

2014年度薬物治療塾 D コース

後期第 2・3 回勉強会要旨

開催日時: 2014年6月22日、7月27日

開催時間: 13:10~16:20

場所: タワーホール船堀

対象医薬品: パリペリドンパルミチン酸エステル(商品名: ゼプリオン水懸筋注シリンジ)

主な参考資料: ゼプリオン水懸筋注シリンジ審査報告書(平成25年7月9日)、医薬品インタビューフォーム ゼプリオン水懸筋注シリンジ(2014年4月(第3版))、インヴェガ錠 3 mg・6 mg・9 mg 第二部 CTD 概要 2.7 臨床概要、臨床論文(Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia. Nagahide Takahashi et al., Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013;9 1889-1898)、ゼプリオン薬品パンフレット(ヤンセンファーマ株式会社 XEP-0040 XEP.Le005.3_1 2013年11月作成)

PK 特徴づけ

医薬品名: ゼプリオン水懸筋注(パリペリドンパルミチン酸エステル)

参考資料: ゼプリオン水懸筋注シリンジ 審査報告書、インタビューフォーム、インヴェガ錠審査報告書(平成22年5月12日)、インヴェガ錠 3 mg・6 mg・9 mg 第二部 CTD 概要 2.7 臨床概要、文献1(Drug metabolism and disposition 36:769-779,2008)

F	Ae (%)	fuB (%)	CL (mL/min)	Vd (L)	B/P
≒ 1 (IM)	43	24	83.2	172	—

本医薬品はラセミ体医薬品であることから、PK データの収集において各エナンチオマー濃度の総和、または各エナンチオマー濃度を基に基本パラメータの収集をするかどうかの検討が必要である。

①エナンチオマー間に有効性の強度に関して

「ヒト遺伝子組み換え型受容体を発現させた細胞膜標本を用いた *in vitro* 受容体結合試験において、セロトニン 5-HT_{2A}、ドパミン D_{2L}、D₃、アドレナリン α 2A、 α 2B、 α 2C 及びヒスタミン H₁ 受容体に対する本薬の K_i 値(nM) は、それぞれ 1.0、4.8、6.4、30、9.5、11 及び 32 であった。各受容体に対する本薬の K_i 値を 1 とした場合、(+)-パリペリドン((+)体)、(-)-パリペリドン((-)体)及びリスペリドンにおける K_i 値は、それぞれ 0.6~2.1、0.83~2.9 及び 0.52~2.2 であった」(インヴェガ錠審査報告 P.8)ことから、エナンチオマー間で効果の強度に大きな違いはないと考えられる。

「本薬の各エナンチオマー((+)体及び(-)体)1mg をそれぞれ単回投与したとき、各エナンチオマー間で相互変換が認められ、(+体と(-)体間の相互変換率はいずれも約 40 %であった」(インヴェガ錠審査報告 P.33)とあり、ヒトでの投与では、(+から(-)への変換、(-)から(+への変換が認められる。

(*in vitro* における検討では、ヒトでは(-)体から(+体への変換はほとんど認められなかったが、(+体から(-)体への変換は認められた(インヴェガ錠審査報告 P.20)との記載があり、食い違いが見られたが、ヒトでの投与の検討結果を採用)

②各エナンチオマーの消失機構の類似性に関して(CLintH、CLintR にエナンチオマー間で代謝酵素、トランスポーターなどの違いはないか?)

肝の代謝については「ヒト肝細胞懸濁液、初代培養肝細胞、肝ミクロソーム及び 12000 × g 上清画分に ¹⁴C 標識体(本薬)(10 μ M)、¹⁴C 標識体(本薬の各エナンチオマー((+)体又は(-)体))(5 μ M)を添加したとき、本薬及び各エナンチオマーの代謝率は低く、最大で 12.9 %であった」(インヴェガ錠審査報告 P.22)より肝の代謝能に大きな違いはないと考えられる。

また、「外国人健康成人 20 例(CYP2D6 EM 及び PM 各 10 例)を対象に、本剤 3mg 及び本薬の各エナンチオマー((+)体及び(-)体)1mg を単回経口投与したとき、EM 及び PM における薬物動態に大きな差は認められなかった」(インヴェガ錠審査報告 P.33)ことから、CYP の代謝能にも影響していないと考えられる

腎での消失能については「血漿中各エナンチオマー濃度について、いずれの時点においても(-)体よりも(+)体で高値を示し、単回投与直後で約 2 倍、投与後 36 時間以降では 1.2 倍であり、反復投与時の定常状態では約 1.4 倍であったが、このことは各エナンチオマーの血漿中タンパク結合率の差により、腎クリアランスが異なることに起因すると考えられている」(インヴェガ錠審査報告 P.32)から、fuB の違いによる腎クリアランスの変動であり、CLintR には影響していないと考えられる。

(+)体と(-)体をそれぞれ投与した場合の各々の半減期は 25 時間前後と大きな違いはなかった(インヴェガ錠審査報告 P.33 の表)

つまり、各血中濃度の時間推移が平行に動いており、また、血中濃度を決定している因子も共通であれば、エナンチオマーの総和で測定しても、その値は有効性を担うエナンチオマーの動きを捉えていることになり、総濃度で評価することに問題はない。

これらをもとに、エナンチオマーの総和の濃度で解析、評価が行えると判断した。以下、総濃度測定値に基づくパラメータ値をもとに PK の特徴付けを行った。

【各パラメータの引用ページと解説】

F: 100%

- ・ パリペリドン 1mg を静脈内投与した時の AUC を用量 50 mg で規格化した値はパリペリドン 50 mg を臀部筋肉内投与した時の AUC と同程度であった。(ゼプリオン IF P23)

Ae: 43%

- ・ 次ページの表 1 より Ae: $36.0/83.2=0.43$ (PAL 1mg IV のデータ; CLtot = 83.2 mL/min, CLR = 36.0 mL/min、をもとに計算)
- ・ fuB:
- ・ ヒト血漿に ¹⁴C 標識体(本薬の各エナンチオマー【(+)体または(-)体】)を 50ng/ml となるように添加した時、in vitro での人血漿タンパク結合非結合型分率は本薬、(+)体、(-)体でそれぞれ 24、18、及び 35%であった。本薬は主に α1-酸性糖タンパク(α GP)に結合する(インヴェガ錠 審査報告書 P30)
- ・ 血漿中各エナンチオマー濃度について、いずれの時点においても(-)体よりも(+)体で高値を示し、単回投与直後で約 2 倍、投与後 36 時間以降では約 1.2 倍であり、反復投与時の定常状態では約 1.4 倍であった(インヴェガ錠 審査報告書 P32)

CL:

- ・ パリペリドン 1 mg を静脈内投与時のクリアランスは平均 4.99L/h(83.2ml/min)であった。(表 1 データ)

Vd:

- ・ 表 1 中、パリペリドン 1 mg IV 投与データより $kel=\ln 2/t_{1/2}=0.693/24.6=0.029$ (hr⁻¹)、CLtot = 83.2 mL/min より、

Vd=CLtot/kel=172L

B/P: 不明

(備考: 文献1 P.773 には B/P 比が 0.78-0.83(経口投与後 2,4,8hr のサンプル)と記載されているが、これは血液中及び血漿中放射線濃度より算出されており、代謝物も測り込まれていることから、この数値は利用できない)

