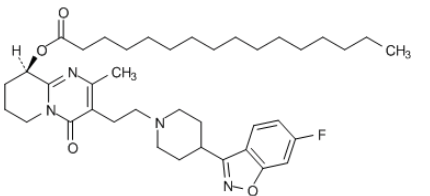
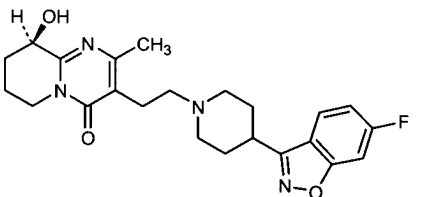


目次

2.5.1	製品開発の根拠.....	5
2.5.1.1	臨床薬理学的分類及び申請効能又は効果	5
2.5.1.2	開発の科学的根拠	5
2.5.1.3	臨床開発計画	8
2.5.1.4	規制当局によるガイダンス及び助言	12
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	17
2.5.2.1	製剤開発の経緯	18
2.5.2.2	相対的バイオアベイラビリティ	19
2.5.2.3	予測しないパリペリドンパルミチン酸エステル血漿中曝露	20
2.5.2.4	生物薬剤学に関する結論	20
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	23
2.5.3.1	薬物動態	24
2.5.3.2	薬物動態と薬力学の相関	33
2.5.3.3	臨床薬理に関する結論	33
2.5.4	有効性の概括評価	37
2.5.4.1	試験デザイン	37
2.5.4.2	試験対象集団	41
2.5.4.3	評価項目	43
2.5.4.4	統計学的手法	45
2.5.4.5	有効性の結果の比較	47
2.5.4.6	有効性と用法及び用量の関係	53
2.5.4.7	長期投与時の有効性及びアドヒアランス	54
2.5.4.8	日本人集団における有効性	55
2.5.4.9	有効性の結論	57
2.5.5	安全性の概括評価	61
2.5.5.1	試験対象集団の特徴及び曝露の程度	61
2.5.5.2	安全性データの収集及び集計・解析方法	62
2.5.5.3	有害事象	63
2.5.5.4	器官別又は症候群別の評価	68
2.5.5.5	臨床検査値及び他の安全性評価項目	78
2.5.5.6	用量反応性	79
2.5.5.7	長期安全性	79
2.5.5.8	市販後安全性情報	79
2.5.5.9	安全性の結論	79
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	84
2.5.6.1	治療の背景	84
2.5.6.2	ベネフィット	85

2.5.6.3	リスク	89
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	93
2.5.6.5	補遺.....	97
2.5.7	参考文献.....	101

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
パリペリドン パルミチン酸エステル	(9RS)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-yl palmitate	 及び鏡像異性体	主薬
パリペリドン	(9RS)-3-{2-[4-(6-Fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidin-1-yl]ethyl}-9-hydroxy-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one	 及び鏡像異性体	代謝物 (活性 本体)

略号又は略称	名称及び内容
AIMS	異常不随意運動評価尺度 (Abnormal Involuntary Movement Scale)
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUC _∞	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time)
AUC _τ	投与間隔内の血漿中濃度－時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve during the dosing interval)
BARS	Barnes アカシジア評価尺度 (Barnes Akathisia Rating Scale)
BMI	肥満指数 (body mass index)
BRAT	Benefit-Risk Action Team
CGI-S	臨床上の医師の印象による重症度 (clinical global impression-severity)
CL/F	みかけの全身クリアランス (apparent total body clearance)
CL _{CR}	クレアチニンクリアランス (creatinine clearance)
C _{max}	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
C _{min}	最低血漿中濃度 (minimum plasma concentration)
C-SSRS	コロンビア自殺重症度評価尺度 (Columbia Suicide Severity Rating Scale)
DSM-IV-TR	精神疾患の診断・統計マニュアル第四版修正版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition - text revision)
DSM-5	精神疾患の診断・統計マニュアル第五版 (diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition)
ECG	心電図 (electrocardiogram)
EPS	錐体外路症状 (extrapyramidal symptom)
ER	徐放性製剤 (extended-release)
HDL	高比重リポ蛋白 (high density lipoprotein)
HOMA-%β	β細胞機能 (homeostatic model assessment β-cell function)
HOMA-IR	インスリン抵抗性 (homeostatic model assessment for insulin resistance)
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
IDMC	独立データモニタリング委員会 (independent data monitoring committee)
IR	速放性製剤 (immediate release)
KOL	key opinion leader
LAI	持効性注射剤 (long-acting injection)
LDL	低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein)
LOCF	last observation carried forward
mg eq.	ミリグラム当量 (milligram equivalent)

mITT	modified intent-to-treat
MR	医薬情報担当者 (medical representative)
PANSS	陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale)
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report
PDC	proportion of days covered
PP1M	パリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤 (paliperidone palmitate 1-month formulation)
PP3M	パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤 (paliperidone palmitate 3-month formulation)
PPK	母集団薬物動態 [population pharmacokinetic(s)]
PSP	個人的・社会的機能遂行度尺度 (personal and social performance scale)
PSUR	Periodic Safety Update Report
QOL	生活の質 (quality of life)
QTc	補正 QT (corrected QT)
QTcF	Fridericia の補正式により補正した QT 間隔 (QT interval corrected using Fridericia's formula)
QTcLD	線形回帰モデルにより補正された QTc 間隔 (QTc interval calculated using the linear-derived formula)
SAS	Simpson-Angus 評価尺度 (Simpson-Angus Scale)
SOC	器官別大分類 (system organ class)
$t_{1/2}$	みかけの消失半減期 (apparent elimination half-life)
TEAE	治験薬投与後に発現した有害事象 (treatment-emergent adverse event)
$t_{\max}$	最高血漿中濃度到達時間 (time to reach the maximum plasma concentration)
VAS	visual analog scale
V/F	みかけの分布容積 (apparent volume of distribution)

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 臨床薬理学的分類及び申請効能又は効果

2.5.1.1.1 臨床薬理学的分類

リスペリドンの主活性代謝物であるパリペリドンは、モノアミン拮抗薬であり、ドパミン D2 受容体及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対する強い拮抗作用を特徴とする第 2 世代抗精神病薬である。

パリペリドンは、国内では経口剤であるパリペリドン徐放性製剤（ER）（インヴェガ®錠）及び持効性注射剤（LAI）であるパリペリドンパルミチン酸エステル 1 カ月持効性注射剤（PP1M, ゼプリオン®水懸筋注シリンジ）の 2 種類の製剤が臨床で使用されている。今回、PP1M を製剤学的に変更し、薬物の[]を[]することが可能となった LAI であるパリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤（PP3M）を申請する。

パリペリドンパルミチン酸エステル製剤（PP1M 及び PP3M）は筋肉内投与の水性懸濁液製剤である。水に[]ため、筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは緩徐に溶解し、その後パリペリドンに加水分解され、全身循環に移行する。PP1M 及び PP3M は投与部位から緩徐にパリペリドンが放出されることで長期にわたって有効血漿中濃度を維持するので、パリペリドンパルミチン酸エステルの[]及び投与量に応じて PP1M は 4 週間、PP3M は 12 週間の間隔で投与可能である。

2.5.1.1.2 申請効能又は効果

日本で申請する効能又は効果は「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）」である。申請者は、PP3M が 1 回の投与でその作用が 12 週間持続することから、適切な切替え対象患者は、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。

2.5.1.2 開発の科学的根拠

(1) 疫学

生涯のうち統合失調症に罹患するのは人口の 0.7%、ある一時点で統合失調症に罹患しているのは 0.46%とされており、1 年間に人口 10 万人あたり 15 人が新たに統合失調症を発症するとされている¹⁾。国内の 2017 年患者調査では、統合失調症又はそれに近い診断名で日本の医療機関を受診している 1 日の患者数が 21.6 万人（入院 15.4 万人、外来 6.3 万人）で、そこから推計した受診中の患者数は 79.2 万人とされている²⁾。発症は思春期から青年期で多く、慢性の経過をたどりやすい¹⁾。統合失調症の長期的転帰は、安定した状態から全般的な能力低下に至るものまで様々である³⁾。

(2) 統合失調症治療と抗精神病薬のアドヒアランスの関係

統合失調症は、再発を伴う慢性的な疾患であり、しばしば生涯にわたって抗精神病薬による薬物治療を要する^{4), 5)}。その症状は、幻覚や妄想などの陽性症状、感情の平板化や意欲の欠如などの陰性症状、認知機能障害等に分類され、それら症状の重症度は患者ごと及び疾患の経過によ

って様々である⁵⁾。効果的な統合失調症の管理には症状のコントロールを維持し再発を予防する長期的な治療が必要である^{6)・7)}。患者自身が治療に前向きになり服薬アドヒアランスが向上することが、統合失調症の薬物治療で有効な血漿中薬物濃度を維持するために重要であり、再発や再入院の予防及び遅延といった治療上のベネフィットを最大化させる。しかし、統合失調症患者の服薬アドヒアランスは患者によって様々であり、既存の経口抗精神病薬による治療ではノンアドヒアランスの割合は約 50%と推定されており^{8)・9)}、部分的アドヒアランスを含めるとその割合は 90%に及ぶ^{10)・11)・12)}。薬物治療に対するノンアドヒアランス（又は部分的アドヒアランス）は統合失調症の経過に悪影響を及ぼすことが多数の研究で示されており、再発、再入院、及び自殺企図との関連が明らかであると報告されている^{13)・14)}。統合失調症の初回エピソード後の再発を研究対象とした報告では、初回エピソード後も薬物治療を継続した場合には 1 年間の再発リスクが 3%であるのに対し、薬物治療を中止した場合には約 77%と推定された¹⁵⁾。

国内でもアドヒアランスの問題は指摘されており、多くの患者が治療中断による再発や再入院を繰り返しているのが現実である¹⁶⁾。国内の精神科医を対象としたアンケート調査でも、受診中の患者の約半数に当たる 53%で再発を経験しており、再発の原因としてほとんどの医師が挙げているのは「病識の欠如や服薬への否定的な姿勢、過去のノンアドヒアランス」であった¹⁷⁾。2010 年に日本全国の精神疾患の患者家族会を通じて行われた 1000 例を超える統合失調症患者の実態調査でも、68%の患者が平均 4.9 回の再発を経験している。服薬に関しては、次の診察までに薬が余ってしまうことを経験している患者は 44%おり、飲み忘れが最も多い理由として挙げられている¹⁸⁾。統合失調症の再発を繰り返すと、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ため^{19)・20)}、統合失調症治療の成功には抗精神病薬の継続的な投与が重要である。

(3) LAI の有用性

国内で既に市販されているリスペリドン LAI の長期使用成績調査の結果、リスペリドン LAI の投与開始 12 カ月後の治療継続率は 74.7%、治療を継続している患者の治療満足度（「非常に満足」又は「やや満足」と回答した患者の合計割合）は 68.3%であった²¹⁾。リスペリドン LAI 投与開始 26 週後に実施された治療効果に対する患者の主観的評価の結果、前治療薬と比較して「効果がある」及び「副作用が少ない」について「そう思う」又は「ややそう思う」と回答した患者の合計割合がいずれも 58%、「睡眠状態に問題がない」について「まったく問題ない」又は「ほとんど問題ない」と回答した患者の合計割合が 76%であり、リスペリドン LAI 治療に対する患者満足度は高かった²²⁾。PP1M の長期使用成績調査の結果、PP1M の投与開始 12 カ月後の治療継続率は 69.1%であり、他の抗精神病薬を併用している患者の割合は 42.6%であった²³⁾。主な併用された抗精神病薬はオランザピン及びリスペリドンであった²⁴⁾。服薬アドヒアランスの向上のためには、患者自身が高い治療満足度を得られる薬物療法を選択することが重要と考えられており²⁵⁾、治療満足度の高い LAI は、毎日の服用が必要な抗精神病薬より服薬アドヒアランスが向上すると考えられる。患者自身が服薬する経口抗精神病薬とは異なり、抗精神病薬 LAI は医療従事者が患者に投与するため、適切な投与間隔と投与量での薬物治療が可能になる。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では、LAI に切り替えた患者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²⁶⁾。抗精神病薬 LAI により薬剤が確実に投与されることで、

再発・入院リスクの軽減、生活の質（QOL）の改善など、統合失調症患者の転帰が改善することが示されている^{27), 28), 29), 30), 31)}。

2009年の統合失調症治療ガイドラインでも、再発予防には服薬継続が明らかに有効であり、継続的な服薬が難しい例では患者への十分な情報提供と同意を前提にデポ剤（LAI）の使用が選択肢の一つになるとされている³²⁾。また、2017年の日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドラインでも、再発率の低下、入院回数の減少、死亡率の低下、QOLの低下防止の観点から、維持期統合失調症における抗精神病薬の服薬継続が推奨されている。さらに、服薬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同意の下でLAIを使用することが望ましいとされ、毎日の服薬からの解放等の理由から患者がLAIを希望する場合にはLAIの使用が強く推奨されている³³⁾。

初期の抗精神病薬LAIは定型抗精神病薬であり、国内ではフルフェナジンデカン酸エステル及びハロペリドールデカン酸エステルがあるが、いずれも錐体外路症状（EPS）への懸念がある。加えて、油性製剤であるために注射部位反応のリスクが高い^{34), 35)}。これらの問題点があったことから、非定型抗精神病薬の水懸濁液LAIとしてリスペリドンLAIが上市された。リスペリドンLAIは2週間隔の投与であり、投与開始時及び用量増加時には経口抗精神病薬の補助投与を必要とする。さらに、リスペリドンLAIはバイアル製剤であり投与直前の調製が必要であることに加え、冷蔵保存であるため投与前に室温に戻す必要がある。そのため、経口抗精神病薬の補助投与をなくし、プレフィルドシリンジにより利便性を高め、持続期間をより長くすることで更なるアドヒアランスの向上が期待できるPP1Mが上市された。PP1Mは血漿中パリペリドン濃度を治療域内に一定期間保つことを目的に1カ月に1回投与する水性懸濁液のLAIとして開発された。PP1Mの第I相長期反復投与試験並びに第II相及び第III相臨床試験の結果から、PP1Mの1カ月間隔の投与で安定した血漿中パリペリドン濃度が持続的な有効性及び良好な忍容性をもたらすことが示された。また、外国人の統合失調症患者を対象としたPP1Mのプラセボ対照再発防止試験（PSY-3001試験）の結果、統合失調症の再発リスクはプラセボ群でPP1M群の3.6倍であった³⁶⁾。この試験結果をパリペリドンERの類似デザインの試験と間接的に比較した結果、パリペリドンERよりPP1Mで薬剤中止後の再発までの期間が長いことが示された【2.5.6.2.1 参照】。

(4) PP3M

現在国内で使用可能な第2世代抗精神病薬のLAIは、リスペリドン持続性懸濁注射液（投与間隔：2週間）、PP1M（投与間隔：4週間）及びアリピプラゾール水和物持続性注射剤（投与間隔：4週間）の3剤であり、最長の投与間隔は4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、PP1MからPP3Mへの切替えによって注射頻度を4週に1回から12週に1回に減少できることは、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である。また、PP1M投与患者は毎月の通院時にPP1Mを投与するための処置時間を要していたが、PP3M投与患者はPP3Mの投与が不要な通院時（例：PP3M投与1カ月後及び2カ月後）にPP3M投与の処置時間が発生しない。これらの処置時間が通院時に発生しない分、心理社会的治療（精神療法、リハビリテーション、認知行動療法等）に、より多くの時間を割くことが可能になる。

心理社会的治療の実施時間の増加は、非薬物療法の内容や頻度の見直しに繋がることが期待され、結果として投与の有無にかかわらず通院頻度自体も減らすことができる可能性がある。通院

間隔を調整しやすくなることは患者自身の社会復帰の機会を増やすことになり、また、通院に伴う介助者の負担軽減等も考えられ、総合的に患者の生活環境のより一層の改善が期待できる。さらに、投与頻度の低下と服薬アドヒアランスの向上との相関性³⁷⁾ 及び投与頻度の低下に伴う利便性の向上を踏まえると、PP3Mには抗精神病薬治療の継続性を向上させる可能性があると考えられる。このような有用性を理由に患者自身がPP3Mの投与を希望するとともに、合併症等の患者背景や統合失調症の症状を踏まえて担当医師がPP3M投与を適切と判断した患者にとって、PP3Mは有用なLAI治療の選択肢と考える。しかしながら、投与間隔が12週であることから、PP3Mの投与対象患者はPP1Mが十分な期間投与され、かつ精神症状が安定している維持期の患者のみとすることが適切である。

2.5.1.3 臨床開発計画

パリペリドンの経口製剤（インヴェガ®錠）は、成人の統合失調症の治療薬として約110カ国（2020年5月時点）で承認されており、日本でも2010年10月に承認を取得している。PP1M（ゼプリオン®水懸筋注シリンジ）は、約100カ国（2020年5月時点）で承認されており、日本でも2013年9月に「統合失調症」の効能又は効果で承認を取得した。

今回申請するPP3Mは、米国・欧州を含む約80カ国（2020年5月時点）で承認されている（表2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 統合失調症に関するパリペリドン製剤の初回承認時期

製剤	米国 (販売名)	欧州 (販売名)	日本 (販売名)
パリペリドン ER	2006年12月 (INVEGA)	2007年6月 (INVEGA)	2010年10月 (インヴェガ)
PP1M	2009年7月 (INVEGA SUSTENNA)	2011年3月 (XEPLION)	2013年9月 (ゼプリオン)
PP3M	2015年5月 (INVEGA TRINZA)	2016年5月 (TREVICTA)	—

PP3Mの臨床開発は、PP1Mの投与により症状が安定し、PP1Mに対する忍容性が確認されている統合失調症患者に対する新たなLAIの選択肢として国内外で同時開発を進めた。PP1Mの用量範囲50～150ミリグラム当量（mg eq.）の3.5倍をPP3Mの用量として選択した。PP1Mはより低用量の25 mg eq.製剤も承認されているが、2019年の1年間で全世界のPP1Mの販売量に占める25 mg eq.製剤の販売量の割合は■%未満である。日本でもPP1M 25 mg eq.製剤の販売量は少なく、2019年の1年間のPP1M（ゼプリオン®）国内販売量に占める25 mg eq.製剤の販売量の割合は約■%である。このため、申請者はPP1Mの25 mg eq.製剤に相当するPP3Mを世界的に開発しないこととし、PSY-3011試験・PSY-3012試験ともにPP1Mの25 mg eq.製剤に相当するPP3Mを評価しなかった。統合失調症患者を対象に実施したPP3Mの臨床試験3試験の概要を表2.5.1-2に示す。

表 2.5.1-2 PP3M 臨床試験の概要

試験番号 (資料番号)	試験デザイン	治験薬、用量及び投与方法	被験者数
国際共同第 III 相臨床試験			
PSY-3011 試験 (5.3.5.1.2)	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、非劣性試験	<u>非盲検期 (PP1M 投与) :</u> 全被験者に PP1M を投与した。Day 1 に 150 mg eq., Day 8 に 100 mg eq. を投与した。Week 5 及び 9 に可変用量 (50, 75, 100, 又は 150 mg eq.) で投与し, Week 13 には Week 9 と同じ用量を投与した。 <u>二重盲検期 (PP3M 又は PP1M 投与) :</u> PP3M は非盲検期終了時の PP1M の 3.5 倍用量を固定用量 (175, 263, 350 又は 525 mg eq.) として 12±1 週ごとに投与した。PP1M は非盲検期終了時と同用量を固定用量 (50, 75, 100 又は 150 mg eq.) として 4 週ごとに投与した。	非盲検期 intent-to-treat (ITT) 解析対象集団 : 1429 例 ランダム化被験者数 : 1016 例 (PP3M 群 504 例, PP1M 群 512 例)
海外第 III 相臨床試験			
PSY-3012 試験 (5.3.5.1.1)	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、再発防止試験	<u>移行期 (PP1M 投与) :</u> 全被験者に PP1M を投与した。Day 1 に 150 mg eq., Day 8 に 100 mg eq. を投与した。Week 5 及び 9 に可変用量 (50, 75, 100, 又は 150 mg eq.) で投与し, Week 13 には Week 9 と同じ用量を投与した。 <u>維持期 (PP3M 投与) :</u> 全被験者に PP3M (移行期終了時の PP1M の 3.5 倍用量) を投与した。 <u>二重盲検期 (PP3M 又はプラセボ投与) :</u> PP3M (175, 263, 350 又は 525 mg eq.) 又はプラセボを 12±1 週ごとに投与した。PP3M 群に割り付けられた被験者には、維持期の Week 17 に投与した PP3M の用量と同用量を投与し、二重盲検期を通して固定用量とした。	非盲検期 ITT 解析対象集団 : 506 例 二重盲検期 ITT 解析対象集団 : 305 例 (PP3M 群 160 例, プラセボ群 145 例)
海外第 I 相臨床試験			
PSY-1005 試験 (5.3.3.2.1)	多施設共同、非盲検、ランダム化、並行群間比較、単回投与試験	<u>第 1 期 (パリペリドン IR 溶液投与) :</u> パネル A 及びパネル C : パリペリドン IR 1 mg 溶液を臀部筋内へ投与 パネル B 及びパネル D : パリペリドン IR 1 mg 溶液を臀部筋又は三角筋内へ投与 <u>第 2 期 (PP3M 投与) :</u> パネル A : 300 mg eq. を臀部筋内へ投与 (A*_{1,2} 又は B*_{1,2} F015 製剤) パネル B : 75, 150 若しくは 450 mg eq. を臀部筋内へ投与, 又は 300 若しくは 450 mg eq. を三角筋内へ投与 (A*_{1,2} F015 製剤) パネル C : 150 mg eq. を臀部筋内へ投与 (A*_{1,2} F016 製剤) パネル D : 175 若しくは 525 mg eq. を三角筋内へ投与, 又は 350 若しくは 525 mg eq. を臀部筋内へ投与 (A*_{1,2} F015 製剤)	治験薬投与例 : 325 例 ^a パネル A : 72 例 パネル B : 128 例 パネル C : 25 例 パネル D : 100 例

a. パリペリドン速放性製剤 (IR) 1 mg 溶液も含めて治験薬を投与された被験者数

*1 : 新薬承認情報提供時に置き換え
*2 : 製造工程が異なる製剤

2.5.1.3.1 海外の臨床開発計画

(1) 米国

米国では、米国食品医薬品局との協議を踏まえて、海外第 III 相試験の PSY-3012 試験及び海外第 I 相試験の PSY-1005 試験の 2 試験を実施した。PSY-3012 試験は、統合失調症患者を対象に、PP3M の有効性及び安全性を検証することを目的とした国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、再発防止試験である。また、PSY-1005 試験は、統合失調症患者を対象に、PP3M 単回投与後の薬物動態、安全性、及び忍容性を評価すること、並びにパリペリドン速放性製剤（IR）1 mg と PP3M の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした国際共同、ランダム化、非盲検、並行群間試験である。両試験への日本の参加はなかった。

米国では、PSY-3012 試験及び PSY-1005 試験の成績を主要な臨床試験成績として 2014 年 11 月に PP3M の承認申請を行った。2015 年 1 月に米国食品医薬品局は、重篤な疾患治療に顕著な改善をもたらす可能性がある品目を対象とする優先審査品目に PP3M を指定し、同年 5 月に PP3M は以下の効能・効果で承認された【1.6.3 参照】。

<米国での PP3M の承認効能・効果>

INVEGA TRINZA™*, a 3-month injection, is an atypical antipsychotic indicated for the treatment of schizophrenia in patients after they have been adequately treated with INVEGA SUSTENNA®** (1-month paliperidone palmitate extended-release injectable suspension) for at least four months.

*INVEGA TRINZA=米国での PP3M の販売名

**INVEGA SUSTENNA=米国での PP1M の販売名

(2) 欧州

欧州では、欧州医薬品庁及び欧州医薬品委員会との協議を踏まえて、米国と同様の PSY-3012 試験及び PSY-1005 試験の 2 試験に加え、国際共同第 III 相試験の PSY-3011 試験を実施した。PSY-3011 試験は、PP1M を 4 カ月以上投与した統合失調症患者を対象に、PP3M の有効性が PP1M に劣らないことを検証するための国際共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、非劣性試験である。PSY-3011 試験には日本も参加した。

欧州では、PSY-3011 試験、PSY-3012 試験、及び PSY-1005 試験の結果を主要な臨床試験成績として 2015 年 8 月に PP3M を承認申請し、2016 年 5 月に以下の申請効能・効果で承認された【1.6.4 参照】。

<欧州での PP3M の承認効能・効果>

TREVICTA*, a 3-monthly injection, is indicated for the maintenance treatment of schizophrenia in adult patients who are clinically stable on 1-monthly paliperidone palmitate injectable product.

* TREVICTA =欧州での PP3M の販売名

2.5.1.3.2 国内の臨床開発計画

日本では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）との協議（2.5.1.4 参照）を踏まえて、PSY-3011 試験に参加した。

PSY-3011 試験の有効性主要評価項目は、Per-protocol 解析対象集団での「二重盲検期終了時の非再発率」であった。二重盲検期終了時の非再発率の投与群間差（PP3M 群 - PP1M 群、95%信頼区間）は、Per-protocol 解析対象集団（PP3M 群 458 例、PP1M 群 490 例）では 1.2%（-2.7～5.1%），Per-protocol 解析対象集団のうちの日本人集団（PP3M 群 51 例、PP1M 群 56 例）では 5.1%（-12.0～22.2%）であった。全被験者集団と日本人部分集団の 95%信頼区間の下限がいずれも事前に規定した非劣性マージン-15%を上回ったことから、有効性主要評価項目について PP3M が PP1M に劣らないことが検証されたことに加え、日本人集団と全被験者集団とで PP3M の有効性が一貫して示された。また、PSY-3011 試験で PP3M を長期投与したとき、安全性解析対象集団のうち PP3M 群に割り付けられた日本人被験者 52 例と非日本人被験者 452 例から得られた安全性プロファイルに大きな差異はなかった。

以上の PSY-3011 試験の結果及び機構との協議結果（2.5.1.4 参照）を踏まえ、本申請の臨床データパッケージを欧州の承認申請と同様の PSY-3011 試験、PSY-3012 試験、及び PSY-1005 試験の 3 試験で構成した（図 2.5.1-1）。このうち評価資料は国際共同第 III 相試験の PSY-3011 試験及び海外第 III 相試験の PSY-3012 試験とした。

開発の相	国内試験	海外試験
第 I 相		単回投与，薬物動態試験 (R092670-PSY-1005 試験) ランダム化（*組入れ）被験者数： パネル A 74 例，パネル B 129 例， パネル C* 25 例，パネル D 100 例
第 III 相	PP1M 対照，非劣性試験 (R092670-PSY-3011 試験) 【試験全体】 組入れ被験者数：1429 例 ランダム化被験者数：1016 例（PP3M 群 504 例，PP1M 群 512 例） 【日本人】 組入れ被験者数：175 例 ランダム化被験者数：108 例（PP3M 群 52 例，PP1M 群 56 例）	プラセボ対照，再発防止試験 (R092670-PSY-3012 試験) 組入れ被験者数：506 例 ランダム化被験者数：305 例（PP3M 群 160 例，プラセボ群 145 例）
	評価資料	参考資料

図 2.5.1-1 臨床データパッケージ

2.5.1.4 規制当局によるガイダンス及び助言

日本での PP3M の開発に際し、20 年 月 日に医薬品 相談（受付番号 ），20 年 月 日までに で 相談（受付番号 ），20 年 月 日に医薬品 相談（受付番号 ）を実施した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言の概要を表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1-3 独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言の概要

実施日	相談区分 (受付番号)	相談事項
20 年 月 日	医薬品 相談 ()	- 承認申請時に用いる について (試験) , , を目的として承認申請すること - の 剤 について (試験) の について - の を と設定すること - 及び
20 年 月 日 ()	相談 ()	剤の を とすることの適切性について
20 年 月 日	医薬品 相談 ()	について について について について

20 年 月 日に実施した医薬品 相談で承認申請時に用いる を 相談した。この相談では、 (試験) , また、 試験の結果から , を構成することで として することを提案し、大枠の合意が得られた。一方、本剤を の推移は , ことから、 の安全性をどのように担保するか議論になったが、 試験 をもって本剤の の安全性を確認することが可能と考えられ、提案どおり で合意が得られた。

20 年 月 日までに で実施した 相談では、 として することを提案し、 には合意が得られたが、 助言を受けた。これに対して提案した はいずれも許容可能と判断された。

20 年 月 日に実施した医薬品 相談で、 試験の 及び を相談し、

が受け入れられた。について、
、
、
、
と考えられるのか、
との助言を受けた。

については、以下の助言を受けた。

- ・ に対して
が説明できない限り、
においては、
で投与されている状況で、
を確認する必要がある。
- ・
場合は、
必要があり、その場合には
と考える。なお、
、
のであれば、
説明した上で、
安全性の観点から説明する必要があると考える。
- ・
に際しては、
必要があると考え。

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ: みんなのメンタルヘルス, 専門的な情報, 疾患の詳細, 統合失調症. Available from: https://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html
- 2) 厚生労働省ホームページ: 平成 29 年 (2017) 患者調査の概況. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf>
- 3) Rabinowitz J, et al. The course of schizophrenia: progressive deterioration, amelioration or both? *Schizophr Res.* 2007;91(1-3):254-8.
- 4) Olivares JM, et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry.* 2013;12(1):32.
- 5) Tandon R, et al. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009;110(1-3):1-23.
- 6) American Psychiatric Association (APA). Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia, Second Edition. American Psychiatric Association. 2010.
- 7) Robinson D, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56(3):241-7.
- 8) Bhanji NH, et al. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2004;14(2):87-92.
- 9) Lacro JP, et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(10):892-909.
- 10) Leucht S, et al. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 5:3-8.
- 11) Marder SR. Overview of partial compliance. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 16:3-9.
- 12) Weiden PJ, et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2004;55(8):886-91.
- 13) Higashi K, et al. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2013;3(4):200-18.
- 14) Morken G, et al. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2008;8:32.
- 15) Zipursky RB, et al. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res.* 2014;152(2-3):408-14.

- 16) 稲垣中, et al. 精神分裂病維持療法における非定型抗精神病薬とデポ剤の役割. 臨床精神薬理. 2001;4(3):361-7.
- 17) 岩田仲生, et al; 統合失調症再発予防研究会. 本邦における統合失調症の再発予防に関する認識と取り組みの実態. 臨床精神薬理. 2012;15(5):785-96.
- 18) 池淵恵美 監修. 精神障がい者の生活と治療に関するアンケート. 第1版. 東京: 公益社団法人 全国精神保健福祉会; 2011.
- 19) Doering S, et al. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. Schizophr Bull. 1998;24(1):87-98.
- 20) Wiersma D, et al. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. Schizophr Bull. 1998;24(1):75-85.
- 21) 若松昭秀, et al. Risperidone 持効性注射剤の長期投与時の有効性, 安全性および有用性. 臨床精神薬理. 2013;16(10):1479-94.
- 22) 村上忠, et al. 治療効果と患者満足度を考慮した統合失調症の治療選択. 最新精神医学. 2010;15(5):529-37.
- 23) 若松昭秀, et al. Paliperidone palmitate の統合失調症患者における 12 ヶ月間の製造販売後調査結果. 臨床精神薬理. 2017;20:1335-49.
- 24) ヤンセンファーマ株式会社. 新医療用医薬品に関する安全性定期報告書. 2018.
- 25) 柴田勲, et al. 統合失調症患者の治療アドヒアランス向上のために知っておきたいこと. 臨床精神薬理. 2009;12(7):1635-44.
- 26) Brnabic AJ, et al. Medication discontinuation with depot and oral antipsychotics in outpatients with schizophrenia: comparison of matched cohorts from a 12-month observational study. Int J Clin Pract. 2011;65(9):945-53.
- 27) Bera R, et al. Impact on healthcare resource usage and costs among Medicaid-insured schizophrenia patients after initiation of treatment with long-acting injectable antipsychotics. J Med Econ. 2013;16(4):522-8.
- 28) Kaplan G, et al. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. Patient Prefer Adherence. 2013;7:1171-80.
- 29) Lloyd K, et al. Switching stable patients with schizophrenia from depot and oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone: efficacy, quality of life and functional outcome. Hum Psychopharmacol. 2010;25(3):243-52.
- 30) Offord S, et al. Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. J Med Econ. 2013;16(2):231-9.

