審議結果報告書

令 和 3 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

［販　売　名］　ロナセン錠2 mg、同錠4 mg、同錠8 mg、同散2 %
［一　般　名］　ブロナンセリン
［申 請 者 名］　大日本住友製薬株式会社
［申請年月日］　令和２年５月 28 日

［審 議 結 果］
令和３年２月 25 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は４年とされた。

［承 認 条 件］
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和3年2月3日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

［販　売　名］　①ロナセン錠2 mg、②同錠4 mg、③同錠8 mg、④同散2%
［一　般　名］　ブロナンセリン
［申　請　者］　大日本住友製薬株式会社
［申請年月日］　令和2年5月28日
［剤形・含量］　①②③1錠中にブロナンセリンを2 mg、4 mg又は8 mg含有する錠剤
　　④1 g中にブロナンセリンを20 mg含有する散剤
［申 請 区 分］　医療用医薬品（6）新用量医薬品
［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第三部

［審 査 結 果］
別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児の統合失調症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。
以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

［効能又は効果］
統合失調症

（変更なし）

［用法及び用量］
通常、成人にはブロナンセリンとして1回4 mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8～16 mgを2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は24 mgを超えないこと。
<u>通常、小児にはブロナンセリンとして1回2 mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8～16 mgを2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は16 mgを超えないこと。</u>

（下線部追加）

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

別　紙

審査報告（1）

令和2年12月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

［販　売　名］　①ロナセン錠2 mg、②同錠4 mg、③同錠8 mg、④同散2%
［一　般　名］　ブロナンセリン
［申　請　者］　大日本住友製薬株式会社
［申請年月日］　令和2年5月28日
［剤形・含量］　①②③1錠中にブロナンセリンを2 mg、4 mg又は8 mg含有する錠剤
　　④1 g中にブロナンセリンを20 mg含有する散剤
［申請時の効能・効果］
統合失調症

（変更なし）

［申請時の用法・用量］
通常、成人にはブロナンセリンとして1回4 mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8～16 mgを2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は24 mgを超えないこと。
通常、小児にはブロナンセリンとして1回2 mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8～16 mgを2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は16 mgを超えないこと。

（下線部追加）

［目　　次］

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等……2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略……2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略……2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略……2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略……2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略……5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断……33
9. 審査報告（1）作成時における総合評価……33

［略語等一覧］
別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、ドパミンD_2受容体、ドパミンD_3受容体及びセロトニン5-HT_{2A}受容体拮抗作用を有する非定型抗精神病薬であり、本邦では、2008年1月に本剤（ロナセン錠2 mg、同錠4 mg、同散2%）[1)]が、2019年6月に本薬テープ剤が統合失調症を効能・効果として成人に対する用法・用量でそれぞれ承認されている。

海外において本剤は、2020年11月現在、韓国及び中国において統合失調症の効能・効果で承認されているが、いずれも小児に対する用法・用量は承認されていない。

本邦では、2012年3月から12歳以上18歳以下の小児統合失調症患者を対象とした臨床試験が開始され、今般申請者は、小児統合失調症患者に対する本剤の用法・用量の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本邦では、統合失調症を効能・効果とする非定型抗精神病薬として、リスペリドン、パリペリドン及びそのパルミチン酸エステル、オランザピン、アリピプラゾール及びその水和物、クエチアピンフマル酸塩、アセナピンマレイン酸塩、ブレクスピプラゾール、ルラシドン等が承認されているが、小児に対する用法・用量が承認されている薬剤はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に係る臨床試験では本剤（既承認製剤）が使用されたため、「生物薬剤学試験に関する資料」は提出されていない。

ヒト血漿中本薬濃度は、液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（定量下限：0.01 ng/mL）を用いて測定された。

---

1) ロナセン錠8 mgは2009年12月に承認されている。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人小児統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）、長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）及び PPK 解析（CTD 5.3.3.5.01: DSP5423-PPK-01 解析）の成績が提出された。

6.2.1 患者における検討（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験、CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）

12 歳以上 18 歳以下の日本人小児統合失調症患者（薬物動態評価例数：101 例）に、本剤 8 mg/日群では、1 週目は本剤 4 mg/日、2 週目以降は本剤 8 mg/日を 5 週間、本剤 16 mg/日群では、1 週目は本剤 4 mg/日、2 週目は本剤 8 mg/日、3 週目以降は本剤 16 mg/日を 4 週間、いずれも 1 日 2 回朝夕食後に反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度は表 1 のとおりであった（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）。

表 1　本剤を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度（D4907001 試験）

測定時点 a)	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群
投与 2 週目	0.17 ± 0.08 (41)	0.16 ± 0.08 (42)
投与 6 週目	0.25 ± 0.12 (38)	0.45 ± 0.19 (36)

平均値±標準偏差（ng/mL）（評価例数）
a) 血漿中本薬濃度の測定用検体は投与 2 週目及び投与 6 週目における任意の時間に採取された。

D4907001 試験を完了した日本人小児統合失調症患者（薬物動態評価例数：103 例）に、本剤 4 mg/日から投与を開始し、以後は被験者の有効性及び安全性を考慮して 4～24 mg/日の範囲で適宜増減し、1 日 2 回朝夕食後に 52 週間反復経口投与したとき、血漿中本薬濃度は表 2 のとおりであった（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）。

表 2　本剤を反復経口投与したときの血漿中本薬濃度（D4907002 試験）

測定時点		投与量 a)					
		2 mg/回	4 mg/回	6 mg/回	8 mg/回	10 mg/回	12 mg/回
投与 28 週目	治験薬投与 2～4 時間後	0.27 ± 0.21 (11)	0.46 ± 0.26 (14)	0.39, 0.52 b) (2)	0.79 ± 0.30 (7)	1.30 b) (1)	1.22 ± 0.47 (3)
	トラフ c)	0.12 ± 0.09 (10)	0.29 ± 0.13 (6)	0.25 ± 0.11 (7)	0.41 ± 0.48 (5)	0.31, 0.52 b) (2)	0.56, 0.60 b) (2)
投与 52 週目	トラフ c)	0.09 ± 0.06 (13)	0.19 ± 0.13 (21)	0.35 ± 0.24 (7)	0.51 ± 0.27 (12)	0.41 ± 0.19 (4)	0.15 b) (1)

平均値±標準偏差（ng/mL）（評価例数）
a) 投与量は血漿中本薬濃度の測定用検体採取直前の投与量を示す。
b) 個別値
c) 治験薬投与後 10 時間以上経過している測定値

6.2.2 PPK 解析（CTD 5.3.3.5.01: DSP5423-PPK-01 解析）

小児統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）から得られた血漿中本薬濃度データ（132 例、347 測定点）を用いて、PPK 解析が実施された。その結果、本剤の薬物動態は、一次吸収過程を伴う 2－コンパートメントモデルにより記述された。また、共変量探索[2)]の結果、見かけの中央コンパートメントの分布容積に対して性別、バイオアベイラビリティに対して BMI が共変量として選択された。最終モデルにおける薬物動態パラメータの母集団平均は、見かけの全身クリアランス：0.97 kL/h、見かけの中央コンパートメントの分布容積：17.9 kL、見かけのコンパートメント間クリアランス：0.55 kL/h、見かけの末梢コンパートメントの分布容積：111 kL、吸収速度定数：0.81 /h であった。

2) 共変量として、性別、体重、年齢、BMI、併用薬（エチゾラム、ブロチゾラム、ロラゼパム、ビペリデン塩酸塩、トリアゾラム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ピコスルファートナトリウム水和物、パラセタモール、センノシド A・B カルシウム、フェキソフェナジン塩酸塩）が検討された。

6.R　機構における審査の概略

6.R.1　本剤の薬物動態に対する年齢の影響について

機構は、本剤の申請用法・用量における維持用量は成人と同様であることから、年齢が本剤の薬物動態に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 小児統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）における年齢層別（15 歳未満、15 歳以上）の血漿中本薬濃度は表 3 のとおりであり、年齢による明らかな差異は認められなかった。

表 3　年齢層別（15 歳未満、15 歳以上）の血漿中本薬濃度（D4907001 試験）

投与群	測定時点 a)	年齢層	血漿中本薬濃度 (ng/mL)
本剤 8 mg/日群	投与 2 週目	12 歳以上 15 歳未満	0.15 ± 0.07 (12)
		15 歳以上 18 歳以下	0.18 ± 0.08 (29)
	投与 6 週目	12 歳以上 15 歳未満	0.21 ± 0.07 (12)
		15 歳以上 18 歳以下	0.26 ± 0.13 (26)
本剤 16 mg/日群	投与 2 週目	12 歳以上 15 歳未満	0.16 ± 0.06 (12)
		15 歳以上 18 歳以下	0.16 ± 0.09 (30)
	投与 6 週目	12 歳以上 15 歳未満	0.43 ± 0.19 (11)
		15 歳以上 18 歳以下	0.46 ± 0.20 (25)

平均値±標準偏差（評価例数）
a) 血漿中本薬濃度の測定用検体は投与 2 週目及び投与 6 週目における任意の時間に採取された。

- 小児統合失調症患者を対象とした D4907001 試験及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）並びに本剤の成人の開発における 18 歳超の統合失調症患者を対象とした第Ⅱ相試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-1: AD5423-201-2 試験及び初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-2: AD5423-202-3 試験）において、本剤 8 mg/日又は 16 mg/日を反復経口投与したときの定常状態における年齢層別（15 歳未満、15 歳以上 18 歳以下、18 歳超）の血漿中本薬濃度[3)]のトラフ値[4)]は図 1 のとおりであり、各年齢層における血漿中本薬濃度の分布は大きく異ならなかった。

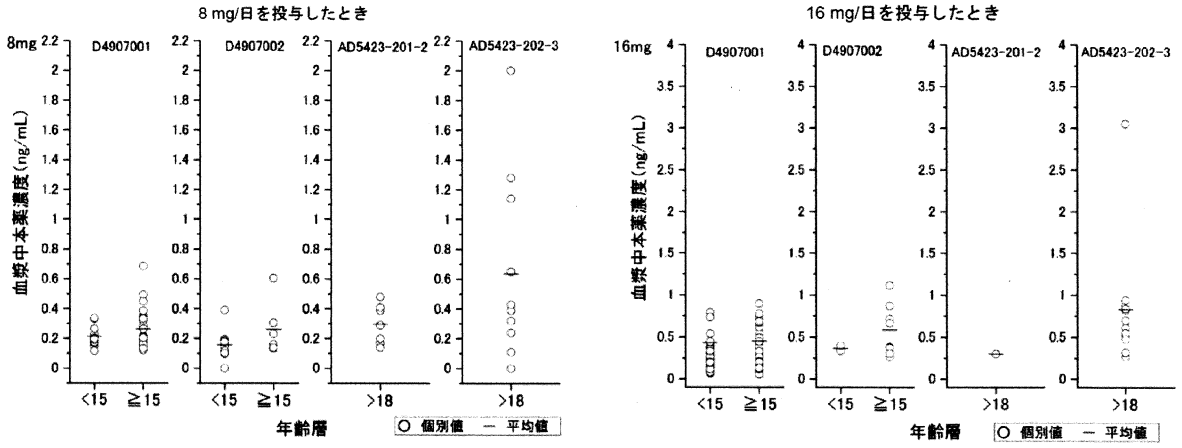

図 1　本剤 8 mg/日又は 16 mg/日を反復経口投与したときの年齢層別（15 歳未満、15 歳以上 18 歳以下、18 歳超）の血漿中本薬濃度のトラフ値

- D4907001 試験及び D4907002 試験の血漿中本薬濃度データを用いて実施した PPK 解析（CTD 5.3.3.5.01）において、推定された見かけの全身クリアランスは年齢によらず同様であった（表 4）。

3) D4907001 試験及び D4907002 試験ではそれぞれ投与 6 週目及び投与 52 週目における血漿中本薬濃度であり、D4907002 試験については検体採取直前 1 週間の最頻投与量に基づく用量で解析された。
4) 治験薬投与後 10 時間以上経過している測定値をトラフ値として扱うこととされた。

表 4　PPK 解析から算出された年齢別の見かけの全身クリアランス（kL/h）の推定値

12 歳	13 歳	14 歳	15 歳	16 歳	17 歳	18 歳
0.784 (1)	1.12 [0.874, 1.36] (16)	1.08 [0.922, 1.23] (22)	1.05 [0.926, 1.17] (31)	0.961 [0.811, 1.11] (24)	1.07 [0.849, 1.29] (19)	1.04 [0.831, 1.26] (19)

平均値［95%信頼区間］（例数）

- 以上より、年齢が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低く、成人と 12 歳以上の小児における本剤の薬物動態が大きく異なる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

D4907001 試験における年齢層別の比較、並びに D4907001 試験及び D4907002 試験と成人の開発における第Ⅱ相試験との比較において、年齢層により血漿中本薬濃度が明らかに異なる傾向はみられておらず、また、PPK 解析に基づく見かけの全身クリアランスの推定値において、12 歳以上 18 歳以下の小児で年齢による大きな違いは認められていない。以上を踏まえると、成人と 12 歳以上の小児において本剤の薬物動態が大きく異なる可能性は低い。なお、小児統合失調症患者における本剤の用法・用量については、7.R.5 の項で引き続き議論する。

7.　臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す国内臨床試験の成績が提出された。

表 5　有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名 CTD	相	対象患者	投与例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	D4907001 5.3.5.1.01	Ⅲ	12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者	151	プラセボ又は本剤 8 若しくは 16 mg/日を 1 日 2 回 6 週間食後経口投与。	有効性 安全性 薬物動態
		D4907002 5.3.5.2.01	長期投与	D4907001 試験における 6 週間の投与を完了した患者	106	本剤 4～24 mg/日を 1 日 2 回 52 週間食後経口投与。	安全性 有効性 薬物動態

7.1　第Ⅲ相試験

7.1.1　第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験＜2012 年 3 月～2019 年 3 月＞）

DSM-IV-TR により統合失調症と診断された[5]、同意取得時に 12 歳以上[6]18 歳以下の日本人小児統合失調症患者[7]（目標症例数: 150 例、各群 50 例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された（薬物動態については 6.2.1 参照）。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 8 若しくは 16 mg/日を 1 日 2 回朝夕食後に 6 週間経口投与すると設定された。本剤 8 及び 16 mg/日群では本剤 4 mg/日を 1 週間投与した後に本剤 8 mg/日へ増量し、本剤 16 mg/日群はさらに本剤 8 mg/日を 1 週間投与した後に本剤 16 mg/日へ増量することとされた。なお、長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）への移行例では、6 週間の投与後、さらに最長 2 週間同用量で継続投与することとされた。

