

再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① リスパダール コンスタ筋注用 25 mg ② リスパダール コンスタ筋注用 37.5 mg ③ リスパダール コンスタ筋注用 50 mg
有 効 成 分 名	リスペリドン
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	統合失調症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはリスペリドンとして 1 回 25 mg を 2 週間隔で臀部筋肉内投与する。なお、初回量は 25 mg とし、その後、症状により適宜増減するが、1 回量は 50 mg を超えないこと。
承 認 年 月 日	平成 21 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	6 年

1. 製造販売後調査等全般について

特定使用成績調査として、リスパダール コンスタ筋注用 25 mg、同筋注用 37.5 mg、同筋注用 50 mg（以下、「本剤」）の長期使用時の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的に、目標症例数は 1,000 例、観察期間は最長 1 年間とされ、中央登録方式にて平成 21 年 6 月から平成 23 年 12 月までの期間に実施され、国内 226 施設から 1,125 例が収集された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,125 例から 6 例（担当医の署名が得られなかったことによる調査票未固定 3 例、プロトコルで規定された調査対象に非該当 2 例、登録違反 1 例）を除外した 1,119 例が解析対象とされた。副作用の発現症例割合（以下、「発現割合」）は 21.9%（245/1,119 例、364 件）であり、承認時までの臨床試験（統合失調症患者対象の 2 試験、以下同様）における副作用発現割合 81.1%（142/175 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査における器官別大分類別の主な副作用の発現割合は、神経系障害 8.4%（94 例）、臨床検査 5.4%（60 例）、内分泌障害 5.2%（58 例）であった。主な副作用は、高プロラクチン血症（58 件）、体重増加（33 件）、錐体外路障害（28 件）、血中プロラクチン増加（23 件）であり、承認時までの臨床試験で認められた副作用と同様であった。安全性解析対象除外例について、認められた副作用はしびれ感、プロラクチン値上昇、錐体外路障害及び便秘（各 1 件）であり、いずれも既知非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、使用理由¹⁾、罹病期間、発症回数、入院・外来区分、合併症の有無、前治療薬の有無、切替理由²⁾、併用薬剤の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量並びに初発の副作用発現までの投与期間及び総投与量が検討された。その結果、性別、合併症の有無、併用薬剤の有無において、部分集団間の副作用発現割合に有意差が認められ、申

1) 「適応症」及び「適応症以外」

2) 「患者又は家族の希望」、「治療効果を確実にするため」、「服薬コンプライアンスを改善するため」、「前治療薬の効果が不十分のため」、「前治療薬の副作用を軽減するため」及び「不明」

請者は以下のように説明した上で、承認時までの臨床試験で認められた副作用の種類と同様であり、主な副作用は承認時より添付文書の「その他の副作用」の項に記載していることから、新たな対応は不要と考えることを説明した。

性別について、副作用発現割合は女性 25.1% (132/526 例) であり、男性 19.1% (113/593 例) より高かった。主な副作用は高プロラクチン血症 (女性 7.2% (38 例)、男性 3.4% (20 例)、以下同順)、体重増加 (3.6% (19 例)、2.4% (14 例))、錐体外路障害 (3.4% (18 例)、1.7% (10 例)) であった。男性に比べて女性で発現割合が高かった主な副作用は、高プロラクチン血症 (7.2% (38 例)、3.4% (20 例))、錐体外路障害 (3.4% (18 例)、1.7% (10 例))、血中プロラクチン増加 (3.2% (17 例)、1.0% (6 例)) であったことから、錐体外路症状³⁾及び血中プロラクチン値増加⁴⁾に関して性別の副作用発現割合を検討した結果、血中プロラクチン値増加について、女性 (12.0% (63/526 例)) は男性 (5.1% (30/593 例)) と比較して有意に高かった。血中プロラクチン値増加の発現割合が女性で高かった理由は不明であるが、いずれも既知非重篤であった。

合併症の有無について、副作用発現割合は「有」32.1% (117/364 例) であり、「無」17.5% (123/704 例) より高かった (不明 51 例を除く)。主な副作用は高プロラクチン血症 («有」6.0% (22 例)、«無」5.1% (36 例)、以下同順)、体重増加 (4.1% (15 例)、2.6% (18 例))、錐体外路障害 (3.6% (13 例)、2.0% (14 例)) であった。差異が認められた理由は不明であるが、発現した副作用に大きな差異は認められなかった。

