

審議結果報告書

平成 27 年 3 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エビリファイ持続性水懸筋注用300 mg、同持続性水懸筋注用400 mg、同持続性水懸筋注用300 mgシリンジ、同持続性水懸筋注用400 mgシリンジ
[一 般 名] アリピプラゾール水和物
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 1 月 15 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 2 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 1 月 28 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	① エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg ② エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ、同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
[一 般 名]	アリピプラゾール水和物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 15 日
[剤形・含量]	① 1 バイアル中にアリピプラゾール水和物 390 又は 494 mg (アリピプラゾールとして 375 又は 475 mg) ¹⁾ を含有する用時懸濁注射剤 ② 1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物 353.6 又は 457.6 mg (アリピプラゾールとして 340 又は 440 mg) ²⁾ を含有する用時懸濁注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

¹⁾ 懸濁した薬液の吸引時及び投与時の損失を考慮し、1 バイアルからアリピプラゾールとして 300 又は 400mg を注射可能な量を確保するために過量充てんされている。

²⁾ 懸濁した薬液の投与時の損失を考慮し、1 シリンジからアリピプラゾールとして 300 又は 400mg を注射可能な量を確保するために過量充てんされている。

審査結果

平成 27 年 1 月 28 日

[販 売 名]	① エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg ② エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ、同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
[一 般 名]	アリピプラゾール水和物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 15 日
[審 査 結 果]	

提出された資料から、統合失調症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能・効果]	統合失調症
[用法・用量]	通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に応じて 1 回量 300 mg に減量すること。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① エビリファイメンテナ筋注用 300 mg、同メンテナ筋注用 400 mg (申請時) ② エビリファイメンテナ筋注用 300 mg シリンジ、同メンテナ筋注用 400 mg シリンジ (申請時)
[一 般 名]	アリピプラゾール水和物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 15 日
[剤形・含量]	① 1 パリアル中にアリピプラゾール水和物 390 又は 494 mg (アリピプラゾールとして 375 又は 475 mg) ¹⁾ を含有する用時懸濁注射剤 ② 1 シリンジ中にアリピプラゾール水和物 353.6 又は 457.6 mg (アリピプラゾールとして 340 又は 440 mg) ²⁾ を含有する用時懸濁注射剤
[申請時効能・効果]	統合失調症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週間隔で、臀部筋肉内に投与する。なお、症状により 1 回量 300 mg に減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エビリファイメンテナ筋注用（以下、「本剤」）は、アリピプラゾール水和物（以下、「本薬」）を有効成分とする持効性製剤化された水性懸濁筋肉内注射製剤である。アリピプラゾールは、本邦では「統合失調症」を効能・効果として 2006 年 1 月に承認され、2012 年 1 月に「双極性障害における躁症状の改善」が、2013 年 6 月に「うつ病・うつ状態（既存治療で十分な効果が認められない場合に限る）」がそれぞれ追加で承認されている。

海外において、本剤は、2013 年 2 月に米国で、2013 年 11 月に欧州で承認されて以降、2014 年 6 月現在までに 34 の国又は地域で統合失調症に係る効能・効果で承認されている。本邦において、本剤は 20 年 月より単回投与試験が開始されており、今般申請者は、統合失調症に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

なお、本邦において統合失調症の効能・効果を有する持効性筋肉内注射剤として、リスペリドン、パリペリドンパルミチン酸エステル、ハロペリドールデカン酸エステル及びフルフェナジンデカン酸エステルが承認されている。

また、本剤の販売名（「エビリファイメンテナ筋注用 300 mg」他）については、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け、医薬発第 935 号）

追加設定された。また、プレフィルドシリンジ製剤に充てんされる注射用水は日局に適合⁵⁾する。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2及び表3のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 バイアル製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6ロット	30℃	75%RH	ガラス製バイアル	36ヶ月
加速試験	実生産 6ロット	40℃	75%RH		6ヶ月

表3 プレフィルドシリンジ製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	30℃	75%RH	デュアルチャンバー シリンジ	18ヶ月
加速試験		40℃	75%RH		6ヶ月

以上より、バイアル製剤の有効期間は、ガラス製バイアルに充てんし、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX ゴム栓で施栓し、室温保存するとき、36ヶ月と設定され、プレフィルドシリンジ製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に基づき、デュアルチャンバーシリンジに充てんし、XXXXXXXXXX ゴム製のストッパーで施栓し、紙箱で遮光し室温保存するとき30ヶ月と設定された。なお、両製剤ともに長期保存試験はXXXXヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 結晶形の管理について

機構は、結晶形の管理方法について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、原薬にはXXXXXXXXXX (XXXX及びXXXX) 及びXXXX XXXXXXXXXXが混入する可能性があり、製剤の放出特性を保持するためには一水和物として管理する必要があることを説明した。その上で申請者は、原薬の製造工程におけるXXXX条件を検討し、一水和物を得るために適切な操作パラメータを設定したことを説明した。また申請者は、仮に原薬中に他の結晶形が混入した場合でも原薬規格として確認試験(XXXX
XXXX XXXXXXXXXX)、XXXX及びXXXXが設定されており、他の結晶形が混入した場合の異常をモニターできること、原薬の長期保存試験において、原薬の保存期間中の結晶形の変化は認められていないことを説明した。さらに申請者は、原薬の製造工程中に他の結晶形が混入するワーストケースを想定した場合でも、製剤の製造工程でXXXXをXXXXすることにより一水和物に収束することが確認されていることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、原薬の製造工程を適切に管理することで、製剤に含まれる原薬の結晶形を一水和物に管理することが可能と考えることを説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

⁵⁾ ただし、無菌及び採取容量については製剤の規格に準ずるため除く。

(2) 製剤の放出特性の管理戦略について

機構は、製剤の放出特性の管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の生体内における吸収速度は懸濁させた結晶粒子の溶解速度に依存しており、原薬の [] 及び [] が製剤の放出特性に影響すると考えることを説明した。その上で申請者は、製剤設計の段階において、[] が [] ~ [] μm の本薬水性懸濁液をラットに筋肉内投与したときの血清中未変化体濃度推移を基に、適切な徐放性を有し有効血中濃度を4週間維持できる [] として [] μm を選択し、治験用製剤（市販予定製剤）の [] として設定したことを説明した。また申請者は、[] については、治験用製剤ロットの製造実績に基づき規格値を設定したこと、ロットごとに再現性よく類似した [] を有する製剤が得られるよう、原薬製造時の [] 条件、製剤製造時の [] 条件を検討し、適切に操作パラメータ及び工程管理を設定したことを説明した。さらに申請者は、本剤の放出特性を管理するための一つの方法として、本剤の薬物動態を大きく逸脱させるような [] [] の原薬を排除可能な [] 条件を確立し、[] に関する規格を設定したことを説明した。

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

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の薬理作用については、アリピプラゾール経口製剤の承認時に既に評価されている。本申請に際しては、本剤の薬理作用の持続時間を検討した効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、投与量はアリピプラゾール無水物としての量で記載されている。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 本剤の作用持続時間

ラットに本剤（80 mg/kg）を大腿部筋肉内に単回投与し、アポモルヒネにより惹起される運動活性亢進に対する抑制作用を評価したところ、その抑制率は投与3日目で28%、投与7日目で55%であり、有意な運動活性亢進の抑制が認められたが、投与10日目ではその抑制作用は認められなかった。なお、投与10日目で運動活性亢進の抑制作用が認められなかった要因として、個体間の反応のばらつきが大きい試験系であること、ラット単回筋肉内投与試験（4.2.2.2-01）の結果から、投与10日目では血漿中未変化体濃度に個体差が生じやすいと推察されることが考察されている（4.2.1.1-01）。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、本剤の薬理作用に大きな問題は認められていないと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。血漿中本薬及び代謝物（OPC-14857、DM-1451、DM-1452、OPC-3373、DCPP）濃度は液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法により測定され（定量下限: 0.5~2 ng/mL）、筋肉ホモジネート中の本薬濃度は高速液体クロマトグラフ/紫外吸光度検出法により測定された（定量下限: 200 ng/mL）。¹⁴C 標識体（本薬）を用いた試験における生体試料中放射能濃度は、液体シンチレーションカウンター又は高速液体クロマトグラフ/放射能検出法により測定された（定量下限: バックグラウンドの2倍）。また、薬物動態試験では、市販予定製剤、アリピプラゾール即放射性注射剤（15%カプチゾール/0.05 M 酒石酸緩衝液）及び本剤の開発過程で製造された評価用本薬注射剤（0.8%CMC 基剤）が使用された。なお、特に記載のない限り、投与量はアリピプラゾール無水物としての量で記載されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 吸収

雌雄ラット（3例/時点/群）に本剤 12.5、25、50 mg/kg 又はアリピプラゾール即放射性注射剤 3.75 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。血漿中代謝物について、DM-1451 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は未変化体の 11.9 及び 6.2%以下であり、OPC-14857、DM-1452、OPC-3377、DCPP はすべての用量において定量下限以下であった。また、本剤 25 mg/kg 投与群における投与 1008 時間後の筋肉内の本薬の残留率は、雄で 15.7 ± 5.1%、雌で 7.8 ± 9.2%であった（4.2.2.2-01）。

表 4 雌雄ラットに本剤又はアリピプラゾール即放射性注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	本剤				本薬即放射性注射剤
	12.5	25		50	3.75
	雄	雌	雄	雄	雄
評価例数	3	3	3	3	3
C _{max} (ng/mL)	10.23	17.91	15.45	40.72	593.3
t _{max} (h)	168	168	168	168	0.25
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	2244	7185	7123	14750	1651
t _{1/2} (h)	126.7	386.1	306.5	438.0	2.487

平均値

雌雄ラット（雌雄各 3 例/群）に ¹⁴C 標識体（即放射性注射剤）3.75 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、血液中放射能の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は、雌雄においてそれぞれ 465.2 ± 54.1 及び 402.3 ± 83.0 ng/mL、1614 ± 158 及び 1297 ± 133 ng·h/mL であった（4.2.2.2-02）。

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点/群）に本剤 75 又は 100 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった（4.2.3.1-02）。

表 5 雌雄ラットに本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	75 mg/kg		150 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌
評価例数	3	3	3	3
C _{max} (ng/mL)	62.5	45.7	66.5	50.1
t _{max} (h)	144	144	144	144
AUC _{0-1008h} (ng·h/mL)	16500	11200	21100	13300

平均値

雌雄ラット（雌雄各 3 例/群）に本剤 25、50 又は 100 mg/kg を週 1 回 26 週間反復筋肉内投与したと

き、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。血漿中代謝物について、投与 26 週における OPC-14857 の C_{max} 及び AUC_{0-7day} はそれぞれ未変化体の 1.8~10.5 及び 1.0~9.1%であり、DM-1451 はそれぞれ 0.7~8.1 及び 1.1~7.6%であった。なお、DM-1452、OPC-3373 及び DCPD の C_{max} 及び AUC_{0-7day} はいずれの投与量においても本薬未変化体の 3.2%以下であった (4.2.3.2-02)。

表 6 雌雄ラットに本剤を週 1 回 26 週間反復筋肉内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

		25 mg/kg		50 mg/kg		100 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価例数		3	3	3	3	3	3
C_{max} (ng/mL)	第 1 週	18.8	12.6	21.1	40.3	58.8	70.0
	第 4 週	42.1	31.1	70.3	78.0	161.0	138.0
	第 26 週	118.5	121.7	98.1	89.9	978.4	1135.3
AUC_{0-7day} (ng·day/mL)	第 1 週	76.6	49.9	96.6	130.4	215.3	229.9
	第 4 週	225.3	168.2	406.8	431.8	925.7	811.8
	第 26 週	728.7	647.0	598.6	536.0	3840.8	4336.2

平均値

雌雄イヌ (雌雄各 5 例/群) に評価用本薬注射剤 100、200 又は 400 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった (4.2.3.1-05)。

表 7 雌雄イヌに評価用本薬注射剤を単回筋肉内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

	100 mg/kg		200 mg/kg		400 mg/kg	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価例数	5	5	5	5	5	5
C_{max} (ng/mL)	12.3 ± 4.0	34.7 ± 9.8	55.7 ± 16.6	79.5 ± 20.7	140 ± 161	122 ± 32
t_{max} (h)	8 (8, 8)	8 (8, 24)	8 (8, 8)	8 (8, 24)	8 (0.5, 24)	8 (8, 24)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·day/mL)	112 ± 22	254 ± 34	474 ± 80	683 ± 174	936 ± 214	1027 ± 145
$t_{1/2}$ (day)	5.3 ± 1.1	8.7 ± 1.4	11.5 ± 10.1	9.1 ± 2.9	8.3 ± 3.3	10.6 ± 4.6

平均値 ± 標準偏差

雌雄イヌ (雌雄各 3~5 例/群) に本剤 10、20 又は 40 mg/kg を週 1 回 26 週間反復筋肉内投与したとき、血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった (4.2.3.2-04)。

表 8 雌雄イヌに本剤を週 1 回 26 週間反復筋肉内投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

		10 mg/kg		20 mg/kg		40 mg/kg	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
評価例数		3	3	3	3	5	5
C_{max} (ng/mL)	第 1 週	21.1 ± 3.6	28.0 ± 7.8	41.1 ± 6.9	51.2 ± 6.0	59.4 ± 8.4	55.2 ± 13.0
	第 4 週	25.3 ± 6.1	30.5 ± 7.0	59.2 ± 16.0	65.6 ± 9.8	118 ± 16	129 ± 67
	第 26 週	66.1 ± 11.1	47.1 ± 6.3	119 ± 15	137 ± 20	263 ± 53	295 ± 81
AUC_{0-7day} (ng·day/mL)	第 1 週	108 ± 20	113 ± 17	196 ± 40	238 ± 16	303 ± 28	266 ± 48
	第 4 週	146 ± 35	165 ± 30	335 ± 52	380 ± 70	654 ± 78	740 ± 245
	第 26 週	365 ± 108	265 ± 57	654 ± 54	727 ± 150	1430 ± 390	1520 ± 510

平均値 ± 標準偏差

(2) 分布

雄性白色ラットに ^{14}C 標識体 (即放射性注射剤) 3.75 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、組織中放射能濃度は多くの組織で投与 0.25 時間後に最高値に達し、組織中放射能濃度は肺、副腎、腎臓、肝臓、ハーダー腺及び顎下腺の順に高かった。投与 168 時間後には多くの組織において放射能は検出されなかったが、顎下腺、副腎、腎臓、ハーダー腺及び肝臓において放射能が検出された (4.2.2.2-02)。

(3) 代謝

雄性サル (3 例) にアリピプラゾール即放射性注射剤 3.75 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、OPC-14857、

DM-1452、OPC-3373、DCPP 及び DM-1451 の AUC_{0-t} はそれぞれ未変化体の 6.5、1.6、34.8、4.1 及び 0.8% であった (4.2.2.2-03)。

雄性ラット (3 例/時点/群) に本剤 25 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、投与 1008 時間後において投与部位には本薬が認められ、代謝物又は分解物は認められなかったことから、筋肉内に投与された本薬は投与部位で代謝又は分解を受けないことが示唆された (4.2.2.4-01)。

(4) 排泄

雌雄ラット (雌雄各 3 例) に ^{14}C 標識体 (即放射性注射剤) 3.75 mg/kg を単回筋肉内投与したとき、投与後 168 時間後までの尿中及び糞中の累積放射能排泄率は、雄性ラットにおいてそれぞれ $4.88 \pm 1.14\%$ 及び $92.05 \pm 2.48\%$ 、雌性ラットにおいてそれぞれ $6.57 \pm 1.74\%$ 及び $91.09 \pm 5.70\%$ であり、放射能は主に糞中に排泄された (4.2.2.2-02)。

<審査の概略>

機構は、提出された試験成績から、本剤を筋肉内投与したときの薬物動態について、特段の問題は認められていないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の経口投与時における安全性についてはアリピプラゾール経口製剤の承認申請時に評価されており、本申請に際しては、筋肉内投与時の安全性を評価することを目的として、単回投与毒性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。毒性試験では、本剤の開発過程で製造された評価用本薬注射剤 (0.8%CMC 基剤) 及び市販予定製剤が使用された。また、筋肉内投与では、投与可能最大量を投与しても、既存のアリピプラゾール経口製剤の全身曝露を上回らないことが示されている。なお、投与量はアリピプラゾール無水物としての量で記載されている。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラットを用いた単回筋肉内投与毒性試験① (4.2.3.1-01)

ラット (SD、対照群は雌雄各 6 例/群、本薬投与群は雌雄各 15 例/群) に評価用本薬注射剤 0 (生理食塩液)、0 (媒体)、12.5、25 又は 50 mg/kg が単回筋肉内投与された。剖検は投与 29 及び 45 日後に実施された。死亡動物は認められなかった。すべての本薬投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、それに起因する軽微から軽度の肉芽腫炎が認められた。薬物の沈着及び炎症については投与 45 日後の時点でも完全な消失は認められなかったが、軽減する傾向が認められた。

2) ラットを用いた単回筋肉内投与毒性試験② (4.2.3.1-02)

ラット (SD、対照群は雌雄各 6 例、本剤投与群は雌雄各 15 例/群) に本剤 0 (生理食塩液)、75 又は 100 mg/kg が単回筋肉内投与された。剖検は投与 29 及び 45 日後に実施された。死亡動物は認められなかった。すべての本剤投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、軽微から軽度の肉芽腫炎及び亜急性炎症が認められた。所見の程度は 100 mg/kg 投与群で若干強く認められ、投与後日数により、緩徐な回復傾向が認められた。また、100 mg/kg 投与群では軽微な線維増殖/線維症も観察された。

3) ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験① (4.2.3.1-03)

ウサギ (NZW、雄各 12 例/群) に評価用本薬注射剤 0 (生理食塩液)、0 (媒体)、25、50 又は 100 mg/body が単回筋肉内投与された。剖検は投与 4、7、15、29 及び 57 日後に実施された。死亡動物は認められなかった。すべての本薬投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、それに起因する軽微から中等度の肉芽腫炎が認められた。薬物の沈着及び炎症については投与 57 日後の時点でも完全な消失は認められなかったが、軽減する傾向が認められた。

4) ウサギを用いた単回筋肉内投与毒性試験② (4.2.3.1-04)

ウサギ (NZW、雄各 12 例/群) に本剤 0 (生理食塩液)、150 又は 200 mg/body が単回筋肉内投与された。剖検は投与 4、7、15、29 及び 57 日後に実施された。死亡動物は認められなかった。すべての本薬投与群で投与部位に薬物沈着に起因する変色巣が認められ、病変の大きさは投与 29 日以降に縮小が認められた。病理組織学的には軽微から中等度の肉芽腫炎 (投与 15 日後をピークとし、投与 57 日後まで経時的に軽減)、軽度の亜急性炎症 (投与 15 日後まで)、軽微な骨格筋の変性及び壊死 (投与後 7 日まで)、軽微な再生像 (投与 15 日後) が観察された。なお、血液生化学的検査でアスパラギン酸トランスフェラーゼ (以下、「AST」) 及びクレアチンホスホキナーゼ (以下、「CPK」) が測定されたが、これらの値には変化が認められなかった。

5) イヌを用いた単回筋肉内投与毒性試験① (4.2.3.1-05)

イヌ (ビーグル、雌雄各 5 例/群) に評価用本薬注射剤 0 (媒体)、100、200 又は 400 mg/body が単回筋肉内投与された。剖検は投与後 4 及び 6 週に実施された。死亡動物は認められなかった。すべての本薬投与群で投与部位の腫脹が認められ (投与 1~4 日後)、軽微から軽度のヘマトクリット、赤血球数及びヘモグロビン濃度の低値並びに軽微から軽度のフィブリノゲン濃度の高値が認められた (投与 2 日後)。200 mg/body 以上の投与群では白血球数の軽微から軽度の高値が認められた (投与 2 日後)。すべての本薬投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、用量依存的に軽微から中等度の肉芽腫炎が認められた。薬物の沈着及び炎症については、投与後 6 週の時点でも完全な消失は認められなかったが、軽減する傾向が認められた。

6) イヌを用いた単回筋肉内投与毒性試験② (4.2.3.1-06)

イヌ (ビーグル、雌雄各 5 例/群) に本剤 0 (生理食塩液)、150、200、300 又は 400 mg/body が単回筋肉内投与された。剖検は投与後 5 及び 7 週に実施された。死亡動物は認められなかった。すべての本剤投与群で振戦 (投与当日) が、200 mg/body 以上の投与群で活動性の低下 (投与当日) が認められ、本剤の薬理作用との関連が示唆されている。また、投与部位の疼痛に関連する所見として、すべての本剤投与群で後肢跛行/歩行困難 (投与当日) が、300 及び 400 mg/body 群の各 1 例で後肢の筋攣縮 (投与後 2 日) が認められた。投与部位の急性炎症に関連する所見として、すべての本剤投与群で白血球数、好中球数及びフィブリノゲン濃度の高値が認められた (投与 2 日後) が、筋肉の組織障害を示唆する AST 及び CPK には変化は認められなかった。すべての本剤投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、軽微から中等度の肉芽腫炎が認められたが、骨格筋の変性/壊死を示唆する所見は認められなかった。薬物の沈着及び炎症については投与後 7 週の剖検時点でも完全な消失は認められなかったが、軽減する傾向が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットを用いた 26 週間間歇筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2-02)

ラット (SD、雌雄各 12 例/群、回復群各 5 例/群) に本剤 0 (生理食塩液)、0 (媒体)、25、50 又は 100 mg/kg が投与部位を変えながら週 1 回 26 週間間歇筋肉内投与され、最終投与後 4 週間の休薬期間が設けられた。生理食塩液群の雌 1 例が衰弱により切迫屠殺された以外は、死亡動物は認められなかった。すべての本剤投与群で投与部位皮下の腫脹及び結節が投与後一過性に認められたほか、100 mg/kg/週投与群の雄では摂餌量の低値を伴う、体重増加抑制が認められた。すべての本剤投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、軽度の肉芽腫炎が認められたが、これらの変化は投与後 26 週の休薬を行った部位では消失することが確認された。100 mg/kg/週投与群の雄では出血所見も認められたが、肉芽腫炎の病巣内に限定した軽微な所見であった。筋肉の壊死性所見は認められなかった。全身的な変化として本剤のドパミン D₂ 受容体の部分アゴニスト作用に関連して、雌雄の下垂体中間葉の萎縮、雌乳腺の小葉過形成及び乳汁分泌、卵巣の黄体肥大、膈及び子宮頸部上皮の粘液細胞が 25 mg/kg/週以上の投与群で認められた。これらの変化についてはいずれもヒトへの外挿性が低い変化であると考えられており、回復性のある変化であることが確認されている。これらの結果より、本試験における無毒性量は雄で 50 mg/kg/週、雌で 100 mg/kg/週と判断されている。

