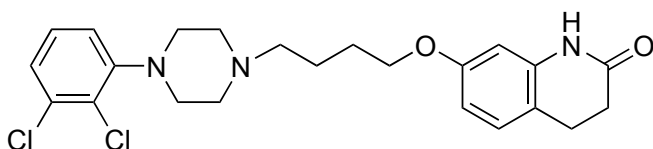


アリピプラゾール、エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%

平成 18 年 1 月 1 日承認

[販売名]	アリピプラゾール、エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%
[一般名]	アリピプラゾール
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 3 月 26 日
[剤型・含量]	1 錠中にアリピプラゾール 3mg 又は 6mg を含有する錠剤、1g 中にアリピプラゾールを 10mg 含有する散剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式	$C_{23}H_{27}Cl_2N_3O_2$
分子量	448.39
[化学名]	
(日本名)	7-[4-[4-(2,3-ジクロロフェニル)-1-ピペラジニル]ブトキシ]-3,4-ジヒドロ-2 (1H)-キノリノン
(英名)	7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydro-2 (1H)-quinolinone
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第三部

審議結果報告書

平成 17 年 11 月 28 日

医薬食品局審査管理課

[販売名] アリピプラゾール
エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%
[一般名] アリピプラゾール
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 3 月 26 日
[審査結果]

平成 17 年 10 月 13 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

ただし部会において、本剤の耐糖能異常に関するリスクについては否定できず、警告において記載することが適切であるとの意見があった。当該事項について、厚生労働省医薬食品局安全対策課及び医薬品医療機器総合機構は、合意の下に、現時点までの国内臨床試験成績からは、警告として注意を喚起する必要があるとまでは言えず、また、海外の添付文書においても警告(boxed warning)にはなっていないことから、現時点では「警告」の項の記載は要しないが、製造販売後に実施される臨床試験及び調査の結果を踏まえて検討する必要がある、添付文書の「慎重投与」「重要な基本的注意」「重大な副作用」等の項で注意喚起することが適切と判断していたが、部会での意見を踏まえ再度検討した結果、本剤における高血糖関連副作用の重篤なケトアシドーシス等の発生頻度は、オランザピンと比べて低いと考えられるものの、一定の割合で発現すると考えられること、類薬である非定型抗精神病薬(オランザピン、クエチアピン)については、販売後 1 年程度の間緊急安全性情報を発出していることなどから、下記の事項を添付文書の「警告」の項において記載することが妥当と判断した。

その他、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

[警告] 1. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることもある
重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中は高血糖の徴候・症状に注意すること。特に、糖尿病又はその既往歴もしくは

その危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与にあたっては、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。

2. 投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発現する可能性があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿、多食、脱力感等の異常に注意し、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。
(「1.慎重投与(4)」の項、「2.重要な基本的注意(4)、(5)」の項及び「4.副作用(1)重大な副作用 6)糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡」の項参照)

審査報告書

平成 17 年 9 月 26 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。

審査結果

平成 17 年 9 月 26 日

[販売名]	アリピプラゾール、エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%
[一般名]	アリピプラゾール
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 3 月 26 日
[審査結果]	提出された資料から本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性が示されたと判断する。 有効性については、国内で実施された二重盲検比較試験の成績等から示されたと判断する。また、安全性については、製造販売後臨床試験を実施して、本剤投与時の耐糖能異常等について検討する必要があると判断する。また、体重減少、心血管系の有害事象、プロラクチンの低下及び月経合併症の顕在化等の発現についても十分注意が必要であり、長期投与時の安全性も含め、本剤の安全性については、製造販売後調査の中で、十分に検討する必要があると考えるが、現時点では、本剤のベネフィットがリスクを上回るものと判断する。 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、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。
[効能・効果]	統合失調症
[用法・用量]	通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6 ～ 12mg を開始用量、1 日 6 ～ 24mg を維持用量とし、1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日量は 30mg を超えないこと。

審査報告(1)

平成 17 年 8 月 3 日作成

1. 申請品目

- [販売名] アリピプラゾール、アビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%
(申請時)
- [一般名] アリピプラゾール
- [申請者] 大塚製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 15 年 3 月 26 日
- [剤型・含量] 1 錠中にアリピプラゾール 3mg 又は 6mg を含有する錠剤、1g 中にアリピプラゾールを 10mg 含有する散剤
- [申請時の効能・効果] 統合失調症
- [申請時の用法・用量] 通常、成人にはアリピプラゾールとして 1 日 6 ～ 12mg を 1 回又は 2 回に分けて経口投与を開始する。維持量として 1 日 6 ～ 24mg を 1 回又は 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日量は 30mg を超えないこと。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター(審査センター)において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構(機構)が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

2-1. 起原又は発現の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本剤の有効成分であるアリピプラゾールは、19□□□年に大塚製薬(株)によって、シナプス前部位ドパミン自己受容体アゴニスト作用とシナプス後部位ドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用を併せもつ化合物としてスクリーニングされた。申請者は、ドパミン自己受容体アゴニスト作用を併せもつことで、本薬が既存の定型抗精神病薬とは異なる機序を有する抗精神病薬になる可能性があると考え、19□□□年から国内で、19□□□年から米国での臨床開発を開始した。

今般申請者は、本剤の統合失調症患者での有効性及び安全性が確認されたとして、製造承認申請を行った。

本剤は 2005 年 5 月現在、米国、メキシコ、EU 等 55 ヶ国で統合失調症等に対して承認されている。

なお、製剤の販売名については、既承認の精神神経用薬である「アビリット」と名称が類似しており、リスクマネジメントの観点から、名称を変更するよう機構が求めたところ、申請者は「エビリファイ錠 3mg、同錠 6mg、同散 1%」に変更すると述べ、機構は了承した。

2-2. 品質に関する資料

(1) 提出された資料の概略

1) 原薬

原薬であるアリピプラゾールは、その構造が元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル、及び X 線結晶構造解析で決定されている。物理的・化学的性質は、性状が白色の結晶又は結晶性粉末であった。振とうを開始するとすぐに過飽和となるが、□□□～□□□時間後にはその溶媒での飽和状態となり、その後は一定の溶解度を示す。水にはほとんど溶けず、吸湿性はない。結晶形としては 2 種類の溶媒和物と 6 種類の無水物が確認された。開発初期段階から無水物 I 形を原薬として使用しており、実製造における製造方法(□□□)は無水物 I 形を恒常的に得る方法である。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験、純度試験(重金属、類縁物質)、乾燥減量、強熱残分、粒子径、含量が設定されている。確認試験には臭化カリウム錠剤法による赤外吸収スペクトル法、及び粉末 X 線回折法を採用し、純度試験として、重金属には重金属試験第□□□法を採用し、類縁物質には液体クロマトグラフ法の面積自動積分文法により、特定の類縁物質 2 種(□□□I*1□□□、□□□II*1□□□)の規格を□□□%以下、その他の個々の類縁物質を□□□%以下と規定し、総類縁物質量を□□□%以下と規定している。粒子径は□□□法を採用している。

原薬の安定性については、長期保存試験(25℃/60%RH)、加速試験(40℃/75%RH)、及び苛酷試験(温度、湿度、温湿度、光)の安定性試験が実施されている。いずれの試験においても変化は認められておらず、原薬のリテスト期間は□□□年に設定されている。また、貯法は「室温保存」とし、「遮光した気密容器(乾燥剤入り)を用いる」と規定されている。

2) 製剤

製剤の規格及び試験方法として、錠剤では、性状、確認試験、含量均一性試験、溶出試験、含量が設定されており、散剤では、含量均一性試験を設定せず、代わりとして粒度を設定している。確認試験には紫外可視吸収スペクトル法を用い、標準品のスペクトルと比較する方法を採用し、また、薄層クロマトグラフ法も採用している。溶出試験には溶出試験第 2 法を用い、紫外可視吸光度測定法を採用している。含量(定量法)は内標準法による液体クロマトグラフ法を採用している。な

*1 新薬承認情報提供時に置き換えた

お、錠剤は 3mg 及び 6mg の 2 種類を申請しているが、これらは同一成分、同一組成で、大きさ及び錠剤重量が異なる素錠であることから、試験方法については 3mg 錠と 6mg 錠で基本的に同一である。

製剤の安定性については、長期保存試験(25℃/60%RH)、加速試験(40℃/75%RH)、苛酷試験(温度、湿度、温湿度、光)、及び使用時試験の安定性試験が実施されている。3mg 及び 6mg の市販予定包装形態である。PTP/アルミピロー包装又はポリエチレン瓶/乾燥剤入り包装では、長期保存試験で 5 年間安定であった。3mg 及び 6mg は高湿度条件下で溶出低下が観察されたが、使用時試験では 6 ヶ月間安定であった。1%散剤は長期保存試験及び苛酷条件下で安定であった。従って、貯法は「室温保存」と規定されている。

(2) 審査の概略

機構は、アリピプラゾール標準品の乾燥条件は、□□□℃□□□、□□□℃□□□、□□□℃□□□と規定されており、標準品と原薬で乾燥条件が異なる理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、原薬の製造過程では□□□する工程があり、無水物□□□形の除去を目的として□□□℃での乾燥工程を設定していること、しかしながら、アリピプラゾール標準品では、その使用目的から□□□であり、□□□℃で乾燥した場合には無水物Ⅰ形の□□□となったため、乾燥方法について検討したこと、その結果□□□で乾燥することにより□□□無水物Ⅰを得ることが可能となり、この方法では無水物□□□形の混入は認められなかったことから、□□□℃での乾燥工程を設定しておらず異なった乾燥方法となったことを説明した。

機構は、錠剤の定量法について粉末化する過程があるが、この操作で結晶形が転移する可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、定量法の粉碎操作における結晶転移について検討していないものの、結晶形の異なる原薬(無水物□□□形、□□□形、□□□形原薬)を用いて製造した錠剤の溶出試験では緩やかな溶出条件においても溶出性は変化しておらず、また定量操作では、原薬が十分に溶解する溶媒を用いて溶出試験条件よりも強い攪拌条件で振り混ぜ抽出を実施していることから、仮に定量法の粉碎操作において結晶形が変化したとしても、定量値には影響しないと考える旨を説明した。

機構は、酸性溶液中での日光による劣化条件下で生成した類縁物質に関して、合計類縁物質量と含量低下量には約□□□%の差が認められることから、この理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、アリピプラゾールの含量低下率(□□□%)と生成した分解物の合計量(□□□%)との差(□□□%)は、本強制劣化試験の分解物量が面積百分率で算出されており、生成した分解物の HPLC での検出感度が主成分と異なったことに起因していると考え、生成した分解物の検出感度比を考慮して分解物生成量を算出したところ□□□%程度まで減少したこと、さらに分解物

□□□III*2□□□はIV*2□□□と同じ当量で生成するはずであるが、□□□III*2□□□の生成量が著しく少なく、さらに検出感度比が小さな分解物になったと考えられたことから、□□□III*2□□□が□□□IV*2□□□と同当量生成すると仮定し、分解物生成量の合計及び主成分の含量低下率をモル数(μmole/100mL)で算出し比較したところその値はほぼ一致したこと(含量低下率:□□□μmole/100mL、生成量の合計:□□□μmole/100mL)を説明した。

機構は、申請者は分解物□□□III*2□□□と分解物□□□IV*2□□□が同当量生成されることを前提に説明しているが、今回実施した試験において両分解物が同当量生成されなかった理由、及び分解物□□□III*2□□□が更に検出感度比が小さな分解物になったという根拠について、データと共に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、分解物□□□III*2□□□と分解物□□□IV*2□□□が同じ当量生成されなかった理由は、両分解物の安定性に差があるためと考えており、両物質の酸性溶液を調製し、日光下で□□□日間放置する安定性試験を追加実施したところ、□□□日後の残存率は□□□III*2□□□が□□□%、□□□IV*2□□□が□□□%であったこと、また、追加試験において□□□日間日光下で保存した試料のクロマトグラムを測定すると、□□□III*2□□□から更に分解した化合物に対応する明確なピークは認められず、溶媒ピーク付近に現れる分解物に変化した可能性もあり、いずれにしろこれらの分解物のピークは微量であり、単離・構造決定は困難と考えたことを説明した。更に申請者は、原薬の固体状態では、日光及び白色蛍光ランプ/近紫外ランプでの試験結果、製剤における蛍光ランプでの試験結果においても、□□□IV*2□□□及び□□□III*2□□□のいずれについても分解物は検出限界*3以下～□□□%程度と微量であり、酸性溶液中で認められた光分解物は溶液特有の現象と考えていることを説明した。

機構は、採用しなかった規格項目に関して、製剤に特異的な類縁物質(□□□I*2□□□、□□□V*2□□□、VI*2□□□)が認められ、安定性試験において増加しているものも存在していることから、これらの分解物(類縁物質)を製剤の規格及び試験方法に設定するよう申請者に求めた。

申請者は、個々の規格を□□□%以下とし、合計類縁物質の規格を□□□%以下と設定する旨を説明した。

機構は、確認試験に設定されている粉末 X 線回折法の特異性バリデーションについて説明し、無水物 I 型に他の結晶型が混入した場合に、どの程度判別可能なか赤外吸収スペクトル法との比較も含めて説明するよう申請者に求めた。

*2 新薬承認情報提供時に置き換えた

*3 検出限界□□□%□□□%、□□□%□□□%、□□□%□□□%

申請者は、原薬（無水物Ⅰ形）の製造において生じる可能性のある無水物□□□形、無水物□□□形及び□□□と、原薬にこれらの物質を□□□%混合した試料について試験を実施した結果、各結晶形は固有の回折パターンを示し、□□□%混合試料においても各結晶形特有の回折パターンを確認することが可能であり、これらの識別は可能と判断していること、ちなみに赤外吸収スペクトル法では、検出限界が□□□%と粉末 X 線回折法の□□□%よりも劣るものであったことを説明した。

機構は、原薬の粒子径において、□□□を用いた試験は日本薬局方に収載されていないことから、試験方法等の詳細を申請書に記載するとともに、粒子径規格と溶出速度の関係について規格値の妥当性を含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、□□□を用いた試験方法の詳細を申請書に記載すること、また、粒子径の異なる原末(□□□%□□□:□□□、□□□、□□□μm)を用いて製造した 6mg 錠及び 1%散剤について、申請した溶出試験条件で溶出試験を実施したところ、原末粒子径が大きくなるにつれて溶出は低下したが、いずれも規格(□□□分、□□□%以上)に適合したことを説明した。また申請者は、現在よりも粒子径を小さく設定することは実生産スケールでは困難であり、粉碎条件等を変更した場合には、結晶形をコントロールすることが困難と予想され、実測値を踏まえると現在設定されている規格が妥当と考える旨を説明した。

機構は、製剤の溶出試験における溶出規格設定根拠について説明するとともに、□□□℃□□□%□□□週間保存した製剤で日本人低胃酸被験者における C_{max} の著しい低下が認められていること(5.3.1.2-02:031-94-003 試験「2-4 <臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要> 2)健康成人における検討」の項参照)から、設定された規格値で、低胃酸被験者における生物学的同等性が担保できるのか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①4mg 錠を用いた検討から、低胃酸者における経時変化製剤(劣化製剤)の AUC 及び C_{max} は、非劣化製剤の□□□%及び□□□%に低下したこと、②予備検討として実施した 3mg 錠及び 6mg 錠の劣化製剤で、□□□/□□□rpm で□□□分後の溶出率はそれぞれ□□□%及び□□□%、非劣化製剤ではそれぞれ□□□%及び□□□%であったこと、③生物学的同等性ガイドラインを参考に、低胃酸被験者において非劣化製剤に比して劣化製剤で少なくとも□□□%以上の AUC 及び C_{max} を確保できれば、生物学的同等性が担保できると考え、AUC 及び C_{max} と溶出率が直線的である場合には、□□□%以上の溶出率が必要と算定され、規格値として適切と判断したことを説明した。なお AUC 及び C_{max} と溶出率が直線的であるとの根拠について申請者は、日本の後期第Ⅱ相試験で用いた 10mg 錠と同一処方(10mg 製剤(非劣化製剤)及び 2 種類の劣化製剤(□□□%□□□%□□□))を用いて、溶出試験及び米国での薬物動態試験(CN138-034 試験)が実施されており、この結果から溶出率と C_{max} 又は AUC の関係は、相関係数□□□以上の直線関係が得られており、この試験で用いた 10mg 錠と類似した処方である 4mg 錠を用いた日本人での試験でも同様と考えていることを説明した。

機構は、以上について了承した。

2-3. 非臨床に関する資料

<薬理試験成績の概要>

(1) 提出された試料の概要

1) 効力を裏付ける試験

1-1) ドパミン受容体に対する作用

本薬は、ラット線条体、辺縁系前脳部及び前頭皮質のシナプトゾーム膜分画における D_2 受容体 (K_i 値: $0.4 \sim 1.2$ nM) 及び組換え型ヒト D_3 受容体 (K_i 値: 0.8 nM) に親和性を有していたが、 D_1 (ラット線条体膜分画)、 D_4 及び D_5 受容体 (組換え型ヒト受容体) に対する親和性はそれより低かった (K_i 値: $5,000$ nM, 44 nM, 95 nM)。

組換え型ヒト D_{2L} 受容体を発現させた CHO 細胞において、本薬はドパミンと同様に濃度依存的にフォルスコリン刺激による細胞内 cAMP 蓄積量を減少させ、本薬による最大反応はドパミンの 85 % 程度であった。また、アルキル化剤である N -Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinolinone ($10 \mu\text{M} < \text{EEDQ} >$) による処理で結合可能な D_2 受容体数を減少させたところ、本薬の濃度反応曲線における最大反応は抑制された。さらに EEDQ ($10 \mu\text{M}$) による処理後では、本薬は同時添加したドパミン (100 nM) による細胞内 cAMP 蓄積抑制作用を逆に濃度依存的に阻害し、最大阻害の程度は EEDQ 処理下において本薬単独で認められた cAMP 蓄積量を同程度であった。

雌ラット初代培養下垂体前葉細胞において、本薬はプロラクチン遊離を濃度依存的に抑制し (EC_{50} 値: 5.7 nM)、その最大反応はドパミンの 71% であった。本薬 (320 nM: 最大抑制作用を示す濃度) によるプロラクチン遊離抑制作用は、ハロペリドール ($10^{-9} \sim 10^{-6}$ M) により濃度依存的に抑制された。cAMP 蓄積量におけるドパミンの最大抑制作用にほとんど影響を与えない用量の EEDQ ($3 \mu\text{M}$) で処理したところ、ドパミンによるプロラクチン遊離抑制作用の最大反応は 100% から 84% になったのに対し、本薬では 69% から 45% であった。これらの結果をもとに、ドパミンアゴニストによるプロラクチン遊離抑制作用と受容体占有率との関係について検討された。プロラクチン遊離抑制作用を 50% 引き起こすのに必要な本薬及び部分アゴニストである S-(-)-3-PPP による D_2 受容体占有率は 55% 及び 86% であったのに対し、完全アゴニストであるドパミンでは 7.6% であった。

以上から申請者は、本薬が D_2 受容体に対する部分アゴニストとして作用していることが示唆されたことを説明した。

1-2) ドパミン作動性神経伝達に対する神経生化学的評価

本薬は、 γ -ブチロラクトン及びレセルピンによるマウス前脳の DOPA 蓄積量増加を抑制し (ED_{50} 値: 2.8 及び 0.5mg/kg)、これらの作用はハロペリドールによる阻害された。ラット前脳でもレセルピンによる DOPA 蓄積量増加を抑制し (ED_{50} 値: 3.7mg/kg)、本薬がシナプス前部位ドパミン自己受容体アゴニストとして作用することが示唆された。また、マウス前脳におけるレセルピン誘発 DOPA 蓄積増加に対して本薬 (0.3mg/kg) の 1 日 1 回 3 週間反復経口投与による抑制作用は単回投与時と同程度であり、本薬を反復投与してもドパミン自己受容体の感受性には影響を及ぼさないことが示唆された。

ラット前頭皮質及び辺縁系前脳において、本薬 (30mg/kg, p.o.) はドパミンの代謝物である 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) 及びホモバニリン酸 (HVA) 含量を有意に増加し、ラット線条体においては、本薬の 10mg/kg (p.o.) で DOPAC 含量、30mg/kg (p.o.) で DOPAC 含量と HVA 含量を有意に増加した。しかしながら、この作用 (対照群に対する増加率) は、クロルプロマジン、ハロペリドール及びリスペリドンに比して弱く、またドパミン含量にも影響は認められなかった。同様に、本薬はマウス前脳の DOPAC 含量を 3、10、及び 30mg/kg の用量で、HVA 含量を 10mg/kg の用量で有意に増加させたが、ドパミン含量には影響しなかった。

ラット脳内ドパミン、DOPAC 及び HVA 量 (脳内微小透析法) を指標に遊離ドパミン量及び代謝物に対する作用が検討された。本薬 (2、10、40mg/kg) の単回経口投与では内側前頭前皮質及び線条体の遊離ドパミン量に影響を及ぼさなかったが、DOPAC 及び HVA 量は本薬 10 及び 40mg/40mg/kg の用量で増加した。これらの増加作用は、本薬 (10mg/kg) の 20 日間反復経口投与でも認められた。

L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤である NSD-1015 (100mg/kg, i.p.) による処置マウスでドパミン作動性神経活動に対する影響が検討された。本薬 (3 ~ 30mg/kg) の経口投与により、対照群と比較して前脳の DOPA 蓄積量は有意に増加したが、100mg/kg では対照群と同程度であった。

以上から申請者は本薬がシナプス後 D_2 受容体に対する部分アゴニストである可能性が示唆されたことを説明した。

なお申請者は、電気生理学的な検討から、本薬が、ラット脳腹側被蓋野ドパミン作動性神経のシナプス前 D_2 自己受容体へのアゴニスト作用、ラットで視床束傍核から入力を受ける側坐核神経に対するドパミン受容体へのアンタゴニスト作用及びラットでシナプス後部位である線条体神経細胞の D_2 受容体へのアンタゴニスト作用を有していることが示唆されている旨を参考資料の結果から併せて説明した。

1-3) ドパミン作動性神経伝達に対する行動薬理的評価

A. シナプス後 D₂ 受容体アンタゴニスト作用

本薬は、メタンフェタミン(ドパミン遊離促進剤)によるマウス運動量亢進に対する抑制作用(ED₅₀ 値:0.16mg/kg、p.o.)、アポモルヒネ(D₂ 受容体アゴニスト)によるラット運動量増加に対する抑制作用(ED₅₀ 値:2.5mg/kg、p.o.)、アポモルヒネによるマウス常同行動に対する抑制作用(ED₅₀ 値:0.2mg/kg、p.o.)及びアポモルヒネによるラット常同行動に対する抑制作用(ED₅₀ 値:5.3mg/kg、p.o.)を示した。また、カイニン酸により片側の線条体を破壊したラットにおいて、本薬はアポモルヒネによる同側性の回転行動を抑制した(ED₅₀ 値:1.4mg/kg、p.o.)。

以上から申請者は、本薬はアポモルヒネあるいはメタンフェタミン投与によりドパミン神経伝達が亢進した状態では、シナプス後 D₂ 受容体に対してアンタゴニストとして作用することが示唆されたことを説明した。

B. 錐体外路系副作用の発現について

カタレプシー陽性反応の最も多かった時間の反応数を基準に経口投与時の ED₅₀ 値を求めたところ、マウスにおける本薬の ED₅₀ 値は 3.5mg/kg であり、クロルプロマジン(6.7mg/kg)より低用量、ハロペリドール(0.30mg/kg)より高用量であった。ラットでは 73.6 あるいは 50.1mg/kg であり、クロルプロマジン(10.0mg/kg)、ハロペリドール(0.7mg/kg)、オランザピン(10.4mg/kg)及びリスペリドン(7.1mg/kg)より高用量を必要とした。

マウスにおける本薬のカタレプシー惹起作用は、0.3mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与しても単回投与との違いは認められなかったが、1 ~ 30mg/kg を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与したところ、カタレプシー持続時間が有意に短縮した(同様の結果はリスペリドンでも認められた)。

以上から申請者は、本薬による錐体外路系副作用の発現頻度は低く、反復投与しても錐体外路系副作用が発現する可能性は低いことが示唆された。

C. シナプス後 D₂ 受容体アゴニスト作用

本薬(0.3 ~ 10mg/kg、p.o.)はレセルピンにより処置したマウスの自発運動量を増加しなかった。また、シナプス後 D₂ 受容体を増感させたラットに本薬を経口投与しても、1 ~ 30mg/kg の用量で自発運動量を増加させず、3 ~ 30mg/kg の用量で反対側性回転行動を誘発しなかった。

以上から申請者は、本薬が中脳辺縁系及び線条体系ドパミン神経路におけるシナプス後部の増感したドパミン受容体に対してアゴニストとして作用しないことが示唆されたことを説明した。

1-4) 血漿プロラクチン濃度に対する作用

本薬(3 ~ 100mg/kg)を雄性ラットに経口投与すると、投与 1 時間後に対照群と比べ血漿プロラクチン濃度を用量依存的に増加させ、最大増加作用は 100mg/kg 投与時で約 4.8 倍であった。し

かしながら、最大増加作用はクロルプロマジン、ハロペリドール及びリスペリドンの最大増加作用の約 19-76%程度であった。

以上から申請者は、本薬が D₂ 受容体の部分アゴニストであることが、最大増加作用の違いに影響していると考えられることを説明した。

1-5) セロトニン(5-HT)神経伝達に対する作用

A. 5-HT 受容体に対する親和性について

本薬は、ラット前頭皮質膜分画における 5-HT_{2A} 受容体に親和性を示した (K_i 値: 18.3、20.1nM)。また、本薬はヒト 5-HT_{1A} (1.7nM) 及び 5-HT_{2A} (3.4nM) 受容体に高い親和性を示し、ヒト 5-HT_{2C} (15nM)、5-HT₇ (39nM)、5-HT 再取り込み部位 (98nM) にも親和性を有していた。また、本薬 (10、30mg/kg) の 1 日 1 回 3 週間反復経口投与後の膜標本を用いた検討から、受容体への親和性、受容体密度は、反復投与時にも変化しないことが示唆された。

B. 5-HT_{1A} 受容体に対する作用

本薬は、組換え型ヒト 5-HT_{1A} 受容体を発現させた CHO 細胞膜への [³⁵S]GTP γ S 結合量を増加させた (EC₅₀ 値: 2.12nM) が、最大値はセロトニンの 68.1%と低かった。また、本薬 (100mg/kg、p.o.) は、NSD-1015 (L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素阻害剤) によるマウス前脳部の 5-HTP (5-ヒドロキシトリプトファン) 蓄積を有意に減少させ、ラット縫線核の 5-HT 作動性神経細胞の自発発火頻度を濃度依存的に抑制した。これらの作用は選択的 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストである WAY100635 により抑制された。

C. 5-HT_{2A} 受容体に対する作用

培養ラット下垂体腫瘍由来 P11 細胞において、本薬は 5-HT 刺激による細胞内 Ca²⁺ 流入を抑制した (IC₅₀ 値: 11nM)。また、本薬は 5-HT₂ 受容体アゴニストである 5-メトキシ-*N,N*-ジメチルトリプタミンにより誘発されるマウス首振り行動を抑制した (ED₅₀ 値: 7.0mg/kg)。

D. 5-HT_{2C} 及び 5-HT₇ 受容体に対する作用

ラット脈絡叢スライス灌流標本において、本薬 (5 μ M) は 5-HT 刺激によるフォスファチジルイノシトール (PI) の加水分解 (5-HT_{2c} を介していると考えられている) を阻害した。また、組換え型ヒト 5-HT₇ 受容体を発現させた C6 細胞において、本薬 (5 μ M) は 5-カルボキサミドトリプタミン (5-CT) 刺激による cAMP 蓄積を阻害した。

E. 5-HT 代謝への影響

ラットにおいて、セロトニン代謝物の 5-ヒドロキシインドール-3-酢酸 (5-HIAA) 濃度は、前頭前皮質では本薬 40mg/kg、線条体では本薬 2、10 及び 40mg/kg を単回経口投与したときに低下した。またマウスでは、本薬 30mg/kg の経口投与で前脳の 5-HIAA 含量は有意に低下したが、全脳では 100mg/kg までの用量で影響は認められなかった。

セロトニン枯渇薬である H75/12 でマウス前脳刺激した際のセロトニン含量減少率を指標として、セロトニン取り込み作用を検討すると、本薬(10mg/kg、p.o.)は有意ではないものの、セロトニン含量を 36%増加させた。