- 31) Ren XS, et al. Evaluation of health services use following the initiation of risperidone long-acting therapy among schizophrenia patients in the veterans health administration. J Clin Pharm Ther. 2011;36(3):383-9.
- 32) 精神医学講座担当者会議. 統合失調症治療ガイドライン. 2009.
- 33) 日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 2017.
- 34) McEvoy JP. Risks versus benefits of different types of long-acting injectable antipsychotics. J Clin Psychiatry. 2006;67 Suppl 5:15-8.
- 35) Bloch Y, et al. Injections of depot antipsychotic medications in patients suffering from schizophrenia: do they hurt? J Clin Psychiatry. 2001;62(11):855-9.
- 36) Hough D, et al. Paliperidone palmitate maintenance treatment in delaying the time-to-relapse in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Schizophr Res. 2010;116(2-3):107-17.
- 37) Claxton AJ, et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001;23(8):1296-310.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

PP3M は、既承認の PP1M（ゼプリオン®水懸筋注）と同じく、パリペリドンパルミチン酸エステルの水性懸濁注射液である。PP3M を筋肉内投与したとき、パリペリドンパルミチン酸エステルが投与部位で緩徐に溶解した後、パリペリドンに加水分解される。活性成分であるパリペリドンが緩徐に全身循環に移行する。

PP3M の生物薬剤学特性（バイオアベイラビリティ及び徐放性プロファイル）を検討した試験を表 2.5.2-1 に示す。PSY-1005 試験において、パリペリドン IR 筋肉内投与時と比較した PP3M

（市販予定製剤 F015 製剤）の相対的バイオアベイラビリティ、2 種類の方法（ $A^{*1,2}$ 法及び $B^{*1,2}$ 法）で製造した F015 製剤を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態、並びに 2 種類の懸濁液濃度の製剤 [F015 製剤及び F016 製剤（パリペリドンパルミチン酸エステルの ████████ が F015 製剤と同じ：██████（以下、████）= 約 █████ μm ，懸濁液薬物濃度が PP1M と同じ：100 mg eq./mL）] を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を検討した。

表 2.5.2-1 生物薬剤学試験一覧

開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験デザイン、投与期間・投与量	試験報告書 添付場所
第 I 相 R092670- PSY-1005 (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て PP3M の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間比較、単回投与試験 主目的 ・ PP3M を臀部筋内及び三角筋内に単回投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性 副次目的 ・ パリペリドン IR 1 mg 筋肉内投与時と比較した F015 製剤の相対的バイオアベイラビリティ ・ 臀部筋内又は三角筋内に投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態の用量比例性 ・ パリペリドンの薬物動態に対する投与容量、懸濁液濃度、██████ 及び █████ 法（ $B^{*1,2}$ 、 $A^{*1,2}$ ）の影響の検討	Panel A Period 1：パリペリドン IR, 1 mg, 臀部筋内投与 Period 2： $A^{*1,2}$ 及び $B^{*1,2}$ により製造した PP3M (F015 製剤, 200 mg eq./mL), 300 mg eq., 臀部筋内投与 Panel C Period 1：パリペリドン IR, 1 mg, 臀部筋内投与 Period 2： $A^{*1,2}$ により製造した PP3M (F016 製剤, 100 mg eq./mL), 150 mg eq., 臀部筋内投与 Panel B Period 1：パリペリドン IR, 1 mg, 臀部筋内又は三角筋内投与 Period 2：PP3M (F015 製剤, 200 mg eq./mL) 75, 150, 450 mg eq., 臀部筋内投与 300, 450 mg eq., 三角筋内投与 Panel D Period 1：パリペリドン IR, 1 mg, 臀部筋内又は三角筋内投与 Period 2：PP3M (F015 製剤, 200 mg eq./mL) 350, 525 mg eq., 臀部筋内投与 175, 525 mg eq., 三角筋内投与	参考資料 5.3.3.2.1

IR: immediate release 速放性製剤, PP3M: パリペリドンパルミチン酸エステル 3 カ月持効性注射剤

PP3M の第 III 相試験 2 試験（PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験）では、市販予定製剤である F015 製剤を使用した。

*1：新薬承認情報提供時に置き換え
*2：製造工程が異なる製剤

PP3Mの開発過程では、3カ月に1回の筋肉内投与が可能となるLAIの開発を目的とした。PP3Mは、PP1Mと同じく、パリペリドンパルミチン酸エステルの特効性筋肉内注射剤であり、無水リン酸一水素ナトリウムを使用していないことを除き、同一の添加物を含有している。PP3M及びPP1Mのパリペリドンパルミチン酸エステルからのパリペリドンの放出機序は同じであることから、PP1M開発時に得られた知見に基づき、パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度の調節を主として製剤を変更した。PP3M（F015製剤）とPP1M（F013製剤）の処方比較を表2.5.2-2に示す。

	PP1M (F013 製剤)	PP3M (F015 製剤)
■ ■ ^a (μm)	■ ~ ■	■ ~ ■
濃度 ^b (mg/mL)	■	■
用量 ^b (パリペリドン当量, mg eq.)	25, 50, 75, 100, 150	175, 263, 350, 525 ^c
充填量 (mL)	0.25 ~ 1.5	0.875 ~ 2.625

c PP1M 25 mg eq.に対応するPP3Mは開発しない

PP1M を 25～150 mg eq. の範囲で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} （中央値）は 4.35～27.5 ng/mL であった（PSY-1004 試験）¹⁾ 【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.7.2.2.3(1) 6 参照】。それに対し、PP3M を 75～525 mg eq. の範囲で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} （中央値）は 8.33～57.9 ng/mL であった（PSY-1005 試験，Panel B 及び Panel D）【2.7.2.2.1 参照】。PP1M と PP3M の用量比は 3～3.5 倍であったが，血漿中パリペリドンの C_{max}

の増加は、予測したとおり約2倍と低い値であった。これらの結果より、XXXXXXXXXXがパリペリドンパルミチン酸エステルからのパリペリドン放出挙動に対して影響を及ぼすことが支持された。

(2) 投与容量の増加

懸濁液濃度及び投与容量で決定される投与量の増加は、血漿中パリペリドン濃度の C_{max} 及びみかけの消失半減期 ($t_{1/2}$) に影響を及ぼすことが示された。PP1M (25~150 mg eq.) と対応する (PP1M の 3~3.5 倍) PP3M (75~525 mg eq.) を単回投与したときの薬物動態を比較した結果、PP1M 投与時の血漿中パリペリドンの C_{max} (中央値) は 4.35~27.5 ng/mL, PP3M 投与時は 8.33~57.9 ng/mL と約2倍であった。また、血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ (中央値) に PP1M の 25~49 日 (PSY-1004 試験)¹⁾ から PP3M の 44.9~81.5 日 (PSY-1005 試験) への延長が認められた【2.7.2.3.1.2 (1)参照】。

(3) 懸濁液濃度の増加

パリペリドンの溶出挙動に対するパリペリドンパルミチン酸エステルの懸濁液濃度の影響を検討する目的で、XXXXXXXXXXは F015 製剤 (XXXXXXXXXX = 約 XXXXXX μ m) と同一で、懸濁液濃度を F015 製剤 (200 mg eq./mL) の 1/2 の 100 mg eq./mL (PP1M と同一) とした F016 製剤を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を検討した (PSY-1005 試験 Panel C)。F016 製剤を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度は、F015 製剤と比較して、より早く t_{max} に達し (中央値: F016 製剤 21 日, F015 製剤 24~34 日), より速やかに消失した【2.7.1.3.1(2)参照】。Panel A 及び Panel C の結果では不完全な投与に起因すると考えられる、パリペリドン IR に対する PP3M の相対的バイオアベイラビリティの低値が認められたが (2.5.2.2), 懸濁液濃度の増加は投与部位からのパリペリドンの放出をより緩徐とする (その結果として $t_{1/2}$ が延長する) というコンセプトは支持された。

(4) XXXXXXXXXX 方法の選択

パリペリドンパルミチン酸エステルの XXXXXXXXXX 方法の違いが血漿中パリペリドンの薬物動態に及ぼす影響を検討した (PSY-1005 試験 Panel A)。

Panel A では不完全な投与に起因すると考えられる、パリペリドン IR に対する F015 製剤の相対的バイオアベイラビリティの低値が認められた (2.5.2.2)。しかしながら、 $A^{*1,2}$ 法又は $B^{*1,2}$ 法で製造した F015 製剤を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度推移は同様であったことから、XXXXXXXXXX 方法の違いは F015 製剤の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。よって、 $A^{*1,2}$ 法で製造した F015 製剤を以降の臨床試験 (PSY-1005 試験の Panel B 及び Panel D, 並びに第 III 相試験) に使用することとし、市販予定製剤とした。

2.5.2.2 相対的バイオアベイラビリティ

PP3M (F015 製剤) を単回筋肉内投与したときの 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{∞}) から算出したパリペリドン IR に対する相対的バイオアベイラビリティ

*1: 新薬承認情報提供時に置き換え
*2: 製造工程が異なる製剤

(最小二乗平均値の比)の範囲は、99.6% (150 mg eq. 臀部筋内投与) から 116.4% (350 mg eq. 臀部筋内投与) であり、投与量間及び投与部位間で差異はみられなかった。

PSY-1005 試験 Panel A 及び Panel C における PP3M 投与時の相対的バイオアベイラビリティは低値であり、F015 A*1,2 製剤 300 mg eq. で 58.3%, F015 B*1,2 製剤 300 mg eq. では 43.1%と算出された。この相対的バイオアベイラビリティの低値は、投与前の懸濁注射液の不十分な振盪に起因すると考えられたため、Panel B 及び Panel D では「投与前にシリンジ内懸濁液を激しく振盪」して、懸濁を確実にする方策を行った。その結果、Panel B 及び Panel D では PP3M 投与時の相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%と算出された。よって、Panel A 及び Panel C の結果は「不完全な投与」で説明可能と考えられた。

2.5.2.3 予測しないパリペリドンパルミチン酸エステル血漿中曝露

パリペリドンパルミチン酸エステルの予測しない血漿中曝露がみられる可能性を検討した。その結果、PP3M 単回投与時の血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度の定量値が得られたサンプルの割合 (測定したサンプルの 1.4%, 被験者の 3.3%) は、PP1M 投与時の割合 (測定したサンプルの 1.8%及び被験者の 16%【1.13.1-3 既承認資料 CTD 2.7.2.3.1.1 (1) 参照】) より低値であった。このことより、PP3M における予測可能なコントロールされた放出挙動が確認され、投与したパリペリドンパルミチン酸エステルが血流に到達することはほとんどなく、加水分解され、パリペリドンが全身循環に移行することが示された。

2.5.2.4 生物薬剤学に関する結論

生物薬剤学に関して以下の結論が得られた。

- ・ PP1M と同様、██████, 懸濁液濃度 (薬物濃度) 及び投与容量が、パリペリドンパルミチン酸エステル粒子からのパリペリドンの放出速度に影響を及ぼすことから、これらの因子を調節することにより、PP3M の 12 週の投与間隔及び投与間隔全体にわたる血漿中パリペリドンの治療域濃度の維持が可能となった。
- ・ PP1M で確認された関係に基づくと、██████の増大に伴い、パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解速度が遅くなり、パリペリドンの全身循環への移行が遅延することを反映し、血漿中パリペリドン濃度の t_{max} は延長し、 C_{max} は低下すると予測された。PP1M 及び対応する用量 (PP1M の 3~3.5 倍) の PP3M を単回投与したとき、PP3M の血漿中パリペリドンの C_{max} は PP1M の約 2 倍高値であった。本結果は、██████がパリペリドンパルミチン酸エステルからのパリペリドンの放出速度を制御していることを支持している。
- ・ In vivo における放出速度に影響を及ぼす他の因子として、懸濁液濃度及び投与容量で決定されるパリペリドンパルミチン酸エステルの投与量が考えられた。パリペリドンパルミチン酸エステルを PP1M 又は PP3M として投与したときの血漿中パリペリドンは flip-flop 型の薬物動態を示す (すなわち、 $t_{1/2}$ は吸収速度に制御される)。PP1M 及び対応する用量 (PP1M の 3~3.5 倍) の PP3M を単回投与したとき、PP3M の血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ (中央値) は PP1M の約 2 倍であった。

*1：新薬承認情報提供時に置き換え
*2：製造工程が異なる製剤

- ・ パリペリドン IR 単回筋肉内投与時に対する PP3M 単回筋肉内投与時の血漿中パリペリドンの相対的バイオアベイラビリティは約 100%であった。
- ・ 投与前の懸濁注射液の不十分な振盪に起因すると考えられる相対的バイオアベイラビリティの低値がみられたことから、注射液の懸濁を確実にするための方策「投与前にシリンジ内懸濁液を激しく振盪すること」が必要であると考えられた。

参考文献

- 1) Clinical Study Report R092670-PSY-1004. Open-Label, Parallel, Randomized, Dose Proportionality Pharmacokinetic Study of Paliperidone After Intramuscular Injection of Paliperidone Palmitate in the Deltoid or Gluteal Muscle in Subjects With Schizophrenia. J&J PRD Document No: EDMS-PSDB-6213530:3.0. 11 April 2007.

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

PP3M を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態について、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（PSY-1005 試験）並びに統合失調症患者を対象とした国際共同第 III 相試験（PSY-3011 試験）及び海外第 III 相試験（PSY-3012 試験）において検討した（表 2.5.3-1）。日本人統合失調症患者における血漿中パリペリドンの薬物動態は PSY-3011 試験にて検討した。

PP3M は既承認の PP1M と同じくパリペリドンパルミチン酸エステル製剤であり、パリペリドンパルミチン酸エステルの[REDACTED]，懸濁液濃度及び投与量を変更することにより徐放性を変更し、12 週間隔の投与を可能とした製剤である。

PP3M の臨床薬理試験の目的は、PP1M から PP3M へ切り替えるときの推奨用法・用量をサポートするために（すなわち、PP3M を投与したときの血漿中パリペリドン濃度を対応する PP1M を投与したときの血漿中パリペリドン濃度と同程度とするために）、PP3M を単回及び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を検討することであった。また、薬物動態に影響を及ぼす共変量を、人口統計学的特性及び投与部位に関連する変数から同定することであった。

PP3M は、PP1M と同様、筋肉内投与後、投与部位においてパリペリドンパルミチン酸エステル粒子よりパリペリドンパルミチン酸エステルが緩徐に溶解した後、活性成分であるパリペリドンに速やかに加水分解され、パリペリドンとして全身循環に移行する。そのため、未変化体であるパリペリドンパルミチン酸エステルの全身曝露量は極めて小さい。また、PP1M を筋肉内投与したとき及びパリペリドン ER を経口投与したときのパリペリドンの薬物動態に日本人と外国人で差がないことが示されている【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.7.2.3.3(1)参照】。よって、PP3M を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態及び薬物動態に及ぼす影響〔内因性要因（肝及び腎機能障害）、外因性要因（薬物相互作用）など〕並びに薬力学の評価には、PP1M 又はパリペリドン経口剤を投与した日本人又は外国人の臨床試験成績を参考にした。

血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を及ぼす共変量の検討、母集団薬物動態（PPK）モデルに基づくシミュレーションによる PP3M の推奨用法・用量及び用法・用量に関連する推奨事項の適切性のサポート、並びに薬物動態パラメータの算出を目的として、PP3M の PPK 解析を行った。PPK 解析では、以前に構築した PP1M 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態を説明する PP1M の PPK モデル【1.13.1-3 既承認資料 CTD2.7.2.2.4】に基づき、PSY-1005 試験及び PSY-3012 試験で得られた血漿中パリペリドン濃度（8,990 ポイント/651 例）を用いて、PP1M 投与後に PP3M に切り替えて投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を説明する PPK モデル（PP3M の PPK モデル）を構築した。なお、PP3M の PPK モデル構築時、PSY-3011 試験が終了していなかったことから、当該試験のデータは解析に含めなかった。PSY-3011 試験終了後、当該試験のデータを用いた外部バリデーションにより、上述の PP1M 及び PP3M の PPK モデルによって PP1M 及び PP3M を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態が説明可能であることを確認した。また、第 III 相試験（PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験）において、PP3M 及び PP1M を投与したときの 48 週間の非再発率（統合失調症の症状再発までの期間）について、血漿中パリペリドン濃度との関係を説明するため、PPK/PD 解析を実施した。

表 2.5.3-1 薬物動態を検討した試験一覧

開発の相 試験番号	試験目的・標題	試験報告書 添付場所
海外第 I 相試験 R092670-PSY-1005	統合失調症患者及び統合失調感情障害患者を対象として PP3M の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する非盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間比較、単回投与試験 主目的 ・ PP3M を臀部筋肉内及び三角筋内に単回投与したときの薬物動態 副次目的 ・ パリペリドン IR 1 mg 筋肉内投与時と比較した F015 製剤の相対的バイオアベイラビリティ ・ 臀部筋肉内又は三角筋内に投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態の用量比例性 ・ パリペリドンの薬物動態に対する投与容量、懸濁液濃度、 及び 方法 ($B^{*1.2}$, $A^{*1.2}$) の影響の検討	参考資料 5.3.3.2.1
国際共同第 III 相試験 R092670-PSY-3011	統合失調症患者を対象として、PP3M を投与したときの PP1M を対照薬としたランダム化、多施設共同、二重盲検、非劣性比較試験 主目的 PP1M 投与により統合失調症の症状が安定した患者を対象として、Kaplan-Meier 法による 48 週間累積残存率（再発のない被験者の割合）の推定に基づき、PP3M の治療効果が PP1M に劣らないことを検証する。	評価資料 5.3.5.1.2-1
海外第 III 相試験 R092670-PSY-3012	PP3M の統合失調症患者を対象としたランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、再発防止試験 主目的 PP3M を投与したときの有効性をプラセボと比較する 有効性の主要評価項目：最初の再発イベントが発現するまでの期間	評価資料 5.3.5.1.1

IR：速放性製剤

本文中では、試験実施計画書番号の R092670-を省略する。

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 吸収

PP3M を筋肉内投与したとき、パリペリドンパルミチン酸エステルの溶解度は極めて低いことから、PP1M と同様、投与部位においてパリペリドンパルミチン酸エステル粒子よりパリペリドンパルミチン酸エステルが緩徐に溶解する。その後、活性成分であるパリペリドンに速やかに加水分解され、パリペリドンとして全身循環に移行するため、未変化体であるパリペリドンパルミチン酸エステルの全身曝露量は極めて小さい。

PP3M を 75～525 mg eq. の用量で臀部筋肉内又は三角筋内に単回投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与後 23～34 日に t_{max} （中央値）に達した（PSY1005 試験）。本結果は、PP3M の PPK モデルを用いて推定された値（175～525 mg eq. 単回投与時：30～33 日）と同程度であった。

PP3M として投与されたパリペリドンは flip-flop 型の薬物動態を示し、血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ は吸収過程を反映している。PP3M を 75～525 mg eq. の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ （中央値）の範囲は 44.9～81.5 日であった（PSY-1005 試験）。また、PP1M を 25～150 mg eq. の用量（PP3M の投与量の 1/3～1/3.5）で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ （中央値）は 25～49 日であった（PSY-1004 試験¹⁾。これらの結果より、血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ はパリペリドンパルミチン酸エステルの投与量に伴って延長することが示された。このことより、パリペリドンパルミチン酸エステルの投与量は血漿中

*1：新薬承認情報提供時に置き換え
*2：製造工程が異なる製剤

パリペリドン濃度の $t_{1/2}$, すなわち *in vivo* におけるパリペリドンパルミチン酸エステルの溶出速度を決定する因子であることが示唆された。PP3M の PPK モデルを用いたシミュレーションより, PP3M を 175~525 mg eq. の用量で単回筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ は三角筋内投与で 84~95 日, 臀部筋内投与では 118~139 日と推定された。以上の結果は PP3M の投与間隔「12 週間隔に 1 回投与」の適切性を支持している。

PP3M 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を検討した (PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験)。PP1M から対応する 3.5 倍の用量の PP3M へ切り替えたとき, 全般的に, 血漿中パリペリドン濃度が維持されたことから, PP3M の 12 週の投与間隔が支持された。

PPK モデルを用いて推定した PP1M を 4 カ月間投与した後に PP3M を 4 回反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度のピーク/トラフ比 (中央値) は, 臀部筋内投与及び三角筋内投与ともに 1.6~1.7 であり, PP1M を三角筋内に反復投与したときの定常状態におけるピーク/トラフ比 (1.6~1.9) と同程度であり, PP1M を臀部筋内に反復投与したときの比 (1.2~1.3) より高値であった。本結果は臨床試験 (PSY-3011 試験) で得られた成績と大きな差異はなかった。

(1) バイオアベイラビリティ

パリペリドン IR に対する PP3M 単回筋肉内投与時の相対的バイオアベイラビリティは, ほぼ 100% と算出され, 投与量 (75~525 mg eq.), 投与部位 (三角筋又は臀部筋), 性別, 肥満指数 (BMI) 又は人種/民族は影響を及ぼさないことが示された (PSY-1005 試験)。

(2) 用量比例性

PP3M を 75~525 mg eq. の範囲で単回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_{∞} は用量に比例して増加した (PSY-1005 試験)。PP3M を 175~525 mg eq. の範囲で反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} 及び投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_T) に用量に比例した増加が認められた (PSY-3011 試験)。

PPK 解析の結果より, PP3M 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態は 175~525 mg eq. の用量範囲において, 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は用量に比例して増加し, C_{max} はほぼ用量に比例して増加することが示された。

(3) 本剤投与時のパリペリドンの吸収過程に影響する因子

第 I 相試験 (PSY-1005 試験) 及び第 III 相試験 (PSY-3012 試験及び PSY-3011 試験) で得られた薬物動態成績を用いて, 並びに PPK 解析において, PP3M を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に対する投与部位, 注射針の長さ及び BMI 値の影響を検討した。

1) 投与部位

PP3M (75~525 mg eq.) を三角筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの C_{max} は, 臀部筋内投与時と比較して高値であった (検討した用量範囲で 27%)。本結果は, 脂肪組織は筋肉組織に比べて血管分布が少ないため, 本剤を脂肪組織内に投与した場合, 筋肉組織内に投与した場合と比較して循環血へのパリペリドンの移行が遅延することに起因し, 投与部位間で筋肉組織と脂肪組織の分布が異なることでパリペリドンの循環血への移行が三角筋内投与時と比較して臀部

筋内投与時でより遅いことを反映していると考えられた。血漿中パリペリドンの AUC_{∞} 及び相対的バイオアベイラビリティ (F_{rel}) に投与部位間で差は認められなかった (PSY-1005 試験)。

PP3M 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_T (用量規格化値) は、三角筋内投与の方が臀部筋内投与に比べてやや高かったものの、その差はわずかであった (PSY-3012 試験及び PSY-3011 試験)。

PPK 解析の結果、投与部位は緩徐な吸収過程における吸収速度に対する共変量として同定され、最終 PPK モデルに組み込んだ。PPK モデルを用いて血漿中パリペリドン濃度を推定した結果、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} 及び最低血漿中濃度 (C_{min}) は臀部筋内投与時と比較して高かったものの、その差はわずかであった。

これらの結果より、PP3M は三角筋内又は臀部筋内に投与することが可能であり、みかけの定常状態に達した後、投与部位は三角筋と臀部筋内で相互に変更が可能であることが支持された。

2) 注射針の長さ

PP1M の PPK 解析の結果、注射針の長さは三角筋内投与時の吸収に関連するパラメータに影響を及ぼす因子であることが示された。また、PP1M の試験結果より、体重の重い患者において三角筋内投与時に長い注射針を用いることにより、肥満患者集団でみられたパリペリドン吸収速度の低下を軽減できることが示唆された。

すべての臨床試験 (PSY-1005 試験, PSY-3012 試験及び PSY-3011 試験) において、PP3M 投与時には、PP1M の推奨投与方法と同様、体重に基づく注射針の長さが選択された (三角筋内投与：体重が 90 kg 以上の被験者で 1½ インチ注射針、体重 90 kg 未満の被験者では 1 インチ注射針を用いて投与、臀部筋内投与：1½ インチ注射針を用いて投与)。PP3M の PPK 解析の結果、注射針の長さは吸収に関連するいずれの薬物動態パラメータに対しても共変量とはならなかった。したがって、PP3M についても、体重の重い被験者 (90 kg 以上) における三角筋内投与には長い注射針 (1½ インチ針) の使用が推奨される。

3) BMI

PP3M を単回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_{∞} (350 mg eq. に用量規格化) を BMI 区分 (正常体重：25 kg/m² 未満、過体重：25 kg/m² 以上 30 kg/m² 以下、肥満：30 kg/m² 超) で層別し、比較した (PSY-1005 試験)。その結果、 AUC_{∞} と BMI 値に関係は認められなかったが、BMI が高値になるに伴い、 C_{max} の低値、 $t_{1/2}$ の延長がみられた。 $t_{1/2}$ は吸収速度を反映していることから、BMI が高値の患者では定常状態に到達するまでの時間が延長する可能性が考えられた。しかしながら、PP3M は PP1M から切り替えて維持投与する薬剤であり、この BMI の影響は、PP3M へ切り替える前、PP1M 投与開始時に体重に基づいて注射針の長さを選択し、三角筋内投与することにより軽減されることが考えられる。

PP3M を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_T (350 mg eq. に用量規格化) は BMI 区分間で同程度であった (PSY-3012 試験及び PSY-3011 試験)。

PP3M の PPK 解析の結果、みかけの分布容積 (V/F) に対する共変量として BMI を最終 PPK モデルに組み込んだ。PPK モデルを用いて推定した血漿中パリペリドン濃度を BMI 区分で層別し、BMI の影響を検討した結果、BMI が高値の被験者において血漿中パリペリドンの C_{max} の低値が

みられたものの、みかけの定常状態に達したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度は BMI 区分間で同程度であった。

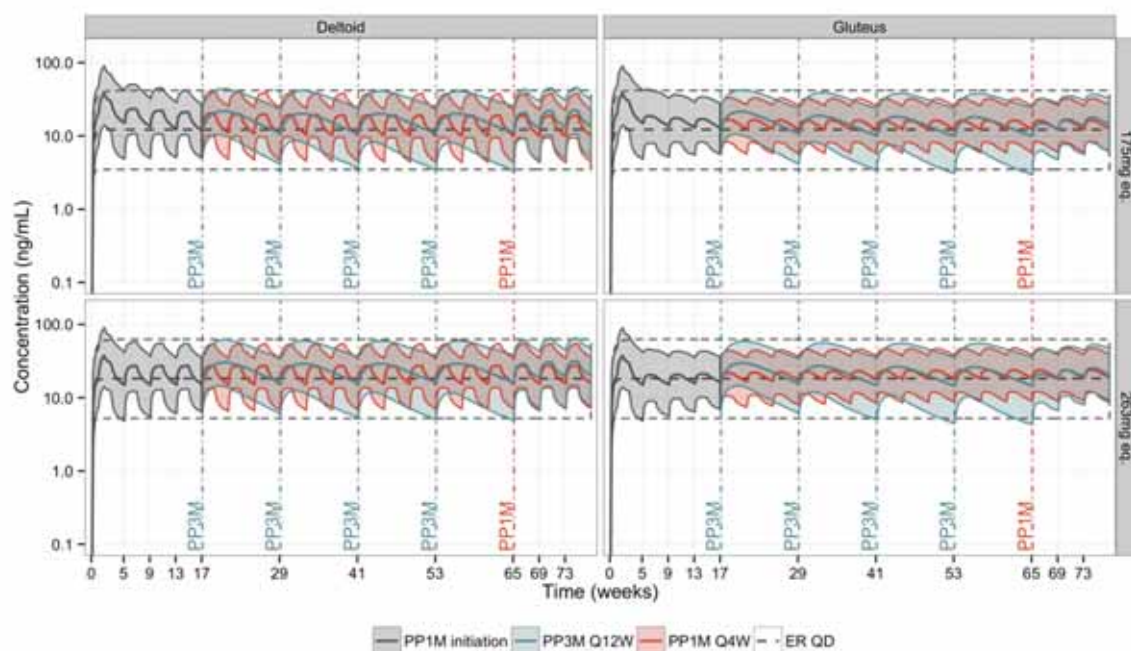
(4) PP1M 及びパリペリドン ER との比較

PP1M を 4 カ月以上投与した後、PP3M に切り替えて反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度とともに、PP1M を継続して筋肉内投与又はパリペリドン ER を反復経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度を推定した (図 2.5.3-1)。

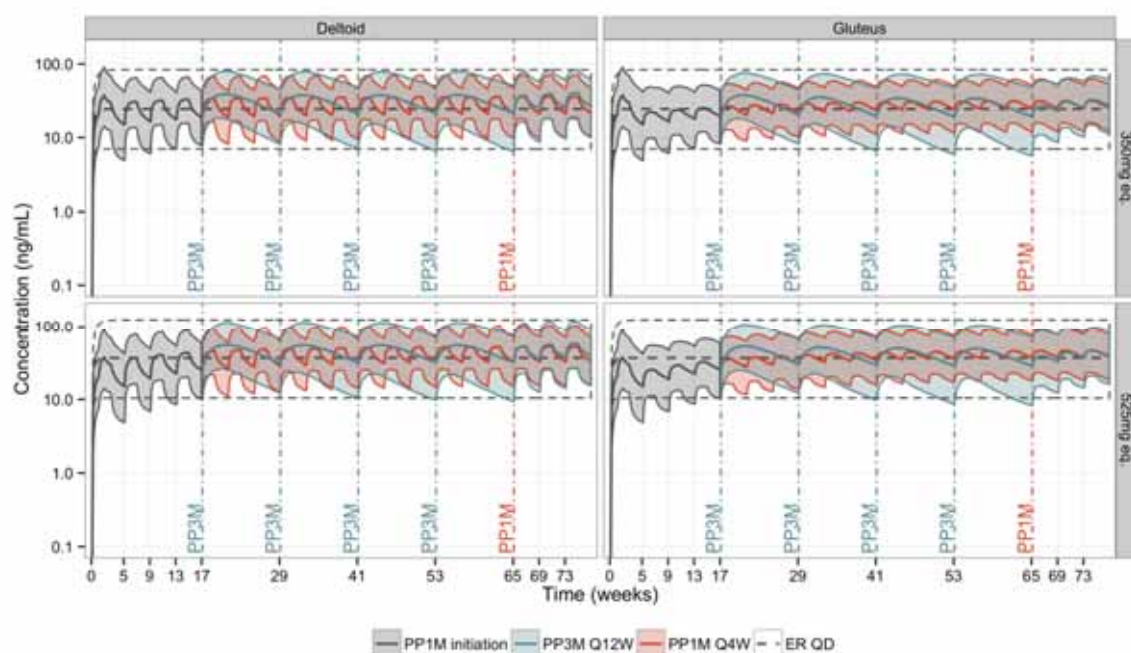
本シミュレーションでは、PP1M を Day 1 に 150 mg eq. 三角筋内投与、Day 8 に 100 mg eq. 三角筋内投与した後、Week 5、9 及び 13 に三角筋内又は臀部筋内投与とした。Week 17 からは PP1M を継続して又は PP3M に切り替えて三角筋内又は臀部筋内に投与し、Week 65 まで 4 週 (PP1M) 又は 12 週 (PP3M) 間隔で投与した。その後、Week 65、69 及び 73 に PP1M 投与とした。

- ・ PP3M を PP1M の 3.5 倍の用量で投与したとき (175~525 mg eq., 12 週間隔筋肉内投与) の血漿中パリペリドン濃度は、PP1M (50~150 mg eq., 4 週間隔筋肉内投与) 及びパリペリドン ER (4~12 mg, 1 日 1 回経口投与) と同程度であると推定された。また、PP3M 投与時の血漿中パリペリドン濃度の範囲は、パリペリドン ER を既承認用量範囲で反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の範囲内であると推定された。さらに、薬物動態がみかけの定常状態に到達すれば、次の PP3M 投与時点で、3.5:1 の用量比で PP1M 投与に戻すこと (再切替え) が可能であると推定された。
- ・ Week 65 までの血漿中パリペリドン濃度推移を視覚的に検討した結果、PP3M を反復投与したときの 12 週間隔の変動は、PP1M 反復投与時の 4 週間隔における変動より大きく、パリペリドン ER の 1 日 1 回投与の変動と同程度である。
- ・ 4 回目の PP3M 投与後の血漿中パリペリドン濃度は安定していた。したがって、4 カ月間の PP1M 投与後に PP3M 投与に切り替え、4 回目投与以降の血漿中パリペリドン濃度はみかけの定常状態に達しているとみなすことが可能と考えられる。

A: 175 及び 263 mg eq.



B: 350 及び 525 mg eq.



