱症候群	1 (<1)	0
反社会的行動	1 (<1)	0
無感情	1 (<1)	0
カタトニー	1 (<1)	0
錯乱状態	1 (<1)	0
抑うつ症状	1 (<1)	0
薬物乱用	1 (<1)	0
不快気分	1 (<1)	0
幻聴	1 (<1)	0
殺人念慮	1 (<1)	0
敵意	1 (<1)	1 (<1)
不眠症	1 (<1)	1 (<1)
躁病	1 (<1)	0
妄想症	1 (<1)	4 (1)
睡眠障害	1 (<1)	0
失見当識	0	1 (<1)
故意の自傷行為	0	1 (<1)
大うつ病	0	1 (<1)
神経過敏	0	1 (<1)
自殺行為	0	1 (<1)
神経系障害	9 (2)	1 (<1)
アカシジア	2 (1)	0
複雑部分発作	1 (<1)	0
ジスキネジー	1 (<1)	0
頭痛	1 (<1)	0
不全片麻痺	1 (<1)	0
悪性症候群	1 (<1)	0
鎮静	1 (<1)	0
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0
第６脳神経障害	1 (<1)	0
錐体外路障害	0	1 (<1)
パーキンソニズム	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (1)	3 (1)
企図的過量投与	2 (1)	0
アルコール中毒	1 (<1)	2 (1)
足骨折	1 (<1)	0
半月板障害	1 (<1)	0
銃創	0	1 (<1)
過量投与	0	1 (<1)
心臓障害	3 (1)	0
急性心筋梗塞	1 (<1)	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-14 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
心臓障害（続き）		
心房細動	1 (<1)	0
動悸	1 (<1)	0
胃腸障害	2 (1)	1 (<1)
胃食道炎	1 (<1)	0
嘔吐	1 (<1)	0
壊死性胃炎	0	1 (<1)
全身障害および投与局所様態	2 (1)	1 (<1)
死亡	1 (<1)	0
易刺激性	1 (<1)	0
無力症	0	1 (<1)
臨床検査	1 (<1)	1 (<1)
体重減少	1 (<1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (<1)	1 (<1)
背部痛	1 (<1)	0
筋固縮	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (<1)	2 (1)
乳癌	1 (<1)	0
肺カルチノイド腫瘍	0	1 (<1)
中枢神経系転移	0	1 (<1)
子宮平滑筋腫	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (<1)	1 (<1)
誤嚥	1 (<1)	0
喘息	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0
薬疹	1 (<1)	0
外科および内科処置	1 (<1)	0
臍帯ヘルニア修復	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	0	1 (<1)
肺炎	0	1 (<1)
代謝および栄養障害	0	2 (1)
糖尿病	0	1 (<1)
低血糖症	0	1 (<1)
腎および尿路障害	0	1 (<1)
尿閉	0	1 (<1)
生殖系および乳房障害	0	3 (1)
月経困難症	0	1 (<1)
子宮内膜増殖症	0	1 (<1)
腟出血	0	1 (<1)
血管障害	0	1 (<1)
四肢静脈血栓症	0	1 (<1)

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata　Table 32

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.19.2-15 に示し，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.19.2-16 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，PALI palm 群で 7%，リスペリドン LAI 群で 6%であった。

「精神障害」に分類される有害事象による投与中止の発現割合は，PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりも高かった（5%対 3%）。これは PALI palm 群で精神障害に関連する重篤な有害事象の発現割合が高かったことと関連した。

投与中止に至った有害事象の約 3 分の 2 は未回復であり，それ以外は回復又は状況不明であった。未回復の事象のほとんどは精神障害に関連する有害事象であった。投与中止に至った有害事象の大多数は，治験担当医師により PALI palm 又はリスペリドン LAI との因果関係が「関連なし」又は「多分なし」と判定された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-15 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
有害事象発現例数	25 (7)	23 (6)
精神障害	19 (5)	11 (3)
統合失調症	4 (1)	0
うつ病	2 (1)	2 (1)
自殺念慮	2 (1)	1 (<1)
自殺企図	2 (1)	0
急性精神病	1 (<1)	0
攻撃性	1 (<1)	0
激越	1 (<1)	0
不安	1 (<1)	1 (<1)
強迫行為	1 (<1)	0
錯乱状態	1 (<1)	0
妄想	1 (<1)	0
抑うつ気分	1 (<1)	0
抑うつ症状	1 (<1)	0
薬物乱用	1 (<1)	0
不眠症	1 (<1)	0
妄想症	1 (<1)	1 (<1)
故意の自傷行為	0	1 (<1)
精神病性障害	0	5 (1)
統合失調症、妄想型	0	1 (<1)
神経系障害	4 (1)	1 (<1)
複雑部分発作	1 (<1)	0
認知症	1 (<1)	0
悪性症候群	1 (<1)	0
振戦	1 (<1)	0
アカシジア	0	1 (<1)
心臓障害	1 (<1)	0
心房細動	1 (<1)	0
全身障害および投与局所様態	1 (<1)	1 (<1)
発熱	1 (<1)	0
無力症	0	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (<1)	3 (1)
企図的過量投与	1 (<1)	0
アルコール中毒	0	2 (1)
銃創	0	1 (<1)
臨床検査	1 (<1)	1 (<1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0
肝酵素上昇	1 (<1)	0
体重増加	0	1 (<1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-15 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V10.1) SOC PT	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
代謝および栄養障害	1 (<1)	1 (<1)
食欲減退	1 (<1)	0
過体重	0	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	0
薬疹	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	0	1 (<1)
白血球減少症	0	1 (<1)
胃腸障害	0	2 (1)
下痢	0	1 (<1)
壊死性胃炎	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (<1)
筋固縮	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (<1)
肺カルチノイド腫瘍	0	1 (<1)
中枢神経系転移	0	1 (<1)
腎および尿路障害	0	1 (<1)
尿閉	0	1 (<1)

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata　Table 33

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-16 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

投与群：PALI palm

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V10.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
610047	57	男	白人	抑うつ症状	253	5	<0>	高度	重篤（入院の延長）	多分なし	回復
				自殺念慮	253	5	<0>	高度	重篤（入院の延長）	多分なし	回復
614006	38	男	白人	統合失調症	85	17	<0>	高度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
614014	32	男	白人	企図的過量投与	85	-	<0>	高度	重篤（入院の延長）	関連なし	未回復
615007	68	男	白人	複雑部分発作	209	4	<75>	高度	重篤（入院の延長）	可能性小	回復
615038	64	女	白人	錯乱状態	7	-	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	可能性小	未回復
618042	38	男	白人	自殺企図	4	2	<50>	高度	重篤（入院の延長）	多分なし	回復
619013	44	男	白人	不安	120	-	<0>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
619025	24	男	白人	急性精神病	49	37	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
622032	56	男	白人	不眠症	8	-	50	中等度	非重篤	可能性小	未回復
622037	38	女	白人	統合失調症	3	47	<50>	高度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
630012	32	女	白人	自殺念慮	71	-	<50>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
640004	27	女	白人	妄想症	123	-	<75>	中等度	非重篤	多分なし	未回復
640012	24	男	その他	薬物乱用	337	-	<100>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	未回復
640014	26	男	アジア系	心房細動	34	-	<0>	高度	重篤（入院なし）	多分なし	未回復
640031	42	男	白人	うつ病	246	-	0	中等度	非重篤	関連なし	未回復
640034	55	男	白人	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16	-	<50>	中等度	非重篤	可能性大	未回復
				肝酵素上昇	16	-	<50>	軽度	非重篤	可能性大	未回復
				悪性症候群	15	-	<50>	高度	重篤（入院の延長）	可能性大	未回復
				発熱	15	-	<50>	軽度	非重篤	多分なし	未回復
640052	38	女	白人	薬疹	1	-	-	中等度	重篤（入院なし）	ほぼ確実	未回復
640060	38	男	白人	うつ病	323	-	<75>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
650073	46	男	白人	攻撃性	7	8	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
670029	29	男	白人	妄想	174	10	<50>	高度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
680058	63	女	白人	激越	26	-	<0>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
				食欲減退	23	-	<0>	軽度	非重篤	可能性小	未回復
				抑うつ気分	26	-	<0>	軽度	非重篤	多分なし	未回復
				振戦	24	-	<0>	軽度	非重篤	可能性小	未回復
680079	40	男	白人	強迫行為	292	-	<100>	高度	非重篤	関連なし	未回復
680090	64	女	白人	認知症	1	-	50	中等度	非重篤	関連なし	未回復
690069	40	男	白人	統合失調症	176	-	100	高度	重篤（入院の延長）	多分なし	未回復
690101	42	女	白人	統合失調症	355	9	<100>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
				自殺企図	355	9	<100>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-16 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

投与群：リスペリドン LAI

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V10.1	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
610004	54	男	白人	アルコール中毒	207	2	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
610005	45	女	白人	自殺念慮	92	9	<25>	高度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
610009	29	男	白人	精神病性障害	326	-	<50>	軽度	重篤（入院の延長）	可能性小	未回復
613005	42	男	白人	白血球減少症	1	6	0	軽度	非重篤	関連なし	回復
614022	39	男	白人	アカシジア	13	-	<25>	高度	非重篤	ほぼ確実	未回復
615020	33	男	白人	精神病性障害	285	-	<50>	高度	非重篤	関連なし	未回復
619007	37	男	白人	不安	145	-	<37.5>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
				統合失調症、妄想型	145	-	<37.5>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	未回復
619014	44	女	白人	無力症	73	-	<25>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
619015	50	男	白人	下痢	284	-	<25>	軽度	非重篤	ほぼ確実	未回復
619022	53	女	白人	精神病性障害	161	4	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
622016	26	男	黒人	銃創	26	-	<25>	高度	重篤（入院の延長）	関連なし	未回復
622029	47	男	白人	アルコール中毒	37	-	<25>	軽度	非重篤	関連なし	不明
622047	27	男	黒人	精神病性障害	7	-	<0>	高度	重篤（入院の延長）	関連なし	未回復
630020	55	男	白人	故意の自傷行為	7	1	<0>	高度	重篤（入院の延長）	多分なし	回復
				壊死性胃炎	7	-	<0>	高度	重篤（入院の延長）	多分なし	未回復
640042	49	男	白人	精神病性障害	288	7	<50>	高度	非重篤	可能性小	回復
640064	24	男	黒人	妄想症	193	17	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	回復
650056	48	男	白人	筋固縮	201	-	<25>	中等度	非重篤	可能性大	未回復
660004	44	男	白人	尿閉	36	27	<25>	高度	重篤（入院なし）	可能性大	回復
670013	28	女	白人	体重増加	146	-	<25>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
680010	47	女	白人	うつ病	309	-	<37.5>	高度	非重篤	可能性小	未回復
680051	75	男	白人	うつ病	202	16	<25>	高度	非重篤	可能性小	回復
690013	53	男	白人	肺カルチノイド腫瘍	135	85	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	死亡
				中枢神経系転移	135	-	<50>	中等度	重篤（入院の延長）	関連なし	未回復
690061	42	女	白人	過体重	106	-	50	中等度	非重篤	可能性大	未回復

a：二重盲検期治療開始から発現日までの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と同日に有害事象の発現が場合に<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書 Errata　Attachment 4.3.2（人種は Errata　Attachment 4.2 より）

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査の臨床検査項目において，空腹時血漿中インスリン値，尿酸値及び血小板数を除き，最終評価時のベースラインからの平均変化量には明確な変化はみられなかった。

本治験中に認められたインスリン値，尿酸値及び血小板数の平均変化量は，治験依頼者により臨床的に重要ではないと判断された。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）を表 2.7.6.19.2-17 に，治験薬投与後にプロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）を表 2.7.6.19.2-18 に示す。

プロラクチン値の平均変化量（上昇）は女性被験者の方が男性被験者よりも大きかった。

男性被験者の最終評価時におけるベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で 6.9（16.73）ng/mL，リスペリドン LAI 群で 9.1（14.46）ng/mL であった。

女性被験者の最終評価時におけるベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で 22.5（45.89）ng/mL，リスペリドン LAI 群で 22.4（68.65）ng/mL であった。

基準値を上回るプロラクチン値が認められた男性被験者及び女性被験者の割合は，リスペリドン LAI 群（それぞれ 53%及び 51%）の方が PALI palm 群（それぞれ 31%及び 42%）よりも高かった。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-17 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）［安全性の解析対象集団］

性別：女性							ベースライン				ベースラインからの変化量			
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/ml)														
PALI palm														
スクリーニング	164	53.43	49.715	40.50	2.0	245.0								
ベースライン	164	34.15	39.071	17.00	2.0	221.0								
DAY 36	160	39.57	33.131	31.00	5.0	201.0	34.36 (39.410)	160	5.21	3.064	38.762	8.00	-106.0	131.0
DAY 176	107	50.96	41.109	39.00	7.0	244.0	31.07 (34.983)	107	19.90	4.666	48.263	13.00	-131.0	228.0
DAY 372	76	61.61	39.417	49.00	12.0	183.0	35.39 (36.311)	76	26.21	4.694	40.919	24.50	-71.0	167.0
最終評価時	161	56.87	41.314	44.00	6.0	201.0	34.35 (39.287)	161	22.52	3.616	45.887	20.00	-131.0	167.0
リスペリドン LAI														
スクリーニング	139	52.55	55.324	31.00	4.0	235.0								
ベースライン	139	40.04	58.335	23.00	3.0	465.0								
DAY 36	133	39.98	40.209	26.00	4.0	222.0	40.22 (58.889)	133	-0.23	5.547	63.966	5.00	-459.0	166.0
DAY 176	107	59.71	42.039	52.00	6.0	238.0	37.09 (47.222)	107	22.62	4.713	48.750	22.00	-192.0	180.0
DAY 372	76	59.11	41.449	46.00	3.0	213.0	37.80 (45.608)	76	21.30	5.910	51.523	22.00	-141.0	155.0
最終評価時	133	62.65	43.080	53.00	3.0	222.0	40.22 (58.889)	133	22.43	5.953	68.651	23.00	-459.0	166.0

性別：男性							ベースライン				ベースラインからの変化量			
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/ml)														
PALI palm														
スクリーニング	213	23.05	18.303	18.00	1.0	123.0								
ベースライン	215	16.07	13.985	10.00	1.0	76.0								
DAY 36	203	19.64	24.025	14.00	4.0	303.0	16.01 (13.999)	203	3.63	1.682	23.962	3.00	-53.0	269.0
DAY 176	143	21.04	18.536	16.00	5.0	146.0	14.93 (13.016)	143	6.11	1.458	17.436	5.00	-37.0	111.0
DAY 372	90	22.43	16.034	19.00	7.0	126.0	14.81 (12.564)	90	7.62	1.645	15.601	7.00	-29.0	81.0
最終評価時	205	22.80	17.048	19.00	4.0	146.0	15.95 (13.959)	205	6.85	1.168	16.729	7.00	-53.0	111.0
リスペリドン LAI														
スクリーニング	227	20.93	18.633	14.00	1.0	130.0								
ベースライン	229	14.62	13.611	10.00	1.0	78.0								
DAY 36	219	18.21	13.190	15.00	2.0	74.0	14.35 (13.383)	219	3.86	1.053	15.580	3.00	-51.0	51.0
DAY 176	176	25.60	14.872	24.00	3.0	96.0	14.58 (13.284)	176	11.02	1.211	16.067	10.00	-54.0	71.0
DAY 372	121	21.69	12.154	19.00	5.0	75.0	13.63 (13.175)	121	8.06	1.296	14.253	9.00	-57.0	65.0
最終評価時	219	23.42	13.676	21.00	2.0	75.0	14.35 (13.383)	219	9.08	0.977	14.458	9.00	-57.0	65.0

参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Attachment 4.4.2

表 2.7.6.19.2-18 治験薬投与後にプロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）
［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
プロラクチン	366	352
男性	205	219
高値	64 (31)	115 (53)
低値	0	0
女性	161	133
高値	68 (42)	68 (51)
低値	0	0

高値＝ベースライン値が基準値上限以下であり，かつベースライン評価後の値が基準値上限を上回る。
低値＝ベースライン値が基準値下限以上であり，かつベースライン評価後の値が基準値下限を下回る。
注：発現割合は，男性又は女性被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 42

c) 個々の被験者における変化

個々の臨床検査項目に関連する有害事象の発現割合は低く，ほとんどの検査項目では各投与群2%以下であった。

臨床検査の異常所見の発現割合について両投与群の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

治験薬投与後において，臨床的に問題となる血液学的検査項目又は尿検査項目の異常値は認められなかった。

低比重リポ蛋白の異常高値が PALI palm 群の 8%の被験者及びリスペリドン LAI 群の 7%の被験者に認められた。他の試験でプラセボ投与群にほぼ同様の増加を認めていることから，これらの増加は臨床的に問題ないと判断された。

臨床検査の異常所見の発現割合について，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の間に臨床的に重要な差はなかった。

肝酵素値の異常高値として，ALT（PALI palm 群の被験者番号 620007，リスペリドン LAI 群の被験者番号 622002 及び 690011），AST（PALI palm 群の被験者番号 620007，リスペリドン LAI 群の被験者番号 622002）及び GGT（PALI palm 群の被験者番号 610003 及び 680045）が報告された。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

3) その他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

最終評価時における立位及び仰臥位脈拍数の平均増加量（SD）は，PALI palm 群でそれぞれ 2.5（13.76）bpm 及び 1.5（12.69）bpm，リスペリドン LAI 群でそれぞれ 1.5（13.84）bpm 及び 0.2（11.17）bpm であり，いずれも PALI palm 群の方が大きかった。

最終評価時における立位及び仰臥位収縮期血圧/拡張期血圧の平均降下量は PALI palm 群で大きかった。

脈拍数及び血圧の変化は臨床的に重要な変化ではないと判断された。

② 個々の臨床的に重要な異常

基準値から逸脱した立位又は仰臥位収縮期血圧/拡張期血圧が認められた被験者は少なかった。

両投与群で基準値を上回る脈拍数（立位又は仰臥位）が認められた被験者の割合における差は，臨床的に意義のあるものではないと判断された。

立位脈拍数が 100 bpm 以上かつ 15 bpm 以上の増加が認められた被験者の割合は，PALI palm 群で 11%，リスペリドン LAI 群で 13%であった。基準値を上回る仰臥位脈拍数（脈拍数が 100 bpm 以上かつ 15 bpm 以上の増加）の発現割合は両投与群とも低かった（それぞれ 6%及び 4%）。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

起立性低血圧の発現割合は両投与群とも 3%と低かった。バイタルサイン測定中に起立することができなかった被験者が 20 例（PALI palm 群 8 例，リスペリドン LAI 群 12 例）認められた。

④ 体重及び BMI

いずれの投与群にも体重又は BMI の臨床的に重要な変化は認められなかった。

全体として，最終評価時におけるベースラインからの体重の平均変化量（SD）は，PALI palm 群で-0.2（6.01）kg，リスペリドン LAI 群で 0.8（5.65）kg であった。

ベースライン時に BMI が正常であった被験者では，最終評価時の体重の平均変化量（SD）は，PALI palm 群で 0.4（4.70）kg，リスペリドン LAI 群で 1.6（5.49）kg であった。

ベースライン時に過体重であった被験者では，最終評価時の体重の平均変化量（SD）は，PALI palm 群で 0.4（0.54）kg，リスペリドン LAI 群で 0.3（0.47）kg であった。

ベースライン時に肥満であった被験者では，最終評価時の体重の平均変化量（SD）は，PALI palm 群で-1.3（0.72）kg，リスペリドン LAI 群で 0.5（0.61）kg であった。

体重増加が 7%以上であった被験者の割合は，PALI palm 群で 14%，リスペリドン LAI 群で 15%であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

リスペリドン LAI 群では，最終評価時における体重及び BMI の平均値にベースラインからのわずかな増加が認められた。PALI palm 群では，正常体重及び過体重の被験者では体重及び BMI の平均値がわずかに増加し，肥満被験者ではわずかに減少した。

b) 心電図

① 記録されたパラメータ

基準値を上回る心拍数（100 bpm 以上）の発現割合は両投与群で同程度であった（PALI palm 群 12%，リスペリドン LAI 群 13%）。

治験期間中に基準値から逸脱した PR 間隔又は QRS 間隔が認められた被験者は少なく，基準値から逸脱した QT 間隔は認められなかった。

② 補正 QT 間隔

線形回帰モデルから導出した補正値（QTcLD）の補正式に基づき，60 ms を超える QTc 間隔の延長はいずれの投与群にも認められなかった。

60 ms を超える QTcB 間隔の最大延長が認められた被験者は 2 例（PALI palm 群の被験者番号 680019 及びリスペリドン LAI 群の被験者番号 650055）のみであった。

30～60 ms の QTcLD の最大延長は PALI palm 群の 5%の被験者及びリスペリドン LAI 群の 4%の被験者に認められた。

QTlc，QTcF 又は QTcLD の最大値が 480 ms を超える被験者はなかった。

ベースライン後に QTcB の最大値が 480 ms を超える被験者は PALI palm 群で 2 例認められた。被験者番号 613043 では Day 64 に 489 ms の最大値が認められ，被験者番号 622054 では Day 261 に 494 ms の最大値が認められた。

投与前の QTcLD（平均値）が基準値内であったが，投与後に最大値が 450 ms を超える被験者は，PALI palm 群で 4 例（被験者番号 613043，622054，670015，680012）及びリスペリドン LAI 群で 4 例（被験者番号 650076，680024，680044，690033）認められた。

線形回帰モデルから導出した補正に基づき，投与前の QTcLD（平均値）が基準値内であったが，投与後に QTcLD 最大値が境界域に達した又は延長した被験者は，PALI palm 群で 8 例及びリスペリドン LAI 群で 12 例認められた。

c) 注射部位及び注射部位疼痛の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.19.2-19 に示す。

中等度又は高度の発赤，疼痛又は腫脹が認められた被験者数は，両投与群ともベースライン時（治験の初回投与前）に比べ最終評価時（Day 372）に少なかった。

硬結はベースライン時に「軽度」又は「なし」であり，最終評価時に高度の硬結が認められた PALI palm 群の 1 例を除き，明らかな硬結を認めた被験者は少なかった。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-19 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
発赤		
ベースライン	376	367
なし	335 (89)	332 (90)
軽度	40 (11)	34 (9)
中等度	0	1 (<1)
高度	1 (<1)	0
DAY 8	369	360
なし	341 (92)	327 (91)
軽度	28 (8)	32 (9)
中等度	0	1 (<1)
DAY 36	333	333
なし	309 (93)	302 (91)
軽度	23 (7)	31 (9)
中等度	1 (<1)	0
DAY 64	297	310
なし	277 (93)	284 (92)
軽度	20 (7)	24 (8)
中等度	0	2 (1)
DAY 92	268	296
なし	248 (93)	268 (91)
軽度	20 (7)	28 (9)
DAY 120	256	283
なし	234 (91)	260 (92)
軽度	20 (8)	22 (8)
中等度	2 (1)	1 (<1)
DAY 148	238	261
なし	224 (94)	234 (90)
軽度	13 (5)	25 (10)
中等度	1 (<1)	2 (1)
DAY 176	224	250
なし	211 (94)	221 (88)
軽度	13 (6)	29 (12)
DAY 204	205	236
なし	188 (92)	212 (90)
軽度	17 (8)	24 (10)
DAY 232	191	216
なし	178 (93)	196 (91)
軽度	13 (7)	19 (9)
中等度	0	1 (<1)
DAY 260	177	203
なし	166 (94)	184 (91)
軽度	11 (6)	19 (9)
DAY 288	171	193
なし	158 (92)	173 (90)
軽度	12 (7)	20 (10)
中等度	1 (1)	0
DAY 316	162	185
なし	155 (96)	172 (93)
軽度	7 (4)	13 (7)
DAY 344	156	182
なし	147 (94)	165 (91)
軽度	9 (6)	17 (9)
DAY 372	123	136
なし	122 (99)	135 (99)
軽度	1 (1)	1 (1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-19 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
疼痛		
ベースライン	376	367
なし	303 (81)	283 (77)
軽度	65 (17)	73 (20)
中等度	8 (2)	11 (3)
DAY 8	368	360
なし	297 (81)	283 (79)
軽度	67 (18)	65 (18)
中等度	3 (1)	12 (3)
高度	1 (<1)	0
DAY 36	333	333
なし	279 (84)	268 (80)
軽度	45 (14)	60 (18)
中等度	9 (3)	5 (2)
DAY 64	297	310
なし	253 (85)	261 (84)
軽度	41 (14)	41 (13)
中等度	3 (1)	8 (3)
DAY 92	268	296
なし	223 (83)	247 (83)
軽度	42 (16)	47 (16)
中等度	3 (1)	2 (1)
DAY 120	256	283
なし	215 (84)	234 (83)
軽度	39 (15)	42 (15)
中等度	2 (1)	7 (2)
DAY 148	238	261
なし	206 (87)	215 (82)
軽度	29 (12)	40 (15)
中等度	3 (1)	4 (2)
高度	0	2 (1)
DAY 176	224	250
なし	193 (86)	207 (83)
軽度	27 (12)	37 (15)
中等度	4 (2)	6 (2)
DAY 204	205	236
なし	169 (82)	194 (82)
軽度	30 (15)	33 (14)
中等度	6 (3)	9 (4)
DAY 232	191	216
なし	166 (87)	178 (82)
軽度	22 (12)	35 (16)
中等度	3 (2)	2 (1)
高度	0	1 (<1)
DAY 260	177	203
なし	148 (84)	173 (85)
軽度	24 (14)	26 (13)
中等度	4 (2)	4 (2)
高度	1 (1)	0
DAY 288	171	193
なし	142 (83)	167 (87)
軽度	26 (15)	25 (13)
中等度	3 (2)	1 (1)
DAY 316	162	185
なし	134 (83)	154 (83)
軽度	26 (16)	28 (15)
中等度	2 (1)	3 (2)
DAY 344	156	182
なし	130 (83)	156 (86)
軽度	24 (15)	23 (13)
中等度	2 (1)	2 (1)
高度	0	1 (1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-19 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
疼痛（続き）		
DAY 372	123	136
なし	114 (93)	133 (98)
軽度	9 (7)	3 (2)
腫脹		
ベースライン	376	367
なし	366 (97)	351 (96)
軽度	9 (2)	15 (4)
中等度	1 (<1)	1 (<1)
DAY 8	368	360
なし	357 (97)	346 (96)
軽度	11 (3)	14 (4)
DAY 36	333	333
なし	321 (96)	324 (97)
軽度	11 (3)	8 (2)
中等度	1 (<1)	1 (<1)
DAY 64	297	310
なし	293 (99)	303 (98)
軽度	4 (1)	7 (2)
DAY 92	268	296
なし	264 (99)	288 (97)
軽度	4 (1)	8 (3)
DAY 120	256	283
なし	250 (98)	276 (98)
軽度	5 (2)	7 (2)
中等度	1 (<1)	0
DAY 148	238	261
なし	230 (97)	254 (97)
軽度	8 (3)	7 (3)
DAY 176	224	250
なし	216 (96)	241 (96)
軽度	8 (4)	9 (4)
DAY 204	205	236
なし	201 (98)	225 (95)
軽度	4 (2)	10 (4)
中等度	0	1 (<1)
DAY 232	191	216
なし	188 (98)	207 (96)
軽度	3 (2)	8 (4)
中等度	0	1 (<1)
DAY 260	177	203
なし	174 (98)	199 (98)
軽度	3 (2)	4 (2)
DAY 288	171	193
なし	166 (97)	185 (96)
軽度	5 (3)	8 (4)
DAY 316	162	185
なし	157 (97)	175 (95)
軽度	5 (3)	10 (5)
DAY 344	156	182
なし	150 (96)	177 (97)
軽度	6 (4)	5 (3)
DAY 372	123	136
なし	122 (99)	136 (100)
軽度	1 (1)	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-19 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=379) n (%)	リスペリドン LAI (N=368) n (%)
硬結		
ベースライン	376	367
なし	367 (98)	362 (99)
軽度	9 (2)	5 (1)
DAY 8	368	360
なし	361 (98)	348 (97)
軽度	7 (2)	12 (3)
DAY 36	333	333
なし	326 (98)	326 (98)
軽度	6 (2)	7 (2)
中等度	1 (<1)	0
DAY 64	297	310
なし	291 (98)	304 (98)
軽度	6 (2)	6 (2)
DAY 92	268	296
なし	260 (97)	287 (97)
軽度	8 (3)	9 (3)
DAY 120	256	283
なし	251 (98)	273 (96)
軽度	5 (2)	10 (4)
DAY 148	238	261
なし	233 (98)	251 (96)
軽度	5 (2)	8 (3)
中等度	0	1 (<1)
高度	0	1 (<1)
DAY 176	224	250
なし	218 (97)	243 (97)
軽度	6 (3)	6 (2)
中等度	0	1 (<1)
DAY 204	205	236
なし	199 (97)	225 (95)
軽度	6 (3)	10 (4)
中等度	0	1 (<1)
DAY 232	191	216
なし	186 (97)	210 (97)
軽度	5 (3)	5 (2)
中等度	0	1 (<1)
DAY 260	177	203
なし	175 (99)	195 (96)
軽度	2 (1)	8 (4)
DAY 288	171	193
なし	168 (98)	186 (96)
軽度	3 (2)	6 (3)
中等度	0	1 (1)
DAY 316	162	185
なし	160 (99)	179 (97)
軽度	2 (1)	6 (3)
DAY 344	156	182
なし	151 (97)	176 (97)
軽度	5 (3)	6 (3)
DAY 372	123	136
なし	119 (97)	135 (99)
軽度	3 (2)	1 (1)
高度	1 (1)	0

注：発現割合は，各時間枠の被験者数を分母として算出した。
　ベースライン評価は Day 1 の初回投与時に実施した。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Attachment 7.1

② 被験者による注射部位疼痛の評価

被験者の評価では，注射部位疼痛スコアは治験の進行に伴い減少した。

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

ベースライン時における注射部位疼痛の主観的評価スコアの平均値（SD）は，PALI palm 群で 7.8（14.12），リスペリドン LAI 群で 9.6（14.3）であった。最終評価時における注射部位疼痛の主観的評価スコアの平均値（SD）は，PALI palm 群で 3.4（7.22），リスペリドン LAI 群で 3.4（7.64）であった。

同様に，被験者の報告による注射時の疼痛強度は治験の進行に伴い低下した。PALI palm 群における注射痛の主観的評価スコアの平均値（SD）は，ベースライン時に 10.4（15.13）であり，最終評価時に 6.8（11.67）であった。リスペリドン LAI 群における注射痛の主観的評価スコアの平均値（SD）は，ベースライン時に 13.1（15.61）であり，最終評価時に 8.8（14.77）であった。

d) GISF

最終評価時における GISF スコアのベースラインからの変化量（男女別）を表 2.7.6.19.2-20 に示す。GISF は，性的興味，性的興奮，性機能及び全般的な性的満足度の 4 項目からなる性機能特異的尺度を用いて，被験者により評価した。

全体として，性機能に及ぼす全般的影響に関する投与群間の差はみられなかった。

女性被験者における GISF スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で -0.4（4.60），リスペリドン LAI 群で-0.8（3.94）であった。

男性被験者における GISF スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で 0.0（4.44），リスペリドン LAI 群で 0.0（4.20）であった。

最小二乗平均値の差の 95% CI に基づき，GISF スコアについて両投与群の間に統計学的な差は認められなかった。

PALI palm 又はリスペリドン LAI のいずれの投与においても性機能に及ぼす明確な影響は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

表 2.7.6.19.2-20 最終評価時における GISF スコアのベースラインからの変化量（男女別）
［安全性の解析対象集団］

性別：女性	PALI palm (N=164)	リスペリドン LAI (N=139)
ベースライン		
N	118	103
平均値（SD）	6.9 (5.78)	6.8 (5.80)
中央値（範囲）	7.0 (0;16)	7.0 (0;16)
最終評価時		
N	118	103
平均値（SD）	6.5 (5.73)	5.9 (5.37)
中央値（範囲）	5.5 (0;16)	6.0 (0;16)
ベースラインからの変化量		
N	118	103
平均値（SD）	-0.4 (4.60)	-0.8 (3.94)
中央値（範囲）	0.0 (-16;16)	0.0 (-16;12)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.4 (0.55)
95% CI		(-1.45;0.71)

性別：男性	PALI palm (N=215)	リスペリドン LAI (N=229)
ベースライン		
N	154	172
平均値（SD）	5.1 (5.49)	4.8 (5.44)
中央値（範囲）	4.0 (0;16)	3.0 (0;16)
最終評価時		
N	154	172
平均値（SD）	5.1 (5.44)	4.8 (5.48)
中央値（範囲）	3.0 (0;16)	2.0 (0;16)
ベースラインからの変化量		
N	154	172
平均値（SD）	0.0 (4.44)	0.0 (4.20)
中央値（範囲）	0.0 (-16;14)	0.0 (-16;16)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		0.0 (0.44)
95% CI		(-0.83;0.91)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を差し引いた差。
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 52

(7) 薬物動態

1) PALI palm 群

PALI palm 25, 50, 75 又は 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（ng/mL）を表 2.7.6.19.2-21 に，PALI palm 25, 50, 75 又は 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移（中央値，用量 50 mg eq.に規格化）を図 2.7.6.19.2-3 に，PALI palm 25, 50, 75 又は 100 mg eq.を反復投与したときの BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度推移（中央値，用量 50 mg eq.に規格化）を図 2.7.6.19.2-4 に示す。

血漿中パリペリドン濃度は用量（25～100 mg eq.）に比例して上昇し，すべての用量群において，2 回目の採血時点である Day 204 までに定常状態に達した。

すべての用量群における Day 64 の血漿中パリペリドン濃度は，それ以降の評価時点に比べ一貫して低値であった。これは，PALI palm は血漿中パリペリドンのみかけの半減期が長いこと，

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

及び 50 mg eq.より高い用量における初期投与なしに臀部筋内投与したときの定常状態に達するまでの時間により説明可能と考える。また，Day 64 の血漿中パリペリドン濃度は等価用量でリスペリドン LAI を投与したときの血漿中活性成分濃度より低値であった。これは，リスペリドン LAI 投与と PALI palm 投与における定常状態への到達時間の差，リスペリドン経口剤の補充投与，及び薬物動態プロファイルの違い等の要因によって説明可能と考える。薬物動態プロファイルの違いにより，リスペリドン LAI 群ではトラフ値が得られなかった。

PALI palm 投与時の Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の中央値（25 mg eq.で 4.52 ng/mL，50 mg eq.で 6.68 ng/mL，75 mg eq.で 7.85 ng/mL，100 mg eq.で 4.61 ng/mL）は，過去に得られた値とほぼ一致していた。R092670-PSY-3003 試験では，PALI palm 50 mg eq.投与時の Day 64 における血漿中パリペリドン濃度の中央値は 8.27 ng/mL であった。

用量で規格化した血漿中パリペリドン濃度の中央値は，Day 64 以降のすべての測定時点において BMI 区分（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満，30 kg/m^2 以上）に関わらず同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

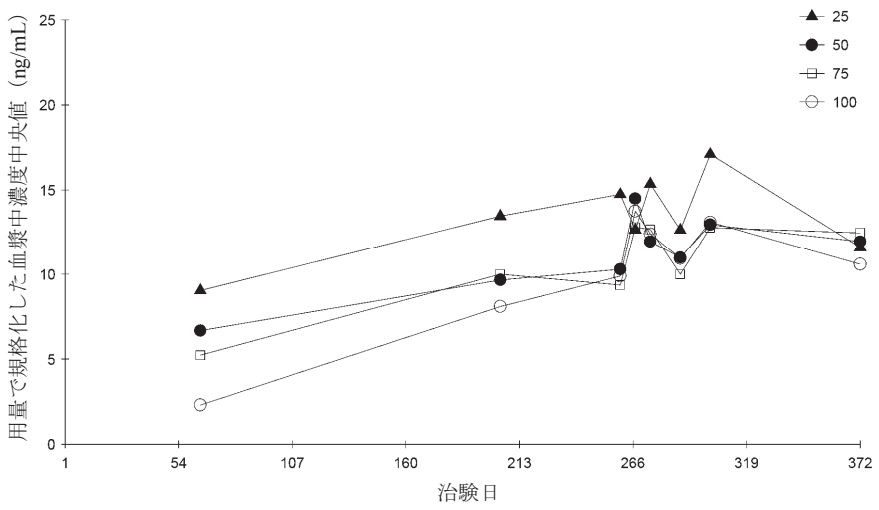
表 2.7.6.19.2-21 PALI palm 25, 50, 75 又は 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度（ng/mL）：記述統計量［薬物動態解析対象集団］

Day	時点	N	平均値	(SD)	中央値
PALI palm 25 mg eq.[a]					
Day 64	投与前	3	6.77	(6.22)	4.52
Day 204	投与前	4	6.38	(1.84)	6.73
Day 260	投与前	2	7.37	(2.87)	7.37
Day 267	投与後	2	6.33	(7.32)	6.33
Day 274	投与後	2	7.68	(2.92)	7.68
Day 288	投与前	2	6.32	(2.28)	6.32
Day 302	投与後	2	8.55	(4.17)	8.55
Day 372	投与前	1	5.80	-	5.80
PALI palm 50 mg eq.					
Day 64	投与前	139	7.71	(4.53)	6.68
Day 204	投与前	57	11.0	(5.67)	9.70
Day 260	投与前	57	12.6	(6.72)	10.3
Day 267	投与後	44	16.9	(9.14)	14.5
Day 274	投与後	58	14.7	(7.97)	12.0
Day 288	投与前	53	13.0	(6.70)	11.0
Day 302	投与後	54	15.3	(8.34)	13.0
Day 372	投与前	48	13.2	(6.67)	12.0
PALI palm 75 mg eq.					
Day 64	投与前	96	9.91	(7.15)	7.85
Day 204	投与前	46	17.5	(12.1)	15.0
Day 260	投与前	42	18.0	(10.9)	14.1
Day 267	投与後	34	22.6	(13.2)	19.2
Day 274	投与後	42	21.7	(11.6)	19.0
Day 288	投与前	42	17.8	(10.8)	15.0
Day 302	投与後	38	22.3	(11.7)	19.2
Day 372	投与前	33	20.3	(10.0)	18.7
PALI palm 100 mg eq.					
Day 64	投与前	1	4.61	-	4.61
Day 204	投与前	56	20.6	(15.5)	16.2
Day 260	投与前	57	22.3	(12.1)	19.8
Day 267	投与後	53	31.9	(16.5)	27.5
Day 274	投与後	59	28.9	(16.7)	24.8
Day 288	投与前	53	24.4	(16.5)	21.9
Day 302	投与後	61	31.2	(28.6)	26.2
Day 372	投与前	50	28.3	(27.8)	21.2

a：PALI palm 25 mg eq.に切り替えた被験者は少数であるため，この用量群の結果の解釈は慎重に行うべきである。

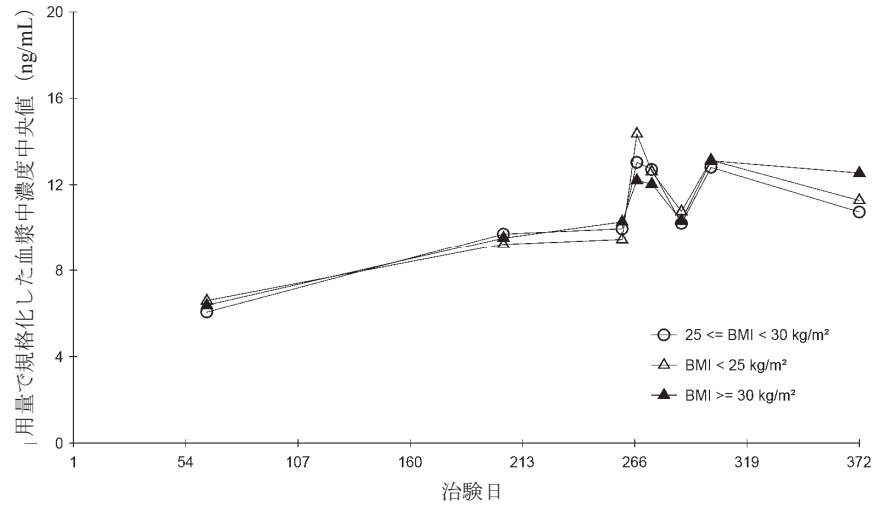
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 20

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17



参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Figure 4

図 2.7.6.19.2-3 PALI palm 25, 50, 75 又は 100 mg eq.を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移（中央値，用量 50 mg eq.に規格化）



参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Attachment 2.3.2

図 2.7.6.19.2-4 PALI palm 25, 50, 75 又は 100 mg eq.を反復投与したときの BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度推移（中央値，用量 50 mg eq.に規格化）

用量 50 mg eq.に規格化した PALI palm 群の血漿中パリペリドン濃度及び用量 25 mg に規格化したリスペリドン LAI 群の血漿中活性成分濃度について，すべての用量群を併合した比較を表 2.7.6.19.2-22 に示す。

PALI palm 群の血漿中パリペリドン濃度とリスペリドン LAI 群の血漿中活性成分濃度を比較すると，リスペリドン LAI 群での活性成分濃度が一貫して高かった。本所見については，リスペリドン LAI の薬物動態プロファイルが PALI palm と異なること（3～4 週間のラグタイム），及び

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17

本治験で選択された時点の値（投与前値）はトラフ値ではないことによって一部説明可能と考えられる。

表 2.7.6.19.2-22 血漿中パリペリドン及び活性成分濃度：記述統計量
［薬物動態解析対象集団］

	PALI palm					リスペリドン LAI				
	パリペリドン，ng/mL 用量 50 mg eq.に規格化					活性成分，ng/mL 用量 25 mg に規格化				
Day	時点	N	平均値	(SD)	中央値	時点	N	平均値	(SD)	中央値
Day 64	投与前	239	7.32	(4.81)	6.17	投与前	248	18.7	(10.5)	17.2
Day 204	投与前	163	11.0	(7.07)	9.44	投与前	188	17.9	(9.61)	16.4
Day 260	投与前	158	12.0	(6.60)	9.85	投与前	176	18.8	(19.1)	14.4
Day 267	投与後	133	16.0	(8.70)	13.7	投与後	140	16.3	(14.5)	12.9
Day 274	投与後	161	14.6	(7.96)	12.4	投与前	178	18.7	(13.3)	15.6
Day 288	投与前	150	12.4	(7.36)	10.4	投与前	176	17.7	(8.99)	16.2
Day 302	投与後	155	15.3	(10.9)	13.0	投与前	174	17.6	(10.9)	15.5
Day 372	投与前	132	13.6	(10.0)	11.6	投与前	155	16.2	(8.34)	15.3

時点=実薬投与時を基準とした時点
参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Table 21

2) リスペリドン LAI 群

リスペリドン LAI 25, 37.5 又は 50 mg を反復投与したときの血漿中活性成分濃度推移（中央値, 用量 25 mg に規格化）を図 2.7.6.19.2-5 に示す。

リスペリドン LAI を 14 日間隔で投与したときの血漿中活性成分（リスペリドン及びパリペリドン）濃度は，最初の測定時点（Day 64）以降に定常状態に達していた。血漿中活性成分濃度は用量（25，37.5 及び 50 mg）に比例して上昇した。リスペリドン及びパリペリドンを別々に評価した場合でも同様の結果が得られた。

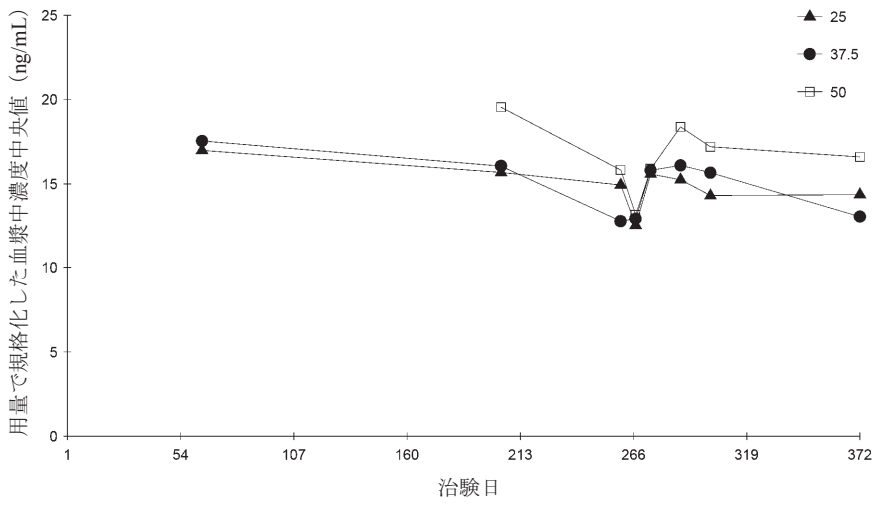
リスペリドン LAI 群の初期の血漿中活性成分濃度が PALI palm 群の血漿中パリペリドン濃度より高値であった原因として，初回投与後 4 週間及び各用量調節後 3 週間におけるリスペリドンの経口補充が寄与している可能性がある。経口補充投与の補正を考慮していないことから，血漿中薬物濃度の比較には留意が必要である。

リスペリドン LAI は PALI palm と薬物動態プロファイルが異なる。本治験の薬物動態を検討するための採血時点に関し，以下の 2 つの要因を考慮する必要がある。

- 測定された血漿中濃度は採血直前のリスペリドン LAI 投与によるものではなく，2 回前の投与の結果である。
- リスペリドン LAI 群における投与前血漿中濃度はトラフ値に相当するものではない。これにより，リスペリドン LAI 群の定常状態における血漿中活性成分濃度が PALI palm 群の血漿中パリペリドン濃度よりも高値であったことが説明可能と考える。

リスペリドン LAI を臀部筋内投与したときの結果は過去の成績（25 mg を 14 日間隔で反復投与したときの C_{max} の中央値は 19.2 ng/mL，C_{min} の中央値は 9.8 ng/mL，平均濃度は 15.8 ng/mL）とほぼ一致している。本治験の 25 mg 群における活性成分濃度の中央値は 12.6～17.0 ng/mL であった。

JEDI_DEV00\0900fde980397976\1.40\2012-07-25 11:17



参照元：5.3.5.1.7　R092670-PSY-3002 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.19.2-5 リスペリドン LAI 25, 37.5 又は 50 mg を反復投与したときの血漿中活性成分濃度推移（中央値，用量 25 mg に規格化）

JEDI_DEV00\ 0900fde980397976\ 1.40\ 2012-07-25 11:17

2.7.6.19.3　結論

PANSS 総スコアにおけるあらかじめ定められた非劣性限界値（5 ポイント）に基づき，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかった。

PALI palm は概して安全であり，忍容性は良好であった。リスペリドン LAI に比べ，精神医学的有害事象の発現割合及び効果不十分による中止の割合がともに高かったが，投与初期の血漿中パリペリドン濃度が低かったことが一因と考えられる。

Day 1 及び Day 8 に PALI palm 50 mg eq.を臀部筋に投与する用法・用量により初期の血漿中パリペリドン濃度が低くなり，それによって PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証されなかった可能性がある。この結果から，本治験で用いられた用法・用量を，至適血漿中濃度が得られるように調整する必要があることが示唆される。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980397976 \ 1.40 \ 2012-07-25 11:17

2.7.6.20　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3006，参考資料：5.3.5.1.8）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル及びリスペリドン持効性注射剤を可変用量で筋肉内投与したランダム化，二重盲検，並行群間比較試験

2.7.6.20.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.20.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の効果がリスペリドン持効性注射剤（LAI）に劣らないことを検証すること。

・ 統合失調症の治療における PALI palm の安全性及び忍容性を評価すること。

2. 副次目的

・ PALI palm の使用による疾患重症度の全般的改善をリスペリドン LAI と比較評価すること。

・ PALI palm の使用による個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP）における効果をリスペリドン LAI と比較検討すること。

・ 睡眠の質の改善及び日中傾眠の減少における PALI palm の効果をリスペリドン LAI と比較検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，二重盲検，ランダム化，ダブルダミー，実薬対照，並行群間比較

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 同意を提供する能力があり，本治験の目的及び必要な手順を理解し，自らの意思により治験への参加を示す同意文書に署名した患者。なお，各国の規制要件によって必要な場合，追加署名は受入れ可能とした。

2. 本治験の DNA 研究に参加する意思の有無を示す DNA 研究用同意文書に本人の署名が得られた患者（各国の規制により許可される場合）。DNA 研究への参加は本治験に参加するための必須要件とはしなかった。

3. 性別を問わず年齢が 18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）の患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

4. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版（DSM-IV）による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60）又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。治験担当医師が前の精神科医から入手した過去の診療録，文書又は口頭で伝えられた情報が統合失調症の診断と一致している患者。

5. スクリーニング時及びベースライン時の統合失調症における陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 60～120 であった患者。

6. スクリーニング来院時の肥満度指数（BMI）が 17 kg/m^2 以上の患者

7. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている又は禁欲していること。性生活がある場合は，組入れ前及び治験期間を通して有効な避妊方法を使用すること。有効な避妊方法とは，経口避妊薬，避妊リング，ゲスターゲンのデポ注射，皮下植え込み，ホルモン腟リング及び経皮デポパッチ等である。妊娠可能な女性はスクリーニング時の血清 β-hCG 妊娠検査結果が陰性であること。

8. 治験の最初の 4 週間を通して，治験薬（リスペリドン錠）の自己投与（補充経口投与に適用）が可能な患者又は治験薬投与の補助を継続して利用可能な患者。

9. 自記式質問票への回答を含め，本治験の要件を満たす又は実施する能力及び意志がある患者。質問を読むことができない場合，治験担当者が文書を読み聞かせ，自ら選択した回答にマークを付けることが可能な患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. 本人による同意を提供する能力がない患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。

2. DSM-IV Axis I の診断基準に基づき，統合失調症以外の原発性，活動性精神疾患を有すると診断された患者。

3. 治験依頼者（Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.）が提供した表を用いて算出した PANSS 総スコアがスクリーニング時からベースライン時までに 25%低下した患者。

4. 本治験の投与群に以前にランダム化されたことのある患者。

5. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，活性物質依存（ニコチン及びカフェイン依存を除く）と診断された患者。

6. 異なる 2 種類の抗精神病薬を十分な量（最大耐用量で最低 6 週間投与）で投与したにもかかわらず効果がみられなかった治療抵抗性のある患者。

7. 重大又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管疾患を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害，若しくはその他の全身性障害の既往又は合併症のある患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

8. 高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は経口製剤をかまずに水とともに飲み込むことができない患者（経口忍容性検査を実施する必要のある患者の場合）。

9. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れ，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された患者。

10. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

11. 悪性症候群の既往がある患者。

12. 自殺行為又は暴力行為の重大な危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

13. 生命を脅かす薬物に対するアレルギー反応の既往がある患者。

14. リスペリドン，パリペリドン，20%イントラリピッド又はその添加物（大豆油，卵黄，リン脂質及びグリセロール等）に対する過敏症又はその疑いがある患者，若しくは忍容性がないことが確認されている患者。

15. スクリーニング前 6 カ月以内に治験薬や治験生物学的製剤の投与を受けた又は治験医療機器を使用した患者。

16. 過去 5 年以内に活動性の悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

17. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望している女性患者。

18. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

19. 過去 1 年間に 2 つ以上の臨床試験に参加した患者，又は過去 6 カ月間に 1 つの臨床試験に参加した患者（非介入試験，観察及びレトロスペクティブ試験を除く）。

20. 以下の禁止療法を受けている患者。

- スクリーニング前 1 投与間隔以内の抗精神病薬の注射剤の投与。
- ベースライン前 3 カ月以内のクロザピンの投与。
- スクリーニング前 6 週間以内のリスペリドン LAI の投与。
- ベースライン前 10 カ月以内の PALI palm の投与。
- スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。
- スクリーニング前 30 日以内の抗うつ薬である非選択的又は非可逆的モノアミン酸化酵素阻害剤（MAOI）の投与。
- 他の抗うつ薬をスクリーニング前 30 日間安定した用量で投与されていない場合，又は抗うつ薬が必要であるがベースライン来院時までにウォッシュアウトされていない場合。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

・ リチウム及び全抗痙攣薬を含む気分安定薬は二重盲検投与期中の投与を禁止し，Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

・ 抗パーキンソン薬は Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

・ β 遮断薬は Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

・ 向精神作用のある処方薬，一般用医薬品（OTC）及びハーブ製剤の二重盲検投与期中の投与を禁止し，Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

21. QTc 間隔の延長作用がある薬剤の使用に関連する Torsade de Pointes 又は突然死の発現リスクを増加させる可能性がある既往又は合併症を有する以下の患者。

・ 心拍数が 50 bpm 未満の患者。

・ 2 回以上の心電図検査（スクリーニング期又は過去の診療録）で，450 ms を超える Fridericia 補正 QTc（QTcF）間隔が繰り返し確認された患者。

・ 洞不全症候群，完全房室ブロック，うっ血性心不全及び多形性心室頻拍が認められる患者。

・ 臨床的に問題となる低カルシウム血症，低カリウム血症又は低マグネシウム血症が認められる患者。

・ QTc 間隔延長作用のある薬剤（キニジン，プロカインアミド等の Ia 群抗不整脈薬，又はアミオダロン，ソタロール等の III 群抗不整脈薬を含む）を併用している患者。

22. 先天性 QT 間隔延長（Romano-Ward 症候群，Jervell-Lange-Nielsen 症候群）を合併している患者。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：871 例

・ 登録被験者数：1220 例

・ 被験者数設定の根拠：

PANSS 総スコアの変化量の標準偏差（SD）を 20，リスペリドン LAI と PALI palm との真の差は 0.1（リスペリドン LAI の方が優る），及び両側有意水準を 5%と仮定する場合，PANSS 総スコアの変化量 5 点を非劣性の限界値として PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性を検出力 80%で検証するためには，投与群あたり 262 例の被験者が必要と算出された。過去の試験のデータ及び統計学的考察に基づく臨床的判断を用いて非劣性の限界値を決定した。リスペリドン LAI を用いた唯一のプラセボ対照比較試験では，PANSS 総スコアのベネフィットは 10.34，治療ベネフィットの信頼区間の下限値は 5.94 と推定された。関連する臨床データに基づき，PALI palm とリスペリドン LAI の有効性は同程度であると予想された。した

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

がって，PALI palm 投与のベネフィットは，PANSS 総スコアで臨床的に有用な変化量である約 10 点であると予測された。治験依頼者及び外部専門家の経験から，主要評価項目における 5 点以下の平均群間差は，統合失調症の急性エピソードを有する被験者では重要でないとみなされ，非劣性の限界値として適切であると考えられた。ランダムに割り付けられた被験者の 75%が治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）で評価されると仮定すると，治験実施計画書改訂版 INT-4 の各国 Independent Ethics Committee（IEC）又は IRB 承認後に必要な被験者数は，投与群あたり 350 例と算出された。

被験者数の再推定のために，本治験を完了した Intent-to-treat（ITT）被験者の最初の 60%（421 例）のデータが利用可能となった 20[redacted] 年 [redacted]月に中間解析を 1 回実施した。

元の被験者数（700 例）は，3 つの BMI グループ間での治療効果が均しいという仮定に基づいて推定された。本試験の前に実施された別の試験において，WHO 分類による BMI グループで治療効果が異なることが示された。本試験では，この問題を解決するために用法用量の変更とベースライン BMI の上限値設定を行ったが，これらが問題を十分に解決できなかった場合，検出力が低下することが懸念された。中間解析において投与群と BMI グループの間に交互作用が認められたため，80%の検出力を確保するために必要な症例数を再設定したところ，治験実施計画書改訂版 INT-4 の各国の承認後に必要な組入れ被験者数は 871 例と算出された。

(8) 治験薬

パリペリドン徐放性製剤（ER）6 mg 錠を提供した。

PALI palm は 50，100 又は 150 mg eq.の懸濁性注射剤とし，PALI palm のマッチングプラセボは 20%イントラリピッド（200 mg/mL）注射用懸濁液を用いた。

リスペリドン LAI は 25，37.5 又は 50 mg のデポ製剤として提供した。リスペリドン LAI のマッチングプラセボは希釈剤を提供した。

リスペリドン LAI 投与の最初の 4 週間及びその後の増量のために，リスペリドン 1 mg 錠を提供した。PALI palm 投与にランダムに割り付けられた被験者では，プラセボ経口製剤を提供した。

PALI palm 及び PALI palm のプラセボはプレフィルドシリンジを 1.0 インチ（23 ゲージ）注射針，1.5 インチ（22 ゲージ）注射針とともに提供した。リスペリドン LAI 及びリスペリドン LAI のプラセボは，デポバイアル，プレフィルド希釈剤シリンジを 2 インチ（20 ゲージ）注射針とともに提供した。経口忍容性検査用のパリペリドン ER 及び経口治験薬はブリスター包装で提供した。

治験薬のロット情報：

- PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 06K22/F13，07D23/F13 及び 8GB4G/I/J（処方番号：F013）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

- PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 06K22/F13，07D23/F13 及び 8GB4G/I/J（処方番号：F013）
- PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 06K22/F13，07D23/F13 及び 8GB4G/I/J（処方番号：F013）
- PALI palm のプラセボ 50 mg eq.：ロット番号 06K14/F00，07F12/F00，07I17/F00 及び 08G03/F000（処方番号：F0）
- PALI palm のプラセボ 100 mg eq.：ロット番号 06K14/F00，07F12/F00，07I17/F00 及び 08G03/F000（処方番号：F0）
- PALI palm のプラセボ 150 mg eq.：ロット番号 06K14/F00，07F12/F00，07I17/F00 及び 08G03/F000（処方番号：F0）
- リスペリドン LAI 25 mg：ロット番号 164-3749/0775，164-3714/0775，164-3714/3796 及び 164-3749/3795/3796（処方番号：F109）
- リスペリドン LAI 37.5 mg：ロット番号 164-3749/0775，164-3714/0775，164-3714/3796 及び 164-3749/3795/3796（処方番号：F109）
- リスペリドン LAI 50 mg：ロット番号 164-3749/0775，164-3714/0775，164-3714/3796 及び 164-3749/3795/3796（処方番号：F109）
- リスペリドン LAI のプラセボ 25 mg：ロット番号 421-0416AA（処方番号：F110）
- リスペリドン LAI のプラセボ 37.5 mg：ロット番号 421-0416AA（処方番号：F110）
- リスペリドン LAI のプラセボ 50 mg：ロット番号 421-0416AA（処方番号：F110）
- パリペリドン ER 6 mg 錠：ロット番号 0617714 及び 0707704（処方番号：F040）
- リスペリドン 1 mg 錠：ロット番号 06F02/F005，07I18/F005 及び 08D05/F005（処方番号：F005）
- リスペリドンのプラセボ 1 mg 錠：ロット番号 06F01/F007，06L04/F007 及び 08D04/F007（処方番号：F007）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン経口剤，パリペリドン ER，リスペリドン LAI 又は PALI palm に対する忍容性が確認できない被験者，あるいは他の抗精神病薬を現在服用していない被験者に対し，忍容性を検査するため，6 mg/日のパリペリドン ER を最低 4 日間，最大 6 日間投与した。経口忍容性検査は治験薬初回投与前の Day -6 から Day -1 までに実施することが望まれる。

スクリーニング前に抗精神病薬を安定した用量で投与していた場合，除外基準に示された薬剤以外の抗精神病薬は Day -1 まで継続投与した。

経口忍容性検査により，治験担当医師は忍容性の問題やパリペリドンに関連したアレルギー

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27

反応又は過敏症反応がないことを確認した。過度の鎮静，症候性起立性低血圧，斜頚又はその他の高度の錐体外路に関連する副作用，アレルギー反応の徴候等が認められた場合，被験者の除外を考慮することとした。

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.20.1-1 に，投与スケジュールを表 2.7.6.20.1-2 に示す。

ベースライン来院時（Visit 2，Day 1）に PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群にランダム割り付けし，二重盲検投与期の投与を開始した。被験者に治験薬が投与される各来院時に，治験薬投与者は音声自動応答システム（IVRS）に連絡し，当該被験者の治験薬キット番号を決定した。

・ PALI palm 群

ベースライン時（Visit 2，Day 1）に，初回 PALI palm 150 mg eq.を三角筋内投与し，Visit 4（Day 8）に 2 回目 PALI palm 100 mg eq.を三角筋内投与し，その後，Visit 7（Day 36）及び Visit 9（Day 64）に PALI palm を 4 週間ごとに三角筋内投与又は臀部筋内投与した。忍容性及び有効性に応じて，治験担当医師が Visit 7（50 又は 100 mg eq.）及び Visit 9（50，100 又は 150 mg eq.）に PALI palm の投与量を変更することを許可した。1 回の用量の増減は 50 mg eq.とした。この投与群では，リスペリドン LAI のマッチングプラセボを Visit 4 及びその後は 2 週間ごと（Visit 6，7，8，9，10）に投与した。また，ベースライン時（Day 1）及び二重盲検投与期の最初の 4 週間（28 日間）にプラセボ錠を投与した。各増量に伴う最大 3 週間の任意のプラセボ錠投与を行った。

・ リスペリドン LAI 群

Visit 4（Day 8）にリスペリドン LAI を投与し，その後 2 週間ごと（Visit 6，7，8，9，10）に投与した。ベースライン時（Day 1），Visit 4（Day 8），Visit 7（Day 36）及び Visit 9（Day 64）に PALI palm のマッチングプラセボを投与した。Visit 4 及び Visit 6 のリスペリドン LAI の初期投与量は 25 mg とした。治験担当医師は，Visit 7 に増量（25 又は 37.5 mg），Visit 9 に増量又は減量（25，37.5 又は 50 mg）できることとした。1 回の用量の増減は 12.5 mg とした。この投与群の被験者には，ベースライン時（Day 1）にリスペリドン 2 mg/日を投与した。二重盲検投与期の最初の 4 週間（28 日間）にリスペリドン錠（1～6 mg/日）を投与した。有効性又は忍容性に応じて，治験担当医師の判断により投与量を増量又は減量した。リスペリドン経口投与中止前の漸減は定めなかった。各増量に伴う最大 3 週間の任意のリスペリドン錠投与を行った。

・ 投与部位

最初の 2 回（Day 1 及び Day8）は PALI palm を三角筋内投与した。その後は臀部筋又は三角筋に投与し，なるべく左右交互又は臀部筋と三角筋に交互に投与することとした。なお，三角筋への投与の際は，200 ポンド（90 kg）未満の被験者には 23 ゲージ（1 インチ），200 ポンド（90 kg）以上の被験者には 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。臀部筋への投与

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

の際はいずれの被験者にも 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。リスペリドン LAI はすべて臀部筋内投与した。2 種類の治験薬を筋肉内投与する日（Day 8，36，64）には同じ筋肉内に投与しなかった。投与ごとに注射部位を変えて左右交互とし，次回来院時の参考に CRF に記載することとした。事前に医学モニターによる承認があれば，投与部位を変更しなくてもよいこととした。

(10) 試験期間

- スクリーニング/ウォッシュアウト/経口忍容性検査期：最大 7 日間
- 二重盲検投与期：13 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

- すべての抗精神病薬注射剤はスクリーニング前 1 投与間隔以内の投与を禁止した。リスペリドン LAI はスクリーニング前 6 週間以内の投与を禁止した。
- 前治療薬の PALI palm 注射はベースライン前 10 カ月以内の使用を禁止した。
- リスペリドン又はパリペリドンの前治療歴のある被験者は各自が使用している抗精神薬経口剤を Day -1 まで引き続き使用し，Day -1 にすべての抗精神薬経口剤の使用を中止することとした。ランダム化後は治験薬以外のすべての抗精神薬経口剤及び注射剤を併用禁止とした。
- 気分安定薬（リチウム及びあらゆる抗痙攣薬を含む）は二重盲検投与期中の投与を禁止し，Day -1 までにウォッシュアウトした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的に消失半減期の 5 倍とした。
- 向精神作用のある他の処方薬，ハーブ製剤又は OTC は二重盲検投与期中の投与を禁止し，Day -1 までにウォッシュアウトした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的に消失半減期の 5 倍とした。
- 抗うつ薬はスクリーニング前 30 日間安定した用量で投与されていない場合には使用を禁止し，すべての非選択的又は非可逆的 MAOI はスクリーニング前 30 日以内の投与を禁止した。
- クロザピンはベースライン前 3 カ月以内の投与を禁止した。
- 治験期間中のアルコール及び違法物質の摂取は強く禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

以下の薬剤及び療法は本治験期間中に併用可能とした。

- 全身の健康状態に関する薬剤投与［（11）項に記載されていない薬剤に限り］。
- 抗パーキンソン薬を Day -1 までにウォッシュアウトすることとし，ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。本治験期間中に EPS が発現又は悪化した場合には，治験担当医師は抗パーキンソン病薬による治療を開始してもよいこととした。その後の各来院時には，治験担当医師が抗パーキンソン病薬投与継続の可否を判断することとした。次の抗パーキンソン病薬は併用可能とした

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

（トリヘキシフェニジル，benztropine，ビペリデン又は抗コリン作用を有する抗ヒスタミン薬）。

- β遮断薬は Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には消失半減期の 5 倍とした。β遮断薬の使用は，臨床的必要性に応じてランダム化後に再開してもよいこととした。その後の各来院時に治験担当医師がβ遮断薬投与継続の可否を判断することとした。
- 本治験で使用が推奨されるベンゾジアゼピンはロラゼパムであり，ウォッシュアウト期及び二重盲検投与期の Week 1～4 に，激越，不安又は睡眠困難に経口ロラゼパム 0.25～2 mg 錠（最大 6 mg/日）は使用可能とした。ロラゼパムを使用できない場合には，等価用量のベンゾジアゼピンをロラゼパムの代わりに使用可能とした（表 2.7.6.20.1-3 参照）。予定された有効性又は安全性評価の 6 時間以内に使用しないこととした。
  - 二重盲検投与期の Week 5～8 に認められた激越，不安又は睡眠困難に経口ロラゼパム 0.25～2 mg 錠（最大 3 mg/日）を使用可能とした。ロラゼパムを使用できない場合には，等価用量の他のベンゾジアゼピンをロラゼパムの代わりに使用可能とした。
  - Week 9～13 に，経口ロラゼパム 0.25～2 mg 錠（最大 2 mg/日）又は等価用量の他のベンゾジアゼピンを使用可能とした。
  - 不眠症には，ロラゼパム又は同等量の他のベンゾジアゼピンに加えて，ゾルピデム（5～10 mg/日），ゾルピデム CR（6.25～12.5 mg/日），zaleplon（5～20 mg/日），ゾピクロン（3.75～7.5 mg/日）又はエスゾピクロン（1～3 mg/日）は使用可能とした。予定された有効性又は安全性評価の 6 時間以内に使用しないこととした。
- 注射部位に疼痛が認められる被験者には投与前に注射部位に表面麻酔クリームを塗布することが認められた。
- 抗うつ薬（非選択的/非可逆的 MAOI を除く）は，スクリーニング前 30 日間安定した用量で投与されている場合のみ治験期間中に継続可能とした。治験期間中，抗うつ薬の用量変更を最小限にし，用量を変更する前に医学モニターと協議することとした。

治験期間中に個別の心理療法を開始しないこととし，継続中の個別の心理療法は継続可能とした。その他の治療法又は教育（グループセラピー，自助グループ，服薬指導を含むがこれらに限定されるものではない）の施行は可能とした。被験者がデイケア又は入院サービスを利用する場合は，通常の病棟の活動及び療法を実施可能とした。

(13) 有効性評価

- PANSS
- 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）
- PSP
- Schedule for Deficit Syndrome（SDS）
- ピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

・ 睡眠改善度（Sleep VAS）

(14) 安全性評価

・ 有害事象

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）

・ 体重増加及び代謝障害の検討

・ プロラクチン

・ 12 誘導心電図

・ バイタルサイン測定

・ 診察所見

・ 妊娠検査

・ 錐体外路症状評価尺度（ESRS）：Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS），Barnes アカシジア評価尺度（BARS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）

・ 注射部位の評価及び被験者による注射時の疼痛の評価

・ 性機能に関する全般的印象（GISF）

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度－時間プロファイルを検討するため，静脈血サンプル 5 mL を採取した。薬物動態（PK）サンプルは，Visit 2（ベースライン），4，6，7，8，9，10 の治験薬投与前及び Visit 3，5，11 に前回投与と同様の時刻に採取した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ PPS：有効性主要変数における非劣性解析の主要解析対象集団で，以下の被験者から成る。

  ・ 各国 IEC 又は IRB による治験実施計画書改訂版 INT-4 の承認後にランダム化された被験者。

  ・ 有効性の主要変数のベースライン評価及び 1 回以上のランダム化後の評価が行われた被験者。

  ・ 二重盲検投与期に少なくとも 36 日間の投与（治験終了日 - 初回投与日 + 1）を受けた被験者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

・ 組入れ基準違反，投与割付けの過誤，同一被験者に複数のランダム化番号割付け及び併用禁止薬の使用等の重大な治験実施計画書違反が認められない被験者。

・ Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：各国 IEC 又は IRB による治験実施計画書改訂版 INT-4 の承認後にランダム化され，二重盲検投与期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，かつ有効性評価が 1 回以上行われた全被験者。

・ 改訂版 INT-4 以前の解析対象集団：各国 IEC 又は IRB による治験実施計画書改訂版 INT-4 の承認前にランダム化され，二重盲検投与期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，かつ有効性評価が 1 回以上行われた全被験者。

・ 安全性の解析対象集団：ランダム化され（各国 IEC 又は IRB による治験実施計画書改訂版 INT-4 の承認前にランダム化された被験者を含む），かつ二重盲検投与期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者。

2. 有効性評価

・ 主要評価項目は，二重盲検投与期におけるランダム化後最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とした。有効性の解析のための主要解析対象集団は PPS とした。投与群及び国を因子とし，ベースラインの PANSS 総スコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，主要評価項目を解析した。被験者数の再設定のために行われた中間解析を考慮した上で，Proschan と Liu の方法を用い，リスペリドン LAI と PALI palm との差の点推定値及び 95%信頼区間（CI）を算出した。両側 95%CI の下限が-5 を超えた場合に，リスペリドン LAI に対して PALI palm が非劣性であると判断することとした。結果の一貫性を評価するために，ITT 解析対象集団を用いた解析を実施した。

・ 副次評価項目の解析では，投与群及び国を因子とし，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて，CGI-S のベースラインからの変化量，PSP スコア，SDS 全般評価尺度，PSQI スコア，Sleep VAS 及び PANSS 下位評価尺度について投与群間の比較を行った。レスポンダー（最終評価時に PANSS 総スコアの 30%以上の減少が認められた被験者）及び SDS 全般評価尺度（欠損型と非欠損型に分類）について，国で調整した Mantel-Haenszel 検定を用いて，投与群間の相対リスクを推定した。

3. 安全性評価

・ 記述統計量及び度数分布を用いて，安全性評価の結果を要約した。投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて，GISF のベースラインからの変化量について男女別に解析した。

4. 薬物動態

・ 統計学的手法による投与群間の比較は実施しなかった。

・ 定常状態への到達を検討するために，パリペリドン濃度の実測値及び用量を規格化した値の推移を図示した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

- 各採取時点における血漿中パリペリドン濃度及び血漿中活性成分（リスペリドン+パリペリドン）濃度の記述統計量を算出した。

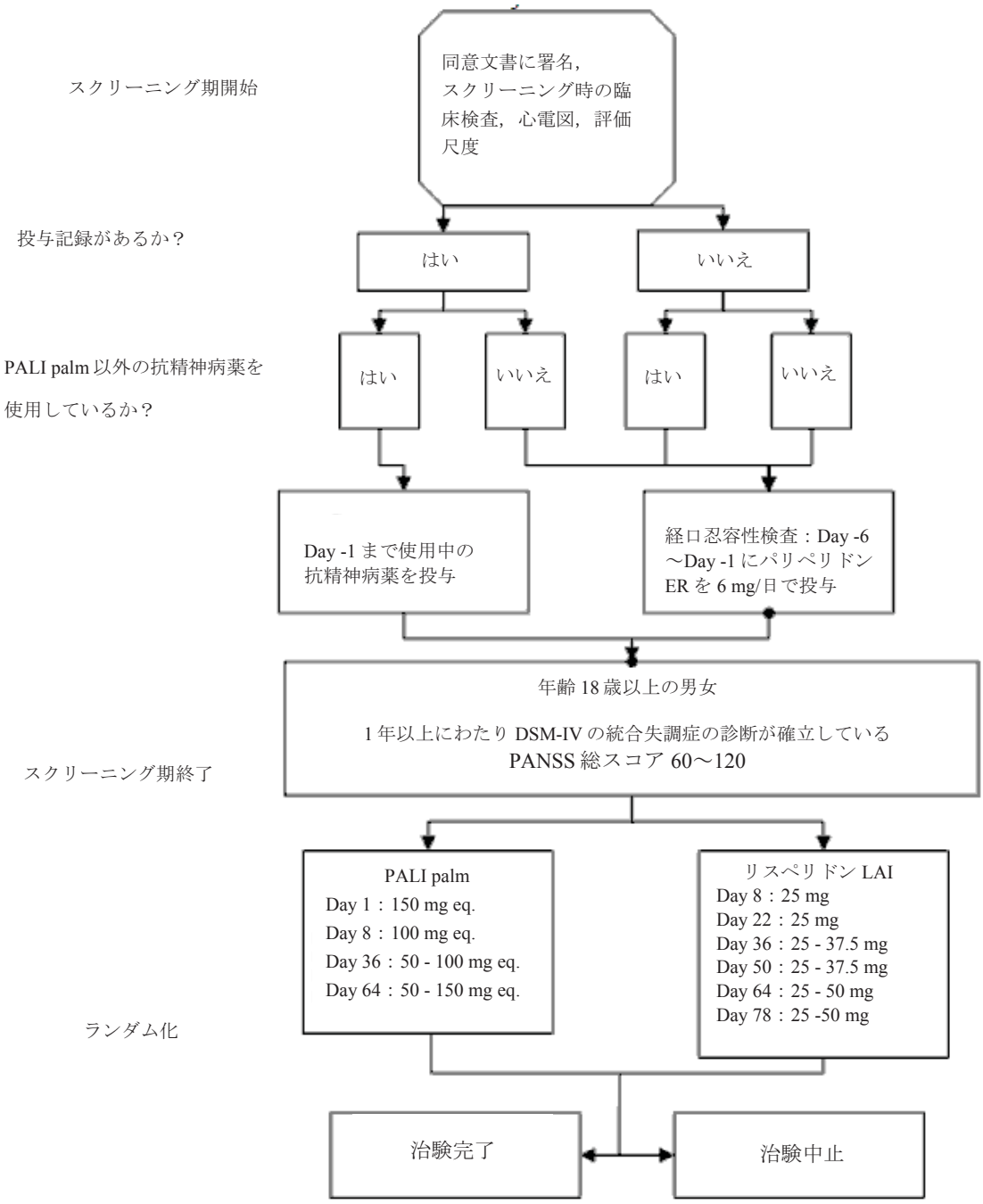
(17) 実施国及び実施施設数

- 実施国：米国，オーストリア，フランス，ドイツ，スペイン，ブルガリア，チェコ共和国，エストニア，ハンガリー，リトアニア，ポーランド，ロシア，ウクライナ，インド
- 施設数：89 施設

(18) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.20.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	Scr, TT, W/O[a]	ベースライン				二重盲検投与期					治験完了/中止時[b]
週（Week）				1	2	3	5	7	9	11	13
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
治験日（Day）[c]	-7～-1	1	4	8	15	22	36	50	64	78	92
スクリーニング / 管理に関する手順											
文書同意取得	X										
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X										
選択/除外基準	X	X**									
既往歴[d]	X										
精神医学的評価	X										
診察所見	X										X
ウォッシュアウト[e]	X										
ランダム化割付け[f]		X**									
治験完了											X
治験薬投与											
経口忍容性検査[g]	X										
治験薬投与[h]		X		X		X	X	X	X	X	
経口治験薬配布[i]		X					X		X		
IVRS に連絡	X	X		X		X	X	X	X	X	
ファーマコゲノミクスに関する手順											
血液サンプル採取[j]		X									
薬物動態に関する手順											
薬物動態用サンプル採取[k]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有効性評価手順											
PANSS	X	X**	X		X	X	X		X		X
CGI-S		X**	X		X	X	X		X		X
PSP		X**			X		X		X		X
SDS		X**			X		X		X		X
PSQI		X**					X				X
Sleep VAS	X	X**		X	X		X		X		X
GISF		X**									X
安全性評価手順											
バイタルサイン[l]	X	X**					X		X		X
体温		X**									
身長	X										
体重	X	X**									X
ウエスト周囲径		X**									X
BMI	X										
臨床検査[m]	X	X**									X
血清 β-hCG 妊娠検査[n]	X										X
尿妊娠検査[n]		X**					X		X		
12 誘導心電図[o]	X	X**									X
SAS, BARS, AIMS	X	X**					X		X		X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射部位評価：被験者[p]		X		X		X	X	X	X	X	
注射部位評価：治験担当医師[q]		X		X		X	X	X	X	X	
有害事象[r]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

Scr, TT, W/O=スクリーニング，経口忍容性検査及びウォッシュアウト
**治験薬初回投与前に手順を完了しなければならない。

a：スクリーニング，経口忍容性検査及びウォッシュアウト期：ランダム化及び二重盲検投与期への組入れ前の最大 7 日間にわたりスクリーニングを実施した。スクリーニング期は，すべてのスクリーニング手順を完了し，ウォッシュアウトが必要な被験者で最大 7 日間のウォッシュアウトができる適切な期間である。
現在他の抗精神病薬を投与しておらず，リスペリドン，リスペリドン LAI，パリペリドン ER 又は PALI palm に対する忍容性が確認できない被験者に関しては，スクリーニング期に最大 6 日間の経口忍容性検査を実施することとした。経口忍容性検査はウォッシュアウトと重複可能であり，最大連続 6 日間（望ましくは Day -6～Day -1）で実施した。経口忍容性検査の最短期間は 4 日間とした。

b：これらの手順は治験の最終日又は当該被験者の中止時に実施した。

c：Visit 4（Day 8）後，指示された治験日の±3 日以内の来院を可能とした。

d：既往歴，精神病歴及び薬歴。喫煙歴も記録した。

e：禁止薬剤を投与されている被験者では，Day -7 に同意文書に署名した後にウォッシュアウトを開始することとした。

f：治験担当医師は，IVRS に連絡することによりランダム化情報を取得することとした。

g：リスペリドン経口剤又はパリペリドン ER の 2 回以上の投与あるいはリスペリドン LAI 又は PALI palm の 1 回以上の投与記録がない被験者，若しくは他の抗精神病薬を現在投与されていない被験者に，最大連続 6 日間にわたりパリペリドン ER 6 mg/日を投与する経口忍容性検査を実施した。この検査は望ましくは Day -6～Day -1 に実施することとした。

h：心電図，バイタルサイン，臨床検査，有効性及び安全性評価を実施した後に，治験薬を投与した。PALI palm 群にランダム化された被験者にはベースライン時に初回投与し，Week 1 に 2 回目の投与を行い，その後の投与は 4 週間ごと（Week 5 及び Week 9）に行った。また，リスペリドン LAI のマッチングプラセボ注射剤を Week 1 に投与し，その後は 2 週間ごと（Weeks 3，5，7，9，11）に投与した。二重盲検投与期の最初の 4 週間（28 日間），この投与群の被験者にプラセボ錠を経口投与した。
リスペリドン LAI 群にランダム化された被験者には Week 1（Day 8）にリスペリドン LAI を投与し，その後の治験期間にわたり 2 週間ごと（Weeks 3，5，7，9，11）にリスペリドン LAI を投与した。また，ベースライン（Day 1）時，Week 1（Day 8），Week 5（Day 36）及び Week 9（Day 64）に PALI palm のマッチングプラセボを投与した。Day 1 及び Day 8 には PALI palm を筋肉内（左又は右側の三角筋）に投与した。Day 36 及び Day 64 には臀部筋又は三角筋（左側又は右側）に投与可能とした。注射部位を変えて左右交互に投与し，次回来院時の参考に原資料及び CRF に記録することとした。リスペリドン LAI はすべて臀部筋内投与した。全 28 日間にわたり経口治験薬を投与することとした。当該来院時に投与量が増量された場合は，治験担当医師の判断に基づき，Day 36 又は Day 64 に任意で補充経口投与を行った。使用された経口治験薬の投与量は，医師の判断により 1 又は 2 mg/日とした。

i：リスペリドン LAI 群にランダム化された被験者に，治験薬投与開始後 4 週間に初期の補充経口投与（リスペリドン 1～6 mg/日）を行うこととした。PALI palm 群にランダム化された被験者に，治験薬投与開始後 4 週間にプラセボ経口剤を投与することとした。全 28 日間にわたり経口治験薬を投与しなければならない。当該来院時に投与量が増量された場合は，治験担当医師の判断に基づき，Day 36 又は Day 64 に任意で補充経口投与を行った。使用された経口治験薬の投与量は，医師の判断により 1 又は 2 mg/日とした。

j：本治験のファーマコゲノミクス研究の同意文書が得られた被験者からのみ，10 mL の血液サンプルを採取した。本治験のファーマコゲノミクス研究への参加は任意とした。このサンプルは治験期間中のいつでも（治験完了/中止前）採取可能とした。

k：薬物動態用血液サンプル（約 2 mL の血漿を得るために 5 mL とした）をベースライン時及び Visit 2～11 に採取した。投与しない来院時以外は，治験薬投与前に薬物動態用血液サンプルを採取した。

l：立位の血圧，呼吸数及び心拍数（臥位では 5 分後，立位では 2 分後）。手動測定時には心拍数を 1 分間測定した。臥位及び立位血圧測定の双方に同じ腕を用いた。血液サンプルを採取する予定の来院時には，バイタルサインを先に測定した。ベースライン時にのみ体温を記録した。

m：血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血清プロラクチン，空腹時インスリン，空腹時血漿中ブドウ糖及び C-ペプチド測定を実施した。

n：結果が陽性である場合は，当該被験者を本治験に登録しなかった。登録後に陽性となった場合は，当該被験者は本治験を中止した。

o：スクリーニング期に心電図を 2 回記録した（少なくとも 24 時間間隔で）。ベースライン時に 1 回，指示された各来院時に 1 回記録した。日内変動及び食事の影響の可能性を最小限にするために，心電図は各日ほぼ同時刻に，望ましくは被験者が一晩絶食した後，朝早く記録することとした。

p：被験者は VAS を用いて注射時の疼痛を評価した。

q：治験担当医師は，投与の約 30 分後に注射部位の発赤，疼痛，腫脹及び硬結を評価した。

r：有害事象のモニタリングは同意文書への署名とともに開始し，治験に関連する最後の手順が実施されるまで継続した。

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 4

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.1-2 投与スケジュール

来院（Visit）	2	4	6		7[1]	8		9[1]	10	
治験日（Day）	ベースライン (Day 1)	Day 8	Day 22	Day 28	Day 36	Day 50	Day 57	Day 64	Day 78	Day 85
PALI palm 群										
PALI palm 筋肉内投与	X	X			X[a]			X[a]		
投与量 (mg eq.)	150	100			50 又は 100			50, 100 又は 150		
注射部位	三角筋	三角筋			三角筋 又は 臀部筋			三角筋 又は 臀部筋		
リスペリドン LAI のプラセボ筋肉内投与		X	X		X[a]	X		X[a]	X	
投与量（mg）		NA	NA		NA	NA		NA	NA	
注射部位		臀部筋	臀部筋		臀部筋	臀部筋		臀部筋	臀部筋	
経口プラセボ	←	< Day 1～28 >		→	<任意 Day 36～57 >			<任意 Day 64～85>		
経口プラセボ投与量 (mg)		NA			NA[b]			NA[b]		
リスペリドン LAI 群										
PALI palm のプラセボ筋肉内投与	X	X			X[1]			X[1]		
投与量 (mg eq.)	NA	NA			NA			NA		
注射部位	三角筋	三角筋			三角筋 又は 臀部筋			三角筋 又は 臀部筋		
リスペリドン LAI 筋肉内投与		X	X		X[a]	X		X[a]	X	
投与量 (mg)		25	25		25 又は 37.5	Visit 7 と同じ		25, 37.5 又は 50	Visit 9 と同じ	
注射部位		臀部筋	臀部筋		臀部筋	臀部筋		臀部筋	臀部筋	
経口リスペリドン	←	< Day 1～28 >		→	<任意 Day 36～57 >			<任意 Day 64～85>		
経口リスペリドン投与量 (mg)		1～6 mg/day			1～2 mg/day [b]			1～2 mg/day[b]		

a：両投与（PALI palm 及びリスペリドン LAI）における投与量の増量は Visit 7（Day 36）及び Visit 9（Day 64）にのみ許可した。

b：21 日間のリスペリドンの補充経口投与は投与量の増量に伴い任意で実施し，当該来院時にリスペリドン LAI の投与量を増量する場合にのみ考慮することとした。

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 2

表 2.7.6.20.1-3 ベンゾジアゼピン等価用量

ベンゾジアゼピン	概算の経口等価用量 (mg)	最高 1 日投与量 (mg) スクリーニング/ウォッシュアウト期及び Week 1～4	Week 5～8	Week 9～13
クロナゼパム	0.5	3	1.5	1
クロラゼプ酸	15	90	45	30
ジアゼパム	10	60	30	20
ロラゼパム	1	6	3	2
temazepam	15	90	45	30

