

## 審議結果報告書

令和元年6月3日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ロナセンテープ20mg、同テープ30mg、同テープ40mg  
[一般名] ブロナンセリン  
[申請者名] 大日本住友製薬株式会社  
[申請年月日] 平成30年7月31日

### [審議結果]

令和元年5月28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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、製剤は劇薬に該当するとされた。

### [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

令和元年5月14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] ロナセンテープ 20 mg、同テープ 30 mg、同テープ 40 mg  
[一般名] プロナンセリン  
[申請者] 大日本住友製薬株式会社  
[申請年月日] 平成30年7月31日  
[剤形・含量] 1枚中にプロナンセリン 20 mg、30 mg 又は 40 mg を含有する貼付剤  
[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  
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の統合失調症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果] 統合失調症  
[用法及び用量] 通常、成人にはプロナンセリンとして 40 mg を 1 日 1 回貼付するが、患者の状態に応じて最大 80 mg を 1 日 1 回貼付することもできる。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。  
本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。  
[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 31 年 3 月 18 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] ロナセンテープ 20 mg、同テープ 30 mg、同テープ 40 mg  
[一般名] ブロナンセリン  
[申請者] 大日本住友製薬株式会社  
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 31 日  
[剤形・含量] 1 枚中にブロナンセリン 20 mg、30 mg 又は 40 mg を含有する貼付剤  
[申請時の効能・効果] 統合失調症  
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはブロナンセリンとして、40～80 mg を 1 日 1 回、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。  
なお、症状により適宜増減するが、1 日量は 80mg を超えないこと。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	21
8. 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.....	50
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	50

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、大日本製薬株式会社（現：大日本住友製薬株式会社）で発見されたドパミン D<sub>2</sub> 受容体、ドパミン D<sub>3</sub> 受容体及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する非定型抗精神病薬であり、本邦では、2008 年 1 月に本薬の経口剤（ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同散 2%）<sup>1)</sup> が統合失調症の効能・効果で承認されている。

本剤は、本薬を有効成分とする貼付剤であり、本邦では、20 年 月 から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。なお、海外では、本剤の開発は行われておらず、2018 年 2 月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

本邦では、統合失調症を効能・効果とする非定型抗精神病薬として、リスペリドン、パリペリドン、パリペリドンパルミチン酸エステル、オランザピン、アリピプラゾール及びその水和物、クエチアピンフマル酸塩、アセナピンマレイン酸塩、ブレクスピプラゾール等が承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬は、既承認製剤である本薬経口剤の原薬として使用されているブロナンセリンの のブロナンセリンであり、化学構造及び一般特性は を除き本薬経口剤の原薬と同一である。原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験（UV-VIS、赤外吸収スペクトル）、融点、純度試験（重金属、類縁物質<HPLC>、残留溶媒<GC>）、乾燥減量、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。実生産スケール製造品を用いた長期保存試験（25℃、60%RH、36 カ月）の結果、明確な品質の変化は認められず、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、ファイバードラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 枚 [38.6 cm<sup>2</sup> (62.4 mm×62.4 mm)、57.9 cm<sup>2</sup> (76.3 mm×76.3 mm) 又は 77.2 cm<sup>2</sup> (90.6 mm×85.6 mm)] 中に原薬 20.0 mg、30.0 mg 又は 40.0 mg を含有し、有効成分を含む膏体、支持体及びライナーから成るテープ剤である。製剤の膏体には、  
、ミリスチン酸イソプロピル、  
及びジブチルヒドロキシトルエンが添加剤として含まれ、支持体には  
、ライナーには が使用されている。

#### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、  
、  
及び  
工程が重要工程に設定されている。また、  
及び  
工程に工程管理が設定されている。

#### 2.2.3 製剤の管理

1) ロナセン錠 8 mg は 2009 年 12 月に承認されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (UV-VIS、HPLC)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、製剤均一性 [含量均一性 (HPLC)]、粘着性、放出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

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

表 1 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	パイロット/3ロット	25°C	60%RH	アルミラミネートフィルム	30カ月
加速試験	パイロット/3ロット	40°C	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、アルミラミネートフィルムで遮光包装して室温保存するとき、36カ月と設定された。なお、長期保存試験は36カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

### 2.R.1 新添加剤について

製剤の膏体には、外用又は経皮吸収型製剤において使用前例のない新添加剤である [REDACTED] が使用されている。

機構は、提出された資料から、当該新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また機構は、提出された資料から、当該新添加剤について今回の投与経路において安全性上の問題が生じる可能性は低く、本剤における当該添加剤の使用に問題はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路医薬品に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は本薬経口剤の初回承認時に評価済みであるが、本薬の非臨床薬理試験として、本薬の薬理学的特徴をより明らかにすることを目的として新たに実施された効力を裏付ける試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、数値は平均値で示している。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 本薬の各受容体に対する機能性評価試験 (CTD 4.2.1.1.01)

ヒト遺伝子組換え型のドパミン D<sub>2L</sub>、D<sub>3</sub> 受容体及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体をそれぞれ発現させた細胞の膜標品を用いた *in vitro* 受容体機能性評価試験<sup>2)</sup>において、本薬 (3~1000 nmol/L) はいずれの受容体に対しても作動作用を示さなかった。また、ドパミン D<sub>2L</sub> 及び D<sub>3</sub> 受容体に対する本薬 (0.03~10 nmol/L) の各作動薬による活性化を 50%阻害する本薬濃度 (K<sub>b</sub> 値) は、それぞれ 0.0457 及び 0.0892 nmol/L、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する本薬 (10~3000 nmol/L) の K<sub>b</sub> 値は 4.82 nmol/L であり、阻害作用を示した。

#### 3.1.2 本薬のムスカリン M<sub>3</sub> 受容体に対する親和性評価試験 (CTD 4.2.1.1.02)

2) 各受容体の活性化に伴い結合した標識リガンド ([<sup>35</sup>S]GTPγS) の変化 (各受容体をアゴニストで刺激したときの標識リガンドの量に対する割合) を指標として、本薬の作動作用及び拮抗作用を評価した。

ヒト遺伝子組換え型のムスカリン M<sub>3</sub> 受容体を発現させた細胞の膜標品を用いた *in vitro* 受容体親和性評価試験<sup>3)</sup>において、本薬 (0.003~3 μmol/L) のムスカリン M<sub>3</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値は 652 nmol/L であった。本試験成績及び本薬の初回承認申請時に評価された受容体の K<sub>i</sub> 値<sup>4)</sup>に基づき、本薬のムスカリン M<sub>3</sub> 受容体に対する親和性は、ドパミン D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub> 及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する親和性に対してそれぞれ約 1/4600、1/1300 及び 1/800 であった。

### 3.R 機構における審査の概略

機構は、新たに提出された試験成績に特段の問題はないものとする。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の非臨床薬物動態試験として、ラット、イヌ及びミニブタにおける吸収、分布、代謝及び排泄に関する試験成績が提出された。

生体試料中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 0.02~0.05 ng/mL) を用いて測定された。また、<sup>14</sup>C 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 (定量下限: バックグラウンドの 2 倍) により測定された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち t<sub>max</sub> は中央値で、その他は平均値又は平均値±標準偏差で示している。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与試験

雄ラット (3 例/時点) の背部皮膚に <sup>14</sup>C 標識体 (本薬) のテープ剤 9.4 mg (24 cm<sup>2</sup>) を 48 時間単回貼付したとき、血漿中放射能の C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び t<sub>max</sub> はそれぞれ 233 ng eq./mL、15300 ng eq.·h/mL 及び 12.0 時間であり、剥離後の t<sub>1/2</sub> は 27.5 時間であった (CTD 4.2.2.2.01)。

#### 4.1.2 反復投与試験

ラット、ミニブタ及びイヌを用いた反復経皮投与毒性試験において、トキシコキネティクスが検討された。各試験における薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった (CTD 4.2.3.2.02、CTD 4.2.3.6.02、CTD 4.2.3.2.03、CTD 4.2.3.2.04)。

3) ムスカリン M<sub>3</sub> 受容体に結合した標識リガンド (<sup>3</sup>H]-N-methylscopolamine) 量の変化を指標として評価した。

4) 本薬のドパミン D<sub>2L</sub>、D<sub>3</sub>、セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対する K<sub>i</sub> 値は 0.142、0.494、0.812 nmol/L であることが示されている。

表2 本薬を反復貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	測定 時点	用量 (mg/kg)	性別	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	CTD
ラット <sup>㉑</sup>	貼付 1日目	2	雌	1.06 ± 0.47	12.0 <sup>b)</sup>	20.6	4.2.3.2.02
			雄	1.33 ± 0.57	12.0 <sup>b)</sup>	25.4	
		6	雌	5.03 ± 2.86	8.0 <sup>b)</sup>	87.5	
			雄	3.64 ± 0.36	8.0 <sup>b)</sup>	67.0	
		20	雌	15.2 ± 3.70	12.0 <sup>b)</sup>	271	
			雄	17.0 ± 1.40	12.0 <sup>b)</sup>	277	
	貼付 92日目	2	雌	2.91 ± 0.37	8.0 <sup>b)</sup>	50.8	
			雄	2.42 ± 0.14	8.0 <sup>b)</sup>	48.0	
		6	雌	8.10 ± 2.06	8.0 <sup>b)</sup>	150	
			雄	7.59 ± 1.53	8.0 <sup>b)</sup>	160	
		20	雌	29.7 ± 2.86	8.0 <sup>b)</sup>	546	
			雄	24.4 ± 3.95	12.0 <sup>b)</sup>	533	
ミニブタ <sup>㉒</sup>	貼付 1日目	32	雌	0.06 ± 0.02	24 [24, 24]	0.60 ± 0.36	4.2.3.6.02
			雄	0.08 ± 0.03	24 [24, 24]	1.06 ± 0.35	
	貼付 28日目	32	雌	1.30 ± 0.44	8 [4, 8]	26.7 ± 8.17	
			雄	0.90 ± 0.36	24 [12, 24]	20.2 ± 9.07	
イヌ <sup>㉓</sup>	貼付 1日目	1	雌	0.61 ± 0.34	24 [24, 24]	6.70 ± 3.84	4.2.3.2.04
			雄	0.36 ± 0.12	24 [24, 24]	4.25 ± 2.11	
		3	雌	1.61 ± 0.37	24 [24, 24]	19.0 ± 5.38	
			雄	1.54 ± 0.17	24 [24, 24]	15.4 ± 0.96	
		10	雌	4.24 ± 0.65	24 [24, 24]	50.3 ± 9.21	
			雄	5.93 ± 0.98	24 [24, 24]	70.6 ± 17.2	
	貼付 92日目	1	雌	0.72 ± 0.12	24 [24, 24]	13.3 ± 1.52	
			雄	0.82 ± 0.32	24 [4, 24]	15.4 ± 6.84	
		3	雌	1.81 ± 0.70	24 [24, 24]	32.2 ± 12.5	
			雄	2.31 ± 0.62	24 [24, 24]	43.2 ± 12.7	
		10	雌	7.62 ± 2.14	24 [12, 24]	143 ± 36.7	
			雄	7.19 ± 1.15	24 [4, 24]	135 ± 25.8	

平均値又は平均値±標準偏差

a) 中央値 [範囲]

b) 各時点の血漿中濃度の平均値の推移から算出された。

c) 評価例数: 3例/時点/群、背部皮膚に毎回貼付箇所を変更した上で本剤が貼付された。

d) 評価例数: 3例/群、背部皮膚に貼付箇所を毎回同一とした上で本剤が貼付された。

e) 評価例数: 3例/群 (10 mg/kg 群のみ 5例/群)、背部皮膚に毎回貼付箇所を変更した上で本剤が貼付された。

## 4.2 分布

雄白色ラット (3例/時点) の背部皮膚に<sup>14</sup>C標識体 (本薬) のテープ剤 9.4 mg (24 cm<sup>2</sup>) を 48 時間単回貼付したとき、組織中放射能濃度は多くの組織において貼付後 48 時間までに最高値に達した。組織中放射能濃度は、ほとんどの組織において血漿中放射能濃度よりも高値を示し、特にハーダー腺、肺、肝臓及び下垂体で高く、次いで白色脂肪、膵臓、眼窩内涙腺、副腎及び眼窩外涙腺で高かった。また、貼付箇所の皮膚における組織中放射能濃度も高値を示し、貼付後 168 時間 (剥離後 120 時間) においても高い放射能濃度が認められた。テープ剤を剥離後、組織中放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に経時的に低下した (CTD 4.2.2.2.01)。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *In vitro* 代謝

ラット皮膚ミクロソームに<sup>14</sup>C標識体 (本薬) 10 μmol/L を添加し、NADPH 存在下 37°C で 2 時間インキュベートしたとき、主に未変化体が検出され、代謝物はほとんど検出されなかった。(CTD 4.2.2.4.01)。

### 4.3.2 *In vivo* 代謝

雄ラットの背部皮膚に<sup>14</sup>C標識体(本薬)のテープ剤9.4 mg (24 cm<sup>2</sup>)を最長48時間単回貼付<sup>5)</sup>したとき、貼付後24時間までの血漿中には未変化体が最も多く認められ、主な代謝物としてM-3(8OH)(8位の水酸化体)、M-3(9OH)(9位の水酸化体)M-5(M-3のN-脱エチル化体)及びM-6(M-5の水酸化体)が認められた。貼付後72時間までの尿中には主にP3-3(M-6の脱水素体)及びM-5が認められ、貼付後72時間までの糞中には主にM-5が認められた。貼付後48時間までの胆汁中には主にM-13(M-5のグルクロン酸抱合体)が認められた。貼付後24時間までの脳中及び貼付後168時間までの貼付箇所皮膚中には主に未変化体が認められた(CTD 4.2.2.4.02)。

#### 4.4 排泄

雄ラットの背部皮膚に<sup>14</sup>C標識体(本薬)のテープ剤9.4 mg (24 cm<sup>2</sup>)を48時間単回貼付したとき、貼付後168時間までに尿中及び糞中に投与放射能のそれぞれ4.65±0.74%及び10.30±2.93%が排泄され、剥離後の本剤中には投与放射能の84.1%が残存していた(CTD 4.2.2.2.01)。

胆管カニューレを施した雄ラットの背部皮膚に<sup>14</sup>C標識体(本薬)のテープ剤9.4 mg (24 cm<sup>2</sup>)を24時間単回貼付したとき、貼付後48時間までに尿中、糞中及び胆汁中に投与放射能のそれぞれ0.91±0.05、0.35±0.09及び2.79±0.24%が排泄され、剥離後の本剤中には投与放射能の91.1%が残存していた(CTD 4.2.2.2.01)。

#### 4.R 機構における審査の概略

##### 4.R.1 本薬の組織分布とヒトにおける安全性について

機構は、ラットでは<sup>14</sup>C標識体(本薬)のテープ剤剥離後120時間に貼付部位の皮膚において組織中放射能濃度が高値を示したこと(4.2参照)から、ヒトに貼付したときの貼付部位の皮膚の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点等から、本剤をヒトに反復貼付したときの組織分布に起因する貼付部位の皮膚における安全性に大きな問題はないと考えることを説明した。

- <sup>14</sup>C標識体(本薬)のテープ剤を単回貼付した非臨床試験において、貼付部位の皮膚における放射能濃度は、剥離直後において73300±35000 ng·eq./g、剥離後48時間において8530±6100 ng·eq./g、剥離後120時間において11400±11000 ng·eq./gであり、剥離後48時間以降には剥離直後の1割程度に低下していたこと
- ラット、イヌ及びミニブタを用いた反復投与毒性試験において、本剤の貼付時に皮膚反応として主に紅斑及び浮腫が認められたが、反復貼付による皮膚反応の増加及び重症化は認められなかったこと
- 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験)及び国内長期投与試験(CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験)では、適用部位において重篤又は重度の皮膚関連の有害事象<sup>36)</sup>は認められなかったこと(7.R.3参照)

機構は、非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえると、本剤の反復貼付時に貼付部位の皮膚における安全性に大きな懸念は認められていないと考えるものの、毒性試験において皮膚光感作性が認められていること(5.4.1参照)を踏まえ、貼付部位が露光したときの光安全性及び具体的な注意喚起の適切性につ

5) 胆汁を採取した群においてのみ本剤を24時間貼付した。



いては 5.R.1 項で議論する必要があると考える。なお機構は、非臨床試験において  $^{14}\text{C}$  標識体（本薬）のテープ剤剥離後 120 時間においても高濃度の組織中放射能濃度が認められたことを踏まえると、貼付部位の露光に関連する注意喚起については、本剤剥離後の一定期間においても本剤貼付時と同様に行う必要があると考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、反復投与毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験、その他の試験（皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験、不純物の安全性評価）の成績が提出された。

### 5.1 反復投与毒性試験

本薬テープ剤を用いて、ラット（4 及び 13 週間）及びイヌ（4 及び 13 週間）反復経皮投与毒性試験が実施された（表 3）。反復貼付時の投与箇所への影響として紅斑、落屑、浮腫、丘疹、表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤、全身への影響としてラットにおける乳腺、膣及び卵巣の組織学的変化が認められた。ラットにおける乳腺、膣及び卵巣の組織学的変化は、本薬の薬理作用であるドパミン  $\text{D}_2$  受容体拮抗作用による血中プロラクチンの上昇に起因したものと判断されている。なお、ラット（4 週）及びイヌ（4 週）の反復投与毒性試験での全身毒性に対する無毒性量（雄ラット：6 mg/kg/日、雌ラット：20 mg/kg/日、雌雄イヌ：10 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ）は、臨床最高用量（80 mg/日）投与時の曝露量<sup>6)</sup>（ $\text{AUC} : 68.6 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）と比較して、ラットで約 2 倍（雄）又は約 11 倍（雌）、イヌで約 2 倍であった。

6) 国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）の 52 週時における本剤 80 mg/日経皮投与後の血漿中本薬濃度の全体集団における平均値（2.86 ng/mL）を 24 倍して算出した AUC

表3 反復経皮投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経皮 (テープ剤による閉塞貼付)	4週 (1回/日; 4箇所 の貼付箇所をローテーションしながら投与) + 休薬2週	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、 2、6、20	0 <sup>b)</sup> 及び $\geq 2$ : 表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤 $\geq 2$ : 乳腺の小葉過形成 $\geq 6$ : 体重増加 (雌)、子宮重量の低値 (雌)、膈の粘液変性 (雌)、卵巢の黄体肥大 (雌) 20: 落屑、体重増加抑制 (雄)、摂餌量の低値 (雄)、尿量の低値、尿中ナトリウム・カリウム・クロライド排泄量の低値 (雄)、尿浸透圧の高値 (雄)、下垂体重量の低値 (雌)、乳腺の雌性化 (雄)  回復性: あり (下垂体重量の低値を除く)	6 (雄)、 20 (雌)	4.2.3.2.01
雌雄ラット (SD)	経皮 (テープ剤による閉塞貼付)	13週 (1回/日; 4箇所 の貼付箇所をローテーションしながら投与) + 休薬4週	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、 2、6、20	0 <sup>b)</sup> (雌) 及び $\geq 2$ : 表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤 $\geq 6$ : 紅斑 (雌)、落屑、体重増加 (雌)、子宮重量の低値 (雌) 20: 紅斑 (雄)、体重増加抑制 (雄)、摂餌量・摂水量の低値 (雄)、尿量の低値、尿中ナトリウム・カリウム・クロライドの排泄量の低値 (雄)、総コレステロール・リン脂質の低値 (雌)、下垂体重量の低値 (雌)、乳腺腺癌 (雌) <sup>c)</sup>  回復性: あり (総コレステロール・リン脂質の低値を除く)	— <sup>d)</sup>	4.2.3.2.02
雌雄イヌ (ビーグル)	経皮 (テープ剤による閉塞貼付)	4週 (1回/日; 4箇所 の貼付箇所をローテーションしながら投与) + 休薬2週	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、 1、3、10	0 <sup>b)</sup> 、 $\geq 1$ : 表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤 <sup>d)</sup>  回復性: あり	10	4.2.3.2.03
雌雄イヌ (ビーグル)	経皮 (テープ剤による閉塞貼付)	13週 (1回/日; 4箇所 の貼付箇所をローテーションしながら投与) + 休薬4週	0 <sup>a)</sup> 、0 <sup>b)</sup> 、 1、3、10	0 <sup>b)</sup> 、 $\geq 1$ : 紅斑、浮腫、丘疹、表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤 <sup>d)</sup>  回復性: あり	— <sup>d)</sup>	4.2.3.2.04

a) 擬処置群

b) 基剤テープ群

c) 投与部位及び肉眼異常所見についてのみ病理組織学的検査を実施した。全身性の毒性に対する無毒性量は求められていない。

d) 基剤テープ群と本薬群で変化の程度及び発現頻度は同程度であった。

e) 乳腺腺癌について、1例のみの発生であり、同群の他の雌で乳腺に変性又は前腫瘍病変は認められていないこと、若齢SDラットでの腫瘍発生の報告もあること (Toxicologic Pathology, 1995; 23: 696-700) から、本腫瘍は投薬に起因したのではなく偶発性の変化と考察されている。

## 5.2 がん原性試験

全身性のがん原性評価は経口投与のがん原性試験により実施済みであることから (ロナセン錠 2mg 他 初回承認申請時添付資料 CTD 4.2.3.4.1-4)、投与局所のがん原性評価を目的に、本薬軟膏剤を用いてラット経皮がん原性試験が実施され (表4)、皮膚へのがん原性は認められなかった。なお、同一箇所へのテープ剤の貼付と剥離を繰り返すことによる物理的刺激の影響を避けるため、軟膏剤を用いて評価されている。

表4 がん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 (mg/日) a), b)			非発がん量 (mg/日)	添付資料 CTD
				0	0.43	0.8		
雄ラット (SD) <sup>c)</sup>	経皮 (軟膏剤による開放塗布)	104週 (1回/日)	腫瘍性病変	60	60	60	> 0.8	4.2.3.4.1.02
			非腫瘍性病変	扁平上皮過形成、真皮の細胞浸潤				

