

審議結果報告書

令和 2 年 9 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ゼプリオンTRI水懸筋注175 mgシリンジ、同水懸筋注263
mgシリンジ、同水懸筋注350 mgシリンジ、同水懸筋注525
mgシリンジ
[一 般 名] パリペリドンパルミチン酸エステル
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年9月24日

[審 議 結 果]

令和2年8月27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4年、製剤は劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年8月6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] ゼプリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ、同水懸筋注 263 mg シリンジ、同水懸筋注 350 mg シリンジ、同水懸筋注 525 mg シリンジ
- [一般名] パリペリドンパルミチン酸エステル
- [申請者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和元年9月24日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.875、1.315、1.75 又は 2.625 mL) 中にパリペリドンパルミチン酸エステル 273、410、546 又は 819 mg (パリペリドンとして 175、263、350 又は 525 mg) を含有する注射剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤形医薬品
- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第三部
- [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の統合失調症 (パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る) に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能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 (パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)
- [用法及び用量] 本剤は、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 カ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の 4 週間後から切り替えて使用する。
通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤の最終投与量の 3.5 倍量を、12 週間に 1 回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和2年6月23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] ゼプリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ、同水懸筋注 263 mg シリンジ、同水懸筋注 350 mg シリンジ、同水懸筋注 525 mg シリンジ
- [一般名] パリペリドンパルミチン酸エステル
- [申請者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和元年9月24日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.875、1.315、1.75 又は 2.625 mL) 中にパリペリドンパルミチン酸エステル 273、410、546 又は 819 mg (パリペリドンとして 175、263、350 又は 525 mg) を含有する注射剤
- [申請時の効能・効果] 統合失調症
- [申請時の用法・用量] 本剤は、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 (4 週間製剤) で症状が安定した患者に対し切り替えて使用する。
- パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 (4 週間製剤) 最終投与の 4 週後に、本剤をパリペリドンとして 3.5 倍量、三角筋又は臀部筋内に初回投与する。その後は 3 ヶ月に 1 回投与する。なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして 175 mg から 525 mg の範囲で適宜増減する。

[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..... | 4 |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略..... | 4 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 | 4 |
| 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..... | 5 |
| 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..... | 14 |
| 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..... | 52 |
| 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 | 52 |

[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、パリペリドンのパルミチン酸エステル体であり、パリペリドンの持効性製剤として開発するため、化学修飾を行い溶解速度を調整したパリペリドンのプロドラッグである。リスペリドンの主活性代謝物であるパリペリドンの製剤として、本邦では、パリペリドンの経口剤（インヴェガ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 9 mg）が、統合失調症の効能・効果で 2010 年 10 月に承認されている。また、本薬の 4 週間の投与間隔の注射剤（ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ、同水懸筋注 50 mg シリンジ、同水懸筋注 75 mg シリンジ、同水懸筋注 100 mg シリンジ、同水懸筋注 150 mg シリンジ、PP1M）が、統合失調症の効能・効果で 2013 年 9 月に承認されている。

本剤は、PP1M の [] を変更すること等により、薬物の [] を [] することで持効性を高め、投与間隔を 12 週間とした注射剤である。

海外では、本剤は、統合失調症に関する効能に関して、2015 年 5 月に米国で、2016 年 5 月に欧州で承認されて以降、2020 年 5 月現在、約 80 の国又は地域で承認されている。

本邦では、2012 年 4 月より臨床試験が開始され、今般申請者は、本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

本邦における本薬以外の統合失調症の効能を有する持効性の製剤として、2 週間の投与間隔のリスペリドン製剤（リスパダール コンスタ筋注用 25 mg 他）、4 週間の投与間隔のハロペリドールデカン酸エステル製剤（ネオペリドール注 50 他、ハロマンズ注 50 mg 他）、アリピプラゾール水和物製剤（エビリファイ持続性水懸筋注用 300 mg 他）、フルフェナジンデカン酸エステル製剤（フルデカシン筋注 25 mg）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

本剤の原薬であるパリペリドンパルミチン酸エステルは、既承認の PP1M の原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、原薬濃度が [] mg/mL（パリペリドン濃度として [] mg/mL）の薬液をシリンジに 0.875、1.315、1.75 及び 2.625 mL（パリペリドンとして 175、263、350 及び 525 mg）充てんした水性懸濁注射剤である。製剤には、ポリソルベート 20、マクロゴール 4000NF、クエン酸水和物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

製剤は、PP1M と同様、水に [] の原薬粒子が懸濁状態となっており、筋肉内投与後、原薬が徐々に放出されることで徐放化が達成されている。

なお、製剤の製造工程では [] 直前の [] ができないため、 [] に製造された原薬を用いて [] 下で薬液を []、 [] を行っている。

2.2.2 製造方法

製剤は [] の []、 []、 [] の []、 [] の []、包装、表示、二次包装、試験及び保管からなる工程により製造される。なお、 [] の []、 []、 [] の []、 []、 []、 [] の各工程が重要工程とされている。また、 [] の []、 []、 [] の [] 及び [] の各工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA を特定。
- 重要度分析により、各 CQA に影響を及ぼす製造工程パラメータ及び物質特性を特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく製造実験に基づき、管理戦略を構築。

表1 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■、■
■	■
■	■、■
■	■、■
■	■、■

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（IR、HPLC）、pH、純度試験（分解生成物<HPLC>）、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性試験<HPLC>）、不溶性微粒子、無菌、放出性（HPLC）、粒度分布及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、不溶性異物が追加設定された。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。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	実生産 /3ロット	25℃	40% RH	環状オレフィンコポリマー製シリンジ ■製キャップ及び■ ■製プ	24 カ月
加速試験		40℃	25% RH 以下	ランジャーストッパー	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として環状オレフィンコポリマー製シリンジ、■製キャップ及び■製プランジャーストッパーを用いて、ブリスター包装し、紙箱に入れて室温保存するとき、24 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 製剤の放出特性の管理戦略について

機構は、製剤の放出特性の管理戦略について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、製剤は水に■の原薬粒子を懸濁状態で筋肉内に投与し、原薬が徐々に放出されることで徐放化を達成していることから、懸濁液中の■の粒度分布が製剤の放出特性に影響すると考えることを説明した。その上で申請者は、以下の検討の結果、製剤の放出特性は製剤の製造工程並びに製剤の■及び■を適切に管理することで、一定の放出特性を有する製剤を供給可能と考えることを説明した。

- PP1Mの開発の過程で行われた、種々の[]の製剤（[]が[]～[] μm の範囲の製剤）を用いた検討（ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ他申請時 CTD 5.3.1.2.1: PSY-1002 試験）の結果、[]の増大に伴い、[]の減少、[]及び[]の延長が見られたことから、本剤では目標とする放出特性及び懸濁液の物理的安定性を確保するために、[]（[]）が[]～[] μm の製剤として開発した。
- 本剤の製造工程能力、分析能及び製造実績等に基づき、[]の規格値を設定した。また、製剤ロット毎に再現性よく類似した[]を有する製剤が得られるよう、製剤製造時の[]条件等の検討を行い、適切に操作パラメータを設定するとともに、工程管理において、目標とする[]を達成するため、[]を構成する主要な[]の指標として[] []の管理値を設定した。
- 製剤ロットの放出特性をより直截的に確認できるよう、[]（[]）に関する規格及び試験方法を設定した上で、本剤の[]での[]の小さな変動（約[] μm ）を検出可能な[]試験条件を設定し、適切に[]に関する規格を設定した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、ポリソルベート 20、マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物が新添加剤として含有されている。

機構は、ポリソルベート 20 は医薬品添加物規格（薬添規）適合品であること、マクロゴール 4000NF 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物には本邦公定書と同等の規格及び試験方法が設定されていることから、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。また、安全性についても、他の投与経路（経口投与及び静脈内投与等）における臨床使用経験及び提出されたミニプタを用いた局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6.1 及び 4.2.3.6.2）から今回の使用量において問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形¹⁾に係るものであり、活性本体であるパリペリドンの薬理作用はパリペリドン承認審査時に評価済みであるとされ、「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新剤形¹⁾に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は PP1M 承認審査時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形¹⁾に係るものであり、本薬の筋肉内投与による毒性は PP1M 承認審査時に評価済みであるが、本剤の有効成分濃度及び投与容量は PP1M よりも高いことから、新たに実施された局所刺激性試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤及び PP1M の投与量はパリペリドンとしての量で示されている。

1) 専門協議の議論も踏まえて効能・効果が変更される可能性があるが、申請区分が新効能医薬品及び新剤形医薬品に変更となった場合においても、各項で添付を要する資料に変更は生じないと機構は判断している。

5.1 局所刺激性試験

本剤及び PP1M をミニブタに筋肉内投与した際の局所刺激性試験が実施され（表 3）、本剤は PP1M と同様の局所刺激性を有することが示された。

表 3 局所刺激性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	CTD
雄 ミニブタ (Göttingen)	本剤 0、15、60 mg/kg を大腿二頭筋の左右 1 か所に単回筋肉内投与、PP1M 0、5、20 mg/kg を 1 カ月毎に 1 回、計 3 回、大腿二頭筋の左右 1 か所に反復筋肉内投与	本剤群及び PP1M 群ともに用量依存的な投与部位の炎症性反応が認められ、主に高用量群では肉芽腫形成を伴っていた ^{a)} 。本剤群及び PP1M 群について、低用量群及び高用量群それぞれを比較した際、慢性炎症の重篤度は類似していた ^{b)} 。	4.2.3.6.1
雄 ミニブタ (Göttingen)	本剤 0、17.5、70 mg/kg を大腿二頭筋の左右 1 か所に単回筋肉内投与、PP1M 0、5、20 mg/kg を 1 カ月毎に 1 回、計 3 回、大腿二頭筋の左右 1 か所に反復筋肉内投与	本剤群及び PP1M 群ともに用量依存的な投与部位の炎症性反応が認められ、肉芽腫形成を伴うこともあった ^{a)} 。本剤群及び PP1M 群について、低用量群及び高用量群それぞれを比較した際、慢性炎症の重篤度は類似していた ^{b)} 。	4.2.3.6.2

- a) 本剤群では、主にマクロファージ/巨細胞及びコレステロール様裂孔、並びに核より大きい結晶物質が認められた一方、PP1M 群では主に核より小さい結晶物質を伴う線維性組織球増殖炎症が認められたが、本剤と PP1M の[■]の差異に対するマクロファージ及び多核巨細胞の貪食能の差異に起因すると考察されている。
- b) 本剤群の低用量群及び高用量群における累積投与量は、それぞれ PP1M の低用量群及び高用量群と同程度である。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績において、本剤の安全性上特段の懸念はないと考える。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

参考資料として、外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験）の成績が提出された。血漿中パリペリドン濃度及び各鏡像異性体の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限: 〈パリペリドン〉 0.100 ng/mL、〈各鏡像異性体〉 0.200 ng/mL）により測定された。なお、本剤の投与量はパリペリドンとしての量で示されている。

本剤の開発過程においては、F015 A* 製剤（申請製剤）の他に F015 B* 製剤²⁾及び F016 製剤³⁾が使用され、主な臨床試験では F015 A* 製剤が使用されている。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ（参考 CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験）

外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者（薬物動態評価例数: 325 例）を対象に、表 4 のとおり第 1 期ではパリペリドン速放性製剤 1 mg を単回筋肉内投与し、第 2 期では本剤を単回筋肉内投与した。

表 4 PSY-1005 試験の用法・用量

パネル A	第 1 期: パリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋に単回筋肉内投与 第 2 期: F015 A* 製剤 300 mg 又は F015 B* 製剤 300 mg を臀部筋に単回筋肉内投与
パネル B	第 1 期: パリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋又は三角筋に単回筋肉内投与 第 2 期: F015 A* 製剤 75、150 若しくは 450 mg を臀部筋、又は 300 若しくは 450 mg を三角筋に単回筋肉内投与
パネル C	第 1 期: パリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋に単回筋肉内投与 第 2 期: F016 製剤 150 mg を臀部筋に単回筋肉内投与
パネル D	第 1 期: パリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋又は三角筋に単回筋肉内投与 第 2 期: F015 A* 製剤 350 若しくは 525 mg を臀部筋、又は 175 若しくは 525 mg を三角筋に単回筋肉内投与

本剤のパリペリドン速放性製剤に対する相対的バイオアベイラビリティは表 5 のとおりであった。パネル A 及び C では相対的バイオアベイラビリティが予測より低値であったのは、一部の被験者において

2) 申請製剤とは粉碎方法が異なる製剤
3) 懸濁液濃度が申請製剤の半分である製剤

本剤投与前の懸濁液の振盪が不十分であったことが原因と考えられた。

表5 本剤を単回筋肉内投与したときのパリペリドン速放性製剤の単回筋肉内投与に対する相対的バイオアベイラビリティ

	投与製剤	用量	投与部位	評価例数	相対的バイオアベイラビリティ ^{a)} (%) [90% CI]
パネル A	F015 A* 製剤	300 mg	臀部筋	14	58.31 [32.56, 104.41]
	F015 B* 製剤	300 mg	臀部筋	21	43.08 [30.09, 61.67]
パネル C	F016 製剤	150 mg	臀部筋	18	87.04 [75.59, 100.23]
パネル B	F015 A* 製剤	75 mg	臀部筋	13	112.26 [102.41, 123.07]
パネル B		150 mg	臀部筋	10	99.64 [81.27, 122.16]
パネル D		175 mg	三角筋	22	107.25 [100.65, 114.29]
パネル B		300 mg	三角筋	15	105.04 [96.84, 113.93]
パネル D		350 mg	臀部筋	16	116.44 [106.08, 127.82]
パネル B		450 mg	三角筋	14	106.43 [96.90, 116.90]
パネル B			臀部筋	11	107.84 [97.86, 118.84]
パネル D		525 mg	三角筋	20	111.32 [104.56, 118.53]
パネル D			臀部筋	18	104.81 [94.58, 116.14]

a) 本剤の用量を 1 mg に補正した AUC_∞ の最小二乗平均値の比

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1: PSY-3011 試験)、外国人統合失調症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) 並びに母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1、CTD 5.3.4.2.2) の成績等⁴⁾が提出された。また、参考資料として、外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験 (参考 CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験) の成績等⁵⁾が提出された。なお、以下では主な薬物動態試験成績のみを記載する。また、特に記載のない限り、本剤及び PP1M の投与量はパリペリドンとしての量で示されている。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 海外第Ⅰ相試験 (参考 CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験)

外国人統合失調症患者及び統合失調感情障害患者 (薬物動態評価例数: 228 例 (パネル B 及び D)) を対象に、本剤 (F015 A* 製剤) を臀部筋 (75、150、350、450 若しくは 525 mg) 又は三角筋 (175、300、450 若しくは 525 mg) に単回筋肉内投与したとき、血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ及び血漿中パリペリドン濃度推移は表 6 及び表 7 のとおりであった。各鏡像異性体について、(-) 体に対する (+) 体の血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC の比 ((+) 体 / (-) 体) (平均値) は、本剤 175 mg を三角筋に投与したときそれぞれ 1.86 及び 1.81 倍、本剤 525 mg を臀部筋に投与したときそれぞれ 1.67 及び 1.65 倍であった。

表 6 本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

用量	投与部位	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	AUC _∞ (ng·h/mL)	t _{1/2} (日)
75 mg	臀部筋	10.8 ± 6.41 (20)	29.00 [16.98, 113.99] (20)	22007 ± 6981 (16)	83.0 ± 83.1 (18)
150 mg	臀部筋	12.2 ± 12.1 (18)	27.51 [8.09, 41.00] (18)	39323 ± 8661 (10)	96.6 ± 67.0 (10)
175 mg	三角筋	25.8 ± 13.0 (25)	23.99 [5.00, 56.10] (25)	50407 ± 16376 (22)	56.6 ± 32.6 (22)
300 mg	三角筋	32.4 ± 15.9 (20)	34.00 [13.00, 83.12] (20)	78166 ± 17411 (17)	77.7 ± 39.0 (17)
350 mg	臀部筋	44.0 ± 38.5 (24)	31.03 [5.00, 84.08] (24)	101244 ± 32718 (16)	94.7 ± 73.2 (19)
450 mg	三角筋	45.0 ± 24.5 (22)	23.98 [12.99, 51.07] (22)	132645 ± 37109 (17)	85.9 ± 56.5 (18)
	臀部筋	40.3 ± 25.7 (21)	28.00 [13.00, 54.98] (21)	115241 ± 33209 (13)	120.5 ± 93.2 (15)
525 mg	三角筋	80.0 ± 75.8 (24)	24.51 [0.99, 54.99] (24)	144173 ± 38128 (22)	60.7 ± 29.0 (22)
	臀部筋	63.8 ± 38.1 (24)	23.01 [2.00, 41.00] (24)	145611 ± 50623 (18)	91.8 ± 66.7 (20)

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

4) 母集団薬物動態/薬力学解析 (CTD 5.3.4.2.2)

5) 母集団薬物動態/薬力学解析 (参考 CTD 5.3.4.2.1)

表7 本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移

用量	投与部位	血漿中パリペリドン濃度 (ng/mL)						
		投与後日数 (日)						
		0.25	4	14	34	112	280	544
75 mg	臀部筋	0.107 ± 0.117 (20)	2.80 ± 2.08 (16)	5.55 ± 3.55 (20)	8.31 ± 4.69 (20)	2.16 ± 0.958 (19)	0.603 ± 0.587 (17)	— ^{a)} (14)
150 mg	臀部筋	0.138 ± 0.134 (18)	2.58 ± 1.20 (14)	7.54 ± 5.00 (17)	8.96 ± 5.70 (16)	4.00 ± 2.70 (16)	1.45 ± 0.910 (16)	0.590 ± 0.535 (10)
175 mg	三角筋	0.259 ± 0.181 (25)	9.13 ± 3.35 (18)	15.8 ± 7.17 (25)	21.9 ± 14.7 (22)	5.71 ± 2.68 (22)	1.45 ± 1.91 (18)	— ^{a)} (12)
300 mg	三角筋	0.352 ± 0.135 (20)	9.13 ± 4.38 (16)	16.5 ± 6.18 (19)	26.3 ± 14.6 (20)	9.80 ± 3.88 (19)	2.89 ± 2.14 (17)	1.31 ± 3.15 (12)
350 mg	臀部筋	0.255 ± 0.268 (24)	9.59 ± 8.67 (22)	20.7 ± 16.3 (24)	34.9 ± 28.7 (24)	10.1 ± 5.35 (22)	3.12 ± 3.11 (19)	1.06 ± 1.31 (16)
450 mg	三角筋	0.458 ± 0.300 (22)	16.7 ± 11.6 (19)	32.0 ± 19.4 (22)	31.6 ± 19.5 (21)	17.1 ± 9.79 (21)	4.54 ± 3.97 (20)	1.30 ± 1.87 (15)
	臀部筋	0.408 ± 0.389 (21)	12.4 ± 10.6 (17)	22.3 ± 15.1 (21)	33.2 ± 24.3 (21)	10.2 ± 5.82 (21)	4.14 ± 2.94 (20)	1.69 ± 1.66 (14)
525 mg	三角筋	7.01 ± 31.1 (24)	35.6 ± 50.0 (21)	43.4 ± 25.7 (24)	48.7 ± 21.7 (24)	19.2 ± 9.68 (24)	4.22 ± 4.47 (23)	1.04 ± 2.05 (17)
	臀部筋	3.81 ± 9.76 (24)	31.8 ± 34.9 (16)	43.4 ± 31.5 (24)	47.9 ± 32.0 (24)	15.1 ± 9.27 (24)	3.81 ± 3.64 (23)	0.932 ± 1.26 (20)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) 定量下限未満

6.2.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験)

外国人統合失調症患者 (薬物動態評価例数: 336 例) を対象に、PP1M を初回投与時に 150 mg、1 週間後 (2 回目投与) に 100 mg を三角筋に筋肉内投与し、その後は 4 週間毎に 50、75、100 又は 150 mg を計 3 回 (3~5 回目投与) 三角筋又は臀部筋に反復筋肉内投与し、5 回目の投与 4 週間後に、5 回目に投与された PP1M の 3.5 倍量 (175、263、350 又は 525 mg) の本剤を 12 週間毎に同用量で計 6 回三角筋又は臀部筋に反復筋肉内投与した (試験デザインについては、7.1.2 の項参照)。

それぞれ対応する投与量の PP1M 及び本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度は表 8 のとおりであった。また、本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

表8 PP1M 及び本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度

用量	血漿中パリペリドン濃度 (ng/mL)							
	PP1M			本剤				
	Day 64, Week 9	Day 92, Week 13	Day 120, Week 17	Day 204, Week 29	Day 288, Week 41	Day 372, Week 53	Day 456, Week 65	Day 540, Week 77
PP1M 50 mg/ 本剤 175 mg	17.4 ± 10.5 (9)	13.9 ± 5.61 (6)	15.1 ± 5.75 (6)	10.3 ± 4.29 (5)	9.44 ± 2.12 (4)	8.23 ± 4.82 (3)	— (0)	— (0)
PP1M 75 mg/ 本剤 263 mg	21.5 ± 9.06 (27)	20.7 ± 8.24 (28)	21.0 ± 6.94 (22)	18.8 ± 9.65 (14)	20.2 ± 9.33 (9)	25.8 ± 11.0 (6)	— (1)	— (1)
PP1M 100 mg/ 本剤 350 mg	21.6 ± 11.9 (155)	21.7 ± 11.0 (148)	24.1 ± 12.5 (142)	22.4 ± 11.4 (62)	21.5 ± 10.4 (56)	24.5 ± 12.8 (34)	26.7 ± 18.4 (8)	— (1)
PP1M 150 mg/ 本剤 525 mg	23.0 ± 14.0 (145)	24.6 ± 13.0 (135)	31.7 ± 18.1 (119)	27.4 ± 14.0 (49)	30.1 ± 15.0 (39)	29.7 ± 14.6 (27)	30.7 ± 14.7 (16)	36.7 ± 8.74 (6)

平均値±標準偏差 (評価例数)、—: 算出せず

表9 本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

用量	評価例数	C _{predose} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	AUC _∞ (ng·h/mL)	C _{avg} (ng/mL)
175 mg	3	8.23 ± 4.82	15.7 ± 4.28	8.94 [6.93, 19.86]	22635 ± 5511	11.2 ± 2.73
263 mg	6	25.8 ± 11.0	38.5 ± 8.04	28.36 [0.00, 54.96]	60660 ± 14062	30.7 ± 6.43
350 mg	40	25.9 ± 14.7	41.5 ± 21.7 ^{b)}	27.86 [0.00, 54.99] ^{b)}	62893 ± 30514 ^{b)}	32.0 ± 15.6 ^{b)}
525 mg	29	29.5 ± 14.1	45.9 ± 16.4 ^{c)}	25.92 [0.00, 54.90] ^{c)}	70793 ± 25850 ^{c)}	35.1 ± 13.1 ^{c)}

平均値±標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]、b) 34 例、c) 24 例

6.2.1.3 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1: PSY-3011 試験)

日本人及び外国人統合失調症患者（薬物動態評価例数: 783 例）を対象に、PP1M を初回投与時に 150 mg、1 週間後（2 回目投与）に 100 mg を三角筋に筋肉内投与し、その後は 4 週間毎に 50、75、100 又は 150 mg を計 3 回（3～5 回目投与）三角筋又は臀部筋に反復筋肉内投与し、5 回目の投与 4 週間後に、PP1M 群では 5 回目と同用量の PP1M を 4 週間毎に三角筋又は臀部筋に反復投与、本剤群では 5 回目に投与された PP1M の 3.5 倍量（175、263、350 又は 525 mg）の本剤を 12 週間毎に同用量で三角筋又は臀部筋に反復筋肉内投与した（試験デザインについては、7.1.1 の項参照）。

PP1M 及び本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。

表 10 PP1M 又は本剤を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与製剤	用量	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (日) ^{a)}	AUC _t (ng·h/mL)	AUC _{3 months} (ng·h/mL)
PP1M	50 mg	12	18.6 ± 7.59	6.93 [0.00, 13.90]	11172 ± 4499	33515 ± 13497
	75 mg	36	36.7 ± 11.1	7.95 [0.00, 36.88]	21325 ± 7807	63976 ± 23422
	100 mg	170	47.2 ± 22.8	6.98 [0.00, 36.09]	26637 ± 11379	79911 ± 34138
	150 mg	166	66.0 ± 29.9	7.87 [0.00, 34.98]	37062 ± 16386	111185 ± 49159
本剤	175 mg	11	23.2 ± 11.0	27.95 [0.00, 90.83]	32067 ± 13539	
	263 mg	35	35.8 ± 18.3	26.90 [6.90, 55.93]	55919 ± 26814	
	350 mg	165	46.9 ± 22.4	27.94 [0.00, 87.94]	72709 ± 32555	
	525 mg	188	66.1 ± 34.4	27.85 [0.00, 91.86]	99782 ± 40664	