参照元: PopPK report PSY-3012 Fig12, Fig13

図 2.5.3-1 PPK シミュレーション：PP3M と PP1M 及びパリペリドン ER との比較

実線は中央値，陰影の範囲は 90%予測区間：黒色及び灰色は PP1M 開始期

赤色及び青色は維持期のそれぞれ PP1M 及び PP3M

破線：パリペリドン ER 投与時の中央値及び 90%予測区間

QD：1 日 1 回投与，Q4W：4 週間隔投与，Q12W：12 週間隔投与

PP1M を Day 1 に 150 mg eq.，Day 8 に 100 mg eq.の用量で三角筋内に投与，それ以降 4 週間隔で PP1M を投与したのち，17 週から

[A] PP3M (175 及び 263 mg eq.) を 12 週間隔で筋肉内投与 vs. PP1M 50 及び 75 mg eq. を 4 週間隔で筋肉内投与 vs. パリペリドン ER 4 及び 6 mg を反復経口投与

[B] PP3M (350 及び 525 mg eq.) を 12 週間隔で筋肉内投与 vs. PP1M 100 及び 150 mg eq. を 4 週間隔で筋肉内投与 vs. パリペリドン ER 8 及び 12 mg を反復経口投与

2.5.3.1.2 分布

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルは、投与部位でパリペリドンに加水分解され、パリペリドンとして全身循環に移行し組織へ分布する。

PPK 解析の結果、PP3M を筋肉内投与したときのパリペリドンの V/F は 1960 L と推定された。この値は、PP1M の V/F 推定値 (391 L) より高値であった。Flip-flop 型の薬物動態を示す製剤では緩やかな吸収により分布がマスクされるため、PP1M と PP3M の V/F 推定値の差は製剤の差に起因していると考えられた。

PP3M を単回筋肉内投与したときの AUC_{∞} 及び C_{max} から算出した R078543(+)/R078544(-) 比は、175 mg eq. 三角筋内投与でそれぞれ 1.81 及び 1.86、525 mg eq. 臀部筋内投与ではそれぞれ 1.65 及び 1.67 であり、PP1M を筋肉内投与したときと同程度であった。

2.5.3.1.3 消失（代謝及び排泄）

(1) パリペリドンパルミチン酸エステル

PP1M と同様、PP3M はパリペリドンパルミチン酸エステル製剤であることから、PP1M 開発時に得られたデータが適用可能と考え、追加試験は実施していない。

筋肉内投与したパリペリドンパルミチン酸エステルは投与部位でエステラーゼにより加水分解されてパリペリドンとなる。外国人患者に PP3M を単回投与したとき、測定したほとんどのサンプルで血漿中パリペリドンパルミチン酸エステル濃度が定量下限未満又は極めて低値であった (PSY-1005 試験)。

(2) パリペリドン

PP1M と同様、PP3M 筋肉内投与時に全身循環に移行したパリペリドンの体内からの消失経路は、パリペリドンを経口投与したときと同様であると考えられたため、PP3M を筋肉内投与したときのマスバランスは検討していない。放射能標識したパリペリドンを単回経口投与したときのマスバランスを検討した結果、パリペリドンの主な消失経路は腎排泄であり、肝代謝をほとんど受けないことが示された。したがって、PP3M 投与時に全身循環に移行したパリペリドンの大部分は、腎排泄されると推察された。

PPK 解析の結果、PP3M 投与時のみかけの全身クリアランス (CL/F) は 3.84 L/h と推定され、PP1M で得られた CL/F 推定値 (4.95 L/h) と同程度であった。

2.5.3.1.4 内因性要因

(1) 人種／民族

臨床試験で得られた薬物動態成績及び PPK 解析結果を用いて、日本人及び外国人患者に PP3M 投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を比較した。その結果、PP3M を反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に日本人患者と外国人患者で大きな差がないことが示唆された。なお、PP1M を筋肉内投与したとき及びパリペリドン ER を経口投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態についても日本人及び外国人患者で大きな差がないことが示されている。

1) 血漿中パリペリドン濃度及び薬物動態パラメータの比較

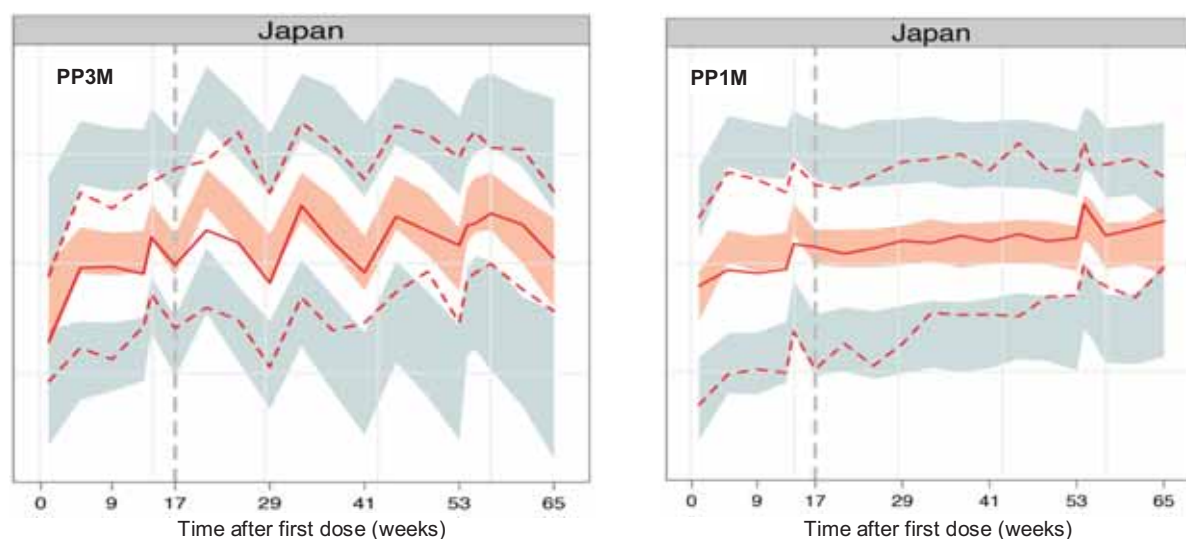
日本人患者に PP3M 及び PP1M を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンのトラフ濃度、 C_{max} 及び AUC_{τ} (用量規格化, PP3M : 350 mg eq., PP1M : 100 mg eq.) に、外国人患者における成績と大きな差異はなかった。

2) PPK 解析における検討

海外臨床試験 (PSY-1005 及び PSY-3012 試験) から得られた血漿中パリペリドン濃度を用いて PP3M の PPK 解析を実施した結果、日本人は含まれなかったものの、人種はいずれの薬物動態パラメータに対しても共変量とはならなかった。

PSY-3011 試験から得られた血漿中パリペリドン濃度について、PP1M 及び PP3M の PPK モデルを用いて Prediction corrected visual predictive check (pcVPC) を実施した。人種で層別した結果、PP1M 及び PP3M の PPK モデルにより、日本人患者に PP1M を反復投与したとき、及び PP1M を反復投与した後に PP3M を反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度の中央値及び 90% 予測区間が良好に推定されることが示された (図 2.5.3-2)。

本結果より、海外試験成績を用いて構築した PP3M の PPK モデルは日本人患者に適用可能であることが示され、本 PPK モデルにより、日本人患者に PP3M を筋肉内投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態を推定することができると考えられた。また、PPK モデルを用いたシミュレーション結果に基づき設定された PP3M の推奨用法・用量は、日本人患者に対しても適用可能であると考えた。



参照元：PPKPD report PSY-3011 Fig A13-3, A13-4

図 2.5.3-2 Prediction corrected visual predictive check (日本人) : PP3M の PPK モデル及び PP1M の PPK モデルを用いた検討 [PSY-3011 試験]

非盲検期 (0~17 週) : PP1M の PPK モデルを用いたシミュレーション

赤色実線及び破線 : 実測値の中央値、5th 及び 95th percentiles

赤色、灰色の陰影 : モデルを用いて予測した中央値、5th 及び 95th percentiles の 95% 信頼区間

灰色の縦破線 : ランダム化の時点 (Week 17) [PP1M (非盲検期) から PP3M (二重盲検期) に切り替えた時点又はそのまま PP1M を継続投与となった時点]

(2) 腎機能障害

パリペリドン ER 及び PP1M で得られたデータは PP3M にも適用可能であると考えたことから、腎機能障害を有する被験者を対象とした PP3M の臨床試験は実施しなかった。

PP1M における検討の結果、腎機能障害を有する患者においては障害の程度に基づき PP1M の減量を考慮する必要があると考え、軽度腎機能障害患者〔クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) 値：50～80 mL/min〕における PP1M の最大用量は 100 mg eq. とし、中等度から重度 (CL_{CR} 値：50 mL/min 未満) の腎機能障害患者では禁忌とした。

PP3M を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン C_{max} 及び AUC_t と腎機能〔障害の程度の指標： CL_{CR} 値〕の関係を検討した結果、腎機能の低下に伴い C_{max} 及び AUC_t の増加が認められた (PSY-3011 試験)。

PPK 解析の結果、血漿中パリペリドンのクリアランスに対する共変量として CL_{CR} を最終 PPK モデルに組み込んだ。PPK モデルを用いて、正常腎機能患者 (CL_{CR} 値：>80 mL/min) 及び軽度腎機能障害患者に PP3M を三角筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度を推定した。その結果、525 mg eq. 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、正常腎機能患者と比較して軽度腎機能障害患者で高値であった。軽度腎機能障害患者に 350 mg eq. 及び 263 mg eq. を投与したときの血漿中パリペリドンの C_{min} (中央値) は、正常腎機能患者に 525 mg eq. 及び 350 mg eq. を投与したときを上回らなかった。

以上より、軽度腎機能障害患者においても PP1M から PP3M への切替え比 3.5 倍は適用可能であり、軽度腎機能障害患者における PP3M の最大投与量を 350 mg eq. と設定することが適切と考えられた。また、PP1M と同様、中等度又は重度の腎機能障害患者に PP3M は投与すべきではないと考える。

(3) 肝機能障害

PP1M と同様、パリペリドン経口剤で得られたデータは PP3M にも適用可能であると考えられたことから、肝機能障害を有する被験者を対象とした PP3M の臨床試験は実施しなかった。

PP3M の PPK 解析の結果、肝機能に関する臨床検査項目 (アラニンアミノトランスフェラーゼ及び総ビリルビン) は、血漿中パリペリドンの薬物動態 (CL/F) に対する有意な共変量ではないことが示された。また、軽度及び中等度肝機能障害被験者を対象としてパリペリドン IR 1 mg を単回経口投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した結果、非結合型パリペリドンの曝露量に、中等度肝機能障害被験者 (Child-Pugh スコアが 7～9 の範囲内) と正常肝機能被験者で大きな差は認められなかった。

以上より、PP1M と同様、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者においては、PP3M の用量を調節する必要はないと考えられた。なお、重度の肝障害を有する患者においてパリペリドンは投与経験がない。

(4) 年齢

高齢者を対象とした PP3M の臨床試験は実施しなかった。PP3M を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_t に対する年齢の影響を検討した結果、60 歳未満と 60 歳以上の被験者で大きな差はなかった (PSY-3011 試験)。

PPK 解析の結果、年齢は PP3M 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に対する有意な共変量ではなかった。また、PPK モデルを用いて血漿中パリペリドン濃度をシミュレーションし、年齢の影響を検討した。その結果、加齢に伴うと考えられる腎機能低下 (CL_{CR} の低下) を考慮したとき、血漿中パリペリドン濃度の年齢区分間の差は軽微となった。

以上より、年齢に基づく PP3M の用量調節は必要ないと考えられた。しかしながら、 CL_{CR} が CL/F に影響することが示唆されたことから、腎機能低下等、加齢に伴う生理的变化によってパリペリドンの曝露量が高くなることが予想される。したがって、腎機能障害が予測される高齢患者においては、PP3M の減量を考慮する必要があると考えられた。

(5) 性別

PP3M 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に対する性別の影響を検討した結果 (PSY-1005 試験)、 AUC_{∞} は男性と女性で同程度であったが、 C_{max} は男性と比較して女性で若干低値であった。 $t_{1/2}$ は男性と比較して女性で長く、女性では定常状態に達するまでの時間が延長する可能性が示唆された。

PP3M を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_{τ} (350 mg eq. 用量規格化) は、男性と女性で同程度であった (PSY-3012 試験及び PSY-3011 試験)。また、PP3M の PPK 解析の結果、性別は緩徐な吸収過程の吸収速度定数 ($k_{a\text{ slow}}$) に対する有意な共変量であったが、シミュレーションの結果、性別は PP3M 投与時のパリペリドンの曝露量に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。

以上より、性別に基づく PP3M の用量調節は必要ないと考えられた。

2.5.3.1.5 外因性要因－薬物相互作用－

筋肉内投与されたパリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンに加水分解され、全身循環に移行すること、また、パリペリドンパルミチン酸エステルの曝露量は極めて小さいことから、パリペリドン ER 及び PP1M の申請時に実施した薬物相互作用に関する検討結果を PP3M にも適用可能と考えられた。よって、PP3M の薬物相互作用試験は実施していない。

パリペリドン ER を用いて実施した臨床薬物相互作用試験の結果から、PP3M を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に対する併用薬の影響を検討した。カルバマゼピン (CYP3A4 及び p-糖たん白誘導作用を有する) 併用投与により、パリペリドン ER 反復経口投与後の定常状態におけるパリペリドンの $C_{max,ss}$ 及び AUC_{τ} はそれぞれ 37.5% 及び 36.6% 減少した。このことより、PP3M 投与時にカルバマゼピンの併用投与を開始する際には、血漿中パリペリドン濃度の低下が予測されることから、PP3M の増量を考慮する必要があると考えられた。逆に、カルバマゼピン併用投与を中止する場合には、血漿中パリペリドン濃度の上昇が予測されることから、PP3M の減量を考慮する必要があると考えられた。パロキセチン (CYP2D6 阻害薬)、バルプロ酸、トリメトプリム (有機カチオントランスポーターの強力な競合的阻害物質) は血漿中パリペリドンの薬物動態に影響を及ぼさないと推察された。

なお、PP1M の PPK 解析の結果、PP1M 投与時の血漿中パリペリドンの薬物動態に対して併用薬（ロラゼパム、アセトアミノフェン、ジアゼパム、オランザピン及びイブプロフェン）の影響はみられなかった。

2.5.3.2 薬物動態と薬力学の相関

PSY-3012 試験及び PSY-3011 試験のデータを用いて、PP1M 及び PP3M を投与したときの再発及び脱落を説明することが可能な PPK/PD モデルを構築した。

再発に関して、血漿中パリペリドン濃度と効果との関係、血漿中パリペリドン濃度の増加に伴って低下する再発ハザードが確認された。PSY-3011 試験において血漿中パリペリドン濃度と効果の関係は線形モデルにより説明された。PSY-3012 試験では、広範囲の血漿中パリペリドン濃度と効果の関係が確認された。ベースラインハザードのリスク因子として、PSY-3012 試験において「二重盲検期開始時の血漿中パリペリドンのトラフ濃度」及び「過去の入院回数」がベースラインハザードに対する有意なリスク因子として特定された。PSY-3011 試験では「ベンゾジアゼピン併用投与」及び「日本の治験実施医療機関」が特定された。

2.5.3.3 臨床薬理に関する結論

日本人及び外国人患者に PP3M を投与したときの薬物動態を検討し、以下の結論が得られた。

- ・ PP3M（175～525 mg eq.を 12 週間隔投与）を対応する PP1M の 3.5 倍の用量で反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の範囲は、対応する PP1M（50～150 mg eq.）を 4 週間隔で反復筋肉内投与したとき、及び対応するパリペリドン ER（4～12 mg）を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度の範囲と同程度である。また、PP3M（175～525 mg eq.）を反復筋肉内投与したときの血漿中パリペリドン濃度の範囲は、パリペリドン ER の承認用量（3～12 mg）を反復経口投与したときの血漿中パリペリドン濃度の範囲内にある。
- ・ PP3M 75～525 mg eq.を単回筋肉内投与したとき、血漿中パリペリドン濃度は緩やかに上昇し、投与後 23～34 日（ t_{max} ）に C_{max} に到達した。血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{∞} は用量に比例して増加した。パリペリドン IR に対する PP3M の相対的バイオアベイラビリティはほぼ 100%と算出された。
- ・ パリペリドンはラセミ混合物（鏡像異性体 R078543(+)と R078544(-)) である。PP3M 単回筋肉内投与時の AUC 及び C_{max} の R078543(+)/R078544(-)比は 1.7～1.9 であり、PP1M を筋肉内投与したときと同程度であった。
- ・ PPK モデルを用いて推定した PP3M 175～525 mg eq.を単回投与したときの血漿中パリペリドン濃度の $t_{1/2}$ は、三角筋内投与で 84～95 日、臀部筋内投与では 118～139 日であり、PP3M の投与間隔「12 週間隔に 1 回投与」の適切性がサポートされた。PP3M 投与時のパリペリドンの V/F 値は 1960 L, CL/F 値 3.8 L/h と推定された。

- ・ PPK モデルを用いて推定した PP3M を反復筋肉内投与したときのみかけの定常状態におけるピーク/トラフ比は、臀部筋肉投与及び三角筋肉投与ともに 1.6～1.7 であり、PP1M を三角筋肉内に反復投与したときの値と同程度であった。
- ・ PPK モデルを用いたシミュレーションを視覚的に検討した結果、PP3M 反復投与時の投与間隔 12 週間における血漿中パリペリドン濃度の変動は、PP1M 反復投与時の投与間隔 4 週間の変動より大きく、パリペリドン ER 1 日 1 回経口投与時の変動と同程度であった。
- ・ PPK モデルを用いて血漿中パリペリドン濃度を推定した結果、三角筋肉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} に臀部筋肉投与時と大きな差異は認められなかった。よって、投与部位は三角筋と臀部筋内で相互に変更可能であることが示唆された。
- ・ PP3M を反復筋肉内投与したときのみかけの定常状態において、血漿中パリペリドンの C_{max} 及び AUC_{τ} は BMI 区分間（正常体重：25 kg/m² 未満，過体重：25 kg/m² 以上 30 kg/m² 以下，肥満：30 kg/m² 超）で同程度であった。
- ・ 国際共同第 III 相試験で得られた薬物動態成績並びに PPK 解析により、PP3M 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を比較した結果、日本人患者と外国人患者で大きな差がないことが示唆された。
- ・ 臨床試験で得られた薬物動態成績及び PPK 解析により、PP3M を投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態に年齢及び性別は大きな影響を及ぼさなかった。一方、腎機能（指標：CL_{CR} 値）は CL/F に影響を及ぼすことが示唆された。したがって、高齢者患者における推奨用法・用量は成人患者と同じであるが、投与にあたっては腎機能の状態を考慮すべきと考える（下記参照）。
- ・ PP1M 及びパリペリドン ER の開発時に得られたデータは PP3M に適用可能と考えられることから、PP3M について腎又は肝機能障害被験者を対象とした臨床試験は実施しなかった。腎機能障害患者については、PP1M の推奨事項、すなわち、軽度腎機能障害患者では投与開始用量及び維持用量を減量すべきとの推奨事項が適用可能である。軽度腎機能障害患者では、先行する PP1M の投与量の 3.5 : 1 の切替え比で PP3M に切り替えることが可能であり、PP3M 投与開始にあたり減量は必要ないと考える。また、軽度腎機能障害患者における PP3M の推奨最高用量は 350 mg eq. で推定された。PP1M と同様、中等度及び重度の腎機能障害患者に PP3M は推奨するべきではないと考える。
- ・ PP3M の PPK 解析の結果、肝機能に関する臨床検査項目はクリアランスに対する有意な共変量ではないことが示された。肝機能障害患者については、PP1M 及びパリペリドン ER と同様、軽度及び中等度の肝機能障害患者において用量調節は必要ないとの推奨事項が適用可能と考える。
- ・ PP3M に関して、追加の薬物相互作用試験は実施しなかった。PP1M 及びパリペリドン ER で得られた薬物相互作用は PP3M に適用可能と考える。
- ・ 第 III 相試験（PSY-3012 試験及び PSY-3011 試験）の成績を用いて、PP1M 及び PP3M を投与したときの統合失調症の症状再発を説明可能な PK/PD モデルを構築した。

再発について血漿中パリペリドン濃度と効果の関係が確認され、血漿中パリペリドン濃度の増加に伴い、再発ハザードの低下が認められた。また、以下のリスク因子がベースラインハザードに影響を及ぼした。長期ランダム化中止試験 PSY-3012 試験では、二重盲検期の開始時点の血漿中パリペリドンのトラフ濃度及び過去の入院回数、非劣性試験 PSY-3011 試験ではベンゾジアゼピン併用投与及び日本の治験実施医療機関が特定された。

参考文献

- 1) Clinical Study Report R092670-PSY-1004. Open-Label, Parallel, Randomized, Dose Proportionality Pharmacokinetic Study of Paliperidone After Intramuscular Injection of Paliperidone Palmitate in the Deltoid or Gluteal Muscle in Subjects With Schizophrenia. J&J PRD Document No: EDMS-PSDB-6213530:3.0. 11 April 2007.

2.5.4 有効性の概括評価

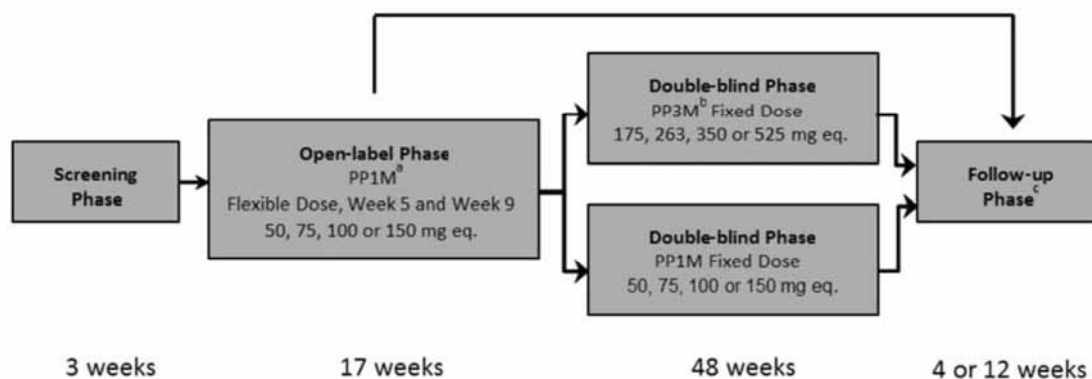
PP3M は、PP1M が 4 カ月以上投与され症状が安定し忍容性が確認されている成人統合失調症患者の治療に使用するために開発された。PP1M を投与されていない患者に対して新たに治療を開始することは目的としていない。PP1M が 4 カ月以上投与されている成人統合失調症患者に対する PP3M の有効性を以下の 2 試験で評価した：PP1M を対照としたランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間比較、非劣性試験（PSY-3011 試験）、及びプラセボを対照としたランダム化、二重盲検、並行群間比較、再発防止試験（PSY-3012 試験）。このうち、日本は PSY-3011 試験に参加した。

2.5.4.1 試験デザイン

PSY-3011 試験は 2012 年 4 月 26 日に開始され 2015 年 3 月 2 日に完了した。PSY-3012 試験は 2012 年 4 月 26 日に開始され、治験実施計画書であらかじめ規定した基準に従い PP3M の統計学的に有意な有効性が認められたため、独立データモニタリング委員会（IDMC）の提言どおり早期（2014 年 4 月 9 日）に完了した。

2.5.4.1.1 PSY-3011 試験

PSY-3011 試験は、PP1M 投与により統合失調症の急性期症状が安定した成人統合失調症患者を対象に、維持治療としての有効性に関し、PP1M に対する PP3M の非劣性を検証する目的で実施した第 III 相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、並行群間比較試験であった。PSY-3011 試験は、スクリーニング期（3 週間）、非盲検期（17 週間）、二重盲検期（48 週間）、及び後観察期（4 又は 12 週間）で構成された（[図 2.5.4-1](#)）。



mg eq. = milligram equivalent; PP1M = paliperidone palmitate 1-month formulation; PP3M = paliperidone palmitate 3-month formulation.

a PP1M doses: 50, 75, 100, or 150 mg eq. [78, 117, 156, or 234 mg]; all subjects were to receive the first PP1M injection of 150 mg eq. (234 mg) on Day 1 and the second injection of 100 mg eq. (156 mg) on Day 8, both in the deltoid muscle.

b PP3M doses: 175, 263, 350, or 525 mg eq., ie, 273, 410, 546, or 819 mg.

c For the Open-label Phase, the follow-up visit was 4 weeks after the End-of-Study for subjects who withdrew early. For the Double-blind Phase, the follow up visit was 4 weeks after End-of-Study visit for those subjects who completed the study without a relapse and 12 weeks for those who withdrew early or had a relapse. Study medication was not continued during this period.

参照元：5.3.5.1.2-1 R092670-PSY-3011 試験 治験総括報告書 Figure 1

図 2.5.4-1 治験デザイン：PSY-3011 試験

被験者はスクリーニング期に併用禁止の前治療向精神薬を中止した。リスペリドン又はパリペリドンの使用歴が確認できない被験者にはパリペリドン経口薬による忍容性検査を実施した。治験担当医師が前治療の中止により症状が悪化したと判断した被験者、陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）総スコアが 70～120 の被験者、及びスクリーニング期中に他のすべての組入れ基準を満たした被験者が、非盲検期に移行した。

PP3M の投与対象患者は、PP1M が 4 カ月以上投与され症状が安定した統合失調症患者である。よって、二重盲検期開始時の PP1M 又は PP3M へのランダム化に先立ち、非盲検期に PP1M を 17 週間投与し、各被験者での PP1M の有効性及び忍容性を確認した。非盲検期の PP1M の投与期間（17 週間）は、PP1M によって血漿中パリペリドン濃度が定常状態付近に達するのに十分な期間として設定された。非盲検期の PP1M 投与スケジュールの詳細を 2.5.4.1.3 項に示す。非盲検期では PP1M の標準導入レジメンに従って最初の 2 回は PP1M を三角筋へ 1 週間隔で投与し、その後は PP1M を三角筋又は臀部筋へ 4 週間隔で投与した。

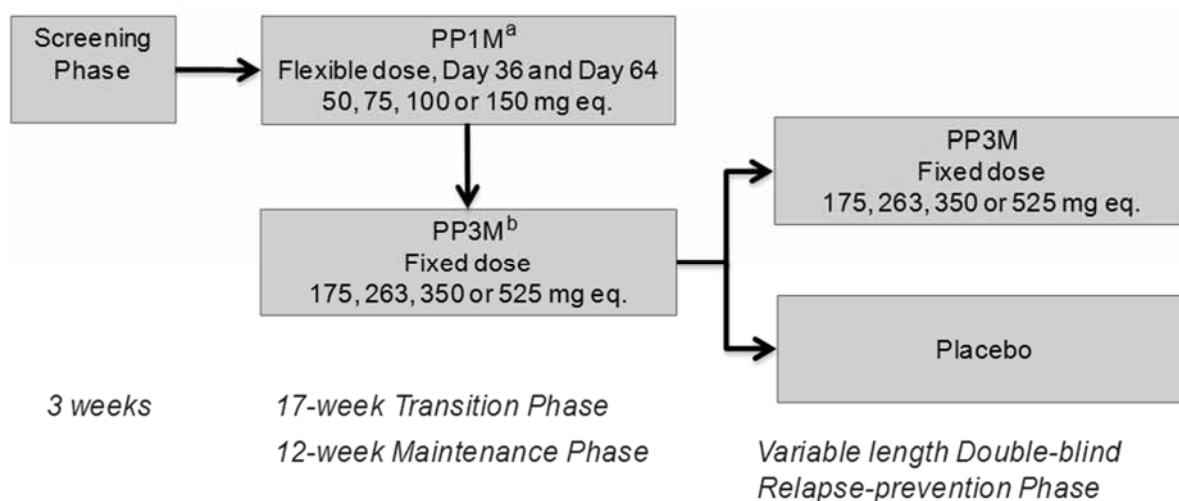
非盲検期の終了時に、事前に規定した PANSS スコア及び臨床上の医師の印象による重症度（CGI-S）スコアからなる臨床的安定の基準に合致した被験者が、本治験の二重盲検期に移行し、固定用量の PP3M 群又は PP1M 群に 1：1 の比でランダムに割り付けられた。非盲検期に最適化した PP1M 用量により各被験者の二重盲検期の治験薬（PP1M 又は PP3M）用量を決定し

（2.5.4.1.3 参照），二重盲検期中は用量変更を禁止した。PP1M 群の被験者には 4 週に 1 回実薬（PP1M）を投与した。PP3M 群の被験者には 12 週に 1 回 [Week 17, 29, 41, 53（二重盲検期の Week 0, 12, 24, 36）に] 実薬（PP3M）を投与し、実薬を投与しない月には盲検性を維持するためにプラセボを投与した。PP1M と PP3M とで使用するシリンジサイズが異なるので、盲検性を維持するため、治験薬投与担当者は他の治験手順（有効性及び安全性評価、注射部位の評価な

ど)を実施しないこととし、治験薬投与担当者以外のスタッフ及び被験者は投与時を含むいかなるときもシリンジ及び注射針を見てはならないことを治験実施計画書に規定した。

2.5.4.1.2 PSY-3012 試験

PSY-3012 試験は成人統合失調症患者を対象とした PP3M の多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、長期、ランダム化、再発防止試験であり、スクリーニング期（3 週間）、非盲検の移行期（17 週間）及び維持期（12 週間）、並びに二重盲検期の 4 つの期で構成された（図 2.5.4-2）¹⁾。本治験では、PP3M の有効性を評価すること、特に PP1M による症状安定化後に PP3M 投与に切り替え、PP3M による治療を継続した場合と PP3M 投与を中止した場合での疾患の経過の差異を評価することを目的にランダム化再発防止デザインを採用した。ランダム化再発防止デザインは長期投与時の有効性維持を示すのに適切であるとされており²⁾、パリペリドン ER、PP1M などの統合失調症に対する抗精神病薬の有効性を示すための試験デザインとしても活用されている³⁾、⁴⁾、⁵⁾、⁶⁾。



mg eq. = milligram equivalent; PP1M = paliperidone palmitate 1-month formulation; PP3M = paliperidone palmitate 3-month formulation.

a PP1M doses: 50, 75, 100, or 150 mg eq. (ie, 78, 117, 156, or 234 mg). All subjects (except those continuing from prior PP1M or switching from other long-acting injectable antipsychotics) were to receive the first PP1M injection of 150 mg eq. (234 mg) on Day 1 and the second injection of 100 mg eq. (156 mg) on Day 8, both in the deltoid muscle. On Day 92 (not shown in this figure), subjects received the same dose of PP1M that was administered on Day 64.

b PP3M doses: 175, 263, 350, or 525 mg eq. (ie, 273, 410, 546, or 819 mg). See 表 2.5.4-1 for details of conversion between PP1M and PP3M doses.

参照元：5.3.5.1.1 R092670-PSY-3012 試験 治験総括報告書 Figure 1

図 2.5.4-2 治験デザイン：PSY-3012 試験

PSY-3011 試験（2.5.4.1.1）と同じく、スクリーニング期に併用禁止の前治療向精神薬を中止した。リスペリドン又はパリペリドンの使用歴が確認できない被験者にはパリペリドン経口薬による忍容性検査を実施した。

スクリーニング期終了時に適格であった被験者が移行期と維持期からなる非盲検期に移行した。PP1M による 17 週間の治療（移行期）を終了し事前に規定した基準（Week 17 時点の PANSS 総

スコアが 70 未満) に合致した被験者が、PP3M を単回投与する 12 週間の維持期に移行した。移行期の PP1M 投与スケジュール及び維持期の PP3M への切替えの詳細を 2.5.4.1.3 に示す。

二重盲検期開始時 (Week 29) に、維持期の PP3M 投与で症状をコントロールされ、かつ引き続き組入れ基準に合致した被験者が、PP3M 群 (維持期と同用量で固定) 又はプラセボ群に 1 : 1 の比でランダムに割り付けられた。維持期及び二重盲検期には、被験者は 4 週に一度来院し、(事前に規定した基準に基づき) 再発するか、投与中止/治験中止基準に該当するか、事前に規定した治験全体の完了基準に該当するまで、二重盲検期を継続した。

2.5.4.1.3 用量設定

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験はいずれも PP3M の特定の用量の有効性を評価するためにデザインされた試験ではない。当該 2 試験では、非盲検期に有効性及び忍容性の観点から被験者ごとに最適化した PP1M の用量に基づいて、PP3M の用量を選択した。よって、これらの試験で選択された PP3M の用量は実臨床での PP3M の想定使用用量と一致していると考えられる。

特に PSY-3011 試験の非盲検期及び PSY-3012 試験の移行期には、現在承認されている PP1M の導入レジメンに従って Day 1 に PP1M 150 mg eq. と Day 8 に PP1M 100 mg eq. をいずれも三角筋内に投与した。その後、Week 5 及び Week 9 の PP1M 投与は、治験担当医師が被験者ごとに症状の重症度、PP1M への忍容性、及び前治療で使用していた抗精神病薬の症状コントロールに必要であった用量に基づいて、PP1M 50, 75, 100, 又は 150 mg eq. からいずれかの用量を選択し、三角筋内又は臀部筋内に投与した。PSY-3011 試験の非盲検期及び PSY-3012 試験の移行期の PP1M 最終投与時 (Week 13) の用量は、Week 9 で投与した用量から変更しないこととした。いずれの試験でも、局所忍容性の問題を軽減するため治験担当医師の判断で必要に応じて投与部位を変更することを許容した。

PSY-3011 試験の二重盲検期開始時 (Week 17) に、Week 13 で投与された用量と同じ用量の PP1M を投与する PP1M 群又は Week 13 での PP1M 用量の 3.5 倍の PP3M を投与する PP3M 群とに被験者を 1 : 1 の比でランダムに割り付けた (表 2.5.4-1) 【2.7.2.2.3 参照】。同様に、PSY-3012 試験では被験者は Week 13 で投与された PP1M 用量の 3.5 倍の PP3M を維持期

(Week 17) に 1 回投与された。PSY-3012 試験の PP3M 群の被験者は維持期に投与された PP3M と同用量の PP3M を引き続き投与された。PSY-3011 試験でも PSY-3012 試験でも二重盲検期には用量を変更しないこととした。

表 2.5.4-1 PP1M から PP3M への切替え

PP1M mg eq. paliperidone	PP3M mg eq. paliperidone
50 mg eq.	175 mg eq.
75 mg eq.	263 mg eq.
100 mg eq.	350 mg eq.
150 mg eq.	525 mg eq.

Key: mg eq. = milligram equivalent; PP1M = paliperidone palmitate 1-month injection; PP3M = paliperidone palmitate 3 month injection.

There is no PP3M dose corresponding to the 25 mg eq. dose of PP1M.