2) イヌを用いた 26 週間間歇筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2-04)

イヌ (ビーグル、雌雄各 3 例/群、回復群各 2 例/群) に本剤 0 (生理食塩液)、0 (媒体)、10、20 又は 40 mg/kg が投与部位を変えながら週 1 回 26 週間間歇筋肉内投与され、最終投与後 4 週間の休薬期間が設けられた。死亡動物は認められなかった。20 mg/kg/週以上の投与群で投与部位の結節が一過性に認められた。すべての本剤投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、軽度の肉芽腫炎や軽微な筋線維の再生像が認められたが、これらの変化は投与後 26 週の休薬を行った部位ではほぼ消失することが確認された。本剤投与に起因する変化は投与部位以外には認められず、無毒性量は 40 mg/kg/週と判断されている。

3) イヌを用いた 52 週間間歇筋肉内投与毒性試験 (4.2.3.2-05)

イヌ (ビーグル、雌雄各 4 例/群、39 週途中剖検群各 3 例/群、回復群各 2 例/群) に本剤 0 (生理食塩液)、0 (媒体)、10、20 又は 40mg/kg が投与部位を変えながら週 1 回 52 週間間歇筋肉内投与され、最終投与後 26 週間の休薬期間が設けられた。生食対照群の雌 1 例が心機能不全で突然死した他に死亡動物は認められなかった。雄の 10 mg/kg/週以上及び雌の 40 mg/kg/週投与群で投与部位の結節が一過性に認められた。全ての本剤投与群で投与部位に薬物の沈着が認められ、軽度の肉芽腫炎や軽微な筋線維の再生像が認められたほか、雌の 40 mg/kg/週投与群の 1 例では肉芽腫炎に付随する軽度の筋線維壊死が認められた。これらの変化は投与後 26 週の休薬を行った部位では消失することが確認された。本剤投与に起因する変化は投与部位以外には認められず、無毒性量は 40 mg/kg/週と判断されている。

なお、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で得られた無毒性量条件下におけるトキシコキネティクスパラメータをヒトの臨床投与時の薬物動態パラメータと比較したところ、ラット雄の C_{max} がヒトにおける C_{max} とほぼ同等であった他は、2 倍以上の安全域が存在することが示された。

<審査の概略>

(1) 投与局所の安全性について

機構は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、本剤が長期間残存することが示されていることから、投与局所における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、投与部位において薬物沈着に対する軽微な肉芽腫炎が認められたものの、休薬により薬物沈着及び肉芽腫炎は徐々に消失又は回復したことを説明した。その上で申請者は、本剤の臨床試験においては、注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないよう規定した上で実施したが、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）における注射部位反応関連の有害事象⁶⁾の発現状況は表9のとおりであり、本剤群で発現割合が高い傾向が認められたものの、ほとんどの事象が軽度で、持続期間は28日以内であったことを説明した。

表9 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）における注射部位反応関連の有害事象

	本剤群	錠剤群
評価例数	228	227
注射部位反応 関連の有害事象	36.0 (82)	26.4 (60)
注射部位疼痛	28.1 (64)	18.9 (43)
注射部位紅斑	14.9 (34)	9.7 (22)
注射部位硬結	11.4 (26)	4.8 (11)
注射部位膨脹	6.6 (15)	4.8 (11)
注射部位不快感	0.9 (2)	0.4 (1)
注射部位そう痒感	0.4 (1)	0
注射部位内出血	0	0.4 (1)
注射部位変色	0	0.4 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

なお申請者は、体内に異物が長期間残存することにより異物発がんが生じる可能性も想定されるが、ヒトにおいて異物発がんの原因とされている異物は、人工乳房や人工血管のポリマー、アスベスト等であり（太田邦夫ら編、*癌の科学* 第2巻, 南江堂, 215-228, 1979, Okada F, *Int J Cancer*, 121: 2364-2372, 2007）、いずれも体内でほとんど分解及び排泄を受けない物質であること、これらの異物に対する継続する炎症反応により発がんに至ると考えられている（Moizhess TG, *Biochemistry (Moscow)*, 73: 763-775, 2008、Tazawa H et al, *Carcinogenesis*, 28: 191-198, 2007）ことを説明した。一方で申請者は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた薬物の沈着はほとんどの個体で休薬により消失傾向を示していること、本剤の反復投与毒性試験及び臨床試験において継続する炎症反応は認められていないことから、本剤が筋肉内に長期間残存することに起因して異物発がんが生じる可能性は低いと考えることを説明した。

以上より申請者は、添付文書や医療従事者向けの適正使用資材において、注射部位は毎回左右交互とし、同一部位への反復注射は行わないこと、疼痛、紅斑、硬結、膨脹等の注射部位反応が発現している部位は避けて投与することを注意喚起することを前提とすれば、本剤の注射部位反応が臨床上大きな問題とはならないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の注射部位反応については、製造販売後調査において引き続き検討すべきと考える。

⁶⁾ MedDRA HLT で「適用および滴下投与部位反応」、「注射部位反応」、「投与部位反応 NEC」及び「注入部位反応」に含まれる事象。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人統合失調症患者を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.2-01: 031-■■■-002 試験、5.3.3.2-02: 031-■■■-002 試験) 及び第 III 相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人統合失調症患者を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.2-03: CN138-020 試験、5.3.3.2-04: 31-■■■-244 試験、5.3.3.2-05: 31-■■■-289 試験) 及び第 III 相試験 (5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験、5.3.5.1-03: 31-■■■-247 試験) の成績が提出された。血漿中未変化体及び OPC-14857 (ヒトにおける主代謝物) 濃度は LC/MS/MS 法 (定量下限: 0.1~0.5 ng/mL) により測定された。なお、特に記載のない限り、投与量はアリピプラゾール無水物としての量で記載されており、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示されている。

(1) 患者における検討

<日本人における成績>

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 25 例) を対象に、本剤 100、200、300 又は 400 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった (5.3.3.2-01)。

表 10 日本人統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
未変化体	100	8	42.54 ± 15.33	50750 ± 19260	168.25 (1.0, 669.5)	626.5 ± 360.1
	200	6	67.92 ± 26.76	103600 ± 69750	276.05 (36.0, 1008.9)	422.8 ± 153.5
	300	5	259.0 ± 298.3	202000 ± 33370	648.20 (96.3, 816.0)	351.0 ± 188.8
	400	6	113.1 ± 50.33	155700 ± 56410	840.75 (120.0, 1680.1)	727.3 ± 213.3
OPC-14857	100	8	7.534 ± 1.919	14680 ± 7390	408.75 (72.0, 1584.0)	863.5 ± 844.8
	200	6	19.53 ± 5.646	32480 ± 19560	576.15 (96.0, 1008.9)	504.8 ± 261.8
	300	5	43.84 ± 41.81	42700 ± 9347	984.00 (168.4, 1273.3)	391.2 ± 192.3
	400	6	25.33 ± 8.622	44080 ± 13640	840.75 (120.0, 1680.1)	625.0 ± 138.0

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 24 例) を対象に、本剤 300 又は 400 mg を 4 週に 1 回 24 週間反復筋肉内投与したとき、5 回目の投与時における血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、また、投与 1 及び 5 回目における投与 4 週後の未変化体のトラフ濃度は、300 mg 群においてそれぞれ 80.5 ± 38.9 及び 174 ± 94.0 ng/mL、400 mg 群においてそれぞれ 78.5 ± 30.7 及び 173 ± 81.4 ng/mL であった (5.3.3.2-02)。

表 11 日本人統合失調症患者に本剤を 24 週間反復筋肉内投与したときの血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-672h} (ng·h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)
未変化体	300	11	238 ± 91.6	131000 ± 56400	120.30 (71.33, 672.22)	505, 808 ^{b)}
	400	13	231 ± 95.5	128000 ± 59100	95.70 (48.00, 669.17)	1340 ± 744 ^{c)}
OPC-14857	300	11	73.9 ± 17.5	39700 ± 10200	263.25 (47.25, 672.22)	1080 ± 492 ^{d)}
	400	13	76.4 ± 28.6	43000 ± 17200	119.92 (8.00, 673.28)	884, 2440 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 2 例のため個別値を記載

c) 8 例、d) 4 例

日本人及び外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 228 例）を対象に、本剤 400 又は 300 mg を 4 週に 1 回最大 52 週間反復筋肉内投与したとき、投与開始 4、8、12、16、20 及び 24 週間後における血漿中未変化体のトラフ濃度はそれぞれ 124、176、209、233、252 及び 257 ng/mL、OPC-14857 のトラフ濃度はそれぞれ 52.2、61.2、75.3、81.6、86.5 及び 92.9 ng/mL であり、投与 12 週間までに定常状態に達したと考えられた（5.3.5.1-01）。

<外国人における成績>

外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者（薬物動態評価例数 17 例）を対象に、本剤 15、50、100、200、300 又は 400 mg を単回筋肉内投与したとき、血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった（参考 5.3.3.2-03）。

表 12 外国人統合失調症患者に本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) ^{a)}	t _{max} (h) ^{b)}	t _{1/2} (h) ^{c)}
未変化体	15	2	4.82 (64.0)	4515 (1.70)	180 (96.0, 264)	657 ± 459
	50	2	10.6 (20.6)	12707 (19.0)	228 (96.0, 360)	824 ± 247
	100	4	44.5 (66.4)	41709 (37.7)	577 (96.0, 600)	467 ± 204
	200	3	67.3 (36.2)	71008 (28.3)	167 (96.0, 168)	453 ± 86.5
	300	3	86.0 (23.7)	114540 (20.4)	168 (96.0, 265)	597 ± 260
	400	3	92.1 (88.9)	80415 (103)	528 (96.0, 528)	252 ± 93.8
OPC-14857	15	1	2.37	1454	264 (264, 264)	301
	50	2	2.57 (49.9)	3922 (2.21)	312 (264, 360)	964 ± 281
	100	4	11.2 (52.0)	12255 (22.9)	588 (264, 816)	731 ± 542
	200	3	19.9 (40.2)	27796 (30.7)	168 (167, 264)	418 ± 80.1
	300	3	21.7 (39.6)	35551 (28.3)	361 (264, 1296)	789 ± 588
	400	3	33.2 (41.1)	31256 (55.3)	528 (192, 816)	290 ± 91.6

- a) 幾何平均値（変動係数）
 b) 中央値（最小値、最大値）
 c) 平均値 ± 標準偏差

外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、本剤 200、300 又は 400 mg を 4 週に 1 回 24 週間反復筋肉内投与したとき、5 回目の投与時における血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、また、投与 1 及び 5 回目における投与 4 週間後の未変化体のトラフ濃度は、200 mg 群においてそれぞれ 59.1 ± 24.5 及び 95.0 ± 86.2 ng/mL、300 mg 群においてそれぞれ 91.0 ± 25.9 及び 156 ± 67.7 ng/mL、400 mg 群においてそれぞれ 102 ± 58.1 及び 212 ± 113 ng/mL であった（参考 5.3.3.2-04）。

表 13 外国人統合失調症患者に本剤を 24 週間反復筋肉内投与したときの血漿中未変化体及び OPC-14857 の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-672h} (ng·h/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	t _{1/2} (day)
未変化体	200	4	100 ± 68.4	54500 ± 39400	5.0 (4.0, 27.9)	ND
	300	8	269 ± 128	140000 ± 58400	6.5 (0.5, 21.2)	29.9 ± 8.0
	400	10	316 ± 160	163000 ± 88800	7.1 (3.0, 11.2)	46.5 ± 10.8
OPC-14857	200	4	30.3 ± 19.8	14700 ± 9470	5.5 (0.0, 27.9)	
	300	8	74.7 ± 20.8	38900 ± 13200	12.5 (0.5, 22.2)	
	400	10	89.4 ± 37.9	47800 ± 19100	6.6 (3.00, 14.0)	

平均値 ± 標準偏差、ND: 算出不能

- a) 中央値（最小値、最大値）

アリピプラザール経口剤以外の非定型抗精神病薬経口剤で精神症状が安定している外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 60 例）を対象に、本剤 400 mg を単回筋肉内投与したとき、投与 7、14 及び 28 日後における血漿中未変化体濃度は、それぞれ 153 ± 93.5、114 ± 57.5 及び 93.0 ± 41.5 ng/mL であった

(参考 5.3.3.2-05)。

外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 542 例）を対象に、本剤 400 mg⁷⁾ を 4 週に 1 回 12～36 週間反復筋肉内投与したとき、投与 1～3 回目における投与 4 週後の血漿中未変化体及び OPC-14857 のトラフ濃度は 112～180 ng/mL 及び 49.2～66.1 ng/mL の範囲であった（参考 5.3.5.1-02）。

外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数 359 例）を対象に、本剤 400 mg⁷⁾ を 4 週に 1 回最大 38 週間反復筋肉内投与したとき、投与 4、12、16 及び 20 週後における血漿中未変化体濃度は、それぞれ 98.2 ± 79.9、167 ± 102、184 ± 105、195 ± 113 ng/mL、OPC-14857 濃度はそれぞれ 44.1 ± 31.3、61.0 ± 28.9、68.6 ± 33.4、74.6 ± 34.7 ng/mL であった（参考 5.3.5.1-03）。

(2) 母集団薬物動態解析

日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした本剤及びアリピプラゾール経口剤の臨床試験⁸⁾ から得られた血漿中未変化体濃度データ（389 例、総測定時点数 7968 時点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、アリピプラゾール経口剤を経口投与したときの薬物動態はラグタイム付きの一次吸収の 2-コンパートメント線形モデル、本剤を筋肉内投与したときの薬物動態は 1 次吸収の線形 2-コンパートメントモデルによってそれぞれ記述された。また、検討した共変量（体重、BMI、除脂肪体重、注射量、性別、民族、肝機能、腎機能、CYP2D6 代謝型、CYP3A4 阻害剤の併用、CYP2D6 阻害剤の併用、CYP3A4 誘導剤の併用）のうち、クリアランスに対しては CYP2D6 代謝型、CYP3A4 誘導剤の併用、CYP2D6 阻害剤の併用、CYP3A4 阻害剤の併用、民族及び除脂肪体重が、中央コンパートメントの分布容積に対しては民族及び体重が、経口投与時のバイオアベイラビリティに対しては CYP2D6 阻害剤の併用及び CYP3A4 阻害剤の併用が、本剤の筋肉内投与時の吸収速度定数に対しては民族がそれぞれ有意な影響を及ぼした（5.3.3.5-01）。

外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした本剤及びアリピプラゾール経口剤の臨床試験⁹⁾ から得られた血漿中未変化体濃度データ（663 例、総測定時点数 6153 時点）を用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、アリピプラゾール経口剤を経口投与したときの薬物動態はシグモイド吸収の、本剤を筋肉内投与したときの薬物動態は 1 次吸収の線形 3-コンパートメントモデルによってそれぞれ記述された。また、検討した共変量（年齢、体重、BMI、除脂肪体重、注射量、性別、民族、肝機能、腎機能、CYP2D6 代謝型、CYP3A4 阻害剤の併用、CYP2D6 阻害剤の併用、CYP3A4 誘導剤の併用、注射針サイズ、注射部位）のうち、クリアランスに対して CYP2D6 代謝型、CYP2D6 阻害剤の併用及び CYP3A4 阻害剤の併用が、筋肉内投与時の吸収定数に対して性別及び BMI がそれぞれ有意な影響を及ぼした（5.3.3.5-02）。

<審査の概略>

(1) 日本人及び外国人における薬物動態について

機構は、日本人及び外国人に本剤を投与したときの薬物動態の異同及び外国人と同様の用量を設定し

⁷⁾ 400 mg で忍容性が認められない場合は、300 mg への減量 1 回と 400 mg への増量 1 回が許容されていた。

⁸⁾ 本剤: 5.3.3.2-01: 031-■■■■-002 試験、5.3.3.2-02: 031-■■■■-002 試験、5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験

アリピプラゾール経口剤: 初回承認申請時資料 5.3.3.4-01: 031-■■■■-003 試験、同 5.3.3.4-06: 31-■■■■-206 試験、同 5.3.3.4-07: 31-■■■■-207 試験、同 5.3.3.4-10 及び同 5.3.3.4-13: CN138-022 試験、うつ病承認申請時資料 5.3.3.4-01: 031-■■■■-002 試験

⁹⁾ 本剤: 参考 5.3.3.2-03: CN138-020 試験、参考 5.3.3.2-04: 31-■■■■-224 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験

アリピプラゾール経口剤: 初回承認申請時資料 5.3.3.4-06: 31-■■■■-206 試験、同 5.3.3.4-07: 31-■■■■-207 試験

たことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人及び外国人統合失調症患者を対象に実施された本剤の単回投与試験（5.3.3.2-01 及び参考 5.3.3.2-03）において、用量補正後の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は図 1 のとおりであり、日本人において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高値を示した症例が 1 例ずつ認められたものの、他の被験者については国内外における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の範囲は同様であったことを説明した。また申請者は、日本人を含む母集団薬物動態解析（5.3.3.5-01）においては、本剤の一次吸収速度定数、全身クリアランス及び分布容積に対する民族の影響が認められ、外国人の C_{max} 及び $C_{max,ss}$ は日本人と比較して約 1.6～1.9 倍であったものの、日本人と外国人で安全性に大きな差異はなく臨床的に問題となる差ではないと考えられたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、日本人及び外国人に本剤を投与したときの薬物動態に顕著な差はなく、国内外で同様の用法・用量を設定することに大きな問題はないと考えることを説明した。

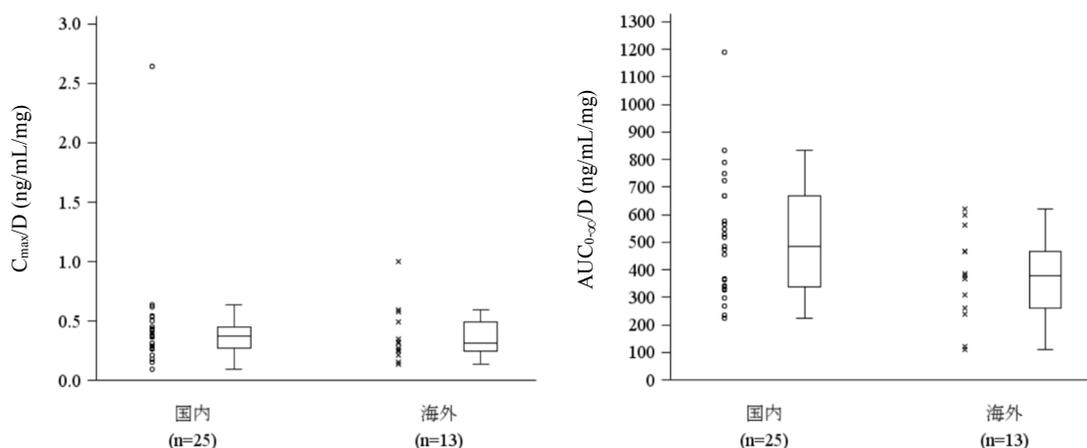


図 1 国内及び海外反復投与試験における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ (n: 評価例数)

機構は、以上について了承するが、本邦における用法・用量の適切性については「(ii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項において引き続き議論することとする。

(2) 血漿中未変化体濃度の個体間差について

機構は、本剤の臨床試験において C_{max} が高値を示した被験者について、その要因について考察するとともに、血漿中未変化体濃度が高値を示した被験者における安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内単回投与試験（5.3.3.2-01: 031-■■■-002 試験）において著しく高い血漿中未変化体濃度を示した被験者が 1 例（791 ng/mL）認められたが、その要因について、本剤の筋肉内投与後の吸収過程として薬物のマクロフェージによる貪食及びマクロフェージによる薬物の放出過程を想定した生理学的薬物動態モデルを構築して検討したところ、薬物の筋肉の組織間隙への放出過程の相違が血漿中未変化体濃度の相違に寄与する可能性が示唆されたことを説明した。しかしながら申請者は、本剤は放出制御のための徐放化基剤を利用した製剤ではないことを踏まえると、筋肉の組織間隙への放出に差が生じる要因について特定するには至らなかったことを説明した。なお申請者は、当該被験者において、悪心、嘔吐及び血中プロラクチン減少等が認められたが、いずれも軽度であり、処置なしで回復したことを説明した。

さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の本剤群において二重盲検期 1 週

後以降に本薬の血漿中未変化体濃度が一度でも 800 ng/mL を超えた被験者は 10.5% (24/228 例) に認められた (804~1830 ng/mL) ことを説明した。その上で申請者は、それらの被験者背景を検討したところ、血漿中未変化体濃度が 800 ng/mL 以下であった被験者と比較して、日本人以外の被験者、CYP2D6 IM 型の被験者、二重盲検期開始前の錠剤投与量が 18 mg/日以上である被験者の割合が高かったことを説明した。そして申請者は、これらの被験者において、血漿中未変化体濃度が 800 ng/mL を超えた投与回において有害事象は 4 例 (上気道の炎症、高血圧、AST 増加及び上気道感染各 1 例) に認められたが、いずれも軽度であり、また発現した有害事象に一定の傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照試験 (5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験) においても、血漿中未変化体濃度が 800 ng/mL を超えた被験者は 4.0% (23/575 例) に認められたこと、血漿中未変化体濃度が 800 ng/mL を超えた投与回において有害事象は 11 例¹⁰⁾ に認められ、統合失調症の 1 例については重篤な有害事象であったが、いずれも軽度又は中等度であり、また発現した有害事象に一定の傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、血漿中未変化体濃度が著しく高い値を示した要因は特定できていないものの、血漿中未変化体濃度の増加が本剤の安全性に対して臨床的に意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績からは、血漿中未変化体濃度が高値を示した被験者において安全性上大きな問題は認められていないものの、国内外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験) は、いずれもアリピプラゾール経口剤で症状が安定し、一定の忍容性を有する患者が対象であったことに留意する必要があるとあり、製造販売後においてもアリピプラゾール経口剤に対する忍容性が確認された上で本剤が投与されるよう適切に注意喚起する必要があると考える (本剤の投与対象については、「(ii) <審査の概略> (3) 効能・効果及び臨床的位置付けについて」の項も参照)。なお機構は、本剤の血漿中未変化体濃度については個々の患者においてばらつきがあり、臨床試験においても一部の患者では血漿中未変化体濃度の増加が認められていることについて、適正使用資材等を通して医療現場に適切に情報提供し、注意喚起する必要があると考える。