以上から申請者は、本薬は D_2 受容体だけでなく、 $5-HT_{1A}$ 受容体に対する部分アゴニスト作用、 $5-HT_{2A}$ 受容体に対するアンタゴニスト作用、 $5-HT_{2C}$ 受容体及び $5-HT_7$ 受容体に対するアンタゴニスト作用を有していることが示唆されたことを説明した。

1-6) *in vivo* 試験(精神病及び不安の動物モデル)

ラットに、本薬(15 及び 30mg/kg)を経口投与すると、ハロペリドール、クロルプロマジン及びクロザピンと同様に、逃避失敗に影響を及ぼすことなく条件回避反応を抑制した。また、本薬(30mg/kg)では、非定型抗精神病薬であるクロザピンと同様に有意な抗コンフリクト作用(フォーゲル法)が認められた。

以上から申請者は、本薬は臨床において、陽性症状改善作用、抗不安作用及び陰性症状改善作用を示すと考えられることを説明した。

1-7) その他の薬理学的作用

本薬は α_1 受容体(K_i 値:37.4nM、56.9nM)に親和性を有したが、その作用はオランザピンやリスペリドンより弱かった。また、本薬(128mg/kg)の経口投与ではマウスにおけるアドレナリン誘発致死及びラットにおけるノルアドレナリン(NA)誘発致死を抑制しなかった。

また、本薬は M_1 、 M_2 、 M_3 受容体にはほとんど親和性を示さず、 H_1 受容体には親和性を示したものの高親和性ではなかった(K_i 値:ウシ小脳で 13.1nM、ヒト細胞株 HeLa-S3 細胞で 61nM)。

以上から申請者は、本薬の α_1 受容体アンタゴニスト作用は弱く、臨床において過鎮静及び重篤な起立性低血圧を示す可能性は低いこと、抗コリン作用に基づく副作用も少ないと考えられることを説明した。

1-8) 代謝物のドパミン受容体に対する作用

ラット、ヒト、サル及びウサギで同定された本薬の 11 種類の代謝物について、ドパミン受容体に対する作用が検討された。本薬、OPC-14857(ヒト主代謝物)、DM-1458、DM-1451 及び DM-1452 はラット線条体の D_2 受容体に高い親和性を示したが(K_i 値:それぞれ 0.3、0.4、0.7、0.3 及び 0.3nM)、ジクロロフェニルピペラジン(DCPP)、DM-1454、DM-1456、DM-1455K、DM-1457、OPC-3952 及び OPC-3373(ヒト主代謝物)の親和性は低かった(126.8nM $\sim$ $>$ 100 μ M)。CHO 細胞に発現させた組換え型ヒト D_3 受容体に対し、本薬、OPC-14857、DM-1458、DM-1451 及び DM-1452 は高い親和性を示し(0.3 $\sim$ 0.8nM)、DCPP、DM-1454、DM-1456、DM-1455K、DM-1457、OPC-3952 及び OPC-3373 の親和性はそれより低かった(41.5nM $\sim$ $>$ 100 μ M)。

また、ヒト主代謝物である OPC-14857 の各種受容体に対する親和性 (K_i 値) は、組換え型ラット D_3 受容体 (29.7nM)、ウシ海馬 5-HT_{1A} 受容体 (26.3nM) ラット皮質 5-HT_{2A} 受容体 (38.2nM) 及びブタ脈絡叢 5-HT_{2C} 受容体 (28.7nM) に対し中程度の親和性を示し、ラット前脳 α_1 及びムスカリン受容体に対する親和性は低かった。

2) 一般薬理試験

安全性薬理試験に相当する試験は安全性薬理試験ガイドライン (平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号審査管理課長通知) が発出される以前に、GLP 非適用下で実施された試験であり、一般薬理試験として提出された。機構は、提出された試験は GLP に準拠した試験ではないものの、試験が実施された時期等も考慮し、再試験を実施する必要はないと判断し、提出された成績を参考として評価することとした。

2-1) 一般薬理作用 (本薬)

本薬はマウス (50mg/kg 以上) 及びラット (100mg/kg 以上) の体温を低下させた。

マウスにおいて、類薬であるクロルプロマジン及びハロペリドールは単独投与で痙攣を誘発したが、本薬は単独投与で痙攣を誘発せず、30 及び 100mg/kg の高用量でペンテトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣を増強した。

本薬はウサギの睡眠覚醒期や逆説睡眠期の減少、傾眠期及び徐波睡眠期の増加 (0.3mg/kg、i.v.) 及び自発脳波に対して超低周波の混じる高振幅徐波を発現 (3mg/kg、i.v.) し、中脳網様体刺激及び音刺激による脳波覚醒反応を抑制したが (3mg/kg、i.v.)、漸増反応及び増強反応には影響を及ぼさなかった。クロルプロマジン及びハロペリドールでも同様な作用が観察されたが、本薬は誘発紡錘群発及び大脳辺縁系後発射に影響を及ぼさなかった。

本薬はイヌの摘出心臓標本では 100 及び 300 μ g で、モルモット摘出心房標本では 3×10^{-5} M で陰性変時作用を示したが、変力作用は示さなかった。麻酔イヌにおいて本薬は 3mg/kg (i.v.) までの用量で心拍数増加作用、血圧下降作用、軽度の QT 間隔の延長例を含む心電図変化を示した。同様な作用はクロルプロマジンでも観察された。また、麻酔イヌにおいて、本薬は 0.03 及び 0.3mg/kg (i.v.) で陽性変時作用、陽性変力作用及び陽性変伝導作用、心室筋の有効不応期及び再分極過程の短縮作用、末梢血管抵抗の減少作用を示し、3mg/kg (i.v.) では陰性変時作用及び陰性変伝導作用、血圧下降作用、有効不応期及び再分極過程の延長作用を示したが、これらの作用はハロペリドールに比べ軽度であった。また、*in vitro* 試験において本薬は HERG 電流を抑制したが (IC_{50} 値: 0.263 μ M)、類薬のハロペリドール、ジプラシドン及びリスペリドンより作用は弱かった。本薬 (10 μ M) はウサギ摘出プルキンエ線維の活動電位持続時間に影響を及ぼさなかった。

以上から申請者は、本薬で認められた心血管系に対する作用及び催不整脈性は既承認類薬よりも弱く、臨床用量で問題になる可能性は低いと考える旨を説明した。

その他、呼吸器系、末梢神経系、消化器系、平滑筋、水及び電解質排泄に対する作用を評価した結果、これらの試験系において認められた本薬の作用は類薬と同様であり、特筆すべき作用は認められなかったと考えられている。

2-2) 一般薬理作用(代謝物)

主代謝物である OPC-14857 (脱水素化物) 及び OPC-3373 (N-脱アルキル化物) について検討された。

本薬の活性代謝物である OPC-14857 は、1mg/kg の静脈内投与により警戒性、自発運動及び触反応の低下、カタレプシー、自発運動量抑制作用、ヘキソバルビタールによる睡眠時間の延長作用及び鎮痛作用を示した。また OPC-14857 は、麻酔イヌにおいて、大腿動脈血流量増加 (0.1mg/kg, i.v.)、PR 間隔短縮 (0.1mg/kg, i.v.) 心拍数増加及び血圧下降 (1mg/kg, i.v.)、HERG 電流抑制 (IC_{50} 値: 0.289 μ) といった作用を示したが、活動電位に対しては 10 μ M までの濃度で持続時間に影響を及ぼさなかった。なお、活動電位の最大立ち上がり速度は、OPC-14857 (10 μ M) で 31%、OPC-3373 (10 μ M) で 17% 抑制された。

OPC-14857 及び OPC-3373 の呼吸器系、消化器系、平滑筋、水及び電解質排泄に対する作用は、クロルプロマジンあるいはハロペリドールと同程度又はより軽度と考えられている。

3) 薬力学的薬物相互作用

本薬 (3mg/kg) の単独経口投与のより、レセルピンによる DOPA 蓄積は有意に抑制され、その作用はクロルプロマジン (10 及び 30mg/kg) により阻害された。また、ロラゼパム (3、10 及び 30mg/kg) 及びベンズトロピン (3 及び 10mg/kg) は、本薬の DOPA 蓄積抑制作用を有意に増強したが、フルオキセチン (3、10 及び 30mg/kg) による影響は認められなかった。

アボモルヒネによるマウス常同行動に対する本薬 (1mg/kg, p.o.) の抑制作用は、ハロペリドール (0.3 ~ 1mg/kg)、クロルプロマジン (10 ~ 30mg/kg) 及びリスペリドン (0.3 ~ 3mg/kg) の併用により増強したが、ベンズトロピン (1 ~ 10mg/kg, p.o.) 及びフルオキセチン (3 ~ 30mg/kg, p.o.) の併用で影響は認められなかった。

本薬 (10mg/kg, p.o.) のカタレプシー惹起作用は、本薬とハロペリドール、クロルプロマジン及びリスペリドンの低用量の併用により増強し、ベンズトロピン (10mg/kg, p.o.) の併用により減弱した。本薬単独では作用が認められなかったが、本薬をクロルプロマジン又はリスペリドンと併用すると眼瞼下垂作用が有意に増強された。

クロルプロマジン (10 及び 30mg/kg, p.o.) により血漿プロラクチン濃度上昇作用は、本薬 (10mg/kg, p.o.) の併用により有意に抑制されたが、ロラゼパム (3 及び 10mg/kg, p.o.) 単独投与時の血漿プロラクチン濃度は本薬との併用により上昇した。また、本薬を併用投与してもハロペリドール (1 及び 3mg/kg, p.o.)、リスペリドン (0.3 ~ 3mg/kg, p.o.)、ベンズトロピン (1 ~ 10mg/kg, p.o.) 及びフルオキセチン (10mg/kg, p.o.) による血漿プロラクチン濃度に影響は認められなかった。

(2) 審査の概略

1) 作用機序について

機構は、本薬の薬理学的に想定されている機序が臨床効果にどの程度寄与しているのか、用量と血中濃度の関係を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の D_2 受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用、5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を *in vivo* で評価した動物試験における有効用量での血中濃度とヒトに 6 ～ 30mg を投与した時の血中濃度を比較し、薬理作用を示す用量での血中濃度が臨床における血中濃度の範囲あるいはそれ以下の濃度であったことを説明し、 D_2 受容体及び 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用は比較的低用量からその作用を発現し、5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用はそれら 2 つの薬理作用より比較的高い濃度で作用を発現し、それぞれ臨床効果に寄与していると考えたことを説明した。また申請者は、本薬はアポモルヒネ投与によりドパミン神経伝達が亢進している場合にはアンタゴニストとして作用し、 γ -ブチロラクトンあるいはレセルピン処理によりドパミン神経伝達が低下している場合には、アゴニストとして作用することから、臨床において、ドパミン神経伝達が過剰である場合にはアンタゴニストとして作用し陽性症状を改善し、ドパミンの神経伝達が低下している場合にはアゴニストとして作用し、陰性症状を改善することが示唆されたことを説明した。

機構は、 D_2 受容体部分アゴニストとしての臨床的有用性について説明するよう求めた。

申請者は、本薬は国内外の臨床試験において、抗幻覚・妄想作用を有することが確認されており、これらの作用は D_2 受容体アンタゴニスト作用が関与しているものと考え、一方、本薬は臨床用量において、血中プロラクチン濃度を上昇させない、錐体外路系副作用が少ないといった特徴を有しており、本薬が D_2 受容体アンタゴニスト作用とアゴニスト作用を併せもっているためと推察していることを説明した。

機構は、以上について了承し、本薬の D_2 受容体部分アゴニスト作用が臨床的にも寄与している可能性はあるが、このことをあえて強調するほどのエビデンスがあるか否かは、臨床成績も踏まえて判断する必要があると考える。

2) down-regulation について

機構は、本薬が作用する受容体について down-regulation が起こる可能性がないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は D_2 受容体については、①ラットに本薬を 3 週間反復経口投与した時の線条体 D_2 受容体数は、12mg/kg では溶媒投与群と同程度、100mg/kg では約 20% 受容体数が増加したが、 D_{2L} 受容体 mRNA 量には影響しなかったこと、②ラットに本薬 24mg/kg を 21 日間反復経口投与したところ、下垂体における [³H]-スピペロン結合は 24% 減少し、 D_{2L} 及び D_{2S} 受容体 mRNA レベル

はいずれも 23%減少したが、プロラクチン mRNA レベルには影響が認められなかったこと、③ラットに本薬 12mg/kg あるいはハロペリドール 1mg/kg を 1 日 1 回 3 週間反復経口投与したところ、アポモルヒネによる常同行動は有意に増強されたが、本薬による作用はハロペリドールより弱かったこと、④マウスに本薬 0.3mg/kg を 1 日 1 回 20 日間反復経口投与したところ、前脳におけるレセルピンにより誘発された DOPA 蓄積の増加に対する抑制作用は単回投与時と同様であったことを説明した。また申請者は、5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体については、ラットに本薬 10 及び 30mg/kg を 21 日間反復経口投与したところ、海馬の 5-HT_{1A} 受容体及び前頭皮質の 5-HT_{2A} 受容体において、受容体数及び本薬の親和性に有意な影響は認められなかったことを説明した。以上から申請者は、本薬は D₂ 受容体、5-HT_{1A} 及び 5-HT_{2A} 受容体の down-regulation をほとんど引き起こさないことが示唆された旨を説明した。

機構は、単回投与時と反復投与時で本薬の作用に変化が認められていないか否かについての考察が必要と考えており、D₂ 受容体については、少なからず抑制作用が認められており、down-regulation が起こる可能性を、完全には否定できないと考えている。

3) 有害事象発現の可能性について

機構は、起立性低血圧が臨床で発現する可能性は低いと説明していることについて、臨床試験で当該有害事象は認められており、予測と異なる結果となっている。薬理学的な検討結果から想定される有害事象について、ヒトで発現する可能性を再考察し、臨床試験で関連する有害事象発現の有無についても言及して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬の α_1 アドレナリン受容体に対する親和性は高くなく (Ki 値 : 37.4 及び 56.9nM)、摘出大動脈の NA による収縮に対する pA₂ 値が 7.06 と低いこと、アドレナリン及び NA 誘発致死を抑制しなかったことから、起立性低血圧及び過鎮静の発現頻度は低いと考える。また、国内での第 III 相ハロペリドール対照試験において、起立性障害に関連する有害事象の発現率は、本剤群でめまい 6.7% に対しハロペリドール群でめまい 8.3%、起立性低血圧 0.8%、塩酸モサプラミン対照試験では、本剤群でめまい 5.0% に対し、塩酸モサプラミン群でめまい 7.6%、起立性低血圧 0.8% であった。以上のことから申請者は、本剤は臨床において起立性低血圧を発現する頻度は低いとの基礎試験成績からの予測については、臨床試験の結果とほぼ一致していることを説明した。

機構は、一般薬理試験で認められた作用について、有効性を示す容量と比較して説明するよう求めた。

申請者は、一般薬理試験において、中枢及び末梢神経系に対する作用 (警戒性の低下、鎮静、カタレプシー、自発運動量抑制作用等)、心血管系に対する作用 (血圧低下、心拍数増加、QT 間隔の延長等)、平滑筋に対する作用 (摘出回腸に対する抗ヒスタミン作用) が認められたが、これらの作用はその有効性を示す用量より高い用量で発現し、また臨床を上回る暴露濃度まで投与し

た覚醒下の動物では認められなかったことから、臨床投与量で発現する可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、実臨床における既承認類薬の使用実態や対象疾患に対する本薬の使用方法について考慮する必要があり、臨床試験結果も踏まえて判断する必要があるが、臨床用量との差や類薬での状況等を踏まえると、非臨床試験からみた薬理学的な考察については妥当なものとする。

4) 錐体外路系作用について

機構は、常同行動抑制作用とカタレプシー惹起作用の ED_{50} 値が 10 倍程度違うことで錐体外路系の作用を示す可能性が少ないと説明していることについて、条件回避反応抑制作用を示す用量とカタレプシー惹起作用を示す用量とを比較して説明するよう求めた。

申請者は本薬、クロルプロマジン及びハロペリドールのラット条件回避反応抑制作用の ED_{50} 値はそれぞれ 16.1mg/kg、7.8mg/kg、0.7mg/kg であり、カタレプシー惹起作用の相対効力比を算出したところ、本薬では 4.6 あるいは 3.1、クロルプロマジンでは 1.3、ハロペリドールでは 1.0 となった。本薬では常同行動抑制作用とカタレプシー惹起作用の発現用量 (ED_{50} 値) の比に比べ、条件回避反応抑制作用とカタレプシー惹起作用の発現用量 (ED_{50} 値) の比は乖離の程度が少ないものの、定型抗精神病薬であるクロルプロマジン及びハロペリドールより乖離していた。このことから、錐体外路系副作用を殆ど示さない容量で抗精神病作用を発揮する可能性が示唆されたと説明した。

機器は、定型抗精神病薬より乖離の程度は大きいものの、錐体外路系副作用を殆ど示さない用量で抗精神病作用を発揮すると結論付けられるほど乖離の程度は大きくないとも考えられることから、臨床現場への情報提供については、非臨床試験での結果を正確に記載し誤解を招かないよう注意する必要があると考える。

<薬物動態試験成績の概要>

(1) 提出された資料の概略

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける吸収、分布、代謝及び排泄並びに胎児移行性及び乳汁移行性に関する試験成績が提出された。血漿、血清、胆汁、尿中及び脳内アリピプラゾール(未変化体)及び代謝物濃度は、高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法 (HPLC/UV)、ガスクロマトグラフィー/質量分析法 (GC/MS)、あるいは液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法 (LC/MS/MS) を用いて、 ^{14}C 標識化合物(本薬)を用いた試験は液体シンチレーションカウンターを用いて、バリデートした方法で測定が行われた。

1) 吸収

本薬を雄性マウス(経口投与:0.3 ~ 30mg/kg、静脈内投与:3mg/kg)、雄性ラット(経口投与:3 ~ 60mg/kg、静脈内投与:1 ~ 10mg/kg)、雄性イヌ(経口投与:10mg/kg、静脈内投与:1mg/kg)、雄性サル(経口投与:5 ~ 25mg/kg、静脈内投与:3.75、5mg/kg)に単回投与し、用量依存性と薬

物動態について検討した。マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬を単回投与した時、血漿中未変化体濃度は、投与 0.5 ～ 4 時間後に $C_{\max}$ に達し、 $t_{1/2}$ は 1.9 ～ 7 時間であった。マウス及びサルについては、未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC が用量とほぼ比例した。ラットにおける本薬の未変化体の薬物動態は、静脈内投与時では 1 ～ 10mg/kg の範囲で用量依存性が認められたものの、経口投与時では $C_{\max}$ 及び AUC の増加比が用量の増加比よりも大きく用量依存性が認められておらず、初回通過効果の飽和などが原因と考えられている。ラットへの単回経口投与では、雌性ラットにおける $C_{\max}$ 及び AUC が雄性ラットより 2 ～ 4 倍大きく、性差が認められ、未変化体の代謝あるいはクリアランスにおける性差と考えられたが、マウスでは性差は認められなかった。

本薬をマウス(4 週間混餌投与:1 ～ 30mg/kg/日)、ラット(2 週間反復経口投与:6 ～ 20mg/kg/日、68 週間反復経口投与:20 ～ 60mg/kg/日)、サル(4 週間強制経口投与:0.5 ～ 75mg/kg/日)に反復投与した時、未変化体及び代謝物(OPC-14857、DM-1452)について、マウス及びサルでは用量依存性が認められたが、ラットでは、高用量で長期投与時に、用量の増加比よりも $C_{\max}$ 及び AUC の増加が小さかった(なおサルでは、一部の代謝物(DM-1451、OPC-3373 及び DCPPI)については高用量側(50 ～ 75mg/kg/日)で用量依存性は認められていない)。また、ラット及びサルでは反復投与時に蓄積性が明らかとなっており、蓄積係数はラットの雄で 4 ～ 46.3、雌で 2.6 ～ 8.4、サルの雄で 1.7 ～ 4.4、雌で 1.5 ～ 6.6 であった(マウスにおける蓄積性については不明)。

本薬の未変化体の経口投与時における絶対的生物学的利用率は、雄性マウスでは 47% (3mg/kg)、雄性ラットでは 16% (10mg/kg)、雄性イヌでは 6% (10mg/kg)、雄性サルでは 8% (5mg/kg) であり、低い生物学的利用率は、初回通過効果が大きいこと等が原因と考えられている。

2) 分布

雌雄ラットに ^{14}C 標識体(本薬)10mg/kg を単回経口投与した時、雌雄ラットとも、脳脊髄液以外の全ての組織に広範な放射能の分布が認められ、投与後 24 時間ではほとんどの組織で放射能が検出されたが、投与後 168 時間では、雄性ラットでは検討した 17 組織のうち 4 組織(副腎、腎臓、肝臓及び精巣)、雄性ラットでは検討した 35 組織のうち 9 組織(副腎、ハーダー氏腺、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、卵巣、舌下腺及び顎下腺)においてのみ放射能が検出された。雌雄ラットとも、小脳、大脳及び延髄において放射能が検出され、 ^{14}C 標識体(本薬)に由来する放射能が脳血液関門を通過することが示唆された。雄性マウス(0.3 ～ 30mg/kg)、雌性マウス(10mg/kg)、雄性ラット(3 ～ 30mg/kg)及び雌雄ラット(10 及び 30mg/kg)に非標識体(本薬)を単回経口投与後の脳内未変化体濃度は、血漿中濃度より約 4 ～ 5 倍高かった。雌雄ラットに ^{14}C 標識体(本薬)30mg/kg を単回経口投与し、雌雄ラットにおける脳内分布を比較した結果、放射能分布における性差は認められなかった。 ^{14}C 標識体(本薬)を 13 日間 3mg/kg の用量で雄性ラットに反復経口投与した結果、ほとんどの組織における放射能分布は単回経口投与の場合と同様であった。

有色ラット(Long-Evans 系)に ^{14}C 標識体(本薬)3mg/kg を単回経口投与した時、投与後 8 時間では全ての組織で放射能が検出されたが、投与後 168 時間では検討した 21 組織のうち 5 組織(副腎、眼球、腎臓、肝臓及び精巣)でのみ検出され、特にメラニン含有組織への残留が認められた。放射能濃度の消失半減期は、有色皮膚で約 53.3 時間、白色皮膚で約 4.1 時間、有色眼球で 200 時間以上であったが、残留している放射能はいずれも未変化体及び既知の代謝物に由来するもののみであった。

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識体(本薬)3mg/kg を単回経口投与した時、胎児への放射能の移行が認められ、投与 4 時間後で、胎児の血液中放射能濃度は母体血液中放射能濃度の 1.3 倍であり、胎児で検討された組織(脳、心臓、肺、肝臓、腎臓)のうち肝臓内放射能濃度が母体血液中放射能濃度の 4.4 倍と最も高かったが、その後はいずれの組織でも放射能濃度は母体の血液中放射能濃度と同様に低下し、胎児への蓄積性はないと考えられている。

本薬を 500 ～ 5000ng/mL になるように添加した *in vitro* でのマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける血清蛋白結合率は、99.2 ～ 99.8% (平衡透析法)であり、500 ～ 5000ng/mL 濃度範囲において、本薬の血清蛋白結合率は薬物濃度に依存せず高く、動物種にかかわらず同程度であることが示唆された。

マウス、ラット、ウサギ及びサルの血球への移行率(血液/血漿中濃度比)を、 ^{14}C 標識体(本薬)を血液中濃度が 20 ～ 2000ng/mL になるように添加し *in vitro* で検討したところ、それぞれ 0.79 ～ 0.82、0.89 ～ 0.93、0.78 ～ 0.85 及び 0.81 ～ 0.85 であり、20 ～ 2000ng/mL 濃度範囲において、血液/血漿中濃度比は薬物濃度にかかわらず一定であり、また赤血球への分布及び結合は小さいことが示唆された。

3) 代謝

In vitro 及び *in vivo* におけるマウス、ラット、ウサギ及びサルでの主要代謝物は、活性主代謝物である OPC-14857 (ジヒドロキノリノン環の脱水素化) の他、N-脱アルキル化で生じる OPC-3373 (ブチル側鎖を有するジヒドロキノリノン環) 及び DCP (N-2,3-ジクロロフェニルピペラジン)、DM-1451 (ジクロロベンゼン環の水酸化)、DM-1452 (ジヒドロキノリノン環の水酸化) 等であり、これらの一次代謝物の一部は、更に、N-脱アルキル化、水酸化及びグルクロン酸抱合あるいは硫酸抱合反応より代謝された。

本薬を雄性ラットに 3、10 及び 20mg/kg、雌性ラットに 20mg/kg の用量で 7 日間反復経口投与し、肝薬物代謝酵素の誘導について検討した結果、雌性ラットにおいて蛋白含有量がわずかに増加(15.2%) 及び 7-エトキシレゾルフィン O-脱エチラーゼ活性がわずかに減少(-21.1%)した以外、チトクローム P450 量及び他の酵素活性あるいは酵素量に対する誘導は認められなかった(CYP 分子種に関する検討については、2-4 の<臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要>の項参照)。

4) 排泄

^{14}C 標識体(本薬)を雌雄ラットに 3mg/kg の用量で単回経口投与した時、投与後 168 時間までに全放射能の約 90%が糞中、約 7%が尿中に排泄され、性差は認められず、30mg/kg 単回投与後 24 時間までの観察においても主な排泄経路は糞中であつた。同様にサルに 5mg/kg の用量で単回経口投与した時、投与後 168 時間までに全放射能の 61.5%が糞中、35.3%が尿中に排泄された。 ^{14}C 標識体(本薬)をラットに 3mg/kg の用量で単回経口投与した時、投与後 72 時間までに胆汁中には投与した放射能の 82.3%が排泄された。投与後 0 ～ 4 時間に排泄された胆汁を、別のラットの十二指腸内に投与したところ、投与した放射能の 65.5%は再び胆汁へ、2.2%は尿中へ排泄され、腸肝循環が認められた。 ^{14}C 標識体(本薬)を雄性ラットに 3mg/kg の用量で 13 日間反復経口投与した時、各回投与後 0 ～ 24 時間における放射能の尿糞中排泄率は投与期間を通じてほぼ一定であつた。以上から、ラット及びサルにおいて本薬は、胆汁を介しての糞中排泄が主であると考えられた。

また、 ^{14}C 標識体(本薬)を授乳中ラットに 3mg/kg の用量で単回経口投与したところ、乳汁中への放射能移行が認められ、乳汁対血液中濃度比は、投与後 2 時間で最大比 4 に達し、0.5 ～ 24 時間で 1 以上であつた。

(2) 審査の概略

1) 絶対的生物学的利用率が低い要因について

機構は、検討した動物種において、絶対的生物学的利用率(マウス:47%、ラット:16%、イヌ:6%、サル:8%)が低い要因について申請者に考察を求めた。

申請者は、雄性ラットにおいて、 ^{14}C 標識体(3mg/kg)を経口投与した後 72 時間までの放射能胆汁中排泄率は 82.3%であることから吸収率は 82%以上と推察されたこと、本薬(30mg/kg)経口投与後 24 時間までの尿及び糞中排泄率は 4.4%及び 71.1%であり、その糞中放射能中未変化体の割合は投与量の 25.0%であり、糞中の未変化体が未吸収の本剤と仮定した場合でも吸収率は 50%以上と推定されたことから、絶対的生物学的利用率を算出した 10mg/kg 投与においても吸収率は良好であると推定できること、また雄性サルの場合には ^{14}C 標識体投与後の胆汁中排泄率を求めているが、5mg/kg の用量で経口投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率は 35.3%及び 61.5%であり、尿及び糞中の放射能成分に未変化体は検出されなかったことから、糞中の放射能分はほとんどが吸収後に体内で代謝されて胆汁を通じて排泄されたものと考えられることを述べ、絶対的生物学的利用率が低かった要因は、初回通過効果が大いいためと考えられることを説明した。なお申請者は、マウス及びイヌでは ^{14}C 標識体を投与後の排泄率試験は実施しておらず、吸収率が不明なため絶対的生物学的利用率が低い要因については明らかではない旨を併せて説明した。

さらに申請者は、ヒトにおいては、本薬(5mg)経口投与によるバイオアベイラビリティ試験成績(5.3.1.1-1:CN138-016 試験)より、絶対的生物学的利用率は87%と算出されたことから、消化管からの吸収率を100%と仮定した場合においても、初回通過効果は最大で13%と考えられ、ヒトでは初回通過効果の過程で薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられること、カルバマゼピンやセンドジョーンズワート等によるCYP3A4代謝亢進、P糖蛋白排泄亢進によってバイオアベイラビリティが低下する可能性も考えられるが、代表的なCYP3A4誘導剤であるカルバマゼピンと本薬を併用した試験(5.3.3.4-10:CN138-022 試験)で C_{max} 及びAUC が約70%減少することが確認されており、この程度を超える可能性は低いと考えられる旨を説明した。