- a) 基剤軟膏 (██████████、ミリスチン酸イソプロピル、プラスチックベース)  
 b) 本薬 6.5 (0.43 mg/日群) 又は 12w/w% (0.8 mg/日群) の軟膏剤を使用した。当該軟膏剤のラットにおける経皮吸収量は、本剤のヒトでの経皮吸収量と同程度以上であることが示唆されている。  
 c) ラット 13 週間経皮がん原性予備試験の結果を踏まえ、雌と比較して皮膚の病理組織学的変化が強い雄を選択し評価した。

### 5.3 局所刺激性試験

ラット (2 週間) 及びミニブタ (4 及び 39 週間) 局所刺激性試験が実施された (表 5)。主な投与箇所での所見は、紅斑及び浮腫であった。なお、長期保存後に増加する不純物である ██████████ による皮膚刺激性の増強は認められなかった。

不純物A\*

表5 局所刺激性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	経皮 (テープ剤による閉塞貼付)	2 週 (1回/日; 同一箇所) + 休薬 2 週	擬処置/基剤テープ群 0/0 <sup>a)</sup> (mg/kg/日) 本薬テープ剤群 20 (mg/kg/日)	基剤テープ貼付箇所では紅斑、本薬テープ剤群では紅斑、浮腫、表皮肥厚、真皮の炎症性細胞浸潤が認められた。いずれの所見も回復性が認められた。	4.2.3.6.01
雌雄ミニブタ (Gottingen)	経皮 (軟膏剤による閉塞塗布又はテープ剤による閉塞貼付)	4 週 (1回/日; 同一箇所)	本薬軟膏/基剤軟膏群 60/0 <sup>b)</sup> 、180/0 <sup>b)</sup> 、300/0 <sup>b)</sup> (mg/site/日) 本薬テープ剤群 32 (mg/site/日)	本薬軟膏及び基剤軟膏の投与箇所では紅斑、浮腫、痂皮、丘疹、表皮の痂皮、錯角化、肥厚、細胞間浮腫及び細胞内浮腫、真皮の浮腫、炎症及び出血が認められた。また、本薬テープ剤群では紅斑、浮腫、丘疹、表皮の肥厚、細胞間浮腫、細胞内浮腫及び錯角化、表皮内細胞浸潤、真皮の浮腫、炎症及び出血が認められた。	4.2.3.6.02
雄ミニブタ (Gottingen) <sup>d)</sup>	経皮 (軟膏剤による閉塞塗布)	39 週 (1回/日; 同一箇所) + 休薬 13 週	0/15/45/75 <sup>e)</sup> (mg/site/日)	全ての投与箇所では紅斑、浮腫、表皮の痂皮、肥厚及び細胞内浮腫、真皮の炎症、本薬 15 mg/site/日以上の投与箇所では表皮の細胞間浮腫及び細胞浸潤、真皮の浮腫、本薬軟膏 75 mg/site/日の投与箇所では真皮の出血が認められた。いずれの所見も回復性が認められた。	4.2.3.6.03
雄ミニブタ (Gottingen)	経皮 (テープ剤による閉塞貼付)	4 週 (1回/日; 同一箇所)	本薬テープ剤 5.18/ 5.18+1.2% ██████████ /5.18+5% ██████████ (mg/site/日)/本薬旧処方製剤 <sup>f)</sup> 8 (mg/site/日)/被覆剤 <sup>f)</sup>	本薬又は ██████████ を添加したテープ剤貼付箇所では皮膚反応として紅斑、表皮の細胞内浮腫、真皮の浮腫、炎症が認められた。██████████ 添加による皮膚刺激性の増強は認められなかった。	4.2.3.6.04

- a) 同一個体の背部皮膚に擬処置及び基剤テープの評価箇所を設定。  
 b) 同一個体の背部皮膚に本薬軟膏及び基剤軟膏 (██████████、ミリスチン酸イソプロピル、プラスチックベース) の評価箇所を設定。  
 c) 同一個体の背部皮膚に基剤軟膏、並びに本薬 15、45 及び 75 mg/site/日の評価箇所を設定。  
 d) ミニブタ 4 週間反復経皮投与による局所刺激性試験において局所刺激性及び血漿中本薬濃度に雌雄差が認められなかったことから、39 週間反復経皮投与による局所刺激性試験では雄を使用した。  
 e) 新処方製剤と粘着剤、溶解補助剤及び架橋剤の含量並びに膏体の厚みが異なる。  
 f) 同一個体の背部皮膚に、本薬テープ剤 5.18 mg/site/日、5.18 mg/site/日+1.2% ██████████ 及び 5.18 mg/site/日+5% ██████████、本薬旧処方製剤 8 mg/site/日、並びに被覆剤のみの評価箇所を設定。

### 5.4 その他の試験

#### 5.4.1 皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験、皮膚光感作性試験が実施され（表6）、皮膚光感作性が認められた。

表6 皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性試験 (アジュバント アンドパッチテ スト)	雄モルモット (Hartley)	本薬テープ剤 6.4mg (8 cm <sup>2</sup> ) を3日 間反復貼付して一次感作し、初回 感作後7日に10%ラウリル硫酸ナ トリウムを24時間開放塗布後、本 薬テープ剤 6.4mg (8 cm <sup>2</sup> ) を48時 間貼付して二次感作した。初回感 作後21日に本薬 3.2mg (4 cm <sup>2</sup> ) 又 はプラセボによる惹起を行った。	感作性は認められなかった。	4.2.3.7.7.01
皮膚光毒性試験	雌モルモット (Hartley)	本薬テープ剤 3.2 mg (4 cm <sup>2</sup> ) 又は プラセボを24時間貼付し、UVA (10J/cm <sup>2</sup> ) を照射した。	皮膚光毒性は認められなかつ た。	4.2.3.7.7.02
皮膚光感作性試 験(アジュバント アンドストリ ップテスト)	雌モルモット (Hartley)	FCA 化合物を皮内投与後ストリッ ピングした感作部位に本薬テープ 剤 6.4mg (8 cm <sup>2</sup> ) 又はプラセボを24 時間貼付した。テープ除去後、UVA を10J/cm <sup>2</sup> 照射して以上の操作を5 回繰り返し感作した。初回感作開 始3週間後に本薬テープ剤 1.8 mg (2.25 cm <sup>2</sup> ) 又はプラセボを24時 間貼付しUVAを10J/cm <sup>2</sup> 照射して 皮膚光感作性を評価した。	UVA 照射後、紅斑又は浮腫が 認められ、皮膚光感作性が認め られた。	4.2.3.7.7.03

不純物A\*

#### 5.4.2 不純物A\* の安全性評価

不純物A\*

本剤の長期保存後に増加する分解物である 不純物A\* の安全性について検討されており、ミニブタを用いた局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6.04）及び初回承認申請時に提出された経口投与による毒性試験<sup>7)</sup>等から、不純物A\* の局所及び全身曝露により安全性に懸念が生じる可能性は低いと判断されている。

不純物A\*

### 5.R 機構における審査の概略

#### 5.R.1 皮膚光感作性について

機構は、モルモットにおいて皮膚光感作性が認められたこと（CTD 4.2.3.7.7.03）を踏まえ、本薬の光安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本薬は 235、252 及び 312 nm 波長で吸収極大を示し太陽光の波長内（290-700 nm）に吸収帯が存在すること、<sup>14</sup>C 標識体（本薬）をラットに単回貼付したとき、貼付開始後 12 時間の皮膚の放射能濃度は血漿の 190 倍高い濃度で皮膚に分布した（4.2 参照）。
- 本剤の臨床試験<sup>8)</sup>においては、本剤貼付後から事後観察期間まで、貼付中の部位及び以前貼付した部位を遮光するよう治験実施計画書に規定されていた。皮膚光感作性に関連する有害事象<sup>9)</sup>は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）の 1 例において軽度な光線過敏性反応が認められた。
- 本薬経口剤の国内外製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において、皮膚光感作性に関連する副作用として光線過敏性反応（2 件）、日光蕁麻疹（1 件）が報告された。

7) ロナセン錠 2 mg 他初回承認申請時添付資料 CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-7、4.2.3.3.2-1、4.2.3.4.1-2、4.2.3.4.1-4

8) CTD 5.3.1.2.01: D4904045 試験、CTD 5.3.3.1.02: D4904017 試験、CTD 5.3.3.1.03: D4904073 試験、CTD 5.3.3.2.01: D4904063 試験、CTD 5.3.3.3.01: D4904059 試験、CTD 5.3.3.4.01: D4904066 試験、CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験、CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験、CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験

9) MedDRA HLT「光過敏および光線性皮膚症状態」に含まれる事象及びPTで日光蕁麻疹、サンバーンに該当する事象

10) 集計期間：2008年1月25日～2018年10月30日、推定曝露年：94415人年

- ヒトにおける本剤貼付時の貼付部位の本薬濃度について測定しておらず、本薬経口剤投与時の血漿中本薬濃度や組織中の本薬濃度を超える可能性は否定できない。
- 以上を踏まえ、本剤の貼付による皮膚光感作性のポテンシャルは否定できないことから、添付文書において、貼付部位を衣服で覆う等により遮光し、本剤剥離後においても臨床試験の事後観察期間に相当する期間（貼付終了後1～2週間）、貼付部位を遮光するよう注意喚起を行う。なお、本剤は胸部、背部、腹部のいずれかに貼付することが規定され、通常は衣服等に覆われ日光にさらされるとは考えにくいことから、本剤により皮膚光感作性に関連する事象が認められる可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承し、臨床試験成績を踏まえると貼付部位を遮光するよう注意喚起を行うことで光安全性が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えるが、本剤の臨床試験において貼付部位を遮光しない場合の光安全性に関する情報は得られておらず、実臨床において貼付部位が露光した場合には光安全性の懸念が問題となる可能性があることから、光線過敏性反応の発現状況については製造販売後に情報収集する必要があると考える。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、日本人健康成人を対象とした薬物動態比較試験（CTD5.3.1.2.01: D4904045 試験）の成績が提出された。血漿中未変化体及び代謝物濃度は、LC-MS/MS法（定量下限：0.01 ng/mL）を用いて測定された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち  $t_{max}$  は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

本剤の臨床試験では、旧処方製剤<sup>11)</sup>32 mg、新処方製剤<sup>12)</sup>10.35 mg 及び 20.7 mg、並びに申請製剤 20 mg 及び 40 mg が使用された。旧処方製剤及び新処方製剤は、薬物動態比較試験によって両製剤における本薬の吸収は同程度であることが確認されている。また、新処方製剤及び申請製剤は、同一処方であり、面積（含量）のみ異なる製剤である。

#### 6.1.1 薬物動態比較試験（CTD 5.3.1.2.01: D4904045 試験）

日本人健康成人（薬物動態評価例数：12例）を対象に、旧処方製剤 32 mg 又は新処方製剤 20.7 mg を背部に単回貼付（24時間貼付）し、2剤2期クロスオーバー法にて両製剤の薬物動態を検討したとき、血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96h}$  の幾何平均値の比（新処方製剤/旧処方製剤）〔90%信頼区間〕はそれぞれ 1.08 [0.95, 1.22] 及び 0.94 [0.85, 1.06] であり、両製剤で同程度の本薬の吸収が認められたと申請者は説明している。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験<sup>13)</sup>、日本人健康成人を対象とした国内第I相試験（CTD 5.3.1.2.01: D4904045 試験、CTD 5.3.3.1.01: D4904016 試験、CTD 5.3.3.1.02: D4904017 試験、CTD 5.3.3.1.03: D4904073 試験、CTD 5.3.3.3.01: D4904059 試験、CTD 5.3.3.4.01: D4904066 試験）、日本人統合失調症患者を対象とした国内第I相試験（CTD 5.3.3.1.01: D4904063 試験）、日本人統合失調症患者を対

11) 新処方製剤と粘着剤、溶解補助剤及び架橋剤の含量並びに膏体の厚みが異なり、臨床試験では 32 mg 製剤（32 mg/40 cm<sup>2</sup>/枚）が用いられた。

12) 申請製剤とは面積が異なり、臨床試験では 10 mg 製剤（10.35 mg/20 cm<sup>2</sup>/枚）又は 20 mg 製剤（20.7 mg/40 cm<sup>2</sup>/枚）が用いられた。

13) CTD 4.2.2.4.01: PK-DSP-5423P-001 試験、CTD 5.3.2.2.01: ██████████ 試験、CTD5.3.2.2.03: ██████████ 試験

象とした国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験）、日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）、日本人統合失調症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）、PK/PD 解析（CTD 5.3.4.2.02: DSP5423P-PKPD-01 解析、CTD 5.3.4.2.04: DSP5423P-PKPD-03 解析）の成績が提出された。また、参考資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験<sup>14)</sup>、PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.1: DSP5423P-PPK-01 解析）、PK/PD 解析（参考 CTD 5.3.4.2.03: DSP5423P-PKPD-02 解析）の成績が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、薬物動態パラメータのうち  $t_{max}$  は中央値で、その他は平均値±標準偏差で示している。

## 6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト皮膚マイクロソームに <sup>14</sup>C 標識体（本薬）10 μmol/L を添加し、37°C で 2 時間インキュベートしたとき、NADPH 存在下では主に未変化体が検出され、代謝物はほとんど検出されなかった（CTD 4.2.2.4.01: PK-DSP-5423P-001 試験）。

ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬 2 nmol/L を添加したとき、本薬は P-gp の基質とならなかった（参考 CTD 4.2.2.6.01: ██████████ 試験）。

ヒト BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、又はヒト OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に本薬 10 又は 100 nmol/L を添加したとき、本薬はこれらの基質とならなかった（CTD 5.3.2.2.01: ██████████ 試験）。

ヒト P-gp 若しくは BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞、ヒト OAT1 若しくは OAT3 を発現させた S<sub>2</sub> 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞又はヒト BSEP を発現させた膜小胞に対する特異的基質<sup>15)</sup>を用いて、本薬の各輸送体に対する阻害能を検討した結果、本薬はこれらの薬物トランスポーターの輸送活性に影響を及ぼさなかった（参考 CTD 5.3.2.2.02: ██████████ 試験、CTD 5.3.2.2.03: ██████████ 試験）。

## 6.2.2 健康成人における検討

### 6.2.2.1 単回貼付試験

日本人健康成人（薬物動態評価例数 27 例）を対象に、旧処方製剤 32、64 又は 96 mg を上背部に 24 時間単回貼付したとき、血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであり、未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-∞}$  は概ね用量に比例して増加し、単回貼付後の血漿中の主代謝物は M-3(7OH)（7 位の水酸化体）、M-3(8OH)（8 位の水酸化体）、M-11(7OG)（M-3(7OH)のグルクロン酸抱合体）及び M-11(8OG)（M-3(8OH)のグルクロン酸抱合体）であった。活性代謝物である M-1 の  $C_{max}$  の未変化体に対する割合は約 3%であった。

また、日本人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、3 用法 3 期クロスオーバー法にて、旧処方製剤 32 mg を上背部、胸部又は上腕部に 24 時間単回貼付したとき、上背部に対する  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96h}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、胸部でそれぞれ 0.90 [0.76, 1.07] 及び 0.91 [0.78, 1.07]、上腕部でそれぞれ 0.70 [0.59, 0.84] 及び 0.79 [0.68, 0.92] であり、上背部と胸部では曝露量に大きな差異は認められなかったが、上腕部では上背部と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96h}$  が低下する傾向が認められた（CTD 5.3.3.1.01: D4904016 試験）。

14) 参考 CTD 4.2.2.6.01: ██████████ 試験、参考 CTD 5.3.2.2.02: ██████████ 試験

15) P-gp: ジゴキシン、BCRP: プラゾシン、OAT1: *p*-アミノ馬尿酸、OAT3: Estrone-3-sulphate、OATP1B1 及び OATP1B3: Estradiol-17β-D-glucuronide、OCT2、MATE1 及び MATE2-K: メトホルミン、BSEP: Taurocholic acid

表7 日本人健康成人に旧処方製剤を単回貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	用量 (mg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-96</sub> (ng·h/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体	32	9	0.23 ± 0.10	24.0	8.92 ± 3.72	10.10 ± 4.34	29.57 ± 6.51
	64	9	0.47 ± 0.13	24.0	17.83 ± 4.29	20.92 ± 4.76	33.65 ± 6.51
	96	9	0.54 ± 0.19	24.0	21.57 ± 6.92	25.28 ± 7.86	30.31 ± 4.80
M-1	32	9	0 ± 0	/	0 ± 0	/	/
	64	9	0.01 ± 0.01	48.0 <sup>b)</sup>	0.24 ± 0.34	/	/
	96	9	0.01 ± 0.01	60.0 <sup>c)</sup>	0.64 ± 0.53	/	/
M-2	32	9	0 ± 0	/	0 ± 0	/	/
	64	9	0.01 ± 0.01	/	0.10 ± 0.16	/	/
	96	9	0.01 ± 0.02	26.0 <sup>b)</sup>	0.22 ± 0.41	/	/
M-3(7OH)	32	9	0.02 ± 0.02	26.0 <sup>c)</sup>	1.04 ± 1.13	3.29 ± 2.69 <sup>d)</sup>	75.60 ± 52.31 <sup>d)</sup>
	64	9	0.03 ± 0.01	26.0	1.04 ± 0.30	1.54 ± 0.36	34.56 ± 10.77
	96	9	0.03 ± 0.02	26.0	1.46 ± 0.74	2.14 ± 0.80	42.27 ± 18.44
M-3(8OH)	32	9	0.07 ± 0.03	28.0	3.10 ± 1.23	3.57 ± 1.33	24.07 ± 3.91
	64	9	0.11 ± 0.04	32.0	4.77 ± 1.39	5.42 ± 1.58	24.40 ± 2.54
	96	9	0.12 ± 0.05	28.0	5.48 ± 2.43	6.61 ± 2.85	29.49 ± 7.05
M-4	32	9	0 ± 0	/	0 ± 0	/	/
	64	9	0.001 ± 0.003	/	0.01 ± 0.04	/	/
	96	9	0 ± 0	/	0 ± 0	/	/
M-8	32	9	0.02 ± 0.01	72.0 <sup>c)</sup>	0.89 ± 0.50	/	/
	64	9	0.05 ± 0.04	96.0	2.45 ± 1.36	/	/
	96	9	0.04 ± 0.02	96.0	2.16 ± 0.83	/	/
M-11(7OG)	32	9	0.08 ± 0.04	32.0	3.53 ± 1.80	4.11 ± 1.95	25.03 ± 7.77
	64	9	0.12 ± 0.02	32.0	5.33 ± 0.97	6.28 ± 1.15	28.07 ± 3.08
	96	9	0.16 ± 0.08	32.0	6.91 ± 3.61	8.10 ± 3.82	28.35 ± 7.49
M-11(8OG)	32	9	0.05 ± 0.03	28.0	1.98 ± 1.14	2.35 ± 1.26	28.97 ± 12.93
	64	9	0.08 ± 0.01	32.0	3.27 ± 0.59	3.65 ± 0.97	20.31 ± 6.62
	96	9	0.09 ± 0.05	28.0	3.51 ± 2.37	4.09 ± 2.69	28.85 ± 15.49

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値、b) 5例、c) 8例、d) 7例

日本人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、本剤 40 mg を上背部に 72 時間単回貼付したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>及び t<sub>max</sub> はそれぞれ 0.39 ± 0.14 ng/mL、29.2 ± 9.9 ng·h/mL 及び 22.5 時間であり、剥離後の t<sub>1/2</sub> は 53.8 ± 24.5 時間であった (CTD 5.3.3.1.03: D4904073 試験)。

#### 6.2.2.2 反復貼付試験 (CTD 5.3.3.1.02: D4904017 試験)

日本人健康成人（薬物動態評価例数 9 例）を対象に、旧処方製剤 64 mg を背部<sup>16)</sup>に 1 日 1 回 10 日間反復貼付<sup>17)</sup>したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、剥離後の t<sub>1/2</sub> は 46.44 ± 11.25 時間であった。

表 8 日本人健康成人に旧処方製剤 64 mg を反復貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

測定時点	例数	C <sub>min</sub> (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h) <sup>a)</sup>	AUC <sub>0-τ</sub> (ng·h/mL)
貼付 1 日目	9	0.31 ± 0.18	0.41 ± 0.25	24.0	9.82 ± 5.37
貼付 10 日目	9	0.78 ± 0.36	0.96 ± 0.41	24.0	21.05 ± 9.40

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値

また、本剤貼付後の血漿中本薬濃度の経時推移は表 9 のとおりであり、貼付 7 日目ではほぼ定常状態に達することが示唆された。

16) 連続して同じ箇所には貼付しないこととされた。

17) 1~9 日目は 23 時間貼付後、1 時間剥離することとされ、10 日目は 24 時間貼付することとされた。

表9 本剤貼付後の血漿中本薬濃度の経時推移

貼付後からの時間 (h)	1日目		3日目		5日目		7日目		10日目	
	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)
0	9	0	9	0.59 ± 0.28	9	0.72 ± 0.32	9	0.74 ± 0.23	9	0.93 ± 0.32
4	9	0.018 ± 0.032								
6			9	0.56 ± 0.25					9	0.79 ± 0.35
12	9	0.19 ± 0.16	9	0.52 ± 0.26					9	0.88 ± 0.51
23	9	0.35 ± 0.20	9	0.66 ± 0.27	9	0.68 ± 0.27	9	0.80 ± 0.31	9	0.93 ± 0.40 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差

a) 貼付後 24 時間の値

## 6.2.3 患者における検討

### 6.2.3.1 反復貼付試験 (CTD 5.3.3.2.01: D4904063 試験)

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 8 例) を対象に、新処方製剤 82.8 mg を上背部<sup>16)</sup>に 1 日 1 回 14 日間反復貼付したとき、血漿中本薬濃度は表 10 のとおりであった。なお、8 例中 4 例において本剤貼付 1 日目の本剤貼付開始前においても血漿中に本薬が検出されており、当該被験者は前治療においてブロナンセリンの経口剤が使用されていると考えられた。

表 10 日本人統合失調症患者に新処方製剤 82.8 mg を反復貼付したときの血漿中本薬濃度

測定時点	貼付 1 日目 <sup>a)</sup>	貼付 8 日目 <sup>b)</sup>	貼付 14 日目 <sup>c)</sup>	貼付 15 日目 <sup>d)</sup>
例数	4	8	8	8
本薬濃度 (ng/mL)	0.51 ± 0.39	1.38 ± 0.65	1.82 ± 1.19	2.12 ± 1.43