(3) 併用薬による薬物相互作用について

機構は、アリピプラゾール経口剤を CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤と併用したときに血漿中の未変化体濃度が高値を示すこと、本剤はアリピプラゾール経口剤と異なり、用量調節過程を経ることなく 400 mg から投与を開始することを踏まえ、本剤を CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤と併用したときの用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤の併用により、本薬の見かけのクリアランスに大きな影響を与えることから、米国及び欧州では、アリピプラゾール経口剤の添付文書においてアリピプラゾール経口剤とこれらの阻害剤を併用する場合にはアリピプラゾール経口剤の用量を調節するよう注意喚起されていることを説明した。その上で申請者は、本剤においても同様に、海外臨床試験 (5.3.3.2-03、5.3.3.2-04、5.3.5.1-02、初回承認申請時資料 31-■■■■-207 試験及び同 31-■■■■-206 試験) に基づいた母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-02) において構築したモデルを用いて本剤投与時の薬物相互作用の影響について

¹⁰⁾ 頭痛 2 例、嗜眠、落ち着きのなさ、歯髄炎、不眠症、発熱、体重増加、注射部位疼痛、統合失調症及び睡眠障害各 1 例

検討し、用量調節について検討したことを説明した。そして申請者は、CYP2D6 EM 型において、本剤 300 mg を CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤と併用したとき並びに本剤 200 mg を CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤と併用したとき、血漿中未変化体濃度はアリピプラゾール経口剤の海外承認用量の下限である 10 mg/日を CYP2D6 EM 型に経口投与したときの定常状態におけるトラフ濃度 (C_{24h} : 94.0 ng/mL) 及び海外承認用量の上限である 30 mg/日を CYP2D6 EM 型に経口投与したときの C_{max} (534 ng/mL) の範囲内であり、本剤 400 mg を単独で投与したときの血漿中未変化体濃度と同様の濃度推移が得られたことを説明した。また申請者は、本剤 200 mg を CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤と併用したとき並びに本剤 160 mg を CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤と併用したとき、本剤 300 mg を単独で投与したときの血漿中未変化体濃度と同様の濃度推移が得られたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、欧米においてはこれらの薬剤と併用するときには本剤の用量を調節するよう注意喚起が行われていることを説明した。なお申請者は、CYP2D6 PM 型に本剤 300 mg を投与したとき並びに CYP2D6 PM 型に本剤 200 mg 及び CYP3A4 阻害剤を併用投与したとき、本剤 400 mg を CYP2D6 EM 型に投与したときの血漿中未変化体濃度と同様の濃度推移が得られたことを踏まえ、欧米においては CYP2D6 PM 型に本剤を投与する場合についても同様に用量を調節するよう注意喚起が行われていることを説明した。

その上で申請者は、日本人を含む統合失調症患者を対象とした本剤の母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-01) に基づき、CYP2D6 EM 型に対して本剤 400 mg 及び CYP3A4 を阻害する薬剤を併用したとき、CYP2D6 阻害剤を併用したとき並びに CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤を併用したときの血漿中未変化体濃度の推移は、それぞれ図 2 のとおりであり、本剤とこれらの薬剤を併用したときの定常状態における血漿中未変化体濃度の変動の範囲は、CYP2D6 EM 型にアリピプラゾール経口剤 6 mg/日を反復経口投与したときの定常状態における C_{24h} の中央値 (42.980 ng/mL; 図 2 下部点線) と CYP2D6 EM 型にアリピプラゾール経口剤 24 mg/日を反復経口投与したときの定常状態における C_{max} の 75% タイル値 (505 ng/mL; 図 2 上部点線) の範囲内であったことを説明した。

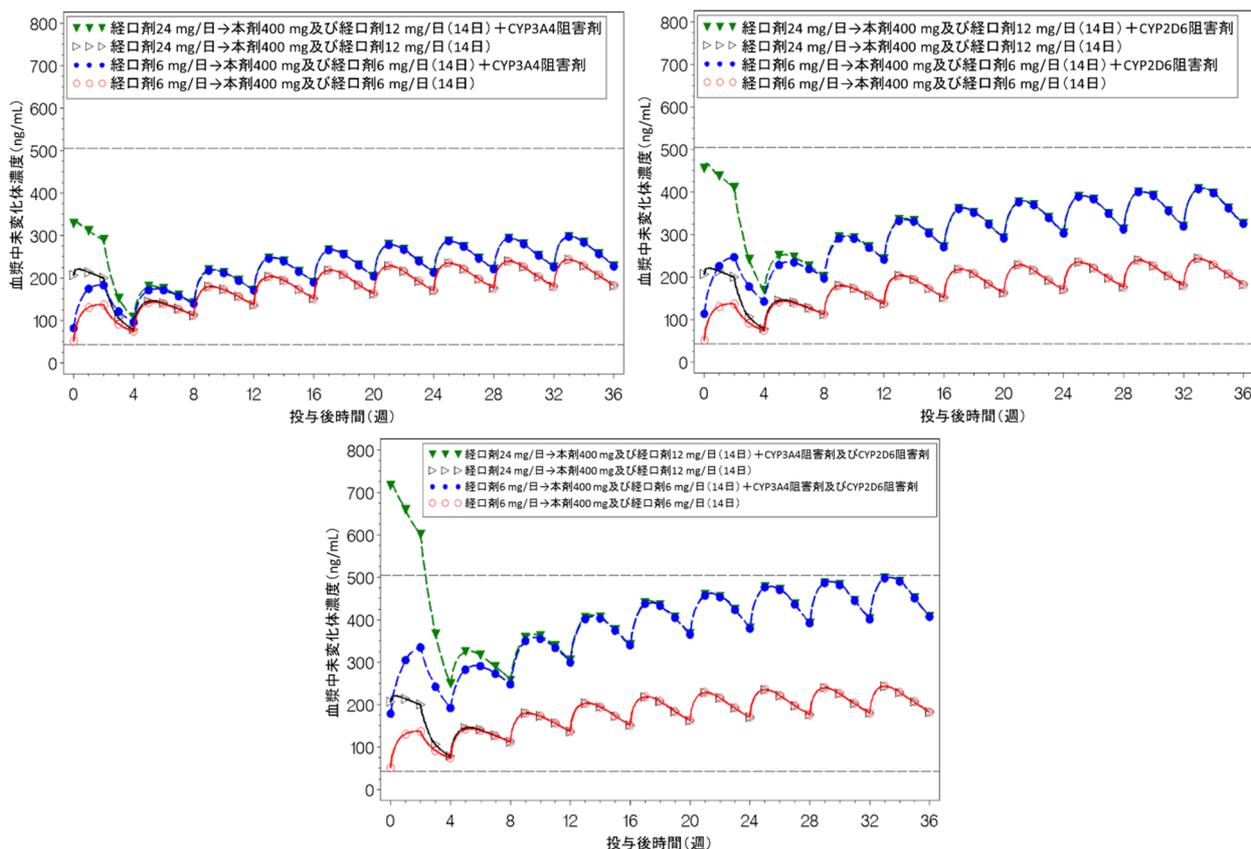


図2 アリピプラゾール経口剤投与中の日本人 CYP2D6 EM 型に本剤 400 mg を投与したときの血漿中未変化体濃度のシミュレーション (左上: CYP3A4 阻害剤併用時、右上: CYP2D6 阻害剤併用時、下: CYP3A4 阻害剤及び CYP2D6 阻害剤併用時、いずれも本剤投与開始 14 日間はアリピプラゾール経口剤を併用)

以上を踏まえ申請者は、本邦においてはアリピプラゾール経口剤について CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤を併用する場合の用量調節は設定されていないこと、本剤をこれらの阻害剤と併用したときに血漿中未変化体濃度はアリピプラゾール経口剤投与時の濃度を大きく上回らないこと、本剤投与後、血漿中未変化体濃度は短時間で上昇するわけではなく、約 1 週間かけてピークに達し、さらに定常状態に達するまで約 12 週間要することを踏まえると、患者の状態を慎重に観察することを注意喚起する限り、これらの阻害剤との併用が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられることから、本剤の用量調節を一律に行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、アリピプラゾール経口剤においては CYP3A4 阻害剤又は CYP2D6 阻害剤併用時に用量調節を一律に設定していないものの、本剤は持効性注射剤であり、一度投与すると直ちに本剤を体外へ排出する方法はないことを踏まえると、本剤とこれらの阻害剤を併用する際の注意喚起については、慎重に検討する必要があると考える。その上で機構は、申請者は本剤投与時の血漿中未変化体濃度がアリピプラゾール経口剤 24 mg/日投与時の C_{max} の 75% タイル値を超えないことから、CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP2D6 阻害剤併用時の用量調節は不要と主張しているが、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-XXXXXXXXXX-003 試験) において安全性が確認されているのは、本剤 400 mg を単独投与したときまでであり、それを超える血漿中未変化体濃度を示す用量における本剤の安全性プロファイルは現時点では明らかになっていないと考える。したがって機構は、本剤と CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP2D6 阻害剤を併用する際は、欧米と同様に本剤の減量の必要性を明確に注意喚起する必要があると考える。なお、本剤と CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP2D6 阻害剤を併用するときの用量調節の適切性については、専門協議における検討

を踏まえて最終的に判断することとしたい。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、統合失調症患者を対象とした実薬対照国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）及びプラセボ対照海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の成績が提出され、安全性に関する評価資料として、統合失調症患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（5.3.3.2-01: 031-■■■-002 試験、5.3.3.2-02: 031-■■■-002 試験）の成績が提出された。その他、参考資料として、海外で実施された臨床試験成績が提出された。

(1) 第Ⅰ相試験

1) 単回投与試験（5.3.3.2-01: 031-■■■-002 試験<20■■■年■■■月～20■■■年■■■月>）

DSM-IV-TR（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision）により統合失調症と診断された日本人患者（目標症例数 20 例：各群 5 例）を対象に、本剤を単回筋肉内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

用法・用量¹¹⁾は、本剤 100、200、300 又は 400 mg を臀部筋内に単回投与すると設定され、観察期間は 20 週間と設定された。

総投与症例 26 例（100 mg 群 8 例、200 mg 群 6 例、300 mg 群 5 例、400 mg 群 7 例）全例が安全性解析対象集団であった。200 mg 群の 1 例は被験者の希望により中止された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、100 mg 群で 100.0%（8/8 例）、200 mg 群で 100.0%（6/6 例）、300 mg 群で 100.0%（5/5 例）、400 mg 群で 85.7%（6/7 例）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、200 mg 群 2 例（統合失調症 2 例）に認められ、このうち 1 例は治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、100 mg 群で 62.5%（5/8 例）、200 mg 群で 50.0%（3/6 例）、300 mg 群で 60.0%（3/5 例）、400 mg 群で 14.3%（1/7 例）に認められた。主な事象は、注射部位疼痛（100 mg 群 3 例、200 mg 群及び 300 mg 群各 1 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。心電図検査では、洞性頻脈（100 mg 群 1 例）及び心電図 QT 延長（300 mg 群 1 例）が認められた。

以上より申請者は、本剤 100～400 mg を単回投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 反復投与試験（5.3.3.2-02: 031-■■■-002 試験<20■■■年■■■月～20■■■年■■■月>）

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された日本人患者¹²⁾（目標症例数 16 例：各群 8 例）を対象に、本剤を反復筋肉内投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

¹¹⁾ 同意取得時にアリピプラゾールの服用経験がない患者は、治験薬投与 35 日前までにアリピプラゾール経口剤 6 mg を 1 回投与し、アレルギー又は過敏症をきたさないことが確認された。

¹²⁾ 同意取得前に 2 週間以上、用法・用量を変更せずにアリピプラゾール経口剤 6～24 mg/日による単剤治療が行われており、精神症状が安定/維持している患者。

用法・用量は、本剤 300 又は 400 mg を 4 週間に 1 回臀部筋内に投与すると設定され、観察期間は 20 週間（計 5 回投与）と設定された。

総投与症例 28 例（300 mg 群 12 例及び 400 mg 群 16 例）全例が安全性解析対象集団であった。総投与症例のうち中止例は 4 例（300 mg 群 1 例及び 400 mg 群 3 例）であり、中止理由は有害事象の発現（300 mg 群）、同意撤回（400 mg 群）、原疾患の悪化（400 mg 群）及び併用禁止薬・禁止療法の使用が必要（400 mg 群）各 1 例であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、300 mg 群で 83.3%（10/12 例）、400 mg 群で 87.5%（14/16 例）に認められた。死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は、400 mg 群で自殺企図 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、300 mg 群で 75.0%（9/12 例）、400 mg 群で 62.5%（10/16 例）に認められた。主な事象は、注射部位疼痛（300 mg 群 2 例、400 mg 群 1 例）、アカシジア（300 mg 群 2 例、400 mg 群 0 例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び体重）について、収縮期血圧低下（300 mg 群及び 400 mg 群各 1 例）、拡張期血圧低下（400 mg 群 1 例）、脈拍数増加（300 mg 群 1 例）及び脈拍数減少（300 mg 群 1 例）が認められた。心電図検査については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、本剤 300～400 mg を反復投与したときの安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-003 試験<20 年 月～20 年 月>）

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された患者（目標症例数 410 例: 各群 205 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、アリピプラゾール錠剤対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、マレーシア、フィリピン及び台湾の 4 つの国及び地域（日本 69 施設、マレーシア 7 施設、フィリピン 6 施設及び台湾 9 施設）で実施された（薬物動態については、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

本試験は、単剤切替え期、精神症状の安定/維持確認期及び二重盲検期からなり、単剤切替え期では、他の抗精神病薬等の二重盲検期における併用禁止薬による治療を受けていた患者又はアリピプラゾール経口剤との併用治療を受けていた患者では 12 週間以内にアリピプラゾール錠剤単剤治療に切り替えることと設定された¹³⁾。アリピプラゾール錠剤の用法・用量は、6～12 mg/日で開始し、6～24 mg/日で維持すると設定され、いずれも 1 日 1～2 回経口投与すると設定された。精神症状の安定/維持確認期では、アリピプラゾール錠剤 6～24 mg を 1 日 1 回経口投与すると設定され、移行基準¹⁴⁾ を満たした被験者の

¹³⁾ 同意取得時にアリピプラゾール経口剤単剤で治療中の患者及び 12 週間以上抗精神病薬の服用がなくアリピプラゾール錠剤による単剤治療開始が可能と判断された患者は直接精神症状の安定/維持確認期に移行すると設定された。

¹⁴⁾ 精神症状の安定/維持確認期の開始日から 12 週間以内に、アリピプラゾール錠剤単剤療法（6～24 mg、1 日 1 回）で用法・用量を変更せずに、隔週の診察時に 2 回連続で（二重盲検期開始前 4 週間）以下の精神症状の安定/維持の基準をすべて満たした被験者が二重盲検期に移行可能と設定された。

・ 外来患者

・ PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) 合計スコアが 80 以下

・ PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のすべてが 4 (中等度) 以下

・ CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) が 4 (中等症) 以下

・ CGI-SS (Clinical Global Impression of Severity of Suicide) の Part 1 が 2 (軽度) 以下であり、Part 2 が 5 (軽度悪化) 以下

み二重盲検期に移行可能と設定された。なお、精神症状の安定/維持確認期の投与期間は、最長 12 週間と設定された。二重盲検期における用法・用量は、本剤群では、本剤 400 mg を 4 週間に 1 回臀部筋内に投与すると設定され、投与開始 2 週間は、アリピプラゾール錠剤 6 又は 12 mg/日¹⁵⁾ を併用すると設定された。なお、投与 4 週後以降は、忍容性に問題がある場合には 1 回のみ 300 mg に減量することが可能と設定され、その後再度 400 mg に増量することも可能と設定された。アリピプラゾール錠剤群（以下、「錠剤群」）の用法・用量は、精神症状の安定/維持確認期の終了時の用量を 1 日 1 回経口投与すると設定された。なお、投与 4 週後以降は、忍容性に問題がある場合には 1 回のみ 6 mg/日減量することが可能とされ、その後再度減量前の用量に増量することも可能とされた。また、二重盲検期の投与期間は、52 週間と設定された。

無作為化例 455 例（本剤群 228 例、錠剤群 227 例）¹⁶⁾ 全例が有効性解析対象集団のうち FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団であった。総投与症例のうち二重盲検期での中止例は 135 例（本剤群 59 例、錠剤群 76 例）であり、主な中止理由は、同意撤回 41 例（本剤群 18 例、錠剤群 23 例）、精神症状の悪化/再発¹⁷⁾ 29 例（本剤群 15 例、錠剤群 14 例）、選択・除外基準違反 18 例（本剤群 6 例、錠剤群 12 例）及び有害事象 10 例（本剤群 4 例、錠剤群 6 例）等であった。

FAS における治験薬の投与回数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群 10.9 ± 3.9 回、錠剤群（プラセボ注射剤）10.1 ± 4.5 回、投与量（平均値 ± 標準偏差）は、本剤群で 393.79 ± 21.02 mg/回、錠剤群（経口剤）で 15.69 ± 6.16 mg/日であった。

主要評価項目である FAS での Kaplan-Meier 法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁵⁾ 及びその標準誤差は、本剤群で 95.0 ± 1.5%、錠剤群で 94.7 ± 1.6% であり、群間差とその 95% 信頼区間は 0.3 [-3.9, 4.5] % であった。95% 信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性マージン ($\Delta = 15\%$) を上回ったことから、本剤群の錠剤群に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である FAS での精神症状の悪化/再発¹⁵⁾ までの時間の Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、精神症状の悪化/再発¹⁵⁾ までの時間の錠剤群に対する本剤群のハザード比とその 95% 信頼区間¹⁸⁾ は、0.939 [0.459, 1.921] であった。

¹⁵⁾ 精神症状の安定/維持確認期終了時にアリピプラゾール錠剤の投与量が 6 又は 12 mg/日の被験者では 6 mg を、18 又は 24 mg/日の被験者では 12 mg を 1 日 1 回経口投与すると設定された。

¹⁶⁾ 1 施設において、火災により原資料が焼失したため、当該施設の被験者 10 例はいずれも同意取得例に含まれなかった。当該 10 例について、精神症状の安定/維持確認期の前に 8 例、精神症状の安定/維持確認期に 1 例が中止され、二重盲検期に移行した 1 例（本剤群）は試験を完了した（有効性及び安全性解析対象集団からはいずれも除外）。

¹⁷⁾ 以下①～④のいずれかに該当した場合、精神症状の悪化/再発と定義された。非悪化/非再発率は、悪化/再発が認められなかった被験者の割合と定義された。

① CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) が 5 (軽度悪化) 以上であり、かつ下記の A 又は B のいずれかの条件を満たした場合

A) PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のいずれかのスコアが 5 (やや重度) 以上、更にその項目のスコアが無作為割付け時から 2 以上増加した場合

B) PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のいずれかのスコアが 5 (やや重度) 以上、更にこの 4 項目の合計スコアが無作為割付け時から 4 以上増加した場合

② 精神症状の悪化により入院した場合

③ CGI-SS の Part 1 が 4 (高度) 又は 5 (自殺を試みた)、又は Part 2 が 6 (中等度悪化) 又は 7 (高度悪化) の場合

④ 臨床的に重大な自傷、他害、又は器物破損を引き起こす暴力行為が認められた場合

¹⁸⁾ 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出。

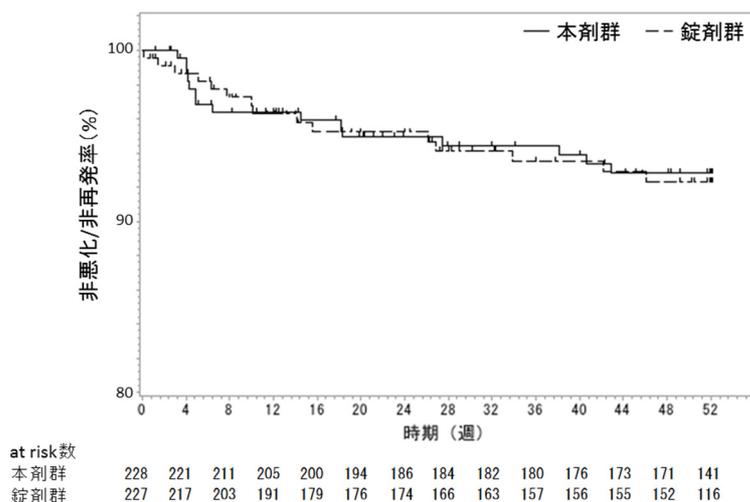


図3 精神症状の悪化/再発までの時間の Kaplan・マイヤー曲線 (FAS)

二重盲検期における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 77.2%（176/228 例）、錠剤群 79.3%（180/227 例）に認められた。死亡例は本剤群 1 例（心突然死）及び錠剤群 1 例（頭部損傷）に認められ、本剤群の 1 例（心突然死）については、治験薬との因果関係は否定されていない。その他の重篤な有害事象は、本剤群 12 例（統合失調症 7 例、自殺企図 2 例、希死念慮を有するうつ病、望まない妊娠及び幻聴・自殺企図各 1 例）及び錠剤群 19 例（統合失調症 8 例、転換性障害、精神運動亢進、離脱症候群、幻聴、兎径ヘルニア、全身性浮腫、持続勃起症、被害妄想・幻聴、精神障害・妄想、不眠症・不安・幻聴及び自殺企図・脾臓損傷・気胸・骨盤骨折各 1 例）に認められ、本剤群の統合失調症 6 例、希死念慮を有するうつ病 1 例、錠剤群の統合失調症 3 例、自殺企図、離脱症候群、幻聴、持続勃起症、被害妄想・幻聴、精神障害・妄想及び不眠症・不安・幻聴各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

二重盲検期における治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群 62.7%（143/228 例）及び錠剤群 57.7%（131/227 例）に認められた。主な事象は、注射部位疼痛（本剤群 63 例、錠剤群 40 例）、注射部位紅斑（本剤群 34 例、錠剤群 22 例）、注射部位硬結（本剤群 26 例、錠剤群 11 例）、体重増加（本剤群 17 例、錠剤群 12 例）、アカシジア（本剤群 15 例、錠剤群 14 例）、注射部位膨脹（本剤群 15 例、錠剤群 10 例）、不眠症（本剤群 13 例、錠剤群 12 例）、統合失調症（本剤群 10 例、錠剤群 12 例）等であった。

以上より申請者は、アリピプラゾール錠剤により精神症状が安定/維持している統合失調症患者における本剤 300～400 mg/4 週のアリピプラゾール錠剤 6～24 mg/日に対する非劣性が検証され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

2) 海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-02: 31-246 試験<2008 年 7 月～2011 年 2 月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された外国人患者（目標症例数 225 例: プラセボ群 75 例、本剤群 150 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

本試験は、単剤切替え期、錠剤安定期、本剤安定期及び二重盲検期からなり、単剤切替え期では、4～6 週間かけて他の抗精神病薬からアリピプラゾール錠剤 10～15 mg/日単剤療法に切り替えると設定され、アリピプラゾール錠剤は症状に応じて増量可能と設定された。錠剤安定期では、用量を変更せずにアリ