併用薬剤の有無について、副作用発現割合は「有」23.6% (238/1,008 例) であり、「無」6.3% (7/111 例) より高かった。主な副作用は高プロラクチン血症 («有」5.6% (56 例)、«無」1.8% (2 例)、以下同順)、体重増加 (3.3% (33 例)、0 例)、錐体外路障害 (2.8% (28 例)、0 例) であった。差異が認められたのは、「有」のうち 92.7% (934/1,008 例) で抗精神病薬が併用されていたことが主な原因と考えるが、主な併用薬別の副作用に大きな差異は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2 重点調査項目

本調査において、錐体外路症状³⁾、血中プロラクチン値増加⁴⁾、悪性症候群⁵⁾、注射部位反応⁶⁾、

3) 以下に該当する事象

遅発性ジスキネジア、アカシジア、ジスキネジー、ジストニー、錐体外路障害、パーキンソニズム、無動、よだれ、構語障害、構音障害、運動低下、仮面状顔貌、弓なり緊張、振戦、嚥下障害、流涎過多、筋固縮、筋攣縮、筋力低下、斜頸、歩行障害、眼球回転発作、協調運動異常、姿勢異常、不随意運動、悪性症候群、注視麻痺、開口障害、舌癒攣、前弯癒攣、ミオトニー、側反弓、癒攣、筋癒攣、眼瞼癒攣、顔面癒攣、筋拘縮、運動過多、下肢静止不能症候群、落ち着きのなさ、筋緊張亢進、運動緩慢、歯車様固縮、筋骨格硬直、項部硬直、パーキンソン歩行、パーキンソン病安静時振戦、筋緊張、眉間反射異常、オンオフ現象、パーキンソン病、パーキンソン発症、不随意性筋収縮、遅発性ジスキネジー、ミオクロヌス

4) 以下に該当する事象。また、以下に該当する事象以外にも MedDRAPT に「月経」、「射精」、「勃起」及び「性機能不全」が含まれる事象については、「血中プロラクチン値増加」に該当するか適宜検討した。

血中プロラクチン増加、高プロラクチン血症、無月経、射精障害、乳汁漏出症、女性化乳房、月経障害、月経遅延、不規則月経、希発月経、性機能不全、乳房不快感、勃起不全、リビドー減退、リビドー亢進、乳汁漏出無月経症候群、無オルガズム症、女性性機能不全、性欲障害、リビドー消失、男性性機能不全、オルガズム異常、オルガズム感減少、乳房分泌、乳房痛、血中プロラクチン異常、乳房圧痛、乳房腫大

5) 悪性症候群に該当する事象

6) 以下に該当する事象。また、以下に該当する事象以外にも MedDRAPT に「注射部位」及び「投与部位」が含まれる事象については、「注射部位反応」に該当するか適宜検討した。

注射部位膿瘍、注射部位蜂巣炎、注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹、注射部位嚢胞、注射部位血

血糖値増加⁷⁾、体重増加⁸⁾、心臓障害に関連する事象⁹⁾、炎症部位への投与、発熱¹⁰⁾、本剤の血中濃度測定の有無が重点調査項目に設定された。なお、本調査において炎症部位への投与及び本剤の血中濃度測定が実施された患者は認められなかった。

錐体外路症状の有害事象の発現割合は9.2% (103/1,119例、114件)であり、重篤な有害事象は8件認められ、うち6件(アカシジア2件、ジストニア、ジスキネジア、錐体外路障害及び悪性症候群各1件)では転帰が回復又は軽快であったものの、2件(悪性症候群及び錐体外路障害各1件)では未回復であった。なお、未回復の事象はいずれも承認時より添付文書の「重大な副作用」及び「その他の副作用」にそれぞれ記載している。

血中プロラクチン値増加の有害事象の発現割合は8.3% (93/1,119例、98件)であり、重篤な有害事象は2件(高プロラクチン血症及び勃起不全各1件)認められたが、いずれも承認時より添付文書の「その他の副作用」の項に記載している。

悪性症候群の有害事象の発現割合は0.2% (2/1,119例、2件)であり、いずれも重篤であったが、承認時より添付文書の「重大な副作用」の項に記載している。

血糖値増加の有害事象の発現割合は1.2% (13/1,119例、13件)であり、重篤な有害事象は2件(糖尿病性昏睡及び血中ブドウ糖増加各1件)認められたが、いずれも承認時より添付文書の「重大な副作用」の項に関連の事象を記載している。

体重増加の有害事象の発現割合は3.1% (35/1,119例、35件)であり、重篤な有害事象は1件(体重増加)認められたが、承認時より添付文書の「その他の副作用」の項に記載している。