平均値±標準偏差

a) 本剤貼付前

b) 臨床検査の採血時

c) 貼付後 14 日目の 17 : 00

d) 貼付後 15 日目の 12 : 00

### 6.2.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験)

日本人又は外国人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 387 例) を対象に、本剤 40 又は 80 mg を背部、胸部又は腹部<sup>18)</sup>に 1 日 1 回 6 週間反復貼付したとき、血漿中本薬濃度は表 11 のとおりであり、貼付開始後 2 週間までにほぼ定常状態に達することが示唆された。

表 11 日本人又は外国人統合失調症患者に本剤を反復貼付したときの血漿中本薬濃度

用量 (mg)	40		80	
測定時点	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)
貼付後 1 週間	187	0.67 ± 0.38	192	1.32 ± 0.76
貼付後 2 週間	175	0.88 ± 0.52	184	1.83 ± 0.98
貼付後 6 週間	162	1.16 ± 0.81	169	2.23 ± 1.31

平均値±標準偏差

また、日本人又は外国人統合失調症患者 (薬力学評価例数 580 例) を対象に、上記の用法・用量にて、プラセボ、本剤 40 又は 80 mg を 6 週間反復貼付したときの QT/QTc 間隔に対する影響が検討された。本剤 40 mg 及び 80 mg 貼付後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、プラセボとの群間差 [95%信頼区間] は、表 12 のとおりであった。

18) 貼替え時には、それまでとは異なる貼付部位 (背部、胸部又は腹部) に貼付するか、同じ貼付部位 (背部、胸部又は腹部) に貼付する場合は同じ箇所には貼付しないこととされた。



表 12 日本人又は外国人統合失調症患者に本剤又はプラセボを貼付したときの QTcF 間隔のプラセボ群との差とその 90%信頼区間

用量 (mg)	40		80	
	例数	プラセボとの群間差	例数	プラセボとの群間差
貼付後 1 週間	193	-2.1 [-5.0, 0.7]	193	-1.2 [-4.0, 1.6]
貼付後 2 週間	178	-4.7 [-7.7, -1.8]	184	-3.3 [-6.2, -0.3]
貼付後 6 週間	166	1.1 [-2.2, 4.4]	168	0.9 [-2.3, 4.2]

幾何平均値 [95%信頼区間]

### 6.2.3.3 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験)

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 コホート 1: 96 例、コホート 2: 103 例) を対象に、本薬錠剤 4、6 又は 8 mg/回を 1 日 2 回<sup>19)</sup>6 週間反復経口投与した後、本剤 40、60 又は 80 mg<sup>20)</sup>を背部、胸部若しくは腹部<sup>21)</sup>に 1 日 1 回 52 週間反復貼付したとき (コホート 1)、又は本剤 40、60 若しくは 80 mg<sup>22)</sup>を背部、胸部若しくは腹部<sup>23)</sup>に 1 日 1 回 52 週間反復貼付したとき (コホート 2)、血漿中本薬濃度は表 13 のとおりであった。本薬経口剤 2 mg/日を反復経口投与したときの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-12h</sub> はそれぞれ 0.566 ng/mL 及び 3.22 ng・h/mL であり (ロナセン錠 2 mg 他初回承認申請時添付資料 CTD 5.3.3.1-5、5.3.3.1-6)、用量で補正した本薬経口剤 8、12 又は 16 mg 反復投与時の C<sub>max</sub> は、本剤 40、60 又は 80 mg 反復貼付時の血漿中本薬濃度と大きな差異は認められないことが示唆された。

表 13 日本人統合失調症患者に本薬錠剤又は本剤を反復投与したときの血漿中本薬濃度

コホート	1 <sup>a)</sup>						2					
	8		12		16		40		60		80	
用量 (mg)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)
本薬錠剤投与後 2 週間	61	0.55 ± 0.40	35	0.71 ± 0.53	0	—						
本薬錠剤投与後 6 週間	57	0.50 ± 0.68	14	0.48 ± 0.17	25	0.63 ± 0.35						
用量 (mg)	40		60		80		40		60		80	
測定時点	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)	例数	本薬濃度 (ng/mL)
本剤貼付後 6 週間	54	1.28 ± 0.69	13	2.42 ± 1.02	27	2.68 ± 1.69	53	1.28 ± 0.68	20	1.83 ± 0.86	30	2.62 ± 1.40
本剤貼付後 28 週間	42	1.32 ± 0.62	10	2.01 ± 1.13	22	3.28 ± 1.87	39	1.24 ± 0.77	16	2.19 ± 1.21	33	2.48 ± 1.38
本剤貼付後 52 週間	36	1.38 ± 0.59	10	1.77 ± 1.17	14	3.18 ± 1.84	28	1.38 ± 0.85	11	2.23 ± 0.95	24	2.68 ± 1.21

平均値 ± 標準偏差

薬物濃度測定用採血直近の用量に基づき、集計された。

a) 本薬錠剤は 8 mg/日から投与を開始し、8~16 mg/日の用量で適宜増減した。本薬錠剤の最終用量が 8、12 及び 16 mg/日であった被験者に対する本剤開始用量をそれぞれ、40、60 及び 80 mg/日とした。

### 6.2.4 内因性要因の検討

#### 6.2.4.1 貼付部位試験 (CTD 5.3.3.3.01: D4904059 試験)

- 19) 本薬錠剤 4 mg/回を 1 日 2 回 (8 mg/日) で投与開始後、用量調節基準に従い、本薬錠剤 4、6 又は 8 mg/回を 1 日 2 回 (8、12 又は 16 mg/日) の範囲で適宜増減することとされた。
- 20) 開始用量は、本薬錠剤 4 mg/回を 1 日 2 回 (8 mg/日) 投与例では本剤 40 mg、本薬錠剤 6 mg/回を 1 日 2 回 (12 mg/日) 投与例では本剤 60 mg、本薬錠剤 8 mg/回を 1 日 2 回 (16 mg/日) 投与例では本剤 80 mg とされた。また、投与開始後、用量調節基準に従い、本剤 40、60 又は 80 mg の範囲で適宜増減することとされた。
- 21) 貼替え時には、それまでとは異なる貼付部位 (背部、胸部又は腹部) に貼付するか、同じ貼付部位 (背部、胸部又は腹部) に貼付する場合は同じ箇所には貼付しないこととされた。
- 22) 本剤 40 mg で貼付開始後、用量調節基準に従い、本剤 40、60 又は 80 mg の範囲で適宜増減することとされた。
- 23) 貼替え時には、それまでとは異なる貼付部位 (背部、胸部又は腹部) に貼付するか、同じ貼付部位 (背部、胸部又は腹部) に貼付する場合は同じ箇所には貼付しないこととされた。

日本人健康成人（薬物動態評価例数 36 例）を対象に、3 用法 3 期クロスオーバー法にて、新処方製剤 20.7 mg を上背部、胸部若しくは上腕部（コホート 1）、又は上背部、腹部若しくは下背部（コホート 2）に 24 時間単回貼付したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。上背部に対する  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-96h}$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、胸部でそれぞれ 0.76 [0.63, 0.91] 及び 0.79 [0.67, 0.93]、上腕部でそれぞれ 0.72 [0.60, 0.86] 及び 0.78 [0.66, 0.92]、腹部でそれぞれ 0.76 [0.67, 0.86] 及び 0.81 [0.73, 0.90]、下背部でそれぞれ 0.88 [0.78, 1.00] 及び 0.92 [0.82, 1.02] であった。申請用法・用量における本剤の貼付部位である背部（上背部及び下背部）、胸部及び腹部のうち、胸部及び腹部に貼付したときの  $C_{max}$  は上背部への貼付時と比較して低下する傾向にあったが、 $AUC_{0-96h}$  は同程度であり、また本剤反復貼付時の血漿中本薬濃度はほぼ一定の血漿中濃度で推移するため、単回貼付時のわずかな  $C_{max}$  の低下が臨床的に問題となる可能性は低いことを申請者は説明している。

表 14 日本人健康成人に新処方製剤 20.7 mg を単回貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

コホート	貼付部位	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-96h}$ (ng·h/mL)
1	上背部	18	0.29 ± 0.13	10.53 ± 4.12
	胸部	18	0.23 ± 0.08	8.81 ± 3.12
	上腕部	18	0.22 ± 0.09	8.60 ± 3.31
2	上背部	18	0.24 ± 0.09	8.45 ± 3.49
	腹部	18	0.19 ± 0.08	6.93 ± 2.95
	下背部	18	0.21 ± 0.11	7.92 ± 3.97

平均値 ± 標準偏差

## 6.2.5 外因性要因の検討

### 6.2.5.1 加温の影響試験 (CTD 5.3.3.4.01: D4904066 試験)

日本人健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、3 用法 3 期クロスオーバー法にて、非加温、本剤貼付中加温<sup>24)</sup>又は本剤剥離後加温<sup>25)</sup>の各条件で本剤 40 mg を上背部に単回貼付（24 時間貼付）したとき、本剤貼付後 20～24 時間又は 24～28 時間の血漿中本薬濃度に基づく薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。非加温に対する  $C_{max}$  及び  $AUC$  の最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、本剤貼付中加温でそれぞれ 0.96 [0.89, 1.04] 及び 0.97 [0.88, 1.07]、本剤剥離後加温でそれぞれ 1.03 [0.97, 1.09] 及び 0.99 [0.93, 1.07] であり、貼付部位の加温による影響は認められなかった。

表 15 日本人健康成人に本剤 40 mg を単回貼付したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

	例数	本剤貼付後 20～24 時間		例数	本剤貼付後 24～28 時間	
		非加温	本剤貼付中加温		非加温	本剤剥離後加温
$C_{max}$ (ng/mL)	12	0.39 ± 0.09	0.39 ± 0.11	12	0.41 ± 0.09	0.42 ± 0.08
$AUC$ (ng·h/mL)	12	1.36 ± 0.30	1.36 ± 0.41	12	1.42 ± 0.30	1.41 ± 0.28

平均値 ± 標準偏差

## 6.2.6 薬力学

### 6.2.6.1 PET 試験 (CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験)

日本人統合失調症患者（薬物動態・薬力学評価例数 14 例）を対象に、本薬錠剤 4 又は 8 mg/回を 1 日 2 回<sup>26)</sup>14～28 日間反復経口投与した後、本薬錠剤 8 mg/日投与例では新処方製剤 10.35、20.7 又は 41.4 mg、本薬錠剤 16 mg/日投与例では新処方製剤 41.4、62.1 又は 82.8 mg を上背部又は胸部<sup>27)</sup>に 1 日 1 回 14～28

24) 貼付部位を本剤貼付開始後 20 時間から 2 時間、40℃で加温。

25) 貼付部位を本剤剥離直後から 2 時間、40℃で加温。

26) 同意取得前に服薬していた本薬錠剤と同一用量を投与することとされた。

27) 貼付部位（上背部又は胸部）は本剤貼付期を通じて変更しないこととされた。また、貼付部位（上背部又は胸部）内で連続して同じ箇所に貼付しないこととされた。

日間反復貼付し、PET 検査による線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率及び血漿中本薬濃度が検討された。PET 検査は、本薬錠剤投与期及び新処方製剤貼付期において、それぞれ血漿中本薬濃度が最低濃度 (C<sub>min</sub>) と想定される時点 (トラフ時)<sup>28)</sup>及び C<sub>max</sub> と想定される時点 (ピーク時)<sup>29)</sup>に実施された。また、血漿中本薬濃度については、PET 検査前後に測定された。

線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率及び血漿中本薬濃度は表 16 のとおりであった。新処方製剤 40 mg/日投与時の線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は本薬錠剤 8 mg/日投与時のトラフ時とピーク時の範囲内であり、また、新処方製剤 80 mg/日貼付時の線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は本薬錠剤 16 mg/日投与時のトラフ時とピーク時の範囲内であった。

表 16 日本人統合失調症患者に本薬錠剤又は本剤 (新処方製剤) を反復投与したときの線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率及び血漿中本薬濃度

製剤	用量 (mg/日)	測定時点					
		トラフ時			ピーク時		
		例数	本薬濃度 (ng/mL) <sup>a)</sup>	線条体ドパミン D <sub>2</sub> 受容体占有率 (%)	例数	本薬濃度 (ng/mL) <sup>a)</sup>	線条体ドパミン D <sub>2</sub> 受容体占有率 (%)
本薬錠剤	8	5	0.32 ± 0.10	52.9 ± 7.09	5	0.49 ± 0.16	65.5 ± 5.26
	16	9	0.65 ± 0.65	58.8 ± 7.71	9	1.07 ± 1.05	73.8 ± 3.92
本剤 (新処方製剤)	10.35	3	0.42 ± 0.05	29.3 ± 12.7	3	0.43 ± 0.10	37.4 ± 9.00
	20.7	2	0.60 ± 0.17	33.0 ± 28.6	2	0.58 ± 0.21	26.9 ± 19.9
	41.4	3	2.03 ± 0.63	60.3 ± 7.89	3	1.78 ± 0.41	62.1 ± 6.16
	62.1	3	3.37 ± 2.53	60.2 ± 18.9	3	3.20 ± 2.44	57.8 ± 17.6
	82.8	3	2.78 ± 0.43	72.8 ± 4.28	3	2.22 ± 0.54	67.0 ± 5.53

平均値 ± 標準偏差

a) PET 検査前後の測定値を合算

#### 6.2.6.2 PK/PD 解析

PET 試験 (CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験) から得られた血漿中本薬濃度データ及びドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率データ、並びに国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) から得られた血漿中本薬濃度データ並びに本薬錠剤の長期投与試験<sup>30)</sup> から得られた血漿中本薬濃度データを用いて PK/PD 解析が実施された。PK/PD モデルは E<sub>max</sub> モデルにより記述され、本剤と本薬錠剤の各用量におけるドパミン D<sub>2</sub> 受容体推定占有率は、図 1 のとおりであった。本剤 40mg/日と本薬錠剤 8 mg/日及び本剤 80mg/日と本薬錠剤 16 mg/日におけるドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は類似していると考えられ、また本剤 80mg/日貼付時のドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は本薬錠剤 24 mg/日投与時のドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の分布と重なる傾向にあった。

28) 本薬錠剤については最終投与から 12 時間以上経過した後、本剤 (新処方製剤) については PET 検査前日の夜に貼付を開始し、翌日の 10:30 に PET 検査を実施された。

29) 本薬錠剤については投与 3.5 時間後、本剤 (新処方製剤) については PET 検査前日の夜に貼付を開始し、翌日の 16:00 に PET 検査が実施された。

30) ロナセン錠 2mg 他初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-5: 長期投与試験 (2) 及びロナセン錠 2mg 他初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-6: 長期投与試験 (3)

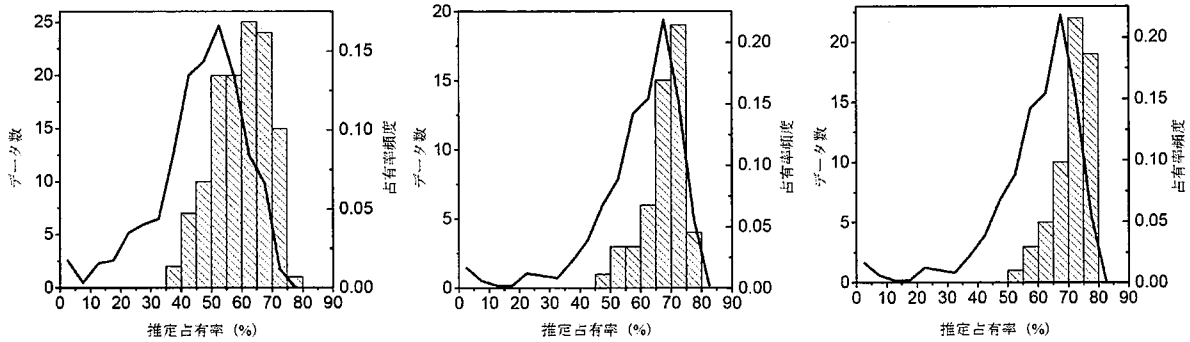


図1 本剤反復貼付時のドパミン D2 受容体推定占有率分布及び本薬錠剤反復投与時のドパミン D2 受容体占有率個別推定値ヒストグラム (CTD 2.7.2、図 2.7.2.3-5 より引用)  
 (左) 実線：本剤 40 mg/日、ヒストグラム：本薬錠剤 8 mg/日、(中央) 実線：本剤 80 mg/日、ヒストグラム：本薬錠剤 16 mg/日、  
 (右) 実線：本剤 80 mg/日、ヒストグラム：本薬錠剤 24 mg/日

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 薬物動態の民族差について

機構は、日本人と外国人における薬物動態の民族差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 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) において日本人及び外国人統合失調症患者に本剤 40 又は 80 mg を反復貼付したときの血漿中本薬濃度は図 2 のとおりであり、日本人と外国人における本剤貼付時の血漿中本薬濃度の分布は重なっており、本剤の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

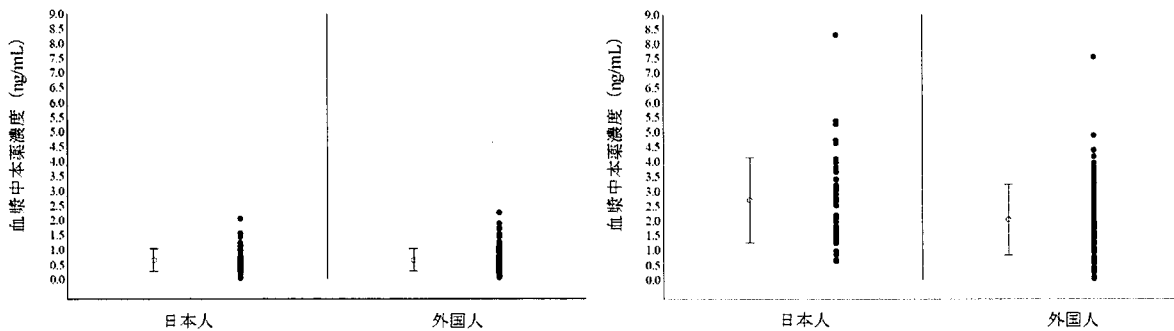


図2 D4904020 試験の 6 週目における血漿中本薬濃度の平均値及び個別値 (左：40 mg、右：80 mg)

機構は、以上について了承した。

### 6.R.2 本剤の薬物動態学的相互作用について

#### 6.R.2.1 CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について

機構は、本薬は初回通過効果が大きく、本薬経口剤では CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用に対して添付文書において注意喚起されているが、承認申請時の本剤の添付文書における CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の注意喚起は本薬経口剤とは異なっていたことから、本剤と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用をどのように検討したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用について、本薬経口剤では CYP3A4 阻害剤のうちフルコナゾール及びホスフルコナゾールは併用禁忌、CYP3A4 誘導剤は併用注意に設定されているが、以下の点を踏まえ、本剤の承認申請時にはフルコナゾール及びホスフルコナゾールを併用注意とし、CYP3A4 誘導剤との薬物動態相互作用についての注意喚起を不要としたことを説明した。

- 生理学的薬物速度論的モデルから算出した CYP3A4 の残存活性を用いて阻害剤又は誘導剤併用時の肝固有クリアランスを推定するとともに、本薬経口剤の臨床試験成績等を踏まえて各種仮定の下で算出された本薬の薬物動態パラメータを算出し、これらのパラメータを用いて Dispersion モデルにより CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を併用したときの本薬の肝クリアランスを算出した。その上で CYP3A4 阻害剤又は誘導剤が本薬の曝露に及ぼす影響を推定したところ、本剤を貼付したときのフルコナゾール非併用時に対する併用時の本薬の AUC 比は 1.54 と推定され、本剤とフルコナゾールを併用したときの本薬の AUC 比が 2 倍を超えないこと
- また、CYP3A4 誘導剤（フェノバルビタール、カルバマゼピン、リファンピシン、フェニトイン及びエフェピレンツ）非併用時に対する併用時の本薬の AUC 比は、0.86～0.89 と推定され、これらの併用薬による本薬の曝露量への影響は小さいと考えること

機構は、本剤を用いた薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験は実施されておらず、当該推定方法による予測値と実測値の比較検討は行われていないことから、当該推定方法の予測値に基づき本剤と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用に関連して本薬経口剤よりも併用禁忌及び併用注意に設定する薬剤を少なく設定することの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、CYP3A4 の基質であるミダゾラム及びベラパミルをモデルとして、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤非併用時に対する併用時のミダゾラム又はベラパミルの静脈内投与時の AUC 比を当該推定方法により予測し、それぞれの予測値を公表文献における実測値と比較したところ、CYP3A4 阻害剤及び誘導剤のいずれについても予測値と実測値が類似しており、当該推定方法から CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の併用による影響を予測可能であることが示唆されたことを説明した。しかしながら申請者は、本剤と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験は実施されておらず、当該推定方法を用いて推定した本剤と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物動態学的相互作用の予測値の推定精度を担保する情報はないことを説明した。以上を踏まえ申請者は、当該推定方法の結果のみから本薬経口剤から薬物相互作用に関する注意喚起を変更することを支持する十分な情報は得られていないことから、本剤と CYP3A4 阻害剤及び誘導剤との薬物動態学的相互作用について、本薬経口剤と同一の添付文書での注意喚起とすることを説明した。

機構は、以上について了承した。

#### 6.R.2.2 グレープフルーツジュースとの相互作用について

機構は、本剤と CYP3A4 阻害作用を有するグレープフルーツジュースとの薬物動態相互作用に関して、承認申請時の本剤の添付文書における注意喚起は本薬経口剤とは異なり、特に行われていなかったことから、注意喚起を行う必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、グレープフルーツジュースによる CYP3A4 の阻害作用は主に消化管において認められるが、本剤は経皮吸収型製剤であることから、消化管内において CYP3A4 阻害作用の影響を受ける可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、以下の点等を踏まえると本薬が腸肝循環する可能性は低いと考えることから、本剤とグレープフルーツジュースとの薬物動態学的相互作用について注意喚起する必要はないと考えることを説明した。

- ラットに  $^{14}\text{C}$  標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中に未変化体及び未変化体の抱合体は認められなかったこと

