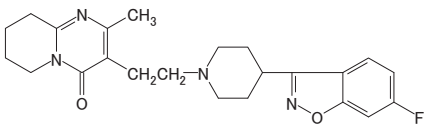
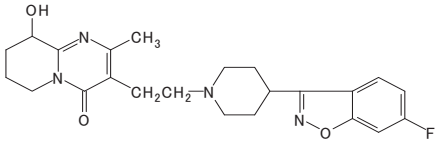
目次

2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能・効果 4
2.5.1.2 開発の科学的根拠 4
2.5.1.3 臨床開発経緯 6
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 11
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 13
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.2 内因性要因 17
2.5.3.3 外因性要因 20
2.5.3.4 薬物動態と薬力学の相関 20
2.5.3.5 臨床薬理に関する結論 20
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 試験対象集団 23
2.5.4.2 試験デザイン，用法・用量及び有効性の評価項目 24
2.5.4.3 統計学的手法 26
2.5.4.4 有効性の結果の比較 27
2.5.4.5 有効性の結論 35
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度 38
2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法 39
2.5.5.3 有害事象 39
2.5.5.4 器官別又は症候群別の有害事象 41
2.5.5.5 他の安全性評価項目 43
2.5.5.6 投与量，投与期間と有害事象との関連性 44
2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性 44
2.5.5.8 世界における市販後使用経験 45
2.5.5.9 安全性の結論 46
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 47
2.5.6.1 ベネフィット 47
2.5.6.2 リスク 48
2.5.6.3 結論 49
2.5.7 参考文献 51

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
リスペリドン	risperidone		主薬
9-OH-リスペリドン	9-hydorxy-risperidone		代謝物

略号又は略称	名称及び内容
AAP	米国小児科学会（American Academy of Pediatrics）
ABC	異常行動チェックリスト（aberrant behavior checklist）
ABC-J	異常行動チェックリスト日本語版（aberrant behavior checklist-Japanese version）
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
AUC_{∞}	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time）
AUC_{last}	0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time）
AUC_{τ}	投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval）
$AUC_{\tau,ss}$	定常状態における投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval at steady-state）
BMI	体格指数（body mass index）
C-GAS	全体的評定尺度（子供版）（children's global assessment scale）
CGI-C	臨床全般印象度の変化（clinical global impression - change）
CGI-S	臨床全般印象度（重症度）（clinical global impression - severity）
CI	信頼区間（confidence interval）
CL/F	血管外投与後のみかけの全身クリアランス（apparent total body clearance after extravascular administration）
CL_{NR}	腎外（代謝）クリアランス（non-renal clearance）
CL_R	腎クリアランス（renal clearance）
C_{max}	最高血漿中濃度（maximum plasma concentration）
$C_{max,ss}$	定常状態における最高血漿中濃度（maximum plasma concentration at steady-state）
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CYP	チトクローム P450（cytochrome P450）
DBD	破壊的行動障害（disruptive behavioral disorders）
DSM	精神疾患の診断・統計マニュアル（diagnostic and statistical manual of mental disorders）
DSM-III-R	精神疾患の診断・統計マニュアル第 3 版改訂版（diagnostic and statistical

略号又は略称	名称及び内容
	manual of mental disorders, third edition-revised）
DSM-IV	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition）
DSM-IV-TR	精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition - text revision）
DSM-5	精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition）
FAS	最大の解析対象集団（full analysis set）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
IQ	知能指数（intelligence quotient）
ITT	intent-to-treat
LOCF	last observation carried forward
MedDRA/J	医薬品規制用語集 日本語版（medical dictionary for regulatory activities/Japanese version）
OD 錠	口腔内崩壊錠（orally-disintegrating table）
PDD	広汎性発達障害（pervasive developmental disorders）
POP-PK	母集団薬物動態（population pharmacokinetics）
PSQ	parent satisfaction questionnaire
PSUR	periodic safety update report
QTcLD	線形回帰に基づく補正法による QT 補正間隔（linear-derived QT interval correction formula）
RIS	リスペリドン（risperidone）
SD	標準偏差（standard deviation）
TEACCH	treatment and education of autistic and related communication-handicapped children
$t_{1/2}$	消失半減期（elimination half-life）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（time to reach the maximum plasma concentration）

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　臨床薬理学的分類及び申請効能・効果

2.5.1.1.1　臨床薬理学的分類

リスペリドン（リスパダール®）は，強力なセロトニン 5-HT_{2A}受容体遮断作用とドパミン D_2受容体遮断作用を併せ持つベンズイソオキサゾール誘導体である。また，アドレナリン α_1受容体に対する拮抗作用も有し，作用は弱いもののヒスタミン H_1受容体及びアドレナリン α_2受容体に対する拮抗作用も示す。リスペリドン経口剤は，国際的には 1992 年に初めて承認され，現在では世界 100 カ国以上で成人患者を対象とした統合失調症及びその他の精神病性障害の治療薬として承認されており，国によっては成人及び／又は小児集団において他の適応症（双極性障害の躁状態，認知症の行動・心理症状，行為障害における攻撃性，自閉性障害に伴う易刺激性）で追加承認を取得している。本邦では，1996 年に成人患者を対象とした統合失調症の治療薬として承認されている。長期使用を含む豊富な臨床使用経験から，リスペリドンは有効かつ忍容性良好な非定型抗精神病薬であることが示されている。

2.5.1.1.2　申請効能・効果

申請効能・効果は「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」である。

2.5.1.2　開発の科学的根拠

2.5.1.2.1　自閉性障害／自閉スペクトラム症の診断

<u>自閉性障害</u>

本邦でも活用されている精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版改訂版（diagnostic and statistical manual of mental disorders fourth edition - text revision，DSM-IV-TR）によると，発達障害の一種である広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorders，PDD）の診断カテゴリーのサブカテゴリーとして，自閉性障害，レット障害，小児期崩壊性障害，アスペルガー障害，及び特定不能の PDD の 5 疾患が含まれる[1)]。このうち自閉性障害は，三つの中核症状とされる①対人相互反応における質的な障害，②コミュニケーションの質的な障害，③行動，興味及び活動の限定された反復的で常同的な様式を基準に診断される[1)]。これらの中核症状のうち少なくとも一つは 3 歳以前に発現し，それ以降になると三つの中核症状すべてが典型的に認められる[2)]。自閉性障害には中核症状以外にも易刺激性等の周辺症状があり，易刺激性の具体的な症状として自傷行為や攻撃性等が挙げられる[3)]。自閉性障害の症状は生涯を通じて存続するため，幼児期から成人期に至るまでライフステージに沿った支援が必要である[4)]。

2006 年に報告された名古屋市西部地域療育センターで約 14,000 人の 6～8 歳児を対象に実施された患者調査によると，自閉性障害の有病率は 0.6%であった[2)]。自閉性障害の発病は男性に多いことが知られており，その発生頻度は女性の約 4 倍である[2)]。

自閉スペクトラム症

2013 年 5 月に改訂された精神疾患の診断・統計マニュアル第 5 版（diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition，DSM-5）では，DSM-IV-TR で PDD の下位カテゴリーであった自閉性障害，アスペルガー障害及び特定不能の PDD を，質的に異なる独立した障害単位であることを支持するエビデンスがないことから，自閉スペクトラム症として統一された。なお，DSM-IV-TR で PDD の下位カテゴリーであったレット障害については，遺伝子レベルで病因が同定され，必ずしも全症例に自閉的行動がみられるわけではないことから，自閉スペクトラム症に合致する症状を有するレット障害のみを「特定の遺伝的病態と関連する」という特定用語を付けた上で自閉スペクトラム症と診断する。また，広汎な領域にわたって退行する小児期崩壊性障害は，独立した神経学的病態である可能性はあるものの，症例数が少ないことや退行現象自体のバリエーションが大きく，確立しにくいことから，カテゴリーとしては自閉スペクトラム症から削除された [5)] 。

自閉性障害の三つの中核症状（対人，コミュニケーション及び限局的反復行動）は，自閉スペクトラム症では二つ（対人コミュニケーション及び限局的反復行動）に統合された。自閉スペクトラム症の診断には，対人コミュニケーション領域のうち，対人-情緒的な相互性の障害，非言語的コミュニケーションの障害，発達水準に相応した仲間関係を築くことの障害の 3 項目すべてに合致し，かつ限局的反復行動のうち，常同反復的な言語・運動・物の使用，儀式的パターン，限局的で固着した興味，感覚反応の亢進/低下の 4 項目中少なくとも 2 項目を満たす必要がある [5)] 。周辺症状である易刺激性や類似する攻撃的な行動は，自閉性障害と同様に DSM-IV-TR におけるアスペルガー傷害や小児期崩壊性障害でも認められることから，自閉スペクトラム症でも同様な薬物療法が必要と考えられる。

2012 年に報告された横浜市西部地域療育センターで約 4,700 人の 0～5 歳児を対象に実施された患者調査によると，自閉スペクトラム症の有病率は約 3～4%であった [6)] 。

2.5.1.2.2　自閉スペクトラム症の治療

自閉スペクトラム症の治療には，TEACCH（treatment and education of autistic and related communication-handicapped children）等の非薬物治療と薬物治療がある。

TEACCH は包括的治療プログラムであり，「毎日のスケジュールを提示する」，「視覚的にわかりやすくする」，「積極的生産的日課を設定する」などの要素に基づいて，患者に何が求められているかを理解しやすくすることに重点をおいている。TEACCH によって，患者の見通しが立ち，主体性をもって自ら行動しやすい状況を作ることができる [2)] 。

薬物治療については，自閉スペクトラム症の中核症状を確実に改善させることはできないが，周辺症状は薬物治療の対象となる [7)] 。米国でリスペリドンは「自閉性障害に伴う易刺激性」の適応を取得し，米国小児科学会（American Academy of Pediatrics，AAP）ガイドラインで自閉性障害に対する標準的な治療法と位置づけられており，易刺激性に関連した自傷行為や攻撃性等に対して有効とされている [8)] 。一方，本邦では，自閉スペクトラム症に関連した適応で製造販売承認されている薬剤は，第一世代の抗精神病薬であるピモジドのみであり，リスペリドンをはじめとした第二世代の抗精神病薬，並びにその他の薬剤は適応外で使用されているのが現状である [7)] 。

2.5.1.3 臨床開発経緯

2.5.1.3.1 海外での臨床開発

海外におけるリスペリドンの小児領域での適応追加の開発は，当初，行為障害関連及び自閉性障害関連の両適応での承認取得を目的として進められた。その後，各国規制当局との協議により，米国では 2006 年に「自閉性障害に伴う易刺激性」，欧州では 2008 年に「行為障害における攻撃性」に対する適応をそれぞれ取得している。本邦では，米国と同様の「自閉性障害に伴う易刺激性」の適応取得を目的に開発したため，以下に米国の臨床開発経緯を示す。

(1) 主要な海外第 III 相試験

精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition，DSM-IV）の基準により自閉性障害と診断された小児及び青年に対してリスペリドンを可変用量で投与したときの有効性は，2 つの主要な二重盲検プラセボ対照試験である RIS-USA-150 試験（Part 1）及び RIS-CAN-23 試験により検証した。

RIS-USA-150 試験は Part 1 から Part 3 で構成されており，Part 1 は，自閉性障害の小児及び青年（5～17 歳 2 カ月）を対象としてリスペリドンの有効性及び安全性を検討した 8 週間のランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量試験であった。投与量は，体重に応じて 0.5 から 3.5 mg/day の範囲であった。当該試験は，米国国立精神衛生研究所の助成を受けて，Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network グループが実施した。

RIS-CAN-23 試験は，自閉性障害又はその他の PDD の小児（5～12 歳）を対象としてリスペリドンの有効性及び安全性を検討した 8 週間のランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量試験であった。投与量は，0.01 から 0.06 mg/kg/day の範囲であった。当該試験は，Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (現 Janssen Research & Development, L.L.C.) がスポンサーとなって，カナダの Janssen-Ortho 社が実施した。

両試験ともに，有効性の主要評価項目である異常行動チェックリスト（Aberrant Behavior Checklist，ABC）の易刺激性サブスケールスコアのベースラインから最終評価時の変化量で，リスペリドンはプラセボに比べて統計学的に有意な改善を示した。また，最終評価時の臨床全般印象度の変化（Clinical Global Impression-Change，CGI-C）でも，リスペリドンはプラセボに比べてレスポンダー（「大幅な改善」又は「中程度の改善」の被験者）の割合が統計学的に有意に高かった。

(2) 海外長期投与試験及び再燃防止試験

RIS-USA-150 試験の Part 2 は，Part 1 でリスペリドンによりレスポンスが得られた被験者を対象に非盲検の 4 カ月間継続投与試験として実施した。Part 2 は Part 1 で検証された治療効果が安定したものであるかを確認することが目的であった。また，Part 2 に引き続き，リスペリドン投与下で有意な改善を示していた被験者を対象に 8 週間のランダム化中止試験として Part 3 を実施し，リスペリドンの継続治療を受けた被験者をプラセボ群とリスペリドン群にランダムに割り付け，継続治療と治療中止の再燃率を比較した。

Part 2 では，Part 1 で認められたリスペリドンの治療効果が試験期間を通じて持続されることが示された。Part 3 では，プラセボ群に比べてリスペリドン群の再燃率は低く，リスペリドンの継続使用が再燃の防止に有用であることが示された。

自閉性障害を有する小児及び青年に対してリスペリドンを可変用量で投与したときの安全性は，上記の RIS-USA-150 試験及び RIS-CAN-23 試験を含む臨床試験 17 試験により確認されている。これらの試験の内訳は，主に自閉性障害の小児及び青年を対象とした試験が 5 試験（RIS-USA-150［Part 1］，RIS-USA-150［Part 2 及び Part 3］，RIS-CAN-23，RIS-BEL-22，RIS-BEL-21），破壊的行動障害（Disruptive Behavior Disorders，DBD）又はその他の PDD を有する小児及び青年を対象とした試験が 11 試験（RIS-CAN-19，RIS-USA-93，RIS-NED-9，RIS-BEL-24，RIS-CAN-20，RIS-USA-97，RIS-INT-41，RIS-INT-70，RIS-HUN-4，RIS-INT-79 及び RIS-INT-84），精神及び行動障害を有する小児及び青年を対象とした試験が 1 試験（RIS-USA-160）である。これらの試験結果を踏まえ，米国では 2006 年に「自閉性障害に伴う易刺激性」に対する適応を取得した。ただし，米国食品医薬品局（Food and Drug Administration，FDA）からの承認条件として第 IV 相試験の追加実施要請があったことから，当該要請を踏まえた第 IV 相試験として RIS-AUT-4002 試験を実施した。RIS-AUT-4002 試験の二重盲検期では，FDA との協議内容を踏まえ，小児及び青年の自閉性障害患者に対して低用量（体重に応じて 0.125 mg/day 又は 0.175 mg/day）のリスペリドンを固定用量で投与したときの有効性及び安全性を評価した。また，空腹時血糖，空腹時インスリン及びインスリン抵抗性に対するリスペリドンの影響も併せて評価した。 RIS-AUT-4002 試験の結果，有効性の主要評価項目（ABC の易刺激性サブスケールスコアのベースラインから最終評価時の変化量）で，高用量リスペリドン（体重に応じて 1.25 mg/day 又は 1.75 mg/day）はプラセボに対して統計学的に有意な改善を示したが，低用量リスペリドンはプラセボに対する優越性を示すことはできなかった。空腹時血糖等を含む安全性の結果は，リスペリドンの既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.5.1.3.2 国内での臨床開発

本邦でリスペリドンは自閉性障害に対し広く適応外使用がなされていること及び海外では既に「自閉性障害に伴う易刺激性」又は「行為障害における攻撃性」の適応症を有することを鑑み，日本小児心身医学会及び日本小児神経学会から，リスペリドンの小児における自閉性障害と DBD に対する開発の要望書が厚生労働省に提出された。その後，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」により検討された結果，医療上の必要性が高いと評価されたことから，ヤンセンファーマ株式会社に対して開発要請が行われた。また，小児に対するリスペリドンの適応症は欧米で異なることから（欧州：行為障害における攻撃性，米国：自閉性障害に伴う易刺激性），本邦での適応症に関する関連学会での検討を踏まえて開発を進めることを求められた。日本小児心身医学会，日本小児神経学会及び日本小児精神神経学会の 3 学会での検討の結果，「自閉性障害に伴う易刺激性」への開発を要望する旨の意見書が提出され，本適応症の取得を目的とした開発に着手した。

本邦で小児及び青年の自閉性障害患者に対するリスペリドンの有効性を検証した臨床試験は存在しない。そこで，プラセボを対照とした試験を実施し，有効性を検証する必要があると考えた。

また，自閉性障害患者に対して，リスペリドンが長期的に使用されることを考慮し，長期投与時の安全性を確認することも必要と考え，以下の国内第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験，以下 JPN-01 試験）を新たに実施することとした。