心臓障害に関連する事象の有害事象の発現割合は1.0% (11/1,119例、16件)であり、重篤な有害事象は6件認められ、うち5件(心筋梗塞及び急性心不全各2件、心不全1件)は転帰が死亡であり、1件(心不全)の転帰は不明であった。また、3件(心不全2件、心筋梗塞1件)では因果関係が否定されなかったものの、死亡に至るまでの経過等の詳細な情報が不足しており、本剤との関連性を評価するのは困難であった。

注射部位反応の有害事象の発現割合は1.3% (14/1,119例、14件)であり、いずれも非重篤であ

腫、注射部位壊死、注射部位反応、注射部位潰瘍、注射部位結節、注射部位そう痒感、注射部位知覚消失、注射部位不快感、注射部位癢痕、注射部位腫瘤、注射部位出血、注射部位刺激感

- 7) 以下に該当する事象。また、以下に該当する事象以外にも MedDRA PT に「血糖 (減少及び低下を除く)」、「尿糖」、「糖尿」、「ケトン」及び「アシドーシス」が含まれる事象については、「血糖値増加」に該当するか適宜検討した。
血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、高血糖、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、尿中ブドウ糖陽性、糖尿病性心筋症、糖尿病性白内障、コントロール不良の糖尿病、1型糖尿病、2型糖尿病、高浸透圧をとまらぬ糖尿病、糖尿病性筋萎縮、糖尿病性自律神経ニューロパチー、糖尿病性失明、糖尿病性水疱、糖尿病性手障害、糖尿病合併症、糖尿病性膀胱症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性末期腎疾患、糖尿病性腸障害、糖尿病性眼病変、糖尿病性足病変、糖尿病性足感染、糖尿病性壊疽、糖尿病性胃腸障害、糖尿病性胃不全麻痺、糖尿病性胃障害、糖尿病性緑内障、糖尿病性高血糖昏睡、糖尿病性高浸透圧性昏睡、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性大血管障害、糖尿病性乳腺症、糖尿病性微小血管症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害性潰瘍、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜浮腫、糖尿病性網膜症、糖尿病性潰瘍、糖尿病性ブドウ膜炎、糖尿病性血管障害、妊娠糖尿病、耐糖能障害、妊娠時の耐糖能障害、妊娠糖尿、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、空腹時血中ブドウ糖不良、インスリン分泌障害、インスリン抵抗性、インスリン抵抗性症候群、インスリン抵抗性糖尿病、インスリン必要2型糖尿病、糖尿病性脂肪類壊死症、ソモギー現象、血中ブドウ糖異常、血中ブドウ糖変動、耐糖能低下、ブドウ糖負荷試験異常、尿中ブドウ糖陽性、高浸透圧をとまらぬ糖尿病、糖尿、インスリン必要量の増加
- 8) MedDRA PT で「肥満」を含む事象。また、以下に該当する事象以外にも MedDRA PT に「体重 (減少及び低下を除く)」が含まれる事象については、「体重増加」に該当するか適宜検討した。
- 9) 以下に該当する事象。また、以下に該当する事象以外にも MedDRA SOC に「心臓障害」及び「臨床検査 (PT に「心」がつく)」が含まれる事象については、「心臓障害に関連する事象」に該当するか適宜検討した。
右脚ブロック、洞性頻脈、上室性期外収縮、心室性期外収縮、不整脈、第一度房室ブロック、徐脈、左脚ブロック、動悸、洞性徐脈、頻脈、心電図 QT 延長、心電図 T 波逆転、心電図異常
- 10) 以下に該当する事象並びに MedDRA PT で「高熱」及び「体温上昇」が含まれる事象
発熱、悪性症候群

った。

発熱の有害事象の発現割合は0.4% (4/1,119例、4件)であり、重篤な有害事象は2件(悪性症候群2件)認められたが、承認時より添付文書の「重大な副作用」の項に記載している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 有効性

有効性については、安全性解析対象1,119例から194例(効果判定不能186例、プロトコルで規定された調査対象に非該当4例、登録違反及び適応外使用(薬剤性精神病(覚醒剤)及び軽度精神発達遅滞各1例)各2例)を除外した925例が解析対象とされた。

有効性解析対象における全般改善度¹¹⁾が「軽度改善」以上の患者の割合(以下、「有効率」)及び「中等度改善」以上の患者の割合はそれぞれ66.8%(618/925例)及び38.2%(353/925例)であり、承認時における国内リスペリドン錠対照非盲検比較試験(RIS-JPN-S31試験)における本剤群のClinical Global Impression-Change(以下、「CGI-C」)¹¹⁾が「軽度改善」及び「中等度改善」以上の患者の割合(それぞれ53.7%(79/147例)及び23.1%(34/147例))を下回ることにはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、罹病期間、発症回数、入院・外来区分、合併症の有無、前治療薬の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、1日平均投与量、投与期間及び総投与量について検討された。その結果、投与期間及び総投与量において、部分集団間の有効率に有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