- ラット、イヌ、サル及びヒトに  $^{14}\text{C}$  標識体（本薬）又は本薬経口剤を単回又は反復経口投与したとき、血漿及び尿中等に未変化体の抱合体は認められなかったこと
- ヒトに本薬経口剤を投与したときの血漿中本薬濃度推移は、腸肝循環が顕著な場合に観察される二峰性を示さなかったこと

機構は、以上について了承した。

### 6.R.3 本剤が QT/QTc 間隔に及ぼす影響について

機構は、本薬経口剤と同程度のドパミン  $\text{D}_2$  受容体占有率が得られると考えられる用量の本剤貼付時の血漿中本薬濃度は本薬経口剤投与時よりも高くなること（6.2.3.3 参照）、またこれまでに本薬を用いた Thorough QT 試験は実施されていないことから、本剤による QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用の潜在的な可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、hERG 電流抑制作用の検討において本薬と代謝物 M-1、M-3(7OH)、M-3(8OH)及び M-4 は弱い抑制作用を示したが（ロナセン錠 2mg 他初回承認申請時添付資料 CTD 4.2.1.3-3、4.2.1.3-5）、それらの  $\text{IC}_{10}$  は PET 試験（CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験）における本剤 80 mg 貼付時の血漿中本薬非結合型濃度より 5400 倍以上大き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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）における QTcF 間隔のカテゴリカル解析の結果は表 17 のとおりであり、プラセボ群と本剤 40 mg/日群及び本剤 80 mg/日群で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 17 D4904020 試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果

		プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日
評価例数		186	193	193
QTcF 間隔の絶対値 (ms)	>450	12 (6.5)	3 (1.6)	3 (1.6)
	>480	1 (0.5)	0	1 (0.5)
	>500	1 (0.5)	0	0
QTcF 間隔のベースラインからの増加量 (ms)	>30	21 (11.3)	11 (5.7)	11 (5.7)
	>60	1 (0.5)	0	1 (0.5)

該当例数 (割合 (%))

その上で申請者は、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象<sup>31)</sup>の発現状況について、D4904020 試験の二重盲検治療期のプラセボ群で 0.5% (1/190 例、意識消失)、本剤 40 mg/日群で 0.5% (1/196 例、失神)、本剤 80 mg/日群で 0% (0/194 例)、本剤貼付期で 0.4% (2/521 例、失神、突然死各 1 例)、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）のコホート 1 で 1.0% (1/97 例、心電図 QT 延長)、コホート 2 で 0% (0/103 例) であり、本剤群で有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかったことを説明した。なお申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において、QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は 71 件 (75.2/10 万人年) 認められ、主な事象は心電図 QT 延長 (24 件)、痙攣発作 (20 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用に対する安全性上の特段の懸念は示されてい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、本薬を用いた Thorough QT 試験は実施されておらず、本剤の臨床試験において QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用に関連する有害事象が認められていることから、QT/QTc

31) MedDRA SMQ 「トルサード ド ポワント/QT 延長」に含まれる事象及び PT で痙攣発作に該当する事象

間隔延長及び催不整脈作用のリスクについては、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 18 に示す臨床試験（国内第 I 相試験 7 試験、国内第 II 相試験 1 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、長期投与試験 1 試験）の成績が提出された。なお、以下では主な試験成績を記載する。

表 18 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	被験者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	D4904045 5.3.1.2.01	I	健康成人男性	12	本剤 <sup>a)</sup> 1 枚 (32 mg/日) 又は本剤 <sup>b)</sup> 1 枚 (20.7 mg/日) を背部に 24 時間単回貼付	安全性 薬物動態
	国内	D4904016 5.3.3.1.01	I	健康成人男性	【ステップ P】 10 【ステップ 1~4】 各 12 【ステップ A】 12	【ステップ P】 本剤 <sup>a)</sup> 1 枚 (約 0.8 mg/日) 及びプラセボ 1 枚を左右上背部に 24 時間単回貼付 【ステップ 1】 本剤 <sup>a)</sup> 1 枚 (32 mg/日) 又はプラセボ 1 枚を 12 時間単回貼付 【ステップ 2~4】 本剤 <sup>a)</sup> 1~3 枚 (32~96 mg/日) 又はプラセボ 1~3 枚を上背部に 24 時間単回貼付 【ステップ A】 本剤 <sup>a)</sup> 1 枚 (32 mg/日) を上背部、胸部又は上腕部に各期 1 カ所、24 時間、単回貼付	安全性 薬物動態
	国内	D4904017 5.3.3.1.02	I	健康成人男性	12	本剤 <sup>a)</sup> 2 枚 (64 mg/日) 又はプラセボ 2 枚を背部に 10 日間反復貼付	安全性 薬物動態
	国内	D4904073 5.3.3.1.03	I	健康成人男性	12	本剤 <sup>b)</sup> 1 枚 (40 mg/日) を上背部に 72 時間単回貼付	安全性 薬物動態
	国内	D4904063 5.3.3.2.01	I	統合失調症患者	8	本剤 <sup>a)</sup> 4 枚 (80 mg/日) を 1 日 1 回上背部に 14 日間反復貼付	安全性 薬物動態
	国内	D4904059 5.3.3.3.01	I	健康成人男性	【コホート 1】 18 【コホート 2】 18	【コホート 1】 本剤 <sup>b)</sup> 1 枚 (20 mg/日) を上背部、胸部及び上腕部に各期 1 カ所、24 時間単回貼付 【コホート 2】 本剤 <sup>b)</sup> 1 枚 (20 mg/日) を上背部、腹部及び下背部に各期 1 カ所、24 時間単回貼付	安全性 薬物動態
	国内	D4904066 5.3.3.4.01	I	健康成人男性	12	本剤 <sup>c)</sup> 1 枚 (40 mg/日) を上背部に 24 時間単回貼付 非加温、貼付中加温、除去後加温のいずれかで各期加温	安全性 薬物動態
	国内	D4904019 5.3.4.2.01	II	統合失調症患者	16	本薬錠剤 8 又は 16 mg を 1 日 2 回 (朝・夕食後) 2 週間 (最長 4 週間) <sup>d)</sup> 経口投与後、本剤 <sup>a)</sup> 1~4 枚 (10~80 mg/日) を 1 日 1 回 2 週間 (最長 4 週間) 上背部又は胸部に貼付	有効性 安全性 薬物動態
	国際共同	D4904020 5.3.5.1.01	III	統合失調症患者	【二重盲検治療期】 580 【非盲検治療期】 431	【二重盲検治療期】 プラセボ、本剤 <sup>a)</sup> 1~2 枚 (40 又は 80 mg/日) を 1 日 1 回 6 週間背部、胸部、腹部のいずれかに貼付 【非盲検治療期】 本剤 <sup>a)</sup> 1~2 枚 (40~80 mg/日) の範囲で適宜増減して、1 日 1 回 28 週間 (日本以外) 又は 52 週間 (日本) 背部、胸部、腹部のいずれかに貼付	有効性 安全性 薬物動態
	国内	D4904040 5.3.5.2.01	III	統合失調症患者	【コホート 1】 97 【コホート 2】 103	【コホート 1】 本薬錠剤 8、12 又は 16 mg を 1 日 2 回 (朝・夕食後) 6 週間経口投与後、本剤 <sup>a)</sup> を 1~2 枚 (40~80 mg/日) の範囲で適宜増減して、1 日 1 回 52 週間背部、胸部、腹部のいずれかに貼付 【コホート 2】 本剤 <sup>a)</sup> を 1~2 枚 (40~80 mg/日) の範囲で適宜増減して、1 日 1 回 52 週間背部、胸部、腹部のいずれかに貼付	有効性 安全性 薬物動態

a) 旧処方製剤

b) 新処方製剤

c) 申請製剤

d) PET スキャンの実施まで最長 4 週間の貼付が許容された。

### 7.1 患者対象反復貼付試験 (CTD 5.3.3.2.01: D4904063 試験<20██年██月~██月>)

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された日本人患者<sup>32)</sup> (目標被験者数 8 例) を対象に、本剤を反復貼付したときの安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、6.2.3.1 参照)。

用法・用量は、本剤 80 mg を 1 日 1 回 14 日間、上背部に反復貼付すると設定された。



本剤の貼付を受けた 8 例全例が安全性解析対象集団であり、中止例は認められなかった。

有害事象（臨床検査値異常を含む、以下同様）は、87.5%（7/8 例）に認められたが、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象は 75.0%（6/8 例）に認められ、事象の内訳は適用部位紅斑（5 例）、適用部位そう痒感（3 例）、血中プロラクチン増加（2 例）、アカシジア、運動緩慢及び振戦（各 1 例）であった。

体重及びバイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）並びに心電図について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。

以上より申請者は、日本人統合失調症患者に本剤 80 mg を 1 日 1 回 14 日間反復貼付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。

## 7.2 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

DSM-IV-TR により統合失調症と診断され、本薬経口製剤を使用中の日本人患者<sup>33)</sup>（目標被験者数 23 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については、6.2.6.1 参照）。

用法・用量は、本薬経口剤服薬期には、同意取得前に服薬していた本薬と同一用量の本薬経口剤 8 又は 16 mg/日を 1 日 2 回 2 週間（最長 4 週間）<sup>34)</sup>、朝食及び夕食後に経口投与し、本剤貼付期には 10、20、40、60 又は 80 mg/日を 1 日 1 回 2 週間（最長 4 週間）<sup>34)</sup>、夜に上背部又は胸部に貼付すると設定された。本薬経口剤服薬期及び本剤貼付期完了時に PET スキャンを実施し線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率を測定した。

経口剤服薬期の投与を開始した 18 例のうち本剤貼付期に移行した 16 例が安全性解析対象集団であり、被験者の申し出により貼付を中止し PET スキャンを実施していない 2 例（本剤 60 mg 及び 80 mg/日貼付各 1 例）を除く 14 例が有効性解析対象集団であった。

本剤貼付時の有害事象<sup>35)</sup>は、本剤 10 mg/日群の 0%（0/3 例）、20 mg/日群の 0%（0/2 例）、40 mg/日群の 0%（0/3 例）、60 mg/日群の 50%（2/4 例）、80 mg/日群の 50%（2/4 例）に認められた。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象として、本剤 80 mg/日群の 25%（1/4 例）にジスキネジーが認められた。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に意味のある変動は認められなかった。また、心電図について、本剤 60 mg/日群の 1 例で QTcB 間隔が 450 msec を超えたが、500 msec を超えることはなかった。

以上より申請者は、日本人統合失調症患者に本剤 10～80 mg/日を 1 日 1 回貼付したときの安全性に大きな問題はないと考えられることを説明した。

33) 以下の基準を満たす患者

①20 歳以上 65 歳未満

②スクリーニング時の PANSS 合計スコアが 120 未満

③スクリーニング時の 4 週間以前より本薬経口剤が単独投与されており、2 週間以上前より 8 又は 16 mg/日を 1 日 2 回、朝・夕食後に経口投与されている患者

34) PET スキャンの実施まで最長 4 週間の貼付が許容された。

35) 本薬経口剤服薬期に発現し継続している有害事象で本剤貼付期に悪化した場合は、本剤貼付期の有害事象としても扱った。

### 7.3 第Ⅲ相試験

#### 7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験<20 年 月~2018年10月>)

DSM-5により統合失調症と診断された急性増悪期の患者<sup>36)</sup> (目標被験者数 501 例<sup>37)</sup> (日本人 147 例)、各群 167 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の試験が 8 の国又は地域<sup>38)</sup> で実施された。本試験は、観察期、二重盲検治療期、非盲検治療期、事後観察期の 4 期からなり、二重盲検治療期は、無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験で実施された (薬物動態については、6.2.3.2 参照)。

##### ① 二重盲検治療期

用法・用量は、観察期では単盲検 (被験者盲検) 下でプラセボを 1 日 1 回、1 週間 (最短 3 日間) 貼付すること、二重盲検治療期ではプラセボ、本剤 40 mg 又は 80 mg/日を 1 日 1 回 6 週間貼付することとされ、観察開始時から非盲検治療期終了時まで、治験薬は 1 日 1 回、毎日同じ時間帯に背部、胸部、又は腹部に貼付することとされた。

無作為化症例 580 例 (プラセボ群 190 例、本剤 40 mg/日群 196 例、本剤 80 mg/日群 194 例; 以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、二重盲検治療期の治験薬貼付後の PANSS 合計スコアが得られなかった 3 例 (1 例、0 例、2 例) を除いた 577 例 (189 例、196 例、192 例) が有効性解析対象集団の mITT 集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 132 例 (52 例、47 例、33 例) であり、主な中止理由は有害事象 (17 例、17 例、12 例)、同意撤回 (17 例、17 例、11 例)、効果不十分 (18 例、8 例、8 例) であった。

主要評価項目である mITT 集団における貼付後 6 週の PANSS 合計スコア<sup>39)</sup> の変化量は表 19 のとおりであり、本剤 40 mg/日群及び 80 mg/日群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

表 19 貼付後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (mITT、MMRM)

投与群	PANSS 合計スコア		変化量 <sup>a) b)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>b)</sup>	
	ベースライン	貼付後 6 週		群間差 [95%信頼区間]	p 値 <sup>c)</sup>
プラセボ群	99.5 ± 13.84 (189)	85.1 ± 19.96 (143)	-10.8 ± 1.47		
本剤 40 mg/日群	101.6 ± 15.55 (196)	80.9 ± 18.86 (156)	-16.4 ± 1.43	-5.6 [-9.6, -1.6]	0.007
本剤 80 mg/日群	101.5 ± 14.76 (192)	78.7 ± 20.74 (166)	-21.3 ± 1.41	-10.4 [-14.4, -6.4]	<0.001

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値±標準偏差

b) 治療群、評価時期、実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン、及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内相関には Unstructured 共分散行列を用いる) による解析に基づく

c) 本剤各用量群とプラセボ群との比較における検定の多重性を考慮し、Hochberg の方法により全体の有意水準を両側 5%に制御

有害事象は、プラセボ群の 60.0% (114/190 例)、本剤 40 mg/日群の 62.8% (123/196 例)、80 mg/日群の 67.0% (130/194 例) に認められた。死亡は 80 mg/日群で 1 例 (急性心筋梗塞) に認められ、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、プラセボ群の 9 例 (統合失調症 4 例、精神病性障害 2 例、カタトニー、意識消失及び社会的入院各 1 例)、本剤 40 mg/日群の 8 例 (統合失調症 4

36) スクリーニング時に以下の①~③の基準を満たし、無作為化時に以下の②及び③の基準を満たす患者。また、無作為化時の PANSS 合計スコアがスクリーニング時に比べて 20%以上低下した患者は除外することと設定された。

① 統合失調症に伴う精神症状が 2 カ月 (60 日) 以内に悪化した患者

② PANSS 評価で、妄想 (P1)、概念の統合障害 (P2)、幻覚による行動 (P3)、猜疑心 (P6)、不自然な思考内容 (G9) の 5 項目のうち 2 項目以上が 4 (中等度) 以上の患者

③ PANSS 合計スコアが 80 以上の患者

37) 試験開始当初の目標被験者数は本剤両用量群とプラセボ群との比較における検出力が 80%となるように 360 例と設定されていたが、類薬の試験成績を踏まえて試験の成功確度を高めるため当該検出力が 90%程度となるように目標被験者数を 501 例に変更した。

38) 日本、中国、台湾、韓国、フィリピン、マレーシア、ロシア、ウクライナ

39) 統合失調症の陽性症状、陰性症状及び全般的精神症状を評価する際に使用する指標であり、陽性症状尺度及び陰性症状尺度各 7 項目、全般的的精神症状尺度 16 項目の合計 30 項目から成り、各項目は 7 段階 (1: なし~7: 最重度) で評価される。

例、全身性強直性間代性発作、上腕骨骨折、精神病性障害及び精神症状各1例)、80 mg/日群の9例(統合失調症2例、精神病性障害、自殺企図、息詰まり、肺炎、ギラン・バレー症候群、外傷性血腫及び肺結核各1例)に認められ、プラセボ群の2例(カタトニー及び意識消失各1例)、本剤40 mg/日群の5例(統合失調症2例、精神病性障害、精神症状及び全身性強直性間代性発作各1例)、80 mg/日群の3例(統合失調症2例及び自殺企図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は、プラセボ群の30.5% (58/190例)、本剤40 mg/日群の35.2% (69/196例)、80 mg/日群の42.3% (82/194例) (以下同順)に認められ、主な事象はアカシジア(2例、11例、18例)、適用部位紅斑(2例、9例、17例)、適用部位そう痒感(1例、10例、14例)、振戦(3例、6例、15例)、筋固縮(0例、3例、6例)、運動緩慢(0例、1例、6例)、統合失調症(2例、5例、2例)、便秘(1例、3例、4例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体温)について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図について、QTcF間隔が450 msecを超えた被験者は6.5% (12/186例)、1.6% (3/193例)、1.6% (3/193例)であり、ベースラインから30 msec以上延長した被験者は11.3% (21/186例)、5.7% (11/193例)、5.7% (11/193例)であった。

## ② 非盲検治療期

用法・用量は、非盲検治療期では本剤40 mg/日を1日1回1週間貼付した後、非盲検治療期の貼付調節基準<sup>40)</sup>に基づき40~80 mg/日の範囲で適宜増減することとされた。貼付期間は、日本以外の実施国では28週間、日本では52週間と設定された。

二重盲検治療期を完了した448例(138例、149例、161例)のうち、431例(131例、143例、157例)が非盲検治療期の本剤貼付を開始し、非盲検治療期における中止例は159例であり、主な中止理由は同意撤回(68例)、有害事象(43例)であった。

非盲検治療期52週時までのPANSS合計スコアの経時推移は表20のとおりであった。

40) 用量調節の基準は以下のとおりである。なお、本剤の1回あたりの増減量は20 mg/日とされ、規定評価期以外で増減する場合は、増減前にPANSS及びCGI-Sを(錐体外路症状のために減量する場合はDIEPSSも)評価することとされた。

- ・規定評価時: CGI-Sが4から7で、かつ安全性の懸念がない場合は増量することとした。CGI-Sが3以下でかつ安全性の懸念がなく、治験責任医師又は治験分担医師が更なる効果を期待する場合は、増量することができることとした。
- ・随時: 治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分で治験薬の増量が必要と判断したときは、評価時期にかかわらず増量することができることとした。有害事象が発現し、減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、評価時期にかかわらず減量することができることとした。

表 20 PANSS 合計スコアの経時推移 (FAS、OC)

	二重盲検治療期プラセボ群		二重盲検治療期本剤群	
	評価例数	合計スコア	評価例数	合計スコア
二重盲検治療期開始時			390	101.6 ± 15.11
非盲検治療期開始時	131	84.6 ± 19.98	322	79.8 ± 19.85
4 週時	125	75.4 ± 19.59	280	73.2 ± 20.41
8 週時	117	71.9 ± 21.56	269	71.0 ± 20.49
12 週時	104	68.7 ± 20.38	235	66.7 ± 18.46
20 週時	90	65.1 ± 20.33	216	63.5 ± 19.96
24 週時	89	63.4 ± 20.69	205	61.8 ± 19.58
28 週時	83	62.1 ± 21.04	205	60.1 ± 19.06
36 週時 <sup>a)</sup>	17	78.8 ± 25.16	47	77.6 ± 19.36
52 週時 <sup>a)</sup>	13	72.8 ± 23.42	39	74.2 ± 20.18
最終評価時 (LOCF)	130	69.8 ± 25.57	388	75.8 ± 27.46

平均値 ± 標準偏差

a) 非盲検治療期開始より 28 週を超えての評価は日本人のみで実施された

本剤貼付期間の非盲検治療期 52 週までの有害事象は 80.8% (421/521 例) に認められた。非盲検治療期における死亡は 4 例 (大腸炎、死亡、自殺既遂及び突然死各 1 例) に認められ、突然死 1 例で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 52 例 (統合失調症 20 例、精神病性障害 6 例、アカシジア、自殺念慮及び各種物質毒性各 2 例、統合失調症・攻撃性、精神症状、自殺企図、粉碎骨折、低血圧、異常行動、喘息、社会的入院、上部消化管出血、大腿部頸部骨折、胆管結石、幻覚、精神症状、椎間板炎、各種物質毒性、体重増加及びバルトリン腺腫瘍・椎間板突出各 1 例) に認められ、統合失調症 5 例、精神病性障害 3 例、アカシジア及び自殺念慮各 2 例、精神症状、異常行動、攻撃性及び上部消化管出血各 1 例については本剤との因果関係は否定されていない。

本剤貼付期間の非盲検治療期 52 週まで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は、59.5% (310/521 例) に認められ、主な事象は、アカシジア (57 例)、振戦 (45 例)、適用部位紅斑 (40 例)、適用部位そう痒感 (37 例)、体重増加 (37 例)、筋固縮 (19 例)、統合失調症 (19 例)、流涎過多 (18 例)、運動緩慢 (18 例)、不眠症 (18 例)、血中プロラクチン増加 (17 例)、便秘 (16 例)、頭痛 (16 例)、ジスキネジア (14 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (12 例)、適用部位皮膚炎 (12 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図について、QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者は 3.1% (16/514 例) であり、ベースラインから 30 msec 以上延長した被験者は 11.3% (58/514 例) であった。

以上より申請者は、急性増悪が認められた統合失調症患者において、本剤 40 mg 及び 80 mg/日のプラセボに対する優越性が示され、安全性に大きな問題はないと考えられること、本剤 40~80 mg/日を長期投与したときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

### 7.3.2 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験<20■■年■■月■■日~20■■年■■月■■日>)

DSM-5 により統合失調症と診断された日本人患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、2 つのコホートからなる非盲検非対照試験が実施された (薬物動態については、6.2.3.3 参照)。

用法・用量は、コホート1においては、本薬錠剤投与期は、8 mg/日を1日2回（朝食及び夕食後）から開始し、用量の基準<sup>41)</sup>に従って8、12又は16 mg/日で適宜増減し6週間経口投与すること、本剤貼付期は、本薬錠剤の最終用量に対応する用量<sup>42)</sup>で1日1回、背部、胸部又は腹部に貼付を開始し、用量の基準<sup>41)</sup>に従って40、60又は80 mg/日で適宜増減し52週間貼付することと設定された。コホート2においては、本剤を1日1回、背部、胸部又は腹部に40 mg/日で貼付開始後、用量調節の基準<sup>41)</sup>に従って、40、60又は80 mg/日で適宜増減し52週間貼付することと設定された。