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 3

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27

2.7.6.20.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験のスクリーニング期に 1400 例の被験者が組み入れられ，26 例が有害事象発現により，154 例がその他の理由によりスクリーニング期中に中止となった。

残りの 1220 例の被験者が 2 投与群のうちの 1 つにランダム化された。

ランダム化された被験者における中止理由を表 2.7.6.20.2-1 に，PPS における中止理由を表 2.7.6.20.2-2 に示す。

両解析対象集団において，本治験を完了した被験者の割合は 2 投与群で同程度であった。

両解析対象集団において，治験中止理由の多くは被験者の選択及び効果不十分であった。中止した被験者の割合は両解析対象集団とも 2 投与群で同程度であった。

ランダム化された被験者のうち PALI palm 群の 22 例及びリスペリドン LAI 群の 19 例はその他の理由により治験を中止した。そのうち多かった理由は，治験実施計画書不遵守又はその他の不遵守が PALI palm 群 4 例及びリスペリドン LAI 群 3 例，治験実施施設閉鎖が PALI palm 群 3 例及びリスペリドン LAI 群 1 例であり，その他に分類される残りの理由は各投与群で最大 2 例に認められた。

表 2.7.6.20.2-1 中止理由［ランダム化された被験者］

	PALI palm (N=607) n (%)	リスペリドン LAI (N=613) n (%)	合計 (N=1220) n (%)
治験完了	456 (75)	471 (77)	927 (76)
治験中止	151 (25)	142 (23)	293 (24)
被験者の選択（同意撤回）	55 (9)	52 (8)	107 (9)
効果不十分	40 (7)	43 (7)	83 (7)
有害事象	20 (3)	10 (2)	30 (2)
追跡不能	11 (2)	18 (3)	29 (2)
死亡	2 (<1)	0	2 (<1)
妊娠	1 (<1)	0	1 (<1)
その他	22 (4)	19 (3)	41 (3)

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 6

表 2.7.6.20.2-2 中止理由［PPS］

	PALI palm (N=389) n (%)	リスペリドン LAI (N=376) n (%)	合計 (N=765) n (%)
治験完了	328 (84)	319 (85)	647 (85)
治験中止	61 (16)	57 (15)	118 (15)
被験者の選択（同意撤回）	20 (5)	21 (6)	41 (5)
効果不十分	18 (5)	19 (5)	37 (5)
追跡不能	7 (2)	5 (1)	12 (2)
有害事象	6 (2)	4 (1)	10 (1)
死亡	1 (<1)	0	1 (<1)
その他	9 (2)	8 (2)	17 (2)

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 7

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.20.2-3 に示す。

ランダム化された被験者のうち 6 例は，二重盲検投与期に治験薬が 1 回も投与されなかった。したがって，安全性の解析対象集団は 1214 例となった。

ITT 解析対象集団及び PPS にはそれぞれ 913 例及び 765 例が採用された。

表 2.7.6.20.2-3 解析対象集団の内訳［ランダム化された被験者］

	PALI palm (N=607) n (%)	リスペリドン LAI (N=613) n (%)	合計 (N=1220) n (%)
ランダム化された被験者	607 (100)	613 (100)	1220 (100)
安全性の解析対象集団	606 (>99)	608 (99)	1214 (>99)
ITT解析対象集団	453 (75)	460 (75)	913 (75)
PPS	389 (64)	376 (61)	765 (63)

注：ITT 解析対象集団及び PPS には，各国 IEC/IRB による改訂版 INT-4 の承認後に投与群にランダムに割り付けられた被験者のみが含まれる。1 例が 2 回登録された。最初の被験者番号は 600389，2 回目の被験者番号は 600629 であった。最初の被験者番号のみをランダム化された被験者，安全性の解析対象集団及び ITT 解析対象集団に含める。PPS にはいずれの被験者も含まれない。

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 5

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS における人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.20.2-4 に，安全性の解析対象集団における人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.20.2-5 に，PPS におけるベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.20.2-6 に，安全性の解析対象集団におけるベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.20.2-7 に示す。

両解析対象集団において，男性，白人及び 26～50 歳の被験者が過半数を占めた。また，現喫煙者あるいは BMI 区分の過体重又は肥満に該当する被験者が過半数を占めた。被験者の平均年齢は両解析対象集団とも約 39 歳であった。両解析対象集団において，人口統計学的及びベースラインの基準値の特性は 2 投与群で類似していた。

両解析対象集団とも大多数の被験者が妄想型統合失調症と診断され，CGI-S による疾患の重症度は中等度又はやや重度であり，入院歴は 2 回以上であった。また，統合失調症の病型，診断時年齢，有効性評価尺度のベースラインスコア及び入院歴は 2 投与群で類似していた。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-4 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［PPS］

	PALI palm (N=389)	リスペリドン LAI (N=376)	合計 (N=765)
年齢 (歳)			
N	389	376	765
分類, n (%)			
18～25 歳	59 (15)	58 (15)	117 (15)
26～50 歳	252 (65)	242 (64)	494 (65)
51～65 歳	75 (19)	73 (19)	148 (19)
65 歳超	3 (1)	3 (1)	6 (1)
平均値 (SD)	39.6 (11.58)	38.7 (11.89)	39.2 (11.73)
中央値	40.0	37.0	39.0
範囲	(19;73)	(18;68)	(18;73)
性別, n (%)			
N	389	376	765
男性	229 (59)	203 (54)	432 (56)
女性	160 (41)	173 (46)	333 (44)
人種, n (%)			
N	389	376	765
白人	312 (80)	304 (81)	616 (81)
黒人	46 (12)	43 (11)	89 (12)
アジア系	30 (8)	27 (7)	57 (7)
アメリカインディアン，アラスカ先住民	1 (<1)	0	1 (<1)
その他	0	2 (1)	2 (<1)
民族, n (%)			
N	389	376	765
ヒスパニック又はラテン系	11 (3)	16 (4)	27 (4)
ヒスパニック又はラテン系以外	378 (97)	360 (96)	738 (96)
体重 (kg)			
N	389	376	765
平均値 (SD)	77.2 (15.69)	76.4 (15.95)	76.8 (15.81)
中央値	77.0	75.0	76.0
範囲	(41;123)	(40;128)	(40;128)
身長 (cm)			
N	389	376	765
平均値 (SD)	170.7 (9.72)	170.0 (9.15)	170.3 (9.44)
中央値	170.2	170.0	170.0
範囲	(142;196)	(145;198)	(142;198)
BMI (kg/m^2)			
N	389	376	765
区分, n (%)			
正常　25 未満	172 (44)	162 (43)	334 (44)
過体重　25 以上 30 未満	132 (34)	125 (33)	257 (34)
肥満　30 以上	85 (22)	89 (24)	174 (23)
平均値 (SD)	26.5 (4.80)	26.4 (5.16)	26.4 (4.98)
中央値	25.6	25.7	25.6
範囲	(18;40)	(17;41)	(17;41)
現在の喫煙状況, n (%)			
N	389	376	765
あり	207 (53)	192 (51)	399 (52)
なし	182 (47)	184 (49)	366 (48)

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 8

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-5 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606)	リスペリドン LAI (N=608)	合計 (N=1214)
年齢 (歳)			
N	606	608	1214
分類, n (%)			
18～25 歳	103 (17)	92 (15)	195 (16)
26～50 歳	381 (63)	397 (65)	778 (64)
51～65 歳	115 (19)	113 (19)	228 (19)
65 歳超	7 (1)	6 (1)	13 (1)
平均値 (SD)	39.0 (12.13)	38.7 (11.83)	38.9 (11.98)
中央値	38.0	37.5	38.0
範囲	(18;73)	(18;71)	(18;73)
性別, n (%)			
N	606	608	1214
男性	361 (60)	340 (56)	701 (58)
女性	245 (40)	268 (44)	513 (42)
人種, n (%)			
N	606	608	1214
白人	471 (78)	478 (79)	949 (78)
黒人	99 (16)	95 (16)	194 (16)
アジア系	34 (6)	33 (5)	67 (6)
アメリカインディアン，アラスカ先住民	2 (<1)	0	2 (<1)
その他	0	2 (<1)	2 (<1)
民族, n (%)			
N	606	608	1214
ヒスパニック又はラテン系	26 (4)	28 (5)	54 (4)
ヒスパニック又はラテン系以外	580 (96)	580 (95)	1160 (96)
体重 (kg)			
N	606	608	1214
平均値 (SD)	77.5 (16.15)	77.3 (16.05)	77.4 (16.10)
中央値	76.6	76.0	76.2
範囲	(41;134)	(40;128)	(40;134)
身長 (cm)			
N	606	608	1214
平均値 (SD)	171.3 (9.78)	170.8 (9.28)	171.1 (9.54)
中央値	171.5	170.2	171.0
範囲	(142;198)	(145;201)	(142;201)
BMI (kg/m^2)			
N	606	608	1214
区分, n (%)			
正常　25 未満	272 (45)	259 (43)	531 (44)
過体重　25 以上 30 未満	202 (33)	206 (34)	408 (34)
肥満　30 以上	132 (22)	143 (24)	275 (23)
平均値 (SD)	26.4 (4.82)	26.4 (5.03)	26.4 (4.93)
中央値	25.5	25.7	25.7
範囲	(17;42)	(17;42)	(17;42)
現在の喫煙状況, n (%)			
N	604	603	1207
あり	325 (54)	304 (50)	629 (52)
なし	279 (46)	299 (50)	578 (48)

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 9

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-6 ベースライン時の診断及び精神病歴［PPS］

	PALI palm (N=389)	リスペリドン LAI (N=376)	合計 (N=765)
統合失調症の病型, n (%)			
N	389	376	765
妄想型 (295.30)	351 (90)	346 (92)	697 (91)
解体型 (295.10)	4 (1)	4 (1)	8 (1)
緊張型(295.20)	3 (1)	1 (<1)	4 (1)
鑑別不能型 (295.90)	22 (6)	15 (4)	37 (5)
残遺型 (295.60)	9 (2)	10 (3)	19 (2)
統合失調症の診断時年齢（歳）			
N	389	376	765
平均値 (SD)	27.8 (8.92)	27.9 (9.21)	27.8 (9.06)
中央値	26.0	26.0	26.0
範囲	(11;57)	(6;58)	(6;58)
ベースライン PANSS 総スコア			
N	389	376	765
平均値 (SD)	84.9 (11.53)	83.5 (10.92)	84.2 (11.25)
中央値	84.0	83.0	83.0
範囲	(62;120)	(60;115)	(60;120)
ベースライン CGI-S, n (%)			
N	389	376	765
ごく軽度	0	1 (<1)	1 (<1)
軽度	38 (10)	39 (10)	77 (10)
中等度	228 (59)	228 (61)	456 (60)
やや重度	112 (29)	98 (26)	210 (27)
重度	11 (3)	10 (3)	21 (3)
ベースライン PSP			
N	389	376	765
平均値 (SD)	54.3 (12.18)	55.2 (12.08)	54.7 (12.13)
中央値	55.0	55.0	55.0
範囲	(24;85)	(20;80)	(20;85)
ベースライン重症度 SDS			
N	389	376	765
平均値 (SD)	12.6 (4.46)	12.2 (4.44)	12.4 (4.45)
中央値	12.0	12.0	12.0
範囲	(0;24)	(0;24)	(0;24)
入院歴 [a], n (%)			
N	389	376	765
0 回	43 (11)	41 (11)	84 (11)
1 回	77 (20)	86 (23)	163 (21)
2 回	61 (16)	62 (16)	123 (16)
3 回	56 (14)	56 (15)	112 (15)
4 回以上	152 (39)	131 (35)	283 (37)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は回数から除外した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 10

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-7 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606)	リスペリドン LAI (N=608)	合計 (N=1214)
統合失調症の病型, n (%)			
N	606	608	1214
妄想型 (295.30)	554 (91)	558 (92)	1112 (92)
解体型 (295.10)	7 (1)	10 (2)	17 (1)
緊張型(295.20)	4 (1)	2 (<1)	6 (<1)
鑑別不能型 (295.90)	32 (5)	25 (4)	57 (5)
残遺型 (295.60)	9 (1)	13 (2)	22 (2)
統合失調症の診断時年齢（歳）			
N	606	608	1214
平均値 (SD)	27.2 (8.98)	27.1 (9.22)	27.1 (9.10)
中央値	25.0	25.0	25.0
範囲	(7;57)	(6;58)	(6;58)
ベースライン PANSS 総スコア			
N	606	608	1214
平均値 (SD)	84.1 (12.09)	83.6 (11.28)	83.8 (11.69)
中央値	83.0	83.0	83.0
範囲	(39;120)	(55;115)	(39;120)
ベースライン CGI-S, n (%)			
N	606	608	1214
ごく軽度	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
軽度	64 (11)	63 (10)	127 (10)
中等度	354 (58)	364 (60)	718 (59)
やや重度	168 (28)	159 (26)	327 (27)
重度	18 (3)	21 (3)	39 (3)
ベースライン PSP			
N	606	608	1214
平均値 (SD)	55.3 (12.53)	54.9 (12.49)	55.1 (12.51)
中央値	55.0	55.0	55.0
範囲	(20;90)	(20;80)	(20;90)
ベースライン重症度 SDS			
N	606	608	1214
平均値 (SD)	12.4 (4.40)	12.2 (4.36)	12.3 (4.38)
中央値	12.0	12.0	12.0
範囲	(0;24)	(0;24)	(0;24)
入院歴 [a], n (%)			
N	606	608	1214
0 回	54 (9)	63 (10)	117 (10)
1 回	121 (20)	135 (22)	256 (21)
2 回	106 (17)	101 (17)	207 (17)
3 回	99 (16)	95 (16)	194 (16)
4 回以上	226 (37)	214 (35)	440 (36)

a：精神病治療のための入院歴であり，調査時の入院は回数から除外した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 11

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

1) 経口忍容性検査

被験者の過半数（PALI palm 群の 66%及びリスペリドン LAI 群の 64%）は経口忍容性検査を受ける必要はなかった。

経口忍容性検査が必要であった被験者の大多数は，パリペリドン ER 投与を最大推奨期間の 6 日間（6 錠）まで受けた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

2) 二重盲検投与期の治験薬

安全性の解析対象集団における総曝露期間（日数）を表 2.7.6.20.2-8 に，安全性の解析対象集団における総曝露期間の累積度数分布を表 2.7.6.20.2-9 に示す。

曝露期間の平均値及び中央値は両投与群で同程度であった。各投与群の過半数の被験者が本治験を 92 日間以上継続した。

総曝露期間の累積度数分布（被験者が治験を継続した総日数）の結果は，両投与群で類似していた。本治験を 63 日以上継続した被験者が各投与群で 80%を超え，本治験を 85 日間以上継続した被験者が各投与群で 75%を超えていた。

表 2.7.6.20.2-8 総曝露期間（日数）［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606)	リスペリドン LAI (N=608)
総曝露期間，日数		
N	606	608
分類, n (%)		
7 日以下	7 (1)	7 (1)
8～ 35 日	48 (8)	49 (8)
36～ 63 日	44 (7)	52 (9)
64～ 91 日	108 (18)	102 (17)
92 日以上	399 (66)	398 (65)
平均値 (SD)	81.4 (24.59)	80.7 (25.14)
中央値	92.0	92.0
範囲	(1;158)	(4;120)

注：総曝露期間は被験者が本試験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 16

表 2.7.6.20.2-9 総曝露期間の累積度数分布［安全性の解析対象集団］

日数	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)	合計 (N=1214) n (%)
1 日以上	606 (100)	608 (100)	1214 (100)
7 日以上	599 (99)	604 (99)	1203 (99)
21 日以上	571 (94)	568 (93)	1139 (94)
27 日以上	561 (93)	555 (91)	1116 (92)
35 日以上	551 (91)	552 (91)	1103 (91)
49 日以上	529 (87)	527 (87)	1056 (87)
56 日以上	514 (85)	510 (84)	1024 (84)
63 日以上	507 (84)	502 (83)	1009 (83)
77 日以上	485 (80)	483 (79)	968 (80)
85 日以上	473 (78)	477 (78)	950 (78)
92 日以上	399 (66)	398 (65)	797 (66)

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 17

PPS における二重盲検投与期の治験薬投与回数を表 2.7.6.20.2-10 に，安全性の解析対象集団における二重盲検投与期の治験薬投与回数を表 2.7.6.20.2-11 に，PPS における二重盲検投与期の実薬投与回数を表 2.7.6.20.2-12 に，安全性の解析対象集団における二重盲検投与期の実薬投与回数を表 2.7.6.20.2-13 に示す。

両解析対象集団において，各投与群の大多数の被験者に治験薬が計 10 回投与された。10 回投与された被験者の割合は 2 投与群で同程度であった。

両解析対象集団において，各投与群の大多数の被験者で，それぞれ実薬が 4 回及び 6 回投与された。ランダム化された各投与群で，予期された最大投与回数が投与された被験者の割合は，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

治験実施計画書に規定されたとおりに，Day 1 及び Day 8 における PALI palm 及びそのプラセボの投与はすべて三角筋に行われた。三角筋又は臀部筋への投与が可能とされていた Day 36 及び Day 64 には，被験者の大多数は三角筋の投与を受けた。

リスペリドン LAI 及びそのプラセボはすべて臀部筋に投与された。

表 2.7.6.20.2-10 二重盲検投与期の治験薬投与回数［PPS］

投与回数	PALI palm (N=389) n (%)	リスペリドン LAI (N=376) n (%)
3	2 (1)	2 (1)
4	7 (2)	12 (3)
5	1 (<1)	0
6	21 (5)	24 (6)
7	12 (3)	7 (2)
8	0	1 (<1)
9	14 (4)	9 (2)
10	332 (85)	321 (85)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
投与回数はプラセボ投与を含む。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 18

表 2.7.6.20.2-11 二重盲検投与期の治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

投与回数	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
1	19 (3)	25 (4)
3	31 (5)	29 (5)
4	17 (3)	21 (3)
5	1 (<1)	0
6	28 (5)	34 (6)
7	22 (4)	12 (2)
8	1 (<1)	1 (<1)
9	26 (4)	11 (2)
10	461 (76)	475 (78)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
投与回数はプラセボ投与を含む。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 19

表 2.7.6.20.2-12 二重盲検投与期の実薬投与回数［PPS］

実薬投与回数	PALI palm (N=389) n (%)	リスペリドン LAI (N=376) n (%)
1	0	2 (1)
2	10 (3)	12 (3)
3	33 (8)	24 (6)
4	346 (89)	7 (2)
5	0	10 (3)
6	0	321 (85)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 20

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-13 二重盲検投与期の実薬投与回数［安全性の解析対象集団］

実薬投与回数	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
1	19 (3)	29 (5)
2	49 (8)	21 (3)
3	52 (9)	34 (6)
4	486 (80)	12 (2)
5	0	12 (2)
6	0	475 (78)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 21

PPS における二重盲検投与期の治験薬投与量調節の有無を表 2.7.6.20.2-14 に，PPS における治験薬投与量の推移及び最終評価時の投与量を表 2.7.6.20.2-15 に，PPS における治験薬の投与量を表 2.7.6.20.2-16 に，安全性の解析対象集団における治験薬の投与量を表 2.7.6.20.2-17 に示す。

Day 36 に PALI palm 群の被験者のほとんど（98%）で投与量の変更はなかった。PALI palm 群では Day 36 の増量は許容されていなかった。リスペリドン LAI 群では，被験者の 31%で増量が行われた。リスペリドン LAI 群では Day 36 の減量は許容されていなかった。

Day 64 に投与量変更，増量又は減量した被験者の割合は，両投与群で同程度であった。

PALI palm 群の被験者の大多数に各回投与された投与量は 100 mg eq.であった（全例に 150 mg eq.が投与された Day 1 を除く）。リスペリドン LAI 群の被験者の大多数に各回投与された投与量は 25 mg であった。

PALI palm 群の最終投与量は被験者の 3%で 50 mg eq.，74%で 100 mg eq.，23%で 150 mg eq.であった。

1 治験実施施設の 2 例に，Day 8 に治験実施計画書改訂版 INT-4 に基づいた PALI palm の用量 100 mg eq.ではなく改訂版 INT-3 に基づいた PALI palm の用量 50 mg eq.が投与された。改訂版 INT-4 は当該治験実施施設で承認されていたが，IVRS が Day 8 にこの 2 例に改訂版 INT-3 に基づく投与方法を割り付けた。

治験薬投与量の最頻値及び最終投与量の中央値は PALI palm 群で 100 mg eq.であり，リスペリドン LAI 群で 25 mg であった。

表 2.7.6.20.2-14 二重盲検投与期の治験薬投与量調節の有無［PPS］

	PALI palm (N=389)				リスペリドン LAI (N=376)			
	合計	投与量調節, n (%)			合計	投与量調節, n (%)		
来院	n (%)	投与量変更なし	増量	減量	n (%)	投与量変更なし	増量	減量
Week 5 (day 36)	379 (97)	370 (98)	0	9 (2)	362 (96)	249 (69)	113 (31)	0
Week 9 (day 64)	346 (89)	252 (73)	91 (26)	3 (1)	331 (88)	249 (75)	82 (25)	0

注：来院の許容範囲は設定していない。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 23

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-15 治験薬投与量の推移及び最終評価時の投与量［PPS］

	PALI palm (N=389)				リスペリドン LAI (N=376)			
	合計	投与量, n (%)			合計	投与量, n (%)		
来院	n (%)	50 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	n (%)	25 mg	37.5 mg	50 mg
ベースライン(day 1)	389 (100)	0	0	389 (100)	0	0	0	0
Week 1 (day 8)	389 (100)	2 (1)	387 (99)	0	376 (100)	376 (100)	0	0
Week 3 (day 22)	0	0	0	0	374 (99)	374 (100)	0	0
Week 5 (day 36)	379 (97)	11 (3)	368 (97)	0	362 (96)	249 (69)	113 (31)	0
Week 7 (day 50)	0	0	0	0	338 (90)	234 (69)	104 (31)	0
Week 9 (day 64)	346 (89)	11 (3)	246 (71)	89 (26)	331 (88)	208 (63)	67 (20)	56 (17)
Week 11 (day 78)	0	0	0	0	321 (85)	202 (63)	66 (21)	53 (17)
最終投与量	389 (100)	12 (3)	288 (74)	89 (23)	376 (100)	237 (63)	83 (22)	56 (15)

注：来院の許容範囲は設定していない。
最終投与量は二重盲検投与期中に投与された最後の実薬の投与量である。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 24

表 2.7.6.20.2-16 治験薬の投与量［PPS］

	PALI palm (N=389)	リスペリドン LAI (N=376)
投与量の平均値		
N	389	376
平均値（SD）	115.25 (7.282)	28.25 (4.712)
中央値	112.50	25.00
範囲	(75.0;125.0)	(25.0;37.5)
投与量の最頻値		
N	378	374
平均値（SD）	98.94 (7.206)	26.37 (3.911)
中央値	100.00	25.00
範囲	(50.0;100.0)	(25.0;37.5)
最終投与量 [a]		
N	389	376
平均値（SD）	109.90 (23.507)	31.48 (9.262)
中央値	100.00	25.00
範囲	(50.0;150.0)	(25.0;50.0)

a：最終投与量は二重盲検投与期中に投与された最後の実薬の投与量である。
注：PALI palm の投与量は mg eq.単位，リスペリドン LAI の投与量は mg 単位。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 25

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-17 治験薬の投与量［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606)	リスペリドン LAI (N=608)
投与量の平均値		
N	606	583
平均値（SD）	111.05 (15.860)	28.38 (4.741)
中央値	112.50	25.00
範囲	(75.0;150.0)	(25.0;37.5)
投与量の最頻値		
N	529	554
平均値（SD）	95.27 (22.113)	26.56 (4.131)
中央値	100.00	25.00
範囲	(50.0;150.0)	(25.0;37.5)
最終投与量 [a]		
N	606	583
平均値（SD）	104.46 (30.505)	31.71 (9.283)
中央値	100.00	25.00
範囲	(50.0;150.0)	(25.0;50.0)

a：最終投与量は二重盲検投与期中に投与された最後の実薬の投与量である。
注：PALI palm の投与量は mg eq.単位，リスペリドン LAI の投与量は mg 単位。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 26

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

3) 補充経口投与

PPS におけるリスペリドン LAI 群での補充経口投与の状況を表 2.7.6.20.2-18 に示す。

リスペリドン LAI 群で増量された被験者の大多数はリスペリドンの補充経口投与を受けた。

リスペリドン投与量の平均値，最頻値及び最終投与量は，1～6 mg の投与量変更が可能とされた治験の最初の 4 週間では約 3 mg であった。

リスペリドン投与量の平均値，最頻値及び最終投与量は，1 又は 2 mg のみの投与量が許容された治験の後期では約 2 mg であった。

表 2.7.6.20.2-18 補充経口投与の状況［PPS］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
投与量の平均値（投薬日のみ）						
リスペリドン LAI						
Week 1（day 1～day 28）	375	3.2	1.44	2.9	1	6
Week 5（day 36～day 57）	86	2.0	0.55	2.0	1	5
Week 9（day 64～day 85）	61	1.9	0.39	2.0	1	3
投与量の最頻値（投薬日のみ）						
リスペリドン LAI						
Week 1（day 1～day 28）	374	3.3	1.56	3.0	1	6
Week 5（day 36～day 57）	86	2.0	0.61	2.0	1	6
Week 9（day 64～day 85）	60	1.9	0.39	2.0	1	3
最終投与量 [a]						
リスペリドン LAI						
Week 1（day 1～day 28）	375	3.3	1.59	3.0	1	6
Week 5（day 36～day 57）	86	1.9	0.49	2.0	1	4
Week 9（day 64～day 85）	61	1.9	0.43	2.0	1	3

a：最終投与量は該当する週に投与された最後の実薬の投与量である。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 27

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS（最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）

PPS での最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.20.2-19 に，PPS での最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に関する箱髭図を図 2.7.6.20.2-1 に，ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.20.2-20 に，ITT 解析対象集団での PANSS 総スコア変化量の加重推定値におけるリスペリドン LAI 群と PALI palm 群の差の 95%CI を図 2.7.6.20.2-2 に示す。

最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量は，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

LOCF を用いた，PANSS 総スコアの変化量における投与群間差（リスペリドン LAI 群－PALI palm 群）の加重推定値は 0.4（95%CI：-1.62，2.38）を示し，95%CI の下限値は事前に規定した非劣性の限界値（-5）を上回った。

ITT 解析対象集団の結果は PPS の結果と一致していた。

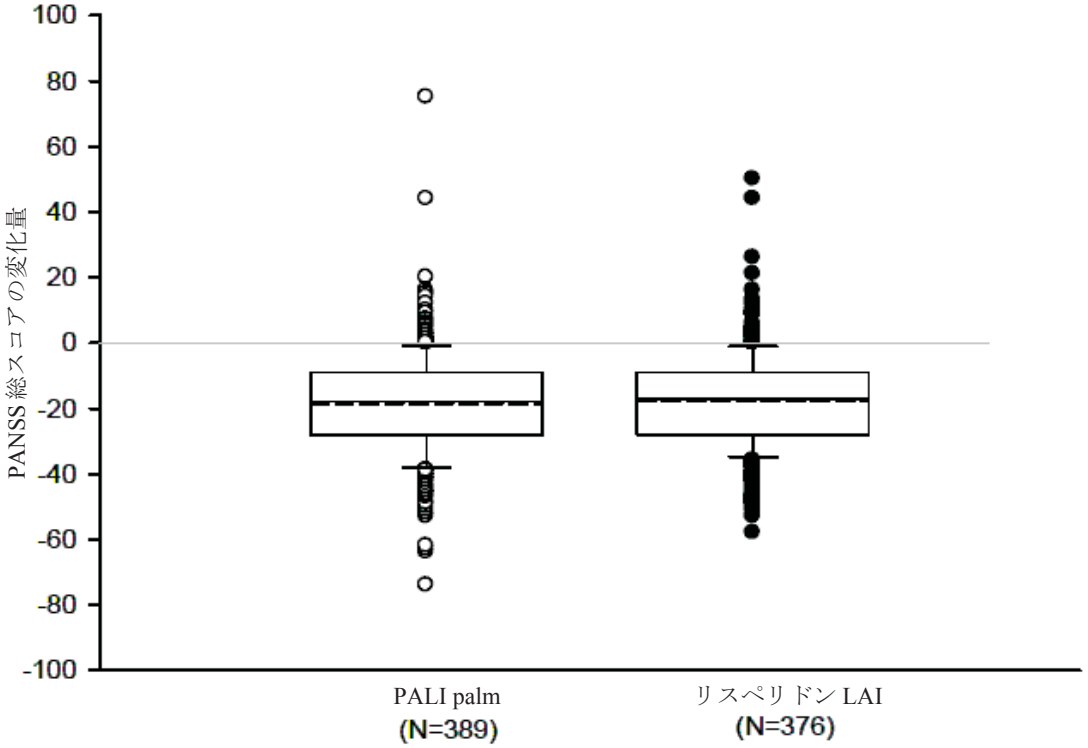
全 ITT 解析対象集団（改訂版 INT-4 の承認前及び承認後に登録された ITT 被験者）に関するデータを解析した結果，PPS と ITT 解析対象集団の結果と一致していた。

表 2.7.6.20.2-19 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［PPS］

	PALI palm (N=389)	リスペリドン LAI (N=376)
ベースライン		
N	389	376
平均値（SD）	84.9 (11.53)	83.5 (10.92)
中央値（範囲）	84.0 (62;120)	83.0 (60;115)
最終評価時		
N	389	376
平均値（SD）	66.2 (16.40)	65.6 (15.58)
中央値（範囲）	65.0 (31;152)	66.0 (32;129)
ベースラインからの変化量		
N	389	376
平均値（SD）	-18.6 (15.45)	-17.9 (14.24)
中央値（範囲）	-18.0 (-74;75)	-17.0 (-58;50)
加重差 (SE)[a,b]		0.4 (1.02)
95% CI		(-1.62;2.38)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。被験者数の再推定を考慮し，投与群間差の加重推定値及び 95% CI の算出には Proschan and Liu’s method を用いた。
b：リスペリドン LAI 群 – PALI palm 群
注：スコアの負の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 29

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。
箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。
範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 6

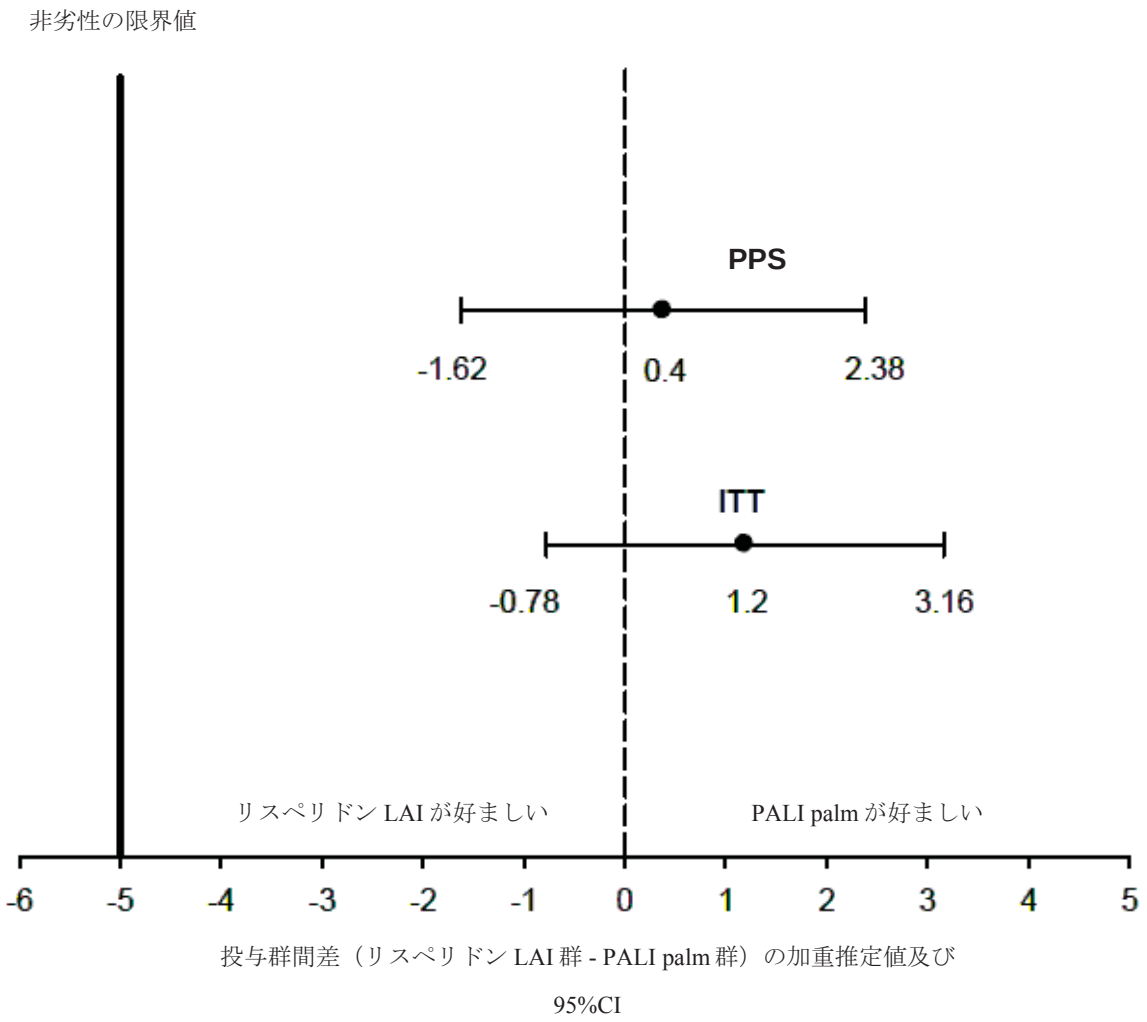
図 2.7.6.20.2-1 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に関する箱髭図［PPS］

表 2.7.6.20.2-20 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=453)	リスペリドン LAI (N=460)
ベースライン		
N	453	460
平均値（SD）	84.7 (11.85)	84.4 (11.25)
中央値（範囲）	84.0 (39;120)	84.0 (55;115)
最終評価時		
N	453	460
平均値（SD）	67.5 (16.99)	68.1 (17.30)
中央値（範囲）	66.0 (31;152)	68.0 (32;167)
ベースラインからの変化量		
N	453	460
平均値（SD）	-17.1 (16.37)	-16.2 (15.41)
中央値（範囲）	-17.0 (-74;75)	-16.0 (-58;70)
加重差 (SE)[a,b]		1.2 (1.00)
95% CI		(-0.78;3.16)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。被験者数の再推定を考慮し，投与群間差の加重推定値及び 95% CI の算出には Proschan and Liu's method を用いた。
b：リスペリドン LAI 群 – PALI palm 群
注：スコアの負の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 30

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



		PALI palm	リスペリドン LAI
N:	PPS	389	376
	ITT	453	460

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 7

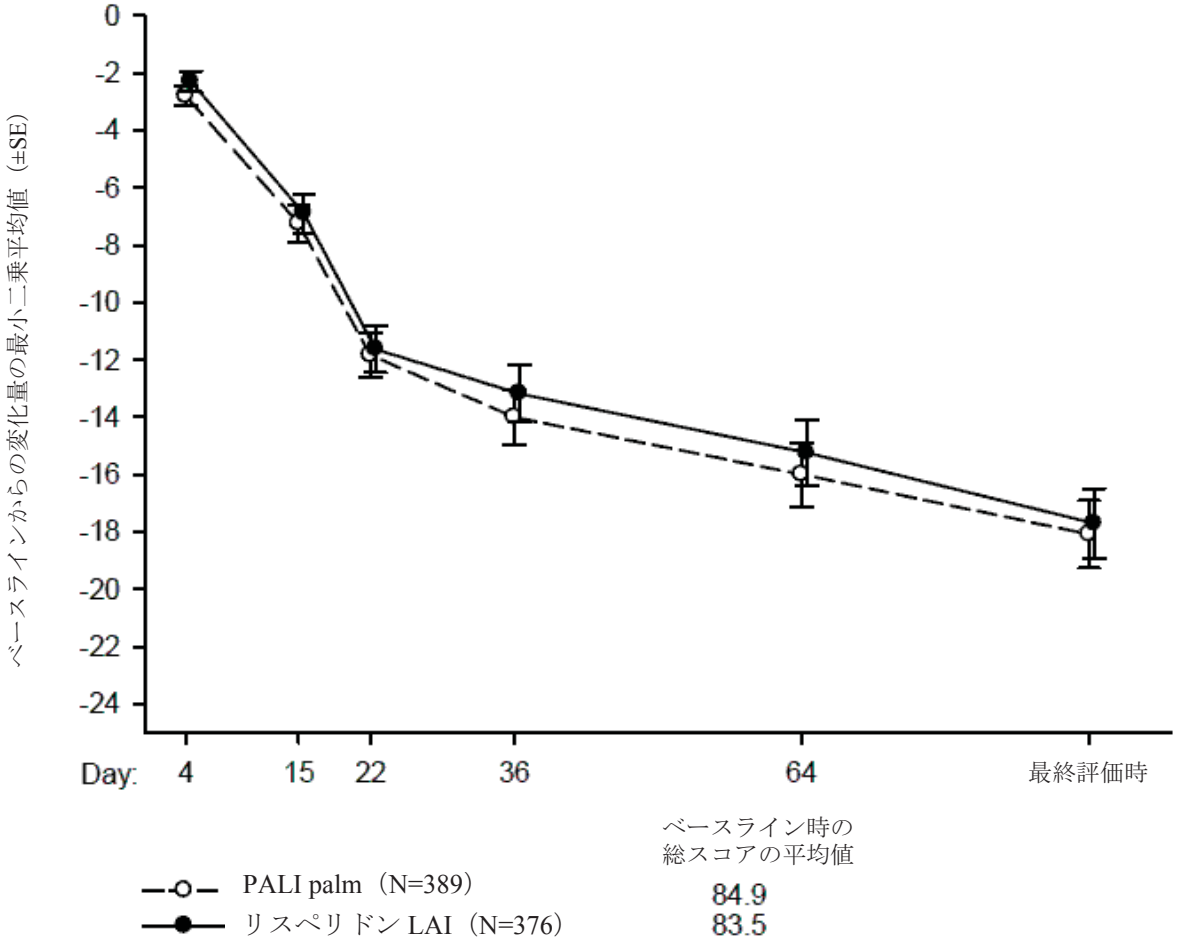
図 2.7.6.20.2-2 PANSS 総スコア変化量の加重推定値におけるリスペリドン LAI 群と PALI palm 群の差の 95%CI

b)　PANSS 総スコア変化量の推移

PPS における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移を図 2.7.6.20.2-3 に，ITT 解析対象集団における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移を図 2.7.6.20.2-4 に示す。

両解析対象集団において，推移の結果は PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で類似していた。

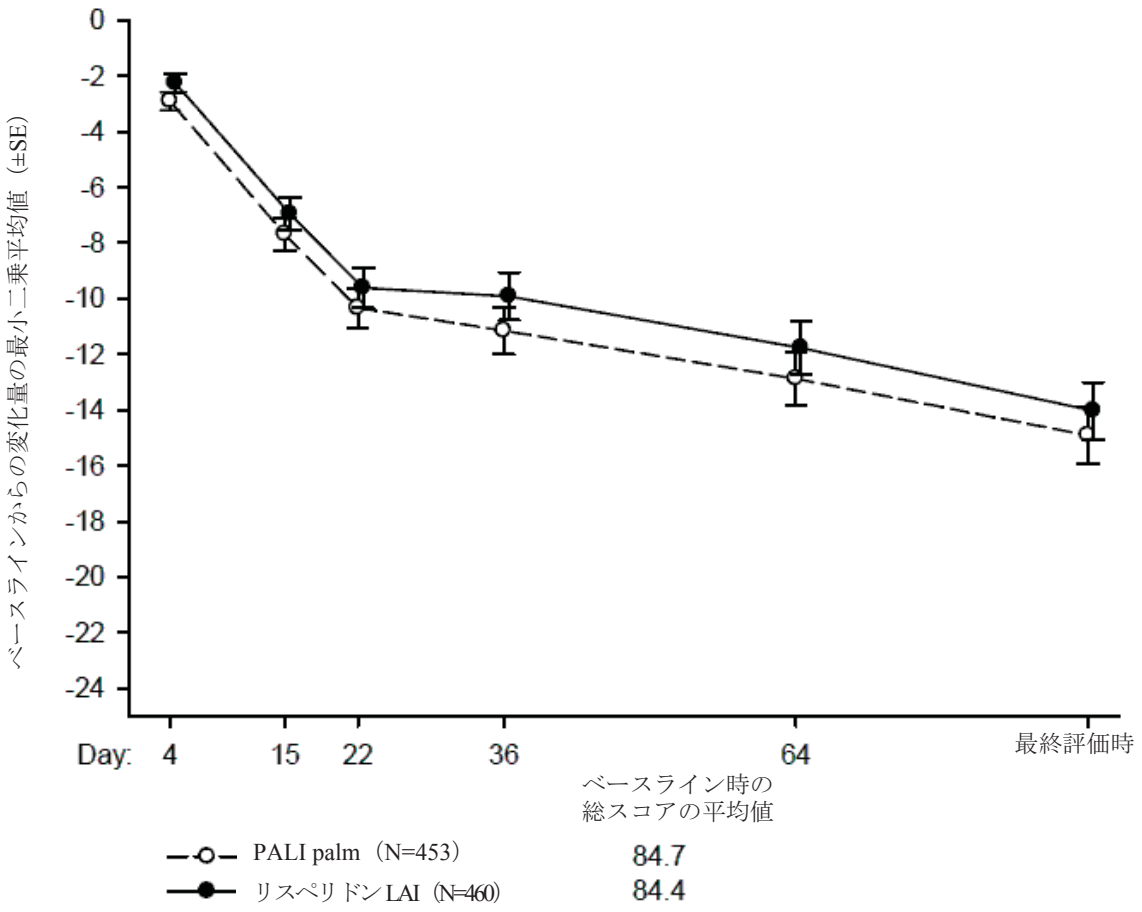
JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27



注：最小二乗平均値（±SE）は投与群及び国を因子とし，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 8

図 2.7.6.20.2-3 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移 - LOCF［PPS］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



注：最小二乗平均値（±SE）は投与群及び国を因子とし，ベースラインスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 9

図 2.7.6.20.2-4 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の推移 - LOCF［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

c)　ベンゾジアゼピン投与，補充経口投与及び BMI 別の解析

PALI palm 群の被験者の 34%及びリスペリドン LAI 群の被験者の 28%にベンゾジアゼピンが投与された。

各投与群において，ベンゾジアゼピンを併用した被験者は，併用しなかった被験者に比べ PANSS 総スコアの平均値の減少が少なかった（症状の改善が少ない）。

一方，ベンゾジアゼピン併用の有無を問わず，PANSS 総スコアの平均値の減少は PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

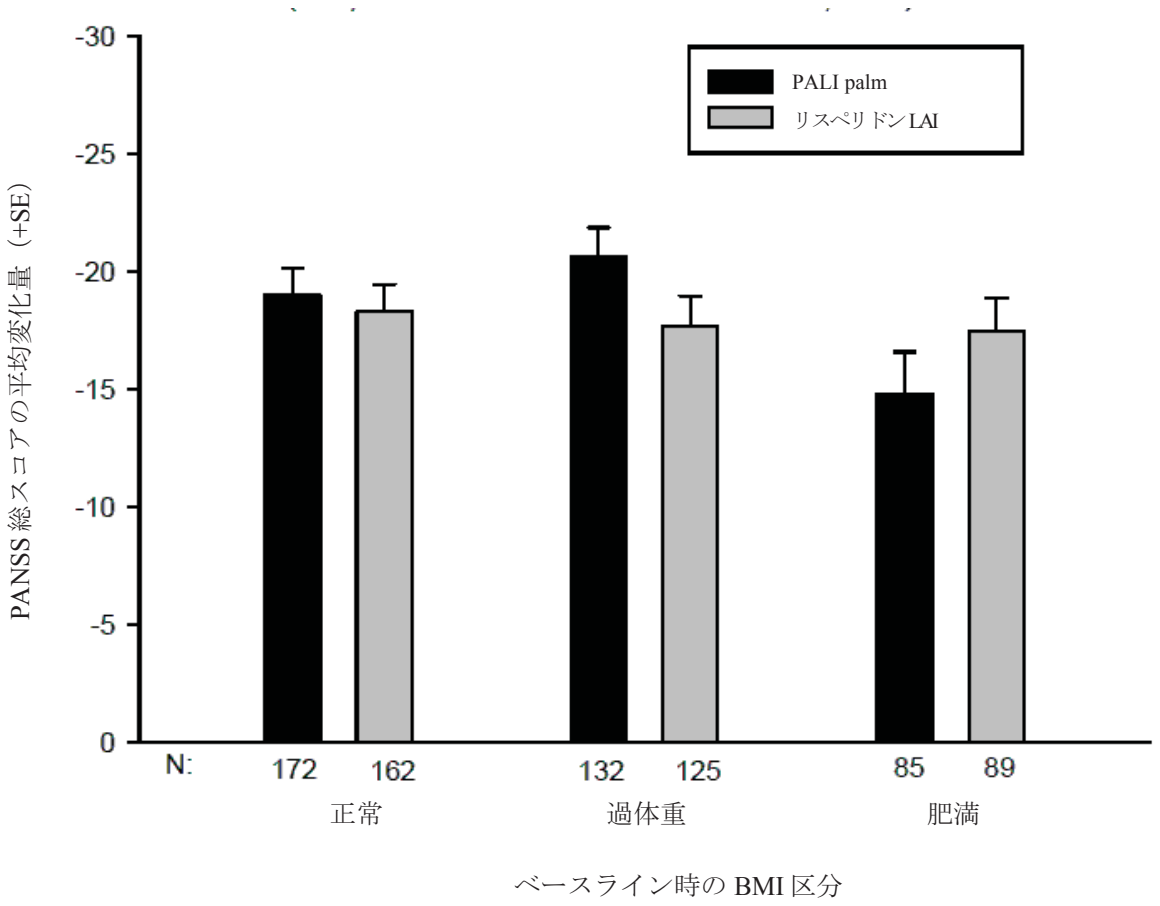
PPS 及び ITT 解析対象集団において，補充経口投与の有無を問わず，PANSS 総スコアの平均値の減少（改善）は PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

両投与群とも，補充経口投与を受けた被験者は，投与を受けなかった被験者に比べ PANSS 総スコアの平均値の減少が少なかった。

PPS でのベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.20.2-5 に示す。

正常及び過体重の被験者では，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で結果が類似していた。

肥満被験者では，PALI palm 群における変化量の絶対平均値はリスペリドン LAI 群より小さかった。最小二乗平均値における群間差（リスペリドン LAI 群－PALI palm 群）は-2.2 であった。この解析は被験者数の再推定を調整しておらず，肥満 BMI グループの少数の被験者に基づいている。



参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 10

図 2.7.6.20.2-5 ベースラインの BMI 区分別で示した最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量［PPS］

2) 副次評価項目

a) CGI-S

ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.6.20.2-21 に，ITT 解析対象集団でのベースライン時及び最終評価時における CGI-S の頻度分布を図 2.7.6.20.2-6 に示す。

最終評価時（LOCF）の CGI-S スコアのベースラインからの平均変化量は，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

LOCF を用いた変化量の最小二乗平均値の群間差（リスペリドン LAI 群－PALI palm 群）は 0.0（95%CI：-0.07，0.17）であり，CGI-S スコアで評価した統合失調症の症状の重症度の減少は両投与群で同程度であると考えられた。

疾患の重症度がなし/ごく軽度/軽度と評価された被験者の割合はベースライン時に両群とも 10.4%であったが，最終評価時には PALI palm 群で 58.9%，リスペリドン LAI 群で 57.8%に増加した。

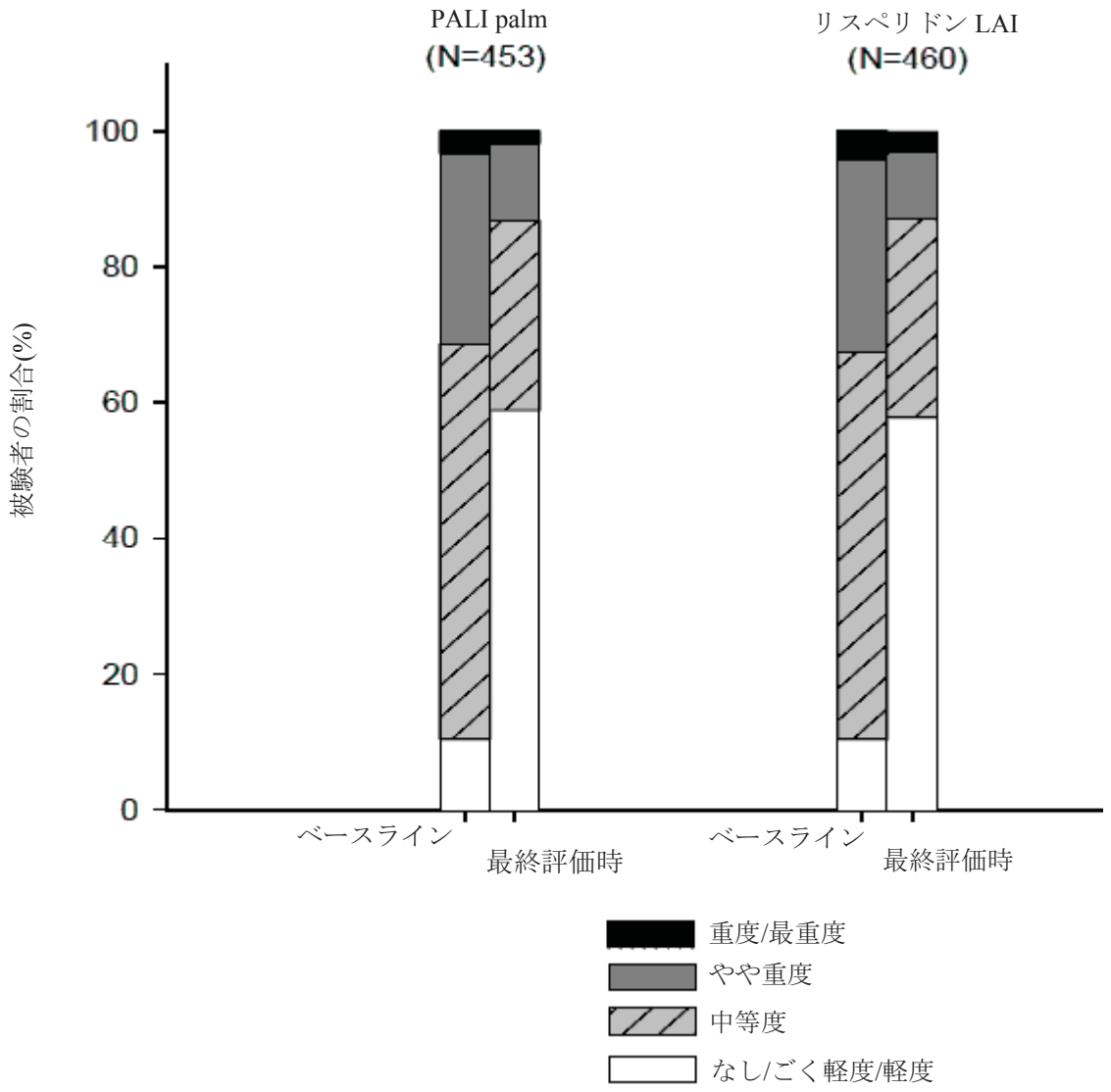
中等度，やや重度又は重度/最重度と評価された被験者の割合は，ベースラインから最終評価時までに両投与群で同程度に減少した。

表 2.7.6.20.2-21 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=453)	リスペリドン LAI (N=460)
ベースライン		
N	453	460
平均値（SD）	4.2 (0.68)	4.3 (0.70)
中央値（範囲）	4.0 (2;6)	4.0 (2;6)
最終評価時		
N	453	460
平均値（SD）	3.3 (1.00)	3.4 (1.03)
中央値（範囲）	3.0 (1;6)	3.0 (1;7)
ベースラインからの変化量		
N	453	460
平均値（SD）	-0.9 (0.97)	-0.9 (0.93)
中央値（範囲）	-1.0 (-4;2)	-1.0 (-4;3)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		0.0 (0.06)
95% CI		(-0.07;0.17)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI 群 – PALI palm 群
注：スコアの負の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 31

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 11

図 2.7.6.20.2-6 ベースライン時及び最終評価時における CGI-S の頻度分布
［ITT 解析対象集団］

b)　PSP

ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.20.2-22 に，ITT 解析対象集団での最終評価時における PSP 分類のベースラインから規定以上の変化が認められた被験者の累積分布を図 2.7.6.20.2-7 に示す。

最終評価時（LOCF）の PSP スコアのベースラインからの平均変化量は，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

LOCF を用いた，変化量の最小二乗平均値の群間差（リスペリドン LAI 群－PALI palm 群）は 0.2（95%CI：-1.22，1.69）であった。95%CI に 0 が含まれるため，この結果から最終評価時の PSP スコア変化量に投与群間差はないことが示唆された。

ベースライン時，PALI palm 群の被験者の 91.8%及びリスペリドン LAI 群の被験者の 91.3%で PSP スコアが 71 未満であった。最終評価時，この割合はそれぞれ 68.1%及び 64.2%に減少した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

両投与群の大多数の被験者で同一の PSP 分類が維持されるか，又は改善した（10 ポイントを 1 段階として 1 段階以上の改善）。

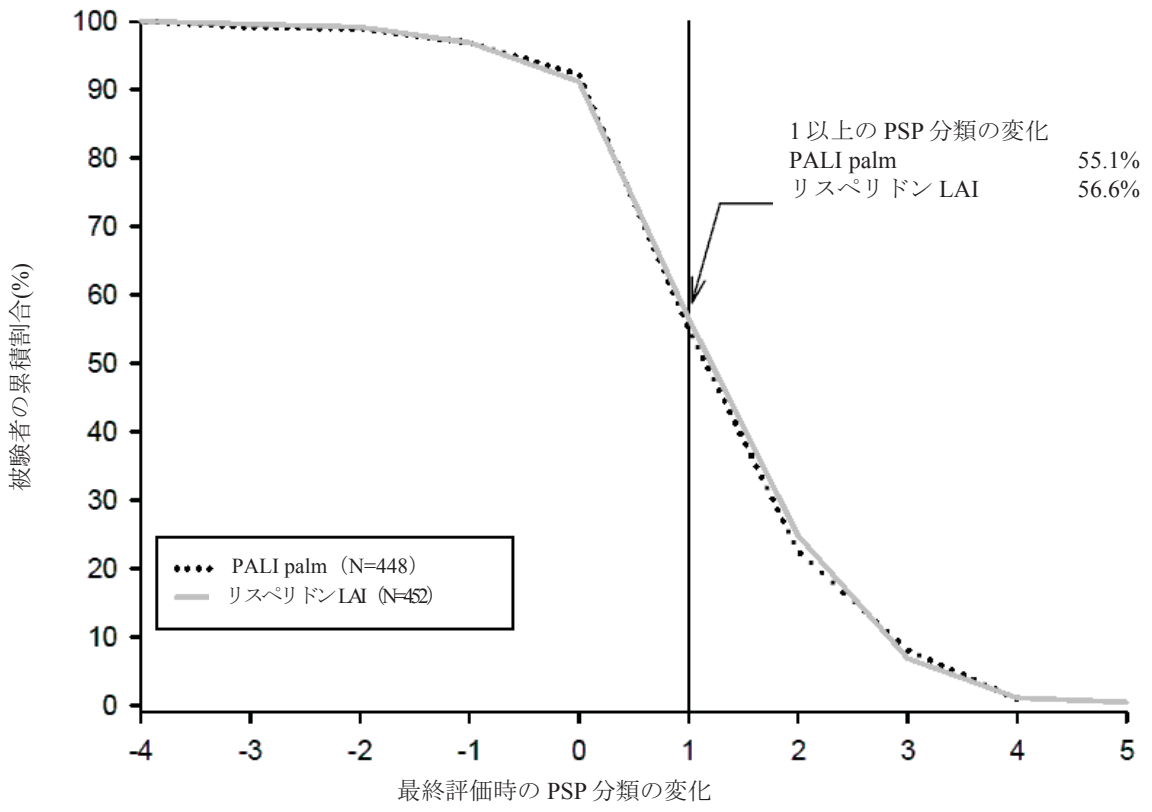
最終評価時，PALI palm 群の被験者及びリスペリドン LAI 群の被験者のそれぞれ 55.1%及び 56.6%で 1 段階以上の改善が認められ，それぞれ 37.1%及び 34.5%で同一の PSP 分類が維持された。

表 2.7.6.20.2-22 最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=453)	リスペリドン LAI (N=460)
ベースライン		
N	448	452
平均値（SD）	54.6 (12.46)	54.7 (12.52)
中央値（範囲）	55.0 (20;90)	55.0 (20;80)
最終評価時		
N	448	452
平均値（SD）	63.2 (14.50)	63.5 (14.73)
中央値（範囲）	65.0 (20;95)	66.0 (5;98)
ベースラインからの変化量		
N	448	452
平均値（SD）	8.5 (11.82)	8.8 (11.65)
中央値（範囲）	8.0 (-37;43)	9.0 (-40;50)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		0.2 (0.74)
95% CI		(-1.22;1.69)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI 群 – PALI palm 群
注：スコアの正の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 32

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 12

図 2.7.6.20.2-7 最終評価時における PSP 分類のベースラインから規定以上の変化が認められた被験者の累積分布［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

c)　SDS

ITT 解析対象集団でのベースライン及び最終評価時における SDS 全般評価尺度の分布を表 2.7.6.20.2-23 及び図 2.7.6.20.2-8 に，ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における SDS 重症度全般評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.20.2-24 に示す。

非欠損型とみなされた被験者の割合はベースライン時に両投与群で同程度であり，最終評価時に同様な増加がみられた。

相対リスクの点推定値（リスペリドン LAI 群に対して PALI palm 群で最終評価時に非欠損型である確率の比）は 0.9（95%CI：0.76，1.14）であった。

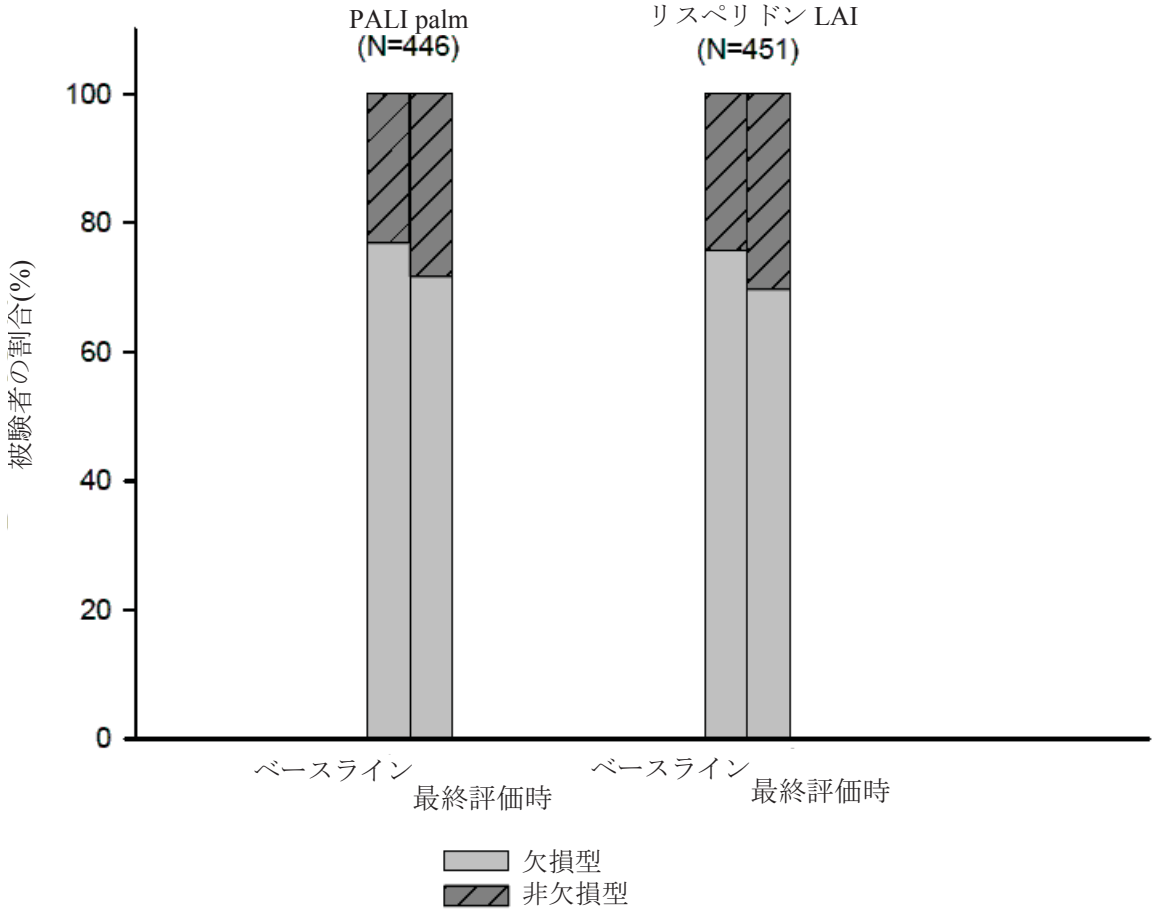
最終評価時（LOCF）の SDS 評価尺度のベースラインからの平均変化量は PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

LOCF を用いた，変化量の最小二乗平均値の群間差（リスペリドン LAI 群－PALI palm 群）は 0.0（95%CI：-0.36，0.38）であった。

表 2.7.6.20.2-23 ベースライン及び最終評価時における SDS 全般評価尺度の分布
［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=453)		リスペリドン LAI (N=460)		PALI palm / 相対リスク 95% CI	
	N	%	n	%		
全般評価尺度						
二重盲検投与期						
ベースライン						
非欠損型	103	23.1	109	24.2		
欠損型	343	76.9	342	75.8		
合計	446		451			
最終評価時						
非欠損型	126	28.3	137	30.4		
欠損型	320	71.7	314	69.6		
合計	446		451		0.9	(0.76; 1.14)

注：相対リスクの点推定値及び 95% CI は，国を調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づく。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 33



参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 13

図 2.7.6.20.2-8 ベースライン及び最終評価時における SDS 全般評価尺度別の被験者の分布
［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-24 最終評価時（LOCF）における SDS 重症度全般評価尺度のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=453)	リスペリドン LAI (N=460)
ベースライン		
N	447	452
平均値（SD）	12.5 (4.49)	12.3 (4.39)
中央値（範囲）	12.0 (0;24)	12.0 (0;24)
最終評価時		
N	447	452
平均値（SD）	10.6 (4.65)	10.5 (4.74)
中央値（範囲）	11.0 (0;24)	11.0 (0;24)
ベースラインからの変化量		
N	447	452
平均値（SD）	-1.9 (3.03)	-1.8 (2.91)
中央値（範囲）	-1.0 (-13;11)	-1.0 (-14;14)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		0.0 (0.19)
95% CI		(-0.36;0.38)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI 群 – PALI palm 群
注：スコアの負の変化は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 34

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

d) PSQI

ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）の PSQI スコアのベースラインからの平均変化量は PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

LOCF を用いた，変化量の最小二乗平均値の群間差（リスペリドン LAI 群－PALI palm 群）は-0.2（95%CI：-0.66，0.34）であった。

e) Sleep VAS

ITT 解析対象集団における最終評価時の睡眠の質スコアのベースラインからの平均変化量は PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同程度であった。

ITT 解析対象集団における最終評価時の日中傾眠スコアのベースラインからの平均変化量は，リスペリドン LAI 群より PALI palm 群の方が高かった。

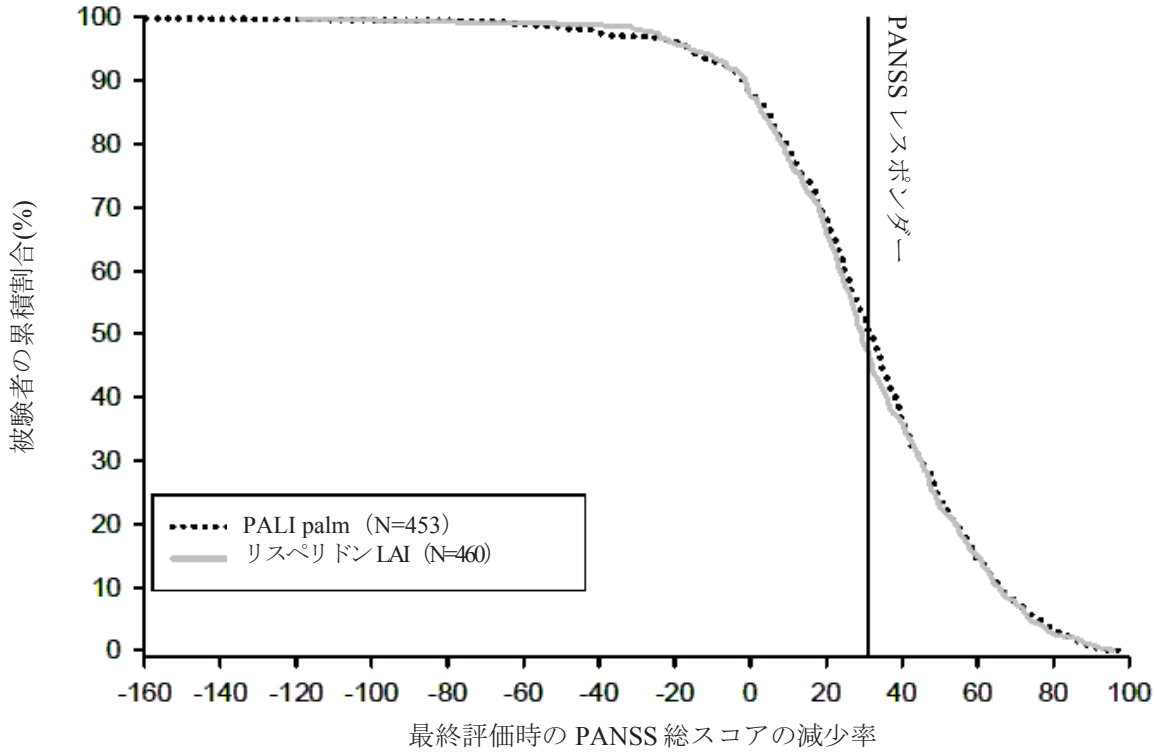
f) PANSS レスポンダー

ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率に対する累積レスポンダーレートを図 2.7.6.20.2-9 に示す。

最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの減少が 30%以上であった被験者をレスポンダーと定義した。

最終評価時，PALI palm 群の被験者の 53.0%及びリスペリドン LAI 群の被験者の 48.5%が，PANSS 総スコアの 30%以上の減少を達成した。相対リスクの点推定値（リスペリドン LAI 群に対して PALI palm 群で最終評価時に PANSS 総スコアの 30%以上の減少が達成される確率の比）は 1.1（95%CI：0.97，1.25）であった。

PANSS 総スコアの 20%以上の減少を達成した被験者の割合は，PALI palm 群（68.7%）とリスペリドン LAI 群（67.0%）で同程度であった。リスペリドン LAI 群に対する PALI palm 群の相対リスクの点推定値は 1.0（95%CI：0.95，1.13）であった。



レスポンダーレート（30%以上改善）
PALI palm：53.0%
リスペリドン LAI：48.5%
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 14

図 2.7.6.20.2-9 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化率に対する累積レスポンダーレート［ITT 解析対象集団］

g) PANSS 下位評価尺度

ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.20.2-25 に示す。

両投与群において，Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のすべてが同程度に改善（平均値の減少）された。

すべての下位評価尺度の最小二乗平均値の群間差の 95%CI に 0 が含まれることから，いずれの下位評価尺度においてもベースラインから最終評価時までの変化量に投与群間差はないことが示唆された。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-25 最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=453)	リスペリドン LAI (N=460)
陽性症状		
ベースライン平均値 (SD)	24.1 (4.76)	24.1 (4.76)
平均変化量 (SD)	-5.6 (5.53)	-5.3 (5.04)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		0.3 (0.33)
95% CI		(-0.35;0.95)
陰性症状		
ベースライン平均値 (SD)	22.0 (4.80)	21.9 (4.69)
平均変化量 (SD)	-3.8 (4.61)	-3.8 (4.61)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		-0.0 (0.28)
95% CI		(-0.55;0.54)
思考解体		
ベースライン平均値 (SD)	20.0 (3.81)	19.8 (3.62)
平均変化量 (SD)	-3.4 (4.14)	-3.2 (3.92)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		0.2 (0.25)
95% CI		(-0.32;0.67)
敵意/興奮		
ベースライン平均値 (SD)	8.5 (2.98)	8.6 (2.89)
平均変化量 (SD)	-1.7 (3.01)	-1.5 (2.97)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		0.2 (0.18)
95% CI		(-0.14;0.56)
不安/抑うつ		
ベースライン平均値 (SD)	10.1 (2.64)	10.0 (2.60)
平均変化量 (SD)	-2.7 (3.15)	-2.4 (2.88)
最小二乗平均値の群間差（SE）[a,b]		0.2 (0.18)
95% CI		(-0.18;0.51)

a：投与群及び国を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI 群 – PALI palm 群
注：スコアの負の変化は改善を示す。
　下位評価尺度は Marder の基準に基づく。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 38

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（軽度，中等度，高度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA） Ver. 12.0 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 12.0 で和訳した。有害事象の解析は Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.20.2-26 に示す。

全有害事象及び死亡に至った有害事象は，両投与群において同程度の割合で発現した。

投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は，PALI palm 群でリスペリドン LAI 群より高い割合で発現した。

表 2.7.6.20.2-26 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)	合計 (N=1214) n (%)
有害事象	351 (58)	321 (53)	672 (55)
1 件以上の重篤な有害事象	41 (7)	29 (5)	70 (6)
投与中止に至った有害事象	18 (3)	10 (2)	28 (2)
死亡に至った有害事象	2 (<1)	1 (<1)	3 (<1)

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，1 件以上の有害事象が認められた被験者数に基づき算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 39

PALI palm 群で発現割合の高い有害事象（発現割合 5%以上の有害事象）は，不眠症，頭痛，傾眠及び注射部位疼痛であった。リスペリドン LAI 群で発現割合の高い有害事象（発現割合 5%以上の有害事象）は，不眠症及び頭痛であった。

いずれかの投与群で発現割合が 2%以上の有害事象のうち，PALI palm 群での発現割合がリスペリドン LAI 群より 1%以上高かった有害事象は，不眠症，不安，精神病性障害，傾眠，注射部位疼痛及び体重増加であった。リスペリドン LAI 群での発現割合が PALI palm 群より 1%以上高かった有害事象は便秘であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.20.2-27 に示す。

有害事象の大部分は，治験担当医師により軽度又は中等度と評価された。

PALI palm 群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，統合失調症（10 例），不眠症（3 例），精神病性障害（3 例），自殺念慮（2 例）及び注射部位疼痛（2 例）であった。

リスペリドン LAI 群で 2 例以上に発現した高度の有害事象は，統合失調症（5 例），頭痛（4 例），不眠症（3 例）及び背部痛（2 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
有害事象発現例数	351 (57.9)					321 (52.8)				
精神障害	154 (25.4)	0	56	76	22	113 (18.6)	0	47	54	12
不眠症	57 (9.4)	0	38	16	3	41 (6.7)	0	23	15	3
統合失調症	29 (4.8)	0	2	17	10	30 (4.9)	0	4	21	5
不安	26 (4.3)	0	10	15	1	13 (2.1)	0	6	6	1
精神病性障害	16 (2.6)	0	1	12	3	9 (1.5)	0	2	6	1
激越	12 (2.0)	0	7	4	1	9 (1.5)	0	6	2	1
睡眠障害	10 (1.7)	0	4	6	0	6 (1.0)	0	3	3	0
うつ病	5 (0.8)	0	3	2	0	1 (0.2)	0	1	0	0
リビドー減退	4 (0.7)	0	3	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
自殺念慮	4 (0.7)	0	0	2	2	0	0	0	0	0
緊張	4 (0.7)	0	1	3	0	4 (0.7)	0	2	2	0
妄想症	3 (0.5)	0	0	3	0	3 (0.5)	0	3	0	0
幻聴	2 (0.3)	0	0	2	0	0	0	0	0	0
短時間睡眠	2 (0.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	2 (0.3)	0	1	1	0	2 (0.3)	0	2	0	0
異常な夢	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
無オルガズム症	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
無感情	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
精神緩慢	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
自殺既遂	1 (0.2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
錯乱状態	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
活動性低下	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
妄想	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ症状	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
幻覚	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
幻視	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
敵意	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
初期不眠症	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
オルガズム異常	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
パニック発作	1 (0.2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
精神運動制止遅滞	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
精神障害（続き）										
統合失調症、妄想型	1 (0.2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
アルコール乱用	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
情動抑制	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
譫妄	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1
性的興奮障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
睡眠異常	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	0
恐怖	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
神経過敏	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1
早朝覚醒型不眠症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
神経系障害	144 (23.8)	0	100	40	4	133 (21.9)	0	97	31	5
頭痛	43 (7.1)	0	30	12	1	44 (7.2)	0	29	11	4
傾眠	34 (5.6)	0	26	7	1	24 (3.9)	0	16	8	0
アカシジア	26 (4.3)	0	18	8	0	28 (4.6)	0	24	4	0
振戦	15 (2.5)	0	13	2	0	12 (2.0)	0	10	2	0
浮動性めまい	11 (1.8)	0	9	2	0	10 (1.6)	0	10	0	0
鎮静	11 (1.8)	0	7	4	0	7 (1.2)	0	6	1	0
パーキンソニズム	6 (1.0)	0	4	1	1	4 (0.7)	0	4	0	0
ジスキネジー	5 (0.8)	0	5	0	0	2 (0.3)	0	1	1	0
嗜眠	5 (0.8)	0	3	2	0	6 (1.0)	0	4	2	0
よだれ	2 (0.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
構語障害	2 (0.3)	0	1	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
ジストニー	2 (0.3)	0	1	1	0	6 (1.0)	0	4	1	1
過眠症	2 (0.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	2 (0.3)	0	0	2	0	0	0	0	0	0
運動緩慢	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
歯車様固縮	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
運動低下	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋緊張低下	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
仮面状顔貌	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
神経系障害（続き）										
片頭痛	1 (0.2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
運動障害	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
錯感覚	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
失神	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	0	1
遅発性ジスキネジー	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
頭部動揺	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
精神的機能障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
パーキンソン歩行	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
舌の麻痺	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
全身障害および投与局所様態	75 (12.4)	0	50	22	3	24 (3.9)	0	14	10	0
注射部位疼痛	31 (5.1)	0	20	9	2	5 (0.8)	0	4	1	0
注射部位硬結	9 (1.5)	0	7	2	0	2 (0.3)	0	0	2	0
硬結	7 (1.2)	0	5	2	0	1 (0.2)	0	1	0	0
無力症	6 (1.0)	0	4	2	0	4 (0.7)	0	2	2	0
注射部位腫脹	6 (1.0)	0	4	2	0	1 (0.2)	0	1	0	0
発熱	6 (1.0)	0	4	2	0	0	0	0	0	0
疲労	5 (0.8)	0	4	1	0	4 (0.7)	0	4	0	0
易刺激性	5 (0.8)	0	3	2	0	2 (0.3)	0	1	1	0
注射部位反応	4 (0.7)	0	2	2	0	0	0	0	0	0
疼痛	4 (0.7)	0	4	0	0	0	0	0	0	0
注射部位紅斑	3 (0.5)	0	3	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
歩行障害	2 (0.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
注射部位不快感	2 (0.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
注射部位炎症	2 (0.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (0.3)	0	2	0	0	2 (0.3)	0	1	1	0
死亡	1 (0.2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
熱感	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
高熱	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
炎症	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
注射部位血管外漏出	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
全身障害および投与局所様態（続き）										
圧痕浮腫	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腫脹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血管穿刺部位反応	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
薬効欠如	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
運動耐性低下	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
びくびく感	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
胃腸障害	59 (9.7)	0	41	16	2	63 (10.4)	0	42	19	2
悪心	11 (1.8)	0	9	2	0	7 (1.2)	0	5	2	0
流涎過多	11 (1.8)	0	8	3	0	8 (1.3)	0	6	2	0
歯痛	9 (1.5)	0	6	2	1	6 (1.0)	0	4	2	0
口内乾燥	6 (1.0)	0	6	0	0	6 (1.0)	0	5	0	1
消化不良	6 (1.0)	0	4	2	0	7 (1.2)	0	4	2	1
便秘	5 (0.8)	0	5	0	0	19 (3.1)	0	13	6	0
下痢	5 (0.8)	0	3	1	1	6 (1.0)	0	5	1	0
嘔吐	4 (0.7)	0	2	2	0	2 (0.3)	0	2	0	0
腹部不快感	2 (0.3)	0	2	0	0	5 (0.8)	0	4	1	0
胃炎	2 (0.3)	0	1	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
おくび	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
糞塊	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
歯肉出血	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
口内炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	4 (0.7)	0	3	1	0
呼気臭	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
胃腸障害（続き）										
食中毒	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
消化器痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
小腸捻転	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
感染症および寄生虫症	43 (7.1)	0	23	18	2	46 (7.6)	0	26	18	2
鼻咽頭炎	12 (2.0)	0	8	3	1	12 (2.0)	0	7	5	0
鼻炎	7 (1.2)	0	5	2	0	3 (0.5)	0	3	0	0
インフルエンザ	3 (0.5)	0	0	3	0	2 (0.3)	0	2	0	0
ウイルス性気道感染	3 (0.5)	0	1	2	0	2 (0.3)	0	1	1	0
上気道感染	3 (0.5)	0	1	2	0	1 (0.2)	0	0	1	0
注射部位膿瘍	2 (0.3)	0	0	1	1	0	0	0	0	0
咽頭炎	2 (0.3)	0	1	1	0	2 (0.3)	0	1	1	0
気道感染	2 (0.3)	0	1	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
足部白癬	2 (0.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (0.3)	0	0	2	0	9 (1.5)	0	4	4	1
気管支炎	1 (0.2)	0	1	0	0	4 (0.7)	0	1	3	0
硬結性紅斑	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
筋膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
爪真菌症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
慢性腎盂腎炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
気管気管支炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	0	1	0	0	2 (0.3)	0	1	1	0
ウイルス性咽頭炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
急性扁桃炎	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0	1	2	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
マラリア	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
感染症および寄生虫症（続き）										
重症急性呼吸器症候群	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
歯膿瘍	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	0	2	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	43 (7.1)	0	25	17	1	22 (3.6)	0	15	5	2
筋骨格硬直	8 (1.3)	0	1	7	0	2 (0.3)	0	2	0	0
筋固縮	7 (1.2)	0	5	2	0	8 (1.3)	0	7	1	0
背部痛	6 (1.0)	0	3	2	1	4 (0.7)	0	1	1	2
筋肉痛	6 (1.0)	0	5	1	0	0	0	0	0	0
四肢痛	5 (0.8)	0	4	1	0	3 (0.5)	0	2	1	0
筋緊張	4 (0.7)	0	3	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
筋骨格痛	3 (0.5)	0	3	0	0	0	0	0	0	0
筋腫脹	2 (0.3)	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋攣縮	2 (0.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
関節痛	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
関節炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
筋肉内出血	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
頚部痛	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
重感	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
斜頸	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
骨関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
開口障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
臨床検査	38 (6.3)	0	20	17	1	45 (7.4)	0	28	16	1
体重増加	21 (3.5)	0	14	7	0	13 (2.1)	0	7	6	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.8)	0	1	4	0	6 (1.0)	0	4	2	0
血中トリグリセリド増加	4 (0.7)	0	2	2	0	1 (0.2)	0	0	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.5)	0	0	2	1	3 (0.5)	0	3	0	0
心電図ＱＴ延長	3 (0.5)	0	2	1	0	3 (0.5)	0	2	1	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.3)	0	1	1	0	4 (0.7)	0	4	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
臨床検査（続き）										
血中インスリン増加	2 (0.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
心電図Ｔ波逆転	2 (0.3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3)	0	0	2	0	1 (0.2)	0	1	0	0
肝酵素上昇	2 (0.3)	0	1	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
インスリンＣペプチド増加	2 (0.3)	0	0	2	0	2 (0.3)	0	2	0	0
血圧異常	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
血中カルシウム減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心電図ＳＴ部分下降	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心電図ＳＴ部分上昇	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	0
心電図異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
心電図変化	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心電図Ｒ波上昇不良	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
血液学的検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1
好中球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
ＱＲＳ軸異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
子宮頚部スミア異常	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
体重減少	0	0	0	0	0	3 (0.5)	0	1	2	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
白血球数増加	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心臓障害	21 (3.5)	0	20	0	1	21 (3.5)	0	20	1	0
頻脈	7 (1.2)	0	7	0	0	7 (1.2)	0	6	1	0
徐脈	3 (0.5)	0	3	0	0	5 (0.8)	0	5	0	0
伝導障害	3 (0.5)	0	3	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
洞性徐脈	3 (0.5)	0	2	0	1	1 (0.2)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
心臓障害（続き）										
洞性頻脈	2 (0.3)	0	2	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
狭心症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0	1	0	0	2 (0.3)	0	2	0	0
動悸	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
心房細動	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
右室肥大	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (2.8)	0	13	4	0	10 (1.6)	0	6	3	1
咳嗽	5 (0.8)	0	4	1	0	3 (0.5)	0	2	1	0
鼻閉	5 (0.8)	0	4	1	0	3 (0.5)	0	2	1	0
口腔咽頭痛	4 (0.7)	0	3	1	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	3 (0.5)	0	3	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	2 (0.3)	0	1	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
慢性気管支炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
後鼻漏	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
気道うっ血	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1
くしゃみ	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	0
生殖系および乳房障害	15 (2.5)	0	8	6	1	18 (3.0)	0	12	6	0
無月経	4 (0.7)	0	3	1	0	4 (0.7)	0	2	2	0
勃起不全	4 (0.7)	0	2	2	0	3 (0.5)	0	2	1	0
月経困難症	2 (0.3)	0	0	1	1	3 (0.5)	0	1	2	0
乳房分泌	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
射精遅延	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳汁漏出症	1 (0.2)	0	1	0	0	3 (0.5)	0	2	1	0
乳汁分泌障害	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
生殖系および乳房障害（続き）										
射精不能	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	0
女性化乳房	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
頻発月経	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
眼障害	11 (1.8)	0	6	5	0	6 (1.0)	0	6	0	0
眼球回転発作	3 (0.5)	0	2	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
眼そう痒症	2 (0.3)	0	0	2	0	0	0	0	0	0
色視症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼運動障害	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼球回旋	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
羞明	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
強膜変色	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
霰粒腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
霧視	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	11 (1.8)	0	10	1	0	8 (1.3)	0	5	2	1
食欲亢進	7 (1.2)	0	7	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
食欲減退	2 (0.3)	0	1	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
食欲不振	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
糖尿病	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
高血糖	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1
低カリウム血症	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	1	1	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	9 (1.5)	0	6	3	0	8 (1.3)	0	6	2	0
そう痒症	3 (0.5)	0	2	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
発疹	2 (0.3)	0	1	1	0	2 (0.3)	0	2	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=608) 計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
皮膚および皮下組織障害（続き）										
湿疹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
間擦疹	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
皮下結節	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
全身性そう痒症	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
中毒性皮疹	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (0.7)	0	3	1	0	7 (1.2)	0	4	3	0
挫傷	1 (0.2)	0	1	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
四肢損傷	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
処置後合併症	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
皮下血腫	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨亀裂	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
手骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
裂傷	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
交通事故	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
サンバーン	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
血管障害	4 (0.7)	0	1	3	0	8 (1.3)	0	5	3	0
高血圧	2 (0.3)	0	1	1	0	5 (0.8)	0	4	1	0
血腫	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	0	1	0
低血圧	1 (0.2)	0	0	1	0	2 (0.3)	0	1	1	0
耳および迷路障害	3 (0.5)	0	3	0	0	2 (0.3)	0	1	1	0
回転性めまい	2 (0.3)	0	2	0	0	1 (0.2)	0	0	1	0
聴力低下	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.20.2-27 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606)					リスペリドン LAI (N=608)				
	計	重症度				計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
免疫系障害	2 (0.3)	0	0	2	0	1 (0.2)	0	1	0	0
過敏症	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.2)	0	0	1	0	1 (0.2)	0	1	0	0
腎および尿路障害	1 (0.2)	0	1	0	0	4 (0.7)	0	3	1	0
尿失禁	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
血尿	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	1	1	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	0
貧血	0	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0
肝臓痛	0	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づいて算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Attachment 3.1.5