機構は、以上について了承した(なお、カルバマゼピン等肝代謝酵素を誘導する薬剤との併用については、添付文書の「併用注意」の項で注意喚起されている)。

2) 組織蓄積性について

機構は、本薬をラットに反復経口投与した非臨床試験において組織内濃度上昇が認められていることから、ヒトにおける本薬の組織蓄積性の可能性の有無について見解を求めた。

申請者は、雄性ラットに本薬(3mg/kg/日)を13日間反復投与した時、1日目及び7日目と比較して13日目(いずれも投与後24時間)で濃度が上昇した組織は、血液、小脳、心臓、肝臓、脾臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精囊、リンパ節の11組織であり、そのうち小脳、心臓及び精囊については、組織内濃度が低く、投与後120時間後までに検出されなくなったことから、蓄積の可能性は低いと考えられること、また、その他の8組織については、反復投与時に蓄積する可能性は否定できないが、以下のように毒性試験及び臨床成績(市販後調査を含む)における有害事象の発現状況から臨床上問題となる可能性は低いと考えている旨を説明した。

1. 脾臓、脾臓、腎臓、リンパ節について、毒性試験で関連する影響は認められておらず、国内臨床試験での有害事象は、脾臓関連では、糖尿病0.13%(1/743例)、腎臓関連では腎機能異常0.13%(1/743例)、血尿0.13%(1/743例)が認められたが、ほとんどは非重篤であり、重篤な症例についても投与中止により消失している(なお、血糖値上昇のリスクについては、「2-4. 臨床に関する資料6)本剤の耐糖能への影響について」の項参照)。
2. 血液関連では、毒性試験で血管内溶血、血小板数の減少等が認められ、ヒトでは貧血0.13%(1/743例)が報告されているが、現時点でCompany Core Safety Information(CCSI)で記載はない。
3. 肝臓関連では、毒性試験で胆嚢における沈渣、肝結石様の所見等が認められ、ヒトでは肝機能異常0.40%(3/743例)等が報告されているものの、頻度は類薬であるオランザピン、クエチアピン、ペロスピロンと比し、同程度あるいは少ないものであった。
4. 副腎、精巣関連では、毒性試験でそれぞれ、副腎皮質肥大、精巣上体管腔あるいは精細管への細胞脱落が認められているが、ヒトでは関連する有害事象は報告されていない。

5. 皮膚関連では、ラット皮膚で反復経口投与後 13 日目においてのみ放射能が検出されているが、毒性試験で関連する影響は認められておらず、ヒトで発疹 0.40% (3/743 例) 等が認められているが、いずれも重篤な事象ではなかった。

機構は、本薬のメラニン含有組織への残留が認められているが、ヒトに本薬を投与した場合の安全性について問題がないか考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本薬投与時にメラニン含有組織に残留していた成分は、血漿中でも認められた未変化体及び代謝物であり、毒性試験においてその安全性は確認されていること、サルでの反復経口投与毒性試験で眼科検査(眼球)及び病理組織学的検査を実施しているが、本薬の影響は特に認められなかったこと、光毒性試験の結果は陰性であったことを説明した。また申請者は、臨床試験において視覚器系に関する有害事象は国内では認められておらず、海外では霧視が 1.51% (71/4710 例)、光線過敏が 0.25% (12/4710 例)、視覚異常が 0.11% (5/4710 例)、差明が 0.06% (3/4710 例) で認められているものの、いずれも重篤な事象ではなかったことを併せて説明し、メラニン含有組織への残留について臨床的に問題となるものではないと考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤投与時の安全性については、更に検討が必要と考える(「2-4. 臨床に関する資料」の項参照)。

＜毒性試験成績の概要＞

1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて強制経口投与及び静脈内投与により実施された。

経口投与でラットの LD₅₀ 値は雄で 953mg/kg、雌で 705mg/kg、サルの概略の致死量は 2000mg/kg 超で、静脈内投与ではラットで 2mg/kg、サルで 1m/kg の用量までの投与で本剤の影響は認められなかった。

2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、ラット及びサルを用いて強制経口投与により実施された。

ラット 13 週間投与試験(2、6、20mg/kg/日投与)では、6 及び 20mg/kg/日群の雌で体重増加量、及び血清中 γ -グロブリン濃度の軽度な増加、膈上皮の粘液細胞化及び乳腺の増生、20mg/kg/日群ではさらに雄で体重増加量、摂餌量、血漿中トリグリセリド濃度、血清中 β -グロブリン濃度、及び肝臓重量の軽度減少と血清中 γ -グロブリン濃度の軽度の増加、雌で血漿中リン脂質濃度、及び子宮重量の軽度の減少と乳汁分泌が認められた。6 及び 20mg/kg/日群に認められた雌の乳腺及び生殖器の変化は血清中プロラクチン濃度の増加による二次的な影響であると考えられ、無毒性量は雄で 6mg/kg/日、雌で 2mg/kg/日と判断された。

ラット 52 週間投与試験 (1、3、10mg/kg/日投与) では、雌の 1mg/kg/日以上 の群で子宮の萎縮、卵巣黄体形成、雌 3mg/kg/日以上 の群で体重増加亢進、摂餌量増加、肝臓、腎臓、副腎及び子宮重量の低下、卵巣重量の増加、乳腺腺房の増生、膈上皮の粘液細胞化、10mg/kg/日群の雌で乳腺発達、肝細胞、腎臓の近位尿細管上皮細胞及びハーダー腺房細胞に巨核化、雄で肝臓重量の減少が認められた。血液生化学的検査では雄の 10mg/kg/日群でトリグリセライドの減少、クレアチニン及び γ -グロブリンの増加が認められ、雌の 3mg/kg/日以上 の群でアルカリフォスファターゼの上昇、コレステロール及びアルブミンの減少、10mg/kg/日群でリン脂質の減少が認められた。雌の 1mg/kg/日以上 の群で認められた乳腺及び生殖器系の変化は血清中プロラクチン濃度の増加による二次的な影響であると考えられ、無毒性量は雄で 3mg/kg/日、雌で 1mg/kg/日と判断された。

ラット 4 週間投与試験 (60、100mg/kg/日投与) では、13 週間あるいは 52 週間反復投与試験では認められなかった変化として、雌雄で副腎皮質の肥大と肺胞内の泡沫細胞の集簇、雄で唾液腺の肥大、総ビリルビンの増加 (100mg/kg/日群のみ)、雌で黄体の減少、AST (GOT)、ALT (GPT)、GTP、LDH (100mg/kg/日群のみ) の増加が新たに認められた。

ラット 26 週間投与試験 (10、30、60mg/kg/日投与) では、全ての投与群で肺の淡色化、子宮重量の減少、軽度の肺胞内泡沫細胞の集簇及び脳下垂体中間部の萎縮、雌で持続性の発情休止期頻度の増加、子宮の萎縮、膈上皮の粘液細胞化、及び乳腺の増生、雌の 10mg 凡 g/日群で体重増加量、摂餌量、摂水量及び尿量の増加、雄の 10 及び 60mg/kg/日群で、少数の個体に軽度の乳腺の萎縮、30 及び 60mg/kg/日群で活動性低下、眼瞼下垂、用量に依存した摂餌量及び摂水量の減少、副腎皮質の消耗色素の沈着と肥大 (雄の 30mg/kg/日群を除く)、雄で精管膨大部腺の炎症の発現頻度増加等、雌で乳腺分泌の亢進、60mg/kg/日投与群で副腎及び卵巣の暗色化、肺及び副腎 (雌のみ) 重量の増加、精巣の容積及び重量の減少、精巣上体の管腔内への精子形成細胞の剥離、卵巣の消耗色素の沈着等が認められた。

サル 13 週間投与試験 (0.5、1、5、25mg/kg/日投与) では、5mg/kg/日群で運動障害、観察者への反応低下、カタレプシー、振戦、うずくまり等、25mg/kg/日群で流涎と排便の消失、及び胆嚢に泥状物質の貯留等が認められ、無毒性量は 1mg/kg/日と判断された。

サル 52 週間投与試験 (0.5、5、25mg/kg/日投与) では、5 及び 25mg/kg/日群で運動障害、観察者に対する反応低下、カタレプシー、及び異常姿勢、25mg/kg/日群で体重、摂餌量の減少、及び胆汁中に沈液渣が認められ、無毒性量は 0.5mg/kg/日と判断された。

サル 39 週間投与試験 (25、50、75mg/kg/日投与) では、主に用量に依存する中枢神経系の抑制作用に関連する一般症状の変化、並びに胆汁中の沈渣が認められ、50 及び 75mg/kg/日群では、胆汁中の沈渣に関連して肝臓にごく軽度の肝結石様の所見が認められた。この所見は、本剤の代謝物 (主に水酸化アリピプラゾールの抱合体) の濃度が胆汁中の溶解度以上になり、胆道の末梢で析出したことが原因と考察された。

3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子変異試験及び染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及びラットを用いた肝不定期 DNA 合成試験で検討され、いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった。

4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットを用いた 104 週間の混餌投与試験 (1、3、10mg/kg/日、マウスのみさらに 30mg/kg/日投与)、ラットを用いた 104 週間強制経口投与試験 (10、20、40、60mg/kg/日投与) で検討された。

他の抗精神病薬と同様に、本剤の混餌投与により血中プロラクチン濃度の変動に起因すると考えられる乳腺腫瘍 (雌マウス 3mg/kg/日以上上の群、雌ラット 10mg/kg/日群)、及び下垂体腫瘍 (雌マウス 3mg/kg/日以上上の群) の発生率が増加した。一方、強制経口投与を行ったラットでは乳腺腫瘍の発生率に有意な増加はみられず、60mg/kg/日群では対照群よりも発生率は減少した。この結果は、混餌投与を行った試験で血清中プロラクチン濃度の上昇が認められたが、強制経口投与を行った試験では、投与量の増加あるいは投与期間の延長にともなって血清中プロラクチン濃度の上昇が減弱した成績と相関していた。ヒトでは本剤投与により血清中プロラクチン濃度が上昇しないこと等から、乳腺及び下垂体の腫瘍誘発性はないと判断された。

また、強制経口投与を行ったラットの 60mg/kg/日群の雌で、副腎皮質の腺癌、及び腺癌と腺腫を合わせた発生頻度が有意に増加した。副腎皮質腫瘍の発生機序を検討するためにラットを用いて 70 週間強制経口投与試験が実施され、本剤の細胞障害に付随すると考えられる空胞変性、細胞消失及び炎症及び類洞の拡張、さらに細胞増殖活性の増加が、それぞれ雌で認められたこと等から、雌ラットでみられた腫瘍発生頻度の増加は、細胞障害性変化と、それに対する代償性の細胞増殖の増加が長期間継続したことが原因であり、高用量長期間投与による細胞毒性の二次的な変化と考えられている。また、腫瘍発生が認められなかった 40mg/kg/日群の雌及び 60mg/kg/日投与群の雄の暴露量 (AUC) を、ラット 70 週間強制経口投与試験の TK データから推定すると、それぞれ最高臨床推奨用量における暴露量 (AUC) より約 7 倍及び約 10 倍であるが、ヒトで副腎に対する作用がないことより副腎皮質に腫瘍が発生する可能性は低いと判断された。

5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、雄ラットの授胎能試験、ラット及びウサギ器官形成期投与試験、ラット周産期及び授乳期投与試験で検討された。

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験 (2、6、20mg/kg/日投与) では、雌雄の受/授胎能は 20mg/kg/日まで影響は認められなかったが、2mg/kg/日以上上の群で発情休止期の延長、6mg/kg/日以上上の群で黄体数と着床前死亡率の増加、20mg/kg/日投与群で交配期間所要日数の延長が認められた。胎児では 20mg/kg/日群で低体重が認められ、無毒性量は雌雄親動物の一般毒性学的

影響に関して 2mg/kg/日、雄の生殖能に関して 20mg/kg/日、雌の生殖能に関して 2mg/kg/日未満、胎児への影響に関して 6mg/kg/日と判断された。

雄ラットの授胎能試験(20、40、60mg/kg/日投与)では、60mg/kg/日群で極めて軽度な精巣及び精巣上体の変化が認められたが、授胎能や胚・胎児発生に影響は認められなかった。

ラット器官形成期投与試験(3、10、30mg/kg/日投与)では、10mg/kg/日以上群で母動物毒性、F1 出生児雌に膈開口の遅延、30mg/kg/日群で妊娠期間の軽度な延長や F1 胎児体重の低下、骨化遅延、精巣下降不全、肝臓の結節及び生後体重増加の抑制がみられ、無毒性量は F0 母動物の一般毒性学的影響に関して 3mg/kg/日、生殖能に関して 10mg/kg/日、F1 胎児に関して 10mg/kg/日及び出生児に関して 3mg/kg/日と判断された。

ウサギ器官形成期投与試験(10、30、100mg/kg/日投与)では、母動物毒性が 10mg/kg/日以上群で認められ、胎児では 30mg/kg/日以上群で体重低下、100mg/kg/日群で胚・胎児死亡、骨格変異、胸骨分節の癒合の増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性学的影響に関して 10mg/kg/日未満、生殖能に関して 30mg/kg/日、胎児に関して 10mg/kg/日と判断された。

ラット周産期及び授乳期投与試験(3、10、30mg/kg/日投与)では、30mg/kg/日群で軽度な妊娠期間の延長、産後処理の不全、生存性の低下、発育抑制がみられ、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能並びに出生児に関して、いずれも 10mg/kg/日と判断された。

6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は、ウサギを用いた皮膚と眼の局所刺激性試験が行われ、本薬はともに非刺激性であった。その他、抗原性試験、免疫毒性試験、光毒性試験、依存性試験、代謝物(OPC-14857、OPC-3373、DCPP)の毒性試験等が行われ、特に問題となる所見は認められなかった。

(2) 審査の概略

審査の過程で申請者より、本薬の毒性試験のうち□□□で実施した TK 分析において、データの取扱いが一部不適切であることが判明し、影響を受けた TK の成績については、評価資料から削除又は参考資料へ変更することとし、削除したデータを補完するため、サル TK 試験(4.4.2-14)等が追加で実施され、その結果が追加提出されるとともに、ラット 70 週間強制経口投与試験の成績が新たに提出された。

機構は、試験条件がほぼ同様であること等を確認し、これら補完された TK データを基に審査を実施した(詳細は、「III.医薬品機構(医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・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、(1)適合性書面調査結果に対する機構の判断」の項参照)。

機構は、サル反復投与毒性試験での無毒性量が 13 週間投与試験で 1mg/kg/日、52 週間投与試験では 0.5mg/kg/日であることから、最高臨床推奨量(30mg/日)投与時の臨床上の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、①無毒性量設定に関与した所見は、本薬の中枢神経系への作用が過剰に発現したものと判断される一般状態の変化であり、ドパミン D₂ 受容体あるいはその他の中枢神経伝達に関与する受容体への薬物の作用は、正常状態と病的状態とで異なる(伊藤正男他, *最新 脳の科学* I, 同文書院, 98-99, 1988)ことから、統合失調症患者で本薬の中枢神経系への作用が過剰に発現する可能性は低いと考えられること、②当該変化は、器質的な変化を伴っておらず、休薬により消失する可逆的な変化であり、臨床使用時に対応可能な変化であると考えられること、③サルにおいて一般症状以外に認められた毒性所見は、25mg/kg/日以上で認められた胆嚢沈渣及びそれに関連して 50mg/kg/日以上で認められた限局性の肝結石様の所見のみであり、沈渣を分析した結果、本薬の代謝物が検出され、サルに本薬 25mg/kg/日投与した際の胆汁中代謝物濃度は、サル胆汁中での溶解度に近似あるいは超過した濃度であったことから、胆汁中の本薬代謝物が胆汁中の溶解度以上の濃度となり析出した結果、発生したのと考えられたこと、④本薬を健康成人に最高臨床推奨用量(30mg/日)で 1 週間投与した際の胆汁中代謝物濃度の最高値は、サル 39 週間投与試験における胆汁中濃度の最低値の 5.6%以下、ヒト胆汁中での平均溶解度の 5.4%以下であったこと、⑤最高臨床推奨用量(30mg/日)を投与した時の成績と比較して、本薬の未変化体及び代謝物の暴露量は、追加実施されたサル TK 試験では、75mg/kg/日投与群の雄で 4.6 倍、雌で 3.9 倍の高値を示しており、75mg/kg/日を 39 週間投与したサルでは、過剰な薬理作用に起因した一般症状と、発生機序からヒトにおいて発生する可能性が低いと考えられる肝臓の器質的変化しか認められていないことを説明し、肝臓の器質的変化が 30mg/日投与のヒトにおいて発生する可能性は低く、臨床上の安全域は担保できると考えている。なお、添付文書の「その他の注意」の項において、サル反復投与試験で胆嚢沈渣及び肝結石様所見が認められた旨を記載し注意喚起するとともに、市販後の安全性について慎重に検討していく旨を説明した。

機構は、ラット 52 週間反復投与試験で、雌の 1mg/kg/日以上で認められた子宮の萎縮、卵巣黄体形成及び膈上皮の粘液細胞化を毒性と判断しなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、これらは本薬の薬理作用であるドパミン D₂ 受容体の部分アゴニスト作用による変化であり、①性周期によってその組織像が変動する所見の範囲内と考えられること、②休薬による回復性が認められていること、③生殖発生毒性試験において受胎能に影響が認められていないことから、生体に有害な組織障害性変化とは考えられず毒性変化と判断しなかったことを説明した。また申請者は、げっ歯類ではプロラクチンは妊娠の成立と初期の妊娠維持に主要なホルモンとして作用すると考えられている(山路 徹, *新生理学体系(第 14 巻)神経内分泌学*, 医学書院,

138-166, 1988)が、ヒトでの排卵後では黄体化が進みプロラクチンに依存した機構がないと考えられている(高橋迪雄, 代謝, 20:1303-1311, 1983)ことから、ラットで認められた雌生殖器の所見はヒトにおいて問題となるものではないと考えられる旨を説明した。

機構は、ラットの癌原性試験において副腎に認められた消耗性色素の沈着が細胞毒性に起因するという根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、消耗性色素はスーパーオキシドとヒドロキシラジカル関与により細胞内成分の変性が惹起され徐々に蓄積するとの報告(Yin D, *Free Radic Biol Med*, 21:871-888, 1996)やステロイドの生合成過程で生じる分子状態の酵素やフリーラジカルにより、副腎中に含まれる脂質が過酸化反応を受け、細胞障害を受けやすい旨の報告(Hornsby PJ, *Free Radic Biol Med*, 6:103-115, 1989)があることから、本薬のセロトニン_{1A}受容体への部分アゴニスト作用により、血漿中 ACTH 濃度が軽度増加し、亢進したステロイドの合成過程で生じた脂質過酸化反応に関与するスーパーオキシドやヒドロキシラジカル²²が、副腎皮質の細胞内成分の変性をもたらし、変性した細胞成分が消耗色素として認められたと考えられる旨を述べ、消耗性色素量、過酸化脂質の生成量が雄に比べ雌で多いことから裏付けられることを併せて説明した。

機構は、ラットの生殖発生毒性試験において、暴露量から臨床使用時の安全域が得られていないことから、臨床使用時の安全性について説明を求めた。

申請者は、安全域が臨床より低暴露であった変化は、発情期の延長等、臨床で認められないプロラクチンの増加や、母動物毒性(胎児体重及び胎盤重量の低下等)を介したと考えられる変化であり、類薬でも報告(米国 FDA 公開版 Review Report 参照)されており、本剤が妊婦に投与されたとしても、特にリスクがあるとは考えていないこと、しかしながら、胎盤や乳汁への移行性が実験動物で確認されており、妊婦や授乳婦への投与について臨床試験での裏付けがないことから、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で、注意を喚起する旨を説明した。

機構は、以上について了承し、毒性に関して特に問題はないと判断した。

2-4. 臨床に関する資料

<臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要>

国内では、健康成人を対象とした試験の他、統合失調症患者で実施された臨床試験の中で、血中濃度も測定され、その成績が提出された。また、海外健康成人及び統合失調症患者を対象とした試験成績も参考に提出された(放射性同位体(RI)で標識した本薬を用いた PK 試験を含む)。さらに母集団薬物動態解析の結果も提出された。

ヒト生体試料中未変化体及び代謝物濃度は HPLC/UV 又は LC/MS/MS を用いて、¹⁴C 標識化合物(本薬)を用いた試験では液体シンチレーションカウンターを用いて、バリデートした方法で測定が行われた。

1) ヒト生体試料を用いた試験

本薬(非標識体および ^{14}C 標識体)を 500 ～ 5000ng/mL になるように添加した *in vitro* でのヒト血清蛋白結合率は、99.7 ～ 99.9% (平衡透析法)であり、本薬の血清蛋白結合率は高いこと、薬物濃度に依存しないこと、動物及びヒトにおいて同程度であることが示唆された。また、本薬の代謝物 OPC-14857 (活性代謝物)、DM-1452、OPC-3373 及び N-2, 3-ジクロロ フェニルピペラジン (DCPP) の *in vitro* でのヒト血清蛋白結合率は、それぞれ 99.7 ～ 99.9% (500 ～ 5000ng/mL、平衡透析法)、88 ～ 91% (250 ～ 1000ng/mL、polydimethylsiloxane ガラス・ビーズ法)、90 ～ 91% (100 ～ 1000ng/mL、限外濾過法) 及び 99% (500 ～ 5000ng/mL、限外濾過法)であった。

^{14}C 標識体(本薬)を血液中濃度が 20 ～ 2000ng/mL になるように添加した *in vitro* でのヒトにおける血球への移行率(血液/血漿中濃度比)は、0.59 ～ 0.63 であった。血液/血漿中濃度比は濃度にかかわらず一定であり、また赤血球への分布及び結合は小さいことが示唆された。

ヒト肝ミクロソームによる本薬の *in vitro* 代謝試験において、ジヒドロキノリン環の脱水素化により生じる OPC-14857、N-脱アルキル化により生じる DCPP、OPC-3373 及び DM-1457、ジクロロベンゼン環の水酸化で生じる DM-1451、ジヒドロキノリン環の水酸化で生じる DM-1452 が検出された。発現系ヒトチトクローム P450 及び抗ヒトチトクローム P450 抗体等による試験の結果、CYP3A4 及び CYP2D6 が水酸化及び脱水素化(DM-1451、DM1452 及び OPC-14857 の生成)に関与するが、N-脱アルキル化(DCPP 及び OPC-3373 等の生成)には CYP3A4 のみが関与し、CYP2D6 は関与しないことが示唆された。また、他の CYP (CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP2E1)は、本薬の代謝にはほとんど関与しないと考えられた。

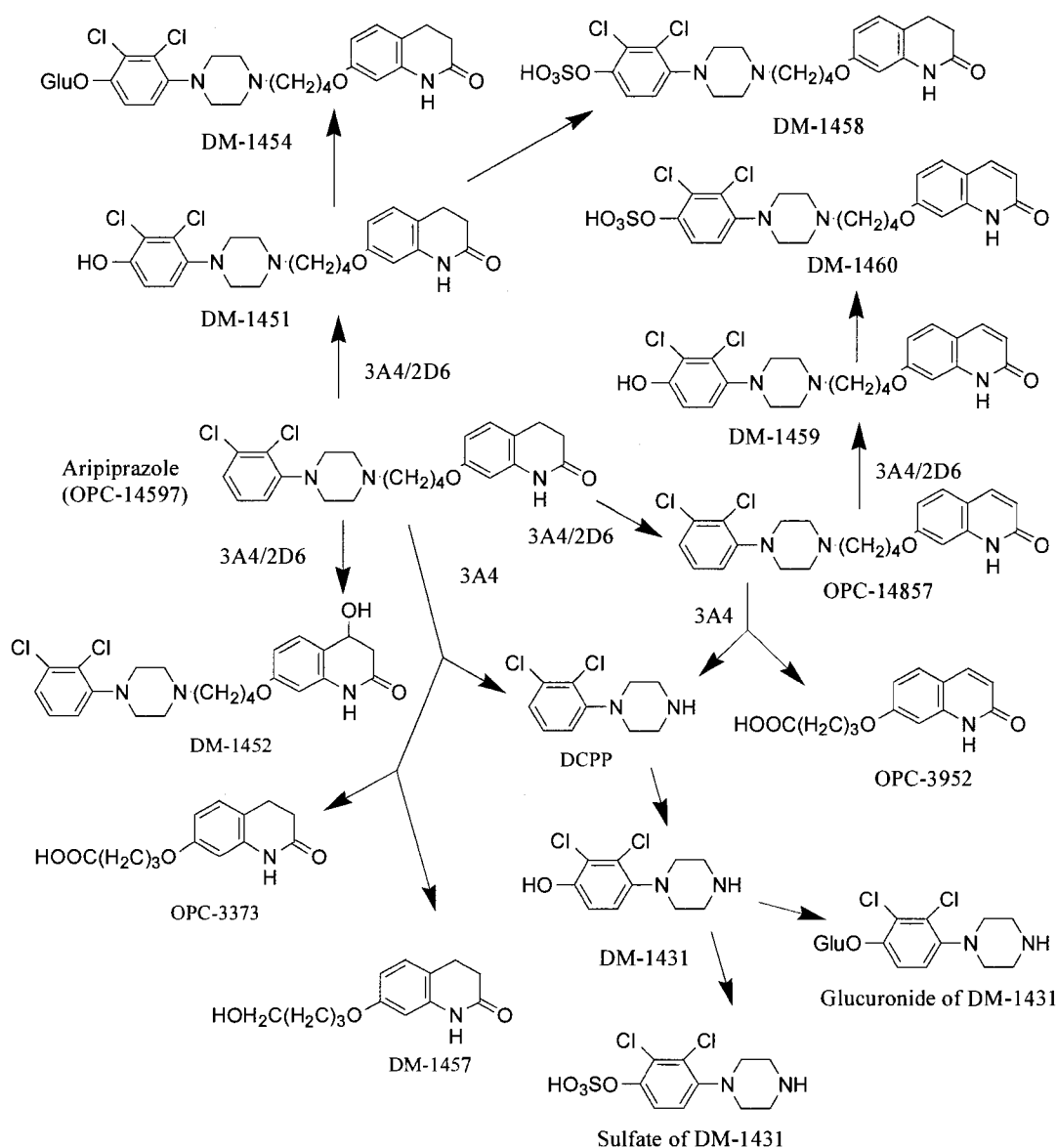


図 アリピプラゾールの推定代謝経路*4

本薬及びその活性代謝物 OPC-14857 の CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対する阻害活性 (IC_{50}) を、発現系ヒトチトクローム P450 酵素を用いて *in vitro* で検討した結果、CYP1A2 に対する阻害は本薬及び OPC-14857 とも実施した最高濃度 (本薬: 66 μ M、OPC-14857: 50 μ M) までの範囲で認められなかった。他の CYP に対しては阻害作用が認められ、本薬の IC_{50} 値は CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 に対して、それぞれ 10、2.6、2.4

*4 一部の代謝物の生成経路として、ここに示した以外の経路の可能性も考えられる。例えば DM-1431 は、DM-1451 あるいは DM-1459 の N-脱アルキル化により生成する経路も考えられる。

及び 25 μ M、OPC-14857 の IC₅₀ 値はそれぞれ 17、3.6、4.8 及び 9.1 μ M であった。また、ヒト肝ミクロソームを用いて CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4 活性に対する IC₅₀ を *in vitro* で検討した結果、CYP2C9 及び CYP3A4 活性に対する阻害は本薬及び OPC-14857 とも実施した最高濃度(本薬:66 μ M、OPC-14857:50 μ M)まで認められなかった。他の CYP について、本薬の IC₅₀ 値は、CYP2C19 及び CYP2D6 活性に対してそれぞれ 54 及び 13 μ M であり、OPC-14857 の CYP2D6 活性に対する IC₅₀ 値は 17 μ M であった。CYP2D6 及び CYP3A4 に対する本薬の阻害定数(Ki)を検討した結果、Ki 値はそれぞれ 4.38 及び 276 μ M であった。最高臨床推奨用量(30mg/day)における本薬及び OPC-14857 の C_{max} はそれぞれ 419ng/mL (0.93 μ M) 及び 138ng/mL (0.31 μ M) であり(5.3.3.2-2:31-99-224 試験)、それぞれの蛋白結合率はいずれも約 99.8%であることから、臨床適用時の血漿中濃度(*in vitro*)において、本薬及び OPC-14857 が CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 を阻害する可能性は小さいと考えられた。