本剤を1回以上貼付した200例（コホート1の97例、コホート2の103例；以下同順）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。このうち中止例は84例（40例、44例）で、主な中止理由は、同意撤回（13例、21例）、有害事象（18例、12例）であった。

本剤貼付期における1日平均用量（平均値±標準偏差）は55.6±16.52 mg/日（55.2±17.21 mg/日、56.0±15.91 mg/日）であり、最終1日用量が40 mg/日であった被験者の割合は53.6%（52/97例）、46.6%（48/103例）、60 mg/日は15.5%（15/97例）、18.4%（19/103例）、80 mg/日は30.9%（30/97例）、35.0%（36/103例）であった。貼付期間の中央値は353.0日、350.0日であった。

有効性評価項目であるPANSS合計スコアの経時推移は表21のとおりであった。

表21 PANSS合計スコアの経時推移（FAS、OC）

	コホート1		コホート2	
	評価例数	合計スコア	評価例数	合計スコア
錠剤投与開始時	108	65.7±22.19		
本剤貼付開始時	97	63.6±21.23	103	67.5±21.34
4週時	87	62.5±20.10	99	64.6±21.33
8週時	78	62.3±21.51	90	62.1±20.60
12週時	75	61.1±20.79	88	61.7±20.87
24週時	67	58.4±19.98	72	61.0±21.81
36週時	63	56.8±18.60	67	59.3±21.11
52週時	57	56.0±19.00	60	57.0±21.58
最終評価時（LOCF）	97	63.5±22.98	103	64.1±23.79

平均値±標準偏差

有害事象は、コホート1の84.5%（82/97例）、コホート2の89.3%（92/103例）に認められたが、死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象はコホート1の6例（統合失調症2例、衝動制御障害、骨折、鼻出血及び喘息各1例）、コホート2の6例（統合失調症4例、ヘモフィルス肺炎・肺炎及び誤嚥性肺炎各1例）に認められ、このうち、コホート1の鼻出血、コホート2の統合失調症2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は、コホート1の61.9%（60/97例）、コホート2の74.8%（77/103例）に認められ、主な事象は、適用部位紅斑（コホート1の17例、コホート2の27例；以下同順）、適用部位そう痒感（8例、12例）、アカシジア（6例、12例）、高プロラクチン血症（2例、12例）、不眠症（5例、9例）、振戦（4例、8例）、適用部位皮膚炎（7例、2例）、体重増加（3例、4例）、流涎過多（3例、3例）、統合失調症（3例、3例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、心電図について、QTcF間隔が450 msecを超えた被験者はコホート1の5.2%（5/97例）、コホー

41) 用量調節の基準は以下のとおりである。なお、経口剤及び本剤の1回あたりの増減量は、4及び20 mg/日とされた。  
 ・規定評価時: CGI-Sが4から7で、かつ安全性の懸念がない場合は増量することとした。CGI-Sが3以下でかつ安全性の懸念がなく、治験責任医師又は治験分担医師が更なる効果を期待する場合は、増量することができることとした。  
 ・随時: 治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分で治験薬の増量が必要と判断したときは、評価時期にかかわらず増量することができる。有害事象が発現し、減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合は、評価時期にかかわらず減量することができることとした。

42) 経口剤最終用量が8、12及び16 mg/日に対応する本剤開始用量をそれぞれ、40、60及び80 mg/日とした。

ト 2 の 14.6% (15/103 例) であり、ベースラインから 30 msec 以上延長した被験者はコホート 1 の 7.2% (7/97 例)、コホート 2 の 15.5% (16/103 例) であった。

以上より申請者は、本剤を長期貼付したとき及び、本薬錠剤経口投与から本剤貼付へ切り替えたときの安全性に大きな問題はなく、有効性も維持されると考えることを説明した。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験 (D4904020 試験) による評価について

#### 7.R.1.1 内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) を国際共同試験として実施したことについて、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。

申請者は、内因性の民族的要因について、以下のように検討し、実施国及び地域間で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- 本薬経口剤の臨床試験成績 (ロナセン錠 2mg 他初回承認申請時資料 CTD 5.3.3.1-4: AD5423-SR-00028 試験、参考 CTD 5.3.3.1-9: M/00BLN/01A 試験) から、血漿中における本薬の薬物動態は日本人と外国人健康成人で類似していること
- 本薬は血漿中で主として未変化体として存在し、未変化体として尿中や胆汁中に排泄されず代謝によって体内から消失するが、本薬の代謝に主に関与する CYP3A4 には大きな民族差を引き起こすような要因は報告されていないこと

また申請者は、外因性の民族的要因について、以下のように検討し、実施国及び地域間で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- D4904020 試験の実施国の統合失調症患者の疫学、医療環境及び治療実態について、入院期間や統合失調症の病型比率に若干の差異はあるものの、罹病率、男女比、年齢分布、平均発症年齢、診断基準等に大きな差異はなかったこと
- 統合失調症の治療方法について、フィリピンでは抗精神病薬による主流となる薬物療法は明らかでなかったが、各国ともに非定型抗精神病薬による治療が広く行われていると考えられ、主に使用される抗精神病薬も同様であったこと
- D4904020 試験の実施にあたり、有効性評価方法を統一するために、主要評価項目である PANSS のトレーニング及び評価者認定を行ったこと

#### 7.R.1.2 有効性及び安全性の国・人種間での差異について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) における各国及び地域間での有効性及び安全性の差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、D4904020 試験の貼付後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 22 のとおりであり、中国、韓国及びウクライナで 40 mg/日群より 80 mg/日群の変化量が小さく、他の実施国及び地域と異なる傾向を示し、患者背景等から有効性が異なった要因を検討したものの有効性が異なる傾向を示した理由は明らかにならなかったことを説明した。また申請者は、日本人集団の 40 mg/日群でプラセボ群との変化量の差が小さい傾向を示したことを説明した上で、罹病期間が 20 年以上の被験者の割合が、全体集団で約 25% (プラセボ群 48 例、本剤 40 mg/日群 48 例、本剤 80 mg/日群 49 例、以下同順)、日本人集団で約 40% (21 例、20 例、23 例) であり、一般的に罹病期間が長い部分集団では薬

剤反応性が低いと考えられていることから、罹病期間の長い被験者の割合が日本人集団で大きかったことが影響した可能性があることを説明した。その上で申請者は、貼付後 6 週に PANSS 合計スコアが改善した被験者の割合は、全体集団のプラセボ群、本剤 40 mg/日群、本剤 80 mg/日群でそれぞれ 56%、64%、73%、日本人集団のプラセボ群、本剤 40 mg/日群、本剤 80 mg/日群で 41%、51%、66%であり、日本人集団と全体集団で大きな差異は認められなかったことを踏まえると、日本人における本剤の有効性は期待されると考えることを説明した。

表 22 D4904020 試験における実施国及び地域別の PANSS 合計スコアの変化量 (mITT、MMRM)

		PANSS 合計スコア		ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>	変化量のプラセボ群との群間差 <sup>b)</sup>
		ベースライン	最終評価時		
全体	プラセボ群	99.5 ± 13.84 (189)	85.1 ± 19.96 (143)	-10.8 ± 1.47	
	本剤 40 mg/日群	101.6 ± 15.55 (196)	80.9 ± 18.86 (156)	-16.4 ± 1.43	-5.6 [-9.6, -1.6]
	本剤 80 mg/日群	101.5 ± 14.76 (192)	78.7 ± 20.74 (166)	-21.3 ± 1.41	-10.4 [-14.4, -6.4]
日本	プラセボ群	101.5 ± 16.37 (51)	92.0 ± 16.84 (33)	-5.6 ± 3.03	
	本剤 40 mg/日群	102.7 ± 16.85 (55)	88.9 ± 16.99 (38)	-6.1 ± 2.89	-0.5 [-8.8, 7.8]
	本剤 80 mg/日群	104.5 ± 15.59 (56)	86.6 ± 21.16 (46)	-15.3 ± 2.77	-9.7 [-17.8, -1.6]
中国	プラセボ群	95.7 ± 9.47 (9)	73.8 ± 16.93 (8)	-21.6 ± 2.78	
	本剤 40 mg/日群	97.0 ± 8.38 (9)	70.0 ± 7.04 (6)	-25.5 ± 3.10	-3.9 [-12.7, 4.8]
	本剤 80 mg/日群	94.8 ± 11.82 (10)	79.5 ± 18.68 (10)	-15.0 ± 2.52	6.5 [-1.4, 14.5]
韓国	プラセボ群	96.3 ± 13.45 (7)	103.3 ± 41.86 (3)	8.3 ± 9.31	
	本剤 40 mg/日群	113.4 ± 17.58 (7)	92.8 ± 10.62 (5)	-12.2 ± 9.39	-20.5 [-49.8, 8.7]
	本剤 80 mg/日群	98.0 ± 14.55 (7)	83.8 ± 8.90 (5)	-7.5 ± 8.97	-15.8 [-43.7, 12.2]
マレーシア	プラセボ群	98.5 ± 14.35 (55)	83.6 ± 20.85 (45)	-13.0 ± 2.74	
	本剤 40 mg/日群	103.2 ± 15.90 (58)	78.1 ± 19.92 (44)	-20.1 ± 2.70	-7.1 [-14.7, 0.5]
	本剤 80 mg/日群	103.7 ± 17.49 (53)	73.9 ± 20.35 (43)	-27.7 ± 2.76	-14.7 [-22.4, -7.0]
フィリピン	プラセボ群	97.4 ± 12.36 (25)	75.0 ± 17.51 (22)	-19.1 ± 4.49	
	本剤 40 mg/日群	99.0 ± 15.40 (22)	71.7 ± 19.66 (21)	-24.2 ± 4.78	-5.1 [-18.1, 7.9]
	本剤 80 mg/日群	98.9 ± 13.12 (22)	70.2 ± 24.03 (20)	-28.6 ± 4.73	-9.4 [-22.4, 3.6]
台湾	プラセボ群	101.7 ± 16.09 (14)	90.6 ± 23.79 (7)	-0.8 ± 5.34	
	本剤 40 mg/日群	91.6 ± 8.42 (15)	72.8 ± 17.37 (13)	-18.4 ± 4.58	-17.6 [-32.0, -3.2]
	本剤 80 mg/日群	93.4 ± 9.13 (17)	64.2 ± 12.27 (15)	-26.2 ± 4.30	-25.4 [-39.4, -11.5]
ロシア	プラセボ群	99.7 ± 9.14 (14)	86.1 ± 15.46 (12)	-11.1 ± 5.05	
	本剤 40 mg/日群	104.7 ± 20.89 (13)	88.7 ± 22.78 (12)	-14.3 ± 5.09	-3.2 [-17.8, 11.4]
	本剤 80 mg/日群	102.0 ± 12.63 (12)	87.5 ± 22.26 (12)	-15.1 ± 5.13	-4.0 [-18.7, 10.6]
ウクライナ	プラセボ群	101.1 ± 8.21 (14)	89.1 ± 14.44 (13)	-11.6 ± 3.43	
	本剤 40 mg/日群	100.4 ± 6.17 (17)	82.4 ± 11.44 (17)	-18.3 ± 3.07	-6.7 [-15.9, 2.5]
	本剤 80 mg/日群	101.2 ± 6.25 (15)	85.3 ± 9.57 (15)	-16.1 ± 3.23	-4.5 [-14.0, 5.0]

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 本剤群 - プラセボ群 [95%信頼区間]

治療群、評価時期、実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン、及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内相関には Unstructured 共分散行列を用いる) による解析に基づく

次に申請者は、D4904020 試験における全体集団、日本人及び外国人別の有害事象の発現割合は表 23 のとおりであり、日本人集団では適用部位関連の有害事象の発現割合が日本人以外の集団より高い傾向が認められたものの、すべてが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、日本人以外の集団に激越及び精神病性障害が多く認められたが、日本人集団より統合失調症の発現割合が低かったことから、日本人以外の集団では、基礎疾患である統合失調症に関連した精神症状の悪化に起因する事象である激越及び精神病性障害が、統合失調症とは報告されず新たな徴候・症状として報告されたものがあつたと考えられ、日本人集団及び日本人以外の集団で、精神症状の悪化に起因した有害事象の発現状況は大きく異ならないと考えることを説明した。

表 23 D4904020 試験二重盲検治療期における実施国及び地域別の有害事象発現割合

	全体集団			日本人			外国人		
	プラセボ群	40 mg/日群	80 mg/日群	プラセボ群	40 mg/日群	80 mg/日群	プラセボ群	40 mg/日群	80 mg/日群
評価例数	190	196	194	52	55	57	138	141	137
有害事象	114 (60.0)	123 (62.8)	130 (67.0)	36 (69.2)	36 (65.5)	45 (78.9)	78 (56.5)	87 (61.7)	85 (62.0)
重篤な有害事象	9 (4.7)	8 (4.1)	10 (5.2)	3 (5.8)	3 (5.5)	1 (1.8)	6 (4.3)	5 (3.5)	9 (6.6)
投与中止に至った有害事象	17 (8.9)	16 (8.2)	11 (5.7)	10 (19.2)	7 (12.7)	1 (1.8)	7 (5.1)	9 (6.4)	10 (7.3)
主な有害事象									
便秘	5 (2.6)	8 (4.1)	8 (4.1)	2 (3.8)	3 (5.5)	3 (5.3)	3 (2.2)	5 (3.5)	5 (3.6)
下痢	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	1 (1.9)	1 (1.8)	3 (5.3)	1 (0.7)	0	2 (1.5)
適用部位紅斑	3 (1.6)	11 (5.6)	18 (9.3)	2 (3.8)	4 (7.3)	8 (14.0)	1 (0.7)	7 (5.0)	10 (7.3)
適用部位そう痒感	1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	1 (1.9)	8 (14.5)	9 (15.8)	0	2 (1.4)	5 (3.6)
適用部位皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	1 (1.9)	3 (5.5)	2 (3.5)	0	1 (0.7)	0
鼻咽頭炎	8 (4.2)	5 (2.6)	9 (4.6)	6 (11.5)	4 (7.3)	7 (12.3)	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.5)
アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	2 (3.8)	4 (7.3)	7 (12.3)	0	7 (5.0)	12 (8.8)
振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	2 (3.8)	1 (1.8)	6 (10.5)	3 (2.2)	7 (5.0)	11 (8.0)
頭痛	5 (2.6)	9 (4.6)	7 (3.6)	0	3 (5.5)	3 (5.3)	5 (3.6)	6 (4.3)	4 (2.9)
不眠症	9 (4.7)	10 (5.1)	10 (5.2)	2 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	7 (5.1)	9 (6.4)	9 (6.6)
統合失調症	14 (7.4)	10 (5.1)	3 (1.5)	9 (17.3)	5 (9.1)	1 (1.8)	5 (3.6)	5 (3.5)	2 (1.5)
激越	7 (3.7)	7 (3.6)	5 (2.6)	0	0	0	7 (5.1)	7 (5.0)	5 (3.6)
精神病的障害	6 (3.2)	8 (4.1)	4 (2.1)	0	0	0	6 (4.3)	8 (5.7)	4 (2.9)

発現例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性について実施国及び地域間で大きな差異はなく、D4904020 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考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国際共同試験として実施された D4904020 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。

### 7.R.2 本剤の有効性に対する前治療抗精神病薬の影響について

機構は、本剤の有効性に及ぼす前治療抗精神病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 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) における貼付後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、前治療抗精神病薬の有無及び種類別の部分集団解析結果は表 24 のとおりであり、前治療抗精神病薬なしの集団については、プラセボ群の反応性がその他の集団に比べて高い傾向が認められ、本剤 40 mg/日群で他の部分集団と異なる傾向が認められたものの、80 mg/日群ではいずれの集団においても PANSS 合計スコアの変化量のプラセボ群との群間差に大きな違いは認められておらず、前治療抗精神病薬の有無及び種類の違いが本剤の有効性に及ぼす影響は小さいと考えることを説明した。

表 24 D4904020 試験における前治療抗精神病薬の種類別の PANSS 合計スコアの変化量 (mITT、MMRM)

前治療抗精神病薬の種類	ベースラインからの変化量 <sup>a)</sup>			プラセボ群との群間差 <sup>b)</sup>	
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群
前治療抗精神病薬なし	-18.9±4.43 (27)	-13.2±4.68 (26)	-33.7±4.31 (27)	5.7 [-6.7, 18.2]	-14.7 [-26.8, -2.7]
非定型抗精神病薬のみ	-9.8±1.87 (115)	-15.0±1.86 (118)	-19.6±1.85 (112)	-5.1 [-10.3, 0]	-9.8 [-14.9, -4.6]
定型抗精神病薬のみ	-10.4±4.34 (26)	-16.7±3.94 (25)	-22.1±3.65 (30)	-6.3 [-17.9, 5.3]	-11.7 [-22.5, -1.0]
非定型及び定型抗精神病薬	-9.3±4.18 (21)	-20.1±3.61 (27)	-14.1±4.13 (23)	-10.7 [-21.8, 0.3]	-4.7 [-16.5, 7.0]

a) 最小二乗平均値±標準誤差 (評価例数)

b) 本剤群-プラセボ群 [95%信頼区間]

治療群、評価時期、実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン、及び治療群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (被験者内相関には Unstructured 共分散行列を用いる) による解析に基づく



機構は、前治療抗精神病薬なしの集団については、本剤 40 mg/日群においてプラセボ群よりも PANSS 合計スコアが改善する傾向が認められなかったが、本剤 80 mg/日群では前治療抗精神病薬の有無にかかわらず本剤の有効性が示唆されていることを踏まえ、前治療抗精神病薬の有無及び種類が本剤の有効性に臨床的な意義のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以上の検討を踏まえ、本剤の有効性について特段の問題はないものと判断した。

### 7.R.3 安全性について

機構は、本剤と本薬経口剤の安全性プロファイルの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) における本剤と本薬経口剤の有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、本剤と本薬経口剤の安全性プロファイルは類似していることを説明した。

表 25 本剤と本薬経口剤における有害事象の発現状況

	本剤 (コホート 2) <sup>a)</sup>	本薬経口剤 (コホート 1) <sup>b)</sup>
評価例数	103	108
すべての有害事象	69 (67.0)	56 (51.9)
重篤な有害事象	0	1 (0.9)
投与中止に至った有害事象	4 (3.9)	3 (2.8)
主な有害事象		
適用部位紅斑	20 (19.4)	0
適用部位そう痒感	11 (10.7)	0
高プロラクチン血症	4 (3.9)	3 (2.8)
鼻咽頭炎	13 (12.6)	11 (10.2)
血中プロラクチン増加	5 (4.9)	3 (2.8)
アカシジア	9 (8.7)	16 (14.8)
振戦	6 (5.8)	4 (3.7)
ジストニア	1 (1.0)	4 (3.7)
傾眠	2 (1.9)	9 (8.3)
不眠症	7 (6.8)	3 (2.8)

発現例数 (発現割合 (%))

a) 貼付開始後 6 週間までに発現した有害事象

b) コホート 1 における本薬錠剤投与期 (6 週間) に発現した有害事象

その上で申請者は、個別の有害事象として、本剤の安全性プロファイルを踏まえ、錐体外路症状関連の有害事象、悪性症候群関連の有害事象、中枢神経系の有害事象、心血管系及び血栓塞栓症関連の有害事象、体重増加関連の有害事象、耐糖能異常関連の有害事象、脂質代謝異常関連の有害事象、消化器系の有害事象、高プロラクチン血症関連の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、血液障害関連の有害事象、肝機能障害関連の有害事象、低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象について、以下のように説明した。

#### 7.R.3.1 錐体外路症状関連の有害事象について

機構は、本剤による錐体外路症状の発現状況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 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) における錐体外路症状関連の有害事象<sup>43)</sup>の発現状況は表 26 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が高く用量依存的に増加する傾向が認められたことを説明した。その上で

43) MedDRA SMQ「錐体外路症候群」に含まれる事象及び PT で眉間反射異常、瞬目過多、流涎過多、注視麻痺、舌の麻痺、構語障害、構音障害、筋拘縮、ミオクローヌス、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、項部硬直、企図振戦に該当する事象

申請者は、重篤な事象は D4904020 試験の非盲検治療期にアカシジア 2 例が認められ、本剤との因果関係は否定されていないが、その他の事象のほとんどが軽度又は中等度であったことを説明した。

表 26 D4904020 試験及び D4904040 試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現状況

	D4904020 試験			D4904040 試験		
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40～80 mg/日	本剤 40～80 mg/日	本剤 40～80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
錐体外路症状関連の有害事象	16 (8.4)	21 (10.7)	41 (21.1)	124 (23.8)	23 (23.7)	33 (32.0)
主な有害事象						
アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	60 (11.5)	6 (6.2)	14 (13.6)
振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	50 (9.6)	4 (4.1)	10 (9.7)
筋固縮	0	3 (1.5)	7 (3.6)	20 (3.8)	1 (1.0)	3 (2.9)
運動緩慢	0	1 (0.5)	6 (3.1)	18 (3.5)	2 (2.1)	3 (2.9)
ジスキネジア	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	16 (3.1)	2 (2.1)	4 (3.9)
歩行障害	1 (0.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	9 (1.7)	0	1 (1.0)
流涎過多	1 (0.5)	0	4 (2.1)	18 (3.5)	3 (3.1)	3 (2.9)
ジストニア	0	1 (0.5)	2 (1.0)	8 (1.5)	4 (4.1)	2 (1.9)
落ち着きのなさ	4 (2.1)	3 (1.5)	0	8 (1.5)	4 (4.1)	2 (1.9)
パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.4)	0	3 (2.9)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、D4904040 試験の本剤（コホート 2）の投与開始 6 週間後まで又は本薬経口剤（コホート 1）の本薬経口剤投与期である投与開始 6 週間後までの錐体外路症状関連の有害事象の発現割合は本剤（コホート 2）で 16.5%（17/103 例）、本薬経口剤（コホート 1）で 24.1%（26/108 例）であり、発現時期についても大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による錐体外路症状関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤よりも高くなる可能性は低いと考えるが、臨床試験において錐体外路症状関連の有害事象が発現しており、重篤な事象も報告されていることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.3.2 悪性症候群関連の有害事象について