ピプラゾール錠剤 10～30 mg/日を経口投与すると設定され、移行基準¹⁹⁾を満たした被験者のみ本剤安定期に移行可能と設定された。なお、錠剤安定期の投与期間は4～12週間と設定された。本剤安定期における用法・用量は、本剤 400 mg を4週間に1回臀部筋内に投与すると設定され、投与開始2週間は、アリピプラゾール錠剤 10 又は 15 mg/日²⁰⁾を併用すると設定された。なお、投与4週後以降は、忍容性に問題がある場合には1回のみ300 mgに減量することが可能と設定され、その後再度400 mgに増量することも可能と設定された。本剤安定期の投与期間は12～36週間と設定され、移行基準²¹⁾を満たした被験者のみ二重盲検期に移行可能と設定された。二重盲検期における用法・用量は、プラセボ又は本剤 300 若しくは 400 mg を4週間に1回臀部筋内に投与する²²⁾と設定され、投与期間は52週間と設定された。二重盲検期の開始用量は、本剤安定期の本剤の最終用量とした。二重盲検期の開始用量が300 mgの被験者では、400 mgに1回のみ増量可能、増量後300 mgに減量可能と設定され、400 mgの被験者では、300 mgに1回のみ減量可能、減量後400 mgに増量可能と設定された。

本剤安定期に移行した576例全例が、安全性解析対象集団（本剤安定期）であり、無作為化症例403例（プラセボ群134例、本剤群269例）全例が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団（二重盲検期）であった。本剤安定期移行例のうち中止例は173例であり、主な理由は同意撤回29例等であった。無作為化症例のうち中止例は377例（プラセボ群131例、本剤群246例）であり、主な中止理由は、治験依頼者による中止²³⁾237例（プラセボ群58例、本剤群179例）、精神症状の悪化/再発²⁴⁾80例（プラセボ群53例、本剤群27例）、同意撤回18例（プラセボ群4例、本剤群14例）、治験責任医師等の判断

¹⁹⁾ 錠剤安定期に、隔週の来院で連続2回、以下の基準をすべて満たし、状態が安定している被験者は、本剤安定期に移行可能と設定された。

- ・ 外来患者
- ・ PANSS 合計スコアが 80 以下
- ・ PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のすべてが 4 (中等度) 以下
- ・ CGI-S が 4 (中等症) 以下
- ・ CGI-SS の Part 1 が 2 (軽度) 以下であり、Part 2 が 5 (軽度悪化) 以下

²⁰⁾ 錠剤安定期で精神症状が安定したアリピプラゾール錠剤の投与量が 10 mg/日以上 20 mg/日以下の場合は 10 mg/日、20 mg/日超 30 mg/日以下の場合は 15 mg/日を 1 日 1 回経口投与すると設定された。

²¹⁾ 本剤安定期に、本剤が単盲検で投与され、12 週間（隔週の来院で連続 6 回）以下の基準をすべて満たし、状態が安定している被験者は、二重盲検期に移行可能と設定された。

- ・ 外来患者
- ・ PANSS 合計スコアが 80 以下
- ・ PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のすべてが 4 (中等度) 以下
- ・ CGI-S が 4 (中等症) 以下
- ・ CGI-SS の Part 1 が 2 (軽度) 以下であり、Part 2 が 5 (軽度悪化) 以下

²²⁾ 注射針は、BMI が 28 以下の場合は 21G、1.5 インチ、28 超の場合は 21G、2 インチを使用すると設定された。

²³⁾ 本試験では、有効中止を目的とした 2 回の中間解析（50 及び 75%のイベントが発現した時点）が計画され、独立データモニタリング委員会による 1 回目の中間解析（イベントの 50%発現時）で肯定的な結果が得られたため、早期に試験が中止された。なお、試験全体における α を 0.05 に保つため、2 回の中間解析それぞれにおいて $\alpha = 0.001$ で帰無仮説を棄却するための境界値として Haybittle-Peto の群逐次境界値を適用し、最終解析の α は 0.0498 とした。

²⁴⁾ 以下①～④のいずれかに該当した場合、精神症状の悪化/再発と定義された。

- ① CGI-I が 5 (軽度悪化) 以上であり、かつ下記の A 又は B のいずれかの条件を満たした場合
 - A) PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のいずれかのスコアが 5 (やや重度) 以上、更にその項目のスコアが無作為割付け時から 2 以上増加した場合
 - B) PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のいずれかのスコアが 5 (やや重度) 以上、更にこの 4 項目の合計スコアが無作為割付け時から 4 以上増加した場合
- ② 精神症状の悪化により入院した場合（心理社会的治療のための入院を除く）
- ③ CGI-SS の Part 1 が 4 (高度) 又は 5 (自殺を試みた)、Part 2 が 6 (中等度悪化) 又は 7 (高度悪化) の場合
- ④ 臨床的に重大な自傷、他害、又は器物破損を引き起こす暴力行為が認められた場合

14例（プラセボ群6例、本剤群8例）等であった。

安全性解析対象集団（本剤安定期）における治験薬の投与回数（平均値 ± 標準偏差）は 3.2 ± 1.3 回、投与量（平均値 ± 標準偏差）は 395.21 ± 15.71 mg/回であった。安全性解析対象集団（二重盲検期）における投与回数（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ群で 4.2 ± 3.4 回、本剤群で 5.4 ± 3.8 回であり、本剤群の投与量（平均値 ± 標準偏差）は 394.95 ± 16.02 mg/回であった。

主要評価項目である有効性解析対象集団における Kaplan-Meier 法による精神症状の悪化/再発²⁴⁾までの時間（最終解析の結果）は表 14 のとおりであり、本剤群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に長かった ($p < 0.0001$, log-rank 検定)。また、精神症状の悪化/再発²⁴⁾までの時間の Kaplan-Meier 曲線は、図 4 のとおりであった。

表 14 精神症状の悪化/再発までの時間（有効性解析対象集団、二重盲検期）：最終解析

	評価例数	悪化/再発例数	悪化/再発率 (%)	悪化/再発までの時間 ^{a)} (日)	ハザード比 ^{b)} [95%信頼区間] ^{c)}	p 値 ^{d)}
プラセボ群	134	53	39.6	209	0.199 [0.125, 0.317]	< 0.0001
本剤群	269	27	10.0	NE		

NE: 本剤群の 52 週後までの精神症状の悪化/再発率が低すぎたため算出不可

- a) 中央値
- b) 本剤群/プラセボ群
- c) 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出
- d) log-rank 検定

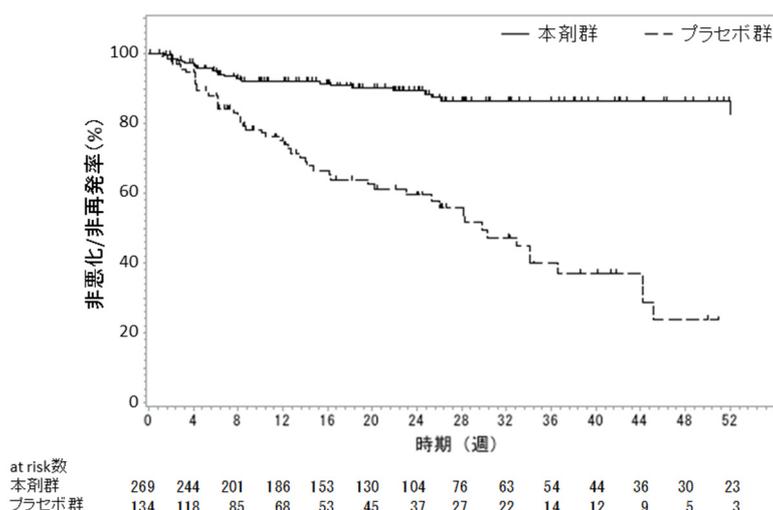


図 4 精神症状の悪化/再発率までの時間の Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団、二重盲検期）

副次評価項目である有効性解析対象集団での投与 52 週後における PANSS（Positive and Negative Syndrome Scale）合計スコアの変化量（最終解析の結果）は表 15 のとおりであり、本剤群の変化量はプラセボ群と比較して小さかった。

表 15 投与 52 週後における PANSS 合計スコアの変化量（有効性解析対象集団、二重盲検期、LOCF）：最終解析

	評価例数	PANSS 合計スコア		群間差 [95%信頼区間] ^{b)}	p 値 ^{b)}
		ベースライン ^{b)}	変化量 ^{b)}		
プラセボ群	134	54.35 ± 1.023	11.55 ± 1.066	-10.11	< 0.0001
本剤群	266 ^{a)}	54.41 ± 0.726	1.43 ± 0.756	[-12.68, -7.54]	

最小二乗平均値 ± 標準誤差

- a) 本剤群の 3 例は、治験薬投与開始後のデータが欠測のため、解析対象から除外されている
- b) ベースラインに関しては投与群を要因とする分散分析モデル、ベースラインからの変化量に関しては投与群を要因とし、ベースラインの値を共変量とした共分散分析モデルに基づく

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤安定期では 59.9%（345/576 例）、二重盲検期では、プラ

セボ群 61.9% (83/134 例)、本剤群 63.2% (170/269 例) に認められた。死亡例は、本剤安定期では 1 例 (冠動脈不全)、二重盲検期では本剤群 1 例 (膵癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、本剤安定期では 23 例 (統合失調症 7 例、統合失調症 (妄想型) 及び精神病性障害各 2 例、統合失調感情障害、胸痛、卵巣癌、大葉性肺炎、貧血、胃腸炎、感染性胆嚢炎、血中 CPK 増加、錯感覚、大腿骨骨折、急性心筋梗塞・うっ血性心不全及び統合失調症・妄想・幻覚・妄想症各 1 例)、二重盲検期では、プラセボ群 9 例 (精神病性障害 3 例、統合失調症 2 例、洞性徐脈、下痢、胆道疝痛及び大発作痙攣・精神病性障害各 1 例)、本剤群 10 例 (精神病性障害 2 例、自殺念慮、統合失調症、糖尿病、銃創、幻聴・自殺企図、高血糖・精神病性障害、精神病性障害・自殺念慮及び損傷・多発性外傷・統合失調症各 1 例) に認められた。その他の重篤な有害事象のうち、本剤安定期における精神病性障害及び統合失調症各 2 例、血中 CPK 増加、統合失調感情障害、急性心筋梗塞・うっ血性心不全及び統合失調症・妄想・幻覚・妄想症各 1 例、二重盲検期におけるプラセボ群の洞性徐脈、下痢及び統合失調症各 1 例、本剤群の精神病性障害、糖尿病、高血糖、精神病性障害・自殺念慮及び損傷・多発性外傷各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤安定期では 49.1% (283/576 例)、二重盲検期では、プラセボ群で 47.0% (63/134 例)、本剤群で 50.2% (135/269 例) に認められた。本剤安定期に認められた主な事象は、体重増加 38 例、アカシジア 36 例、注射部位疼痛 33 例、不眠症 32 例、不安及び頭痛各 26 例、振戦 19 例、傾眠 13 例、落ち着きのなさ 11 例、鎮静 10 例等であった。二重盲検期に認められた主な事象は、体重増加 (プラセボ群 13 例、本剤群 26 例)、振戦 (プラセボ群 2 例、本剤群 16 例)、不眠症 (プラセボ群 8 例、本剤群 16 例)、アカシジア (プラセボ群 7 例、本剤群 15 例)、不安 (プラセボ群 8 例、本剤群 11 例)、頭痛 (プラセボ群 3 例、本剤群 11 例) 等であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、本剤安定期では収縮期血圧低下 2 例、拡張期血圧上昇 1 例、拡張期血圧低下 3 例、起立性低血圧 1 例が、二重盲検期では収縮期血圧低下 (本剤群 4 例)、拡張期血圧上昇 (プラセボ群及び本剤群各 2 例)、拡張期血圧低下 (プラセボ群及び本剤群各 1 例)、脈拍数増加 (プラセボ群及び本剤群各 1 例)、脈拍数減少 (プラセボ群 1 例、本剤群 2 例) が認められた。心電図検査については、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より申請者は、アリピプラゾール錠剤により精神症状が安定/維持している統合失調症患者における本剤 300~400 mg/4 週の有効性が示され、安全性についても大きな問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031- -003 試験) による評価について

① 試験実施計画の妥当性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031- -003 試験) を、アリピプラゾール錠剤に対する非劣性試験として計画した経緯及び妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、アリピプラゾール経口剤が既に国内で承認されており国内の臨床使用経験が集積されていること、米国ではアリピプラゾール経口剤の維持治療に対する有効性が示されていること (Pigott TA et al, *J Clin Psychiatry*, 64: 1048-1056, 2003) から、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031- -003 試験) の試

験計画立案時に実施中であった海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験）において、本剤のプラセボに対する優越性が示されることを前提に、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）をアリピプラゾール錠剤に対する非劣性試験として計画したことを説明した。その上で申請者は、国内外でアリピプラゾール経口剤の承認用法・用量は異なるものの、1日平均使用量（平均値 ± 標準偏差）は日本で 15.6 ± 7.4 mg/日²⁵⁾、米国で 16.2 ± 7.6 mg/日²⁶⁾ であり、国内外で大きな差異はないこと、日本人及び外国人健康成人における薬物動態に大きな差異は認められていないこと（初回承認申請時添付資料 5.3.3.5-2）、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析では、アリピプラゾール経口剤の薬物動態に影響を及ぼす因子として人種差の影響は認められなかった（初回承認申請時添付資料 5.3.3.5-1）ことから、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験）も利用して、日本人統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することに問題はないと考えることを説明した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）の主要評価項目及び非劣性マージンの設定根拠を説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、統合失調症の維持治療において、抗精神病薬の長期投与の有効性評価における最も重要な指標は、急性期治療で有効性が認められた患者に対し精神症状の悪化/再発を抗精神病薬の継続投与によって防げるか否かであると考え、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）では、精神症状が安定した統合失調症患者における悪化/再発の予防効果を評価することとしたことを説明した。その上で申請者は、統合失調症患者における効果の維持及び精神症状の悪化/再発の概念には、個々の患者の悪化/再発までの時間的要素を組み込むことが重要と考え、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）における主要評価項目を Kaplan-Meier 法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁷⁾ と設定したことを説明した。なお申請者は、精神症状の悪化/再発の定義については、BPRS（Brief Psychiatric Rating Scale）の陽性症状 4 項目（概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心及び不自然な思考内容）に着目し悪化/再発を定義した結果、統合失調症患者の早期における悪化/再発の兆候を確認できるとする報告（Beasley CM et al, *J Clin Psychopharmacology*, 23: 582-594, 2003）を基に、PANSS における同様の下位項目（概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心/迫害感及び異常な思考内容）を設定し、さらに入院、自殺、自傷、他害及び暴力行為の発現に関する規定も設定したことを説明した。

次に申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）の非劣性マージンについて、アリピプラゾール錠剤の海外長期プラセボ対照比較試験（初回承認申請時添付資料 5.3.5.1-08: CN138-047 試験）における投与 26 週の非再発率（Kaplan-Meier 推定値）²⁷⁾ は、プラセボ群で 39.4%、アリピプラゾール錠剤群で 62.6%であったこと、類薬の臨床試験成績での非再発率はプラセボ群で約 45%、実薬群で約 80%であったこと（Hough D et al, *Schizophr Res*, 116: 107-117, 2010）から、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）の投与 26 週における精神症状の非悪化/非再発率を、プラセボ群で 45%、本剤群で 75%と見積もり、非劣性マージンを両群の差の 1/2 である 15%と設定したことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）の非劣性マージン（ $\Delta = 15\%$ ）は、海外プラ

²⁵⁾ アリピプラゾール経口剤の特定使用成績調査（急性期: 2011年1月～2013年1月、長期: 2007年1月～2010年12月）結果を基に算出。

²⁶⁾ IMS APLD Retail データ（2010年3月～2014年3月）における月ごとの1日平均投与量を基に算出。

²⁷⁾ 以下①～③のいずれかに該当した場合に精神症状の再発と定義された。非再発率は、再発が認められなかった被験者の割合と定義された。

① CGI-I が 5（軽度悪化）以上

② 連続する 2 日間の PANSS の下位項目である「敵意 (G7)」もしくは「非協調性 (G8)」のスコアが 5（やや重度）以上

③ PANSS 合計スコアが 20%以上増加

セボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31- -246 試験）における精神症状の悪化/再発率（プラセボ群: 44.1%（悪化/再発 42 例、評価例数 134 例）、本剤群: 12.5%（悪化/再発 25 例、評価例数 269 例））の群間差（31.6%）の 1/2 未満であり、その 95%信頼区間の下限（19.8%）より小さかったことから、その設定は妥当であったと考えることを説明した。

② 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）の実施に際して、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、内因性の民族的要因について、本剤は主に CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝されるが、CYP3A4 については酵素活性に大きな影響を及ぼす遺伝多型については明確になっていないこと、CYP2D6 の代謝型に関する報告²⁸⁾ を基に代謝型の民族差を検討したところ、アジア民族間で代謝型の頻度に大きな差異はないと考えられたことを説明した。次に申請者は、外因性の民族的要因について、各地域（日本、マレーシア、フィリピン及び台湾）では、統合失調症の診断基準として DSM-IV-TR 及び ICD-10（International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision）が普及しており同一の基準に基づいて診断が行われていること、米国精神医学会による統合失調症の治療ガイドライン（American psychiatric association steering committee on practice guidelines, Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia second edition, 2004）が周知されていること、統合失調症に対しては非定型抗精神病薬による治療が広く行われていることから、統合失調症に対する治療環境にアジア地域間で大きな差異はないと考えたことを説明した。さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）の開始前に、治験責任医師及び治験分担医師に対して症状評価尺度（PANSS、DIEPSS（Drug-induced Extrapyraxidal Symptoms）及び C-SSRS（Columbia Suicide Severity Rating Scale））に関する講習を行い、評価の統一性を図ったことを併せて説明した。

③ 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）における有効性及び安全性の地域間での異同について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）における各地域間の有効性及び安全性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）における地域別の Kaplan-Meier 法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁷⁾ は表 16 のとおりであり、日本における本剤群の錠剤群に対する群間差とその 95%信頼区間は 3.2 [-3.1, 9.4] % であり、全体と同様の傾向が認められたこと、マレーシア及びフィリピンでは錠剤群と比較して本剤群で非悪化/非再発率¹⁷⁾ が低い傾向が認められたことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031- -003 試験）における PANSS 合計スコアの変化量は表 17 のとおりであり、フィリピン及び台湾では本剤群と比較して錠剤群で有効性が高い傾向が認められたことを説明した。しかしながら申請者は、地域間で評価例数に偏りがあり結果の解釈には限界があること、Kaplan-Meier 法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁷⁾ はいずれの地域でも 90%以上と高い値を示していることから、地域間で本剤の有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。

²⁸⁾ Shimizu T et al, *Drug Metab Pharmacokinet*, 18: 48-70, 2003、Love RR et al, *Springerplus*, 2:52, 2013、Teh LK et al, *J Clin Pharm Ther*, 26: 205-211, 2001

表 16 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における地域別の
カプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率（FAS）

		評価 例数	非悪化/非再発率 (%)	群間差 [95%信頼区間]
全体	本剤群	228	95.0 ± 1.5	0.3 [-3.9, 4.5]
	錠剤群	227	94.7 ± 1.6	
日本	本剤群	118	95.7 ± 1.9	3.2 [-3.1, 9.4]
	錠剤群	119	92.5 ± 2.6	
マレーシア	本剤群	43	90.1 ± 4.7	-4.8 [-16.3, 6.6]
	錠剤群	41	94.9 ± 3.5	
フィリピン	本剤群	42	97.3 ± 2.7	-2.7 [-7.9, 2.5]
	錠剤群	44	100.0 ± 0.0	
台湾	本剤群	25	95.5 ± 4.4	0.0 [-12.3, 12.3]
	錠剤群	23	95.5 ± 4.4	

非悪化/非再発率 ± 標準誤差

表 17 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の投与 26 及び 52 週後における
地域別の PANSS 合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

		評価 例数	ベース ライン	投与 26 週後		投与 52 週後	
				変化量	群間差 [95%信頼区間] a)	変化量	群間差 [95%信頼区間] a)
全体	本剤群	228	54.4 ± 0.8	-1.9 ± 0.7	0.3 [-1.7, 2.3]	-2.3 ± 0.8	0.4 [-1.8, 2.5]
	錠剤群	227	53.3 ± 0.8	-2.2 ± 0.7		-2.7 ± 0.8	
日本	本剤群	118	56.1 ± 1.3	-1.5 ± 1.0	-1.0 [-3.8, 1.7]	-2.1 ± 1.1	-1.3 [-4.2, 1.7]
	錠剤群	119	54.0 ± 1.3	-0.4 ± 1.0		-0.8 ± 1.1	
マレーシア	本剤群	43	53.0 ± 1.9	-3.9 ± 1.9	-2.1 [-7.7, 3.4]	-3.4 ± 2.2	-1.0 [-7.2, 5.2]
	錠剤群	41	51.1 ± 2.0	-1.7 ± 2.0		-2.4 ± 2.2	
フィリピン	本剤群	42	49.7 ± 1.3	-3.5 ± 1.4	3.7 [-0.1, 7.6]	-3.5 ± 1.6	4.3 [-0.1, 8.7]
	錠剤群	44	50.3 ± 1.3	-7.2 ± 1.4		-7.8 ± 1.5	
台湾	本剤群	25	57.0 ± 1.9	2.1 ± 1.9	4.9 [-0.6, 10.5]	0.5 ± 1.9	4.0 [-1.5, 9.5]
	錠剤群	23	59.9 ± 1.9	-2.8 ± 2.0		-3.5 ± 2.0	

平均値 ± 標準誤差

a) 投与群を要因とし、ベースライン時の値を共変量とした共分散分析モデルに基づいて算出

次に申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の二重盲検期における有害事象の地域別の発現割合は表 18 のとおりであり、重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は地域間で大きな差異は認められなかったことを説明した。一方で申請者は、日本において鼻咽頭炎が、台湾において注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹が他地域と比較して多く発現する傾向が認められたものの、これらの事象はいずれも軽度又は中等度で投与継続が可能であったことを説明した。以上より申請者は、地域間で本剤の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。

表 18 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における地域別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団、二重盲検期）