無作為化症例 151 例（プラセボ群 47 例、本剤 8 mg/日群 51 例、本剤 16 mg/日群 53 例、以下同順）全例が安全性解析対象集団であり、ベースラインの PANSS 評価がない 1 例（0 例、0 例、1 例）を除いた 150 例（47 例、51 例、52 例）が FAS であった。中止例は 34 例（7 例、12 例、15 例）であり、主な中止

5）統合失調症の診断にあたっては、精神疾患簡易構造化面接法（小児・青年用）（MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW for Children and Adolescents（M.I.N.I.KID））を補助的に使用することとされた。
6) 治験実施計画書改訂第 3 版（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付け）において、対象年齢の下限が 13 歳から 12 歳に変更された。
7) スクリーニング時及び本剤投与開始前の PANSS 合計スコアが 60～120 で、CGI-S 評価が 3（Mildly）以上の患者

理由は被験者による同意撤回（2 例、4 例、6 例）、原疾患の悪化（3 例、5 例、3 例）、有害事象（1 例、3 例、5 例）であった。

主要評価項目である FAS における治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 6 のとおりであり、本剤 16 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が認められたが、本剤 8 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差は認められなかった。

表 6　治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（D4907001 試験、FAS、MMRM）

投与群	測定値		ベースラインからの変化量 a) b)	プラセボ群との比較 b)	
	ベースライン	投与 6 週時		群間差［95%CI］	p 値 c)
プラセボ群	89.8 ± 10.41 (47)	74.3 ± 16.46 (41)	-10.6 ± 2.78		
本剤 8 mg/日群	86.5 ± 13.53 (51)	68.2 ± 16.55 (39)	-15.3 ± 2.76	-4.7 [-12.49, 3.03]	0.230
本剤 16 mg/日群	88.7 ± 13.81 (52)	66.2 ± 13.42 (39)	-20.5 ± 2.71	-9.9 [-17.61, -2.25]	0.012

平均値±標準偏差（評価例数）
a) 最小二乗平均値±標準誤差
b) 投与群を固定効果、評価時期、PANSS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM（被験者内相関には Unstructured 共分散行列を用いる）による解析に基づく。
c) 第一段階として、プラセボ群と本剤併合群（本剤 8 mg/日群と 16 mg/日群の併合群）の比較を有意水準両側 5%で行い、有意差が認められた場合にのみ、第二段階として、本剤各用量群とプラセボ群との対比較を有意水準両側 5%で行う計画とされた。第一段階のプラセボ群と本剤併合群との比較における p 値は 0.032 であった。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、プラセボ群の 68.1%（32/47 例）、本剤 8 mg/日群の 80.4%（41/51 例）、本剤 16 mg/日群の 92.5%（49/53 例）に認められた。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象はプラセボ群の 2.1%（1/47 例：統合失調症）、本剤 8 mg/日群の 2.0%（1/51 例：過換気）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（臨床検査値異常を含む）はプラセボ群の 25.5%（12/47 例）、本剤 8 mg/日群の 54.9%（28/51 例）、本剤 16 mg/日群の 75.5%（40/53 例）に認められ（以下同順）、主な事象はアカシジア（2 例、7 例、17 例）、傾眠（1 例、7 例、9 例）、高プロラクチン血症（1 例、5 例、9 例）、血中プロラクチン増加（1 例、3 例、7 例）、振戦（0 例、5 例、5 例）、ジストニア（0 例、1 例、6 例）、悪心（3 例、2 例、2 例）、統合失調症（3 例、3 例、1 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に重要な変動は認められなかった。

心電図について、臨床的に重要な変動として、PR 間隔延長[8]（3 例、1 例、1 例）、QRS 幅延長[9]（0 例、0 例、2 例）が認められた。また、QTcB 高値[10]（1 例、4 例、1 例）、QTcB 延長[11]（1 例、0 例、1 例）、QTcF 高値[10]（0 例、1 例、0 例）、QTcF 延長[11]（1 例、0 例、1 例）が認められた。

7.1.2　長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験＜2012 年 4 月～2020 年 3 月＞）

第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）における 6 週間の投与を完了した患者（目標症例数: 最大 150 例）を対象に、本剤の長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された（薬物動態については 6.2.1 参照）。

8) ベースラインより、12 歳以上 16 歳未満では 180 msec 超、16 歳以上では 200 msec 超の延長
9) ベースラインより、12 歳以上 16 歳未満では 110 msec 超、16 歳以上では 120 msec 超の延長
10) 治験薬投与後に 460 msec 超
11) ベースラインより 60 msec 以上の延長

用法・用量は、本剤 4 mg/日より投与を開始し、以後は被験者の有効性及び安全性を考慮して 4～24 mg/日の範囲で適宜増減可能[12]とされ、1 日 2 回朝夕食後に 52 週間経口投与すると設定された。

総投与症例 106 例全例が安全性解析対象集団であった。中止例は 43 例であり、主な中止理由は被験者による同意撤回（26 例）、原疾患の悪化（8 例）、有害事象（4 例）であった。

安全性解析対象集団における本剤の平均投与量（平均値±標準偏差）は 8.9±4.00 mg/日であり、最終投与量の分布は 4～8 mg/日 60 例（56.6%）、10～16 mg/日 33 例（31.1%）、18～24 mg/日 13 例（12.3%）であった。

有効性の主要評価項目である安全性解析対象集団における最終評価時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は表 7 のとおりであった。

表 7　最終評価時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（D4907002 試験、安全性解析対象集団、LOCF）

D4907001 試験での投与群	評価例数	測定値		D4907001 試験におけるベースラインからの変化量	測定値		D4907002 試験におけるベースラインからの変化量
		D4907001 試験におけるベースライン	最終評価時		D4907002 試験におけるベースライン	最終評価時	
プラセボ群	36	88.9±9.24	63.3±20.12	-25.6±21.71	73.1±15.48	63.3±20.12	-9.8±16.39
本剤 8 mg/日群	37	85.6±13.63	63.3±20.07	-22.3±21.54	68.2±17.46	63.3±20.07	-5.0±13.24
本剤 16 mg/日群	33	88.7±13.79	61.5±16.06	-27.2±19.04	64.3±13.96	61.8±16.18	-2.9±17.33
全体集団	106	87.7±12.35	62.7±18.77	-24.9±20.76	68.7±16.01	62.9±18.82	-6.0±15.77

平均値±標準偏差

有害事象（臨床検査値異常を含む）は 90.6%（96/106 例）に認められた。死亡は 2 例（自殺既遂 2 例）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な有害事象は 15 例（統合失調症 10 例、レンサ球菌性咽頭炎、各種物質毒性、衝動行為、自殺念慮、自殺企図各 1 例）に認められ、このうち統合失調症（1 例）については本剤との因果関係は否定されていない。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 65.1%（69/106 例）に認められ、主な事象はアカシジア（19 例）、振戦（17 例）、ジストニア（12 例）、高プロラクチン血症、体重増加、血中プロラクチン増加及び傾眠（各 10 例）であった。

バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）について、臨床的に重要な変動は認められなかった。
心電図について、臨床的に重要な変動として、PR 間隔延長[8]（2 例）、QRS 幅延長[9]（2 例）が認められた。また、QTcB 高値[10]（4 例）、QTcB 延長[11]（3 例）、QTcF 高値[10]（2 例）、QTcF 延長[11]（1 例）が認められた。

12) 投与量の増減は、原則として、各評価時期（1 週目、2 週目、4 週目以降 28 週目までは 4 週間隔、36 週目以降 52 週目までは 8 週間隔）に行うこととされ、1 回の増減量は 4 mg/回（8 mg/日）を超えず、投与量の上限は 12 mg/回（24 mg/日）とされ、増量又は減量を行った場合は、その後最低 1 週間は用法・用量を変更しないこととされた。投与量が 12 mg/回（24 mg/日）未満の場合、各評価時期での CGI-I が第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）のベースラインと比較して改善しておらず（CGI-I が 3（Minimally improved）～7（Very much worse））、かつ忍容性に問題がない患者では、2～4 mg/回（4～8 mg/日）の範囲で増量することとされた。なお、以下の場合は評価時期以外での増減が可能とされたが、増減を行う前に PANSS、CGI-S 及び CGI-I を評価することとされた。
・有害事象が発現し、治験薬の減量が必要であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合
・治験責任医師又は治験分担医師が効果不十分と判断し、治験薬の増量が必要であると判断した場合（CGI-I が 3（Minimally improved）～7（Very much worse））

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 有効性評価項目について

機構は、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）において、精神疾患を有する成人の精神病理学的な重症度を評価する尺度である PANSS を主要評価項目の指標として設定したことの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 成人統合失調症患者でみられる特徴的な精神症状は基本的には小児統合失調症患者でも同様に認められ、小児においても成人と同じ診断基準を適用でき（日本臨牀 2013; 71: 701-5）、疾患の経過は成人と小児で同じであると考えられている（Can J Psychiatry 2001; 46: 923-30）。D4907001 試験計画立案当時に報告されていた小児統合失調症を対象とした複数の海外臨床試験においても PANSS を用いて有効性を評価しており（Am J Psychiatry 2008; 165: 1432-41、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 60-70）、また、近年報告されている小児統合失調症の海外臨床試験でも同様に有効性評価に PANSS を使用している（J Child Adolesc Psychopharmacol 2017; 27: 516-25、J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25: 384-96 等）。
- 以上より、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者を対象とした D4907001 試験において、PANSS を主要評価項目の指標として設定したことは適切であると考える。

機構は、以上の申請者の説明について了承し、D4907001 試験における主要評価項目を治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量と設定したことに特に問題はないと考える。

7.R.1.2 本剤 8 mg/日の有効性について

機構は、第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）では、主要評価項目である治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量において、本剤 16 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が認められたことから、本剤 16mg/日の有効性は示されたと考える。一方で、本剤 8 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が認められなかったこと（表 6）から、機構は、小児統合失調症患者に対する本剤 8 mg/日の有効性について説明するよう申請者に求めた。

まず申請者は、D4907001 試験において本剤 8 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が認められなかった要因について、以下のように説明した。

- D4907001 試験の目標症例数は、本剤の成人の開発における統合失調症患者を対象とした国内臨床試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-1.1: AD5423-301-5 試験[13]及び初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: AD5423-308-17 試験[14]）、パリペリドンの成人統合失調症患者を対象とした国内プラセボ対照二重盲検比較試験（臨床精神薬理 2010; 13: 2077-103）、並びに海外で実施された抗精神病薬[15]の小児統合失調症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験[16]を参考に、プラセボ群と本剤 8 及び 16 mg/日群の PANSS 合計スコア変化量の群間差を 10～13、その標準偏差を 17～20 と見積もり設定

13) ハロペリドールを対照とした第Ⅲ相試験：対象年齢は 16 歳以上 64 歳以下。本剤群に実際に組み入れられた被験者は 20 歳未満 3 例、20 歳以上 118 例。
14) リスペリドンを対照とした第Ⅲ相試験：対象年齢は 15 歳以上。本剤群に実際に組み入れられた被験者は 20 歳未満 0 例、20 歳以上 156 例。
15) リスペリドン、アリピプラゾール、クエチアピン、オランザピン
16) J Child Adolesc Psychopharmacol 2009; 19: 611-21、Am J Psychiatry 2008; 165: 1432-41、J Child Adolesc Psychopharmacol 2012; 22:327-42、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 60-70

した。しかしながら、結果として、D4907001 試験の本剤 8 mg/日群では、計画立案時に想定していたエフェクトサイズが得られなかった。

- D4907001 試験の試験デザインは計画立案時に参考としたいずれの試験とも大きな違いはないものの、本剤 8 mg/日群で期待されたエフェクトサイズが得られなかった要因を検討するために、D4907001 試験で収集した人口統計学的特性や疾患データ等に基づき部分集団解析を行い、本剤 8 mg/日群の効果に影響を及ぼした集団を検討した。その結果、初発年齢 13 歳未満及び同意取得時の入院又は外来の区分が入院の部分集団において、本剤 8 mg/日群とプラセボ群との群間差が小さい傾向にあった（表 8）。

表 8　患者背景別の治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（D4907001 試験、FAS、MMRM）

		投与群	PANSS 合計スコア		ベースラインからの変化量 a) b)	プラセボ群との群間差[95%CI]
			ベースライン	投与 6 週時		
初発年齢	13 歳未満	プラセボ群	86.3 ± 6.65 (15)	73.2 ± 11.33 (15)	-12.3 ± 3.54	
		本剤 8 mg/日群	80.4 ± 11.37 (16)	68.3 ± 20.28 (13)	-10.7 ± 3.61	1.6 [-8.66, 11.80]
		本剤 16 mg/日群	83.3 ± 13.24 (21)	62.3 ± 13.01 (17)	-21.6 ± 3.09	-9.3 [-18.81, 0.14]
	13 歳以上	プラセボ群	91.5 ± 11.49 (32)	74.9 ± 18.98 (26)	-9.6 ± 3.86	
		本剤 8 mg/日群	89.4 ± 13.63 (35)	68.2 ± 14.79 (26)	-18.1 ± 3.80	-8.5 [-19.33, 2.30]
		本剤 16 mg/日群	92.3 ± 13.16 (31)	69.2 ± 13.24 (22)	-19.6 ± 4.03	-10.0 [-21.18, 1.10]
同意取得時の入院/外来区分	入院	プラセボ群	89.5 ± 10.03 (22)	71.2 ± 19.06 (20)	-15.1 ± 3.87	
		本剤 8 mg/日群	87.3 ± 13.47 (29)	71.0 ± 14.49 (23)	-11.5 ± 3.51	3.6 [-6.83, 14.06]
		本剤 16 mg/日群	87.8 ± 13.02 (27)	67.3 ± 15.02 (24)	-21.3 ± 3.45	-6.2 [-16.57, 4.17]
	外来	プラセボ群	90.1 ± 10.94 (25)	77.3 ± 13.31 (21)	-6.4 ± 3.93	
		本剤 8 mg/日群	85.5 ± 13.85 (22)	64.3 ± 18.93 (16)	-20.4 ± 4.33	-13.9 [-25.77, -2.12]
		本剤 16 mg/日群	89.6 ± 14.83 (25)	64.3 ± 10.59 (15)	-20.4 ± 4.21	-14.0 [-25.62, -2.37]