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1)

海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) から得られた血漿中パリペリドン濃度データ (651 例、8990 測定点) を用いて、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析が実施された。その結果、本薬の薬物動態は 2 つの飽和性の吸収過程 (速やかな吸収過程及び緩徐な吸収過程)、並びに一次消失過程を伴う 1-コンパートメントモデルにより記述された。また、最終モデルでは、緩徐な吸収過程の吸収速度定数に対して投与部位及び性別が、CL/F に対して CL_{CR}、V/F に対して BMI、速やかな吸収過程における最大吸収速度定数 (k_{a rapid}) 及び緩徐な吸収過程の最大吸収速度定数 (k_{a slow}) の両方に対しては投与液量 (IVOL) が共変量として選択された。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 臨床薬理学的観点における用法・用量の適切性について

6.R.1.1 第Ⅲ相試験における用量の設定根拠について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1: PSY-3011 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) における本剤の用量を PP1M の 3.5 倍量と設定した根拠を説明した上で、本剤の申請用量において 1 回あたりの用量を PP1M の 3.5 倍量としたことの適切性について臨床薬理学的観点から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、臨床試験における本剤の用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 3 カ月間にわたり治療域の血漿中パリペリドンを維持する本剤の用量を検討するため、海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験) における本剤単回投与時の血漿中パリペリドン濃度データを用いた母集団薬物動態解析から PP1M から本剤に切り替えた際の定常状態における血漿中パリ

ペリドン濃度のシミュレーション⁶⁾を行った。切替え用量比を3:1と3.5:1にしたときの切替え前（PP1M）に対する切替え後（本剤）の血漿中パリペリドン濃度の差の推定値は表11のとおりであり、本剤用量を切替え前のPP1Mの3倍量（切替え用量比3:1）と設定したとき、本剤投与後の血漿中パリペリドンのトラフ濃度がPP1Mと比較して低値になると考えられた一方、切替え前のPP1Mの3.5倍量（切替え用量比3.5:1）としたとき、本剤反復投与後の血漿中パリペリドンのトラフ濃度は、対応する用量のPP1M反復投与時の血漿中パリペリドンのトラフ濃度と同程度になると予測された。また、切替え用量比を3.5:1としたときの本剤の定常状態における血漿中パリペリドンのC_{max}は、既に忍容性が確認されているパリペリドン経口剤を反復経口投与したときのC_{max}と同程度であると推定された（図1）。したがって、PP1M投与により3カ月間にわたり治療域の血漿中パリペリドンを維持し忍容性が確認されている場合における本剤の用量は、切替え前のPP1Mの3.5倍量とすることが適切と考えた。

表11 母集団薬物動態解析から推定されたPP1Mから本剤へ切り替えたときの血漿中パリペリドン濃度の差

投与部位	切替え前のPP1Mの用量	切替え用量比3:1		切替え用量比3.5:1	
		C _{max} の差 (ng/mL)	トラフ濃度の差 (ng/mL)	C _{max} の差 (ng/mL)	トラフ濃度の差 (ng/mL)
三角筋	50 mg	2.8	-1.4	6.1	0.5
	75 mg	3.1	-2.3	7.4	0.4
	100 mg	3.1	-3.5	9.2	0.3
	150 mg	2.1	-5.3	10.8	0.7
臀部筋	50 mg	-0.5	-3.7	2.1	-2.1
	75 mg	-1.6	-5.8	1.7	-3.3
	100 mg	-3.0	-7.7	1.6	-4.2
	150 mg	-6.6	-11.5	-0.6	-6.6

中央値の差（正の値はPP1Mから本剤切替え後に血漿中パリペリドン濃度が上昇すること、負の値は切替え後に減少することを示す）

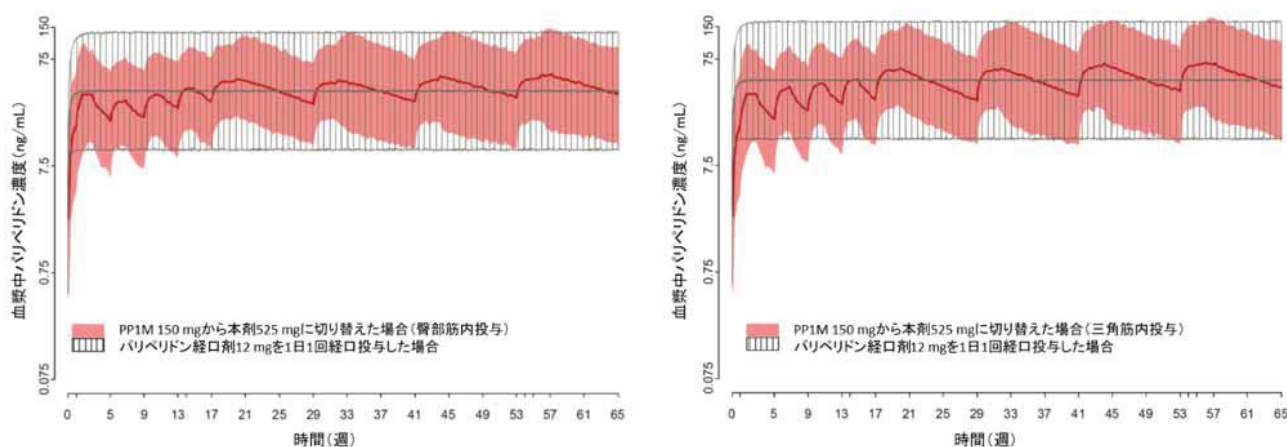


図1 切替え用量比を3.5:1とし、PP1M 150 mgから本剤525 mgに切り替えて反復筋肉内投与したときとパリペリドン経口剤を反復経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度のシミュレーション

- PSY-3012試験において、PP1M（50、75、100又は150 mg）の3.5倍量の本剤（175、263、350又は525 mg）を投与したときの血漿中パリペリドン濃度のトラフ濃度は、それぞれ対応する投与量のPP1Mを投与したときの血漿中パリペリドン濃度のトラフ濃度と同程度であった（6.2.1.2参照）。また、PSY-3011試験においても、PP1Mの3.5倍量の本剤を反復投与したとき、C_{max}及びAUC（PP1M投与時のAUC_{3 months}及び本剤投与時のAUC_τ）は同程度であった（6.2.1.3参照）。

6) PSY-1005試験の中間データから得られた血漿中パリペリドン濃度データを用いて、非線形混合効果モデルにより母集団薬物動態解析が実施された。

- 以上より、臨床薬理的観点からは本剤の用量を PP1M の 3.5 倍量と設定したことは適切であったと考える。
- なお、PP1M は、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で投与された 50 mg 製剤より低用量の 25 mg 製剤も承認されているが、PP1M の販売量に占める 25 mg 製剤の割合は低かったことから、PP1M の 25 mg 製剤に相当する本剤の製剤を開発しなかった。PP1M の 25 mg 製剤からの切替えが可能な本剤の用量がないことについては、添付文書において注意喚起を行う予定である。

6.R.1.2 本剤の投与間隔について

機構は、本剤の臨床試験では 12 週間隔で投与されている一方、本剤の申請用法・用量は 3 カ月に 1 回投与と設定されていることの適切性、及び製造販売後にはやむを得ない理由により投与間隔が空く場合も想定されることから当該状況での本剤の薬物動態と対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、まず、12 週間に 1 回投与した場合と、3 カ月に 1 回投与した場合の薬物動態について、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1: PSY-3011 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) では、投与間隔を 12 週間と設定して、有効性及び安全性が検討された。12 週間に 1 回投与した場合と、3 カ月に 1 回投与した場合の薬物動態を母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1) から予測した。本剤 175 又は 350 mg を三角筋内に反復投与し定常状態に達した後、本剤を 12 週間隔で投与したとき又は 13 週間隔で投与したときの血漿中パリエペリドンの薬物動態パラメータの予測値は表 12 のとおりであり、12 週間隔又は 13 週間隔において同程度であった。

表 12 本剤を 12 週間隔又は 13 週間隔で投与したときの血漿中パリエペリドンの推定薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与間隔 (週)	C _{min} (ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng·h/mL)	C _{avg} (ng/mL)
175	12	11.1	21.1	33486	16.6
	13	10.2	20.6	34514	15.8
350	12	21.5	39.3	63793	31.6
	13	19.7	38.6	65798	30.1

中央値

- 本剤を 12 週間隔で投与したときと 13 週間隔で投与したときの薬物動態に大きな差異はないこと、本剤の投与間隔を月単位とすることで、一年の中で暦上の投与日がずれることがなく、投与失念のリスクを最小化できることから、服薬コンプライアンスの維持のためには投与間隔を 3 カ月とすることが適切と考えた。
- しかしながら、用法・用量について再検討を行い、臨床試験 (PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験) では、投与間隔を 12 週間 (前後 1 週間を許容) と設定して実施し、12 週間隔以外の投与間隔での有効性及び安全性は検討されていないことから、用法・用量としては臨床試験で設定された 12 週間隔に変更する。

次に、やむを得ない理由により投与間隔が空いた場合における薬物動態と対応について、申請者は、以下のように説明した。

- 本剤を用法・用量どおりの投与間隔で投与できなかった場合における薬物動態を検討するため、PP1M から本剤への切替えを通常の 17 週後と異なる時点 (±1 週) で行った場合、本剤が定常状態

7) 2018 年の PP1M の販売量に占める 25 mg 製剤の割合は全世界で 1%未満であり、本邦で約 3%であった。

に達した後に本剤投与を通常の 12 週間隔と異なる時点 (±1、2 及び 3 週) で行った場合について、血漿中パリペリドン濃度についてシミュレーション⁸⁾を行った結果、表 13 のとおりであった。PP1M から本剤への切替えについて、切替えを 17 週±1 週で行った場合の血漿中パリペリドン濃度の C_{min} 及び C_{max} の推定値は、通常の投与である 17 週時と比較して、差異は小さく、臨床試験で PP1M から本剤への切替え時に前後 1 週間を許容したことを支持するものであった。本剤の定常状態後について、本剤投与が 3 週間遅れた場合に C_{min} が減少し、3 週間早くなった場合に C_{max} が増加した。

表 13 本剤を通常の投与時点と異なる投与時点で投与した場合の推定薬物動態パラメータ

		用量	通常の投与時点 ⁹⁾	±1 週	±2 週	±3 週
本剤への切替え時	C _{min} (ng/mL)	175 mg ^{a)}	11.6	10.2		
	C _{max} (ng/mL)	525 mg ^{b)}	58.2	60.2		
本剤定常状態後	C _{min} (ng/mL)	175 mg ^{a)}	11.0	10.3	9.7	9.0
	C _{max} (ng/mL)	525 mg ^{b)}	56.4	57.1	58.0	58.8

中央値

- a) 投与間隔が長くなった場合のシミュレーションは C_{min} 減少のワーストケースを想定し本剤最小投与量である 175 mg を用いて実施した。
 b) 投与間隔が短くなった場合のシミュレーションは C_{max} 増加のワーストケースを想定し本剤最大投与量である 525 mg を用いて実施した。
 c) 本剤への切替え時は PP1M 投与開始から 17 週後、本剤定常状態後は前回本剤投与時から 12 週後

- 次に、本剤の定常状態後に本剤の投与間隔が空いた場合の血漿中パリペリドン濃度について、本剤の最大投与量である 525 mg を用いてシミュレーション⁸⁾を行い、定常状態時の血漿中パリペリドン濃度を超過しない再開後の投与方法を検討した。その結果、本剤最終投与からの経過期間が 4 カ月未満 (予定される時点より 4 週間未満の場合) であった場合、本剤を最終投与での用法・用量で通常どおり再開することにより、予定していた場合と同程度の血漿中パリペリドン濃度が迅速に得られると推定された。なお、推定された血漿中パリペリドン濃度 (中央値) は、41 週目 (3 回目の本剤投与予定時点) では 31.8 ng/mL、41 週目に本剤が投与されなかった場合の 42、43 及び 44 週目 (予定される時点より 1、2 及び 3 週間遅くなった場合) の血漿中パリペリドン濃度 (中央値) はそれぞれ 29.5、27.8 及び 26.2 ng/mL であり、それぞれ 7.2%、13%、及び 18%減少すると推定された。
- 本剤最終投与からの経過期間が 4~9 カ月であった場合、PP1M を再開初日に 100 mg、1 週間後に 100 mg を三角筋に投与し、その後本剤を 12 週間隔で投与することで、予定していた投与時点前と同程度の血漿中パリペリドン濃度が迅速に得られると推定された。同様に本剤の他の用量における PP1M の投与量については、表 14 のように行うことで予定していた場合と同程度の血漿中パリペリドン濃度が迅速に得られると推定された。

表 14 本剤最終投与からの経過期間が 4~9 カ月であった場合の PP1M 及び本剤の用量

最終投与時の本剤用量	再開後の PP1M の用量		再開後の本剤の用量
	再開 1 日目	再開 8 日目	再開 8 日目から 4 週間後
175 mg	50 mg	50 mg	175 mg
263 mg	75 mg	75 mg	263 mg
350 mg	100 mg	100 mg	350 mg
525 mg	100 mg	100 mg	525 mg

- 本剤最終投与からの経過期間が 9 カ月超であった場合は、初回投与時と同様に PP1M から投与を開始し、その後 PP1M の 3.5 倍量の本剤を投与することで、初回投与時に本剤を開始したときと同程度の血漿中パリペリドン濃度が得られると推定された。
- 以上の情報について、医療従事者向け資料を用いて情報提供を行う予定である。

8) 本剤、PP1M 及びパリペリドン経口剤の母集団薬物動態モデルを用いた、血漿中パリペリドン濃度推移のシミュレーション (CTD 5.3.3.5.1)

機構は、以上の 6.R.1.1~2 について、以下のように考える。

- PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験において本剤の用量を PP1M の 3.5 倍量として実施したことについて、臨床薬理学的観点からは特に問題はない。また、PP1M の 25 mg 製剤からの切替えが可能な本剤の用量がないこと、PP1M の 25 mg 製剤を投与している患者は本剤の対象ではないことを適切に医療現場に情報提供することは重要である。
- 申請用法について、12 週間隔で投与したときと 13 週間隔で投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータの予測値は同程度であるものの、臨床試験 (PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験) では、投与間隔を 12 週間として実施しており、12 週間隔以外の投与間隔を継続して行った場合の有効性及び安全性は検討されていない。また、本剤の適正使用推進の観点から投与間隔を遵守することが重要であることも踏まえると、本剤の用法を 12 週間隔とすることは適切である。なお、用法・用量の適切性については臨床試験成績を踏まえて、7.R.6 の項で引き続き議論する。
- 本剤は用法・用量どおりに 12 週間隔で投与することが前提であるが、やむを得ない理由により投与間隔が空いた場合に、以下の内容を情報提供すると申請者の説明について、実臨床においては有用な情報と考えられることから、情報提供することに異論はないが、情報提供の方法については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。
 - 本剤最終投与からの経過期間が 4 カ月未満であった場合には、本剤により投与を再開すること
 - 4 カ月以上 9 カ月未満の場合は本剤が消失せず残存しているため、PP1M を初回投与時と同じ用量で再開すると血中濃度が高くなるおそれがあることから、PP1M を用いて表 14 で示した用量で投与を再開すること
 - 9 カ月以上の場合は PP1M を用いて初回投与時と同じ用量で投与を再開すること

6.R.2 腎機能障害患者に対する本剤の投与について

機構は、PP1M は中等度から重度の腎機能障害患者では禁忌であり、軽度腎機能障害患者においては減量して投与する旨が注意喚起されていることから、腎機能障害患者における本剤の投与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。

- 腎機能障害患者への投与について、本剤においても PP1M と同様に、中等度から重度の腎機能障害患者では禁忌とする必要があると考える。
- 軽度の腎機能障害患者に対する投与について、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1: PSY-3011 試験) において、本剤反復投与時の血漿中パリペリドン濃度の C_{max} 及び AUC_{τ} と腎機能の関係を検討したところ、腎機能の低下に伴い C_{max} 及び AUC_{τ} の増加が認められ、本剤投与時における軽度腎機能障害患者 (46 例) の C_{max} 及び AUC_{τ} は、正常腎機能患者と比較してそれぞれ 1.43 倍及び 1.35 倍であった。
- 腎機能障害の程度の指標として CL_{CR} 値を設定し、最終母集団薬物動態解析モデルにおいて、 CL/F に対する共変量として CL_{CR} を組み込んだ。その結果、本剤 525 mg を反復投与したときの 4 回目投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} (中央値) は、正常腎機能患者において 55.1 ng/mL、軽度腎機能障害患者において 64.1 ng/mL と推定された。
- PP1M では正常腎機能患者では最大用量は 150 mg であるが、軽度腎機能障害患者では最大用量は 100 mg とされていることから、PP1M と同様に、正常腎機能患者における本剤の最大用量 (525 mg)

から 33%減量した用量 (350 mg) を軽度腎機能障害患者に投与したときの血漿中パリペリドン濃度の C_{min} (中央値) について検討した結果、正常腎機能患者に本剤 525 mg 投与した場合 31.3 ng/mL、軽度腎機能障害患者に本剤 350 mg 投与した場合 24.1 ng/mL と推定された。また、同様に正常腎機能患者に本剤 350 mg、軽度腎機能障害患者に本剤 263 mg をそれぞれ投与したときの血漿中パリペリドンの C_{min} は、それぞれ 21.1 及び 18.2 ng/mL と推定された。

- PSY-3011 試験及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) において、腎機能障害の程度により本剤投与開始時に本剤の用量を調節することは行わず、腎機能障害の程度別での有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、腎機能障害の程度により有害事象の発現状況に明らかな差異は認められなかった。

表 15 腎機能障害の程度別の有害事象の発現状況 (二重盲検期安全性解析対象集団、本剤群)

腎機能障害の程度	PSY-3011 試験				PSY-3012 試験			
	正常	軽度	中等度	重度	正常	軽度	中等度	不明
評価例数	415	80	8	1	128	26	5	1
すべての事象	283 (68.2)	54 (67.5)	5 (62.5)	0	80 (62.5)	16 (61.5)	3 (60.0)	0
死亡	1 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	20 (4.8)	6 (7.5)	0	0	4 (3.1)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	13 (3.1)	2 (2.5)	0	0	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、臨床試験から軽度腎機能障害患者に対する安全性上の懸念は認められていないものの、腎機能の低下に伴い C_{max} 及び AUC_{τ} の増加が認められたこと、軽度腎機能障害患者に本剤 350 mg を投与したときの曝露量は正常腎機能患者に本剤 525 mg を投与した場合の曝露量と大きく異ならなかったことから、PP1M と同様に軽度腎機能障害患者における本剤の最大投与量を 33%減量した 350 mg と設定することが適切と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6.R.3 投与部位の影響について

機構は、海外第Ⅰ相試験 (参考 CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験) において、 C_{max} は臀部筋と比較して三角筋で高い傾向にあり、 $t_{1/2}$ は三角筋と比較して臀部筋で延長する傾向にあったことから (6.2.1.1 参照)、投与部位の差異が本剤の薬物動態に及ぼす影響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。

- PSY-1005 試験において、本剤を単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを投与部位で比較したところ、 C_{max} は臀部筋と比較して三角筋で高い傾向にあり、 $t_{1/2}$ は三角筋と比較して臀部筋で延長する傾向にあったが、投与部位間で血漿中パリペリドンの AUC に大きな差異は認められなかった (6.2.1.1 参照)。
- 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1: PSY-3011 試験) において、本剤及び PP1M を反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータを投与部位で比較したところ図 2 のとおりであり、本剤及び PP1M を反復投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は、臀部筋と三角筋で大きな差異は認められなかった。

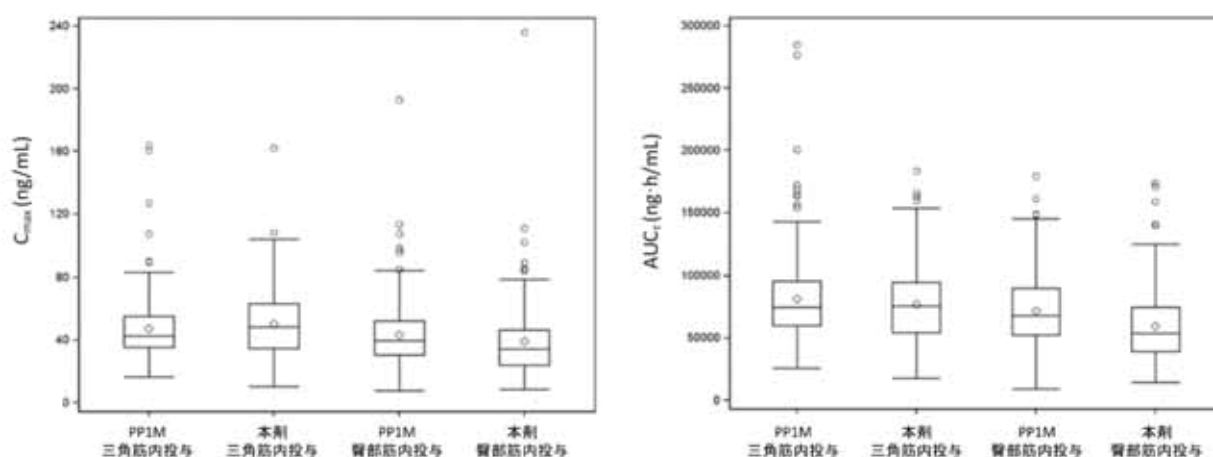


図2 PSY-3011 試験において本剤及び PP1M を三角筋又は臀部筋に反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ 。(本剤の用量を 350 mg、PP1M の用量を 100 mg に補正)

- 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.1) において、投与部位の影響を検討したところ、三角筋内投与時の定常状態における血漿中パリペリドンの C_{max} 及び C_{min} (中央値) は臀部筋内投与時と比較して高かったものの、その差は 11~12%であった。
- 本剤の投与に際して、臀部筋内投与では本剤が筋肉組織ではなく一部脂肪組織に投与される可能性があり、一般に脂肪組織は筋肉組織と比較して血管分布が少ないため、本剤を臀部筋内に投与した際は三角筋内投与時と比較して循環血へのパリペリドンの移行が遅延し、薬物動態パラメータに影響を与えたと考える。
- 以上より、臀部筋と比べて三角筋では血流へのパリペリドンの移行が速く、血中濃度が速やかに上昇する可能性があるが、本剤を三角筋に投与したときと臀部筋に投与したときの C_{max} 及び AUC の変動範囲に大きな差異は認められていないことから、投与部位の差異が本剤の薬物動態に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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 16 に示す臨床試験 (国際共同第Ⅲ相試験 1 試験、海外第Ⅲ相試験 1 試験) の成績が提出された。その他、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 1 試験の成績が提出された。以下では主な試験成績を記載する。なお、特に記載のない限り、本剤及び PP1M の投与量はパリペリドンとしての量で示されている。

表 16 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	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	国際共同	PSY-3011 試験 5.3.5.1.2-1 5.3.5.1.2-2	III	統合失調症 患者	1429 ^{a)}	非盲検期：PP1M を初回投与時に 150 mg、1 週間後に 100 mg を筋肉内投与し、その後 PP1M 50、75、100 又は 150 mg を 4 週間毎に 1 回筋肉内投与（17 週間） 二重盲検期：本剤群では本剤 175、263、350 又は 525 mg を 12 週間毎に 1 回筋肉内投与、PP1M 群では 50、75、100 又は 150 mg を 4 週間毎に 1 回筋肉内投与（投与量は二重盲検期を通じて固定、投与期間 48 週間）	有効性 安全性 薬物動態
	海外	PSY-3012 試験 5.3.5.1.1	III	統合失調症 患者	506	移行期：PP1M を初回投与時に 150 mg、1 週間後に 100 mg を筋肉内投与し、その後 PP1M 50、75、100 又は 150 mg を 4 週間毎に 1 回筋肉内投与（17 週間） 維持期：本剤 175、263、350 又は 525 mg を単回筋肉内投与（12 週間） 二重盲検期：維持期と同用量の本剤又はプラセボを 12 週間毎に 1 回筋肉内投与	有効性 安全性 薬物動態
参考	海外	PSY-1005 試験 5.3.3.2.1	I	統合失調症 及び統合失 調感情障害 患者	パネル A：74 ^{b)} パネル B：129 ^{b)} パネル C：25 パネル D：100 ^{b)}	パネル A：第 1 期ではパリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋に単回筋肉内投与、第 2 期では F015 A* 製剤 300 mg 又は F015 B* 製剤 300 mg を臀部筋に単回筋肉内投与 パネル B：第 1 期ではパリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋又は三角筋に単回筋肉内投与、第 2 期では F015 A* 製剤 75、150 若しくは 450 mg を臀部筋、又は 300 若しくは 450 mg を三角筋に単回筋肉内投与 パネル C：第 1 期ではパリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋に単回筋肉内投与、第 2 期では F016 製剤 150 mg を臀部筋に単回筋肉内投与 パネル D：第 1 期ではパリペリドン速放性製剤 1 mg を臀部筋又は三角筋に単回筋肉内投与、第 2 期では F015 A* 製剤 350 若しくは 525 mg を臀部筋、又は 175 若しくは 525 mg を三角筋に単回筋肉内投与	安全性 薬物動態

a) 非盲検期に少なくとも 1 回 PP1M を投与された例数

b) 無作為化例

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験<2012 年 4 月～2015 年 3 月>）

統合失調症患者⁹⁾（目標症例数 1388 例、目標割付症例 1000 例：各群 500 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、26 カ国¹⁰⁾202 施設で実施された。本試験は、非盲検期（17 週間）及び二重盲検期（48 週間）から構成された（薬物動態については、6.2.1.3 の項参照）。