表 2.7.6.4-6 バリベリドン及び各鏡像異性体の薬物動態パラメータ (平均値±SD)					
薬物動態パラメータ (N=20)	バリベリドン (ラセミ化合物)			バリベリドン (鏡像異性体)	
	PAL 1 mg OS	ER OROS PAL 3 mg	PAL 1 mg IV	R078543(+) 1 mg OS	R078544(-) 1 mg OS
バリベリドン					
t _{max} hr	1.80 ± 0.91	23.46 ± 4.89	0.50 ± 0.00	1.80 ± 1.53	3.30 ± 1.91
C _{max} ng/mL	9.38 ± 2.32	4.90 ± 2.14	17.8 ± 4.46	13.1 ± 5.34	6.14 ± 1.88
AUC ng·hr/mL	241 ± 73.1	210 ± 100	233 ± 89.0	275 ± 109	219 ± 77.9
AUC _{0-∞} ng·hr/mL	58.1 ± 12.5	53.8 ± 16.3 ^b	56.7 ± 16.9 ^c	63.8 ± 16.6 ^b	59.2 ± 13.0 ^b
t _{1/2} hr	25.2 ± 4.3	25.2 ± 4.2	24.6 ± 4.8	24.0 ± 4.2	26.3 ± 5.0
CL/F mL/min ^a	76.5 ± 26.8	356 ± 340	83.2 ± 34.7	71.1 ± 31.3	86.9 ± 36.2
CL ₀ /F mL/min ^a	301 ± 70.5	1060 ± 538 ^b	319 ± 97.7 ^c	276 ± 63.9 ^b	296 ± 71.2 ^b
CL _R mL/min	33.3 ± 12.6	35.5 ± 13.5 ^b	36.0 ± 14.1	30.8 ± 12.8 ^c	37.6 ± 15.0
R078543(+)					
t _{max} hr	1.53 ± 0.82	23.56 ± 4.88	0.50 ± 0.00	1.55 ± 0.58	10.00 ± 5.19
C _{max} ng/mL	6.51 ± 1.75	3.16 ± 1.45	11.5 ± 2.94	12.2 ± 4.98	2.35 ± 1.64
AUC ng·hr/mL	153 ± 48.5	133 ± 64.7	148 ± 60.5	205 ± 84.0	118 ± 43.5 ^b
AUC _{0-∞} ng·hr/mL	26.7 ± 6.16	23.0 ± 9.46	25.7 ± 9.16	35.4 ± 11.2	20.1 ± 5.20 ^b
t _{1/2} hr	25.7 ± 4.1	25.3 ± 5.0	25.0 ± 4.7	24.4 ± 4.9	29.5 ± 5.0 ^c
CL/F mL/min ^a	60.9 ± 23.3	277 ± 252	67.2 ± 30.8	96.9 ± 46.6	ND
CL ₀ /F mL/min ^a	332 ± 90.0	1502 ± 1347	365 ± 134	523 ± 196	ND
CL _R mL/min	21.4 ± 8.74	23.0 ± 8.85 ^b	23.7 ± 9.83	22.5 ± 9.37 ^c	19.3 ± 7.81 ^b
R078544(-)					
t _{max} hr	2.38 ± 1.59	23.56 ± 4.97	0.50 ± 0.00	9.40 ± 5.28	1.88 ± 0.48
C _{max} ng/mL	3.07 ± 0.705	1.74 ± 0.712	6.34 ± 1.57	1.49 ± 0.500	4.88 ± 1.32
AUC ng·hr/mL	91.3 ± 23.3	85.3 ± 29.0 ^b	89.4 ± 26.7 ^c	79.2 ± 23.3 ^d	110 ± 32.8
AUC _{0-∞} ng·hr/mL	31.4 ± 6.77	28.9 ± 8.59 ^b	30.5 ± 8.06 ^c	26.4 ± 7.28 ^b	37.8 ± 9.13
t _{1/2} hr	25.9 ± 4.2	25.5 ± 3.8	25.4 ± 4.7	27.6 ± 3.6 ^c	24.1 ± 5.6
CL/F mL/min ^a	97.7 ± 27.6	339 ± 166 ^b	102 ± 32.5 ^c	ND	167 ± 59.8
CL ₀ /F mL/min ^a	277 ± 60.3	981 ± 498 ^b	291 ± 78.2 ^c	ND	471 ± 137
CL _R mL/min	50.5 ± 16.1	50.8 ± 16.2 ^b	52.4 ± 16.4 ^c	45.4 ± 16.5 ^c	52.3 ± 18.8

参照元: 治験総括報告書 Attachment 2.6 及び 2.7
 ND: 算出不能
 a: 静脈内投与については CL/F は CL に等しく、CL₀/F は CL₀ に等しい。
 b, c, d, e: それぞれ N=18, N=19, N=17, N=16 に基づいた記述統計量
 AUC_{0-∞}: 非結晶型バリベリドンの AUC, CL₀: 非結晶型バリベリドンの CL
 PAL 1mg OS=バリベリドン IR 1 mg, ER OROS PAL 3 mg=バリベリドン ER 3 mg, PAL 1 mg IV=バリベリドン 1 mg 静脈内投与, R078543(+)=R078543(+)=1 mg, R078544(-)=R078544(-)=1 mg

表 1.インヴェガ錠 3 mg・6 mg・9 mg 第二部 CTD 概要 2.7 臨床概要 P79

【特徴づけ】

体内動態パラメータの特徴づけ(下記を参考に)

Ae: 30-70% →肝代謝型、腎排泄型 混合型

fuB: >0.2 →binding insensitive

Vd: B/P が不明であることから、B/P ≥ 0.5 より Vd ≤ 350L となり、Vd の特徴付けはできない。

EH < 0.3 EH < {CLH(ml/min)/(B/P)}/1600(ml/min) = 47/0.5(ml/min)/1600(ml/min) = 0.06

ER < 0.3 ER < {CLR(ml/min)/(B/P)}/1200(ml/min) = 36.3/0.5(ml/min)/1200(ml/min) = 0.06

CLH = fuB · CLintH

CLR = fuB · CLintR

【各パラメータの決定因子】

	Vd	Cp0	CLtot	CLIM
総濃度・遊離形濃度	—	—	CLintH+ CLintR	(CLintH+ CLintR)/Fa

	AUCIM	Cpsave・IM	kel
総濃度・遊離形濃度	Fa・D / (CLintH+CLintR)	(Fa・D/ τ)/(CLintH+CLintR)	—

【蓄積率】

<審査報告書の実データから蓄積率の検討 ゼプリオン注シリンジ>

表 2、日本人統合失調患者へゼプリオン注シリンジで 50-150mg を単回投与した t1/2 のデータ平均値(1132hr)より t1/2≒47day

パリペリドンの t1/2 = 24.6 hr;ゼリプリオン水懸筋注で投与した場合のパリペリドンの時間推移には、flip-flop 現象が認められている。筋注投与であることから、繰り返し投与の場合、投与され次回投与時に残存している薬物量は蓄積されていくので、蓄積は、t1/2 = 1132 hr で推定する。

蓄積率 (τ = 28day、t1/2=47day → τ = 0.595 × t1/2)

$$1/(1-e^{-kel \cdot \tau}) = 1/(1-0.5^{0.595}) = 2.95$$

ゼプリオンの投与方法は初回 150 mg 投与、1 週間後に 100 mg を投与し、その後 4 週間ごとに 75 mg を投与とされている。

定常状態においては、4 週間で維持量の 75 mg が消失する。4 週間での残存率は、0.66; (e^{-0.0147・28})