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

PALI palm 群の 2 例（有害事象：自殺既遂，死亡）及びリスペリドン LAI 群の 1 例（有害事象：肺塞栓症）が，治験期間中又は治験完了日から 30 日以内に死亡した。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.20.2-28 に示す。

重篤な有害事象は，PALI palm 群でリスペリドン LAI 群より高い割合で発現した。

各投与群で認められた重篤な有害事象の大部分は精神障害であり，精神障害が認められた被験者の割合は PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりも高かった。

各投与群において，重篤な有害事象の大部分は 3 例以下（1%未満）で発現した。いずれかの投与群で 4 例以上に発現した重篤な有害事象は，統合失調症及び精神病性障害であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-28 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
重篤な有害事象発現例数	41 (6.8)	29 (4.8)
精神障害	40 (6.6)	25 (4.1)
統合失調症	15 (2.5)	13 (2.1)
精神病性障害	13 (2.1)	7 (1.2)
妄想症	3 (0.5)	1 (0.2)
自殺念慮	3 (0.5)	0
激越	2 (0.3)	2 (0.3)
不安	2 (0.3)	0
自殺既遂	1 (0.2)	0
妄想	1 (0.2)	0
抑うつ症状	1 (0.2)	0
幻覚	1 (0.2)	0
幻聴	1 (0.2)	0
幻視	1 (0.2)	0
統合失調症、妄想型	1 (0.2)	0
緊張	1 (0.2)	0
アルコール乱用	0	1 (0.2)
譫妄	0	1 (0.2)
自殺企図	0	1 (0.2)
全身障害および投与局所様態	1 (0.2)	0
死亡	1 (0.2)	0
胃腸障害	0	2 (0.3)
便秘	0	1 (0.2)
小腸捻転	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	2 (0.3)
マラリア	0	1 (0.2)
尿路感染	0	1 (0.2)
代謝および栄養障害	0	1 (0.2)
高血糖	0	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.2)
失神	0	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.2)
肺塞栓症	0	1 (0.2)

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 42

二重盲検投与期終了後に重篤な有害事象が両投与群のそれぞれ 4 例に発現した。

PALI palm 群では，2 例に統合失調症の増悪，2 例に精神病の増悪が認められた。リスペリドン LAI 群では，3 例に統合失調症の増悪，1 例に肺塞栓症（最終的に死亡に至った）が認められた。

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.20.2-29 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.20.2-30 に示す。

PALI palm 群での投与中止の大部分は精神障害によるものであった。これらの事象はすべて治療中の基礎疾患の症状と整合している。

いずれの投与群でも発現割合が 1%以上の投与中止に至った有害事象（PT）はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

いずれかの投与群で 3 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は統合失調症のみであり，PALI palm 群の 3 例で投与中止に至った。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は激越，妄想症及び精神病性障害であり，いずれも PALI palm 群の 2 例で投与中止に至った。

PALI palm 群で投与中止に至った有害事象 23 件のうち 12 件は重篤な有害事象であったのに対し，リスペリドン LAI 群では 13 件中 3 件が重篤な有害事象であった。PALI palm 群では 23 件中 6 件が高度，17 件が中等度であった。また，23 件中 13 件は治験薬との因果関係が可能性小以上と判断され，3 件は多分なし，7 件は関連なしと判断された。リスペリドン LAI 群では 13 件中 3 件が高度，10 件が軽度又は中等度であった。また，13 件中 3 件は治験薬との因果関係が可能性小以上と判断され，2 件は多分なし，8 件は関連なしと判断された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-29 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V12.0) SOC PT	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	18 (3.0)	10 (1.6)
精神障害	12 (2.0)	2 (0.3)
統合失調症	3 (0.5)	0
激越	2 (0.3)	0
妄想症	2 (0.3)	0
精神病性障害	2 (0.3)	0
抑うつ症状	1 (0.2)	0
幻聴	1 (0.2)	0
幻視	1 (0.2)	0
不眠症	1 (0.2)	0
統合失調症、妄想型	1 (0.2)	0
自殺念慮	1 (0.2)	0
譫妄	0	1 (0.2)
自殺企図	0	1 (0.2)
臨床検査	2 (0.3)	3 (0.5)
心電図ＱＴ延長	1 (0.2)	0
肝酵素上昇	1 (0.2)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.2)
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.2)
心電図変化	0	1 (0.2)
血液学的検査異常	0	1 (0.2)
胃腸障害	1 (0.2)	0
流涎過多	1 (0.2)	0
全身障害および投与局所様態	1 (0.2)	1 (0.2)
血管穿刺部位反応	1 (0.2)	0
薬効欠如	0	1 (0.2)
免疫系障害	1 (0.2)	0
過敏症	1 (0.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.2)	1 (0.2)
斜頸	1 (0.2)	0
関節痛	0	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.2)	2 (0.3)
ジストニー	1 (0.2)	0
頭部動揺	0	1 (0.2)
傾眠	0	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)	0
蕁麻疹	1 (0.2)	0
心臓障害	0	1 (0.2)
洞性徐脈	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.2)
尿路感染	0	1 (0.2)

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，1 件以上の有害事象が認められた被験者数に基づき算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 43

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-30 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

投与群：PALI palm

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
600236	35	女	黒人	肝酵素上昇	4	-	<150 mg eq.>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
600237	54	女	黒人	自殺念慮	16	6	<100 mg eq.>	高度	重篤	関連なし	後遺症なく回復
600248	27	女	黒人	精神病性障害	2	-	<150 mg eq.>	高度	重篤	多分なし	未回復
600262	51	男	白人	ジストニー	9	3	<150 mg eq.>	中等度	非重篤	可能性大	後遺症なく回復
600263	37	男	黒人	激越	59	7	<0 mg>	高度	重篤	関連なし	後遺症なく回復
600390	23	男	白人	妄想症	57	7	<0 mg>	中等度	重篤	関連なし	後遺症なく回復
				精神病性障害	57	7	<0 mg>	中等度	重篤	関連なし	回復したが後遺症あり
600463	51	女	白人	血管穿刺部位反応	8	8	100 mg eq.	中等度	非重篤	関連なし	後遺症なく回復
600642	37	女	白人	抑うつ症状	10	8	<100 mg eq.>	中等度	重篤	関連なし	後遺症なく回復
600903	53	女	アジア系	幻聴	48	23	<100 mg eq.>	中等度	重篤	可能性小	後遺症なく回復
				幻視	48	23	<100 mg eq.>	中等度	重篤	可能性小	後遺症なく回復
				妄想症	48	23	<100 mg eq.>	中等度	重篤	可能性小	後遺症なく回復
601502	41	女	白人	激越	8	-	100 mg eq.	中等度	非重篤	可能性小	未回復
602331	19	男	白人	統合失調症	21	-	<50 mg eq.>	高度	重篤	多分なし	未回復
603082	36	男	白人	統合失調症、妄想型	41	-	<100 mg eq.>	高度	重篤	可能性大	未回復
				斜頸	41	3	<100 mg eq.>	中等度	非重篤	可能性小	後遺症なく回復
603610	42	男	白人	心電図ＱＴ延長	1	-	150 mg eq.	中等度	非重篤	可能性小	未回復
604204	44	男	白人	過敏症	1	-	150 mg eq.	中等度	非重篤	ほぼ確実	未回復
				不眠症	1	-	150 mg eq.	高度	非重篤	可能性小	未回復
605781	25	女	白人	流涎過多	36	35	100 mg eq.	中等度	非重篤	可能性小	後遺症なく回復
606401	25	女	白人	蕁麻疹	51	-	<100 mg eq.>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
606408	36	女	白人	統合失調症	85	-	<0 mg>	中等度	重篤	関連なし	未回復
606527	43	男	白人	統合失調症	35	-	<0 mg>	中等度	非重篤	多分なし	未回復

投与群：リスペリドン LAI

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
600238	42	女	黒人	血液学的検査異常	5	-	<0 mg eq.>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
600258	50	女	黒人	譫妄	22	-	<25 mg>	高度	重篤	関連なし	未回復
				尿路感染	22	-	<25 mg>	高度	重篤	関連なし	未回復
600632	46	男	その他	関節痛	34	-	<25 mg>	中等度	非重篤	関連なし	未回復
602709	55	男	白人	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	-	0 mg eq.	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	-	0 mg eq.	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				血中ブドウ糖増加	1	-	0 mg eq.	軽度	非重篤	関連なし	未回復
603308	20	男	白人	薬効欠如	36	-	<25 mg>	中等度	非重篤	多分なし	不明
603492	24	女	白人	心電図変化	16	-	<25 mg>	軽度	非重篤	多分なし	未回復
604953	50	男	白人	自殺企図	48	-	<25 mg>	高度	重篤	関連なし	未回復
605941	49	女	白人	傾眠	35	-	25 mg	中等度	非重篤	可能性大	未回復
606484	27	女	白人	洞性徐脈	1	-	0 mg eq.	軽度	非重篤	関連なし	未回復
607657	46	女	白人	頭部動揺	8	-	25 mg	中等度	非重篤	可能性小	未回復

a：治験の Day 1 を基準とする。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と同日に有害事象が発現した場合に<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
(MedDRA/J V12.0)
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Attachment 3.2.3（人種は Attachment 3.3 より）

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

インスリンを除く大部分のパラメータに関して，平均変化量は両投与群で同程度であった。

インスリンについては，PALI palm 群では平均値が 7.4 pmol/L 増加し，リスペリドン LAI 群では 18.1 pmol/L 増加した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）を表 2.7.6.20.2-31 に，女性被験者におけるベースライン及び最終評価時のプロラクチン値の分布を図 2.7.6.20.2-10 に，男性被験者におけるベースライン及び最終評価時のプロラクチン値の分布を図 2.7.6.20.2-11 に，プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）を表 2.7.6.20.2-32 に示す。

両投与群において，男女ともに血清プロラクチン値の増加（平均値）が認められた。

最終評価時のベースラインからの平均変化量及び変化量の中央値は，各投与群において女性の方が男性よりも高く，男女ともに PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりも高かった。

本治験で使用したプロラクチンの基準値は，女性では 1.39～24.2 ng/mL，男性では 1.61～18.77 ng/mL であった。

プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者の割合は，男女ともに両投与群で同程度であった。

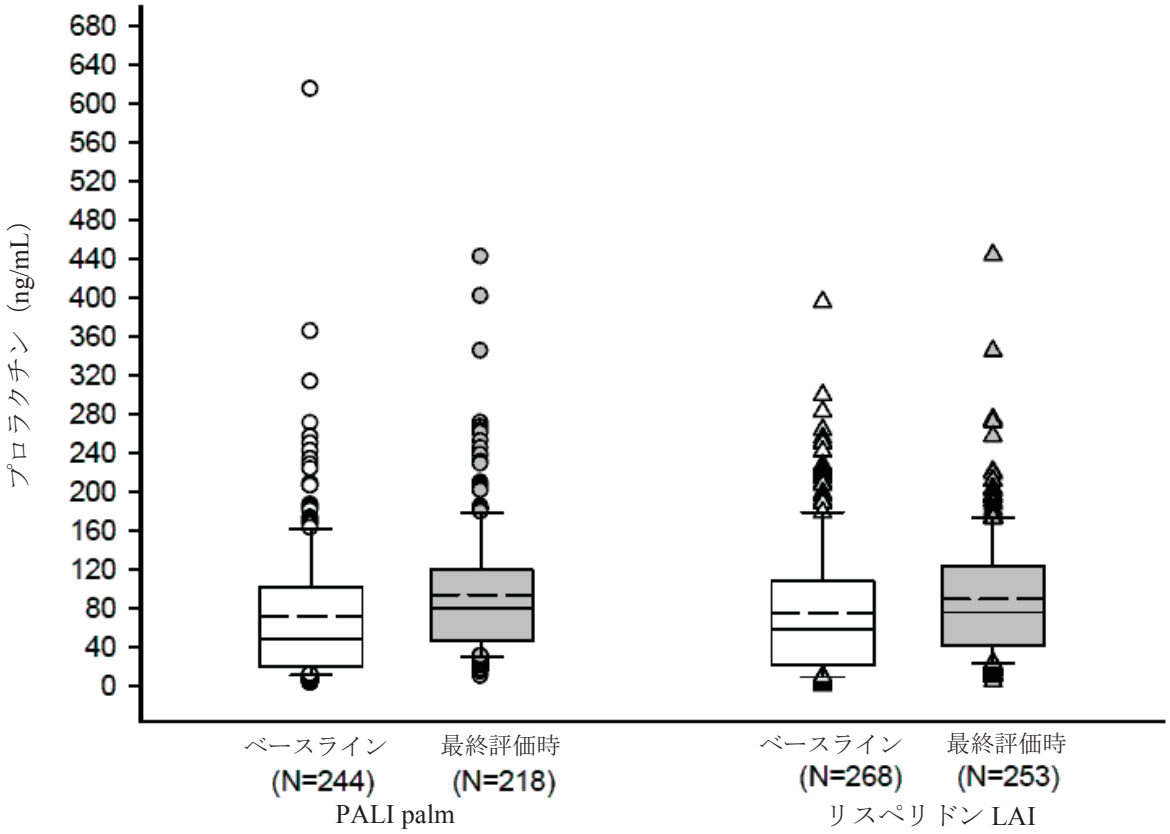
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-31 プロラクチンの平均値及び平均変化量の推移（男女別）

性別：女性							ベースライン			ベースラインからの変化量				
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/mL)														
PALI palm														
スクリーニング	241	65.79	68.790	44.99	3.3	586.6								
ベースライン	244	71.96	71.664	49.22	2.3	614.0								
Day 92	218	94.35	66.068	80.95	9.7	441.4	72.52 (73.013)	218	21.83	5.441	80.337	16.64	-257.7	437.8
最終評価時	218	94.35	66.068	80.95	9.7	441.4	72.52 (73.013)	218	21.83	5.441	80.337	16.64	-257.7	437.8
リスペリドン LAI														
スクリーニング	266	71.16	68.898	43.56	1.6	371.9								
ベースライン	268	75.10	67.304	58.65	1.3	395.9								
Day 92	253	89.78	62.382	76.20	5.1	444.2	74.19 (67.107)	253	15.59	3.968	63.117	13.95	-214.7	222.6
最終評価時	253	89.78	62.382	76.20	5.1	444.2	74.19 (67.107)	253	15.59	3.968	63.117	13.95	-214.7	222.6

性別：男性							ベースライン			ベースラインからの変化量				
	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (ng/mL)														
PALI palm														
スクリーニング	357	31.63	29.329	23.72	2.4	223.8								
ベースライン	361	33.71	28.856	26.70	1.9	205.9								
Day 92	314	42.63	34.681	34.02	7.0	359.9	33.25 (28.502)	314	9.38	1.569	27.799	7.56	-109.7	154.0
最終評価時	314	42.63	34.681	34.02	7.0	359.9	33.25 (28.502)	314	9.38	1.569	27.799	7.56	-109.7	154.0
リスペリドン LAI														
スクリーニング	334	27.28	23.115	20.23	1.6	114.8								
ベースライン	339	31.09	22.976	26.69	1.6	112.5								
Day 92	294	37.73	22.645	34.00	3.1	148.6	31.58 (23.423)	293	6.01	1.529	26.179	4.91	-77.8	130.9
最終評価時	294	37.73	22.645	34.00	3.1	148.6	31.58 (23.423)	293	6.01	1.529	26.179	4.91	-77.8	130.9

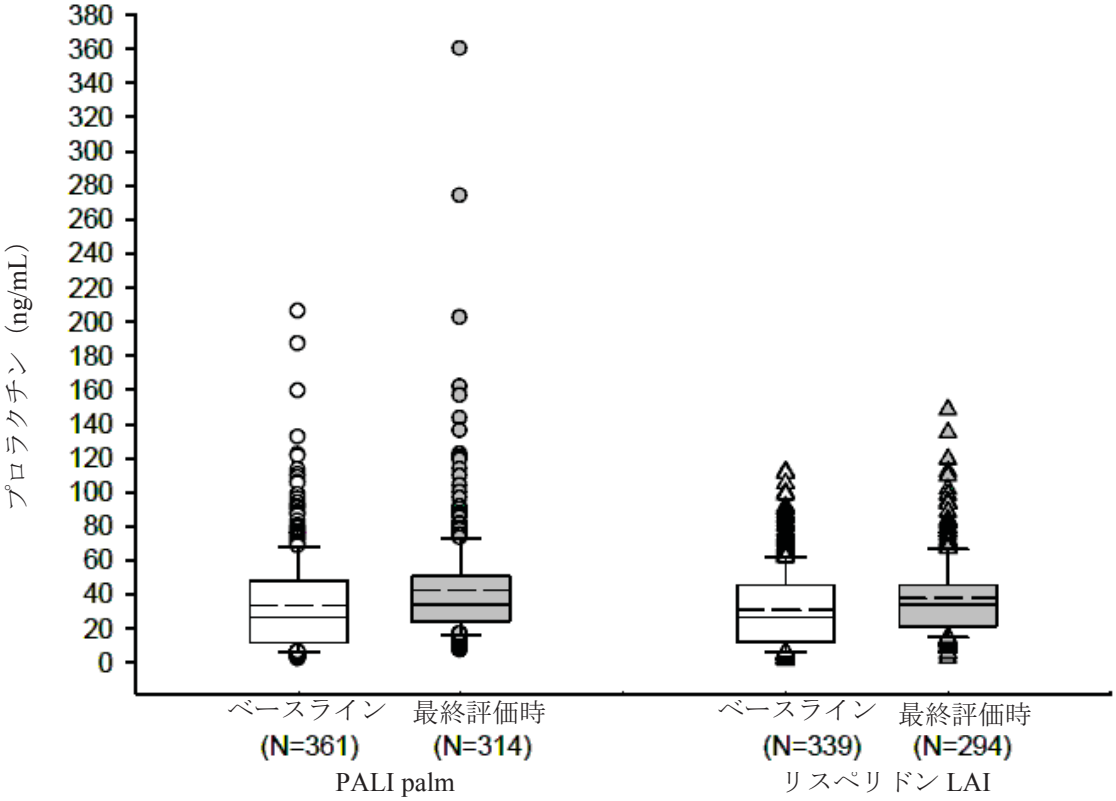
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 53



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。
箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。
範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 16

図 2.7.6.20.2-10 女性被験者におけるベースライン及び最終評価時のプロラクチン値の分布
［安全性の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。
箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。
範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 17

図 2.7.6.20.2-11 男性被験者におけるベースライン及び最終評価時のプロラクチン値の分布
［安全性の解析対象集団］

表 2.7.6.20.2-32 プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）
［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
プロラクチン	532	547
男性	314	294
高値	99 (32)	84 (29)
低値	0	0
女性	218	253
高値	57 (26)	62 (25)
低値	0	0

高値：ベースライン値は基準値の上限以下，ベースライン後は基準値の上限を超える
低値：ベースライン値は基準値の下限以上，ベースライン後は基準値の下限未満
注：発現割合は，男性又は女性の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 54

c)　個々の被験者における変化

肝機能検査異常に関連する有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。

PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の個々の事象の発現割合を以下に示した。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

・ ALT 増加：PALI palm 群 0.8%，リスペリドン LAI 群 1.0%

・ AST 増加：PALI palm 群 0.5%，リスペリドン LAI 群 0.5%

・ 肝酵素上昇：PALI palm 群 0.3%，リスペリドン LAI 群 0.2%

・ 血中ビリルビン増加：PALI palm 群 0%，リスペリドン LAI 群 0.2%

・ 肝機能検査異常：PALI palm 群 0%，リスペリドン LAI 群 0.2%

これらの事象の大部分は，治験担当医師により軽度又は中等度と評価された。重篤な有害事象はなかった。

PALI palm 群の 1 例（被験者番号 600236）は，肝酵素上昇により投与中止に至った。この事象は Day 4 に発現し，治験担当医師により中等度，治験薬との因果関係は可能性小と判断され，治験完了時に持続していた。

リスペリドン LAI 群の被験者番号 602709 は，ALT 増加，AST 増加及び血中ブドウ糖増加により治験を中止した。これらの事象はすべて Day 1 に発現し，治験担当医師により軽度，治験薬と関連なしと判断され，治験完了時に持続していた。

その他の事象のうち投与中止に至ったものはなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

d) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値に異常値が認められた被験者数を表 2.7.6.20.2-33 に示す。

臨床検査パラメータの大部分で，いずれの投与群の被験者にも異常値は認められなかった。また，異常値が認められたパラメータでも，その発現割合は各投与群の被験者の 1%以下であった。

リスペリドン LAI 群の 2 例に血小板の異常低値が認められた。

・ 被験者番号 600009 の血小板数は，ベースライン時に 141 giga/L，Day 24 に 117 giga/L，Day 92 に 93 giga/L であり，リスペリドン LAI の最終投与の 30 日後には 130 giga/L であった。同被験者ではベンゾジアゼピン以外の併用薬は報告されていない。これらの結果からリスペリドン LAI の作用が示唆される。

・ 被験者番号 606379 の血小板数は，スクリーニング及びベースライン時に 328 giga/L，Day 8 に 84 giga/L，Day 92（治験薬最終投与の 15 日後）に 315 giga/L であった。血小板数減少が発現した日はリスペリドン LAI を初回投与した日であり，この事象が治験薬の作用によるものとは考えにくかった。Day 92 に完全に回復していることから，低値は血小板凝集又はその他の臨床検査の過誤の結果であると考えられる。

表 2.7.6.20.2-33 臨床検査値に異常値が認められた被験者数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
血液生化学検査	538	554
Na	536	553
異常高値	0	0
異常低値	0	0
K	534	550
異常高値	0	0
異常低値	0	2 (<1)
Cl	536	553
異常高値	0	0
異常低値	0	0
重炭酸塩	535	548
異常高値	0	1 (<1)
異常低値	1 (<1)	2 (<1)
血漿中ブドウ糖	536	551
異常高値	0	0
異常低値	0	0
AST (SGOT)	531	545
異常高値	0	0
異常低値	0	0
ALT (SGPT)	534	548
異常高値	0	0
異常低値	0	0
尿素窒素	536	553
異常高値	0	0
異常低値	0	0
クレアチニン	536	553
異常高値	0	0
異常低値	0	0
LDL	517	533
異常高値	0	2 (<1)
異常低値	0	0
HDL	530	542
異常高値	0	0
異常低値	2 (<1)	3 (1)
コレステロール	536	550
異常高値	0	0
異常低値	0	0
中性脂肪	536	550
異常高値	5 (1)	2 (<1)
異常低値	0	0
アルブミン	535	550
異常高値	0	0
異常低値	0	0
ALP	536	552
異常高値	0	0
異常低値	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-33 臨床検査値に異常値が認められた被験者数［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
血液生化学検査（続き）		
ビリルビン	498	513
異常高値	0	0
異常低値	0	0
Ca	536	552
異常高値	1 (<1)	0
異常低値	0	0
GGT	536	552
異常高値	0	1 (<1)
異常低値	0	0
LDH	526	545
異常高値	0	0
異常低値	0	0
P	535	551
異常高値	0	0
異常低値	0	0
蛋白	536	553
異常高値	0	0
異常低値	0	0
尿酸	536	553
異常高値	1 (<1)	3 (1)
異常低値	0	0
Ma	17	14
異常高値	0	0
異常低値	0	0
血液学的検査	528	529
WBC	528	529
異常高値	1 (<1)	5 (1)
異常低値	0	0
RBC	528	529
異常高値	0	1 (<1)
異常低値	0	0
ヘモグロビン	528	529
異常高値	1 (<1)	0
異常低値	0	0
ヘマトクリット	521	524
異常高値	2 (<1)	0
異常低値	0	0
血小板数	518	522
異常高値	0	1 (<1)
異常低値	0	2 (<1)
好中球	528	529
異常高値	0	0
異常低値	0	1 (<1)
リンパ球	528	529
異常高値	0	0
異常低値	0	2 (<1)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-33 臨床検査値に異常値が認められた被験者数［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
血液学的検査（続き）		
単球	528	529
異常高値	0	0
異常低値	0	0
好酸球	528	529
異常高値	1 (<1)	3 (1)
異常低値	0	0
好塩基球	528	529
異常高値	0	0
異常低値	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 55

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

バイタルサイン値の推移で認められた変化（平均値）は小さく，両投与群で同程度であった。それらの変化は臨床的に問題はないと考えられた。

② 個々の臨床的に重要な異常

二重盲検投与期のいずれかの時点でバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.20.2-34 に示す。

バイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数は両投与群で同程度であった。

両投与群で最も発現割合が高い基準値からの逸脱は立位脈拍数の増加であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-34 二重盲検投与期中のいずれかの時点でバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
立位脈拍数の分類	586	584
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	3 (1)
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	36 (6)	39 (7)
臥位脈拍数の分類	586	585
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	1 (<1)	1 (<1)
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	10 (2)	15 (3)
立位収縮期血圧の分類	586	584
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	7 (1)	1 (<1)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	0	2 (<1)
臥位収縮期血圧の分類	586	585
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	3 (1)	1 (<1)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	0	2 (<1)
立位拡張期血圧の分類	586	584
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	1 (<1)	1 (<1)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	3 (1)	3 (1)
臥位拡張期血圧の分類	586	585
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	1 (<1)	1 (<1)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	0	2 (<1)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 57

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

二重盲検投与期のいずれかの時点で起立性低血圧が認められた被験者数を表 2.7.6.20.2-35 に示す。

各投与群の被験者の 1%のみが起立性低血圧の数値基準に合致した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-35 二重盲検投与期のいずれかの時点で起立性低血圧が認められた被験者数
［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
起立性低血圧が認められた被験者数	9 (1)	4 (1)
脈拍数（立位 - 臥位）は 15 bpm 超及び収縮期血圧（立位 - 臥位）は-20 mmHg 未満	6 (1)	2 (<1)
脈拍数（立位 - 臥位）は 15 bpm 超及び拡張期血圧（立位 - 臥位）は-10 mmHg 未満	6 (1)	2 (<1)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 58

b) 体重及び BMI

最終評価時における体重，BMI 及びウエスト周囲径のベースラインからの変化量を表 2.7.6.20.2-36 に，最終評価時に体重変化（±7%以上）が認められた被験者数を表 2.7.6.20.2-37 に示す。

両投与群においてベースラインから最終評価時までに全測定項目でわずかな増加（平均値）が認められた。

増加の程度は PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群で同程度であった。

7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は両投与群で同程度であった。

7%以上の体重増加が認められた被験者の割合は，PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりも高かった。

両投与群とも BMI 区分が正常であった被験者の割合は，ベースラインから最終評価時までに減少したが，減少の程度は PALI palm 群の方が大きかった。

BMI 区分が肥満であった被験者の割合は，PALI palm 群ではベースラインから最終評価時までに増加したが，リスペリドン LAI 群では増加しなかった。

最終評価時に体重の区分が正常であった被験者の割合は，PALI palm 群（88.6%）とリスペリドン LAI 群（90.6%）で同程度であり，体重は実質上ベースラインから変化しなかったことが示された。

両投与群において，BMI 及び体重の区分が増加方向へ変化した被験者の割合は，ベースライン時に BMI 区分が正常であった被験者で最も高かった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a21\ 1.48\ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-36 最終評価時における体重，BMI 及びウエスト周囲径のベースラインからの変化量［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606)	リスペリドン LAI (N=608)
体重（kg）		
N	560	565
ベースラインの平均値 （SD）	77.4 (16.02)	77.1 (15.87)
平均変化量 （SD）	1.1 (3.36)	1.0 (3.14)
体重変化率 (%)		
N	560	565
ベースラインの平均値 （SD）	77.4 (16.02)	77.1 (15.87)
変化率の平均値 （SD）	1.6 (4.33)	1.3 (4.11)
BMI（kg/m^2）		
N	560	565
ベースラインの平均値 （SD）	26.4 (4.76)	26.4 (5.00)
平均変化量 （SD）	0.4 (1.13)	0.3 (1.09)
ウエスト (cm)		
N	560	563
ベースラインの平均値 （SD）	89.3 (13.82)	89.2 (13.93)
平均変化量 （SD）	0.7 (4.90)	0.5 (3.51)

参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 59

表 2.7.6.20.2-37 最終評価時に体重変化（±7%以上）が認められた被験者数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
体重の分類	560	565
7%以上の減少	10 (2)	11 (2)
7%以上の増加	54 (10)	42 (7)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 60

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

c) 心電図

① 記録されたパラメータ

二重盲検投与期のいずれかの時点で心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.20.2-38 に示す。

いずれの被験者でも基準値から逸脱した QT 間隔，基準値を下回る PR 間隔又は QRS 間隔は認められなかった。

その他のパラメータに関する結果は，PALI palm 群とリスペリドン LAI 群で同様であった。

表 2.7.6.20.2-38 二重盲検投与期のいずれかの時点で心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
心拍数	550	555
高値	35 (6)	33 (6)
低値	17 (3)	7 (1)
PR 間隔	549	554
高値	6 (1)	6 (1)
低値	0	0
QRS 間隔	550	555
高値	1 (<1)	0
低値	0	0
QT 間隔	547	553
高値	0	0
低値	0	0

心拍数：低値：50 bpm 以下，高値：100 bpm 以上
PR 間隔：高値：210 ms 以上
QRS 間隔：低値：50 ms 以下，高値：120 ms 以上
QT 間隔：低値：200 ms 以下，高値：500 ms 超
注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 61

② 補正 QT 間隔

二重盲検投与期中の QTcLD の投与前平均値及び最大値の分布を図 2.7.6.20.2-12 に，補正 QT の投与前平均値から最大値までの変化量の分布を表 2.7.6.20.2-39 に，QTcLD の投与前平均値から最大値までの変化量の分布を図 2.7.6.20.2-13 に示す。

PALI palm 群の 2 例及びリスペリドン LAI 群の 3 例で，450 ms を超えるベースライン後の QTcLD 最大値が認められた。

1 例（リスペリドン LAI 群の被験者番号 600645）のみで 480 ms を超えるベースライン後の QTcLD 最大値が認められた。

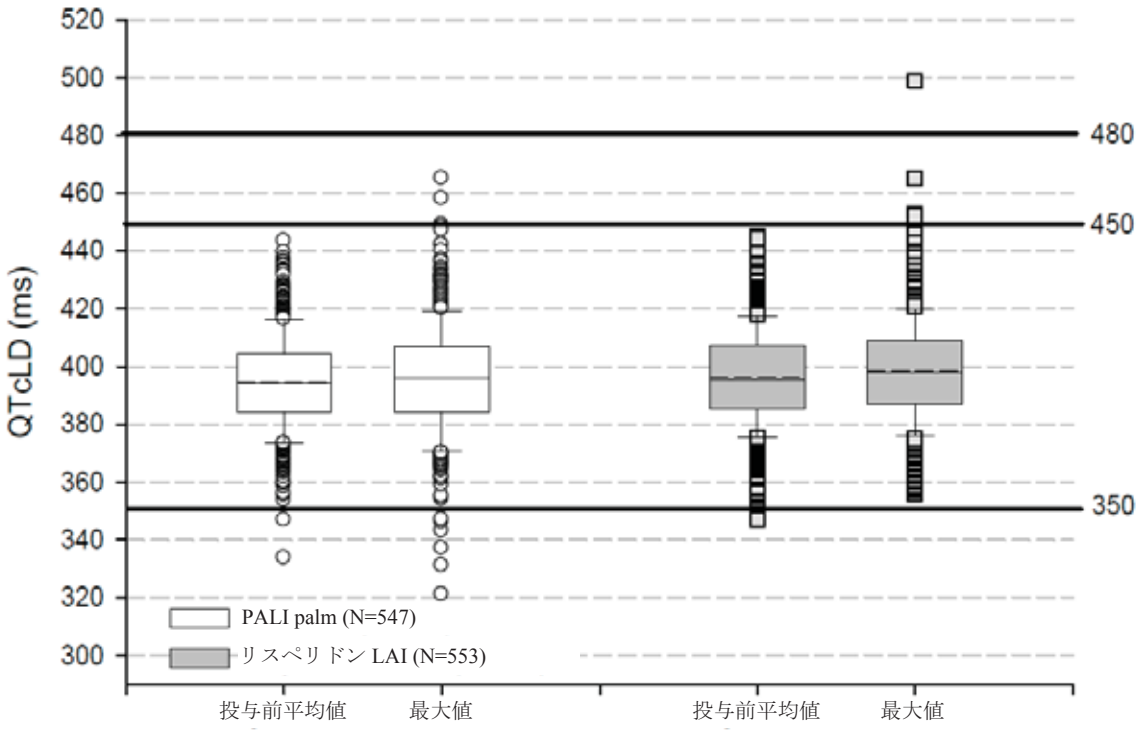
両投与群のいずれの被験者にも 500 ms を超えるベースライン後の QTcLD 最大値は認められなかった。

両投与群の大部分の被験者で最大 30 ms 以下の QTcLD 延長が認められた。

最大 30 ms 超から 60 ms までの QTcLD 延長が認められた被験者の割合は両投与群で同程度であった。

1 例（リスペリドン LAI 群の被験者番号 600645）のみで最大 60 ms を超える QTcLD 延長が認められた。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。
箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。
箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。
範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 18

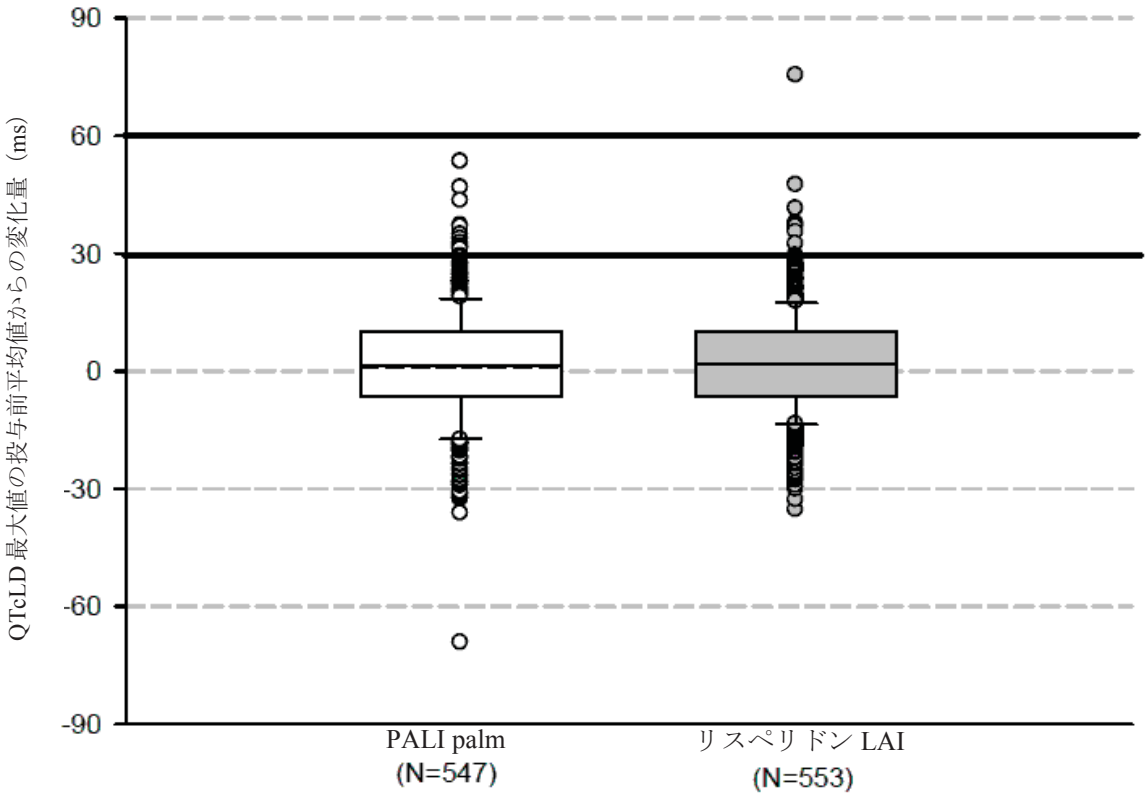
図 2.7.6.20.2-12 二重盲検投与期中の QTcLD の投与前平均値及び最大値の分布
［安全性の解析対象集団］

表 2.7.6.20.2-39 補正 QT の投与前平均値から最大値までの変化量の分布
［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) n (%)	リスペリドン LAI (N=608) n (%)
QTcLD	547	553
30 ms 以下	535 (98)	545 (99)
30 ms 超～60 ms	12 (2)	7 (1)
60 ms 超	0	1 (<1)
QTcF	547	553
30 ms 以下	535 (98)	543 (98)
30 ms 超～60 ms	12 (2)	9 (2)
60 ms 超	0	1 (<1)
QTlc	547	553
30 ms 以下	536 (98)	545 (99)
30 ms 超～60 ms	11 (2)	7 (1)
60 ms 超	0	1 (<1)
QTcB	547	553
30 ms 以下	524 (96)	524 (95)
30 ms 超～60 ms	22 (4)	27 (5)
60 ms 超	1 (<1)	2 (<1)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 63

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



注：箱の下方境界は第 1 四分位値であり，上方境界は第 3 四分位値である。
箱の上下の髭は 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイルを示す。箱内の実線は中央値を示し，破線は平均値を示す。
範囲外のデータポイントは外れ値である。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 19

図 2.7.6.20.2-13 QTcLD の投与前平均値から最大値までの変化量の分布
［安全性の解析対象集団］

d)　注射部位の評価

①　治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.20.2-40 に示す。

PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の被験者に関する所見は同様であった。

実薬又はプラセボ投与後，各投与群で 92%以上の被験者に発赤がみられず，75%以上の被験者に疼痛がみられず，94%以上の被験者に腫脹がみられず，89%以上の被験者に硬結がみられなかった。

注射部位作用が認められた場合，大部分は治験担当医師により軽度又は中等度と評価された。

実薬又はプラセボ投与後，高度な注射部位作用が認められた被験者はいずれの投与群も 1%以下であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-40 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=606) - 関連する投与, n (%) -		リスペリドン LAI (N=608) - 関連する投与, n (%) -	
	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬
発赤	585 (97)	604 (100)	607 (100)	582 (96)
Day 1		604 (100)	606 (100)	
なし		555 (92)	560 (92)	
軽度		48 (8)	46 (8)	
高度		1 (<1)		
Day 8	585 (100)	585 (100)	582 (100)	582 (100)
なし	553 (95)	545 (93)	547 (94)	553 (95)
軽度	31 (5)	40 (7)	34 (6)	29 (5)
中等度	1 (<1)		1 (<1)	
Day 22	554 (100)			552 (100)
なし	519 (94)			520 (94)
軽度	35 (6)			31 (6)
中等度				1 (<1)
Day 36	536 (100)	535 (>99)	532 (100)	532 (100)
なし	507 (95)	499 (93)	501 (94)	510 (96)
軽度	28 (5)	36 (7)	31 (6)	22 (4)
中等度	1 (<1)			
Day 50	509 (100)			499 (100)
なし	486 (95)			469 (94)
軽度	21 (4)			30 (6)
中等度	2 (<1)			
Day 64	487 (100)	486 (>99)	486 (>99)	487 (100)
なし	467 (96)	453 (93)	465 (95)	463 (95)
軽度	20 (4)	31 (6)	21 (4)	24 (5)
中等度		2 (<1)		
Day 78	463 (100)			475 (100)
なし	440 (95)			449 (95)
軽度	23 (5)			26 (5)
疼痛	585 (97)	604 (100)	607 (100)	582 (96)
Day 1		604 (100)	606 (100)	
なし		450 (75)	474 (78)	
軽度		127 (21)	100 (17)	
中等度		25 (4)	29 (5)	
高度		2 (<1)	3 (<1)	
Day 8	585 (100)	585 (100)	582 (100)	582 (100)
なし	484 (83)	456 (78)	481 (83)	485 (83)
軽度	87 (15)	105 (18)	76 (13)	86 (15)
中等度	11 (2)	22 (4)	25 (4)	11 (2)
高度	3 (1)	2 (<1)		
Day 22	554 (100)			552 (100)
なし	468 (84)			467 (85)
軽度	75 (14)			77 (14)
中等度	10 (2)			8 (1)
高度	1 (<1)			
Day 36	536 (100)	535 (>99)	532 (100)	532 (100)
なし	472 (88)	436 (81)	439 (83)	447 (84)
軽度	54 (10)	78 (15)	73 (14)	75 (14)
中等度	8 (1)	18 (3)	20 (4)	10 (2)
高度	2 (<1)	3 (1)		

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-40 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=606) - 関連する投与, n (%) -		リスペリドン LAI (N=608) - 関連する投与, n (%) -	
	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬
疼痛（続き）				
Day 50	509 (100)			499 (100)
なし	432 (85)			420 (84)
軽度	68 (13)			70 (14)
中等度	8 (2)			9 (2)
高度	1 (<1)			
Day 64	487 (100)	486 (>99)	486 (>99)	487 (100)
なし	423 (87)	399 (82)	398 (82)	418 (86)
軽度	56 (11)	71 (15)	75 (15)	59 (12)
中等度	7 (1)	13 (3)	12 (2)	10 (2)
高度	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	
Day 78	463 (100)			475 (100)
なし	398 (86)			403 (85)
軽度	58 (13)			66 (14)
中等度	6 (1)			6 (1)
高度	1 (<1)			
腫脹	585 (97)	604 (100)	607 (100)	582 (96)
Day 1		604 (100)	606 (100)	
なし		571 (95)	570 (94)	
軽度		31 (5)	35 (6)	
中等度		2 (<1)	1 (<1)	
Day 8	585 (100)	585 (100)	582 (100)	582 (100)
なし	567 (97)	557 (95)	553 (95)	564 (97)
軽度	18 (3)	25 (4)	29 (5)	18 (3)
中等度		3 (1)		
Day 22	554 (100)			552 (100)
なし	535 (97)			535 (97)
軽度	19 (3)			16 (3)
中等度				1 (<1)
Day 36	536 (100)	535 (>99)	532 (100)	532 (100)
なし	522 (97)	506 (94)	499 (94)	512 (96)
軽度	13 (2)	26 (5)	30 (6)	19 (4)
中等度	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	1 (<1)
Day 50	509 (100)			499 (100)
なし	492 (97)			475 (95)
軽度	17 (3)			23 (5)
中等度				1 (<1)
Day 64	487 (100)	486 (>99)	486 (>99)	487 (100)
なし	469 (96)	461 (95)	467 (96)	472 (97)
軽度	18 (4)	22 (5)	17 (3)	15 (3)
中等度		3 (1)	2 (<1)	
Day 78	463 (100)			475 (100)
なし	445 (96)			460 (97)
軽度	18 (4)			15 (3)
硬結	585 (97)	604 (100)	607 (100)	582 (96)
Day 1		604 (100)	606 (100)	
なし		535 (89)	556 (92)	
軽度		63 (10)	46 (8)	
中等度		5 (1)	4 (1)	
高度		1 (<1)		

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-40 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=606) - 関連する投与, n (%) -		リスペリドン LAI (N=608) - 関連する投与, n (%) -	
	プラセボ	実薬	プラセボ	実薬
硬結（続き）				
Day 8	585 (100)	585 (100)	582 (100)	582 (100)
なし	548 (94)	529 (90)	535 (92)	553 (95)
軽度	37 (6)	52 (9)	45 (8)	29 (5)
中等度		4 (1)		
高度			2 (<1)	
Day 22	554 (100)			552 (100)
なし	517 (93)			515 (93)
軽度	37 (7)			37 (7)
Day 36	536 (100)	535 (>99)	532 (100)	532 (100)
なし	506 (94)	482 (90)	477 (90)	501 (94)
軽度	30 (6)	45 (8)	49 (9)	30 (6)
中等度		7 (1)	5 (1)	1 (<1)
高度		1 (<1)	1 (<1)	
Day 50	509 (100)			499 (100)
なし	479 (94)			464 (93)
軽度	30 (6)			34 (7)
中等度				1 (<1)
Day 64	487 (100)	486 (>99)	486 (>99)	487 (100)
なし	456 (94)	438 (90)	451 (93)	455 (93)
軽度	30 (6)	39 (8)	32 (7)	31 (6)
中等度	1 (<1)	9 (2)	3 (1)	1 (<1)
Day 78	463 (100)			475 (100)
なし	432 (93)			446 (94)
軽度	30 (6)			29 (6)
中等度	1 (<1)			

注：関連する投与サブグループの発現割合は，来院あたりの被験者数を分母として算出した。
来院の許容範囲は設定していない。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 64

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

② 被験者による注射時の疼痛の評価

被験者による注射時の疼痛の評価を表 2.7.6.20.2-41 に，被験者による注射時の疼痛の評価（注射部位別）を表 2.7.6.20.2-42 に示す。

実薬投与部位の疼痛スコア（平均値）が高く，PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりも痛みが強いことが示された。

両投与群において，初回投与日のスコア（平均値）が最も高く，その後の投与時にスコアの平均値は減少した。

PALI palm 群では，実薬は Day 1 及び Day 8 にすべて三角筋に投与され，Day 36 及び Day 64 に三角筋又は臀部筋のいずれかに投与される計画であった。

PALI palm の三角筋内投与に比べ臀部筋内投与を受けた被験者は相当少なかったが，スコアの平均値は低かったことから，臀部筋内投与が三角筋内投与より痛みが少ないことが示された。

リスペリドン LAI 群では，実薬はすべて臀部筋に投与された。

表 2.7.6.20.2-41 被験者による注射時の疼痛の評価［安全性の解析対象集団］

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射時の疼痛 (mm)						
PALI palm						
プラセボ						
Day 8	585	18.7	20.57	11.0	0	100
Day 22	556	17.2	18.26	11.0	0	97
Day 36	535	18.4	21.09	10.0	0	100
Day 50	509	15.8	18.14	9.0	0	97
Day 64	486	15.8	17.91	9.5	0	97
Day 78	462	15.2	17.64	9.0	0	95
実薬						
Day 1	604	24.2	23.63	15.0	0	99
Day 8	585	21.0	22.33	12.0	0	100
Day 36	534	20.9	22.80	12.0	0	100
Day 64	485	20.0	22.29	11.0	0	98
リスペリドン LAI						
プラセボ						
Day 1	607	21.2	22.48	12.0	0	99
Day 8	581	19.1	21.15	11.0	0	100
Day 36	532	18.5	20.39	11.0	0	100
Day 64	486	18.4	20.69	11.0	0	99
実薬						
Day 8	581	18.7	21.17	10.0	0	99
Day 22	553	17.7	19.40	10.0	0	99
Day 36	532	17.3	19.39	10.0	0	100
Day 50	499	17.1	20.04	9.0	0	99
Day 64	487	16.8	18.55	10.0	0	92
Day 78	475	16.0	17.54	10.0	0	99

来院の許容範囲は設定していない。
スコアが高いほどより悪い状態であることを示す。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 65

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-42 被験者による注射時の疼痛の評価（注射部位別）
［安全性の解析対象集団］

注射部位：臀部筋	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射時の疼痛 (mm)						
PALI palm						
プラセボ						
Day 8	585	18.7	20.57	11.0	0	100
Day 22	556	17.2	18.26	11.0	0	97
Day 36	535	18.4	21.09	10.0	0	100
Day 50	509	15.8	18.14	9.0	0	97
Day 64	486	15.8	17.91	9.5	0	97
Day 78	462	15.2	17.64	9.0	0	95
実薬						
Day 8	37	13.2	19.09	5.0	0	72
Day 36	81	18.5	22.99	9.0	0	95
Day 64	69	15.7	20.99	8.0	0	98
リスペリドン LAI						
プラセボ						
Day 8	43	12.3	14.04	7.0	0	59
Day 36	81	14.2	17.61	8.0	0	78
Day 64	67	12.4	17.44	6.0	0	99
実薬						
Day 8	581	18.7	21.17	10.0	0	99
Day 22	553	17.7	19.40	10.0	0	99
Day 36	532	17.3	19.39	10.0	0	100
Day 50	499	17.1	20.04	9.0	0	99
Day 64	487	16.8	18.55	10.0	0	92
Day 78	475	16.0	17.54	10.0	0	99
注射部位：三角筋						
注射時の疼痛 (mm)						
PALI palm						
実薬						
Day 1	604	24.2	23.63	15.0	0	99
Day 8	548	21.5	22.45	13.0	0	100
Day 36	453	21.3	22.76	12.0	0	100
Day 64	416	20.7	22.44	12.0	0	97
リスペリドン LAI						
プラセボ						
Day 1	607	21.2	22.48	12.0	0	99
Day 8	538	19.6	21.53	12.0	0	100
Day 36	451	19.2	20.77	11.0	0	100
Day 64	419	19.4	21.03	12.0	0	96

注：来院の許容範囲は設定していない。
スコアが高いほどより悪い状態であることを示す。
以下の被験者は調剤の過誤により間違った注射を受けた：PALI palm 群の被験者番号 600604（Day 64），602553（Day 36）及び 602043（Day 78），リスペリドン LAI 群の被験者番号 600640（Day 78）及び 607204（Day 64）。これらの投与はいずれの投与量，投与回数及び注射部位評価の要約にも含めなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 66

e) GISF

ベースライン時の GISF 総スコアの平均値及び中央値は両投与群で同程度であった。

最終評価時において，各投与群の男女ともに総スコアの平均値の減少（改善）が認められた。

最小二乗平均値の群間差は女性で 0.0（95%CI：-0.71，0.61），男性で 0.1（95%CI：-0.47，0.70）であったことから，投与群間に統計学的に有意な差はないことが示された。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a21\ 1.48\ 2012-09-07 17:27

(7) 薬物動態

投与可能な最高用量の PALI palm（150-100-100-100 mg eq.及び 150-100-100-150 mg eq.）を投与したときの血漿中パリペリドン濃度（ng/mL）を表 2.7.6.20.2-43 に，PALI palm 投与時の Day 92 における血漿中パリペリドン濃度の用量群別の平均値（±SD）及び中央値を図 2.7.6.20.2-14 に示す。リスペリドン LAI 投与時の Day 92 における血漿中活性成分濃度の用量群別の平均値（±SD）及び中央値を図 2.7.6.20.2-15 に，PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群の血漿中濃度－時間プロファイル（中央値，全投与量，投与群別）を図 2.7.6.20.2-16 に示す。また，PALI palm を 150-100-100-100 mg eq.及び 150-100-100-150 mg eq.で投与したしたときの BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度中央値（ng/mL）を図 2.7.6.20.2-17 に示す。

PALI palm 群では以下の結果が得られた。

- 推奨される開始レジメン（Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.，ともに三角筋内投与）での血漿中濃度は既存データと一致していた。
- 投与可能な最高用量を投与した群（150-100-100-100 mg eq.及び 150-100-100-150 mg eq.）における血漿中パリペリドン濃度の平均値は，Day 1 から Day 8 の約 20 ng/mL へ，更に Day 15 の約 35 ng/mL までへと徐々に上昇した後，次の月 1 回の投与が実施された Day 36 の約 18 ng/mL へ減少した。Day 8 に 50 mg eq.を投与したときの Day 15 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度の平均値は約 5 ng/mL 低値であった。
- 150-100-100-100 mg eq.用量群における Day 64 の血漿中濃度の中央値（16.1 ng/mL）は，PALI palm 100 mg eq.を反復投与した以前の試験から得られた値（R092670-PSY-3007 試験，Day 64：17.0 ng/mL）と同程度であった。したがって，本治験における血漿中パリペリドン濃度は予測された範囲内であると結論付けることができる。
- Day 4 以降の血漿中パリペリドン濃度－時間プロファイルは，異なる用量群のいずれの BMI 区分においても同様であった（図 2.7.6.20.2-17）。

リスペリドン LAI 群では，血漿中活性成分濃度は既存データと一致していたが，投与量の規則的な投与量変更により解釈が限られている。

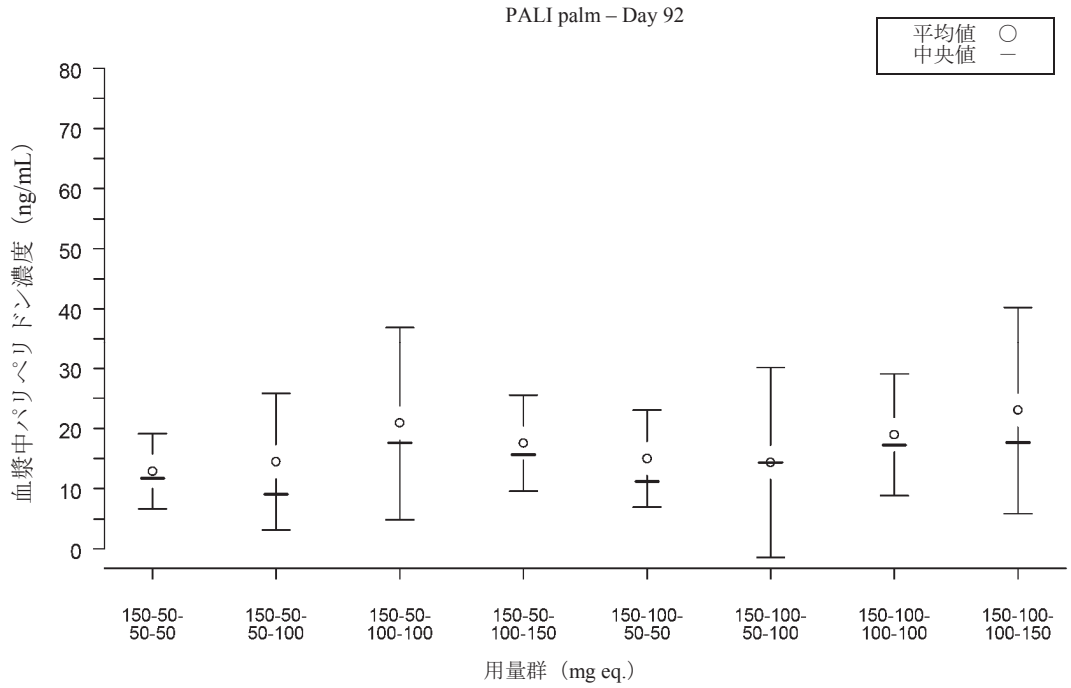
全体として，投与可能な用量の組合せをすべて含めた場合，リスペリドン LAI 群における血漿中曝露量（活性成分）は，PALI palm 群におけるパリペリドン曝露量と同程度であった（図 2.7.6.20.2-16）。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a21\1.48\2012-09-07 17:27

表 2.7.6.20.2-43 投与可能な最高用量の PALI palm（150-100-100-100 mg eq.及び 150-100-100-150 mg eq.）を投与したときの血漿中パリペリドン濃度（ng/mL）：記述統計量［薬物動態解析対象集団］

	パリペリドン濃度 (ng/mL)					
	n	平均値	(SD)	%CV	中央値	(最小値 - 最大値)
PALI palm 150-100-100-100 mg eq.						
DAY 1	166	8.74	(16.0)	183.4	0.882	(BQL - 106)
DAY 4	192	18.8	(15.2)	80.8	15.2	(BQL - 141)
DAY 8	210	19.6	(13.1)	66.7	16.2	(BQL - 83.4)
DAY 15	218	33.7	(19.8)	58.8	28.8	(BQL - 125)
DAY 22	219	28.0	(14.7)	52.5	24.3	(5.93 - 72.6)
DAY 36	228	18.4	(10.6)	57.5	16.5	(2.32 - 59.8)
DAY 50	222	22.7	(12.1)	53.5	20.8	(BQL - 68.5)
DAY 64	228	18.0	(10.4)	57.9	16.1	(2.83 - 63.4)
DAY 78	218	23.7	(11.4)	47.9	21.7	(3.86 - 64.7)
DAY 92	208	18.7	(9.45)	50.6	17.2	(BQL - 51.0)
中止	4	33.8	(27.3)	80.9	28.2	(8.11 - 70.6)
PALI palm 150-100-100-150 mg eq.						
DAY 1	61	7.50	(13.1)	174.5	1.35	(BQL - 78.3)
DAY 4	73	21.8	(19.9)	91.3	15.4	(2.86 - 128)
DAY 8	76	21.7	(18.3)	84.5	17.4	(2.56 - 130)
DAY 15	76	37.2	(24.9)	66.8	31.7	(4.45 - 146)
DAY 22	79	30.2	(19.2)	63.7	25.8	(7.12 - 107)
DAY 36	78	18.6	(12.9)	69.5	16.3	(1.56 - 67.7)
DAY 50	80	23.4	(16.6)	71.0	19.8	(5.42 - 118)
DAY 64	78	17.1	(9.50)	55.6	15.3	(3.13 - 60.5)
DAY 78	74	28.0	(18.3)	65.5	22.2	(6.16 - 127)
DAY 92	76	21.1	(11.8)	56.2	17.3	(4.76 - 64.3)
中止	4	61.1	(47.6)	77.9	39.8	(32.7 - 132)

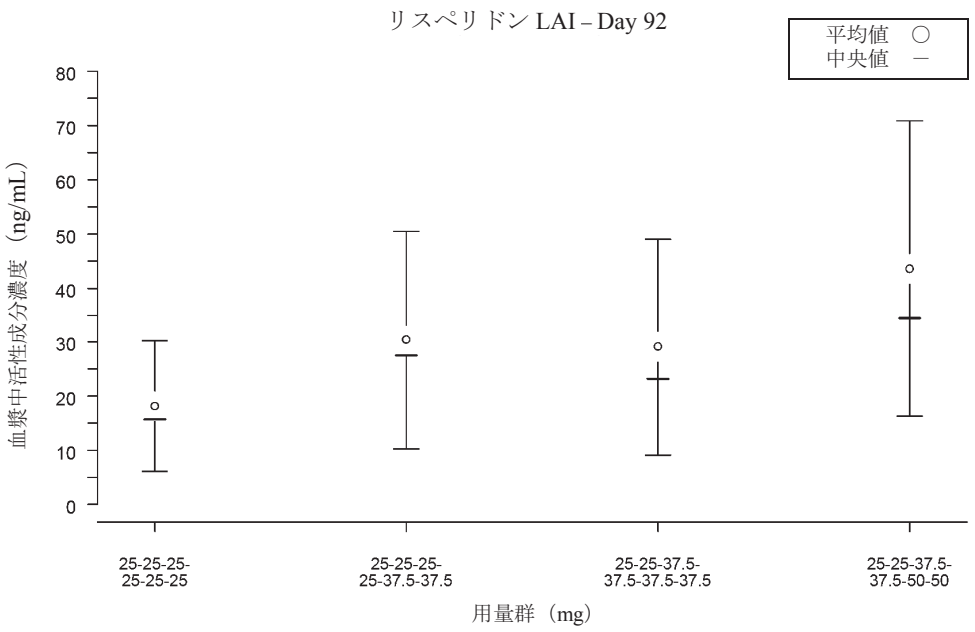
BQL：定量下限未満
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Table 28



参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 2

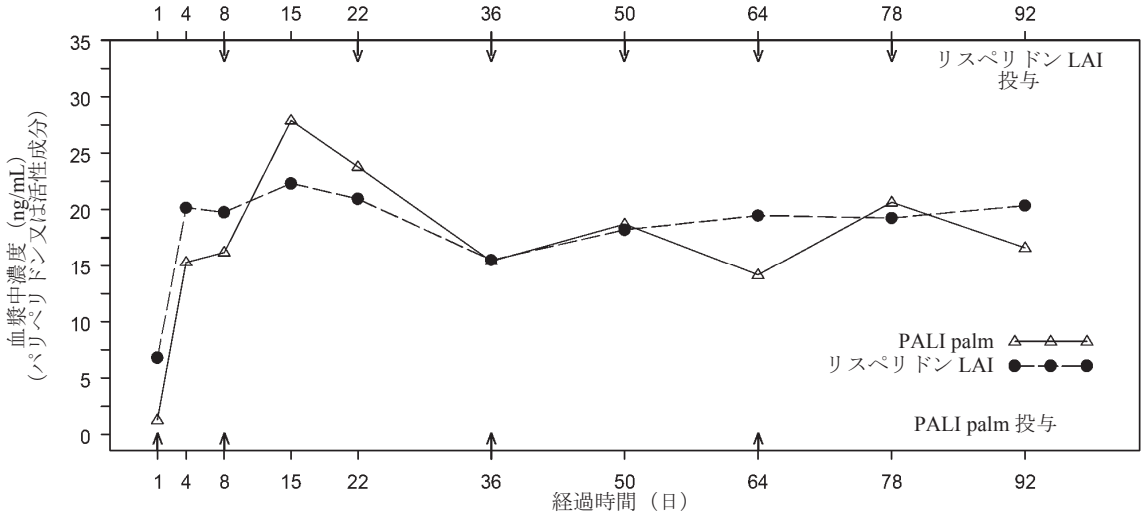
図 2.7.6.20.2-14 PALI palm 投与時の Day 92 における血漿中パリペリドン濃度の用量群別の平均値（±SD）及び中央値［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27



参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 3

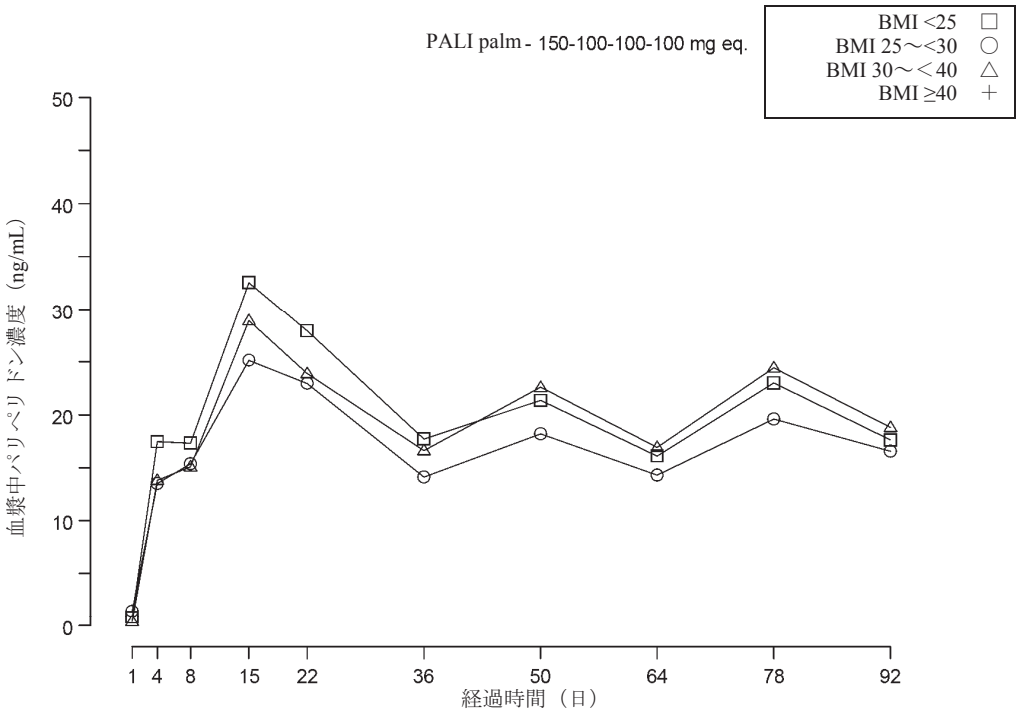
図 2.7.6.20.2-15 リスペリドン LAI 投与時の Day 92 における血漿中活性成分濃度の用量群別の平均値（±SD）及び中央値［薬物動態解析対象集団］

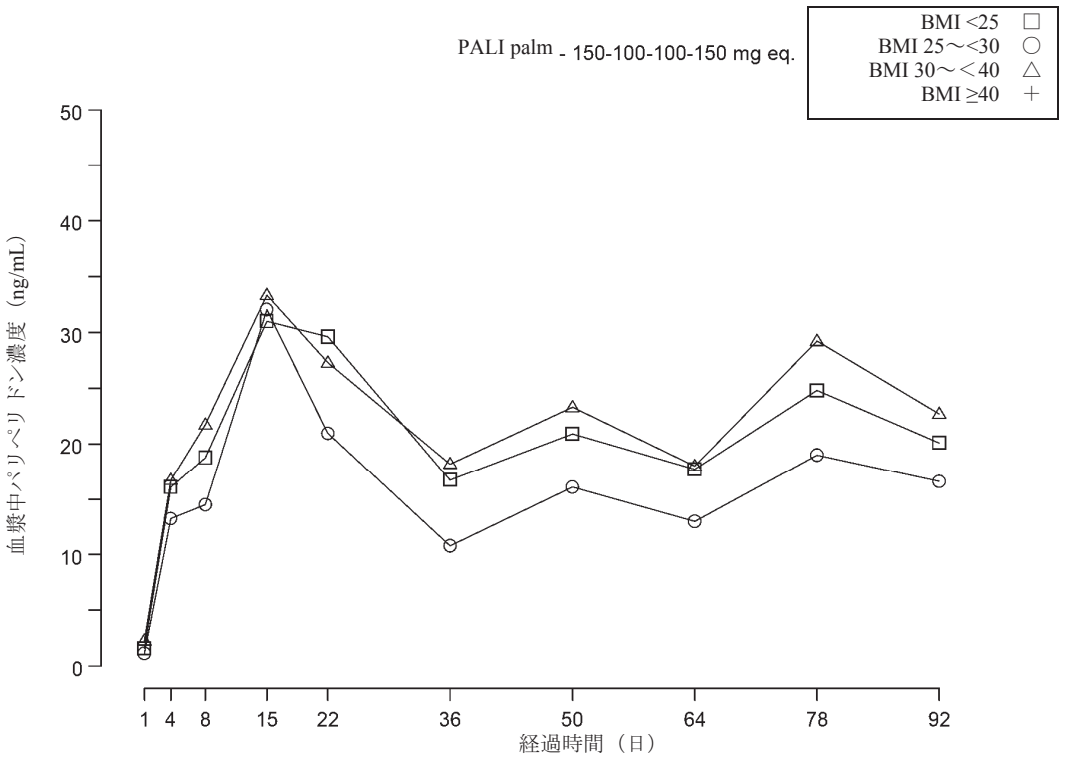


注：矢印は PALI palm 又はリスペリドン LAI が投与された日を示す。
　PALI palm 群はパリペリドン濃度を，リスペリドン LAI 群は活性成分濃度を示している。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 4

図 2.7.6.20.2-16 PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群の血漿中濃度－時間プロファイル（中央値，全投与量，投与群別）［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27





注：図示した 2 つの用量群に関して，BMI が 40 kg/m^2 以上の PK 解析対象集団の被験者は 1 例のみであった（150-100-100-100 用量群）。したがって，中央値は算出できなかった。
参照元：5.3.5.1.8　R092670-PSY-3006 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.20.2-17 PALI palm を 150-100-100-100 mg eq.及び 150-100-100-150 mg eq. で投与したときの BMI 区分別の血漿中パリペリドン濃度中央値（ng/mL）［薬物動態解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

2.7.6.20.3　結論

本治験の結果から，統合失調症患者に対する PALI palm の有効性はリスペリドン LAI と同程度であることが示された。また，CGI-S，PSP スコア，SDS 全般評価尺度，PSQI スコア，Sleep VAS 及び PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量は両投与群で同程度であり，PALI palm とリスペリドン LAI の効力が同程度であることが更に裏付けられた。統合失調症患者に対し PALI palm は概して安全で，忍容可能であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a21 \ 1.48 \ 2012-09-07 17:27

2.7.6.21　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3008，参考資料：5.3.5.1.9）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステル（50，100 及び 150 mg eq.）及びリスペリドン持効性注射剤（25，37.5 及び 50 mg）を評価するランダム化，非盲検，並行群間比較試験

2.7.6.21.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.21.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の筋肉内投与による効果がリスペリドン持効性注射剤（LAI）に劣らないことを，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアにより検証すること。

2. 副次目的

・ PALI palm の使用による臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）の全般的改善をリスペリドン LAI と比較評価すること。

・ PALI palm の使用による個人的及び社会的パフォーマンス尺度（PSP）における効果をリスペリドン LAI と探索的に比較検討すること。

・ 睡眠の質の改善及び日中傾眠の減少における PALI palm の効果をリスペリドン LAI と探索的に比較検討すること。

・ 統合失調症の治療における PALI palm の安全性及び忍容性を評価すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検，ランダム化，実薬対照，並行群間比較

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に本人の署名が得られた患者。

2. 性別を問わず年齢が 18 歳以上の患者。

JEDI_DEV00\ 0900fde98039 1e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

3. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。前の精神科医から治験担当医師が入手した過去の診療録，文書又は口頭で伝えられた情報が統合失調症の診断と一致している患者。
4. スクリーニング時及びベースライン時の PANSS 総スコアが 60～120 であった患者。
5. 肥満度指数（BMI）が 17.0 kg/m^2 以上の患者。
6. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている又は禁欲している。妊娠可能な女性は組入れ前及び治験期間を通じて有効な避妊方法（経口避妊薬，コイル状子宮内避妊具，Gestagen デポ剤の注射，皮下埋め込み，腟ホルモンリング及びデポ剤経皮パッチ）を使用する患者。妊娠可能な女性患者は，スクリーニング時の尿中 β-hCG 妊娠検査の結果が陰性であること。
7. 経口剤の補充投与に関して，治験薬を自ら服薬する能力がある患者，又は本治験の最初の 4 週間を通じて治験薬投与の補助を一貫して受けることができる患者。
8. 自記式質問票を含め，本治験の要件を満たす又は実施する能力及び意思がある患者。質問を読むことができない場合，治験担当者が文書を読み聞かせ，自ら選択した回答にマークをつけることが可能な患者。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. 本人による同意を提供する能力がない患者又は精神科病院に強制入院させられた患者。
2. DSM-IV の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の原発性，活動性精神疾患を有すると診断された患者。
3. 治験依頼者から提供された表を用いて算出した PANSS 総スコアがスクリーニング時からベースライン時で 25%以上減少した患者。
4. 以前に本治験に参加した患者。
5. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，活性物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。
6. 異なる 2 種類の抗精神病薬による十分な用量（最大耐量で最低 6 週間投与と定義）で投与したにもかかわらず効果がみられなかった治療抵抗性のある患者。
7. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作及び重大な脳血管疾患を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害，病的肥満（BMI が 40 kg/m^2 超）若しくはその他の全身性障害の既往又は合併症がある患者。
8. 経口忍容性検査を実施する必要のある場合には，高度な消化管の狭窄（病原性又は医原性）の既往がある患者，又は治験薬の経口製剤を水とともに飲み込むことができない患者。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

9. 血液生化学検査，血液学的検査又は尿検査において臨床検査値が基準範囲を外れ，治験担当医師により臨床的に重要であると判断された患者。

10. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

11. 悪性症候群の既往がある患者。

12. 自殺行為又は暴力行為の重大な危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

13. 薬剤に対して生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

14. リスペリドン，パリペリドン，イントラリピッド 20%，又はそれらの添加物（大豆油，卵黄，リン脂質及びグリセロール等）に対する過敏症又は不耐性である，若しくはその疑いがある患者。

15. スクリーニング前 6 カ月以内に，その他の治験薬又は治験生物学的製剤の投与を受けた若しくは治験医療機器を使用した患者。

16. 過去 5 年以内に活動性の悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

17. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望している女性患者。

18. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者又は治験担当医師の家族。

19. 過去 1 年間に 2 つ以上の臨床試験に参加した又は過去 6 カ月間に 1 つの臨床試験に参加した患者（非介入試験，観察的研究，後向き研究を除く）。

20. 以下のいずれかの禁止療法を受けている患者。

・ スクリーニング前 1 投与間隔以内の定型抗精神病薬注射剤の投与。

・ ベースライン前 3 カ月以内のクロザピンの投与。

・ スクリーニング前 6 週間以内のリスペリドン LAI の投与。

・ ベースライン前 10 カ月以内の PALI palm の投与。

・ スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。

・ スクリーニング前 30 日以内の抗うつ薬である非選択的又は不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の投与。

・ 他の抗うつ薬をスクリーニング前 30 日間安定した用量で投与されていない場合。患者が抗うつ薬を必要としなかった場合には，ベースライン時の来院までにウォッシュアウトできること。

・ 非盲検期には気分安定薬（リチウムを含む）及びあらゆる抗痙攣薬の投与は認められず，Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

- 抗パーキンソン病薬は Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。
- β 遮断薬は Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。
- 非盲検期には向精神作用のある他の処方薬，一般用医薬品又はハーブ製剤の投与は認められず，Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。

21. QTc 間隔の延長作用がある薬剤の使用に関連する Torsade de Pointes 又は突然死の発現リスクを増加させる可能性がある既往又は合併症がある以下の患者。

- 心拍数が 50 拍/分未満。
- 2 回以上の心電図検査（スクリーニング時又は過去の診療録）で，450 ms を超えて Fridericia 補正値（QTcF）延長が繰り返し確認された患者。
- 洞不全症候群，完全房室ブロック，うっ血性心不全，多形性心室頻拍が認められる患者。
- 臨床的に問題となる低カルシウム血症，低カリウム血症又は低マグネシウム血症が認められる患者。
- QTc 間隔延長作用のある薬剤（キニジン，プロカインアミド等の Ia 群抗不整脈薬，又はアミオダロン，ソタロール等の III 群抗不整脈薬を含む）を併用している患者。
- 先天性 QT 間隔延長（Romano-Ward 症候群，Jervell and Lange-Nielsen 症候群）を合併している患者。

(7) 被験者数

- 目標被験者数：420 例（各群 210 例）
- 登録被験者数：452 例
- 被験者数設定の根拠：

目標被験者数は，以下の仮説に基づいて算出した。

（a）最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を主要評価項目とした。（b）PALI palm とリスペリドン LAI との真の差は 0 である。（c）PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性を検証するための PANSS 総スコアにおける非劣性の限界値は 5.5 ポイントである。（d）PANSS 総スコアの変化量の標準偏差（SD）は 19 である。（e）片側有意水準を 0.025 とする。（f）PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群に 1:1 の割合でランダム化する。（g）検出力 80%で PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性を検証する。

上記の仮説に基づき，必要な被験者数は 1 群 189 例と算出された。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）において評価可能な被験者の割合を 90%と想定し，各投与群に約 210 例をランダム化することとした。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

(8) 治験薬

経口忍容性検査用に，パリペリドン徐放性製剤（ER）3 mg 錠を提供した。

PALI palm 注射剤は，PALI palm 50，100 又は 150 mg eq.を含有する懸濁性注射剤とし，プレフィルドシリンジ製剤として，1.5 インチ注射針及び 1 インチ注射針とともに提供した。

リスペリドン LAI 25，37.5 及び 50 mg は，注射用溶液入りのプレフィルドシリンジとして 2 インチ注射針とともに提供した。

経口補充として，リスペリドン錠剤（含量 1 mg）を提供した。

治験薬のロット情報：

- パリペリドン ER 3 mg 錠：ロット番号 707704
- PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 7EB5V_1
- PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 7EB5X_1
- PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 7FB5B_1
- リスペリドン LAI 25 mg：ロット番号 164-3714BC
- リスペリドン LAI 37.5 mg：ロット番号 164-3714BB
- リスペリドン LAI 50 mg：ロット番号 164-3714BA
- リスペリドン 1 mg 錠：ロット番号 07I18/F005

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン経口剤，パリペリドン ER，リスペリドン LAI 又は PALI palm に対する忍容性の記録がない被験者を対象に，パリペリドン ER 6 mg/日を 4〜6 日間投与し忍容性検査を行った。経口忍容性検査は，治験薬初回投与の 6 日前（Day –6）から 1 日前（Day –1）の間に実施することが推奨された。

2. 投与方法（非盲検期）

投与群と投与方法を図 2.7.6.21.1-1 に示す。

非盲検期での投与はベースライン来院日（Day 1）から開始した。PALI palm は注射部位を左右交互にして三角筋又は臀部筋に投与した。リスペリドン LAI は臀部筋にのみ投与した。通常，三角筋内投与に用いる注射針は患者の体重に基づき選択した。

- PALI palm 群

初回投与はベースライン時に PALI palm 150 mg eq.を三角筋に，2 回目は Day 8 に PALI palm 100 mg eq.を三角筋に投与した。それ以降は 4 週間隔で Day 36 及び Day 64 に投与した。忍容性及び有効性に応じて治験担当医師の判断により，Day 36（PALI palm 50 又は 100 mg eq.）及び Day 64（PALI palm 50，100 又は 150 mg eq.）の投与量の変更を可能とした。1 回の用量の増減は 50 mg eq.とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

PALI palm の最初の 2 回投与（Day 1 及び Day 8）は三角筋に行い，それ以降は臀部筋又は三角筋のいずれかになるべく左右交互に投与した。なお，三角筋への投与の際は，200 ポンド（90 kg）未満の被験者には 23 ゲージ（1 インチ），200 ポンド（90 kg）以上の被験者には 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。臀部筋への投与の際はいずれの被験者にも 22 ゲージ（1.5 インチ）の注射針を用いた。

・ リスペリドン LAI 群

リスペリドン LAI 群に割り付けられた被験者には Day 8 にリスペリドン LAI を投与し，それ以降は治験期間を通じて 2 週間隔で投与した。リスペリドン LAI の初回投与量（Day 8）は 25 mg とした。治験担当医師の判断により，Day 36（リスペリドン LAI 25 又は 37.5 mg）及び Day 64（リスペリドン LAI 25，37.5 又は 50 mg）の投与量の変更を可能とした。1 回の用量の増減は 12.5 mg とした。リスペリドン LAI 群では，ベースライン時（Day 1）にリスペリドン経口剤 2 mg/日を投与し，非盲検期の最初の 4 週間（28 日間）にリスペリドン経口剤（1～6 mg/日）を投与した。有効性又は忍容性に応じた増量又は減量は治験担当医師の評価に基づき行われた。リスペリドン経口剤投与中止前の漸減は定めなかった。各増量時に任意のリスペリドン経口剤の投与を最大 3 週間行った。

(10) 試験期間

・ スクリーニング/ウォッシュアウト期：最大 7 日間

・ 非盲検期：13 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

・ すべての抗精神病薬注射剤はスクリーニング前 1 投与間隔以内の投与を禁止した。リスペリドン LAI はスクリーニング前 6 週間以内の使用を禁止した。

・ 前治療薬の PALI palm 注射はベースライン前 10 カ月以内の使用を禁止した。

・ リスペリドン又はパリペリドンの前治療歴のある被験者は各自が使用している抗精神病薬経口剤を Day -1 まで引き続き使用し，Day -1 にすべての抗精神病薬経口剤の使用を中止することとした。ランダム化後は治験薬以外のすべての抗精神病薬経口剤及び注射剤を併用禁止とした。

・ 気分安定薬（リチウムを含む）及びあらゆる抗痙攣薬は Day -1 までにウォッシュアウトし，非盲検期を通じて投与を禁止することとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的に消失半減期の 5 倍とした。

・ 向精神作用のある処方薬，ハーブ製剤又は一般用医薬品はベースライン後の使用を禁止し，Day -1 までにウォッシュアウトした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には消失半減期の 5 倍とした。

・ 抗うつ薬はスクリーニング前 30 日間安定した用量で投与されていない場合には使用を禁止し，すべての非選択的又は非可逆的 MAOI はスクリーニング前 30 日以内の投与を禁止した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980391e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

・ クロザピンはベースライン前 3 カ月以内の投与を禁止した。

(12) 併用制限薬・併用制限療法

・ 抗パーキンソン病薬を Day -1 までにウォッシュアウトすることとし，ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には当該薬剤の消失半減期の 5 倍とした。本治験期間中に錐体外路症状（EPS）が発現又は悪化した場合には，治験担当医師は抗パーキンソン病薬による治療を開始してもよいこととした。その後の各来院時には，治験担当医師が抗パーキンソン病薬投与継続の必要性を判断することとした。次の抗パーキンソン病薬は併用可能とした（トリヘキシフェニジル，benztropine，biperidin 又は抗コリン作用を有する抗ヒスタミン薬）。

・ β 遮断薬は Day -1 までにウォッシュアウトすることとした。ウォッシュアウト期間は治験担当医師の判断に従うが，一般的には消失半減期の 5 倍とした。β 遮断薬の使用は，臨床的必要性に応じてランダム化後に再開してもよいこととした。その後の各来院時に治験担当医師が β 遮断薬投与継続の必要性を判断することとした。

