

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 6 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ラツータ錠20 mg、同錠40 mg、同錠60 mg、同錠80 mg
[一般名] ルラシドン塩酸塩
[申請者名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月31日

[審議結果]

令和2年2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8年、原体及び製剤はいずれも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。

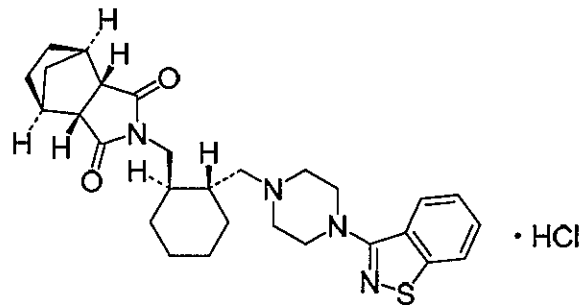
審査報告書

令和2年2月27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] ラツダ錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg、同錠 80 mg
[一般名] ルラシドン塩酸塩
[申請者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年7月31日
[剤形・含量] 1錠中にルラシドン塩酸塩 20 mg、40 mg、60 mg 又は 80 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{28}H_{36}N_4O_2S \cdot HCl$

分子量： 529.14

化学名：

(日本名) (3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペラジン-1-イルメチル]シクロヘキシルメチル}ヘキサヒドロ-4,7-メタノ-2H-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩

(英名) (3aR,4S,7R,7aS)-2-((1R,2R)-2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-ylmethyl]cyclohexylmethyl}hexahydro-4,7-methano-2H-isoindole-1,3-dione hydrochloride

[特記事項] 医薬品事前評価相談実施品目

[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及び双極性障害におけるうつ症状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
○双極性障害におけるうつ症状の改善
- [用法及び用量] <統合失調症>
通常、成人にはラシドン塩酸塩として 40 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。
- <双極性障害におけるうつ症状の改善>
通常、成人にはラシドン塩酸塩として 20～60 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。
なお、開始用量は 20 mg、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 60 mg を超えないこと。
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和元年12月13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] ラツータ錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg、同錠 80 mg

[一般名] ルラシドン塩酸塩

[申請者] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日] 令和元年7月31日

[剤形・含量] 1錠中にルラシドン塩酸塩 20 mg、40 mg、60 mg 又は 80 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] ○統合失調症

○双極性障害におけるうつ症状の改善

[申請時の用法・用量]

<統合失調症>

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 40 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として 20 mg を 1 日 1 回食後経口投与により開始する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、増量幅は 1 日量として 20 mg とし、1 日量は 60 mg 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	16
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	23
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	32
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	50
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	102
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	102

[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、住友製薬株式会社（現大日本住友製薬株式会社）により創製された、ドパミンD₂受容体アンタゴニスト作用、セロトニン5-HT_{2A}受容体及び5-HT₇受容体のアンタゴニスト作用並びにセロトニン5-HT_{1A}受容体部分アゴニスト作用を有する非定型抗精神病薬である。

海外では、2010年10月に米国で成人の統合失調症に係る効能・効果で承認されて以降、2019年10月現在、統合失調症に係る効能・効果では欧米を含む45の国又は地域で承認されている。また、双極I型障害うつに係る効能・効果では米国を含む6つの国又は地域で承認されている。

本邦では、19[]年[]月から臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の統合失調症及び双極性障害におけるうつ症状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。

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。また、双極性障害におけるうつ症状の改善に係る効能・効果として、オランザピン及びクエチアピンフマル酸塩（徐放錠）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

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分解、旋光度、解離定数、分配係数及び粒子径について検討されている。特定の製造条件において二塩酸塩を形成しうることが確認されているが、通常の製造条件においては一塩酸塩のみが得られることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、IR、紫外吸収スペクトル、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR、¹³C-NMR）及びX線結晶構造解析により確認されている。

原薬は6個の不斉炭素を有しており、理論上64個の立体異性体が考えられるが、構造上存在可能な異性体は8個である。

2.1.2 製造方法

原薬は []、 []

[]及び []

[]を出発物質として合成される。

重要工程として、 []を得る工程が設定されており、重要中間体として、 []

[]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC、定性反応）、純度試験（類縁物質<HPLC>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー>）、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表1のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25°C	60%RH	ポリエチレン袋 (二重)	36 カ月
加速試験	/3 ロット	40°C	75%RH	+樹脂ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に包装した後、樹脂ドラムに入れて室温で保存するとき、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、■■■■の■■■■を■■■■する目的でコーティングが施された■■■■フィルムコーティング錠である。1 錠中に原薬を 20 mg、40 mg、60 mg 又は 80 mg 含有し、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、■■■■及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造方法は、■■■■・■■■■・■■■■、■■■■、■■■■、打錠、コーティング、包装・表示、保管・試験からなり、重要工程として、■■■■工程が設定されている。なお、■■■■・■■■■・■■■■、■■■■及び■■■■工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法、HPLC）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。60 mg 錠の光安定性試験、長期保存試験及び加速試験では■■■■が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 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	20 mg 錠： ■■■■ /3 ロット	25°C	60 % RH	PTP 包装、又は、高密度ポリエチレン瓶/ポリプロピレンキャップ	36 カ月
加速試験	40 及び 80 mg 錠： ■■■■ /3 ロット	40°C	75 % RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔から構成される PTP 又は高密度ポリエチレン瓶/ポリプロピレンキャップで包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本薬の量はルラシドンの量で、数値は平均値又は平均値±標準誤差で示している。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ドパミン受容体に対する作用

① *In vitro* 試験 (CTD 4.2.1.1.01~04、参考 CTD 4.2.1.1.28~29)

ヒトドパミン D₁、D₂、D_{2L}、D_{4.4} 又は D₃ 受容体を発現させた組換え細胞株等を用いて、各受容体に対する本薬又は各代謝物の結合親和性を検討した結果は表 3 のとおりであった。なお、代謝物のラット線条体膜分画を用いたドパミン D₂ 受容体に対する結合親和性 (ID-11614、ID-14323、ID-14324、ID-15001、ID-15002、ID-20219、ID-20220、ID-20221 及び ID-20222) 及びヒトドパミン D_{2L} 受容体を発現させた Sf9 細胞を用いた結合親和性 (ID-20219 及び ID-20220) を検討した結果、いずれの代謝物も IC₅₀ は > 1000 nmol/L であった。

表 3 各受容体に対する結合親和性

受容体	Ki (nmol/L)				
	本薬	代謝物			
		ID-14283	ID-14326	ID-20239	ID-20240
D ₁ ^{a)}	262 ± 54	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	
D ₂ ^{a)}	1.68 ± 0.09	3.46 ± 0.47	5.76 ± 1.44	1.46 ± 0.15	
D _{2L} ^{a)}	0.329 ± 0.080	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	
D _{2L} ^{d)}	0.994 ± 0.157	1.21 ± 0.13	1.62 ± 0.41	- ^{b)}	
D ₃ ^{b)}	15.7 ± 0.9	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	
D _{4.4} ^{a)}	29.7 ± 2.8	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	

a) ラット線条体膜分画、b) 測定せず、c) 発現系：CHO-K1 細胞、d) 発現系：Sf9 細胞、e) 発現系：CCL1.3 細胞

② In vivo 試験

ラット又はマウスに本薬又は各種抗精神病薬が単回経口投与され、MAP 誘発運動亢進、APO 誘発常同行動、APO 誘発よじ登り行動及び条件回避反応に対する抑制作用が検討された。その結果、各薬剤の ED₅₀ は表 4 のとおりであった (参考 CTD 4.2.1.1.31)。

表 4 本薬及び各種抗精神病薬のドパミン D₂ 受容体に対する作用

使用動物	ED ₅₀ [95%CI] (mg/kg)			
	MAP 誘発運動亢進	APO 誘発常同行動	APO 誘発よじ登り行動	条件回避反応
	ラット	ラット	マウス	ラット
本薬				
投与 1 時間後	2.3 [0.89, 6.1]	5.0 [3.6, 6.9]	4.1 [2.0, 8.4]	6.3 [3.4, 12]
投与 2 時間後	0.87 [0.26, 2.8]	8.8 [6.2, 13]	5.1 [2.1, 12]	4.6 [1.8, 12]
ハロペリドール	0.88 [0.42, 1.8]	1.7 [1.2, 2.5]	0.44 [0.20, 1.0]	0.89 [0.48, 1.7]
クロルプロマジン	16 [7.8, 32]	120 [65, 200]	3.8 [2.0, 7.2]	7.2 [3.1, 16]
チアプリド	340 [200, 560]	> 1000	180 [64, 510]	150 [68, 340]
クロザピン	65 [29, 140]	290 [170, 480]	9.5 [3.8, 24]	38 [17, 83]
リスペリドン	1.8 [0.86, 3.6]	11 [6.2, 18]	0.14 [0.047, 0.40]	1.5 [0.89, 2.4]

ラットに本薬又はハロペリドールが 2 週間反復経口投与され、3 日間休薬した後、APO 誘発常同行動及び SKF-38393 誘発反復咀嚼行動を指標にドパミン受容体の感受性への影響が検討された。その結果、ハロペリドールでは APO 誘発常同行動及び SKF-38393 誘発反復咀嚼行動の増強が認められたが、本薬ではいずれにも影響は認められなかった (参考 CTD 4.2.1.1.31)。

ラットに本薬又はその代謝物 (ID-14283、ID-14326) が静脈内投与され、MAP 誘発運動亢進に対する抑制作用が検討された。その結果、本薬、ID-14283 及び ID-14326 の ED₅₀ 及びその 95%CI は、それぞれ 0.114 [0.057, 0.23]、0.110 [0.041, 0.30] 及び 0.144 [0.074, 0.28] mg/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1.29)。

ラットに ID-11614、ID-15001 又は ID-15002 が静脈内投与され、APO 誘発常同行動に対する抑制作用が検討された。その結果、いずれの代謝物においても抑制作用は認められなかった (参考 CTD 4.2.1.1.30)。

3.1.2 セロトニン受容体に対する作用

① In vitro 試験

ヒト 5-HT_{1A}、5-HT₂、5-HT_{2A} 及び 5-HT₇ 受容体を発現させた組換え細胞株等を用いて、各受容体に対する本薬又は各代謝物の結合親和性を検討した結果は表 5 のとおりであった。なお、代謝物のラット大脳皮質膜分画を用いた 5-HT₂ 受容体に対する結合親和性 (ID-14323、ID-15001、ID-15002、ID-20219、ID-

20220、ID-20221 及び ID-20222) 及びヒト 5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 又は 5-HT₇ 受容体を発現させた CHO-K1 細胞を用いた結合親和性 (ID-20219 及び ID-20220) を検討した結果、いずれの代謝物も IC₅₀ は > 1000 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1.02~04、CTD 4.2.1.1.13、CTD 4.2.1.1.17、参考 CTD 4.2.1.1.28~29)。

表 5 各受容体に対する結合親和性

受容体	K _i (nmol/L)						
	本薬	ID-11614	ID-14283	ID-14324	ID-14326	ID-20239	ID-20240
5-HT _{1A} ^{a)}	6.75 ± 0.97	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}	- ^{b)}
5-HT _{1A} ^{c)}	6.38 ± 0.571	- ^{b)}	8.36 ± 0.736	- ^{b)}	2.00 ± 0.236	- ^{b)}	- ^{b)}
5-HT ₂ ^{d)}	2.03 ± 0.46	49.4 ± 13.4	1.73 ± 0.39	589 ± 45	2.16 ± 0.42	0.947 ± 0.265	1.00 ± 0.09
5-HT _{2A} ^{c)}	0.357 ± 0.075	- ^{b)}	0.375 ± 0.112	- ^{b)}	0.337 ± 0.109	- ^{b)}	- ^{b)}
5-HT ₇ ^{c)}	2.10 ± 0.193	- ^{b)}	2.06 ± 0.0428	- ^{b)}	2.16 ± 0.223	- ^{b)}	- ^{b)}

a) ラット海馬膜分画、b) 測定せず、c) 発現系：CHO-K1 細胞、d) ラット大脳皮質膜分画

ヒト 5-HT_{2A} 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、本薬及び各種抗精神病薬の 5-HT_{2A} 受容体に対する結合親和性が検討された結果、本薬及び各種抗精神病薬の K_i 値は表 6 のとおりであった (CTD 4.2.1.1.14)。

表 6 本薬及び各種抗精神病薬の 5-HT_{2A} 受容体に対する K_i 値

	K _i 値 (nmol/L)
本薬	0.470 ± 0.052
リスベリドン	0.187 ± 0.031
オランザピン	1.43 ± 0.18
クロザピン	1.86 ± 0.12
ケチアピン	128 ± 18
アリピプラゾール	2.51 ± 0.85
ハロペリドール	36.0 ± 5.3

平均値 ± 標準誤差

ブタ脈絡叢膜分画を用いて、本薬及びペロスピロンの 5-HT_{2C} 受容体に対する結合親和性が検討された結果、本薬及びペロスピロンの K_i 値は、415 ± 81 及び 4.65 ± 0.71 nmol/L であった (CTD 4.2.1.1.15)。

ヒト 5-HT₇ 受容体を発現させた Sf9 細胞を用いて、本薬及び各種抗精神病薬の 5-HT₇ 受容体に対する結合親和性が検討された結果、K_i 値又は IC₅₀ は表 7 のとおりであった (CTD 4.2.1.1.16)。

表 7 本薬及び各種抗精神病薬の 5-HT₇ 受容体に対する K_i 値又は IC₅₀

	K _i 値又は IC ₅₀ (nmol/L)
本薬	0.495 ± 0.090
リスベリドン	2.72 ± 0.42
クロザピン	42.2 ± 12.0
ペロスピロン	2.96 ± 0.45
ハロペリドール	> 1000 ^{a)}
クロルプロマジン	66.3 ± 13.2
フルフェナジン	11.1 ± 1.6
トリプロペラジン	64.0 ± 7.5

平均値 ± 標準誤差

a) IC₅₀

② In vivo 試験

ラットに本薬各種抗精神病薬が単回経口投与され、トリプタミン誘発けいれん及び p-CAMP 誘発体温上昇に対する抑制作用が検討された結果、ED₅₀ は表 8 のとおりであった (参考 CTD 4.2.1.1.31)。

表 8 本薬及び各種抗精神病薬の 5-HT₂ 受容体に対する作用

		ED ₅₀ [95%CI] (mg/kg)	
		トリプタミン 誘発けいれん	p-CAMP 誘発体温上昇
本薬	投与 1 時間後	5.6 [3.4, 9.3]	3.0 [1.5, 5.8]
	投与 2 時間後	7.0 [3.0, 16]	
ハロペリドール		14 [6.8, 27]	> 30
クロルプロマジン		15 [6.5, 36]	18 [6.3, 50]
チアプリド		> 1000	> 30
クロザピン		5.1 [2.6, 10]	5.0 [2.7, 9.5]
リスペリドン		0.16 [0.044, 0.62]	0.098 [0.039, 0.25]

ラットに本薬が単回経口投与され、5-ヒドロキシトリプトファン誘発身震い行動に対する抑制作用が検討された結果、本薬の ED₅₀ 及びその 95%CI は、投与 1 時間後で 2.4 [1.2, 4.7] mg/kg、投与 2 時間後で 1.7 [0.94, 3.2] mg/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1.31)。

マウスに本薬が単回経口投与され、5-メトキシトリプタミン誘発首振り行動に対する抑制作用が検討された結果、本薬の ED₅₀ 及びその 95%CI は、投与 1 時間後で 3.4 [1.1, 10] mg/kg、投与 2 時間後で 5.4 [2.2, 14] mg/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1.31)。

ラットに本薬 (1~30 mg/kg) 若しくはハロペリドール (1~10 mg/kg) が単回経口投与又はプロプラノロール (1~10 mg/kg) が単回腹腔内投与され、8-OH-DPAT 誘発体温低下に対する作用が検討された。その結果、本薬は 10 mg/kg 以上の用量で 8-OH-DPAT 誘発体温低下を増強したが、ハロペリドールは 8-OH-DPAT 誘発体温低下に影響を与えなかった。なお、プロプラノロールは用量依存的に 8-OH-DPAT 誘発体温低下に拮抗した (参考 CTD 4.2.1.1.31)。

ラットに本薬、ID-14283 又は ID-14326 が静脈内投与され、トリプタミン誘発けいれんに対する抑制作用が検討された。その結果、本薬、ID-14283 及び ID-14326 の ED₅₀ 及びその 95%CI は、それぞれ 0.328 [0.14, 0.75]、0.273 [0.12, 0.60] 及び 0.328 [0.14, 0.75] mg/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1.29)。

ラットに ID-11614、ID-15001 又は ID-15002 が静脈内投与され、トリプタミン誘発けいれんに対する抑制作用が検討された。その結果、ID-11614、ID-15001 及び ID-15002 の ED₅₀ 及びその 95%CI は、それぞれ 120 [70, 210]、> 1000 及び > 1000 µg/kg であった (参考 CTD 4.2.1.1.30)。

3.1.3 ヒトドパミン D_{2L}、5-HT_{1A} 及び 5-HT₇ 受容体に対する機能アッセイ (参考 CTD 4.2.1.1.32)

ヒトドパミン D_{2L} 受容体を発現させた CHO 細胞膜標品を用いて、[³⁵S]GTPγS 結合に対する本薬、ID-14283 及び ID-14326 の作用が検討された。その結果、ドパミン非添加条件下では [³⁵S]GTPγS 結合増加作用を示さなかったものの、ドパミン (3 µmol/L) による [³⁵S]GTPγS 結合増加作用に対しては、いずれも拮抗作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 6.4±1.4、3.1±0.6 及び 4.0±1.2 nmol/L、K_B 値はそれぞれ 2.8±1.1、1.3±0.5 及び 1.8±1.0 nmol/L であった。

ヒト 5-HT_{1A} 受容体を発現させた CHO 細胞膜標品を用いて、セロトニン (10 µmol/L) による [³⁵S]GTPγS 結合増加に対する本薬、ID-14283 及び ID-14326 の作用が検討された。その結果、本薬、ID-14283 及び ID-14326 は [³⁵S]GTPγS 結合を濃度依存的に増加し、その最大増加量はそれぞれ 33±3、31±4 及び 51±4% であった。

ヒト 5-HT₇ 受容体を発現させた CHO 細胞を用いて、cAMP 蓄積量に対する本薬、ID-14283 及び ID-14326 の作用が検討された。その結果、セロトニン非添加条件下では cAMP 増加作用を示さなかったものの、セロトニン (100 nmol/L) による cAMP 増加作用に対しては、いずれも拮抗作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ 54±2、16±4 及び 19±3 nmol/L、K_B 値はそれぞれ 2.6±0.6、0.69±0.19 及び 0.83±0.14 nmol/L であった。

3.1.4 アドレナリン受容体に対する作用

ラット大脳皮質及び前頭皮質膜分画を用いて、それぞれ本薬のアドレナリン α_1 及び α_2 受容体に対する結合親和性が検討された。その結果、本薬の K_i 値はそれぞれ 47.9 ± 7.8 及び 66.7 ± 8.5 nmol/L であった。また、ヒトアドレナリン α_{2A} 及び α_{2c} 受容体を発現させた Sf9 細胞を用いて、本薬のアドレナリン α_{2A} 及び α_{2c} 受容体に対する結合親和性が検討された。その結果、本薬の K_i 値は、それぞれ 40.7 ± 7.7 及び 10.8 ± 0.64 nmol/L であった（参考 CTD 4.2.1.1.28）。

ヒトアドレナリン α_{2c} 受容体を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、本薬のアドレナリン α_{2c} 受容体に対する結合親和性が検討された。その結果、本薬の K_i 値は 16.2 ± 0.591 nmol/L であった（CTD 4.2.1.1.13）。

ヒトアドレナリン α_{2c} 受容体を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、ID-20219 及び ID-20220 のアドレナリン α_{2c} 受容体に対する結合親和性が検討された。その結果、ID-20219 及び ID-20220 の IC_{50} はいずれも > 1000 nmol/L であった（CTD 4.2.1.1.17）。

ヒトアドレナリン α_{2c} 受容体を発現させた CHO-K1 細胞を用いて、ID-14283 及び ID-14326 のアドレナリン α_{2c} 受容体に対する結合親和性が検討された。その結果、ID-14283 及び ID-14326 の K_i 値は、それぞれ 36.5 ± 0.402 及び 8.31 ± 0.915 nmol/L であった（CTD 4.2.1.1.13）。

3.1.5 認知機能に対する作用

ラットに本薬（1～30 mg/kg）が単回経口投与され、受動的回避試験¹⁾における訓練実施 24 時間後の反応潜時及び最大反応潜時（300 秒）を示す動物の割合に対する作用が検討された。その結果、本薬投与により反応潜時及び最大反応潜時を示す動物の割合に影響は認められなかった（CTD 4.2.1.1.22）。

ラットに本薬 1 及び 3 mg/kg、リスペリドン 0.3 及び 1 mg/kg、クエチアピン 3 及び 10 mg/kg 又はオランザピン 0.3 及び 1 mg/kg が単回経口投与され、受動的回避試験¹⁾における MK-801（NMDA 型グルタミン酸受容体阻害薬）で誘発される記憶障害に対する作用が検討された。その結果、MK-801 投与により反応潜時及び最大反応潜時を示す動物の割合は減少したが、本剤 3 mg/kg 投与により MK-801 の作用はいずれも有意に減弱した。一方、リスペリドン及びクエチアピンでは最大反応潜時を示す動物の割合は部分的に減弱したものの反応潜時に対する MK-801 の作用は減弱せず、オランザピンでは MK-801 の作用はいずれも減弱しなかった（CTD 4.2.1.1.24）。

スコポラミン臭化水素酸塩により記憶障害を誘発させたラットに本薬 10 及び 30 mg/kg が単回経口投与され、受動的回避試験¹⁾における訓練実施 24 時間後の反応潜時及び最大反応潜時（300 秒）を示す動物の割合に対する作用が検討された。その結果、本薬 30 mg/kg 投与によりスコポラミン臭化水素酸塩による反応潜時及び最大反応潜時を示す動物の割合の減少が有意に回復した（CTD 4.2.1.1.25）。

ラットに本薬 1 及び 3 mg/kg、ハロペリドール 0.3 及び 1 mg/kg、リスペリドン 0.3 及び 1 mg/kg、クロザピン 3 及び 10 mg/kg 又はアリピプラゾール 0.3 及び 1 mg/kg が 5 日間反復経口投与され、モリス型水迷路試験²⁾における MK-801 の水泳時間延長に対する作用が検討された。その結果、本薬はいずれの用量においても MK-801 により延長した水泳時間を有意に短縮させた。一方、ハロペリドール 1 mg/kg では MK-801 により延長した水泳時間がさらに延長し、リスペリドン 1 mg/kg では水泳時間がわずかに延長

1) ラットを明暗 2 室からなる装置の明室に入れ、10 秒間の探索行動をさせた後、暗室に繋がる扉を開け、暗室に移動するまでの時間（反応潜時）が測定された。訓練時にはラットが移動した直後に扉を閉め、電気ショックが与えられた。訓練 24 時間後に再度ラットを明室に入れ、訓練時と同様の手順で反応潜時が測定された。観察期間は最大 300 秒とされた。

2) ラットを透明な逃避用プラットフォームを設置した丸型のプールに入れ、プラットフォームに到達するまでの水泳時間が測定された。試験は投与 1 日目から 1 日 4 回 5 日間実施された。

した。また、クロザピン及びアリピプラゾールでは MK-801 の水泳時間延長作用に影響は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1.33）。

ラットに本薬 1 及び 3 mg/kg、ハロペリドール 0.3 及び 1 mg/kg、リスペリドン 0.3 及び 1 mg/kg、クロザピン 3 及び 10 mg/kg 又はアリピプラゾール 0.3 及び 1 mg/kg が単回経口投与され、放射状迷路試験³⁾における MK-801 による記憶障害に対する作用が検討された。その結果、MK-801 により参照記憶エラー回数及び作業記憶エラー回数はいずれも有意に増加したが、本薬はいずれの用量においても MK-801 による増加を有意に減少させた。一方、その他の抗精神病薬では MK-801 による参照記憶エラー回数及び作業記憶エラー回数の増加に影響は認められなかった。また、MK-801 はアーム進入に要する時間をわずかに減少させ、クロザピン 10 mg/kg 投与によりアーム進入に要する時間は有意に増加したが、本薬を含むその他の抗精神病薬では影響は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1.33）。

3.1.6 抗うつ・抗不安作用

ラットに本薬 (0.3~6 mg/kg) が単回経口投与され、恐怖条件付けすくみ行動に対する作用が検討された。その結果、本薬は 3 mg/kg 以上の用量で恐怖条件付けすくみ行動を抑制し、その最大抑制率は、3 mg/kg で 93.7%、6 mg/kg で 64.7%であった（参考 CTD 4.2.1.1.31）。

ラットに本薬 (0.3~30 mg/kg)、ハロペリドール (0.3~10 mg/kg)、クロルプロマジン (3~100 mg/kg)、チアプリド (3~100 mg/kg)、クロザピン (1~30 mg/kg) 又はリスペリドン (0.1~3 mg/kg) が単回経口投与され、フォーゲル型水飲みコンフリクト試験⁴⁾により抗コンフリクト作用が検討された。その結果、本薬は用量依存的に被ショック数を増加させ、10 mg/kg 以上では有意な増加が認められた。また、チアプリド 100 mg/kg 及びクロザピン 30 mg/kg においても被ショック数の有意な増加が認められたが、その他の薬剤では有意な作用は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1.31）。

ラットに本薬 (0.1~6 mg/kg) が単回経口投与され、社会相相互作用⁵⁾に対する作用が検討された。その結果、本薬は用量依存的に社会相相互作用を増加させ、1 及び 3 mg/kg において有意な増加が認められた。なお、本薬は自発運動量には影響を与えなかった（参考 CTD 4.2.1.1.34）。

ラットに本薬 (1~6 mg/kg) が単回経口投与され、電撃プローブ埋め隠し試験⁶⁾に対する作用が検討された。その結果、本薬により電撃プローブ埋め隠し行動時間が用量依存的に減量し、3 mg/kg 以上で有意な減少が認められた。一方で、本薬により非電撃プローブ埋め隠し行動時間に影響は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.1.34）。

3.1.7 その他の *in vivo* 作用

ラットに本薬 (10 mg/kg) が単回経口投与され、前頭皮質及び線条体における DOPAC⁷⁾/ドパミン比及び HVA⁸⁾/ドパミン比に対する作用が検討された。その結果、本薬により DOPAC/ドパミン比及び HVA/ドパミン比はいずれの部位においても有意に増加し、投与 2 時間後に最大値を示した (CTD 4.2.1.1.26)。

3) ラットを先端にえさ入れが付いた 8 本のアームが放射状に伸びた装置の中央に置き、8 本のアームのうち 4 本に入れたえさを取る訓練が 1 日 4 又は 8 回行われた。えさが最初からないアームに進入した (参照記憶エラー) 回数、えさが最初からないか、一度えさを取ったアームに再進入した (作業記憶エラー) 回数及び各アーム進入に要する時間が測定された。

4) ラットを 24 時間絶水した後、コンフリクト試験箱に入れ、電気ショックを与えずに 3 分間のリック数 (給水ノズルの先端を舐めた回数) が 300~400 回の動物をさらに 24 時間絶水した後、再度コンフリクト箱に入れ、リック数 20 回ごとに電気ショックを与える条件下で 3 分間のリック数が 260 回未満の動物が選別され、試験に供された。

5) 個別に飼育され互いに一度も出会ったことのないラット 2 匹を同じ試験箱に入れ、10 分間観察し、能動的な社会相相互作用 (相手に対する臭い嗅ぎ、相手に対する身繕い、相手の下に潜り込んだり上によじ登ったりする行動、追尾行動、尻の臭い嗅ぎ) の累積時間が測定された。また、自発運動量の指標として、床面の区画線を両後肢が横切った回数及び立ち上がり行動の回数が併せて測定された。

6) ラットをプローブが 2 本 (電撃プローブ及び非電撃プローブ) 取り付けられた実験箱に入れ、ラットの鼻又は前肢がプローブに触れ、電撃に曝露した時点から 15 分間の行動が観察された。ラットが電撃及び非電撃プローブを埋没させる行動の時間が測定された。

7) 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (ドパミンの代謝物)

8) homovanillic acid (ドパミンの代謝物)

ラットに本薬（0.3～30 mg/kg）、ハロペリドール（0.1～10 mg/kg）又はクロザピン（10～300 mg/kg）が経口投与され、前頭皮質及び線条体における DOPAC/ドパミン比及び HVA/ドパミン比増加作用に対する用量反応性が検討された。その結果、本薬は用量依存的に DOPAC/ドパミン比及び HVA/ドパミン比を増加させ、1～10 mg/kg では両部位の増加の程度は同様であったが、30 mg/kg では線条体と比較して前頭皮質における増加の程度が大きかった。ハロペリドールも用量依存的に DOPAC/ドパミン比及び HVA/ドパミン比を増加させたが、1～10 mg/kg では前頭皮質と比較して線条体における増加の程度が大きかった。クロザピンも用量依存的に DOPAC/ドパミン比及び HVA/ドパミン比を増加させ、DOPAC/ドパミン比の増加の程度に部位間で差は認められなかったが、HVA/ドパミン比の増加の程度は線条体と比較して前頭皮質で大きかった（CTD 4.2.1.1.26）。

ラットに本薬 10 mg/kg が単回経口投与され、前頭皮質、線条体、海馬、視床、視床下部、中脳、橋/延髄及び小脳におけるモノアミン含量に対する作用が検討された。その結果、本薬は前頭皮質、線条体、海馬、視床及び小脳における DOPAC の量並びに前頭皮質、線条体、海馬、視床、視床下部及び小脳における HVA の量を増加させ、線条体及び視床下部における 5-HIAA⁹⁾の量をわずかに増加させ、線条体、橋/延髄及び小脳におけるセロトニンの量をわずかに減少させたが、ドパミン、ノルアドレナリン及び MHPG¹⁰⁾の量には影響を及ぼさなかった（CTD 4.2.1.1.26）。

ラットに本薬 3 及び 10 mg/kg が単回経口投与され、マイクロダイアリスにより前頭皮質及び線条体における細胞外ドパミン量及びセロトニン量に対する作用が検討された。その結果、前頭皮質では本薬 3 及び 10 mg/kg で、線条体では本薬 10 mg/kg で細胞外ドパミン量が有意に増加した。一方で、本薬はいずれの部位においても細胞外セロトニン量に影響を与えなかった（CTD 4.2.1.1.27）。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 錐体外路系に対する影響

マウス及びラットに本薬又は各種抗精神病薬が単回経口投与され、カタレプシー惹起作用が検討された。その結果、カタレプシー惹起作用の ED₅₀ は、表 9 のとおりであった（参考 CTD 4.2.1.1.31）。

表 9 本薬及び各種抗精神病薬のカタレプシー惹起作用

	ED ₅₀ [95%CI] (mg/kg)	
	マウス	ラット
本薬	> 1000	> 1000
ハロペリドール	2.0 [1.1, 3.5]	12 [6.8, 23]
クロルプロマジン	7.3 [4.3, 13]	25 [9.5, 67]
チアプリド	> 600	> 1000
クロザピン	> 30	> 300
リスペリドン	0.85 [0.44, 1.6]	20 [9.3, 43]

ラットに本薬、リスペリドン又はハロペリドールが単回経口投与され、カタレプシー惹起作用が検討された。その結果、本薬、リスペリドン及びハロペリドールの ED₅₀ 及びその 95%CI は、それぞれ > 1000、15 [6.9, 25] 及び 14 [7.0, 28] mg/kg であった（CTD 4.2.1.2.01）。

マウスに本薬、チアプリド又はリスペリドンが単回経口投与され、ブラジキネジア惹起作用が検討された。その結果、本薬、チアプリド及びリスペリドンの ED₅₀ は、それぞれ > 1000、100 及び 1.1 mg/kg であった（参考 CTD 4.2.1.1.31）。

9) 5-hydroxyindole acetic acid (セロトニンの代謝物)

10) 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (ノルアドレナリンの代謝物)

ラットに本薬、ハロペリドール、クロルプロマジン、チアプリド、クロザピン又はリスペリドンが単回経口投与され、筋固縮作用が検討された。その結果、各薬剤の最小有効用量は、それぞれ> 1000、1、30、> 1000、300 及び 30 mg/kg であった（参考 CTD 4.2.1.1.31）。

ハロペリドール感作マーモセットに本薬（基準量¹¹⁾0.96 mg/kg）、ハロペリドール（同 0.12 mg/kg）、プロムペリドール（同 0.36 mg/kg）、クロルプロマジン（同 2.00 mg/kg）、スルピリド（同 12.00 mg/kg）、チアプリド（同 2.50 mg/kg）、リスペリドン（同 0.12 mg/kg）、クロザピン（同 9.00 mg/kg）、ジアゼパム（0.40 mg/kg）又はトリヘキシフェニジル（同 0.20 mg/kg）が基準量の 0.3、1、3、10 又は 30 倍量単回経口投与され、急性ジストニア惹起作用が検討された。その結果、本薬では基準量の 10 倍以上¹²⁾の用量でジストニア様症状を発現した動物が認められた。また、ハロペリドール、プロムペリドール、リスペリドン及びトリヘキシフェニジルでは基準量以上、クロルプロマジン、チアプリド及びスルピリドでは基準量の 3 倍以上の用量でジストニア様症状を発現した動物が認められたが、クロザピン及びジアゼパムではジストニア様症状は認められなかった（参考 CTD 4.2.1.2.11）。

3.2.2 中枢抑制作用（参考 CTD 4.2.1.2.06）

マウスに本薬又は各種抗精神病薬が単回経口投与され、自発運動量抑制作用、ヘキソバルビタール麻酔増強作用、筋弛緩作用、協調運動抑制作用及び最大電撃けいれん抑制作用が検討された結果、各薬剤の ED₅₀ は表 10 のとおりであった。

表 10 本薬及び各種抗精神病薬の中枢抑制作用

	ED ₅₀ [95%CI] (mg/kg)				
	自発運動量抑制作用	ヘキソバルビタール麻酔増強作用	筋弛緩作用	協調運動抑制作用	最大電撃けいれん抑制作用
本薬	9.9 [5.2, 19]	> 1000	> 1000	250 [150, 430]	> 1000
ハロペリドール	0.73 [0.34, 1.6]	11 [5.8, 20]	33 [26, 43]	2.7 [1.4, 5.2]	99 [58, 170]
クロルプロマジン	5.8 [4.1, 8.2]	11 [6.4, 18]	23 [18, 29]	4.5 [2.4, 8.3]	150 [72, 300]
クロザピン	8.5 [5.1, 14]	8.2 [4.9, 14]	32 [20, 50]	8.7 [4.7, 16]	> 30
リスペリドン	0.15 [0.073, 0.32]	1.5 [0.67, 3.3]	11 [6.8, 19]	1.8 [1.1, 3.0]	> 100

3.2.3 その他の薬力学的作用

本薬の 5-HT₃ 及び 5-HT₄、ノルアドレナリン β₁ 及び β₂、アデノシン A₁ 及び A₂、ベンゾジアゼピン、コレシストキニン CCK_A 及び CCK_B、GABA_A、AMPA、カイニン酸、NMDA、グリシン、ヒスタミン H₁、ムスカリン M₁/M₂、ニコチン、オピオイド並びにシグマ受容体、L 型及び N 型 Ca²⁺チャネルに対する IC₅₀ はいずれも > 1000 nmol/L であった。また、本薬のドパミン、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込みに対する IC₅₀ はいずれも > 3000 nmol/L であった（参考 CTD 4.2.1.1.28）。

モルモット全脳膜分画を用いて、本薬、クロザピン、リスペリドン、クロルプロマジン、フルフェナジン、トリフロペラジン及びハロペリドールのヒスタミン H₁ 受容体に対する結合親和性が検討された。その結果、本薬は結合親和性を示さず (IC₅₀ > 1000 nmol/L)、その他の薬剤の Ki 値は、それぞれ 2.02 ± 0.20、3.46 ± 0.17、4.61 ± 1.4、13.2 ± 2.0、33.2 ± 5.8 及び 330 ± 22 nmol/L であった（CTD 4.2.1.2.09）。

ラット又はハムスター膜分画を用いて、本薬及びクロルプロマジンの L 型 Ca²⁺チャネルベンゾチアゼピン部位及びフェニルアルキルアミン部位、K_A チャネル、K_{ATP} チャネル、K_V チャネル並びに電位依存性 Na⁺チャネルに対する結合親和性が検討された。その結果、本薬の Ki 値又は IC₅₀ は表 11 のとおりであった（CTD 4.2.1.2.10）。

11) 各薬剤が臨床で使用されている又は使用が予定されている用量。本薬については、試験実施当時の臨床予定用量（48 mg/日）を基に基準量が設定された。

12) 臨床最大用量（80 mg/日）と比較すると 6 倍以上となる。

表 11 本薬及びクロルプロマジンの各種イオンチャネルに対する結合親和性

	動物種	由来	Ki 値又は IC ₅₀ (nmol/L)		
			本薬	クロルプロマジン	
L 型 Ca ²⁺ チャネル	ベンゾチアゼピン部位	ラット	大脳皮質	> 1000 ^{b)}	> 1000 ^{b)}
	フェニルアルキルアミン部位	ラット	全脳	641 ± 190	569 ± 110
K ⁺ チャネル	K _A チャネル	ラット	大脳皮質	> 1000 ^{b)}	> 1000 ^{b)}
	K _{ATP} チャネル	ハムスター	膵β細胞	> 1000 ^{b)}	> 1000 ^{b)}
	K _V チャネル	ラット	前脳	> 1000 ^{b)}	> 1000 ^{b)}
電位依存性 Na ⁺ チャネル		ラット	全脳 ^{a)}	398 ± 78	> 1000 ^{b)}

平均値±標準誤差

a) 小脳を除く

b) IC₅₀

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 12 安全性薬理試験成績（一般症状、中枢神経系、心血管系、呼吸系に対する作用）の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 (mg/kg)	投与経路	所見	CTD
一般症状	ラット (SD)	一般症状及び行動観察 (Irwin 多次元観察法)	1, 10, 100	経口	1: 影響なし 10: 探索行動及び自発運動低下、半眼 (24 時間後消失) 100: 探索行動及び自発運動低下、半眼、身づくろい減少、接触に対する反応低下 (24 時間後消失)	4.2.1.3.01
					ウサギ (Kbl:JW)	自発脳波
中枢神経系	ウサギ (Kbl:JW)	脳波覚醒反応	0.1, 1	静脈内	1 mg/kg まで作用なし	参考 4.2.1.3.24
	ラット (Wistar)	脳血流量 (大脳皮質)	0.1, 0.3, 1	静脈内	1 mg/kg まで作用なし	参考 4.2.1.3.03
	マウス (ddY)	電撃誘発けいれん助長	3, 10, 30, 100, 300, 1000	経口	1000 mg/kg まで作用なし	4.2.1.3.05
	イヌ (ビーグル)	アポモルヒネ誘発嘔吐の発現回数、回数	0.1, 0.3, 1, 3	経口	0.3 mg/kg 以上で用量依存的に嘔吐を抑制	4.2.1.3.05
	マウス (ddY)	オキシトレモリン誘発振戦	600, 1000	経口	ED ₅₀ >1000 mg/kg	参考 4.2.1.1.31
	マウス (ddY)	減圧開始から呼吸停止までの時間	3, 10, 30, 60, 100	経口	100 mg/kg まで作用なし	参考 4.2.1.1.31
	マウス (ddY)	KCN 投与から心臓停止までの時間	3, 10, 30, 60, 100	経口	100 mg/kg まで作用なし	参考 4.2.1.1.31
	ラット (SD)	ノルアドレナリン致死	100, 300, 1000	経口	ED ₅₀ >1000 mg/kg	参考 4.2.1.1.31
	マウス (ddY)	眼瞼下垂	100, 300, 700, 1000	経口	ED ₅₀ =約 1000 mg/kg	参考 4.2.1.3.04
	心血管系	ラット (SHR)	血圧 (無麻酔下)	100, 1000	経口	1000 mg/kg まで変化なし
ラット (Wistar)		血圧 (麻酔下)	0.1, 0.3, 1	静脈内	1 mg/kg で血圧低下 (投与 3 分後に最大低下、投与 5 分後未滿に回復)	参考 4.2.1.3.24
モルモット (Hartley)		血圧、心拍数、心電図及び TK (麻酔下)	0.3, 1	静脈内	1 mg/kg で QTc 間隔延長なし 1 mg/kg で心拍数減少 0.3 mg/kg で血圧低下 (一過性)	4.2.1.3.11 4.2.1.3.12
ネコ (domestic shorthair)		血圧、心拍数及び血流量 (麻酔下) 血圧、心拍数及び血流量 (麻酔下及び迷走神経切除)	0.001, 0.01, 0.1	静脈内	10 µg/kg で 2/3 例に血圧低下 (心拍数変化なし)、1/3 例血流量増加 100 µg/kg で血圧低下及び血流量増加 10 µg/kg で血圧低下 100 µg/kg で血圧低下 (心拍数変化なし)	4.2.1.3.14

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 (mg/kg)	投与経路	所見	CTD
	イヌ (ビーグル)	血圧、心拍数、心電図及びTK (無麻酔下)	100、300	経口	300 mg/kg まで血圧及びQRS 間隔変化なし 100、300 mg/kg で心拍数増加 (投与後 8~10 時間で回復) 100、300 mg/kg で PQ 間隔及び RR 間隔短縮 QTc 間隔延長 (QT 間隔変化なし)	4.2.1.3.13
呼吸系	ラット (SD)	呼吸数、1 回換気量及び分時換気量 (無麻酔下)	300、1000	経口	300 mg/kg で呼吸数及び分時換気量高値 1000 mg/kg で呼吸数及び分時換気量変化なし	4.2.1.3.15
	ラット (Wistar)	脳血流量、血圧、PO ₂ 、PCO ₂ 及び pH	0.1、0.3、1	静脈内	1 mg/kg まで PO ₂ 、PCO ₂ 及び pH 変化なし	参考 4.2.1.3.24
	ネコ (domestic shorthair)	呼吸数 (麻酔下) 呼吸数 (麻酔下及び迷走神経切除)	0.001、0.01、0.1	静脈内	1 µg/kg で呼吸数変化なし 10 µg/kg で 1/3 例に呼吸数増加 100 µg/kg で呼吸数変化なし 100 µg/kg まで呼吸数変化なし	4.2.1.3.14

表 13 安全性薬理試験成績 (自律神経系、内分泌系、泌尿器系、消化器系及び平滑筋に対する作用) の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用量 (mg/kg) 又は処置濃度	投与経路	所見	CTD
自律神経系	ネコ (domestic shorthair)	電気刺激による瞬膜収縮反応及びノルアドレナリンによる昇圧反応 (麻酔下)	0.001、0.01、0.1	静脈内	100 µg/kg で 1/3 例に瞬膜収縮反応抑制 昇圧反応変化なし	4.2.1.3.14
		副交感神経 (麻酔下及び迷走神経切除)			100 µg/kg まで影響なし	
内分泌系	ラット (SD)	血中プロラクチン濃度	0.3、1、3、10	経口	用量依存的に血中プロラクチン濃度増加、1 mg/kg が最大値	参考 4.2.1.3.26
	ラット (SD)	血中副腎皮質刺激ホルモン、プロラクチン、成長ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、コルチコステロン、テストステロン、トリヨードチロニン及びチロキシン濃度	1、3、10	経口	1 mg/kg 以上で血中プロラクチン濃度増加 3 mg/kg 以上で血中コルチコステロン濃度増加 10 mg/kg で血中副腎皮質刺激ホルモン濃度増加	4.2.1.3.16
	ラット (SD)	血中プロラクチン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロゲステロン、エストラジオール及びコルチコステロン濃度			10 mg/kg まで下垂体前葉ホルモン、甲状腺ホルモン及び性ホルモンに変化なし	
泌尿器系	ラット (SD)	尿量、尿中電解質排泄	30、100	経口	30 mg/kg で尿量及び尿中電解質排泄変化なし 100 mg/kg で尿量増加、尿中電解質排泄変化なし	4.2.1.3.17
消化器系	マウス (ddY)	小腸内移行率	30、100	経口	100 mg/kg まで影響なし	4.2.1.3.18
	ラット (SD)	胆汁分泌量及び胆汁残渣濃度	30、100	十二指腸内	100 mg/kg まで影響なし	
	ラット (SD)	胃液分泌量、酸度、pH 及び総酸分泌量	10、30、100	十二指腸内	100 mg/kg まで影響なし	
	ラット (SD)	胃及び十二指腸の潰瘍及びびらん	30、100	経口	100 mg/kg まで影響なし	
平滑筋	モルモット摘出回腸	静止張力並びにアセチルコリン、BaCl ₂ 又はヒスタミン誘発収縮反応相対変化率	30、300、3000 ng/mL	-	3000 ng/mL まで静止張力並びにアセチルコリン又は BaCl ₂ 誘発収縮反応影響なし 300 ng/mL までヒスタミン誘発収縮反応影響なし 3000 ng/mL でヒスタミン誘発収縮反応抑制	4.2.1.3.20
	モルモット摘出輸精管	静止張力及びノルアドレナリン収縮反応相対変化率	3、30、300、3000 ng/mL	-	3000 ng/mL まで静止張力影響なし 30 ng/mL 以上でノルアドレナリン収縮抑制	4.2.1.3.19

3.4 薬力学的薬物相互作用試験 (参考 CTD 4.2.1.4.01)

マウスに本薬 (1~10 mg/kg) 並びにハロペリドール 0.1 及び 0.3 mg/kg、ジアゼパム 10 mg/kg、イミプラミン 100 mg/kg、カルバマゼピン 10 mg/kg 又はビペリデン 10 mg/kg が単回経口投与され、APO 誘発よじ登り行動に対する作用が検討された結果、本薬の作用はハロペリドール 0.1 mg/kg 以上の併用により増強されたが、その他薬剤との併用では影響を受けなかった。

ラットに本薬(1~10 mg/kg)及びハロペリドール3 mg/kg、ジアゼパム 10 mg/kg、イミプラミン 100 mg/kg、カルバマゼピン 10 mg/kg 又はビペリデン 10 mg/kg が単回経口投与され、トリプタミン誘発前肢けいれんに対する作用が検討された結果、本薬の作用はいずれの薬剤との併用によっても影響を受けなかった。

ラットにハロペリドール (3~30 mg/kg) 及び本薬 10 mg/kg が単回経口投与され、カタレプシーに対する作用が検討された結果、ハロペリドールの作用は本薬の併用により影響を受けなかった。

ラットにジアゼパム 10 mg/kg 及び本薬 (0.3~30 mg/kg) が単回経口投与され、抗コンフリクト作用が検討された。その結果、ジアゼパムの抗コンフリクト作用は本薬 10 mg/kg の併用により有意に増強された。

ラットにジアゼパム (3~30 mg/kg) 及び本薬 10 mg/kg が単回経口投与され、筋弛緩作用が検討された結果、ジアゼパムの筋弛緩作用は本薬の併用により影響を受けなかった。

ラットにイミプラミン 100 mg/kg 及び本薬 (1~10 mg/kg) が単回経口投与され、強制水泳試験により抗うつ作用が検討された結果、イミプラミンの抗うつ作用は本薬の併用により影響を受けなかった。

マウスにカルバマゼピン (3~30 mg/kg) 及び本薬 10 mg/kg が単回経口投与され、最大電撃けいれんに対する作用が検討された結果、カルバマゼピンの最大電撃けいれん抑制作用は本薬の併用により影響を受けなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 他の抗精神病薬と本薬の薬理学的プロファイルの比較について

機構は、統合失調症及び双極性障害うつの発症機序を踏まえ、本薬の作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、統合失調症で認められる精神症状には複数の神経伝達物質が関与していると考えられており、特にドパミン神経系及びセロトニン神経系のアンバランスが関与するとの説が提唱されていること (Biol Psychiatry 1998; 44: 1099-117)、及び非定型抗精神病薬の抗精神病作用にアドレナリン神経系が関与する可能性も示唆されていること (Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003; 27: 1145-58) を説明した。また申請者は、双極性障害については発症機序が明確にはなっていないものの、ノルアドレナリン神経系及びセロトニン神経系機能の低下が示唆されていること (J Affect Disord 2012; 138: 222-38) を説明した。