2) 健康成人における検討

2-1) 日本人における成績

日本人健康成人男子(14 例、延べ 31 例)を対象として、食後又は絶食後に本剤を 0.25 ～ 6mg の範囲で単回経口投与した時、C_{max} 及び AUC は投与量の増加に伴い増大し、t_{max} は約 3 時間、最終相の血中消失半減期 t_{1/2} は約 38 ～ 62 時間であり、尿中に未変化体は検出されなかった。食後投与では空腹下投与に比べ t_{max} が約 2 時間遅延し、AUC の増加が認められ、尿中に未変化体は検出されなかった(定量限界:20ng/mL) (5.3.3.1-1:031-90-001a 試験)。

日本人健康成人男子(15 例)を対象として、本薬 3mg 錠を 1 日 1 回 14 日間朝食後 30 分に反復経口投与した時、本薬未変化体及び代謝物 OPC-14857 の血漿中濃度は、いずれも投与 14 日までにほぼ定常状態に達した。14 日目(最終回投与後)の未変化体の C_{max}、AUC 及び t_{1/2, z} はそれぞれ、44.3ng/mL、678.0 ng $\cdot$ hr/mL 及び約 65 時間であり、累積係数は C_{max} で 3.7、AUC で 4.3 であった。この試験で CYP2D6 の遺伝子解析が実施されており、中間代謝活性型の場合には、通常代謝活性型の場合よりも、投与 14 日目で本薬の C_{max} は約 3.3 倍、AUC_{24hr} は約 3 倍高値を示した(5.3.3.1-4:031-99-002 試験)。

日本人健康成人男子(28 例:3mg 錠群及び 1%散群それぞれ 14 例)を対象として、本薬 3mg 錠 1 錠又は 1%散 300mg 投与時の食事の影響を検討するため、各製剤をそれぞれ空腹下又は食後に単回投与する交叉比較試験が実施され、両製剤とも C_{max}、AUC_{0→168hr} に関して、食後と空腹下での平均値の比の 90%信頼区間は 0.8 ～ 1.25 の範囲内にあり、食事による影響は認められないと考えられた(5.3.1.1-3:031-01-001 試験)。

胃液酸性度が正常(12 例)又は低値(6 例)を示した健康成人男子を対象として、本剤の通常製剤(非劣化製剤)又は経時変化製剤(劣化製剤)を投与したところ、正常酸性度の健康成人で両製

剤の薬物動態パラメータは同様であったが、低酸性度の健康成人では劣化製剤投与時の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0 \rightarrow 168\text{hr}}$ は、通常製剤での値の 54.7% 及び 61.5% に低下していた (5.3.1.2-01:031-93-003 試験、5.3.1.2-02:031-94-003 試験)。

日本及び米国の健康成人を対象とした臨床試験結果から、母集団薬物動態解析を行ったところ、検討した用量が日本人で 0.25 ～ 6mg、米国人で 1 ～ 30mg と異なるものの、日本人及び米国人での本薬の薬物動態はいずれも類似した線形性を示し、得られた薬物動態パラメータも類似していることから、日本人と米国人で本薬の薬物動態は大きく異ならないものと考えられている (5.3.3.5-2:031-02-003-PK 試験)。

2-2) 外国人における成績

米国の健康成人男子 (57 例) を対象として本剤 1、3、6 及び 15mg を単回経口投与した時、未変化体及びその代謝物 OPC-14857 の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した (5.3.3.1-2:31-01-236 試験)。

米国の健康成人男子 (12 例) に ^{14}C 標識体 (本剤) 20mg を単回経口投与した時、血漿中放射能 AUC_{∞} の 57% が未変化体、20% が代謝物 OPC-14857 であり、投与した放射能の約 27% が尿中、約 60% が糞中に排泄された。尿中の主たる代謝物は OPC-3373 と OPC-3952 であり、尿中に未変化体あるいは OPC-14857 は検出されなかった (定量限界: 未変化体及び代謝物ともにアリピプラゾールとして 22.1ng 当量)。未変化体、DM-1451 及び OPC-3952 は主に糞中へ排泄された。尿及び糞中ともに、未変化体あるいはその代謝物のグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体の排泄は認められなかった (定量限界: 未変化体及び代謝物ともにアリピプラゾールとして 22.1ng 当量) (5.3.3.1-7:31-96-201 試験)。

^{14}C 二重標識した本薬を 5mg の用量で単回経口投与し、投与後 384 時間までの放射能を測定した結果、血漿中の放射能は主に未変化体に由来し、また主要な代謝物は OPC-14857 であった。血漿中未変化体の $C_{\max}$ 、 AUC_t 及び AUC_{∞} は、それぞれ血漿中放射能の 55%、19% 及び 18% であった。活性代謝物 OPC-14857 の血漿中における AUC_t は、全血漿放射能の AUC_t の 4% であった。他の代謝物は血漿中において僅かであった。尿中には未変化体は検出されず、N-脱アルキル化体、脱水素体及び DCPD 関連代謝物が尿中に認められた。また、糞中の放射能の 8% が未変化体であり、糞中代謝物としては芳香環の水酸化体及び脱水素化体関連代謝物が検出された。投与した放射能の約 36% が尿中、約 44% が糞中に排泄された (5.3.3.1-8:CN138-028 試験)。

以上より、本薬は主に代謝により消失し、その主要代謝経路は DM-1451 を生成する芳香環の水酸化、OPC-14857 を生成する脱水素化、また OPC-3373 及び DCPD を生成する N-脱アルキル化の各代謝経路であることが示唆された。

3) 患者における検討

3-1) 日本人における成績

日本人の統合失調症患者を対象とした 5 試験 (5.3.5.2-2a:031-91-003 試験、5.3.5.2-3a:031-91-004 試験、5.3.5.2-1a:031-93-001 試験、5.3.5.2-7a:031-93-002 試験、5.3.5.2-8:031-94-001 試験)において、本薬の血漿または血清中濃度が測定され、その結果が健康男子被験者を対象とした第 I 相試験での成績から予測される定常状態での本薬の血漿中濃度と比較検討された。患者における本薬の血漿中又は血清中濃度の実測値は、食後群で 90%以上 (332/367 ポイント:100/103 例)、非食後群では 85%以上 (54/61 ポイント:20/22 例)が、第 I 相試験の結果から予測された定常状態時のトラフの血漿中未変化体濃度の範囲 (臨床第 I 相試験の各被検者の血漿中濃度データを用い、各被験者のデータに対し、それぞれ 1 次吸収及び吸収ラグタイム付 2-コンパートメントモデル解析により薬物動態パラメータを算出し、そのパラメータを用いて、本薬 1mg を 1 日 1 回反復経口投与後定常状態時でのトラフの血漿中未変化体濃度を予測した最小値と最大値の範囲)内にあり、患者における本薬の体内動態は健康被験者と同様であると考えられた (5.3.3.5-3a:031-02-002PK)。

3-2) 外国人における成績

統合失調症あるいは統合失調感情障害を伴う患者 (40 例)を対象とし、本薬 30 ～ 90mg 用量範囲において 15 日間反復経口投与試験を実施したところ、本薬の血漿中動態は、30 ～ 90mg/日の用量範囲で線形性を示した。15 日目 (最終回投与後)の未変化体の C_{max} 及び定常状態時の投与間隔の AUC は投与量の増加に伴い増大し、 t_{max} は約 2 ～ 6 時間、 $t_{1/2}$ は約 43 ～ 104 時間であった。クリアランスと半減期は 30 ～ 90mg の用量範囲において一定した値を示した (5.3.3.2-2:31-99-224 試験)。

統合失調症患者を対象に実施された臨床試験結果から、母集団薬物動態解析を行ったところ、平均の薬物動態パラメータ (クリアランス CL、分布容積 V、消失半減期 $t_{1/2}$)はいずれも他の試験で得られた健康成人での結果と類似した (5.3.3.5-1:31-00-233 試験)。

4) 薬物相互作用の検討

*In vitro*ミクロソームを用いた試験において、本薬はチトクローム P450 (CYP) 3A4 と 2D6 によって代謝されることが示されたことから、イトラコナゾール及びケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤)並びにカルバマゼピン (CYP3A4 誘導剤)及びキニジン (CYP2D6 阻害剤)との併用投与時における薬物間相互作用が検討された。また、抗精神病薬との併用投与の機会が多い情緒安定化剤であるリチウム及びバルプロ酸、薬物の過剰投与時の措置に用いられる活性炭、多くの CYP 分子種によって代謝され、また非特異的に CYP 分子種を阻害するエタノール等と本薬との相互作用についても検討された。さらに、本薬の血漿中動態に及ぼす第 II 相試験及び第 III 相試験での併用薬の影響についても海外データを対象として、母集団薬物動態解析により検討された。

健康成人(日本人)を対象に、イトラコナゾール併用(1日1回100mg経口投与)による本薬(1日1回3mg経口投与)の血漿中動態への影響について検討したところ、 C_{max} は19.4%増加し、経口クリアランス CL/Fは32.5%低下した。また、活性代謝物 OPC-14857 についても C_{max} で18.6%、AUC で38.8%増加した(5.3.3.4-01:031-00-003 試験)。

健康成人又は患者(いずれも外国人)を対象とした試験で本薬の血漿中濃度は、リチウムとの併用(5.3.3.4-12:CN138-021 試験)で差はなく、バルプロ酸との併用(5.3.3.4-11:CN138-023 試験)では AUC_{τ} で、 C_{max} が約24～26%程度低下したものの臨床的意義は低いと考えられている。カルバマゼピンとの併用(5.3.3.4-13:CN138-022 試験<中間成績>)では、本薬の C_{max} 、 AUC_{∞} は約70～75%低下し、CL/Fは約4倍に増加した。ファモチジンとの併用(5.3.3.4-08:31-00-226 試験)では本薬の AUC_{∞} 、CL/F/BW で影響は認められなかったが、 C_{max} は約40%低下した。キニジンとの併用(5.3.3.4-07:31-98-207 試験)では、本薬の C_{max} で有意な差はなかったが、 AUC_{∞} が約2倍に増加、CL/F/BWは約50%低下、ケトコナゾールとの併用(5.3.3.4-06:31-98-206 試験)では、本薬の C_{max} は約1.4倍、 AUC_{∞} は約1.8倍増加、CL/F/BWは約38%低下した。活性炭50gとの併用(5.3.3.4-09:31-00-227 試験)では、本薬の C_{max} 、 AUC_{∞} は約40～45%低下し、CL/F/BWは約1.9倍に増加した。その他、デキストロメトルファン(CYP2D6及びCYP3A4で代謝)、ワルファリン(CYP2C9で代謝)及びオメプラゾール(CYP2C19で代謝)との併用についても検討されたが、併用による影響は認められなかった。

5) 生物学的同等性

3mg錠(第Ⅲ相試験及び市販予定製剤)と1mg錠(後期第Ⅱ相試験)、6mg錠(第Ⅲ相試験及び市販予定製剤)及び1%散(市販予定製剤)について、健康成人(日本人)による生物学的同等性試験が実施され、いずれの製剤間でも生物学的な同等性が確認された(5.3.1.2-05:031-00-002 試験、5.3.1.2-06:031-99-001 試験、5.3.1.2-07:031-00-001 試験)。

後期第Ⅱ相試験以降に使用された製剤及び市販予定製剤の溶出特性を比較したところ、1mg錠と3mg錠、1mg錠と4mg錠の試験において、水を試験液とした場合に溶出率に差が認められ、この原因は、錠剤に含まれるステアリン酸マグネシウムに起因する試験液のpHの違い及びステアリン酸との相互作用の違いによるものと推定された。しかしながら、1mg錠3錠と3mg錠1錠を投与した場合の生物学的同等性については、健康成人(日本人)で確認されており、1mg錠と4mg錠の溶出試験結果も1mg錠と3mg錠の結果と同様であることから、これら溶出試験での差異は、ヒトに投与した場合の消化管からの吸収の差として反映されるものではないと考えられている。

第Ⅰ相試験及び初期第Ⅱ相試験で使用した製剤についても溶出試験が実施され、第Ⅰ相試験で用いられた0.5%散と市販予定の1%散、初期第Ⅱ相試験で用いられた4mg錠と後期第Ⅱ相試験で用いられた4mg錠の間で溶出挙動は同等であった。初期第Ⅱ相試験で用いられた1mg錠

と後期第Ⅱ相試験で用いられた1mg錠については、崩壊試験液第2液を除く全ての試験条件で溶出挙動は同等であり、崩壊試験液第2液での差異についても小さかったことから、これら錠剤間での溶出挙動に違いはないものと判断されている。

(2) 審査の概略

1) ヒトにおける薬物動態の線形性

機構は、健康成人(日本人、外国人)の成績における線形性の有無について説明を求めた。

申請者は、外国の健康成人を対象とした用量漸増法による1日1回14日間反復経口投与2試験(5.3.3.1-5:31-93-201試験(5～20mg)、5.3.3.1-6:31-93-204試験(10～30mg))において、 C_{max} 及び AUC_{24hr} は用量に比例した相関が認められ、 $t_{1/2, z}$ 、 CL/F については用量との相関が認められなかったことから、本薬5～30mgの用量範囲において線形であると考えられ、日本人健康成人については、各試験の例数が少ないが、単回経口投与7試験の結果を合わせて検討した結果(5.3.3.5-2:031-02-003-PK試験)、 C_{max} 及び AUC_{∞} で用量に比例した相関が認められており、本薬3～6mgの範囲で用量比例性があると考えられることを説明した。

機構は、日本人での薬物動態の検討は、各試験での例数も少なく、ばらつき(個人差)が非常に大きいため、検討は不十分であると言わざるを得ず、日本人と外国人との類似性についても明確ではないため、日本人における本剤の薬物動態の線形性について明確に結論付けることは困難であるが、外国人では5～30mgの用量範囲で線形性が認められており、日本人においても本薬3～6mgの範囲で概ね用量比例性は認められていることから、現時点で特に線形性を否定する必要はないと考える。

2) 薬物動態に及ぼす内因性要因について

機構は、本薬の代謝物の薬物動態パラメータに年齢の影響が認められ、未変化体の薬物動態パラメータに性差が認められているが、年齢又は性別(体重差も含めて)による投与量を変更する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、外国人健康成人(5.3.3.3-5:31-00-225試験)において、本薬の未変化体及び代謝物の C_{max} 等の薬物動態パラメータに性差が認められているが、体重補正したパラメータ($CL/F/BW$ 、 $V_z/F/B/W$)においては性差が認められていないこと、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析(31-00-233試験、5.3.3.5-1)において、体重を因子として組み込まないモデルでは、性別が有意な影響因子として選択されたものの、性別の代わりに体重及び除脂肪体重を因子として組み込んだ最終モデルでは、性別の影響は体重によるものと考えられ、80%の対象患者を含む除脂肪体重の範囲(45.2～70.9kg)で、クリアランス(中央値からの違い)は11%を超えない程度の変動であったこと、また、日本人統合失調症患者(5.3.3.5-3:031-02-002-PK試験)で1日用量当たりの本薬の血漿中濃度(血漿中濃度/1日用量)と体重を性別でプロットした結果、相関

性は認められなかったことから、体重による投与量調整が必要になるほどの大きな影響はないと考えていることを説明した。

年齢の影響に関して申請者は、外国人健康成人(5.3.3.3-5:31-00-225 試験)で本薬の未変化体及び活性代謝物の血漿中濃度に及ぼす年齢の影響はなく、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析(31-00-233 試験、5.3.3.5-1)では年齢の影響が認められたが、その程度は、全年齢範囲(18～68歳)での分布容積で中央値からの違いは30%未満と小さかったこと、日本人統合失調症患者(5.3.3.5-3:031-02-002-PK 試験)で1日用量当たりの本薬の血漿中濃度(血漿中濃度/1日用量)と体重を年齢でプロットした結果、相関性は認められなかったことから、年齢による投与量調整の必要性はないと考えていることを説明した。

機構は、高度肝障害患者(n=3)(5.3.3.3-2:31-98-205 試験)では、血漿中未変化体濃度及び代謝物濃度の同時低下が認められているが、その機序について説明し、薬物動態に及ぼす影響を考察するよう申請者に求めた。

申請者は、未変化体及び代謝物の血漿中濃度の低下機序については明確になっていないものの、高度肝障害患者においては、肝固有クリアランスの低下とアルブミン濃度の低下(～35%)による蛋白非結合型分率の上昇(20～36%)とが相反すると考えられ、クリアランスに大きな変化はないと考えられたこと、血漿中濃度低下及び蛋白非結合型分率の上昇が認められたものの、それらの値から算出される血漿中遊離型薬物濃度(C_{max})は変化しなかったことなどから、肝障害患者において用量調整が必要なほどの影響はないものと考えられることを説明した。

機構は、本薬の薬物動態に関連する遺伝的多型とその影響について説明を求めた。

申請者は、本薬はCYP3A4及びCYP2D6で代謝され、CYP2D6にはPoor Metabolizer(PM)及び東洋人に特異的である中間的活性を持つIntermediate Metabolizer(IM)の存在が知られており、日本人健康成人での検討から、単回投与時(5.3.1.2-06:031-99-001 試験)にIMではExtensive Metabolizer(EM)に比して、本薬のAUCは約70%増加し、経口クリアランスは約30%低下すること、反復投与時(5.3.3.1-4:031-99-002 試験)にIMは1例しか存在しなかったものの、IMではEMに比し、本薬の C_{max} 、AUC $_{\tau}$ が約3倍に増加したこと、PMは日本人対象の試験で存在しなかったが、米国人健康成人での試験(5.3.3.4-07:31-98-207 試験)で、PMではEMに比しAUCが約2倍に増加し、IMでの上昇はPMでの上昇と同程度と考えられることを説明した。また申請者は、日本人健康成人でイトラコナゾール(CYP3A4阻害薬)併用時(5.3.3.4-01:031-00-003 試験)に本薬のAUCは非併用時よりもEMで約40%増加したのに対し、IMでは約90%増加したことを説明し、本剤の薬物動態の個人差はCYP2D6の遺伝的多型のみではなく、CYP3A4の酵素活性の個人差、併用薬、体重、肝血流など多くの因子が複合的に関与しているものと考えられ、本剤の有効性及び安全性については、これらの因子の他、薬理作用や有害事象発現における個人差も加味されることから、現在提示した用法・用量(開始用量は、1日6～12mg、1日維持用量は6～24mgでそれぞれ適宜調整)で患者ごとに用量を調節しながら投与すれば特に

問題はないと考える旨を説明した。なお、申請者は、米国人の PM と日本人の IM で本薬の C_{max} 及び AUC に大きな差が認められなかったことから、日本人の PM においても過量となる可能性は低いと考える旨を併せて説明した。

機構は、これらの因子は本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性があるが、本剤の投与にあたって、低用量から開始し、患者ごとに慎重に観察しながら、徐々に増量していく限り、これらの因子が臨床上大きな問題となる可能性は低いと考え、以上について了承した。

＜有効性及び安全性試験成績の概要＞

(1) 提出された試験の概要

有効性・安全性評価資料として、国内で実施された第 I 相及び臨床薬理試験 11 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 2 試験、第 II 相長期継続投与試験 2 試験、第 III 相長期投与試験 3 試験の成績が提出された。また数多くの海外臨床試験成績についても参考資料として提出された。

1) 第 I 相試験及び臨床薬理試験

1-1) PK 及び初期忍容性試験(5.3.3.1-1:031-90-001a < 19□□□年□□□月～19□□□年□□□月>、5.3.3.1-3:031-91-001 試験< 19□□□年□□□月>、5.3.3.1-4:031-99-002 試験< 20□□□年□□□月～20□□□年□□□月>)

日本人健康成人男子(14 例、延べ 31 例)を対象として、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、単盲検単回経口投与試験が実施された。用法・用量は、ステップ 1 として本剤(散剤)を 0.25mg から段階的に増量し、軽度の眠気、倦怠感、脱力感が出現するまで増量(最大 6mg)、ステップ 2 として食事の影響を見るため、本剤 6mg を絶食下と食後に単回投与、ステップ 3 として対照薬であるハロペリドール 3mg 投与と同程度の臨床症状(眠気、倦怠感、脱力感等が想定されるが、具体的な基準は設定されておらず、医師の判断による)が出現するまで本薬を増量(最大 6mg)し絶食にて単回経口投与、ステップ 4 として食事の影響を確認するため本剤 6mg を絶食下と食後に単回投与と設定された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は、いずれの投与時にも全例で認められたが、死亡及び重篤な事象はなく、因果関係が否定できなかった主な事象は、傾眠、眠気、頭重感等であった。

日本人健康成人男子 6 例を対象として、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、単盲検試験が実施された。本剤(散剤)4mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与したとき、有害事象(臨床検査値異常を含む)は全例で認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。認められたほとんどの事象は因果関係が否定されておらず、主な事象は、夜間覚醒 6 例、眠気 5 例、傾眠 4 例等であり、臨床検査値異常として、白血球減少 2 例が認められ因果関係は否定されていない。なお、本試

験ではハロペリドール 2mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した者も 2 例設定されており、夜間覚醒、傾眠・眠気等が認められた。

日本人健康成人男子 15 例を対象として、本剤の安全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。用法・用量は本剤（錠剤）3mg を 1 日 1 回 14 日間朝食後に反復経口投与と設定されており、有害事象（臨床検査値異常を含む）は 66.6%（10/15 例）で認められたが、死亡及び重篤な事象はなかった。認められた多くの事象は因果関係が否定されておらず、主な事象は、眠気 7 例、頭重（感）4 例、頭痛 2 例、嘔気 2 例等であった。

1-2) 3mg 錠と 1%散についての食事の影響検討試験（5.3.1.1-3:031-01-001 試験< 20□□□年□□□月～ 20□□□年□□□月>）

日本人健康成人男子 28 例（3mg 錠群及び 1%散群それぞれ 14 例）を対象として、本薬 3mg 錠 1 錠又は 1%散 300mg をそれぞれ空腹下又は食後に単回投与し、両製剤の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、2 期 2 処置の非盲検交叉比較試験が実施された。

有害事象（臨床検査値異常を含む）は、3mg 錠群の空腹下投与時で 50%（7/14 例）、食後投与時で 50%（6/12 例）、1%散群の空腹下投与時で 28.6%（4/14 例）、食後投与時で 42.9%（6/14 例）に認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、3mg 錠群の空腹下投与時で 50%（7/14 例）、食後投与時で 33.3%（4/12 例）、1%散群の空腹下投与時で 14.3%（2/14 例）、食後投与時で 21.4%（3/14 例）に認められ、主な事象は、頭痛 4 例（3mg 錠空腹下 3 例、1%散食後 1 例）、眠気 3 例（3mg 錠空腹下 2 例、1%散空腹下 1 例）等であった。

1-3) 通常製剤と経時変化製剤の PK 比較試験（5.3.1.2-01:031-93-003 試験< 19□□□年□□□月～ 19□□□年□□□月>、5.3.1.2-02:031-94-003 試験< 19□□□年□□□月～ 19□□□年□□□月>）

胃液酸性度が正常な日本人健康成人男子 12 例を対象として、通常製剤又は経時変化製剤（劣化製剤）の 4mg 錠 1 錠を空腹下单回経口投与し、両製剤の薬物動態を比較するため、2 期 2 処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象（臨床検査値異常を含む）は両製剤投与時とも全例で眠気が認められ、その他嘔吐、立ちくらみ、ふらつき等が認められ、いずれの事象も因果関係は「関連あり」と判定されているが、重篤な事象は認められなかった。

同様に低胃液酸度の日本人健康成人男子 6 例を対象として、通常製剤又は経時変化製剤の 4mg 錠 1 錠を空腹下单回経口投与した 2 期 2 処置の非盲検交叉比較試験で、通常製剤投与時には 50%（3/6 例）で有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な事象は眠気 2 例で、うち 1 例は因果関係が否定されていないが、重篤な事象は認められなかった。また、経時変化製剤投与時には 16.7%（1/6 例）で有害事象（臨床検査値異常を含む）が認められ、CPK 上昇 1 例であったが因果関係は否定されている。

1-4) 市販予定製剤(3mg 錠、6mg 錠、1%散)の生物学的同等性試験(5.3.1.2-05:031-00-002 試験< 20□□□年□□□月～ 20□□□年□□□月>、5.3.1.2-06:031-99-001 試験< 20□□□年□□□月～ 20□□□年□□□月>、5.3.1.2-07:031-00-001 試験< 20□□□年□□□月～ 20□□□年□□□月>)

日本人健康成人男子 14 例を対象とした 3mg 錠(第 III 相試験及び市販予定製剤)と 1mg 錠(後期第 II 相試験で使用)との生物学的同等性を検討するため、2 期 2 処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は 3mg 錠群で 38.5%(5/13 例)、1mg 錠群で 35.7%(5/14 例)で認められたが重篤な事象はなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、3mg 錠群で 38.5%(5/13 例)、1mg 錠群で 21.4%(3/14 例)であり、主な事象は眠気 4 例、嘔気 4 例等であった。

日本人健康成人男子 26 例を対象とした 3mg 錠と 6mg 錠(第 III 相試験及び市販予定製剤)との生物学的同等性を検討するため、2 期 2 処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は各群とも 92%(各群とも 23/25 例)で認められたが重篤な事象はなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、3mg 錠群で 84.0%(21/25 例)、6mg 錠群で 92.0%(23/25 例)であり、主な事象は眠気 35 例(3mg 錠群 18 例、6mg 錠群 17 例)、嘔気 12 例(各群 6 例)、脱力感 10 例(3mg 錠群 8 例、6mg 錠群 2 例)等であった。

日本人健康成人男子 14 例を対象とした 1%散(市販予定製剤)と 3mg 錠(第 III 相試験及び市販予定製剤)との生物学的同等性を検討するため、2 期 2 処置の非盲検交叉比較試験が実施された。有害事象(臨床検査値異常を含む)は 1%散投与時に 42.9%(6/14 例)、3mg 錠投与時に 33.3%(4/12 例)で認められたが、重篤な事象はなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は 1%散投与時にのみ 28.6%(4/14 例)で発現し、主な事象は立ちくらみ 2 例であった。

1-5) イトラコナゾール併用薬物相互作用試験(5.3.3.4-01:031-00-003 試験< 20□□□年□□□月～ 20□□□年□□□月>)

日本人健康成人男子 27 例を対象として、イトラコナゾールと本剤(錠剤)との薬物動態学的相互作用を検討するため、非盲検試験が実施された。用法・用量は、1 期が本剤 3mg を単独で単回経口投与、2 期は本剤 3mg とイトラコナゾール(1 日 1 回 100mg)を併用で単回経口投与、なお、イトラコナゾールについては、2 期投与の 7 日前から投与を開始し、2 期投与 14 日目(本剤投与終了後 13 日間)まで投与を継続すると設定された。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は 1 期と 2 期開始までの休薬期で 59.3%(16/27 例:休薬期で 3 例発現)、2 期で 50.0%(12/24 例)で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は 1 期で 48.1%(13/27 例)、2 期で 33.3%(8/24 例)で認められ、主な事象は、眠気 5 例(1 期 4 例、2 期 1 例)、嘔気 5 例(1 期 3 例、2 期 2 例)、

脱力(感)5例(1期3例、2期2例)、単球増多3例(2期3例)等であった。なお、休薬期で認められた事象はいずれも因果関係が否定されている。

1-6) 臨床薬理試験(5.3.4.1-1:031-94-002 試験< 19□□□年□□□月～19□□□年□□□月>)

日本人健康成人男子40例を対象として、本剤(錠剤)の脳波に及ぼす影響を検討するため、単盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤1mg、2mg、4mg又は、プラセボあるいはハロペリドール2mgを単回経口投与と設定された(各群8例)。

本剤群では、4mg群で脳波の変化が最も大きく、徐波の増加、 α 波から速波の減少傾向が認められ、抗精神病薬の特徴を有していることが示唆された。

有害事象(臨床検査値異常を含む)は、本剤1mg群で87.5%(7/8例)、本剤2mg群で50%(4/8例)、本剤4mgで87.5%(7/8例)、プラセボ群で50%(4/8例)、ハロペリドール群で100%(8/8例)で認められたが、死亡及び重篤な事象は認められなかった。因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤1mg群で75%(6/8例)、本剤2mg群で50%(4用例)、本剤4mgで62.5%(5/8例)、プラセボ群で0%(0/8例)、ハロペリドール群で87.5%(7/8例)で認められ、主な事象は、眠気11例(本剤1mg群6例、本剤2mg群2例、本剤4mg群1例、ハロペリドール群2例)、嘔気3例(本剤1mg群1例、本剤4mg群2例)、起立性低血圧2例(本剤4mg群2例)等であった。