参照元 : 2.7.3.1.1 表 2.7.3-2

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 試験対象集団の特性

統合失調症と適切に診断された被験者のみを組み入れるため、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の対象患者を、日本を含む世界中で用いられている精神疾患の診断・統計マニュアル第四版修正版（DSM-IV-TR）の診断基準に従って、統合失調症の罹患歴がスクリーニング前 1 年以上の患者とした。これらの試験では、組入れ時に投与中の抗精神病薬を中止する正当な理由（安全性又は忍容性の問題、効果不十分、注射製剤に対する被験者の選好性など）がある成人（18～70 歳）の被験者のみを適格とした。また、PSY-3012 試験では、PP1M など既存の抗精神病薬の LAI による治療で症状が安定している患者を適格とした。PSY-3011 試験では組入れ 4 週間前までに抗精神病薬 LAI を中止することとした。

PSY-3011 試験の被験者には、スクリーニング時の PANSS 総スコアが 70～120 であること、治験担当医師により前治療の中断に伴う症状の悪化が認められることが必要とされた。PSY-3012 試験では、試験の目的が急性期症状に対する PP3M の有効性を示すことではなく症状の再発を防ぐ又は遅らせる効果を示すことであったことから、スクリーニング時に PANSS スコアが 120 以上の被験者を不適格としたがスコアの下限は規定しなかった。

PP3M の投与開始前に被験者の統合失調症の症状が安定していることを確認するため、PSY-3011 試験では PP3M を投与する二重盲検期に移行するための基準を設け、PSY-3012 試験では二重盲検期への移行基準に加えて PP1M を投与する移行期から PP3M を投与する維持期に移行するための基準も設けた。各移行基準を以下に示す。PSY-3011 試験では、非盲検期の Week 14 及び Week 17 に以下の条件をすべて満たした被験者が二重盲検期へ移行した：PANSS 総スコアが 70 未満；PANSS の陽性症状及び全般的的精神症状尺度の下位評価項目〔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）及び P7（敵意）、並びに G8（非協調性）及び G14（衝動コントロール不良）〕スコアがいずれも 4 以下；CGI-S スコアが非盲検期のベースラインから 1 以上減少。同様に PSY-3012 試験では、維持期及び二重盲検期に移行するための基準を PANSS 総スコア 70 未満、二重盲検期に移行するための基準を維持期中の PANSS 下位評価項目（P1、P2、P3、P6、P7、G8、及び G14）がいずれも 4 以下とした。

精神症状は他の精神障害（統合失調感情障害、妄想性障害、物質関連障害など）による可能性があるため、DSM-IV-TR 第 I 軸の診断基準に基づく統合失調症以外の患者及び活動性物質依存の患者を PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の対象から除外した。また、パリペリドンパルミチン酸エステルは注射剤なので、被験者の安全性を考慮しスクリーニング時の BMI が 17.0 kg/m² 以上であることをこれらの試験の選択基準とした。

2.5.4.2.1.1 PSY-3011 試験

(1) 被験者の内訳

PSY-3011 試験の非盲検期には、26 カ国の 199 施設で 1429 例の統合失調症患者を組み入れ、治験薬を投与した。このうち 1016 例（71%）の被験者が二重盲検期へ移行し、PP3M 群へ 504 例が PP1M 群へ 512 例がランダムに割り付けられた。本治験の治験実施計画書に従って、早期中止となった被験者を中止例とし、それ以外の被験者は再発の有無にかかわらず完了例とみなした。治

試験薬を投与され本試験を完了した被験者の割合は投与群間で同程度であった（PP3M 群 84%，PP1M 群 82%）。

(2) 被験者背景

PSY-3011 試験の非盲検期に PP1M の投与を受けた被験者 1429 例の人口統計学的特性及び被験者背景は試験実施計画書で規定した組入れ基準に合致していた。組入れ時に、過半数の被験者は男性（55%）で、平均年齢は 38.4 歳であった。人種別では、白人が 55%，アジア人が 36%，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 8%，その他が 1%であった。本試験の被験者集団の人種及び年齢の分布は一般的な統合失調症患者の分布と合致していた一方、男性被験者の割合は一般的な患者分布よりも高かった^{7), 8)}。男性被験者の割合が高いのは統合失調症患者を対象とした過去の臨床試験と同様であった^{3), 6), 9), 10)}。本試験の開始後に発行された精神疾患の診断・統計マニュアル第五版（DSM-5）での基準に従うと、本試験に組み入れられた被験者のうちデータを評価した 1388 例では、99%の被験者が統合失調症に該当した。非盲検期への組入れ時の PANSS 総スコアの平均値は 85.7 であり、組入れ前 24 カ月間に精神障害による入院経験が 1 回以上あった被験者の割合は 61%であった。また、被験者のほとんど（90%）が向精神薬を 1 回以上投与されていた。抗精神病薬の LAI による前治療を受けていた被験者の割合は 15%で、これには PP1M による前治療を受けていた被験者 2%を含む。

Per-protocol 解析対象集団及び Modified Intent-to-treat (mITT) 解析対象集団の人口統計学的特性、ベースライン時の被験者背景、及び精神医学的病歴は、本試験の PP3M 群と PP1M 群とで類似していた【2.7.3.3.1.1 参照】。これらの特徴はランダム化されなかった被験者とランダム化された被験者とで同様であった。二重盲検期への移行時の PANSS 総スコアの平均値は、PP3M 群で 57.3，PP1M 群で 58.2 であった（二重盲検期 mITT 解析対象集団）。これは、非盲検期の PP1M 投与により被験者の症状が改善したことを示している。

2.5.4.2.1.2 PSY-3012 試験

(1) 被験者の内訳

PSY-3012 試験の移行期には、8 カ国 64 施設で 506 例の統合失調症患者を組み入れ、試験薬を投与した。このうち 379 例が維持期に移行し、305 例はさらに二重盲検期に移行して PP3M 群（160 例）又はプラセボ群（145 例）に割り付けられた。

試験実施計画書の規定に従って本試験を終了した時点で、ランダム化された 305 例のうち 270 例（PP3M 群 148 例及びプラセボ群 122 例）が完了例とみなされた。本試験の終了までに二重盲検期中止した被験者は 35 例であり、中止割合はプラセボ群（16%）で PP3M 群（8%）より高かった。最終解析結果によると、完了例 270 例のうち 56 例は再発しており、214 例は再発せず二重盲検期中に継続中であった。二重盲検期中にプラセボ群 145 例のうち 29%（42 例）の被験者に再発が認められたのに対して、PP3M 群では 160 例のうち 9%（14 例）の被験者に再発が認められた。

(2) 被験者背景

PSY-3012 試験の移行期に組み入れられた被験者 506 例は過半数が男性（75%），人種は多様（白人 59%，黒人又はアフリカ系アメリカ人 22%，その他 19%）であり，平均年齢は 38.4 歳であった。移行期ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値（範囲）は 74.0（33～114）であり，本治験開始時に症状が認められることの要件とした内容に合致した。人口統計学的特性，ベースライン時の被験者背景，及び精神医学的病歴は，非盲検期 ITT 解析対象集団と二重盲検期でランダム化されなかった被験者集団とで米国で組み入れられた被験者数を除いて類似していた。

本治験の二重盲検期の ITT 解析対象集団での特性は，統合失調症患者を対象とした PP1M 及びパリペリドン ER のランダム化再発防止試験での被験者の特性と同様であった^{3),4)}。二重盲検期ベースライン時の人口統計学的特性及び精神医学的病歴の特性は，プラセボ群と PP3M 群とで類似していた。二重盲検期ベースライン時の PANSS 総スコアの平均値は，プラセボ群で 54.2，PP3M 群で 54.9 であり，どちらの投与群でも約 90%の被験者は CGI-S スコアが「軽度」，「極めて軽度」，又は「なし」に該当した。ランダム化された 305 例のうち本治験の参加前に抗精神病薬の LAI による治療を受けていた被験者の割合は 20%で，これには PP1M による前治療を受けていた被験者 9%を含む。

2.5.4.2.2 試験対象集団と市販後患者集団との相違

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では，被験者集団が臨床診療で PP3M により治療される患者集団を代表するよう，PP1M により症状が安定した被験者を PP3M 投与へ切替え可能とした。したがって，市販後でも PP1M で症状が安定した患者に PP3M を使用することが重要であるが，「症状の安定」は実臨床では医師によって認識にばらつきがあるため，市販後では PP1M の投与により安全性・忍容性が確認され，適切に治療された患者に PP3M を使用することが重要である。また，これらの治験では，治験薬以外の抗精神病薬を使用していないこと，並びに 70 歳超の患者及び重篤又は不安定な心血管系障害などの身体的疾患を有する患者を除外していることに留意する必要がある。

2.5.4.3 評価項目

2.5.4.3.1 主要評価項目

PSY-3011 試験の主要評価項目は，48 週間の二重盲検期終了時の非再発率であり，Kaplan-Meier 法による累積残存割合に基づいて推定した。PSY-3012 試験の主要評価項目は，二重盲検期中の再発までの期間であった。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験での再発の判断基準は同一であり，過去に実施した外国人の成人統合失調症患者を対象とした PP1M の臨床試験（PSY-3001 試験³⁾）でも使用された。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の治験実施計画書で規定した再発の基準は，以下の 1 つ以上に該当することであった：PANSS 総スコアの持続的な悪化 [3～7 日間隔の連続する 2 回の評価で，PANSS 総スコアがランダム化時点から 25%以上増加（ランダム化時点の PANSS 総スコアが 40 を超える場合）又はランダム化時点から 10 ポイント以上増加（ランダム化時点の PANSS 総

スコアが 40 以下の場合)] ; 精神科への入院 ; 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意図的な自傷若しくは暴力行為 ; 個々の PANSS 下位評価項目 (妄想, 概念の統合障害, 幻覚による行動, 猜疑心 / 迫害感, 敵意及び非協調性) の持続的な悪化 [3~7 日間隔の連続する 2 回の評価で, いずれかの項目が 5 ポイント以上 (ランダム化時点のスコアが 3 以下の場合) 又は 6 ポイント以上 (ランダム化時点のスコアが 4 の場合)] 。再発が確定した日付ではなく最初の再発症状が評価された日付を再発日とした。

2.5.4.3.2 副次評価項目

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の副次評価項目は, PANSS, CGI-S, 及び個人的・社会的機能遂行度尺度 (PSP) スコアのベースラインからの平均変化量であった。

PANSS スコアは, PANSS 総スコア (全 30 項目の合計スコア)¹¹⁾, 3 つの PANSS 下位評価尺度 (陽性症状, 陰性症状, 全般的的精神症状), 及び Marder の分類による 5 つの PANSS 下位評価尺度 (陽性症状, 陰性症状, 思考解体, 敵意 / 興奮, 不安 / 抑うつ)¹²⁾ の二重盲検期終了時のベースラインからの変化量で評価した。さらに PSY-3011 試験では, 寛解の基準に合致した被験者の割合も副次評価項目とした。Andreasen の基準¹³⁾ に従って, 寛解を「二重盲検期の最後の 6 カ月間に特定の PANSS 項目 (P1, P2, P3, N1, N4, N6, G5, G9) で同時に 3 (軽度) 以下のスコアを維持すること (ただし 1 回の逸脱を許容)」と定義した。

PANSS の妥当性及び信頼性は多くの統合失調症の試験で示されている^{14), 15)}。PSY-3011 試験では, スクリーニング時, Day 1 (治験薬初回投与前), Week 5, 及びその後 4 週間ごとに PANSS の全 30 項目を評価した。二重盲検期に定期的 (4 週間ごと) に PANSS スコアを収集したことで, 投与間隔の違いによる血漿中ピーク / トラフ濃度の違いに関して, この主要な臨床評価に固有バイアスがないことを確認できた。同様に PSY-3012 試験でも, スクリーニング時, 移行期の PP1M 初回投与前, 並びに移行期, 維持期, 及び二重盲検期中の 4 週間ごとに PANSS の全 30 項目を評価した。どちらの試験でも, PANSS の全項目を評価しない規定来院時には mini-PANSS の評価を実施した。Mini-PANSS は再発の評価に必要な項目 (P1, P2, P3, P6, P7, G8) で構成された。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では, 認定を受けた治験実施施設の評価者のみが, PANSS, CGI-S, 及び PSP の評価を実施した。どちらの試験でも PANSS の評価者は治験実施計画書に規定した資格条件を満たしていなければならなかった。

CGI-S は, 評価時点の被験者の精神異常を治験担当医師が 1 (症状なし) ~7 (最重度) の 7 段階で評価したものである¹⁶⁾。いずれの第 III 相試験でも, CGI-S は PANSS 全項目の評価時点と同じ時点 (ただしスクリーニング時を除く) に評価した。

PSP は, 以下の 4 つの行動領域で被験者が 7 日間に示す困難度を評価したものである : 社会的に有用な活動, 個人的及び社会的関係性, セルフケア, 妨害的及び攻撃的行動¹⁷⁾。PSP は他の評価項目 (PANSS 及び CGI-S) を補完するものとして, PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で用いられた。PSP は, 症状が安定した統合失調症患者集団でも¹⁸⁾ 急性期症状を有する統合失調症患者集団でも¹⁹⁾ 妥当性及び再試験信頼性が高く, PANSS とよく相関すること (収束的妥当性) も示されている²⁰⁾。

2.5.4.4 統計学的手法

2.5.4.4.1 PSY-3011 試験

PSY-3011 試験は、48 週間の二重盲検期終了時の非再発率を指標として非劣性マージン 15%で PP3M の PP1M に対する非劣性を示すのに十分な検出力を有していた（片側有意水準 0.025 として 90%）。事前に規定した非劣性マージン 15%は、PP1M で利用可能な根拠、プラセボ対照再発防止試験のメタアナリシス、及び専門家の助言を基に【2.7.3.1.2.3(3)参照】、また欧州医薬品委員会による非劣性マージンの選択に関するガイドライン（CPMP/EWP/49/01/2003）を考慮して決定した。

2.5.4.4.1.1 解析対象集団

Per-protocol 解析対象集団を、ランダム化され二重盲検期の治験薬が 1 回以上投与され重大な治験実施計画書からの逸脱のない被験者集団と定義した。また、二重盲検期 mITT 解析対象集団を、ランダム割付け後に二重盲検治験薬を少なくとも 1 回投与され、短いプランジャーによる治験薬の不完全な投与がなかった被験者集団として別途定義した【2.7.3.1.2.3(1)参照】。

非劣性を確認した主解析では、Per-protocol 解析対象集団を用いた。結果の一貫性を評価するため、二重盲検期 mITT 解析対象集団を用いて同じ解析を実施した。

PSY-3011 試験実施中に一部の被験者に対して治験薬の不適切な投与があった。この影響を受けた被験者を Per-protocol 解析対象集団から除外したが、安全性解析対象集団には含めた。具体的には、組入れ／ランダム割付け基準違反、治験薬の割付け過誤のほか、投与前のシリンジの振盪が不十分であったために、二重盲検期中に 5 例の被験者（後にすべて PP3M 群と判明）に治験薬の不完全な投与が行われた【5.3.5.1.2-1/PSY3011/Sec4.4 参照】。さらに、短いプランジャーによる不十分な治験薬（規定量の約 75%）の投与が 21 例の被験者に行われた。これら 21 例の被験者の有効性データは Per-protocol 解析対象集団だけでなく、二重盲検期 mITT 解析対象集団からも除外した。当初計画した検出力を維持するため、非盲検期に組み入れる被験者を約 100 例追加するよう本治験の治験実施計画書を改訂した（改訂 INT-3）。

2.5.4.4.1.2 解析手法

PP3M 群の非再発率が PP1M 群の非再発率と比較して 15%以上劣らないことを検出力 90%で示すために必要な被験者数を各群 380 例と想定し、本治験では脱落等を考慮して最大で 1388 例の被験者を組み入れることとした【2.7.3.1.2.3(2)参照】。主要評価項目である 48 週間の非再発率を Kaplan-Meier 法により推定し、標準誤差をグリーンウッドの公式により算出した。PP3M 群と PP1M 群の非再発率の差の両側 95%信頼区間の下限が-15%を上回った場合、PP3M の PP1M に対する非劣性が結論付けられることとした。投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルによりハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。投与群に加えて、年齢、性別、人種、ベースラインの BMI、及び地域を共変数とした主要評価項目の Cox 比例ハザードモデルも検討した【2.7.3.1.2.3(3)参照】。

PSY-3011 試験では中間解析を実施しなかった。

二重盲検期ベースラインからの変化に関するデータ解析には、last observation carried forward (LOCF) 法を用いた。二重盲検期ベースラインを二重盲検期での治験薬初回投与日又はその投与前の最も近い来院日と定義した。すべての副次解析について投与群間比較の全体の有意水準を両側 0.05 とし、多重性を調整しなかった。副次評価項目の解析には二重盲検期 mITT 解析対象集団を用いた。PP3M 群と PP1M 群との PANSS 総スコア及び下位評価項目、PSP 総スコア、並びに CGI-S の二重盲検期ベースラインから終了時までの変化量の群間比較には、投与群及び国を因子とし二重盲検期ベースライン時の値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。二重盲検期終了時に症状の寛解に達した被験者の割合について、その相対リスクの点推定値及び両側 95%信頼区間を国で調整した Mantel-Haenszel 検定により算出した【2.7.3.1.2.3(4)4参照】。

2.5.4.4.2 PSY-3012 試験

PSY-3012 試験は、PP3M 群とプラセボ群との 12 カ月間の再発率の差 20%、すなわち相対リスク 0.44 を検出するのに十分な検出力を有していた（両側有意水準 0.05 として検出力 90%）。

PSY-3012 試験では 2 段階群逐次デザインを採用し、有効性の中間解析を 1 回実施した。本治験デザインでは、事前に計画された中間解析に基づいて統計学的に有意な有効性が認められた場合、治験の早期完了を可能としていた。二重盲検期に想定された再発イベントの 60%（すなわち 42 件）が観測された時点で中間解析を実施するよう計画した。逐次モニタリングには O'Brien-Fleming 境界（形状パラメータ 0 の Wang and Tsatis 検出力境界に相当）を使用した。中間解析は有意水準 0.0101 で実施し、本治験が中間解析で中止されなかった場合の最終解析は有意水準 0.0464 で実施することとした【2.7.3.1.3.3(4)参照】。中間解析の結果、再発までの期間がプラセボ群と比較して PP3M 群で統計学的に有意に長かったため、治験実施計画書で規定されたとおり、IDMC の提言に従って本治験を早期に完了し、中間解析を主要な解析とみなした。中間解析のデータカットオフ日（2014 年 1 月 24 日）から試験完了（2014 年 4 月 9 日）までに収集されたデータを含めた最終解析を併せて実施し、中間解析の結果を確認した【2.7.3.3.2.2(1)参照】。

事前に定義した再発基準（2.5.4.3.1 参照）のいずれかに該当した場合を再発イベントの発生とみなし、それ以外を二重盲検期の最終日の時点で打ち切りとみなした。再発までの期間の累積分布関数を Kaplan-Meier 法によって推定した。二重盲検期 ITT 解析対象集団（ランダム化され二重盲検期の治験薬が 1 回以上投与された被験者集団）を用いて再発までの期間を要約し、両側ログランク検定により投与群間で比較した。投与群を因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づいてハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。また、投与群に加えて、年齢、性別、人種、ベースライン時の BMI、及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデルの解析も実施した。

PSY-3012 試験での副次評価項目の解析手法は、上述した PSY-3011 試験での相当する評価項目の手法と同様であった。

2.5.4.5 有効性の結果の比較

2.5.4.5.1 PSY-3011 試験

PSY-3011 試験では、17 週間の非盲検期に臨床反応に応じて調整した PP1M の用量に基づいて二重盲検期の PP3M 又は PP1M の固定用量を決定した（PP1M と PP3M の用量比は 1:3.5）

【2.7.2.1.1 参照】。二重盲検期のベースラインでは、90%近くの被験者に最高用量又は次に高い用量の治験薬が投与された。二重盲検期 mITT 解析対象集団で、最高用量（PP3M 525 mg eq., PP1M 150 mg eq.）の治験薬が投与された被験者の割合は PP3M 群で 45%，PP1M 群で 46%であり、次に高い用量（PP3M 350 mg eq., PP1M 100 mg eq.）の治験薬が投与された被験者の割合は PP3M 群で 41%，PP1M 群で 43%であった【2.7.3.6 表 2.7.3-付録-11 及び表 2.7.3-付録-12 参照】。二重盲検期には PP3M も PP1M も用量の調節を禁止した。二重盲検期 mITT 解析対象集団では、二重盲検期の治験薬平均曝露期間は、PP3M 群で 295.1 日、PP1M 群で 286.7 日であった【2.7.3.6 表 2.7.3-付録-13 参照】。これらの結果は Per-protocol 解析対象集団での結果とほぼ一致した【5.3.5.1.2-1/PSY3011/TSIEXP03d, TSIEXP07d 参照】。

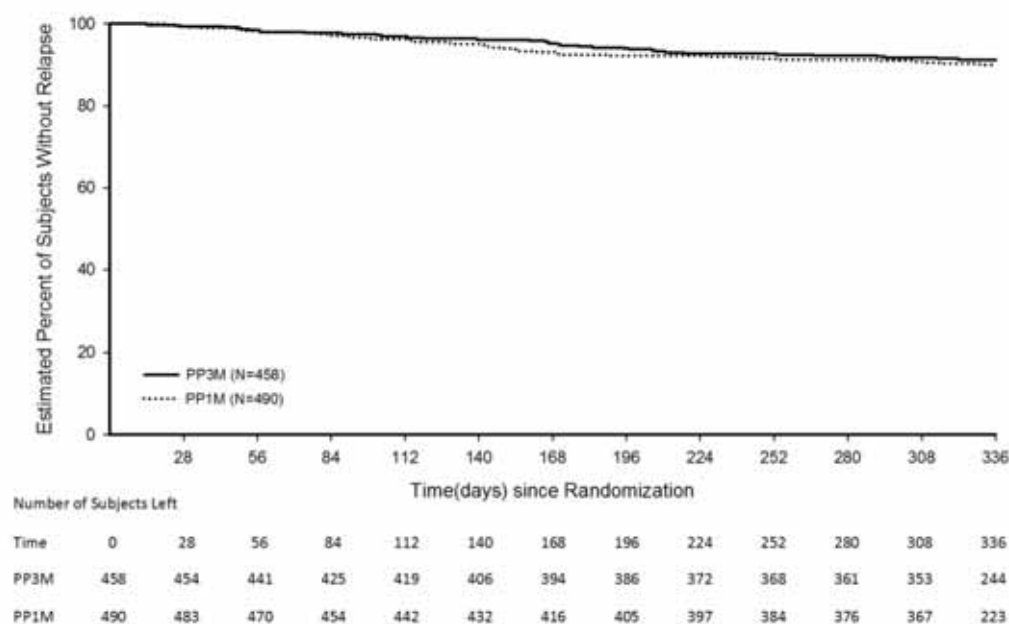
2.5.4.5.1.1 主要評価項目：非再発率

Per-protocol 解析対象集団（PP3M 群 458 例、PP1M 群 490 例）を用いた PSY-3011 試験の有効性主要解析の結果、Kaplan-Meier 法で推定した 48 週後の非再発率を指標として、PP3M の PP1M に対する非劣性が検証された。二重盲検期中の再発率は全般的に低く（図 2.5.4-3），PP3M 群で 8.1%（37 例），PP1M 群で 9.2%（45 例）であった。二重盲検期の Week 48 までの非再発率は、PP3M 群で 91.2%，PP1M 群で 90.0%であり、その群間差（PP3M 群－PP1M 群）は 1.2%（95%信頼区間-2.7～5.1%）と推定された。95%信頼区間の下限（-2.7%）が事前に規定した非劣性マージン-15%を上回ったため、PP3M の PP1M に対する非劣性が示された。

いずれの投与群でも再発した被験者が少なかったため、再発までの期間の中央値を推定できなかった【2.7.3.3.2.1(2)1 表 2.7.3-12 参照】。再発理由は、PANSS 総スコアの増加（PP3M 群 6%，PP1M 群 5%）が最も多く、次いで精神科への入院（PP3M 群 3%，PP1M 群 4%）が多かった

【2.7.3.6 表 2.7.3-付録-21 参照】。なお、PP3M 群でパリペリドンの血漿中濃度がトラフになると予測される来院時（二重盲検期の Week 12, 24, 36, 48）に再発が集中して認められることはなかった（図 2.5.4-3）【2.7.3.5.1.3 参照】。

さらに、PP1M から PP3M に切り替えたときの有効性が低下しなかったことが Cox 比例ハザード解析により示された。PP1M 継続時の再発リスクに対する PP1M から PP3M への切替え時のリスク（ハザード比）は 0.87（95%信頼区間 0.56～1.34）であった【2.7.3.3.2.1(2)1参照】。



参照元：2.7.3.3.2.1(2)1) 図 2.7.3-5

図 2.5.4-3 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（二重盲検期）：PSY-3011 試験
[Per-protocol 解析対象集団]

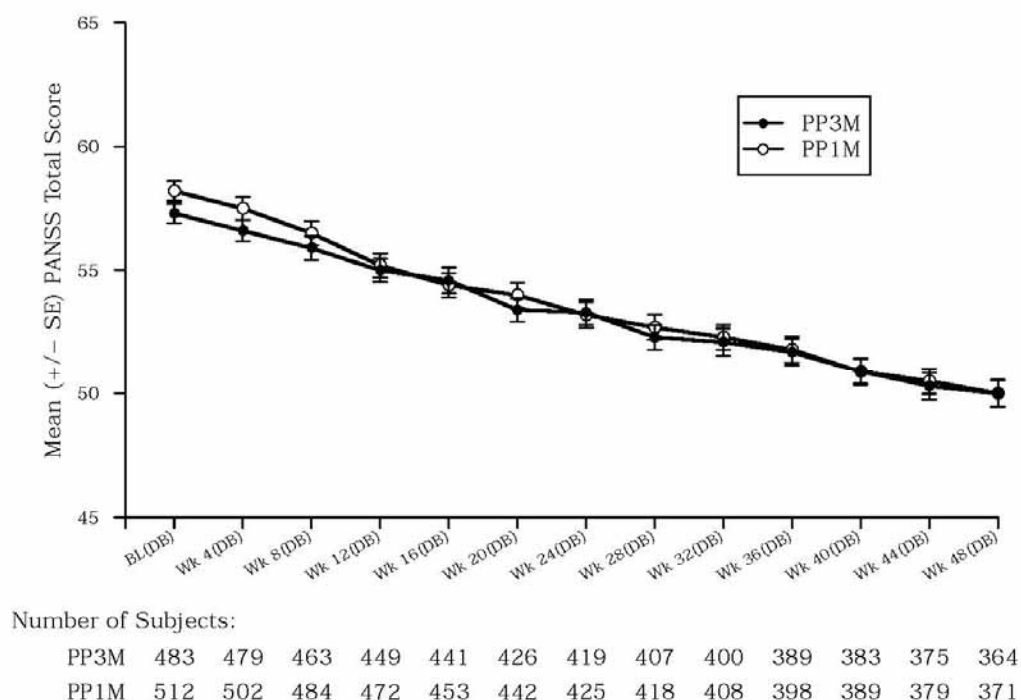
二重盲検期 mITT 解析対象集団での結果は PP1M に対する PP3M の非劣性を示した主要解析の結果を支持しており、Kaplan-Meier 法によって推定した投与群間差（95%信頼区間）は 1.5%

（-2.3～5.3%）であった【2.7.3.3.2.1(2)2) 表 2.7.3-13 参照】。主要評価項目の解析結果は、どの部分集団（年齢、性別、非盲検期ベースライン時の BMI、地域、投与量、及び人種）でも同様であった【2.7.3.3.3.1 図 2.7.3-17, 図 2.7.3-18 参照】。

2.5.4.5.1.2 副次評価項目

すべての副次評価項目で PP3M 群と PP1M 群の結果は同様であった。詳細を以下に示す。

- ・ PANSS 総スコア及び下位評価項目、並びに CGI-S スコア、PSP 総スコア（二重盲検期 mITT 解析対象集団）：これらスコアの二重盲検期終了時の二重盲検期ベースラインから変化量の投与群間の最小二乗平均値の差（PP3M 群－PP1M 群）の 95%信頼区間はいずれも 0 を含んでいた（表 2.5.4-2）。
- ・ PP3M 群と PP1M 群で観察された二重盲検期中の PANSS 総スコアの平均値は、二重盲検期のベースラインから終了時にかけてほぼ同じ傾きで減少した（図 2.5.4-4）。PP3M 群の被験者でパリペリドンの血漿中濃度がトラフになると予測される来院時（二重盲検期の Week 12, 24, 36, 48）に異なるパターンが認められることはなかった。



参照元：2.7.3.3.2.1(3)1) 図 2.7.3-8

図 2.5.4-4 二重盲検期中の PANSS 総スコアの平均値±標準誤差の推移
(observed case)：PSY-3011 試験 [二重盲検期 mITT 解析対象集団]

- ・ 先行する非盲検期中に症状が安定した被験者を二重盲検期へ組み入れたため、二重盲検期中の統合失調症症状の顕著な改善は想定されなかったが、二重盲検期ベースラインから二重盲検期終了時にかけて PANSS 総スコアが 20%以上改善した被験者が、PP3M 群で 50.1%、PP1M 群で 47.3%の割合でみられた。また、PANSS 総スコアが 30%以上又は 40%以上改善した被験者の割合は、2 群間で類似していた【2.7.3.3.2.1(3)1)参照】。
- ・ 二重盲検期の終了前 6 カ月間の PANSS スコアに基づいて、二重盲検期終了時に症状の寛解が認められた被験者の割合は、どちらの投与群でも 50%を超えていた (PP3M 群 58.4%、PP1M 群 59.2%)【2.7.3.3.2.1(3)2) 表 2.7.3-15 参照】。
- ・ PANSS 総スコア及び寛解の解析結果と類似して、どちらの群も CGI-S スコアが二重盲検期のベースラインから終了時にかけて、「極めて軽度」又は「なし」に該当した被験者の割合が増加した (PP3M 群で 18.9%から 33.9%へ、PP1M 群で 21.2%から 34.9%へ)【2.7.3.3.2.1(3)3)参照】。
- ・ PSP 総スコアで機能不全が軽度 (70 超) を示す被験者の割合も二重盲検期のベースラインから終了時にかけて増加した (PP3M 群で 28.7%から 37.8%へ、PP1M 群で 27.7%から 37.8%へ)【2.7.3.3.2.1(3)4)参照】。

表 2.5.4-2 各副次評価項目の二重盲検期終了時の二重盲検期ベースラインからの変化量
: PSY-3011 試験 [二重盲検期 mITT 解析対象集団]

Secondary Endpoint	Mean (SD) Change: DB Baseline to End Point		Difference in LS Means (95% CI)
	PP3M (N=483)	PP1M (N=512)	
PANSS Total Score	-3.5 (12.50)	-4.3 (11.78)	0.9 (-0.61, 2.34)
PANSS Factor Scores			
Positive symptoms	-1.1 (4.61)	-1.4 (4.16)	0.3 (-0.21, 0.84)
Negative symptom	-1.4 (3.57)	-1.3 (3.80)	-0.0 (-0.48, 0.40)
Disorganized thoughts	-1.2 (3.36)	-1.2 (3.24)	0.0 (-0.35, 0.43)
Uncontrolled hostility/excitement	0.2 (2.31)	-0.2 (2.21)	0.2 (-0.03, 0.50)
Anxiety/depression	-0.0 (2.69)	-0.2 (2.43)	0.1 (-0.15, 0.44)
PANSS Subscale Scores			
Positive	-0.6 (4.31)	-0.9 (3.70)	0.2 (-0.24, 0.72)
Negative	-1.4 (3.63)	-1.4 (3.67)	-0.0 (-0.43, 0.43)
General psychopathology	-1.4 (6.77)	-2.0 (6.57)	0.5 (-0.31, 1.29)
CGI-S Score	-0.1 (0.84)	-0.1 (0.75)	0.0 (-0.05, 0.13)
PSP Total Score	1.3 (10.22)	1.9 (9.21)	-0.5 (-1.73, 0.64)

Based on ANCOVA model with treatment (PP1M vs PP3M) and country as factors, and baseline value as a covariate. Difference is for change from baseline, PP3M - PP1M.

Key: ANCOVA=analysis of covariance; CI=confidence interval; LS=least squares; PP1M=paliperidone palmitate 1-month formulation; PP3M=paliperidone palmitate 3-month formulation.

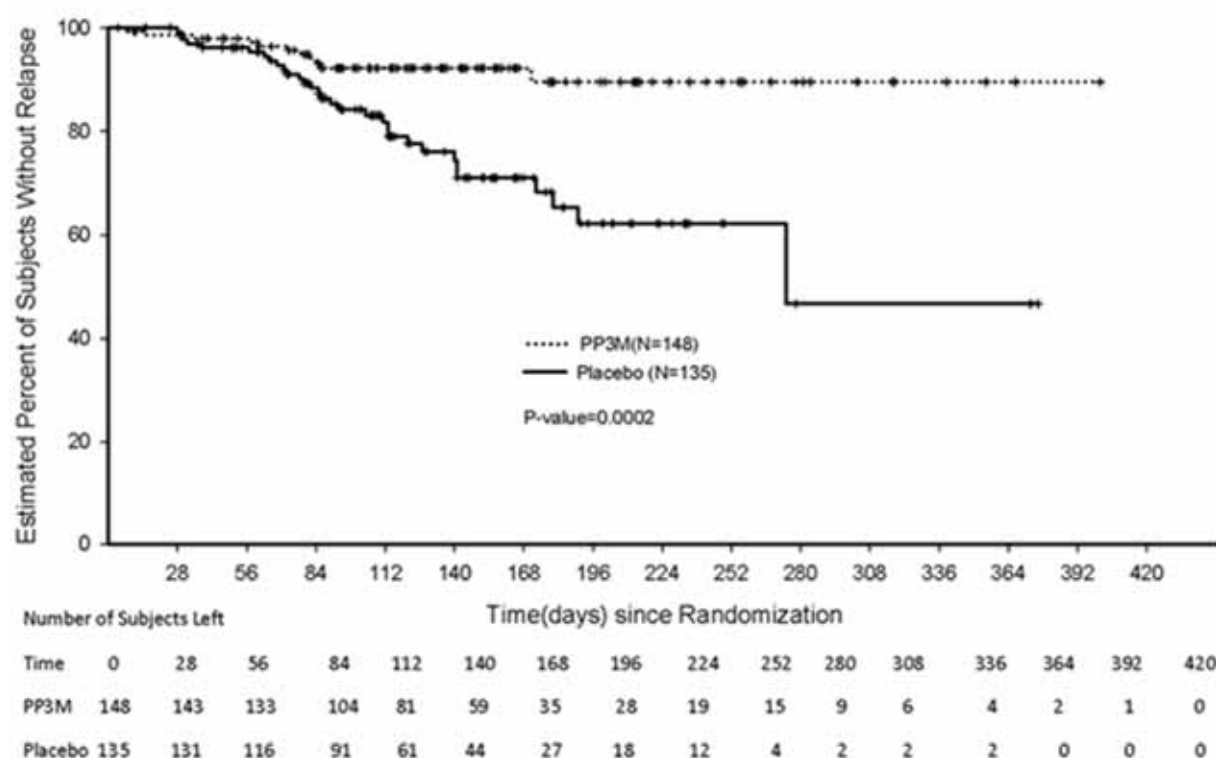
参照元: 5.3.5.1.2-1 R092670-PSY-3011 試験 治験総括報告書 Table 38, Table 40, Table 42, Table 44

2.5.4.5.2 PSY-3012 試験

PSY-3012 試験では、17 週間の移行期に臨床反応に応じて調整した PP1M の用量に基づいて、維持期及び二重盲検期の PP3M の固定用量を決定した。PSY-3011 試験と同様に、PSY-3012 試験でもほとんどの被験者に高用量の治験薬が投与された。移行期の最終投与（Week 13）で主に用いられた PP1M 用量は 100 mg eq. 及び 150 mg eq. であり（それぞれ被験者の 46% 及び 42%）、大部分の被験者には維持期（Week 17）にも高用量の 350 又は 525 mg eq. の PP3M が投与された（それぞれ被験者の 49% 及び 39%）。175 mg eq. の PP3M が投与された被験者の割合は 2% であり、263 mg eq. の PP3M が投与された被験者の割合は 9% であった【2.7.3.3.1.2(4)1 参照】。二重盲検期には PP3M の用量調節を禁止した。二重盲検期の治験薬平均曝露期間（範囲）は、PP3M 群で 169 日（8～463 日）、プラセボ群で 146 日（16～426 日）であった【5.3.5.1.1/PSY3012/Sec4.6.3 参照】。

2.5.4.5.2.1 主要評価項目：再発までの期間

PANSS 総スコア及び CGI-S スコアから、二重盲検期のベースライン時には統合失調症の症状が安定化されていたことが示された（2.5.4.2.1.2）。ランダム化後の PP3M は統合失調症の症状再発予防の点でプラセボより優れていた。再発イベント 42 件の発生後に計画どおりに実施した中間解析に基づく、非盲検期の PP3M から二重盲検期のランダム化によりプラセボに切り替えた被験者 135 例のうち 31 例（23.0%）で再発イベントが発生したのに対し、PP3M 投与を継続した被験者 148 例では 11 例（7.4%）に再発イベントが発生した。二重盲検期に PP3M 投与を継続した被験者ではプラセボに切り替えた被験者より再発が有意に遅延した（ $p < 0.001$ ，ログランク検定）（図 2.5.4-5）。再発までの期間の中央値は、Kaplan-Meier 法により、プラセボ群で 274 日と推定され、PP3M 群では推定不能であった【2.7.3.3.2.2(2)1 参照】。



Key: DB=double-blind; ITT=intent-to-treat; PP3M=paliperidone palmitate 3-month formulation

元資料：2.7.3.3.2.2(2)1) 図 2.7.3-12

図 2.5.4-5 再発までの期間の Kaplan-Meier プロット（二重盲検期）：PSY-3012 試験
中間解析 [中間解析の二重盲検期 ITT 解析対象集団]

再発までの期間がプラセボ群と比較して PP3M 群で統計学的に有意に長かったことから、IDMC の提言に従って PSY-3012 試験を早期に完了した。二重盲検期 ITT 解析対象集団 305 例の本治験終了までのデータを含む 56 件の再発イベントで実施した最終解析の結果、中間解析の結果が裏付けられた。最終解析では、プラセボ群 145 例のうち 42 例（29.0%），PP3M 群 160 例のうち 14 例（8.8%）に再発イベントが発生しており、再発までの期間はプラセボ群より PP3M 群で有意に長かった（ $p<0.001$ ，ログランク検定）。再発までの期間の中央値は，Kaplan-Meier 法により，プラセボ群で 395 日と推定され，PP3M 群では推定不能であった。

再発までの期間を指標に治療効果を Cox 比例ハザード回帰分析で比較した結果，統合失調症の症状再発の瞬間リスク（ハザード比）はプラセボに切り替えた被験者で PP3M 投与を継続した被験者の 3.45 倍（95%信頼区間 1.73～6.88， $p=0.0004$ ）であり，PP3M の継続投与により再発リスクが 71%低下した（中間解析）。最終解析結果は中間解析結果を支持した【2.7.3.3.2.2(2)1），2.7.3.3.2.2(2)2)参照】。