消失率 0.34 が 75 mg に相当するので、1 投与間隔のスター時点では、体内に 220 mg; (75/0.34) 存在していることが推定できる。

負荷投与時の状況を考える:

$$\text{初回投与 150mg の 5 週間後の体内残存量} = 150 \cdot (e - 0.0147 \cdot 35) = 90 \text{ mg}$$

$$1 \text{ 週間後投与 100 mg の 4 週間後の体内残存量} = 100 \cdot (e - 0.0147 \cdot 28) = 66 \text{ mg}$$

維持投与が開始される直前の体内薬物量は、156 mg; (90 + 66)。維持量投与直後の体内薬物量は、231 mg; (156 + 75)

定常状態時の体内薬物量(220 mg)よりやや多いが、ほぼ近似した値となっている。

図 1 よりゼプリオンの投与方法に従って投与された場合、day35 の 75 mg の投与時から血中濃度が定常状態の血中濃度に到達していることが示されている。

日本人統合失調症患者に F013 製剤を臀部筋内に単回投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ					
投与量	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
25 mg eq.	8	3.678 ± 2.262	384 (96, 600)	1131.52 ± 1123.38	5713.18 ± 2829.37
50 mg eq.	8	7.940 ± 6.637	264 (96, 1012)	1073.08 ± 518.79	9197.76 ± 4764.32
150 mg eq.	9	17.23 ± 9.95	432 (96, 672)	1192.02 ± 543.18	20860.91 ± 9959.70

a) 中央値 (最小値, 最大値)

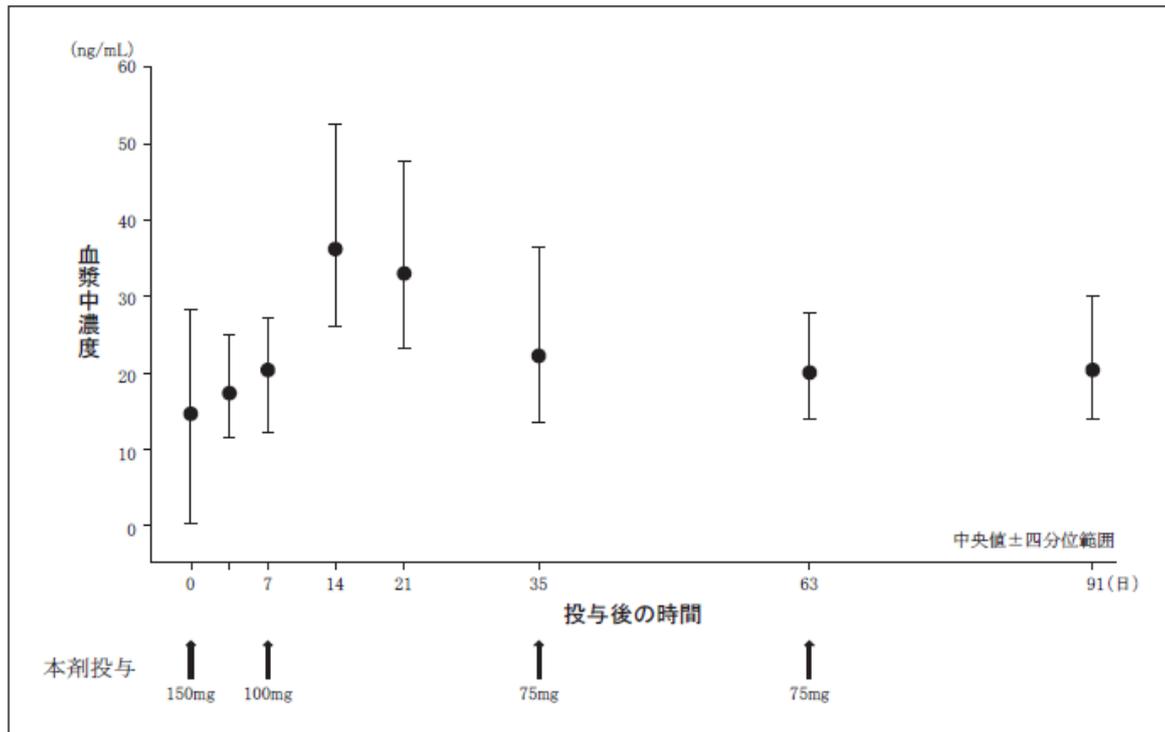
表 2. ゼプリオン注シリンジ 審査報告書 P.19

2) 反復投与

①国際共同臨床試験¹⁹⁾

統合失調症患者に本剤をパリペリドンとして初回150mg、1週後に2回目100mg三角筋内投与し、その後、4週に1回、75mgを2回三角筋又は臀部筋内に投与したとき、2回目以降のトラフ値及び最終投与後4週で血漿中パリペリドン濃度は同程度であった。

統合失調症患者の臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドン濃度



注) 本剤投与間隔における血漿中パリペリドン濃度を頻回測定しなかったことから、時点表記のみとした。

図 1 ゼプリオン注シリンジ IF P15

【定常状態到達時間】

・上記図 2 の 50-150mg 投与時 の t1/2 平均値より: $t_{1/2} \div 47\text{day}$

定常状態の到達時間 $\rightarrow t_{1/2} \times (4-5) = 188-235\text{day}$

半減期が長い製剤であるため、初期負荷を行わない場合には定常状態に到達するまで、上記の通り長期間かかることが予測される。本剤の負荷投与を行うことにより、投与の 3 回目 (day35) から定常状態に血中濃度が得られることが示されている (図2)。また、負荷投与の方法として、維持用量の2倍量を投与するよりも、初回投与の1週間後に追加投与を行う方法が速やかな血漿中パリエピドン濃度の上昇を示すことが示唆されている。(ゼプリオン注シリンジ 審査報告書 P18)