以上から申請者は、本剤の忍容性が確認され、患者を対象とした臨床試験を実施することに問題はないと考えた旨を説明した。

2) 第Ⅱ相試験

2-1) 初期第Ⅱ相試験(関西地区)(5.3.5.2-2a:031-91-003 試験< 19□□□年□□□月～19□□□年□□□月>)

ICD-9(International Classification of Diseases-version 9)の診断基準による統合失調症患者(目標症例30例以上:入院)を対象に、本剤(錠剤)の有効性、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が行われた。用法・用量は、開始用量を1.0mg/日又は2.0mg/日(1日1回朝食後)とし、適宜増減可能、最大用量は10.0mg/日までで、投与期間は4週間、可能な場合は安全性に注意しながら更に4週間の計8週間と設定された。

総投与症例数は26例で、GCP違反となった6例を除く20例が有効性及び安全性解析対象であった。4週間投与完了例は17例、継続投与への移行は11例、8週間投与完了例は9例であった。なお、治験開始前に抗精神病薬による治療があったものは18例(90.0%)で、ハロペリドール換算量としては7.5mg超15mg以下が6例(30%)と最も多く、次いで15mg超30mg以下5例(25%)、30mg超60mg以下3例(15%)、7.5mg以下3例(15%)の順であった。

主要評価項目である LOCF (Last Observation Carried Forward) を用いた最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、4 週後、8 週後ともに 45.0% (9/20 例、95%信頼区間: CI、[23.1%, 68.5%]) であった。BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) 総スコア (平均値±標準偏差) は、投与前 51.7 ± 14.2 であったが、投与 4 週後に 47.4 ± 21.0 、投与 8 週後に 46.4 ± 20.9 へと低下した。

有害事象は 80.0% (16/20 例) で認められ、錐体外路系の事象も 25.0% (5/20 例) で認められた。重篤な有害事象は 3 例 (強直性間代性痙攣、興奮、損傷各 1 例) で発現し、痙攣の症例については、因果関係が否定されていないが、処置、本剤の投与中止により消失している。また、GCP 違反として解析から除外された 1 例において、本剤投与 30 日後に突然死 (死亡時本剤 10mg/日) が認められており、因果関係は「関連ないらしい」と判定されている。

因果関係が否定できなかった有害事象は 60.0% (12/20 例) で認められ、主な事象は、不眠 (症) 4 例、アカシジア 3 例、便秘 3 例、血圧上昇 3 例等であった。

プロラクチンを除いた臨床検査値異常は 65% (13/20 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 40% (8/20 例) であり、主な事象は、好中球低下 14.3% (2/14 例)、血清カリウム低下 10.5% (2/19 例)、好酸球低下 14.3% (2/14 例)、リンパ球上昇 14.3% (2/14 例)、白血球数減少 11.1% (2/18 例) 等であった。プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値±標準偏差) は、8 週又は中止時で -17.32 ± 24.56 (n=11) と低下する傾向にあり、異常上昇と判定された症例はなかった。また異常低下と判断された症例が 1 例あり、因果関係は否定されていない。血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として 2 例でのみ測定され、1 例で本剤投与終了後追跡時に異常高値 (353mg/dl) を示したが因果関係は否定されている。また尿糖については 1/17 例で上昇が認められたが因果関係は否定されている。心電図検査では、異常変動を示した症例はなかった。

以上より申請者は、本剤の抗精神病薬としての有効性及び安全性が示唆されたことを説明した。

2-2) 初期第 II 相試験 (関東地区) (5.3.5.2-3a: 031-91-004 試験 < 19□□□年□□□月～19□□□年□□□月 >)

ICD-9 の診断基準による統合失調症患者 (目標症例 30 例以上: 入院) を対象に、本剤 (錠剤) の有効性、安全性を検討するため、非盲検非対照試験が行われた。用法・用量は、開始用量を 1.0mg/日又は 2.0mg/日 (1 日 1～2 回) とし、適宜増減可能、最大用量は 10.0mg/日までで、投与期間は 4 週間、可能な場合は安全性に注意しながら更に 4 週間の計 8 週間と設定された。

総投与症例数は 30 例で GCP 違反となった 3 例を除く 27 例が有効性及び安全性解析対象であった。4 週間投与完了例は 23 例、継続投与への移行は 20 例、8 週間投与完了例は 17 例であった。なお、治験開始前に抗精神病薬による治療があったものは 21 例 (77.8%) で、ハロペリドール

換算量としては 7.5mg 以下が 10 例 (37.0%) と最も多く、次いで 7.5mg 超 15mg 以下 7 例 (25.9%)、15mg 超 30mg 以下 2 例 (7.4%) の順であった。

主要評価項目である LOCF を用いた最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は 4 週後 44.4% (12/27 例、95% CI. [25.5%, 64.7%])、8 週後 48.1% (13/27 例、95% CI. [28.7%, 68.1%]) であった。BPRS 総スコア (平均値±標準偏差) は、投与前 49.5±14.4 であったが、投与 4 週後に 43.1±16.5、投与 8 週後に 43.2±16.8 へと低下した。

有害事象は 77.8% (21/27 例) で認められ、錐体外路系の事象も 33.3% (9/27 例) で認められた。死亡例はなかったが、重篤な有害事象は 4 例 (排尿障害及び腎機能障害 1 例、水中毒 1 例、興奮性により保護室収容後治療 1 例、焦燥、興奮、易刺激性により保護室収容後治療 1 例) で認められ、いずれも因果関係は否定されていないが、処置、本剤の投与中止等により消失している。

因果関係が否定できなかった有害事象は 63.0% (17/27 例) で認められ、主な事象は、便秘 4 例、アカシジア 4 例、興奮 3 例等であった。

プロラクチンを除いた臨床検査値異常は 60.0% (15/25 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 20% (5/25 例) であり、主な事象は CK (CPK) 上昇 9.1% (2/22 例)、白血球数増加 8.0% (2/25 例)、A/G 上昇 5.0% (1/20 例)、リン脂質低下 14.3% (1/7 例) 等であった。プロラクチンについては 17 例において評価可能で、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値±標準偏差) は、8 週又は中止時で -10.65 ± 26.65 (n=17) と低下する傾向にあり、異常上昇と判定された症例はなかった。血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として 1 例でのみ測定され、本剤投与開始 2 日目に 164mg/dl と異常高値を示し因果関係は否定されていない。また、尿糖については 23 例で測定されたが、異常は認められなかった。心電図検査では、異常変動を示した症例はなかった。

以上より申請者は、本剤の抗精神病薬としての有効性及び安全性が示唆されたことを説明した。

2-3) 後期第 II 相試験 (5.3.5.2-1a: 031-93-001 試験< 19□□□年□□□月～19□□□年□□□月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者 (目標症例 120 例～180 例:入院) を対象に、本剤 (錠剤) の有効性、安全性及び至適用量を検討するとともに、ハロペリドールとの臨床力価比較を行うため、非盲検非対照試験が行われた。用法・用量は、開始用量を 1 日 4～8mg とし、適宜増減可能、最大用量を 1 日 20mg (中間検討幹事会後は 30mg) までで、投与期間は 8 週間 (原則として用量探索期間 4 週間、用量維持期間 4 週間) と設定された。また、前治療抗精神病薬については、可能な場合には 1 週間の washout を実施後に本剤投与、不可能な場合には投与中止とともに本剤投与と規定され、原則として本剤単独で投与することと設定された。なお、ハロペリドール単

独投与中で症状の安定している患者を少なくとも 1 症例/機関組入れ、ハロペリドールと本剤との臨床力価の比較が検討された。

総投与例数は 138 例で、そのうち GCP 違反 7 例、同意取得不適切 2 例の計 9 例を除く 129 例が安全性及び有効性の解析対象であった。85.3% (110/129 例) の症例で、何らかの抗精神病薬が治験開始前に投与されており、washout が可能であった症例は 27.9% (36/129 例)、前治療抗精神病薬全てを washout せず直ちに本剤の単独投与へ切替えた症例(切替(1))は 41.9% (54/129 例)、処方の単純化・減量を施行した後、本剤の単独投与へ切り替えた症例(切替(2))は 11.6% (15/129 例)であり、残る 5 例では前治療薬の 1 部のみ切替、前治療薬へ本剤を上乗せ投与等が実施されていた。前治療抗精神病薬のハロペリドール換算量は、7.5mg 以下が 37.2% (48/129 例)、7.5mg 超 15mg 以下が 23.3% (30/129 例)、15mg 超 30mg 以下が 19.4% (25/129 例)等であった。

主要評価項目である投与終了時(中止・脱落時を含む、以下同)における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は 48.8% (63/129 例、95%CI.[39.9%, 57.8%])であった。BPRS 総スコア(平均値±標準偏差)は、投与前 49.8±12.8 であったが、投与 8 週後に 39.9±14.9 と低下した。

前治療にハロペリドールが単独投与され、かつ、治験担当医師により臨床力価が判定されたのは、129 例中 18 例であり、ハロペリドールに対する本剤の臨床力価比の平均は 2.3、中央値は 2.0 であった。

有害事象は 76.0% (98/129 例)で認められ、錐体外路系の事象も 31.8% (41/129 例)で認められた。死亡例はなかったが、重篤な有害事象は 7 例(興奮及び易刺激性 2 例、興奮 1 例、筋強剛、発熱及び CK (CPK) 上昇 1 例、けいれん発作 1 例、出血性胃潰瘍 1 例、肺炎 1 例)で発現し、興奮及び易刺激性 1 例、筋強剛、発熱及び CK (CPK) 上昇 1 例、けいれん発作 1 例の計 3 例については因果関係が否定されていないが、いずれの症状も処置又は無処置、本剤の投与中止により消失している。

因果関係が否定できなかった有害事象は、65.9% (85/129 例)で認められ、主な事象は、不眠症 45 例、アカシジア 19 例、筋強剛 16 例、興奮 12 例、焦躁感 10 例、振戦 9 例、刺激性 9 例、倦怠(感)9 例、不安 9 例等であった。

プロラクチンを除いた臨床検査値異常変動は、76.8% (96/125 例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 35.2% (44/125 例)であり、主な事象は、CK (CPK) 上昇 13.0% (14/108 例)、ALT (GPT) 上昇 6.4% (8/125 例)、LDH 上昇 5.7% (7/122 例)、リンパ球上昇 3.7% (4/108 例)、ヘモグロビン低下 3.2% (4/124 例)、AST (GOT) 上昇 3.2% (4/125 例)、白血球数増加 3.2% (4/124 例)、尿比重低下 3.0% (2/66 例)等であった。プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量(平均値±標準偏差)は、8 週又は中止時で -16.51 ± 32.45 (n=88)と低下する傾向にあり、異常上昇と判定された症例はなかった。また異常低下と判定された症例が 2

例あり、因果関係は否定されていない。血糖は測定されておらず、尿糖上昇が 1/114 例で認められたが、因果関係は否定されている。

心電図検査の異常変動は 5.1% (5/98 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は、洞性頻脈 1 例、軽度 ST-T 異常及び反時計回転 1 例、洞性不整脈 1 例の計 3 例であった。

以上より申請者は、本剤は有効性、安全性の面から臨床第 III 相試験へ移行することに問題はないと考えられた旨を説明した。

3) 第 III 相試験

3-1) ハロペリドールを対照薬とした第 III 相試験(5.3.5.1-01:031-95-002 試験< 19□□□年□□□月～ 19□□□年□□□月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者(目標症例各群 120 例、合計 240 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ハロペリドール(HAL)を対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は開始量を 6mg/日とし、症状の経過をみながら適宜増減、1 日最高量は 24mg/日まで、HAL 群は開始量を 3mg/日とし、症状の経過をみながら適宜増減、1 日最高量は 12mg/日までと設定され、ダブルダミー法が採用された(各群の錠数を合わせて 1 日 1 回又は 2 回投与)。投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例数は 242 例(各群 121 例)で、このうち、同意取得不適切 2 例を除く 240 例(各群 120 例)が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、本剤群で 45.8% (55/120 例)、HAL 群で 32.5% (39/120 例)であり、改善率の差の両側 90%信頼区間は[3.1%, 23.6%]で、下限値が予め定められた-10%を上回っていたことから、本剤の HAL に対する非劣性が検証されたと考えられている(参考:両側 95%信頼区間[1.1%, 25.6%])。

なお、重症度、前治療の内容等において、群間で偏りが認められたが、交互作用はないと考えられ、偏りが認められた因子を調整した場合においても結果は同様であった。また、同じく主要評価項目と設定されていた BPRS「情動の平板化」の最終評価時における投与前からの変化量の分布では、本剤群で HAL 群に比して有意な改善が認められた(Wilcoxon の順位和検定 $p=0.0189$)。なお、投与前値に群間で偏りが認められたが、投与前値を調整した場合にも有意差が認められた(Cochran-Mantel-Haenszel 検定 $p=0.0339$)。また BPRS 総スコア(平均値±標準偏差)の投与開始前からの変化量は、本剤群で -5.9 ± 11.2 、HAL 群で -4.6 ± 10.2 であった。

有害事象は、本剤群で 85.8% (103/120 例)、HAL 群で 96.7% (116/120 例)で認められ、死亡例は 4 例(誤飲による窒息 1 例、自殺 1 例、自殺と疑われる死亡 1 例、ウイルス性肺炎 1 例)でいずれも HAL 群であり、因果関係は否定されている。重篤な有害事象は本剤群で 3 例(興奮及び不安 1 例、肺炎 1 例、幻覚及び妄想 1 例)、HAL 群で 4 例(自殺企図 1 例、興奮 1 例、CPK 上昇 1 例、誤飲性肺炎 1 例)が、本剤群での幻覚及び妄想、HAL 群での興奮 1 例、CPK 上昇 1 例の計

3 例については因果関係が否定されていないが、いずれの事象も処置、投与中止等により消失している。錐体外路系の有害事象は本剤群で 44.2% (53/120 例)、HAL 群で 64.2% (77/120 例) で認められ、本剤群で有意に低値を示した (Fisher's exact test $p=0.0028$)。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 66.7% (80/120 例)、HAL 群で 85.8% (103/120 例) で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	本剤群 N=120	HAL 群 N=120
因果関係が否定できなかった有害事象	66.7% (80 例)	85.8% (103 例)
不眠 (症)	30.0% (36 例)	33.3% (40 例)
アカシジア	21.7% (26 例)	30.0% (36 例)
振戦	20.8% (25 例)	30.8% (37 例)
食欲不振	11.7% (14 例)	11.7% (14 例)
筋強剛	10.8% (13 例)	25.8% (31 例)
不安	10.0% (12 例)	6.7% (8 例)
運動能遅延	10.0% (12 例)	25.0% (30 例)
興奮	9.2% (11 例)	5.8% (7 例)
体重減少	8.3% (10 例)	4.2% (5 例)
頭痛	7.5% (9 例)	2.5% (3 例)
悪心	7.5% (9 例)	4.2% (5 例)
嘔吐	7.5% (9 例)	4.2% (5 例)
歩行異常	6.7% (8 例)	22.5% (27 例)
流涎	6.7% (8 例)	18.3% (22 例)
ジストニア (筋緊張異常)	6.7% (8 例)	8.3% (10 例)
胃不快感	5.8% (7 例)	7.5% (9 例)
口渇	5.8% (7 例)	4.2% (5 例)
倦怠 (感)	4.2% (5 例)	15.0% (18 例)
眠気	4.2% (5 例)	7.5% (9 例)
便秘	4.2% (5 例)	10.0% (12 例)

プロラクチンを除いた臨床検査値異常変動は、本剤群で 64.4% (76/118 例)、HAL 群で 61.2% (71/116 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、本剤群で 34.8% (41/118 例)、HAL 群で 32.8% (38/116 例) であり、主な事象は、CK (CPK) 上昇 25 例 (本剤群 12/113 例、HAL 群 13/110 例)、ALT (GPT) 上昇 14 例 (本剤群 7/116 例、HAL 群 7/114 例)、AST

(GOT)上昇 11 例(本剤群 7/116 例、HAL 群 4/114 例)、白血球数上昇 8 例(本剤群 5/116 例、HAL 群 3/114 例)、尿沈渣 8 例(本剤群 1/84 例、HAL 群 7/86 例)、ALP 上昇 7 例(本剤群 4/112 例、HAL 群 3/112 例)、LDH 上昇 7 例(本剤群 1/115 例、HAL 群 6/113 例)等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量(平均値±標準偏差)は、投与 8 週又は中止時において、本剤群で $-18.08 \pm 21.10 \text{ ng/ml}$ (n=96)、HAL 群で $-8.94 \pm 25.34 \text{ ng/ml}$ (n=91)であり両群間に有意差が認められた(Wilcoxon の順位和検定 $p=0.0001$)。なお、異常変動の有無については判定されていない。

血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として 1 例でのみ測定され、本剤投与開始 3 週後に 252 mg/dl と異常高値を示し因果関係は否定されていない。また、尿糖上昇は、本剤群で 5/117 例、HAL 群で 5/109 例で認められ、本剤群での 2 例、HAL 群での 1 例については因果関係が否定されていない。

心電図検査の異常変動は、本剤群で 9.5% (7/74 例)で認められ、因果関係が否定できなかった事象は徐脈、心室性期外収縮及び T 波増高各 1 例の計 3 例であった。

以上より申請者は、本剤は HAL と同等以上の有効性を示し、安全性についても特に問題はなく、錐体外路系有害事象の発現率は HAL よりも低く、プロラクチンの上昇も認められなかったことを説明した。

3-2) 塩酸モサプラミンを対照薬とした第Ⅲ相試験(5.3.5.1-02:031-95-003 試験< 19□□□年□□□月～20□□□年□□□月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者(目標症例各群 120 例、合計 240 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、塩酸モサプラミン(MOS)を対照とした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は開始量を 6 mg/日 とし、最高 24 mg/日 までの範囲で適宜増減、MOS 群は開始量を 45 mg/日 とし、最高 180 mg/日 までの範囲で適宜増減と設定され、ダブルダミー法が採用された(1 日 3 回投与、本剤群については昼投与をプラセボとした 1 日 2 回投与)。投与期間は 8 週間と設定された。

総投与症例数 243 例(本剤群 123 例、MOS 群 120 例)のうち、血清プロラクチンが院内測定された 2 例及びそのうちの 1 例の最終評価がなされた後に治験薬投与が開始された同一組の 3 例の計 5 例については、盲検性が維持できなかったと判断され解析対象から除外され、238 例(本剤群 120 例、MOS 群 118 例)が安全性及び有効性の解析対象であった。

主要評価項目である投与終了時における最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、本剤群で 31.7% (38/120 例)、MOS 群で 30.5% (36/118 例)であり、群間差の両側 90%信頼区間は $[-8.7\%, 11.0\%]$ で、下限値が予め定められた -10% を上回っていたことから、本剤の MOS に対する非劣性が検証されたと考えられている(参考:95%CI. $[-10.6\%, 12.9\%]$)。なお、重症度、前治療の内容等において、群間で偏りが認められたが、交互作用はないと考えられ、偏りが認められ

た因子を調整した場合においても結果は同様であった。また、ハロペリドール対照試験で主要評価項目として設定されていた BPRS「情動の平板化」の最終評価時における投与前からの変化量の分布については、両群間で有意差は認められなかった。

有害事象は、本剤群で 85.8% (103/120 例)、MOS 群で 94.1% (111/118 例) で認められ、死亡例は本剤群での 1 例(自殺)の他、解析対象外であるが本剤群で更に 1 例(自殺)、MOS 群で 1 例(突然死)が報告された。本剤群での死亡例について、1 例目(症例番号 08603)は 29 歳男性で、発症より 9 年を経過した残遺型の統合失調症で、治験開始後 1 ヶ月で飛び降り自殺した症例で、本剤群との因果関係は否定されていない。2 例目(症例番号 06701)は 49 歳男性で、発症後 20 年を経過した残遺型の統合失調症であり、治験終了後 5 ヶ月後に縊死し、本剤との因果関係は否定されている(解析対象外)。

死亡以外の重篤な有害事象は、本剤群で 10 例(自殺企図 2 例、痙攣 2 例、背部痛 1 例、不眠(症)1 例、妄想 1 例、不安 1 例、悪性症候群 1 例、胃潰瘍及び痔出血 1 例)、MOS 群で 2 例(興奮 1 例、不眠(症)1 例)で認められ、本剤群での背部痛 1 例、妄想 1 例、胃潰瘍及び痔出血 1 例及び自殺企図 1 例の計 4 例以外については、因果関係が否定されていない。錐体外路系有害事象は本剤群で 34.2% (41/120 例)、MOS 群で 65.3% (77/118 例) で認められ、本剤群で有意に低値を示した(Fisher's exact test $p < 0.001$)。

因果関係が否定できなかった有害事象は、本剤群で 68.3% (82/120 例)、MOS 群で 83.1% (98/118 例) で認められ、主な事象は以下のとおりであった。

	本剤群 N=120	MOS 群 N=118
因果関係が否定できなかった有害事象	68.3% (82 例)	83.1% (98 例)
不眠(症)	35.0% (42 例)	36.4% (43 例)
アカシジア	14.2% (17 例)	28.0% (33 例)
振戦	14.2% (17 例)	27.1% (32 例)
体重減少	13.3% (16 例)	5.1% (6 例)
食欲不振	11.7% (14 例)	6.8% (8 名例)
不安	10.8% (13 例)	11.0% (13 例)
筋強剛	10.0% (12 例)	23.7% (28 例)
興奮	10.0% (12 例)	5.9% (7 例)
流涎	7.5% (9 例)	25.4% (30 例)
焦躁感	6.7% (8 例)	11.0% (13 例)
運動能遅延	4.2% (5 例)	19.5% (23 例)
倦怠(感)	3.3% (4 例)	10.2% (12 例)

	本剤群 N=120	MOS 群 N=118
歩行異常	3.3% (4 例)	12.7% (15 例)
ジスキネジア	2.5% (3 例)	10.2% (12 例)

プロラクチンを除いた臨床検査値異常変動は、本剤群で 77.0% (87/113 例)、MOS 群で 68.4% (80/117 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、本剤群で 40.7% (46/113 例)、MOS 群で 41.0% (48/117 例) であり、主な事象は、CK (CPK) 上昇 34 例 (本剤群 19/110 例、MOS 群 15/116 例)、ALT (GPT) 上昇 19 例 (本剤群 11/113 例、MOS 群 8/115 例)、AST (GOT) 上昇 16 例 (本剤群 9/113 例、MOS 群 7/116 例)、LDH 上昇 15 例 (本剤群 12/113 例、MOS 群 3/115 例)、総蛋白低下 11 例 (本剤群 5/113 例、MOS 群 6/114 例)、 γ GTP 上昇 8 例 (本剤群 4/112 例、MOS 群 4/115 例)、好中球上昇 7 例 (本剤群 5/89 例、MOS 群 2/94 例)、リンパ球低下 7 例 (本剤群 6/102 例、MOS 群 1/110 例)、トリグリセリド上昇 7 例 (本剤群 1/107 例、MOS 群 6/113 例)、白血球数上昇 7 例 (本剤群 4/113 例、MOS 群 3/114 例)、BUN 低下 7 例 (本剤群 2/113 例、MOS 群 5/115 例)、尿蛋白上昇 (本剤群 3/106 例、MOS 群 4/115 例) 等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、投与 8 週又は中止時において、 $-21.01 \pm 24.46 \text{ ng/mL}$ (n=99)、MOS 群で $10.59 \pm 24.98 \text{ ng/mL}$ (n=102) であり、両群間に有意差が認められた (Wilcoxon の順位和検定 $p < 0.001$)。なお、異常変動の有無については判定されていない。

血糖は測定されておらず、尿糖上昇は本剤群で 5/106 例、MOS 群で 3/115 例で認められ、本剤群での 1 例、MOS 群での全 3 例については因果関係が否定されていない。

心電図検査の異常変動は、本剤群で 5.1% (5/98 例) で認められ、内訳は洞性頻脈 1 例、心肥大及び洞性頻脈 1 例、低電位 1 例、QT 延長 1 例、上室性頻脈 1 例であり、いずれも因果関係は否定されていない。本剤群で QT 延長のあった 1 例 (症例番号 07803) については、投与開始 2 日後に軽度の胸部異和感により投与中止となり、その時点での心電図測定で QT/QTc が 488/455msec と異常値を示しており、因果関係は「多分関連あり」と判断された。この症例の投与前値は 442/431msec と正常上限付近にあり、中止翌日の測定では 402/430msec と正常に復していた。

以上より申請者は、本剤は MOS と同等の有効性を示し、安全性についても特に問題はなく、錐体外路系有害事象の発現率は MOS よりも低く、プロラクチンの上昇も認められなかったことを説明した。

4) 長期投与試験

4-1) 後期第Ⅱ相試験からの継続長期投与試験(12ヶ月)(5.3.5.2-7a:031-93-002 試験<19□□□年□□□月～19□□□年□□□月>)

後期第Ⅱ相試験(5.3.5.2-1a:031-93-001 試験)で十分な効果が認められ、更に安全性上特に問題がないと判断された統合失調症患者(目標症例数 50 例以上)を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、後期第Ⅱ相試験終了時における投与量を参考に、1 日最高 20mg(中間検討にて安全性が確認された場合には 1 日最高 30mg)の範囲内で適宜増減し、原則として 1 日 1 回～2 回経口投与、投与期間は、後期臨床第Ⅱ相試験期間も含めて 6 ヶ月以上、可能な症例については 12 ヶ月までと設定された。

総投与症例 57 例のうち、GCP 違反 2 例を除く 55 例が有効性及び安全性解析対象であった。6 ヶ月完了例は 42 例、12 ヶ月完了例は 27 例であった。

長期投与終了時(6 ヶ月以上可能な場合は 12 ヶ月まで又は中止時)の最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、67.3%(37/55 例、95%CI.[53.3%, 79.3%])であった。

有害事象(後期臨床第Ⅱ相試験での発現を含む)は、89.1%(49/55 例)で認められ死亡例はなかったが、重篤な事象は 6 例(意識レベルの低下及び自殺企図 1 例、右大腿骨骨頸部骨折 1 例、被害関係妄想 1 例、被害妄想 1 例、うつ状態 1 例、肺炎 1 例)であり、被害関係妄想の 1 例については因果関係が否定されていないが、処置、本剤投与中止により消失している。錐体外路系有害事象は 43.6%(24/55 例)で認められた。有害事象の大部分は本剤投与開始から 57 日目までに発現していた。

因果関係が否定できなかった有害事象は、74.6%(41/55 例)で認められ、主な事象は、不眠(症)21 例、アカシジア 13 例、筋強剛 6 例、振戦 6 例、流涎 5 例、焦躁感 5 例、便秘 5 例、倦怠(感)4 例、不安 4 例であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は 85.2%(46/54 例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 37.0%(20/54 例)であり、主な事象は、好中球上昇 6.5%(3/46 例)、好酸球低下 6.5%(3/46 例)、ALT(GPT)上昇 5.7%(3/53 例)、LDH 上昇 7.8%(4/51 例)、LDH 低下 5.9%(3/51 例)、CK(CPK)上昇 8.5%(4/47 例)、尿比重上昇 5.9%(2/34 例)であった。プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量(平均値±標準偏差)は、投与 6 ヶ月後で、 $-19.88 \pm 41.27 \text{ ng/mL}$ (n=29)、12 ヶ月又は中止時で $-20.21 \pm 38.65 \text{ ng/mL}$ (n=42)であり、異常上昇と判定された症例はなかった。血糖は測定されておらず、尿糖上昇が 3/50 例で認められたが、因果関係は否定されている。

心電図検査の異常変動は 13.3% (6/45 例) で認められたが、長期試験中 (12 ヶ月まで) に認められたものは房室ブロック 1 例、所見不明 1 例の計 2 例であり、いずれも因果関係は不明と判定されている。

以上より申請者は、本剤長期投与により有効性が維持され、安全性上も特に問題はなかったと考えられる旨を説明した。

4-2) 後期第 II 相試験からの継続長期投与試験 24 ヶ月) (5.3.5.2-8:031-94-001 試験< 19□□□年□□□月～ 19□□□年□□□月>)

長期投与試験 (5.3.5.2-7a:031-93-002 試験) の 12 ヶ月後で、本剤による十分な効果が認められ、安全性上特に問題がないと考えられた統合失調症患者 (目標症例 24 例以内) を対象に、24 ヶ月までの本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、先行した 12 ヶ月長期投与試験終了までの用量を参考に、1 日最高 30mg までの範囲で適宜増減し、原則として 1 日 1 回～2 回経口投与、投与期間は前試験との通算で 24 ヶ月間までと設定された。