・ 本治験で使用が推奨されるベンゾジアゼピンはロラゼパムであり，激越，不安又は睡眠困難に経口ロラゼパム 0.25～2 mg 錠は使用可能とした（ウォッシュアウト期及び非盲検期の Week 1～4 には最大 6 mg/日，Week 5～8 には最大 3 mg/日，Week 9～13 には最大 2 mg/日）。ロラゼパムを使用できない場合には，等価用量のベンゾジアゼピンをロラゼパムの代わりに使用可能とした。ベンゾジアゼピンは，予定された有効性又は安全性評価の 6 時間以内に使用しないこととした。

・ 不眠症には，ロラゼパム又は同等量の他のベンゾジアゼピンに加えて，ゾルピデム（5～10 mg），ゾルピデム CR（6.25～12.5 mg），zaleplon（5～20 mg），ゾピクロン（3.75～7.5 mg）又は eszopiclone（1～3 mg）は使用可能とした。

・ 注射部位に疼痛が認められる患者には投与前に注射部位に局所麻酔クリーム（エムラクリーム）を塗布することが認められた。

・ 抗うつ薬（非選択的又は非可逆的 MAOI を除く）は，本治験組入れ前 30 日間安定した用量で投与されている場合のみ継続可能とした。

(13) 有効性評価

・ PANSS

・ CGI-S

・ PSP

・ Sleep Visual Analog Scale（VAS）

(14) 安全性評価

・ 有害事象

・ プロラクチン値及びインスリン値を含む臨床検査

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

・ 12 誘導心電図

・ バイタルサイン（心拍数及び血圧）

・ 診察所見

・ 妊娠検査

・ EPS 評価尺度：Barnes アカシジア評価尺度（BARS），Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）

・ 注射部位の評価及び被験者による注射部位疼痛の評価

(15) 薬物動態又は薬力学評価

本治験では当該項目は計画しなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 安全性の解析対象集団：ランダム化され，かつ非盲検期に少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者

・ PPS：ランダム化され，i）非盲検期に少なくとも 2 回の治験薬投与を受け，2 回の投与間隔が 35 日（PALI palm）又は 21 日（リスペリドン LAI）を超えず，ii）ベースライン時及びランダム化後に少なくとも 1 回の有効性主要評価を実施し，iii）非盲検期投与の用法・用量に少なくとも 5 週間曝露し，かつ iv）組入れ基準違反，投与割付けの誤り及び併用禁止薬の使用等の重大な治験実施計画書違反が認められない被験者

・ Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：ランダム化され，非盲検期に治験薬投与を少なくとも 1 回受け，かつ非盲検期に少なくとも 1 回の有効性評価を実施したすべての被験者

2. 有効性評価

・ 主要評価項目は，非盲検期でランダム化後の最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とした。PPS を有効性解析の主要解析対象集団とした。各評価時点及び最終評価時［last observation-carried-forward（LOCF）及び観察症例データの両方］のベースラインスコアからの変化量について，投与群を因子とし，ベースライン時の PANSS 総スコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。PANSS 総スコアの変化量におけるリスペリドン LAI と PALI palm の差について，ANCOVA モデルに基づく点推定値及び両側 95%信頼区間（CI）を求めた。両側 95%CI の下限値が-5.5 を上回れば，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証されたとの結論を下すこととした。結果の一貫性を評価するために，ITT 解析対象集団において PANSS 総スコアにおける非劣性解析を実施した。

・ 副次評価項目の解析では，CGI-S，PSP，sleep VAS，日中傾眠状態 VAS 及び PANSS 下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースライン時のス

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

コアを共変量としたANCOVAを実施した。レスポンダーレートについて，相対リスクに対する点推定値及び両側95%CIをMantel-Haenszel検定により求めた。

3. 安全性評価

・ 有害事象の発現割合，臨床検査値，心電図パラメータ（PR間隔，QRS間隔，QT間隔及びQTc間隔等），バイタルサイン，体重，ウエスト周囲径及びBMIのベースラインからの変化量の記述統計量並びに起立性低血圧の度数分布をそれぞれ要約した。また，EPS評価尺度（SAS，BARS及びAIMS）及び注射部位の評価を要約した。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：中国

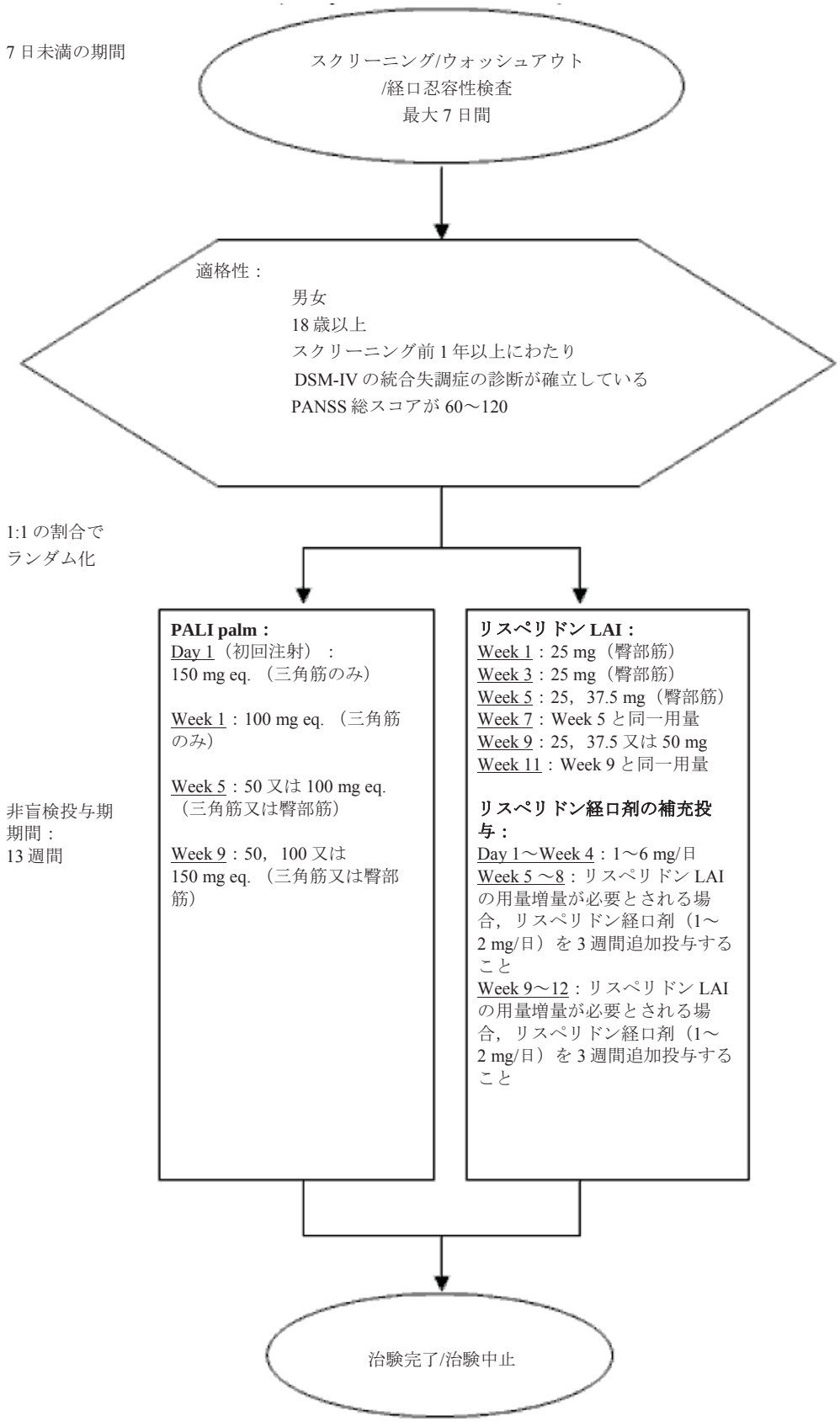
・ 施設数：10施設

(18) 実施期間

・ 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

・ 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39



参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.21.1-1. 投与群と投与方法

JEDI_DEV00\ 0900fde980391e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	スクリーニング[a], 経口忍容性検査；ウォッシュアウト期	ベースライン期	非盲検投与期						治験完了/中止時[b]
週（Week）：	-1		1	3	5	7	9	11	13
来院（Visit）：	1	2	3	4	5	6	7	8	9
治験日（Day）[c]：	-7～ -1	1	8	22	36	50	64	78	92
スクリーニング / 管理									
同意文書取得	X								
選択/除外基準	X	X							
既往歴[d]	X								
精神医学的評価	X								
診察所見	X								X
ウォッシュアウト[e]	X								
ランダム化		X							
治験薬投与									
経口忍容性検査[f]	X								
PALI palm 注射[g]		X	X		X		X		
リスペリドン LAI 注射[g]			X	X	X	X	X	X	
経口剤の補充投与		X			X[p]		X[p]		
有効性評価の手順									
PANSS	X	X	X		X		X		X
CGI-S		X	X		X		X		X
PSP		X							X
Sleep VAS		X	X		X		X		X
安全性評価の手順									
バイタルサイン[h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身長	X								
体重	X	X							X
ウエスト周囲径測定		X							X
臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）[i]	X								X
空腹時プロラクチン，インスリン[o]	X								X
尿妊娠検査[j]	X								X
12 誘導心電図	X[k]	X							X
SAS, BARS, AIMS		X	X		X		X		X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射部位の評価：被験者[l]		X	X	X[q]	X	X[q]	X	X[q]	
注射部位の評価：治験担当医師[m]		X	X	X[q]	X	X[q]	X	X[q]	
有害事象[n]	X	X	X	X	X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.21.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

a：スクリーニング，経口忍容性検査及びウォッシュアウト：スクリーニングは，ランダム化及び非盲検投与期への組入れ前の 7 日間（+1 日の来院の許容範囲が設定された）に実施した。このスクリーニング期を設けることにより，すべてのスクリーニング手順に十分な時間が確保され，ウォッシュアウトを必要とする被験者には最大 7 日間のウォッシュアウト期間が得られた。リスペリドン，パリペリドン ER，リスペリドン LAI 又は PALI palm に対する忍容性の記録がない被験者には，スクリーニング期に，パリペリドン ER を 6 mg/日で 4～6 日間連日経口投与し，忍容性検査を実施した。経口忍容性検査はウォッシュアウトの期間と重なって実施してもよいこととし，治験薬の初回投与前に実施した。

b：これらの手順は，治験の最終日又は被験者の中止時に実施した。

c：Visit 3（Day 8）以降の来院は予定された治験日の前後 3 日以内に実施することとした。

d：既往歴，精神病歴及び薬物治療歴。

e：併用禁止薬の投与を受けている被験者は，同意取得後に，ウォッシュアウトを開始することとした。併用禁止薬のウォッシュアウトも経口忍容性検査も必要としない被験者は，すべてのスクリーニング手順を完了し，選択／除外基準（必要な臨床検査結果を含む）に適合していれば，非盲検期に直接組み入れられることとした。

f：リスペリドン経口剤又はパリペリドン ER 経口剤の投与，若しくはリスペリドン LAI 又は PALI palm 筋肉内投与の 1 回以上の投与の記録がない被験者に対し，パリペリドン ER 6 mg/日を 4～6 日間連続投与する経口忍容性検査を実施した。過去の投与経験を記録した原資料がある被験者又は忍容性が確認された被験者のみランダム化された。

g：治験薬投与は，心電図，バイタルサイン，臨床検査，有効性評価及び安全性評価を実施した後に行われた。注射部位は臀部筋又は三角筋とし（リスペリドン LAI は臀部筋内投与のみ）左右交互に投与することとし，注射部位の左右については次回の来院時に参照するために，原資料及び症例報告書に記録した。PALI palm は，初回投与をベースライン時に PALI palm 150 mg eq.を三角筋に投与し，2 回目は Day 8 に PALI palm 100 mg eq.を三角筋に投与した。それ以降の PALI palm 投与（三角筋又は臀部筋）は 4 週間隔で Day 36 及び Day 64 に行った。忍容性及び有効性に応じて Day 36（50 mg eq.又は 100 mg eq.）及び Day 64（50，100，又は 150 mg eq.）に用量の変更を可能とした。リスペリドン LAI は 2 週間隔で投与することとした。リスペリドン LAI 群にランダム化された被験者には Day 8 にリスペリドン LAI を投与，それ以降は治験期間を通じて 2 週間隔でリスペリドン LAI を投与した。リスペリドン LAI の初回用量は 25 mg とし，Day 8 に投与した。Day 36（25 又は 37.5 mg）及び Day 64（25，37.5 又は 50 mg）に用量を増量又は減量することを可能とした。リスペリドン LAI 群では，ベースライン時（Day 1）にリスペリドン経口剤を 2 mg/日投与し，非盲検期の最初の 4 週間（28 日間）は可変用量（1～6 mg/日）のリスペリドン経口剤を投与することが推奨された。治験担当医師の判断に基づき，有効性又は忍容性に応じて用量の増量又は減量を可能とした。リスペリドン経口剤の投与中止前の用量漸減の条件は特に定められていなかった。Day 36 又は Day 64 に治験担当医師がリスペリドン LAI の増量を選択した場合，被験者には補充投与用リスペリドン経口剤を交付することとした。被験者はリスペリドン経口剤を 1～2 mg/日で 21 日間服薬することとした。

h：起立血圧及び心拍数（臥位で 5 分間安静にした後に測定，2 分間立位を取った後に測定）。心拍計等を使用せず手動で測定する場合には心拍数は 1 分間測定とした。臥位及び立位血圧は，いずれの測定も同側の腕で行った。採血を行う来院時には，バイタルサイン測定を最初に行った。

i：血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査は各治験実施施設において実施した。

j：組入れ前の尿 hCG 検査の結果は陰性でなければならない。本治験期間中に被験者が妊娠した場合，本治験を中止するものとし，妊娠はこの事象を知った時点から 24 時間以内に報告することとした。

k：心電図は各測定日のほぼ同時刻に記録し，日内変動及び食事の影響を最小限に抑えるために，前夜から絶食して測定日の早めの時刻に測定することが推奨された。

l：被験者は VAS を用いて注射時の疼痛及び注射部位疼痛を自己評価することとした。

m：治験薬投与担当者が投与約 30 分後に発赤，疼痛，腫脹，硬結について注射部位を評価した。

n：有害事象のモニタリングは，同意取得時から，治験にかかわる最後の手順を実施するまで継続した。

o：血清プロラクチン及び空腹時インスリンを測定した。

p：リスペリドン LAI の用量増量が必要な場合のみ，増量後 3 週間にわたり，リスペリドン経口剤を 1～2 mg/日で追加投与した。

q：リスペリドン LAI 投与を受けた被験者のみ。

参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 4

2.7.6.21.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験には，452 例の被験者が組み入れられ，PALI palm（可変用量：50，100 又は 150 mg eq.）又はリスペリドン LAI（可変用量：25，37.5 又は 50 mg）のいずれかの投与群にランダム化された。

ランダム化された 452 例のうち 350 例（77.4%）が 13 週間の治験を完了した。PALI palm 群（72.1%）はリスペリドン LAI 群（83.0%）に比べ治験完了の割合が低かった。

中止理由を表 2.7.6.21.2-1 に示す。

PALI palm 群で中止の割合がリスペリドン LAI 群より高かった（27.9%対 17.0%）のは，主に効果不十分（9.6%対 4.0%）及び同意撤回（7.0%対 2.2%）による中止の割合がリスペリドン LAI 群より高かったためである。両群における中止の割合の差が Week 4～6 の間で最も大きかった（11.4%対 3.1%）。

一方，PPS 413 例のうち 350 例（84.7%）が 13 週間の治験を完了した。最も多くみられた治験の中止理由は「効果不十分」（4.8%）及び「追跡不能」（4.1%）であった。PALI palm 群では「効果不十分」，「同意撤回」及び「その他」の理由による中止の割合がリスペリドン LAI 群より高く，リスペリドン LAI 群では「追跡不能」による中止の割合が PALI palm 群より高かった。

表 2.7.6.21.2-1 中止理由［ランダム化された被験者］

	PALI palm (N=229) n (%)	リスペリドン LAI (N=223) n (%)	合計 (N=452) n (%)
治験完了 [a]	165(72.1)	185(83.0)	350(77.4)
治験中止	64(27.9)	38(17.0)	102(22.6)
有害事象	4(1.7)	5(2.2)	9(2.0)
妊娠	2(0.9)	0(0.0)	2(0.4)
治験実施計画書違反	3(1.3)	1(0.4)	4(0.9)
効果不十分	22(9.6)	9(4.0)	31(6.9)
追跡不能	9(3.9)	14(6.3)	23(5.1)
被験者の同意撤回	16(7.0)	5(2.2)	21(4.6)
その他	8(3.5)	4(1.8)	12(2.7)

a：治験薬投与をすべて受けたが，Week 13 の来院を実施しなかった被験者番号 300205 は，治験担当医師により治験を完了したとみなされた。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 7

(2) 解析の対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.21.2-2 に示す。

ランダム化された被験者全例が治験薬投与を少なくとも 1 回受けたため，安全性の解析対象集団とされた。ランダム化された 452 例のうち，ベースライン及びベースライン後に少なくとも 1 回の有効性評価が行われた 446 例が ITT 解析対象集団に採用された。

ITT 解析対象集団 446 例のうち，413 例が PPS に採用された。PPS の主な除外理由は治験薬投与が 5 週未満又は投与回数が 2 回未満であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde98039e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-2 解析対象集団の内訳［ランダム化された被験者］

	PALI palm (N=229) n (%)	リスペリドン LAI (N=223) n (%)	合計 (N=452) n (%)
ランダム化された被験者	229(100.0)	223(100.0)	452(100.0)
安全性の解析対象集団	229(100.0)	223(100.0)	452(100.0)
ITT 解析対象集団	228(99.6)	218(97.8)	446(98.7)
PPS	205(89.5)	208(93.3)	413(91.4)

参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 5

(3) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

安全性の解析対象集団における人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.21.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.21.2-4 に示す。

組み入れた被験者には女性（60.0%）が多かった。1 例を除き全被験者が漢民族であった。被験者の年齢範囲は 18～64 歳，平均年齢は 31.7 歳であった。BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であり，約 5%の被験者が肥満（BMI が 30 kg/m^{2}以上）であった。

安全性の解析対象集団，ITT 解析対象集団及び PPS において，人口統計学的特性及びベースライン特性は両投与群間でほぼ同様であった。

被験者の多く（66.6%）は妄想型統合失調症と診断され，鑑別不能型が 29.0%，解体型が 3.5%，緊張型が 0.2%，残遺型が 0.7%であった。

診断時の平均年齢は 25.8 歳であった。ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値（SD）は 83.2（12.44）ポイントであり，範囲は 59～120 ポイントであった。ベースライン時に 73%の被験者は CGI-S 尺度に基づき治験担当医師により「やや重度」以上と判定された。

ITT 解析対象集団及び PPS において，ベースライン時の疾患特性は両投与群間でほぼ同様であった。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=229)	リスペリドン LAI (N=223)	合計 (N=452)
年齢 (歳)			
N	229	223	452
分類，n (%)			
18-25	87(38.0)	92(41.3)	179(39.6)
26-50	125(54.6)	114(51.1)	239(52.9)
51-65	17(7.4)	17(7.6)	34(7.5)
平均値 (SD)	32.0(10.75)	31.5(11.03)	31.7(10.88)
中央値	29.0	29.0	29.0
範囲	(18;64)	(18;61)	(18;64)
性別， n (%)			
N	229	223	452
男性	87(38.0)	94(42.2)	181(40.0)
女性	142(62.0)	129(57.8)	271(60.0)
人種， n (%)			
N	229	222	451
漢民族	228(99.6)	222(100.0)	450(99.8)
イスラム系民族	1(0.4)	0(0.0)	1(0.2)
体重 (kg)			
N	229	223	452
平均値 (SD)	62.9 (12.24)	62.3 (12.27)	62.6 (12.24)
中央値	62.0	60.5	61.0
範囲	(39;114)	(39;110)	(39;114)
身長 (cm)			
N	229	223	452
平均値 (SD)	165.0 (7.59)	164.1 (7.84)	164.5 (7.72)
中央値	165.0	163.0	164.0
範囲	(146;187)	(142;181)	(142;187)
BMI（kg/m^2）			
N	229	223	452
区分，n (%)			
正常　25 未満	167 (72.9)	159 (71.3)	326 (72.1)
過体重　25 以上 30 未満	50 (21.8)	52 (23.3)	102 (22.6)
肥満　30 以上	12 (5.2)	12 (5.4)	24 (5.3)
平均値 (SD)	23.1 (3.83)	23.1 (3.96)	23.1 (3.89)
中央値	22.5	22.4	22.4
範囲	(17; 36)	(17; 36)	(17; 36)

参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 9

JEDI_DEV00\ 0900fde98039 1e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=229)	リスペリドン LAI (N=223)	合計 (N=452)
統合失調症の病型, n (%)			
N	229	223	452
解体型	7(3.1)	9(4.0)	16(3.5)
緊張型	0(0.0)	1(0.4)	1(0.2)
妄想型	153(66.8)	148(66.4)	301(66.6)
残遺型	3(1.3)	0(0.0)	3(0.7)
鑑別不能型	66(28.8)	65(29.1)	131(29.0)
統合失調症の診断時年齢（歳）			
N	218	211	429
平均値 (SD)	26.0(9.39)	25.5(9.44)	25.8(9.41)
中央値	23.0	22.0	23.0
範囲	(12;61)	(13;54)	(12;61)
ベースライン PANSS 総スコア			
N	229	223	452
平均値 (SD)	82.5(12.22)	83.9(12.66)	83.2(12.44)
中央値	80.0	83.0	81.0
範囲	(59;115)	(60;120)	(59;120)
ベースライン CGI-S，n (%)			
N	227	221	448
軽度	10(4.4)	10(4.5)	20(4.5)
中等度	53(23.3)	47(21.3)	100(22.3)
やや重度	109(48.0)	110(49.8)	219(48.9)
重度	54(23.8)	53(24.0)	107(23.9)
最重度	1(0.4)	1(0.5)	2(0.4)
ベースライン PSP			
N	227	221	448
平均値 (SD)	47.3(12.40)	45.4(11.23)	46.4(11.86)
中央値	47.0	45.0	45.0
範囲	(18; 75)	(21; 78)	(18; 78)

注：被験者番号 300499 はベースライン時の PANSS 総スコアが 59（スクリーニング時には 63）であったが本治験に組み入れられた唯一の被験者であった。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 10

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

スクリーニング期にパリペリドンの忍容性検査を実施するために，安全性の解析対象集団の 142 例（31%）にパリペリドン ER 6 mg/日を 6 日分まで交付した。経口忍容性検査を実施した被験者の割合は両群で均衡がとれていた。

安全性の解析対象集団における治験薬投与回数を表 2.7.6.21.2-5 に，総曝露期間（日数）を表 2.7.6.21.2-6 に，総曝露期間の累積度数分布を表 2.7.6.21.2-7 に示す。

安全性の解析対象集団において，PALI palm 群では 75.5%の被験者が全 4 回の投与をすべて受け，リスペリドン LAI 群では 84.3%の被験者が全 6 回の投与をすべて受けた。PALI palm の平均曝露期間は 78.4 日であり，リスペリドン LAI の平均曝露期間は 84.1 日であった。 両投与群とも大多数（70%を超える）の被験者において曝露期間が 84 日以上であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980391e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-5 治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

投与回数	PALI palm (N=229) n (%)	リスペリドン LAI (N=223) n (%)
1	8(3.5)	7(3.1)
2	23(10.0)	3(1.3)
3	25(10.9)	9(4.0)
4	173(75.5)	8(3.6)
5	0	3(1.3)
6	0	188(84.3)

注：割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 16

表 2.7.6.21.2-6 総曝露期間（日数）［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=229)	リスペリドン LAI (N=223)
総曝露期間（日）		
N	229	223
分類, n (%)		
<=7	2(0.9)	3(1.3)
8-35	23(10.0)	12(5.4)
36-63	23(10.0)	11(4.9)
64-91	41(17.9)	38(17.0)
>=92	140(61.1)	159(71.3)
平均値 (SD)	78.4(25.31)	84.1(21.41)
中央値	92.0	92.0
範囲	(6; 99)	(1;102)

注：総曝露期間は被験者が本治験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 17

表 2.7.6.21.2-7 総曝露期間の累積度数分布［安全性の解析対象集団］

総曝露期間	PALI palm (N=229) n (%)	リスペリドン LAI (N=223) n (%)	合計 (N=452) n (%)
1 日以上	229(100.0)	223(100.0)	452(100.0)
7 日以上	228(99.6)	220(98.7)	448(99.1)
21 日以上	219(95.6)	214(96.0)	433(95.8)
28 日以上	212(92.6)	211(94.6)	423(93.6)
35 日以上	206(90.0)	208(93.3)	414(91.6)
49 日以上	190(83.0)	205(91.9)	395(87.4)
56 日以上	181(79.0)	198(88.8)	379(83.8)
63 日以上	181(79.0)	197(88.3)	378(83.6)
77 日以上	174(76.0)	190(85.2)	364(80.5)
84 日以上	167(72.9)	186(83.4)	353(78.1)
平均値 (SD)	78.4 (25.31)	84.1 (21.41)	
中央値	92.0	92.0	
範囲	(6; 99)	(1;102)	

注：総曝露期間は被験者が本治験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 18

PPS において，PALI palm 群では 84.4%の被験者が全 4 回の投与をすべて受け，リスペリドン LAI 群では 90.4%の被験者が全 6 回の投与をすべて受けた。PALI palm 群では，治験期間を通じた治験薬投与量の平均値（SD）は 115.8（9.07）mg eq.，最頻投与量の平均値（SD）は 100.3（13.83）mg eq.，最終投与量の平均値（SD）は 109.5（26.10）mg eq.であった。リスペリドン LAI 群では，治験期間を通じた治験薬投与量の平均値（SD）は 29.8（4.67） mg，最頻投与量の平均値（SD）は 28.6（5.68） mg，最終投与量の平均値（SD）は 33.7（8.87） mg であった。

安全性の解析対象集団及び ITT 解析対象集団における平均投与量，最頻投与量及び最終投与量は，PPS とほぼ同様であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

Week 5 と Week 9 においてのみ治験薬の用量調節が可能となっており，PPS において両投与群とも用量調節を行った被験者の大多数で増量が行われ，減量が行われた被験者は少数であった。

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

a) PANSS（最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量）

PPS での最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.21.2-8 に示す。

最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で-23.6（16.28）であり，リスペリドン LAI 群で-26.9（15.43）であった。

PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値（ANCOVA に基づく）におけるリスペリドン LAI 群と PALI palm 群の差（95%CI）は-2.3（-5.20, 0.63）であった。あらかじめ定められた PALI palm の非劣性の限界値は 5.5 ポイントであり，群間差の 95%CI の下限値（-5.20）が-5.5 を上回ったことから，PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性が検証された。

表 2.7.6.21.2-8 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［PPS］

	PALI palm (N=205)	リスペリドン LAI (N=208)
ベースライン		
N	205	208
平均値 (SD)	82.1(11.95)	84.4(12.69)
中央値（範囲）	79.0(59;115)	83.0(60;120)
最終評価時		
N	205	208
平均値 (SD)	58.5(16.77)	57.5(16.38)
中央値（範囲）	55.0(30;118)	54.0(31;106)
ベースラインからの変化量		
N	205	208
平均値 (SD)	-23.6(16.28)	-26.9(15.43)
中央値（範囲）	-23.0(-70; 27)	-27.0(-70; 19)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-2.3(1.48)
95% CI		(-5.20;0.63)

a：投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を引いた差。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 24

結果の一貫性を評価するために，ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量に関する ANCOVA も実施した。その結果を表 2.7.6.21.2-9 に示す。

最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で-20.9（18.33）であり，リスペリドン LAI 群で-25.6（16.51）であった。

PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値における リスペリドン LAI 群と PALI palm 群の差（95%CI）は-4.0（-7.13, -0.89）であり，群間差の 95%CI の下限値（-7.13）が-5.5 を下回ったこ

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

とから，ITT 解析対象集団において PALI palm のリスペリドン LAI に対する非劣性は検証されなかった。

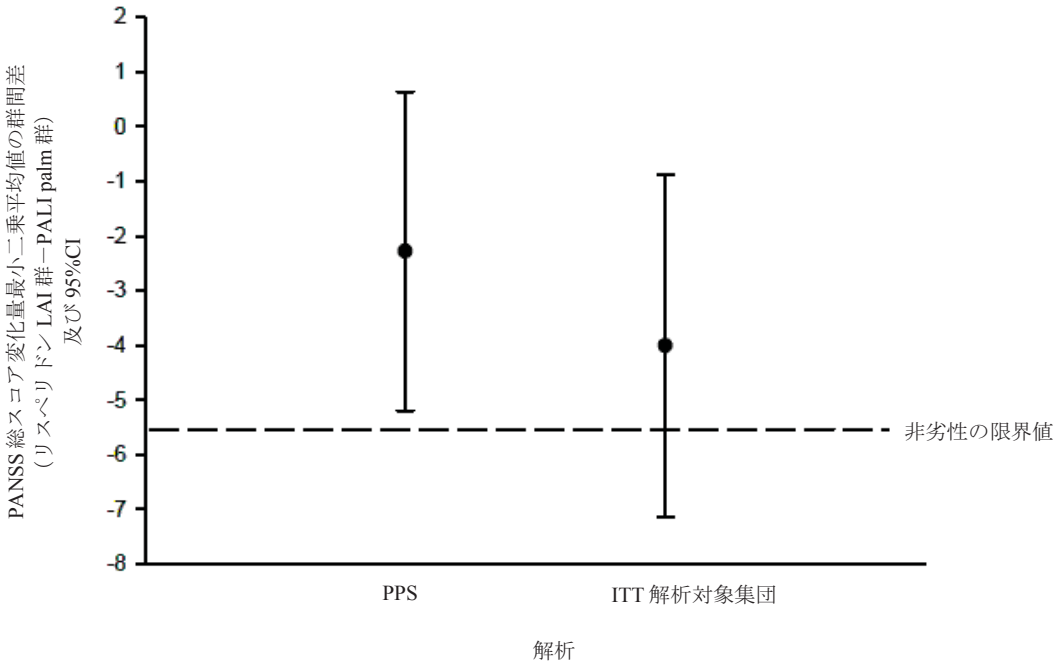
表 2.7.6.21.2-9 最終評価時（LOCF）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=228)	リスペリドン LAI (N=218)
ベースライン		
N	228	218
平均値 (SD)	82.5(12.24)	84.1(12.66)
中央値（範囲）	80.0(59;115)	83.0(60;120)
最終評価時		
N	228	218
平均値 (SD)	61.6(19.40)	58.5(17.00)
中央値（範囲）	58.5(30;129)	55.5(31;109)
ベースラインからの変化量		
N	228	218
平均値 (SD)	-20.9(18.33)	-25.6(16.51)
中央値（範囲）	-21.5(-70; 48)	-26.0(-70; 38)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-4.0(1.59)
95% CI		(-7.13;-0.89)

a：投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を引いた差。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 25

PPS 及び ITT 解析対象集団での PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値における PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の差及びその 95%CI を図 2.7.6.21.2-1 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39



注：PPS 及び ITT 解析は，投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づいて実施した。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.21.2-1 PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値における
PALI palm 群とリスペリドン LAI 群の差及びその 95%CI

PPS における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移を表 2.7.6.21.2-10 に示す。PANSS 総スコア（平均値）は両投与群ともにベースラインから最終評価時にかけて経時的に低下した。

ANCOVA モデルに基づき，PPS において，PANSS 総スコア変化量の最小二乗平均値におけるリスペリドン LAI 群と PALI palm 群の差の 95%CI の下限値はすべての評価時点で-5.5 を上回っていた。

表 2.7.6.21.2-10 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の推移：ANCOVA［PPS］

	PALI palm		リスペリドン LAI				リスペリドン LAI－PALI palm			
									95% CI[a]	
	N	最小二乗平均値	N	最小二乗平均値	平均二乗誤差	誤差自由度	最小二乗平均値	SE	下限	上限
PANSS 総スコア										
DAY 8	204	-5.8	206	-5.4	45.00	407	0.4	0.67	-0.93	1.68
DAY 36	201	-15.5	207	-15.0	156.10	405	0.4	1.24	-2.00	2.89
DAY 64	183	-21.7	194	-22.4	181.26	374	-0.7	1.39	-3.40	2.09
DAY 92	166	-27.4	183	-28.1	184.97	346	-0.7	1.47	-3.54	2.24
DAY 8 LOCF	204	-5.8	206	-5.4	45.00	407	0.4	0.67	-0.93	1.68
DAY 36 LOCF	205	-15.2	208	-14.9	156.68	410	0.3	1.24	-2.14	2.73
DAY 64 LOCF	205	-20.2	208	-21.6	194.40	410	-1.4	1.38	-4.11	1.31
最終評価時	205	-24.1	208	-26.4	224.76	410	-2.3	1.48	-5.20	0.63

a：投与群を因子とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことを確認する検定，（タイプ III 平方和）に基づく。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 26

PPS 及び ITT 解析対象集団において，PALI palm 群では BMI の増加に伴い PANSS 総スコアの改善がやや小さくなる傾向が伺われた。この傾向はリスペリドン LAI 群ではみられなかった。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

最終評価時における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量において，投与群と BMI との間に統計学的に有意な交互作用（有意水準 10%）は認められなかった。

リスペリドン LAI の増量を必要とし，補充投与用リスペリドン経口剤が交付された被験者では，リスペリドン LAI の増量を必要としなかった被験者に比べ PANSS 総スコアの改善が小さかった。

非盲検期において約 35%の被験者がベンゾジアゼピン系薬剤の投与を受けていた。いずれの投与群においても，治療効果に及ぼすベンゾジアゼピン系薬剤併用の影響はみられなかった。

ITT 解析対象集団及び PPS において，両投与群とも治験を完了した被験者では最終評価時に PANSS 総スコアが大きく減少し，治験を完了しなかった被験者に比べ治療効果が数値的に大きかった。治験を完了した被験者及び治験を中止した被験者における PANSS 総スコアの変化量は，両投与群間で同程度であった。

2) 副次評価項目

a) CGI-S

最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量を表 2.7.6.21.2-11 に示す。

PPS において，両投与群ではほぼ同様の CGI-S スコア（平均値）の改善が認められた。

最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群-1.5（1.24）であり，リスペリドン LAI 群-1.7（1.16）であった。投与群を因子とし，ベースライン時のスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は-0.1（-0.33, 0.10）であった。

ITT 解析対象集団においても，両投与群ではほぼ同様の CGI-S スコア（平均値）の改善が認められた。最終評価時における CGI-S スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群-1.4（1.32）であり，リスペリドン LAI 群-1.6（1.22）であった。投与群を因子とし，ベースライン時のスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は-0.2（-0.44, 0.01）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-11 最終評価時（LOCF）における CGI-S のベースラインからの変化量
［PPS，ITT 解析対象集団］

	PPS		ITT 解析対象集団	
	PALI palm (N=205)	リスペリドン LAI (N=208)	PALI palm (N=228)	リスペリドン LAI (N=218)
ベースライン				
N	204	207	226	217
平均値 (SD)	4.9(0.82)	5.0(0.81)	4.9(0.81)	4.9(0.81)
中央値（範囲）	5.0(3; 7)	5.0(3; 7)	5.0(3; 7)	5.0(3; 7)
最終評価時				
N	204	207	226	217
平均値 (SD)	3.4(1.21)	3.3(1.16)	3.6(1.31)	3.4(1.20)
中央値（範囲）	3.0(1; 6)	3.0(1; 6)	3.5(1; 7)	3.0(1; 6)
ベースラインからの変化量				
N	204	207	226	217
平均値 (SD)	-1.5(1.24)	-1.7(1.16)	-1.4(1.32)	-1.6(1.22)
中央値（範囲）	-1.0(-5; 1)	-2.0(-5; 1)	-1.0(-5; 2)	-1.0(-5; 2)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.1(0.11)		-0.2(0.11)
95% CI		(-0.33; 0.10)		(-0.44; 0.01)

a：投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を引いた差。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 27，28

いずれの投与群においても，最終評価時に「やや重度」以上と判定された被験者の割合がベースライン時に比べ減少し，「軽度」以下と判定された被験者の割合が増加した。

b) PSP

最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量を表 2.7.6.21.2-12 に示す。

PPS において，両投与群ではほぼ同様の PSP スコア（平均値）の改善が認められた。

最終評価時における PSP スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群 16.8（14.76）であり，リスペリドン LAI 群 18.6（13.92）であった。

投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は 0.5（-2.14, 3.12）であった。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-12 最終評価時（LOCF）における PSP のベースラインからの変化量
［PPS，ITT 解析対象集団］

	PPS		ITT 解析対象集団	
	PALI palm (N=205)	リスペリドン LAI (N=208)	PALI palm (N=228)	リスペリドン LAI (N=218)
ベースライン				
N	184	190	200	195
平均値 (SD)	47.8(12.42)	45.3(11.29)	47.8(12.29)	45.3(11.34)
中央値（範囲）	47.5(18; 75)	45.0(21; 78)	48.0(18; 75)	45.0(21; 78)
最終評価時				
N	184	190	200	195
平均値 (SD)	64.6(13.77)	63.9(14.12)	62.6(15.28)	63.2(14.92)
中央値（範囲）	68.0(18; 96)	68.0(22; 95)	65.0(15; 96)	65.0(5; 95)
ベースラインからの変化量				
N	184	190	200	195
平均値 (SD)	16.8(14.76)	18.6(13.92)	14.8(16.07)	17.9(14.64)
中央値（範囲）	17.0(-30; 60)	19.5(-15; 60)	15.0(-40; 60)	19.0(-26; 60)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		0.5(1.34)		1.8(1.42)
95% CI		(-2.14;3.12)		(-1.04;4.55)

a：投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を引いた差。
注：スコアの正の変化量は改善を示す。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 29，30

JEDI_DEV00\ 0900fde98039 1e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

ITT 解析対象集団においても，両投与群ではほぼ同様の PSP スコア（平均値）の改善が認められた。最終評価時における PSP スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群 14.8（16.07）であり，リスペリドン LAI 群 17.9（14.64）であった。投与群を因子とし，ベースライン時のスコアを共変量とした ANCOVA モデルに基づき，リスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は 1.8（-1.04, 4.55）であった。

PPS において，PALI palm 群の 75%の被験者及びリスペリドン LAI 群の 79%の被験者では最終評価時の PSP スコアがベースライン時に比べ改善した。一方，PALI palm 群の 4.3%の被験者及びリスペリドン LAI 群の 2.6%の被験者では PSP スコアが低下した。ITT 解析対象集団において同様の変化がみられた。

c) Sleep VAS（睡眠の質）

PPS において，両投与群ではほぼ同様の Sleep VAS（睡眠の質）スコア（平均値）の改善が認められた。

ベースライン時の Sleep VAS（睡眠の質）スコアの平均値は，両投与群においてほぼ同様であった（PALI palm 群：64.1 対リスペリドン LAI 群：66.6）。最終評価時における Sleep VAS スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群 8.2（26.95）であり，リスペリドン LAI 群 10.0（26.18）であった。投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は 3.4（-0.67, 7.50）であった。

ITT 解析対象集団においても，両投与群ではほぼ同様の Sleep VAS スコア（平均値）の改善が認められた。最終評価時における Sleep VAS スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群 7.2（26.60）であり，リスペリドン LAI 群 8.6（27.33）であった。投与群を因子と

し，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は 3.4（-0.76, 7.47）であった。

d) 日中傾眠

PPS において，両投与群ではほぼ同様の日中傾眠状態 VAS スコア（平均値）の改善が認められた。

ベースライン時の日中傾眠状態 VAS スコアの平均値は，両投与群で同程度であった（PALI palm 群 29.9，リスペリドン LAI 群 29.6）。最終評価時における日中傾眠状態 VAS スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群-4.1（27.26），リスペリドン LAI 群-4.9（24.12）であった。投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は-1.1（-5.04, 2.90）であった。

ITT 解析対象集団においても，両投与群ではほぼ同様の日中傾眠状態 VAS スコア（平均値）の改善が認められた。最終評価時における日中傾眠状態 VAS スコアのベースラインからの平均変化量（SD）は PALI palm 群-3.2（26.39）であり，リスペリドン LAI 群-4.7（23.79）であった。投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づくリスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差（95%CI）は-1.5（-5.34, 2.25）であった。

e) PANSS 下位評価尺度

PPS での各評価時点における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.21.2-13 に，ITT 解析対象集団での最終評価時（LOCF）における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量を表 2.7.6.21.2-14 に示す。

PPS 及び ITT 解析対象集団において，両投与群とも時間の経過に伴い Marder の分類による各 PANSS 下位評価尺度の平均スコアの改善が認められた。

PPS において，投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく陰性症状，思考解体，敵意/興奮，及び不安/抑うつの下位評価尺度では，リスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差の 95%CI に 0 が含まれた。陽性症状の下位評価尺度では 95%CI に 0 が含まれず，最小二乗平均値の差は-1.4 であった。この差は小さく，臨床的に重要な差ではなかった。

ITT 解析対象集団において，陰性症状，思考解体，及び不安/抑うつの下位評価尺度では，リスペリドン LAI 群と PALI palm 群における最小二乗平均値の差の 95%CI に 0 が含まれた。陽性症状及び敵意/興奮の下位評価尺度では 95%CI に 0 が含まれず，最小二乗平均値の差はそれぞれ-2.0 及び-0.7 であった。これらの差は小さく，臨床的に重要な差ではなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde980391e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-13 各評価時点における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［PPS］

	PALI palm		リスペリドン LAI				リスペリドン LAI - PALI palm			
									95% CI[a]	
	N	最小二乗平均値	N	最小二乗平均値	平均二乗誤差	誤差自由度	最小二乗平均値	SE	下限	上限
陽性症状尺度										
DAY 8	204	-1.8	206	-1.9	7.72	407	-0.2	0.27	-0.72	0.36
DAY 36	201	-5.3	207	-5.3	19.28	405	0.0	0.43	-0.87	0.84
DAY 64	183	-7.2	194	-7.7	21.97	374	-0.5	0.48	-1.44	0.46
DAY 92	166	-8.8	183	-9.4	18.61	346	-0.6	0.46	-1.49	0.33
DAY 8 LOCF	204	-1.8	206	-1.9	7.72	407	-0.2	0.27	-0.72	0.36
DAY 36 LOCF	205	-5.2	208	-5.3	19.30	410	-0.1	0.43	-0.93	0.77
DAY 64 LOCF	205	-6.7	208	-7.4	23.99	410	-0.7	0.48	-1.69	0.20
最終評価時	205	-7.8	208	-8.9	24.80	410	-1.2	0.49	-2.14	-0.21
陰性症状尺度										
DAY 8	204	-1.2	206	-0.8	5.95	407	0.4	0.24	-0.12	0.83
DAY 36	201	-3.2	207	-2.8	16.86	405	0.4	0.41	-0.43	1.17
DAY 64	183	-4.6	194	-4.2	20.20	374	0.4	0.46	-0.49	1.34
DAY 92	166	-6.1	183	-5.8	22.19	346	0.2	0.51	-0.76	1.24
DAY 8 LOCF	204	-1.2	206	-0.8	5.95	407	0.4	0.24	-0.12	0.83
DAY 36 LOCF	205	-3.1	208	-2.8	16.84	410	0.4	0.40	-0.44	1.16
DAY 64 LOCF	205	-4.3	208	-4.0	20.31	410	0.3	0.44	-0.61	1.14
最終評価時	205	-5.4	208	-5.4	23.52	410	0.0	0.48	-0.95	0.93
全般的精神症状尺度										
DAY 8	204	-2.9	206	-2.6	14.44	407	0.3	0.38	-0.47	1.02
DAY 36	201	-7.0	207	-6.9	39.36	405	0.2	0.62	-1.06	1.39
DAY 64	183	-10.0	194	-10.5	41.68	374	-0.4	0.67	-1.72	0.91
DAY 92	166	-12.6	183	-12.7	45.40	346	-0.1	0.73	-1.52	1.34
DAY 8 LOCF	204	-2.9	206	-2.6	14.44	407	0.3	0.38	-0.47	1.02
DAY 36 LOCF	205	-6.9	208	-6.8	39.34	410	0.1	0.62	-1.13	1.31
DAY 64 LOCF	205	-9.3	208	-10.1	45.27	410	-0.7	0.67	-2.05	0.56
最終評価時	205	-11.1	208	-12.0	53.71	410	-0.9	0.72	-2.30	0.55
陽性症状										
DAY 8	204	-1.9	206	-2.1	9.64	407	-0.2	0.31	-0.85	0.35
DAY 36	201	-6.0	207	-6.1	26.14	405	-0.1	0.51	-1.11	0.88
DAY 64	183	-8.4	194	-9.2	31.09	374	-0.8	0.58	-1.98	0.29
DAY 92	166	-10.6	183	-11.4	31.42	346	-0.7	0.60	-1.92	0.44
DAY 8 LOCF	204	-1.9	206	-2.1	9.64	407	-0.2	0.31	-0.85	0.35
DAY 36 LOCF	205	-5.9	208	-6.1	26.18	410	-0.2	0.50	-1.17	0.82
DAY 64 LOCF	205	-7.8	208	-8.9	33.15	410	-1.1	0.57	-2.25	-0.02
最終評価時	205	-9.3	208	-10.7	37.22	410	-1.4	0.60	-2.61	-0.24
陰性症状										
DAY 8	204	-1.3	206	-0.9	6.90	407	0.4	0.26	-0.11	0.91
DAY 36	201	-3.2	207	-2.9	18.64	405	0.3	0.43	-0.58	1.10
DAY 64	183	-4.8	194	-4.4	21.61	374	0.4	0.48	-0.53	1.36
DAY 92	166	-6.2	183	-5.8	24.76	346	0.4	0.54	-0.67	1.44
DAY 8 LOCF	204	-1.3	206	-0.9	6.90	407	0.4	0.26	-0.11	0.91
DAY 36 LOCF	205	-3.2	208	-2.9	18.62	410	0.3	0.43	-0.57	1.10
DAY 64 LOCF	205	-4.4	208	-4.2	22.36	410	0.2	0.47	-0.69	1.14
最終評価時	205	-5.5	208	-5.5	26.89	410	0.0	0.51	-0.96	1.05
思考解体										
DAY 8	204	-1.0	206	-0.9	3.81	407	0.1	0.19	-0.30	0.46
DAY 36	201	-2.8	207	-2.5	9.27	405	0.4	0.30	-0.20	0.99
DAY 64	183	-3.9	194	-3.8	10.62	374	0.0	0.34	-0.61	0.71
DAY 92	166	-4.9	183	-4.8	10.17	346	0.1	0.34	-0.58	0.77
DAY 8 LOCF	204	-1.0	206	-0.9	3.81	407	0.1	0.19	-0.30	0.46
DAY 36 LOCF	205	-2.8	208	-2.4	9.30	410	0.3	0.30	-0.24	0.94
DAY 64 LOCF	205	-3.6	208	-3.7	10.84	410	-0.1	0.32	-0.71	0.57
最終評価時	205	-4.4	208	-4.5	11.46	410	-0.1	0.33	-0.77	0.54

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde98039 1e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-13 各評価時点における Marder の分類による PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［PPS］（続き）

	PALI palm		リスペリドン LAI				リスペリドン LAI - PALI palm			
									95% CI[a]	
	N	最小二乗平均値	N	最小二乗平均値	平均二乗誤差	誤差自由度	最小二乗平均値	SE	下限	上限
敵意／興奮										
DAY 8	204	-0.9	206	-0.9	3.05	407	0.0	0.17	-0.33	0.35
DAY 36	201	-2.3	207	-2.2	5.77	405	0.1	0.24	-0.36	0.58
DAY 64	183	-2.9	194	-3.0	5.41	374	-0.1	0.24	-0.55	0.39
DAY 92	166	-3.4	183	-3.6	3.82	346	-0.3	0.21	-0.67	0.16
DAY 8 LOCF	204	-0.9	206	-0.9	3.05	407	0.0	0.17	-0.33	0.35
DAY 36 LOCF	205	-2.2	208	-2.2	5.79	410	0.1	0.24	-0.38	0.55
DAY 64 LOCF	205	-2.7	208	-2.9	6.32	410	-0.1	0.25	-0.63	0.34
最終評価時	205	-3.0	208	-3.4	5.83	410	-0.4	0.24	-0.86	0.07
不安／抑うつ										
DAY 8	204	-0.7	206	-0.5	2.86	407	0.1	0.17	-0.19	0.47
DAY 36	201	-1.2	207	-1.3	4.69	405	-0.1	0.21	-0.50	0.35
DAY 64	183	-1.9	194	-2.0	4.34	374	0.0	0.22	-0.43	0.42
DAY 92	166	-2.5	183	-2.4	4.63	346	0.1	0.23	-0.32	0.59
DAY 8 LOCF	204	-0.7	206	-0.5	2.86	407	0.1	0.17	-0.19	0.47
DAY 36 LOCF	205	-1.2	208	-1.3	4.66	410	-0.1	0.21	-0.51	0.33
DAY 64 LOCF	205	-1.8	208	-1.9	4.61	410	-0.1	0.21	-0.49	0.34
最終評価時	205	-2.1	208	-2.2	5.20	410	-0.1	0.22	-0.54	0.34

a：投与群を因子とした ANCOVA モデルにおいて投与群間に差がないことを確認する検定，（タイプ III 平方和）に基づく。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Attachment 3.6.3

JEDI_DEV00 \ 0900fde980391e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-14 最終評価時（LOCF）における Marder の分類による
PANSS 下位評価尺度のベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm (N=228)	リスペリドン LAI (N=218)
陽性症状		
ベースライン平均スコア（SD）	26.7(6.27)	27.2(5.95)
平均変化量（SD）	-8.2(7.51)	-10.4(7.25)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-2.0(0.61)
95% CI		(-3.18;-0.78)
陰性症状		
ベースライン平均スコア（SD）	22.1(7.09)	22.9(7.39)
平均変化量（SD）	-4.6(6.74)	-5.4(5.99)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.4(0.52)
95% CI		(-1.43;0.61)
思考解体		
ベースライン平均スコア（SD）	16.4(4.61)	16.8(4.70)
平均変化量（SD）	-3.7(4.43)	-4.4(4.33)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.5(0.36)
95% CI		(-1.22;0.18)
敵意／興奮		
ベースライン平均スコア（SD）	9.1(4.03)	8.8(3.82)
平均変化量（SD）	-2.7(4.13)	-3.2(3.80)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.7(0.28)
95% CI		(-1.29;-0.17)
不安／抑うつ		
ベースライン平均スコア（SD）	8.1(3.11)	8.5(3.06)
平均変化量（SD）	-1.8(3.04)	-2.2(3.33)
最小二乗平均値の差（SE）[a,b]		-0.2(0.23)
95% CI		(-0.67;0.25)

a：投与群を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルに基づく。
b：リスペリドン LAI から PALI palm を引いた差。
注：スコアの負の変化量は改善を示す。
　Marder 基準に基づく下位評価尺度。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 33

JEDI_DEV00\0900fde98039 1e17\1.30\2012-07-03 16:39

f)　PANSS レスポンダー

PANSS 総スコアのベースラインからの改善（減少）が 30%以上であった被験者をレスポンダーと定義した。

PPS において，レスポンダーにおける PALI palm のリスペリドン LAI に対する相対リスクの点推定値（95%CI）は 0.9（0.81, 1.01）であった。PANSS 総スコアのベースラインからの減少が 20%以上及び 50%以上であった被験者をレスポンダーとして解析した場合，点推定値（95%CI）はそれぞれ 1.0（0.87, 1.04）及び 0.8（0.69, 1.02）であった。

ITT 解析対象集団において，レスポンダーにおける PALI palm のリスペリドン LAI に対する相対リスクの点推定値（95%CI）は 0.9 （0.76, 0.97）であった。PANSS 総スコアのベースラインからの減少が 20%以上及び 50%以上であった被験者をレスポンダーとして解析した場合，点推定値（95%CI）はそれぞれ 0.9（0.82, 1.00）及び 0.8（0.64, 0.96）であった。

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 12.0 を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 12.0 で和訳した。有害事象の解析は，Treatment Emergent Adverse Event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.21.2-15 に示す。

全体での有害事象の発現割合は，PALI palm 群（73.4%）とリスペリドン LAI 群（74.9%）で同程度であった。

表 2.7.6.21.2-15 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=229) n(%)	リスペリドン LAI (N=223) n(%)	合計 (N=452) n(%)
有害事象	168 (73.4)	167 (74.9)	335 (74.1)
1 件以上の重篤な有害事象	3 (1.3)	8 (3.6)	11 (2.4)
投与中止に至った有害事象	8 (3.5)	9 (4.0)	17 (3.8)
死亡に至った有害事象	0	1 (0.4)	1 (0.2)

参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 34

最も多く発現した有害事象は，アカシジア（PALI palm 群 13%，リスペリドン LAI 群 20%），振戦（それぞれ，10%及び 18%）及び不眠症（それぞれ，18%及び 13%）であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.21.2-16 に示す。

大多数の有害事象の重症度は軽度又は中等度であり，両投与群に同程度の割合で発現した。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 （MedDRA/J V12.0） SOC PT	PALI palm (N=229) 計 n (%)	重症度 軽度	中等度	高度	リスペリドン LAI (N=223) 計 n (%)	重症度 軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	168 (73.4)				167 (74.9)			
血液およびリンパ系障害	0				1 (0.4)	1	0	0
貧血	0				1 (0.4)	1	0	0
心臓障害	8 (3.5)	8	0	0	6 (2.7)	5	1	0
不整脈	1 (0.4)	1	0	0	0			
徐脈	1 (0.4)	1	0	0	0			
動悸	1 (0.4)	1	0	0	0			
洞性徐脈	0				1 (0.4)	1	0	0
洞性頻脈	1 (0.4)	1	0	0	0			
上室性期外収縮	0				1 (0.4)	1	0	0
頻脈	4 (1.7)	4	0	0	4 (1.8)	3	1	0
耳および迷路障害	1 (0.4)	2	0	0	1 (0.4)	0	1	0
外耳痛	1 (0.4)	1	0	0	0			
耳鳴	1 (0.4)	1	0	0	0			
鼓膜穿孔	0				1 (0.4)	0	1	0
内分泌障害	1 (0.4)	0	1	0	5 (2.2)	1	1	3
高プロラクチン血症	1 (0.4)	0	1	0	5 (2.2)	1	1	3
眼障害	10 (4.4)	9	1	0	9 (4.0)	8	2	0
眼瞼痙攣	0				2 (0.9)	1	1	0
眼乾燥	1 (0.4)	1	0	0	0			
眼の知覚低下	2 (0.9)	2	0	0	0			
眼球回転発作	4 (1.7)	3	1	0	5 (2.2)	4	1	0
霧視	3 (1.3)	3	0	0	3 (1.3)	3	0	0
胃腸障害	43 (19)	36	9	3	39 (17)	36	9	1
腹部膨満	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.4)	1	0	0
上腹部痛	0				1 (0.4)	1	0	0
便秘	17 (7.4)	15	2	0	12 (5.4)	10	2	0
下痢	6 (2.6)	5	1	0	5 (2.2)	3	2	0
消化不良	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.4)	1	0	0
胃炎	1 (0.4)	1	0	0	0			
胃腸障害	1 (0.4)	0	0	1	0			
歯肉痛	1 (0.4)	1	0	0	0			
歯肉炎	1 (0.4)	0	1	0	0			
口の感覚鈍麻	0				1 (0.4)	1	0	0
悪心	8 (3.5)	6	1	1	10 (4.5)	7	2	1
流涎過多	7 (3.1)	6	1	0	8 (3.6)	8	0	0
歯痛	2 (0.9)	2	0	0	3 (1.3)	2	1	0
嘔吐	2 (0.9)	0	1	1	4 (1.8)	2	2	0
全身障害および投与局所様態	26 (11)	21	7	1	16 (7.2)	11	6	0
無力症	10 (4.4)	7	3	0	8 (3.6)	5	3	0
胸部不快感	2 (0.9)	2	0	0	0			
胸痛	2 (0.9)	1	1	0	0			
疲労	0				1 (0.4)	0	1	0
歩行障害	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.3)	3	0	0
注射部位硬結	2 (0.9)	2	0	0	0			
注射部位疼痛	6 (2.6)	5	0	1	1 (0.4)	1	0	0
注射部位腫脹	4 (1.7)	3	1	0	0			
易刺激性	2 (0.9)	0	2	0	3 (1.3)	1	2	0
末梢性浮腫	0				1 (0.4)	1	0	0
肝胆道系障害	3 (1.3)	2	1	0	3 (1.3)	2	1	0
胆嚢炎	1 (0.4)	0	1	0	0			
肝機能異常	2 (0.9)	2	0	0	3 (1.3)	2	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde98039 1e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2 -16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 （MedDRA/J V12.0） SOC PT	PALI palm (N=229) 計 n (%)	重症度 軽度	中等度	高度	リスペリドン LAI (N=223) 計 n (%)	重症度 軽度	中等度	高度
感染症および寄生虫症	31 (14)	25	6	0	23 (10)	17	7	0
胃腸炎	1 (0.4)	0	1	0	0			
胃腸感染	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.4)	0	1	0
鼻咽頭炎	8 (3.5)	8	0	0	7 (3.1)	6	1	0
咽頭炎	0				1 (0.4)	1	0	0
鼻炎	0				1 (0.4)	0	1	0
足部白癬	2 (0.9)	2	0	0	0			
上気道感染	18 (7.9)	14	4	0	13 (5.8)	10	3	0
尿路感染	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	1	1	0	6 (2.7)	2	2	2
異物による損傷	0				1 (0.4)	1	0	0
頭部損傷	0				1 (0.4)	0	1	0
四肢損傷	1 (0.4)	0	1	0	0			
腰椎骨折	0				1 (0.4)	0	0	1
過量投与	0				1 (0.4)	0	1	0
交通事故	0				1 (0.4)	0	0	1
皮膚損傷	1 (0.4)	1	0	0	0			
皮膚裂傷	0				1 (0.4)	1	0	0
臨床検査	32 (14)	33	6	3	22 (9.9)	13	13	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.7)	4	0	0	0			
血中コレステロール増加	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1	0	0	2 (0.9)	2	0	0
血中インスリン減少	2 (0.9)	1	1	0	2 (0.9)	0	2	0
血中インスリン増加	2 (0.9)	1	0	1	0			
血中プロラクチン増加	17 (7.4)	11	5	1	12 (5.4)	4	6	2
血中トリグリセリド増加	2 (0.9)	2	0	0	1 (0.4)	1	0	0
尿中血陽性	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	0	1	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	0				1 (0.4)	1	0	0
心電図異常	1 (0.4)	1	0	0	2 (0.9)	1	1	0
心電図低電位	0				1 (0.4)	1	0	0
心拍数減少	1 (0.4)	1	0	0	0			
心拍数増加	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	0	1	0
肝酵素異常	1 (0.4)	1	0	0	0			
好中球数増加	0				1 (0.4)	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	1	0	0	0			
体重増加	3 (1.3)	3	0	0	2 (0.9)	0	2	0
白血球数減少	3 (1.3)	2	0	1	1 (0.4)	1	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.4)	1	0	0	0			
代謝および栄養障害	10 (4.4)	9	1	0	9 (4.0)	4	5	0
食欲減退	5 (2.2)	5	0	0	4 (1.8)	0	4	0
高インスリン血症	0				2 (0.9)	1	1	0
高脂血症	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0
低カリウム血症	0				1 (0.4)	1	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.4)	0	1	0	0			
食欲亢進	3 (1.3)	3	0	0	1 (0.4)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	16 (7.0)	13	2	1	23 (10)	23	2	0
関節強直	1 (0.4)	0	0	1	0			
関節硬直	4 (1.7)	3	1	0	6 (2.7)	5	1	0
運動性低下	0				1 (0.4)	1	0	0
筋固縮	0				1 (0.4)	0	1	0
筋緊張	0				1 (0.4)	1	0	0
筋骨格硬直	10 (4.4)	9	1	0	16 (7.2)	16	0	0
四肢痛	1 (0.4)	1	0	0	0			

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde980391e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 （MedDRA/J V12.0） SOC PT	PALI palm (N=229) 計 n (%)	重症度 軽度	中等度	高度	リスペリドン LAI (N=223) 計 n (%)	重症度 軽度	中等度	高度
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0				1 (0.4)	0	1	0
子宮平滑筋腫	0				1 (0.4)	0	1	0
神経系障害	95 (41)	121	24	2	113 (51)	134	27	5
アカシジア	30 (13)	21	8	1	44 (20)	33	9	2
意識変容状態	0				1 (0.4)	0	0	1
失行症	1 (0.4)	1	0	0	0			
運動緩慢	16 (7.0)	14	2	0	9 (4.0)	9	0	0
脳梗塞	1 (0.4)	0	1	0	0			
痙攣	0				1 (0.4)	0	0	1
意識レベルの低下	1 (0.4)	1	0	0	2 (0.9)	2	0	0
浮動性めまい	11 (4.8)	11	0	0	7 (3.1)	6	1	0
構語障害	0				2 (0.9)	2	0	0
ジスキネジー	9 (3.9)	9	0	0	8 (3.6)	7	1	0
ジストニー	1 (0.4)	1	0	0	3 (1.3)	1	2	0
頭部動揺	0				2 (0.9)	2	0	0
頭痛	6 (2.6)	6	0	0	5 (2.2)	3	2	0
過眠症	0				1 (0.4)	0	1	0
筋緊張亢進	10 (4.4)	7	3	0	8 (3.6)	4	3	1
運動低下	0				1 (0.4)	0	1	0
仮面状顔貌	6 (2.6)	6	0	0	5 (2.2)	5	0	0
記憶障害	0				1 (0.4)	1	0	0
運動障害	3 (1.3)	3	0	0	3 (1.3)	3	0	0
ミオトニー	1 (0.4)	1	0	0	0			
口下顎ジストニー	4 (1.7)	3	1	0	4 (1.8)	3	1	0
パーキンソン歩行	7 (3.1)	7	0	0	6 (2.7)	6	0	0
パーキンソニズム	0				1 (0.4)	1	0	0
睡眠の質低下	4 (1.7)	3	1	0	4 (1.8)	4	0	0
精神運動亢進	0				1 (0.4)	1	0	0
傾眠	11 (4.8)	6	4	1	6 (2.7)	5	1	0
失神	0				1 (0.4)	1	0	0
遅発性ジスキネジー	1 (0.4)	1	0	0	0			
振戦	24 (10)	20	4	0	40 (18)	35	5	0
精神障害	67 (29)	54	28	1	63 (28)	52	21	2
激越	5 (2.2)	1	4	0	2 (0.9)	1	1	0
不安	10 (4.4)	6	4	0	13 (5.8)	9	4	0
自殺既遂	0				1 (0.4)	0	0	1
抑うつ気分	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	0	1	0
うつ病	0				1 (0.4)	0	1	0
睡眠異常	3 (1.3)	3	0	0	0			
感情的苦悩	0				1 (0.4)	1	0	0
せっかち	0				2 (0.9)	1	1	0
衝動行為	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.4)	1	0	0
不眠症	41 (18)	29	12	0	30 (13)	22	7	1
精神症状	3 (1.3)	0	2	1	0			
精神運動制止遅滞	1 (0.4)	0	1	0	0			
落ち着きのなさ	16 (7.0)	14	2	0	22 (9.9)	16	6	0
統合失調症	1 (0.4)	0	1	0	0			
思考異常	1 (0.4)	0	1	0	0			
トランス	0				1 (0.4)	1	0	0
腎および尿路障害	4 (1.7)	3	1	0	3 (1.3)	2	2	0
排尿困難	3 (1.3)	3	0	0	1 (0.4)	1	0	0
水腎症	0				1 (0.4)	0	1	0
腎結石症	0				1 (0.4)	0	1	0
頻尿	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.4)	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-16 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 （MedDRA/J V12.0） SOC PT	PALI palm (N=229) 計 n (%)	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	リスペリドン LAI (N=223) 計 n (%)	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
生殖系および乳房障害	13 (5.7)	11	2	0	8 (3.6)	5	4	0
無月経	0				3 (1.3)	0	3	0
乳汁漏出無月経症候群	0				1 (0.4)	1	0	0
月経困難症	1 (0.4)	1	0	0	0			
乳汁漏出症	1 (0.4)	0	1	0	0			
乳汁分泌障害	1 (0.4)	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0
月経過多	2 (0.9)	1	1	0	0			
月経障害	5 (2.2)	5	0	0	1 (0.4)	1	0	0
月経遅延	3 (1.3)	3	0	0	3 (1.3)	2	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.3)	3	0	0	3 (1.3)	5	0	0
咳嗽	2 (0.9)	2	0	0	3 (1.3)	3	0	0
喀血	1 (0.4)	1	0	0	0			
口腔咽頭不快感	0				1 (0.4)	1	0	0
鼻漏	0				1 (0.4)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (2.6)	5	1	0	3 (1.3)	3	0	0
脱毛症	1 (0.4)	1	0	0	0			
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	1	0	0	0			
そう痒症	1 (0.4)	1	0	0	0			
発疹	1 (0.4)	0	1	0	1 (0.4)	1	0	0
皮膚灼熱感	1 (0.4)	1	0	0	0			
皮膚しわ	1 (0.4)	1	0	0	2 (0.9)	2	0	0
社会環境	0				1 (0.4)	1	0	0
患者による治療拒否	0				1 (0.4)	1	0	0
血管障害	2 (0.9)	2	0	0	3 (1.3)	2	1	0
高血圧	1 (0.4)	1	0	0	2 (0.9)	1	1	0
低血圧	0				1 (0.4)	1	0	0
起立性低血圧	1 (0.4)	1	0	0	0			

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が複数発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.1

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

本治験期間中，PALI palm 群では死亡例は認められず，リスペリドン LAI 群では 1 例が自殺既遂により死亡した。

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.21.2-17 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は，PALI palm 群（1.3%）の方がリスペリドン LAI 群（3.6%）よりも低かった。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-17 重篤な有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 （MedDRA/J V12.0） SOC PT	PALI palm (N=229) n(%)	リスペリドン LAI (N=223) n(%)
重篤な有害事象発現例数	3 (1.3)	8 (3.6)
胃腸障害	0	1 (0.4)
悪心	0	1 (0.4)
嘔吐	0	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (1.3)
腰椎骨折	0	1 (0.4)
過量投与	0	1 (0.4)
交通事故	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)	1 (0.4)
脳梗塞	1 (0.4)	0
痙攣	0	1 (0.4)
精神障害	2 (0.9)	1 (0.4)
自殺既遂	0	1 (0.4)
精神症状	1 (0.4)	0
統合失調症	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.4)
水腎症	0	1 (0.4)
腎結石症	0	1 (0.4)
社会環境	0	1 (0.4)
患者による治療拒否	0	1 (0.4)

参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 37

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.21.2-18 に示し，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.21.2-19 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は，PALI palm 群で 3.5%，リスペリドン LAI 群で 4.0% であり，両投与群で同程度であった。

投与中止に至った有害事象の約 4 分の 1 は中止時に未回復であった。その内訳は PALI palm 群で不眠症，易刺激性，消化不良及び精神症状，リスペリドン LAI 群でアカシジア及びジスキネジーであった。

JEDI_DEV00\ 0900fde98039 1e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-18 投与中止に至った有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 （MedDRA/J V12.0） SOC PT	PALI palm (N=229) n(%)	リスペリドン LAI (N=223) n(%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	8 (3.5)	9 (4.0)
内分泌障害	0	1 (0.4)
高プロラクチン血症	0	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)	1 (0.4)
消化不良	1 (0.4)	0
悪心	0	1 (0.4)
嘔吐	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	2 (0.9)	2 (0.9)
易刺激性	2 (0.9)	2 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.4)
交通事故	0	1 (0.4)
臨床検査	1 (0.4)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0
神経系障害	1 (0.4)	3 (1.3)
アカシジア	0	1 (0.4)
脳梗塞	1 (0.4)	0
痙攣	0	1 (0.4)
ジスキネジー	0	1 (0.4)
精神障害	4 (1.7)	2 (0.9)
不安	0	1 (0.4)
自殺既遂	0	1 (0.4)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)
精神症状	2 (0.9)	0
統合失調症	1 (0.4)	0
社会環境	0	1 (0.4)
患者による治療拒否	0	1 (0.4)

注：被験者番号 300472（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）及び被験者番号 300473（高プロラクチン血症）は最後の来院時に中止した。2 例とも治験薬投与をすべて受けており完了例とされた。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 38

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-19 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

投与群：PALI palm

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V12.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量（mg eq.）[b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
300016	43	男	アジア系	脳梗塞	19	22	<100>	中等度	重篤	関連なし	回復
300090	24	男	アジア系	易刺激性	20	2	<100>	中等度	非重篤	多分なし	回復
300104	26	女	アジア系	不眠症	78	-	<100>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
				易刺激性	78	-	<100>	中等度	非重篤	可能性小	未回復
300225	19	女	アジア系	統合失調症	15	29	<100>	中等度	重篤	可能性小	回復
300387	34	男	アジア系	消化不良	25	-	<100>	中等度	非重篤	可能性大	未回復
300389	37	男	アジア系	精神症状	95	219	<150>	高度	重篤	多分なし	回復
300472	29	女	アジア系	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	92	不明	<100>	軽度	非重篤	可能性大	不明
300509	33	男	アジア系	精神症状	4	-	<150>	中等度	非重篤	可能性小	未回復

投与群：リスペリドン LAI

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V12.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量（mg）[b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
300094	25	男	アジア系	悪心	3	24	<0>	高度	重篤	可能性大	回復
				嘔吐	16	11	<25>	中等度	重篤	可能性大	回復
300100	40	男	アジア系	痙攣	12	3	<25>	高度	重篤	可能性小	回復
300159	26	男	アジア系	易刺激性	18	6	<25>	中等度	非重篤	可能性小	回復
300206	20	女	アジア系	易刺激性	26	5	<25>	中等度	非重篤	可能性小	回復
				不眠症	22	12	25	高度	非重篤	可能性小	回復
				アカシジア	16	-	<25>	高度	非重篤	ほぼ確実	未回復
				不安	22	9	25	中等度	非重篤	可能性小	回復
300243	23	女	アジア系	ジスキネジー	64	-	25	中等度	非重篤	可能性小	未回復
300253	25	男	アジア系	交通事故	91	77	<37.5>	高度	重篤	多分なし	回復
300278	21	女	アジア系	自殺既遂	62	1	<37.5>	高度	重篤	多分なし	死亡
300393	35	男	アジア系	患者による治療拒否	66	212	<50>	軽度	重篤	関連なし	回復
300473	28	女	アジア系	高プロラクチン血症	92	-	<25>	軽度	非重篤	可能性大	不明

a：治験日 Day 1 からの日数を示した。
b：被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と有害事象の発現が同日の場合には<>を付さなかった。
c：治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.6（人種，継続期間，重症度，重篤/非重篤は Attachment 4.5 より）

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液生化学検査及び血液学的検査値において，最終評価時のベースラインからの平均変化量には注目すべき変化は認められなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）を表 2.7.6.21.2-20 に，プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）を表 2.7.6.21.2-21 に示す。

両投与群において，ベースライン時のプロラクチン値（平均値）は男性被験者［>700 μIU/mL（33 ng/mL）］及び女性被験者［>1400 μIU/mL（66 ng/mL）］のいずれにおいても基準値を上回っていた。

両投与群において，男女被験者とも最終評価時にプロラクチン値（平均値）のベースラインからの上昇が認められた。

最終評価時におけるプロラクチン値のベースラインからの平均変化量は，PALI palm 群で女性被験者が 660.1 μIU/mL（31.1 ng/mL），男性被験者が 208.1 μIU/mL（9.8 ng/mL），リスペリドン LAI 群では女性被験者が 798.2 μIU/mL（37.7 ng/mL），男性被験者が 173.8 μIU/mL（8.2 ng/mL）であり，いずれの群も女性被験者が男性被験者に比べ有意に大きかった。

最終評価時に基準値上限を超えるプロラクチン値上昇の発現割合は，男女とも PALI palm 群がリスペリドン LAI 群より低かった。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-20 プロラクチン値の平均値及び平均変化量の推移（男女別）［安全性の解析対象集団］

							ベースライン		ベースラインからの変化量					
性別：男性	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (μIU/mL)														
PALI palm														
ベースライン	87	773.8	843.76	610.6	17	5674								
DAY 92	76	1031.1	732.97	883.9	153	4240	823.0 (881.56)	76	208.1	100.60	876.98	212.0	-4636	2254
最終評価時	76	1031.1	732.97	883.9	153	4240	823.0 (881.56)	76	208.1	100.60	876.98	212.0	-4636	2254
リスペリドン LAI														
ベースライン	92	801.1	833.95	571.3	6	4855								
DAY 92	80	1008.5	610.34	925.8	28	3035	840.1 (856.38)	78	173.8	110.64	977.16	171.7	-4106	2675
最終評価時	80	1008.5	610.34	925.8	28	3035	840.1 (856.38)	78	173.8	110.64	977.16	171.7	-4106	2675

							ベースライン		ベースラインからの変化量					
性別：女性	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	平均値 (SD)	N	平均値	SE	SD	中央値	最小値	最大値
プロラクチン (μIU/mL)														
PALI palm														
ベースライン	140	1739.1	1550.30	1402.9	26	6290								
DAY 92	120	2384.1	1627.03	1958.0	89	11361	1727.5 (1570.54)	119	660.1	178.87	1951.29	476.6	-4653	8832
最終評価時	120	2384.1	1627.03	1958.0	89	11361	1727.5 (1570.54)	119	660.1	178.87	1951.29	476.6	-4653	8832
リスペリドン LAI														
ベースライン	128	1460.0	1352.36	1081.9	63	5830								
DAY 92	103	2237.7	1502.52	1878.3	113	7049	1439.5 (1359.47)	103	798.2	183.80	1865.39	580.9	-4221	5996
最終評価時	103	2237.7	1502.52	1878.3	113	7049	1439.5 (1359.47)	103	798.2	183.80	1865.39	580.9	-4221	5996

参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Attachment 5.6

表 2.7.6.21.2-21 プロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）
［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=229) n (%)	リスペリドン LAI (N=223) n (%)
プロラクチン	196	183
女性	120	103
高値	30 (25)	30 (29)
低値	0	0
男性	76	80
高値	17 (22)	24 (30)
低値	0	0

高値＝ベースライン値が基準値上限以下であり，かつベースライン後の値が基準値上限を上回る。
低値＝ベースライン値が基準値下限以上であり，かつベースライン後の値が基準値下限を下回る。
注：発現割合は，男性又は女性被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 48

c) 個々の被験者における変化

有害事象として認められた臨床検査の異常所見は，いずれの投与群も少なかった。臨床検査の個々の検査項目に関連する有害事象の発現は少なく，血中プロラクチン増加を除き，ほとんどの検査項目では各投与群 5 例以下であった。

これらの有害事象の発現割合について両投与群の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

両投与群において被験者の 2%に認められた血小板数の異常低値を除き，各投与群において治験薬投与後に異常値が認められた被験者は少なかった（1%以下）。

PALI palm 群の 1 例（被験者番号 300373）に，治験薬投与後に ALT の異常高値が認められた。同被験者の ALT 値は，スクリーニング時の 15 U/L から最終評価時の 341 U/L に増加した。

リスペリドン LAI 群の 1 例（被験者番号 300229）に，治験薬投与後に総ビリルビンの異常高値が認められた。同被験者の総ビリルビン値は，スクリーニング時の 17.8 μmol/L（基準値：0～20.5 μmol/L）から最終評価時の 134 μmol/L に増加した。ALT 及び AST 値はベースライン時及び最終評価時のいずれにおいても基準値内であった。

治験薬投与後の血糖値の異常高値は認められなかった。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

3) その他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

バイタルサイン値の最終評価時におけるベースラインからの平均変化量は小さく，両投与群間で同程度であり，臨床的に注目すべき変化は認められなかった。

② 個々の臨床的に重要な異常

基準値を下回る立位又は仰臥位脈拍数は認められなかった。基準値を上回る立位又は仰臥位脈拍数が認められた被験者の割合は低く（6%未満），両投与群間で同程度であった。

基準値から逸脱した立位又は仰臥位収縮期血圧が認められた被験者の割合は低く（8%未満），両投与群間で同程度であった。基準値から逸脱した立位又は仰臥位拡張期血圧が認められた被験者は 両投与群とも少なかった（2%未満）。

非重篤な有害事象として心拍数減少が PALI palm 群に 1 例認められ，心拍数増加が各投与群に 1 例ずつ認められた。これらの有害事象を除き，基準値から逸脱したバイタルサイン値の大多数は有害事象としては認められなかった。

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

非盲検期におけるバイタルサイン測定値に基づく起立性低血圧は認められなかった。

④ 体重及び BMI

ベースラインから最終評価時にかけて，両投与群において平均体重（1.5 kg），平均 BMI（0.6 kg/m^2）及び平均ウエスト周囲径（1.4～2.1 cm）の同程度の増加がみられた。

ベースライン時に BMI が正常，過体重又は肥満であった被験者における体重の平均変化量も両投与群で同様であった。

ベースライン時に BMI が正常な被験者は，過体重であった被験者に比べ体重の平均増加量が大きく，肥満被験者では平均体重が減少した。

ベースライン時に BMI が正常な被験者では，最終評価時における体重のベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で 1.75（2.930）kg，リスペリドン LAI 群で 1.64（2.924）kg であった。

ベースライン時に過体重であった被験者では，最終評価時における体重のベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で 1.28（3.203）kg，リスペリドン LAI 群で 1.35（3.944）kg であった。

ベースライン時に肥満であった被験者では，最終評価時における体重のベースラインからの平均変化量（SD）は，PALI palm 群で-0.17（4.218）kg，リスペリドン LAI 群で-0.05（3.468）kg であった。

JEDI_DEV00\ 0900fde98039e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

最終評価時にベースライン時から 7%以上の体重増加がみられた被験者の割合は，PALI palm 群（15.5%）とリスペリドン LAI 群（17.3%）で同様であった。

有害事象として認められた体重増加の発現割合は低く，PALI palm 群（1.3%）とリスペリドン LAI 群（0.9%）で同様であった。

全体での平均体重及び平均 BMI の増加と整合して，両投与群ともに BMI が正常な被験者の割合がわずかに減少し，BMI 区分が過体重又は肥満であった被験者の割合がわずかに増加した。

ベースライン時に BMI が正常な被験者のうち，最終評価時に BMI 区分が過体重となった被験者の割合は，PALI palm 群で 6.8%，リスペリドン LAI 群で 8.5%であったが，最終評価時に BMI 区分が肥満であった被験者はいなかった。

b) 心電図

① 記録されたパラメータ

各心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 間隔及び QT 間隔）において，最終評価時における投与前値からの平均変化量に臨床的に注目すべき変化は認められなかった。

治験薬投与後の基準値から逸脱した QT 間隔はみられなかった。基準値から逸脱した PR 間隔及び QRS 間隔の発現割合は両投与群とも極めて低かった。

心電図所見の異常に関連する有害事象の発現割合は両投与群とも低かった（事象ごとに 1～2 例）。

② 補正 QT 間隔

補正 QT 間隔［Bazett 補正値（QTcB）/QTcF］において，最終評価時における投与前値からの平均変化量に臨床的に注目すべき変化は認められなかった。最終評価時における QTcB の平均変化量は PALI palm 群（170 例）で 2.4 ms，リスペリドン LAI 群（171 例）で 1.5 ms であった。最終評価時における QTcF の平均変化量は，PALI palm 群（27 例）で 7.6 ms，リスペリドン LAI 群（21 例）で 1.0 ms であった。

QTcB の投与前平均値は基準値内であったが，投与後の最大値が 450 ms 超 480 ms 以下の被験者は PALI palm 群及びリスペリドン LAI 群に各 1 例認められた。 QTcB の投与前平均値は基準値内であったが，投与後の最大値が 500 ms を超える被験者は PALI palm 群に 1 例（被験者番号 300381）認められた。同被験者の QTcB の投与前平均値は 411.5 ms であり，治験完了時に 519 ms であった。同被験者には有害事象は認められなかった。

QTcB の投与前平均値が 450 ms 超 480 ms 以下で，投与後の最大値が 480 ms 超 500 ms 以下の被験者はリスペリドン LAI 群に 1 例認められた。

有害事象としての QT 間隔の異常が認められた被験者はいなかった。

QTcB 間隔の最大延長が 30～60 ms であった被験者の割合は両投与群とも約 5%であった。60 ms を超える QTcB 間隔の最大延長が 3 例（PALI palm 群 2 例，リスペリドン LAI 群 1 例）に認められた。30～60 ms の QTcF 間隔の最大延長が PALI palm 群の 1 例に認められた。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

c) 注射部位の評価

① 治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射部位の評価を表 2.7.6.21.2-22 に示す。

注射部位の局所忍容性は概して良好であった。両投与群とも硬結，腫脹及び発赤の発現割合は12%未満であり，重症度は概して軽度であった。なお，硬結は PALI palm 群でリスペリドン LAI 群より多く認められた。

治験担当医師の評価では，注射部位疼痛は治験薬初回投与約 30 分後に認められ（注射部位の評価は各治験薬投与の約 30 分後から開始），その割合は PALI palm 群（30%）とリスペリドン LAI 群（36%）で同程度であり，重症度は概して軽度であった。注射部位疼痛の発現割合は，評価時点を通じて両投与群ともに大きな変化はみられなかった。

注射部位に関連する有害事象の発現割合は低かったが，PALI palm 群の方がリスペリドン LAI 群よりもやや高かった（注射部位硬結：0.9%対 0%，注射部位疼痛：2.6%対 0.4%，注射部位腫脹 1.7%対 0%）。重篤な有害事象はなく，投与中止に至った事象もなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-22 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］

	PALI palm (N=229) n (%)	リスペリドン LAI (N=223) n (%)
発赤		
Day 1	228	0
なし	211 (92.5)	0
軽度	17 (7.5)	0
Day 8	220	218
なし	202 (91.8)	208 (95.4)
軽度	18 (8.2)	10 (4.6)
Day 22	0	211
なし	0	200 (94.8)
軽度	0	11 (5.2)
Day 36	198	208
なし	186 (93.9)	198 (95.2)
軽度	12 (6.1)	10 (4.8)
Day 50	0	199
なし	0	185 (93.0)
軽度	0	14 (7.0)
Day 64	173	191
なし	164 (94.8)	175 (91.6)
軽度	9 (5.2)	16 (8.4)
Day 78	0	188
なし	0	179 (95.2)
軽度	0	9 (4.8)
疼痛		
Day 1	228	0
なし	159 (69.7)	0
軽度	65 (28.5)	0
中等度	4 (1.8)	0
Day 8	220	218
なし	152 (69.1)	140 (64.2)
軽度	65 (29.5)	78 (35.8)
中等度	3 (1.4)	0
Day 22	0	211
なし	0	137 (64.9)
軽度	0	72 (34.1)
中等度	0	2 (0.9)
Day 36	198	208
なし	133 (67.2)	137 (65.9)
軽度	60 (30.3)	69 (33.2)
中等度	5 (2.5)	2 (1.0)
Day 50	0	199
なし	0	129 (64.8)
軽度	0	67 (33.7)
中等度	0	3 (1.5)
Day 64	172	191
なし	108 (62.8)	130 (68.1)
軽度	58 (33.7)	58 (30.4)
中等度	6 (3.5)	3 (1.6)
Day 78	0	188
なし	0	131 (69.7)
軽度	0	54 (28.7)
中等度	0	3 (1.6)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde980391e17\ 1.30\ 2012-07-03 16:39