① 非盲検期

用法・用量は、PP1M を初回投与時に 150 mg、1 週間後（2 回目投与）に 100 mg を三角筋内に筋肉内注射し、その後は 4 週間毎に 50、75、100 又は 150 mg を計 3 回（3～5 回目投与）三角筋又は臀部筋に筋肉内注射することと設定された。3 及び 4 回目の投与は用量の変更が可能とされたが¹¹⁾、5 回目は 4 回目と同用量を投与することとされ、5 回目に 4 回目と異なる用量への変更が必要であった被験者は治験

9) 主な選択基準は、①スクリーニング時の 1 年前から DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たしている 18 歳～70 歳の患者、② PANSS 合計スコアが 70～120 の患者、③治験担当医師により統合失調症の症状が悪化していると判断された患者

10) アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、日本、メキシコ、ポーランド、ポルトガル、韓国、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、台湾、ウクライナ、米国

11) 3 回目の用量はパリペリドン製剤又はリスペリドン製剤の維持用量を含めた過去の治療歴により選択され、4 回目の用量は被験者の症状の重症度、安全性及び忍容性、並びに前治療抗精神病薬の用量に基づき選択された。

を中止することとされた。5回目投与の4週間後に臨床的に症状が安定している被験者¹²⁾が二重盲検期に組み入れられることと設定された。

治験薬が投与された1429例全例が非盲検期における安全性解析対象集団であった。中止例は413例であり、主な中止理由は同意撤回118例、有効性の欠如117例、二重盲検期の基準を満たさない70例、有害事象57例であった。

非盲検期におけるPP1M投与において、有害事象(臨床検査値異常を含む、以下同様)は59.2%(846/1429例)に認められた。死亡は2例(動脈硬化症及び心停止各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は6.9%(99/1429例)に認められ、表17のとおりであった。

表17 非盲検期における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

統合失調症*15例、統合失調症14例、精神病性障害*7例、自殺念慮5例、幻聴、精神症状各3例、過量投与、急性精神病*、精神病性障害、物質誘発性精神病性障害、薬効欠如*、幻聴・妄想各2例、アカシジア*、アルコール乱用、易刺激性*、うつ病、嘔吐、嘔吐*、過敏症*、急性腎盂腎炎、憩室炎、軽躁*、血栓症、高血圧、精神症状*、前立腺新生物、低ナトリウム血症、敵意*、適応障害、末梢動脈血栓症、各種物質毒性、自傷行動、不安、不安障害、昏迷、神経症、被害妄想、急性膵炎*、糖尿病*、糖尿病性ケトアシドーシス、精神病性障害*・妄想*、うつ病・自殺念慮・不安、アカシジア*・不眠症、アカシジア*・精神病性障害・不安*、ジスキネジア*・傾眠*、精神病性障害・不眠症・易刺激性、精神病性障害*・統合失調症*、精神病性障害・不安障害、幻覚・妄想・薬剤離脱症候群、緊張*・激越*・不安*・抑うつ気分*、易刺激性・気胸、幻聴・自殺企図、自殺企図・頭部損傷、アカシジア*・筋固縮*・自殺企図*・統合失調症*各1例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

日本人集団では、有害事象は75.4%(132/175例)に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は18例(精神症状4例、妄想・幻聴2例、自殺念慮、嘔吐、神経症、激越・不安・抑うつ気分・緊張、昏迷、自傷行動、頭部損傷・自殺企図、幻聴・自殺企図、易刺激性・気胸、急性腎盂腎炎、低ナトリウム血症、被害妄想各1例)に認められ、このうち嘔吐、激越・不安・抑うつ気分・緊張及び精神症状各1例を除きいずれも治験薬との因果関係は否定されている。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は39.3%(562/1429例)に認められ、主な事象は注射部位疼痛(124例)、アカシジア(74例)、体重増加(56例)、注射部位硬結(40例)、不安(28例)であった。日本人集団では、因果関係が否定されなかった有害事象は36.6%(64/175例)に認められた。

バイタルサインについて、仰臥位及び立位で測定され、臨床的に意義のある変化¹³⁾として、仰臥位では脈拍数減少(14例)、脈拍数増加(71例)、収縮期血圧低下(21例)、収縮期血圧上昇(1例)、拡張期血圧低下(7例)、拡張期血圧上昇(1例)、立位では脈拍数減少(3例)、脈拍数増加(179例)、収縮期血圧低下(26例)、収縮期血圧上昇(2例)、拡張期血圧低下(3例)、拡張期血圧上昇(22例)が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変化¹⁴⁾として、頻脈(54例)、徐脈(40例)、PR間隔延長(19例)、QRS間隔延長(7例)が認められた。QT間隔について、QTcFが450 msec超となった被験者は3.1%(43/1366例)に認められたが、480 msec超となった被験者は認められなかった。またQTcFがベースラ

12) 非盲検期の最後に以下の全てを満たすこととされた。

①PP1M開始14週及び17週のPANSS合計スコアが70未満、②PANSSの項目のうちP1(妄想)、P2(概念の統合障害)、P3(幻覚による行動)、P6(猜疑心/迫害感)、P7(敵意)、G8(非協調性)及びG14(衝動性の調節障害)の各項目が4点以下、③PP1M開始14週及び17週において、CGI-Sスコアが非盲検期のベースラインから1点以上減少(改善)

13) 立位及び仰臥位ともに以下を満たす場合とされた。

脈拍数減少: 50回/分以下かつベースラインから15回/分以上の減少、脈拍数増加: 100回/分以上かつベースラインから15回/分以上の増加、収縮期血圧低下: 90 mmHg以下かつベースラインから20 mmHg以上の低下、収縮期血圧上昇: 180 mmHg以上かつベースラインから20 mmHg以上の上昇、拡張期血圧低下: 50 mmHg以下かつベースラインから15 mmHg以上の低下、拡張期血圧上昇: 105 mmHg以上かつベースラインから15 mmHg以上の上昇

14) 頻脈: 100回/分以上、徐脈: 50回/分以下、PR間隔延長: 210 msec以上、QRS間隔短縮: 50 msec以下、QRS間隔延長: 120 msec以上、QT間隔短縮: 200 msec以下、QT間隔延長: 500 msec以上

インより 30 msec 超延長した被験者は 4.2% (58/1366 例) に認められたが、60 msec 超延長した被験者は認められなかった。

② 二重盲検期

用法・用量は、本剤群では表 18 に基づき非盲検期の最終投与時の PP1M の用量の 3.5 倍量の本剤を、12 週間毎に 1 回 48 週間 (計 4 回投与)、臀部筋又は三角筋に筋肉内注射することとされ、盲検性を保つため 4、8、16、20、28、32、40 及び 44 週間後 (計 8 回投与) にプラセボが投与された。PP1M 群では非盲検期の最終投与時の PP1M の用量と同用量を 4 週間毎に 1 回 48 週間 (計 12 回投与) 投与することとされた。二重盲検期の観察期間は 48 週間、後観察期間は 4 又は 12 週間¹⁵⁾と設定された。

表 18 PP1M と本剤の用量の換算

最終投与時の PP1M の用量		本剤の用量	
パリペリドン換算量	パリペリドンパルミチン酸 エステル	パリペリドン換算量	パリペリドンパルミチン酸 エステル
50 mg	78 mg	175 mg	273 mg
75 mg	117 mg	263 mg	410 mg
100 mg	156 mg	350 mg	546 mg
150 mg	234 mg	525 mg	819 mg

無作為化例 1016 例 (本剤群 504 例、PP1M 群 512 例、以下同順) 全例が安全性解析対象集団であり、二重盲検期 mITT 解析対象集団¹⁶⁾は 995 例 (483 例、512 例) 及び Per-protocol 解析対象集団¹⁷⁾は 948 例 (458 例、490 例) であった。mITT 解析対象集団における二重盲検期での中止例は 171 例 (79 例、92 例) であり、主な中止理由は同意撤回 (49 例、53 例)、有害事象 (15 例、13 例) であった。

主要評価項目である Per-protocol 解析対象集団における二重盲検期 48 週終了後の非再発¹⁸⁾割合は表 19 及び図 3 のとおりであり、非再発割合の群間差の 95%CI の下限値 (-2.7%) は事前に規定した非劣性マージンである -15%¹⁹⁾を上回ったことから、本剤の PP1M に対する非劣性が示された。なお、mITT 集団を対象とした評価でも同様の結果であった。

15) 再発なく治験を完了した被験者及び非盲検期中止した被験者に対しては 4 週間、二重盲検期に再発又は中止した被験者に対しては 12 週間の後観察期を設定した。

16) 無作為化後に二重盲検期の治験薬を少なくとも 1 回投与され、治験薬投与時に過誤がなかった被験者集団と定義した。

17) 無作為化後に二重盲検期の治験薬を少なくとも 1 回投与され、重大な治験実施計画書からの逸脱 (組入れ基準違反、治験薬の不完全な投与、治験薬の割付過誤、併用禁止薬の使用等) がない被験者集団と定義した。

18) 以下のうち 1 つ以上に該当した場合、再発と定義した。

①精神科への入院 (被験者の統合失調症症状のため、非自発的又は自発的に精神科へ入院)

②意図的な自傷若しくは暴力行為 (自殺、臨床的に問題となる被験者自身若しくは他者への傷害、又は重大な物的損害を引き起こすもの)

③治験担当医師により、頻度及び重症度の観点で臨床的に問題となると判断される自殺念慮又は殺人念慮及び攻撃的行動

④PANSS 合計スコアが無作為化時点で 41 以上、かつ連続した 2 回の評価 (3~7 日間の間隔をあけて) で無作為化の時点から 25%以上増加 (悪化)

⑤PANSS 合計スコアが無作為化時点で 40 以下、かつ連続した 2 回の評価 (3~7 日間の間隔をあけて) で無作為化の時点から 10 以上増加 (悪化)

⑥PANSS の項目のうち P1 (妄想)、P2 (概念の統合障害)、P3 (幻覚による行動)、P6 (猜疑心/迫害感)、P7 (敵意) 及び G8 (非協調性) の各項目の最大スコアが無作為化の時点で 3 以下、かつ連続した 2 回の評価 (3~7 日間の間隔をあけて) で無作為化の時点からこれらの項目のいずれかが 5 以上

⑦PANSS の項目のうち P1 (妄想)、P2 (概念の統合障害)、P3 (幻覚による行動)、P6 (猜疑心/迫害感)、P7 (敵意) 及び G8 (非協調性) の各項目の最大スコアが無作為化の時点で 4、かつ連続した 2 回の評価 (3~7 日間の間隔をあけて) で無作為化の時点からこれらの項目のいずれかが 6 以上

19) PP1M の再発予防試験 (Schizophr Res 2010; 116: 107-17) での非再発割合は PP1M 群の 82.4%及びプラセボ群の 52.2%であり、非再発割合の差は 30.2% (95%CI 21.6-38.8) であった。また、他の再発予防試験及びメタアナリシス (Am J Psychiatry 2003; 160: 1209-22、J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 6-14) も含めて結果を併合すると薬剤群とプラセボ群の非再発割合の差は 29.2% (95%CI 25.6-32.9) であった。専門家を集めた修正デルファイ法により得られた平均的非劣性マージンは 13.4% (最小値 10%、最大値 20%) であり、また 20% より小さければ薬剤群とプラセボ群の差の 95%CI の下限を下回ることから、15%と設定した。

表 19 二重盲検期における非再発割合 (Per-protocol 解析対象集団)

	投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	48 週終了後の非再発割合 (%) ^{a)}	非再発割合の群間差 [95%CI]
全体集団	本剤群	458	37 (8.1)	91.2	1.2 [-2.7, 5.1]
	PP1M 群	490	45 (9.2)	90.0	
日本人集団	本剤群	51	9 (17.6)	79.5	5.1 [-12.0, 22.2]
	PP1M 群	56	13 (23.2)	74.3	

a) Kaplan-Meier 法に基づく推定

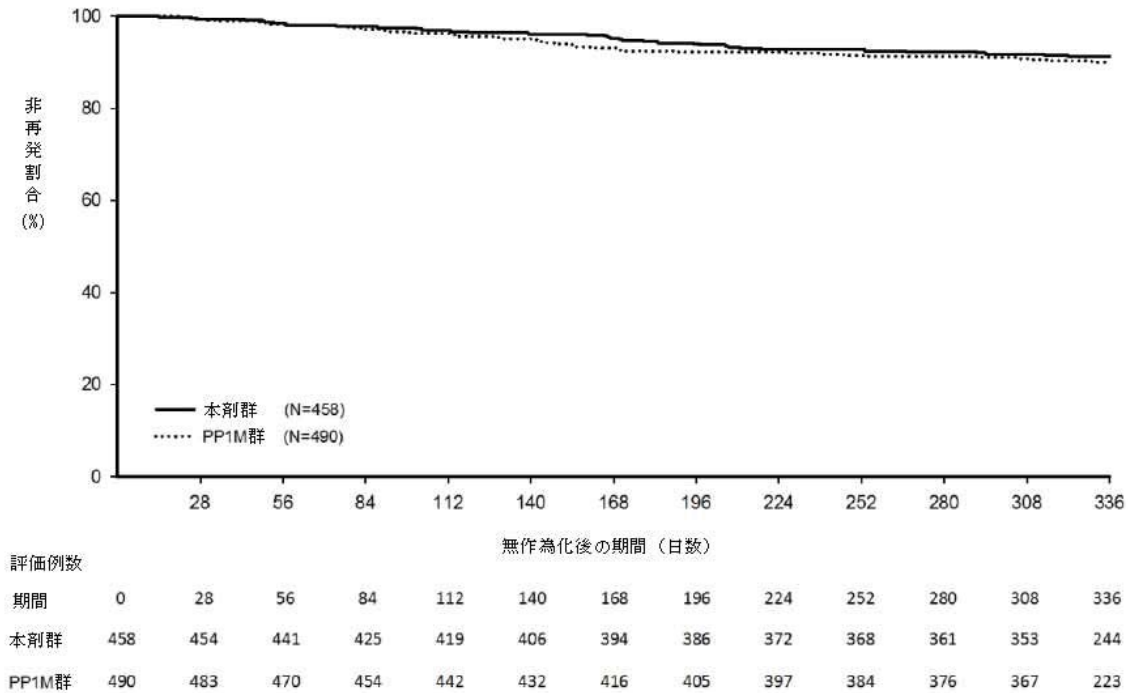


図 3 二重盲検期における再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線 (Per-protocol 解析対象集団)

有害事象は本剤群の 67.9% (342/504 例)、PP1M 群の 66.4% (340/512 例) に認められた。死亡は本剤群 1 例 (肝細胞癌) 及び PP1M 群 3 例 (自殺企図、各種物質毒性及び細菌性髄膜炎各 1 例) に認められ、PP1M 群の 1 例 (各種物質毒性) は因果関係の情報が治験担当医師から提供されなかったが²⁰⁾、その他の事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象の発現状況は表 20 のとおりであった。

表 20 二重盲検期における死亡以外の重篤な有害事象の発現状況

本剤群	統合失調症 10 例、統合失調症*、精神症状各 2 例、アルコール中毒、うつ病、血小板減少症、月経障害*、幻聴、精神病的障害、糖尿病、半月板損傷、不安障害、変形性関節症、妄想、前立腺癌各 1 例
PP1M 群	統合失調症 9 例、統合失調症*、自殺企図、精神症状、精神病的障害、統合失調症 (妄想型) ²¹⁾ 各 2 例、妄想、落ち着きのなさ、自殺企図*、失神*、尿管結石、汎血球減少症、被害妄想、不安、物質誘発性精神病的障害、回転性めまい、胸痛、激越、痔核、不安*、胃腸障害・幻覚・妄想各 1 例

* 治験薬との因果関係が否定されていない事象

日本人集団では、有害事象は本剤群の 92.3% (48/52 例)、PP1M 群の 91.1% (51/56 例) に認められた。死亡は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は本剤群 5 例 (精神症状 2 例、アルコール中毒、半月板損傷及び糖尿病各 1 例)、PP1M 群 10 例 (統合失調症、精神症状各 2 例、精神病的障害、妄想・胃腸障害・幻覚、妄想、汎血球減少症、激越、被害妄想各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

20) 治験依頼者は因果関係の情報を得よう努めたが、治験担当医師により報告されなかった。

21) MedDRA PT 「統合失調症、妄想型」

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は本剤群の 41.7% (210/504 例)、PP1M 群の 41.0% (210/512 例) に認められ、主な事象は体重増加 (本剤群 90 例、PP1M 群 91 例、以下同順)、アカシジア (20 例、13 例)、注射部位疼痛 (11 例、14 例)、注射部位硬結 (14 例、6 例)、不安 (9 例、6 例)、振戦 (9 例、3 例)、無月経 (8 例、4 例)、体重減少 (5 例、7 例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (7 例、4 例)、血中ブドウ糖増加 (3 例、7 例)、統合失調症 (5 例、4 例)、注射部位腫脹 (7 例、2 例)、筋骨格硬直 (2 例、6 例)、不規則月経 (5 例、3 例)、乳汁漏出症 (3 例、5 例)、肝機能異常 (3 例、5 例)、高血糖 (1 例、7 例)、傾眠 (2 例、5 例)、頭痛 (1 例、6 例)、筋固縮 (5 例、0 例) であった。日本人集団では、因果関係が否定されなかった有害事象は本剤群の 42.3% (22/52 例)、PP1M 群の 35.7% (20/56 例) に認められた。

バイタルサインについて、仰臥位及び立位で測定され、臨床的に意義のある変化¹³⁾として、仰臥位では脈拍数減少 (本剤群 5 例、PP1M 群 7 例、以下同順)、脈拍数増加 (43 例、37 例)、収縮期血圧低下 (3 例、12 例)、収縮期血圧上昇 (0 例、1 例)、拡張期血圧低下 (4 例、12 例)、拡張期血圧上昇 (3 例、2 例)、立位では、脈拍数減少 (2 例、1 例)、脈拍数増加 (107 例、93 例)、収縮期血圧低下 (11 例、22 例)、収縮期血圧上昇 (0 例、1 例)、拡張期血圧低下 (2 例、7 例)、拡張期血圧上昇 (7 例、6 例) が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変化¹⁴⁾として、頻脈 (本剤群 31 例、PP1M 群 31 例、以下同順)、徐脈 (28 例、26 例)、PR 間隔延長 (13 例、8 例)、QRS 間隔延長 (5 例、2 例)、QT 延長 (0 例、1 例) が認められた。QT 間隔について、QTcF が 450 msec 超となった被験者は本剤群の 5.3% (26/494 例)、PP1M 群の 4.9% (24/494 例) に認められ、このうち PP1M 群では 500 msec 超となった被験者が 1 例認められた。また QTcF がベースラインより 30 msec 超延長した被験者は本剤群の 11.9% (59/494 例)、PP1M 群の 6.1% (30/494 例) に認められ、このうち 60 msec 超延長した被験者は本剤群の 0.2% (1/494 例)、PP1M 群の 0.2% (1/494 例) に認められた。

7.1.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験<2012 年 4 月~2014 年 4 月>)

統合失調症患者²²⁾ (目標症例数 392 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試験が、8 カ国²³⁾64 施設で実施された。本試験は、非盲検期 (移行期、維持期) 及び二重盲検期から構成された (薬物動態については、6.2.1.2 の項参照)。

① 非盲検期

移行期の用法・用量は、他の持効性注射剤からの切替え例以外では、PP1M を初回投与時に 150 mg、1 週間後 (2 回目投与) に 100 mg を三角筋内に筋肉内注射し²⁴⁾、その後は 4 週間毎に 50、75、100 又は 150 mg を計 3 回 (3~5 回目投与) 三角筋又は臀部筋に筋肉内注射することと設定された。3 及び 4 回目の投与は用量の変更が可能とされたが¹¹⁾、5 回目は 4 回目と同用量を投与することとされ、5 回目に用量調節

22) スクリーニング時の 1 年前から DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たしている 18 歳~70 歳の男性又は女性であり、PANSS 合計スコアが 120 未満である患者を対象とした。

23) コロンビア、マレーシア、メキシコ、ルーマニア、韓国、トルコ、米国、ウクライナ

24) PP1M で治療されていた被験者では、初回投与を行わず、組入れ前最終投与から 4 週間後に同一用量を 2 回目として臀部筋又は三角筋内に投与した。リスペリドン持効性注射剤で治療されていた被験者でも同様に初回投与を行わず、組入れ前最終投与から 2 週間後に、組入れ前最終投与のリスペリドンの持効性注射剤の用量 (25、37.5 又は 50 mg) に対応した PP1M の用量 (50、75 又は 100 mg) を 2 回目として三角筋内に投与した。その他の持効性注射剤で治療されていた被験者でも初回投与を行わず、組入れ前最終投与の次の投与予定日に、PP1M 150 mg を 2 回目として三角筋内に投与した。

が必要な被験者は治験を中止することとされた。5回目の投与4週間後に PANSS 合計スコアが 70 未満である場合には、維持期に組み入れられることと設定された。

維持期の用法・用量は、表 18 に基づき、移行期の最終投与時の PP1M の用量の 3.5 倍量の本剤を、三角筋又は臀部筋に単回筋肉内注射することとされ、投与 12 週間後に基準²⁵⁾を満たした被験者が二重盲検期へ移行することと設定された。

移行期には 506 例が組み入れられ、その全例が非盲検期 ITT 解析対象集団とされた。中止例は 127 例であり、主な中止理由は被験者の同意撤回 (51 例)、有効性欠如 (19 例)、追跡不能 (19 例) であった。379 例が維持期に移行し、維持期の中止例は 74 例であり、主な中止理由は被験者の同意撤回 (15 例)、二重盲検期基準未達成 (13 例)、有害事象 (10 例)、併用禁止薬使用 (10 例) であった。

有害事象について、移行期では PP1M 投与の 51.8% (262/506 例) に認められた。死亡は 1 例 (巨大結腸) に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は 22 例 (統合失調症 8 例、精神病性障害 4 例、不安・自殺念慮、自殺念慮、精神病性障害・幻聴、うつ病、物質誘発性精神病性障害、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病・精神病性障害、慢性閉塞性肺疾患・失神、統合失調症 (妄想型)²¹⁾、良性前立腺肥大症各 1 例) に認められ、このうち統合失調症 (5 例)、統合失調症 (妄想型)²¹⁾、糖尿病性ケトアシドーシス (各 1 例) で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は 34.4% (174/506 例) に認められ、主な事象は注射部位疼痛 (38 例)、体重増加 (34 例)、アカシジア (15 例)、注射部位腫脹 (11 例)、振戦 (10 例) であった。

維持期では有害事象は本剤投与の 42.7% (162/379 例) に認められ、死亡は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は 12 例 (統合失調症 4 例、精神病性障害 3 例、自殺念慮・幻聴・幻視、慢性腎盂腎炎・四肢静脈血栓症、尿路結石、びらん性胃炎、妄想各 1 例) に認められ、このうち統合失調症、四肢静脈血栓症 (各 1 例) で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は 21.9% (83/379 例) に認められ、主な事象は体重増加 (16 例)、不安 (7 例)、傾眠 (5 例) であった。

バイタルサインについて、仰臥位及び立位で測定され、臨床的に意義のある変化¹³⁾として、移行期では仰臥位で、脈拍数減少 (1 例)、脈拍数増加 (16 例)、収縮期血圧低下 (4 例)、拡張期血圧低下 (2 例)、拡張期血圧上昇 (2 例)、立位で脈拍数減少 (1 例)、脈拍数増加 (51 例)、収縮期血圧低下 (5 例)、拡張期血圧低下 (2 例)、拡張期血圧上昇 (7 例) が認められた。維持期では仰臥位で脈拍数減少 (1 例)、脈拍数増加 (5 例)、収縮期血圧低下 (2 例)、拡張期血圧上昇 (4 例)、立位で脈拍数増加 (35 例)、収縮期血圧低下 (3 例)、拡張期血圧低下 (3 例)、拡張期血圧上昇 (1 例) が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変化¹⁴⁾として、非盲検期で頻脈 (26 例)、徐脈 (10 例)、PR 間隔延長 (3 例)、QRS 間隔延長 (2 例) が認められた。QT 間隔について、QTcF が 450 msec 超となった被験者は 2.4% (11/465 例) に認められたが、480 msec 超となった被験者は認められなかった。また QTcF がベースラインより 30 msec 超延長した被験者は 5.8% (27/465 例) に認められ、このうち 60 msec 超延長した被験者は 0.4% (2/465 例) に認められた。