その上で申請者は、統合失調症及び双極性障害うつ治療における本薬の詳細な作用機序は現時点で不明であるが、本薬の作用には少なくとも D₂、5-HT_{1A}、5-HT_{2A} 及び 5-HT₇ 受容体が関与していると考えられており、本薬はアドレナリン受容体阻害作用も有していることから、アドレナリン神経系の抑制も本薬の効果に寄与している可能性も考えられることを説明した。

機構は、本薬及び他の抗精神病薬の薬理学的プロファイルを比較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。

- 本薬及び他の非定型抗精神病薬のドパミン受容体、セロトニン受容体及びアドレナリン受容体に対する結合親和性、臨床推奨用量における血漿中薬物濃度及びその比は表 14 のとおりであり、本薬は

D₂、5-HT_{2A}及び5-HT₇受容体に高い親和性を示し、5-HT_{1A}及びα_{2C}受容体にも中等度の親和性を示した。

- 各薬剤の臨床推奨用量における血漿中薬物濃度と、D₂又はD_{2L}受容体に対するK_i値との比について、本薬は58~300倍であり、ブロナンセリン、アリピプラゾールと同様に、K_i値からの乖離を示した一方、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン及びペロスピロンは比較的K_i値に近い値であった。また、臨床推奨用量における非結合型血漿中薬物濃度とD₂又はD_{2L}受容体に対するK_i値との比については、本薬は0.12~0.60倍、ブロナンセリンは0.065倍、アリピプラゾールは5.8倍であり、血漿中薬物濃度の場合に比べ乖離の小さい結果となったことから、K_i値からの乖離を示した要因は血清タンパク結合率の高さが影響している可能性が考えられる。
- D₂受容体は錐体外路症状及び血中プロラクチン濃度上昇との関連性が知られているが、本薬は主な作用点と考えられるD₂、5-HT_{2A}及び5-HT₇受容体に対して同程度の結合親和性を有する一方、鎮静や傾眠等との関連が示唆されるα₁受容体やH₁受容体への結合親和性は低い。

表14 本薬及び他の非定型抗精神病薬のK_i値又はIC₅₀及び臨床推奨用量における血漿中薬物濃度との比

受容体	動物種	由来	本薬	RIS	OLZ	QTP	BNS	PER	ARP
D ₁	ラット	線条体	262	620 ^{a)}	31 ^{b)}	1268 ^{c)}		210 ^{a,b)}	
			0.37	0.055	2.9	0.64		0.022	
D ₂	ラット	線条体	1.68	3.0 ^{a)}	11 ^{b)}	329 ^{b)}		1.4 ^{a,b)}	
			58	10	8.2	2.4		3.4	
D _{2L}	ヒト	CHO-K1細胞	0.329				0.142 ^{a)}		0.34 ^{d)}
			300				22		580
D _{2L}	ヒト	SF9細胞	0.994						
			99						
D ₃	ヒト	CCL1.3細胞	15.7		16 ^{c)}		0.494 ^{a)}		0.8 ^{d)}
			6.2		5.6		6.3		250
D _{4.4}	ヒト	CHO-K1細胞	29.7				150 ^{a)}		44 ^{d)}
			3.3				0.021		4.5
5-HT _{1A}	ラット	海馬	6.75	270 ^{a)}	>1000 ^{a,b)}	717 ^{d)}		2.9 ^{a)}	
			15	0.13		1.1		1.6	
5-HT _{1A}	ヒト	CHO-K1細胞	6.38				804 ^{a)}		1.7 ^{d)}
			15				0.0039		120
5-HT ₂	ラット	大脳皮質	2.03	0.12 ^{a)}	4 ^{b)}	148 ^{b)}		0.61 ^{a,b)}	
			48	280	22	5.4		7.7	
5-HT _{2A}	ヒト	CHO細胞	0.47	0.187	1.43	128	0.812 ^{a)}		2.51
			210	180	63	6.3	3.8		79
5-HT _{2A}	ヒト	CHO-K1細胞	0.357		2.53 ^{a)}				3.4 ^{d)}
			270		36				58
5-HT _{2C}	ブタ	脈絡叢	415					4.65	
			0.24					1.0	
5-HT ₇	ヒト	SF9細胞	0.495	2.72	104 ^{a)}		183 ^{a)}	2.96	39 ^{d)}
			200	12	0.86		0.017	1.6	5.1
5-HT ₇	ヒト	CHO-K1細胞	2.1						
			47						
α ₁	ラット	大脳皮質	47.9	0.81 ^{a)}	19 ^{b)}	94 ^{d)}	26.7 ^{a)}	17 ^{a)}	57 ^{d)}
			2.0	42	4.7	8.6	0.12	0.28	3.5
α ₂	ラット	前頭皮質	66.7	7.3 ^{a)}	230 ^{b)}	271 ^{d)}	530 ^{b)}	410 ^{a)}	
			1.5	4.6	0.39	3.0	0.0058	0.012	
α _{2A}	ヒト	SF9細胞	40.7						
			2.4						
α _{2C}	ヒト	SF9細胞	10.8						
			9.1						
血漿中薬物濃度 (nmol/L)			98.1	33.8 ^{b)}	89.9 ^{c)}	806 ^{c)}	3.1 ^{b)}	4.7 ^{a)}	197.4 ^{c)}
血漿又は血清タンパク結合率 (%)			99.8	90 ^{b)}	93 ^{c)}	83 ^{c)}	99.7 ^{b)}	96-97 ^{a)}	99 ^{b)}

上段: K_i値又はIC₅₀ (nmol/L)、下段: 臨床用量における血漿中薬物濃度との比

RIS: リスペリドン、OLZ: オランザピン、QTP: クエチアピン、BNS: ブロナンセリン、PER: ペロスピロン、ARP: アリピプラゾール

*: 試験条件 (放射性リガンド又は由来細胞) が本薬と異なる

a) Mol Pharmacol 1992; 41: 494-508、b) Neuropsychopharmacology 1996; 14: 87-96、c) ジブレキサ錠 2.5 mg 他医薬品インタビューフォーム 第22版、2018、d) J Pharmacol Exp Ther 1996; 276: 720-7、e) セロケル 25 mg 錠他医薬品インタビューフォーム 第28版、2019、

f) Psychopharmacology (Berl) 1993; 112: 285-92、g) 臨床精神薬理 2007; 10: 1263-72、h) Pharmacol Biochem Behav 1997; 57: 889-95、

i) Jpn J Pharmacol 1990; 54: 478-81、j) 臨床精神医学 2005; 34: 461-8、k) リスパダール錠 1 mg 他医薬品インタビューフォーム 第18版、

2018、l) ロナセン錠 2 mg 他医薬品インタビューフォーム 第14版、2019、m) ルーラン錠 4 mg 他医薬品インタビューフォーム 第20版、

2018、n) 基礎と臨床 1997; 31: 2181-206、o) エビリファイ錠 3 mg 他医薬品インタビューフォーム 第23版、2019

機構は、本薬の作用機序について、現在得られている試験成績及び科学的知見に基づき、考察されていると考える。なお機構は、臨床における本剤の有効性並びに本薬及び他の抗精神病薬の受容体親和性の差異が安全性に与える影響及び添付文書における注意喚起内容については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える。

3.R.2 本薬の安全性について

機構は、本薬の安全性薬理試験において認められた各所見について臨床上問題となる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の安全性薬理試験において認められた各所見について、臨床曝露量¹³⁾と比較したときの安全域は表 15 のとおりであったことを説明した。その上で申請者は、安全域が 10 倍未満であった所見のうち、探索行動及び自発運動の減少、半眼、自発脳波の徐波化、血中プロラクチン値の上昇、血中 ACTH 濃度の上昇及び血中コルチコステロン濃度の上昇は、D₂ 受容体拮抗作用が関与している可能性が考えられることを説明した。また申請者は、血圧低下及び血流量増加は α_{2c} 受容体拮抗作用によるものと考えられること、尿量の増加は中枢性 α₁ 受容体拮抗作用によるものと考えられることを説明した。なお申請者は、APO 誘発嘔吐の抑制については、D₂ 受容体拮抗作用に基づく本薬の制吐作用を検討したものであり、ヒトにおける有害事象を示唆するものではないことを説明した。

表 15 安全性薬理試験で認められた各所見の安全域

	動物種又は由来細胞	認められた所見	発現用量又は濃度	曝露量 (C _{max} /AUC)	安全域 (C _{max} /AUC)
一般症状・行動	ラット	探索行動及び自発運動の減少、半眼	10 mg/kg, p.o	72.23/284.2 ^{a)}	0.91/0.58
脳波	ウサギ	自発脳波の徐波化	1 mg/kg, i.v.	-/-	NA/NA
抗ノルアドレナリン作用	マウス	眼瞼下垂	約 1000 mg/kg, p.o. (ED ₅₀)	> 812/> 5912 ^{b)}	> 10.3/> 12.1
hERG 電流	HEK293 細胞	hERG 電流阻害作用	108 nmol/L (IC ₅₀)	57/-	356 ^{d)} /NA
摘出大動脈標本	ラット	ノルアドレナリン収縮の抑制	300 ng/mL	300/-	1875 ^{d)} /NA
血圧	麻酔下ラット	血圧低下	1 mg/kg, i.v.	424/248 ^{c)}	5.4/0.5
血圧、心拍数及び心電図	麻酔下モルモット	血圧低下	0.3 mg/kg, i.v.	282 ^{d)} /-	3.6/NA
血圧、心拍数及び血流量	麻酔下ネコ	血圧低下、血流量増加	10 µg/kg, i.v.	-/-	NA/NA
血圧及び心拍数	麻酔下ネコ (迷走神経遮断)	血圧低下	10 µg/kg, i.v.	-/-	NA/NA
テレメトリー試験	イヌ	心拍数増加	100 mg/kg, p.o.	1903/17000	24/35
交感神経系	麻酔下ネコ	交感神経抑制作用 (電気刺激による瞬膜収縮反応の抑制)	100 µg/kg, i.v.	-/-	NA/NA
プロラクチン濃度	ラット	血中プロラクチン値の上昇	1 mg/kg, p.o.	4.87/12.7 ^{a)}	0.06/0.03
ACTH 濃度	ラット	血中 ACTH 濃度の上昇	10 mg/kg, p.o.	72.23/284.2 ^{a)}	0.91/0.58
コルチコステロン濃度	ラット	血中コルチコステロン濃度の上昇	3 mg/kg, p.o.	14.61/38.1 ^{a)}	0.18/0.08
尿量及び電解質排泄	生理食塩液負荷ラット	尿量の増加	100 mg/kg, p.o.	485.48/3280.2 ^{a)}	6.1/6.7
摘出回腸標本	モルモット	ヒスタミン収縮の抑制	3000 ng/mL	3000/-	18750 ^{d)} /NA
輸精管標本	モルモット	ノルアドレナリン収縮の抑制	82 ng/mL (IC ₅₀)	82/-	513 ^{d)} /NA

C_{max}: ng/mL, AUC: ng h/mL, -: 不明, NA: 算出不可, p.o.: 経口投与, i.v.: 静脈内投与

a) CTD 4.2.2.2.02 より算出, b) CTD 4.2.2.2.01 より算出, c) CTD 4.2.3.2.07 より > 500 mg/kg とし算出,

d) ヒトタンパク結合率により補正した非結合型の C_{max} (0.16 ng/mL) より算出,

e) CTD 4.2.2.2.01 より投与 5 分後の濃度を C_{max} とし算出, f) CTD 4.2.1.3.12 より投与 2 分後の濃度を C_{max} とし算出

13) 日本人統合失調症患者を対象とした薬物動態試験 (CTD 5.3.3.2.01: PK-J017 試験) において、本薬 20~80 mg/日を漸増漸減法により、同一用量を 6 日間以上反復経口投与した際の 80 mg/日投与時の薬物動態パラメータ (C_{max}: 79.39 ng/mL, AUC_{0-24h}: 487.39 ng·h/mL) を用いた。

さらに申請者は、日本人を含む臨床試験¹⁴⁾における安全域が 10 倍未満であった各所見に関連する有害事象¹⁵⁾の発現状況は表 16 のとおりであり、統合失調症では鎮静及び睡眠関連の有害事象の発現割合に用量依存性が認められたこと、統合失調症のその他の有害事象及び双極性障害での全ての有害事象については、プラセボ群と本剤各用量群で大きな差異は認められなかったことを説明した。また、中枢神経系に対する作用については、添付文書において適切に注意喚起する予定であることを説明した。

表 16 日本人を含む短期及び長期試験における各有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	統合失調症					双極性障害のうつ症状			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20~60 mg 群	本剤 80~120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
鎮静関連の有害事象	5 (1.0)	9 (12.9)	36 (6.0)	26 (7.5)	68 (8.0)	7 (4.1)	8 (4.3)	12 (7.1)	200 (13.7)
睡眠関連の有害事象	6 (1.2)	8 (11.4)	35 (5.9)	24 (6.9)	63 (7.4)	8 (4.7)	8 (4.3)	11 (6.5)	137 (9.4)
血中プロラクチン値増加関連の有害事象	0	8 (11.4)	10 (1.7)	10 (2.9)	92 (10.8)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	49 (3.4)
副腎関連の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血圧・心拍数関連の有害事象	1 (0.2)	0	3 (0.5)	3 (0.9)	11 (1.3)	0	1 (0.3)	0	17 (1.2)
腎臓関連の有害事象	7 (1.4)	1 (1.4)	7 (1.2)	12 (3.5)	43 (5.0)	0	3 (1.6)	3 (1.8)	41 (2.8)

発現例数 (発現割合 (%))、RIS: リスベリドン

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

機構は、申請者の説明に問題はないと考えるが、他の事象も含め、ヒトにおける安全性について、7.R.3 項において引き続き検討したいと考える。

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

本薬の薬物動態試験として、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄の試験成績が提出された。

血漿又は血清中の未変化体及び代謝物濃度は、HPLC/タンデム質量分析法又は HPLC/蛍光吸収法を用いて測定された (定量下限: 0.936~2 ng/mL)。¹⁴C 標識体 (イソチアゾリル標識体及びカルボニル標識

14) 統合失調症患者対象短期試験: CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験、CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験、統合失調症患者対象長期試験: CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験、CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験、双極性障害患者対象短期試験: CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験、双極性障害患者対象長期試験: CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験

15) 探索行動及び自発運動の減少、半眼: 鎮静関連の有害事象 (MedDRA PT で鎮静、傾眠、過眠症、疲労、意識レベルの低下、昏迷又は昏睡に該当する事象)

自発脳波の徐波化: 睡眠関連の有害事象 (MedDRA HLT で「睡眠異常」又は「睡眠障害 NEC」、MedDRA PT で過眠症、ピクウィック症候群、睡眠時無呼吸症候群、傾眠、新生児傾眠、昏迷及び上気道抵抗症候群に該当する事象)

血中プロラクチン値の上昇: 血中プロラクチン値増加関連の有害事象 (MedDRA PT で血中プロラクチン増加、血中プロラクチン異常、乳汁漏出症、無月経、女性化乳房、勃起不全、乳汁漏出無月経症候群、高プロラクチン血症、希発月経、無オルガズム症、女性性機能不全、リビドー減退、性欲障害、リビドー消失、男性性機能不全、オルガズム異常、オルガズム感減少、性機能不全、乳房分泌、乳房痛、プロラクチン産生性下垂体腫瘍、プロラクチン産生腫瘍、血中プロラクチン、乳房圧痛、乳房腫大、不規則月経、不正子宮出血又は射精障害に該当する事象)

血中 ACTH 及びコルチコステロン濃度の上昇: 副腎関連の有害事象 (MedDRA HLGT で「副腎障害」、HLT で「副腎實質検査」、副腎皮質検査」又は「副腎病理組織学的検査」に該当する事象)

血圧低下及び心拍数減少: 血圧・心拍数関連の有害事象 (MedDRA HLT で「血管検査 NEC (血圧測定を含む)」、「低血圧性障害」又は「心拍数及び脈拍検査」に該当する事象)

尿量の増加: 腎臓関連の有害事象 (MedDRA SOC で「腎および尿路障害」又は HLGT で「腎尿路系検査および尿検査」に該当する事象)

体)を用いた試験における生体試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定された(定量下限: ブランク試料における測定値の2倍)。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験

4.1.1.1 ラット単回投与試験

雄性ラット(4例/群)に絶食下で本薬0.5 mg/kgを単回静脈内又は2、10若しくは50 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表17のとおりであり、 $AUC_{0-\infty}$ が投与量比を下回って増加した。また、静脈内投与時に対する経口投与時のバイオアベイラビリティは、それぞれ6.8、6.7及び3.7%であった(参考CTD 4.2.2.2.01)。

表17 雄性ラット(絶食下)に本薬を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
静脈内	0.5	4			2.4 ± 0.1	129.06 ± 21.18
経口	2	4	14.2 ± 4.6	1.0 [0.5, 2.0]	1.7 ± 0.8	35.3 ± 10.8
	10	4	76.4 ± 29.5	0.69 [0.25, 1.0]	3.4 ± 1.0	176 ± 34
	50	4	240 ± 99	0.63 [0.25, 1.0]	7.3 ± 2.8	515 ± 238

平均値±標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

雄性ラット(3例/時点/群)に非絶食下で本薬1 mg/kgを単回静脈内又は1、10若しくは100 mg/kgを単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表18のとおりであり、 $AUC_{0-\infty}$ は投与量比にほぼ比例して増加した。また、静脈内投与時に対する経口投与時のバイオアベイラビリティは、それぞれ4.9、11.5及び12.0%であった(CTD 4.2.2.2.02)。

雌性ラット(5例/時点/群)にインソチアゾリル¹⁴C標識体(本薬)10 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表18のとおりであった(CTD 4.2.2.2.03)。

表18 雌雄ラット(非絶食下)に本薬又は¹⁴C標識体を単回投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	雄(本薬投与) ^{a)}				雌(インソチアゾリル ¹⁴ C標識体(本薬)投与) ^{b)}			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
静脈内	1.0			2.9	298.1				
経口	1	4.87 ± 2.21	0.5	1.4	12.7				
	10	72.23 ± 28.93	0.5	2.6	284.2	171.8 ± 125.4	0.5	5.0	653.0
	100	485.48 ± 194.68	1	7.4	3280.2				

平均値又は平均値±標準偏差

a) 評価例数: 3例/時点/群、b) 評価例数: 5例/時点/群

4.1.1.2 イヌ単回投与試験

雄性イヌ(3例/群)に絶食下で本薬0.5 mg/kgを単回静脈内又は2、10若しくは50 mg/kgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表19のとおりであり、 $AUC_{0-\infty}$ の増加は投与量比より低く吸収の飽和が示唆された。また、静脈内投与時に対する経口投与時のバイオアベイラビリティは、それぞれ12、4.2及び1.9%であった(参考CTD 4.2.2.2.01)。

表19 雄性イヌ(絶食下)に本薬を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
静脈内	0.5	3			27 ± 3.0	525 ± 159
経口	2	3	68.8 ± 18.3	0.5 [0.5, 1]	27 ± 20	254 ± 122
	10	3	148 ± 81	0.5 [0.5, 0.5]	11 ± 2.8	438 ± 73
	50	3	132 ± 14	0.5 [0.25, 1.0]	6.7 ± 2.0	993 ± 515

平均値±標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

4.1.1.3 サル単回投与試験

雌性サル（2例/群）に絶食下で本薬 0.5 mg/kg を単回静脈内又は2若しくは 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであり、静脈内投与時に対する本薬 10 mg/kg 経口投与時のバイオアベイラビリティは 0.80%であった（参考 CTD 4.2.2.2.01）。

表 20 雌性サル（絶食下）に本薬を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
静脈内	0.5	2	—	—	1.6, 1.7	234, 304
経口	2	2	BLQ	—	—	—
	10	2	7.83, 15.8	2.0, 4.0	0.4, 2.9	40.2, 46.3

個別値、BLQ: 測定限界未満、—: 算出不能

雄性サル（3例/群）に絶食下でインチアゾリル¹⁴C 標識体（本薬）1 mg/kg を単回静脈内又は絶食下及び非絶食下で 20 mg/kg を単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。非絶食時の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は絶食時のそれぞれ 3.1 倍及び 3.3 倍であり、食後投与により吸収が増加した。絶食時及び非絶食時の BA はそれぞれ 0.35 及び 1.16%であった（CTD 4.2.2.2.04）。

表 21 雄性サルにインチアゾリル¹⁴C 標識体（本薬）を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	投与量 (mg/kg)	投与条件	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
静脈内	1	絶食	3	—	—	20.0 ± 0.9	689.0 ± 114.8
経口	20	絶食	3	8.2 ± 3.9	6.0 [4, 6]	11.5 ± 13.4	37.8 ± 9.8
		非絶食	3	25.6 ± 8.6	4.0 [4, 4]	4.4 ± 3.5	123.6 ± 37.9

平均値 ± 標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

4.1.2 反復投与試験

雄性ラット（5例/時点/群）にインチアゾリル¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg/日を 1日1回 14日間反復経口投与したとき、投与 1日目及び 14日目における血清中総放射能の薬物動態パラメータは表 22 のとおりであった。投与 14日目における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、初回投与後と比較して、それぞれ約 1.5 及び 2 倍であった（CTD 4.2.2.2.05）。

表 22 雄性ラットにインチアゾリル¹⁴C 標識体（本薬）が反復経口投与されたときの血清中総放射能の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (µg eq/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (µg eq·h/mL)
投与 1日目	5	0.459 ± 0.0903	2 [1, 2]	9.6	3.38 ± 0.574
投与 14日目	5	0.679 ± 0.6616	1 [0.5, 6]	14.8	7.19 ± 2.830

平均値 ± 標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

4.2 分布

4.2.1 組織内分布

雄性ラット（5例/時点/群）にインチアゾリル¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与 2 時間後に最高値を示し、消化管以外では、肝臓、副腎、腸間膜リンパ節及び腎臓の濃度は血清中濃度の 7~18 倍と高かった。組織中放射能濃度は、投与 168 時間後までにほとんどの組織において最高濃度の 1/10 以下に低下したが、副腎、脾臓、腸間膜リンパ節、甲状腺及び精巣では比較的高い放射能が残存した。また、雄性ラット（5例/時点/群）にカルボニル¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を非絶食下で単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与 2 時間後に最高値を示し、消化管以外では肝臓、副腎、腸間膜リンパ節及び腎臓の濃度が高く、インチアゾリル¹⁴C 標識体（本薬）投与時と分布傾向は類似していた（CTD 4.2.2.3.01）。

雄性ラット（5例/時点/群）にイソチアゾリル¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgが非絶食下で14日間反復経口投与されたとき、組織中放射能濃度は投与2時間後に最高値を示し、消化管以外では肝臓及び副腎の濃度が血清中濃度と比較してそれぞれ33倍及び28倍高く、単回投与時と分布傾向は同様であった（CTD 4.2.2.2.05）。

雄性有色ラット（1例/時点/群）に、イソチアゾリル又はカルボニル¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、投与2時間後の眼球中濃度は血清中濃度と比較してそれぞれ8倍及び12倍高かった。眼球では投与3カ月後、有色皮膚では投与1カ月後においても放射能が認められ、本薬放射性成分はメラニン含有組織に高い親和性を示すことが示唆された（CTD 4.2.2.3.01）。

雄性有色ラット（1例/時点/群）に、イソチアゾリル¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを非絶食下で14日間反復経口投与したとき、投与2時間後の眼球中濃度は血清中濃度の44倍高かった。眼球及び有色皮膚ともに投与3カ月後においても放射能が認められ、本薬放射性成分はメラニン含有組織に高い親和性を示すことが示唆された（CTD 4.2.2.2.05）。

雄性サル（1例/時点/群）に、イソチアゾリル又はカルボニル¹⁴C標識体（本薬）20 mg/kgを非絶食下で単回経口投与したとき、組織中濃度は投与4又は24時間後に最高値を示し、消化管及び膀胱以外では、網膜、腎臓、肝臓及びリンパ節で血清中濃度の3～20倍と高かった。組織中濃度は、投与168時間後にかけて減少したが、網膜中には投与168時間後においても高濃度の放射能が認められた（CTD 4.2.2.2.04）。

4.2.2 タンパク結合及び血球中への移行

マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサルの血清に本薬（100～1000 ng/mL）を添加したとき、平衡透析法における本薬のタンパク結合率は、いずれの動物種においても99%以上であった（CTD 4.2.2.3.02）。

イヌ血清に活性代謝物であるID-14283及びID-14326（100～1000 ng/mL）を添加したとき、平衡透析法における各代謝物のタンパク結合率は、いずれも99%以上であった（CTD 4.2.2.3.03）。

マウス、ラット、モルモット、イヌ及びサルの血液に本薬1000 ng/mLを添加したとき、本薬の血球移行率は、それぞれ11.4、15.3、24.1、15.5及び21.1%であった（CTD 4.2.2.3.02）。

4.2.3 胎盤通過性

妊娠12又は20日目の雌性ラットに、イソチアゾリル¹⁴C標識体（本薬）10 mg/kgを単回経口投与したとき、妊娠12日目のラットでは、投与2、6及び24時間後の胎児中放射能濃度は母動物の血清中放射能濃度と同程度であり、本薬は胎盤通過性を有することが示唆された。また、妊娠20日目のラットでは、胎児組織中の放射能は母動物と比べて低かった（CTD 4.2.2.2.03）。添付文書においては、妊娠又は妊娠している可能性がある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨が規定されている。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝

雄性マウス、雄性ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ及び雄性サルの肝ミクロソーム及び凍結肝細胞にイソチアゾリル又はカルボニル¹⁴C標識体（本薬）を添加したとき、主な代謝物としてID-14283、ID-14324、ID-20221、ID-20222、M21、ID-11614及びID-20219が検出された（参考CTD 4.2.2.4.01、参考CTD 4.2.2.4.14）。

4.3.2 *In vivo* 代謝

雄性マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ、雌雄イヌ及び雄性サルにイソチアゾリル又はカルボニル¹⁴C標

識（本薬）10～50 mg/kg を単回経口投与したときの血清又は血漿、尿、糞及び胆汁中に認められた主な代謝物から、主要な代謝経路は、ノルボルナン骨格の水酸化、シクロヘキサン環の水酸化、シクロヘキシルメチル-ピペラジン間の C-N 結合の開裂、イソチアゾリル環の S-酸化、並びに N-S 結合の開裂及びそれに続く S-メチル化であると考えられた（CTD 4.2.2.4.02、CTD 4.2.2.4.03、参考 CTD 4.2.2.4.04、CTD 4.2.2.4.05～08、参考 CTD 4.2.2.4.14～16）。

雄性ラットに本薬 10 mg/kg を単回又は 10 若しくは 100 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。その結果、相対肝重量、アミノピリン脱メチル化酵素活性、アニリン水酸化酵素活性及び UDP グルクロン酸転移酵素活性に変動は認められなかった（CTD 4.2.2.4.11）。

4.4 排泄

4.4.1 尿中及び糞中排泄

雄性マウス（4 例/群）にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 12.0%及び 80.6%が排泄された（CTD 4.2.2.4.02）。

雄性ラット（4 例/群）にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）又はカルボニル ¹⁴C 標識体（本薬）50 mg/kg を単回経口投与したとき、無処置の雄性ラットでは投与 168 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ 13.7 及び 12.6%が、糞中にそれぞれ 78.8 及び 83.3%が排泄された。また、胆汁導出した雄性ラットでは、投与 48 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ 15.0 及び 10.4%が、糞中にそれぞれ 41.7 及び 42.9%が、胆汁中にそれぞれ 32.6 及び 25.0%が排泄された（CTD 4.2.2.4.05）。

雌性ラット（5 例/群）にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 7.52 及び 87.06%が排泄された（CTD 4.2.2.2.03）。

雄性ラット（5 例/群）にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）10 mg/kg を 14 日間反復経口投与したとき、最終投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 18.1 及び 78.0%が排出された（CTD 4.2.2.2.05）。

胆汁導出した雄性ラットにイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）14 mg/kg 単回経口投与後 24 時間採取した胆汁を、別の胆汁導出した雄性ラット（3 例/群）の十二指腸内に投与したとき、十二指腸投与 48 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に総投与放射能のそれぞれ 4.10、89.46 及び 7.93%が排泄され、胆汁排泄された放射能のうち約 12%が腸肝循環により消化管より再吸収されると考えられた（CTD 4.2.2.5.01）。

雌性ウサギ（3 例/群）にイソチアゾリル又はカルボニル ¹⁴C 標識体（本薬）50 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ 9.72 及び 10.3%が、糞中にそれぞれ 78.9 及び 80.4%が排出された（CTD 4.2.2.4.06）。

雄性イヌ（3 例/群）にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）50 mg/kg を単回経口投与したとき、無処置のイヌでは、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 10.5 及び 82.7%が排出された。また、胆汁導出イヌでは、投与 48 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に総投与放射能のそれぞれ 9.48、69.0 及び 12.3%が排出された（CTD 4.2.2.4.07）。

非絶食下の無処置の雄性サル（3 例/群）にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までに尿中及び糞中に総投与放射能のそれぞれ 11.4～15.5%及び 70.4～80.7%が排出された。一方、非絶食下の胆汁導出を施した雄性サル（3 例/群）にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体（本薬）20 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 96 時間後までに尿中、糞中及び胆汁中に総投与放射能のそれぞれ 10.8、57.9 及び 23.8%が排出された。また、絶食下の無処置の雄性サル（3 例/群）にイソ

チアゾリル又はカルボニル¹⁴C標識体(本薬) 20 mg/kgを単回経口投与したとき、投与168時間後までに尿中に総投与放射能のそれぞれ5.79及び3.73%が、糞中に総投与放射能のそれぞれ89.72%及び88.48%が排泄された(CTD 4.2.2.2.04、CTD 4.2.2.4.08)。

4.4.2 乳汁排泄

授乳期のラット(5例/群)に、イソチアゾリル¹⁴C標識体(本薬) 10 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与2時間後に最高値を示し、C_{max}における乳汁中放射能濃度/血漿中放射能濃度の比は9.5であり、本薬は乳汁中に移行することが示唆された(CTD 4.2.2.2.03)。添付文書においては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨が規定されている。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 本薬の薬物動態に及ぼす性差の影響について

機構は、本薬は雄性ラットと比較して雌性ラットで曝露量が高くなる傾向が認められたこと(表18)を踏まえ、その差異が生じる機序を説明した上で、ヒトに本剤を投与した際にも性差が認められる可能性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラットにおいて本薬の曝露量に雌雄差が認められたことについて、ラットでは性特異的に発現するCYP分子種(雄:CYP2C11、2C13、3A2、3A18等、雌:CYP2C7、2C12、3A9等)の存在が報告されていること(Toxicol Lett 1992; 64-65: 661-7、Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006; 2: 875-94)から、非臨床試験で認められた性差は、本薬の代謝に関与する薬物代謝酵素の雌雄間での差異によるものと考えられることを説明した。また申請者は、ラットにおける本薬の代謝酵素は特定されていないものの、CYP3AやCYP2C等の性差のあるCYP分子種によって代謝される可能性が高いと考えられることを説明した。一方で申請者は、ヒトにおいては主にCYP3A4で代謝されることを確認しており、ヒトでの代謝に主に寄与するCYP3A4の酵素活性又は発現量に関しては、男女で同程度又はやや女性のほうが高いことが知られていること(Clin Pharmacol Ther 1992; 48: 365-74)を説明した。その上で申請者は、外国人高齢男女に本剤20 mgを食後に単回投与した試験(CTD 5.3.3.3.04)では、AUC_{0-∞}の男女比は約1.7倍であったが、高齢女性被験者の例数が2例と少なかったことによる偶発的なものと考えられること、外国人非高齢男女に本剤20 mgを食後に単回投与しジルチアゼムとの薬物動態学的相互作用を検討した試験(CTD 5.3.3.4.10)の本剤単独投与時のデータでは、AUC_{0-∞}の男女比は約0.9倍であったことを説明した。さらに申請者は、日本人を含む臨床試験における薬物動態データ(1353例、11735時点)に基づいて実施されたPPK解析において構築されたモデル(CTD 5.3.3.5.06: M1050041解析)を用いて、本薬のヒトにおける曝露の性差について検討したところ、曝露量の男女比は約1.2倍であり、投与量調節を要するような、臨床的に意義のある差は認められなかったことを説明した。

機構は、以上について了承し、ラットにおいて曝露量に性差が認められた要因は必ずしも明らかになったとは言えないものの、臨床試験成績及びPPK解析結果を踏まえると、ヒトにおける本剤の曝露量の性差が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

4.R.2 本薬の組織蓄積性及びヒトにおける安全性について

機構は、分布試験において本薬の蓄積性が高かった組織における本薬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、ラット及びサルを用いた分布試験(CTD 4.2.2.2.04、4.2.2.2.05、4.2.2.3.01)において本薬の

蓄積性が高かった組織として、肝臓、腎臓、色素含有組織（眼及び皮膚）並びに副腎及び腸間膜リンパ節が挙げられることを説明した上で、これらの組織における安全性について、以下のとおり説明した。

4.R.2.1 肝臓における本薬の安全性について

申請者は、ラット、イヌ及びサルを用いた毒性試験（CTD 4.2.3.1.02、4.2.3.2.01、4.2.3.2.03、4.2.3.2.06、4.2.3.2.11、4.2.3.2.13）では、血液生化学的検査において、血清中逸脱酵素及び脂質の高値が散見されたが、関連する病理組織学的変化は認められなかったこと、血清中タンパクの変化も認められ、本薬投与に関連した変化と考えられたが、変化に一貫性がないことから、その毒性学的意義は不明であることを説明した。その上で申請者は、以下の点を踏まえ、肝臓への蓄積が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

- 日本人を含む統合失調症患者対象の臨床試験¹⁶⁾における肝臓関連の有害事象¹⁷⁾の発現割合は短期試験において、プラセボ群で 1.9% (10/518 例)、本剤 20 mg/日群で 5.7% (4/70 例)、本剤 40 mg/日群で 0.8% (5/596 例) 及び本剤 80 mg/日群で 2.3% (8/346 例) 並びに長期試験（併合）において 5.2% (44/853 例) であった。また、双極性障害患者について、肝臓関連の有害事象¹⁷⁾の発現状況は双極性障害患者対象第Ⅲ相試験（BP-P3-J001 試験）におけるプラセボ群で 1.2% (2/172 例)、本剤 20～60 mg/日群で 2.2% (4/184 例) 及び本剤 80～120 mg/日群で 3.6% (6/169 例) 並びに長期試験（併合）において 2.6% (38/1457 例) であった。
- 重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象のうち因果関係が否定されなかった事象の多くは回復し、治験終了時に未回復であった事象は全て軽度又は中等度であったことを説明した。
- 以上より申請者は、有害事象の発現割合も低く、用量依存的に発現割合が増加する傾向も認められていないこと、因果関係が否定されていない重篤な事象及び投与中止に至った事象も多くが回復し、未回復であった事象も軽度又は中等度であったことから、本薬の肝臓における蓄積が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

4.R.2.2 腎臓における本薬の安全性について

申請者は、マウス、ラット又はイヌを用いた毒性試験（CTD 4.2.3.2.01、4.2.3.2.03、4.2.3.2.06、4.2.3.2.13、4.2.3.2.14）において、尿素窒素及びクレアチニンの高値、尿量、ナトリウムの尿中排泄量等の尿検査項目の変動等が認められたが、これらの変動に関連する腎臓の病理組織学的変化は認められなかったことを説明した。その上で申請者は、以下の点を踏まえ、腎臓への蓄積が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

- 日本人を含む統合失調症患者対象の臨床試験¹⁶⁾における腎臓関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合は、短期試験（併合）において、プラセボ群で 1.4% (7/518 例)、本剤 20 mg/日群で 1.4% (1/70 例)、本剤 40 mg/日群で 1.2% (7/596 例) 及び本剤 80 mg/日群で 3.5% (12/346 例) 並びに長期試験において 5.0% (43/853 例) であった。また、双極性障害患者について、腎臓関連の有害事象¹⁸⁾の発現割合は双極性障害患者対象第Ⅲ相試験（BP-P3-J001 試験）におけるプラセボ群で 0% (0/172 例)、本剤 20～60 mg/日群で 1.6% (3/184 例) 及び本剤 80～120 mg/日群で 1.8% (3/169 例) 並びに長期試験（併合）で 2.8% (41/1457 例) であった。
- いずれも発現割合は低く、日本人を含む短期試験において重篤な有害事象及び投与中止に至った有

16) 短期試験：CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験、CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験、長期試験：CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験、CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験

17) MedDRA SMQ で「肝障害」（広域）に含まれる事象

18) MedDRA SOC で「腎および尿路障害」又は HLGT で「腎尿路系検査および尿検査」に含まれる事象

害事象は認められなかったこと及び長期試験において因果関係が否定されていない重篤な事象は尿中ブドウ糖陽性1例のみであり、投与が継続され回復した。

- 以上から、申請者は本薬の腎臓における蓄積が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

4.R.2.3 色素含有組織（眼及び皮膚）における本薬の安全性について

申請者は、有色動物を用いた毒性試験（CTD 4.2.3.2.13、4.2.3.2.06、4.2.3.2.12、4.2.3.2.04、4.2.3.2.05）における病理組織学的検査では、いずれも眼及び皮膚に本剤投与に関連した変化は認められなかったこと、一部の試験では眼科学的検査及び網膜電図検査が実施されたが、いずれの検査においても本剤投与に関連した変化は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の色素含有組織（眼及び皮膚）における蓄積が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。

4.R.2.4 副腎及び腸間膜リンパ節における本薬の安全性について

申請者は、ラットを用いた26週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.03）において、副腎皮質球状帯の肥厚の頻度及び程度の増加が認められたが、本剤のドパミン D₂ 受容体遮断作用により血中プロラクチン濃度が上昇し現れたものであり、ラットにおいて感受性の高いものであることから、ヒトへの外挿性は低いと推察されることを説明した。また申請者は、イヌを用いた39週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.06）において、腸間膜リンパ節に泡沫細胞浸潤が認められたが、炎症、壊死等の明らかな毒性を示唆する所見を伴っていなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えることを説明した。その上で申請者は、日本人を対象とした臨床試験¹⁹⁾においては、副腎及び腸間膜リンパ節関連の有害事象¹⁹⁾は認められなかったことを説明した。以上より申請者は、本薬の副腎及び腸間膜リンパ節関連における蓄積が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以上の4.R.2.1～4.R.2.4の申請者の説明を了承した。

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、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の試験（抗原性試験、光毒性試験、心毒性に関する試験及び依存性試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬としての量で記載されており、*in vivo* 試験では溶媒として0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表23）。本薬の経口投与時の概略の致死量は、ラット及びサルで2000 mg/kg 超と判断されている。

19) MedDRA HLG Tで「副腎障害」、HLTで「副腎髓質検査」、「副腎皮質検査」、「副腎病理組織学的検査」又は「リンパ系障害 NEC」に含まれる事象

表 23 単回経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0, 1000, 2000	≥1000: 自発運動の減少、眼瞼下垂、体重及び体重増加量の低値、 2000: 失調性歩行、子宮角の結節 ^{a)}	>2000	4.2.3.1.01
雌雄カニクイザル	経口	0, 10, 50, 250, 1000, 2000	10: 自発運動の減少、動作の緩慢 ≥50: 姿勢異常、錐体外路症状 (振戦等) ≥250: 閉眼、摂餌量の減少 2000: 縮瞳、嘔吐、ALTの高値、肝臓の散在性褐色斑、肝細胞萎縮	>2000	4.2.3.1.02

a) 雌ラット (SD、20 例/群) に本薬 2000 mg/kg を単回経口投与し再評価した結果、子宮角の結節は認められなかったことから、本薬投与に関連しない偶発的な変化であると申請者は判断している。

5.2 反復投与毒性試験

マウス (13 週)、ラット (13 及び 26 週)、イヌ (39 週)、サル (13 及び 52 週) を用いた反復投与毒性試験が実施された (表 24)。主な毒性として、自発運動の減少・振戦等の等の中枢神経症状 (マウス、ラット、イヌ、サル)、QT 間隔の延長及び心室性期外収縮 (イヌ)、肺又は腸間膜リンパ節におけるマクロファージ浸潤 (マウス、イヌ) が認められ、血清中プロラクチン濃度の上昇 (ラット、イヌ、サル) と、血清中プロラクチン濃度の上昇に関連した下垂体 (ラット)、乳腺 (ラット)、雌生殖器官 (ラット、イヌ)、雄生殖器官 (イヌ)、骨 (ラット)、副腎 (ラット) への影響が認められている。なお、ラット (26 週) の反復投与毒性試験の無毒性量 (0.03 mg/kg) における本薬の曝露量は、臨床最大用量 (80 mg/日) 投与時の曝露量¹³⁾ (C_{max} : 79.39 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 487.39 ng·h/mL) と比較して、 C_{max} では 0.001 倍 (雌雄)、AUC では 0.003 倍 (雄) 又は 0.002 倍 (雌) であった。イヌ (39 週) 及びサル (52 週) の反復投与毒性試験において無毒性量は得られていない。イヌ (39 週) の最低用量 (30 mg/kg) における本薬の曝露量は、臨床用量投与時の曝露量と比較して、 C_{max} では 15 倍 (雄) 又は 21 倍 (雌)、AUC では 15 倍 (雄) 又は 17 倍 (雌) であり、サル (52 週) の最低用量 (2 mg/kg) における本薬の曝露量は、臨床用量投与時の曝露量と比較し、 C_{max} では 0.07 倍 (雄) 又は 0.05 倍 (雌)、AUC では 0.04 倍 (雄) 又は 0.03 倍 (雌) であった。

表 24 反復経口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)	CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口	13 週 (1 回/日)	0, 25, 125, 250, 500	≥25: 自発運動の減少、体重及び体重増加量の低値 (雌)、血清中プロラクチン濃度の高値、子宮重量低値を伴う子宮/子宮頸部の内膜及び筋層の萎縮・子宮頸部及び膈上皮の非角化性萎縮・膈上皮粘液化・乳腺の過形成 (雌) ≥125: 肺マクロファージ浸潤 ≥250: 肺でリンパ組織球性浸潤 500: 体重増加量の低値 (雄)、肺重量増加	<25	4.2.3.2.07
雌雄ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 6 週	0, 3, 30, 150 (雄)、300 (雌)、1000 (雌)	≥3: 体重の高値・摂餌量の高値 (雌)、赤血球数の高値 (雄)、血清中プロラクチン濃度の増加、血清中エストラジオールの低値 (雌)、乳腺の導管・腺房構造 (雄)、下垂体重量低値 (雌)、乳腺の腺房過形成・子宮の萎縮・膈粘膜の粘液円柱上皮化・卵巣の間質腺増加・大腿骨及び胸骨の骨髓脂肪浸潤・大腿骨骨梁減少 (雌)、性周期の乱れ (雌) ≥30: 眼瞼下垂・自発運動の減少・流涙・陰囊部の筋弛緩 (雄)、縮瞳 (雌)、摂水量の低値、ヘモグロビン濃度の高値、総タンパクの高値 (雄)、α1-グロブリン分画比の高値・A/G 比の低値 (雌)、下垂体重量高値 (雄)、卵巣の黄体数減少 (雌)、下垂体重量低値 (雌)、乳腺発達 (雌) 150: カタレプシー、体重及び体重増加量の低値、摂餌量の低値、好中球数の高値、クレアチニンの高値、尿量の低値、精巣及び副腎重量高値、乳腺の分泌物増加 ≥300: 体重、体重増加量、摂餌量の低値、アルブミン分画比の低値・γ-グルトミルトランスフェラーゼの高値、肝臓重量高値、骨塩量減少 1000: カタレプシー、グルコースの低値、尿中ナトリウム高値・ナトリウム/カリウム比の高値・クロライドの高値、心臓、腎臓及び肺重量高値	<3	4.2.3.2.01

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)	CTD
				回復性：あり (アルブミンなど一部血液生化学的検査における変化及び骨髄に関する変化を除く)		
雌雄ラット (SD)	経口	13週 (1回/日) + 休薬6週 (雌のみ)	0、0.03、0.1、0.3、3	<p>≥0.3：体重及び体重増加量の高値 (雌)、血清中プロラクチン濃度の高値・血清中エストラジオール濃度の低値 (雌)、性周期の乱れ (雌)</p> <p>3：摂餌量の増加 (雌)、血清中プロラクチン値の高値 (雄)、乳腺の導管・腺房構造 (雄)、下垂体重量低値 (雌)、乳腺の発達・乳腺の腺房過形成又は分泌物増加・子宮の萎縮・腔粘膜の粘液円柱上皮化・大腿骨の骨髄脂肪浸潤 (雌)</p> <p>回復性：あり</p>	0.3 (雄) 0.1 (雌)	4.2.3.2.02
雌雄ラット (SD)	経口	26週 (1回/日) + 休薬13週	0、0.03、1、10、100	<p>≥0.03：血清中プロラクチン濃度の高値 (雌)</p> <p>≥1：ヘモグロビン・平均赤血球ヘモグロビン量・平均赤血球ヘモグロビン濃度の高値 (雄)、総たん白質・アルブミン・γグロブリンの高値 (雄)、総たん白質・アルブミン・A/G比の低値 (雌)、ナトリウムの尿中排泄量の高値 (雌)、血清中プロラクチン値の高値 (雄)、乳腺の導管・腺房構造 (雄)、子宮重量低値・乳腺の発達・乳腺の腺房過形成・大腿骨の海綿骨密度の減少・骨髄の脂肪浸潤増加・副腎の球状帯肥厚・卵巣重量高値・卵巣の黄体数減少・黄体の大型化・腔の粘液円柱上皮化・子宮の萎縮 (雌)、発情休止・性周期の乱れ (雌)</p> <p>≥10：眼瞼下垂、自発運動の減少、陰嚢部の筋弛緩 (雄)、縮腫 (雌)、γグロブリンの高値、ロイシンアミノペプチターゼの高値、総ビリルビンの低値 (雌)、ナトリウム排泄量の高値 (雄)、ナトリウム/カリウム値の高値、血清中エストラジオール濃度の低値 (雌)、副腎重量低値 (雌)、卵巣重量高値 (雌)、乳腺の分泌物増加 (雌)</p> <p>100：カタレプシー、体重の低値・摂餌量の低値 (雌)、クレアチニンの高値 (雄)、副腎重量・下垂体重量高値 (雄)</p> <p>回復性：あり (骨及び卵巣重量に関する変化を除く)</p>	0.03 ^{a)}	4.2.3.2.03
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39週 (1回/日)	0、30、100、200	<p>≥30：自発運動の減少、振戦、傾眠、鼻乾燥、縮腫、乳腺の肥厚・乳汁分泌 (雌)、摂餌量の低値、総コレステロール及びリン脂質の高値、血清中プロラクチン濃度の増加、膀胱上皮細胞質内の好酸性顆粒、胸腺萎縮・肺の泡沫細胞集簇・前立腺重量の低値・前立腺小型化・前立腺の萎縮 (雄)、肺の黄色及び白色巣・卵巣の小型化・黄体数及び二次卵胞の減少・乳腺の導管上皮の水腫化及びまん性のリンパ系細胞浸潤及び色素沈着・子宮の小型化及び萎縮 (雌)</p> <p>≥100：体重又は体重増加量の減少 (雄)、QT 間隔の延長 (雄)、尿 pH の低値、副腎皮質内空胞の減少、肺の黄色及び白色巣・精巣重量の低値・精細管内腔の剥脱細胞/巨細胞/精子蓄積/多巢性又はびまん性の精細管萎縮・精巣上体の精液過小・大腿骨及び胸骨の骨梁減少^{b)}骨髄の脂肪浸潤・腸間膜リンパ節の泡沫細胞浸潤 (雄)、胸腺萎縮 (雌)</p> <p>200：体重増加量の高値 (雌)、心室性期外収縮 (雄)、白血球数及び好中球数の低値 (雄)、精細管内腔の細胞残屑及び導管上皮の空胞化 (雄)、コレステリン肉芽腫・コレステリン結晶を含む乳管の拡張 (雌)</p>	<30	4.2.3.2.06
雌雄カニクイザル	経口	13週 (1回/日) + 休薬6週	0、2、10、50	<p>≥2：血清中プロラクチン濃度の高値</p> <p>≥10：行動の抑制</p> <p>50：振戦、流涎、体重及び摂餌量の低値</p> <p>回復性：あり</p>	2 ^{a)}	4.2.3.2.04
雌雄カニクイザル	経口	52週 (1回/日)	0、2、10、50	<p>≥2：行動の抑制、異常姿勢の持続、血清中プロラクチン濃度の高値</p> <p>≥10：振戦</p> <p>50：流涎、摂餌量の低値、下垂体前葉の染色細胞の肥大</p>	<2	4.2.3.2.05