平均値±標準偏差（評価例数）
a) 最小二乗平均値±標準誤差
b) 投与群を固定効果、評価時期、PANSS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM（被験者内相関には Unstructured 共分散行列を用いる）による解析に基づく。

- 初発年齢及び同意取得時の入院又は外来の区分のいずれにおいても、部分集団間で被験者数や被験者背景に特筆すべき差は認められなかった。
- 初発年齢について、一般的に 13 歳未満で発症した統合失調症患者は予後が悪く（Can J Psychiatry 2001; 46: 923-30）、しばしば治療抵抗性を呈することが報告されている（Expert Opin Pharmacother 2008; 9: 459-65）。そのため、初発年齢が 13 歳以上の集団で本剤 8 mg/日群の有効性が示唆された一方で、初発年齢が 13 歳未満の集団では本剤 8 mg/日群とプラセボ群で PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量に差が認められなかったと考えられた。
- 同意取得時の入院又は外来の区分について、PANSS 合計スコアのベースライン値は部分集団間で大きな違いはなかったが、PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、本剤 8 mg/日群では入院と比べて外来で大きく、本剤 16 mg/日群では入院と外来で同程度であり、プラセボ群では外来と比べて入院で大きい傾向がみられた。本剤 8 mg/日群及び本剤 16 mg/日群ともにプラセボ群との群間差は外来に比べて入院で小さく、特に本剤 8 mg/日群ではその傾向が顕著であった。しかしながら、上述のとおり部分集団間で被験者背景に特筆すべき差は認められておらず、また、統合失調症では症状に関わらず本人又は家族の希望や社会環境改善を目的とした入院もあるが、D4907001 試験では入院理由等の詳細な情報を収集しておらず、個々の被験者の入院の経緯等が不明であることから、同意取得時の入院又は外来の区分が本剤 8 mg/日の有効性に影響した理由を考察することは困難であった。

次に申請者は、本剤 8 mg/日の有効性について、以下のように説明した。

- D4907001 試験において、副次評価項目である PANSS レスポンダー[17]の割合（表 9）及び CGI-I 改善率[18]（表 10）では一貫してプラセボ群と比較して本剤 8 mg/日群で割合が高く、改善傾向がみられたことから、本剤 8 mg/日群でも臨床的に意義のある効果が認められていると考えられた。

表 9　PANSS レスポンダーの割合（D4907001 試験、FAS、LOCF）

	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群
評価例数	47	51	52
30%レスポンダー	15 (31.9)	21 (41.2)	31 (59.6)
40%レスポンダー	9 (19.1)	13 (25.5)	25 (48.1)
50%レスポンダー	6 (12.8)	11 (21.6)	16 (30.8)

該当例数（割合（%））

表 10　治験薬投与 6 週時の CGI-I 改善率（D4907001 試験、FAS、LOCF）

プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群
8/46 (17.4)	18/51 (35.3)	22/52 (42.3)

該当例数／評価例数（割合（%））

- 長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）において、D4907001 試験での投与群別の本剤の最頻投与量の分布は表 11 のとおりであり、D4907001 試験での投与群によらず 4～8 mg/日が最も多かった。また、D4907002 試験における各被験者の最頻投与量の平均値±標準偏差は 9.6±5.12 mg/日、中央値は 8.0 mg/日であった。臨床的な判断に基づき投与量を増減した D4907002 試験の最頻投与量として 4～8 mg/日が最も多かったことから、多くの被験者は 4～8 mg/日で効果を維持することが可能であると考えられた。

表 11　D4907002 試験における D4907001 試験での投与群別の本剤の最頻投与量の分布（安全性解析対象集団）

最頻投与量	D4907001 試験での投与群（評価例数）			
	プラセボ群（36 例）	本剤 8 mg/日群（37 例）	本剤 16 mg/日群（33 例）	合計（106 例）
4 mg/日	8 (22.2)	10 (27.0)	5 (15.2)	23 (21.7)
6 mg/日	4 (11.1)	3 (8.1)	3 (9.1)	10 (9.4)
8 mg/日	12 (33.3)	11 (29.7)	12 (36.4)	35 (33.0)
4～8 mg/日	24 (66.7)	24 (64.9)	20 (66.6)	68 (64.2)
10～16 mg/日	9 (25.0)	10 (27.0)	11 (33.3)	30 (28.3)
18～24 mg/日	3 (8.3)	3 (8.1)	2 (6.1)	8 (7.5)

該当例数（割合（%））

以上を踏まえ申請者は、D4907001 試験の主要評価項目において本剤 8 mg/日群でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められなかった要因として、難治性の傾向がある初発年齢が 13 歳未満の患者における本剤 8 mg/日の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量が小さかったことが影響した可能性があることを説明した上で、当該試験の主要評価項目において初発年齢 13 歳以上の集団では本剤 8 mg/日群の有効性が示唆されていること、副次評価項目である治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアに基づくレスポンダーの割合及び CGI-I 改善率では全体集団で一貫してプラセボ群より本剤 8 mg/日群で改善傾向がみられていること、並びに D4907002 試験では最頻投与量別の被験者数は D4907001 試験での投与群によらず本剤 4～8 mg/日が最も多かったことから、小児統合失調症患者に対する本剤 8 mg/日の有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、以下のように考える。

17) 治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアがベースラインから 30%、40%又は 50%以上改善した被験者
18) CGI-I が 1（Very much improved）又は 2（Much improved）になった被験者の割合。

- D4907001 試験の主要評価項目において本剤 8 mg/日群とプラセボ群との間で統計学的な有意差が認められなかった要因について、初発年齢 13 歳未満の統合失調症患者は一般的に難治性の傾向を示すとの報告があることを踏まえると、初発年齢が 13 歳未満の患者の成績が本剤 8 mg/日群の有効性に影響した可能性があるとの申請者の説明は理解できる。一方、同意取得時の入院又は外来の区分に関し、プラセボ群において治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量が外来に比べて入院で大きくなっており、プラセボ群での改善が入院で大きかったことが本剤 8 mg/日の有効性に影響した可能性も考えられるものの、入院理由等の情報収集が行われておらず、本剤 8 mg/日の有効性に影響を及ぼした理由は明確ではない。
- その上で、D4907001 試験では、本剤 8 mg/日群においても主要評価項目である治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて改善する傾向がみられており（表 6）、副次評価項目である PANSS レスポンダーの割合及び CGI-I 改善率はプラセボ群と比較して本剤 8 mg/日群で一貫して高い傾向がみられたこと、並びに D4907002 試験における最頻投与量は D4907001 試験での投与群によらず 4～8 mg/日であった患者の割合が最も高く、多くの被験者は 4～8 mg/日で効果を維持することが可能であったことを踏まえると、小児統合失調症患者に対する本剤 8 mg/日の有効性は期待できる。
- なお、以上の本剤 8 mg/日の有効性を踏まえ、小児統合失調症患者における維持用量を含めた本剤の用法・用量については、7.R.5 の項で引き続き議論する。

7.R.1.3 本剤の有効性に影響を及ぼす因子について

機構は、本剤の有効性に影響を及ぼす因子のうち、初発年齢及び同意取得時の入院又は外来の区分（7.R.1.2 参照）以外の要因について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）の主要評価項目である治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量について、患者背景別の部分集団解析による検討を行った結果、前治療抗精神病薬及び精神療法の併用については、なしの部分集団に比べてありの部分集団で本剤群とプラセボ群との群間差が小さくなる傾向であった（表 12）。

表 12　患者背景別の治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量（D4907001 試験、FAS、MMRM）

		投与群	PANSS 合計スコア		ベースラインからの変化量 a) b)	プラセボ群との群間差[95%CI]
			ベースライン	投与 6 週時		
前治療抗精神病薬	あり	プラセボ群	89.4 ± 10.41 (29)	70.4 ± 16.97 (25)	-11.3 ± 3.84	
		本剤 8 mg/日群	84.6 ± 12.90 (30)	68.8 ± 14.85 (25)	-13.7 ± 3.83	-2.4 [-13.24, 8.44]
		本剤 16 mg/日群	85.8 ± 12.62 (34)	67.9 ± 13.74 (26)	-14.7 ± 3.60	-3.4 [-13.89, 7.14]
	なし	プラセボ群	90.5 ± 10.68 (18)	80.3 ± 14.08 (16)	-9.4 ± 3.54	
		本剤 8 mg/日群	89.3 ± 14.23 (21)	67.2 ± 19.80 (14)	-18.6 ± 3.56	-9.3 [-19.37, 0.87]
		本剤 16 mg/日群	94.1 ± 14.66 (18)	62.8 ± 12.56 (13)	-32.4 ± 3.73	-23.0 [-33.40, -12.67]
精神療法の併用	あり	プラセボ群	88.5 ± 10.89 (11)	73.8 ± 19.98 (9)	-8.3 ± 6.00	
		本剤 8 mg/日群	87.9 ± 14.30 (17)	73.4 ± 19.02 (14)	-11.8 ± 4.54	-3.5 [-18.87, 11.88]
		本剤 16 mg/日群	81.2 ± 12.73 (14)	64.7 ± 13.03 (12)	-12.3 ± 5.15	-4.0 [-20.25, 12.25]
	なし	プラセボ群	90.2 ± 10.39 (36)	74.4 ± 15.70 (32)	-11.7 ± 3.05	
		本剤 8 mg/日群	85.9 ± 13.29 (34)	65.4 ± 14.62 (25)	-17.3 ± 3.37	-5.6 [-14.62, 3.49]
		本剤 16 mg/日群	91.4 ± 13.31 (38)	66.9 ± 13.78 (27)	-24.2 ± 3.11	-12.5 [-21.21, -3.86]

平均値±標準偏差（評価例数）
a) 最小二乗平均値±標準誤差
b) 投与群を固定効果、評価時期、PANSS 合計スコアのベースライン値及び投与群と評価時期の交互作用を共変量とした MMRM（被験者内相関には Unstructured 共分散行列を用いる）による解析に基づく。

- 前治療抗精神病薬について、PANSS 合計スコアのベースライン値は部分集団間で大きな違いはなかったが、本剤群の治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化量のプラセボ群との群間差は、前治療抗精神病薬ありの集団でなしの集団よりも小さい傾向がみられた。前治療抗精神病薬の有無別の被験者背景に特筆すべき差は認められなかった。しかしながら、副次評価項目である PANSS レスポンダーの割合及び CGI-I 改善率は表 13 及び表 14 のとおりであり、本剤群の前治療抗精神病薬ありの集団でなしの集団に比べて改善割合が小さかったものの、前治療の有無にかかわらずプラセボ群に比べて本剤群で改善する傾向がみられた。前治療抗精神病薬ありの本剤 8 mg/日群の 30%及び 40%レスポンダーの割合はプラセボ群と同程度であったが、前治療薬なしの 8 mg/日群とも同程度であった。以上より、前治療抗精神病薬の有無にかかわらず、本剤群での有効性が示唆されたことから、前治療抗精神病薬の有無が本剤の有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える。

表 13　前治療抗精神病薬有無別の PANSS レスポンダーの割合（D4907001 試験、FAS、LOCF）

	前治療抗精神病薬あり			前治療抗精神病薬なし		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群
評価例数	29	30	34	18	21	18
30%レスポンダー	12 (41.4)	12 (40.0)	18 (52.9)	3 (16.7)	9 (42.9)	13 (72.2)
40%レスポンダー	7 (24.1)	7 (23.3)	13 (38.2)	2 (11.1)	6 (28.6)	12(66.7)
50%レスポンダー	5 (17.2)	6 (20.0)	7 (20.6)	1 (5.6)	5 (23.8)	9 (50.0)

該当例数／評価例数（割合（%））

表 14　前治療抗精神病薬有無別の治験薬投与 6 週時の CGI-I 改善率（D4907001 試験、FAS、LOCF）

前治療抗精神病薬あり			前治療抗精神病薬なし		
プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群
6/29 (20.7)	8/30 (26.7)	10/34 (29.4)	2/17 (11.8)	10/21 (47.6)	12/18 (66.7)

該当例数／評価例数（割合（%））

- 精神療法の併用について、PANSS 合計スコアのベースライン値は、プラセボ群及び本剤 8 mg/日群では部分集団間で大きな違いはなかったが、本剤 16 mg/日群では併用ありの集団で併用なしの集団より低かった。本剤群の治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量及び変化量のプラセボ群との群間差は、併用ありの集団で併用なしの集団より小さい傾向がみられたが、いずれの集団でもプラセボ群と比較して本剤群で変化量が大きかったことから、精神療法の併用の有無が本剤の有効性に与える影響は限定的と考えられた。
- 以上より、本剤の有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼす因子は認められていないと考える。

機構は、提示された D4907001 試験の主要評価項目及び副次評価項目に関する部分集団解析結果を踏まえると、前治療抗精神病薬の有無及び精神療法の併用の有無が本剤の有効性に臨床的に問題となる影響を及ぼす可能性は低いと判断し、申請者の説明を了承した。

機構は、以上の 7.R.1.1～7.R.1.3 における検討を踏まえ、小児統合失調症患者に対する本剤の有効性について大きな問題はないものと考えるが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 小児と成人における安全性プロファイルの差異について

機構は、第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）において、成人の開発における臨床試験との間で安全性プロファイルに差異が認められないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- D4907001 試験及び D4907002 試験と成人の開発における統合失調症患者を対象とした臨床試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-1.1: AD5423-301-5 試験[13]、初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: AD5423-308-17 試験[14]、初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-5: AD5423-302-8 試験[19]及び初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-6: AD5423-302-12 試験[20]）における有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。
- 主な有害事象のうち、小児で成人よりも発現割合が高かった有害事象は、二重盲検並行群間比較試験では高プロラクチン血症、ジストニア、統合失調症等、非盲検非対照試験では高プロラクチン血症、皮膚擦過傷、嘔吐、統合失調症、ざ瘡等であった。小児で認められた高プロラクチン血症はほとんどが軽度であったこと、及びプロラクチン増加に関連する他の事象である血中プロラクチン増加は成人で発現割合が高かったことを踏まえると、プロラクチン増加のリスクが小児で高いとは考えられなかった。小児で認められたジストニア、皮膚擦過傷、嘔吐及びざ瘡については、重篤又は重度の事象はなく、嘔吐の 1 例（D4907001 試験の本剤 16 mg/日群）では投与中止に至ったが、それ以外に投与中止に至った事象は認められず、臨床的に問題となるものではないと考えられた。なお、統合失調症は小児でのみ認められ、D4907002 試験では重篤な事象が 10 例で認められたが、成人の開発における臨床試験では統合失調症の症状悪化は有害事象として収集しないと規定されていたこと[21]から、小児と成人での比較は困難であった。
- 以上より、D4907001 試験及び D4907002 試験と成人の開発における臨床試験では試験デザインが異なっていること[22]等により、有害事象の発現状況を比較することには限界があるものの、小児と成人における本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考える。