投与期間別の有効率は、「90日以内」45.2%(61/135例)、「90日超180日以内」68.4%(65/95例)、「180日超270日以内」47.5%(28/59例)、「270日超360日以内」62.5%(55/88例)、「360日超」74.6%(409/548例)であり、「90日以内」及び「180日超270日以内」で有効率が低かった。

「90日以内」について、中止された明確な理由は不明であるものの、本剤の効果があらわれる前に投与が中止され有効率が低くなった可能性があること、「180日超270日以内」について、有効と判定されなかった患者のうち、64.5%(20/31例)は「不変」であり、悪化した患者の割合は高くないことから、現時点で特段の対応は必要ないとする。

総投与量別の有効率は、「150mg未満」41.8%(33/79例)、「150mg以上300mg未満」56.8%(50/88例)、「300mg以上450mg未満」66.0%(33/50例)、「450mg以上600mg未満」60.4%(29/48例)、「600mg以上」71.7%(473/660例)であり、「150mg未満」で有効率が低かったことについて、「150mg未満」の投与期間はすべて「90日以内」であったことから、上記のとおり本剤の効果があらわれる前に投与が中止され有効率が低くなった可能性があるとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問

11) 全般改善度は、ベースライン(投与開始時)と比較して臨床症状の変化が担当医師により総合的に判断され、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」の7段階で評価された。CGI-Cは、ベースライン(投与開始前)における印象による重症度(なし、ごく軽度、軽度、中等度、やや重度、重度、最重度)の7段階で評価)と比較して臨床症状の変化が担当医師により評価され、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「軽度悪化」、「中等度悪化」、「著明悪化」の7段階で評価された。申請者は、全般改善度とCGI-Cはベースラインにおける評価のスケール化が異なるものの、いずれもベースラインと比較して担当医師により7段階で評価されることから、比較することは可能と考えるとして説明した。

題はないと判断した。

2-4 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、本調査で収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において妊産婦は収集されなかった。

小児（15歳未満）：安全性及び有効性の解析対象として1例が収集された。副作用は認められず、有効性評価は「中等度改善」であった。

高齢者（65歳以上）：安全性の解析対象として98例が収集された。副作用発現割合は22.4%（22/98例）であり、65歳未満21.8%（223/1,021例）と比較して有意差は認められなかった。有効性の解析対象として76例が収集された。有効率は57.9%（44/76例）であり、65歳未満67.6%（574/849例）と比較して有意差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性及び有効性の解析対象として3例が収集された。認められた副作用は体重増加（1例）であり、当該副作用は腎機能障害を有さない患者でも認められた。有効率は33.3%（1/3例）であり、腎機能障害を有さない患者66.9%（617/922例）と比較して有意差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性の解析対象として32例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現割合は34.4%（11/32例）であり、肝機能障害を有さない患者21.5%（234/1,087例）と比較して有意差は認められなかった。有効性の解析対象として30例が収集された。有効率は76.7%（23/30例）であり、肝機能障害を有さない患者66.5%（595/895例）と比較して有意差は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は268例に457件認められ、情報源の内訳は特定使用成績調査32例42件、自発報告及び文献学会情報等236例415件であった。機構に報告された重篤な副作用（死亡例を含む）は200例に350件（既知129例198件、未知103例152件）認められ、器官別大分類別の副作用の主な内訳は、神経系障害（73件）、精神障害（54件）、一般・全身障害および投与部位の状態（31件）であり、主な事象は悪性症候群（26件）、死亡（11件）、統合失調症（6件）であった。また、主な未知の重篤な副作用は、死亡（11件）、統合失調症（6件）、入院及び自殺既遂（各5件）、心筋梗塞（4件）であった。重篤な副作用について申請者は、以下のように説明した上で、現時点で特段の対応は必要ないが、今後も安全性情報について注意深く観察を行い、適宜対応を検討することを説明した。

死亡11件のうち、7件は発見時には死亡していたことから詳細な情報が不足しており本剤との関連性を明確にするのは困難であった。他の4件のうち、2件は本剤の投与を終了して他剤に切り替えた後に死亡しており本剤との関連性を明確にするのは困難であった。1件は間接的に入手した情報で詳細な情報が不足しており、1件は死因が不明で調査を行っても詳細な情報が得られ