表 2.7.6.21.2-22 治験担当医師による注射部位の評価［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm (N=229) n (%)	リスペリドン LAI (N=223) n (%)
腫脹		
Day 1	228	0
なし	202 (88.6)	0
軽度	25 (11.0)	0
中等度	1 (0.4)	0
Day 8	220	218
なし	201 (91.4)	213 (97.7)
軽度	18 (8.2)	5 (2.3)
中等度	1 (0.5)	0
Day 22	0	211
なし	0	204 (96.7)
軽度	0	7 (3.3)
Day 36	198	208
なし	185 (93.4)	199 (95.7)
軽度	12 (6.1)	9 (4.3)
中等度	1 (0.5)	0
Day 50	0	199
なし	0	188 (94.5)
軽度	0	11 (5.5)
Day 64	173	191
なし	157 (90.8)	180 (94.2)
軽度	16 (9.2)	11 (5.8)
Day 78	0	188
なし	0	176 (93.6)
軽度	0	12 (6.4)
硬結		
Day 1	228	0
なし	211 (92.5)	0
軽度	16 (7.0)	0
中等度	1 (0.4)	0
Day 8	220	218
なし	198 (90.0)	218 (100.0)
軽度	21 (9.5)	0
中等度	1 (0.5)	0
Day 22	0	211
なし	0	208 (98.6)
軽度	0	3 (1.4)
Day 36	198	208
なし	186 (93.9)	207 (99.5)
軽度	11 (5.6)	1 (0.5)
中等度	1 (0.5)	0
Day 50	0	199
なし	0	195 (98.0)
軽度	0	4 (2.0)
Day 64	173	191
なし	158 (91.3)	191 (100.0)
軽度	14 (8.1)	0
中等度	1 (0.6)	0
Day 78	0	188
なし	0	185 (98.4)
軽度	0	3 (1.6)

注：発現割合は，各来院の被験者数を分母として算出した。
　来院の許容範囲は設定していない。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 56

② 被験者による注射時の疼痛の評価

被験者による注射時の疼痛の評価を表 2.7.6.21.2-23 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde98039 1e17 \ 1.30 \ 2012-07-03 16:39

被験者が VAS を用いて，注射部位疼痛の強度を評価した。注射部位疼痛の平均強度は評価時点を通じて大きな変化はなかった。一方，注射時の疼痛の平均強度は両投与群とも時間の経過とともにおおむね低下した。

表 2.7.6.21.2-23 被験者による注射時の疼痛の評価

	N	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
注射時の疼痛(mm)						
PALI palm						
Day 1	228	21.9	19.03	20	0	100
Day 8	219	21.3	18.66	20	0	90
Day 36	198	19.0	16.36	20	0	95
Day 64	173	19.0	18.49	15	0	90
リスペリドン LAI						
DAY 8	218	20.3	17.90	18	0	90
DAY 22	210	20.1	18.41	17	0	90
DAY 36	208	19.0	16.56	20	0	80
DAY 50	199	18.6	17.15	17	0	100
DAY 64	191	18.1	16.36	17	0	80
DAY 78	188	15.8	15.63	12	0	76

注：来院の許容範囲は設定していない。
　スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
参照元：5.3.5.1.9　R092670-PSY-3008 試験　治験総括報告書　Table 57

2.7.6.21.3　結論

統合失調症の成人患者を対象とした有効性の主要評価において，非盲検期における PALI palm 可変用量 50～150 mg eq.の筋肉内投与は，リスペリドン経口剤の補充投与を行う可変用量 25～50 mg のリスペリドン LAI と同様に有効であることが示された。PALI palm の筋肉内投与は概して安全で忍容性が良好であり，新たな安全性の問題は見いだされなかった。

JEDI_DEV00\0900fde980391e17\1.30\2012-07-03 16:39

2.7.6.22　国内臨床第 III 相試験（PALM-JPN-5，評価資料：5.3.5.2.1）

標題：パリペリドンパルミチン酸エステルの統合失調症患者を対象とした非盲検長期投与試験

本試験は実施中であるため，本報告は中間報告として，登録された全被験者が Day 176（Week 25）の評価を終了するか，Day 176（Week 25）前に治験を中止した時点での，カットオフ・データセットに基づく試験成績をまとめたものである。

2.7.6.22.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.22.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

日本人の統合失調症患者を対象として，パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を初回 150 mg eq.，1 週間後に 100 mg eq.の用量で三角筋内投与し，その後は 4 週間隔で 11 回，25～150 mg eq.の用量で三角筋内投与又は臀部筋内投与したときの長期安全性及び忍容性を評価すること。

2. 副次目的

・ 統合失調症の症状に対する PALI palm の有効性及び治療効果の維持を探索的に検討すること。

・ PALI palm の薬物動態をスパースサンプリングでの血漿中薬物濃度測定により探索的に検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（入院・外来，性別を問わない）。

2. 少なくともスクリーニングの 1 年前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版用修正版（DSM-IV-TR）の診断基準に基づき，統合失調症［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。治験担

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

当医師が以前の精神科医から入手した過去の診療録，文書又は口頭で伝えられた情報が，統合失調症の診断と一致していること。

3. スクリーニング時及びベースライン時（Day 1）に，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 60～120 であった患者。

4. Day 1 までにリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認でき，忍容性に問題がない患者。［同意取得時にリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認できない場合は，リスペリドン経口剤 2 mg/日以上又はパリペリドン徐放性製剤（ER）6 mg/日以上を同意取得日から Day 1 の前日までの期間に 4 日間以上服薬し，忍容性に問題がない患者は，本基準を満たすこととする。］

5. 女性は以下のいずれかを満たしていること。

・ 閉経（2 年以上）。

・ 外科的な不妊状態（子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術の施行，卵管結紮又はその他の妊娠できない状態）。

・ 妊娠可能な場合は，各国の規制に合わせた十分に有効な避妊法［処方箋薬の経口避妊薬，避妊用注射剤，避妊用パッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（例：コンドーム，ペッサリー又は子宮頸キャップと同時に，殺精子発泡剤，殺精子クリーム又は殺精子ジェルを使用），男性パートナーの避妊手術等］を組入れ前に講じており，治験期間を通じてその避妊法の継続使用に同意していること。

6. 妊娠可能な女性は，スクリーニング時の尿妊娠検査（β-hCG）で陰性であること。

7. 男性は，治験期間中及び治験薬最終投与から 3 カ月間にわたり，二重バリア法による避妊及び精子を提供しないことに同意していること。

8. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に署名した患者。注：治験審査委員会/独立倫理委員会（IRB/IEC）の求めがあった場合は，追加で家族等から同意文書に署名を得ることは可能とした。

9. 本治験の任意参加部分であるゲノム薬理学的研究に参加する患者は，参加する意思があることを示すゲノム薬理学的研究用の同意文書に署名していること。ゲノム薬理学的研究への参加に同意しない場合でも，患者は本治験への参加対象から除外されない。注：IRB/IEC の求めがあった場合は，追加で家族等から同意文書に署名を得ることは可能とした。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV-TR の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。

2. 本人による同意が困難な患者。

3. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV-TR の診断基準に基づき，物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

4. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管系障害を含む），腎疾患，肝疾患，血液系障害，内分泌系障害，免疫系障害又はその他の全身性障害の既往又は合併がある患者。

5. スクリーニング時の臨床検査で，以下のいずれかに該当する患者。

・ HbA1c［National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値］6.5%以上［日本糖尿病学会（JDS）値で HbA1c 6.1%以上に相当］。

・ 空腹時血糖値 126 mg/dL 以上又は随時血糖値 200 mg/dL 以上。

・ 総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上。

・ AST，ALT，ALP のいずれかが基準値上限の 2.5 倍以上。

・ BUN 25 mg/dL 以上。

・ クレアチニン 2.0 mg/dL 以上。

6. QTc 間隔を延長させる薬剤の使用により Torsade de Pointes 又は突然死の発現リスクが増加する可能性がある，以下のような既往又は合併がある患者。

・ スクリーニング時の心拍数が 50 拍/分未満。

・ スクリーニング時の心電図検査で QTc 間隔が 450 msec 以上（再測定は 1 回に限り可能）。

・ 洞不全症候群，完全房室ブロック，うっ血性心不全又は多形性心室頻拍。

・ 臨床的に問題となる低カルシウム血症，低カリウム血症又は低マグネシウム血症。

・ Day 1 前 6 カ月以内に，Ia 群（キニジン，ジソピラミド，プロカインアミド，アジマリン，シベンゾリン，ピルメノール）又は III 群（アミオダロン，ソタロール，ニフェカラント）の抗不整脈薬等，QTc 間隔を延長させる薬剤の投与を受けた患者。

7. 先天性の QT 間隔延長（Romano-Ward 症候群，Jervell-Lange Nielsen 症候群）を合併している患者。

8. 悪性症候群又は遅発性ジスキネジアの既往又は合併がある患者。

9. 自殺又は他害行為の著しい危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

10. パリペリドン ER により忍容性を確認する場合は，高度な消化管狭窄（病原性又は医原性）の既往又は合併がある患者。

11. 悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）を合併しているか，スクリーニング前 5 年以内に既往がある患者。

12. 薬剤に対して高度で生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

13. リスペリドン，パリペリドン又はその添加物（卵黄，大豆油，リン脂質及びグリセロール等）に対して過敏症を有すること又は忍容性がないことが確認されているか，その疑いがある患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

14. 以下のいずれかの療法を受けている患者。

・ Day 1 前 1 サイクル以内の抗精神病薬持効性注射剤（LAI）の投与。

・ Day 1 前 6 週間以内のリスペリドン LAI の投与。

・ Day 1 前の PALI palm の投与。

・ Day 1 前 30 日以内の非選択的/不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の投与。

・ Day 1 前 60 日以内の電気けいれん療法。

15. Day 1 前にクロザピンを投与された患者。

16. 他の治験薬（PALI palm 及びワクチンを除く）の投与を受け，Day 1 までにその治験薬の消失半減期の 5 倍以上の期間が経過していない患者。

17. 医療機器の臨床試験に参加し，Day 1 までにその試験の後観察期の最終評価を終了していない患者。

18. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望する患者。

19. 治験担当医師により，本治験へ組み入れることが被験者の福祉若しくは治験の質を損なうおそれがあると判断される患者，又は本治験に必要な条件や手順を満たせない若しくは実施できないと判断される患者。

20. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者若しくは治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：200 例

・ 登録被験者数：201 例
（中間報告のカットオフ・データセット：観察期完了 42 例，後観察期完了 72 例）

・ 被験者数設定の根拠
PALI palm 長期投与時の安全性を確認するために必要な被験者数を設定した。海外で実施した非盲検長期投与試験（R092670-PSY-1008 試験）では，212 例の被験者のうち 1 年間の投与を完了した被験者数は 113 例（53%）であった。本治験に登録された被験者のうち 1 年間の治験完了率を 50%と想定し，1 年間の投与被験者数 100 例を確保するために，目標登録被験者数を 200 例と設定した。

(8) 治験薬

治験薬の PALI palm 25，50，75，100 又は 150 mg eq.は，懸濁性注射剤であり，プレフィルドシリンジに充填した。

治験薬のロット情報：

・ PALI palm 25 mg eq.：ロット番号 9JB7V，AJB6N（処方番号：F013）

・ PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 9JB7W，AJB6P（処方番号：F013）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

- PALI palm 75 mg eq.：ロット番号 9HB5W，AJB6Q（処方番号：F013）
- PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 9HB5K，AJB6R（処方番号：F013）
- PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 9JB7X，AJB6S（処方番号：F013）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

過去のリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験により忍容性が確認できた被験者では，登録前日（Day -1）まで使用中の抗精神病薬の投与を継続し，ウォッシュアウトは不要とした。

リスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認できなかった被験者では，使用中の抗精神病薬の投与を中止し，前観察期中（同意取得日から Day -1 まで）に経口忍容性検査を実施した。経口忍容性検査では，被験者にリスペリドン経口剤 2 mg/日以上又はパリペリドン ER 6 mg/日以上を 4 日間以上服薬させ，忍容性を確認した。

2. 観察期

初期用量として，初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Week 1）に 100 mg eq.の PALI palm を三角筋内に投与し，その後は 25，50，75，100 又は 150 mg eq.の可変用量とし，4 週間隔で合計 11 回，三角筋内又は臀部筋内に投与した。Week 5 から Week 45 までの用量は 75 mg eq.を推奨した。PANSS スコア（総スコア若しくは下位評価尺度スコア）又は臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）スコアが前回の評価と比べて増加した場合には増量を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合には減量を検討した。1 回あたりの増量幅の上限は 50 mg eq.とした。

4 回目以降の投与部位は，原則として三角筋又は臀部筋のいずれか一方に固定した。ただし，治験担当医師が被験者の安全を確保するために必要と判断した場合は，変更を可能とした。三角筋又は臀部筋のいずれか一方に繰り返し投与する場合は，左右交互に投与することを推奨した。

使用する注射針は，各被験者の体重（Week 21 まではベースライン時，Week 25 以降は Week 25 の体重）及び投与部位に基づき，以下のように規定した。

- 体重 90 kg 未満の被験者の三角筋内投与時：1.0 インチ/23 ゲージ
- 体重 90 kg 以上の被験者の三角筋内投与時：1½インチ/22 ゲージ
- 臀部筋内投与時（体重を問わない）：1½インチ/22 ゲージ

投与時は，シリンジ内の治験薬液を十分に懸濁させた後，速やかに投与した。

(10) 治験期間

- 前観察期（スクリーニング）：最長 2 週間
- 観察期：Day 1（ベースライン時）から Week 49 評価時まで：49 週間

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

・ 後観察期：Week 49 評価後から Week 57（治験薬最終投与 12 週後）まで：8 週間
観察期を中止した場合，中止時評価後から治験薬最終投与 12 週後まで

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

Day 1 から最終評価時（Week 49 又は観察期治療の中止時）まで，以下の薬剤の併用を禁止した。

・ 経口剤及び注射剤を含むすべての抗精神病薬

・ カルバマゼピン

Day 1 から後観察期終了時又は治験中止時まで，以下の薬剤の併用を禁止した。

・ MAOI

・ アドレナリン（エピネフリン）

・ 他の治験薬

Day 1 から最終評価時（Week 49 又は観察期治療の中止時）まで，電気けいれん療法の併用を禁止した。

(12) 併用制限薬

Day 1 から最終評価時（Week 49 又は観察期治療の中止時）まで，抗パーキンソン病薬は予防的な使用も含めて原則として禁止した。ただし，治験担当医師がやむを得ず必要と判断した場合は併用可能とした。併用可能な抗パーキンソン病薬は，トリヘキシフェニジル（10 mg/日まで），ビペリデン（6 mg/日まで），benzatropine（2 mg/日まで），抗ヒスタミン薬，β 遮断薬とし，同日に 1 種類のみ使用可能とした。

(13) 有効性評価

・ PANSS

・ CGI-S

(14) 安全性評価

・ 有害事象

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）

・ バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）

・ 体重，ウエスト周囲径及び肥満度指数（BMI）

・ 心電図

・ 薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）

・ 自殺評価スケール（C-SSRS）

・ 注射部位の評価（発赤，腫脹，硬結，疼痛）

・ 被験者による注射時の疼痛の評価

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

・ 血漿中パリペリドン濃度

2. 薬力学

本治験では薬力学の検討は行わなかった。

(16) 統計手法

登録された全被験者が Day 176（Week 25）の評価を終了するか，Day 176（Week 25）前に治験を中止した時点でデータをカットオフし，中間解析を実施した。

1. 解析対象集団

・ 最大の解析対象集団（FAS）：観察期に治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン時及び治験薬投与後 1 時点以上の有効性の評価を受けた被験者の集団と定義した。

・ 安全性の解析対象集団：観察期に治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者の集団と定義した。

・ 薬物動態の解析対象集団：観察期に治験薬の投与を 1 回以上受け，治験薬投与後に 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が得られ，かつ 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が薬物動態評価に使用できる被験者の集団と定義した。

2. 有効性の解析

FAS を対象として，以下の解析を実施した。欠測値は last observation carried forward（LOCF）法により補完した。また，各評価時期に得られたデータのみを用い，欠測値を補完しない解析（observed case）も行った。

・ 各評価時期及び最終評価時の PANSS 総スコア及び PANSS 下位評価尺度スコア並びにそれらのベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。主要な評価指標は，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とした。

・ 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について，以下のサブグループごとに記述統計量を算出した：ベースラインの BMI 区分，治験薬の最終投与量，治験薬の最頻投与量。

・ 各評価時期及び最終評価時の CGI-S の分布を集計し，CGI-S スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

3. 安全性の解析

安全性の解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した。

・ 有害事象を発現した被験者数及び発現割合を集計した。

・ 各評価時期の臨床検査値，バイタルサイン，体重，ウエスト周囲径，BMI，心電図パラメータ及び DIEPSS について，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

・ QTc 値について，各被験者の投与前平均値と観察期最大値とのシフトテーブルを作成した［カテゴリー：正常（≤450），>450～480，>480～500，>500 msec］。また，投与前平均値からの変化量を頻度集計した（カテゴリー：≤30，>30～60，>60 msec）。

・ C-SSRS による評価で自殺関連事象を発現した被験者数及び発現割合を求めた。

・ 医師による注射部位の評価で，注射部位反応を認めた被験者数及び発現割合を求めた。また，Visual Analog Scale（VAS）を用いた被験者による注射時の疼痛の評価について，記述統計量を算出した。

4. 薬物動態の解析

薬物動態の解析対象集団を対象として，以下に示す投与量別に，各時点の血漿中パリペリドン濃度の記述統計量を算出した。

・ 採血前の直近の投与量（25，50，75，100，150 mg eq.）

・ ベースライン時から Day 64 までの投与量（固定用量：150/100/25/25，150/100/50/50，150/100/75/75，150/100/100/100，150/100/150/150 mg eq.）

また，採血前の直近の投与量別に，以下に示すサブグループごとの記述統計量を算出した。

・ 採血前の直近の投与部位（三角筋，臀部筋）

・ ベースライン時の BMI（<25，25～<30，≥30 kg/m^2）

更に，各時点の血漿中パリペリドン濃度の実測値を図示し，用量比例性及び定常状態への到達を探索的に検討した。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：日本

・ 施設数：33 施設

(18) 実施期間

・ 開始：2010 年 9 月 27 日（最初の被験者の同意取得日）

・ 終了：実施中

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	前観察期		観察期														後観察期			中止被験者に対する後観察期	
	スクリーニング	ベースライン														観察期終了時/観察期中止時[a]	治験薬最終投与8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時[b]	治験薬最終投与4，8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時[b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	-	-
Week	-	-	1	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	47	49	53	57	-	-
Day	-	1	8	36	64	92	120	148	176	204	232	260	288	316	330	344	372	400	-	-
許容範囲（day）[c]	-	-14～-1	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	+7	±7	+7
同意（治験）	X																			
被験者背景	X																			
選択基準/除外基準	X	X[d]																		
登録		X[d]																		
治験薬投与（回数）		X(1)	X(2)	X(3)	X(4)	X(5)	X(6)	X(7)	X(8)	X(9)	X(10)	X(11)	X(12)	X(13)						
臨床検査（妊娠検査を含む）[e, f]	X	X[d]	X[d]	X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X				
採血（薬物動態）[e]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X[d]	X[d]			X[d]		X[d]	X	X				
身長	X																			
体重	X	X[d]				X[d]			X[d]			X[d]				X				
ウエスト周囲径		X[d]				X[d]			X[d]			X[d]				X				
血圧，脈拍数，体温[e]	X	X[d]				X[d]			X[d]			X[d]				X				
心電図[e, g]	X	X[d]		X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X				
PANSS[h]	X	X[d]		X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X				
CGI-S	X	X[d]		X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.22.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

	前観察期		観察期														後観察期			中止被験者に対する後観察期	
	スクリーニング	ベースライン															観察期終了時/観察期中止時[a]	治験薬最終投与8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時[b]	治験薬最終投与4，8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時[b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	-	-
Week	-	-	1	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	47	49	53	57	-	-
Day	-14～-1	1	8	36	64	92	120	148	176	204	232	260	288	316	330	344	372	400	-	-
許容範囲（day）[c]	-	-	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	+7	±7	+7
DIEPSS		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X				
併用治療の調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X				
注射部位反応[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
注射時の疼痛（VAS）[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
有害事象の収集	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[k]	X	X[k]
同意（ゲノム薬理学）[l]	X																			
採血（ゲノム薬理学）[e, l]		X[d]																		

a：観察期治療中止時又は観察期中止時に実施することとした。
b：後観察期中止時に実施することとした。
c：原則として，規定日に規定項目を実施した。やむを得ない事情がある場合は，許容範囲内で規定項目の実施を可能とした。ただし，続く治験薬の投与及び評価は規定日に行うこととした。また，やむを得ない事情により，許容範囲内で規定項目の実施が不可能な場合は，可能な限り規定日に近い時点に規定項目を実施することとした。なお，許容範囲を超えて規定項目を実施した場合は治験実施計画書からの逸脱として取り扱った。
・Week 1 及び Week 47 を除き，規定項目の実施日の間隔は，3 週間以上 5 週間以下とした。
・Week 45 と 47，Week 47 と 49 の規定項目の実施日の間隔は，いずれも 1 週間以上とした。
d：治験薬投与前に規定項目を実施した。
e：同日に採血も実施する場合は，バイタルサイン及び心電図を先に実施した。
f：妊娠可能な女性のみ，妊娠検査を実施した。
g：ベースライン時（Day 1）は，5 分以上あけて心電図を 2 回測定した。
h：原則として，治験期間を通じて同一の評価者が同じ被験者に対してすべての評価を実施した。治験担当医師は，評価者講習を受けて認定された者とした。ただし，異動や被験者の規定外の来院等の事情により，やむを得ず同一の評価者が同じ被験者を評価できない場合は，他の治験担当医師が評価できるものとした。
i：注射部位の評価は治験薬投与後に実施した。
j：治験薬投与日の治験薬投与 30 分後を目安に VAS を評価した。
k：臨床的に重要な有害事象が後観察期終了時に未回復の場合は，回復するまで又は臨床的に安定した状態になるまで，可能な限り追跡することとした。
l：ゲノム薬理学的研究への参加に別途書面で同意した被験者から，ゲノム薬理学的研究用血液サンプル（10 mL）を採取した。

2.7.6.22.2　試験成績

本試験は実施中であるため，中間報告として，登録された全被験者が Day 176（Week 25）の評価を終了するか，Day 176（Week 25）前に治験を中止した時点での，カットオフ・データセットに基づく試験成績を以下に示す。

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止被験者の中止理由を表 2.7.6.22.2-1 に示す。

本治験に登録された 201 例すべてが治験薬の投与を受け，そのうち 37.8%（76/201 例）が観察期に治験薬投与を中止した。主な中止理由は，安全上の理由（有害事象等）が 17.9%（36/201 例），同意撤回が 13.4%（27/201 例）であった。カットオフ時までに観察期を完了した被験者は 20.9%（42/201 例）であった。

後観察期に治験を中止した被験者は 1.0%（2/201 例）で，観察期に治験薬投与を中止し，後観察期に入った被験者であった。カットオフ時までに後観察期を完了した被験者は 35.8%（72/201 例）であった。

表 2.7.6.22.2-1 被験者の内訳及び中止被験者の中止理由

	PALI palm	
	被験者数	(%)
登録被験者数	201	
治験薬を投与された被験者数	201	(100.0)
観察期に中止した被験者数	76	(37.8)
中止理由		
追跡不能	1	(0.5)
同意撤回	27	(13.4)
安全上の理由（有害事象等）	36	(17.9)
その他	12	(6.0)
観察期を完了した被験者数	42	(20.9)
後観察期に中止した被験者数	2	(1.0)
後観察期を完了した被験者数	72	(35.8)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 5

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.22.2-2 に示す。

登録され，治験薬の投与を受けた 201 例すべてを安全性の解析対象集団とし，治験薬投与前後（ベースライン時及び投与後 1 時点以上）に有効性の評価を受けた 198 例を FAS とした。

また，登録された被験者 201 例のうち，観察期に治験薬の投与を 1 回以上受け，治験薬投与後に 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が得られ，かつ 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が薬物動態評価に使用できる 200 例を薬物動態の解析対象集団とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-2 解析対象集団の内訳

	PALI palm	
	被験者数	(%)
登録被験者数	201	
安全性の解析対象集団	201	(100.0)
FAS	198	(98.5)
薬物動態解析対象集団	200	(99.5)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 4, Attachment 1.2

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の解析対象集団（ベースライン時の PANSS 総スコア及び CGI-S は FAS）を対象として，人口統計学的特性を表 2.7.6.22.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.22.2-4 に示す。

安全性の解析対象集団 201 例の年齢は 20～79 歳の範囲にあり，平均値は 45.5 歳であった。また，65 歳を超える被験者が 7.5%（15/201 例）含まれていた。BMI の平均値は 24.89 kg/m^2 であり，12.9%（26/201 例）が肥満（BMI≥30 kg/m^2）に分類された。男性（51.7%，104/201 例）と女性（48.3%，97/201 例）の比はほぼ 1:1 であった。

DSM-IV-TR に基づく診断名は 201 例すべてが統合失調症で，罹病期間の中央値（範囲）は 14.67（1.0～54.1）年であった。病型は妄想型が 59.2%（119/201 例）を占め，次いで解体型 17.4%（35/201 例），鑑別不能型 11.4%（23/201 例），残遺型 10.4%（21/201 例），緊張型 1.5%（3/201 例）の順であった。ベースライン時の PANSS 総スコアはすべての被験者で 60～120 の範囲にあり，平均値は 81.1 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-3 人口統計学的特性［安全性の解析対象集団］

		PALI palm
解析対象被験者数		201
年齢（歳）		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	20<= , <=25	6 (3.0)
	26<= , <=50	132 (65.7)
	51<= , <=65	48 (23.9)
	>65	15 (7.5)
	平均値 (SD)	45.5 (12.56)
	中央値	43.0
	最小値; 最大値	20; 79
体重（kg）		
	被験者数	201
	平均値 (SD)	66.25 (14.005)
	中央値	65.00
	最小値; 最大値	33.2; 102.8
身長（cm）		
	被験者数	201
	平均値 (SD)	162.88 (9.267)
	中央値	163.00
	最小値; 最大値	141.0; 191.2
BMI（kg/m^2）		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	<25	111 (55.2)
	25<= , <30	64 (31.8)
	>=30	26 (12.9)
	平均値 (SD)	24.89 (4.503)
	中央値	24.58
	最小値; 最大値	14.3; 37.2
性別		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	男性	104 (51.7)
	女性	97 (48.3)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

		PALI palm
解析対象被験者数		201
罹病期間（年）		
	被験者数	201
	平均値 (SD)	17.41 (12.371)
	中央値	14.67
	最小値; 最大値	1.0; 54.1
病型		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	解体型（295.10）	35 (17.4)
	緊張型（295.20）	3 (1.5)
	妄想型（295.30）	119 (59.2)
	残遺型（295.60）	21 (10.4)
	鑑別不能型（295.90）	23 (11.4)
再発		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	あり	65 (32.3)
	なし	136 (67.7)
入院/外来（組入れ時）		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	入院	54 (26.9)
	外来	147 (73.1)
ベースライン時の PANSS 総スコア [a]		
	被験者数	198
	平均値 (SD)	81.1 (13.89)
	中央値	78.5
	最小値; 最大値	60; 120
ベースライン時の CGI-S[a]		
	被験者数	198
	分類, 被験者数 (%)	
	なし	0
	ごく軽度	12 (6.1)
	軽度	57 (28.8)
	中等度	87 (43.9)
	やや重度	37 (18.7)
	重度	5 (2.5)
	最重度	0

a：ベースライン時の PANSS 総スコア及び CGI-S は，FAS を対象とした場合の記述統計量を示す。
参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 7

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

前観察期にリスペリドン経口剤又はパリペリドン ER を用いて経口忍容性検査を行った被験者は 14 例（7.0%）で，内訳はリスペリドンが 12 例，パリペリドン ER が 2 例であった。

安全性の解析対象集団を対象として，観察期中の治験薬投与回数を表 2.7.6.22.2-5 に，治験薬の総曝露期間を表 2.7.6.22.2-6 に示す。

カットオフ時までに全 13 回の治験薬投与を終了した被験者は 28.4%（57/201 例），7 回以上の投与を受けた被験者は 68.2%（137/201 例）であった。また，治験薬の総曝露期間の平均値（SD）は 210.4（123.6）日，範囲は 4～351 日であり，半数以上の被験者が 225 日間以上にわたって PALI palm の投与を受けていた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-5 観察期中の治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm
解析対象被験者数	201
投与回数	
被験者数	201
分類, 被験者数 (%)	
1 回	14 (7.0)
2 回	23 (11.4)
3 回	11 (5.5)
4 回	5 (2.5)
5 回	7 (3.5)
6 回	4 (2.0)
7 回	6 (3.0)
8 回	23 (11.4)
9 回	11 (5.5)
10 回	14 (7.0)
11 回	15 (7.5)
12 回	11 (5.5)
13 回	57 (28.4)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 10

表 2.7.6.22.2-6 治験薬の総曝露期間［安全性の解析対象集団］

	PALI palm
解析対象被験者数	201
総曝露期間（日）	
被験者数	201
分類, 被験者数 (%)	
<=7	4 (2.0)
8<= , <=14	11 (5.5)
15<= , <=21	4 (2.0)
22<= , <=28	6 (3.0)
29<= , <=56	17 (8.5)
57<= , <=84	10 (5.0)
85<= , <=112	4 (2.0)
113<= , <=140	5 (2.5)
141<= , <=168	5 (2.5)
169<= , <=196	4 (2.0)
197<= , <=224	23 (11.4)
225<= , <=252	14 (7.0)
253<= , <=280	11 (5.5)
281<= , <=308	15 (7.5)
309<= , <=336	11 (5.5)
337<= , <=364	57 (28.4)
365<=	0
平均値 (SD)	210.4 (123.63)
中央値	232.0
最小値; 最大値	4; 351

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 11

安全性の解析対象集団を対象として，各投与時の投与量の頻度分布及び記述統計量を表 2.7.6.22.2-7 に，各投与時の治験薬の注射部位（三角筋又は臀部筋）を表 2.7.6.22.2-8 に示す。

治験実施計画書の規定に従い，すべての被験者で 1 回目の投与量は 150 mg eq.，2 回目の投与量は 100 mg eq.であった。また，3 回目以降の投与量は 25，50，75，100 又は 150 mg eq.であり，75 mg eq.を投与された被験者が最も多かった。最終 13 回目の投与量は，観察期の治験薬投与を完了した 57 例中 21 例（36.8%）で 75 mg eq.，15 例（26.3%）で 100 mg eq.であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

治験薬を 2 回以上投与されたすべての被験者（187 例）において，1 回目及び 2 回目の投与部位は，治験実施計画書の規定どおり三角筋内であった。また，3 回目以降の投与では，約 2/3 の被験者の投与部位は三角筋内であった。

表 2.7.6.22.2-7 各投与時の投与量の頻度分布及び記述統計量
［安全性の解析対象集団］

投与	被験者数	PALI palm 分類, 被験者数 (%)					PALI palm（mg eq.）		
		25 mg eq.	50 mg eq.	75 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	平均値 (SD)	中央値	最小値; 最大値
1 回目	201	0	0	0	0	201 (100.0)	150.00 (0.000)	150.00	150.0; 150.0
2 回目	187	0	0	0	187 (100.0)	0	100.00 (0.000)	100.00	100.0; 100.0
3 回目	164	3 (1.8)	9 (5.5)	88 (53.7)	50 (30.5)	14 (8.5)	86.74 (24.834)	75.00	25.0; 150.0
4 回目	153	5 (3.3)	11 (7.2)	70 (45.8)	44 (28.8)	23 (15.0)	90.03 (30.530)	75.00	25.0; 150.0
5 回目	148	5 (3.4)	10 (6.8)	65 (43.9)	42 (28.4)	26 (17.6)	91.89 (31.839)	75.00	25.0; 150.0
6 回目	141	5 (3.5)	10 (7.1)	59 (41.8)	38 (27.0)	29 (20.6)	93.62 (33.462)	75.00	25.0; 150.0
7 回目	137	6 (4.4)	10 (7.3)	49 (35.8)	43 (31.4)	29 (21.2)	94.71 (34.089)	100.00	25.0; 150.0
8 回目	131	5 (3.8)	10 (7.6)	49 (37.4)	39 (29.8)	28 (21.4)	94.66 (33.969)	100.00	25.0; 150.0
9 回目	108	4 (3.7)	10 (9.3)	41 (38.0)	28 (25.9)	25 (23.1)	94.68 (35.198)	75.00	25.0; 150.0
10 回目	97	4 (4.1)	8 (8.2)	37 (38.1)	25 (25.8)	23 (23.7)	95.10 (35.473)	75.00	25.0; 150.0
11 回目	83	4 (4.8)	8 (9.6)	33 (39.8)	23 (27.7)	15 (18.1)	90.66 (33.747)	75.00	25.0; 150.0
12 回目	68	3 (4.4)	6 (8.8)	26 (38.2)	20 (29.4)	13 (19.1)	92.28 (33.806)	75.00	25.0; 150.0
13 回目	57	3 (5.3)	6 (10.5)	21 (36.8)	15 (26.3)	12 (21.1)	92.11 (35.719)	75.00	25.0; 150.0

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 12

表 2.7.6.22.2-8 各投与時の治験薬の注射部位［安全性の解析対象集団］

投与	被験者数	PALI palm 分類, 被験者数 (%)	
		三角筋内投与	臀部筋内投与
1 回目	201	201 (100.0)	---
2 回目	187	187 (100.0)	---
3 回目	164	110 (67.1)	54 (32.9)
4 回目	153	106 (69.3)	47 (30.7)
5 回目	148	106 (71.6)	42 (28.4)
6 回目	141	96 (68.1)	45 (31.9)
7 回目	137	94 (68.6)	43 (31.4)
8 回目	131	91 (69.5)	40 (30.5)
9 回目	108	74 (68.5)	34 (31.5)
10 回目	97	65 (67.0)	32 (33.0)
11 回目	83	55 (66.3)	28 (33.7)
12 回目	68	44 (64.7)	24 (35.3)
13 回目	57	37 (64.9)	20 (35.1)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 14

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

(5) 有効性の結果

1) PANSS 総スコア

FAS を対象として，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.6.22.2-9 に，Day 344（最終評価時期）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（observed case）を表 2.7.6.22.2-10 に示す。

ベースライン時の PANSS 総スコア（平均値±SD）は 81.1±13.89 であった。欠測値を LOCF で補完した場合，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は-3.2±15.28 であった。また，欠測値を補完しない場合（observed case），Day 344 の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は-13.5±14.29 であった。

いずれの解析でも，観察期の PANSS 総スコアはベースライン時と比較して低下しており，精神症状の改善が認められた。

表 2.7.6.22.2-9 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）［FAS］

		PALI palm
ベースライン時		
	被験者数	198
	平均値 (SD)	81.1 (13.89)
	中央値 (最小値; 最大値)	78.5 (60; 120)
最終評価時		
	被験者数	196
	平均値 (SD)	77.9 (17.09)
	中央値 (最小値; 最大値)	77.5 (35; 129)
ベースラインからの変化量		
	被験者数	196
	平均値 (SD)	-3.2 (15.28)
	中央値 (最小値; 最大値)	-3.0 (-69; 55)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 16

表 2.7.6.22.2-10 Day 344（最終評価時期）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（Observed Case）［FAS］

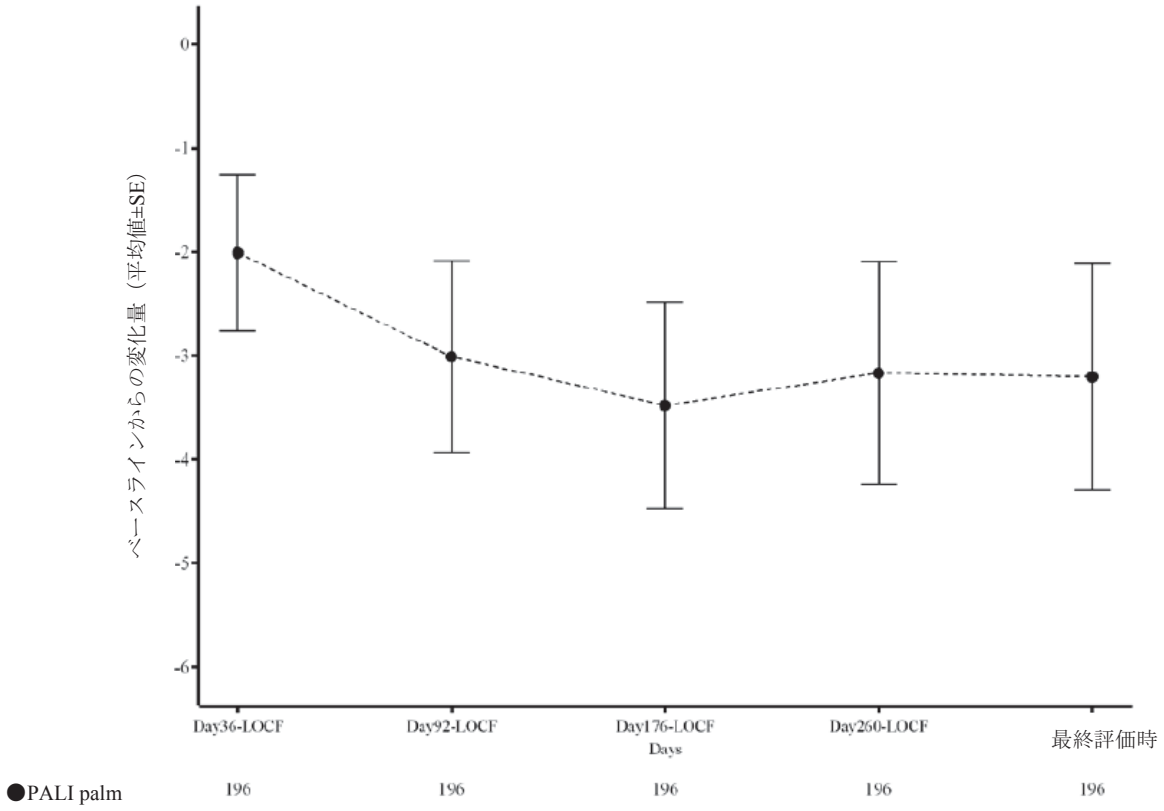
		PALI palm
ベースライン時		
	被験者数	198
	平均値 (SD)	81.1 (13.89)
	中央値 (最小値; 最大値)	78.5 (60; 120)
Day 344		
	被験者数	43
	平均値 (SD)	69.7 (15.29)
	中央値 (最小値; 最大値)	69.0 (35; 111)
ベースラインからの変化量		
	被験者数	43
	平均値 (SD)	-13.5 (14.29)
	中央値 (最小値; 最大値)	-10.0 (-69; 14)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 17

FAS を対象とし，観察期中の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移を図 2.7.6.22.2-1（LOCF）及び図 2.7.6.22.2-2（observed case）に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

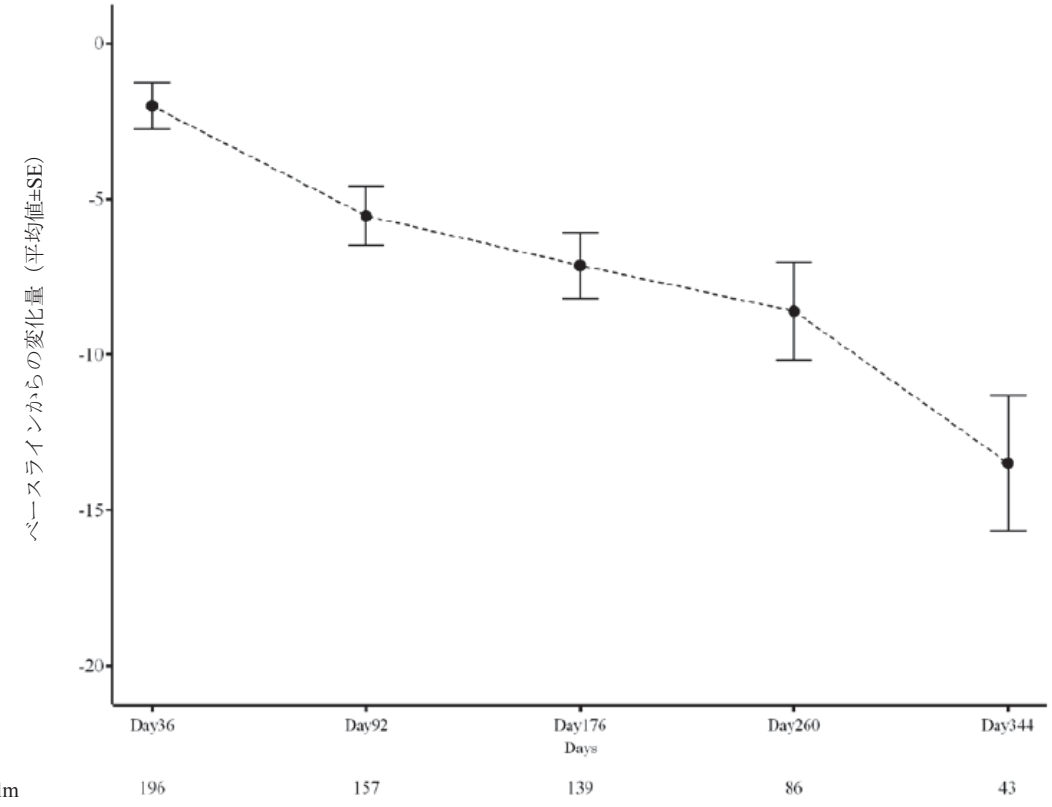
LOCF 解析の場合，PANSS 総スコアは Day 92 まで低下し，その後はほぼ一定となった。Observed case 解析では，LOCF 解析と比較して PANSS 総スコアの低下が大きかった。



参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Figure 4

図 2.7.6.22.2-1 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移（LOCF）［FAS］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28



参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.22.2-2 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移
（Observed Case）［FAS］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

ベースライン時及び最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコア並びにそのベースラインからの変化量を，サブグループ別に集計した。

ベースライン時の BMI 区分別の集計の結果，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量は，BMI が 25 kg/m^2 未満（正常）の被験者（108 例），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）の被験者（62 例）及び 30 kg/m^2 以上（肥満）の被験者（26 例）で，それぞれ-3.6，-5.1 及び 3.1 であった。

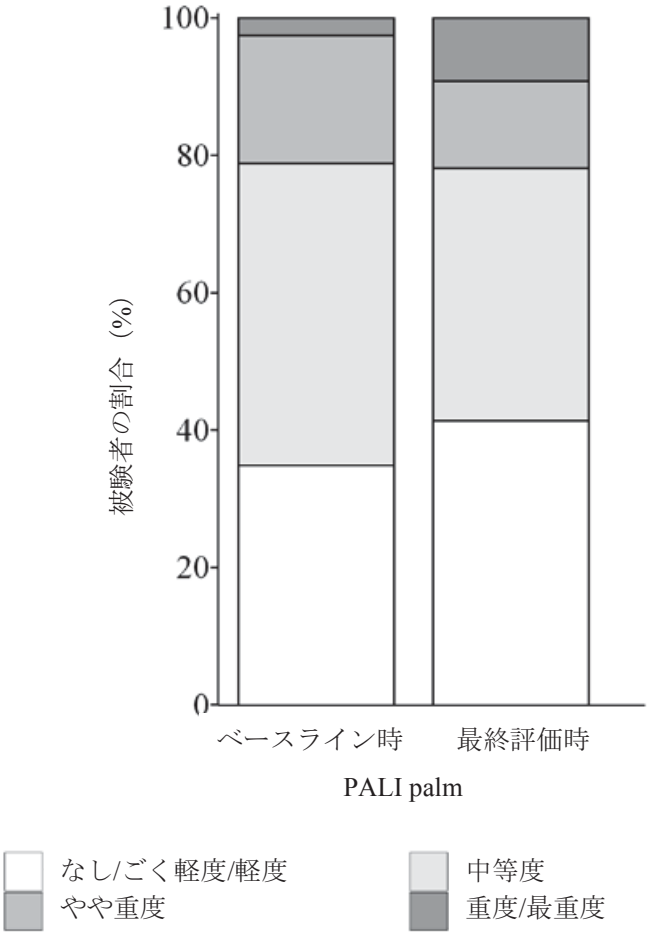
また，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量を最頻投与量別に集計したところ，25 mg eq.（6 例）で-8.8，50 mg eq.（12 例）で-7.4，75 mg eq.（58 例）で-6.4，100 mg eq.（47 例）で-7.6，150 mg eq.（36 例）で-0.7 であった。投与量によって変化量に若干の違いがみられたものの，観察期の PANSS 総スコアは，すべての最頻投与量でベースライン時と比較して低下しており，精神症状の改善が認められた。

2)　CGI-S

FAS を対象として，ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の分布（LOCF）を図 2.7.6.22.2-3 に示す。

CGI-S スコア（中央値）はベースライン時，最終評価時ともに中等度に相当する 4.0 であり，ベースライン時から最終評価時にかけて変化しなかったことから，被験者の全般的臨床症状は観察期を通じて安定していた。

CGI-S が「中等度」以上であった被験者の割合は，ベースライン時（65.2%，129/198 例）から最終評価時（58.7%，115/196 例）にかけて減少した。CGI-S が「なし」，「ごく軽度」又は「軽度」と判定された被験者の割合は，ベースライン時（34.8%，69/198 例）から最終評価時（41.3%，81/196 例）にかけて増加した。CGI-S が「重度」又は「最重度」と判定された被験者の割合にも，ベースライン時（2.5%，5/198 例）から最終評価時（9.2%，18/196 例）にかけて増加がみられた。



参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Figure 6

図 2.7.6.22.2-3 ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の分布（LOCF）［FAS］

3) PANSS 下位評価尺度スコア

FAS を対象として，最終評価時の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.6.22.2-11 に，Day 344（最終評価時期）の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（observed case）を表 2.7.6.22.2-12 に示す。

LOCF 解析に基づくと，Marder の下位評価尺度スコアは，ベースライン時から最終評価時にかけて，5 項目中 4 項目でわずかながら改善し，各項目の平均変化量の範囲は-1.6～-0.4 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-11 最終評価時の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）［FAS］

			PALI palm	
			被験者数	平均値 (SD)
陽性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.4 (5.50)
	最終評価時	スコア	196	21.6 (6.65)
		ベースラインからの変化量	196	-0.8 (5.37)
陰性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.1 (5.37)
	最終評価時	スコア	196	20.5 (5.48)
		ベースラインからの変化量	196	-1.6 (3.99)
思考解体				
	ベースライン時	スコア	198	18.7 (4.34)
	最終評価時	スコア	196	18.3 (5.08)
		ベースラインからの変化量	196	-0.4 (3.54)
敵意/興奮				
	ベースライン時	スコア	198	8.3 (3.06)
	最終評価時	スコア	196	8.5 (3.95)
		ベースラインからの変化量	196	0.2 (3.44)
不安/抑うつ				
	ベースライン時	スコア	198	9.6 (2.87)
	最終評価時	スコア	196	9.0 (3.05)
		ベースラインからの変化量	196	-0.6 (2.50)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-12 Day 344（最終評価時期）の Marder の下位評価尺度スコアの
ベースラインからの変化量（Observed Case）［FAS］

			PALI palm	
			被験者数	平均値 (SD)
陽性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.4 (5.50)
	Day 344	スコア	43	18.9 (5.29)
		ベースラインからの変化量	43	-3.8 (4.86)
陰性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.1 (5.37)
	Day 344	スコア	43	19.2 (5.19)
		ベースラインからの変化量	43	-4.0 (3.91)
思考解体				
	ベースライン時	スコア	198	18.7 (4.34)
	Day 344	スコア	43	16.4 (4.88)
		ベースラインからの変化量	43	-2.5 (2.76)
敵意/興奮				
	ベースライン時	スコア	198	8.3 (3.06)
	Day 344	スコア	43	7.5 (2.61)
		ベースラインからの変化量	43	-1.1 (2.29)
不安/抑うつ				
	ベースライン時	スコア	198	9.6 (2.87)
	Day 344	スコア	43	7.7 (2.30)
		ベースラインからの変化量	43	-2.0 (2.54)

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 19

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価し，「関連なし」以外を因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の解析は Treatment Emergent Adverse Event（TEAE）を対象とした。症例報告書（CRF）に記載された有害事象名は，MedDRA Ver. 14.1 を用いてコード化し，本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 14.1 で和訳した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要（観察期）を表 2.7.6.22.2-13 に示す。

有害事象の発現割合は，観察期で 89.1%（179/201 例，739 件），後観察期で 15.4%（31/201 例，66 件）であった。また，因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，観察期で 67.2%（135/201 例，330 件），後観察期で 4.0%（8/201 例，11 件）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-13 有害事象の概要（観察期）［安全性の解析対象集団］

	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
有害事象発現被験者数	179	(89.1)	739
因果関係が否定できない有害事象	135	(67.2)	330
死亡	2	(1.0)	2
重篤な有害事象	23	(11.4)	29
投与中止に至った有害事象	36	(17.9)	39

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 20

観察期に発現割合が高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，血中プロラクチン増加 28.9%（58/201 例），鼻咽頭炎 25.4%（51/201 例），精神症状 20.9%（42/201 例），注射部位疼痛 15.4%（31/201 例），注射部位硬結 10.9%（22/201 例），不眠症 7.5%（15/201 例），体重増加 7.5%（15/201 例），アカシジア 6.5%（13/201 例）及び便秘 6.5%（13/201 例）であった。

後観察期に発現割合が高かった有害事象（発現割合 2%以上）は，鼻咽頭炎 6.0%（12/201 例），精神症状 2.0%（4/201 例）及び排尿困難 2.0%（4/201 例）であった。

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象（観察期）を表 2.7.6.22.2-14 に示す。

観察期における重症度別の有害事象発現割合は，軽度が 51.2%（103/201 例），中等度が 28.4%（57/201 例），高度が 9.5%（19/201 例）であり，発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象を発現した被験者 19 例のうち，14 例は器官別大分類（SOC）で精神障害に分類される有害事象で，その内訳［基本語（PT）］は精神症状（13 例）並びに自殺念慮，自殺企図及び自殺既遂（各 1 例）であった。また，上記以外に高度の有害事象として，食欲減退，低ナトリウム血症，振戦，痙攣，意識変容状態，姿勢反射障害，窒息，誤嚥，悪心，神経因性膀胱，大腿骨骨折，足骨折及び不適切な投与計画での薬剤の使用が各 1 例で認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm 合計 被験者数	(%)	軽度 被験者数	(%)	中等度 被験者数	(%)	高度 被験者数	(%)
解析対象被験者数	201							
事象発現被験者数	179	(89.1)	103	(51.2)	57	(28.4)	19	(9.5)
感染症および寄生虫症	62	(30.8)	58	(28.9)	4	(2.0)	0	
鼻咽頭炎	51	(25.4)	48	(23.9)	3	(1.5)	0	
胃腸炎	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
足部白癬	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
上気道感染	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
口腔ヘルペス	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
インフルエンザ	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
外耳炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
咽頭炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
慢性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
毛包炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
麦粒腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯冠周囲炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
鼻炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
尿道炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
ヘルペス性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯槽骨炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
感染性皮膚嚢腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
脂肪腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
血液およびリンパ系障害	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
好酸球増加症	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
貧血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
免疫系障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
過敏症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
内分泌障害	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
高プロラクチン血症	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
代謝および栄養障害	11	(5.5)	7	(3.5)	2	(1.0)	2	(1.0)
糖尿病	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
痛風	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
食欲減退	2	(1.0)	1	(0.5)	0		1	(0.5)
高トリグリセリド血症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
高尿酸血症	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
低ナトリウム血症	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
食欲亢進	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
高脂血症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
精神障害	65	(32.3)	17	(8.5)	34	(16.9)	14	(7.0)
精神症状	42	(20.9)	4	(2.0)	25	(12.4)	13	(6.5)
不眠症	15	(7.5)	12	(6.0)	3	(1.5)	0	
不安	6	(3.0)	5	(2.5)	1	(0.5)	0	
幻聴	5	(2.5)	1	(0.5)	4	(2.0)	0	
自殺念慮	4	(2.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)
自殺企図	2	(1.0)	1	(0.5)	0		1	(0.5)
自殺既遂	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
抑うつ気分	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
連合弛緩	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
躁病	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
悪夢	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
統合失調症	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
精神障害（続き）								
独語	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
自傷行動	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
神経系障害	40	(19.9)	29	(14.4)	8	(4.0)	3	(1.5)
アカシジア	13	(6.5)	10	(5.0)	3	(1.5)	0	
振戦	7	(3.5)	4	(2.0)	2	(1.0)	1	(0.5)
頭痛	6	(3.0)	6	(3.0)	0		0	
錐体外路障害	5	(2.5)	2	(1.0)	3	(1.5)	0	
傾眠	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
よだれ	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
痙攣	2	(1.0)	0		1	(0.5)	1	(0.5)
パーキンソニズム	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
肋間神経痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
意識変容状態	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
体位性めまい	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
構語障害	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
味覚異常	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
構音障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
ジストニー	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
感覚鈍麻	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
姿勢反射障害	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
眼障害	10	(5.0)	10	(5.0)	0		0	
結膜炎	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
眼精疲労	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼瞼炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼乾燥	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼充血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
霧視	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
注視麻痺	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心臓障害	7	(3.5)	6	(3.0)	1	(0.5)	0	
心室性期外収縮	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
不整脈	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
徐脈	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
右脚ブロック	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
上室性期外収縮	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
左室肥大	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
血管障害	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
高血圧	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
起立性低血圧	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(4.5)	7	(3.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
口腔咽頭痛	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
上気道の炎症	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
窒息	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
誤嚥	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
咳嗽	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
鼻出血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
アレルギー性鼻炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
鼻漏	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
くしゃみ	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm 合計 被験者数	(%)	軽度 被験者数	(%)	中等度 被験者数	(%)	高度 被験者数	(%)
胃腸障害	42	(20.9)	34	(16.9)	7	(3.5)	1	(0.5)
便秘	13	(6.5)	10	(5.0)	3	(1.5)	0	
下痢	8	(4.0)	8	(4.0)	0		0	
悪心	7	(3.5)	5	(2.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
嘔吐	6	(3.0)	6	(3.0)	0		0	
齲歯	5	(2.5)	4	(2.0)	1	(0.5)	0	
歯周炎	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
腹痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
上腹部痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
胃食道逆流性疾患	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
腹部不快感	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口唇炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口内乾燥	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
十二指腸潰瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
腸炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
胃潰瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
胃炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
びらん性胃炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
痔核	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
歯周病	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口唇出血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口唇上皮剥脱	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝胆道系障害	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
肝機能異常	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	28	(13.9)	27	(13.4)	1	(0.5)	0	
皮膚炎	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
発疹	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
湿疹	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
そう痒症	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
皮膚嚢腫	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
紅色汗疹	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
嵌入爪	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
ざ瘡	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
脱毛症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
アレルギー性皮膚炎	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
アトピー性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
接触性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
紅斑	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮下出血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
過角化	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
間擦疹	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
脂漏性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚びらん	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
蕁麻疹	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
乾皮症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚腫脹	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
筋骨格系および結合組織障害	17	(8.5)	17	(8.5)	0		0	
背部痛	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
四肢痛	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
筋肉痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
筋骨格硬直	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
関節痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
痛風結節	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
筋固縮	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
筋骨格痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
頚部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
変形性関節症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
関節周囲炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
腱鞘炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
腎および尿路障害	8	(4.0)	7	(3.5)	0		1	(0.5)
排尿困難	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
神経因性膀胱	2	(1.0)	1	(0.5)	0		1	(0.5)
尿管結石	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
頻尿	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
尿失禁	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
生殖系および乳房障害	13	(6.5)	12	(6.0)	1	(0.5)	0	
不規則月経	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
乳汁漏出症	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
無月経	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
月経困難症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
射精障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
前立腺炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
陰部そう痒症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
性機能不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
女性外陰部潰瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
乳汁分泌障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
勃起不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(27.4)	49	(24.4)	6	(3.0)	0	
注射部位疼痛	31	(15.4)	28	(13.9)	3	(1.5)	0	
注射部位硬結	22	(10.9)	21	(10.4)	1	(0.5)	0	
注射部位腫脹	7	(3.5)	5	(2.5)	2	(1.0)	0	
発熱	6	(3.0)	6	(3.0)	0		0	
注射部位紅斑	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
注射部位そう痒感	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
倦怠感	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
疲労	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
注射部位炎症	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
注射部位熱感	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
無力症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
悪寒	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
熱感	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
易刺激性	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
浮腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
末梢性浮腫	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
口渇	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査	84	(41.8)	78	(38.8)	6	(3.0)	0	
血中プロラクチン増加	58	(28.9)	53	(26.4)	5	(2.5)	0	
体重増加	15	(7.5)	14	(7.0)	1	(0.5)	0	
血中トリグリセリド増加	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
体重減少	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
血中ビリルビン増加	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
血圧上昇	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
白血球数増加	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
血中カリウム減少	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
尿中血陽性	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心電図Ｔ波振幅減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝機能検査異常	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
リンパ球数減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
単球数増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
酸素飽和度低下	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
白血球数減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	26	(12.9)	21	(10.4)	2	(1.0)	3	(1.5)
挫傷	6	(3.0)	6	(3.0)	0		0	
裂傷	5	(2.5)	4	(2.0)	1	(0.5)	0	
擦過傷	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
熱傷	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
節足動物咬傷	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
転倒	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
大腿骨骨折	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
足骨折	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
不適切な投与計画での薬剤の使用	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
角膜損傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
過量投与	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肋骨骨折	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
肩甲骨骨折	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
引っかき傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮下血腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
創傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口唇損傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
粘膜擦過傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

注：被験者数は，同一の被験者に集計用語レベルで同じ事象が複数回発現した場合，高度>中等度>軽度の優先順位で集計した。

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

③ 因果関係別の有害事象

すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）を表 2.7.6.22.2-15 に示す。

観察期における因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 67.2%（135/201 例，330 件）であった。因果関係が否定できない有害事象のうち発現割合が高かったもの（発現割合 5%以上）は，血中プロラクチン増加 28.4%（57/201 例），注射部位疼痛 14.4%（29/201 例），注射部位硬結 10.4%（21/201 例），アカシジア 6.5%（13/201 例），便秘 5.5%（11/201 例）及び体重増加 5.5%（11/201 例）であった。

後観察期における因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 4.0%（8/201 例，11 件）であった。排尿困難が 2 例（1.0%）で認められた以外，いずれの事象も 1 例のみで発現した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201					
事象発現被験者数	179	(89.1)	739	135	(67.2)	330
感染症および寄生虫症	62	(30.8)	107	1	(0.5)	1
鼻咽頭炎	51	(25.4)	73	1	(0.5)	1
胃腸炎	4	(2.0)	4	0		0
足部白癬	3	(1.5)	3	0		0
上気道感染	3	(1.5)	5	0		0
口腔ヘルペス	3	(1.5)	5	0		0
インフルエンザ	2	(1.0)	2	0		0
外耳炎	2	(1.0)	2	0		0
咽頭炎	2	(1.0)	3	0		0
慢性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	0		0
毛包炎	1	(0.5)	1	0		0
麦粒腫	1	(0.5)	1	0		0
歯冠周囲炎	1	(0.5)	1	0		0
鼻炎	1	(0.5)	1	0		0
尿道炎	1	(0.5)	1	0		0
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	1	0		0
ヘルペス性皮膚炎	1	(0.5)	1	0		0
歯槽骨炎	1	(0.5)	1	0		0
感染性皮膚嚢腫	1	(0.5)	1	0		0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
脂肪腫	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
血液およびリンパ系障害	3	(1.5)	3	0		0
好酸球増加症	2	(1.0)	2	0		0
貧血	1	(0.5)	1	0		0
免疫系障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
過敏症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
内分泌障害	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4
高プロラクチン血症	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4
代謝および栄養障害	11	(5.5)	11	4	(2.0)	4
糖尿病	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
痛風	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
食欲減退	2	(1.0)	2	0		0
高トリグリセリド血症	1	(0.5)	1	0		0
高尿酸血症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
低ナトリウム血症	1	(0.5)	1	0		0
食欲亢進	1	(0.5)	1	0		0
高脂血症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
精神障害	65	(32.3)	90	21	(10.4)	24
精神症状	42	(20.9)	49	8	(4.0)	8
不眠症	15	(7.5)	15	6	(3.0)	6
不安	6	(3.0)	6	0		0
幻聴	5	(2.5)	6	3	(1.5)	4
自殺念慮	4	(2.0)	4	2	(1.0)	2
自殺企図	2	(1.0)	2	0		0
自殺既遂	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
抑うつ気分	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
連合弛緩	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
躁病	1	(0.5)	1	0		0
悪夢	1	(0.5)	1	0		0
統合失調症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
精神障害（続き）						
独語	1	(0.5)	1	0		0
自傷行動	1	(0.5)	1	0		0
神経系障害	40	(19.9)	59	31	(15.4)	44
アカシジア	13	(6.5)	13	13	(6.5)	13
振戦	7	(3.5)	9	7	(3.5)	9
頭痛	6	(3.0)	6	2	(1.0)	2
錐体外路障害	5	(2.5)	5	4	(2.0)	4
傾眠	5	(2.5)	5	2	(1.0)	2
よだれ	3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
痙攣	2	(1.0)	5	2	(1.0)	3
パーキンソニズム	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
肋間神経痛	2	(1.0)	2	0		0
意識変容状態	1	(0.5)	1	0		0
体位性めまい	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
構語障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
味覚異常	1	(0.5)	1	0		0
構音障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
ジストニー	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
感覚鈍麻	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
下肢静止不能症候群	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
姿勢反射障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
眼障害	10	(5.0)	12	1	(0.5)	1
結膜炎	4	(2.0)	4	0		0
眼精疲労	1	(0.5)	1	0		0
眼瞼炎	1	(0.5)	1	0		0
アレルギー性結膜炎	1	(0.5)	1	0		0
眼乾燥	1	(0.5)	1	0		0
眼痛	1	(0.5)	1	0		0
眼充血	1	(0.5)	1	0		0
霧視	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
注視麻痺	1	(0.5)	1	0		0
心臓障害	7	(3.5)	8	5	(2.5)	6
心室性期外収縮	3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
不整脈	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
徐脈	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
右脚ブロック	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
上室性期外収縮	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
左室肥大	1	(0.5)	1	0		0
血管障害	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1
高血圧	2	(1.0)	2	0		0
起立性低血圧	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(4.5)	21	2	(1.0)	12
口腔咽頭痛	3	(1.5)	7	1	(0.5)	5
上気道の炎症	2	(1.0)	2	0		0
窒息	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
誤嚥	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
咳嗽	1	(0.5)	1	0		0
鼻出血	1	(0.5)	2	0		0
アレルギー性鼻炎	1	(0.5)	1	0		0
鼻漏	1	(0.5)	5	1	(0.5)	5
くしゃみ	1	(0.5)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
胃腸障害	42	(20.9)	65	15	(7.5)	19
便秘	13	(6.5)	13	11	(5.5)	11
下痢	8	(4.0)	10	1	(0.5)	1
悪心	7	(3.5)	7	2	(1.0)	2
嘔吐	6	(3.0)	8	1	(0.5)	1
齲歯	5	(2.5)	5	0		0
歯周炎	3	(1.5)	3	0		0
腹痛	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
上腹部痛	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
胃食道逆流性疾患	2	(1.0)	2	0		0
腹部不快感	1	(0.5)	1	0		0
口唇炎	1	(0.5)	1	0		0
口内乾燥	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
十二指腸潰瘍	1	(0.5)	1	0		0
腸炎	1	(0.5)	1	0		0
胃潰瘍	1	(0.5)	1	0		0
胃炎	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
びらん性胃炎	1	(0.5)	1	0		0
痔核	1	(0.5)	1	0		0
歯周病	1	(0.5)	1	0		0
歯痛	1	(0.5)	1	0		0
口唇出血	1	(0.5)	1	0		0
口唇上皮剥脱	1	(0.5)	1	0		0
肝胆道系障害	4	(2.0)	5	3	(1.5)	3
肝機能異常	3	(1.5)	3	3	(1.5)	3
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	2	0		0
皮膚および皮下組織障害	28	(13.9)	36	4	(2.0)	4
皮膚炎	4	(2.0)	5	0		0
発疹	4	(2.0)	4	1	(0.5)	1
湿疹	3	(1.5)	3	0		0
そう痒症	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1
皮膚嚢腫	2	(1.0)	2	0		0
紅色汗疹	2	(1.0)	2	0		0
嵌入爪	2	(1.0)	2	0		0
ざ瘡	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
脱毛症	1	(0.5)	1	0		0
アレルギー性皮膚炎	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
アトピー性皮膚炎	1	(0.5)	1	0		0
接触性皮膚炎	1	(0.5)	1	0		0
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	0		0
紅斑	1	(0.5)	1	0		0
皮下出血	1	(0.5)	1	0		0
過角化	1	(0.5)	1	0		0
間擦疹	1	(0.5)	1	0		0
脂漏性皮膚炎	1	(0.5)	1	0		0
皮膚びらん	1	(0.5)	1	0		0
蕁麻疹	1	(0.5)	1	0		0
乾皮症	1	(0.5)	1	0		0
皮膚腫脹	1	(0.5)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
筋骨格系および結合組織障害	17	(8.5)	19	3	(1.5)	3
背部痛	4	(2.0)	4	0		0
四肢痛	3	(1.5)	3	0		0
筋肉痛	2	(1.0)	2	0		0
筋骨格硬直	2	(1.0)	2	0		0
関節痛	1	(0.5)	1	0		0
痛風結節	1	(0.5)	1	0		0
筋固縮	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
筋骨格痛	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
頚部痛	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
変形性関節症	1	(0.5)	1	0		0
関節周囲炎	1	(0.5)	1	0		0
腱鞘炎	1	(0.5)	1	0		0
腎および尿路障害	8	(4.0)	8	7	(3.5)	7
排尿困難	3	(1.5)	3	3	(1.5)	3
神経因性膀胱	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
尿管結石	1	(0.5)	1	0		0
頻尿	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
尿失禁	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
生殖系および乳房障害	13	(6.5)	18	10	(5.0)	14
不規則月経	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4
乳汁漏出症	3	(1.5)	4	3	(1.5)	4
無月経	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
月経困難症	1	(0.5)	1	0		0
射精障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
前立腺炎	1	(0.5)	1	0		0
陰部そう痒症	1	(0.5)	1	0		0
性機能不全	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
女性外陰部潰瘍	1	(0.5)	1	0		0
乳汁分泌障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
勃起不全	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(27.4)	113	47	(23.4)	87
注射部位疼痛	31	(15.4)	40	29	(14.4)	36
注射部位硬結	22	(10.9)	29	21	(10.4)	27
注射部位腫脹	7	(3.5)	9	7	(3.5)	7
発熱	6	(3.0)	7	1	(0.5)	1
注射部位紅斑	4	(2.0)	6	4	(2.0)	4
注射部位そう痒感	3	(1.5)	6	2	(1.0)	3
倦怠感	3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
疲労	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
注射部位炎症	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
注射部位熱感	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
無力症	1	(0.5)	1	0		0
悪寒	1	(0.5)	1	0		0
熱感	1	(0.5)	1	0		0
易刺激性	1	(0.5)	1	0		0
浮腫	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	0		0
口渇	1	(0.5)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
臨床検査	84	(41.8)	117	72	(35.8)	94
血中プロラクチン増加	58	(28.9)	60	57	(28.4)	59
体重増加	15	(7.5)	15	11	(5.5)	11
血中トリグリセリド増加	4	(2.0)	4	2	(1.0)	2
体重減少	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1
血中ビリルビン増加	3	(1.5)	3	3	(1.5)	3
血圧上昇	3	(1.5)	4	2	(1.0)	2
白血球数増加	3	(1.5)	3	1	(0.5)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
血中カリウム減少	2	(1.0)	2	0		0
尿中血陽性	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
血中ブドウ糖増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
心電図Ｔ波振幅減少	1	(0.5)	1	0		0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	0		0
肝機能検査異常	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
リンパ球数減少	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
単球数増加	1	(0.5)	1	0		0
酸素飽和度低下	1	(0.5)	1	0		0
白血球数減少	1	(0.5)	1	0		0
傷害、中毒および処置合併症	26	(12.9)	38	0		0
挫傷	6	(3.0)	6	0		0
裂傷	5	(2.5)	6	0		0
擦過傷	5	(2.5)	5	0		0
熱傷	4	(2.0)	5	0		0
節足動物咬傷	2	(1.0)	2	0		0
転倒	1	(0.5)	1	0		0
大腿骨骨折	1	(0.5)	1	0		0
足骨折	1	(0.5)	2	0		0
不適切な投与計画での薬剤の使用	1	(0.5)	1	0		0
角膜損傷	1	(0.5)	1	0		0
過量投与	1	(0.5)	1	0		0
肋骨骨折	1	(0.5)	1	0		0
肩甲骨骨折	1	(0.5)	1	0		0
引っかき傷	1	(0.5)	1	0		0
皮下血腫	1	(0.5)	1	0		0
創傷	1	(0.5)	1	0		0
口唇損傷	1	(0.5)	1	0		0
粘膜擦過傷	1	(0.5)	1	0		0

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.22.2-16 に示す。

観察期に 2 例が死亡した。死因は 1 例が自殺既遂，他の 1 例が窒息であった。治験担当医師が判定した治験薬との因果関係は，いずれも「多分なし」であった。

表 2.7.6.22.2-16 死亡例の一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（PT）	重症度	発現日 [a]	発現時投与量(mg eq.)[b]	継続期間(日)	治験薬の処置	治験薬との因果関係	転帰
817410	男	61	自殺既遂	高度	42	100	-	投与中止	多分なし	死亡
817510	男	61	窒息	高度	4	150	-	投与中止	多分なし	死亡

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b：被験者の直近の治験薬投与量
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Table 23

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象（観察期）を表 2.7.6.22.2-17 に示す。

観察期の重篤な有害事象発現割合は，死亡した 2 例を含めて 11.4%（23/201 例，29 件）であった。SOC で精神障害に分類される有害事象が多く，PT では精神症状が 8.0%（16/201 例）を占めていた。上記以外の重篤な有害事象は，痙攣が同一被験者で 2 件認められた以外，いずれも 1 例に 1 件のみ発現した。

後観察期の重篤な有害事象として，精神症状が 2 例に各 1 件，低ナトリウム血症が 1 例に 1 件認められた。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-17 重篤な有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現被験者数	23	(11.4)	29
代謝および栄養障害	1	(0.5)	1
低ナトリウム血症	1	(0.5)	1
精神障害	18	(9.0)	21
精神症状	16	(8.0)	17
自殺既遂	1	(0.5)	1
統合失調症	1	(0.5)	1
自殺念慮	1	(0.5)	1
自殺企図	1	(0.5)	1
神経系障害	2	(1.0)	3
意識変容状態	1	(0.5)	1
痙攣	1	(0.5)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1
窒息	1	(0.5)	1
胃腸障害	1	(0.5)	1
痔核	1	(0.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.0)	2
大腿骨骨折	1	(0.5)	1
不適切な投与計画での薬剤の使用	1	(0.5)	1

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 24

c)　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（観察期）を表 2.7.6.22.2-18 に，有害事象による投与中止例一覧を表 2.7.6.22.2-19 に示す。

観察期に投与中止に至った有害事象の発現割合は，死亡した 2 例を含めて 17.9%（36/201 例，39 件）であった。SOC で精神障害に分類される有害事象が多く，PT では精神症状が 11.4%（23/201 例）を占めていた。2 例以上の被験者で投与中止の原因となった上記以外の有害事象は，自殺企図，アカシジア及び注射部位疼痛であった（各 2 例）。

投与中止に至った有害事象 39 件のうち 15 件が，治験担当医師により重篤と判定された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-18 投与中止に至った有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現被験者数	36	(17.9)	39
免疫系障害	1	(0.5)	1
過敏症	1	(0.5)	1
精神障害	27	(13.4)	29
精神症状	23	(11.4)	23
自殺企図	2	(1.0)	2
自殺既遂	1	(0.5)	1
幻聴	1	(0.5)	1
統合失調症	1	(0.5)	1
自殺念慮	1	(0.5)	1
神経系障害	4	(2.0)	4
アカシジア	2	(1.0)	2
痙攣	1	(0.5)	1
姿勢反射障害	1	(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1
窒息	1	(0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.0)	3
注射部位疼痛	2	(1.0)	2
疲労	1	(0.5)	1
臨床検査	1	(0.5)	1
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 25

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
816202	女性	25	Allergic Symptoms	過敏症	軽度	非重篤	2	150	7	回復	投与中止	なし	多分なし
816301	女性	48	Exacerbation of schizophrenia	統合失調症	中等度	重篤	233	75		軽快	投与中止	あり	可能性大
816404	女性	48	Prolonged QTc interval	心電図ＱＴ延長	軽度	非重篤	92	75	50	回復	投与中止	なし	可能性大
816504	男性	57	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	12	100		未回復	投与中止	あり	関連なし
816606	男性	61	Psychiatric symptom aggravation	精神症状	高度	非重篤	92	150		未回復	投与中止	あり	多分なし
817001	男性	50	Convulsive seizure	痙攣	高度	重篤	136	100	31	回復	投与中止	あり	多分なし
817009	女性	45	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	51	100	44	回復	投与中止	あり	関連なし
817201	男性	36	Akathisia	アカシジア	軽度	非重篤	8	100	85	回復	投与中止	あり	可能性大
817204	男性	38	Injection site pain	注射部位疼痛	軽度	非重篤	1	150	78	回復	投与中止	なし	可能性大
			Fatigability	疲労	中等度	非重篤	5	150	60	回復	投与中止	なし	可能性大
817306	男性	43	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	16	100		未回復	投与中止	あり	関連なし
			Suicide attempt	自殺企図	軽度	重篤	16	100		未回復	投与中止	なし	関連なし
			Suicidal ideation	自殺念慮	高度	重篤	16	100		未回復	投与中止	なし	関連なし
817410	男性	61	Suicide	自殺既遂	高度	重篤	42	100		死亡	投与中止	なし	多分なし
817418	女性	39	Exacerbation of Psychiatricsymptom	精神症状	高度	非重篤	119	75		未回復	投与中止	あり	関連なし
817430	女性	54	Exacerbation of Postural reflex impairment	姿勢反射障害	高度	非重篤	7	150	114	回復	投与中止	あり	可能性大
817501	男性	41	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	106	150	31	回復	投与中止	あり	関連なし
817503	女性	32	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	58	150	57	回復	投与中止	あり	関連なし
817510	男性	61	Asphyxia	窒息	高度	重篤	4	150		死亡	投与中止	あり	多分なし
817601	女性	60	exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	88	75	86	回復	投与中止	あり	関連なし
818002	女性	35	Injection site pain	注射部位疼痛	軽度	非重篤	1	150	4	回復	投与中止	なし	ほぼ確実
818007	男性	56	exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	高度	非重篤	69	150		未回復	投与中止	あり	関連なし
818011	女性	32	Exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	7	100	56	回復	投与中止	あり	可能性小
818012	男性	49	exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	8	150		未回復	投与中止	なし	関連なし

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.22.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

被験者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
818013	男性	43	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	76	150		未回復	投与中止	あり	関連なし
818017	男性	43	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	6	150		軽快	投与中止	あり	多分なし
818105	女性	32	suicide attempt	自殺企図	高度	非重篤	29	100	3	回復	投与中止	なし	関連なし
818107	男性	44	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	3	150	50	回復	投与中止	あり	関連なし
818206	男性	41	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	146	150		未回復	投与中止	あり	関連なし
818304	男性	32	auditory hallucination	幻聴	中等度	非重篤	8	150	22	回復	投与中止	あり	関連なし
818305	女性	57	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	137	75		不明	投与中止	あり	可能性小
818306	女性	37	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	36	100	37	回復	投与中止	あり	可能性大
819001	女性	68	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	13	100	25	回復	投与中止	あり	関連なし
819104	女性	36	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	138	75	63	回復	投与中止	あり	関連なし
819105	男性	45	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	39	100	36	回復	投与中止	あり	関連なし
819201	女性	41	Akathisia	アカシジア	中等度	非重篤	5	150		軽快	投与中止	あり	ほぼ確実
819202	女性	36	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	2	150	63	回復	投与中止	あり	可能性大
819404	男性	35	Exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	77	100	30	回復	投与中止	あり	関連なし
819405	女性	42	Exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	12	100	53	回復	投与中止	あり	関連なし

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b：転帰が「回復」又は「軽快」の場合に発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Attachment 4.1.17

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査のベースラインからの平均変化量は，プロラクチンを除くいずれの検査項目でも，観察期を通じて小さく，また，治験薬投与によると考えられる変化は認められなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

性別のプロラクチン値の推移（検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量）を表 2.7.6.22.2-20 に示す。

ベースライン時のプロラクチンの平均値は，男性で 27.018 ng/mL，女性で 65.504 ng/mL であり，いずれも基準値（男性：4.29～13.69 ng/mL，閉経前の女性：4.91～29.32 ng/mL，閉経後の女性：3.12～15.39 ng/mL）を上回っていた。プロラクチンの平均値は，ベースライン時から最終評価時にかけて，男女ともに上昇した。最終評価時のベースラインからの平均変化量は，男性で 1.918 ng/mL，女性で 16.091 ng/mL であり，上昇の程度は男性よりも女性で大きかった。

プロラクチンがベースライン時に基準値内又は基準値下限未満で，最終評価時に基準値上限を上回った被験者は，男性 20 例，女性 18 例であった。プロラクチンがベースライン時に基準値内又は基準値上限超で，最終評価時に基準値下限を下回った被験者は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-20 性別のプロラクチン値の推移［安全性の解析対象集団］

		PALI palm											
		検査値（ng/mL）						ベースラインからの変化量（ng/mL）					
性別	評価時期	被験者数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
男性	ベースライン時	104	27.018	24.9736	23.165	0.64	221.90						
	Day 8	101	27.038	25.9439	23.230	1.62	250.80	101	0.223	13.3689	0.310	-31.28	35.52
	Day 36	94	26.390	14.7736	22.960	5.56	81.19	94	1.670	16.1906	1.190	-45.70	52.16
	Day 92	81	25.692	14.6811	21.920	7.97	83.85	81	1.289	15.2997	0.190	-29.92	50.87
	Day 176	74	27.324	14.7731	22.895	8.33	71.52	74	2.670	14.5486	1.820	-29.78	53.19
	Day 260	40	29.074	14.6878	25.090	7.80	76.93	40	3.117	15.4947	1.875	-29.02	58.77
	Day 344	20	24.985	9.1114	22.490	10.69	46.42	20	2.860	14.0280	4.710	-25.83	30.35
	最終評価時	101	28.733	26.1502	23.060	8.33	250.80	101	1.918	15.9467	0.700	-30.91	58.77
女性	ベースライン時	97	65.504	50.5956	54.920	3.32	235.30						
	Day 8	97	66.561	38.3259	60.040	7.88	164.50	97	1.057	51.1445	-7.210	-125.84	133.26
	Day 36	85	74.689	45.4110	62.920	15.97	208.40	85	9.578	59.2766	1.630	-136.62	201.76
	Day 92	73	71.693	44.0602	57.680	12.75	192.50	73	9.912	57.8091	-2.310	-103.54	185.86
	Day 176	64	74.578	46.4630	67.690	20.69	275.10	64	12.972	55.3884	9.765	-91.21	258.81
	Day 260	46	89.096	55.9776	78.590	22.95	314.60	46	28.133	60.8176	12.415	-65.63	228.51
	Day 344	22	82.731	39.5387	72.960	26.93	178.60	22	20.582	50.1050	5.310	-42.16	162.31
	最終評価時	97	81.596	49.4944	72.230	13.01	314.60	97	16.091	61.8161	6.490	-136.62	211.06

参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 32

c) 個々の被験者の変化

グルコースがベースライン時に基準値内で，最終評価時に基準値上限を上回った被験者が 35 例認められた。しかし，観察期中の血糖値に関連する有害事象の発現頻度は低く，糖尿病が 2 例，血中ブドウ糖増加及び尿中ブドウ糖陽性が各 1 例で認められたのみであった（表 2.7.6.22.2-15）。

上記以外の血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の各項目でも，基準値内から基準値下限未満又は基準値上限超への検査値の変動が認められたが，プロラクチンを除いて治験薬投与によると考えられる変化はみられなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値に関する重篤な有害事象として，低ナトリウム血症が観察期及び後観察期に各 1 例（1 件）認められた。いずれも重症度は高度であったが，対処治療により回復し，治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

臨床検査値の異常が原因で治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった（表 2.7.6.22.2-18）。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）

血圧，脈拍数及び体温のベースラインからの平均変化量は，いずれも観察期を通じて小さく，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

b) 体重，ウエスト周囲径及び BMI

体重，ウエスト周囲径及び BMI のベースラインからの平均変化量は，いずれも観察期を通じて小さく，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

最終評価時の体重がベースライン時と比較して 7%以上増加した被験者は 16.4%（33/201 例），7%以上減少した被験者は 9.5%（19/201 例）であった。また，観察期の有害事象として，体重増加が 7.5%（15/201 例），体重減少が 2.0%（4/201 例）で認められた。

c) 心電図

心電図パラメータ（心拍数，PR，QRS，RR，QT）の観察期最大値をみると，投与前平均値からの平均変化量はいずれのパラメータでも小さく，観察期を通じて臨床的に問題となる変化は認められなかった。また，QT の線形回帰モデルから導出した補正値（QTcLD）の平均値は，投与前平均値が 385.4 msec，観察期最大値が 398.8 msec であり，観察期中の変化は小さかった。

QTcLD（観察期最大値）が 500 msec を超えた被験者は認められなかったが，投与前平均値が >450～480 msec であった 8 例中 2 例で観察期最大値が 480 msec を上回り，投与前平均値が正常（≤450 msec）であった 181 例中 5 例で観察期最大値が 450 msec を上回った。また，QTcLD（観察期最大値）の投与前平均値からの変化量が 60 msec を超えた被験者が 5 例（2.6%），変化量が >30～60 msec であった被験者が 34 例（18.0%）認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

心電図に関する重篤な有害事象は認められなかったが（表 2.7.6.22.2-17），1 例が心電図 QT 延長のために治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.22.2-18）。重症度は軽度で，対処治療を要さずに回復した。治験薬との因果関係は「可能性大」であった（表 2.7.6.22.2-19）。

d) DIEPSS

DIEPSS のすべての評価項目のスコア及び合計スコアで，観察期最大値のベースラインからの変化量は，中央値が 0.0 であり，平均値が 0.0～0.2 の範囲であった。したがって，DIEPSS の各評価項目のスコア及び合計スコアは，観察期を通じてほとんど変化しなかった。

e) C-SSRS

C-SSRS を用いた評価で，観察期中に自殺念慮を認めた被験者は 14.0%（28/200 例），自殺行動を認めた被験者は 2.0%（4/200 例）であった。また，ベースライン時の既往歴と比較して，観察期に自殺念慮が出現又は悪化した被験者が 5.9%（11/188 例）認められたが，重篤なものはなかった。

ベースライン時に自殺念慮及び自殺行動をいずれも認めなかった 135 例のうち 5 例（3.7%）で，観察期に自殺念慮が認められた。ベースライン時に自殺念慮又は自殺行動を認めた被験者では，それらの悪化はみられなかった。

f) 注射部位反応

治験薬投与約 30 分後に医師が注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）を評価した結果，発赤，腫脹，硬結を認めた被験者は観察期を通じて 6.0%以下であり，大部分が軽度であったことから，投与部位の忍容性は良好であった。また，Day 1 に疼痛を認めた被験者は 13.4%であったが，その割合は投与回数とともに減少し，Day 120 以降は 6.4%以下となった。