---

19) 長期投与試験（2）：対象年齢は 16 歳以上。実際に組み入れられた被験者の最低年齢は 19 歳。
20) 長期投与試験（3）：対象年齢は 16 歳以上。実際に組み入れられた被験者の最低年齢は 16 歳。
21) D4907001 試験及び D4907002 試験では通常の範囲を超えない限り有効性の欠如は有害事象として収集しないと規定された。一方、成人の開発における AD5423-301-5 試験、AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験では統合失調症の症状悪化はすべて有害事象として収集しないと規定され、AD5423-308-17 試験では特段規定は設けられなかった。
22) D4907002 試験は D4907001 試験からの継続投与試験であるが、成人の開発における AD5423-302-8 試験及び AD5423-302-12 試験は継続投与試験ではない。

表 15　小児及び成人の開発における統合失調症患者を対象とした臨床試験での有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	二重盲検並行群間比較試験					非盲検非対照試験		
	小児			成人		小児	成人	
	D4907001 試験			AD5423-301-5 試験 a)	AD5423-308-17 試験 a)	D4907002 試験	AD5423-302-8 試験 b)	AD5423-302-12 試験 b)
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	本剤群	本剤群			
評価例数	47	51	53	129	156	106	61	321
すべての有害事象	32 (68.1)	41 (80.4)	49 (92.5)	120 (93.0)	153 (98.1)	96 (90.6)	59 (96.7)	311 (96.9)
重篤な有害事象	1 (2.1)	1 (2.0)	0	3 (2.3)	3 (1.9)	17 (16.0)	6 (9.8)	19 (5.9)
投与中止に至った有害事象	3 (6.4)	5 (9.8)	6 (11.3)	19 (14.7)	33 (21.1)	9 (8.5)	10 (16.4)	35 (10.9)
主な有害事象								
アカシジア	2 (4.3)	7 (13.7)	17 (32.1)	35 (27.1)	45 (28.8)	19 (17.9)	21 (34.4)	60 (18.7)
傾眠	1 (2.1)	8 (15.7)	10 (18.9)	20 (15.5)	32 (20.5)	10 (9.4)	24 (39.3)	77 (24.0)
高プロラクチン血症	1 (2.1)	5 (9.8)	9 (17.0)	1 (0.8)	1 (0.6)	10 (9.4)	3 (4.9)	4 (1.2)
血中プロラクチン増加	1 (2.1)	3 (5.9)	7 (13.2)	10 (7.8)	72 (46.2)	10 (9.4)	18 (29.5)	91 (28.3)
ジストニア	0	1 (2.0)	7 (13.2)	11 (8.5)	7 (4.5)	12 (11.3)	6 (9.8)	11 (3.4)
振戦	0	5 (9.8)	5 (9.4)	39 (30.2)	49 (31.4)	18 (17.0)	17 (27.9)	60 (18.7)
頭痛	6 (12.8)	6 (11.8)	4 (7.5)	15 (11.6)	24 (15.4)	18 (17.0)	10 (16.4)	78 (24.3)
悪心	4 (8.5)	5 (9.8)	4 (7.5)	14 (10.9)	16 (10.3)	9 (8.5)	8 (13.1)	61 (19.0)
皮膚擦過傷	3 (6.4)	2 (3.9)	4 (7.5)	0	9 (5.8)	11 (10.4)	1 (1.6)	14 (4.4)
嘔吐	2 (4.3)	1 (2.0)	4 (7.5)	11 (8.5)	13 (8.3)	15 (14.2)	4 (6.6)	33 (10.3)
流涎過多	0	0	4 (7.5)	25 (19.4)	31 (19.9)	2 (1.9)	8 (13.1)	29 (9.0)
挫傷	2 (4.3)	2 (3.9)	3 (5.7)	0	9 (5.8)	6 (5.7)	1 (1.6)	19 (5.9)
腹痛	2 (4.3)	1 (2.0)	3 (5.7)	3 (2.3)	2 (1.3)	9 (8.5)	3 (4.9)	11 (3.4)
倦怠感	0	1 (2.0)	3 (5.7)	24 (18.6)	27 (17.3)	3 (2.8)	13 (21.3)	68 (21.2)
便秘	0	0	3 (5.7)	20 (15.5)	16 (10.3)	11 (10.4)	12 (19.7)	74 (23.1)
統合失調症	3 (6.4)	4 (7.8)	2 (3.8)	0	0	21 (19.8)	0	0
上咽頭炎	9 (19.1)	1 (2.0)	2 (3.8)	8 (6.2)	27 (17.3)	38 (35.8)	17 (27.9)	116 (36.1)
筋肉痛	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (1.9)	1 (0.8)	4 (2.6)	8 (7.5)	1 (1.6)	5 (1.6)
背部痛	0	1 (2.0)	1 (1.9)	2 (1.6)	6 (3.8)	8 (7.5)	1 (1.6)	37 (11.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (1.9)	10 (7.8)	23 (14.7)	6 (5.7)	6 (9.8)	34 (10.6)
体重増加	0	2 (3.9)	0	3 (2.3)	1 (0.6)	15 (14.2)	5 (8.2)	23 (7.2)
下痢	0	1 (2.0)	0	5 (3.9)	12 (7.7)	10 (9.4)	11 (18.0)	63 (19.6)
ざ瘡	0	0	0	0	0	15 (14.2)	0	1 (0.3)

発現例数（発現割合（%））
a) 投与量：本剤 8～24 mg/日（1 日 2 回）、投与期間：8 週間
b) 投与量：本剤 8～24 mg/日（1 日 2 回）、投与期間：最長 56 週間

機構は、D4907001 試験及び D4907002 試験と成人の開発における臨床試験では試験デザイン等が異なっていることから、厳密に比較することには限界があるものの、D4907001 試験及び D4907002 試験と成人の開発における臨床試験との間で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められていないと考える。

なお、次項以降において、抗精神病薬を小児患者で使用した場合に錐体外路症状、鎮静、体重増加、代謝系の副作用等のリスクが成人と比べて高いという報告があること（J Clin Psychiatry 2011; 72: 655-70）も踏まえ、個別の有害事象として、錐体外路症状関連の有害事象、鎮静関連の有害事象、自殺関連の有害事象、体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常、発育への影響並びに高プロラクチン血症について引き続き検討する。

7.R.2.2　錐体外路症状関連の有害事象について

機構は、本剤による錐体外路症状関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における錐体外路症状関連の有害事象[23]の発現状況は表 16 のとおりであった。D4907001 試験の本剤群では用量依存的に有害事象の発現割合が増加する傾向がみられたものの、重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は D4907001 試験の本剤 16 mg/日群でアカシジア 1 例が認められた。

表 16　錐体外路症状関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ -本剤集団 a)	本剤- 本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
すべての有害事象	2 (4.3)	13 (25.5)	27 (50.9)	17 (47.2)	24 (34.3)	41 (38.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.9)	0	0	0
主な有害事象						
アカシジア	2 (4.3)	7 (13.7)	17 (32.1)	6 (16.7)	13 (18.6)	19 (17.9)
ジストニア	0	1 (2.0)	7 (13.2)	5 (13.9)	7 (10.0)	12 (11.3)
振戦	0	5 (9.8)	5 (9.4)	9 (25.0)	9 (12.9)	18 (17.0)
流涎過多	0	0	4 (7.5)	2 (5.6)	0	2 (1.9)
ジスキネジア	0	0	3 (5.7)	2 (5.6)	3 (4.3)	5 (4.7)
眼球回転発作	0	1 (2.0)	2 (3.8)	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.9)
運動緩慢	0	1 (2.0)	1 (1.9)	3 (8.3)	1 (1.4)	4 (3.8)
錐体外路障害	0	1 (2.0)	0	0	0	0
ミオクローヌス	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
筋骨格硬直	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)
筋固縮	0	0	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)
筋緊張	0	0	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)

発現例数（発現割合（%））
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- 本剤の国内製造販売後安全性情報のうち、製造販売後副作用報告[24]において錐体外路症状関連の副作用は 8399 件（10 万人年あたり 24425.6 件、うち重篤 150 件）であった。12 歳以上 18 歳以下の症例では 197 件（うち重篤 5 件）が報告され、主な事象はアカシジア 69 件（うち重篤 1 件）、錐体外路障害 27 件（うち重篤 1 件）、振戦 21 件（うち重篤 0 件）であり、18 歳超の症例での発現状況と大きく異なる傾向はみられなかった。また、製造販売後調査[25]における錐体外路症状関連の副作用の発現割合は、一般使用成績調査において 18 歳以下 11.4%（9/79 例）及び 18 歳超 10.9%（333/3051 例）（以下同順）、一般使用成績調査追跡調査において 18.8%（6/32 例）及び 15.5%（198/1279 例）、特定使用成績調査（初発例）において 31.6%（6/19 例）及び 35.3%（47/133 例）、特定使用成績調査（急性増悪期）において 20.0%（1/5 例）及び 13.8%（157/1139 例）であり、18 歳超と比較して 12 歳以上 18 歳以下の症例で明らかに高い傾向はみられなかった。
- 本剤による錐体外路症状関連の有害事象の発現については既に添付文書にて注意喚起を行っており、以上の臨床試験成績及び国内製造販売後安全性情報を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合

23) MedDRA SMQ「錐体外路症候群」及び以下の PT に該当する事象
眉間反射異常、瞬目過多、流涎過多、注視麻痺、舌の麻痺、構語障害、構音障害、筋拘縮、ミオローヌス、周期性四肢運動障害、下肢静止不能症候群、項部硬直、企図振戦
24) 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに安全性情報データベースに入力された本剤及び本薬テープ剤の有害事象について集計された。推定曝露人年は 34386 人年であった。年齢が明記されず 10 歳代と記載された症例は 12 歳以上 18 歳以下として集計された。
25) 一般使用成績調査（調査期間：2008 年 10 月～2012 年 6 月、調査症例数：18 歳以下 79 例、18 歳超 3051 例）、一般使用成績調査追跡調査（調査期間：2008 年 10 月～2012 年 6 月、調査症例数：18 歳以下 32 例、18 歳超 1279 例）、特定使用成績調査（初発例）（調査期間：2009 年 4 月～2012 年 12 月、調査症例数：18 歳以下 19 例、18 歳超 133 例）、特定使用成績調査（急性増悪期）（調査期間：2014 年 7 月～2015 年 12 月、調査症例数：18 歳以下 5 例、18 歳超 1139 例）。なお、これらの調査に 12 歳未満の症例は含まれていない。

失調症患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

錐体外路症状関連の有害事象について、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者に対する本剤投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないことから、現時点で添付文書において更なる注意喚起は不要との申請者の説明は了承可能である。ただし、本剤の作用機序から、小児においても成人と同様に本剤投与による錐体外路症状関連の有害事象の発現に注意する必要があり、用量依存的に発現割合が増加する傾向がみられていることから、本剤の投与量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節することが適切である。

7.R.2.3 鎮静関連の有害事象について

機構は、本剤による鎮静関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における鎮静関連の有害事象[26)]の発現状況は表 17 のとおりであった。D4907001 試験の本剤群ではプラセボ群と比較して発現割合が高かったものの、重篤な事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は D4907001 試験の本剤 16 mg/日群で傾眠 2 例及び倦怠感 1 例、並びに本剤 8 mg/日群で傾眠 1 例が認められた。

表 17　鎮静関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ-本剤集団 a)	本剤-本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
すべての有害事象	1 (2.1)	9 (17.6)	13 (24.5)	7 (19.4)	7 (10.0)	14 (13.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.0)	3 (5.7)	0	0	0
主な有害事象						
傾眠	1 (2.1)	8 (15.7)	10 (18.9)	4 (11.1)	6 (8.6)	10 (9.4)
倦怠感	0	1 (2.0)	3 (5.7)	3 (8.3)	0	3 (2.8)

発現例数（発現割合（%））

a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- 本剤の国内製造販売後安全性情報のうち、製造販売後副作用報告[24)]において鎮静関連の副作用は 1963 件（10 万人年あたり 5708.7 件、うち重篤 16 件）であった。12 歳以上 18 歳以下の症例では 48 件（うち重篤 0 件）が報告され、内訳は傾眠 38 件、倦怠感 7 件、鎮静合併症 3 件であり、18 歳超の症例での発現状況と大きく異なる傾向はみられなかった。また、製造販売後調査[25)]における鎮静関連の副作用の発現割合は、一般使用成績調査において 18 歳以下 5.1%（4/79 例）及び 18 歳超 2.3%（71/3051 例）（以下同順）、一般使用成績調査追跡調査において 3.1%（1/32 例）及び 2.5%（32/1279 例）、特定使用成績調査（初発例）において 10.5%（2/19 例）及び 6.8%（9/133 例）、特定使用成績調査（急性増悪期）において 0%（0/5 例）及び 1.3%（15/1139 例）であり、18 歳超と比較して 12 歳以上 18 歳以下の症例で明らかに高い傾向はみられなかった。

26) MedDRA PT で以下に該当する事象
昏睡、意識レベルの低下、疲労、過眠症、鎮静、傾眠、昏迷、倦怠感、鎮静合併症

- 本剤による鎮静関連の有害事象の発現については既に添付文書にて注意喚起を行っており、以上の臨床試験成績及び国内製造販売後安全性情報を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者に対する本剤投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.4 自殺関連の有害事象について

機構は、本剤による自殺関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 自殺関連の有害事象[27]は第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）では認められず、長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における発現状況は表 18 のとおりであった。死亡は自殺既遂 2 例が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。死亡以外の重篤な事象は自殺企図及び自殺念慮各 1 例が認められ、このうち自殺企図 1 例は投与中止に至ったが、いずれも本剤との因果関係は否定されている。非重篤な事象として故意の自傷行為 3 例が認められ、このうち 1 例では本剤との因果関係が否定されていない。一方、成人の開発における臨床試験においては、自殺関連の有害事象は、AD5423-301-5 試験 [13]（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-1.1）では認められず、AD5423-308-17 試験 [14]（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2）では 156 例中 2 例、AD5423-302-8 試験 [19]（初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-5）では 61 例中 1 例、AD5423-302-12 試験 [20]（初回承認申請時 CTD 5.3.5.2-6）では 321 例中 2 例に認められ、死亡は AD5423-302-12 試験の自殺既遂 1 例であったが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定されている。