統合失調症患者に臀部筋又は三角筋内に反復投与(初日、1週後、以降4週間隔で2回)したときの血漿中パリエピドン濃度推移

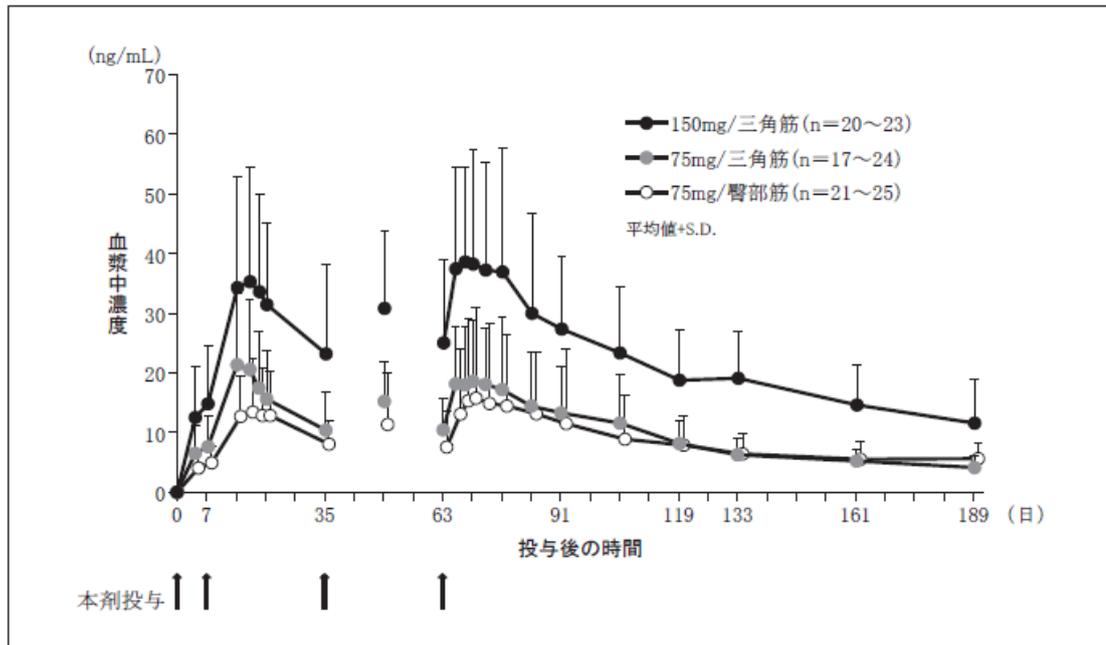


図 2. ゼプリオン注シリンジ IF P16

表 9 外国人統合失調症患者に F004 製剤を反復投与したときの血漿中パリエピドンの C_{max} 及び C_{min} の初回投与時に対する最終投与時の比

	投与方法	評価例数	初回投与時 ^{a)} に対する最終投与時の平均値の比	
			C_{max}	C_{min} ^{b)}
I 群	初回 100 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 50 mg eq. ずつ投与	10	1.56	1.75
II 群	初回 200 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 100 mg eq. ずつ投与	9	1.88	1.49
III 群	初回 300 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 150 mg eq. ずつ投与	20	1.41	1.60
IV 群	初回 50 mg eq.、1 週間後に 50 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 50 mg eq. ずつ投与	9	1.34	1.11
V 群	初回 150 mg eq.、1 週間後に 150 mg eq.、以後 4 週間ごとに 3 回 150 mg eq. ずつ投与	10	1.24	1.57

a) IV 及び V 群では 2 回目投与時

b) 初回投与後 (IV 及び V 群では 2 回目投与後) のトラフ値に対する最終投与直前のトラフ値の比

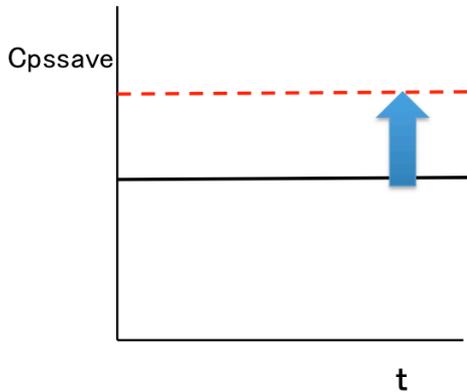
表 3. ゼプリオン注シリンジ 審査報告書 P18

【薬物動態のグラフ】

筋肉内投与の定常状態における平均血中濃度

CLintH or CLintR 低下時

	Vd(*)	Cp0	CLtot/F	AUC/F	Cpssave	kel
総濃度・遊離形濃度	—	—	↓	↑	↑	—



【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<腎機能低下>

3) 腎機能障害による影響

<参考：外国人データ>⁶⁾

1,795例の外国人統合失調症患者の成績を対象として母集団薬物動態解析を実施し、構築された血漿中パリペリドン濃度推移に関するモデルにおいて、CL/Fの共変量としてクレアチニンクリアランス(CL_{cr})が同定された。軽度腎機能障害患者(CL_{cr} ：50mL/分以上80mL/分未満)では正常腎機能患者(CL_{cr} ：80mL/分以上)と比較してCL/Fが16%低下し、 AUC_{∞} が19%増加すると推定されたことから、軽度腎機能障害患者では用量調節の必要性が示唆された。[「慎重投与」の項参照]

<参考：パリペリドン徐放錠の成績、海外データ>⁷⁾

種々の程度の腎機能障害患者にパリペリドン徐放錠3mgを単回経口投与したとき、腎機能の低下に伴い、健康成人と比較してCL/Fに軽度障害で32%、中等度障害で64%、重度障害で71%の低下が認められた。

表4. ゼプリオン注シリンジ IF P17

腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

腎機能 ^{注2)}	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^{a)}$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	CL_R (mL/min)
健康成人 (n=12)	2.63±1.61	20.5 (12.0~26.0)	114±74.0	23.2±7.8	561±225	70.5±26.8
軽度 腎機能障害 (n=11)	4.29±2.39	24.0 (12.0~26.0)	169±83.1	23.6±4.9	433±400	49.2±16.8
中等度 腎機能障害 (n=12)	6.65±5.46	24.0 (12.0~28.0)	416±444	40.2±18.3	271±253	21.9±11.9 ^{b)}
重度 腎機能障害 (n=10)	5.55±2.81	24.0 (16.0~26.0)	429±247	51.0±15.4	217±261	12.9±9.64

a：中央値（範囲）、b：n=11

平均値±S.D.

注1) 本剤の禁忌は「中等度から重度の腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス50mL/分未満）」である

注2) クレアチニン・クリアランスを腎機能の指標とした軽度（50mL/min以上80mL/min未満）、中等度（30mL/min以上50mL/min未満）及び重度（10mL/min以上30mL/min未満）の腎機能障害患者

表5. インヴェガ錠 IF P23

ゼプリオンシリンジの腎機能低下に応じた血中濃度変化を示すデータについては審査報告書には示されていない。そこで、同じ成分で経口徐放性製剤のインヴェガ錠の腎機能低下に応じた血中濃度のデータを引用して検討を行うこととする。ゼプリオンシリンジとインヴェガ錠ではバイオアベイラビリティは異なると考えられるが、同じ成分であることから、特徴付けは同じであるため、インヴェガ錠の変化はゼプリオンは同じ割合で変化すると考えられるため、インヴェガ錠で検討を行うこととする。

表5 の数値より腎機能低下時の CLR、CLH と fuB の変化についての予測

腎機能低下度	(GFR or CLc)/100 (正常値を 100ml/min)	CLR(fuB・CLintR) 変化率	fuB 変動率 (CLintR \propto CLcr と仮定)
軽度(50-80ml/min)	65/100=0.65	49.2/70.5=0.7	1.08
中等度(30-50ml/min)	40/100=0.4	21.9/70.5=0.31	0.78
重度(10-30ml/min)	20/100=0.2	12.9/70.5=0.18	0.9

・腎機能低下時に fuB にはある一定の傾向を持って変化はしておらず、CLR の変化は主に腎固有クリアランスに依存している結果となることが推測される。fuB が binding insensitive との推定とも一致する。

腎機能低下度	(CLH+CLR)/正常 CLtot	AUC 変化度	推定 CLH (CLR=70.5ml/min、Ae=0.43 より CLtot=164ml/min と仮定)
軽度(50-80ml/min)	(CLH+49.2)/164	169/114=1.48	61.5
中等度(30-50ml/min)	(CLH+21.9)/164	416/114=3.65	23.0
重度(10-30ml/min)	(CLH+12.9)/164	429/114=3.76	30.7

・腎機能低下時の CLH は腎機能低下に応じて低下する事が推測される。この CLH の低下は fuB の変動がほとんど認められないことから、肝固有クリアランスの低下によるものであると考えられる。腎機能低下時には同時に肝機能低下も生じていることが推測される。

