

再審査報告書

令和元年 11 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	インヴェガ錠 3 mg インヴェガ錠 6 mg インヴェガ錠 9 mg
有 効 成 分 名	パリペリドン
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、成人にはパリペリドンとして 6 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により 1 日 12 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 5 日間以上の間隔をあけて 1 日量として 3 mg ずつ行うこと。
承 認 年 月 日	平成 22 年 10 月 27 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

インヴェガ錠 3 mg、同錠 6 mg、同錠 9 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	本剤の長期使用における使用実態下の安全性、有効性について調査する。
重点調査項目	腎機能障害を有する患者（可能性のある患者を含む）における有害事象の発現状況、悪性症候群、錐体外路症状、耐糖能異常、心血管系、精神神経系（自殺関連事象を含む）、メラニン含有組織（眼及び皮膚）及び本剤が高濃度に分布する組織（唾液腺、小腸、肝臓及び腎臓）に関連する有害事象の発現状況及びプロラクチン値の増加及び関連する臨床症状の発現状況、体重増加及び静脈血栓塞栓症の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤が初めて投与された統合失調症患者
実施期間	平成 23 年 1 月から平成 25 年 6 月
目標症例数	1,350 例
観察期間	本剤の投与開始日より本剤による治療を終了又は中止するまでを観察期間とする。本剤による治療を継続している場合 12 カ月まで観察する。
実施施設数	207 施設
収集症例数	1,414 例
安全性解析対象症例数	1,405 例
有効性解析対象症例数	1,142 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例 1,405 例中、410 例に 685 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 29.2% であった。これは承認時の国内臨床試験の副作用発現割合 86.2%（269/312 例、4 試験合算）を上回るものではなかった。本調査における主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 件以上の発現）の発現状況は表 2 のとおりであった。また、投与期間別の副作用発現割合は投与 2 週までが最も高く、長期投与によって副作用発現割合が増加することはなかった。本調査における副作用は承認時までの副作用と比較して種類及び発現傾向に著しい違いはなく、長期使用による特徴的な副作用は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数・件数 ^{※1} (発現割合%)
内分泌障害	90 (6.4)
高プロラクチン血症	90 (6.4)
精神障害	85 (6.0)
不眠症	27 (1.9)
統合失調症	13 (0.9)
精神症状	15 (1.1)
神経系障害	184 (13.1)
アカシジア	36 (2.6)
錐体外路障害	23 (1.6)
パーキンソニズム	16 (1.1)
傾眠	73 (5.2)
振戦	15 (1.1)
胃腸障害	41 (2.9)
便秘	12 (0.9)
流涎過多	13 (0.9)
生殖系および乳房障害	17 (1.2)
無月経	12 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	66 (4.7)
倦怠感	59 (4.2)
臨床検査	69 (4.9)
血中プロラクチン増加	23 (1.6)
体重増加	33 (2.3)

MedDRA/J version 21.1

※1: MedDRA 器官別大分類 (SOC) は発現症例数、基本語 (PT) は発現件数

4.1.2. 重点調査項目

安全性解析対象症例 1,405 例中、重点調査項目とした有害事象、副作用及び重篤な副作用の発現状況 (発現割合%) は表 3 のとおりであった。これらは承認時までの副作用発現割合を超えるものではなく、新たな安全性上の問題は認められなかった。なお、重点調査項目とした静脈血栓塞栓症、メラニン含有組織 (眼及び皮膚) 及び本剤が高濃度に分布する組織 (唾液腺、小腸、肝臓及び腎臓) に関連する有害事象はなかった。

表3 重点調査項目とした有害事象及び副作用の発現状況

重点調査項目	有害事象 症例数 (発現割合%)	副作用 症例数 (発現割合%)	うち重篤な副作用 症例数 (発現割合%)
悪性症候群	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
錐体外路症状	114 (8.1%)	108 (7.7%)	29 (2.0%)
耐糖能異常	17 (1.2%)	11 (0.8%)	2 (0.1%)
心血管系	8 (0.6%)	7 (0.5%)	1 (0.1%)
プロラクチン値の増加及び関連する臨床症状	125 (8.9%)	123 (8.8%)	8 (0.6%)
体重増加	40 (2.8%)	33 (2.3%)	1 (0.1%)
自殺関連事象を含む精神神経系	232 (16.5%)	185 (13.2%)	48 (3.4%)

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は、未知・重篤 170 例 221 件、既知・重篤 338 例 413 件、未知・非重篤 277 例 353 件であった。転帰死亡は 59 例 74 件であり、その主な副作用 (基本語別で 4 件以上) は、多い順に死亡 (14 件)、自殺既遂 (13 件)、急性心筋梗塞及び心肺停止 (各 4 件) であった。死亡 (14 件) のうち 9 件、