機構は、本剤による悪性症候群の発現状況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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）における悪性症候群関連の有害事象<sup>44)</sup>の発現割合は表 27 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が高くなる傾向が認められたことを説明した上で、重篤な事象は認められず、認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

44) MedDRA PT で以下に該当する事象

悪性症候群、悪性高熱、発熱、意識変容状態、筋固縮、振戦、ジストニア、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、ミオクロヌス、呼吸不全、ミオグロビン尿、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球数増加、横紋筋融解症、筋力低下、疲労、筋肉痛

表 27 D4904020 試験及び D4904040 試験における悪性症候群関連の有害事象の発現状況

	D4904020 試験			D4904040 試験		
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
悪性症候群関連の有害事象	11 (5.8)	13 (6.6)	31 (16.0)	99 (19.0)	12 (12.4)	21 (20.4)
主な有害事象						
振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	50 (9.6)	4 (4.1)	10 (9.7)
筋固縮	0	3 (1.5)	7 (3.6)	20 (3.8)	1 (1.0)	3 (2.9)
血中 CPK 増加	3 (1.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	11 (2.1)	1 (1.0)	3 (2.9)
流涎過多	1 (0.5)	0	4 (2.1)	18 (3.5)	3 (3.1)	3 (2.9)
ジストニア	0	1 (0.5)	2 (1.0)	8 (1.5)	4 (4.1)	2 (1.9)

発現例数（発現割合（%））、CPK: クレアチンホスホキナーゼ

また申請者は、D4904040 試験の本剤（コホート 2）の投与開始 6 週間後まで又は本薬経口剤（コホート 1）の本薬経口剤投与期である投与開始 6 週間後までの悪性症候群関連の有害事象の発現割合は、本剤（コホート 2）で 8.7%（9/103 例）、本薬経口剤（コホート 1）で 11.1%（12/108 例）であり、発現時期についても大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による悪性症候群関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、臨床試験において悪性症候群関連の有害事象が発現していることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.3.3 中枢神経系の有害事象について

機構は、本剤による中枢神経系の有害事象の発現状況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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）における中枢神経系の有害事象<sup>45)</sup>の発現状況は表 28 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は 4904020 試験二重盲検治療期のプラセボ群で 4.2%（8/190 例）、本剤 40 mg/日群で 3.6%（7/196 例）、本剤 80 mg/日群で 2.6%（5/194 例）に認められたものの、多く認められた事象は統合失調症であったこと、その他の事象の多くは軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

45) MedDRA SOC「神経系障害」及び「精神障害」に含まれる事象

表 28 D4904020 試験及び D4904040 試験における中枢神経系の有害事象の発現状況

	D4904020 試験			D4904040 試験		
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
中枢神経系の有害事象	61 (32.1)	71 (36.2)	66 (34.0)	261 (50.1)	43 (44.3)	55 (53.4)
主な有害事象						
アカシジア	2 (1.1)	11 (5.6)	19 (9.8)	60 (11.5)	6 (6.2)	14 (13.6)
振戦	5 (2.6)	8 (4.1)	17 (8.8)	50 (9.6)	4 (4.1)	10 (9.7)
不眠症	9 (4.7)	10 (5.1)	10 (5.2)	47 (9.0)	7 (7.2)	11 (10.7)
頭痛	5 (2.6)	9 (4.6)	7 (3.6)	36 (6.9)	6 (6.2)	1 (1.0)
統合失調症	14 (7.4)	10 (5.1)	3 (1.5)	48 (9.2)	9 (9.3)	9 (8.7)
激越	7 (3.7)	7 (3.6)	5 (2.6)	19 (3.6)	0	0
精神病性障害	6 (3.2)	8 (4.1)	4 (2.1)	23 (4.4)	0	0
不安	2 (1.1)	2 (1.0)	5 (2.6)	13 (2.5)	2 (2.1)	1 (1.0)
運動緩慢	0	1 (0.5)	6 (3.1)	18 (3.5)	2 (2.1)	3 (2.9)
ジスキネジア	3 (1.6)	1 (0.5)	5 (2.6)	16 (3.1)	2 (2.1)	4 (3.9)
傾眠	5 (2.6)	3 (1.5)	2 (1.0)	12 (2.3)	1 (1.0)	4 (3.9)
ジストニア	0	1 (0.5)	2 (1.0)	8 (1.5)	4 (4.1)	2 (1.9)
浮動性めまい	3 (1.6)	2 (1.0)	1 (0.5)	12 (2.3)	0	3 (3.1)
落ち着きのなさ	4 (2.1)	3 (1.5)	0	8 (1.5)	4 (4.1)	2 (1.9)
パーキンソン歩行	0	0	2 (1.0)	2 (0.4)	0	3 (2.9)
故意の自傷行為	1 (0.5)	0	0	0	2 (2.1)	0

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、D4904040 試験の本剤（コホート 1）の投与開始 6 週後まで又は本薬経口剤（コホート 2）の本薬経口剤投与期である投与開始 6 週後までの中枢神経系の有害事象の発現割合は、本剤（コホート 2）で 29.1%（30/103 例）、本薬経口剤（コホート 1）で 33.3%（36/108 例）であり、発現時期についても大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による中枢神経系の有害事象の発現リスクが本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、臨床試験において中枢神経系の有害事象が発現しており、重篤な事象も報告されていることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.3.4 心血管系及び血栓塞栓症関連の有害事象について

機構は、本剤貼付による心血管系へ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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）における心血管系の有害事象<sup>46)</sup>の発現状況は表 29 のとおりであり、死亡は、D4904020 試験二重盲検治療期の本剤 80 mg/日群で急性心筋梗塞（1 例）、その他の重篤な有害事象は、D4904020 試験の非盲検期で低血圧（1 例）が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されていること、その他の事象の多くは軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

46) MedDRA SOC 「心臓障害」及び「血管障害」並びに HLGT 「心血管系検査（酵素検査を除く）」に含まれる事象

表 29 D4904020 試験及び D4904040 試験における心血管系の有害事象の発現状況

	D4904020 試験			D4904040 試験		
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
心血管系の有害事象	12 (6.3)	8 (4.1)	6 (3.1)	43 (8.3)	7 (7.2)	8 (7.8)
主な有害事象						
高血圧	5 (2.6)	2 (1.0)	1 (0.5)	14 (2.7)	1 (1.0)	1 (1.0)
低血圧	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (0.8)	0	1 (1.0)
徐脈	1 (0.5)	0	1 (0.5)	4 (0.8)	0	1 (1.0)
動悸	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.4)	1 (1.0)	0
心電図 ST 部分下降	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	0	1 (1.0)
血圧上昇	1 (0.5)	0	0	3 (0.6)	0	1 (1.0)
ほてり	0	0	0	0	0	1 (1.0)
内出血	0	0	0	0	1 (1.0)	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.0)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (1.0)	0
心電図 T 波逆転	0	0	0	0	0	1 (1.0)
末梢血管障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (1.0)	0
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.0)	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	1 (1.0)

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における心血管系の有害事象について重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において心血管系の副作用は 281 件 (297.6 件/10 万人年、うち重篤 43 件) 認められ、主な事象は徐脈 (61 件、うち重篤 7 件)、起立性低血圧 (25 件、うち重篤 1 件)、心電図 QT 延長 (24 件、うち重篤 6 件)、血圧低下 (24 件、うち重篤 1 件)、動悸 (23 件、重篤 0 件) であったことを説明した。

機構は、本剤貼付による血栓塞栓症関連の有害事象のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、D4904020 試験 (CTD 5.3.5.1.01) 及び D4904040 試験 (CTD 5.3.5.2.01) における血栓塞栓症関連の有害事象<sup>49)</sup>は、D4904020 試験二重盲検治療期の本剤 80 mg/日群で 1.0% (2/194 例; 急性心筋梗塞、肺塞栓症) に認められ、急性心筋梗塞は重篤及び重度の有害事象、肺塞栓症は重度の有害事象であったが、いずれも本剤との因果関係は否定されていることを説明した。また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>において血栓塞栓症関連の有害事象は認められなかったが、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において血栓塞栓症関連の副作用が 17 件 (18.0 件/10 万人年、うち重篤 17 件) 認められ、重篤な有害事象として肺塞栓症 (7 件)、心筋梗塞 (4 件)、急性心筋梗塞 (2 件)、深部静脈血栓症 (2 件)、静脈血栓症 (1 件)、血栓症 (1 件) が認められたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による心血管系及び血栓塞栓症関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、本剤の臨床試験及び本薬経口剤の製造販売後安全性情報において心血管系及び血栓塞栓症関連の有害事象が発現しており、発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.3.5 体重増加について

機構は、本剤による体重増加について説明するよう申請者に求めた。

47) ロナセン錠 2mg 他初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.1-1.1 : 第Ⅲ相試験 (ハロペリドール) 及びロナセン錠 2mg 他初回承認申請時資料 CTD: 5.3.5.1-2 : 第Ⅲ相試験 (リスペリドン) (本薬経口剤の安全性評価対象例数 : 285 例)

48) ロナセン錠 2mg 他初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-5 : 長期投与試験 (2) 及びロナセン錠 2mg 他初回承認申請時資料 CTD 5.3.5.2-6 : 長期投与試験 (3) (本薬経口剤の安全性評価対象例数 : 382 例)

49) MedDRA SMQ 「塞栓および血栓」に含まれる事象

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) の最終評価時 (LOCF) におけるベースラインからの体重変化量は、D4904020 試験では  $1.66 \pm 5.189$  kg (518 例) であった。また D4904040 試験では  $-0.37 \pm 5.841$  kg (200 例) であり、D4904040 試験と比較して D4904020 試験で大きかったが、D4904020 試験の日本人集団における最終評価時 (LOCF) におけるベースラインからの体重変化量は  $0.82 \pm 5.768$  kg (139 例) であり、日本人においては D4904020 試験と D4904040 試験における体重変動に大きな違いは認められなかったことを説明した。さらに申請者は、D4904020 試験及び D4904040 試験における最終評価時におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合は表 30 のとおりであり、7%以上体重が増加した被験者の割合は本剤の長期投与時に増加する傾向が認められたことを説明した。

表 30 D4904020 試験及び D4904040 試験の最終評価時 (LOCF) におけるベースラインからの体重変化区分別の被験者の割合

	D4904020 試験				D4904040 試験	
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	187	195	193	518	97	103
+7%以上	8 (4.3)	13 (6.7)	13 (6.7)	118 (22.8)	11 (11.3)	14 (13.6)
+0%超、+7%未満	63 (33.7)	75 (38.5)	75 (38.9)	198 (38.2)	39 (40.2)	36 (35.0)
0%	28 (15.0)	27 (13.8)	21 (10.9)	29 (5.6)	3 (3.1)	1 (1.0)
-7%以上、+0%未満	83 (44.4)	69 (35.4)	78 (40.4)	134 (25.9)	33 (34.0)	35 (34.0)
-7%未満	5 (2.7)	11 (5.6)	6 (3.1)	39 (7.5)	11 (11.3)	17 (16.5)

発現例数 (発現割合 (%))

次に申請者は、D4904020 試験及び D4904040 試験における体重増加関連の有害事象<sup>50)</sup>の発現状況は表 31 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められず、重篤な事象は D4904020 試験非盲検期の 1 例 (体重増加) に認められたが本剤との因果関係は否定されていること、その他はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 31 D4904020 試験及び D4904040 試験における体重増加関連の有害事象の発現状況

	D4904020 試験				D4904040 試験	
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
体重増加関連の有害事象	6 (3.2)	4 (2.0)	3 (1.5)	44 (8.4)	4 (4.1)	7 (6.8)
有害事象						
体重増加	6 (3.2)	3 (1.5)	3 (1.5)	42 (8.1)	3 (3.1)	7 (6.8)
食欲亢進	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)
過体重	0	0	0	1 (0.2)	0	0
過食	0	0	0	0	1 (1.0)	0

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における体重増加関連の有害事象について重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において体重増加関連の副作用は 254 件 (269.0 件/10 万人年、うち重篤 2 件) 認められ、主な事象は体重増加 (193 件、うち重篤 1 件)、食欲亢進 (40 件、重篤 0 件)、過食 (9 件、重篤 0 件) 肥満 (8 件、うち重篤 1 件) であったことを説明した。

50) MedDRA PT で以下に該当する事象

脂肪組織増加、空腹、ボディ・マス・インデックス増加、体重増加、ウエスト周囲径増加、過食、食欲亢進、肥満、過体重、体重変動、体重減少不良、代謝症候群、体脂肪異常、食物渴望、代謝障害、食欲障害、摂食障害症状、中心性肥満、気晴らし食い、摂食障害、強迫的ためこみ、体重管理

以上を踏まえ申請者は、本剤による体重増加関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えることから、添付文書において本薬経口剤と同様に特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

### 7.R.3.6 耐糖能異常について

機構は、本剤による耐糖能異常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 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 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について、いずれの投与群でも臨床的に問題となる変動は認められなかったことを説明した上で、空腹時血糖及び HbA1c が基準値範囲内から高値に変化した被験者の割合は表 32 のとおりであり、本剤貼付時に空腹時血糖及び HbA1c が基準値を超えた被験者が認められたことを説明した。

表 32 D4904020 試験及び D4904040 試験における空腹時血糖及び HbA1c が基準値範囲から高値に変化した被験者の割合

	D4904020 試験			D4904040 試験		
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
空腹時血糖 (基準値: 70 mg/dL 以上 100 mg/dL 以下)	31/140 (22.1)	33/146 (22.6)	32/152 (21.1)	148/391 (37.9)	37/82 (45.1)	41/81 (50.6)
HbA1c (基準値: 6.5%未満 (NGSP 値))	2/178 (1.1)	1/191 (0.5)	2/186 (1.1)	7/502 (1.4)	4/95 (4.2)	1/100 (1.0)

試験期間中に基準値の上限を上回った被験者数 / ベースラインにおいて基準値範囲内であった被験者数 (割合 (%))

次に申請者は、D4904020 試験及び D4904040 試験における耐糖能異常関連の有害事象<sup>51)</sup>の発現状況は表 33 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められず、重篤な事象は D4904020 試験二重盲検治療期のプラセボ群の 1 例 (意識消失)、本剤貼付期の 1 例 (体重増加) に認められたが、その他はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>において重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において耐糖能異常関連の副作用は 668 件 (707.5 件/10 万人年、うち重篤 33 件) 認められ、主な事象は体重増加 (193 件、うち重篤 1 件)、口渇 (118 件、うち重篤 2 件)、血中ブドウ糖増加 (57 件、うち重篤 3 件) であり、その他に重篤な副作用として高血糖 (2 件)、高浸透圧性高血糖状態 (1 件)、糖尿病性ケトアシドーシス (1 件) が認められていること、その他時間的な関連性から本剤との因果関係が否定できない又は詳細不明である事象が報告されていること、本薬経口剤と他の抗精神病薬のシステマティックレビュー及びメタ解析では、プロナンセリンの血糖値及び HbA1c 値の変動リスクは、ハロペリドール、リスペリドン及びリスペリドンとパリペリドンの併合成績と統計学的有意差はないとされていること (Pharmacopsychiatry 2019; 52: 52-62、PLoS One 2014; 9: e88049) を説明した。

51) MedDRA SMQ 「高血糖/糖尿病の発症 (広域)」に含まれる事象

表 33 D4904020 試験及び D4904040 試験における耐糖能異常関連の有害事象の発現状況

	D4904020 試験				D4904040 試験	
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
耐糖能異常関連の有害事象	11 (5.8)	9 (4.6)	4 (2.1)	77 (14.8)	7 (7.2)	12 (11.7)
主な有害事象						
体重増加	6 (3.2)	3 (1.5)	3 (1.5)	42 (8.1)	3 (3.1)	7 (6.8)
体重減少	2 (1.1)	1 (0.5)	0	12 (2.3)	0	3 (2.9)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	10 (1.9)	0	0
口渇	1 (0.5)	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
糖尿病	0	1 (0.5)	0	2 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)
食欲亢進	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.0)
低血糖	0	0	0	1 (0.2)	1 (1.0)	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (1.0)	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.5)	0	4 (0.8)	0	1 (1.0)
過食	0	0	0	0	1 (1.0)	0

発現例数（発現割合 (%)）

以上を踏まえ申請者は、本剤貼付により耐糖能異常関連の有害事象が臨床問題となる可能性は小さいと考えるが、本剤の臨床試験において耐糖能異常関連の有害事象が発現していることから、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.3.7 脂質代謝異常関連の有害事象について

機構は、本剤による脂質代謝異常関連の有害事象<sup>52)</sup>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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）二重盲検治療期における脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合は、プラセボ群 0%、40 mg/日群 1.0%（2/196 例；血中コレステロール増加及び高コレステロール血症各 1 例）、80 mg/日群 0.5%（1/194 例；高脂血症）であり、いずれも軽度の事象であったことを説明した。また、D4904020 試験本剤貼付期では、2.9%（15/521 例）、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）全体では 0.5%（1/200 例）であり、すべての事象は軽度又は中等度であったこと、D4904020 試験及び D4904040 試験において重篤及び投与中止に至った事象は発現しなかったことを説明した。

また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における脂質代謝異常関連の有害事象について、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において脂質代謝異常関連の副作用は 120 件（127.1 件/10 万人年、うち重篤 1 件）認められ、主な事象は高脂血症（30 件、うち重篤 1 件）、血中トリグリセリド増加（29 件、重篤 0 件）、高コレステロール血症（18 件、重篤 0 件）、脂質異常症（15 件、重篤 0 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による脂質代謝異常関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えることから、添付文書において本薬経口剤と同様に特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

#### 7.R.3.8 消化器系の有害事象について

機構は、本剤による消化器系の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

52) MedDRA HLGT「脂質代謝障害」及び「脂質検査」に含まれる事象



申請者は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) における消化器系の有害事象<sup>53)</sup>の発現状況は表 34 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また重篤な事象は D4904020 試験非盲検期に大腸炎及び上部消化管出血 (各 1 例) が認められ、上部消化管出血は本剤との因果関係は否定されていないものの、その他の事象の多くは軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 34 D4904020 試験及び D4904040 試験における消化器系の有害事象の発現状況

	D4904020 試験			D4904040 試験		
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
消化器系の有害事象	26 (13.7)	23 (11.7)	27 (13.9)	113 (21.7)	23 (23.7)	34 (33.0)
主な有害事象						
便秘	5 (2.6)	8 (4.1)	8 (4.1)	27 (5.2)	2 (2.1)	5 (4.9)
歯痛	4 (2.1)	5 (2.6)	3 (1.5)	14 (2.7)	2 (2.1)	1 (1.0)
下痢	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.6)	13 (2.5)	5 (5.2)	5 (4.9)
嘔吐	3 (1.6)	2 (1.0)	3 (1.5)	12 (2.3)	7 (7.2)	3 (2.9)
流涎過多	1 (0.5)	0	4 (2.1)	18 (3.5)	3 (3.1)	3 (2.9)
腹痛	1 (0.5)	0	3 (1.5)	5 (1.0)	0	3 (2.9)
口内炎	0	0	0	1 (0.2)	0	4 (3.9)
悪心	4 (2.1)	3 (1.5)	0	10 (1.9)	3 (3.1)	3 (2.9)
腹痛	1 (0.5)	0	3 (1.5)	5 (1.0)	0	3 (2.9)
腹部不快感	0	2 (1.0)	0	3 (0.6)	2 (2.1)	0
齲歯	1 (0.5)	0	0	10 (1.9)	5 (5.2)	8 (7.8)

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における消化器系の有害事象について、重篤な有害事象として嘔吐 (1 例) が認められたことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において消化器系の副作用は 1236 件 (1309.1 件/10 万人年、うち重篤 44 件) 認められ、主な事象は流涎過多 (669 件、うち重篤 5 件)、嚥下障害 (133 件、うち重篤 9 件)、便秘 (128 件、うち重篤 5 件)、悪心 (120 件、うち重篤 1 件) であり、また麻痺性イレウスが 9 件 (9.5 件/10 万人年、うち重篤 3 件) に発現したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による消化器系の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、本薬経口剤の製造販売後安全性情報において麻痺性イレウスが発現しており、麻痺性イレウスは発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.3.9 高プロラクチン血症について

機構は、本剤による高プロラクチン血症のリスクについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤貼付により血中プロラクチン値が基準値の上限を上回った被験者の割合<sup>54)</sup>は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) のプラセボ群で 15.5% (24/155 例)、本剤 40 mg/日群で 29.1% (48/165 例)、80 mg/日群で 46.4% (70/151 例) であり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が高く用量依存的に増加する傾向が認められたことを説明した。

53) MedDRA SOC 「胃腸障害」に含まれる事象

54) 血中プロラクチン値がベースラインにおいて低値又は基準値内であった被験者を母集団とし、試験期間中のいずれかの時点で基準値の上限を上回った被験者の割合として定義された。なお、基準値は、男性: 2.64~13.13 ng/mL、女性: 2.74~26.72 ng/mL。

次に申請者は、D4904020 試験<sup>55)</sup>及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) における高プロラクチン血症関連の有害事象<sup>56)</sup>の発現割合は表 35 のとおりであり、重篤な事象は認められず、認められた事象はいずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 35 D4904020 試験及び D4904040 試験における高プロラクチン血症関連の有害事象の発現状況

	D4904020 試験		D4904040 試験	
	本剤貼付期		コホート 1	コホート 2
	本剤 40~80 mg/日		本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	521	97	103	
高プロラクチン関連の有害事象	30 (5.8)	9 (9.3)	24 (23.3)	
有害事象				
血中プロラクチン増加	17 (3.3)	2 (2.1)	12 (11.7)	
高プロラクチン血症	13 (2.5)	7 (7.2)	7 (6.8)	
不規則月経	1 (0.2)	0	0	
不正子宮出血	0	0	2 (1.9)	
乳房痛	0	0	1 (1.0)	
乳汁漏出症	0	0	1 (1.0)	
性功能不全	0	0	1 (1.0)	