【参考】

薬物動態パラメータ(表5の数値)より腎機能低下時の CLR、CLH と fuB の変化についての予測の考え方

- ① 腎機能障害別(GFRの低下度別)に、CLcr(=GFR)の低下の割合($\frac{\text{CLcr}}{\text{CLcr}}$ の比)を計算。(健康成人の GFR を 100 として算出(腎機能別平均 CLcr/100 を計算))
- ② 腎機能正常者の CLR に対する腎機能障害時の CLR の低下率($\frac{\text{CLR}}{\text{CLR}}$ の比)を計算。今回のゼプリオンシリンジの CLR のパラメータの決定因子($\text{CLR} = \text{fuB} \cdot \text{CLintR}$)より CLR の変化が fuB と CLintR のどちらの影響か(または両方か)を推定するために、fuB の変化を推定する。薬物の CLintR の変化が CLcr の変化に比例すると仮定し、 $\frac{\text{CLcr}}{\text{CLcr}}$ に対する $\frac{\text{CLintR}}{\text{CLintR}}$ の比を計算($\frac{\text{fuB} \cdot \text{CLintR}}{\text{CLcr}}$ 変化率 / $\frac{\text{CLcr}}{\text{CLcr}}$ 変化率)。これから fuB の変化を算出し、CLR の変化として fuB と CLintR の影響を算出する。
- ③ 次に腎機能変化に応じた CLH の値変化を推定するため、腎機能正常者に対する腎機能障害者別の $\frac{\text{AUC}}{\text{AUC}}$ の比を計算。腎機能正常者に対する腎機能障害者別の CLtot の比は AUC の比の逆数に比例(線形性を示す薬物の場合)することから、 $(\text{CLH} + \text{CLR}) / \text{CLtot} = 1 / (\text{AUC の比})$ に当てはめて CLH を計算する。

腎機能変動時に CLH が変化すると報告もあり、上記の方法でそれを推測することが可能である

<考察>

腎機能低下時には CLintR 低下、また fuB に血中濃度変化が影響を受けると考慮した場合 fuB 低下 or 不変 (α 酸性糖蛋白) の変化が予想される。

実データより変化を推測した場合、蛋白結合については腎機能の低下にもかかわらず大きな低下をみせないことが推測される結果となった。しかし、AUC の変化は腎固有クリアランスの低下以上の変化をみせ、これには肝機能の低下が同時に起こっているためと推測される。遊離型の血中濃度変化は蛋白結合率の変化が少ないことが考えられることから血中総濃度からの推測を行っても大きな乖離がないと考えられる。ただし、 α GP 依存性の薬剤の蛋白結合率は腎機能低下に応じて上昇することも報告されているため、その現象が生じた場合には総血中濃度の上昇が認められる可能性があるが、遊離型薬物濃度には影響がないことに注意する必要がある。

<肝機能低下>

中等度肝機能障害患者 10 例 (Child-Pugh スコア 7~9) にパリペリドン 1mg (液剤) を単回経口投与し、パリペリドンの血漿中濃度の推移及び薬物動態パラメータを健康成人 10 例と比較検討した。

その結果、血漿中パリペリドン濃度 (総濃度) では、肝機能の低下に伴い、健康成人と比較して C_{max} 及び AUC_{∞} ではそれぞれ 35% 及び 27% 低下したが、非結合型濃度は同程度であった。なお、重度の肝機能障害患者における検討はなされていない。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	肝機能 ^{注)}	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (hr)	AUC_{∞} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (mL/min)	CL _R (mL/min)
総濃度	健康成人 (n=10)	7.14 ± 2.28	1.0 (1.0~2.0)	176 ± 64.4	23.6 ± 3.6	106 ± 34.9	51.2 ± 13.4
	中等度 肝機能 障害 (n=10)	4.57 ± 1.05	1.25 (0.25~4.0)	128 ± 42.5 ^{b)}	26.5 ± 6.4	143 ± 43.4 ^{b)}	67.4 ± 34.0 ^{b)}
非結合 型濃度	健康成人 (n=10)	1.81 ± 0.29	1.25 (1.0~2.0)	45.8 ± 8.7	—	370 ± 67.1	—
	中等度 肝機能 障害 (n=10)	1.59 ± 0.32	1.25 (0.25~4.0)	45.7 ± 12.6 ^{c)}	—	386 ± 99.3 ^{c)}	—

a: 中央値 (範囲)、b: n=9、c: n=8

平均値 ± S.D.

注) Child-Pughスコアが7~9の範囲内の中等度の肝機能障害患者

表 6. インヴェガ錠 IF P24

上記、表6の変化のまとめ、決定因子の変化を推測

【総濃度】

項目	中程度低下/健常	推測される変化	決定因子
AUC _{po}	0.73	↓	Fa·D / fuB(CL _{intH} +CL _{intR})
t _{1/2}	1.12	↑ ~ ⇔	—
CL _{po}	1.35	↑	fuB·(CL _{intH} +CL _{intR})/Fa
CL _R	1.32	↑	fuB·CL _{intR} /Fa

【遊離形濃度】

項目	中程度低下/健常	推測される変化	決定因子
AUC _{pof}	1.00	⇔	Fa・D / (CL _{intH} +CL _{intR})
t _{1/2}	総濃度と同じ変化		
CL _{pof}	1.04	⇔	(CL _{intH} +CL _{intR})/Fa
CL _{Rf}	—	—	(CL _{intR})/Fa

【決定因子】

項目	推測される変化
fuB	↑ 1.3 倍
CL _{intH} +CL _{intR}	⇔
CL _{intH}	⇔
CL _{intR}	⇔
fuB/CL _{tot}	↑

<考察>

肝機能低下時には一般的には CL_{intH} 低下、また fuB 上昇が変化として生じることが予測される。

肝機能低下時のゼプリオンシリンジ投与時の血中濃度変化についてデータは示されていないため、インヴェガ錠のデータから肝機能中等度低下時のパリペリドンの血中濃度変化(表 6)に影響を与える因子を検討した。パリペリドンの特徴ではタンパク結合について、binding insensitive と分類しているが、表 6 の実データでは fuB の変化によると推測される CL_{po} 変化が生じている。binding insensetive にも関わらず、fuB の変化の影響を受けるのはタンパク結合率が 24%と binding sensitive の薬剤と境界付近であるためその変化が無視できないためと考えられる。また fuB の変化により CL_{po} が変化したとしても、CL_{pof} は変化しないことから CL_{intH} は変化しないことが推測される。以上のことから、肝機能中等度低下時に fuB の上昇が生じても遊離形濃度は変化しないことから効果に対する変化はないと考えられる。しかし、肝機能がさらに低下し肝固有クリアランスの低下が生じる場合には遊離型血中濃度の上昇が生じることが予測されたため、重度の肝機能低下患者に対する本剤の投与には注意をする必要があると考えられる。

<投与部位の血中濃度に対する影響>

三角筋 vs 臀部

表 13 日本人統合失調症患者に F013 製剤を三角筋内又は臀部筋内に反復投与したときの血漿中パリペリドンの薬物動態パラメータ

投与量	投与部位	投与回数	評価例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (day) ^{a)}	t _{1/2} (day)	AUC _t (ng・h/mL)
75 mg eq.	三角筋	2 回目	22	23.0 ± 12.4	7.16 (6.95, 13.94)	-	10296 ± 5338
		4 回目	19	22.2 ± 12.9	6.97 (1.97, 13.99)	129.4 ± 139.8 ^{b)}	10927 ± 5944
	臀部筋	2 回目	23	16.0 ± 9.34	12.92(6.79, 28.97)	-	7276 ± 3510
		4 回目	22	19.0 ± 15.2	7.96 (3.87, 20.98)	79.0 ± 45.4 ^{c)}	9139 ± 7250
150 mg eq.	三角筋	2 回目	20	39.5 ± 20.5	9.99 (5.98, 28.02)	-	19253 ± 9566
		4 回目	20	44.0 ± 20.8	6.38 (1.98, 21.93)	67.3 ± 25.8 ^{d)}	22821 ± 11218