総投与症例 8 例のうち、同意取得違反 2 例を除く 6 例が安全性及び有効性解析対象であった。

全般改善度の「中等度改善」以上の割合は 12 ヶ月時点で 66.7% (4/6 例) であったが、24 ヶ月後には 100% (6/6 例) であった。

有害事象は 100% (6/6 例) で認められ死亡例はなく、本期間中 (投与 12 ヶ月後～24 ヶ月) に重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象も 100% (6/6 例) で認められ、主な事象はアカシジア 3 例、不眠 (症) 3 例であった。錐体外路系症状は 4/6 例で認められた。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は 100% (6/6 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は 50.0% (3/6 例) であり、主な事象は、LDH 低下 33.3% (2/6 例)、総ビリルビン上昇 33.3% (2/6 例) 等であった。プロラクチンについては、本剤投与後の低下が維持されており、6 例中で異常上昇と判定された症例はなかった。血糖は測定されておらず、尿糖は 5 例で測定されたが異常変動は認められなかった。

心電図検査の異常変動は 40% (2/5 例) で認められたが、12 ヶ月以降の長期試験中に認められた事象はなかった。

以上より申請者は、本剤 24 ヶ月投与時にも有効性が維持されており、安全性上も問題ないと考えられる旨を説明した。

4-3) 第Ⅲ相長期投与試験(福島県グループ)(5.3.5.2-4:031-95-004 試験< 19□□□年□□□月～19□□□年□□□月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者(目標症例:24 過完了例として 60 ～ 80 例、52 週完了例として 30 例以上)を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、開始量を 6mg/日とし、最大 24mg/日までの範囲で適宜増減、24mg/日で効果不十分又は更に効果を期待したい場合には、安全性に注意しつつ最高 30mg/日まで増量可能、原則として 1 日 1 ～ 2 回経口投与、投与期間は 24 週以上可能な限り 52 週までと設定された。

総投与症例 97 例全例が 24 週間までの安全性及び有効性解析対象であり、24 週で治験終了又は 24 週までに中止・脱落した症例 38 例を除く 59 例が、25 週以降も投与を継続し、52 週までの安全性及び有効性解析対象であった(52 週投与完了例は 40 例)。

最終全般改善度において、24 週までの「中等度改善」以上の割合は 28.9% (28/97 例)、52 週までの「中等度改善」以上の割合は 40.7% (24/59 例)であった。

有害事象は 0 ～ 24 週までで 68.0% (66/97 例)、0 ～ 52 週までで 76.3% (45/59 例)に認められ、多くは投与開始から 57 日目までに発現しており、死亡例が 1 例(糖尿病性ケトアシドーシスによるショック)報告されたが、因果関係は否定されている。死亡例は 64 歳女性で、以前から糖尿病を有しておりグリクロピラミド 500mg/日を服用中で本剤の投与を開始している。投与開始時には、空腹時血糖は 160-220 程度であったが、約 2.5 ヶ月後食欲不振が出現し、経口摂取不能となり、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された(血糖値 596mg/dL、動脈血ガス分析では、pH7.292、pCO₂ 26.9mmHg、pO₂ 128.1mmHg、HCO₃ 12.6mmol/L、ABE-12.3mmol/L)。生理食塩水を中心とする補液、即効性インスリンの投与が行われたが、18 時 30 分にショック状態となり、昇圧剤の投与も行われたが、ショック状態から回復せず、乏尿となり、9 月 27 日死亡した。錐体外路系症状は 24 週までで 14.4%、52 週までで 15.3%であった。

重篤な有害事象は 9 例(幻覚、興奮、易刺激性、焦躁感及び不安 1 例、体重減少、発熱、麻痺性イレウス及び肺炎 1 例、興奮及び不安 1 例、幻覚、興奮、独語及び内的異常体験 1 例、易刺激性 1 例、幻覚及び不安 1 例、痔核増悪 1 例、ジスキネジア、ジストニア、アカシジア、幻覚、思考異常、不安及び妄想 1 例、喉頭がん 1 例)で易刺激性までの前者 5 例については、因果関係が否定されていない事象があるが、処置又は無処置、投与中止等により消失又は回復している。

因果関係が否定できなかった有害事象は、0 ～ 24 週までで 44.3% (43/97 例)、0 ～ 52 週までで 42.4% (25/59 例)に認められ、主な事象は、興奮(24 週まで 11.3% (11/97 例)、52 週まで 8.5% (5/59 例))、不眠(症)(24 週まで 10.3% (10/97 例)、52 週まで 13.6% (8/59 例))、口渇(24 週まで 8.3% (8/97 例)、52 週まで 11.9% (7/59 例))、体重減少(24 週まで 8.3% (8/97 例)、52 週まで 8.5% (5/59 例))等であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は 24 週までに 61.9% (60/97 例)、52 週までに 69.5% (41/59 例) で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、24 週までに 26.8% (26/97 例)、52 週までに 30.5% (18/59 例) であり、主な事象は、好中球低下 (24 週まで 4.9% (4/82 例)、52 週まで 1.9% (1/54 例))、単球低下 (24 週まで 5.0% (4/80 例)、52 週まで 9.6% (5/52 例))、BUN 低下 (24 週まで 4.7% (4/85 例)、52 週まで 5.8% (3/52 例))、CK (CPK) 上昇 (24 週まで 3.7% (3/82 例)、52 週まで 7.6% (4/53 例)) 等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量 (平均値±標準偏差) は、投与 24 週後で、 $-18.53 \pm 28.84 \text{ ng/mL}$ (n=78、52 週後で $-18.77 \pm 26.96 \text{ ng/mL}$ (n=50)) であり、異常上昇と判定された症例は 1 例、異常低下の症例が 10 例認められており、因果関係は否定されていない。血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として 5 例でのみ測定され、そのうち 1 例で異常値が認められ、因果関係は否定されていない。また、尿糖上昇は、24 週までで 4/66 例で認められ、2 例については因果関係が否定されていない。また、52 週まででは、1/37 例で認められたが、因果関係は否定されている。

心電図検査の異常変動は、24 週までで 18.6% (8/43 例)、52 週までで 20.7% (6/29 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は洞性徐脈 2 例、右房負荷及び心室性期外収縮を単独で発現した各 1 例の計 4 例であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の有効性の維持が示唆され、安全性上も特に問題がないと考える旨を説明した。

4-4) 第Ⅲ相長期投与試験 (北海道グループ) (5.3.5.2-5:031-95-005 試験 < 19□□□年□□□月 ~ 19□□□年□□□月 >)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者 (目標症例: 24 週完了例として 70 ~ 100 例、52 週完了例として 35 例以上) を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、開始量を 6mg/日とし、最大 24mg/日までの範囲で適宜増減、24mg/日で効果不十分又は更に効果を期待したい場合には、安全性に注意しつつ最高 30mg/日まで増量可能、原則として 1 日 1 ~ 2 回経口投与、投与期間は 24 週以上可能な限り 52 週までと設定された。

総投与症例 115 例全例が安全性及び有効性解析対象であり、24 週で治験終了又は 24 週までに中止・脱落した症例 33 例を除く 82 例が、25 週以降も投与を継続し、52 週までの安全性及び有効性解析対象であった (52 週投与完了例は 58 例)。

最終全般改善度において、24 週までの「中等度改善」以上の割合は 33.0% (38/115 例)、52 週までの「中等度改善」以上の割合は 48.8% (40/82 例) であった。

有害事象は 0 ~ 24 週までで 71.3% (82/115 例)、0 ~ 52 週までで 75.6% (62/82 例) に認められ、多くは投与開始から 57 日目までに発現しており、死亡例が 1 例 (自殺) 報告されたが、因果関

係は否定されている。死亡例は 36 歳の男性(症例番号 H-02-02)で、自殺 2 年前に統合失調症を発症し、本剤 6mg/日 で投与を開始し、投与開始約 2 ヶ月後に 9mg/日、投与開始約 3 ヶ月後に 12mg/日 まで増量し改善が認められていたが、投与開始約 8.5 ヶ月後に投身自殺により死亡した。錐体外路系症状は、24 週までで 6.1%、52 週までで 8.5%に認められた。

重篤な有害事象は 12 例(精神運動興奮 1 例、興奮、焦燥及び不安 1 例、傾眠、興奮及び不安 1 例、痙攣 1 例、幻覚、妄想、精神運動興奮、易刺激性及び不安 1 例、麻痺性イレウス 1 例、幻覚、興奮、不安及び妄想 1 例、貧血及び子宮内膜増殖(症)1 例、胃潰瘍及び心不全悪化 1 例、精神症状(無為、自閉的)悪化 1 例、嘔吐、胃潰瘍による出血及び胃がん 1 例、貧血 1 例)で麻痺性イレウスまでの前者 6 例については、因果関係が否定されていない事象があるが、処置又は無処置、投与中止等により消失又は回復している。

因果関係が否定できなかった有害事象は、0 ～ 24 週までで 53.0% (61/115 例)、0 ～ 52 週までで 50.0% (41/82 例)に認められ、主な事象は、不眠(症) (24 週まで 17.4% (20/115 例)、52 週まで 15.9% (13/82 例))、興奮(24 週まで 9.6% (11/115 例)、52 週まで 4.9% (4/82 例))、便秘(24 週まで 1.74% (2/115 例)、52 週まで 7.3% (6/82 例))、体重減少(24 週まで 9.6% (11/115 例)、52 週まで 7.3% (6/82 例))、体重増加(24 週まで 4.4% (5/115 例)、52 週まで 7.3% (6/82 例))等であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は 24 週までに 80.0% (92/115 例)、52 週までに 82.9% (68/82 例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、24 週までに 23.5% (27/115 例)、52 週までに 28.1% (23/82 例)であり、主な事象は、AST(GOT)上昇(24 週まで 3.9% (4/103 例)、52 週まで 8.5% (6/71 例))、ALT(GPT)上昇(24 週まで 5.8% (6/104 例)、52 週まで 11.1% (8/72 例))、LDH 上昇(24 週まで 2.0% (2/100 例)、52 週まで 5.9% (4/68 例))、CK(CPK)上昇(24 週まで 11.7% (12/103 例)、52 週まで 9.9% (7/71 例))等であった。

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量(平均値±標準偏差)は、投与 24 週後で、 $-24.68 \pm 24.68 \text{ ng/mL}$ (n=52)、52 週後で $-23.25 \pm 22.38 \text{ ng/mL}$ (n=32)であり、異常上昇と判定された症例は 1 例認められたが、因果関係は否定されている。また、異常低下の症例が 24 週までに 8 例認められ、因果関係は否定されていない。

血糖は測定されておらず、尿糖上昇は、24 週までで 7/98 例に、52 週までで 10/68 例で認められたが、いずれも因果関係は否定されている

心電図検査の異常変動は、24 週までで 7.7% (6/78 例)、52 週までで 19.6% (11/56 例)で認められ、本剤との因果関係が否定できなかった症例は、T 波平低化、洞性徐脈及び ST 低下 1 例、異常 Q 波疑い及び ST 低下 1 例、ST 低下 1 例、洞性頻脈 1 例、ST 上昇及び QT 延長 1 例、右脚ブロック 1 例の計 6 例であった。脳波検査では 1 例に異常変動が認められ、本症例は重篤な有害事象として痙攣発作を発現した症例であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の有効性の維持が示唆され、安全性上も特に問題がないと考える旨を説明した。

4-5) 第Ⅲ 相長期投与試験(青森・岩手・秋田県グループ)(5.3.5.2-6:031-95-006 試験<19□□□年□□□月～19□□□年□□□月>)

ICD-10 の診断基準に基づく統合失調症患者(目標症例:24 週完了例として 60 ～ 80 例、52 週完了例として 30 例以上)を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討するために、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、開始量を 6mg/日とし、最大 24mg/日までの範囲で適宜増減、24mg/日で効果不十分又は更に効果を期待したい場合には、安全性に注意しつつ最高 30mg/日まで増量可能、原則として 1 日 1 ～ 2 回経口投与、投与期間は 24 週以上可能な限り 52 週までと設定された。

総投与症例 116 例のうち、同意取得違反 1 例を除く 115 例が安全性及び有効性解析対象であり、24 週で治験終了又は 24 週までに中止・脱落した症例 52 例を除く 63 例が、25 週以降も投与を継続し、52 週までの安全性及び有効性解析対象であった(52 週投与完了例は 55 例)。

最終全般改善度において、24 週までの「中等度改善」以上の割合は 24.3%(28/115 例)、52 週までの「中等度改善」以上の割合は 31.7%(20/63 例)であった。

有害事象は 0 ～ 24 週までで 82.6%(95/115 例)、0 ～ 52 週までで 81.0%(51/63 例)に認められ、多くは投与開始から 57 日目までに発現しており、死亡例が 2 例(大腸がん多発性肝転移 1 例、誤嚥 1 例)報告されたが、いずれも因果関係は否定されている。死亡例についてがん肝転移 1 例は、62 歳男性(症例番号 T-16-06)で、治験開始前の臨床検査値に異常はなく、本剤 6mg/日から投与を開始し、最高 15mg/日まで投与され治験を終了した。治験終了後 3 日後に大腸癌肝転移が診断され、2 ヶ月後に死亡した。誤嚥の症例は、46 歳の男性(症例番号 T-19-02)で、26 歳で統合失調症を発症し、本剤 6mg/日で投与を開始し、用量の変更なく 24 週間の投与が終了した。治験中に体重減少(44-35kg)、嚥下障害、糖尿病、慢性気管支炎が認められ、治験終了後 17 週目に朝食内容の誤嚥により窒息死した。

重篤な有害事象は 13 例(興奮、焦燥感及び幻覚 1 例、興奮 1 例、幻覚及び妄想 1 例、出血性胃潰瘍及び胃潰瘍再発 1 例、興奮 1 例、大腸がん 1 例、興奮、不安及び不眠 1 例、不安及びしびれ(四肢)1 例、難聴 1 例、心筋梗塞 1 例、興奮及び焦燥 1 例、昏迷及び緊張状態 1 例、大腿骨頸部内側骨折及び自殺企図 1 例)で幻覚及び妄想までの前者 3 例については、因果関係が否定されていない事象があるが、処置又は無処置、投与中止等により消失又は回復している(なお、同意取得違反により安全性解析対象から除外された 1 例においても、重篤な事象として、幻覚、妄想、焦燥、不安、興奮及び易刺激性が認められており、因果関係は否定されていない)。錐体外路系有害事象の発現率は、24 週までで 24.3%、52 週まででは 27.0%で認められた。

因果関係が否定できなかった有害事象は、0～24週までで53.9% (62/115例)、0～52週までで54.0% (34/63例)に認められ、主な事象は、不眠(症) (24週まで27.0% (31/115例)、52週まで30.2% (19/63例))、体重減少 (24週まで14.8% (17/115例)、52週まで23.8% (15/63例))、興奮 (24週まで10.4% (12/115例)、52週まで7.9% (5/63例))、アカシジア (24週まで7.8% (9/115例)、52週まで9.5% (6/63例))、振戦 (24週まで8.7% (10/115例)、52週まで9.5% (6/63例))、不安 (24週まで7.8% (9/115例)、52週まで6.4% (4/63例))、歩行異常 (24週まで4.4% (5/115例)、52週まで6.4% (4/63例))、悪心 (24週まで3.5% (4/115例)、52週まで6.4% (4/63例))等であった。

プロラクチンを除く臨床検査値異常変動は24週までに71.9% (82/114例)、52週までに82.3% (51/62例)で認められ、このうち因果関係が否定できなかった事象は、24週までに33.3% (38/114例)、52週までに45.2% (28/62例)であり、主な事象は以下のとおりであった。

	0～24週まで 33.3% (38/114例)	0～52週まで 45.2% (28/62例)
CK(CPK)上昇	16.8% (17/101例)	26.8% (15/56例)
ALP上昇	7.8% (8/103例)	5.4% (3/56例)
ヘモグロビン低下	6.1% (6/98例)	10.9% (6/55例)
ALT(GPT)上昇	6.7% (7/104例)	8.9% (5/56例)
尿沈渣異常	5.6% (4/71例)	4.6% (2/44例)
ヘマトクリット低下	4.0% (4/99例)	8.9% (5/56例)
白血球数上昇	4.0% (4/101例)	7.1% (4/56例)
γGTP上昇	4.0% (4/100例)	3.6% (2/55例)
好中球上昇	3.6% (3/84例)	6.0% (3/50例)
リンパ球低下	3.6% (3/84例)	6.0% (3/50例)
AST(GOT)上昇	2.9% (3/103例)	5.4% (3/56例)
赤血球数減少	2.0% (2/98例)	7.3% (4/55例)

プロラクチンについて、投与前からのプロラクチン変化量(平均値±標準偏差)は、投与24週後で、 $-14.64 \pm 20.97 \text{ ng/mL}$ (n=89)、52週後で $-12.21 \pm 17.32 \text{ ng/mL}$ (n=54)であり、異常上昇と判定された症例は24週までで4例、52週までで4例認められ、24週まででの1例については因果関係が否定されていない。異常低下の症例は13例認められ、因果関係は否定されていない。

血糖は治験実施計画書規定外の検査項目として1例でのみ測定され、本剤投与8週後に265mg/dlと異常高値を示したが因果関係は否定されている。また、尿糖については24週までで9.1% (9/99例)、52週までで11.1% (6/54例)に異常上昇が認められたが、いずれも因果関係は否定されている。

心電図の検査異常は 24 週までで 9.0% (7/78 例)、52 週までで 22.2% (10/45 例) で認められ、因果関係が否定できなかった事象は上室性期外収縮 1 例、房室ブロック及び洞性不整脈 1 例、QTc 短縮及び洞性頻脈 1 例、T 波平低化 1 例、軽度 ST-T 異常及び QT 延長 1 例、心室性期外収縮 1 例、QT 短縮 1 例の計 7 例であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時の有効性の維持が示唆され、安全性上も特に問題がないと考える旨を説明した。

(2) 審査の概略

1) 国内臨床試験での対象患者と本剤の有効性及び臨床的位置づけについて

機構は、2 つの国内第 III 相比較臨床試験 (5.3.5.1-01: 031-95-002 試験、5.3.5.1-02: 031-95-003 試験) に組入れられた患者の背景等を因子として層別し、本剤の有効性に与える影響について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、本剤の統合失調症患者に対する有効性は、2 つの国内第 III 相比較試験の結果から検証されており、陰性症状の改善についてはハロペリドールよりも優れていたこと、安全性面においても錐体外路系副作用が少ないなどの結果が示されていることを説明した。

その上で申請者は、国内第 III 相試験での主要評価項目である最終全般改善度について病型、陽性型/陰性型、PANSS 及び BPRS での投与前値により層別した結果を下記の表のように示し、病型について、ハロペリドール対照試験 (5.3.5.1-01: 031-95-002 試験) では妄想型で改善率が高かったが、モサプラミン対照試験 (5.3.5.1-02: 031-95-003 試験) では妄想型でむしろ改善率が低く、悪化率が高いという結果であったこと、症例数は限られているものの陽性型/陰性型分類では両試験ともに陽性型で、BPRS 総スコアの投与前値では両試験ともに 65 点以上の群で比較的改善率が高く、PANSS 全尺度合計点の投与前値については大きな影響は認められなかったことを説明した。また申請者は、BPRS 総スコアや PANSS 全尺度合計点について層別した場合にも同様の結果が得られたことを説明した。

最終全般改善度における層別結果

		アリピプラゾール群														
		ハロペリドール対照試験					塩酸モサプラミン対照試験					2 試験 合計				
因子	水準	評価 係数	改善 例数	改善 率 (%)	悪 化 例 数	悪 化 率 (%)	評価 例数	改善 例数	改善 率 (%)	悪 化 例 数	悪 化 率 (%)	評価 例数	改善 例数	改善 率 (%)	悪 化 例 数	悪 化 率 (%)
合計		120	55	45.8	16	13.3	120	38	31.7	27	22.5	240	93	38.8	43	17.9

		アリピプラゾール群														
		ハロペリドール対照試験					塩酸モサプラミン対照試験					2 試験 合計				
因子	水準	評価 係数	改善 例数	改善 率 (%)	悪化 例数	悪化 率 (%)	評価 例数	改善 例数	改善 率 (%)	悪化 例数	悪化 率 (%)	評価 例数	改善 例数	改善 率 (%)	悪化 例数	悪化 率 (%)
病型 (DSM- IV 分 類)	妄想 型	25	17	68.0	3	12.0	19	4	21.1	7	36.8	44	21	47.7	10	22.7
	解体 型	38	17	44.7	5	13.2	31	9	29.0	8	25.8	69	26	37.7	13	18.8
	緊張 型	4	1	25.0	1	25.0	7	2	28.6	1	14.3	11	3	27.3	2	18.2
	鑑別 不能 型	6	3	50.0	0	0.0	28	10	35.7	4	14.3	34	13	38.2	4	11.8
	残遺 型	43	17	39.5	6	14.0	33	13	39.4	7	21.2	76	30	39.5	13	17.1
	その 他	4	0	0.0	1	25.0	2	0	0.0	0	0.0	6	0	0.0	1	16.7
陽性型- 陰性型 分類	陽性 型	6	3	50.0	0	0.0	10	6	60.0	2	20.0	16	9	56.3	2	12.5
	陰性 型	58	25	43.1	5	8.6	63	21	33.3	12	19.0	121	46	38.0	17	14.0
	混合 型	28	12	42.9	6	21.4	22	4	18.2	8	36.4	50	16	32.0	14	28.0
	分類 不能	28	15	53.6	5	17.9	23	6	26.1	4	17.4	51	21	41.2	9	17.6
	不明	0	—	—	—	—	2	1	50.0	1	50.0	2	1	50.0	1	50.0
BPRS total score 投与前 値	～ 44	55	25	45.5	6	10.9	60	20	33.3	12	20.0	115	45	39.1	18	15.7
	45 ～ 54	38	17	44.7	7	18.4	35	9	25.7	9	25.7	73	26	35.6	16	21.9
	55 ～ 64	15	7	46.7	1	6.7	16	5	31.3	5	31.3	31	12	38.7	6	19.4
	65 ～	12	6	50.0	2	16.7	7	3	42.9	0	0.0	19	9	47.4	2	10.5
	不明	0	—	—	—	—	2	1	50.0	1	50.0	2	1	50.0	1	50.0

		アリピプラゾール群														
		ハロペリドール対照試験					塩酸モサプラミン対照試験					2 試験 合計				
因子	水準	評価 係数	改善 例数	改善 率 (%)	悪 化 例 数	悪 化 率 (%)	評価 例数	改善 例数	改善 率 (%)	悪 化 例 数	悪 化 率 (%)	評価 例数	改善 例数	改善 率 (%)	悪 化 例 数	悪 化 率 (%)
PANSS 全尺度 合計点 投与前 値	～ 60	12	7	58.3	2	16.7	15	2	13.3	2	13.3	27	9	33.3	4	14.8
	61 ～ 90	61	26	42.6	7	11.5	57	24	42.1	12	21.1	118	50	42.4	19	16.1
	91 ～ 120	42	21	50.0	6	14.3	39	9	23.1	11	28.2	81	30	37.0	17	21.0
	121 ～ 150	5	1	20.0	1	20.0	7	2	28.6	1	14.3	12	3	25.0	2	16.7
	不明	0	—	—	—	—	2	1	50.0	1	50.0	2	1	50.0	1	50.0

改善率:「中等度改善」以上の改善率。悪化率:「軽度悪化」以下の悪化率

機構は、本剤の安全性についても、上記と同様に層別して解析し考察するよう申請者に求めた。

申請者は、上記と同様の因子を用いて検討した結果、症例数が限られており十分な検討は困難であるものの、層別した各患者層で有害事象発現率に大きな差異はないと考えられる旨を説明した。

機構は、国内臨床試験で組入れられた患者については、慢性難治例が多いと考えられるが、本剤の急性期あるいは新規統合失調症患者に対する有効性及び安全性についても、層別した結果等を示して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、試験実施計画書において、急性期あるいは新規統合失調症患者に該当する患者の定義は規定しておらず、海外試験等を参考に急性期患者については「PANSS 全尺度合計点 60 点以上、かつ 4 つの PANSS psychotic 項目のうち少なくとも 2 項目で 4 点(中等度)以上」、新規統合失調症患者については「発症回数が初回、羅病期間が 5 年未満でかつ初発年齢が 45 歳以下」と定義して 2 つの国内第 III 相臨床試験の結果を解析したこと、その結果、急性期患者の定義を満たす症例は、41.3% (99/240 例) であり、当該症例での最終全般改善度、BPRS 総スコア等における改善度、有害事象発現率等は、急性期以外の患者における値と同様であったこと、一方、新規統合失調症患者の定義を満たす症例は 9.2% (22/240 例) で、当該症例での最終全般改善度、BPRS 総スコア等における改善度は、新規以外の患者に比して高かったが(2 試験合計での最

終全般改善度での「中等度改善」以上の割合：新規 54.5%、新規以外：37.2%）、運動過多、振戦、緊張亢進等の有害事象も新規例で高いという結果（新規：新規以外 運動過多 22.8%：12.0%、振戦 22.8%：10.8%、緊張亢進 17.5%：6.6%）であったことを説明し、十分な症例数での検討ではないものの、急性期あるいは新規統合失調症患者における本剤の有効性及び安全性は確保されていると考えるが、新規例では錐体外路症状への感受性が高いと考えられていること（Aguilar EJ et al, *Am J Psychiatry*, 151:1819-1821, 1994、Remington G et al, *Br J Psychiatry*, 172:66-70, 1998 など）から、これらの症状発現に対する注意が必要と考えていることを説明した。

機構は以上について、本剤は、非定型抗精神病薬としての新たな選択肢になるものと考えられ、層別した集団での症例数も限られていることから、明確に結論付けることは困難であるが、現時点においては、国内臨床試験で組入れられた症例が比較的少ないような集団においても、本剤の有効性が否定されるものではないと考える。また安全性については、製造販売後の調査等で各要因の影響について十分な検討が必要であり、長期投与時の安全性等にも十分な注意が必要であると考えられるが、現時点で、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと考えられる。なお、新規統合失調症患者への投与については、より慎重な対応が必要と考えられ、適切な注意喚起を記載すべきと考えるが、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

2) ハロペリドールとの非劣性試験の解釈等について

機構は、国内第 III 相試験での対照薬特にハロペリドールについて、臨床試験での用量と現在の臨床現場で実際に使用されている用量とが乖離していると考えられ、国内臨床試験での対照群の用法・用量及び本剤の対照薬に対する非劣性が示されたとの解釈が適切であるかについて、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、近年リスペリドン等の非定型抗精神病薬の処方率が増加しつつあるが、ハロペリドールの使用頻度は 35.7%（□□□2002 市場調査）と、現時点でも汎用されている基本的な抗精神病薬であり、添付文書での用法・用量は、維持用量として 3 ～ 6mg/日 で適宜増減すると設定されていること、本剤の国内第 III 相臨床試験でのハロペリドールの投与量については、3mg で開始し、最高 12mg まで増量可と設定しており、平均投与量は 5.8 ± 2.4 mg/日（平均値±標準偏差）であったこと、一方、臨床現場におけるハロペリドールの実際の使用量は、入院・外来を問わず平均 12.9mg/日（併用投与 13.3mg/日、単独投与 9.2mg/日）と報告されていること（□□□2002 市場調査）を説明した。また申請者は、添付文書での用法・用量と実際の使用量とが異なっている理由として、①1960 年～ 1970 年代に欧米で用いられた高用量での療法が導入されたこと、②本邦では外来ではなく入院が治療方針の中心であり、治療抵抗性又は興奮の著しい患者に対しては、大量かつ多剤の抗精神病薬が投与されていることなどが考えられることを説明した。

また申請者は、本剤の国内第 III 相臨床試験でのハロペリドールの投与量及びハロペリドールによる最終全般改善度での「中等度改善」以上の改善率（32.5%）は、近年承認された他の非定型抗

精神病薬の臨床試験で用いられたハロペリドールの投与量(最大投与量は1試験での18mg/kgを除きいずれも12mg/日)及び改善率(25.8～45.3%)と同様であること、これらの薬剤市販後における使用量は、ハロペリドール換算で約4-9mg/日の範囲内にあり(□□□2002市場調査から)、定型抗精神病薬大量投与という治療法から低用量での非定型抗精神病薬による治療法に変わりつつあると考えられ、本剤で実施した非劣性試験の結果を臨床現場へ一般化することについて特に問題はないと考える旨を説明した。