- a) 当該用量では血清中プロラクチン濃度の高値に関連した変化が認められなかったことから無毒性量と判断されている。
- b) 消瘦を伴う体重減少及び摂餌量低下等の全身状態の悪化に関連するストレスにより副腎皮質ホルモンの分泌が亢進したことに起因すると考察されている。
- c) 心室性期外収縮については、正常な動物でも認められる変化であること、及び、心毒性試験結果 (5.6.3 項) も踏まえ、本薬の直接的な影響ではなく消瘦を伴う全身状態の悪化に関連する変化と考察されている。

5.3 遺伝毒性試験

以下の試験が実施され、遺伝毒性は陰性と判断されている (表 25)。

表 25 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	CTD	
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 _{uvrA}	S9- / +	0 ^{a)} 、15、50、150、500 ^{b)} 、 1500 ^{b)} 、5000 ^{b)} (µg/plate)	陰性	4.2.3.3.1.01
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 組織由来細胞(CHL/IU)	S9- (6時間)	0 ^{a)} 、625、1250、2500、5000 (µg/mL)	陰性	4.2.3.3.1.02
			S9+ (6時間)			
		S9- (24、48時間)	0 ^{a)} 、50、100、200、400 (µg/mL)			
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雄マウス(CD-1) 骨髄		0 ^{a)} 、500、1000、2000 (mg/kg) (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2.01

- a) ジメチルスルホキシド
b) 被験物質の析出あり
c) 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液
d) 0.5%メチルセルロース溶液

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施され(表 26)、雌マウスでは最低用量の 30 mg/kg 以上の群より下垂体前葉の腺腫、乳腺癌、乳腺腺棘細胞癌及び乳腺癌肉腫が認められ、雌ラットでは 12 mg/kg 以上の群より乳腺癌の発生頻度の増加が認められた。雌マウスの 30 mg/kg における本薬血中曝露量 (1130 ng・h/mL) 及び雌ラットの非発がん用量 (3 mg/kg) における本薬血中曝露量 (365 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (80 mg/日) 投与時の曝露量¹³⁾ (AUC_{0-24h}: 487.39 ng・h/mL) と比較し、2.3 倍及び 0.75 倍と十分な安全域は得られていない。しかしながら、申請者は、以下の理由から、本薬の発がんリスクは低いと判断している。

- これらの下垂体及び乳腺における腫瘍は、血清中プロラクチン濃度の上昇に関連するげっ歯類に認められる変化であり、ドパミン D₂ 受容体阻害作用を示す他の非定型抗精神病薬²⁰⁾でも報告されていること (ジプレキサ錠 2.5 mg 他医薬品インタビューフォーム 第 22 版, 2018 等)
- 乳腺の所見については、げっ歯類ではプロラクチンが黄体を刺激しプロゲステロン産生が増加することで、プロラクチンとの相乗作用により乳腺の過形成又は癌が発現するが、ヒトではプロラクチンにより黄体刺激が生じないことから (Harvey PW et al editors, *Endocrine and hormonal toxicology*, Wiley, 155-167, 1999)、げっ歯類特有の変化と考えられること
- 臨床試験において、本薬投与による血中プロラクチン値増加によるリスクは低いと考えられたこと (7.R.3.7 参照)

20) オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等

表 26 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	性	用量 (mg/kg/日)						非発がん量 (mg/kg/日)	CTD	
					0	0	30	100	300	650 ^{a)}			1200/650 ^{b)}
雌雄マウス (CD-1)	経口	104週 (1回/日)	例	雌	60	60	60	60	60	60	60	<30 ^{d)}	4.2.3.4.1.01
			下垂体前葉の腺腫	雌	3	4	11	17	27	29	—		
			乳腺癌	雌	2	1	7	12	18	13	—		
			乳腺腺棘細胞癌	雌	1	0	7	6	7	5	—		
			乳腺癌肉腫	雌	0	0	0	1	2	2	—		
			非腫瘍性病変		下垂体前葉の過形成・子宮の嚢胞状内膜増殖の頻度減少・卵巣/子宮/子宮頸部/膈の萎縮・子宮腺筋症・膈上皮粘液化 (雌)								
雌雄ラット (SD)	経口	104週 (1回/日)	性	匹	0	0	3	12	50/36 ^{e)}	3 ^{e)}	4.2.3.4.1.02		
			乳腺癌	雌	65	65	65	65	65				
			非腫瘍性病変	雌	19	14	21	30	32				
					乳汁分泌増加・乳腺の嚢胞 (雄)、卵巣の黄体欠如例の増加・膈の角化増加 (雌)								

- a) 650 mg/kg/日群は雌のみ評価。生存率低下のため、投与 99 週に剖検を実施
 b) 1200 mg/kg 群は雄のみ評価。生存率低下のため、投与 410 日に 650 mg/kg へ投与量を変更
 c) 生存率低下のため、雄は投与 404 日目、雌は投与 403 日目に 36 mg/kg へ投与量を変更
 d) 30 mg/kg 群の雌における曝露量 (AUC_{0-24h}) は臨床最大用量 80mg/日の曝露量に対し 2.3 倍
 e) 3 mg/kg 群の雌における曝露量 (AUC_{0-24h}) は臨床用量 80mg/日の曝露量に対し 0.75 倍

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (表 27)、並びに、幼若ラットを用いた試験 (表 28) が実施された。胚・胎児発生に関する試験では催奇形性は認められず、ラット及びウサギの胚・胎児の発生に対する無毒性量 (ラット: 25 mg/kg、ウサギ: 50 mg/kg) における曝露量 (ラット: 3320 ng・h/mL、ウサギ: 514 ng・h/mL) は、臨床最大用量 (80 mg/日) 投与時の曝露量¹³⁾ (AUC_{0-24h}: 487.39 ng・h/mL) のそれぞれ約 6.8 倍及び 1 倍であるが、申請者は、以下の理由から本薬投与による催奇形性リスクは低いと判断している。

- 本薬のラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験において母動物毒性が認められた用量で催奇形性が認められておらず、作用機序が類似しているアリピプラゾール、オランザピン、クエチアピン等の抗精神病薬においても胚・胎児発生に関する試験において催奇形性は認められていないこと。
- 海外製造販売後安全性情報²¹⁾において、妊娠症例 618 例のうち 13 例 24 件に催奇形性関連の有害事象が認められ、複数件発生した所見として口唇小帯短縮、先天性ヘルニア、先天性舌小帯短縮症 (それぞれ 2 件) が認められている。催奇形性に関連する先天異常の自然発生頻度は一般的に 1~3%とされている (Ther Adv Drug Saf 2014; 5: 100-9)。認められた個々の事象の発現頻度は 1%未満であり、それぞれの事象の自然発生頻度を上回らないと推測されることから、本薬投与との関連性は明確ではないと考えられること。

21) 集計期間 2010 年 10 月 28 日~2018 年 10 月 27 日、患者の疾患による区別なし、推定曝露患者数 490157 人年

表 27 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	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)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (SD)	経口	雄：交配 64 日前～交配成立 (1回/日)	0、6、30、150	≥30：自発運動の減少、体重及び摂餌量の低値 150：カタレプシー、眼瞼下垂	親動物（一般毒性）：6 親動物（生殖能）：150	4 2 3 5 1.01
	雌ラット (SD)	経口	雌：交配 15 日前～妊娠 7 日 (1回/日)	0、0.1、1.5、15、150	≥1.5：妊娠前期間の体重増加量及び摂餌量の高値、妊娠期間の体重増加量の低値、性周期の延長、交尾成立日の遅延 ≥15：妊娠期間の摂餌量の低値 150：妊娠前期間の体重増加量及び摂餌量の低値、交尾率・受胎率・黄体数・着床数・生存胎児数 ^{a)} ・胎児体重の減少、胎児の骨化遅延	親動物（一般毒性）：0.1 親動物（生殖能）：0.1 初期胚発生：15	4 2 3 5 1.02
胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～17 日 (1回/日)	0、3、10、25	母動物： ≥3：体重増加量の低値 ≥10：摂餌量の低値 胎児： 影響なし	母動物（一般毒性）：<3 胚・胎児発生：25	4 2 3 5 2.01
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1回/日)	0、2、10、50 ^{b)}	母動物： ≥2：体重増加量の低値 胎児： 影響なし	母動物（一般毒性）：<2 胚・胎児発生：50	4 2 3 5 2.02
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日～分娩後 21 日 (1回/日)	0、0.4、2、10	母動物 10：体重及び体重増加量の低値 F ₁ 出生児 影響なし	母動物（一般毒性）：2 F ₁ 出生児の発生：10	4 2 3 5 3.01

- a) 黄体数の減少に減少に起因したものであり、胚・胎児に対する致死作用を示唆する所見ではないと考察されている。
b) 非妊娠ウサギにおける 2 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2.04) において 50、100、200 mg/kg 群で体重の低値 (-6.8~9.7%) 及び体重増加量の低値 (-0.16~0.27 kg) が認められており、体重増加量の低値が発現する用量として 50 mg/kg を高用量に設定した。

表 28 幼若ラットを用いた試験の概要

試験系	試験方法	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	CTD
幼若ラット (SD)	21 日齢のラットに本薬 0、3、30、150 (雄)、300 (雌) mg/kg/日を生後 91 日まで経口投与 (血液学的検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査 (神経病理学的評価を含む)、性成熟、骨密度測定、血清中ホルモン濃度測定、機能観察総合評価(FOB)、精子検査、性周期観察、交尾/受胎能評価、交配後の妊娠期間・分娩状態・出生児の評価含む)	死亡又は切迫殺：30 (雄 1/41 例)、150 (雄 3/43 例)、300 (雌 3/41 例) ≥3：投与期間終了後の自発運動の増加 (雌)、乳腺上皮細胞の過形成・腺粘液分泌増加・閉鎖卵胞の増加 (雌)、血清中プロラクチン値の高値、血清中エストラジオール濃度の低値 (雌) ≥30：半眼、眼瞼下垂、体重、体重増加量及び摂餌量の低値、投与期間終了後の自発運動の増加 (雄)、脛骨長の低値、大腿骨長の低値 (雄)、大腿骨及び腰椎骨の骨塩量・骨密度・骨傾度の低値 (雄)、膈開口の遅延 (雌)、甲状腺重量 (副甲状腺を含む) の低値 (雄)、下垂体重量の低値 (雌)、脳の幅の低値 (雄)、F ₁ 出生児の出生時体重及び生後 4~7 日の体重の低値 150 (雄) /300 (雌)：排便減少、小型便、泌尿生殖器周囲の黄色物付着、鼻周囲の赤色物付着、大腿骨長の低値 (雌)、大腿骨及び腰椎骨の骨塩量・骨密度・骨傾度の低値 (雌)、陰茎包皮亀頭分離の遅延・リンパ球数の低値・平均赤血球容積の高値・プロトロンビン時間の高値 (雄)、赤血球分布幅の高値 (雌)、脳重量の低値 (雄)、甲状腺のコロイド増加 (雄)、前立腺の炎症性変化 (慢性/亜急性炎症、リンパ球浸潤) (雄)	成長及び発達並びに神経発達：3 (雄)、<3 (雌) 生殖毒性：150 (雄) 300 (雌) 次世代発生：3	4 2 3 5 4.01

- a) 骨密度測定を実施した試験施設については、試験実施時に海外 GLP 査察当局による GLP 査察が実施されておらず、当該作業部分については GLP 適合性が確認されていない。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 代謝物の安全性評価

本薬の代謝物のうち、非臨床試験で特徴付ける必要のある、臨床推奨用量において総曝露量の 10% を超える代謝物は ID-20219 及び ID-20220 である。マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験、マウスを用いた遺伝毒性試験、並びにマウス及びラットを用いたがん原性試験等における ID-20219 及び ID-20220 の曝露量は、ヒト 120 mg/日投与時の曝露量を上回ることから、個別の安全性評価は必要な

いと判断された。なお、本薬の代謝物 ID-11614 について単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.7.5.02）及び細菌を用いる復帰突然変異試験（CTD 4.2.3.7.5.01）が実施され、突然変異誘発能は認められなかった。

5.6.2 抗原性試験

モルモットを用いた抗原性試験が実施され（表 29）、本薬を経口投与した群においてアレルギー反応を示唆する所見は認められなかった。

表 29 抗原性試験の概要

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雄モルモット (Hartley)	本薬 0.35mg 又は 3.5mg を 3 週間経口投与（1 週 3 回/週）、又は、本薬 3.5mg をフロイント完全アジュバントとともに 3 週間皮下投与（1 回/週）して感作した動物を用い、皮内反応（本薬 50 μ g を単回皮内投与）、能動的全身性アナフィラキシー反応（本薬 500 μ g を単回静脈内投与）、受動皮膚アナフィラキシー反応（本薬 200 μ g を単回静脈内投与）、ゲル内沈降反応の試験を実施	本薬を経口投与した感作群では、能動的全身性アナフィラキシー反応、受動皮膚アナフィラキシー反応、ゲル内沈降反応いずれにおいても陰性を示した。本薬を皮下投与した感作群では、皮内反応においてのみ遅延型のアレルギー反応が認められた。	4.2.3.7.1.01

5.6.2 光毒性試験

ラットを用いた光毒性試験が実施され（表 30）、本薬は光毒性を示さないと判断されている。

表 30 光毒性試験の概要

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雄ラット (SD)	本薬 0、100、300、1000mg/kg を強制経口投与し、UVA（2 時間、10 J/cm ² ）を照射	皮膚に異常は認められなかった。	4.2.3.7.7.04

5.6.3 心毒性に関する試験

反復投与毒性試験において QT 間隔の延長及び心室性期外収縮が認められたことから、本薬の心毒性を評価するため、イヌ及びサルを用いた単回経口投与毒性試験、イヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験が実施された（表 31）。その結果、サル 250 mg/kg 群において心拍数の増加が認められたが、PQ、QRS、QT 間隔、QTc や血液学的検査、剖検において薬物に関連する変化は認められず、不整脈及び心臓の器質的変化を示唆する変化は認められなかった。

表 31 心毒性に関する試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雄雌イヌ (ビーグル)	本薬 0、5、15、50 mg/kg を単回経口（カプセル）投与	50 mg/kg 群で元気消失及び振戦が認められた。ホルター心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検において本薬に関連する変化は認められなかった。	4.2.3.7.7.01
雄カニクイザル	本薬 0、10、50、250 mg/kg を単回強制経口投与	250 mg/kg 群でうずくまり姿勢、元気消失、心拍数の増加が認められた。PQ、QRS、QT 間隔、QTc 等のパラメータ、血液学的検査、剖検において本薬に関連する変化は認められなかった。	4.2.3.7.7.02
雄イヌ (ビーグル)	本薬 0、5、50 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与	50 mg/kg 群で縮腫、元気消失、夜間の心拍数の生理的減少の消失が認められた。PQ、QRS、QT 間隔、QTc 等のパラメータ、血液学的検査、剖検において本薬に関連する変化は認められなかった。	4.2.3.7.7.03

5.6.4 依存性試験

本薬を用いた依存性試験が実施され（表 32）、本薬をヒトに投与した際に身体依存性及び精神依存性は有さないと判断されている。

表 32 依存性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	結果	CTD
精神依存性	雌雄 アカゲザル	ペントバルビタールを胃内に自己投与するよう訓練されたアカゲザルに本薬 1、4、16、64 mg/kg を自己投与させ、強化効果を評価	強化効果は認められなかった。	4 2 3.7.4.01
交差身体依存性	雌雄 アカゲザル	バルビタールの退薬症候を発現しているアカゲザルに、本薬 4、16、64、128、256 mg/kg を強制経口投与し退薬症候を観察	本薬投与によりバルビタールによる退薬症候の抑制は認められなかった。	
身体依存性	雄 ラット (SD)	本薬 19~90mg/kg、又は 72~316mg/kg の用量で 4 週間経口 (混餌) 投与し、休薬後の退薬症候を観察	退薬症候は認められなかった。	

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 血中プロラクチンの増加に伴う生殖器への影響について

機構は、本薬の反復投与毒性試験等において、血清中プロラクチン濃度の上昇に伴い関連する性ホルモンの変動が示唆されていることから (5.2 参照)、本薬投与によりヒトの生殖器系に対する影響について、同種同効薬と比較の上で、本薬において他の非定型抗精神病薬と比べてリスクが高くなる懸念がないか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。

本薬と作用機序が類似している他の非定型抗精神病薬 (アリピプラゾール、クエチアピン、オランザピン等) では、毒性試験において、本剤と同様の血清中プロラクチン濃度の上昇に関連する乳腺又は雌雄生殖器系への影響が認められている。したがって、性ホルモンの変動は D₂ 受容体遮断作用により、ドパミンによる下垂体でのプロラクチン産生抑制が解除されることに起因すると考えられる。また、本薬においてはラット及びサルにおいて臨床最大用量 (80 mg/日) における血中濃度が非臨床試験において乳腺関連所見等が認められなかった際の血中濃度を下回り、安全域が 1 倍未満であったが (ラット 0.001~0.023 倍、サル 0.82~1.1 倍)、これは本剤に限った傾向ではなく、アリピプラゾール等の他の非定型抗精神病薬においても同様であり (ラット 0.0057~0.031 倍、サル 0.46~0.54 倍)、特に血清中プロラクチン濃度の上昇について、他剤と比較して本剤で大きくリスクが上回る可能性は低いと考える。

機構は、以上について了承するものの、プロラクチン値上昇に関連するヒトでの安全性については、7.R.3.7 の項で引き続き議論したい。

5.R.2 リン脂質症が生じるリスクについて

機構は、イヌを用いた反復投与毒性試験において、肺の泡沫細胞集簇、腸間膜リンパ節の泡沫細胞浸潤が認められていることから (5.2 参照)、当該所見の発現機序及びヒトで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、以下のように説明した。

- 親油性の塩基性化合物は、リソソーム内に取り込まれた後、酸性環境下において極性基がプロトン化しリソソーム内に蓄積しやすいことが知られており、リソソーム内でリン脂質と複合体を形成し、リン脂質分解酵素による分解を阻害することでリン脂質の蓄積を惹起すると考えられている (J Med Chem 2014; 57: 9701-17)。本薬は親油性 (logP5.6) の塩基性化合物 (pKa7.6) であることから、リン脂質症の好発臓器である肺、リンパ節において当該所見が発現したと考えられる。
- 肺及び腸管膜リンパ節の泡沫細胞浸潤は、100 mg/kg では肺においてコレステリン結晶又は炎症性細胞浸潤を伴って認められたことから、明らかな毒性と考えるが、30 mg/kg では炎症、壊死などの変性を伴っておらず所見の程度は軽度である。また、30 mg/kg/日におけるイヌの曝露量 (AUC₀₋₄ :

雄 10100 ng・h/mL、雌 8300 ng・h/mL) はヒトの 80 mg/日投与時の曝露量¹³⁾ (AUC_{0-24h}: 487.39 ng・h/mL) に対し 17~21 倍であり、ヒトにおいて安全性上問題となる有害事象が生じる可能性は低いと考える。

- なお、日本人を含む臨床試験¹⁴⁾におけるリン脂質症関連の有害事象²²⁾の発現状況は表 33 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群で発現割合が高い傾向は認められず、長期投与時に発現割合が増加する傾向は認められなかった。海外製造販売後安全性情報²¹⁾におけるリン脂質症関連の有害事象²²⁾は 6 件 (10 万人年あたり 1.22 件、うち重篤 1 件) であり、発現した事象はリンパ節症 4 件、肺気腫 1 件、肺毒性 1 件 (うち重篤 1 件) であったものの、痙攣発作、心電図 QT 延長、突然死は、事象の重症度や治験薬との因果関係等を考慮し、添付文書において注意喚起することを説明した。以上を踏まえ、ヒトにおけるリスクは低いと考える。

表 33 日本人を含む短期及び長期試験におけるリン脂質症関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害のうつ症状			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20~60 mg 群	本剤 80~120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
リン脂質症関連の有害事象	5 (1.0)	1 (1.4)	2 (0.3)	4 (1.2)	11 (1.3)	1 (0.6)	0	0	14 (1.0)
重篤な有害事象	0	1 (1.4)	0	2 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.6)	0	0	1 (0.1)
急性心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.2)	1 (1.4)	0	1 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
失神	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)
心電図 QT 延長	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0	4 (0.5)	0	0	0	7 (0.5)
リンパ節炎	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0
突然死	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)
QT 延長症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
末梢動脈閉そく性疾患	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
肺気腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血栓性閉塞性血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)
ラクナ梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

機構は、以上について了承するものの、ヒトでの安全性については 7.R.3 項で引き続き議論したい。

5.R.3 幼若動物において認められた所見について

機構は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験において、成熟動物とは異なる変化として、投与期間終了後に自発運動量の増加及び甲状腺コロイドの増加が認められていることから (表 28)、当該所見の発現機序及び小児患者での安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

22) MedDRA HLT で「肺実質障害 NEC」及び「リンパ系障害 NEC」、MedDRA SMQ で「塞栓および血栓」とその sub SMQ、「トルサーード ポアント/QT 延長 (広域)」に含まれる事象並びに MedDRA PT で痙攣発作に該当する事象

- 自発運動量の増加が 30 mg/kg/日以上以上の群の雄、及び 3 mg/kg/日以上以上の群の雌で投与期間終了後に認められた。他のドパミン D₂ 受容体遮断作用を有するハロペリドール、アセナピン、リスペリドンにおいても幼若動物及び成獣に同様に投与期間終了後での自発運動量の増加が認められており、投与期間終了後数カ月経過しても継続していることを踏まえると (JNeural Transmission 1979; 44: 175-86、Exp Clin Psychopharmacol 2013; 21: 259-67 等)、ドパミン D₂ 受容体遮断作用に基づき、ドパミン受容体の過感受性が関与しているものと考えられ、幼若動物に特有の変化ではないと考える。
- 甲状腺コロイドの増加が 150 mg/kg/日の雄で認められたことについて、他の D₂ 受容体遮断作用を有するアセナピン、アリピプラゾール、パリペリドン等の幼若ラット毒性試験においても甲状腺の影響は認められておらず、本薬が親和性を有するドパミン D₂、セロトニン受容体のトランスジェニックマウスにおいても生後発育への影響に関する報告はない等、標的受容体に作用した影響であることを示唆する報告はなく、発現機序は明らかではないが、本薬を用いた幼若動物試験において甲状腺機能低下を示唆する記憶学習能力の低下は認められておらず、休薬により回復性が認められていることから、毒性学的意義は低いと考えられる。また、30 mg/kg/日における曝露量 (AUC_{0-t}: 4120 ng·h/mL) はヒト小児に本薬 80 mg/日を 10 日間反復投与したときの曝露量 (AUC_{0-24h}: 387 ng·h/mL) に対し約 10 倍であり、ヒトにおいて当該所見が安全性上問題となる可能性は低いと考える。
- 以上を踏まえ、小児患者において特段の懸念はないと考える。

機構は、以上について了承した。

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 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本薬の評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.01: BE-J053 試験) 及び食事の影響に関する試験 (CTD 5.3.1.1.01: FE-JP12 試験、CTD 5.3.3.4.01: FE-J054 試験) が提出された。また参考資料として、外国人健康成人を対象とした食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.1.2.03: BA-G251 試験、参考 CTD 5.3.1.2.04: BA-G252 試験) 並びに外国人統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者を対象とした食事の影響に関する試験 (参考 CTD 5.3.3.4.02: FE-G267 試験、参考 CTD 5.3.3.4.03: FE-G294 試験) 及び生物学的同等性試験 (参考 CTD 5.3.1.2.02: BE-G263 試験) が提出された。生体試料中の未変化体及び代謝物濃度は HPLC-タンデム質量分析法 (定量下限: 血清中 0.02~0.2 ng/mL、尿中 0.5~5 ng/mL) により測定した。なお、本薬の主な臨床試験においては申請製剤以外に申請製剤と処方同一であるが含量の異なる製剤 (申請処方製剤) 及び開発途上の製剤である B 製剤²³⁾が使用されており、開発初期の臨床試験では Pre-A 製剤及び A 製剤が使用されている。また、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示されている。

6.1.1 生物学的同等性

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 33 例) を対象に、申請製剤 40 mg 錠 1 錠又は B 製剤 20 mg 錠 2 錠を食後に単回経口投与し、クロスオーバー法にて生物学的同等性が検討された。その結果、B 製剤に対する申請製剤の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比 (申請製剤/B 製剤) とその 90%CI は、それぞれ 0.92 [0.82, 1.03] 及び 1.01 [0.94, 1.08] であり、両製剤は生物学的に同等と判断されている (CTD 5.3.1.2.01: BE-J053 試験)。

23) 申請製剤と賦形剤の種類及び量並びに崩壊剤、結合剤、滑沢剤及びフィルムコーティング剤の量が異なる製剤

外国人統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者（薬物動態評価例数 48 例）を対象に、申請処方製剤 120 mg 錠 1 錠又は B 製剤 40 mg 錠 3 錠を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、クロスオーバー法にて生物学的同等性が検討された。その結果、B 製剤に対する申請製剤の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（申請製剤/B 製剤）とその 90%CI は、それぞれ 1.01 [0.94, 1.08] 及び 0.99 [0.95, 1.03] であり、両製剤は生物学的に同等と判断されている（参考 CTD 5.3.1.2.02: BE-G263 試験）。

6.1.2 食事の影響

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、Pre-A 製剤 20 mg 錠 1 錠を空腹時又は食後に単回経口投与し、クロスオーバー法にて本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、空腹時に対する食後の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその 90%CI は、それぞれ 4.36 [3.23, 5.88] 及び 2.96 [2.41, 3.63] であった（CTD 5.3.1.1.01: FE-JP12 試験）。

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 11 例）を対象に、申請製剤 40 mg 錠 1 錠を空腹時又は食後に単回経口投与し、クロスオーバー法にて本薬の薬物動態に及ぼす食事の影響が検討された。その結果、空腹時に対する食後の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（食後投与/空腹時投与）とその 90%CI は、それぞれ 2.37 [1.80, 3.13] 及び 1.66 [1.47, 1.88] であった。また、 t_{max} は食事による影響を受けなかった（CTD 5.3.3.4.01: FE-J054 試験）。

外国人統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者（薬物動態評価例数 22 例）を対象に、申請処方製剤 120 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 5 日間空腹時又は食後に反復経口投与し、クロスオーバー法にて本薬の薬物動態に及ぼす食事中総カロリー及び脂質含量の影響が検討された。その結果、空腹時に対する各食事条件²⁴⁾の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（各食事条件での投与/空腹時投与）とその 90%CI は、表 34 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.4.02: FE-G267 試験）。

表 34 外国人患者に申請処方製剤を各種食事条件下で経口投与したときの空腹時に対する各食事条件の比

食事条件	評価例数	C_{max} の幾何平均値の比 [90%CI]	AUC_{0-48h} の幾何平均値の比 [90%CI]
低カロリー/高脂肪食	19	3.05 [2.68, 3.48]	1.91 [1.75, 2.07]
中カロリー/低脂肪食	19	2.81 [2.47, 3.21]	1.65 [1.52, 1.79]
中カロリー/高脂肪食	20	2.55 [2.24, 2.91]	1.86 [1.72, 2.03]
高カロリー/低脂肪食	21	2.41 [2.12, 2.74]	1.77 [1.63, 1.92]
高カロリー/高脂肪食	20	2.48 [2.18, 2.83]	1.97 [1.82, 2.14]

外国人統合失調症、統合失調感情障害又は統合失調症様障害患者（薬物動態評価例数 16 例）を対象に、申請製剤 120 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 5 日間空腹時又は食後に反復経口投与し、クロスオーバー法にて本薬の薬物動態に及ぼす食事の種類による影響が検討された。その結果、空腹時に対する各食事条件²⁵⁾の血清中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-48h} の幾何平均値の比（各食事条件での投与/空腹時投与）とその 90%CI は、表 35 のとおりであった（参考 CTD 5.3.3.4.03: FE-G294 試験）。

表 35 外国人患者に申請製剤を各種食事条件下で経口投与したときの空腹時に対する各食事条件の比

食事条件	評価例数	C_{max} の幾何平均値の比 [90%CI]	AUC_{0-48h} の幾何平均値の比 [90%CI]
100 kcal/中脂肪	15	1.81 [1.50, 2.19]	1.25 [1.12, 1.39]
200 kcal/中脂肪	15	1.98 [1.64, 2.39]	1.35 [1.21, 1.50]
800~1000 kcal/高脂肪	16	2.17 [1.81, 2.60]	2.09 [1.88, 2.32]

24) 総カロリー: 低カロリーは 350 kcal、中カロリーは 500 kcal、高カロリーは 800~1000 kcal

脂肪量: 低脂肪は総カロリーの 15%、高脂肪は総カロリーの 50%

25) 中脂肪: 総カロリーに占める脂肪量 25%、高脂肪: 総カロリーに占める脂肪量 50%

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人健康成人又は統合失調症患者を対象とした第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.01: SAD-J019 試験、CTD 5.3.3.1.02: MD-JP13 試験)、定量脳波検討試験 (CTD 5.3.3.1.03: EEG-J013 試験)、薬物動態試験 (CTD 5.3.3.2.01: PK-J017 試験) 及び高齢者における薬物動態試験 (CTD 5.3.3.3.01: ELD-J049 試験) 並びに外国人統合失調症又は統合失調感情障害患者を対象とした QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.2.01: QT-G249 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験²⁶⁾、外国人統合失調症患者を対象とした試験²⁷⁾、特別な集団に関する試験²⁸⁾及び薬物相互作用試験²⁹⁾の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験³⁰⁾の成績も提出された。なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示されている。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血清、ヒト血清アルブミン溶液及び α_1 -酸性糖タンパク溶液に本薬 (100~1000 ng/mL) を添加したとき、平衡透析法における本薬のタンパク結合率は、それぞれ 99.8%以上、99.1~99.2 及び 99.6~99.7% であった (CTD 4.2.2.3.02)。

ヒト血清に本薬の活性代謝物である ID-14283 及び ID-14326 (10~100 ng/mL) を添加したとき、平衡透析法における各代謝物のタンパク結合率は、それぞれ 98.8~98.9 及び 98.8~99.0% であった (CTD 4.2.2.3.03)。

ヒト血液に本薬 1000 ng/mL を添加したとき、本薬の血球移行率は 9.0% であった (CTD 4.2.2.3.02)。

ヒト肝ミクロソーム及び凍結肝細胞にイソチアゾリル又はカルボニル ¹⁴C 標識体 (本薬) を添加したとき、主な代謝物として ID-14283、ID-14324、ID-20221、ID-20222、M21、ID-11614 及び ID-20219 が検出された (参考 CTD 4.2.2.4.01、参考 CTD 4.2.2.4.14)。

10 種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 4A11) の CYP 発現系ミクロソームを用いて、イソチアゾリル ¹⁴C 標識体 (本薬) の代謝活性が検討された。その結果、CYP3A4 による未変化体の減少速度が最も大きかった (CTD 5.3.2.2.01)。また、ヒト肝ミクロソームを用いて、イソチアゾリル又はカルボニル ¹⁴C 標識体 (本薬) の代謝に及ぼす抗 CYP 抗体の影響が検討された。その結果、イソチアゾリル及びカルボニル ¹⁴C 標識体 (本薬) の代謝はいずれも抗 CYP3A4 抗体により顕著に阻害 (84%) された (参考 CTD 5.3.2.2.02)。以上より、本薬は主として CYP3A4 で代謝されることが示唆された。

ヒト肝ミクロソーム中の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する本薬の IC₅₀ は、CYP2C8、2C9 及び 2C19 ではそれぞれ 6.3、7.4 及び 5.9 μ mol/L であったが、その他の分子種では、いずれも 21 μ mol/L より高値を示し、ID-20219 及び ID-11614 の IC₅₀ は、いずれの分子種についても 25 μ mol/L 以上であった。また、本薬及び ID-14283 は 10 μ mol/L で CYP3A4 活性に対してわずかに時間依存的な阻害能を示したが、CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 活性に対しては時間依存的な阻害能を示さなかった (参考 CTD 5.3.2.2.05~06、参考 CTD 5.3.2.2.13)。

26) 参考 CTD 5.3.3.1.04: SAD-G001 試験、参考 5.3.3.1.05: MD-G002 試験、参考 5.3.3.1.06: RIC-G184 試験、参考 5.3.3.1.07: RIT-G262 試験、参考 5.3.4.1.01: PET-G180 試験

27) 参考 CTD 5.3.3.2.02: MTD-G160 試験、参考 5.3.3.2.03: MTD-G217 試験

28) 参考 CTD 5.3.3.3.02: HEP-G264 試験、参考 5.3.3.3.03: REN-G265 試験、参考 5.3.3.3.04: ELD-G253 試験

29) 参考 CTD 5.3.3.4.04: KTZ-G183 試験、参考 5.3.3.4.05: OC-G246 試験、参考 5.3.3.4.06: Li-G247 試験、参考 5.3.3.4.07: MDZ-G269 試験、参考 5.3.3.4.08: RFP-G270 試験、参考 5.3.3.4.09: DGX-G279 試験、参考 5.3.3.4.10: DIZ-G250 試験

30) CTD 4.2.2.3.02、CTD 4.2.2.3.03、参考 CTD 4.2.2.4.01、CTD 4.2.2.4.03、CTD 4.2.2.4.14、CTD 5.3.2.2.01、参考 CTD 5.3.2.2.02、CTD 5.3.2.2.03、CTD 5.3.2.2.04、参考 CTD 5.3.2.2.05、参考 CTD 5.3.2.2.06、CTD 5.3.2.2.07、参考 CTD 5.3.2.2.08、CTD 5.3.2.2.09、CTD 5.3.2.2.10、CTD 5.3.2.2.11、CTD 5.3.2.2.12、参考 CTD 5.3.2.2.13

本薬 (0.3~100 $\mu\text{mol/L}$) の時間依存的阻害作用について検討したとき、30 $\mu\text{mol/L}$ 以上で CYP2B6 に対して時間依存的阻害作用を示した (参考 CTD 5.3.2.2.13)。

ヒト新鮮肝細胞に本薬 (0.03~10 $\mu\text{mol/L}$) が 1 日 1 回 3 日間添加された。その結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4/5 の酵素活性並びに CYP2B6 の mRNA 量にほとんど影響は認められなかった。また、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の添加により CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 量がそれぞれ 5.54 及び 2.65 倍に上昇したものの、これらの上昇率は陽性対照であるオメプラゾール及びリファンピシンによる上昇率の 15%未満であった (CTD 5.3.2.2.04)。

ヒト血清にイソチアゾリル ^{14}C 標識体 (本薬) 及び併用薬 (ビペリデン、フルニトラゼパム、ハロペリドール又はジアゼパム) を添加したとき、平衡透析法における本薬及び併用薬のタンパク結合率は、いずれも併用による影響を受けなかった (CTD 5.3.2.2.07)。

ヒト P-糖タンパクを発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、本薬 (5 $\mu\text{mol/L}$) の P-糖タンパクを介した細胞膜透過性が検討された。その結果、本薬及び代謝物 ID-14283 の透過係数の比³¹⁾は、それぞれ 1.7 及び 1.5 であった (参考 CTD 5.3.2.2.08)。

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬 (30~1000 nmol/L) の細胞膜透過性が検討された。その結果、本薬の透過係数³²⁾の比³³⁾は 2.0~2.1 であった。また、ベラパミル (P-糖タンパク阻害薬) 又は Ko143 (BCRP (Breast cancer resistance protein) 阻害薬) 共存下における本薬の透過係数の比は、それぞれ 0.5 及び 1.1 であった (CTD 5.3.2.2.09)。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて本薬の肝取込みにおける各トランスポーターの関与について検討した。その結果、いずれの細胞においても本薬の能動的取込みは認められなかった (CTD 5.3.2.2.10)。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞に ID-14283 (30~1000 nmol/L) を添加したとき、ID-14283 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった (CTD 5.3.2.2.12: XXXXXXXXXX 試験)。

ヒト P-糖タンパクを発現させた LLC-PK 細胞を用いて、本薬 (0.01~10 $\mu\text{mol/L}$) 又は ID-20219 (0.02~20 $\mu\text{mol/L}$) のジゴキシン輸送に及ぼす影響が検討された。その結果、ID-20219 は影響を与えなかったが、本薬では阻害活性が認められ、その IC_{50} は 1 $\mu\text{mol/L}$ であった (CTD 5.3.2.2.11)。

各種トランスポーター (BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 又は BSEP) を発現させた培養細胞 (LLC-PK1、S₂ 又は HEK293 細胞) 又は膜ベシクルを用いて、本薬 (10~10000 nmol/L) の各種プローブ基質の輸送に対する阻害能が検討された。その結果、本薬は BCRP、OAT3、OCT1、OCT2 及び MATE1 に対して阻害作用を示し、その IC_{50} はそれぞれ 1.21、0.767、0.498、2.57 及び 1.39 $\mu\text{mol/L}$ であった (CTD 5.3.2.2.12)。

6.2.2 健康成人における検討

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 42 例) を対象に、食後に本薬 (Pre-A 製剤) 2.5、5、10、20 又は 30 mg を単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 36 のとおりであった (CTD 5.3.3.1.01: SAD-J019 試験)。

31) (基底膜側から管腔側への透過係数) / (管腔側から基底膜側への透過係数)
いずれも対照細胞の透過係数の比で補正した値

32) 透過係数 = (透過量) / (透過膜の面積) / (初期濃度) / (インキュベーション時間)

33) (基底膜側から管腔側への透過係数) / (管腔側から基底膜側への透過係数)

表 36 日本人健康成人男性に本薬 (Pre-A 製剤) を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-48h} (ng·h/mL)
2.5	6	2.54 ± 1.24	1.8 [1.0, 2.0]	—	7.8 ± 3.2
5	6	6.52 ± 1.57	1.8 [1.0, 2.0]	—	23.5 ± 7.8
10	6	12.46 ± 5.49	1.8 [1.0, 4.0]	17.5 ± 2.5	42.0 ± 15.9
20	6	30.62 ± 17.82	2.0 [1.0, 4.0]	16.1 ± 5.4	85.6 ± 38.3
30	6	43.47 ± 20.56	1.8 [1.5, 4.0]	26.1 ± 10.2	139.1 ± 48.9

平均値±標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]、—: 算出不能

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 7 例) を対象に、本薬 (Pre-A 製剤) 10 mg を 1 日 2 回朝夕食後に 7 日間反復経口投与したとき、定常状態における血清中未変化体の C_{max}、t_{max} (中央値 [最小値, 最大値])、t_{1/2} 及び AUC_{1-47h} は、それぞれ 28.09 ± 12.88 ng/mL、1.0 [1.0, 2.0] 時間、29.1 ± 4.6 時間及び 133.26 ± 40.14 ng·h/mL であった (CTD 5.3.3.1.02: MD-JP13 試験)。

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 13 例) を対象に、食後に本薬 (A 製剤) を A 群では、本剤 40 mg/回を 1 日目及び 9 日目に単回投与、3~8 日目に 1 日 2 回 6 日間反復投与した。B 群では、本剤 80 mg/回を 1 日目及び 9 日目に単回投与、3~8 日目に 1 日 1 回 6 日間反復投与した。それぞれの血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 37 のとおりであった (参考 CTD 5.3.3.1.05: MD-G002 試験)。

表 37 外国人健康成人男性に本薬 (A 製剤) を単回又は 6 日間反復経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	測定時点	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
A 群	1 日目	6	53.5 ± 24.7	1.5 [1.0, 3.0]	17.1 ± 6.07	182 ± 104
	9 日目	5	60.0 ± 17.8	1.5 [1.0, 1.5]	35.6 ± 4.46	230 ± 72.6
B 群	1 日目	5	110 ± 35.3	1.5 [1.0, 2.0]	21.5 ± 6.90	381 ± 127

平均値±標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 5 例) を対象に、食後にカルボニル ¹⁴C 標識体 (本薬) 40 mg を単回経口投与したとき、血清中の総放射能濃度は投与 4~6 時間後に、未変化体は投与 3~4 時間後に t_{max} を示し、総放射能濃度は投与 24 時間後までに検出限界以下 (13.0~16.3 ng eq/mL) となった。総放射能に対する未変化体の AUC_{0-12h} の割合は 10.7% であり、総放射能の大部分は代謝物に由来することが示唆された。投与 168 時間後までの総放射能排泄率は、糞便中 67.2%、尿中 19.1% であり、主な排泄経路は糞便中であることが示唆された。尿中に回収された総放射能の大部分が投与 24 時間後までに回収された (参考 CTD 5.3.3.1.06: RIC-G184 試験)。

外国人健康成人男性 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、食後にイソチアゾリル ¹⁴C 標識体 (本薬) 40 mg を単回経口投与したとき、血清中の総放射能濃度は投与 4 時間後に、未変化体は投与 3 時間後に t_{max} を示し、血清中の総放射能濃度は投与 24 時間後までにほぼ検出限界以下となった。総放射能に対する未変化体の AUC_{0-t} の割合は 12.0% であり、総放射能の大部分は代謝物に由来することが示唆された。投与 216 時間後までの総放射能排泄率は、糞便中 80.1%、尿中 9.19% であり、糞便中及び尿中への総放射能排泄の大部分は、投与 72 時間後までに認められた (参考 CTD 5.3.3.1.07: RIT-G262 試験)。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 年齢及び性別の影響

日本人健康高齢男性及び健康非高齢男性 (薬物動態評価例数 20 例) を対象に、本薬 (B 製剤) 20 mg を食後に単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 38 のとおりであり、単回投与後の C_{max} 及び AUC_{0-∞} の非高齢者に対する高齢者の幾何平均値の比 (%) とその 90%CI は、69.14 [47.49, 100.66] 及び 106.33 [74.21, 152.36] であった。また、高齢者では非高齢者に比べて血清中未変化体濃度の t_{max} の遅延が認められた (CTD 5.3.3.3.01: ELD-J049 試験)。

表 38 日本人高齢者に本薬 (B 製剤) を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
非高齢者	8	31.56 ± 12.98	1.50 [1.0, 2.0]	29.96	97.57 ± 39.59
高齢者	12	22.53 ± 10.90	2.0 [1.0, 4.0]	19.87	106.87 ± 46.44

平均値 ± 標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

外国人の健康な高齢者 (薬物動態評価例数 9 例) を対象に、本薬 (B 製剤) 20 mg を食後に単回経口投与したとき、血清中未変化体の C_{max}、t_{max} (中央値 [最小値, 最大値])、t_{1/2} 及び AUC_{0-∞} は、それぞれ 22.3 ± 5.57 ng/mL、3.00 [1.50, 6.00] 時間、27.8 ± 7.04 時間及び 120 ± 40.9 ng·h/mL であった。なお、異なる試験間での比較であるものの、非高齢女性 (参考 CTD 5.3.3.4.10: DIZ-G250 試験) と比較して高齢女性で未変化体の AUC_{0-∞} が高い傾向が認められた (参考 CTD 5.3.3.3.04: ELD-G253 試験)。

6.2.3.2 肝機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3.02: HEP-G264 試験)

外国人肝機能障害患者 (薬物動態評価例数: 軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) : 6 例、中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) : 6 例、重度 (Child-Pugh 分類クラス C) : 3 例) 並びに性別、年齢及び体重をマッチングさせた健康成人 (薬物動態評価例数 6 例) を対象に、本薬 (B 製剤) 20 mg を食後に単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 39 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-∞} の肝機能正常者に対する肝機能障害者の幾何平均値の比 (%) とその 90%CI は、軽度肝機能障害者では 125.53 [65.82, 239.40] 及び 134.59 [62.32, 290.66]、中等度肝機能障害者では 119.70 [67.55, 212.11] 及び 175.04 [90.60, 338.18]、重度肝機能障害者 (C_{max}) では 125.06 [73.95, 211.50] であり、肝機能の障害度が高いほど未変化体の AUC_{0-∞} は高値を示した。

表 39 外国人健康成人及び肝機能障害患者に本薬 (B 製剤) を経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能障害度	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
健康成人	6	22.9 ± 10.3	2.0 [1.0, 3.0]	93.1 ± 31.3	94.0 ± 41.5
軽度	6	29.3 ± 14.4	3.0 [1.5, 3.0]	90.7 ± 17.0 ^{a)}	123 ± 62.2 ^{a)}
中等度	6	26.6 ± 11.5	1.50 [0.5, 3.0]	112 ± 33.3 ^{a)}	155 ± 61.9 ^{a)}
重度	3	25.8 ± 6.13	1.50 [1.03, 4.00]	—	—

平均値 ± 標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]、—: 算出せず

a) 3 例

6.2.3.3 腎機能の影響 (参考 CTD 5.3.3.3.03: REN-G265 試験)

外国人腎機能障害患者 (軽度 (CL_{cr}: 50 mL/min 以上 80 mL/min 以下)、中等度 (CL_{cr}: 30 mL/min 以上 50 mL/min 未満)、重度 (CL_{cr}: 30 mL/min 未満) 各 9 例) 並びに性別、年齢及び体重をマッチングさせた健康成人 (薬物動態評価例数 9 例) を対象に、本薬 (B 製剤) 40 mg を食後に単回経口投与したとき、血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 40 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-∞} の腎機能正常者に対する腎機能障害者の幾何平均値の比 (%) とその 90%CI は、軽度腎機能障害者では 140.31 [100.39, 196.11] 及び 153.06 [113.13, 207.08]、中等度腎機能障害者では 192.10 [137.45, 268.49] 及び 191.01 [141.18, 258.43]、重度腎機能障害者では 154.38 [110.46, 215.77] 及び 202.06 [149.75, 274.11] であった。

表 40 外国人健康成人及び腎機能障害患者に本薬 (B 製剤) を経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能障害度	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
健康成人	9	42.8 ± 24.7	1.5 [1.0, 6.0]	52.3 ± 14.7	184.7 ± 71.8
軽度	9	59.2 ± 30.4	2.0 [1.0, 4.0]	57.4 ± 28.1	291.9 ± 129.0
中等度	9	76.3 ± 25.2	2.0 [1.5, 3.0]	58.3 ± 12.5	362.6 ± 178.5
重度	9	66.1 ± 38.3	2.0 [1.0, 3.0]	67.2 ± 16.5	378.6 ± 157.9

平均値 ± 標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

6.2.4 薬物相互作用試験

本剤とケトコナゾール、エチニルエストラジオール、ノルエルゲストロミン、リチウム、ミダゾラム、リファンピシン、ジゴキシン及びジルチアゼムとの薬物相互作用試験における併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響及び本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響は、それぞれ表41及び表42のとおりであった。

表41 併用薬が本剤の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血清中における測定対象	食事条件	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		CTD
					C _{max}	AUC _{0-24h}	
10 mg 単回	ケトコナゾール (400 mg 1日1回)	本薬未変化体	食後	10	6.92 [5.76, 8.30]	8.95 [7.54, 10.6]	参考5334.04: K1Z-G183 試験
120 mg 1日1回	リチウム (600 mg 1日2回)	本薬未変化体	食後	20	0.92 [0.76, 1.12]	1.07 [0.96, 1.20]	参考5334.06: Li-G247 試験
40 mg 単回	リファンピシン (600 mg 1日1回)	本薬未変化体	食後	20	0.15 [0.12, 0.18]	0.19 [0.17, 0.22]	参考5334.08: RFP-G270 試験
20 mg 単回	ジルチアゼム (240 mg 1日1回)	本薬未変化体	食後	10	2.10 [1.77, 2.47]	2.16 [1.92, 2.44]	参考5334.10: DIZ-G250 試験

a) 併用投与時/単独投与時

表42 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

本剤の用法・用量	併用薬 (用法・用量)	血清中における測定対象	食事条件	評価例数	幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		CTD
					C _{max}	AUC _{0-24h}	
40 mg 1日1回	エチニルエストラジオール (0.035 mg 1日1回)	エチニルエストラジオール	食後	17	0.98 [0.87, 1.10]	1.03 [0.92, 1.15]	参考5334.05: OC-G246 試験
40 mg 1日1回	ノルエルゲストロミン (0.180, 0.215 又は 0.250 mg 1日1回)	ノルエルゲストロミン	食後	17	1.08 [0.97, 1.21]	1.12 [1.06, 1.18]	参考5334.05: OC-G246 試験
120 mg 単回	ミダゾラム (5 mg 単回)	ミダゾラム	食後	24	1.05 [0.93, 1.18]	1.18 [1.12, 1.25]	参考5334.07: MDZ-G269 試験
120 mg 1日1回	ジゴキシン (0.25 mg 単回)	ジゴキシン	食後	23	1.09 [0.93, 1.29]	1.13 [1.04, 1.23]	参考5334.09: DGX-G279 試験

a) 併用投与時/単独投与時

6.2.5 薬力学試験

6.2.5.1 D₂受容体占有率に関する検討 (参考CTD 5.3.4.1.01: PET-G180 試験)

外国人健康成人 (薬力学評価例数 20 例) を対象に、本薬 (B 製剤) 10、20、40、60 又は 80 mg を朝食後に単回経口投与し、脳内線条体領域 (被殻、尾状核及び腹側線条体) における D₂ 受容体に対する本薬投与後 1.5 時間の受容体占有率を PET (Positron emission tomography) により測定したとき、受容体の平均占有率はそれぞれ 41.3~43.3、51.0~54.8、63.1~67.5、77.4~84.3 及び 72.9~78.9% であり、血清中未変化体濃度 (それぞれ 4.5±1.38、11.5±9.97、17.4±3.58、42.7±36.25 及び 20.9±16.61 ng/mL) と相関が認められた。