全般的に，再発イベントが発生した被験者の割合を指標とした PP3M の有効性は，部分集団 [性別，年齢，BMI，地域，人種，試験前の抗精神病薬の剤型（経口又は LAI）] 間で類似しており，プラセボと比較した PP3M の効果に部分集団間の差は認められなかった【2.7.3.3.3.2 図 2.7.3-20 参照】。

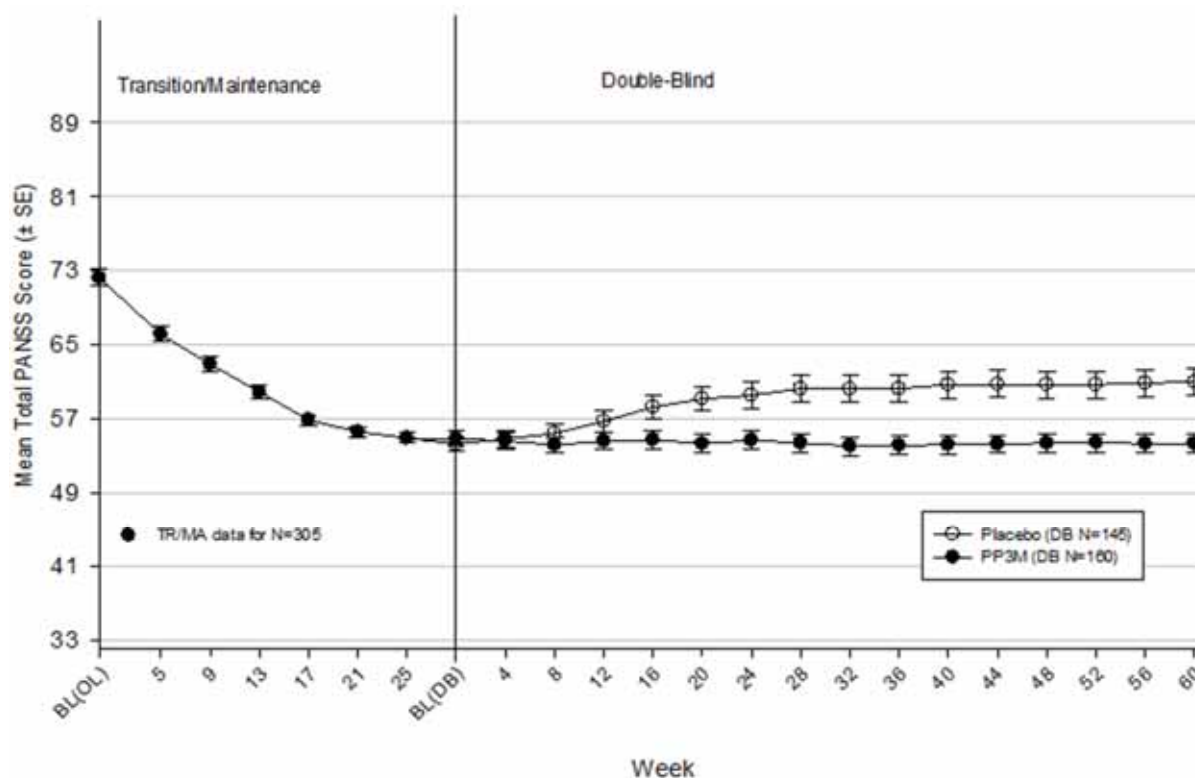
維持期で PP3M を一度投与した後の寛解状況に関する事後解析によって、PP3M の症状維持効果の更なる根拠が示された。寛解の定義は PSY-3011 試験と同じとした (2.5.4.3.2)。ランダム化の後、プラセボ群の被験者では寛解状態を維持できない割合が、二重盲検期 Week 4 で 5%、Week 36 (10 例以上のデータがある最終の時点) で 42% と徐々に増加した。同じ期間中、PP3M 群ではランダム化後に寛解状態を維持できない被験者の割合は低値を保ち、安定していた (6~12%) 【2.7.3.5.2.2 表 2.7.3-29 参照】。

2.5.4.5.2.2 副次評価項目

PSY-3012 試験の 17 週間の移行期では、PANSS 総スコア及び下位評価項目の平均値の低下に加え、平均 PSP 総スコアの増加、CGI-S で良好な判定を受ける被験者の割合の増加によって、PP1M の統合失調症の症状を改善する効果が示された。維持期の Week 17 に PP1M から PP3M に切り替えた後、PANSS 総スコア及び CGI-S スコアに追加の改善が認められた 【2.7.3.3.2.2(3)1a), 2.7.3.3.2.2(3)3a)参照】。また、移行期の PP1M による機能的改善は PP3M に切り替えた維持期にも持続した 【2.7.3.3.2.2(3)4a)参照】。

二重盲検期の平均 PANSS 総スコア (LOCF) は、PP3M 群では変化していないものの、プラセボ群では増加 (悪化) した (図 2.5.4-6)。PANSS 総スコアの二重盲検期ベースラインからの変化量の投与群間差 (PP3M 群 - プラセボ群) の 95%信頼区間は、Week 12, 24, 36 及び 48 でいずれも 0 を含んでおらず、治療効果の大きさは Week 12 の -2.7 から Week 48 の -6.9 に増加した

【5.3.5.1.1/PSY3012/Table 33 参照】。プラセボ群での悪化及び PP3M 群での効果の持続は、二重盲検期の PANSS 下位評価項目スコアの解析でも同様に認められた 【2.7.3.3.2.2(3)2b)参照】。



BL=baseline; DB=double-blind; ITT=intent-to-treat; LOCF=last observation carried forward; OL=open-label; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale; PP3M=paliperidone palmitate 3-month formulation; SE=standard error; TR/MA=transition/maintenance.

参照元：2.7.3.3.2.2(3)1)c) 図 2.7.3-14

図 2.5.4-6 PANSS 総スコアの平均値 (±SE) の推移 (LOCF) : PSY-3012 試験
[二重盲検期 ITT 解析対象集団]

CGI-S 判定の二重盲検期ベースラインから終了時までの変化量 (LOCF) は、Week 24, 36 及び 48 で PP3M 群よりもプラセボ群で大きかった (重症度が悪化した)。その投与群間差 (PP3M 群 - プラセボ群) の 95%信頼区間は、Week 24, 36 及び 48 でいずれも 0 を含んでいなかった。二重盲検期の終了時に CGI-S の重症度スコアが「軽度」, 「極めて軽度」, 又は「なし」に該当した被験者の割合は、プラセボ群で 69.0%であったのに対して PP3M 群では 84.9%であった

【2.7.3.3.2.2(3)3)b)参照】。また、非盲検期の PP3M 投与から二重盲検期にプラセボ投与に切り替えた被験者では、PSP 総スコアの平均値が減少 (悪化) して二重盲検期終了時 (LOCF) の平均変化量は-4.2であった。一方、PP3M の投与を継続した被験者では、PSP 総スコアに変化はなく [二重盲検期終了時 (LOCF) の平均変化量-0.5], 投与群間差 (PP3M 群 - プラセボ群) の 95%信頼区間は、Week 24, 36 及び 48 でいずれも 0 を含んでいなかった【5.3.5.1.1/PSY3012/Table 37 参照】。

2.5.4.6 有効性と用法及び用量の関係

PP3M 製剤は、PP1M が 4 カ月以上投与され症状が安定した統合失調症患者の治療を目的として開発された。PP3M は、PP1M を投与されることがない患者に対して新たに治療を開始することを目的としていない。むしろ、4 カ月の投与により PP1M の治療効果が認められ忍容性に問題

のない用量に調節された後に PP3M が使用されることを意図している。PP3M の用量は、個々の患者で適正化された PP1M 用量に対する固定した比 (1:3.5) に基づいて選択される。3.5 倍とした根拠は、PSY-1005 試験のデータを用いた中間の PPK 解析結果に基づいており、後に PSY-3011 試験、PSY-3012 試験、及び PSY-1005 試験のデータを用いた PPK 解析及び PPK モデルに基づくシミュレーションにより裏付けられた【2.7.2.1.1 参照】。

PP3M の予定する市販用量範囲は 175～525 mg eq. である（市販されている PP1M の用量範囲 50～150 mg eq. の 3.5 倍に相当）。これは PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で評価した PP3M 及び PP1M の用量範囲と一致する。どちらの第 III 相試験も PP3M の個別用量の有効性を評価するデザインではない。しかし、PSY-3011 試験で探索的な事後解析として、用量別に Week 48 時点での非再発率を解析したところ、申請する用量範囲全体で PP3M と PP1M の同様な有効性が示された。この事後解析で Kaplan-Meier 法によって推定された差 (PP3M - PP1M) 及びその 95% 信頼区間は、PP3M の投与量 525, 350, 及び 175/263 mg eq. の部分集団（それぞれ非盲検期での PP1M 最終投与量として 150, 100, 及び 50/75 mg eq.）で、0.2% (-5.6～6%)、3.3% (-2.4～9%)、及び -2.3% (-14.5～9.8%) であり、各 95% 信頼区間の下限は事前に規定した非劣性マージン -15% を上回っていた【2.7.3.3.3.1 図 2.7.3-18 参照】。加えて、PSY-3012 試験で探索的な事後解析として有効性の主要評価項目（再発までの期間）を用量別に解析したところ、申請する用量範囲 175, 263, 350, 及び 525 mg eq. 全体で PP3M の有効性が示された。この事後解析で、用量 525, 350, 及び 175/263 mg eq. の部分集団のハザード比は、それぞれ 4.55, 3.75, 及び 2.92 でいずれも 1 以上であった【2.7.3.3.3.2 図 2.7.3-20 参照】。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験のいずれでも、PP3M 群では再発イベントが比較的少なく、血漿中パリペリドン濃度がトラフになると予測される来院時付近で再発イベントが群発することにはなかった（図 2.5.4-3 及び図 2.5.4-5）。さらに、PSY-3011 試験では、48 週間の二重盲検期を通しての平均 PANSS 総スコア（observed case を用いた方法）の減少（改善）度合いは、PP3M 群と PP1M 群でほぼ等しく、血漿中パリペリドン濃度がピークとなる評価時点でもトラフとなる評価時点でも PANSS 総スコアの改善は明らかであった（図 2.5.4-4）。同様に、PSY-3012 試験では、PP3M 群の平均 PANSS 総スコア (LOCF) は、パリペリドンのトラフ濃度及びピーク濃度に相当すると推定された来院を含め、二重盲検期を通じて安定した値を保った（図 2.5.4-6）。PP3M の 12 週の投与間隔全体に及ぶ症状コントロールの安定性は、この抗精神病薬 LAI の重要な特徴である。

2.5.4.7 長期投与時の有効性及びアドヒアランス

PP3M の有効成分パリペリドンはリスペリドンの主活性代謝物であり、リスペリドン及びパリペリドンに関しては国内外で投与経験が蓄積している。また、PP3M と同じパリペリドンパルミチン酸エステルである PP1M の第 III 相長期投与試験 (PALM-JPN-5 試験) で日本人統合失調症患者における精神症状の改善効果及びその長期にわたる維持が示されており^{21), 22)}、PSY-3011 試験でも PP3M の 48 週間投与の有効性が PP1M に劣らないことが検証された (2.5.4.5.1)。

海外医療情報データベース（電子カルテをデータベース化したアメリカ退役軍人データベース、民間保険加入者を対象とした IQVIA PharMetrics Plus database、診療報酬データである Medicaid database）を用いた研究で PP1M から PP3M への切替えに伴うアドヒアランスの変化がそれぞれ

報告されている^{23), 24), 25)}。これらの研究では、PP1M から PP3M へ切り替える前後の各 6 又は 12 カ月間（合計 12 又は 24 カ月間）での抗精神病薬治療に対するアドヒアランスを proportion of days covered [PDC, 対象期間内に処方された薬剤がカバーする日数（重複する日数を除く）／対象期間] を指標として評価している。PP1M 投与期及び PP3M 投与期に PDC が 0.8 以上を示すアドヒアランスが良好な患者の割合（%）及び PDC の平均値を比較した（表 2.5.4-3）。いずれの研究でも、アドヒアランスが良好な患者の割合及び PDC の平均値は、PP1M 投与期に比べ、PP3M 投与期で高かった。すなわち、PP3M への切替え後に、抗精神病薬治療のアドヒアランスが向上する可能性が示された。

表 2.5.4-3 海外医療情報データベースを用いた PP1M から PP3M への切替えに伴うアドヒアランスの変化

Database	Period of baseline and observation (month) (N)	PDC ≥ 0.8		PDC, mean	
		PP1M (%)	PP3M (%)	PP1M	PP3M
Electronic health records data from the Veterans Health Administration	6 (N=197)	88.8	91.4	0.90	0.97*
Health insurance claims from the IQVIA PharMetrics Plus database	6 (N=152)	65.1	78.9†	0.84	0.87
	12 (N=79)	60.8	74.7	0.78	0.86‡
Medicaid database	12 (N=151)	66.2	70.2	-	-

PDC = proportion of days covered (sum of non-overlapping days of supply / length of the period over which the sum was calculated)

* Statistically significant difference between PP3M and PP1M (p<0.0001)

† Statistically significant difference between PP3M and PP1M (p=0.007)

‡ Statistically significant difference between PP3M and PP1M (p=0.020)

2.5.4.8 日本人集団における有効性

PSY-3011 試験の非盲検期には、175 例の被験者が日本で組み入れられた（全被験者の 12%）。このうち 108 例（62%）の被験者が二重盲検期へ移行し、52 例が PP3M 群へ、56 例が PP1M 群へランダムに割り付けられた。日本の治験実施医療機関で組み入れられた被験者の集団を日本人集団と称し、その他の治験実施医療機関で組み入れられた被験者の集団を非日本人集団と称する。

日本人集団では非日本人集団と比較して、平均年齢は高く（日本人集団 43.7 歳、非日本人集団 38.0 歳）、BMI 区分が正常体重であった被験者の割合は高く（日本人集団 50%、非日本人集団 43%）、ベースライン時にニコチンを使用していた被験者（以下、当時のニコチン使用者）の割合は低かった（日本人集団 28%、非日本人集団 43%）。また、精神障害による入院期間は日本人集団で非日本人集団よりも長く（日本人集団 65.0 日、非日本人集団 45.0 日、いずれも中央値）、統合失調症の罹病期間が 10 年超の被験者の割合は日本人集団で非日本人集団よりも高かった

（日本人集団 49.5%、非日本人集団 36.1%）。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の割合及び 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、日本人集団で非日本人集団よりも高かった（それぞれ、日本人集団 16%及び 9%、非日本人集団 9%及び 2%）。非盲検期組入れ前に使用されていた抗精神病薬のクロルプロマジン換算投与量が 800 mg/日以上 of 被験者の割合も、日本人集団で非日本人集団よりも高かった（日本人集団 16.8%、

非日本人集団 12.8%)。統合失調症診断時の年齢及び非盲検期ベースライン時の PANSS 総スコア及び CGI-S スコアは日本人集団と非日本人集団とで同程度であった【2.7.3.3.1.1(2), 2.7.3.3.1.1(3)参照】。

二重盲検期に 1 剤又は 2 剤のベンゾジアゼピン系薬剤を併用した被験者の割合は、日本人集団 [それぞれ 31% (34/108 例), 11% (12/108 例)] で非日本人集団 [それぞれ 19% (172/908 例), 2% (17/908 例)] より高かった【2.7.3.3.1.1(3)2参照】。二重盲検期に 350 mg eq.以上の PP3M を投与された被験者の割合は、日本人集団で約 80%, 非日本人集団で約 90%であった。525 mg eq.の PP3M を投与された被験者の割合は、日本人集団 (24%) で非日本人集団 (49%) よりも低かった【2.7.3.3.1.1(4)2b)参照】。

PSY-3011 試験の Per-protocol 解析対象集団のうち日本人集団 (PP3M 群 51 例, PP1M 群 56 例) での二重盲検期終了時までの非再発率は、PP3M 群で 79.5%, PP1M 群で 74.3%であり、その投与群間差 (PP3M 群 - PP1M 群, 95%信頼区間) は 5.1% (-12.0~22.2%) であった【2.7.3.3.3.1 参照】。Per-protocol 解析対象集団全体での非再発率 (PP3M 群 91.2%, PP1M 群 90.0%) と比較すると日本人集団では非再発率が低かった。

背景因子に基づき日本人集団と非日本人集団の非再発率を算出し、日本人集団で非再発率が低い要因を検討した【2.7.3.3.3.1 参照】。

日本人集団でも非日本人集団でも年齢別及び BMI 区分別の非再発率には明らかな傾向は認められなかった。日本人集団では当時のニコチン使用者の集団で他の集団よりも非再発率が高かったが、非日本人集団の非再発率はニコチンの使用区分によらず同様であった。日本人集団でも非日本人集団でも精神障害による入院期間別の非再発率及び統合失調症診断時の年齢別の非再発率には明らかな傾向は認められなかった。日本人集団では、罹病期間が長い集団で短い集団よりも非再発率が低い傾向がみられたが、非日本人集団では同様の傾向は認められなかった。日本人集団では、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集団で 2 剤以下の集団よりも再発までの期間が短い傾向がみられた。また、日本人集団及び非日本人集団ともに、非盲検期組入れ前に使用していたベンゾジアゼピン系薬剤が 2 剤以上の集団で 1 剤以下の集団よりも非再発率が低い傾向がみられた。日本人集団でも非日本人集団でも、非盲検期組入れ前に使用していた抗精神病薬のクロルプロマジン換算投与量と非再発率の間に明らかな傾向は認められなかった。非盲検期組入れ時の重症度が高い被験者の症状が、再発に至るまでの過程でベンゾジアゼピン系薬剤によって安定していた可能性を評価するため、非盲検期に使用したベンゾジアゼピン系薬剤数ごとの非再発率を算出したが、明らかな傾向があるとはいえなかった。

二重盲検期開始時の PP3M/PP1M 用量別の非再発率は、日本人集団の PP3M 低用量 (263 mg eq.) 群で他の用量群よりも低かったが、PP1M 低用量 (75 mg eq.) 群では他の用量群よりも高く、一貫した傾向が認められなかった。また、非日本人集団ではいずれの用量でも非再発率が同様であったことから、二重盲検期開始時の PP3M/PP1M 用量と非再発率との間に明らかな傾向はないと考える。投与部位と非再発率の間にも明らかな傾向は認められなかった。

以上より、日本人集団と全被験者集団との非再発率の差を十分に説明できるほどの要因を見出すことはできなかったが、併用薬剤数が多いほど再発しやすい傾向が認められ、日本人集団では非日本人集団よりも非盲検期組入れ前に使用していた抗精神病薬及びベンゾジアゼピン系薬剤数が多かった。多剤併用と重症度には相関があることが知られており²⁶⁾、日本人集団では、非盲

検期組入れ時に多くの抗精神病薬・ベンゾジアゼピン系薬剤によって症状を安定させていた重症の患者の割合が、非日本人集団よりも高かったことが、本治験の日本人集団での非再発率の低さに影響した可能性がある。

全被験者集団と比較して日本人集団では非再発率が低かったものの、日本人集団での非再発率の投与群間差の95%信頼区間の下限（-12.0%）が事前に規定した非劣性マージン-15%を上回ったことから、日本人集団でも全被験者集団と同様にPP3Mの有効性のPP1Mの有効性に対する非劣性が確認された。

2.5.4.9 有効性の結論

PSY-3012 試験では、PP3M がプラセボと比較して再発までの期間を有意に延長することが示され、PSY-3011 試験では、48 週間の治療中の再発予防効果を指標として PP3M の PP1M に対する非劣性が示された。これら第 III 相試験の結果から、PP1M が 4 カ月以上投与され症状が安定した成人統合失調症患者に対する PP3M の再発予防効果が示された。

PSY-3011 試験では、PP1M が 16 週以上投与され症状が安定した被験者を対象とした二重盲検期の Week 48 までの非再発率は、PP3M 群で 91.2%、PP1M 群で 90.0%であった（主解析：Per-protocol 解析対象集団）。この投与群間差の95%信頼区間の下限（-2.7%）は事前に規定した非劣性マージン-15%を上回っており、PP3M の PP1M に対する非劣性が検証された。副次解析（二重盲検期 mITT 解析対象集団）もこれを支持する結果であった。また、事前に規定した部分集団（年齢、性別、BMI、人種、用量、地域）でも同様の結果が得られた。また、日本人集団でも非再発率の投与群間差の95%信頼区間の下限（-12.0%）が事前に規定した非劣性マージン-15%を上回っており、全被験者集団と同様に PP3M の有効性の PP1M の有効性に対する非劣性が確認された。PP1M が 16 週以上投与され症状が安定した成人統合失調症患者の治療として PP3M の有効性が PP1M に劣らないことは、PANSS、CGI-S、PSP などの副次評価項目のベースラインからの変化量を指標とした場合も同様に示された。PANSS スコアに基づく症状の寛解率は、二重盲検期終了時に PP3M 群で 58%であり、PP1M 群の 59%と同程度であった。臨床試験と一般臨床研究という試験系の差異及び寛解の定義の違いはあるが、この寛解率は薬物治療されている統合失調症患者での寛解率（約 30%）の報告²⁷⁾、²⁸⁾と比較して高かった。

PSY-3012 試験の結果は、PSY-3011 試験でみられた PP3M の有効性を裏付けるものであった。PSY-3012 試験では、主要な解析とした中間解析で再発までの期間をプラセボと比較して有意に延長することが示され、最終解析でもこれと同様の結果が確認された。再発までの期間を指標とした PP3M の有効性は、年齢、性別、人種、地域、及び抗精神病薬 LAI による前治療ごとの部分集団でも一貫していた。PSY-3012 試験のすべての副次評価項目の解析結果は、主要評価項目の結果を裏付けるものであった。

参考文献

- 1) Berwaerts J, et al. Efficacy and safety of the 3-month formulation of paliperidone palmitate vs placebo for relapse prevention of schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):830-9.
- 2) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia. EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1; Sept 2012.
- 3) Clinical Study Report R092670-PSY-3001. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating paliperidone palmitate in the prevention of recurrence in subjects with schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-PSDB-9260864:2.0 (15 Jan 2009).
- 4) Clinical Study Report R076477 SCH-301. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating extended release OROS paliperidone in the prevention of recurrence in subjects with schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-PSDB-3176970:2.0 (15 Mar 2006).
- 5) Beasley CM Jr, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(6):582-94.
- 6) Kane JM, et al. Aripiprazole intramuscular depot as maintenance treatment in patients with schizophrenia: a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2012;73(5):617-24.
- 7) Häfner H, et al. The epidemiology of early schizophrenia. Influence of age and gender on onset and early course. *Br J Psychiatry Suppl*. 1994;(23):29-38.
- 8) Saha S, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005;2(5):e141. Epub 2005 May 31.
- 9) Pandina G, et al. A double-blind study of paliperidone palmitate and risperidone long-acting injectable in adults with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(1):218-26.
- 10) Smeraldi E, et al. Long-term remission in schizophrenia and schizoaffective disorder: results from the risperidone long-acting injectable versus quetiapine relapse prevention trial (ConstaTRE). *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013;3(4):191-9.
- 11) Kay SR, et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76.
- 12) Marder SR, et al. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*. 1997 Dec;58(12):538-46. Erratum in *J Clin Psychiatry* 1998;59(4):200.
- 13) Andreasen NC, et al. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):441-9.

- 14) Bell M, et al. The Positive and Negative Syndrome Scale and the Brief Psychiatric Rating Scale. Reliability, comparability, and predictive validity. *J Nerv Ment Dis.* 1992;180(11):723-8.
- 15) Lindström E, et al. Interrater reliability of the Structured Clinical Interview for the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89(3):192-5.
- 16) Guy W. CGI: Clinical Global Impressions. In: ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare. printed 1976 (reprinted 1991); 217-222.
- 17) Morosini PL, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand.* 2000;101(4):323-9.
- 18) Nasrallah H, et al. Reliability, validity and ability to detect change of the Personal and Social Performance scale in patients with stable schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008;161(2):213-24.
- 19) Patrick DL, et al. Reliability, validity and ability to detect change of the clinician-rated Personal and Social Performance scale in patients with acute symptoms of schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(2):325-38.
- 20) Jelastopulu E, et al. Correlation between the Personal and Social Performance scale (PSP) and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in a Greek sample of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2014;14:197.
- 21) Clinical Study Report PALM-JPN-5 (Interim Report). A Long-Term, Open-Label Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate Long-Acting Intramuscular Injection in Japanese Subjects With Schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-ERI- 46263218:1.0 (6 Aug 2012).
- 22) Clinical Study Report PALM-JPN-5 (Final Report). A Long-Term, Open-Label Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate Long-Acting Intramuscular Injection in Japanese Subjects With Schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-ERI- 57606806:1.0 (14 Feb 2013).
- 23) DerSarkissian M, et al. Health Care Resource Utilization and Costs Associated with Transitioning to 3-month Paliperidone Palmitate Among US Veterans. *Clin Ther.* 2018;40(9):1496-508.
- 24) Emond B, et al. Real-world outcomes post-transition to once-every-3-months paliperidone palmitate in patients with schizophrenia within US commercial plans. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(3):407-16.
- 25) Emond B, et al. Adherence, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Medicaid Beneficiaries with Schizophrenia Transitioning from Once-Monthly to Once-Every-3-Months Paliperidone Palmitate. *Pharmacoecon Open.* 2019;3(2):177-88.
- 26) Xiang YT, et al. Antipsychotic polypharmacy in inpatients with schizophrenia in Asia (2001-2009). *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(1):7-12.

- 27) Brissos S, et al. Symptomatic remission in schizophrenia patients: relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. Schizophr Res. 2011;129(2-3):133-6.
- 28) Mosolov SN, et al. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population. Ann Gen Psychiatry. 2012;11(1):1.

2.5.5 安全性の概括評価

臨床的安全性の評価には、統合失調症患者を対象とした 3 試験（PSY-3011 試験、PSY-3012 試験、PSY-1005 試験）を用いた。本申請の臨床データパッケージでは、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験を評価資料とし、PSY-1005 試験を参考資料と位置づけた。試験の内訳は、第 III 相臨床試験が 2 試験（PSY-3011 試験、PSY-3012 試験）、第 I 相臨床試験が 1 試験（PSY-1005 試験）であった。

2.5.5.1 試験対象集団の特徴及び曝露の程度

2.5.5.1.1 臨床的安全性の評価対象集団

【2.7.4.1.1 参照】

評価対象とした 3 試験（PSY-3011 試験、PSY-3012 試験、PSY-1005 試験）では統合失調症患者（PSY-1005 試験では統合失調感情障害患者も含む）を対象とし、PP3M の安全性情報を収集した。これらの試験はデザインが異なることから、安全性データの併合解析は実施しなかった。PP3M の曝露期間は試験により異なり、PSY-1005 試験では PP3M を単回投与した。二重盲検期での PP3M の平均曝露期間は PSY-3011 試験で 295.1 日、PSY-3012 試験で 175.1 日であった【2.7.4.1.4 参照】。

安全性の評価に用いた各試験の解析対象集団は下記のとおりである。

2.5.5.1.1.1 PSY-3011 試験

非盲検期に PP1M を少なくとも 1 回投与した 1,429 例を非盲検期 ITT 解析対象集団とした。そのうち、非盲検期完了後にランダム化され、二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与された 1,016 例（PP3M 群 504 例、PP1M 群 512 例）を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団 1,016 例のうち、日本人は 108 例（PP3M 群 52 例、PP1M 群 56 例）であった。

2.5.5.1.1.2 PSY-3012 試験

非盲検期（移行期及び維持期）に PP1M を少なくとも 1 回投与した 506 例を非盲検期 ITT 解析対象集団とした。そのうち、維持期に PP3M を少なくとも 1 回投与した被験者は 379 例であった。非盲検期完了後にランダム化され、二重盲検期に治験薬を少なくとも 1 回投与した 305 例（PP3M 群 160 例、プラセボ群 145 例）を安全性解析対象集団とした。

2.5.5.1.1.3 PSY-1005 試験

パネル A、パネル B、パネル C 及びパネル D でパリペリドン IR 1 mg 溶液を含めて治験薬を少なくとも 1 回投与した 325 例を安全性解析対象集団とした。そのうち、PP3M を単回投与した被験者は 308 例（パネル A 66 例、パネル B 120 例、パネル C 24 例、パネル D 98 例）であった。なお、本治験は治療を目的としたものではないため、PSY-1005 試験の安全性データから安全性の結論を導く十分な根拠は得られない。また、PSY-1005 試験に登録した被験者は PP3M 投与前に

PP1M を投与していない【2.7.4.1.4 参照】。PSY-1005 試験では PP3M の単回投与に加え、経口抗精神病薬及び他の向精神薬も併用していた。すべてのパネルを通じて、高頻度で併用された抗精神病薬はクエチアピン（20～39%）、オランザピン（20～32%）、アリピプラゾール（12～18%）、ハロペリドール（14～32%）であった【2.7.4.1.6 参照】。

2.5.5.1.2 曝露状況

【2.7.4.1.2 参照】

評価対象とした3試験全体で PP3M を少なくとも1回投与した被験者は1,191例であった。試験別での PP3M を少なくとも1回投与した被験者は、PSY-3011 試験では504例（二重盲検期に PP3M を少なくとも1回投与）、PSY-3012 試験では379例（維持期に PP3M を少なくとも1回投与）、PSY-1005 試験では308例（PP3M を単回投与）であった。PP3M を48週間以上投与した被験者は、PSY-3011 試験で291例、PSY-3012 試験で28例であった。曝露の人年算出では48週間（4回の PP3M 投与）を1年とみなした。

2.5.5.2 安全性データの収集及び集計・解析方法

臨床的安全性は、有害事象及びその他の安全性情報〔臨床検査、バイタルサイン（心拍数、血圧）、体重、BMI、心電図（ECG）、EPS 評価尺度、コロンビア自殺重症度評価尺度（C-SSRS）、注射部位評価〕に基づき評価した。

有害事象は医薬品規制用語集（MedDRA）を用いてコード化した。有害事象の解析では、治験薬の初回投与後に新たに発現した有害事象又は重症度が悪化した有害事象と定義する治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）を対象とした。治験薬が LAI（PP1M 及び PP3M）であるため、重篤な有害事象を収集する期間を以下のとおり延長した。PSY-3011 試験では、有害事象及び重篤な有害事象を収集するために、二重盲検期中止した被験者又は再発のため完了となった被験者に対して後観察の評価を治験終了時来院から12週間に実施し、これ以外の被験者に対して治験終了時来院から4週間に実施した。PSY-3012 試験では、重篤な有害事象を収集するために治験薬最終投与後に12週間の後観察期を設定した。PSY-1005 試験では、PP3M 単回投与後12カ月間（パネル A 及び C）又は18カ月間（パネル B 及び D）にわたり有害事象及び重篤な有害事象を収集した。

PP1M 投与で報告されている事象及び抗精神病薬の投与で報告されている臨床的に重要な事象を検討するため、精神症状及び中枢神経系に関連する事象（精神症状：自殺傾向、攻撃性及び激越、中枢神経系：傾眠及び鎮静、EPS、悪性症候群、てんかん発作及び痙攣発作）、心血管及び脳血管に関連する事象（頻脈、不整脈、起立性低血圧、催不整脈作用、虚血、QT 延長）、内分泌及び代謝的影響に関連する事象（プロラクチン、糖尿病及び高血糖、体重増加、急性腎不全）、注射部位に関連する事象、横紋筋融解症に関連する事象及び過量投与に関連する事象に注目した。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好にみられた有害事象

【2.7.4.2.1.1 (1)参照】

2.5.5.3.1.1 PSY-3011 試験

PSY-3011 試験で認められた発現割合 5%以上の有害事象を表 2.5.5-1 に示す。

非盲検期の PP1M 投与中に、合計 846 例 (59.2%) で有害事象が発現した。発現割合が最も高かった器官別大分類 (SOC) は精神障害であった。

二重盲検期での全有害事象の発現割合、SOC 別の発現割合及び個々の有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であった。両投与群で発現割合が最も高かった有害事象は体重増加であった。有害事象の重症度は、両投与群ともに主に軽度又は中等度であった。

後観察期での全有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であった (PP3M 群 6.2%, PP1M 群 6.1%)。発現割合が 2%以上の有害事象は認められなかった。

表 2.5.5-1 発現割合 5%以上の有害事象 (非盲検期及び二重盲検期) :
PSY-3011 試験 [非盲検期 ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団]

Body System or Organ Class/ Dictionary-derived Term	Open-label Phase PP1M (N=1429)	Double-blind Phase	
		PP3M (N=504)	PP1M (N=512)
Total subjects with TEAE, n (%)	846 (59.2)	342 (67.9)	340 (66.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	220 (15.4)	51 (10.1)	35 (6.8)
注射部位疼痛	127 (8.9)	12 (2.4)	14 (2.7)
感染症および寄生虫症	175 (12.2)	82 (16.3)	81 (15.8)
鼻咽頭炎	66 (4.6)	36 (7.1)	33 (6.4)
臨床検査	137 (9.6)	143 (28.4)	152 (29.7)
体重増加	64 (4.5)	105 (20.8)	109 (21.3)
神経系障害	256 (17.9)	66 (13.1)	67 (13.1)
アカシジア	82 (5.7)	20 (4.0)	14 (2.7)
頭痛	46 (3.2)	18 (3.6)	26 (5.1)
精神障害	328 (23.0)	89 (17.7)	85 (16.6)
不安	83 (5.8)	27 (5.4)	24 (4.7)
不眠症	96 (6.7)	16 (3.2)	24 (4.7)

Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least 1 adverse event, not the number of events.

Key: PP1M=paliperidone palmitate 1-month; PP3M=paliperidone palmitate 3-month; TEAE=treatment-emergent adverse event.