ず本剤との関連性を明確にするのは困難であった。統合失調症 6 件は、いずれも統合失調症の悪化に至る経過、本剤の投与に関する情報等が不足しており、本剤との関連性は評価困難であった。入院 5 件は、いずれも入院に至る経過、理由等が不足しており、本剤との関連性は評価困難であった。自殺既遂 5 件は原疾患（統合失調症）の影響、本剤投与開始前から希死念慮が認められた等の要因の影響が考えられたこと等から、本剤との関連性を明確にするのは困難であった。心筋梗塞 4 件のうち 3 件は発見時には死亡していたことから詳細な情報が不足しており本剤との関連性を明確にするのは困難であり、1 件は死因が不明で調査を行っても詳細な情報が得られず本剤との関連性を明確にするのは困難であった。

転帰死亡は 44 例に 51 件認められ、主な事象は死亡（11 件）、自殺既遂及び心筋梗塞¹²⁾（各 5 件）、突然死¹³⁾（4 件）、心不全¹⁴⁾（3 件）、敗血症、心停止¹⁵⁾及び脳梗塞¹⁶⁾（各 2 件）であった。上記の死亡、自殺既遂及び心筋梗塞以外について申請者は、いずれも死亡に至る経過、患者背景、死因等が不足しており、本剤との関連性は評価困難な症例であったことを説明した上で、現時点で特段の対応は必要ないと考えられることを説明した。

未知非重篤の事象は 88 例に 107 件認められ、主な事象は筋骨格硬直（10 件）、肥満及び注射部位出血（各 5 件）であった。これらの事象について申請者は、以下のように説明した上で、現時点で特段の対応は必要ないと考えられることを説明した。筋骨格硬直はいずれも発現までの詳細な経過、本剤の投与情報等が不足しており、本剤との関連性は評価困難であった。肥満について、1 例は本剤の投与前から発現しており、本剤以外の要因が否定できない患者であり、他の 4 例はいずれも発現までの詳細な経過、本剤の投与情報等が不足しており、本剤との関連性は評価困難であった。注射部位出血について、2 例は不適切な投与により発現した可能性があり、1 例は投与中止により改善が認められ、1 例は他の注射でも出血が認められ、1 例は詳細が不明であり、いずれも回復又は改善が認められた。

なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 重大な措置、海外からの情報

本剤は 2017 年 5 月時点で、世界約 100 の国又は地域で承認されている。再審査期間中に機構に報告された措置報告は 35 件あり、いずれも安全性に関する海外措置報告であった（表 1）。

表 1 措置報告一覧

No	措置国	報告年月	措置報告の概要及び対応
1 2	米国 米国	平成 21 年 11 月 平成 21 年 11 月	本剤及びリスペリドン（以下、「本薬」）経口製剤の CCDS に、有害事象として尿閉、初期不眠症、上腹部痛、全身性そう痒、射精遅延及び尿糖陽性に関する注意喚起並びに幼若動物で死亡率の上昇、発育遅延等の毒性試験成績が追記された。 <国内における対応> 尿糖陽性は添付文書の「その他の副作用」の項に追記（平成 22 年 3 月）した。また、その他の事象は添付文書の「その他の副作用」の項に承認時より記載していること及び

- 12) 急性心筋梗塞 1 例を含む。
13) 心突然死 1 例を含む。
14) 急性心不全及び右室不全各 1 例を含む。
15) 心肺停止 1 例を含む。
16) 脳幹梗塞 1 例を含む。