6.2.5.2 QT/QTc 間隔に対する影響 (CTD 5.3.4.2.01: QT-G249 試験)

外国人統合失調症患者又は統合失調感情障害の患者 (薬力学評価例数 47 例) を対象に、本薬 (B 製剤) 120 若しくは 600 mg 又はジプラシドン (陽性対照) 160 mg/日を朝食後に反復経口投与された (投与期間は 11 日間)。本薬 600 mg 群 (第 1 日目に 120 mg、2 日目に 200 mg、3 日目に 400 mg を 2 日間、5 日目に 520 mg を 2 日間、7 日目に 600 mg を 5 日間投与) 及びジプラシドン群 (第 1 日目に 40 mg 1日2回を 4 日間、5 日目に 80 mg 1日2回を 7 日間投与) では漸増投与された。

薬物動態について、本薬 120 及び 600 mg を投与したときの、投与 11 日目における血清中本薬未変化体の C_{max} は 135±72.1 及び 516±193 ng/mL、AUC_{0-24h} は 745±292 及び 3420±1030 ng・h/mL、t_{max} (中央値 (最小値, 最大値)) は 2.17 (1.08, 4.25) 及び 4.00 (1.17, 6.00) h であった。

心電図について、投与 11 日目におけるベースラインからの QTcI³⁴⁾間隔の時間を一致させた変化量 (Δ QTcI 間隔) とその 90%CI は表 43 のとおりであった。本薬投与時において Δ QTcI 間隔の最大値の 90%CI の上限値は 10 msec を超えており、本薬の QTcI 間隔の延長作用が認められた。

表 43 外国人統合失調症患者又は統合失調感情障害の患者に本薬 (B 製剤) 又は ziprasidone を投与したときの Δ QTcI 間隔

評価時点	本薬 120 mg/日		本薬 600 mg/日		ジプラシドン 160 mg/日	
	評価例数	Δ QTcI 間隔 ^{a)} [90%CI]	評価例数	Δ QTcI 間隔 ^{a)} [90%CI]	評価例数	Δ QTcI 間隔 ^{a)} [90%CI]
投与 1 時間後	23	3.2 [-2.3, 8.7]	19	4.4 [-1.5, 10.2]	24	13.8 [8.7, 18.8]
投与 2 時間後	23	9.4 [4.2, 14.7]	20	5.3 [-0.2, 10.9]	24	15.8 [11.0, 20.7]
投与 4 時間後	23	8.0 [2.7, 13.3]	19	5.8 [0.2, 11.5]	23	17.7 [12.8, 22.6]
投与 6 時間後	23	4.6 [-0.1, 9.4]	19	4.8 [-0.3, 9.8]	23	18.1 [13.9, 22.4]
投与 8 時間後	21	4.5 [-0.4, 9.3]	19	6.4 [1.4, 11.4]	22	14.3 [10.0, 18.6]
C_{max} ^{b)} (ng/mL)	24	135 (53.5)	20	516 (37.4)		

a) 幾何平均値

b) 投与 11 日目の血清中未変化体の C_{max} (平均値 (CV%))

6.2.6 患者における検討 (CTD 5.3.3.2.01: PK-J017 試験)

日本人統合失調症患者 (薬物動態評価例数 20 例) を対象に、本薬 (B 製剤) 20 mg を開始用量とし、有効性及び安全性を考慮して増減幅 20 mg/日 で 20~80 mg を 1 日 1 回朝食後に 8 週間反復経口投与したとき、同一用量を 6 日間以上投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータは表 44 のとおりであった。

表 44 日本人統合失調症患者に本薬 (B 製剤) を反復経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	評価例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
20	6	16.37 ± 8.99	2.75 [1.1, 7.8]	1.60 ± 0.59	95.16 ± 29.01 ^{a)}
40	9	48.33 ± 25.35	3.80 [1.5, 5.9]	4.34 ± 2.15	285.56 ± 113.37
60	8	65.97 ± 37.42	2.00 [1.0, 4.0]	5.01 ± 1.91	362.83 ± 175.77
80	7	79.39 ± 41.39	2.00 [0.5, 3.8]	7.32 ± 4.33	487.39 ± 211.90

平均値 ± 標準偏差、中央値 [最小値, 最大値]

a) 24 時間後の血清中未変化体濃度が欠測であった被験者 1 例については AUC_{0-24h} 値を代用して算出

6.2.7 PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.06: MI050041 解析)

外国人を対象とした 22 試験 (第 I 相 16 試験、第 II 相 2 試験、第 III 相 4 試験)³⁵⁾、外国人及び日本人を対象とした第 III 相試験 1 試験 (CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験) 並びに日本人を対象とした臨床薬理試験 4 試験 (CTD 5.3.3.2.01: PK-J017 試験、CTD 5.3.3.3.01: ELD-J049 試験、CTD 5.3.1.2.01: BE-J053 試験及び CTD 5.3.3.4.01: FE-J054 試験) から得られた血漿中未変化体濃度データ (健康成人並びに統合失調症及び双極性障害患者 2014 例の計 17106 点) を用いた PPK 解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は吸収の遅れ (ラグタイム) ありの一次吸収過程及び一次消失過程を有する 3-コンパートメントモデルにより記述された。また、主な共変量として、吸収速度定数に対して人種、食事の状態、見かけの全身クリアランスに対して人種、肝機能障害の程度、腎機能障害の程度、バイオアベイラビリティ (F1) に対して人種、食事の状態、腎機能障害の程度が特定された。

6.R 機構における審査の概略

34) 被験者ごとの補正法

35) 参考 5.3.3.1.04: SAD-G001 試験、参考 5.3.3.1.05: MD-G002 試験、参考 5.3.5.1.10-S: P2-G049 試験、参考 5.3.3.2.02: MTD-G160 試験、参考 5.3.3.4.04: KTZ-G183 試験、5.3.5.1.12-S: P2-G196 試験、参考 5.3.3.2.03: MTD-G217 試験、5.3.5.1.04-S: P3-G229 試験、5.3.5.1.05-S: P3-G231 試験、5.3.5.1.06-S: P3-G233 試験、5.3.5.1.08-S: LTS-G237 試験、参考 5.3.3.4.06: Li-G247 試験、5.3.4.2.01: QT-G249 試験、参考 5.3.3.4.10: DIZ-G250 試験、参考 5.3.1.2.03: BA-G251 試験、参考 5.3.1.2.04: BA-G252 試験、参考 5.3.3.3.04: ELD-G253 試験、参考 5.3.1.2.02: BE-G263 試験、参考 5.3.3.3.02: HEP-G264 試験、参考 5.3.3.3.03: REN-G265 試験、参考 5.3.3.4.02: FE-G267 試験、参考 5.3.3.4.08: RFP-G270 試験

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差異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。

- 本剤は主として CYP3A4 によって代謝されるが、CYP3A4 には大きな人種差を引き起こすような要因は報告されていない。
- 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.03: EEG-J013 試験) 及び海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.04: SAD-G001 試験) において、本剤 20 又は 40 mg を単回経口投与したときの血清中未変化体の薬物動態パラメータは図 1 のとおりであり、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の個別値の外国人の分布はほぼ日本人の分布の範囲内であった。

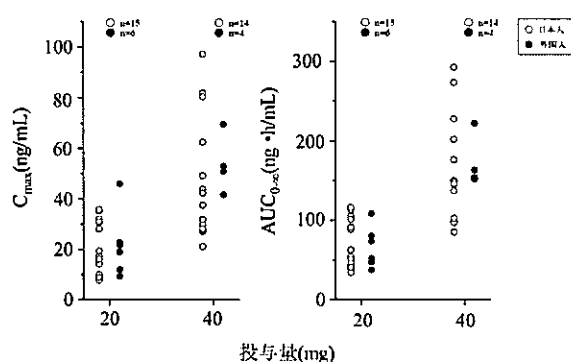


図 1 日本人及び外国人健康成人に本剤 20 又は 40 mg を単回経口投与したときの血清中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 点は個別値の分布を示す。

- PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.06: M1050041 解析) の結果から、体重はセントラルコンパートメントの分布容積に影響を与えると推定されたことから、日本人と欧米人の体格の差が C_{max} の差に一部寄与していると考えられた。
- 以上の第 I 相試験及び PPK 解析の結果から、反復投与後定常状態での日本人の AUC は欧米人の 1.32 倍、 C_{max} は 1.25 倍上昇すると推定されたが、外国人の分布と日本人の分布に大きな違いはなかったことから、日本人において用量調節を要するほどの臨床的に意義のある差ではないと考える。

機構は、以上について了承した。

6.R.2 本薬と CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との併用について

機構は、本薬は主に CYP3A4 によって代謝され、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤との薬物相互作用が認められていること (6.2.4 参照) から、これらの薬剤の併用投与時の注意喚起の必要性について申請者に説明するよう求めた。

申請者は、CYP3A4 阻害剤との併用について、以下のように説明した。

- 強力な CYP3A4 の阻害剤との併用について、ケトコナゾールとの併用により、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 6.89 倍及び 8.95 倍に上昇することが示されたこと (表 41)、本剤単独投与時及びケトコナゾール併用投与時の本剤の $t_{1/2}$ はそれぞれ 30.3 及び 42.8 時間であったことから、本薬との併用により本薬の作用が増強する懸念があることを踏まえ、併用禁忌とすることが適切と考える。

- 中程度以下の CYP3A4 阻害剤との併用について、本薬との併用による曝露量への影響は個々の患者の状態や CYP3A4 の阻害剤の強さの程度によるものの、中程度の CYP3A4 阻害剤であるジルチアゼム併用時の本剤の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 2.10 倍及び 2.16 倍であったこと、本剤単独投与時及びジルチアゼム併用投与時の本剤の $t_{1/2}$ はそれぞれ 39.7 及び 61.2 時間であったことを踏まえ、観察を十分に行い、患者の状態に応じて本剤の用量を通常の半量に減じるなど慎重に投与するよう、注意喚起することが適切と考える。

また申請者は、CYP3A4 を誘導する薬剤との併用について、CYP3A4 の強い誘導剤であるリファンピシンとの併用により、本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 0.15 倍及び 0.19 倍に低下したこと（表 41）、本剤単独投与時及びリファンピシン併用投与時の本剤の $t_{1/2}$ はそれぞれ 39.2 及び 60.7 時間であったことを踏まえ、曝露量が大きく低下することで症状が悪化する懸念があることから、安全性確保のため CYP3A4 の強い誘導剤は併用禁忌に設定すること、他の CYP3A4 誘導剤については、併用により血中濃度が低下するため、観察を十分に行うよう注意喚起することが適切と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 強力な CYP3A4 阻害剤との併用及び強力な CYP3A4 の誘導剤との併用を禁忌とすることに問題はない。
- 中程度の CYP3A4 阻害剤との併用時において曝露量が 2.16 倍上昇することから、中程度の CYP3A4 阻害剤との併用時には非併用時の半量に減じる等、慎重に投与するとの申請者の見解に問題はない。
- 一方、弱い CYP3A4 阻害剤との併用について、申請者は注意喚起を規定していないが、弱い CYP3A4 阻害剤との併用の薬物相互作用試験はなされておらず、半量で投与した場合の曝露量は明確ではないこと、弱い CYP3A4 阻害剤は薬剤により阻害の程度が異なると考えられること、臨床試験において各疾患において安全性が確認されている最大投与量は、統合失調症では 160 mg/日、双極性障害では 120 mg/日であることから、用量調節を明示せず、慎重に観察するよう注意喚起することが適切と考える。

6.R.3 肝機能障害患者への投与について

機構は、外国人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3.02: HEP-G264 試験）において、肝機能障害の重症度が高くなるに従い曝露量（AUC）が高値を示したことを踏まえ、肝機能障害患者における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PPK 解析モデルから推定した健康成人に本剤（20 及び 40 mg）を単回経口投与したときの血清中未変化体濃度推移のシミュレーション結果と、外国人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（HEP-G264 試験）における血清中未変化体濃度の実測値を比較した結果は、図 2 のとおりであったことを説明した。

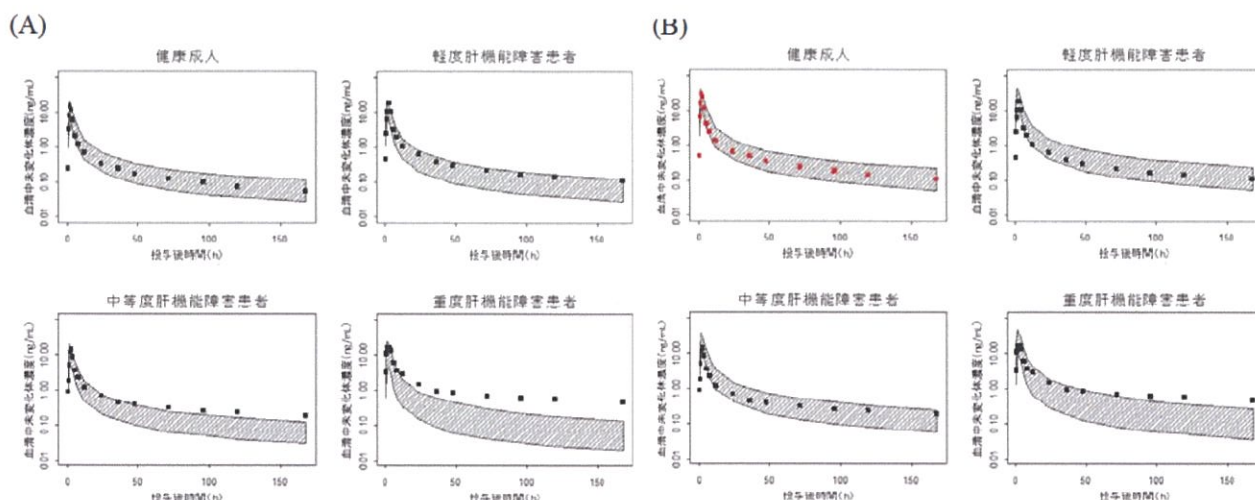


図2 健康成人又は肝機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したとき (A) 及び健康成人に本剤 40 mg 又は肝機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したとき (B) の血清中未変化体濃度推移 (■:HEP-G264 試験における実測値 (B: 健康成人では本剤 20 mg 投与時のデータを基に本剤 40 mg 投与時の値に補正), 斜線範囲: PPK モデルにより推定した健康成人に本剤 20 mg (A) 又は 40 mg (B) を単回経口投与したときの血清中未変化体濃度の 90% 予測区間)

その上で申請者は、肝機能障害患者における用量調節の必要性について、以下のように説明した。

6.R.3.1 軽度肝機能障害患者について

申請者は、軽度肝機能障害患者に本剤 20 mg 単回経口投与時の血清中未変化体濃度の実測値は、健康成人への本剤 20 mg 単回経口投与時のシミュレーション結果の 90% 予測区間に含まれていたこと (図 2)、外国人肝機能障害患者の薬物動態試験 (参考 CTD 5.3.3.3.02: HEP-G264 試験) における軽度肝機能障害者の AUC_{0-last} は健康成人の 1.45 倍であったことを説明した。また、本剤 40 mg/日 反復投与時のシミュレーション結果³⁶⁾は軽度肝機能障害者では、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} の中央値は 35.3 ng/mL 及び 243 ng·h/mL であり、健康成人 (それぞれ 35.3 ng/mL 及び 243 ng·h/mL) と変わらなかったことを説明した。以上を踏まえ、軽度肝機能障害患者における本剤の用量調節は不要と考えることを説明した。

6.R.3.2 中等度肝機能障害患者について

まず申請者は、中等度肝機能障害患者における薬物動態について、以下のように説明した。

中等度肝機能障害患者に本剤 20 mg 単回経口投与時の血清中未変化体濃度は、健康成人への投与時のシミュレーション結果と比較してわずかに高値となる傾向が示され、健康成人に本剤 40 mg を単回経口投与時のシミュレーション結果と一致した (図 2)。また、中等度肝機能障害患者への本剤 40 mg/日の反復投与時のシミュレーション結果³⁶⁾では、健康成人と比較して C_{max} が 1.24 倍、 AUC_{0-24h} が 1.65 倍になった。さらに、HEP-G264 試験における中等度肝機能障害者の C_{max} 及び AUC_{0-last} は健康成人の 1.16 及び 1.57 倍であった。

その上で申請者は、中等度肝機能障害患者における用量調節の必要性を、以下のように説明した。

- 開始用量について、統合失調症患者を対象とした海外短期試験の統合解析³⁷⁾において、投与開始 14 日以内に発現した有害事象を開始用量別に集計した結果、発現割合は、40 mg/日の集団 [66.9% (241/360 例)] と 40 mg/日超の集団 [80 mg/日: 62.9% (365/580 例)、120 mg/日: 59.0% (141/239 例)]

36) PPK モデル (CTD 5.3.3.5.06: M1050041 解析) に基づき、日本人健康成人、肝機能障害患者に本剤 40 mg/日を反復投与した定常状態での血清中未変化体濃度推移をシミュレーションした結果

37) CTD 5.3.5.1.09-S: P2-G006 試験、CTD 5.3.5.1.12-S: P2-G196 試験、参考 CTD 5.3.5.1.10-S: P2-G049 試験、CTD 5.3.5.1.04-S: P3-G229 試験、CTD 5.3.5.1.05-S: P3-G231 試験、CTD 5.3.5.1.06-S: P3-G233 試験

で同程度であり、個々の事象の発現状況も大きく異ならなかった。また、重度の有害事象の発現割合についても異なる傾向が認められなかったことから、統合失調症患者では、開始用量 120 mg/日までの範囲で、投与初期に発現した有害事象の発現状況は大きく異ならないと考えられた。双極性障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験）の継続試験（CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験）において、本剤 20 mg/日から投与開始した被験者（先行試験に参加していない被験者）では、投与開始 7 日以内のアカシジアの発現割合は 0%（0/82 例）である一方、本剤 60 mg/日から投与開始した被験者（先行試験でプラセボを投与された被験者）では投与開始 7 日以内のアカシジアの発現割合は 8.3%（11/132 例）であった。以上を踏まえ、投与開始時の曝露量の上昇により、アカシジア等のリスクが上昇する可能性があることから、中等度肝機能障害患者の開始用量は、肝機能正常患者と同程度の曝露量が得られるよう、肝機能正常患者の半量とし、統合失調症患者では 20 mg/日、双極性障害患者では 10 mg/日とすることが適切と考える。

- 維持用量及び最大用量について、統合失調症患者を対象とした海外短期試験の統合解析³⁷⁾における有害事象の発現割合は、80 mg/日群 [70.8% (288/407 例)] と 80 mg/日を超える群 [120 mg/日群 82.8% (241/291 例)、160 mg/日群 62.8% (76/121 例)] で同程度であった。また、重度の有害事象の発現割合は、80 mg/日群 [4.2% (17/407 例)] で 120 mg/日群 [10.3% (30/291 例)] より低く、160 mg/日群 [4.1% (5/121 例)] と同程度であり、80 mg/日から 160 mg/日までの範囲においては、有害事象の発現割合は 80 mg/日投与時を大きく上回ることはなかった。本剤 160 mg/日投与までは、安全性が確認され、薬物動態の用量比例性も確認されている。以上より、双極性障害において、最大用量は 60 mg/日であることから、1.65 倍又は 1.57 倍程度に AUC が上昇し、日本人では外国人と比較して AUC が 1.32 倍であること（6.R.1 参照）を考慮しても、中等度肝機能障害患者の曝露量は 160 mg/日投与時の曝露量の範囲になることが想定されることから、用量調節は不要である。一方、統合失調症については、最大用量は 80 mg/日であり、日本人の AUC は外国人と比較して 1.32 倍となること（6.R.1 参照）を踏まえると、日本人の中等度肝機能障害患者では AUC は外国人肝機能正常患者の AUC の約 2.2 倍³⁸⁾と想定される。本剤の薬物動態の用量比例性が確認されていることを考慮すると、統合失調症患者の最大用量を 60 mg/日に減量した場合、肝機能正常患者において安全性が確認されている最大投与量（160 mg/日）の曝露量の範囲になることが想定されることから、最大用量は 60 mg/日と設定することが適切と考える。
- 漸増幅について、肝機能正常の統合失調症患者では規定を設けていない一方、双極性障害患者では 20 mg/日ずつ増量するよう規定している。80 mg/日超の投与が行われた統合失調症患者対象の国内長期試験（CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験）では漸増幅を 20 mg/日と設定していたこと、中等度肝機能障害患者では開始用量を半量と設定することから、統合失調症及び双極性障害のいずれにおいても、中等度肝機能障害患者では開始用量と同様に漸増幅を半量の 10 mg/日と設定することが適切と考える。

6.R.3.3 重度肝機能障害患者について

まず申請者は、重度肝機能障害患者における薬物動態について、以下のように説明した、

重度肝機能障害患者に本剤 20 mg 単回経口投与時の血清中未変化体濃度は、健康成人に本剤 40 mg 単

38) 160 mg/日まで薬物動態の用量比例性が確認されていることを踏まえ、本剤 40 mg/日を反復投与したときのシミュレーション結果において、中等度肝機能障害を有する者では健康成人と比較して AUC_{0-24h} が 1.65 倍になったこと及び日本人患者の AUC は外国人患者と比較して 1.32 倍となること（6.R.1 参照）から算出された。6.R.3.3 項及び 6.R.4.2 項でも同様の計算を行った。

回経口投与時のシミュレーション結果と比較してわずかに高値となる傾向であり（図 2）、HEP-G264 試験における重度肝機能障害者の C_{max} は、健康成人の 1.13 倍であり大きく変化しなかったが、 AUC_{0-last} は 2.70 倍に上昇した。また、本剤 40 mg/日反復投与時のシミュレーション結果³⁶⁾では、重度肝機能障害患者では、健康成人への同用量投与時と比較して C_{max} が 1.81 倍、 AUC_{0-24h} が 3.47 倍に上昇した。

その上で申請者は、重度肝機能障害患者における用量調節の必要性について、以下のように説明した。

- 開始用量について、統合失調症患者対象の海外短期試験の統合解析³⁷⁾において、120 mg/日までの範囲で、投与初期に発現した有害事象の発現状況は大きく異ならないと考えられたこと（6.R.3.2 参照）から、重度の肝機能障害を有する統合失調症患者の開始用量は、中等度肝機能障害患者と同様に、肝機能正常患者の半量である 20 mg/日と設定することが適切と考える。双極性障害患者について、本剤 20 mg/日で投与開始した場合と比較して本剤 60 mg/日で投与開始した場合に投与初期のアカシジアの発現割合が高かった（6.R.3.2 参照）。外国人肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験（HEP-G264 試験）から、重度肝機能障害患者では、健康成人への同用量投与時と比較して AUC_{0-24h} が 2.70 倍に上昇した。本剤の薬物動態の用量比例性が確認されていることを考慮すると、重度肝機能障害を有する双極性障害患者の開始用量を肝機能正常患者の半量である本剤 10 mg/日とした場合、AUC は肝機能正常患者に本剤 30 mg/日を投与したときの AUC に相当し、アカシジアの発現割合が高かった 60 mg/日投与時の AUC 相当より低い値となると想定される。また、重度肝機能障害患者における C_{max} は健康成人と大きく異ならなかった。したがって、重度の肝機能障害を有する双極性障害患者の開始用量は、肝機能正常患者の開始用量（20 mg/日）の半量である 10 mg/日と設定することが適切と考える。
- 維持用量及び最大用量について、肝機能正常の統合失調症患者の維持用量（40 mg/日）は、開始用量と同じであることから、重度肝機能障害を有する統合失調症患者においても、維持用量は開始用量と同様の用量〔肝機能正常患者の維持用量の半量（20 mg/日）〕と設定することが適切と考える。双極性障害患者では、肝機能正常患者においても維持用量は設定されていない。最大用量について、外国人肝機能正常患者において、本剤 160 mg/日を投与した場合に想定される曝露量まで安全性が確認され、本剤 160 mg/日投与時まで薬物動態の用量比例性も確認されている（6.R.3.2 参照）。双極性障害の重度肝機能障害患者に、肝機能正常患者の最大用量（60 mg/日）の半量（30 mg/日）を投与した場合、投与時の曝露量は、安全性が確認されている最大投与量における曝露量の範囲であると想定されることから、大きな問題はないと考える。ただし、統合失調症患者については、肝機能正常患者の最大用量は 80 mg/日であり、日本人患者の AUC は外国人患者と比較して 1.32 倍となること（6.R.1 参照）を踏まえると、日本人の重度肝機能障害患者では、AUC が外国人肝機能正常患者の約 4.6 倍となり、半量である 40 mg/日を投与した場合でも、外国人肝機能正常患者に本剤 160 mg/日を投与した場合に想定される曝露量を上回る懸念がある。本剤の薬物動態の用量比例性が確認されていることを考慮すると、統合失調症患者の最大用量を 30 mg/日とした場合、160 mg/日投与時の曝露量の範囲になることが想定されることから、最大用量は 30 mg/日と設定することが適切と考える。
- 漸増幅について、申請者は、中等度肝機能障害患者における漸増幅の設定（6.R.3.2 参照）と同様に、重度肝機能障害患者では開始用量を半量と設定すること等から、漸増幅を 10 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の肝機能障害患者における用法・用量を表 45 のとおり設定することが適切と考えることを説明した。

表 45 肝機能障害患者における用法・用量

		開始用量	維持用量	最大用量	漸増幅
統合失調症	正常	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	-
	軽度	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	-
	中等度	20 mg/日	40 mg/日	60 mg/日	10 mg/日
	重度	20 mg/日	20 mg/日	30 mg/日	10 mg/日
双極性障害	正常	20 mg/日	-	60 mg/日	20 mg/日
	軽度	20 mg/日	-	60 mg/日	20 mg/日
	中等度	10 mg/日	-	60 mg/日	10 mg/日
	重度	10 mg/日	-	30 mg/日	10 mg/日

-: 設定無し

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.4 腎機能障害患者への投与について

機構は、外国人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（参考 CTD 5.3.3.3.03: REN-G265 試験）において、腎機能障害患者における血清中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が健康成人と比較して高値を示したことを踏まえ、腎機能障害の患者における用量調節の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PPK 解析モデルから推定した健康成人に本剤 40 mg を単回経口投与したときの血清中未変化体濃度推移のシミュレーション結果と、外国人腎機能障害者を対象とした薬物動態試験（REN-G265 試験）における血清中未変化体濃度の実測値を比較した結果は、図 3 のとおりであったことを説明した。

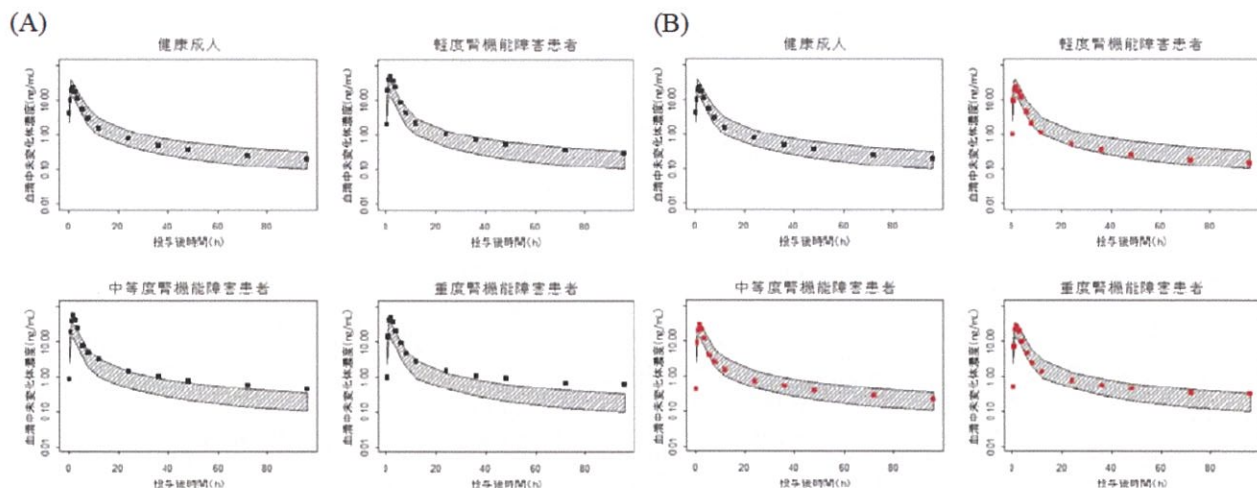


図 3 健康成人又は腎機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したとき (A) 及び健康成人に本剤 40 mg 又は腎機能障害患者に本剤 20 mg を単回経口投与したとき (B) の血清中未変化体濃度推移
 (■: REN-G265 試験における実測値 (B: 腎機能障害患者では本剤 40 mg 投与時のデータを基に本剤 20 mg 投与時の値に補正)、斜線範囲: PPK モデルにより推定した健康成人に本剤 40 mg を単回経口投与したときの血清中未変化体濃度の 90% 予測区間)

その上で、申請者は、腎機能障害患者における用量調節の必要性について、以下のように説明した。

6.R.4.1 軽度腎機能障害患者について

申請者は、軽度腎機能障害患者における薬物動態及び用量調節の必要性について、以下のように説明した。

- REN-G265 試験における軽度腎機能障害者の C_{max} 及び AUC_{0-last} は健康成人の 1.38 及び 1.55 倍であったものの、軽度腎機能障害患者に本剤 40 mg 投与時の血清中未変化体濃度推移は、健康成人に本剤 40 mg 単回経口投与時のシミュレーション結果の 90% 予測区間の範囲内であった (図 3)。また、

本剤 40 mg/日反復投与時のシミュレーション結果³⁹⁾は、軽度腎機能障害患者で、各パラメータの中央値は健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも 1.52 倍であった。

- 統合失調症を対象とした臨床試験において、80 mg/日群と 80 mg/日を超える群とで安全性が大きく異ならず (6.R.3.2 参照)、本剤 160 mg/日投与時までの薬物動態の線形性が確認されている。したがって、軽度腎機能障害患者に用量調節を行わなかったとしても、それぞれの最大用量 (統合失調症: 80 mg/日、双極性障害 60 mg/日) 投与時の曝露量は、安全性が確認されている投与量 (160 mg/日 (6.R.3.2 参照)) の曝露量の範囲になると想定され、安全性に大きな問題はないと考える。以上を踏まえ、軽度腎機能障害患者に対して用量調節は不要と考える。

6.R.4.2 中等度及び重度腎機能障害患者について

申請者は、中等度又は重度の腎機能障害患者における薬物動態について、以下のように説明した。

中等度及び重度腎機能障害患者に本剤 40 mg を単回経口投与したときの血清中未変化体濃度は、健康成人に本剤 40 mg を単回経口投与したときのシミュレーション結果と比較してわずかに高値となる傾向であったが、中等度及び重度腎機能障害患者に対する本剤の投与量を 20 mg に補正した場合の血清中未変化体濃度は、健康成人に本剤 40 mg を単回経口投与したときのシミュレーション結果の 90% 予測区間の範囲内であった (図 3)。また、本剤 40 mg/日を反復投与したときのシミュレーション結果³⁹⁾は、中等度及び重度腎機能障害患者で、各パラメータの中央値はそれぞれ健康成人と比較して C_{max} が 1.52 及び 1.72 倍、 AUC_{0-24h} が 1.52 及び 2.08 倍であった。腎機能障害患者対象試験 (参考 CTD 5.3.3.3.03: REN-G265 試験) における中等度及び重度腎機能障害患者の C_{max} は健康成人のそれぞれ 1.78 及び 1.54 倍、 AUC_{0-last} は健康成人のそれぞれ 1.90 及び 1.82 倍であった。以上を踏まえ、中等度と重度の腎機能障害患者で曝露量の上昇は同程度と考えられたことから、中等度と重度で用量調節に係る注意喚起は同じ内容とすることで問題がないと考える。

その上で申請者は、中等度及び重度腎機能患者の用量調節の必要性について、以下のように説明した。

- 開始用量について、統合失調症患者を対象とした臨床試験において、開始用量 120 mg/日までの安全性に大きな問題はなかったこと (6.R.3.2 参照) から、統合失調症患者では、肝機能正常患者と同程度の曝露量が得られるよう、中等度及び重度の腎機能障害患者の開始用量を腎機能正常患者の半量 (20 mg/日) とすることが適切と考える。双極性障害患者について、本剤 20 mg/日で投与開始した場合と比較して本剤 60 mg/日で投与開始した場合に投与初期のアカシジアの発現割合が高かったことから、中等度及び重度の腎機能障害患者では、アカシジア等のリスクが上昇する可能性がある (6.R.3.2 参照)。中等度及び重度の腎機能障害患者では、健康成人への同用量投与時と比較して AUC_{0-24h} が 2 倍に上昇していることから、中等度及び重度腎機能障害患者における開始用量を腎機能正常患者の半量 (10 mg/日) とした場合の C_{max} 及び AUC は、それぞれ腎機能正常患者に本剤 20 mg/日を投与したときの C_{max} 及び AUC に相当する。したがって、統合失調症患者及び双極性障害患者のいずれも、腎機能正常患者の半量とすることが適切と考える。
- 維持用量及び最大用量について、腎機能正常の統合失調症患者の維持用量は、開始用量と同じ 40 mg/日であることから、重度腎機能障害患者において維持用量は開始用量と同様に腎機能正常患者の半量 (20 mg/日) と設定することが適切と考える。中等度腎機能障害を有する統合失調症患者の維持用量を 20 mg/日とした場合、腎機能正常患者に 40 mg/日を投与したときの曝露量を下回る可能性があること、日本人を含む統合失調症患者を対象とした臨床試験において 80 mg/日ま

39) PPK モデル (CTD 5.3.3.5.06: M1050041 解析) に基づき、日本人健康成人、腎機能障害患者に本剤 40 mg/日を反復投与した定常状態での血清中未変化体濃度推移をシミュレーションした結果

での安全性が確認されていることから、中等度腎機能障害患者の維持用量を 40 mg/日と設定することが適切と考える。最大用量について、外国人腎機能正常患者において 160 mg/日を投与した場合に想定される曝露量まで安全性が確認され、160 mg/日まで薬物動態の用量比例性が確認されている (6.R.3.2 参照)。双極性障害患者では中等度及び重度の腎機能障害患者に、肝機能正常患者の最大用量 (60 mg/日) を投与した場合、投与時の曝露量は、安全性が確認されている最大投与量における曝露量の範囲であると想定されることから、用量調節を行わなくとも安全性に大きな問題はないと考える。一方、統合失調症における最大用量については、日本人の AUC は外国人と比較して 1.32 倍となること (6.R.1 参照) を踏まえると、日本人中等度及び重度の腎機能障害患者に腎機能正常患者と同量 (80 mg/日) を投与した場合、AUC が外国人腎機能正常患者の約 2.7 倍となり、本剤 160 mg/日を投与した場合に想定される曝露量を上回る懸念がある。本剤の薬物動態の用量比例性が確認されていることを考慮すると、中等度及び重度腎機能障害患者の最大用量を 60 mg/日とした場合、外国人腎機能正常患者で安全性が確認されている最大投与量 (160 mg/日) の曝露量の範囲になることが想定されることから、最大用量は 60 mg/日と設定することが適切と考える。

- ・ 漸増幅について、中等度及び重度腎機能障害患者における開始用量を腎機能正常患者の半量と設定することから、漸増幅についても腎機能正常患者の漸増幅 (20 mg/日) の半量である 10 mg/日と設定することが適切と考える。

以上を踏まえ申請者は、本剤の腎機能障害患者における用法・用量を表 46 のとおり設定することが適切と考えることを説明した。

表 46 腎機能障害患者における用法・用量

		開始用量	維持用量	最大用量	漸増幅
統合失調症	正常	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	-
	軽度	40 mg/日	40 mg/日	80 mg/日	-
	中等度	20 mg/日	40 mg/日	60 mg/日	10 mg/日
	重度	20 mg/日	20 mg/日	60 mg/日	10 mg/日
双極性障害	正常	20 mg/日	-	60 mg/日	20 mg/日
	軽度	20 mg/日	-	60 mg/日	20 mg/日
	中等度	10 mg/日	-	60 mg/日	10 mg/日
	重度	10 mg/日	-	60 mg/日	10 mg/日

- : 設定なし

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.5 肝機能・腎機能障害患者における用量調節に必要な製剤開発について

機構は、本剤は 1 日 1 回投与の製剤であり、中程度の CYP3A4 阻害剤併用時 (6.R.2 参照)、肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する開始用量及び維持用量 (表 45 及び表 46) を踏まえると、10 mg/回又は 30 mg/回での投与が想定される。一方で、本剤の最小規格は 20 mg 錠であることから、10 mg 又は 30 mg/回の投与が可能となる製剤 (10 mg 製剤等) の開発の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤 20 mg 錠は割線が入っており、分割後の製剤均一性及び安定性に大きな問題はないことを説明した。その上で申請者は、新たな剤形の製剤の開発の必要性について、医療従事者 (精神科医師及び薬剤師) への意見聴取を行った結果、「必要性は無い」又は「あった方が良い」との回答であり、必要である旨の回答はなかったことを説明した。また申請者は、「あった方が良い」との回答の理由と

して、病院等で外来の患者に院内処方する場合、患者自身で分割するよう指示する場合もあり、アドヒアランスが低下する可能性や、薬局等で分割後に処方されず端数として残った半錠の管理が難しいこと等が挙げられたことを説明した。その上で申請者は、患者自身による割錠の問題については、薬剤師による調剤及び管理を行うことにより対応可能と考えること、端数として残った半錠の管理も薬剤師の意見により問題ないと考えていること、さらに薬局等における常備可能な剤形の規格数には限界があるため、10 mg 錠等の別剤形の利用は限定的になると想定されることから、本剤の 10 mg 製剤等を開発する必要はないと考える旨を説明した。

機構は、以下のように考える。

肝機能又は腎機能が低下している患者では、長期間継続して 30 mg/回等での服薬が必要になる可能性がある。開始用量及び維持用量として必要となる投与量について、20 mg 錠等の分割による対応とした場合、薬局における管理が複雑になること、適正使用に懸念が生じる可能性があること等を踏まえると、可能な限り速やかに 10 mg/回の投与が可能となる剤形を開発することが望ましい。以上の判断の適切性については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

6.R.6 QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクについて

機構は、QT/QTc 間隔に対する影響の検討試験 (CTD 5.3.4.2.01: QT-G249 試験) において、本薬の QTcI 間隔の延長作用が認められたことを踏まえ、本剤の QTc 間隔の延長及び催不整脈作用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、以下のように説明した。

QT/QTc 間隔に対する影響の検討試験 (QT-G249 試験) において、本薬の低用量 (120 mg/日) 投与時における Δ QTcI 間隔 (平均値 [90%CI 上限]) は、投与 2 時間後に最大値 9.4 [14.7] msec、本薬の高用量 (600 mg/日) 投与時では投与 8 時間後に最大値 6.4 [11.4] msec であり、いずれの用量においても CI の上限値は 10 msec を上回り、QTcI 間隔の延長が認められたが、QTcI 間隔への影響に用量相関性が認められなかった (表 43)。

強力な CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌に設定すること (6.R.2 参照) から、臨床で本剤の曝露量が高くなる可能性がある集団は、中程度の CYP3A4 阻害剤との併用や特別な患者集団 (肝機能障害患者、腎機能障害患者) での投与が考えられる。中程度の CYP3A4 阻害剤について、ジルチアゼムと併用した場合、本剤の C_{max} は単独投与時と比較して 2.1 倍上昇したが、併用投与時には非併用時の半量に減量する等、慎重に投与するよう注意喚起する予定である (6.R.2 参照)。また、特別な患者集団について、PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.06: M1050041 解析) の結果より、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者における C_{max} は、それぞれ健康成人の 1 倍、1.24 倍及び 1.81 倍、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者における C_{max} は、それぞれ健康成人の 1.52 倍、1.52 倍及び 1.72 倍であった。これらの患者については、表 45 及び表 46 のとおり用量調節を行うことから、 C_{max} が上昇する可能性があるのは、軽度腎機能患者において臨床最大用量である本剤 80 mg/日を投与したときと考えられる。さらに軽度腎機能患者に中等度 CYP3A4 阻害剤を併用した場合においても C_{max} は、QT/QTc 間隔に対する影響の検討試験 (QT-G249 試験) における高用量 (600 mg/日) より低いと想定される⁴⁰⁾。

また、米国の添付文書には、QT/QTc 間隔に対する影響の検討試験のデータに基づいて構築された混合

40) 日本人軽度腎機能障害患者に、ジルチアゼム併用下で本剤 80 mg/日を投与したときの C_{max} は、281.5 ng/mL であり、QT/QTc 間隔に対する影響を検討した試験 (CTD 5.3.4.2.01: QT-G249 試験) における本剤 600 mg 群の C_{max} は 516 ± 193 ng/mL であった。

効果モデルから推定した値として、本薬の低用量（120 mg/日）投与時における Δ QTcI 間隔は、投与 2 時間後に最大値 7.5 [11.7] msec、本薬の高用量（600 mg/日）投与時では投与 4 時間後に最大値 4.6 [9.5] msec であることが記載されている。

次に、申請者は、日本人を含む短期及び長期試験⁴¹⁾における QTcF 間隔及びその変化量のカテゴリカル解析結果は表 47 のとおりであり、プラセボ群及び本剤群で臨床的に意味のある変動が認められた被験者は少数であったことを説明した。

表 47 日本人を含む短期及び長期試験における QTcF 間隔のカテゴリカル解析

		統合失調症				双極性障害			
		短期試験 ^{a)}			長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
		プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20~60 mg 群	本剤 80~120 mg 群	
評価例数		496	512	277	557	166	178	167	800
投与後の QTcF 間隔	> 450 msec	11 (2.2)	11 (2.1)	7 (2.5)	25 (4.5)	2 (1.2)	4 (2.2)	3 (1.8)	11 (1.4)
	> 480 msec	1 (0.2)	0	1 (0.4)	5 (0.9)	0	1 (0.6)	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0	0	0	0	0
ベースラインからの QTcF 間隔の変化量	\geq 30 msec	14 (2.8)	17 (3.3)	7 (2.5)	47 (8.5)	2 (1.2)	8 (4.5)	0	41 (5.2) ^{e)}
	\geq 60 msec	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.6)	0	0	0

該当例数 (割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

e) 評価例数は 794 例

また申請者は、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用関連の有害事象⁴²⁾の発現割合は表 48 のとおりであり、ほとんどの事象は軽度又は中等度であったことを説明した。また、日本人患者において因果関係が否定できない突然死が統合失調症の短期試験の本剤 80 mg/日群及び長期試験で各 1 例、重篤な痙攣発作が複数例報告されたものの、これらの発現経緯や類薬での発現状況を説明し、本剤によって当該有害事象のリスクが明らかに高くなることはなく、他の抗精神病薬と同様と考えることを説明した。

41) 統合失調症患者対象短期試験：CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験、CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験、統合失調症患者対象長期試験：CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験、CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験、双極性障害患者対象短期試験：CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験、双極性障害患者対象長期試験：CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験

42) MedDRA SMQ で「トルサード ド ポアント/QT 延長」及び PT で痙攣に該当する事象

表 48 日本人を含む短期及び長期試験における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象の発現状況

評価例数	統合失調症				長期試験 ^り	双極性障害			長期試験 ^り
	短期試験 ^り					短期試験 ^り			
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
518	70	596	346	853	172	184	169	1457	
QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象	5 (1.0)	1 (1.4)	1 (0.2)	4 (1.2)	11 (1.3)	0	0	0	10 (0.7)
重篤な有害事象	0	1 (0.4)	0	2 (0.6)	3 (0.4)	0	0	0	1 (<0.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	5 (0.6)	0	0	0	2 (0.1)
有害事象									
痙攣発作	1 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0	1 (<0.1)
失神	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)
心電図 QT 延長	4 (0.8)	0	1 (0.2)	0	4 (0.5)	0	0	0	7 (0.5)
突然死	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0
意識消失	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	1 (<0.1)
QT 延長症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験, CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験, CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験, CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験, CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²⁾における QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用関連の有害事象は、210 件 (10 万人年あたり 42.84 件、うち重篤 201 件) であり、主な事象は痙攣発作 99 件 (うち重篤 99 件)、意識消失 37 件 (うち重篤 35 件)、失神 35 件 (うち重篤 31 件)、心電図 QT 延長 19 件 (うち重篤 17 件)、突然死 8 件 (うち重篤 8 件)、心停止 6 件 (うち重篤 6 件)、多臓器機能不全症候群 2 件 (うち重篤 2 件) であったこと、臨床試験と比較してリスクが高い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、本剤の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用のリスクは低く、添付文書において特段の注意喚起を行う必要はないと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- QT/QTc 評価試験において、QTcI 間隔への影響に用量相関性が認められなかったものの、QT-G249 試験において、本薬の低用量 (120 mg/日) 及び高用量 (600 mg/日) 投与時の Δ QTcI 間隔の 95% CI 上限はいずれも 10 msec を上回っている。
- また、抗精神病薬では QT 間隔を延長することが報告されており (Lancet 2000; 355: 1048-52)、本剤においても、臨床試験や市販後において QT 延長を示す症例が認められている。
- 以上より、QT/QTc 評価試験において QT/QTc 間隔の延長に用量依存性は認められていないものの、本剤は QT/QTc 間隔を延長する作用があることから、同程度の QT/QTc 間隔の延長が認められた薬剤と同様に、添付文書において注意喚起を行う必要がある。