表 18　自殺関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907002 試験		
	プラセボ -本剤集団 a)	本剤- 本剤集団 b)	全体集団
評価例数	36	70	106
すべての有害事象	0	7 (10.0)	7 (6.6)
死亡	0	2 (2.9)	2 (1.9)
死亡以外の重篤な有害事象	0	2 (2.9)	2 (1.9)
投与中止に至った有害事象	0	3 (4.3)	3 (2.8)
すべての有害事象			
故意の自傷行為	0	3 (4.3)	3 (2.8)
自殺既遂	0	2 (2.9)	2 (1.9)
自殺念慮	0	1 (1.4)	1 (0.9)
自殺企図	0	1 (1.4)	1 (0.9)

発現例数（発現割合（%））
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- D4907002 試験における自殺既遂 2 例のうち 1 例は、1[redacted]歳[redacted]性で、入院にて D4907002 試験を開始し、効果不十分のため投与開始 113 日目までに本剤 16 mg/日に増量されており、投与開始 145 日目の外出時に自殺を図った。治験責任医師は、かねてより被験者は家庭内で不和があり、自宅への外泊を予定していたことへの抵抗感が強く、回避的となった結果の自死と考えられることから、本剤との因果関係は否定できると判断している。また、他の 1 例は、1[redacted]歳[redacted]性で、外来にて D4907002

27) MedDRA SMQ「自殺／自傷」に含まれる事象

試験を開始し、効果不十分のため投与開始 89 日目までに本剤 12 mg/日に増量されており、投与開始 114 日目に自殺を図った。治験責任医師は、被験者が投与開始 109 日目に本剤の服薬を自己判断にて中断しており、本剤による薬剤誘発ではないと考えられることから、本剤との因果関係は否定できると判断している。

- D4907001 試験及び D4907002 試験では、自殺念慮に関して CGI-SS による評価が行われた。その結果、D4907001 試験における最終評価時（LOCF）の CGI-SS の悪化率[28]は、プラセボ群で 4.3%（2/47 例）、本剤 8 mg/日群で 0%（0/51 例）、本剤 16 mg/日群で 1.9%（1/52 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で悪化率が高い傾向はみられず、また、D4907002 試験（全体集団）において、52 週時までのうち最も高い CGI-SS スコアに基づく CGI-SS の悪化率は 3.8%（4/104 例）であった。
- 本剤の国内製造販売後安全性情報のうち、製造販売後副作用報告[24]において自殺関連の副作用は 46 件（10 万人年あたり 133.8 件、うち重篤 21 件）であり、12 歳以上 18 歳以下の症例では自殺念慮（非重篤）1 件が報告された。また、製造販売後調査[25]において、自殺関連の副作用は、一般使用成績調査、一般使用成績調査追跡調査、特定使用成績調査（初発例）及び特定使用成績調査（急性増悪期）で計 5 例に認められたが、いずれも 18 歳超の症例であり、18 歳以下の症例の報告はなかった。
- 他の抗精神病薬[29]の小児統合失調症患者を対象とした海外臨床試験での自殺関連有害事象の発現状況について、短期試験（6 週間投与）[30]では、いずれの薬剤でも自殺既遂は発現せず、クエチアピンで重篤な有害事象として故意の自傷行為及び自殺念慮が各 1 例発現した。長期試験では、パリペリドン（6 カ月又は 2 年間投与）（J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25: 548-57）で自殺関連有害事象が 9.3%に発現し、アリピプラゾール（52 週間投与）（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2017; 56: 784-92）では自殺関連有害事象は発現せず、リスペリドン（6 又は 12 カ月間投与）（Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2012; 6: 23）では自殺関連有害事象が 4.9%（19/390 例）に発現し、オランザピン（44 週間投与）（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2010; 49: 583-94）では発現割合 10%以上の有害事象に自殺関連有害事象はなかった。
- 以上より、本剤の臨床試験における自殺関連の有害事象の発現割合は、成人の開発における臨床試験に比べて D4907002 試験でやや高い傾向があったものの、D4907002 試験で認められた事象は、非重篤の故意の自傷行為 1 例を除き、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、国内製造販売後安全性情報においても、18 歳超と比較して 18 歳以下の症例で自殺関連の有害事象の発現リスクが明らかに高い傾向はみられていない。加えて、海外における他の抗精神病薬の小児統合失調症患者を対象とした長期試験においても一定の頻度で自殺関連有害事象の発現が認められており、本剤の自殺関連の有害事象の発現リスクが他の抗精神病薬と比べて特に高いとは考えられないことも考慮すると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者に対する本剤投与において、明らかな自殺関連の有害事象のリスクは認められていないと考える。したがって、本剤による自殺関連の有害事象の発現については、既に添付文書において「特定の背景を有する患者に関する注意」の項での自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者では症状を悪化させるおそれがある旨の注意喚起等を行

28) CGI-SS のうち、ベースラインからの自殺企図の状態変化スコアが 6（Much worse）又は 7（Very much worse）になった被験者の割合
29) パリペリドン、アリピプラゾール、リスペリドン、オランザピン、クエチアピン及びルラシドン
30) Biol Psychiatry 2011; 70: 1179-87、Am J Psychiatry 2008; 165: 1432-41、J Child Adolesc Psychopharmacol 2009; 19: 611-21、J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2009; 48: 60-70、J Child Adolesc Psychopharmacol 2012; 22: 327-42 及び J Child Adolesc Psychopharmacol 2017; 27: 516-25

っており、以上の臨床試験成績、国内製造販売後安全性情報及び公表文献を踏まえると、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

自殺関連の有害事象について、厳密な比較は困難であるが、D4907002 試験では成人の開発における臨床試験と比べてその発現割合がやや高い傾向にあり、また、本剤との因果関係は否定されているものの自殺既遂が 2 例認められていることも踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者に対する本剤投与においても成人に対する投与と同様に自殺関連の有害事象の発現に十分注意する必要がある。現時点で添付文書において更なる注意喚起は不要との申請者の説明は了承可能であるものの、製造販売後においても引き続き自殺関連の有害事象の発現状況を注視すべきである。

7.R.2.5 体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常について

7.R.2.5.1 体重増加について

機構は、本剤の体重に対する影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における D4907001 試験のベースラインからの体重変化量別の被験者割合は表 19 のとおりであり、D4907001 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で体重増加の傾向はみられず、また、D4907002 試験においても本剤の長期投与により著明な体重増加の傾向はみられなかった。

表 19 最終評価時（LOCF）における D4907001 試験のベースラインからの体重変化量別の被験者割合（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ -本剤集団 a)	本剤- 本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
+7%以上	1 (2.1)	2 (4.0)	2 (3.8)	11 (30.6)	20 (28.6)	31 (29.2)
+0%超、+7%未満	25 (53.2)	23 (46.0)	20 (38.5)	12 (33.3)	30 (42.9)	42 (39.6)
0%	1 (2.1)	0	2 (3.8)	0	0	0
-7%以上、+0%未満	17 (36.2)	23 (46.0)	25 (48.1	11 (30.6)	16 (22.9)	27 (25.5)
-7%未満	3 (6.4)	2 (4.0)	3 (5.8)	2 (5.6)	4 (5.7)	6 (5.7)

発現例数（発現割合（%））

a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- D4907001 試験及び D4907002 試験における体重増加関連の有害事象[31)]の発現状況は表 20 のとおりであった。D4907001 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が増加する傾向はみられず、また、D4907002 試験を含め、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

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

表 20　体重増加関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ -本剤集団 a)	本剤- 本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
すべての有害事象	1 (2.1)	2 (3.9)	0	6 (16.7)	12 (17.1)	18 (17.0)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
主な有害事象						
体重増加	0	2 (3.9)	0	4 (11.1)	11 (15.7)	15 (14.2)
食欲亢進	1 (2.1)	0	0	2 (5.6)	0	2 (1.9)

発現例数（発現割合（%））
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- 本剤の国内製造販売後安全性情報のうち、製造販売後副作用報告[24]において体重増加関連の副作用は 294 件（10 万人年あたり 855.0 件、うち重篤 2 件）であった。12 歳以上 18 歳以下の症例では 11 件（うち重篤 0 件）が報告され、内訳は体重増加 9 件、肥満 1 件、食欲亢進 1 件であり、18 歳超の症例での発現状況と大きく異なる傾向はみられなかった。また、製造販売後調査[25]における体重増加関連の副作用の発現割合は、一般使用成績調査において 18 歳以下 1.3%（1/79 例）及び 18 歳超 0.7%（20/3051 例）（以下同順）、一般使用成績調査追跡調査において 6.3%（2/32 例）及び 1.4%（18/1279 例）、特定使用成績調査（初発例）において 0%（0/19 例）及び 0%（0/133 例）、特定使用成績調査（急性増悪期）において 0%（0/5 例）及び 0.5%（6/1139 例）であり、18 歳超と比較して 12 歳以上 18 歳以下の症例で明らかに高い傾向はみられなかった。
- 本剤による体重増加関連の有害事象の発現については既に添付文書にて注意喚起を行っており、以上の臨床試験成績及び国内製造販売後安全性情報を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.5.2　耐糖能異常について

機構は、本剤による耐糖能異常関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）において、ベースラインの血糖値が異常低値（65 mg/dL 未満）又は異常高値（126 mg/dL 以上）を示した被験者はおらず、すべての被験者で正常範囲内であった。また、治験薬投与後においても、D4907001 試験の本剤 8 mg/日群の 1 例で異常低値が認められたことを除き、血糖値が異常低値又は異常高値を示した被験者はなかった。
- D4907001 試験及び D4907002 試験における耐糖能異常関連の有害事象[32]の発現状況は表 21 のとおりであった。D4907001 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が増加する傾向はみられず、また、D4907002 試験を含め、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

32) MedDRA SMQ「高血糖／糖尿病の発症」に含まれる事象

表 21　耐糖能異常関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験 a)			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ-本剤集団 a)	本剤-本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
すべての有害事象	3 (6.4)	4 (7.8)	2 (3.8)	6 (16.7)	13 (18.6)	19 (17.9)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
主な有害事象						
口渇	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (1.9)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
脱水	0	0	1 (1.9)	0	2 (2.9)	2 (1.9)
体重増加	0	2 (3.9)	0	4 (11.1)	11 (15.7)	15 (14.2)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.0)	0	0	0	0

発現例数（発現割合（%））
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- 本剤の国内製造販売後安全性情報のうち、製造販売後副作用報告[24]において耐糖能異常関連の副作用は 750 件（10 万人年あたり 2181.1 件、うち重篤 36 件）であった。12 歳以上 18 歳以下の症例では 14 件（うち重篤 0 件）が報告され、内訳は体重増加 9 件、肥満 1 件、食欲亢進 1 件、血中トリグリセリド増加 1 件、多飲症 1 件、口渇 1 件であり、18 歳超の症例での発現状況と大きく異なる傾向はみられなかった。また、製造販売後調査[25]における耐糖能異常関連の副作用の発現割合は、一般使用成績調査において 18 歳以下 3.8%（3/79 例）及び 18 歳超 3.1%（94/3051 例）（以下同順）、一般使用成績調査追跡調査において 9.4%（3/32 例）及び 5.1%（65/1279 例）、特定使用成績調査（初発例）において 0%（0/19 例）及び 0.8%（1/133 例）、特定使用成績調査（急性増悪期）において 0%（0/5 例）及び 1.3%（15/1139 例）であり、18 歳超と比較して 12 歳以上 18 歳以下の症例で明らかに高い傾向はみられなかった。
- 本剤による耐糖能異常関連の有害事象の発現については既に添付文書にて注意喚起を行っており、以上の臨床試験成績及び国内製造販売後安全性情報を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

7.R.2.5.3　脂質代謝異常について

機構は、本剤による脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における脂質代謝異常関連の有害事象[33]の発現状況は表 22 のとおりであった。D4907001 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が増加する傾向はみられず、また、D4907002 試験を含め、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

33) MedDRA HLGT「脂質代謝障害」、「脂質検査」に該当する事象

表 22　脂質代謝異常関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ -本剤集団 a)	本剤- 本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
すべての有害事象	0	2 (3.9)	0	0	4 (5.7)	4 (3.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
主な有害事象						
脂質異常症	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.4)	1 (0.9)
高トリグリセリド血症	0	1 (2.0)	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	2 (2.9)	2 (1.9)

発現例数（発現割合（%））
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- 本剤の国内製造販売後安全性情報のうち、製造販売後副作用報告[24]において脂質異常関連の副作用は 121 件（10 万人年あたり 351.9 件、うち重篤 1 件）であり、12 歳以上 18 歳以下の症例では血中トリグリセリド増加 1 件（非重篤）のみが報告された。また、製造販売後調査[25]における脂質代謝異常関連の副作用の発現割合は、一般使用成績調査において 18 歳以下 1.3%（1/79 例）及び 18 歳超 2.0%（62/3051 例）（以下同順）、一般使用成績調査追跡調査において 3.1%（1/32 例）及び 3.6%（46/1279 例）、特定使用成績調査（初発例）において 0%（0/19 例）及び 1.5%（2/133 例）、特定使用成績調査（急性増悪期）において 0%（0/5 例）及び 0.4%（4/1139 例）であり、18 歳超と比較して 12 歳以上 18 歳以下の症例で脂質代謝異常関連の有害事象の発現割合が明らかに高い傾向はみられなかった。
- 本剤による脂質代謝異常関連の有害事象の発現については既に添付文書にて注意喚起を行っており、以上の臨床試験成績及び製造販売後安全性情報を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者において新たな懸念は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、7.R.2.5.1～3 における申請者の説明より、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者に対する本剤投与において新たな注意喚起が必要な安全性上の問題は認められていないと判断し、以上の申請者の説明を了承した。

7.R.2.6　発育への影響について

機構は、本剤が発育に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における被験者の身長及び体重の変化について、日本人小児の標準値（平成 29 年度学校保健統計調査. 文部科学省）を用いてパーセンタイル値を算出した結果は表 23 のとおりであり、日本人小児の平均的な身長及び体重の推移と大きく変わらなかった。