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 15 例、c) 9 例、d) 14 例

2 回目投与時の三角筋内投与時では臀部筋内投与時と比較して血漿中パリペリドン濃度が高くなる傾向を認めているが、4 回目投与時にはその差は縮小している。また、三角筋内投与時の血漿中パリペリドンの C_{max}、AUC は投与量に伴って増加している。(ゼプリオン 審査報告書 P20)

初回及び 2 回目投与部位について、三角筋内投与と臀部筋内投与を比較した場合、血漿中パリペリドン濃度が目標値(7.5ng/mL)を上回る被験者の割合は、初回投与 1 週間後(2 回目投与前)でそれぞれ 83 及び 70%、初回投与 5 週間後(3 回目投与前)でそれぞれ 86 及び 84%と推定されたことから、初期負荷投与方法における投与部位として三角筋内が選択されている(ゼプリオン 審査報告書 P24)

<考察>

臀部筋内と比較して三角筋では相対的に脂肪組織が少なく筋組織が多いことから本剤の全身循環血への移行速度が上昇することにより、初期の段階において臀部筋内投与に比較して三角筋内投与時で血漿中パリペリドン濃度が高くなったと考えられる。全身血への移行速度(投与速度)は AUC へ影響しないことから、各部位での AUC に差はない。

文献評価シート

論文名：Randomized, placebo-controlled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia.

Nagahide Takahashi et al., Neuropsychiatric Disease and Treatment 2013;9 1889–1898

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である (Y：はい、N：いいえ、NA：該当なし)

項目	総合評価	記載場所・評価理由・ 疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	先行研究ではアジア人の対象例数が少なかったため、アジア人の統合失調症患者を対象としたパリペリドンパルミチン酸(以下、PP)の有効性、安全性を評価する。

Method		
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープン ダブルブラインド、ダブルダミー パラレル、クロスオーバー、 要因、漸増、固定用量 プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照 多施設	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	13週間(2週間のスクリーニング期間含む) (2010.9.27-2012.3.17)プラセボ対象、二重盲検、ランダム化(1:1)試験 PP 初回 150mgeq, 8日目 100mgeq 三角筋へ筋注その後維持量 75mgeq を三角筋または臀部へ筋注
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	組入れ基準 ・20歳以上のアジア人 ・DSM-IV-TR 基準でスクリーニングの少なくとも1年前に統合失調症と診断された患者 ・スクリーニング時に PANSS スコアの合計が 60-120 の患者 主な除外基準 ・統合失調症以外の活動期の DSM-IV-TR 基準に該当するもの ・スクリーニング前3ヶ月以内にニコチン、カフェインを除く有効成分に依存している DSM-IV-TR 基準に該当するもの 疑問点 ・体調患者は入院か外来通院なのか?
3. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか 測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	プラセボ又は PP を初回投与時に 150mg eq. その1週間後に 100mg eq. をいずれも三角筋内に投与し、その後は4週間ごとに 75mg eq. を2回三角筋内又は臀部筋内に反復投与された ・プラセボ：PP とプラセボの視覚的ブラインドのために薬剤はラベルを用いて覆い隠して投与 ・プラセボの内容が不明(微量の有効成分のものか、微量の有効成分が入っていないものかはわからず、副作用の点で二重盲検性が保っているか不明) ・針の長さにも影響があるとさ

		れており、試験は体重に応じた注射針の長さの規定がされているはずだがその記載がない ・併用薬、患者の生活状況、合併症についての情報が不足しているとの意見が出された。
4. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価項目：PANSS 総スコアのベースラインからの変化量 副次評価項目： CGI-S、PANSS Marder 因子スコアのベースラインからの変化量、PANSS レスポンダーの割合（30%以上のスコア改善）
5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	診断基準：DSM-IV-TR、ICD10 重症度：PANSS 60-120 診断基準、重症度判定は日本、韓国、台湾ともに普及した一般的に行われる方法
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	試験開始後のアウトカム等の変更は見受けられない。
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α 、検出力、臨床的意味のある差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	検出力 90、 $\alpha=0.05$ （両側） PP 群とプラセボ群間で PANSS トータルスコアのベースラインからの変化が-8.0、SD21 とし て各群 146 名
8. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	行われていない
9. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	二重盲検を実施していると記載はあるが、副作用の出方によっては二重盲検が保てていない可能性がある。
10. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ベースラインの PANSS 総スコア、CGIS スコアを共変量とした共分散分析モデル（治療法、国で調整） ・副次評価項目が多く、統計解析の多重性が問題となるのではないか。
11. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	ヤンセンファーマ

Results		
12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure 1 に記載
13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Figure 1 に記載 ・試験に登録しスクリーニングで除外された 87 名の理由については記載されていない。 ・ランダム化後は追跡不能、組み入れ基準外、その他の人数の合計がプラセボ 3 例、PP 群 3 例と結果には影響与えていないと考えられる。 ・追跡不能者は多くないが、治療中止患者が多い結果となっている。最終の評価に影響が懸念される。
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	試験期間 2010.9.27-2012.3.17 投与期間

		プラセボ群 中央値 50.0 日(4-100) PP群 中央値 87.0 日(3-100)
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	なし
16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Table 1 に記載 日本人(48.3%) BMI23.7±4.15(kg/m ²) PANSS プラセボ 83.5 PP 85.7
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	FAS(有効性、安全性) プラセボ群 164 例 PP群 159 例
18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。 平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要評価(Figure 2) PANSS -9.7(-14.0,-5.4) 副次評価(Table 2,3,4)
19. 解析で得られるP値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	有害事象の傾向は各国で類似していた 死亡例はプラセボ群 1 例(意識消失)に認められた グルコース関連の有害事象は少数であった。 7%の体重増加が PP 群(9.4%)はプラセボ群(2.4%)よりも高かった。 QT延長は両群 1 例ずつ認められた

Discussion		
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的に有意差あり(なし)が、実臨床的な差としても有用(無用)であるか	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・他の臨床試験(中国人の統合失調症患者を対象)と比較して、PANSS の変化率は少なかった点について言及している。今回の試験がより安定した病期の患者であった為としている。 ・PANSS スコアの差の臨床的意義についての言及がなし
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・試験の組入れ数が少なく、国別の効果については明らかではないことに言及している。
23. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・試験期間の短さ ・日本、韓国、台湾のみを対象とした試験であり、全てのアジア人に結果を適応できるものではないこと。 ・国別で効果を見るためには組入れ患者数が足りていないこと ・問題点について プラセボ対象試験としているが、剤形的有効性を示すためには内服薬や他の注射薬との比較を行う必要があったのではないかと意見あり
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	

審査報告書評価シート

医薬品名：ゼプリオン水懸筋注 25 mgシリンジ(同 50 mg、75 mg、100 mg、150 mgシリンジ)

審査報告書 平成 25 年 7 月 9 日 独立行政法人医薬品医療機器総合機構

＜承認審査の評価＞

審査報告書から、以下の項目を中心に検討する。

審査報告書の内容を検討する際には、「申請者と機構の見解が食い違う点」、「機構が申請者の説明を不適切としている点」、「現時点の情報では結論付けられないとし、今後の情報収集を必要としている点」、「医療現場に情報提供するよう強調している点」、「申請者の見解に対して機構は言及していないが疑問が残る点」などに着目し、それらの中から重要だと思われる点をピックアップする。