JPN-01 試験は，DSM-IV-TR で自閉性障害の診断基準を満たし，易刺激性を有する 5 歳から 18 歳未満の小児及び青年被験者に対して，リスペリドンの有効性及び安全性を評価する，8 週間，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間，可変用量，多施設共同試験であり，続いて 48 週間，非盲検，可変用量，継続投与を行う長期投与試験も併せて実施した。JPN-01 試験は，スクリーニング期（約 2 週間），二重盲検期（8 週間），長期投与期（48 週間）並びに後観察期（1 週間）から構成された。スクリーニング期に適格性が確認された被験者は，リスペリドン群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の比で，ランダムに割り付けられた。二重盲検期では，リスペリドン又はプラセボを 8 週間投与し，有効性及び安全性を評価した。長期投与期では，すべての被験者でリスペリドンを 48 週間投与し，安全性及び有効性を評価した。

2.5.1.3.3 規制当局によるガイダンス及び助言

小児及び青年の自閉性障害患者に対するリスペリドンの開発を進めるにあたり，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し[redacted]について相談した。医薬品医療機器総合機構から得られた主な助言を以下に示す。

[redacted]

これらの助言を踏まえ，JPN-01 試験を実施した。

2.5.1.3.4 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージは，主に自閉性障害患者を対象とした臨床試験で構成した（表 2.5.1-1）。国内第 III 相試験の JPN-01 試験を評価資料とし，その他の臨床試験を参考資料とした。自閉性障害患者を対象とした海外臨床試験では，本剤を 1 年間以上投与した際の長期安全性データは得られていない。そこで，本申請の対象患者と異なる行為障害及びその他の DBD 患者を対象とした海外臨床試験であるが，本剤を 1 年間投与した RIS-INT-41 試験（以下，INT-41 試験）及び RIS-INT-84 試験（以下，INT-84 試験）の成績は長期安全性データの観点で有用と判断し参考資料に含めた。

表 2.5.1-1 臨床データパッケージ

相	国内臨床試験	海外臨床試験
I	【RIS-P01-101】 健康成人(日本人及び白人), N=48, 単回及び反復投与	【RIS-USA-160】 精神疾患の小児/青年 (5～17 歳), N=24, 反復投与
II		【RIS-BEL-21】 自閉性障害の小児 (3～12 歳), N=6, 単回投与, 非盲検 【RIS-BEL-22】 自閉性障害の小児 (3～12 歳), N=7, 4 週間投与, 非盲検
III	【RIS-AUT-JPN-01】 自閉性障害の小児/青年 (5～18 歳未満), N=39, 8 週間プラセボ対照二重盲検 ＋ 48 週間非盲検	【RIS-USA-150 (part 1)】 自閉性障害の小児/青年 (5～17 歳 2 カ月), N=101, 8 週間投与, プラセボ対照二重盲検 【RIS-USA-150 (part 2)】 自閉性障害の小児/青年 (5～17 歳 2 カ月), N=63, 4 カ月間投与, 非盲検 【RIS-USA-150 (part 3)】 自閉性障害の小児/青年 (5～17 歳 2 カ月), N=39, 8 週間投与, プラセボ対照二重盲検, 再燃防止 【RIS-CAN-23】 自閉性障害及びその他の PDD の小児 (5～12 歳), N=79, 8 週間投与, プラセボ対照二重盲検 【RIS-INT-41】 行為障害及びその他の DBD の小児/青年 (5～14 歳), N=504, 1 年間投与, 非盲検 【RIS- INT-84】 行為障害及びその他の DBD の小児/青年, (5～17 歳), N=232, 1 年間投与, 非盲検
IV		【RIS-AUT-4002】 自閉性障害の小児/青年 (5～17 歳), N=96, 6 週間プラセボ対照二重盲検 ＋ 26 週間非盲検

評価資料　　参考資料

参考文献

1） American Psychiatric Association. 広汎性発達障害. In: 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 訳. DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 第 1 版. 東京: 株式会社　医学書院; 2002.

2） 森健治, 藤井笑子, 宮崎雅仁, 香美祥二. 自閉症の診断・治療最前線. 四国医学雑誌. 2007;63 巻. 5, 6 号:187-93.

3） Aman MG, Singh NN. 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）による発達障害の臨床評価. 小野善郎 訳. じほう; 2006.

4） 日戸由刈, 本田秀夫. 療育. 精神科治療学. 2008;23(増刊号):107-12.

5） 神尾陽子. 自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害. 神庭 重信 総編集. DSM-5 を読み解く－伝統的精神病理，DSM-IV，ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断. 神経発達症群, 食行動障害および摂食障害群，排泄症群，秩序破壊的・衝動制御・素行症群，自殺関連. 中山書店. 2014. P.68-74.

6） 今井美保, 伊東祐恵. 横浜市西部地域療育センターにおける自閉症スペクトラム障害の実態調査 －その 1：就学前に受診した ASD 児の疫学－. 日本小児保健学会. 2012. P.41-6.

7） 佐々木征行. 自閉症の薬物療法. 小児科臨床. 2008;61(12):2399-403.

8） Myers SM, Johnson CP. Management of Children with Autism Spectrum Disorders. Pediatrics. 2007;120(5):1162-82.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

リスペリドン経口製剤について，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の適応を追加承認申請するにあたり，新たな生物薬剤学試験は実施していない。

現在，国内において「統合失調症」の適応で承認販売されている経口製剤は，表 2.5.2-1 のとおりである。今回，3 mg 錠以外の経口製剤について，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能を一部変更承認申請する。

表 2.5.2-1 リスペリドン経口製剤一覧

剤型	含量	発売開始
錠	1 mg，2 mg，3 mg	1，2 mg：1996 年 6 月 3 mg：2003 年 10 月
細粒	1% (10 mg/1 g)	1996 年 6 月
内用液 [a]	1 mg/mL	2002 年 7 月
口腔内崩壊錠 (OD 錠)	0.5 mg，1 mg，2 mg	0.5 mg：2009 年 11 月 1，2 mg：2007 年 7 月

a: 瓶包装品：30 mL, 100 mL，分包品：0.5 mL, 1 mL, 2 mL, 3 mL（含量：0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg）

自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年を対象とした国内臨床試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）では，内用液及び口腔内崩壊錠 0.5 mg を使用しているが【表 2.7.1-2 参照】，健康成人男性被験者を対象とした臨床試験において，1 mg 錠と細粒 1 mg，1 mg 錠と 1 mg/mL 内用液，並びに 1 mg 錠と 1 mg OD 錠（水あり及び水なしで服用）及び 2 mg 錠と 2 mg OD 錠（水あり及び水なしで服用）の生物学的同等性が検証されている。なお，1 mg 錠と 2 mg 錠についてはイヌを用いた試験で生物学的同等性が確認されている。また，0.5 mg OD 錠と 1 mg OD 錠については，溶出試験により生物学的に同等であると判定されている。このことから，国内臨床試験に使用していない錠剤及び細粒についても，内用液及び口腔内崩壊錠と同様の効果が得られると考え，3 mg 錠を除く経口製剤について一部変更承認申請することとした。なお，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」で予定している用法・用量は表 2.5.2-2 に示すとおりであることから，3 mg 錠については一部変更承認申請しないこととした【1.8.1 添付文書案 参照】。

表 2.5.2-2 予定している用法・用量

用法・用量
体重 15kg 以上 20kg 未満の患者： 通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.25mg より開始し、4 日目より 1 日 0.5 mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.25mg ずつ増量する。但し、1 日量は 1mg を超えないこと。 体重 20kg 以上の患者： 通常、リスペリドンとして 1 日 1 回 0.5mg より開始し、4 日目より 1 日 1mg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。症状により適宜増減するが、増量する場合は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日量として 0.5mg ずつ増量する。但し、1 日量は、体重 20kg 以上 45kg 未満の場合は 2.5mg、45kg 以上の場合は 3mg を超えないこと。

参考文献

該当なし

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

リスペリドン経口製剤（以下，本剤）について，「小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性」の効能を一部変更承認申請するにあたり，表 2.5.3-1 に示す臨床試験において，本剤の薬物動態を検討した。

本剤を小児及び青年の自閉性障害患者に経口投与したときの薬物動態については，国内では，自閉性障害の易刺激性を有する患者を対象とした第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）で検討した。海外では，小児若しくは青年の自閉性障害患者を対象とした第 II 相試験（RIS-BEL-21 試験及び RIS-BEL-22 試験），第 III 相試験（RIS-USA-150 試験）及び第 IV 相試験（RIS-AUT-4002 試験）で検討した。また，精神疾患を有する小児及び青年患者を対象とした第 I 相試験（RIS-USA-160 試験）において，本剤を反復経口投与したときの薬物動態を検討した。更に，行為障害及びその他の DBD を有する小児及び青年患者を対象とした第 III 相試験（RIS-INT-41 試験）で測定された血漿中薬物濃度データも検討に用いた。なお，本剤の有効成分であるリスペリドンの *in vitro* 試験成績並びに本剤を健康成人，患者（統合失調症，統合失調感情障害，双極性障害及び精神病）及び特殊集団（肝機能障害被験者，腎機能障害被験者及び高齢者）に投与したときの薬物動態については，経口製剤及び持効性懸濁注射液承認申請時に提出した資料に基づき評価済みである。

リスペリドンの代謝物 9-OH-リスペリドン（パリペリドン）の薬理活性は未変化体リスペリドンと同程度であるため，投与したリスペリドンの薬理活性はリスペリドンと 9-OH-リスペリドンを合わせた活性成分に由来する。したがって，本剤の薬物動態の検討にはリスペリドン濃度と 9-OH-リスペリドン濃度の和である「活性成分（active moiety）」濃度を主として用いた。

表 2.5.3-1 薬物動態を検討した試験一覧

開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験デザイン，投与期間・投与量 検討項目	試験報告書 添付場所
国内			
第 III 相 RIS-AUT-JPN-01	日本人の小児及び青年（年齢：5 歳~18 歳未満）の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験及び非盲検長期投与試験 二重盲検期：リスペリドンの有効性のプラセボとの比較・検証 二重盲検期及び長期投与期：リスペリドンの安全性の評価	DB：8 週，OL：48 週，反復投与，1 日 2 回 体重に基づく可変用量 0.25~3.0 mg/日 20 kg 未満：開始用量 0.25 mg/日，0.25 mg/日単位で増量，最大 1.0 mg/日 20 kg 以上：開始用量 0.5 mg/日，0.5 mg/日単位で増量，最大 2.5 mg/日（45 kg 以上：最大 3.0 mg/日） 血漿中薬物濃度	評価資料 5.3.5.1.1
海外			
第 I 相 RIS-P01-101	日本人及び白人健康成人に 1 mg 錠を単回及び反復経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性の検討	OL：単回及び反復投与（1 日 1 回） 1 mg 薬物動態パラメータ（血漿及び尿）	参考資料 5.3.3.1.1
第 II 相 RIS-BEL-21	小児（3~12 歳）の自閉性障害患者に単回経口投与したときの薬物動態及び安全性の検討	OL：単回投与 0.015 又は 0.03 mg/kg 薬物動態パラメータ（血漿）	参考資料 5.3.3.2.2
第 II 相 RIS-BEL-22	小児（3~12 歳）の自閉性障害患者を対象とした非盲検パイロット試験	OL：4 週，反復投与，1 日 2 回 可変用量 0.01~0.12 mg/kg/日 血漿中活性成分濃度	参考資料 5.3.5.2.1

表 2.5.3-1 薬物動態を検討した試験一覧（続き）

開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験デザイン，投与期間・投与量 検討項目	試験報告書 添付場所
第 III 相 RIS-USA-150	Part 1： 小児及び青年（5~17 歳 2 カ月）の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験	Part 1：DB，8 週，反復投与，1 日 2 回 体重に基づく可変用量 45 kg 未満：0.25~2.5 mg/日 15~20 kg の開始用量 0.25 mg/日 20 kg 以上の開始用量 0.5 mg/日 45 kg 以上：0.5~3.5 mg/日 血漿中薬物濃度	参考資料 5.3.3.2.3
	Part 2/3： 小児及び青年の自閉性障害患者を対象とした非盲検継続投与試験，及び継続して実施するプラセボ対照二重盲検治療中止試験	Part 2 [a]：OL，16 週，反復投与，1 日 2 回 Part 1 からの継続用量 45 kg 未満の最大用量 4 mg/日 45 kg 以上の最大用量 6 mg/日 Part 3：DB，8 週，反復投与，1 日 2 回 Part 2 からの継続用量 血漿中薬物濃度	
第 IV 相 RIS-AUT-4002	小児及び青年（5~17 歳）の自閉性障害患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験，及び継続して実施する安全性を検討する非盲検継続投与試験	DB：6 週，反復投与，1 日 1 回 体重に基づく固定用量 20 kg以上45 kg未満：0.125，1.25 mg/日 45 kg以上：0.175，1.75 mg/日 OL：26 週，反復投与，1 日 1 回又は 2 回 体重に基づく可変用量 20 kg以上45 kg未満：最大1.25 mg/日 45 kg 以上：最大 1.75 mg/日 血漿中薬物濃度	参考資料 5.3.5.1.5
第 I 相 RIS-USA-160	精神疾患を有する小児（5~12 歳未満）及び青年（12~18 歳未満）患者に反復経口投与したときの薬物動態の検討	OL：1 週，反復投与，1 日 2 回 可変用量 0.01~0.08 mg/kg/日 薬物動態パラメータ（血漿及び尿）	参考資料 5.3.3.2.1
第 III 相 RIS-INT-41	行為障害及びその他の破壊的行動障害を有する小児及び青年患者（5~14 歳）を対象とした長期安全性及び有効性の検討	OL：1 年，反復投与，1 日 1 回 可変用量 0.02~0.06 mg/kg/日 血漿中薬物濃度	参考資料 5.3.5.4.1

各試験の試験目的・標題に記載した年齢：プロトコールの組み入れ基準，DB：二重盲検期，OL：非盲検期，
a: Part 1 のプラセボノンレスポンダーのうち，8 週間の非盲検リスペリドン投与期に登録され，リスペリドンに反応した被験者を含む

2.5.3.1　薬物動態

日本人又は外国人の小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度の体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d.又は 0.04 mg/kg/日）したトラフ濃度（直前投与から採血までの時間：8 時間超 30 時間以内）の記述統計量を，日本人及び外国人の健康成人に本剤を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度データ（RIS-P01-101 試験，0.04 mg/kg/日に規格化）とともに表 2.5.3-2 に示す。また，日本人又は外国人の小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度の体重あたりの用量で規格化した投与後濃度（直前投与から採血までの時間：0 時間以上 8 時間以内）及びトラフ濃度の個別値をそれぞれ図 2.5.3-1 及び図 2.5.3-2 に示す。

本剤を反復経口投与したとき，試験期間を通じて（RIS-AUT-JPN-01 試験：二重盲検期 8 週及び非盲検長期投与期 48 週，RIS-USA-150 試験：Part 1 から Part 3 の 32 週，RIS-INT-41 試験：1 年

間），用量規格化した血漿中活性成分濃度（治験薬投与後及びトラフ濃度）に評価時点間で大きな差はなく，反復経口投与により予測し得ない蓄積は生じないことが示唆された。

血漿中薬物濃度の試験間比較にあたっては，投与方法の違い（1 日 2 回投与及び 1 日 1 回投与）及び採血直前投与から採血までの時間の違いを考慮する必要があるが，本剤を反復経口投与したときの体重あたりの用量で規格化した血漿中活性成分の治験薬投与後及びトラフ濃度は，日本人の小児及び青年の自閉性障害患者（RIS-AUT-JPN-01 試験）と外国人の小児及び青年患者［RIS-BEL-22 試験，RIS-USA-150 試験及び RIS-AUT-4002 試験（自閉性障害患者），RIS-USA-160 試験（精神疾患患者）並びに RIS-INT-41 試験（行為障害及びその他の破壊的行動障害患者）］，並びに日本人及び外国人の健康成人（RIS-P01-101 試験）で大きな差異はなかった。また，小児患者の血漿中活性成分の投与後濃度及びトラフ濃度は青年患者における濃度値の分布の範囲内にあった。

以上より，本剤を反復経口投与したときの体重あたりの用量で規格化した血漿中活性成分濃度に，小児及び青年患者と成人で大きな差異はないことが示唆された。

表 2.5.3-2 本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分のトラフ濃度の試験間比較
［体重あたりの用量で規格化 (ng/mL)］