表 23　D4907001 試験及び D4907002 試験における身長及び体重の日本人小児の標準値に対するパーセンタイル値（安全性解析対象集団）

		D4907001 試験での投与群	評価例数	パーセンタイル値	
				ベースライン a)	最終評価時 b)
身長	15 歳未満	プラセボ群	9	66.8 ± 32.98	74.5 ± 32.05
		本剤群	21	55.4 ± 27.71	62.8 ± 28.54
		全体集団	30	58.9 ± 29.29	66.3 ± 29.58
	15 歳以上	プラセボ群	27	48.4 ± 29.60	51.3 ± 30.49
		本剤群	49	55.5 ± 29.76	56.8 ± 30.05
		全体集団	76	53.0 ± 29.71	54.9 ± 30.12
体重	15 歳未満	プラセボ群	9	64.2 ± 24.57	75.7 ± 26.98
		本剤群	21	68.4 ± 24.58	78.3 ± 19.17
		全体集団	30	67.2 ± 24.23	77.5 ± 21.35
	15 歳以上	プラセボ群	27	42.4 ± 28.04	47.7 ± 29.90
		本剤群	49	59.3 ± 34.83	61.9 ± 34.13
		全体集団	76	53.3 ± 33.40	56.9 ± 33.20

平均値±標準偏差
a) D4907001 試験におけるベースライン
b) LOCF

- D4907001 試験及び D4907002 試験における発育障害関連の有害事象[34)]の発現状況は表 24 のとおりであった。D4907001 試験ではプラセボ群と比較して本剤群で有害事象の発現割合が増加する傾向はみられず、また、D4907002 試験を含め、重篤な事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

表 24　発育障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ-本剤集団 a)	本剤-本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
すべての有害事象	1 (2.1)	2 (3.9)	0	4 (11.1)	11 (15.7)	15 (14.2)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
すべての有害事象						
体重増加	0	2 (3.9)	0	4 (11.1)	11 (15.7)	15 (14.2)
体重減少	1 (2.1)	0	0	1 (2.8)	0	1 (0.9)

発現例数（発現割合（%））
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- 本剤による発育障害関連の有害事象の発現について、以上の臨床試験成績を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者において特段の懸念は認められていないと考えることから、添付文書において新たに注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

発育への影響について、D4907001 試験及び D4907002 試験での評価例数、並びに 12 歳以上 18 歳以下の年齢において正常な発育の個人差は大きいと考えられることを踏まえると、本剤投与によるリスクの厳密な評価は困難である。一方、今般提出された臨床試験成績において、身長及び体重の標準値からの著明な逸脱や臨床上懸念される有害事象の発現は認められていないことを踏まえると、現時点で添付文書において新たな注意喚起を行う必要がないとする申請者の説明は了承可能である。

34) MedDRA PT で以下に該当する事象
異常体重減少、異常体重増加、血中成長ホルモン異常、血中成長ホルモン減少、血中成長ホルモン増加、ボディ・マス・インデックス減少、ボディ・マス・インデックス増加、発育遅延、低身長症、骨端閉鎖遅延、骨端早期閉鎖、成長障害、成長促進、成長ホルモン産生性下垂体腫瘍、過体重、体重減少、体重増加不良、体重増加、過少体重、体重変動、体重減少不良、成長遅延、成長ホルモン欠乏症、正常値を上回る身長、正常値を下回る身長、身長減少、身長増加、体重異常、身長異常、血中成長ホルモン放出ホルモン増加

7.R.2.7 高プロラクチン血症について

機構は、本剤によるプロラクチン増加関連の有害事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）におけるベースラインからの血中プロラクチン値[35]の変化量及び血中プロラクチン値の異常高値[36]を示した被験者の割合は表 25 のとおりであった。D4907001 試験では、ベースラインからの血中プロラクチン値の変化量が女性において本剤の用量依存的に増加する傾向がみられた。また、D4907002 試験においては、男女ともに多くの被験者で異常高値が認められた。

表 25 ベースラインからの血中プロラクチン値の変化量及び異常高値を示した被験者の割合（安全性解析対象集団）

		D4907001 試験			D4907002 試験		
		プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ -本剤集団 a)	本剤- 本剤集団 b)	全体集団
男性	ベースライン c)	17.1 ± 22.55 (20)	22.2 ± 18.75 (20)	30.0 ± 29.20 (23)	13.3 ± 9.37 (14)	29.6 ± 26.43 (31)	24.6 ± 23.68 (45)
	最終評価時（LOCF）	11.1 ± 4.16 (20)	21.7 ± 12.59 (21)	24.7 ± 13.47 (23)	21.4 ± 16.94 (14)	19.8 ± 15.55 (30)	20.3 ± 15.82 (44)
	ベースラインからの変化量	-6.0 ± 23.27	-0.4 ± 17.80	-5.3 ± 36.57	8.1 ± 20.56	-10.2 ± 31.28	-4.4 ± 29.37
	異常高値を示した被験者 d)	7 (35.0)	18 (85.7)	21 (91.3)	14 (100.0)	27 (90.0)	41 (93.2)
女性	ベースライン c)	30.9 ± 33.59 (27)	34.8 ± 37.04 (29)	35.4 ± 34.38 (29)	35.3 ± 35.77 (22)	29.8 ± 29.04 (38)	31.9 ± 31.48 (60)
	最終評価時（LOCF）	21.5 ± 15.17 (27)	29.5 ± 16.80 (28)	44.2 ± 27.14 (30)	24.7 ± 17.00 (22)	28.2 ± 23.67 (38)	26.9 ± 19.97 (60)
	ベースラインからの変化量	-9.4 ± 36.25	0.6 ± 28.65	8.2 ± 47.39	-10.6 ± 37.73	-1.6 ± 36.6 e)	-4.9 ± 36.94 f)
	異常高値を示した被験者 d)	7 (25.9)	19 (67.9)	20 (66.7)	17 (77.3)	30 (78.9)	47 (78.3)

平均値±標準偏差（ng/mL）（評価例数）
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
c) D4907001 試験におけるベースライン
d) 該当例数（割合（%））
e) 評価例数は 37 例
f) 評価例数は 59 例

- D4907001 試験及び D4907002 試験におけるプロラクチン増加関連の有害事象[37]の発現状況は表 26 のとおりであった。D4907001 試験の本剤群では用量依存的に有害事象の発現割合が増加する傾向がみられたものの、D4907002 試験を含め、重篤又は重度の事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は D4907001 試験の本剤 16 mg/日群で血中プロラクチン増加 1 例が認められた。また、遅発月経や思春期遅発症等の性成熟に関連する有害事象の発現はなく、プロラクチン増加による性成熟への明らかな影響は認められていないと考えられた。

35) D4907001 試験で使用された血清プロラクチン分析装置について、機器の不良により検体が所定量分注されず、測定値が実際の値より低値となった可能性があることが判明した。低値となっている可能性が否定できない 9 測定値は除外して集計することとされ、別途除外しない集計も行い、併せて評価された。本審査報告（1）では除外して集計された値を基に説明されている。
36) 正常上限（男性 13.69 ng/mL、女性 29.32 ng/mL）以上の値
37) MedDRA PT で以下に該当する事象
無月経、無オルガズム症、血中プロラクチン、血中プロラクチン異常、血中プロラクチン増加、乳房分泌、乳房腫大、乳房痛、乳房腫脹、乳房圧痛、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、男性型多毛症、高プロラクチン血症、過少月経、リビドー減退、リビドー消失、月経障害、月経遅延、不規則月経、不正子宮出血、希発月経、オルガズム異常、プロラクチン産生性下垂体腫瘍、性機能不全、オルガズム感減少、女性性機能不全、男性性機能不全、リビドー障害、勃起不全、乳汁漏出無月経症候群

表 26　プロラクチン増加関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	D4907001 試験			D4907002 試験		
	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	プラセボ -本剤集団 a)	本剤- 本剤集団 b)	全体集団
評価例数	47	51	53	36	70	106
すべての有害事象	2 (4.3)	8 (15.7)	17 (32.1)	9 (25.0)	15 (21.4)	24 (22.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (1.9)	0	0	0
主な有害事象						
高プロラクチン血症	1 (2.1)	5 (9.8)	9 (17.0)	4 (11.1)	6 (8.6)	10 (9.4)
血中プロラクチン増加	1 (2.1)	3 (5.9)	7 (13.2)	4 (11.1)	6 (8.6)	10 (9.4)
乳汁漏出症	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.4)	1 (0.9)
不規則月経	0	0	0	1 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.9)

発現例数（発現割合（%））
a) D4907001 試験でプラセボ群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団
b) D4907001 試験で本剤群に割り付けられ、D4907002 試験に組み入れられた患者集団

- 本剤の国内製造販売後安全性情報のうち、製造販売後副作用報告[24]においてプロラクチン増加関連の副作用は 1252 件（10 万人年あたり 3641.0 件、うち重篤 9 件）であった。12 歳以上 18 歳以下の症例では 60 件（うち重篤 1 件）が報告され、主な事象は血中プロラクチン増加 18 件（うち重篤 0 件）、乳汁漏出症 16 件（うち重篤 0 件）、高プロラクチン血症 10 件（うち重篤 0 件）、不規則月経 8 件（うち重篤 1 件）であり、18 歳超の症例での発現状況と大きく異なる傾向はみられなかった。また、製造販売後調査[25]におけるプロラクチン増加関連の副作用の発現割合は、一般使用成績調査において 18 歳以下 7.6%（6/79 例）及び 18 歳超 3.4%（104/3051 例）（以下同順）、一般使用成績調査追跡調査において 9.4%（3/32 例）及び 5.6%（71/1279 例）、特定使用成績調査（初発例）において 0%（0/19 例）及び 0.8%（1/133 例）、特定使用成績調査（急性増悪期）において 0%（0/5 例）及び 2.1%（24/1139 例）であり、18 歳超と比較して 12 歳以上 18 歳以下の症例で明らかに高い傾向はみられなかった。
- リスペリドンの小児統合失調症患者を対象とした海外長期試験（6 又は 12 カ月間投与）において、男女共にベースラインからのタナー分類の進行と合わせて性成熟が認められたことが報告されている（Child Adolesc Psychiatry Ment Health 2012; 6: 23）。また、パリペリドンの小児統合失調症患者を対象とした長期試験（2 年間投与）において、12 歳又は 13 歳の被験者ではベースラインで 4 未満であったタナー分類が試験終了時に 4 又は 5 となり、正常な性成熟が認められたことが報告されている（J Child Adolesc Psychopharmacol 2015; 25: 548-57）。さらに、5～15 歳の破壊的行動障害患者を対象にリスペリドンを 1 年間投与した海外臨床試験 5 試験の統合解析において、血中プロラクチン値は一時的に上昇したものの性成熟への影響は認められず、血中プロラクチン値と性成熟は相関していなかったことが報告されている（Am J Psychiatry 2004; 161: 918-20）。
- 以上より、本剤の臨床試験及び国内製造販売後安全性情報では、小児においても成人と同様に本剤投与による血中プロラクチン値の上昇が認められたものの、D4907001 試験及び D4907002 試験では重篤又は重度のプロラクチン増加関連の有害事象の発現はなく、遅発月経や思春期遅発症等の性成熟に関連する有害事象の発現も認められなかった。また、他の抗精神病薬に関する公表文献からも、小児に対する抗精神病薬の長期投与及びそれに起因する血中プロラクチン値の上昇が性成熟に及ぼす影響は小さいと考えられた。したがって、本剤によるプロラクチン増加関連の有害事象の発現については、既に添付文書において注意喚起を行っており、以上の臨床試験成績、製造販売後安全性情報及び公表文献を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者において臨床上問題となる影響は認められていないと考えることから、添付文書において更なる注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の作用機序から血中プロラクチン値の上昇が想定され、D4907001 試験及び D4907002 試験においても血中プロラクチン値の異常高値を示した被験者が高い割合で認められている。一方、D4907001 試験及び D4907002 試験では重篤又は重度のプロラクチン増加関連の有害事象の発現はなく、また、遅発月経や思春期遅発症等の性成熟に関連する有害事象の発現も認められていない。加えて、国内製造販売後安全性情報においてもプロラクチン増加関連の有害事象の発現割合が 18 歳以下の症例で明らかに高い傾向はみられていないこと等を踏まえると、12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者に対する本剤の投与において血中プロラクチン値の上昇が臨床上問題となる可能性は低く、現時点で添付文書において更なる注意喚起は不要との申請者の説明は了承可能である。

機構は、以上の 7.R.2.1～7.R.2.7 における検討を踏まえ、小児と成人における本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められておらず、小児統合失調症患者に対する本剤投与において、新たな安全性上のリスクは示唆されていないことから、成人と同様の注意喚起の下で適正に使用されることを前提とすれば、小児統合失調症患者に対する本剤の安全性について許容可能であると考える。

以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本邦の患者調査（厚生労働省患者調査, 平成 29 年）によると、「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」の患者のうち、10～14 歳は 1000 人、15～19 歳は 7000 人と推計されている。統合失調症の発症は 15 歳を過ぎると次第に増加し 18 歳以後から 20 歳代にかけて急増するといわれ、18 歳より前に発症するとその後の重症度が高く、成人で発症した場合と比較して神経認知障害がより重度であることが認められている（Br J Psychiatry 2009; 195: 286-93）。
- 欧米では、統合失調症の小児適応を有する薬剤として、リスペリドン、クエチアピン、アリピプラゾール、オランザピン等が承認されている。米国児童青年精神医学会の指針では、小児の統合失調症に対する治療の基本は、成人と同様に薬物療法と心理社会的療法を組み合わせて行うべきとされ（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52: 976-90）、また、NICE の小児統合失調症ガイドライン[38]においても、小児の統合失調症に対する治療では薬物治療と心理社会的療法を併用することとされている。
- 一方、本邦では統合失調症の小児適応を有する薬剤はなく、20 歳未満の統合失調症患者に対する系統的な治療アルゴリズムは存在せず、医師の経験や裁量に基づき治療が行われている（児童・青年期精神疾患の薬物治療ガイドライン. じほう; 2018. p.40-9）。その中で、小児統合失調症患者に対しては、薬物療法と並行して、心理教育、支持的な精神療法、社会・教育的プログラム等の心理社会的療法を実施することが重要であり（日本臨牀 2013; 71: 701-5）、初発の患者では心理社会的治療を主な治療とした上で、より早期に非定型抗精神病薬による治療を行うべきと考えられている（児童青年精神医学とその近接領域 2019; 60: 92-6）。