25) 本剤投与後 4 週間～12 週間にかけて以下の基準を満たすこととされた。

①PANSS 合計スコアが 70 未満、②PANSS の項目のうち P1 (妄想)、P2 (概念の統合障害)、P3 (幻覚による行動)、P6 (猜疑心/迫害感)、P7 (敵意)、G8 (非協調性) 及び G14 (衝動性の調節障害) の各項目が 4 点以下

② 二重盲検期

用法・用量は、プラセボ又は本剤を 12 週間毎に 1 回、三角筋又は臀部筋に筋肉内注射することとされた。本剤群の用量は維持期と同用量とされた。再発の発現、中止基準若しくは脱落基準に該当、又は中間解析²⁶⁾結果が良好若しくは不良により治験中止とならない限り、二重盲検期を継続することとされた。

二重盲検期に移行した 305 例（プラセボ群 145 例、本剤群 160 例、以下同順）全例が有効性解析集団及び安全性対象集団である ITT 解析対象集団であった。中止例は 35 例（23 例、12 例）に認められ、主な中止理由は被験者の同意撤回（10 例、7 例）であった。また、中間解析時 ITT 解析対象集団は 283 例（135 例、148 例）であった。

有効性の主要評価項目である、中間解析時 ITT 解析対象集団における二重盲検期の再発¹⁸⁾までの期間は表 21 及び図 4 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が認められた。

表 21 二重盲検期における再発割合及び再発までの期間（中間解析時 ITT 解析対象集団）

投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	再発までの日数 (中央値 [95%CI])	プラセボ群との比較 (p 値) ^{a)}
プラセボ群	135	31 (23.0)	274.0 [190.0, -]	<0.001
本剤群	148	11 (7.4)	- [-, -]	

- : 推定不能

a) Log rank 検定、有意水準：両側 0.0101

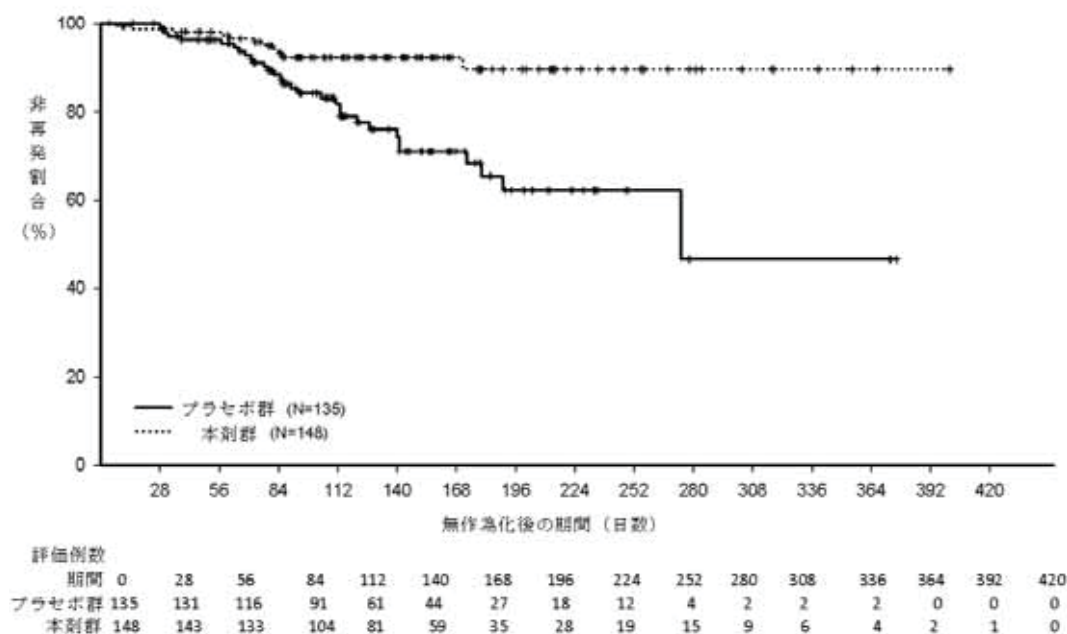


図 4 二重盲検期における再発までの期間の Kaplan-Meier 曲線（中間解析時 ITT 解析対象集団）

有害事象はプラセボ群の 57.9% (84/145 例)、本剤群の 61.9% (99/160 例) に認められた。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 15 例（統合失調症 11 例、不安、蜂巣炎、自殺念慮、トランスアミナーゼ上昇各 1 例）、本剤群 4 例（自殺企図 2 例、統合失調症、統合失調症（妄想型）²¹⁾）に認められ、このうちプラセボ群の統合失調症（2 例）以外は治験薬との因果関係が否定されている。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象はプラセボ群の 18.6% (27/145 例) 及び本剤群の 33.8% (54/160 例) に認められ、主な事象は体重増加（プラセボ群 5 例、本剤群 13 例、以下同順）、

26) 少なくとも 42 件の再発が起きた後に有効中止を目的とした中間解析が実施された。中間解析では独立データモニタリング委員会により、二重盲検期の再発までの期間について Log-rank 検定（有意水準：両側 0.0101）を行い、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた場合は試験を有効中止することとした。試験が有効中止された場合、中間解析を主要解析とみなし、治験終了後に実施される最終解析は確認のための結果として報告することとした。中間解析で有意差が認められなかった場合、70 件の再発が認められるまで治験を継続し、最終解析を主要解析（有意水準：両側 0.0464）として実施することとした。

不眠症（7例、5例）、不安（4例、5例）、頭痛（1例、6例）、アカシジア（0例、7例）、体重減少（3例、2例）、血中ブドウ糖増加（1例、3例）、統合失調症（3例、0例）、易刺激性（3例、0例）であった。

バイタルサインについて、仰臥位及び立位で測定され、臨床的に意義のある変化¹³⁾として、仰臥位では脈拍数増加（プラセボ群1例、本剤群1例、以下同順）、収縮期血圧低下（2例、1例）、立位では脈拍数減少（0例、1例）、脈拍数増加（6例、12例）、収縮期血圧低下（2例、1例）、拡張期血圧低下（2例、0例）、拡張期血圧上昇（2例、3例）が認められた。

心電図について、臨床的に意義のある変化¹⁴⁾として、頻脈（10例、3例）、徐脈（4例、4例）、PR間隔延長（3例、2例）、QRS間隔延長（0例、2例）が認められた。QT間隔について、QTcFが450 msec超となった被験者はプラセボ群の1.4%（2/141例）、本剤群の0.6%（1/155例）に認められたが、480 msec超となった被験者は認められなかった。またQTcFがベースラインより30 msec超延長した被験者はプラセボ群の3.4%（5/145例）、本剤群の5.0%（8/160例）に認められたが、60 msec超延長した被験者は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 統合失調症は再発を伴う慢性的な疾患であり、生涯にわたり抗精神病薬による薬物治療を要する患者も多い（Ann Gen Psychiatry 2013; 12: 32、Schizophr Res 2009; 110: 1-23）。統合失調症患者では、再発を繰り返すと次第に回復までの時間が遅延し、治療効果が低下することが報告されている（Schizophr Bull 1998; 24: 87-98、Schizophr Bull 1998; 24: 75-85）。既存の経口抗精神病薬は毎日の服薬が必要であり、服薬アドヒアランスは患者の病態及び観察期間によって大きく異なるものの、既存の経口抗精神病薬では約50%の患者でアドヒアランスが不良との報告がある（J Clin Psychiatry 2002; 63: 892-909）。
- 経口抗精神病薬での治療に対するアドヒアランスが不良な外来患者を対象とした前向きコホート研究の事後解析において、持効性注射剤に切り替えた患者では経口製剤を投与している患者に比べて薬物治療の継続期間が長く、投与中止の割合が低かったことが報告されている（Int J Clin Pract 2011; 65: 945-53）。
- 本邦における2009年の統合失調症ガイドラインにおいて、再発予防には服薬継続が重要であり、継続的な服薬が難しい患者では、十分な情報提供と同意を前提に持効性注射剤の使用が選択肢の一つになると記載されている（統合失調症治療ガイドライン 第2版. 医学書院; 2009）。また、2017年の統合失調症薬物治療ガイドラインにおいても、維持期の統合失調症患者において、抗精神病薬の服薬を継続することが、再発率の低下、入院回数の減少、QOLの低下防止の観点から推奨されており、アドヒアランスの低下により再発を繰り返している患者では、持効性注射剤を使用することが望ましいとされている（統合失調症薬物治療ガイドライン. 日本神経精神薬理学会; 2017）。
- 既承認の抗精神病薬の持効性製剤について、本邦では非定型抗精神病薬の水懸濁液として、現在リスペリドン製剤、PP1M、アリピプラゾール水和物製剤の3種類が承認されている。リスペリドン製剤は2009年6月に販売が開始された投与間隔が2週間の製剤であり、投与3週間後より血中濃度が上昇するため、初回投与後3週間及び増量後3週間は経口抗精神病薬を併用するように添付文

書において注意喚起されている。PP1M は 2013 年 11 月に販売開始された投与間隔が 4 週間の製剤であり、投与開始時にパリペリドン経口剤の併用は不要であり、維持用量に関係なく初回及びその 1 週間後に投与した上で、4 週間間隔で投与する。アリピプラゾール水和物製剤は 2015 年 5 月に販売開始された投与間隔が 4 週間の製剤であり、初回投与後徐々に血漿中薬物濃度が上昇することから、初回投与後は 2 週間を目処に経口アリピプラゾール製剤の併用を継続するよう添付文書において注意喚起されている。なお、定型抗精神病薬の 4 週間の投与間隔の持効性注射剤として、ハロペリドールデカン酸エステルが 1987 年 9 月、フルフェナジンデカン酸エステルが 1993 年 6 月に販売開始されているが、油性製剤であり注射部位反応のリスクが高い (J Clin Psychiatry 2006; 67: Suppl 5: 15-8、J Clin Psychiatry 2001; 62: 855-9)。

- 本邦における既承認の非定型抗精神病薬の持効性製剤は最長の投与間隔が 4 週間であるが、本剤の投与間隔は 12 週間である。統合失調症の薬物治療は長期にわたることから、注射頻度を減少できることは、注射時疼痛や投与部位反応等の注射に関連した身体的及び精神的負担を軽減できるため患者にとって有用と考えられる。本剤の投与が想定される患者層は PP1M により症状が安定した患者と考えており、本剤投与開始初期は 12 週間の投与間隔より短い間隔で通院してもらうが、徐々に患者の状況に応じて 12 週間の投与間隔の範囲内で通院間隔を調節すること等が可能であり、PP1M と比較して適切な通院頻度を柔軟に設定でき、治療継続性が向上することは本剤のベネフィットであるとする。

機構は、以下のように考える。

- PP1M による治療を受け病状が安定している統合失調症患者において、本剤は選択肢の一つになりうる。一方、持効性注射剤は副作用の出現時においても薬剤を排除する方法がなく長期間血中濃度が持続すること、本剤は PP1M と比較してより高用量が投与され長期間血中濃度が持続することから、慎重に患者の状態を確認する必要がある。
- また、本邦における既存の持効性注射剤と比較して投与間隔が長いことから、来院忘れ等により薬剤のアドヒアランスが低下することがないよう、適切な方策を講じる必要がある。
- 以上を踏まえ、本剤の臨床的位置付け及び臨床的意義については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。また、本剤の安全性については 7.R.4 の項で、適正使用のための方策については 7.R.7 の項で引き続き議論したい。

7.R.2 国際共同第Ⅲ相試験における内因性及び外因性の民族的要因について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験) を国際共同試験として実施したことについて、本剤の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因をどのように考慮したのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の点から内因性及び外因性の民族的要因について参加国間で大きな差異はないと考えることを説明した。

- 内因性の民族的要因について、PSY-3011 試験計画時、PP1M は本邦において製造販売承認されていなかったが、PP1M の薬物動態は日本人及び外国人で同様であり²⁷⁾、パリペリドン経口剤の薬物動態も日本人と外国人で大きな差異がなかった²⁸⁾。また、PSY-3011 試験開始時に日本人にパリペリド

27) ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ他 CTD 5.3.3.2.1: JPN-1 試験、同 CTD 5.3.3.2.2: JPN-2 試験及び同 CTD 5.3.3.2.3: JPN-3 試験

28) インヴェガ錠 3 mg 他 CTD 5.3.3.1.1: R076477-P01-1005 試験

ン経口剤を長期投与したときの安全性に関する情報について、日本人及び外国人で大きな差異は認められていなかった。

- 外因性の民族的要因について、PSY-3011 試験の参加国において、統合失調症の診断ガイドラインとして、ICD-10 及び DSM-IV-TR の 2 つが普及しており、PSY-3011 試験で用いられた DSM-IV-TR は広く利用され同一の基準に基づいて統合失調症の診断が行われている。統合失調症の治療法として非定型抗精神病薬を中心とした薬物療法が一般的であり、主要評価項目である PANSS も広く世界各国で使用されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、国際共同第Ⅲ相試験の参加国間で内因性及び外因性の民族的要因の差異が問題となる可能性は低いと判断した。

7.R.3 有効性について

7.R.3.1 試験デザインの妥当性について

機構は、PP1M との非劣性を検討する試験（国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験））成績から、日本人における本剤の有効性を説明することの妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤は、PP1M で治療し統合失調症の症状が安定した患者に対する維持治療としての位置付けとして開発している。そのため、本剤の有効性が PP1M と同程度であることが重要な情報になると考えた。また、実臨床においても PP1M で維持治療中の患者に対し、PP1M での治療継続か本剤への切替えかが選択肢となることが想定される。したがって、非劣性試験は実臨床に即したデザインと考える。
- PP1M で症状が安定した統合失調症患者を対象に、本剤群とプラセボ群に無作為割付し、本剤による維持療法の有効性を検討するプラセボ対照再発防止試験（海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験））が本邦における本剤開発時にも立案されていたが、日本においては PP1M 投与により精神症状が安定している患者に対して、プラセボに切り替えることについて医師及び患者の同意を得ることが困難であることが予想された。また、全体の無作為化例数が 196 例と想定されており、仮に日本人が PSY-3012 試験に参加した場合、参加国数を踏まえて日本人の予定解析対象例数は 26 例（各群 13 例）と想定された。この場合日本人例数が少なく民族間の結果の一貫性を示す可能性について十分な検討が困難となる可能性があること、PSY-3012 試験では中間解析時点で結果が良好であった場合にその時点での試験中止が予定されていることから、日本人完了例や反復投与時の血中濃度データなどが更に限られたものになる可能性があると考えた。以上より、PSY-3012 試験に日本人が参加することは困難と判断した。

機構は、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の主要評価項目である再発の定義の妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では同一の再発¹⁸⁾基準を設定したが、このうち、PANSS 合計スコア及び各項目に関して、判断基準を設定した理由について以下のとおりであることを説明した。

- PANSS 合計スコアにおける 25%の増加は、臨床的に意味のある症状悪化に相当すると考えられている（Psychiatry Research 1988; 23: 99-110）。また、PANSS は全 30 項目からなり、各項目の最小ス

コアは1であることから、PANSS 合計スコアの最小スコアは30である。ただし、無作為化時点のPANSS 合計スコアが40以下の被験者においては、わずかなスコアの変動が臨床的に意味のある症状悪化と判定される可能性があるため、臨床的に意味のある変化を確実に検出するために、PANSS 合計スコアが40以下の被験者においては、再発の判断基準を10ポイントの増加と設定した。

- PANSS の各項目について、P1 (妄想)、P2 (概念の統合障害)、P3 (幻覚による行動)、P6 (猜疑心/迫害感)、P7 (敵意) 及び G8 (非協調性) も、統合失調症の症状再燃及び再発前の徴候を示す指標となることから、再発の判断基準として、PANSS の各項目も別途規定した。なお、海外で行われた PP1M の再発防止試験 (ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ他申請時 CTD 5.3.5.1.6: PSY-3001 試験) 及びパリペリドン経口剤の再発防止試験 (J Clin Psychopharmacol 2007; 27: 6-14) においても、PANSS 合計スコアの増加に加えて、各項目の重症度が維持治療における再発の基準項目として設定されている。また、公表されている統合失調症の維持治療の無作為化試験でも同様に PANSS 合計スコアの増加に加えて、各項目の重症度が再発の基準として設定されている (New Engl J Med 2002; 346: 16-22) ことから、本剤の臨床試験における設定は妥当であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

- プラセボ対照試験である PSY-3012 試験に日本人が参加することは困難であったことは理解でき、本剤の臨床的位置付けを考慮し、PP1M で治療し統合失調症の症状が安定した患者を対象とした非劣性試験である PSY-3011 試験に基づき日本人患者の有効性及び安全性を評価することは可能である。
- また、再発の定義について臨床試験における設定は妥当である。

7.R.3.2 有効性の国内外差について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験) における日本人及び外国人での有効性に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、有効性に関する国内外差について以下のように説明した。

- PSY-3011 試験における日本人集団及び外国人集団での再発が認められなかった被験者割合 (非再発割合) は表 22 のとおりであった。日本人集団での非再発割合の差の 95%CI の下限 (-12.0%) は事前に全体集団を対象として規定した非劣性マージン (-15%) を上回ったことから、全体集団と日本人集団で一貫した結果が示された。一方、いずれの投与群も外国人集団と比較して日本人集団では非再発割合が低い傾向が認められた。

表 22 PSY-3011 試験における日本人集団及び外国人集団の非再発割合 (Per-protocol 解析対象集団)

	投与群	評価例数	再発例数 (割合 (%))	48 週終了後の非再発割合 (%) ^{a)}	非再発割合の 群間差 [95%CI]
全体集団	本剤群	458	37 (8.1)	91.2	1.2 [-2.7, 5.1]
	PP1M 群	490	45 (9.2)	90.0	
日本人集団	本剤群	51	9 (17.6)	79.5	5.1 [-12.0, 22.2]
	PP1M 群	56	13 (23.2)	74.3	
外国人集団	本剤群	407	28 (6.9)	92.6	0.6 [-3.2, 4.3]
	PP1M 群	434	32 (7.4)	92.0	

a) Kaplan-Meier 法に基づく推定

- 日本人集団で非再発割合が低かった原因の考察のため、再発理由を日本人集団と外国人集団で比較したところ、日本人集団ではいずれの投与群においても PANSS 合計スコアの増加が多い等、日本人集団では二重盲検期に悪化した被験者が多い傾向が認められた (表 23)。

表 23 PSY-3011 試験における日本人集団及び外国人集団別の再発理由 (Per-protocol 解析対象集団)

	日本人集団		外国人集団	
	本剤群	PP1M 群	本剤群	PP1M 群
評価例数	51	56	407	434
すべての再発	9 (17.6)	13 (23.2)	28 (6.9)	32 (7.4)
統合失調症症状のための入院	2 (3.9)	8 (14.3)	14 (3.4)	14 (3.2)
PANSS 合計スコアの増加	8 (15.7)	8 (14.3)	18 (4.4)	18 (4.1)
PANSS 合計スコアの 25%以上の増加	6 (11.8)	7 (12.5)	17 (4.2)	17 (3.9)
PANSS 合計スコアの 10 以上の増加	2 (3.9)	1 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
自傷行為	1 (2.0)	0	1 (0.2)	3 (0.7)
自殺に至る暴力行為	0	0	2 (0.5)	2 (0.5)
自殺企図	0	0	0	2 (0.5)
自殺念慮	0	0	2 (0.5)	3 (0.7)
殺人念慮	0	0	0	2 (0.5)
PANSS 個別項目 ^{a)} が「やや重度」以上	2 (3.9)	2 (3.6)	8 (2.0)	6 (1.4)
PANSS 個別項目 ^{a)} が「重度」以上	0	1 (1.8)	1 (0.2)	0

再発例数 (割合 (%))

a) P1 (妄想)、P2 (概念の統合障害)、P3 (幻覚による行動)、P6 (猜疑心/迫害感)、P7 (敵意)、G8 (非協調性) のいずれか

- 二重盲検期の前の非盲検期 (PP1M 投与) におけるベースライン時の PANSS 合計スコア及び CGI-S スコア (いずれも平均値±標準偏差) は日本人集団 (175 例) で 82.5 ± 10.17 及び 4.0 ± 0.62 、外国人集団 (1254 例) で 86.1 ± 10.73 及び 4.5 ± 0.68 であり同程度であった。一方、非盲検期組入れ前に 3 剤以上の抗精神病薬を使用していた被験者及び 3 剤以上のベンゾジアゼピン系薬剤を使用していた被験者の割合は、日本人集団で 15.7% (17/108 例) 及び 9.3% (10/108 例)、外国人集団で 9.5% (86/908 例) 及び 1.5% (14/908 例) であり、日本人集団で高い傾向が認められ、日本人集団では潜在的な治療抵抗性統合失調症患者の割合が多かった可能性が考えられた。
- 以上より、非盲検期の組入れ前の背景因子別の日本人集団及び外国人集団における非再発割合の部分集団解析を行ったところ、表 24 のとおりであった。

表 24 PSY-3011 試験の背景因子別の日本人集団及び外国人集団における非再発割合の部分集団解析 (Per-protocol 解析対象集団)

		投与群	日本人集団				外国人集団			
			評価例数	再発例数(%)	48 週時の非再発割合(%) ^{a)}	非再発割合の群間差 [95% CI]	評価例数	再発例数(%)	48 週時の非再発割合(%) ^{a)}	非再発割合の群間差 [95% CI]
組入れ前の抗精神病薬の使用	なし	本剤群	0	—	—	—	61	5 (8.2)	91.3	-1.0 [-11.2, 9.3]
		PP1M 群	0	—	—		60	4 (6.7)	92.3	
	1 剤	本剤群	23	5 (21.7)	75.4	-1.2 [-26.2, 23.8]	204	10 (4.9)	94.5	2.5 [-2.4, 7.5]
		PP1M 群	27	6 (22.2)	76.6		227	17 (7.5)	92.0	
	2 剤	本剤群	19	2 (10.5)	87.5	10.7 [-15.3, 36.7]	106	10 (9.4)	90.2	-3.0 [-10.5, 4.6]
		PP1M 群	21	4 (19.0)	76.8		108	7 (6.5)	93.2	
3 剤以上	本剤群	9	2 (22.2)	76.2	13.7 [-30.7, 58.0]	36	3 (8.3)	91.0	2.8 [-11.8, 17.4]	
	PP1M 群	8	3 (37.5)	62.5		39	4 (10.3)	88.3		
組入れ前の抗精神病薬の用量 ^{b)}	800 mg/日以上	本剤群	9	1 (11.1)	85.7	34.9 [-8.3, 78.2]	47	3 (6.4)	93.5	2.2 [-8.0, 12.5]
		PP1M 群	9	4 (44.4)	50.8		61	5 (8.2)	91.2	
	800 mg/日未満	本剤群	42	8 (19.0)	78.3	-0.8 [-18.9, 17.3]	360	25 (6.9)	92.4	0.3 [-3.7, 4.4]
		PP1M 群	47	9 (19.1)	79.1		373	27 (7.2)	92.1	
組入れ前のベンゾジアゼピン系薬剤の使用	なし	本剤群	19	3 (15.8)	83.5	9.8 [-16.4, 36.0]	304	19 (6.3)	93.3	0.7 [-3.5, 4.9]
		PP1M 群	22	5 (22.7)	73.7		308	21 (6.8)	92.6	
	1 剤	本剤群	18	3 (16.7)	79.3	-11.6 [-38.6, 15.4]	82	6 (7.3)	91.7	0.9 [-7.9, 9.7]
		PP1M 群	13	1 (7.7)	90.9		95	8 (8.4)	90.8	
	2 剤以上	本剤群	14	3 (21.4)	74.3	8.9 [-24.0, 41.8]	21	3 (14.3)	84.3	-4.8 [-24.9, 15.3]
		PP1M 群	21	7 (33.3)	65.4		31	3 (9.7)	89.1	
罹病期間	6 年未満	本剤群	17	1 (5.9)	93.8	34.5 [8.3, 60.6]	154	9 (5.8)	93.7	0.6 [-5.0, 6.2]
		PP1M 群	18	7 (38.9)	59.3		176	11 (6.3)	93.1	
	6~10 年	本剤群	6	1 (16.7)	80.0	-20.0 [-55.1, 15.1]	99	4 (4.0)	95.5	6.3 [-1.1, 13.7]
		PP1M 群	13	0	100.0		108	11 (10.2)	89.2	
	10 年超	本剤群	28	7 (25.0)	70.7	-2.5 [-28.6, 23.5]	154	15 (9.7)	89.5	-3.1 [-9.8, 3.5]
		PP1M 群	25	6 (24.0)	73.2		149	10 (6.7)	92.7	
再発以外の入院	なし	本剤群	43	8 (18.6)	78.9	3.2 [-15.4, 21.8]	365	22 (6.0)	93.5	1.0 [-2.8, 4.8]
		PP1M 群	46	10 (21.7)	75.7		389	27 (6.9)	92.5	
	あり	本剤群	8	1 (12.5)	83.3	14.8 [-27.3, 56.8]	42	6 (14.3)	83.8	-3.6 [-19.6, 12.3]
		PP1M 群	10	3 (30.0)	68.6		45	5 (11.1)	87.4	
投与部位 ^{c)}	三角筋	本剤群	35	6 (17.1)	80.5	11.4 [-9.4, 32.2]	213	15 (7.0)	92.3	-0.7 [-5.8, 4.4]
		PP1M 群	38	11 (28.9)	69.1		239	15 (6.3)	93.0	
	臀部筋	本剤群	15	3 (20.0)	75.0	-8.3 [-40.7, 24.0]	151	10 (6.6)	92.9	2.0 [-4.4, 8.3]
		PP1M 群	15	2 (13.3)	83.3		154	13 (8.4)	90.9	
本剤用量/ PP1M 用量	175 mg/ 50 mg	本剤群	2	0	—	—	10	0	100.0	11.1 [-9.4, 31.6]
		PP1M 群	5	1 (20.0)	80.0		9	1 (11.1)	88.9	
	263 mg/ 75 mg	本剤群	13	4 (30.8)	67.1	-16.2 [-50.1, 17.6]	36	3 (8.3)	90.4	-3.2 [-16.7, 10.4]
		PP1M 群	13	2 (15.4)	83.3		33	2 (6.1)	93.5	
	350 mg/ 100 mg	本剤群	24	4 (16.7)	81.7	6.5 [-18.5, 31.4]	162	8 (4.9)	94.7	3.3 [-2.2, 8.7]
		PP1M 群	22	5 (22.7)	75.2		189	15 (7.9)	91.5	
	525 mg/ 150 mg	本剤群	12	1 (8.3)	88.9	25.3 [-7.6, 58.3]	199	17 (8.5)	90.7	-1.7 [-7.4, 4.0]
		PP1M 群	16	5 (31.3)	63.6		203	14 (6.9)	92.4	

a) Kaplan-Meier 法に基づく推定

b) クロルプロマジン換算

c) 三角筋及び臀部筋の両方の投与部位で投与された被験者を除く

- 非盲検期組入れ前の抗精神病薬の使用について、日本人では抗精神病薬使用歴のない被験者は認められず、2 剤以上を併用している被験者の割合は 53.3% (57/107 例) であり、外国人集団の 34.4% (289/841 例) と比較して高く、日本人集団では特に 3 剤以上の併用が認められた被験者で非再発割合が低い傾向が認められた。一方、外国人集団では抗精神病薬の使用と非再発割合及び再発までの期間に明確な傾向は認められなかった。
- 非盲検期組入れ前のベンゾジアゼピン系薬剤の使用について、ベンゾジアゼピン系薬剤を使用していた被験者の割合は日本人集団では 61.7% (66/107 例) であり、外国人集団の 27.2% (229/841 例) と比較して高く、特に 2 剤以上の併用が認められた被験者では、日本人及び外国人集団のいずれも非再発割合が低い傾向が認められた。