急性心筋梗塞（4件）のうち2件及び心肺停止（4件）のうち1件は、発見時、既に死亡・心肺停止の状態にあった症例であり、死亡に至るまでの経過等の詳細情報が不足しており、それ以外の死亡（5件）、心肺停止（2件）及び急性心筋梗塞（1件）も死亡に至るまでの経過若しくは死因等の詳細情報が不足しており、本剤との関連性評価が困難であった。自殺による死亡（自殺既遂）13例13件のうち6例は、原疾患である統合失調症の影響や本剤開始前から希死念慮又は自殺企図が認められた等患者要因の影響も考えられる症例であり、残り7例は詳細情報が不足しており、本剤との関連性評価は困難であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、主な副作用（基本語別で総数5件以上）は表4のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も明確でないことから、「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	422	574	170	221	277	353
代謝および栄養障害	24	24	12	12	12	12
水中毒	5	5	5	5	0	0
精神障害	58	68	11	11	47	57
怒り	7	7	0	0	7	7
異常行動	6	6	1	1	5	5
神経系障害	66	67	32	32	35	35
意識変容状態	5	5	5	5	0	0
過眠症	5	5	1	1	4	4
記憶障害	5	5	0	0	5	5
眼障害	35	38	4	4	31	34
眼瞼痙攣	5	5	0	0	5	5
視力低下	5	5	0	0	5	5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28	32	12	14	16	18
呼吸困難	6	6	2	2	4	4
皮膚および皮下組織障害	23	24	1	1	22	23
脱毛症	10	10	0	0	10	10
腎および尿路障害	18	18	11	11	7	7
腎機能障害	10	10	8	8	2	2
生殖系および乳房障害	14	14	1	1	13	13
不正子宮出血	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	87	101	25	25	63	76
死亡	14	14	14	14	0	0
活動性低下	6	6	0	0	6	6
薬物相互作用	5	5	1	1	4	4
異常感	26	28	0	0	26	28
歩行障害	8	8	1	1	7	7
体調不良	5	5	2	2	3	3
傷害、中毒および処置合併症	32	34	23	24	10	10
骨折	5	5	5	5	0	0
熱中症	5	5	3	3	2	2
各種物質毒性	5	5	5	5	0	0
外科および内科処置	20	20	17	17	3	3
入院	14	14	14	14	0	0

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例 1,142 例における最終評価時点の概括重症度¹⁾ は投与開始前から 0.9 ± 1.3 段階（平均値±標準偏差）低下しており、概括重症度の変化を指標とした有効率²⁾ は 55.4%（633/1,142 例）であった。社会的職業的機能評価尺度（SOFAS）³⁾ による患者分布の推移は表 5 のとおりであり、SOFAS スコア 61 点以上の症例割合は投与開始前の 3.3%から最終評価時は 19.5%へと増加した。承認時までの国内長期投与試験（投与期間は 48 週間）におけるプラセボ/本剤群（92 症例、第 III 相試験においてプラセボを投与され、長期投与試験開始時から本剤投与に切り替えられた群）の概括重症度は 48 週後に 0.6 ± 1.2 段階（平均値±標準偏差）低下しており、今回の結果とは投与期間等が異なるものの、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 5 SOFAS スコアによる患者分布とその推移

評価時期 及び症例数	SOFAS スコアによる患者分布（分布割合（%））									
	100-91	90-81	80-71	70-61	60-51	50-41	40-31	30-21	20-11	10-1
投与開始前 1,006 例	0 (0)	0 (0)	9 (0.9)	24 (2.4)	150 (14.9)	235 (23.4)	297 (29.5)	191 (19.0)	67 (6.7)	33 (3.3)
3 カ月後 881 例	0 (0)	6 (0.7)	35 (4.0)	98 (11.1)	215 (24.4)	206 (23.4)	195 (22.1)	93 (10.6)	25 (2.8)	8 (0.9)
6 カ月後 572 例	0 (0)	2 (0.3)	20 (3.5)	66 (11.5)	135 (23.6)	145 (25.3)	123 (21.5)	61 (10.7)	16 (2.8)	4 (0.7)
12 カ月後 617 例	1 (0.2)	11 (1.8)	36 (5.8)	99 (16.0)	141 (22.9)	137 (22.2)	116 (18.8)	61 (9.9)	12 (1.9)	3 (0.5)
最終評価時 1,006 例	1 (0.1)	15 (1.5)	48 (4.8)	132 (13.1)	228 (22.7)	230 (22.9)	199 (19.8)	117 (11.6)	29 (2.9)	7 (0.7)

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 11 件、研究報告は 4 件であった。その概要は表 6 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

¹⁾ 主治医により、患者の重症度が「正常」、「境界域」、「軽症」、「中等症」、「やや重症」、「重症」、「最重症」及び「判定不能」の 8 段階で評価された。

²⁾ 有効率は、有効性判定不能症例を除外し、概括重症度が 1 段以上改善した症例の割合として算出した。

³⁾ 患者の社会的、職業的な機能を優れた機能を発揮する状態から全く機能しない状態までを 1～100 点までの整数値で評価を行うアナログスケール。SOFAS が大きいほど社会的職業的機能が高い。

表6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国において添付文書が改訂された（4件、平成22年12月等）。 ② 企業中核データシート（CCDS）が改訂された（2件、平成23年3月等）。 ③ 英国において添付文書が改訂された（2件、平成23年3月等）。 ④ 米国、欧州及びその他の国において添付文書が改訂された（平成23年3月）。 ⑤ 台湾当局によるオフィシャルレターが発出された（平成28年4月）。 ⑥ カナダ当局によりラベル改訂が勧告された（平成28年8月）。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 女性における非定型抗精神病薬と下部尿路症状有病率の増加との関連性に関する報告（平成24年6月） ② 抗精神病薬使用者における死亡を含む心血管イベントに関する報告（平成26年4月） ③ 抗精神病薬と心筋梗塞リスクとの関連性に関する報告（平成28年10月） ④ 動物実験（イヌ）における本剤の累積投与による心血管リスク（特に、心電図変化）に関する報告（平成28年12月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上