治験薬投与約 30 分後に被験者が VAS を用いて注射時の疼痛を評価した結果，VAS の平均値は Day 1 に 30.2 mm であったが，Day 8 には 25.5 mm へ低下し，以後は観察期を通じてほぼ一定であった（平均値の範囲：20.9～25.5 mm）。また，注射時の疼痛を投与部位別に集計したところ，観察期中の VAS の平均値は三角筋内投与時が 23.1～30.2 mm，臀部筋内投与時が 13.5～20.0 mm であり，三角筋内投与時に高い傾向がみられた。

(7) 薬物動態の結果

1) 血漿中パリペリドン濃度

PALI palm を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の記述統計量（採血前の直近の投与量別）を表 2.7.6.22.2-21 に示す。また，各被験者の血漿中パリペリドン濃度－時間推移を図 2.7.6.22.2-4 に示す。

1 回目（Day 1）に PALI palm 150 mg eq.，2 回目（Day 8）に PALI palm 100 mg eq.を投与したとき，血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は，Day 8 に 21.3（17.1） ng/mL，Day 36 に 23.0（19.7） ng/mL で，同程度であった。また，血漿中パリペリドン濃度の個別値も，Day 8 と Day 36 で重なり合っていた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

3 回目（Day 36）投与以降の投与量が 75 mg eq.であった被験者において，3 回目投与以降の時点（Day 64 以降）の血漿中パリペリドン濃度の平均値，中央値，個別値の分布はほぼ一定であった。また，それらの時点における血漿中パリペリドン濃度の個別値は，Day 8 及び Day 36 に得られた血漿中パリペリドン濃度の範囲内にあった。

Day 64～Day 176 の各被験者の血漿中パリペリドン濃度の個別値は，各採血時の直近投与量別では重なり合っており，投与量に伴う血漿中濃度の上昇は明らかでなかった。

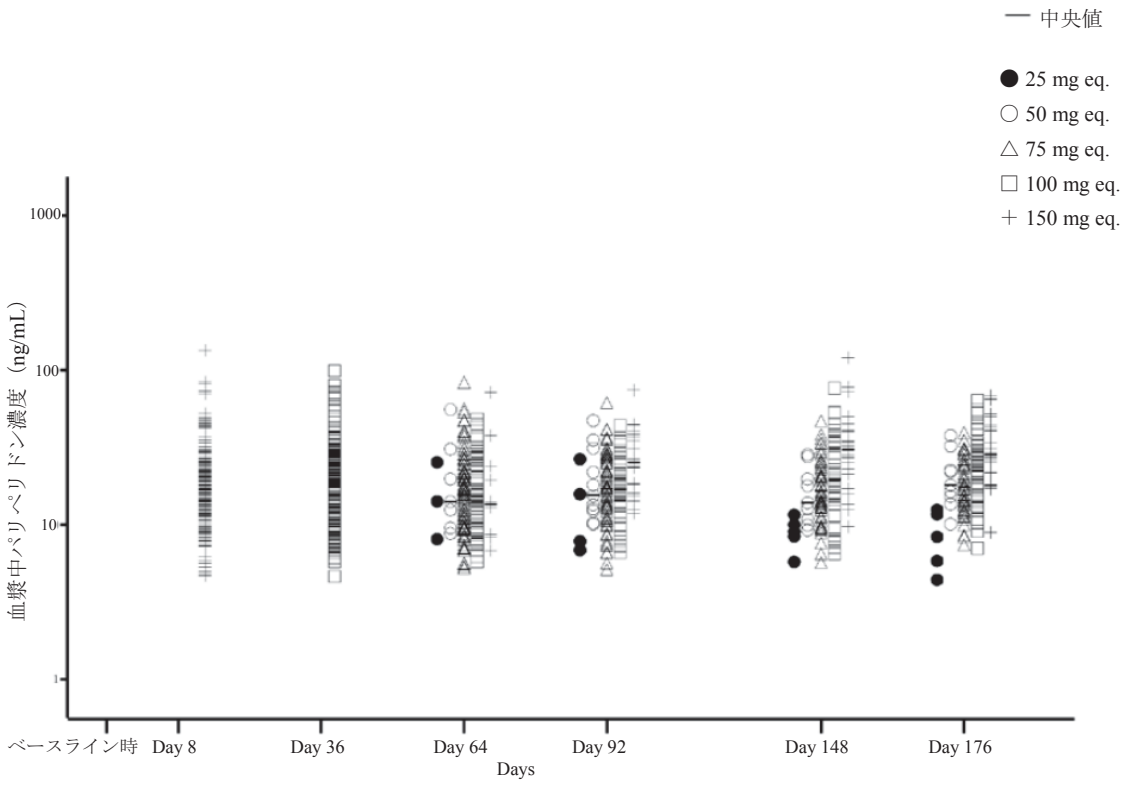
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

表 2.7.6.22.2-21 血漿中パリペリドン濃度の記述統計量（採血前の直近の投与量別）
［薬物動態の解析対象集団］

	ベースライン時	Day 8	Day 36	Day 64	Day 92	Day 148	Day 176
PALI palm：25 mg eq.							
被験者数		0	0	3	5	5	5
平均値		NC	NC	15.9	13.0	8.96	8.56
(SD)		(NC)	(NC)	(8.78)	(8.43)	(2.15)	(3.54)
%CV		NC	NC	55.3	65.0	24.1	41.3
中央値		NC	NC	14.2	7.84	9.01	8.37
最小値		NC	NC	8.08	6.86	5.76	4.41
最大値		NC	NC	25.4	26.6	11.6	12.5
PALI palm：50 mg eq.							
被験者数		0	0	7	11	9	9
平均値		NC	NC	21.6	20.8	16.7	20.9
(SD)		(NC)	(NC)	(16.8)	(12.2)	(7.31)	(9.02)
%CV		NC	NC	77.9	58.6	43.7	43.1
中央値		NC	NC	14.1	15.5	13.9	18.1
最小値		NC	NC	8.79	10.1	9.25	10.1
最大値		NC	NC	55.7	47.3	28.5	37.8
PALI palm：75 mg eq.							
被験者数		0	0	85	70	55	48
平均値		NC	NC	19.1	19.0	18.8	19.0
(SD)		(NC)	(NC)	(13.2)	(10.5)	(8.99)	(7.95)
%CV		NC	NC	69.2	55.5	47.7	41.7
中央値		NC	NC	15.7	17.3	16.6	17.5
最小値		NC	NC	5.27	5.14	5.71	7.42
最大値		NC	NC	83.5	62.0	47.0	39.7
PALI palm：100 mg eq.							
被験者数		0	162	47	42	36	39
平均値		NC	23.0	18.4	19.1	24.4	25.7
(SD)		(NC)	(15.4)	(10.7)	(9.00)	(15.6)	(13.7)
%CV		NC	66.8	58.0	47.2	64.1	53.5
中央値		NC	19.7	15.3	16.9	19.8	22.5
最小値		NC	4.63	5.76	6.64	6.52	7.06
最大値		NC	99.2	48.3	44.0	76.6	63.7
PALI palm：150 mg eq.							
被験者数		163	0	10	19	27	25
平均値		21.3	NC	21.7	29.0	35.1	33.9
(SD)		(16.2)	(NC)	(19.9)	(15.5)	(23.4)	(16.2)
%CV		76.3	NC	91.7	53.3	66.6	47.7
中央値		17.1	NC	13.6	25.4	30.6	28.5
最小値		4.70	NC	6.82	11.9	9.75	8.94
最大値		135	NC	71.9	74.4	121	68.5
PALI palm：合計							
被験者数	200						
平均値	23.4						
(SD)	(26.2)						
%CV	112.2						
中央値	17.4						
最小値	BQL						
最大値	147						

%CV：変動係数，BQL：定量下限未満，NC：算出せず
参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 15

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28



参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Figure 2

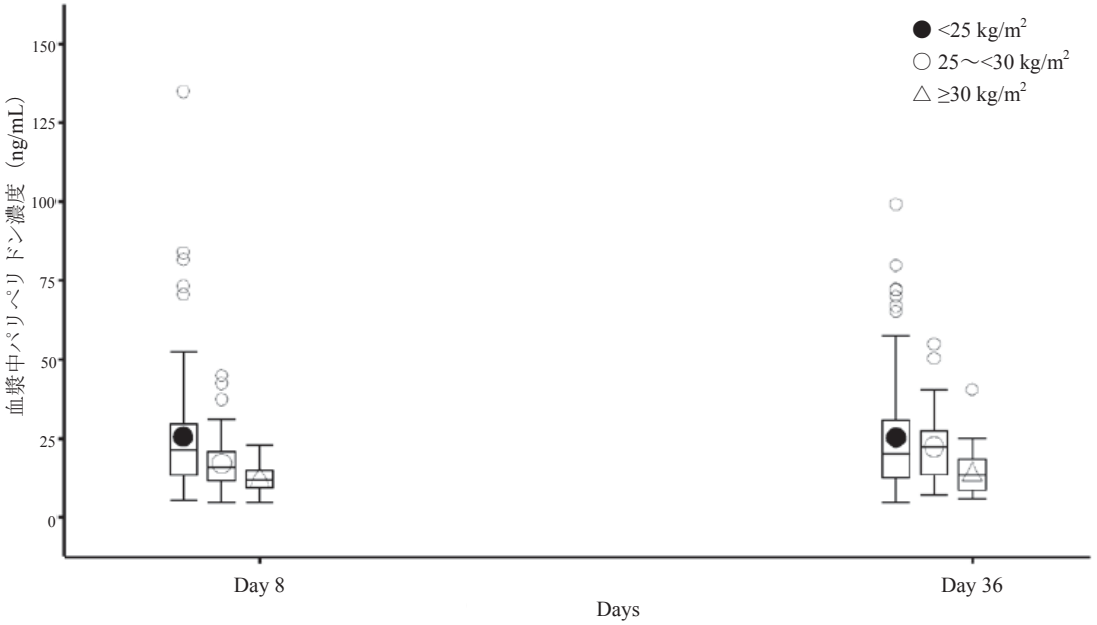
図 2.7.6.22.2-4 血漿中パリペリドン濃度－時間推移（個別値及び中央値）（採血前の直近の投与量別）［薬物動態の解析対象集団］

2)　ベースライン時の BMI による比較

Day 8 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度（ベースライン時の BMI 別）を図 2.7.6.22.2-5 に示す。

Day 8 の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，BMI が 25 kg/m^2 未満（正常）の被験者で最も高く，30 kg/m^2 以上（肥満）の被験者で最も低かった。また，Day 36 の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，BMI が 25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）の被験者と比較して，30 kg/m^2 以上の被験者で低かった。しかし，BMI が 30 kg/m^2 以上の各被験者の血漿中パリペリドン濃度の個別値は， 25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者の血漿中パリペリドン濃度の個別値の範囲内にあった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28



参照元：5.3.5.2.1　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.22.2-5 Day 8 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度
（ベースライン時の BMI 別）［薬物動態の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

3)　投与部位間の比較

PALI palm 投与が三角筋内投与又は臀部筋内投与であった 3 回目投与以降（Day 64 以降）の時点の血漿中パリペリドン濃度を投与部位間で比較した。

3 回目（Day 36）投与以降の投与量が 75 又は 100 mg eq.であった被験者において，血漿中パリペリドン濃度の分布範囲は投与部位間で重なり合っていた。したがって，血漿中パリペリドン濃度が定常状態に近づくに伴い，PALI palm 投与時の血漿中パリペリドン濃度に投与部位は大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

2.7.6.22.3　結論

日本人の統合失調症患者を対象として，PALI palm を 25～150 mg eq.の用量で筋肉内に長期投与したとき，安全性及び忍容性は良好であり，新たな安全性上の問題は認められなかった。また，PANSS を用いて評価した統合失調症の精神症状及び CGI-S を用いて評価した被験者の全般的臨床症状において，PALI palm は有効性を示し，長期投与期間中を通して治療効果は減弱又は消失することなく維持された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803e560d \ 2.4 \ 2013-05-09 15:28

2.7.6.23　海外臨床第 III 相試験（R092670-PSY-3005，参考資料：5.3.5.2.2）

標題：統合失調症患者を対象としてパリペリドンパルミチン酸エステルの三角筋又は臀部筋内への投与の全般的安全性及び忍容性を評価したランダム化，クロスオーバー試験

2.7.6.23.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.23.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

・ 統合失調症患者を対象として，パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）の 3 用量（50，75 及び 100 mg eq.）のいずれかで三角筋内投与を開始した際の安全性及び忍容性を評価すること。三角筋内投与患者と臀部筋内投与患者において，初回投与から Week 13（第 1 期）までの全身性有害事象の発現割合の群間比較に基づいて評価した。

・ 統合失調症患者を対象として，PALI palm の 3 用量（50，75 及び 100 mg eq.）の治療濃度域において，PALI palm の投与部位を臀部筋から三角筋へ変更（GD）したときと，三角筋から臀部筋へ変更（DG）したときの安全性及び忍容性を比較評価すること。各投与順（DG 及び GD）に関して，各投与期の最後の 2 回の投与間（第 1 期の Week 5～Week 13，第 2 期の Week 17～Week 25）における全身性有害事象の発現割合の患者内比較に基づいて評価した。

2. 副次目的

・ 投与部位を共変量とした，PALI palm の筋肉内投与後の薬物動態，及び PALI palm の薬物動態と安全性パラメータとの関連性について検討すること。

・ 試験の最後の 2 回の投与サイクル（第 2 期の Week 17～Week 25）中に発現又は悪化した全身性有害事象の発現割合を評価すること。

・ PALI palm の全般的安全性及び忍容性を評価すること。

・ Medication Preference Questionnaire for Patients（MPQP）を含む探索的評価を行うこと。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，ランダム化，クロスオーバー試験

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

1. 性別を問わず年齢が 18 歳以上又は治験実施地域において同意能力が法的に認められる年齢（いずれか年齢が高い方）の患者。
2. 少なくともスクリーニング時の 1 年以上前から，DSM-IV による統合失調症の診断基準［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60）又は鑑別不能型（295.90）］を満たしている患者。
3. スクリーニング時の陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 70 以下の患者。
4. 肥満度指数（BMI）が 17.0 kg/m^2 以上の患者。
5. 女性患者は，閉経後 2 年以上経過しているか，不妊手術を受けている，禁欲である，又は，性生活がある場合は組入れ前及び試験期間を通して有効な避妊方法を実施しているかつ実施することに同意していること（有効な避妊方法とは，処方せん薬の経口避妊薬，子宮内避妊具，二重バリア法及び男性パートナーの避妊手術等である）。妊娠の可能性がある女性では，治験薬初回投与前，スクリーニング時の血清妊娠検査の結果が陰性であり，かつベースライン時の尿妊娠検査の結果が陰性でなければならない。
6. 本治験の要件を満たす又は実施する能力があり，かつその意思があること（例えば，自己管理された質問表に回答する）。患者が質問を読むことができない場合は，治験担当者が患者に文書を読み聞かせ，その後，患者がその選択を記録することとする。
7. 試験の目的及び試験に必要とされている手順を理解し，自らの意思による試験への参加を示す同意文書に署名した患者。各国の規制により必要とされる場合は追加の署名を得ることを容認可能とする。
8. 本治験の遺伝子検査パートに参加する意思があるか否かを示す同意文書に署名した患者。遺伝子検査パートへの参加は本治験への参加に関して強制されるものではない。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV の診断基準に基づき，統合失調症以外の原発性，活動性の精神疾患を有すると診断された患者。
2. 過去 90 日以内に統合失調症の症状の再発により精神科に入院していた患者。
3. 過去 45 日以内に抗精神病薬に変更（薬物の切替え又は用量変更）があった患者。
4. 同意を提供する能力がない，又は精神科病院に強制入院させられた患者。
5. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV の診断基準に基づき，活性物質依存と診断された患者（ニコチン及びカフェイン依存は除く）。
6. 異なる 2 種類の抗精神病薬の適切な治療が無効であったことより，治療抵抗性と判断された経験がある患者。適切な治療とは，過去 12 カ月以内に行われた，治療用量を最低 4 週間投与したものと定義した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

7. 重大又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管系障害を含む），腎疾患，肝疾患，血液学的障害，内分泌系障害，免疫系障害，若しくはその他の全身性障害の既往又は合併のある患者。

8. 経口忍容性検査が必要とされる患者に関して，高度の既存の胃腸狭窄（病的又は医原性）の既往がある患者，又は経口薬をかまずに水とともに飲み込むことができない患者。

9. 臨床検査の正常な基準範囲外であり，治験担当医師が臨床的に重要であると判断した生化学検査，血液学的検査又は尿検査結果が認められた患者。

10. スクリーニング時に臨床的に重要な肝疾患（基準値上限の 2 倍を超える AST 又は ALT を含む）の既往がある，又はその徴候が認められる患者。

11. 悪性症候群の既往がある患者。

12. 自殺念慮，殺人念慮，暴力念慮，自殺行為，殺人行為又は暴力行為の重大な危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

13. 薬剤に対して高度で生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

14. リスペリドン，パリペリドン又は PALI palm に過敏症を示す，又は忍容性がないことが確認されている，あるいは疑われる患者。

15. スクリーニング前 30 日以内にその他の治験薬又は治験生物学的製剤の投与を受けた，あるいはその他の治験医療器具を使用した患者。

16. 以前に本治験に参加した患者（同意文書に署名した患者と定義した）。

17. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）の既往がある患者。

18. Torsade de Pointes に関するその他の危険因子（例えば，心不全，低カリウム血症，QT 延長症候群の家族歴）の既往がある患者。

19. ベースライン時に 450 ms を超える著しい QT/QTc 間隔の延長［スクリーニング時の 2 回の心電図検査における Fridericia 補正値（QTcF）の平均値により確認した］が認められた患者。

20. スクリーニング時の臥位収縮期血圧が 90 mmHg 未満，又は臥位拡張期血圧が 55 mmHg 未満である患者。

21. 妊婦，授乳婦又は試験期間中に妊娠を希望する患者。

22. 治験担当医師又は治験実施医療機関の指示の下で本治験又は他の試験に直接関与する治験担当医師又は治験実施医療機関の被雇用者，あるいは治験担当医師又は治験実施施設の被雇用者の家族。

23. スクリーニング前 2 週間以内に献血を行った患者，又は重大な出血（1 パイント又は 470 mL 超）が認められた患者。

24. 以下の禁止療法を受けている患者。

・ スクリーニング前 60 日以内の抗精神病薬持効性注射剤（LAI）の投与。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

- スクリーニング前 5 週間以内のリスペリドン LAI の投与。
- スクリーニング前 10 カ月以内の PALI palm の投与。
- スクリーニング前 60 日以内の電気痙攣療法。
- スクリーニング前 4 週間以内の非選択的又は不可逆的モノアミン酸化酵素阻害抗うつ薬の投与。
- 維持用量である場合を除く，スクリーニング前 30 日間以上にわたる他の抗うつ薬の投与。30 日間未満であり，患者が抗うつ薬を必要としなかった場合にはベースライン時の来院までにウォッシュアウトできること。30 日間未満であり，患者が抗うつ薬の投与を必要とした場合には，当該患者を本治験から除外することとした。
- ベースライン前 2 日以内の経口抗精神病薬の投与（ベースラインの 2 日前までにウォッシュアウトされなければならない）。
- ベースライン前 2 日以内の抗痙攣薬及び気分安定薬（リチウム，バルプロ酸，カルバマゼピン，ラモトリギン及びトピラマートを含む）の投与（ベースラインの 2 日前までにウォッシュアウトされなければならない）。
- スクリーニング前に高血圧の管理のために使用され，患者の血圧が安定していた場合を除く β 遮断薬の投与。
- QT/QTc 間隔を延長させる薬物の投与。
- ベースライン前 2 日以内の精神賦活性を有するその他の処方せん薬，一般用医薬品又はハーブ製剤の投与。

(7) 被験者数

- 目標被験者数：240 例
- 登録被験者数：252 例
- 被験者数設定の根拠：

本治験の第 1 主要目的は，統合失調症患者を対象として PALI palm の 3 用量（50，75 及び 100 mg eq.）のいずれかで三角筋内投与を開始した際の投与部位の安全性及び忍容性を評価することである。初回投与と Week 13 の間に発現した全身性有害事象の発現割合を，投与群間（臀部筋内投与を受けた被験者と三角筋内投与を受けた被験者の間）で比較した。被験者数の算出は，有害事象の発現割合が各投与群において 80%であるという仮定に基づいて行った。発現割合の差の 90%（両側）信頼区間（CI）幅の半分が 15 未満となるように推定するためには，各投与順において 40 例の被験者が必要である。したがって，計 240 例の患者の試験への登録を計画した。

また，この被験者数は第 2 主要目的を達成するため，すなわち，各投与期（初回投与から Week 13 及び Week 13 から Week 25）の最後の 2 回の投与間（8 週間）に発現した全身性有害事象の発現割合の差の 90%（両側）CI 幅の半分が 14 未満となるように推定するためにも

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

十分である（両期間に患者の 70%に 1 件以上の有害事象が認められると仮定した）。

(8) 治験薬

・ 経口忍容性検査

パリペリドン徐放性製剤（ER）3 mg 錠を提供した。

・ PALI palm 注射剤

PALI palm 注射剤には PALI palm 100 mg eq./mL の注射用懸濁液を用い，50，75 又は 100 mg eq.（0.5，0.75 又は 1 mL）をプレフィルドシリンジに充填して提供した。三角筋注射用のシリンジには 23 ゲージ，1 インチ針，臀部筋注射用のシリンジには 22 ゲージ，1.5 インチ針を用いた。

治験薬のロット情報：

・ パリペリドン ER 3 mg 錠：ロット番号 0426909（処方番号：F016）

・ PALI palm 100 mg eq./mL 注射用懸濁液：ロット番号 05C24/F013，05E12/F13B 又は 05I07/F13B（処方番号：F013）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

リスペリドン又はパリペリドンのいずれかに対する忍容性が確認されていない被験者に関しては，忍容性及びアレルギー反応に関して検査するために，治験薬初回投与前にパリペリドン ER 3 mg/日を 4 日間経口投与した。経口忍容性検査は前治療薬のウォッシュアウトと重複してもよいこととし，スクリーニング期のできるだけ早期に開始した。治験薬初回投与前に検査薬の短期のウォッシュアウトができるように，経口忍容性検査を望ましくは Day –2 に完了することとした。

2. 投与方法

投与群と投与方法を図 2.7.6.23.1-1 に示す。

被験者を PALI palm の 3 種類の固定用量群（50，75 又は 100 mg eq.）にランダムに割り付けた。25 週間の投与期間中，有効性又は忍容性の理由による用量変更は許可しなかった。更に，被験者を 2 種類の投与順のうちの 1 つにランダムに割り付けた。投与順 GD では，PALI palm を臀部筋内へ 4 回（Day 1，8，36 及び 64）投与した後，三角筋内へ 3 回（Day 92，120 及び 148）投与した。投与順 DG では，PALI palm を三角筋内へ 4 回（Day 1，8，36 及び 64）投与した後，臀部筋内へ 3 回（Day 92，120 及び 148）投与した。全被験者にベースライン時（Day 1）及び Day 8 に投与を行い，その後は 1 カ月ごとに投与を行った。各投与部位に特異的なサイズの注射針を装着したプレフィルドシリンジに充填した治験薬を提供した。投与順に応じて，臀部筋又は三角筋の左側又は右側に注射した。注射は左右交互に投与することとし，次回来院時の参考のために CRF に記録することとした。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

治験薬は，筋肉内投与を行う適切な資格を有する看護師又は臨床医が投与した。可能であれば，同一人物が各来院時に投与することとした。治験薬投与者は治験依頼者による治験薬投与訓練を受け，この手順に従った。

(10) 試験期間

- スクリーニング/ウォッシュアウト/経口忍容性検査期：最大 7 日間
- 投与期：25 週間

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

試験期間中，以下の薬物の使用を禁止した。

- ゾルピデム，ザレプロン，ゾピクロン，ロラゼパム，クロナゼパム，クロラゼプ酸，ジアゼパム，テマゼパム以外のすべての抗精神病薬経口剤及び持効性注射剤，非ベンゾジアゼピン睡眠薬，及びベンゾジアゼピン系薬
- ベンズトロピン及びビペリデン以外の抗パーキンソン病薬
- 精神賦活性を有する処方せん薬，ハーブ製剤又は一般用医薬品
- スクリーニング前 30 日間に維持用量で投与されなかった抗うつ薬
- 抗てんかん薬又はリチウム
- アルコール又は違法物質

(12) 有効性評価

- PANSS
- 臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）

(13) 安全性評価

- MPQP
- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血清生化学検査，尿検査）
- 12 誘導心電図
- バイタルサイン
- 診察所見
- 錐体外路症状評価尺度：Simpson Angus EPS 評価尺度（SAS），Barnes アカシジア評価尺度（BARS）及び異常不随意運動評価尺度（AIMS）
- 注射部位の評価及び被験者による注射時の疼痛の評価

全身性有害事象は，注射部位反応及び注射部位疼痛以外の有害事象とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

(14) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

三角筋及び臀部筋に投与したときの血漿中パリペリドン濃度－時間プロファイルを検討するためにスパースサンプリングを実施した。Days 8，36，64，71，78，92，148，155，162 及び治験完了/中止時に静脈血を採取した。治験薬を投与した来院日（Days 8，36，64，92 及び 148）には治験薬投与前に採取した。

2. 薬力学

本治験では当該項目は計画しなかった。

(15) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 有効性の解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者［Intent-to-treat（ITT）解析対象集団］

・ 安全性の解析対象集団：少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者

2. 有効性

PANSS 及び CGI-S は，有効性の評価としてではなく，主として被験者の症状をモニタリングするために用いた。したがって，投与群別に，PANSS 及び CGI-S のスコア及びベースラインからの変化量に関する記述統計量のみを示した。

PANSS については，総スコア，陽性症状評価尺度スコア及び陰性症状評価尺度スコアを示した。また，Marder の定義を用いた PANSS 下位評価尺度も要約した。各評価時点における値及びベースラインからの変化量を投与群別及び用量別に要約した。

CGI-S については，各評価時点における値及びベースラインからの変化量を投与群別及び用量別に要約した。

3. 安全性

三角筋内投与と臀部筋内投与間の全身性有害事象の発現割合の差の点推定値及び 90%CI を算出した。

各測定時点及び最終評価時における体重及び BMI のベースラインからの変化量を投与順別に要約した。立位測定値，心拍数及び血圧のベースラインからの変化量に関して，各評価時点及び治験完了/中止時における記述統計量を示した。心電図に対する治療の影響を記述統計量及び度数表を用いて評価した。各臨床検査項目に関して，ベースライン時及び予定された各測定時点における記述統計量を示した。

4. 薬物動態

薬物動態の結果については，統計学的手法による投与群間の比較は実施しなかった。

全投与群に関して，各採血時点における血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量で規格化

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

（50 mg eq.）した値の記述統計量（n，平均値，SD，%CV，中央値，最小値及び最大値）を算出した。定常状態への到達を検討するために，血漿中パリペリドン濃度の実測値及び用量で規格化した値の推移図を示した。全採血時点を用いて，被験者内の血漿中濃度の三角筋内投与に対する臀部筋内投与の比（投与前及び投与後），並びに投与群間の血漿中濃度の平均値及び中央値について三角筋内投与に対する臀部筋内投与の比を算出した。全投与群の Day 8 における血漿中濃度対 BMI の散布図を作成した。

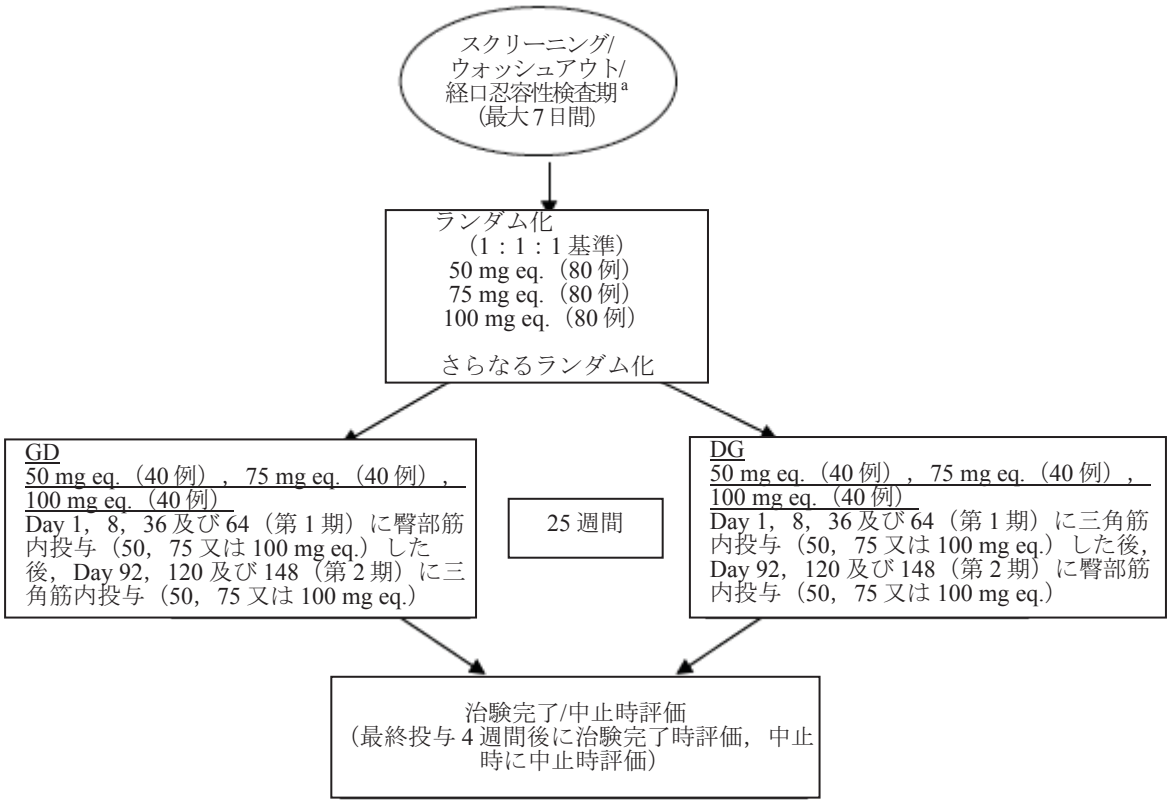
(16) 実施国及び実施施設数

- 実施国：ベルギー，ブルガリア，チェコ共和国，ドイツ，スロバキア共和国，米国
- 施設数：34 施設

(17) 実施期間

- 開始：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
- 終了：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42



a：ランダム化及び被験者の投与期への組入れ前最大 7 日間にわたりスクリーニングを実施した。禁止精神作用薬のウォッシュアウトは被験者をランダムに割り付ける 2 日前までにするために，7 日間のスクリーニング期と最大 5 日間重複させてもよいこととした。
リスペリドン経口剤又はパリペリドン経口剤の 4 回の投与あるいはリスペリドン LAI 又は PALI palm の 1 回の筋肉内投与に関する原資料がない被験者に，治験薬初回投与前，望ましくは Day -6～Day -3 に，スクリーニング期内の 4 日間にわたりパリペリドン ER 3 mg/日を投与する経口忍容性検査を実施した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 1

図 2.7.6.23.1-1 投与群と投与方法

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	ウォッシュアウト及び経口忍容性検査を含むスクリーニング期 [a]		ベースライン期 [b]	投与期（GD 又は DG）[c]										治験完了/中止 [d]
週（Week）	-1			1	5	9	10	11	13	17	21	22	23	25
来院（Visit）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
治験日（Day）	-7	-6～-1	1	8	36	64	71	78	92	120	148	155	162	176
スクリーニング/管理手順														
文書同意取得	X													
ファーマコゲノミクスの文書同意取得	X													
選択/除外基準	X		X*											
既往歴，精神病歴，薬歴 [e]	X													
精神医学的評価	X													
診察所見	X													X
ランダム化			X*											
治験薬投与														
経口忍容性検査薬投与 [f]		X												
治験薬投与			X	X	X	X			X	X	X			
薬物動態手順														
血液サンプル採取 [g]				X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
ファーマコゲノミクス手順														
ファーマコゲノミクス用血液サンプル採取 [h]			X*											
有効性手順														
PANSS	X		X*		X				X	X				X
CGI-S	X		X*		X				X	X				X
探索的評価														
MPQP														X
安全性手順														
バイタルサイン（体温を含む）[i]	X		X*	X	X	X			X	X	X			X
体重	X								X					X
ウエスト周囲径			X											X
身長	X													
臨床検査（空腹時）[j]	X		X*		X				X		X			X
女性における妊娠検査 [k]	X		X*	X	X	X			X	X	X			X
心電図 [l]	X	X	X*		X				X		X			X
SAS, BARS, AIMS[m]	X		X*		X				X		X			X
治験薬使用記録			X	X	X	X			X	X	X			
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
注射部位残遺症状の評価 [o]				X	X	X			X	X	X			X
注射時の疼痛の評価-被験者 (VAS)[n]			X	X	X	X			X	X	X			
注射部位評価-治験担当医師 [o]			X	X	X	X			X	X	X			
有害事象モニタリング [p]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.1-1 観察・検査及び評価スケジュール（続き）

a：ランダム化及び被験者の投与期への組入れ前に最大 7 日間にわたり，経口忍容性検査（必要な場合）を含むスクリーニングを実施した。最大 7 日間のスクリーニング期はすべてのスクリーニング手順を完了する期間であり，禁止精神作用薬のウォッシュアウトと最大 5 日間重複できる。ウォッシュアウトは，被験者を投与群にランダムに割り付ける 2 日前までに完了することとした。経口忍容性検査はスクリーニング期のできるだけ早期に開始し，ウォッシュアウト期と重複可能とした。

b：ベースライン期の手順を Day 1（Visit 3）に実施した。「*」印の付いた手順は，治験薬の初回投与前に完了することとした。

c：PALI palm を 4 回（Day 1，8，36 及び 64）臀部筋内投与した後，PALI palm を 3 回（Day 92，120 及び 148）三角筋内投与する GD にランダムに割り付けられた被験者。PALI palm を 4 回（Day 1，8，36 及び 64）三角筋内投与した後，PALI palm を 3 回（Day 92，120 及び 148）臀部筋内投与する DG にランダムに割り付けられた被験者。

d：これらの手順は，治験薬最終投与の 4 週間後又は被験者の中止時に実施した。

e：喫煙歴も記録した。

f：リスペリドン経口剤又はパリペリドン経口剤の 4 回の投与あるいはリスペリドン LAI 又は PALI palm の 1 回の筋肉内投与に関する原資料がない被験者に，治験薬初回投与前，望ましくは Day -6～Day -3 に，スクリーニング期内の 4 日間にわたりパリペリドン ER 3 mg/日を投与する経口忍容性検査を実施した。忍容可能であった被験者のみに PALI palm を投与した。

g：薬物動態評価用血液サンプル（約 2 mL の血漿を得るために 4 mL）を Visit 4，5，6，7，8，9，11，12，13 及び 14 に採取した。治験薬を投与した来院時（Visit 4，5，6，9，11）には，治験薬投与前にサンプルを採取した。

h：本治験への組入れに必要とされる一般的な同意文書とは別のファーマコゲノミクスの同意文書に同意した被験者からのみ，ファーマコゲノミクス用血液サンプルを採取した。

i：起立性血圧及び脈拍（臥位では 5 分後，立位では 2 分後）。脈拍は 1 分間測定した。臥位及び立位血圧測定の双方に同じ腕を用いた。血液サンプルを採取し，かつバイタルサインを測定した来院時には，バイタルサインを先に測定した。スクリーニング時にのみ体温を記録した。

j：血液学的検査，血液生化学検査，尿検査。更に，空腹時インスリン，脂質パネル及び C-ペプチドを，スクリーニング来院を除いて，臨床検査を実施した観察・検査及び評価スケジュールに示した各来院時に測定した。ベースライン時及び治験完了/中止来院時に HbA1c を測定した。

k：妊娠の可能性がある女性に関して，血清妊娠検査を，スクリーニング時及び治験完了来院時又は中止時に実施した。また，尿妊娠検査を，観察・検査及び評価スケジュールに示したその他すべての時点で実施した。治験薬投与前の妊娠検査の結果は陰性でなければならない。

l：治験薬初回投与前に心電図を 3 回記録した。2 回はスクリーニング期（Visit 1 及び 2）に 24 時間以上の間隔で記録し，3 回目はベースライン来院時，Day 1（Visit 3）に記録した。日内変動及び食事の影響の可能性を最小限にするために，心電図は各日ほぼ同時刻に，望ましくは被験者が一晩絶食した後，朝早く記録することとした。更に，Visit 5（Day 36），Visit 9（Day 92），Visit 11（Day 148）及び Visit 14（Day 176）又は中止時に心電図を記録した。薬物動態用サンプル採取と心電図検査を同時に実施する日には，心電図記録後できる限り速やかに薬物動態評価用サンプルを採取することとした。

m：SAS=Simpson Angus EPS 評価尺度，AIMS=異常不随意運動評価尺度，BARS=Barnes アカシジア評価尺度

n：被験者は visual analog scale（VAS）に基づき注射時の疼痛の強度を示した。

o：治験薬投与者以外の治験実施施設の担当者が，前回来院時の注射部位について，前回の注射の残遺作用に関して発赤，疼痛，腫脹及び硬結を評価し，当該回の注射の約 30 分後に注射部位について評価した。

p：有害事象の記録は，本治験に関連する最初の手順とともに開始し，最後の治験完了時手順を実施するまで継続した。

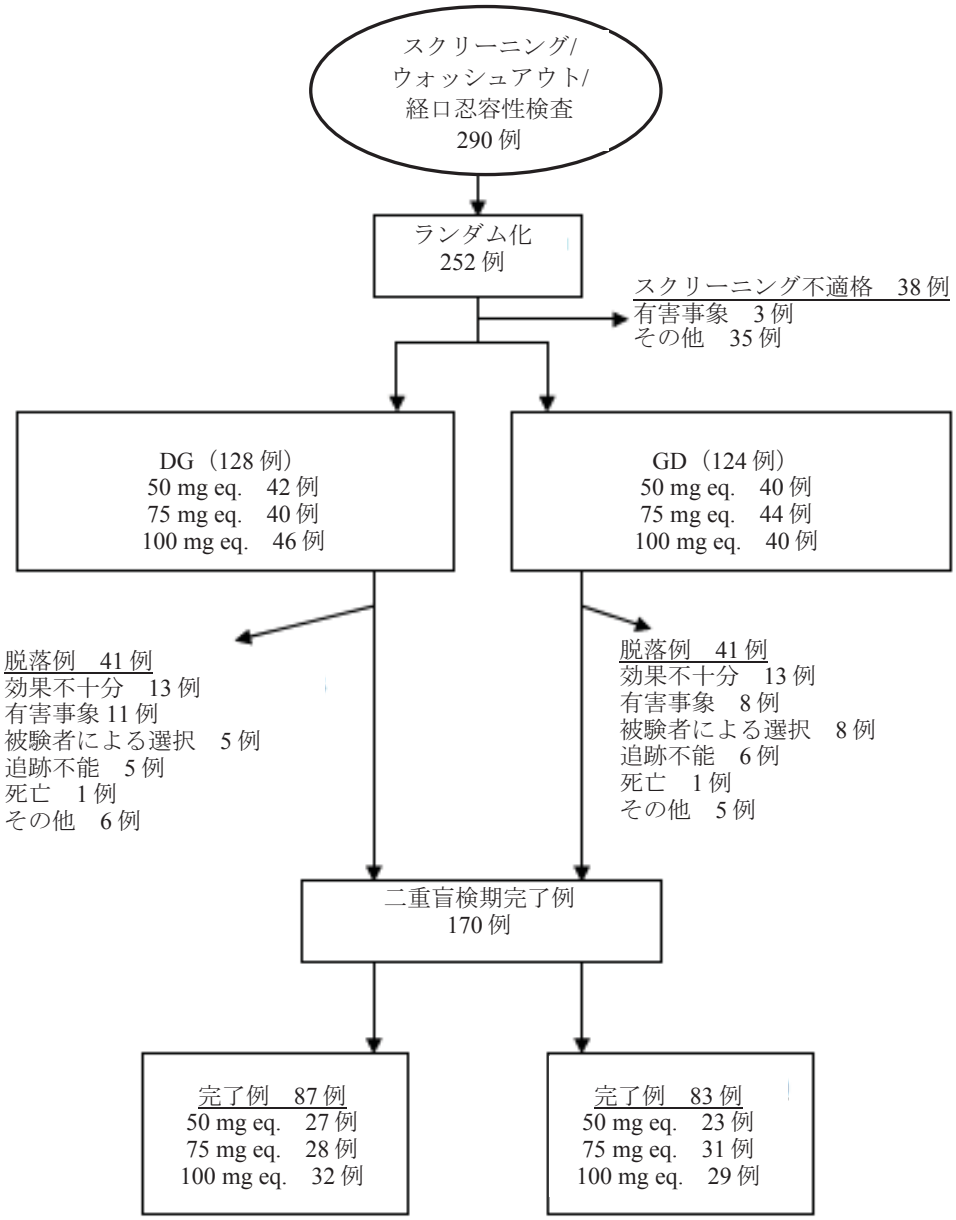
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 3

2.7.6.23.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.23.2-1 に，解析対象集団の内訳を表 2.7.6.23.2-1 に示す。

252 例の被験者を 6 つの投与群にほぼ同じ割付け比率（1 群あたり 40～46 例）でランダムに割り付けた。6 つの投与群は 3 用量（PALI palm 50 mg eq.，PALI palm 75 mg eq.，PALI palm 100 mg eq.）及び各用量内での 2 つの投与順（DG 及び GD）から構成される。



参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 2

図 2.7.6.23.2-1 被験者の内訳

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-1 解析対象集団の内訳［全ランダム化被験者集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=44) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)	合計 (N=252) n (%)
全ランダム化被験者集団	42 (100)	40 (100)	40 (100)	44 (100)	46 (100)	40 (100)	252 (100)
ITT 解析対象集団	42 (100)	40 (100)	38 (95)	43 (98)	46 (100)	40 (100)	249 (99)
MITT 解析対象集団	31 (74)	27 (68)	31 (78)	32 (73)	34 (74)	30 (75)	185 (73)

DG：三角筋内投与後臀部筋内投与
GD：臀部筋内投与後三角筋内投与
注： ITT 解析対象集団は少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた全被験者から成る。
MITT（Matched Intent-to-Treat）解析対象集団は両治験期間中に少なくとも 2 回の治験薬投与を受けた全被験者から成る。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 6

38 例がスクリーニング不適格であった。このうち 35 例は不適格性により，3 例はスクリーニング期中の有害事象により不適格であった。

有害事象によりスクリーニング不適格であった 3 例のうち，1 例（被験者番号 603055）に高度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，1 例（被験者番号 604036）に高度のそう痒症及び発汗並びに軽度の呼吸困難，1 例（被験者番号 605010）に中等度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。

全ランダム化被験者のうち 249 例が治験薬投与を受けた。この 249 例を ITT 及び安全性の解析対象集団とした。

185 例が各試験期に少なくとも 2 回の治験薬投与を受けた。この 185 例を Matched Intent-to-Treat（MITT）解析対象集団とした。

中止理由（投与期）を表 2.7.6.23.2-2 に，用量レベル別の効果不十分により治験を中止した被験者の割合，投与期間の中央値及び中止に至るまでの期間の中央値を図 2.7.6.23.2-2 に示す。

ITT 及び安全性の解析対象集団の 249 例のうち，192 例（77%）が第 1 期を完了し，170 例（68%）が第 1 期及び第 2 期（25 週間）を完了した。

頻度の高い中止理由は，効果不十分（10%）及び有害事象（8%）であった。

第 1 期に有害事象により治験を中止した被験者の割合は，三角筋内投与では 6%，臀部筋内投与では 4%であった。

第 2 期に有害事象により治験を中止した被験者の割合は，三角筋内投与では 2%，臀部筋内投与では 2%であった。

投与群全体で効果不十分により治験を中止した被験者の割合は，第 1 期における三角筋内投与では 5%，臀部筋内投与では 10%，第 2 期における三角筋内投与では 1%，臀部筋内投与では 6%であった。

12 例（5%）が同意を撤回した。同意撤回の理由は不明である。12 例中 5 例が MPQP 質問票に回答し，5 例すべてが注射より錠剤を好むと回答した。

第 1 期中に 1 例が死亡した（自殺既遂）。

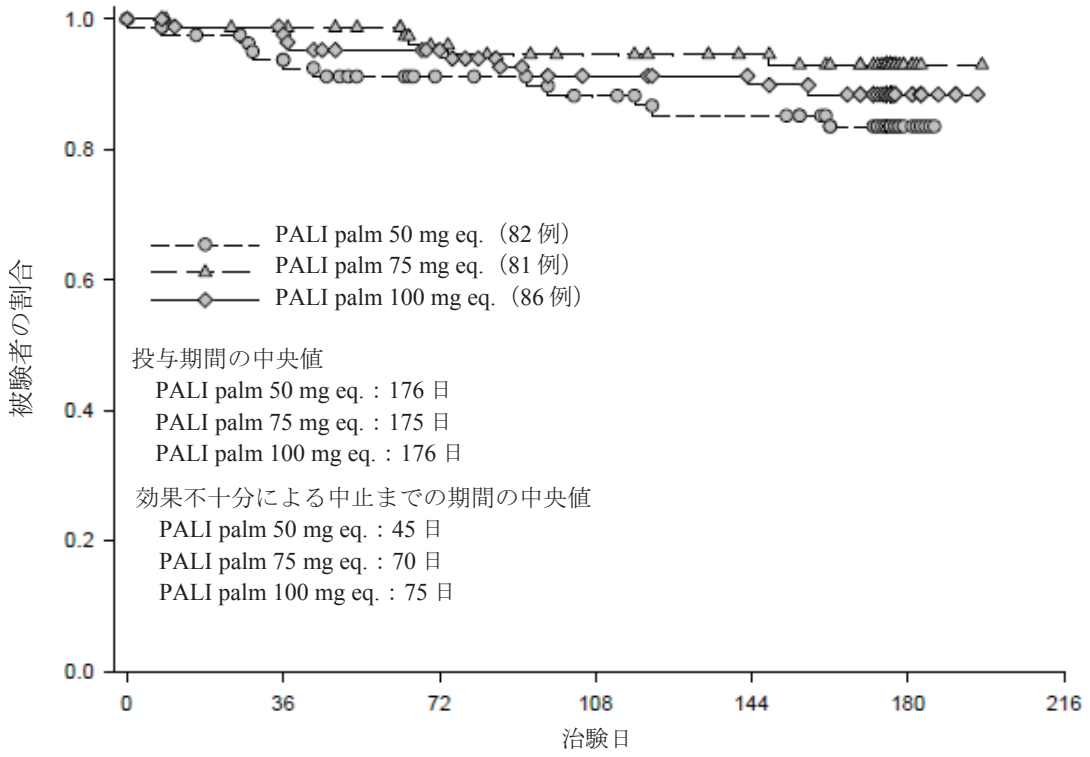
全体として，PALI palm 50 mg eq.，PALI palm 75 mg eq.又は PALI palm 100 mg eq.を投与された被験者のそれぞれ 32 例（39%），22 例（27%）及び 25 例（29%）が治験を中止した。PALI palm 50 mg eq.用量における中止率がより高いことは効果不十分の頻度がより高いことに起因していると考えられた。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-2 中止理由（投与期）［ITT 解析対象集団］

治験期	DG 合計 (N=126) n (%)	GD 合計 (N=123) n (%)	合計 (N=249) n (%)
第 1 期			
第 1 期完了	101 (80)	91 (74)	192 (77)
中止	25 (20)	32 (26)	57 (23)
効果不十分	6 (5)	12 (10)	18 (7)
有害事象	8 (6)	5 (4)	13 (5)
被験者による選択（被験者による同意撤回）	5 (4)	7 (6)	12 (5)
追跡不能	4 (3)	5 (4)	9 (4)
死亡	0	1 (1)	1 (<1)
その他	2 (2)	2 (2)	4 (2)
第 2 期			
治験完了	87 (69)	83 (67)	170 (68)
中止	14 (11)	8 (7)	22 (9)
効果不十分	7 (6)	1 (1)	8 (3)
有害事象	3 (2)	3 (2)	6 (2)
追跡不能	1 (1)	1 (1)	2 (1)
その他	3 (2)	3 (2)	6 (2)

参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 7



参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.7.6.23.2-2 用量レベル別の効果不十分により治験を中止した被験者の割合
投与期間の中央値及び中止に至るまでの期間の中央値［ITT 解析対象集団］

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及びベースラインの基準値の特性を表 2.7.6.23.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.23.2-4 に示す。

概して，各投与群における基準値の特性は類似していた。

被験者の大部分（81%）は白人であり，18%が黒人であった。被験者の過半数（57%）が男性であった。

平均年齢は 42.8 歳であり，その範囲は 19～78 歳であった。

体重の中央値は PALI palm 50 mg eq. DG 群及び PALI palm 100 mg eq. GD 群においてわずかに高く，これら 2 投与群の被験者では他の投与群より肥満の占める割合が高かった。他の投与群における体重及び BMI の分布は均一であった。全体として，全 ITT 被験者は BMI により分類される正常（33%），過体重（31%），肥満（35%）にほぼ等しい割合で分布した。

被験者の過半数（59%）が現喫煙者であり，21%が元喫煙者であった。現喫煙者及び元喫煙者の喫煙期間の平均値（SD）は 12.5 年（12.75）であった。

全被験者が統合失調症と診断された。安全性の解析対象集団の大部分（86%）が妄想型統合失調症と診断された。その他の被験者は，残遺型（6%），鑑別不能型（4%）又は解体型（4%）統合失調症と診断された。診断時平均年齢は 28.3 歳であった。

被験者の大部分（89%，249 例中 221 例）が統合失調症による少なくとも 1 回の入院経験があった。二重盲検期前の最も直近の入院期間の中央値は 3 日間（範囲：1～4 日間）であった。

ベースライン時の PANSS 総スコア平均値（SD）は 56.4（11.48）であり，その範囲は 30～86 であった。

ベースライン時の PANSS 総スコアは，PALI palm 50 mg eq. GD 群［平均値（SD）：58.3（13.75）］が，他の投与群（平均値の範囲：54.9～57.2，中央値の範囲：56.0～59.5）と比較してわずかに高かった。

ベースライン時の CGI-S 評価尺度に関して，治験担当医師は安全性の解析対象集団の 92%をやや重度未満の疾患と評価した。この評価尺度に関して，1 例が重度と評価された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-3 人口統計学的及びベースラインの基準値の特性［ITT 解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)	DG 合計 (N=126)	GD 合計 (N=123)	合計 (N=249)
年齢（歳）									
N	42	40	38	43	46	40	126	123	249
分類，n (%)									
18～25	5 (12)	2 (5)	1 (3)	4 (9)	3 (7)	5 (13)	9 (7)	11 (9)	20 (8)
26～50	24 (57)	28 (70)	29 (76)	26 (60)	31 (67)	25 (63)	84 (67)	79 (64)	163 (65)
51～65	10 (24)	9 (23)	7 (18)	10 (23)	9 (20)	9 (23)	26 (21)	28 (23)	54 (22)
65 超	3 (7)	1 (3)	1 (3)	3 (7)	3 (7)	1 (3)	7 (6)	5 (4)	12 (5)
平均値 (SD)	43.6 (12.93)	42.2 (12.97)	42.7 (10.25)	43.4 (13.85)	43.6 (13.39)	41.1 (13.07)	43.4 (12.27)	42.3 (13.24)	42.8 (12.75)
中央値	47.0	40.0	43.0	43.0	43.0	43.0	44.5	42.0	43.0
範囲	(22;72)	(20;72)	(22;66)	(20;75)	(19;76)	(21;78)	(19;76)	(20;78)	(19;78)
性別，n (%)									
N	42	40	38	43	46	40	126	123	249
男性	25 (60)	23 (58)	20 (53)	25 (58)	21 (46)	27 (68)	66 (52)	75 (61)	141 (57)
女性	17 (40)	17 (43)	18 (47)	18 (42)	25 (54)	13 (33)	60 (48)	48 (39)	108 (43)
人種，n (%)									
N	42	40	38	43	46	40	126	123	249
白人	34 (81)	33 (83)	29 (76)	34 (79)	39 (85)	32 (80)	102 (81)	99 (80)	201 (81)
黒人	6 (14)	6 (15)	9 (24)	8 (19)	7 (15)	8 (20)	22 (17)	22 (18)	44 (18)
アメリカインディアン，アラスカ先住民	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
その他	2 (5)	0	0	1 (2)	0	0	2 (2)	1 (1)	3 (1)
体重 (kg)									
N	42	40	38	42	46	40	126	122	248
平均値 (SD)	87.3 (18.79)	81.4 (15.58)	87.3 (28.58)	77.4 (15.03)	82.6 (21.84)	88.8 (18.39)	85.6 (23.12)	82.5 (16.92)	84.0 (20.33)
中央値	86.1	79.5	78.1	77.5	77.1	85.2	80.5	80.0	80.0
範囲	(61;140)	(53;124)	(40;173)	(47;112)	(42;154)	(51;140)	(40;173)	(47;140)	(40;173)
身長 (cm)									
N	42	40	38	43	46	40	126	123	249
平均値	173.3	172.1	171.4	171.7	168.3	172.7	170.9	172.2	171.5
(SD)	(9.66)	(10.40)	(8.46)	(9.73)	(11.20)	(8.90)	(10.08)	(9.63)	(9.86)
中央値	175.0	172.0	172.0	170.2	170.0	170.6	172.0	171.5	172.0
範囲	(152;194)	(150;193)	(154;185)	(142;191)	(122;183)	(152;188)	(122;194)	(142;193)	(122;194)
BMI (kg/m^2)									
N	42	40	38	42	46	40	126	122	248
分類， n (%)									
正常 25 未満	13 (31)	13 (33)	13 (34)	20 (48)	15 (33)	9 (23)	41 (33)	42 (34)	83 (33)
過体重 25 以上 30 未満	11 (26)	14 (35)	11 (29)	14 (33)	13 (28)	14 (35)	35 (28)	42 (34)	77 (31)
肥満 30 以上	18 (43)	13 (33)	14 (37)	8 (19)	18 (39)	17 (43)	50 (40)	38 (31)	88 (35)
平均値	29.17	27.48	29.44	26.30	29.21	29.83	29.27	27.84	28.57
(SD)	(6.339)	(4.522)	(8.748)	(4.749)	(7.511)	(6.190)	(7.494)	(5.363)	(6.559)
中央値	28.15	28.05	26.25	25.50	27.15	29.30	27.15	27.55	27.20
範囲	(19.5;50.1)	(18.4;35.4)	(16.7;61.6)	(18.5;37.6)	(19.9;53.2)	(18.3;46.7)	(16.7;61.6)	(18.3;46.7)	(16.7;61.6)
現在の喫煙状況，n (%)									
N	42	40	38	43	46	40	126	123	249
あり	24 (57)	25 (63)	30 (79)	21 (49)	24 (52)	22 (55)	78 (62)	68 (55)	146 (59)
なし	18 (43)	15 (38)	8 (21)	22 (51)	22 (48)	18 (45)	48 (38)	55 (45)	103 (41)

参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 8

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)	合計 (N=249)
統合失調症の病型，n (%)							
N	42	40	38	43	46	40	249
妄想型 (295.30)	35 (83)	37 (93)	33 (87)	34 (79)	41 (89)	34 (85)	214 (86)
解体型 (295.10)	3 (7)	0	0	6 (14)	0	1 (3)	10 (4)
鑑別不能型 (295.90)	2 (5)	1 (3)	0	2 (5)	3 (7)	3 (8)	11 (4)
残遺型 (295.60)	2 (5)	2 (5)	5 (13)	1 (2)	2 (4)	2 (5)	14 (6)
統合失調症の診断時年齢 (歳)							
N	42	39	38	42	46	40	247
平均値 (SD)	30.9 (10.70)	26.8 (11.35)	27.4 (8.83)	28.6 (10.78)	29.1 (8.30)	26.8 (11.80)	28.3 (10.34)
中央値	29.0	23.0	27.0	25.0	27.5	22.5	26.0
範囲	(6;55)	(14;59)	(13;56)	(13;59)	(16;55)	(14;61)	(6;61)
ベースライン PANSS 総スコア							
N	42	40	38	43	46	40	249
平均値 (SD)	55.4 (11.46)	58.3 (13.75)	57.2 (11.09)	56.8 (11.44)	56.0 (11.06)	54.9 (10.18)	56.4 (11.48)
中央値	57.5	62.0	58.0	57.0	59.5	56.0	58.0
範囲	(30;70)	(32;86)	(30;72)	(31;82)	(34;79)	(32;70)	(30;86)
ベースライン CGI-S, n (%)							
N	42	40	38	43	46	40	249
なし	3 (7)	1 (3)	1 (3)	0	0	1 (3)	6 (2)
ごく軽度	5 (12)	8 (20)	1 (3)	7 (16)	6 (13)	9 (23)	36 (14)
軽度	13 (31)	9 (23)	18 (47)	16 (37)	25 (54)	15 (38)	96 (39)
中等度	16 (38)	18 (45)	16 (42)	16 (37)	12 (26)	12 (30)	90 (36)
やや重度	5 (12)	4 (10)	2 (5)	3 (7)	3 (7)	3 (8)	20 (8)
重度	0	0	0	1 (2)	0	0	1 (<1)
入院歴，n (%)							
N	42	40	38	43	46	40	249
なし	8 (19)	2 (5)	4 (11)	7 (16)	5 (11)	2 (5)	28 (11)
1 回	5 (12)	7 (18)	5 (13)	9 (21)	6 (13)	11 (28)	43 (17)
2 回	9 (21)	9 (23)	6 (16)	10 (23)	16 (35)	9 (23)	59 (24)
3 回	8 (19)	4 (10)	6 (16)	3 (7)	8 (17)	7 (18)	36 (14)
4 回以上	12 (29)	18 (45)	17 (45)	14 (33)	11 (24)	11 (28)	83 (33)

参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Attachment 1.2.3

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

(3) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

1) 経口忍容性検査

128 例が二重盲検期前にリスペリドン又はパリペリドンの投与を受けた。これらの薬物への前曝露はパリペリドンに対する忍容性を確認するために十分であると考えられた。

スクリーニング期中，57 例にパリペリドン ER 3 mg（1 日量）を 4 回投与し，パリペリドンに対する忍容性を評価した。

経口忍容性検査期中，1 例（被験者番号 604036）に高度のそう痒症及び多汗症が認められ，治験を中止した。有害事象は回復し，治験薬との因果関係は「ほぼ確実」と判断された。この被験者はランダム割り付けされなかった。

経口忍容性検査期中，パリペリドンに対するアレルギー又は過敏症反応のその他の事象はみられなかった。

2) 二重盲検期の治験薬

二重盲検期中の治験薬の投与回数を表 2.7.6.23.2-5 に，総曝露期間（日数）を表 2.7.6.23.2-6 に示す。

6 投与群における投与回数の分布は均一であった。

6 投与群における曝露期間の平均値は 131.7～153.5 日間であった。曝露期間の中央値（175 日間又は 176 日間）は 3 用量に関して同程度であった。

投与回数の分布及び曝露期間は，6 投与群における中止パターンと一致していた。

表 2.7.6.23.2-5 二重盲検期中の治験薬の投与回数［ITT 解析対象集団］

	GD (N=123) 試験期，n (%)		DG (N=126) 試験期，n (%)	
用量レベル	第 1 期	第 2 期 [a]	第 1 期	第 2 期
PALI palm 50 mg eq. (N=82)				
1	3 (2)	0	1 (1)	2 (2)
2	3 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
3	5 (4)	25 (20)	4 (3)	29 (23)
4	29 (24)	0	35 (28)	0
PALI palm 75 mg eq. (N=81)				
1	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)
2	2 (2)	2 (2)	1 (1)	3 (2)
3	6 (5)	29 (24)	2 (2)	28 (22)
4	34 (28)	1 (1)	34 (27)	0
PALI palm 100 mg eq. (N=86)				
1	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)
2	3 (2)	0	3 (2)	2 (2)
3	3 (2)	30 (24)	3 (2)	32 (25)
4	33 (27)	0	40 (32)	0

a：第 2 期の 4 回目の投与は治験担当医師の過誤による。
注：試験期サブグループの割合は各群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 11

表 2.7.6.23.2-6 総曝露期間（日）［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)
総曝露期間 (日)						
N	42	40	38	43	46	40
分類，n (%)						
8～35	2 (5)	5 (13)	2 (5)	2 (5)	1 (2)	2 (5)
36～63	2 (5)	5 (13)	1 (3)	4 (9)	3 (7)	2 (5)
64～91	4 (10)	1 (3)	2 (5)	3 (7)	5 (11)	4 (10)
92 以上	34 (81)	29 (73)	33 (87)	34 (79)	37 (80)	32 (80)
平均値 (SD)	145.4 (51.20)	131.7 (64.18)	153.5 (45.17)	145.4 (53.57)	148.3 (47.41)	150.0 (53.00)
中央値	176.0	175.0	175.5	175.0	176.0	176.0
範囲	(8;185)	(8;186)	(8;183)	(9;197)	(35;183)	(8;196)

注：総曝露期間は，被験者が本治験に参加した総日数として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 12

(4) 有効性の結果

1) PANSS

治験完了時（最終評価時）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.23.2-7 に示す。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

PANSS 総スコアを評価した結果，ベースライン時と治験完了時の統合失調症症状に，臨床的に問題となる用量又は注射部位に依存した差は認められなかった。

全投与群において，PANSS 総スコアの平均値はベースラインから治験完了時までにわずかに増加した。

PALI palm 50 mg eq. GD 群を除く全投与群において，PANSS 総スコアの中央値はベースラインから治験完了時まで変化がないか，わずかに減少した。PALI palm 50 mg eq. GD 群では，PANSS 総スコアの変化量の中央値はわずかに増加した。

PANSS 下位尺度因子により評価した，陽性症状，陰性症状，敵意，不安及びうつ病，又は思考解体に用量又は注射部位に依存した差は認められなかった。

表 2.7.6.23.2-7 治験完了時（最終評価時）における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量［ITT 解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)
ベースライン						
N	42	38	38	43	46	40
平均値 (SD)	55.4 (11.46)	58.6 (13.83)	57.2 (11.09)	56.8 (11.44)	56.0 (11.06)	54.9 (10.18)
中央値 (範囲)	57.5 (30;70)	62.0 (32;86)	58.0 (30;72)	57.0 (31;82)	59.5 (34;79)	56.0 (32;70)
最終評価時						
N	42	38	38	43	46	40
平均値 (SD)	62.0 (23.15)	64.8 (21.99)	60.4 (19.52)	58.7 (19.34)	57.8 (16.98)	56.9 (21.72)
中央値 (範囲)	56.0 (30;123)	59.5 (32;128)	60.5 (30;104)	58.0 (30;125)	55.0 (33;102)	51.5 (30;130)
ベースラインからの変化量						
N	42	38	38	43	46	40
平均値 (SD)	6.6 (24.52)	6.2 (21.18)	3.2 (17.67)	1.9 (17.99)	1.7 (15.88)	2.0 (18.29)
中央値 (範囲)	-1.5 (-40;74)	2.0 (-31;76)	-2.0 (-19;65)	0.0 (-39;64)	0.0 (-28;42)	-3.5 (-20;68)

参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 14

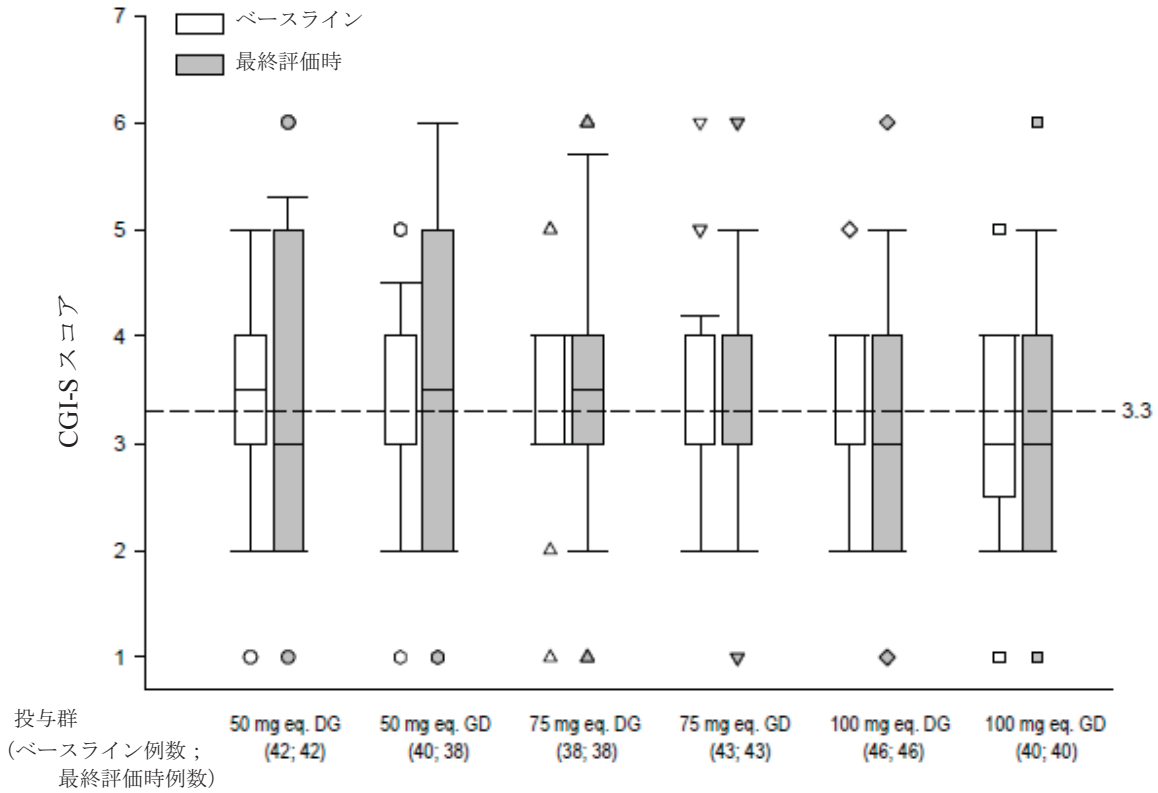
JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

2) CGI-S

ベースライン時及び治験完了時（最終評価時）における CGI-S スコアの分布を図 2.7.6.23.2-3 に示す。

CGI-S スコアを評価した結果，ベースライン時と治験完了時の統合失調症症状に，用量又は注射部位に依存した差は認められなかった。

ベースライン時の CGI-S では，ITT 被験者の 21 例が重度又はやや重度，186 例が中等度又は軽度，42 例がごく軽度又はなしと評価された。治験完了時の CGI-S では，ITT 被験者の 50 例が重度又はやや重度，134 例が中等度又は軽度，63 例がごく軽度又はなしと評価された。



注：点線は全般的なベースライン平均値を示す。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 5

図 2.7.6.23.2-3 ベースライン及び治療完了時（最終評価時）の CGI-S スコアの分布
［ITT 解析対象集団］

(5) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価した。

有害事象は，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）Ver. 8.0 以上を用いてコード化した。本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 8.0 で和訳した。有害事象の解析は treatment-emergent adverse event について実施した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.23.2-8 に示す。

第 1 期中，三角筋内投与された被験者の 64%及び臀部筋内投与された被験者の 63%に有害事象が認められた。

第 2 期中，三角筋内投与された被験者の 51%（第 1 期における臀部筋内投与後）及び臀部筋内投与された被験者の 46%（第 1 期における三角筋内投与後）に有害事象が認められた。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

用量又は投与順と有害事象数との間に関連性は認められなかった。有害事象が認められた被験者の割合は，PALI palm 50 mg eq.（70%）又は PALI palm 100 mg eq.（69%）よりも PALI palm 75 mg eq.（79%）の方がわずかに多かった。

表 2.7.6.23.2-8 有害事象の概要［安全性の解析対象集団］

	第 1 期 [a] n/N (%)	第 2 期 [a] n/N (%)	合計 n/N (%)
有害事象			
三角筋内投与合計	81/126 (64)	46/91 (51)	127/217 (59)
臀部筋内投与合計	78/123 (63)	46/101 (46)	124/224 (55)
死亡に至った有害事象			
臀部筋内投与合計	1/123 (1)	0	1/214 (<1)
1 件以上の重篤な有害事象			
三角筋内投与合計	9/126 (7)	2/91(2)	11/217 (5)
臀部筋内投与合計	7/123 (6)	2/101 (2)	9/224 (4)
投与中止に至った有害事象			
三角筋内投与合計	8/126 (6)	3/91 (3)	11/217 (5)
臀部筋内投与合計	5/123 (4)	3/101 (3)	8/224 (4)

a：第 1 期の N は安全性の解析対象集団の被験者数を示す。第 2 期の N は第 2 期開始時に治験を継続していた安全性解析対象集団の被験者数を示す。
注：発現割合は，各筋内投与の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 21

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

第 1 期において発現割合の高い有害事象は，三角筋内投与に関しては，不眠症（14%），不安（13%）及び頭痛（12%）であり，臀部筋内投与に関しては，不眠症（15%），頭痛（10%）及び激越（9%）であった。

第 2 期において発現割合の高い有害事象は，三角筋内投与に関しては，不眠症（8%），不安（7%），体重増加（7%）及び注射部位疼痛（7%）であり，臀部筋内投与に関しては，精神病性障害（6%），不眠症（5%）及び頻脈（5%）であった。

治験期間中に，16 例（6%）で有害事象の悪化が認められた。最も高頻度に認められた有害事象の悪化は不眠症であった。

② 安全性及び忍容性の主要解析

(i) 三角筋内投与の安全性及び忍容性の臀部内投与との比較

第 1 期に 1 件以上の全身性有害事象が認められた被験者の割合における GD と DG との差を表 2.7.6.23.2-9 に示す。

第 1 期に，各用量において三角筋内投与された被験者の 61%～67%，臀部筋内投与された被験者の 58%～65%に全身性有害事象が認められた。

90%CI から判断すると，1 件以上の全身性有害事象が認められた被験者の割合は，臀部筋内投与と三角筋内投与で同程度であった。

第 1 期において全身性有害事象が認められた被験者数に用量依存性の増加は認められなかった。

表 2.7.6.23.2-9 第 1 期に 1 件以上の全身性有害事象が認められた被験者の割合における GD と DG との差［ITT 解析対象集団］

	DG n/N (%)	GD n/N (%)	GD − DG 差 (ポイント)	90% CI[a]
PALI palm 50 mg eq.	28/42 (67)	24/40 (60)	-6.7	(-23.5; 10.7)
PALI palm 75 mg eq.	25/38 (66)	28/43 (65)	-0.7	(-17.6; 16.5)
PALI palm 100 mg eq.	28/46 (61)	23/40 (58)	-3.4	(-20.4; 13.8)
合計	81/126(64)	75/123(61)	-3.3	(-13.3;6.7)

a：CI は改良 Wald 検定法に基づく。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 15

(ii)　注射部位変更の安全性及び忍容性

第 1 期及び第 2 期の最後の 8 週間に 1 件以上の全身性有害事象が認められた被験者の割合における臀部筋内投与と三角筋内投与との差を表 2.7.6.23.2-10 に示す。

各用量の DG 投与群において，三角筋内投与の第 1 期の最後の 8 週間に，被験者の 32%～45%に全身性有害事象が認められた。臀部筋内投与に変更後，第 2 期の最後の 8 週間に，被験者の 29%～42%に全身性有害事象が認められた。

各用量の GD 投与群において，臀部筋内投与の第 1 期の最後の 8 週間に，被験者の 31%～40%に全身性有害事象が認められた。三角筋内投与に変更後，第 2 期の最後の 8 週間に，被験者の 30%～41%に全身性有害事象が認められた。

90%CI から判断すると，注射部位の変更にかかわらず，全身性有害事象が認められた被験者の割合に有意な変化はなかった。

注射部位変更後，全身性有害事象が認められた被験者の割合に用量依存性の増加は認められなかった。

90%CI から判断すると，各試験期完了時に全身性有害事象が認められた被験者の割合は投与順及び用量が異なる投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.23.2-10 第 1 期及び第 2 期の最後の 8 週間に 1 件以上の全身性有害事象が認められた被験者の割合における臀部筋内投与と三角筋内投与との差［MITT 解析対象集団］

投与群	第 1 期 n/N (%)	第 2 期 n/N (%)	臀部筋内投与 − 三角筋内投与 差 (ポイント)	90% CI[a]
PALI palm 50 mg eq. DG	14/31 (45)	10/31 (32)	-12.9	(-26.7; 2.4)
PALI palm 50 mg eq. GD	10/27 (37)	11/27 (41)	-3.7	(-21.4; 14.5)
PALI palm 75 mg eq. DG	13/31 (42)	13/31 (42)	0.0	(-15.0; 15.0)
PALI palm 75 mg eq. GD	10/32 (31)	10/32 (31)	0.0	(-18.7; 18.7)
PALI palm 100 mg eq. DG	11/34 (32)	10/34 (29)	-2.9	(-17.2; 11.7)
PALI palm 100 mg eq. GD	12/30 (40)	9/30 (30)	10.0	(-6.6; 25.4)
DG 合計	38/96 (40)	33/96 (34)	-5.2	(-13.6; 3.4)
GD 合計	32/89 (36)	30/89 (34)	2.2	(-8.2; 12.6)

a：CI はマッチさせた割合に関する改良 CI に基づく。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 16

③　安全性及び忍容性の副次解析

治験の最後の 8 週間に 1 件以上の全身性有害事象又は全身性有害事象の悪化が認められた被験者の割合を表 2.7.6.23.2-11 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

治験の最後の 8 週間に発現した全身性有害事象の悪化もこの期間中の新規の有害事象としているため，表 2.7.6.23.2-10 の第 2 期の被験者数は表 2.7.6.23.2-11 と同じである。

第 2 期の最後の 8 週間に，5 例で全身性有害事象の悪化が認められた。

90%CI から判断すると，治験完了時に全身性有害事象が認められた被験者の割合は投与順及び用量が異なる投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.23.2-11 治験の最後の 8 週間に 1 件以上の全身性有害事象又は全身性有害事象の悪化が認められた被験者の割合［MITT 解析対象集団］

	DG n/N (%)	GD n/N (%)	GD － DG 差 (ポイント)	90% CI[a]
PALI palm 50 mg eq.	10/31(32)	11/27(41)	8.5	(-12.2; 28.3)
PALI palm 75 mg eq.	13/31(42)	10/32(31)	-10.7	(-29.4; 9.3)
PALI palm 100 mg eq.	10/34(29)	9/30(30)	0.6	(-17.8; 19.2)
合計	33/96(34)	30/89(34)	-0.7	(-12.0; 10.7)

a：CI は改良 Wald 検定法に基づく。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 17

④ 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象を表 2.7.6.23.2-12 に示す。

大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。有害事象の重症度は治験薬の用量と関連していなかった。

他の有害事象と比較して精神障害はより高度である傾向があり，24 例中 18 例（75%）で中等度又は高度の激越，14 例中 14 例（100%）で中等度又は高度の精神病性障害が認められた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 合計 (N=249) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
有害事象発現例数	29 (69)					28 (70)					28 (74)					36 (84)					33 (72)					26 (65)					180 (72)				
精神障害	18 (43)	0	8	7	3	19 (48)	0	6	8	5	17 (45)	0	5	8	4	20 (47)	0	4	8	8	20 (43)	0	9	5	6	13 (33)	0	7	5	1	107 (43)	0	39	41	27
不眠症	10 (24)	0	7	2	1	7 (18)	0	3	3	1	5 (13)	0	3	2	0	11 (26)	0	3	8	0	7 (15)	0	4	2	1	6 (15)	0	5	1	0	46 (18)	0	25	18	3
不安	4 (10)	0	3	0	1	6 (15)	0	4	2	0	7 (18)	0	5	2	0	3 (7)	0	1	1	1	5 (11)	0	4	1	0	5 (13)	0	3	2	0	30 (12)	0	20	8	2
激越	4 (10)	0	0	4	0	5 (13)	0	1	3	1	4 (11)	0	1	2	1	4 (9)	0	1	2	1	4 (9)	0	1	2	1	3 (8)	0	2	1	0	24 (10)	0	6	14	4
精神病性障害	1 (2)	0	0	1	0	3 (8)	0	0	0	3	2 (5)	0	0	0	2	2 (5)	0	0	0	2	5 (11)	0	0	2	3	1 (3)	0	0	1	0	14 (6)	0	0	4	10
緊張	2 (5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (7)	0	1	2	0	2 (4)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	8 (3)	0	5	3	0
統合失調症	2 (5)	0	0	0	2	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	0	1	2 (5)	0	0	0	2	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	7 (3)	0	0	1	6
幻聴	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	1 (3)	0	1	0	0	5 (2)	0	2	2	1
うつ病	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (7)	0	0	3	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	0	4	0
妄想症	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (2)	0	0	0	1	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4 (2)	0	0	2	2
睡眠障害	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	2	2	0
攻撃性	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3 (1)	0	0	2	1
抑うつ気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	3 (1)	0	1	2	0
落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
妄想性障害、被害型	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (1)	0	0	2	0
幻覚	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	0	1
パニック発作	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
自殺念慮	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	2
怒り	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
自殺既遂	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	0	1
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
転換性障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
泣き	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
妄想	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
ディスフェミア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
不快気分	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
観念奔逸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
誇大的態度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
幻視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
敵意	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
軽躁	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
衝動行為	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)					PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)					PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)					PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)					PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 合計 (N=249)				
	合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
精神障害（続き）																																			
無関心	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
リビドー減退	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
躁病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
神経過敏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
言語心拍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
社会逃避行動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
自殺企図	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
涙ぐむ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
神経系障害	12 (29)	0	6	5	1	11 (28)	0	8	2	1	10 (26)	0	5	4	1	10 (23)	0	4	4	2	6 (13)	0	3	2	1	12 (30)	0	8	4	0	61 (24)	0	34	21	6
頭痛	7 (17)	0	3	3	1	7 (18)	0	7	0	0	5 (13)	0	3	1	1	2 (5)	0	1	1	0	3 (7)	0	2	1	0	6 (15)	0	4	2	0	30 (12)	0	20	8	2
傾眠	2 (5)	0	2	0	0	1 (3)	0	0	1	0	4 (11)	0	3	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	9 (4)	0	6	3	0
アカシジア	1 (2)	0	1	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (5)	0	1	0	1	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	8 (3)	0	4	3	1
浮動性めまい	2 (5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (11)	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (2)	0	5	1	0
体位性めまい	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	5 (2)	0	5	0	0
振戦	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	2	0	0	4 (2)	0	4	0	0
ジスキネジー	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	1	1	0
意識消失	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	2
脳浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
脳血管発作	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
よだれ	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
転倒発作	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
構語障害	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ジストニー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
パーキンソン病	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
下肢静止不能症候群	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鎮静	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
血管迷走神経性失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	PALI palm 合計 (N=249) 合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
神経系障害（続き）																																				
緊張性頭痛	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
全身障害および投与局所様態	6 (14)	0	5	1	0	6 (15)	0	2	4	0	6 (16)	0	3	3	0	6 (14)	0	4	2	0	4 (9)	0	2	2	0	6 (15)	0	4	1	1	34 (14)	0	20	13	1
注射部位疼痛	1 (2)	0	1	0	0	3 (8)	0	2	1	0	4 (11)	0	1	3	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	0	1	0	3 (8)	0	2	0	1	14 (6)	0	7	6	1
疲労	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	0	1	0	2 (5)	0	1	1	0	7 (3)	0	4	3	0
注射部位紅斑	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (8)	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	5 (2)	0	3	2	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0	2	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	5 (2)	0	3	2	0
易刺激性	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	3	2	0
胸痛	2 (5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	4	0	0
末梢性浮腫	2 (5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	2	1	0
無力症	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
顔面痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
投与部位出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
注射部位浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	1 (<1)	0	0	0	1
注射部位そう痒感	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
臨床検査	8 (19)	0	5	3	0	7 (18)	0	4	3	0	8 (21)	0	5	3	0	6 (14)	0	3	3	0	2 (4)	0	2	0	0	1 (3)	0	0	1	0	32 (13)	0	19	13	0
体重増加	3 (7)	0	1	2	0	3 (8)	0	3	0	0	6 (16)	0	4	2	0	3 (7)	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	16 (6)	0	9	7	0
血圧上昇	2 (5)	0	2	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
体重減少	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	3	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
血中インスリン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
心電図ＳＴ－Ｔ変化	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
ヘマトクリット減少	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
ヘモグロビン減少	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)					PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)					PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)					PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)					PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 合計 (N=249)				
	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
臨床検査（続き）																																			
白血球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
起立血圧	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
呼吸音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心電図ＱＴ補正間隔延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
心電図Ｔ波逆転	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
好中球数減少	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
血小板数減少	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
白血球数減少	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
心臓障害	4 (10)	0	3	1	0	4 (10)	0	3	1	0	4 (11)	0	4	0	0	6 (14)	0	6	0	0	8 (17)	0	7	1	0	5 (13)	0	4	1	0	31 (12)	0	27	4	0
頻脈	0	0	0	0	0	3 (8)	0	3	0	0	3 (8)	0	3	0	0	4 (9)	0	4	0	0	5 (11)	0	4	1	0	2 (5)	0	2	0	0	17 (7)	0	16	1	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	4	0	0
脚ブロック	3 (7)	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	4	0	0
洞性頻脈	1 (2)	0	0	1	0	2 (5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0
狭心症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃腸障害	5 (12)	0	3	2	0	5 (13)	0	4	1	0	6 (16)	0	2	2	2	6 (14)	0	5	1	0	5 (11)	0	4	1	0	4 (10)	0	3	1	0	31 (12)	0	21	8	2
悪心	1 (2)	0	1	0	0	2 (5)	0	2	0	0	2 (5)	0	2	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	2 (5)	0	2	0	0	9 (4)	0	9	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	2	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	6 (2)	0	4	2	0
嘔吐	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (5)	0	1	0	1	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	6 (2)	0	4	1	1
歯痛	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	2 (5)	0	1	1	0	5 (2)	0	3	2	0
便秘	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	3	1	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
上腹部痛	2 (5)	0	1	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	1	2	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)					PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)					PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)					PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)					PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 合計 (N=249)				
	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
胃腸障害（続き）																																			
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	0	1	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	0	1
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
おくび	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
鼓腸	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃炎	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
胃不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
感染症および寄生虫症	7 (17)	0	4	2	1	0	0	0	0	0	10 (26)	0	6	4	0	4 (9)	0	3	1	0	4 (9)	0	1	3	0	6 (15)	0	5	1	0	31 (12)	0	19	11	1
鼻咽頭炎	3 (7)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3 (8)	0	2	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	9 (4)	0	7	2	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	0	1	0	2 (5)	0	2	0	0	6 (2)	0	4	2	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
皮下組織膿瘍	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (1)	0	0	2	0
腹部膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
インフルエンザ	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
下気道感染	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
ブドウ球菌性皮膚感染症	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
歯感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
水痘	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (7)	0	3	0	0	1 (3)	0	0	1	0	4 (11)	0	1	3	0	2 (5)	0	0	2	0	7 (15)	0	3	3	1	3 (8)	0	2	1	0	20 (8)	0	9	10	1
背部痛	2 (5)	0	2	0	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (5)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	1	0	7 (3)	0	3	4	0
関節痛	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	3	1	0
筋痙縮	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	3	1	0
筋痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)					PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)					PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)					PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)					PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 合計 (N=249)				
	合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度				合計	重症度			
	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度	n (%)	不明	軽度	中等度	高度
筋骨格系および結合組織障害（続き）																																			
肋軟骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
椎間板変性症	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
筋固縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋攣縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
筋骨格硬直	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (7)	0	3	0	0	1 (3)	0	0	1	0	4 (11)	0	1	3	0	2 (5)	0	2	0	0	2 (4)	0	2	0	0	1 (3)	0	1	0	0	13 (5)	0	9	4	0
発疹	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6 (2)	0	4	2	0
そう痒症	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (2)	0	3	1	0
ざ瘡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
全身性そう痒症	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚病変	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	2 (5)	0	1	1	0	2 (5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3 (7)	0	0	3	0	3 (7)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	10 (4)	0	4	6	0
食欲亢進	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0	2	0	2 (4)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	2	3	0
食欲減退	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	0	3	0
食欲不振	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
高脂血症	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (7)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	3 (8)	0	1	1	1	3 (7)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9 (4)	0	5	2	2
咳嗽	2 (5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (2)	0	3	2	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	0	2
吸引	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)					PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)					PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)					PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)					PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 合計 (N=249)				
	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度	合計 n (%)	重症度 不明	軽度	中等度	高度
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）																																			
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
咽喉頭疼痛	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
副鼻腔うっ血	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2)	0	0	1	0	3 (8)	0	2	1	0	2 (5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	8 (3)	0	6	2	0
擦過傷	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	2	0	0
熱傷	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
関節捻挫	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
橈骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
皮下血腫	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
眼障害	3 (7)	0	1	2	0	2 (5)	0	1	1	0	2 (5)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (3)	0	3	3	1
結膜炎	1 (2)	0	1	0	0	2 (5)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
霧視	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0	2	0
眼の異常感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
角膜浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	0	1
羞明	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
生殖系および乳房障害	1 (2)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (3)	0	0	1	0	2 (5)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	6 (2)	0	3	3	0
月経過多	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)	0	1	1	0
射精遅延	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
不正子宮出血	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
腟分泌物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血管障害	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (5)	0	1	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	6 (2)	0	4	2	0
高血圧	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	3 (1)	0	2	1	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.23.2-12 重症度別の有害事象［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)					PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)					PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)					PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)					PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)					PALI palm 合計 (N=249)				
	合計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度	合計 n (%)	重症度 不明	重症度 軽度	重症度 中等度	重症度 高度
血管障害（続き）																																			
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5)	0	0	2	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	5 (2)	0	3	2	0
回転性眩暈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	4 (2)	0	3	1	0
耳痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2 (4)	0	1	1	0	1 (3)	0	1	0	0	5 (2)	0	4	1	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
切迫性尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
尿失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0	1	0
内分泌障害	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	3 (1)	0	2	1	0
甲状腺機能亢進症	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	0	1	0	1 (<1)	0	0	1	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	3	0	0
過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
季節性アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
外科および内科処置	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	2	1	0
抜歯	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	0	1	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	3 (1)	0	2	1	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	1 (3)	0	1	0	0	2 (1)	0	2	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
中毒性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1	0	0	1 (<1)	0	1	0	0