試験	来院日	例数	血漿中濃度，用量規格化値 (ng/mL)				直前投与から採血までの時間 (h)
			平均値	(SD)	中央値	(最小値 – 最大値)	
小児及び青年患者，1 日 2 回投与							
RIS-AUT-JPN-01 [a]							
OL Day 1		7	10.8	(5.44)	11.7	(2.91 - 19.4)	>8 - 30
OL Week 24		10	7.45	(3.70)	6.78	(3.66 - 16.1)	>8 - 30
OL Week 48		11	9.54	(4.42)	8.19	(2.92 - 18.1)	>8 - 30
RIS-USA-150 [a]							
Part 1		30	9.64	(6.52)	8.39	(1.40 - 33.1)	>8 - 30
Part 2		21	13.7	(11.5)	10.6	(6.02 - 60.2)	>8 - 30
Part 3		5	14.8	(8.58)	15.0	(3.35 - 27.1)	>8 - 30
RIS-BEL-22 [b]							
OL end 4 week		4	-	-	-	(2.44 - 11.8)	15.5 - 17.0
RIS-USA-160 [b]							
end 7 days OL		12 [c]	11.7	(5.27)	12.9	(5.25 - 20.0)	12
		12 [d]	20.8	(16.4)	14.6	(5.32 - 56.3)	12
小児及び青年患者，1 日 1 回投与							
RIS-AUT-4002 [b]	Week 6	49	9.98	(8.15)	6.62	(0.185 - 33.4)	Predose
RIS-INT-41 [b]	Week 4	367	11.4	(9.87)	8.23	(BQL - 68.1)	>8 - 30
	6 Months	318	12.3	(11.0)	9.96	(BQL - 111)	>8 - 30
	12 Months	273	11.6	(9.46)	9.22	(BQL - 57.5)	>8 - 30
健康成人，1 日 1 回投与							
RIS-P01-101 [b]	日本人 [e]	24	8.29	(2.95)	7.66	(4.32 - 18.5)	24
	白人 [f]	24	10.7	(3.64)	10.9	(3.87 - 18.4)	24

OL: 非盲検期，BQL: 定量下限未満
a: 0.02 mg/kg b.i.d.に規格化，b: 0.04 mg/kg/日に規格化，c: 小児，投与後 4 時間値，d: 青年，投与後 4 時間値
e: 1 日 1 回 1 mg 反復経口投与，投与後 24 時間値を，日本人平均体重 56.8 kg（1 日投与量 0.018 mg/kg）を用いて規格化
f: 1 日 1 回 1 mg 反復経口投与，投与後 24 時間値を，白人平均体重 64.1 kg（1 日投与量 0.016 mg/kg）を用いて規格化

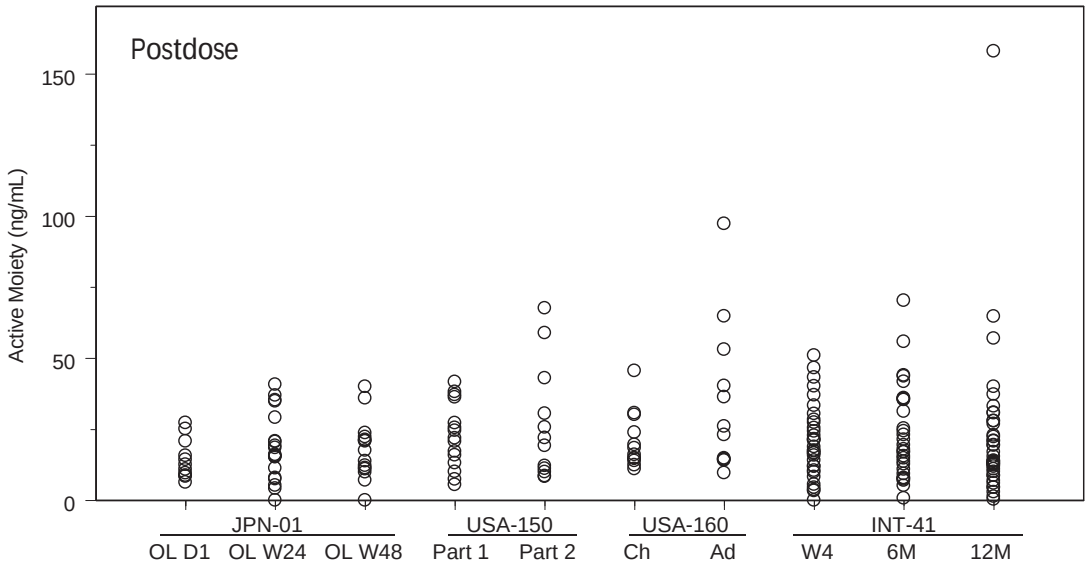


図 2.5.3-1 本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分の投与後濃度の試験間比較
［体重あたりの用量で規格化 (ng/mL)］

投与後濃度：直前投与から採血までの時間が 0 時間以上 8 時間以内
JPN-01 試験，USA-150 試験 (b.i.d.)：0.02 mg/kg b.i.d.に規格化
USA-160 試験 (b.i.d.)，INT-41 試験 (q.d.)：0.04 mg/kg/日に規格化
USA-160 試験：投与後 4 時間の濃度値，Ch：小児患者，Ad：青年患者

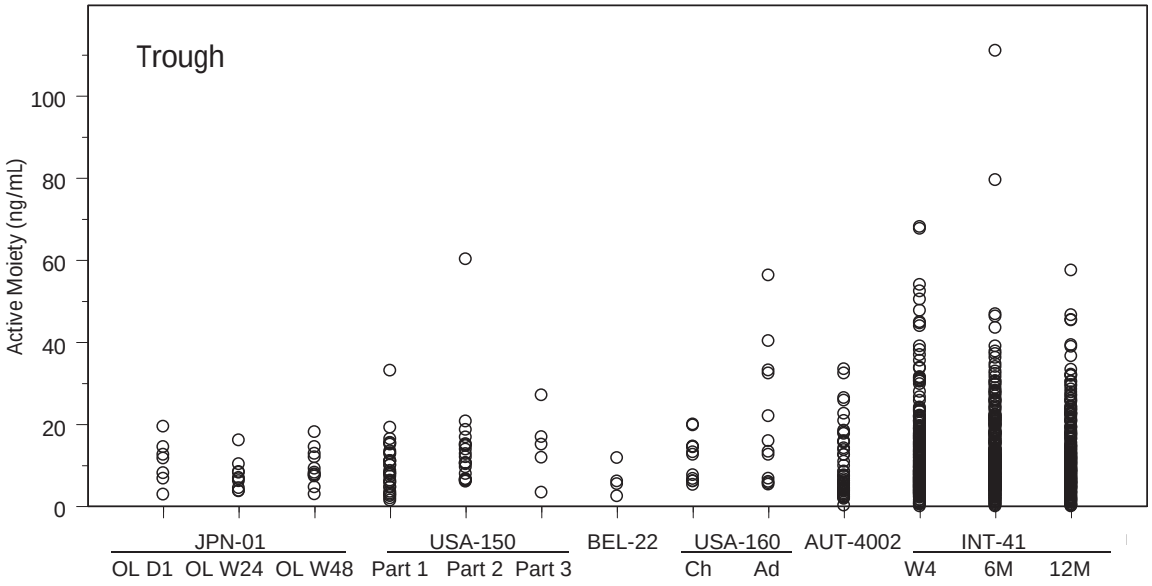


図 2.5.3-2 本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分のトラフ濃度の試験間比較
［体重あたりの用量で規格化 (ng/mL)］

トラフ濃度：直前投与から採血までの時間が 8 時間超 30 時間以内
JPN-01 試験，USA-150 試験 (b.i.d.)：0.02 mg/kg b.i.d.に規格化
BEL-22 試験 (b.i.d.)，USA-160 試験 (b.i.d.)，AUT-4002 試験 (q.d.)，INT-41 試験 (q.d.)
：0.04 mg/kg/日に規格化
BEL-22 試験：直前投与から採血までの時間 15.5~17.0 時間
USA-160 試験：投与後 12 時間の濃度値，Ch：小児患者，Ad：青年患者
AUT-4002 試験：治験薬投与直前の採血

被験者数が限られていることから明確な結論は得られないものの，小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度に用量に伴う増加（RIS-AUT-JPN-01 試験，RIS-USA-150 試験），血漿中活性成分の AUC_{∞}に用量に比例した増加（RIS-BEL-21 試験）がみられた。

なお，健康成人男性に本剤 0.25～2 mg を単回経口投与したときの血漿中リスペリドン並びに 9-OH-リスペリドンの C_{max}及び AUC_{last}に用量に比例した増加が認められている。

2.5.3.2 内因性要因

2.5.3.2.1 人種

国内及び海外臨床試験で得られた血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態成績並びに母集団薬物動態（POP-PK）解析結果を用いて，日本人及び外国人に本剤を経口投与したときの薬物動態を比較した。その結果，本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態は，日本人と外国人で大きな差異がないことが示唆された。

(1) 健康成人に本剤を単回及び反復経口投与したときの薬物動態の比較

海外で実施した日本人及び白人健康成人を対象とした第 I 相試験（RIS-P01-101 試験）において，本剤 1 mg を単回経口投与及び 1 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態を検討し，日本人と白人とを比較した。

その結果，日本人と白人における血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの血漿中濃度推移は同様であり，薬物動態パラメータに大きな差異はみられなかった。このことから，本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態は日本人と外国人の健康成人で大きな差異はないことが示された。

(2) 小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度の比較

日本人の自閉性障害患者を対象とした国内第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）において，本剤を推奨用法・用量で反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度（体重あたりの用量で規格化，0.02 mg/kg b.i.d.）を，外国人患者に本剤を反復経口投与したとき［RIS-BEL-22 試験，RIS-USA-150 試験及び RIS-AUT-4002 試験（自閉性障害患者），RIS-USA-160 試験（精神疾患患者）並びに RIS-INT-41 試験（行為障害及びその他の破壊的行動障害患者）］の血漿中活性成分濃度（0.02 mg/kg b.i.d.又は 0.04 mg/kg/日に規格化）と比較した。

その結果，日本人患者で得られた血漿中活性成分の投与後濃度及びトラフ濃度は，外国人患者で得られた濃度値の分布の範囲内にあった（図 2.5.3-1 及び図 2.5.3-2）。このことから，本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態は日本人と外国人の小児及び青年患者で大きな差異はないことが示唆された。

(3) POP-PK 解析による検討

日本人患者（RIS-AUT-JPN-01 試験）の被験者背景を用いて，海外臨床試験のデータで構築された POP-PK モデルから日本人患者における血漿中活性成分濃度を予測し，その 90%予測区間と実測値の分布を比較した。

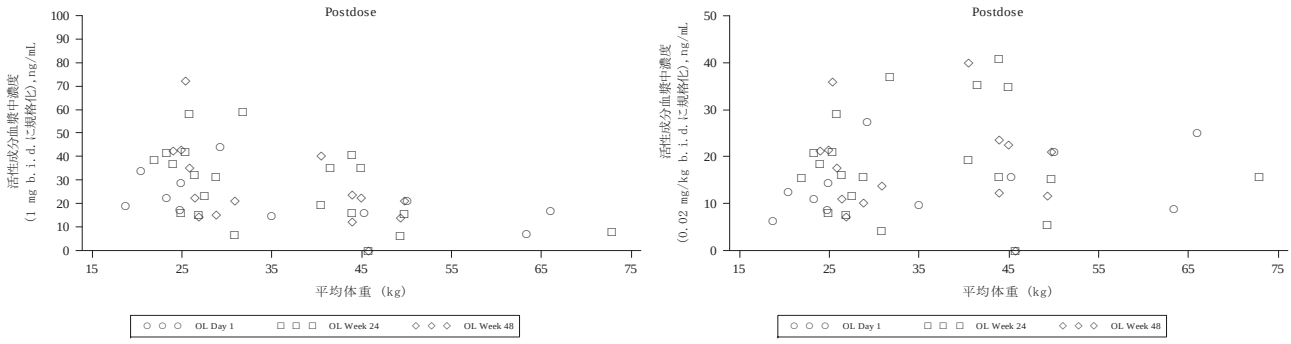
その結果，血漿中活性成分濃度の 90%予測区間と実測値の分布に大きな差異は認められなかった。よって，本剤を経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態は日本人患者と外国人患者で同様であると考えられた。

2.5.3.2.2　年齢及び体重

外国人の小児患者に本剤 0.015 mg/kg 又は 0.03 mg/kg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（RIS-BEL-21 試験）を 0.015 mg/kg に規格化し，日本人及び外国人の健康成人に 1 mg を単回経口投与したとき（RIS-P01-101 試験）と比較した。その結果，血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの t_{max} 及び C_{max} は，小児患者と健康成人とで大きな差異はなかった。

小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は，用量で規格化（1 mg b.i.d.）したとき，青年と比較して小児で高値（44%及び 32%）を示した（RIS-USA-160 試験）。また，POP-PK 解析の結果，年齢は血漿中活性成分のみかけの腎外クリアランス（CL_{NR}/F）に対する統計学的に有意な共変量であり，年齢が 3 から 16 歳（POP-PK 解析に含めた被験者の最小値から最大値）に増加したときのみかけの全身クリアランス（CL/F）の増加は 72%（2.68 L/h から 4.61 L/h）と推定された。しかしながら，体重あたりの用量で規格化（0.04 mg/kg/日）したときの血漿中活性成分の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は，青年と比較して小児で若干の低値（17%及び 24%）となったことから，小児と青年との薬物動態の差は，主に，年齢間の体重差に起因する可能性が考えられた。

小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの用量で規格化した血漿中活性成分濃度は，低年齢の被験者では高値を示す傾向が認められたが，体重あたりの用量で規格化したとき，その傾向は緩徐となった（RIS-AUT-JPN-01 試験，RIS-USA-150 試験及び RIS-AUT-4002 試験）。同様に，小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの用量で規格化した血漿中活性成分濃度は，低体重の被験者では高値を示す傾向が認められたが，体重あたりの用量で規格化したとき，その傾向は緩徐となった（RIS-AUT-JPN-01 試験：図 2.5.3-3）。被験者数が限られていることから明確な結論は得られないものの，これらの結果より，年齢間における血漿中薬物濃度値の差は，年齢間の体重差に起因する可能性が考えられた。



参照元：JPN-01 試験 治験総括報告書 GPKCONC08,GPKCONC09

図 2.5.3-3 規格化した血漿中活性成分濃度と体重との関係［RIS-AUT-JPN-01 試験］

左：用量で規格化（1 mg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度（投与後濃度）
右：体重あたりの用量で規格化（0.02 mg/kg b.i.d.）した血漿中活性成分濃度（投与後濃度）

以上より，年齢間における体重差を考慮したとき，本剤を投与したときの薬物動態に小児及び青年と成人，小児と青年との間で大きな差異はないことが示唆された。このことより，小児及び青年患者における推奨用法・用量の設定にあたっては，本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を考慮すべきであると考えられた。

2.5.3.2.3　性別

POP-PK 解析の結果，性別は血漿中活性成分の薬物動態パラメータに対する有意な共変量ではなかった。したがって，性別の影響はほとんどないと考えられた。

2.5.3.2.4　腎及び肝機能障害

POP-PK 解析の結果，クレアチニンクリアランスは血漿中活性成分のみかけの腎クリアランス（CL_R/F）に対する統計学的に有意な共変量であった。共変量モデルより，年齢 9 歳の小児患者において，クレアチニンクリアランスが 130 mL/min から 68 mL/min（POP-PK 解析に含めた被験者の最大値から最小値）に低下したときの CL/F の低下は 18%（4.01 L/h から 3.29 L/h）と推定された。また，本剤を小児及び青年患者に反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度（0.02 mg/kg/日に規格化）のトラフ濃度にクレアチニンクリアランス及び糸球体濾過速度の影響は認められなかった（RIS-AUT-4002 試験）。なお，国内及び海外臨床試験に，腎機能障害を有する患者は組み入れられていない。

健康成人，腎機能障害患者及び肝機能障害患者に本剤 1 mg 錠を単回経口投与したとき，活性成分の薬物動態は，健康成人と比して中等度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30～60 mL/min/1.73m^2）で $t_{1/2}$ に 35%の延長及び AUC に 2.7 倍の増大，重度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：10～29 mL/min/1.73m^2）で $t_{1/2}$ に 55%の延長及び AUC に 2.6 倍の増大が認められた【1.8.1 添付文書案「薬物動態 1．吸収・血中濃度」の項 参照】。肝機能障害患者と健康成人の薬物動態は同様であった [1)]。以上より，腎機能障害を有する患者においては，腎障害の程度に基づき本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

2.5.3.2.5　CYP2D6 の遺伝子多型

リスペリドンは主として CYP2D6 により 9-OH-リスペリドンに代謝されること，CYP2D6 には遺伝子多型が存在することから，臨床試験成績を用いて CYP2D6 表現型の影響を検討した。

小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したときの血漿中活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態パラメータと CYP2D6 代謝能（risperidone metabolic ratio：$AUC_{\tau,ss\ risperidone}/AUC_{\tau,ss\ 9\text{-}OH\text{-}risperidone}$）との関係を検討した（RIS-USA-160 試験）。その結果，CYP2D6 代謝能の低下に伴って血漿中リスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の増加が認められた。一方，CYP2D6 代謝能と血漿中 9-OH-リスペリドンの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ と間に明らかな相関はみられず，血漿中活性成分には CYP2D6 代謝能の低下に伴って $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の増加傾向がみられたものの血漿中リスペリドンのような明らかな相関はみられなかった。