機構は、ハロペリドールでは臨床試験の投与量と診療実態とで大きな相違が認められ、ハロペリドール12mg超が投与されるような患者について、本剤への切替を推奨できるか申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、国内第III相比較試験の本剤群で前治療薬としてハロペリドールが12mg/日超投与されていた症例は240例中9例で、このうち3例が試験完了、6例は中止脱落した症例であり、中止脱落理由は「副作用のため」が3例、「中止を申し出たため」「症状が悪化したため」「来院せず」がそれぞれ1例であったこと、これら9例中8例の患者はモサプラミン対照試験での症例であり、最終全般改善度を層別して集計したところ、「中等度改善」以上の改善率は、当該8例で12.5%(1/8例)、それ以外の症例(本剤投与開始前のハロペリドール投与量が12mg/日以下)で33.0%(37/112例)、「軽度悪化」以下の悪化率は当該8例で50.0%(4/8例)、それ以外の症例で20.5%(23/112例)であり、ハロペリドール投与量が12mg/日を超えて投与されていた患者が本剤への切替を実施した場合には、改善率が低く悪化率が高いという結果になっていたことを説明した。その上で申請者は、国内外での現時点におけるハロペリドールの通常推奨用量は12mg/日以下であると考えられており(McEvoy JP et al(大野裕訳), エキスパートコンセンサスガイドライン-精神分裂病の治療-(1999), ライフサイエンス, 東京, 2000, Geddes J et al, BMJ, 321:1371-1376, 2000, 日本精神神経学会監訳, 米国精神医学会治療ガイドライン-精神分裂病-, 医学書院, 東京, 1999)、12mg/日を超える用量は、激しい興奮、すなわち激越症状に対して鎮静効果を目的に使用されている場合に必要と考えられ、このような患者に対して鎮静効果を目的として本剤を増量することは好ましくないと考えることから、添付文書の「2.重要な基本的注意」の項で、急性の激越症状を伴う統合失調症患者に対し、本薬投与にて十分な効果が得られない場合には鎮静剤の投与等、他の対処方法を考慮する必要がある旨を注意喚起すると説明した。

さらに申請者は、国内第III相臨床試験は、前治療薬から本剤単独投与への切替により実施し、前治療薬との併用は禁止していたが、国内モサプラミン対照比較試験(5.3.5.1-02:031-95-003試験)での最終全般改善度における「軽度悪化」以下の悪化率は、本剤群の方がモサプラミン群よりも高く(本剤群:22.5%(27/120例)、モサプラミン群:12.7%(15/118例))、症状悪化による中止例も本剤群で多かった(本剤群:10.8%(13/120例)、モサプラミン群:4.2%(5/118例))という結果もあり、前治療薬から本薬への切り替え方法について詳細に検討していないが、急激な切替による興奮、敵意等の陽性症状の悪化も懸念され、米国のエキスパートコンセンサスガイドラインでは、前治

療薬を徐々に漸減しながら、本剤を徐々に漸増する方法(Cross-titration 法)又は前治療薬に本薬を上乗せした後、前治療薬を徐々に漸減していく方法(Overlap and taper 法)を推奨しており(Kane J Metal, *J Clin Psychiatry*, 64:1-100, 2003)、切替についても具体的な注意喚起が必要と考え、添付文書の「2.重要な基本的注意」の項で、前治療からの切替にあたっては、精神症状の悪化も想定して慎重に観察を行い、前治療薬の用量を徐々に減らしつつ本剤を投与することが望ましい旨を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、ハロペリドール対照試験での症例数設定根拠が、最終全般改善度に対する非劣性を検証するために設定されたものではなく、BPRS の「情動の平板化」及び錐体外路系副作用の発現率を根拠としていること、一方モサプラミン対照試験における非劣性の事後的検出力から、両試験ともに十分な根拠をもって非劣性が検証されたとは言えないと考えるが、これらの試験は旧統計ガイドライン(「臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて」薬新薬第 20 号 平成 4 年 3 月 4 日)に基づき計画・実施されていること、両試験共に錐体外路系副作用の発現率が対照群に比べ有意に低いことは確認されていることなどを勘案し、本剤は対照薬と比べ同程度の位置付けであると判断する。

以上を踏まえ機構は、本剤とハロペリドールとの非劣性は、ハロペリドール 12mg/日以下の用量でのみ検証されており、現在臨床現場で実際に投与されているハロペリドールの投与量とは乖離があること、前治療薬から本剤への切替に際しては、慎重に症状を観察しながら実施する必要があることについて、本剤を投与する医師は、十分に認識しておく必要があると考える。本剤は、非定型抗精神病薬としてのプロファイルを有しており、その使用方法・目的は、ハロペリドールと必ずしも同じではないと考えられることから、本剤の特徴(ベネフィットとリスク)が正しく臨床現場に認識されていれば、本剤の使用に際して今回設定された用法・用量が臨床上特に大きな問題となる可能性は低いと考える。なお、本剤の適正使用を推進する観点から、さらなる注意喚起等の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

3) 主要評価項目及びプラセボの使用について

機構は、海外試験での主要評価項目は PANSS(The Positive and Negative Syndrome Scale)、BPRS あるいは CGI(Clinical Global Impression)であるが、国内試験では最終全般改善度と設定した根拠及び各指標の相関性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、国内第 III 相比較試験(5.3.5.1-01:031-95-002 試験、5.3.5.1-02:031-95-003 試験)の計画時(19□□□年～19□□□年)では、本剤の PANSS、BPRS の成績は国内外で得られておらず、非劣性の基準を考える上で根拠となるデータ等がなかったことから、主要評価項目として採用しなかったこと、最終全般改善度は、本剤の国内第 II 相試験や当時の類薬の臨床試験において、主要評価項目として設定されていたことを説明した。また申請者は、国内第 III 相試験での成績について、各指標の相関性を検討したところ、BPRS 及び PANSS での投与前からの改善度が

高いほど、最終全般改善度における改善度も高く評価されており、前治療薬投与時での改善度と本剤投与後の改善度での差を目的変数、BPRS 総スコア又は PANSS 全尺度合計点での変化量を説明変数とした時の投与群ごとの寄与率は 0.5922 ～ 0.7866 と高い相関性を示しており、最終全般改善度は、本剤の有効性を評価する上で十分な指標であったと考えられたことを説明した。

機構は、海外臨床試験ではプラセボ群を設定しているが、国内臨床試験でプラセボ群を設定しなかった理由、及び今後プラセボ対照試験を実施するために解決すべき課題について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、国内でプラセボ対照試験が実施できなかった理由として、①プラセボ対照試験に対する考え方に国内外の精神科医で相違があり、国内ではプラセボ投与による症状悪化の可能性が懸念され、プラセボを投与することについて受け入れ難いと考えられていること、②本剤の国内臨床試験を開始した当時（後期第Ⅱ相試験：19□□□年、第Ⅲ相試験：19□□□年）は、治験に対する社会的合意が現在ほどは得られておらず、同意取得が困難と考えられたこと、③米国と比較し、日本では国民皆保険制度や公費負担制度が充実しており、患者が治験に参加することについて経済的動機付けが乏しいことを説明し、今後、本疾患領域でプラセボ対照試験が実施可能となるためには、プラセボ対照試験受け入れに向けた種々の環境整備に加えて、薬効評価におけるプラセボ投与の科学性と倫理性とのバランスに対する社会的合意が必要と考えていることを説明した。

機構は以上について、本剤についての検証試験が開始された当時において、プラセボ対照試験の実施が困難であり、全般改善度を主要評価項目として設定していることについては理解するものの、今後の当該分野における医薬品開発においては、真の意味で有効性を証明するためにもプラセボ対照試験が実施できるような環境を整えていく必要があり、無効同等である可能性を排除できないため、非劣性試験のみでは有効性を評価する上で不適切であると考えており、主要評価項目についても、全般改善度ではなく、より連続的な評価が可能なスコア評価を実施すべきであると考えている。

4) 陰性症状に対する有効性について

機構は、陰性症状に対する有効性の指標として、海外試験では複数の陰性症状をスコア化した PANSS 陰性サブセットが用いられているのに対し、ハロペリドール対照試験では、BPRS の中でも情動の平板化のみを取り出して主要評価項目とした理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、①後期第Ⅱ相試験で BPRS の陰性症状項目のうち、情動の平板化と情動的ひきこもりの改善率が高かったこと、②陰性症状の中でも情動の平板化（感情鈍麻）は中核症状と考えられること、③ハロペリドールの陰性症状項目の改善率、特に情動の平板化の改善率は本剤よりも低いと推定されたこと、④第Ⅲ相試験立案当時に陰性症状に関して立案可能な成績を得ていたのは BPRS の陰性症状項目だけであったこと、⑤一項目ではあっても、ハロペリドールに対する優越性

検証ができれば、本剤の有効性の特長を示すことができると考えられたことから BPRS の情動の平板化を主要評価項目としたことを説明した。

機構は、陰性症状に有効とされる類薬が改善するのは、陰性症状の中でも、二次性(薬物療法などの影響による症状)の陰性症状である(Kopelowicz et al, *Am J Psychiatry*, 157:987-993, 2000)と報告されていることから、本剤が有効と考えられる陰性症状は、一次性(病気本来の症状)と二次性のいずれなのか、申請者に考察を求めた。

申請者は、一次性陰性症状を明確に定義した対象を用い、プラセボ対照とした比較試験を実施していないため、一次性陰性症状への効果がどの程度か結論付けることは困難であるが、本剤の海外臨床試験及び国内のハロペリドール対照試験の成績をパス解析したところ、本薬の陰性症状に対する直接効果は、陰性症状に対する治療効果全体のハロペリドールとの差の約 6 ～ 7 割に寄与していると考えられることを説明した。

機構は、陰性症状に対する本剤の有効性を否定するものではないが、第 III 相実薬対照試験で示された陰性症状に対する主要評価項目が、陰性症状全般ではなく、一部の症状に限定されていたこと、陰性症状改善作用を有するモサプラミンとの対照試験で、BPRS「情動の平板化」及び PANSS 陰性尺度の変化量は、対照薬と差がないことから、本剤が、陰性症状に対して類薬より優れた有効性を示すという申請者の主張を積極的に支持するデータは示さ、れていないと考える。なお、最近のメタアナリシス(El-Sayeh HG & Morganti C, *Cochrane Database Syst Rev*, 2:CDOO4578, 2004)でも、本剤の陰性症状に対する有効性は類薬と同等と報告されている。

5) 用法・用量について

機構は、海外での本剤の用法・用量は、開始及び目標用量が 10 又は 15mg/日(1 日 1 回)で、10 ～ 30mg/日の範囲で検討されたものの、増量効果は示されていないと記載されているが、本邦では 1 日 1 回又は 2 回で、開始用量が 6 ～ 12mg/日、維持用量が 6 ～ 24mg/日、最大用量が 30mg/日と設定されていることから、これら用法・用量の設定に関する考え方の違い、海外と異なり 10mg/日以下でも有効性が担保できると考える根拠、15mg 以上の用量へ増量する意義、安全性上問題がないかについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、まず、日本での第 I 相試験結果が、海外での第 I 相試験開始時に利用されたが、それ以外の用法・用量設定に関しては、国内外ともそれぞれの国で実施された臨床試験結果に基づいていることを説明した。その上で申請者は、国内第 III 相二重盲検比較試験で、全般改善度が初めて「中等度改善」以上となった用量に基づく用量別の累積反応率は以下のものであり、6mg/日の用量においても 24mg/日で反応する症例の約 30%程度(ハロペリドール対照試験 19.2%/63.6%)が反応しており、開始用量の下限としては妥当と考えていること、一方、15mg/日以上用量へ増量して初めて「中等度改善」と判定された症例がハロペリドール対照試験では 12 例、モサ

プラミン対照試験では 16 例存在し、15mg/日以上用量へ増量する意義はあると考えることを説明した。

各用量における累積初回反応率
(「中等度改善」以上の全般改善度に初めて到達した用量)

用量(/日)	ハロペリドール対照試験				塩酸モサプラミン対照試験			
	投与例数	反応開始 例数	打ち切り 例数 ^{†1}	累積初回反 応率(%)	投与例数	反応回数 例数	打ち切り 例数 ^{†1}	累積初回反 応率(%)
6mg	120	23	7	19.2	120	18	20	15.0
9mg	90	3	5	21.9	--	--	--	--
12mg	82	23	17	43.8	82	13	15	28.5
15mg	42	0	2	43.8	--	--	--	--
18mg	40	8	11	55.0	54	13	18	45.7
24mg	21	4	17	63.6	23	3	20	52.8

^{†1} その用量で中止又は終了した症例

また申請者は、増量時の安全性について国内臨床試験の結果から、1 日最高用量別の有害事象発現率は、6mg/日までの症例で 78.7% (111/141 例)、12mg/日までの症例で 75.0% (117/156 例)、18mg/日までの症例で 87.3% (110/126 例)、24mg/日までの症例で 83.7% (113/135 例)、30mg/日までの症例で 95.0% (19/20 例)であり、症例数が十分ではないものの、最高用量を 30mg/日と設定しても、特にリスクが増大するものではないと考えていることを説明した。

機構は、米国 FDA (Food and Drug Administration) から本剤承認時に 10mg/日以下の用量における有効性を確認する試験を実施するよう求められている経緯について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2002 年 8 月 29 日に米国 FDA より承認可能通知書 (Approvable Letter) が出され、本剤の固定用量で実施した 3 試験での最低用量 (31-97-201 試験では 15mg、31-97-202 試験では 20mg、CN138-001 試験では 10mg) における有効性は、それより高用量での結果と同等あるいは上回るものであったため、3 試験中最も低用量である 10mg よりもさらに低用量で試験を実施し、最低有効用量について検討するよう求められたこと、そこで 20□□□年□□□月□□□日に当該試験の実施を受け入れる旨 FDA に対して回答し、最終的には 2002 年 11 月 15 日に承認通知書 (Approval Letter) に市販後臨床試験の実施が明記され承認されたこと、市販後臨床試験として、プラセボと本剤 2mg/日、5mg/日及び 10mg/日の計 4 群での比較試験 (1 日 1 回 6 週間投与) を実施し、主要評価項目である PANSS 全尺度合計点において、5mg 以上の群でプラセボ群よりも有意な改善が認められたこと、安全性上においても特に問題はないと考えられたことを説明した (なお申請者は、本結果は平成□□□年□□□月□□□日に米国 FDA に提出しているが、現時点で協議等は行っていないことを併せて説明した)。

機構は、国内試験ではプラセボ対照試験の実施及び固定用量による検討がなされておらず、明確に結論付けることはできないが、国内第Ⅲ相試験では6～24mg/日の用量範囲で実施され有効性が確認されていること、低用量から投与を開始し安全性を確認しながら増量する限り、30mg/日までの範囲で本剤の安全性が臨床問題となる可能性は低いと考えられることなどから、本邦で設定されている用量については特に変更は必要ないとするが、増量することで更なる改善が認められるか否かは明らかになっていないこと、各患者ごとに慎重に症状、副作用等を観察し、安易に増量することは避け必要最小用量の投与に留めるべきであることについて、注意喚起すべきであると判断しており、詳細については専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

機構は、国内臨床試験では本剤が1日1回または2回で投与されており、これら投与方法の違いが有効性及び安全性に与える影響について、具体的なデータを示して考察するよう求めた。

申請者は、国内試験の有効性及び安全性解析対象743例について、投与回数により層別した集計結果を示し、有効性について、最終全般改善度の「中等度改善」以上の割合は、最頻の投与回数別の集計で1日1回投与の時に34.2% (27/79例)、1日2回投与の時に38.4% (233/607例)等であったこと、また、安全性について有害事象発現率は、初回発現時点までの用法別の集計で1日1回投与の時に83.54% (66/79例)、1日2回投与の時に83.24% (467/561例)等であったことを説明し、多くの症例で1日2回が選択され分布が異なっており、国内臨床試験では、治験担当医師が患者の症状、経過等を考慮した上で1日の投与回数が決定されていたため、事後的な解釈には注意が必要であるが、特に大きな相違はなく1日2回の用法を否定する結果は得られていないと考える旨を説明した。

機構は、本剤の投与方法として1日1回あるいは1日2回のどちらが適切であるのかについては、明確なデータは得られていないと考えるが、国内第Ⅲ相試験ではほとんどの症例で1日2回の用法が選択されており、当該用法を設定することについて特に問題はないと考える。なお機構は、製造販売後の調査で用法の適切性についても更に検討が必要と考える。

また機構は、米国では本剤は投与開始から2週間は増量しないと規定されており、本邦でも同様の注意喚起が必要ないか申請者に説明を求めた。

申請者は、米国では開始用量が10又は15mg/日と設定されており、基本的には開始用量で十分であり、増量を急ぐ必要はないと考えられること、一方国内では低用量から増量していく方法が一般的であり、国内臨床試験の結果に基づき、開始用量は6～12mg/日と設定され、患者の症状によってはより速やかに増量することが必要な場合も想定され、維持用量範囲(6～24mg/日)での安全性についても特に問題はないと考えるが、本剤の血漿中濃度は14日以内に定常状態に達することを増量の目安とすることが重要と考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で本剤が定常状態に達するまでに約2週間を要するため、2週間以内に増量しないことが望ましい旨を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の用量を安易に増量しないよう十分な注意が必要であり、増量時の安全性等については製造販売後調査の中で更に検討が必要と考える。

6) 本剤の耐糖能への影響について

機構は、国内臨床試験の安全性解析対象 743 例中 2 例に 300mg/dl を越える高血糖がみられ (1 例は糖尿病性ケトアシドーシスにて死亡)、類薬にて因果関係を否定できない重篤な高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスが報告されているが、国内臨床試験では、血糖値、HbA_{1C} 等について詳細な検討が行われておらず、不十分であると考えられることから、国内試験データについて、血糖値に関するデータを可能な限り再度収集して詳細に解析し、類薬での事象と比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験立案・実施時において、非臨床試験成績、臨床試験成績、類薬の情報から、本剤の耐糖能への影響を示唆するような情報はなかったため、血糖値、HbA_{1C} 測定の実施は計画しなかったこと、また、オランザピンの血糖値上昇に関する緊急安全性情報が発出された段階 (2002 年 4 月 16 日) で、本剤の開発に係る臨床試験は全て終了していたため、特段の対応を加えていなかったことを説明し、国内臨床試験における血糖値上昇に対する検討は不十分であったと考える旨を説明した。

その上で申請者は、国内の統合失調症患者を対象とした試験において、治験薬 (対照薬も含む) が投与された症例 (1007 例) の血糖値、HbA_{1C} を可能な限り調査収集したこと、その結果本剤投与症例の 34.5% (264/766 例) で何らかの血糖値が得られ、投与前後で血糖値の比較が可能であった症例は 17.8% (136/766 例) であったことを述べた。その上で申請者は、血糖値に及ぼす影響を検討する一定の計画に基づいて収集されたデータではないことから、結果の解釈は限定的であるが、収集した血糖値について、本剤投与中に血糖値の上昇 (空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL あるいは随時血糖 ≥ 200 mg/dL) が認められた症例とそのリスクファクター (トリグリセライド、総コレステロール、HDL-コレステロール、体重、プロラクチン、尿糖) との関連を検討したところ、明らかに集団から高血糖域に逸脱していた症例は、ほぼ全例が糖尿病合併例であり、これらの症例の多くは、血糖コントロールの不良もしくは糖尿病患者の生理的な変動内であると考えられたこと、血糖値上昇 (最高値又は投与前からの変化量) と因果関係があると推測できるリスクファクターはなく、血糖値上昇例での各推移 (発現パターン) についても、特に一様なパターンは認められなかったこと、また、血糖値上昇と体重の変化においても、体重の増減の理由は症例毎に異なり、類薬で認められるような体重の増加と血糖値上昇との因果関係は認められなかったことを説明した。

機構は、類薬で糖尿病患者への投与が禁忌と設定されているオランザピンを対照薬とした比較臨床試験 (31-98-213 (26 週投与)、CN138-002、CN138-003 (26 週 + 継続期、52 週以上投与)) での血糖関連検査値異常について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、当該試験での血糖関連検査値異常発現率を以下のように提示し、有意差が認められた事象は、投与前血糖値異常あるいは糖尿病歴がある患者における随時血糖値のみであり、他の血糖関連検査値異常については本剤とオランザピンで同様であったことを説明した。

表 オランザピン対照試験における血糖関連検査値異常

検査項目	本剤			オランザピン			p 値 ^{†1}
	N	n	%	N	n	%	
全患者							
随時血糖値	431	8	1.9	435	16	3.7	0.146
空腹時血糖値	289	39	13.5	285	35	12.3	0.709
糖化ヘモグロビン	443	65	14.7	440	57	13.0	0.495
糖尿病歴がなく投与前血糖値が正常な患者							
随時血糖値	314	4	1.3	317	4	1.3	1.000
空腹時血糖値	188	20	10.6	184	15	8.2	0.479
糖化ヘモグロビン	386	40	10.4	399	32	8.0	0.268
投与前血糖値が異常若しくは糖尿病歴がある患者							
随時血糖値	22	4	18.2	20	10	50.0	0.049
空腹時血糖値	13	8	61.5	20	11	55.0	1.000
糖化ヘモグロビン	49	24	49.0	36	24	66.7	0.125

^{†1} Fisher's exact test

機構は、海外市販後での糖代謝関連の副作用について検討し、本剤の安全性について考察するよう求めた。

申請者は、海外市販後での報告(2002年7月17日(国際誕生日)～2005年1月16日)までに、糖代謝関連の有害事象は46例報告されており、内訳は血中ブドウ糖増加22例、糖尿病8例、高血糖5例、血中ブドウ糖異常1例、血中ブドウ糖変動1例、インスリン依存性糖尿病1例、インスリン非依存性糖尿病1例、糖尿病性ケトアシドーシス1例、糖尿病性ニューロパシー1例、血中ブドウ糖増加及び糖尿病1例、血中ブドウ糖増加及びインスリン依存性糖尿病1例、血中ブドウ糖増加及び糖尿病性ケトアシドーシス1例、高血糖及び糖尿1例、耐糖能障害及びインスリン抵抗性1例であったこと、このうち死亡例は4例あったが、死因は自殺既遂及び呼吸不全が各1例、残る2例のうち1例は壊死性膵炎、心不全、腎不全等の複合的要因、もう1例は敗血症が死因と考えられており、いずれの症例でも糖代謝関連の事象が死因とは考えられていないことを説明し、本剤の使用量等を考慮した糖代謝の発現頻度は6.4人/10万人と高いものではない*5と考えられることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤による高血糖、糖尿病性ケトアシドーシスの副作用発現あるいは耐糖能異常を有する患者における安全性について、類薬と同様なリスクがあるか否かについて、現時点で判断可能なほどの十分な症例（特に日本人での症例）は集積されておらず、評価は困難であると考え、本剤の耐糖能異常患者に対する安全性上の懸念について明確に否定する根拠はないため、添付文書の「警告」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項で、必要な注意喚起を行うとともに、製造販売後には医師向けあるいは患者及び家族向けの糖尿病に関するパンフレットを作成し注意喚起すること、製造販売後特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験で本剤の血糖値に与える影響、そのリスクファクターとの関連性について検討する旨を説明した。

機構は、本剤とオランザピンでのリスクが異なるというデータはなく、重篤な経過をたどることも想定されるため、オランザピン同様、糖尿病患者等への本剤の投与については禁忌とすべきではないか申請者の見解を求めた。

申請者は、本剤が血糖値に影響を及ぼすという十分に蓄積された科学的なデータはなく、糖尿病患者や糖尿病の既往歴のある患者に対して、本剤の投与を禁忌とするよりも、適切な注意喚起のもとに慎重に投与する方が適切であると考え、旨を説明した。

機構は、国内臨床試験では、極めて限定的なデータしか得られておらず、本剤投与による血糖上昇のリスクについては明確になっていないが、本剤による体重減少（「7）本剤投与と体重減少について」参照）が糖尿病に起因する可能性は否定できないと考えていること、申請者は製造販売後臨床試験等において統合失調症患者での本剤の血糖値に与える影響、リスクファクターとの関連性について検討すると説明していることから、本剤の血糖値上昇のリスクがさらに明らかとなるまでは、慎重に対応すべきと考える。なお、更なる注意喚起等の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

7) 本剤投与と体重減少について

機構は、本剤の投与が体重に及ぼす影響について、投与前 BMI (Body Mass Index) 別の体重変動を示して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、投与前 BMI 別の投与前からの投与中の体重増加並びに体重減少に関する最大程度について、国内全臨床試験での本剤投与症例と海外でのハロペリドール対照長期投与（52 週）試験（31-98-217/31-98-304-01）における本剤投与症例を比較したところ、投与前 BMI が高くなるにつれ体重増加例の割合が低下するとともに体重減少例の割合は上昇し、高 BMI 群では国

*5 2002 年 10 月 1 日～2004 年 9 月 30 日までに販売量からの推定で、本剤は 720, 591 例に投与されたと考えられ、糖代謝関連の有害事象 発現率は 6.4 人/10 万人と推定されている。一方、オランザピンでの国内調査では、1 年の観察期間に血糖値が 2 回以上糖尿病型を示した症例は、13/901 例と報告されている（佐々木幸哉, 臨床精神薬理, 8:1077-1086, 2005）。

内外ともに体重減少を示す傾向が認められたが、国内成績は全体的に海外よりも減少方向へシフトしていると考えられることを説明した。

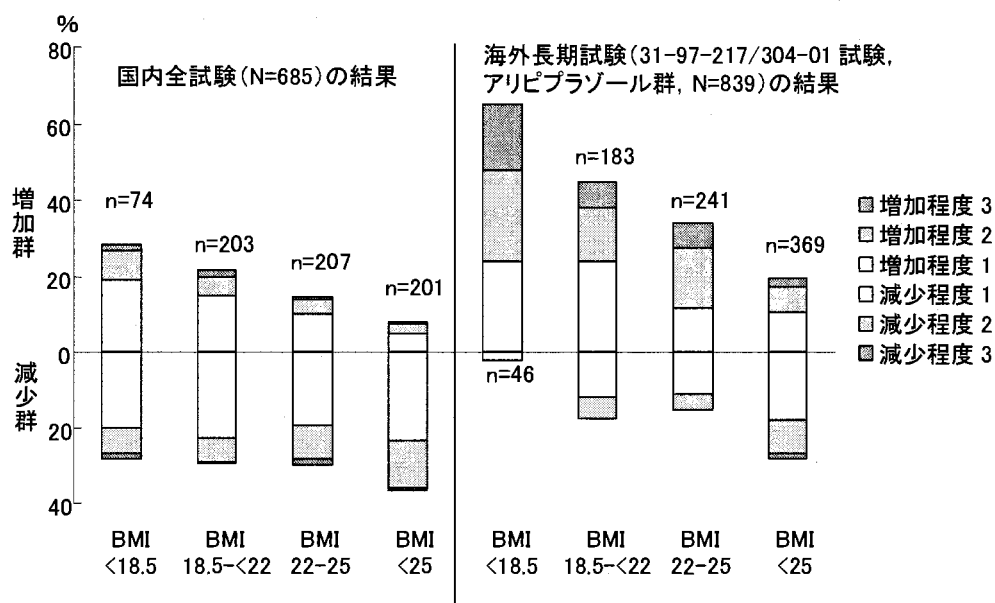


図 国内全試験アリピプラゾール投与例及び海外ハロペリドール対照長期投与試験におけるアリピプラゾール群での投与前 BMI 別の、体重に関する投与前からの投与中最高増加・減少程度発現率

機構は、特に日本人で、体重増加よりもむしろ、体重減少方向に本剤が作用することから、日本人において体重変化に影響を及ぼすファクターを整理して考察するよう申請者に求めた。

申請者は、国内臨床試験の安全性解析対象 743 例で、体重増加は 47 例 (6.33%) で認められたのに対し、体重減少はその 2 倍以上に当たる 126 例 (16.96%) で認められたこと、ホルモンは測定していないが、本剤の治験時において、体重の増減を起こす内分泌性疾患は報告されていないことを説明し、本剤が、体重変化に及ぼす特異的な原因は見出せていないことを説明した。

機構は、第 III 相長期投与試験 (031-95-006 試験) における、大腸癌多発性肝転移による死亡例 (症例番号 T-16-06) について、臨床検査値あるいは体重の経過から、より早く癌が発現できた可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は、投与開始から約 11 ヶ月後 (試験終了 1 ヶ月前) に Al-p 値の異常変動 (365 IU/L 基準値 74-223) が認められるまで、臨床検査値で明らかな異常は認められておらず、その時点の超音波検査で、回盲部の腫瘤と、肝に多発性転移を疑わせる所見が発現され大腸癌が疑われたこと、当該症例の体重は投与開始当時に 72kg であったが、約半年後に 68kg、試験終了時に 60.5kg と大腸癌発現前の半年間で約 7.5kg の体重減少があったことを説明した。