			<p>幼若動物の毒性試験成績は本邦では小児の適応を有していないことから、追加の対応は不要と判断した。</p>
3 4	米国 米国	平成 22 年 4 月 平成 22 年 4 月	<p>本剤の CCDS に、警告及び使用上の注意として高血糖、糖尿病及び体重増加に関する注意喚起並びに有害事象として糖尿病、低血糖が追記され、本薬経口製剤の CCDS に、警告及び使用上の注意として高血糖、糖尿病及び体重増加に関する注意喚起及び有害事象として高血糖、初期不眠、月経遅延、射精遅延、希発月経、乳房不快感、歩行異常、尿中ブドウ糖陽性、糖尿病及び低血糖が追記された。</p> <p><国内における対応></p> <p>低血糖は添付文書の「重大な副作用」の項（平成 21 年 12 月）に、尿中ブドウ糖陽性は添付文書の「その他の副作用」の項（平成 22 年 3 月）に追記した。また、高血糖関連は添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、その他の事象は添付文書の「その他の副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
5 6 7 8 9 10 11 12	カナダ、 オースト ラリア、 米国、フ ランス、 香港等の 26 の国 又は地域	平成 22 年 4 月 平成 22 年 5 月 平成 22 年 8 月 平成 22 年 9 月 平成 22 年 10 月 平成 22 年 11 月 平成 23 年 4 月 平成 24 年 3 月	<p>（平成 22 年 4 月）カナダにおいて本剤の接合部から臀部用注射針が外れる問題が報告され、当該問題について、医療従事者向けレターが発出された。</p> <p>（平成 22 年 5 月）オーストラリアにおいて、本剤の接合部から臀部用注射針が外れる問題及びバイアルとアダプター接合部における液漏れに関する問題について、医師等に情報提供を行った。</p> <p>（平成 22 年 8 月）米国、フランス等の 24 の国又は地域において、当該問題について、医師等に情報提供を行った。</p> <p>（平成 22 年 9 月）本剤の CCDS における注射剤の取扱いに関する文言及び図を改訂した。</p> <p>（平成 22 年 10 月、平成 22 年 11 月）アイルランドにおいて、改良前の臀部用注射針が組み込まれた製品を回収した。</p> <p>（平成 23 年 4 月）本剤の SmPC における注射剤の取扱いに関する文言及び図を改訂した。</p> <p>（平成 24 年 3 月）米国において、手順に従い投与する旨等の注意喚起を行った。</p> <p><国内における対応></p> <p>適正な取扱いを徹底するため、医薬情報担当者を通じて医療現場に情報提供（平成 22 年 6 月）を行い、添付文書の「取扱い方法」の項を改訂（平成 23 年 3 月）したことから、追加の対応は不要と判断した。</p>
13	米国	平成 22 年 9 月	<p>本薬経口製剤の USPI に、警告及び使用上の注意として持続性勃起に関する注意喚起並びに副作用として低体温、持続性勃起、睡眠時無呼吸症候群、尿閉、糖尿病及び低血糖症が追記された。</p> <p><国内における対応></p> <p>低血糖は添付文書の「重大な副作用」の項（平成 21 年 12 月）に追記した。また、高血糖は添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、その他の事象は添付文書の「その他の副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
14 15	米国	平成 22 年 10 月 平成 23 年 9 月	<p>（平成 22 年 10 月）FDA より、本剤及び本薬経口製剤の USPI における小児への投与の項に、非臨床毒性試験成績を追加することが提案された。</p> <p>（平成 23 年 9 月）USPI が改訂され、非臨床毒性試験成績を追記した。</p> <p><国内における対応></p> <p>本邦では小児の適応を有していないことから、追加の対応は不要と判断した。</p>
16 17	米国	平成 22 年 12 月 平成 22 年 12 月	<p>本剤及び本薬経口製剤の USPI が改訂され、妊婦の項における妊娠後期に本剤が使用された市販後の新生児において可逆的な錐体外路症状が観察された旨の記載を削除し、妊娠後期に本剤を含む抗精神病薬の曝露を受けた新生児では錐体外路症状や離脱症状を呈するリスクがあることを追記した。</p> <p><国内における対応></p> <p>添付文書に当該情報は記載していないことから、追加の対応は不要と判断した。</p>
18 19	米国	平成 23 年 3 月 平成 23 年 3 月	<p>本剤及び本薬経口製剤の CCDS が改訂され、妊娠及び授乳の項に、妊娠第 3 三半期の抗精神病薬の投与により、新生児に錐体外路症状及び離脱症状が認められることがある旨並びに有害事象として好中球減少、頭部動揺、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、味覚異常及び新生児薬物離脱症候群が追記された。</p> <p><国内における対応></p> <p>妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合に、新生児に離脱症状や錐体外路症状が現れたとの報告がある旨は添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加及び味覚異常に関連して高脂血症及び味覚異常は添付文書の「その他の副作用」の項に追記（平成 23 年 3 月）した。また、その他の事象は、添付文書の「その他の副作用」の項に類似の事象を承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
20 21 22 23 24	米国、カ ナダ、オ ーストラ リア、欧 州、ドイ ツ	平成 23 年 3 月 平成 23 年 3 月 平成 23 年 6 月 平成 23 年 8 月 平成 23 年 12 月	<p>（平成 23 年 3 月）米国において、妊娠第 3 三半期の抗精神病薬の投与により、新生児に錐体外路症状及び離脱症状が認められることがある旨の改訂通知が発出された。</p> <p>（平成 23 年 3 月）米国において、妊娠第 3 三半期の抗精神病薬の投与により、新生児に錐体外路症状及び離脱症状が認められることがある旨の医療従事者向けレターが発出された。当該対応を踏まえ USPI における非催奇形性作用の項に、妊娠後期に抗精神病薬が投与されると錐体外路症状や離脱症状を呈するリスクがある旨を追記する。</p>