また，日本人及び白人健康成人に本剤を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータを用いて検討した（RIS-P01-101 試験）結果，CYP2D6 代謝能の低下に伴って血漿中リスペリドンの AUC_{τ} の増加が認められたが，CYP2D6 代謝能と血漿中活性成分及び 9-OH-リスペリドンの AUC_{τ} との間に明らかな相関はみられなかった。

なお，リスペリドンのクリアランスに対する CYP2D6 表現型の影響は大きいものの，投与したリスペリドンの薬理活性は活性成分が寄与していること，活性成分の薬物動態は CYP2D6 表現型に大きな影響を受けないことから，CYP2D6 表現型に基づく用量の調整は必要ないと考えられた。

2.5.3.3　外因性要因

2.5.3.3.1　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用試験は成人又は高齢者を対象として実施された。小児及び青年を対象とした試験は実施されていない。しかしながら，本剤を小児及び青年患者に経口投与したときの体重あたりの用量で規格化したときの薬物動態に成人と大きな差異はないことが示唆されたことから，これまでに実施された薬物相互作用試験で得られた成績は，小児及び青年に適用可能と考えられる【1.8.1 添付文書案「薬物動態，5. 相互作用（外国人における経口リスペリドン製剤での成績）」の項参照】。よって，小児及び青年においても成人と同様な注意喚起が必要と考えられる。

なお，本剤を小児及び青年患者に反復経口投与したときの血漿中活性成分濃度に対するメチルフェニデート併用の影響を検討した結果，メチルフェニデートの併用は血漿中活性成分濃度に影響は及ぼさないことが示唆された（RIS-INT-41 試験）。よって，メチルフェニデート併用に関する注意喚起を追加する必要はないと考えられた。

2.5.3.4　薬物動態と薬力学の相関

国内第 III 相試験（RIS-AUT-JPN-01 試験）及び海外第 III 相試験（RIS-USA-150 試験及び RIS-INT-41 試験）において，本剤投与時の血漿中活性成分濃度と有効性評価項目（RIS-AUT-JPN-01 試験：ABC-J サブスケールスコアのベースラインからの変化量，RIS-USA-150 試験：CGI[1] 及び ABCIR[2] のベースラインからの変化量）及び安全性評価項目［RIS-AUT-JPN-01 試験：心電図パラメータ QTcLD（線形回帰に基づく補正法による QT 補正間隔）のベースラインからの変化量，RIS-USA-150 試験：AIMS[3] 及び SARS[4] のベースラインからの変化量，RIS-INT-41 試験：有害事象（傾眠）の発現の有無）］との関係を検討した。その結果，明らかな関連性は認められなかった。

2.5.3.5　臨床薬理に関する結論

日本人及び外国人患者に本剤を投与したときの活性成分，リスペリドン及び 9-OH-リスペリドンの薬物動態を検討した。

[1] CGI: Clinical global impression，臨床全般印象度
[2] ABCIR: Irritability subscale of Aberrant Behavior Checklist，異常行動チェックリストの易刺激性サブスコア
[3] AIMS: Abnormal involuntary movement scale，異常不随意運動評価尺度
[4] SARS: Simpson-angus rating scale，Simpson-angus 評価尺度

日本人又は外国人の小児及び青年患者に本剤を反復経口投与したとき，被験者数が限られていることから明確な結論は得られなかったものの，血漿中活性成分濃度に用量に伴う増加が認められた。また，各評価時点における体重あたりの用量で規格化した血漿中活性成分濃度（0.02 mg/kg b.i.d.又は 0.04 mg/kg/日）に試験期間を通じて大きな差はなく，本剤投与時の薬物動態は時間に依存しないことが示唆された。

国内及び海外臨床試験で得られた薬物動態成績並びに POP-PK 解析により，本剤を経口投与したときの薬物動態を比較した。その結果，本剤を単回及び反復経口投与したときの血漿中活性成分の薬物動態に日本人の小児及び青年患者と外国人の小児及び青年患者で大きな差異がないことが示唆された。よって，海外臨床試験結果に基づき設定された本剤の推奨用法・用量は，日本人患者に対しても適用可能であると考えられた。

小児及び青年患者並びに成人に本剤を経口投与したときの薬物動態を比較した結果，青年と比較して小児の血漿中活性成分濃度が高いことが示された。また，POP-PK 解析結果より，年齢は血漿中活性成分の代謝クリアランスに影響を及ぼすことが示唆された。しかしながら，年齢間における体重の差を考慮したとき，小児及び青年と成人，並びに小児と青年との間で大きな差異はないことが示唆された。以上より，小児及び青年患者における推奨用法・用量の設定にあたっては，本剤の薬物動態に及ぼす体重の影響を考慮する必要があると考えらえた。

POP-PK 解析の結果，クレアチニンクリアランスは活性成分の腎クリアランスに対する統計学的に有意な共変量であったが，海外試験に組み入れられた被験者のクレアチニンクリアランスの範囲内の変動は曝露量に大きな影響は及ぼさず，臨床的意義は小さいと考えられた。しかしながら，成人の中等度及び重度腎機能障害患者に本剤を経口投与したとき，健康成人に比して $t_{1/2}$ の延長及び AUC の増大が認められたことから，腎機能障害を有する患者においては腎機能障害の程度に基づき本剤の減量を考慮する必要があると考えられた。

本剤を小児及び青年患者に経口投与したときの体重あたりの用量で規格化したときの薬物動態に成人と大きな差異はないことが示唆されたことから，これまでに実施された成人又は高齢者を対象として実施された薬物相互作用試験で得られた成績は小児及び青年に適用可能であり，小児及び青年においても成人と同様な注意喚起が必要と考えられる。

参考文献

1） Snoeck E, Van Peer A, Woestenborghs R, Mannens G, Heykants J, Meibach R; Janssen Research Foundation. The effects of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. Clinical Research Report JRD64766/0005 June 1992.（社内資料）

2.5.4　有効性の概括評価

本承認申請で有効性の検討に利用した国内外臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 に示す。

リスペリドン（本剤）の小児及び青年の自閉性障害に伴う易刺激性（興奮性）に対する短期有効性は，臨床データパッケージを構成する国内外臨床試験 10 試験のうち，主として国内で実施したプラセボ対照二重盲検比較試験かつ長期投与試験である第 III 相試験 1 試験（RIS-AUT-JPN-01 試験，以下 JPN-01 試験）の成績により評価した。また，プラセボ対照二重盲検比較試験である海外第 III 相試験 2 試験［RIS-USA-150（USA-150） Part 1 試験及び RIS- CAN-23（CAN-23）試験）］を参考資料とした。

長期有効性は，JPN-01 試験の 48 週間の非盲検長期投与期での成績により評価した。また，USA-150 Part 2 試験の 4 カ月（16 週）の非盲検継続投与期，及び第 IV 相試験である RIS-AUT-4002（AUT-4002）試験の 6 カ月（26 週）の非盲検継続投与期を，長期有効性の評価の参考資料とした。USA-150 Part 3 試験では，自閉性障害を有する小児及び青年における本剤の継続使用が，本剤を安定的な用量で 4 カ月（16 週）間使用した後の再発頻度を低減させることを確認した。

表 2.5.4-1 臨床的有効性を評価した試験一覧

国内/海外	相	試験番号	対象疾患	デザイン	治験薬 投与例数
評価資料					
国内	III	JPN-01	自閉性障害	二重盲検期：プラセボ対照，8 週 長期投与期：非盲検，48 週	二重盲検期：39 (Pla = 18, RIS =21) 長期投与期：35 (Pla/RIS = 17, RIS/RIS =18)
参考資料					
海外	II	RIS-BEL-22	自閉性障害	非盲検，4 週	7
海外	III	USA-150 Part 1	自閉性障害	プラセボ対照二重盲検，8 週	101 (Pla = 52, RIS =49)
海外	III	USA-150 Part 2	自閉性障害	非盲検，4 カ月（16 週）	63
海外	III	USA-150 Part 3	自閉性障害	プラセボ対照二重盲検，8 週	39 (Pla = 20, RIS =19)
海外	III	CAN-23	自閉性障害及びその他の広汎性発達障害	プラセボ対照二重盲検，8 週	79 (Pla = 39, RIS =40)
海外	IV	AUT-4002	自閉性障害	二重盲検期：プラセボ対照，6 週 長期投与期：非盲検，6 カ月（26 週）	二重盲検期：96 (Pla = 35, RIS =61) 長期投与期：79 (Pla/RIS = 30, RIS/RIS =49)

Pla = プラセボ，RIS = リスペリドン，Pla/RIS = 二重盲検期にプラセボ，長期投与期に RIS を投与した被験者，
RIS/RIS = 二重盲検期及び長期投与期のいずれも RIS を投与した被験者

2.5.4.1　試験対象集団

各試験の対象集団は，JPN-01 試験では DSM-IV-TR，USA-150 試験では DSM-IV の自閉性障害の診断基準を満たす患者とし，CAN-23 試験では DSM-IV により自閉性障害及びその他の PDD（レット障害，アスペルガー障害，小児期崩壊性障害，及び特定不能の PDD）と診断された男児及び女児患者とした。対象年齢は，JPN-01 試験では 5 歳以上 18 歳未満，USA-150 試験では 5

歳以上 17 歳 2 カ月以下，並びに CAN-23 試験では 5 歳以上 12 歳以下とした。このうち，JPN-01 試験及び USA-150 試験では，ベースライン時に易刺激性（興奮性）を有する被験者を選択するため，ABC 又はその日本語版（ABC-J）の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアが 18 点以上の被験者を対象とした。

JPN-01 試験，USA-150 試験及び CAN-23 試験のいずれにおいても，プラセボ群と RIS 群間で，性別，年齢及びベースライン時の ABC 又は ABC-J［ABC(-J)］易刺激性（興奮性）サブスケールスコア等の人口統計学的特性及び疾患特性に大きな差異はなかった【2.7.3.3.1.1 項，2.7.6.5.1.2 項及び 2.7.6.7.1.2 項参照】。

各試験間での男女比は，JPN-01 試験，USA-150 試験及び CAN-23 試験のいずれにおいても男性が約 8 割を占めており大きな違いはなかった。また，年齢は，上限年齢が各試験間で異なっていたものの，いずれにおいても年齢の中央値は 7 歳～8 歳の範囲に含まれており，試験間で大きな違いはなかった【2.7.3.3.1.1 項参照】。自閉性障害患者でのベースライン時の ABC(-J)易刺激性（興奮性）サブスケールスコア平均値（SD）は，JPN-01 試験でプラセボ群が 27.5（5.26）及び RIS 群が 28.2（6.36），USA-150 試験でプラセボ群が 25.0（7.00）及び RIS 群が 26.1（8.35），並びに CAN-23 試験でプラセボ群が 21.6（10.17）及び RIS 群が 20.6（8.07）であった【2.7.3.3.1.2 項参照】。

自閉性障害の罹患率は，女児より男児の方が約 4 倍高い[1)]。JPN-01 試験，USA-150 試験及び CAN-23 試験で，自閉性障害患者において，男性が女性に比較して約 4 倍高い割合でランダム化されており【2.7.3.3.1.1 項参照】，これは自閉性障害患者の疫学的研究で認められたものと一致していた[1) 2) 3)]。JPN-01 試験，USA-150 試験及び CAN-23 試験の対象患者は自閉性障害に伴う易刺激性を有する小児及び青年患者であり，薬効評価上の問題となる極度の低知能指数の被験者等を一部除外したが，上市後に本剤の投与が予想される患者集団を反映していると考えられた。

2.5.4.2 試験デザイン，用法・用量及び有効性の評価項目

2.5.4.2.1 試験デザイン及び用法・用量

以下に記載する国内外第 III 相試験はいずれも，多施設共同試験として実施した。

2.5.4.2.1.1 国内第 III 相試験

JPN-01 試験は，薬物療法が必要と想定される易刺激性（興奮性）を有する小児及び青年の自閉性障害患者を対象として，本剤のプラセボに対する優越性を検証するため，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，可変用量の試験デザインで実施した。試験は，スクリーニング期，二重盲検期（8 週間），非盲検長期投与期（48 週間）及び後観察期（1 週間）で構成した。

二重盲検期及び長期投与期の用量は，体重に基づき設定した。体重 20 kg 未満の被験者は，0.25 mg/日で投与開始し，被験者の症状及び忍容性を考慮し最大 1.0 mg/日まで漸増した。体重 20 kg 以上の被験者は，0.5 mg/日で投与開始し，各被験者の症状及び忍容性に応じて最大 2.5 mg/日まで漸増した。なお，体重 45 kg 以上の被験者は，同じく最大 3.0 mg/日まで漸増した。

2.5.4.2.1.2 海外第 III 相試験

USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験の本剤の用法・用量は，過去のパイロット試験[4)～8)]及び本剤による自閉性障害及びその他の PDD 治療に精通している医師の経験に基づき設定した。文献で報告されている先の試験では，錐体外路症状等の有害事象の発生頻度の増加と初期の高用量及び増量の速さとの関連性が示唆されている[9),10)]。このため，被験者の体重に基づく，緩徐な用量調整による低用量及び可変用量の用法・用量を両試験で適用した。

(1) USA-150 試験

USA-150 試験は，薬物療法が必要と想定される易刺激性（興奮性）を有する小児及び青年の自閉性障害患者を対象として，本剤のプラセボに対する優越性を検証するために実施した。試験は，スクリーニング期，Part 1（二重盲検，8 週間），Part 2［非盲検継続投与，4 カ月（16 週）］及び Part 3（二重盲検治療中止，8 週間）で構成した。Part 1 はランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，可変用量，Part 2 は非盲検，可変用量，Part 3 はランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，固定用量の試験デザインで実施した。

Part 1 の用量は，体重に応じて設定した。体重 20 kg 未満の被験者は，0.25 mg/日で投与開始した。体重 20 kg 以上の被験者は，0.5 mg/日で投与開始し，各被験者の忍容性に応じて最大 2.5 mg/日まで漸増した。なお，体重 45 kg 以上の被験者は，同じく最大 3.5 mg/日まで漸増した。

Part 1 の RIS 群で，Part 1 終了時点の本剤に対するレスポンダーは，Part 2 に移行可能とした。また，Part 1 のプラセボ群で，Part 1 終了時点のプラセボに対するノンレスポンダーであれば，Part 1 終了後に 8 週間の非盲検リスペリドン投与期に移行し，この期間で本剤のレスポンダーに分類された場合，Part 2 に移行可能とした。Part 2 では，開始用量を Part1 の最終評価時又は非盲検リスペリドン投与期の終了時と同量とした。体重 45 kg 未満の被験者は，被験者の症状及び忍容性を考慮し用量（最大 4.0 mg/日）を調整した。体重 45 kg 以上の被験者は，被験者の症状及び忍容性を考慮し用量（最大 6.0 mg/日）を調整した。

Part 2 で継続的に効果を認めた被験者を対象に，Part 3 では同用量の本剤を継続投与する RIS 群，又は 3 週間かけて段階的に本剤の投与を中止してプラセボ投与に移行するプラセボ群にランダムに割り付けた。Part 3 のプラセボ群では Part 2 終了時の用量から 1 週間ごとに 25%ずつ漸減し，一方，RIS 群では Part 2 終了時の用量を維持した。

(2) CAN-23 試験

CAN-23 試験は，小児の自閉性障害患者及びその他の PDD 患者を対象として，本剤のプラセボに対する優越性を検証するため，ランダム化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間，可変用量の試験デザインで実施した。試験は，スクリーニング期及び二重盲検期（8 週間）で構成した。

CAN-23 試験の用量は，0.01 mg/kg/日で投与開始し，被験者の症状及び忍容性を考慮し最大 0.06 mg/kg/日まで漸増した。

2.5.4.2.2 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目として，国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（USA-150 試験及び CAN-23 試験）では，ABC(-J)のサブスケール「I）易刺激性（興奮性）」の合計スコアを使用した。ABC は，Aman らが作成・標準化した知的障害者の異常行動に対する薬物治療の効果を評価する尺度である[11),12)]。ABC は，58 の質問から構成されており，0～3 の 4 段階のスコアで評価

し，合計スコアは 174 となる。これらの質問は，I）易刺激性（興奮性）（15 項目，範囲 0～45），II）無気力，社会的引きこもり（16 項目，範囲 0～48），III）常同行動（7 項目，範囲 0～21），IV）多動，不服従（16 項目，範囲 0～48），及び V）不適切な言語（4 項目，範囲 0～12）の 5 つのサブスケールに分類されている。知的障害・発達障害者の行動的な問題に対する臨床試験には不可欠な評価尺度とされる[13)]。サブスケール I）易刺激性（興奮性）は，攻撃性及び自傷行為等の DSM-IV での自閉性障害の周辺症状として挙げられている一連の破壊的症状を評価するものである。なお，ABC-J は，小野[13)]が作成し，榎園ら[14)]が自閉性障害，アスペルガー障害及び特定不能の広汎性発達障害患者での再検査信頼性が良好であることを確認した。JPN-01 試験では，情報提供が可能な親等の適切な介護者からの情報を基に，評価者講習を受講した又はそれに準ずる講習を受けた治験責任医師又は治験分担医師等が評価した。USA-150 試験及び CAN-23 試験では，治験責任医師又は治験分担医師の指導のもと，親又は介護者が評価した。