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 49 に示す臨床試験の成績が提出された。その他、評価資料及び参考資料として、国内及び海外で実施された臨床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 49 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 CTD	相	被験者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	SAD-J019 5.3.3.1.01	I	健康成人男性	54	プラセボ、本剤 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、20 又は 30 mg を単回経口投与	安全性 薬物動態
	国内	MD-JP13 5.3.3.1.02	I	健康成人男性	11	プラセボ、本剤 10 mg を 1 日 2 回朝夕食後に、7 日間反復経口投与	安全性 薬物動態
	国内	ELD-J049 5.3.3.3.01	I	健康高齢男性	12	本剤 20 mg を朝食後に単回経口投与	安全性 薬物動態
				健康非高齢男性	8		
	海外	QT-G249 5.3.4.2.01	I	統合失調症又は統合失調感情障害の患者	87	本剤 120 mg/日群 (120 mg を 1 日 1 回 11 日間投与)、本剤 600 mg/日群 [1 日 1 回 11 日間漸増投与 (120 mg 1 日間、200 mg 1 日間、400 mg 2 日間、520 mg 2 日間、600 mg 5 日間)]、ジプラシドン 160 mg/日群 [陽性対照：1 日 2 回 11 日間漸増投与 (40 mg/回 4 日間、80 mg/回 7 日間)]	薬物動態 薬力学 (QT 間隔) 安全性
	国内	P2-J016 5.3.5.2.01-S	II	統合失調症患者	69	本剤 20~80 mg/日を 1 日 1 回食後に 8 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	P2-J001 5.3.5.1.03-S	II	統合失調症患者	203	本剤 20、40 又は 80 mg/日を 1 日 1 回食後に 8 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	P2E-J036 5.3.5.2.02-S	II (長期投与)	統合失調症患者	99	本剤 20~120 mg/日を 1 日 1 回食後に 44 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	LTS-J048 5.3.5.2.03-S	II (長期投与)	統合失調症患者	182	本剤 40~120 mg/日を 1 日 1 回食後に 52 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	P3-J002 5.3.5.1.01-S	III	統合失調症患者	460 ^{a)}	プラセボ、リスベリドン 4 mg/日を 1 日 2 回朝夕食後、若しくは本剤 40 又は 80 mg/日を 1 日 1 回朝食後に 6 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	P3-J056 5.3.5.1.02-S	III	統合失調症患者	457 ^{a)}	プラセボ、本剤 40 又は 80 mg/日を 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	P3E-J057 5.3.5.2.10-S	III (長期投与)	統合失調症患者	283	本剤 40 又は 80 mg/日を 1 日 1 回食後に 26 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	P3-J066 5.3.5.1.17-S	III	統合失調症患者	483 ^{a)}	プラセボ、本剤 40 mg/日を 1 日 1 回夕食後に 6 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	P3E-J067 5.3.5.2.11-S	III (長期投与)	統合失調症患者	289	本剤 40 又は 80 mg/日を 1 日 1 回夕食後に 12 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	BP-P3-J001 5.3.5.1.01-B	III	双極 I 型障害患者	525 ^{a)}	プラセボ、本剤 20~60 又は 80~120 mg/日を 1 日 1 回夕食後 30 分以内に 6 週間経口投与	有効性 安全性
	国際共同	BP-P3-J002 5.3.5.2.01-B	III (長期投与)	双極 I 型障害患者	495	本剤 20~120 mg/日を 1 日 1 回夕食後 30 分以内に 28 週間 (日本以外) 又は 52 週間 (日本) 経口投与	有効性 安全性
国際共同	BP-P3-J296 5.3.5.1.05-B	III (長期投与)	双極 I 型障害患者	962	リチウム又は divalproex の併用下で、本剤 20~80 mg/日を 1 日 1 回夕食とともに、又は食後 30 分以内に 12~20 週間経口投与した後、プラセボ又は本剤 20~80 mg/日を 1 日 1 回夕食とともに、又は食後 30 分以内に 28 週間経口投与	有効性 安全性	

a) 無作為化例数

7.1 第 I 相試験

7.1.1 国内単回投与試験 (CTD 5.3.3.1.01: SAD-J019 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 56 例⁴³⁾: プラセボ投与 14 例、本剤 0.1、0.25、0.5 及び 1 mg 投与各 3 例、本剤 2.5、5、10、20 及び 30 mg 投与各 6 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照単盲検試験が実施された (薬物動態については、6.2.2 参照)。

用法・用量は、プラセボ、本剤 0.1、0.25、0.5、1、2.5、5、10、20 又は 30 mg を、朝食後に単回経口投与すると設定された。

43) 医師が問診所見や臨床検査結果を基に割り付け表を作成して、割り付けられた。

総投与例 54 例（プラセボ投与 12 例、本剤 0.1、0.25、0.5 及び 1 mg 投与各 3 例、本剤 2.5、5、10、20 及び 30 mg 投与各 6 例）全例が安全性解析対象集団であった。投与中止例は認められなかった。

有害事象⁴⁴⁾は、プラセボ投与の 75.0% (9/12 例)、本剤 0.1 mg 投与の 100% (3/3 例)、0.25 mg 投与の 100% (3/3 例)、0.5 mg 投与の 100% (3/3 例)、1 mg 投与の 100% (3/3 例)、2.5 mg 投与の 83.3% (5/6 例)、5 mg 投与の 83.3% (5/6 例)、10 mg 投与の 50.0% (3/6 例)、20 mg 投与の 83.3% (5/6 例)、30 mg 投与の 66.7% (4/6 例) に認められた。死亡及び死亡以外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は、プラセボ投与の 25% (3/12 例)、本剤 0.1 mg 投与の 33.3% (1/3 例)、0.25 mg 投与の 0% (0/3 例)、0.5 mg 投与の 33.3% (1/3 例)、1 mg 投与の 100% (3/3 例)、2.5 mg 投与の 66.7% (4/6 例)、5 mg 投与の 50.0% (3/6 例)、10 mg 投与の 33.3% (2/6 例)、20 mg 投与の 83.3% (5/6 例)、30 mg 投与の 50.0% (3/6 例) に認められ（以下同順）、主な事象は眠気（3 例、1 例、0 例、1 例、3 例、3 例、1 例、1 例、5 例、1 例）、ぼんやり（0 例、0 例、0 例、1 例、2 例、3 例、1 例、0 例、3 例、0 例）、頭痛・頭重（0 例、0 例、0 例、1 例、2 例、1 例、0 例、1 例、2 例、1 例）、注意・集中力低下（0 例、0 例、0 例、0 例、2 例、2 例、0 例、0 例、1 例、1 例）であった。治験薬との因果関係が否定されなかった臨床検査値異常として、血清プロラクチン濃度の異常が本剤 2.5 mg 投与 2 例、5 mg 投与 4 例、10 mg 投与 5 例、20 mg 投与 6 例、30 mg 投与 6 例に認められた。バイタルサイン（血圧及び脈拍数）並びに心電図について、本剤 0.1 mg 投与で臥位血圧低下が 1 例、20 mg 投与で臥位血圧低下が 2 例及び脈拍数低下が 1 例、30 mg 投与で立位血圧低下が 1 例認められた。

7.1.2 国内反復投与試験（CTD 5.3.3.1.02: MD-JP13 試験<19■■年■■月～■■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 11 例：プラセボ群 3 例、本剤群 8 例）を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については、6.2.2 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 2 回朝夕食後に、7 日間反復経口投与（7 日目のみ朝食後単回経口投与）すると設定された。

総投与例 11 例（プラセボ群 3 例、本剤群 8 例）全例が安全性解析対象集団であった。投与中止例は 1 例（本剤群）であり、中止理由は有害事象（アミラーゼ上昇）であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 66.7% (2/3 例)、本剤群の 100% (8/8 例) に認められた。死亡及び死亡以外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（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で認められず、本剤群で 8 例全例に認められ、内訳は血清プロラクチン上昇⁴⁵⁾（本剤群 8 例）、アミラーゼ上昇⁴⁵⁾（本剤群 1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温及び呼吸数）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

44) 治験責任（分担）医師による問診、自覚症状及び他覚所見の観察並びに精神身体症状チェック表を用いて収集された事象

45) 医師記載用語

7.1.3 高齢者薬物動態試験 (CTD 5.3.3.3.01: ELD-J049 試験<20●年●月～●月>)

日本人健康高齢男性及び健康非高齢男性⁴⁶⁾を対象 (目標被験者数: 高齢者 12 例、非高齢者 8 例) に、本剤を単回投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された (薬物動態については、6.2.3.1 参照)。

用法・用量は、本剤 20 mg を食後に単回経口投与すると設定された。

総投与例 20 例 (高齢者 12 例、非高齢者 8 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団であった。投与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) は、高齢者及び非高齢者とも全例に認められた。死亡及び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 (臨床検査値異常を含む) は、高齢者 12 例全例及び非高齢者 8 例全例に認められ (以下同順)、内訳は、血中プロラクチン増加 (10 例、8 例)、傾眠 (2 例、5 例)、熱感 (2 例、0 例)、鼻出血 (2 例、0 例)、血尿 (1 例、0 例)、白血球数減少 (1 例、0 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温及び呼吸数) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 国内第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験<20●年●月～20●年●月>)

統合失調症と診断された日本人患者⁴⁷⁾ (目標症例数 195 例: 各群 65 例) を対象に本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20、40 又は 80 mg/日を 1 日 1 回 8 週間経口投与すると設定された⁴⁸⁾。

無作為化症例 208 例 (本剤 20 mg/日群 71 例、40 mg/日群 72 例、80 mg/日群 65 例、以下同順) のうち治験薬未投与例 5 例及び重大な違反 3 例⁴⁹⁾を除外した 200 例 (67 例、72 例、61 例) が安全性解析対象集団であり、さらに併用禁止薬として設定され、前治療薬として投与されていた抗精神病薬が中止されなかった 2 例及び治験薬投与後の有効性評価が行われなかった 3 例を除外した 195 例 (65 例、72 例、58 例) が FAS であった。投与中止例は 77 例 (26 例、22 例、29 例) であり、主な中止理由は、原疾患悪化 (18 例、8 例、10 例)、有害事象 (4 例、7 例、15 例) であった。

主要評価項目である FAS における最終評価時 (治験薬投与 8 週時) の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 50 のとおりであり、各変化量の用量反応性を最大対比法により検討した結果 (表 51)、設定した対比はいずれも有意ではなかった。

46) 高齢者: 65 歳以上 80 歳未満、非高齢者: 20 歳以上 40 歳未満

47) ICD-10 により統合失調症と診断される 18 歳以上 65 歳未満の患者のうち、幻覚、妄想、自発性欠如、感情鈍麻、神経症様状態、うつ状態のいずれかが前景の患者

48) 前治療薬 (抗精神病薬) のハロペリドール換算使用量が 12 mg/日を超える患者のみ、本剤投与前に減量観察期間が最大 4 週間設定され、12 mg/日以下に減量した後、前治療薬の投与を中止し、治験薬の単独投与に切り替えることとされた。

49) 代諾者による同意説明文書への署名が、スクリーニング検査日及び治験薬投与開始日より遅かった被験者 1 例及び治験薬の取り違いがあった被験者 2 例が安全性解析対象集団から除外された。

表 50 BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	投与群	測定値		ベースラインからの変化量
		ベースライン	最終評価時	
BPRS 合計スコア	本剤 20 mg/日群	46.0 ± 11.9 (65)	43.9 ± 14.3 (65)	-2.1 ± 12.5 (65)
	本剤 40 mg/日群	46.2 ± 10.7 (72)	40.3 ± 12.4 (72)	-5.9 ± 9.2 (72)
	本剤 80 mg/日群	47.6 ± 12.0 (58)	44.6 ± 11.7 (58)	-3.0 ± 9.5 (58)
PANSS 合計スコア	本剤 20 mg/日群	83.3 ± 19.6 (65)	79.7 ± 23.6 (63)	-3.4 ± 19.7 (63)
	本剤 40 mg/日群	81.7 ± 18.9 (72)	73.9 ± 21.2 (72)	-7.8 ± 14.4 (72)
	本剤 80 mg/日群	85.5 ± 21.4 (58)	82.3 ± 21.6 (57)	-3.8 ± 14.0 (57)

平均値±標準偏差 (評価例数)

表 51 BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアの変化量の最大対比法による評価 (FAS、LOCF)

対比 (本剤 20、40、80 mg/日群)	調整片側 p 値 ^{a)}
BPRS 合計スコア	
(-1 0 1)	0.4608
(-2 1 1)	0.1260
(-1 -1 2)	0.8574
PANSS 合計スコア	
(-1 0 1)	0.6096
(-2 1 1)	0.2678
(-1 -1 2)	0.8853

a) 有意水準は片側 2.5%
複数の対比を用いることの多重性はリサンプリングを用いる方法により調整した

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 20 mg/日群の 89.6% (60/67 例)、40 mg/日群の 83.3% (60/72 例)、80 mg/日群の 88.5% (54/61 例) に認められた。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は、本剤 20 mg/日群の 7.5% (5/67 例) : 統合失調症 2 例、痙攣、向精神薬悪性症候群及び呼吸不全各 1 例)、本剤 40 mg/日群の 1.4% (1/72 例 : 統合失調症)、本剤 80 mg/日群の 1.6% (1/61 例 : 統合失調症) に認められ、痙攣については治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、本剤 20 mg/日群で 62.7% (42/67 例)、40 mg/日群で 75.0% (54/72 例)、80 mg/日群で 77.0% (47/61 例) に認められ (以下同順)、主な事象は、不眠症 (12 例、12 例、9 例)、傾眠 (6 例、11 例、10 例)、悪心 (3 例、13 例、9 例)、アカシジア (3 例、7 例、11 例)、血中プロラクチン増加 (2 例、6 例、8 例)、錐体外路障害 (0 例、4 例、8 例)、振戦 (2 例、4 例、6 例)、統合失調症 (6 例、2 例、3 例)、便秘 (6 例、1 例、3 例)、倦怠感 (2 例、2 例、4 例)、嘔吐 (0 例、3 例、4 例)、血中プロラクチン減少 (4 例、3 例、0 例)、よだれ (0 例、5 例、2 例)、頭痛 (0 例、4 例、2 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 統合失調症患者対象第Ⅲ相試験

7.3.1.1 国際共同第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験<2008 年 6 月~2010 年 4 月>)

DSM-IV により統合失調症と診断された患者⁵⁰⁾ (目標症例数 441 例 (日本人 200 例) : プラセボ群及び本剤各群 126 例、リスペリドン群 63 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、台湾及び韓国で実施された。

50) 以下の選択・除外基準がスクリーニング検査時の基準として設定された。

主な選択基準として、1) PANSS 合計スコアが 70 以上の患者、2) PANSS 陽性サブスケール 7 項目のうち、1 項目以上が 4 以上の患者が設定された。

主な除外基準として、1) スクリーニング検査時の前 1 年 (365 日) 以内に 3 剤以上の抗精神病薬を使用しても精神症状が改善しなかったと治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者、2) スクリーニング検査時の抗精神病薬の使用量がハロペリドール換算で 12 mg/日を超える患者が設定された。

用法・用量は、観察期として、単盲検下でプラセボを3～7日間投与し、移行基準⁵¹⁾を満たした被験者が二重盲検期に移行すると設定された。二重盲検期ではダブルダミー法により、プラセボ群では本剤のプラセボを1日1回朝食後、リスペリドンのプラセボを1日2回朝夕食後に経口投与、本剤群では本剤40若しくは80mg/日を1日1回朝食後、リスペリドンのプラセボを1日2回朝夕食後に経口投与、リスペリドン群ではリスペリドン4mg/日（開始用量2mg/日、増量幅1mg/日、増量間隔1週間）を1日2回朝夕食後、本剤のプラセボを1日1回朝食後に経口投与すると設定された。本剤群では開始用量を40mg/日とし、80mg/日群のみ2週目に60mg/日、3週目に80mg/日に増量することとされ、投与期間は6週間と設定された。

無作為化症例460例（プラセボ群133例、本剤40mg/日群131例、本剤80mg/日群131例、リスペリドン群65例、以下同順）のうち、治験薬未投与例5例（1例、4例、0例、0例）を除外した455例（132例、127例、131例、65例）全例⁵²⁾が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後にPANSSの評価が行われなかった8例を除外した447例（129例、125例、129例、64例）がFASであった。総投与症例のうち投与中止例は151例（49例、40例、48例、14例）であり、主な中止理由は、精神症状悪化（24例、14例、17例、7例）、被験者による中止（11例、11例、14例、4例）、有害事象（8例、8例、6例、1例）、治験実施計画書違反（5例、4例、9例、1例）であった。

主要評価項目であるFASにおける最終評価時（治験薬投与6週時）のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量は表52のとおりであった。また、主要解析である最大対比法による検討結果は表53のとおりであり、事前に設定した対比はいずれも有意でなかった。

表52 PANSS合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

投与群	評価例数	測定値		ベースラインからの変化量	プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a)}
		ベースライン	最終評価時		
プラセボ群	129	92.8 ± 14.70	90.3 ± 23.91	-2.5 ± 20.64	
本剤40mg/日群	125	91.9 ± 16.75	85.8 ± 24.18	-6.1 ± 20.51	-3.5 [-8.4, 1.3]
本剤80mg/日群	129	92.2 ± 15.33	87.9 ± 22.61	-4.3 ± 18.40	-1.8 [-6.6, 3.0]
リスペリドン群	64	88.9 ± 13.67	81.8 ± 24.48	-7.1 ± 17.35	-4.6 [-10.5, 1.2]

平均値±標準偏差

a) 投与群を固定因子とする分散分析に基づく

表53 PANSS合計スコアの変化量の最大対比法による評価（FAS、LOCF）

対比（プラセボ群、本剤40mg/日群、80mg/日群）	調整片側p値 ^{a)}
(-1 0 1)	0.298
(-2 1 1)	0.145

a) 有意水準は片側2.5%

複数の対比を用いることの多重性はリサンプリングを用いる方法により調整した

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群で76.5%（101/132例）、本剤40mg/日群で82.7%（105/127例）、本剤80mg/日群で78.6%（103/131例）、リスペリドン群で81.5%（53/65例）に認められた。死亡は本剤80mg/日群の日本人1例（突然死）に認められ、治験薬との因果関係は否定されていない⁵³⁾。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の7.6%（10/132例：統合失調症6例、精神病的障害、

51) 以下の選択・除外基準が二重盲検期への移行基準として設定された。

主な選択基準として、1) PANSS合計スコアが70以上の患者、2) PANSS評価にて陽性症状サブスケール7項目のうち、1項目以上が4以上の患者が設定された。

主な除外基準として1) 治療期開始前（ベースライン）のPANSS合計スコアがスクリーニング検査時に比べて20%以上低下した患者、2) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適格と判断した患者が設定された。

52) プラセボ群1例に割付けと異なる治験薬（本剤40mg）が1回投与されたが、プラセボ群としてFAS及び安全性解析対象集団に含まれた。

53) 4歳女性、数日前より食欲減退及び引っかけ傷が認められたため、投与25日目に治験薬の投与が中止された。投与中止翌日未明に硬直及び顔面チアノーゼありの状態が発見され、処置室に移動されたが、死亡が確認された。CT検査の結果、脳幹部、心臓下に出血が認められたことから循環器系のイベントが起こったものと推測されている。

出血性胃潰瘍、蜂巣炎及び精神病性障害・低ナトリウム血症・横紋筋融解各1例)、本剤40 mg/日群の6.3% (8/127例: 統合失調症及び精神病性障害各3例、嚥下性肺炎及び蜂巣炎各1例)、本剤80 mg/日群の4.6% (6/131例: 統合失調症2例、精神病性障害、痙攣、皮膚裂傷及び上腹部痛・悪心・嘔吐各1例)、リスペリドン群の2例(精神病性障害及び悪性症候群各1例)に認められ、プラセボ群の6例(統合失調症3例、精神病性障害、蜂巣炎及び精神病性障害・低ナトリウム血症・横紋筋融解各1例)、本剤40 mg/日群の6例(統合失調症2例、精神病性障害3例、嚥下性肺炎1例)、本剤80 mg/日群の4例(統合失調症2例、痙攣及び上腹部痛・悪心・嘔吐各1例)、リスペリドン群の1例(精神病性障害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。

日本人における死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の3例(統合失調症3例)、本剤40 mg/日群の1例(誤嚥性肺炎1例)、本剤80 mg/日群の2例(統合失調症及び痙攣各1例)、リスペリドン群の1例(悪性症候群)に認められ、プラセボ群の1例(統合失調症)、本剤40 mg/日群の1例(誤嚥性肺炎)、本剤80 mg/日群の2例(統合失調症及び痙攣各1例)については、治験薬との因果関係が否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群の43.2% (57/132例)、本剤40 mg/日群の47.2% (60/127例)、本剤80 mg/日群の49.6% (65/131例)、リスペリドン群の49.2% (32/65例)に認められ(以下同順)、主な事象は、不眠症(10例、11例、17例、3例)、統合失調症(14例、10例、13例、1例)、アカシジア(4例、9例、11例、7例)、嘔吐(8例、6例、10例、2例)、便秘(8例、6例、6例、4例)、振戦(5例、3例、6例、5例)、筋固縮(3例、3例、2例、4例)、血中プロラクチン増加(0例、1例、0例、5例)等であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体温)及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.3.1.2 国際共同第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験<2012年7月~2014年11月>)

DSM-IV-TRにより統合失調症と診断された患者(目標症例数435例(日本人例数138例): プラセボ群及び本剤各群各145例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、韓国、台湾及びマレーシアで実施された。

用法・用量は、観察期として単盲検下でプラセボを3~7日間投与し、移行基準⁵⁴⁾を満たした被験者のみ二重盲検期に移行すると設定された。二重盲検期ではプラセボ又は本剤40若しくは80 mg/日を1日1回食後に経口投与すると設定された。本剤群では開始用量を40 mg/日とし、80 mg/日群のみ2週目に80 mg/日に増量することとされ、投与期間は6週間と設定された。

無作為化症例457例(プラセボ群152例、本剤40 mg/日群150例、本剤80 mg/日群155例、以下同順)のうち、治験薬未投与例2例(1例、0例、1例)を除外した455例(151例、150例、154例)全例が安全性解析対象集団であり、ベースライン又はベースライン後のPANSSの評価がない5例(3例、2例、0例)を除いた450例(148例、148例、154例)がITT集団であった。さらにmITT解析⁵⁵⁾において採用されるベースライン又はベースライン後のPANSSの評価がない11例(6例、3例、2例)を除いた

54) 以下の選択・除外基準が二重盲検期への移行基準として設定された。

主な選択基準として、1) PANSS合計スコアが80以上の患者、2) PANSS評価にて妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心、不自然な思考内容の5項目中2項目以上が4(中等度)以上の患者が設定された。

主な除外基準として、1) 治療期開始前(ベースライン)のPANSS合計スコアがスクリーニング検査時に比べて20%以上低下した患者、2) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適格と判断した患者が設定された。

55) 有効性評価がロラゼパム又は他の睡眠導入剤の使用後12時間以内に、若しくは最終評価が他の抗精神病薬(継続長期投与試験用の治験薬を含む)を使用した後に有効性評価が行われた場合は、その時点のデータを除外する。

439 例 (142 例、145 例、152 例) が mITT 集団であった。総投与症例のうち投与中止例は 125 例 (42 例、44 例、39 例) であり、主な中止理由は有効性の欠如 (20 例、16 例、14 例)、被験者の申し出 (13 例、16 例、14 例)、有害事象 (8 例、9 例、6 例) であった。

主要評価項目である mITT 集団における治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量⁵⁶⁾は表 54 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

表 54 PANSS 合計スコアの変化量 (mITT 集団、MMRM)

投与群	測定値		ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与 6 週時		群間差 [95%CI]	両側 p 値 ^{c)}
プラセボ群	101.5 ± 14.1 (142)	84.4 ± 22.7 (106)	-13.1 ± 1.72		
本剤 40 mg/日群	102.8 ± 16.3 (145)	80.9 ± 19.6 (107)	-17.9 ± 1.72	-4.8 [-9.52, 0.00]	0.050
本剤 80 mg/日群	101.0 ± 15.9 (152)	80.4 ± 20.8 (115)	-17.3 ± 1.67	-4.2 [-8.91, 0.50]	-

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) に基づく

c) 有意水準は両側 5%。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の調整には閉検定手順 (40 mg 群→80 mg 群) を用いた。本剤 40 mg 群とプラセボ群との比較において統計学的有意差が示されなかったことから、本剤 80 mg 群とプラセボ群との比較の検定は実施されなかった。

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 64.2% (97/151 例)、本剤 40 mg/日群の 68.7% (103/150 例)、本剤 80 mg/日群の 69.5% (107/154 例) に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 2.0% (3/151 例: 大腿骨系部骨折、統合失調症、不安、各 1 例)、本剤 40 mg/日群の 2.7% (4/150 例: 統合失調症 3 例、精神病性障害 1 例)、本剤 80 mg/日群の 1.9% (3/154 例: 統合失調症 3 例) に認められ、本剤 80 mg/日群の統合失調症 2 例を除き治験薬との因果関係は否定されていない。

日本人における死亡以外の有害事象はプラセボ群の 2 例 (大腿骨頸部骨折及び統合失調症各 1 例)、本剤 40 mg/日群の 1 例 (統合失調症 1 例)、本剤 80 mg/日群で 2 例 (統合失調症 2 例) に認められ、本剤 80 mg/日群での統合失調症 1 例を除き治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 28.5% (43/151 例)、本剤 40 mg 群の 39.3% (59/150 例)、本剤 80 mg/日群の 36.4% (56/154 例) に認められた。主な事象はアカシジア (プラセボ群 5 例、本剤 40 mg 群 9 例、本剤 80 mg 群 15 例; 以下同順)、統合失調症 (7 例、7 例、3 例)、悪心 (3 例、9 例、5 例)、不安 (3 例、6 例、5 例)、振戦 (4 例、5 例、5 例)、傾眠 (1 例、8 例、4 例)、嘔吐 (1 例、8 例、4 例)、便秘 (3 例、7 例、1 例)、ジストニー (1 例、4 例、5 例) であった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数及び体温) 及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

56) データベースロック後、mITT 解析に関する CRF に複数の誤りが判明したため、再度全ての有効性評価項目について SDV を行い、データベースを修正した上で再度データベースロックを行った。

7.3.1.3 国際共同第Ⅲ相試験③ (CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験<2016年5月~2018年11月>)

DSM-IV-TRにより統合失調症と診断された患者⁵⁷⁾ (目標症例数 472 例: プラセボ群及び本剤 40 mg 群各 236 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア及びウクライナで実施された。

用法・用量は、観察期として単盲検下でプラセボを 3~7 日間投与し、移行基準⁵⁸⁾を満たした被験者のみ二重盲検期に移行すると設定された。二重盲検期ではプラセボ又は本剤 40 mg/日を 1 日 1 回食後に経口投与すると設定され、投与期間は 6 週間と設定された。

無作為化症例 483 例 (プラセボ群 236 例、本剤 40 mg/日群 247 例、以下同順) のうち、治験薬を投与されなかった 1 例を除く 482 例 (235 例、247 例) が安全性解析対象集団、ベースライン又はベースライン後の PANSS の評価がない 5 例 (3 例、2 例) を除外した 478 例 (233 例、245 例) が有効性解析対象集団の ITT 集団であった。総投与症例のうち投与中止例は 108 例 (60 例、48 例) であり、主な中止理由は被験者の申し出 (20 例、23 例)、有効性の欠如 (24 例、10 例) 及び有害事象 (15 例、14 例) であった。

主要評価項目である ITT 集団における治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 55 のとおりであり、本剤 40 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 55 PANSS 合計スコアの変化量 (ITT 集団、MMRM)

投与群	測定値		ベースラインからの変化量 ^{a)}	群間比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与 6 週時		群間差 [95%CI]	両側 p 値 ^{c)}
プラセボ群	101.7 ± 11.45 (233)	84.9 ± 17.61 (178)	-12.7 ± 1.15	-6.6 [-9.7, -3.5]	<0.001
本剤 40 mg/日群	102.8 ± 11.04 (245)	80.7 ± 16.53 (201)	-19.3 ± 1.10		

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) に基づく

c) 有意水準は両側 5%

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 51.1% (120/235 例)、本剤 40 mg/日群の 47.0% (116/247 例) に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 1.7% (4/235 例: 統合失調症 2 例、自殺企図及び手骨折各 1 例)、本剤 40 mg 群の 0.8% (2/247 例: 統合失調症 2 例) に認められ、プラセボ群の統合失調症 1 例及び自殺企図 1 例、並びに本剤 40 mg 群の統合失調症 1 例では治験薬との因果関係は否定されていない。

日本人における死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 2 例 (自殺企図及び手骨折各 1 例) に認められ、自殺企図 (1 例) では治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群の 24.3% (57/235 例)、本剤 40 mg 群の 27.9% (69/247 例) に認められ (以下同順)、主な事象は不眠 (12 例、9 例)、統合失調症 (11 例、10 例)、頭痛 (7 例、10 例)、アカシジア (3 例、10 例)、不安 (9 例、3 例)、傾眠 (0 例、7 例) であった。

57) 以下の選択基準がスクリーニング検査時の基準として設定された。

主な選択基準として、1) PANSS 合計スコアが 80 以上の患者、2) PANSS 評価にて妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心、不自然な思考内容の 5 項目中 2 項目以上が 4 (中等度) 以上の患者、3) 精神症状の急性増悪 [スクリーニング前 2 ヶ月 (60 日) 以内] が認められ、ベースライン (悪化前の状態) と比較して著しい機能低下 (病歴に基づく) が認められる患者。主として陽性症状 (妄想又は幻覚、思考障害など) の悪化が認められる患者、が設定された。

58) 以下の選択・除外基準が二重盲検期への移行基準として設定された。

主な選択基準として、1) PANSS 合計スコアが 80 以上の患者、2) PANSS 評価で妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、猜疑心、不自然な思考内容の 5 項目中 2 項目以上が 4 (中等度) 以上の患者が設定された。

主な除外基準として、1) 治療期開始前 (ベースライン) の PANSS 合計スコアがスクリーニング検査時に比べて 20%以上低下した患者、2) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の対象として不適格と判断した患者が設定された。

また、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収縮期血圧低下（1例、1例）、拡張期血圧上昇（2例、1例）、脈拍数増加（1例、1例）が認められた。心電図について、臨床的に問題となる変動はPR間隔延長（0例、5例）が認められ、QTcFについて450 msec超（2例、4例）が認められたが、500 msecを超えた症例は認めなかった。またベースラインより30 msec以上の延長（4例、4例）が認められたが、60 msec以上の延長は認められなかった。

7.3.2 統合失調症患者対象長期投与試験

7.3.2.1 国内長期投与試験①（CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>）

国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.03-S : P2-J001 試験）を完了した日本人患者（目標症例数: 最大195例）を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤20~120 mg/日（開始用量40 mg/日、20~120 mg/日の範囲で増減⁵⁹⁾）を1日1回食後に経口投与すると設定され、投与期間は44週間と設定された。

総投与症例99例全例がFAS及び安全性解析対象集団であった。投与中止例は36例であり、主な中止理由は、原疾患悪化（24例）、有害事象（6例）であった。

安全性解析対象集団における本剤の平均投与量（平均値±標準偏差）は51.1±17.6 mg/日であり、最終投与量の分布は20 mg/日7例（7.1%）、40 mg/日42例（42.4%）、60 mg/日19例（19.2%）、80 mg/日17例（17.2%）、100 mg/日10例（10.1%）、120 mg/日4例（4.0%）であった。

主要評価項目であるFASにおける最終評価時（P2-J001試験における治験薬投与開始から52週時）のBPRS合計スコア及びPANSS合計スコアのベースラインからの変化量は表56のとおりであった。

表56 BPRS合計スコア及びPANSS合計スコアの変化量（FAS、LOCF）

	評価例数	測定値		ベースラインからの変化量
		ベースライン ^{a)}	最終評価時	
BPRS合計スコア	99	48.4 ± 11.3	40.0 ± 13.6	-8.4 ± 12.6
PANSS合計スコア	99	86.5 ± 19.4	74.2 ± 24.6	-12.3 ± 21.5

平均値±標準偏差

a) 先行試験（CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001試験）のベースライン値

有害事象（臨床検査値異常を含む）は97.0%（96/99例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は6.1%（6/99例：原疾患悪化）に認められ、1例を除き本剤との因果関係は否定されている。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）は82.8%（82/99例）に認められ、主な事象は、血中プロラクチン増加（32例）、傾眠（31例）、不眠症（21例）、アカシジア及び便秘（各13例）、悪心（12例）、錐体外路障害（8例）、倦怠感、体重増加及び振戦（各7例）、ジストニー（6例）、統合失調症及び体重減少（各5例）等であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.3.2.2 国内長期投与試験②（CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>）

59) 80 mg/日までは、症状の改善が不十分かつ特に問題となる有害事象が認められない場合は、原則として20 mg/日ずつ、1週間単位で増量することとした。ただし、症状の悪化が認められ、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は1週間未満での増量も可とした。また、80 mg/日でも症状の悪化がみられ、問題となる有害事象が認められない場合には、120 mg/日までの増量を可とした。問題となる有害事象が認められた場合には適宜減量するとされた。

ICD-10により統合失調症と診断された日本人患者(目標症例数: 52 週間投与完了例として 50 例以上)を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本剤 40～120 mg/日 (開始用量 40 mg/日、表 57 の増量・減量基準⁶⁰⁾に従い 40～120 mg/日の範囲で増減可能、増減幅 20 mg/日) を 1 日 1 回食後に経口投与すると設定され、投与期間は 52 週間と設定された。

表 57 増量・減量基準

	BPRS 合計 スコア変化量	問題となる有害事象	
		無し	有り
投与 12 週目まで	≥ -5	投与量増量	投与量維持 又は減量
	≤ -6	投与量維持 (更なる効果を期待する場合は投与量増量可)	
投与 16 週目未満	-	投与量維持 ^{a)}	
投与 16 週目以降	-	可能な限り 40、80 又は 120 mg/日で投与量維持 ^{a)}	

a) 原疾患 (症状) の悪化が認められ、治験責任 (分担) 医師が必要と判断した場合に限り、BPRS 評価を実施した上で増量可とした。

総投与症例 182 例全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後の有効性評価なし及び選択基準違反各 4 例を除外した 174 例が FAS であった。投与中止例は 102 例であり、主な中止理由は、原疾患悪化 (44 例)、有害事象 (32 例) であった。

安全性解析対象集団における本剤の平均投与量 (平均値±標準偏差) は 70.5±25.7 mg/日であり、最終投与量の分布は 20 mg/日 1 例 (0.5%)、40 mg/日 47 例 (25.8%)、60 mg/日 28 例 (15.4%)、80 mg/日 43 例 (23.6%)、100 mg/日 19 例 (10.4%)、120 mg/日 44 例 (24.2%) であった。

FAS における最終評価時 (治験薬投与 52 週時) の BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 58 のとおりであった。

表 58 BPRS 合計スコア及び PANSS 合計スコアの変化量 (FAS、LOCF)

	評価 例数	測定値		ベースライン からの変化量
		ベースライン	最終評価時	
BPRS 合計スコア	174	44.2 ± 11.5	40.8 ± 13.9	-3.4 ± 10.4
PANSS 合計スコア	168	78.3 ± 20.2	72.6 ± 24.5	-5.7 ± 17.2

平均値±標準偏差

有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 97.3% (177/182 例) に認められた。死亡は 5 例 (自殺既遂 3 例、突然死及び敗血症性ショック各 1 例) に認められ、突然死⁶¹⁾及び自殺既遂⁶²⁾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。死亡以外の重篤な有害事象は 12 例 (統合失調症 5 例、急性呼吸不全、胃癌、低ナトリウム血症、痙攣、多飲症、転移性肝癌・大腸癌及び脊髄損傷・腰椎骨折各 1 例) に認められ、急性呼吸不全、低ナトリウム血症、痙攣及び多飲症については、本剤との因果関係は否定されていない。

本剤との因果関係が否定されなかった有害事象 (臨床検査値異常を含む) は 83.0% (151/182 例) に認められ、主な事象は、血中プロラクチン増加 (30 例)、不眠症 (26 例)、アカシジア及び悪心 (各 20

60) 20 年 月に治験実施計画書が改訂され、表 57 の増量・減量基準が設定された。改訂前の用法・用量は、開始用量 40 mg/日、40～80 mg/日の範囲で適宜増減、80 mg/日でも原疾患の症状の改善が不十分でかつ問題となる有害事象が認められない場合に 120 mg/日まで増量可であった。

61) 投与 260 日目に被害妄想、誇大妄想等のため本剤 120 mg/日に増量した。投与 360 日目に不穩のためハロペリドール 5 mg が筋注されたが、夕食後治験薬の投与が完了した。投与終了翌日未明、腹臥位のまま呼吸停止、尿失禁の状態で見られ、救命措置が施されるも死亡が確認された。ハロペリドールとの因果関係も示唆されるが、治験薬最終投与翌日に発生したことを考慮し、治験薬との因果関係は否定されていない。

62) 投与 180 日目の来院時に、最近記憶力がだんだん落ちてきた、長い文章が理解できないとの訴えがあり、食欲不振が発現した。メトクロプラミド 15 mg/日が処方されたが、服薬状況は不明であり、また、治験薬及び併用薬 (ハロペリドール) の最終服薬日は 178 日目と推察された。その後、投与 182 日目に被験者が自殺を図り死亡に至ったとの連絡が警察からあった。本事象に至った詳細な原因は不明であり、治験薬との因果関係は不明と判断されている。

例)、傾眠及び振戦(各 16 例)、デオキシピリジノリン/クレアチニン比及び頭痛(各 13 例)、胃不快感、嘔吐及び倦怠感(各 10 例)であった。

バイタルサイン(血圧、脈拍数及び体温)及び心電図について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

7.4.1 双極性障害患者対象第Ⅲ相試験

7.4.1.1 国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験<2014年2月~2017年2月>)

DSM-IV-TR により「双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードがうつ病」と診断された患者⁶³⁾を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験(目標症例数 501 例(日本人 170 例)、各群 167 例)が日本、リトアニア、マレーシア、フィリピン、ロシア、スロバキア、台湾、ウクライナで実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20~60 mg/日(本剤 20 mg/日から開始し、8 日目以降は 20、40 又は 60 mg/日で適宜増減⁶⁴⁾)又は 80~120 mg/日(本剤 20 mg/日から開始し、3 日目から 40 mg/日、5 日目から 60 mg/日、7 日目から 80 mg/日に増量し、8 日目以降は 80、100 又は 120 mg/日で適宜増減⁶⁴⁾)を 1 日 1 回夕食後に経口投与すると設定され、投与期間は 6 週間と設定された。

無作為化症例 525 例(プラセボ群 172 例、本剤 20~60 mg/日群 184 例、80~120 mg/日群 169 例、以下同順)全例が安全性解析対象集団であり、治験薬投与後に MADRS 合計スコアの評価が行われなかった 3 例を除いた 522 例(171 例、182 例、169 例)が有効性解析対象集団の ITT 集団であった。総投与症例のうち中止例は 92 例(33 例、27 例、32 例)であり、主な中止理由は、同意撤回 32 例(14 例、13 例、5 例)、有害事象 29 例(7 例、6 例、16 例)、効果不十分 25 例(8 例、6 例、11 例)であった。

主要評価項目である ITT 集団における治験薬投与 6 週時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 59 のとおりであり、本剤 20~60 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が認められたが、本剤 80~120 mg/日群とのプラセボ群との比較では統計学的な有意差は認められなかった(p=0.007 及び 0.057、投与群、評価時期、併合した実施医療機関、MADRS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM(共分散構造は Unstructured)による解析に基づく)。

表 59 治験薬投与 6 週時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団、MMRM)

投与群	MADRS 合計スコア		変化量 ^{a,b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与後 6 週		群間差 [95%CI]	両側 p 値 ^{c)}
プラセボ群	30.9 ± 5.39 (171)	18.7 ± 8.69 (141)	-10.6 ± 0.72		
本剤 20~60 mg/日群	30.6 ± 5.57 (182)	16.2 ± 8.94 (159)	-13.6 ± 0.69	-2.9 [-4.9, -1.0]	0.007
本剤 80~120 mg/日群	30.8 ± 5.09 (169)	16.4 ± 8.21 (138)	-12.6 ± 0.73	-2.0 [-4.0, 0.1]	0.057

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、MADRS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM(共分散構造は Unstructured)に基づく

c) 有意水準は両側 5%。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は Hochberg の方法により調整

63) 急速交代型(スクリーニング開始日の前 12 カ月間のエピソードが 4 回以上かつ 8 回未満)か否かを問わず、精神病的特徴を伴わない患者で、以下の①~③の基準を満たす患者。

① 現在の大うつ病エピソードがスクリーニング時に 4 週間以上 12 カ月未満継続していた患者

② スクリーニング時及びベースラインの MADRS 合計スコアが、評価者による面談に基づくもの、コンピュータによるうつ症状についての質問に対する患者本人の回答に基づくもののいずれでも 20 以上の患者

③ スクリーニング時及びベースラインの YMRS 合計スコアが 12 以下の患者

64) 増減量は 1 回 20 mg/日とし、規定の来院時に安全性に問題なく CGI-BP-S (Depression) が 5 (やや重度)~7 (最重度)の場合は原則として増量することとされた。

有害事象（臨床検査値異常含む、以下同様）は、プラセボ群の 45.9%（79/172 例）、本剤 20～60 mg/日群の 53.3%（98/184 例）、80～120 mg/日群の 59.2%（100/169 例）に認められたが、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 2.9%（5/172 例：急性心筋梗塞、躁病、双極Ⅰ型障害、疾患進行及び腹痛、各 1 例）、本剤 20～60 mg/日群の 1.1%（2/184 例：躁病及び自殺念慮、各 1 例）、80～120 mg/日群の 2.4%（4/169 例：臍断裂、自殺企図、パニック発作及び疾患進行、各 1 例）に認められ、プラセボ群の 1 例（躁病）、本剤 80～120 mg/日群の 2 例（自殺企図及びパニック発作各 1 例）については、治験薬との因果関係は否定されていない。

日本人における死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の 1 例（急性心筋梗塞 1 例）、本剤 80～120 mg/日群の 2 例（臍断裂及び自殺企図各 1 例）に認められ、本剤 80～120 mg/日群の自殺企図（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 32.0%（55/172 例）、本剤 20～60 mg/日群の 38.6%（71/184 例）、80～120 mg/日群の 51.5%（87/169 例）に認められ（以下同順）、主な事象はアカシジア（11 例、24 例、38 例）、悪心（8 例、12 例、18 例）、傾眠（7 例、5 例、10 例）、パーキンソニズム（4 例、4 例、10 例）、ジストニア（1 例、0 例、7 例）、不眠症（2 例、1 例、5 例）、浮動性めまい（6 例、4 例、4 例）、頭痛（8 例、1 例、4 例）、下痢（2 例、0 例、4 例）、嘔吐（3 例、4 例、3 例）、多汗症（0 例、4 例、1 例）であった。

バイタルサイン（脈拍数、血圧及び体温）について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧低下（1 例、0 例、1 例）、拡張期血圧上昇（1 例、0 例、0 例）、拡張期血圧低下（1 例、0 例、0 例）が認められた。心電図について、臨床的に重要な変動は、心拍数増加（4 例、2 例、2 例）、PR 間隔延長（1 例、0 例、4 例）、QRS 間隔延長（1 例、2 例、0 例）が認められた。

7.4.2 双極性障害患者対象長期投与試験

7.4.2.1 国際共同長期投与試験①（CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験<2014 年 1 月～2018 年 2 月>）

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験）完了からの継続例（目標症例数 325 例）及び新規例⁶⁵⁾（目標症例数 80 例（日本人のみ））を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が日本、リトアニア、マレーシア、フィリピン、ロシア、スロバキア、台湾、ウクライナで実施された。

用法・用量は、本剤 20～120 mg/日（継続被験者は 60 mg/日、新規被験者は 20 mg/日から開始し、8 日目以降は 20～120 mg/日で適宜増減）を 1 日 1 回夕食後 30 分以内に経口投与すると設定され、投与期間は 28 週間（日本以外）又は 52 週間（日本）と設定された。継続被験者は、リチウム又はバルプロ酸（valproate 又は divalproex、以下同様）のいずれかを併用⁶⁶⁾してよいこと、新規被験者は、治験薬投与開始から投与終了までリチウム又はバルプロ酸のいずれかを併用することと設定された。

総投与症例 495 例（継続例 413 例、新規例 82 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 156 例（121 例、35 例）であり、主な中止理由は有害事象 59 例（43 例、16 例）、被験者による中止 58 例（47 例、11 例）及び効果不十分 23 例（20 例、3 例）であった。

65) DSM-IV-TR により「双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードが躁病」、「双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードが軽躁病」、「双極Ⅰ型障害、最も新しいエピソードが混合性」と診断された患者で、急速交代型の場合はスクリーニング開始日の前 12 カ月間のエピソードが 4 回以上かつ 8 回未満の患者

66) リチウム及びバルプロ酸は、原則として各国で承認された薬剤を承認用法・用量の範囲で使用し、被験者の症状又は血中濃度に応じた適宜増減するとされた。ただし必要であれば、治験責任医師又は治験分担医師はメディカルモニターと事前に協議の上、承認用量外で使用してもよいこと、安全性に問題が生じた場合はこれらリチウム又はバルプロ酸の使用を中止することとされた。

有効性評価項目である MADRS 合計スコアの経時推移は表 60 (全体集団) 及び表 61 (日本人集団) のとおりであった。

表 60 MADRS 合計スコアの経時推移 (安全性解析対象集団 (全体集団)、OC)

	継続例 (プラセボ群 ^{a)})	継続例 (本剤群 ^{a)})	新規例
先行試験期開始時		30.2 ± 5.25 (281)	
本試験開始時	18.4 ± 8.71 (132)	15.9 ± 8.15 (281)	7.3 ± 8.03 (82)
1 週時	16.7 ± 8.60 (132)	15.0 ± 8.53 (281)	7.0 ± 8.67 (81)
4 週時	12.5 ± 7.79 (128)	13.0 ± 8.64 (271)	6.5 ± 7.76 (75)
8 週時	11.4 ± 7.55 (124)	12.7 ± 9.05 (262)	6.8 ± 7.78 (70)
12 週時	9.8 ± 6.68 (117)	11.4 ± 8.94 (246)	8.1 ± 9.34 (65)
20 週時	10.1 ± 8.58 (109)	8.9 ± 7.52 (219)	6.9 ± 7.54 (57)
28 週時	7.5 ± 7.53 (98)	6.8 ± 6.58 (206)	7.6 ± 8.17 (54)
最終評価時 (LOCF)	10.8 ± 10.76 (132)	10.8 ± 10.84 (281)	10.6 ± 10.95 (81)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国際共同第Ⅲ相試験 (BP-P3-J001 試験) における投与群

表 61 MADRS 合計スコアの経時推移 (安全性解析対象集団 (日本人集団)、OC)

	継続例 (プラセボ群 ^{a)})	継続例 (本剤群 ^{a)})	新規例
先行試験期開始時		31.0 ± 6.82 (76)	
本試験開始時	18.2 ± 9.87 (41)	14.8 ± 10.23 (76)	7.3 ± 8.03 (82)
1 週時	16.1 ± 9.85 (41)	15.1 ± 10.78 (76)	7.0 ± 8.67 (81)
4 週時	13.0 ± 8.88 (39)	14.2 ± 10.64 (73)	6.5 ± 7.76 (75)
8 週時	13.7 ± 9.26 (38)	16.4 ± 11.16 (71)	6.8 ± 7.78 (70)
12 週時	10.8 ± 7.38 (33)	16.2 ± 11.22 (63)	8.1 ± 9.34 (65)
20 週時	13.9 ± 10.43 (29)	12.0 ± 9.56 (46)	6.9 ± 7.54 (57)
28 週時	13.0 ± 10.89 (23)	9.8 ± 7.89 (41)	7.6 ± 8.17 (54)
40 週時	10.6 ± 8.27 (21)	8.9 ± 7.20 (37)	4.8 ± 5.56 (50)
52 週時	9.8 ± 6.72 (20)	7.0 ± 7.24 (32)	4.8 ± 5.68 (47)
最終評価時 (LOCF)	16.1 ± 12.58 (41)	16.2 ± 13.11 (76)	9.8 ± 11.03 (81)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 国際共同第Ⅲ相試験 (BP-P3-J001 試験) における投与群

28 週までの有害事象は 71.1% (352/495 例)、52 週までの有害事象 (日本人集団のみ) は 84.9% (169/199 例) に認められたが、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 21 例 (疾患進行 8 例、自殺企図 2 例、自殺企図・骨盤骨折、自殺念慮・幻聴・幻視、血中カリウム減少・尿中ブドウ糖陽性・体重減少、糖尿病・尿酸アシドーシス、躁病、精神運動亢進、アカシジア、アルコール症、腰部脊柱管狭窄症、子宮癌及び尿路感染各 1 例) に認められ、疾患進行 (2 例)、自殺念慮・幻聴・幻視、血中カリウム減少・尿中ブドウ糖陽性・体重減少、糖尿病・尿酸アシドーシス、躁病及びアカシジア (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。

日本人における死亡以外の重篤な有害事象は 12 例 (疾患進行 3 例、自殺企図・骨盤骨折、血中カリウム減少・尿中ブドウ糖陽性・体重減少、糖尿病・乳酸アシドーシス、躁病、精神運動亢進、アカシジア、アルコール症、腰部脊柱管狭窄症及び子宮癌各 1 例) に認められ、疾患進行 (2 例)、血中カリウム減少・尿中ブドウ糖陽性・体重減少、糖尿病・尿酸アシドーシス、躁病及びアカシジア (各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 28 週では 56.6% (280/495 例) に認められ、主な事象はアカシジア (91 例)、傾眠 (40 例)、パーキンソニズム (34 例)、悪心 (32 例)、体重増加 (28 例)、頭痛 (22 例)、振戦 (15 例)、嘔吐及びジストニア (各 12 例)、体重減少 (11 例)、血中プロラクチン増加 (10 例)、ジスキネジア (10 例) であった。52 週では 70.9% (141/199 例) に認められ、主な事象はアカシジア (61 例)、傾眠 (21 例)、悪心 (20 例)、パーキンソニズム (15 例)、体重増加 (14 例)、血中プロラクチン増加、ジスキネジア及びジストニア (各 9 例)、嘔吐 (8 例)、倦怠感、