参照元: 5.3.5.1.2-1 R092670-PSY-3011 試験 治験総括報告書 Table 47, Table 48

2.5.5.3.1.2 PSY-3012 試験

PSY-3012 試験で認められた発現割合 5%以上の有害事象を表 2.5.5-2 に示す。

非盲検期 (移行期及び維持期) の PP1M 又は PP3M 投与中に、合計 330 例 (65.2%) で有害事象が発現した。発現割合が最も高かった SOC は精神障害であった。

二重盲検期での有害事象の発現割合は PP3M 群 61.9%, プラセボ群 57.9%であった。特に精神障害 (SOC) に分類される不安、不眠症及び統合失調症はプラセボ群で PP3M 群に比べて発現割合が高く、PP3M からプラセボに切り替えた後に基礎疾患の精神障害が悪化したことが関連していると考えられる。二重盲検期に PP3M 群で発現した有害事象の発現割合は、主としてプラセボ

群と同程度又はプラセボ群より低かった。有害事象の発現割合が PP3M 群でプラセボ群より高い有害事象（発現割合の差が 3%以上）は、体重増加（PP3M 群 8.8%，プラセボ群 3.4%），頭痛（PP3M 群 8.8%，プラセボ群 4.1%），鼻咽頭炎（PP3M 群 5.6%，プラセボ群 1.4%）及びアカシジア（PP3M 群 4.4%，プラセボ群 0.7%）であった。有害事象の重症度は、PP3M 群及びプラセボ群ともに主に軽度又は中等度であった。

表 2.5.5-2 発現割合 5%以上の有害事象（非盲検期及び二重盲検期）：
PSY-3012 試験 [非盲検期 ITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団]

Body System or Organ Class/ Dictionary-derived Term	Open-label Trans. / Mainten. Phase Paliperidone Palmitate (N=506)	Double-blind Phase	
		Placebo (N=145)	PP3M (N=160)
Total subjects with TEAE, n (%)	330 (65.2)	84 (57.9)	99 (61.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	85 (16.8)	6 (4.1)	11 (6.9)
注射部位疼痛	44 (8.7)	0	2 (1.3)
感染症および寄生虫症	53 (10.5)	16 (11.0)	28 (17.5)
鼻咽頭炎	14 (2.8)	2 (1.4)	9 (5.6)
臨床検査	72 (14.2)	25 (17.2)	27 (16.9)
体重増加	51 (10.1)	5 (3.4)	14 (8.8)
体重減少	8 (1.6)	11 (7.6)	2 (1.3)
精神障害	147 (29.1)	46 (31.7)	30 (18.8)
不安	44 (8.7)	16 (11.0)	13 (8.1)
不眠症	50 (9.9)	17 (11.7)	11 (6.9)
統合失調症	16 (3.2)	15 (10.3)	2 (1.3)
神経系障害	95 (18.8)	10 (6.9)	25 (15.6)
頭痛	33 (6.5)	6 (4.1)	14 (8.8)

Note: Incidence is based on the number of subjects experiencing at least 1 adverse event, not the number of events.

Mainten.=maintenance; PP3M=paliperidone palmitate 3-month; TEAE=treatment-emergent adverse event; Trans.=transition.

参照元：5.3.5.1.1 R092670-PSY-3012 試験 治験総括報告書 Table 40, Table 42

2.5.5.3.1.3 PSY-1005 試験

PSY-1005 試験で比較的良好にみられた有害事象は PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験と同様であった。ただし、全有害事象の発現割合及び SOC 別の有害事象の発現割合は PSY-1005 試験がより高かった。この結果は PSY-1005 試験の全被験者で他の経口抗精神病薬が併用されていたこと、また追跡調査期間が長期であったことが関連していると考えられる。

2.5.5.3.1.4 部分集団解析

【2.7.4.5.1 参照】

評価対象とした 3 試験での有害事象の発現割合を性別、年齢別、地域及び国別並びに BMI 別で検討した。その結果、PP3M 投与による臨床的に意義のあるリスク増加は示唆されなかった。日本人集団と非日本人集団に発現した有害事象の検討結果を以下に示す。

日本人集団における安全性

国際共同第 III 相臨床試験（PSY-3011 試験）では日本人被験者を組み入れており、非盲検期 ITT 解析対象集団 1,429 例のうち日本人集団は 175 例、二重盲検期の安全性解析対象集団 1,016 例

(PP3M 群 504 例, PP1M 群 512 例) のうち日本人集団は 108 例 (PP3M 群 52 例, PP1M 群 56 例) であった。

1) 非盲検期

PSY-3011 試験の非盲検期で、有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団に比べて高かったが (日本人 75.4%, 非日本人 56.9%), 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は同程度であった (日本人 36.6%, 非日本人 39.7%)。死亡は非日本人集団の 2 例で認められたが、日本人集団では認められなかった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は精神障害 (34.9%) であり、主な有害事象は鼻咽頭炎 (17.7%), 注射部位疼痛 (12.6%), 不眠症 (10.9%), 注射部位硬結 (10.3%), 不安 (9.1%) であった。非日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は精神障害 (21.3%) であり、主な有害事象は注射部位疼痛 (8.4%) であった。

2) 二重盲検期

PSY-3011 試験の二重盲検期で、有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団に比べて高かったが [日本人 91.7% (PP3M 群 92.3%, PP1M 群 91.1%), 非日本人 64.2% (PP3M 群 65.0%, PP1M 群 63.4%)] , 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は同程度であった [日本人 38.9% (PP3M 群 42.3%, PP1M 群 35.7%), 非日本人 41.5% (PP3M 群 41.6%, PP1M 群 41.4%)]。死亡は非日本人集団の 4 例 (PP3M 群 1 例, PP1M 群 3 例) で認められたが、日本人集団では認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団に比べて高かったが (日本人 13.9%, 非日本人 5.3%), 投与中止に至った有害事象の発現割合は同程度であった (日本人 3.7%, 非日本人 2.6%)。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は臨床検査 (PP3M 群 36.5%, PP1M 群 23.2%) であり、主な有害事象は体重増加 (PP3M 群 25.0%, PP1M 群 19.6%), 鼻咽頭炎 (PP3M 群 19.2%, PP1M 群 30.4%) 及び齲歯 (PP3M 群 11.5%, PP1M 群 7.1%) であった。非日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は臨床検査 (PP3M 群 27.4%, PP1M 群 30.5%) であり、主な有害事象は体重増加 (PP3M 群 20.4%, PP1M 群 21.5%) であった。日本人集団及び非日本人集団の PP3M 群及び PP1M 群に発現した有害事象の重症度は、いずれも主に軽度又は中等度であり、軽度の有害事象の発現割合は PP3M 群及び PP1M 群のいずれにおいても非日本人集団に比べて日本人集団で高かった。

全被験者集団と同様に、日本人集団でも有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群とで同程度であった。

3) 後観察期

PSY-3011 試験の後観察期で、有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団に比べて高かったが [日本人 25.9% (PP3M 群 25.0%, PP1M 群 26.8%), 非日本人 3.7% (PP3M 群 4.0%, PP1M 群 3.5%)] , 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は同程度に低かった [日本人 1.9% (PP3M 群 1.9%, PP1M 群 1.8%), 非日本人 0.4% (PP3M 群 0.7%, PP1M 群 0.2%)]。日本人集団及び非日本人集団ともに後観察期での死亡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団に比べて高かったが (日本人 5.6%, 非日本人 0.6%), 日本人集団で治験薬と関連性がある重篤な有害事象は認められなかった。日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は神経系障害 (PP3M 群 9.6%, PP1M 群 7.1%) であり、主な有害事象は鼻咽頭炎 (PP3M 群 5.8%, PP1M 群 3.6%), アカシジア (PP3M 群 5.8%, PP1M 群 1.8%), 便秘 (PP3M

群 1.9%, PP1M 群 3.6%), 不眠症 (PP3M 群 1.9%, PP1M 群 3.6%) 及び精神症状 (PP3M 群 0.0%, PP1M 群 3.6%) であった。非日本人集団で発現割合が最も高かった SOC は精神障害 (PP3M 群 1.3%, PP1M 群 0.9%) であり, 主な有害事象は鼻咽頭炎 (PP3M 群 0.2%, PP1M 群 0.7%) であった。日本人集団及び非日本人集団の PP3M 群及び PP1M 群に発現した有害事象の重症度は, いずれも主に軽度又は中等度であり, 軽度の有害事象の発現割合は PP3M 群及び PP1M 群のいずれにおいても非日本人集団に比べて日本人集団で高かった。

全被験者集団と同様に, 日本人集団でも有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群とで同程度であった。

以上のとおり, PP3M の全有害事象の発現割合は日本人集団で高かったが, 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は日本人集団と非日本人集団で同程度であった。日本人集団及び非日本人集団の有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であり, 軽度の有害事象の発現割合は日本人集団で非日本人集団よりも高かったが, 中等度及び高度の有害事象の発現割合は同程度であった。また, 一部の有害事象 (鼻咽頭炎, 齲歯) の発現割合が日本人集団で高かったが, 高度な有害事象ではなく, 治験薬との関連性はないと判断されている。治験薬と関連性がある有害事象の発現状況は日本人集団と非日本人集団に違いが認められており, 日本人集団で注射部位に関連する有害事象の発現割合が高かった。三角筋への投与では臀部筋への投与よりも痛みが大きい¹⁾。日本人集団では, 非日本人集団よりも三角筋への投与の割合が高かったために (日本人集団 67~68%, 非日本人集団 53~56%) 【5.3.5.4.2/tsiexp10_jpn 参照】, 注射部位に関連する有害事象の発現割合が高くなったことが考えられる。日本人集団で認められた注射部位に関連する有害事象で高度な有害事象は認められず, 投与中止に至る有害事象も認められなかった。

PP3M の有害事象の発現割合は日本人集団で高かったが, 治験薬との関連性を考慮すると PP3M の有害事象の発現割合は同程度であり, 一部の有害事象で発現状況に差が認められたものの, 臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考えられる。日本人集団で新たな安全性上の懸念は認められなかった。

2.5.5.3.2 死亡及び重篤な有害事象

2.5.5.3.2.1 死亡

【2.7.4.2.1.2 参照】

評価対象とした 3 試験で PP3M 又は PP1M を投与した被験者のうち合計 8 例で死亡が報告された。そのうち, PP3M を投与した被験者は 2 例, PP1M を投与した被験者は 6 例であった。死亡例はすべて非日本人であり, 日本人では報告されなかった。

PP3M を投与した死亡 2 例は, PSY-3011 試験の二重盲検期に肝細胞癌により死亡した PP3M 群の被験者, 及び PSY-1005 試験で PP3M 単回投与 7 カ月後に遠隔転移を伴う悪性黒色腫により死亡した被験者であった。PP1M を投与した死亡 6 例は, それぞれ巨大結腸, 動脈硬化症, 心停止, 自殺企図 (クロザピンの過量投与), 細菌性髄膜炎, 及び各種物質毒性 (薬物中毒) により死亡した被験者であった。

死亡した 8 例中 7 例は、治験担当医師がいずれも治験薬との因果関係を「関連なし」又は「多分なし」と判定した。PSY-3011 試験の PP1M 群で死亡した 1 例（各種物質毒性）は因果関係の情報が提供されなかった。なお、今回の被験者集団は高度の統合失調症症状、複数の内科的及び精神医学的合併症、タバコ又は他の薬物使用を特徴としており、統合失調症患者を対象としたコホート研究からも同様の致死的事象の発現が報告されている²⁾。PP3M 及び PP1M に起因する新たな安全性上のシグナルは認められなかった。

2.5.5.3.2.2 重篤な有害事象

【2.7.4.2.1.3 参照】

第 III 相臨床試験の 2 試験（PSY-3011 試験、PSY-3012 試験）で PP3M を投与した被験者で報告された重篤な有害事象の種類及び発現割合から新たな安全性シグナルは認められなかった。さらに、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で報告された重篤な有害事象の多くは治験薬との因果関係が「関連なし」又は「多分なし」であった。これらの重篤な有害事象の多くは精神障害（SOC）に属し、基礎疾患に関連していると考えられた。

PSY-3011 試験の二重盲検期に発現した重篤な有害事象は PP3M 群で 5.2%、PP1M 群で 7.2% であった。PSY-3012 試験の二重盲検期の重篤な有害事象の発現割合は PP3M 群でプラセボ群よりも低かった（PP3M 群 2.5%、プラセボ群 10.3%）。

PSY-1005 試験のパネル全体で重篤な有害事象が発現した被験者は 325 例中 35 例（10.8%）であった。重篤な有害事象の多くは精神障害（SOC）に属し、被験者の基礎疾患に関連すると考えられた。

2.5.5.3.2.3 中止に至った有害事象

【2.7.4.2.1.4 参照】

第 III 相臨床試験の 2 試験（PSY-3011 試験、PSY-3012 試験）で有害事象による中止は少なく、投与中止に至った有害事象の発現割合は 5% 以下であった。PSY-3011 試験で投与中止に至った有害事象の発現割合は、二重盲検期で PP3M 群 3.0%、PP1M 群 2.5% であった。PP3M を投与した 1 例が遅発性ジスキネジアのために二重盲検期に治験を中止した。この有害事象は非重篤であり、92 日間持続した後、消失した。

PSY-3012 試験で有害事象により中止した被験者は維持期で 10 例（2.6%）、二重盲検期のプラセボ群で 1 例であり、二重盲検期の PP3M 群では認められなかった。維持期に有害事象により中止した 10 例の理由は主に精神障害（精神病性障害、統合失調症等）であった。また、びらん性胃炎及び心電図 QT 延長による中止例が維持期に 1 例ずつ認められた。

PSY-1005 試験で PP3M 単回投与後に有害事象により中止した被験者は 325 例中 8 例（2.5%）であった。有害事象による中止例は PP3M 単回投与後の追跡調査期間に認められた。

2.5.5.4 器官別又は症候群別の評価

【2.7.4.2.1.5 参照】

評価対象とした注目すべき事象は、PP1M 投与で報告されている有害事象及び抗精神病薬の投与で報告されている臨床的に重要な事象とした。

パリペリドン及びリスペリドンを含めた非定型抗精神病薬の安全性プロファイルの特性は明らかにされており、学術論文においても十分に報告されている。注目すべき事象は主に第 III 相臨床試験（PSY-3011 試験、PSY-3012 試験）からの情報を主に使用し、第 I 相臨床試験（PSY-1005 試験）からの情報を補完的に使用した。PSY-1005 試験では抗精神病薬の併用が許されていたことに注意が必要である。

2.5.5.4.1 精神症状及び中枢神経系に関連する事象

2.5.5.4.1.1 自殺傾向

統合失調症患者は一般集団に比べて自殺の生涯リスクが高いとされており、統合失調症患者での自殺の生涯リスクは約 5%と報告されている³⁾。また、統合失調症患者での自殺念慮及び自殺企図の発現割合は高く、約 25～45%と報告されている^{4) 5) 6)}。PP3M の臨床試験では自殺関連の有害事象の解析に加え、C-SSRS の評価結果も解析した。

評価対象とした 3 試験で PP3M を投与した 1,191 例で自殺既遂の報告はなかった。自殺企図による死亡が 1 例で報告されており、PSY-3011 試験の PP1M 群の被験者でクロザピンの過量投与による自殺企図であった。また、自殺企図による死亡と推定される 1 例が報告されており、PSY-3011 試験の PP1M 群の被験者で各種物質毒性（複数の薬物摂取）による死亡として報告された。

自殺傾向に関連する有害事象の発現割合は、PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群 1.8%、PP1M 群 1.8%であり、PSY-3012 試験の二重盲検期で PP3M 群 1.3%、プラセボ群 2.1%であった。これらの多くは自殺念慮であった。自殺傾向に関連する有害事象による投与中止は PSY-3011 試験の PP3M 群と PP1M 群で 1 例ずつ認められたが、PSY-3012 試験では認められなかった。また、C-SSRS の評価では PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験を通して自殺念慮又は自殺行為の悪化は認められなかった。

PP3M を投与した被験者の自殺傾向に関連する有害事象で新たな安全性シグナルは認められなかった。

2.5.5.4.1.2 攻撃性又は激越

激越に関連する有害事象の発現割合は、PSY-3011 試験の二重盲検期で PP1M 群 0.4%であり、PP3M 群では認められなかった。PSY-3012 試験の二重盲検期では PP3M 群とプラセボ群で同程度に低かった（PP3M 群 1.3%、プラセボ群 2.1%）。

攻撃性に関連する有害事象の発現割合は PSY-3011 試験の二重盲検期で 1%未満であった（PP3M 群 0.4%、PP1M 群 0.6%）。PSY-3012 試験の二重盲検期で PP3M 群の 1 例のみに攻撃性に関連する有害事象が発現した。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期の PP3M 群で発現した攻撃性又は激越に関連する有害事象は非重篤であり、投与中止に至った被験者もいなかった。

2.5.5.4.1.3 傾眠及び鎮静

傾眠に関連する有害事象は、PSY-3011 試験の二重盲検期の PP3M 群と PP1M 群で発現割合が同程度であった（PP3M 群 1.0%，PP1M 群 1.4%）。PSY-3012 試験の二重盲検期では PP3M 群の 1 例のみに傾眠が発現した。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期で発現した傾眠及び鎮静に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、投与中止に至った被験者は PSY-3011 試験の PP3M 群と PP1M 群の 1 例ずつのみであった。

2.5.5.4.1.4 てんかん発作及び痙攣発作

一部の抗精神病薬は痙攣閾値を低下させ、痙攣発作を誘発することが報告されている^{7)・8)}。本申請で評価対象とした 3 試験では、発作性障害を含む重大又は不安定な神経系疾患の患者を組み入れてなく、PP3M を投与した被験者でてんかん発作及び痙攣発作に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.4.1.5 EPS

遅発性ジスキネジアを含む EPS はパリペリドンなどのドパミン拮抗薬との関連性が確認されている。EPS の発現及び重症度は被験者のモニタリング、EPS 評価尺度のベースラインからの変化量及び抗 EPS 薬の使用状況により評価した。

PSY-3011 試験では、EPS に関連する有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であり、両群間の発現割合の差は 2%未満であった。PP3M 群の 1 例に遅発性ジスキネジアが発現し、治験薬の投与を中止した。当該事象は 92 日間持続し、消失した。

評価対象とした 3 試験では EPS に関連する有害事象の発現割合が低かったが、PSY-3012 試験で PP3M 群がプラセボ群に比べてパーキンソニズムに関連する有害事象又はアカシジアの発現割合が高かった。PSY-3012 試験では、EPS に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

EPS に関連する有害事象の発現割合は EPS 評価尺度の結果とも一致しており、PP3M 投与により抗コリン薬の使用量が増加することなかった。

(1) EPS に関連する有害事象の発現割合

PSY-3011 試験の二重盲検期で、EPS に関連する有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であった（PP3M 群 8.3%，PP1M 群 7.4%）。両投与群で発現割合が高い事象は運動過多及びパーキンソニズムであった。EPS に関連する有害事象のうち、アカシジア（運動過多に分類）の発現割合が最も高く、PP3M 群で 4.0%，PP1M 群で 2.7%に認められた。PSY-3011 試験の PP3M 群で発現した EPS に関連する有害事象はいずれも非重篤であった。EPS に関連する有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度に低かった [PP3M 群 3 例（0.6%），PP1M 群 2 例（0.4%）]。

PSY-3012 試験の維持期で、EPS に関連した有害事象は 12 例（3.2%）で認められた。発現割合が高い事象は運動過多（1.6%）及びパーキンソニズム（1.3%）であった。PSY-3012 試験の二重

盲検期で、EPSに関連する有害事象の発現割合は PP3M 群がプラセボ群に比べて高かった

(PP3M 群 8.1%, プラセボ群 3.4%)。PP3M 群で発現割合が高い事象は運動過多 [5.0%, 主にアカシジア (4.4%)] 及びパーキンソニズム (3.8%) であった。維持期及び二重盲検期で重篤な有害事象は認められなかった。維持期で落ち着きのなさにより投与中止に至った 1 例が認められた。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期で、PP3M を投与した被験者で EPS に関連する有害事象の発現割合と血漿中パリペリドン濃度に関連性は示唆されなかった。

PSY-3011 試験の PP3M 群で遅発性ジスキネジアが 1 例に認められたが、治験薬の投与中止後に回復した。PSY-3012 試験及び PSY-1005 試験で遅発性ジスキネジアは認められなかった。

(2) EPS 評価尺度の変化

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では EPS を評価するために、3 種類の客観的な評価尺度を使用した。これらの評価尺度に基づいた EPS 関連症状の評価は、EPS に関連する有害事象の発現割合と一致した。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の各投与群 (PSY-3011 試験: PP3M 群及び PP1M 群, PSY-3012 試験: PP3M 群及びプラセボ群) に関係なく、Barnes アカシジア評価尺度 (BARS), Simpson-Angus 評価尺度 (SAS) 及び異常不随意運動評価尺度 (AIMS) の二重盲検期ベースラインから最終評価時までのスコアに臨床的に意義のある変化は認められなかった。BARS の包括的評価スコアに基づくと、アカシジアなしと判定された被験者の割合は PSY-3011 試験の二重盲検期の最終評価時で PP3M 群 93%, PP1M 群 92%, PSY-3012 試験の二重盲検期の最終評価時で PP3M 群 95%, プラセボ群 95% であった。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期で BARS 包括的評価スコアに基づいた顕著又は重度のアカシジアは認められなかった。

PSY-3012 試験の二重盲検期で、PP3M 群でプラセボ群に比べてわずかながら高い割合でパーキンソニズム (SAS 包括的評価スコア 0.3 超; PP3M 群 6%, プラセボ群 3%) 及びアカシジア (BARS 包括的評価スコア 2 以上; PP3M 群 4%, プラセボ群 1%) が認められた。ジスキネジーの発現割合は PP3M 群とプラセボ群で同程度であった (7 項目中 2 項目以上でスコア 2 以上又は 7 項目中 1 項目でスコア 3 以上; PP3M 群 3%, プラセボ群 3%)。PSY-3011 試験の二重盲検期で評価尺度を用いた EPS 症状の発現割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度に低かった (両群ともに 5%未満)。

(3) 抗 EPS 薬の使用

PSY-3011 試験の二重盲検期で、抗 EPS 薬を使用した被験者の割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であり (PP3M 群 18%, PP1M 群 16%), その割合は非盲検期 (18%) と一致し、スクリーニング期 (23%) よりも低かった。PSY-3012 試験の二重盲検期で抗 EPS 薬を使用した被験者の割合は PP3M 群とプラセボ群で同程度であり (PP3M 群 11%, プラセボ群 9%), 非盲検期での割合 (11%) 及びスクリーニング期での割合 (13%) と同程度であった。

2.5.5.4.1.6 悪性症候群

評価対象とした 3 試験で PP3M を投与した被験者に悪性症候群は認められなかった。悪性症候群を示唆する有害事象を検討した結果、PP3M を投与した被験者で重篤な有害事象はなく、PSY-

3011 試験の PP3M 群の 1 例のみで投与中止に至った有害事象（錐体外路障害）が認められた。しかし、この被験者では悪性症候群で発現する有害事象のパターンが不完全であり、体温上昇又は血清クレアチニンキナーゼ上昇も認められなかったことから、悪性症候群とは判断されなかった。

2.5.5.4.2 心血管及び脳血管に関連する事象

抗精神病薬は不整脈及び突然死のリスクを増加させる可能性が懸念されている^{9), 10)}。また、パリペリドンは他の抗精神病薬と同様に、 α_1 アドレナリン受容体遮断作用による起立性低血圧及び頻脈を発現する可能性がある。

評価対象とした 3 試験で PP3M の心血管系に対する安全性を、心血管及び脳血管に関連する有害事象の発現割合、種類及び重症度で評価した。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で血圧及び脈拍数の起立性変化、ECG の波形異常及び補正 QT 間隔を含めた ECG 測定項目を検討した。PP3M の心血管系に対する安全性データから新たな安全性シグナルは認められなかった。また、PP3M による催不整脈のリスク増加は認められなかった。

2.5.5.4.2.1 催不整脈作用を示唆する事象

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドラインに基づき^{11), 12)}、評価対象とした 3 試験で催不整脈作用を示唆する事象を特定するために包括的に解析した。いずれの試験においても突然死の報告はなく、心室性頻脈、心室細動又は粗動、意識消失、及びトルサード ポアントの報告もなかった。また、失神又は脳血管発作も PP3M 群で報告はなかった。

2.5.5.4.2.2 QT 延長に関連する事象

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期で、QT 延長に関連する有害事象は 1%未満であった（PSY-3011 試験：PP3M 群 0.4%，PP1M 群 0.4%；PSY-3012 試験：PP3M 群 0%，プラセボ群 0%）。二重盲検期に発現した QT 延長に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。

2.5.5.4.2.3 その他の心血管及び脳血管に関連する事象

PSY-3011 試験の二重盲検期で、頻脈に関連する有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度に低かった（PP3M 群 2.0%，PP1M 群 1.8%）。PSY-3012 試験の二重盲検期でも同様に発現割合は低く、PP3M 群で 1 例（1%未満）、プラセボ群で 1 例（1%未満）であった。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、起立性低血圧に関連する有害事象の発現割合は PP3M 群が PP1M 群に比べて低かった（PP3M 群 0.4%，PP1M 群 1.4%）。PSY-3012 試験の二重盲検期では、PP3M 群で起立性低血圧に関連する有害事象は認められなかった。

評価対象とした 3 試験で、頻脈又は起立性低血圧に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。PSY-3011 試験の二重盲検期で、冠動脈疾患が PP3M 群 1 例で認められたが、非重篤であり、投与中止には至らなかった。

2.5.5.4.2.4 バイタルサイン測定に基づいた頻脈及び起立性低血圧

PSY-3011 試験の二重盲検期で、起立性低血圧の発現割合は PP3M 群で PP1M 群よりも低かった（PP3M 群 5.8%，PP1M 群 7.2%）。同様に PSY-3012 試験の二重盲検期で、起立性低血圧の発現割合は PP3M 群及びプラセボ群でともに低かった（2%未満）。

立位脈拍数の異常増加の発現割合は、PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群 21.3%，PP1M 群 18.5%であり、PSY-3012 試験では PP3M 群 7.5%，プラセボ群 4.1%であった。これらの多くは臨床症状を伴うものではなかった。

2.5.5.4.2.5 心電図

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で被験者の ECG を記録し、中央判定機関にて盲検下で判定した。日内変動及び食事の影響を最小限に抑えるため、ECG を各来院日のほぼ同時刻に測定した。心拍数で補正した QT 間隔に特に注目し、補正 QT (QTc) の限界値は ICH E14 ガイドラインに従った¹¹⁾、¹²⁾。心拍数で補正した QT 間隔として、線形回帰モデルにより補正された QTc 間隔 (QTcLD) 値を用いた。従来の Bazett 法、Fridericia 法及び Sagie 法により心拍数で補正した QT 間隔の結果を PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の治験総括報告書に記載した。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期の PP3M 群で、ECG 測定項目（PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔）の異常値の発現割合は低かった（3%以下）。また、心拍数の異常増加の発現割合は PSY-3011 試験の二重盲検期の PP3M 群と PP1M 群で同程度であり（PP3M 群 6%，PP1M 群 6%），PSY-3012 試験の二重盲検期では PP3M 群がプラセボ群に比べて低かった（PP3M 群 2%，プラセボ群 7%）。心拍数の異常減少の発現割合は PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期の両投与群で同程度であった。

PP3M 投与により QTc 間隔の投与前平均値からの臨床的に重要な増加は認められなかった。QTcLD 値の投与前平均値からの平均変化量は、PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群と PP1M 群で同程度であり、PSY-3012 試験の二重盲検期も PP3M 群とプラセボ群で同程度であった。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の PP3M 群で QTcLD 値が 480 msec を超えた被験者は認められなかった。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期の両投与群で、QTcLD 値の投与前平均値からの最大増加量が 30 msec 未満の被験者が 90%以上であった。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、QTcLD 値の投与前平均値からの増加が 60 msec を超えた被験者が PP3M 群と PP1M 群で 1 例ずつ認められた。この PP3M 群の被験者の QTcLD 値は 480 msec 未満であり、次回来院時の QTc 間隔は正常であった。本被験者の QTcLD 値の増加は有害事象（心電図 QT 延長）として報告されたが、その他の心血管系に関連する有害事象は報告されていない。PSY-3012 試験の二重盲検期で、QTcLD 値の投与前平均値からの増加が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。非盲検期で QTcLD 値の増加が 480 msec を超えた被験者はいなかったが、60 msec を超えた被験者が 1 例認められた。この被験者は僧帽弁逸脱及び不完全右脚ブロックの既往歴があり、QTcLD 値の増加は以降の来院で再発は認められず、心血管系に関連する有害事象も認められなかった。

2.5.5.4.3 内分泌及び代謝的影響に関連する事象

臨床検査値及び有害事象の結果に基づいて内分泌及び代謝的影響を評価した。

2.5.5.4.3.1 プロラクチンに対する影響

ドパミン D2 受容体に拮抗する他の薬剤と同様に、パリペリドンはプロラクチン値を増加させ、長期投与中に持続して影響を与える。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験でプロラクチン値の経時的な平均変化量、プロラクチンの異常値の発現割合、及びプロラクチンに関連する有害事象を評価した。

(1) プロラクチン濃度の変化

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の非盲検期で、非盲検期ベースラインからのプロラクチン値の平均増加量が女性被験者で男性被験者よりも大きかった。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、両投与群の男性被験者及び女性被験者のプロラクチン値の平均値はおおむね安定していた。二重盲検期ベースラインから二重盲検期最終評価時のプロラクチン値の平均変化量は、PP3M 群の男性被験者で-1.28 ng/mL、PP3M 群の女性被験者で-3.37 ng/mL であった。

PSY-3012 試験の二重盲検期で、プロラクチン値の中央値が PP3M 群で安定又は増加し、プラセボ群では減少しており、プロラクチン値に対する PP1M 及び PP3M の影響が可逆的であることが示された。二重盲検期ベースラインから二重盲検期最終評価時のプロラクチン値の平均変化量は、PP3M 群の男性被験者で+2.90 ng/mL、PP3M 群の女性被験者で+7.48 ng/mL であった。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、プロラクチン値の異常高値が認められた被験者の割合は男性被験者の両投与群で同程度であり（PP3M 群 7%、PP1M 群 9%）、同様に女性被験者の両投与群でも同程度であった（PP3M 群 5%、PP1M 群 5%）。PSY-3012 試験の二重盲検期で、プロラクチン値の異常高値が認められた被験者の割合は男女ともに PP3M 群でプラセボ群よりも高かった（男性被験者：PP3M 群 9%、プラセボ群 3%；女性被験者：PP3M 群 5%、プラセボ群 3%）。

(2) プロラクチンに関連する有害事象

無月経、女性化乳房及び性機能不全に関連する事象はプロラクチン増加が認められない場合も発現する可能性があるため、事前に定義した本カテゴリーに分類される有害事象はプロラクチン増加と関連する「可能性がある」という点に留意が必要である。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験では盲検性を維持するために、治験担当医師及び治験依頼者にプロラクチン値の情報を提供していない。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で一部の被験者にプロラクチン値の増加が認められたが、その多くは症状を伴わず、プロラクチンに関連する有害事象はまれであった。この結果はプロラクチン値の変化の臨床的な意義が限定的であることを示唆する。PSY-3011 試験の二重盲検期で、プロラクチンに関連する有害事象の発現割合は女性被験者の両投与群で同程度であり（PP3M 群 6.5%、PP1M 群 5.6%）、男性被験者では両投与群ともに低かった（PP3M 群 2.3%、PP1M 群 0.4%）。二重盲検期にプロラクチンに関連する有害事象で重篤な有害事象は認められなかったが、

投与中止に至った有害事象が PP3M 群 1 例（乳汁漏出症）に認められた。PSY-3012 試験の二重盲検期で、プロラクチンに関連する有害事象が PP3M 群で 1 例（無月経）認められたが、非重篤であり、投与中止には至らなかった。

PSY-3011 試験の日本人集団におけるプロラクチンに関連する有害事象は、非盲検期で 5 例（不規則月経 3 例，無月経 1 例，乳汁漏出症 1 例）に認められ，重症度は無月経の 1 例で中等度であり，それ以外はすべて軽度であった。二重盲検期では PP3M 群 2 例（乳房痛 2 例），PP1M 群 1 例（不規則月経 1 例）に認められ，重症度はすべて軽度であった。

2.5.5.4.3.2 代謝的影響

抗精神病薬の使用はグルコース恒常性の変化，肥満及び高脂血症などの代謝系に対して影響を与えることが報告されている¹³⁾，¹⁴⁾，¹⁵⁾，¹⁶⁾。統合失調症患者では喫煙，糖尿病，高血圧及び肥満などの心血管系疾患のリスク因子を保有する割合が一般集団より高く，さらに心血管系疾患による死亡率も高いことが報告されており，抗精神病薬の代謝系への影響が懸念される¹⁷⁾，¹⁸⁾，¹⁹⁾。

PP3M 投与に伴う代謝系に関連する事象を，血中ブドウ糖及び脂質異常の発現割合，血糖に関連する有害事象，体重及び BMI の変化，体重増加に関連する有害事象を評価することにより検討した。

評価対象とした 3 試験で糖尿病及び高血糖に関連する有害事象はまれであり，血中ブドウ糖値の著明な異常変動が認められていないこと並びに β 細胞機能及びインスリン抵抗性に対する臨床的に重要な影響が認められていないこととも一致した。PP3M 投与で臨床的に重要な脂質異常も認められなかった。

(1) 血中ブドウ糖値及びインスリン抵抗性の変化

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で米国糖尿病学会のガイドラインに従って空腹時血糖を評価した²⁰⁾。二重盲検期に血糖値が正常値から高値（100 mg/dL 未満から 126 mg/dL 以上）へシフトした被験者の割合は低く，PSY-3011 試験の PP3M 群と PP1M 群で同程度であり（PP3M 群 3%，PP1M 群 5%），PSY-3012 試験の PP3M 群とプラセボ群でも同程度であった（PP3M 群 4%，プラセボ群 2%）。二重盲検期の結果は非盲検期に血糖値が正常値から高値へシフトした被験者の割合（2%）と同程度であった。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で，インスリン抵抗性指数（HOMA）を用いて，インスリン抵抗性（HOMA-IR）及び β 細胞機能（HOMA-% β ）を推定し，PP3M 投与によるインスリン抵抗性の変化を検討するために解析した²¹⁾。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の非盲検期ベースラインで，HOMA-% β の幾何平均値は軽度の β 細胞機能不全を示し，HOMA-IR の幾何平均値は軽度のインスリン抵抗性を示した。HOMA-IR 及び HOMA-% β の評価では正常で代償的なわずかな変化を示し，PP3M 投与によるインスリン抵抗性及び β 細胞機能への影響は認められなかった。

(2) 高血糖に関連する有害事象

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で高血糖に関連する有害事象を検討した。高血糖に関連する有害事象の発現割合は、PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群が PP1M 群に比べて低く（PP3M 群 2.6%，PP1M 群 4.9%），PSY-3012 試験の二重盲検期で PP3M 群がプラセボ群に比べて低かった（PP3M 群 2.5%，プラセボ群 5.5%）。PSY-3011 試験の PP3M 群で投与中止に至った有害事象（糖尿病，治験薬との因果関係「多分なし」）が 1 例で認められ，入院に伴い重篤な有害事象と判定された。

高血糖に関連する有害事象の発現割合は低く，血中ブドウ糖値の顕著な異常値の発現頻度が低いこととも一致していた。

(3) 脂質パラメータの変化

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で空腹時の脂質パラメータ〔総コレステロール，低比重リポ蛋白（LDL），高比重リポ蛋白（HDL），トリグリセリド〕を評価した。

空腹時の脂質パラメータで顕著な異常値を認めた被験者の割合は，PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群と PP1M 群に差はなく，PSY-3012 試験の二重盲検期でも PP3M 群とプラセボ群で差はなかった。空腹時の脂質パラメータの二重盲検期ベースラインから最終評価時までの平均変化量は PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で小さく，PSY-3011 試験の PP3M 群と PP1M 群で同程度であった。