- 治験組入れ時の罹病期間について、Per-protocol 解析対象集団において、罹病期間別の被験者の割合は日本人集団及び外国人集団で、それぞれ 6 年未満が 32.7% (35/107 例) 及び 39.3% (330/840 例)、6 年～10 年が 17.8% (19/107 例) 及び 24.6% (207/840 例)、10 年超が 49.5% (53/107 例) 及び 36.1% (303/840 例) であり、日本人で罹病期間が 10 年超の被験者の割合が高かった。罹病期間が長いと抗精神病薬併用やベンゾジアゼピン系薬剤の使用割合が高くなり、潜在的な治療抵抗性統合失調症患者の割合が高くなる可能性が考えられ、日本人集団では本剤群で罹病期間が長いほど非再発割合が低い傾向が認められた一方、PP1M 群では罹病期間が 6 年未満の非再発割合が最も低く、罹病期間別の非再発割合の傾向は本剤群と PP1M 群で異なっていた。また、外国人集団では罹病期間によって非再発割合に大きな差異は認められなかった。以上より、罹病期間の長さとの関連性は不明であった。
- 再発管理以外の目的（統合失調症以外の精神症状による入院、社会的入院、その他の医学的理由による入院）で入院した患者が認められたため、再発以外の入院の有無でも比較を行った。外国人集団において再発以外の目的の入院があった症例で非再発割合が低い傾向が認められた。日本人集団では同様の傾向が認められず、再発以外の入院の有無と再発の有無の関連性は不明であった。
- 投与部位については、外国人集団では部位による非再発割合の差異は認められず、日本人集団でも明確な差異は認められなかった。
- 本剤又は PP1M の用量について、最高用量である本剤 525 mg 又は PP1M 150 mg が投与された被験者の割合は日本人集団で外国人集団と比較して低い傾向が認められたが、用量毎の非再発割合においては日本人集団及び外国人集団でそれぞれ大きな差異は認められなかった。

以上を踏まえ、日本人集団で非再発割合が低い傾向が認められた明確な理由は不明であったが、本剤の PP1M に対する非劣性が示されており、日本人集団においても本剤群の非再発割合が PP1M 群と比較して劣るものではないことから、日本人でも本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

- 日本人集団において、外国人集団と比較して非再発割合が低かった原因は明確ではないものの、主要評価項目である非再発割合については、日本人集団でも全体集団と同様に PP1M に対する本剤の非劣性が認められており、日本人統合失調症患者の再発に対する本剤の有効性は期待できる。
- なお、本剤は投与後長期間体内に残留し、再発した場合には慎重に治療方法を検討する必要があること、日本人患者において潜在的な治療抵抗性統合失調症患者の割合が高い可能性は否定できないことを踏まえ、本剤投与中に再発や症状が悪化した場合の対応については 7.R.6.3 の項で、適正使用のための方策については 7.R.7 の項で引き続き議論したい。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 PP1M との安全性プロファイルの異同について

機構は、本剤と PP1M の安全性プロファイルの異同について、それぞれの臨床試験における結果を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤及び PP1M の臨床試験の二重盲検期における有害事象の発現状況は表 25 のとおりであり、本剤と PP1M の安全性プロファイルは大きく異ならないと考えることを説明した。

表 25 本剤及びPP1Mを用いた第Ⅲ相試験における二重盲検期の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PSY-3011 試験		PSY-3012 試験		JPN-4 試験 ²⁹⁾	
	本剤群	PP1M 群	プラセボ群	本剤群	プラセボ群	PP1M 群
評価例数	504	512	145	160	164	159
すべての有害事象	342 (67.9)	340 (66.4)	84 (57.9)	99 (61.9)	134 (81.7)	136 (85.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	210 (41.7)	209 (40.8)	27 (18.6)	54 (33.8)	84 (51.2)	103 (64.8)
死亡	1 (0.2)	3 (0.6)	0	0	1 (0.6)	0
重篤な有害事象	26 (5.2)	37 (7.2)	15 (10.3)	4 (2.5)	25 (15.2)	10 (6.3)
投与中止に至った有害事象	15 (3.0)	13 (2.5)	1 (0.7)	0	49 (29.9)	27 (17.0)
主な有害事象						
体重増加	105 (20.8)	109 (21.3)	5 (3.4)	14 (8.8)	0	7 (4.4)
鼻咽頭炎	36 (7.1)	33 (6.4)	2 (1.4)	9 (5.6)	10 (6.1)	20 (12.6)
不安	27 (5.4)	24 (4.7)	16 (11.0)	13 (8.1)	13 (7.9)	10 (6.3)
アカシジア	20 (4.0)	14 (2.7)	1 (0.7)	7 (4.4)	3 (1.8)	8 (5.0)
頭痛	18 (3.6)	26 (5.1)	6 (4.1)	14 (8.8)	6 (3.7)	8 (5.0)
統合失調症	18 (3.6)	14 (2.7)	15 (10.3)	2 (1.3)	10 (6.1)	5 (3.1)
不眠症	16 (3.2)	24 (4.7)	17 (11.7)	11 (6.9)	25 (15.2)	27 (17.0)
体重減少	14 (2.8)	14 (2.7)	11 (7.6)	2 (1.3)	7 (4.3)	3 (1.9)
注射部位硬結	14 (2.8)	6 (1.2)	0	1 (0.6)	4 (2.4)	6 (3.8)
注射部位疼痛	12 (2.4)	14 (2.7)	0	2 (1.3)	11 (6.7)	21 (13.2)
嘔吐	8 (1.6)	2 (0.4)	0	0	3 (1.8)	8 (5.0)
便秘	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (1.4)	1 (0.6)	9 (5.5)	9 (5.7)
精神症状	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0	43 (26.2)	18 (11.3)
上気道感染	4 (0.8)	9 (1.8)	3 (2.1)	6 (3.8)	7 (4.3)	8 (5.0)
錐体外路障害	1 (0.2)	1 (0.2)	0	1 (0.6)	8 (4.9)	16 (10.1)

発現例数（発現割合（%））

機構は、PP1M において製造販売後の市販直後調査で死亡例が集積されたことから、本剤の臨床試験において認められた死亡例について詳細に説明した上で、本剤投与時に臨床上問題となることがないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床試験で認められた死亡例について、以下のように説明した。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）では、7 例の死亡が認められた。いずれの試験も本剤投与前に PP1M が投与されており、7 例のうち本剤投与時に認められた死亡は 1 例（PSY-3011 試験）であり、残りの 6 例は PP1M 投与時（PSY-3011 試験 5 例、PSY-3012 試験 1 例）に認められた。
- 本剤投与時に認められた死亡（肝細胞癌）は、治験開始 384 日目（本剤投与開始から 260 日目）に前立腺癌と診断され、治験開始 439 日目（本剤投与開始から 315 日目）に肝細胞癌と診断され、治験開始 472 日目に死亡した。治験担当医師は本剤との因果関係を「関連なし」³⁰⁾と判断した。
- PP1M 投与時に認められた死亡は、PSY-3011 試験では非盲検期に 2 例（動脈硬化症及び心停止各 1 例）、二重盲検期に 3 例（自殺企図、各種物質毒性及び細菌性髄膜炎各 1 例）、PSY-3012 試験では 1 例（巨大結腸）であった。
- PSY-3011 試験について、動脈硬化症の症例は、非盲検期の治験開始 26 日目に死亡した状態で発見され、動脈硬化による心臓疾患により死亡したと報告され、治験担当医師は PP1M との因果関係を「多分なし」と判断した。心停止の症例は非盲検期の治験開始 7 日目に死亡した状態で発見され、自殺や外傷の痕跡は認められなかった。PP1M 投与初日の心電図は正常であった。治験担当医師は PP1M との因果関係を「多分なし」と判断した。自殺企図の症例は、C-SSRS 及び診察において自殺念慮及び自殺行動のリスクは認められなかったが、二重盲検期の治験開始 215 日目（PP1M 最終投

29) ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ他申請時 CTD 5.3.5.1.1: JPN-4 試験

30) 有害事象と治験薬との因果関係は 5 段階 [関連なし (Not Related)、多分なし (Doubtful)、可能性小 (Possible)、可能性大 (Probable)、ほぼ確実 (Very Likely)] に分類し、治験担当医師が評価した。

与から 12 日目) にクロザピンを大量に服用し自殺を図り、治験開始 218 日目に死亡した。治験担当医師は PP1M との因果関係を「関連なし」と判断した。各種物質毒性の症例は C-SSRS で自殺念慮及び自殺行動のリスクは認められなかったが、二重盲検期の治験開始 272 日目に、農業用の化学物質を飲み込んだ。治験担当医師は自殺目的かについては否定的と判断したが、PP1M との因果関係は判断しなかった。細菌性髄膜炎の症例は二重盲検期の治験開始 371 日目に発熱 (38.4 度) 及び意識状態の変化があり、髄液及び血液から肺炎球菌が検出された。状態は改善せず同日に死亡した。治験担当医師は PP1M との因果関係を「関連なし」と判断した。

- PSY-3012 試験について、移行期における PP1M 投与時に 1 例死亡 (巨大結腸) が認められた。治験開始 111 日目に巨大結腸を発現し、敗血症及び多臓器不全を引き起こし、112 日目に死亡した。治験担当医師は PP1M との因果関係を「関連なし」と判断した。

次に申請者は、本剤及び PP1M 投与時における死亡リスクについて、PP1M の製造販売後安全性情報等を踏まえ、以下のように説明した。

- PP1M の市販直後調査 (2013 年 11 月 19 日～2014 年 5 月 18 日) の期間に突然死を含む複数の死亡例が集積した。そのため、2014 年 2 月 10 日から「適正使用のお願い」の配布、2014 年 3 月 7 日から「市販直後調査中間報告」による各死亡例の概要の情報提供、2014 年 3 月 14 日に添付文書の改訂 (「その他の注意」の項に PP1M による治療中に原因不明の突然死が報告されていることを明記)、2014 年 4 月 4 日から「適正使用についてのお願い」の配布を行い、注意喚起を行った。その後、2014 年 4 月 17 日に安全性速報 (ブルーレター) の発出及び添付文書の改訂が指示された。
- 国内の PP1M の製造販売後から 2019 年 12 月 31 日までに報告された死亡例 232 例における報告時期は表 26 のとおりであり、製造販売直後及びブルーレターが発出された 2014 年第 2 四半期では死亡の報告例数及び推定死亡報告率が多かったものの、2014 年第 2 四半期のピーク以降は減少した。

表 26 国内の PP1M 製造販売後安全性情報における死亡例の報告時期

期間		死亡の報告例数	推定死亡報告率 ^{a)}	期間		死亡の報告例数	推定死亡報告率 ^{a)}
2013 年	第 4 四半期	2	1.7	2017 年	第 1 四半期	6	1.6
	第 1 四半期	21	6.8		第 2 四半期	6	1.4
2014 年	第 2 四半期	18	11.8		第 3 四半期	11	2.5
	第 3 四半期	7	4.4		第 4 四半期	6	1.3
	第 4 四半期	5	2.7	2018 年	第 1 四半期	29	6.6 ^{b)}
2015 年	第 1 四半期	8	4.3		第 2 四半期	8	1.5
	第 2 四半期	14	5.9		第 3 四半期	6	1.1
	第 3 四半期	7	2.7		第 4 四半期	2	0.4
	第 4 四半期	10	3.4	2019 年	第 1 四半期	8	1.4
2016 年	第 1 四半期	8	2.7		第 2 四半期	4	0.6
	第 2 四半期	6	1.7		第 3 四半期	15	2.3
	第 3 四半期	17	4.8		第 4 四半期	3	0.4
	第 4 四半期	5	1.3				

a) 1 人あたりの平均使用量を 87.5 mg/月とした場合に出荷量から換算される推定患者数を用いて算出した、1000 人年あたりの推定死亡報告率

b) 海外からの「日本で、ゼプリオンで 23 例が死亡したという情報を Web で見た」との報告を新規死亡例として集計しているが、23 例の詳細な情報は得られておらず、過去に報告された症例と重複している可能性がある。

- 死亡例 232 例を詳細に検討した結果、PP1M の安全性速報 (ブルーレター) において不適正使用が疑われる場合として注意喚起されている以下の①～③の場合のいずれかに該当すると判定された症例が 127 例認められた (①PP1M 投与開始時に精神症状が不安定と判定された症例が 40 例、②PP1M

投与開始時にパリペリドン又はリスペリドン製剤が併用されていた症例が 34 例、③PP1M 投与開始時に他の抗精神病薬が併用されていることが確認された症例が 98 例)。一方、PP1M 製造販売後 6 カ月間の市販直後調査期間に報告された死亡例 32 例のうち①～③のいずれかに該当すると判定された症例は 29 例 (①に該当 8 例、②に該当 14 例、③に該当 20 例) であった。不適正使用と死亡との因果関係は明らかではなく、PP1M 投与開始時の情報が不明な症例もあるものの、死亡例における不適切な投与があったと考えられる症例の割合は、市販直後調査期間以降減少していると考えられる。

- 死亡例 232 例と、PP1M の特定使用成績調査³¹⁾における患者集団の患者背景の比較を行った結果、表 27 のとおり死亡例では特定使用成績調査の集団と比較して男性が多く、年齢が高く、リスク因子 (糖尿病、高血圧、心疾患又は脳梗塞の既往、肥満) を有する患者や抗精神病薬の併用が多い傾向が認められた。一方、QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用割合は死亡例と特定使用成績調査の集団で大きな差異は認められなかった。

表 27 PP1M 特定使用成績調査の患者集団と PP1M 国内製造販売後安全性情報における死亡例の患者背景の比較

評価例数		PP1M 特定使用成績調査	製造販売後安全性情報における死亡例 (詳細不明含む)
性別	男性	669 (51.2)	128 (55.2)
	女性	637(48.8)	64 (27.6)
	不明	0	40 (17.2)
年齢	10 歳以上 20 歳未満	18 (1.4)	1 (0.4)
	20 歳以上 30 歳未満	121 (9.3)	10 (4.3)
	30 歳以上 40 歳未満	265 (20.3)	21 (9.1)
	40 歳以上 50 歳未満	358 (27.4)	31 (15.1)
	50 歳以上 60 歳未満	282 (21.6)	44 (19.0)
	60 歳以上 70 歳未満	209 (16.0)	52 (22.4)
	70 歳以上 80 歳未満	46 (3.5)	24 (10.3)
	80 歳以上	7 (0.5)	3 (1.3)
	不明	0	42 (18.1)
リスク因子 (糖尿病、高血圧、心疾患又は脳梗塞の既往、肥満) を有する症例		208 (15.9)	71 (30.6)
初回投与時に抗精神病薬が併用された症例		607 (46.5)	123 (53.0)
QT 延長を起こす薬剤が併用された症例		729 (56.3) ^{a)}	126 (54.3)

該当例数 (割合 (%))

a) 評価例数 1296 例 (死亡例 10 例を除く)

- 2014 年 1 月からの 1 年間の PP1M の特定使用成績調査のデータから 1000 人年あたりの死亡数及び標準化死亡比³²⁾をパリペリドン経口剤及びリスペリドンの持効性注射剤の製造販売後調査の 1 年データと比較したところ表 28 のとおりであり、PP1M とパリペリドン経口剤及びリスペリドン持効性注射剤で大きな差異は認められなかった。以上の検討結果から、2019 年 3 月に日本精神神経学会から会員向けに PP1M の安全性に関する見解³³⁾が公表され、適正使用の下では PP1M 投与が死亡リスクの増大につながる危険性は低いとされている。

31) 調査実施期間：2014 年 1 月～2017 年 12 月、安全性解析対象症例数：1306 例、死亡例 10 例

32) 簡易生命表から算出

33) パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射剤 (ゼプリオン®) の安全性に関する続報

表 28 PP1M、パリペリドン経口剤及びリスペリドンの持効性注射剤の製造販売後調査における死亡数及び標準化死亡比

	評価例数	平均投与日数	全死亡		薬剤との因果関係が否定できない死亡		標準化死亡比		
			該当例数	1000人年あたりの死亡数(95%CI)	該当例数	1000人年あたりの死亡数(95%CI)	男性	女性	合計
PP1M	1309	257.3	9	9.75 (4.46-18.51)	5	5.42 (1.76-12.64)	1.98	2.62	2.22
パリペリドン経口剤	1405	252.8	12	12.33 (6.37-21.54)	6	6.17 (2.26-13.42)	2.39	1.48	2.07
リスペリドン持効性注射剤	1119	261.4	12	14.97 (7.74-26.15)	4	4.99 (1.36-12.78)	4.00	2.04	3.22

- 海外製造販売後安全性情報³⁴⁾において、本剤及び PP1M の重篤な有害事象は 6958 件認められており、主な事象は入院 416 件、統合失調症 382 件、薬効欠如 232 件、精神病性障害 205 件、状態悪化 146 件、死亡 145 件、自殺念慮 132 件、精神病症状 116 件であった。海外製造販売後安全性情報からは安全性プロファイルについて新たな懸念は認められなかった。
- スウェーデンの統合失調症患者を対象としたコホート研究(Schizophrenia Research 2018; 197: 274-80)では、定型又は非定型抗精神病薬の経口剤又は持効性注射剤で治療した患者と未治療の患者を比較したところ、死亡リスクは未治療患者で最も高く、累積死亡率は非定型抗精神病薬の持効性注射剤で最も低かった。未治療患者と比較した PP1M の死亡率のハザード比は 0.11 (95%CI: 0.03-0.43) であり、非定型抗精神病薬の持効性注射剤の中でも最も低かった。
- 以上より、PP1M の製造販売後に認められた死亡例について、不適切な投与があったと考えられる症例の割合が製造販売後早期に高かったと考えられ、適正使用の下では PP1M 投与が死亡リスクの増大につながる危険性は低いと考えること、PP1M について新たな安全性上の懸念及び死亡につながる特定のリスク因子は認められていないことから、引き続き安全性情報の収集に努め、適正使用の徹底を図る必要があると考える。
- また、PP1M と同一の成分を有する本剤においても、臨床試験及び海外製造販売後安全性情報から安全性プロファイルについて新たな懸念は認められていないことから、PP1M と同様に適正使用の徹底を図る必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

- 本剤及び PP1M の臨床試験における有害事象の発現状況の比較から、本剤と PP1M の安全性プロファイルは大きく異ならないとする申請者の説明について、特に問題はない。
- PP1M の製造販売後に認められた死亡例について、製造販売後早期に認められた不適切な投与があったと考えられる症例の割合が多く、適正使用の下では PP1M 投与が死亡リスクの増大につながる危険性は低いと申請者は説明しているものの、製造販売後早期に死亡例が集積した原因は明確になっていない。また、本剤は PP1M より血中濃度の持続期間が長く、副作用の出現時においても薬剤を排除する方法がなく長期間血中濃度が持続する。
- したがって、本剤においても、製造販売後における死亡例の発現状況について引き続き注視する必要がある。また、本剤は PP1M で症状が安定した患者において切り替えて使用されるよう、PP1M と同様に適切な投与対象への投与を周知徹底することが必要である。さらに、本剤は副作用の出現時においても薬剤を排除する方法がなく長期間血中濃度が持続するため、本剤を投与する場合は予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投与等について十分留意する旨について、注意喚起する必要がある。

34) 集積期間：2015年5月18日～2018年6月30日、本剤と PP1M を合わせて報告
(2017年7月1日～2018年6月30日における本剤推定曝露量：■■■■ 人年、PP1M 推定曝露量：■■■■ 人年)

- なお、適切な投与対象については 7.R.5 及び 7.R.6 の項で、適正使用のための方策については 7.R.7 の項で引き続き議論したい。

7.R.4.2 安全性の国内外差について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）での有害事象の発現状況は表 29 のとおりであり、日本人集団では外国人集団と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、有害事象プロファイルについて国内外で大きな差異は認められなかったことを説明した。