			<p>(平成 23 年 6 月) カナダにおいて米国と同様の措置が行われた。 (平成 23 年 8 月) オーストラリア及び欧州において米国と同様の措置が行われた。 (平成 23 年 12 月) ドイツにおいて米国と同様の措置が行われた。 <国内における対応> 妊娠後期に抗精神病薬が投与された場合に、新生児に離脱症状や錐体外路症状が現れたとの報告がある旨は添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に追記(平成 23 年 3 月)したことから、追加の対応は不要と判断した。</p>
25 26	英国	平成 23 年 3 月 平成 23 年 3 月	<p>(平成 23 年 3 月) 本剤及び本薬経口製剤の SmPC が改訂され、警告及び使用上の注意の項に高血糖及び体重増加が追記され、有害事象の項において血中ブドウ糖増加が削除され、高血糖、糖尿病及び低血糖が追加された。 <国内における対応> 低血糖は添付文書の「重大な副作用」の項(平成 21 年 12 月)に追記した。また、高血糖は添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、体重増加は添付文書の「その他の副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
27	米国、プ エルトリ コ	平成 23 年 6 月	<p>異臭による回収の措置。 <国内における対応> 回収対象製品は輸入されていないことから、国内対応は不要と判断した。</p>
28	ドイツ	平成 23 年 8 月	<p>ドイツ医薬品庁による高齢認知症患者における死亡率上昇、静脈血栓塞栓症及び脳血管系有害事象に関する SmPC 改訂案が決定された。 <国内における対応> 静脈血栓塞栓症は添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記(平成 22 年 3 月)した。また、高齢認知症患者における死亡率上昇は添付文書の「その他の注意」の項に、脳血管系有害事象は添付文書の「重大な副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
29 30	米国	平成 23 年 8 月 平成 23 年 8 月	<p>本剤及び本薬経口製剤の CCDS が改訂され、警告及び使用上の注意の項に白血球減少症、好中球減少症、無顆粒球症、静脈血栓塞栓症、持続勃起症、体温調節、制吐効果、発作の追記等が行われた。 <国内における対応> 静脈血栓塞栓症は添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記(平成 22 年 3 月)し、持続勃起症は添付文書の「重大な副作用」の項に追記(平成 24 年 3 月)した。また、その他の事象は添付文書の「重要な基本的注意」「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
31 32	米国	平成 23 年 10 月 平成 23 年 10 月 平成 24 年 8 月 平成 24 年 8 月	<p>本剤及び本薬経口製剤の USPI が改訂され、警告及び使用上の注意の項に代謝物が高血糖、脂質異常及び体重増加に関係すること等が追記された。 <国内における対応> 高脂血症は添付文書の「その他の副作用」の項に追記(平成 23 年 3 月)した。また、高血糖は添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、体重増加は添付文書の「その他の副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
33	カナダ	平成 25 年 1 月	<p>カナダ保健省のニュースレターにて、横紋筋融解症の情報が掲載された。 <国内における対応> 横紋筋融解症は添付文書の「重大な副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>
34	米国	平成 25 年 9 月	<p>無菌検査陽性による回収の措置。 <国内における対応> 回収対象製品は輸入されていないことから、国内対応は不要と判断した。</p>
35	カナダ	平成 27 年 3 月	<p>カナダ保健省による高齢認知症患者における脳血管イベントのリスク等の情報がウェブサイトに掲載された。 <国内における対応> 認知症患者の使用については添付文書の「その他の注意」の項に、脳血管イベントは「重大な副作用」の項に承認時より記載していることから、追加の対応は不要と判断した。</p>

CCDS: 企業中核データシート、SmPC: 欧州添付文書、USPI: 米国添付文書、FDA: 米国食品医薬品局

5. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する 9 件の研究報告が機構になされた。これらの研究報告及び国内での対応について、申請者は以下のように説明した。

① 副作用に関する報告 (6 件) :

- 16 歳未満の小児における本薬の代謝作用に関する研究で、本薬の処方と 6 カ月間にわたる Body Mass Index の増加等で有意な関連性が示された。肥満、体重増加等について、添