有効性の副次評価項目として，国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験（USA-150 試験及び CAN-23 試験）では，ABC(-J)の I）易刺激性（興奮性）以外のサブスケール，臨床全般印象度（重症度）（Clinical Global Impression - Severity，CGI-S），CGI-C を用いた。CGI-S 及び CGI-C は，国際的な評価指標として認知され，受け入れられている。CGI-S は，被験者の全般的臨床症状の重症度を測定するものであり，1（正常）から 7（非常に重度の自閉性障害）まで 7 段階で評価する。CGI-C は，被験者の全般的臨床症状の変化を評価者の印象により測定するものであり，1（大幅な改善）から 7（大幅な悪化）の 7 段階で評価する。CGI-S 及び CGI-C は，評価者講習を受講した又はそれに準ずる講習を受けた治験責任医師又は治験分担医師が評価した。

その他に，JPN-01 試験では有効性の副次評価項目として，全体的評定尺度（子供版）（Children's Global Assessment Scale，C-GAS）及び Parent Satisfaction Questionnaire（PSQ）を用いた。C-GAS は，心理的・社会的機能の全般的評価を行う評価尺度であり，児童青年期の精神疾患の評価尺度としても多くの研究で使われており，その有用性も認められている。被験者の心理的・社会的機能の全般的評価を C-GAS アセスメントシート【表 2.7.3-6 参照】に記載されている心理的・社会的機能の程度を参考にして評価するものであり，1 から 100 の範囲で評価した。C-GAS は，評価者講習を受講した又はそれに準ずる講習を受けた治験責任医師又は治験分担医師が評価した。PSQ は，治験薬に対する被験者の親等の介護者の満足度を，3 項目の質問について 3～6 段階で介護者の印象に基づき介護者が評価した【表 2.7.3-7 参照】。PSQ の対象とする評価期間は，各評価の 1 週間前からとした。

2.5.4.3 統計学的手法

JPN-01 試験の有効性の解析対象集団は，最大の解析対象集団（full analysis set，FAS）とし，治験薬を 1 回以上服薬し，ベースライン時及び治験薬投与後 1 時点以上の有効性評価が行われた被験者の集団とした。海外第 III 相試験（USA-150 試験，CAN-23 試験）の有効性の解析対象集団は，intent-to-treat（ITT）集団とし，ランダム化され治験薬を 1 回以上服薬した被験者の集団とした。

JPN-01 試験及び海外第 III 相試験（USA-150 試験，CAN-23 試験）において，主要評価項目は，最終評価時（8 週時又は中止時）の ABC(-J)易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量とし，Last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測値を補完した。

JPN-01 試験の主要解析として，最終評価時におけるベースラインからの変化量について，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance，ANCOVA）モデルを用いて解析し，治療効果はベースラインからの変化量の最小二乗平均値の投与群間差に基づき算出し，本剤群及びプラセボ群の群間比較は，有意水準を両側 5%として実施した。海外第 III 相試験（USA-150 試験，CAN-23 試験）では，投与群及び治験実施医療機関（併合解析の場合は試験）を因子とし，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて主要評価項目を解析した。

JPN-01 試験及び海外第 III 相試験（USA-150 試験，CAN-23 試験）において，副次評価項目として，各評価時の ABC(-J)易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインからの変化量についても，同様に解析した。

JPN-01 試験及び海外第 III 相試験（USA-150 試験，CAN-23 試験）において，各評価時の ABC(-J)易刺激性（興奮性）以外のサブスケールスコアについても，ベースラインからの変化量を易刺激性（興奮性）サブスケールスコアと同様に解析した。

JPN-01 試験において，CGI-S については，ベースラインからのスコアの変化量に対して，投与群を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。USA-150 試験では投与群及び治験実施医療機関を因子，ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデルを用いて解析した。CGI-C は JPN-01 試験では Wilcoxon の順位和検定を用いて，海外第 III 相試験（USA-150 試験，CAN-23 試験）では治験実施医療機関（併合解析では試験）で調整した Van Elteren 検定を用いて解析した。また，CGI-C の中程度の改善又は大幅な改善を認めた被験者を CGI-C レスポンダーとしてその割合を算出し，JPN-01 試験ではカイ二乗検定を用いて，海外第 III 相試験（USA-150 試験及び CAN-23 試験）では治験実施医療機関（併合解析では試験）で調整した Cochran−Mantel−Haenszel（CMH）検定を用いて解析した。なお，USA-150 試験では CGI-C レスポンダーも主要評価項目としている。

JPN-01 試験及び USA-150 試験の非盲検長期投与期では，ABC(-J)のサブスケールスコア等のベースラインから最終評価時及び各評価時の変化量について，記述統計量を算出した。また，CGI-C 等の最終評価時及び各評価時の頻度集計を行った。

2.5.4.4 有効性の結果の比較

2.5.4.4.1 短期有効性

2.5.4.4.1.1 主要評価項目

JPN-01 試験の主要評価項目である ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインから最終評価時（8 週又は中止時，LOCF）の変化量を表 2.5.4-2 に示す。最終評価時の変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は，プラセボ群で-2.7（1.63），RIS 群で-9.8（1.51）であった。最終評価時の変化量の最小二乗平均値の投与群間差［95%CI］は−7.1［−11.6 ; −2.6］であり，プラセボ群と比較して RIS 群で統計学的に有意な改善が認められた（p=0.0030）。本結果は，海外第 III 相試験における本剤のプラセボ群との群間差と同程度だった（表 2.5.4-3）。

以上のことから，小児及び青年における自閉性障害の易刺激性（興奮性）に対する本剤の効果が検証された。

表 2.5.4-2 最終評価時における ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコアの変化量 (二重盲検期); FAS (二重盲検期) (JPN-01 試験)

		プラセボ	リスペリドン
ベースライン			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	27.5 (5.26)	28.2 (6.36)
	中央値 (最小値; 最大値)	27.5 (18; 41)	29.0 (15; 42)
最終評価時			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	24.7 (9.47)	18.5 (10.57)
	中央値 (最小値; 最大値)	26.0 (6; 43)	18.0 (0; 41)
ベースラインからの変化量			
	被験者数	18	21
	平均値 (標準偏差)	-2.8 (6.62)	-9.7 (7.29)
	中央値 (最小値; 最大値)	-2.5 (-15; 9)	-11.0 (-25; 2)
	最小二乗平均値 (標準誤差)[a]	-2.7 (1.63)	-9.8 (1.51)
	最小二乗平均値の差 (標準誤差)[a]		-7.1 (2.23)
	95% CI[a]		[-11.6; -2.6]
	p 値 [a]		0.0030

a 投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析 (ANCOVA) モデルを用いて算出した

参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書 表 21

表 2.5.4-3 最終評価時における ABC 易刺激性(興奮性)サブスケールスコアの変化量 (二重盲検期); ITT (USA150 Part 1 試験, CAN-23 試験 自閉性障害サブグループ，並びに USA150 Part 1 試験及び CAN-23 試験 自閉性障害サブグループの併合データ)

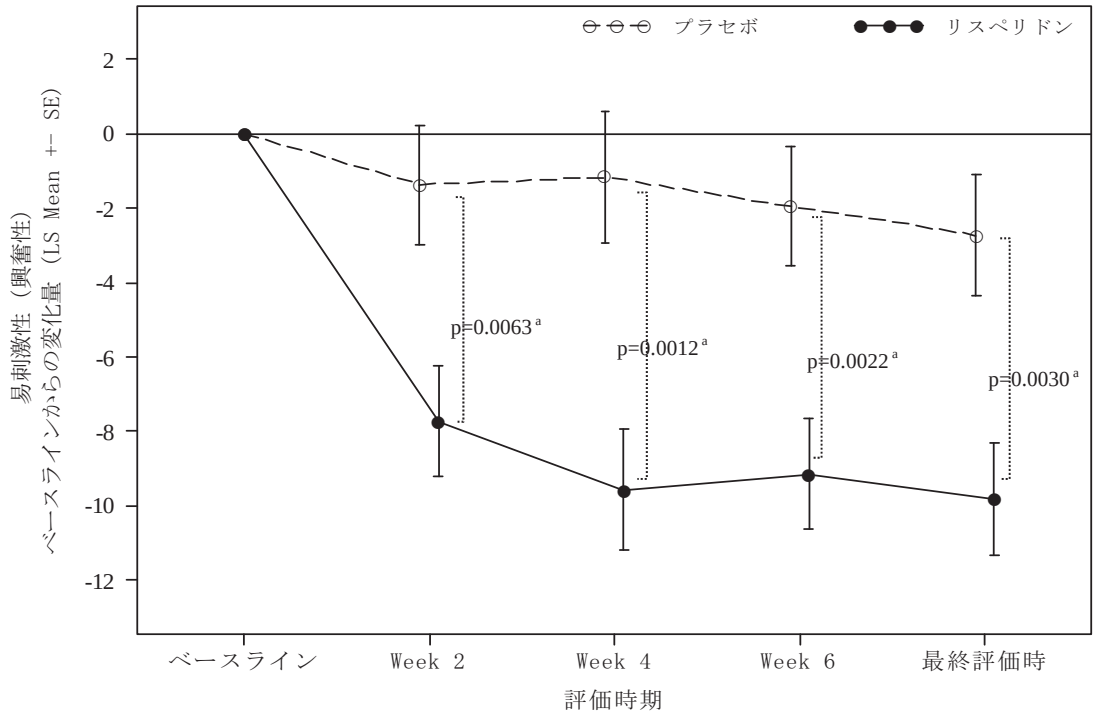
Study Treatment	N[a]	Mean (SD) Baseline	Endpoint	Change	LS Mean Change (SD)[b]	Comparison with Placebo Diff in LS Mean Changes (95% CI)	p value[c]
USA-150 Part 1							
Placebo	52	25.0 (7.00)	21.6 (9.52)	-3.5 (8.12)	-4.0 (7.99)	—	—
Risperidone	49	26.1 (8.35)	11.3 (7.39)	-14.9 (10.42)	-14.6 (7.99)	-10.6 (-13.8, -7.5)	<0.001
CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	28	21.6 (10.17)	14.1 (11.33)	-7.5 (7.59)	-6.1 (6.36)	—	—
Risperidone	24	20.6 (8.07)	7.4 (5.76)	-13.5 (5.23)	-11.9 (6.36)	-5.8 (-9.5, -2.2)	0.002
USA-150 Part 1+CAN-23 Autistic Disorder Subgroup							
Placebo	80	23.9 (8.35)	19.0 (10.73)	-4.9 (8.12)	-5.5 (7.67)	—	—
Risperidone	73	24.3 (8.61)	9.9 (7.07)	-14.4 (9.03)	-14.9 (7.67)	-9.4 (-11.8, -6.9)	<0.001

[a] N=The number of subjects with both baseline and postbaseline timepoint measurements.
[b] LS mean change and pooled SD based on ANCOVA model.
[c] p value: Comparison with placebo based on ANCOVA model with treatment, investigator (or study for pooled) as factors, and baseline value as covariate.

2.5.4.4.1.2　副次評価項目

(1) ABC-J 又は ABC サブスケールのベースラインから各評価時までの変化量

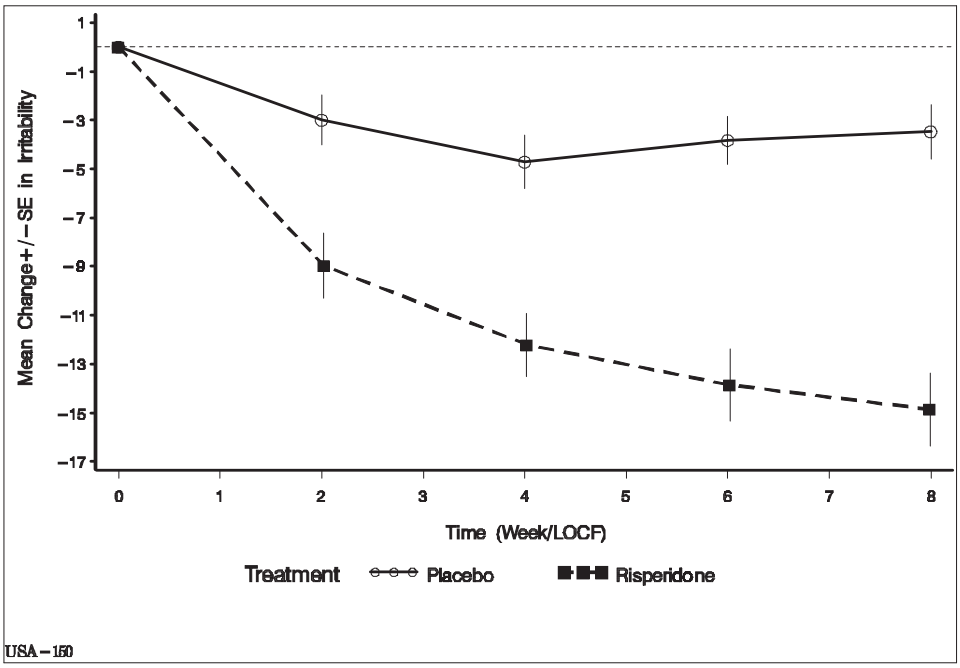
JPN-01 試験の ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインから各評価時（LOCF）までの変化量を図 2.5.4-1 に示す。RIS 群の ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは，2 週後から改善し，2 週後，4 週後，6 週後，及び最終評価時のいずれもプラセボに対して統計学的に有意に改善した。この結果は，海外第 III 相試験結果（図 2.5.4-2）と同様の傾向であった【2.7.3.3.1.2 (3)項参照】。



a　投与群を因子，ベースラインスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて算出した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書　図 6（多重性の調整なし）

図 2.5.4-1 ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）(LOCF); FAS (二重盲検期) (JPN-01 試験)

USA-150 Part 1 試験



CAN-23 試験

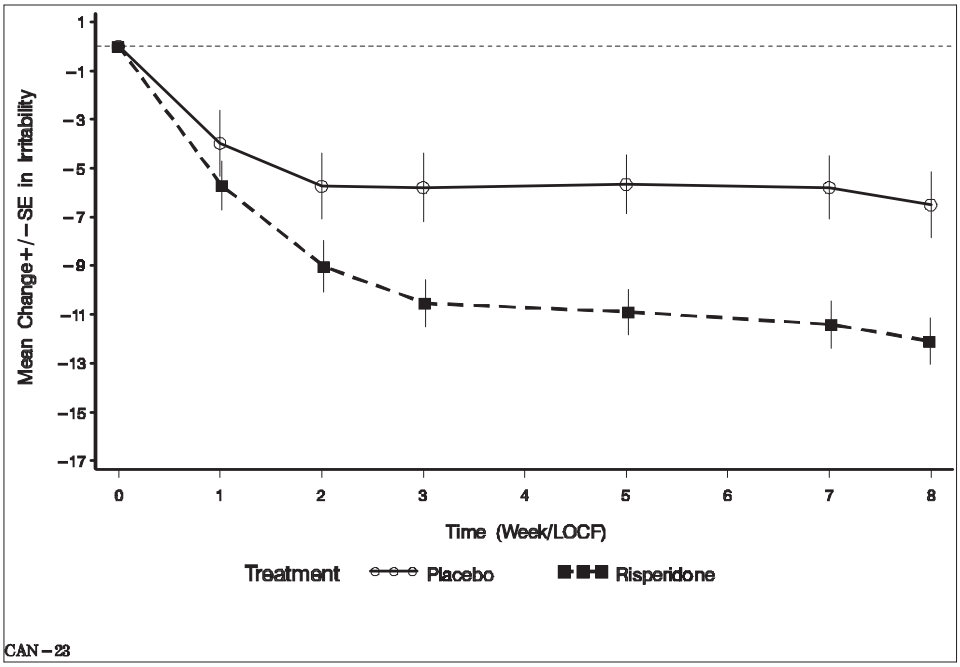


図 2.5.4-2 ABC 易刺激性(興奮性)サブスケールスコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）(LOCF); FAS (二重盲検期)
(USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験)

易刺激性（興奮性）以外の ABC サブスケールについて，JPN-01 試験では無気力／社会的引きこもりのサブスケールスコアのベースラインから変化量は，RIS 群とプラセボ群で統計学的に有意な差が認められなかったが，その他の ABC-J のサブスケールスコアについては，常同行動は 6 週時～最終評価時，多動／不服従は 2 週～最終評価時，不適切な言語は 4 週と最終評価時に，プラセボ群と比較して RIS 群で統計学的に有意な改善を認めた。海外第 III 相試験併合解析ではす