表 29 PSY-3011 試験における日本人集団及び外国人集団の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	非盲検期		二重盲検期			
	PP1M 投与		本剤群		PP1M 群	
	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団	日本人集団	外国人集団
評価例数	175	1254	52	452	56	456
すべての事象	132 (75.4)	714 (56.9)	48 (92.3)	294 (65.0)	51 (91.1)	289 (63.4)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	64 (36.6)	498 (39.7)	22 (42.3)	188 (41.6)	20 (35.7)	190 (41.7)
死亡	0	2 (0.2)	0	1 (0.2)	0	3 (0.7)
重篤な有害事象	18 (10.3)	83 (6.6)	5 (9.6)	21 (4.6)	10 (17.9)	27 (5.9)
投与中止に至った有害事象	19 (10.9)	41 (3.3)	3 (5.8)	12 (2.7)	1 (1.8)	12 (2.6)
主な有害事象						
鼻咽頭炎	31 (17.7)	35 (2.8)	10 (19.2)	26 (5.8)	17 (30.4)	16 (3.5)
注射部位疼痛	22 (12.6)	105 (8.4)	2 (3.8)	10 (2.2)	0	14 (3.1)
不眠症	19 (10.9)	77 (6.1)	3 (5.8)	13 (2.9)	5 (8.9)	19 (4.2)
注射部位硬結	18 (10.3)	22 (1.8)	5 (9.6)	9 (2.0)	3 (5.4)	3 (0.7)
不安	16 (9.1)	67 (5.3)	5 (9.6)	22 (4.9)	4 (7.1)	20 (4.4)
アカシジア	11 (6.3)	71 (5.7)	2 (3.8)	18 (4.0)	3 (5.4)	11 (2.4)
精神症状	10 (5.7)	0	4 (7.7)	0	2 (3.6)	0
幻聴	7 (4.0)	7 (0.6)	1 (1.9)	1 (0.2)	0	2 (0.4)
頭痛	7 (4.0)	39 (3.1)	3 (5.8)	15 (3.3)	3 (5.4)	23 (5.0)
体重増加	3 (1.7)	61 (4.9)	13 (25.0)	92 (20.4)	11 (19.6)	98 (21.5)
齲歯	5 (2.9)	3 (0.2)	6 (11.5)	1 (0.2)	4 (7.1)	0
下痢	5 (2.9)	8 (0.6)	4 (7.7)	6 (1.3)	0	6 (1.3)
妄想	6 (3.4)	4 (0.3)	1 (1.9)	1 (0.2)	3 (5.4)	0
糖尿病	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (1.9)	1 (0.2)	3 (5.4)	1 (0.2)
筋骨格硬直	1 (0.6)	9 (0.7)	1 (1.9)	2 (0.4)	3 (5.4)	6 (1.3)
起立性低血圧	0	2 (0.2)	0	0	3 (5.4)	2 (0.4)
湿疹	5 (2.9)	0	4 (7.7)	0	0	0
体重減少	2 (1.1)	8 (0.6)	4 (7.7)	10 (2.2)	0	14 (3.1)
治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象						
注射部位疼痛	22 (12.6)	102 (8.1)	2 (3.8)	9 (2.0)	0	14 (3.1)
注射部位硬結	18 (10.3)	22 (1.8)	5 (9.6)	9 (2.0)	3 (5.4)	3 (0.7)
アカシジア	9 (5.1)	65 (5.2)	2 (3.8)	18 (4.0)	3 (5.4)	10 (2.2)
体重増加	3 (1.7)	53 (4.2)	7 (13.5)	83 (18.4)	6 (10.7)	85 (18.6)

発現例数（発現割合（%））

機構は、以上の申請者の説明について了承し、その上で本剤の安全性プロファイルを踏まえ、個別の有害事象として、錐体外路症状関連の有害事象、精神障害関連の有害事象、鎮静関連の有害事象、注射部位反応関連の有害事象、耐糖能異常、体重への影響、脂質代謝異常、血中プロラクチン増加関連の有害事象、自殺関連の有害事象、敵意・攻撃性関連の有害事象、QT 延長関連の有害事象について、以下のように検討した。

7.R.4.3 錐体外路症状関連の有害事象について

機構は、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、以下のように説明した。

錐体外路症状関連の有害事象³⁵⁾について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）における有害事象の発現状況は表 30 のとおりであった。二重盲検期において、PP1M 群と比較して本剤群でアカシジアの発現がやや多かったものの、事象の多くは軽度であり高度の事象は認められず、重篤な事象の発現も認められなかった。長期間症状が持続（85 日以上）した事象として、アカシジアが本剤群で 1.2%（6/504 例）、PP1M 群で 0.4%（2/512 例）と、PP1M 群と比較して本剤群で多かった。

表 30 錐体外路症状関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	187 (13.1)	42 (8.3)	38 (7.4)	44 (8.7)	12 (3.2)	5 (3.4)	13 (8.1)
重篤な有害事象	5 (0.3)	0	1 (0.2)	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	11 (0.8)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
主な有害事象							
アカシジア	82 (5.7)	20 (4.0)	14 (2.7)	15 (3.0)	2 (0.5)	1 (0.7)	7 (4.4)
振戦	22 (1.5)	9 (1.8)	3 (0.6)	11 (2.2)	1 (0.3)	0	2 (1.3)
筋固縮	15 (1.0)	5 (1.0)	0	1 (0.2)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
筋緊張	2 (0.1)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	2 (1.3)
筋骨格硬直	10 (0.7)	3 (0.6)	9 (1.8)	5 (1.0)	2 (0.5)	0	1 (0.6)
筋緊張亢進	15 (1.0)	2 (0.4)	0	0	0	0	0
ジストニア	4 (0.3)	0	1 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
パーキンソニズム	17 (1.2)	1 (0.2)	5 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.3)	0	1 (0.6)
ジスキネジア	11 (0.8)	3 (0.6)	3 (0.6)	0	1 (0.3)	2 (1.4)	1 (0.6)
落ち着きのなさ	8 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.6)

発現例数（発現割合（%））

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、錐体外路症状関連の有害事象は 556 件（10 万人年あたり 203.9 件、うち重篤 109 件）認められ、主な事象は錐体外路障害 87 件（うち重篤 19 件）、アカシジア 75 件（うち重篤 6 件）、振戦 73 件（うち重篤 9 件）であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤による錐体外路症状関連の有害事象のリスクは PP1M と大きく異ならないと考えることから、添付文書において PP1M と同様、重大な副作用の項で遅発性ジスキネジア等について注意喚起を行う予定であること、アカシジアについて本剤群で PP1M 群よりも多く発現が認められていることから、引き続き本剤の製造販売後において情報収集する予定であることを説明した。

機構は、本剤では PP1M と比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、添付文書において PP1M と同様の注意喚起を行うこと、アカシジアについて本剤の製造販売後において情報収集することについて特に問題はないと考える。

35) MedDRA PT で以下に該当する事象

歩行不能、アカシジア、無動、アテトーゼ、バリズム、眼瞼痙攣、運動緩慢、精神緩慢、頬舌症候群、舞踏病、舞踏病アテトーゼ、歯車様固縮、ドーパミン調節障害症候群、よだれ、構語障害、ジスキネジア、新生児ジスキネジア、食道ジスキネジア、構音障害、発声障害、ジストニア、前弯痙攣、本態性振戦、錐体外路障害、顔面痙攣、すくみ現象、歩行障害、注視麻痺、眉間反射異常、しかめ面、頭部動揺、運動過多、新生児運動過多、筋緊張亢進、新生児筋緊張亢進、運動低下、新生児運動減退、企図振戦、喉頭痙攣、仮面状顔貌、メージ症候群、小字症、運動性低下、運動機能障害、運動障害、不随意性筋収縮、筋拘縮、筋固縮、筋痙攣、筋痙直、筋緊張、筋攣縮、筋骨格硬直、ミオクロヌス、ミオトニー、項部硬直、眼球回転発作、食道痙攣、オンオフ現象、弓なり緊張、口下顎ジストニア、口腔咽頭痙攣、パーキンソン発症、パーキンソン歩行、パーキンソン病安静時振戦、パーキンソニズム、パーキンソニズム・異常高熱症候群、パーキンソン病、周期性四肢運動障害、咽頭ジスキネジア、側反弓、姿勢反射障害、姿勢異常、不自然な姿勢、舌突出、精神運動亢進、兔の口症候群、呼吸器ジスキネジア、安静時振戦、下肢静止不能症候群、落ち着きのなさ、瘻笑、痙攣性発声障害、遅発性ジスキネジア、チック、舌の麻痺、舌痙攣、斜頸、心因性斜頸、振戦、新生児振戦、開口障害、口蓋垂痙攣、歩行障害者、動作時振戦、ジストニア振戦、筋緊張性障害、パーキンソン病精神病、姿勢時振戦、書痙、異常不随意運動評価尺度

36) 集計期間：2015 年 5 月 18 日～2019 年 12 月 31 日、推定曝露患者数 [] 人年

7.R.4.4 精神障害関連の有害事象について

機構は、精神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、以下のように説明した。

精神障害関連の有害事象³⁷⁾について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）における有害事象の発現状況は表 31 のとおりであり、PSY-3011 試験で本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められず、PSY-3012 試験でもアカシジアを除きプラセボ群より本剤群で有害事象が増加する傾向は認められなかった。なお、PSY-3012 試験では本剤群よりプラセボ群で重篤な有害事象の発現割合が高いことから、精神障害関連の重篤な有害事象の多くは基礎疾患に起因すると考えられた。

表 31 精神障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	402 (28.1)	107 (21.2)	99 (19.3)	124 (24.5)	72 (19.0)	47 (32.4)	36 (22.5)
重篤な有害事象	83 (5.8)	19 (3.8)	29 (5.7)	19 (3.8)	9 (2.4)	13 (9.0)	4 (2.5)
投与中止に至った有害事象	39 (2.7)	9 (1.8)	5 (1.0)	9 (1.8)	8 (2.1)	0	0
主な有害事象							
不安	83 (5.8)	27 (5.4)	24 (4.7)	27 (5.3)	22 (5.8)	16 (11.0)	13 (8.1)
アカシジア	82 (5.7)	20 (4.0)	14 (2.7)	15 (3.0)	2 (0.5)	1 (0.7)	7 (4.4)
傾眠	29 (2.0)	5 (1.0)	5 (1.0)	10 (2.0)	5 (1.3)	0	1 (0.6)
統合失調症	41 (2.9)	18 (3.6)	14 (2.7)	10 (2.0)	6 (1.6)	15 (10.3)	2 (1.3)
不眠症	96 (6.7)	16 (3.2)	24 (4.7)	36 (7.1)	18 (4.7)	17 (11.7)	11 (6.9)
うつ病	11 (0.8)	11 (2.2)	6 (1.2)	3 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.7)	0
自殺念慮	27 (1.9)	6 (1.2)	5 (1.0)	12 (2.4)	4 (1.1)	3 (2.1)	0
幻聴	14 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.7)	0
精神病性障害	14 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	9 (1.8)	6 (1.6)	0	1 (0.6)
睡眠障害	14 (1.0)	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
勃起不全	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.2)	2 (0.5)	0	0
落ち着きのなさ	8 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (1.1)	2 (1.4)	1 (0.6)
自殺企図	3 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	0	0	0	2 (1.3)
激越	24 (1.7)	0	2 (0.4)	7 (1.4)	1 (0.3)	3 (2.1)	2 (1.3)
易刺激性	13 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.0)	2 (0.5)	3 (2.1)	1 (0.6)

発現例数（発現割合（%））

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、精神障害関連の有害事象は 3185 件（10 万人年あたり 1168.2 件、うち重篤 1302 件）認められ、主な事象は統合失調症 422 件（うち重篤 419 件）、精神病性障害 268 件（うち重篤 125 件）、精神病症状 146 件（うち重篤 123 件）、幻聴 137 件（うち重篤 28 件）、不安 133 件（うち重篤 20 件）、妄想 119 件（うち重篤 30 件）、妄想症 103 件（うち重篤 22 件）であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤による精神障害関連の有害事象のリスクは PP1M と大きく異ならないと考えることから、添付文書において PP1M と同様、重要な基本的注意の項で陽性症状を悪化させる可能性がある旨等について注意喚起を行う予定であることを説明した。

機構は、本剤では PP1M と比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、添付文書において PP1M と同様の注意喚起を行うことについて特に問題はないと考える。

37) MedDRA SOC「精神障害」に含まれる事象

7.R.4.5 鎮静関連の有害事象について

機構は、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。

鎮静関連の有害事象³⁸⁾について、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) における有害事象の発現状況は表 32 のとおりであり、本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められず、本剤群のすべての事象は軽度及び中等度であった。

表 32 鎮静関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	68 (4.8)	16 (3.2)	18 (3.5)	27 (5.3)	14 (3.7)	1 (0.7)	6 (3.8)
重篤な有害事象	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	4 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
主な有害事象							
疲労	17 (1.2)	10 (2.0)	5 (1.0)	10 (2.0)	5 (1.3)	0	2 (1.3)
傾眠	29 (2.0)	5 (1.0)	5 (1.0)	10 (2.0)	5 (1.3)	0	1 (0.6)
無力症	5 (0.3)	1 (0.2)	4 (0.8)	2 (0.4)	3 (0.8)	1 (0.7)	2 (1.3)
鎮静	10 (0.7)	0	1 (0.2)	5 (1.0)	1 (0.3)	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁹⁾において、鎮静関連の有害事象は 413 件 (10 万人年あたり 151.5 件、うち重篤 29 件) 認められ、主な事象は倦怠感 119 件 (うち重篤 13 件)、疲労 103 件 (うち重篤 1 件)、鎮静 61 件 (うち重篤 3 件) であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤による鎮静関連の有害事象のリスクが臨床上の問題に繋がる可能性は低いと考えることから、PP1M と同様に添付文書における特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、本剤では PP1M と比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、PP1M と同様に特段の注意喚起は不要とすることについて特に問題はないと考える。

7.R.4.6 注射部位反応関連の有害事象について

機構は、注射部位反応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。

注射部位反応関連の有害事象³⁹⁾について、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) における有害事象の発現状況は表 33 のとおりであり、本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められず、いずれの試験においても本剤群で重篤及び高度の事象は認められなかった。

38) MedDRA PT で以下に該当する事象

無感情、無力症、昏睡、活動性低下、意識レベルの低下、疲労、過眠症、嗜眠、気力低下、倦怠感、鎮静、不活発、傾眠、昏迷、昏眠

39) MedDRA PT で以下に該当する事象

注射に伴う反応、注射部位膿瘍、注射部位無菌性膿瘍、注射部位知覚消失、注射部位萎縮、注射部位内出血、注射部位石灰化、注射部位蜂巣炎、注射部位冷感、注射部位嚢胞、注射部位皮膚炎、注射部位皮膚剥脱、注射部位分泌物、注射部位変色、注射部位不快感、注射部位湿疹、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位漏出、注射部位線維症、注射部位血腫、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位肥厚、注射部位硬結、注射部位感染、注射部位炎症、注射部位損傷、注射部位刺激感、注射部位虚血、注射部位リンパ節腫脹、注射部位腫瘤、注射部位運動障害、注射部位壊死、注射部位神経損傷、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位蒼白、注射部位丘疹、注射部位知覚異常、注射部位静脈炎、注射部位光線過敏反応、注射部位そう痒感、注射部位膿疱、注射部位発疹、注射部位反応、注射部位痂皮、注射部位癬痕、注射部位腫脹、注射部位血栓、注射部位潰瘍、注射部位蕁麻疹、注射部位小水疱、注射部位熱感、筋骨疼痛、四肢痛、穿刺部位疼痛、投与部位疼痛、適用部位疼痛、注射部位乾燥、注射部位知覚不全、注射部位皮膚剥脱、注射部位肉芽腫、注射部位知覚過敏、注射部位裂傷、注射部位斑、注射部位局面、注射部位線条、注射部位血管炎

表 33 注射部位反応関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	197 (13.8)	40 (7.9)	32 (6.3)	63 (12.5)	9 (2.4)	0	8 (5.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
主な有害事象							
注射部位硬結	40 (2.8)	14 (2.8)	6 (1.2)	6 (1.2)	2 (0.5)	0	1 (0.6)
注射部位疼痛	127 (8.9)	12 (2.4)	14 (2.7)	41 (8.1)	4 (1.1)	0	2 (1.3)
注射部位腫脹	14 (1.0)	7 (1.4)	2 (0.4)	11 (2.2)	0	0	1 (0.6)
注射部位紅斑	14 (1.0)	4 (0.8)	3 (0.6)	7 (1.4)	1 (0.3)	0	0
四肢痛	11 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (0.5)	0	1 (0.6)
筋骨格痛	13 (0.9)	0	2 (0.4)	3 (0.6)	0	0	2 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾における注射部位反応関連の有害事象は461件（10万人年あたり169.1件、うち重篤14件）認められ、主な事象は注射部位疼痛119件（うち重篤1件）、注射部位腫脹73件（うち重篤0件）、注射部位結節53件（うち重篤0件）、注射部位硬結38件（うち重篤2件）であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤による注射部位反応関連の有害事象のリスクはPP1Mと大きく異ならないと考えることから、添付文書においてPP1Mと同様、適用上の注意の項で注射部位反応について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、本剤ではPP1Mと比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、添付文書においてPP1Mと同様の注意喚起を行うことについて特に問題はないと考える。

7.R.4.7 耐糖能異常、体重への影響及び脂質代謝異常について

7.R.4.7.1 耐糖能異常について

機構は、本剤の耐糖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、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）における血糖値の変化量について、ベースラインの値による違いは表 34 のとおりであり、各群で大きな差異は認められなかった。また、HbA1c についても同様の傾向が認められた（表 35）。

表 34 ベースラインの値別の空腹時血糖値の変化量 (安全性解析対象集団)

PSY-3011試験	非盲検期			二重盲検期					
	PP1M投与			本剤群			PP1M群		
ベースラインの 空腹時血糖値	N	I	H	N	I	H	N	I	H
評価例数	889	336	61	307	138	28	300	149	27
空腹時血糖値 の変化量	4.9 ± 12.07 (-27, 97)	-2.3 ± 15.99 (-59, 142)	-6.5 ± 60.03 (-130, 229)	3.5 ± 10.00 (-32, 65)	-2.2 ± 12.80 (-31, 56)	-28.4 ± 54.19 (-204, 85)	5.1 ± 11.19 (-27, 58)	-1.1 ± 16.84 (-35, 115)	-22.9 ± 38.27 (-81, 116)

PSY-3012試験	非盲検期			二重盲検期					
	PP1M/本剤投与			プラセボ群			本剤群		
ベースラインの 空腹時血糖値	N	I	H	N	I	H	N	I	H
評価例数	279	107	11	86	37	5	96	40	12
空腹時血糖値 の変化量	4.2 ± 12.78 (-52, 63)	-1.7 ± 18.38 (-36, 83)	-46.3 ± 38.21 (-113, 31)	3.2 ± 11.32 (-18, 56)	-10.8 ± 13.04 (-40, 16)	-2.7 ± 51.34 (-47, 84)	3.3 ± 11.81 (-31, 47)	-7.6 ± 13.15 (-37, 41)	-11.9 ± 39.84 (-57, 83)

平均値±標準偏差 (最小値, 最大値)

N : Normal (100 mg/dL未満)、I : Impaired (100 mg/dL以上126 mg/dL未満)、H : High (126 mg/dL以上)

表 35 ベースラインの値別のHbA1cの変化量 (安全性解析対象集団)

PSY-3011試験	非盲検期		二重盲検期			
	PP1M投与		本剤群		PP1M群	
ベースラインのHbA1c	<6.5	≥6.5	<6.5	≥6.5	<6.5	≥6.5
評価例数	1245	49	433	18	418	21
ベースラインからの HbA1c変化量	0.03 ± 0.316 (-1.0, 5.5)	0.00 ± 1.102 (-3.9, 4.2)	0.01 ± 0.307 (-1.0, 1.5)	-0.17 ± 0.839 (-1.7, 1.9)	0.02 ± 0.288 (-0.8, 1.4)	0.13 ± 1.257 (-2.1, 3.4)

PSY-3012試験	非盲検期		二重盲検期			
	PP1M/本剤投与		プラセボ群		本剤群	
ベースラインのHbA1c	<6.5	≥6.5	<6.5	≥6.5	<6.5	≥6.5
評価例数	419	9	137	2	149	6
ベースラインからの HbA1c変化量	0.09 ± 0.456 (-0.8, 6.8)	-0.50 ± 0.527 (-1.4, 0.2)	-0.08 ± 0.278 (-0.7, 0.4)	0.70 ± 1.414 (-0.3, 1.7)	-0.02 ± 0.292 (-0.7, 1.0)	0.40 ± 0.863 (-0.6, 1.8)

平均値±標準偏差 (最小値, 最大値)

耐糖能異常関連の有害事象⁴⁰⁾について、PSY-3011試験及びPSY-3012試験における有害事象の発現割合は表36のとおりであり、本剤群とPP1M群で異なる傾向は認められなかった。重篤な糖尿病性ケトアシドーシスがPSY-3011試験の非盲検期のPP1M投与時に1例、PSY-3012試験の移行期のPP1M投与時に1例認められた。PSY-3011試験の1例ではベースラインのHbA1cは5.4%と正常であったが、治験開始20日目に急性膵炎、糖尿病及び糖尿病性ケトアシドーシスを発症し入院した。34日目に症状改善し退院し、38日目にPP1Mの投与及び治験参加が中止され、中止日のHbA1cは10.9%であった。糖尿病性ケトアシドーシスについて、PP1Mとの因果関係は否定された(急性膵炎と糖尿病性ケトアシドーシスとの因果関係は否定されなかった)。PSY-3012試験の1例では既往歴に糖尿病はなく、ベースラインの空腹時血糖値は107mg/dL(正常範囲70~100mg/dL)であった。治験開始121日目に、糖尿病(非重篤)及び糖尿病性ケトアシドーシスを発症し入院し、136日目にPP1Mの投与及び治験参加が中止された。PP1Mとの因果関係は否定されなかった。

40) MedDRA HLGT「糖尿病合併症」に含まれる事象のうち HLT「糖尿病性神経系合併症」に含まれる事象を除いた事象、MedDRA HLGT「糖代謝障害(糖尿病を含む)」、HLT「炭水化物耐性検査(糖尿病を含む)」に含まれる事象及びMedDRA PTで以下に該当する事象

尿中ケトン体、尿中ケトン体陽性、ケトン尿、代謝性アシドーシス、アシドーシス、ケトアシドーシス

表 36 耐糖能異常関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	15 (1.0)	12 (2.4)	27 (5.3)	2 (0.4)	1 (0.3)	8 (5.5)	4 (2.5)
重篤な有害事象	1 (0.1)	1 (0.2)	0	2 (0.4)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
主な有害事象							
高血糖	3 (0.2)	4 (0.8)	10 (2.0)	0	0	4 (2.8)	0
血中ブドウ糖増加	6 (0.4)	5 (1.0)	9 (1.8)	0	0	3 (2.1)	3 (1.9)

発現例数 (発現割合 (%))

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、耐糖能異常関連の有害事象は 39 件 (10 万人年あたり 14.3 件、うち重篤 17 件) 認められ、主な事象は糖尿病 6 件 (うち重篤 6 件)、低血糖 5 件 (うち重篤 1 件)、血中ブドウ糖増加 5 件 (うち重篤 0 件) であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤による耐糖能異常関連の有害事象のリスクは PP1M と大きく異ならないと考えることから、添付文書において PP1M と同様、重要な基本的注意の項で高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、投与中は症状の発現に注意する旨等について注意喚起を行うことを説明した。

7.R.4.7.2 体重への影響について

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、以下のように説明した。

国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) において臨床的に問題となる体重変化 (ベースラインから 7%以上の変化) を示した患者の割合は表 37 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤群では、体重異常増加の被験者割合は高く、体重異常減少の被験者割合は低い傾向が認められたが、本剤群と PP1M 群では異なる傾向は認められなかった。

表 37 臨床的に問題となる体重変化を示した患者の割合 (安全性解析対象集団)

PSY-3011試験	非盲検期	二重盲検期	
	PP1M投与	本剤群	PP1M群
評価例数	1335	495	495
ベースラインから7%以上の体重増加	179 (13.4)	75 (15.2)	81 (16.4)
ベースラインから7%以上の体重減少	55 (4.1)	37 (7.5)	21 (4.2)
PSY-3012試験	非盲検期	二重盲検期	
	PP1M/本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	466	142	157
ベースラインから7%以上の体重増加	71 (15.2)	1 (0.7)	15 (9.6)
ベースラインから7%以上の体重減少	22 (4.7)	12 (8.5)	2 (1.3)

該当例数 (割合 (%))

体重増加関連の有害事象⁴¹⁾について、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験における有害事象の発現割合は表 38 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くなる傾向が認められたが、本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められなかった。

41) MedDRA PT で以下に該当する事象

異常体重増加、ボディ・マス・インデックス増加、脂肪組織増加、過食、食欲亢進、肥満、過体重、体重増加、体重減少不良、体重管理、体脂肪異常、ウエスト周囲径増加、中心性肥満

表 38 体重増加関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	70 (4.9)	111 (22.0)	112 (21.9)	38 (7.5)	17 (4.5)	5 (3.4)	15 (9.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.1)	1 (0.2)	0	0	0	0	0
主な有害事象							
体重増加	64 (4.5)	105 (20.8)	109 (21.3)	35 (6.9)	17 (4.5)	5 (3.4)	14 (8.8)
ウェスト周囲径増加	2 (0.1)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	0	0	2 (1.3)

発現例数（発現割合（%））

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、体重増加関連の有害事象は 235 件（10 万人年あたり 86.2 件、うち重篤 12 件）認められ、主な事象は体重増加 197 件（うち重篤 10 件）、食欲亢進 13 件（うち重篤 0 件）、異常体重増加 12 件（うち重篤 1 件）であった。

以上を踏まえ申請者は、プラセボ群と比べて本剤群で体重が増加する傾向が認められているものの、PP1M 群と同様であり、本剤の体重関連の有害事象のリスクが臨床的に問題になる可能性は低いと考えることから、PP1M と同様に添付文書における特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

7.R.4.7.3 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、以下のように説明した。

脂質代謝異常関連の有害事象⁴²⁾について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）における有害事象の発現割合は表 39 のとおりであり、本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められず、いずれの試験においても本剤群で重篤及び高度の事象は認められなかった。