PSY-3011 試験の二重盲検期で，総コレステロールが正常値から高値（200 mg/dL 未満から 240 mg/dL 以上）へシフトした被験者の割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であった（PP3M 群 2.1%，PP1M 群 1.7%）。同様に LDL 及びトリグリセリドも PP3M 群と PP1M 群で同程度であった。HDL は二重盲検期に両投与群で減少する傾向が認められ，正常値から低値（40 mg/dL 以上から 40 mg/dL 未満）へシフトした被験者の割合は両投与群で同程度であった（PP3M 群 17.8%，PP1M 群 15.8%）。

PSY-3012 試験の二重盲検期で，総コレステロールが正常値から高値へシフトした被験者の割合は PP3M 群とプラセボ群で同程度であった（PP3M 群 1.4%，プラセボ群 3.9%）。同様に LDL 及び HDL も PP3M 群とプラセボ群で同程度であった。トリグリセリドが正常値から高値

（150 mg/dL 未満から 200 mg/dL 以上）へシフトした被験者の割合が PP3M 群で 8.1%，プラセボ群で 1.6%であった。

空腹時の脂質パラメータ（総コレステロール，LDL，HDL，トリグリセリド）の評価結果から PP3M の脂質異常に対する重要なリスクは認められなかった。

2.5.5.4.3.3 体重の変化

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で，非盲検期ベースライン時の被験者の半数以上（56%）及び二重盲検期ベースライン時の被験者の半数以上（55～57%）が過体重（25 kg/m² 以上 30 kg/m² 未満）又は肥満（30 kg/m² 以上）であった。この所見は統合失調症患者の BMI が一般集団より高いとする報告と同様であった²²⁾，²³⁾。また，統合失調症患者の肥満は生活習慣及び抗精神病薬に関連していると報告されている¹³⁾，²⁴⁾。

PSY-3011 試験の二重盲検期ベースラインから二重盲検期最終評価時までの体重及び BMI の平均増加量は PP3M 群で PP1M 群に比べて小さかった (PP3M 群 : 1.10 kg, 0.38 kg/m² ; PP1M 群 : 1.46 kg, 0.52 kg/m²)。PSY-3012 試験の非盲検期での体重及び BMI の平均増加量はそれぞれ 1.42 kg 及び 0.48 kg/m² であった。PSY-3012 試験の二重盲検期の PP3M 群では、非盲検期に比べて変化が小さいものの、体重及び BMI の増加が認められ、それぞれ 0.94 kg 及び 0.30 kg/m² であった。PSY-3012 試験のプラセボ群では体重及び BMI の平均値は減少しており

(-1.28 kg, -0.44 kg/m²) , PSY-3012 試験の非盲検期の PP1M 及び PP3M の投与に伴う体重増加は二重盲検期のプラセボ群へのランダム化後に消失する傾向がみられた。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、7%以上の体重増加と定義した異常体重増加が認められた被験者の割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であった (PP3M 群 15%, PP1M 群 16%)。PSY-3012 試験の二重盲検期で、異常体重増加が認められた被験者の割合は PP3M 群で 10%, プラセボ群で 1%であった。また、7%以上の体重減少が認められた被験者の割合は PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群 7%, PP1M 群 4%であり、PSY-3012 試験の二重盲検期で PP3M 群 1%, プラセボ群 8%であった。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、体重増加に関連する有害事象が発現した被験者の割合は PP3M 群と PP1M 群で同程度であった (PP3M 群 21.6%, PP1M 群 21.7%)。PSY-3012 試験の二重盲検期で、体重増加の発現割合は PP3M 群で 8.8%, プラセボ群で 3.4%であった。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期で発現した体重増加の重症度は主に軽度又は中等度であり、重篤な有害事象は報告されなかった。PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群の 1 例が体重増加の有害事象により治験薬の投与を中止した。

2.5.5.4.4 注射部位に関連した事象

LAI の使用では注射部位反応及び注射部位疼痛が懸念される^{25), 26)}。PP3M は PP1M と同じ有効成分及び添加剤を使用しているが、濃度が異なる。PP3M は PP1M より濃度が高いため、ミニブタを用いた非臨床試験にて臨床試験で使用する最高用量 (525 mg eq.) までの局所忍容性を評価しており、PP3M の忍容性プロファイルが PP1M と同等であることが示された。

被験者及び医師による注射部位の評価尺度と注射部位に関連する有害事象により PP3M 投与時の忍容性を PSY-3011 試験、PSY-3012 試験及び PSY-1005 試験で評価した。製剤に充填された薬液量が PP3M と PP1M で異なり、最高用量を投与する場合は PP3M (525 mg eq.) で 2.625 mL, PP1M (150 mg eq.) で 1.50mL であった。PSY-3011 試験の二重盲検期で、PP3M 群は二重盲検期ベースライン、Week 12、Week 24 及び Week 36 で PP3M を投与し、それ以外ではプラセボを投与した点に留意が必要である。

評価対象とした 3 試験の結果から、臀部筋及び三角筋への PP3M 投与の注射部位の局所忍容性は良好であった。注射部位反応はまれであり、治験薬の投与中止に至る有害事象は認められなかった。

PSY-3011 試験の二重盲検期での初回投与及びその後の投与部位 (三角筋又は臀部筋) は非盲検期終了時に選択した投与部位とした。ただし、局所忍容性が懸念される場合は投与部位の変更を可能とした。非盲検期での最終投与で PP1M を三角筋へ投与した被験者の割合は 62%であり、両投与群の被験者の約 60%が継続して二重盲検期に治験薬を三角筋へ投与した。

PSY-3012 試験で、非盲検期の最初の 2 回の PP1M 投与（三角筋投与と指定）を除き、投与部位は治験責任医師の判断に任された。二重盲検期の PP3M 群で、治験薬の 1 回目及び 2 回目の投与部位は臀部筋が三角筋よりも多かった（臀部筋：約 60%，三角筋：約 40%）。

2.5.5.4.4.1 注射部位反応

評価対象とした 3 試験で、注射部位反応を示唆する有害事象はまれであった。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、注射部位に関連する有害事象は PP3M 群で 7.9%，PP1M 群で 5.9%であった。両投与群ともに注射部位に関連する有害事象はいずれも非重篤であり、投与中止に至る有害事象は認められなかった。二重盲検期の PP3M 群で報告された注射部位に関連する主な有害事象は注射部位硬結（PP3M 群 2.8%，PP1M 群 1.2%），注射部位疼痛（PP3M 群 2.4%，PP1M 群 2.7%）及び注射部位腫脹（PP3M 群 1.4%，PP1M 群 0.4%）であった。注射部位に関連する有害事象の重症度は主に軽度であった。

PSY-3012 試験の二重盲検期で、注射部位に関連する有害事象は PP3M 群で 6 例（3.8%）に認められ、プラセボ群では認められなかった。いずれも非重篤であり、投与中止に至る有害事象ではなかった。

PSY-1005 試験で、注射部位に関連する有害事象の発現割合は 7.8%であり、高頻度で発現した有害事象は注射部位疼痛及び四肢痛であった。いずれも非重篤であり、投与中止に至る有害事象ではなかった。

2.5.5.4.4.2 注射部位の評価尺度

PSY-3011 試験の二重盲検期で、被験者による注射部位の疼痛評価結果は PP3M 群と PP1M 群で同程度に低く、治験の継続とともに低下した。PSY-3012 試験で、被験者による注射部位の疼痛評価結果は PP3M 群でプラセボ群に比べて高かったが、治験の継続とともに低下しており、両投与群で二重盲検期ベースラインから最終評価時まで安定又はわずかに低下した。

PSY-3011 試験の二重盲検期で、医師による注射部位発赤、腫脹及び硬結の評価は PP3M 群及び PP1M 群のほとんどの被験者で軽度又は発現が認められなかった。PSY-3012 試験の PP3M 群も同様であった。

PSY-1005 試験で、被験者による注射部位の疼痛評価は経時的推移及び PP3M 用量別の評価を実施した。注射部位疼痛は投与後 1～6 時間で最大に達し、投与後 3 日間で低下する傾向を示した。三角筋投与は臀部筋投与よりも強い疼痛をもたらすが、疼痛評価結果は 100 mm の尺度で主に 10 mm 未満であった。なお、525 mg eq.の三角筋投与で他の用量及び投与部位との間に臨床的に意義のある忍容性の差は認められなかった。

PP3M は PP1M よりも薬液量が多くなるため、その影響として注射部位の疼痛強度が高くなる可能性が考えられた。しかしながら、PSY-3011 試験の PP3M 群と PP1M 群の Visual Analog Scale（VAS）比較では両投与群間で注射部位の疼痛の程度に差は認められず、PP3M が PP1M に比べて疼痛が強いとは考えにくい結果であった。また、PSY-3011 試験では盲検性を維持するために PP3M 群で治験薬投与の 3 回中 2 回をプラセボにすることで PP3M 群と PP1M 群の注射回数を同

じに設定したため、臨床では PSY-3011 試験よりも PP3M の投与回数が減少することに留意して結果を解釈すべきである。

2.5.5.4.5 その他の有害事象

評価対象とした 3 試験で横紋筋融解症及び急性腎不全は認められなかった。また PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で過量投与は認められなかった。

PSY-3011 試験の PP1M 群では治験薬以外の薬剤の過量投与 6 例（死亡 2 例）が認められた。PSY-1005 試験では 1 例に自殺企図が認められ、本被験者は PP3M 以外の薬剤を過剰摂取していた。

2.5.5.5 臨床検査値及び他の安全性評価項目

【2.7.4.3 参照】 【2.7.4.4 参照】

臨床検査値、バイタルサイン及び ECG の臨床的に意義のある異常は治験責任医師により有害事象として報告された（2.5.5.3 及び 2.5.5.4 参照）。各測定項目で収集されたデータを以下にまとめた。

2.5.5.5.1 臨床検査値

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で、二重盲検期ベースラインから最終評価時までの臨床検査値の平均変化量並びに臨床検査値異常及び随伴する有害事象を評価した。血液生化学検査及び血液学的検査（肝臓及び腎機能検査、脂質検査並びに血糖値測定を含む）の測定項目に対する PP3M の影響は、PP1M 及びプラセボと臨床的に意義のある差は認められなかった。

2.5.5.5.2 バイタルサイン

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で、PP3M 群の一部の被験者で立位脈拍数が増加しており（2.5.5.4.2.4 参照）、PP1M での所見と一致していた。立位収縮期血圧、仰臥位収縮期血圧、立位拡張期血圧及び仰臥位拡張期血圧の臨床的に顕著な増加又は減少が認められた PP3M 群の被験者の割合は 2%以下であった。

2.5.5.5.3 体重

PP3M 投与による体重及び BMI の変化を 2.5.5.4.3.3 項に記述した。

2.5.5.5.4 心電図

PP3M 投与による ECG 測定項目への影響を 2.5.5.4.2.5 項に記述した。

2.5.5.6 用量反応性

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験は、非盲検期に投与した PP1M 用量から対応する PP3M 用量へ切り替えており、PP3M の用量反応性（PP3M の用量範囲における忍容性及び安全性）及び固定用量の安全性を評価することを目的とした試験ではない。そのため、二重盲検期の PP3M 投与量による影響の結論は、個々の被験者が非盲検期に投与した PP1M 用量に対する忍容性が交絡している可能性がある。さらに、PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の二重盲検期の PP3M 投与量別の事後探索的な解析では、有害事象及び EPS に関連する事象の発現割合並びに医師又は被験者による注射部位評価の結果から投与量による影響を示すデータは認められなかった。体重及び BMI の変化量は PSY-3011 試験の高用量でより大きかったが、PSY-3012 試験では同様な傾向は認められなかった。

2.5.5.7 長期安全性

日本人の統合失調症患者を対象とした PP1M の第 III 相長期投与試験（PALM-JPN-5 試験）では PP1M 投与の安全性及び忍容性が良好であることが認められており^{27), 28)}、PP1M の臨床試験からは長期安全性への懸念は認められていない。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で、PP3M（投与量：175～525 mg eq）の長期安全性への懸念は認められていない。

2.5.5.8 市販後安全性情報

【2.7.4.6 参照】

パリペリドンパルミチン酸エステルの国際誕生日は、PP1M が米国にて承認された 2009 年 7 月 31 日である。PP3M は米国にて 2015 年 5 月に承認され、同年 6 月から臨床使用されている。

2018 年 8 月 16 日に発行された最新の Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report（PBRER/PSUR）（集積期間：2017 年 7 月 1 日～2018 年 6 月 30 日）によると、PP3M の市販後データからは安全性上問題となる新たな重要な情報は認められなかった。集積された安全性データは臨床試験で得られた安全性プロファイルと大きな差異はなく、これまでの PBRER/PSUR 及び Development Safety Update Report（DSUR）で得られた知見と同様であった。

国内で収集された PP1M の市販後安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められず²⁹⁾、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ている。そのため、PP3M でも適正に使用されるよう、適正使用推進活動が重要と考える^{30), 31)}。

2.5.5.9 安全性の結論

PSY-3011 試験では非盲検期の PP1M 投与により症状が安定した統合失調症患者を対象として二重盲検期で PP3M 及び PP1M の安全性を比較した。この試験の PP3M 群と PP1M 群の各群 500 例を超える被験者に対して治験薬を二重盲検期に 48 週間投与し、得られた結果から PP3M の安全性プロファイルは PP1M と大きな差異はなく、新たな安全性上の懸念は認められなかった。特に、有害事象（重篤な有害事象、投与中止に至る有害事象及び注目すべき有害事象を含む）の発現割合及び種類、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 並びに注射部位の忍容性が PP3M と PP1M

で大きな差異はなかった。また、PSY-3012 試験及び PSY-1005 試験の結果からも PP3M の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

参考文献

- 1) Kern Sliwa J, et al. An assessment of injection site reaction and injection site pain of 1-month and 3-month long-acting injectable formulations of paliperidone palmitate. *Perspect Psychiatr Care*. 2018;54(4):530-538.
- 2) Bushe CJ, et al. Mortality in schizophrenia: a measurable clinical endpoint. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4 Suppl):17-25.
- 3) Hor K, et al. Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4 Suppl):81-90.
- 4) Radomsky ED, et al. Suicidal behavior in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry*. 1999;156(10):1590-1595.
- 5) Robinson J, et al. Suicide attempt in first-episode psychosis: a 7.4-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2010;116(1):1-8.
- 6) Tarrier N, et al. Risk of non-fatal suicide ideation and behavior in recent onset schizophrenia – the influence of clinical, social, self-esteem and demographic factors. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2004;39(11):927-937.
- 7) Camacho A, et al. Olanzapine-induced myoclonic status. *Clin Neuropharmacol*. 2005;28(3):145-147.
- 8) Hedges D, et al. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(7):551-557.
- 9) Leung JY, et al. Cardiovascular side-effects of antipsychotic drugs: the role of the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther*. 2012;135(2):113-122.
- 10) Vieweg WV, et al. Proarrhythmic risk with antipsychotic and antidepressant drugs: implications in the elderly. *Drugs Aging*. 2009;26(12):997-1012.
- 11) Guidance for Industry: E14. Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: questions and answers, revision 1. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, October 2012.
- 12) ICH Harmonised Tripartite Guideline E14 ‘The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs’. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH process on 12 May 2005 by the ICH Steering Committee.
- 13) Chang SC, et al. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with treatment with antipsychotic drugs. *J Exp Clin Med*. 2012;4(2):103-107.
- 14) Chaggar PS, et al. Effect of antipsychotic medications on glucose and lipid levels. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(5):631-638.
- 15) Kaushal J, et al. Comparison of fasting blood sugar and serum lipid profile changes after treatment with atypical antipsychotics olanzapine and risperidone. *Singapore Med J*. 2012;53(7):488-492.

- 16) Goff DC, et al. A comparison of ten-year cardiac risk estimates in schizophrenia patients from the CATIE study and matched controls. *Schizophr Res.* 2005;80(1):45-53.
- 17) Ifteni P, et al. Sudden unexpected death in schizophrenia: autopsy findings in psychiatric inpatients. *Schizophr Res.* 2014;155(1-3):72-76.
- 18) Kilbourne AM, et al. Excess heart-disease-related mortality in a national study of patients with mental disorders: identifying modifiable risk factors. *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31(6):555-563.
- 19) Laursen TM, et al. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 2012;25(2):83-88.
- 20) American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(2):596-601.
- 21) Matthews DR, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7):412-419.
- 22) Allison DB, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60(4):215-220.
- 23) Homel P, et al. Changes in body mass index for individuals with and without schizophrenia, 1987-1996. *Schizophr Res.* 2002;55(3):277-284.
- 24) Lopresti AL, et al. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;45:92-99.
- 25) Geerts P, et al. Attitudes towards the administration of long-acting antipsychotics: a survey of physicians and nurses. *BMC Psychiatry.* 2013;13:58.
- 26) Lambert T, et al. Perception of depot antipsychotics by mental health professionals. *J Psychiatr Pract.* 2003;9(3):252-260.
- 27) Clinical Study Report PALM-JPN-5 (Interim Report). A Long-Term, Open-Label Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate Long-Acting Intramuscular Injection in Japanese Subjects With Schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-ERI- 46263218:1.0 (6 Aug 2012).
- 28) Clinical Study Report PALM-JPN-5 (Final Report). A Long-Term, Open-Label Study of Flexibly Dosed Paliperidone Palmitate Long-Acting Intramuscular Injection in Japanese Subjects With Schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-ERI- 57606806:1.0 (14 Feb 2013).
- 29) 若松昭秀, ほか. Paliperidone palmitate の統合失調症患者における 12 ヶ月間の製造販売後調査結果. *臨床精神薬理.* 2017;20:1335-1349.
- 30) ヤンセンファーマ株式会社. ゼプリオン®水懸筋注死亡例報告に関わる適正使用推進活動後の死亡報告の推移に関する報告. 東京. 2019 年 5 月 21 日.

- 31) 日本精神神経学会. 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. 2019. Available from:
https://www.jspn.or.jp/modules/info_bk/index.php?content_id=1

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患及び症状

統合失調症は、再発を伴う慢性的な疾患であり、しばしば生涯にわたって抗精神病薬による薬物治療を要する^{1)・2)}。その症状は、幻覚や妄想などの陽性症状、感情の平板化や意欲の欠如などの陰性症状、認知機能障害等に分類され、それら症状の重症度は患者ごと及び疾患の経過によって様々である²⁾。

統合失調症の病期は、症状が活発で病状が不安定な急性期、症状が改善し病状が安定しつつある安定化期、症状が消失し病状が安定している安定期に分類される³⁾。安定化期及び安定期（合わせて維持期）でも再発のリスクは高く、再発を繰り返すことで精神症状は更に悪化し、社会機能は低下する。また、再発により抗精神病薬の治療反応性が低下すること^{4)・5)}や再発している期間の延長に伴う脳組織の減少が示唆されている⁶⁾。よって、再発予防は維持期治療での最重要課題の一つである。

再発の主な原因の一つとして、抗精神病薬治療に対するノンアドヒアランスが報告されており、維持期での抗精神病薬の服薬継続は強く推奨されている^{1)・3)}。さらに抗精神病薬の服薬継続は死亡率を低下させ^{7)・8)}、QOLの低下を防ぐ^{9)・10)}。

2.5.6.1.2 現行の治療

日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドライン（2017年改訂）では、服薬アドヒアランスが低いために再発を繰り返している場合は、患者同意のもとにLAIの使用が望ましいとされている。また、毎日の服用から解放されることなどを理由に患者自身がLAIを希望する場合には、再発予防効果においてLAIが経口薬の効果を上回っている可能性を鑑み、LAIの使用が強く推奨されている³⁾。

現在国内で使用可能な第二世代抗精神病薬のLAIは3剤あり、最長の投与間隔は4週間である。統合失調症患者の長期にわたる薬物治療において、投与頻度の低下と服薬アドヒアランスの向上との相関性¹¹⁾及び投与頻度の低下に伴う利便性の向上を踏まえると、服薬アドヒアランス及び治療継続性をより改善させる方策の一つとして、投与間隔の更なる延長が考えられる。また、統合失調症の治療には薬物治療だけでなく、心理社会的療法や医療福祉との協働など包括的な治療が必要である³⁾。投与間隔の延長によって、薬物治療に要する時間を短縮させ非薬物治療を充実させることが可能となり、包括的な治療に貢献できると考える。

多くの患者は親世代と同居しており家族ケアに依存してきた部分が大きく¹²⁾、超高齢社会である本邦では患者家族の高齢化が介助負担増大の要因の一つと考えられる。実際、患者家族の苦悩として患者家族自身の高齢化に伴う体調不良で介助が困難になることへの不安や、患者の精神症状の再発に対する不安が報告されている¹³⁾。再発への不安を軽減しつつ患者家族同伴の通院頻度を低下させることで、高齢化に伴う患者家族の身体的及び精神的負担を軽減する方策として、再発予防効果が長期に持続する薬剤を提供することが有用であると考えられる。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 長期間にわたる持続した有効性

PP1Mにより症状が安定している成人統合失調症患者を対象とした多施設共同、二重盲検、ランダム化、第III相試験の2試験で、48週時までの非再発率を指標としたPP3MのPP1Mに対する非劣性（PSY-3011試験）、及び再発までの期間を指標としたPP3Mのプラセボに対する優越性（PSY-3012試験）が検証された。PSY-3011試験では、二重盲検期の投与開始から48週時までの再発率は、PP3M群（8.1%）及びPP1M群（9.2%）ともに低かった。非再発率の群間差の95%信頼区間の下限（-2.7%）は事前に規定した非劣性マージン-15%を上回り、PP3Mの再発予防効果がPP1Mに劣らないことが示された。日本人集団でも、非再発率の群間差の95%信頼区間の下限（-12.0%）が非劣性マージン-15%を上回り、全被験者集団と同様にPP3Mの再発予防効果がPP1Mに劣らないことが確認された。PSY-3012試験では、PP3M投与を継続した被験者での再発率（事前に規定した中間解析で7.4%）はPSY-3011試験のPP3M群での再発率と同程度であり、ランダム化後にPP3M投与からプラセボ投与に切り替えられた被験者と比較して統合失調症症状の再発リスク（ハザード）が71%低下したと推定された。

なお、PSY-3012試験で認められた長期間にわたる持続した有効性は、同様にデザインされた長期ランダム化再発防止試験（R092670-PSY-3001試験及びR076477-SCH-301試験）でパリペリドンパルミチン酸エステルの4週間製剤のPP1M及び1日1回経口投与のPAL-ERに認められた長期間にわたる持続した有効性と同様であった。PSY-3012試験、PSY-3001試験及びSCH-301試験での組入れ及び二重盲検期への移行基準は同様であり、再発基準は同一であったことから、PSY-3012試験でのPP3Mの有効性を他の2試験での結果と間接的に比較した。その結果、各実薬を中止した場合（各プラセボ群）の再発までの期間の中央値は、PAL-ERで62日、PP1Mで163日、PP3Mで274日であった（事前に規定した中間解析、表2.5.6-1、図2.5.6-1）。血漿中パリペリドン濃度のみかけの半減期が延長するのに従い（PAL-ER→PP1M→PP3M）、実薬からプラセボに切り替えた被験者での再発までの期間が延長した。ただし、パリペリドン製剤間のみかけの半減期の差に加え、3試験間のデザイン（非盲検期の長さ、中間解析に必要な再発イベント数、評価したパリペリドンの相当用量など）及び試験実施（組入れ被験者数に対する二重盲検期ランダム化被験者数の割合、二重盲検期の早期中止例の割合など）の違いも、各試験でプラセボに切り替えた被験者での再発までの期間の中央値の差に寄与した可能性がある。

PSY-3011試験及びPSY-3012試験の有効性副次評価項目（PANSS総スコア及び下位評価項目、CGI-Sスコア並びにPSPスコアのベースラインからの平均変化量など）の各解析結果から、PP1Mにより安定した精神病症状並びに個人的及び社会的機能がPP3M投与でも持続することが示された。

以上から、PP3MはPP1Mと同様に長期間にわたって再発予防効果を有することが示された。

表 2.5.6-1 ランダム化再発防止試験での PP3M, PP1M 及びパリペリドン ER の
二重盲検期中の再発までの期間及び非再発率の比較（中間解析）

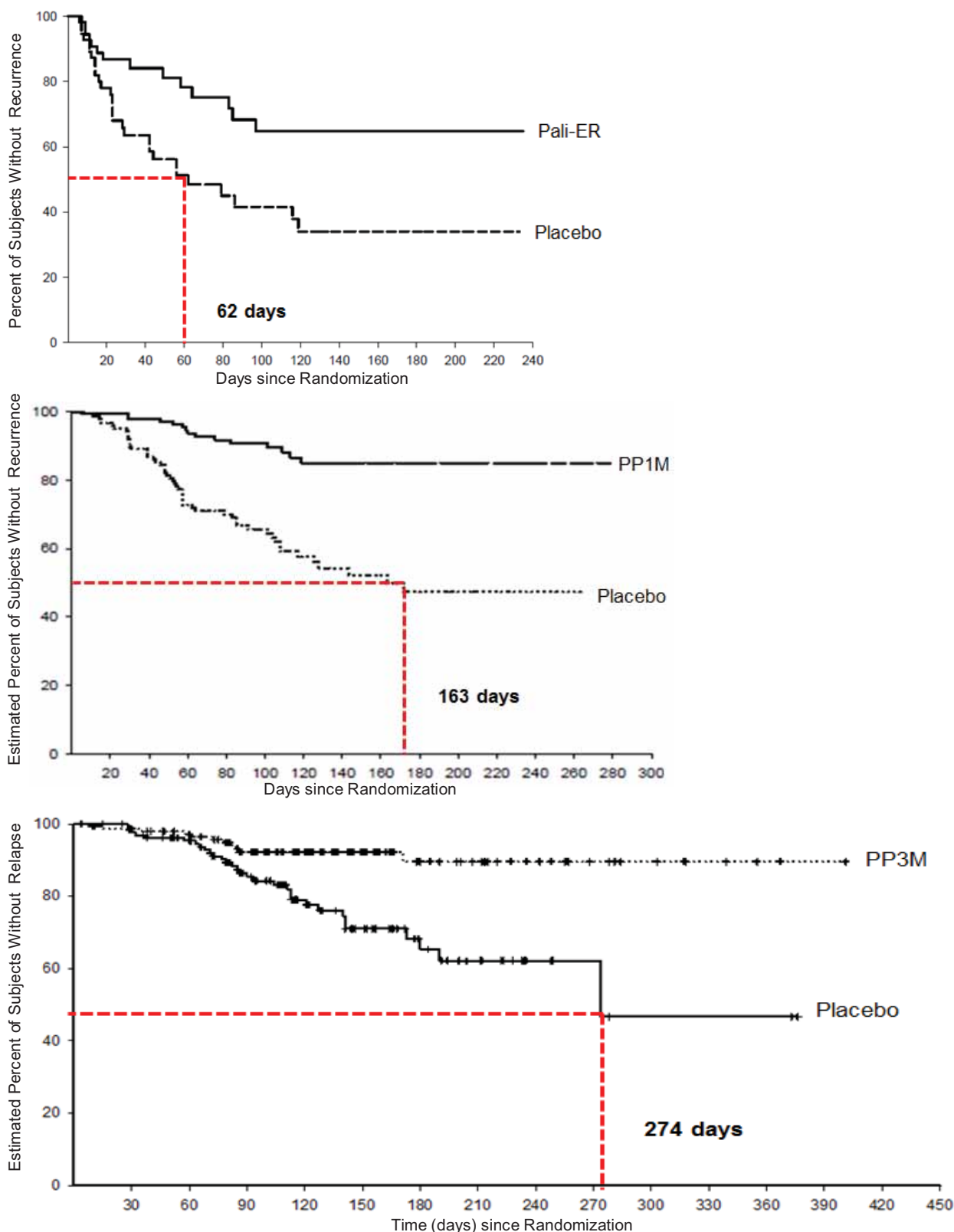
Descriptive	Study PSY-3012		Study PSY-3001		Study SCH-301	
	PP3M	Placebo	PP1M	Placebo	Pali ER	Placebo
Time to Relapse						
No. assessed	148	135	156	156	56	55
No. relapsed (%)	11 (7.4)	31 (23.0)	15 (9.6)	53 (34.0)	14 (25.0)	29 (52.7)
Median time to relapse ^a (95% CI), days	NE	274 (190; NE)	NE	163 (108; NE)	NE (97, NE)	62 (42; 119)
Statistical test (p-value) ^b	<0.001		<0.0001		0.0053	

a Based on Kaplan-Meier product limit estimates.

b Based on log-rank test.

CI = confidence interval; NE = not estimable (<50% subjects experienced a relapse event); Pali ER = paliperidone extended-release; PP1M = paliperidone palmitate 1-month injection; PP3M = paliperidone palmitate 3-month injection.

参照元：5.3.5.1.1 R092670-PSY-3012 試験 治験総括報告書 Table 29, R076477-SCH-301 試験 治験総括報告書 Table 27¹⁴⁾, R092670-PSY-3001 試験 治験総括報告書 Table 31¹⁵⁾



参照元：5.3.5.1.1 R092670-PSY-3012 試験 治験総括報告書 Figure 4, R076477-SCH-301 試験 治験総括報告書 Figure 4¹⁴⁾, R092670-PSY-3001 試験 治験総括報告書 Figure 3¹⁵⁾

図 2.5.6-1 パリペリドン ER, PP1M 及び PP3M の同様にデザインされたランダム化再発防止試験での二重盲検期中の再発までの期間の Kaplan-Meier プロット

(上図：R076477-SCH-301 試験，中図：R092670-PSY-3001 試験，下図：PSY-3012 試験)

2.5.6.2.2 注射による身体的及び精神的負担の軽減

PP1M 及び PP3M の投与方法は三角筋又は臀部筋への筋肉内注射であり、注射時には疼痛が伴い、注射後には投与部位反応が発現する場合がある。LAI を使用した患者へのアンケート調査報告で、注射時疼痛や注射への恐怖は LAI に対して不満足と感じた主な要因であったことから、LAI の注射は患者にとって身体的及び精神的に大きな負担であることが示唆されている¹⁶⁾。¹⁷⁾。統合失調症の薬物治療は長期にわたることから、PP3M への切替えで注射頻度が減少し、注射による患者の身体的及び精神的負担を大きく軽減できると考えられる。

2.5.6.2.3 通院負担の軽減

就労や就学に伴い社会生活で多忙な患者にとって、通院の時間確保は難しく、特に自分の病気を企業側に伝えず、病気を隠して就労する「クローズ就労」では企業側の疾患に対する理解や支援が得られていないため、定期的な通院が難しい¹⁸⁾。実際、月 1 回の LAI による治療が望ましい場合においても、2 又は 3 カ月に 1 回の通院で経口剤による治療を継続している患者層がいる(2.5.6.4.2 参照)。

また、就労中及び高齢の患者家族にとって、患者の通院時の同伴は大きな負担となっていると考えられる。効果的な家族支援等の在り方に関する調査研究では、約 5 割の家族が患者の介護のため家族の就労状況に影響があったと答え、また約 8 割の家族が家族の就労継続のため、患者の通院に付き添いや介護するための有給休暇制度を望んでいる¹⁹⁾。

さらに、離島等の地理的に通院が困難な地域や周辺に病院がない地域に住む患者にとって、通院自体が非常に大きな負担であると考えられる。離島の精神科医療に関する報告では、調査対象 65 島のうち 52 島は島内に精神科医療機関がなく、島外の受診に 8 時間以上要する島が 15 島あった²⁰⁾。このような離島では精神科医療へのアクセス自体が困難な状況にある。

PP3M は 3 カ月に 1 回の通院で治療継続が可能であることから、これら患者層の通院及び通院日調整の負担を軽減できると考えられる。

2.5.6.2.4 セルフスティグマの軽減

一般住民の精神障害者への差別や偏見を社会的スティグマ、精神障害者本人がもつ偏見をセルフスティグマと定義される²¹⁾。セルフスティグマは心理社会的治療や抗精神病薬治療に対するアドヒアランス低下の要因の一つとして報告されており、セルフスティグマにより自尊感情が低下すると、治療行動や社会適応が阻害される²¹⁾、²²⁾、²³⁾。PP3M への切替えにより、注射頻度が低下し、投薬や病気に対する羞恥心を想起する機会が減少すると想定される。その結果、セルフスティグマが軽減され、治療継続性が向上する可能性がある。

2.5.6.2.5 心理社会的治療との併用が容易

統合失調症の治療は、薬物療法と心理社会的治療の組合せが大前提であり³⁾、心理社会的治療は患者の精神症状が抗精神病薬によって適切に管理されているときに導入すると最も有用であ

る。PP3M への切替えにより、薬物治療に要する時間が減少し、医療関係者が心理社会的治療（精神療法、リハビリテーション、認知行動療法等）に時間を割けるようになることで、LAI による治療との併用がより容易となり得る。

2.5.6.2.6 投与の確実性を長期に保証

PP3M は PP1M に比べ、血中薬物濃度がより長く維持されることから、投薬の確実性をより長期に保証することになり、患者や医療関係者だけでなく、家族の大きな安心につながると考えられる。その結果、患者を家庭に受け入れ、心理社会的治療に家族が参加する余裕を生み出す可能性がある²⁴⁾。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 PP1M と同様の安全性プロファイル

2.5.6.3.1.1 臨床試験の全被験者集団での PP3M の安全性

PP1M 投与により症状が安定した統合失調症患者を対象として、PP3M と PP1M との安全性を比較した PSY-3011 試験において、PP3M の安全性プロファイルは PP1M と顕著な差異がなく、PSY-3012 試験及び PSY-1005 試験結果からも、PP3M の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

上述した 3 試験で PP1M 又は PP3M が投与された被験者のうち合計 8 例の死亡が報告された。そのうち、PP3M が投与された被験者は 2 例（肝細胞癌及び遠隔転移を伴う悪性黒色腫）、PP1M が投与された被験者は 6 例（動脈硬化症、心停止、自殺企図、各種物質毒性、細菌性髄膜炎及び巨大結腸）であった。死亡した 8 例中 7 例は、治験担当医師により治験薬との因果関係が「関連なし」又は「多分なし」と判定された。死亡例はすべて非日本人であった。

有害事象により中止した被験者の割合は、PSY-3011 試験の二重盲検期では、PP3M 群（3.0%）と PP1M 群（2.5%）の両群でいずれも低く同程度であった。PSY-3012 試験では、二重盲検期に PP3M 群で有害事象により中止した被験者はなく、維持期に非盲検下で PP3M を単回投与した後には有害事象により中止した被験者の割合も低かった（2.6%）。