筋固縮、頭痛及び振戦（各7例）、便秘、下痢、疾患進行及び体重減少（各6例）、胃部不快感及び心電図QT延長（各4例）であった。

バイタルサイン（脈拍数、血圧及び体温）について、臨床的に重要な変動として、28週では拡張期血圧低下（7例）、収縮期血圧低下（5例）、拡張期血圧増加（5例）、収縮期血圧上昇（3例）、脈拍数低下（2例）、脈拍数増加（1例）が認められ、52週では拡張期血圧低下（7例）収縮期血圧低下（5例）、拡張期血圧増加（4例）、収縮期血圧上昇（2例）、脈拍数増加（1例）、脈拍数低下（1例）が認められた。心電図について、臨床的に重要な変動として、28週では心拍数増加（11例）、QRS間隔延長（5例）、PR間隔延長（3例）が認められ、52週では心拍数増加（3例）、QRS間隔延長（3例）が認められた。

7.4.2.2 国際共同長期投与試験②（CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験<2011年6月～2015年3月>）

DSM-IV-TRにより双極I型障害と診断された患者⁶⁷⁾（目標症例数〔非盲検期〕1125例、〔二重盲検期⁶⁸⁾〕450例：各群225例）を対象に、リチウム又はバルプロ酸（valproate 又は divalproex、以下同様）のいずれかの併用下⁶⁹⁾で本剤の有効性及び安全性を検討するための試験が日本を含む14カ国⁶⁹⁾で実施された。

本試験は、非盲検期及び二重盲検期からなり、二重盲検期はプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された。

非盲検期について、用法・用量は、本剤20～80mg/日（本剤20mg/日から開始し、4～7日目に40mg/日、8日目以降は20～80mg/日で適宜増減）を1日1回夕食時又は夕食後30分以内に12～20週間経口投与すると設定され、20週までに症状の安定⁷⁰⁾が認められた症例が二重盲検期に移行した。

非盲検期に組み入れられた965例のうち、少なくとも1回治験薬を投与された962例が安全性解析対象集団であった。中止例は462例であり、主な中止理由は同意撤回112例、効果不十分（107例）、追跡不能（76例）及び有害事象（59例）であった。

有害事象は66.0%（635/962例）に認められたが、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は41例（うつ病7例、躁病4例、双極I型障害、抑うつ症状、自殺企図及び足関節部骨折各2例、うつ病・躁病、うつ病・激越、うつ病・自殺念慮、自殺念慮・子宮脱、不安・不眠症、鎖骨骨折・下肢骨折、激越、急性精神病、パニック発作、身体表現性障害、心房細動、腹痛、胸部不快感、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、顔面骨骨折、各種物質毒性、軟骨軟化症、卵巣良性腫瘍、脳新生物、痙攣及び喘息各1例）に認められ、うつ病（4例）、うつ病・激越、腹痛、抑うつ症状、急性精神病及び喘息（各1例）については、治験薬との因果関係は否定されていない。

日本人において死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

67) 直前に躁病エピソード、混合性躁病エピソード、軽躁病エピソードまたはうつ病エピソードがあり、急速交代型の疾患経過（過去12カ月間のエピソードが4回以上かつ8回未満）及び精神病性の特徴を伴うか否かは問わず、以下の①～③の基準を満たす患者。

① スクリーニング時より過去2年間に躁病、混合性、又はうつ病のエピソードを1回以上発現した患者

② スクリーニング時に大うつ病エピソードを発現している場合には、その期間が12カ月未満である患者

③ スクリーニング時及び非盲検期のベースライン時のYMRS又はMADRSの合計スコアが、リチウム又はバルプロ酸を服用中の場合14以上、服用中でない場合は18以上の患者

68) 非盲検期において継続的な臨床的安定が得られた患者を対象とした。臨床的安定は、12週間以上にわたりYMARS及びMADRSの合計スコアがそれぞれ12以下となることと定義された。ただし、無作為化前4週間以内を除き、2回の逸脱（YMARS及び/又はMADRSの合計スコアをそれぞれ13以下又は14以下）は許容することとした。

69) 日本、米国、アルゼンチン、オーストラリア、ブルガリア、チリ、クロアチア、チェコ、フランス、ハンガリー、ポーランド、ロシア、セルビア、スロバキア

70) YMRS及びMADRS合計スコアが12週間以上連続で12以下。ただし、無作為化直前4週間は12以下を必須とするが、それ以前の期間では2回までの逸脱（YMRS合計スコアは13、MADRS合計スコアは14以下）を許容範囲とした。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、45.5% (438/962 例) に認められ、主な事象は、悪心 (84 例)、アカシジア (77 例)、傾眠 (58 例)、頭痛 (40 例)、振戦及び鎮静 (各 32 例)、下痢 (30 例)、嘔吐 (26 例)、不眠症及び疲労 (各 24 例)、食欲亢進 (23 例)、口内乾燥 (19 例) であった。

バイタルサイン (脈拍数、血圧及び体温) について、臨床的に重要な変動として、収縮期血圧低下 (15 例)、脈拍数低下 (11 例)、拡張期血圧低下 (4 例)、拡張期血圧増加 (3 例)、脈拍数増加 (1 例)、体温上昇 (1 例) が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な変動は、PR 間隔延長 (20 例)、心拍数増加 (8 例) 及び QRS 間隔延長 (4 例) であった。

二重盲検期について、用法・用量は、プラセボ又は本剤 20~80 mg/日 (非盲検期の最終用量にて開始し、1 週間後より適宜増減) を、1 日 1 回夕食時又は夕食後 30 分以内に最長 28 週間経口投与すると設定された。また、被験者は、非盲検期及び二重盲検期を通してリチウム又はバルプロ酸の服用を継続すると設定された。

無作為化後、治験薬を投与された 496 例 (プラセボ群 250 例、本剤群 246 例) が安全性解析対象集団であり有効性解析対象集団の ITT 集団であった。二重盲検期における中止例は 180 例 (プラセボ群 100 例、本剤群 80 例、以下同順) であり、主な中止理由は気分エピソード再発 112 例 (64 例、48 例)、同意撤回 28 例 (12 例、16 例) 及び有害事象 19 例 (11 例、8 例) であった。

有効性の主要評価項目である気分エピソード再発までの期間の評価は図 4 及び表 62 のとおりであり、リチウム又は divalproex 併用下のプラセボ群と本剤群との比較において統計学的有意差は認められなかった ($p=0.078$ 、投与群を固定効果とし、併合した国で層別した Cox 比例ハザードモデルに基づく)。

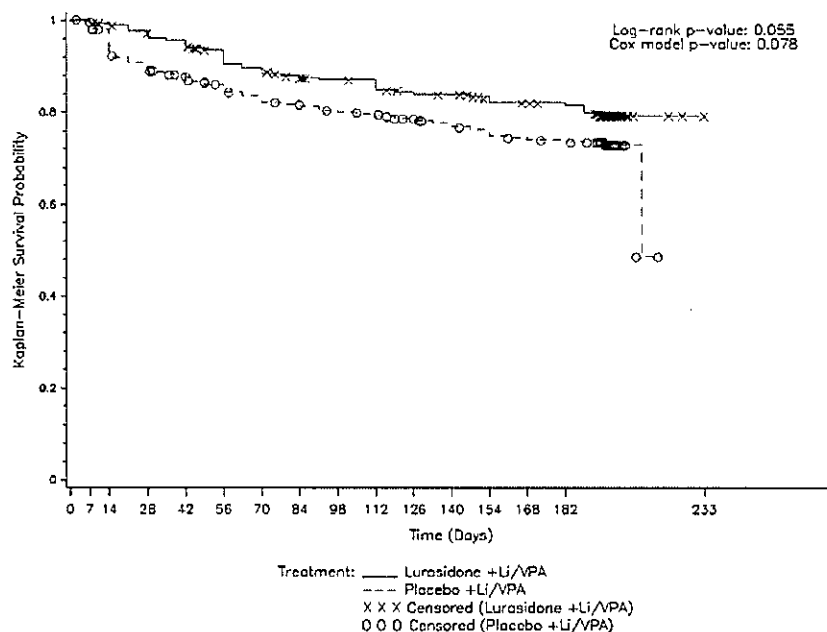


図 4 気分エピソード再発をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

表 62 気分エピソード再発までの期間 (ITT 集団)

投与群	評価例数	再発例数 ^{a)}	群間比較 ^{b)}	
			ハザード比 [95%CI]	両側 p 値 ^{c)}
プラセボ群	250	64 (25.6)	0.71 [0.49, 1.04]	0.078
本剤群	246	48 (19.5)		

a) 該当例数 (割合)

b) 投与群を固定効果とし、併合した国で層別した Cox 比例ハザードモデルに基づく

c) 有意水準は両側 5%

二重盲検期について、有害事象は、プラセボ群の 60.4% (151/250 例) 及び本剤群の 62.2% (153/246 例) に認められた。死亡はプラセボ群の 1 例 (脳浮腫・脳ヘルニア) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている⁷¹⁾。死亡以外の重篤な有害事象は、プラセボ群の 11 例 (躁病 3 例、双極 I 型障害 2 例、慢性胆嚢炎・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、2 型糖尿病・頭痛・低血圧、卵巣癌・卵巣嚢胞・術後創感染、うつ病、胃腸炎及び膝蓋大腿関節痛症候群各 1 例)、本剤群の 13 例 (躁病及びうつ病各 2 例、自殺念慮・自殺企図、双極性障害・故意の自傷行為、胆石症・虫垂炎、自殺念慮、双極 I 型障害、低カリウム血症、背部痛、関節腫脹及び腎結石症各 1 例) に認められ、プラセボ群の 3 例 (躁病 2 例及び慢性胆嚢炎・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 1 例)、本剤群の 7 例 (自殺念慮・自殺企図、双極性障害・故意の自傷行為、躁病、うつ病、低カリウム血症、双極 I 型障害及び虫垂炎各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されていない。

日本人において死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 1 例 (双極性障害・故意の自傷行為 1 例) に認められ、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 26.8% (67/250 例)、本剤群 29.7% (73/246 例) (以下同順) に認められ、主な事象は体重増加 (9 例、16 例)、振戦 (11 例、14 例)、アカシジア (8 例、8 例)、悪心 (2 例、5 例) であった。

バイタルサイン (脈拍数、血圧及び体温) について、臨床的に重要な変動として、脈拍数低下 (1 例、2 例)、収縮期血圧増加 (1 例、0 例)、収縮期血圧低下 (2 例、6 例)、拡張期血圧増加 (2 例、2 例)、拡張期血圧低下 (1 例、0 例)、体温上昇 (1 例、0 例) が認められた。また、心電図について、臨床的に重要な変動は、心拍数増加 (8 例、3 例)、PR 間隔延長 (10 例、9 例)、QRS 間隔延長 (1 例、2 例) が認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 国際共同第Ⅲ相試験による評価について

7.R.1.1 統合失調症患者に関する国際共同第Ⅲ相試験における民族的要因について

7.R.1.1.1 内因性及び外因性民族的要因について

機構は、統合失調症患者対象の第Ⅲ相試験は国際共同試験⁷²⁾として実施されていることから、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、以下の点から国際共同試験の実施された国又は地域で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- 本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与するが、CYP3A4 に著しい代謝活性の差を示す遺伝子変異の報告はなく、本剤の薬物動態は人種差の影響を受けにくいと考えられる。なお、PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.06: M1050041 解析) において、反復投与後定常状態での日本人の AUC は欧米人の 1.32 倍、C_{max} は 1.25 倍と推定されたものの、体格差の影響も考慮され、臨床的に意義のある差異ではないと考えられたこと (6.R.1 参照)。

71) 原因となった基礎疾患は肝硬変であり、二重盲検期の治験薬 (プラセボ) の最終投与後 15 日目、非盲検期の本剤の最終投与後 133 日目に死亡した。

72) 国際共同第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験) : 日本、台湾及び韓国

国際共同第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験) : 日本、台湾、韓国及びマレーシア

国際共同第Ⅲ相試験③ (CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験) : 日本、ポーランド、ルーマニア、ロシア及びウクライナ

- 臨床試験の対象とされた統合失調症の疫学（罹病率、男女比、平均発症年齢）については、実施した各国で特に大きな違いはみられなかったこと。
- 参加した国又は地域においては統合失調症の診断基準として DSM-IV又は DSM-IV-TR が普及しており、同一の基準に基づいて診断が行われていること。
- 国際共同試験に参加したいずれの国又は地域においても、統合失調症に対しては非定型抗精神病薬による治療が広く行われていると考えられたこと。
- P3-J002 試験、P3-J056 試験及び P3-J066 試験の実施にあたり、有効性評価を統一化するために、主要評価項目である PANSS の評価方法に関する講習を行ったこと。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.1.1.2 有効性及び安全性の国又は地域間での差異について

機構は、統合失調症患者を対象とした国際共同試験における有効性及び安全性について、参加国・地域間で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本邦における臨床データパッケージのうち、有効性についての主要な根拠は国際共同第Ⅲ相試験②（CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験③（CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験）であると考え、このうちまず P3-J056 試験の結果について、以下のように説明した上で、本剤の国内外での有効性に大きな差異は認められないと考えることを説明した。

- P3-J056 試験での国又は地域別の有効性は表 63 のとおりであり、日本人患者において、80 mg/日群ではプラセボ群に対する改善が小さい傾向であった。

表 63 国際共同第Ⅲ相試験②（P3-J056 試験）における実施国別 PANSS 合計スコアの変化量（mITT 集団、MMRM）

投与群	PANSS 合計スコア ^{a)}		ベースラインからの変化量 ^{b)}	プラセボとの群間差 [95%CI] ^{b)}
	ベースライン	投与 6 週時		
日本	プラセボ	101.1 ± 16.5 (60)	86.6 ± 26.2 (50)	-11.3 ± 2.55
	本剤 40 mg/日群	102.8 ± 18.7 (62)	81.6 ± 18.0 (45)	-15.6 ± 2.57
	本剤 80 mg/日群	98.5 ± 14.4 (66)	82.1 ± 16.3 (50)	-11.5 ± 2.51
韓国	プラセボ群	104.9 ± 12.9 (43)	89.0 ± 14.7 (29)	-12.5 ± 3.06
	本剤 40 mg/日群	105.4 ± 15.5 (43)	89.4 ± 22.7 (29)	-13.0 ± 3.11
	本剤 80 mg/日群	107.0 ± 17.8 (42)	91.8 ± 19.1 (32)	-13.2 ± 3.13
台湾	プラセボ群	99.2 ± 10.8 (19)	77.5 ± 21.3 (14)	-18.0 ± 4.65
	本剤 40 mg/日群	98.3 ± 12.0 (19)	66.7 ± 10.3 (14)	-26.6 ± 4.69
	本剤 80 mg/日群	101.0 ± 13.7 (21)	76.8 ± 16.9 (16)	-25.8 ± 4.38
マレーシア	プラセボ群	97.6 ± 9.9 (20)	73.1 ± 20.6 (13)	-16.8 ± 4.69
	本剤 40 mg/日群	101.3 ± 13.1 (21)	76.8 ± 17.3 (19)	-27.7 ± 4.24
	本剤 80 mg/日群	97.3 ± 15.6 (23)	57.4 ± 20.8 (17)	-33.7 ± 4.10

a) 平均値 ± 標準偏差（評価例数）

b) 投与群、評価時期、PANSS 合計スコアのベースライン値、実施国、施設、投与群と評価時期の交互作用、投与群と実施国の交互作用、評価時期と実施国の交互作用及び投与群と実施国と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は Unstructured）に基づく

c) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

- この理由として、mITT 集団（全体集団）において、スクリーニング時の前治療抗精神病薬投与量（ハロペリドール換算）が 12 mg/日と 12 mg/日未満の集団における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との群間差は表 64 のとおりであり、前治療抗精神病薬が 12 mg/日の集団で群間差が小さくなる傾向であった。ハロペリドール換算 12 mg/日未満の部分集団の割合は、mITT 集団全体及び日本人共に 40 mg/日群よりも 80 mg/日群の方が低く、全体では 40 mg/日群で 91.0%（132/145 例）、80 mg/日群で 82.2%（125/152 例）、日本人では 40 mg/日群で 88.7%（55/62

例)、80 mg/日群で69.7% (46/66 例) であり、日本人で低かった。以上から、他の因子が部分的又は複合的に影響した可能性もあるものの、前治療抗精神病薬投与量の分布の違いが、日本人の80 mg/日群での結果に影響した可能性がある。

表 64 スクリーニング時の前治療抗精神病薬投与量 (ハロペリドール換算) 別の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量及びプラセボ群との差 (P3-J056 試験、MMRM)

	PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 ^{a)}			プラセボとの群間差 [95%CI] ^{a)}	
	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 1 日投与量 (ハロペリドール換算) 12 mg/日	-18.9 ± 5.59 (14)	-12.3 ± 5.84 (13)	-11.1 ± 3.93 (27)	6.6 ± 8.09 [-9.27, 22.55]	7.8 ± 6.84 [-5.67, 21.24]
前治療抗精神病薬 1 日投与量 (ハロペリドール換算) 12 mg/日未満	-12.5 ± 1.82 (128)	-18.6 ± 1.80 (132)	-18.8 ± 1.87 (125)	-6.1 ± 2.55 [-11.08, -1.05]	-6.3 ± 2.59 [-11.35, -1.17]

最小二乗平均値 ± 標準誤差 (評価例数)

a) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン値、部分集団、投与群と評価時期の交互作用、投与群と部分集団の交互作用、評価時期と部分集団の交互作用及び投与群・評価時期と部分集団の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) に基づく

また、申請者は、統合失調症患者対象国際共同第Ⅲ相試験③ (CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験) における参加国・地域ごとの主要評価項目である PANSS 合計スコアの変化量は表 65 のとおりであり、一部の国又は地域では症例数が少ないため評価が困難であるものの、本剤の有効性に大きな差異は認められないと考えられることを説明した。

表 65 各国の治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (P3-J066 試験、ITT 集団、MMRM)

	投与群	評価例数	PANSS 合計スコア		変化量の群間差 [95%CI] ^{a)}
			ベースライン	変化量 ^{a)}	
日本	プラセボ群	49	100.0 ± 13.29	-6.8 ± 2.59	-6.8 [-13.7, 0.1]
	本剤 40 mg/日群	58	102.8 ± 14.54	-13.7 ± 2.38	
ルーマニア	プラセボ群	11	101.5 ± 10.34	-12.9 ± 6.14	-0.3 [-16.2, 15.7]
	本剤 40 mg/日群	12	99.8 ± 13.16	-13.2 ± 5.32	
ロシア	プラセボ群	75	100.0 ± 10.09	-12.8 ± 1.98	-6.1 [-11.6, -0.6]
	本剤 40 mg/日群	71	101.5 ± 9.98	-18.9 ± 1.99	
ウクライナ	プラセボ群	94	103.5 ± 11.06	-15.3 ± 1.82	-8.2 [-13.2, -3.3]
	本剤 40 mg/日群	99	104.0 ± 9.19	-23.6 ± 1.72	
ポーランド	プラセボ群	5	111.0 ± 17.83	-18.0 ± 21.85	- ^{b)}
	本剤 40 mg/日群	4	106.0 ± 5.70	-22.0 ± 30.79	

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差、投与群、評価時期、PANSS 合計スコアのベースライン値、実施国、投与群と評価時期の交互作用、投与群と実施国の交互作用、評価時期と実施国の交互作用及び投与群と実施国と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) に基づく
ポーランドのみ Last Observation Carried Forward により欠測値を補完した平均値 ± 標準偏差

b) 算出されていない

以上を踏まえ申請者は、日本人と外国人で有効性が大きく異なる傾向は認められないと考えることを説明した。

安全性について、申請者は、統合失調症患者対象国際共同第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験)、② (P3-J056 試験) 及び③ (P3-J066 試験) の併合解析における国内外の主な有害事象の発現状況は表 66 のとおりであり、一部の消化器関連の有害事象等が日本人集団で発現割合が高い傾向が認められたが、全体集団と日本人集団、外国人集団の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかったことから、国内外で本剤の統合失調症患者に対する安全性プロファイルに差異はないと考えることを説明した。

表 66 統合失調症患者に対する国際共同第Ⅲ相試験における国内外の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団			外国人集団		
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群
評価例数	518	524	285	176	188	132	342	336	153
全ての有害事象	319 (61.6)	327 (62.4)	210 (73.7)	119 (67.6)	143 (76.1)	96 (72.7)	200 (58.5)	184 (54.8)	114 (74.5)
死亡	0	0	1 (0.4)	0	0	1 (0.8)	0	0	0
重篤な有害事象	17 (3.3)	15 (2.9)	10 (3.5)	8 (4.5)	3 (1.6)	5 (3.8)	9 (2.6)	12 (3.6)	5 (3.3)
投与中止に至った有害事象	58 (11.2)	43 (8.2)	29 (10.2)	24 (13.6)	19 (10.1)	18 (13.6)	34 (9.9)	24 (7.1)	11 (7.2)
主な事象									
嘔吐	16 (3.1)	21 (4.0)	22 (7.7)	9 (5.1)	15 (8.0)	13 (9.8)	7 (2.0)	6 (1.8)	9 (5.9)
便秘	29 (5.6)	28 (5.3)	14 (4.9)	11 (6.3)	10 (5.3)	6 (4.5)	18 (5.3)	18 (5.4)	8 (5.2)
悪心	19 (3.7)	22 (4.2)	17 (6.0)	7 (4.0)	10 (5.3)	8 (6.1)	12 (3.5)	12 (3.6)	9 (5.9)
下痢	17 (3.3)	14 (2.7)	6 (2.1)	7 (4.0)	10 (5.3)	3 (2.3)	10 (2.9)	4 (1.2)	3 (2.0)
鼻咽頭炎	25 (4.8)	31 (5.9)	23 (8.1)	17 (9.7)	16 (8.5)	14 (10.6)	8 (2.3)	15 (4.5)	9 (5.9)
食欲減退	8 (1.5)	9 (1.7)	7 (2.5)	7 (4.0)	7 (3.7)	7 (5.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
アカシジア	14 (2.7)	32 (6.1)	30 (10.5)	5 (2.8)	14 (7.4)	9 (6.8)	9 (2.6)	18 (5.4)	21 (13.7)
頭痛	33 (6.4)	36 (6.9)	17 (6.0)	6 (3.4)	7 (3.7)	9 (6.8)	27 (7.9)	29 (8.6)	8 (5.2)
傾眠	3 (0.6)	20 (3.8)	10 (3.5)	1 (0.6)	9 (4.8)	10 (7.6)	2 (0.6)	11 (3.3)	0
振戦	14 (2.7)	12 (2.3)	18 (6.3)	7 (4.0)	3 (1.6)	7 (5.3)	7 (2.0)	9 (2.7)	11 (7.2)
ジストニア	3 (0.6)	7 (1.3)	12 (4.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	8 (6.1)	1 (0.3)	4 (1.2)	4 (2.6)
統合失調症	71 (13.7)	45 (8.6)	40 (14.0)	38 (21.6)	24 (12.8)	25 (18.9)	33 (9.6)	21 (6.3)	15 (9.8)
不眠症	52 (10.0)	43 (8.2)	36 (12.6)	9 (5.1)	11 (5.9)	15 (11.4)	43 (12.6)	32 (9.5)	21 (13.7)
不安	29 (5.6)	19 (3.6)	12 (4.2)	0	1 (0.5)	0	29 (8.5)	18 (5.4)	12 (7.8)

発現例数（発現割合（%））

以上を踏まえ申請者は、P3-J002 試験、P3-J056 試験及び P3-J066 試験の全体集団の成績を基に、日本人患者における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、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.1.2 双極性障害に関する国際共同第Ⅲ相試験における民族的要因について

7.R.1.2.1 内因性及び外因性民族的要因について

機構は、双極性障害のうつ症状を有する患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験）は国際共同試験として実施されていることから、本剤の有効性及び安全性に影響を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、以下の点を踏まえると、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性の民族的要因に国際共同試験の実施された国又は地域で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- 薬物動態について、国内外で大きな差異は認められないと考えられたこと（7.R.1.1.1 参照）。
- 臨床試験の対象とされた双極 I 型障害の疫学（罹病率、男女比、平均発症年齢）については、実施した各国でデータが入手できた範囲では特に大きな違いはみられなかったこと。
- 参加した国又は地域においては、DSM-IV-TR が双極性障害の診断に用いられており、医療機関への聞き取り調査では、「現在の（または最も新しい）エピソードがうつ病」の患者割合は 10～30%であった。ただし日本（50%）とスロバキア（55%）ではやや高い傾向にあった。DSM-IV-TR による

大うつ病エピソードの重症度/精神病性/寛解/の特定用語⁷³⁾ ごとの患者割合は実施国間で分布に大きな違いはなかったこと。

- 双極性障害の治療法は気分安定薬や非定型抗精神病薬の単剤療法及び併用療法が主であり、実施した各国で大きな違いはないこと。
- 主要評価項目である MADRS の評価について、双極性障害に関する一定の臨床試験の経験及び MADRS 評価の診療経験を有する者に限定し、さらにトレーニング及び評価者認定を行ったこと。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.1.2.2 双極性障害患者対象国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験) における有効性及び安全性の国又は地域間での差異について

機構は、双極性障害患者対象国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験) における有効性及び安全性について、参加国・地域間で差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、主な参加国・地域ごとの主要評価項目である MADRS 合計スコアの変化量は表 67 のとおり⁷⁴⁾であり、日本人集団と全体集団で異なる傾向は認められず、その他の国についても本剤の有効性に大きな違いは認められないと考えられることを説明した。

表 67 各国の治験薬投与 6 週時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量 (ITT 集団、MMRM)

	投与群	評価例数	MADRS 合計スコア		プラセボ群との変化量の群間差 [95%CI] ^{b)}
			ベースライン	変化量 ^{a)}	
全体	プラセボ群	171	30.9 ± 5.39	-10.6 ± 0.72	
	本剤 20~60 mg/日群	182	30.6 ± 5.57	-13.6 ± 0.69	-2.9 [-4.9, -1.0]
	本剤 80~120 mg/日群	169	30.8 ± 5.09	-12.6 ± 0.73	-2.0 [-4.0, 0.1]
日本	プラセボ群	60	32.3 ± 6.70	-10.1 ± 1.53	
	本剤 20~60 mg/日群	65	31.2 ± 7.00	-13.5 ± 1.46	-3.4 [-7.6, 0.8]
	本剤 80~120 mg/日群	53	32.5 ± 5.65	-11.3 ± 1.67	-1.2 [-5.7, 3.2]
ロシア	プラセボ群	44	29.2 ± 4.44	-9.8 ± 0.98	
	本剤 20~60 mg/日群	51	29.9 ± 5.34	-14.0 ± 0.91	-4.2 [-6.9, -1.6]
	本剤 80~120 mg/日群	50	29.6 ± 5.10	-12.2 ± 0.93	-2.4 [-5.1, 0.3]
ウクライナ	プラセボ群	43	31.3 ± 4.28	-11.0 ± 1.15	
	本剤 20~60 mg/日群	43	31.0 ± 3.50	-13.8 ± 1.14	-2.9 [-6.1, 0.4]
	本剤 80~120 mg/日群	45	30.8 ± 3.63	-14.7 ± 1.11	-3.7 [-6.9, -0.6]

平均値 ± 標準偏差

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、MADRS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) による解析に基づく

次に申請者は、BP-P3-J001 試験における国内外の主な有害事象の発現状況は表 68 のとおりであり、アカシジア等、一部の事象で、国内外で発現割合が異なる傾向が認められたものの、全体集団と日本人集団、外国人集団の有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかったことから、国内外で本剤の安全性プロファイルに差異はないと考えることを説明した。

73) 双極Ⅰ型障害で、「現在の (または最も新しい) エピソード」が大うつ病エピソードの場合の現在の状態を示す用語 (第 5 位の数字により次のように分けられている。296.51: 軽症、296.52: 中等症、296.53: 重症、精神病性の特徴なし、296.54: 重症、精神病性の特徴あり、296.55: 部分寛解、296.56: 完全寛解、296.50: 特定不能)

74) 台湾、フィリピン、マレーシア、リトアニア及びスロバキアについては 1 群 10 例未満であり、一定の傾向は確認できなかった。

表 68 BP-P3-J001 試験における国内外の有害事象の発現状況

	全体集団			日本人集団			外国人集団		
	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
BP-P3-J001 試験									
評価例数	172	184	169	60	66	53	112	118	116
全ての有害事象	77 (44.8)	97 (52.7)	98 (58.0)	35 (58.3)	45 (68.2)	39 (73.6)	44 (39.3)	53 (44.9)	61 (52.6)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	5 (2.9)	2 (1.1)	4 (2.4)	1 (1.7)	0	2 (3.8)	4 (3.6)	2 (1.7)	2 (1.7)
投与中止に至った有害事象	7 (4.1)	6 (3.3)	16 (9.5)	5 (8.3)	4 (6.1)	12 (22.6)	2 (1.8)	2 (1.7)	4 (3.4)
主な事象									
悪心	10 (5.8)	12 (6.5)	20 (11.8)	6 (10.0)	3 (4.5)	5 (9.4)	4 (3.6)	9 (7.6)	15 (12.9)
鼻咽頭炎	8 (4.7)	10 (5.4)	6 (3.6)	6 (10.0)	9 (13.6)	5 (9.4)	2 (1.8)	1 (0.8)	1 (0.9)
アカシジア	11 (6.4)	24 (13.0)	40 (23.7)	9 (15.0)	17 (25.8)	23 (43.4)	2 (1.8)	7 (5.9)	17 (14.7)
浮動性めまい	7 (4.1)	4 (2.2)	5 (3.0)	2 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.9)	5 (4.5)	3 (2.5)	4 (3.4)
頭痛	15 (8.7)	5 (2.7)	9 (5.3)	2 (3.3)	2 (3.0)	1 (1.9)	13 (11.6)	3 (2.5)	4 (3.4)
パーキンソニズム	4 (2.3)	4 (2.2)	9 (5.3)	1 (1.7)	4 (6.1)	3 (5.7)	3 (2.7)	0	7 (6.0)
傾眠	7 (4.1)	7 (3.8)	11 (6.5)	1 (1.7)	3 (4.5)	4 (7.5)	6 (5.4)	4 (3.4)	7 (6.0)
不眠症	4 (2.3)	5 (2.7)	8 (4.7)	0	0	0	4 (3.6)	5 (4.2)	8 (6.9)

発現例数 (発現割合 (%))

本剤低用量群: 本剤 20~60 mg/日群、本剤高用量群: 本剤 80~120 mg/日群

以上を踏まえ申請者は、BP-P3-J001 試験の全体集団の成績に基づき、日本人の双極性障害におけるうつ症状に対す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、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 統合失調症患者に対する本剤の有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験① (CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験) において、本剤の有効性が示されなかった要因について説明した上で、国際共同第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験) では、P3-J002 試験の試験デザインからどのような点を変更したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、P3-J002 試験と本剤の有効性が示された統合失調症患者対象海外第Ⅲ相試験⁷⁵⁾に組み入れられた被験者背景を比較したところ表 69 のとおりであり、海外第Ⅲ相試験と比較して P3-J002 試験では 65 歳以上の高齢者の割合が多く、妄想型の診断患者の割合及びベースラインの PANSS 陽性スコアが低い傾向が認められたことを説明した。

75) CTD 5.3.5.1.04-S: P3-G229 試験: DSM-IVにより統合失調症と診断された患者を対象として、プラセボ又は本剤 40、80 若しくは 120 mg を 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与された。

CTD 5.3.5.1.05-S: P3-G231 試験: DSM-IVにより統合失調症と診断された患者を対象として、プラセボ、本剤 40 若しくは 120 mg 若しくはオランザピン 15 mg を 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与された。

CTD 5.3.5.1.06-S: P3-G233 試験: DSM-IV-TRにより統合失調症と診断された患者を対象として、プラセボ、本剤 80 若しくは 160 mg 若しくはクエチアピン 600 mg を 1 日 1 回食後に 6 週間経口投与された。

表 69 国際共同第Ⅲ相試験①と海外第Ⅲ相試験の被験者背景の比較

		P3-J002 試験			P3-G229 試験				P3-G231 試験			P3-G233 試験		
		プラセボ	本剤 40 mg	本剤 80 mg	プラセボ	本剤 40 mg	本剤 80 mg	本剤 120 mg	プラセボ	本剤 40 mg	本剤 120 mg	プラセボ	本剤 80 mg	本剤 160 mg
評価例数		129	125	129	124	122	119	124	114	119	118	120	125	121
性別	男性 ^{a)}	72 (55.8)	75 (60.0)	82 (63.6)	90 (72.6)	82 (67.2)	76 (63.9)	92 (74.2)	88 (77.2)	93 (78.2)	93 (78.8)	76 (63.3)	96 (76.8)	82 (67.8)
	女性 ^{a)}	57 (44.2)	50 (40.0)	47 (36.4)	34 (27.4)	40 (32.8)	43 (36.1)	32 (25.8)	26 (22.8)	26 (21.8)	25 (21.2)	44 (36.7)	29 (23.2)	39 (32.2)
年齢	平均 ^{b)}	46.0 ± 12.9	45.6 ± 14.5	45.7 ± 13.5	38.2 ± 9.9	40.7 ± 11.1	38.6 ± 9.5	37.7 ± 11.2	37.0 ± 11.3	37.7 ± 11.0	37.9 ± 11.2	37.3 ± 10.8	36.2 ± 10.9	37.9 ± 11.3
	65歳以上 ^{a)}	9 (7.0)	14 (11.2)	12 (9.3)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
病型	解体型 ^{a)}	10 (7.8)	10 (8.0)	15 (11.6)	4 (3.2)	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	8 (7.0)	2 (1.7)	3 (2.5)	0	2 (1.6)	0
	妄想型 ^{a)}	80 (62.0)	85 (68.0)	82 (63.6)	109 (87.9)	109 (89.3)	104 (87.4)	108 (87.1)	98 (86.0)	106 (89.1)	105 (89.0)	111 (92.5)	116 (92.8)	108 (89.3)
	鑑別不能型 ^{a)}	25 (19.4)	17 (13.6)	23 (17.8)	11 (8.9)	10 (8.2)	12 (10.1)	15 (12.1)	8 (7.0)	11 (9.2)	10 (8.5)	9 (7.5)	7 (5.6)	13 (10.7)
	緊張型 ^{a)}	2 (1.6)	3 (2.4)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	残遺型 ^{a)}	12 (9.3)	10 (8.0)	8 (6.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
初発年齢 ^{b)}	26.2 ± 9.4	26.0 ± 8.7	25.7 ± 9.4	24.2 ± 7.9	24.3 ± 8.4	25.1 ± 8.4	24.5 ± 8.7	23.9 ± 8.0	23.9 ± 8.3	22.7 ± 8.8	25.5 ± 8.6	24.6 ± 8.3	25.7 ± 7.8	
PANSS	合計スコア ^{b)}	92.8 ± 14.7	91.9 ± 16.8	92.2 ± 15.3	96.8 ± 11.1	96.5 ± 11.5	96.0 ± 10.8	96.0 ± 9.7	95.8 ± 10.8	96.6 ± 10.7	97.9 ± 11.3	96.6 ± 10.2	97.7 ± 9.7	97.5 ± 11.8
	陽性スコア ^{b)}	21.9 ± 4.7	21.7 ± 5.3	21.8 ± 4.8	25.7 ± 4.3	26.3 ± 4.1	25.8 ± 3.6	26.2 ± 3.6	26.4 ± 4.0	25.6 ± 4.0	25.9 ± 3.6	25.2 ± 3.6	26.1 ± 3.7	25.8 ± 3.7
	陰性スコア ^{b)}	24.8 ± 5.5	25.2 ± 6.3	25.2 ± 6.1	24.3 ± 4.5	23.9 ± 4.4	24.0 ± 4.7	23.7 ± 4.0	23.4 ± 4.8	24.4 ± 4.8	24.3 ± 4.9	24.3 ± 4.2	24.2 ± 3.8	24.2 ± 4.6
	総合病理スコア ^{b)}	46.1 ± 8.0	45.0 ± 9.5	45.2 ± 8.2	46.8 ± 6.3	46.3 ± 6.8	46.1 ± 6.6	46.1 ± 5.8	45.9 ± 6.2	46.6 ± 6.5	47.7 ± 6.6	47.1 ± 6.7	47.4 ± 5.8	47.6 ± 7.0

a) 評価例数 (割合 (%))

b) 平均値 ± 標準偏差

c) ベースライン値

その上で申請者は、国際共同第Ⅲ相試験① (P3-J002 試験) において有効性が示されなかった要因は明確には特定できなかったものの、選択基準や患者組入れに係る試験デザインを本剤の有効性が示された統合失調症患者対象海外第Ⅲ相試験⁷⁵⁾と同様の設定とすることで、統合失調症の精神症状が明らかで薬剤反応性が高い患者を対象に本剤の有効性を適切に評価できると考え、国際共同第Ⅲ相試験② (P3-J056 試験) では、以下の点等について P3-J002 試験から変更を行ったことを説明した。

- 選択基準において、病型を解体型、妄想型及び鑑別不能型と規定し、緊張型及び残遺型を除外した。
- 精神症状が明らかな患者 (Biol Psychiatry 1999; 46: 361-4) を選択するために、選択基準において、PANSS 下位項目 (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)) のうち少なくとも 2 項目が 4 点以上と規定した。
- 精神症状が長期間固定し治療への反応性が乏しい患者 (Schizophr Res 2009; 113: 210-7、Arch Gen Psychiatry 2003; 60: 1228-35) を除外するために、選択基準において、現在のエピソードの基準として、精神症状が 2 カ月以内に悪化した患者と規定した。
- 選択基準において、ベースラインの PANSS 合計スコアを 80 以上と規定した。
- 前治療抗精神病薬の影響を除くために、ウォッシュアウト期間を設定した。

機構は、海外第Ⅲ相試験と類似した試験デザインとした P3-J056 試験においても、本剤の有効性が示されなかったことから、その要因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。

- ベースラインの患者背景について、P3-J056 試験では国際共同第Ⅲ相試験①（P3-J002 試験）と比較して妄想型の被験者の割合及び PANSS 構成尺度⁷⁶⁾で陽性優位の被験者の割合が多く、ベースラインの PANSS 合計スコア及び PANSS 陽性症状スコアが高くなり、P3-J056 試験におけるこれらの項目の割合及びスコアはいずれも海外第Ⅲ相試験と類似した。ただし、PANSS 構成尺度に関しては、P3-J056 試験では陰性優位の被験者の割合が海外第Ⅲ相試験と比較してやや高かった。海外第Ⅲ相試験では、いずれも選択基準で「急性増悪した患者」である旨が明確に記載され、急性増悪の治療のための入院期間が規定されていたことから、陽性症状が優位な患者の割合が高くなった可能性が考えられ、P3-J056 試験と比較して、より有効性評価に適した患者が多く組み入れられた可能性がある。P3-J056 試験の選択除外基準を海外第Ⅲ相試験に近似させた集団では、治験薬投与開始 6 週後の PANSS 合計スコア変化量の本剤群とプラセボ群との差 [95%CI] はそれぞれ、本剤 40 mg/日群で -7.0 [-12.27, -1.73] 及び本剤 80 mg/日群で -6.4 [-11.69, -1.06] であり、本剤 40 mg/日及び 80 mg/日の有効性が示唆されている。各用量間の有効性の差異は主要な解析結果と比べて小さくなり、事後的な解析結果であり評価に限界があるものの大きく異ならないと考える。以上を踏まえ、P3-J056 試験で有効性を検証できなかった要因の一つとして、本剤の有効性評価に最適な集団を十分に集積できなかった可能性がある。
- また、P3-J056 試験について、主要評価項目である mITT 集団における治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量では、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかったが、ITT 集団の解析⁷⁷⁾では、本剤 40 mg 群及び 80 mg 群ともにプラセボ群と比較して PANSS 合計スコア変化量の統計学的に有意な改善が認められた（表 70）。ITT 集団と mITT 集団で異なる傾向が認められた要因として、mITT 集団において除外された被験者 11 例（プラセボ群 6 例、本剤 40 mg 群 3 例、80 mg 群 2 例）のうち 10 例が悪化した被験者（プラセボ群 5 例、本剤 40 mg 群 3 例、80 mg 群 2 例）であり、悪化時のデータが除外された被験者がプラセボ群に多かった。その結果として本剤群とプラセボ群の PANSS 合計スコア変化量のプラセボとの差が小さくなった可能性がある。

表 70 PANSS 合計スコアの変化量 (ITT 集団、MMRM)

投与群	測定値		変化量 ^{a) b)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与 6 週時		群間差 [95%CI]	両側 p 値 ^{c)}
プラセボ群	101.4 ± 13.8 (148)	84.6 ± 22.8 (110)	-11.9 ± 1.71		
本剤 40 mg/日群	102.6 ± 16.2 (148)	80.9 ± 19.6 (107)	-17.7 ± 1.72	-5.8 [-10.52, -1.05]	0.017
本剤 80 mg/日群	101.1 ± 15.8 (154)	80.6 ± 20.7 (116)	-16.8 ± 1.67	-4.8 [-9.51, -0.16]	0.043

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、PANSS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) に基づく

c) 検定の多重性は調整されていない

- なお、P3-J056 試験における mITT 集団での主要解析では、他の抗精神病薬及びロラゼパム又は他の睡眠導入剤が有効性評価項目 (PANSS, CGI-S) に対して改善方向の影響を与える可能性があると考えたため、他の抗精神病薬又は評価前 12 時間以内にロラゼパム又は他の睡眠導入剤を使用した際のデータを解析から除外する規定を設けた。しかしながら、当該規定により除外されたデータの多

76) PANSS 陽性症状スコアと PANSS 陰性症状スコアの大小関係。陽性症状スコア > 陰性症状スコアの場合「陽性優位」、陽性症状スコア < 陰性症状スコアの場合「陰性優位」と定義した。

77) 盲検解除後に設定された、他の抗精神病薬又は評価前 12 時間以内にロラゼパム又は他の睡眠導入剤を使用した際のデータも含む解析

くが悪化傾向であったことから、これらの精神症状の悪化を反映したデータを解析に含めることが適切であったと考える。

- P3-J056 試験の投与 6 週後のベースラインからの PANSS 合計スコア変化量について部分集団解析を行ったところ、スクリーニング日の前治療抗精神病薬 1 日投与量（ハロペリドール換算）で 12 mg/日の被験者において有効性が減弱する傾向であり（表 64）、治験前から高用量の抗精神病薬を使用していて、薬剤反応性が十分ではない患者が含まれた可能性が示唆された。

以上を踏まえ、申請者は、より薬剤反応性が高く評価に適した患者を組み入れるために、国際共同第Ⅲ相試験③（P3-J066 試験）では、国際共同第Ⅲ相試験②（P3-J056 試験）から以下のような試験実施計画の変更を行ったことを説明した。

- 現在のエピソードの基準として、精神症状が 2 カ月以内に悪化した患者と規定していたが、さらに「急性増悪」との表現を直接的に用いることで海外第 3 相試験と同様の有効性評価に最適な被験者を選択するため、「スクリーニング前 2 ヶ月（60 日）以内に精神症状の急性増悪が認められ、悪化前の状態（ベースライン）と比較して著しい機能低下（病歴に基づく）が認められる者。主として陽性症状（妄想又は幻覚、思考障害など）の悪化が認められる者」と規定した。また、選択基準として CGI-S スコアを 4 以上とした。
- 有効性解析対象集団を ITT 集団とした。
- 除外基準において、スクリーニング時点での抗精神病薬の使用量（ハロペリドール換算）の 1 日総投与量 12 mg 超から 12 mg 以上の患者へと変更した。
- 除外基準において、治療抵抗性の基準を 3 剤以上から、2 剤以上の抗精神病薬を適切な用量で連続 28 日間以上使用しても精神症状が改善しなかったと変更した。

機構は、国際共同第Ⅲ相試験③（P3-J066 試験）において、本剤 80 mg/日群を設定しなかった理由を説明した上で、本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、P3-J066 試験において、以下の理由により本剤 80 mg/日群を設定せず、本剤 40 mg/日群とプラセボ群の 2 群で実施したことを説明した。

- 本剤の P2-J001 試験、P3-J002 試験及び P3-J056 試験では本剤 40 mg/日群で本剤 80 mg/日群と比較して PANSS の変化量及びプラセボ群との群間差が大きかったものの（表 50、表 52 及び表 54）、国際共同第Ⅲ相試験②（P3-J056 試験）において、海外第Ⅲ相試験と同様の対象患者を抽出した結果、治験薬投与開始 6 週後の PANSS 合計スコア変化量の本剤群とプラセボ群との差 [95%CI] はそれぞれ、本剤 40 mg/日群で -7.0 [-12.27、-1.73] 及び本剤 80 mg/日群で -6.4 [-11.69、-1.06] と大きく異なる傾向であった。また、海外第Ⅲ相試験試験成績（表 71）においても、試験間で差異はあるものの、概ね本剤 40～120 mg/日の範囲で有効性は類似した傾向であったことから、有効性については、海外第Ⅲ相試験と同様の対象患者で試験を実施した場合、本剤 40 mg/日と本剤 80 mg/日で大きく異なる結果が得られると考えられた。

表 71 海外第Ⅲ相試験における PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量 (FAS, MMRM)

投与群	実測値		ベースラインからの変化量 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与 6 週時		群間差 [95%CI]	調整両側 p 値 ^{c)}
P3-G229 試験					
プラセボ群	96.8 ± 11.1 (124)	70.6 ± 17.2 (75)	-17.0 ± 1.8		
本剤 40 mg/日群	96.5 ± 11.5 (122)	74.4 ± 17.6 (85)	-19.2 ± 1.7	-2.1 [-7.0, 2.8]	0.591
本剤 80 mg/日群	96.0 ± 10.8 (119)	71.5 ± 16.1 (88)	-23.4 ± 1.8	-6.4 [-11.3, -1.5]	0.034
本剤 120 mg/日群	96.0 ± 9.7 (124)	70.8 ± 16.1 (86)	-20.5 ± 1.8	-3.5 [-8.4, 1.4]	0.391
P3-G231 試験					
プラセボ群	95.8 ± 10.8 (114)	72.5 ± 20.4 (73)	-16.0 ± 2.1		
本剤 40 mg/日群	96.6 ± 10.7 (119)	65.2 ± 17.3 (79)	-25.7 ± 2.0	-9.7 [-15.3, -4.1]	0.002
本剤 120 mg/日群	97.9 ± 11.3 (118)	70.3 ± 13.7 (68)	-23.6 ± 2.1	-7.5 [-13.4, -1.7]	0.022
OLZ 15 mg/日群	96.3 ± 12.2 (122)	64.8 ± 15.1 (87)	-28.7 ± 1.9	-12.6 [-18.2, -7.1]	-
P3-G233 試験					
プラセボ群	96.6 ± 10.2 (120)	78.6 ± 17.6 (77)	-10.3 ± 1.8		
本剤 80 mg/日群	97.7 ± 9.7 (125)	71.4 ± 16.9 (89)	-22.2 ± 1.8	-11.9 [-16.9, -6.9]	<0.001
本剤 160 mg/日群	97.5 ± 11.8 (121)	67.2 ± 15.5 (95)	-26.5 ± 1.8	-16.2 [-21.2, -11.2]	<0.001
QTP 600 mg/日群	97.7 ± 10.2 (116)	67.5 ± 16.6 (99)	-27.8 ± 1.8	-17.5 [-22.5, -12.4]	-

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

QTP : クエチアピン、OLZ : オランザピン

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時期、実施医療機関、ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) による解析に基づく

c) 有意水準は両側 5%、各試験で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するため Hommel-based tree-gatekeeping の方法により調整