表 39 脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	11 (0.8)	7 (1.4)	13 (2.5)	2 (0.4)	0	0	3 (1.9)
重篤な有害事象	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
有害事象							
血中トリグリセリド増加	4 (0.3)	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	4 (0.8)	0	0	0	1 (0.6)
血中トリグリセリド異常	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.1)	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	1 (0.2)	0	0	1 (0.6)
低比重リポ蛋白増加	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0
高脂血症	3 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.8)	0	0	0	0
脂質異常症	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.6)
高比重リポ蛋白減少	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、脂質代謝異常関連の有害事象は 29 件（10 万人年あたり 10.6 件、うち重篤 2 件）認められ、主な事象は血中トリグリセリド増加 10 件（うち重篤 0 件）、血中コレステロール増加 8 件（うち重篤 0 件）であった。

42) MedDRA SMQ「脂質異常症（狭域）」に含まれる事象

以上を踏まえ申請者は、本剤による脂質異常関連の有害事象のリスクが臨床上問題となる可能性は低いと考えることから、PP1Mと同様に添付文書における特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、7.R.4.7.1~3について、本剤ではPP1Mと比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、PP1Mと同様に、添付文書において高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、投与中は症状の発現に注意する旨等について注意喚起を行うこと、体重への影響及び脂質異常関連については、PP1Mと同様に特段の注意喚起は不要とすることについて特に問題はないと考える。

7.R.4.8 血中プロラクチン増加関連事象について

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、以下のように説明した。

本剤投与により血中プロラクチン値が基準値の上限を上回った被験者の割合⁴³⁾は、海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験)では、プラセボ群の男性 25.0% (27/108 例)、女性 14.7% (5/34 例)、本剤群の男性 46.5% (53/114 例)、女性 31.7% (13/41 例)であり、プラセボ群と比較して本剤群で高かった。国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験)では、本剤群の男性 38.7% (99/256 例)、女性 31.8% (76/239 例)、PP1M 群の男性 44.6% (119/267 例)、女性 32.7% (74/226 例)であり、本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められなかった。

プロラクチン関連の有害事象⁴⁴⁾について、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験における有害事象の発現割合は表 40 のとおりであり、本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められず、いずれの試験においても重篤な事象は認められなかった。

表 40 プロラクチン関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	PSY-3011 試験				PSY-3012 試験			
	本剤群		PP1M 群		プラセボ群		本剤群	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
評価例数	258	246	281	231	110	35	118	42
すべての事象	6 (2.3)	16 (6.5)	1 (0.4)	13 (5.6)	0	0	0	1 (2.4)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (0.4)	0	4 (1.7)	0	0	0	0
主な有害事象								
無月経	0	8 (3.3)	0	4 (1.7)	0	0	0	1 (2.4)
不規則月経	0	5 (2.0)	0	3 (1.3)	0	0	0	0
乳汁漏出症	0	3 (1.2)	0	5 (2.2)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、プロラクチン増加関連の有害事象は 424 件 (10 万人年あたり 155.5 件、うち重篤 27 件) 認められ、主な事象は血中プロラクチン増加 103 件 (うち重篤 10 件)、乳汁漏出症 48 件 (うち重篤 0 件)、無月経 45 件 (うち重篤 2 件)、性機能不全 45 件 (うち重篤 0 件) であった。

43) 血中プロラクチン値が非盲検期ベースラインにおいて低値又は基準値内であった被験者を母集団とし、二重盲検期間中のいずれかの時点で基準値の上限を上回った被験者の割合として定義された。なお、基準値は、男性:2.64~13.13 ng/mL、女性:2.74~26.72 ng/mL。

44) MedDRA PT で以下に該当する事象

無月経、乳汁漏出無月経症候群、乳汁漏出症、女性化乳房、希発月経、血中プロラクチン増加、無オルガズム症、勃起不全、女性性機能不全、リビドー減退、リビドー障害、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、乳房圧痛、乳房腫大、不規則月経、血中プロラクチン異常、血中プロラクチン、高プロラクチン血症、プロラクチン産生性下垂体腫瘍、プロラクチン産生腫瘍、射精遅延、射精障害

以上を踏まえ申請者は、本剤投与により血中プロラクチン濃度は上昇するものの、プロラクチン関連の有害事象の報告は少なく、多くは無症候性であり、本剤投与による血中プロラクチン濃度への影響及びプロラクチン関連の有害事象のリスクはPP1Mと大きく異ならないと考えることから、PP1Mと同様に添付文書における特段の注意喚起は不要と考えることを説明した。

機構は、本剤ではPP1Mと比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、PP1Mと同様に特段の注意喚起は不要とすることについて特に問題はないと考える。

7.R.4.9 自殺関連及び他害行為関連の有害事象について

7.R.4.9.1 自殺関連の有害事象について

機構は、自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

自殺関連の有害事象⁴⁵⁾について、国際共同第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験)及び海外第Ⅲ相試験(CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験)における有害事象の発現状況は表 41 のとおりであり、PSY-3011 試験では二重盲検期のPP1M群で自殺企図による死亡が1例認められたが、治験薬との因果関係が否定されている。また、二重盲検期のPP1M群で各種物質毒性(農業用化学薬品の服用)による死亡が1例認められたが、自殺目的とは断定されず、因果関係の情報が治験担当医師から提供されなかった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象について、本剤群、PP1M群及びプラセボ群で発現割合が大きく異なることはなかった。

表 41 自殺関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	33 (2.3)	9 (1.8)	9 (1.8)	13 (2.6)	4 (1.1)	3 (2.1)	2 (1.3)
重篤な有害事象	10 (0.7)	0	4 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.7)	2 (1.3)
投与中止に至った有害事象	4 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0
有害事象							
自殺念慮	27 (1.9)	6 (1.2)	5 (1.0)	12 (2.4)	4 (1.1)	3 (2.1)	0
故意の自傷行為	0	2 (0.4)	0	0	0	0	0
自傷行動	3 (0.2)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
希死念慮を有するうつ病	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
自殺企図	3 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.8)	0	0	0	2 (1.3)

発現例数 (発現割合 (%))

C-SSRS を用いた評価結果は表 42 のとおりであり、本剤群及びPP1M群のいずれにおいても試験開始後の自殺念慮又は自殺行動の悪化を示す兆候は認められなかった。

45) MedDRA PT で以下に該当する事象

自殺既遂、希死念慮を有するうつ病、企図的過量投与、故意の自傷行為、故意の中毒、自傷行動、自傷念慮、自殺行為、自殺念慮、自殺企図

表 42 C-SSRS を用いた評価結果 (安全性解析対象集団)

PSY-3011試験		非盲検期			二重盲検期					
		PP1M投与			本剤群			PP1M群		
評価例数		1421			502			504		
スクリーニング時の評価 ^{a)}		なし	自殺念慮 ^{c)}	自殺行動 ^{d)}	なし	自殺念慮 ^{c)}	自殺行動 ^{d)}	なし	自殺念慮 ^{c)}	自殺行動 ^{d)}
				1186 (83.5)	102 (7.2)	133 (9.4)	442 (88.0)	24 (4.8)	36 (7.2)	422 (83.7)
以降の評価 ^{b)}	なし	1159 (81.6)	89 (6.3)	113 (8.0)	430 (85.7)	22 (4.4)	32 (6.4)	416 (82.5)	28 (5.6)	43 (8.5)
	自殺念慮 ^{c)}	24 (1.7)	13 (0.9)	17 (1.2)	10 (2.0)	2 (0.4)	4 (0.8)	5 (1.0)	7 (1.4)	4 (0.8)
	自殺行動 ^{d)}	3 (0.2)	0	3 (0.2)	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)	0	0
PSY-3012試験		非盲検期			二重盲検期					
		PP1M/本剤投与			プラセボ群			本剤群		
評価例数		503			142			159		
スクリーニング時の評価 ^{a)}		なし	自殺念慮 ^{c)}	自殺行動 ^{d)}	なし	自殺念慮 ^{c)}	自殺行動 ^{d)}	なし	自殺念慮 ^{c)}	自殺行動 ^{d)}
				385 (76.5)	44 (8.7)	74 (14.7)	121 (85.2)	6 (4.2)	15 (10.6)	132 (83.0)
以降の評価 ^{b)}	なし	374 (74.4)	35 (7.0)	67 (13.3)	117 (82.4)	6 (4.2)	14 (9.9)	129 (81.1)	9 (5.7)	17 (10.7)
	自殺念慮 ^{c)}	11 (2.2)	9 (1.8)	6 (1.2)	4 (2.8)	0	1 (0.7)	2 (1.3)	0	1 (0.6)
	自殺行動 ^{d)}	0	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.6)	0	0

該当例数 (割合 (%))

a) スクリーニング時以前に認められた最も強い自殺関連の回答

b) スクリーニング時以降に生じた最も強い自殺関連の回答

c) 1 (死んでしまいたいという願望)、2 (積極的な自殺念慮—具体性なし)、3 (積極的な自殺念慮—自殺方法の考えあり (計画はなし)、実行する意思なし)、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)、5 (積極的な自殺念慮—具体的な計画及び実行する意思あり) のいずれかに「はい」

d) 6 (予備行動)、7 (中断した自殺企図)、8 (中断された自殺企図)、9 (自殺行動)、10 (自殺既遂) のいずれかに「はい」

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、自殺関連の有害事象は 108 件 (10 万人年あたり 39.6 件、うち重篤 107 件) 認められ、主な事象は自殺念慮 55 件 (うち重篤 55 件)、自殺既遂 23 件 (うち重篤 23 件)、自殺企図 18 件 (うち重篤 18 件) であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤の自殺関連の有害事象のリスクは PP1M と大きく異ならないと考えることから、添付文書において PP1M と同様、特定の背景を有する患者に関する注意の項で自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者に対する注意喚起等を行うことを説明した。

7.R.4.9.2 敵意・攻撃性関連の有害事象について

機構は、敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

敵意・攻撃性関連の有害事象⁴⁶⁾について、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験) における有害事象の発現状況は表 43 のとおりであり、本剤群と PP1M 群で異なる傾向は認められず、重篤な有害事象の割合はいずれの群でも低く、本剤群で増加する傾向は認められなかった。

46) MedDRA SMQ 「敵意／攻撃性 (広域)」に含まれる事象

表 43 敵意・攻撃性関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	71 (5.0)	8 (1.6)	11 (2.1)	29 (5.7)	9 (2.4)	6 (4.1)	4 (2.5)
重篤な有害事象	21 (1.5)	1 (0.2)	6 (1.2)	8 (1.6)	3 (0.8)	0	1 (0.6)
投与中止に至った有害事象	10 (0.7)	0	0	3 (0.6)	4 (1.1)	0	0
有害事象							
易刺激性	13 (0.9)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.0)	2 (0.5)	3 (2.1)	1 (0.6)
攻撃性	7 (0.5)	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0	1 (0.6)
精神病性障害	14 (1.0)	1 (0.2)	2 (0.4)	9 (1.8)	6 (1.6)	0	1 (0.6)
統合失調症、妄想型	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0	1 (0.6)
激越	24 (1.7)	0	2 (0.4)	7 (1.4)	1 (0.3)	3 (2.1)	2 (1.3)
怒り	0	0	0	2 (0.4)	0	0	0
衝動行為	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
妄想症	4 (0.3)	0	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)	0	0
脱抑制	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
敵意	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
裂傷	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)	0	0	0
身体的暴行	0	0	0	1 (0.2)	0	0	0
精神運動亢進	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
軽躁	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
異常行動	4 (0.3)	0	0	0	0	0	0
物質誘発性精神病性障害	2 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0

発現例数（発現割合（%））

なお、本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、敵意・攻撃性関連の有害事象は784件（10万人年あたり287.6件、うち重篤252件）認められ、主な事象は精神病性障害268件（うち重篤125件）、妄想症103件（うち重篤22件）、攻撃性85件（うち重篤21件）、激越69件（うち重篤8件）であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤の敵意・攻撃性関連の有害事象のリスクはPP1Mと大きく異ならないと考えることから、添付文書においてPP1Mと同様、重要な基本的注意の項で敵意等の陽性症状を悪化させる可能性がある旨等について注意喚起を行うことを説明した。

機構は、7.R.4.9.1～2について、本剤ではPP1Mと比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、添付文書においてPP1Mと同様の注意喚起を行うことについて特に問題はないと考える。

7.R.4.10 QT延長関連の有害事象について

機構は、QT延長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。

QT延長関連の有害事象⁴⁷⁾について、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）における有害事象の発現状況は表44のとおりであり、本剤群とPP1M群で異なる傾向は認められず、いずれの試験でも二重盲検期に本剤群で重篤な有害事象は認められなかった。

47) MedDRA PT で以下に該当する事象

心電図QT延長、てんかん、QT延長症候群、突然死、失神、トルサード ドポアント、心室細動、心室粗動、心室性頻脈、心突然死、先天性QT延長症候群、心電図QT間隔異常

表 44 QT 延長関連の有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	PSY-3011 試験			PSY-3012 試験			
	非盲検期	二重盲検期		移行期	維持期	二重盲検期	
	PP1M 投与	本剤群	PP1M 群	PP1M 投与	本剤投与	プラセボ群	本剤群
評価例数	1429	504	512	506	379	145	160
すべての事象	5 (0.3)	2 (0.4)	4 (0.8)	2 (0.4)	2 (0.5)	0	0
重篤な有害事象	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0
有害事象							
心電図 QT 延長	2 (0.1)	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	0	0
心電図 QT 間隔異常	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
失神	2 (0.1)	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0
てんかん	0	0	1 (0.2)	0	0	0	0

発現例数 (発現割合 (%))

なお、PP1M の製造販売後から 2019 年 12 月 31 日までの国内製造販売後安全性情報において、QT 延長関連の副作用⁴⁸⁾は 13 件 (心電図 QT 延長 11 件、心室性期外収縮 2 件) 認められたものの、転帰死亡例は認められず、不整脈関連の副作用⁴⁹⁾は 15 件 (不整脈 4 件、心房細動、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性不整脈、心室性期外収縮各 2 件、期外収縮 1 件) が認められ、転帰死亡は不整脈 1 件であった。

本剤の海外製造販売後安全性情報³⁶⁾において、QT 延長関連の有害事象は 22 件 (10 万人年あたり 8.1 件、うち重篤 18 件) 認められ、失神 10 件 (うち重篤 6 件)、心電図 QT 延長 7 件 (うち重篤 7 件)、突然死 4 件 (うち重篤 4 件)、心突然死 1 件 (うち重篤 1 件) であった。

以上を踏まえ申請者は、本剤の QT 延長関連の有害事象のリスクは PP1M と大きく異ならないと考えることから、添付文書において PP1M と同様、特定の背景を有する患者に関する注意の項で不整脈の既往歴のある患者、先天性 QT 延長症候群の患者に対する注意喚起等を行うことを説明した。

機構は、本剤では PP1M と比較して明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかったことから、添付文書において PP1M と同様の注意喚起を行うことについて特に問題はないと考える。

7.R.5 効能・効果について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験) は、PP1M により症状が安定した統合失調症患者を対象に実施されていること、本剤は PP1M からの切替えのみで投与されることを踏まえ、本剤の効能・効果を「統合失調症」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、以下のように説明した。

- 本剤の投与対象となる患者は、PP1M が十分な期間投与され、かつ PP1M により精神症状が安定している患者と考えている。
- 米国では「PP1M を 4 カ月以上使用し、適切に治療された統合失調症患者」の効能・効果で承認され、欧州では「PP1M で臨床的に安定した統合失調症患者の維持療法」の効能・効果で承認されている。
- 本邦の申請効能・効果について、「症状が安定した」患者に投与することは重要と考えるものの、効能・効果に症状に関する文言を加えた場合に医師の判断にばらつきが生じることが懸念されることから、申請効能・効果を統合失調症とし、効能・効果に関連する注意の項において、「本剤は、

48) MedDRA SMQ 「トルサード ド ポアント/QT 延長 (狭域)」に含まれる事象及び PT 「心室性期外収縮」

49) MedDRA SMQ 「非特異的不整脈用語 (狭域)」、「上室性頻脈性不整脈 (狭域)」、「非特異的頻脈性不整脈用語 (狭域)」、「心室性頻脈性不整脈 (狭域)」に含まれる事象

パリペリドン 4 週間製剤が 16 週以上投与されており、症状が安定した患者に投与すること」と注意喚起することとした。

- しかしながら、本剤の適切な投与対象患者を効能・効果で明確にすることが適切であると考えるところから、効能・効果を「統合失調症（パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液 4 週間製剤により安全性・忍容性が確認された患者に限る）」とし、効能・効果に関連する注意の項において、「本剤は、パリペリドン 4 週間製剤が 4 カ月以上投与されており、パリペリドン 4 週間製剤により適切に治療された患者に投与すること」に変更することがより適切であると考えられる。

機構は、本剤は PP1M が十分な期間投与され、PP1M により適切に治療された患者に投与される必要があることから、本剤の効能・効果にその旨を記載する必要があると考えるが、効能・効果については、専門協議における検討を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の設定について

機構は、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）における用法・用量の設定根拠を説明した上で、本剤の用法・用量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、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験）では、PP1M 投与により症状が安定した患者を対象に試験を実施した。投与間隔を 12 週間に 1 回投与する製剤として開発するため、PP1M から本剤に切り替える際の用量比を海外第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.2.1: PSY-1005 試験）結果を用いたシミュレーションから予測した。その結果、PP1M に対する本剤の用量比を 3.5 : 1 とした場合、本剤投与時の血漿中パリペリドン濃度が PP1M 投与時の濃度と同程度になると予測された（6.R.1.1 参照）。
- 本剤の用量を PP1M の 3.5 倍量とし、12 週間の間隔で投与した第Ⅲ相試験（PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験）において、本剤の有効性が確認され、また安全性に大きな懸念は認められなかった（7.1 参照）。
- なお、申請用法として 3 カ月に 1 回投与としたが、用法・用量について再検討を行い、臨床試験（PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験）では、投与間隔を 12 週間と設定して実施し、12 週間隔以外の投与間隔での有効性及び安全性は検討されていないことから、用法・用量としては臨床試験で設定された 12 週間の投与間隔に変更する（6.R.1.2 参照）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の用量を PP1M の 3.5 倍量とし、12 週間の間隔で投与することに問題はないと考えるが、PP1M から本剤への切替え方法の適切性及び本剤投与中に再発や症状が悪化した場合の対応の適切性を含めた本剤の用法・用量の適切性については、7.R.6.2 及び 7.R.6.3 で引き続き議論する。

7.R.6.2 本剤への切替え前における PP1M の治療について

機構は、本剤は PP1M から切り替えて使用することを前提とすることを踏まえ、本剤投与開始前に適切な投与対象患者を判断する方法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。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）では、臨床的に症状が安定している被験者¹²⁾²⁵⁾が二重盲検期に移行する基準として設定された。本剤への切替え前の PP1M の投与については、初回投与時に 150 mg、2 回目に 100 mg、その後は 50、75、100 又は 150 mg を計 3 回（3～5 回目投与）投与することとされ、3 及び 4 回目の投与は用量の変更が可能とされたが、5 回目は 4 回目と同一用量を投与する設定とされており、少なくとも 2 回は同一用量で投与された。本剤への切替え前の PP1M の同一用量での投与回数別の 48 週間後の非再発割合は、PSY-3011 試験では 4 回で 92.5%、3 回で 89.8%、2 回で 92.9% であり、同一用量での投与回数による違いは認められず、同程度であった。また、PSY-3012 試験では、非再発割合⁵⁰⁾は 2 回では 83.3% であり、4 回及び 3 回の非再発割合⁵⁰⁾（それぞれ 93.2% 及び 90.7%）と比較して低かった。
- また、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では、非盲検期間中を含む治験期間中は他の経口抗精神病薬の併用は禁止されていた一方、併用薬として興奮又は不安に対してロラゼパム（最大 6 mg/日）又はそれと等価なベンゾジアゼピン系薬剤が、不眠に対してゾルピデム、zaleplon 又はゾピクロンが使用可能であり、またモノアミンオキシダーゼ阻害薬以外の抗うつ薬も同一用法・用量で継続可能とされた。
- PSY-3011 試験における非盲検期の PP1M 同一用量投与回数別及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無別での非再発割合は表 45 のとおりであり、PP1M 同一用量が 2～4 回のいずれにおいても、ベンゾジアゼピン系薬剤を使用した集団では、使用していない集団と比較して非再発割合が低い傾向が認められたものの、本剤群ではいずれも当該試験前に設定した本剤の非再発割合である 80% を超えており有効性に大きな差異はないと考える。また、PSY-3012 試験でも同様に、PP1M 同一用量が 2～4 回のいずれにおいても、本剤群のベンゾジアゼピン系薬剤を使用している集団では、使用していない集団と比較して非再発割合⁵⁰⁾が低い傾向が認められた（表 46）。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験のいずれも、ベンゾジアゼピン系薬剤以外の併用での非再発割合についてもベンゾジアゼピン系薬剤と同様の傾向が認められた。

表 45 非盲検期の PP1M 同一用量投与回数別及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用有無別の非再発割合（PSY-3011 試験、二重盲検期）

非盲検期の PP1M 同一用量投与回数	投与群	非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用あり				非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用なし			
		評価例数	再発例数(%)	非再発割合(%)	群間差 [95% CI]	評価例数	再発例数(%)	非再発割合(%)	群間差 [95% CI]
4 回	本剤群	31	3 (9.7)	89.2	2.0	137	9 (6.6)	93.1	3.0
	PP1M 群	43	5 (11.6)	87.2	[-13.6, 17.6]	150	14 (9.3)	90.2	[-3.6, 9.5]
3 回	本剤群	64	10 (15.6)	82.4	-8.5	162	11 (6.8)	92.7	1.2
	PP1M 群	64	5 (7.8)	90.9	[-21.1, 4.0]	169	13 (7.7)	91.5	[-4.9, 7.3]
2 回	本剤群	14	2 (14.3)	82.5	11.9	50	2 (4.0)	95.4	0.6
	PP1M 群	21	6 (28.6)	70.6	[-17.8, 41.6]	43	2 (4.7)	94.9	[-8.7, 9.9]

表 46 非盲検期の PP1M 同一用量投与回数別及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用有無別の非再発割合（PSY-3012 試験、二重盲検期）

非盲検期の PP1M 同一用量投与回数	投与群	非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用あり			非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用なし		
		評価例数	再発例数(%)	非再発割合(%)	評価例数	再発例数(%)	非再発割合(%)
4 回	プラセボ群	9	3 (33.3)	66.7	75	15 (20.0)	80.0
	本剤群	18	3 (16.7)	83.3	70	3 (4.3)	95.7
3 回	プラセボ群	9	3 (33.3)	66.7	37	15 (40.5)	59.5
	本剤群	7	2 (28.6)	71.4	47	3 (6.4)	93.6
2 回	プラセボ群	3	2 (66.7)	33.3	12	4 (33.3)	66.7
	本剤群	5	1 (20.0)	80.0	13	2 (15.4)	84.6

50) PSY-3012 試験は途中で打ち切られたため、PSY-3012 試験における非再発割合は二重盲検期において再発せずに打ち切られた被験者の割合である。

- PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験での非盲検期の PP1M 同一用量投与回数別及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無別の有害事象の発現状況は表 47 及び表 48 のとおりであり、PP1M 同一用量投与回数別での本剤投与時の安全性に大きな差異は認められなかったものの、ベンゾジアゼピン系薬剤の併用により有害事象が増加する傾向が認められた。また、ベンゾジアゼピン系薬剤以外の薬剤の併用についても同様の傾向が認められた。

表 47 非盲検期の PP1M 同一用量投与回数別及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無別の有害事象の発現状況
(PSY-3011 試験、二重盲検期安全性解析対象集団、本剤群)

非盲検期の PP1M 同一用量投与回数	非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用あり			非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用なし		
	4 回	3 回	2 回	4 回	3 回	2 回
評価例数	37	69	15	144	183	56
すべての事象	32 (86.5)	50 (72.5)	13 (86.7)	90 (62.5)	118 (64.5)	39 (69.6)
死亡	0	0	0	1 (0.7)	0	0
重篤な有害事象	5 (13.5)	5 (7.2)	1 (6.7)	7 (4.9)	6 (3.3)	2 (3.6)
投与中止に至った有害事象	0	4 (5.8)	1 (6.7)	4 (2.8)	5 (2.7)	1 (1.8)
主な有害事象						
不安	4 (10.8)	4 (5.8)	3 (20.0)	4 (2.8)	10 (5.5)	2 (3.6)
不眠症	1 (2.7)	7 (10.1)	0	2 (1.4)	5 (2.7)	1 (1.8)
鼻咽頭炎	4 (10.8)	2 (2.9)	1 (6.7)	14 (9.7)	11 (6.0)	4 (7.1)
体重増加	10 (27.0)	14 (20.3)	2 (13.3)	28 (19.4)	35 (19.1)	16 (28.6)
下痢	4 (10.8)	0	1 (6.7)	3 (2.1)	2 (1.1)	0
疲労	4 (10.8)	1 (1.4)	0	2 (1.4)	1 (0.5)	2 (3.6)