注：発現割合は，有害事象の件数ではなく，有害事象の発現例数に基づき算出した。同一被験者に同じ事象が発現した場合は，重症度が最も高い事象を集計した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Attachment 4.3.4

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

第 1 期に PALI palm 100 mg eq. GD 群の 1 例が死亡した（有害事象名：自殺既遂）。なお，他の 1 例で，治験薬投与前の死亡が認められた。第 2 期に死亡は認められなかった。

② 重篤な有害事象

第 1 期及び第 2 期における重篤な有害事象をそれぞれ表 2.7.6.23.2-13 及び表 2.7.6.23.2-14 に示す。

第 1 期中， 16 例（6%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。三角筋内投与後 9 例，臀部筋内投与後 7 例に認められた。

第 2 期中，計 4 例（2%）に 1 件以上の重篤な有害事象が認められた。三角筋内投与後及び臀部筋内投与後，各 2 例に認められた。

表 2.7.6.23.2-13 重篤な有害事象：第 1 期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)	DG 合計 (N=126) n (%)	GD 合計 (N=123) n (%)	合計 (N=249) n (%)
重篤な有害事象発現例数	2 (5)	3 (8)	3 (8)	3 (7)	4 (9)	1 (3)	9 (7)	7 (6)	16 (6)
精神障害	2 (5)	2 (5)	2 (5)	1 (2)	3 (7)	1 (3)	7 (6)	4 (3)	11 (4)
統合失調症	2 (5)	0	1 (3)	1 (2)	1 (2)	0	4 (3)	1 (1)	5 (2)
激越	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
精神病性障害	0	1 (3)	0	0	1 (2)	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
自殺念慮	0	1 (3)	1 (3)	0	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)	1 (<1)
不快気分	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)
自殺企図	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
神経系障害	0	1 (3)	1 (3)	2 (5)	1 (2)	0	2 (2)	3 (2)	5 (2)
意識消失	0	0	1 (3)	1 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
脳浮腫	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
脳血管発作	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
ジストニー	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)
血管迷走神経性失神	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (3)	1 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
呼吸困難	0	0	1 (3)	1 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
吸引	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
心臓障害	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)
頻脈	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)

参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 25

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-14 重篤な有害事象：第 2 期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=33)[a] n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=27)[a] n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=32)[a] n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=33)[a] n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=36)[a] n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=31)[a] n (%)	DG 合計 (N=101)[a] n (%)	GD 合計 (N=91)[a] n (%)	合計 (N=192)[a] n (%)
重篤な有害事象発現例数	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	2 (2)	2 (2)	4 (2)
精神障害	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)	1 (1)	3 (2)
精神病性障害	0	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)	1 (1)	3 (2)
内分泌障害	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)	1 (1)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)	1 (1)

a：第 2 期の N は第 2 期開始時に治験を継続していた安全性解析対象集団の被験者数を示す。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 26

c) 投与中止に至った有害事象

第 1 期及び第 2 期における投与中止に至った有害事象をそれぞれ表 2.7.6.23.2-15 及び表 2.7.6.23.2-16 に，投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.23.2-17 に示す。

第 1 期中， 13 例（5%）が有害事象により治験を中止した。三角筋内投与後に 8 例（被験者番号 601023，601076，601102，601107，603002，603016，603047，605017），臀部筋内投与後に 5 例（被験者番号 603023，603059，603063，603064，604009）が中止した。

第 2 期中，6 例（3%）が有害事象により治験を中止した。三角筋内投与後（被験者番号 603045，604017，606018）及び臀部筋内投与後（被験者番号 601153，602031，604010）に各 3 例が中止した。

第 1 期において治験薬投与中止に至った発現割合の高い有害事象は，統合失調症［有害事象により中止した被験者 13 例中 4 例（31%）］，意識消失［13 例中 2 例（15%）］及び呼吸困難［13 例中 2 例（15%）］であった。

第 2 期において治験薬投与中止に至った発現割合の最も高い有害事象は，精神病性障害［有害事象により中止した被験者 6 例中 3 例（50%）］であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の約半数が治験中止時に持続していた。その他の有害事象は消失した。治験担当医師は，有害事象の約半数について治験薬との因果関係を可能性小又は可能性大と判断した。

注射部位と治験薬投与中止に至った有害事象数との間に明らかな関連性は認められず，治験薬の用量の増加に伴う有害事象の増加はみられなかった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-15 投与中止に至った有害事象：第 1 期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)	DG 合計 (N=126) n (%)	GD 合計 (N=123) n (%)	合計 (N=249) n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	3 (7)	2 (5)	3 (8)	3 (7)	2 (4)	0	8 (6)	5 (4)	13 (5)
精神障害	3 (7)	1 (3)	2 (5)	2 (5)	1 (2)	0	6 (5)	3 (2)	9 (4)
統合失調症	2 (5)	0	0	2 (5)	0	0	2 (2)	2 (2)	4 (2)
攻撃性	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
激越	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
不快気分	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)
不眠症	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	1 (<1)
自殺企図	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
神経系障害	0	0	1 (3)	1 (2)	1 (2)	0	2 (2)	1 (1)	3 (1)
意識消失	0	0	1 (3)	1 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
脳浮腫	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
頭痛	0	0	0	0	1 (2)	0	1 (1)	0	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (3)	1 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
呼吸困難	0	0	1 (3)	1 (2)	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (1)
吸引	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
胃腸障害	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
嘔吐	0	0	0	1 (2)	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
擦過傷	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
皮下血腫	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)
発疹	0	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (<1)

参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 27

表 2.7.6.23.2-16 投与中止に至った有害事象：第 2 期［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V8.0) SOC PT	PALI palm 50 mg eq. DG (N=33)[a] n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=27)[a] n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=32)[a] n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=33)[a] n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=36)[a] n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=31)[a] n (%)	DG 合計 (N=101)[a] n (%)	GD 合計 (N=91)[a] n (%)	合計 (N=192)[a] n (%)
有害事象により投与中止に至った被験者数	0	1 (4)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)	3 (3)	6 (3)
精神障害	0	1 (4)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	0	2 (2)	3 (3)	5 (3)
精神病性障害	0	1 (4)	1 (3)	1 (3)	0	0	1 (1)	2 (2)	3 (2)
攻撃性	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)	0	1 (1)
不安	0	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)	1 (1)
幻覚	0	0	0	0	1 (3)	0	1 (1)	0	1 (1)
臨床検査	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (3)	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)

a：第 2 期の N は第 2 期開始時に治験を継続していた安全性解析対象集団の被験者数を示す。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 28

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-17 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］

投与群：PALI palm 50 mg eq. DG 群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
601023	50	女	黒人	不眠症	1	7	50	中等度	非重篤	可能性小	回復
601107	48	男	不明	統合失調症	50	17	<50>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
603016	23	男	白人	統合失調症	72	50	<50>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復

投与群：PALI palm 50 mg eq. GD 群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
603059	29	女	白人	擦過傷	49	-	<50>	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				皮下血腫	49	-	<50>	軽度	非重篤	関連なし	未回復
				自殺企図	49	26	<50>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	回復
604009	40	男	白人	発疹	45	5	<50>	中等度	非重篤	可能性小	回復
604017	39	女	白人	精神病性障害	148	-	<50>	高度	非重篤	関連なし	未回復

投与群：PALI palm 75 mg eq. DG 群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
601102	36	男	黒人	呼吸困難	47	11	<75>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				意識消失	47	1	<75>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	回復
601153	51	女	黒人	心電図ＱＴ延長	91	51	75	中等度	非重篤	可能性大	回復
602031	36	男	白人	精神病性障害	128	-	<75>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復
603002	55	女	白人	攻撃性	7	2	<75>	中等度	非重篤	関連なし	回復
603047	31	女	白人	激越	44	-	<75>	高度	重篤（入院延長）	関連なし	未回復

投与群：PALI palm 75 mg eq. GD 群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
603023	47	男	白人	吸引	53	1	<75>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				脳浮腫	53	1	<75>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	回復
				呼吸困難	53	-	<75>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復
				意識消失	53	-	<75>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復
				嘔吐	53	1	<75>	軽度	非重篤	多分なし	回復
603045	42	女	白人	不安	112	-	<75>	高度	非重篤	多分なし	未回復
603063	53	女	白人	統合失調症	72	-	<75>	高度	非重篤	可能性大	未回復
603064	28	男	白人	統合失調症	59	-	<75>	高度	重篤（入院延長）	可能性小	未回復
606018	59	男	白人	精神病性障害	133	-	<75>	高度	重篤（入院延長）	多分なし	未回復

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-17 投与中止に至った有害事象の一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

投与群：PALI palm 100 mg eq. DG 群

被験者番号	年齢(歳)	性別	人種	有害事象（PT）MedDRA/J V8.0	発現日 [a]	継続期間(日)	発現時投与量 [b]	重症度	重篤/非重篤	治験薬との因果関係 [c]	転帰
601076	38	男	白人	頭痛	10	36	<100>	中等度	非重篤	可能性大	回復
604010	63	男	白人	攻撃性	110	-	<100>	高度	非重篤	可能性大	未回復
				幻覚	110	-	<100>	高度	非重篤	可能性大	未回復
605017	34	男	白人	不快気分	33	-	<100>	中等度	重篤（入院なし）	可能性小	未回復

a：二重盲検期投与開始から発現日までの日数を示した。
b： 被験者の直近の治験薬投与量に<>を付した。治験薬投与と同日に有害事象が発現した場合に<>を付さなかった。
c： 治験担当医師の評価に基づく治験薬との因果関係
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Attachment 4.5.2（人種は Attachment 4.4 より）

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

以下の例外を除き，ベースラインから治験完了時まで，大部分の生化学検査，血液学的検査又は尿検査パラメータに顕著な変化は認められなかった。

- 空腹時血漿中インスリン値の平均値（SD）は，ベースライン値から PALI palm 100 mg eq. GD 群で 46.5 pmol/L（131.88），PALI palm 75 mg eq. GD 群で 23.4 pmol/L（115.15）増加し，PALI palm 100 mg eq. DG 群で 12.0 pmol/L（155.28）減少した。PALI palm 75 mg eq. DG 群，PALI palm 50 mg eq. DG 群及び PALI palm 50 mg eq. GD 群では増加が少なかった。いずれの投与群においても経時的に一貫性のある増加パターンは認められなかった。
- いずれの投与群においても，空腹時インスリン測定値の変化に，空腹時血糖値（0.1～0.6 mmol/L）又は空腹時 C ペプチド値（0.0～0.2 nmol/L）の変化（ベースラインからいずれの測定時点までの平均変化量）は付随しなかった。
- 尿酸値は増加し，その増加量の平均値（SD）の範囲は PALI palm 75 mg eq. DG 群の 3.8 µmol/L（52.55）から PALI palm 50 mg eq. GD 群の 23.2 µmol/L（52.64）であった。ベースライン値と比較した尿酸の平均値の増加は，Day 92 まで全投与群において一貫して認められた。
- 尿酸値の変化に，尿素窒素（-0.2～0.3 mmol/L），尿 pH（-0.2～0.1）又はウロビリノーゲン（-0.6～0.3 µmol/L）の変化（ベースラインからいずれの測定時点までの平均変化量）は付随しなかった。
- 血小板値は 1 つの投与群を除く全投与群において減少し，その減少量の平均値（SD）の範囲は PALI palm 75 mg eq. GD 群の 2.9 giga/L（34.79）から PALI palm 50 mg eq. GD 群の 16.5 giga/L（50.89）までであった。PALI palm 100 mg eq. GD 群では，血小板値の平均値（SD）はベースラインから 2.1 giga/L（44.04）増加した。
- 治験期間中のインスリン，尿酸及び血小板の変化は臨床的に問題とならないと考えられた。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

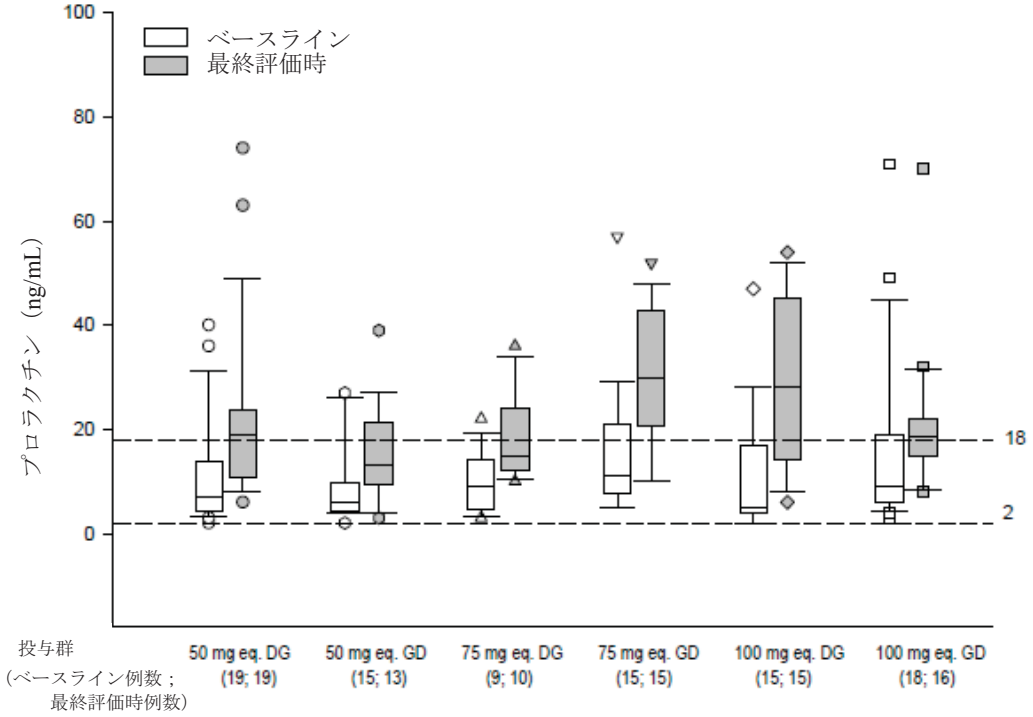
b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

ベースライン及び最終評価時の男性被験者のプロラクチン値の分布を図 2.7.6.23.2-4 に，ベースライン及び最終評価時の女性被験者のプロラクチン値の分布を図 2.7.6.23.2-5 に，治験期間中のいずれかの時点においてプロラクチン値が基準値から逸脱した被験者数（男女別）を表 2.7.6.23.2-18 に示す。

ベースラインから治験完了時までのプロラクチン値の増加量の平均値は，男性では 5.81～16.67 ng/mL，女性では 0.0～43.11 ng/mL であった。増加量は，PALI palm 50 mg eq.より PALI palm 75 mg eq.及び PALI palm 100 mg eq.の方が大きかった。

用量又は投与群と基準範囲外のプロラクチン値が認められた被験者数との間に関連性は認められなかった。

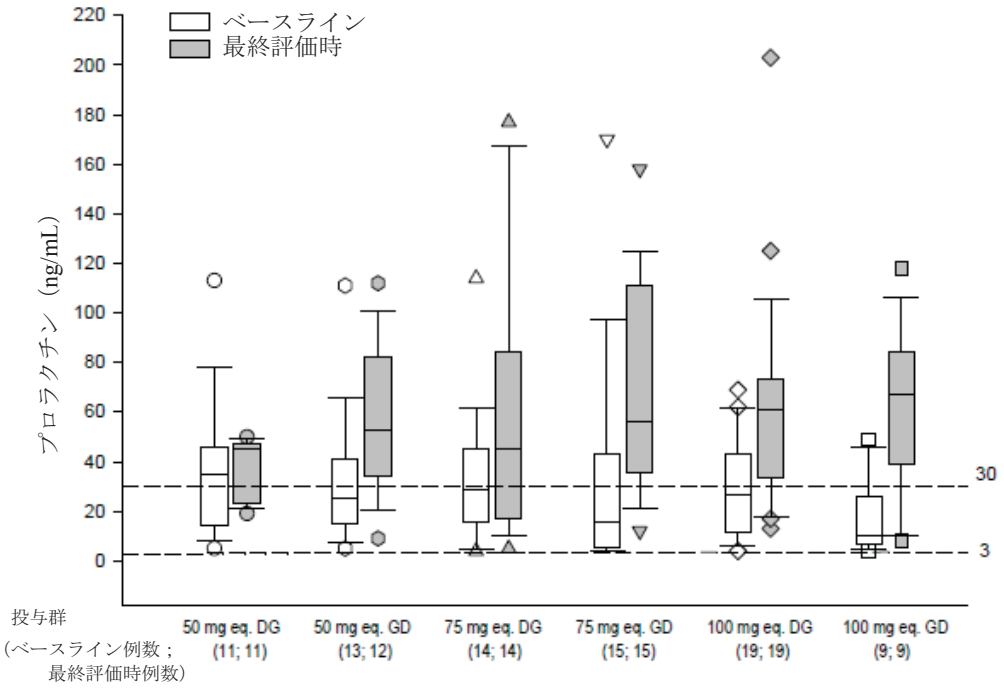
本治験期間中，2 例のみにプロラクチンに関連する可能性がある有害事象が認められた。これらの被験者のうち 1 例についてプロラクチン値が得られており，その値は基準範囲内であった。



注：点線は基準範囲を示す。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 8

図 2.7.6.23.2-4 ベースライン及び最終評価時の男性被験者のプロラクチン値の分布
［安全性の解析対象集団］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42



注：点線は基準範囲を示す。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 9

図 2.7.6.23.2-5 ベースライン及び最終評価時の女性被験者のプロラクチン値の分布
［安全性の解析対象集団］

表 2.7.6.23.2-18 治験期間中のいずれかの時点においてプロラクチン値が
基準値から逸脱した被験者数（男女別）［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)
プロラクチン	30	25	24	30	34	25
男性	19	13	10	15	15	16
高値	11 (58)	5 (38)	4 (40)	8 (53)	8 (53)	6 (38)
低値	0	0	0	0	0	0
女性	11	12	14	15	19	9
高値	4 (36)	7 (58)	5 (36)	7 (47)	8 (42)	5 (56)
低値	0	0	0	0	0	0

高値：ベースライン値が正常値上限以下，かつベースライン後値が正常値上限を超える。
低値：ベースライン値が正常値下限以上，かつベースライン後値が正常値下限未満。
注：発現割合は，性別ごとの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 37

c)　個々の被験者における変化

安全性の解析対象集団において，少数の被験者で臨床検査異常所見が有害事象として認められた。個々の検査項目に関連する有害事象は少なく，各検査項目に関して PALI palm 投与被験者の 1%以下で発現した。

用量又は PALI palm 注射部位と有害事象として認められた臨床検査異常所見の発現割合との間に関連性は認められなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

d) 個々の臨床的に重要な異常

治験期間中のいずれかの時点において臨床検査値に異常値が認められた被験者数を表2.7.6.23.2-19 に示す。

いずれの被験者に関しても，臨床的に問題となる臨床検査値の異常値は認められなかった。

個々の検査項目に関連する異常値は少なく，大部分は PALI palm 投与被験者の 3%以下で発現した。

HDL 値は，各投与群の 8%～19%で低かった。LDL 値は，各投与群の 9%～32%で低く，2%～12%で高かった。

網状赤血球値は，各投与群の被験者の 19%～38%で低かった。

PALI palm の用量又は注射部位と臨床検査異常所見の発現割合に臨床的に重要な差は認められなかった。

ALT 又は AST の異常値が認められた被験者はいなかった。3 例で GGT の異常値が認められた。

2 例で，治験薬投与前の Day 1 に基準値上限の 3 倍を超える ALT 又は AST の増加が認められた。これらの肝酵素値の増加は投与前であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-19 治験期間中のいずれかの時点において臨床検査値に異常値が認められた被験者数：特定の臨床検査項目［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)
血液生化学検査	42	37	38	43	46	38
Na	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
K	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	1 (3)	1 (3)	1 (2)	0	1 (3)
異常低値	0	0	0	0	0	0
Cl	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	1 (3)	0	0	0	1 (3)
重炭酸塩	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	1 (3)	0	1 (2)	0
異常低値	2 (5)	2 (5)	0	0	1 (2)	1 (3)
血漿中グルコース	42	37	38	43	46	38
異常高値	1 (2)	1 (3)	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
AST (SGOT)	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
ALT (SGPT)	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
BUN	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
クレアチニン	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
LDL	42	36	38	43	46	37
異常高値	1 (2)	3 (8)	2 (5)	5 (12)	5 (11)	3 (8)
異常低値	13 (31)	8 (22)	12 (32)	4 (9)	7 (15)	7 (19)
HDL	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	8 (19)	5 (14)	5 (13)	6 (14)	4 (9)	3 (8)
コレステロール	42	37	38	43	46	38
異常高値	2 (5)	0	1 (3)	1 (2)	0	1 (3)
異常低値	0	0	0	0	0	0
中性脂肪	42	37	38	43	46	38
異常高値	1 (2)	1 (3)	0	1 (2)	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
アルブミン	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
ALP	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-19 治験期間中のいずれかの時点において臨床検査値に異常値が認められた被験者数：特定の臨床検査項目［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)
血液生化学検査（続き）						
ビリルビン	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
Ca	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
GGT	42	37	38	43	46	38
異常高値	1 (2)	1 (3)	0	1 (2)	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
LDH	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
P	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	2 (5)	1 (3)	3 (8)	0	2 (4)	1 (3)
蛋白	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
尿酸	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	1 (3)	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
血液学的検査	42	37	38	43	46	38
WBC	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	1 (3)	0	1 (2)	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
RBC	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
血小板	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
網状赤血球	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	11 (26)	14 (38)	10 (26)	8 (19)	12 (26)	12 (32)
好中球	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
リンパ球	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	1 (2)	0	0	0	0	1 (3)

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-19 治験期間中のいずれかの時点において臨床検査値に異常値が認められた被験者数：特定の臨床検査項目［安全性の解析対象集団］（続き）

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)
血液学的検査（続き）						
単球	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
好酸球	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	1 (2)	0
異常低値	0	0	0	0	0	0
好塩基球	42	37	38	43	46	38
異常高値	0	0	0	0	0	0
異常低値	0	0	0	0	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 38

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン及び診察所見

① バイタルサイン値の推移

バイタルサインのベースラインからの変化量の平均値は全投与群においておおむね同程度であった。

PALI palm 50 mg eq. GD 群では，立位及び臥位脈拍数の平均値（SD）がそれぞれ 5.2 bpm（17.12）及び 3.6 bpm（14.29）増加した。他の GD 投与群及び PALI palm 50 mg eq. DG 群では同様の変化は認められなかった。

治験期間を通して基準値から逸脱した脈拍数又は血圧の発現割合は低く，用量又は注射部位との関連性は認められなかった。

脈拍数増加は臨床的に重要であるとは考えられなかった。

② 個々の臨床的に重要な異常

治験期間中のいずれかの時点でバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.23.2-20 に示す。

少数の被験者に立位又は臥位の収縮期又は拡張期血圧測定値の基準値からの逸脱が認められた。

52 例（21%）に，治験期間中のいずれかの時点において立位脈拍数の 15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値が認められた。

31 例（13%）に，治験期間中のいずれかの時点において臥位脈拍数の 15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値が認められた。

投与群における基準値を上回る脈拍数（立位又は臥位）が認められた被験者の割合の差は臨床的に重要ではなかった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-20 治験期間中のいずれかの時点でバイタルサイン値が基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)
立位脈拍数の分類	41	37	38	43	45	39
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	0	0	1 (2)	0	0
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	9 (22)	10 (27)	5 (13)	14 (33)	7 (16)	7 (18)
臥位脈拍数の分類	42	38	38	43	46	39
15 bpm 以上の減少及び 50 bpm 以下の測定値	0	1 (3)	0	1 (2)	0	0
15 bpm 以上の増加及び 100 bpm 以上の測定値	7 (17)	10 (26)	2 (5)	5 (12)	3 (7)	4 (10)
立位収縮期血圧の分類	41	37	38	43	45	39
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	0	1 (3)	0	3 (7)	1 (2)	1 (3)
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	0	0	1 (3)	0	0	0
臥位収縮期血圧の分類	42	38	38	43	46	39
20 mmHg 以上の低下及び 90 mmHg 以下の測定値	1 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (2)	0	0
20 mmHg 以上の上昇及び 180 mmHg 以上の測定値	1 (2)	0	0	0	0	0
立位拡張期期血圧の分類	41	37	38	43	45	39
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	0	2 (5)	0	0	0	1 (3)
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	0	1 (3)	0	1 (2)	0	1 (3)
臥位拡張期血圧の分類	42	38	38	43	46	39
15 mmHg 以上の低下及び 50 mmHg 以下の測定値	0	1 (3)	0	0	0	0
15 mmHg 以上の上昇及び 105 mmHg 以上の測定値	1 (2)	1 (3)	1 (3)	0	0	0

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 40

③ 血圧及び脈拍数の起立性変化

治験期間中のいずれかの時点で起立性低血圧が認められた被験者数を表 2.7.6.23.2-21 に示す。

治験期間中の起立性低血圧の発現割合は低く，注射部位又は投与群間に顕著な差は認められなかった。

6 例はバイタルサイン測定中に起立できなかった。このうち 5 例はスロバキアの 1 治験実施施設の被験者であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-21 治験期間中のいずれかの時点で起立性低血圧が認められた被験者数
［安全性の解析対象集団］

投与群	第 1 期 [a] n/N (%)	第 2 期 [a] n/N (%)	合計 n/N (%)
PALI palm 50 mg eq. DG	1/42 (2)	1/33 (3)	2/42 (5)
PALI palm 50 mg eq. GD	1/40 (3)	3/27 (11)	4/40 (10)
PALI palm 75 mg eq. DG	3/38 (8)	4/32 (13)	5/38 (13)
PALI palm 75 mg eq. GD	1/43 (2)	0	1/43 (2)
PALI palm 100 mg eq. DG	2/46 (4)	1/36 (3)	2/46 (4)
PALI palm 100 mg eq. GD	1/40 (3)	1/31 (3)	2/40 (5)
三角筋内投与合計	6/126(5)	4/91 (4)	10/217(5)
臀部筋内投与合計	3/123(2)	6/101(6)	9/224(4)

a：第 1 期の N は安全性の解析対象集団の被験者数を示す。第 2 期の N は第 2 期開始時に治験を継続していた安全性解析対象集団の被験者数を示す。
注：発現割合は，各投与群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 41

b) 体重及び BMI

治験完了時（最終評価時）における体重及び BMI のベースラインからの変化量を表 2.7.6.23.2-22 に，治験期間中のいずれかの時点でベースラインから体重変化（±7%以上）が認められた被験者数を表 2.7.6.23.2-23 に示す。

全体として，注射部位又は用量にかかわらず，治験期間中に体重又は BMI の臨床的に問題となる変化は認められなかった。

全体として，体重のベースラインからの変化量の平均値は，PALI palm 75 mg eq. DG 群（ベースラインから 2.6 kg 増加）を除く全投与群（範囲：-1.0～0.5 kg）において低かった。

ベースライン BMI が正常（25 kg/m^2 未満）であった被験者では，治験完了時までにわずかに体重が増加する傾向が認められた（投与群におけるベースラインからの変化量の平均値は 0.04～1.74 kg）。また，治験完了時の BMI は， BMI が正常な被験者において増加したと考えられた（各投与群における変化量の平均値は-0.01～0.62 kg/m^2）。しかしながら，被験者が少数であるためこれらの評価は決定的ではなく，慎重に解釈する必要がある。

治験開始時に過体重（BMI：25～30 kg/m^2 未満）又は肥満（BMI：30 kg/m^2 以上）であった被験者に関して，体重又は BMI の増加又は減少の一貫したパターンは認められなかった。過体重又は肥満被験者に関する体重の変化量の平均値は，各投与群において-3.06～4.21 kg であった。

過体重及び肥満被験者に関する BMI の変化量の平均値は，各投与群において-0.96～1.43 kg/m^2 であった。

治験期間中，30 例にベースライン値と比較して 7%以上の体重増加が認められたが，同程度の被験者（32 例）に 7%以上の体重減少が認められた。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-22 治験完了時（最終評価時）における体重及び BMI のベースラインからの変化量［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40)
体重 (kg)						
N	40	36	38	41	42	33
ベースライン平均値 (SD)	87.3 (19.17)	81.9 (16.16)	87.3 (28.58)	77.4 (15.22)	81.0 (19.59)	86.1 (16.73)
変化量平均値 (SD)	-1.0 (5.85)	-0.6 (6.12)	2.6 (5.43)	0.4 (5.89)	-0.6 (4.52)	0.5 (5.51)
体重変化率 (%)						
N	40	36	38	41	42	33
ベースライン平均値 (SD)	87.3 (19.17)	81.9 (16.16)	87.3 (28.58)	77.4 (15.22)	81.0 (19.59)	86.1 (16.73)
変化率平均値 (SD)	-1.0 (6.70)	-0.5 (6.73)	2.8 (5.56)	0.5 (7.42)	-0.6 (4.99)	0.9 (6.46)
BMI (kg/m^2)						
N	40	36	38	41	42	33
ベースライン平均値 (SD)	29.2 (6.46)	27.6 (4.68)	29.4 (8.75)	26.4 (4.74)	28.8 (6.83)	28.7 (5.01)
変化量平均値 (SD)	-0.3 (1.88)	-0.2 (1.93)	0.9 (1.88)	0.1 (1.93)	-0.2 (1.57)	0.2 (1.79)

参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 42

表 2.7.6.23.2-23 治験期間中のいずれかの時点でベースラインから体重変化（±7%以上）が認められた被験者数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)
体重の分類	40	36	38	41	42	33
7%以上の減少	8 (20)	6 (17)	2 (5)	6 (15)	5 (12)	5 (15)
7%以上の増加	4 (10)	6 (17)	7 (18)	6 (15)	2 (5)	5 (15)

注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 43

c) 心電図

① 記録されたパラメータ

治験期間中のいずれかの時点で心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数を表 2.7.6.23.2-24 に示す。

治験期間中のいずれかの時点において基準値を上回る心拍数が認められた被験者は，PALI palm 75 mg eq.及び PALI palm 100 mg eq.（それぞれ 7 例及び 4 例）と比較して，PALI palm 50 mg eq.（11 例）でわずかに多かった。同様に，治験期間中に基準値を下回る心拍数が認められた被験者は，PALI palm 50 mg eq.の方が PALI palm 75 mg eq.及び PALI palm 100 mg eq.よりわずかに多かった（それぞれ 6 例，2 例及び 4 例）。

治験期間中，少数の被験者に PR 又は QRS 間隔の基準値からの逸脱が認められたが，QT 間隔の基準値からの逸脱が認められた被験者はいなかった。

全体として，いずれの投与量に関しても，臨床的に重要な心電図の測定値異常が認められた被験者の割合にベースライン時と治験完了時で顕著な差はなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-24 治験期間中のいずれかの時点で心電図の測定値が基準値から逸脱した被験者数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm 50 mg eq. DG (N=42) n (%)	PALI palm 50 mg eq. GD (N=40) n (%)	PALI palm 75 mg eq. DG (N=38) n (%)	PALI palm 75 mg eq. GD (N=43) n (%)	PALI palm 100 mg eq. DG (N=46) n (%)	PALI palm 100 mg eq. GD (N=40) n (%)
心拍数	42	37	38	43	46	38
高値	6 (14)	5 (14)	3 (8)	4 (9)	3 (7)	1 (3)
低値	3 (7)	3 (8)	2 (5)	0	2 (4)	2 (5)
PR 間隔	42	37	38	43	46	38
高値	2 (5)	0	2 (5)	1 (2)	0	0
低値	0	0	0	0	0	0
QRS 間隔	42	37	38	43	46	38
高値	0	0	1 (3)	0	0	1 (3)
低値	0	0	0	0	0	0
QT 間隔	42	37	38	43	46	38
高値	0	0	0	0	0	0
低値	0	0	0	0	0	0

PR 間隔：高値：210 ms 以上
QRS 間隔：低値：50 ms 以下，高値：120 ms 以上
QT 間隔：低値：200 ms 以下，高値：500 ms 超
注：発現割合は，パラメータあたりの被験者数を分母として算出した。
　心拍数：低値：50 bpm 以下，高値：100 bpm 以上
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 44

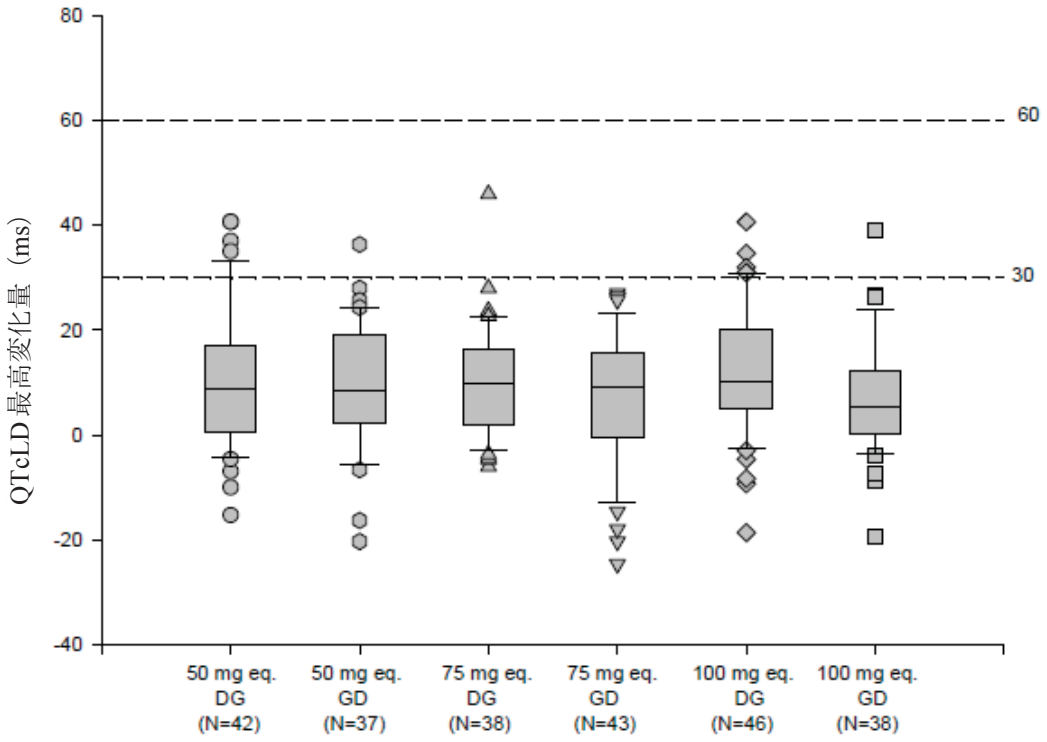
②　補正 QT 間隔

QTcLD 値の投与前平均値から最大値までの変化量の分布を図 2.7.6.23.2-6 に示す。

線形回帰モデルから導出した補正 QT 値の 60 ms を超える増加が認められた被験者はいなかった。

QTcLD 値の投与前平均値から最大値までの 30 ms 超から 60 ms 以下の変化量の分布と，投与順又は用量との関連性は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42



参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 10

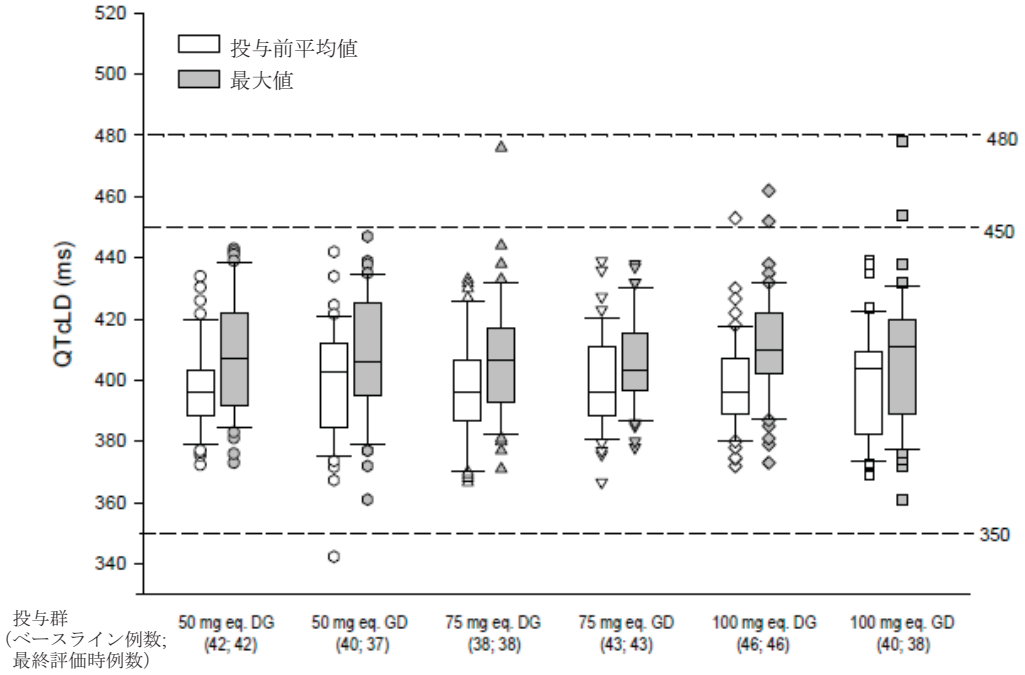
図 2.7.6.23.2-6 QTcLD 値の投与前平均値から最大値までの変化量の分布
［安全性の解析対象集団］

QTcLD 値の投与前平均値及び最大値の分布を図 2.7.6.23.2-7 に示す。

ベースライン後いずれかの時点において 480 ms を超える QTcLD 値又は QT 線形 Sagie 値の増加が認められた被験者はいなかった。

- 1 例（被験者番号 604015）で治験の最終日に 502 ms の QTcB 値が認められた。
- 5 例（被験者番号 601153，603011，603042，603044，604015）でベースライン後のいずれかの時点において 450 ms を超える QTcF 値及び QTcLD 値が認められ，1 例（被験者番号 604015）でベースライン後に 480 ms を超える QTcF 値が認められた。
- QTcLD 値の投与前平均値から治験完了時までの平均値及び中央値の全般的な増加は，各 PALI palm 投与量の GD 投与群と比較して，DG 投与群の方がわずかに大きかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42



参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 11

図 2.7.6.23.2-7 QTcLD 値の投与前平均値及び最大値の分布［安全性の解析対象集団］

d)　注射部位の評価

①　治験担当医師による注射部位の評価

治験担当医師による注射時の注射部位の全般的症状（発赤，疼痛，腫脹及び硬結）の評価では，三角筋がわずかにスコアが高かった。治験薬の用量は症状スコアに影響を及ぼさなかった。注射部位残存症状のスコアは両投与部位において同程度であった。

90% CI から判断すると，注射時の注射部位疼痛の発現割合は，DG の被験者では三角筋内投与後の方が高いと考えられた（三角筋：41%，臀部筋：26%）。注射時の注射部位腫脹及び硬結の発現割合は，両投与順に関して三角筋内投与後の方が高かった［腫脹：三角筋内投与後 15%（DG）及び 8%（GD），臀部筋内投与後 2%（DG）及び 1%（GD），硬結：三角筋内投与後 17%（DG 及び GD），臀部筋内投与後 9%（DG）及び 4%（GD）］。発赤スコアは注射時の両注射部位において同程度であった。

注射部位残存症状の疼痛及び硬結の発現割合は注射時の注射部位症状と同程度であったが，注射部位残存症状の腫脹の発現割合は DG に関してのみ三角筋内投与後の方が高かった（三角筋：8%，臀部筋：2%）。しかしながら，これらの症状の発現割合は注射時の注射部位症状より少なかった。

症状スコアにおけるこれらの差は臨床的に重要であるとは考えられなかった。

②　被験者による注射時の疼痛の評価

VAS に基づいて評価された疼痛の強度を表 2.7.6.23.2-25 に示す。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

PALI palm 50 mg eq.及び PALI palm 75 mg eq.における三角筋内投与後に，わずかにより強い疼痛が認められた。

表 2.7.6.23.2-25 VAS に基づいて評価された疼痛の強度［MITT 解析対象集団］

パラメータ：注射時の疼痛 (mm)[a]	三角筋/臀部筋 DG 第 1 期	三角筋/臀部筋 DG 第 2 期	臀部筋/三角筋 GD 第 1 期	臀部筋/三角筋 GD 第 2 期	臀部筋－三角筋 最小二乗平均値 (SE)[b]	臀部筋－三角筋 90% CI[c]
PALI palm 50 mg eq.						
個人最大値						
N	31	31	27	27		
平均値 (SD)	12.3 (12.36)	9.8 (11.52)	11.6 (15.67)	16.9 (16.25)		
中央値 (範囲)	7.0 (1;57)	5.0 (0;46)	5.0 (0;62)	9.0 (0;70)	-3.8 (1.60)	(-6.43;-1.08)
個人平均値						
N	31	31	27	27		
平均値 (SD)	7.2 (7.66)	6.5 (8.75)	5.9 (7.79)	9.5 (9.07)		
中央値 (範囲)	4.8 (1;36)	3.3 (0;41)	3.3 (0;31)	6.0 (0;36)	-2.1 (0.82)	(-3.44;-0.68)
PALI palm 75 mg eq.						
個人最大値						
N	31	31	32	32		
平均値 (SD)	21.8 (24.53)	14.7 (19.58)	17.0 (19.80)	19.0 (18.44)		
中央値 (範囲)	11.0 (0;97)	5.0 (0;93)	9.0 (0;97)	14.0 (0;62)	-4.5 (2.70)	(-9.05;-0.03)
個人平均値						
N	31	31	32	32		
平均値 (SD)	10.0 (11.13)	8.6 (9.93)	8.0 (7.60)	11.5 (10.65)		
中央値 (範囲)	6.5 (0;52)	4.7 (0;39)	5.0 (0;28)	9.7 (0;39)	-2.4 (1.12)	(-4.31;-0.57)
PALI palm 100 mg eq.						
個人最大値						
N	34	34	30	30		
平均値 (SD)	22.2 (23.92)	14.3 (19.53)	21.3 (23.45)	18.4 (26.52)		
中央値 (範囲)	9.0 (0;93)	6.0 (0;68)	10.5 (1;84)	6.5 (0;91)	-2.8 (2.27)	(-6.59;0.97)
個人平均値						
N	34	34	30	30		
平均値 (SD)	12.2 (13.44)	9.2 (12.54)	12.1 (13.20)	11.9 (17.67)		
中央値 (範囲)	5.1 (0;51)	4.3 (0;52)	4.4 (0;45)	4.8 (0;68)	-1.4 (1.14)	(-3.35;0.46)

a：スコアが高いほど悪化した状態であることを示す。
b：投与方法，期間，順序の固定効果，及び投与順にネストされている被験者変量効果を有する ANOVA モデルにより推定値を算出した。
c：CI は同一 ANOVA 枠組み内で算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 46

e) MPQP

MPQP の主な結果を表 2.7.6.23.2-26 に示す。

ITT 解析対象集団の被験者 249 例中 195 例が MPQP 質問票に回答した。

注射部位の好みにおいて地域間に顕著な差が認められた。米国の被験者の 77%及び米国以外の被験者の 30%が，臀部筋内投与よりも三角筋内投与を好んだ。

全体として，男性では，三角筋内投与を好む被験者（49%）と臀部筋内投与を好む被験者（47%）の割合は同程度であった。女性では，三角筋内投与（38%）よりも臀部筋内投与（58%）が好まれた。

三角筋内投与を好む多い理由（ITT 解析対象集団の 25%を上回る被験者が選択）は，臀部筋内投与よりも被験者にとってより簡単であること，恥ずかしさが少ないこと，速いこと，又は疼痛が少ないことであった。

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

臀部筋内投与を好む多い理由（ITT 解析対象集団の 25%を上回る被験者が選択）は，三角筋内投与よりも被験者にとってより簡単であること，又は疼痛が少ないことであった。

全体として，米国の被験者の 55%及び米国以外の被験者の 64%が錠剤よりも注射剤を好んだ。しかしながら，被験者は同意文書に署名する前に本治験が注射剤に関するものであることを認識しているため，被験者は注射剤の選好性に関して選択的に集められた可能性があることから，この結果は一般の患者集団における真の割合を反映していない可能性がある。

注射部位，又は錠剤対注射剤の好みにおいて用量間に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.6.23.2-26 MPQP の結果［ITT 解析対象集団］

	米国以外 (N=139) n (%)	米国 (N=56) n (%)	合計 (N=195) n (%)
錠剤を好む	47 (34)	21 (38)	68 (35)
注射剤を好む	89 (64)	31 (55)	120 (62)
三角筋内投与を好む	42 (30)	43 (77)	85 (44)
臀部筋内投与を好む	90 (65)	11 (20)	101 (52)

注：割合は，質問票に回答した各投与群の被験者数を分母として算出した。
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 20

(6) 薬物動態

血漿中パリペリドン濃度の記述統計量を表 2.7.6.23.2-27 に示す。

三角筋内投与で開始したとき，初回投与数日間（Day 8）の血漿中パリペリドン濃度の平均値及び中央値は，PALI palm 50 mg eq.及び PALI palm 100 mg eq.において臀部筋内投与で開始したときよりも高かった。PALI palm 75 mg eq.の血漿中濃度の平均値は臀部筋及び三角筋内投与において同程度であった。これは，Day 8 における投与群間の血漿中濃度の平均値及び中央値の三角筋内投与に対する臀部筋内投与の比にも反映されていた。この比は，PALI palm 50 mg eq.及び PALI palm 100 mg eq.では 0.500 未満であり，PALI palm 75 mg eq.では 0.981（平均値）及び 0.800（中央値）であった。

Day 92 に三角筋内投与から臀部筋内投与へ変更したとき，PALI palm 50 mg eq.及び PALI palm 75 mg eq.では，投与前の血漿中濃度の平均値及び中央値は最大 Day 176 までおおむね一定に維持されていた。PALI palm 100 mg eq.では，投与前の血漿中濃度の平均値は 1.3 倍，中央値は 1.6 倍に増加した。

Day 92 に臀部筋内投与から三角筋内投与へ変更した場合，全用量において，血漿中濃度の平均値及び中央値は 1.4～2.0 倍に増加した。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42

表 2.7.6.23.2-27 血漿中パリペリドン濃度の記述統計量［薬物動態解析対象集団］

治験日	時間	投与部位	N	平均値	(SD)	中央値	投与部位	N	平均値	(SD)	中央値	平均値の比 [a]	中央値の比 [a]
		PALI palm 50 mg eq. DG					PALI palm 50 mg eq. GD						
8	投与前	三角筋	35	10.6	(7.99)	8.37	臀部筋	31	5.07	(4.98)	4.08	0.478	0.487
36	投与前	三角筋	36	10.6	(8.11)	6.57	臀部筋	28	8.81	(6.15)	7.57	0.831	1.15
64	投与前	三角筋	34	10.5	(6.90)	7.89	臀部筋	27	9.12	(6.03)	7.58	0.869	0.961
71	投与後	三角筋	30	18.1	(8.89)	16.3	臀部筋	23	11.8	(6.19)	10.8	0.652	0.663
78	投与後	三角筋	29	13.9	(6.53)	12.5	臀部筋	24	11.6	(6.20)	10.2	0.835	0.816
92	投与前	三角筋	32	12.0	(9.60)	8.75	臀部筋	26	9.69	(7.02)	8.75	0.808	1.00
148	投与前	臀部筋	27	15.0	(18.1)	10.0	三角筋	24	13.0	(8.19)	12.2	1.15	0.820
155	投与後	臀部筋	26	16.9	(7.60)	14.3	三角筋	19	17.0	(7.08)	17.3	0.994	0.827
162	投与後	臀部筋	25	14.8	(8.09)	12.2	三角筋	18	16.5	(7.69)	15.4	0.897	0.792
176	投与前	臀部筋	26	11.1	(5.12)	10.3	三角筋	20	13.6	(9.83)	12.1	0.816	0.851
		PALI palm 75 mg eq. DG					PALI palm 75 mg eq. GD						
8	投与前	三角筋	36	9.59	(6.36)	7.09	臀部筋	36	9.41	(9.05)	5.67	0.981	0.800
36	投与前	三角筋	32	12.7	(6.55)	10.7	臀部筋	34	13.4	(6.43)	12.6	1.06	1.18
64	投与前	三角筋	31	13.4	(6.29)	12.5	臀部筋	31	13.8	(7.56)	12.9	1.03	1.03
71	投与後	三角筋	28	20.8	(8.44)	20.4	臀部筋	30	20.0	(10.2)	18.8	0.962	0.922
78	投与後	三角筋	29	19.3	(7.41)	17.4	臀部筋	31	19.5	(9.03)	20.7	1.01	1.19
92	投与前	三角筋	29	15.0	(5.98)	14.1	臀部筋	30	16.1	(10.1)	14.2	1.07	1.01
148	投与前	臀部筋	27	16.5	(7.41)	15.0	三角筋	24	20.2	(7.48)	19.6	0.817	0.765
155	投与後	臀部筋	22	18.8	(8.83)	17.2	三角筋	24	30.5	(12.9)	29.6	0.616	0.581
162	投与後	臀部筋	26	21.6	(11.0)	18.1	三角筋	26	29.3	(10.4)	29.6	0.737	0.611
176	投与前	臀部筋	24	20.0	(14.4)	14.3	三角筋	24	22.8	(8.31)	22.4	0.877	0.638
		PALI palm 100 mg eq. DG					PALI palm 100 mg eq. GD						
8	投与前	三角筋	39	15.0	(13.5)	12.7	臀部筋	34	6.92	(3.97)	6.15	0.461	0.484
36	投与前	三角筋	37	17.9	(13.9)	16.4	臀部筋	31	11.4	(5.32)	11.4	0.637	0.695
64	投与前	三角筋	36	17.9	(11.5)	13.3	臀部筋	31	11.4	(5.04)	10.8	0.637	0.812
71	投与後	三角筋	37	25.1	(14.5)	19.4	臀部筋	27	18.0	(8.92)	15.3	0.717	0.789
78	投与後	三角筋	37	23.5	(15.3)	18.1	臀部筋	27	15.3	(6.71)	14.0	0.651	0.773
92	投与前	三角筋	36	18.8	(10.9)	15.0	臀部筋	27	12.4	(5.39)	10.9	0.660	0.727
148	投与前	臀部筋	28	23.9	(14.3)	19.0	三角筋	27	19.8	(9.64)	18.1	1.21	1.05
155	投与後	臀部筋	22	27.2	(11.6)	28.0	三角筋	23	28.3	(13.5)	26.8	0.961	1.04
162	投与後	臀部筋	23	27.1	(11.9)	23.9	三角筋	26	25.4	(12.1)	23.0	1.07	1.04
176	投与前	臀部筋	26	25.2	(12.5)	23.5	三角筋	20	22.3	(11.6)	21.7	1.13	1.08

a：三角筋内投与に対する臀部筋内投与の比
参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Table 13

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

Day 71，78，155 及び 162 における投与後の血漿中濃度は，採血直前の治験薬投与日（Day 64 及び Day 148）の投与前の血漿中濃度と比較して高く，製剤の放出プロファイルと一致していた。PALI palm 75 mg eq. DG 群及び PALI palm 75 mg eq. GD 群を除き，最も高い血漿中濃度の平均値及び中央値は投与後 7 日（すなわち Day 71 及び Day 155）であった。PALI palm 75 mg eq. DG 群では血漿中濃度の平均値及び中央値は Day 71 及び Day 162 で最も高かった。PALI palm 75 mg eq. GD 群では，血漿中濃度の平均値及び中央値は，Day 71 と Day 78 との間及び Day 155 と Day 162 との間で同程度であった。

DG 投与群において，三角筋内投与に対する臀部筋内投与の比の中央値は，PALI palm 50 mg eq. DG 群及び PALI palm 75 mg eq. DG 群で種々の測定時点の平均は 1.1 であり，PALI palm 100 mg eq. DG 群ではわずかに高値であった（平均で 1.3）。これは，PALI palm 50 mg eq. DG 群及び PALI palm 75 mg eq. DG 群において三角筋内投与から臀部筋内投与への変更時に血漿中濃度が概して一定に維持されていたが，PALI palm 100 mg eq. DG 群では投与部位変更後に血漿中濃度が継続して増加したという所見を反映している。

GD 投与群において，三角筋内投与に対する臀部筋内投与の比の中央値は，全投与群で種々の測定時点の平均は 0.7 であった。これは，臀部筋内投与から三角筋内投与への変更後に血漿中濃度が更に増加したという所見を反映している。

用量及び投与順が異なる投与群別の用量で規格化（50 mg eq.）した血漿中パリペリドン濃度（Day 8, 36, 64 ,92, 148 及び 176，中央値）を図 2.7.6.23.2-8 に示す。

PALI palm 50 mg eq.及び PALI palm 75 mg eq.において，用量で規格化した投与前の血漿中濃度は，DG 及び GD 両投与群で Day 36 以降は同程度であった。PALI palm 50 mg eq.の見かけの定常状態（Day 148～Day 176）における投与前の血漿中濃度の中央値は，DG 投与群では約 10 ng/mL，GD 投与群では約 12 ng/mL であった。

PALI palm 100 mg eq. DG 群において，用量で規格化した投与前の血漿中濃度は Day 64 及び Day 92 でわずかに低かったが，臀部筋内投与へ変更後，血漿中濃度は Day 148 以降は同程度であった。

PALI palm 100 mg eq. GD 群において，用量で規格化した投与前の血漿中濃度は，Day 148 まで他の投与群と比較して低かった。治験完了時（Day 176），用量で規格化した血漿中濃度は同程度であった。

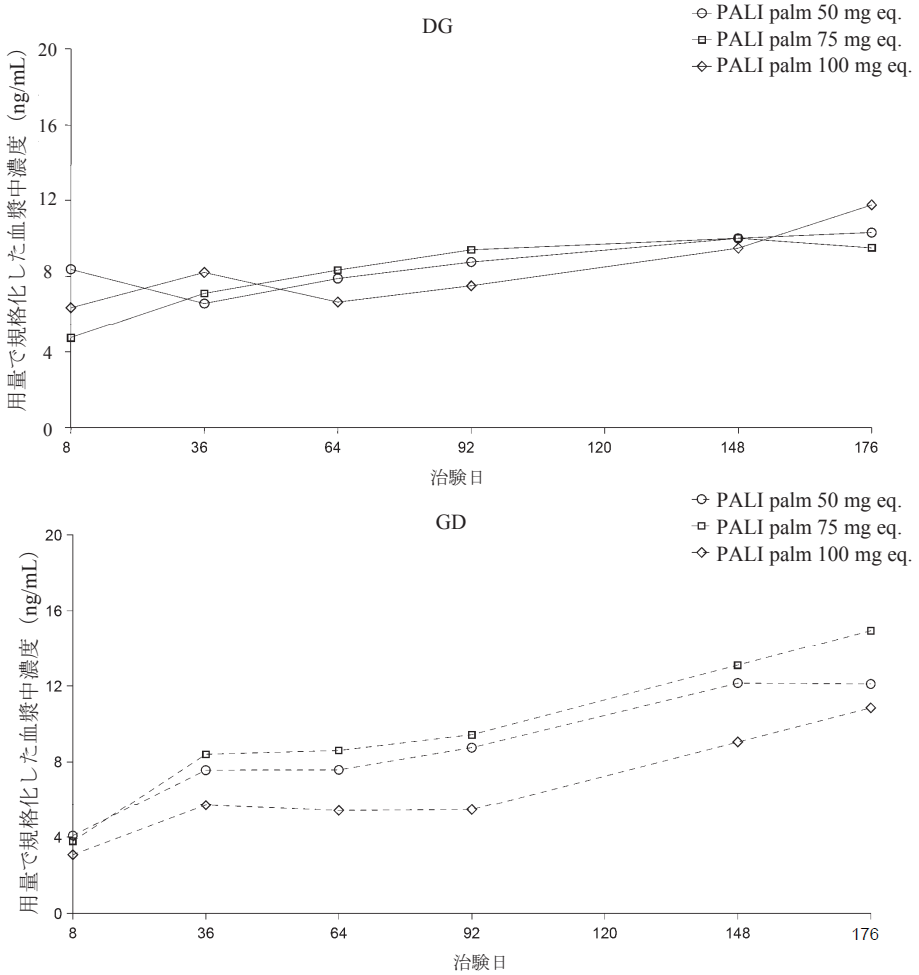
血漿中パリペリドン濃度と BMI の関係（Day 8 の投与前）を図 2.7.6.23.2-9 に示す。

いずれの投与量においても，Day 8 の投与前の血漿中パリペリドン濃度と BMI とに関連性は認められなかった。

PALI palm 100 mg eq.のみかけの定常状態（Day 176）における投与前の血漿中濃度の中央値は，DG 投与群では約 23.5 ng/mL，GD 投与群では約 21.7 ng/mL であった。

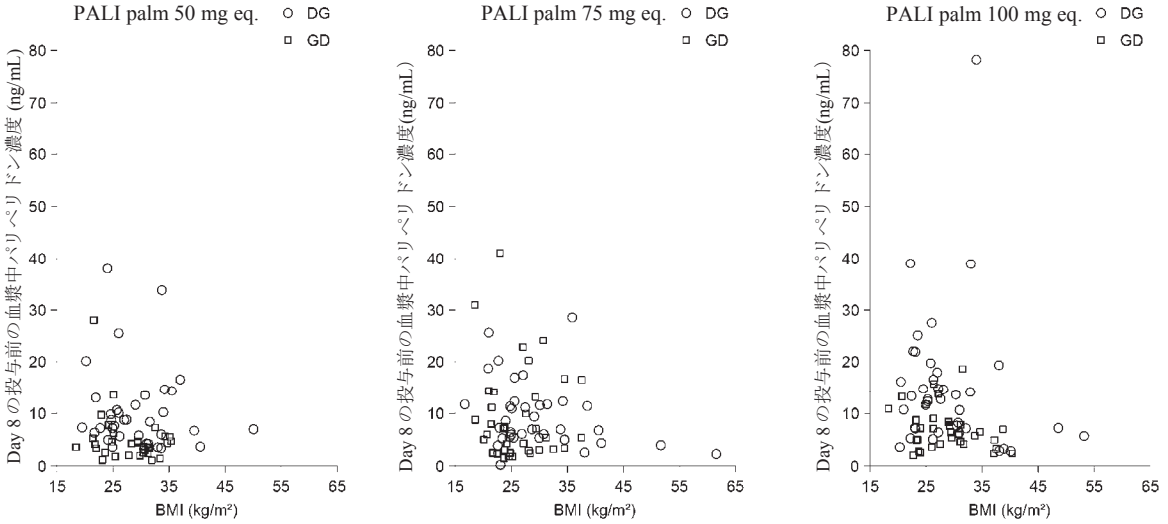
6 カ月間の治験完了時における最終投与時～投与後 4 週（Day 148～Day 176）の間，用量で規格化した血漿中パリペリドン濃度は全用量で同程度であった。

JEDI_DEV00\0900fde9803a3a2a\1.36\2012-09-07 17:42



参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Figure 4

図 2.7.6.23.2-8 用量及び投与順が異なる投与群別の用量で規格化（50 mg eq.）した血漿中パリペリドン濃度（Day 8, 36, 64 ,92, 148 及び 176，中央値）［薬物動態解析対象集団］



参照元：5.3.5.2.2　R092670-PSY-3005 試験　治験総括報告書　Attachment 2.1.6

図 2.7.6.23.2-9 血漿中パリペリドン濃度と BMI の関係（Day 8 の投与前）

JEDI_DEV00\ 0900fde9803a3a2a\ 1.36\ 2012-09-07 17:42

2.7.6.23.3　結論

PALI palm の三角筋内への初期投与は，臀部筋内投与と比較して血漿中濃度が高値であった。

PALI palm 50 mg eq.から PALI palm 75 mg eq.及び PALI palm 100 mg eq.への用量増加に伴い，パリペリドンの曝露量が増加した。

用量 100 mg eq.での PALI palm 投与の開始は，三角筋及び臀部筋内投与ともに安全であり，忍容性は良好であった。また，PALI palm 50 mg eq.及び PALI palm 75 mg eq.についても三角筋及び臀部筋内投与ともに安全であり，忍容性は良好であった。

注射部位の変更（三角筋から臀部筋及びその逆）は安全であり，忍容性は良好であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803a3a2a \ 1.36 \ 2012-09-07 17:42

2.7.6.24　国内臨床第 III 相試験（PALM-JPN-5 最終報告，評価資料：5.3.5.2.3）

標題：パリペリドンパルミチン酸エステルの統合失調症患者を対象とした非盲検長期投与試験

本章では最終報告の結果を示す。なお、中間報告の結果は 2.7.6.22 に示した。

2.7.6.24.1　試験方法

試験方法の概要を以下に示し，観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.24.1-1 に示す。

(1) 試験の目的

1. 主要目的

日本人の統合失調症患者を対象として，パリペリドンパルミチン酸エステル（PALI palm）を初回 150 mg eq.，1 週間後に 100 mg eq.の用量で三角筋内投与し，その後は 4 週間隔で 11 回，25～150 mg eq.の用量で三角筋内投与又は臀部筋内投与したときの長期安全性及び忍容性を評価すること。

2. 副次目的

・ 統合失調症の症状に対する PALI palm の有効性及び治療効果の維持を探索的に検討すること。

・ PALI palm の薬物動態をスパースサンプリングでの血漿中薬物濃度測定により探索的に検討すること。

(2) 開発のフェーズ

第 III 相

(3) 試験デザイン

多施設共同，非盲検

(4) 対象

統合失調症患者

(5) 選択基準

以下の基準をすべて満たしている患者を対象とした。

1. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者（入院・外来，性別を問わない）。

2. 少なくともスクリーニングの 1 年前から，精神疾患の分類と診断の手引き第四版用修正版（DSM-IV-TR）の診断基準に基づき，統合失調症［解体型（295.10），緊張型（295.20），妄想型（295.30），残遺型（295.60），鑑別不能型（295.90）］と診断された患者。治験担当医師が以前の精神科医から入手した過去の診療録，文書又は口頭で伝えられた情報が，統合失調症の診断と一致していること。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

3. スクリーニング時及びベースライン時（Day 1）に，陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 60～120 であった患者。

4. Day 1 までにリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認でき，忍容性に問題がない患者。［同意取得時にリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認できない場合は，リスペリドン経口剤 2 mg/日以上又はパリペリドン徐放性製剤（ER）6 mg/日以上を同意取得日から Day 1 の前日までの期間に 4 日間以上服薬し，忍容性に問題がない患者は，本基準を満たすこととする。］

5. 女性は以下のいずれかを満たしていること。

・ 閉経（2 年以上）。

・ 外科的な不妊状態（子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術の施行，卵管結紮又はその他の妊娠できない状態）。

・ 妊娠可能な場合は，各国の規制に合わせた十分に有効な避妊法［処方箋薬の経口避妊薬，避妊用注射剤，避妊用パッチ，子宮内避妊具，二重バリア法（例：コンドーム，ペッサリー又は子宮頸キャップと同時に，殺精子発泡剤，殺精子クリーム又は殺精子ジェルを使用），男性パートナーの避妊手術等］を組入れ前に講じており，治験期間を通じてその避妊法の継続使用に同意していること。

6. 妊娠可能な女性は，スクリーニング時の尿妊娠検査（β-hCG）で陰性であること。

7. 男性は，治験期間中及び治験薬最終投与から 3 カ月間にわたり，二重バリア法による避妊及び精子を提供しないことに同意していること。

8. 本治験の目的及び必要な手順を理解し，本治験に参加する意思があることを示す同意文書に署名した患者。注：治験審査委員会/独立倫理委員会（IRB/IEC）の求めがあった場合は，追加で家族等から同意文書に署名を得ることは可能とした。

9. 本治験の任意参加部分であるゲノム薬理学的研究に参加する患者は，参加する意思があることを示すゲノム薬理学的研究用の同意文書に署名していること。ゲノム薬理学的研究への参加に同意しない場合でも，患者は本治験への参加対象から除外されない。注：IRB/IEC の求めがあった場合は，追加で家族等から同意文書に署名を得ることは可能とした。

(6) 除外基準

以下の項目のいずれかに該当した場合は本治験の対象から除外した。

1. DSM-IV-TR の診断基準に基づき，第 1 軸で統合失調症以外の精神疾患を有すると診断された患者。

2. 本人による同意が困難な患者。

3. スクリーニング前 3 カ月以内に DSM-IV-TR の診断基準に基づき，物質依存（ニコチン，カフェイン依存を除く）と診断された患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

4. 重大な又は不安定な心血管系障害，呼吸器系障害，神経系障害（発作又は重大な脳血管系障害を含む），腎疾患，肝疾患，血液系障害，内分泌系障害，免疫系障害又はその他の全身性障害の既往又は合併がある患者。

5. スクリーニング時の臨床検査で，以下のいずれかに該当する患者。

・ HbA1c［National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値］6.5%以上［日本糖尿病学会（JDS）値で HbA1c 6.1%以上に相当］。

・ 空腹時血糖値 126 mg/dL 以上又は随時血糖値 200 mg/dL 以上。

・ 総ビリルビン 3.0 mg/dL 以上。

・ AST，ALT，ALP のいずれかが基準値上限の 2.5 倍以上。

・ BUN 25 mg/dL 以上。

・ クレアチニン 2.0 mg/dL 以上。

6. QTc 間隔を延長させる薬剤の使用により Torsade de Pointes 又は突然死の発現リスクが増加する可能性がある，以下のような既往又は合併がある患者。

・ スクリーニング時の心拍数が 50 拍/分未満。

・ スクリーニング時の心電図検査で QTc 間隔が 450 msec 以上（再測定は 1 回に限り可能）。

・ 洞不全症候群，完全房室ブロック，うっ血性心不全又は多形性心室頻拍。

・ 臨床的に問題となる低カルシウム血症，低カリウム血症又は低マグネシウム血症。

・ Day 1 前 6 カ月以内に，Ia 群（キニジン，ジソピラミド，プロカインアミド，アジマリン，シベンゾリン，ピルメノール）又は III 群（アミオダロン，ソタロール，ニフェカラント）の抗不整脈薬等，QTc 間隔を延長させる薬剤の投与を受けた患者。

7. 先天性の QT 間隔延長（Romano-Ward 症候群，Jervell-Lange Nielsen 症候群）を合併している患者。

8. 悪性症候群又は遅発性ジスキネジアの既往又は合併がある患者。

9. 自殺又は他害行為の著しい危険性があると治験担当医師が臨床的に判断した患者。

10. パリペリドン ER により忍容性を確認する場合は，高度な消化管狭窄（病原性又は医原性）の既往又は合併がある患者。

11. 悪性腫瘍（基底細胞癌を除く）を合併しているか，スクリーニング前 5 年以内に既往がある患者。

12. 薬剤に対して高度で生命を脅かすアレルギー反応の既往がある患者。

13. リスペリドン，パリペリドン又はその添加物（卵黄，大豆油，リン脂質及びグリセロール等）に対して過敏症を有すること又は忍容性がないことが確認されているか，その疑いがある患者。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

14. 以下のいずれかの療法を受けている患者。

・ Day 1 前 1 サイクル以内の抗精神病薬持効性注射剤（LAI）の投与。

・ Day 1 前 6 週間以内のリスペリドン LAI の投与。

・ Day 1 前の PALI palm の投与。

・ Day 1 前 30 日以内の非選択的/不可逆的モノアミン酸化酵素阻害薬（MAOI）の投与。

・ Day 1 前 60 日以内の電気けいれん療法。

15. Day 1 前にクロザピンを投与された患者。

16. 他の治験薬（PALI palm 及びワクチンを除く）の投与を受け，Day 1 までにその治験薬の消失半減期の 5 倍以上の期間が経過していない患者。

17. 医療機器の臨床試験に参加し，Day 1 までにその試験の後観察期の最終評価を終了していない患者。

18. 妊婦，授乳婦又は治験期間中に妊娠を希望する患者。

19. 治験担当医師により，本治験へ組み入れることが被験者の福祉若しくは治験の質を損なうおそれがあると判断される患者，又は本治験に必要な条件や手順を満たせない若しくは実施できないと判断される患者。

20. 本治験又は他の臨床試験に直接関与する治験担当医師又は実施医療機関の被雇用者，及びその被雇用者若しくは治験担当医師の家族。

(7) 被験者数

・ 目標被験者数：200 例

・ 登録被験者数：201 例

・ 被験者数設定の根拠

PALI palm 長期投与時の安全性を確認するために必要な被験者数を設定した。海外で実施した非盲検長期投与試験（R092670-PSY-1008 試験）では，212 例の被験者のうち 1 年間の投与を完了した被験者数は 113 例（53%）であった。本治験に登録された被験者のうち 1 年間の治験完了率を 50%と想定し，1 年間の投与被験者数 100 例を確保するために，目標登録被験者数を 200 例と設定した。

(8) 治験薬

治験薬の PALI palm 25，50，75，100 又は 150 mg eq.は，懸濁性注射剤であり，プレフィルドシリンジに充填した。

治験薬のロット情報：

・ PALI palm 25 mg eq.：ロット番号 9JB7V，AJB6N（処方番号：F013）

・ PALI palm 50 mg eq.：ロット番号 9JB7W，AJB6P（処方番号：F013）

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

- PALI palm 75 mg eq.：ロット番号 9HB5W，AJB6Q（処方番号：F013）
- PALI palm 100 mg eq.：ロット番号 9HB5K，AJB6R（処方番号：F013）
- PALI palm 150 mg eq.：ロット番号 9JB7X，AJB6S（処方番号：F013）

(9) 投与方法

1. 経口忍容性検査

過去のリスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験により忍容性が確認できた被験者では，登録前日（Day -1）まで使用中の抗精神病薬の投与を継続し，ウォッシュアウトは不要とした。

リスペリドン製剤又はパリペリドン製剤の使用経験を原資料で確認できなかった被験者では，使用中の抗精神病薬の投与を中止し，前観察期中（同意取得日から Day -1 まで）に経口忍容性検査を実施した。経口忍容性検査では，被験者にリスペリドン経口剤 2 mg/日以上又はパリペリドン ER 6 mg/日以上を 4 日間以上服薬させ，忍容性を確認した。

2. 観察期

初期用量として，初回（Day 1）に 150 mg eq.，1 週間後（Week 1）に 100 mg eq.の PALI palm を三角筋内に投与し，その後は 25，50，75，100 又は 150 mg eq.の可変用量とし，4 週間隔で合計 11 回，三角筋内又は臀部筋内に投与した。Week 5 から Week 45 までの用量は 75 mg eq.を推奨した。PANSS スコア（総スコア若しくは下位評価尺度スコア）又は臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）スコアが前回の評価と比べて増加した場合には増量を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象が発現した場合には減量を検討した。1 回あたりの増量幅の上限は 50 mg eq.とした。

4 回目以降の投与部位は，原則として三角筋又は臀部筋のいずれか一方に固定した。ただし，治験担当医師が被験者の安全を確保するために必要と判断した場合は，変更を可能とした。三角筋又は臀部筋のいずれか一方に繰り返し投与する場合は，左右交互に投与することを推奨した。

使用する注射針は，各被験者の体重（Week 21 まではベースライン時，Week 25 以降は Week 25 の体重）及び投与部位に基づき，以下のように規定した。

- 体重 90 kg 未満の被験者の三角筋内投与時：1.0 インチ/23 ゲージ
- 体重 90 kg 以上の被験者の三角筋内投与時：1½インチ/22 ゲージ
- 臀部筋内投与時（体重を問わない）：1½インチ/22 ゲージ

投与時は，シリンジ内の治験薬液を十分に懸濁させた後，速やかに投与した。

(10) 治験期間

- 前観察期（スクリーニング）：最長 2 週間
- 観察期：Day 1（ベースライン時）から Week 49 評価時まで：49 週間

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

・ 後観察期：Week 49 評価後から Week 57（治験薬最終投与 12 週後）まで：8 週間
観察期を中止した場合，中止時評価後から治験薬最終投与 12 週後まで

(11) 併用禁止薬・併用禁止療法

Day 1 から最終評価時（Week 49 又は観察期治療の中止時）まで，以下の薬剤の併用を禁止した。

・ 経口剤及び注射剤を含むすべての抗精神病薬

・ カルバマゼピン

Day 1 から後観察期終了時又は治験中止時まで，以下の薬剤の併用を禁止した。

・ MAOI

・ アドレナリン（エピネフリン）

・ 他の治験薬

Day 1 から最終評価時（Week 49 又は観察期治療の中止時）まで，電気けいれん療法の併用を禁止した。

(12) 併用制限薬

Day 1 から最終評価時（Week 49 又は観察期治療の中止時）まで，抗パーキンソン病薬は予防的な使用も含めて原則として禁止した。ただし，治験担当医師がやむを得ず必要と判断した場合は併用可能とした。併用可能な抗パーキンソン病薬は，トリヘキシフェニジル（10 mg/日まで），ビペリデン（6 mg/日まで），benzatropine（2 mg/日まで），抗ヒスタミン薬，β 遮断薬とし，同日に 1 種類のみ使用可能とした。

(13) 有効性評価

・ PANSS

・ CGI-S

(14) 安全性評価

・ 有害事象

・ 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）

・ バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）

・ 体重，ウエスト周囲径及び肥満度指数（BMI）

・ 心電図

・ 薬原性錐体外路症状評価尺度（DIEPSS）

・ 自殺評価スケール（C-SSRS）

・ 注射部位の評価（発赤，腫脹，硬結，疼痛）

・ 被験者による注射時の疼痛の評価

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

(15) 薬物動態又は薬力学評価

1. 薬物動態

・ 血漿中パリペリドン濃度

2. 薬力学

本治験では薬力学の検討は行わなかった。

(16) 統計手法

1. 解析対象集団

・ 最大の解析対象集団（FAS）：観察期に治験薬の投与を 1 回以上受け，ベースライン時及び治験薬投与後 1 時点以上の有効性の評価を受けた被験者の集団と定義した。

・ 安全性の解析対象集団：観察期に治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者の集団と定義した。

・ 薬物動態の解析対象集団：観察期に治験薬の投与を 1 回以上受け，治験薬投与後に 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が得られ，かつ 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が薬物動態評価に使用できる被験者の集団と定義した。

2. 有効性の解析

FAS を対象として，以下の解析を実施した。欠測値は last observation carried forward（LOCF）法により補完した。また，各評価時期に得られたデータのみを用い，欠測値を補完しない解析（observed case）も行った。

・ 各評価時期及び最終評価時の PANSS 総スコア及び PANSS 下位評価尺度スコア並びにそれらのベースラインからの変化量について，記述統計量を算出した。主要な評価指標は，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量とした。

・ 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量について，以下のサブグループごとに記述統計量を算出した：ベースラインの BMI 区分，治験薬の最終投与量，治験薬の最頻投与量。

・ 各評価時期及び最終評価時の CGI-S の分布を集計し，CGI-S スコア及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

3. 安全性の解析

安全性の解析対象集団を対象として，以下の解析を実施した。

・ 有害事象を発現した被験者数及び発現割合を集計した。

・ 各評価時期の臨床検査値，バイタルサイン，体重，ウエスト周囲径，BMI，心電図パラメータ及び DIEPSS について，ベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

・ QTc 値について，各被験者の投与前平均値と観察期最大値とのシフトテーブルを作成した［カテゴリー：正常（≤450），>450～480，>480～500，>500 msec］。また，投与前平均値からの変化量を頻度集計した（カテゴリー：≤30，>30～60，>60 msec）。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

・ C-SSRS による評価で自殺関連事象を発現した被験者数及び発現割合を求めた。

・ 医師による注射部位の評価で，注射部位反応を認めた被験者数及び発現割合を求めた。また，Visual Analog Scale（VAS）を用いた被験者による注射時の疼痛の評価について，記述統計量を算出した。

4. 薬物動態の解析

薬物動態の解析対象集団を対象として，以下に示す投与量別に，各時点の血漿中パリペリドン濃度の記述統計量を算出した。

・ 採血前の直近の投与量（25，50，75，100，150 mg eq.）

・ ベースライン時から Day 64 までの投与量（固定用量：150/100/25/25，150/100/50/50，150/100/75/75，150/100/100/100，150/100/150/150 mg eq.）

また，採血前の直近の投与量別に，以下に示すサブグループごとの記述統計量を算出した。

・ 採血前の直近の投与部位（三角筋，臀部筋）

・ Day 260 前までの採血時点：ベースライン時の BMI（<25，25～<30，≥30 kg/m^2）

・ Day 260 以降の採血時点：Day 176 の BMI（<25，25～<30，≥30 kg/m^2）

更に，各時点の血漿中パリペリドン濃度の実測値を図示し，用量比例性及び定常状態への到達を探索的に検討した。

(17) 実施国及び実施施設数

・ 実施国：日本

・ 施設数：33 施設

(18) 実施期間

・ 開始：2010 年 9 月 27 日

・ 終了：2012 年 11 月 7 日

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.1-1 観察・検査及び評価スケジュール

	前観察期		観察期														後観察期			中止被験者に対する後観察期	
	スクリーニング	ベースライン														観察期終了時/観察期中止時 [a]	治験薬最終投与8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時 [b]	治験薬最終投与4，8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時 [b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	-	-
Week	-	-	1	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	47	49	53	57	-	-
Day	-14～-1	1	8	36	64	92	120	148	176	204	232	260	288	316	330	344	372	400	-	-
許容範囲（day）[c]	-	-	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	+7	±7	+7
同意（治験）	X																			
被験者背景	X																			
選択基準/除外基準	X	X[d]																		
登録		X[d]																		
治験薬投与 (回数)		X(1)	X(2)	X(3)	X(4)	X(5)	X(6)	X(7)	X(8)	X(9)	X(10)	X(11)	X(12)	X(13)						
臨床検査（妊娠検査を含む）[e, f]	X	X[d]	X[d]	X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X				
採血（薬物動態）[e]		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X[d]	X[d]			X[d]		X[d]	X	X				
身長	X																			
体重	X	X[d]				X[d]			X[d]			X[d]				X				
ウエスト周囲径		X[d]				X[d]			X[d]			X[d]				X				
血圧，脈拍数，体温 [e]	X	X[d]				X[d]			X[d]			X[d]				X				
心電図 [e, g]	X	X[d]		X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X				
PANSS[h]	X	X[d]		X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X				
CGI-S	X	X[d]		X[d]		X[d]			X[d]			X[d]				X	X	X	X	X

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.24.1-1 観察・検査及び評価スケジュール （続き）

	前観察期		観察期														後観察期			中止被験者に対する後観察期	
	スクリーニング	ベースライン															観察期終了時/観察期中止時[a]	治験薬最終投与8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時[b]	治験薬最終投与4，8週間後	治験薬最終投与12週間後/後観察期中止時[b]
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	-	-
Week	-	-	1	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41	45	47	49	53	57	-	-
Day	-14～-1	1	8	36	64	92	120	148	176	204	232	260	288	316	330	344	372	400	-	-
許容範囲（day）[c]	-	-	±2	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	±7	+7	±7	+7
DIEPSS		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X				
併用治療の調査	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
C-SSRS		X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]	X[d]		X				
注射部位反応[i]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
注射時の疼痛（VAS）[j]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
有害事象の収集	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X[k]	X	X[k]
同意（ゲノム薬理学）[l]	X																			
採血（ゲノム薬理学）[e, l]		X[d]																		

a：観察期治療中止時又は観察期中止時に実施することとした。
b：後観察期中止時に実施することとした。
c：原則として，規定日に規定項目を実施した。やむを得ない事情がある場合は，許容範囲内で規定項目の実施を可能とした。ただし，続く治験薬の投与及び評価は規定日に行うこととした。また，やむを得ない事情により，許容範囲内で規定項目の実施が不可能な場合は，可能な限り規定日に近い時点に規定項目を実施することとした。なお，許容範囲を超えて規定項目を実施した場合は治験実施計画書からの逸脱として取り扱った。
・Week 1 及び Week 47 を除き，規定項目の実施日の間隔は，3 週間以上 5 週間以下とした。
・Week 45 と 47，Week 47 と 49 の規定項目の実施日の間隔は，いずれも 1 週間以上とした。
d：治験薬投与前に規定項目を実施した。
e：同日に採血も実施する場合は，バイタルサイン及び心電図を先に実施した。
f：妊娠可能な女性のみ，妊娠検査を実施した。
g：ベースライン時（Day 1）は，5 分以上あけて心電図を 2 回測定した。
h：原則として，治験期間を通じて同一の評価者が同じ被験者に対してすべての評価を実施した。治験担当医師は，評価者講習を受けて認定された者とした。ただし，異動や被験者の規定外の来院等の事情により，やむを得ず同一の評価者が同じ被験者を評価できない場合は，他の治験担当医師が評価できるものとした。
i：注射部位の評価は治験薬投与後に実施した。
j：治験薬投与日の治験薬投与 30 分後を目安に VAS を評価した。
k：臨床的に重要な有害事象が後観察期終了時に未回復の場合は，回復するまで又は臨床的に安定した状態になるまで，可能な限り追跡することとした。
l：ゲノム薬理学的研究への参加に別途書面で同意した被験者から，ゲノム薬理学的研究用血液サンプル（10 mL）を採取した。