- しかしながら、統合失調症患者対象国際共同第Ⅲ相試験② (P3-J056 試験) での mITT 集団及び ITT 集団の解析を基に、より保守的にエフェクトサイズを仮定し、有意水準 5%、検出力 90%とし欠測値を考慮した場合、プラセボ群、本剤 40 mg/日群及び本剤 80 mg/日群の 3 群での試験の目標症例数は 846 例が必要であり、このうち、日本人集団と全体集団の一貫性⁷⁸⁾を確認するために必要な日本人症例数は 259 例であった。P3-J056 試験の施設と同程度の施設数で P3-J066 試験を行うと仮定し、海外では同様の選択除外基準であった検証試験 (CTD 5.3.5.1.16-S: LDHD-G303 試験) と同様の組入れ速度と仮定した場合、国内外での試験期間を見積もったところ日本は 7.2 カ月、海外では 10.5 カ月が必要となり、3 群での試験の実施は困難であった。一方で、プラセボ群と本剤 40 mg/日群の 2 群での試験の目標症例数は MMRM による解析に基づく計算 (Int J Biostat 2008; 4: Article 9) では目標症例数は 472 例 (日本人 106 例) となった。同様の組入れ速度で見積もると日本で 7.2 カ月、海外では 10.5 カ月となり、実現可能性が高いと判断した。
- 以上を踏まえ、本剤 40 mg/日と 80 mg/日で明確な用量反応関係はないと考えられたこと、安全性について、本剤 80 mg/日では、特に錐体外路症状関連の有害事象の発現割合が高い傾向であること (表 66 及び表 68) も踏まえ、中心用量は 40 mg/日となると考え、プラセボ群と本剤 40 mg/日群の 2 群で試験を行うこととした。

その上で申請者は、試験を行った結果、本剤 40 mg 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意な改善が認められたこと (7.3.1 参照)、P3-J066 試験のエフェクトサイズ (群間差/標準偏差) は 0.410 であり、有効性が検証された海外第Ⅲ相試験 (0.359~0.644) と同程度であったことから、本剤 40~80 mg/日の範囲で、本剤の有効性は示されたと考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

78) 「国際共同治験に関する基本的な考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号) 6 に例示されている全集団と日本人集団において一貫した結果が得られる可能性を考慮する方法に基づき算出された。

- P3-J002 試験及び P3-J056 試験において本剤の有効性が検証されていない要因について一定の考察は行われており、その考察に基づき評価により適した対象集団に対し行われた P3-J066 試験成績、海外臨床試験成績等も踏まえると、本剤 40 mg/日の有効性は示されている。
- 申請用法・用量に本剤 80 mg/日を含めるのであれば、本来であれば P3-J066 試験に本剤 80 mg/日群を設定し、本剤 80 mg/日の有効性を検証することがより適切であったものの、実施可能性の観点から P3-J066 試験をプラセボ群及び本剤 40 mg/日群の 2 群で行ったことはやむを得ない。
- 本剤 80 mg/日について、P3-J056 試験では、ITT 集団における解析では本剤各用量群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められているものの（7.R.2.1 参照）、当該解析は盲検解除後に設定された探索的な位置付けの解析であり、当初の主要解析である mITT 集団を対象とした解析の結果と異なっていることから頑健な結果とはいえない。また、P3-J056 試験では、有効性に係るデータに誤りが認められたままデータベースロックされ、盲検解除後に修正されている⁵⁶⁾が、データベースに関する懸念が解消された後に、盲検解除を行う必要があった。以上を踏まえると、本剤 80 mg/日の有効性が明確に示されたとはいえない。
- しかしながら、P3-J056 試験では、事後的な解析ではあるものの、ITT 集団を対象とした解析ではプラセボ群と比較して本剤 40 mg/日群、本剤 80 mg/日群ともに改善を示しており、一定の傾向は確認できている。また、P3-J056 試験で ITT 集団と mITT 集団を対象とした解析で異なる傾向が得られ、頑健な結果が得られなかった理由として、評価に適した集団を組み入れることができなかったことが説明されており、P3-J056 試験で評価に適したと考えられる集団において、本剤 40 mg/日の有効性が示され、エフェクトサイズも海外第Ⅲ相試験と大きく異ならなかった。以上を踏まえると、本剤 80 mg/日の有効性は期待できる。
- なお、本剤の統合失調症患者に対する用法・用量に本剤 80 mg/日を含めることの適切性については、7.R.5 の項で引き続き議論したい。

7.R.2.2 双極性障害患者に対する本剤の有効性について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験）では、主要評価項目である治験薬投与 6 週時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量において、本剤 20~60 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が示されたものの、本剤 80~120 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が示されなかったことから、その要因及び本剤の有効性について海外第Ⅲ相試験成績も踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、類似した試験デザインで実施した海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.03-B: BP-P3-G236 試験）では、本剤 20~60 mg/日群及び 80~120 mg/日群の両方でプラセボに対する優越性が示されたこと（表 72）を説明した。

表 72 BP-P3-G236 試験における治験薬投与 6 週時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（ITT 集団、MMRM）

投与群	MADRS 合計スコア		変化量 ^{a)}	プラセボ群との比較 ^{b)}	
	ベースライン	投与後 6 週		群間差 [95%CI]	p 値 ^{c)}
プラセボ群	30.5 ± 4.95 (162)	18.5 ± 9.71 (127)	-10.7 ± 0.83		
本剤 20~60 mg/日群	30.3 ± 5.02 (161)	14.4 ± 9.78 (125)	-15.4 ± 0.83	-4.6 [-6.9, -2.3]	<0.001
本剤 80~120 mg/日群	30.6 ± 4.93 (162)	14.1 ± 8.84 (123)	-15.4 ± 0.83	-4.6 [-6.9, -2.3]	<0.001

平均値 ± 標準偏差（評価例数）

a) 最小二乗平均値 ± 標準誤差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、MADRS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は Unstructured）による解析に基づく

c) 本剤各群とプラセボ群との比較における検定の多重性は Hochberg の方法により調整

その上で申請者は、BP-P3-J001 試験と BP-P3-G236 試験で異なる傾向が認められた理由について、以下のように説明した。

- 両試験の患者背景を比較したところ、試験間で病型（急速交代型又は非急速交代型）の分布が異なっており、急速交代型の被験者の割合が BP-P3-J001 試験では 10.3%（54/522 例）、BP-P3-G236 試験では 6.4%（31/485 例）であった。急速交代型の患者は一般的に難治で予後が不良とされ（精神科治療学 2017; 32: 1179-84）、病態の自然経過としてうつ改善がみられるため薬剤の有効性評価が難しいと考えられる。類薬の臨床試験においても、プラセボ群の改善が大きく、実薬群との群間差が小さい傾向が認められている⁷⁹⁾。以上を踏まえ、BP-P3-G236 試験と比較し急速交代型の患者が BP-P3-J001 試験に多く組み入れられたことが、有効性評価に影響を及ぼした可能性がある。
- BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験の病型（急速交代型・非急速交代型）別の MADRS 合計スコアの変化量は表 73 のとおりであり、BP-P3-J001 試験では急速交代型の患者でプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められなかった一方、BP-P3-G236 試験では、非急速交代型及び急速交代型のいずれの集団においてもプラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。しかしながら、BP-P3-G236 試験においても、欠測値を LOCF により補完した場合の MADRS 合計スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ群、本剤 20～60 mg/日群、本剤 80～120 mg/日群の順に、非急速交代型で -9.0±9.76、-13.8±11.17、-14.3±9.97、急速交代型で -13.7±11.59、-13.8±10.60、-12.3±10.82 であり、急速交代型における本剤各用量群とプラセボ群との群間差が小さくなる傾向が認められた。以上より、急速交代型の被験者数が少なく、明確な説明は困難であるものの、全体として、本剤においても非急速交代型と比較して急速交代型の患者では有効性が小さい傾向が認められていると考える。

表 73 BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験の病型別の MADRS 合計スコア変化量 (ITT 集団、MMRM)

	BP-P3-J001 試験				BP-P3-G236 試験			
	評価例数	MADRS 合計スコア		群間差 ^{b)}	評価例数	MADRS 合計スコア		群間差 ^{b)}
		ベースライン	変化量 ^{a)}			ベースライン	変化量 ^{a)}	
全体集団								
プラセボ群	171	30.9±5.39	-10.6±0.72		162	30.5±4.95	-10.7±0.83	
本剤 20～60 mg/日群	182	30.6±5.57	-13.6±0.69	-2.9 [-4.9, -1.0]	161	30.3±5.02	-15.4±0.83	-4.6 [-6.9, -2.3]
本剤 80～120 mg/日群	169	30.8±5.09	-12.6±0.73	-2.0 [-4.0, 0.1]	162	30.6±4.93	-15.4±0.83	-4.6 [-6.9, -2.3]
非急速交代型								
プラセボ群	155	30.8±5.39	-10.3±0.71		152	30.3±4.91	-10.7±0.86	
本剤 20～60 mg/日群	163	30.6±5.35	-13.8±0.68	-3.5 [-5.4, -1.6]	148	30.2±4.92	-15.4±0.86	-4.7 [-7.1, -2.3]
本剤 80～120 mg/日群	150	30.4±4.79	-12.7±0.71	-2.4 [-4.4, 0.5]	154	30.6±4.95	-15.4±0.84	-4.8 [-7.1, -2.4]
急速交代型								
プラセボ群	16	31.8±5.46	-12.9±4.05		10	33.0±5.16	-8.6±4.55	
本剤 20～60 mg/日群	19	30.5±7.32	-12.7±3.63	0.3 [-10.8, 11.4]	13	32.1±6.01	-20.7±4.04	-12.1 [-24.5, 0.4]
本剤 80～120 mg/日群	19	33.3±6.66	-10.6±3.92	2.3 [-9.2, 13.8]	8	30.8±4.86	-15.1±5.06	-6.5 [-20.4, 7.3]

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、MADRS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM（共分散構造は Unstructured）による解析に基づく

c) MADRS 合計スコアの変化量のプラセボ群との群間差 [95%CI]

- なお、BP-P3-G236 試験では医師の臨床的判断による増量が規定されていた一方で、BP-P3-J001 試験では Week1 以降は 1 週間ごとに安全性に問題がなく、CGI-BP-S（depression）が 5（やや重度）から 7（最重度）の場合は原則として増量することが規定されていたことに加えて、BP-P3-J001 試験の本

79) ビプレゾン徐放錠 50 mg 他審査報告書、ジプレキサ錠 2.5 mg 他双極性障害におけるうつ症状の改善の効能追加に係る審査報告書

剤 80～120 mg/日群では、至適用量を超えて早期に増量した被験者が多く存在した結果、プラセボ群に対する優越性を示すことができなかつた可能性が考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、BP-P3-J001 試験の本剤 80～120 mg/日群でプラセボ群に対する優越性を示すことができなかつた理由は明確ではないものの、患者背景及び試験デザインの差異が試験結果に影響を与えた可能性があること、本剤 20～60 mg/日の範囲では有効性は示されていると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- BP-P3-J001 試験において、本剤 20～60 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が認められているものの、80～120 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が示されていない。
- 本剤 80～120 mg/日について、本剤 80～120 mg/日群でプラセボ群と比較して統計学的な有意差が示されなかつた要因について、急速交代型の患者において薬剤の有効性が減弱する可能性があるとの申請者の説明に一定の理解はできる。一方で、提示された臨床試験成績では、急速交代型の被験者数が少なく、また国内外で異なる傾向も認められること、非急速交代型の患者においても本剤 80～120 mg/日群の有効性が 20～60 mg/日群と比較して小さい傾向が認められていることを踏まえると、BP-P3-001 試験に急速交代型の患者が多く組み入れられたことが有効性評価に及ぼした影響は明確ではない。また、治験薬の増量に関する規定の差異が有効性評価に影響を及ぼした可能性についても明確ではない。以上及び日本人を含む第Ⅲ相試験は BP-P3-J001 試験のみしか実施されていないことを踏まえると、本剤 80～120 mg/日の有効性は明確ではない。
- 本剤 20～60 mg/日について、海外試験である BP-P3-G236 試験では、本剤 20～60 mg/日、80～120 mg/日のいずれも有効性が示されていること、BP-P3-J001 試験において本剤 20～60 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が認められていることを踏まえると、日本人双極性障害患者のうつ症状に対して、本剤 20～60 mg/日は有効である。
- なお、本剤の双極性障害患者における用法・用量については 7.R.5.2 の項で、急速交代型の患者に対する投与については 7.R.4.2 の項で引き続き議論したい。

7.R.3 安全性について

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、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における錐体外路症状関連の有害事象⁸⁰⁾の発現状況は表 74 のとおりであり、本剤群においてプラセボ群と比較して発現割合が高く、短期試験では、高用量群において発現割合が高くなる傾向が認められたこと、重篤な事象は低い割合であったことを説明した。

80) MedDRA SMQ で「錐体外路症候群（広域）」に含まれる事象

表 74 日本人を含む短期及び長期試験における錐体外路症状関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
錐体外路症状関連の有害事象	44 (8.5)	12 (17.1)	83 (13.9)	91 (26.3)	157 (18.4)	21 (12.2)	31 (16.8)	54 (32.0)	358 (24.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (0.1)
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	0	5 (0.8)	8 (2.3)	10 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.5)	5 (3.0)	20 (1.4)
主な事象									
アカシジア	14 (2.7)	3 (4.3)	39 (6.5)	41 (11.8)	79 (9.3)	11 (6.4)	24 (13.0)	40 (23.7)	212 (14.6)
振戦	14 (2.7)	3 (4.3)	16 (2.7)	24 (6.9)	34 (4.0)	4 (2.3)	3 (1.6)	2 (1.2)	72 (4.9)
ジストニア	3 (0.6)	3 (4.3)	7 (1.2)	13 (3.8)	12 (1.4)	1 (0.6)	0	6 (3.6)	21 (1.4)
筋固縮	4 (0.8)	0	12 (2.0)	9 (2.6)	9 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	11 (0.8)
錐体外路障害	0	0	7 (1.2)	8 (2.3)	7 (0.8)	0	0	0	1 (<0.1)
ジスキネジア	5 (1.0)	2 (2.9)	4 (0.7)	8 (2.3)	21 (2.5)	0	4 (2.2)	2 (1.2)	18 (1.2)
歩行障害	0	2 (2.9)	4 (0.7)	4 (1.2)	9 (1.1)	1 (0.6)	0	0	2 (0.1)
パーキンソンズム	4 (0.8)	1 (1.4)	0	3 (0.9)	7 (0.8)	4 (2.3)	4 (2.2)	9 (5.3)	61 (4.2)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

次に申請者は、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾において DIEPSS の最終観察時点の合計スコア⁸¹⁾がベースラインから悪化した被験者の割合は表 75 のとおりであり、本剤群でプラセボ群よりも多い傾向が認められるものの、長期投与時に割合が増加する傾向は認めなかったことを説明した。

表 75 日本人を含む短期及び長期試験における DIEPSS の最終観察時点のベースラインからの悪化例の割合 (DIEPSS 評価例)

	統合失調症					双極性障害				
	短期試験 ^{a)}			長期試験		短期試験 ^{c)}			長期試験	
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群	6 カ月 ^{b)}	1 年 ^{d)}	プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	6 カ月 ^{e)}	1 年 ^{f)}
評価例数	510	520	282	570	177	171	182	169	296	198
不変・改善例	468 (91.8)	454 (87.3)	214 (75.9)	483 (84.7)	154 (87.0)	154 (90.1)	155 (85.2)	125 (74.0)	251 (84.8)	146 (73.7)
悪化例	42 (8.2)	66 (12.7)	68 (24.1)	87 (15.3)	23 (13.0)	17 (9.9)	27 (14.8)	44 (26.0)	45 (15.2)	52 (26.3)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験及び CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験の併合

d) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

e) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験 (日本人以外) 及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

f) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験 (日本人)

機構は、本剤による悪性症候群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、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における悪性症候群関連の有害事象⁸²⁾の発現状況は表 76 のとおりであり、プラセボ群と本剤群で発現割合が大きく異なる傾向は認められなかったこと、重篤な有害事象は、統合失調症患者対象の短期試験で本剤 20 mg/日群で悪性症候群が 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定されたことを説明した。

81) 薬剤原性錐体外路症状を評価するための指標であり、歩行、動作緩慢、流涎、筋強剛、振戦、アカシジア、ジストニア、及びジスキネジアの個別症状 8 項目の重症度及び概括重症度 1 項目をそれぞれ 0～4 の 5 段階で評価し、合計したスコア

82) MdDRA SMQ で「悪性症候群 (広域)」に含まれる事象

表 76 日本人を含む短期及び長期試験における悪性症候群関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
悪性症候群関連の有害事象	51 (9.8)	13 (18.6)	68 (11.4)	68 (19.7)	127 (14.9)	12 (7.0)	21 (11.4)	21 (12.4)	225 (15.4)
重篤な有害事象	1 (0.2)	1 (1.4)	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	0	4 (0.7)	2 (0.6)	11 (1.3)	0	0	1 (0.6)	9 (0.6)
主な事象									
振戦	14 (2.7)	3 (4.3)	16 (2.7)	24 (6.9)	34 (4.0)	4 (2.3)	3 (1.6)	2 (1.2)	72 (4.9)
ジストニア	3 (0.6)	3 (4.3)	7 (1.2)	13 (3.8)	12 (1.4)	1 (0.6)	0	6 (3.6)	21 (1.4)
筋固縮	4 (0.8)	0	12 (2.0)	9 (2.6)	9 (1.1)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	11 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (1.7)	3 (4.3)	9 (1.5)	4 (1.2)	23 (2.7)	1 (0.6)	3 (1.6)	2 (1.2)	15 (1.0)
発熱	6 (1.2)	2 (2.9)	8 (1.3)	6 (1.7)	14 (1.6)	0	2 (1.1)	0	11 (0.8)
錐体外路障害	0	0	7 (1.2)	8 (2.3)	7 (0.8)	0	0	0	1 (<0.1)
ジスキネジア	5 (1.0)	2 (2.9)	4 (0.7)	8 (2.3)	21 (2.5)	0	4 (2.2)	2 (1.2)	18 (1.2)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

また申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における悪性症候群関連の有害事象は 2278 件 (10 万人年あたり 464.75 件、うち重篤 344 件) であり、主な事象は振戦 448 件 (うち重篤 15 件)、ジスキネジア 359 件 (うち重篤 16 件)、錐体外路障害 219 件 (うち重篤 9 件)、ジストニア 207 件 (うち重篤 22 件)、多汗症 138 件 (うち重篤 5 件)、錯乱状態 124 件 (うち重篤 15 件)、筋固縮 66 件 (うち重篤 4 件)、血圧上昇 63 件 (うち重篤 11 件)、発熱 59 件 (うち重篤 4 件)、悪性症候群 57 件 (うち重篤 54 件)、パーキンソニズム 55 件 (うち重篤 3 件)、高血圧 52 件 (うち重篤 8 件) 等であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、錐体外路症状及び悪性症候群について、錐体外路症状では臨床試験において本剤群でプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向が認められていること、悪性症候群について海外製造後販売情報で重篤例の報告もあること、悪性症候群は発現すると致命的な転帰をたどることがあることから、それぞれ他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.3.2 鎮静関連の有害事象について

機構は、本剤による鎮静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、以下のように説明した。日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における鎮静関連の有害事象⁸³⁾の発現状況は表 77 のとおりであった。統合失調症患者対象の短期試験では、本剤群においてプラセボ群と比較して発現割合が高かったものの、双極性障害患者対象の短期試験ではプラセボ群、本剤 20～60 mg/日群及び本剤 80～120 mg/日群で明らかな差異は認められなかったこと、いずれの患者を対象とした試験でも重篤な事象は認められなかった。

83) MedDRA PT で鎮静、傾眠、過眠症、疲労、意識レベルの低下、昏迷又は昏睡に該当する事象

表 77 日本人を含む短期及び長期試験における鎮静関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
鎮静関連の有害事象	5 (1.0)	9 (12.9)	36 (6.0)	26 (7.5)	68 (8.0)	7 (4.1)	8 (4.3)	12 (7.1)	200 (13.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.4)	3 (0.5)	2 (0.6)	3 (0.4)	0	0	0	6 (0.4)
主な事象									
傾眠	3 (0.6)	7 (10.0)	32 (5.4)	20 (5.8)	59 (6.9)	7 (4.1)	7 (3.8)	11 (6.5)	125 (8.6)
疲労	0	3 (4.3)	3 (0.5)	4 (1.2)	5 (0.6)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	36 (2.5)
鎮静	2 (0.4)	1 (1.4)	4 (0.7)	3 (0.9)	3 (0.4)	1 (0.6)	0	0	40 (2.7)

発現例数 (発現割合 (%))

- a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合
 b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合
 c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験
 d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における鎮静関連の有害事象は、1539 件 (10 万人年あたり 313.98 件、うち重篤 34 件) であり、内訳は傾眠 804 件 (うち重篤 8 件)、疲労 457 件 (うち重篤 7 件)、鎮静 163 件 (うち重篤 5 件)、過眠症 95 件 (うち重篤 1 件)、昏睡 9 件 (うち重篤 9 件)、鎮静合併症 7 件 (うち重篤 1 件)、意識レベルの低下 3 件 (うち重篤 3 件)、昏迷 1 件 (うち重篤 0 件) であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による鎮静関連の有害事象が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、本剤には中枢神経抑制作用があり、統合失調症患者における臨床試験ではプラセボ群と比較して本剤群での発現割合が高くなる傾向が認められていることから、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起することを説明した。

機構は、以上について了承した。

7.R.3.3 心機能への影響について

機構は、本剤による心機能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、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾において、血圧及び脈拍数に臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかったことを説明した。

また申請者は、心臓障害関連の有害事象⁸⁴⁾の発現割合は、統合失調症患者対象の短期試験では本剤 40 mg 群の 0.2% (1/596 例、房室ブロック) であり、長期投与試験では発現が認められず、双極性障害患者対象の短期試験ではプラセボ群 0.6% (1/172 例、急性心筋梗塞) で、本剤群で発現は認められなかったことを説明した。また本剤群で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、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における心臓障害関連の有害事象は、23 件 (10 万人年あたり 4.69 件、うち重篤 22 件) であり、内訳は心筋梗塞 19 件 (うち重篤 19 件)、肺水腫 2 件 (うち重篤 2 件)、急性心筋梗塞 1 件 (うち重篤 1 件)、房室ブロック 1 件 (うち重篤 0 件) であったことを説明した。

84) MedDRA PT で急性心筋梗塞、心筋梗塞、房室ブロック、脚ブロック、不安定狭心症、急性心不全又は肺水腫に該当する事象

以上を踏まえ申請者は、本剤が心機能に影響を及ぼすリスクは低く、添付文書における注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、臨床試験において本剤の心機能に対する影響は明らかではないと考えるものの、製造販売後に重篤例を多く含む心機能障害関連の有害事象の発現が認められることを踏まえて、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行うことが適切と考える。

7.R.3.4 血液障害関連の有害事象について

機構は、類似の作用機序の非定型抗精神病薬において添付文書において注意喚起が行われていることから、本剤による血液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、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における血液障害関連の有害事象⁸⁵⁾の発現状況は表 78 のとおりであったこと、また発現した事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であったことを説明した。

表 78 日本人を含む短期及び長期試験における血液障害関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
血液障害関連の有害事象	0	0	4 (0.7)	6 (1.7)	12 (1.4)	0	1 (0.5)	2 (1.2)	3 (0.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
有害事象									
白血球数増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	5 (0.6)	0	0	0	0
白血球数減少	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.1)	0	0	1 (0.6)	1 (<0.1)
血小板数増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	2 (0.1)
好酸球数増加	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0
リンパ球形態異常	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合
 b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合
 c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験
 d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における血液障害関連の有害事象は、182 件 (10 万人年あたり 37.13 件、うち重篤 67 件) であり、主な内訳は好中球減少症 (24 件、うち重篤 18 件)、白血球数減少 (22 件、うち重篤 5 件)、白血球数増加 (16 件、うち重篤 0 件)、白血球減少症 (12 件、うち重篤 7 件)、血小板数減少 (12 件、うち重篤 5 件) 等であったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の血液障害関連の有害事象のリスクは低く、添付文書における注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、臨床試験において血液障害関連の有害事象の発現割合は低く、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかったものの、日本人患者を含む臨床試験では本剤投与群のみに発現しているこ

85) MedDRASOC「血液およびリンパ系障害」又は HLG「血液学的検査 (血液型検査を含む)」に含まれる事象

と、海外製造販売後においては重篤例を含む血液障害関連の有害事象の発現が認められていることを踏まえると、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.5 血栓症関連の有害事象について

機構は、本剤による血栓症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、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における血栓症関連の有害事象⁸⁶⁾の発現割合は、統合失調症患者対象の短期試験では発現を認めず、長期試験では0.1% (1/853例、末梢動脈閉塞性疾患)の発現を認めたものの、重篤な事象ではなく、軽度の事象であったことを説明した。また申請者は、双極性障害患者対象の短期試験では、プラセボ群の0.6% (1/172例、急性心筋梗塞)に認められたが、本剤群では発現を認めなかったこと、長期試験では血管性閉塞性血管炎、血栓性静脈炎及びラクナ梗塞 (各1例)が認められ、血管性閉塞性血管炎は重度の事象であったが、いずれも重篤な事象ではなかったことを説明した。

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における血栓症関連の有害事象は、118件 (10万人年あたり24.07件、うち重篤115件)であり、内訳は脳血管発作 (37件、全て重篤)、一過性脳虚血発作 (20件、全て重篤)、心筋梗塞 (19件、全て重篤)、肺塞栓症 (12件、全て重篤)、血栓症 (8件、全て重篤)、深部静脈血栓症 (3件、全て重篤)、不全片麻痺 (3件、うち重篤2件)、単麻痺 (2件、うち重篤1件)、両麻痺 (2件、全て重篤)、片麻痺 (2件、全て重篤)、急性心筋梗塞 (1件、全て重篤)、出血性卒中 (1件、全て重篤)、腎梗塞 (1件、全て重篤)、静脈血栓症 (1件、重篤なし)、動脈塞栓症 (1件、全て重篤)、脳梗塞 (1件、全て重篤)、不全麻痺 (1件、全て重篤)、末梢血管塞栓症 (1件、全て重篤)、末梢動脈血栓症 (1件、全て重篤)、末梢動脈閉塞 (1件、全て重篤)であったことを説明した。

以上より申請者は、本剤の血栓症関連の有害事象のリスクは低く、添付文書における注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、類似の作用機序の非定型抗精神病薬において血栓症関連の事象が報告されていること、海外製造販売後安全性情報において重篤な事象が認められていることを踏まえると、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.6 体重増加、糖代謝異常及び脂質代謝異常について

7.R.3.6.1 体重増加について

機構は、本剤の体重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、日本人を含む短期及び長期投与試験⁸⁷⁾におけるベースラインからの体重変化量は表79のとおりであり、いずれの投与群においても、ベースラインから大きな変動は認められなかったことを説明した。

86) MedDRA SMQで「動脈の塞栓および血栓」、「静脈の塞栓および血栓」又は「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」に含まれる事象

87) 短期試験は統合失調症患者：CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056試験、CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066試験、双極性障害患者：CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001試験。長期試験は統合失調症患者：CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048試験、双極性障害患者：CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002試験 (日本人のみ) (投与期間が1年以上の試験)

表 79 日本人を含む短期及び長期試験における体重の変化量

	統合失調症				双極性障害			
	短期試験 ^{a)}			長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg/日群	本剤 80～120 mg/日群	
評価例数	518	524	285	281	172	184	169	199
ベースライン	67.2 ± 15.4	67.4 ± 15.2	62.2 ± 13.1	63.6 ± 13.4	71.5 ± 14.3	72.1 ± 13.7	73.8 ± 16.7	66.8 ± 14.9
最終評価時	66.5 ± 15.2	67.0 ± 15.1	61.6 ± 12.8	62.1 ± 13.4	71.0 ± 14.4	72.2 ± 13.4	73.9 ± 16.7	66.7 ± 15.0
変化量	-0.7 ± 2.2	-0.3 ± 2.4	-0.6 ± 2.2	-1.5 ± 5.4	-0.3 ± 1.5	0.2 ± 1.9	0.0 ± 2.0	0.0 ± 5.0
7%以上減少 ^{e)}	27 (5.3)	19 (3.6)	8 (2.8)	73 (26.3)	0	2 (1.1)	1 (0.6)	25 (12.6)
7%以上増加 ^{e)}	5 (1.0)	15 (2.9)	4 (1.4)	33 (11.9)	0	2 (1.1)	2 (1.2)	33 (16.7)

平均値 ± 標準偏差

a) CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験及び CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験 (日本人のみ)

e) 最終評価時点でベースラインより 7%以上の増加が認められた症例数 (割合)

f) 最終評価時点でベースラインより 7%以上の減少が認められた症例数 (割合)

また申請者は、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における体重増加関連の有害事象⁸⁸⁾の発現状況は表 80 のとおりであり、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

表 80 日本人を含む短期及び長期試験における体重増加関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
体重増加関連の有害事象	2 (0.4)	1 (1.4)	10 (1.7)	5 (1.4)	33 (3.9)	1 (0.6)	3 (1.6)	0	108 (7.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	5 (0.3)
主な事象									
体重増加	2 (0.4)	1 (1.4)	7 (1.2)	3 (0.9)	27 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	80 (5.5)
食欲亢進	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.8)	0	1 (0.5)	0	34 (2.3)
過食	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	1 (<0.1)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における体重増加関連の有害事象は 1004 件 (10 万人年あたり 204.83 件、うち重篤 70 件) であり、主な事象は体重増加 768 件 (うち重篤 64 件)、食欲亢進 73 件 (うち重篤 0 件)、空腹 40 件 (うち重篤 0 件)、摂食障害 24 件 (うち重篤 1 件)、食物渴望 21 件 (うち重篤 0 件) であったことを説明した。

7.R.3.6.2 糖代謝異常について

機構は、本剤の糖代謝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、日本人を含む短期及び長期試験⁸⁷⁾におけるベースラインからの空腹時血糖及び HbA1c の変化量は表 81 のとおりであり、臨床的に意味のあるベースラインからの変動はみられなかったことを説明した。その上で申請者は、空腹時血糖の顕著な高値 (160 mg/dL 以上) は、統合失調症患者対象の短

88) MedDRA PT で以下に該当する事象

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

期試験ではプラセボ群の 1.3% (6/477 例)、本剤群の 1.7% (13/761 例) に認められ、長期試験 (1 年以上) では認められなかったこと、双極性障害患者では、短期試験のプラセボ群の 0% (0/159 例)、本剤 20~60 mg/日群の 0.6% (1/165 例)、本剤 80~120 mg/日群の 1.3% (2/155 例)、長期試験 (外国人、6 か月) で 1.7% (12/686 例)、長期試験 (日本人、1 年) で 4.7% (9/193 例) に認められたことを説明した。

表 81 日本人を含む短期及び長期試験における空腹時血糖及び HbA1c の変化量

	統合失調症				双極性障害			
	短期試験 ^{a)}			長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20~60 mg/日群	本剤 80~120 mg/日群	
評価例数	518	524	285	281	172	184	169	199
空腹時血糖 (mg/dL)								
ベースライン	95.3 ± 15.0	95.0 ± 15.5	95.7 ± 15.5	86.9 ± 10.6	97.2 ± 14.6	96.4 ± 14.6	96.9 ± 14.9	94.6 ± 14.2
最終評価時	95.4 ± 15.2	95.1 ± 15.9	95.3 ± 15.1	86.3 ± 11.1	94.2 ± 11.3	95.1 ± 15.1	96.8 ± 14.0	97.9 ± 24.2
変化量	0.2 ± 16.0	0.25 ± 14.8	0.0 ± 15.2	-0.5 ± 10.6	-2.9 ± 13.1	-1.1 ± 13.9	0.4 ± 12.7	3.5 ± 20.8
HbA1c (%)								
ベースライン	5.39 ± 0.43	5.40 ± 0.48	5.48 ± 0.58	5.23 ± 0.39	5.29 ± 0.39	5.33 ± 0.40	5.29 ± 0.42	5.30 ± 0.47
最終評価時	5.38 ± 0.45	5.41 ± 0.50	5.49 ± 0.52	5.29 ± 0.37	5.27 ± 0.37	5.33 ± 0.42	5.32 ± 0.38	5.38 ± 0.73
変化量	-0.02 ± 0.23	0.00 ± 0.23	0.02 ± 0.26	0.06 ± 0.27	-0.02 ± 0.22	0.01 ± 0.21	0.02 ± 0.24	0.08 ± 0.45

平均値 ± 標準偏差

a) CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験及び CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験 (日本人のみ)

次に申請者は国内臨床試験¹⁴⁾における糖代謝異常関連の有害事象⁸⁹⁾の発現状況は表 82 のとおりであり、プラセボ群と比べ本剤群で明らかな増加はみられなかったことを説明した。また申請者は、統合失調症患者の長期試験では重篤な有害事象が 1 例 (多飲症)、双極性障害患者での長期試験では重篤な有害事象が 4 例 (糖尿病、尿中ブドウ糖陽性、乳酸アシドーシス及び体重減少各 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったことを説明した。

表 82 日本人を含む短期及び長期試験における糖代謝異常関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20~60 mg 群	本剤 80~120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
糖代謝異常関連の有害事象	21 (4.1)	2 (2.9)	31 (5.2)	18 (5.2)	91 (10.7)	3 (1.7)	6 (3.3)	2 (1.2)	164 (11.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.1)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)	0	0	0	7 (0.5)
主な事象									
口渇	2 (0.4)	0	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	9 (0.6)
体重増加	2 (0.4)	1 (1.4)	7 (1.2)	3 (0.9)	27 (3.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	80 (5.5)
食欲亢進	0	0	2 (0.3)	1 (0.3)	7 (0.8)	0	1 (0.5)	0	34 (2.3)
体重減少	8 (1.5)	0	7 (1.2)	5 (1.4)	21 (2.5)	0	0	2 (1.2)	19 (1.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.9)	9 (1.1)	0	1 (0.5)	0	6 (0.4)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

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

また申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における糖代謝異常関連の有害事象は1826件（10万人あたり372.53件、うち重篤270件）であり、主な事象は体重増加768件（うち重篤64件）、体重減少355件（うち重篤33件）、血中ブドウ糖増加158件（うち重篤29件）、食欲亢進73件（うち重篤0件）、口渇44件（うち重篤0件）、血中コレステロール増加41件（うち重篤1件）、空腹40件（うち重篤0件）、意識消失37件（うち重篤35件）、脱水37件（うち重篤18件）、血中トリグリセリド増加36件（うち重篤5件）、グリコヘモグロビン増加26件（うち重篤6件）、糖尿病23件（うち重篤13件）、高血糖19件（うち重篤5件）、低血糖13件（うち重篤3件）、ボディ・マス・インデックス減少12件（うち重篤0件）、過食12件（うち重篤1件）、血中ブドウ糖異常10件（うち重篤1件）、刺激無反応10件（うち重篤5件）であったことを説明した。

さらに申請者は、糖尿病性昏睡関連の有害事象⁹⁰⁾が統合失調症患者での長期試験で4例（意識消失2例、意識変容状態及び意識レベルの低下各1例）双極性障害患者での長期試験で2例（乳酸アシドーシス及び意識消失各1例）に認められ、乳酸アシドーシスについては重篤な事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかったこと、その他の臨床試験では糖尿病性昏睡関連の有害事象は発現しなかったことを説明した。

また申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における糖尿病性昏睡関連の有害事象は69件（10万人あたり14.08件、うち重篤65件）であり、発現した事象は意識消失37件（うち重篤35件）、昏睡9件（うち重篤9件）、意識変容状態8件（うち重篤7件）、糖尿病性ケトアシドーシス4件（うち重篤4件）、ケトアシドーシス3件（うち重篤3件）、意識レベルの低下3件（うち重篤3件）、糖尿病性高浸透圧性昏睡2件（うち重篤2件）、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群1件（うち重篤1件）、代謝性アシドーシス1件（うち重篤0件）、糖尿病性昏睡1件（うち重篤1件）であったことを説明した。

7.R.3.6.3 脂質代謝異常について

機構は、本剤の脂質代謝への影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における脂質代謝異常関連の有害事象⁹¹⁾の発現状況は表83のとおりであり、本剤群で有害事象の発現割合が高くなる傾向はみられず、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

90) MedDRA PTで、以下に該当する事象

アシドーシス、意識変容状態、昏睡、意識レベルの低下、糖尿病性昏睡、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、意識消失、代謝性アシドーシス、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、高浸透圧性高血糖状態、高血糖性意識消失

91) MedDRA SMQで「脂質異常症（広域）」に含まれる事象

表 83 日本人を含む短期及び長期試験における脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
脂質代謝異常関連の有害事象	4 (0.8)	1 (1.4)	4 (0.7)	4 (1.2)	27 (3.2)	0	1 (0.5)	0	15 (1.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
主な事象									
血中トリグリセリド増加	1 (0.2)	0	2 (0.3)	3 (0.9)	9 (1.1)	0	1 (0.5)	0	6 (0.4)
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	4 (0.3)
脂質異常症	2 (0.4)	0	0	0	3 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)
高脂血症	1 (0.2)	1 (1.4)	0	0	4 (0.5)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（％））

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

また申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における脂質代謝異常関連の有害事象は、165 件（10 万人年あたり 33.66 件、うち重篤 10 件）であり、主な事象は血中コレステロール増加 41 件（うち重篤 1 件）、血中トリグリセリド増加 36 件（うち重篤 5 件）であったことを説明した。

以上の 7.R.3.6.1～7.R.3.6.3 の結果を踏まえ申請者は、本剤による体重増加及び脂質代謝異常のリスクが臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えるものの、糖代謝異常に関しては、本剤の臨床試験及び海外製造販売後安全性情報²¹⁾で重篤な事象が報告されていること、並びに、統合失調症、双極性障害等の精神疾患を有する患者では、その治療背景などから一般人口に比べて糖尿病の発現リスクが高いことが知られている（Schizophrenia Bulletin 2000; 26: 903-12）ことから、添付文書において、糖尿病のリスク因子を有する患者への投与について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 糖尿病のリスク因子を有する患者への投与について注意喚起を行うことは適切である。また、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報において重篤な事象が認められており、作用機序が類似している他の非定型抗精神病薬においても注意が必要な事象であることを踏まえると、他の非定型抗精神病薬と同様に糖代謝異常について注意喚起が必要である。低血糖について、現時点で添付文書において注意喚起を行わないことに問題はない。なお、糖代謝異常について、注意が必要な事象であること、他の非定型抗精神病薬において低血糖関連の事象が報告され、添付文書において注意喚起されていること、海外製造販売後安全性情報において重篤な低血糖が認められていることを踏まえると、低血糖も含め、糖代謝異常に関して製造販売後に情報収集する必要がある。
- 本剤投与による脂質代謝及び体重増加が臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えるという申請者の説明は理解できることから、添付文書上で注意喚起は不要である。

7.R.3.7 血中プロラクチン値増加関連の有害事象について

機構は、本剤の血中プロラクチン値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、日本人を含む短期及び長期試験⁹²⁾の最終評価時におけるベースラインからの血中プロラクチン値の変化量は表 84 のとおりであり、統合失調症患者ではプラセボ群及び本剤群ともに上昇傾向は認められていない一方、双極性障害患者では短期試験の本剤群及び長期試験において上昇傾向が認められたことを説明した。

表 84 日本人を含む短期及び長期試験におけるプロラクチン値の変化量

(ng/mL)	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}			長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}	
	プラセボ群	本剤 40 mg	80 mg		プラセボ群	本剤 20～60 mg/日群	本剤 80～120 mg/日群		
評価例数	284	278	164	152	77	88	81	102	
男性									
ベースライン	16.9 ± 18.2	37.1 ± 299.0	22.9 ± 24.7	21.3 ± 17.4	10.5 ± 11.5	7.8 ± 8.0	8.8 ± 10.5	6.8 ± 7.2	
最終評価時	10.2 ± 9.4	36.3 ± 368.3	14.9 ± 12.3	12.6 ± 10.7	7.5 ± 6.8	9.2 ± 8.4	11.2 ± 8.6	9.8 ± 10.3	
変化量	-6.5 ± 18.5	-1.4 ± 69.5	-7.5 ± 24.8	-8.6 ± 17.8	-3.0 ± 10.3	1.9 ± 7.8	2.4 ± 13.3	3.0 ± 11.4	
女性									
評価例数	234	246	121	129	95	96	88	97	
ベースライン	41.8 ± 56.9	35.1 ± 49.6	43.5 ± 50.3	57.0 ± 64.6	15.4 ± 23.9	12.1 ± 14.3	19.1 ± 37.9	9.5 ± 6.9	
最終評価時	20.3 ± 24.6	23.6 ± 24.9	24.7 ± 23.9	26.5 ± 33.7	15.2 ± 19.0	17.3 ± 25.4	25.1 ± 29.1	14.4 ± 16.1	
変化量	-21.6 ± 55.9	-11.6 ± 52.6	-18.1 ± 53.1	-30.5 ± 65.2	-0.4 ± 25.9	5.0 ± 22.0	6.1 ± 22.8	4.9 ± 15.9	

平均値±標準偏差

a) CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056試験及びCTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036試験及びCTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002試験（日本人のみ）

また申請者は、プロラクチン値の異常高値⁹³⁾は、統合失調症患者において国内短期試験では男性でプラセボ群の 0.7% (2/272 例)、本剤 40 mg/日群の 1.5% (4/270 例)、本剤 80 mg/日群の 0.6% (1/158 例)、女性はプラセボ群の 1.3% (3/223 例)、本剤 40 mg/日群の 0.4% (1/234 例)、本剤 80 mg/日群の 0% (0/118 例)、全体でプラセボ群の 1.0% (5/495 例)、本剤 40 mg/日群の 1.0% (5/504 例)、本剤 80 mg/日群の 0.4% (1/276 例) に認められ、国内長期試験（1年以上）では男性 5.4% (8/149 例)、女性 3.1% (4/129 例)、全体 4.3% (12/278 例) に認められたこと、双極性障害患者において短期試験では本剤 20～60 mg/日群で女性 2.1% (2/94 例)、本剤 80～120 mg/日群で女性 1.1% (1/88 例) に認められたこと、長期試験（1年以上）では男性 0% (0/101 例)、女性 2.1% (2/97 例)、全体 1.0% (2/198 例) に認められたことを説明した。

その上で申請者は、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における血中プロラクチン値増加関連の有害事象⁹⁴⁾は表 85 のとおりであり、重篤な有害事象は認められなかったことを説明した。

92) 統合失調症患者対象短期試験：CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056試験、CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066試験、統合失調症患者対象長期試験：CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057試験、CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067試験、双極性障害患者対象短期試験：CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001試験、双極性障害患者対象長期試験：CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002試験、CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296試験

93) 基準範囲上限の 5 倍以上と設定された。また基準範囲上限は試験ごと及び性別ごとに異なり、BP-P3-J001 及び BP-P3-J002 試験では女性 29.2 ng/mL 及び男性 17.7 ng/mL、BP-P3-J296 試験では女性 26.72 ng/mL 及び男性 13.13 ng/mL であった。

94) MedDRA PT で以下に該当する事象：

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

表 85 日本人を含む短期及び長期試験における血中プロラクチン値増加関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
血中プロラクチン値増加関連の有害事象	0	8 (11.4)	10 (1.7)	10 (2.9)	92 (10.8)	1 (0.6)	2 (1.1)	0	49 (3.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0
主な事象									
血中プロラクチン増加	0 ^{e)}	8 (11.4) ^{e)}	10 (1.7) ^{e)}	8 (2.3) ^{e)}	87 (10.2)	0 ^{e)}	0 ^{e)}	0 ^{e)}	13 (0.9)
リビドー減退	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	0	8 (0.5)
不規則月経	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)	0	6 (0.4)
乳汁漏出症	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.5)	0	3 (0.2)
無月経	0	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.6)	0	0	3 (0.2)

発現例数（発現割合（%））

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

e) P2-J001 試験、P3-J002 試験、P3-J056 試験、P3-J066 試験及び BP-P3-J001 試験では盲検性の維持のため、血中プロラクチン濃度は全てのデータがロックされるまで開示されなかった。

さらに申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における血中プロラクチン値増加関連の有害事象は、635 件（10 万人年あたり 129.55 件、うち重篤 23 件）であり、主な事象は血中プロラクチン増加 147 件（うち重篤 12 件）、乳汁漏出症 147 件（うち重篤 3 件）、性機能不全 70 件（うち重篤 2 件）、勃起不全 40 件（うち重篤 0 件）、リビドー減退 39 件（うち重篤 0 件）であることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、血中プロラクチン増加を含め有害事象の発現状況に明らかな懸念はなく、投与前後の血中プロラクチン値も大きく変わらないことから、本剤による血中プロラクチン値増加が臨床で大きな問題となることはないことを説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.3.8 精神障害、自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象について

7.R.3.8.1 精神障害関連の有害事象について

機構は、本剤による精神障害関連の有害事象の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における精神障害関連の有害事象⁹⁵⁾の発現状況は表 86 のとおり、プラセボ群と比較して発現状況は大きく異なることを説明した。また申請者は、重篤な有害事象は、統合失調症患者では国内短期試験の本剤群で統合失調症（原疾患の悪化）が 22 例（20 mg/日群 2 例、40 mg/日群 13 例、80 mg/日群 7 例）、精神病性障害が 1 例（40 mg/日群）に認められ、国内長期投与試験では統合失調症（原疾患の悪化）が多かったこと、双極性障害患者では、BP-P3-J001 試験の本剤 20～60 mg/日群で 2 例（躁病 1 例、自殺念慮 1 例）、本剤 80～120 mg/日群で 3 例（疾患進行 1 例、パニック発作 1 例、自殺企図 1 例）に認められ、長期投与試験ではうつ病、躁病、疾患進行、自殺企図及び自殺念慮が多かったことを説明した。

95) MedDRA SOC で「精神障害」及び PT「疾患進行」に含まれる事象

表 86 日本人を含む短期及び長期試験における精神障害関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
精神障害関連の有害事象	150 (29.0)	38 (54.3)	139 (23.3)	120 (34.7)	274 (32.1)	11 (6.4)	13 (7.1)	17 (10.1)	293 (20.1)
重篤な有害事象	13 (2.5)	2 (2.9)	14 (2.3)	7 (2.0)	45 (5.3)	3 (1.7)	2 (1.1)	2 (1.2)	48 (3.3)
投与中止に至った有害事象	53 (10.2)	17 (24.3)	42 (7.0)	40 (11.6)	99 (11.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.4)	56 (3.8)
主な事象									
疾患進行 ^{e)}	71 (13.7)	24 (34.3)	57 (9.6)	53 (15.3)	128 (15.0)	3 (1.7)	1 (0.5)	3 (1.8)	28 (1.9)
不眠症	52 (10.0)	18 (25.7)	58 (9.7)	49 (14.2)	99 (11.6)	4 (2.3)	5 (2.7)	8 (4.7)	109 (7.5)
不安	29 (5.6)	0	19 (3.2)	12 (3.5)	39 (4.6)	0	3 (1.6)	0	58 (4.0)
激越	12 (2.3)	0	5 (0.8)	7 (2.0)	12 (1.4)	1 (0.6)	0	1 (0.6)	8 (0.5)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

e) 統合失調症患者では PT「統合失調症」、双極性障害患者では PT「疾患進行」

また申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における精神障害関連の有害事象は、8944 件 (10 万人年あたり 1824.72 件、うち重篤 1266 件) であり、主な事象は不安 705 件 (うち重篤 23 件)、不眠症 701 件 (うち重篤 16 件)、自殺念慮 557 件 (うち重篤 431 件)、うつ病 497 件 (うち重篤 35 件)、落ち着きのなさ 491 件 (うち重篤 8 件)、激越 418 件 (うち重篤 24 件)、躁病 391 件 (うち重篤 46 件)、双極性障害 378 件 (うち重篤 19 件)、易刺激性 234 件 (うち重篤 5 件)、攻撃性 205 件 (うち重篤 40 件)、怒り 202 件 (うち重篤 14 件) であることを説明した。

7.R.3.8.2 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を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における自殺関連の有害事象⁹⁶⁾の発現状況は表 87 のとおりであり、重篤な有害事象は BP-P3-J001 試験の本剤 20～60 mg/日群で 1 例 (自殺念慮 1 例)、本剤 80～120 mg/日群で 1 例 (自殺企図 1 例) 認められ、自殺企図は治験薬との因果関係が否定されなかったことを説明した。また長期投与試験においても重篤な有害事象は自殺企図 6 例、自殺念慮 5 例、故意の自傷行為 1 例であり、このうち自殺企図 1 例、自殺念慮 2 例、故意の自傷行為は治験薬との因果関係が否定されなかったことを説明した。