申請用量範囲（175、263、350 及び 525 mg eq.）で PP3M を長期間投与した場合、更なる EPS（新規発現又は症状悪化）が発現するリスクは低いと考える。PSY-3011 試験の二重盲検期での EPS に関連する事象の発現割合は低く、PP3M 群（8.3%）と PP1M 群（7.4%）で同程度であった。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で、PP3M 投与後に最も多く認められた EPS に関連する事象はアカシジアであった（両試験の二重盲検期の PP3M 群でいずれも 4%、PSY-3011 試験の PP1M 群で 3%）。いずれの第 III 相試験でも、PP3M の用量と EPS に関連する事象の発現割合の間に明らかな関連性は認められなかった。また、PP3M 投与被験者で認められた EPS に関連する事象のうち、重篤な事象はなく、発現時期に一定の傾向は認められなかった。D₂ 受容体への薬物曝露による拮抗作用の長期化に伴い遅発性ジスキネジアのリスクが高まる可能性があるものの、PP3M の 3 試験で、PP3M 投与後に発現した遅発性ジスキネジアは 1 件のみであった。本事象により投与中止となったが、本事象は発現 92 日後には消失した。

PP3M の臨床試験で PP3M が投与された被験者には、悪性症候群、横紋筋融解症、急性腎不全又はてんかん発作/痙攣発作関連事象は認められなかった。PP3M により不整脈のリスクが増大する傾向は認められず、PP3M の心血管系安全性データで新たな懸念は認められなかった。また、PSY-3011 試験での QTc 間隔は、PP3M 群と PP1M 群で同様であった。

PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験の PP3M 投与中にプロラクチン濃度の上昇が認められたものの、大部分が臨床症状を伴わず、プロラクチンに関連する有害事象の発現割合は低かった。PSY-3011 試験で認められたプロラクチン濃度上昇作用は PP3M と PP1M で同程度であった。

PP3M の臨床試験では糖尿病及び高血糖に関連する有害事象の発現割合は低く、臨床検査でも顕著な血糖値異常の発現は認められなかった。第 III 相試験での結果のとおり、PP3M は HOMA-% β 及び HOMA-IR に対して明らかな負の影響を及ぼさなかった。また、PP3M 投与による脂質パラメータの顕著な異常は認められなかった。

パリペリドンの既知の副作用である体重増加が PP3M でも認められた。PSY-3011 試験で、二重盲検期のベースラインから二重盲検期終了時までの体重及び BMI の平均増加量は、PP3M 群（1.10 kg 及び 0.38 kg/m²）の方が PP1M 群（1.46 kg 及び 0.52 kg/m²）よりも小さかった。PSY-3012 試験の PP3M 群の二重盲検期中の体重及び BMI の平均増加量は、それぞれ 0.94 kg 及び 0.30 kg/m² であり、PSY-3011 試験の PP3M 群とほぼ同じであった。二重盲検期のベースラインから終了時までには体重が 7%以上増加した被験者の割合は、PSY-3011 試験では、PP3M 群で 15%、PP1M 群で 16%、PSY-3012 試験では、PP3M 群で 10%、プラセボ群で 1%であった。

PP3M の三角筋又は臀部筋内投与の忍容性は良好であった。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験で PP3M 投与後に発現した注射部位に関連する有害事象は高頻度には認められず、高度、重篤又は投与中止に至った事象はなかった。PP3M の試験で実施された治験担当医師による注射部位評価及び被験者による VAS を用いた注射部位評価においても、PP3M の注射部位の忍容性が良好であることが確認された。

2.5.6.3.1.2 臨床試験の日本人集団での PP3M の安全性

PSY-3011 試験の PP3M 群での有害事象の発現割合は、非日本人集団に比べ、日本人集団で高かったが、治験薬との関連性がある有害事象の発現割合は同程度であった。治験薬と関連性がある有害事象のうち、日本人集団で注射部位に関連する有害事象の発現割合が高かった。三角筋への投与では臀部筋への投与よりも痛みが大きく、日本人集団では非日本人集団よりも三角筋への投与の割合が高かったために（日本人集団 67～68%、非日本人集団 53～56%）、注射部位に関連する有害事象の発現割合が高くなったことが考えられる【2.5.5.3.1.4】。ただし、日本人集団で認められた注射部位に関連する有害事象で高度な有害事象は認められず、投与中止に至る有害事象も認められなかった。

全被験者集団と同様に、日本人集団でも PSY-3011 試験における有害事象の発現割合は PP3M 群と PP1M 群とで同程度であった。

以上より、日本人集団及び非日本人集団との間で、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはないと考えられ、日本人集団でも PP3M の安全性プロファイルは PP1M と顕著な差異がなかった。

2.5.6.3.2 患者の状態の把握

適切な通院頻度は薬物治療だけでなく、必要とされる心理社会的治療や患者の病状等を考慮して設定される必要があると考えている。しかしながら、PP1M から PP3M への切替えにより、一部の患者では通院頻度が減少し、患者の状態を適切な間隔で把握できない可能性がある。そのため、各施設の医療関係者（医師、看護師、ソーシャルワーカー、保健師及び臨床心理士等）の判断に基づき、最適な方法（電話連絡、患者宅への訪問又は患者の通院）及び頻度（4 週～12 週に 2 回以上）で、再発の徴候等の患者の病状、想定される副作用の有無及び健康状態を把握するよう医療関係者へ依頼する。

また、患者が次回通院日や PP3M 投与日を把握しやすくする仕組みとして、これらの日程を自動で通知するシステムを検討している。さらに、医療関係者が定期的な患者の状態把握を忘れない仕組みとして、患者への定期的な連絡日を自動で通知するシステムも検討している。これらを含めた適正使用推進のための方策は後述の 2.5.6.3.5 に記載する。

以上より、これらの方策を通じ、PP3M の投与日以外にも患者の状態を把握できるようにすることで本リスクを最小化できると考えている。

2.5.6.3.3 副作用発現時の対応

副作用発現時に PP3M の投与を中断した場合でも、PP3M は PP1M よりも長い期間血中薬物濃度が維持されるため、副作用への対応がより困難となる可能性がある。このリスクを最小化するため、PP3M への切替え前に、PP1M の安定した有効性及び忍容性が確認され、PP3M 使用時に新たな副作用の発現リスクが少ないと考えられる患者を PP3M の適正な対象患者とする。そのため、適正な対象患者は PP1M が 4 カ月以上投与されており、症状が安定した統合失調症患者であることを添付文書に記載し、注意喚起する予定である。

各患者における PP1M の安定した有効性及び忍容性を判断する上で、PP1M の投与期間は 4 カ月以上必要と考えている。PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験での PP1M 投与は、1 週間隔で PP1M を投与する導入レジメンを用いたため、導入レジメンとそれ以降の PP1M 投与期間（16 週間）を合わせて 17 週となった。ただし、リスペリドン持効性懸濁注射液から PP1M へ切り替える際には導入レジメンを行わないことから、PP1M の必要な投与期間を 4 カ月以上とした。上記試験及び PP1M の添付文書の用法用量を踏まえ、以下の PP1M の投与方法を想定している。最初の 2 回の投与は固定用量（Day 1, Day 8 はそれぞれ 150 mg, 100 mg）で行い、3 回目の投与（Day 36）は臨床的判断による変更を許容しているが、75 mg の用量を推奨している。4 回目の投与（Day 64）は医師の判断により適宜、用量変更が可能な最初の時点である。5 回目の投与（Day 92）は用量変更が可能な 2 回目の時点である。4 回目と 5 回目の投与量が同じであれば、次の投与時点（Day 120）が PP1M の用量設定の適切性、すなわち PP3M の用量設定を判断する最短時点と考えられる。また、PP3M への切替え前の少なくとも最後の 2 回の PP1M 投与は、他の抗精神病薬の併用なしに同一用量とし、少なくとも 8 週間にわたり症状が安定していることを、PP3M への切替えが可能な対象患者の要件とする。このような対象患者は PSY-3011 試験及び PSY-3012 試験での二重盲検期に組み入れられた患者と一致しており、上記の推奨される用法用量の妥当性も確認されている【2.7.3.4 参照】。

PP3M 投与開始後に発現した有害事象の発現時期を集計し、遅発性の有害事象の有無を検討し

た。PSY-3011 試験の二重盲検期で PP3M 群の被験者に新たに発現した有害事象を発現時期別（Day 1～84, Day 85～168, Day 169～252, Day 253～336 及び Day 336 以降）に集計した結果、発現割合が高かった個別の有害事象（全体の発現割合が 5%以上）は、体重増加、鼻咽頭炎及び不安であった。鼻咽頭炎を除いて発現割合は Day 1～84 が最も高く、遅発性の有害事象は認められなかった【2.7.4.2.1.1 参照】。そのため、PP3M 初回投与時後、次回投与時までの副作用を注意深く確認するよう推奨する。なお、PP3M の使用開始に伴い来院頻度が 12 週に 1 回となった場合、重篤な有害事象が見逃される可能性は否定できないものの、PSY-3011 試験で PP3M 投与後 28 日以内に発現した治験薬と関連性のある重篤な有害事象は、1 件の軽度な月経障害による入院のみであったことから、その可能性は低いと考えられる。また、PP3M の副作用情報を添付文書並びに医療関係者及び患者・家族向け資材に記載の上、副作用の対応方法を適正使用ガイドに記載する予定である。これらを含めた適正使用推進のための方策は後述の 2.5.6.3.5 に記載する。

以上のとおり、適正な対象患者にのみ PP3M が投与されるよう努め、副作用情報及びその対応方法を周知する。これらの方策と上記の定期的な患者の状態把握を行うことで、副作用の速やかな対応が可能となり、本リスクを最小化できると考えている。

2.5.6.3.4 抗精神病薬との併用による副作用の増加

PP3M に特有のリスクではないが、抗精神病薬を併用することによって、副作用のリスクが増加することが考えられる。統合失調症薬物治療ガイドラインでは、抗精神病薬の併用リスクとして、総投与量の必要以上の増加、急性又は遅発性の副作用の増加、予測不可能な薬物相互作用、効果又は副作用の原因となる薬剤の特定困難、アドヒアランスの低下、死亡率の上昇などが挙げられている³⁾。そのため、PP3M による治療期間中に再発及び再発の徴候への対応のため、やむを得ず他の抗精神病薬を併用することを除き、原則として他の抗精神病薬を併用しないよう添付文書上で注意喚起する予定である。精神病症状の軽度悪化等の再発の徴候への対応時、他の抗精神病薬を症状に応じて短期間（2 週間未満）のみ使用し、症状の回復が認められなかった場合は再発と同様に PP3M の投与中止を推奨する。併用される抗精神病薬としては、リスペリドン、パリペリドン及びオランザピン等が想定される。

PP3M による治療期間中に再発及び再発の徴候への対応方法の一つとして、リスペリドン若しくはパリペリドン製剤の併用又は PP3M からこれら製剤への切替えが考えられる。その際、血漿中パリペリドン濃度が、パリペリドンとしての承認用法・用量で投与したときの血漿中パリペリドン濃度を超えないよう添付文書及び適正使用ガイド等において注意喚起する。なお、PP3M 最終投与から再発までの期間及び PP3M の用量によって血漿中パリペリドン濃度は異なるため、想定される併用及び切り替え時の血漿中パリペリドン濃度のシミュレーション結果を適正使用ガイドに掲載し、薬物動態の観点からも注意喚起する予定である。また、PP3M の即時の用量調節は困難であることから、再発による投与中止後の PP3M の投与再開は、PP1M へ切替えて PP1M の用量を調節し、症状の安定が確認できた場合のみとするよう推奨する。これらの推奨内容を含む適正使用推進のための方策は後述の 2.5.6.3.5 に記載する。

以上より、PP3M による治療期間中、再発及び再発の徴候への対応として併用する場合を除き、原則として他の抗精神病薬を併用しないよう推奨し、再発時の適切な対応方法を情報提供することで本リスクを最小化できると考えている。

2.5.6.3.5 製造販売後の適正使用推進の方策

各リスクを最小化するための適正使用推進の方策を表 2.5.6-2 に示す。注意喚起すべき事項は、添付文書、医療関係者向け資材〔適正使用ガイド、適正使用リーフレット、適正使用動画コンテンツ、医薬情報担当者（MR）説明会用適正使用スライド〕並びに患者及び家族向けの資材に記載する予定である。PP3M 納入前の施設体制の確認として、PP3M の副作用に対する迅速な対応及び PP3M 投与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それを満たす施設と協力体制を構築できることを確認する。また、PP3M 納入前に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する。

これらの方策に基づいた製造販売後の適正使用推進活動を継続し、さらに市販直後調査の期間中、PP3M が適正な対象患者（PP1M が 4 カ月以上投与されており症状が安定した患者）に投与されていることを把握するよう努める。

表 2.5.6-2 適正使用推進の方策のまとめ

	医療関係者向け						患者及び家族向け	
	添付文書	患者への連絡日を送信するシステム	納入前の施設体制の確認	納入前の医療従事者に対するトレーニング	市販直後調査	各種資材 ・適正使用ガイド ・適正使用リーフレット ・適正使用動画コンテンツ ・MR 説明会用適正使用スライド	通院日の通知システム	小冊子
適正な対象患者	○			○	○	○		○
副作用情報及び副作用発現時の対応	○		○	○	○	○		○
患者の状態把握		○	○	○	○	○	○	○
他の抗精神病薬の併用（原則、併用不可）	○			○	○	○		○

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 BRAT フレームワークによるベネフィット・リスク評価

ベネフィットとリスクのバランスに大きく影響する臨床試験で評価したすべての項目を考慮するため、Benefit-Risk Action Team (BRAT) フレームワークの原則に従って PP3M のベネフィット・リスクを評価した。BRAT フレームワークとは、ベネフィット・リスクの意思決定に関連するエビデンスの選択、組織化、要約及びコミュニケーションを促進するベネフィット・リスク評価のための一般的基盤である²⁵⁾。

以下の各評価項目をイベントとし、PSY-3011 試験の被験者（有効性評価項目では Per-Protocol 解析対象集団、安全性評価項目では安全性解析対象集団）を各イベントの発生有無別に分けた。

有効性の評価項目：治験実施計画書に定義した再発基準に基づく再発，PANSS スコアの悪化によって定義される再発，精神科への入院によって定義される再発

安全性の評価項目：血清プロラクチン濃度の上昇（正常範囲を超える），プロラクチンに関連する有害事象，二重盲検期のベースラインから 7%以上の体重増加，パーキンソニズム，運動過多，血糖値異常（空腹時血糖 126 mg/dL 以上），鎮静及び起立性低血圧，投与前平均値から 60 msec を超える Fridericia の補正式により補正した QT 間隔（QTcF）延長

PP3M と PP1M とのイベントの超過数の点推定値及びその 95%信頼区間を図 2.5.6-2 に示す。イベントの超過数を PP3M と PP1M とのリスク差（PP3M - PP1M）と仮定する集団の大きさ（1000 例）の積と定義した。

すべての有効性及び安全性評価項目で，PP3M と PP1M の差の 95%信頼区間が 0 を含んでおり，PP3M と PP1M で顕著な差異は認められなかった。

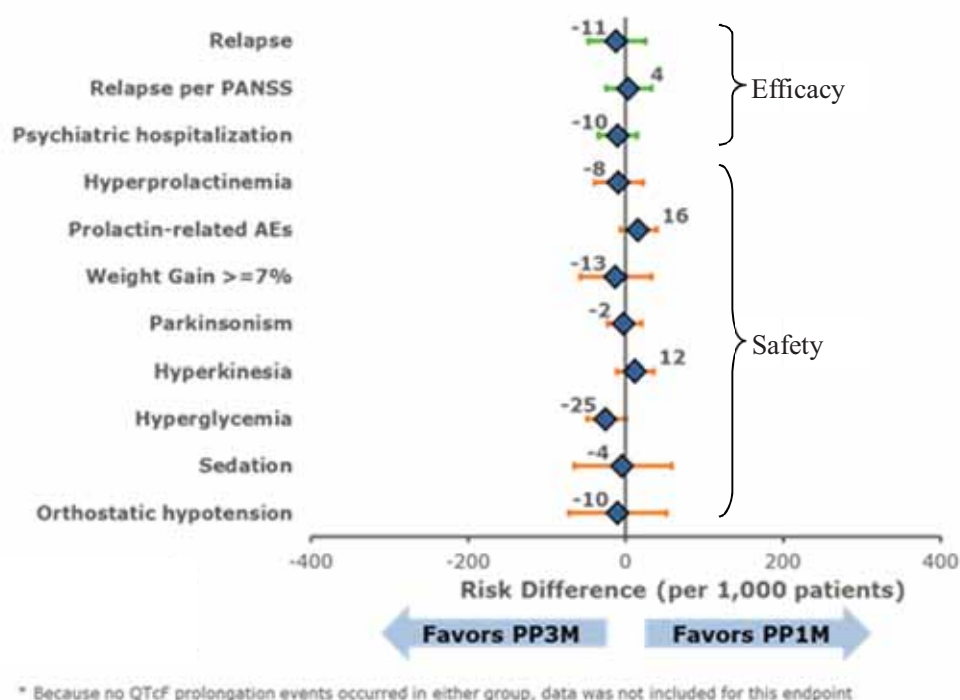


図 2.5.6-2 主なベネフィット及びリスクの PP1M に対する PP3M の 1000 例あたりのリスク差 [PSY-3011 試験；Per-Protocol 解析対象集団，安全性解析対象集団]

以上のとおり，PSY-3011 試験の定量可能な評価項目では，PP3M は PP1M と同程度のベネフィットとリスクをもつことが示唆された。

2.5.6.4.2 実臨床で想定されるベネフィット・リスク評価

PP3M に対する日本の精神科医へのアンケート調査（2018 年 3 月実施，対象 214 名，2.5.6.5 参照）及びヤンセンファーマが実施した精神科 key opinion leader（KOL）へのインタビュー調査（2019 年 6～7 月実施，対象 17 名，【M1.13.2 医薬品申請前相談に係る照会回答】参照）で，実

臨床での PP3M の必要性並びに上述のベネフィット及びリスクの妥当性が確認された。その他のベネフィットとして、医療関係者の人的資源の節約、3 カ月分の経口剤を処方された際の過量投与を防止できることなどがあった。

図 2.5.6-3 に示すように、PP3M への切替えにより注射頻度が減少し、注射の負担、通院負担及びセルフスティグマが軽減することで患者の治療継続性が向上し、最終的に再発予防効果が高まると期待される。このような治療継続性の向上は、海外医療情報データベースを用いた複数の研究で、PP1M から PP3M への切替えに伴い抗精神病薬治療のアドヒアランス向上を示すデータにより支持されている【2.5.4.7 参照】。また、PP3M への切替えは注射にかかる診療時間の削減及び投与の確実性に伴う安心感を通じ、心理社会的治療を促進する可能性がある。治療継続性の向上及び心理社会的治療の促進に加え、長期間にわたる PP3M の持続した有効性が、再発予防効果に貢献すると考えられる。海外医療情報データベースを用いた下記の研究により、実臨床において PP1M を上回る PP3M の再発予防効果が示唆されている。アメリカ退役軍人データベースを用いた研究で、PP1M から PP3M への切替えにより、精神科へ入院した患者の割合及び平均入院日数が減少した²⁶⁾。さらに Medicaid データベース（IBM Health MarketScan® Multi-State Medicaid Database）を用いた研究で、PP3M への切替え群は PP1M の継続使用群よりも低い再発リスクを示した（社内資料）。これら再発予防効果の向上だけでなく、PP3M への切替えによる通院負担の軽減及び投与の確実性を長期に保証することは、患者及び患者家族の高齢化による身体的及び精神的負担を軽減し、セルフスティグマの軽減及び心理社会的治療との併用による寄与も含め、患者及び患者家族が地域で安定した生活を安心して行えるよう支援し得ると考えている。よって、PP3M は本邦で推進されている精神障害にも対応した地域包括ケアシステム構築に貢献することが期待される²⁷⁾。

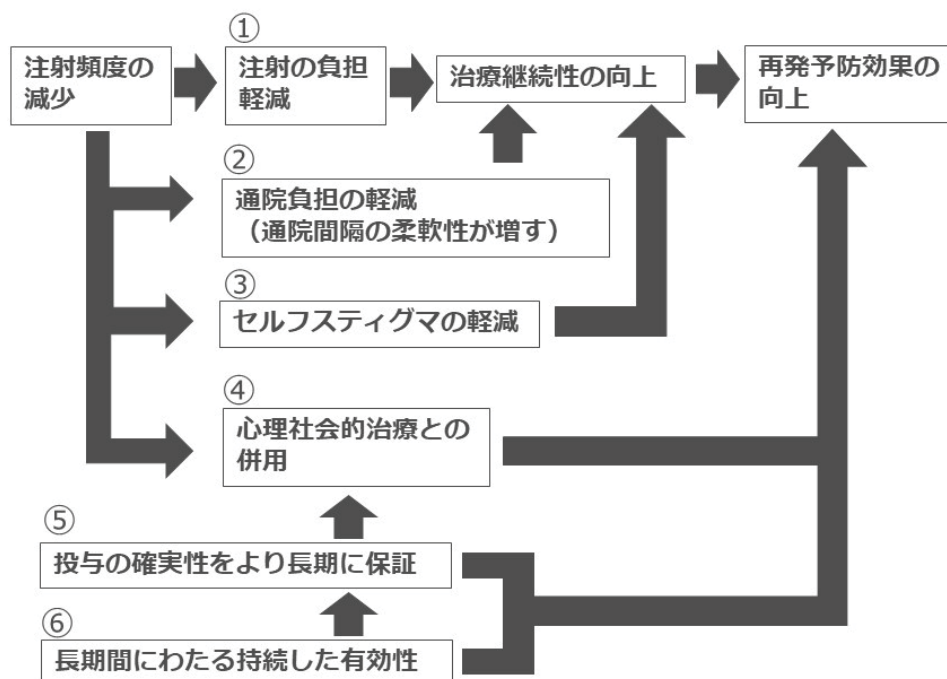


図 2.5.6-3 PP3M の主なベネフィットにより期待される効果

精神科 KOL へのインタビュー調査を踏まえると、下記のような患者層への PP3M の投与が想定され、PP3M の添付文書上で規定する対象患者と一致している。

A: 社会復帰している安定期の患者層

A1: 現在、PP1M 又は他の LAI を使用している患者層

A2: 現在、経口剤の抗精神病薬を使用し、今後 LAI への切替えが適切な患者層

B: 社会復帰しようとしている安定期の患者層

現在、経口剤の抗精神病薬を使用しているが、今後 LAI への切替えが想定される患者層

統合失調症の治療はしばしば生涯にわたるため、治療継続性の低下及び再発のリスクを伴う。PP3M は上記 6 つのベネフィットを A 及び B の患者層に提供し、これらリスクを低減する治療法の一つとなると考えられる。また精神科 KOL へのインタビュー調査結果から、PP1M を含む既存 LAI ではこれらリスクの低減が困難であるが、PP3M では可能な患者層として、月 1 回の通院及び通院日調整の負担が非常に大きいため (2.5.6.2.3 参照)、既存 LAI によるベネフィットを享受したい場合でも、2 又は 3 カ月に 1 回の通院で経口剤による治療を継続している A2 の患者層が想定される。PP3M が本邦の治療選択肢に加わることで、12 週に 1 回の通院で LAI 治療によるベネフィットの享受が可能となり、加えて PP3M による追加のベネフィットによって更なる再発予防効果が期待される。特に経口剤による服薬アドヒアランスに不安がある場合には、PP3M という選択肢により、LAI による治療の受入れが促進される可能性がある。

2.5.6.4.3 結論

臨床試験結果から PP3M は PP1M と同程度のベネフィットとリスクを持つことが示された。また、海外市販後のデータから PP1M とは異なる PP3M の新たな安全性上の懸念は認められていない。

実臨床で想定される上述のベネフィット及びリスクは精神科医へのアンケート調査及びヤンセンファーマが実施した精神科 KOL へのインタビュー調査結果から支持されており、6 つのベネフィット (2.5.6.2.1～2.5.6.2.6 参照) を通じて治療継続性及び再発予防効果の向上に繋がると考える。さらにこれらベネフィットは、患者及び患者家族の高齢化に伴う負担を軽減し、患者及び患者家族が地域で安定した生活を安心して行えるよう支援することで、本邦で推進されている精神障害にも対応した地域包括ケアシステム構築に貢献することが期待される。

一方、想定される 3 つのリスク (2.5.6.3.2～2.5.6.3.4 参照) に対する施策として、PP3M 納入前に施設体制の確認及び医療従事者に対する適正使用の徹底を目的としたトレーニングを実施する。また、添付文書上で適正な対象患者及び他の抗精神病薬併用に関する注意喚起を行い、医療関係者及び患者向けの各資材を用いて情報提供を行う。市販直後調査期間中に適正な患者への投与であることを確認し、PP3M の適正使用を徹底する。さらに次回通院日や患者の状態把握を忘れないような仕組みを提供する。これらの施策を通じ、適正使用活動を推進することでリスクの最小化が可能と考える。

したがって、PP3M は安定期の統合失調症患者に対して、リスクを上回るベネフィットを提供できる製剤と考える。特に 4 週に 1 回の通院及び通院日調整の負担が非常に大きいため、PP1M

を含む既存治療では LAI のベネフィットを享受できなかった患者層に対して、PP3M は有益な治療選択肢になり得ると考える。

2.5.6.5 補遺

2.5.6.5.1 精神科医へのアンケート調査

PP3M に対する日本の精神科医の選好度を調査するため、調査実施時の直近 3 カ月間で統合失調症患者 10 名以上に薬物療法を実施した医師を対象に、インターネットを用いて選好度調査を実施した（2018 年 3 月実施）【5.3.5.4.3 参照】。調査結果は、総数に加えて、各医師の調査実施直近 3 カ月を対象とした LAI の使用状況別に、ゼプリオンを 1 名以上に処方している医師「XEP 処方医」（ゼプリオンに加え、その他 LAI を 1 名以上に処方していた医師を含む）、LAI を処方していない医師「LAI 非処方医」及びゼプリオン以外の LAI を 1 名以上に処方している医師「XEP 以外の LAI 処方医」の 3 つに分類して、集計分析した。

医師 214 名（有効回答総数）のうち、PP3M を「積極的に処方したい」又は「やや処方したい」（以下、「処方意向あり」）と回答した医師は 45.8%であり、「あまり処方したくない」又は「全く処方したくない」（以下、「処方意向なし」）と回答した医師の割合 12.6%を大きく上回った（表 2.5.6-3）。LAI の使用状況別では、「XEP 処方医」112 名の処方意向が最も高く、処方意向ありの割合は 62.5%であった。また、「XEP 以外の LAI 処方医」52 名及び「LAI 非処方医」50 名でも、処方意向ありの割合はそれぞれ 32.7%、22.0%であり、一定割合で処方意向が認められた。さらに XEP 処方医の回答では、PP1M から PP3M への切替えが想定される患者の平均割合は 39%であった。

表 2.5.6-3 PP3M の処方意向

処方別	処方意向の選択肢					各集計	
	積極的に処方したい	やや処方したい	どちらともいえない	あまり処方したくない	全く処方したくない	処方意向あり	処方意向なし
Total (%)	13.1	32.7	41.6	10.7	1.9	45.8	12.6
XEP 処方医 (%)	21.4	41.1	33.9	2.7	0.9	62.5	3.6
LAI 非処方医 (%)	2.0	20.0	54.0	20.0	4.0	22.0	24.0
XEP 以外の LAI 処方医 (%)	5.8	26.9	46.2	19.2	1.9	32.7	21.2

LAI の理想的な薬効持続期間に関する質問に 3 カ月と答えた医師の割合は「XEP 処方医」及び「XEP 以外の LAI 処方医」で最も高く、それぞれ 57.1%及び 50.0%であった（表 2.5.6-4）。上記の PP3M の処方意向も踏まえると、LAI の 3 カ月製剤に対する医師の高い医療ニーズを示唆している。

表 2.5.6-4 理想的な薬効持続期間

処方別	持続期間			
	3 カ月間持続	6 カ月間持続	1 年持続	左記に該当なし
Total (%)	50.5	16.8	13.1	29.0
XEP 処方医 (%)	57.1	19.6	13.4	20.5
LAI 非処方医 (%)	36.0	14.0	14.0	42.0
XEP 以外の LAI 処方医 (%)	50.0	13.5	11.5	34.6

PP3M を処方したい主な理由（複数回答可）は「効果が 3 カ月持続するから」（有効回答数 98 のうち 79.6%，以下同様），「投与回数が減るから」（57.1%）及び「再発を予防し，安定した生活を維持できるから」（52.0%）であった（表 2.5.6-5）。一方，処方したくない主な理由は「副作用発現時の対応が難しい」（有効回答数 116 のうち 62.1%，以下同様），「3 カ月 1 回診療だと通院忘れ/来なくなってしまう可能性がある」（41.4%）及び「通院頻度が減ることにより，患者の様子が見えない」（38.8%）であった（表 2.5.6-6）。なお「既存 4 週間製剤で十分治療できているから」との理由は 15.5%であったことから，PP3M の医療ニーズが否定されているわけではないと考えられる。

表 2.5.6-5 PP3M を処方したい理由

処方別	処方したい理由									
	効果が 3 ヶ月持続するから	投与回数が減るから	再発を予防し，安定した生活を維持できるから	通院回数が減らせるから	毎日の服用をしなくて済むから	社会復帰や個々のライフスタイルの実現をサポートできるから	より長くコンプライアンスが維持できるから	サポーター(家族)の治療管理の負担が減るから	患者の受け入れ/満足度が高いと思うから	来院時に 4 週間製剤を投与していた処置時間が減り，より診療等に時間を割けるから
Total (%)	79.6	57.1	52.0	27.6	44.9	18.4	23.5	18.4	14.3	8.2
XEP 処方医 (%)	77.1	54.3	52.9	20.0	42.9	18.6	22.9	18.6	12.9	10.0
LAI 非処方医 (%)	90.9	63.6	63.6	54.5	54.5	18.2	18.2	18.2	18.2	0.0
XEP 以外の LAI 処方医 (%)	82.4	64.7	41.2	41.2	47.1	17.6	29.4	17.6	17.6	5.9

表 2.5.6-6 PP3M を処方したくない理由

処方別	処方したくない理由						
	3 ヶ月 1 回診療だと通院忘れ/来なくなってしまう可能性があるから	副作用発現時の対応が難しいから	通院頻度が減ることにより，患者の様子が見えないから	既存 4 週間製剤の 3 倍用量を投与することに懸念があるから	周りの医師の評価/意見を聞いてから決めたいから	既存 4 週間製剤で十分治療できているから	その他
Total (%)	41.4	62.1	38.8	31.0	24.1	15.5	9.5
XEP 処方医 (%)	47.6	57.1	40.5	23.8	19.0	16.7	9.5
LAI 非処方医 (%)	35.9	59.0	38.5	33.3	28.2	15.4	7.7
XEP 以外の LAI 処方医 (%)	40.0	71.4	37.1	37.1	25.7	14.3	11.4

参考文献

- 1) Olivares JM, et al. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry*. 2013;12:32.
- 2) Tandon R, et al. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 2009;110:1-23.
- 3) 日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン. 2017.
- 4) Takeuchi H, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2019;44:1036-42.
- 5) Howes OD, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174:216-29.
- 6) Andreasen NC, et al. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*. 2013;170:609-15.
- 7) Khan A, et al. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder, anxiety disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder participating in psychopharmacology clinical trials. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:1091-9.
- 8) Tiihonen J, et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet*. 2009;374:620-7.
- 9) Beasley CM Jr, et al. Is quality of life among minimally symptomatic patients with schizophrenia better following withdrawal or continuation of antipsychotic treatment? *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26:40-4.
- 10) Kramer M, et al. Paliperidone extended-release tablets for prevention of symptom recurrence in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:6-14.
- 11) Claxton AJ, et al. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23:1296-310.
- 12) 吉岡 京子. 地域包括ケアシステムの精神障害者ケアへの適用可能性. 日本ヘルスサポート学会年報. 2016;2:55-62.
- 13) 藤野 成美, ほか. 統合失調症患者の家族介護者における介護経験に伴う苦悩. 日本看護研究学会雑誌. 2009;32:35-43.
- 14) Clinical Study Report R076477 SCH-301. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study with an open-label extension evaluating extended release OROS paliperidone in the prevention of recurrence in subjects with schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-PSDB-3176970:2.0 (15 Mar 2006).

- 15) Clinical Study Report R092670-PSY-3001. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluating paliperidone palmitate in the prevention of recurrence in subjects with schizophrenia. J&JPRD Document ID No.: EDMS-PSDB-9260864:2.0 (15 Jan 2009).
- 16) 肥田裕久, ほか. 当院の心理教育プログラムと risperidone 持効性注射剤を組み合わせた治療を継続している統合失調症患者における患者満足度調査. 臨床精神薬理. 2012;15:1957-64.
- 17) 若松昭秀, ほか. Risperidone 持効性注射剤の長期投与時の有効性, 安全性および有用性—長期使用に関する特定使用成績調査結果. 臨床精神薬理. 2013;16:1479-94.
- 18) NPO 法人 大阪精神障害者就労支援ネットワーク. 平成 21 年度 障害者保健福祉推進事業 精神障害者の一般就労のための特徴的な課題と就労継続支援における福祉・医療・企業の連携のあり方の調査研究.
- 19) 特定非営利活動法人全国精神保健福祉会連合会, 平成 21 年度家族支援に関する調査研究プロジェクト検討委員会. 平成 21 年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業障害者自立支援調査研究プロジェクト 精神障害者の自立した地域生活を推進し家族が安心して生活できるようにするための効果的な家族支援等の在り方に関する調査研究.
- 20) 新井 信之, ほか. 離島の精神科医療と精神障害者支援の状況. 順天堂医学. 2006;52:103-10.
- 21) 山田 光子. 統合失調症患者のセルフスティグマが自尊感情に与える影響. 日本看護研究学会雑誌. 2015;38:85-91.
- 22) Fung KMT, et al. Self-stigma of people with schizophrenia as predictor of their adherence to psychosocial treatment. Psychiatr Rehabil J. 2008;32:95-104.
- 23) 山田 和男. 精神分裂病治療における compliance. 臨床精神薬理. 2002;5:363-70.
- 24) 藤井康男, 編. 統合失調症の薬物療法 100 の Q&A. 東京: 星和書店; 2008.
- 25) Levitan BS, et al. Application of the BRAT framework to case studies: observations and insights. Clin Pharmacol Ther. 2011;89:217-24.
- 26) DerSarkissian M, et al. Health Care Resource Utilization and Costs Associated with Transitioning to 3-month Paliperidone Palmitate Among US Veterans. Clin Ther. 2018;40:1496-1508.
- 27) 厚生労働省 [homepage on the internet]. 精神障害にも対応した地域包括ケアシステムの構築について. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/chiihoukatsu.html>

2.5.7 参考文献

2.5 臨床に関する概括評価の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.5.1 製品開発の根拠：「参考文献」の項

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価：「参考文献」の項

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価：「参考文献」の項

2.5.4 有効性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.5 安全性の概括評価：「参考文献」の項

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論：「参考文献」の項