	全体		日本		マレーシア		フィリピン		台湾	
	本剤群	錠剤群	本剤群	錠剤群	本剤群	錠剤群	本剤群	錠剤群	本剤群	錠剤群
評価例数	228	227	118	119	43	41	42	44	25	23
すべての有害事象	77.2 (176)	79.3 (180)	89.8 (106)	85.7 (102)	58.1 (25)	73.2 (30)	54.8 (23)	56.8 (25)	88.0 (22)	100.0 (23)
軽度	57.9 (132)	56.4 (128)	74.6 (88)	63.9 (76)	32.6 (14)	41.5 (17)	38.1 (16)	43.2 (19)	56.0 (14)	69.6 (16)
中等度	15.8 (36)	18.1 (41)	11.0 (13)	16.8 (20)	23.3 (10)	29.3 (12)	11.9 (5)	9.1 (4)	32.0 (8)	21.7 (5)
高度	3.5 (8)	4.8 (11)	4.2 (5)	5.0 (6)	2.3 (1)	2.4 (1)	4.8 (2)	4.5 (2)	0	8.7 (2)
重篤な有害事象	5.7 (13)	8.8 (20)	5.1 (6)	10.9 (13)	7.0 (3)	7.3 (3)	4.8 (2)	6.8 (3)	8.0 (2)	4.3 (1)
投与中止に至った有害事象	7.5 (17)	11.5 (26)	7.6 (9)	15.1 (18)	9.3 (4)	7.3 (3)	4.8 (2)	4.5 (2)	8.0 (2)	13.0 (3)
主な有害事象										
注射部位疼痛	28.1 (64)	18.9 (43)	34.7 (41)	19.3 (23)	11.6 (5)	14.6 (6)	11.9 (5)	6.8 (3)	52.0 (13)	47.8 (11)
鼻咽頭炎	24.1 (55)	23.8 (54)	43.2 (51)	41.2 (49)	0	0	2.4 (1)	2.3 (1)	12.0 (3)	17.4 (4)
注射部位紅斑	14.9 (34)	9.7 (22)	15.3 (18)	7.6 (9)	4.7 (2)	0	11.9 (5)	9.1 (4)	36.0 (9)	39.1 (9)
注射部位硬結	11.4 (26)	4.8 (11)	14.4 (17)	5.9 (7)	0	0	9.5 (4)	4.5 (2)	20.0 (5)	8.7 (2)
不眠症	7.5 (17)	8.8 (20)	7.6 (9)	7.6 (9)	2.3 (1)	9.8 (4)	14.3 (6)	6.8 (3)	4.0 (1)	17.4 (4)
アカシジア	6.6 (15)	6.2 (14)	10.2 (12)	7.6 (9)	0	7.3 (3)	4.8 (2)	2.3 (1)	4.0 (1)	4.3 (1)
注射部位腫脹	6.6 (15)	4.8 (11)	5.9 (7)	0.8 (1)	0	2.4 (1)	2.4 (1)	0	28.0 (7)	39.1 (9)
統合失調症	5.3 (12)	7.5 (17)	5.1 (6)	7.6 (9)	7.0 (3)	14.6 (6)	4.8 (2)	2.3 (1)	4.0 (1)	4.3 (1)
下痢	4.4 (10)	6.6 (15)	6.8 (8)	8.4 (10)	0	7.3 (3)	0	2.3 (1)	8.0 (2)	4.3 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

以上①～③を踏まえ申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の実施計画は適切であり、本剤の有効性及び安全性について地域間で大きな差異はなかったことから、当該試験成績を基に、日本人統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、プラセボ群が設定されていない非劣性試験においては無効同等の可能性を否定できないことから、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の試験デザインは、必ずしも最適とは言い難いと考えられる。しかしながら機構は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）において本剤のプラセボに対する優越性が示されており、国内外で本剤の薬物動態は類似していると考えられること、国内外でアリピプラゾール経口剤の使用状況に大きな差異はないと考えられることを踏まえると、海外臨床試験成績も考慮した一定の有効性の評価は可能であり、本邦におけるアリピプラゾール経口剤の臨床使用経験が既に十分に集積されていることも考慮すると、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）をアリピプラゾール錠剤に対する非劣性試験として計画し、臨床データパッケージを構築することは許容されるものと考えられる。その上で機構は、地域間で内因性及び外因性民族的要因に大きな差異はないと考えられ、また、本剤の有効性及び安全性についても地域間で大きな差異はないと考えられることから、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の成績を基に、日本人統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

2) 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）のカプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁷⁾について、患者背景による部分集団解析の結果は表 19 のとおりであり、病型以外の患者背景（性別、年齢、体重、BMI、ベースラインの PANSS 合計スコア、初発年齢及び罹病期間）では、部分集団間で群間差に大きな差異は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、病型については解体型及び緊張型の評価例数が少なく結果の解釈には限界があるが、いずれの病型においても非悪化/非再発率¹⁷⁾は 90%以上であり、本剤はいずれの病型に対しても有効性を示すと

考えることを説明した。なお申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）についても同様に患者背景（性別、年齢、体重、BMI、ベースラインの PANSS 合計スコア、初発年齢及び罹病期間）²⁹⁾ による部分集団解析を実施したが、いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で有効性が認められていることを併せて説明した。

表 19 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における背景因子別の Kaplan・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率（FAS）

		非悪化/非再発率 (%)		群間差 [95%信頼区間]
		本剤群	錠剤群	
性別	男性	93.9 ± 2.1 (136)	97.0 ± 1.5 (141)	-3.1 [-8.2, 1.9]
	女性	96.6 ± 1.9 (92)	90.9 ± 3.3 (86)	5.7 [-1.8, 13.2]
年齢 (歳)	< 40	94.1 ± 2.2 (123)	94.0 ± 2.2 (129)	0.1 [-6.0, 6.1]
	≥ 40, < 65	97.7 ± 1.6 (96)	95.5 ± 2.2 (98)	2.2 [-3.1, 7.6]
	≥ 65	77.8 ± 13.9 (9)	- (0)	-
体重 (kg)	< 64.0 ^{a)}	95.6 ± 1.9 (117)	95.8 ± 2.1 (110)	-0.2 [-5.8, 5.3]
	≥ 64.0 ^{a)}	94.3 ± 2.3 (111)	93.6 ± 2.3 (117)	0.7 [-5.7, 7.1]
BMI (kg/m ²)	< 25.0	96.2 ± 1.7 (137)	95.2 ± 1.9 (142)	1.1 [-3.9, 6.1]
	≥ 25.0	93.0 ± 2.7 (91)	93.9 ± 2.7 (85)	-0.8 [-8.3, 6.7]
ベースラインの PANSS 合計スコア	≥ 30, < 60	93.5 ± 2.1 (145)	95.4 ± 1.8 (144)	-1.9 [-7.4, 3.5]
	≥ 60, ≤ 80	97.5 ± 1.7 (83)	93.4 ± 2.9 (83)	4.1 [-2.5, 10.6]
病型	妄想型	92.7 ± 2.2 (143)	92.9 ± 2.3 (142)	-0.2 [-6.5, 6.0]
	解体型	90.0 ± 9.5 (10)	100.0 ± 0.0 (10)	-10.0 [-28.6, 8.6]
	緊張型	100.0 ± 0.0 (4)	90.0 ± 9.5 (10)	10.0 [-8.6, 28.6]
	鑑別不能型	100.0 ± 0.0 (53)	97.7 ± 2.3 (45)	2.3 [-2.2, 6.8]
	残遺型	100.0 ± 0.0 (18)	100.0 ± 0.0 (20)	0.0 [0.0, 0.0]
初発年齢 (歳)	< 25.0 ^{a)}	94.6 ± 2.2 (114)	94.3 ± 2.3 (113)	0.3 [-5.8, 6.5]
	≥ 25.0 ^{a)}	95.3 ± 2.0 (114)	95.1 ± 2.2 (114)	0.3 [-5.5, 6.1]
罹病期間 (月)	< 124.0 ^{a)}	96.9 ± 1.8 (101)	93.6 ± 2.3 (126)	3.2 [-2.5, 9.0]
	≥ 124.0 ^{a)}	93.4 ± 2.2 (127)	95.8 ± 2.0 (101)	-2.4 [-8.3, 3.6]

非悪化/非再発率 ± 標準誤差 (評価例数)

a) 中央値により層別

また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の Kaplan・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁷⁾ について、精神症状の安定/維持確認期のアリピプラゾール錠剤最終投与量による部分集団解析の結果は表 19 のとおりであり、アリピプラゾール錠剤の最終投与量間で群間差に差異は認められなかったことを説明した。

表 20 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における精神症状の安定/維持確認期のアリピプラゾール錠剤最終投与量別の Kaplan・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率（FAS）

	非悪化/非再発率 (%)		群間差 [95%信頼区間]
	本剤群	錠剤群	
6 mg/日	96.6 ± 3.4 (32)	94.7 ± 5.1 (27)	1.8 [-10.2, 13.9]
12 mg/日	98.1 ± 1.9 (57)	97.5 ± 1.8 (87)	0.6 [-4.4, 5.6]
18 mg/日	93.8 ± 3.0 (66)	93.0 ± 3.9 (46)	0.8 [-8.8, 10.4]
24 mg/日	92.8 ± 3.1 (73)	92.0 ± 3.5 (67)	0.8 [-8.4, 9.9]

非悪化/非再発率 ± 標準誤差 (評価例数)

機構は、提示された臨床試験成績から、検討された各患者背景が本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考えるが、臨床試験における検討内容は限られていることから、本剤の有効性に及ぼす因子については、製造販売後調査においても引き続き検討すべきと考える。

3) 併用薬（睡眠薬及び抗不安薬）の有効性評価への影響について

機構は、本剤の有効性評価に対する併用薬の影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における Kaplan・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁷⁾ について、睡眠薬及び抗不安薬の併用の有無による部分集団

²⁹⁾ 海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）では、病型に関する情報は収集されていない。

解析結果は表 21 のとおりであり、睡眠薬併用有りの集団では無しの集団と比較して非悪化/非再発率が低い傾向が認められたが、睡眠薬及び抗不安薬の併用の有無で群間差に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 21 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における睡眠薬及び抗不安薬の併用の有無別のカプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率（FAS）

		非悪化/非再発率 (%)		群間差 [95%信頼区間]
		本剤群	錠剤群	
睡眠薬の併用	有	89.3 ± 3.6 (78)	88.5 ± 4.1 (66)	0.9 [-9.8, 11.5]
	無	97.9 ± 1.2 (150)	97.3 ± 1.3 (161)	0.7 [-2.8, 4.1]
抗不安薬の併用	有	92.7 ± 5.0 (29)	92.8 ± 4.9 (33)	-0.1 [-13.8, 13.6]
	無	95.3 ± 1.5 (199)	94.9 ± 1.6 (194)	0.3 [-4.1, 4.8]

非悪化/非再発率 ± 標準誤差（評価例数）

なお申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の投与 26 週後における精神症状の悪化/再発率²⁴⁾について、睡眠薬及び抗不安薬の併用の有無による部分集団解析結果は表 22 のとおりであり、いずれの部分集団においてもハザード比の 95%信頼区間の上限は 1 を下回ったことを説明した。

表 22 海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における睡眠薬及び抗不安薬の併用の有無別の投与 26 週後の精神症状の悪化/再発率（有効性解析対象集団、二重盲検期）

		悪化/再発率 (%)		ハザード比 [95%信頼区間] a) b)
		プラセボ群	本剤群	
睡眠薬の併用	有	47.1 (8/17)	8.8 (3/34)	0.155 [0.041, 0.587]
	無	38.5 (45/117)	10.2 (24/235)	0.205 [0.124, 0.338]
抗不安薬の併用	有	59.0 (23/39)	15.2 (10/66)	0.233 [0.111, 0.491]
	無	31.6 (30/95)	8.4 (17/203)	0.198 [0.109, 0.362]

悪化/再発率 (%)（該当例数/評価例数）

a) 本剤群/プラセボ群

b) 投与群を要因とする Cox 比例ハザードモデルに基づいて算出

以上より申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）及び海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）において、睡眠薬及び抗不安薬の併用が本剤の有効性評価に及ぼした影響は小さいと考えることを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績から、睡眠薬及び抗不安薬の併用が本剤の有効性評価に及ぼした影響は小さいと考える。

(2) 本剤の安全性について

機構は、本剤及びアリピプラゾール錠剤の安全性プロファイルの異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における有害事象の発現状況は表 18 に示したとおりであり、本剤群と錠剤群で、有害事象全体、重症度別の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位硬結の発現割合は錠剤群と比較して本剤群で高い傾向であったものの、その他の有害事象については、本剤群と錠剤群で発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した（注射部位反応関連の有害事象の発現状況については「3. (iii) <審査の概略> (1) 投与局所の安全性について」の項参照）。

その上で申請者は、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、個別の有害事象として、錐体外路症状、鎮

静、悪性症候群、精神障害、体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常、心血管系事象、血中プロラクチン増加、並びに自殺関連の有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について、以下のとおり説明した。

1) 錐体外路症状について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における主な錐体外路症状関連の有害事象³⁰⁾の発現割合は表 23 のとおりであり、全体の発現割合に差異は認められなかったこと、いずれの事象も軽度又は中等度であったこと、錠剤群と比較して本剤群で発現割合が特に高い事象は認められなかったことを説明した。一方で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における錐体外路症状関連の有害事象³⁰⁾の発現時期について、錠剤群では投与期間を通して散発していたのに対し、本剤群では当該事象を発現した 39 例のうち 16 例が投与 28 日目までに、6 例が投与 29～56 日目に発現しており、投与初期に発現する傾向が認められたことを説明した（当該事実を踏まえた用法・用量の適切性については「(4) 1) 開始用量及び維持用量について」の項参照）。なお申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における主な錐体外路症状関連の有害事象³⁰⁾の発現割合は表 23 のとおりであり、プラセボ群と比較して発現割合が特に高い事象は認められなかったこと、ほとんどの事象が軽度又は中等度であったことを併せて説明した。

表 23 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における主な錐体外路症状関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
錐体外路症状 関連の有害事象	17.1 (39)	17.2 (39)	10.8 (62)	9.0 (12)	9.3 (25)
アカシジア	6.6 (15)	6.2 (14)	3.6 (21)	3.7 (5)	3.0 (8)
ジスキネジー	2.6 (6)	1.3 (3)	0.3 (2)	0	0.7 (2)
振戦	2.2 (5)	4.8 (11)	2.8 (16)	0	2.6 (7)
筋固縮	1.8 (4)	2.2 (5)	0.7 (4)	0.7 (1)	0.7 (2)
運動緩慢	1.8 (4)	1.3 (3)	0	0	0
流涎過多	1.3 (3)	2.6 (6)	0	0	0
落ち着きのなさ	1.3 (3)	1.3 (3)	1.2 (7)	0.7 (1)	1.1 (3)
歩行障害	1.3 (3)	1.3 (3)	0.2 (1)	0	0
ジストニー	1.3 (3)	1.3 (3)	0	0	0
眼球回転発作	0.9 (2)	0	0	0	0
筋骨格硬直	0.4 (1)	0.9 (2)	0.5 (3)	1.5 (2)	0.7 (2)
眼瞼痙攣	0.4 (1)	0.4 (1)	0.3 (2)	0	0
歯車様固縮	0	0.4 (1)	0.3 (2)	0	0
錐体外路障害	0	0	4 (0.7)	0	2 (0.7)
易刺激性	0	0	0.7 (4)	1.5 (2)	0.4 (1)
筋緊張亢進	0	0	0.3 (2)	0	0.4 (1)
歯ざしり	0	0	0.3 (2)	0	0
筋攣縮	0	0	0.3 (2)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013年2月28日～2014年3月20日、推定曝露人・年: 2538人・年）における錐体外路症状関連の有害事象³⁰⁾の発現頻度は3.0%（76件/2538

³⁰⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

落ち着きのなさ、歯ざしり、ディスフェミア、アカシジア、振戦、運動緩慢、ジストニー、ジスキネジー、構語障害、運動低下、仮面状顔貌、パーキンソン歩行、パーキンソニズム、構音障害、筋緊張亢進、反射減弱、不随意性筋収縮、遅発性ジスキネジー、舌の麻痺、頭部動揺、眼球回転発作、眼球回旋、顔面痙攣、流涎過多、嚥下障害、筋固縮、筋骨格硬直、筋緊張、歩行障害、四肢不快感、易刺激性、握力低下、歯車様固縮、眉間反射異常、口下顎ジストニー、兔の口症候群、瞬目過多、眼瞼痙攣、注視麻痺、精神運動亢進、筋攣縮、項部硬直、開口障害、錐体外路障害、運動緩慢、関節脱臼

人・年; アカシジア 18 件、落ち着きのなさ 10 件、易刺激性 9 件、錐体外路症状及び振戦各 8 件等) であったが、いずれもアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後安全性情報でも認められており、本剤において新たに注意を要する事象が発現する傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤による錐体外路症状の発現リスクは、アリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

2) 鎮静関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験) における鎮静関連の有害事象³¹⁾ の発現割合は表 24 のとおりであり、錠剤群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向が認められたこと、錠剤群ではいずれの事象も軽度であり、本剤群でもほとんどの事象が軽度又は中等度 (軽度: 3.5% (8 例)、中等度: 0.9% (2 例)、高度: 0.4% (1 例)) であったこと、錠剤群と比較して本剤群では、傾眠、疲労及び倦怠感の発現割合が高かったことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験) における鎮静関連の有害事象³¹⁾ の発現時期について、錠剤群では投与期間を通して散発していたのに対し、本剤群では当該事象を発現した 11 例のうち 5 例が投与 28 日目までに発現しており、本剤群では投与初期に発現する傾向が認められたことを説明した (当該事実を踏まえた用法・用量の適切性については「(4) 1) 開始用量及び維持用量について」の項参照)。なお申請者は、海外プラセボ対照比較試験 (5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験) の本剤安定期及び二重盲検期における鎮静関連の有害事象³¹⁾ の発現割合は表 24 のとおりであったこと、いずれの事象も軽度又は中等度であったことを併せて説明した。

表 24 国内外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験) における鎮静関連の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
鎮静関連の有害事象	4.8 (11)	2.2 (5)	5.7 (33)	1.5 (2)	4.8 (13)
傾眠	2.6 (6)	1.3 (3)	2.1 (12)	0.7 (1)	1.9 (5)
疲労	1.3 (3)	0.4 (1)	1.2 (7)	0	0.7 (2)
倦怠感	0.9 (2)	0.4 (1)	0	0	0
無感情	0.4 (1)	0	0.2 (1)	0	0
無力症	0	0.4 (1)	0.9 (5)	0	0.4 (1)
鎮静	0	0	1.7 (10)	0.7 (1)	1.9 (5)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報 (集計期間: 2013 年 2 月 28 日~2014 年 3 月 20 日、推定曝露人・年: 2538 人・年) における鎮静関連の有害事象³¹⁾ の発現頻度は 1.1% (28 件/2538 人・年; 疲労 9 件、鎮静 6 件、倦怠感及び傾眠各 5 件等) であったが、いずれもアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後安全性情報でも認められており、本剤において新たに注意を要する事象が発現する傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤による鎮静の発現リスクは、アリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

³¹⁾ MedDRA PT で傾眠、鎮静、無力症、無感情、倦怠感及び疲労に該当する事象。

3) 悪性症候群について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における悪性症候群関連の有害事象³²⁾の発現割合は表 25 のとおりであり、錠剤群と比較して本剤群で発現割合が高くなる傾向は認められなかったこと、いずれも軽度又は中等度であったことを説明した。一方で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における悪性症候群関連の有害事象³²⁾の発現時期について、錠剤群では投与期間を通して散発していたのに対し、本剤群では悪性症候群関連の有害事象³²⁾を発現した 23 例のうち 10 例が投与 28 日目までに発現しており、投与初期に発現する傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における悪性症候群関連の有害事象³²⁾の発現割合は表 25 のとおりであったが、当該事象を発現した 42 例のうち 21 例が本剤安定期の投与 28 日目までに発現し、投与初期に発現する傾向が認められたことを説明した（当該事実を踏まえた用法・用量の適切性については「(4) 1) 開始用量及び維持用量について」の項参照）。

表 25 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における悪性症候群関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
悪性症候群 関連の有害事象	10.1 (23)	17.6 (40)	7.3 (42)	5.2 (7)	5.9 (16)
振戦	2.2 (5)	4.8 (11)	2.8 (16)	0	2.6 (7)
筋固縮	1.8 (4)	2.2 (5)	0.7 (4)	0.7 (1)	0.7 (2)
発熱	1.3 (3)	2.6 (6)	1.2 (7)	1.5 (2)	1.1 (3)
流涎過多	1.3 (3)	2.6 (6)	0	0	0
ジストニー	1.3 (3)	1.3 (3)	0	0	0
筋肉痛	1.3 (3)	1.8 (4)	0.7 (4)	0.7 (1)	0
疲労	1.3 (3)	0.4 (1)	1.2 (7)	0	0.7 (2)
白血球数増加	0.9 (2)	0.4 (1)	0.2 (1)	0	0
血中 CPK 増加	0.4 (1)	3.1 (7)	0.5 (3)	1.5 (2)	1.1 (3)
動悸	0	0.9 (2)	0.3 (2)	0	0
筋力低下	0	0.4 (1)	0.2 (1)	0	0
悪性症候群	0	0.4 (1)	0	0	0
頻脈	0	0	0.2 (1)	0.7 (1)	0
多汗症	0	0	0.2 (1)	0.7 (1)	0
嚥下障害	0	0	0.2 (1)	0	0
尿閉	0	0	0.2 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013 年 2 月 28 日～2014 年 3 月 20 日、推定曝露人・年: 2538 人・年）における悪性症候群関連の有害事象³²⁾の発現頻度は 1.3%（34 件/2538 人・年; 疲労 9 件、振戦 8 件、頻脈 4 件、発熱、ジストニー及び多汗症各 2 件等）であったが、いずれもアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後安全性情報でも認められており、本剤において新たに注意を要する事象が発現する傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤による悪性症候群の発現リスクはアリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

³²⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

悪性症候群、発熱、意識障害、筋固縮、振戦、ジストニー、構音障害、嚥下障害、流涎過多、多汗症、頻脈、動悸、血圧変動、尿閉、ミオクローヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中 CPK 増加、白血球数増加、横紋筋融解、筋力低下、疲労、筋肉痛

4) 精神障害関連の有害事象について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における主な精神障害関連の有害事象³³⁾の発現割合は表 26 のとおりであり、本剤群及び錠剤群の発現割合に大きな差異は認められなかったこと、多くの事象が軽度又は中等度であったこと、錠剤群と比較して本剤群で発現割合が特に高い事象は認められなかったことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における精神障害関連の有害事象³³⁾の発現時期について、本剤群では当該事象を発現した 43 例のうち 8 例が投与 1～28 日目に、12 例が投与 29～56 日目に、錠剤群では 49 例のうち 11 例が投与 1～28 日目に、11 例が投与 29～56 日目に発現しており、いずれの群においても投与開始後比較的早期に発現する傾向が認められたことを説明した。そして申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の本剤安定期及び二重盲検期における主な精神障害関連の有害事象³³⁾の発現割合は表 26 のとおりであり、多くの事象が軽度又は中等度であったこと、本剤安定期において当該事象を発現した 99 例のうち 51 例が投与 1～28 日目に、32 例が投与 29～56 日目に発現したことを説明した（当該事実を踏まえた用法・用量の適切性については「(4) 1) 開始用量及び維持用量について」の項参照）。