38) https://www.nice.org.uk/guidance/cg155（最終確認日：2020 年 12 月 17 日）

- 抗精神病薬を小児患者で使用した場合に錐体外路症状、鎮静、体重増加、代謝系の副作用等のリスクが成人と比べて高いという報告があり（J Clin Psychiatry 2011; 72: 655-70）、また、米国児童青年精神医学会の指針では、児童思春期の統合失調症スペクトラム障害に対する薬物療法においては、肥満や代謝系の副作用のリスクを考慮することが強調され、児童思春期の統合失調症患者に対して体重増加のリスクを伴う薬剤を第一選択薬として使用することは制限されるべきとされている（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52: 976-90）。
- 本薬はドパミン D_2 受容体、ドパミン D_3 受容体及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体拮抗作用を有する非定型抗精神病薬であり、系統的レビューやメタ解析において、本剤の有効性は他の抗精神病薬と同様で忍容性も良好であること（J Psychiatr Res 2013; 47: 149-54）、並びに本邦で承認されている抗精神病薬の中で、体重変化のリスクが最も低く、傾眠、傾眠状態及び鎮静のリスクは 2 番目に低いことが報告されている（Neuropsychiatr Dis Treat 2017;13:1281-302）。
- 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）の主要評価項目等の結果から、小児統合失調症患者に対する本剤の有効性は示されており（7.1.1 及び 7.R.1 参照）、また、D4907001 試験及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）成績等より、小児における本剤の安全性プロファイルが成人と明らかに異なる傾向はみられていない（7.R.2 参照）。
- 以上より、小児の統合失調症の治療に関する公表文献や本剤の臨床試験成績等を踏まえると、本剤は小児統合失調症患者に対する薬物治療において第一選択となると考える。

機構は、今般提出された本剤の臨床試験成績等を踏まえると、本剤は小児統合失調症患者に対する治療選択肢となると考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 効能・効果について

7.R.4.1 効能・効果を統合失調症とすることについて

機構は、本申請は、小児統合失調症患者に対する用法・用量を追加するものであり、7.R.1～7.R.3 における検討を踏まえると、本剤の効能・効果を統合失調症とすることについて、特に問題はないと考える。

7.R.4.2 本剤の投与対象年齢について

機構は、本剤の投与対象年齢について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）計画の立案に際しては、本邦の患者調査（厚生労働省患者調査, 平成 20 年）において統合失調症は概ね 10 歳以上から発症することが報告されていたこと、及び「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号）では青少年期が満 12 歳から 16 歳又は 18 歳とされていることを踏まえ、概ね中学校から高校在学中と考えられる年齢の被験者を対象とすることは妥当と判断し、当該試験における対象年齢は 13 歳以上 18 歳以下と設定した。その後、本剤の使用成績調査において 12 歳から使用が確認され、症例数は少ないものの 12 歳の症例で 13 歳以上 18 歳以下の症例と比較して統合失調症の罹病期間及び発症回数に大きな違いがなく、病型の偏り等も認められなかったこと、一方で、12 歳未満の患者では、発症からの症状変化等の情報が一層乏しくなり、確定診断が困難であると推察されることを踏まえ、D4907001 試験の対象年齢の下限を 13 歳から 12 歳に変更することとした[6)]。

- 12 歳以上 18 歳以下の小児統合失調症患者を対象とした D4907001 試験の主要評価項目等の結果から、小児統合失調症患者に対する本剤の有効性は示されており（7.1.1 及び 7.R.1 参照）、また、D4907001 試験及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）成績等より、小児における本剤の安全性プロファイルが成人と明らかに異なる傾向はみられていない（7.R.2 参照）。
- 米国児童青年精神医学会の指針では、小児の統合失調症に対する治療の基本は、成人と同様に薬物療法と心理社会的療法を組み合わせて行うべきとされ（J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013; 52: 976-90）、また、小児の統合失調症に対しては、発症年齢にかかわらず、薬物療法及び非薬物療法による治療が推奨されている（Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2020; 29: 71-90）。加えて、統合失調症では、発症後早期に適切な介入をすることによって、長期的な予後が改善すると言われていることから、早期介入が重要とされている（日本医事新報 2013; 4658: 48-52）。
- 本邦での製造販売後副作用報告[24)]において報告された 12 歳未満の症例の有害事象は表 27 に示す 16 例（17 件）であり、認められた事象は、鉄欠乏性貧血の 1 例を除き、いずれも非重篤であった。副作用は 13 例（13 件）報告され、すべて既知の事象であった。

表 27　製造販売後における 12 歳未満の症例の有害事象一覧

年齢（歳）	性別	本剤の使用理由	本剤の 1 日投与量	有害事象名	本剤との因果関係	重篤性
6	男性	不明	不明	流涎過多	あり	非重篤
7	男性	チック障害	6 mg	傾眠	あり	非重篤
8	不明	チック	8 mg	傾眠	あり	非重篤
10	男性	チック障害	4 mg	そう痒症	あり	非重篤
10	男性	チック症候群	10 mg	嚥下障害	あり	非重篤
10	女性	統合失調症	16 mg	アカシジア	あり	非重篤
10	男性	不明	不明	発疹	あり	非重篤
10	男性	チック症	6 mg	傾眠	あり	非重篤
10	男性	チック症	8 mg	傾眠	あり	非重篤
10	女性	統合失調症	24 mg	幻聴	あり	非重篤
10	女性	統合失調症	16 mg [a)]	四肢不快感	あり	非重篤
10	女性	統合失調症	16 mg	傾眠	あり	非重篤
10	男性	不明	不明	鉄欠乏性貧血	なし	重篤
10	男性	不明	6 mg [b)]	皮膚炎	なし	非重篤
11	男性	不明 [c)]	不明	嘔吐・嘔吐恐怖症	なし	非重篤
11	男性	統合失調症	4 mg	頭痛	あり	非重篤

a) 本剤 8 mg/日の期間あり。
b) 本剤 4 mg/日及び 8 mg/日の期間あり。
c) 合併症として自閉スペクトラム症及び強迫症が報告されている。

- 以上より、D4907001 試験及び D4907002 試験では 12 歳以上の小児統合失調症患者を対象としており、12 歳未満の患者における本剤の有効性及び安全性は検討されていないが、小児統合失調症に対しては、発症年齢にかかわらず、早期の薬物療法を含めた介入が重要とされており、12 歳未満であっても統合失調症と確定診断に至った患者であれば、抗精神病薬での治療を考慮する必要があると考えること、並びに本剤の国内製造販売後安全性情報において、症例数は限られるものの 10 歳及び 11 歳の症例で 12 歳以上の症例と比較して安全性上の大きな違いは認められていないことを踏まえると、本剤の投与対象年齢については、添付文書の効能又は効果に関連する注意において、本剤は原則として 12 歳以上の患者に使用するよう注意喚起することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。

- D4907001 試験における対象年齢を 12 歳以上 18 歳以下と設定したことについて、12 歳未満の患者では統合失調症の確定診断が困難であると推察されるとの申請者の説明は理解できることから、当該試験における対象年齢の下限を 12 歳と設定したことに特に問題はない。
- D4907001 試験及び D4907002 試験では、上述のとおり 12 歳未満の患者では確定診断が困難である等の理由から 12 歳以上の小児統合失調症患者が対象とされ、本剤の有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、本剤は原則として 12 歳以上の患者に使用されるべきである。
- 一方で、小児の統合失調症に対しては、発症年齢にかかわらず、薬物療法及び非薬物療法による治療が推奨され、早期介入が重要であることが報告されており、12 歳未満であっても統合失調症と確定診断された患者であれば、抗精神病薬での治療を考慮する必要があるとの申請者の説明は理解できる。
- 以上を踏まえると、本剤の投与対象年齢について、添付文書の効能又は効果に関連する注意において注意喚起を行うとの申請者の説明は了承可能である。
- 以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 開始用量及び漸増方法について

機構は、小児統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における本剤の開始用量及び維持用量までの漸増方法の設定根拠を説明した上で、小児における開始用量及び漸増方法の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 小児統合失調症患者は成人統合失調症患者と比較して体重増加や代謝系副作用等の抗精神病薬で発現しやすい有害事象に対して脆弱であることが報告されていたことから（Schizophr Bull 2008; 34: 60-71）、D4907001 試験及び D4907002 試験のいずれにおいても、被験者の安全性を考慮して、開始用量は成人の維持用量下限の半量である本剤 4 mg/日を 1 日 2 回と設定した。
- 漸増方法について、短期間での増量は有害事象の発現や治験薬の投与中止につながる可能性があると考えられたこと、及び成人の開発における統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（初回承認申請時 CTD 5.3.5.1-2: AD5423-308-17 試験）では原則として各評価時点（治験薬投与 1、2、3、4 及び 6 週後）で用量を増減していたことから、被験者の安全性を考慮して、D4907001 試験では、本剤 4 mg/日を 1 週間投与した後に本剤 8 mg/日へ増量し、本剤 16 mg/日群はさらに本剤 8 mg/日を 1 週間投与した後に本剤 16 mg/日へ増量することとした。また、D4907002 試験では 1 回の増減量は 8 mg/日を超えず、増量又は減量した場合にはその後最低 1 週間は用法・用量を変更しないこととした。
- D4907001 試験における初回発現時期別の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、アカシジアは本剤の増量時に発現割合が高くなる傾向にあり、また、傾眠は本剤 8 mg/日群で投与 1～7 日又は投与 15～28 日に、本剤 16 mg/日群で投与 1～7 日又は投与 8～14 日に多く認められた。しかしながら、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が特定の時期に発現する傾向はみられておらず、漸増期間に特徴的な安全性の懸念は認められていないと考えられた。

表 28　初回発現時期別の有害事象の発現状況（D4907001 試験、安全性解析対象集団）

	プラセボ群				本剤 8 mg/日群				本剤 16 mg/日群			
初回発現時期	1～7 日	8～14 日	15～28 日	29～42 日	1～7 日	8～14 日	15～28 日	29～42 日	1～7 日	8～14 日	15～28 日	29～42 日
評価例数	47	46	45	41	51	49	46	39	53	50	47	39
すべての有害事象	10 (21.3)	6 (13.0)	5 (11.1)	3 (7.3)	13 (25.5)	16 (32.7)	4 (8.7)	2 (5.1)	13 (24.5)	15 (30.0)	16 (34.0)	3 (7.7)
重篤な有害事象	0	1 (2.2)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	1 (2.2)	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (2.0)	2 (4.1)	2 (4.3)	0	2 (3.8)	2 (4.0)	2 (4.3)	0
主な有害事象												
アカシジア	1 (2.1)	1 (2.2)	0	0	2 (3.9)	3 (6.1)	2 (4.3)	0	1 (1.9)	4 (8.0)	11 (23.4)	1 (2.6)
悪心	0	2 (4.3)	1 (2.2)	1 (2.4)	0	2 (4.1)	2 (4.3)	0	0	0	4 (8.5)	0
ジストニア	0	0	0	0	0	1 (2.0)	0	0	1 (1.9)	1 (2.0)	4 (8.5)	1 (2.6)
高プロラクチン血症	1 (2.1)	0	0	0	0	5 (10.2)	0	0	1 (1.9)	7 (14.0)	1 (2.1)	0
血中プロラクチン増加	0	0	0	1 (2.4)	0	3 (6.1)	0	0	0	4 (8.0)	3 (6.4)	0
傾眠	1 (2.1)	0	0	0	5 (9.8)	0	2 (4.3)	0	3 (5.7)	6 (12.0)	0	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.0)	3 (6.4)	0
振戦	0	0	0	0	2 (3.9)	1 (2.0)	2 (4.3)	0	0	1 (2.0)	3 (6.4)	1 (2.6)

発現例数（発現割合（%））

- D4907001 試験において増量間隔が 1 週間未満だった被験者は本剤 16 mg/日群で 1 例、D4907001 試験でプラセボ群であった被験者のうち D4907002 試験移行後に本剤 8 mg/日又は本剤 16 mg/日への増量間隔が 1 週間未満だった被験者は 3 例のみであり、多くの被験者では 1 週間以上の間隔で増量が行われていた。
- 以上より、小児統合失調症患者における本剤の開始用量を 4 mg/日とすることに問題はないと考える。また、維持用量までの漸増間隔について、D4907001 試験及び D4907002 試験では 1 週間未満の間隔で増量された被験者が限定的であったことを踏まえ、添付文書の用法及び用量に関連する注意において、小児において増量する場合は原則として 1 週間以上の間隔をあけて行う旨を注意喚起することとする。増量幅については、D4907002 試験では被験者の有効性及び安全性を考慮して 8 mg/日を超えない範囲で増量することとされ、結果として治験薬投与の継続に関わる安全性上の大きな問題は認められなかったことを踏まえると、成人と同様に、用法及び用量に関連する注意等において具体的な増量幅を規定せず、医師の臨床的判断に基づく用量幅で増量できるようにすることが適切と考える。

7.R.5.2　本剤の維持用量について

機構は、小児統合失調症患者を対象とした第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）における本剤の維持用量の設定根拠を説明した上で、小児における維持用量を 8 mg/日から 16 mg/日とすることの適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- D4907001 試験における維持用量は、成人での維持用量の下限（8 mg/日）及び上限（16 mg/日）を参考に、本剤 8 mg/日及び本剤 16 mg/日と設定した。また、D4907002 試験では、成人での最高用量である本剤 24 mg/日を小児統合失調症患者に投与したときの安全性情報を取得することも考慮し、本剤 4～24 mg/日の範囲で適宜増減することとした。

- D4907001 試験では主要評価項目である治験薬投与 6 週時の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量において本剤 16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（7.1.1 参照）。一方、本剤 8 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性は検証されなかったものの、難治性の傾向がある初発年齢が 13 歳未満の患者の成績が影響した可能性があり、初発年齢 13 歳以上の集団では本剤 8 mg/日群の有効性が示唆されている。また、副次評価項目である PANSS レスポンダーの割合及び CGI-I 改善率では一貫してプラセボ群より本剤 8 mg/日群で改善傾向がみられている。加えて、D4907002 試験では、最頻投与量別の被験者数は D4907001 試験での投与群によらず本剤 4～8 mg/日が最も多かったことも踏まえると、本剤の維持用量として 8 mg/日の有効性は期待できると考える（7.R.1.2 参照）。
- D4907001 試験の本剤群において、錐体外路症状関連の有害事象、プロラクチン増加関連の有害事象等、用量依存的に発現割合が増加する傾向のある事象も認められたものの、D4907001 試験及び D4907002 試験成績等より、小児における本剤の安全性プロファイルが成人と明らかに異なる傾向はみられていない（7.R.2 参照）。
- D4907002 試験では本剤 24 mg/日までの投与が可能であったが、24 mg/日の投与が行われた被験者は 4.7%（5/106 例）、24 mg/日が最頻投与量であった被験者は 2.8%（3/106 例）と少なく、当該試験成績から、本剤 24 mg/日投与時の安全性を評価することは困難であった。
- D4907002 試験で効果不十分により増量し、増量後に一度でも PANSS 合計スコアが D4907001 試験又は D4907002 試験におけるベースラインから 30%、40%又は 50%以上改善した被験者（レスポンダー）の割合は表 29 のとおりであり、いずれも高かった。