発現例数 (発現割合 (%))

表 48 非盲検期の PP1M 同一用量投与回数別及びベンゾジアゼピン系薬剤の併用の有無別の有害事象の発現状況
(PSY-3012 試験、二重盲検期安全性解析対象集団、本剤群)

非盲検期の PP1M 同一用量投与回数	非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用あり			非盲検期ベンゾジアゼピン系薬剤使用なし		
	4 回	3 回	2 回	4 回	3 回	2 回
評価例数	16	6	5	72	48	13
すべての事象	13 (81.3)	4 (66.7)	3 (60.0)	43 (59.7)	31 (64.6)	5 (38.5)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (16.7)	0	2 (2.8)	1 (2.1)	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
主な有害事象						
不安	3 (18.8)	0	0	3 (4.2)	7 (14.6)	0
不眠症	2 (12.5)	0	1 (20.0)	4 (5.6)	3 (6.3)	1 (7.7)
鼻咽頭炎	2 (12.5)	0	0	5 (6.9)	2 (4.2)	0
上気道感染	2 (12.5)	0	1 (20.0)	2 (2.8)	1 (2.1)	0
アカシジア	1 (6.3)	2 (33.3)	1 (20.0)	1 (1.4)	1 (2.1)	1 (7.7)
頭痛	1 (6.3)	1 (16.7)	0	5 (6.9)	6 (12.5)	1 (7.7)
体重増加	1 (6.3)	1 (16.7)	2 (40.0)	4 (5.6)	6 (12.5)	0

発現例数 (発現割合 (%))

- 以上より、本剤への切替え前の併用薬の有無及び非盲検期の PP1M 同一用量での投与回数にかかわらず非再発割合は概ね 80%を上回っており、大きな差異はないと考えられることから、切替え前の併用薬の有無及び PP1M 同一用量での投与回数における本剤の用量調節への影響は小さいと考える。
- 統合失調症患者では、薬物療法を継続していても再発を完全に避けられないことを考慮すると、ベンゾジアゼピン系薬剤等の補助的な使用を制限することは困難と考えられる。一方、本剤の臨床試験では非盲検期に抗精神病薬の併用を行わなかったこと、及び PP1M の製造販売後に認められた死亡例に対する考察を踏まえると、本剤開始前の PP1M の用量調節時には、他の抗精神病薬の使用は控えるべきである。
- 以上を踏まえ、ベンゾジアゼピン系薬剤等の補助的な使用に関わらず PP1M で同一用量を 2 回以上投与した臨床症状の安定した患者に対し本剤を投与することは適切と考えるものの、同一用量での 2 回投与はあくまでも必要な最小回数であり、医師が個々の患者の安全性に基づいて本剤投与の可否を判断することが重要と考える。

機構は、以下のように考える。

- PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験における本剤への切替え前の PP1M の同一用量での投与回数別での有効性及び安全性の結果からは、申請者の説明のとおり PP1M から本剤に切り替える際に、PP1M の投与回数を初回投与を除き 4 回以上、そのうち同一用量での投与回数を最低 2 回とすることに大きな懸念はない。
- 本剤投与前の PP1M 投与期間中における併用薬について、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では他の経口抗精神病薬の併用は禁止されていたことから、本剤投与前の PP1M 投与期間中に他の抗精神病薬を併用せずに症状が安定している患者に本剤を投与する必要がある旨の内容を添付文書において注意喚起する必要がある。PP1M 投与期間中におけるベンゾジアゼピン系薬剤等の併用について、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では、非盲検期におけるベンゾジアゼピン系薬剤等の併用例で非併用例と比較して非再発割合が低い傾向が認められ、有害事象の発現割合も高い傾向が認められたことから、個々の患者の状態に十分注意して投与される必要がある。
- 以上の本剤への切替え方法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。

7.R.6.3 本剤投与中に再発や症状が悪化した場合の対応について

機構は、本剤投与中に再発が認められた場合や症状が悪化した場合の対応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。

- 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: PSY-3012 試験）では治験薬投与中に再発が認められた場合、基本的に治験薬投与は中止され、経口抗精神病薬等の治療が行われていた。PP1M の製造販売後の死亡例の検討結果を踏まえると、本剤投与中に漫然と経口抗精神病薬を併用することは避ける必要があると考える。
- 製造販売後における対応として、本剤投与中に再発が認められる又は症状が悪化した場合、本剤投与を継続しつつ、心理社会的治療を実施する、又は経口抗精神病薬を一時的に追加することが考えられる。その後、症状の程度が軽く本剤の次回投与予定日までに状態が回復し、経口抗精神病薬の中止が可能であった場合、本剤の用量を変更することなく本剤を継続することが可能と考える。一方、経口抗精神病薬等の追加により症状が安定したが、経口抗精神病薬の追加が継続して必要であり、本剤の用量不足が疑われる場合は、本剤の増量を検討する必要があると考える。その場合、本剤は血中濃度が長期間持続することから、本剤の最終投与 12 週間後に PP1M 又は経口抗精神病薬に切り替えて用量調節を行い、症状の安定性及び患者の忍容性を確認し、PP1M 投与後に改めて本剤の投与を再開する必要があると考える。
- 以上を踏まえると、再発により本剤の用量調節が必要となった場合は、本剤で用量調節を行うのではなく、本剤の投与を中止し、PP1M 又は経口抗精神病薬により用量調節を行い、本剤投与再開は、PP1M 投与後に適切に治療された後に行う必要がある旨の内容を添付文書において注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

- 再発により本剤の用量調節が必要となった場合は、本剤で用量調節を行うのではなく、本剤の投与を中止する必要がある旨、本剤の投与再開は、経口抗精神病薬又は PP1M により用量調節を行い、

その後 PP1M 投与により適切に治療された後に行う必要がある旨を注意喚起することについて、特に問題はない。

- 本剤投与中の経口抗精神病薬の使用について、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では、経口抗精神病薬の投与は禁止されており、本剤投与中に経口抗精神病薬を使用した場合の安全性は不明である。したがって、本剤投与中に症状の悪化が認められ、経口抗精神病薬を使用する必要性が生じた場合には、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の中止を検討する必要がある。一方、症状の程度が軽く、ベンゾジアゼピン系薬剤等の抗精神病薬以外の薬剤の投与により状態が回復する場合は、本剤投与を継続し、患者の状態を慎重に観察することで対応可能である。
- 以上の本剤投与中に再発や症状が悪化した場合の対応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。

7.R.7 本剤の適正使用策について

機構は、PP1M の製造販売後に死亡例が認められており、その原因が明確になっていないこと（7.R.4.1 参照）、本剤は PP1M による投与で症状が安定した患者に投与される薬剤であるが、本剤と PP1M は販売名のブランド名が同じであることから、PP1M で実施している適正使用策も踏まえて、取り違え防止を含む本剤の適正使用策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。

- PP1M では、追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材を作成し、適正使用の推進を目的に適切な使用方法等について情報提供を行っている。また、安全性速報（ブルーレター）の配布以降も継続して適正使用を推進するため、定期的に PP1M の安全性に関する資料を作成し、医療従事者に情報提供を行っている。
- 本剤では、PP1M と同様に、追加のリスク最小化活動として、適正使用の推進を目的に医療従事者向け資材を作成し、本剤は PP1M により安全性・忍容性が確認された患者に対して切り替えて使用することについて注意喚起する予定である。また、PP1M との取り違えのリスクを防止する対策として、本剤と PP1M で包装及び製剤の外観（色、箱の大きさ、ラベル）を変更し、各規格の用量を明確に記載する予定である。また、本剤と PP1M で誤った投与スケジュールでの投与が行われないよう、患者毎の投与間隔や状態確認の間隔を設定し、実際に投与日情報を登録することで、次回投与日及び状態確認日が医師にリマインドされるツールを医療機関向けに提供することを検討しており、これにより誤投与のリスクを防止する予定である。
- 上記に加えて、PP1M が以下の点を遵守して適正に使用されている施設であるかについて、医薬情報担当者等が各納入施設の代表医師に確認し、PP1M が適正に使用されていることが確認できた施設に本剤を納入する予定である。
 - PP1M は持効性製剤であり、精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤であることから、急性期の治療や複数の抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者には用いないこと。
 - PP1M 及びリスペリドンの主活性代謝物はパリペリドンであり、過量投与にならないよう、用法・用量に注意すること。
- また、本剤の納入を行う施設に対しては、納入前に以下の点についても確認する予定である。
 - 本剤の副作用に対する迅速な対応が可能な施設であること及び来院時以外にも定期的なモニタリング（患者の状態把握を含む）が可能な施設であること、又は当該対応が可能である施設と協力体制を構築できる施設であることを確認する。

- 本剤納入前に、本剤の安全性プロファイル、適正使用及び副作用発現時の対応について、各納入施設の代表医師に十分説明し、理解を得たことを確認する。
- 医療従事者に対して適正使用の徹底を目的としたトレーニングを実施したことを確認する。

また機構は、本剤は本邦における既存の持効性注射剤と比較して投与間隔が長いことから、アドヒアランスが低下することがないよう、適切な方策を講じる必要があると考えること（7.R.1 参照）、本剤と PP1M は投与間隔が異なる製剤であり、本剤では適正使用推進の観点から投与間隔を管理することが重要であると考えことから、本剤の投与間隔を遵守するための適正使用の方策について、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。

- 本剤では、追加のリスク最小化活動として、患者及び家族向け小冊子を作成し、投与間隔を遵守することの重要性等について情報提供を行う。
- 投与間隔を遵守するため、受診管理ウェブサービスを作成し、患者毎に本剤の投与予定日及び状態確認日を設定し、自動的に患者に来院を通知する機能を利用可能とするが、電子的ツールの利用が困難な場合は、同様の内容を記載できるポケットサイズのカード（患者向け投与スケジュールカード）を利用可能とする。
- 本剤による治療が行われていることを知らずに抗精神病薬の上乗せ処方が行われることを防ぐ対策として、お薬手帳等に貼付し本剤の投与日等を記載することが可能なシールを提供する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、納入前に施設の適格性について申請者が適切に確認するとともに、患者、介護者及び医療従事者に十分に情報提供を行い、納入後も PP1M 及び本剤が患者に適切に使用されていることを医師が適切に確認できるようにすることが重要と考える。

7.R.8 製造販売後の対応について

申請者は、本剤の製造販売後の対応について、以下のように説明している。

- PP1M では、長期使用における使用実態下の安全性及び有効性について調査することを目的に、観察期間 12 カ月、目標症例数 1050 例とする特定使用成績調査を実施した。PP1M の当該調査において PP1M の使用実態下での死亡につながるリスクや新たな安全性リスクは特定されなかった。
- 本剤の臨床試験において本剤群と PP1M 群で安全性プロファイルの差異は認められなかったが、引き続き本剤においても、使用実態下において死亡につながる可能性があるリスク等について探索的に検討する必要があると考える。
- したがって、本剤の製造販売後調査として、長期使用における使用実態下の安全性について調査することを目的に特定使用成績調査を実施し、本剤の死亡につながるリスク因子を探索的に検討するとともに、当該調査において、PP1M の医薬品リスク管理計画で重要な潜在的リスクに設定している事象のうち原因が不明な死亡のリスク因子となりうると考えられる QT 延長の発現及び経口抗精神病薬等の併用状況を安全性検討事項として設定する予定である。
- 本剤の特定使用成績調査について、PP1M の長期使用に関する特定使用成績調査において観察期間を 12 カ月と設定したことから、本剤においても同等の観察期間として 12 カ月と設定する。目標症例数について、安全性検討事項のうち重要な潜在的リスクである QT 延長に着目して 500 例と設定する。目標症例数の設定根拠として、国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-1 及び 5.3.5.1.2-2: PSY-3011

試験)の日本人集団でのQT延長の有害事象発現割合が1.92%(1/52例)であったことから、閾値としての有害事象発現割合を1.92%とすると、仮に真のリスクがPP1Mを対象とした長期使用に関する特定使用成績調査におけるQT延長の発現割合である0.23%(3/1306例)であっても、有意水準2.5%(片側)で検出力が90%以上となるよう推定精度を担保した上でQT延長の発現を確認するために、440例が必要である。調査期間は3.5年と設定する予定であり、当該期間の推定使用患者は3414例と想定されることから、目標症例数を500例とすれば、本剤の使用患者全例中、約15%の症例における使用実態下のデータの収集が可能となる。

機構は、以下のように考える。

- 本剤の製造販売後調査として、長期使用における使用実態下の安全性について調査することを目的に特定使用成績調査を実施し、本剤の死亡につながるリスク因子を探索的に検討することについて、特に問題はない。
- 本剤の特定使用成績調査における観察期間について、本剤はPP1Mよりも投与間隔が長く、長期間のアドヒアランスについて検討が必要となることから、可能な限り長期間、本剤が投与された症例についても収集する必要がある。目標症例数について、PP1Mの製造販売後に認められた死亡例について検討を行ったが、自発報告では詳細が不明な報告も多く、その原因は明らかとはなっていないことを踏まえると(7.R.4.1参照)、特定使用成績調査において、可能な限り多くの本剤投与患者の背景因子等の情報を収集し、本剤の死亡につながるリスク因子について検討できるよう症例数を設定する必要がある。
- 以上より、可能な限り多くの症例を収集できるよう目標症例数を設定し、当該症例のうち一定数以上の症例で12カ月より長期間での観察が可能となるよう、調査を計画することが適切である。なお、製造販売後の対応の適切性については、専門協議における議論も踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の統合失調症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の対応等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本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8月6日

申請品目

- [販 売 名] ゼプリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ、同水懸筋注 263 mg シリンジ、同水懸筋注 350 mg シリンジ、同水懸筋注 525 mg シリンジ
- [一 般 名] パリペリドンパルミチン酸エステル
- [申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和元年9月24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。

1.1 臨床的位置付けについて

PP1M による治療を受け病状が安定している統合失調症患者において、本剤は選択肢の一つになりうると機構は考えた(審査報告(1)7.R.1参照)。一方、持効性注射剤は副作用の出現時においても薬剤を排除する方法がなく長期間血中濃度が持続すること、本剤はPP1Mと比較してより高用量が投与され長期間血中濃度が持続することから、慎重に患者の状態を確認する必要があると機構は考えた(審査報告(1)7.R.1参照)。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員から、既承認の統合失調症に対する持効性注射剤は最長で4週間の投与間隔の製剤であり、本剤は本邦初の12週間の投与間隔の製剤であることから、次回投与までの間も患者の状態を十分に観察する必要があり、特に本剤投与開始後早期においては、これまでの受診頻度も踏まえた上で、より慎重に患者の状態を観察する必要がある旨の意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書の重要な基本的注意の項に当該内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 安全性について

PP1M の製造販売後に認められた死亡例について、製造販売後早期に死亡例が集積した原因は明確になっていないこと、及び本剤はPP1Mより血中濃度の持続期間が長く、副作用の出現時においても薬剤を排除する方法がなく長期間血中濃度が持続することから、本剤においても、製造販売後における死亡例の発現状況について引き続き注視する必要があると機構は考えた(審査報告(1)7.R.4.1参照)。また、本剤は副作用の出現時においても薬剤を排除する方法がなく長期間血中濃度が持続するため、本剤を投与する場合は予めその必要性について十分に検討し、副作用の予防、副作用発現時の処置、過量投

与等について十分留意する旨について、注意喚起する必要があると機構は考えた（審査報告（1）7.R.4.1 参照）。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、専門委員から、本剤は PP1M よりも長期間血中濃度が持続し薬剤を排除する方法がないことを踏まえると、PP1M よりも慎重に投与対象を判断する必要がある旨、本剤の QT 延長リスクは PP1M と大きく異なるものではないものの、QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用は、やむを得ない場合を除いて避けるべきである旨の意見が示された。

以上を踏まえ機構は、添付文書の併用注意の項に QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用について、やむを得ない場合を除いて避けるべきとの内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した（投与対象については、下記の「1.3 効能・効果について」を参照）。

1.3 効能・効果について

本剤は PP1M が十分な期間投与され、PP1M により適切に治療された患者に投与される必要があることから、本剤の効能・効果にその旨を記載する必要があるとの機構の考え（審査報告（1）7.R.5 参照）は専門委員に支持された。

なお、専門委員から、以下の意見が示された。

- PP1M で認められた製造販売後の死亡例において、経口剤で症状が安定していない症例や PP1M 投与開始時に抗精神病薬との併用が行われていた症例が認められたことから、効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項において本剤の投与対象を明確にするべきである。
- 効能・効果に関連する注意において、申請者案の「本剤は、パリペリドン 4 週間製剤が 4 カ月以上投与されており、パリペリドン 4 週間製剤により適切に治療された患者に投与すること」とした場合に、PP1M を過去通算して 4 カ月投与した場合も含まれるとの誤解が生じる可能性がある。
- PP1M において安全性・忍容性が確認され、他の抗精神病薬の併用を必要とせず症状が安定した状態に至ってから、本剤を投与開始することになるため、当該内容を添付文書において明確にすることが適切である。

以上を踏まえ機構は、本剤の効能・効果を以下のように整備した上で、添付文書の効能・効果に関連する注意の項に以下の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

[効能・効果]

統合失調症（パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る）

<効能・効果に関連する注意>

本剤の投与開始に際しては、他の抗精神病薬を併用せずにパリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 カ月以上継続して投与され、安全性・忍容性が確認された、症状が安定している患者に投与すること。

1.4 用法・用量について

本剤の用法・用量について、以下の機構の判断は、専門委員に支持された。

- 本剤の用量を PP1M の 3.5 倍量とし、12 週間の間隔で投与した第Ⅲ相試験（PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験）において、本剤の有効性が確認され、また安全性に大きな懸念は認められなかった

ことを踏まえ、本剤の用法・用量について、PP1Mの3.5倍量を12週間の間隔で投与すると設定することに問題はない（審査報告（1）7.R.6.1参照）。

- また、本剤は用法・用量どおりに12週間隔で投与することが前提であるが、やむを得ない理由により投与間隔が空いた場合の投与再開の方法について、実臨床においては有用な情報と考えることから、情報提供することは適切である（審査報告（1）6.R.1.2参照）。さらにPP1Mの25mg製剤からの切替えが可能な本剤の用量がないこと、PP1Mの25mg製剤を投与している患者は本剤の対象ではないことについても、適切に医療現場に情報提供することは重要である（審査報告（1）6.R.1.2参照）。
- 本剤への切替え前におけるPP1Mの治療について、PP1Mの投与回数を初回投与を除き4回以上、そのうち同一用量での投与回数を最低2回とすることに大きな懸念はない（審査報告（1）7.R.6.2参照）。
- 本剤投与中に再発や症状が悪化した場合の対応について、再発により本剤の用量調節が必要となった場合は、本剤で用量調節を行うのではなく、本剤の投与を中止する必要がある旨、本剤の投与再開は、経口抗精神病薬又はPP1Mにより用量調節を行い、その後PP1M投与により適切に治療された後に行う必要がある旨を注意喚起することについて、特に問題はない（審査報告（1）7.R.6.3参照）。また、本剤投与中に症状の悪化が認められ、経口抗精神病薬を使用する必要性が生じた場合には、患者の状態を慎重に観察した上で、本剤投与の中止を検討する必要がある（審査報告（1）7.R.6.3参照）。

なお、専門委員から、以下の意見が示された。

- やむを得ない理由により投与間隔が空いた場合の投与再開の方法及びPP1Mの25mg製剤を投与している患者は本剤の対象ではないことは、添付文書において注意喚起として行うことが適切である。
- 本剤を継続投与し症状が軽快した場合、本剤の減量が必要となる場合も想定される。本剤投与中に症状の悪化が認められた場合だけでなく、本剤の減量が必要となった場合においても、本剤で用量調節を行うのではなく、本剤の投与の中止を検討する旨及び本剤の投与再開の方法について、注意喚起することが適切である。

以上を踏まえ機構は、申請時の用法・用量から「なお、患者の症状及び忍容性に応じて、パリペリドンとして175mgから525mgの範囲で適宜増減する。」を削除し、本剤の用法・用量を以下のように整備した上で、添付文書の用法・用量に関連する注意の項に、やむを得ない理由により投与間隔が空いた場合の投与再開の方法、PP1Mの25mg製剤を投与している患者は本剤の対象ではないこと、及び本剤の減量が必要となった場合における対応方法についても記載するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

〔用法・用量〕

本剤は、パリペリドン4週間隔筋注製剤が4カ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の4週間後から切り替えて使用する。

通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン4週間隔筋注製剤最終投与量の3.5倍量を、12週間に1回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。

1.5 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.8 製造販売後の対応について」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 49 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 50 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 49 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・悪性症候群 ・錐体外路症状/遅発性ジスキネジア ・麻痺性イレウス ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) ・肝機能障害/黄疸 ・横紋筋融解症 ・不整脈 ・脳血管障害 ・高血糖/糖尿病性ケトアシドーシス/糖尿病性昏睡 ・低血糖 ・無顆粒球症/白血球減少 ・静脈血栓塞栓症 ・持続勃起症 ・アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・腎機能障害患者への投与 ・QT 延長 ・経口抗精神病薬等との併用 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 50 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 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供 ・患者及び家族向け資材の作成と提供 ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供と施設体制の確認 ・企業ホームページにおける副作用集積状況の公表

以上の医薬品リスク管理計画（案）及び PP1M の製造販売後早期に死亡例が認められたことを踏まえると、観察期間 12 カ月では本剤を 4 回投与するだけで終了するため、より長期間の観察を継続することが望ましいとの専門委員の意見を踏まえ、機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、PP1M による適切な治療が行われた統合失調症患者を対象として、表 51 に示す特定使用成績調査を実施することを説明した。

表 51 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本剤の長期使用における使用実態下での安全性及びアドヒアランスについての検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	PP1M による適切な治療が行われた統合失調症患者
観察期間	最長 18 カ月
予定症例数	1050 例
主な調査項目	患者背景 前治療歴（本剤切替え前の PP1M 投与情報を含む） 本剤の投与状況 併用薬、併用療法 有害事象、臨床検査（QT 延長を含む） 適正使用及びアドヒアランスの情報（再発の有無、来院理由（本剤投与日以外の来院を含む））

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

2. 審査報告 (1) の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
12	17	4 カ月以上 9 カ月未満の場合	4 カ月以上 9 カ月以下の場合
12	20	9 カ月以上の場合	9 カ月超の場合

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 5.3.5.1.2-1、CTD 5.3.5.1.2-2) 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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 一部の被験者が除外基準 (ベースラインで実施した C-SSRS の 1 及び 2 項目目に「はい」に該当する被験者) に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた

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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新効能・新剤形医薬品に該当することから再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果] 統合失調症 (パリペリドン 4 週間隔筋注製剤による適切な治療が行われた場合に限る)

[用法・用量] 本剤は、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤が 4 カ月以上継続して投与され、適切な治療が行われた患者に対し、最終投与の 4 週間後から切り替えて使用する。

通常、成人には、パリペリドンとして、パリペリドン 4 週間隔筋注製剤の最終投与量の 3.5 倍量を、12 週間に 1 回、三角筋又は臀部筋に筋肉内投与する。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	Area Under Concentration-time Curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	体格指数
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
CL/F	Apparent Total Clearance	みかけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum Concentration	最高濃度
C _{min}	Minimum Concentration	最低濃度
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
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
■	■	■
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
HLT	High Level Terms	高位用語
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision	国際疾病分類第10版
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
ITT	Intention-to-Treat	—
JPN-1 試験	—	PALM-JPN-1 試験
JPN-2 試験	—	PALM-JPN-2 試験
JPN-3 試験	—	PALM-JPN-3 試験
JPN-4 試験	—	PALM-JPN-4 試験
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量 分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	modified Intention to Treat	—
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PP1M	Paliperidone Palmitate 1-Month Formulation	ゼプリオン水懸筋注 25 mg シリンジ、同 水懸筋注 50 mg シリンジ、同水懸筋注 75 mg シリンジ、同水懸筋注 100 mg シ リンジ、同水懸筋注 150 mg シリンジ
PSY-1002 試験	—	R092670-PSY-1002 試験

PSY-1005 試験	—	R092670-PSY-1005 試験
PSY-3001 試験	—	R092670-PSY-3001 試験
PSY-3011 試験	—	R092670-PSY-3011 試験
PSY-3012 試験	—	R092670-PSY-3012 試験
PT	Preferred Term	基本語
QOL	Quality of Life	生活の質
QTcF	Fridericia-corrected QT	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative Humidity	相対湿度
SMQ	Standardised MedDRA Queries	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
V/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ゼプリオン TRI 水懸筋注 175 mg シリンジ、同水懸筋注 263 mg シリンジ、同水懸筋注 350 mg シリンジ、同水懸筋注 525 mg シリンジ
本薬	—	パリペリドンパルミチン酸エステル

以上