表 26 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における主な精神障害関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
精神障害関連の有害事象	18.9 (43)	21.6 (49)	17.2 (99)	26.1 (35)	20.4 (55)
不眠症	7.5 (17)	8.8 (20)	5.6 (32)	6.0 (8)	7.8 (21)
統合失調症	5.3 (12)	7.5 (17)	1.9 (11)	3.7 (5)	0.7 (2)
落ち着きのなさ	1.3 (3)	1.3 (3)	1.2 (7)	0.7 (1)	1.1 (3)
不安	1.3 (3)	0.9 (2)	5.7 (33)	6.7 (9)	5.2 (14)
自殺企図	1.3 (3)	0.4 (1)	0	0	0.4 (1)
自殺念慮	0.9 (2)	0.9 (2)	0.2 (1)	0	1.1 (3)
幻聴	0.9 (2)	1.3 (3)	0.3 (2)	0	1.5 (4)
妄想	0.4 (1)	0.9 (2)	0.3 (2)	0	0
他の精神疾患に関連する不眠症	0.4 (1)	0.9 (2)	0	0	0
激越	0.4 (1)	0	1.4 (8)	1.5 (2)	0
抑うつ症状	0	1.3 (3)	0.2 (1)	0	0.4 (1)
うつ病	0	0.4 (1)	0.2 (1)	2.2 (3)	1.9 (5)
幻覚	0	0	0.9 (5)	0.7 (1)	0.4 (1)
精神病性障害	0	0	0.7 (4)	6.7 (9)	3.0 (8)
妄想症	0	0	0.7 (4)	0.7 (1)	0.4 (1)
パニック発作	0	0	0.5 (3)	0	0.4 (1)
抑うつ気分	0	0	0.5 (3)	0	0
睡眠障害	0	0	0.3 (2)	0	0.4 (1)
歯ぎしり	0	0	0.3 (2)	0	0
統合失調症、妄想型	0	0	0.3 (2)	0	0
悪夢	0	0	0.2 (1)	0	0.7 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013 年 2 月 28 日～2014 年 3 月 20 日、推定曝露人・年: 2538 人・年）における精神障害関連の有害事象³³⁾の発現頻度は 10.6%（270 件/2538 人・年; 統合失調症 23 件、妄想症 21 件、精神病性障害 19 件、精神症状 18 件、激越、不安及び不眠症各 14 件等）であったが、いずれもアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後安全性情報でも認められており、本剤において新たに注意を要する事象が発現する傾向は認められなかったことを説明した。

³³⁾ MedDRA SOC で「精神障害」に含まれる事象。

以上より申請者は、本剤による精神障害関連の有害事象の発現リスクは、アリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

5) 体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常について

① 体重増加について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の最終評価時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者の割合は表 27 のとおりであり、変化量が+7%以上の被験者の割合は、本剤群及び錠剤群で大きな差異は認められなかったことを説明した。一方で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）では、本剤群及び錠剤群ともに変化量が+7%以上だった被験者の割合が海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の二重盲検期における本剤群（表 27）と比較して高い傾向が認められたことを説明し、その理由として、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）での治験薬の投与回数（平均 ± 標準偏差、本剤群: 10.9 ± 3.9 回、錠剤群: 10.1 ± 4.5 回）が、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の二重盲検期における投与回数（プラセボ群: 4.2 ± 3.4 回、本剤群: 5.4 ± 3.8 回）と比較して多かったこと、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）及び海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の本剤投与開始からの体重変化量が+7%以上の被験者の割合の経時推移（表 28）は、両試験で大きな差異はなかったことから、各試験の投与期間の差が影響した可能性が考えられることを説明した。以上より申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）では、アリピプラゾール経口剤の使用中的患者又はアリピプラゾール経口剤で治療中の患者の組入れを許容していたため、アリピプラゾール錠剤及び本剤の体重への影響を評価することに限界はあるが、本剤による体重増加の発現リスクは、アリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

表 27 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の最終評価時におけるベースラインからの体重変化量別の被験者の割合

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	575	134	267
+7%以上	14.9 (34)	14.5 (33)	5.4 (31)	5.2 (7)	6.4 (17)
+0%以上、+7%未満	51.3 (117)	48.5 (110)	48.9 (281)	45.5 (61)	50.6 (135)
+0%未満、-7%超	24.6 (56)	26.9 (61)	40.7 (234)	42.5 (57)	36.7 (98)
-7%未満	9.2 (21)	10.1 (23)	5.0 (29)	6.7 (9)	6.4 (17)

割合 (%) (該当例数)

表 28 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における
体重変化量が+7%以上の被験者の割合の経時推移

	国際共同第Ⅲ相試験 ^{a)} (031- ■■■ -003 試験)	海外プラセボ対照比較試験 ^{b)} (31- ■■■ -246 試験)
	投与 4 週後	0 (0/224)
投与 8 週後	0.9 (2/211)	2.4 (12/494)
投与 12 週後	5.8 (12/207)	4.8 (22/455)
投与 16 週後	6.0 (12/200)	7.6 (23/304)
投与 20 週後	9.7 (19/195)	7.8 (19/243)
投与 24 週後	9.6 (18/187)	11.0 (24/219)
投与 28 週後	13.0 (24/185)	12.5 (22/176)
投与 32 週後	15.3 (28/183)	14.2 (21/148)
投与 36 週後	15.1 (27/179)	19.1 (22/115)
投与 40 週後	18.8 (33/176)	14.9 (13/87)
投与 44 週後	17.9 (31/173)	17.4 (12/69)
投与 48 週後	19.9 (34/171)	27.6 (16/58)
投与 52 週後	17.9 (30/168)	18.2 (8/44)
投与 56 週後	-	17.9 (7/39)
投与 60 週後	-	21.2 (7/33)
投与 64 週後	-	25.9 (7/27)

発現割合 (%) (該当例数/評価例数)

a) 本剤群

b) 本剤投与例、本剤投与開始時を起点とした集計

② 耐糖能異常について

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における糖代謝関連の有害事象³⁴⁾の発現割合は表 29 のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の本剤群及び錠剤群の発現割合に差異は認められなかったこと、両試験の二重盲検期における本剤群での発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 29 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における
糖代謝関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
糖代謝関連の有害事象	2.2 (5)	3.5 (8)	2.4 (14)	0	2.6 (7)
グリコヘモグロビン増加	0.9 (2)	1.3 (3)	0.2 (1)	0	0.4 (1)
糖尿病	0.4 (1)	0.4 (1)	0.5 (3)	0	0.4 (1)
尿中ブドウ糖陽性	0.4 (1)	0	0.2 (1)	0	0.4 (1)
ケトン尿	0.4 (1)	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0.9 (2)	0.3 (2)	0	0.4 (1)
高血糖	0	0.4 (1)	0.2 (1)	0	1.1 (3)
無力症	0	0.4 (1)	0.9 (5)	0	0.4 (1)
頻尿	0	0.4 (1)	0.3 (2)	0	0
糖尿	0	0	0.2 (1)	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における空腹時血糖及び HbA1c の変化量は表 30 のとおりであり、いずれの変化量とも本剤群と錠剤群の間で大きな差異は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）において空腹時血糖が 126 mg/dL 以上を示した被験者は、本剤群で 13 例、錠剤群で 18 例、HbA1c が 6.5%以上を示し

³⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

糖尿病性ニューロパチー、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性昏睡、インスリン必要量の増加、2型糖尿病、1型糖尿病、コントロール不良の糖尿病、糖尿病、ケトン尿、糖尿、糖尿病網膜症、糖尿病性網膜浮腫、血中ブドウ糖変動、グリコヘモグロビン増加、空腹時血中ブドウ糖不良、高血糖、耐糖能障害、糖尿病性ケトアシドーシス、尿中ブドウ糖陽性、尿中ブドウ糖、血中ブドウ糖増加、血中ブドウ糖異常、口渇、多飲症、頻尿、無力症、多尿

た被験者は、本剤群で 8 例、錠剤群で 8 例であり、本剤群と錠剤群の間で大きな差異は認められなかったことを説明した。なお申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験）では、空腹時血糖が 125 mg/dL 以上又は尿糖が陽性の場合に HbA1c を測定する規定であったが、空腹時血糖は試験期間を通して大きな変化は認められなかったことを説明した。

表 30 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）における空腹時血糖及び HbA1c のベースラインからの変化量

		ベースライン	変化量	
			投与 24 週後	投与 52 週後
空腹時血糖 (mg/dL)	本剤群	95.1 ± 11.1 (221)	-0.9 ± 11.3 (181)	-0.5 ± 10.1 (164)
	錠剤群	94.5 ± 14.3 (222)	-0.1 ± 11.9 (165)	-1.0 ± 13.6 (144)
HbA1c (%)	本剤群	5.55 ± 0.37 (228)	0.03 ± 0.20 (187)	0.03 ± 0.19 (166)
	錠剤群	5.54 ± 0.37 (227)	0.04 ± 0.20 (176)	0.05 ± 0.22 (148)

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）における糖代謝関連の有害事象³⁴⁾の発現割合は、錠剤群では、体重増加³⁵⁾無しの集団（1.7%（3/180 例））と比較して体重増加有りの集団（10.6%（5/47 例））で高い傾向が認められたが、本剤群では体重増加有りの集団（2.0%（1/50 例））と無しの集団（2.2%（4/178 例））で差異は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）における体重増加³⁵⁾の有無別の空腹時血糖が 126 mg/dL 以上を示した被験者及び HbA1c が 6.5%以上を示した被験者の割合は表 31 のとおりであり、いずれの割合とも、体重増加有りの集団では、体重増加無しの集団と比較して高い傾向が認められたが、本剤群及び錠剤群の間で大きな差異は認められなかったこと、本剤群の体重増加³⁵⁾有りの集団のうち空腹時血糖が 126 mg/dL 以上又は HbA1c が 6.5%以上を示した被験者のほとんどが一過性の上昇であったことを説明した。

表 31 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）における体重増加の有無別の空腹時血糖が 126 mg/dL 以上を示した被験者及び HbA1c が 6.5%以上を示した被験者の割合

	本剤群		錠剤群	
	体重増加有り	体重増加無し	体重増加有り	体重増加無し
評価例数	50	178	47	180
空腹時血糖 126 mg/dL 以上	10.0 (5)	2.8 (5)	10.6 (5)	6.7 (12)
HbA1c 6.5%以上	4.0 (2)	2.8 (5)	8.5 (4)	2.2 (4)

割合 (%)（該当例数）

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013 年 2 月 28 日～2014 年 3 月 20 日、推定曝露人・年: 2538 人・年）における糖代謝関連の有害事象³⁴⁾の発現頻度は 0.6%（15 件/2538 人・年; 血中ブドウ糖増加 5 件、無力症、糖尿病性ケトアシドーシス及び高血糖各 2 件等）であったが、いずれの事象もアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後安全性情報でも認められていることを説明した。なお申請者は、本剤の海外製造販売後において、死亡症例のうち、本剤投与中に糖代謝関連の有害事象³⁴⁾を発現した症例が 2 例認められているが、いずれも臨床検査値や経過に関する情報が得られておらず本剤との因果関係は評価困難であることを説明した。

以上より申請者は、本剤の糖代謝への影響はアリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はなく、本剤による体重増加が糖代謝に及ぼす影響は臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

③ 脂質代謝異常について

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■■-246 試験）における脂質

³⁵⁾ 本剤投与開始前と比較して 7%以上の体重増加

代謝関連の有害事象³⁶⁾の発現割合は表32のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003試験）において、本剤群と錠剤群の発現割合に差異は認められなかったこと、両試験の二重盲検期における本剤群での発現割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表32 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003試験、5.3.5.1-02: 31-■■■■-246試験）における脂質代謝関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■■ -003試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■■ -246試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
脂質代謝関連の有害事象	3.9 (9)	2.6 (6)	0.9 (5)	0	1.1 (3)
脂質異常症	1.3 (3)	0	0.2 (1)	0	0
低比重リポ蛋白増加	0.9 (2)	0.9 (2)	0.2 (1)	0	0
脂肪肝	0.9 (2)	1.3 (3)	0	0	0
高脂血症	0.4 (1)	0.4 (1)	0.3 (2)	0	0
高トリグリセリド血症	0.4 (1)	0.4 (1)	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	0.4 (1)	0.4 (1)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0.4 (1)	0	0.2 (1)	0	0.7 (2)
高コレステロール血症	0	0	0	0	0.4 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003試験）において、体重増加³⁵⁾の有無別に脂質代謝関連の有害事象³⁶⁾の発現割合を検討したところ、体重増加有りの集団（本剤群: 6.0% (3/50例)、錠剤群: 6.4% (3/47例)）と体重増加無しの集団（本剤群: 3.4% (6/178例)、錠剤群: 1.7% (3/180例)）で体重増加の有無に関わらず本剤群と錠剤群で大きな差異は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の脂質代謝への影響はアリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はなく、本剤による体重増加が脂質代謝に及ぼす影響についても臨床上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

6) 心血管系の有害事象について

申請者は、心血管系の有害事象³⁷⁾として、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003試験）の本剤

³⁶⁾ MedDRA HLTで「トリグリセリド検査」、「コレステロール検査」、「リポ蛋白および脂質検査 NEC」、「トリグリセリド上昇」、「高脂血症 NEC」、「脂質代謝障害および脂質沈着症 NEC」、「コレステロール上昇」及び「トリグリセリド上昇を伴うコレステロール上昇」に含まれる事象。

³⁷⁾ MedDRA PTで以下に該当する事象。

急性心筋梗塞、一過性黒内障、不安定狭心症、冠動脈攣縮、脳底動脈狭窄、脳幹出血、脳幹部虚血、心停止、心肺停止、心原性ショック、頸動脈塞栓、頸動脈狭窄、頸動脈血栓症、頸動脈内膜剥離術、小脳動脈血栓症、小脳出血、小脳梗塞、大脳動脈塞栓症、大脳動脈閉塞、大脳動脈血栓症、脳循環不全、脳出血、脳梗塞、脳虚血、脳血栓症、脳血管発作、循環虚脱、冠動脈バイパス、冠動脈塞栓症、冠動脈閉塞、冠動脈狭窄、冠動脈血栓症、冠動脈内膜剥離術、冠動脈入口部狭窄、解離性冠動脈瘤、塞栓性脳卒中、頭蓋内出血、出血性脳梗塞、出血性卒中、脳室内出血、外側髄症候群、心筋梗塞、心筋虚血、乳頭筋梗塞、脳実質外動脈閉塞、プリントメタル狭心症、ショック、くも膜下出血、突然死、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、心室無収縮、心室細動、心室粗動、心室性頻脈、椎骨動脈狭窄、椎骨脳底動脈不全、冠動脈解離、脳底動脈閉塞、頸動脈閉塞、椎骨動脈閉塞、脊髄出血、移植血管閉塞、脊髄硬膜外出血、心突然死、脊髄動脈塞栓症、無症候性心筋梗塞、冠動脈血行再建、心臓死、冠動脈形成、ワレンベルグ症候群、頸動脈解離、回復性虚血性神経脱着症候、ラクナ梗塞、急性冠動脈症候群、心筋再灌流障害、冠動脈ステント挿入、冠動脈不全、頸動脈バイパス、冠動脈再開塞、小脳動脈閉塞、スネドン症候群、死戦調律、卒中の出血性変化、冠動脈出血、冠動脈再狭窄、バリント症候群、心臓処置合併症、椎骨動脈血栓症、梗塞後狭心症、心内膜下虚血、無脈性電気活動、脳血管不全、視床出血、被殻出血、冠動脈バイパス血栓症、進行性脳卒中、塞栓性脳梗塞、虚血性脳梗塞、梗塞、虚血性脳卒中、脳血管狭窄、脳幹血栓症、脳底動脈血栓症、前庭虚血、大脳動脈狭窄、頸動脈不全、視床梗塞、心室性頻脈性不整脈、脳低灌流、経皮的冠インターベンション、頸動脈ステント挿入、処置後脳卒中、処置後心筋梗塞、大脳基底核出血、小脳塞栓症、血栓性脳梗塞、冠動脈ノーリフロー現象、ステント塞栓形成、小脳虚血、脳幹卒中、大脳基底核梗塞、虚血性脳小血管疾患、大脳基底核卒中、脳幹微小出血、小脳微小出血

群で心突然死 1 例³⁸⁾、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）の本剤安定期で急性心筋梗塞、心筋虚血及び冠動脈不全各 1 例が認められたことを説明した。さらに申請者は、心室性不整脈及び心停止関連の有害事象³⁹⁾は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）では発現が認められず、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）では、本剤安定期に心室性期外収縮 1 例の発現が認められたことを説明した。その上で申請者は、心血管系に関連する死亡例は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）において心突然死 1 例³⁸⁾、海外臨床試験において 5 例⁴⁰⁾認められたが、これらの被験者の背景因子には一定の傾向は認められず、心臓障害による死亡のリスク因子は特定できなかったことを説明した。

次に申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）において、臨床的に重要なバイタルサインの異常を示した被験者の割合は表 33 のとおりであり、本剤群と錠剤群で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 33 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における臨床的に重要なバイタルサインの異常を示した被験者の割合

	判定基準 ^{a)}		本剤群 (n = 228)	錠剤群 (n = 227)
	実測値	ベースライン からの変化量		
収縮期血圧	≥ 180 mmHg	≥ 20 mmHg	0.4 (1)	0
	≤ 90 mmHg	≤ -20 mmHg	3.5 (8)	1.3 (3)
拡張期血圧	≥ 105 mmHg	≥ 15 mmHg	0.4 (1)	0.4 (1)
	≤ 50 mmHg	≤ -15 mmHg	1.8 (4)	1.8 (4)
脈拍数	≥ 120 bpm	≥ 15 bpm	0.4 (1)	0
	≤ 50 bpm	≤ -15 bpm	0.4 (1)	0

該当割合 (%) (該当例数)、n: 評価例数

a) 実測値及びベースラインからの変化量の基準を満たす

さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における各心電図パラメータの変化量は表 34 のとおりであり、二重盲検期を通していずれのパラメータについても大きな変化はなく、本剤群と錠剤群で変化量に大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）について、QTcF 間隔のカテゴリカル解析を行った結果（表 35）、本剤群と錠剤群で各カテゴリーの被験者の割合に大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 34 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における心電図パラメータのベースラインからの変化量

	ベースライン	ベースラインからの変化量			
		投与 4 週後	投与 24 週後	投与 52 週後	
RR 間隔 (msec)	本剤群	891.0 ± 160.2 (228)	-21.8 ± 119.6 (223)	24.2 ± 136.3 (187)	18.6 ± 148.2 (168)
	錠剤群	883.7 ± 147.5 (227)	-15.0 ± 106.2 (218)	20.7 ± 125.4 (176)	15.6 ± 114.4 (149)
PR 間隔 (msec)	本剤群	163.9 ± 21.0 (228)	0.3 ± 11.6 (223)	4.0 ± 13.6 (187)	2.9 ± 14.6 (168)
	錠剤群	164.0 ± 21.7 (227)	0.3 ± 13.4 (218)	1.6 ± 12.1 (176)	2.9 ± 13.8 (149)
QRS 間隔 (msec)	本剤群	90.6 ± 8.3 (228)	0.5 ± 7.1 (223)	1.6 ± 7.1 (187)	2.3 ± 7.3 (168)
	錠剤群	91.1 ± 8.6 (227)	0.0 ± 6.8 (218)	1.2 ± 6.7 (176)	2.5 ± 7.5 (149)
QTcF 間隔 (msec)	本剤群	403.1 ± 19.9 (228)	-1.5 ± 13.8 (223)	3.1 ± 15.4 (187)	3.3 ± 15.5 (168)
	錠剤群	404.1 ± 20.1 (227)	-2.9 ± 14.2 (218)	0.9 ± 15.4 (176)	2.2 ± 15.9 (149)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

³⁸⁾ 狭心症及び錐体外路症状の既往歴を有する 34 歳のフィリピン人男性。本剤 6 回目投与の約 3 週間後に、心突然死のため死亡した。就寝中のいびきがひどく、努力性呼吸が認められたため、近所のクリニックに緊急搬送され、心肺蘇生法が開始された。その後他院に移送されたが、到着時に死亡が確認された。本事象はブルガダ症候群に誘発された可能性のある心突然死とされた。被験者の家族によると、被験者の就寝前に苦しみの徴候や訴えはなかった。なお、本事象の治験薬との因果関係は否定されていない。

³⁹⁾ MedDRA HLT で「心室性不整脈および心停止」に含まれる事象。

⁴⁰⁾ 海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）：冠動脈不全 1 例

海外長期継続投与試験（参考 5.3.5.2-01: 31-■■■-248 試験）：心筋梗塞 2 例、心肺停止及び心停止各 1 例

表 35 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における QTcF 間隔別の被験者の割合

		本剤群	錠剤群
評価例数		228	227
実測値			
ベースライン	≤ 450	99.6 (227)	98.7 (224)
	> 450, ≤ 480	0.4 (1)	1.3 (3)
	> 480, ≤ 500	0	0
	> 500	0	0
二重盲検期における最大値	≤ 450	95.2 (217)	96.0 (218)
	> 450, ≤ 480	4.8 (11)	3.5 (8)
	> 480, ≤ 500	0	0.4 (1)
	> 500	0	0
ベースラインからの変化量			
二重盲検期における最大値	< 30	88.6 (202)	92.1 (209)
	≥ 30, < 60	11.4 (26)	7.5 (17)
	≥ 60	0	0.4 (1)

該当割合 (%) (該当例数)

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013 年 2 月 28 日～2014 年 3 月 20 日、推定曝露人・年: 2538 人・年）において、心血管系³⁷⁾ 並びに心室性不整脈及び心停止関連³⁹⁾ の有害事象は心筋梗塞 2 件が報告されているが、同時期のアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013 年 2 月 28 日～2014 年 3 月 20 日、推定曝露人・年 (2012 年 7 月 17 日～2013 年 7 月 16 日): 1135114 人・年）においては、心血管系³⁷⁾ 並びに心室性不整脈及び心停止関連³⁹⁾ の有害事象は 66 件（脳血管発作 26 件、心筋梗塞、心室性期外収縮及び一過性脳虚血発作各 5 件、心停止及び虚血性脳卒中各 4 件、脳梗塞 3 件等）報告されていることを説明した。

以上より申請者は、本剤による心血管系の有害事象の発現リスクは、アリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