発現例数 (発現割合 (%))

また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における高プロラクチン血症関連の有害事象について、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において高プロラクチン血症関連の副作用は 1159 件 (1227.6 件/10 万人年、うち重篤 8 件) 認められ、主な事象は血中プロラクチン増加 (369 件、うち重篤 1 件)、高プロラクチン血症 (292 件、うち重篤 5 件)、乳汁漏出症 (169 件、重篤 0 件)、不規則月経 (88 件、うち重篤 1 件)、月経障害 (76 件、重篤 0 件)、無月経 (67 件、うち重篤 1 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による高プロラクチン血症関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えることから、添付文書において本薬経口剤と同様に特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

### 7.R.3.10 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

#### 7.R.3.10.1 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況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 (CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験) 二重盲検治療期における自殺関連の有害事象<sup>57)</sup>の発現割合は、プラセボ群 0.5% (1/190 例; 故意の自傷行為)、本剤 40 mg/日群 1.0% (2/196 例; 自殺念慮 2 例)、本剤 80 mg/日群で 0.5% (1/194 例; 自殺企図) であり、本剤群 80 mg/日群の 1 例は重篤な事象であり治験薬との因果関係は否定されていないことを説明した。また申請者は、D4904020 試験本剤貼付期における自殺関連の有害事象の発現割合は 2.3% (12/521 例) であり、本剤貼付期間の非盲検治療期に死亡が 1 例 (自殺既遂) 及びその他の重篤な事象が 4 例 (自殺念慮 3 例、自殺企図 1 例) に発現したこと、そのうち自殺念慮 (3 例) については、治験薬との因果関係が否定されていないこと

55) D4904020 試験の二重盲検治療期では、盲検性の維持のために血中プロラクチン値を治験責任医師及び治験分担医師等に開示せず、安全性の評価は行わなかった。

56) MedDRA PT で以下に該当する事象

高プロラクチン血症、血中プロラクチン、血中プロラクチン異常、血中プロラクチン増加、プロラクチン産生性下垂体腫瘍、無オルガズム症、リビドー減退、リビドー消失、オルガズム異常、オルガズム感減少、リビドー障害、無月経、乳房分泌、乳房腫大、乳房痛、乳房圧痛、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、不規則月経、不正子宮出血、希発月経、性功能不全、女性性功能不全、男性性功能不全、勃起不全、乳汁漏出無月経症候群、月経遅延、月経障害、過少月経、乳房腫脹、男性型多毛症

57) MedDRA SMQ 「自殺/自傷」に含まれる事象

を説明した。次に申請者は、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）における自殺関連の有害事象の発現割合は 2.5%（5/200 例；自傷行為及び自殺念慮各 2 例、自殺企図 1 例）であり、重篤な事象は発現しなかったこと、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における自殺関連の有害事象について、重篤な有害事象として自殺既遂（1 例）、自殺企図（1 例）及び企図的過量投与（1 例）が認められたことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において自殺関連の副作用は 42 件（44.5 件/10 万人年、うち重篤 18 件）認められ、事象の内訳は自殺企図（20 件、うち重篤 11 件）、自殺念慮（12 件、うち重篤 1 件）、故意の自傷行為（6 件、うち重篤 2 件）、自殺既遂（4 件、うち重篤 4 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、本剤の臨床試験及び本薬経口剤の製造販売後安全性情報において自殺関連の有害事象が発現しており、重篤な事象も認められていることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

#### 7.R.3.10.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）における敵意・攻撃性関連の有害事象<sup>58)</sup>の発現状況は表 36 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は D4904020 試験二重盲検治療期のプラセボ群で 1.1%（2/190 例）、本剤 40 mg/日群で 0.5%（1/196 例）、本剤 80 mg/日群で 0.5%（1/194 例）に認められ、全例が精神病性障害であったこと、D4904020 試験本剤貼付期間の非盲検治療期で 8 例（精神病性障害 6 例、攻撃性 1 例、異常行動 1 例）、D4904040 試験全体で 1 例（衝動制御障害）に認められたことを説明した。さらに申請者は、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現割合は D4904040 試験よりも D4904020 試験で高い傾向が認められていることについて、D4904020 試験で認められた敵意・攻撃性関連の有害事象の多くは被験者の精神症状の悪化に起因したものと考えられ、D4904020 試験に組み入れられた被験者の基礎疾患の重症度が D4904040 試験に比べて高かったことによると考えられることを説明した。

58) MedDRA SMQ「敵意/攻撃性」に含まれる事象

表 36 D4904020 試験及び D4904040 試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	D4904020 試験				D4904040 試験	
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
敵意・攻撃性関連の有害事象	17 (8.9)	22 (11.2)	16 (8.2)	66 (12.7)	2 (2.1)	2 (1.9)
主な有害事象						
激越	7 (3.7)	7 (3.6)	5 (2.6)	19 (3.6)	0	0
精神病性障害	6 (3.2)	8 (4.1)	4 (2.1)	23 (4.4)	0	0
攻撃性	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	9 (1.7)	0	0
易刺激性	0	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (1.9)	0	1 (1.0)
裂傷	0	3 (1.5)	1 (0.5)	10 (1.9)	0	0
刺傷	0	0	0	0	1 (1.0)	0
衝動制御障害	0	0	0	0	1 (1.0)	0
衝動行為	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	4 (0.8)	0	0
精神運動亢進	2 (1.1)	0	0	1 (0.2)	0	0
感情不安定	0	0	0	0	0	1 (1.0)

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における敵意・攻撃性関連の有害事象について、重篤な有害事象として易興奮性（3例）、易興奮性・易刺激性（2例）及び易刺激性（2例）が認められたことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において敵意・攻撃性関連の副作用は298件（315.6件/10万人年、うち重篤18件）認められ、主な事象は易刺激性（84件、うち重篤3件）、激越（81件、うち重篤2件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、本剤の臨床試験及び本薬経口剤の製造販売後安全性情報において敵意・攻撃性関連の有害事象が発現しており、重篤な事象も認められていることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.3.11 血液障害関連の有害事象について

機構は、本剤による血液障害のリスク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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）二重盲検治療期における血液障害関連の有害事象<sup>59)</sup>の発現割合は、プラセボ群で1.1%（2/190例；白血球数減少・血小板数減少及び血小板減少症・好中球数減少・単球数増加各1例）、本剤40 mg/日群で1.0%（2/196例；好酸球数増加及び白血球数増加・好中球数増加各1例）、80 mg/日群で0%（0/194例）であり、プラセボ群と本剤群との発現割合に大きな違いは認められなかったことを説明した。また申請者は、D4904020 試験本剤貼付期では、2.1%（11/521例）、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）全体では0.5%（1/200例）であったこと、D4904020 試験及びD4904040 試験において重篤及び投与中止に至った事象は発現しなかったこと、すべての事象は軽度又は中等度であったこと、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における血液障害関連の有害事象について、重篤な有害事象として貧血（1例）が認められたことを説明した。さらに申請者は、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において血液障害関連の副作用は97件（102.7件/10万人年、うち重篤18件）認められ、主な事象は白血球数減少（35件、うち重篤4件）、血小板数減少（10例、うち重篤1件）であり、その他に重篤な副作用として無顆粒球症（3件）、血小板減少性紫斑病（2件）が認められたことを説明した。

59) MedDRA SOC「血液およびリンパ系障害」及びHLGT「血液学的検査（血液型検査を含む）」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤による血液障害関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、本剤の臨床試験及び本薬経口剤の製造販売後安全性情報において血液障害関連の有害事象が発現しており、発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.3.12 肝機能障害関連の有害事象について

機構は、本剤による肝機能障害関連の有害事象の発現状況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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）二重盲検治療期における肝機能障害関連の有害事象<sup>60)</sup>の発現割合は表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が増加する傾向は認められなかったことを説明した。また申請者は、D4904020 試験及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）において重篤な有害事象は認められず、D4904020 試験のベースラインにおける肝機能がグレード 1 及び 2 の被験者各 1 例で重度の有害事象（肝障害及び肝機能異常各 1 例）が認められたが、他の事象はすべて軽度又は中等度であったことを説明した。

表 37 D4904020 試験及び D4904040 試験における肝機能障害関連の有害事象の発現状況

	D4904020 試験				D4904040 試験	
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
肝機能障害関連の有害事象	6 (3.2)	4 (2.0)	5 (2.6)	29 (5.6)	5 (5.2)	6 (5.8)
主な有害事象						
ALT 増加	0	2 (1.0)	3 (1.5)	14 (2.7)	2 (2.1)	1 (1.0)
AST 増加	0	1 (0.5)	0	8 (1.5)	1 (1.0)	0
γ-GTP 増加	0	0	1 (0.5)	7 (1.3)	1 (1.0)	0
肝機能検査値上昇	0	0	0	0	0	1 (1.0)
肝機能異常	2 (1.1)	0	0	4 (0.8)	1 (1.0)	2 (1.9)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (1.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)	1 (1.0)	1 (1.0)

発現例数（発現割合（%））

さらに申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における肝機能障害関連の有害事象について、重篤な有害事象は認められなかったこと、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において肝機能障害関連の副作用は 205 件（217.1 件/10 万人年、うち重篤 24 件）認められ、主な事象は肝機能異常（109 件、うち重篤 12 件）、AST 増加（20 件、うち重篤 1 件）、ALT 増加（19 件、うち重篤 1 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による肝機能障害関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、本剤の臨床試験及び本薬経口剤の製造販売後安全性情報において肝機能障害関連の有害事象が発現しており、発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

### 7.R.3.13 低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象について

機構は、本剤による低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

60) MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に含まれる事象

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）二重盲検治療期における低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象<sup>61)</sup>の発現割合は、プラセボ群で 0%（0/190 例）、本剤 40 mg/日群で 0.5%（1/196 例；低ナトリウム血症）、80 mg/日群で 0.5%（1/194 例；低ナトリウム血症）であったことを説明した。また申請者は、D4904020 試験本剤貼付期では、1.0%（5/521 例；低ナトリウム血症 5 例）、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）全体では 0.5%（1/200 例；血中ナトリウム減少）であったこと、D4904020 試験及び D4904040 試験において重篤及び重度の事象は認められず、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

さらに申請者は、本薬経口剤の第Ⅲ相試験<sup>47)</sup>及び長期投与試験<sup>48)</sup>における低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象について、重篤な有害事象として血中ナトリウム減少（1 例）が認められたこと、本薬経口剤の製造販売後安全性情報<sup>10)</sup>において低ナトリウム血症及び SIADH 関連の副作用は 44 件（46.6 件/10 万人年、うち重篤 20 件）認められ、事象の内訳は水中毒（19 件、うち重篤 9 件）、低ナトリウム血症（11 件、うち重篤 5 件）、抗利尿ホルモン不適合分泌（8 件、うち重篤 5 件）、血中ナトリウム減少（6 件、うち重篤 1 件）であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象の発現リスクが、本薬経口剤と大きく異なる可能性は低いと考えるが、本剤の臨床試験及び本薬経口剤の製造販売後安全性情報において低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象が発現しており、発現した場合には重大な転帰に至る可能性があることを踏まえ、添付文書において本薬経口剤と同様の注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

- 耐糖能異常について、本薬経口剤の製造販売後安全性情報において高血糖、高浸透圧性高血糖状態及び糖尿病性ケトアシドーシス等の重篤な有害事象が認められ、本薬経口剤との因果関係が否定できない事象も認められたことを踏まえると、本剤においても重篤な耐糖能異常が認められる可能性があることから、添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起を行う必要がある。
- その他の有害事象については、本剤と本薬経口剤で安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、添付文書において新たな注意喚起を行う必要はない。
- 本剤の臨床試験成績等において認められた錐体外路症状関連の有害事象、悪性症候群関連の有害事象、中枢神経系の有害事象、心血管系及び血栓塞栓症関連の有害事象、体重増加関連の有害事象、耐糖能異常、脂質代謝異常関連の有害事象、消化器系の有害事象、高プロラクチン血症関連の有害事象、自殺関連有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、血液障害関連の有害事象、肝機能障害関連の有害事象、低ナトリウム血症及び SIADH 関連の有害事象については、製造販売後に情報収集する必要がある。

#### 7.R.4 適用部位の皮膚関連の有害事象について

機構は、本剤は貼付剤であることから、本剤による適用部位の皮膚関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の局所刺激性試験において投与部位の皮膚に紅斑及び浮腫が認められ、局所刺激性が示されたことを説明した（5.3 参照）。また申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試

61) MedDRA SMQ「低ナトリウム血症/SIADH」に含まれる事象

験) 及び国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) における適用部位の皮膚関連の有害事象<sup>62)</sup> の発現状況は表 38 のとおりであり、プラセボ群と比較し本剤群で発現割合が高く用量依存的に増加する傾向が認められたが、重篤及び重度の事象は認められず、いずれも軽度又は中等度の事象であったことを説明した。さらに申請者は、適用部位の皮膚関連有害事象の発現割合は D4904020 試験と比較して D4904040 試験で高いものの、D4904020 試験の本剤貼付期における日本人集団での適用部位の皮膚関連有害事象の発現割合は 36.7% (51/139 例) であったこと、主な事象は適用部位そう痒感 17.3% (24/139 例)、適用部位紅斑 11.5% (16/139 例)、適用部位皮膚炎 7.9% (11/139 例) であり、日本人のみを対象とした D4904040 試験における発現割合と大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 38 D4904020 試験及び D4904040 試験における適用部位の皮膚関連有害事象の発現状況

	D4904020 試験			D4904040 試験		
	二重盲検治療期			本剤貼付期	コホート 1	コホート 2
	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日	本剤 40~80 mg/日
評価例数	190	196	194	521	97	103
皮膚関連の有害事象	8 (4.2)	26 (13.3)	36 (18.6)	97 (18.6)	39 (40.2)	44 (42.7)
投与中止に至った有害事象	1 (0.5)	0	0	0	4 (4.1)	3 (2.9)
主な有害事象						
適用部位紅斑	3 (1.6)	11 (5.6)	18 (9.3)	43 (8.3)	18 (18.6)	27 (26.2)
適用部位そう痒感	1 (0.5)	10 (5.1)	14 (7.2)	37 (7.1)	9 (9.3)	14 (13.6)
適用部位皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	12 (2.3)	8 (8.2)	2 (1.9)
適用部位変色	0	0	1 (0.5)	1 (0.2)	4 (4.1)	2 (1.9)
適用部位蕁麻疹	0	0	0	0	2 (2.1)	0

発現例数 (発現割合 (%))

機構は、皮膚関連有害事象の処置に用いられた治療薬について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、適用部位の皮膚関連有害事象に対して何らかの処置を要した被験者は、D4904020 試験本剤貼付期で 10.2% (53/521 例)、D4904040 試験コホート合計で 22.0% (44/200 例) (以下同順) であったことを説明した。その上で、使用された薬剤は局所ステロイド剤 4.8% (25/521 例)、10.5% (21/200 例)、局所抗ヒスタミン剤 1.0% (5/521 例)、3.5% (7/200 例) であり、多くの事象が処置により消失/回復または軽快したことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、貼付中止に至った例は少なく本剤による適用部位の皮膚関連の有害事象が臨床大きな問題となる可能性は低いと考えられるが、本剤貼付時に適用部位の皮膚関連の有害事象が認められていることを踏まえ、貼付による皮膚刺激を避けるために貼付箇所を毎回変更すること及び皮膚症状が発現した場合には必要に応じて外用剤等を使用する又は本剤の使用を中止する等の適切な処置を行うことについて、添付文書において注意喚起を行うことを説明した。

機構は、適用部位の皮膚関連の有害事象について、臨床試験成績を踏まえると臨床大きな問題となる可能性は低いと考えるが、皮膚症状を避けるために添付文書において適切な注意喚起を行った上で、適用部位の皮膚関連の有害事象については製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.5 臨床的位置付けについて

機構は、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。

62) D4904020 試験では有害事象ごとに発現している部位 (背部、胸部又は腹部) が症例報告書に記録され、かつ MedDRA LLT に Application site を含む事象。D4904040 試験の本剤貼付期では発現している部位 (背部、胸部又は腹部) が記録された有害事象。

申請者は、以下の点から本剤は既存の非定型抗精神病薬と同様、統合失調症の薬物治療における選択肢の一つとなり得ると考えることを説明した。

- 本剤及び本薬経口剤は非定型抗精神病薬に分類され、国内外の治療ガイドライン（統合失調症治療ガイドライン第2版、医学書院、NICE Guideline : Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management）では非定型抗精神病薬が第一選択薬として推奨されていること
- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）及び国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）では本剤の急性期症状に対する改善効果及び長期投与における有効性の持続が認められ、適用部位関連有害事象の発現リスクはあるものの本薬経口剤を上回る安全性のリスクは認められなかったことから、本剤の治療対象は統合失調症のすべての病期及び入院及び外来のいずれでもあると考えること

また、申請者は、本剤は統合失調症の治療薬として初めての貼付剤であることから、統合失調症患者の薬物治療における経口剤と貼付剤の臨床的位置付けの違いについて、以下の点を考慮に入れて治療法の選択が行われると考えることを説明した。

- 統合失調症患者の薬物治療においては、患者及び家族と医療者が協同して円滑な治療を行うことが長期予後に重要な役割を果たすと考えられており、統合失調症治療薬の経口剤には、錠剤、散剤、内用液、口腔内崩壊錠といった剤形があるが、患者の嗜好に合わせて様々な剤形を患者自身が選ぶ医療環境を作ることが治療継続に有用との報告（最新精神医学 2010; 15: 405-10）や、選択可能な剤形がより多い方が治療に肯定的になるとの報告（臨床精神薬理 2008; 11: 491-9、臨床精神薬理 2007; 10: 2142-9）を踏まえると、患者の嗜好に合わせた剤形選択を可能とすることが、結果として患者の治療に対する満足度やアドヒアランスの向上に寄与すると考えること
- 本薬経口剤の用法が「1日2回食後投与」である一方で、本剤では「1日1回貼付（24時間ごとに貼り替える）」であることから、投与のタイミングや食事による影響を考慮することなく貼付することが可能であり、患者、家族及び医療者にとって本薬使用の利便性が向上すると考えられること
- 貼付剤であることから、消化器系の器質性障害や嚥下障害等により錠剤や散剤が服用できない患者も投与対象となること
- 視覚的に貼付の有無を確認することが可能であり、本剤の剥がれ、怠薬や過量投与等が見られた場合も投薬状況（貼付の有無、貼付量等）を確認できること。
- 本剤貼付時の血漿中プロナセリン濃度の日内変動は本薬経口剤より小さく、安定した効果が期待できることに加え、高曝露時に発現しやすいと考えられる副作用（特に錐体外路症状）が軽減すると考えられること

機構は、以下のよう考える。

- 本剤の本薬経口剤と比較した利点については理解できる面もある。ただし、特に興奮性の強い急性期の統合失調症患者においては激しい体動により本剤が除去される可能性や、定期的な確認がない場合に自ら貼付剤を剥がし怠薬する可能性、貼付したことを忘れて過量貼付される可能性も考えられ、これらの懸念について留意すべきである。
- その上で機構は、統合失調症の薬物療法において、患者の嗜好に合わせた剤形を提供することの意義は理解できることから、経皮吸収型製剤である本剤を本邦における統合失調症の治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは可能である。



- なお、本剤と本薬経口剤の安全性プロファイルの差異及び使用方法等に関する医療従事者向け情報提供資材を作成・配布するとともに、本剤の使用方法及び使用上の注意等に関する患者向け情報提供資材を作成・配布し、本剤の適正使用のための方策を実施する必要がある。
- 以上については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果（統合失調症）について、特段の問題はないものとする。

#### 7.R.7 用法・用量について

##### 7.R.7.1 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（CTD 5.3.5.1.01: D4904020 試験）における用法・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、国内第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1.01: D4904016 試験）の成績から本剤貼付後 24 時間においては血漿中本薬濃度が維持されると考えられたことから 1 日 1 回貼付としたこと、PET 試験（CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験）の成績から本剤 40 mg/日貼付時の線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は本薬経口剤における最小維持用量である 8 mg/日投与時の範囲内であり、また、本剤 80 mg/日貼付時では本薬経口剤における 16 mg/日投与時の範囲内であったことから、本薬経口剤の維持用量として承認されている 8 mg/日及び 16 mg/日に相当する用量として、本剤 40 mg/日及び 80 mg/日を設定したことを説明した。

また申請者は、本薬経口剤の用法・用量では 8 mg/日から投与を開始し、徐々に増減するよう設定されているが、以下の理由から D4904020 試験の本剤 80 mg/日群においては、低用量から貼付を開始し 80 mg/日に漸増することなく、80 mg/日で貼付を開始したことを説明した。

- 患者対象反復貼付試験（CTD 5.3.3.2.01: D4904063 試験）では統合失調症患者 8 例が、D4904019 試験では統合失調症患者 4 例が、本剤 80 mg/日で貼付を開始し 1 日 1 回 2 週間反復貼付したが、死亡を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず、すべての事象が軽度及び中度であったことから、本剤 80 mg/日で貼付を開始した時の安全性に大きな問題はないと考えられたこと
- 本薬経口剤 16 mg/日（1 回 8 mg を 1 日 2 回）の初回投与後 2 時間には血漿中ブロンセリン濃度が 1.4 ng/mL になると推定されるが、本剤 80 mg/日貼付で同程度の濃度に達するのは、反復貼付試験（CTD 5.3.3.1.02: D4904017 試験）の結果から貼付開始 3 日目と推定されたことから、本薬経口剤とは異なり、本剤 80 mg/日の貼付初期に血漿中ブロンセリン濃度が急激に上昇することは考えにくく、薬物動態の観点からも安全性に大きな問題はないと考えられたこと

その上で申請者は、本剤 40 mg/日及び 80 mg/日で貼付を開始した D4904020 試験において、安全性に大きな問題が認められなかったことから、申請用法・用量において本剤の開始用量及び維持用量を 40～80 mg/日と設定したことを説明した。