表 29　D4907002 試験における増量後のレスポンダーの割合

		D4907001 試験での投与群			
		プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群	全体集団
評価例数 a)		30	27	30	87
D4907001 試験におけるベースラインからの変化	30%レスポンダー	23 (76.7)	20 (74.1)	26 (86.7)	69 (79.3)
	40%レスポンダー	22 (73.3)	19 (70.4)	21 (70.0)	62 (71.3)
	50%レスポンダー	20 (66.7)	17 (63.0)	15 (50.0)	52 (59.8)
D4907002 試験におけるベースラインからの変化	30%レスポンダー	20 (69.0)	17 (63.0)	13 (43.3)	50 (58.1)
	40%レスポンダー	15 (51.7)	12 (44.4)	9 (30.0)	36 (41.9)
	50%レスポンダー	14 (48.3)	9 (33.3)	7 (23.3)	30 (34.9)

該当例数（割合（%））
a) D4907002 試験で効果不十分により増量した被験者数

- 以上より、小児統合失調症患者における本剤の維持用量については、8～16 mg/日とすることが適切であると考える。また、効果不十分により増量した被験者におけるレスポンダーの割合は高く、患者の状態により本剤 16 mg/日まで増量する意義はあると考える。

機構は、7.R.5.1～7.R.5.2 における検討を踏まえ、小児統合失調症患者における本剤の用法・用量について以下のように考える。

- 本剤の開始用量を 4 mg/日とすることは適切である。
- 本剤の維持用量までの漸増方法について、小児統合失調症患者に対して本剤を 1 週間未満の間隔で増量した経験は限られていること、並びに D4907001 試験及び D4907002 試験成績に基づく検討では小児と成人における本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったものの、小児では成人と比較して抗精神病薬で発現しやすい有害事象に対して脆弱であるとの報告があることに加え、本剤の半減期（約 68 時間）も考慮すると、投与開始から維持用量までの増量については臨床

試験の設定を踏まえ1週間以上の間隔をあけて行うことが適切であり、添付文書の用法及び用量に関連する注意で当該内容を注意喚起する必要がある。また、増量幅について、成人と同様に、用法及び用量に関連する注意等において具体的な増量幅を規定する必要はないとの申請者の説明は了承可能である。

- 本剤の維持用量について、D4907001試験の主要評価項目において、本剤16 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が検証されている。また、本剤8 mg/日群ではプラセボ群に対する優越性は検証されていないものの、治験薬投与6週時のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量は改善する傾向がみられるとともに、副次評価項目であるPANSSレスポンダーの割合及びCGI-I改善率はプラセボ群と比較して本剤8 mg/日群で一貫して高い傾向がみられたこと、並びにD4907002試験における最頻投与量はD4907001試験での投与群によらず4～8 mg/日が最も多く、多くの被験者は4～8 mg/日で効果を維持することが可能であったことを踏まえると、小児統合失調症患者に対する本剤 8～16 mg/日の有効性は期待できる（7.R.1.2参照）。一方、安全性について、D4907001試験及びD4907002試験では、一部の有害事象において本剤の用量依存的に発現割合が高くなる傾向がみられたものの、成人の開発における臨床試験との間で本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった（7.R.2参照）。以上の点等を踏まえると、本剤の維持用量を8～16 mg/日とし、患者の状態により適宜増減する用法・用量とするとの申請者の説明は了承可能である。
- 以上の判断の適切性については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤の小児適応に係る製造販売後の検討事項について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

- 本剤は、2008年1月に統合失調症の効能・効果にて成人に対する用法・用量が承認されて以降、本邦において豊富な使用実績が得られている。
- 抗精神病薬を小児患者で使用した場合に錐体外路症状、鎮静、体重増加、代謝系の副作用等のリスクが成人と比べて高いこと（J Clin Psychiatry 2011; 72: 655-70）が報告されているものの、錐体外路症状関連の有害事象、鎮静関連の有害事象、並びに体重増加、耐糖能異常及び脂質代謝異常を含めた小児における本剤の安全性プロファイルについて、第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002試験）成績からは成人との明らかな差異は認められず、また、国内製造販売後安全性情報においても、18歳以下と18歳超の症例で本剤の安全性が明らかに異なる傾向はみられなかった（7.R.2参照）。
- 12歳以上の小児と成人の統合失調症患者における血漿中本薬濃度に特段の差異は認められず（6.R.1参照）、また、小児統合失調症患者に対する本剤の用法・用量は既承認の用法・用量の範囲内である（7.R.5参照）。
- 以上より、本剤を小児統合失調症患者に使用した場合の安全性のリスクは成人と臨床的に大きく変わらないと推察でき、小児特有の安全性上の懸念は認められていないと考えることから、本剤の製造販売後においては、追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により、安全性検討事項[39]を含めた本剤の安全性について情報収集することが適切であると考える。

39) 重要な特定されたリスク：悪性症候群、錐体外路症状・遅発性ジスキネジア、麻痺性イレウス、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）、横紋筋融解症、無顆粒球症、肺塞栓症・深部静脈血栓症、肝機能障害、高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡、重要な潜在的リスク：自殺・自殺念慮、QT延長

機構は、7.R.2 の項における検討及び以上の申請者の説明を踏まえると、現時点では、本剤の製造販売後において追加の医薬品安全性監視活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することで大きな問題はないと考えるが、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.01、CTD 5.3.5.2.01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児統合失調症患者に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は小児統合失調症患者に対する治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。また機構は、有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項の適切性等については、専門協議においてさらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和3年2月3日

申請品目

［販　売　名］　①ロナセン錠2 mg、②同錠4 mg、③同錠8 mg、④同散2%
［一　般　名］　ブロナンセリン
［申　請　者］　大日本住友製薬株式会社
［申請年月日］　令和2年5月28日

［略語等一覧］
別記のとおり。

1.　審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け　20達第8号）の規定により、指名した。

1.1　有効性について

第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001試験）では、主要評価項目である治験薬投与6週時のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量において、本剤16 mg/日群とプラセボ群との比較では統計学的な有意差が認められた一方、本剤 8 mg/日群とプラセボ群との間では統計学的な有意差は認められなかった。しかしながら、以下の点を踏まえると、小児統合失調症患者に対する本剤8 mg/日の有効性は期待できるとの機構の判断（審査報告（1）7.R.1参照）は、専門委員に支持された。

- D4907001試験では、本剤8 mg/日群においても治験薬投与6週時のPANSS合計スコアのベースラインからの変化量はプラセボ群と比べて改善する傾向が認められており、副次評価項目であるPANSSレスポンダーの割合及びCGI-I改善率はプラセボ群と比較して本剤8 mg/日群で一貫して高い傾向が認められたこと。
- 長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002試験）における最頻投与量はD4907001試験での投与群によらず4～8 mg/日であった患者の割合が最も高く、多くの被験者は4～8 mg/日で効果を維持することが可能であったこと。

また、専門委員から、D4907001試験の副次評価項目であるPANSSレスポンダーの割合について、脱落例をLOCFで補完した解析（審査報告（1）表9参照）に加え、脱落例をノンレスポンダーとして定義した解析の結果を確認する必要があるとの意見が示されたことから、機構は、追加で検討を行うよう申請者に求めた。

申請者は、D4907001試験の治験薬投与6週時以前の脱落例をノンレスポンダーと定義した場合におけるPANSSレスポンダーの割合は表30のとおりであり、LOCFによる解析と同じ傾向であったことから、脱落をノンレスポンスとみなした場合でも本剤 8～16 mg/日の有効性は期待できると考えることを説明した。

表 30　治験薬投与 6 週時以前の脱落例をノンレスポンダーと定義した場合における PANSS レスポンダーの割合（D4907001 試験、FAS）

	プラセボ群	本剤 8 mg/日群	本剤 16 mg/日群
評価例数	47	51	52
30%レスポンダー	15 (31.9)	20 (39.2)	28 (53.8)
40%レスポンダー	9 (19.1)	13 (25.5)	22 (42.3)
50%レスポンダー	6 (12.8)	11 (21.6)	13 (25.0)

該当例数（割合（%））

機構は、以上の検討結果を含めて、小児統合失調症患者に対する本剤の有効性に特段の問題はないと判断し、機構の判断は専門委員に支持された。

1.2　安全性について

第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）の成績等に基づく検討から、小児統合失調症患者に対する本剤投与において新たな安全性上のリスクは示唆されておらず、成人と同様の注意喚起の下で適正に使用されることを前提とすれば、小児統合失調症患者に対する本薬の安全性は許容可能であるとの機構の判断（審査報告（1）7.R.2 参照）は、専門委員に支持された。また、自殺関連の有害事象について、専門委員から、強い自殺念慮を有する患者や自殺企図の既往のある患者が除外され、自殺念慮に関して CGI-SS を用いた定期的な評価がなされていた D4907002 試験において、本剤との因果関係は否定されているものの自殺既遂が 2 例認められたこと（審査報告（1）表 18 参照）には注意が必要であるとの意見が示された。その上で、小児統合失調症患者に対する本剤投与においても成人に対する投与と同様に自殺関連の有害事象の発現に十分注意する必要があり、製造販売後においても引き続き自殺関連の有害事象の発現状況を注視すべきであるとの機構の判断（審査報告（1）7.R.2.4 参照）は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、製造販売後においては、本剤投与による自殺関連の有害事象の発現状況を注視するとともに、類薬も含めた小児統合失調症患者における自殺関連の有害事象の発現リスクに関する情報収集を適切に実施し、必要に応じて適切な安全対策を講じるよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.3　臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、今般提出された臨床試験成績等を踏まえると、本剤は小児統合失調症患者に対する治療選択肢となると判断した（審査報告（1）7.R.3 参照）。また、機構は、本剤の投与対象年齢について、以下のように判断した（審査報告（1）7.R.4.2 参照）。

- 第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）では、12 歳以上の小児統合失調症患者が対象とされ、本剤の有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、本剤は原則として 12 歳以上の患者に使用されるべきである。
- 一方で、小児の統合失調症に対しては、発症年齢にかかわらず、薬物療法及び非薬物療法による治療が推奨され、早期介入が重要であることが報告されており、12 歳未満であっても統合失調症と確定診断された患者であれば、抗精神病薬での治療を考慮する必要があることを踏まえると、本剤の投与対象年齢については、添付文書の効能又は効果に関連する注意において注意喚起を行うことで差し支えない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、小児統合失調症患者に対する本剤の用法・用量について、以下のように判断した（審査報告（1）7.R.5 参照）。

- 開始用量を 4 mg/日とし、維持用量を 8～16 mg/日とすることに特に問題はない。
- 維持用量までの漸増方法について、第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.01: D4907001 試験）及び長期投与試験（CTD 5.3.5.2.01: D4907002 試験）の成績に基づく検討では小児と成人における本剤の安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかったものの、これらの試験では 1 週間ごとに増量することが規定されており、小児統合失調症患者に対して本剤を 1 週間未満の間隔で増量した経験は限られていること等を踏まえると、1 週間以上の間隔をあけて増量することが適切であり、添付文書の用法及び用量に関連する注意で当該内容を注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ機構は、用法及び用量に関連する注意において、以下の内容を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

＜用法及び用量に関連する注意＞

小児において増量する場合には、1 週間以上の間隔をあけて行うこと。1 週間未満で増量した場合の安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6　製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見（1.2 参照）を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施せず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出した上で、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断した。

表 31　医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・悪性症候群 ・錐体外路症状・遅発性ジスキネジア ・麻痺性イレウス ・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH） ・横紋筋融解症 ・無顆粒球症 ・肺塞栓症・深部静脈血栓症 ・肝機能障害 ・高血糖・糖尿病性ケトアシドーシス・糖尿病性昏睡	・自殺・自殺念慮 ・QT 延長	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	修正前	修正後
5	表4	平均値［95%信頼区間］（例数）	平均値［95%信頼区間］又は個別値（例数）
28	10	日本医事新報 2013; 4658: 48-52	児童青年精神医学とその近接領域 2017; 58: 64-9、児童青年精神医学とその近接領域 2019; 60: 92-6

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

［効能・効果］

統合失調症

（変更なし）

［用法・用量］

通常、成人にはブロナンセリンとして1回4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8～16 mgを2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は24 mgを超えないこと。

通常、小児にはブロナンセリンとして1回2mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量する。維持量として1日8～16 mgを2回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は16 mgを超えないこと。

（下線部追加）

［承 認 条 件］

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

別　記

［略語等一覧］

略語	英語	日本語
BMI	Body Mass Index	体格指数
CGI-I	Clinical Global Impression of Global Improvement	全般印象評価尺度－改善度
CGI-S	Clinical Global Impression of Severity	全般印象評価尺度－重症度
CGI-SS	Clinical Global Impression of Suicide Severity	全般印象評価尺度－自殺の重症度
CI	Confidence interval	信頼区間
CTD	Common Technical Document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DSM-IV-TR	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text revision	精神疾患の診断･統計マニュアル第4版、改訂版
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HLGT	High Level Group Terms	高位グループ語
5-HT	5-Hydroxytryptamine	セロトニン
LOCF	Last Observation Carried Forward	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集
MMRM	Mixed-effects Model Repeated Measures	混合効果モデル反復測定
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	英国国立医療技術評価機構
PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale	陽性・陰性症状評価尺度
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred Term	基本語
QTcB	Bazett-corrected QT Interval	Bazett 法により補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
SMQ	Standardized MedDRA Query	MedDRA 標準検索式
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－	ロナセン錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 8 mg、同散 2%
本薬	－	ブロナンセリン
本薬テープ剤	－	ロナセンテープ 20 mg、同テープ 30 mg、同テープ 40 mg