96) MedDRA SMQ で「自殺/自傷」に含まれる事象

表 87 日本人を含む短期及び長期試験における自殺関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
自殺関連の有害事象	5 (1.0)	0	1 (0.2)	3 (0.9)	8 (0.9)	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.2)	21 (1.4)
重篤な有害事象	1 (0.2)	0	0	0	4 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	11 (0.8)
投与中止に至った有害事象	1 (0.2)	0	0	1 (0.3)	4 (0.5)	0	1 (0.5)	0	8 (0.5)
主な事象									
自殺既遂	0	0	0	0	3 (0.4)	0	0	0	0
自殺念慮	4 (0.8)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	11 (0.8)
自殺企図	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	7 (0.5)
故意の自傷行為	1 (0.2)	0	0	2 (0.6)	1 (0.1)	0	0	0	3 (0.2)
自傷念慮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0.1)

発現例数（発現割合（％））

- a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合
b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合
c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験
d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

また申請者は、C-SSRS を用いた評価の結果は表 88 のとおりであり、統合失調症患者対象試験では、短期投与試験においてベースライン以降に出現した自殺念慮はプラセボ群と本剤群との間で大きな差異は認められなかった、双極性障害患者対象試験では、全体の発現割合は大きく異ならなかったものの、「重篤な希死念慮（4 又は 5）の出現」及び「自殺行動の出現」は本剤群でのみ認められたこと、長期試験では短期投与試験と比較して自殺行動や希死念慮の悪化や出現が増加する傾向は認められなかったことを説明した。

表 88 日本人を含む短期及び長期試験における C-SSRS スコアの変化

	統合失調症				双極性障害			
	短期試験 ^{a)}			長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
ベースライン後の変化								
評価例数	518	524	285	809	172	184	169	1258
自殺行動の出現	2 (0.5)	0	1 (0.7)	1 (0.2)	0	1 (0.5)	1 (0.6)	3 (0.2)
重篤な希死念慮 ^{e)} の出現	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.7)	3 (0.5)	0	1 (0.5)	2 (1.2)	6 (0.5)
希死念慮の悪化	11 (2.9)	14 (3.6)	2 (1.3)	20 (3.5)	16 (9.4)	17 (9.3)	11 (6.5)	93 (7.5)
希死念慮の出現	10 (2.6)	11 (2.8)	1 (0.7)	16 (2.8)	13 (7.6)	11 (6.0)	7 (4.1)	73 (5.9)

発現例数（発現割合（％））

- a) CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合
b) CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合
c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験
d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合
e) 項目 4（積極的な自殺念慮—実行する意思が多少あるが、具体的な計画はない）又は 5（積極的な自殺念慮—具体的な計画および実行する意思あり）を満たす

その上で申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における自殺関連の有害事象は、784 件（10 万人年あたり 159.95 件、うち重篤 637 件）であり、主な事象は自殺念慮 557 件（うち重篤 431 件）、自殺企図 69 件（うち重篤 69 件）、自殺既遂 63 件（うち重篤 63 件）、故意の自傷行為 35 件（うち重篤 29 件）、企图的過量投与 27 件（うち重篤 15 件）であることを説明した。

7.R.3.8.3 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を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人を含む短期及び長期試験¹⁴⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象⁹⁷⁾の発現状況は表 89 のとおりであり、アカシジアが本剤群においてプラセボ群と比較して多く認められたこと、ほとんどが軽度又は中等度の事象であったことを説明した。

表 89 日本人を含む短期及び長期試験における敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況

	統合失調症					双極性障害			
	短期試験 ^{a)}				長期試験 ^{b)}	短期試験 ^{c)}			長期試験 ^{d)}
	プラセボ群	本剤 20 mg 群	本剤 40 mg 群	本剤 80 mg 群		プラセボ群	本剤 20～60 mg 群	本剤 80～120 mg 群	
評価例数	518	70	596	346	853	172	184	169	1457
敵意・攻撃性関連の有害事象	83 (16.0)	20 (28.6)	100 (16.8)	89 (25.7)	183 (21.5)	15 (8.7)	29 (15.8)	46 (27.2)	335 (23.0)
重篤な有害事象	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.6)	3 (0.2)
投与中止に至った有害事象	5 (1.0)	0	5 (0.8)	9 (2.6)	10 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.5)	4 (2.4)	20 (1.4)
主な事象									
アカシジア	14 (2.7)	3 (4.3)	39 (6.5)	41 (11.8)	17 (25.8)	11 (6.4)	24 (13.0)	40 (23.7)	17 (14.7)
不眠症	52 (10.0)	18 (25.7)	58 (9.7)	49 (14.2)	99 (11.6)	4 (2.3)	5 (2.7)	8 (4.7)	109 (7.5)
不安	29 (5.6)	0	19 (3.2)	12 (3.5)	39 (4.6)	0	3 (1.6)	0	58 (4.0)
攻撃性	2 (0.4)	0	2 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.5)	0	0	0	0
パニック発作	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6)	9 (0.6)

発現例数 (発現割合 (%))

a) CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験、CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験の併合

b) CTD 5.3.5.2.02-S: P2E-J036 試験、CTD 5.3.5.2.03-S: LTS-J048 試験、CTD 5.3.5.2.10-S: P3E-J057 試験及び CTD 5.3.5.2.11-S: P3E-J067 試験の併合

c) CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験

d) CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験及び CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験の併合

また申請者は、海外第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1.03-B: BP-P3-G236 試験) における敵意・攻撃性関連の有害事象⁹⁷⁾の発現割合は、プラセボ群で 11.4% (19/167 例)、本剤 20～60 mg/日群で 16.5% (27/164 例)、本剤 80～120 mg/日群で 18.0% (30/167 例) であり、国内外で大きな差異はなかったことを説明した。

その上で申請者は、海外製造販売後安全性情報²¹⁾における敵意・攻撃性関連の有害事象は、2933 件 (10 万人年あたり 598.38 件、うち重篤 173 件) であり、主な事象はアカシジア 896 件 (うち重篤 37 件)、不安 705 件 (うち重篤 23 件)、不眠症 701 件 (うち重篤 16 件)、攻撃性 205 件 (うち重篤 40 件)、怒り 202 件 (うち重篤 14 件) であったことを説明した。

また、双極性障害の適応を取得している抗精神病薬であるオランザピン及びクエチアピンの臨床試験で認められた敵意・攻撃性関連の有害事象の事象名及び発現割合を本剤と比較したところ、主な事象はいずれもアカシジア、不安又は不眠症であり、これらは錐体外路症状や精神障害関連の有害事象でもあるため、これらを除くと本剤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。

以上の 7.R.3.8.1～7.R.3.8.3 を踏まえ申請者は、精神障害関連の有害事象について、臨床試験における精神障害関連の有害事象の発現割合について、プラセボ群と本剤群で大きな差異は認められなかったものの、本剤の投与対象が統合失調症及びうつ症状を呈する双極性障害患者であり、不安定な精神状態から精神障害関連の有害事象の発現が多く認められることを踏まえて、他の非定型抗精神病薬と同様に添付文書において注意喚起することを説明した。

また申請者は、国内外臨床試験における自殺関連の有害事象の発現割合は低く、敵意・攻撃性関連の有害事象の多くは、錐体外路症状関連の有害事象や原疾患の悪化として報告された事象であったこと (7.R.3.8 参照) から、本剤投与により自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクが臨床で大きな問題となる可能性は低いと考えることを説明した。なお申請者は、国内外臨床試験及び海外製造販売

97) MedDRA SMQ で「敵意/攻撃性 (狭域)」、PT で不安、パニック発作、不眠症、アカシジアに含まれる事象

後において、本剤との因果関係が否定されなかった事象の発現も認められたことを踏まえ、添付文書において、本剤による自殺関連の有害事象の発現リスクについて注意喚起することを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 精神障害関連の有害事象を注意喚起することは適切である。
- 現時点で提示されている臨床試験成績等からは、本剤による自殺及び敵意・攻撃性関連の有害事象の発現リスクは他の抗精神病薬を大きく上回るものではないと考えるが、本剤の投与対象はうつ症状を有する患者を含み、自殺及び敵意・攻撃性のリスクが高い可能性があること、また本剤服用時に因果関係の否定されない自殺既遂が認められたことを踏まえると、本剤の添付文書において、他の非定型抗精神病薬と同様に十分な注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.9 躁転のリスクについて

機構は、双極性障害患者では疾患特性として、エピソードの交代により躁病エピソードと大うつ病エピソードが繰り返される可能性があることから、大うつ病エピソードの患者に本剤を投与することで、躁病エピソードの発現を誘発する可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、双極性障害患者対象国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験）での YMRS 合計スコアの推移は表 90 のとおりであり、治験薬投与により YMRS 合計点が悪化する傾向は認められなかったことを説明した。

表 90 YMRS 合計点の経時的推移 (BP-P3-J001 試験、ITT 集団)

	評価例数	ベースライン ^{a)}	ベースラインからの変化量 (最小二乗平均値±標準誤差) ^{b)}			
			1 週後	2 週後	4 週後	6 週後
プラセボ群	171	2.62 ± 2.234	-0.41 ± 0.141	-0.45 ± 0.194	-0.52 ± 0.203	-0.51 ± 0.190
本剤低用量群	182	2.92 ± 2.489	-0.21 ± 0.137	-0.21 ± 0.189	-0.57 ± 0.194	-0.98 ± 0.180
本剤高用量群	169	2.67 ± 2.290	-0.10 ± 0.142	-0.25 ± 0.194	-0.45 ± 0.203	-0.99 ± 0.191

a) 平均値±標準偏差

b) 投与群、評価時期、併合した実施医療機関、ベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM (共分散構造は Unstructured) に基づく

さらに、申請者は、BP-P3-J001 試験又は BP-P3-J001 試験と同様のデザイン実施された双極性障害患者対象海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.03-B: BP-P3-G236 試験）において、躁転⁹⁸⁾と判断された被験者の割合は表 91 のとおりであり、躁状態に関連する有害事象について、各群それぞれ発現例数が少なく、プラセボ群と本剤群では因果関係の有無、発現時期、重症度等に大きな違いはなく、明確な用量依存性も認めなかったことを説明した。なお申請者は、重篤な有害事象は BP-P3-J001 試験のプラセボ群で 2 例（躁病、双極 1 型障害各 1 例）及び本剤 20～60 mg/日群で 1 例（躁病）で認められたが、BP-P3-G236 試験では認められず、このうち BP-P3-J001 試験のプラセボ群の 1 例（双極 1 型障害）では因果関係が否定されていないことを説明した。

98) 連続する 2 回の評価時又は最終評価時に YMRS 合計スコアが 16 以上、若しくは躁状態に関連する有害事象 (MedDRA PT で「躁病」「軽躁病」又は「双極 1 型障害」) の報告があった症例

表 91 躁転した被験者の割合 (BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験)

	BP-P3-J001 試験			BP-P3-G236 試験		
	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群	プラセボ群	本剤低用量群	本剤高用量群
評価例数	172	184	169	162	161	162
躁転した被験者	4 (2.3)	7 (3.8)	3 (1.8)	3 (1.9)	6 (3.7)	3 (1.9)
YMRS \geq 16	4 (2.3)	6 (3.3)	2 (1.2)	2 (1.2)	5 (3.1)	2 (1.2)
躁転関連の有害事象	2 (1.2)	2 (1.1)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)	2 (1.2)

該当例数 (割合 (%))

以上を踏まえ申請者は、本剤使用時の躁転に対するリスクは低く、添付文書における注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 統合失調症患者に対する効能・効果について

機構は、統合失調症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験③において、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示されていることから、本剤の効能・効果を統合失調症とすることについて、特段の問題はないものとする。

7.R.4.2 双極性障害患者に対する効能・効果について

機構は、双極性障害患者対象の国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験) 及び国際共同長期投与試験① (CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験) では、双極 I 型障害患者のみを対象としていることを踏まえ、本剤の効能・効果を双極 I 型障害に限定しない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、以下の点から、本剤の投与対象を双極 I 型障害に限定せず、「双極性障害」とすることが適切と考えることを説明した。

- 臨床試験の診断基準として使用された DSM-IV-TR において双極性障害は、双極 I 型障害、双極 II 型障害、気分循環性障害及び特定不能の双極性障害に分類されているが、国内の診療ガイドライン (日本うつ病学会治療ガイドライン I 双極性障害 2011) は、双極 II 型障害等に関する報告が少ないこともあり、双極性障害の種類を区別せず作成されている。DSM-IV-TR から DSM-5 への改訂後も同様であり、作用機序が類似している非定型抗精神病薬も含め、双極性障害の種類 (I 型及び II 型) を区別せずに治療することへの懸念も示されていないこと (日本うつ病学会治療ガイドライン I 双極性障害 2017)。
- DSM-IV-TR における大うつ病エピソードの定義は双極性障害の種類によらず同一であり、気分循環性障害については診断基準として大うつ病エピソードの基準を完全に満たさないことが定められているが、その抑うつ症状は大うつ病エピソードに包含されること。

機構は、双極性障害患者の中で急速交代型患者では、非急速交代型患者と比較して有効性が小さい可能性があることが説明されていること (7.R.2.2 参照) を踏まえ、急速交代型の患者に対する本剤の有効性及び注意喚起等の必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点を踏まえると、BP-P3-J001 試験及び BP-P3-G236 試験の結果は急速交代型患者に対する本剤の有効性を否定するものではなく、添付文書等での注意喚起は不要と考えることを説明した。

- 表 73 に示したとおり、BP-P3-J001 試験において本剤群の MADRS 合計スコア変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は急速交代型と非急速交代型の患者で同程度（本剤 20～60 mg/日群で急速交代型－12.7±3.63 に対し非急速交代型－13.8±0.68、本剤 80～120 mg/日群で急速交代型－10.6±3.92 に対し非急速交代型－12.7±0.71）であった一方、プラセボ群では急速交代型の患者において改善傾向が大きい傾向が認められ（急速交代型－12.9±4.05 に対し非急速交代型－10.3±0.71）、他の非定型抗精神病薬においても急速交代型の患者では同様の傾向が認められていること（平成 24 年 2 月 6 日付け「ジプレキサ錠 2.5 mg 他審査報告書」及び平成 29 年 6 月 13 日付け「ビプレソン徐放錠 50 mg 他審査報告書」参照）から、急速交代型の患者集団は薬剤の有効性評価が難しい集団であると考えられること。
- BP-P3-J001 試験から BP-P3-J002 試験へ移行した被験者の病型別の MADRS 合計スコア変化量は、表 92 のとおりであり、急速交代型の患者においても改善が認められ、28 週時点 (LOCF) での MADRS 合計スコアの平均値は寛解の基準である 12 以下であり、非急速交代型と同程度であった。したがって、急速交代型の患者にも本剤で改善が認められる被験者がいることが示唆されたこと。

表 92 BP-P3-J002 試験移行例の病型別の MADRS 合計スコア変化量（安全性解析対象集団）

病型	評価例数	MADRS 合計スコア		変化量
		長期試験ベースライン	28 週時 (LOCF)	
非急速交代型	373	16.9±8.15	10.7±10.49	-6.2±11.77
急速交代型	40	14.7±10.36	11.9±13.41	-2.8±12.72

平均値±標準偏差

- 本剤の安全性プロファイルは病型による大きな違いはなく、躁転リスクも病型に関わらず低く、本剤を急速交代型患者に投与するにあたって安全上の大きな問題もないこと。
- 双極性障害の病態及び治療の観点から、急速交代型患者に対し本剤の投与を制限するのは適切ではないこと。

機構は、以上について了承し、本剤の効能・効果を「双極性障害のうつ症状の改善」と設定することに大きな問題はないと考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 統合失調症患者に対する用法・用量について

機構は、開始用量及び漸増方法について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-S: P3-J002 試験、CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験及び CTD 5.3.5.1.17-S: P3-J066 試験）の設定根拠について説明した上で、本剤の統合失調症患者に対する開始用量を 40 mg/日、漸増方法を増量幅として 40 mg/日と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、国際共同第Ⅲ相試験の開始用量及び漸増方法の設定根拠について、以下のように説明した。

- 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.03-S: P2-J001 試験）では、本剤 20 mg/日群、40 mg/日群及び 80 mg/日群を設定し、いずれの用量群でも漸増期を設定しなかった。各用量群における中止理由の内訳は、本剤 20 mg/日群では中止例が 67 例中 26 例（38.8%）に認められ、18 例（26.9%）が原疾患の悪化であった一方、本剤 80 mg/日群では中止例が 61 例中 29 例（47.5%）に認められ、そのうち 12 例（19.7%）が投与初期（4 週目まで）の有害事象による中止であった。
- これらの結果を踏まえ、国際共同第Ⅲ相試験①（P3-J002 試験）では、プラセボ群、本剤 40 mg/日群、80 mg/日群を設定し、開始用量を 40 mg/日とし、本剤 80 mg/日群では 1 週ごとに 20 mg/日ずつ

増量すると設定した。P3-J002 試験における中止例の割合は本剤 40 mg/日群及び 80 mg/日群でそれぞれ 31.5% (40/131 例) 及び 36.6% (48/131 例) であり、そのうち有害事象による中止は 6.3% (8/127 例) 及び 4.6% (6/131 例) であり、本剤 40 mg/日群と本剤 80 mg/日群で中止例の割合に大きな差異はなかった。

- 国際共同第Ⅲ相試験② (P3-J056 試験) では、プラセボ群、本剤 40 mg/日群、80 mg/日群を設定し、開始用量は P3-J002 試験と同様の 40 mg/日とし、本剤 80 mg/日群における増量幅を 40 mg/日 (投与 2 週目から 80 mg/日に増量) と設定した。P3-J056 試験における中止例の割合は本剤 40 mg/日群及び 80 mg/日群でそれぞれ 29.3% (44/150 例) 及び 25.2% (44/155 例) であり、そのうち有害事象による中止は 6.0% (9/150 例) 及び 3.9% (6/155 例) であった。したがって、開始用量を 40 mg/日に設定することに問題はなく、また本剤 40 mg/日群と本剤 80 mg/日群で中止例の割合に大きな差異はなかったことから、増量幅を 40 mg/日とすることについて、安全性上の観点から問題はないと考える。
- 以上を踏まえ、統合失調症患者において、開始用量を 40 mg/日、申請用法・用量における最大用量の 80 mg/日を超えない範囲で増量することに大きな問題はないと考える。

機構は、維持用量及び最大用量について、統合失調症患者を対象とした日本人を含む臨床試験において、本剤 80 mg/日のプラセボに対する優越性が示されていないことを踏まえ、維持用量を 40 mg/日、最大用量を 80 mg/日と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。

まず申請者は、本剤 40 mg/日及び 80 mg/日の有効性について、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験③ (P3-J066 試験) において、本剤 40 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証されていることから、本剤 40 mg/日の有効性は示されている (7.R.2.1 参照)。
- 国際共同第Ⅲ相試験② (P3-J056 試験) について、主要評価項目である mITT 集団における治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量については、本剤群とプラセボ群との間に統計学的な有意差は認められなかったが (表 54)、事後的な検討ではあるものの、無作為化に基づく群間比較の観点から適切と考えられる ITT 集団を対象とした解析においては、本剤 40 mg/日及び本剤 80 mg/日ともに有効性が示されている (表 70)。さらに、国際共同第Ⅲ相試験② (P3-J056 試験) から海外第Ⅲ相試験と同様の対象患者を抽出した結果、本剤 80 mg/日においても有効性が示唆されており、海外第Ⅲ相試験において本剤 40~160 mg/日において有効性が示されている (7.R.2.1 参照)。以上を踏まえると、P3-J066 試験では試験の実施可能性からプラセボ群及び本剤群を複数設定することができなかつたものの (7.R.2.1 参照)、本剤の有効性評価に最適な患者を選択することができれば、日本人患者においても、本剤 80 mg/日と本剤 40 mg/日は同様に本剤の有効性が検証され、海外第Ⅲ相試験のエフェクトサイズと同等になると考えた。
- 以上を踏まえ、本剤 40 mg/日と本剤 80 mg/日の有効性は同程度であると考ええる。

その上で申請者は、以下の点を踏まえると、維持用量を 40 mg/日、最大用量を 80 mg/日と設定することが適切と考えることを説明した。

- P3E-J067 試験において、P3-J066 試験で 40 mg/日群だった被験者のうち、十分な効果が得られなかった被験者 (PANSS 合計スコアが 20%又は 30%以上改善しなかった被験者) において、最頻投与量が 80 mg/日であった被験者のベースラインから最終評価 (LOCF) までの PANSS 合計スコア変化量は表 93 のとおりであり、最頻投与量が 40 mg/日であった被験者と比べて大きかったこと。

表 93 P3-J066 試験ノンレスポnderにおける P3E-J067 試験での最頻投与量別の PANSS 合計スコアの変化
(P3E-J067 試験、ITT 集団)

P3-J066 試験での PANSS 合計スコアの変化量	P3E-J067 試験での最頻投与量	P3-J066 試験で 40 mg/日群	
		40 mg	80 mg
改善が 20%未満だった 被験者集団	評価例数	11	28
	P3E-J067 試験ベースラインの PANSS 合計スコア	90.2 ± 11.15	96.4 ± 12.45
	P3E-J067 試験 12 週時の PANSS 合計スコア (LOCF)	84.0 ± 25.14	85.6 ± 14.00
	P3E-J067 試験ベースラインからの PANSS 変化量	-6.2 ± 16.67	-10.7 ± 13.83
改善が 30%未満だった 被験者集団	評価例数	15	46
	P3E-J067 試験ベースラインの PANSS 合計スコア	87.2 ± 11.42	92.0 ± 12.20
	P3E-J067 試験 12 週時の PANSS 合計スコア (LOCF)	80.6 ± 25.27	81.1 ± 14.68
	P3E-J067 試験ベースラインからの PANSS 変化量	-6.6 ± 16.83	-10.9 ± 12.29

平均値 ± 標準偏差

- 個別の被験者における PANSS 合計スコアの推移において、P3-J056 試験の 40 mg/日群の被験者で PANSS 合計スコアが 30%以上改善しなかった被験者 (47 例) のうち、継続試験である P3E-J057 試験⁹⁹⁾で 80 mg/日を投与することにより、最終評価時に P3E-J057 試験のベースラインから CGI-S が 1 段階以上かつ PANSS 合計スコアが 20%以上改善した被験者が 9 例いたことから、本剤 40 mg/日では十分な効果が得られず、本剤 80 mg/日に増量した場合に改善が得られる患者も存在する可能性があること。
- 安全性について、統合失調症患者において本剤 40 mg/日と比較して 80 mg/日では錐体外路症状等の有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、死亡及び重篤な有害事象等について大きな差異は認められていないことから、本剤 80 mg/日のリスクに大きな懸念はないと考えること。

機構は、以下のように考える。

- 開始用量及び維持用量を 40 mg/日とすることに大きな問題はない。
- 最大用量を 80 mg/日とすることについて、本剤 80 mg/日の有効性は示されたとは言えないものの、本剤 80 mg/日の有効性は期待できる (7.R.2.1 参照)。
- また、統合失調症の薬物治療の現状を踏まえると、ある薬剤による治療で十分な効果が得られなかった場合、多くの診療ガイドラインでは切替まえに最大限増量し十分な期間観察することを推奨していることから、すぐに他剤に変更することは困難であり、また安易に多剤併用療法が選択されることは好ましくない。P3E-J067 試験は非盲検非対照試験であり、明確な説明は困難であるものの、本剤 40 mg/日で十分な効果が得られず、本剤 80 mg/日に増量した結果、改善が認められた患者も存在することも踏まえ、本剤 40 mg/日で十分な効果が得られなかった場合に本剤を増量する選択肢を医療現場に提供することが望ましい。
- 以上を踏まえると、本剤の統合失調症患者に対する用法・用量に 80 mg/日を含めることは可能である。なお、以上の判断及び本剤 80 mg/日の位置付けも含めた具体的な用法・用量の記載については、医療上の必要性も考慮し、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.2 双極性障害患者に対する用法・用量について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験) 及び国際共同長期投与試験① (CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験) の用法・用量の設定根拠について説明した上で、本剤の双極性障害のうつ

99) 国際共同第Ⅲ相試験② (CTD 5.3.5.1.02-S: P3-J056 試験) を完了した患者を対象とし、本剤 40~80 mg で 26 週間継続投与したときの安全性及び有効性を検討するための非盲検非対照試験。増量及び減量の基準は規定されず、医師の判断で増減量された。

症状に対する開始用量を 20 mg/日、漸増方法を増量幅として 20 mg/日と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、本邦における本剤の双極性障害に対する開発を開始するにあたり、双極性障害患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.03-B: BP-P3-G236）において、いずれも本剤 20 mg/日を開始用量とした本剤 20～60 mg/日群及び本剤 80～120 mg/日群で本剤の有効性が示され、安全性に大きな問題がないことが確認されていたことを説明した。また申請者は、統合失調症患者を対象とした臨床試験において、本剤 40～160 mg/日で有効性が示され、安全性に大きな問題がないことが確認されていたことも踏まえ、双極性障害患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験）及び国際共同長期投与試験①（CTD 5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験）では、それぞれ表 94 のとおり開始用量及び漸増方法が設定されたことを説明した。

表 94 双極性障害患者対象国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01-B: BP-P3-J001 試験）及び国際共同長期投与試験①（5.3.5.2.01-B: BP-P3-J002 試験）における開始用量及び漸増方法

投与開始後日数		1～2 日	3～4 日	5～6 日	7 日	8 日以降 ^{a)}
BP-P3-J001 試験	本剤 20～60 mg/日群	20 mg/日				20～60 mg/日
	本剤 80～120 mg/日群	20 mg/日	40 mg/日	60 mg/日	80 mg/日	80～120 mg/日
BP-P3-J002 試験	継続症例	60 mg/日				20～120 mg/日
	新規症例	20 mg/日				

継続例：BP-P3-J001 試験からの継続症例

a) 漸増幅：20 mg/日

次に、申請者は、開始用量を 20 mg/日、漸増方法を増量幅として 20 mg/日としたことの適切性について、以下のように説明した。

BP-P3-J001 試験でアカシジアが本剤 20～60 mg/日群より 80～120 mg/日群で多く発現した。BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験における治験薬投与開始 7 日以内の有害事象の発現状況は表 95 のとおりであった。BP-P3-J002 試験における継続症例のプラセボ→本剤群の被験者集団（BP-P3-J001 試験でプラセボが投与された後、BP-P3-J002 試験で本剤 60 mg/日から投与開始）における治験薬投与 7 日以内のアカシジアの発現割合は、BP-P3-J002 試験の新規症例の被験者集団（本剤を 20 mg/日から投与開始）より高い傾向であったこと、悪心の発現割合も同様の傾向を示したことを説明した。

表 95 BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験の投与開始 7 日以内における主な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	BP-P3-J001 試験投与開始 7 日以内			BP-P3-J002 試験投与開始 7 日以内			
	プラセボ群	本剤 20～60 mg/日群	本剤 80～120 mg/日群	プラセボ→本剤群	本剤 20～60 mg/日→本剤群	本剤 80～120 mg/日→本剤群	新規症例 本剤群
評価例数	172	184	169	132	152	129	82
全ての有害事象	38 (22.1)	44 (23.9)	48 (28.4)	29 (22.0)	34 (22.4)	10 (7.8)	24 (29.3)
主な事象							
アカシジア	7 (4.1)	3 (1.6)	8 (4.7)	11 (8.3)	5 (3.3)	1 (0.8)	0
悪心	4 (2.3)	5 (2.7)	9 (5.3)	8 (6.1)	3 (2.0)	1 (0.8)	3 (3.7)
傾眠	4 (2.3)	4 (2.2)	5 (3.0)	5 (3.8)	2 (1.3)	0	2 (2.4)
頭痛	2 (1.2)	1 (0.5)	4 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.7)	1 (0.8)	3 (3.7)
不眠症	4 (2.3)	2 (1.1)	4 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.0)	0	0

発現例数（発現割合（%））

また申請者は、漸増間隔について、BP-P3-J001 試験では、漸増間隔は本剤 20～60 mg/日群では 7 日間、本剤 80～120 mg/日群では 2 日間と、用量群により漸増間隔は異なる設定としたものの、投与開始後 1 週間の有害事象の発現割合は本剤 20～60 mg/日群で 23.9%（44/184 例）、本剤 80～120 mg/日群で 28.4%（48/169 例）であり、重篤な事象は本剤 80～120 mg/日群の 1 例に認められたパニック発作のみであったことから、漸増間隔の違いによる安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験におけるアカシジアの発現状況を考慮して、本剤の開始用量を 20 mg/日と設定すること、漸増方法については、漸増間隔については規定しないが、漸増幅は BP-P3-J001 試験で規定した 20 mg/日とし患者の症状を見ながら慎重に漸増することが適切であると考えたことを説明した。

機構は、維持用量及び最大用量に関して、BP-P3-J001 試験において、低用量群として本剤 20～60 mg/日、高用量群として本剤 80～120 mg/日と設定した根拠、及び本剤の維持用量及び最高用量の適切性について説明するよう申請者に求めた。

まず、申請者は、BP-P3-J001 試験において、低用量群として本剤 20～60 mg/日、高用量群として本剤 80～120 mg/日と設定した根拠について、以下のように説明した。

双極 I 型障害のうつ症状を対象とした双極性障害患者対象海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.03-B: BP-P3-G236 試験）の計画時点において、統合失調症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験で本剤 40 mg/日、80 mg/日及び 120 mg/日で本剤の有効性が確認されていたことから、双極 I 型障害患者においても同様の用量範囲で開発を進めることが適切と考え、BP-P3-G236 試験では本剤 20～60 mg/日群及び本剤 80～120 mg/日群を設定したことを説明した。その上で申請者は、本剤の主な代謝酵素である CYP3A4 には代謝活性に著しい差を起す遺伝子多型はなく、薬物動態は日本人と日本人以外で類似していること、本邦と欧米で双極性障害の診断基準や治療方法に大きな違いはないこと、BP-P3-J001 試験開始時点において、日本人統合失調症患者を対象とした臨床試験で本剤 120 mg/日までの安全性が確認されていたことから、BP-P3-J001 試験の試験デザインは、海外第Ⅲ相試験である BP-P3-G236 試験と同様に低用量群として本剤 20～60 mg/日、高用量群として本剤 80～120 mg/日の 2 用量群をそれぞれ設定したことを説明した。

次に申請者は、BP-P3-J001 試験における本剤各用量群の有効性を踏まえて、本剤の維持用量及び最高用量の適切性について以下のように説明した。

BP-P3-J001 試験及び BP-P3-J002 試験は可変用量で実施され、BP-P3-J001 試験の日本人患者（本剤 20～60 mg/日群）における本剤の最頻投与量の分布は 20 mg/日が 36.9%（24/65 例）、40 mg/日が 24.6%（16/65 例）、60 mg/日が 38.5%（25/65 例）、BP-P3-J002 試験の最新エピソードがうつ病と診断された日本人患者における本剤の最頻投与量の分布は 20 mg/日及び 40 mg/日がいずれも 13.7%（16/117 例）、60 mg/日が 33.3%（39/117 例）であり、いずれの用量も一定の割合で使用されていたこと、及び、BP-P3-J001 試験の結果、主要評価項目である投与 6 週時の MADRS 合計スコアのベースラインからの変化量（表 59）について、本剤 20～60 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性が示された一方、本剤 80～120 mg/日群ではプラセボ群と比較して改善する傾向であったがプラセボ群に対する優越性は示されなかったことを踏まえ、維持用量は 20～60 mg/日の間で特に設定せず、60 mg/日を最高用量と設定することが適切と考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

- 開始用量、漸増方法、維持用量及び最大用量について、大きな問題はない。
- なお、本剤の双極性障害患者における用量設定は統合失調症患者との用量反応関係の類似性を基に設定されていることから、最終的な本剤の双極性障害患者における用法・用量については、統合失調症患者に対する用法・用量を含めて専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 本剤の臨床的位置付けについて

7.R.6.1 統合失調症患者に対する本剤の臨床的位置付けについて

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

申請者は、以下のように説明した。

- 統合失調症に対する治療の基本は薬物療法であり、国内外の統合失調症の診療ガイドライン¹⁰⁰⁾において、非定型抗精神病薬が第一選択薬に位置付けられており、1 剤目の非定型抗精神病薬で十分な効果が得られなかった場合、他の非定型抗精神病薬に切り替えることが推奨されている。
- 本剤は米国で 2010 年に承認されて以降、2019 年 3 月現在 45 の国又は地域で承認されている。2016 年以降に改訂された海外診療ガイドラインにおいて、Florida Best Practice Psychotherapeutic Medication Guidelines for Adults¹⁰¹⁾では、統合失調症の初回治療にはクロザピン以外の非定型抗精神病薬の経口剤を単剤で投与することを推奨しており、本剤 40～160 mg/日は非定型抗精神病薬として急性期及び維持期の治療薬として推奨されている。世界生物学的精神医学会連盟のガイドラインでは、本剤は開始用量 20～40 mg/日、至適用量は初回エピソードで 40～80 mg/日、複数エピソードでは 40～120 mg/日、最大用量 120 mg/日が推奨されている (Int J Psychiatry Clin Pract 2017; 21: 82-90)。英国精神薬理学会のガイドライン (J Psychopharmacol 2016; 30: 717-48) では本剤の体重増加リスクは Low に分類されており、王立オーストラリア・ニュージーランド精神医学会のガイドライン (Aust N Z J Psychiatry 2016; 50: 410-72) では本剤はオランザピン、リスペリドン、パリペリドン等と比較して脂質異常症及び体重増加の発現頻度が低い薬物とされている。
- 日本人を含む本剤の臨床試験成績より、本剤の有効性は示され (7.R.2.1 参照)、安全性上も大きな問題は認められなかった (7.R.3 参照)。
- 以上を踏まえて、本剤は統合失調症の治療において、第一選択薬の一つになり得る。

機構は、以上について了承し、本剤は本邦での統合失調症の薬物治療において、治療の選択肢の一つを提供するものとする。

7.R.6.2 双極性障害患者に対する本剤の臨床的位置付けについて

機構は、双極性障害治療における本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 日本うつ病学会の診療ガイドライン (日本うつ病学会治療ガイドライン I 双極性障害 2017) では、双極性障害のうつ症状に対する治療として、非定型抗精神病薬であるクエチアピン及びオランザピン並びに気分安定薬であるリチウム及びラモトリギンが第一推奨薬とされているが、国内で双極性障害のうつ症状に対する効能・効果を取得しているのはオランザピンとクエチアピン徐放剤のみである。
- 本剤は国際神経精神薬理学会、Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)、国際双極性障害学会等の複数の海外の診療ガイドラインで双極性障害のうつ症状治療の第一選択薬に推奨されている (Int J Neuropsychopharmacol 2017; 20: 180-95、Bipolar Disord 2018; 20: 97-170)。また、これまでの臨床試験成績から、統合失調症患者と同様に双極性障害患者でも体重増加、糖代謝異常及び脂質代謝異常のリスクは他の非定型抗精神病薬を上回るものではないと考える (7.R.3.6 参照)。

100) J Psychopharmacol 2016; 30 :717-48、Aust N Z J Psychiatry 2016; 50: 410-72、Int J Psychiatry Clin Pract 2017; 21: 82-90、日本神経精神薬理学会.統合失調症薬物治療ガイドライン.2017年11月22日改訂

101) [http://www.medicaidmentalhealth.org/_assets/file/Guidelines/2018-](http://www.medicaidmentalhealth.org/_assets/file/Guidelines/2018-Psychotherapeutic%20Medication%20Guidelines%20for%20Adults%20with%20References.pdf)

Psychotherapeutic%20Medication%20Guidelines%20for%20Adults%20with%20References.pdf (最終確認日 : 2019 年 12 月 13 日)

- その他の安全性にも大きな問題はないと考えることから、本剤は国内双極性障害のうつ症状に対する薬物治療において第一選択薬となり得る薬剤と考える。

機構は、本申請の効能・効果には含まれていない双極性障害の維持療法に関する有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験）において双極性障害維持療法における有効性が確認されなかったこと、類薬において漫然と投与しない旨の注意喚起がなされていることを踏まえ、本剤を漫然と投与しない旨の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、BP-P3-J296 試験では、有効性の主要評価項目である気分エピソード再発までの期間（図 4 及び表 62）において本剤のプラセボに対する優越性は示されなかったものの、双極性障害における維持療法において最新エピソードがうつ病の患者において本剤の有効性を示唆する結果（表 96）が得られていると考えたことを説明した。

また申請者は、急性期のうつ症状が改善した後、気分エピソードの再発・再燃に対する一定の有効性が示唆される結果が得られていること（表 96）、長期投与時の安全性に大きな問題がないことが確認できていることに加え、BP-P3-J002 試験で日本人の安全性及び一定の有効性を確認できたことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本剤については、漫然と投与しない旨の注意喚起を行う必要はなく、うつ症状が改善した場合には、定期的に有効性を確認し、本剤の投与継続の可否について検討する旨を添付文書において注意喚起することを説明した。

表 96 最新エピソード別の再発・再燃割合（CTD 5.3.5.1.05-B: BP-P3-J296 試験、ITT 集団）

最新エピソード	プラセボ群 ^{a)}	本剤群 ^{b)}	ハザード比 [95%CI] ^{c)}
合計	25.6% (64/250 例)	19.5% (48/246 例)	0.71 [0.49, 1.04]
うつ病	26.9% (32/119 例)	18.8% (27/144 例)	0.57 [0.34, 0.97]
軽躁病	37.5% (6/16 例)	26.7% (4/15 例)	0.39 [0.09, 1.67]
躁病	16.1% (10/62 例)	17.9% (10/56 例)	1.14 [0.47, 2.78]
混合性	30.2% (16/53 例)	22.6% (7/31 例)	0.57 [0.22, 1.51]

a) プラセボ+リチウム又はバルプロ酸

b) 本剤+リチウム又はバルプロ酸

c) 投与群を固定効果とし、併合した国で層別した Cox 比例ハザードモデルに基づく

機構は、以下のように考える。

- 双極性障害のうつ症状に対する治療薬は限られており、本剤は有効性が示され、安全性にも大きな問題はないことから、双極性障害のうつ症状における薬物治療の選択肢の一つとなる。
- 本剤は抗精神病薬であり、投与に伴い一定の有害事象が発現すること、現時点では維持療法における有効性が示されていないことを踏まえると、定期的に有効性を確認し、本剤の継続投与の可否について検討する旨を注意喚起することは適切である。一方で、統合失調症や双極性障害のうつ症状の患者を対象とした臨床試験成績を踏まえると、本剤の安全性プロファイルは類薬と大きく異ならず、BP-P3-J296 試験において本剤の双極性障害維持療法における有効性が確認されなかったことを踏まえると、類薬と同様に漫然と投与しない旨の注意喚起を行う必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

機構は、提出された臨床試験成績、海外製造販売後安全性情報等を踏まえると、糖代謝関連の有害事象については、製造販売後に適切な追加の医薬品安全性監視活動を実施し、情報収集する必要があると考える。

なお機構は、これらの製造販売後における検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したいと考える。

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及び双極性障害におけるうつ症状の改善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。本品目は統合失調症及び双極性障害におけるうつ症状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、本剤の有効性、用法・用量、臨床的位置付け及び製造販売後の検討事項の適切性等については、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2年2月10日

申請品目

[販売名] ラツダ錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg、同錠 80 mg
[一般名] ルラシドン塩酸塩
[申請者] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 令和元年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「7.R.6 本剤の臨床的位置付けについて」等に関する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 本剤の有効性及び用法・用量について

統合失調症について、提出された臨床試験成績等を踏まえ、本剤 40 mg/日の有効性は示され、本剤 80 mg/日の有効性は期待できるとの機構の考え（審査報告(1) 7.R.2.1 参照）は専門委員に支持された。用法・用量について、開始用量及び維持用量を 40 mg/日とし、40 mg/日で十分な効果が得られなかった場合に本剤を増量する選択肢を医療現場に提供することが望ましいと考えること等から 80 mg/日を用法・用量に含めることは可能との機構の考え（審査報告(1) 7.R.5.1 参照）は専門委員に支持された。なお、専門委員から、以下の意見が示された。

- 統合失調症に対する本剤 80 mg/日の有効性は厳密には確認されているとは言えないが、40 mg/日で十分な効果が得られなかった場合に 80 mg/日に増量することが適切と考える。
- 本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節することが重要である。

以上を踏まえ機構は、統合失調症について、忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること、及び、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節することを添付文書において注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

双極性障害におけるうつ症状について、提出された臨床試験成績等を踏まえ、本剤 20～60 mg/日の有効性は示されているとの機構の考え（審査報告(1) 7.R.2.2 参照）は専門委員に支持された。用法・用量について、開始用量を 20 mg/日、増量幅を 20 mg/日とし、維持用量は 20～60 mg/日の間で特に設定せず、

60 mg/日を最高用量と設定する申請者の説明に問題はないとする機構の考え(審査報告(1)7.R.5.2 参照)は専門委員に支持された。

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申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[用法・用量]

<統合失調症>

通常、成人にはラシドン塩酸塩として40 mgを1日1回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は80 mgを超えないこと。

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

通常、成人にはラシドン塩酸塩として20~60 mgを1日1回食後経口投与する。

なお、開始用量は20 mg、増量幅は1日量として20 mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は60 mgを超えないこと。

1.2 肝機能・腎機能障害患者における用量調節に必要な製剤開発について

肝機能又は腎機能が低下している患者では、長期間継続して30 mg/回等での服薬が必要になる可能性があること、開始用量及び維持用量として必要となる投与量について、今後継続的に20 mg錠等の分割による対応とした場合、薬局における管理が複雑になること、適正使用に懸念が生じる可能性があること等を踏まえると、可能な限り速やかに10 mg/回の投与が可能となる剤形を開発することが望ましいとの機構の考え(審査報告(1)6.R.5 参照)は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、適切に対応するよう申請者に指示したところ、申請者は、本剤10 mg/回の投与が可能となる剤形の検討を速やかに進めると同時に、規格が増えることの病院や薬局の負担も考慮し、最終的に適正使用や利便性の観点から、本剤30 mg/回の投与が可能となる製剤の開発の必要性も含め、適切な剤形及び含量の製剤を検討する予定であることを説明した。

機構は、以上について了承した。

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表97に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表98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 97 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"> ・錐体外路症状・遅発性ジスキネジア ・過敏症 ・悪性症候群 ・痙攣 ・高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡 ・横紋筋融解症 ・無顆粒球症・白血球減少 ・肺塞栓症・深部静脈血栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・自殺行動・自殺念慮 ・QT 延長 ・低血糖 ・麻痺性イレウス 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 98 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"> ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、低血糖） 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供

以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後の安全性に係る検討を適切に行うよう申請者に指示し、申請者は適切に検討すると説明した。

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												
3	18	光安定性試験、長期保存試験及び加速試験	光安定性試験及び長期保存試験												
3	表 2	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験名</th> <th>基準ロット</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>ロット</td> </tr> </tbody> </table>	試験名	基準ロット	長期保存試験	20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3	加速試験	ロット	<table border="1"> <thead> <tr> <th>試験名</th> <th>基準ロット</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>長期保存試験</td> <td>20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3</td> </tr> <tr> <td>加速試験</td> <td>20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3 60 mg 錠：■■■■/3</td> </tr> </tbody> </table>	試験名	基準ロット	長期保存試験	20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3	加速試験	20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3 60 mg 錠：■■■■/3
試験名	基準ロット														
長期保存試験	20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3														
加速試験	ロット														
試験名	基準ロット														
長期保存試験	20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3														
加速試験	20 mg 錠：■■■■/3 ロット 40 及び 80 mg 錠：■■■■/3 60 mg 錠：■■■■/3														
24	表 23	雌雄カニクイザル 主な所見 10：自発運動の減少、動作の緩慢	雌雄カニクイザル 主な所見 ≥10：自発運動の減少、動作の緩慢												
31	8	肺気腫 1 件、肺毒性 1 件（うち重篤 1 件）であったものの、痙攣発作、心電図 QT 延長、突然死は、事象の重症度や治験薬との因果関係等を考慮し、添付文書において注意喚起することを説明した。 以上を踏まえ、ヒトにおけるリスクは低いと考える。	肺気腫 1 件、肺毒性 1 件（うち重篤 1 件）であった。以上を踏まえると、リン脂質症関連の有害事象についてヒトにおけるリスクは低いと考えるものの、痙攣発作、心電図 QT 延長、突然死は、事象の重症度や治験薬との因果関係等を考慮し、添付文書において注意喚起することを説明した。												
39	下 7	血漿中未変化体濃度データ	血清中未変化体濃度データ												
50	表 48	双極性障害長期試験、投与中止に至った有害事象 2 (0.1)	双極性障害長期試験、投与中止に至った有害事象 3 (0.2)												
66	12	重篤な有害事象は 1 例（双極性障害・故意の自傷行為 1 例）	重篤な有害事象は本剤群の 1 例（双極性障害・故意の自傷行為）												
75	下 7	表 66 及び表 68	表 66												
85	表 81	統合失調症本剤 40 mg 群、空腹時血糖の変化量 0.25 ± 14.8	統合失調症本剤 40 mg 群、空腹時血糖の変化量 0.3 ± 14.8												

頁	行	訂正前	訂正後
91	表 88	統合失調症長期試験、評価例数 809	統合失調症長期試験、評価例数 572
92	表 89	統合失調症長期試験、アカシジア 17 (25.8) 双極性障害長期試験、アカシジア 17 (14.7)	統合失調症長期試験、アカシジア 79 (9.3) 双極性障害長期試験、アカシジア 212 (14.6)
94	下 11	作用機序が類似している非定型抗精神病薬	他の非定型抗精神病薬
96	2	31.5% (40/131 例)	31.5% (40/127 例)
96	8	25.2% (44/155 例)	25.2% (39/155 例)

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 5.3.5.1.02-S、CTD 5.3.5.1.17-S、CTD 5.3.5.2.03-S、CTD 5.3.5.2.10-S、CTD 5.3.5.2.11-S、CTD 5.3.5.1.01-B、CTD 5.3.5.2.01-B）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

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）

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。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 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、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

- [効能・効果] ○統合失調症
○双極性障害におけるうつ症状の改善

[用法・用量] <統合失調症>

通常、成人にはラシドン塩酸塩として 40 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 80 mg を超えないこと。

<双極性障害におけるうつ症状の改善>

通常、成人にはルラシドン塩酸塩として20～60 mgを1日1回食後経口投与する。
なお、開始用量は20 mg、増量幅は1日量として20 mgとし、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は60 mgを超えないこと。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
A/G 比	Albumin/Globulin Ratio	アルブミン・グロブリン比
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionic acid	α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸
APO	Apomorphine	アポモルヒネ
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
BMI	Body mass index	体格指数
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale	簡易精神症状評価尺度
CGI	Clinical Global Impression	臨床全般印象
CGI-BP-S	Clinical Global Impressions: Bipolar Version - Severity of Illness	全般印象評価尺度：双極性障害－重症度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	全般印象評価尺度－重症度
CI	Confidence interval	信頼区間
CL _{Cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	Maximum Serum (Plasma) Concentration	最高血清（血漿）中濃度
CRF	Case Report Form	症例報告書
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DIEPSS	Drug-Induced ExtraPyramidal Symptoms Scale	薬原性錐体外路症状評価尺度
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition	精神障害の診断・統計マニュアル第4版
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision	精神障害の診断・統計マニュアル第4版テキスト改訂版
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	精神障害の診断・統計マニュアル第5版
ED ₅₀	50% Effective Dose	50%有効用量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision	疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議

ID-11614		本薬の開裂体
ID-14283		本薬の水酸化を受けた代謝物
ID-14324		本薬の S-酸化を受けた代謝物
ID-14326		本薬の水酸化を受けた代謝物
ID-20219		本薬の開裂体
ID-20221		本薬の水酸化と S-酸化を受けた代謝物
ID-20222		本薬の水酸化と S-酸化を受けた代謝物
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intent-to-treat	
K _B	Binding Constant	解離定数
K _i	Inhibitory Constant	結合阻害定数
LOCF	Last Observation Carried Forward	
M21		N-S 結合の開裂後に S-メチル化を受けた代謝物
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度
MAP	Methamphetamine	メタンフェタミン
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified Intent-to-treat	
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	
OC	Observed Case	
8-OH-DPAT		8-ヒドロキシ-2-ジプロピルアミノテトラリン
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
p-CAMP		パラクロロアンフェタミン
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
PTP	Press Through Packaging	
QTc	Corrected QT	補正 QT
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SDV	Source Data Verification	
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
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
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
YMRS	Young Mania Rating Scale	ヤング躁病評価尺度
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		ラツダ錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg、同錠 80 mg
本薬		ルラシドン塩酸塩