機構は、体重減少の原因が明らかでない上に、海外に比べて、国内試験では体重増加が著明ではなく、むしろ体重減少が高頻度だったという特異なプロファイルを考慮すると、日本人特有の未知の副作用が体重減少に関与している可能性を懸念する。中でも、糖尿病は、体重減少の重要な原因疾患の一つであり、国内試験で、本剤が耐糖能障害に及ぼす影響が系統的に検討されていない以上、体重減少の原因として、糖尿病は否定できないものと考ええる。また一方で、第 III 相長期投与試験での大腸癌の死亡例のように、他の重篤な疾患による体重減少を、本剤による体重減少と判断して、体重減少の原因検索が遅れる可能性があることも重大な問題点であると考ええる。したがって機構は、本剤製造販売後には、体重のモニタリングとともに、耐糖能障害者の定期的なチェック等を実施し、本剤による耐糖能異常発現、体重減少等に十分注意するとともに、重篤な合併症による体重減少を見逃すことがないよう留意する必要があると考ええる。

8) 心血管系有害事象について

機構は、本剤はベスナリノン、シロスタゾールといった phosphodiesterase 阻害作用を有する薬剤と構造が類似しており、これら薬剤では多くの心血管系有害事象が認められ、ベスナリノンでは重大な副作用として QT 延長が認められていることから、本剤の開発段階で実施した検討及び最終的に本剤の治験で心電図検査等を詳細に調査する必要があると判断した根拠について、詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の非臨床試験での検討では、心血管系に対する作用が認められてはいるものの、その作用は国内で既承認の抗精神病薬よりも弱いと考えられ、特に臨床的に問題はないと判断しており、臨床試験では心電図検査を実施するものの、QT 延長等の詳細な検討は実施していなかったこと、1998 年にはジプラシドン等の QT 延長が問題となったが、その当時、本剤について実施していた国内第 III 相臨床試験及び海外臨床試験において、QT 延長作用で特に問題は認められず、治験計画を変更することなく投薬が終了したことを説明した。

機構は、海外臨床試験では心電図に関して中央読影、計測が実施されているが、国内臨床試験では QT 間隔の延長が 3 例認められているが、中央読影、計測による十分な検討が行われていなかったことから、日本人での心電図検査について、CRF 等に戻って可能な限り情報を収集し、循環器専門医に依頼して、心電図検査を行った全症例について問題となるような心電図異常が認められていないか検討するよう申請者に求めた。

申請者は、国内の統合失調症患者を対象とした試験において、治験薬(対照薬も含む)が投与された症例(1007 例)のうち、心電図測定が実施された 896 例を対象として心電図を調査収集したこと、収集した心電図は全て□□□(□□□:□□□, USA)に送付し、中央読影、計測及び所見の判定を実施したことを説明した。申請者は、その結果として、本剤投与群で出現した心電図異常は、二重盲検試験では、洞性徐脈が 2/145 例(1.4%)、心室性期外収縮が 2/150 例(1.3%)、短期投与オープン試験で洞性徐脈 2/68 例(2.9%)、長期オープン試験で洞性徐脈 7/237 例

(3.0%)、上室性期外収縮 4/240 例(1.7%)、心室性期外収縮 7/240 例(2.9%)、1 度房室ブロック 1/236 例(0.4%)、右脚ブロック 1/240 例(0.4%)であったが、臨床的に問題となる事象は認められなかったこと、また、QTc について国内第 III 相試験の結果を比較すると下記のとおりであり、ハロペリドール群と塩酸モサプラミン群では延長が認められたが、本剤群では短縮が認められたことを説明した。

表 QTc 間隔の変化:二重盲検試験

心電図パラメータ (msec)		アリピプラゾール			ハロペリドール			塩酸モサプラミン		
		例数	平均±標準 偏差	中央値	例数	平均±標準 偏差	中央値	例数	平均±標準 偏差	中央値
QT	終了時	126	-10.42 ±31.18	-8.00	53	1.71±31.33	6.00	79	5.90±26.88	4.33
	最大変化	126	-5.14 ±29.31	-6.83	53	8.60±27.65	15.67	79	12.36 ±27.51	10.00
QTcB	終了時	125	-6.96 ±26.68	-7.92	53	0.37±24.68	1.16	78	4.74±26.35	3.13
	最大変化	125	-0.61 ±24.73	-2.66	53	5.47±22.48	4.52	78	9.82±26.00	8.45
QTcN	終了時	125	-7.83 ±21.18	-6.41	53	0.67±21.64	1.73	78	5.06±20.04	4.78
	最大変化	125	-3.26 ±18.81	-3.43	53	4.85±20.11	5.57	78	9.11±19.75	6.77
QTcF	終了時	125	-8.07 ±20.56	-6.26	53	0.76±21.52	2.17	78	5.16±19.04	5.14
	最大変化	125	-3.77 ±18.16	-3.27	53	4.83±20.01	4.58	78	9.04±18.86	8.08
QTcE	最大変化	125	-8.04 ±20.67	-6.16	53	0.75±21.51	2.11	78	5.15±19.16	5.10
	最大変化	125	-3.70 ±18.22	-3.05	53	4.83±20.01	5.06	78	9.05±18.96	7.71

QTcB: Bazett の補正式 $QTcB = QT/RR^{0.5}$

QTcN: FDA Neuropharmacological Division の補正式 $QTcN = QT/RR^{0.37}$

QTcF: Fredericia の補正式 $QTcF = QT/RR^{0.33}$

QTcE: アリピプラゾール投与患者の投与前の値(κ)に基づく補正式 $QTcE = QT/RR^{0.34}$

以上から申請者は、本剤の投与が心電図に影響を与える可能性は低いと考える旨を述べ、海外臨床試験においても同様に、日本人に特有の重要な心電図の変化は認められていないことを説明した。

機構は、国内試験における検討が不十分ではあるものの、現時点で本剤の心血管系有害事象の頻度が、類薬に比して明らかに高いとは言えないと考えるが、製造販売後調査で更に検討する必要があると考える。

9) 錐体外路症状について

機構は、最近のメタアナリシスにおいて(Leucht S et al, *Lancet*, 361:1581-1589, 2003)、非定型抗精神病薬による錐体外路症状発現は、定型抗精神病薬よりも必ずしも少ないとは言えないとの報告もあり、錐体外路症状の発現率について、国内外での臨床試験成績を整理し、他の定型及び非定型抗精神病薬での結果と比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、海外長期試験の結果から考察すると、プラセボ対照 26 週間長期投与試験(5.3.5.1-08:CN138-047 試験)で錐体外路系有害事象の発現率は、本剤群で 20.3% (31/153 例)、プラセボ群で 13.1% (20/153 例)、定型抗精神病薬(ハロペリドール)を対照とした 52 週長期投与試験(5.3.5.1-09:31-98-217/31-98-304-01 試験)での錐体外路系有害事象発現率は、本剤群(30mg/日)で 26.8% (230/859 例)、ハロペリドール群(10mg/日)で 58.2% (251/431 例)であり、本剤による錐体外路系有害事象の発現は、プラセボよりも高いが、定型抗精神病薬よりも明らかに低いと考えられる旨を説明した(国内第 III 相ハロペリドール対照試験での錐体外路系有害事象発現率、本剤群:44.2% (53/120 例)、ハロペリドール群:64.2% (77/120 例))。

また申請者は、海外での非定型抗精神病薬(オランザピン)を対照とした 26 週間長期投与試験(5.3.5.1-11:CN138-002 試験)での錐体外路系有害事象発現率は、本剤群で 16.8% (26/155 例)、オランザピン群で 15.7% (25/159 例)とほぼ同様であったこと、類薬(リスペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、オランザピン)での国内第 III 相臨床試験は、いずれもハロペリドールを対照薬として実施されており、厳密な比較は困難であるものの、これら類薬での錐体外路系有害事象発現率は、ハロペリドールよりも低く(諸川由実代, *臨床精神薬理*, 5:1391-1404, 2002)、本剤での結果と大きな差異はないと考えられたことを説明した。

機構は、本剤による錐体外路系症状の発現率はハロペリドールに比べ低いと考えられるが、プラセボよりは高く、その発現について注意が必要と考える。また機構は、現在提示されているデータから、国内において本剤による錐体外路系症状の発現率が他の非定型抗精神病薬と同等であるか否かは明らかでなく、製造販売後の調査において、引き続き本剤の安全性について十分に検討していく必要があると考える。

10) 血中プロラクチン値について

機構は、臨床試験で、本剤投与時に血清プロラクチン濃度の低下が認められているが、その機序を説明し、類薬の作用と比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、臨床試験の本剤投与前には、前治療の抗精神病薬が有するドパミン D₂ 受容体アンタゴニスト作用により、血清プロラクチン濃度が高い状況にあると想定され、治験ではそれら前治療

薬を中止し本剤へ切り替えた症例が多いため、前治療抗精神病薬の体内からの消失にともない、血清プロラクチン濃度が低下すると考えられること、また、本剤のドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用によっても血清プロラクチン濃度が低下すると考えられることを説明した。

機構は、本剤が血清プロラクチン濃度を上昇させないと説明していることについて、臨床的意義を明確化するよう申請者に求めた。

申請者は、血清プロラクチン濃度上昇の短期的な影響として、月経異常(無月経あるいは月経周期の異常)、女性の乳汁漏出症や乳房の腫大、性的不全(性欲減退、持続性勃起、オルガズム不全等)等が考えられること、長期的な影響としては、骨密度の低下や高血圧及び動脈硬化症になる素因となりうることが示唆されているが、本剤投与時に血中プロラクチンが上昇しないということが、これらの副作用の発現抑制に寄与するか否かは明確になっていないと考えられることを説明した。

機構は、国内長期投与試験(031-95-005 試験)での重篤な有害事象として、貧血と子宮内膜症(症例 H-03-01)、月経過多と鉄欠乏性貧血(症例 H-22-02)が認められており、プロラクチン上昇作用を持った従来の抗精神病薬に代えて本剤を投与することによって、それまで抑制されていた月経が再開し、貧血や子宮内膜症といった合併症を顕在化させる可能性がないか申請者に考察を求めた。

申請者は、他の抗精神病薬から本剤へ切り替えることで、月経が再開され合併症を顕在化する可能性は否定できないが、月経再開などのような通常の状態へ戻すことで患者の QOL の向上に貢献できるものと考えていること、また、貧血との関連で本剤投与中のヘモグロビン値について国内第 III 相比較試験での結果を解析すると、11g/dL 未満となった症例は本剤群でのみ認められ、ハロペリドール群やモサプラミン群では認められず、長期投与試験では、女性での発現率が男性よりも高いという傾向(男性での正常下限を 11g/dL ではなく 13g/dL とすると男女差は小さくなるが 16 週後での累積発現率は女性の方が高い傾向にある)が認められていることを説明し、本剤長期投与時に月経の正常化などにより、血液流出量の増加から貧血傾向を示す可能性は否定できないと考える旨を説明した。

機構は、現時点で、本剤投与時に血中プロラクチン濃度が上昇しにくいということが、副作用の抑制につながるか否かは明らかでなく、むしろ、月経再開に伴い鉄欠乏性貧血をはじめとする月経合併症を顕在化する可能性があり、十分な注意が必要であると考え。この点について何らかの注意喚起が必要ではないかと考えるが、詳細は専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

11) 本剤投与と自殺について

機構は、塩酸モサプラミン対照試験(031-95-003)での本剤群において、いずれも自殺既遂での死亡 2 例が報告されていることから、本剤投与時の自殺リスクについて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、1 例目は(症例番号 08603:29 歳、男性)は中等度改善であり、awakenings(従来の抗精神病薬から非定型抗精神病薬への切り替えに関して生じた日常生活機能の明らかな改善、行動の活性化、周囲の状況の正しい把握)による自殺の可能性が考えられており、因果関係は「関連ないともいえない」と判定されていること、2 例目(症例番号 06701:49 歳、男性)は、最終全般改善度が軽度改善で、投与終了後 5 箇月を経過した時点での自殺であり、因果関係は「関連なし」と判定されているが、精神的に安定した状態が継続していたため、awakenings による自殺の可能性は否定できないことを述べ、両患者ともに、ICD-10、DSM-IV 分類で残造型であり、治験開始時には陰性型を呈していたことを説明した。その上で申請者は、薬物療法による症状の変化を慎重に評価しながら治療することが重要と考え、添付文書の「慎重投与」の項で自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者を追記する旨を説明した。

機構は、国内長期投与試験(031-95-005 試験)においても、本剤投与により著効していたにもかかわらず自殺した症例(症例番号 H-02-02)が報告されており、統合失調症治療の難しさが示されていると考える。機構は本剤投与によって症状が改善したとしても、自殺の可能性については常に念頭におきながら注意深く患者を観察し、患者の社会復帰に向けて、慎重に対応していくことが重要であると考えます。

12) 悪性症候群について

機構は、本剤投与時の悪性症候群の発現状況について整理して説明するよう求めた。

申請者は、文献上で悪性症候群の発現率は 0.02 ～ 12.2%と開きがあるが、臨床試験においては国内で 0.27%(2/743 例)、海外で 0.04%(3/7487 例)で認められており、海外市販後における自発報告(2002 年 7 月 17 日～2005 年 1 月 16 日)では 53 例(全て重篤)で報告されていること、国内臨床試験での発現例は、いずれも塩酸モサブラミン対照試験(031-95-003 試験)での本剤群の症例で、1 例目(症例番号 05002)は投与開始 52 日目に不安、興奮、食欲不振、昏迷状態、焦躁、易刺激性が認められ、治験が終了する 56 日目の検査で CK 上昇等が認められた症例(本剤の投与は完了)で重篤と判定されたが、発現 83 日後に症状は消失しており、因果関係は「関連ないともいえない」と判定されていること、2 例目(症例番号 05202)は投与開始 14 日目に焦躁、不安、不眠が発現し、投与 22 日目の検査で CK 上昇等が認められた症例で、筋強剛、錐体外路症状がなく悪性症候群不全型で中等度(非重篤)と判断されており、本剤の投与を中止し、発現 21 日後に消失し、因果関係は「多分関連あり」と判定されていることを説明した。また申請者は、悪性症候群としての報告ではないが、後期第 II 相試験(031-93-001 試験)の症例で、投与開始 19 日目に中等度の筋強剛が出現し、CK 上昇、微熱が認められ、悪性症候群への移行を危惧して、投与開始 22 日目に本剤の投与を中止した症例があったことを併せて説明し、添付文書の「重大な副作用」の項で当該事項を記載し注意喚起すると説明した。

機構は、現時点で本剤投与による悪性症候群の発現率は類薬に比して特に高いものではないと考えるが、本剤投与中の悪性症候群の発現には十分な注意が必要であり、製造販売後の調査等で更に検討する必要があると考える。

13) 嚥下障害について

機構は、国内長期投与試験(031-95-006 試験)で、嚥下障害、誤嚥性肺炎による死亡例があったことから、本剤が嚥下障害をきたす可能性について申請者に説明を求めた

申請者は、当該症例は 46 歳男性(症例番号 T19-02)で、本剤投与終了後 116 日目に嚥下障害が原因の食物誤嚥による窒息死をきたした症例であり、本剤との因果関係は否定されていること、国内臨床試験では 0.54% (4/743 例)で死亡例以外の嚥下困難あるいは嚥下障害が有害事象として報告されているがいずれも軽度であり、海外臨床試験でも同様の割合で報告されていることを説明した。また申請者は、国内で承認されている類薬での嚥下困難及び嚥下障害の副作用発現率は、0.2 ～ 3.2% (嚥下障害はリスペリドンで 3.2%、オランザピンで 0.2%)であり、本剤での発現率と大きな違いは認められなかったことを説明した。

機構は、現時点で本剤投与による嚥下障害発現のリスクは、他の非定型抗精神病薬と比較して高いものではないと考えるが、抗精神病薬の投与は食道の運動障害、嚥下障害を起し、誤嚥性肺炎のリスクになることが知られており、米国の添付文書では嚥下障害のリスクに関して記載されていることから、本邦でも記載する必要がないか専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

14) 認知症を有する高齢者に関して

機構は、平成 17 年 4 月 11 日付で米国 FDA が認知症を有する高齢者に対して非定型抗精神病薬を使用しないよう警告を発したことに對して、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、米国 FDA は、非定型抗精神病薬を認知症に関連する精神病症状を有する患者(高齢者)へ投与した場合、プラセボ投与時に比して死亡率が 1.6 ～ 1.7 倍上昇し、死因としては心血管系の事象(心不全、突然死など)、感染症(肺炎など)が多かったとの結果をまとめ、全ての非定型抗精神病薬の添付文書で、①認知症を有する高齢者患者において死亡率上昇のリスクがあること、②認知症に対する適応は承認されていないことを明記するよう要請したこと、米国 FDA が実施した解析には合計 17 試験が含まれており、どのような解析が米国 FDA で実施されたかは不明であるが、そのうち 3 試験は本剤の臨床試験成績で、これらの試験で死亡と関連したあるいは死亡に至った有害事象発現率は、本剤群で 3.5% (21/595 例:0.220/人・年)、プラセボ群で 1.7% (6/343 例:0.111/人・年)であったことを説明した。

その上で申請者は、本邦においても、本件に関する情報を注意喚起することが必要と考え、添付文書の「その他の注意」の項で、当該事項を記載し注意喚起する旨を回答した。なお申請者は、統合失調症は経過の長い疾患であるが、思春期後期から壮年期に発病し、治療対象となるのは主に

非高齢者であり、本剤を統合失調症患者に投与する場合の安全性については特に問題はないと考えていることを併せて説明した。

機構は、本剤を統合失調症患者に投与することについて、現時点で特に問題はないと考えるが、本剤を適正使用する観点からも、これらの情報が十分かつ適切に臨床現場に提供されるべきであるとする。また、統合失調症患者においても高齢者へ投与されることが想定され、本剤の安全性については、製造販売後にさらに検討する必要があると考える。

3. 医薬品機構(医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構)による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3-1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった(一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等)が、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

なお、審査の過程で申請者より、申請資料として提出していた本薬の毒性試験のうち、□□□で実施した TK 分析において、データの取扱いが一部不適切である(分析したクロマトグラフでの数値の誤認)ことが判明したため、影響を受けた TK の成績(単回投与試験:ラット静脈内投与< 4.4.1-4 >、サル静脈内投与< 4.4.1-6 >、反復投与:ラット 26 週間経口投与< 4.4.2-04 >、サル 39 週間経口投与< 4.4.2-10 >、サル 26 週間 TK 試験< 4.4.2-13 >、がん原性:ラット 104 週間経口投与< 4.4.1-08 >、ラット 4 週間 TK 試験< 4.4.1-09 >、PK 試験:ラット動脈内/筋肉内投与< 4.3.2.1-08 >、サル静脈内/筋肉内投与< 4.3.2.14 >、分析法バリデーション試験:ラット< 4.3.1.2-2 >、サル< 4.3.1.5.-3 >、ヒト< 5.3.1.4.-26 >)については、評価資料から削除又は参考資料へ変更する旨が報告され、削除又は参考資料へ変更した試験成績のうち、評価する上で重要と考えられる試験成績を補完するため、ラット動脈内単回投与 PK 試験(4.3.2.1-17)、サル静脈内単回投与 PK 試験(4.3.2.1-18)、ラット単回経口投与試験(4.3.2.1-16)、サル TK 試験(4.4.2-14)、分析方法のバリデーション試験(ラット:4.3.1.2-8、サル:4.3.1.5-10 及び 4.3.1.5-11)が追加で実施され、その結果が追加提出されるとともに、ラット 70 週間経口投与試験の成績についても新たに提出された。機構は、申請時に提出された資料の信頼性が損なわれるような事態となったことについては遺憾であり、再発防止に取り組む必要があるが、追加提出された試験成績をもとに評価することは可能と判断した。

3-2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(5.3.1.1.-3、5.3.1.2-01、5.3.1.2-02、5.3.1.2.-05、5.3.1.2.-06、5.3.1.2.-07、5.3.3.1-1、5.3.3.1-3、5.3.3.1-4、5.3.3.4-01、5.3.4.1-1、

5.3.5.1.-01、5.3.5.1.-02、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、5.3.5.2-4、5.3.5.2-5、5.3.5.2-6、5.3.5.2-7、5.3.5.2-8)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、5.3.5.2-1 の 7 症例(整理番号:5411、5412、5413、5241、5242、2841 及び 7122)、5.3.5.2-2 の 6 症例(症例番号:11401、11402、11403、11404、10701 及び 10702)、5.3.5.2-3 の 3 症例(症例番号:20501、20502 及び 20503)については、原資料が確認出来ず被験者の適格性の信頼性が担保できないこと及び 5.3.5.2-7 の 1 症例(整理番号:1062)については、治験実施計画書に規定された最高用量を超えて投与していたことから、これらの症例を解析対象から除外するという条件の下に GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該 17 症例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

4. 総合評価

提出された資料から、本剤の統合失調症に対する有効性は示されていると判断するが、安易な増量は避け、患者の症状を十分に観察して適正使用を徹底することが重要であると考え。また安全性について、本剤と耐糖能異常との関連についての検討は不十分と言わざるを得ず、製造販売後に臨床試験を実施し評価することが必要であると考え。また、体重減少、心血管系の副作用、錐体外路症状の発現、月経合併症の顕在化、自殺及び自殺企図、悪性症候群、嚥下障害との関連、長期投与時の安全性等についても製造販売後の調査の中で更に検討が必要と考える。また、申請された効能・効果外ではあるが、認知症に対して本剤を使用した場合には、プラセボよりも本剤投与群で死亡率が高かったとの結果が米国 FDA より提示されており、本剤の製造販売後に不適切な使用がなされないよう、十分な注意喚起と情報提供が必要であると考え。

専門協議での検討を踏まえ特に問題がないと判断できる場合には、本剤の製造を承認して差し支えないと考える。

審査報告(2)

平成 17 年 9 月 21 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(機構)で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. ラット抗コンフリクト行動に対する作用について

機構は、ラット抗コンフリクト行動に対する作用について実施された 2 試験において、結果が異なること及び用量依存性が認められなかったことに対する理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、2 試験の試験条件に大きな違いがないこと、本薬が非定型抗精神病薬であるオランザピン及びクロザピンと同程度の抗コンフリクト作用を有するものの、その作用はベンゾジアゼピン系抗不安薬及び 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用を示す抗不安薬に比べて弱いと考えており、本薬による用量反応性が平坦であったため、2 試験で有意差が認められた用量が異なったと考えられること、また先に実施した試験では陽性対照群を設定しておらず、新たに陽性対照群(クロザピン)及び陰性対照群(ハロペリドール)を設定した上で再度試験を実施しており、この試験では 30mg/kg で効果が認められていることから、本薬の抗コンフリクト作用を示す用量は 30mg/kg であると考えていることを説明した。

機構は、2 試験の試験条件に殆ど違いはなかったが、試験実施時期が異なっていたことを確認し、先に実施された試験については予備的な試験であったとの申請者の考えについては理解する。なお、抗コンフリクト作用については、抗不安作用を検討するものであり、本試験結果から本薬の陰性症状改善作用が明確になっているとは言えないと判断しており、添付文書での記載を整備するよう指示し、記載内容が改訂された。

その他薬理学的な事項として、本薬の作用機序と臨床効果との関連についても検討し、本薬は多様な作用機序を有するものの、臨床効果への寄与については明確になっておらず、既承認薬と異なった作用機序を有することが本剤のメリットであるかのような記載は、誤解を生じ不適切であると判断し、添付文書での記載は事実関係にとどめるよう指示し、記載内容が改訂された。

2. 遺伝毒性試験の結果について

ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で低頻度ながら染色体異常がみられ、申請者は細胞毒性用量での非特異的な結果であると説明していたが、専門協議において、弱いながらも陽性と判断する事が適切との意見が示された。

本件について機構は、審査報告(1)「3 遺伝毒性試験」の項で、「いずれの試験でも遺伝毒性は認められなかった」と記載しているが、この記載は遺伝毒性全般で総合評価したものであり、染色体

異常試験結果が弱陽性と判定される結果については了承するものの、審査内容の変更は必要ないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験及び製造販売後調査の実施について

機構は、本剤投与と耐糖能異常との関連については、十分に検討が行われていないことから、製造販売後に臨床試験を実施する必要があると判断し、投与期間を1年以上、新規症例と他剤からの切替症例のバランスについても考慮し、製造販売後臨床試験を計画するよう申請者に求めた。

申請者は、目標症例数を100例、投与期間を52週間、投与完了又は中止後の観察期間を12週間とし、糖代謝に関連する検査(空腹時血糖、HbA_{1c}、空腹時インスリン、空腹時CPR)、摂食量、体重等を定期的に測定し、併せてPANSS等による有効性等を評価する臨床試験を実施することを説明した。

機構は、本剤については、上記の製造販売後臨床試験の他、より多くの症例で安全性情報の集積が必要と判断し、3000例を目標とした使用成績調査を実施するとともに、血糖上昇のリスクが高い患者、高齢者を対象とした特定使用成績調査、水中毒の発現に関する特定使用成績調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、3000例を対象とした使用成績調査(観察期間1年間)を実施し、耐糖能異常、錐体外路系副作用、悪性症候群、水中毒、体重減少、プロラクチン低下、心血管系副作用の発現を重点調査項目として、本剤の安全性(増量時の変化を含む)について詳細に検討すること、糖尿病を合併した統合失調症患者及び65歳以上の統合失調症患者、過去1年以内に水中毒あるいは多飲症の既往歴がある統合失調症患者を対象として、それぞれ特定使用成績調査を実施し、各リスク因子と本剤の安全性との関連について詳細に検討することを説明した。

機構は、これら製造販売後臨床試験及び製造販売後調査を速やかに実施し、得られた結果を踏まえて本剤の安全性についてさらに検討する必要があると考えるが、現時点で、本剤のベネフィットはリスクを上回るものと判断する。また、製造販売後に新たに得られた情報等については、速やかに臨床現場に提供すべきであるとする。

4. さらなる注意喚起について

機構は、本剤の用法・用量に関して、安易な増量は避けるべきであり、新規症例で副作用が発現しやすいことについても注意を喚起する必要があると考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、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旨及び他剤からの切替例よりも、新たに統合失調症の治療を開始する患者で副作用が発現しやすく、慎重に観察しながら用量を調節する必要がある旨を記載すると説明した。

機構は、本剤投与により体重は増加よりも減少する傾向があること、プロラクチン値の低下が認められていることについて、他の抗精神病薬とは、異なったプロファイルを有しており、これらの事象が本剤のメリットであるかのような誤解を生じることは、本剤の適正使用の観点において好ましくないため、当該事象について、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意を喚起するよう申請者に求めた。

申請者は、体重減少が認められた場合には、糖尿病の発症・増悪、悪性腫瘍の発生等の合併症も考慮し、慎重に観察しながら原因を精査し適切な処置を行う必要がある旨、プロラクチン濃度が高値である場合に本剤の投与を開始すると、プロラクチン濃度が低下し、月経再開に伴う、月経過多、貧血、子宮内膜症等が発現するおそれがある旨を記載し注意を喚起すると説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤の使用にあたって、医師は本剤投与時に想定されるリスクを十分に認識し、患者ごとに慎重に観察しながら対応する必要がある旨、体重減少、プロラクチン低下等についても、誤った認識を持つことがないように十分な情報提供が必要であると考える。

また、機構は、本剤と耐糖能異常との関連について、今後とも慎重に検討する必要がある旨、糖尿病を合併する患者、その危険因子を有する患者に本剤を投与する場合には慎重に観察する必要がある旨、耐糖能異常による体重減少等との関連についても注意が必要であると考えた。しかしながら、国内臨床試験での安全解析対象である743例中、糖代謝関連の有害事象は2例(糖尿病性ケトアシドーシスによる死亡1例、高血糖1例<いずれも糖尿病を合併していた症例>)で報告されているのみであり、また、海外においても、その頻度は高くないと考えられる。機構は、本剤の耐糖能異常について、添付文書の「警告」の項で注意喚起すべきか否かについて、厚生労働省医薬食品局安全対策課とも協議した結果、本剤の耐糖能異常について、現時点までの国内臨床試験成績からは、警告として注意を喚起する必要があるとまでは言えず、また、海外の添付文書においても警告(boxed warning)にはなっていないことから、現時点では「警告」の項の記載は要しないが、製造販売後に実施される臨床試験及び調査の結果を踏まえて検討する必要がある旨、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」等の項で注意喚起することが適切と判断した。

その他、機構からの指示を踏まえて、嚥下障害のリスクについても添付文書の「重要な基本的注意」の項で記載された。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は6年、原体及び製剤は劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

統合失調症

〔用法・用量〕

通常、成人にはアリピプラゾールとして1日6～12mgを開始用量、1日6～24mgを維持用量とし、1回又は2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えないこと。