7) 血中プロラクチン値への影響

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における血中プロラクチン値のベースラインからの変化量は表 36 のとおりであり、本剤投与による血中プロラクチン値の平均値の上昇は認められなかったことを説明した。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の最終評価時に血中プロラクチン値が基準値を超えた被験者の割合は、本剤群で 3.9% (9/228 例)、錠剤群で 4.4% (10/226 例) であり、本剤群と錠剤群で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 36 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における血中プロラクチン値のベースラインからの変化量

		ベースライン	ベースラインからの変化量	
			投与 24 週後	投与 52 週後
国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)	本剤群	6.760 ± 11.772 (228)	-1.467 ± 9.211 (187)	-1.596 ± 9.320 (167)
	錠剤群	6.765 ± 9.100 (227)	-0.221 ± 4.397 (176)	-0.447 ± 2.964 (149)
海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)	プラセボ群	5.564 ± 5.933 (133)	4.431 ± 10.040 (34)	2.387 ± 1.987 (3)
	本剤群	5.794 ± 6.392 (267)	-0.574 ± 2.414 (88)	-0.071 ± 2.229 (25)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

さらに申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）における血中プロラクチン値増加関連の有害事象⁴¹⁾ の発現割合は表 37 のとおりであり、本剤群での発現は認められなかったことを説明した。また申請者は、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における血中プロラクチン値増加関連の有害事象⁴¹⁾ の発現割合は表 37 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認

41) MedDRA PT で以下に該当する事象。

無月経、血中プロラクチン増加、乳房分泌、乳房腫大、乳房腫脹、勃起不全、乳汁漏出症、女性化乳房、高プロラクチン血症、乳汁分泌障害、リビドー減退、リビド消失、希発月経、女性オルガズム障害、性機能不全、不規則月経、月経障害、月経遅延

められなかったことを説明した。

表 37 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における
血中プロラクチン増加関連の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
血中プロラクチン値増加 関連の有害事象	0	1.3 (3)	0.5 (3)	0.7 (1)	0.4 (1)
高プロラクチン血症	0	0	0	0.7 (1)	0
リビドー減退	0	0	0.3 (1)	0	0
リビド消失	0	0	0.3 (1)	0	0
月経遅延	0	1.2 (1)	0	0	0
勃起不全	0	0.7 (1)	0.3 (1)	0	0.6 (1)
血中プロラクチン増加	0	0.4 (1)	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

以上より申請者は、本剤による血中プロラクチン値増加のリスクは、アリピプラゾール経口剤と比較して大きな差異はないと考えることを説明した。

8) 自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

① 自殺関連有害事象について

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における自殺関連有害事象⁴²⁾の発現割合は表 38 のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）においては、本剤群と錠剤群で発現割合に大きな差異は認められなかったこと、両試験の二重盲検期における本剤群での発現割合にも大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 38 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）における
自殺関連有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	576	134	269
自殺関連有害事象	2.6 (6)	1.3 (3)	0.2 (1)	0	1.5 (4)
自殺企図	1.3 (3)	0.4 (1)	0	0	0.4 (1)
自殺念慮	0.9 (2)	0.9 (2)	0.2 (1)	0	1.1 (3)
希死念慮を有するうつ病	0.4 (1)	0	0	0	0
故意の自傷行為	0.4 (1)	0	0	0	0

発現割合 (%) (発現例数)

さらに申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）において、C-SSRS による自殺念慮及び自殺行動の評価で悪化⁴³⁾が認められた被験者の割合は表 39 のとおりであり、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）においては、自殺念慮及び自殺行動のいずれについても本剤群と錠剤群で大きな差異は認められなかったこと、両試験の二重盲検期における本剤群での該当被験者の割合にも大きな差異は認められなかったことを説明した。

⁴²⁾ MedDRA PT で自殺既遂、自傷行動、自殺企図、自傷念慮、自殺念慮、故意の自傷行為、自殺行為、企図的過量投与、企図的薬剤誤用、希死念慮を有するうつ病及び故意の中毒に該当する事象。

⁴³⁾ C-SSRS の自殺念慮及び自殺行動の各評価項目で、「Yes」の数がベースラインと比較して一度でも多くなった被験者の割合。なお、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）では C-SSRS が評価された被験者を対象に集計している。

表 39 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）において C-SSRS による評価が悪化した被験者の割合（安全性解析対象集団）

	国際共同第Ⅲ相試験 (031- ■■■ -003 試験)		海外プラセボ対照比較試験 (31- ■■■ -246 試験)		
	二重盲検期		本剤 安定期	二重盲検期	
	本剤群	錠剤群		プラセボ群	本剤群
評価例数	228	227	54	33	118
自殺念慮の悪化	6.1 (14)	6.6 (15)	3.7 (2)	0	3.4 (4)
自殺行動の悪化	2.6 (6)	0.9 (2)	0	0	0.8 (1)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013年2月28日～2014年3月20日、推定曝露人・年: 2538人・年）において、自殺関連有害事象⁴²⁾は11件（自殺念慮7件、自殺既遂2件、故意の自傷行為及び自殺行為各1件）報告されているが、同時期のアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013年2月28日から2014年3月20日、推定曝露人・年（2012年7月17日～2013年7月16日）: 1135114人・年）においては、自殺関連有害事象⁴²⁾は191件（自殺念慮90件、自殺企図35件、自殺既遂28件、企図的薬剤誤用14件、企図的過量投与10件等）報告されていることを説明した。

以上より申請者は、本剤による自殺関連有害事象の発現リスクは、アリピプラゾール経口剤と比較して異なる傾向は認められないと考えることを説明した。

② 敵意・攻撃性関連の有害事象について

申請者は、敵意・攻撃性関連の有害事象⁴⁴⁾は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）では発現が認められなかったこと、海外プラセボ対照比較試験（5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）では、二重盲検期のプラセボ群で攻撃性1例が認められたのみであることを説明した。さらに申請者は、本剤の海外製造販売後安全性情報（集計期間: 2013年2月28日～2014年3月20日、推定曝露人・年: 2538人・年）において、敵意・攻撃性関連の有害事象⁴⁴⁾は9件（攻撃性6件、怒り3件）報告されているが、いずれの事象もアリピプラゾール経口剤の海外製造販売後においても報告されている事象であり、本剤において新たに注意を要する事象が発現する傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤による敵意・攻撃性の発現リスクはアリピプラゾール経口剤と比較して異なる傾向は認められず、統合失調症患者に本剤を投与することにより敵意・攻撃性の発現リスクを増大させる可能性は低く、新たな注意喚起は不要と考えることを説明した。

提出された臨床試験成績及び上記1)～8)を踏まえ機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験）の本剤群において、治験薬との因果関係が否定できない心突然死が1例認められたものの、心血管系³⁷⁾及び心室性不整脈及び心停止関連³⁹⁾の有害事象の発現割合並びに血圧、脈拍数及び心電図パラメータに及ぼす影響について、本剤とアリピプラゾール経口剤で大きな差異は認められなかったこと、その他の有害事象についても、本剤とアリピプラゾール経口剤で発現割合、重症度等に大きな差異は認められなかったことを踏まえると、本剤とアリピプラゾール経口剤の安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低いと考える。ただし機構は、本剤は持効性注射剤であり、一度投与すると直ちに体外へ排出する方法はないことを踏まえると、本剤による治療開始に際しては、予め本剤投与の必要性を十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意する必要がある、添付

⁴⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象。

間欠性爆発性障害、境界性人格障害、近親相姦、好戦的態度、攻撃性、行為障害、殺人、殺人念慮、児童虐待、身体的虐待、身体的暴行、性的虐待、精神病質人格、敵意、怒り、反社会性人格障害、反社会的行動、暴力関連症状

文書においては、アリピプラゾール経口剤における注意喚起に加えて、上記の点を記載し注意喚起する必要があると考える。一方で機構は、提出された臨床試験成績では、錐体外路症状、鎮静、悪性症候群及び精神障害関連の有害事象は、アリピプラゾール錠剤から本剤への切り換え後早期に発現しており、本剤とアリピプラゾール錠剤の薬物動態特性、用法・用量の相違等が安全性に影響を及ぼした可能性は否定できないことから、本剤の開始用量については慎重に検討を行う必要がある（詳細は「(4) 1) 開始用量及び維持用量について」の項参照）、これらの事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き検討すべきと考える。また機構は、アリピプラゾール経口剤での発現状況や事象の重篤性等も考慮すると、体重増加、耐糖能異常、脂質代謝異常、心血管系事象、血中プロラクチン増加、自殺関連有害事象及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況についても、製造販売後調査において引き続き検討すべきと考える。

(3) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

① 臨床的位置付けについて

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

申請者は、統合失調症の治療においては、初発時や急性期での治療だけでなく、維持期における精神症状の悪化及び再燃の予防も重要であり、アドヒアランスが低下した場合又は薬物治療を中止した場合には、再発率、入院のリスク並びに自殺のリスクが増加すること⁴⁵⁾や1年間の治療予後に影響を与える大きな因子の1つがアドヒアランスであること（Schennach R et al, *Psychiatr Serv*, 63: 87-90, 2012）が報告されていることを説明した。そして申請者は、薬物治療のアドヒアランス向上の解決策の1つとして持効性注射剤が使用されており、本邦で承認されている持効性注射剤には、定型抗精神病薬であるハロペリドールデカン酸エステル、フルフェナジンデカン酸エステル及びフルフェナジンエナント酸エステル並びに非定型抗精神病薬であるリスペリドン及びパリペリドンパルミチル酸エステルがあることを説明した。しかしながら申請者は、定型抗精神病薬の持効性注射剤については、錐体外路症状や倦怠感等の副作用の発現頻度が高く、持効性注射剤に関する海外診療ガイドライン（Kane JM et al, *J Clin Psychiatry*, 65: 120-131, 2004）では、非定型抗精神病薬の使用が推奨されており、より利便性と安全性の高い非定型抗精神病薬の持効性注射剤の開発が期待されていることを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■-003 試験）では、アリピプラゾール錠剤により精神症状が安定/維持されている統合失調症患者におけるアリピプラゾール錠剤に対する本剤の非劣性が検証され、安全性についてもアリピプラゾール錠剤と同程度と考えられることから、急激な精神運動興奮等の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者を除き、本剤は統合失調症の維持治療の選択肢の1つになると考えることを説明した。

② アリピプラゾール経口剤以外の抗精神病薬を投与中の患者への投与について

機構は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■-246 試験）では、本剤の有効性及び安全性はアリピプラゾール錠剤で症状が安定している患者においてのみ検討されているが、他の抗精神病薬から切り替えた場合の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■-246 試験）では、アリピプラゾール錠剤で症状が安定している患者を対象に本剤の有効性及び安全性を検討したが、アリピプラゾ

⁴⁵⁾ 三澤史斉, *臨床精神薬理*, 12: 1115-1123, 2009、Valenstein M et al, *Med Care*, 40: 630-639, 2002、Weiden PJ et al, *Psychiatr Serv*, 55: 886-891, 2004、Herings RMC et al, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 12: 423-424, 2003

ール経口剤以外の非定型抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、クエチアピン、パリペリドン及びジプラシドン（本邦未承認））から本剤へ切り替えたときの安全性及び有効性を検討するために外国人統合失調症患者を対象とした非盲検非対照単回投与試験（参考 5.3.3.2-05: 31-■■■-289 試験）⁴⁶⁾ を実施したことを説明した。その上で申請者は、これら 3 試験において投与 28 日後までに認められた有害事象の発現割合は表 40 のとおりであり、海外単回投与試験（参考 5.3.3.2-05: 31-■■■-289 試験）では、国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）と比較して、すべての有害事象の発現割合は高い傾向が認められたが、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、特に発現割合が高い事象は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、アリピプラゾール経口剤以外の抗精神病薬から本剤に切り替えた際の安全性は、アリピプラゾール経口剤から切り替えた際と大きな差異はなく、本剤の臨床使用上問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

表 40 国内外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験、5.3.5.1-02: 31-■■■-246 試験）及び海外単回投与試験（参考 5.3.3.2-05: 31-■■■-289 試験）において投与 28 日後までに発現した有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	国際共同 第Ⅲ相試験 (本剤群)	海外プラセボ 対照比較試験 (本剤安定期)	海外単回 投与試験
評価例数	228	576	60
すべての有害事象	42.1 (96)	33.2 (191)	56.7 (34)
軽度	37.7 (86)	19.1 (110)	50.0 (30)
中等度	3.9 (9)	12.8 (74)	6.7 (4)
高度	0.4 (1)	1.2 (7)	0
主な事象			
注射部位疼痛	14.9 (34)	4.3 (25)	6.7 (4)
注射部位紅斑	5.7 (13)	0	0
注射部位硬結	3.9 (9)	0.2 (1)	0
注射部位腫脹	2.2 (5)	0.3 (2)	0
アカシジア	1.3 (3)	2.1 (12)	3.3 (2)
体重増加	0.9 (2)	2.3 (13)	0
頭痛	0.4 (1)	3.1 (18)	1.7 (1)
不眠症	0.9 (2)	3.0 (17)	5.0 (3)
不安	0.4 (1)	2.6 (15)	0
筋骨格痛	0	0.2 (1)	3.3 (2)
体重減少	0	0.2 (1)	0
関節硬直	0	0	3.3 (2)

発現割合 (%) (発現例数)

また申請者は、切替え時の有効性について、非盲検非対照試験における結果であるものの、海外単回投与試験（参考 5.3.3.2-05: 31-■■■-289 試験）の投与 4 週間における PANSS 総スコアのベースラインからの変化量（平均値 ± 標準偏差（評価例数））は -3.68 ± 8.26 （59 例）であり、他の抗精神病薬投与時から改善傾向が認められたことを説明した。

以上より申請者は、アリピプラゾール経口剤以外の抗精神病薬から本剤に切り替えた際の安全性及び有効性は、アリピプラゾール経口剤から切り替えた際と大きな差異はないと考えることを説明した。

機構は、本剤の効能・効果を「統合失調症」と設定することに特に問題はないと考える。ただし機構は、本剤は持効性注射剤であり、持効性注射剤は精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であること、本剤の有効性は国内外いずれにおいてもアリピプラゾール錠剤で精神症状が安定している患者

⁴⁶⁾ 用法・用量は、本剤 400 mg を単回筋肉内投与すると設定され、本剤投与開始 14 日間は、非定型抗精神病薬を継続して併用投与するが、担当医師の判断により用量は調整可能と設定された。併用期間における各非定型抗精神病薬の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、リスペリドン 2.8 ± 1.2 mg/日（24 例）、クエチアピン 275 ± 212 mg/日（28 例）、ジプラシドン 50.0 ± 11.5 mg/日（5 例）及びオランザピン 13.0 ± 2.4 mg/日（3 例）であった。なお、パリペリドン投与中の患者は組入れられなかった。

においてのみ検討されていること、他の経口抗精神病薬から切り替えた際の有効性及び安全性については、少数例の非盲検非対照試験の結果しか得られていないことを踏まえると、他の経口抗精神病薬等が投与されている患者においては、アリピプラゾール経口剤に切り替えて一定期間投与し、忍容性及び症状の維持を確認した後に本剤の投与を開始するよう推奨すべきと考える。なお、最終的な添付文書における記載内容等については、専門協議における検討を踏まえて判断することとしたい。

(4) 用法・用量について

1) 開始用量及び維持用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01:031-■■■■-003 試験）における本剤の用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内単回投与試験（5.3.3.2-01: 031-■■■■-002 試験）及びアリピプラゾール錠剤の国内反復投与試験（初回承認申請時添付資料 5.3.3.1-4: 031-■■■■-002 試験）成績を基にシミュレーションを用いて検討した結果、本剤 300 及び 400 mg/4 週投与後の血漿中未変化体のトラフ濃度及びその 95%信頼区間は、それぞれ 111 [94.5, 128] 及び 188 [159, 216] ng/mL であり、アリピプラゾール錠剤 6 mg/日投与時のトラフ濃度（46.054 ng/mL）及び 24 mg/日投与時のトラフ濃度（354.040 ng/mL）の範囲内であったことを説明した。その上で申請者は、より高い血漿中未変化体のトラフ濃度を維持できると推定された 400 mg/4 週を国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01:031-■■■■-003 試験）における本剤の開始及び維持用量と設定したことを説明した。ただし申請者は、定常状態に達するまでは、投与回数の増加に伴い血漿中未変化体濃度が増加することから、忍容性に問題がある場合は 300 mg/4 週に減量可能と設定したことを説明した。

機構は、本邦における用法・用量（案）として、開始用量を 400 mg と設定することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）における投与初期（投与 1～28 日目）に認められた有害事象について、精神症状の安定/維持期のアリピプラゾール錠剤の最終投与量別での発現割合は表 41 のとおりであり、精神症状の安定/維持期終了時におけるアリピプラゾール錠剤の最終投与量が 6 mg/日又は 12 mg/日では、錠剤群と比較して本剤群において有害事象全体の発現割合が高い傾向であったものの、最終投与量が 6 mg/日又は 12 mg/日で認められた両群の発現割合の違いは、軽度な事象の発現割合に起因していることから、安全性上大きな問題はないと考えることを説明した。また申請者は、二重盲検期の投与 1～28 日目に認められた高度又は中等度の有害事象の最終投与量別発現状況、重篤な有害事象の最終投与量別発現状況及び投与中止に至った有害事象の最終投与量別発現状況は、いずれも本剤群と錠剤群とで大きな違いはなく安全性及び忍容性に問題となる傾向は認められないこと、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-■■■■-003 試験）の本剤群において投与初期に発現が多かった錐体外路症状³⁰⁾、鎮静³¹⁾、悪性症候群³²⁾及び精神障害³³⁾関連の有害事象の発現割合については、精神症状の安定/維持期終了時のアリピプラゾール錠剤の最終投与量と各関連有害事象の発現割合との間に一定の傾向は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、アリピプラゾール錠剤から本剤 400 mg へ切り替えた際の安全性及び忍容性に大きな問題はなく、本剤の開始用量を 400 mg と設定することは適切と考えることを説明した。

表 41 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験) における投与 1～28 日目のアリピプラゾール錠剤最終投与量別の有害事象の発現割合 (安全性解析対象集団)

	精神症状の安定/維持期終了時におけるアリピプラゾール錠剤の最終投与量							
	6 mg/日		12 mg/日		18 mg/日		24 mg/日	
	本剤群	錠剤群	本剤群	錠剤群	本剤群	錠剤群	本剤群	錠剤群
評価例数	32	27	57	87	66	46	73	67
すべての有害事象	50.0 (16)	22.2 (6)	47.4 (27)	36.8 (32)	36.4 (24)	32.6 (15)	39.7 (29)	41.8 (28)
軽度	46.9 (15)	14.8 (4)	45.6 (26)	34.5 (30)	33.3 (22)	30.4 (14)	31.5 (23)	35.8 (24)
中等度	3.1 (1)	7.4 (2)	1.8 (1)	2.3 (2)	3.0 (2)	2.2 (1)	6.8 (5)	4.5 (3)
高度	0	0	0	0	0	0	1.4 (1)	1.5 (1)
重篤な有害事象	0	3.7 (1)	0	0	0	0	2.7 (2)	3.0 (2)
投与中止に至った有害事象	3.1 (1)	0	0	0	0	0	4.1 (3)	4.5 (3)
錐体外路症状関連の有害事象	9.4 (3)	3.7 (1)	10.5 (6)	2.3 (2)	3.0 (2)	2.2 (1)	6.8 (5)	7.5 (5)
鎮静関連の有害事象	3.1 (1)	0	0	0	3.0 (2)	0	2.7 (2)	1.5 (1)
悪性症候群関連の有害事象	3.1 (1)	3.7 (1)	7.0 (4)	2.3 (2)	4.5 (3)	2.2 (1)	2.7 (2)	4.5 (3)
精神障害関連の有害事象	6.3 (2)	3.7 (1)	1.8 (1)	1.1 (1)	1.5 (1)	6.5 (3)	5.5 (4)	9.0 (6)
発現割合 (%) (発現例数)								

機構は、本邦における用法・用量 (案) として、維持用量を 400 mg/4 週又は 300 mg/4 週と設定することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験) におけるカプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率¹⁷⁾ について、精神症状の安定/維持期におけるアリピプラゾール錠剤の最終投与量別の部分集団解析結果は表 42 のとおりであり、アリピプラゾール錠剤の最終投与量別で非悪化/非再発率¹⁷⁾ が大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

表 42 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-01: 031-■■■-003 試験) におけるアリピプラゾール錠剤最終投与量別のカプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率 (FAS)

		精神症状の安定/維持確認期におけるアリピプラゾール錠剤の最終投与量			
		6 mg/日	12 mg/日	18 mg/日	24 mg/日
非悪化/非再発率 (%)	本剤群	96.6 ± 3.4 (32)	98.1 ± 1.9 (57)	93.8 ± 3.0 (66)	92.8 ± 3.1 (73)
	錠剤群	94.7 ± 5.1 (27)	97.5 ± 1.8 (87)	93.0 ± 3.9 (46)	92.0 ± 3.5 (67)
群間差 [95%信頼区間]		1.8 [-10.2,13.9]	0.6 [-4.4,5.6]	0.8 [-8.8,10.4]	0.8 [-8.4,9.9]

非悪化/非再発率 ± 標準誤差 (評価例数)

なお申請者は、本邦におけるアリピプラゾール経口剤の最大用量は 30 mg/日であるが、海外アリピプラゾール錠剤対照比較試験 (参考 5.3.5.1-03: 31-■■■-247 試験)⁴⁷⁾ におけるカプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の悪化/再発率⁴⁸⁾ について、錠剤安定期におけるアリピプラゾール錠剤の最終投与量別の部分集団解析結果は表 43 のとおりであり、本剤 H 群の本剤 L 群に対する群間差はアリピプラゾール錠剤の最終投与量が 30 mg/日の集団とその他の集団で大きく異ならなかったことを説明した。

47) 外国人統合失調症患者を対象としたアリピプラゾール錠剤対照無作為化二重盲検比較試験。錠剤安定期では、アリピプラゾール錠剤 10～30 mg/日を 8～28 週間経口投与すると設定され、症状が安定した患者のみ二重盲検期に移行すると設定された。二重盲検期では、本剤 400 若しくは 300 mg (本剤 H 群) 又は本剤 50 若しくは 25 mg (本剤 L 群) を 4 週間に 1 回筋肉内投与又はアリピプラゾール錠剤 10～30 mg/日 (錠剤群) を経口投与すると設定され、観察期間は 38 週間と設定された。なお、本剤 L 群は、有効性が期待できない用量として設定された。

48) 以下①～④のいずれかに該当した場合、精神症状の悪化/再発と定義された。

① CGI-I が 5 (軽度悪化) 以上であり、かつ下記の A 又は B のいずれかの条件を満たした場合

A) PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のいずれかのスコアが 4 (中等度) より大きくなり、更にその項目のスコアが無作為割付け時から 2 以上増加した場合