付文書の「慎重投与」及び「その他の副作用」の項で承認時より記載していることから、追加の対応は不要と考える。

- ボストンに在住する 5,503 例から 3 年間情報収集し、非定型抗精神病薬等と下部尿路障害との関連性を調査した研究で、女性において、非定型抗精神病薬の使用と有意な関連性が認められた（オッズ比及びその 95%信頼区間: 3.05 [1.30, 7.16]）。本研究について、薬剤名や薬剤の投与状況、コントロール患者における抗精神病薬以外の併用薬の使用状況が不明である等、研究デザインに問題点があり結論に至る根拠が不足していると考え、頻尿及び尿失禁は添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項で承認時より記載しており下部尿路障害は予測可能と考えること等から、追加の対応は不要と考える。
- 急性期統合失調症で入院し、本薬で治療された患者を対象に、本薬で多く認められる有害事象である眠気、体重増加、錐体外路症状及び性機能障害に関連する遺伝子マーカーについて検討した研究で、性機能障害と *adrenergic receptor β 2* 遺伝子の 16Gly に有意な関連が認められた（オッズ比及びその 95%信頼区間: 4.58 [1.72, 12.20]）。本研究は少数であること、投与量が一定していないことから、結論付けることは困難であり、追加の対応は不要と考える。
- 自閉症スペクトラム障害を有する小児における脂質代謝関係の遺伝子の変異と本薬投与の最初の 8 週間に認められる体重増加との関連について検討した研究で、カンナビノイド 1 型受容体プロモーター、カンナビノイド 1 型受容体及びレプチンプロモーターに有意な体重増加のリスクが認められた。本研究は少数であること等から、結論付けることは困難であり、追加の対応は不要と考える。
- 定型抗精神病薬又は本薬を投与された患者における骨密度低値の発現割合について検討した研究で、男性において T スコア¹⁷⁾とプロラクチン値で負の相関が認められた一方、女性では負の相関は認められなかった。本研究は各測定値の経時変化が不明であること、男女間で投与量に差異が認められること、他のリスク因子（喫煙、飲酒等）が検討されていないことから、高プロラクチン血症と骨密度低下の関連における性差について結論付けることは困難であり、追加の対応は不要と考える。
- セロトニン受容体 5-HT_{2c} 遺伝子の多型とオランザピン/クロザピン/本薬誘発性代謝障害の関連について検討した研究で、rs1414334 C 対立遺伝子（オッズ比及びその 95%信頼区間: 2.42 [1.48, 3.96]、以下同様）に有意な正の相関が認められた。本研究は被験者数が少ないこと及び本薬単独での検討は行われていないことから、*HTR2C* 遺伝子の多型とオランザピン/クロザピン/本薬誘発性代謝障害の関連について結論付けることは困難であり、追加の対応は不要と考える。

② 死亡リスクに関する報告（2 件）：

- フィンランドの人口登録を用いて 11 年間の追跡調査を実施した結果、ペルフェナジン投与患者と比較して本剤投与患者で死亡率が高かった（ペルフェナジン投与群のハザード比を 1.00 とすると本剤群のハザード比及びその 95%信頼区間: 1.34 [1.12, 1.62]）。虚血性

17) 若年例の平均骨密度を基準値とした骨粗鬆症診断基準に用いられるスコア

心疾患及び自殺以外のその他の死因並びに全身健康状態、生活の質、生活習慣等は考慮されていないことから、本剤と死亡の関連性を評価することは困難であること、1996年1月以前に死亡した患者は含まれておらず定型の抗精神病薬を使用した患者の死亡率は過小評価されている可能性があり、本報告に基づいて本剤の死亡率が他剤と比較して高いと結論付けることは困難と考えることから、追加の対応は不要と考える。

- UK general practice research database を用いて抗精神病薬の使用と死亡及び主な心イベントの発現について検討した研究で、抗精神病薬使用者は非使用者と比較して心死亡率（非使用者と比較した調整後の相対比及びその95%信頼区間: 1.72 [1.42, 2.07]、以下同様）、自殺を除く全死亡（1.75 [1.64, 1.87]）及び心突然死（5.76 [2.90, 11.45]）のリスクが増加したものの、冠状動脈性心臓病及び心室性不整脈は非使用者と比較して有意差は認められなかった。本研究について、原疾患の重症度等の情報が不足しており抗精神病薬の使用と死亡率増加との関連を明確に説明することは困難であると考えことから、追加の対応は不要と考えるが、今後も同様の情報については注意深くモニタリングする。
- ③ 妊婦への投与に関する報告（1件）：スウェーデン出生登録を用いて、妊娠初期に抗精神病薬を投与していた女性570例について、奇形に対する影響を検討した研究で、抗精神病薬の投与により先天性奇形のリスクは有意に増大した（オッズ比及びその95%信頼区間: 1.52 [1.05, 2.19]）。本研究について、基礎疾患又は確認されていない交絡因子により説明される可能性があること等から、追加の対応は不要と考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上