べてのサブスケールについて，最終評価時のベースラインからの変化量で RIS 群がプラセボ群に対して統計学的有意差があった。無気力/社会的引きこもり以外のサブスケールの結果に JPN-01 試験と海外第 III 相試験で大きな違いはなかった。

(2) CGI-C

JPN-01 試験の最終評価時の CGI-C の頻度分布は，RIS 群がプラセボ群に比べて統計学的に有意に改善した（p=0.0017）。この分布の群間差は 1 週後から認められ（p=0.0039），最終評価時まで維持された（2 週後 p=0.0001，3 週後 p=0.0071，4 週後 p=0.0001，6 週後 p=0.0008，最終評価時 p=0.0017，多重性の調整なし）。この結果は，海外第 III 相試験でも同様であった。

JPN-01 試験で，最終評価時の CGI-C が中程度の改善又は大幅な改善を認めた CGI-C レスポンダーの被験者割合は投与群間で統計学的有意差は認められなかったが，RIS 群（14.3%）がプラセボ群（0%）よりも高かった。海外第 III 相試験併合解析では，CGI-C レスポンダーの被験者割合は，RIS 群（68.0%）がプラセボ群（15.0%）よりも統計学的に有意に高かった（p<0.001）。

(3) C-GAS

JPN-01 試験の C-GAS のベースラインから最終評価時の変化量［平均値（SD）］は，RIS 群で 5.8（7.67），プラセボ群で−1.9（7.22）であり，RIS 群でプラセボ群に比較し心理的・社会的機能を統計学的に有意に改善した（p=0.0045）。

(4) PSQ

JPN-01 試験の PSQ の結果，質問 1（治験薬への満足度）及び質問 3（他の自閉症患者への推奨度）では，投与群間で頻度分布に統計学的有意差はみられなかったが，質問 2（治験薬の自閉症に対する有益度）では，何らかの有益性を認めた割合がプラセボ群に比べて RIS 群で統計学的に有意に高かった（p=0.0052）。

2.5.4.4.1.3 部分集団における有効性

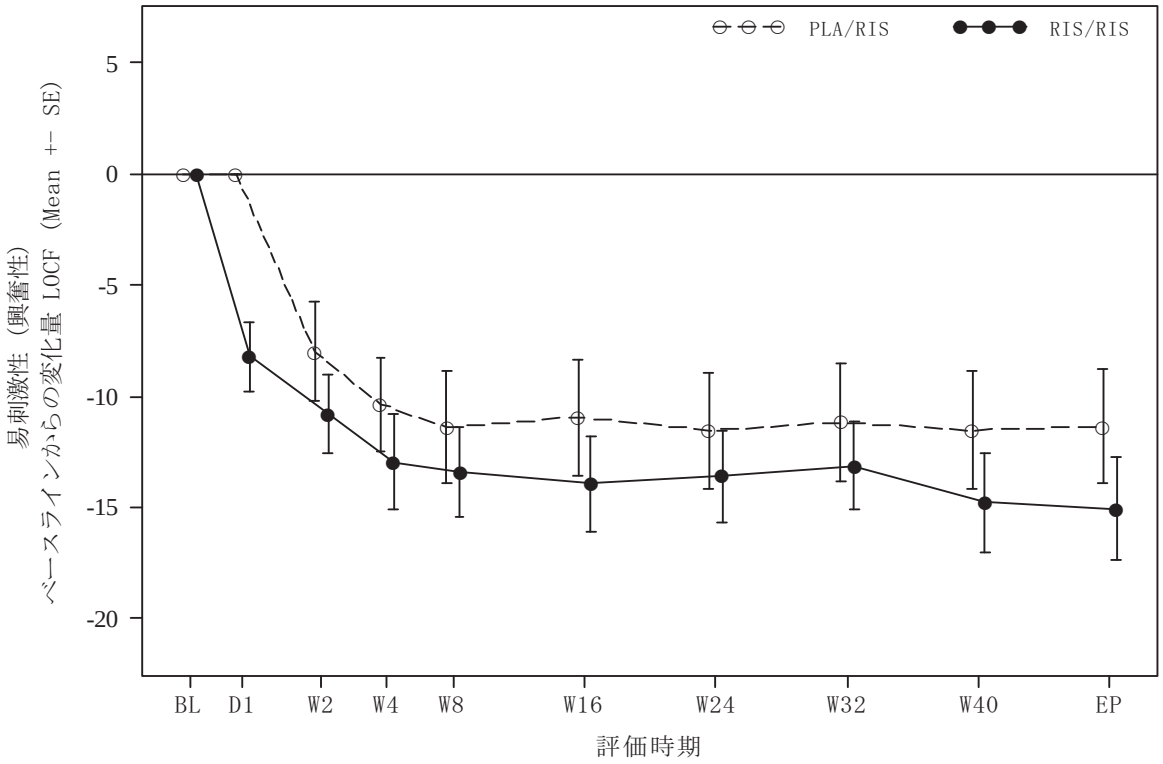
JPN-01 試験の有効性主要評価項目である ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインから最終評価時までの変化量について部分集団解析［年齢別，性別，知能指数（intelligence quotient，IQ）スコア別，傾眠有無別］を実施した結果，いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して RIS 群で改善されており，小児及び青年の自閉性障害の治療における本剤の一貫した有効性が示された。この結果は，海外第 III 相試験併合データの部分集団解析と同様の結果であった【2.7.3.3.1.3 項参照】。

また，JPN-01 試験の有効性主要評価について，ベースラインの ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコア別の部分集団解析を行った結果，いずれの部分集団においてもプラセボ群と比較して RIS 群で改善されていた。二重盲検期における本剤の最頻投与量別の部分集団解析（RIS 群のみ）を行った結果，部分集団間で大きな違いはなく，最頻用量にかかわらず改善がみられた【2.7.3.3.1.3 項参照】。

2.5.4.4.2　長期有効性

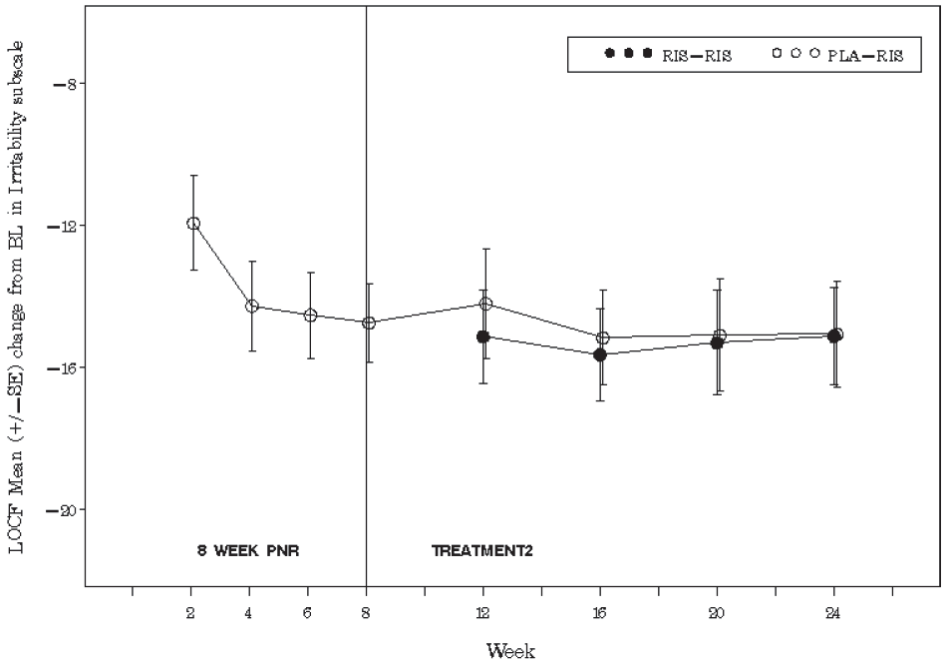
(1) ABC-J 又は ABC 易刺激性（興奮性）サブスケールのベースラインから各評価時までの変化量

JPN-01 試験（長期投与期）の ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインから各評価時（LOCF）までの変化量を図 2.5.4-3 に示す。本剤の投与で改善した ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは，最終評価時（48 週時又は中止時）まで長期間維持されていた。本結果は，海外第 III 相及び第 IV 相試験（USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験）でも同様であった（図 2.5.4-4 及び図 2.5.4-5）。



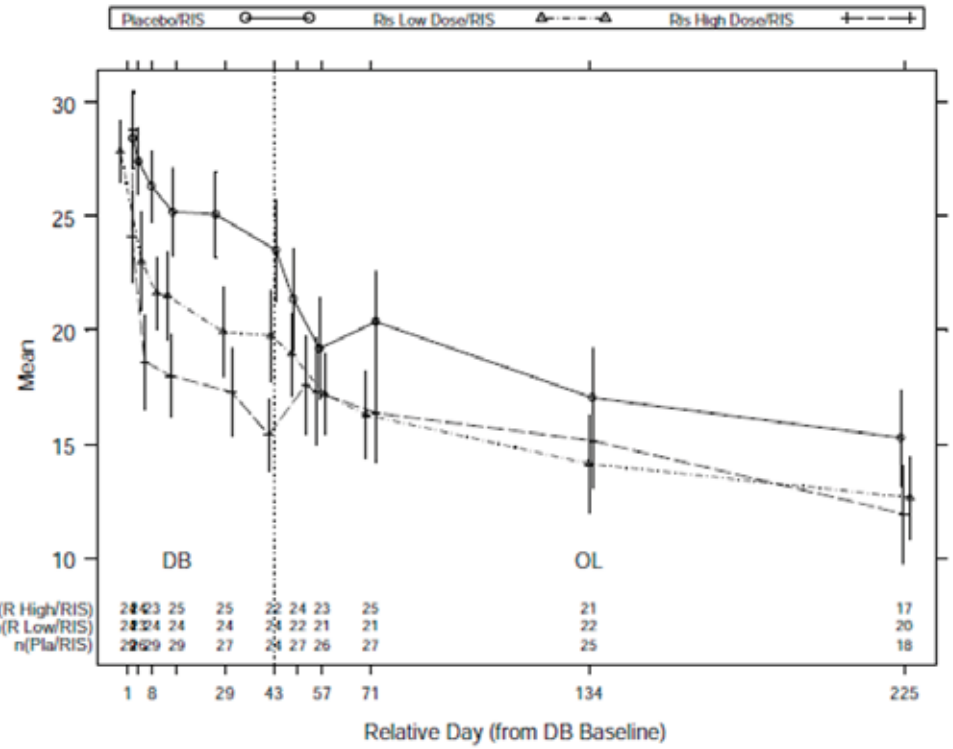
PLA/RIS 群は長期投与期の治験薬服薬前, RIS/RIS 群は二重盲検期の治験薬服薬前をベースラインと定義した
参照元：5.3.5.1.1　JPN-01 試験　治験総括報告書 図 13

図 2.5.4-3 ABC-J 易刺激性(興奮性)サブスケールスコアの平均変化量(長期投与期-LOCF); FAS (長期投与期) (JPN-01 試験)



参照元：5.3.5.1.3　USA-150 Part 2/3 試験　治験総括報告書　Figure 6

図 2.5.4-4 8 週間の非盲検リスペリドン投与期及び Part 2（非盲検期）の ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量（平均値 ± 標準誤差）（LOCF）；ITT（Open-Label）集団（USA-150 Part 2/3 試験）



R High/RIS：高用量 RIS/RIS 群，R Low/RIS：低用量 RIS/RIS 群，Pla/RIS：プラセボ/RIS 群
DB: Double-blind，OL: Open-label
参照元：5.3.5.1.5　AUT-4002 試験　治験総括報告書　Figure 3

図 2.5.4-5 二重盲検期及び非盲検期の ABC の易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの経時的変化（平均値 ± 標準誤差）（Observed Case）；非盲検解析対象集団（AUT-4002 試験）

(2) CGI-C

JPN-01 試験（長期投与期）の全 RIS 群の CGI-C レスポンダー（中程度の改善又は大幅な改善）の被験者割合は，長期投与期の 8 週時に 42.9%まで増加した。8 週時以降の CGI-C レスポンダーの割合は 34.3～37.1%の範囲でおおむね安定して推移し，最終評価時では 34.3%であった。海外第 III 相及び第 IV 相試験（USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験）でも，CGI-C レスポンダーの割合はおおむね安定して推移した【2.7.3.3.2.2 (2) 3)項参照】。

(3) C-GAS

JPN-01 試験（長期投与期）の全 RIS 群の C-GAS のベースラインからの変化量［平均値（SD）］は，長期投与期の 16 週時に 10.5（10.78）まで改善した。16 週時以降の C-GAS のベースラインからの変化量は 10.4～10.6 の範囲で安定して推移し，最終評価時（48 週時又は中止時）では 10.6（13.61）であった。

(4) PSQ

JPN-01 試験（長期投与期）の最終評価時での PSQ の結果，質問 1（治験薬への満足度）のやや満足以上，及び質問 2（治験薬の自閉症に対する有益度）のやや有益以上の割合は，全 RIS 群

で約 8 割及び約 9 割を占めた。質問 3（他の自閉症患者への推奨度）は，「はい」及び「わからない」がそれぞれ約半数を占めた。いずれの質問についても，二重盲検期の RIS 群の結果を改善又は維持する結果であった。

2.5.4.5 有効性の結論

プラセボ対照二重盲検比較試験（JPN-01 試験）の結果，二重盲検期において，主要評価項目である ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアのベースラインから最終評価時（8 週又は中止時）の変化量（LOCF）［平均値（SD）］は，RIS 群（21 例）で−9.7（7.29），プラセボ群（18 例）で−2.8（6.62）であった。RIS 群のプラセボ群に対する群間差（最小二乗平均値の差）は−7.1（95%CI：−11.6; −2.6）で，RIS 群はプラセボ群に対して統計学的に有意な改善を示し，本剤の有効性が検証された。48 週間の長期投与期でも二重盲検期にみられた効果は維持されていた。この結果は，海外のプラセボ対照第 III 相試験の 2 試験（USA-150 Part 1 試験及び CAN-23 試験），又は海外第 III 相（USA-150 Part 2 試験）及び第 IV 相試験（AUT-4002 試験）の結果と同様の傾向であった。

以上のことから，本剤は自閉性障害に伴う易刺激性に対して有効であり，DSM-5 への改訂により疾患定義が変更され，自閉性障害は他の PDD サブカテゴリーと共に自閉スペクトラム症に包括されたことを踏まえ，本邦の自閉スペクトラム症に対する新たな治療選択肢になると考える。

参考文献

1） 森健治, 藤井笑子, 宮崎雅仁, 香美祥二. 自閉症の診断・治療最前線. 四国医学雑誌. 2007;63巻. 5, 6 号:187-93.

2） Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. JAMA. 2003; 289:49-55.

3） Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism. Report on the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology. 2000;55(4):468-79.

4） Malone RP, Maislin G, Choudhury MS, Gifford C, Delaney MA. Risperidone treatment in children and adolescents with autism: short- and long-term safety and effectiveness. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2002;41(2):140-7.

5） Horrigan JP, Barnhill LJ. Risperidone and explosive aggressive autism. J Autism Dev Disord. 1997;27(3):313-23.

6） Vercellino F, Zanotto E, Ravera G, Veneselli E. Open-label risperidone treatment of 6 children and adolescents with autism. Can J Psychiatry. 2001;46(6):559-60.

7） Nicolson R, Awad G, Sloman L. An open trial of risperidone in young autistic children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1998;37(4):372-6.

8） Findling RL, Maxwell K, Wiznitzer M. An open clinical trial of risperidone monotherapy in young children with autistic disorder. Psychopharmacol Bull. 1997;33(1):155-9.

9） Martin A, Keonig K, Scahill L, et al. Open-label quetiapine in the treatment of children and adolescents with autistic disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 1999;9(2):99-107.

10） Cozza SJ, Edison DL. Risperidone in adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1994;33(8):1211.

11） Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. The Aberrant Behavior Checklist: A Behavior Rating Scale for the Assessment of Treatment Effects. Am J Ment Defic. 1985 Mar;89(5):485-91.

12） Aman MG, Singh NN, Stewart AW, Field CJ. Psychometric Characteristics of the Aberrant Behavior Checklist. Am J Ment Defic. 1985 Mar;89(5):492-502.

13） Aman MG, Singh NN. 異常行動チェックリスト日本語版（ABC-J）による発達障害の臨床評価. 小野善郎 訳. じほう; 2006.

14） 榎園 崇, 中川 栄二, 遠藤ゆかり, 永井 盛博, 松田 悠子, 安村 明, ほか. 自閉症スペクトラム障害児における日本語版異常行動チェックリスト（ABC-J）の再検査信頼性の検討. 臨床医薬. 2014 Mar;30(3):271-7.