内容は要点だけを簡潔に記載する。

1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

（「従来の治療の代替療法」、「今ある治療法の欠点を補うもの」、「治療の選択肢を増やすため」など、承認するメリットをどこにおいた医薬品なのか。審査報告書に引用されている試験の種類は十分か等に着目）

ページ	項目	申請者	機構	意見
32	審査の概略 本剤の臨床的位置づけについて	本邦既承認の定型抗精神病薬は錐体外路症状等の安全性での懸念があり、油性製剤のため注射部位の疼痛を伴う。非定型抗精神病薬であるリスペリドン持効性注射剤は2週間に1度の投与で、投薬開始時、血漿中薬物濃度の上昇に3週間を要するため経口剤の補助製剤が必要。 本薬は持続筋注であり、初期負荷投与方法の設定により1週間程度で治療域に到達するため補助投与が不要。既存薬より投与間隔が4週間と広く利便性が高い。	本剤は統合失調症治療における選択肢の一つになる。 本剤とリスペリドン持効性注射剤は同様の有効成分を含有している一方、薬物動態特性、初期負荷投与方法の設定、経口補助投与の要否が異なることから十分な情報提供が必要。	投与方法、併用薬について、周知徹底する必要がある。その為の補助資料を作成する必要がある。 リスペリドンとの違いについて、急速な血中濃度上昇による副作用の可能性も考えられる。
54	総合評価		既存のリスペリドン持効性注射剤と比較し投与間隔が広いなどの特徴を有することを踏まえると、本剤は、統合失調症に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義はある。	選択肢の一つとはなる。

2. 有効性

ページ	項目	申請者	機構	意見
6	審査の概略 製剤の放出特性の管理戦略について	適切な溶出性に関する規格を設定し、製剤の放出特性は原薬及び製剤の製造工程並びに製剤の粒度分布及び溶出性を適切に管理することで、一定の放出特性を有する製剤を供給可能と考える。	機構は設定された溶出規格について、粒度分布の違いが薬物動態に及ぼす影響が考慮されていないことから、溶出性のみに基づき製剤の放出特性の一貫性及び類似性を保証することは困難と考えるものの、バイオアベイラビリティに及ぼす影響及び製剤の識別能の観点からは適切な検討が行われており、原薬及び製剤の製造工程並びに製剤の粒度分布と併せて管理することで、品質の恒常性を担保することは可能と考える。	徐放特性の一貫性を保証することは困難と機構が訴えている。 バイオアベイラビリティへの影響が異なる製剤の存在があり、その識別能の観点からは適切に検討されていると表現している。粒度分布と併せて恒常性を担保できるとの表現であるが、その根拠は示されていない。
30-31	国際共同第Ⅲ相試験結果（プラセボ比較）	日本、韓国、台湾による国際共同第Ⅲ相試験で、統合失調症の急性期症状を有する患者を対象として、主要評価項目をPANSS 総スコアのベースラインからの変化量とした結果、プラセボに対する優越性が認められた。		リスペリドンまたはパリペリドンの使用経験のない患者では RIStab2mg/day PAL-ERtab 6mg/dayを4日以上経口投与し忍容性を確認しているため、実臨床でいきなり使用する際には注意が必要。
P31-32	国内長期投与試験	統合失調症の急性期症状を有する日本人患者を対象に非盲検非対象試験を行った結果、本剤 25～150mgeq.を長期投与した際の安全性には特に問題はなく、有効性も維持されたと考える。		非盲検、非対象試験のため、有効性評価項目は参考程度で判断する必要はあるが、長期使用時の副作用については評価が可能。
33-35	本剤の有効性について 民族的要因	日本人、韓国人、及び台湾人で、本剤及びパリペリドンの薬物動態に大きな差	申請者の説明を了承。 この試験をもとに日本人統合失調症患者における	

	地域間での異同	異はない。 本剤の有効性及び安全性について地域間で大きな差異はなく、この試験を基に日本人統合失調症患者における本剤の有効性・安全性を評価することは可能と考える。	本剤の有効性・安全性を評価することは可能。	
--	---------	---	-----------------------	--

3. 安全性

ページ	項目	申請者	機構	意見
13-15	投与部位反応	臨床試験結果からプラセボと比較して高い傾向が認められるが軽度又は中等度であり、多くは投与初期。しかし投与部位硬結の発現は特定の時期に集中せず、長期間にわたって散見された。 投与部位の痛みは臀部筋肉注射時より三角筋内投与時の方が強い。 左右交互投与などの注意喚起することにより、大きな問題となる可能性は低い。	左記内容については了承するが、製造販売後調査において引き続き検討する必要がある。	特に高齢者などの筋肉量の少ない患者での副作用を注意する必要がある。
17	臨床薬理試験成績の概要	QT 延長催不整脈作用の評価は実施せず。	パリペリドン・リスペリドン同様の注意喚起が必要。	
26	腎障害患者における薬物動態及び用法、用量について	CLcrの低下に伴い血漿中パリペリドンの Cmax 及び AUC が増加する傾向あり。PPK解析でCL/Fに対する共変量として CLcr が同定された。 軽度腎障害患者への100mg eq は健常者の150mg eq の濃度推移と同程度。よって軽度腎障害患者は100mg eq に減量とし、中等度以上の腎機能障害患者 (CLcr50mL/min 未満)に	了承。 軽度腎障害患者を有する日本人患者における薬物動態、有効性、安全性については製造販売後調査において更なる検討が必要。	軽度腎障害患者の場合の注意喚起が必要。

		については禁忌とする。		
40	精神障害関連の有害事象について	プラセボ群と比較して明らかに発現割合が高い事象は認められなかった。また、認められた事象の多くは投与初期であり、多くは軽度又は中等度で、転帰は回復又は軽快であった。 精神障害関連の有害事象の発現リスクは、RIS-LAI、PAL-Ertabと本剤の間で大きく異ならない。	これらの結果からRIS-LAI、PAL-Ertabと、本剤の安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低い。しかし、薬物動態特性、用法用量の相違等が安全性に影響を与える可能性は否定できない事から、これらの項目は製造販売後調査等で引き続き検討する必要がある。	多剤併用時で作用増強する可能性あり。
41	錐体外路症状につて	投与初期に有害事象多い。軽度又は中等度発現リスクは他剤と同等。		
43	鎮静	軽度から中等度 問題なし。		
44	耐糖能異常・体重増加	空腹時血糖値増加傾向あり 体重増加傾向有り他剤と同様。		
38～50	安全性について	精神障害関連：錐体外路症状：鎮静：体重への影響：血中プロラクチン増加関連：自殺関連：他害行為関連：事象の多くは軽度・中程度であり転記は回復または軽快、薬剤間で大きく異ならない、注意喚起を行うことが適切。	RIS-Ertab 及び RIS-LAIを上回るリスクは示されておらず、有効成分も同じであることを考慮すると、安全性プロファイルが大きく異なる可能性は低く、現時点では添付文書において注意喚起を行うことで問題はない。	

4. その他

ページ	項目	申請者	機構	意見
55	適正使用	初期負荷投与法が設定されていること、投与部位及び体重によって使用する注射針が異なること、	本剤投与中に急性憎悪が認められた場合に本剤の追加投与が行われないう、本剤投与中の急	本剤投与中の急性憎悪の対応方法について、資材などに十分な情報提供がされているか確

		本剤投与中の急性増悪時における対応方法、を適正使用ガイドを作成し情報提供する。	性増悪の対応方法について医療現場に適切に情報提供すべき。	認必要。
--	--	---	------------------------------	------

2. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するよう注意喚起している点などについて、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な点があれば挙げておく。

投与方法の周知が必要と機構が訴えており、急性増悪時の対応も医療現場に適切に情報提供すべきと機構が考えており、医療機関への適切な情報提供が必要である。

患者背景、前治療薬及び併用薬の影響、有害事象についても注意喚起が必要である。

<評価のまとめ>

医療機関への適切な情報提供が必要な薬剤であり、作用時間が4週間と長いので、従来の薬剤で有効性を確認した上で、症状が安定している患者に使うべきである。

提出された資料に基づいて概ね適切に承認されてはいるが、注意すべき事項が多く、医療機関への周知を徹底することが必要である。

ゼプリオン水懸筋注シリンジパンフレット評価

使用パンフレット

ヤンセンファーマ株式会社 XEP-0040 XEP.Le005.3_1 2013年11月作成

プロモーションコード（PC）：用印刷物および広告等の作成と使用

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

*パンフレットの内容において PC を逸脱する内容はないか検討を行う

表紙 P1

「安定した持続力で次の目標へ」、「未来を見据えた治療はここから」

- 次の目標とは何を示唆しているのか明確でなく誤解を与える可能性がある。

コンプライアンスの維持、治療効果による社会復帰などを示唆しているのか。他の薬剤との差別化を図ることを示唆しているのか？

臨床試験はプラセボとの比較試験であり、従来薬剤より優れていることを証明されているわけではない。機構の見解は統合失調症における選択肢の一つ評価している。

本剤投与は従来より優れた治療効果を得られることを示唆するような記述とも考えられる。

P2 ゼプリオンの特性の3つ目

「統合失調症の急性期症状に対する改善効果及び長期にわたる効果の持続が示されました。」⇒PCの(1)(2)の違反

- 長期試験は非盲検、非比較対照試験の結果であり、有効性は十分に評価されていない。

ゼプリオンの特性の3つ目

「投与部位の選択が可能」

- 投与部位による血中濃度の差、BMIによる血中濃度の差が初期に認められていることの情報提供が十分に行われていないと考えられる

P4 POINT 01

<PANSS 総スコアの変化量 (LOCF) >

- 効果に重点を置いており、実薬群、プラセボ群の評価時点の症例数の変化、結果への影響に関する表記が無い (OC 評価では記載があるが・・・)

<PANSS 総スコア変化量 (OC) >⇒PC (2) (6) の違反

- 文献では表記がされていない表、また承認審査情報にも評価対象にならなかった情報であり、その結果を引用している。
- OC 評価であり、スコア変化が大きくみえ効果に対する誤解を与える可能性はないか。

P5 POINT 02

<ゼプリオン投与により、長期にわたる精神症状の改善が認められました>⇒PC (2) の違反

- 長期試験は非盲検、非比較対照試験であり、有効性は十分に評価できないと考えられるが、精神症状の改善が認められたと結論付ける表現がされている。
- グラフ及び図示が 49 週までの-10.7 と OC での変化量のみ記載であり、最終評価時の-3.6 という LOCF での記載がないことは、効果を過大評価させてしまう可能性があるのではないか。

P6 - 7 POINT 03 POINT 04

<ゼプリンの投与初期 28 日間において、経ロリスペリドンと同程度の症状改善効果が示されました (P6)、同程度の治療反応率が示されました (P7) >⇒PC の (2) 違反

- 承認審査情報内にない情報を引用している。(本薬の承認審査の際、海外非劣性試験というのは評価資料として採用されていない。)
- ゼプリオンと経ロリスペリドンを直接比較して評価を行ったように表現されているが、経ロリスペリドン群はリスパダールコンスタとの併用群であり経口薬単剤との比較試験とはなっていない。
- 引用された臨床試験は 13 週間の二重盲検比較試験として実施されたものを最初の 36 日間のデータだけを事後解析して引用したものである。28 日時点の効果を見るためには十分な試験とは言えない中で、同程度の効果との表記する事は問題ではないか。
- 経口薬の併用不要で、速やかに目標血中濃度に到達することを本薬の特徴に挙げているが、PANSS 総スコアの変化は 36 週にわたり継続的に減少していることを考慮した場合効果発現は血中濃度と必ずしも関連していないのではないか。
- 治療反応率というのは、非劣性試験での主要評価項目なのか。その記載がなく有効性が検証されたものなのか、参考程度のデータなのかかわからない。

P8 POINT 05

血中濃度のイメージ (上の図) ⇒PC の (2) 違反

- 血中濃度のバラツキがあるにもかかわらず、血漿中濃度 (イメージ) が直線で描かれているため濃度の変動が少ないと誤解を与える表記
- 投与部位、BMI、腎機能等の本剤の血中濃度に影響を与える要因に関する説明が無い

P9 POINT 06

<ゼプリオンの安全性>⇒PC の (3) に違反

- 投与部位反応、精神障害、錐体外路症状、鎮静、耐糖能異常、体重増加、血中プロラクチン増加、自殺関連事象及び他害行為に関連する特に注意すべき有害事象も他の副作用と同列に扱われている
- 頻度が低いが重篤な副作用である高血糖、ケトアシドーシス、QT 延長、横紋筋融解症などについては一切記載が無い。

- 因果関係が否定できない死亡についての情報提供が行われていない

<その他>

- 臨床試験で投与対象となった患者の記述がないため、実臨床においてどのような患者が投与対象となるのか情報が不十分と考えられる。
- PMDA からの指摘である、リスペリドン持効性注射剤と投与方法、補助投与の要否が異なる点に関して記載がない
- 患者背景（年齢、性別、体重、BMI、病型、投与部位等）、投与部位、前投与薬、併用薬などの有効性、安全性に及ぼす影響についての注意喚起が無い

<補足>

ブルーレターについての評価

- 添付文書の「重要な基本的注意」の改訂において精神症状の再発及び再燃の予防を目的とする製剤と明記
⇒臨床試験での組み入れ基準は「統合失調症と診断された急性期症状を有する患者」であり、対象患者が異なってくるのではないかと懸念がある。
- 添付文書の「重要な基本的注意」の改訂において抗精神病薬の併用を必要とするような不安定な患者に用いないと明記
⇒臨床試験では半数程度は抗不安薬が併用されていることから、この明記により対象により臨床試験と対象患者が異なってくる可能性がある。

が必要

- 経口困難な患者に対して安易な切り替えが行われるのではないか。
- 外来の場で注射が行われることが考えられ、その場合には薬剤師が介入を行いにくく、患者への指導が不十分になる可能性がある。また、お薬手帳などの管理も行われるか疑問である。

ベネフィット

- 定期的な内服を行わなくても、長期作用が期待できる。

5. 承認された際の医薬品の臨床的位置づけを考慮に入れて、新しい治療薬を自施設で採用するか。その理由について。

- 死亡例があり、日本独自の環境あるいは患者背景が影響しているかもしれない。その原因が明確になっていない。また、急速に血中濃度を上げるよりも、インヴェガのように徐々に上げていった方がよい結果が得られるのかもしれない。→採用しない
- リスパダール コンスタ筋注用、インヴェガ錠と比較して、不眠症、精神症状、統合失調症などの精神障害に関連する有害事象の発現割合が高いことが報告されている。原因不明だが、ブルーレーターでの死亡リスク高くなる可能性も考慮すると従来の薬剤を超えるメリットは少ないと考えられる。→採用しない