B) PANSS の下位項目である「概念の統合障害 (P2)」、「幻覚による行動 (P3)」、「猜疑心/迫害感 (P6)」、「異常な思考内容 (G9)」のいずれかのスコアが 5 (やや重度) 以上、更にこの 4 項目の合計スコアが無作為割付け時から 4 以上増加した場合

② 精神症状の悪化により入院した場合 (心理社会的治療のための入院を除く)

③ CGI-SS の Part 1 が 4 (高度) 又は 5 (自殺を試みた)、Part 2 が 6 (中等度悪化) 又は 7 (高度悪化) の場合

④ 臨床的に重大な自傷、他害、又は器物破損を引き起こす暴力行為が認められた場合

表 43 海外アリピプラゾール錠剤対照比較試験（参考 5.3.5.1-03: 31-247 試験）におけるアリピプラゾール錠剤最終投与量別のカプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の悪化/再発率（FAS）

		錠剤安定期におけるアリピプラゾール錠剤の最終投与量		
		10 及び 15 mg/日	20 及び 25 mg/日	30 mg/日
非悪化/非再発率 (%)	本剤 H 群	6.0 ± 2.4 (108)	5.7 ± 2.5 (92)	11.1 ± 4.0 (65)
	本剤 L 群	18.9 ± 5.2 (67)	24.7 ± 9.0 (31)	25.0 ± 8.3 (33)
	錠剤群	4.7 ± 2.1 (115)	13.4 ± 4.0 (81)	6.3 ± 3.0 (70)
本剤 H 群の群間差 [95%信頼区間]	本剤 L 群に対する差	-13.0 [-24.1, -1.8]	-19.0 [-37.3, -0.7]	-13.9 [-31.8, 4.0]
	錠剤群に対する差	1.3 [-4.9, 7.4]	-7.7 [-16.9, 1.5]	4.8 [-4.9, 14.6]

悪化/再発率 ± 標準誤差（評価例数）

以上より申請者は、本剤投与前のアリピプラゾール経口剤の投与量によらず、本剤 400 又は 300 mg/4 週により効果の持続性は期待できると考えられ、また、本剤 400 又は 300 mg/4 週の安全性はアリピプラゾール経口剤と大きな差異はないと考えられること（「(2) 本剤の安全性について」の項参照）から、維持用量を 400 mg/4 週と設定し、安全性・忍容性に問題がある場合は 300 mg/4 週に減量可能と設定することは適切と考えることを説明した。

2) 本剤初回投与時のアリピプラゾール経口剤の併用について

機構は、本剤の初回投与時にアリピプラゾール経口剤を併用する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の初回投与後は徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、本剤のみの投与では、本剤への切り替え後早期に精神症状が悪化・再発する懸念があったため、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-247-003 試験）では、本剤の投与開始後 14 日間はアリピプラゾール錠剤を併用投与することを規定した（「<提出された資料の概略> (2) 1 国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）ことを説明した。その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-247-003 試験）における PANSS 合計スコアの変化量は表 44 のとおりであり、本剤群の投与 2 及び 4 週後における PANSS 合計スコアの変化量は増加（悪化）することなく、その後も投与 52 週後まで本剤の有効性は維持されたことを説明した。

表 44 国際共同第Ⅲ相試験（5.3.5.1-01: 031-247-003 試験）における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（FAS、LOCF）

		本剤群	錠剤群	群間差 [95%信頼区間] ^{b)}
評価例数		228	227	
ベースライン		54.4 ± 0.8	53.3 ± 0.8	-
ベースラインからの変化量	投与 2 週後	-1.0 ± 0.3	-1.2 ± 0.3 ^{a)}	0.2 [-0.6, 1.0]
	投与 4 週後	-0.7 ± 0.4	-1.5 ± 0.5	0.8 [-0.4, 2.1]
	投与 26 週後	-1.9 ± 0.7	-2.2 ± 0.7	0.3 [-1.7, 2.3]
	投与 52 週後	-2.3 ± 0.8	-2.7 ± 0.8	0.4 [-1.8, 2.5]

平均値 ± 標準誤差

a) 投与 2 週後のデータがない 1 例については解析対象から除外されている

b) 投与群を要因とし、ベースライン時の値を共変量とした共分散分析モデルに基づき算出

以上より申請者は、本剤の投与後 14 日間は、アリピプラゾール経口剤を併用することにより、精神症状を悪化・再発させることなく本剤の治療に移行できると考えることを説明した。なお申請者は、本剤の投与後 14 日間を目途に経口抗精神病薬を併用することについては、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に記載し、注意喚起することを説明した。

機構は、アリピプラゾール錠剤から本剤への切替え後早期に錐体外路症状、鎮静、悪性症候群及び精神障害関連の有害事象が多く発現する傾向が認められたものの、ほとんどの事象は軽度又は中等度であり、重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現状況については錠剤群と大きな差異は認められ

なかったこと、本剤 400 mg で投与開始し、投与開始後 14 日間アリピプラゾール錠剤を併用投与したときに効果の持続性が確認されていることを踏まえると、開始用量を 400 mg と設定し、投与開始後 14 日間を目処にアリピプラゾール経口剤を併用投与するよう規定することは可能と考える。ただし機構は、投与初期にこれらの有害事象が多く発現する傾向が認められたことについては、医療現場に適切に情報提供し、投与初期は有害事象の発現に十分注意するよう注意喚起することが適切と考える。また機構は、提示された臨床試験成績を踏まえると、維持用量を 400 mg/4 週と設定し、安全性・忍容性に問題がある場合は 300 mg/4 週に減量可能と設定することに大きな問題はないと考える。そして機構は、本剤の投与部位について、臨床試験での投与部位は臀部筋に限定されていたことから、現時点では、本剤の投与部位は臀部筋肉内と設定することが適切と考える。なお、最終的な本剤の用法・用量及び注意喚起の適切性については、専門協議における検討も踏まえて判断することとしたい。

(5) 製造販売後の検討事項について

機構は、提示された本剤の臨床試験成績に加え、アリピプラゾール経口剤における臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報及び非臨床試験成績等も踏まえ、製造販売後調査においては、錐体外路症状、悪性症候群、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、低血糖、自殺行動・自殺念慮、麻痺性イレウス、アナフィラキシー、無顆粒球症・白血球減少、肺塞栓症・深部静脈血栓症、痙攣及び肝機能障害に関連する有害事象の発現状況について検討する必要があると考える。さらに機構は、製造販売後調査においては、患者背景（年齢、性別、体重、BMI、ベースラインの PANSS 合計スコア、初発年齢及び罹病期間、病型等）及び併用薬が有効性及び安全性に及ぼす影響並びに鎮静、精神障害、体重増加、脂質代謝異常、心血管系事象、血中プロラクチン値増加、敵意・攻撃性及び注射部位反応関連の有害事象の発現状況についても併せて検討すべきと考える。なお、申請者からは目標症例数 500 例、観察期間 1 年の特定使用成績調査を実施予定であることが説明されているが、最終的な製造販売後における対応の適切性については、専門協議における検討も踏まえて判断することとしたい。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2-02、5.3.5.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の統合失調症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、アリピプラゾール経口剤で症状が安定している統合失調症患者に対し、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。なお、本剤の臨床的位置付けに関する注意喚起並びに用法・用量及び用法・用量に関連する注意喚起の適切性等について

は、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 1 月 23 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg、同持続性水懸筋注用 400 mg ② エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg シリンジ、同持続性水懸筋注用 400 mg シリンジ
[一 般 名]	アリピプラゾール水和物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 1 月 15 日

II. 審査内容

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

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

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

他の経口抗精神病薬等が投与されている患者においては、アリピプラゾール経口剤に切り替えて一定期間投与し、忍容性及び症状の維持を確認した後に本剤の投与を開始するよう推奨すべきとの機構の考え方は専門協議において支持された。さらに専門委員からは、本剤と同様に持続性筋注製剤であるパリペリドンパルミチン酸エステル（ゼプリオン水懸筋注シリンジ）において、製造販売開始直後に死亡例が報告され安全性速報（平成 26 年 4 月 17 日付 14-01 号）が発出されたことも踏まえ、本剤の承認に際しては安全性が確保されるよう十分に配慮すべきとの意見も示された。以上を踏まえ機構は、本剤の投与が必要かつ適切と考えられる患者に本剤が投与されるように、添付文書の重要な基本的注意の項に以下のとおり記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は持続性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。また、一度投与すると直ちに薬物を体外に排除する方法がないため、予め本剤投与の必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意すること。
- (2) 過去にアリピプラゾールによる治療の経験がない場合には、まず経口アリピプラゾール製剤を投与し、忍容性を確認した後、本剤を投与すること。
- (3) 現在、経口アリピプラゾール製剤以外の抗精神病薬を使用している患者では、経口アリピプラゾ

ール製剤に切り替え、症状が安定した後に本剤を投与することが望ましい。

(2) 用法・用量について

開始用量を 400 mg と設定し、本剤投与開始後 14 日間を目処にアリピプラゾール経口剤を併用投与するよう規定することは可能との機構の考え方は専門協議において支持された。さらに専門委員より、併用するアリピプラゾール経口剤の推奨用量については、添付文書で明記すべきとの意見が出された。以上を踏まえ機構は、用法・用量を以下のとおり記載整備するとともに、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下のとおり記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に依りて 1 回量 300 mg に減量すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(2) 本剤は、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は 2 週間を目処に、以下の投与量を参考に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するなどの適切な治療を行うこと。

切替え前の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量	切替え後の 経口アリピプラゾール 製剤の投与量 (2 週間)
6~15 mg/日	6 mg/日
18~24 mg/日	12 mg/日
30 mg/日	15 mg/日

(3) CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP2D6 阻害剤との併用について

本剤と CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP2D6 阻害剤を併用する際は、本剤の減量の必要性を明確に注意喚起する必要があるとの機構の考え方についても専門協議において支持されたことから、機構は、CYP3A4 阻害剤及び/又は CYP2D6 阻害剤併用時に本剤の用量を減量する場合に推奨される用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を含む統合失調症患者を対象とした本剤の母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-01) に基づき、CYP2D6 EM 型に対して本剤 300 mg と強い CYP3A4 阻害剤又は強い CYP2D6 阻害剤を併用したとき及び本剤 200 mg と強い CYP3A4 阻害剤及び強い CYP2D6 阻害剤を併用したときの血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果は、それぞれ図 5 のとおりであり、本剤 400 mg 単独投与時と同程度の血漿中未変化体濃度推移であったことを説明した。また申請者は、CYP2D6 EM 型に対して本剤 200 mg と強い CYP3A4 阻害剤又は強い CYP2D6 阻害剤を併用したとき及び本剤 160 mg と強い CYP3A4 阻害剤及び強い CYP2D6 阻害剤を併用したときの血漿中未変化体濃度をシミュレーションした結果は、それぞれ図 6 のとおりであり、本剤 300 mg 単独投与時と同程度の血漿中未変化体濃度推移であったことを説明した。

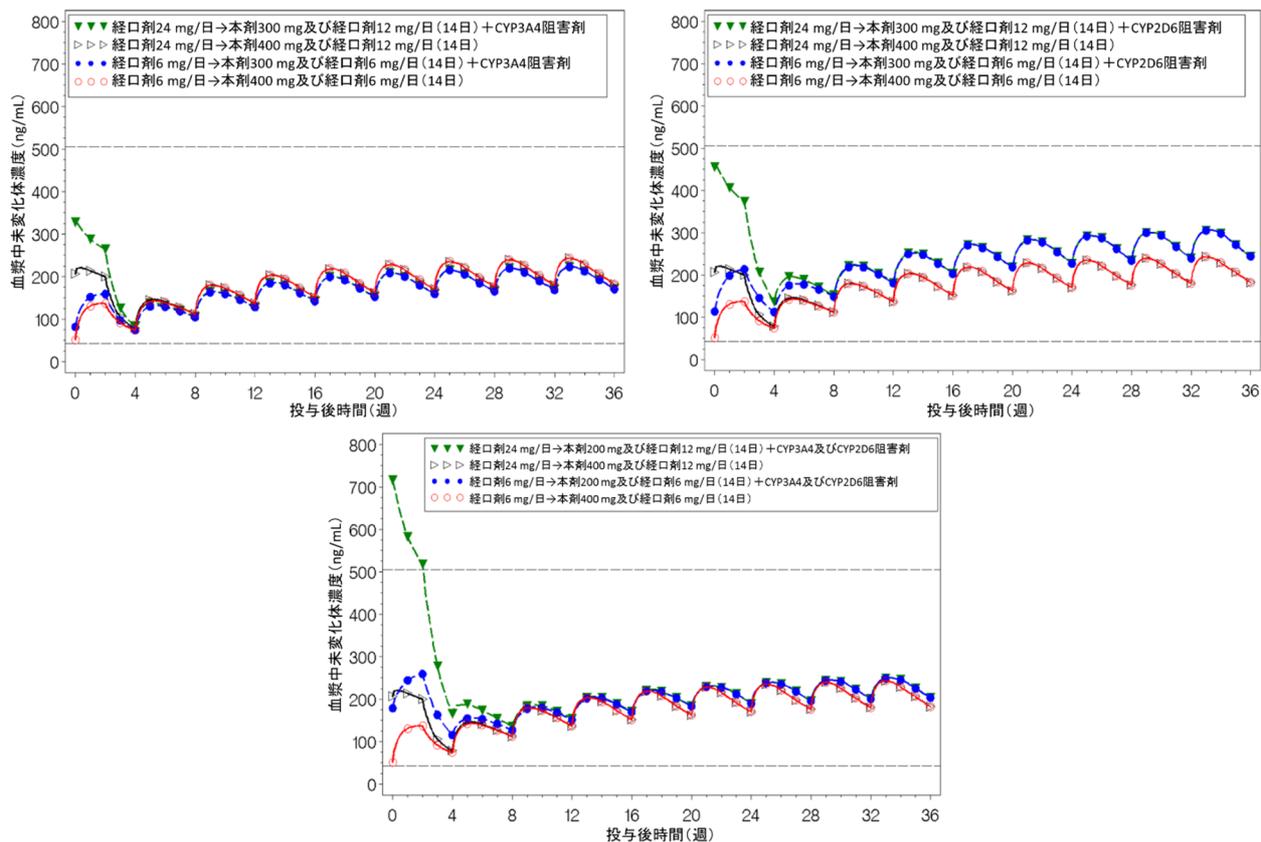


図5 アリピプラズール経口剤投与中の日本人 CYP2D6 EM 型に本剤 400、300 又は 200 mg を投与したときの血漿中未変化体濃度のシミュレーション

(左上: 強い CYP3A4 阻害剤併用時、右上: 強い CYP2D6 阻害剤併用時、下: 強い CYP3A4 阻害剤及び強い CYP2D6 阻害剤併用時、いずれも本剤投与開始 14 日間アリピプラズール経口剤を併用、阻害剤は本剤投与 14 日前からシミュレーション終了時まで併用)

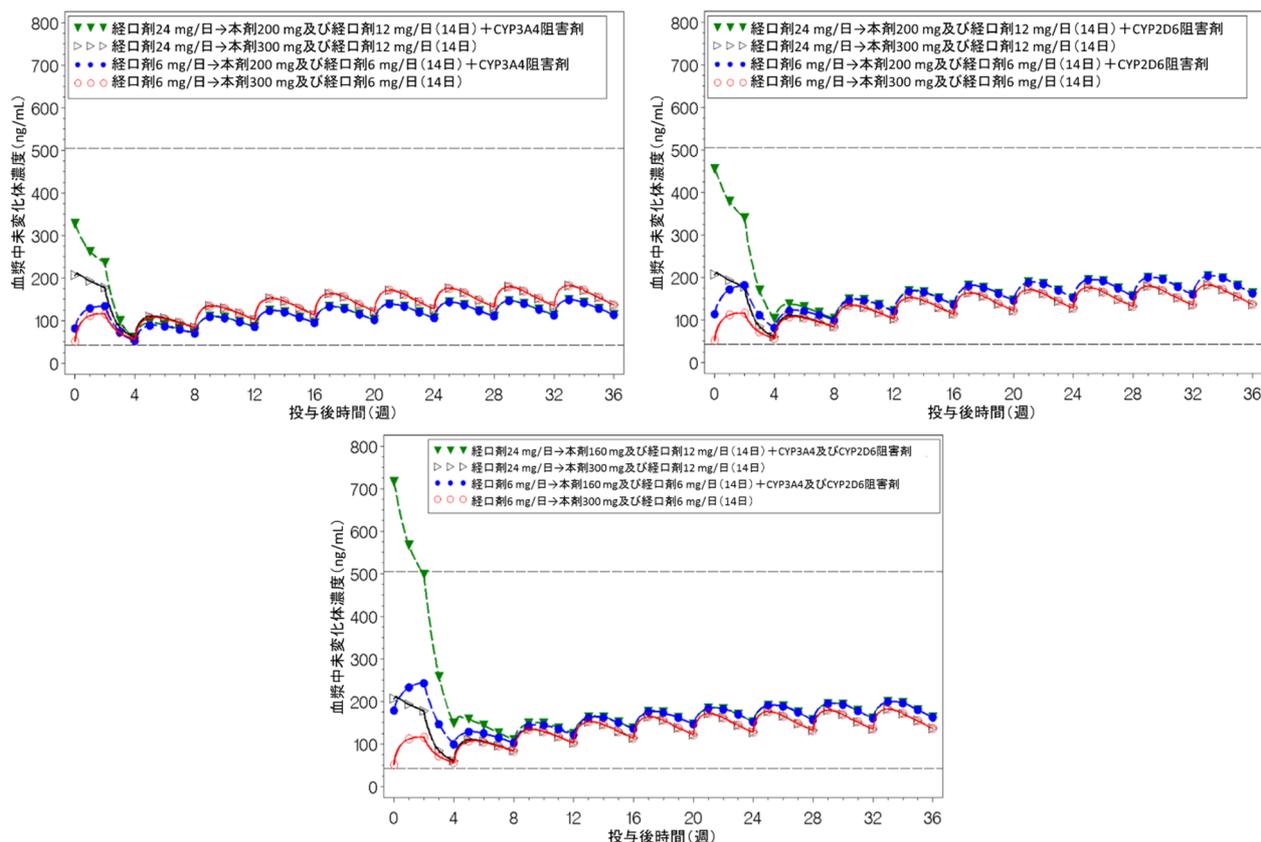


図6 アリピプラゾール経口剤投与中の日本人 CYP2D6 EM型に本剤 300、200 又は 160 mg を投与したときの血漿中未変化体濃度のシミュレーション

(左上: 強いCYP3A4 阻害剤併用時、右上: 強いCYP2D6 阻害剤併用時、下: 強いCYP3A4 阻害剤及び強いCYP2D6 阻害剤併用時、いずれも本剤投与開始14日間はアリピプラゾール経口剤を併用、阻害剤は本剤投与14日前からシミュレーション終了時まで併用)

機構は、提示されたシミュレーション結果を踏まえ、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下のとおり記載し、本剤と CYP2D6 阻害剤及び/又は CYP3A4 阻害剤を併用する際は本剤の減量を考慮するよう注意喚起するとともに、減量する際に推奨される用量を明記するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

【バイアル製剤】

(4) 本剤と CYP2D6 阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び/又は CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮すること。

	減量後の本剤の用量
本剤 400 mg 単剤投与に相当する用量	
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	300 mg
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤をいずれも併用する場合	200 mg
本剤 300 mg 単剤投与に相当する用量	
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	200 mg
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤をいずれも併用する場合	160 mg

【プレフィルドシリンジ製剤】

(4) 本剤と CYP2D6 阻害剤（キニジン、パロキセチン等）及び/又は CYP3A4 阻害剤（イトラコナゾール

ル、クラリスロマイシン等)を併用する場合には、本剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあるため、以下の表を参考に減量等を考慮すること。なお、本剤はプレフィルドシリンジ製剤であり、300 mgを下回る用量は投与できないことから、300 mg未満に減量する必要がある場合は、バイアル製剤を用いること。

	減量後の本剤の用量
本剤 400 mg 単剤投与に相当する用量	
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	300 mg
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤をいずれも併用する場合	200 mg
本剤 300 mg 単剤投与に相当する用量	
CYP2D6 阻害剤又は CYP3A4 阻害剤のいずれかを併用する場合	200 mg
CYP2D6 阻害剤及び CYP3A4 阻害剤をいずれも併用する場合	160 mg

(4) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) として、表 45 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 45 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 悪性症候群 錐体外路症状 麻痺性イレウス アナフィラキシー 横紋筋融解症 高血糖、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡 低血糖 痙攣 無顆粒球症、白血球減少 肺塞栓症、深部静脈血栓症 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> 自殺行動、自殺念慮 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表 46 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成、配布 患者向け資材の作成、配布 市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。申請者は、統合失調症患者を対象として、表 47 に示す使用成績調査を実施することを説明した。

表 47 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤が投与された統合失調症患者を対象に、1年間の観察を行い、製造販売後の使用実態下における安全性、有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	統合失調症患者
観察期間	1年間
予定症例数	920例（登録症例数として1200例）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、合併症、既往歴、糖尿病家族歴、自殺企図歴、発症年月、発症回数、病型等） ・本剤の投与状況（投与量、投与部位等） ・抗精神病薬の投与状況 ・有害事象の発現状況 ・臨床検査値（バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、心電図所見等） ・CGI-I、CGI-S、機能の全体的評定尺度、患者満足度

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

(5) 審査期間の延長について

本剤については、予定されていた GMP 実地調査時期までにプロセスバリデーション（以下、「PV」）が終了しておらず、その後に実施された PV においても 1 ロットに逸脱が認められたことから、再 PV が必要となり、審査期間が延長した。

III. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 5	150 mg/kg	100 mg/kg
16	13	一次吸収の 2-コンパートメント線形モデル	1 次吸収の線形 2-コンパートメントモデル
16	29	筋肉内投与時の吸収定数に対して	本剤の筋肉内投与時の吸収速度定数に対して
17	図 1	国内及び海外反復投与試験	国内及び海外単回投与試験
32	10	表 19 のとおり	表 20 のとおり
48	15	24 mg/日投与時のトラフ濃度 (354.040 ng/mL) の	24 mg/日投与時の C _{max} 濃度 (354.040 ng/mL) の
50	表 43	非悪化/非再発率	悪化/再発率

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新投与経路医薬品であることから再審査期間は 6 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	統合失調症
[用法・用量]	通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 回 400 mg を 4 週に 1 回臀部筋肉内に投与する。なお、症状、忍容性に依じて 1 回量 300 mg に減量すること。
[承認条件]	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。