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5 項では，表 2.5.5-1 に示した臨床試験のうち，自閉性障害に伴う易刺激性（興奮性）を有する小児及び青年患者を対象とした国内臨床試験（JPN-01 試験），及び海外臨床試験（USA-150 Part 1 及び Part 2 試験，CAN-23 試験，AUT-4002 試験）の成績を中心に本剤の臨床的安全性を評価した。JPN-01 試験の本剤投与期間は最長 56 週間であるが，自閉性障害患者を対象とした海外臨床試験の本剤投与期間は 1 年未満で JPN-01 試験より短い。よって本申請の対象患者と異なるが，行為障害及びその他の DBD を有する小児及び青年患者を対象に本剤を 1 年間投与した海外臨床試験（INT-41 試験，INT-84 試験）を参考資料に含め，両試験の結果を 2.5.5.6 項に示した。

表 2.5.5-1 臨床的安全性を評価した試験一覧

相	試験番号	対象疾患（診断基準） 及び対象年齢	デザイン	治験薬投与例数
評価資料（国内試験）				
III	JPN-01	自閉性障害（DSM-IV-TR） 5 歳～18 歳未満	二重盲検期：プラセボ対照	二重盲検期：39 (Pla: 18, RIS: 21)
			長期投与期：非盲検	長期投与期：35 (Pla/RIS: 17, RIS/RIS: 18)
参考資料（海外試験）				
II	BEL-21	自閉性障害（DSM-III-R） 3 歳～12 歳	非盲検	6
II	BEL-22	自閉性障害（DSM-III-R） 3 歳～12 歳	非盲検	7
III	USA-150 Part 1	自閉性障害（DSM-IV） 5 歳～17 歳 2 カ月	プラセボ対照二重盲検	101 (Pla: 52, RIS: 49)
III	USA-150 Part 2	自閉性障害（DSM-IV） 5 歳～17 歳 2 カ月	非盲検	63 (Pla/RIS: 30, RIS/RIS: 33)
III	USA-150 Part 3	自閉性障害（DSM-IV） 5 歳～17 歳 2 カ月	プラセボ対照二重盲検	39 (Pla: 20, RIS: 19)
III	CAN-23	自閉性障害及び その他の PDD（DSM-IV） 5 歳～12 歳	プラセボ対照二重盲検	79 (Pla: 39, RIS: 40)
IV	AUT-4002	自閉性障害（DSM-IV） 5 歳～18 歳未満	二重盲検期：プラセボ対照	二重盲検期：96 (Pla: 35, RIS: 31, 低用量 RIS: 30)
			長期投与期：非盲検	長期投与期：79 (Pla/RIS: 30, RIS/RIS: 49)
III	INT-41	行為障害及び その他の DBD（DSM-IV） 5 歳～14 歳	非盲検	504
III	INT-84	行為障害及び その他の DBD（DSM-IV） 5 歳～17 歳	非盲検	232

Pla = プラセボ，RIS = リスペリドン，Pla/RIS 群 = 二重盲検期にプラセボ，長期投与期に RIS を投与した被験者，
RIS/RIS 群 = 二重盲検期及び長期投与期のいずれも RIS を投与した被験者

2.5.5.1　試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.1.1　試験対象集団

自閉性障害患者を対象とした臨床試験では，精神疾患の診断・統計マニュアル（diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM）の診断基準で自閉性障害及びその他の PDD と診断された小児及び青年被験者を組み入れた（表 2.5.5-1）。また，行為障害及びその他の DBD 患者を対象とした臨床試験では，DSM の診断基準で行為障害，反抗挑戦性障害又は特定不能の DBD と診断された小児及び青年被験者を組み入れた（表 2.5.5-1）。各試験の選択基準及び除外基準の詳細は，各試験の治験総括報告書に示した。

2.5.5.1.2　試験対象集団の併合

本剤を日本人及び外国人の自閉性障害患者に投与したときの安全性の比較のため，海外臨床試験の安全性データを併合した。JPN-01 試験及び海外併合データの安全性解析対象集団の被験者数を表 2.5.5-2 に示す。短期安全性の観点では，USA-150 Part 1 試験（8 週間），CAN-23 試験（8 週間）及び AUT-4002 試験の二重盲検期（6 週間）の安全性データを併合し，JPN-01 試験の二重盲検期（8 週間）の結果と比較した。なお，海外併合データ中の低用量 RIS 群の用量は RIS 群よりも 1/10 以上低く臨床用量ではないため，短期安全性は低用量 RIS 群を除くプラセボ群と RIS 群の結果に基づき評価した。長期安全性の観点では，USA-150 Part 2 試験（16 週間）及び AUT-4002 試験の長期投与期（26 週間）の安全性データを併合し，JPN-01 試験の長期投与期（48 週間）の結果と比較した。

表 2.5.5-2 JPN-01 試験及び海外併合データの安全性解析対象集団の被験者数

短期又は長期安全性	試験又は併合データ	安全性解析対象集団
短期安全性	JPN-01 試験（二重盲検期）	プラセボ群 18 例，RIS 群 21 例
	海外併合データ	プラセボ群 126 例，RIS 群 120 例，低用量 RIS 群 30 例
長期安全性	JPN-01 試験（長期投与期）	全 RIS 群 35 例（Pla/RIS 群 17 例，RIS/RIS 群 18 例）
	海外併合データ	全 RIS 群 149 例*（Pla/RIS 群 67 例，RIS/RIS 群 82 例）

Pla = プラセボ，RIS = リスペリドン，Pla/RIS 群 = 二重盲検期にプラセボ，長期投与期に RIS を投与した被験者，RIS/RIS 群 = 二重盲検期及び長期投与期のいずれも RIS を投与した被験者
* USA-150 Part 2 試験の 63 例及び AUT-4002 試験（長期投与期）の 79 例に加え，USA-150 Part 2 試験の開始前の非盲検リスペリドン投与期で本剤の投与をしたが，USA-150 Part 2 試験に移行しなかった 7 例が含まれる。

2.5.5.1.3　曝露の程度

2.5.5.1.3.1　短期安全性

【2.7.4.1.2.2 項】

JPN-01 試験（二重盲検期）の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群 56.5 日（28～60 日）及び RIS 群 57.0 日（12～63 日）であり，各投与群の治験薬投与期間は同程度であった。海外併合データ（短期安全性）での治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，プラセボ群 54.0 日（2～64 日）及び RIS 群 56.0 日（2～72 日）であり，JPN-01 試験と同様の結果であった。

RIS 群の最頻投与量の中央値（最小値～最大値）は，JPN-01 試験（二重盲検期）では 0.054 mg/kg/日（0.02～0.09 mg/kg/日），海外併合データ（短期安全性）では 0.050 mg/kg/日（0.01～ 0.12 mg/kg/日）であり同程度だった。

2.5.5.1.3.2 長期安全性

【2.7.4.1.2.2 項】

全 RIS 群の治験薬投与期間の中央値（最小値～最大値）は，JPN-01 試験（長期投与期）では 336.0 日（15～344 日），海外併合データ（長期安全性）では 169.0 日（5～205 日）であり，JPN-01 試験（長期投与期）の投与期間が長かった。これは，海外併合データ（長期安全性）に含まれる USA-150 Part 2 試験及び AUT-4002 試験の長期投与期の投与期間がそれぞれ 16 週間及び 26 週間で，いずれも JPN-01 試験（長期投与期）の投与期間（48 週間）より短いためである。

全 RIS 群の最頻投与量の中央値（最小値～最大値）は，JPN-01 試験（長期投与期）では 0.044 mg/kg/日（0.01～0.11 mg/kg/日），海外併合データ（長期安全性）では 0.033 mg/kg/日（0.00～0.15 mg/kg/日）であった。

2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法

【2.7.4.1.1.2 項】

臨床的安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重，身長，体格指数及び心電図の結果から評価した。有害事象名は，医薬品規制用語集 日本語版（medical dictionary for regulatory activities/Japanese version，MedDRA/J）の ver. 17.0 でコード化した。治験薬との関連性が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」の有害事象を，治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。有害事象の収集方法について，USA-150 試験では自発報告に加え，「Side Effect Review Form【CTD 表 2.7.4-付録-1】」を用いて傾眠や食欲亢進等に関する有害事象を収集した。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的よくみられた有害事象

JPN-01 試験と海外併合データでよくみられた有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。また，以下に示した JPN-01 試験と海外併合データで自閉性障害を有する小児及び青年によくみられた有害事象は，本剤の国内添付文書（成人の統合失調症）に記載されている既知の事象であった。JPN-01 試験と海外併合データでよくみられた有害事象の概要をそれぞれ以下に示す。

(1) 短期安全性

JPN-01 試験（二重盲検期）の有害事象の発現割合は，プラセボ群 88.9%，RIS 群 90.5%であり，各投与群の発現割合に大きな違いはなかった。RIS 群で発現割合が 10%以上かつプラセボ群より 2 倍以上高い有害事象は，傾眠（プラセボ群 11.1%，RIS 群 52.4%；以下同順），食欲亢進（0%，23.8%），体重増加（0%，19.0%）及び嘔吐（0%，14.3%）であった【表 2.7.4-19】。RIS 群に発現した有害事象の重症度の多くは軽度で，高度の事象の発現はなかった【2.7.4.2.1.1 (2)項】。

海外併合データ（短期安全性）での有害事象の発現割合は，プラセボ群に比べて RIS 群で高かった（プラセボ群 83.3%，RIS 群 95.8%；以下同順）。RIS 群で発現割合が 10%以上かつプラセボ群より 2 倍以上高い有害事象は，食欲亢進（15.9%，44.2%），傾眠（11.9%，42.5%），疲労（8.7%，30.0%），鎮静（1.6%，25.8%），便秘（6.3%，18.3%），鼻咽頭炎（7.9%，17.5%），鼻閉（3.2%，12.5%）及びよだれ（3.2%，10.8%）であった【表 2.7.4-20】。RIS 群に発現した有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった【2.7.4.2.1.1 (2)項】。

(2) 長期安全性

JPN-01 試験（長期投与期）の全 RIS 群の有害事象の発現割合は 97.1%であった。全 RIS 群に発現した主な有害事象（発現割合 10%以上）は，傾眠（48.6%），体重増加（34.3%），鼻咽頭炎（28.6%），食欲亢進（28.6%），インフルエンザ（20.0%），嘔吐（17.1%），胃腸炎（14.3%），上気道の炎症（14.3%），便秘（14.3%），高プロラクチン血症（11.4%）及び結膜炎（11.4%）であった【表 2.7.4-21】。全 RIS 群に発現した有害事象の重症度は，主に軽度であった【2.7.4.2.1.1 (2)項】。

海外併合データ（長期安全性）での全 RIS 群の有害事象の発現割合は 76.5%であった。全 RIS 群に発現した主な有害事象（発現割合 10%以上）は，食欲亢進（31.5%），疲労（22.1%），咳嗽（19.5%），傾眠（18.1%），遺尿（18.1%），嘔吐（16.8%），下痢（14.1%），不安（12.1%），頭痛（11.4%），よだれ（10.7%），鎮静（10.7%），発熱（10.7%）及び鼻咽頭炎（10.7%）であった【表 2.7.4-22】。全 RIS 群に発現した有害事象の重症度は，主に軽度又は中等度であった【2.7.4.2.1.1 (2)項】。

2.5.5.3.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

表 2.5.5-1 に示したすべての臨床試験で，死亡例の報告はなかった。

2.5.5.3.2.2 その他の重篤な有害事象

JPN-01 試験と海外併合データの各時期（短期又は長期）に重篤な有害事象が発現した被験者数は，いずれも RIS 群では 2 例以下で少数だった。JPN-01 試験と海外併合データで発現した重篤な有害事象の概要をそれぞれ以下に示す。

(1) 短期安全性

JPN-01 試験（二重盲検期）の RIS 群に重篤な有害事象の発現はなかった。海外併合データ（短期安全性）での重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 2.4%（3/126 例）及び RIS 群 1.7%（2/120 例）でいずれも低かった。RIS 群の 2 例に発現した重篤な有害事象は，錐体外路障害と虫垂炎が各 1 件であった。治験薬との関連性は，錐体外路障害はほぼ確実，虫垂炎は関連なしであった【2.7.4.2.1.3 項】。

(2) 長期安全性

JPN-01 試験（長期投与期）の全 RIS 群では，重篤な有害事象が 2 例（5.7%）に 3 件のみ発現した。事象の内訳はマイコプラズマ性気管気管支炎，喘息及び鼡径ヘルニアが各 1 件であった。これらの重篤な有害事象と治験薬との関連性はすべて否定された。海外併合データ（長期安全性）の全 RIS 群では，重篤な有害事象が 2 例（1.3%）に 2 件のみ発現した。事象の内訳は陰嚢水瘤と上腹部痛が各 1 件であった。治験薬との関連性は，陰嚢水瘤は関連なし，上腹部痛は可能性大であった【2.7.4.2.1.3 項】。

2.5.5.3.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

JPN-01 試験及び海外併合データのいずれにおいても，有害事象で本剤の投与を中止した被験者は少なく，多くの被験者が本剤の投与を継続可能であった。JPN-01 試験と海外併合データで発現した投与中止に至った有害事象の概要をそれぞれ以下に示す。

(1) 短期安全性

JPN-01 試験（二重盲検期）で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。海外併合データ（短期安全性）での投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.6%（2/126 例）と RIS 群 1.7%（2/120 例）といずれも低く，また，各投与群の発現割合は同程度だった。RIS 群の 2 例に発現した事象は，錐体外路障害 1 例及び鎮静 1 例であった【2.7.4.2.1.4 項】。

(2) 長期安全性

JPN-01 試験（長期投与期）の全 RIS 群に発現した投与中止に至った有害事象は，2 例（5.7%）に発現したてんかん 1 例及び肝機能異常 1 例のみであった。海外併合データ（長期安全性）の全 RIS 群に発現した投与中止に至った有害事象の発現割合は 4.7%（7/149 例）であった。全 RIS 群の 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は，嘔吐（2 例，1.3%）のみであった【2.7.4.2.1.4 項】。

2.5.5.4 器官別又は症候群別の有害事象

【2.7.4.2.1.5 項】

器官別又は症候群別の有害事象の解析対象とした 19 分類【CTD 表 2.7.4-33】のうち，JPN-01 試験又は海外併合データで本剤投与後に発現した有害事象分類は 7 分類のみで，発現有無の傾向は JPN-01 試験と海外併合データで類似していた（表 2.5.5-3）。これら 7 分類の有害事象の発現状況をそれぞれ以下に示す。

表 2.5.5-3 器官別又は症候群別の有害事象の発現有無（JPN-01 試験，海外併合データ）

有害事象分類	短期安全性		長期安全性	
	JPN-01 試験（二重盲検期）	海外併合データ（短期安全性）	JPN-01 試験（長期投与期）	海外併合データ（長期安全性）
高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象	－	X	X	X
QT 延長	X	－	－	－
錐体外路症状/遅発性ジスキネジア	X	X	X	X
体重増加	X	X	X	X
痙攣発作	－	－	X	X
傾眠	X	X	X	X
自殺傾向	－	－	－	X

X：RIS 群又は全 RIS 群で発現あり，－：RIS 群又は全 RIS 群で発現なし

2.5.5.4.1　高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象

JPN-01 試験（二重盲検期）で，高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象の発現はなかった。海外併合データ（短期安全性）での発現割合は，プラセボ群 0%（0/126 例），RIS 群 3.3%（4/120 例）であった。また，JPN-01 試験（長期投与期）及び海外併合データ（長期安全性）の全 RIS 群での発現割合は，それぞれ 14.3%（5/35 例）及び 2.0%（3/149 例）であった。

2.5.5.4.2　QT 延長

本剤投与後に QT 延長関連の有害事象が発現したのは JPN-01 試験（二重盲検期）のみであったが，RIS 群の発現割合（4.8%，1/21 例）はプラセボ群（5.6%，1/18 例）と同程度であった。

2.5.5.4.3　錐体外路症状/遅発性ジスキネジア

錐体外路症状/遅発性ジスキネジア関連の有害事象の発現割合は，JPN-01 試験（二重盲検期）ではプラセボ群 0%（0/18 例）及び RIS 群 9.5%（2/21 例），海外併合データ（短期安全性）ではプラセボ群 16.7%（21/126 例）及び RIS 群 29.2%（35/120 例）であり，いずれもプラセボ群に比べて RIS 群の発現割合が高かった。また，JPN-01 試験（長期投与期）及び海外併合データ（長期安全性）の全 RIS 群での発現割合は，それぞれ 5.7%（2/35 例）及び 18.1%（27/149 例）であった。

2.5.5.4.4　体重増加

体重増加関連の有害事象の発現割合は，JPN-01 試験（二重盲検期）ではプラセボ群 0%（0/18 例）及び RIS 群 38.1%（8/21 例），海外併合データ（短期安全性）ではプラセボ群 18.3%（23/126 例）及び RIS 群 46.7%（56/120 例）であり，いずれもプラセボ群に比べて RIS 群の発現割合が高かった。また，JPN-01 試験（長期投与期）及び海外併合データ（長期安全性）の全 RIS 群での発現割合は，それぞれ 51.4%（18/35 例）及び 36.2%（54/149 例）であった。