2.7.6.24.2　試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止被験者の中止理由を表 2.7.6.24.2-1 に示す。

本治験に登録された 201 例すべてが治験薬の投与を受け，そのうち 40.8%（82/201 例）が観察期に治験薬投与を中止した。主な中止理由は，安全上の理由（有害事象等）が 19.9%（40/201 例），同意撤回が 13.9%（28/201 例）であった。観察期を完了した被験者は 59.2%（119/201 例）であった。

後観察期に治験を中止した被験者は 1.0%（2/201 例）で，観察期に治験薬投与を中止し，後観察期に入った被験者であった。後観察期を完了した被験者は 89.6%（180/201 例）であった。

表 2.7.6.24.2-1 被験者の内訳及び中止被験者の中止理由

	PALI palm	
	被験者数	(%)
登録被験者数	201	
治験薬を投与された被験者数	201	(100.0)
観察期に中止した被験者数	82	(40.8)
中止理由		
追跡不能	1	(0.5)
同意撤回	28	(13.9)
安全上の理由（有害事象等）	40	(19.9)
その他	13	(6.5)
観察期を完了した被験者数	119	(59.2)
後観察期に中止した被験者数	2	(1.0)
後観察期を完了した被験者数	180	(89.6)

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

(2) 解析対象集団の内訳

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.24.2-2 に示す。

登録され，治験薬の投与を受けた 201 例すべてを安全性の解析対象集団とし，治験薬投与前後（ベースライン時及び投与後 1 時点以上）に有効性の評価を受けた 198 例を FAS とした。

また，登録された被験者 201 例のうち，観察期に治験薬の投与を 1 回以上受け，治験薬投与後に 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が得られ，かつ 1 時点以上の血漿中パリペリドン濃度が薬物動態評価に使用できる 198 例を薬物動態の解析対象集団とした。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-2 解析対象集団の内訳

	PALI palm	
	被験者数	(%)
登録被験者数	201	
安全性の解析対象集団	201	(100.0)
FAS	198	(98.5)
薬物動態解析対象集団	198	(98.5)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 4, Attachment 1.2

(3) 人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性の解析対象集団（ベースライン時の PANSS 総スコア及び CGI-S は FAS）を対象として，人口統計学的特性を表 2.7.6.24.2-3 に，ベースライン時の診断及び精神病歴を表 2.7.6.24.2-4 に示す。

安全性の解析対象集団 201 例の年齢は 20～79 歳の範囲にあり，平均値は 45.5 歳であった。また，65 歳を超える被験者が 7.5%（15/201 例）含まれていた。BMI の平均値は 24.89 kg/m^2 であり，12.9%（26/201 例）が肥満（BMI≥30 kg/m^2）に分類された。男性（51.7%，104/201 例）と女性（48.3%，97/201 例）の比はほぼ 1:1 であった。

DSM-IV-TR に基づく診断名は 201 例すべてが統合失調症で，罹病期間の中央値（範囲）は 14.67（1.0～54.1）年であった。病型は妄想型が 59.2%（119/201 例）を占め，次いで解体型 17.4%（35/201 例），鑑別不能型 11.4%（23/201 例），残遺型 10.4%（21/201 例），緊張型 1.5%（3/201 例）の順であった。また，約 1/3（32.3%，65/201 例）の被験者が，組入れ時に統合失調症の再発を経験していた。ベースライン時の PANSS 総スコアはすべての被験者で 60～120 の範囲にあり，平均値は 81.1 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-3 人口統計学的特性［安全性の解析対象集団］

		PALI palm
解析対象被験者数		201
年齢（歳）		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	20<= , <=25	6 (3.0)
	26<= , <=50	132 (65.7)
	51<= , <=65	48 (23.9)
	>65	15 (7.5)
	平均値 (SD)	45.5 (12.56)
	中央値	43.0
	最小値; 最大値	20; 79
体重（kg）		
	被験者数	201
	平均値 (SD)	66.25 (14.005)
	中央値	65.00
	最小値; 最大値	33.2; 102.8
身長（cm）		
	被験者数	201
	平均値 (SD)	162.88 (9.267)
	中央値	163.00
	最小値; 最大値	141.0; 191.2
BMI（kg/m^2）		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	<25	111 (55.2)
	25<= , <30	64 (31.8)
	>=30	26 (12.9)
	平均値 (SD)	24.89 (4.503)
	中央値	24.58
	最小値; 最大値	14.3; 37.2
性別		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	男性	104 (51.7)
	女性	97 (48.3)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-4 ベースライン時の診断及び精神病歴［安全性の解析対象集団］

		PALI palm
解析対象被験者数		201
罹病期間（年）		
	被験者数	201
	平均値 (SD)	17.41 (12.371)
	中央値	14.67
	最小値; 最大値	1.0; 54.1
病型		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	解体型（295.10）	35 (17.4)
	緊張型（295.20）	3 (1.5)
	妄想型（295.30）	119 (59.2)
	残遺型（295.60）	21 (10.4)
	鑑別不能型（295.90）	23 (11.4)
再発		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	あり	65 (32.3)
	なし	136 (67.7)
入院/外来（組入れ時）		
	被験者数	201
	分類, 被験者数 (%)	
	入院	54 (26.9)
	外来	147 (73.1)
ベースライン時の PANSS 総スコア [a]		
	被験者数	198
	平均値 (SD)	81.1 (13.89)
	中央値	78.5
	最小値; 最大値	60; 120
ベースライン時の CGI-S[a]		
	被験者数	198
	分類, 被験者数 (%)	
	なし	0
	ごく軽度	12 (6.1)
	軽度	57 (28.8)
	中等度	87 (43.9)
	やや重度	37 (18.7)
	重度	5 (2.5)
	最重度	0

a：ベースライン時の PANSS 総スコア及び CGI-S は，FAS を対象とした場合の記述統計量を示す。
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 7

(4) 治験薬が投与された被験者数，期間及び用量

前観察期にリスペリドン経口剤又はパリペリドン ER を用いて経口忍容性検査を行った被験者は 14 例（7.0%）で，内訳はリスペリドンが 12 例，パリペリドン ER が 2 例であった。

安全性の解析対象集団を対象として，観察期中の治験薬投与回数を表 2.7.6.24.2-5 に，治験薬の総曝露期間を表 2.7.6.24.2-6 に示す。

全 13 回の治験薬投与を終了した被験者は 59.2%（119/201 例）であった。また，治験薬の総曝露期間の平均値（SD）は 238.7（137.66）日，範囲は 4～358 日であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-5 観察期中の治験薬投与回数［安全性の解析対象集団］

	PALI palm
解析対象被験者数	201
投与回数	
被験者数	201
分類, 被験者数 (%)	
1 回	14 (7.0)
2 回	23 (11.4)
3 回	11 (5.5)
4 回	5 (2.5)
5 回	7 (3.5)
6 回	4 (2.0)
7 回	6 (3.0)
8 回	3 (1.5)
9 回	2 (1.0)
10 回	4 (2.0)
11 回	2 (1.0)
12 回	1 (0.5)
13 回	119 (59.2)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 10

表 2.7.6.24.2-6 治験薬の総曝露期間［安全性の解析対象集団］

	PALI palm
解析対象被験者数	201
総曝露期間（日）	
被験者数	201
分類, 被験者数 (%)	
<=7	4 (2.0)
8<= , <=14	11 (5.5)
15<= , <=21	4 (2.0)
22<= , <=28	6 (3.0)
29<= , <=56	17 (8.5)
57<= , <=84	10 (5.0)
85<= , <=112	4 (2.0)
113<= , <=140	5 (2.5)
141<= , <=168	5 (2.5)
169<= , <=196	4 (2.0)
197<= , <=224	5 (2.5)
225<= , <=252	3 (1.5)
253<= , <=280	2 (1.0)
281<= , <=308	1 (0.5)
309<= , <=336	1 (0.5)
337<= , <=364	119 (59.2)
365<=	0
平均値 (SD)	238.7 (137.66)
中央値	341.0
最小値; 最大値	4; 358

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 11

安全性の解析対象集団を対象として，各投与時の投与量の頻度分布及び記述統計量を表 2.7.6.24.2-7 に，各投与時の治験薬の注射部位（三角筋又は臀部筋）を表 2.7.6.24.2-8 に示す。

治験実施計画書の規定に従い，すべての被験者で 1 回目の投与量は 150 mg eq.，2 回目の投与量は 100 mg eq.であった。また，3 回目以降の投与量は 25，50，75，100 又は 150 mg eq.であり，75 mg eq.を投与された被験者が最も多かった。最終 13 回目の投与量は，観察期の治験薬投与を完了した 119 例中 45 例（37.8%）で 75 mg eq.，35 例（29.4%）で 100 mg eq.であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

治験薬を 2 回以上投与されたすべての被験者（187 例）において，1 回目及び 2 回目の投与部位は，治験実施計画書の規定どおり三角筋内であった。また，3 回目以降の投与では，約 2/3 の被験者の投与部位は三角筋内であった。

表 2.7.6.24.2-7 各投与時の投与量の頻度分布及び記述統計量
［安全性の解析対象集団］

投与	被験者数	PALI palm 分類, 被験者数 (%)					PALI palm（mg eq.）		
		25 mg eq.	50 mg eq.	75 mg eq.	100 mg eq.	150 mg eq.	平均値 (SD)	中央値	最小値; 最大値
1 回目	201	0	0	0	0	201 (100.0)	150.00 (0.000)	150.00	150.0; 150.0
2 回目	187	0	0	0	187 (100.0)	0	100.00 (0.000)	100.00	100.0; 100.0
3 回目	164	3 (1.8)	9 (5.5)	88 (53.7)	50 (30.5)	14 (8.5)	86.74 (24.834)	75.00	25.0; 150.0
4 回目	153	5 (3.3)	11 (7.2)	70 (45.8)	44 (28.8)	23 (15.0)	90.03 (30.530)	75.00	25.0; 150.0
5 回目	148	5 (3.4)	10 (6.8)	65 (43.9)	42 (28.4)	26 (17.6)	91.89 (31.839)	75.00	25.0; 150.0
6 回目	141	5 (3.5)	10 (7.1)	59 (41.8)	38 (27.0)	29 (20.6)	93.62 (33.462)	75.00	25.0; 150.0
7 回目	137	6 (4.4)	10 (7.3)	49 (35.8)	43 (31.4)	29 (21.2)	94.71 (34.089)	100.00	25.0; 150.0
8 回目	131	5 (3.8)	10 (7.6)	49 (37.4)	39 (29.8)	28 (21.4)	94.66 (33.969)	100.00	25.0; 150.0
9 回目	128	5 (3.9)	11 (8.6)	48 (37.5)	36 (28.1)	28 (21.9)	94.34 (34.541)	87.50	25.0; 150.0
10 回目	126	5 (4.0)	11 (8.7)	44 (34.9)	36 (28.6)	30 (23.8)	95.83 (35.320)	100.00	25.0; 150.0
11 回目	122	5 (4.1)	12 (9.8)	44 (36.1)	36 (29.5)	25 (20.5)	93.24 (34.323)	87.50	25.0; 150.0
12 回目	120	5 (4.2)	10 (8.3)	45 (37.5)	36 (30.0)	24 (20.0)	93.33 (33.796)	87.50	25.0; 150.0
13 回目	119	5 (4.2)	10 (8.4)	45 (37.8)	35 (29.4)	24 (20.2)	93.28 (33.933)	75.00	25.0; 150.0

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 12

表 2.7.6.24.2-8 各投与時の治験薬の注射部位［安全性の解析対象集団］

投与	被験者数	PALI palm 分類, 被験者数 (%)	
		三角筋内投与	臀部筋内投与
1 回目	201	201 (100.0)	---
2 回目	187	187 (100.0)	---
3 回目	164	110 (67.1)	54 (32.9)
4 回目	153	106 (69.3)	47 (30.7)
5 回目	148	106 (71.6)	42 (28.4)
6 回目	141	96 (68.1)	45 (31.9)
7 回目	137	94 (68.6)	43 (31.4)
8 回目	131	91 (69.5)	40 (30.5)
9 回目	128	85 (66.4)	43 (33.6)
10 回目	126	83 (65.9)	43 (34.1)
11 回目	122	78 (63.9)	44 (36.1)
12 回目	120	76 (63.3)	44 (36.7)
13 回目	119	76 (63.9)	43 (36.1)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 14

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

(5) 有効性の結果

1) PANSS 総スコア

FAS を対象として，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.6.24.2-9 に，Day 344（最終評価時期）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（observed case）を表 2.7.6.24.2-10 に示す。

ベースライン時の PANSS 総スコア（平均値±SD）は 81.1±13.89 であった。欠測値を LOCF で補完した場合，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は -3.6±16.26 であった。また，欠測値を補完しない場合（observed case），Day 344 の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（平均値±SD）は-10.7±12.37 であった。

いずれの解析でも，観察期の PANSS 総スコアはベースライン時と比較して低下しており，精神症状の改善が認められた。

表 2.7.6.24.2-9 最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（LOCF）［FAS］

		PALI palm
ベースライン時		
	被験者数	198
	平均値 (SD)	81.1 (13.89)
	中央値 (最小値; 最大値)	78.5 (60; 120)
最終評価時		
	被験者数	196
	平均値 (SD)	77.5 (17.67)
	中央値 (最小値; 最大値)	76.0 (35; 129)
ベースラインからの変化量		
	被験者数	196
	平均値 (SD)	-3.6 (16.26)
	中央値 (最小値; 最大値)	-3.0 (-69; 55)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 16

表 2.7.6.24.2-10 Day 344（最終評価時期）の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（Observed Case）［FAS］

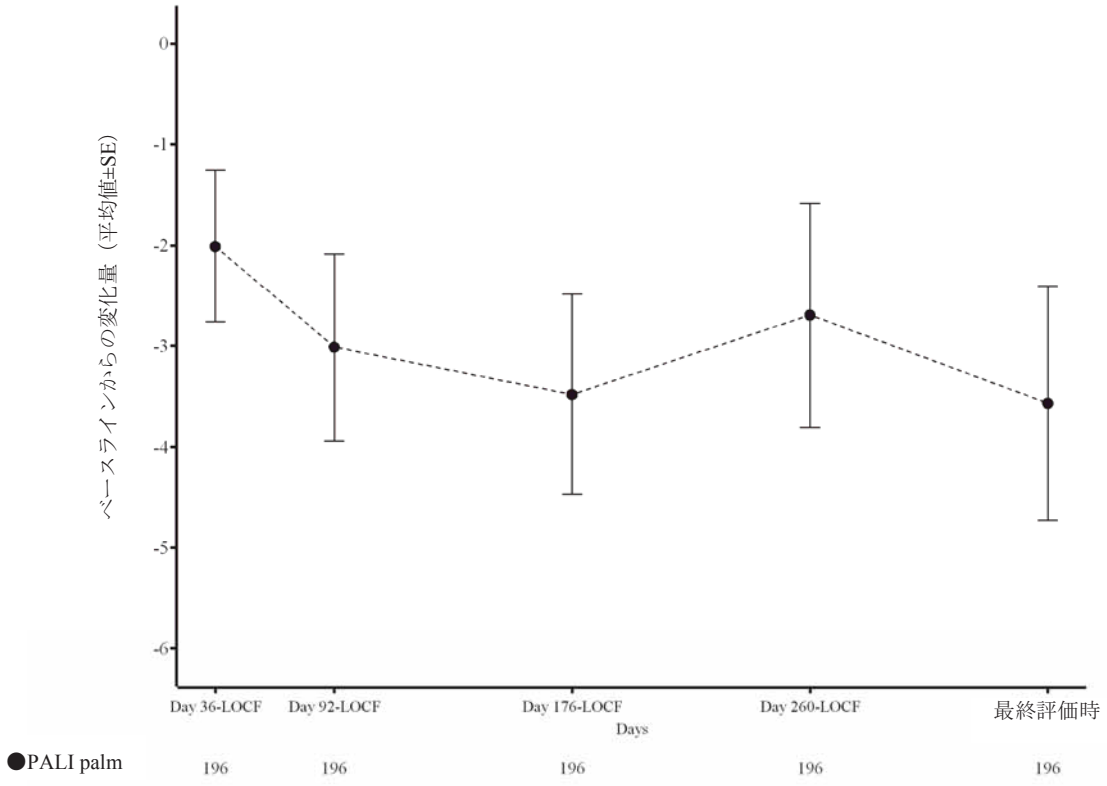
		PALI palm
ベースライン時		
	被験者数	198
	平均値 (SD)	81.1 (13.89)
	中央値 (最小値; 最大値)	78.5 (60; 120)
Day 344		
	被験者数	120
	平均値 (SD)	72.4 (15.54)
	中央値 (最小値; 最大値)	72.5 (35; 111)
ベースラインからの変化量		
	被験者数	120
	平均値 (SD)	-10.7 (12.37)
	中央値 (最小値; 最大値)	-8.0 (-69; 17)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 17

FAS を対象とし，観察期中の PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移を図 2.7.6.24.2-1（LOCF）及び図 2.7.6.24.2-2（observed case）に示す。

LOCF 解析の場合，PANSS 総スコアは Day 92 まで低下し，その後はほぼ一定となった。

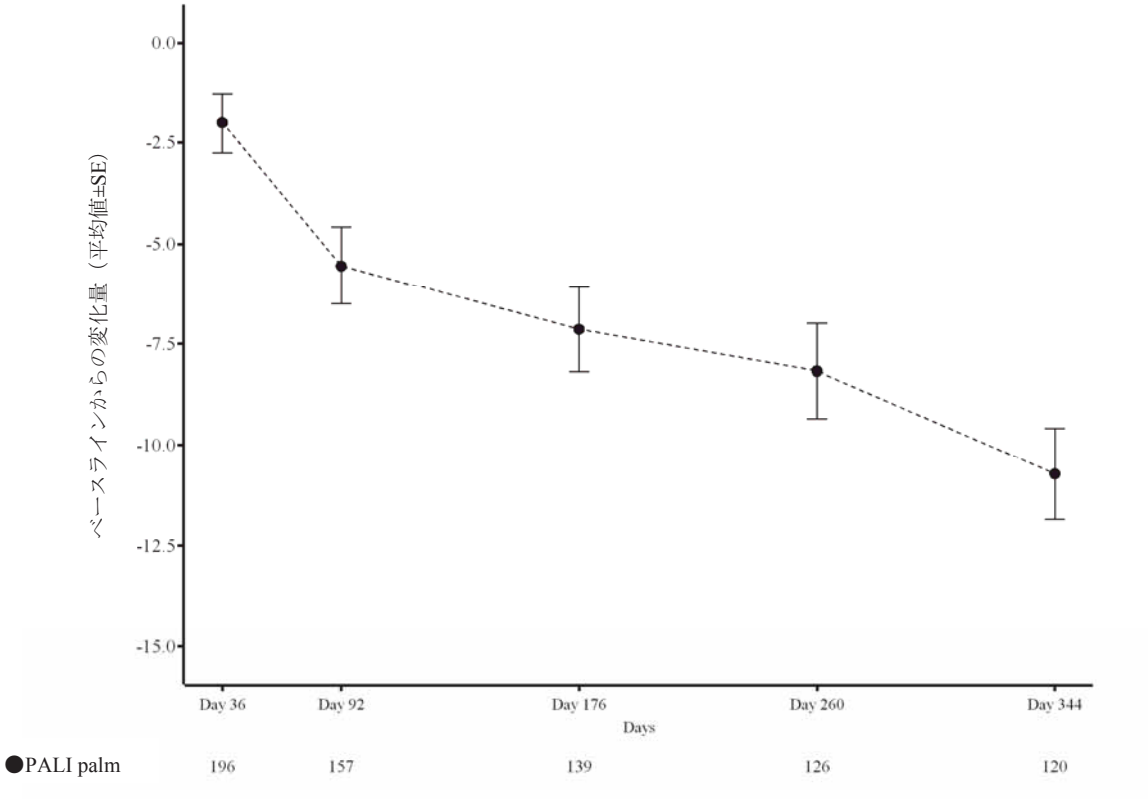
Observed case 解析では，PANSS 総スコアは継続して減少し，LOCF 解析と比較して PANSS 総スコアの低下が大きかった。



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

図 2.7.6.24.2-1 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移（LOCF）［FAS］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07



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

図 2.7.6.24.2-2 PANSS 総スコアのベースラインからの変化量の経時推移
（Observed Case）［FAS］

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

ベースライン時及び最終評価時（LOCF）の PANSS 総スコア並びにそのベースラインからの変化量を，サブグループ別に集計した。

ベースライン時の BMI 区分別の集計の結果，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量は，BMI が 25 kg/m^2 未満（正常）の被験者（108 例），25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）の被験者（62 例）及び 30 kg/m^2 以上（肥満）の被験者（26 例）で，それぞれ-3.9，-5.4 及び 2.0 であった。

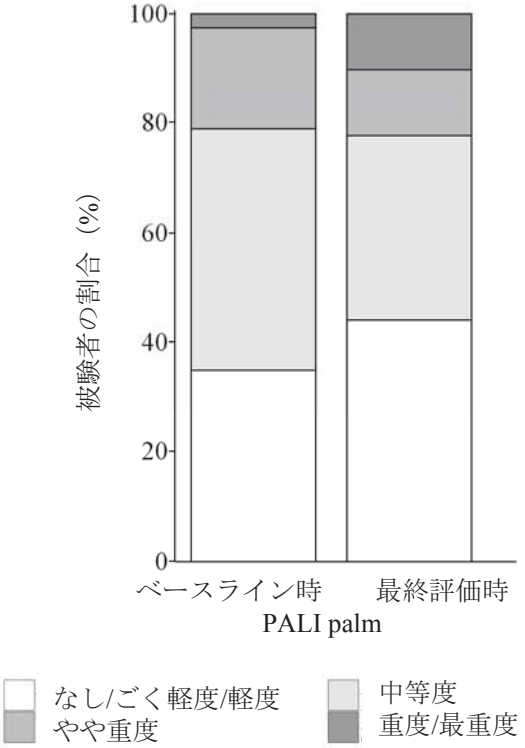
また，最終評価時の PANSS 総スコアのベースラインからの平均変化量を最頻投与量別に集計したところ，25 mg eq.（6 例）で-9.2，50 mg eq.（12 例）で-7.2，75 mg eq.（56 例）で-7.5，100 mg eq.（48 例）で-8.8，150 mg eq.（37 例）で 0.4 であった。投与量によって変化量に若干の違いがみられたものの，観察期の PANSS 総スコアは，すべての最頻投与量で精神症状の改善もしくは維持が認められた。

2)　CGI-S

FAS を対象として，ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の分布（LOCF）を図 2.7.6.24.2-3 に示す。

CGI-S スコア（中央値）はベースライン時，最終評価時ともに中等度に相当する 4.0 であり，ベースライン時から最終評価時にかけて変化しなかったことから，被験者の全般的臨床症状は観察期を通じて安定していた。

CGI-S が「中等度」以上であった被験者の割合は，ベースライン時（65.2%，129/198 例）から最終評価時（56.1%，110/196 例）にかけて減少した。CGI-S が「なし」，「ごく軽度」又は「軽度」と判定された被験者の割合は，ベースライン時（34.8%，69/198 例）から最終評価時（43.9%，86/196 例）にかけて増加した。CGI-S が「重度」又は「最重度」と判定された被験者の割合にも，ベースライン時（2.5%，5/198 例）から最終評価時（10.2%，20/196 例）にかけて増加がみられた。



参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Figure 6

図 2.7.6.24.2-3 ベースライン時及び最終評価時の CGI-S の分布（LOCF）［FAS］

3) PANSS 下位評価尺度スコア

FAS を対象として，最終評価時の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）を表 2.7.6.24.2-11 に，Day 344（最終評価時期）の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（observed case）を表 2.7.6.24.2-12 に示す。

LOCF 解析に基づくと，Marder の下位評価尺度スコアは，ベースライン時から最終評価時にかけて，5 項目中 4 項目でわずかながら改善し，各項目の平均変化量の範囲は-1.6～-0.5 であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-11 最終評価時の Marder の下位評価尺度スコアのベースラインからの変化量（LOCF）［FAS］

			PALI palm	
			被験者数	平均値 (SD)
陽性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.4 (5.50)
	最終評価時	スコア	196	21.4 (6.85)
		ベースラインからの変化量	196	-1.0 (5.77)
陰性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.1 (5.37)
	最終評価時	スコア	196	20.5 (5.62)
		ベースラインからの変化量	196	-1.6 (4.28)
思考解体				
	ベースライン時	スコア	198	18.7 (4.34)
	最終評価時	スコア	196	18.2 (5.25)
		ベースラインからの変化量	196	-0.5 (3.80)
敵意/興奮				
	ベースライン時	スコア	198	8.3 (3.06)
	最終評価時	スコア	196	8.5 (4.00)
		ベースラインからの変化量	196	0.2 (3.54)
不安/抑うつ				
	ベースライン時	スコア	198	9.6 (2.87)
	最終評価時	スコア	196	8.8 (3.03)
		ベースラインからの変化量	196	-0.7 (2.59)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 18

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-12 Day 344（最終評価時期）の Marder の下位評価尺度スコアの
ベースラインからの変化量（Observed Case）［FAS］

			PALI palm	
			被験者数	平均値 (SD)
陽性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.4 (5.50)
	Day 344	スコア	120	19.2 (5.50)
		ベースラインからの変化量	120	-3.4 (4.33)
陰性症状				
	ベースライン時	スコア	198	22.1 (5.37)
	Day 344	スコア	120	20.4 (5.56)
		ベースラインからの変化量	120	-2.8 (3.84)
思考解体				
	ベースライン時	スコア	198	18.7 (4.34)
	Day 344	スコア	120	17.2 (4.76)
		ベースラインからの変化量	120	-2.0 (2.68)
敵意/興奮				
	ベースライン時	スコア	198	8.3 (3.06)
	Day 344	スコア	120	7.4 (2.74)
		ベースラインからの変化量	120	-1.0 (2.11)
不安/抑うつ				
	ベースライン時	スコア	198	9.6 (2.87)
	Day 344	スコア	120	8.2 (2.80)
		ベースラインからの変化量	120	-1.5 (2.35)

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 19

(6) 安全性の結果

1) 有害事象

有害事象の重症度は 3 段階（高度，中等度及び軽度）で評価した。治験薬との因果関係は 5 段階（関連なし，多分なし，可能性小，可能性大及びほぼ確実）で評価し，「関連なし」以外を因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の解析は Treatment Emergent Adverse Event（TEAE）を対象とした。症例報告書（CRF）に記載された有害事象名は，MedDRA Ver. 14.1 を用いてコード化し，本 CTD 作成にあたり，MedDRA/J Ver. 14.1 で和訳した。

a) 有害事象の分析

① 有害事象の概要

有害事象の概要（観察期）を表 2.7.6.24.2-13 に示す。

有害事象の発現割合は，観察期で 91.5%（184/201 例，824 件），後観察期で 28.9%（58/201 例，115 件）であった。また，因果関係が否定できない有害事象の発現割合は，観察期で 69.7%（140/201 例，366 件），後観察期で 4.5%（9/201 例，12 件）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-13 有害事象の概要（観察期）［安全性の解析対象集団］

	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
有害事象発現被験者数	184	(91.5)	824
因果関係が否定できない有害事象	140	(69.7)	366
死亡	2	(1.0)	2
重篤な有害事象	26	(12.9)	32
投与中止に至った有害事象	40	(19.9)	43

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書　Table 20

観察期に発現割合が高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，血中プロラクチン増加 29.9%（60/201 例），鼻咽頭炎 26.9%（54/201 例），精神症状 22.9%（46/201 例），注射部位疼痛 15.4%（31/201 例），注射部位硬結 12.4%（25/201 例），体重増加 9.0%（18/201 例），不眠症 8.5%（17/201 例），アカシジア 7.0%（14/201 例）及び便秘 6.5%（13/201 例）であった。

後観察期に発現割合が高かった有害事象（発現割合 2%以上）は，鼻咽頭炎 9.0%（18/201 例），精神症状 2.5%（5/201 例），傾眠 2.5%（5/201 例），頭痛 2.0%（4/201 例），便秘 2.0%（4/201 例）及び排尿困難 2.0%（4/201 例）であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

② 重症度別の有害事象

重症度別の有害事象（観察期）を表 2.7.6.24.2-14 に示す。

観察期における重症度別の有害事象発現割合は，軽度が 50.7%（102/201 例），中等度が 30.8%（62/201 例），高度が 10.0%（20/201 例）であり，発現した有害事象の大部分が軽度又は中等度であった。

高度の有害事象を発現した被験者 20 例のうち，15 例は器官別大分類（SOC）で精神障害に分類される有害事象で，その内訳［基本語（PT）］は精神症状（13 例）並びに自殺念慮，統合失調症，自殺企図及び自殺既遂（各 1 例）であった。また，上記以外に高度の有害事象として，食欲減退，低ナトリウム血症，振戦，痙攣，意識変容状態，姿勢反射障害，窒息，誤嚥，悪心，神経因性膀胱，大腿骨骨折，足骨折及び不適切な投与計画での薬剤の使用が各 1 例で認められた。

表 2.7.6.24.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
解析対象被験者数	201							
事象発現例数	184	(91.5)	102	(50.7)	62	(30.8)	20	(10.0)
感染症および寄生虫症	66	(32.8)	61	(30.3)	5	(2.5)	0	
鼻咽頭炎	54	(26.9)	51	(25.4)	3	(1.5)	0	
胃腸炎	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
インフルエンザ	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
咽頭炎	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
足部白癬	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
上気道感染	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
口腔ヘルペス	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
毛包炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
麦粒腫	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
外耳炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
鼻炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
慢性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯冠周囲炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
扁桃炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯膿瘍	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
尿道炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
ヘルペス性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯槽骨炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
感染性皮膚嚢腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
肝新生物	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
脂肪腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
血液およびリンパ系障害	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
好酸球増加症	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
貧血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
免疫系障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
過敏症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
内分泌障害	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
高プロラクチン血症	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
代謝および栄養障害	12	(6.0)	8	(4.0)	2	(1.0)	2	(1.0)
糖尿病	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
痛風	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
高尿酸血症	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
食欲減退	2	(1.0)	1	(0.5)	0		1	(0.5)
高トリグリセリド血症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
低ナトリウム血症	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
食欲亢進	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
高脂血症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
精神障害	69	(34.3)	19	(9.5)	35	(17.4)	15	(7.5)
精神症状	46	(22.9)	7	(3.5)	26	(12.9)	13	(6.5)
不眠症	17	(8.5)	13	(6.5)	4	(2.0)	0	
不安	7	(3.5)	5	(2.5)	2	(1.0)	0	
幻聴	5	(2.5)	1	(0.5)	4	(2.0)	0	
自殺念慮	4	(2.0)	1	(0.5)	2	(1.0)	1	(0.5)
統合失調症	3	(1.5)	0		2	(1.0)	1	(0.5)
自殺企図	2	(1.0)	1	(0.5)	0		1	(0.5)
自殺既遂	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
抑うつ気分	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
連合弛緩	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
精神障害（続き）								
躁病	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
悪夢	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
独語	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
自傷行動	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
神経系障害	43	(21.4)	31	(15.4)	9	(4.5)	3	(1.5)
アカシジア	14	(7.0)	10	(5.0)	4	(2.0)	0	
振戦	9	(4.5)	6	(3.0)	2	(1.0)	1	(0.5)
頭痛	6	(3.0)	6	(3.0)	0		0	
錐体外路障害	5	(2.5)	2	(1.0)	3	(1.5)	0	
傾眠	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
よだれ	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
痙攣	2	(1.0)	0		1	(0.5)	1	(0.5)
ジストニー	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
パーキンソニズム	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
肋間神経痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
意識変容状態	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
運動緩慢	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
体位性めまい	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
構語障害	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
味覚異常	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
構音障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
感覚鈍麻	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
下肢静止不能症候群	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
姿勢反射障害	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
眼障害	10	(5.0)	10	(5.0)	0		0	
結膜炎	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
眼精疲労	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼瞼炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
アレルギー性結膜炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼乾燥	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
眼充血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
霧視	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
注視麻痺	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
耳および迷路障害	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
突発難聴	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
心臓障害	7	(3.5)	6	(3.0)	1	(0.5)	0	
心室性期外収縮	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
不整脈	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
徐脈	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
右脚ブロック	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
上室性期外収縮	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
左室肥大	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
血管障害	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
高血圧	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
起立性低血圧	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(5.5)	9	(4.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
上気道の炎症	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
口腔咽頭痛	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
鼻出血	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
窒息	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
誤嚥	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
咳嗽	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）								
アレルギー性鼻炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
鼻漏	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
くしゃみ	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
胃腸障害	43	(21.4)	34	(16.9)	8	(4.0)	1	(0.5)
便秘	13	(6.5)	10	(5.0)	3	(1.5)	0	
下痢	8	(4.0)	8	(4.0)	0		0	
悪心	7	(3.5)	5	(2.5)	1	(0.5)	1	(0.5)
嘔吐	6	(3.0)	6	(3.0)	0		0	
齲歯	5	(2.5)	4	(2.0)	1	(0.5)	0	
歯周炎	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
腹部不快感	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
腹痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
上腹部痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
胃炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
胃食道逆流性疾患	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
口唇炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口内乾燥	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
十二指腸潰瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
腸炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
胃潰瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
びらん性胃炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
痔核	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
歯周病	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口唇出血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口唇上皮剥脱	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝胆道系障害	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
肝機能異常	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚および皮下組織障害	31	(15.4)	30	(14.9)	1	(0.5)	0	
湿疹	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
皮膚炎	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
発疹	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
そう痒症	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
皮膚嚢腫	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
アトピー性皮膚炎	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
紅色汗疹	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
過角化	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
嵌入爪	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
ざ瘡	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
脱毛症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
アレルギー性皮膚炎	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
接触性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
紅斑	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮下出血	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
間擦疹	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
脂漏性皮膚炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚びらん	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
蕁麻疹	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
乾皮症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮膚腫脹	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
筋骨格系および結合組織障害	18	(9.0)	18	(9.0)	0		0	
背部痛	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
四肢痛	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
筋骨格硬直	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
筋肉痛	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
関節痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
側腹部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
痛風結節	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
筋固縮	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
筋骨格痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
頚部痛	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
変形性関節症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
関節周囲炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
腱鞘炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
腎および尿路障害	8	(4.0)	7	(3.5)	0		1	(0.5)
排尿困難	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
神経因性膀胱	2	(1.0)	1	(0.5)	0		1	(0.5)
尿管結石	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
頻尿	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
尿失禁	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
生殖系および乳房障害	14	(7.0)	12	(6.0)	2	(1.0)	0	
不規則月経	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
無月経	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
乳汁漏出症	3	(1.5)	2	(1.0)	1	(0.5)	0	
月経困難症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
射精障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
前立腺炎	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
陰部そう痒症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
性機能不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
女性外陰部潰瘍	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
乳汁分泌障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
勃起不全	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	61	(30.3)	54	(26.9)	7	(3.5)	0	
注射部位疼痛	31	(15.4)	28	(13.9)	3	(1.5)	0	
注射部位硬結	25	(12.4)	23	(11.4)	2	(1.0)	0	
注射部位腫脹	7	(3.5)	5	(2.5)	2	(1.0)	0	
発熱	6	(3.0)	6	(3.0)	0		0	
倦怠感	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
注射部位紅斑	4	(2.0)	3	(1.5)	1	(0.5)	0	
注射部位そう痒感	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
疲労	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
注射部位炎症	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
注射部位熱感	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
易刺激性	2	(1.0)	0		2	(1.0)	0	
無力症	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
悪寒	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
熱感	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
歩行障害	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
浮腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
末梢性浮腫	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
口渇	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-14 重症度別の有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm							
	合計		軽度		中等度		高度	
SOC PT	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)	被験者数	(%)
臨床検査	91	(45.3)	83	(41.3)	8	(4.0)	0	
血中プロラクチン増加	60	(29.9)	54	(26.9)	6	(3.0)	0	
体重増加	18	(9.0)	17	(8.5)	1	(0.5)	0	
血中トリグリセリド増加	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
体重減少	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
血中ビリルビン増加	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
血圧上昇	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
白血球数増加	3	(1.5)	3	(1.5)	0		0	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.0)	1	(0.5)	1	(0.5)	0	
血中ブドウ糖増加	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
血中カリウム減少	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
好酸球数増加	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
尿中血陽性	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心電図Ｔ波振幅減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
ヘモグロビン減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肝機能検査異常	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
リンパ球数減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
単球数増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
酸素飽和度低下	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
白血球数減少	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
心電図異常Ｔ波	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
尿中蛋白陽性	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
ウエスト周囲径増加	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
傷害、中毒および処置合併症	29	(14.4)	24	(11.9)	2	(1.0)	3	(1.5)
挫傷	7	(3.5)	7	(3.5)	0		0	
裂傷	5	(2.5)	4	(2.0)	1	(0.5)	0	
擦過傷	5	(2.5)	5	(2.5)	0		0	
熱傷	4	(2.0)	4	(2.0)	0		0	
節足動物咬傷	2	(1.0)	2	(1.0)	0		0	
転倒	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
大腿骨骨折	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
足骨折	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
不適切な投与計画での薬剤の使用	1	(0.5)	0		0		1	(0.5)
角膜損傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
過量投与	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
肋骨骨折	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
肩甲骨骨折	1	(0.5)	0		1	(0.5)	0	
引っかき傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
皮下血腫	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯牙損傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
創傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
口唇損傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
粘膜擦過傷	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	
歯牙破折	1	(0.5)	1	(0.5)	0		0	

注：被験者数は，同一の被験者に集計用語レベルで同じ事象が複数回発現した場合，高度>中等度>軽度の優先順位で集計した。

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Attachment 4.1.6

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

③ 因果関係別の有害事象

すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）を表 2.7.6.24.2-15 に示す。

観察期における因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 69.7%（140/201 例，366 件）であった。因果関係が否定できない有害事象のうち発現割合が高かったもの（発現割合 5%以上）は，血中プロラクチン増加 29.4%（59/201 例），注射部位疼痛 14.4%（29/201 例），注射部位硬結 11.9%（24/201 例），アカシジア 7.0%（14/201 例），体重増加 7.0%（14/201 例）及び便秘 5.5%（11/201 例）であった。

後観察期における因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 4.5%（9/201 例，12 件）であった。排尿困難が 2 例（1.0%）で認められた以外，いずれの事象も 1 例のみで発現した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201					
事象発現例数	184	(91.5)	824	140	(69.7)	366
感染症および寄生虫症	66	(32.8)	124	1	(0.5)	2
鼻咽頭炎	54	(26.9)	79	1	(0.5)	1
胃腸炎	4	(2.0)	4	0		0
インフルエンザ	4	(2.0)	4	0		0
咽頭炎	3	(1.5)	5	0		0
足部白癬	3	(1.5)	3	0		0
上気道感染	3	(1.5)	5	0		0
口腔ヘルペス	3	(1.5)	5	0		0
毛包炎	2	(1.0)	2	0		0
麦粒腫	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
外耳炎	2	(1.0)	2	0		0
鼻炎	2	(1.0)	2	0		0
慢性副鼻腔炎	1	(0.5)	1	0		0
歯冠周囲炎	1	(0.5)	1	0		0
扁桃炎	1	(0.5)	3	0		0
歯膿瘍	1	(0.5)	1	0		0
尿道炎	1	(0.5)	1	0		0
外陰部腟カンジダ症	1	(0.5)	1	0		0
ヘルペス性皮膚炎	1	(0.5)	1	0		0
歯槽骨炎	1	(0.5)	1	0		0
感染性皮膚嚢腫	1	(0.5)	1	0		0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
肝新生物	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
脂肪腫	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
血液およびリンパ系障害	3	(1.5)	3	0		0
好酸球増加症	2	(1.0)	2	0		0
貧血	1	(0.5)	1	0		0
免疫系障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
過敏症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
内分泌障害	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4
高プロラクチン血症	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4
代謝および栄養障害	12	(6.0)	12	4	(2.0)	4
糖尿病	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
痛風	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
高尿酸血症	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
食欲減退	2	(1.0)	2	0		0
高トリグリセリド血症	1	(0.5)	1	0		0
低ナトリウム血症	1	(0.5)	1	0		0
食欲亢進	1	(0.5)	1	0		0
高脂血症	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
精神障害	69	(34.3)	102	21	(10.4)	26
精神症状	46	(22.9)	55	8	(4.0)	8
不眠症	17	(8.5)	17	6	(3.0)	6
不安	7	(3.5)	7	0		0
幻聴	5	(2.5)	6	3	(1.5)	4
自殺念慮	4	(2.0)	4	2	(1.0)	2
統合失調症	3	(1.5)	4	2	(1.0)	3
自殺企図	2	(1.0)	2	0		0
自殺既遂	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
抑うつ気分	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
精神障害（続き）						
連合弛緩	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
躁病	1	(0.5)	1	0		0
悪夢	1	(0.5)	1	0		0
独語	1	(0.5)	1	0		0
自傷行動	1	(0.5)	1	0		0
神経系障害	43	(21.4)	64	34	(16.9)	49
アカシジア	14	(7.0)	14	14	(7.0)	14
振戦	9	(4.5)	11	9	(4.5)	11
頭痛	6	(3.0)	6	2	(1.0)	2
錐体外路障害	5	(2.5)	5	4	(2.0)	4
傾眠	5	(2.5)	5	2	(1.0)	2
よだれ	3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
痙攣	2	(1.0)	5	2	(1.0)	3
ジストニー	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
パーキンソニズム	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
肋間神経痛	2	(1.0)	2	0		0
意識変容状態	1	(0.5)	1	0		0
運動緩慢	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
体位性めまい	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
構語障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
味覚異常	1	(0.5)	1	0		0
構音障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
感覚鈍麻	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
下肢静止不能症候群	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
姿勢反射障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
眼障害	10	(5.0)	13	1	(0.5)	1
結膜炎	5	(2.5)	5	0		0
眼精疲労	1	(0.5)	1	0		0
眼瞼炎	1	(0.5)	1	0		0
アレルギー性結膜炎	1	(0.5)	1	0		0
眼乾燥	1	(0.5)	1	0		0
眼痛	1	(0.5)	1	0		0
眼充血	1	(0.5)	1	0		0
霧視	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
注視麻痺	1	(0.5)	1	0		0
耳および迷路障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
突発難聴	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
心臓障害	7	(3.5)	8	5	(2.5)	6
心室性期外収縮	3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
不整脈	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
徐脈	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
右脚ブロック	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
上室性期外収縮	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
左室肥大	1	(0.5)	1	0		0
血管障害	4	(2.0)	4	1	(0.5)	1
高血圧	3	(1.5)	3	0		0
起立性低血圧	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	(5.5)	23	2	(1.0)	12
上気道の炎症	3	(1.5)	3	0		0
口腔咽頭痛	3	(1.5)	7	1	(0.5)	5
鼻出血	2	(1.0)	3	0		0
窒息	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
誤嚥	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
咳嗽	1	(0.5)	1	0		0
アレルギー性鼻炎	1	(0.5)	1	0		0
鼻漏	1	(0.5)	5	1	(0.5)	5
くしゃみ	1	(0.5)	1	0		0
胃腸障害	43	(21.4)	67	16	(8.0)	20
便秘	13	(6.5)	13	11	(5.5)	11
下痢	8	(4.0)	10	1	(0.5)	1
悪心	7	(3.5)	7	2	(1.0)	2
嘔吐	6	(3.0)	8	1	(0.5)	1
齲歯	5	(2.5)	5	0		0
歯周炎	3	(1.5)	3	0		0
腹部不快感	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
腹痛	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
上腹部痛	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
胃炎	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
胃食道逆流性疾患	2	(1.0)	2	0		0
口唇炎	1	(0.5)	1	0		0
口内乾燥	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
十二指腸潰瘍	1	(0.5)	1	0		0
腸炎	1	(0.5)	1	0		0
胃潰瘍	1	(0.5)	1	0		0
びらん性胃炎	1	(0.5)	1	0		0
痔核	1	(0.5)	1	0		0
歯周病	1	(0.5)	1	0		0
歯痛	1	(0.5)	1	0		0
口唇出血	1	(0.5)	1	0		0
口唇上皮剥脱	1	(0.5)	1	0		0
肝胆道系障害	4	(2.0)	5	3	(1.5)	3
肝機能異常	3	(1.5)	3	3	(1.5)	3
アルコール性肝疾患	1	(0.5)	2	0		0
皮膚および皮下組織障害	31	(15.4)	41	5	(2.5)	5
湿疹	5	(2.5)	5	1	(0.5)	1
皮膚炎	4	(2.0)	5	0		0
発疹	4	(2.0)	4	1	(0.5)	1
そう痒症	3	(1.5)	4	1	(0.5)	1
皮膚嚢腫	2	(1.0)	2	0		0
アトピー性皮膚炎	2	(1.0)	2	0		0
紅色汗疹	2	(1.0)	2	0		0
過角化	2	(1.0)	2	0		0
嵌入爪	2	(1.0)	2	0		0
ざ瘡	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
脱毛症	1	(0.5)	1	0		0
アレルギー性皮膚炎	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
接触性皮膚炎	1	(0.5)	1	0		0
皮膚乾燥	1	(0.5)	1	0		0
紅斑	1	(0.5)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
皮膚および皮下組織障害（続き）						
皮下出血	1	(0.5)	1	0		0
間擦疹	1	(0.5)	1	0		0
脂漏性皮膚炎	1	(0.5)	1	0		0
皮膚びらん	1	(0.5)	1	0		0
蕁麻疹	1	(0.5)	1	0		0
乾皮症	1	(0.5)	1	0		0
皮膚腫脹	1	(0.5)	1	0		0
筋骨格系および結合組織障害	18	(9.0)	21	3	(1.5)	3
背部痛	4	(2.0)	4	0		0
四肢痛	3	(1.5)	3	0		0
筋骨格硬直	3	(1.5)	3	0		0
筋肉痛	2	(1.0)	2	0		0
関節痛	1	(0.5)	1	0		0
側腹部痛	1	(0.5)	1	0		0
痛風結節	1	(0.5)	1	0		0
筋固縮	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
筋骨格痛	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
頚部痛	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
変形性関節症	1	(0.5)	1	0		0
関節周囲炎	1	(0.5)	1	0		0
腱鞘炎	1	(0.5)	1	0		0
腎および尿路障害	8	(4.0)	8	7	(3.5)	7
排尿困難	3	(1.5)	3	3	(1.5)	3
神経因性膀胱	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
尿管結石	1	(0.5)	1	0		0
頻尿	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
尿失禁	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
生殖系および乳房障害	14	(7.0)	19	11	(5.5)	15
不規則月経	4	(2.0)	4	4	(2.0)	4
無月経	3	(1.5)	3	3	(1.5)	3
乳汁漏出症	3	(1.5)	4	3	(1.5)	4
月経困難症	1	(0.5)	1	0		0
射精障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
前立腺炎	1	(0.5)	1	0		0
陰部そう痒症	1	(0.5)	1	0		0
性機能不全	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
女性外陰部潰瘍	1	(0.5)	1	0		0
乳汁分泌障害	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
勃起不全	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	61	(30.3)	121	51	(25.4)	92
注射部位疼痛	31	(15.4)	40	29	(14.4)	36
注射部位硬結	25	(12.4)	33	24	(11.9)	31
注射部位腫脹	7	(3.5)	9	7	(3.5)	7
発熱	6	(3.0)	7	1	(0.5)	1
倦怠感	5	(2.5)	5	3	(1.5)	3
注射部位紅斑	4	(2.0)	6	4	(2.0)	4
注射部位そう痒感	3	(1.5)	6	2	(1.0)	3
疲労	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
注射部位炎症	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
注射部位熱感	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
易刺激性	2	(1.0)	2	0		0
無力症	1	(0.5)	1	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
一般・全身障害および投与部位の状態（続き）						
悪寒	1	(0.5)	1	0		0
熱感	1	(0.5)	1	0		0
歩行障害	1	(0.5)	1	0		0
浮腫	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
末梢性浮腫	1	(0.5)	1	0		0
口渇	1	(0.5)	1	0		0
臨床検査	91	(45.3)	138	80	(39.8)	112
血中プロラクチン増加	60	(29.9)	63	59	(29.4)	62
体重増加	18	(9.0)	18	14	(7.0)	14
血中トリグリセリド増加	5	(2.5)	5	2	(1.0)	2
体重減少	5	(2.5)	5	5	(2.5)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(2.0)	4	2	(1.0)	2
血中ビリルビン増加	4	(2.0)	4	3	(1.5)	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.5)	3	2	(1.0)	2
血圧上昇	3	(1.5)	4	2	(1.0)	2
白血球数増加	3	(1.5)	4	2	(1.0)	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(1.0)	3	1	(0.5)	2
血中ブドウ糖増加	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
血中カリウム減少	2	(1.0)	2	0		0
好酸球数増加	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
尿中血陽性	2	(1.0)	2	1	(0.5)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(1.0)	2	2	(1.0)	2
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
心電図Ｔ波振幅減少	1	(0.5)	1	0		0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.5)	1	0		0
ヘモグロビン減少	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
肝機能検査異常	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
リンパ球数減少	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
単球数増加	1	(0.5)	1	0		0
酸素飽和度低下	1	(0.5)	1	0		0
白血球数減少	1	(0.5)	1	0		0
心電図異常Ｔ波	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
尿中蛋白陽性	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
ウエスト周囲径増加	1	(0.5)	1	1	(0.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	29	(14.4)	43	0		0
挫傷	7	(3.5)	8	0		0
裂傷	5	(2.5)	6	0		0
擦過傷	5	(2.5)	5	0		0
熱傷	4	(2.0)	5	0		0
節足動物咬傷	2	(1.0)	2	0		0
転倒	1	(0.5)	1	0		0
大腿骨骨折	1	(0.5)	1	0		0
足骨折	1	(0.5)	2	0		0
不適切な投与計画での薬剤の使用	1	(0.5)	1	0		0
角膜損傷	1	(0.5)	1	0		0
過量投与	1	(0.5)	1	0		0
肋骨骨折	1	(0.5)	1	0		0
肩甲骨骨折	1	(0.5)	1	0		0
引っかき傷	1	(0.5)	2	0		0

脚注は本表の最終頁に記載した。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-15 すべての有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（観察期）
［安全性の解析対象集団］（続き）

事象名 (MedDRA/J V14.1)	PALI palm					
	有害事象			因果関係が否定できない有害事象		
SOC PT	被験者数	(%)	件数	被験者数	(%)	件数
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
皮下血腫	1	(0.5)	1	0		0
歯牙損傷	1	(0.5)	1	0		0
創傷	1	(0.5)	1	0		0
口唇損傷	1	(0.5)	1	0		0
粘膜擦過傷	1	(0.5)	1	0		0
歯牙破折	1	(0.5)	1	0		0

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Attachment 4.1.2

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

b) 死亡及びその他の重篤な有害事象

① 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.6.24.2-16 に示す。

観察期に 2 例が死亡した。死因は 1 例が自殺既遂，他の 1 例が窒息であった。治験担当医師が判定した治験薬との因果関係は，いずれも「多分なし」であった。

表 2.7.6.24.2-16 死亡例の一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	性別	年齢(歳)	有害事象（PT）	重症度	発現日 [a]	発現時投与量(mg eq.)[b]	継続期間(日)	治験薬の処置	治験薬との因果関係	転帰
817410	男	61	自殺既遂	高度	42	100	-	投与中止	多分なし	死亡
817510	男	61	窒息	高度	4	150	-	投与中止	多分なし	死亡

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b：被験者の直近の治験薬投与量
MedDRA/J V14.1
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Table 23

② 重篤な有害事象

重篤な有害事象（観察期）を表 2.7.6.24.2-17 に示す。

観察期の重篤な有害事象発現割合は，死亡した 2 例を含めて 12.9%（26/201 例，32 件）であった。SOC で精神障害に分類される有害事象が多く，PT では精神症状が 8.5%（17/201 例），統合失調症が 1.5%（3/201 例）を占めていた。上記以外の重篤な有害事象は，痙攣が同一被験者で 2 件認められた以外，いずれも 1 例に 1 件のみ発現した。

後観察期の重篤な有害事象として，精神症状が 2 例に各 1 件，低ナトリウム血症，境界悪性卵巣腫瘍および自殺行為が 1 例に各 1 件，悪性症候群および錐体外路障害が同一被験者で認められた。治験薬との因果関係はいずれも「関連なし」であった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-17 重篤な有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現被験者数	26	(12.9)	32
代謝および栄養障害	1	(0.5)	1
低ナトリウム血症	1	(0.5)	1
精神障害	21	(10.4)	24
精神症状	17	(8.5)	18
統合失調症	3	(1.5)	3
自殺既遂	1	(0.5)	1
自殺念慮	1	(0.5)	1
自殺企図	1	(0.5)	1
神経系障害	2	(1.0)	3
意識変容状態	1	(0.5)	1
痙攣	1	(0.5)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1
窒息	1	(0.5)	1
胃腸障害	1	(0.5)	1
痔核	1	(0.5)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.0)	2
大腿骨骨折	1	(0.5)	1
不適切な投与計画での薬剤の使用	1	(0.5)	1

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Table 24

③ 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した被験者についての叙述を 2.7.4.7（付録）に示す。

c) 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象（観察期）を表 2.7.6.24.2-18 に，有害事象による投与中止例一覧を表 2.7.6.24.2-19 に示す。

観察期に投与中止に至った有害事象の発現割合は，死亡した 2 例を含めて 19.9%（40/201 例，43 件）であった。SOC で精神障害に分類される有害事象が多く，PT では精神症状が 12.4%（25/201 例）を占めていた。2 例以上の被験者で投与中止の原因となった上記以外の有害事象は，統合失調症，自殺企図，アカシジア及び注射部位疼痛であった（各 2 例）。

投与中止に至った有害事象 43 件のうち 17 件が，治験担当医師により重篤と判定された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-18 投与中止に至った有害事象（観察期）［安全性の解析対象集団］

事象名（MedDRA/J Ver. 14.1） SOC PT	PALI palm		
	被験者数	(%)	件数
解析対象被験者数	201		
事象発現被験者数	40	(19.9)	43
免疫系障害	1	(0.5)	1
過敏症	1	(0.5)	1
精神障害	30	(14.9)	32
精神症状	25	(12.4)	25
統合失調症	2	(1.0)	2
自殺企図	2	(1.0)	2
自殺既遂	1	(0.5)	1
幻聴	1	(0.5)	1
自殺念慮	1	(0.5)	1
神経系障害	4	(2.0)	4
アカシジア	2	(1.0)	2
痙攣	1	(0.5)	1
姿勢反射障害	1	(0.5)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.5)	1
窒息	1	(0.5)	1
胃腸障害	1	(0.5)	1
腹部不快感	1	(0.5)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(1.0)	3
注射部位疼痛	2	(1.0)	2
疲労	1	(0.5)	1
臨床検査	1	(0.5)	1
心電図ＱＴ延長	1	(0.5)	1

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Table 25

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］

被験者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 a	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）b	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
816202	女性	25	Allergic Symptoms	過敏症	軽度	非重篤	2	150	7	回復	投与中止	なし	多分なし
816301	女性	48	Exacerbation of schizophrenia	統合失調症	中等度	重篤	233	75		軽快	投与中止	あり	可能性大
816404	女性	48	Prolonged QTc interval	心電図ＱＴ延長	軽度	非重篤	92	75	50	回復	投与中止	なし	可能性大
816406	女性	59	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	202	150	91	回復	投与中止	あり	関連なし
816504	男性	57	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	12	100		未回復	投与中止	あり	関連なし
816606	男性	61	Psychiatric symptom aggravation	精神症状	高度	非重篤	92	150	91	回復	投与中止	あり	多分なし
816706	男性	29	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	260	150	46	回復	投与中止	あり	関連なし
817001	男性	50	Convulsive seizure	痙攣	高度	重篤	136	100	31	回復	投与中止	あり	多分なし
817009	女性	45	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	51	100	44	回復	投与中止	あり	関連なし
817201	男性	36	Akathisia	アカシジア	軽度	非重篤	8	100	85	回復	投与中止	あり	可能性大
817204	男性	38	Injection site pain	注射部位疼痛	軽度	非重篤	1	150	78	回復	投与中止	なし	可能性大
			Fatigability	疲労	中等度	非重篤	5	150	60	回復	投与中止	なし	可能性大
817306	男性	43	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	16	100		未回復	投与中止	あり	関連なし
			Suicide attempt	自殺企図	軽度	重篤	16	100		未回復	投与中止	なし	関連なし
			Suicidal ideation	自殺念慮	高度	重篤	16	100		未回復	投与中止	なし	関連なし
817410	男性	61	Suicide	自殺既遂	高度	重篤	42	100		死亡	投与中止	なし	多分なし
817418	女性	39	Exacerbation of Psychiatricsymptom	精神症状	高度	非重篤	119	75		未回復	投与中止	あり	関連なし
817425	男性	30	Exacerbation of Schizophrenia	統合失調症	高度	重篤	275	50	66	回復	投与中止	あり	多分なし
817430	女性	54	Exacerbation of Postural reflex impairment	姿勢反射障害	高度	非重篤	7	150	114	回復	投与中止	あり	可能性大
817501	男性	41	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	106	150	31	回復	投与中止	あり	関連なし
817503	女性	32	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	58	150	57	回復	投与中止	あり	関連なし
817510	男性	61	Asphyxia	窒息	高度	重篤	4	150		死亡	投与中止	あり	多分なし
817601	女性	60	exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	88	75	86	回復	投与中止	あり	関連なし
818002	女性	35	Injection site pain	注射部位疼痛	軽度	非重篤	1	150	4	回復	投与中止	なし	ほぼ確実
818007	男性	56	exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	高度	非重篤	69	150		未回復	投与中止	あり	関連なし

脚注は本表の最終頁に記載した。

表 2.7.6.24.2-19 有害事象による投与中止例一覧［安全性の解析対象集団］（続き）

被験者番号	性別	年齢（歳）	有害事象名（CRF 記載語）	有害事象名（MedDRA/J Ver. 14.1）PT	重症度	重篤度	発現日 [a]	発現時投与量（mg eq.）	継続期間（日）[b]	転帰	治験薬処置	対処治療の有無	治験薬との因果関係
818011	女性	32	Exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	7	100	56	回復	投与中止	あり	可能性小
818012	男性	49	exacerbation of Psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	8	150		未回復	投与中止	なし	関連なし
818013	男性	43	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	76	150		未回復	投与中止	あり	関連なし
818017	男性	43	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	6	150		軽快	投与中止	あり	多分なし
818105	女性	32	suicide attempt	自殺企図	高度	非重篤	29	100	3	回復	投与中止	なし	関連なし
818107	男性	44	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	3	150	50	回復	投与中止	あり	関連なし
818206	男性	41	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	146	150		未回復	投与中止	あり	関連なし
818304	男性	32	auditory hallucination	幻聴	中等度	非重篤	8	150	22	回復	投与中止	あり	関連なし
818305	女性	57	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	137	75		不明	投与中止	あり	可能性小
818306	女性	37	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	高度	重篤	36	100	37	回復	投与中止	あり	可能性大
819001	女性	68	Exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	軽度	非重篤	13	100	25	回復	投与中止	あり	関連なし
819104	女性	36	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	重篤	138	75	63	回復	投与中止	あり	関連なし
819105	男性	45	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	39	100	36	回復	投与中止	あり	関連なし
819201	女性	41	Akathisia	アカシジア	中等度	非重篤	5	150		軽快	投与中止	あり	ほぼ確実
819202	女性	36	exacerbation of psychiatric symptom	精神症状	中等度	非重篤	2	150	63	回復	投与中止	あり	可能性大
819305	女性	57	Stomach discomfort	腹部不快感	中等度	非重篤	205	100		未回復	投与中止	あり	多分なし
819404	男性	35	Exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	77	100	30	回復	投与中止	あり	関連なし
819405	女性	42	Exacerbation of psychiatric symptoms	精神症状	中等度	非重篤	12	100	53	回復	投与中止	あり	関連なし

a：治験薬投与開始日から有害事象発現日までの日数
b：転帰が「回復」又は「軽快」の場合に発現日を第 1 日とした転帰日までの日数
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Attachment 4.1.17

2) 臨床検査値

a) 臨床検査値の推移

血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査のベースラインからの平均変化量は，プロラクチンを除くいずれの検査項目でも，観察期を通じて小さく，また，治験薬投与によると考えられる変化は認められなかった。

b) プロラクチン値に及ぼす治験薬投与の影響

性別のプロラクチン値の推移（検査値及びベースラインからの変化量の記述統計量）を表 2.7.6.24.2-20 に示す。

ベースライン時のプロラクチンの平均値は，男性で 27.018 ng/mL，女性で 65.504 ng/mL であり，いずれも基準値（男性：4.29～13.69 ng/mL，閉経前の女性：4.91～29.32 ng/mL，閉経後の女性：3.12～15.39 ng/mL）を上回っていた。プロラクチンの平均値は，ベースライン時から最終評価時にかけて，男女ともに上昇した。最終評価時のベースラインからの平均変化量は，男性で 2.731 ng/mL，女性で 15.644 ng/mL であり，上昇の程度は男性よりも女性で大きかった。

プロラクチンがベースライン時に基準値内又は基準値下限未満で，最終評価時に基準値上限を上回った被験者は，男性 21 例，女性 17 例であった。プロラクチンがベースライン時に基準値内又は基準値上限超で，最終評価時に基準値下限を下回った被験者は認められなかった。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-20 性別のプロラクチン値の推移［安全性の解析対象集団］

		PALI palm											
		検査値（ng/mL）						ベースラインからの変化量（ng/mL）					
性別	評価時期	被験者数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値	被験者数	平均値	SD	中央値	最小値	最大値
男性	ベースライン時	104	27.018	24.9736	23.165	0.64	221.90						
	Day 8	101	27.038	25.9439	23.230	1.62	250.80	101	0.223	13.3689	0.310	-31.28	35.52
	Day 36	94	26.390	14.7736	22.960	5.56	81.19	94	1.670	16.1906	1.190	-45.70	52.16
	Day 92	81	25.692	14.6811	21.920	7.97	83.85	81	1.289	15.2997	0.190	-29.92	50.87
	Day 176	74	27.324	14.7731	22.895	8.33	71.52	74	2.670	14.5486	1.820	-29.78	53.19
	Day 260	67	28.763	14.4829	25.980	7.80	76.93	67	3.625	15.2267	1.530	-29.02	58.77
	Day 344	66	28.578	13.3482	25.375	10.69	71.85	66	3.231	14.5318	1.140	-28.05	44.86
	最終評価時	101	29.547	25.6907	23.890	10.69	250.80	101	2.731	15.5263	1.210	-30.91	47.44
女性	ベースライン時	97	65.504	50.5956	54.920	3.32	235.30						
	Day 8	97	66.561	38.3259	60.040	7.88	164.50	97	1.057	51.1445	-7.210	-125.84	133.26
	Day 36	85	74.689	45.4110	62.920	15.97	208.40	85	9.578	59.2766	1.630	-136.62	201.76
	Day 92	73	71.693	44.0602	57.680	12.75	192.50	73	9.912	57.8091	-2.310	-103.54	185.86
	Day 176	64	74.578	46.4630	67.690	20.69	275.10	64	12.972	55.3884	9.765	-91.21	258.81
	Day 260	58	83.558	51.9558	72.605	22.95	314.60	58	24.623	55.8323	14.785	-65.63	228.51
	Day 344	53	75.608	34.5663	67.660	18.43	178.60	53	21.238	41.1792	14.350	-42.16	162.31
	最終評価時	97	81.149	48.4054	69.230	13.01	314.60	97	15.644	58.4847	10.960	-136.62	211.06

参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Table 32

c) 個々の被験者の変化

グルコースがベースライン時に基準値内で，最終評価時に基準値上限を上回った被験者が 37 例認められた。しかし，観察期中の血糖値に関連する有害事象の発現頻度は低く，糖尿病及び血中ブドウ糖増加が各 2 例，尿中ブドウ糖陽性が 1 例で認められたのみであった（表 2.7.6.24.2-15）。

上記以外の血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査の各項目でも，基準値内から基準値下限未満又は基準値上限超への検査値の変動が認められたが，プロラクチンを除いて治験薬投与によると考えられる変化はみられなかった。

d) 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値に関する重篤な有害事象として，低ナトリウム血症が観察期及び後観察期に各 1 例（1 件）認められた。いずれも重症度は高度であったが，対処治療により回復し，治験薬との因果関係は「関連なし」であった。

臨床検査値の異常が原因で治験薬の投与を中止した被験者は認められなかった（表 2.7.6.24.2-18）。

3) 他の安全性評価の結果

a) バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温）

血圧，脈拍数及び体温のベースラインからの平均変化量は，いずれも観察期を通じて小さく，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

b) 体重，ウエスト周囲径及び BMI

体重，ウエスト周囲径及び BMI のベースラインからの平均変化量は，いずれも観察期を通じて小さく，臨床的に問題となる変化は認められなかった。

最終評価時の体重がベースライン時と比較して 7%以上増加した被験者は 17.4%（35/201 例），7%以上減少した被験者は 9.5%（19/201 例）であった。また，観察期の有害事象として，体重増加が 9.0%（18/201 例），体重減少が 2.5%（5/201 例）およびウエスト周囲径増加が 0.5%（1/201 例）で認められた。

c) 心電図

心電図パラメータ（心拍数，PR，QRS，RR，QT）の観察期最大値をみると，投与前平均値からの平均変化量はいずれのパラメータでも小さく，観察期を通じて臨床的に問題となる変化は認められなかった。また，QT の線形回帰モデルから導出した補正値（QTcLD）の平均値は，投与前平均値が 385.4 msec，観察期最大値が 400.4 msec であり，観察期中の変化は小さかった。

QTcLD（観察期最大値）が 500 msec を超えた被験者は認められなかったが，投与前平均値が >450～480 msec であった 8 例中 2 例で観察期最大値が 480 msec を上回り，投与前平均値が正常（≤450 msec）であった 181 例中 5 例で観察期最大値が 450 msec を上回った。また，QTcLD（観

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

察期最大値）の投与前平均値からの変化量が 60 msec を超えた被験者が 5 例（2.6%），変化量が >30～60 msec であった被験者が 38 例（20.1%）認められた。

心電図に関する重篤な有害事象は認められなかったが（表 2.7.6.24.2-17），1 例が心電図 QT 延長のために治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.24.2-18）。重症度は軽度で，対処治療を要さずに回復した。治験薬との因果関係は「可能性大」であった（表 2.7.6.24.2-19）。

d) DIEPSS

DIEPSS のすべての評価項目のスコア及び合計スコアで，観察期最大値のベースラインからの変化量は，中央値が 0.0 であり，平均値が 0.0～0.3 の範囲であった。したがって，DIEPSS の各評価項目のスコア及び合計スコアは，観察期を通じてほとんど変化しなかった。

e) C-SSRS

C-SSRS を用いた評価で，観察期中に自殺念慮を認めた被験者は 14.5%（29/200 例），自殺行動を認めた被験者は 2.0%（4/200 例）であった。また，自殺念慮の最大のスコアが，治験薬投与前より観察期に悪化した被験者が 5.9%（11/188 例）認められたが，重篤なものはなかった。

ベースライン時に自殺念慮及び自殺行動をいずれも認めなかった 135 例のうち 5 例（3.7%）で，観察期に自殺念慮が認められた。ベースライン時に自殺念慮又は自殺行動を認めた被験者では，それらの悪化はみられなかった。

f) 注射部位反応

治験薬投与約 30 分後に医師が注射部位反応（発赤，腫脹，硬結，疼痛）を評価した結果，発赤，腫脹，硬結を認めた被験者は観察期を通じて 6.0%以下であり，大部分が軽度であったことから，投与部位の忍容性は良好であった。また，Day 1 に疼痛を認めた被験者は 13.4%であったが，その割合は投与回数とともに減少し，Day 148 以降は 5.0%以下となった。

治験薬投与約 30 分後に被験者が VAS を用いて注射時の疼痛を評価した結果，VAS の平均値は Day 1 に 30.2 mm であったが，Day 8 には 25.5 mm へ低下し，以後は観察期を通じてほぼ一定であった（平均値の範囲：20.7～25.5 mm）。また，注射時の疼痛を投与部位別に集計したところ，観察期中の VAS の平均値は三角筋内投与時が 23.6～30.2 mm，臀部筋内投与時が 13.3～20.0 mm であり，三角筋内投与時に高い傾向がみられた。

(7) 薬物動態の結果

1) 血漿中パリペリドン濃度

PALI palm を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の記述統計量（採血前の直近の投与量別）を表 2.7.6.24.2-21 に示す。また，各被験者の血漿中パリペリドン濃度－時間推移を図 2.7.6.24.2-4 に示す。

1 回目（Day 1）に PALI palm 150 mg eq.，2 回目（Day 8）に PALI palm 100 mg eq.を投与したとき，血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は，Day 8 に 21.3（17.1） ng/mL，Day 36 に

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

23.0（19.7） ng/mL で，同程度であった。また，血漿中パリペリドン濃度の個別値も，Day 8 と Day 36 で重なり合っていた。

3 回目（Day 36）投与以降の投与量が 75 mg eq.であった被験者において，3 回目投与以降のトラフ時点（Day 64 以降及び Day 344）の血漿中パリペリドン濃度の平均値，中央値，個別値の分布はほぼ一定であった。また，それらの時点における血漿中パリペリドン濃度の平均値（中央値）は，Day 8 及び Day 36 に得られた血漿中パリペリドン濃度と同程度であった。

血漿中パリペリドン濃度を各採血時の直近の投与量で層別した結果，Day 148 以降，用量に伴う増加が認められた。

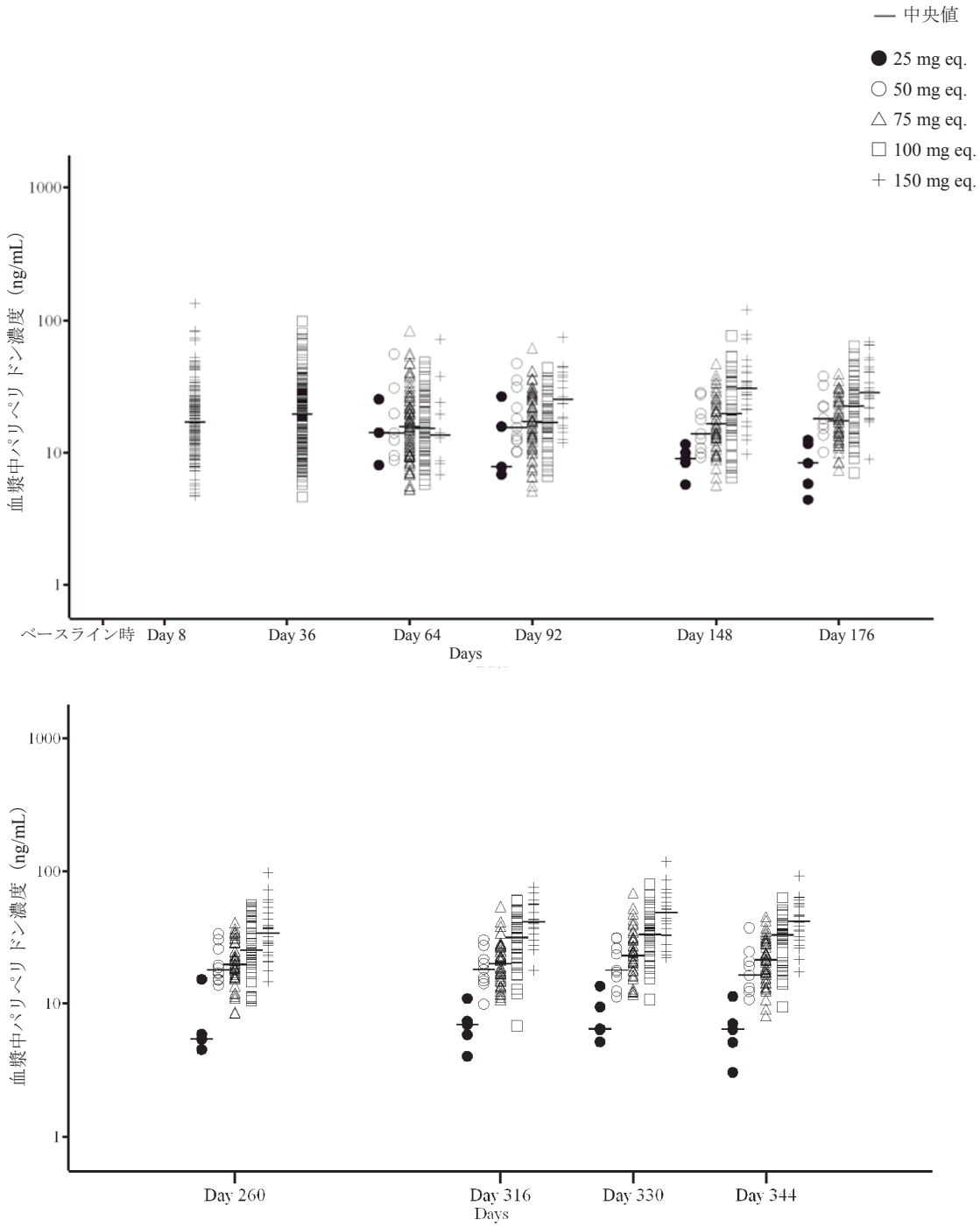
JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

表 2.7.6.24.2-21 血漿中パリペリドン濃度の記述統計量（採血前の直近の投与量別）
［薬物動態の解析対象集団］

	ベースライン時	Day 8	Day 36	Day 64	Day 92	Day 148	Day 176	Day 260	Day 316	Day 330	Day 344
PALI palm：25 mg eq.											
被験者数		0	0	3	5	5	5	5	5	5	5
平均値		NC	NC	15.9	13.0	8.96	8.56	7.11	7.01	8.19	6.58
(SD)		(NC)	(NC)	(8.78)	(8.43)	(2.15)	(3.54)	(4.56)	(2.53)	(3.36)	(3.05)
%CV		NC	NC	55.3	65.0	24.1	41.3	64.2	36.1	41.0	46.3
中央値		NC	NC	14.2	7.84	9.01	8.37	5.40	6.95	6.47	6.39
最小値		NC	NC	8.08	6.86	5.76	4.41	4.51	4.02	5.16	3.05
最大値		NC	NC	25.4	26.6	11.6	12.5	15.2	10.9	13.5	11.3
PALI palm：50 mg eq.											
被験者数		0	0	7	11	9	9	10	9	9	9
平均値		NC	NC	21.6	20.8	16.7	20.9	20.7	19.2	20.9	18.7
(SD)		(NC)	(NC)	(16.8)	(12.2)	(7.31)	(9.02)	(7.16)	(6.73)	(7.80)	(8.54)
%CV		NC	NC	77.9	58.6	43.7	43.1	34.5	35.0	37.3	45.6
中央値		NC	NC	14.1	15.5	13.9	18.1	17.9	18.1	17.8	16.3
最小値		NC	NC	8.79	10.1	9.25	10.1	13.7	9.87	11.2	10.7
最大値		NC	NC	55.7	47.3	28.5	37.8	34.1	30.7	31.8	37.8
PALI palm：75 mg eq.											
被験者数		0	0	85	70	55	48	44	44	45	45
平均値		NC	NC	19.1	19.0	18.8	19.0	21.7	22.1	26.0	22.4
(SD)		(NC)	(NC)	(13.2)	(10.5)	(8.99)	(7.95)	(8.12)	(9.57)	(11.8)	(8.81)
%CV		NC	NC	69.2	55.5	47.7	41.7	37.4	43.3	45.2	39.3
中央値		NC	NC	15.7	17.3	16.6	17.5	19.8	20.1	23.4	21.4
最小値		NC	NC	5.27	5.14	5.71	7.42	8.45	10.7	11.7	8.08
最大値		NC	NC	83.5	62.0	47.0	39.7	41.4	54.6	68.9	45.7
PALI palm：100 mg eq.											
被験者数		0	162	47	42	36	39	35	35	34	34
平均値		NC	23.0	18.4	19.1	24.4	25.7	30.9	31.8	36.0	32.2
(SD)		(NC)	(15.4)	(10.7)	(9.00)	(15.6)	(13.7)	(14.0)	(13.9)	(15.2)	(12.4)
%CV		NC	66.8	58.0	47.2	64.1	53.5	45.4	43.8	42.3	38.4
中央値		NC	19.7	15.3	16.9	19.8	22.5	25.7	32.0	33.8	33.4
最小値		NC	4.63	5.76	6.64	6.52	7.06	10.5	6.80	10.7	9.41
最大値		NC	99.2	48.3	44.0	76.6	63.7	56.0	60.8	80.4	63.6
PALI palm：150 mg eq.											
被験者数		163	0	10	19	27	25	26	24	23	23
平均値		21.3	NC	21.7	29.0	35.1	33.9	37.6	43.2	50.1	43.6
(SD)		(16.2)	(NC)	(19.9)	(15.5)	(23.4)	(16.2)	(19.0)	(14.9)	(22.3)	(17.4)
%CV		76.3	NC	91.7	53.3	66.6	47.7	50.5	34.4	44.6	39.9
中央値		17.1	NC	13.6	25.4	30.6	28.5	34.6	41.9	49.4	42.4
最小値		4.70	NC	6.82	11.9	9.75	8.94	14.6	17.7	22.3	17.3
最大値		135	NC	71.9	74.4	121	68.5	98.0	75.9	118	92.6
PALI palm：合計											
被験者数	198	163	162	152	147	132	126	120	117	116	116
平均値	23.0	21.3	23.0	19.1	20.2	23.2	23.8	27.1	28.5	32.5	28.5
(SD)	(26.1)	(16.2)	(15.4)	(13.0)	(11.4)	(16.1)	(13.3)	(14.8)	(15.1)	(18.4)	(15.2)
%CV	113.1	76.3	66.8	68.0	56.3	69.4	56.0	54.6	53.0	56.4	53.1
中央値	17.4	17.1	19.7	15.4	17.4	18.9	20.6	23.2	25.1	28.9	25.8
最小値	BQL	4.70	4.63	5.27	5.14	5.71	4.41	4.51	4.02	5.16	3.05
最大値	147	135	99.2	83.5	74.4	121	68.5	98.0	75.9	118	92.6

%CV：変動係数，BQL：定量下限未満，NC：算出せず
参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Table 15

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07



参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Figure 2

図 2.7.6.24.2-4 血漿中パリペリドン濃度－時間推移（個別値及び中央値）
（採血前の直近の投与量別）［薬物動態の解析対象集団］

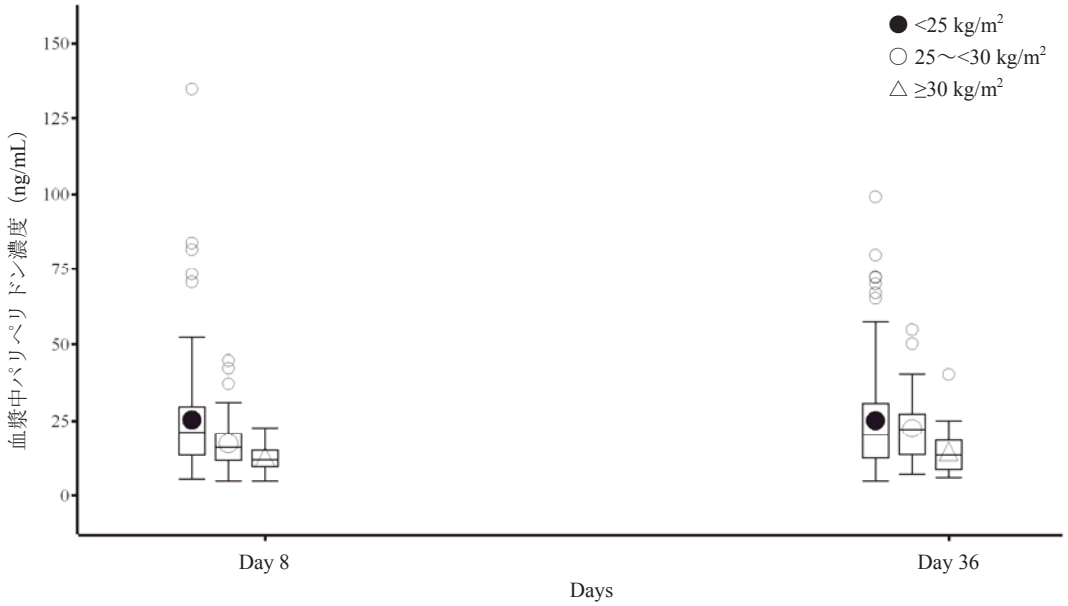
2)　ベースライン時の BMI による比較

Day 8 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度（ベースライン時の BMI 別）を図 2.7.6.24.2-5 に示す。

Day 8 の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，BMI が 25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）の被験者と比較して，BMI が 25 kg/m^2 未満（正常）の被験者で高く，30 kg/m^2 以

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07

上（肥満）の被験者で低かった。また，Day 36 の血漿中パリペリドン濃度の中央値は，BMI が 25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満（過体重）の被験者と比較して，30 kg/m^2 以上の被験者で低かった。しかし，BMI が 30 kg/m^2 以上の各被験者の血漿中パリペリドン濃度の個別値は，25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満の被験者の血漿中パリペリドン濃度の個別値の範囲内にあった。



参照元：5.3.5.2.3　PALM-JPN-5 試験　治験総括報告書 Figure 3

図 2.7.6.24.2-5 Day 8 及び Day 36 の血漿中パリペリドン濃度
（ベースライン時の BMI 別）［薬物動態の解析対象集団］

3)　投与部位間の比較

PALI palm 投与が三角筋内投与又は臀部筋内投与であった 3 回目投与以降（Day 64 以降）の時点の血漿中パリペリドン濃度を投与部位間で比較した。

3 回目（Day 36）以降の投与量が 75 mg eq.であった被験者において，Day 64 以降の血漿中パリペリドン濃度の分布範囲は投与部位間で重なり合っていた。したがって，血漿中パリペリドン濃度が定常状態に近づくに伴い，PALI palm 投与時の血漿中パリペリドン濃度に投与部位は大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

2.7.6.24.3　結論

日本人の統合失調症患者を対象として，PALI palm を 25～150 mg eq.の用量で筋肉内に長期投与したとき，安全性及び忍容性は良好であり，新たな安全性上の問題は認められなかった。また，PANSS を用いて評価した統合失調症の精神症状及び CGI-S を用いて評価した被験者の全般的臨床症状において，PALI palm は有効性を示し，1 年間の長期投与期間中を通して治療効果は減弱又は消失することなく維持された。

JEDI_DEV00 \ 0900fde9803f3646 \ 4.2 \ 2013-07-01 16:07