機構は、本剤を低用量から漸増せず、80 mg/日で貼付を開始したときの安全性及び有効性について説明した上で、本剤の開始用量の選択について承認申請後に検討した内容を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、医療現場では本剤を低用量から開始し漸増することも想定されることから、国内長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験）のコホート 2 では、本剤を 40 mg/日で貼付を開始し、最大 80 mg/日まで適宜増減する用法・用量としたことを説明した上で、D4904020 試験及び D4904040 試験における投与初期の有害事象の発現状況は表 39 のとおりであり、全有害事象、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、D4904020 試験で 80 mg/日を低用量から漸増せずに貼付を開始した群と低用量から貼付を開始した非盲検治療期や D4904040 試験のコホート 2 とで、錐体外路症状関連の有害事象は本剤 80 mg/日から貼付を開始した集団で発現割合が高い傾向にあったことを除き、大きな違いは認められなかったことを説明した。

表 39 D4904020 試験及び D4904040 試験における投与初期の有害事象の発現状況

		D4904020 試験				D4904040 試験	
		プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群	プラセボ-FLEX 群 <sup>a)</sup>	本薬経口剤投与群 (コホート 1)	本剤投与群 (コホート 2)
すべての有害事象	投与後 1~7 日	36/190 (18.9)	52/196 (26.5)	50/194 (25.8)	17/131 (13.0)	20/108 (18.5)	36/103 (35.0)
	投与後 8~14 日	30/173 (17.3)	30/179 (16.8)	34/183 (18.6)	18/129 (14.0)	17/105 (16.2)	11/102 (10.8)
重篤な有害事象	投与後 1~7 日	0	0	3/194 (1.5)	0	0	0
	投与後 8~14 日	1/173 (0.6)	1/179 (0.6)	1/183 (0.5)	2/129 (1.6)	1/105 (1.0)	0
投与中止に至った有害事象	投与後 1~7 日	5/190 (2.6)	6/196 (3.1)	4/194 (2.1)	0	0	2/103 (1.9)
	投与後 8~14 日	6/173 (3.5)	5/179 (2.8)	3/183 (1.6)	3/129 (2.3)	2/105 (1.9)	0
錐体外路症状関連の有害事象	投与後 1~7 日	2/190 (1.1)	5/196 (2.6)	10/194 (5.2)	1/131 (0.8)	11/108 (10.2)	5/103 (4.9)
	投与後 8~14 日	5/173 (2.9)	3/179 (1.7)	16/183 (8.7)	3/129 (2.3)	8/105 (7.6)	3/102 (2.9)
主な有害事象							
適用部位紅斑	投与後 1~7 日	1/190 (0.5)	7/196 (3.6)	8/194 (4.1)	2/131 (1.5)		6/103 (5.8)
	投与後 8~14 日	1/173 (0.6)	3/179 (1.7)	4/183 (2.2)	1/129 (0.8)		7/102 (6.9)
適用部位そう痒感	投与後 1~7 日	0	2/196 (1.0)	7/194 (3.6)	1/131 (0.8)		3/103 (2.9)
	投与後 8~14 日	1/173 (0.6)	3/179 (1.7)	3/183 (1.6)	0		2/102 (2.0)
鼻咽頭炎	投与後 1~7 日	1/190 (0.5)	3/196 (1.5)	3/194 (1.5)	1/131 (0.8)	4/108 (3.7)	3/103 (2.9)
	投与後 8~14 日	1/173 (0.6)	0	0	2/129 (1.6)	2/105 (1.9)	2/102 (1.0)
アカシジア	投与後 1~7 日	0	2/196 (1.0)	5/194 (2.6)	0	7/108 (6.5)	3/103 (2.9)
	投与後 8~14 日	1/173 (0.6)	1/179 (0.6)	8/183 (4.4)	3/129 (2.3)	4/105 (3.8)	1/102 (1.0)
傾眠	投与後 1~7 日	3/190 (1.6)	0	1/194 (0.5)	1/131 (0.8)	2/108 (1.9)	1/103 (1.0)
	投与後 8~14 日	0	1/179 (0.6)	0	0	2/105 (1.9)	2/102 (2.0)
振戦	投与後 1~7 日	1/190 (0.5)	2/196 (1.0)	4/194 (2.1)	0	0	1/103 (1.0)
	投与後 8~14 日	2/173 (1.2)	1/179 (0.6)	4/183 (2.2)	1/129 (0.8)	2/105 (1.9)	2/102 (2.0)
不眠症	投与後 1~7 日	4/190 (2.1)	2/196 (1.0)	3/194 (1.5)	0	1/108 (0.9)	5/103 (4.9)
	投与後 8~14 日	2/173 (1.2)	2/179 (1.1)	4/183 (2.2)	1/129 (0.8)	1/105 (1.0)	0

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

a) 二重盲検治療期のプラセボ群から非盲検治療期に移行した被験者群

一方で申請者は、D4904020 試験の PANSS 合計スコア変化量のプラセボ群との差 [95%信頼区間] は、貼付後 1 週で本剤 80 mg/日群では -3.1 [-5.3, -0.9] であり、本剤 40 mg/日群 -1.4 [-3.5, 0.8] と比較して大きかったこと、D4904020 試験での精神症状の悪化と考えられる有害事象の割合が、貼付後 1~7 日ではプラセボ群及び 40 mg/日群と比較して、80 mg/日で貼付を開始した群では少ない傾向にあること (表 40)、貼付後 1~7 日で中止した被験者割合は、プラセボ群 6.8% (13/190 例)、本剤 40 mg/日群 6.1% (12/196 例) と比較して、本剤 80 mg/日群 1.5% (3/194 例) であり、本剤 80 mg/日群での治療継続率がより高かったことを説明した。

表 40 D4904020 試験における貼付初期の精神障害の悪化と考えられる有害事象の発現状況

		プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 80 mg/日群
		精神障害性障害	貼付後 1~7 日	2/190 (1.1)
	貼付後 8~14 日	1/173 (0.6)	3/179 (1.7)	2/183 (1.1)
統合失調症	貼付後 1~7 日	3/190 (1.6)	3/196 (1.5)	1/194 (0.5)
	貼付後 8~14 日	4/173 (2.3)	2/179 (1.1)	1/183 (0.5)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本薬による治療を開始する場合の本剤の開始用量は、本剤 40 mg/日における有効性が認められていること、貼付初期の錐体外路症状関連の有害事象は 80 mg/日から貼付を開始した集団で発現割合が高い傾向にあったことを踏まえ 40 mg/日とするが、本剤を 80 mg/日で貼付開始することに安全性上の特段の懸念はなく、早期の症状改善や治療の中止を避けることが可能になると考えられ

ることから、医師が臨床的に高用量を必要と判断する患者には開始用量を最大 80 mg/日とすることが適切と考えることを説明した。

#### 7.R.7.2 本薬経口剤からの本剤への切替え及び本剤から本薬経口剤への切替えについて

機構は、本薬経口剤から本剤へ切り替える際の本剤の開始用量及び本剤から本薬経口剤へ切り替える際の本薬経口剤の開始用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PET 試験 (CTD 5.3.4.2.01: D4904019 試験) の線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の結果 (6.2.3.2 参照) から、本薬経口剤 8 及び 16 mg/日がそれぞれ本剤 40 及び 80 mg/日と同程度の臨床効果が期待できると想定し、国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2.01: D4904040 試験) コホート 1 では、本薬経口剤投与 6 週後に本剤へ切り替える際、本薬経口剤の最終用量 8、12 及び 16 mg/日に対応する本剤初回貼付量をそれぞれ 40、60 及び 80 mg/日としたことを説明した。また申請者は、D4904040 試験のコホート 1 では多くの被験者において本薬錠剤から本剤への切替え前後で症状を維持できたが (7.3.2 参照)、本剤初回貼付量別の投与初期の貼付量変更推移は表 41 のとおりであり、切替え後に速やかな用量調節が必要となった被験者も存在したことから、本薬経口剤からの本剤への切替えの際には、本薬経口剤 8、12 及び 16 mg/日からは、それぞれ本剤 40、60 及び 80 mg/日を目安に患者の状態に合わせて本剤初回貼付量を設定することが適切であると考えられることを説明した。

表 41 本剤初回貼付量別の貼付初期の貼付量変更推移 (D4904040 試験コホート 1)

		本剤初回貼付量		
		40 mg/日	60 mg/日	80 mg/日
貼付後 1 週の貼付量	40 mg/日	52/54 (96.3)	0	0
	60 mg/日	2/54 (3.7)	11/13 (84.6)	0
	80 mg/日	0	2/13 (15.4)	23/23 (100.0)
貼付後 2 週の貼付量	40 mg/日	48/51 (94.1)	3/13 (23.1)	0
	60 mg/日	2/51 (3.9)	10/13 (76.9)	0
	80 mg/日	1/51 (2.0)	2/13 (15.4)	22/22 (100.0)

発現例数/評価例数 (発現割合 (%))

同一週内で用量変更を行った被験者は、変更前後の両用量にカウントした。

一方で申請者は、本剤から本薬経口剤への切替えを検討した臨床試験は実施しておらず、本剤の特定の用量から本薬経口剤の特定の用量に切り替えたときの試験成績はないことから、本剤から本薬経口剤へ切り替えたときの用法・用量は、本薬経口剤の用法・用量に従って、1 回 4 mg、1 日 2 回食後経口投与より開始し、徐々に増量する必要があると考えることを説明した。

機構は、本薬経口剤の最高用量は 24 mg/日であることから、本薬経口剤 16 mg/日を超える用量から本剤への切替え時の開始用量について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬経口剤 16 mg/日超から本剤への切替えは臨床成績で検討しておらず目安となる有効性及び安全性の情報は得られていないが、D4904020 及び D4904040 試験で得られた定常状態での血漿中ブロンサンセリン濃度に基づき推定した本薬経口剤投与時及び本剤貼付時の推定ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率を比較した結果 (6.2.6.2 参照) から、本薬経口剤 24 mg/日 (1 回用量 12 mg) 投与時の推定占有率を本剤 80 mg/日貼付で達成できる患者も一定程度いると考えられたことから、本薬経口剤 16 mg/日を超える用量を投与されている患者において、患者の状態に応じて本剤へ切り替えることは許容可能と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、申請用法・用量を以下のように整備することを説明した。

[用法・用量 (変更案)]

通常、成人にはブロナンセリンとして、1日1回40 mgから開始するが、患者の状態に応じて開始用量を最大80 mgとすることもできる。

維持用量は40～80 mgとし、状態により適宜増減するが、1日量は80 mgを超えないこと。

本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24時間ごとに貼り替える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の用量設定について、非定型抗精神病薬の有効性及び安全性に対してはドパミン D<sub>2</sub> 受容体以外の作用も関与すると考えられることを踏まえると、本薬経口剤及び本剤のドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の成績に基づく用量設定は必ずしも頑健なものではない。しかしながら、D4904020 試験において本薬経口剤8及び16 mg/日と同様の D<sub>2</sub> 受容体占有率を有する本剤40及び80 mg/日群のいずれもプラセボに対する優越性が示されていることを踏まえると、本剤40～80 mg/日を用量として設定することは可能である。
- その上で、提示された臨床試験成績から、本剤は通常40 mg/日から開始するが、患者の状態に応じて開始用量を最大80 mg/日とすることに大きな問題はないと考えるものの、D4904020 試験において80 mg/日で貼付を開始した群で錐体外路症状関連の有害事象及び適用部位関連の有害事象の発現割合が高い傾向が認められていることから、本剤40 mg/日超での貼付開始は临床上必要な患者に限られるべきである。
- また、本薬経口剤から本剤への切替え及び本剤から本薬経口剤への切替えについて、本薬経口剤からの本剤への切替えの際には、本薬経口剤8、12及び16 mg/日からは、それぞれ本剤40、60及び80 mg/日を目安とすること、本薬経口剤16 mg/日を超える用量から本剤への切替えを可能とすること、本剤から本薬経口剤に切り替えるときは本薬経口剤の用法・用量を踏まえて漸増することに大きな問題はないと考えるが、切替え時の開始用量については注意喚起及び情報提供を行う必要がある。
- 以上については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.8 製造販売後の検討事項について

現在、安全性監視活動の詳細について検討中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

### 8. 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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

### 9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目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。本剤は統合失調症治療における治療選択肢のひとつを提供するもの

であり、臨床的意義はあると考える。また、機構は、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに検討する必要があると考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和元年 5 月 13 日

### 申請品目

[販売名]	ロナセンテープ 20 mg、同テープ 30 mg、同テープ 40 mg
[一般名]	ブロナンセリン
[申請者]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 30 年 7 月 31 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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専門委員に支持された。  
機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 本剤の臨床的位置付けについて

本剤を統合失調症の治療選択肢の一つとして医療現場に提供することは可能であるとの機構の考えは専門委員に支持された。また、本剤は統合失調症の治療薬としては初めての貼付剤であることから、本剤と本薬経口剤の安全性プロファイルの差異及び使用方法等に関する医療従事者向け情報提供資材を作成・配布するとともに、本剤の使用方法及び使用上の注意等に関する患者向け情報提供資材を作成・配布し、本剤の適正使用のための方策を実施する必要があるとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.5 参照）は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、本剤と本薬経口剤の安全性プロファイルの差異及び使用方法等に関する医療従事者向け情報提供資材並びに本剤の使用方法及び使用上の注意等に関する患者向け情報提供資材を作成・配布し、本剤の適正使用のための方策を実施するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

#### 1.2 用法・用量について

本剤の通常の開始用量は 40 mg/日とし、患者の状態に応じて 80 mg/日からの投与開始や本剤 40～80mg/日で使用することに問題はないとの機構の考え（審査報告 (1) 7.R.7 参照）は、専門委員に支持された。また、本薬経口剤から本剤への切替え及び本剤から本薬経口剤への切替えについて、本薬経口剤からの本剤への切替えの際には、本薬経口剤 8、12 及び 16 mg/日からは、それぞれ本剤 40、60 及び 80 mg/日を目安とすること、本薬経口剤 16 mg/日を超える用量から本剤への切替えを可能とすること、本剤から本薬経口剤に切り替えるときは本薬経口剤の用法・用量を踏まえて漸増することに大きな問題はない

との機構の考え（審査報告（1）7.R.7 参照）は、専門委員に支持された。なお、本薬経口剤から本剤への切替えにおいて、本剤と本薬経口剤を同時期に投与することで過量投与とならないよう注意喚起を行うべきとの意見が専門委員から示された。

以上を踏まえ機構は、本剤の用法・用量を以下のように整備するよう、また、添付文書において本薬経口剤から本剤へ切り替える場合には同時期の投与により過量投与にならないよう注意喚起を行う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、成人にはブロナンセリンとして 40 mg を 1 日 1 回貼付するが、患者の状態に応じて最大 80 mg を 1 日 1 回貼付することもできる。なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。

本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。

### 1.3 製造販売後の検討事項について

以下の点を踏まえると、光線過敏症を含む適用部位の皮膚関連の有害事象について、製造販売後において引き続き情報収集する必要があるとの機構の考えは、専門委員に支持された。

- 臨床試験において適用部位の皮膚関連の有害事象は比較的高頻度に認められており、製造販売後において臨床試験と比較してさらにリスクが増大する可能性はないか検討すべきであること
- 本剤は統合失調症の治療薬としては初めての貼付剤であり、製造販売後においては用法・用量に規定した部位以外への貼付等の不適正使用及びそれに関連する皮膚関連有害事象のリスクについて検討すべきであること
- 毒性試験において本剤には皮膚光感作性が認められており、製造販売後において光線過敏症関連の有害事象の発現状況について情報収集すべきであること

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指示し、申請者は適切に対応した（1.4 参照）。

### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、1.3「製造販売後の検討事項について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 42 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 42 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"> <li>・悪性症候群</li> <li>・錐体外路症状・遅発性ジスキネジア</li> <li>・麻痺性イレウス</li> <li>・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)</li> <li>・横紋筋融解症</li> <li>・無顆粒球症</li> <li>・肺塞栓症・深部静脈血栓症</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・自殺・自殺念慮</li> <li>・QT 延長</li> <li>・適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

表 43 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追加の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"> <li>・市販直後調査</li> <li>・一般使用成績調査〔適用部位の皮膚症状（光線過敏症を含む）〕</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者用情報提供資材（ロナセンテープを適正にご使用いただくために）の作成と提供</li> <li>・患者用情報提供資材（患者用指導箋「ロナセンテープ 20 mg/30 mg/40 mg をお使いになる方へ」）の作成と提供</li> <li>・市販直後調査による情報提供</li> </ul>

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、表 44 に示す一般使用成績調査を実施することを説明した。

表 44 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下での適用部位における皮膚関連有害事象（光線過敏症関連事象を含む）の発現と貼付状況その他要因の関係を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を新規に投与された統合失調症患者
観察期間	8 週間
予定症例数	300 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者情報、患者背景（本剤投与開始時年齢、性別、皮膚の合併症・既往の有無、アレルギー歴等）</li> <li>・本剤投与状況（1 日投与量、貼付枚数、1 日貼付回数、貼付期間、8 週時点での継続状況、貼付部位）</li> <li>・本剤の適正使用状況（貼付部位を毎回変える、胸部・腹部・背部のいずれかに貼付する等）</li> <li>・外用剤の併用状況（薬剤名、投与期間）</li> <li>・適用部位の皮膚関連有害事象の発現状況</li> <li>・光線過敏症の発現状況</li> </ul>

機構は、以上について了承するが、本調査により得られた結果について、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

## 2. 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
5	表 2 (ラットの AUC <sub>0-24h</sub> )	50.8	50.3
5	表 2 (イヌの AUC <sub>0-24h</sub> )	50.3 ± 9.21	50.8 ± 9.21
6	下から 5	36)	62)
6	下から 4	7.R.3 参照	7.R.4 参照
11	下から 1	CTD 5.3.3.1.01	CTD 5.3.3.2.01
12	5	参考 CTD 5.3.3.5.1	参考 CTD 5.3.3.5.01
15	6	本薬経口製剤 2 mg/日を反復経口投与したときの C <sub>max</sub> 及び AUC <sub>0-12h</sub> はそれぞれ 0.566 ng/mL 及び 3.22 ng·h/mL であり	本薬経口剤投与又は本剤貼付から薬物濃度測定用採血までの時間が規定されておらず、本薬経口剤投与時と本剤貼付時の血漿中本薬濃度を比較することは困難であったものの、本薬経口製剤 4 mg/日を反復経口投与したときの C <sub>max</sub> 及び AUC <sub>0-12h</sub> はそれぞれ 0.566 ng/mL 及び 3.22 ng·h/mL であり
15	表 13 (本薬錠剤投与後 2 週間の例数)	61	60
15	表 13 (本薬錠剤投与後 6 週間の例数)	14	13
15	表 13 (本薬錠剤投与後 6 週間の用量 12 mg における本薬濃度)	0.48 ± 0.17	0.49 ± 0.17
20	下から 6	有害事象	副作用
22	脚注 32)		PANSS 合計スコア 120 未満で 20 歳以上 65 歳未満の患者
34	表 28 (D4904040 試験における浮動性めまいの発現例数 (発現割合 (%)))	コホート 1 : 0、コホート 2 : 3 (3.1)	コホート 1 : 3 (3.1)、コホート 2 : 3 (2.9)
37	下から 6	糖尿病性ケトアシドーシス (1 件) が認められていること、	糖尿病性ケトアシドーシス (1 件) が認められているが、併用他剤の影響や患者要因の関与が強く疑われる又は詳細不明の症例であったこと、

### 3. 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

#### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

#### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.01、CTD 5.3.5.2.01) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

##### 〈改善すべき事項〉

##### 実施医療機関

- 一部の被験者が除外基準 (パーキンソン病の患者) に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた
- 治験実施計画書からの逸脱 (除外基準に係る規定 (HbA1c 値 (NGSP 値)) の確認不備)

#### 4. 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、承認申請された用法・用量を以下のよ  
うに整備し、以下の効能・効果で承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品である  
ことから再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に  
該当すると判断する。

[効能・効果] 統合失調症

[用法・用量] 通常、成人にはプロナンセリンとして40 mgを1日1回貼付するが、患者の状態に応  
じて最大80 mgを1日1回貼付することもできる。なお、患者の状態により適宜増減  
するが、1日量は80 mgを超えないこと。

本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24時間ごとに貼り替える。

[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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳がん耐性タンパク
BSEP	Bile Salt Export Pump	胆汁酸排泄ポンプ
CGI-S	Clinical Global Impression-Severity of Illness	臨床全般重症度
C <sub>max</sub>	Maximum Concentration	最高濃度
C <sub>min</sub>	Minimum Concentration	最低濃度
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神疾患の診断・統計マニュアル第5版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神疾患の診断・統計マニュアル第4版、新訂版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FCA	Freund's Complete Adjuvant	フロイント完全アジュバント
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GTP <sub>γ</sub> S	Guanosine 5'-O-(3-thiotriphosphate)	グアノシン 5'-O-(3-チオリン酸)
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HEK	Human Embryonic Kidney	ヒト胎児由来腎臓
HLGT	High-Level Group Terms	高位グループ用語
HLT	High-Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	液体クロマトグラフィー
5-HT	5-Hydroxytryptamine	セロトニン
IC <sub>10</sub>	10% Inhibitory Concentration	10%阻害濃度
IC <sub>50</sub>	Half Maximal (50%) Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号)
K <sub>b</sub>	Binding Constant	結合定数
K <sub>i</sub>	Inhibitory Constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LLT	Lowest Level Terms	下層語
LOCF	Last Observation Carried Forward	—
MATE	Multidrug and Toxin Extrusion	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified Intention-to-treat	—
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	HbA1cの国際標準値
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター

OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed Case	—
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PET	Positron Emission Tomography	ポジトロン断層撮影法
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics	薬物動態/薬力学
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QTc 間隔	Corrected QT interval	QT 間隔補正值
QTcB 間隔	Bazett-corrected QT Interval	Bazett 法により補正された QT 間隔
QTcF 間隔	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
SIADH	Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
$t_{1/2}$	Elimination Half-life	消失半減期
$t_{max}$	Time to Reach Maximum Concentration	最高濃度到達時間
$\gamma$ -GTP	Gamma-glutamyltransferase	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ロナセンテープ 20 mg、同テープ 30 mg、同テープ 40 mg
本薬	—	プロナンセリン
本薬経口剤	—	ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 8 mg、同散 2%