2.5.5.4.5 痙攣発作

JPN-01 試験（二重盲検期）で，痙攣発作関連の有害事象の発現はなかった。海外併合データ（短期安全性）での発現割合は，プラセボ群 0.8%（1/126 例）及び RIS 群 0%（0/120 例）であった。JPN-01 試験（長期投与期）及び海外併合データ（長期安全性）の全 RIS 群での発現割合は，それぞれ 5.7%（2/35 例）及び 2.7%（4/149 例）であった。

2.5.5.4.6 傾眠

傾眠関連の有害事象の発現割合は，JPN-01 試験（二重盲検期）ではプラセボ群 11.1%（2/18 例）及び RIS 群 52.4%（11/21 例），海外併合データ（短期安全性）ではプラセボ群 15.1%（19/126 例）及び RIS 群 65.8%（79/120 例）であり，いずれもプラセボ群に比べて RIS 群の発現割合が高かった。また，JPN-01 試験（長期投与期）及び海外併合データ（長期安全性）の全 RIS 群での発現割合は，それぞれ 48.6%（17/35 例）及び 26.8%（40/149 例）であった。

2.5.5.4.7 自殺傾向

本剤投与後に自殺傾向関連の有害事象が発現したのは海外併合データ（長期安全性）のみで，全 RIS 群の 1.3%（2/149 例）に自傷行動（各 1 例）が発現した。

2.5.5.5 他の安全性評価項目

2.5.5.5.1 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）

JPN-01 試験（二重盲検期，長期投与期）及び海外併合データ（短期安全性，長期安全性）のいずれにおいても，プロラクチンのみ本剤投与後に増加傾向にあったが，その他の検査項目の結果に大きな変動はみられなかった【2.7.4.3 項】。

2.5.5.5.2 バイタルサイン（血圧及び脈拍数）

JPN-01 試験（二重盲検期，長期投与期）及び海外併合データ（短期安全性，長期安全性）のいずれにおいても，血圧及び脈拍数に臨床的に問題となる変動はみられなかった【2.7.4.4.1 項】。

2.5.5.5.3 体重，体格指数

(1) 短期安全性

JPN-01 試験（二重盲検期）のベースラインから二重盲検期最終評価時までの体重の平均変化量（SD）は，プラセボ群 0.51（0.990） kg 及び RIS 群 2.50（1.210） kg，体格指数（body mass index，BMI）の平均変化量（SD）はプラセボ群 0.03（0.502） kg/m^2 及び RIS 群 1.09（0.519） kg/m^2 であり，いずれもプラセボ群に比べて RIS 群で増加傾向にあった。本結果は，海外併合データ（短期安全性）でも同様であり，ベースラインから二重盲検期最終評価時までの体重の平均変化量（SD）は，プラセボ群 0.80（1.560） kg 及び RIS 群 2.61（3.118） kg，BMI の

平均変化量（SD）はプラセボ群 0.072（0.7702） kg/m^2 及び RIS 群 1.183（2.6128） kg/m^2 であった【2.7.4.4.2 項】。

(2) 長期安全性

全 RIS 群のベースラインから長期投与期最終評価時までの体重及び BMI の平均変化量（SD）は，JPN-01 試験（長期投与期）ではそれぞれ 5.88（3.312） kg 及び 1.51（1.323） kg/m^2 で増加傾向，海外併合データ（長期安全性）ではそれぞれ 4.95（4.066） kg 及び 1.550（2.2718） kg/m^2 であり，いずれも増加傾向であった【2.7.4.4.2 項】。

2.5.5.5.4 心電図

JPN-01 試験（二重盲検期，長期投与期）及び海外併合データ（短期安全性，長期安全性）のいずれにおいても，心電図パラメータに臨床的に問題となる変動はみられなかった【2.7.4.4.3 項】。

2.5.5.6 投与量，投与期間と有害事象との関連性

JPN-01 試験（二重盲検期）での本剤最頻投与量別の有害事象の発現割合は，2 mg/日未満 87.5%（7/8 例），2 mg/日以上 92.3%（12/13 例）であり，各部分集団の発現割合に大きな違いはなかった。また，発現した有害事象の種類にも部分集団間で大きな違いはなかった【2.7.4.2.1.1 (5)項】。JPN-01 試験（二重盲検期）の 1 週ごとの有害事象の発現状況を確認した結果，本剤の投与期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向や，新たに頻発する有害事象はみられなかった。この発現時期の傾向は，海外併合データ（短期安全性）でも同様であった【2.7.4.2.1.1 (4)項】。

JPN-01 試験（長期投与期）での本剤最頻投与量別の有害事象の発現割合は，2 mg/日未満の被験者では 100%（21/21 例），2 mg/日以上の被験者では 92.9%（13/14 例）であり，各部分集団の発現割合に大きな違いはなかった。また，発現した有害事象の種類にも部分集団間で大きな違いはなかった【2.7.4.2.1.1 (5)項】。JPN-01 試験（長期投与期）の 3 カ月ごとの有害事象の発現状況を確認した結果，本剤の投与期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向や，新たに頻発する有害事象はみられなかった。この発現時期の傾向は，海外併合データ（長期安全性）でも同様であった。自閉性障害患者の海外併合データ（長期安全性）の本剤投与期間は 1 年未満であることから，行為障害及びその他の DBD 患者に本剤を 1 年間投与した INT-41 試験及び INT-84 試験での発現時期別の有害事象の発現状況を確認した結果，INT-41 試験及び INT-84 試験でも本剤の投与期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向や，新たに頻発する有害事象はみられなかった【2.7.4.2.1.1 (4)項】。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下での安全性

2.5.5.7.1 部分集団

JPN-01 試験（二重盲検期）及び海外併合データ（短期安全性）を対象に，年齢別及び性別での部分集団解析を実施した【2.7.4.5.1 項】。

年齢別での有害事象の発現割合は，JPN-01 試験（二重盲検期）の RIS 群では 5～8 歳 90.9%（10/11 例），9～12 歳 83.3%（5/6 例），12 歳超 100%（4/4 例）であり，各部分集団の発現割合に大きな違いはないと考える。また，各部分集団に発現した有害事象の種類に大きな違いはなかった。海外併合データ（短期安全性）の RIS 群では，12 歳以下 97.3%（110/113 例），12 歳超 71.4%（5/7 例）であり，被験者数に偏りがあるため明確な比較は困難であるが，12 歳以下の発現割合が高かった。

性別での有害事象の発現割合は，JPN-01 試験（二重盲検期）の RIS 群では男児 87.5%（14/16 例），女児 100%（5/5 例）であり，各部分集団の発現割合に大きな違いはないと考える。また，各部分集団に発現した有害事象の種類に大きな違いはなかった。本結果は海外併合データ（短期安全性）の RIS 群でも同様であり，男児 94.8%（91/96 例），女児 100%（24/24 例）であった。

2.5.5.7.2 妊娠及び授乳時の使用

妊婦，産婦，授乳婦等に対する本剤の安全性は確立していない。よって，これらの患者に対する本剤の投与は，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみに限るよう注意喚起する必要がある。本件は本剤の国内添付文書に記載済みである【2.7.4.5.4 項】。

2.5.5.7.3 過量投与

過量投与に関する本剤の安全性について新たな知見は得られていない。本剤の過量投与による主な徴候・症状として，傾眠，鎮静，頻脈，低血圧，QT 延長，錐体外路症状があるが，本剤に対する特別な解毒剤はないため，各症状に対して一般的な対症療法を行う必要がある。本件は本剤の国内添付文書に記載済みである【2.7.4.5.5 項】。

2.5.5.7.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

JPN-01 試験の二重盲検期及び長期投与期のいずれにおいても傾眠の発現割合が高かった（2.5.5.3.1 項）。眠気は機械操作に影響を与える可能性があるため，本剤投与中は危険を伴う機械操作に従事させないよう注意喚起する必要がある。本件は本剤の国内添付文書に記載済みである【2.7.4.5.8 項】。

2.5.5.8 世界における市販後使用経験

本剤の国際誕生日である 1993 年 6 月 1 日から 2014 年 5 月 31 日までに自発報告された重篤な有害事象のうち，報告件数が多かった事象は体重増加，錐体外路障害，死亡，悪性症候群及び遅発性ジスキネジアであった。また，2014 年 7 月に発行された最新の periodic safety update report（PSUR）によると，当該 PSUR の安全性情報の集積期間中に本剤の安全性上問題となる新たな知見は確認されず，成人及び小児のいずれにおいても本剤の安全性プロファイルは引き続き良好であった【2.7.4.6 項】。

2.5.5.9 安全性の結論

自閉性障害に伴う易刺激性を有する日本人の小児及び青年患者に対し，JPN-01 試験の用法・用量で本剤を投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

- JPN-01 試験で本剤投与後に発現した主な有害事象は傾眠，食欲亢進，体重増加等であり，海外併合データと同様であった。また，有害事象の重症度は，JPN-01 試験及び海外併合データのいずれにおいても主に軽度又は中等度であった。
- JPN-01 試験で死亡例の報告はなかった。また，JPN-01 試験で重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は少なく，多くの被験者が本剤の投与を継続可能であった。本結果は海外併合データでも同様であった。なお，JPN-01 試験（長期投与期）で本剤投与後に重篤な有害事象が 2 例に発現したが，本剤との関連性はすべて否定された。
- プロラクチン及び体重の増加を除き，JPN-01 試験の臨床検査値，血圧，脈拍数，及び心電図の結果に特筆すべき変動はなかった。本結果は海外併合データでも同様であった。プロラクチン及び体重については，プロラクチンに関連した有害事象で本剤の投与を中止した被験者はいなかったこと，体重増加に関連した有害事象で本剤の投与を中止した被験者は海外併合データ（長期安全性）の 2 例（食欲亢進，体重増加各 1 例）のみと少なかったことから，プロラクチン及び体重の増加が本剤の安全性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- JPN-01 試験及び海外併合データでよくみられた有害事象は，本剤の国内添付文書（成人の統合失調症）に記載されている既知の事象であることから，小児及び青年患者と成人患者に対する本剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

参考文献

該当なし

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は，米国では「自閉性障害に伴う易刺激性」の適応症で承認されており，AAP ガイドラインで自閉性障害に対する標準的な治療法として位置付けられている。一方，本邦で自閉スペクトラム症に関連した適応で製造販売承認されている薬剤は，第一世代の抗精神病薬であるピモジドのみであり，本剤をはじめとした第二世代の抗精神病薬，並びにその他の薬剤は適応外で使用されているのが現状である【2.5.1.2.2 項参照】。当該状況を踏まえ，「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で自閉性障害に対する本剤の医療上の必要性は高いと評価された【2.5.1.3.2 項参照】。

2.5.6.1 ベネフィット

(1) 自閉スペクトラム症に伴う易刺激性に対する有効性

自閉性障害に伴う易刺激性を有する小児及び青年の日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価するための第 III 相，ランダム化，プラセボ対照二重盲検比較試験（JPN-01 試験）を実施した。JPN-01 試験の有効性主要評価項目である「ベースラインから二重盲検期の最終評価時（8 週又は中止時）までの ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの変化量の最小二乗平均値（標準誤差）」は，プラセボ群で-2.7（1.63），本剤群で-9.8（1.51）であった。最終評価時の変化量の最小二乗平均値の投与群間差［95%CI］は−7.1［−11.6 ; −2.6］であり，プラセボ群と比較して本剤群で統計学的に有意な改善（p=0.0030）が認められた【2.5.4.4.1.1 項参照】。また，副次評価項目である最終評価時の CGI-C の被験者分布でも，プラセボ群と比較して本剤群で有意な改善（p=0.0017）が示されており，主要評価項目の結果を支持していた【2.5.4.4.1.2(2)項参照】。

JPN-01 試験で確認された本剤の有効性と，米国承認申請時に提出された自閉性障害の小児及び青年患者の海外第 III 相試験（USA-150 part 1 試験，CAN-23 試験）の有効性結果に大きな違いはなかったことを踏まえると，DSM-5 への改訂により疾患定義が変更され，自閉性障害は他の PDD サブカテゴリーと共に自閉スペクトラム症に包括されたことに基づき，本剤は本邦の自閉スペクトラム症治療の新たな選択肢として有用と考える。

(2) 効果発現時期と長期投与時の有効性

JPN-01 試験の二重盲検期における ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアの結果から，プラセボに対する本剤の統計学的に有意な改善は，二重盲検期開始 2 週後から認められていた（p=0.0063）。その後もプラセボに対する本剤の統計学的に有意な改善が認められていた。本結果は CGI-C の被験者分布でも同様であり，二重盲検期開始 1 週後以降すべての時点で，プラセボに対する本剤の統計学的に有意な改善が認められていた。JPN-01 試験の二重盲検期で示された本剤の速やかな効果発現は，海外第 III 相試験（USA-150 part 1 試験，CAN-23 試験）でも同様に示されていた【2.5.4.4.1.2(1)及び(2)項参照】。

また，JPN-01 試験の二重盲検期に改善した ABC-J 易刺激性（興奮性）サブスケールスコアは，二重盲検期に続く長期投与期（48 週間）を通じて安定して推移していた。本結果は海外第 III 相

及び第 IV 相試験（USA-150 part 2 試験，AUT-4002 試験の長期投与期）でも同様であった【2.5.4.4.2(1)項参照】。

以上のように，自閉性障害に伴う易刺激性に対する本剤の効果発現は速やかである。また，本剤の有効性は長期にわたり維持される。

2.5.6.2　リスク

JPN-01 試験と海外併合データでよくみられた有害事象は傾眠，食欲亢進，体重増加，嘔吐等であった。また，有害事象の重症度は，JPN-01 試験も海外併合データも主に軽度又は中等度であった。死亡例の報告はなく，重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現は少なく，多くの被験者が本剤の投与を継続可能であった【2.5.5.3 項参照】。以上のように日本人と外国人の自閉性障害を有する小児及び青年の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。さらに，JPN-01 試験と海外併合データで自閉性障害を有する小児及び青年によくみられた有害事象は，本剤の国内添付文書（成人の統合失調症）に記載されている既知の事象であった。したがって，成人の統合失調症患者に本剤を投与した時と類似の安全性プロファイルに基づき，小児及び青年の自閉性障害患者に投与可能と考える。

表 2.5.6-1 に示した 19 分類の器官別又は症候群別に有害事象を解析した。このうち，JPN-01 試験又は海外併合データで本剤投与後に発現していた有害事象分類は 7 分類（高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象，QT 延長，錐体外路症状/遅発性ジスキネジア，体重増加，痙攣発作，傾眠，並びに自殺傾向）のみであった。これらの発現有無の傾向は JPN-01 試験と海外併合データで類似していた。7 分類のうち，重篤な有害事象は錐体外路障害 1 例のみ（海外併合データ），投与中止に至った有害事象は，錐体外路障害，体重増加，食欲亢進，痙攣，てんかん，眼瞼痙攣，傾眠，鎮静及び自傷行動が各 1 例（てんかんは JPN-01 試験，他は海外併合データ）であった。自閉性障害を有する小児及び青年に本剤を投与する際には，これらの有害事象に注意して投与する必要があると考える。その他の 12 分類は，JPN-01 試験及び海外併合データではみとめられなかったが，本剤の作用機序を考慮すると発現する可能性があることから，同様に注意して投与する必要があると考える。

表 2.5.6-1 器官別又は症候群別の有害事象分類

1. 高プロラクチン血症及び潜在的なプロラクチン関連事象	11. 脳血管障害
2. QT 延長	12. 静脈血栓塞栓症
3. 起立性低血圧	13. 白血球減少症
4. 錐体外路症状/遅発性ジスキネジア	14. 無顆粒球症
5. 悪性症候群	15. 血小板減少症
6. 糖尿病及び高血糖関連事象	16. 横紋筋融解症
7. 体重増加	17. 自殺傾向
8. 痙攣発作	18. 骨格成長への影響
9. 傾眠	19. 思春期への影響
10. 持続勃起症	－

2.5.6.3 結論

JPN-01 試験の結果から，自閉性障害の易刺激性を有する小児及び青年の日本人患者に対する本剤の有効性が検証された。本剤の有効性は本剤投与 2 週後から確認されており，その有効性は長期にわたって維持されていた。安全性の観点では，JPN-01 試験で発現した主な有害事象は傾眠，食欲亢進，体重増加，嘔吐等であり，本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。また，重篤な有害事象及び本剤の投与中止に至った有害事象の発現は少なく，有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。以上のことから本剤のベネフィットはリスクを上回っていると考える。

2.5.6 項に示したとおり，本邦で自閉スペクトラム症に関連した適応で製造販売承認されている薬剤はピモジドのみであり，本剤は本邦の自閉スペクトラム症治療の新たな選択肢になると考える。

参考文献

該当なし

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項
2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項